

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-159

ГИПОКСИЯ КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОРОД-ТРАНСПОРТНОГО ОБМЕНА * ROLE OF HYPOXIA IN REGULATING THE OXYGEN-TRANSPORT FUNCTION OF RBC

О. В. Слатинская, Н. А. Браже, Г. В. Максимов

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

O. V. Slatinskaya, N. A. Brazhe, G. V. Maksimov

Lomonosov Moscow State University

✉ slatolya@mail.com

Аннотация

Структурные изменения цитоплазмы эритроцита («краудинг») регулируют объем эритроцитов при гемодинамике и их кислород-транспортную функцию. Состояния гипоксии вызывают изменение упорядоченности молекул гемоглобина в цитоплазме, конформации гема и глобина. Что оказывает существенное влияние на жесткость мембраны и кислород-транспортную функцию эритроцитов.

Abstract

Structural changes of erythrocyte cytoplasm («crowding») regulate the volume of RBC cells during hemodynamics and their oxygen-transport function. Hypoxia conditions states cause a change in the ordering of hemoglobin molecules in cytoplasm, conformations of heme and globin. This affect the elasticity of RBC's membrane and oxygen-carrying function of RBC.

Адаптационные механизмы, направленные на снижение повреждающего эффекта гипоксии, имеют важное физиологическое значение. Кроме того, состояния гипоксии при заболеваниях сопровождаются нарушением баланса между потребностью клеток в O_2 и его доставкой к тканям. Известно, что молекулы гемоглобина (Гб), которые составляют основной компонент цитоплазмы эритроцитов, обладают высокой степенью сродства к лигандам (O_2 , CO_2 , NO_x) и чувствительностью к парциальному давлению кислорода в среде. Изменения конформации Гб и состояния мембраны эритроцита служат маркером для определения типа заболевания и ее степени тяжести при заболеваниях. Современные представления об изменениях конформации и функции белков в цитоплазме клеток («макромолекулярный краудинг»), указывают на то, что молекулы должны формировать упорядоченную структуру и образовывать комплексы, что может оказывать влияние на конформацию молекул и способность Гб связывать лиганды в цитоплазме и растворе. В связи с этим, разрабатываются подходы оценки состояния эритроцитов *in vitro*, с использованием таких методов, как спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) и ее разновидности, инфракрасная спектроскопия, лазерная интерференционная микроскопия, а также ряд стандартных биохимических методов.

Нами показано, что в условиях гипоксии происходит увеличение ζ -потенциала плазматической мембраны эритроцита. Использование модифицирующих веществ (снижение концентрации экстраклеточного Ca^{2+} , увеличение доли воды в цитоплазме клетки) приводит к увеличению ζ -потенциала плазматической мембраны эритроцита на $1,5 \pm 0,3$ мВ при отсутствии изменения морфологии клетки. Методом КР-спектроскопии было показано, что изменение ζ -потенциала сопровождается увеличением вероятности куполообразной конформации гема в цитоплазме эритроцита, что характеризует снижение погружения атома железа в плоскость порфиринового макроцикла, в результате, возрастает способность Гб связывать и выделять лиганды (5–15 %). Метод поляризационной КР-спектроскопии выявил существенные изменения конформации гема и плотности упаковки глобина, при отсутствии изменения в распределении и ориентации молекул гемоглобина в цитоплазме эритроцита. С помощью ИК- и КР-спектроскопии установлено, что увеличение вероятности нахождения гема в куполообразной конформации сопровождается снижением плотности упаковки глобина Гб. Доклиническое исследование эритроцитов пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) показали, что конформация цитоплазматического и мембраносвязанного Гб в норме и при патологии различна. В норме, увеличение вероятности куполообразной конформации гема сопровождается увеличением плотности упаковки, а при патологии наблюдается обратная зависимость – увеличение куполообразной конформации гема сопровождается снижением плотности

* Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 23-74-00006).

© О. В. Слатинская, Н. А. Браже, Г. В. Максимов, 2024

упаковки глобина. Кроме того, при заболеваниях липосомального накопления снижается величина соотношения (I_{1580} / I_{1550} , I_{1580} / I_{1375}), что характеризует увеличение доли гема в куполообразной конформации в пробе [1]. Вероятно, на способность Гб связывать и переносить кислород в цитоплазме эритроцита оказывают существенное влияние изменения конформации гема и плотность упаковки молекулы глобина, а также, гетерогенность распределения Гб в цитоплазме клетки. Отметим, что снижение ζ -потенциала плазматической мембраны эритроцита снижением содержания экстраклеточного Ca^{2+} у пациентов с ИЛГ сопровождается увеличением доли куполообразной конформации гема при отсутствии выраженных изменений в глобине Гб. Таким образом, увеличение жесткости мембраны эритроцитов, характерное для пациентов с ИЛГ [2] и их продолжительное пребывание в условиях гипоксии вызывает снижение подвижности глобина, что препятствует связыванию O_2 с гемом за счет увеличения вклада пиррольных колец гемопорфирина и валентных колебаний групп винилов.

Литература

1. Semenova A.A., Semenov A.P. et al. Nanostructured silver materials for noninvasive medical diagnostics by surface-enhanced Raman spectroscopy // *Mendeleev communications*. 2016. Vol. 26. P. 177–186.
2. Allakhverdiev E.S., Rezhukhina E.A. et al. Assessment of the effectiveness of PAH-specific therapy, including selexipag, in patients with idiopathic pulmonary hypertension according to a comprehensive examination using raman spectroscopy // *Евразийский кардиологический журнал*. 2023. Vol. 4. P. 56–63.