

ОБЗОРЫ

УДК 577.164.14:612.015.6:615.356

© Шейбак В.М.

РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СТРУКТУРЫ ФОНДА КоА КАК ОДИН ИЗ ПОДХОДОВ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В.М. ШЕЙБАК

Гродненский медицинский институт, 230015, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.

Факс: (0152)- 33-53- 41

В работе рассмотрены вопросы биосинтеза кофермента А, его транспорта в митохондрии и компартментализация в клетках млекопитающих. Проанализирована структура фонда КоА в клетках печени и миокарда при различных патобиохимических состояниях. Обсуждаются некоторые подходы к ее регуляции. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные могут служить основой при проведении направленной метаболической коррекции нарушений обмена веществ различной этиологии

Ключевые слова: пантотеновая кислота, кофермент А, ацил-КоА, регуляция, метаболизм

ВВЕДЕНИЕ. Регуляция соотношений - НАД/НАДН, НАДФ/НАДФН, АТФ/АДФ и ацетил-КоА/КоА-SH имеет важное значение для жизнеобеспечения клетки. Состояние восстановленности пар НАД (НАДФ) и отношение АТФ/АДФ тесно связано с соотношениями концентраций ацетил-КоА/КоА-SH, сукцинил-КоА/КоА-SH, ДЦА-КоА/КоА-SH и ацетил-КоА/сукцинил-КоА. Регуляторные возможности этих соотношений реализуются на уровне ключевых ферментативных систем, катализирующих трансмембранный перенос самых различных метаболитов, участвующих в углеводном, липидном и аминокислотном обменах [1-3].

В связи с этим особое значение и физиологический смысл приобретает не только поддержание адекватного содержания фонда КоА в клетках организма, но и сохранение необходимого уровня его свободной формы (КоА-SH) для обеспечения функционирования систем жизнеобеспечения клетки. При некоторых патологических состояниях в клетках происходит секвестрация внутриклеточного фонда КоА, приводящая к резкому снижению концентрации КоА-SH, что негативным образом влияет на метаболизм в целом [4-6]. Таким образом, регуляция уровня КоА, и, особенно, структуры его внутриклеточного фонда является важной проблемой современной патобиохимии.

Основное биологическое значение пантотеновой кислоты (ПАК) - это участие в синтезе КоА-SH и фосфопантетеинпротеинов и, таким образом, поддержание достаточного уровня КоА в клетке [7]. Однако данные, полученные в последнее время, позволяют утверждать, что содержание КоА в клетках (за исключением состояний пищевой недостаточности витамина), вероятно, напрямую не связано с уровнем ПАК в тканях [8,9]. Поэтому, не касаясь нарушений обмена собственно ПАК, целесообразно рассмотреть метаболические последствия ситуаций,

связанных с изменением структуры тканевого фонда КоА. Вследствие своей незаменимости во многих реакциях ацилирования, нарушение клеточных соотношений ацил-КоА и КоА-SH может оказывать влияние практически на все метаболические процессы. Большая часть этих воздействий может быть отнесена за счет изменения структуры внутриклеточного пула КоА, т.е. соотношений между свободной формой КоА (КоА-SH) и различными ацил-КоА, а также кислоторастворимой и кислотонерастворимой фракциями пула кофермента и, в гораздо меньшей степени, может быть связана с изменением собственно фонда КоА (общий КоА).

КоА распределен в клетке между цитозолем и митохондриями (до 95% КоА содержится в митохондриях сердечной мышцы) [10]. Существование механизма внутриклеточного транспорта для КоА, открытого и описанного в последние годы, вероятно, необходимо в клетке по нескольким причинам: 1) синтез КоА протекает, главным образом, в цитозоле; 2) первая стадия, т.е. фосфорилирование ПАК, ингибируется КоА; 3) деградация КоА также происходит за пределами митохондрий, поскольку фосфатазы, способные расщеплять КоА и дефосфо-КоА, идентифицированы в лизосомах и на плазматических мембранах [7]. В этой связи транспорт КоА должен осуществляться как внутрь, так и из митохондрий. Перенос КоА в митохондрии повышается в присутствии окислительных субстратов, которые способствуют сохранению мембранного электрохимического градиента [11]. Отсутствие необходимости в АТФ для стимуляции транспорта КоА свидетельствует о том, что перенос КоА обеспечивается существованием мембранного электрохимического градиента. Вместе с тем показано [12], что перенос КоА ингибируется фосфатами, вследствие чего, не исключена как возможность прямой конкуренции за места связывания на мембране, так и влияние фосфатных групп целого ряда соединений на мембранный потенциал митохондриальной мембраны. Торможение транспорта КоА через митохондриальную мембрану другими соединениями (валиномицин, 2,4-динитрофенол, ротенон и актиномицин) связано, в основном, с нарушением протонного электрохимического градиента. Абсолютная зависимость переноса КоА от положительного мембранного потенциала свидетельствует о том, что либо КоА-переносящий комплекс имеет чисто положительный заряд, либо КоА обменивается с молекулой, имеющей более низкий отрицательный заряд [13].

Показано, что митохондрии содержат ферменты, синтезирующие КоА из фосфопантетеина (ФПН) - 4'-ФПН-аденилтрансферазу (КФ 2.7.7.3) и дефосфо-КоА-киназу (КФ 2.7.1.24). 4'-ФПН-аденилтрансфераза локализована, главным образом, в матриксе митохондрий, тогда как активность дефосфо-КоА-киназы определяется как в матриксе, так и на наружной митохондриальной мембране. Разрушение внутренней митохондриальной мембраны повышает синтез КоА из ФПН в несколько раз [12,14]. В этой связи, логично предположить, что основная часть митохондриального КоА может образовываться *in situ* из ФПН либо дефосфо-КоА, транспорт которых в митохондрии должен, вероятно, значительно превышать количество переносимого КоА. Митохондриальный биосинтез КоА в этом случае в значительной степени должен зависеть от концентрации АТФ и не ингибироваться соединениями, влияющими на мембранный потенциал. Можно предположить, что 4'-ФПН-аденилтрансфераза и дефосфо-КоА-киназа, расположенные на митохондриальных мембранах, имеют каталитические центры, ориентированные в направлении цитозоля. При этом они, вероятно, довольно прочно связаны с мембранами, что позволяет сочетать транспорт основных предшественников кофермента (ФПН и дефосфо-КоА) со скоростью наработки КоА. Вместе с тем, очевидно, что КоА-SH, синтезированный на наружной поверхности митохондриальной мембраны, транспортируется через внутреннюю митохондриальную мембрану системой активного транспорта против градиента концентрации [15].

Содержание общего КоА в печени может значительно изменяться при различных физиологических условиях. Его повышение, наблюдаемое при голодании и сахарном диабете, обусловлено, главным образом, увеличением ацил-КоА [10, 16]. В настоящее время наиболее важным регуляторным ферментом биосинтеза КоА считается пантотенаткиназа (КФ 2.7.1.33), начальный фермент биосинтетического пути ПАК → КоА, регуляция активности которого осуществляется по принципу обратной связи. Вместе с тем, на частично очищенном препарате фермента из печени крысы показано, что ацетил-КоА, пропионил-КоА, малонил-КоА и другие короткоцепочечные ацил-КоА являются более сильными ингибиторами ($K_i = 1 - 3$ мкМ), чем КоА-SH, дефосфо-КоА или длинноцепочечные ацил-КоА ($K_i = 3 - 80$ мкМ) [9,14]. Введение животным некоторых препаратов (например, клофибрат) приводит к тому, что фермент становится менее чувствительным к действию вышеуказанных ингибиторов и это, в свою очередь, является одним из факторов, способствующих увеличению фонда КоА в ткани [14]. При кормлении животных пищей, содержащей клофибрат, уровень общего КоА повышается от 2 до 300% с преимущественным увеличением содержания КоА-SH. Как правило, метаболические ситуации, вызывающие увеличение уровня КоА в клетке, сопровождаются повышением, в основном, митохондриального пула кофермента. Так, уровень ацетил-КоА в вышеуказанных экспериментальных условиях определялся в 10-30 раз выше в митохондриях, чем в цитозоле [17]. Вместе с тем, концентрация ацетил-КоА в цитозоле гепатоцитов, в отличие от уровня этого субстрата в митохондриальном компартменте, в ряде случаев может снижаться (например, в опытах *in vitro* при использовании в качестве субстрата олеиновой кислоты), что позволяет провести параллели с такими (пато)физиологическими состояниями как голодание, кормление жирной пищей или аллоксановый диабет, когда концентрация общего КоА повышается и одной из основных причин является увеличение именно митохондриальной концентрации ацетил-КоА [18]. Концентрации пропионил-КоА и малонил-КоА в печени гораздо ниже, чем ацетил-КоА, а длинноцепочечные ацил-КоА в большинстве своем связаны с белками и клеточными мембранами [7]. Следовательно, уровни этих тиоэфиров, по сравнению с ацетил-КоА, вероятно, могут играть менее важную роль в регуляции биосинтеза КоА в клетках.

Регуляция биосинтеза КоА является сложным комплексным процессом, в котором участвуют как гормональные, так и метаболические факторы [9-15]. Поскольку при использовании целого ряда субстратов в исследованиях на изолированных гепатоцитах [19-21] или перфузируемом сердце [22,23] обнаружено ингибирование образования КоА-SH, логично предположить, что во всех изученных ситуациях имело место изменение структуры внутриклеточного фонда КоА с увеличением доли его ацилированных производных. При перфузии изолированного сердца буфером, содержащим в качестве субстратов пальмитат, ацетат, гидроксипутират и пируват происходит повышение в ткани содержания ацетил-КоА и, в гораздо меньшей степени, КоА-SH. С другой стороны, перфузия буфером, не содержащим субстратов или включающем только глюкозу, приводит к ускорению синтеза КоА при высоком уровне КоА-SH и низком ацетил-КоА в ткани [10]. Поскольку существует непосредственная взаимосвязь между концентрацией КоА и скоростью его синтеза, то следует, вероятно, признать меньшее значение промежуточных метаболитов биосинтетического пути по сравнению с уровнем ацетил-КоА в регуляции активности пантотенаткиназы. Это подтверждают результаты экспериментов по включению инсулина в среду инкубации совместно с окислительными субстратами, где обнаружена быстрая наработка ацетил-КоА и торможение активности пантотенаткиназы [24]. Обратный эффект на активность фермента оказывало добавление глюкогона и дибутирил-цАМФ [16].

Инсулин и глюкогон оказывают различные эффекты на компартментализацию ацетил-КоА в клетке. Так, инсулин уменьшает окисление жирных кислот и кетогенез и, напротив, активирует процессы синтеза и

этерификации жирных кислот, путем увеличения концентрации ацетил-КоА в цитозоле. Глюкагон является фактором, снижающим синтез жирных кислот, повышая их окисление и кетогенез. Уменьшая концентрацию малонил-КоА, глюкагон тормозит синтез жирных кислот и снижает активность ацетил-КоА-карбоксилазы. Одновременно он способствует накоплению ацетил-КоА в митохондриальном матриксе [25,26]. Аналогичная метаболическая ситуация имеет место при голодании и сахарном диабете [27,28].

Важное место в регуляции концентрации ацил-КоА в клетке занимают гидролитические ферменты. Гидролиз ацетил-КоА до КоА-SH и ацетата осуществляется ацетил-КоА-гидролазой (КФ 3.1.2.1), ферментом, активность которого обнаружена во многих тканях, но более всего в печени. Ацетил-КоА-гидролаза локализована преимущественно в митохондриях, в частности, в матриксе. Физиологическая роль этого фермента заключается в поддержании уровня КоА-SH в клетке и снабжении периферических тканей ацетатом. Митохондриальная ацетил-КоА-гидролаза активируется АДФ и ингибируется КоА-SH, НАДН и пальмитоил-КоА. Помимо митохондрий, довольно высокая активность фермента обнаружена в цитозольной фракции печени: от 12 до 20 мкмоль субстрата/мин·г ткани. На активность фермента влияют АТФ (активатор) и АДФ (ингибитор). КоА-SH и длинноцепочечные ацил-КоА также являются ингибиторами фермента, но малонил-КоА не является ни субстратом, ни ингибитором. Изменение активности цитозольной ацетил-КоА-гидролазы имеет, по-видимому, адаптивный характер. Повышение активности фермента отмечено при противоположных метаболических состояниях: при стимуляции окисления жирных кислот (назначение гипополипидемических средств, голодание, диабет) и активации синтеза жирных кислот (кормление безжировой пищей с высоким содержанием углеводов) [29,30]. Увеличение активности ацетил-КоА-гидролазы может быть эффективным методом регуляции цитозольной концентрации КоА-SH, которая одинаково важна как для липогенеза, так и для липолиза. Поскольку уровень КоА-SH в цитозоле чрезвычайно низок (1-5 мкМ) и КоА-SH, но не ацетат, ингибирует активность цитозольной ацетил-КоА-гидролазы, указывает на то, что это фермент способен контролировать концентрацию КоА-SH и регулировать уровень ацетил-КоА в цитозоле. По-видимому, физиологическая роль ацетил-КоА-гидролазы состоит в сохранении равновесия между цитозольными концентрациями ацетил-КоА и КоА-SH, принимающими участие в метаболизме холестерина [31].

Накопление в клетках некоторых метаболитов, концентрации которых в нормальных условиях являются относительно невысокими, или поступление в организм широкого спектра ксенобиотиков приводит к образованию медленно метаболизируемых (вследствие недостаточной активности соответствующих ферментов) ацилированных производных КоА. Обычно электрофильные соединения превращаются в нуклеофильные, образуя стабильные аддукты, как это имеет место при образовании аддуктов КоА с галогенидами. При этом аминифенолы наиболее эффективно истощают внутриклеточный пул КоА [5]. В случае поступления в организм жирных кислот с разветвленной углеводородной цепью на наружной митохондриальной мембране происходит образование соответствующих ацил-КоА, однако, эти соединения не являются субстратами для карнитинацилтрансфераз и, следовательно, не способны транспортироваться в митохондрии. Их метаболизм осуществляется в других клеточных органеллах, что приводит к дополнительной нагрузке на цитозольный фонд КоА и его истощению [31].

Сохранение адекватного уровня и соотношения фракций КоА в клетках в значительной мере обеспечивается также функционированием системы карнитин/ацилкарнитин. Ацилтрансферазы короткоцепочечных ацилкарнитиннов регенерируют КоА-SH. Карнитиновая система служит буфером в соотношении ацетил-КоА/КоА-SH в митохондриальном матриксе. Вместе с тем, она тесно сопряжена с транспортом ацильных групп в(из) митохондрии. Ацилтрансферазы

катализируют образование не только ацетилкарнитина, но и других короткоцепочечных ацилкарнитинов (например, пропионилкарнитина), удаляя, таким образом, медленно метаболизируемые ацильные радикалы, освобождая свободный КоА и, модулируя таким способом внутриклеточное соотношение КоА-SH/ацил-КоА. Количество ацетилкарнитина увеличивается в присутствии избытка пирувата и лактата, что, вероятно, следует считать адаптивной реакцией, позволяющей резко снизить количество этих субстратов в условиях индуцированного гликолиза. Так, при болезни McArdle (недостаточность миофосфорилазы) количество ацетилкарнитина в мышечной ткани составляет только около 17% от нормального уровня и поскольку соотношение ацетилкарнитин/карнитин способно функционировать в качестве буфера для ацетил-КоА/КоА-SH, то содержание ацетилкарнитина повышается вслед за увеличением соотношения ацетил-КоА/КоА-SH. Уровень карнитина в клетке гораздо выше, чем фонд общего КоА и образование ацетилкарнитина препятствует истощению внутриклеточной концентрации КоА-SH, что особенно важно для сохранения нормального функционирования клетки [32-34].

Наличие прямой корреляции между активностью γ -глутамилтранспептидазы и уровнем ацетилкарнитина, соотношениями ацетилкарнитин/карнитин и короткоцепочечные ацилкарнитинов/карнитин после введения этанола, указывает на его способность повышать этерификацию карнитина короткоцепочечными ацилами в условиях алкогольного поражения печени. Поскольку поступление этанола приводит к снижению редокс-потенциала гепатоцитов, которое помимо прямого повреждения митохондрий нарушает бета-окисление и подавляет цикл лимонной кислоты (место утилизации ацетата), то, очевидно, следует ожидать повышения количества не полностью окисленных жирных кислот. Этот ацильный "пресс" на систему КоА повышает соотношения ацилкарнитин/карнитин и ацетилкарнитин/карнитин [35].

Известно, что снижение скорости окисления углеводов наблюдается при ингибировании пируватдегидрогеназы (ПДГ) и фосфофруктокиназы повышенными концентрациями ацетил-КоА и цитрата, соответственно [36]. Следовательно, важным последствием введения свободного карнитина будет снижение внутримитохондриального соотношения ацетил-КоА/КоА-SH и стимуляция ПДГ. Это предположение было подтверждено в экспериментах на изолированных митохондриях сердца, где добавление карнитина в среду инкубации активировало ПДГ [37]. Таким образом, очевидно, что введение карнитина может быть весьма полезным в состояниях, где низкий уровень КоА-SH тормозит окисление пирувата, как это имеет место, например, в ситуациях лактацидоза, повышенной физической нагрузке, гипоксии и интоксикации этанолом [38,39].

Удаление из митохондрий короткоцепочечных ацильных групп (особенно с разветвленной углеводородной цепью) путем образования ацилкарнитинов имеет важное физиологическое значение в катаболизме таких аминокислот как лейцин, изолейцин и валин. Изучение метаболического пути лейцин \rightarrow изовалерил-карнитин показывает, что реакция изовалерил-КоА \rightarrow изовалерил-карнитин необходима для транспорта изовалерилового радикала за пределы митохондрий. В цитозоле как лейцин, так и изовалерил-карнитин действуют как модуляторы оборота белка. Накопление изовалерил-КоА в митохондриях, снижая концентрацию КоА-SH, вследствие гиперпродукции изовалерата (изовалериановая ацидемия) или недостаточности карнитина, вызывает серьезные метаболические нарушения [40-42].

Обнаружено накопление вальпроил-КоА в печени животных, получавших вальпроевую кислоту. Этот метаболит КоА являлся промежуточным метаболитом в синтезе вальпроилкарнитина, которое осуществляется при участии карнитиноктаноилтрансферазы (КФ 2.3.1.7) [43,44].

Таким образом, одна из функций карнитина заключается в защите клеток от избыточного накопления ацил-КоА, как эндогенного, так экзогенного

происхождения (имеется в виду ацильный остаток). Образующиеся ацилкарнитины затем могут метаболизироваться в митохондриях или цитозоле печени, а также переноситься в почки для последующей экскреции с мочой.

Поскольку для нормального функционирования клеток жизненно необходим КоА-SH снижение его уровня должно стимулировать его биосинтез. Увеличение биосинтеза и, как следствие, повышение общего КоА, является важным компенсаторным механизмом, нормализующим метаболизм в условиях избыточного накопления ацил-КоА. В ряде случаев (отравление токсическими либо лекарственными препаратами, врожденные нарушения метаболизма, недостаточность незаменимых пищевых факторов) ситуация усугубляется образованием медленно метаболизируемых ацил-КоА, накопление которых не только истощает пул КоА, но и оказывает прямое цитотоксическое действие [8]. В этом случае, единственно эффективным кажется стимуляция синтеза КоА, что приводит не только к повышению общего фонда КоА, но и к увеличению доли КоА-SH. Так, недостаточность в организме животных витамина В₁₂ приводит к снижению активности метилмалонил-КоА-мутазы (КФ 5.4.99.2). В печени значительно увеличивается содержание общего пула КоА. Фракционирование пула кофермента обнаружило увеличение, главным образом, пропионил-, метилмалонил- и кислотонерастворимых ацил-КоА. Авторы предположили, что секвестрация печеночного пула КоА в виде пропионил-КоА и метилмалонил-КоА может способствовать увеличению биосинтеза кофермента [6]. В дальнейших исследованиях на изолированных гепатоцитах было показано, что добавление в инкубационную среду пропионата (1 мМ) повышает образование [¹⁴C]-КоА из [¹⁴C]-пантотената на 27%. В присутствии бутирата (1 мМ) пропионат повышал образование [¹⁴C]-КоА на 63%. Кетобутират, который при декарбоксилировании превращается в пропионил-КоА, также повышает скорость метаболизма пантотената в гепатоцитах. Таким образом, увеличение синтеза КоА может быть важным компенсаторным механизмом для сохранения клеточного метаболизма в условиях ограниченного использования ацил-КоА [20,21].

Повышение экскреции ацилкарнитинов отмечается у детей с врожденными нарушениями метаболизма разветвленных аминокислот, характеризующимися накоплением ацил-КоА и метаболитов органических кислот. Назначение таким больным карнитина улучшало детоксикационные процессы и облегчало удаление ацильных групп, освобождая КоА-SH и, таким образом, стимулируя окисление пирувата в ацетил-КоА, метаболизм аминокислот, бета-окисление и цикл лимонной кислоты [45-47].

Модуляция секвестрации клеточного пула КоА может включать несколько принципиальных вариантов. Ингибирование ацил-КоА-синтетазы приведет к торможению образования токсичных производных КоА из соответствующих органических кислот. С другой стороны увеличение образования ацилкарнитинов из накапливающихся ацил-КоА снижает его клеточное содержание и освобождает КоА-SH для других метаболических реакций. В свою очередь гиполлипидемические препараты (из группы клофибрата) резко повышают общее печеночное содержание КоА и, следовательно, оказывают защитное действие в условиях накопления органических кислот [20,48]. Кроме того, клофибрат повышает активность карнитинацилтрансфераз, ферментов, катализирующих превращение ацил-КоА в ацилкарнитины. Назначение клофибрата индуцирует пантотенаткиназу, однако, при этом не изменяется внутриклеточное распределение КоА-SH/ацил-КоА [14,49]. В результате, хотя общее количество КоА на 1 г печени повышается, внутриклеточная структура фонда кофермента практически не отличается от контрольной. Увеличение общего клеточного и, особенно, митохондриального КоА, может быть важным компенсаторным механизмом при метаболических нарушениях и направлено на нормализацию энергетического гомеостаза *in vivo*. Помимо клофибрата и других неспецифических агентов (стимуляторы биосинтеза белка,

серосодержащие соединения) важным подходом, направленным не только на стабилизацию уровня КоА-SH, но и, возможно, на изменение активности некоторых КоА-метаболизирующих ферментов, является назначение предшественников биосинтеза КоА. Так, нами показано, что курсовое введение производных ПАК нормальным животным не только способно увеличить фонд общего КоА, но приводит к снижению соотношения КоА-SH/общий КоА, что свидетельствует о вызываемом ими повышении метаболической загруженности пула кофермента. Увеличение уровня общего КоА в печени отражало повышенную биотрансформацию вводимых соединений на уровне пантотенаткиназы, а также повышение утилизации 4'-ФПН и дефосфо-КоА в последующих реакциях биосинтеза кофермента [9].

Во многом отличающиеся результаты получены после назначения предшественников КоА животным с генетически детерминированным гиперлипогенезом и инсулиннезависимым диабетом. В печени таких животных увеличены общий уровень КоА и отношения КоА-SH к фракциям коротко- и длинноцепочечных ацил-КоА, что является одним из факторов способствующих гиперлипогенезу. В данной ситуации возрастание уровня общего КоА обусловлено повышением содержания КоА-SH, по-видимому, вследствие интенсификации биосинтеза последнего из витаминсодержащих предшественников, преимущественно на стадии биотрансформации 4'-ФПН в КоА. Дополнительное введение в данной метаболической ситуации пантегина или фосфопантотената практически нормализовало уровень общего КоА, а также внутриклеточную структуру фонда кофермента [50].

Таким образом, разработка подходов к регуляции системы КоА в клетках является важной проблемой в патобиохимии, которая может быть одной из задач при проведении направленной метаболитной терапии.

Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории коферментов Института биохимии НАН Беларуси за участие в обсуждении данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великий Н.Н. (1984). Укр. биохим. ж., **56**, 369-383.
2. Greenbaum A.L., Guma K.A., McLean P. (1971). Arch. Biochem. Biophys., **143**, 617-663.
3. Williamson J.R., Cooper R.H. (1980). FEBS Lett. **117**, 73-85.
4. Eckert K.G., Elbers F.R., Eyer P. (1989). Biochem. Pharmacol., **38**, 3253-3259.
5. Simon P., Bolt H.M., Filser J.G. (1985). Biochem. Pharmacol., **34**, 1981-1986.
6. Brass E.P., Tahiliani A.G., Allen R.H., Stabler S.P. (1992). J. Nutr., **120**, 290-297.
7. Моисеенок А.Г. (1980). Пантотеновая кислота. Мн.: Наука и техника. 240.
8. Ларин Ф.С., Моисеенок А.Г., ... Шейбак В.М. (1987). Метаболические эффекты недостаточности функционально связанных В-витаминов, Минск: Наука и техника.
9. Моисеенок А.Г., Копелевич В.М., Шейбак В.М., Гуринович В.А. (1989). Производные пантотеновой кислоты. Разработка новых витаминных и фармакотерапевтических средств. Минск: Наука и техника.
10. Reibel D.K., Wyse B.W., Berkich D.A., Neely J.R. (1981). Am. J. Physiol., **240**, H606-H611.
11. Tahiliani A.G., Neely J.R. (1987). J. Biol. Chem., **262**, 11607-11610.
12. Tahiliani A.G., Neely J.R. (1987). J. Mol. Cell Cardiol., **19**, 1161-1167.
13. Tahiliani A.G. (1991). Biochim. Biophys. Acta., **1067**, 29-37.
14. Halvorsen O., Skrede S. (1982) Eur. J. Biochem., **124**, 211-215.
15. Tahiliani A.G., Beinlich C.J. (1991). Vitam. Horm., **46**, 165-228.
16. Smith S.M. (1978). J. Nutr. **108**, 863-873.
17. Voltti H., Hassinen I.E. (1979). Biochem. Pharmacol., **29**, 987-992.

18. Siess E.A., Brocks D.G., Wieland O.H. (1976). FEBS Lett., **68**, 265-271.
19. Baquet A., Lavoigne A., Hue L. (1991). Biochem. J., **273**, 57-62.
20. Brass E.P. (1992). J. Nutr., **122**, 234-240.
21. Brass E.P., Ruff L.J. (1992). J. Nutr., **122**, 2094-2100.
22. Lopaschuk G.D., Neely J.R. (1987). Am. J. Physiol., **253**, H41-H46.
23. Russell R.R., Taegtmeyer H. (1992). J. Clin. Invest., **89**, 968-973.
24. Smith C.M., Israel B.C., Jannucci J. (1987). J. Nutr., **117**, 452-459.
25. Norsten C., Cronholm T. (1990). Biochem. J., **265**, 569-574.
26. Wieland O., Weiss L., Eger-Neufeldt J. (1964). Adv. Enzyme Regul., **2**, 85089.
27. Ishii H., Horie S., Suga T. (1980). J. Biochem., **87**, 1855-1858.
28. Griffaton G., Rozen R. (1974). Enzyme., **17**, 319-332.
29. Singh H., Poulos A. (1995). FEBS Lett., **359**, 179-183.
30. Crabtree B., Gordan M.J., Christie S. (1990). Biochem. J., **270**, 219-225.
31. Ebisuno S., Isohahi F., Nakanishi Y., Sakamoto Y. (1988). Amer. J. Physiol., **255**, 724-730.
32. Feller A.G., Rudman D. (1988). J. Nutr., **118**, 541-547.
33. Sahlin K. (1990). Acta Physiol. Scand., **138**, 259-262.
34. Bieber L.L. (1988). Ann. Rev. Biochem., **57**, 261-283.
35. Amodio P., Angeli P., Mercel C. (1990). J. Clin. Chem. Clin. Biochem., **28**, 619-626.
36. Kerbey A.L., Randle P.J., Cooper R.H. (1976). Biochem. J., **154** 327-348.
37. N. Siliprandi N., Sartorelli L., Ciman M. (1989). Clin. Chim. Acta., **183**, 3-12.
38. Harris R.C., Foster C.V., Hultman E. (1987). J. Appl. Physiol., **63**, 440-442.
39. Hiatt W.R., Regensteiner J.G., Wolfel E.E., Brass E.P. (1989). J. Clin. Invest., **84**, 1167-1173.
40. Lysiak W., Toth P.P., Bieber L. (1986). J. Biol. Chem., **261**, 13698-13703.
41. Mortimore G.E., Poso A.R. (1987). Ann. Rev. Nutr., **7**, 539-564.
42. Scholte H.R. (1988). J. Bioenerg. Biomembr., **20**, 161-91.
43. Millington D.S., Bohan T.P., Roe C.R. (1985). Clin. Chim. Acta., **145**, 69-76.
44. Becker C.M., Harris R.A. (1983). Arch. Biochem Biophys., **223**, 381-392.
45. Chalmers R.A., Stacey T.E., Roe C.R. (1983). Biochem. Soc. Trans., **11**, 724-725.
46. Engelman R.M. (1991) J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **101**, 855-859.
47. Nicolakaki H., Giannakouros T., Georgatsos I.G. (1990). Biofactors., **2**, 255-258.
48. Ball M.R., Gumaa R.A., McLean P. (1979). Biochem. Biophys. Res. Commun., **87**, 489-496.
49. Шейбак В.М., Моисеенок А.Г. (1983). Хим. фарм. ж., **28**, 778-781.
50. Моисеенок А.Г., Ефимов А.С., Шейбак В.М. (1987). Проблемы эндокринолог., **33**, 45-49.

Поступила 19. 10. 96 г.

REGULATION OF THE INTRACELLULAR SRUCTURE POOL CoA AS ONE OF THE PRINCIPLE IN TREATMENT OF ETABOLIC DISTURBANCES

V.M.SHEIBAK

Grodno State Medical Institute, 230015, Belarus, Grodno, ul. Gorkogo 80. Fax: (0152)- 33-53- 41

The problems of biosynthesis of coenzyme A, its transport into the mitochondria, and compartmentalization in mammalian cells have been reviewed. CoA pool structure in liver cells and the in myocardium under different pathobiochemical conditions is discussed. Experimental data which have now been accumulated can be used as a basis for correction of the metabolic disturbances of different ethiology.

Key words: pantothenic acid, coenzyme A, acyl-CoA, regulation, metabolism