



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.11

© 1990 г.

А. Н. Чувилин, Г. А. Серебряникова, Р. П. Евстигнева

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ ОБРАТИМОЙ КСИГЕНАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

Рассмотрены свойства регуляторов обратимой оксигенации гемоглобина, причем особое внимание уделено природному регулятору — 2,3-дифосфоглицериновой кислоте (DPG). Она обеспечивает эффективную дезоксигенацию гемоглобина, способствует сохранению его свойств, тормозя превращение в неактивные производные, снижает зависимость обратимой оксигенации от случайных факторов. С участием DPG в эритроците устанавливается соответствие между метаболическими потребностями организма и средством гемоглобина к кислороду. Рассмотрен ряд функциональных аналогов DPG, связь их строения с регуляторной активностью, а также возможности применения таких соединений в медицинской практике.

Введение

Функциональные свойства гемоглобина, как и большинства ферментов, зависят от ряда факторов. На степень оксигенации этого дыхательного белка влияет в первую очередь концентрация субстрата, обычно выражаемая как парциальное давление кислорода в газовой среде, уравновешенной с препаратом гемоглобина (pO_2). Графически эту зависимость отображает кривая оксигенации (рис. 1). Ее основными параметрами являются p_{50} , т. е. pO_2 при полунасыщении гемоглобина кислородом ($Y = 50\%$), и коэффициент Хилла n , равный тангенсу угла наклона кривой в координатах $\lg(Y/(100-Y)) - \lg(pO_2)$. Величина p_{50} характеризует средство гемоглобина к кислороду, а n — степень кооперативности оксигенации (для крови обычно $p_{50} = 25-30$ мм рт. ст., $n = 2,7-2,8$ [1]; при независимой оксигенации субъединиц, как и с миоглобином, у кривой оксигенации нет перегиба, а $n = 1$ [2]).

Существуют агенты, которые можно считать конкурентными ингибиторами гемоглобина. Это, например, окись углерода, цианид- и азид-ионы, которые, образуя прочные связи с ионами Fe^{2+} гемоглобина, препятствуют оксигенации [3].

В химии ферментов известны соединения, которые, не взаимодействуя непосредственно с активными центрами белка, заметно влияют на его свойства. Такого рода агенты называются аллостерическими регуляторами или эффекторами [4].

К природным аллостерическим регуляторам обратимой оксигенации гемоглобина относятся протоны, углекислый газ и некоторые органические фосфаты эритроцита. Строго говоря, самые разнообразные вещества

Сокращения: DPG — 2,3-дифосфоглицериновая кислота; Hb — гемоглобин; Hb-O₂ — оксигемоглобин, IHP — миоинозитгексафосфат; RuP — пиридоксаль-5'-фосфат.

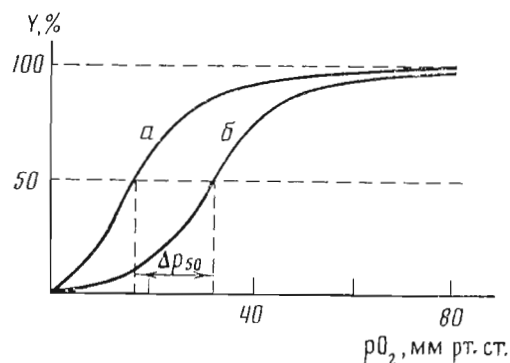


Рис. 1. Кривые оксигенации гемоглобина в растворе в отсутствие (а) и в присутствии (б) DPG ($Y = 100 \cdot [\text{Hb-O}_2] / [\text{Hb} + \text{Hb-O}_2]$)

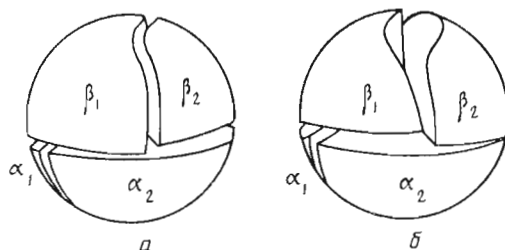


Рис. 2. Схематическое изображение оксигемоглобина (а) и дезоксигемоглобина (б) [7]

и ионы могут изменять сродство гемоглобина к кислороду. Так, с повышением концентрации различных, особенно многозарядных, анионов изменяется поверхностный заряд молекулы гемоглобина. Это сказывается на конформации белка так, что в результате снижается сродство к кислороду [5]. Катионы металлов, особенно комплексообразующие, оказывают противоположное действие. Например, ионы Zn^{2+} и Mn^{2+} повышают сродство гемоглобина к кислороду, причем Mn^{2+} снижает кооперативность оксигенации [6].

Интерес в первую очередь к природным регуляторам вызван не только их постоянным присутствием в эритроцитах человека и большинства животных. Эти регуляторы, как будет показано ниже, принимают непосредственное участие в адаптации системы транспорта кислорода к различным потребностям организма. Природные регуляторы не искажают форму кривой оксигенации и не уменьшают величину коэффициента Хилла, т. е. не ухудшают кооперативных свойств гемоглобина. Действие природных эффе́кторов однонаправленно: с ростом концентрации протонов, CO_2 или органических фосфатов снижается сродство гемоглобина к кислороду, что выражается в сдвиге кривой оксигенации вправо с соответствующим увеличением p_{50} (рис. 1).

Свойства природных регуляторов оксигенации гемоглобина человека обусловлены главным образом их взаимодействием с N-концевыми аминокислотными остатками, а также с положительно заряженными группами, расположенными в полости между β -субъединицами (рис. 2). Далее эта полость называется центральной, а под словом «гемоглобин» подразумевается главный гемоглобин крови человека, HbA.

1. Природные регуляторы обратимой оксигенации гемоглобина

1.1. Протоны и углекислый газ

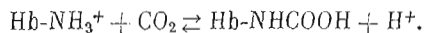
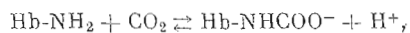
Действие протонов на гемоглобин выражается в щелочном эффекте Бора — в интервале $6,2 \leq \text{pH} \leq 9,1$ гемоглобин при оксигенации обратимо отщепляет протоны:



Как известно, устойчивость тетрамеров гемоглобина ($\alpha_2\beta_2$) обеспечивается водородными связями между разноименными субъединицами [8]. Дезоксиформа гемоглобина дополнительно стабилизирована солевыми мостиками как внутри субъединиц, так и между ними [9]. Установлено, что щелочной эффект Бора на 70% обусловлен разрывом солевых мостиков Val-1 α ... His-146 β и Arg-141 α ... Asp-94 β [10]. При оксигенации группы NH⁺ ... -OOC расходятся в результате конформационных перестроек; при этом в физиологическом диапазоне pH некоторые катионные группы белка частично депротонируются, так как в дезоксигемоглобине рК этих групп был повышен благодаря их взаимодействию с карбоксилатными группами. В среднем гемоглобин выделяет 0,6 протона на молекулу присоединенного кислорода; в свою очередь, снижение pH на 0,1 вызывает рост p_{50} на 2,5 мм рт. ст. [11].

Физиологический смысл щелочного эффекта Бора состоит в том, что сродство гемоглобина к кислороду понижается, т. е. его дезоксигенация облегчается в тех тканях, где происходит интенсивный обмен веществ и, следовательно, накапливаются метаболиты кислого характера [4].

Для нормального обмена веществ важно не только адекватное поступление кислорода, но и эффективное удаление углекислого газа. Большой частью он выводится за счет диффузии, но около 30% переносится гемоглобином в результате образования карбамоильных групп [12]:

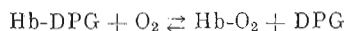


С CO₂ могут взаимодействовать N-концевые остатки всех четырех субъединиц [13]. Связывание гемоглобина с углекислым газом также имеет кооперативный характер ($p_{50}\text{CO}_2 = 150$ мм рт. ст., $n = 2, 1$) [14]. При реальных значениях $p\text{CO}_2$ (до 40 мм рт. ст.) сродство гемоглобина к CO₂ возрастает по мере присоединения последнего, причем 1 моль оксигемоглобина связывает 0,8 моль CO₂, т. е. вдвое меньше, чем дезоксиформа [15]. Таким образом, в легких оксигенация гемоглобина способствует более полной отдаче углекислого газа, а в тканях присоединение CO₂ улучшает дезоксигенацию гемоглобина [16], уменьшая его сродство к кислороду на 10—20% [17]. Углекислый газ снижает эффект Бора, конкурируя с протонами за места связывания. Кроме того, присоединение CO₂ к гемоглобину возвращает во внешнюю среду «боровские» протоны. И наконец, углекислый газ повышает кооперативность оксигенации [18], причем в первую очередь он присоединяется к α -субъединицам [19].

Итак, действие протонов и углекислого газа на гемоглобин частично обеспечивает процесс саморегуляции его обратимой оксигенации в соответствии с потребностями организма.

1.2. 2,3-Дифосфоглицериновая кислота — специфический природный регулятор обратимой оксигенации гемоглобина

В 1967 г. было установлено, что различие в сродстве к кислороду между цельной кровью и растворами очищенного гемоглобина обусловлено главным образом действием органических фосфатов эритроцита [20, 21]. При физиологических условиях достаточно активны лишь АТР, ГТР и 2,3-дифосфо-*D*-глицериновая кислота, преобладающий органический фосфат эритроцитов человека. Было установлено, что именно 2,3-дифосфоглицериновая кислота (DPG), концентрация которой в эритроцитах в среднем близка к концентрации гемоглобина (~5 мМ) [22], определяет его сродство к кислороду [23]. Поскольку константа связывания DPG с дезоксигемоглобином в 20—40 раз больше, чем с оксигемоглобином [24, 25] (в условиях, близких к физиологическим, соответственно $3,3 \cdot 10^3$ и $1,3 \cdot 10^2$ моль⁻¹), DPG смещает равновесие



влево, снижая тем самым сродство гемоглобина к кислороду. Благодаря присутствию DPG в эритроцитах человека величина p_{50} для цельной крови в 2—3 раза больше, чем для растворов очищенного гемоглобина той же концентрации (кривая оксигенации при этом смещена вправо, значение n выше на 0,1—0,15). Количество кислорода, перенесенного к тканям, определяется разницей в значениях p_{50} в легких и тканях. Анализ кривой оксигенации (рис. 1) показывает, что в легких ($pO_2 \sim 100$ мм рт. ст.) гемоглобин в отсутствие DPG оксигенировался бы лучше лишь на 2—5%, чем в ее присутствии. В тканях же, где pO_2 составляет 20—40 мм рт. ст., в отсутствие регулятора он остался бы в оксиформе на 85—90% вместо необходимых 45—50%. В результате организм находился бы в состоянии острой гипоксии даже в атмосфере чистого кислорода. Таким образом, DPG играет ключевую роль в эффективном переносе кислорода кровью человека.

Действие DPG на гемоглобин двояко. Кривая зависимости Δp_{50} от молярного соотношения DPG : HbA имеет излом при отношении 1 : 1; это может означать, что по мере роста концентрации DPG механизм ее взаимодействия с гемоглобином меняется [26]. Действительно, различают специфический и неспецифический эффекты DPG. Неспецифический эффект связан с тем, что DPG, будучи довольно сильной кислотой, понижает pH в эритроците, т. е. она действует на гемоглобин посредством эффекта Бора [27]. Более существенно специфическое действие, связанное с образованием эквимольного комплекса DPG-дезоксигемоглобин (ср. [26]). Этот комплекс был выделен в кристаллическом виде; его рентгеноструктурный анализ [28] показал, что молекула DPG располагается в центральной полости гемоглобина (рис. 2), причем анионные группы DPG образуют семь солевых мостиков с положительно заряженными аминокислотными остатками (рис. 3).

При связывании с DPG остатки Val-1 β и His-143 β заметно смещаются к центру связывания. В результате третичная структура β -субъединиц изменяется таким образом, что атомы железа в них становятся более экранированными и их оксигенация затрудняется. Конформация α -субъединиц меняется меньше; поэтому в присутствии DPG они оксигенируются в первую очередь [29]. Низкое сродство оксигемоглобина к DPG объяс-

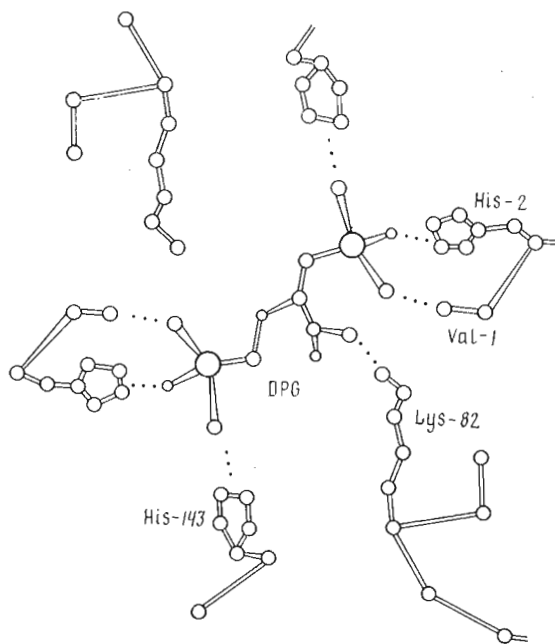


Рис. 3. Солевые мостики между анионными группами DPG и катионными группами аминокислотных остатков β -цепей гемоглобина [12]

няется тем, что концевые аминокетуппы его β -цепей отдалены друг от друга, а сами эти цепи сближены, что нарушает комплементарность DPG месту связывания («аллостерическому центру»).

Образование комплекса HbA-DPG и положение места связывания DPG впоследствии были подтверждены исследованиями гемоглобина в растворах.

Методом ЯМР были определены расстояния между атомами фосфора и железа при взаимодействии DPG и гемоглобина в растворе [30]; результаты совпали с данными рентгеноструктурного анализа [28]. Показано также, что DPG связывается, хотя и с меньшей константой, в том же аллостерическом центре как окси-, так и метформами (ионы Fe^{3+} метгемоглобина неспособны связывать кислород). Исследования меченого гемоглобина подтвердили эти сведения [31].

Интересно сравнить свойства HbA и других гемоглобинов. Установлено, что замены в HbA остатка His-2 β на Ser (HbF, характерный для эмбриона человека) [25], на Gly (Hb лошади [32] или носорога [33]) или на Met (Hb крокодила [34]) резко снижают влияние DPG на обратимую оксигенацию.

DPG слабо воздействует на мутантный Hb-Providence (Lys-82 β \rightarrow Asp) [35] и HbA_{1c} (гликозилированы концевые аминокетуппы β -цепей) [36], Hb-Rahore (Lys-82 β \rightarrow Thr) [37] и Hb-Raleigh (Val-1 β \rightarrow ацетил-Ala) [38], практически не влияет на гемоглобин рыб (His-146 β \rightarrow Phe) [39], на HbF₁ (ацетилированы концевые β -NH₂-группы) [36], а также на HbA, модифицированный 4-изотиоцианатобензолсульфокислотой по всем концевым аминокетуппам (Val-1 α и Val-1 β) [40]. Эти сведения, а также данные о мутантных гемоглобинах, собранные в обзоре [41], подтверждают решающее значение структуры аллостерического центра для связывания DPG.

Как уже отмечалось, DPG взаимодействует, в частности, с теми же аминокетуппами гемоглобина, что CO₂ и протоны; поэтому действие этих агентов взаимозависимо. Щелочной эффект Бора усиливается в присутствии DPG [24, 26, 42], так как она при дезоксигенации локализуется около положительно заряженных аминокислотных остатков, повышая их рК и способствуя тем самым дополнительному поглощению протонов. Углекислый газ и DPG ослабляют действие друг друга на гемоглобин [26, 42], конкурируя за места связывания. Избыток DPG препятствует карбамиллированию аминокетупп; при рСО₂ более 40 мм рт. ст. (что выше нормы) аминокетуппы преимущественно связываются с СО₂. Тогда заряд на данном участке меняется на противоположный, и влияние DPG на гемоглобин практически исчезает.

Анализ литературы показывает, что из всех возможных форм HbA наибольшим средством к DPG обладает дезокситетрамер. Поэтому DPG вдвое понижает константу диссоциации гемоглобина на димеры [43] при сопутствующем усилении кооперативных свойств. Кроме того, DPG способствует регенерации гемоглобина из неактивных мет-[44, 45] и карбоксиформ [46] и, по-видимому, тормозит его гликозилирование [47]. В присутствии DPG понижается тепловой эффект оксигенации, так как примерно треть выделяющейся энергии расходуется на высвобождение регулятора. Зависимость дезоксигенации от температуры соответственно уменьшается, что имеет значение для нормального обеспечения кислородом периферических органов [48, 49].

Необходимо отметить, что рН в эритроците зависит главным образом от равновесия между гемоглобином и DPG ввиду ее высокого содержания в эритроците и значительной буферной емкости (степень связывания DPG гемоглобином при его дезоксигенации увеличивается на 20—30%) [50].

Известно, что сборка белков, состоящих из субъединиц, может проходить под контролем аллостерических эффекторов [51]. Образование тетрамера гемоглобина ($\alpha_2\beta_2$), по-видимому, также зависит от присутствия DPG (упомянем в связи с этим, что β -субъединицы способны в отсутствие α -субъединиц и DPG собираться в тетрамер β_4 [19]).

Итак, 2,3-дифосфоглицериновая кислота способствует эффективному и равномерному снабжению кислородом тканей организма, снижая зависимость оксигенации от внешних факторов, сохраняет четвертичную структуру гемоглобина и предохраняет его от перехода в неактивные производные.

2. Функциональные аналоги 2,3-дифосфоглицериновой кислоты

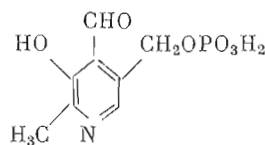
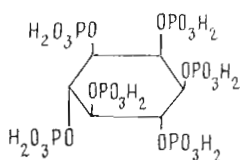
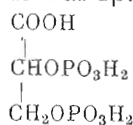
На свойства гемоглобина влияет не только DPG, но и анионы других кислот, особенно кислот фосфора. Показано, что их активность убывает в ряду гексаметафосфат > триполифосфат > тетраметафосфат > пирофосфат > фосфат >> хлорид > нитрит [21, 52], причем в связывании этих анионов участвуют Val-1 α и Lys-82 β . Некоторые неорганические анионы действуют на HbA сильнее, чем Cl⁻, связываясь, в частности, с Val-1 α (хлорид < нитрат < сульфат < бромид < перхлорат) [53]. Из перечисленных ионов только гексаметафосфат по активности приближается к DPG, но он нарушает кооперативные свойства гемоглобина, что выражается в искажении формы кривой оксигенации и уменьшении коэффициента Хилла *n* до 1,5. Остальные неорганические ионы эффективно действуют на гемоглобин при концентрациях, на 2—3 порядка больших, чем DPG.

2.1. Природные аналоги DPG

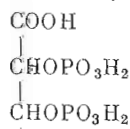
К настоящему времени известно, что активными регуляторами оксигенации гемоглобина могут быть различные многоосновные органические кислоты, в частности фосфорорганические.

Всесторонне изучены природные соединения — регуляторы оксигенации гемоглобинов других животных: инозитгексафосфат (ИНР), содержащийся в крови черепах и некоторых птиц; АТР, эффектор гемоглобинов многих птиц, земноводных и некоторых млекопитающих, а также АDP, АМР и пиридоксаль-5'-фосфат (ПуР).

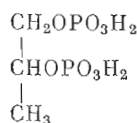
Все эти природные органические фосфаты образуют эквимольные комплексы с HbA, располагаясь, как и DPG, в его центральной полости. Фосфатные группы АТР [54], ИНР [55, 56] и ПуР [57] связываются с аминокислотными остатками аллостерического центра HbA, причем альдегидная группа ПуР обратимо образует основание Шиффа с аминогруппой одного из Val-1 β .



2,3-Дифосфоглицериновая кислота (DPG)

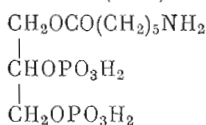


2,3-Дифосфовинная кислота

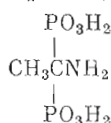


Дифосфат пропиленгликоля

Инозитгексафосфат (ИНР)

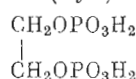


1-(6-Аминокапроил)-2,3-дифосфоглицерил

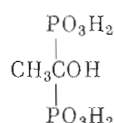


1-Аминоэтилендифосфоновая кислота

Пиридоксаль-5'-фосфат (ПуР)



Дифосфат этиленгликоля



1-Оксиэтилендифосфоновая кислота

Инозитгексафосфат — самый активный из всех известных регуляторов. Константа связывания гемоглобина с ИНР на порядок выше, чем с DPG [55], экзотермический эффект связывания — вдвое больше [58]. В соответствии с этим ИНР втрое сильнее, чем DPG, понижает константу диссоциации гемоглобина на димеры и почти вчетверо сильнее уменьшает константу его оксигенации [59]. ИНР увеличивает скорость восстановления метгемоглобина в 7—10 раз [44, 61], а также тормозит присоединение к HbA окиси углерода [46] и его окисление нитритом натрия [60]. Наконец, добавление двукратного избытка ИНР к раствору тетраоксигемоглобина вызывает высвобождение одной молекулы кислорода [61], т. е. в отличие от других природных регуляторов ИНР способен в определенных условиях существенно затруднять оксигенацию (DPG, например, практически не влияет на сродство гемоглобина к четвертой молекуле O₂ [62]).

Пентафосфат миоинозита, присутствующий в эритроцитах некоторых птиц, несколько уступает ИНР по активности в отношении HbA [63].

Увеличение p_{50} , вызываемое органическими фосфатами, убывает в ряду ИНР > инозитпентафосфат > DPG > PyP > ATP > ADP > AMP. Отчасти это можно объяснить уменьшением числа точек связывания и расстояния между концевыми фосфатными группами (от 6,5 Å в DPG до 2,8 Å в ADP) [64]. На оксигенацию димерной формы гемоглобина, $\alpha_1\beta_1$, органические фосфаты практически не действуют [60].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что регулятор активен лишь в том случае, когда он связывается одновременно с обеими β -субъединицами. Это подтверждается при рассмотрении неприродных функциональных аналогов DPG.

2.2. Неприродные аналоги DPG

Большинство неприродных функциональных аналогов DPG представлено многоосновными кислотами; некоторые из них подобно PyP имеют альдегидные группы.

Естественный интерес вызывают соединения, структурно близкие к активным природным регуляторам, ИНР и DPG, т. е. вещества, содержащие несколько фосфатных групп.

К их числу принадлежат фосфаты многоатомных фенолов, например N-[2,4-бис(дигидроксифосфорилокси)бензил]-1-амино-5-нафталинсульфокислота [65], а также β -нафтилди-, три- и тетрафосфаты [62]. С помощью этих флуоресцирующих соединений изучалось взаимодействие ИНР [62] и DPG [65] с гемоглобином, причем все они уступали в активности ИНР. Нафтилтри- и тетрафосфаты, однако, оказались эффективнее ATP.

Структурно ближе к DPG дифосфаты вицинальных диолов. 2,3-Дифосфовинная кислота сокращает время полудезоксигенации гемоглобина на 10% больше, чем DPG [66]; остальные дифосфаты действуют слабее DPG — их активность убывает в ряду 1-(6-аминокапроноил)-2,3-дифосфоглицерин [67] > дифосфат этиленгликоля [66, 68] > дифосфат пропиленгликоля [68].

В качестве аналогов DPG изучались также различные фосфоновые кислоты. Монофосфоновые кислоты, как правило, обладают незначительной активностью [69]. Известные к настоящему времени фосфонатные аналоги слабее соответствующих фосфатсодержащих природных регуляторов. 2,3-Дифосфонопропионовая кислота на порядок менее активна, чем DPG [70]; (пиридоксаль-5'-дезоксиметил)фосфоновая кислота также заметно уступает PyP [71]. 1-Аминоэтилендифосфоновая кислота действует в 40 раз слабее PyP (по эффективной концентрации) [69], а аналогичное 1-гидроксипроизводное по своей активности сравнимо с PyP, однако заметно снижает коэффициент Хилла [69]. Показана возможность ковалентного связывания аминоэтилендифосфоновой кислоты с альдегид-декстраном; последующая обработка промежуточного основания Шиффа боргидридом натрия приводила к полимерному конъюгату, не уступавшему PyP по действию на гемоглобин [72]. Известны по крайней мере еще два регу-

лятора полимерной природы, не уступающие Рур: сульфат декстрана и гепарин [73]. Говоря о сульфатсодержащих соединениях, упомянем инозит-гексасульфат [74] и пиридоксаль-5'-сульфат [58]. Первый из них в ряду активности находится между ИНР и DPG, тогда как второй, связываясь с Val-1 α и Arg-141 α , на оксигенацию гемоглобина практически не влияет.

Многоосновные карбоновые кислоты также регулируют обратимую оксигенацию гемоглобина. Бензгексакарбоновая кислота превосходит [75], а бензпентакарбоновая кислота сравнима [76] с DPG по активности. В то же время бензтетракарбоновые кислоты примерно вдвое [76], а бензтрикарбоновые [76], лимонная кислоты [76] и EDTA [77] примерно вчетверо слабее DPG.

Дикарбоновые алифатические кислоты — крайне слабые регуляторы и на порядок уступают DPG [76], так же как и бензойная [78] или иодбензойная кислоты [79].

Как уже упоминалось, альдегидная группа Рур вносит существенный вклад в связывание регулятора с гемоглобином. Закономерен поэтому интерес к формилсодержащим соединениям. Аналог Рур, содержащий дополнительную альдегидную функцию, 2-нор-2-формилпиридоксаль-5'-фосфат, ковалентно сшивает β -субъединицы. Он сравним по Δp_{50} с DPG, но снижает коэффициент Хилла до 1,9 [58]. Два диальдегида, 1,2-бис(4'-формилфенил)этан [80] и бис(4'-формилбензил)уксусная кислота [81], действуют на оксигенацию слабее, чем Рур, и снижают ее кооперативность.

Анализ литературных данных показывает следующее. Соединения, по действию на НбА близкие к DPG, несколько повышают коэффициент Хилла и связываются аллостерическим центром, образуя с ним не менее пяти контактов (это доказано для ИНР, инозитпентафосфата, бензгекса- и бензпентакарбоновой кислот, Рур, гепарина и сульфата декстрана). Те соединения, которые связываются другими участками молекулы гемоглобина, или малоэффективны, или нарушают кооперативность оксигенации (например, пиридоксальсульфат, гексаметафосфат), или даже повышают сродство гемоглобина к кислороду (например, Р-метилловый афир Рур [82]).

Очевидна необходимость связывания регулятором обеих β -субъединиц; для этого между концевыми функционалами в его молекуле должно быть от 3 (АТР) до 5 (ИНР) атомов. Если число разделяющих атомов меньше (аминоэтилидендифосфоновая и дифосфонопропионовая кислоты), то такие соединения как регуляторы неэффективны. При увеличении этого числа до 6 и более также можно ожидать снижения активности регулятора ввиду меньшего смещения концевых Val-1 β .

Важно не только взаиморасположение связываемых белком участков регулятора, но также рК соответствующих кислот и общий заряд анионного центра (вспомним те же фосфонатные или сульфатные аналоги). Видимо, молекула регулятора не должна содержать объемных или электронодонорных (что часто одно и то же) заместителей.

В соответствии с вышесказанным при поиске новых регуляторов следует обращать внимание на вещества, содержащие фосфатные, карбоксильные и, возможно, альдегидные функции в различных сочетаниях с выполнением перечисленных требований к их числу и расположению.

3. Роль DPG в адаптации системы транспорта O₂ к различной потребности организма в кислороде

Существуют различные способы адаптации к недостатку кислорода или к росту потребности в нем организма. Это увеличение частоты пульса и дыхания, объема вдоха и сердечного выброса, а при длительной нагрузке — возрастание эритроцитарной массы и гематокрита (объемной доли эритроцитов в крови).

Эритроцит нельзя рассматривать как простой переносчик кислорода.

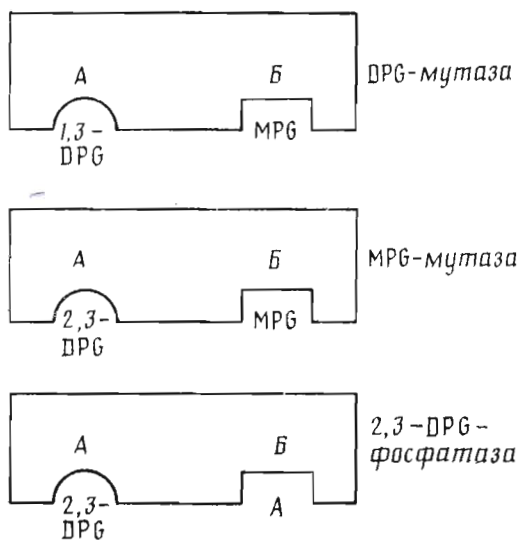


Рис. 4. Комплексный фосфоглицератный фермент эритроцитов человека (А — активатор, например, дифосфогликолят или DPG, MPG — монофосфоглицерат) [105]

Во-первых, как уже отмечалось, в нем благодаря щелочному эффекту Бора и взаимодействию с углекислым газом существует частичная саморегуляция обратимой оксигенации гемоглобина. Во-вторых, в эритроците имеется гибкий контроль сродства гемоглобина к кислороду, связанный с метаболизмом органических фосфатов, в первую очередь дифосфоглицериновой кислоты (DPG).

Концентрация DPG в эритроците непостоянна, причем динамика ее изменения отражает адаптацию к различной потребности организма в кислороде. Уровень DPG, как правило, повышается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением кислородного транспорта. Отмечено увеличение содержания DPG в крови больных, перенесших инфаркт миокарда [83], септический или геморрагический (вызванный большой потерей крови) шок [84], отравление окисью углерода [85], а также страдающих легочной недостаточностью [86, 87], анемией (пониженным содержанием гемоглобина) [88], в том числе железodefицитной [89], метгемоглобинемией [90, 91], сахарным диабетом [92, 93], некоторыми заболеваниями печени [94], гиперлиппротеидемией [95] или гипоксией, обусловленной наличием в эритроцитах мутантных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду [1, 96]. Отмечается обратная корреляция между величиной p_{50} и уровнем DPG в крови, содержащей мутантные формы гемоглобина. Уровни HbA и DPG у разных людей, вообще говоря, неодинаковы. Снижение содержания гемоглобина на 10 г/л (около 3%) в среднем сопровождается повышением на 0,23 мМ концентрации DPG и увеличением p_{50} всего на 1,3 мм рт. ст.; расчет показывает, что благодаря этому может быть компенсировано до половины кислородного дефицита [97].

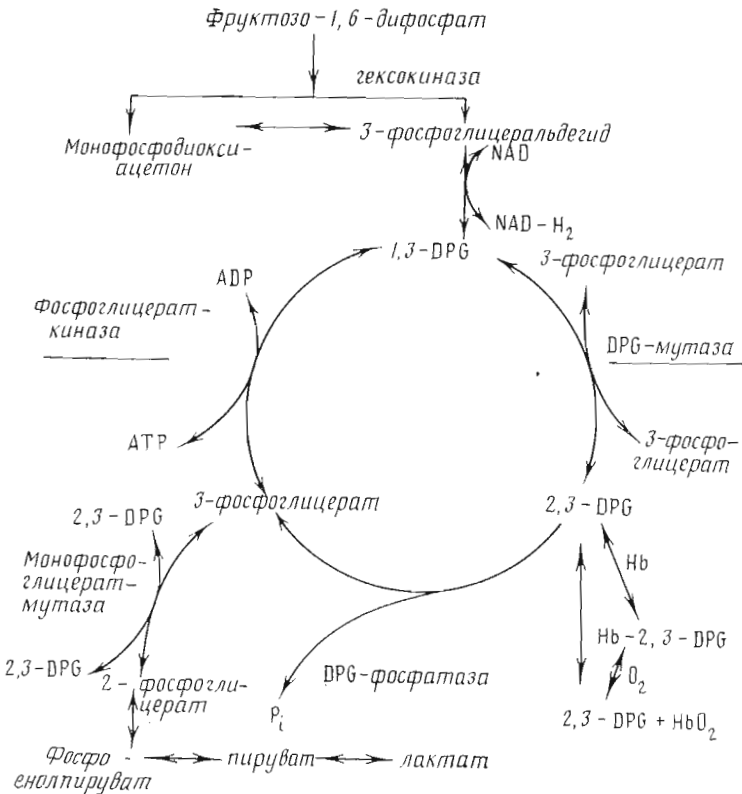
Адаптация организма к большой высоте [98] или к интенсивной физической нагрузке (для тренированных людей — в большей степени) [99] также сопровождается ростом концентрации DPG. По-видимому, известное явление «второго дыхания» обуславливается, по крайней мере частично, стимуляцией синтеза DPG.

Чрезвычайно важен рост концентрации DPG в крови беременных женщин [100]. Дело не только в возрастании метаболических потребностей женского организма. Следует учесть, что сам по себе гемоглобин человеческого эмбриона (HbF) обладает несколько меньшим сродством к кислороду, чем HbA, но в меньшей степени зависит от DPG [25]. В присутствии DPG, особенно при повышенном ее содержании, кровь эмбриона связывает кислород прочнее, чем кровь матери. Это обеспечивает эффективный транспорт кислорода через плаценту. С другой стороны, HbF более зависит от CO_2 , чем HbA; вот почему при дефиците кислорода увеличивается двигательная активность плода, вызывающая накопление CO_2 в его крови.

В обзоре [101] показано, что в результате оперативной ликвидации сердечной недостаточности первоначально повышенный уровень DPG снижается до нормы. Авторы заключают, что по концентрации DPG в эритроцитах можно надежно судить о наличии тканевой гипоксии (если нет мутантных гемоглобинов).

3.1. Метаболизм DPG в эритроцитах и связанные с ним механизмы адаптации

DPG — продукт анаэробного гликолиза углеводов. Ее синтез и распад происходят в фосфоглицератном цикле Люберинга — Раппопорта, причем на ее образование расходуется 20—25% исходной глюкозы [102] (ср. [1, 103]):

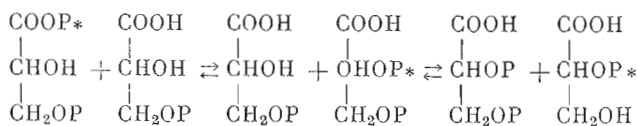


Уровень DPG в эритроцитах человека и некоторых млекопитающих контролируется комплексным ферментом, проявляющим активности дифосфоглицератмутазы, 2,3-дифосфоглицератфосфатазы и монофосфоглицератмутазы [104, 105].

Полагают, что этот фермент — аллостерический белок, состоящий из двух субъединиц и имеющий два участка связывания фосфоглицератов; А — ди- и В — монофосфоглицератный участки [105]. Если участок А занят 1,3-DPG, а участок В — монофосфоглицератом, то фермент является DPG-мутазой. В том случае, когда участок А занят 2,3-DPG, тот же фермент проявляет монофосфоглицератмутазную активность. Наконец, если участок А занят 2,3-DPG, а участок В — каким-либо активатором, например дифосфоглицератом или 2,3-DPG, то фермент становится 2,3-DPG-фосфатазой (2,3-дифосфоглицератфосфатазная активность в эритроците при pH < 6,9 резко возрастает [106]) (рис. 4).

Эксперименты с фосфоглицератами, содержащими ³²P, показали, что в эритроците происходит перенос остатка фосфорной кислоты с молекулы

одного из дифосфоглицератов на молекулу монофосфоглицерата [107]:



P — остаток фосфорной кислоты, P* — содержащий изотоп ^{32}P .

Таким образом, комплексный фермент фактически является дифосфоглицерат: монофосфоглицерат-фосфотрансферазой, а в отсутствие акцептора фосфатной группы — 2,3-DPG-фосфатазой.

Сродство гемоглобина к кислороду регулируется в эритроците на нескольких уровнях.

При недостатке кислорода возрастает концентрация дезоксигемоглобина, который активно связывает 2,3-DPG, освобождая от нее дифосфоглицератный участок комплексного фермента. Вследствие этого фермент может связываться с 1,3-DPG, становясь DPG-мутазой. Общее содержание DPG начинает вскоре превышать норму, что вызывает более полную дезоксигенацию гемоглобина. Рост концентрации свободной DPG тормозится двумя факторами: во-первых, приводит к уменьшению pH внутри эритроцита, что способствует распаду DPG [106]; во-вторых, DPG при повышенных концентрациях превращает комплексный фермент в DPG-фосфатазу или в монофосфоглицератмутазу. Кроме того, DPG ингибирует многие гликолитические ферменты эритроцита, в частности фосфофруктокиназу, глюкозофосфатизомеразу и гексокиназу [108].

DPG способна влиять на гликолиз и через АТФ. В эритроците АТФ преимущественно связана с ионами магния, а DPG — с HbA [109]. С повышением содержания DPG она связывает все больше ионов Mg^{2+} , а АТФ в отсутствие магния ингибирует фосфофруктокиназу, тормозя анаэробный гликолиз. При понижении концентрации DPG вновь образуется комплекс АТФ- Mg^{2+} , кофактор фосфофруктокиназы, и скорость гликолиза возрастает [110]. В свою очередь нарушения гликолиза влияют на содержание органических фосфатов в эритроцитах. Так, при недостаточной активности гексокиназы концентрация DPG снижена, а сродство крови к кислороду завышено. При пируваткиназной недостаточности изменения противоположны, при этом понижение сродства крови к кислороду сопровождается анемией, которая компенсирована влиянием DPG [111, 112]. Однако такие эритроциты нельзя признать нормальными, так как у них из-за недостатка гемоглобина и более полной его дезоксигенации невелик резерв кислородной емкости и искажена форма (образуются сфероциты).

Итак, можно сделать следующие выводы о роли DPG в эритроцитах человека:

DPG обеспечивает эффективный транспорт кислорода;

она способствует сохранности четвертичной структуры кооперативных свойств HbA, предохраняет его от перехода в неактивные производные, снижает зависимость оксигенации от случайных внешних факторов;

от содержания DPG в большой степени зависит значение pH в эритроцитах;

с участием DPG в эритроцитах функционирует многоуровневая система регуляции сродства гемоглобина к кислороду, а также устанавливается соответствие между уровнем анаэробного гликолиза и степенью удовлетворения потребности организма в кислороде.

4. Роль регуляторов обратимой оксигенации в гематологии и трансфузиологии

Медицина часто сталкивается с необходимостью ликвидации гипоксических состояний, с которыми организм самостоятельно справиться не может. Далее будут рассмотрены те методы, которые так или иначе связаны со свойствами регуляторов обратимой оксигенации гемоглобина. К та-

ким методам можно отнести применение донорской крови, улучшение кислородопереносящей способности крови пациентов, использование гемоглобинсодержащих кровезаменителей.

4.1. Улучшение свойств крови пациентов и донорской крови

Проблемы, возникающие при использовании в клинике донорской крови, тесно связаны с проблемой улучшения свойств крови пациентов и часто решаются сходными методами.

Дело в том, что при хранении донорской крови из-за быстрой утилизации органических фосфатов (в первую очередь АТФ и DPG) ее сродство к кислороду быстро повышается, а кислородопереносящая способность соответственно падает.

Концентрация DPG в эритроцитах заметно уменьшается уже в первые 4 ч после отбора крови [113], а спустя 3 нед ее хранения при 5° С в стандартных консервантах содержание DPG составляет ~5% от исходного [114]. При понижении содержания DPG вдвое p_{50} уменьшается на 15—25%, а кислородная емкость снижается на 25—27% [11]. Хранение крови при 25° С приводит к исчезновению в ней DPG уже в течение 3 сут [115]. Если для переливания применять кровь, хранившуюся 2—3 нед, уровень DPG в эритроцитах достигает нормы только через 24—36 ч. Поэтому следует признать справедливым, что «использовать такую кровь — все равно, что под кислородной маской зажать пациенту нос» [7].

4.1.1. Стимуляция синтеза DPG в эритроцитах

С начала 40-х годов интенсивно разрабатываются методы улучшения кислородопереносящей способности крови *in vivo* и *in vitro*. Один из подходов — стимуляция синтеза DPG в эритроцитах. Этого можно добиться как активацией анаэробного гликолиза в целом, так и введением в эритроцит гликолитических метаболитов.

Показано, что внутривенная инъекция гормонов щитовидной железы [116] или инсулина [117] — веществ, стимулирующих гликолиз, — способствует росту p_{50} . При внутривенном введении диоксиацетона макакам [118], так же как при его прибавлении к консервированной крови человека [119], концентрация DPG возрастает на 30—32%. Аналогичное действие оказывает инъекция пирувата людям [120] и его прибавление к донорской крови [121].

Поддержанию уровня DPG способствует использование в составе консерватов крови глюкозы [122], ее смеси с неорганическим фосфатом [123], а также аденина или инозина [124]. Неплохие результаты дало применение фосфоенолпирувата, единственного органического фосфата эритроцитов, способного проходить через их мембраны. В эритроцитах, обработанных фосфоенолпируватом после трехнедельного хранения, уровень DPG поднялся до исходного [125]. Пиридоксин легко поглощался хранившимися эритроцитами, где быстро превращался в пиридоксаль-5'-фосфат, который вызывал сильное понижение их сродства к кислороду [126]. Интересно сообщение о том, что инъекция диабетикам не проникающей в эритроциты динатриевой соли оксиэтилдидифосфоеновой кислоты также стимулировала синтез DPG [127]. Отметим, что любые манипуляции с эритроцитарным метаболизмом *in vitro* не позволяют достичь концентраций DPG, получаемых в опытах *in vivo* [128].

Особенности метаболизма DPG в эритроцитах нужно учитывать при ликвидации ацидоза плазмы крови. Обычно для этого применяют бикарбонатные растворы. Однако при этом существует опасность возникновения у пациента острой гипоксии, поскольку при ацидозе резко понижается уровень DPG в крови и гемоглобин функционирует главным образом за счет усиления эффекта Бора. Уровень DPG достигает нормы лишь через 20—24 ч после корректировки pH [129]. Поэтому подобные процедуры следует проводить медленно, используя фосфатсодержащие буферы [115].

Эффект от применения всех перечисленных методов коррекции сродства гемоглобина к кислороду не может быть продолжительным. Эритроцитарные ферменты довольно быстро снижат уровень DPG до исходного (*in vivo*) или до нулевого (*in vitro*). Иначе обстоит дело с неприродными регуляторами, устойчивыми к этим ферментам. Например, дифосфат этиленгликоля в опытах с раствором гемоглобина почти вдвое уступал по активности рацемической DPG, однако с гемоллизатом эритроцитов человека он несколько ее превосходил [62]. Очевидно, сохранившиеся в гемоллизате ферменты довольно быстро разрушали *D*-DPG, и на гемоглобин действовал только *L*-изомер (*D*- и *L*-изомеры DPG по действию на HbA неразличимы [48]), в то время как неприродный дифосфат этиленгликоля сохранил свою активность.

Таким образом, для улучшения способности эритроцитов переносить кислород представляется перспективным использовать неприродные функциональные аналоги DPG. Обычно в качестве такого рода аналога применяют инозитгексафосфат, который наиболее активен и не метаболизируется в эритроцитах человека.

4.1.2. Внедрение в эритроцит неприродных регуляторов обратимой оксигенации гемоглобина

Большинство регуляторов, будучи многозарядными ионами, не проходят самопроизвольно через эритроцитарную мембрану. Для внедрения таких веществ в эритроцит нужно использовать специальный переносчик или временно ослабить барьерные свойства мембраны так, чтобы при этом, однако, эритроцит не терял гемоглобин.

Первый подход был использован для введения в эритроциты неорганического и органических (в том числе АТФ, DPG и ИНР) фосфатов [130]. Эти вещества заключали в липосомы, фосфолипидные микроскопические пузырьки, которые образуются при диспергировании фосфолипидов в водных средах (например, ультразвуком), захватывая при этом раствор в свою внутреннюю полость. Взаимодействуя с клетками, в частности с эритроцитами, липосомы могут передать внутрь клеток свое содержимое [131]. В опытах с ИНР удалось добиться того, что величина p_{50} у «старых» эритроцитов стала больше, чем у свежих, и поддерживалась на этом уровне по крайней мере 2 нед [130].

Второй подход заключался в том, что проницаемость эритроцитарной мембраны для низкомолекулярных соединений увеличивали действием электрического импульса (10—40 мкс) [132], медленным диализом против гипотонической среды [133] или с помощью диметилсульфоксида [134]. В качестве внедряемого регулятора при этом использовали ИНР и добились устойчивого улучшения кислородопереносящей способности «старых» эритроцитов.

Процедуры внедрения регуляторов в эритроциты включают многократное центрифугирование, что, с одной стороны, усложняет процесс, но с другой — способствует удалению из препарата нежелательных примесей, микроорганизмов.

4.2. Регуляторы в составе кровезаменителей

Как уже отмечалось, одним из методов борьбы с гипоксией, особенно с геморрагической, может быть использование кровезаменителей. Они обладают некоторыми преимуществами перед донорской кровью, в частности не имеют групповой специфичности, не вызывают иммунных реакций и практически гарантированно не содержат вирусов СПИД.

4.2.1. Проблемы, связанные с использованием гемоглобинсодержащих кровезаменителей

Изучение гемоглобина позволяет сделать вывод: ни одна модельная система не способна в полной мере повторить его уникальные свойства, в первую очередь кооперативность и саморегуляцию оксигенации.

Введение растворов гемоглобина в кровяное русло для компенсации кровопотери более перспективно, чем использование заменителей плазмы [135]. К сожалению, у крови при этом возрастает сродство к кислороду [136], так как в плазме нет регулятора оксигенации. Вследствие повышенной (из-за разбавления) диссоциации гемоглобина на димеры ухудшаются его кооперативные свойства. Гемоглобин вне эритроцита скорее (причем необратимо) окисляется до метформы и выводится из организма так быстро (время полувыведения, T_{50} , 1—2 ч) [137], что может возникнуть поражение почек.

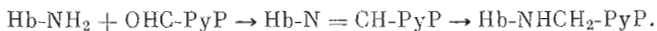
Итак, при использовании гемоглобинсодержащих кровезаменителей необходимо, сохранив кооперативные свойства гемоглобина и величину p_{50} , замедлить его выведение из кровяного русла.

4.2.2. Модифицированные формы гемоглобина в качестве кровезаменителей

В ряде работ период выведения гемоглобина увеличивали за счет повышения молекулярной массы, превращая его в олигомеры действием глутарового диальдегида [138, 139] или связывая с водорастворимыми полимерами (декстраном [137, 140], поливинилпирролидоном [141], полиоксиэтиленом [142] и альбумином [137]). При этом получали хорошо растворимые в воде, относительно нетоксичные производные, у которых величина T_{50} возрастала до 3—12 ч. Во всех этих случаях гемоглобин модифицировался по N-концевым аминок группам и, как следствие, имел пониженные значения p_{50} (в 2—4 раза) и n (вплоть до 0,8). Снижение кислородопереносящей способности у подобных модификаций гемоглобина объясняется отсутствием в препаратах аллостерических регуляторов. Успешней оказалось связать гемоглобин с полимерами, содержащими различные анионные центры (сульфо-, фосфо- и карбоксигруппы). Такая модификация наряду с увеличением T_{50} приводит к резкому росту p_{50} [143].

Существует и другой подход к увеличению T_{50} . Дело в том, что гемоглобин выводится из кровяного русла главным образом в виде димера [144]. Поэтому сшивка субъединиц, например, бис(3,5-дибромсалицил)фумаратом также улучшает трансфузионные свойства гемоглобина (p_{50} возрастала вдвое при сохранении n [144], T_{50} — в 10 раз [145]). Реагент внедряется в полость между α - (в дезоксигемоглобине) или β -субъединицами (в Hb-O₂) так, что остаток фумаровой кислоты соединяет два остатка Lys-99 α или Lys-82 β . В первом случае модифицированный белок сохраняет способность связывать DPG, что указывает на сохранность аллостерического центра.

Интересны работы по модификации HbA пиридоксаль-5'-фосфатом (PyP), который, как уже упоминалось, образует основание Шиффа с концевыми аминок группами гемоглобина. Последующая обработка боргидридом натрия приводила к гемоглобину, необратимо связанному с регулятором (Hb-PyP):



В зависимости от условий молекула гемоглобина может связать до 6 молекул PyP [146]. При этом параметры p_{50} и n или ухудшаются незначительно [147, 148], или остаются неизменными и даже улучшаются [137, 149] (T_{50} у Hb-PyP возрастает до 3—3,5 ч). Повторные инъекции Hb-PyP собакам поддерживали адекватный транспорт кислорода в течение 36 ч [150]. Последующая обработка Hb-PyP глутаровым диальдегидом увеличила T_{50} до 25 ч при незначительном падении p_{50} [137, 151]. HbA, обработанный последовательно бис(3,5-дибромсалицил)фумаратом и PyP, был испытан на крысах. Этот препарат поддерживал жизнь животных при замене им крови на 95% [152]. С тем же успехом был испытан Hb-PyP, связанный с полиэтиленгликолем [153].

Выше упоминалось, что 2-нор-2-формил-PyP ковалентно сшивает β -субъединицы. Модифицированный таким образом HbA использовали в

качестве кровезаменителя, несмотря на несколько ухудшенные параметры оксигенации [154]. Он выводился из организма втрое медленнее обычного гемоглобина и не нарушал выделительной функции.

Для шивки субъединиц в тетрамере гемоглобина использовали диальдегиды, получаемые расщеплением периодатом цикла в фосфорибозах. Так, гемоглобин, обработанный сначала АТР-диальдегидом, а затем боргидридом, гораздо слабее диссоциирует на димеры. Модифицированный таким образом гемоглобин очищали на сорбенте с ковалентно присоединенным АТР, причем исходный белок вымывался позже [155]. Таким образом, регуляторы обратимой оксигенации в принципе можно использовать при хроматографическом выделении модифицированных по аллостерическому центру или мутантных (с измененным средством к эффекторам) гемоглобинов. В заключение отметим, что гемоглобин обрабатывали также продуктами реакции периодата с NAD, АТР, фосфорибозилпирофосфатом, глюкозо-1-фосфатом и NADP [156]. Первые три продукта ковалентно соединяли β -субъединицы гемоглобина, но его средство к кислороду в результате возросло (что не совпадает с данными, приведенными в работе [155]). Вещество совершенно иной структуры, 4,4'-дизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфокислота, образовало аналогичную шивку, причем средство гемоглобина к кислороду в результате заметно снизилось.

4.2.3. Кровезаменители на основе немодифицированного гемоглобина. Гемосомы

Известно применение ИНР в качестве компонента кровезаменителя, представляющего собой сложные конъюгаты гемоглобина, глицерина и модифицированного декстрана [157]. Регулятор был присоединен ковалентно к полимеру, и сила его связывания с гемоглобином была достаточна для устойчивости всего конъюгата.

Принципиально другой подход к увеличению времени выведения кровезаменителя *in vivo* — создание искусственного эритроцита, т. е. включение НвА в микрокапсулы различного состава. Материалом микрокапсул может быть полиамид [158] или молекулы самого гемоглобина, сшитые глутаровым диальдегидом [159].

В 1980 г. появилось первое сообщение о перспективном кровезаменителе, представляющем собой гемоглобин, заключенный во внутренний объем многослойных липосом (так называемых гемосом) [160]. Гемосомы по параметрам оксигенации были близки к цельной крови, хотя специального регулятора в них не было. Гемосомы не уступали эритроцитам ни по кислородной емкости, ни по механической прочности и были испытаны на крысах [161, 162]. Постоянно ведутся исследования зависимости устойчивости гемосом от их липидного состава и способа получения (например, [163—167]); показано, что они могут храниться в течение месяца и неделями циркулировать в крови. Для увеличения стабильности в состав гемосом вводят полимеризующиеся фосфолипиды. При УФ-облучении таких гемосом в липидных слоях образуется жесткий каркас [168]. Описано также внедрение в липидные слои карбоксиметилхитина, который образует в них сетчатую структуру и улучшает механические свойства гемосом [169, 170].

К настоящему времени созданы гемосомы, содержащие в качестве регулятора ИНР [163, 168], DPG [167, 171] или Руп [167]. Они имели сходный со свежей кровью параметр p_{50} и с успехом были испытаны на крысах, заменив половину крови [171].

Не останавливаясь подробно на достоинствах гемосом (см., например, обзор [172]), укажем на возможность введения в них регуляторов обратимой оксигенации, так как последние надежно удерживаются фосфолипидными слоями внутри гемосом. Отметим, что гемоглобин гораздо быстрее выходит из гемосом в виде метформы [173], образование которой могут тормозить регуляторы [174]. Это указывает на безусловную целесообразность введения регуляторов в состав гемосом.

5. Выводы

Регуляторы обратимой оксигенации гемоглобина — необходимые участники процесса транспорта кислорода. Природный регулятор, 2,3-дифосфоглицериновая кислота, обеспечивает не только эффективную дезоксигенацию гемоглобина в тканях организма, но и устойчивость гемоглобина к внешним факторам, а также играет ключевую роль в процессах адаптации к различной потребности организма в кислороде.

Сведения о свойствах и метаболизме DPG необходимо учитывать и использовать в медицине при ликвидации гипоксических состояний. По концентрации DPG в крови можно судить о возникновении тканевой гипоксии.

Регуляторы обратимой оксигенации гемоглобина, особенно непродные, могут применяться для улучшения свойств донорской крови, а также для выделения модифицированных и мутантных гемоглобинов. Кроме того, регуляторы целесообразно применять в составе гемоглобинсодержащих кровезаменителей, в частности гемосом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oski P. A., Delivoria-Papadopoulou M. // J. Pediat. 1970. V. 77. № 6. P. 941—956.
2. Sick H., Gersonde K. // Anal. Biochem. 1985. V. 146. № 1. P. 277—280.
3. Pawlek A. L. // Post. Biochem. 1977. T. 23. № 3. P. 417—423.
4. Edsall J. T. // Fed. Proc. 1980. V. 39. № 2. P. 226—235.
5. Amiconi G., Amiconi E., Brunori M., Wyman J., Zolla L. // J. Mol. Biol. 1981. V. 152. № 1. P. 111—129.
6. Wu I.-I., Borke M. L., Li N. C. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1978. V. 40. № 4. P. 745—747.
7. White Z. M. // Mol. Asp. Med. 1977. V. 1. № 2. P. 129—185.
8. Ackers G. K. // Biophys. J. 1980. V. 32. № 1. P. 331—343.
9. Flanagan N. A., Ackers G. K., Matlew J. B. // Biochemistry. 1981. V. 20. № 26. P. 7439—7449.
10. Kilmartin J. V. // Trends Biochem. Sci. 1977. V. 2. № 11. P. 247—249.
11. Зильбер А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М.: Медицина, 1984. С. 207—208.
12. Arnone A., Rogers P. H., Briley P. D. // Biophys. and Physiol. Carbon Dioxide. Symp. Univ. Regensburg, 1979. B., 1980. P. 67—74.
13. Kilmartin J. V., Rossi-Bernardi I. // Nature. 1969. V. 222. № 5200. P. 1243—1246.
14. Burkhard O., Barnikol W. K. R. // Biophys. and Physiol. Carbon Dioxide. Symp. Univ. Regensburg, 1979. B., 1980. P. 102—105.
15. Rossi-Fanelli A., Antonini E., Caputo A. // Adv. Prot. Chem. 1964. V. 19. P. 73—221.
16. Poyart C., Bursaux E., Matzke P. // Biophys. and Physiol. Carbon Dioxide. Symp. Univ. Regensburg, 1979. B., 1980. P. 122—219.
17. Bauer C. // Biophys. and Physiol. Carbon Dioxide. Symp. Univ. Regensburg, 1979. B., 1980. P. 84—88.
18. Maizumi K., Imai K., Tiama I. // J. Mol. Biol. 1982. V. 159. № 4. P. 703—719.
19. Bauer C., Kurtz A. // J. Biol. Chem. 1977. V. 252. № 9. P. 2952—2955.
20. Benesch R., Benesch R. E. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1967. V. 26. № 1. P. 162—167.
21. Chanutin A., Curnish R. R. // Arch. Biochem. and Biophys. 1967. V. 121. № 1. P. 96—102.
22. Samuel A. M., Valborg E. A., Tibor J. // Anal. Biochem. 1962. V. 3. P. 285—297.
23. Benesch R., Benesch R. E., Yu C. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1967. V. 59. № 2. P. 526—532.
24. Groth T. L., de Verdier C. H., Garby L. // Acta biol. et med. germ. 1977. B. 36. H. 3—4. S. 523—529.
25. Tomita S. // J. Biol. Chem. 1981. V. 256. № 18. P. 9495—9500.
26. Tomita S., Riggs A. // J. Biol. Chem. 1971. V. 246. № 3. P. 547—554.
27. Bellingham A. J., Detter J. C., Lenfant C. // J. Clin. Invest. 1971. V. 50. № 3. P. 700—706.
28. Arnone A. // Nature. 1972. V. 237. № 5351. P. 146—149.
29. Viggiano G., Ho N. T., Ho Ch. // Biochemistry. 1979. V. 18. № 23. P. 5238—5247.
30. Gupta R. K. // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. № 21. P. 6815—6822.
31. Gupta R. K., Benovic J. L., Rose Z. B. // J. Biol. Chem. 1979. V. 254. № 17. P. 8250—8255.
32. Шаронов Ю. А., Шаронова Н. А. // Молекуляр. биология. 1975. Т. 5. № 1. С. 145—172.
33. Mazur G., Braunitzer G., Wright P. G. // Hoppe-Seiler's Z. Physiol. Chem. 1982. B. 363. № 9. S. 1077—1085.
34. Leclercq F., Stanyl A., Schrank B. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1982. V. 20. № 4. P. 337—350.

35. *Bonaventura J., Bonaventura C., Sullivan B., Ferruzzi G., McGarby P. R., Fox J., Moo-Penn W. F.* // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. № 23. P. 7563—7571.
36. *Bunn H. F., Briehl R. W.* // J. Clin. Invest. 1970. V. 49. № 6. P. 1088—1095.
37. *Suginara J., Imamura T., Nagafachi S.* // J. Clin. Invest. 1985. V. 76. № 3. P. 1167—1173.
38. *Moo-Penn W. F., Bechtel K. C., Schmidt R. M.* // Biochemistry. 1977. V. 16. № 22. P. 4872—4879.
39. *Barra P., Bossa F., Brunori M.* // Nature. 1981. V. 253. № 5833. P. 587—588.
40. *Currel D. L., Law B., Stevens M., Murata P., Loppolo C., Martini F.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 102. № 1. P. 340—354.
41. *Matsukawa S., Mawatari K., Yoneyama J.* // Acta biol. et med. germ. 1981. B. 40. H. 4—5. S. 577—584.
42. *Riggs A.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971. V. 68. № 7. P. 2062—2065.
43. *Imai K., Yonetani T.* // Biochim. et biophys. acta. 1977. V. 490. № 1. P. 164—170.
44. *Tomoda A., Matsukawa S., Takeshita M., Yoneyama Y.* // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. № 23. P. 7494—7498.
45. *Tomoda A., Yoneyama Y., Takeshita M.* // Experientia. 1976. V. 32. № 7. P. 932—933.
46. *De Young A., Pennely R. R., Tan-Wilson A. L., Noble R. W.* // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. № 21. P. 6692—6698.
47. *Haney D. M., Bunn H. F.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1976. V. 73. № 10. P. 3534—3538.
48. *Benesch R. E., Benesch R., Yu C.* // Biochemistry. 1969. V. 8. № 6. P. 2567—2581.
49. *Hedlund B. E., Lovrien R.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1974. V. 61. № 3. P. 859—867.
50. *Burton R. F.* // Respirat. Physiol. 1977. V. 33. № 1. P. 55—58.
51. *Bonaventura C., Bonaventura J.* // Biophys. J. 1980. V. 32. № 1. P. 429—431.
52. *Nigen A. M., Manning J. M., Alben J. O.* // J. Biol. Chem. 1980. V. 255. № 12. P. 5525—5529.
53. *Vig I., Aviram I.* // FEBS Lett. 1978. V. 90. № 2. P. 247—249.
54. *Groth T. L., Garby L., de Verdier C. H.* // J. Mol. Biol. 1978. V. 121. № 4. P. 507—522.
55. *Zuiderweg E. R. P., Hamers L. F., Rollema H. S., Bruin S. H., Hillbert C. W.* // Eur. J. Biochem. 1981. V. 118. № 1. P. 95—104.
56. *Mansouri A.* // Biochim. et biophys. acta. 1981. V. 670. № 3. P. 370—376.
57. *Arnone A., Benesch R. E., Benesch R.* // J. Mol. Biol. 1977. V. 115. № 4. P. 627—642.
58. *Gill S. A., Gaud H. T., Barisas B. G.* // J. Biol. Chem. 1980. V. 255. № 16. P. 7855—7857.
59. *Benesch R. E., Benesch R., Reuthal R. D.* // Biochemistry. 1972. V. 11. № 9. P. 3576—3582.
60. *Kosaka H., Tiuma I.* // Biochim. et biophys. acta. 1982. V. 709. № 2. P. 187—193.
61. *Horiuchi K.* // Int. J. Biochem. 1982. V. 14. № 7. P. 601—608.
62. *Tyuma I., Shimizu K., Imai K.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1971. V. 43. № 2. P. 423—428.
63. *Magiunis L. A.* // Respirat. Physiol. 1985. V. 59. № 1. P. 93—103.
64. *Perutz M. F.* // Nature. 1970. V. 228. № 5273. P. 726—734.
65. *Weiss J., Woffe J., Knowles P., De Philippi L., Gibson G.* // J. Biol. Chem. 1978. V. 253. № 7. P. 2380—2387.
66. *Эпштейн И. М., Каплан Е. Я., Чувилин А. П., Серебрянникова Г. А., Евстигнеева Р. П.* // Тез. докл. I Всесоюзн. симп. «Фармакологическая коррекция кислородозависимых патологических состояний». М., 1984. С. 100—101.
67. *Ушакова И. П., Тувин М. Ю., Серебрянникова Г. А., Кольцова Г. Н., Вязова Е. П., Розенберг Г. Я., Евстигнеева Р. П.* // Биоорг. химия. 1985. Т. 11. № 4. С. 187—191.
68. *Чувалова А. Н., Серебрянникова Г. А., Евстигнеева Р. П., Кольцова Г. Н., Вязова Е. П., Розенберг Г. Я.* // Биоорг. химия. 1985. Т. 11. № 6. С. 845—848.
69. *Кольцова Г. Н., Монапова Н. Н., Крылова И. К., Розенберг Г. Я.* // Пробл. гематологии и переливания крови. 1979. Т. 24. № 8. С. 14—17.
70. *Benesch R., Benesch R. E., Umlag S., Baer E., Robinson R.* // Can. J. Biochem. 1973. V. 58. № 7. P. 1120—1122.
71. *Schnockers K. P., Benesch R. E., Kwong S.* // J. Mol. Biol. 1983. V. 258. № 2. P. 872—875.
72. *Серебрянникова Г. А., Кольцова Г. Н., Чупин В. В., Чувилин А. Н., Розенберг Г. Я., Евстигнеева Р. П.* // Журн. общ. химии. 1985. Т. 35. № 2. С. 440—444.
73. *Attoni G., Zolla L., Vecchini P.* // Eur. J. Biochem. 1977. V. 76. № 2. P. 339—343.
74. *Ackers G. K., Benesch R. E., Edalji R.* // Biochemistry. 1982. V. 21. № 5. P. 872—879.
75. *Vicci E., Salahuddin A., Bonaventura J., Bonaventura C.* // J. Biol. Chem. 1978. V. 259. № 3. P. 821—827.
76. *Shimizu K., Bucci E.* // Biochemistry. 1974. V. 13. № 4. P. 809—814.
77. *Poyart C., Bursaux E., Bohr B.* // Biochimie. 1978. V. 60. № 1. P. 97—98.
78. *Laver M. B., Jackson E., Scherperel M., Litwin S. B.* // J. Appl. Physiol. 1977. V. 43. № 4. P. 632—642.
79. *Litwin S. B., Scogen W. F., McCreadie S. R., Laver M. B.* // J. Appl. Physiol. 1976. V. 41. № 3. P. 900—904.

80. *Beddell C. R., Goodford R. G., Norrington F. E., Wilkinson S., Wootton R.* // Brit. J. Pharm. 1976. V. 57. № 2. P. 201—209.
81. *Beddell C. R., Goodford R. G., Stammers D. K., Wootton R.* // Brit. J. Pharm. 1979. V. 65. № 3. P. 535—543.
82. *Benesch R. E., Yung S., Susuki T.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1973. V. 70. № 9. P. 2595—2603.
83. *Kędziora H., Lao A., Goliński A., Cieslińska D., Kędziora J., Tkaczewski W.* // Atherosclerosis. 1981. V. 40. № 3—4. P. 359—364.
84. *Valeri C. R., Copriva C. G.* // Adv. Exp. Med. Biol. 1972. V. 23. № 5. P. 177—193.
85. *Dinman B., Eaton J. W., Brewer G. J.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1970. V. 174. Art. 1. P. 245—251.
86. *Michel A., Pohle R., Daniel A., Gross J.* // Ergeb. exp. Med. 1980. B. 36. № 2. S. 375—384.
87. *Родионов В. В., Александровская В. В.* // Вюлл. науч. тр. Моск. мед. стомат. ин-т. 1977. № 3. С. 11—14.
88. *Valeri C. R., Fortier M. L.* // Forsvarsmedicin. 1969. V. 5. H. 4. P. 212—218.
89. *Lennart T., Perkkioe M. V., Clemens G., Pefino C. J., Dallman P. R.* // Blood. 1985. V. 65. № 4. P. 959—963.
90. *Podolak-Maiczak M., Tyburezik W.* // Bromatol. Chem. Toxicol. 1984. V. 17. № 3. P. 211—214.
91. *Hultquist D. E., Sannes L. J., Juckett D. A.* // Curr. Top. Cell. Regul. 1984. V. 24. № 24. P. 287—300.
92. *Lekakis J., Liordou P., Kalofoutis A.* // J. Clin. Chem. and Clin. Biochem. 1981. V. 19. № 8. P. 750—751.
93. *Боднар П. Н., Приступюк А. М.* // Пробл. эндокринолог. 1982. Т. 28. № 5. С. 25—27.
94. *Farber M. O., Carlone S., Serra P., Capocaccia L., Rossi-Fanelli F., Antonini E., Manfredi F.* // J. Lab. Clin. Med. 1981. V. 98. № 1. P. 135—144.
95. *Lehtonen A., Kani A., Viikai A.* // Scand. clin. lab. invest. 1977. V. 37. Supp. № 147. P. 104.
96. *Байкунурова А. К.* // Физiol. журн. СССР. 1980. Т. 66. № 12. С. 1808—1818.
97. *Torrance J., Jacobs P., Restrepo A.* // New Eng. J. Med. 1970. V. 213. № 4. P. 165—169.
98. *Lenfant C., Torrance J., English E.* // J. Clin. Invest. 1968. V. 37. № 11. P. 2652—2661.
99. *Lijnen P., Hespel P., Van Oppen S., Flocchi R.* // Med. Sci. Sports Exercise. 1986. V. 18. № 2. P. 174—179.
100. *Kerényi Z., Lányi I. K., Simonovits I., Guoth T. H., Tamás G.* // Magy. belorv. arch. 1981. V. 34. № 5. P. 257—264.
101. *Коростовцева Н. В., Чухломина М. Г., Чухломина М. Л.* // Вопр. охраны материнства и детства. 1977. Т. 22. № 11. С. 80—86.
102. *Rapoport S., Luebering J.* // J. Biol. Chem. 1950. V. 83. № 2. P. 507—511.
103. *McDonald R.* // Anaesthesia. 1977. V. 32. № 6. P. 544—553.
104. *Pons G., Berrocal F., Tauler A., Carrera S. J.* // Comp. Biochem. and Physiol. 1985. V. 80B. № 3. P. 551—556.
105. *Chiba H., Ikura K., Harita H.* // Acta biol. et med. germ. 1977. B. 36. H. 3—4. S. 491—505.
106. *Rapoport I., Berger H., Elsner R., Rapoport S. M.* // Acta biol. et med. germ. 1977. B. 36. H. 3—4. S. 515—521.
107. *Hashimoto T., Takahashi T., Yoshikawa H.* // Radioisotopes (Tokyo). 1964. V. 13. № 3. P. 213—216.
108. *Beutler E., Matsumoto F., Guinto E.* // Experientia. 1974. V. 30. № 2. P. 190—198.
109. *Bunn H. F., Ransil B. J., Chao A.* // J. Biol. Chem. 1971. V. 246. № 17. P. 5273—5279.
110. *Rapoport S.* // Human Red Cell in vitro. 5th Amer. Nat. Cross Annu. Sci. Symp. Washington, 1973 / N. Y., 1974. P. 153—158.
111. *Delivoria-Papadopoulos M., Oski P. A., Gottlieb A. J.* // Science. 1969. V. 165. № 3893. P. 601—602.
112. *Zerez C. R., Lachant N. A., Tanaka K. R.* // Blood. 1986. V. 68. № 5. P. 1024—1029.
113. *Aberman A., Cavanilles J. M., Michael S.* // Clin. Chem. 1976. V. 22. № 7. P. 1073—1077.
114. *Bartlett G. R.* // Adv. Exp. Med. and Biol. 1970. V. 6. P. 245—256.
115. *Mattes G., Strauss D.* // Acta biol. et med. germ. 1977. B. 36. H. 3—4. S. 531—536.
116. *Snyder L. M., Reddy W. J.* // Science. 1970. V. 169. № 3948. P. 879—880.
117. *Mautone A., Cavallo L., De Lucia I., De Palma C., Schettini F.* // Boll. Soc. ital. biol. sper. 1977. V. 53. № 21. P. 1854—1858.
118. *Pollock T. W., Rosato E. P., Delivoria-Papadopoulos M., Miller L. D.* // J. Surg. Res. 1977. V. 22. № 5. P. 449—452.
119. *Moor G. L., Ledford M. E., Brummel M. R.* // Vox sang. 1981. V. 41. № 1. P. 11—17.
120. *Minakami S., de Verdier C. H.* // Acta biol. et med. germ. 1977. B. 36. H. 3—4. S. 451—460.
121. *Paniker N. V., Beutler E.* // J. Lab. Clin. Med. 1971. V. 78. № 3. P. 472—482.
122. *Bakker J. C., Dekker E., Offerijns F. C. J.* // Vox sang. 1972. V. 43. № 3. P. 212—213.

123. *Сухова А. Г.* // Пробл. гематологии и переливания крови. 1974. Т. 19. № 4. С. 18—22.
124. *Chanutin A.* // Transfusion. 1967. V. 7. № 6. P. 409—419.
125. *Hamasaki N., Minakami S., Ideguchi H., Ikehara Y.* // Acta biol. et med. germ. 1977. B. 36. H. 3—4. S. 691—697.
126. *Fonda M. L., Harker C. W.* // J. Amer. Clin. Nutr. 1982. V. 35. № 6. P. 1391—1399.
127. *Ditzel J., Hau C., Daugaard P. N.* // Microvasc. Res. 1977. V. 13. № 3. P. 355—361.
128. *Roert M.* // Advan. Exp. Med. Biol. 1970. V. 6. P. 57—65.
129. *Astrup P. N.* // New Eng. J. Med. 1970. V. 283. № 4. P. 202—204.
130. *Nicolau Y. C., Gersonde K.* Пат. № 2740053 (ФРГ), кл. А61 К31/70, заявл. 6.09.1977. опублик. 3.05.1979 // С. А. 1979. V. 91. № 3. P. 292 (№ 16282Р).
131. Липосомы в биологических системах // Под ред. Г. Григориадиса, А. Аллисона. М.: Медицина, 1983. 384 с.
132. *Ristau O., Greschner S., Stolley P.* // Stud. Biophys. 1984. V. 103. № 2. P. 149—152.
133. *Teissere B., Ropars C., Vieilledent C.* // Life Support Syst. 1984. V. 2. № 4. P. 277—280.
134. *Franco R. S., Baker R., Novick S., Weiner M., Martelo O. J.* // J. Cell. Physiol. 1986. V. 129. № 2. P. 221—229.
135. *Rabiner S. F., Helbert J. R., Lopas L., Zriedman L. H.* // J. Exper. Med. 1967. V. 126. № 6. P. 1142—1172.
136. *Lecompte P., Sinet M., Aзуolay E.* // Biomedicine. 1975. V. 23. № 6. P. 226—229.
137. *Розенберг Г. А., Хачатурьян А. А., Шлимак В. М.* // Пробл. гематологии и переливания крови. 1979. Т. 24. № 8. С. 3—10.
138. *Guillochon D., Esclade L., Remy M. H., Thomas D.* // Biochim. et biophys. acta. 1981. V. 670. № 3. P. 332—340.
139. *Baur K.-F., Junger H., Lenz G., Shorer R.* // Anaesthesiol. Intensiv med. 1980. B. 130. S. 777—780.
140. *Hampfrics R. G., Mann J., Sempik J., Wilson J.* // Brit. J. Pharm. 1981. V. 74. № 1. P. 191.
141. *Schmidt K. H.* // Schock Seine Behandl. Ber. Symp., 1979 / Ed. Freg R. Stuttgart, 1982. P. 327—334.
142. *Leonard M., Dellacherie E.* // Biochim. et biophys. acta. 1984. V. 791. № 2. P. 219—225.
143. *Zygmunt D., Leonard M., Bonneaux F.* // J. Biol. Macromol. 1987. V. 9. № 6. P. 343—345.
144. *Chatterjee R., Welty E. V., Walder R. Y., Pruitt S. L., Rogers P. H., Arnone A., Walder J. A.* // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 21. P. 9927—9937.
145. *Fronticelli C., Sato T., Orth C., Bucci E.* // Biochim. et biophys. acta. 1986. V. 874. № 1. P. 76—81.
146. *McCarrity M. J., Er S. S., Nighlingale K. A., Hsia J. C.* // J. Chromatogr. 1987. V. 413. P. 53—63.
147. *Přístoupil T. J., Krámlova M., Ulrych S., Fričová V.* // J. Chromatogr. 1981. V. 219. № 1. P. 128—132.
148. *Sehgal L. R., Rosen A. L., Noud G.* // J. Surg. Res. 1981. V. 300. № 1. P. 14—20.
149. *Pérot G., Graët Gs. L., Labrude P.* // Trav. sci. cherch. serv. Santé armées. 1981. № 2. P. 289—290.
150. *Hobbhahn J., Vogel H., Kothe N., Brendel W., Poter K., Jesch F.* // Acta anaesthesiol. scand. 1985. V. 29. № 5. P. 537—549.
151. *Venuto F. D., Zegna A.* // J. Surg. Res. 1983. V. 34. № 3. P. 205—212.
152. *Tye H. W.* PCT Int. Appl. WO 84 04.248, кл. А61 К35/14, заявл. 04.05.1983, опублик. 08.11.1984. С. А. 1985. V. 102. № 14. P. 399. № 119612.
153. *Iwasaki K., Iwashita Y., Ikeda K., Uemotsu T.* // Artif. Organs. 1986. V. 10. № 6. P. 470—474.
154. *Bleeke W. K., Van der Plas J., Agtenborg J., Rigter G., Bakker J. C.* // J. Lab. Clin. and Med. 1986. V. 108. № 5. P. 448—455.
155. *Kavanaugh M. P., Shih D. T. R., Jones K. T.* // Acta Haematol. 1987. V. 78. № 2. P. 99—104.
156. *Hsia C. J. C., Er S. S., Hronowski L. J., Persand K., Ansari M. R.* // J. Chromatogr. 1986. V. 381. № 1. P. 153—157.
157. *Braun B., Melsungen A.-G.* Пат. ФРГ № 3340592, кл. C07 G7/00, опублик. 22.05.1985 // С. А. 1985. V. 103. № 11. P. 261 (№ 83832Р).
158. *Ndong-Nkoma M., Labrude P., Lambert J. C.* // Ann. pharm. 1981. V. 39. № 3. P. 247—253.
159. *Davis T. A., Asher W. J., Wallance H. W.* // Appl. Biochem. and Biotechnol. 1984. № 10. P. 123—132.
160. *Djordjevič L., Miller I. F.* // Exp. Hemat. 1980. V. 8. № 5. P. 584—592.
161. *Teisseire B., Douset D., Herigault R., Vallez M. O.* // Expo.-Congr. Int. Technol. Pharm. 3rd. 1983. V. 1. P. 191—199.
162. *Gaber B. P., Farmer M. C.* // Proc. Clin. Biol. Res. 1984. V. 165 (Red Cell). P. 179—190.
163. *Pirki V., Jaroni H. W., Schubert R., Schmidt K. H.* // Life Support System. 1986. V. 4. Suppl. 2. P. 408—410.
164. *Szebeni J., Dilorio E. E., Hauser H., Winterhalter K. H.* // Biochemistry. 1985. V. 24. № 12. P. 2827—2832.
165. *Szebeni J., Breuer J. H., Szebenyi J. G., Bateri G., Lelkes G., Hollan S. R.* // Biochim. et biophys. acta. 1984. V. 798. № 1. P. 60—67.

166. Чупин В. В., Аникин М. В., Бондаренко С. В., Ушакова И. П., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. // Биол. мембраны. 1984. Т. 1. № 11. С. 1191—1194.
167. Beissinger R. L., Farmer M., Gossage J. L. // ASAIO Trans. 1986. V. 32. № 1. P. 58—63.
168. Hayward J. A., Levine D. M., Neufeld L. // FEBS Lett. 1985. V. 187. № 2. P. 261—266.
169. Kato A., Arakawa M., Kondo T. // Polym. Mater. Sci. Eng. 1985. V. 53. P. 654—658.
170. Wehrli E., Kondo T., Kato A. // J. Microencapsulation. 1984. V. 1. № 4. P. 329—333.
171. Hunt C. A., Burnette R. R., McGregor R. D. // Science. 1985. V. 230. № 4730. P. 1165—1168.
172. Ушакова И. П., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. // Биол. мембраны. 1987. Т. 4. № 6. С. 565—599.
173. Чупин В. В., Ушакова И. П., Бондаренко С. В., Василенко И. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П., Розенберг Г. Я., Кольцова Г. Н. // Биоорганическая химия. 1982. Т. 8. № 9. С. 1275—1280.
174. Mansouri A. // Hemoglobin. 1981. V. 5. № 8. P. 579—589.

Поступила в редакцию
27.IV.1989

A. N. CHUVILIN, G. A. SEREBRENNIKOVA, R. P. EVSTIGNEEVA
ALLOSTERIC REGULATORS OF REVERSIBLE HAEMOGLOBIN
OXYGENATION

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

Properties of regulators of reversible haemoglobin oxygenation, especially of a natural regulator, 2,3-diphosphoglyceric acid (DPG), are reviewed. DPG provides effective deoxygenation of haemoglobin, helps to maintain its functional properties preventing its transformation into inactive derivatives. Correlation between organism metabolic requirements and haemoglobin oxygen affinity is established by erythrocyte DPG. Several functional analogues of DPG, their structure — activity relationship and possible medical application are discussed.