Авторы: Певзнер Диана Аркадьевна[1], Есина Александра Александровна[2], Смирнова Светлана Николаевна[3], Лященко Ольга Игоревна[4], Жукова Анна Александровна[5]
[1] студент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[2] студент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[3] к.б.н., доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[4] к.м.н., доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[5] к.б.н., ассистент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ

Г.Симферополь
Электронный адрес: di_pevzner@rambler.ru

Молекулярные механизмы эриптоза.

Аннотация

Запрограммированная гибель эритроцитов или эриптоз, процесс аналогичный апоптозу ядерных клеток, характеризующийся уменьшением объема красных кровяных телец, везикуляцией мембраны и транслокацией фосфолипидов в цитоплазматической мембране. Разнообразие лекарственных средств, химических веществ, загрязняющих окружающую среду, клинических состояний могут инициировать процесс эриптоза в организме человека.

Ключевые слова: апоптоз, эритроциты, ретикулоциты, эритроцитопоэз, эриптоз.

Организм живет только, пока разрушается... Жизнь... это смерть
К.А.Тимирязев

Апоптоз представляет собой запрограммированную смерть клеток, в том числе присущую и для эритроцитов, которые были открыты экспериментальным путем Антони ван Левенгуком в 1683 году. Он назвал их карпускулами, что в переводе с латинского языка означает - тельца. Позднее был открыт процесс запрограммированной клеточной гибели, который назван апоптозом. Данный термин был предложен британскими учеными - Дж. Керру, Э. Уайли и А. Керри, которые впервые предложили теорию о различии апоптоза и некроза. Несмотря на прогресс в изучении апоптоза термин эриптоз был введен в 2005 году. Эритроциты, циркулирующие в кровотоке, являются наиболее распространенными клетками, составляющими около 10% от общего количества клеток организма взрослого человека. Кроме того, красные кровяные тельца, легко доступные для изучения ex vivo. Тем не менее, эти клетки имеют ограниченную функциональность, поскольку, дифференцируясь в зрелые формы, они теряют свои ядра, рибосомы и митохондрии, при этом лишены способности синтезировать белки. АТФ производится исключительно за счет расщепления глюкозы.

Обычно в кровяном русле присутствуют молодые эритроциты, называемые ретикулоцитами, которые представляют собой безъядерные клетки с большим количеством рибосом и РНК, и поэтому еще способны к синтетическим процессам. По мере созревания, ректикулоциты утрачиваются способность синтезировать белки, гем, липиды и отсутствует клеточное дыхание, в связи с инактивацией флавиновых ферментов и цитохромоксидазы, и как следствие, нарушается цикл трикарбоновых кислот [1]. В норме созревание ретикулоцитов осуществляется в кровотоке в течение суток, и общее содержание молодых клеток в крови не

превышает 2%, что приблизительно соответствует количеству состарившихся клеток, находящихся в кровеносной системе. Основное количество клеток представлено зрелыми эритроцитами, которые со временем претерпевают значительные морфологические и биохимические изменения, лежащие в основе их старения. Это приводит, в частности, к снижению объема, площади поверхности, диаметра клеток, но увеличению плотности и толщины эритроцита. Одновременно происходит снижение способности мембраны к деформации, снижение уровня АТФ, 2,3-ДФГ, глутатиона. Происходит повышение концентрации ионов натрия в цитоплазме клеток с одновременным снижением концентрации калия. В старых эритроцитах активность внутриклеточных ферментов, таких как Г6ФДГ, ПК, холинэстераза, аспартатаминотрансфераза, значительно ниже, чем в молодых. Показано, что при старении эритроцитов происходит увеличение количества метгемоглобина, сопровождающееся снижением активности цитохром b5-редуктазы и ее кофактора, цитохрома b5. Старые клетки имеют пониженную устойчивость к окислительному стрессу, в основе которого лежит уменьшение активности антиокислительных ферментов, в том числе глутатионтрансферазы, участвующей в детоксикации ксенобиотиков. Таким образом, старение эритроцитов неразрывно связано со всеми звеньями метаболизма (энергетический обмен, антиоксидантный статус, транспортная система) [3], что приводит в конечном итоге к гибели клеток, то есть к эриптозу. [4]

Эритроциты в процессе эриптопоэза потеряли ядра и митохондрии, которые являются одними из ключевых органелл, участвующих в апоптозе клеток. Недавние исследования показали, что при окислительном стрессе, осмотическом шоке, энергетическом истощении и воздействии Ca2+-ионофора иономицина эритроциты характеризуются многими чертами, свойственными апоптотическим клеткам. Циркулируя в кровотоке эритроциты несколько раз в течении часа подвергаются окислительному стрессу в легких и гиперосмотическому воздействию в почках. Максимальная продолжительность жизни эритроцитов в среднем составляет около 120 дней. В ходе старения красных кровяных телец происходит уменьшение количества АТФ, что затрудняет процессы восстановления формы эритроцитов, катионный транспорт и защиту компонентов цитоплазмы от окисления, что в комплексе приводит эриптозу.

Процесс эриптоза инициируется определенными веществами эндогенного и экзогенного происхождения, к которым относятся металлы и их соединения, химические вещества лекарственных препаратов и ксенобиотики, которые повышают внутриклеточную концентрацию свободных ионов кальция и усиливают выработку эндогенного церамида и активируют дополнительные механизмы истощения АТФ, окислительный стресс и активацию каспазы 3. Одновременно могут действовать несколько механизмов эриптоза, одним из которых является повышение внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция и цинка [4]. В результате увеличения концентрации ионов кальция в клетке, могут происходить два процесса, в результате первого - свободные ионы повышают содержание ионов кальция, тем самым активируя цистеиновую эндопептидазу – калпаин, который в норме инактивирован в эритроцитах, но при повышении концентрации ионов кальция, фермент перемещается из цитоплазматического пространства в мембрану, где происходит его аутопротеолитическая активация, что приводит к везикуляции

эритроцитов. В тоже время, повышение концентрации ионов кальция активирует зависимые от кальция каналы Гардоша, вследствие чего из эритроцитов выходи калий, приводя к гиперполяризации клеточной мембраны и по электрохимическому градиенту способствует потере ионов хлора клеткой, за этими процессами следует потеря осмотически связанной воды, что приводит к резкому уменьшению цитоплазматического объема клеток.

Выделяют несколько причин эриптоза. Одной из них выделяют оксидативный стресс, представляющий собой процесс повреждения клетки в результате окисления. Окислительный стресс, а также усиление действия каспаз, цистеиновых протеаз, расщепляющих белки исключительно после аспаргиновой кислоты, являются непосредственной причиной активации ионов кальция. Это происходит в цитозоле эритроцитов в результате активации неселективных катионных каналов. Ионы кальция стимулирует выработку и активацию кальпаина, представителя протеаз, который играет роль в разрушении цитоскелета, а также к везикуляции эритроцитов. Повышение внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция также активирует кальций-зависимые калиевые каналы с последующим выходом ионов калия из эритроцита. Это является следствием такого процесса как, гиперполяризация мембраны и, как следствие, происходит потеря ионов хлора из клетки. После этого происходит потеря осмотически связанной воды, что и проявляется в сморщивании клетки. [5] Естественная гибель эритроцитов способствует торможению гемолиза и приводит к временной стабилизации клеток. В начальный период эриптоза проходят обратимые процессы, снижающие содержание осмолитов внутри клеток, что способствует поддержанию нормального гомеостаза. После эриптоза содержащийся в эритроцитах гемоглобин разрушается и рециркулируется по всему телу. Компоненты гемоглобина разделяются на глобин, который гидролизуется до составляющих аминокислот и гемм, который расщепляется на ионы железа и зеленый пигмент вердоглобина, называемый биливердином. Биливердин восстанавливается под действием биливердин-редуктазы до желтого желчного пигмента - билирубина, который выделяется в плазму и рециркулируется в печень, где связывается с альбумином и хранится в желчном пузыре. Билирубин выводится через пищеварительную систему в виде желчи, в то время как часть железа выделяется в плазму для рециркуляции в красный костный мозг белком-носителем, называемым трансферрином. Это железо затем повторно используется для эритропоэза. [6,7]

Эриптоз наблюдается при различных клинических состояний, вызванных заболеваниями - гемолитический уремический синдром, сепсис, малярия, серповидно-клеточная анемия, талассемия, фосфатное истощение, сахарный диабет, почечная недостаточность, микоплазменная инфекция, дефицит железа, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, наследственный сфероцитоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь Вильсона, миелодиспластический синдром.

Таким образом, эриптоз представляет собой процесс, сопровождающийся увеличением пассивного потока ионов за счет открытия катионных каналов, включая АТФ-чувствительные K^+ - каналы и изменениями в цитоплазматической мембране, связанные со структурой мембранного скелета.

Список литературы:

1. Основы клинической гематологии: учебное пособие/ Волкова С.А., Боровков Н.Н. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии. – 2013. – 400 с.
2. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии/ Васильева Е.М. // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, вып. 2. – С. 118-126.
3. Эриптоз – запрограммированная гибель эритроцитов/ Белевич Е. И., Костин Д. Г., Слобожанина Е. И. // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 2. – С. 149–157.
4. Mechanisms of suicidal erythrocyte death/ Lang K.S., Lang P.A., Bauer C.// Cell Physiol Biochem. –2005. –V.15, №5. –P.195-202.
5. Free radical metabolism in human erythrocytes/ Cimen M.Y. // Clin Chim Acta. – 2008. – №1-2. – P. 1-11.
6. Eriptosis: mecanismos moleculares y su implicación en la enfermedad aterotrombótica/ Fernando Manzur-Jattin, Neda Álvarez-Ortega, Carlos Moneriz-Pretell// Revista Colombiana de Cardiología. – 2016. – №3. – P. 218–226.
7. Запрограммированная гибель эритроцитов (эриптоз)/ Глушков В.С. // Вестн. урал. мед. академ. науки. – 2009. – № 2. – С. 107.