

УДК 577.152.3

В.Ф. СИВУК

РАСТВОРИМЫЕ НУКЛЕОЗИДТРИФОСФАТАЗЫ ЭУКАРИОТ

In this review article enzymes with nucleoside triphosphatase activity from various objects of the biological world are described. The physical, chemical and kinetic properties early identified as well as recently revealed soluble nucleoside triphosphatase of the eucaryotic organisms are considered in details.

Высокоэнергетические нуклеозид-5'-трифосфаты (НТФы) являются основными источниками энергии для многочисленных энергозависимых процессов клеточной активности. Фер-

менты, осуществляющие гидролиз этих соединений, вовлечены в различные аспекты жизнедеятельности клетки. В частности, показано участие нуклеозидтрифосфатаз (НТФаз) в движении клетки [1], транспорте ионов через мембрану против градиента концентрации [2], экспрессии генов [3–5], репликации, рекомбинации и репарации молекулы ДНК [6], вирусных репликационных циклах [7]. Они могут выполнять также более специфические функции в различных типах клеток и отдельных организмах [8–10].

В связи с этим физико-химические, кинетические, структурно-функциональные свойства ферментов, осуществляющие гидролиз НТФов, и механизмы их регуляции в тканях человека и животных представляют собой биохимическую основу для разработки методов коррекции отклонений метаболизма. В настоящее время из эукариотических организмов выделено и охарактеризовано несколько растворимых НТФаз. Сотрудниками лаборатории энзимологии Гродненского филиала Института фармакологии и биохимии НАН Беларуси в тканях и органах быка идентифицированы две «новые», не описанные в литературе растворимые НТФазы. Цель данной работы – дать представление об основных биохимических свойствах уже известных растворимых НТФаз эукариот, а также двух новых ферментов с НТФазной активностью, которые, возможно, станут в ближайшем будущем потенциальными «мишенями» для коррекции отклонений энергетического статуса клетки при заболеваниях углеводного обмена.

К НТФазам (КФ 3.6.1.15) относят ферменты, осуществляющие реакции гидролиза нуклеозид-5'-трифосфатов и нуклеозид-5'-дифосфатов (НДФов), а нуклеозид-5'-монофосфаты (НМФы) субстратами ферментов не являются. Данные реакции можно представить в следующем виде: $\text{НТФ} + \text{H}_2\text{O} = \text{НДФ} + \text{фосфат}$; $\text{НДФ} + \text{H}_2\text{O} = \text{НМФ} + \text{фосфат}$. При этом указывается на то, что ферменты также гидролизуют другие нуклеозидтрифосфаты, нуклеозиддифосфаты, тиаминдифосфат (ТДФ) и ФАД [11].

Распространение НТФаз в биологических системах

НТФазы чрезвычайно широко распространены в биологических объектах. Они объединяют гетерогенную группу неродственных ферментов эукариотического, прокариотического и вирусного происхождения, различающихся по физико-химическим, кинетическим, регуляторным свойствам и выполняемым функциям. Ферменты с НТФазной активностью встречаются как на поверхности клетки, так и в ее компартментах и, по-видимому, участвуют в различных аспектах ее жизнедеятельности. В частности, у животных обнаружено присутствие НТФазы в ядерной оболочке и нуклеоплазме [12], а также в других мембранных структурах клетки (в митохондриях, плазматической мембране и эндоплазматическом ретикулуме) [13]. Показано наличие НТФаз и у объектов растительного мира. Так, были частично очищены и охарактеризованы НТФазы из наружной оболочки хлоропластов [14] и ядер [15] садового горошка *Pisum sativum*, а также из листьев *Mimosa pudica* [16]. Ферменты с НТФазной активностью обнаружены также в лизосомах [17], митохондриях [18] и рибосомах [19] клетки. Мембранно-связанная НТФаза частично очищена из клеток *Escherichia coli* [20]. Очень мощная дитиолактилируемая НТФаза (апираза) обнаружена в цитозоле простейшего облигатного внутриклеточного паразита *Toxoplasma gondii* [21].

Эктонуклеозидтрифосфатазы (эктонуклеотидазы) включают: эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазное семейство, эктонуклеотидпирофосфатазо-фосфодиэстеразное семейство, щелочные фосфатазы и экто-5'-нуклеотидазу [22]. Они осуществляют реакции гидролиза внеклеточного АТФ и других нуклеозид-5'-трифосфатов и представляют собой мембранно-связанные ферменты, каталитический центр которых располагается во внеклеточной среде.

Большинство белков с НТФазной активностью, кодируемых геномами вирусов, представляют собой геликазы [23–25], или многофункциональные белки, обладающие дополнительно гуанилтрансферазной, метилтрансферазной, РНК-полимеразной или протеазной активностями [26, 27]. Существуют также ферменты, обладающие широкой субстратной специфичностью в отношении НТФам, которые к ним не относятся. Это представители P-, F-, V-типов мембраноассоциированных АТФаз [28, 29] и семейства апиразных белков (КФ 3.6.1.5), характеризующихся наличием четырех консервативных участков, гомологичных АСР-регионам «классической» картофельной апиразы [30].

Хотя обнаружено и идентифицировано огромное множество НТФаз из различных объектов биологического мира, начиная от эукариот и заканчивая вирусами, однако растворимых белков эукариотического происхождения с НТФазной активностью описано лишь несколько. Рассмотрим их физические, химические и кинетические свойства.

Биохимические характеристики растворимых НТФаз эукариот

В печени крысы содержатся две цитозольные НТФазы. Выделенная кислая НТФаза печени крыс, степень очистки которой составляет 600 раз, имела удельную активность $14,4 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка и состояла из одной субъединицы с молекулярной массой 65 кДа [31]. Фермент проявлял рН-оптимум при $4,0 \div 4,5$ и представлял собой металлозависимую НТФазу. Ферментативная активность возрастала в присутствии катионов двухвалентных металлов, эффективность которых снижалась в следующем порядке: $\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Mn}^{2+} = \text{Co}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. Активность НТФазы уменьшалась при повышении концентрации соли (0,4 М NaCl снижал активность на 50 %) и в присутствии ортофосфата и пирофосфата. На НТФазу не оказывали влияние 1 мМ убаин, 10 % тритон X-100, 4 мМ N-этилмалеимид, 100 мМ NaF, нативная и денатурированная молекулы ДНК. Фермент расщеплял все НТФы и дНТФы, тогда как НДФы гидролизовал гораздо медленнее и почти не расщеплял НМФы. Кажущаяся K_M для ТТФ составляла 20 мкМ. Поскольку концентрация НТФов существенно изменяется в клеточном цикле, авторами [31] высказано предположение о том, что НТФаза может участвовать в регуляции концентрации нуклеотидов в клетке. Щелочная НТФаза клеток печени крысы представляла собой мономерный белок с молекулярной массой 125 кДа. Фермент проявлял оптимум рН при $8,6 \div 9,6$ [32]. Удельная активность очищенного препарата составляла $666 \text{ мкмоль} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка. НТФаза гидролизовала все исследуемые НТФы и НДФы, тогда как пирофосфат, УМФ и другие монофосфаты не являлись субстратами. Активность фермента зависела от присутствия ЭДТА (0,01 М) и катионов двухвалентных металлов (Mn^{2+} и Mg^{2+}). Инкубирование НТФазы в присутствии 0,1 М *n*-хлоромеркурийбензоата, N-этилмалеимида или иодоацетата приводило к полному ингибированию фермента. Внесение 0,15 М меркаптоэтанола предотвращало этот эффект. Активность НТФазы стимулировали 0,02 М версен, восстановленный глутатион и 2-меркаптоэтанол. Ингибирование наблюдалось в присутствии 0,02 М арсенита (на 70 %) и других реагентов на сульфгидрильные группы. Динитрофенол ($1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ М) и убаин (0,08 М) не влияли на активность НТФазы печени крысы. Как о регуляции активности, так и о физиологической функции фермента авторы [31, 32] умалчивают.

Из сыворотки крови человека частично очищена и охарактеризована металлонеинзависимая кислая НТФаза, катализирующая гидролиз всех исследуемых НТФ до соответствующих НДФов [33]. Частично очищенный препарат фермента имел удельную активность $8,4 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка и степень очистки 191 раз. НТФаза характеризовалась молекулярной массой 75 кДа и рН-оптимумом 3,0. Данный белок с НТФазной активностью проявлял специфичность только по отношению к НТФам, а НДФ, НМФ и *n*-нитрофенилфосфат, в отличие от других кислых фосфатаз, не являлись его субстратами. Активность фермента не зависела от присутствия катионов двухвалентных металлов и слегка повышалась при наличии в среде ионов Mg^{2+} . На НТФазу не оказывали влияния ни ЭДТА в концентрации 10 мМ, ни 1,10-фенантролин (0,2 мМ). Кажущаяся K_M для ТТФ составляла 20 мкМ. Кислая НТФаза из сыворотки человека была стабильна в температурном диапазоне $20 \div 44$ °С, при этом оптимум температуры наблюдался в крайней верхней границе (44 °С); энергия активации фермента составляла 41,6 кДж/моль (9,9 ккал/моль). Кажущаяся K_M фермента для большинства из тестируемых субстратов в присутствии ЭДТА составляла около 40 мкМ, а удаление ЭДТА приводило к ее повышению до 70 мкМ. Кислая НТФаза ингибировалась на 20 % 10 мМ L-тарtratом. Эксперименты по ингибированию показали, что тарtrat является слабым неконкурентным ингибитором ($K_i = 88$ мМ). И в данном случае авторы [33] не высказывают своего мнения о возможной функции кислой НТФазы из сыворотки крови человека.

Другая кислая НТФаза обнаружена в лизосомах печени и почек крысы [17]. Степень очистки препарата фермента печени составила 260 раз, удельная активность $8,0 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка, тогда как НТФаза почек имела удельную активность $1,11 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка при степени очистки 121 раз. Выявлено, что лизосомальные ферменты печени и почек крысы схожи между собой как по молекулярной массе, которая составляла $60 \div 80$ кДа для фермента

печени и 80 кДа – для фермента почек, так и по химическим свойствам. Оба фермента проявляли максимальную активность в диапазоне pH 5,0÷5,5. Также показано, что данные НТФазы способны с высокой скоростью осуществлять гидролиз ФАДа, АТФ и других НТФов, однако менее эффективны по отношению к пирофосфату, ТДФ и вообще не гидролизуют НДФы и НМФы. Для АТФ кажущаяся K_M ферментов – 0,19 мМ, а для пирофосфата – 0,07 мМ. Ферменты ингибировались, хотя и незначительно, ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} (при 4 мМ концентрации активность снижалась на 8–33 %). Кроме того, активность НТФазы падала при внесении в реакционную среду 0,67 мМ NaF и 0,046 мМ молибдата аммония (на 50 %), а также 0,4 мМ ЦМС (на 13 %). На активность ферментов не влияли 150 мМ NaCl, 30 мМ KCl, 0,02 мМ убаин, 1 мМ аскорбиновая кислота, 1 мМ N-этилмалеимид, 0,5 мМ L-тартрат, 5 мМ глутатион, 0,02 мМ 2,4-динитрофенол, 1 мМ $ZnCl_2$ и 1 мМ ЭДТА. Физиологическая роль лизосомальных НТФаз не определена [17].

В лаборатории энзимологии идентифицирована и частично очищена растворимая НТФаза из почек быка [34]. Полученный препарат фермента имел степень очистки 386 раз и удельную активность 54,1 мкмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ белка. НТФаза состояла из одной субъединицы с молекулярной массой 146 кДа. Оптимум pH фермента находился в области 7,0. НТФаза катализировала быстрый гидролиз ГТФ, УТФ и ИТФ, тогда как другие НТФы, НДФы и НМФы не являлись субстратами фермента. Фермент проявлял максимальную активность в присутствии катионов Mn^{2+} , ионы Mg^{2+} , Ca^{2+} и Co^{2+} были менее эффективны, в то время как Zn^{2+} , Ni^{2+} и Ba^{2+} не оказывали влияния на активность НТФазы. НТФаза подчинялась простой кинетике Михаэлиса – Ментена в диапазоне концентрации субстрата 0,08÷1,9 мМ, кажущаяся K_M фермента для Mg-ИТФ²-комплекса и свободного Mg^{2+} составляла 0,75 мМ и 0,67 мМ соответственно. Фермент был локализован в цитозольной фракции почек быка и присутствовал в печени, почках, тонком кишечнике, селезенке, сердце и легком, а мозг, скелетная мускулатура и экстракт эритроцитов не содержали НТФазной активности, элюируемой из колонки в области 146 кДа. НТФаза чувствительна к таким внутриклеточным метаболитам, как АТФ, пирофосфат, цитрат и фруктозо-1,6-дифосфат, при этом первые три соединения являлись ингибиторами фермента (снижали активность на 46, 50 и 24 % соответственно), тогда как последнее оказывало активирующее влияние (увеличивало активность на 70 %). На основании тканевого распределения, цитозольной локализации, субстратной специфичности и чувствительности к центральным внутриклеточным метаболитам высказано предположение об участии НТФазы в регуляции скоростей гликолиза и глюконеогенеза [34]. Данная растворимая НТФаза может воздействовать на активность фосфоенолпируваткарбокскиназы, фермента, катализирующего образование фосфоенолпирувата из оксалоацетата и ГТФ (или ИТФ) в процессе пируваткиназной реакции посредством изменения концентрации ГТФ (или ИТФ).

Таким образом, НТФаза может влиять на регуляцию скорости глюконеогенеза, зависящей от энергетического статуса клетки. В состояниях избытка энергии в клетке при высоких уровнях АТФ и цитрата наблюдается ингибирование НТФазы. Это приводит к увеличению скорости глюконеогенеза при избытке ГТФ (или ИТФ) посредством повышения фосфоенолпируваткарбокскиназной реакции. В состояниях энергодефицита (уровень АТФ и цитрата низкий) наблюдается повышение концентрации фруктозо-1,6-дифосфата, что приводит к интенсификации гликолиза и повышению активности НТФазы, сопровождающемуся гидролизом ГТФ (или ИТФ), и, следовательно, к репрессии фосфоенолпируваткарбокскиназной реакции и глюконеогенеза.

В дополнение к высокомолекулярной растворимой НТФазе из почек быка нами показано, что ткани быка содержат другую низкомолекулярную растворимую НТФазу, обладающую апиразной активностью [35]. Частично очищенный фермент имел удельную активность 30,3 мкмоль·мин⁻¹·мг⁻¹ белка и степень очистки 252,5 раза. Выявленный фермент характеризовался pH-оптимумом в области нейтральных значений водородного показателя и составлял 7,5, молекулярной массой 60,4 кДа и радиусом Стокса 3,2 нм. Низкомолекулярная НТФаза подчинялась простой кинетике Михаэлиса – Ментена в диапазоне концентрации субстрата 45÷440 мкМ, кажущаяся K_M фермента для ИТФ, рассчитанная по уравнениям линейной регрессии, составляла $23,3 \pm 6,7$ мкМ ($n = 4$). НТФаза являлась металлозависимым белком, при этом максимальная активность наблюдалась в присутствии катионов Mg^{2+} . Из числа других

исследованных катионов Ca^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} были менее эффективны, а катионы Ba^{2+} не оказывали заметного активирующего действия. НТФаза с высокой скоростью катализировала гидролиз УТФ, ИТФ, ЦТФ и ХТФ, но была не столь эффективна по отношению к ГТФ, а НМФы не служили субстратами фермента. Фермент был локализован в цитозоле клетки и присутствовал во всех исследованных органах и тканях быка, при этом его содержание снижалось в определенной последовательности: печень > сердце > скелетная мускулатура > легкое > мозг > селезенка > почка \approx тонкий кишечник. Трудоемкая схема очистки НТФазы из почек быка приводит к получению очень малых количеств фермента, кроме того, фермент отличается очень низкой стабильностью и поэтому исследования его регуляторной роли в метаболизме клетки становятся невозможными.

В связи с этим для выяснения функции фермента в клетке мы осуществили очистку НТФазы с молекулярной массой 60 кДа из мозга быка, которая отличалась от фермента из почек высоким выходом, чистотой препарата и достаточной стабильностью. Полученная в ходе очистки растворимая НТФаза головного мозга быка имела удельную активность $639 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$, что в 4915 раз выше по сравнению с экстрактом. Ферменты мозга и почек быка схожи между собой как по молекулярной массе (60 кДа), так и по физико-химическим свойствам, кинетическим данным и цитозольной локализации. НТФаза мозга имела рН-оптимум 7,5, максимальную активность проявляла в присутствии катионов Mg^{2+} и катализировала гидролиз широкого спектра нуклеозид-5'-три- и -дифосфатов, а НМФы субстратами фермента не являлись. Кажущиеся K_m , рассчитанные по графикам Хейнса, составляли $24,6 \pm 1,0$, $40,6 \pm 3,3$, $86,3 \pm 2,0$, $151,2 \pm 22,6$, $257,7 \pm 33,8$ и $502,0 \pm 42,0 \text{ мкМ}$ для ИТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, АТФ и ЦДФ соответственно. На фермент влияли физиологические концентрации фруктозо-1,6-дифосфата и пропионата, первый из которых являлся активатором, а второй оказывал ингибирующий эффект. Основываясь на этих противоположных эффектах, можно предположить, что роль НТФазы состоит в реципрокной регуляции скорости гликолиза и глюконеогенеза. Известно, что пропионат служит предшественником в биосинтезе глюкозы, и этот процесс очень важен для жвачных животных. Хотя бактерии рубца способны эффективно расщеплять целлюлозу растительного корма, глюкоза в кровь не поступает, а превращается в лактат и другие продукты, среди которых наиболее значительную роль играет пропионат. Затем пропионат (как и лактат) поступает в кровь и превращается в тканях в глюкозу в результате глюконеогенеза. В связи с этим увеличение концентрации пропионата благоприятствует синтезу глюкозы. В то же время пропионат ингибирует НТФазу, что может приводить к увеличению локальных концентраций ГТФ (ИТФ), которые являются субстратами фосфоенолпируваткарбоксикиназы – фермента, катализирующего образование фосфоенолпирувата в обходном пути пируваткиназной реакции. Увеличение уровня фруктозо-1,6-дифосфата при интенсификации гликолиза ведет к возрастанию активности НТФазы, следствием чего является повышение скорости гидролиза ГТФ (ИТФ) и, таким образом, снижение синтеза глюкозы. Так, фермент может способствовать реципрокной регуляции скоростей гликолиза и глюконеогенеза.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что НТФазы эукариот представляют собой гетерогенную группу ферментов с широкой субстратной специфичностью по отношению к НТФам и НДФам, тогда как НМФы субстратами их не являются. Подавляющее большинство из них характеризуются абсолютной зависимостью от катионов двухвалентных металлов, широким диапазоном рН (от 3,0 до 9,6) и различной молекулярной массой (60–146 кДа). Растворимые НТФазы эукариот отличаются от мембранно-связанных фосфатаз (*P*-, *F*-, *V*-типов АТФаз) цитозольной локализацией и более низкой молекулярной массой, а растворимые ферменты – от таких АТФаз цитоскелета, как миозин, кинезин и цитоплазматический динеин, представляющих собой высокомолекулярные белки [1]. Специфичность НТФаз характерна также семейству апиразных белков, однако в последних присутствуют четыре гомологичных последовательности, известные как апиразные консервативные участки [30]. Неспособность к гидролизу *n*-нитрофенилфосфата и более кислый рН являются отличительными характеристиками НТФаз от щелочных фосфатаз (КФ 3.1.3.1).

Биологические функции и механизмы действия большинства растворимых НТФаз эукариот остаются до сих пор не установленными. Базируясь на описанных биохимических свойствах двух «новых» НТФаз из почек и мозга быка, их цитозольной локализации, широкой экспрессии в органах и тканях, а также наибольшем сродстве к ИТФ и ГТФ – субстратам фосфоенолпируваткарбоксикиназы, можно сделать вывод о том, что эти ферменты, вероятно,

принимают участие в регуляции скоростей гликолиза и глюконеогенеза. Если это предположение верно, то данный факт открывает потенциальную тропу для использования этих НТФаз в качестве возможных «мишеней» для коррекции энергетического статуса клетки в условиях патологии углеводного обмена. Дальнейшие исследования «прольют свет и откроют новые горизонты» в решении данной проблемы.

Выражаю благодарность и признательность кандидату биологических наук, доценту А.Ф. Макаричкову за помощь в работе.

1. Альбертс Б., Брэй Д., Левис Д. и др. Молекулярная биология клетки. М., 1994. С. 156.
2. Скулачев В.П. Биохимия мембран. М., 1989. С. 224.
3. Brennan C.A., Dombroski A.J., Platt T. // Cell. 1987. Vol. 48. P. 945.
4. Czaplinski K., Weng Y., Hagan K.W., Peltz S.W. // RNA. 1995. Vol. 1. P. 610.
5. Kim S.-H., Smith J., Claude A., Lin R.J. // EMBO J. 1992. Vol. 11. P. 2319.
6. Левин Б.Г. Гены. М., 1987. С. 285.
7. Deng L., Shuman S. // Genes Dev. 1998. Vol. 12. P. 538.
8. Cerbon J., Olguin T. // Microbios. 1997. Vol. 92. P. 157.
9. Culic O., Sabolic I., Zanic-Grubisic T. // Biochim. Biophys. Acta. 1990. Vol. 1030. P. 143.
10. Nakaar V., Bermudes D., Peck K.R., Joiner K.A. // Mol. Biochem. Parasitol. 1998. Vol. 92. P. 229.
11. Enzyme nomenclature // <http://www.expasy.ch>
12. Agutter P.S., Cockrill J.B., Lavine J.E. et al. // J. Biochem. 1979. Vol. 181. P. 647.
13. Sabbatini G.P., Smith P.J., Von Holt C. // Biochim. Biophys. Acta. 1993. Vol. 1153. P. 132.
14. McCarty D.R., Selman B.R. // Arch. Biochem. Biophys. 1986. Vol. 248. P. 523.
15. Chen Y.-R., Stanley J.R. // Plant Physiol. 1986. Vol. 81. P. 609.
16. Mukherjee J., Biswas S. // Indian J. Biochem. Biophys. 1980. Vol. 17. P. 452.
17. Brightwell R., Tappel A.L. // Arch. Biochem. Biophys. 1968. Vol. 124. P. 333.
18. Kalf G.F., Grece M.A. // Biochemistry. 1970. Vol. 9. P. 4049.
19. Matsushita S., Raacke I.D. // Biochim. Biophys. Acta. 1968. Vol. 166. P. 707.
20. Nishimune T., Ito S., Abe M. et al. // Biochim. Biophys. Acta. 1987. Vol. 923. P. 74.
21. Asai T., O'Sullivan J., Tatibana M. // J. Biol. Chem. 1983. Vol. 258. P. 6816.
22. Zimmermann H. // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2000. Vol. 362. P. 299.
23. Bruckner R.S., Crute J.J., Dodson M.S., Lehman I.R. // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. P. 2669.
24. Seki M., Enomoto T., Eki T. et al. // Biochemistry. 1990. Vol. 29. P. 1003.
25. Shuman S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89. P. 10935.
26. Myette J.R., Niles E.G. // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 11945.
27. Wengler G., Wengler G. // Virology. 1993. Vol. 197. P. 265.
28. Allen K.M., Seyfried T.N. // Genetics. 1994. Vol. 137. P. 257.
29. Sato J., Matsukawa R., Takiguchi H. // Int. J. Biochem. 1994. Vol. 26. P. 905.
30. Handa M., Guidotti G. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. Vol. 218. P. 916.
31. Нарыжный С.Н., Крутяков В.М. // Биохимия. 1982. Т. 47. С. 569.
32. Lewis M., Weissman S. // Arch. Biochem. Biophys. 1965. Vol. 109. P. 490.
33. Dalhmann N., Kirchgesser M. // Biochem. Int. 1990. Vol. 20. P. 317.
34. Makarchikov A.F. // J. Biochem. Mol. Biol. Biophys. 2001. Vol. 5. P. 525.
35. Сивук В.Ф., Русина И.М., Лучко Т.А., Макаричков А.Ф. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2006. № 4. С. 45.

Поступила в редакцию 17.01.08.

Виктор Францевич Сивук – младший научный сотрудник Гродненского филиала Института фармакологии и биохимии НАН Беларуси.