

ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАНСПОРТУ ПРОТОНІВ В СУЛЬФАТНОМУ СЕРЕДОВИЩІ
З ВИКОРИСТАННЯМ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ*Боцюра Г. І., Доценко О. І.*Донецький національний університет імені Василя Стуса, Вінниця, Україна
botsiura.h@donnu.edu.ua

Білок смуги 3 (В3р, AE1) є основним трансмембранним білком, який займає четверть площі поверхні еритроциту. Вр3 відповідальний за газообмін, іонний баланс, осмотичні та механічні властивості цих клітин. Обмін Cl^- на HCO_3^- за участю білка В3р мембрани еритроцита є частиною процесу переносу CO_2 в крові. Здатність В3р до аніонного обміну можна оцінити шляхом вимірювання поглинання SO_4^{2-} , яке є повільнішим порівняно з поглинанням бікарбонату або хлориду. Відповідно до літературних даних швидкість аніонного обміну $\text{H}^+, \text{SO}_4^{2-}/\text{Cl}^-$ в еритроцитах може як знижуватися, так і прискорюватися залежно від складу оточуючого середовища. В зв'язку з цим, оцінка функції В3р за допомогою вимірювання поглинання SO_4^{2-} пропонується як інструмент для моніторингу впливу різних факторів на еритроцити.

Мета роботи полягала в дослідженні швидкості аніонного обміну $\text{H}^+, \text{SO}_4^{2-}/\text{Cl}^-$ в еритроцитах, що знаходилися в умовах осмотичного і метаболічного стресу з використанням математичного моделювання. Поєднання обчислювальних підходів із наявними експериментальними даними створює потенціал для глибокого розуміння як молекулярних механізмів, так і інтегративної фізіології транспорту аніонів за участю В3р.

Еритроцити інкубували в середовищі Na-фосфатного буферу (0.015 M, pH 7.4), що містив 0.15 M NaCl без глюкози. Продовж 3-х годин інкубування тестували здатність клітин до аніонного обміну, кількість поглинутого SO_4^{2-} , рівень окислення сульфгідрильних груп та вміст лігандних форм гемоглобіну у складі мембранозв'язаної фракції. Для оцінки кінетики аніонного обміну створена математична модель, яка передбачає пошук кінетичних параметрів моделі методами пошукової оптимізації. З цією метою використовуються експериментальні дані реєстрації змінення pH суспензії еритроцитів в сульфатному середовищі.

Математична модель описує транспортні потоки іонів, що задіяні у змінненні позаклітинного pH продовж 15 хвилин знаходження еритроцитів у сульфатному середовищі. Модель представляє систему звичайних диференціальних рівнянь (ODE), побудованих на основі точних кінетичних рівнянь процесів, залучених до моделі. Побудову моделі та всі числові розрахунки виконано з використанням середовища моделювання COPASI 4.42.

Застосований підхід дозволив встановити, що в еритроцитах під дією осмотичного, метаболічного стресу та гіпоксії уповільнюється робота аніонного обмінника AE1, що відображається у зниженні констант швидкостей обміну $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, V_{\max} обміну $\text{H}^+, \text{SO}_4^{2-}/\text{Cl}^-$.

Модель прогнозує зниження вмісту SO_4^{2-} -іонів в клітинах, що підтверджується експериментальними даними. За результатами моделювання, інкубування клітин у буферному середовищі без глюкози приводить до активації $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспортера і Na^+/H^+ обмінника, гальмування потоку через K^+, Cl^- -котранспортер. Експериментальні дослідження складу мембранозв'язаного гемоглобіну показують, що комплекс deoxyHb-V3р є тригером процесів, що адаптує еритроцити до змінених умов, зокрема гіпоксії.