

РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

А. И. Выговская, Е. В. Воробей
(МГУ имени А. А. Кулешова, Могилев, Беларусь)

В работе проанализированы основные физиологические механизмы включения железосодержащих металлодекстранов в клеточный метаболизм, а также роль межклеточных взаимодействий в регуляции метаболизма железа.

В настоящее время обнаружено несколько белков, 2 из которых – мобилферрин и b_3 -интегрин – облегчают всасывание Fe^{3+} , а двухвалентный транспортер металлов (divalent metal transporter, DMT-1) – Fe^{2+} и других двухвалентных катионов [5, 6].

Интегрины относятся к одному из семейств молекул клеточной адгезии, обеспечивающих межклеточные взаимодействия, в частности адгезию клеток к экстрацеллюлярному матриксу, и играют важнейшую роль в реализации необратимой адгезии клеток друг к другу, а также к коллагену, фибриногену, фибронектину и другим матриксным молекулам. Поступление железа в кровь из клеток кишечника осуществляется гепестинном, представляющим гомолог церулоплазмينا и комплексом рецептора к трансферрину (ТфР) с белком наследственного гемохроматоза. Перечисленные переносчики железа присутствуют не только в энтероцитах, но и в ядросодержащих клетках других органов, что еще более подчеркивает роль клеточной координации в этом процессе. На мембране энтероцитов комплекс муцин-железо- b_3 -интегрин взаимодействует с мобилферрином,

находящимся в цитоплазме люминальных клеток [2, 4]. По цепочке муцин-интегрин-мобилферрин железо поступает в клетку.

Таким образом, поступление железа регулируется с помощью четко отлаженных механизмов межклеточных взаимодействий с участием β_3 -интегринов.

Дальнейший метаболизм железа после поступления его в плазму крови реализуется посредством трансферринового цикла. Трансферрин (Тф), содержащий 2 атома железа, связывается с рецептором к трансферрину (ТфР) на поверхности эритроидных предшественников.

Следует отметить, что важным источником трансферринового железа являются фагоцитированные эритроциты, из которых железо поступает в клетку. ТфР представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух идентичных полипептидных цепей, насчитывающих 760 аминокислотных остатков, соединенных дисульфидными мостиками. Молекулярная масса каждой цепи равняется 95 кДа. Внеклеточная часть рецептора состоит из 3 α -доменов. С одним из них нековалентно ассоциирован β_2 -микроглобулин, стабилизирующий структуру ТфР. Последний в дальнейшем, транспортируются в специальные эндосомы с активными протонными помпами, поддерживающими градиент рН. Транспортные белки обеспечивают транспорт железа через эндосомальную мембрану в цитоплазму. Процесс протекает циклично: рецептор к трансферрину возвращается на клеточную поверхность, где может использоваться повторно для связывания железа и его поступления внутрь клетки [3].

Вероятно, в приведенные данные необходимо включить и наличие растворимых рецепторов к трансферрину. В этой ситуации трансферриновый цикл расширяется: свободные рецепторы способны к дополнительному захвату железа непосредственно в циркуляции и дальнейшем эндоцитозу по описанному механизму.

Определенные различия существуют в зависимости от того, с каким типом клеток происходит контакт: на эритроидных клетках значительная часть железа поступает в митохондрии, где инкорпорируется в протопорфирин – предшественник гема, что предполагает, что из одного предшественника разными типами клеток могут синтезироваться субстанции с совершенно различными биологическими функциями [3, 4, 5].

Согласно современным данным, в неэритроидных клетках метаболизм железа существенно отличается тем, что образует пул хранения в

виде ферритина и гемосидерина [7]. В тоже время, складывается впечатление, что трансформация в ферритин возможна только в клеточных популяциях, не содержащих рецептор к трансферрину- CD71.

Основной функцией Тф является перенос железа из мест хранения к нуждающимся в нем клеткам. Связывая железо, Тф одновременно предохраняет клетки от действия активных радикалов кислорода, которые генерируются в результате реакции Фентони [2].

Поступление железа в клетку с участием двухвалентного Тф, обладающего наибольшим сродством к ТфР, происходит путем эндоцитоза в составе эндосом, в которых за счет протонной помпы рН снижается до 5,4, что приводит к распаду железо-белкового комплекса. Железо выделяется во внутриклеточный пул, ТфР включается в клеточную мембрану, а свободный Тф возвращается в плазму.

Внутриклеточный свободный пул железа регулирует пролиферацию клетки, синтез геминных белков, экспрессию ТфР. В эритроидных клетках железо, высвобождаемое из эндосом, переносится в митохондрии и используется для синтеза гема. В неэритроидных клетках неиспользуемая часть железа сохраняется в виде ферритина (Фр).

Таким образом, физиологические процессы, лежащие в основе метаболизма железа, сопряжены со многими вариантами межклеточных координационных взаимодействий, регулирующих всасывание железа и его поступление в циркуляцию.

Список использованной литературы

1. Выговская, А. И. Метаболизм железа и функциональное состояние иммунокомпетентных клеток / А. И. Выговская, Е. В. Воробей // Итоги научных исследований ученых МГУ имени А. А. Кулешова 2019 г. : материалы научно-методической конференции, 5 февраля 2020 г. / под ред. Е. К. Сычовой. – Могилев : МГУ имени А. А. Кулешова, 2020. – С. 166–167.
2. Петров, В. Н. Физиология и патология обмена железа / В. Н. Петров. – Л. : Медицина, 1982. – 213 с.
3. Conrad, M. E., Umbreit, J. N., Moore, E. G., et al. A newly identified iron binding protein in duodenal mucosa of rats. Purification and characterization of mobilferrin // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 5273–5279.
4. Morgan, E. H. Cellular iron processing // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol.11(11). – P. 1023–1030.
5. Skikne, B. S., Cooke, A. D. Ferritin excretion and iron balance in humans // Brit. J. Haematol. – 1995. – Vol. 90. – P. 681–687.
6. Umbreit, J. N., Conrad, M. E., Moore, E. G., Latour, L. F. Iron absorption and cellular transport the mobilferrin / paraferitin paradigm // Semin. Hematol. – 1998. – Vol.35. – P. 13–26.
7. Wick, M., Pinggera, W., Lehmann, P. Ferritin in Iron Metabolism: Diagnosis of Anemias. Wien-New-York : Springer-Verlag, 1995, 2-nd edition. – 113 p.