

© С.А.СТОРОЖОК, А.Г.САННИКОВ
УДК 612.111:576.314:547.96].08

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДЕФЕКТЫ БЕЛКОВ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТА

С.А.СТОРОЖОК, А.Г. САННИКОВ

Тюменский медицинский институт, Тюмень

Мембрана эритроцита представляет собой композитную структуру, основу которой составляет фосфолипидный матрикс, пронизываемый интегральными белками. На внутренней цитоплазматической поверхности липидного бислоя локализована прочная, эластичная сеть, формируемая белками и называемая цитоскелетом (Рис. 1). При разделении белков мембран эритроцитов методом электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия получают ряд полос индивидуальных белковых компонентов, которые нумеруют в порядке их расположения в геле от катода к аноду. Структурными компонентами цитоскелета являются белки полос 1, 2 — α и β субъединицы спектрина; 2.1, 2.2, 2.3, 2.6 анкирины; 4.1, 4.2, 4.9; 5 — актин; 7 — тропомиозин [1]. Наличие фиксирующих связей между интегральными белками и цитоскелетом обеспечивает жесткость структуры мембраны эритроцита. Выявлено несколько звеньев фиксации: 1. спектрин — анкирин — цитоплазматический домен белка полосы три; 2.

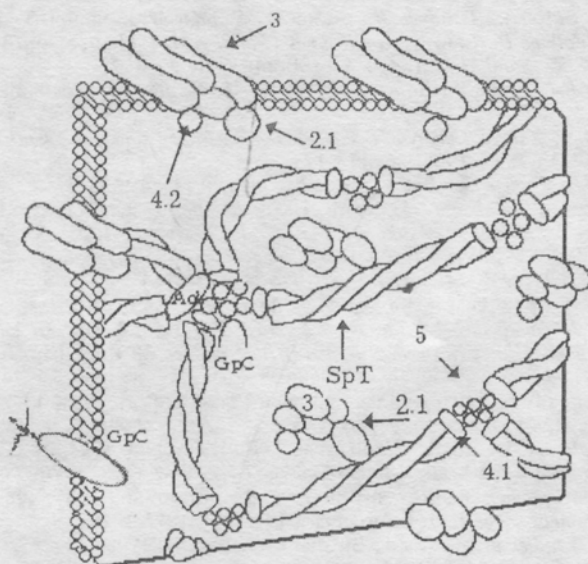


Рис. 1. Молекулярная структура цитоскелета мембраны эритроцита.

SpT — молекулы спектрина тетрамера 2.1 — анкирин; 3 — интегральный белок полосы 3; GpC — гликофорин-С; Ad — аддуцин; 5 — актин; 4.1 и 4.2 — белки полос 4.1 и 4.2 [57]

спектрин — белок полосы 4.1 — интегральные белки гликофорины С и D; 3. спектрин — аддуцин (кальмодулинсвязывающий белок) — молекулы фосфолипида-фосфатидилхолина (Рис.1).

Уровень фосфорилирования спектрина, белков полос 4.1, 4.2, 4.9 определяет эластичность белковой сети цитоскелета, соответственно способность эритроцитов к упругой деформации и форму клеток. Одной из причин, обуславливающих возникновение дефектов структуры мембран эритроцитов являются генетические аномалии мембранных белков. Это проявляется гематологически в виде изменений формы эритроцитов — сфероцитоз, эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз, и повышенной склонностью эритроцитов к гемолизу. Дефекты белков выявляются с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия, а также при исследовании нарушений взаимодействия белковых компонентов мембраны. В настоящее время выявлено довольно значительное количество генетических аномалий для различных белков мембран эритроцитов, среди которых спектрин, анкирин, белки полос 3, 4.1, 4.2, гликофорин С [19, 55, 77]. Рассмотрим аномалии белков в указанном порядке.

Дефекты спектрина

Молекулы спектрина, одного из основных компонентов цитоскелета мембраны эритроцита, состоят из двух субъединиц α и β с молекулярным весом 240 и 220 Kd соответственно. Аминоконцевой фрагмент α -субъединицы спектрина взаимодействует с карбоксиконцевым фрагментом β -субъединицы и образуется спектрин гетеродимер (SpD). В процессе самоассоциации нековалентное взаимодействие молекул спектрина гетеродимера приводит к возникновению молекул спектрина тетрамера (SpT) (Рис. 2).

Для физиологических значений pH и ионной силы равновесие реакции образования и распада спектрина тетрамера $SpD + SpD \rightleftharpoons SpT$ смещено вправо, таким образом в

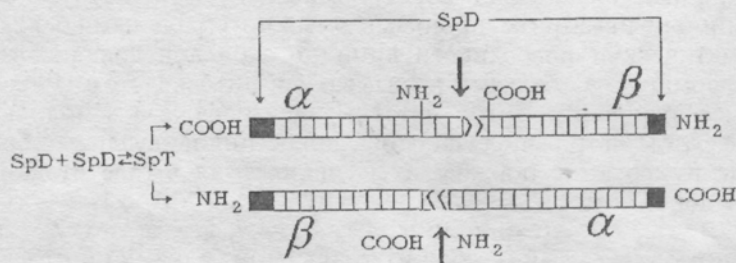


Рис. 2. В результате взаимодействия α - и β -субъединиц (места контакта отмечены стрелкой) образуются молекулы спектрина гетеродимера (SpD), в процессе самоассоциации которых возникают молекулы спектрина тетрамера (SpT) [57].

интактных эритроцитах преобладают молекулы спектрина тетрамера. Нарушение процесса самоассоциации SpD+SpD отрицательно сказывается на способности эритроцитов к деформации и является одной из причин изменений формы клеток - эллиптоцитоз, сфероцитоз. Для выявления мест локализации дефектов в полипептидных цепях субъединиц спектрина проводился их ограниченный гидролиз с помощью трипсина, с последующим анализом образовавшихся пептидов методом двумерного электрофореза в полиакриламидном геле [66]. Под действием трипсина происходит разрыв пептидных связей, в формировании которых участвует карбоксильная группа лизина или аргинина. Разрыв полипептидных цепей недефектных α и β -субъединиц спектрина происходит в определенных местах, соответственно появляются пептиды с известной молекулярной массой, которые называют доменами. В ходе ограниченного трипсинового гидролиза α -субъединицы образуется пять доменов, а при гидролизе β -субъединицы — четыре домена [63, 71]. Для аномальных молекул спектрина характерна более высокая чувствительность существующих мест расщепления к протеолизу а также появление новых пептидных связей, разрываемых трипсином [55, 56].

Это является причиной появления среди продуктов ферментативного расщепления дефектных молекул спектрина пептидов с иной молекулярной массой. Мутации спектрина получили свое название в зависимости от размеров наибольшего пептида, образующегося при протеолизе аномального участка молекулы. Например в случае мутации спектрина $\alpha^{1/74}$ дефект локализован в первом домене α -субъединицы, а пептид с наибольшей длиной цепи, который образуется при расщеплении 1 домена, имеет молекулярную массу 74 Kd.

Мутации первого домена альфа субъединицы спектрина

Молекулярная масса первого домена недефектной α -субъединицы спектрина 80 Kd. Этот участок молекулы спектрина играет важную роль в процессе самоассоциации SpD+SpD и образования SpT. При наличии дефектов в области 1 домена эти процессы будут нарушены и как следствие - изменение формы эритроцитов, а в ряде случаев их повышенная склонность к гемолизу.

Наиболее часто встречающейся мутацией спектрина является $\alpha^{1/74}$, которая выявлена у представителей различных этнических групп белых, негров, арабов, меланезийцев [14]. Формирование пептида с молекулярной массой 74 Kd обусловлено расщеплением α -субъединицы спектрина в процессе трипсинового гидролиза по 45 аргинину или 48 лизину [44, 53]. Дефекты в структуре ДНК выявлены в 28, 46, 48, 49, 471 и 2053 кодоне. Поскольку для данной мутации характерно нарушение процесса SpD+SpD самоассоциации, то клинически это проявляется в повышенной склонности эритроцитов к гемолизу [13], который в меньшей степени выражен при мутации 28 кодона α -спектрина. Однако при замене Arg 28 на His для гетерозиготного состояния наблюдалась доминантная гемолитическая анемия с эллиптоцитозом, или имел место пиропойкилоцитоз без гемолиза эритроцитов [14]. Для мутаций, при которых выявлены дефекты 46 и 49 кодонов, появляющихся вследствие замены глицина на валин и лейцина на фенилаланин в первом домене α -субъединицы спектрина, в эритроцитах найдено увеличение количества свободного SpD до 50%, который неассоциирован в молекулы SpT. Для нормальных эритроцитов эта величина не превышает 6%. Клинически эти мутации α -субъединицы спектрина не имеют выраженных проявлений [53, 54]. Большое количество несвязанного SpD объясняют диссоциацией SpT в ходе экстракции мутантного спектрина при температуре 0°C в растворе с низкой ионной силой. В отличие от нормального спектрина, для которого при этих условиях экстракции SpT форма является устойчивой [66, 70].

Мутация $\alpha^{1/78}$ - это редко встречающийся дефект спектрина, при котором нарушен процесс SpD+SpD самоассоциации. Изменения в первичной структуре первого домена α -субъединицы спектрина обусловлены заменой 41 аргинина на триптофан и 45 аргинина на серин. Образование пептида с молекулярной массой 78 Kd - результат расщепления первого домена аномальной α -субъединицы по 16 лизину. Клинически эта мутация проявляется умеренным эллиптоцитозом [42].

Мутация спектрина $\alpha^{1/65}$ обусловлена дупликацией по 151 лейцину. При этом значительно нарушен процесс самоассоциации SpD+SpD, а клинические проявления, в виде эллиптоцитоза и гемолитической анемии, даже в случае гомозиготных носителей не выражены [8, 13]. Весьма интересно, что этот вид генетической аномалии выявлен у лиц черной расы [13, 48, 62], и наиболее часто встречается в районе экваториальной

Африки [41], а эритроциты, содержащие мутантный спектрин, более резистентны к малярийной инвазии, что блокирует паразитарный рост [65]. Это позволяет предполагать, что мутантные формы спектрина обеспечивают некоторую степень защиты от малярийной инвазии.

Мутации спектрина типа $\alpha^{1/50}$ подразделяют на два вида - $\alpha^{1/50a}$ и $\alpha^{1/50b}$. При ограниченном трипсиновом протеолизе α -субъединицы спектрина в случае мутации $\alpha^{1/50a}$ происходит разрыв по 256 аргинину или 258 лизину в I домене, и образуется пептид с молекулярной массой 50 Kd. Дефект молекулы спектрина обусловлен замещением в альфа-I-домене 260 лейцина, или 261 серина пролином [48, 62].

Для мутации $\alpha^{1/50b}$ разрыв полипептидной цепи в ходе протеолиза происходит по 468 или 470 аргинину, а дефект α -субъединицы возникает вследствие замещения 471 глутамина на пролин или 469 гистидина на аргинин. Изменения в первичной структуре α -субъединицы, возникающие при мутации спектрина $\alpha^{1/50}$, являются причиной нарушения процесса самассоциации SpD+SpD. Клинически это проявляется асимптоматическим пиропойкилоцитозом или эллиптоцитозом [48, 62].

Описанные выше дефекты первого домена α -субъединицы - $\alpha^{1/74}$, $\alpha^{1/65}$ и $\alpha^{1/50}$ представляют собой наиболее часто встречающиеся мутации спектрина. Редкими аномалиями спектрина наряду с $\alpha^{1/78}$ являются $\alpha^{1/36}$ (спектрин Sfax), $\alpha^{1/43}$ и $\alpha^{1/61}$ [40].

Следует отметить, что когда молекулярный дефект локализован в α -I-домене, имелись нарушения процесса самассоциации SpD+SpD, изменения формы эритроцитов - эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз и их повышенная склонность к гемолизу.

Мутации II-домена α -субъединицы спектрина

Молекулярные дефекты спектрина этого типа являются редкими. Для них характерно аномальное разделение пептидов α -II-домена при двумерном электрофорезе в полиакриламидном геле [43, 49, 50]. В случае доминантно наследуемой мутации $\alpha^{II/31}$ (спектрин Jendouba) изменения первичной структуры молекулы спектрина обусловлены заменой 742 аспарагина на глутамин. Вследствие этого нарушается процесс SpD+SpD самассоциации. Клинически данная мутация спектрина проявляется умеренным эллиптоцитозом. Замена аланина на аргинин, в девятой повторяемой единице II домена α -субъединицы спектрина, в гомозиготном состоянии, проявляется как острая гемолитическая анемия с рецессивно наследуемым сфероцитозом, а в гетерозиготном - никаких симптомов не наблюдается [49, 50].

Мутации C-фрагмента β -субъединицы спектрина

Для этих мутаций характерно укорочение карбоксильного конца полипептидной цепи β -субъединицы, который взаимодействует с аминоконцевым фрагментом α -субъединицы при формировании молекул SpD. Дефекты в молекулярной структуре β -спектрина идентифицируют на основе его повышенной подвижности при электрофорезе в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия, что обусловлено уменьшением его молекулярной массы [23, 59, 73]. Для большинства мутаций подобного типа выявлены дефекты на уровне генома. Например, в трех случаях (β -спектрин LePuy, β -спектрин Nice, β -спектрин Gottingen) причинами аномалии β -спектрина является отсутствие экзона, локализованного в окнчании его гена, в результате чего мРНК имеет укороченную последовательность нуклеотидов и преждевременный кодон останковки [22, 24]. В двух других случаях укорочение β -субъединицы спектрина вызвано преждевременным обрывом в считываемой цепи ДНК вследствие замены или вставки в кодоне 2046 или делении в 2041 кодоне [22, 23]. Для этих мутаций кроме укорочения полипептидной цепи характерно снижение (β -спектрин Rouen) или отсутствие фосфорилирования карбоксильного конца (β -спектрин LePuy, β -спектрин Nice, β -спектрин Gottingen) и нарушение процесса самассоциации SpD+SpD [22, 23, 24, 69] четыре места фосфорилирования спектрина локализованы в карбоксиконцевом фрагменте β -субъединицы, молекулярная масса которого составляет 9 Kd. Укорочением именно этого фрагмента и объясняют отсутствие или снижение уровня фосфорилирования при мутациях карбоксиконцевого фрагмента β -субъединицы спектрина [69]. Фосфорилирование β -субъединицы играет важную роль в регуляции спектрин-актинового взаимодействия, изменения которого в случае дефектных β -субъединиц спектрина, вероятно, и является причиной, обуславливающей функциональную неполноценность цитоскелета. При наличии мутантного β -спектрина LePuy или β -спектрина Nice наблюдались изменения формы эритроцитов - сфероцитоз, эллиптоцитоз и гемолиз. Для мутации β -субъединицы (β -спектрин Nice) характерно также увеличение количества

пептида с молекулярной массой 74 Kd, образующегося при ограниченном трипсиновом расщеплении первого домена α -субъединицы спектрина. Это объясняют нарушением взаимодействия α -субъединицы с укороченной мутантной β -субъединицей в процессе самоассоциации и образования молекул SpD. В результате в первом домене α -субъединицы спектрина появляются дополнительные места, чувствительные к протеолиту [69].

Мутации IV-домена β -спектрина

Взаимодействие этого фрагмента β -субъединицы с белком полосы 4.1 определяет сродство между молекулами спектрина и актина, от которого зависит стабильность структуры цитоскелета. Мутации IV-домена β -спектрина приводят к нарушению связи спектрина с белком полосы 4.1. В аномальных молекулах спектрина выявлена замена 202 триптофана на аргинин. Клинически это проявляется в виде доминантно наследуемого сфероцитоза [5-7]. В отличие от других мутаций спектрина дефекты четвертого домена β -субъединицы изучены в недостаточной степени.

Аномалии анкирина

Белки полос 2.1, 2.2., 2.3., 2.6 называют анкиринами. В переводе с греческого анкирин означает якорь. Действительно, молекулы анкирина обеспечивают связь спектрина с цитоплазматическим доменом интегрального белка полосы 3 и играют роль своеобразного якоря, фиксирующего белковую сеть цитоскелета к липидному матриксу мембраны [1]. Встраивание спектрина в структуру цитоскелета в процессе его самосборки лимитируется количеством молекул анкирина в эритроцитах. Наиболее интенсивно синтез анкирина протекает на последнем этапе дифференцирования эритроидных клеток ретикулоцит-зрелый эритроцит. В результате к моменту выхода клеток из костного мозга в кровь завершается формирование стабильной структуры цитоскелета.

Исходя из функциональной роли анкирина можно объяснить наблюдавшееся при его недостатке уменьшение числа молекул спектрина, включаемых в мембрану эритроцита. Дефицит анкирина был обусловлен снижением синтеза его молекул, как следствие малого количества мРНК анкирина [27]. В другом случае причиной низкого содержания молекул анкирина в эритроцитах, до 40% от нормы, являлась полная делеция гена анкирина в коротком плече 8 хромосомы [47]. Фенотипически дефицит анкирина проявлялся сфероцитозом эритроцитов [4, 12]. Показана связь врожденного сфероцитоза с рестрикцией участка полиморфизма длины (RFLP - restriction fragment + length polymorphism) гена анкирина [16].

Регуляторный фосфорилируемый домен анкирина определяет его сродство к β -субъединице спектрина. Дефекты этого домена, причина которых пока неясна, и для которых характерна аномально высокая электрофоретическая подвижность анкирина (анкирин-Prague), проявляются доминантно наследуемым сфероцитозом эритроцитов [33]. В последнее время удалось клонировать ДНК анкирина [39], достигнут успех в исследовании точек взаимодействия спектрин-анкирин [18, 19] обнаружен полиморфизм гена анкирина [58] что в совокупности с прогрессом в изучении дефектов ДНК должно привести к новым достижениям в исследовании механизмов аномалий анкирина.

Аномалии белка полосы 3 (анионного обменника)

Белок полосы 3 пронизывает липидный бислой мембраны, и прочно связан с липидами за счет гидрофобных взаимодействий. Он ответственен за транспорт - хлорид-, бикарбонат-, неорганических фосфат - анионов, а также играет важную роль в стабилизации структуры цитоскелета, что обеспечивается связями между цитоплазматическим фрагментом белка полосы 3, анкирином и спектрином [32, 68,]. Дестабилизацией структуры цитоскелета объясняют возникновение сфероцитарной гемолитической анемии при частичном дефиците белка полосы 3 в мембранах эритроцитов [26]. В двух случаях врожденного сфероцитоза были выявлены молекулярные дефекты в цитоплазматическом домене полосы 3, и в первом и во втором случае имел место дефицит белка полосы 3. Для одной из этих мутаций обнаружена замена Pro 327→Arg 327 (белок полосы 3 Tuscaloosa) [35, 36, 60].

Группа мутаций белка полосы 3 проявляется юго-восточным азиатским овалоцитозом (SAO). Они распространены в регионах, подверженных малярийной инвазии (Малайзия, Филиппины, Папуа-Новая Гвинея). Для этих дефектов характерно увеличение длины цитоплазматического сегмента полосы 3, что выявляется при электрофорезе в полиакриламидном геле. Наряду с этим выявлено также наличие точечного дефекта в первичной структуре белка - замена Lys 56→Glu 56, - и такой белок получил

название "белок полосы 3 Memphis". Нарушения в цитоплазматическом домене белка полосы 3 являются причиной снижения эффективности транспорта анионов [32, 72].

Другой тип мутации белка полосы 3 обусловлен двумя молекулярными дефектами, один из которых замена Lys 256→Glu 256, а второй - делеция девяти аминокислот (Ala400 — Ala408). Следствием указанных нарушений в структуре белка полосы 3 являлся аномальный характер его взаимодействия с ингибиторами анионного транспорта и низкая эффективность последнего. Проявлялась эта мутация овалоцитозом эритроцитов, имевших низкую деформабильность и устойчивость к малярийной инвазии *in vitro* [34, 52].

Два дефекта белка полосы 3 гематологически проявлялись акантоцитозом. При одном из них белок полосы 3 имел большую, в отличие от нормальной, молекулярную массу, ограниченную ротационную диффузию в липидном бислое мембраны, меньшее количество высокоаффинных мест связывания для анкирина, а также изменения в анионтранспортирующем сегменте [37]. Во втором случае акантоцитоза дефект был локализован в карбоксиконцевом фрагменте цитоплазматического домена молекулы анионного обменника, однако явных нарушений транспорта анионов не отмечалось [38].

Аномалии белка полосы 4.1

В отличие от других белков цитоскелета белок полосы 4.1 связан с несколькими белками мембраны - спектрином, актином, интегральными белками - полосы 3 и гликофорином. Молекулярная масса основных изоформ белка полосы 4.1 составляет 80 Kd (4.1a) и 78 Kd (4.1b). Ограниченный протеолиз белка полосы 4.1 приводит к образованию четырех фрагментов, имеющих молекулярную массу - 30, 16, 10 и 22/24 Kd. Домен с молекулярной массой 10 Kd, состоящих из 67 аминокислот (Lys 406 - Phe 472), обеспечивает взаимодействие белка полосы 4.1 с актином и спектрином [46, 51]. Белок-белковые взаимодействия являются критическим фактором, определяющим форму эритроцитов и механическую стабильность мембраны [11]. Соответственно понятна функциональная значимость белка полосы 4.1 и возможные последствия, обусловленные дефектами его молекулы. Описаны два случая аномалий белка полосы 4.1, когда молекулярный дефект был локализован в спекtrin-актин связующем 10 Kd - домене. Для одного из дефектов являлось характерным удлинение молекулы белка полосы 4.1 и соответственно увеличение его молекулярной массы до 95 Kd. Это было обусловлено удвоением последовательности аминокислот Lys 407 - Glu 529 в спекtrin-актин связующем домене, вследствие удвоения трех последовательных экзонов в гене белка полосы 4.1 [15]. Во втором случае, напротив, наблюдалось укорочение белка полосы 4.1. Причиной этому служило выпадение последовательности аминокислот на участке Lys 407-Gln 486, как результат деления двух экзонов гена белка полосы 4.1 [15]. В обоих случаях аномалии спекtrin-актин связующего домена клинически проявлялись эллиптоцитозом эритроцитов и гемолитической анемией, которая была более выражена при наличии укороченных молекул белка полосы 4.1. Изменения формы клеток и снижение механической устойчивости мембран эритроцитов при аномалиях 10 Kd-домена белка полосы 4.1 объясняли невозможностью его взаимодействия с β -субъединицей спектрина, что приводило к дестабилизации структуры цитоскелета [15]. Дефицит белка 4.1 (50-70% от нормального количества), молекулы которого имели более высокую электрофоретическую подвижность, был выявлен при миелодиспластическом синдроме с наличием гемолитической анемии и эллиптоцитоза эритроцитов. Наряду с этим в мембранах эритроцитов наблюдалось уменьшение соотношения актин/спекtrin (70% от контроля) и снижение содержания гликофорина C (70 % от нормы). Нарушением взаимодействия спектрина с актином и дефектного белка полосы 4.1 с гликофорином C объясняли в этом случае развитие эллиптоцитоза эритроцитов. Предполагалось также, что аномальный белок полосы 4.1 продуцировался измененным эритроидным клоном [31]. Частичный дефицит белка полосы 4.1 встречается чаще в южной Франции и Северной Африке, чем в США [2, 20]. В гетерозиготном состоянии он проявляется умеренным врожденным сфероцитозом. Гомозиготное состояние связывают с острой гемолитической анемией, частично корректировавшейся спленэктомией [21].

Аномалии белка полосы 4.2

Белок полосы 4.2 составляет около 5% от суммарного количества белка в мембране эритроцита. Он взаимодействует с цитоплазматическим доменом белка полосы 3 и с

анкирином. Предполагают, что белок полосы 4.2 оказывает регулирующее влияние на стабильность структуры белковой сети цитоскелета и ее эластичность. Это в свою очередь определяет форму эритроцитов и их способность к упругой деформации. Установлено, что белок полосы 4.2 ингибирует реакцию, катализируемую трансглутаминазой, в результате которой образуются сшивки между молекулами белков цитоскелета. Выявлены две основных изоформы белка полосы 4.2, имеющих короткую (P4.2s, 77 Kd) и длинную молекулы (P4.2l, 80Kd) [67].

В литературе есть много сообщений о дефиците или отсутствии белка полосы 4.2. [9, 25, 28, 30, 61]. Молекулярная основа дефектов полностью не установлена [56]. В некоторых случаях дефекты белка полосы 4.2 или его дефицит сочетались с аномалией белка полосы 3 [35]. Однако до сих пор непонятно, каким образом эти мутации связаны именно с дефицитом белка полосы 4.2. и почему это проявляется клинически гемолитической анемией со сфероцитозом эритроцитов.

Аномалии гликофоринов

Гликофорины или сialogликопротеины представляют собой интегральные белки, пронизывающие липидный бислой мембраны эритроцита. Наличие гидрофобных взаимодействий между остатками жирных кислот молекул фосфолипидов и гликофоринов обеспечивает их прочную фиксацию в липидном матриксе мембраны. Аминоконцевой фрагмент молекул гликофоринов проявляет гидрофильные свойства и локализован на наружной поверхности мембраны, а карбоксиконцевой фрагмент находится на цитоплазматической поверхности мембраны. Идентифицировано несколько типов гликофоринов - А, В, С, D и Е. Наличие экстрацеллюлярного, трансмембранного и цитоплазматического доменов выявлено у гликофоринов А, D и С. У молекул гликофорина В отсутствует цитоплазматический домен. Полиморфизм молекул гликофоринов определяет антигенные свойства эритроцитов и соответственно деление на группы крови по системе MNSS - гликофорины А, В, Е, или по системе Gerbich-гликофорины С и D [29, 45, 64]. Взаимодействие цитоплазматического участка молекул гликофоринов с белками полос 4.1 и 3 обуславливает их роль в стабилизации структуры цитоскелета, и влияние на вязко-эластические свойства мембран и форму эритроцитов [3, 10]. Генетические нарушения молекул гликофоринов А и В связаны с дефектами гена на участке с 28 по 31 кодоне в восьмой хромосоме. Однако клинически наличие дефицита гликофоринов А и В в мембранах эритроцитов протекает бессимптомно [57]. Уменьшение содержания гликофорина С проявляется рецессивно наследуемой анемией с эритроцитозом эритроцитов, которые имели низкую способность к деформации. Молекулярной основой дефицита гликофорина С является делеция 3 и 4 экзонов в гене гликофорина С. Малое количество молекул гликофорина в мембранах эритроцитов коррелировало с низким уровнем антигенной активности по системе группы крови Gerbich [17].

Мы попытались, насколько это позволил допустимый объем статьи, представить сведения о молекулярных дефектах белков мембран эритроцитов и причинах их возникновения. Обращает на себя внимание то, что последствия этих аномалий наиболее выражены, когда дефекты локализованы в участках молекул, обеспечивающих белок-белковые взаимодействия, нарушение которых вызывает дестабилизацию структуры цитоскелета, изменение вязко-эластических свойств мембран и формы эритроцитов. Исследования генетических дефектов белков мембран эритроцитов позволяют также более детально выяснить функции отдельных белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сторожок С. А., Соловьев С. В. // Вopr. мед. химии. - 1992. - N.2.с.14
2. Alloisio N., Morle L., Dorleac E. et. al. // Blood. - 1985. - vol. 65. p. 46.
3. Anderson R.A., Lovrien E.F. // Nature. - 1984. - vol. 307. - p. 655.
4. Bass E.B., Smith S.W., Stevenson R.E. et. al. // Ann. Intern. Med. 1983. - vol. 99. - p. 192.
5. Becker P.S., Tse W.T., Lux S.E. et. al. // Blood. - 1990. - vol. 76. - p. 15.
6. Becker P.S., Lux S.E. // Clin. Haematol. - 1985. - vol. 14. - p. 15.
7. Becker P.S., Morrow J.S., Lux S.E. // J. Clin. Invest. - 1987. - vol. 80. - p. 557.
8. Boivin P., Lecomte M.C., Garbarz M., et. al. // UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology, New Series New York, NY, Liss. - 1990. - p. 235.
9. Burke B.E., Shotton D.M. // Br. J. Haematol. - 1983. - vol. 54. p. 173.
10. Chasis J.A., Knowles D., Winardi R., et. al. // Blood. - 1991. - vol. 80. Suppl. 1. - p. 252.
11. Chasis J.A., Mohandas N. // J. Cell. Biol. - 1986. - vol. 103. - p. 343.
12. Chilcote R.R., LeBeau M.M., Dampier C., et. al. // Blood. - 1987. - vol. 69. - p. 156.

13. Coetzer T., Palek J., Lawler J., et. al. // Blood.- 1990.-vol. 75.- p. 2235.
14. Coetzer T., Sahr K., Prchal J., et. al. // J. Clin. Invest.-1991.vol.88.- p. 743.
15. Conboy J., Marchesi S., Kim R., et. al. // J. Clin. Invest.-1990.vol. 86.-p. 524.
16. Costa F.F, Agre P., Watkins P.C, et. al. // N. Engl. J. Med.- 1990.vol. 323.-p. 1046.
17. Daniels G.L., Shaw M.A., Judson P.A., et. a. //Vox Sanguinis.1986 -vol. 50.- p. 117
18. Davis L.H, Bennett V. // J. biol. Chem.- 1990.- vol. 265. -p. 10589.
19. Delaunay J., Alloisio N., Merle L., et. al. // Mol. Aspects Med.1990.- vol. 11.- p. 161.
20. Dhermy D., Garbarz M., Lecomte M.C., et. al. // Nouv. Rev. Fr. Hematol.- 1986.- vol. 28.- p. 129.
21. Feo C.J., Fisher S., Piau J.P., et. al. // Mouv. Rev. Fr. Hematol.1980.- vol. 22.- p. 315.
22. Gallagher P.G., Tse W.T., Costa F., et. al. // J. Biol. Chem.- 1991.vol. 266.- p. 23.
23. Garbarz M., Feldman L., Boulanger L., et. al. // Blood.-1991.vol. 78.- p. 84.
24. Garbarz M., Tse W.T, Gallagher P.G, et. al. // J. Clin. Invest.1991.-vol. 88.- p. 76.
25. Ghanem A., Pothier B., Marechal J., et. al.// Br. J. Haematol.- 1990.vol. 75.- p. 414.
26. Guidice E.M., Perrotta S., Nobili B., et. al. // Br. J. Haematol.- 1993.vol. 85.- p. 553.
27. Hanspal M., Yoon S.H., Yu H., et. al. // Blood.- 1991.- vol.77.- p. 165.
28. Hayashi S., Koomoto R., Yano A., et. al. // Biochim. Biophys. Res. Commun.- 1974.- vol. 57.- p. 1038.
29. Huang C., Spruell P., Moulds J.J. //Blood.- 1992.-vol. 80.-p. 257.
30. Ideguchi H., Nishimura J., Nawata H., et. al. // Br. J. Haematol.1990.- vol. 74.- p. 347.
31. Ideguchi H., Yamada Y., Kondo S., et. al. // Br. J. Haematol.- 1993.vol. 85.- p. 387.
32. Idecuchi H., Okubo K., Ishikawa A., et.al. //Br. J. Haematol.-1992.vol.82.- p. 122.
33. Jarolim P., Brabec V., Lambert S., et. al. // Blood.- 1990.vol. 76.- Suppl. 1.- p. 37.
34. Jarolim P., Palek J., Amato D., et. al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA.1991.- vol. 88.- p. 11022.
35. Jarolim P., Palek J., Rubin H.L., et. al. // Blood.- 1991.-vol. 78.Suppl. 1 - p. 252.
36. Jarolim P., Palek J., Rubin H.L., et. al. //Blood.- 1992.vol. 80.- p. 523.
37. Kay M.M.B, Bosman G., Lawrence C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1988.-vol. 85.- p. 492.
38. Kay M.M.B, Bosman G., Lawrence C. // Clin. Reg.- 1989.vol. 37.- p. 574.
39. Lambert S., Yu H., Prchal J.T., et. al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1990.- vol. 87.- p. 1730.
40. Lawler J., Coetzer T.L, Mankad V.N, et. al. // Blood.- 1988.vol. 72.- p. 1412.
41. Lecomte M.C., Dhermy D., Gautero H., et. al. // C. R. Acad. Sci.1988.-vol. 306.- p. 43.
42. Lecomte M.C., Garbarz M., Grandchamp B., et. al.// Blood.-1989.vol. 74.-p. 1126.
43. Lecomte M.C., Feo C., Gautero H., et. al. // Br. J. Haematol.-1990.vol. 74.-p. 497.
44. Lecomte M.C., Gautero H., Garbarz M., et. al. // Br. J. Haematol.1990.-vol. 76.- p.406.
45. Le Van Kim C., Colin Y., Blanchard D., et. al. //Eur. J. Blochem.1987.-vol.165.-p.571.
46. Leto T.L., Marchegi V.T. //J. Biol. Chem.- 1984.- vol.259.- p. 4603.
47. Lux S.E., Tge W.T., Menninger J., et. al. // Nature.- 1990.vol. 345.- p. 736.
48. Marchesi S.L., Letsinger J.T., Speicher D.W., et. al. // J. Clin. Invest.1987.- vol. 80.- p. 191.
49. Marchesi S.L., Agre P.A., Speicher D.W., et. al. // Blood.- 1989.vol.74-p. 182.
50. Marchesi S.L., Agre P.A., Speicher D.W. // J. Cell Biochem.- 1989.vol.213.- Suppl. 13 b.
51. Marchesi S.L., Conboy J., Agre P., et. al. // J. Clin. Invest.- 1990.vol. 86.-p. 516.
52. Mohandas N., Winardi R., Knowles D., et. al. // J. Clin. Invest.1992.-vol. 89.- p. 686.
53. Merle L., Roux A.F., Alloisio N., et. al. // Blood.- 1989.vol. Suppl. 1 - p. 60.
54. Morle L., Roux A.F., Alloisio N., et. al. // J. Clin. Invest.-1990.vol. 86.-p. 548.
55. Palek J. // Blood Rev.- 1987.- vol. 1.- p. 147.
56. Palek J., Lambert S. // Semm. Hematol.- 1990.- vol. 27.-p. 290.
57. Palek J., Sahr K.E. // Blood.- 1992.- vol. 80.- p. 308.
58. Polymeropoulos M.H., Rath D.S., Xiao H., et. al. // Nucleic Acids Res.-1991.- vol. 19.- p. 969.
59. Pothier B., Merle L., Alloisio N., et. al. // Blood.-1987.vol. 69.- p.1759.
60. Prchal J.T., Guan Y., Jarolim P., et. al. // Blood.- 1991.-vol. 78.Suppl. 1- p. 81.
61. Rybicki A.C., Musto S., Nagel R.L. //Blood-1991.-vol. 79.Supl 1.-p. 314.
62. Sahr K.E., Tobe T., Scarpa A., et. al. // J. Clin. Invest.-1989.vol. 89.- p. 1243.
63. Sahr K.E., Laurila P., Kotula L., et. al. // J. Biol. Chem.-1990.vol. 265.-p. 4434.
64. Sahron C., Reid M.E., Conboy J. //Blood.-1991.-vol. 77.- p. 641.
65. Schulman S., Rath E.F., Cheng B., et. al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1990.- vol. 87.- p. 7339.
66. Speicher D.W., Morrow J.S., Knowles W.J., et. al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1980.- vol. 77.- p. 5673.
67. Sung L.A., Chien S., Fan Y.S., et. al. // Blood.-1992.-vol. 79.- p. 2763.
68. Tanner M.J. // Semin. Hematol.-1993.-vol. 30.-p. 34.
69. Tse W.T., Gallagher P.G., Pothier B., et. al. // Blood.- 1991.- vol. 78.- p.517.
70. Ungewickell E., Gratzer W. // Eur. J. Biochem.- 1987.vol. 88.- p. 379.
71. Winkelmann J.C., Chang J.C., Tse W.T., et. al.// J. Biol. Chem.1990.- vol. 265.- p. 11827.
72. Yannoukakos D., Vasseur C., Driancourt C., et. al. // Blood.- 1991.vol. 78.- p. 1117.
73. Yawata Y., Kanzaki A., Wada H., et. al. // Blood.- 1990.-vol. 76.Suppl. 1.- p. 22.