

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 612.392.4

Д. В. Вазенмиллер¹, Л. Е. Муравлева¹, О. А. Понамарева¹, Э. В. Комличенко²,
Ж. Т. Амирбекова¹, Ж. О. Башжанова¹

ТЕМІР МЕТАБОЛИЗМІ ТУРАЛЫ ҚАЗІРГІ КЕЗДЕГІ ТҮСІНІКТЕР

¹«Қарағанды медицина университеті» АЕҚ (Қарағанды, Қазақстан), ²«В. А. Алмазов атындағы ҰМЗО» ФГБУ перинатология және педиатрия институты (Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы)

Гепсидинді белсендіруге әкелетін белгі беру механизмдерін жан-жақты зерделеу осы зерттеудің перспективалы бағыты болып табылады. Темірдің жүйелік және торшалық метаболизмі арасындағы регуляторлық өзара байланысты анықтау мен зерттеу маңызды бағыт болып бағаланады. Сол сияқты торшаішілік органелдер мембранасы арқылы темір тасымалының тетіктері соңына дейін зерттелмеген.

Бұл бағыттағы зерттеулер биологиялық қана емес, медициналық та маңызға ие. Мысалы, гепсидин-ферропортин осі дәрілер әзірлеу үшін тартымды нысана ретінде бағаланады. IRP1 және IRP2 темір метаболизмін реттеуге ғана қатыспайды, сонымен қатар қатерлі ісіктің даму механизмінде дербес роль атқарады.

Кілт сөздер: темір, метаболизм, гепсидин, синтез, трансферрин

Темір адам ағзасында метаболикалық үдерістерде маңызды орын алады, ол кислород тасымалдауға, АТФ және ДНК синтезіне қатысады. Солай бола тұра темір – әлеуеті тұрғысынан өте қауіпті, себебі реакцияға қабілетті кислородтың белсенді түрлерін, атап айтқанда, гидроксильді радикалдардың Фен-тон реакциясында құрылуын тудырады. Кислородтың белсенді түрлерінің мөлшерден артық генерациясы липидтердің, белоктар мен нуклеинді қышқылдардың қышқылданумен зақымдалуына себеп болып, қышқылды күйзеліс дамуына әкеледі [10].

Қазіргі уақытта тағам темірін энтероциттерге сорылуының молекулалық механизмдерін түсінуде белгілі бір жетістікке қол жеткізілді. Энтероциттердің апикальды мембранасы арқылы тағаммен түскен гем мен Fe^{2+} . Fe^{3+} ауысуы орын алады, SLC11A2 дивалентті транспортері көмегімен одан әрі энтероцит апикальды мембранасы тасымалдауымен Fe^{2+} -де феррооксидазды белсенділікпен DcytB қатысуымен қалпына келтіріледі. Металл-1 (DTM-1) дивалентті транспортері–интегралды мембрана жалғаушы белок, оның негізгі функциясы – екі валентті иондарды, соның ішінде темірді тасымалдау.

Тағам гемі гем-ауыспалы белок-1 (HCP-1) рецепторымен байланысады және апикальды мембрана арқылы тасымалданады. Энтероциттерде гем Fe^{2+} босатуымен гемоксигеназ-1-мен метаболиздалады. Fe^{2+} ерітілетін ауыстырғыш пенферропортинбелогы (SLC11A3) қатысуымен қан айналымына энтероциттің базолатералды мембранасы арқылы ауысады. Ферропортин-аралас Fe^{2+} ауысуы оның Fe^{3+} қышқылдануымен жүреді; бұл реакцияны феррооксидаздың мембрана жалғаушысы – гефестин тудырады [33, 44], ол Fe^{3+} -ны трансферринге береді, оны

Fe^{3+} тканьдарға тасымалдайды. Атап көрсету керек, ферропортин макрофагтар мембраналарында көрініс тапқан, ол темірді гемоглобин мен гемкатаболизмынан кейін экспорттайды. Fe^{2+} макрофагтар мембранасы арқылы тасымалдау үдерісі одан әрі трансферринге берумен гефестин мембрана байланыстырушы белоктың қатысуымен Fe^{3+} дейін оның қышқылдануымен жүреді [11, 36]. Темір иондарын апотрансферинге беру үдерісіне церулоплазмин қатысатыны туралы пікір айтылған.

Ескі эритроциттер бұзылғаннан кейін темір реутилизациясы жүреді. Макрофагтар құрамында гемоксидаз, ферропортин, церулоплазмин, DTM-1, IMP (integrin mobilferrin protein) сияқты тасымал белоктары, сол сияқты регуляторлық белоктар бар екені анықталған.

Гемоксидаздың басты функциясы – гемнан темірді босату. Темірді макрофагтар фагосомасына тасымалдауды ферропортин мен церулоплазмин жүзеге асырады. DTM-1 мен IMP темірді эндосомаларға жалғауға қатысады. Соңғы кезеңде темірді эндосомнан босату және апотрансферринмен жалғау жүреді.

Энтероциттер мен макрофагтардан қан плазмасына ферропортин-аралас темір ағыны жалпы темір гомеостазы үшін өте маңызды болып табылады. Бұл үдеріс гепсидин гормонымен реттеледі. Гепсидин – бұл пептид, ол 25 аминоқышқыл қалдықтардан тұрады. Гепсидин синтезінің негізгі орны – гепатоциттер. Бірақ, ол сол сияқты кардиомиоциттермен, макрофагтармен және адипоциттармен синтезделі алады [1, 2]. Гепсидин темір метаболизмінің теріс реттеушісі ретінде белгілі. Ағзада темір деңгейінің артуы синтез гепсидин синтезін ынталандырады.

Гепсидин әрекетінің механизмі темірдің ішекке сорылуының шектелуімен және темірдің

қанға ауысуының төмендеуімен байланысты. Темірдің ішекке сорылуының тежелуі гепсидиннің гепатоциттарда құралыуының супрессиясына және темірді ішектен қан айналымына тасымалдауды күшейтуге әкеледі. Бұған қоса, гепатоцитада гепсидин синтезі регуляциясының тағы 3 механизмін талқылайды: эритропоэзбен байланысты механизм; қабынумен байланысты механизм; белгі беру жолы [6, 25, 38, 42].

Гепсидин әрекетінің келесі механизмі талқыланады. Ол ферропортинмен байланысады, оны фосфорлауға, цитозольға тасымалдауға және одан әрі екі белоктың да лизосомаларда деградациясына ықпал етеді [12]. Нәтижесінде тағам темірінің сорылуы төмендейді және макрофагтарда темірдің ұсталуы орын алады.

Гепсидин экспрессиясын бақылау өте күрделі. Гепсидиннің негізгі транскрипциясы CCAAT/enhancer-binding protein α болуын талап етеді. Гепсидиннің темір-тәуелді индукциясы BMP (bonemorphogenetic protein) және оның корецепторы – гомоювелин белогы болуын талап етеді. Темір BMP6 экспрессиясын бауыр мен ішекке өткізеді, ол BMP рецептормен гепатоциттер сыртында жалғану үшін плазмамен құрамдасады. Бұл SMAD1/5/8 фосфорлауға және SMAD4 транслокациясының ядроға айналуына әкеледі, онда гепсидин гені транскрипциясына ықпал етеді [18, 24, 22].

Синтез индукторларының рецепторлармен жалғануына жауап ретінде STAT белоктер тегінің транскрипция факторлары жанданатыны анықталған, олар ДНК-мен әрекеттесе отырып, гепсидин гені экспрессиясына ықпал етеді.

Трансферин темірмен кешенде трансферинді рецептормен торшалар сыртында жалғанады. Бұл кешен клатрин-ойық шұңқыршалары арқылы эндоцитозге ұрынады. Протонды помпалар эндосома ішінде рН 5.5 дейін төмендетеді, кешеннен Fe^{3+} трансферинмен босату үшін, ол өзінің рецепторымен жалғасқан күйде қалады. Ферриредуктаз ферменті Stear3 Fe^{3+} -ні Fe^{2+} дейін қалпына келтіреді, ол одан әрі дивалентті металл-1 транспортері (DMT-1) көмегімен эндосома мембранасы арқылы цитозольға немесе эритроидтік торшалар митохондриясына ауысады. Рецептор-трансферин кешені диссоцияланады және апо-трансферин қан айналымына қосылады [23, 29].

Абсорбция мен тасымалдауға қатысатын белоктар синтезі темір қорларымен де, оның «лабилді» пулдағы мазмұнымен де белгіленеді. Бұл баланс iron regulatory protein (IRP)

және iron-responsive element (IRE) қатысуымен белгі беру жолы арқылы реттеледі [12, 45].

Белоктың екі изоформалары – IRP-IRP1 (90 кДа) және IRP2 (105 кДа) белгілі, олар мРНК-мен жалғасады. IRP темір метаболизмін спецификалық кодталмайтын реттілікпен жалғау арқылы бақылайды. Ол транскриптердің трансляцияланбайтын бөлігіне (UTR) мРНК IRE ретінде белгілі. IRE 28-30-нуклеотидті РНК мотивтерінен тұрады, реттілігі – CAGUGN [26, 28]. IRE мотивтерімен транскриптер олардың 5'-UTR-не Н субьбірліктерін L ферритин, ферропортин және аминолевулинді қышқыл синтезін енгізеді, ал мРНК-нысана IRE мотивтерімен 3'-UTR-ге трансферин рецепторы мен DMT-1 енгізеді [14, 40].

IRP1 бифункционалды белок болып табылады, ол аконитазды немесе трансрегуляторлы белсенділік танытады. IRP1 екі белсенділігі де 4Fe-4S кластердің болуына немесе жоқтығына байланысты құрамдас болып табылады [39]. IRP1 торшаларында темір жинақталуы көбейген жағдайда темір-күкірт кластерлері [4Fe-4S] жиналады және цитозолды аконитаз ретінде жұмыс жасайды, ол цитраттың изоцитратқа айналуын орындайды. Темір тапшылығы жағдайында IRP1 апоформа ретінде жинақталады, оның кластері [4Fe-4S] жоқ және IRE тану қабілеті де болмайды. Осыған байланысты IRP1 IRE-жалғаушы сайтпен қолжетімді «ашық» ақпараты бар деп саналады. Темір торшасының қолжетімділігі арқылы кластерді [4Fe-4S] қыстырмалауды немесе жоқты реттейтін механизм әзірше белгісіз күйде қалып отыр [37].

IRP2 темір-күкірт кластері жоқ және аконитазды белсенділік танытпайды. IRP2 спецификалы түрде IRE өзара әрекетке түседі, ол мРНК оқшауланған және ферритин субьбірліктерін кодтайды. Сол сияқты IRP2 IRE-мен жалғасады, ол мРНК трансферин рецепторында бар. IRP2 белок тұрақтылығы деңгейінде реттеледі және темірдің деңгейіне байланысты.

Сол сияқты IRP энхансер немесе ингибитор ретінде трансляцияға әсер етуі мүмкін. IRP-дің бұл функциясы торшадағы темірдің құрамына байланысты. Темірдің торша ішіндегі төмен құрамы жағдайында IRPs IRE мРНК ферритинімен және ферропортинмен жалғасады және олардың трансляциясына тосқауыл қояды. IRP с IRE кешені 3'-UTR транскриптерінде мРНК-ны эндонуклеазо бөлшектенуінен қорғайды және мРНК [47] жартылай бөлшектену кезеңін ұзартады.

Темір тапшылығы жағдайында ферритин синтезі мен ферропортин төмендеуі темір

экспортының алдын алады және торшалар пайдалануына қолжетімді бос темірдің деңгейін арттыруға әкеледі. Темір жинақталған кезде оның жұтылуы ингибирлі түрде өтеді, ал темірдің сақталуы мен экспорты ферритин синтезі мен ферропортиннің артуы есебінен жақсаруы мүмкін [12].

Темір мөлшері жоғары болған жағдайларда ферритин синтезі мен трансферрин рецепторы IRP-дің IRE-мен жалғасуының болмауының салдары болып табылады. Осылайша, IRP-оорталық регуляция темір тапшылығы, сол сияқты оның артық мөлшері кезінде физиологиялық деңгейді тез қалпына келтіреді.

Сол сияқты invitroandin vivo зерттеулері көрсеткендей, қабыну кезінде құралатын азот оксиді мен сутегі пероксиді әлеуетті IRP1 регуляторлар болып табылады, бұл IRP1 кластерін Fe-S талдау арқылы көрінеді. Сол сияқты анықталды, азот оксиді мен супероксиданион IRP1 белсенділігін белок құрылымы деңгейінде басуға бастамашы бола алады. Бұл IRP1-ді IREs жалғауға әсер етеді [37]. Кейінгі кезде 4F (eIF4F) эукариот инициациясы факторының IRP-IRE [21] белгі беру жолын реттеуге қатысуы талқылануда.

Ішекте темір абсорбциясы шектелуіне жауапты тағы бір белок HFE болып табылады. Бұл 1 сыныпты гистосыйымды бас кешені тектес трансмембранды белок. HFE трансферринді рецепторлар жалғайды, сол арқылы трансферриннің қосылу мүмкіндігіне тосқауыл қояды, бұл темірді тканьдарға жеткізуді лимиттейді [3, 9].

Торшалар көбінесе темірді гем синтезі мен темір-күкірт кластерлері үшін қолданады. Темірді клеткаішілік митохондрияға тасымалдау механизмі соңына дейін түсінікті емес. Эритроидтік торшаларда темірді торшаішілік тасымалдауды зерттеу кезінде «сүй де қаш» (kissandrun) гипотезасы алынған, соған сәйкес олар тікелей қатынасқа түскен кезде темірді эндосомадан митохондрияға тікелей жеткізу жүреді [31]. Басқа торшалар үшін басқа механизм талқыланады: темірді цитозолға босату және одан әрі митохондрияға тасымалдау.

Цитозолды глутаредоксиндер (Grx3 мен Grx4) темірді тану мен митохондрияға тасымалдауда маңызды роль атқарады деп саналады. Темірді митохондрияға тасымалдауды белок-транспортер митоферрин жүзеге асырады. Ол митохондрияның ішкі мембранасында орналасқан [34]. Темірдің митохондрияларда айналымын екі транспортер – митоферрин 1 мен митоферрин 2 белоктары рет-

тейді деген пікір айтылған [27].

Гем синтезі жеткілікті деңгейде зерттелген. Гемді митохондриялды мембрана арқылы цитозолға – ABC тектес белок-транспортерлер мен транспортер SLC25A39 қатысуымен ауыстыру механизмі анықталды [3, 32]. Темір-күкірт кластерлерінің синтезі туралы мәліметтер алынды.

Митохондриялды белоктар Isu1/2 және Isa1/2 темір-күкірт кластерлері синтезінің ерте кезеңдерінде скэффорд құрайды. Десульфураз цистеині ISD11 белогымен кешенде элементарлық күкірт бөледі, ал темір жалғаушы белок фратаксин темір доноры ретінде қарастырылады. Бұл белоктармен қоса темір-күкірт кластерлерінің жетілуіне митохондриялды белок Grx5 және транспортер Abcb7 қатысады. Қазіргі уақытта цитозолда темір-күкірт кластерлерін құруға қатысатын басқа да белоктар белсенді түрде зерттелуде [13, 19, 43].

Торшада темір құрамы мөлшерден артық деңгейде болғанда, оны ферропортин көмегімен шығарады. Гемнің артық деңгейі торшадан FLVCR гем белок-экспортері көмегімен шығарылады [15]. Бұған қоса, торшалар ферритин белогы құрамында темір қорын цитозолда жинақтай алады.

Ферритин 24 ауыр (H) және жеңіл (L) тізбектерден тұрады. Ол кеңістікте қуыспен раковинаға ұқсайды және 4500 иондарды Fe³⁺ темір фосфаты оксигидроксиді формасында сақтауға кеңістік береді [4]. Темір ферритинге PCBP1 белогының қатысуымен түседі, ол өз кезегінде шаперон секілді жұмыс жасайды. Темірді холо-ферритинге енгізу H-тізбек ферритинді тудырады, оның ферроксидазды белсенділігі жоғары. Ал ферритиннің L-тізбектері нуклеация орталығын қамтамасыз етеді [35]. Ферритин құрамындағы темір биоқолжетімді болып саналады және торшаның қажеттіліктеріне қолданыла алады.

Темір мобилизациясы темірдің лабилді пулына және кислородпен қамтамасыз етудің төмендеуіне жауап ретінде жүреді. Ферритиннен темір мобилизациясының екі механизмі талқыланады: лизосомалар мен протеасомаларда ферритин деградациясы [41, 46]. Бірінші механизм ферритинді лизосомаға аутофагия жолымен тасымалдауға, белок деградациясы мен ядра темір гидроксиді ядросының ерітіндісіне байланысты.

Лизосомалдық жол арқылы темірге бай ферритин деградациясы жүретіні туралы пікір айтылды. Ферритиннің протеасомды деградация механизмі темірді босатумен жүрмейді. Бұл механизм бойынша ферритиннің темір жоқ

функционалдық емес молекулалары жойылады [8, 17].

Лизосомаларда фекрритин катепсиндармен бұзылады; ферригидрит нанокристалдары лизосомалды сұйықты ерітіліп, одан әрі глутатионмен, аскорбатпен және басқалармен қалпына келеді. Fe^{2+} белоктармен жалғасады, соның ішінде бұзылмаған ферритин және бәлкім, Hsp70 мен металлотронеин. Fe^{2+} цитозолға дивалентті тасымалдау металы-1-ге жеңілдетілген диффузия жолымен тасымалданады.

Тасымалдаушы ретінде торша түріне байланысты Fe^{2+} басқа белоктер да түсе алады. Fe^{2+} цитозолда темірдің лабилді пулына айналып, әлі бірегейленбеген әлеуетті шаперондармен жалғасады. Fe^{2+} сұранысына байланысты лабилді пулдан гем синтезі немесе Fe-S кластерлер үшін митохондрияға тасымалдануы мүмкін.

Бұған қоса, ферропортин транспортерінің қатысуымен Fe^{2+} торшаішілік сұйық пен қанға плазматикалық мембрана арқылы тасымалдана алады, онда трансферрин белогымен жалғасады. Темір трансферринмен кешенде көп ретте сүйек миы торшасына бағытталады, бірақ басқа торшаларға да тасымалдануы мүмкін [16, 17, 20].

Солдай болғанымен, құрамында флавин мононуклеотиді, аскорбат, супероксид және басқалары бар түрлі қалпына келтірушілердің қатысуымен ферритиннен темір катиондарын қалпына келтіруді жұмылдыру механизмдерінің бар екені туралы пікірлер айтылды [4, 7]. Клеткаішілік темір сол сияқты гемосидерин құрамына кіре алады, ол ферритин деградациясы өнімдері мен темір оксиді кластерлерінен тұрады.

Гепсидинді белсендіруге әкелетін белгі беру механизмдерін жан-жақты зерделеу осы зерттеудің перспективалы бағыты болып табылады. Темірдің жүйелік және торшалық метаболизмі арасындағы регуляторлық өзара байланысты анықтау мен зерттеу маңызды бағыт болып бағаланады. Сол сияқты торшаішілік органелдер мембранасы арқылы темір тасымалының тетіктері соңына дейін зерттелмеген.

Бұл бағыттағы зерттеулер биологиялық қана емес, медициналық та маңызға ие. Мысалы, гепсидин-ферропортин осі дәрілер әзірлеу үшін тартымды нысана ретінде бағаланады. IRP1 және IRP2 темір метаболизмін реттеуге ғана қатыспайды, сонымен қатар қатерлі ісіктің даму механизмінде дербес роль атқарады.

ӘДЕБИЕТ

1 Левина А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа /А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева //Педиатрия. – 2008. – V. 87 (1). – P. 67-74.

2 Маянский Н. А. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер /Н. А. Маянский, Е. Л. Семикина //Вопр. диагностики в педиатрии. – 2009. – V. 1. – P. 18-23.

3 Anderson G. J. Iron absorption and metabolism /G. J. Anderson, D. M. Frazer, G. D. McLaren //Curr. Opin. Gastroenterol. – 2009. – V. 25 (2). – P. 129-135.

4 Arosio P. Ferritin, cellular iron storage and regulation /P. Arosio, L. Elia, M. Poli //UBMB Life. – 2017. – V. 69 (6). – P. 414-422.

5 Arosio P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more /P. Arosio, R. Ingrassia, P. Cavadini //Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – V. 1790. – P. 589-599.

6 Babbit J. L. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression /J. L. Babbit, F. W. Huang, D. M. Wrighting //Nat. Genet. – 2006. – V. 38. – P. 531-539.

7 Bou-Abdallah F. Reductive Mobilization of Iron from Intact Ferritin: Mechanisms and Physiological Implication /F. Bou-Abdallah, J. J. Paliakara, G. Melman //Pharmaceuticals (Basel). – 2018. – V. 11 (4). – P. 120.

8 De Domenico I. Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome /I. De Domenico, M. B. Vaughn, L. Li //EMBO J. – 2006. – V. 25. – P. 5396-5404.

9 Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis //Curr. Opin. Hematol. – 2013. – V. 20 (3). – P. 208-214.

10 Galaris D. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects /D. Galaris, K. Pantopoulos //Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2008. – V. 45. – P. 1-23.

11 Gunshin H. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver /H. Gunshin, Y. Fujiwara, A. O. Custodio //J. Clin. Invest. – 2005. – V. 115. – P. 1258-1266.

12 Hentze M. W. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism /M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy //Cell. – 2010. – V. 142. – P. 24-38.

13 Johnson D. C. Structure, function, and formation of biological iron-sulfur clusters /D. C. Johnson, D. R. Dean, A. D. Smith //Annu. Rev. Biochem. – 2005. – V. 74. – P. 247-281.

14 Kato J. Iron/IRP-1-dependent regulation

- of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation /J. Kato, M. Kobune, S. Ohkubo //Exp. Hematol. – 2007. – V. 35. – P. 879-887.
- 15 Keel S. B. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis /S. B. Keel, R. T. Doty, Z. Yang // Science. – 2008. – V. 319. – P. 825-828.
- 16 Kidane T. Z. Release of iron from ferritin requires lysosomal activity /T. Z. Kidane, E. Sauble, M. C. Linder //Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – V. 291. – P. C445-C455.
- 17 La A. Mobilization of iron from ferritin: New steps and details /A. La, T. Nguyen, K. Tran. – Metallomics. – 2018. – V. 10. – P. 154-168.
- 18 Lee P. L. Regulation of hepcidin and iron-overload disease /P. L. Lee, E. Beutler // Annu. Rev. Pathol. – 2009. – V. 4. – P. 489-515.
- 19 Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins //Nature. – 2009. – V. 460. – P. 831-838.
- 20 Linder M. C. Mobilization of Stored Iron in Mammals: A Review //Nutrients. – 2013. – V. 5 (10). – P. 4022-4050.
- 21 Ma J. Fe²⁺ binds iron responsive element-RNA, selectively changing protein-binding affinities and regulating mRNA repression and activation /J. Ma, S. Haldar, M. A. Khan //Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011. – V. 109. – P. 8417-8422.
- 22 Nemeth E. The role of hepcidin in iron metabolism /E. Nemeth, T. Ganz //Acta Haematol. – 2009. – V. 122. – P. 78-86.
- 23 Ohgami R. S. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells /R. S. Ohgami, D. R. Campagna, E. L. Greer //Nat. Genet. – 2005. – V. 37. – P. 1264-1269.
- 24 Olsson K. S. Comment to: Hepcidin: from discovery to differential diagnosis /K. S. Olsson, A. Norrby //Haematologica. – 2008. – V. 93. – P. 90-97.
- 25 Pak M. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity /M. Pak, M. A. Lopez, V. Gabayan //Blood. – 2006. – V. 108. – P. 3730-3735.
- 26 Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update //Ann. NY Acad. Sci. – 2004. – V. 1012. – P. 1-13.
- 27 Paradkar P. N. Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2 /P. N. Paradkar, K. B. Zumbrennen, B. H. Paw //Mol. Cell. Biol. – 2009. – V. 29. – P. 1007-1016.
- 28 Piccinelli P. Evolution of the iron-responsive element /P. Piccinelli, T. Samuels-son //RNA. – 2007. – V. 13. – P. 952-966.
- 29 Ponka P. Function and regulation of transferrin and ferritin /P. Ponka, C. Beaumont, D. R. Richardson //Semin. Hematol. – 1998. – V. 35. – P. 35-54.
- 30 Recalcati S. Molecular regulation of cellular iron balance //S. Recalcati, E. Gammella, P. Buratti //IUBMB Life. – 2017. – V. 69 (6). – P. 389-398.
- 31 Richardson D. R. Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol /D. R. Richardson, D. J. Lane, E. M. Becker //Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2010. – V. 107. – P. 10775-10782.
- 32 Ryter S. W. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties /S. W. Ryter, R. M. Tyrrell //Free Radical. Biol. Med. – 2000. – V. 28. – P. 289-309.
- 33 Schmidt P. J. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation //J. Biol. Chem. – 2015. – V. 290 (31). – P. 18975-18983.
- 34 Shaw G. C. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation /G. C. Shaw, J. J. Cope, L. Li. – Nature. – 2006. – V. 440. – P. 96-100.
- 35 Shi H. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin /H. Shi, K. Z. Bencze, T. L. Stemmler //Science. – 2008. – V. 320. – P. 1207-1210.
- 36 Som D. Babitt Overview of Iron Metabolism in Health and Disease / D. Som, L. Jodie // Hemodial Int. – 2017. – V. 21. – P. S6-S20.
- 37 Styś A. The role of iron regulatory proteins in the control of iron metabolism in mammals /A. Styś, R. R. Starzyński, P. Lipiński // Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology. – 2011. – V. 92 (1). – P. 66-75.
- 38 Verga Falzacappa M. V. STAT-3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation /M. V. Verga Falzacappa, M. V. Spasic, R. Kessler //Blood. – 2007. – V. 109. – P. 353-358.
- 39 Volz K. The functional duality of iron regulatory protein 1 //Curr. Opin. Struct. Biol. – 2008. – V. 18. – P. 106-111.
- 40 Wallander M. L. Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins /M. L. Wallander, E. A. Leibold, R. S. Eisenstein //Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – V. 1763. – P. 668-689.
- 41 Wang J. Regulation of cellular iron metabolism /J. Wang, K. Pantopoulos //Biochem J. – 2011. – V. 434. – P. 365-381.

42 Wrighting D. M. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 /D. M. Wrighting, N. C. Andrews //Blood. – 2006. – V. 108. – P. 3204-3209.

43 Ye H. Human iron-sulfur cluster assembly, cellular iron homeostasis, and disease /H. Ye, T. A. Rouault //Biochemistry. – 2010. – V. 49. – P. 4945-4956.

44 Yeh K. Y. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium /K. Y. Yeh, M. Yeh, L. Mims //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – V. 296. – G55-G65.

45 Zhang D. L. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis – an update /D. L. Zhang, M. C. Ghosh, T. A. Rouault //Front Pharmacol. – 2014. – P. 5-124.

46 Zhang Y. Lysosomal proteolysis is the primary degradation pathway for cytosolic ferritin and cytosolic ferritin degradation is necessary for iron exit /Y. Zhang, M. Mikhael, D. Xu //Antioxid. Redox Signaling. – 2010. – V. 13. – P. 999-1009.

47 Zhi Dong Zh. Iron regulatory protein (IRP)-iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases /Zh. Zhi Dong, T. Eng-King //Mol. Neurodegener. – 2017. – V. 12. – P. 75. doi: 10.1186/s13024-017-0218-4.

REFERENCES

1 Levina A. A. Gepsidin kak reguljator gomeostaza zheleza /A. A. Levina, T. V. Kazjukova, N. V. Cvetaeva //Pediatrija. – 2008. – V. 87 (1). – P. 67-74.

2 Majanskij N. A. Gepsidin: osnovnoj reguljator obmena zheleza i novyj diagnosticheskij marker /N. A. Majanskij, E. L. Semikina //Vopr. diagnostiki v pediatrii. – 2009. – V. 1. – P. 18-23.

3 Anderson G. J. Iron absorption and metabolism /G. J. Anderson, D. M. Frazer, G. D. McLaren //Curr. Opin. Gastroenterol. – 2009. – V. 25 (2). – P. 129-135.

4 Arosio P. Ferritin, cellular iron storage and regulation /P. Arosio, L. Elia, M. Poli //UBMB Life. – 2017. – V. 69 (6). – P. 414-422.

5 Arosio P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more /P. Arosio, R. Ingrassia, P. Cavadini //Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – V. 1790. – P. 589-599.

6 Babitt J. L. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression /J. L. Babitt, F. W. Huang, D. M. Wrighting //Nat. Genet. – 2006. – V. 38. – P. 531-539.

7 Bou-Abdallah F. Reductive Mobilization of Iron from Intact Ferritin: Mechanisms and Physiological Implication /F. Bou-Abdallah, J. J. Paliakkara, G. Melman //Pharmaceuticals (Basel).

– 2018. – V. 11 (4). – P. 120.

8 De Domenico I. Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome /I. De Domenico, M. B. Vaughn, L. Li //EMBO J. – 2006. – V. 25. – P. 5396-5404.

9 Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis //Curr. Opin. Hematol. – 2013. – V. 20 (3). – P. 208-214.

10 Galaris D. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects /D. Galaris, K. Pantopoulos //Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2008. – V. 45. – P. 1-23.

11 Gunshin H. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver /H. Gunshin, Y. Fujiwara, A. O. Custodio //J. Clin. Invest. – 2005. – V. 115. – P. 1258-1266.

12 Hentze M. W. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism /M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy //Cell. – 2010. – V. 142. – P. 24-38.

13 Johnson D. C. Structure, function, and formation of biological iron-sulfur clusters /D. C. Johnson, D. R. Dean, A. D. Smith //Annu. Rev. Biochem. – 2005. – V. 74. – P. 247-281.

14 Kato J. Iron/IRP-1-dependent regulation of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation /J. Kato, M. Kobune, S. Ohkubo //Exp. Hematol. – 2007. – V. 35. – P. 879-887.

15 Keel S. B. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis /S. B. Keel, R. T. Doty, Z. Yang //Science. – 2008. – V. 319. – P. 825-828.

16 Kidane T. Z. Release of iron from ferritin requires lysosomal activity /T. Z. Kidane, E. Sauble, M. C. Linder //Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – V. 291. – C445-C455.

17 La A. Mobilization of iron from ferritin: New steps and details /A. La, T. Nguyen, K. Tran. – Metallomics. – 2018. – V. 10. – P. 154-168.

18 Lee P. L. Regulation of hepcidin and iron-overload disease /P. L. Lee, E. Beutler //Annu. Rev. Pathol. – 2009. – V. 4. – P. 489-515.

19 Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins //Nature. – 2009. – V. 460. – P. 831-838.

20 Linder M. C. Mobilization of Stored Iron in Mammals: A Review //Nutrients. – 2013. – V. 5 (10). – P. 4022-4050.

21 Ma J. Fe²⁺ binds iron responsive element-RNA, selectively changing protein-binding affinities and regulating mRNA repression and activation /J. Ma, S. Haldar, M. A. Khan //Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011. – V. 109. – P.

8417-8422.

22 Nemeth E. The role of hepcidin in iron metabolism /E. Nemeth, T. Ganz //Acta Haematol. – 2009. – V. 122. – P. 78-86.

23 Ohgami R. S. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells /R. S. Ohgami, D. R. Campagna, E. L. Greer //Nat. Genet. – 2005. – V. 37. – P. 1264-1269.

24 Olsson K. S. Comment to: Hepcidin: from discovery to differential diagnosis /K. S. Olsson, A. Norrby //Haematologica. – 2008. – V. 93. – P. 90-97.

25 Pak M. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity /M. Pak, M. A. Lopez, V. Gabayan //Blood. – 2006. – V. 108. – P. 3730-3735.

26 Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update //Ann. NY Acad. Sci. – 2004. – V. 1012. – P. 1-13.

27 Paradkar P. N. Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2 /P. N. Paradkar, K. B. Zumbrennen, B. H. Paw //Mol. Cell. Biol. – 2009. – V. 29. – P. 1007-1016.

28 Piccinelli P. Evolution of the iron-responsive element /P. Piccinelli, T. Samuelsen //RNA. – 2007. – V. 13. – P. 952-966.

29 Ponka P. Function and regulation of transferrin and ferritin /P. Ponka, C. Beaumont, D. R. Richardson //Semin. Hematol. – 1998. – V. 35. – P. 35-54.

30 Recalcati S. Molecular regulation of cellular iron balance //S. Recalcati, E. Gammella, P. Buratti //IUBMB Life. – 2017. – V. 69 (6). – P. 389-398.

31 Richardson D. R. Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol /D. R. Richardson, D. J. Lane, E. M. Becker //Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2010. – V. 107. – P. 10775-10782.

32 Ryter S. W. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties /S. W. Ryter, R. M. Tyrrell //Free Radical. Biol. Med. – 2000. – V. 28. – P. 289-309.

33 Schmidt P. J. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation //J. Biol. Chem. – 2015. – V. 290 (31). – P. 18975-18983.

34 Shaw G. C. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation /G. C. Shaw, J. J. Cope, L. Li. – Nature. – 2006. – V. 440. – P. 96-100.

35 Shi H. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin /H. Shi, K. Z. Bencze, T. L.

Stemmler //Science. – 2008. – V. 320. – P. 1207-1210.

36 Som D. Babitt Overview of Iron Metabolism in Health and Disease / D. Som, L. Hemodial Int. – 2017. – V. 21. – S6-S20.

37 Styś A. The role of iron regulatory proteins in the control of iron metabolism in mammals /A. Styś, R. R. Starzyński, P. Lipiński // Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology. – 2011. – V. 92 (1). – P. 66-75.

38 Verga Falzacappa M. V. STAT-3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation /M. V. Verga Falzacappa, M. V. Spasic, R. Kessler //Blood. – 2007. – V. 109. – P. 353-358.

39 Volz K. The functional duality of iron regulatory protein 1 //Curr. Opin. Struct. Biol. – 2008. – V. 18. – P. 106-111.

40 Wallander M. L. Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins /M. L. Wallander, E. A. Leibold, R. S. Eisenstein //Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – V. 1763. – P. 668-689.

41 Wang J. Regulation of cellular iron metabolism /J. Wang, K. Pantopoulos Biochem J. – 2011. – V. 434. – P. 365-381.

42 Wrighting D. M. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 /D. M. Wrighting, N. C. Andrews //Blood. – 2006. – V. 108. – P. 3204-3209.

43 Ye H. Human iron-sulfur cluster assembly, cellular iron homeostasis, and disease /H. Ye, T. A. Rouault //Biochemistry. – 2010. – V. 49. – P. 4945-4956.

44 Yeh K. Y. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium /K. Y. Yeh, M. Yeh, L. Mims //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – V. 296. – G55-G65.

45 Zhang D. L. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis – an update /D. L. Zhang, M. C. Ghosh, T. A. Rouault //Front Pharmacol. – 2014. – P. 5-124.

46 Zhang Y. Lysosomal proteolysis is the primary degradation pathway for cytosolic ferritin and cytosolic ferritin degradation is necessary for iron exit /Y. Zhang, M. Mikhael, D. Xu //Antioxid. Redox Signaling. – 2010. – V. 13. – P. 999-1009.

47 Zhi Dong Zh. Iron regulatory protein (IRP)-iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases /Zh. Zhi Dong, T. Eng-King //Mol. Neurodegener. – 2017. – V. 12. – P. 75. doi: 10.1186/s13024-017-0218-4.

Поступила 27.11.2018 г.

Обзоры литературы

D. V. Vazenmiller¹, L. Ye. Muravlyova¹, O. A. Ponamaryova¹, Ye. V. Komlichenko², Zh. T. Amirbekova¹, Zh. O. Baschzhanova¹

MODERN VIEWS ON IRON METABOLISM

¹*Karaganda medical university (Karaganda, Kazakhstan),*

²*Institute of perinatology and pediatrics, FSBI «NMRC named after V. A. Almazov» (St. Petersburg, Russian Federation)*

In the present review of the literature, an analysis of modern ideas about iron metabolism is carried out. As promising areas of research are a detailed study of signaling mechanisms leading to hepcidin activation. The current direction is the definition and study of the regulatory relationships between systemic and cellular iron metabolism. The mechanisms of iron transport through the membranes of intracellular organelles are also not fully understood. Research in this direction has not only biological, but medical value. So, the axis hepcidin-ferroportin is positioned as an attractive target for drug development. It is assumed that IRP1 and IRP2 are involved not only in the regulation of iron metabolism, but also play an independent role in the mechanisms of cancer development.

Key words: iron, metabolism, hepcidin, synthesis, transferrin

Д. В. Вазенмиллер¹, Л. Е. Муравлева¹, О. А. Понамарева¹, Э. В. Комличенко², Ж. Т. Амирбекова¹, Ж. О. Башжанова¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЗМЕ ЖЕЛЕЗА

¹*НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Казахстан),*

²*Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Российская Федерация)*

В представленном обзоре литературы проведен анализ современных представлений о метаболизме железа. Одним из перспективных направлений исследования является детальное изучение сигнальных механизмов, ведущих к активации гепсидина, а также определение и изучение регуляторных взаимосвязей между системным и клеточным метаболизмом железа. Остаются до конца не изученными механизмы транспорта железа через мембраны внутриклеточных органелл. Исследования в этом направлении имеют не только биологическое, но медицинское значение. Так, ось гепсидин-ферропортин позиционируется как привлекательная мишень для разработки лекарств. Предполагается, что IRP1 и IRP2 участвуют не только в регуляции метаболизма железа, но и играют самостоятельную роль в механизмах развития рака.

Ключевые слова: железо, метаболизм, гепсидин, синтез, трансферрин