

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-62-72



УДК 611–018.54

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Т. В. Боронихина, Т. А. Ломановская, А. Н. Яцковский, 2021

Плазмолемма эритроцитов и ее изменения в течение жизни клеток

Т. В. Боронихина*, Т. А. Ломановская, А. Н. Яцковский

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Статья посвящена обзору литературы по вопросам структурно-функциональной организации плазмолеммы эритроцитов и ее перестроек в различные периоды жизни клеток. В отсутствие ядра и органелл плазмолемма является единственным структурным элементом эритроцитов, вовлеченным во все процессы их жизнедеятельности. Плазмолемма поддерживает дисковидную форму эритроцита, обеспечивает его способность к обратимой деформации, сохраняет внутриклеточный гомеостаз, участвует в транспорте газов и энергетическом обмене, а также переносит на своей поверхности гормоны, ферменты, антитела, медикаменты и другие вещества. Полифункциональность плазмолеммы обеспечивается особенностями ее липидного, белкового и углеводного состава, а также наличием уникального цитоскелета, морфологически связанного с эритроцитарной мембраной. Плазмолемма претерпевает значительные изменения в течение жизни эритроцитов, а именно, при созревании ретикулоцитов, в процессе функционирования, старения и гибели клеток. Биохимические перестройки плазмолеммы служат триггерами таких событий как везикуляция мембраны, эриптоз, элиминация сенильных эритроцитов макрофагами. Возрастные изменения плазмолеммы эритроцита носят адаптивный характер и направлены на поддержание клеточного гомеостаза и функциональной активности этих форменных элементов на протяжении четырехмесячного пребывания в кровотоке.

Ключевые слова: эритроциты, плазмолемма, цитоскелет, ретикулоциты, везикуляция мембраны, эриптоз, элиминация сенильных эритроцитов.

Erythrocyte Plasmalemma and Its Changes During the Cell Lifespan

© Т. В. Boronikhina*, Т. А. Lomanovskaya, А. Н. Yatskovskii, 2021

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The article reviews literature on the organization of the erythrocyte plasmalemma and its rearrangements at different periods of the cell lifespan. In the absence of a nucleus and organelles, the plasmalemma is the only structural element of erythrocytes involved in all processes of their vital activity. The plasmalemma supports the disk-like shape of the erythrocyte, provides its ability to reversible deformation, maintains intracellular homeostasis, participates in gas transport and energy metabolism, also transfers hormones, enzymes, antibodies, medicines and other substances on its surface. The polyfunctionality of the plasmalemma is provided by the peculiarities of its lipid, protein, and carbohydrate composition, as well as by the presence of a unique cytoskeleton, morphologically associated with the erythrocyte membrane. The plasmalemma has the substantial modifications during the erythrocyte lifespan, namely, in maturation of reticulocytes, in the processes of functioning, aging, and cell death. Biochemical rearrangements of the plasmalemma serve as triggers for events such as membrane vesiculation, eryptosis, and elimination of senescent erythrocytes by macrophages. Age-related changes in the erythrocyte plasmalemma are adoptive in nature and aimed at maintaining cellular homeostasis and functional activity of these formed elements during a four-month stay in the bloodstream.

Key words: erythrocytes, plasmalemma, cytoskeleton, reticulocytes, membrane vesiculation, eryptosis, senescent erythrocyte elimination.

*Автор для переписки:

Боронихина Татьяна Владимировна
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, 119992, Российская Федерация

*Corresponding author:

Tat'yana Boronikhina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119992, Russian Federation
E-mail: tvbor51@mail.ru

Эритроциты – постклеточные форменные элементы крови, функционирующие в кровотоке 120 дней. Уникальность столь длительного существования заключается в том, что поддержание жизнедеятельности эритроцитов обеспечивается исключительно их

плазмолеммой, которая в отсутствие ядра и органелл остается единственным структурным компонентом этих высоко дифференцированных клеток. Плазмолемма обеспечивает эритроцитам сохранение их целостности и дисковидной формы, а также возможность обратимой деформации при прохождении через узкие капилляры и поры венозных синусов селезенки. Эритроцитарная мембрана служит барьером проницаемости с высокой степенью избирательности, поддерживающим внутриклеточный гомеостаз и объем эритроцита. Плазмолемма является ключевой структурой газообмена, способствуя выполнению важнейшей функции эритроцитов –

транспорту O_2 и CO_2 . Структурные и функциональные связи эритроцитарной мембраны с гликолитическими ферментами делают ее активным участником энергетического обмена. Благодаря множеству рецепторов на своей поверхности, плазмолемма эритроцитов участвует в переносе различных веществ, таких как гормоны, ферменты, регуляторные пептиды, нуклеотиды, лекарственные препараты [1, 8, 10, 13, 39].

Строение плазмолеммы эритроцитов

Мембранный слой плазмолеммы

Мембранный слой плазмолеммы эритроцитов содержит приблизительно одинаковое по массе количество липидов и белков [1]. Изменения этого соотношения регистрировались у людей с различными патологиями (панкреатитом, эндоцитритом, аденомиозом, ишемией печени, простатитом, дисциркуляторной энцефалопатией и др.) и сопровождались нарушениями структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов и снижением их способности к деформации [3, 4, 5, 6, 7].

Липидный состав мембраны

Липиды эритроцитарной мембраны представлены фосфолипидами (фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсеринем), гликолипидами (гликозилцерамидом, галактозилцерамидом), сфинголипидами (сфингомиелином) и стероидами (холестерином). Холестерин составляет 20–40% от веса всех липидов мембраны [23, 34]. Он регулирует упаковку липидных молекул, повышает упругость и механическую прочность бислоя, контролирует активность мембраносвязанных ферментов. Холестерин отвечает за текучесть мембраны, которая является важным фактором обратимой деформации эритроцитов, а также обеспечивает быструю ликвидацию дефекта плазмолеммы при ее повреждении. Нарушения соотношения холестерина/фосфолипиды в мембране эритроцитов, в норме составляющее 1.28, приводят к появлению пойкилоцитозных форм клеток с укороченной продолжительностью жизни [1, 23, 34, 51].

Согласно концепции мембранных плотов, липидный бислой содержит участки более компактно упакованных молекул, называемые плотами или рафтами. В их составе определяются преимущественно сфинголипиды и значительное количество холестерина, а также специфические белки флотиллины и стоматин, связанные с мембранными рецепторами. Рафты имеют размер 10–20 нм, могут сливаться в более крупные (более 100 нм)

платформы [51]. Эти образования, свободно плавающие в бислое, рассматривают как функциональные кластеры, отвечающие за регуляцию сигнальных путей, проницаемость ионных каналов, клеточную адгезию, взаимодействие мембраны с цитоскелетом, везикуляцию плазмолеммы, деформируемость эритроцитов [21, 23, 38, 51].

Расположение липидов в мембране эритроцитов характеризуется асимметрией. Аминофосфолипиды, такие как фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, локализованы преимущественно во внутреннем монослое мембраны, тогда как холинофосфолипиды (фосфатидилхолин, сфингомиелин) расположены в ее наружном монослое. Холестерин равномерно распределен между двумя слоями [13, 23, 37]. Поддержание асимметричного расположения липидов в бислое контролируется ферментами (флиппазой, флоппазой, скрамблазой), ответственными за перемещение липидов из одного слоя в другой. Флиппаза переносит липиды из наружного слоя во внутренний, флопаза – из внутреннего во внешний слой против электрохимического градиента. Скрамблаза способна перемещать липиды в обоих направлениях, но в физиологических условиях не функционирует. Активность этих ферментов модифицируется ионами Ca^{2+} . Регуляторами внутримембранного движения липидов являются также церамиды, образующиеся в результате отделения от сфингомиелинов ферментом кислой сфингомиелиназой. Асимметрия липидного бислоя является необходимым условием поддержания механических свойств мембраны, формы эритроцитов, а также их способности к деформации [1, 15, 23, 32, 36, 48]. Нарушение асимметрии эритроцитарной мембраны проявляется прежде всего перемещением фосфатидилсерина из внутреннего монослоя в наружный липидный слой. Это событие является, чаще всего, следствием повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , приводящей к активации скрамблазы и одновременной инактивации флиппазы [1, 15, 16], а также возможно при активации сфингомиелиназы и возрастании уровня церамидов [36, 48]. Экспозиция фосфатидилсерина на наружной поверхности плазмолеммы является триггером таких событий как агрегация эритроцитов, их адгезия к эндотелию сосудов, гибель старых эритроцитов, эритроцитоз, а распознавание этой молекулы макрофагами работает как сигнал к элиминации патологически измененных клеток. Существенные нарушения асимметричной локализации липидных молекул ведут к появлению пойкилоцитозных форм, а повышение уровня экспрессии фосфатидилсерина на мембране морфологически аномальных клеток является фактором сокращения продолжительности их жизни [13, 52].

Белковый состав мембраны

Белки плазмолеммы эритроцитов многочисленны и разнообразны: известно около 20 основных и более 800 минорных белков [10, 42], трансмембранных и периферических, большую часть из которых составляют белки структурные. Протеины обеспечивают единство мембраны и цитоскелета за счет создания макромолекулярных комплексов. В тоже время, все интегральные белки являются транспортными каналами и вовлечены в обмен веществ между плазмой и внутренним содержимым эритроцита. [10, 42].

Главным интегральным белком эритроцитарной мембраны является белок полосы 3 (Band 3, SLC4A1, AE1). Он составляет от 25% [42] до 50% [14] массы всех белков мембраны эритроцита и представляет собой трансмембранный гликопротеин, полипептидная цепь которого 14 раз пересекает липидный бислой. В каждой клетке насчитывается 1.2 миллиона копий этого белка [42, 50]. Молекула белка полосы 3 имеет два домена, один из которых, С-домен, является интегральным структурным мембранным белком и одновременно функционирует как анионный канал, вовлеченный в обмен Cl^- и HCO_3^- . Обмен этих анионов играет важнейшую роль в физиологии эритроцитов, а именно в обмене и транспорте газов, прежде всего CO_2 . С-домен ассоциирован с ферментом карбоангидразой II, который в периферических тканях из поступающего в клетку CO_2 и воды образует ионы H^+ и HCO_3^- . Бикарбонаты выделяются через анионный канал в плазму и, поскольку они более растворимы в воде, чем CO_2 , возможности крови транспортировать углекислый газ значительно возрастают. Высокая концентрация H^+ и низкая pH цитоплазмы благоприятствуют отделению O_2 от гемоглобина и образованию карбгемоглобина. Поддержанию pH способствует неравноценный обмен HCO_3^- на Cl^- через анионный канал. И, наконец, удаление HCO_3^- стимулирует и поддерживает работу фермента карбоангидразы II. В капиллярах легких происходят противоположные процессы [14, 49, 50].

Второй домен протеина полосы 3, N-домен, является периферическим белком мембраны и ключевым компонентом макромолекулярных комплексов, прикрепляющих цитоскелет эритроцита к его мембране [10, 11, 42, 49], а также служит для связывания гликолитических ферментов и гемоглобина.

Гликолитические ферменты образуют функциональный метаболический комплекс, называемый метабоном, в котором 3 фермента (фосфофруктокиназа, альдолаза и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) непосредственно соединяются с N-доменом белка полосы 3, тогда как остальные ферменты не имеют с ним прямых контактов. Ферменты метабола активизируются при их фосфорили-

ровании или оксигемоглобином [26, 35, 42, 49].

Доля мембраносвязанного гемоглобина составляет от 0.5 до 12% [35]. Его участие в энергетическом обмене не ограничивается стимуляцией энзимов, известно, что гемоглобин направляет реакции катаболизма с пентозофосфатного пути на гликолиз. Регулирующее влияние гемоглобина распространяется и на связанный с ним белок полосы 3, работу которого как анионного транспортера он способен модифицировать. В свою очередь, белок полосы 3 стимулирует оксигенацию гемоглобина. Гемоглобин контролирует транспорт газов (O_2 , CO_2 , NO) через мембрану эритроцитов. Связь гемоглобина с белком полосы 3 играет ключевую роль в антигенной трансформации этого протеина при старении эритроцитов и их удалении из кровотока [8, 29, 35].

Другим важнейшим протеином плазмолеммы является гликофорин – трансмембранный белок, обнаруженный только в эритроцитах и составляющий 2% от массы всех его мембранных белков [11, 42]. Различают несколько разновидностей гликофоринов (A, B, C, D), среди которых гликофорины C и D прочно связаны с цитоскелетом, а гликофорины A и B связаны слабее, что позволяет им высвобождаться из мембраны [11]. Гидрофобный участок молекулы гликофорины проникает в липидный бислой. Гидрофильный C-концевой участок погружен в цитоплазму и входит в состав фиксирующих цитоскелет комплексов. Гидрофильный N-концевой участок, составляющий большую часть молекулы, выступает на наружной поверхности плазмолеммы и служит для присоединения олигосахаридных цепей, формирующих гликокаликс эритроцита [1, 42].

Структурные функции выполняет также интегральный белок транспортер глюкозы (GLUT1), поступление которой в клетку происходит путем облегченной диффузии и не зависит от инсулина [8, 31]. Глюкоза является основным энергетическим материалом эритроцитов и используется как субстрат анаэробного гликолиза. Образовавшиеся молекулы АТФ могут находиться в цитозоле, а также быть связанными с плазмолеммой. Часть глюкозы (~10%) потребляется пентозофосфатным шунтом, конечным продуктом которого является никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ). Окисление НАДФ способствует восстановлению глутатиона, важнейшего элемента антиоксидантной системы эритроцитов [8]. Взаимодействие реакций гликолиза и пентозофосфатного пути контролируется мембраносвязанным гемоглобином [35].

В составе плазмолеммы эритроцита описано множество других структурных белков (анкирин, протеин 4.1 и 4.2, стоматин, белок p55, Rh-фактор и др.), преимущественно

вовлеченных в формирование макромолекулярных комплексов и одновременно функционирующих как ионные каналы [24, 42], а также протеинов, выполняющих исключительно транспортные функции [8, 9, 10, 31, 32, 33, 39]. Среди последних, мембранные белки, поддерживающие уникальный ионный гомеостаз в цитоплазме эритроцита, необходимый для сохранения объема клетки, ее формы и способности к деформации. Показано что, концентрация K^+ в эритроцитах (~140 мэкв/дл) значительно выше, чем в плазме (~4–5 мэкв/дл), а концентрации Na^+ (~10 мэкв/дл) по сравнению с плазмой (~140 мэкв/дл) существенно ниже [24]. Этот градиент концентрации обеспечивается АТФ-зависимым ионным насосом (PIEZO1), транспортирующим ионы Na^+ из клетки. Мутации гена белка PIEZO1 являются причиной развития врожденного дегидратирующего стоматоцитоза с гемолитической анемией [9, 30, 24].

Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме эритроцита поддерживается на низком уровне АТФ-зависимым транспортером РМСА, активно выкачивающим кальций из клетки. Работу этого ионного канала регулирует способный связываться с мембраной белок кальмодулин, обладающий сродством к Ca^{2+} и образующий с ним комплекс. Комплекс кальмодулин–кальций регулирует работу многих ферментных систем, в частности ответственных за архитектуру липидного слоя мембраны. Повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} приводит к нарушению асимметрии мембраны эритроцита и экспозиции молекул фосфатидилсерина на ее наружной поверхности [1, 10, 39].

Подмембранный слой плазмолеммы

Подмембранный слой плазмолеммы содержит белки, образующие цитоскелет эритроцитов, прежде всего, спектрин и актин, а также ассоциированные с ними белки (тропомиозин, тропомодулин, аддуцин, дематин, протеины p55, 4.1R, 4.2, анкирин и др.), формирующие комплексы для фиксации цитоскелета к мембране [42].

Основным скелетообразующим белком является спектрин, составляющий около 30% от массы всех мембранных белков эритроцита [1]. Молекула спектрина представляет собой тетрамер – длинную фибриллу, состоящую из двух перекрученными цепей – димеров. Каждая цепь, в свою очередь, образована α и β субъединицами, ориентированными в противоположных направлениях. Каждый тетрамер имеет «головной» домен, ответственный за организацию молекулы и за контакт с белком анкирином, а также «хвостовой» домен, присоединяющийся к актину, протеину 4.1, протеину 4.2, и к другим белкам. В димере α цепь длиннее и образует складки, которые придают эластичность молекуле спектрина. Взаимо-

действия субъединиц за пределами зоны нуклеации достаточно слабые, что позволяет им скользить относительно друг друга, когда молекула спектрина изгибается или вытягивается при деформации мембраны. Димеры самопроизвольно агрегируют в тетрамеры, но слабые химические связи между цепями позволяют тетрамерам диссоциировать и реорганизовываться, что также способствует деформации клетки [1, 13, 44, 46]. При наследственных аномалиях или недостаточном содержании спектрина эритроциты принимают сферическую (сфероциты), реже эллиптическую (овалоциты) форму, что сопровождается развитием гемолитических анемий [1].

Актин эритроцитов принадлежит к немышечному типу (β актин) и существует в виде коротких, двойных, спиралевидных протофиламентов. Они располагаются параллельно плоскости мембраны и ориентированы в разных направлениях. В каждой клетке содержится 30000–40000 протофиламентов, в каждой актиновой нити насчитывается по одним данным 6–8 мономеров [13, 42], по другим – 12–14 мономеров [46].

Тропомиозин эритроцитов участвует в образовании актинового протофиламента. Этот протеин представляет собой длинный палочковидный димер, состоящий из α и γ изоформ. Один димер тропомиозина соединяется с каждой из двух нитей актинового протофиламента, таким образом, что покрывает 7 актиновых мономеров. Соединение этих двух белков опосредуется ионами магния [10, 42].

Белок тропомодулин 1 образует комплекс с актином (1 молекула на 1 протофиламент) и белком тропомиозином. Тропомодулин 1 обеспечивает прикрепление актинового протофиламента к спектрину. Отсутствие тропомодулина 1 приводит к появлению актиновых протофиламентов различной длины и образованию дефектов в цитоскелете. [10, 42].

Аддуцин представляет собой сложный мультифункциональный протеин, содержащий α , β или γ субъединицы, преобладающей формой является $\alpha\beta$ гетеродимер. В каждом эритроците насчитывается 30000 димеров этого протеина. Аддуцин участвует в фиксации цитоскелета к мембране эритроцита, взаимодействуя с белком полосы 3 и транспортером глюкозы (GLUT1), а также укрепляет соединение спектрина и актина [42].

Дематин тоже укрепляет спектрин-актиновые связи и является посредником между актиновыми протофиламентами и мембраной, взаимодействуя с транспортером глюкозы [42].

Белок p55 (мембранный пальмитированный протеин 1 – MPP1) участвует в прикреплении цитоскелета к мембране, соединяясь одним доменом с белком 4.1, а другим доменом – с гликофорином С. Предполагается, что

пальмитирование этого белка и его последующее взаимодействие с флотиллинами являются ключевыми событиями образования мембранных плотов (рафтов), что позволяет рассматривать его в качестве организатора рафтов в мембране эритроцитов. Обнаружены контакты ММР1 с липидами бислоя, преимущественно с холестерином [51].

Цитоскелет эритроцита

Вышеперечисленные белки формируют цитоскелет эритроцита, который представляет собой гибкую сетевидную структуру толщиной 40–90 нм, подстилающую цитоплазматическую поверхность мембраны и прикрепленную к ней с помощью сложных макромолекулярных комплексов. Морфологической единицей скелета является структура псевдогексагональной формы: в центре многогранника находится актиновый протофиламент (образованный актином, тропомиозином и тропомодулином 1), от которого радиально расходятся 6 молекул спектрина. В каждой клетке таких структур насчитывается около 33000, они соединяются друг с другом с помощью периферических участков спектрина. Соединения актина и спектрина (горизонтальные связи цитоскелета) достаточно слабые, в их усилении участвуют аддуцин, протеины 4.1 и 4.2, дематин, тропомодулин 1, тропомиозин [13, 42, 46].

Прикрепление цитоскелета эритроцита к его мембране (вертикальные связи цитоскелета) осуществляется с помощью макромолекулярных комплексов двух видов [10, 13, 42, 46]. Первый из них, анкириновый комплекс, в котором белок анкирин прикрепляет β субъединицу спектрина к N-домену белка полосы 3. В формировании комплекса также участвуют гликофорины (А, В), протеин 4.2, Rh фактор, антигены группы крови. Во втором комплексе белок 4.1 связывает β субъединицу спектрина с гликофорином (С, D) и белком полосы 3. Есть оригинальное мнение, что в этом комплексе актиновые протофиламенты или актин-связывающие концы спектрина прикрепляются непосредственно к белку полосы 3, что позволяет авторам называть комплекс «актиновым» [42], однако большинство исследователей признает посредническую роль протеина 4.1. В формировании второго макромолекулярного комплекса участвуют также белок р55, транспортер глюкозы, гликофорины А и D, аддуцин, дематин, стоматин, кальмодулин и другие белки. Ключевыми молекулами комплексов, образующими вертикальные связи, являются анкирин и протеин 4.1, которые оба взаимодействуют с N-доменом белка полосы 3 и взаимно подавляют прикрепление конкурента [42]. В составе обоих комплексов находятся также гликолитические ферменты, формирующие метаболон [10, 11, 13, 42, 46]. Существует предположение, что цитоскелет

эритроцита может быть связан с рафтами липидного бислоя через белок р55, который взаимодействует с маркерными белками плота флотиллинами 1 и 2. [51]. Допускается также возможность прикрепления цитоскелета напрямую к фосфолипидам мембраны [13].

Состояние цитоскелета и в целом плазмолеммы эритроцитов регулируется активностью ряда протеинкиназ, отвечающих за степень фосфорилирования белков, большинство из которых являются фосфопротеинами [8]. В наибольшей степени фосфорилированы белок полосы 3, белок 4.1, спектрин, анкирин, аддуцин, молекулы которых могут содержать до трех остатков фосфорной кислоты. Увеличение уровня фосфорилирования белков цитоскелета в большинстве случаев приводит к уменьшению сродства между их молекулами [8, 13, 35, 42]. Активность протеинкиназных систем, ответственных за степень фосфорилирования белков, модулируется ионами кальция, кальмодулином, а также мембраносвязанным гемоглобином [8, 35, 40, 42].

Цитоскелет эритроцита играет важную роль в жизнедеятельности клетки. Он поддерживает структурную стабильность плазмолеммы и двояковогнутую дисковидную форму эритроцита. Известно, что мутации, повреждающие вертикальные и горизонтальные межбелковые взаимодействия в макромолекулярных комплексах, проявляются врожденными пойкилоцитозами (сфероцитозом, эллиптоцитозом) [10].

Цитоскелет обеспечивает возможность обратимой деформации клеток, необходимой при прохождении эритроцитов через узкие капилляры или поры венозных синусов селезенки. Высокую пластичность цитоскелета связывают с особенностями строения спектрина, а, именно, складчатостью α цепи, слабыми взаимодействиями в молекуле димера, способностью тетрамеров к диссоциации и реорганизации [13, 44, 46]. Все это позволяет спектрину при деформации эритроцита вытягиваться в одних участках, а в других сильнее конденсироваться, благодаря чему происходит изменение формы эритроцита без изменения площади его поверхности. Допускается также возможность краткосрочного ослабления связи цитоскелета с мембраной, вплоть до его локального отделения, что возможно при уменьшении связи белка полосы 3 с анкирином или протеином 4.1 в случае их гиперфосфорилирования. Сепарация цитоскелета является энергозависимым процессом и более характерна для периферических участков мембраны тора [35, 53].

Цитоскелет участвует в регуляции проницаемости мембраны эритроцитов, во всяком случае, для газов (O_2 , CO_2 и NO), интенсивность транспорта которых зависит от размера пор между белками цитоскелета. Укрепление белковых связей «подтягивает» скелет

к мембране, уменьшает поры и снижает процесс диффузии. Модулятором описанных изменений может быть связанный с мембраной гемоглобин [35, 40].

В цитоплазме эритроцита обнаружен эндоскелет, состоящий из коротких актиновых филаментов, нейрофиламентов и тубулинов. Контакты этих белков с мембраносвязанным цитоскелетом позволяют рассматривать их как компоненты единой функциональной системы клетки [27, 43, 45, 46].

Надмембранный слой плазмолеммы

Гликокаликс эритроцита представлен олигосахаридами, связанными с белками (гликопротеинами) и в меньшей степени с липидами (гликолипидами) мембранного слоя. Масса углеводов составляет 2–10% всей массы эритроцитарной мембраны [1]. Подавляющую часть углеводов несут на себе гликофорины, каждая молекула которых связана с 16 олигосахаридными цепями, в сумме содержащими около 100 остатков сахаров [11]. С помощью лектинов среди них были идентифицированы манноза, глюкоза, N-ацетил-D-глюкозамин, сиаловая кислота [1, 11].

Молекулы надмембранного слоя плазмолеммы служат рецепторами для транспорта различных веществ, таких как гистамин, инсулин, соматотропин, ацетилхолин, катехоламины, эритропоэтин, простагландины, иммуноглобулины, белки системы комплемента. Гликокаликс эритроцитов способен адсорбировать и переносить на своей поверхности аминокислоты, холестерин, глюкозу, витамины С и группы В, ряд вирусов, бактерий, токсинов, а также лекарственных веществ [1, 8]. Молекулы гликокаликса определяют антигенные свойства эритроцитов (антигены Rh, агглютиногены групп крови), играют важную роль во взаимодействиях эритроцитов с лейкоцитами, тромбопластинками, эндотелиальными клетками, а также веществами межклеточного матрикса, например, гиалуроновой кислотой и фибриногеном [8]. Олигосахариды гликокаликса придают мембране высокий отрицательный заряд, благодаря которому эритроциты в кровотоке отталкиваются друг от друга. Примерно 60% отрицательного заряда на поверхности эритроцитов приходится на долю гликофоринов, что обусловлено наличием большого количества остатков сиаловой кислоты в их углеводных цепях. Гликофорины ответственны за электростатические взаимодействия эритроцитов с другими клеточными и неклеточными объектами. [1, 8].

Изменения плазмолеммы эритроцитов в течение их жизненного цикла

Строение и химический состав плазмолеммы эритроцитов претерпевают значительные изменения в течение жизни клетки.

Финальная дифференцировка эритроцитов

Молодые незрелые ретикулоциты образуются в процессе энуклеации оксифильных эритробластов в красном костном мозге. Завершение дифференцировки ретикулоцитов и их превращение в зрелые эритроциты происходит в течение примерно трех суток, две трети этого времени – в костном мозге, и 24 часа – в кровотоке. Процесс созревания включает избавление клетки от остатков органелл (митохондрий, лизосом, рибосом, пластинчатого комплекса), от большого количества тубулинов, от цитоплазматических ферментов, участвующих в финальном синтезе гемоглобина. Не менее важным является обширное ремоделирование плазмолеммы ретикулоцитов с прогрессирующей потерей «избыточных» мембранных липидов и белков. Более 650 различных белков удаляются на поздних стадиях созревания ретикулоцитов [25], среди которых рецептор трансферрина (TfR), рецептор адгезии β 1-интегрин, тропомодулин 3, играющий важнейшую роль во взаимодействии эритроидных клеток с макрофагами-няньками, водный транспортер аквапорин 1, удаление которого позволяет клетке адаптироваться к иным, чем в красном костном мозге осмотическим условиям. В то же время содержание в мембране ретикулоцитов белка полосы 3 и спектрина увеличивается [10, 25, 42]. В результате окончательно формируется молекулярная архитектура мембраны, уплотняется и становится истинно дисковидной форма клеток, уменьшаются объем клетки и площадь ее поверхности, стандартизируется соотношение площадь/объем, повышается индекс деформируемости [46]. Известно, что эритроциты характеризуются высоким отношением площади поверхности к объему клетки (1.5–1.9), которое делает их высоко эластичными и деформируемыми [1, 34].

Освобождение ретикулоцитов от балластных для будущего функционирования веществ происходит путем образования и отделения от плазмолеммы большого количества везикул [18, 46]. Описаны механизмы везикуляции ретикулоцитов, названные авторами биогенезом экзосом [18]. Первый из них, интралюменальный, представляет собой образование везикул на внутренней поверхности мембраны, что позволяет удалять цитоплазматические белки и мембраносвязанные энзимы. Второй механизм, биогенез везикул непосредственно в толще мембраны, служит для удаления излишних интегральных белков и липидов бислоя. Полагают, что этот процесс происходит на базе липидных плотов (рафтов), так как отделившиеся везикулы содержат характерные для плотов белки – флотилины и стоматин. Третий механизм, формирование везикул на внешней поверхности плазмолеммы, позволяет клетке избавляться от гликолипидов и гликопротеинов, то есть, от

избыточных рецепторных и адгезивных молекул. Считается, что триггером везикуляции является локальное нарушение асимметрии липидного бислоя. Описаны белковые комплексы, ответственные за сортировку подлежащих удалению веществ, а также за образование и отделение везикул от мембраны [18].

Функционирование и старение эритроцитов

В течение 120 дней жизни эритроцита в его плазмолемме постепенно накапливаются химические изменения, затрагивающие ее липидный, белковый и углеводный компоненты, такие как увеличение экспозиции фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина на наружной поверхности мембраны, уменьшение содержания холестерина в бислое, изменения соотношения мембранных белков, снижение количества сialовых кислот в углеводных цепях гликокаликса, модификация активности трансмембранных переносчиков и ферментных систем [14, 20, 37, 41]. Возрастные изменения в работе транспортных белков плазмолеммы эритроцитов приводят к нарушениям водно-электролитного гомеостаза и повышению вязкости цитоплазмы. Снижается активность натриевого насоса, что приводит к изменению ионной композиции цитоплазмы (увеличению концентрации Na^+ и снижению содержания K^+), к дегидратации клетки, уменьшению ее объема, сморщиванию и потере деформируемости [24, 39]. С возрастом подавляется работа транспортера, удаляющего кальций из клетки [34]. Существенно возрастающий цитоплазматический уровень Ca^{2+} ингибирует натриевый насос, стимулирует ферменты, вовлеченные в нарушение асимметрии липидного бислоя, а также энзимы, ответственные за протеолиз спектринов и реорганизацию цитоскелета [1, 20]. В возрастных эритроцитах существенно снижается транспорт анионов через белок полосы 3, а также транспорт глюкозы, вследствие чего редуцируются содержание АТФ в цитоплазме и энергетические возможности клетки [13, 39].

Основными факторами, повреждающими структуру эритроцитов и нарушающими их жизнедеятельность, считаются активные формы кислорода (АФК), воздействию которых эритроциты постоянно подвергаются при четырехмесячном функционировании в кровотоке. Экзогенные АФК выделяются в плазму нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками и могут быть захвачены эритроцитами. Эндогенные АФК (супероксид, перекись водорода) непрерывно образуются в результате медленного самоокисления гемоглобина и превращения его в метгемоглобин, преимущественно связанный с мембраной через белок полосы 3. Собственно окислению подвергается ион железа, который в гемогло-

бине существует в состоянии Fe^{2+} , а в метгемоглобине – в состоянии Fe^{3+} [22]. Чтобы свести к минимуму эффект АФК и возникающий в результате окислительный стресс, эритроциты имеют мощную антиоксидантную систему, включающую ферменты, в том числе гликолитические (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназу), и неферментные низкомолекулярные вещества (глутатион, аскорбиновую кислоту). Цитозольная локализация этой системы ограничивает ее эффективность относительно образовавшихся в мембране АФК, которые вызывают перекисное окисление липидов и денатурацию белков плазмолеммы, снижая ее эластические свойства. Накапливающийся метгемоглобин, а также его производные гемихромы не обладают сродством к кислороду, вследствие чего редуцируется транспортная способность эритроцитов. Кроме того, эти вещества вызывают антигенную трансформацию белка полосы 3, что инициирует процесс элиминации стареющих эритроцитов макрофагами. Окислительные реакции активируют каспазу 3, способную частично разрушать белок полосы 3, инициируют перемещение фосфатидилсерина на внешнюю поверхность мембраны, ингибируют транспортный канал, ответственный за ограничение внутриклеточной концентрации кальция. Следствием окислительного стресса являются нарушения водно-электролитного баланса стареющих эритроцитов, уменьшение их объема, площади поверхности и отношения площадь/объем, увеличение концентрации гемоглобина и вязкости цитоплазмы, разрушение цитоскелета и его связей с плазмолеммой, снижение деформируемости мембраны, повышение количества антигенов к иммуноглобулинам и белкам системы комплемента. Кроме того, показано, что АФК эритроцитов могут повреждать другие клетки, с которыми эритроциты контактируют, например, эндотелий [14, 22, 26, 29, 41].

В течение долгой жизни эритроциты подвергаются хроническому воздействию глюкозы, которое вызывает гликирование (неферментативное гликозилирование) их белков, прежде всего гемоглобина. Этот процесс обусловлен способностью глюкозы связываться с аминокислотными группами белков, изменяя их структурные и функциональные свойства. Скорость образования необратимых конечных продуктов гликозилирования зависит от уровня и длительности экспозиции глюкозы. У здоровых людей реакция протекает медленно, количество гликированных белков незначительно, но в случае хронической гипергликемии высокий уровень именно этих веществ приводит к развитию диабета и его осложнений. Гликированные молекулы подвержены активному окислению с образованием АФК, что усугубляет развитие окислительного

стресса, особенно разрушительного у больных диабетом. Помимо гемоглобина, глюкоза образует комплексы с мембранными белками эритроцитов. Показано, что у больных сахарным диабетом гликирование белков-транспортёров ионов Ca^{2+} , K^+ , Cl^- и Na^+ подавляет их активность, изменяя водно-электролитный баланс в эритроцитах [23].

Возрастные биохимические перестройки плазмолеммы эритроцита сопровождаются ее везикуляцией, приводящей к уменьшению объема клетки (до 25%) и площади ее поверхности (до 17%) [20]. Образование мембранных пузырьков происходит особенно активно при депонировании крови в селезенке. Ключевая роль в процессе везикуляции отводится антигенной модификации белка полосы 3, которая инициируется метгемоглобином и гемихромами, а также повышению экспозиции фосфатидилсерина на наружной поверхности плазмолеммы [12, 13, 20]. Есть данные, что при везикуляции метгемоглобин, связанный с белком полосы 3, ослабляет его якорные свойства, что приводит к локальному отделению цитоскелета от липидного бислоя в области расположения рафтов [38, 53]. В составе везикул находили гемоглобин и мембранные белки, включая белок полосы 3 и гликофорины, но не белки цитоскелета: спектрин, а также белок 4.1 и анкирин. Цитоскелетные белки, содержание которых уменьшается параллельно со снижением площади мембраны, удаляются из клетки путем разложения на фрагменты с помощью убиквитин-протеасомных энзимов [20, 29]. Предполагается, что везикуляция позволяет клеткам избавляться от дефектных белков и ферментов апоптоза, избегая гибели и продлевая свою жизнь в кровотоке. [2, 13, 54, 20, 53]. Описано усиление везикуляции эритроцитов при врожденных пойкилоцитозах (талассемии, серповидноклеточной анемии, врожденных сфероцитозах, эхиноцитозе, стоматоцитозе и др.), что позволяет морфологически аномальным эритроцитам с укороченным сроком жизни пролонгировать свое существование и функциональную активность [30, 54].

Гибель эритроцитов – эритродиерез

Эритроциты завершают свое четырехмесячное функционирование в красной пульпе селезенки и частично в печени. В норме у человека за 1 секунду разрушается 5 млн эритроцитов, за сутки – более 360 млрд [8]. Механизм гибели, часто называемый в литературе «внутриклеточным гемолизом», представляется следующим образом. В старых эритроцитах метгемоглобин и гемихромы, прикрепляясь к цитоплазматическому домену белка полосы 3, вызывают кластеризацию и антигенную трансформацию этого протеина. Модифицированный белок полосы 3 распознается иммуноглобулинами (IgG) и белками

системы комплимента, что ведет к опсонизации эритроцита и его дальнейшей элиминации макрофагами. Возросшая экспозиция фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина на наружной поверхности мембраны старых эритроцитов также стимулирует фагоцитарную активность макрофагов [8, 14, 37, 41].

Физиологический эритродиерез на 10–20% обеспечивается также внутрисосудистым гемолизом, то есть гибелью эритроцитов в кровотоке, что характерно для физически поврежденных клеток, инвазированных паразитами (малярия, бабезиоз), или патологически деформированных эритроцитов, вследствие чего врожденные пойкилоцитозы всегда сопровождаются гемолитическими анемиями. При гемолизе нарушается проницаемость плазмолеммы, приводящая к возрастанию цитоплазматической воды, увеличению объема клетки вплоть до критического (146% от первоначального значения), ее разрушению и выходу гемоглобина в плазму [8, 24, 36, 48].

Часть эритроцитов погибает в кровотоке, не достигнув финала отпущенного природой периода жизнедеятельности, путем апоптоза, называемого в данном случае эриптозом. Морфологически эриптоз проявляется везикуляцией плазмолеммы и сморщиванием клетки. Образующиеся крупные везикулы по сути являются апоптозными (эриптозными) тельцами. Триггерами эриптоза считают активацию каспаз, хотя в эритроцитах отсутствует ключевой фермент апоптоза каспаза 9, а обнаружены только каспазы 3 и 8 [8]. Это событие ведет к изменению проницаемости ионных каналов для кальция и повышению его концентрации в цитоплазме клетки, что, в свою очередь, изменяет трансмембранный перенос ионов калия и хлора, приводящий к обезвоживанию, сморщиванию эритроцита и везикуляции его мембраны. Внутриклеточная гиперкальцемия активирует скрамблазу, которая увеличивает экспозицию фосфатидилсерина на наружной поверхности плазмолеммы. Эта молекула распознается макрофагами, уничтожающими эриптозные тельца. Цитозольное повышение уровня кальция стимулирует различные протеазные системы, разрушающие мембранные и скелетные белки эритроцита. Одновременно повышается активность кислой сфингомиелиназы, отделяющей церамиды от сфингомиелинов. Церамиды усиливают чувствительность калиевых каналов к ионам кальция, способствуя сморщиванию клетки, а также участвуют в перемещении фосфатидилсерина в наружный слой плазмолеммы. Есть предположения об участии в инициации эриптоза метгемоглобина, который, увеличивая фосфорилирование белка полосы 3, нарушает его связь с цитоскелетом и способствует везикуляции мембраны [2, 19, 28, 35, 36, 47, 48].

Биологическое значение эриптоза заключается в том, что он позволяет вывести из кровотока поврежденные эритроциты, препятствуя гемолизу и его последствиям, прежде всего повреждению почек [23, 36, 48].

Этиопатогенетическими факторами эриптоза являются гиперосмолярность плазмы, окислительный стресс, гипертермия, истощение энергетических запасов, тяжелые металлы, дефицит железа, фосфатов, ферментов, а также медикаментозные средства (ксенобиотики, антибиотики). Усиление эриптоза описано при различных клинических состояниях, таких как серповидноклеточная анемия, малярия, талассемия, наследственный сфероцитоз, сепсис, почечная недостаточность, диабет, микоплазмоз, инфекции с гемолитическими токсинами, свинцовая, медная и ртутная интоксикация и др. Если ускоренный эриптоз не компенсируется стимуляцией эритропоэза, заболевания осложняются клинически значимой анемией [17, 19, 36, 47, 48]. Эриптозные эритроциты и апоптозные тельца могут связываться с эндотелиальными клетками и, таким образом, препятствовать микроциркуляции, усугубляя течение болезни [52]. Эриптоз ингибируется эритропоэтинами, катехоламинами, аденозином, оксидом азота (NO). Последний вырабатывается в эритроцитах при участии NO-синтазы эндотелиального типа, либо поступает из плазмы и накапливается, связываясь с гемоглобином [8]. Все факторы, которые стимулируют или подавляют эриптоз действуют чаще всего на патогенетическое звено повышения цитозольного кальция, реже, на уровне образования церамидов. Так, эритропоэтины осуществляют антиэриптозный эффект за счет ингибирования кальциевых каналов в плазмолемме эритроцита. Усиление эриптоза при недостатке эритропоэтинов, называемое «неоцитоллизом», наблюдается у здоровых людей, возвращающихся с большой высоты или космического полета [36, 47, 48]. Баланс в системе про- и антиэриптогенных факторов вносит свой вклад в поддержание численности популяции эритроцитов в периферической крови [17, 19, 36, 47].

Заключение

Плазмолемма является единственным, а потому важнейшим структурным компонентом эритроцитов, вовлеченным во все процессы их жизнедеятельности. Морфологические и биохимические перестройки плазмолеммы в течение жизненного цикла эритроцита являются элементами адаптационного механизма, позволяющего поддерживать клеточный гомеостаз и функциональную активность этих форменных элементов на протяжении их четырехмесячного пребывания в кровотоке.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологии разного генеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010;3(73):334–54 [Borovskaya MK, Kuznetsova EE, Gorokhova VG, et al. Structural and functional characteristics of membrane's erythrocyte and its change at pathologies of various genesis. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. 2010;3(73):334–54] (in Russian).
2. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Скрипай Л.А., Сороколетова Е.Ф. Везикуляция эритроцитов человека и ее роль в донорских эритроцитарных компонентах. Вестник российской военно-медицинской академии. 2020; 1(69):173–9 [Vashchenko VI, Vilyaninov VN, Skripay LA, Sorokoletova EF. Vesiculation red blood cells. Its role in donor erythrocytes components. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020;1(69):173–9] (in Russian).
3. Иванова О.Ю., Телегина О.В., Конопля А.А., Рыбников В.Н. Коррекция иммунных нарушений и изменение белково-липидного спектра мембран циркулирующих эритроцитов при аденомиозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(6):13–23 [Ivanova OYu, Telegina OV, Konoplya AA, Rybnikov VN. Correction of immune disorders and changes in the protein/lipid spectrum of circulating erythrocyte membranes in adenomiosis. Journal of obstetrics and women's diseases. 2018 Dec 15;67(6):13–23] (in Russian). doi: 10.17816/JOWD67613-23
4. Рагулина В.А., Долгарева С.А., Конопля Н.А., Суняйкина О.А., Бушмина О.Н. Белково-липидный спектр мембраны и внутриклеточный метаболизм эритроцитов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите; коррекция нарушений производными 3-оксипиридина. Вестник новых медицинских технологий. 2016;23(4):71–8 [Ragulina VA, Dolgarova SA, Konoplya NA, Sunyakina OA, Bushmina ON. Protein-lipidic membrane spectrum and intracellular metabolism of erythrocytes in experimental acute destructive pancreatitis; disorder correction by 3-oxypyridin derivatives. Journal of new medical technologies. 2016;23(4):71–8] (in Russian). doi: 10.12737/23853
5. Рагулина В.А. Влияние некоторых производных 3-гидрокси-4-пиридина на содержание белков и липидов мембраны эритроцитов при экспериментальной острой ишемии печени. В мире научных открытий. 2016;76(4):27–41 [Ragulina VA. Influence of some derivatives 3-hydroxypyridine on the content of proteins and lipids of the membrane of erythrocytes at experimental sharp ischemia of the liver. Siberian journal of life sciences and agriculture. 2016;76(4):27–41] (in Russian). doi: 10.12731/wsd-2016-4-2

6. Суняйкина О.А., Конопля Н.А., Сергеева С.Л., Барсук А.А. Белково-липидный состав мембраны и метаболизм эритроцитов при хроническом эндометрите. В мире научных открытий. 2017;9(2):24–40 [Sunaykina OA, Konoplya NA, Sergeeva SL, Barsuk AA. Protein-lipid composition of the membrane and metabolism of erythrocytes in chronic endometritis. Siberian journal of life sciences and agriculture. 2017a;9(2):24–40] (in Russian). doi: 10.12731/wsd-2017-2-24-40
7. Суняйкина О.А., Шульгинова А.А., Быстрова Н.А., Хорлякова О.В. Коррекция нарушений содержания и соотношения белков и липидов в мембране эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии на различных стадиях заболевания. Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2017;16(1):49–56 [Sunaykina OA, Shulginova AA, Bystrova NA, Horlyakova OV. Correction of maintenance and correlation disorders of proteins and lipids in erythrocyte's membrane during dyscirculatory encephalopathy on different stages of disease. Vestnik Of Smolensk State Medical Academy. 2017b; 16(1): 49–56] (in Russian).
8. Чумакова С.П., Уразова О.И., Зима А.П., и др. Особенности физиологии эритроцитов. Гемоллиз и эриптоз. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 343–51 [Chumakova SP, Urazova OI, Zima AP, et al. Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis. Russian journal of hematology and transfusiology. 2018;63(4):343–51] (in Russian). doi: 10.25837/HAT.2019.51.80.003
9. Alper SL. Genetic Diseases of PIEZO1 and PIEZO2 Dysfunction. Current Topics in Membranes. 2017;79:97–134. doi: 10.1016/bs.ctm.2017.01.001
10. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. Haematologica. 2016 Oct 18;101(11):1284–94. doi: 10.3324/haematol.2016.142463
11. Aoki T. A Comprehensive Review of Our Current Understanding of Red Blood Cell (RBC) Glycoproteins. Membranes. 2017 Sep 29;7(4):56. doi: 10.3390/membranes7040056
12. Asaro RJ, Zhu Q, Cabrales P. Erythrocyte Aging, Protection via Vesiculation: An Analysis Methodology via Oscillatory Flow. Frontiers in Physiology. 2018 Nov 16;9:1607. doi: 10.3389/fphys.2018.01607
13. Asaro RJ, Zhu Q. Vital erythrocyte phenomena: what can theory, modeling, and simulation offer? Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. 2020 Feb 10;19(5):1361–88. doi: 10.1007/s10237-020-01302-x
14. Bador KE, Casey JR. Molecular mechanism for the red blood cell senescence clock. IUBMB Life. 2017 Dec 14;70(1):32–40. doi: 10.1002/iub.1703
15. Bernhardt I, Nguyen DB, Wesseling MC, Kaestner L. Intracellular Ca²⁺ Concentration and Phosphatidylserine Exposure in Healthy Human Erythrocytes in Dependence on in vivo Cell Age. Frontiers in Physiology. 2020 Jan 10;10:1629. doi: 10.3389/fphys.2019.01629
16. Bevers EM, Williamson PL. Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. Physiological Reviews. 2016 Apr;96(2):605–45. doi: 10.1152/physrev.00020.2015
17. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. The FEBS Journal. 2018 Aug 18;286(5):826–54. doi: 10.1111/febs.14606
18. Blanc L, Vidal M. Reticulocyte membrane remodeling: contribution of the exosome pathway. Current Opinion in Hematology. 2010 Feb;17(3):177–83. doi: 10.1097/MOH.0b013e328337b4e3
19. Briglia M, Rossi MA, Faggio C. Eryptosis: Ally or Enemy. Current Medicinal Chemistry. 2017 May 3;24(9):937–42. doi: 10.2174/092986732466616118142425
20. Ciana A, Achilli C, Minetti G. Spectrin and Other Membrane-Skeletal Components in Human Red Blood Cells of Different Age. Cellular Physiology and Biochemistry [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 16];42(3):1139–52. doi: 10.1159/000478769
21. Conrard L, Stommen A, Cloos A-S, Steinkühler J, Dimova R, Pollet H, et al. Spatial Relationship and Functional Relevance of Three Lipid Domain Populations at the Erythrocyte Surface. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018;51(4):1544–65. doi: 10.1159/000495645
22. Franco R, Navarro G, Martínez-Pinilla E. Antioxidant Defense Mechanisms in Erythrocytes and in the Central Nervous System. Antioxidants. 2019 Feb 18;8(2):46. doi: 10.3390/antiox8020046
23. Gabreanu GR, Angelescu S. Erythrocyte membrane in type 2 diabetes mellitus. Discoveries. 2016 Jun 30;4(2):e60. doi: 10.15190/d.2016.7
24. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. Blood. 2017 Dec 21;130(25):2699–708. doi: 10.1182/blood-2017-04-590810
25. Gautier E-F, Leduc M, Cochet S, Bailly K, Lacombe C, Mohandas N, et al. Absolute proteome quantification of highly purified populations of circulating reticulocytes and mature erythrocytes. Blood Advances. 2018 Oct 16;2(20):2646–57. doi: 10.1182/bloodadvances.2018023515
26. Ghashghaieina M, Köberle M, Mrowietz U, Bernhardt I. Proliferating tumor cells mimic glucose metabolism of mature human erythrocytes. Cell Cycle. 2019 Jun 3;18(12):1316–34. doi: 10.1080/15384101.2019.1618125
27. Gokhin DS, Nowak RB, Khoory JA, Piedra A de la, Ghiran IC, Fowler VM. Dynamic actin filaments control the mechanical behavior of the human red blood cell membrane. Pollard TD, editor. Molecular Biology of the Cell. 2015 May;26(9):1699–710. doi: 10.1091/mbc.E14-12-1583
28. Gusev GP, Govekar R, Gadewal N, Agalakova NI. Understanding quasi-apoptosis of the most numerous enucleated components of blood needs detailed molecular autopsy. Ageing Research Reviews. 2017 May;35:46–62. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.002
29. Hoehn RS, Jernigan PL, Chang AL, Edwards MJ, Pritts TA. Molecular mechanisms of erythrocyte aging. Biological Chemistry. 2015 Jun 1;396(6-7):621–31. doi: 10.1515/hsz-2014-0292
30. Huisjes R, Bogdanova A, van Solinge WW, Schiffelers RM, Kaestner L, van Wijk R. Squeezing for Life – Properties of Red Blood Cell Deformability. Frontiers in Physiology. 2018 Jun

- 1;9:656. doi: 10.3389/fphys.2018.00656
31. Iglesias-Fernandez J, Quinn PJ, Naftalin RJ, Domene C. Membrane Phase-Dependent Occlusion of Intramolecular GLUT1 Cavities Demonstrated by Simulations. *Biophysical Journal*. 2017 Mar;112(6):1176–84. doi: 10.1016/j.bpj.2017.01.030
32. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *British Journal of Haematology*. 2019 Jul 31;187(1):13–24. doi: 10.1111/bjh.16126
33. Jeican II, Matei H, Istrate A, Mironescu E, Bălici Ș. Changes observed in erythrocyte cells exposed to an alternating current. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2017 Apr 26;90(2):154–60. doi: 10.15386/cjmed-696
34. Kim J, Lee H, Shin S. Advances in the measurement of red blood cell deformability: A brief review. *Journal of Cellular Biotechnology [Internet]*. 2015 Jul 16 [cited 2020 Apr 8];1(1):63–79. doi: 10.3233/JCB-15007
35. Kosmachevskaya OV, Topunov AF. Alternate and Additional Functions of Erythrocyte Hemoglobin. *Biochemistry (Moscow)*. 2018 Dec;83(12-13):1575–93. doi: 10.1134/s0006297918120155
36. Lang F, Lang E, Föller M. Physiology and Pathophysiology of Eryptosis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy [Internet]*. 2012 Oct 1 [cited 2020 Dec 1];39(5):308–14. doi: 10.1159/000342534
37. Larson MC, Karafin MS, Hillery CA, Hogg N. Phosphatidylethanolamine is progressively exposed in RBCs during storage. *Transfusion Medicine*. 2017 Jan 30;27(2):136–41. doi: 10.1111/tme.12382
38. Leonard C, Conrard L, Guthmann M, Pollet H, Carquin M, Vermylen C, et al. Contribution of plasma membrane lipid domains to red blood cell (re)shaping. *Scientific Reports*. 2017 Jun 27;7(1). doi: 10.1038/s41598-017-04388-z
39. Lew VL, Tiffert T. On the Mechanism of Human Red Blood Cell Longevity: Roles of Calcium, the Sodium Pump, PIEZO1, and Gardos Channels. *Frontiers in Physiology*. 2017 Dec 12;8. doi: 10.3389/fphys.2017.00977
40. Li H, Lykotrafitis G. Erythrocyte Membrane Model with Explicit Description of the Lipid Bilayer and the Spectrin Network. *Biophysical Journal*. 2014 Aug;107(3):642–53. doi: 10.1016/j.bpj.2014.06.031
41. Lutz HU. Naturally Occurring Anti-Band 3 Antibodies in Clearance of Senescent and Oxidatively Stressed Human Red Blood Cells. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2012;39(5):321–7. doi: 10.1159/000342171
42. Lux SE. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):187–99. doi: 10.1182/blood-2014-12-512772
43. Monesterolo NE, Nigra AD, Campetelli AN, Santander VS, Rivelli JF, Arce CA, et al. PMCA activity and membrane tubulin affect deformability of erythrocytes from normal and hypertensive human subjects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2015 Nov;1848(11):2813–20. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.08.011
44. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017 Apr 26;39(1):47–52. doi: 10.1111/ijlh.12657
45. Nigra AD, Santander VS, Dircio-Maldonado R, Amaiden MR, Monesterolo NE, Flores-Guzmán P, et al. Tubulin is retained throughout the human hematopoietic/erythroid cell differentiation process and plays a structural role in sedimentable fraction of mature erythrocytes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2017 Oct;91:29–36. doi: 10.1016/j.biocel.2017.08.012
46. Nigra AD, Casale CH, Santander VS. Human erythrocytes: cytoskeleton and its origin. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019 Oct 25;77(9):1681–94. doi: 10.1007/s00018-019-03346-4
47. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018 Aug 16;69(4):545–50. doi: 10.3233/ch-189205
48. Repsold L, Joubert AM. Eryptosis: An Erythrocyte's Suicidal Type of Cell Death. *BioMed Research International*. 2018;3:1–10. doi: 10.1155/2018/9405617
49. Reithmeier RAF, Casey JR, Kalli AC, Sansom MSP, Alguei Y, Iwata S. Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes [Internet]*. 2016 Jul 1;1858(7):1507–32. doi: 10.1016/j.bbamem.2016.03.030
50. Rivera-Santiago R, Harper SL, Sriswasdi S, Hembach P, Speicher DW. Full-Length Anion Exchanger 1 Structure and Interactions with Ankyrin-1 Determined by Zero Length Crosslinking of Erythrocyte Membranes. *Structure*. 2017 Jan;25(1):132–45. doi: 10.1016/j.str.2016.11.017
51. Trybus M, Niemiec L, Biernatowska A, Hryniewicz-Jankowska A, Sikorski AF. MPP1-based mechanism of resting state raft organization in the plasma membrane. Is it a general or specialized mechanism in erythroid cells? *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2019 Jul 4;57(2):43–55. doi: 10.5603/FHC.a2019.0007
52. Zarà M, Guidetti GF, Camera M, Canobbio I, Amadio P, Torti M, et al. Biology and Role of Extracellular Vesicles (EVs) in the Pathogenesis of Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 11;20(11):2840.
53. Zhu Q, Salehyar S, Cabrales P, Asaro RJ. Prospects for Human Erythrocyte Skeleton-Bilayer Dissociation during Splenic Flow. *Biophysical Journal*. 2017 Aug;113(4):900–12. doi: 10.1016/j.bpj.2017.05.052
54. Westerman M, Porter JB. Red blood cell-derived microparticles: An overview. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2016 Jul;59:134–9. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.04.003

Поступила в редакцию 1.10.2020

Принята в печать 1.04.2021

Received 1.10.2020

Accepted 1.04.2021

Для цитирования: Боронихина Т.В., Ломановская Т.А., Яцковский А.Н. Плазмолемма эритроцитов и ее изменения в течение жизни клеток. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(2): 62–72. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-62-72

For citation: Boronikhina T.V., Lomanovskaya T.A., Yatskovskii A.N. Erythrocyte Plasmalemma and Its Changes During the Cell Lifespan. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2021; 10(2): 62–72. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-62-72