

УДК 573.7 : 577.31.05 : 577.22.012.5 : 011 + 577.121 : 576.344 +
+ 577.151.62 : 577.325.7

ПРИНЦИПЫ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

ЛЮБАРЕВ А. Е., КУРГАНОВ Б. И.

Проведен анализ физических основ функционирования живых систем. Обсуждается применимость статистических законов для описания жизни. Сделан вывод о важной роли микрокомпарментализации, достигаемой в результате образования биологических структур, в реализации жизненных процессов. Этот вывод соответствует современным данным о пространственной организации клетки. Рассмотрены метаболы (комплексы, объединяющие ферменты метаболического пути) как необходимый уровень организации метаболизма. Обсуждены подходы к описанию функционирования метаболонов. При обсуждении временной организации метаболизма главное внимание уделено регуляторным аспектам.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнано, что живые организмы — высокоорганизованные системы. Однако если на уровне целого многоклеточного организма, органов и тканей упорядоченность очевидна, то вопрос о существовании внутриклеточной упорядоченности требует более детального рассмотрения. Внутриклеточная организация обеспечивается прежде всего благодаря наличию цитоскелета [44, 67, 92, 99] и многочисленных органелл [48], в результате чего клетка разбивается на макрокомпарменты — области, ограниченные мембраной [100]. В свою очередь макрокомпарменты, в том числе и цитоплазму, нельзя рассматривать как гомогенные растворы ферментов и метаболитов. В последние годы накоплен большой экспериментальный материал, свидетельствующий в пользу существования микрокомпарментов, т. е. областей, размеры которых сравнимы с размерами макромолекул. Хотя микрокомпарменты не окружены мембраной, процессы, протекающие в них, кинетически изолированы от остальных клеточных процессов [43, 60, 62, 65, 87, 88, 91, 93, 107, 117]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о пространственной организации ферментов в клетке: о связывании ферментов клеточными структурами [39, 43, 78, 83] и образовании ферментных кластеров [43, 106, 111, 117]. При обсуждении этих данных закономерно возникает вопрос о том, каковы место и роль пространственной организации и, в частности, компарментализации в функционировании биологических систем.

Среди исследователей нет единства мнений по данному вопросу. Наряду с высказываниями о необходимости компарментализации [39, 43] можно встретить мнения (см., например [52]), согласно которым существование структурной организации в принципе не является необходимым, хотя и дает клетке целый ряд существенных преимуществ. По нашему мнению, для того чтобы разобраться в этом вопросе, необходимо обратиться к физическим основам биологических процессов.

ВТОРОЕ НАЧАЛО ТЕРМОДИНАМИКИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ УПОРЯДОЧЕННОСТЬ

Вопрос о том, что является характерным свойством жизни, остается открытым до сих пор, хотя недостатка во мнениях нет. Так, еще в 1935 г. Бауэр [3] сформулировал положение, что живые системы постоянно выполняют «...работу против равновесия, требуемого законами физики и химии при существующих внешних условиях». В своей знаменитой книге «Что такое жизнь? С точки зрения физика» Шредингер [53] пришел к заключению, что живой организм способен «...поддерживать себя на постоянном и достаточно низком уровне энтропии». Из второго закона термодинамики следует, что для того чтобы энтропия открытой системы не увеличивалась, поток энтропии из окружающей среды в систему должен быть отрицательным и по абсолютной величине равным производству энтропии внутри системы [37]. По образному выражению Шредингера [53], «организм питается отрицательной энтропией».

Следует иметь в виду, что отмеченное Шредингером свойство характерно не только для живых систем, но также для диссипативных структур, образование которых (самоорганизация) наблюдается и в неживой природе [34, 36, 45]. Однако в этом случае характер взаимодействия системы со средой задается экспериментатором, т. е. внешним фактором [2]. Напротив, живые системы сами в известных пределах задают характер взаимодействия с внешней средой — определяют величину и направление потока энтропии. В этом, на наш взгляд, глубокое отличие живых систем от неживых.

Чем определяется это отличие? Что позволяет живым системам задавать «антиэнтропийный» характер взаимодействия с внешней средой и тем самым избегать равновесия? Шредингер [53] отметил, что тенденция материи переходить к неупорядоченности связана со статистическим характером законов физики. Однако, согласно Шредингеру, существует и другой тип физического закона — «динамический». (Этому типу закона подчиняется, например, движение планет, работа часового механизма и т. п.). Согласно Шредингеру, живая материя подчиняется именно динамическому типу физического закона.

Ограниченность применения статистического подхода к описанию функционирования живых систем отмечается также в ряде других работ [4, 33, 54, 94, 112]. С другой стороны, как аргумент в пользу адекватности статистического описания могут быть приведены данные об успешном применении законов статистики при моделировании биологических процессов [7, 8, 75, 85] (см. также [6, 34]). Однако такие модели охватывают лишь часть функций системы (к тому же при заданных внешних условиях), и, следовательно, их нельзя использовать для доказательства адекватности статистического подхода. Поэтому, на наш взгляд, неподчинение живых систем законам статистики — одна из главных особенностей этих систем.

Но сказанное не означает, что живые системы не могут включать подсистемы, которые подчиняются статистическим законам. Для таких подсистем внешней средой служит биологическая система более высокого уровня, которая и задает характер взаимодействия подсистемы с системой.

Причину неподчинения живых систем законам статистики, по нашему мнению, следует искать в особенностях их структурной организации. Следует вспомнить, что законы статистики действуют только в системах, содержащих мириады частиц. Поэтому можно думать, что именно микрокомпартиментализация, т. е. локализация процессов в малом объеме, где действует малое число частиц по сравнению с тем, которое необходимо для статистического описания, определяет способность живых систем поддерживать упорядоченность и избегать равновесия. Таким

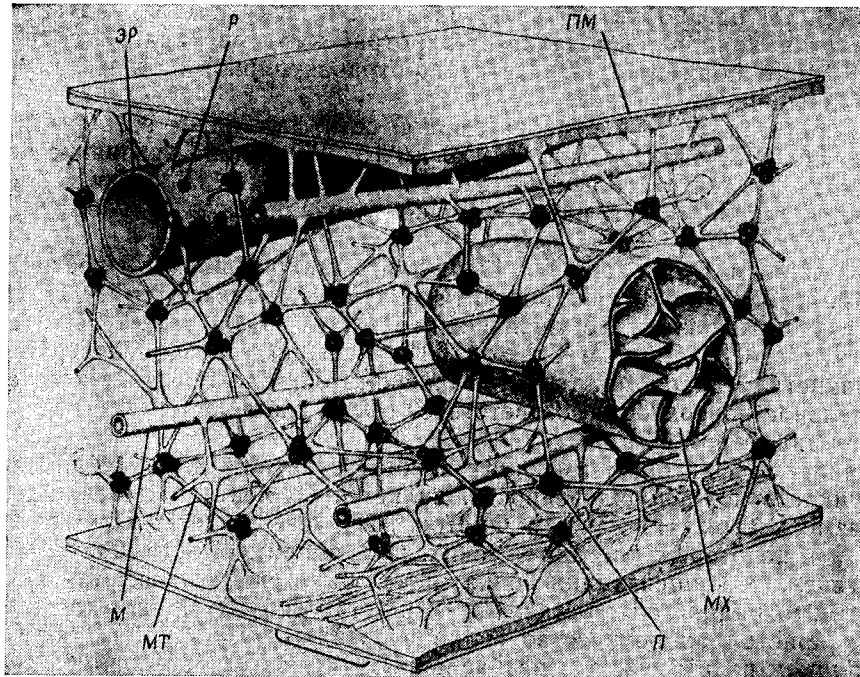


Рис. 1. Модель микротрабекулярной сети [97]. М — микротрубочка; МТ — микротрабекула; МХ — митохондрия; П — полисома; ПМ — плазматическая мембрана; Р — рибосома; ЭР — эндоплазматический ретикулум

образом, микрокомпарментализация — необходимое условие организации жизни.

Помимо этого, согласно Шредингеру, система может подчиняться динамическому закону, если она состоит из твердых тел, форма которых удерживается химическими связями между ее атомами. Подчинение динамическому закону живых систем Шредингер обосновал тем, что в основе организма лежит твердое тело — ген, который он назвал «аперриодический кристаллом». Однако Волькенштейн [5, 6] применяет термин «аперриодический кристалл» уже ко всему организму. Блюменфельд [4] также отмечает, что присутствие конструкций, т. е. долгоживущих, медленно релаксирующих образований, обязательно для живой материи. Это дает нам основания полагать, что весь организм представляет собой высокоупорядоченное кристаллоподобное тело, все атомы которого связаны в единую «механическую» систему.

КЛЕТКА КАК ВЫСОКООРГАНИЗОВАННАЯ СИСТЕМА

Представление о клетке как о единой системе, упорядоченной на молекулярном уровне, развивается в ряде работ [18, 19, 30, 44, 65]. Важнейшую роль в организации клетки играет цитоскелет, состоящий из трех основных систем: микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов [44, 99]. Помимо этого, в 70-х годах Портером и сотр. (см. [97]) с помощью мегавольтного электронного микроскопа была обнаружена в цитоплазме эукариотических клеток так называемая микротрабекулярная сеть. И хотя дискуссия по вопросу о существовании микротрабекулярной сети еще продолжается, многие данные свидетельствуют в пользу того, что эта структура не артефакт [44, 91, 99]. Она представляет собой трехмерную сеть из тонких фибрилл (рис. 1), пересекающих цитоплазму в различных направлениях и связывающих между собой все внутриклеточные компоненты: открытые ранее элементы

цитоскелета, органеллы, а также плазматическую мембрану. В точках соединения концов перекладин (микротрабекул) располагаются полисомы. Таким образом, благодаря микротрабекулярной сети клетка становится единой структурой.

Толщина нитей микротрабекулярной сети составляет в зависимости от способа фиксации от 3 до 15—20 нм [97]. Это дало основание предположить [65], что основой нити служит стержень, на котором адсорбируются белки в один или несколько слоев, образуя белковые комплексы.

По данным Герсона и др. [71], длина микротрабекулы составляет 50—100 нм. Эти же авторы подсчитали, что сеть занимает 16—20% объема всей цитоплазмы. Ее удельная поверхность ~ 60 мкм⁻¹. Интересно отметить, что, по данным Ситтэ [100], значения удельной поверхности большинства макрокомпарментов близки этой величине. Такая величина удельной поверхности соответствует сфере диаметром 100 нм или цилиндру диаметром 67 нм.

Одним из факторов, имеющих важное значение для поддержания внутриклеточной упорядоченности, является концентрация белка в цитоплазме клеток. По данным Фултон [69], она может достигать 20—25%, а в некоторых клетках — таких, как, например, эритроциты, 35%. В органеллах концентрация белка может быть еще больше, так в матриксе митохондрий она составляет $\sim 40\%$ [103]. (Для сравнения: в белковых кристаллах количество белка в среднем 60%.) Таким образом, цитоплазму нельзя считать разбавленным белковым раствором, с которым привыкли иметь дело биохимики. Но остается вопрос: распределен ли белок гомогенно в цитоплазме или он собран в отдельную микрофазу? Ряд данных свидетельствует в пользу второго варианта.

Микротрабекулярная сеть — это белковая структура, и на ее долю приходится, по-видимому, 15—20% массы всей цитоплазмы. Это означает, что большая часть цитоплазматического белка сосредоточена в микротрабекулярной сети. При этом нельзя исключить того, что какая-то часть более слабо связывающихся белков десорбируется со структуры в процессе фиксации клетки. Другим свидетельством существования надмолекулярных белковых структур служат данные по диффузии веществ в цитоплазме. Для белков коэффициент диффузии в цитоплазме оказался на два порядка меньше, чем в воде [76, 84, 116], в то время как диффузия низкомолекулярных веществ [82, 84] и самодиффузия молекул воды [65] были меньше, чем в водных растворах, всего в 2—6 раз. Наиболее логичное объяснение этих фактов состоит в том, что основным препятствием для диффузии белков является связывание их структурными элементами клетки [71, 76, 116]. Поскольку коэффициент диффузии белков оказался практически не зависящим от размеров их молекул [76], было высказано предположение [59], что белки диффундируют в клетке вместе с ее структурами и переносятся непосредственно с одного сегмента структуры на другой.

Клегг [65], работая с обезвоженной чистой рачков *Artemia*, показал, что метаболизм малых молекул в клетке становится заметным, когда содержание воды достигает всего 0,3 г/г сухой массы. При большей степени гидратации начинается биосинтез белка, и уже при степени гидратации $>0,8$ г/г скорость метаболизма не зависит от содержания воды. Это может означать, что реакции метаболизма осуществляются в структурированной (а не в водной) фазе.

Таким образом, данные цитологии подтверждают выводы о том, что клетка является кристаллоподобной «механической» структурой и характеризуется строгой компарментализацией внутриклеточных процессов.

Еще одним свидетельством в пользу такого вывода может служить работа Мак-Конки [86]. При сравнении белков, выделенных из клеток

хомяка и человека, им было показано, что больше половины полипептидов из этих источников идентичны. Этот факт оказался в противоречии с представлением о скорости эволюции белков. Поскольку скорость эволюции определялась в основном для мономерных растворимых (т. е. не связанных с субклеточными структурами) белков, Мак-Конки пришел к выводу, что консерватизм большинства белков обусловлен тем, что они в клетке ассоциированы в комплексы друг с другом. Понимание того, каким образом в ходе эволюции возникло такое множество взаимно комплементарных участков в молекулах различных белков, может быть достигнуто благодаря теории, разработанной Меклером и Идлис [31, 32]. Согласно этой теории, в основе взаимного узнавания белков лежит общий стереохимический-генетический код. Именно существование этого кода и определяет детерминированность биологической эволюции и делает возможным упорядоченность надмолекулярных структур. Можно также предполагать, что компартиментализация возникла на самых ранних стадиях эволюции: согласно Меклеру [31], предшественниками протоклеток были покрытые слоем липидов мельчайшие пылевидные частицы, содержащие несообщающиеся друг с другом поры,— подобные поры можно считать прообразом будущих компартиментов.

КАК ФУНКЦИОНИРУЮТ ФЕРМЕНТЫ В КЛЕТКЕ?

Согласно Кузину [19], характерная черта живых систем — неразрывное единство структуры и метаболизма, причем целостный метаболизм может осуществляться только в системе, структурированной на молекулярном уровне. Поэтому одна из важнейших задач современной биохимии состоит в выяснении структурной организации метаболизма.

Распространенным является представление о том, что ферменты и субстраты гомогенно распределены в клетке, а образование фермент-субстратных комплексов происходит в результате случайных столкновений. Хотя такое представление не соответствует современным данным о структуре клетки, тем не менее оно молчаливо принимается во многих работах по моделированию метаболизма и теории контроля [11, 35, 66, 75].

Фридрих [43] предлагает модель «динамической компартиментализации». Он предполагает, что компартиментализация метаболитов может осуществляться и в «растворимой» системе благодаря образованию короткоживущих комплексов двух ферментов (комплексов, время жизни которых соизмеримо с временем каталитического процесса). В результате образования комплекса осуществляется прямая передача метаболита от одного фермента к другому.

Модель Фридриха так же, как и модели, не предусматривающие компартиментализацию, предполагает случайные столкновения. Более того, в этой модели диффузионные процессы сводятся практически к диффузии белков — ферментов и фермент-субстратных комплексов, а, как показано выше, в цитоплазме диффузия белков сильно замедлена. Правда, в одном из вариантов модели Фридрих предусматривает неслучайное распределение ферментов. Однако если расширить эту ветвь модели и рассматривать не три фермента, а 10 и более, как, скажем, в случае гликолиза, то придется с неизбежностью признать наличие довольно упорядоченной структуры.

Развитием идеи Фридриха можно считать модель «эстафеты у поверхности», предложенную Рязановым и Спириным [39]. С учетом данных о том, что метаболиты в цитоплазме ассоциированы преимущественно с соответствующими ферментами, а значительная часть цитоплазматических ферментов в свою очередь ассоциирована с субклеточными структурами, Рязанов и Спирин предположили, что в процессе каждого акта катализа происходит десорбция фермента с подложки, после чего

этот фермент находит следующий и передает ему продукт реакции. Это предположение основано на том, что многие ферменты десорбируются с подложки под влиянием субстратов (а иногда продуктов) реакции, которую катализирует данный фермент. Однако известно [78], что этот эффект связан с влиянием метаболита на равновесие между свободной и связанной формами фермента, и нет данных о том, что метаболиты могут прямо «выбивать» фермент с подложки.

МЕТАБОЛОНЫ

На наш взгляд, наиболее важный фактор, обеспечивающий пространственно-временную организацию клеточного метаболизма,— способность ферментов, адсорбированных на субклеточных структурах, объединяться в структурно упорядоченные мультиферментные комплексы [106, 111, 117].

Что такое мультиферментный комплекс? Биохимикам давно известны структуры типа комплексов дегидрогеназ α -кетокислот, объединяющих три различных фермента, или комплекса триптофансинтазы, состоящего из двух ферментов (см. [43]). Это достаточно стабильные агрегаты, они могут быть выделены и изучены, например, методом электронной микроскопии. Нельзя, однако, считать, что круг надмолекулярных структур ограничивается только подобного рода комплексами. Так, длительное время обсуждается возможность существования относительно лабильных комплексов, которые объединяют ферменты, традиционно считающиеся «растворимыми». Это в первую очередь комплексы, объединяющие ферменты метаболического пути. Для таких комплексов Шрер [105] предложил термин *метаболон*. К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие в пользу существования комплексов ферментов таких метаболических путей, как пути биосинтеза ДНК, РНК, белка, гликогена, пуринов и пиримидинов, липидов, стероидов, антибиотиков, пути метаболизма аминокислот, цикл мочевины, перенос электронов, окисление жирных кислот, деградация цАМФ (см. обзор [106]). Но наиболее широко обсуждается существование комплекса ферментов гликолиза [64, 72, 95] и комплекса ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) [18, 57, 102, 104].

Не все биохимики разделяют представление о существовании метаболонов. Главное возражение состоит в том, что эти комплексы не удалось до сих пор обнаружить экспериментально. Действительно, прямых подтверждений их существования пока нет, исключение составляет гликолитический комплекс, который получили Моубрей и Мозес [90] при концентрировании растворимой фракции разрушенных механическим путем сферопластов *Escherichia coli*. Но, как справедливо заметил Фридрих [43], обнаружение гликолитического комплекса в *E. coli* не означает, что такой комплекс существует в клетках животных.

Главным, хотя и косвенным, свидетельством в пользу существования метаболонов служат экспериментальные данные о многочисленных белок-белковых взаимодействиях между ферментами соответствующих метаболических путей [26, 43, 81, 104, 106]. Высказано мнение [39], что поскольку обнаружены только комплексы, состоящие из двух ферментов, то данные по белок-белковым взаимодействиям говорят лишь о «динамической компартиментализации». Это, однако, не так. Бикманс и Канарек [58] получили комплекс, состоящий из трех ферментов — малатдегидрогеназы, фумаразы и аспартатаминотрансферазы. Порпацци и др. [96] зафиксировали тройной ассоциат, образованный комплексом I дыхательной цепи (интегральным белковым комплексом внутренней мембраны митохондрий), α -кетоглутаратдегидрогеназным комплексом и НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназой. Барнес и Вейцман [56] обнаружили агрегат, состоящий из пяти ферментов ЦТК. Кларк и Мас-

терс [63] зафиксировали образование в миогеновой фракции комплекса, содержащего по меньшей мере четыре фермента гликолиза.

Далее. Хотя в большинстве случаев исследованы контакты между ферментами, занимающими в метаболическом пути соседние позиции, есть данные и о контактах между ферментами, которые не имеют общих метаболитов. Для «динамической компартментализации» такие контакты не являются необходимыми. Так, Бикманс и Канарек [58] обнаружили взаимодействие между цитратсинтазой и фумаразой. Бронштейн и Кнулл [61] показали, что фосфоглицеромутаза приобретает способность адсорбироваться комплексом актина с тропомиозином, когда этот комплекс содержит связанную лактатдегидрогеназу. Этот пример примечателен еще тем, что показывает: для связывания ферментов со структурами не обязательно взаимодействие с подложкой каждого фермента.

Итак, для чего нужны контакты между ферментами, которые не связаны общими метаболитами? По нашему мнению, эти взаимодействия приводят к тому, что в метаболизме каждый фермент оказывается в контакте с несколькими соседями и сборка метаболизма становится кооперативным процессом, термодинамически выгодным, несмотря на небольшую силу каждого отдельного взаимодействия. Именно это обстоятельство и не учитывают критики концепции метаболизма.

Исходя из накопленных к настоящему времени данных, Курганов и соавт. [25, 26, 77, 80, 81] сформулировали основные принципы сборки метаболизма. Первый принцип: метаболизм формируется на биологической подложке, роль которой могут играть мембраны, структурные белки мышц, элементы цитоскелета и, в частности, нити микротрабекулярной сети. Второй принцип: симметрия метаболизма должна соответствовать симметрии подложки, на которой он формируется. Согласно модели, предложенной Микельсааром [89], фосфолипиды имеют гексагональную упаковку в плоскости мембраны. По-видимому, такая упаковка липидов определяет симметрию олигомеров интегральных мембраносвязанных белков: последние обладают осью симметрии третьего порядка, перпендикулярной плоскости мембраны (см. [80]). Можно полагать, что тот же тип симметрии должен быть характерен и для метаболизма, формирующихся на интегральных мембраносвязанных белках. Толстые и тонкие нити миофибрилл в сечении плоскостью, перпендикулярной главной оси мышечного волокна, имеют двойную гексагональную упаковку. Симметрия гликолитических метаболизма, формирующихся на структурных белках, должна быть такова, чтобы метаболизм «вписывались» в гексагональную упаковку, не вызывая возмущения в структурной организации миофибрилл.

Третий принцип — конвейерная передача метаболитов. Для обеспечения такой передачи необходимо, чтобы ферменты, связанные общими метаболитами, находились в контакте друг с другом.

На основании изложенных выше принципов и с учетом экспериментальных данных были предложены гипотетическая структура комплекса ферментов гликолиза, адсорбированного на мембране эритроцитов (рис. 2), и гипотетическая структура комплекса ферментов ЦТК (рис. 3). Остановимся подробнее на последней.

Ферменты ЦТК, за исключением сукцинатдегидрогеназы (этот фермент находится во внутренней мембране митохондрий), локализованы в матриксе митохондрий. Благодаря складчатой структуре внутренней мембраны расстояние между противоположными поверхностями мембраны в матриксе составляет всего 15—30 нм [104], т. е. в этом промежутке могут поместиться только две—четыре молекулы белка. Поэтому было принято [29], что комплекс ферментов ЦТК «зажат» между расположенными друг против друга поверхностями внутренней мембраны. Взаимодействие с двумя мембранами должно стабилизировать структу-

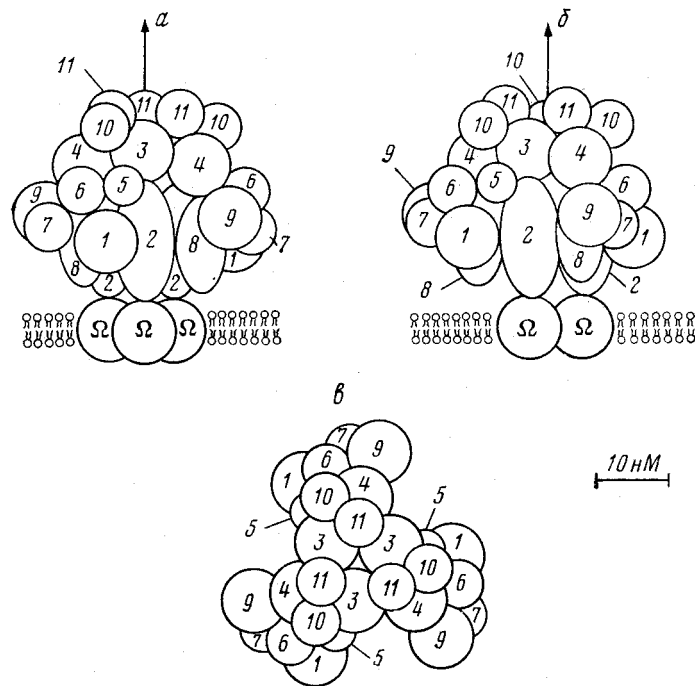


Рис. 2. Гипотетическая структура комплекса ферментов гликолиза [25]. Проекция: *a* — фронтальная, *б* — профильная, *в* — горизонтальная. 1 — глюкозофосфатизомераза; 2 — 6-фосфофруктокиназа, 3 — фруктозобисфосфат-альдолаза; 4 — глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 5 — фосфоглицераткиназа; 6 — мультифункциональный фермент, обладающий фосфоглицеромутазной, бисфосфоглицеромутазной и бисфосфоглицератфосфатазной активностями; 7 — енолаза; 8 — пируваткиназа; 9 — лактатдегидрогеназа; 10 — триозофосфатизомераза; 11 — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа; Ω — димер белка полосы 3

ру комплекса. Это обстоятельство, как можно ожидать, будет затруднять попытки реконструировать комплекс *in vitro*.

Центральную область метаболона занимают ферменты, образующие, по данным Кондрашовой [16], «быстрый кластер» ЦТК. Молекулярная масса гипотетического метаболона 8 млн. дальтон, высота 20 нм и диаметр 50 нм. Расчет показывает, что концентрация белка в объеме, занимаемом комплексом, равна 45%. Как было отмечено выше, средняя концентрация белка в матриксе митохондрий составляет ~40%. Таким образом, комплекс, изображенный на рис. 3, должен иметь белковое окружение с такой же плотностью, как и внутри комплекса. И в этом, видимо, причина того, что комплекс не виден на электронно-микроскопических снимках.

На примере матрикса митохондрий наиболее наглядно видно, что метаболоны не изолированы друг от друга. Предполагается [29, 80], что рядом с метаболоном ЦТК располагаются метаболоны, поставляющие в цикл ацетил-КоА, т. е. пируватдегидрогеназный комплекс и комплекс ферментов β-окисления жирных кислот. Экспериментально было показано, что цитратсинтаза — фермент, который использует ацетил-КоА, взаимодействует как с пируватдегидрогеназным комплексом [108], так и с тиолазой [109] — ферментом, который катализирует завершающую стадию β-окисления.

Во внутренней мембране митохондрий находятся комплексы дыхательной цепи, которые переносят электроны от субстрата ЦТК на кислород. Эти комплексы также должны контактировать с метаболоном ЦТК. И действительно, взаимодействие α-кетоглутаратдегидрогеназно-

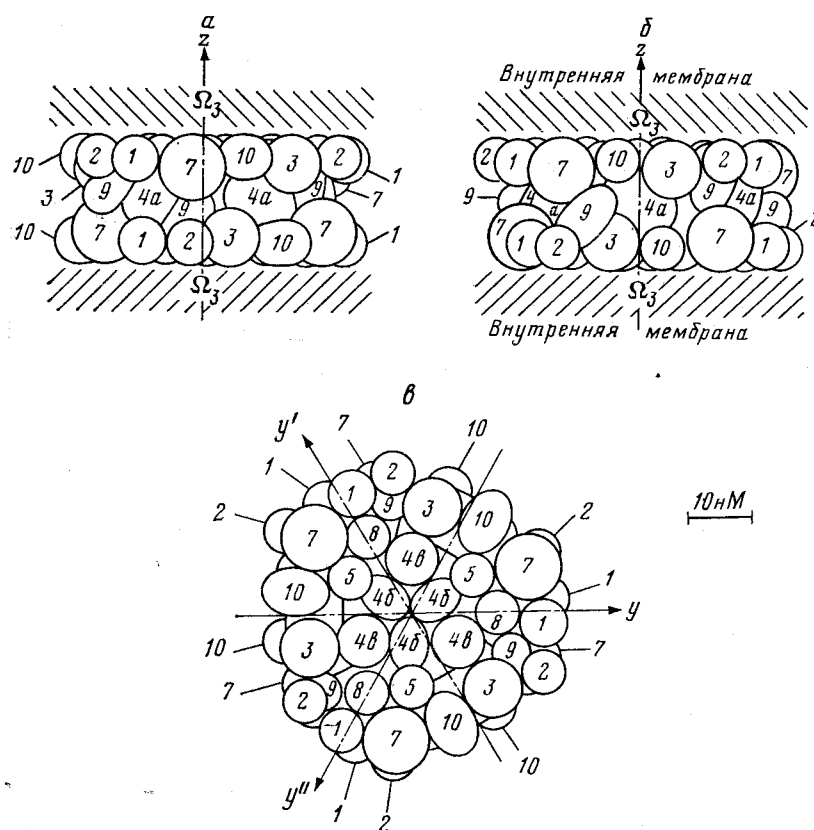


Рис. 3. Гипотетическая структура комплекса ферментов ЦТК [29]. Проекция: *a* — фронтальная, *б* — профильная, *в* — горизонтальная. 1 — цитратсинтаза; 2 — аконитаза; 3 — изоцитратдегидрогеназа; 4а — α -кетоглутаратдегидрогеназа; 4б — трансукцинилаза; 4в — липоамиддегидрогеназа; 5 — сукцинаттиокиназа; 7 — фумараза; 8 — малатдегидрогеназа; 9 — аспаратаминотрансфераза; 10 — нуклеозидифосфаткиназа; Ω — якорные белки, включающие сукцинатдегидрогеназу; *z* — ось симметрии третьего порядка; *y*, *y'* и *y''* — оси симметрии второго порядка

го комплекса и малатдегидрогеназы с комплексом I дыхательной цепи зафиксировано экспериментально [96, 110].

Есть основания предполагать [80], что на наружной стороне внешней мембраны митохондрий может формироваться комплекс ферментов гликолиза. Следует также отметить, что, по данным Амченковой и др. [1], митохондрии в клетках, например, сердечной мышцы объединены при помощи межмитохондриальных контактов в большие кластеры, которые играют роль «электрического кабеля». Кроме того, эти кластеры могут располагаться в непосредственной близости от миофибрилл, обеспечивая миозин молекулами АТФ. И, наконец, существование цитоскелета и в особенности микротрабекулярной сети дает основание предполагать наличие единой структуры клеточного метаболизма или, по выражению Фридриха [43], трехмерной карты метаболических путей.

ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МЕТАБОЛОНОВ

Другая сторона единства структуры и метаболизма заключается в непрерывном обновлении структур: распаде старых и образовании новых [19]. Не являются исключением и внутриклеточные структуры: в литературе обсуждается динамический характер цитоскелета [44], микротрабекулярной сети [97] и метаболонов [80]. Роль динамики этих структур в регуляции метаболизма будет обсуждена ниже. Таким обра-

зом, при анализе временной организации метаболизма необходимо учитывать динамический характер структурной организации. Тем не менее существование разных масштабов времени [6, 8, 10] позволяет на небольших временных отрезках описывать метаболизм, допуская неизменность существующих в данный момент структур. Такое описание необходимо как первое приближение, прежде чем переходить к описанию метаболизма на более высоком уровне.

Обычно метаболизм принято описывать, используя формализм химической кинетики, основанный на статистическом подходе [11, 35, 66, 75, 98]. Главными переменными при этом являются концентрации ферментов и субстратов. Однако, как показали Солз и Марко [101], при описании процессов *in vivo* использование средних внутриклеточных концентраций неправомерно. Добавим, что компартиментализация приводит к тому, что в компартменте (в клеточном отсеке, где вещество можно считать равномерно распределенным) окажутся единицы или десятки молекул, т. е. такие количества веществ, к которым статистический подход неприменим.

В ряде работ [41, 54] взамен макроскопического описания ферментативной кинетики предлагается вероятностный подход. Этот подход Рубин и Шинкарев [38] попытались применить и к мультиферментной системе на примере цепи переноса электронов. Как показывает анализ этой работы, вероятностный, или стохастический, подход сильно усложняется при увеличении числа ферментов, а также требует большого числа допущений, которые могут увести далеко от реальности. Кроме того, этот подход фактически игнорирует существование временной организации.

На наш взгляд, для того чтобы понять функционирование метаболонов и в целом клеточного метаболизма, необходимо основываться на физике ферментативного катализа. К сожалению, физическая теория действия ферментов еще не создана. Однако определенные подходы в этом направлении уже сложились.

Главный вывод, который был сделан при изучении механизма ферментативного катализа, состоит в том, что в каталитическом процессе активное участие принимает вся макромолекула белка, выполняя функции резервуара и проводника энергии [4—6, 14, 27, 51]. Согласно Ламри и Билтонену [27], профиль свободной энергии, связанной с конформационными переходами фермента в процессе ферментативной реакции, должен быть дополнителен к профилю свободной энергии субстрата при движении его вдоль координаты реакции. В результате суммарный энергетический профиль оказывается сглаженным, что и означает ускорение химической реакции.

Для подобного явления Кобозев [14] предложил термин «рекуперация энергии», смысл которого состоит в том, что энергия, которая выделяется в процессе взаимодействия субстрата с активным центром фермента, не рассеивается в виде тепла, а сохраняется в белковой молекуле и затем возвращается в активный центр для понижения энергетического барьера реакции.

Существуют различные предположения [4, 13, 32, 47, 112—115] о том, какой механизм лежит в основе передачи и рекуперации энергии. Наиболее существен, пожалуй, вывод о том, что фермент должен вести себя подобно машине [4, 5, 27, 47, 51] (см. также [68]). Машиной в механике называют устройство для транспортировки и преобразования энергии с ее минимальной диссипацией (см. [49, 50]). Главным свойством машины является наличие одной выделенной степени свободы [4, 47, 49, 50]. Наличие этого свойства и у фермента было постулировано Хургиным, Чернавским и Шнолем [47, 49, 50], а также Блюменфельдом [4], и концепция, развиваемая этими авторами, получила наименование «белок-машина».

В работе Карасева и Стефанова [13] выдвинута идея о том, что перенос энергии в молекуле белка может осуществляться по системе сопряженных ионно-водородных связей. Такую систему связей было предложено [24] рассматривать как выделенную степень свободы. Карасев и Стефанов показали, что на основе предложенного ими механизма можно объяснить поочередность работы субъединиц в олигомерном ферменте — явление, которое носит название реакционной способности половинки от числа активных центров.

Для метаболон проблема транспортировки энергии имеет перво-степенное значение. Действительно, в растворе прохождение эндергической реакции (т. е. реакции, равновесие которой смещено в сторону образования субстратов) обеспечивается большим перепадом в концентрациях субстратов и продуктов, создаваемым за счет прохождения необратимых, т. е. экзергических реакций. В метаболоне накопление субстрата в значительных количествах вряд ли возможно. Поэтому для объяснения функционирования в метаболоне ферментов, катализирующих эндергические стадии, а также для объяснения транспорта субстратов в микрокомпарimente метаболон необходимо предполагать наличие энергетического сопряжения между ферментами [111—113].

Нами высказано предположение [24], что при сборке метаболон происходит перераспределение выделенных степеней свободы отдельных ферментов таким образом, что образуется одна выделенная степень свободы, и метаболон приобретает свойства машины (или, вернее, «автоматической линии» [49]). В пользу этого предположения могут свидетельствовать, например, данные Ашариной и др. [55], которые показали, что для глицеральдегидфосфатдегидрогеназы в димерном и тетрамерном состояниях характерна полуцентровая реакционная способность. Однако когда глицеральдегидфосфатдегидрогеназа образует комплекс с фосфоглицераткиназой, кооперативность субъединиц в молекуле дегидрогеназы исчезает. По нашему мнению, это может означать перераспределение выделенной степени свободы. В результате такого перераспределения оказывается возможной рекуперация энергии на уровне целого метаболон [24], т. е. использование энергии экзергических стадий для осуществления эндергических стадий и активного транспорта метаболитов в микрокомпарimente.

При анализе временной организации функционирования метаболон необходимо учитывать, что метаболон *in vivo* (в отличие от опытов *in vitro*) находится в среде, где нет избытка субстратов. Согласно представлениям Кондрашовой [16], в физиологических условиях субстраты поступают в метаболон и превращаются в них порциями, подобно подаче топлива в двигателях.

Для описания функционирования метаболон Курганов [22] предложил использовать подход, в котором метаболон рассматривается как возбудимая среда, где могут распространяться автоволны. Согласно теории автоволн [11, 17, 36], элементы возбудимой среды могут находиться в одном из трех состояний: покоя, возбуждения и рефрактерности (рис. 4). Интересно отметить, что в концепции Блюменфельда [4]

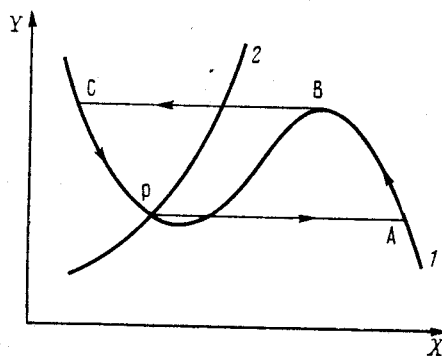


Рис. 4. Фазовый «портрет» возбудимой среды [17]. 1 — нуль-изоклина $\partial X/\partial t=0$; 2 — нуль-изоклина $\partial Y/\partial t=0$. Точка P соответствует состоянию покоя; линия PA — активация; AB — возбужденное состояние; BC — гашение; CP — состояние рефрактерности

элементарный ферментативный акт представлен аналогичным образом, т. е. как четырехстадийный процесс. Первая стадия — быстрое образование фермент-субстратного комплекса, вторая — медленная релаксация фермент-субстратного комплекса к новому состоянию и одновременное превращение субстрата в продукт; третья — распад комплекса фермент—продукт и четвертая — медленная релаксация фермента к исходному состоянию. Как видно, такой процесс может быть описан с помощью графика, представленного на рис. 4, если в качестве оси ординат использовать условную конформационную координату, а в качестве оси абсцисс — координату взаимодействия фермента с субстратом. Важно отметить, что свойства автоволны (скорость, форма профиля, амплитуда) не зависят от начальных условий, приведших к ее возникновению, а однозначно определяются свойствами среды. Другое важное свойство автоволны — эффект синхронизации, когда ритм всей среде навязывает наиболее быстрый источник колебаний [11, 17, 36]. Эти свойства, на наш взгляд, свидетельствуют о перспективности использования теории автоволны для описания функционирования метаболона.

Важно также отметить, что одновременное и согласованное функционирование компонентов метаболона необходимо для сохранения симметрии структуры метаболона в процессе работы. Другими словами, симметрия управляет динамикой комплекса. Этот подход развивается в работе Гольдштейна и Корнилова [9].

ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

Временную организацию клеточного метаболизма обычно принято связывать с периодическими колебаниями метаболических процессов в клетке [10, 40]. При этом внимание уделяется поиску эндогенных генераторов колебаний и не учитывается влияние внешних факторов на функциональную активность клетки. На наш взгляд, наиболее важны именно эти регуляторные аспекты временной организации клеточного метаболизма, поскольку в многоклеточных организмах метаболизм клетки должен быть подчинен потребностям целого организма. Отметим, что, по данным Каминского [12], суточные ритмы метаболизма в печени управляются экзогенно.

Согласно развиваемой нами концепции [20—22, 80], иерархия уровней контроля в биологических системах определяется иерархией уровней материальной организации. Каждая структурная единица, которой соответствует определенный уровень контроля, должна функционировать как единое целое и управляться как единое целое факторами, внешними по отношению к этому уровню. При этом рабочий центр системы и центр управления должны быть пространственно разделены. Справедливость этих выводов легко показать на примере двух уровней: фермента и клетки. В случае фермента аллостерический центр (центр управления) пространственно обособлен от активного (рабочего) центра, а регуляторные факторы (аллостерические эффекторы) отличаются от субстратов и продуктов данной ферментативной реакции, т. е. являются внешними по отношению к системе фермент — субстрат — продукт (см. [21, 23, 80]). В случае клетки центр управления — это рецепторный аппарат клетки, а регуляторные факторы — гормоны, нейромедиаторы и т. п. [19, 42].

Однако между ферментом и клеткой существуют еще один или два уровня организации: органеллы (или другие крупные внутриклеточные структуры) и метаболоны. Законы управления этими структурами как единым целым еще не выяснены. Высказано предположение [21, 22], что метаболоны управляются как единое целое при помощи вторых посредников. Есть также данные, свидетельствующие о возможности управления митохондрией как единой системой. Можно предполагать, что такая

регуляция осуществляется через изменения объема матрикса, которые вызываются действием ионов Ca^{2+} [73, 74].

По данным Вудс и др. [118], действие ряда гормонов на одиночные гепатоциты вызывает кратковременные периодические «всплески» концентрации цитоплазматического иона Ca^{2+} , т. е. передача регуляторного сигнала организована во времени. Холмухамедов [46] показал, что в суспензии изолированных митохондрий возможно образование пространственно-временных диссипативных структур за счет выброса и поглощения митохондриями ионов Sr^{2+} . В результате суспензия митохондрий приобретает свойства возбудимой среды, в которой распространяются автоволны. Явления подобного рода могут играть важную роль в процессе быстрого распространения регуляторного сигнала в клетке.

Известно, что метаболизм животного может почти мгновенно переключаться в определенных условиях. (Например, мышечная ткань может быть переведена из состояния покоя в состояние огромной механической активности за доли секунды, при этом должна резко измениться скорость образования АТФ [35].) Такой быстрой реакции невозможно достичь в неорганизованной системе, в которой, как показано Гартнером [70], время выхода на новый стационарный режим может достигать нескольких часов. Очевидно, для обеспечения быстрого переключения метаболизма необходимы многоуровневая структурная организация и иерархическая («блочная») система управления.

Либерман и Минина [28] предположили, что быстрый (за 0,1—0,4 с) ответ нейрона на инъекцию цАМФ вызывается не обычными биохимическими процессами, а прямым взаимодействием цАМФ с цитоскелетом. По данным Машанского и Рабиновича [30], активация нейрона уже в первые секунды приводит к изменению ультраструктуры клетки и клеточных органелл. Как показали эти авторы, ответная ранняя реакция клеточек различных типов имеет общий характер: ряд периодически повторяющихся «всплесков», перемежающихся более или менее длительными периодами снижения функциональной активности. При этом, как полагают авторы, в начальный момент происходит синхронизация конформационного состояния клеточных органелл. Распространение сигнала вглубь клетки осуществляется как Ca^{2+} -зависимый процесс с участием внутриклеточных структур: эндоплазматического и митохондриального ретикулумов [30].

Таким образом, можно считать, что организованные системы выполняют функции «слежения» за сигналами, поступающими от верхних уровней организации. В то же время, как полагает Курганов [23], роль подсистем, которые функционируют на основе статистических законов, может заключаться в поддержании гомеостаза. Можно также ожидать, что доля таких «статистических» подсистем будет варьировать в зависимости от физиологического состояния системы: в состоянии покоя, по-видимому, роль статистических законов выше, чем в активном состоянии.

Важно также отметить, что на одном уровне организации возможно существование нескольких механизмов с различными временными характеристиками. Так, скорость отдельной ферментативной реакции может быть изменена быстро действием на фермент аллостерического эффектора и медленно — путем изменения скорости биосинтеза фермента. Аналогично этому быстрая регуляция активности метаболической системы возможна путем воздействия на центр управления метаболона, а медленная — через процесс сборки и разборки метаболона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные в данном обзоре принципы пространственно-временной организации клеточного метаболизма в настоящее время еще недостаточно подкреплены данными, полученными в эксперименте. В то же вре-

мя использованный нами подход позволяет сделать ряд предсказаний, которые могут быть проверены экспериментально. Так, на основании структурных моделей метаболонов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот предсказывается существование определенных белок-белковых контактов между ферментами в этих метаболических системах [26, 29]. Высказано предположение [80] о стехиометрии связывания ферментов гликолиза со структурными белками мышц. На основании принципов регуляции метаболонов предполагается [20—23, 79, 80], что формирование гликолитического метаболона на Ca^{2+} -чувствительной подложке (белок полосы 3 мембраны эритроцитов, тонкие филаменты мышц) приводит к тому, что гликолиз становится чувствительным к Ca^{2+} .

Кроме того, описанные принципы сборки метаболонов могут быть использованы для предсказания структуры других метаболонов. Так, можно предположить, что гексамерная глутаматдегидрогеназа в митохондриях печени млекопитающих является ядром метаболона, в который входят также ферменты цикла мочевины — карбамоилфосфатсинтаза и орнитин-транскарбамоилаза.

Следует отметить, что существующие экспериментальные подходы пока не позволяют получать информацию, адекватно отражающую процессы, происходящие в живых системах. В работе Кондрашовой [15] указан ряд типичных приемов, которые приводят к получению артефактов: очистка (разрушение сочетаний веществ), разведение (нарушение кооперативности), неестественность состава воздуха и воды (сочетанная гипероксия, гипервентиляция и урбанизация), стабилизация объекта перед воздействием, игнорирование малых и непредвиденных отклонений и предпочтение сильных воздействий слабым.

Таким образом, для выяснения пространственно-временной организации биологических систем необходимо разработать новую методологию. В основе ее должен лежать системный подход, учитывающий структурно-функциональное единство и иерархическое построение биологических систем. Другое важное требование — разработка и преимущественное использование методов, позволяющих получать необходимую информацию о биохимических процессах в условиях, максимально приближенных к физиологическим, при минимальном повреждении биологических структур. Такой подход, несомненно, будет способствовать значительному проникновению в тайны живого.

Авторы выражают искреннюю благодарность Л. Н. Дроздову-Тихомирову, М. Н. Кондрашовой, Л. Б. Меклеру и Н. А. Чеботаревой за ценные замечания, сделанные в ходе обсуждения статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амченкова А. А., Бакеева Л. Е., Драчев В. А., Зоров Д. Б., Скулачев В. П., Ченцов Ю. С. // Вестн. МГУ. Сер. биол. 1986. № 3. С. 3.
2. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982. 270 с.
3. Бауэр Э. С. Теоретическая биология. М.; Л., 1935. 205 с.
4. Блюменфельд Л. А. Проблемы биологической физики. М.: Наука, 1977. 336 с.
5. Волькенштейн М. В. Молекулярная биофизика. М.: Наука, 1975. 616 с.
6. Волькенштейн М. В. Биофизика. М.: Наука, 1981. 576 с.
7. Воронцов И. Н., Грешилов М. М., Белоусова А. К., Герасимова Г. К. // Биохимия. 1980. Т. 45. № 1. С. 83.
8. Гладышев Г. П. Термодинамика и макрокинетика природных иерархических процессов. М.: Наука, 1988. 287 с.
9. Гольдштейн Б. Н., Корнилов В. В. // Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. № 2. С. 538.
10. Гудвин Б. Временная организация клетки. М.: Мир, 1966. 251 с.
11. Иваницкий Г. Р., Крицкий В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978. 308 с.
12. Каминский Ю. Г. // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена: Материалы Всесоюз. симпоз. Пушино, 1987. С. 94.
13. Карасев В. А., Стефанов В. Е. // Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 3. С. 712.

14. Кобозев Н. И. // Журн. физ. химии. 1960. Т. 34. № 7. С. 1443.
15. Кондрашова М. Н. // Методологические вопросы теоретической биологии и биофизики. Пушино, 1986. С. 115.
16. Кондрашова М. Н. // Биофизика. 1989. Т. 34. № 3. С. 450.
17. Кринский В. И., Михайлов А. С. Автоволны. М.: Знание, 1984. 64 с.
18. Кузин А. М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. М.: Наука, 1970. 222 с.
19. Кузин А. М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 285 с.
20. Курганов Б. И. // Биол. науки. 1986. № 3. С. 5.
21. Курганов Б. И. // Вестн. АМН СССР. 1986. № 8. С. 3.
22. Курганов Б. И. // Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 2. С. 369.
23. Курганов Б. И. // Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 6. С. 1530.
24. Курганов Б. И., Любарев А. Е. // Бюхимия. 1989. Т. 54. № 5. С. 716.
25. Курганов Б. И., Любарев А. Е. // Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. № 6. С. 1605.
26. Курганов Б. И., Сугрובה Н. П., Мильман Л. С. // Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 1. С. 41.
27. Ламри Р., Билтонен Р. // Структура и стабильность биологических макромолекул. М.: Мир, 1973. С. 7.
28. Либерман Е. А., Минина С. В. // Тр. 16-й конф. ФЕБО. Т. 2. М.: Наука, 1987. С. 124.
29. Любарев А. Е., Курганов Б. И. // Молекуляр. биология. 1987. Т. 21. № 5. С. 1286.
30. Машанский В. Ф., Рабинович И. М. Ранние реакции клеточных органоидов. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1987. 120 с.
31. Меклер Л. Б. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1980. Т. 25. № 4. С. 460.
32. Меклер Л. Б., Идлис Р. Г. // НТР: проблемы и решения. 1989. № 4. С. 4.
33. Николаев Л. А. Основы физической химии биологических процессов. М.: Высш. шк., 1976. 261 с.
34. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979. 512 с.
35. Ньюхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977. 408 с.
36. Полак Л. С., Михайлов А. С. Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах. М.: Наука, 1983. 286 с.
37. Рубин А. Б. Термодинамика биологических процессов. М.: Изд-во МГУ, 1984. 290 с.
38. Рубин А. Б., Шинкарев В. П. Транспорт электронов в биологических системах. М. Наука, 1984. 319 с.
39. Рязанов А. Г., Спиринов А. С. // Успехи биологической химии. Т. 29. М.: Наука, 1988. С. 3.
40. Сельков Е. Е. // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М.: Наука, 1978. С. 15.
41. Стефанов В. Е. // Вестн. ЛГУ. 1976. № 15. С. 151.
42. Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию. М.: Изд-во МГУ, 1983. 256 с.
43. Фридрих П. Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. М.: Мир, 1986. 374 с.
44. Фултон А. Цитоскелет. Архитектура и хореография клетки. М.: Мир, 1987. 120 с.
45. Хакен Г. Синергетика: иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах. М.: Мир, 1985. 423 с.
46. Холмухамедов Э. Л. // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена: Материалы Всесоюз. симпоз. Пушино, 1987. С. 35.
47. Хургин Ю. И., Чернавский Д. С., Шноль С. Э. // Колебательные процессы в биологических и химических системах. Т. 1. М.: Наука, 1967. С. 42.
48. Ченцов Ю. С. Общая цитология. М.: Изд-во МГУ, 1984. 352 с.
49. Чернавский Д. С. // Итоги науки и техники. Сер. «Математическая биология и медицина». Т. 1. М.: ВИНТИ, 1978. С. 9.
50. Чернавский Д. С., Хургин Ю. И., Шноль С. Э. // Биофизика. 1987. Т. 32. № 5. С. 775.
51. Шноль С. Э. // Колебательные процессы в биологических и химических системах. Т. 1. М.: Наука, 1967. С. 22.
52. Шноль С. Э., Ермакова Е. А., Франк Г. М. // Методологические и теоретические проблемы биофизики. М.: Наука, 1979. С. 90.
53. Шредингер Э. Что такое жизнь? С точки зрения физика. М.: Атомиздат, 1972. 88 с.
54. Arányi P., Toth J. // Acta biochim. et biophys. Acad. sci. Hung. 1977. V. 12. P. 375.
55. Ashmarina L. I., Muronetz V. I., Nagradova N. K. // Europ. J. Biochem. 1985. V. 149. P. 67.
56. Barnes S. J., Weitzman P. D. J. // FEBS Letters. 1986. V. 201. P. 267.
57. Beeckmans S. // Internat. J. Biochem. 1984. V. 16. P. 341.
58. Beeckmans S., Kanarek L. // Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. P. 527.
59. Berg O. G. // Biopolymers. 1986. V. 25. P. 811.

60. *Bhargava P. M.*//BioSystems. 1985. V. 18. P. 135.
61. *Bronstein W. W., Knull H. R.*//Canad. J. Biochem. 1981. V. 59. P. 494.
62. Cell compartmentation and metabolic channeling/Eds Nover L. et al. Jena: G. Fisher Verlag, 1980. 523 p.
63. *Clarke F. M., Masters C. J.*//Biochim. et biophys. acta. 1974. V. 358, P. 193.
64. *Clarke F. M., Stephan P., Morton D. J., Weidemann J.*//Regulation of carbohydrate metabolism/Ed. Bietner R. N. Y.: CRC press, 1985. P. 1.
65. *Clegg J. S.*//Amer. J. Physiol. 1984. V. 246. P. R133.
66. *Crabtree B., Newsholme E. A., Kacser H., Porteous J. W.*//Trends in Biochem. Sci. 1987. V. 12. P. 4.
67. Cytoplasmic matrix and the integration of cellular function: Proc. conf.//J. Cell Biol. 1984. V. 99. № 1. Pt 2. 248 p.
68. Fluctuating enzyme/Ed. Welch G. R. N. Y.: J. Wiley and Sons, 1986. 496 p.
69. *Fulton A. B.*//Cell. 1982. V. 30. P. 345.
70. *Gaerlner F. H.*//Trends in Biochem. Sci. 1978. V. 3. P. 63.
71. *Gershon N. D., Porter K. R., Trus B. L.*//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1985. V. 82. P. 5030.
72. *Green D. E., Murer E., Hultin H. O., Richardson S. H., Salmon B., Brierly C. P., Baum H.*//Arch. Biochem. and Biophys. 1965. V. 112. P. 635.
73. *Halestrap A. P.*//Biochem. J. 1987. V. 244. P. 159.
74. *Halestrap A. P., Quinlan P. T., Whipps D. E., Armston A. E.*//Biochem. J. 1986. V. 236. P. 779.
75. *Heinrich R., Rapoport S. H., Rapoport T. A.*//Progress in Biophys. and Mol. Biol. 1977. V. 32. P. 1.
76. *Jacobson K., Wojcieszyn J.*//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1984. V. 81. P. 6747.
77. *Kurganov B. I.*//J. Theor. Biol. 1984. V. 111. P. 707.
78. *Kurganov B. I.*//Organized multienzyme systems: catalytic properties/Ed. Welch G. R. N. Y.: Acad. press, 1985. P. 241.
79. *Kurganov B. I.*//Enzyme dynamics and regulation/Eds Chock P. B. et al. N. Y.: Springer-Verlag, 1987. P. 175.
80. *Kurganov B. I., Lyubarev A. E.*//Soviet scientific reviews. Section D. Physicochemical biology reviews. V. 8/Ed. Skulachev V. P. Glasgow: Harwood Acad. Publ. Co., 1988. P. 111.
81. *Kurganov B. I., Sugrobova N. P., Mil'man L. S.*//J. Theor. Biol. 1985. V. 116. P. 509.
82. *Luby-Phelps K., Taylor D. L., Lanni F.*//J. Cell Biol. 1986. V. 102. P. 2015.
83. *Masters C. J.*//CRC Crit. Rev. Biochem. 1981. V. 11. P. 105.
84. *Mastro A. M., Keith A. D.*//J. Cell Biol. 1984. V. 99. P. 180s.
85. Mathematical modeling of cellular processes. FEBS advances course//Biomed. et biochim. acta. 1985. V. 44. № 6. P. 823—1003.
86. *McConkey E. H.*//Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 1982. V. 79. P. 3236.
87. Metabolic compartmentation/Ed. Sies H. L.: Acad. press, 1982. 561 p.
88. Microenvironments and metabolic compartmentation/Eds Srere P. A., Estabrook R. W. N. Y.: Acad. press, 1978. 455 p.
89. *Mikelsaar R.*//Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1987. V. 152. P. 229.
90. *Mowbray J., Moses V.*//Europ. J. Biochem. 1976. V. 66. P. 25.
91. Organization of cell metabolism/Eds Welch G. R., Clegg J. S. N. Y.: Plenum press, 1986. 389 p.
92. Organization of the cytoplasm//Cold Spring Harbor Simpos. Quant. Biol. 1982. V. 46. 1047 p.
93. *Ottaway J. H., Mowbray J.*//Current Topics Cell. Regulat. 1977. V. 12. P. 107.
94. *Peters R. A.*//Trans. Farad. Soc. 1930. V. 26. P. 797.
95. *Pette D.*//Acta histochem. 1975. V. 14. P. 47.
96. *Porpaczy Z., Sümegi B., Alkonyi I.*//J. Biol. Chem. 1987. V. 262. P. 9509.
97. *Porter K. R., Tucker J. B.*//Scient. Amer. 1981. V. 244. P. 56.
98. *Savageau M. A.* Biochemical systems analysis. L.: Addison-Wesley Publ. Co., 1976. 379 p.
99. *Schliwa M.* The cytoskeleton. An introductory survey. Wien: Springer-Verlag, 1986. 326 p.
100. *Sitte P.*//Cell compartmentation and metabolic channeling/Eds Nover L. et al. Jena: G. Fisher Verlag, 1980. P. 17.
101. *Sols A., Marco R.*//Current Topics Cell. Regulat. 1970. V. 2. P. 227.
102. *Srere P. A.*//Energy metabolism and the regulation of metabolic processes in mitochondria/Eds Hanson R. W., Mehlman W. A. N. Y.: Acad. press, 1972. P. 79.
103. *Srere P. A.*//Trends in Biochem. Sci. 1981. V. 6. P. 4.
104. *Srere P. A.*//Organized multienzyme systems: catalytic properties/Ed. Welch G. R. N. Y.: Acad. press, 1985. P. 1.
105. *Srere P. A.*//Trends in Biochem. Sci. 1985. V. 10. P. 109.
106. *Srere P. A.*//Annual Rev. Biochem. 1987. V. 56. P. 89.
107. *Srere P. A., Mosbach K.*//Annual Rev. Microbiol. 1974. V. 28. P. 61.
108. *Sümegi B., Alkonyi I.*//Biochim. et biophys. acta. 1983. V. 749. P. 163.
109. *Sümegi B., Gilbert H. F., Srere P. A.*//J. Biol. Chem. 1985. V. 260. P. 188.
110. *Sümegi B., Srere P. A.*//J. Biol. Chem. 1984. V. 259. P. 15040.

111. *Welch G. R.*//Progress in Biophys. and Mol. Biol. 1977. V. 32. P. 103.
112. *Welch G. R.*//Dynamics of biochemical systems/Eds Ricard J., Cornish-Bowden A. N. Y.: Plenum press, 1984. P. 85.
113. *Welch G. R., Berry M. N.*//Organized multienzyme systems: catalytic properties/Ed. Welch G. R. N. Y.: Acad. press, 1985. P. 419.
114. *Welch G. R., Keleti T.*//J. Theor. Biol. 1981. V. 93. P. 701.
115. *Welch G. R., Somogyi B., Damjanovich S.*//Progress in Biophys. and Mol. Biol. 1982. V. 39. P. 109.
116. *Wojcieszyn J. W., Schlegel R. A., Jacobson K. A.*//Cold Spring Harbor Simpos. Quant. Biol. 1982. V. 46. P. 39.
117. *Wombacher H.*//Mol. and Cell. Biochem. 1983. V. 56. P. 155.
118. *Woods N. M., Cuthbertson K. S. R., Cobbold P. H.*//Cell Calcium. 1987. V. 8. P. 79.

ИПО «Витамины», Москва