

УДК 612

## РОЛЬ ТРАНСПОРТА ЖЕЛЕЗА В ЭРИТРОПОЭЗЕ

*Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М.*

*Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса, Украина*

Приведен обзор литературных данных, отражающих произошедшие преимущественно за последнее десятилетие изменения в представлениях о составе, роли и характере функционирования системы транспорта железа в клетках на примере наиболее активной в организме человека и животных системы эритропоэза. Выполняемые железом в процессе эритропоэза физиологические функции зависят от четкой и слаженной работы системы транспорта, транслокации в клеточных компартментах, находящихся на разных стадиях развития эритроидных клеток, при условии согласованного переноса в кишечнике, крови и кроветворных органах. Четкое представление о функционировании системы транспорта железа позволяет более эффективно решать задачи управления его гомеостазом в физиологических и патологических условиях.

*Ключевые слова: эритропоэз, железо, транспорт*

Среди эссенциальных микроэлементов железо, несомненно, занимает особое место. Это в частности определяется его общебиологической значимостью в обеспечении организма кислородом, протекании окислительно-восстановительных реакций, лежащих в основе энергетики клетки, биосинтеза и таких жизненно-важных процессов как рост, дифференциация, развитие и функционирование всех органов и систем. Пул железа в организме одновременно постоянен и динамичен. Железо в биосистемах постоянно подвержено пространственно-временным изменениям (перемещается, перераспределяется и переходит из одной формы в другую), что также подтверждает исключительную роль транспортных процессов в поддержании гомеостаза и функционировании данного биоэлемента [1].

### 1. Железо в процессе синтеза гема и гемоглобина

В организме человека содержится от 3 до 5 г железа. Большая часть его представлена гемовой формой (75—80% - гемоглобин, 10 % - миоглобин) [2], поэтому процессам транспорта железа при биосин-

тезе гема принадлежит ключевая роль. Гемы — комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, несущие один или два аксиальных лиганда [3]. Гемы выступают в роли простетических групп гемопротеинов. Наиболее распространенным гемом является гем В - железный комплекс протопорфирина IX, входящий в состав гемоглобинов, миоглобинов и цитохромов. Гем, выделенный из крови различных позвоночных животных, имеет одинаковую химическую структуру (рис. 1).

Синтез гема представляет собой хорошо изученный многостадийный процесс, который начинается и заканчивается в митохондриях, в то время как ряд промежуточных стадий проходит в цитозоле (рис. 2).

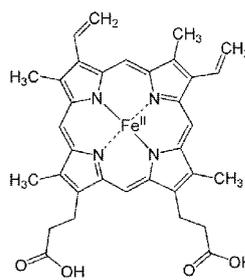


Рис. 1. Структура гема.

Первый этап синтеза гема — это синтез δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК) в янтарно-глициновом цикле при участии фермента синтетазы АЛК, коферментом которой

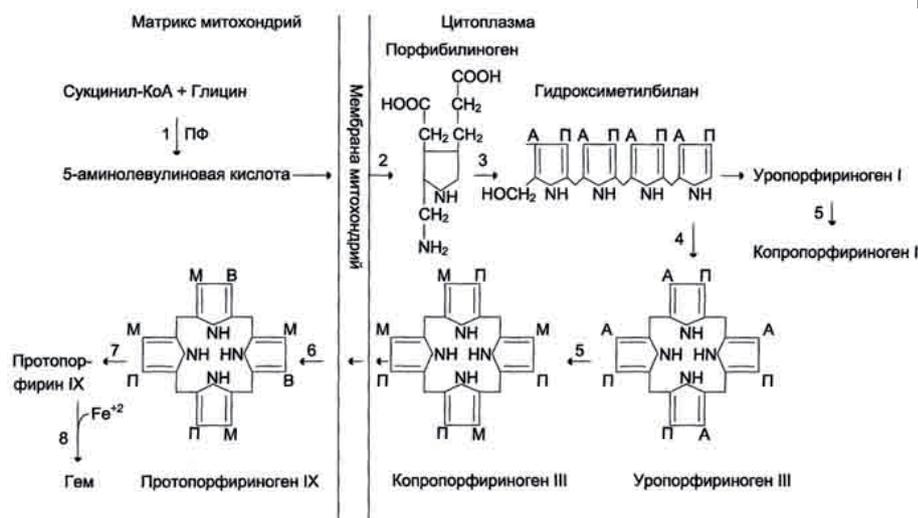


Рис. 2. Биосинтез гема. Цифрами на схеме указаны ферменты: 1 - аминолевулинатсинтаза; 2 - аминолевулинатдегидратаза; 3 - порфибилиногендезаминаза; 4 - уропорфириноген III косинтаза; 5 - уропорфириногендекарбоксилаза; 6 - копропорфириноген III оксидаза; 7 - протопорфириногеноксидаза; 8 - феррохелатаза. Буквами обозначены заместители в пиррольных кольцах: М - метил, В - винил, П - остатки пропионовой кислоты, А - ацетил, ПФ - пиридоксальфосфат. Донором железа служит ферритин [4].

является производное витамина В<sub>6</sub> - пиридоксальфосфат. Следующая стадия синтеза — образование из АЛК порфибилиногена под влиянием дегидратазы АЛК. Далее через промежуточные продукты синтеза уро- и копропорфирин, после воздействия на последний фермента декарбоксилазы (копрогеназы), образуется непосредственный предшественник гема протопорфирин. Превращение протопорфирина в гем осуществляется благодаря включению в его молекулу двухвалентного железа. Процесс вхождения железа в гем происходит в митохондриях при действии фермента феррохелатазы.

Связывание гема с глобином происходит в цитозоле. Причем, именно повышенное внутриклеточное содержание гема ингибирует экспрессию эритроидно-специфической киназы, которая регулирует транскрипцию и трансляцию мРНК глобина путем репрессии транскрипционного фактора eIF-2 $\alpha$  за счет его фосфорилирования [5, 6], как это видно на рис. 3. Если внутриклеточный уровень гема высок, фактор инициации процесса eIF2 находится в дефосфорилированном активном состоянии. Происходит синтез глобина. При снижении содержания гема в клетке, фактор

инициации фосфорилируется, инактивируется и синтез белка прекращается [7].

Неэритроидные клетки реагируют на избыток внутриклеточного гема быстрой индукцией синтеза гемоксигеназы (ГО). Однако, поскольку доступность гема имеет решающее значение для дальнейшего развития эритроидных предшественников, индукция этого фермента в клетках эритроидного ряда, может быть неумест-

ной, учитывая длительный период полувыведения (20 ч) [8]. Это указывает на необходимость наличия в эритроидных клетках более динамичного механизма защиты [9]. Таким механизмом является иницирование начала синтеза белка глобина при повышении внутриклеточного уровня гема уже на первых стадиях эритропоэза, что, в конечном счете, снижает концентрацию несвязанного гема.

## 2. Гемоглобин в процессах транспорта кислорода

Биохимическая роль гемоглобина (Hb) состоит в обеспечении тканей и органов биодоступным кислородом. Биохимические процессы с участием гемоглобина имеют трехэтапный характер. Первый этап — образование координационной связи молекулярного кислорода с гемовым железом. Второй этап — превращение молекулярного кислорода в синглетный кислород за счет взаимодействия кислорода с простетической группой гемоглобина — гемом (рис. 1). Третий этап — отдача синглетного кислорода тканям. Кроме того, гемоглобин выполняет функцию выведения образовавшегося в окислительно-восстановительном метаболизме диоксида углерода (CO<sub>2</sub>), включая его связывание в

тканях, транспорт и высвобождение в лёгких.

Помимо способности к связыванию  $O_2$  и  $CO_2$  Hb обладает высокой аффинностью к ряду других соединений, которые при поступлении в кровь легко и прочно связываются с Hb, выводя его из системы дыхания. Так монооксид углерода (CO) связывается с гемоглобином в 300 раз прочнее, чем кислород, образуя карбоксигемоглобин (HbCO). К числу токсичных дериватов Hb относятся также образуемый при воздействии нитритов и других азотсодержащих соединений (например, амины, анилин) метгемоглобин (HbOH, metHb). Эта группа токсикантов получила название метгемоглобинообразователи. Они приводят к окислению  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  в геме [10]. При их воздействии на организм помимо метгемоглобина, как правило, образуется еще один патологический дериват — сульфгемоглобин (SHb). При этом происходит окисление метиновой группы порфиринового кольца гема и изменяется способ связи гема с глобином за счет включения атома серы в кольца пиррола. Химическая структура SHb до настоящего времени до конца не изучена. И хотя железо в сульфгемоглобине остается в двухвалентном состоянии, он лишен способности обратимо присоединять кислород. SHb — это необратимый дериват гемоглобина и остается в эритроците вплоть до полного его разрушения. Сульфгемоглобинемии встречаются значительно реже метгемоглобинемии. Повышенное образование сульфгемоглобина может происходить под влиянием сульфаниламидов, фенаcetина, ароматических соединений и других лекарственных средств.

### 3. Железо в процессах эритропоэза

Необходимость обеспечения развивающихся эритроцитов достаточным количеством биодоступного железа обусловила тонко регулируемую систему транспорта этого элемента на разных этапах эрит-

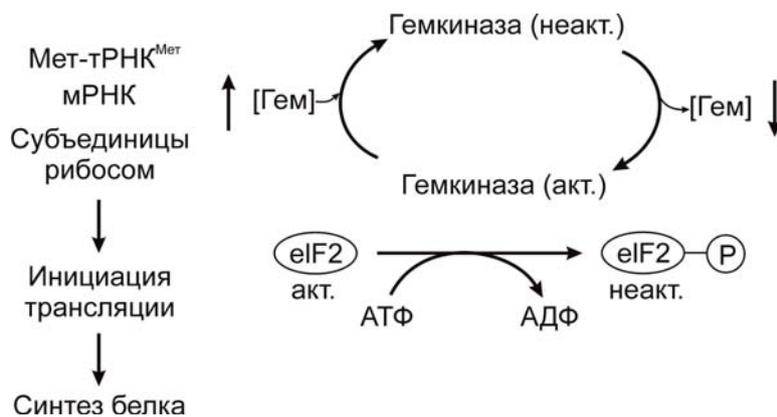


Рис. 3. Зависимость скорости синтеза глобина от концентрации гема [4].

ропоэза.

**Эритропоэз** — это образование из первичных гемоцитобластических стволовых клеток зрелых кровяных клеток, содержащих молекулы гемоглобина. Процесс происходит в костном мозге губчатых костей черепа, рёбер и позвоночника, а у детей — также в костном мозге в диафизах и эпифизах трубчатых костей рук и ног. На рис. 4 приведена схема эритропоэза с указанием основных этапов и участвующих в нем железотранспортных и регуляторных молекул.

Клетки эритроидного ряда впервые появляются в виде базофильных проэритробластов, которые образуются из гемоцитобластов. Последние, как считают многие исследователи, служат стволовыми клетками для всех рядов кровяных клеток. Проэритробласты уже достаточно подготовлены к образованию эритроцитов, но в них еще не начался синтез гемоглобина в количествах, достаточных для выявления этого белка цитохимическими методами. На последующих стадиях дифференцировки эритроидной клетки (базофильный, полихроматофильный и ортохроматический эритробласты) происходит все более выраженное изменение в соотношении процессов накопления новообразованных молекул гемоглобина и снижения интенсивности синтеза сначала РНК, а позднее и белка. На стадии позднего ортохроматического эритробласта пикнотизированное ядро выталкивается из клетки. Клетка, называемая теперь ретикулоцитом, попада-

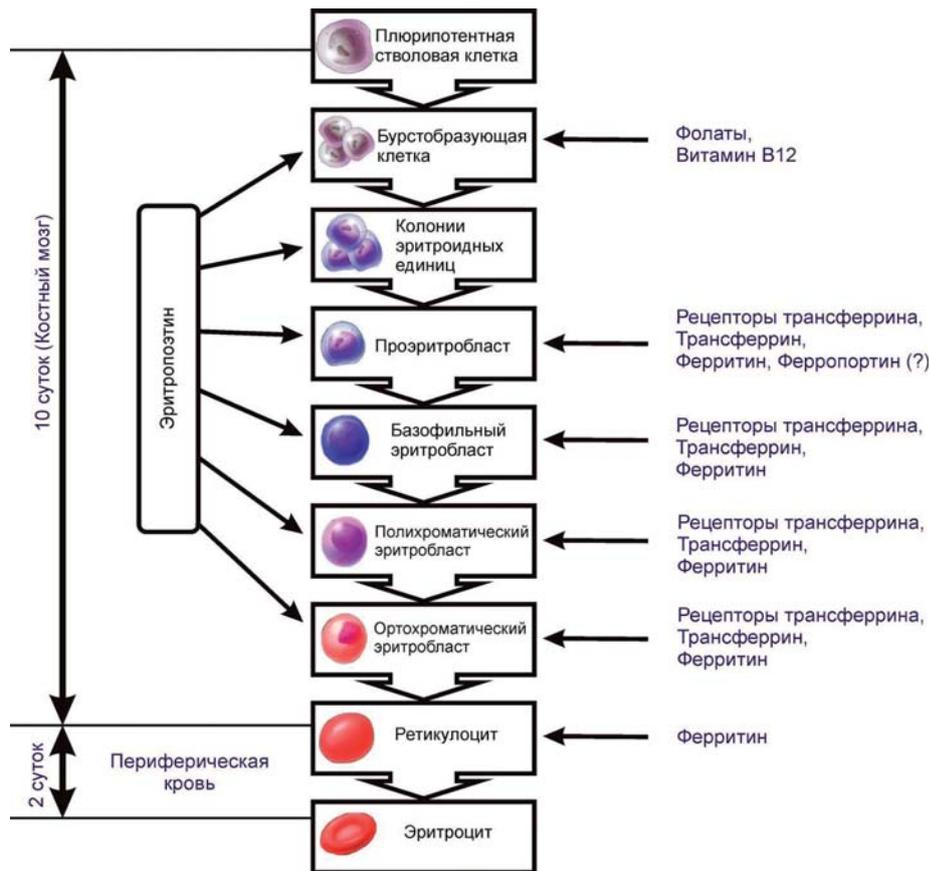


Рис. 4. Основные этапы эритропоэза человека и белки, ответственные за передачу железа и других нутриентов в зависимости от эритропоэтина.

ет в кровяное русло. Ретикулоциты содержат небольшое количество рибосом, достаточное для продолжения синтеза гемоглобина, который прекращается через 1 - 2 дня после поступления клетки в кровотока. Железо для этого процесса поступает из накопленного ранее ферритина.

В физиологических условиях железо поступает в эритроидные клетки из плазмы в составе трансферринового комплекса  $Fe_2Tf$  [11]. Трансферрины — гликозилированные белки плазмы крови с молекулярной массой около 80 кДа, которые прочно, но обратимо связывают ионы железа. Хотя с трансферринами связано всего около 0,1 % всех ионов железа в организме, однако, эти ионы железа имеют важное значение для метаболизма, представляя де-факто пул биодоступного железа крови. Трансферрины имеют два сайта, связывающих  $Fe^{3+}$ . Нагруженный железом трансферрин связывается с рецепторами трансферрина (TfR) на поверхности эритроидных кле-

ток — предшественников эритроцита [12]. TfR представляют собой мембранные белки, которые селективно связываются с плазменным трансферрином. Этот процесс служит сигналом к образованию клатриновых везикул в клетке (рис. 5).

При этом молекулы внутриклеточного белка клатрина при связывании с внутренней поверхностью клеточной мембраны на данном участке инициируют образова-

ние эндоцитозных везикул. При этом клатрин с помощью адапторных белков, таких как AP180, эпсин и адаптин, рекрутируется к определенному участку клеточной мембраны. После этого происходит полимеризация клатрина и образование полигедральной латексной структуры на клеточной мембране. Три молекулы клатрина ассоциированы друг с другом на С-терминальном конце таким образом, что тример клатрина имеет форму трискелиона. В результате полимеризации клатрин формирует замкнутую трёхмерную сеть, напоминающую футбольный мяч. Размер клатриновых везикул — около 100 нм. После образования везикулы и ее отрыва от мембраны (под действием ГТФазы динамина) клатриновая оболочка быстро диссоциирует и клатрин может повторно использоваться для эндоцитоза [14]. Этот процесс, как правило, длится около 1 минуты. Транспортная везикула сливается с внутриклеточными эндосомами и доставляет внутренний комплекс  $Fe_2Tf$  в клетку. Протонный насос

снижает pH внутри эндосом pH до 5-5,5, что приводит к конформационным изменениям белков, и высвобождению железа из трансферрина.

В эндосомах железо отделяется от трансферрина, но апотрансферрин остается связанным с TfR, из-за его высокого сродства к рецептору в кислой среде. После этого комплекс апоTf-TfR направляется обратно к мембране. По достижении плазматической мембраны или компартмента с нейтральным pH комплекс диссоциирует с периодом полураспада 18 сек из-за его низкого сродства к рецептору при нейтральном pH. После этого рецептор готов к новому циклу интернализации, в то время как апотрансферрин возвращается в плазму, подлежит перезагрузке железом и готов к новому циклу транспорта железа [15].

Во внутриклеточных эндосомах отделившееся от трансферрина железо восстанавливается ферриредуктазой до  $Fe^{2+}$  и с помощью транспортера DMT1 перемещается через мембраны эндосом в цитоплазму. В эритроидных клетках большая часть железа перемещается в митохондрии, где оно включается в образование гема из протопорфирина и частично накапливается в ферритине.

В клетках с повышенной потребностью в железе (проэритробласты, эритробласты, клетки плаценты и другие быстро

делящиеся клетки) экспрессия рецепторов трансферрина TfR увеличивается на транскрипционном и посттрансляционном уровне [16, 17]. Последний регулируется железозависимыми элементами IREs, расположенными в 3' UTR мРНК TfR. Дефицит железа вызывает связывание железорегуляторного белка 1 или 2 (IRP-1 и IRP-2) с IREs, которые, в свою очередь, защищают мРНК рецептора трансферрина от деградации на нуклеотиды [18].

Если у подавляющего большинства клеток уровень рецепторов трансферрина регулируется на посттрансляционном уровне, то эритроидные клетки для поддержания очень высокого уровня рецепторов трансферрина используют транскрипционный механизм. Экспрессия рецепторов при активации Т- и В лимфоцитов также регулируется по транскрипционному механизму. Еще одним примером «неортодоксальной» реакции с точки зрения парадигмы IRE/IRP регуляции уровня железа в клетке являются макрофаги. В них повышенный уровень железа вызывает увеличение (а не уменьшение) мРНК рецептора трансферрина и белка. Это является еще одним свидетельством наличия дифференцированных механизмов транспорта и регуляции обмена железа в клетках эритроидного и лимфоидного ряда кроветворной системы.

Эритроидные клетки содержат основное количество рецепторов трансферрина в организме. При созревании ретикулоцитов до эритроцитов рецепторы трансферрина на поверхности клеток разрушаются (рис. 4). Таким образом, плазма содержит небольшое количество рецепторов трансферрина, которые представляют собой растворимые фрагменты из вне-

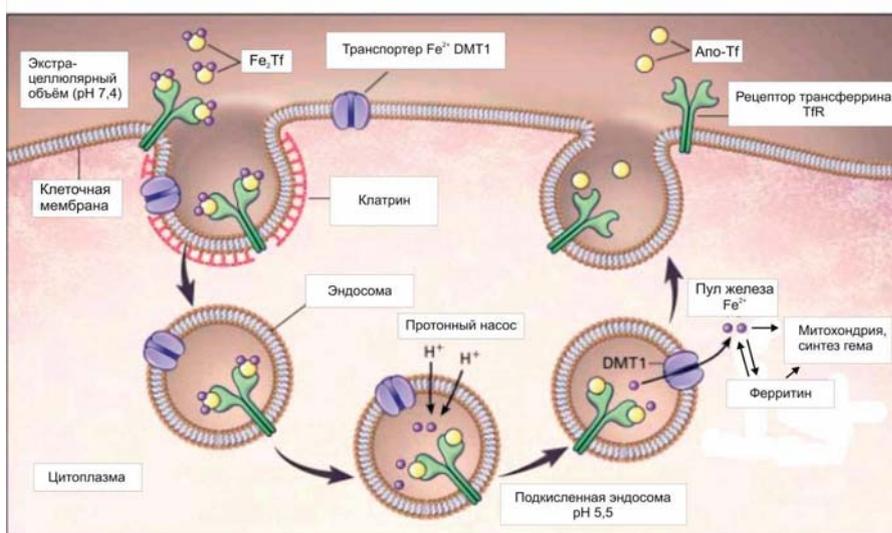


Рис. 5. Цикл транспорта железа в эритроидные клетки [13].

клеточного домена рецептора. Определение их концентрации представляет диагностическую ценность, так как их уровни коррелируют с общей массой незрелых эритроидных клеток [12].

Кроме TfR известен также белок-рецептор TfR2, который представляет собой гликопротеид, кодирующийся у человека соответствующим геном TfR2 [19]. Этот белок также является посредником клеточного поглощения железа, связанного с трансферрином. Мутации в этом гене приводят к наследственному гемохроматозу III типа [20]. В отличие от TfR, экспрессия TfR2 не контролируется клеточной концентрацией железа. До настоящего времени роль TfR2 в клеточном гомеостазе железа изучена недостаточно. Его транскрипт не содержит IREs и не наблюдается зависимости уровня мРНК TfR2 при изменении статуса железа в клетках K562 и эритроидно-лейкемических клетках мыши MEL [21]. Вестерн-блоттинг анализ показывает, что белок TfR2 наиболее интенсивно экспрессируется в эритроидной/миелоидной линии клеток. Но, несмотря на это, биохимические исследования показывают, что в данных клетках уровни белка TfR2 примерно в 20 раз ниже, чем TfR. TfR и TfR2 имеют схожую локализацию в клетках K562, но ко-иммунопреципитируют в очень ограниченной степени.

Помимо трансферринового пути клеточного транспорта железа существуют и другие, которые в клетках эритроидного ряда обнаруживаются только в экстремальных условиях в экспериментах *in vitro* [22, 23]. К ним относится мобилферрин-интегриновый путь (MIP, TRIP) [24], который в физиологических условиях имеет большое значения для поглощения железа в энтероцитах дуоденума. Этот путь поступления железа в эритроидные клетки используется, когда рецепторы трансферрина насыщаются при физиологических концентрациях железа и трансферрина. TRIP (трансферрин-независимый путь) происходит с использованием интегрин клеточной поверхности и цитоплазматического белка мобилферрина с молекуляр-

ной массой 56 kDa после деградации трансферрина близко к поверхности клетки. В работах М.Е. Conrad [24, 25] показано, что при этом происходит передача железа мобилферрину, который действует в качестве посредника между  $Fe_2Tf$  и гемоглобином.

Мобилферрин находится в везикулах, содержащих  $Fe_2Tf$ , и способствует высвобождению в них железа из трансферрина. Этот белок также находится в цитоплазме, и, как показывают эксперименты, он переносит железо, которое может использоваться для синтеза гемоглобина. Освободившийся при распаде  $Fe_2Tf$  апотрансферрин выводится из клетки в плазму крови путем экзоцитоза [26].

Железобелковые комплексы его транспортеров характеризуются высокой лабильностью и могут осуществлять его взаимопередачу в клетке. В работе Simovich M. с соавт. [27] в изучали взаимосвязь между путями Tf-TfR и MIP. При анализе мембранных фракций клеток эритромиелоза человека K562 в которых, как было показано ранее, существуют разные пути поглощения железа [24]), при введении  $^{59}Fe_2Tf$  в культуральную среду определяли связанный с  $^{59}Fe$  мобилферрин и гемоглобин. Кроме того, наблюдалась тесная взаимосвязь между мобилферрином и трансферрином в клатриновых везикулах, содержащихся в цитозоле клеток K562, т.е. происходила передача железа от трансферрина через мобилферрин к гемоглобину. Возможно, это происходит из-за необходимости взаимодействия мобилферрина с флавиномоноксигеназой [28]. Последний комплекс может служить НАДФН-зависимой ферриредуктазой, посредством которой железо  $Fe^{3+}$  должно быть восстановлено до  $Fe^{2+}$ , которое присутствует в геме.

Белки, участвующие в процессах транспорта железа, включаются и в другие клеточные процессы. Так, например, для эффективного поглощения комплекса  $Fe_2Tf$  в эритроидных клетках необходимо также участие эндосомальной НАДФН-зависимой ферриредуктазы STEAP3. Она восста-

новливает  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ . В то же время она также восстанавливает  $Cu^{2+}$  до  $Cu^{1+}$ , т.е. участвует в гомеостазе меди, возможно, перед включением ее в металлотионеин [29].

Кроме высокоафинных путей поступления железа в эритроидные клетки в экспериментах *in vitro* наблюдали низкоафинные пути с константой Михаэлиса  $K_m = 15 \text{ мкмоль/л}$ . Считается [30], что при этом используются ионные каналы, например,  $Na^+/Mg^{2+}$ -антипорт. Наличие такого рода транспорта наблюдали для эритроцитов нескольких видов животных (крысы и кролики) [31].

Процессы транспорта и биотрансформации Fe в клетке отличаются большой мощностью и динамизмом, обеспечивая практически все электрохимические окислительно-восстановительные процессы в клетке. Физиологическим депо биодоступного железа преимущественно являются ферритиновые комплексы. Максимально ферритин (Ft) содержит 4500 атомов Fe на молекулу белка. Показано, что молекула Ft имеет молекулярную массу 450-480 кДа и состоит из 24 субъединиц приблизительно по 23 кДа каждая. Биосинтез Ft индуцируется наличием внутриклеточного железа, которое *de novo* инициирует синтез апоферритина. Не содержащие Fe молекулы накапливают его примерно за 72 ч [32]. В качестве исходного субстрата используется  $Fe^{2+}$ , а получают продукт типа гидроксида железа (III). АТФ и аскорбиновая кислота регулируют перенос Fe из Tf на Ft. При этом АТФ выступает не как источник метаболической энергии, а как хелатирующий агент. Аскорбиновая кислота выступает как восстанавливающий агент, израсходование которого прекращает процесс переноса [33]. В процессе участвует также молекулярный кислород. Хелатирующий агент ответственен за выход Fe из Tf, тогда как вхождение его в Ft происходит по градиенту концентраций (чем больше Fe в Ft, тем он меньше поглощает железа). Повышение pH и концентрации Fe вызывает увеличение числа ядер и ускорение связывания  $Fe^{3+}$ . При нейтральных зна-

чениях pH гидроксильные группы обладают большим сродством к  $Fe^{3+}$  чем к  $Fe^{2+}$ . Поэтому, если железо вошло в молекулу апоферритина как хелатное соединение Fe (II), то хелатирующий агент замещается в процессе гидролиза и окисления до  $Fe^{3+}$  [34].

Освобождение Fe из Ft происходит с одновременным восстановлением  $Fe^{3+}/Fe^{2+}$  [35]. Об этом свидетельствует способность восстанавливающих агентов, цистеина, аскорбиновой кислоты, глутатиона выделять железо из ферритина при pH 7,4 [36].

#### 4. Утилизация железа после гибели эритроцитов

После окончания жизненного цикла эритроцита он погибает в органах ретикулярной системы – в печени, в селезенке, а также в макрофагах. Этот процесс реализуется путем апоптоза (эриптоза), который происходит без участия каспазного каскада [37].

При этом с помощью клеточного мембранного экспортера железа ферропортина (FPN1) железо выходит в плазму крови, где связывается с трансферрином и включается в новый цикл. В макрофагах, FPN1 регулируется на уровне транскрипции и зависит от количества железа, освобожденного из разрушенного гема с помощью гемоксигеназы. Эта посттрансляционная регуляция опосредуется железорегуляторным элементом (IRE), присутствующим в 5'-нетранслируемой области на мРНК FPN1. Железорегуляторные белки (IRP), выступая в качестве внутриклеточных датчиков железа, будут связываться с IRE в условиях дефицита железа и подавлять трансляцию мРНК. Высвобождение железа при деградации гема инактивирует IRP, тем самым увеличивая синтез FPN1 [38].

Очень важным представляется вопрос, возможен ли выход железа из эритроидных клеток в физиологических условиях до гибели эритроцита. Казалось бы, как основным потребителям железа в организме, клеткам эритроидного ряда не нужен механизм для элиминирования желе-

за. Однако Cianetti и др. [39] в 2005 г. впервые выявили мРНК FPN1 в эритроблестах человека, которые не регулируются IRE. Zhang D. L. et al. [40] в 2009 г. выделили из клеток-предшественников эритроцитов мыши мРНК FPN1B. Эта мРНК ферропортина FPN1B обычно усиленно экспрессируется в двенадцатиперстной кишке в условиях дефицита железа, обеспечивая достаточное поступление его в кровь после поглощения из просвета 12-перстной кишки [41]. Эти результаты оказались неожиданными для исследователей. Тем не менее, было показано, что FPN1B экспрессируется на ранних стадиях дифференцировки до наступления высоких темпов синтеза гема и глобина. Это может рассматриваться как защитный механизм, позволяющий предшественникам эритроцита элиминировать избыток поглощенного железа, чтобы избежать его токсического действия. Подобный механизм был предложен ранее для устранения избыточного гема с помощью экспортера гема FLVCR [42]. Интересно, что Zhang D. L. et al. [40] предлагают сложные гипотезы, основанные на предположении, что в условиях острого дефицита железа, высокая экспрессия FPN1, связанная с низким уровнем гепсидина, будет способствовать экспорту железа из эритробластов. В некотором смысле, эти клетки будут «жертвовать» собой для обеспечения жизнеспособности других клеток, более чувствительных к железodefицитным состояниям, например, нейронов или кардиомиоцитов [43].

Отрицательное влияние гепсидина на FPN1 эритробластов могло бы также объяснить еще один часто наблюдаемый, но не ясный факт. При анемии, сопровождающей процессы воспаления, ограничиваемый уровнем железом эритропоэз является результатом накопления железа в макрофагах из-за высокого уровня сывороточного гепсидина. Тем не менее, при этом, как правило, наблюдается нормоцитарная анемия, означающая, что эритроидных запасов железа достаточно, чтобы обеспечить нормальное образование гемоглобина. Выключение экспрессии FPN1

в мембране эритробласта может быть одним из способов достижения этой цели (рис. 6).

Остается ряд нерешенных вопросов, касающихся роли FPN1 в эритропоэзе. Во-первых, есть некоторые расхождения относительно субклеточной локализации FPN1 в эритроблестах, существует 2 мнения: Cianetti L. et al. [39] считают, что FPN1 расположен внутриклеточно, а Zhang D. L. et al. постулируют его расположение на клеточной мембране. Способность к взаимодействию с гепсидином плазмы делает второе предположение более предпочтительным. Во-вторых, все экспериментальные работы проводились на культурах предшественников эритроидных клеток из фетальной печени мыши либо ретикулоцитов человека. В естественных условиях эритроидные предшественники эритроцитов образуются, дифференцируются, и теряют ядро в эритробластических островках костного мозга, где они окружают центральный макрофаг [44]. Межклеточные взаимодействия, также как и взаимодействия «клетка-внеклеточная матрица», играют важную роль в положительной и отрицательной регуляции обратной связи, поэтому взаимодействие FPN1-гепсидин может действовать по-разному в естественных условиях и в культуральных моделях. Наконец, из какого пула железо экспортируется в плазму? Для экспорта железа через FPN1 должен разрушаться ферритин, а эритробласты не накапливают большого количества связанного с ферритином железа [45]. С другой стороны, железо для экспорта из клетки может поступать при деградации гема с помощью гемоксигеназы, которая активно экспрессируется на ранних стадиях дифференцировки. Этот механизм напоминает путь железа в макрофагах. Железо, экспортируемое FPN1, может также быть извлечено из цитозоля после деградации поступившего путем эндоцитоза комплекса  $Fe_2Tf-TfR$ , что может наблюдаться только при избыточном поступлении порфирина. Тем не менее, до сих пор не ясно, будет ли это железо непосредственно направлено в мито-

хондрии, или оно переходит в цитозольный лабильный пул  $Fe^{2+}$  железа. В пользу прямого поступления в митохондрии говорит тот факт, что синтез субъединиц ферритина, кодируемых IRE-содержащими мРНК, не стимулируется в процессе дифференцировки эритроидных клеток, несмотря на высокий приток железа в эти клетки. Если это предположение верно, то железо не будет доступно для экспорта через FPN1.

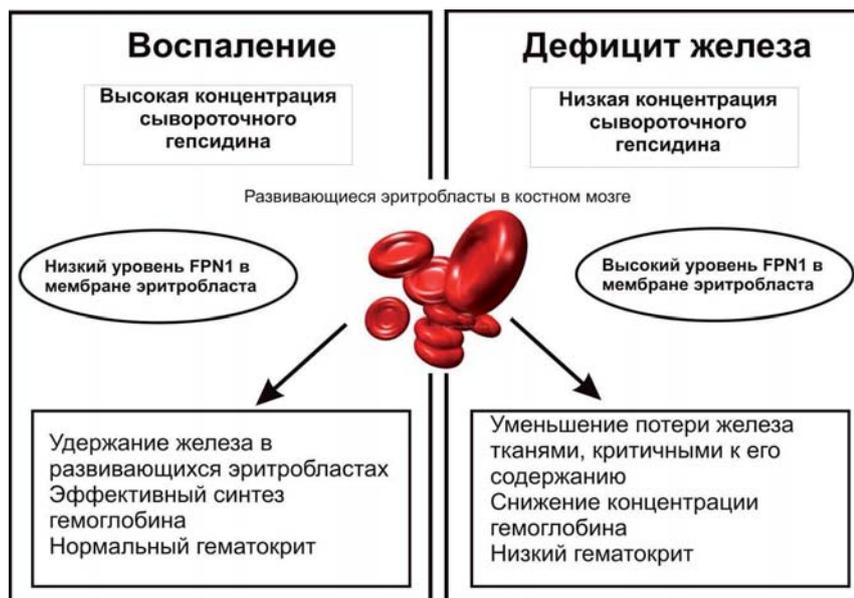


Рис. 6. Роль взаимодействия FPN1-гепсидин в эритроблестах в патологических условиях

Таким образом, как видно из вышеизложенного, вопрос о возможности выведения железа из предшественников эритроцитов *in vivo* до настоящего времени не решен.

Вопрос обеспечения эритроидных клеток достаточным количеством железа решается и регулируется на уровне организма в целом. Центральным регулятором

гомеостаза железа является гепсидин, 25-амино-кислотный пептидный гормон [47], транскрипция которого повышается при действии воспалительных цитокинов, железа и морфогенетических белков костной ткани и снижается при дефиците железа, неэффективном эритропоэзе и гипоксии. Экспортер железа ферропортин является родственным рецептором гепсидина и разрушается в результате взаимодействия с пептидом [48].

Таким образом, регулируя ферропортин, гепсидин контролирует выход железа в плазму. Основные потоки железа, которые регулируются взаимодействием гепсидина с ферропортином, включают всасывание железа в двенадцатиперстной кишке из пищи и воды, высвобождение его из макрофагов селезенки и других органов, а также из депонированных в гепато-

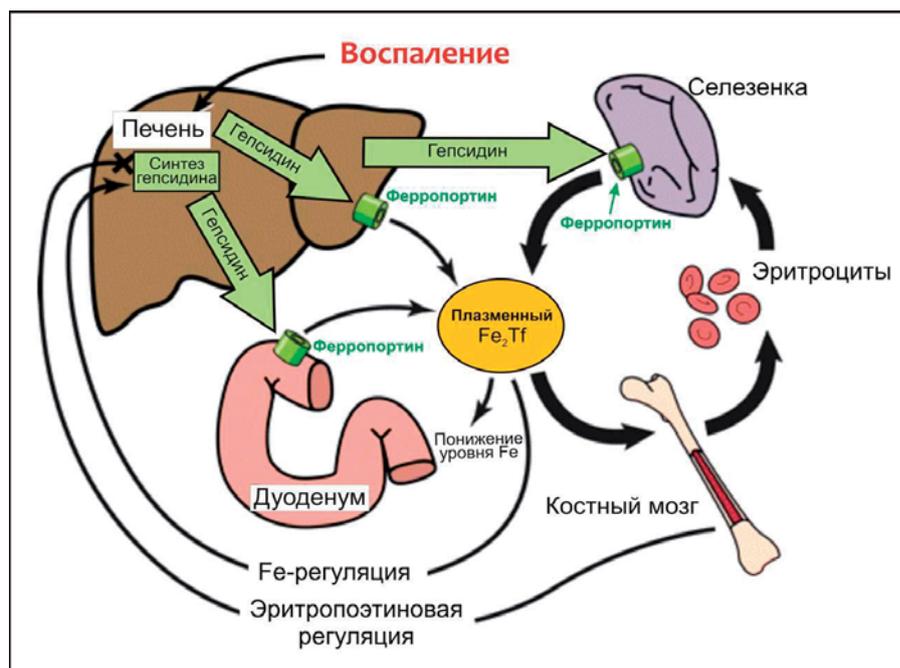


Рис. 7. Регуляция гомеостаза железа в организме [46]

цитах запасов (рис. 7).

Обратное регулирование экспрессии гепсидина концентрацией железа в плазме гарантирует, что концентрация ионов железа и его резерв остаются в пределах нормы. Синтез гепсидина подавляется эритропоэтином, что обеспечивает поступление достаточного количества железа в костный мозг и активный эритропоэз. Экспрессия гепсидина стимулируется во время воспаления, при этом выход железа в плазму подавляется, что приводит к снижению содержанию железа в крови и анемии воспаления [49]. В регуляцию гомеостаза железа гепсидином включено большое количество белков, многие из которых, вероятно, еще не идентифицированы.

### Заключение

Все вышеизложенное показывает, что физиологические функции, выполняемые железом в процессе эритропоэза, зависят, прежде всего, от четкой и слаженной работы системы транспорта, транслокации в клеточных компартментах, находящихся на разных стадиях развития эритроидных клеток, при условии согласованного переноса в кишечнике, крови и кровеносных органах. Четкое представление о функционировании системы транспорта железа позволяет более эффективно решать задачи управления его гомеостазом в физиологических и патологических условиях.

### Литература

1. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. Focused Review / Crichton R.R., Wilmet S., Legssyer R. [et al.] // *Journal of Inorganic Biochemistry* - 2002. - Vol. 91, Iss. 1. - P. 9-18.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Клинические и молекулярные аспекты эффективного и безопасного лечения анемии. // под. ред. Р.Р. Шилева / Москва, 2010 53 С.
3. IUPAC, 1995, 67, 1307 (Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on

structure (IUPAC Recommendations 1995)) on page 1339.

4. Биохимия: Учебник / Под ред. Е. С. Северина. - 2 изд - е., испр. - М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 784 с.: ил.
5. Heme mediates derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach1 /K. Ogawa, J. Sun, S. Taketani [et al.] // *EMBO J* - 2001 - Vol. 20 - P. 2835-2843
6. Two heme-binding domains of heme-regulated eukaryotic initiation factor-2b-kinase // M. Rafie-Kolpin, P.J. Chefaló, Z. Hussain [et al.] // *J. Biol. Chem* - 2000 - Vol. 275 - P. 5171-5178
7. Биохимия: Учебник / Под ред. Е. С. Северина. - 2 изд - е., испр. - М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 784 с.: ил.
8. The role of haem biosynthetic and degradative enzymes in erythroid colony developmentThe effect of haemin /N.G. Ibrahim, J.D. Lutton, R.D. Levere// *Br. J. Haematol* - 1982. - Vol. 50 - P. 17-28.
9. Identification of a Human Heme Exporter that Is Essential for Erythropoiesis. /John G. Quigley, Zhantao Yang, Mark T. Worthington [et al.] // *Cell*. - 2004. - Volume 118, Issue 6 - P. 757-766
10. Общая токсикология. Под редакцией Б. А. Курляндского, В. А. Филова // Издательство: Медицина, 2002.-608 с.
11. Andrews N. C. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. / N. C. Andrews // *Nat Rev Genet*. - 2000 - Vol. 1(3) - P. 208-217.
12. Ponka P. The transferrin receptor: role in health and disease. / P. Ponka, C. N. Lok / *Int J Biochem Cell Biol*. - 1999 - Oct;31(10) - P. 1111-1137.
13. Andrews N. C. / Nancy C. Andrews // *N Engl J Med* - 1999. - Vol. 341 - P. 1986-1995.
14. Pearse B. M. Membrane recycling by coated vesicles / B. M. Pearse, M. S. Bretscher // *Annu. Rev. Biochem*. - 1981. - Vol. 50 - P. 85-101.
15. Dautry-Varsat A. Receptor-mediated endocytosis: the intracellular journey of

- transferrin and its receptor. / A. Dautry-Varsat // *Biochimie*. – 1986. – Vol. 68(3) – P. 375-381.
16. Hentze M. W. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. / Hentze M. W., Muckenthaler M. U., Andrews N. C. // *Cell*. – 2004 – Vol. 117 – P. 285-297.
  17. Two genetic loci participate in the regulation by iron of the gene for the human transferrin receptor. / J. L. Casey, B. Di Jeso, K. Rao [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1988 – Vol. 85(6) – P. 1787–1791.
  18. Hentze M. W. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. / M. W. Hentze, L. C. Kahn / *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1996 - Aug 6;93(16) – P. 8175-8182.
  19. Transferrin receptor 2 (TfR2) and HFE mutational analysis in non-C282Y iron overload: identification of a novel TfR2 mutation. / Mattman A., Huntsman D., Lockitch G. [et al.] // *Blood* - 2002. – Vol. 100 (3) – P. 1075–1077.
  20. Heterotypic interactions between transferrin receptor and transferrin receptor 2. / Vogt T. M., Blackwell A.D. Giannetti A. M. [et al.] // *Blood* – 2003 – Vol. 101 (5) – P. 2008–2014.
  21. Molecular cloning of transferrin receptor 2: a new member of the transferrin receptor-like family. / Kawabata H., Yang R., Hiramata T. [et al.] // *J Biol Chem*. 1999;274: 20826-20832.
  22. Tissue distribution and clearance kinetics of non-transferrinbound iron in the hypotransferrinemic mouse: a rodent model for hemochromatosis. / E. M. Grave, J. Alexander, M. Eldridge [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987 – Vol. 84 – P. 3457–3462.
  23. Kaplan J. Regulation of the transferrin-independent iron transport system in cultured cells. / J. Kaplan, I. Jordan, and A. Sturrock // *J. Biol. Chem.* - 1991. – Vol. 266 – P. 2997–3004.
  24. Alternative iron transport pathway: Mobilferrin and integrin in K562 cells. / M. E. Conrad, J. N. Umbreit, E. G. Moore [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994 – Vol. 269 – P. 7169–7173
  25. Mobilferrin is an intermediate in iron transport between transferrin and hemoglobin in K562 cells. / M. E. Conrad, J. N. Umbreit, E. G. Moore [et al.] // *J Clin Invest*. – 1996. - Vol. 98(6). – P. 1449–1454.
  26. Prelysosomal divergence of transferrin and epidermal growth factor during receptor mediated endocytosis. / Dickson R. B., Hanover J. A., Willingham M. C. [et al.] // *Biochem.* - 1983. - Vol. 22 – P. 5667–5567.
  27. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT-1 in the duodenum: the surprising role of mucin. / Simovich M., Hainsworth L. N., Fields P. A. [et al.] // *Am J Hematol*. – 2003. - Vol. 74(1) – P. 32-45.
  28. Paraferitin: a protein complex with ferrireductase activity is associated with iron absorption in rats. / Umbreit J.N., Conrad M. E., Moore E. G. [et al.] // *Biochemistry*. - 1996. - Vol.35 – P. 6460–6469.
  29. Structure of the membrane proximal oxidoreductase domain of human Steap3, the dominant ferrireductase of the erythroid transferrin cycle. / Sendamarai A. K., Ohgami R. S., Fleming M.D. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2008. – Vol. 105 – P. 7410-7415.
  30. Morgan E. H. Mechanisms of Iron Transport Into Rat Erythroid Cells / Evan H. Morgan // *Journal of Cellular Physiology* – 2001. - Vol. 186 – P. 193-200.
  31. Hodgson L. L. Iron transport mechanisms in reticulocytes and mature erythrocytes. / Leah L. Hodgson, Elizabeth A. Quail, Evan H. Morgan // *Journal of Cellular Physiology* – 1995. - Volume 162, Issue 2 – P. 181–190.
  32. Arosio P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more /

- P. Arosio, R. Ingrassia, P. Cavadini // Biochim. Biophys. Acta. - 2009. – Vol. 1790, N 7. – P. 589-599.
33. Bridges K. R. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin /K. R. Bridges, K. E. Hoffman // J. Biol. Chem. - 1986. – Vol. 261, Iss. 30. – P. 14273-14277.
34. Eisenstein R. S. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. / R. S. Eisenstein // Ann. ReVol. Nutrition. - 2001. – Vol. 20, Iss. 7. – P. 627-662.
35. Davis B.A. Results of long term iron chelation treatment with Deferoxamine / B. A. Davis, J. B. Porter // AdVol. Exp. Med. Biol. - 2002. – Vol. 509, N 1. – P. 91-125.
36. Ferritin and the response to oxidative stress / K. Orino, L. Lehman, Y. Tsuji [et al.] // Biochem. J. - 2001. - Vol. 357 (Pt. 1). – P. 241-247.
37. Fuller M. Erythrocyte programmed cell death. / M. Fuller, S. M. Huber, F. Lang / IUBMB Life. - 2008 - Vol. 60(10) – P. 661-668.
38. Muckenthaler M. U. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. / M. U. Muckenthaler, B. Galy, M. W. Hentze // Annu Rev Nutr – 2008. - Vol. 28 – P. 197-213.
39. Expression of alternative transcripts of ferroportin-1 during human erythroid differentiation. / Cianetti L., Segnalini P., Calzolari A. [et al.] // Haematologica – 2005 - Vol. 90(12) – P. 1595-1606.
40. A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. / Zhang D. L., Hughes R. M., Ollivierre-Wilson H. [et al.] // Cell Metab – 2009 - Vol. 9(5) – P. 461-473.
41. Beaumont C. Can erythroblasts donate iron? / C. Beaumont / Blood. – 2011. - Vol. 118(10) – P. 2649-2651.
42. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. / Keel S. B., Doty R. T., Yang Z. [et al.] // Science – 2008 - Vol. 319(5864) – P. 825-828.
43. Hepcidin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. / Zhang D. L., Senecal T., Ghosh M. C. [et al.] // Blood – 2011. - Vol. 118(10) – P. 2868-2877.
44. Chasis J.A. Erythroblastic islands: niches for erythropoiesis. / Chasis J. A., Mohandas N. // Blood – 2008 - Vol. 112(3) – P. 470-478.
45. Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome. / De Domenico I., Vaughn M. B., Li L. [et al.] // EMBO J – 2006 - Vol. 25(22) – P. 5396-5404.
46. Ganz T. // Molecular control of iron transport. / T. Ganz. // J Am Soc Nephrol. - 2007 - Vol. 18(2) – P. 394-400.
47. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. / Ramey G., Deschemin J. C., Durel B. [et al.] // Haematologica. - 2010 - Vol. 95(3) – P. 501-504.
48. Lee P.L. Regulation of hepcidin and iron-overload disease. / P. L. Lee, E. Beutler / Annu Rev Pathol. – 2009 - №4 – P. 489-515.
49. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. / Nemeth E., Tuttle M. S., Powelson J. [et al.] // Science. - 2004 - Vol. 17;306(5704) – P.2090-2093.

### Резюме

#### РОЛЬ ТРАНСПОРТУ ЗАЛІЗА В ЕРИТРОПОЕЗІ

*Пихтєєва О.Г., Шафран Л.М.*

Наведено огляд літературних даних, що відбивають зміни в сучасних уявленнях про склад, роль і характер функціонування системи транспорту заліза в клітинах на прикладі найбільш активного і складного фізіологічного комплексу - еритропоезу в організмі людини і тварин. Фізіологічні функції, що виконуються залізом в процесі еритропоезу залежать від чіткої і злагодже-

ної роботи бігтьох взаємодіючих білків, які беруть участь в транспортуванні, транслокації в клітинних компартментах, клітинах, що знаходяться на різних стадіях розвитку еритроцитів, за умови узгодженого перенесення цього елемента в кишечнику, крові та кровотворних органах. Чітке уявлення про функціонування системи транспорту заліза дозволяє більш ефективно вирішувати завдання управління його гомеостазом в організмі у фізіологічних і патологічних умовах.

*Ключові слова: еритропоез, залізо, транспорт*

**Summary**

THE ROLE OF IRON TRANSPORT IN ERYTHROPOIESIS

*Pykhtieva E.G, Shafran L.M.*

A review of the new data, reflecting mainly occurred in the last decade, changes in views of the composition, role and character

of action of the cellular iron transporting system was made. As an example, these processes have been traced to the most active link - the system of erythropoiesis. It is shown that participation of Iron in erythropoiesis physiological functions depend on a coherent system of transport, translocation in the cell compartments of erythroid cells, in collaboration with the intestine, blood and blood-forming organs. A clear understanding of the functioning of the iron transport allows for more effective solutions to manage its homeostasis under physiological and pathological conditions.

*Keywords: erythropoiesis, iron, transport*

*Впервые поступила в редакцию 20.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

**Гигиена, эпидемиология, экология**

**Hygiene, Epidemiology, Ecology**

УДК 613.6:678.7

**САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФОРМ МЕТАЛЛОВ В СОСТАВЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

**Большой Д.В.**

*Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса*

Рассмотрены основные химические формы металлов в составе полимерных материалов, а также энергетика и направления взаимопревращений этих форм. Показано и обосновано гигиеническое значение химических форм металлов в полимерах.

*Ключевые слова: полимерные материалы, металлы*

В продолжение двух последних десятилетий в области индустрии полимерных материалов наблюдается технологическая революция, выражающаяся не только в появлении новых видов пластиков и производственных приёмов, но и в качественно новом подходе к реализации технологического цикла, начиная от молекулярных механизмов полимеризации до комбинирования различных полимерных материалов в конечном изделии, создания «умных»

пластиков и полимеров с заданными специальными свойствами [1].

Одним из следствий такой революции стало широкое использование в производственном процессе соединений металлов. Современное полимерное изделие — как правило, высокотехнологичный комплексный продукт со сложным составом, состоящий отнюдь не только из высокомолекулярных полимерных цепей. В процессе превращения мономера в готовое по-