



УДК 577.113

© 1996 г.

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ
В РЕГУЛЯЦИИ ОБЪЕМА ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Атауллаханов Ф. И., Витвицкий В. М., Комарова С. В.

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Для выяснения роли системы метаболизма аденилатов в эритроцитах человека исследована упрощенная модель клеточного метаболизма, включающая ионный насос, гликолиз и метаболизм аденилатов. Показано, что система метаболизма аденилатов может функционировать как регуляторная, обеспечивая рост пула аденилатов с ростом скорости потребления АТФ в клетке. При этом управление работой ионных насосов с помощью изменения концентрации АТФ обеспечивает эффективную стабилизацию ионного состава и, следовательно, объема эритроцита при изменениях проницаемости клеточной мембраны. Для обеспечения необходимой регуляции пула аденилатов достаточно, чтобы регулировалась либо только скорость разрушения АМР, либо только скорость его синтеза. Оптимальная скорость метаболизма аденилатов в эритроците составляет от нескольких десятых процента до нескольких процентов от величины гликолитического потока. Увеличение этой скорости приводит к ухудшению устойчивости клеточного метаболизма. Снижение скорости метаболизма аденилатов делает работу этой метаболической системы неэффективной, так как время, за которое достигается стабилизация концентрации ионов в клетке, становится сравнимым с временем жизни эритроцита.

Благодаря дисковидной форме эритроцит имеет большое отношение площади поверхности клетки к ее объему, что обеспечивает ему высокую деформируемость при прохождении по капиллярам. Максимально допустимое увеличение объема эритроцита составляет 15—20% от физиологического значения объема. Это ограничение определяется условиями фильтрации эритроцитов в селезенке [1]. С другой стороны, объем эритроцита не может быть существенно уменьшен, так как неизбежное при этом увеличение концентрации гемоглобина ведет к значительному увеличению вязкости внутриклеточного содержимого [2]. Существование ограничений объема сверху и снизу приводит к требованию стабилизации объема эритроцита.

Объем эритроцита полностью определяется ионным гомеостазом этой клетки [3, 4]. Многие факторы (патологические процессы, окислители, антибиотики и т. п.) могут увеличивать проницаемость мембраны эритроцитов, что должно приводить к нарушению их ионного гомеостаза и изменениям объема. Очевидно, что в эритроцитах должны существовать системы, обеспечивающие компенсацию изменений проницаемости клеточной мембраны и стабилизацию объема. В ряде работ были сформулированы модельные представления об основных физико-химических закономерностях, определяющих ионный гомеостаз в эритроцитах [5, 6], построены и исследованы математические модели, описывающие ионный гомеостаз совместно с энергетическим метаболизмом [3, 5, 7—10]. В настоящее время нет достаточных экспериментальных данных для всесторонней количественной проверки этих моделей. Однако уже ясно, что они не описывают целый ряд интересных особенностей метаболизма эритроцитов, в частности повышенный уровень АТФ, связанный с увеличением пула аденилатов ($[ATP] + [ADP] + [AMP]$), в эритроцитах с увеличенной проницаемостью клеточной мембраны для катионов [11—17]. Все известные модели предсказывают противоположную

зависимость, т. е. падение концентрации АТФ с ростом проницаемости мембраны. Рост концентрации АТФ при возрастании пассивных ионных потоков мог бы способствовать увеличению интенсивности работы ионных насосов и улучшению стабилизации объема эритроцита. Цель данной работы — проверка гипотезы, согласно которой метаболизм адениновых нуклеотидов регулируется так, чтобы обеспечить более эффективную стабилизацию объема эритроцитов. Для проверки предложенной гипотезы с помощью простой математической модели была исследована принципиальная возможность стабилизации ионного состава эритроцита за счет регуляции метаболизма аденилатов при изменениях проницаемости клеточной мембраны.

ГИПОТЕЗА

Согласно выдвинутой гипотезе, величина пула аденилатов регулируется таким образом, что увеличение проницаемости мембраны, приводящее к активации ионных насосов, ведет к росту пула аденилатов и [АТФ]. Рост [АТФ] дополнительно активирует Na^+ , K^+ -АТФ-азу, позволяя компенсировать возросший приток ионов в клетку, что обеспечивает стабилизацию объема эритроцита.

В основе нашей гипотезы лежат следующие постулаты:

1. Стабилизация объема эритроцита осуществляется через стабилизацию концентрации ионов внутри клетки.
2. Скорость ионных насосов в эритроците пропорциональна внутриклеточной концентрации Na^+ и зависит от компонентов пула аденилатов.
3. Скорость производства АТФ из АДФ в гликолизе (гликолитический поток) как функция от концентрации АТФ представляет собой колоколообразную кривую с круто падающим участком в области физиологических концентраций АТФ.
4. Существенным для нашей гипотезы является постулат, что метаболизм аденилатов обеспечивает рост величины пула аденилатов и, следовательно, внутриклеточной концентрации АТФ при активации процессов, потребляющих АТФ, в частности ионных насосов.

Задачей работы является определение возможных регуляторных связей в метаболизме адениновых нуклеотидов, которые могли бы обеспечить необходимую регуляцию величины пула аденилатов.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Для проверки выдвинутой гипотезы была построена математическая модель, описывающая в упрощенном виде взаимодействие ионного транспорта, энергетического метаболизма и метаболизма аденилатов в эритроцитах человека. Модель включает трансмембранный ионный градиент (например, градиент Na^+) с высокой и постоянной внеклеточной концентрацией и низкой внутриклеточной концентрацией ионов, ионный насос, откачивающий ионы из клетки, гликолиз, как источник энергии и систему метаболизма аденилатов (рис. 1). Система метаболизма аденилатов в эритроцитах человека включает в себя синтез АМР в аденозинкиназной и аденинфосфорибозилтрансферазной реакциях, распад АМР через АМР-деаминазу и пурин-5'-нуклеотидазу, перераспределение между АТФ, АДФ и АМР в аденилаткиназной реакции (см. рис. 1).

Изменения внутриклеточной концентрации ионов и концентраций компонентов пула аденилатов описываются следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{I} &= U_i - 3U_p \\ \dot{T} &= U_{gl} - U_p + U_{-ak} - U_{+ak} - U_{ask} - 2U_{aprt} \\ \dot{D} &= U_p - U_{gl} - 2(U_{-ak} - U_{+ak}) + U_{ask} + U_{aprt} \\ \dot{M} &= U_{-ak} - U_{+ak} + U_{ask} + 2U_{aprt} - U_d \end{aligned} \quad (1)$$

где I , T , D и M — внутриклеточные концентрации ионов, АТФ, АДФ и АМР

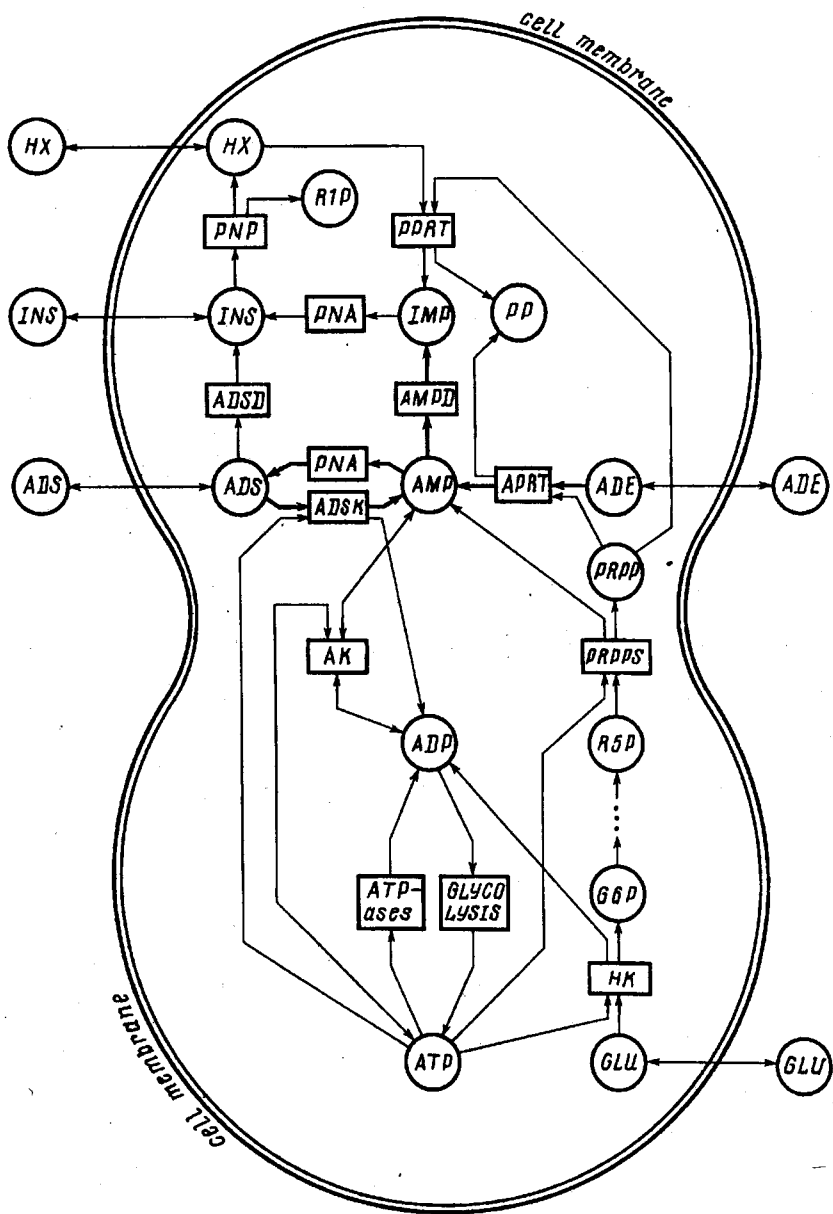


Рис. 1. Связь метаболизма аденилатов с другими метаболическими системами в эритроцитах человека. Линия точек показывает путь преобразования глюкозо-6-фосфата в рибозо-5-фосфат. ATP-азы включают в себя все ATP-потребляющие процессы, которые не показаны на этом рисунке. Обозначения: ADE — аденин, ADP — аденозин-5'-дифосфат, ADS — аденозин, AMP — аденозин-5'-фосфат, ATP — аденозин-5'-трифосфат, GLU — глюкоза, G6P — глюкозо-6-фосфат, HX — гипоксантин, IMP — инозин монофосфат, INS — инозин, PP — пирозофосфат, PRPP — фосфорибозилпирозофосфат, R1P — рибозо-1-фосфат, R5P — рибозо-5-фосфат, АК — аденилаткиназа, ADSK — аденозинкиназа, ADSD — аденозиндезаминаза, AMPD — AMP-дезаминаза, APRT — аденинфосфорибозилтрансфераза, НК — гексокиназа, PNA — пурин-5'-нуклеотидаза, PNP — пуриннуклеозидфосфорилаза, PPRT — пуринфосфорибозилтрансфераза, PRPPS — фосфорибозилпирозофосфатсинтаза

соответственно; U_i — скорость пассивного втока ионов в клетку; U_p — скорость работы ионных насосов (при этом предполагается, что на перенос 3 ионов затрачивается одна молекула ATP); U_g — скорость гликолиза; U_{+ak} — скорость потребления ATP или AMP и половина скорости образования ADP в аденилат-

киназной реакции; U_{-ak} — скорость обратной аденилаткиназной реакции; U_{ast} — скорость аденозинкиназной реакции; U_{aprt} — скорость аденинфосфорибозилтрансферазной реакции; U_d — общая скорость распада АМР в АМР-дезаминазной и пурин-5'-нуклеотидазной реакциях.

Нас интересует качественный характер регуляторных связей, поэтому для упрощения анализа мы использовали описание скоростей всех потоков в системе в виде степенных функций. Ранее было показано [18—20], что такая аппроксимация дает хорошее описание для ферментативных реакций в достаточно широких диапазонах изменения концентраций метаболитов.

Мы полагаем, что скорость пассивного притока ионов в клетку определяется только проницаемостью клеточной мембраны:

$$U_i = PJ, \quad (2)$$

где P — проницаемость мембраны клетки, J — внеклеточная концентрация ионов.

Скорость работы ионных насосов пропорциональна внутриклеточной концентрации ионов. Мы рассматриваем два вида зависимости этой скорости от концентрации компонентов пула аденилатов:

1) скорость работы ионных насосов пропорциональна концентрации АТР в эритроцитах:

$$U_p = W_1 IT; \quad (3)$$

2) скорость работы ионных насосов пропорциональна отношению $[ATP]$ к $[AMP]$. На наш взгляд, такая зависимость лучше описывает реальную кинетику АТР-азы в нативных эритроцитах [18, 21]:

$$U_p = W_1' IT/M, \quad (3a)$$

где W_1, W_1' — параметры, отражающие активность ионного насоса.

Скорость производства АТР из АДФ в гликолизе

$$U_{gl} = W_2 T^{0.52} M^{0.41}. \quad (4)$$

Это выражение было получено ранее [18] как аппроксимация экспериментальной зависимости гликолитического потока от $[ATP]$ в эритроцитах человека [22, 23]. Параметр W_2 характеризует активность гликолиза в клетке.

Суммарная скорость синтеза АМР в аденозинкиназной и аденинфосфорибозилтрансферазной реакциях:

$$U_a = W_3 T^{n1} M^{k1}, \quad (5)$$

где параметр W_3 отражает суммарную активность реакций синтеза АМР; $n1$ и $k1$ — параметры, отражающие зависимость синтеза АМР от $[ATP]$ и $[AMP]$ соответственно.

Суммарная скорость распада АМР в АМР-дезаминажной и пурин-5'-нуклеотидажной реакциях:

$$U_d = W_4 T^{n2} M^{k2}, \quad (6)$$

где W_4 — суммарная активность реакций распада АМР; $n2$ и $k2$ — параметры, отражающие зависимость скорости разрушения АМР от $[ATP]$ и $[AMP]$ соответственно. Скорость разрушения АМР в нашей модели зависит от $[ATP]$ так же, как от $[AMP]$, так как известно, что АТР является сильным эффектором и пурин-5'-нуклеотидазы, и АМР-дезаминазы [24—28]; U_{+ak} и U_{-ak} — скорости аденилаткиназной реакции в прямом (синтез АДФ) и обратном направлениях.

Скорость аденилаткиназной реакции значительно превышает скорости остальных реакций [11, 29]. Это позволяет считать, что аденилаткиназная реакция всегда близка к равновесию. Положив константу равновесия равной 1, перейдем

к новым, медленным переменным: энергетическому пулу клетки — $E = 2T + D$ и пулу аденилатов — $A = T + D + M$.

$$\dot{I} = PJ - 3U_p \quad (7.1)$$

$$\dot{E} = W_2 T^{0,52} M^{0,41} - U_p - CW_3 T^{n1} M^{k1} \quad (7.2)$$

$$\dot{A} = W_3 T^{n1} M^{k1} - W_4 T^{n2} M^{k2} \quad (7.3)$$

$$D^2/TM = 1, \quad (7.4)$$

$$\text{где } T = (A + 3E - (6AE - 3E^2 + A^2)^{0,5})/6 \quad (8)$$

$$M = (7A - 3E - (6AE - 3E^2 + A^2)^{0,5})/6; \quad (9)$$

C — коэффициент, который может изменяться от 1 до 3 в зависимости от вклада аденинфосфорибозилтрансферазной реакции в суммарную скорость синтеза АМР: если $U_a = U_{appr}$, то $C = 3$; если $U_a = U_{ask}$, то $C = 1$. Здесь мы предположили, что аденозинкиназа и аденинфосфорибозилтрансфераза дают равный вклад в синтез АМР, тогда $C = 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование модели в основном сводилось к поиску условий, при которых обеспечивается стабилизация внутриклеточной концентрации ионов за счет регуляции пула аденилатов при изменении проницаемости клеточной мембраны.

Для оценки качества достигаемой в модели стабилизации ионного состава эритроцита при изменении проницаемости мембраны мы использовали коэффициент чувствительности, величину, обратную коэффициенту стабилизации. По определению, коэффициент чувствительности Q описывает чувствительность стационарной внутриклеточной концентрации ионов I_i к изменению проницаемости клеточной мембраны P , и равен

$$Q = (d \ln I_i) / (d \ln P) = (dI_i/dP) * (P/I_i).$$

Чем лучше стабилизация, тем меньше коэффициент чувствительности. Идеальная стабилизация означает, что стационарная внутриклеточная концентрация ионов I_i не зависит от проницаемости клеточной мембраны P , т. е. $Q = 0$. В нашей модели коэффициент чувствительности Q описывается следующим аналитическим выражением:

$$Q = \frac{((n2 - n1)/(k2 - k1)) (2,46U + (z + 0,41) PJ) + 0,48PJ - 3,12U}{(((n2 - n1)/(k2 - k1)) 0,41 - 0,52) (PJ + 6U)}, \quad (10)$$

где $z = 0$ при U_p , пропорциональном $[ATP]$, и $z = 1$ при U_p , пропорциональном отношению $[ATP]/[AMP]$; U — стационарный поток в системе метаболизма аденилатов.

В нашей модели коэффициент чувствительности Q является гиперболической функцией отношения $(n2 - n1)/(k2 - k1)$.

Исследование модели проводилось для трех вариантов устройства метаболизма аденилатов в рамках выражений (5) — (6) и в предположении о линейной зависимости скорости АТР-азной реакции от АТР (3): 1) скорость синтеза АМР постоянна ($k1 = n1 = 0$); 2) скорость разрушения АМР постоянна ($k2 = n2 = 0$); 3) скорость синтеза АМР линейно зависит от $[ATP]$ ($k1 = 0, n1 = 1$).

Первый вариант был также рассмотрен в предположении о зависимости скорости АТР-азы от отношения $[ATP]/[AMP]$ (3а).

1). В случае, когда скорость синтеза АМР постоянна, а скорость распада

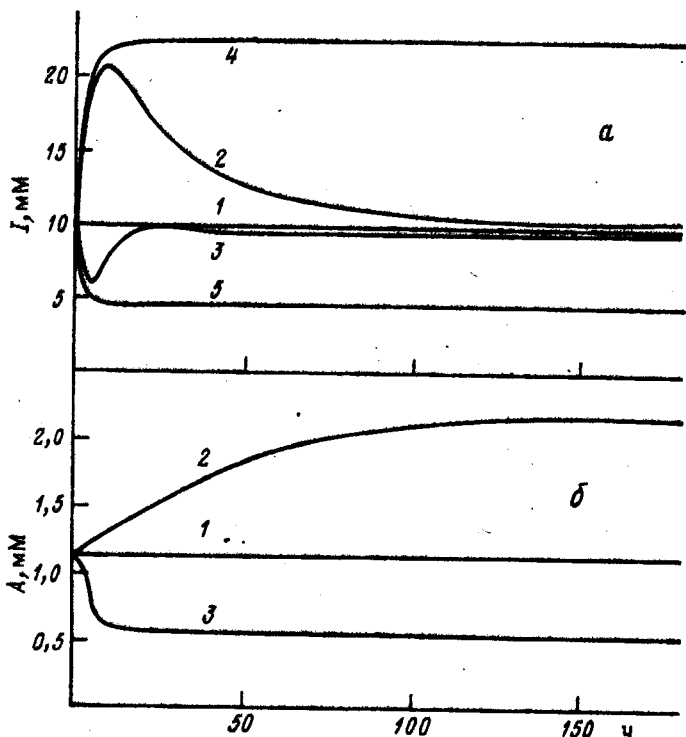


Рис. 2. Кинетика изменений внутриклеточной концентрации ионов (а) и величины пула аденилатов (б), полученная из модели (7.1—7.4) при условии постоянства скорости синтеза АМР, при скачкообразных изменениях проницаемости клеточной мембраны. Исходные стационарные значения I и A (линии 1) получены при значениях параметров, заданных условием (12). Кривые 2 получены при увеличении, а 3 — при уменьшении в начальный момент времени параметра P (проницаемость клеточной мембраны для ионов) до значений 0,12 и 0,03 л/ч соответственно. Кривые 4 и 5 получены при таком же увеличении и уменьшении соответственно параметра P в случае неизменного пула аденилатов $A = 1.11$ мМ (исключение уравнения 7.3 из системы (7.1—7.4))

описывается формулой (6), $n_2 = n$; $k_2 = k$, удобно представить активность АМР-разрушающих процессов в следующем виде:

$$W_4 = W \cdot U, \quad (11)$$

где $U = \text{const}$ — скорость синтеза АМР, а W — нормированная активность процессов распада АМР.

На рис. 2 представлена кинетика изменений внутриклеточной концентрации ионов и пула аденилатов, полученная из модели (7.1—7.4), при скачкообразных изменениях проницаемости клеточной мембраны.

Величины параметров, отражающих активности ферментов и потоков, были выбраны следующим образом:

$$\begin{aligned} J &= J_0 = 100 \text{ мМ}, \\ P &= P_0 = 0,06 \text{ л/ч} \\ W_1 &= 0,2 \text{ л/мМ/ч} \\ W_2 &= 13,48 \text{ мМ}^{0,07}/\text{ч} \\ W &= 0,01 \text{ мМ}^{-(n+k)} \\ U &= 0,02 \text{ мМ/ч} \\ n &= 1, 2 \\ k &= -1. \end{aligned} \quad (12)$$

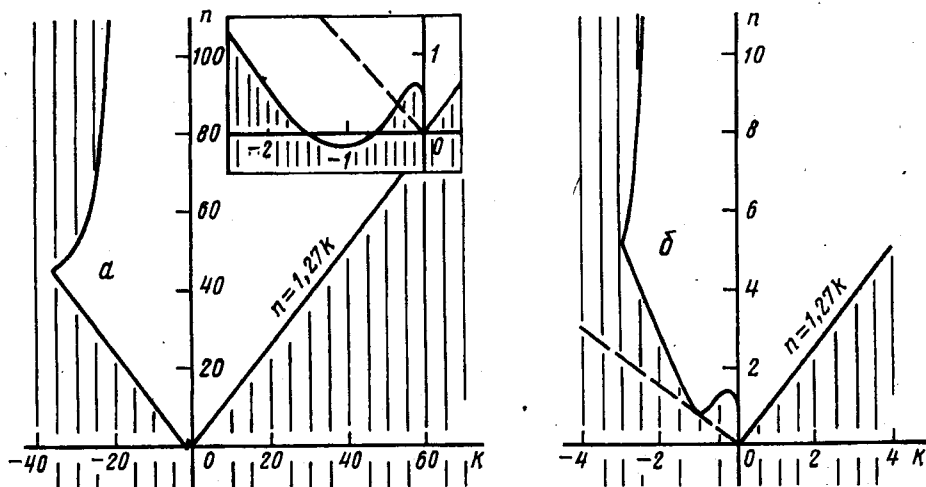


Рис. 3. Область существования устойчивого стационарного состояния системы (7.1—7.4), в плоскости параметров n и k , при условии постоянства скорости синтеза АМР (незаштрихована). a — $U = U_0 = -0,02$ мМ/ч. В отдельной рамке показана окрестность начала координат. b — $U = 0,2$ мМ/ч. Остальные параметры определены условием (12). Штриховой линией обозначено отношение n/k , при котором достигается идеальная стабилизация концентрации ионов внутри клетки

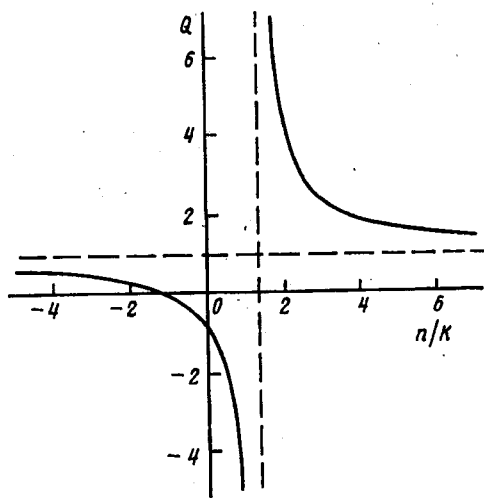


Рис. 4

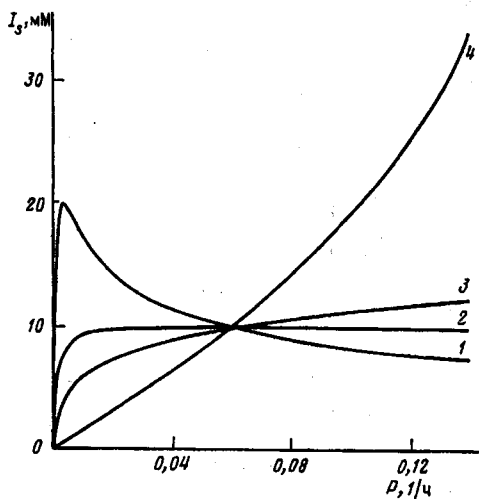


Рис. 5

Рис. 4. Зависимость коэффициента чувствительности стационарной внутриклеточной концентрации ионов к изменению проницаемости клеточной мембраны $Q = (d \ln I_s) / (d \ln P)$ от отношения n/k , полученная в предположении о линейной зависимости скорости АТФ-азной реакции от АТФ (3). Асимптоты $n/k = 1,27$ и $Q = 1$ показаны штриховыми линиями

Рис. 5. Влияние отношения параметров n/k на зависимость стационарной внутриклеточной концентрации ионов (I_s) от проницаемости клеточной мембраны (P). Все кривые получены при $k = -1$ и различных значениях n . 1 — $n/k = -0,5$; 2 — $n/k = -1,12$; 3 — $n/k = -2$. Остальные параметры определяются условиями (12). Кривая 4 получена при неизменном пуле аденилатов

При таком выборе параметров стационарное состояние в этой системе хорошо описывает физиологические значения концентраций и потоков ионов и метаболитов в эритроцитах человека [11, 13, 22, 30—33].

$$I_s = 10 \text{ мМ}$$

$$T_s = 1 \text{ мМ}$$

$$D_s = 0,1 \text{ мМ}$$

$$M_s = 0,01 \text{ мМ}$$

$$U_{gl} = U_p = 2 \text{ мМ/ч.}$$

Как видно из рис. 2, в модели может быть обеспечена очень хорошая стабилизация стационарной концентрации ионов за счет изменения величины пула аденилатов (кривые 2, 3 на рис. 2, а). В случае неизменного пула аденилатов ($A = \text{const}$) изменения проницаемости мембраны приводят к значительным изменениям внутриклеточной концентрации ионов (кривые 4, 5 на рис. 2).

Исследование модели показало, что в широкой области параметров n и k существует устойчивое стационарное состояние системы (7.1—7.4), которое всегда единственно (рис. 3). Будем обозначать все концентрации и потоки в этом состоянии индексом s . Внутри этой области может быть достигнута стабилизация стационарной внутриклеточной концентрации ионов (I_s) при изменениях проницаемости клеточной мембраны (P). Стабилизация обеспечивается за счет роста пула аденилатов с ростом скорости потребления АТР.

Зависимость Q от отношения n/k приведена на рис. 4. Левая и правая ветви гиперболы соответствуют отрицательным и положительным значениям k соответственно. При значениях остальных параметров, определяемых условиями (12), идеальная стабилизация стационарной внутриклеточной концентрации ионов $Q = 0$ достигается при отношении $n/k = -1,12$. Стабилизация I_s ухудшается при отклонении отношения n/k от этого значения. Отрицательные значения Q на рис. 4 означают появление перерегуляции, когда рост проницаемости мембраны P приводит к падению внутриклеточной концентрации ионов I_s . Как видно из рисунка, удовлетворительная стабилизация I_s не может быть достигнута при положительных значениях k .

Зависимость стационарной внутриклеточной концентрации ионов от проницаемости мембраны клетки для различных значений отношения n/k представлена на рис. 5, где кривая 2 показывает идеальную стабилизацию I_s . Стабилизация I_s ухудшается при отклонении отношения n/k от этого значения (кривая 1 и 3 на рис. 5).

При значении $n/k = -1,12$, т. е. в случае идеальной стабилизации I_s , пул аденилатов растет прямо пропорционально P (линия 1 на рис. 6, а). При этом рост пула аденилатов определяется в основном ростом внутриклеточной концентрации АТР (рис. 6, б, линия 1), в то время как энергетический заряд остается практически неизменным (рис. 6, в, линия 1).

Скорость метаболизма аденилатов в модели определяется параметром U . Из модели следует, что оптимальная скорость метаболизма аденилатов в эритроците составляет от нескольких десятых процента до нескольких процентов от величины гликолитического потока. Увеличение этой скорости приводит к сужению области существования устойчивых стационарных состояний системы (7.1—7.4) в плоскости параметров n и k . В то же время это ведет к росту отношения n/k , при котором достигается наилучшая стабилизация I_s . Если значение U возрастает в 10 раз по сравнению с исходным, то идеальная стабилизация I_s уже не может быть достигнута в области существования устойчивого стационарного решения системы (7.1—7.4) (см. рис. 3). Дальнейший рост U делает невозможным достижение сколько-нибудь значительной стабилизации I_s в области, где стационарное состояние устойчиво. Снижение скорости метаболизма аденилатов приводит к тому, что регуляция метаболизма аденилатов становится неэффективной, так как время существенного изменения величины пула аденилатов становится сравнимым с временем жизни эритроцита в кровотоке. Для дальнейших исследований параметры активностей процессов в системе метаболизма аденилатов выбирались так, чтобы стационарный поток в ней не превышал 0,02 мМ/ч.

2). В случае, когда скорость разрушения АМР постоянна ($k_2 = 0$, $n_2 = 0$), а

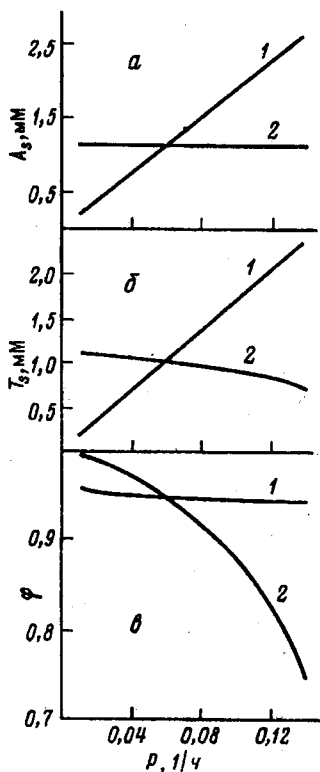


Рис. 6

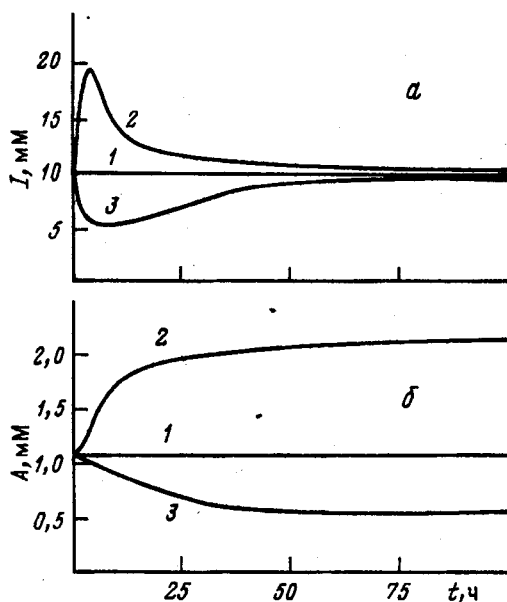


Рис. 7

Рис. 6. Зависимость стационарных значений пула аденилатов (а), концентрации АТФ (б) и энергетического заряда (в) от проницаемости клеточной мембраны для ионов. Кривые 1 получены из модели (7.1—7.4) при значениях параметров, определяемых условиями (12), кривые 2 — при неизменном пуле аденилатов $A = 1,11$ мМ

Рис. 7. Кинетика изменений внутриклеточной концентрации ионов (а) и величины пула аденилатов (б), полученная из модели (7.1—7.4), при условии постоянства скорости разрушения АМР, при скачкообразных изменениях проницаемости клеточной мембраны. Исходные стационарные значения I и A (1) получены при значениях параметров, заданных условием (12). 2 — увеличение, а 3 — уменьшение в начальный момент времени параметра P (проницаемости клеточной мембраны для ионов) до значений 0,12 и 0,03 1/ч соответственно

скорость синтеза описывается формулой (5), в стационарном состоянии из уравнения (7.3) следует:

$$0 = W_3 T^{n1} M^{k1} - W_4 T^0 M^0 = W_3 T^{n1} M^{k1} - W_4,$$

$$\text{или } 0 = W_3 - W_4 T^{n-1} M^{-k}.$$

После введения обозначений $n = -n1$; $k = -k1$ уравнение (7.3) для стационарного состояния принимает такой же вид, как и в случае постоянной скорости синтеза АМР. Таким образом, можно заключить, что стационарное поведение модели одинаково для случаев постоянной скорости синтеза и постоянной скорости разрушения АМР.

Для этой модели существенно изменяется кинетика переходных процессов (рис. 7). Сравнение с данными, представленными на рис. 2, показывает, что в случае постоянной скорости разрушения АМР время переходных процессов уменьшается при повышении проницаемости мембраны и увеличивается при ее снижении.

3). Вариант, когда скорость синтеза АМР линейно зависит от [АТФ] ($k1 = 0$,

$n_1 = 1$), а скорость распада определяется формулой (6) аналогично варианту, рассмотренному в пункте (2), для стационарного состояния принимает такой же вид, как и в случае постоянной скорости синтеза АМР, при этом $n = n_2 - 1$; $k = k_2$.

В этом случае кинетика изменения концентрации ионов и пула аденилатов при скачкообразных изменениях проницаемости мембраны клетки принципиально не отличается от представленной на рис. 2.

В случае, когда скорость синтеза АМР постоянна, а скорость АТР-потребляющих процессов пропорциональна отношению $[АТР]/[АМР]$ ($U_p = W_1' IT/M$), качественные результаты исследования модели полностью аналогичны представленным выше (см. п. 1). Идеальная стабилизация стационарной внутриклеточной концентрации ионов $Q = 0$ достигается при отношении $n/k = -0,33$, при значениях остальных параметров, определяемых условиями (12), $W_1' = 0,002$ 1/ч.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты показывают, что система метаболизма аденилатов может выступать в роли стабилизатора ионного состава, а следовательно, и объема эритроцита. Стабилизация обеспечивается при этом за счет роста пула аденилатов с ростом скорости потребления АТР. Управление работой ионных насосов с помощью изменения концентрации АТР позволяет в несколько раз увеличить диапазон допустимых изменений проницаемости клеточной мембраны. Для обеспечения необходимой регуляции пула аденилатов достаточно, чтобы регулировалась либо только скорость разрушения АМР, либо только скорость его синтеза.

В случае регуляции распада АМР необходимо, чтобы АТР являлся активатором, а АМР — ингибитором реакций, разрушающих АМР. Сила активации и ингибирования в области физиологических значений параметров примерно одинакова.

В случае регуляции синтеза АМР необходимо, чтобы АМР являлся активатором, а АТР — ингибитором реакций синтеза АМР. Следует также отметить, что введение регуляции на ферментах синтеза системы метаболизма аденилатов приводит к снижению времени переходных процессов к новому стационарному состоянию при увеличении проницаемости мембраны.

При линейной зависимости скорости синтеза АМР от концентрации АТР и регулируемой скорости распада АМР также достигается необходимая регуляция величины пула аденилатов, однако при этом требуется более сильный активирующий эффект АТР на процессы разрушения АМР.

Анализ модели показал, что эффективность стабилизации внутриклеточной концентрации ионов в модели ухудшается с увеличением скорости метаболизма аденилатов. Одновременно уменьшается область существования устойчивого состояния в системе. На этом основании мы полагаем, что низкие скорости метаболизма аденилатов в эритроцитах [30—32, 34] обусловлены требованием устойчивости клеточного метаболизма. Скорость метаболизма аденилатов фактически определяет быстроедействие в этой системе. В связи с этим эффект стабилизации ионного состава эритроцита за счет регуляции величины пула аденилатов должен проявляться на достаточно больших временах, необходимых для существенного изменения величины пула аденилатов и составляющих многие часы и даже сутки. Вероятнее всего роль такой регуляции должна состоять в компенсации длительных изменений в условиях существования клетки. Это могут быть изменения как проницаемости клеточной мембраны, так и активности гликолиза или ионных насосов и т. п. в результате развития какого-либо патологического процесса или старения клетки. При некоторых патологиях, таких, как хроническая почечная недостаточность, сепсис, миелоидный лейкоз, наблюдается значительное возрастание концентрации АТР в клетке. Это изменение коррелирует с увеличением проницаемости клеточной мембраны для ионов в

таких клетках [11—16]. Мы полагаем, что эти экспериментальные данные являются хорошим доводом в пользу правильности рассмотренной гипотезы.

На наш взгляд, индивидуальные различия концентрации АТФ в эритроцитах, наблюдаемые в норме, также могут быть объяснены за счет различий в величине пула аденилатов, компенсирующих разницу в проницаемости клеточной мембраны, определяемую какими-либо внутренними (генетическими) или внешними факторами.

Данная работа выполнена при поддержке Московского комитета по науке и технологиям, договор ГН-18/94.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chien S.//Ann. Rev. Physiol. 1987. V. 49. P. 177—192.
2. Stuart J., Ellory J. C.//Brit. J. Haematol. 1988. V. 69. P. 1—4.
3. Freedman J., Hoffman J. H.//J. Gen. Physiol. 1979. V. 74. P. 157—186.
4. Savitz D., Sigel V. W., Solomon A. K.//J. Gen. Physiol. 1964. V. 48. P. 79—94.
5. Tosteson D. C., Hoffman J. F.//J. Gen. Physiol. 1960. V. 44. P. 169—194.
6. Ивенс И., Скейлак Р. Механика и термодинамика биологических мембран. М.: Мир, 1982. 304 с.
7. Jakobsson E.//Amer. J. Physiol. 1980. V. 238. P. C196—C206.
8. Brumen M., Heinrich R.//Biosystems. 1984. V. 17. P. 155—169.
9. Joshi A., Palsson B. O.//J. Theor. Biol. 1989. V. 141. P. 515—545.
10. Joshi A., Palsson B. O.//J. Theor. Biol. 1990. V. 142. P. 41—85.
11. Mansell M. A., Allsop J., North M. E., Simmonds R. J., Harkness R. A., Watts R. W. E.//Clin. Sci. Mol. Med. 1981. V. 61. P. 757—764.
12. Illner H., Shires G. T.//Circ. Shock. 1982. V. 9. P. 259—267.
13. Kramer H. J., Gospodinov D., Kruck F.//Nephron. 1976. V. 16. P. 344—358.
14. Lichtman M. A., Miller D. R.//J. Lab. Clin. Med. 1970. V. 76. P. 267—279.
15. Syllm-Rapoport I., Jacobasch G., Prehn S., Rapoport S.//Blood. 1969. V. 33. P. 617—627.
16. Mir M. A., Bobiowski H.//Clin. Scien. and Mol. Med. 1975. V. 48(3). P. 213—218.
17. Луганова И. С., Блинов М. Н., Абдулкадыров К. М.//Проблемы гематологии и переливания крови. 1976. Т. 21. N 11. С. 26—29.
18. Холоденко Б. Н., Дибров Б. Ф., Жаботинский А. М.//Биофизика. 1981. Т. 26. С. 501—506.
19. Холоденко Б. Н.//Биофизика. 1983. Т. 28. С. 674—681.
20. Savageau M. A.//J. Theor. Biol. 1969. V. 25. P. 370—379.
21. Атауллаханов Ф. И., Буравцев В. Н., Витвицкий В. М., Дибров Б. Ф., Жаботинский А. М., Пичугин А. В., Холоденко Б. Н., Эрлих Л. И.//Биохимия. 1980. Т. 45. С. 1075—1079.
22. Ataullakhanov F. I., Vitvitsky V. M., Zhabotinsky A. M., Pichugin A. V., Platonova O. V., Kholodenko B. N., Ehrlich L. I.//Eur. J. Biochem. 1981. V. 115. P. 359—365.
23. Halperin J. A., Brugnara C., Kopin A. S., Ingwall J., Tosteson D. C.//J. Clin. Invest. 1987. V. 80. P. 128—137.
24. Askari A., Rao S. N.//Biochim. et biophys. acta. 1968. V. 151. P. 198—203.
25. Bontemps F., Van den Berghе G., Hers H. G.//Adv. Exp. Med. Biol. 1986. V. 195 B. P. 283—290.
26. Itoh R.//Biochim. et biophys. acta. 1981. V. 659. P. 31—37.
27. Van den Berghе G., Bontemps F., Vincent M. F.//Adv. Enz. Reg. 1988. V. 27. P. 297—311.
28. Yung S.-L., Suelter C. H.//J. Biol. Chem. 1978. V. 253. P. 404—408.
29. Mohrenweiser H. W., Fielek S., Wursinger K. H.//Amer. J. Haematol. 1981. V. 11. P. 125—136.
30. Атауллаханов Ф. И., Витвицкий В. М., Жаботинский А. М., Пичугин А. В., Помазанов В. В., Туткова Н. Ф.//Биохимия. 1984. V. 49. P. 104—110.
31. Lalanne M., Willemot J.//Comp. Biochem. Physiol. 1980. V. 66 B. P. 367—372.
32. Rapoport I., Berger H., Elsner R., Rapoport S.//Eur. J. Biochem. 1977. V. 73. P. 421—427.
33. Feig S. A., Segel G. B., Shohet S. B., Nathan D. G.//J. Clin. Invest. 1972. V. 51. P. 1547—1554.
34. Bishop C.//J. Biol. Chem. 1961. V. 236. P. 1778—1779.

Поступила в редакцию
14.II.1995

A POSSIBLE ROLE OF ADENINE NUCLEOTIDE METABOLISM IN THE REGULATION OF HUMAN ERYTHROCYTE VOLUME

Ataullakhanov F. I., Vitvitsky V. M., Komarova S. V.

Scientific Center for Hematology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A simplified mathematical model of cell metabolism describing ion pumps, glycolysis, and adenylate metabolism was constructed and investigated in order to clarify the functional role of the adenylate metabolism system in human erythrocytes. The adenylate metabolism system was shown to be able of functioning as a specific regulatory system stabilizing intracellular ion concentration and, hence, erythrocyte volume upon the changes in the cell membrane permeability. This stabilization is provided by an increase in the adenylate pool associated with the increase in the activity of ATPases. A proper regulation of the adenylate pool may be achieved only by the regulation of the AMP degradation or synthesis rates. The optimal rate of the adenylate metabolism in erythrocytes ranges from several tenth of a percent to several percents of the glycolytic flux. An increase in this rate results in the deterioration of the cell metabolism stability. A decrease in the adenylate metabolism rate makes the functioning of this metabolic system inefficient, because the time necessary to achieve the stabilization of intracellular ion concentrations becomes comparable to the erythrocyte life span.