

УЧАСТНИКИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА, КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. В. Соколов, И. Н. Исакова-Сивак

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Железо (Fe) – является микроэлементом, от доступности которого зависят критичные для выживания клетки процессы, как дыхание, адаптация к гипоксии и к окислительному стрессу, а также репликация ДНК. Важно отметить, что в нейтральной среде, в том числе к плазме крови, ионы Fe(II) быстро окисляются до Fe(III), которое нерастворимо и требует наличия специального белкового переносчика – трансферрина (Tf). В плазме крови окисление ионов железа катализирует медь-содержащая ферроксидаза, церулоплазмин (Cp). Последний осуществляет четырех-электронный перенос на кислород с образованием воды без продукции радикалов и эффективную загрузку Fe(III) в Tf либо его катионный гомолог – лактоферрин (Lf). Недавно нами была обнаружена способность Lf выступать в роли антигипоксического фактора, стабилизирующего гипоксия-индуцибельные факторы (HIF 1-альфа и 2-альфа) в апо-форме. Насыщение Lf ионами железа, катализируемое Cp, регулировало антигипоксическую активность апо-формы Lf по принципу отрицательной обратной связи. При взаимодействии Lf с олеиновой кислотой был получен цитотоксический комплекс, эффективность которого была продемонстрирована в экспериментах ростом с клеток гепатомы (H22a), инокулированной мышам. Более того, цитотоксичность комплексов Lf с олеиновой кислотой зависела от насыщения белка железом и регулировалась при взаимодействии Lf с Cp [1]. Учитывая, что поступление Fe в клетку зависит от захвата насыщенного железом Tf его клеточным рецептором (TfR1), TfR1 рассматривается как перспективная мишень для терапии онкологических заболеваний. В частности, в начале этого века были открыты низкомолекулярные индукторы деградации TfR1, ферристатины. Ферристатин II (хлоразоловый черный) оказался эффективным ингибитором инфекции и репликации нескольких штаммов коронавируса (SARS-CoV-2), за счет подавления проникновения рецептор-связывающего домена шипового белка коронавируса в клетки Vero [2]. Использование Lf и других лигандов TfR1 оказалось эффективным подходом для подавления коронавирусной инфекции [3]. Обсуждаются перспективы терапии вирусных инфекций, использующих TfR1 для проникновения в клетки.

Библиографические ссылки

1. Elizarova A. Y., Sokolov A. V., Vasilyev V. B. Ceruloplasmin reduces the lactoferrin/oleic acid antitumor complex-mediated release of heme-containing proteins from blood cells // International journal of molecular sciences. 2023. Vol. 24. P. 16711.
2. Ferristatin II efficiently inhibits SARS-CoV-2 replication in Vero cells / A. Sokolov [et al.] // Viruses. 2022. Vol. 14. P. 317.
3. Molecular mimicry of the receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein: from the interaction of spike-specific antibodies with transferrin and lactoferrin to the antiviral effects of human recombinant lactoferrin/ A. V. Sokolov [et al.] // Biometals. 2023. Vol. 36. P. 437–462.