

УДК 577.154.5

НОВЫЙ РЕГУЛЯТОР ОБМЕНА  
УГЛЕВОДОВ — ФРУКТОЗО-2,6-БИСФОСФАТ

ЧИРКИН А. А., ГИДРАНОВИЧ Л. Г.

Описаны способы неферментативного получения нового регулятора гликолиза и глюконеогенеза, изомера фруктозо-1,6-бисфосфата — фруктозо-2,6-бисфосфата. Дана характеристика ферментов его синтеза и распада, а также их регуляция посредством механизма фосфорилирования — дефосфорилирования. Показано, что регулятор играет триггерную роль в функционировании футильного цикла, образованного ключевыми ферментами гликолиза и глюконеогенеза — фосфофруктокиназой и фруктозо-1,6-бисфосфатазой. Описаны особенности регулирующего действия фруктозо-2,6-бисфосфата в клетках микроорганизмов, растений и животных.

## ВВЕДЕНИЕ

В 1980 г. был описан новый регулятор низкомолекулярной кислотолабильной природы — фруктозо-2,6-бисфосфат (Ф-2,6-БФ) [67, 68]. Объектом регуляции Ф-2,6-БФ служит один из наиболее древних в эволюционном отношении процессов — гликолиз. Поэтому неудивительно, что в скором времени после открытия этот новый эффектор был обнаружен в дрожжах [3, 5, 35, 40, 70], клетках растений [7, 17, 21, 32, 46, 54, 55], животных тканях [27, 53]. Исследователи отмечают значительную вариабельность содержания Ф-2,6-БФ в зависимости от функционального состояния клеток. У растений, в частности, в эндосперме проростков клешевины количество Ф-2,6-БФ за первые 4 сут прорастания увеличивалось в 5 раз с 0,03—0,05 до 0,20 нмоль на один эндосперм [26]. В клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* дикого и мутантного штаммов содержание Ф-2,6-БФ зависело от характера питательной среды: при наличии в ней пирувата оно было равно 0,5—10 мкмоль, а в присутствии глюкозы — 5—150 мкмоль [5]. Концентрация Ф-2,6-БФ в мантии, жабрах и гепатопанкреасе морских моллюсков *Ostrea edule* была равна соответственно  $0,433 \pm 0,062$ ,  $0,696 \pm 0,075$  и  $0,806 \pm 0,097$  нмоль/г сырой ткани и резко снижалась в аноксических условиях [57]. У млекопитающих содержание Ф-2,6-БФ в тканях наиболее детально изучено у крыс. Так, оно составляет (нмоль/г сырой ткани): сердечная мышца 0,6 [44], жировая ткань эпидидимиса 0,14 (после 4-суточного голодания падает до 0,062 [49]); молочная железа при беременности 1,4, а на 14-й день лактации 4,3 [50]; клетки печени 1—5 [27, 28]. Содержание животных на диете, обогащенной крахмалом, сахарозой, глюкозой или фруктозой, вызывало повышение уровня Ф-2,6-БФ в печени до 4,6—10,5 нмоль, в то же время скармливание животным пищи, активирующей глюконеогенез, уменьшало количества этого эффектора до  $0,33 \pm 0,21$  нмоль [52]. Эти данные позволили высказать предположение, что Ф-2,6-БФ служит важным низкомолекулярным биорегулятором, определяющим метаболические потоки по пути гликолиза или глюконеогенеза [68].

## ПОЛУЧЕНИЕ Ф-2,6-БФ

Поскольку содержание Ф-2,6-БФ в клетках на несколько порядков ниже, чем других фосфорных эфиров фруктозы, возникли серьезные затруднения в препаративном выделении его из тканей [38]. В связи с этим, усилия были сосредоточены на синтезе Ф-2,6-БФ. Препарат эффиктора с низкой степенью очистки (10—20%) и малым выходом был получен в результате реакции 1,8 М раствора фруктозо-6-фосфата с 85%-ным раствором фосфорной кислоты [63]. Более эффективным оказался способ получения Ф-2,6-БФ из фруктозо-1,6-бисфосфата путем внутримолекулярной циклизации с помощью дициклогексилкарбодимида в среде пиридина и последующего щелочного гидролиза циклического фосфодиефира. Разделение фосфорных эфиров и очистка Ф-2,6-БФ достигались на колонке с ионообменником на основе полистирола Dowex AG1 [64]. Синтезированный препарат Ф-2,6-БФ, так же как и полученный из печени крысы, оказался  $\beta$ -аномером [22, 60, 64].

## СИНТЕЗ И РАСПАД Ф-2,6-БФ

В клетках дрожжей и животных обнаружен специфический фермент — 6-фосфотриозо-2-киназа (6-ФФК-2), катализирующий образование Ф-2,6-БФ [5, 45, 66]. Фермент активировался неорганическим фосфатом и АМФ и ингибировался фосфоенолпируватом и цитратом [66]. Для 6-ФФК-2 из клеток печени и сердечной мышцы крысы значение  $K_m$  по фруктозо-6-фосфату (Ф-6-Ф) составило соответственно 0,4 и 0,11 мМ, а по Mg-АТФ — 0,5 и 0,81 мМ [44, 70]. Кинетические кривые насыщения 6-ФФК-2 были гиперболическими по отношению к АТФ и сигмоидальными при использовании Ф-6-Ф [13]. Для фермента из сердца крысы кинетические кривые имели гиперболический характер для обоих субстратов [44].

Модуляция активности 6-ФФК-2 осуществляется путем химической модификации фермента за счет фосфорилирования-дефосфорилирования [30, 66]. Поскольку этот механизм для многих ферментов связан с цАМФ-зависимым фосфорилированием, представляет интерес выявить связь между внутриклеточной концентрацией цАМФ и активностью 6-ФФК-2. В клетках дрожжей была обнаружена активация 6-ФФК-2 цАМФ-зависимой протеинкиназой. При дефосфорилировании 6-ФФК-2 фосфатазой четко продемонстрирована потеря ферментативной активности [71]. Совершенно иные результаты получены на гепатоцитах. Вызванное глюкагоном повышение внутриклеточной концентрации цАМФ вместе с активацией гликогенфосфорилазы приводило к инактивации 6-ФФК-2 и снижению концентрации Ф-2,6-БФ [10, 13, 43, 66]. Неактивная фосфорилированная форма 6-ФФК-2 печени активировалась после обработки фермента фосфатазой фосфорилазы или щелочной фосфатазой [13]. Химическая модификация 6-ФФК-2 в результате фосфорилирования-дефосфорилирования прекращалась при добавлении к изолированным гепатоцитам крыс термостабильного белкового ингибитора протеинкиназы [10]. Следовательно, изменение внутриклеточной концентрации Ф-2,6-БФ достигалось путем химической модификации 6-ФФК-2 с помощью цАМФ-зависимого фосфорилирования-дефосфорилирования.

Опыты по связыванию адреналина с  $\alpha$ -адренорецепторами клеток показали, что снижение активности 6-ФФК-2 и внутриклеточной концентрации Ф-2,6-БФ достигалось без изменения уровня цАМФ посредством активации  $Ca^{2+}$ -зависимой протеинкиназы [43]. При этом в сердечной мышце в присутствии адреналина было получено почти 4-кратное снижение величины  $K_m$  по Ф-6-Ф для 6-ФФК-2 [34].

И, наконец, при действии инсулина, вызывающего уменьшение концентрации цАМФ в сердечной мышце крысы, была обнаружена 2—3-кратная активация 6-ФФК-2. При этом значение  $K_m$  не изменялось, а макси-

мальная скорость реакции возрастала. Активирующий эффект инсулина прослеживался и после частичной очистки фермента, что позволило авторам работы [44] подтвердить мысль о химической модификации фермента. При стрептозотоциновом диабете у мышей на фоне гиперкетонемии активность 6-ФФК-2 и содержание Ф-2,6-БФ снижались [58]. Следовательно, в животных клетках синтез Ф-2,6-БФ осуществляется, по-видимому, с участием дефосфорилированной формы 6-ФФК-2.

Распад Ф-2,6-БФ до Ф-6-Ф и неорганического фосфата катализируется фруктозо-2,6-бисфосфатазой (Ф-2,6-БФаза). Этот фермент был открыт в растениях [8] и ряде животных тканей [14, 62]. В зависимости от степени очистки  $K_m$  для Ф-2,6-БФазы из печени крысы была равна 25—100 мкМ [14]. Ф-2,6-БФаза активировалась нуклеозидтрифосфатами, диоксиацетонфосфатом, глицерол-3-фосфатом и ингибировалась фруктозо-6-фосфатом, фосфоенолпируватом и АДФ [2, 25, 62]. Активацию фермента из печени крысы и уменьшение величины  $K_m$  для субстрата вызывала цАМФ-зависимая протеинкиназа [14].

Выдвинута гипотеза, что 6-ФФК-2 и Ф-2,6-БФаза в гепатоцитах представлены одним и тем же белком [11, 62]. Из печени крысы был выделен гомогенный белок, обладающий обеими активностями, которые подавлялись моноклональными антителами против этого белка [61]. Белок состоит из двух идентичных субъединиц с молекулярной массой 50—55 тыс. дальтон. Обе субъединицы белка могут быть фосфорилированы по остаткам серина цАМФ-зависимой протеинкиназой. Фосфорилирование ингибирует фосфотрансферазную активность и стимулирует фруктозо-2,6-бисфосфатазную активность (конечный результат — уменьшение количества Ф-2,6-БФ). *In vivo* этот эффект вызывают вещества, повышающие внутриклеточную концентрацию цАМФ, — глюкагон,  $\beta$ -адренергические агенты [11, 12, 61]. Кроме того, возможно фосфорилирование и гистидиновых остатков белка 6-ФФК-2/Ф-2,6-БФазы [39]. Это фосфорилирование не служит регуляторным механизмом, хотя и представляет собой необходимый этап реакции дефосфорилирования Ф-2,6-БФ: вначале фосфат переносится от Ф-2,6-БФ на остаток гистидина, а затем Ф-6-Ф покидает активный центр, и происходит гидролиз фосфогистидинового остатка. Такой механизм ковалентного катализа присущ многим фосфо-гидролазам, включая кислую фосфатазу [61].

Итак, для животных клеток характерны обратная связь между внутриклеточной концентрацией цАМФ, активностью 6-ФФК-2 и количеством Ф-2,6-БФ, а также прямая связь между концентрацией цАМФ и активностью Ф-2,6-БФазы. В то же время хорошо известны механизмы цАМФ-зависимой регуляции гликолиза и глюконеогенеза на уровне химической модификации гликогенфосфорилазы и гликогенсинтетазы в результате фосфорилирования-дефосфорилирования. В связи с этим возникает вопрос о том, каковы роль и место Ф-2,6-БФ в регуляции гликолиза и глюконеогенеза.

#### Ф-2,6-БФ КАК РЕГУЛЯТОР КЛЮЧЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

В настоящее время Ф-2,6-БФ рассматривают как новый регулятор метаболизма углеводов. Объектом регуляции служат ключевые ферменты гликолиза и глюконеогенеза 6-фосфофруктокиназа (6-ФФК-1) и фруктозо-1,6-бисфосфатаза (Ф-1,6-БФаза) [4, 20, 28, 47, 48, 69]. Эффектор проявляет свое действие на 6-ФФК-1 при концентрациях в 1000 раз меньше, чем фруктозо-1,6-бисфосфат (Ф-1,6-БФ), и его активирующее действие обнаружено при физиологических значениях содержания субстратов, АМФ и неорганического фосфата [69]. При этом повышается сродство фермента к Ф-6-Ф [3, 35, 53], уменьшается ингибирование фермента АДФ и цитратом [51]. Константа активации 6-ФФК-1 для Ф-2,6-БФ в

дрожжах равна 0,6—1,7 мкМ [35], а в тканях животных — 10—80 нМ [53]. Эффектор защищал 6-ФФК-1 от инактивации фосфатазой и снижением величины рН среды [51]. По отношению к 6-ФФК-1 описан синергизм в действии Ф-2,6-БФ и АМФ в животных клетках [35, 69]. Аналогичный эффект в дрожжевых клетках выражен слабо [3]. Модулирующее действие Ф-1,6-БФ на частично очищенную 6-ФФК-1 из скелетной мышцы крысы зависело от концентрации в клетке Ф-2,6-БФ; при низком содержании Ф-2,6-БФ (0,2 мкМ) активность фермента увеличивалась, при высоком (0,6 мкМ) — снижалась. На основании этих данных выдвинуто предположение о наличии в ферменте общего центра связывания обоих фруктозобисфосфатов, причем Ф-2,6-БФ и Ф-1,6-БФ вызывают неодинаковые конформационные изменения молекулы 6-ФФК-1 [59].

Ф-2,6-БФ в микромолярных и субмикромолярных концентрациях ингибировал Ф-1,6-БФазу из клеток животных, растений, дрожжей и грибов [37, 61, 65]. Ингибирующее действие эффектора может осуществляться по аллостерическому, конкурентному или смешанному механизмам [6]. В пользу существования аллостерического типа ингибирования свидетельствуют следующие данные: а) Ф-2,6-БФ изменяет форму зависимости скорости реакции от концентрации субстрата от гиперболической до сигмоидальной [16, 36, 37, 41]; б) ингибирующее действие Ф-2,6-БФ синергично действию известного аллостерического ингибитора АМФ [36, 65]; в) различные физические и химические факторы модифицируют действие Ф-2,6-БФ и АМФ однонаправленно. Для подтверждения конкурентного типа ингибирования учитывают следующие факты: а) ингибирующий эффект Ф-2,6-БФ наиболее четко проявляется при низких концентрациях субстрата Ф-1,6-БФ [65]; б) кинетические кривые аналогов субстрата весьма напоминают кинетические кривые для Ф-2,6-БФ [16]. Анализ фактического материала не позволяет дать однозначную оценку типа ингибирования. Поэтому появилась альтернативная, третья точка зрения о смешанном типе ингибирования, когда допускается возможность связывания Ф-2,6-БФ как в активном, так и аллостерическом центрах [36]. Эта концепция получила подтверждение в экспериментах по изучению инактивации Ф-1,6-БФазы печени крысы N-этилмалеимидом [29]. Показано, что препарат снижал константу ингибирования для Ф-1,6-БФ как ингибитора и исключал сигмоидальный компонент в кинетических кривых при ингибировании Ф-2,6-БФ. Отсюда следовало предположение о возможности связывания Ф-1,6-БФ с низким сродством в аллостерическом центре фермента для Ф-2,6-БФ. Если это так, то становится понятным эффект слабого ингибирования фермента Ф-2,6-БФ в присутствии высоких концентраций Ф-1,6-БФ [65].

По-видимому, аллостерический центр для Ф-2,6-БФ должен отличаться от центра связывания АМФ. Это предположение подтверждается рядом косвенных данных. Показано, что связывание Ф-2,6-БФ с ферментом конкурентно ингибируется Ф-1,6-БФ, Ф-6-Ф и неорганическим фосфатом, в то время как АМФ не оказывает никакого влияния на этот процесс [24]. С другой стороны, Ф-2,6-БФ, присоединившись к ферменту, предохраняет АМФ-связывающий центр Ф-1,6-БФазы из печени крысы от модификации ацетилимидазолом [36] и защищает фермент из печени кролика от протеолиза [41]. Интересно отметить, что Ф-1,6-БФ в концентрациях, достаточных для насыщения активного центра фермента, таких эффектов не дает.

Другой важный результат, полученный на Ф-1,6-БФазе, связанной N-этилмалеимидом: анализ кинетических кривых без сигмоидального компонента показал конкурентный тип ингибирования Ф-2,6-БФ. А это значит, что эффектор связывается с каталитическим центром [29].

Действие Ф-2,6-БФ на Ф-1,6-БФазу гормонально зависимо. Так, чувствительность фермента к инактивированию Ф-2,6-БФ снижалась при введении крысам глюкогона [33]. Активирование Ф-1,6-БФазы под влия-

нием глюкогена авторы связывают с явлением фосфорилирования фермента в присутствии гормона. На дрожжах показано, что Ф-1,6-БФаза действительно может фосфорилироваться при участии цАМФ-зависимой протеинкиназы. Реакцию стимулировал Ф-2,6-БФ, который действовал не на протеинкиназу, а на Ф-1,6-БФазу [15]. Авторы этой работы отметили, что фосфорилирование, вероятно, служит механизмом инактивации Ф-1,6-БФазы *in vivo*. Количество Ф-2,6-БФ, связывающегося с Ф-1,6-БФазой из печени крыс, варьирует в зависимости от степени фосфорилирования фермента. Нефосфорилированный фермент присоединял Ф-2,6-БФ и АМФ более прочно, чем его фосфорилированный аналог, поэтому нефосфорилированная форма более легко ингибируется эффекторами [9].

Анализируя опубликованные данные, можно убедиться, что Ф-2,6-БФ стимулирует активность 6-ФФК-1 в клетках животных, дрожжей и грибов. При этом параллельно наблюдалось ингибирование Ф-1,6-БФазы. Аналогичного эффекта для фермента из растений и некоторых микроорганизмов не обнаружено [61]. Автор полагает, что в растениях Ф-2,6-БФ способен повышать скорость фосфофруктокиназной реакции, в которой в качестве донора фосфорильной группы используется неорганический пиродифосфат вместо АТФ, и снижать значение  $K_m$  для Ф-6-Ф более чем в 10 раз. Обнаружена высокая вариабельность стимулирующего действия Ф-2,6-БФ на эту ферментативную систему у различных растений. В клетках *Tyrososoma brucei* Ф-2,6-БФ в концентрациях в 4 тыс. раз более низких, чем Ф-1,6-БФ, способен повышать активность пируваткиназы и скорость гликолитического потока.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в клетках животных (за исключением эритроцитов) обнаружено наличие Ф-2,6-БФ. Для клеток печени убедительно доказано, что повышение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к фосфорилированию бифункционального белка, обозначенного как 6-ФФК-2/Ф-2,6-БФаза, в результате чего инактивируется 6-ФФК-2 и активируется Ф-2,6-БФаза. В результате уменьшается содержание Ф-2,6-БФ. Снижение концентрации Ф-2,6-БФ изменяет соотношение активностей 6-ФФК-1 и Ф-1,6-БФазы в сторону активации второго фермента (делает предпочтительным поток метаболитов по пути глюконеогенеза) и ингибирует гликолиз. Напротив, в дрожжах цАМФ-зависимое фосфорилирование активирует 6-ФФК-2, что приводит к увеличению в клетке концентрации Ф-2,6-БФ. Эффектор стимулирует 6-ФФК-1 и ингибирует Ф-1,6-БФазу, а следовательно, усиливается гликолитический поток и замедляются реакции глюконеогенеза. В растениях этот бифункциональный белок едва ли способен регулироваться путем химической модификации, т. е. в результате фосфорилирования-дефосфорилирования. Возможная роль Ф-2,6-БФ заключается в модуляции активности Ф-1,6-БФазы. В процессе фотосинтеза содержание Ф-2,6-БФ падает. Это исключает ингибирование Ф-1,6-БФазы и обеспечивает превращение Ф-1,6-БФ в Ф-6-Ф и далее в сахарозу.

Все изложенное выше показывает важное значение Ф-2,6-БФ как эффективного фактора, координирующего работу ключевых ферментов гликолиза и глюконеогенеза. У млекопитающих особую роль приобретает Ф-2,6-БФ как внутриклеточный эффектор, посредством которого действуют некоторые гормоны и медиаторы. В клетках дрожжей Ф-2,6-БФ может выполнять функции эффектора без посредничества внешнего агента типа гормона.

Таким образом, в последние годы получены достоверные сведения о том, что основная роль Ф-2,6-БФ заключается в контроле важнейших ферментов гликолиза и глюконеогенеза: фосфофруктокиназы и фрукто-

зо-1,6-бисфосфатазы. Создана математическая модель работы бифункционального фермента 6-ФФК-2/Ф-2,6-БФаза, с помощью которой была проанализирована роль Ф-2,6-БФ в регуляции превращений метаболитов по реакциям гликолиза или глюконеогенеза. Эти исследования позволили предположить, что посредством Ф-2,6-БФ-зависимого механизма можно усилить сигналы биорегуляторов, включающих или выключающих одну из реакций футильного цикла  $\Phi-6-\Phi \rightleftharpoons \Phi-1,6-\text{БФ}$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова А. Н., Гольдштейн Б. Н.//Молекуляр. биология. 1986. № 6. С. 1522.
2. Кретшмер М., Гофман Е.//Проблемы современной биохимии и биотехнологии: Тез. докл. 8-го объедин. симпоз. биохим. о-в СССР — ГДР. Рига, 1985. С. 281.
3. Bartrons R., van Schaftingen E., Vissers S., Hers H.-G.//FEBS Letters. 1982. V. 143. № 1. P. 137.
4. Claus T. H., Schlumpf J. R., El-Maghrabi M. R., Pilkis S. J.//J. Biol. Chem. 1982. V. 257. № 13. P. 7541.
5. Clifton D., Fraenkel D. G.//J. Biol. Chem. 1983. V. 258. № 15. P. 9245.
6. Corredor D., Bosca L., Sols R.//FEBS Letters. 1984. V. 167. № 2. P. 199.
7. Cseke C., Balogh A., Wong J. H., Buchanan B. B., Stitt M., Herzog B., Heldt H. W.//Trends. Biochem. Sci. 1984. V. 9. № 12. P. 533.
8. Cseke C., Stitt M., Balogh A., Buchanan B. B.//FEBS Letters. 1983. V. 162. № 1. P. 103.
9. Ekdahl K. N., Ekman P.//FEBS Letters. 1984. V. 167. № 2. P. 203.
10. El-Maghrabi M., Claus T., Pilkis J.//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1982. V. 79. № 2. P. 315.
11. El-Maghrabi M. R., Claus T. H., Pilkis J., Fox E., Pilkis S. J.//J. Biol. Chem. 1982. V. 257. № 13. P. 7603.
12. El-Maghrabi M. R., Fox E., Pilkis J., Pilkis S. J.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 106. № 3. P. 794.
13. Furuya E., Yokoyama M., Uyeda K.//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1982. V. 79. № 2. P. 325.
14. Furuya E., Yokoyama M., Uyeda K.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 105. № 1. P. 264.
15. Gancedo J. M., Mazon M. J., Gancedo C.//J. Biol. Chem. 1983. V. 258. № 10. P. 5998.
16. Ganson N. J., Fromm H. J.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 108. № 1. P. 233.
17. Gibson D. M., Shine W. E.//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1983. V. 80. № 9. P. 2491.
18. Hers H.-G.//Comparative biochemistry. Amsterdam, 1983. P. 71.
19. Hers H.-G.//Biochem. Soc. Trans. 1984. V. 12. № 5. P. 729.
20. Hers H.-G., van Schaftingen E., Hue L.//Proc. internat. conf. metabol. interconverters enzymes. Berlin, 1981. P. 100.
21. Herzog B., Stitt M., Heldt H. W.//Plant Physiol. 1984. V. 75. № 3. P. 561.
22. Hesbain-Frisque A.-M., van Schaftingen E., Hers H.-G.//Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. № 2. P. 325.
23. Huber S. C.//Annual Rev. Plant. Physiol. 1986. V. 37. P. 233.
24. Kitajima S., Uyeda K.//J. Biol. Chem. 1983. V. 258. P. 7352.
25. Kretschmer M., Schellenberger W., Hofman E.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1985. V. 133. № 2. P. 899.
26. Kruger N. J., Beevers H.//Plant Physiol. 1984. V. 76. № 1. P. 49.
27. Kwiatkowska J.//Postępy biochem. 1982. T. 28. № 4. P. 401.
28. Loiseau A.-M., Rousseau G. C., Hue L.//Arch. internat. physiol. and biochim. 1984. T. 92. № 5. P. 150.
29. Meek D. W., Nimmo H. G.//FEBS Letters. 1983. V. 160. № 1—2. P. 105.
30. Mieskes G., Soling H.-D.//Biochem. J. 1985. V. 225. № 3. P. 665.
31. Miyatake K., Enomoto T., Masuda R., Kitaoka S.//Agric. and Biol. Chem. 1985. V. 49. № 9. P. 2779.
32. Miyatake K., Kuramoto Yu., Kitaoka S.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1984. V. 122. № 3. P. 906.
33. Morikofler-Zweiz S., Stoeklin F. B., Walter P.//Arch. Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 101. № 1. P. 104.
34. Narabayashi H., Lawson J. W. R., Uyeda K.//J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 17. P. 9750.
35. Nissler K., Utto A., Schellenberger W., Hofman E.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1983. V. 111. № 1. P. 294.
36. Pilkis S. J., El-Maghrabi M. R., McGrane M. M., Pilkis J., Claus T. H.//J. Biol. Chem. 1981. V. 256. № 22. P. 11489.
37. Pilkis S. J., El-Maghrabi M. R., Pilkis J., Claus T.//J. Biol. Chem. 1981. V. 256. № 8. P. 3619.

38. *Pilkis S. J., El-Maghrabi M. R., Pilkis J., Claus T. H., Cuning D. S.*//J. Biol. Chem. 1981. V. 256. № 7. P. 3171.
39. *Pilkis S. J., Walderhaug M., Murray K., Beth A., Venkafaramu S. D., Pilkis J., El-Maghrabi M. R.*//J. Biol. Chem. 1983. V. 258. № 10. P. 6135.
40. *Pohlig G., Wingender-Drissen R., Noda T., Holzer H.*//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1983. V. 15. № 1. P. 317.
41. *Pontremoli S., Melloni E., Michetti M., Sparatore B., Horecker B. L.*//Arch. Biochem. and Biophys. 1982. V. 218. № 2. P. 609.
42. *Popowa S. V., Mjakishev A. S.*//Studia biophys. 1985. V. 107. № 3. P. 179.
43. *Richards C. S., Uyeda K. J.*//Biol. Chem. 1982. V. 257. № 15. P. 8854.
44. *Rider M. N., Hue L.*//FEBS Letters. 1984. V. 176. № 2. P. 484.
45. *Rider M. H., Hue L.*//Biochem. J. 1985. V. 225. № 2. P. 421.
46. *Sabularse D. C., Anderson R. L.*//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 103. № 3. P. 848.
47. *Schellenberg W., Eschrich K., Hofman E.*//Biomed. et biochim. acta. 1985. V. 44. № 4. P. 503.
48. *Schellenberger W., Eschrich K., Hofman E.*//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1985. V. 126. № 1. P. 571.
49. *Sobrino F., Gualberto A.*//FEBS Letters. 1985. V. 182. № 2. P. 327.
50. *Sochor M., Greenbaum A. L., McLean P.*//FEBS Letters. 1984. V. 169. № 1. P. 12.
51. *Söling H. D., Kuduz J., Brand A.*//FEBS Letters. 1981. V. 130. № 2. P. 309.
52. *Sommercorn J., Freedland R. A.*//J. Nutrit. 1984. V. 114. № 8. P. 1462.
53. *Sommercorn J., Stewart T., Freedland R. A.*//Arch. Biochem. and Biophys. 1984. V. 232. № 3. P. 579.
54. *Stitt M., Heldt H. W.*//Planta. 1985. V. 164. № 2. P. 179.
55. *Stitt M., Herzog B., Heldt H. W.*//Plant. Physiol. 1984. V. 75. № 3. P. 548.
56. *Stitt M., Kurzel B., Heldt H.*//Plant Physiol. 1984. V. 75. № 3. P. 554.
57. *Storey K. B.*//FEBS Letters. 1985. V. 181. № 2. P. 245.
58. *Sumi S., Mineo I., Kono N., Shimizu T., Nonaka T., Tarul S.*//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1984. V. 120. № 1. P. 103.
59. *Tornheim K.*//J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 13. P. 7985.
60. *Uyeda K., Furuya E., Sherry A. D.*//J. Biol. Chem. 1981. V. 256. № 16. P. 8679.
61. *Van Schaftingen E.*//Arch. internat. physiol. et biochim. 1986. T. 94. № 2. P. 151.
62. *Van Schaftingen E., Davis D. R., Hers H.-G.*//Europ. Biochem. 1982. V. 124. № 1. P. 143.
63. *Van Schaftingen E., Hers H.-G.*//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1980. V. 96. № 4. P. 1524.
64. *Van Schaftingen E., Hers H.-G.*//Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. № 2. P. 319.
65. *Van Schaftingen E., Hers H.-G.*//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1981. V. 78. № 5. P. 2861.
66. *Van Schaftingen E., Hers H.-G.*//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 101. № 3. P. 1078.
67. *Van Schaftingen E., Hue L., Hers H.-G.*//Biochem. J. 1980. V. 192. P. 887.
68. *Van Schaftingen E., Hue L., Hers H.-G.*//Biochem. J. 1980. V. 192. P. 897.
69. *Van Schaftingen E., Jett M.-F., Hers H.-G.*//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1981. V. 78. № 6. P. 3483.
70. *Yamashoji Sh., Hess B.*//FEBS Letters. 1984. V. 172. № 1. P. 51.
71. *Yamashoji Sh., Hess B.*//FEBS Letters. 1984. V. 178. № 2. P. 253.

Витебский медицинский институт