

Металло-лигандные формы железа и цинка в организме

С.В. Нотова, Т.В. Казакова, О.В. Маршинская, О.В. Шошина*

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий
Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Реферат

Металлы оказывают широкий спектр действий на биологические процессы, играя важную роль в поддержании функционирования организма. Однако многие металлы, включая эссенциальные элементы, могут оказывать токсическое воздействие на организм, приводя к патологическим процессам. Биологическая роль элемента зависит от ряда физико-химических фактов, таких как степень его окисления, образование металл-лигандных органических и неорганических комплексов. Примером может служить железо, большая часть которого связывается с трансферрином и ферритином, тем самым обеспечивая безопасную транспортировку фентон-активного трёхвалентного иона металла в кровотоке, в то время как свободные ионы Fe^{3+} способствуют образованию активных форм кислорода и дальнейшему повреждению структур клеток. Таким образом, химическая форма элемента определяет токсикокинетику и токсикодинамику металлов. Знания валового содержания элементов в биологических жидкостях недостаточно для понимания сложного механизма биологических и аномальных реакций, необходимо изучать взаимодействие металлических элементов с различными лигандами, в качестве которых могут выступать высоко- и низкомолекулярные соединения (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, цитраты, аминокислоты). В связи с этим всё большее значение приобретает использование современных аналитических методов для получения качественных и количественных данных об элементах, ионных формах, видообразовании и функциях в биологических системах. Совокупность данных методов получила название «speciation analysis» (анализ видообразования), который служит хорошо зарекомендовавшим себя способом изучения биологической роли и метаболизма микроэлементов. В данной статье рассмотрены основные металл-лигандные формы железа (трансферрин, альбумин, ферритин и цитрат) и цинка (альбумин, α_2 -макроглобулин, иммуноглобулин G, транскупреин, металлоионеины, ZIP- и ZnT-транспортёры). Данная информация может быть полезна как в фундаментальных, так и в прикладных работах в области биологии и медицины.

Ключевые слова: металломика, элементный анализ, анализ химических форм элементов, железо, цинк.

Для цитирования: Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В., Шошина О.В. Металло-лигандные формы железа и цинка в организме. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):259–268. DOI: 10.17816/KMJ2022-259.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-259

Metal-ligand forms of iron and zinc in the human body

S.V. Notova, T.V. Kazakova, O.V. Marshinskaya, O.V. Shoshina*

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences,
Orenburg, Russia

Abstract

Metals have a wide range of effects on biological processes, playing an important role in maintaining the functioning of the human body. However, many metals, including essential elements, can have a toxic effect on the body, leading to pathological processes. The biological role of an element depends on a number of physicochemical facts, such as the oxidation degree and the formation of metal-ligand organic and inorganic complexes. For example, most of the iron binds to transferrin and ferritin ensuring the safe transportation of the fenton-active trivalent metal ions in the bloodstream. Free Fe^{3+} ions lead to the formation of reactive oxygen species and further damage of cell structures.

*Для переписки: efftreaty@yandex.ru

Поступила 02.08.2021; принята в печать 30.11.2021;

опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: efftreaty@yandex.ru

Submitted 02.08.2021; accepted 30.11.2021;

published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Thus, the chemical form of the element determines the toxicokinetics and toxicodynamics of metals. Knowledge in total exposure of elements in biological fluids is not enough to understand the complex mechanism of biological and abnormal reactions. It is necessary to study the interaction of metal elements with various ligands such as high- and low-molecular compounds (proteins, polysaccharides, nucleic acids, citrates, amino acids). In this regard, the application of modern analytical methods is becoming increasingly important to obtain qualitative and quantitative data on elements, ionic forms, speciation and functions in biological systems. The combination of these methods is called “speciation analysis”, which is a well-established way to study the biological role and metabolism of trace elements. This article reviews the main metal-ligand forms of iron (transferrin, albumin, ferritin and citrate) and zinc (albumin, α_2 -macroglobulin, IgG, transcuprein, metallothioneins, ZIP and ZnT transporters). This information can be useful both in fundamental and applied researches in the biology and medicine.

Keywords: metallomics, elemental analysis, speciation analysis, iron, zinc.

For citation: Notova SV, Kazakova TV, Marshinskaya OV, Shoshina OV. Metal-ligand forms of iron and zinc in the human body. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):259–268. DOI: 10.17816/KMJ2022-259.

Введение

Информация о химическом видообразовании элементов имеет огромное значение для понимания вопросов в сфере питания, биохимии, медицины и фармакологии [1–3]. Развитие современных инструментальных аналитических методов позволяет проводить надёжный химический видовой анализ, благодаря которому возможно определение элементарной формы и взаимосвязей с биологическими лигандами [4].

Speciation analysis (анализ видообразования) — разновидность химического анализа, суть которого состоит в определении качественного и количественного содержания различных форм химического элемента, присутствующих в испытуемом образце [5]. Металло-лигандный анализ имеет большое преимущество, поскольку за последние десятилетия были получены доказательства того, что определения валовой концентрации элемента в биологическом образце недостаточно для оценки его эссенциальности или токсичности [6, 7].

Данный анализ включает комплекс высокочувствительных физико-химических аналитических методов, к которым относятся хроматография, спектроскопические, ионизационные и дифракционные методы [8, 9]. В настоящее время основное внимание уделяют так называемым гибридным аналитическим методам, обеспечивающим высокую селективность [5]. В таких методах, как правило, предварительное разделение компонентов сочетается с последующим их детектированием. В связи с этим наиболее частым бывает использование высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующей масс-спектрометрией с индуктивно связанной плазмой. Сочетание данных методов служит универсальным подходом разделения форм химических элементов с эффективным способом определения ульт-

раследовых количеств широкого круга химических элементов [5, 10].

Исследования показали, что различные соединения одного и того же элемента могут оказывать разные эффекты, так как биологические функции металлов зависят от ряда характеристик [11]. Так, валентное состояние, изотопная форма, присоединённые лиганды оказывают воздействие на функциональную роль металлов. К примеру, Cr (III) является эссенциальным, в то время как Cr (VI) — высокотоксичным, способствующим развитию рака [12–14]. Неорганические формы Se, например селенит и селенат, считают нейротоксичными [15], а селенопротеины Р и глутатионпероксидаза, напротив, нейропротективными [16, 17]. Абсорбционная способность железа Fe (II) ниже по сравнению с Fe (III), но только Fe (II) эффективно при коррекции дефицита Fe в организме, что важно при создании пищевых добавок [18].

Достижения в области аналитической химии позволили доказать, что метаболические нарушения могут возникнуть не только в результате дефицита или избытка определённого элемента, но и из-за взаимодействия между различными ионами металлов и наличия металлосвязывающих (хелатирующих) агентов [19, 20]. В исследованиях, проведённых А.В. Скальным и соавт., было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона достоверно изменены металло-лигандные формы нескольких элементов в сыворотке крови. Было отмечено значительное снижение содержания комплекса Cu/церулоплазмин на фоне повышения содержания низкомолекулярных форм (аминокислот), связанных с медью. Уровень Mn-альбуминовых комплексов у обследуемых был более чем в 4 раза выше по сравнению с контролем [21].

Немецкие учёные провели анализ видообразования селена при болезни Паркинсона,

боковом амиотрофическом склерозе и болезни Альцгеймера¹ в спинномозговой жидкости [22, 23]. Исследователями было показано, что уровень нейротоксичных форм селена не изменялся у пациентов с болезнью Паркинсона в отличие от других нейродегенеративных расстройств, таких как боковой амиотрофический склероз и болезнь Альцгеймера. Была отмечена существенная разница в соотношении альбумин-связанного вида селена и селенометионина (Se-HSA/Se-Met) между пациентами с болезнью Паркинсона и боковым амиотрофическим склерозом [15]. Подобные исследования в дальнейшем, возможно, помогут установить новые диагностические биомаркёры с перспективой их использования в клинической практике.

Следует отметить, что химическая природа лигандов цинка и железа до конца неизвестна, а также недостаточно данных об изменении уровней металло-лигандных форм данных элементов при различных заболеваниях. В связи с этим в обзоре предоставлена совокупная информация о возможных металло-лигандных формах данных металлов и выполняемых ими функциях.

Металломикса железа

Железо (Fe) — жизненно необходимый микроэлемент, который служит кофактором для гемопротеинов и негемсодержащих белков, в том числе многих ферментов [24]. Гемопротеины участвуют в многочисленных биологических реакциях, таких как связывание и транспорт кислорода (гемоглобин), метаболизм кислорода (каталазы, пероксидазы), клеточное дыхание и транспорт электронов (цитохромы). Белки, содержащие негемовое железо, важны для клеточных процессов, таких как синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), пролиферация и дифференцировка клеток [25].

Нарушение гомеостаза железа связано с различными заболеваниями. К примеру, дефицит железа, возникающий в результате ухудшения усвоения или распределения металла, вызывает анемию. Избыток железа приводит к его отложению в тканях и становится патофизиологической основой многих заболеваний, включая рак и ряд нейродегенеративных состояний [26, 27]. При высоком уровне железа образуется свободное железо (II), что может вызвать окислительный стресс и гибель клеток в результате перекисного окисления липидов, известного как ферроптоз [28].

Окислительный стресс тесно связан с балансом окислительно-восстановительной пары Fe (II)/Fe (III). В то время как Fe (III) окислительно неактивно, Fe (II) способствует образованию активных форм кислорода, катализируя разложение H_2O_2 с последующим образованием гидроксильных радикалов и перекисным окислением мембранных липидов [29]. В связи с этим учёные отмечают, что количественные измерения железа, анализ металло-лигандных и ионных форм, а не валовое его определение, служат ключом к более глубокому пониманию патологических процессов [30, 31].

В организме человека содержится около 3–5 г железа [32]. Большая его часть находится в гемоглобине эритроидных клеток (>2 г) или миоглобине мышц (~300 мг) в виде гема. Макрофаги в селезёнке, печени и костном мозге содержат временную фракцию железа (~600 мг), в то время как избыток металла хранится в паренхиме печени в составе ферритина (~1000 мг). Все другие клеточные железосодержащие белки и ферменты связывают в общей сложности ~8 мг железа [33].

Наиболее распространённые виды железа — Fe (II) и Fe (III). Окислительно-восстановительный потенциал железа может изменяться в зависимости от присоединённых лигандов, например феррил (Fe^{4+}) может временно генерироваться в качестве промежуточного продукта при окислительных превращениях, опосредованных металлами [25].

Одни из металло-лигандных форм железа — трансферрин, альбумин, ферритин и цитрат.

1. Трансферрин. В организме человека метаболизм железа представляет собой жёстко регулируемый процесс: железо поступает в кровоток из кишечника в виде двухвалентного катиона Fe (II), который легко окисляется до состояния Fe (III) и связывается трансферрином (80 кДа) [34]. Плазменный трансферрин — важнейший физиологический источник железа, синтезируемый в печени. Вместе с ферритином он связывает практически всё циркулирующее в плазме железо. В физиологических условиях это хелатирование поддерживает низкий уровень свободного железа в кровотоке, чтобы предотвратить образование активных форм кислорода, и способствует транспорту железа в клетки [35].

Железосвязанный трансферрин распределяет железо по другим клеткам организма путём связывания рецепторов на клеточных поверхностях с последующим импортом в клетку посредством эндоцитоза. Попадая в цитоплазму, железо доставляется в различные внутриклеточные

¹Примечание редакции. Альцхаймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание Альцгеймер.

точные участки, включая митохондрии для биосинтеза гема, и к ферритину — внутриклеточному депо железа [36]. Метаболически неактивное железо хранится в ферритине и находится в равновесии с обменным железом, связанным с молекулами-носителями [37].

2. *Ферритин*. Ферритин представляет собой комплекс массой 450 кДа, который связывает частицы оксигидроксида железа (до 4500 атомов железа). Большинство ферритинов находится внутри клеток и служит для хранения железа. Физиологическая роль внеклеточных ферритинов, переносимых кровью, менее чётко определена [38].

3. *Альбумин*. Человеческий сывороточный альбумин, известный как низкоаффинный железосвязывающий белок, был предложен в качестве лиганда для пула не связанного с трансферрином железа, обычно присутствующего у пациентов с его избытком [39]. Альбумин несёт чистый отрицательный заряд с большим количеством карбоновых кислот на поверхности молекулы, благодаря чему могут образовываться потенциальные сайты связывания железа [40, 41].

4. *Цитрат*. Более ранние исследования химического видообразования элементов в плазме крови человека предполагали наличие в ней только трёхвалентной формы железа и указывали, что среди встречающихся низкомолекулярных лигандов железо представлено исключительно в виде гидроксидатного комплекса [42]. Однако в настоящее время установлено, что плазма крови и сыворотки содержит двенадцать видов низкомолекулярных комплексов железа. Цитрат, ацетат, пируват и фосфаты — потенциальные низкомолекулярные лиганды металла. Учитывая сродство каждого лиганда, учёные предположили, что цитрат является наиболее доминантным лигандом для не связанного с трансферрином железа [43].

Таким образом, оценка содержания комплексов железа с высоко- и низкомолекулярными лигандами *in vivo* важна для лучшего понимания метаболизма данного микроэлемента, а также различных видов патологии, связанной с нарушением обмена железа.

Металломика цинка

Цинк (Zn) — второй наиболее распространённый и незаменимый микроэлемент в живом организме. Исследователи выявили более 3000 цинковых белков, которые необходимы для ферментативных и структурных функций, транспорта и хранения, репарации, репликации и трансляции ДНК [44, 45]. Шесть классов фер-

ментов (оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы) используют в качестве кофактора цинк [46, 47]. В ходе ферментативных процессов цинк играет каталитическую роль, коактивную роль (усиление или уменьшение каталитических функций) либо структурную (это необходимо для стабильности четвертичной структуры ферментов) [48, 49]. Учёные предполагают, что более 10% генома человека кодирует цинковые белки [50].

Нарушение гомеостаза цинка может стать причиной многих хронических заболеваний, таких как неврологические расстройства, аутоиммунные и возрастные дегенеративные заболевания, сахарный диабет, атеросклероз, а также ряда злокачественных новообразований. Оно способно усиливать окислительный стресс и приводить к образованию воспалительных цитокинов [51–56].

В настоящее время дефицит цинка очень распространён, особенно в развивающихся странах. Согласно отчёту Всемирной организации здравоохранения, во всём мире около 2 млрд человек страдают от дефицита цинка, и дефицит представляет собой пятую по значимости причину смертности и заболеваемости. В промышленно развитых странах страдает от дефицита цинка в основном пожилое население [57].

Благодаря наличию механизмов регуляции концентрации цинка в организме в местах всасывания цинка с пищей (тонкая кишка) и эндогенной экскреции (кишечный тракт и почки) его токсическое действие встречается редко. Однако нагрузка цинком может препятствовать усвоению меди и вызывать её дефицит [58].

Цинк присутствует во всех тканях организма, однако самые высокие концентрации отмечают в скелетных мышцах (60%), костях (30%), печени и коже (5%), оставшиеся 2–3% — в других тканях и органах (таких, как мозг, почки, поджелудочная железа) [59]. После поглощения цинка клетками он распределяется в цитоплазме (50%), ядре (до 40%) и клеточной мембране (10%) [60].

В отличие от железа и меди, цинк служит окислительно-восстановительно нейтральным элементом и имеет только одно валентное состояние — Zn (II) [61]. Это связано с тем, что его заполненная d-орбиталь исключает участие в окислительно-восстановительных реакциях [62]. Благодаря этому цинк играет ключевую роль в качестве структурного, каталитического и сигнального компонента.

Сообщают, что 75–90% общего цинка плазмы крови связывается с сывороточным альбумином, и эта фракция составляет основную

часть обменного пула цинка плазмы [63]. Около 10% цинка плазмы плотно связывается с α_2 -макроглобулином. Менее 1% общего цинка плазмы образует низкомолекулярные комплексы с аминокислотами (гистидином и цистеином) [64, 65]. На долю сывороточного цинка приходится около 0,1%, из этого 80% свободно связывается с альбумином, 20% — с α_2 -макроглобулином [66].

Эффективными механизмами поддержания гомеостаза цинка служат его абсорбция и экскреция в желудочно-кишечном тракте [67]. Согласно исследованиям, поглощение цинка с наибольшей скоростью идёт в тощей кишке. Избыток эндогенного цинка выводится из организма с калом [68, 69].

Таким образом, во время дефицита цинка или ограниченного его потребления с пищей падает его экскреция, одновременно увеличивается кишечная абсорбция. И напротив, при избытке цинка экскреция увеличивается, в то время как на абсорбцию это не влияет. В результате уровни цинка в тканях и плазме крови сохраняются стабильными [70].

Внутриклеточный гомеостаз цинка строго регулируется. В связи с тем, что Zn не может свободно пересекать клеточные мембраны, существует ряд переносчиков. Белки являются основными лигандами для ионов цинка (II). Существует большое количество цинк-связывающих белков, таких как альбумин, α_2 -макроглобулин, гаптоглобулин, иммуноглобулины (Ig) классов G, M и A, фракция компонента C4, преальбумин, С-реактивный белок [71]. Цинк-связывающие белки могут выступать в качестве соединений для хранения цинка с целью поддержания иммунорегуляторного и окислительного баланса. Координационная среда цинка в белках ограничена донорами кислорода, азота и серы из боковых цепей аминокислот (гистидина, глутамата, аспартата и цистеина) [61].

Согласно анализу литературных данных, встречаются следующие комплексы цинка.

1. *Альбумин*. Сывороточный альбумин — одноцепочечный белок массой ~66 кДа, который служит основным белковым компонентом плазмы крови, отвечающий за циркуляторный транспорт целого ряда молекул (жирные кислоты, гормоны, ионы металлов и лекарственные препараты) [63]. Альбумин имеет несколько мест связывания металлов, которые специфичны для различных ионов. Авторы отмечают, что содержание жирных кислот влияет на связывание металлов. Цинк-связывающая способность может быть снижена, когда жирные

кислоты связаны с альбумином [72]. Исследования, проведённые на изолированном перфузировавшем кишечнике крыс, показали, что альбумин отвечает за транспорт Zn^{2+} в печень [73]. Было показано, что альбумин способствует внедрению ионов цинка Zn^{2+} в эндотелиальные клетки и эритроциты [74].

2. *α^2 -Макроглобулин* — белок, который обладает очень высоким сродством к цинку. Ионы цинка необходимы для активации белка и связывания α_2 -макроглобулина с цитокинами [75]. Исследования плазмы крови человека показывают, что две идентичные α_2 -макроглобулиновые субъединицы массой около 182 кДа дисульфидно связываются с образованием тетрамерной структуры [76].

3. *Связывание IgG*. Согласно данным Y. Yamanaka и соавт., IgG способен специфически связывать ионы цинка через домен Fc [68]. Полученные данные показывают, что молекула γ -глобулина содержит несколько сайтов связывания цинка [77, 78]. Таким образом, при взаимодействии с ионами цинка, распределёнными в периглобулярном пространстве, образуются металлокомплексы, приобретающие новые эффекторные функции по сравнению с теми, которые проявляют γ -глобулины в нативной области [79].

4. *Транскупреин* служит высокоаффинным носителем меди в плазме крови (масса 250 кДа), участвующим в начальном распределении меди, поступающей в кровь из пищеварительного тракта. Однако учёные Калифорнийского университета указывают, что цинк способен связываться с данным белком [80].

Существуют и другие связывающие цинк белки, которые контролируют его гомеостаз.

5. *ZIP-транспортёры*. Выделяют белки семейства ZIP-транспортёров, которые переносят цинк в цитозоль из внеклеточного пространства и внутриклеточных компартментов [81]. Согласно исследованиям, существует 14 видов ZIP-транспортёров, закодированных в геноме человека. Их гены обозначают *SLC39A1–SLC39A14*, и они кодируют белки ZIP1–ZIP14 соответственно. Данные переносчики экспрессируются в разных тканях и клетках (например, мозге, печени, поджелудочной железе, почках), а их белки локализуются в различных субклеточных компартментах (например, плазматической мембране, лизосомах, митохондриях) [82].

6. *ZnT-транспортёры*. Другая группа представлена цинковыми транспортёрами ZnT, которые переносят цинк из цитозоля во внеклеточное пространство и внутриклеточные органеллы [83]. Учёными было идентифициро-

вано девять транспортёров цинка ZnT, которые обозначают ZnT1–ZnT8 и ZnT10, кодируемых генами *SLC30A1–SLC30A8* и *SLC30A10* соответственно [84, 85]. Оба семейства переносчиков реагируют на дефицит и избыток цинка, отвечая специфическими изменениями в их локализации в клетках и стабильности белков. Нарушение регуляции и мутации в генах транспортёров могут стать причиной функциональных нарушений [86].

Таким образом, ZIP-транспортёры повышают уровень цитоплазматического цинка, а ZnT-транспортёры его снижают [60, 87].

7. Металлотионеины. Помимо перечисленных переносчиков, существуют металлотионеины — низкомолекулярные металлосвязывающие белки (6–7 кДа) с высоким содержанием цистеина, которые способны связывать клеточный цинк через тиоловые кластеры (до 7 атомов цинка) [88, 89]. Известно четыре класса металлотионеинов. MT-1 и MT-2 распространены повсеместно в организме, поддерживают клеточный гомеостаз цинка, меди и хелатируют тяжёлые металлы (кадмий, ртуть) с целью снижения цитотоксичности и их внутриклеточных концентраций. MT-3 и MT-4 локализируются преимущественно в мозге и стратифицированных эпителиальных тканях [90]. Самые высокие концентрации металлотионеина обнаружены в печени, почках, кишечнике и поджелудочной железе [91].

8. Белки семейства S100 способны связывать ионы цинка. Связывание переходных металлов белками S100 впервые было охарактеризовано более 30 лет назад [92]. Функции данных белков носят преимущественно регуляторный характер, они участвуют в целом ряде процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и воспаление [93]. Большинство белков S100 имеет общую гомодимерную структуру, в которой мономеры приблизительно по 10 кДа собираются вместе, образуя компактную α -спираль [94].

Согласно анализу литературы, связывающими Zn белками являются S100A1, S100A2, S100A3, S100A4, S100A5, S100A6, S100A7, S100A8/9, S100A12, S100A15 и S100A16 и S100B [95]. Цинк-связывающий сайт в белках S100B, S100A6, S100A7, S100A8/A9, S100A12 и S100A15 состоит из трёх остатков гистидина и одного остатка аспартата либо четырёх остатков гистидина; а S100A2, S100A3 и S100A4 имеют цистеин-содержащие цинк-связывающие сайты [94]. Роль такого связывания до конца не изучена, однако предполагают, что двухвалентные катионы, не только кальций, но и цинк, медь и марганец, влияют на олигомеризацию бел-

ков S100, следовательно, и на их функциональную способность [96, 97].

9. Комплексы цинка с анионами. Сероводород, фосфат водорода и сульфат — сильнейшие неорганические анионы цинка. Гораздо более эффективно связывают цинк дифосфат ($P_2O_7^{4-}$), трифосфат ($P_3O_{10}^{5-}$), тетрафосфат ($P_4O_{13}^{6-}$) и инозитолфосфат. Ацетат (CH_3COO^-), гидрокарбонат (HCO_3^-) и хлорид (Cl^-) — лиганды с промежуточной силой координации Zn^{2+} . К примеру, гидрокарбонат является лигандом цинкового фермента карбоангидразы, а хлорид был идентифицирован как лиганд цинка в кристаллических структурах некоторых цинковых белков [98]. Органические кислоты (пируват, сукцинат, глутарат, лактат, фолат, оксалоацетат, цитрат) также могут служить потенциальными лигандами цинка [61]. В клетке все эти анионы также буферизируются, существует контролируемое равновесие между свободными и связанными формами.

10. Другие комплексообразующие соединения. Глутатион (GSH), аденозинтрифосфат (АТФ), цитрат и аминокислоты — низкомолекулярные лиганды цинка [99].

Глутатион служит для детоксикации ксенобиотиков и тяжёлых металлов, восстановления белковых тиолов, поддержания клеточных мембран и дезактивации свободных радикалов. Его окисленный димер (GSSG) контролирует содержание металлов в металлотионеине [100]. Было отмечено, что цинк образует комплексы с глутатионом $Zn(GSH)$ и $Zn(GSH)_2$ [101]. Также в исследованиях учёных обнаружено образование тройного комплекса $Zn(II)-GSH-His$ [100].

Показано, что АТФ служит лигандом цинка. Так, некоторые киназы предпочитают комплекс $ZnATP$ комплексу $MgATP$ [99], например в кристаллических структурах флавокиназы и пиридоксалькиназы был обнаружен связанный комплекс $ZnATP$ [102].

Установлено, что $Zn(His)^+$ является предпочтительным субстратом для мембранного транспорта. Гистидин образует комплексы 1:1 и 2:1 с цинком, где комплекс 2:1 $Zn(His)_2$ не имеет общего заряда [103]. Ион $Zn(II)$, имеющий решающее значение для стабильности и структуры цинкового пальца, тетраэдрически связан тиольными группами цистеина [101].

Другим регуляторным механизмом внутриклеточной концентрации цинка служит накопление в везикулах в виде хелатируемого и лабильного Zn. К примеру, около 20% цинка находится в синаптических пузырьках глутаматергических нейронов в гиппокампе и коре головного мозга [104, 105]. Помимо цинк-содер-

жащих гранул и везикул, обнаруженных при нормальных физиологических условиях, цинк также накапливается в субклеточных компартментах при определённых патологических состояниях. В условиях высокого содержания цинка появляются цитозольные везикулы, которые называют цинкосомами [106]. Однако в настоящее время эти образования плохо изучены, и нет данных о химическом видообразовании цинка в них.

Таким образом, изучение комплексообразования цинка имеет большое значение для биохимии, поскольку различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные биологические процессы.

Заключение

Развитие методов аналитической химии привело к пониманию того, что общая концентрация химических элементов не может предоставить полную информацию об их биодоступности и возможном токсическом воздействии на экологические системы и живые организмы. Только знание химической формы элемента может дать информацию о возможных химических и биохимических процессах и, таким образом, привести к большему пониманию токсичности или эссенциальности элемента. По этой причине определение химической формы элементов имеет большое прикладное значение.

Работа выполнена в соответствии с планом исследований Федерального исследовательского центра биологических систем и агротехнологий РАН №0526-2022-0011.

Участие авторов. С.В.Н. — редактирование; Т.В.К., О.В.М. и О.В.Ш. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Dressler VL, Antes FG, Moreira CM, Pozebon D, Duarte FA. As, Hg, I, Sb, Se and Sn speciation in body fluids and biological tissues using hyphenated-ICP-MS techniques: A review. *Int J Mass Spectrom.* 2011;307(1–3):149–162. DOI: 10.1016/j.ijms.2011.01.026.
- Ogra Y. Development of metallomics research on environmental toxicology. *Yakugaku Zasshi.* 2015;135(2):307–314. DOI: 10.1248/yakushi.14-00233.
- Mounicou S, Szpunar J, Lobinski R. Metallomics: the concept and methodology. *Chem Soc Rev.* 2009;38(4):1119–1138. DOI: 10.1039/b713633c.
- Trinta VO, Padilha PC, Petronilho S, Santelli RE, Braz BF, Freire AS, Saunders C, Rocha HFD, Sanz-Me-

del A, Fernández-Sánchez ML. Total metal content and chemical speciation analysis of iron, copper, zinc and iodine in human breast milk using high-performance liquid chromatography separation and inductively coupled plasma mass spectrometry detection. *Food Chem.* 2020;326:126978. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.126978.

5. Айсувакова О.П. Специация-анализ соединений химических элементов в объектах окружающей среды: современное представление. *Микроэлементы в медицине.* 2018;19(2):12–26. [Ajsuvakova OP. Speciation analysis by chemical elements in environmental samples: a contemporary view. *Trace elements in medicine.* 2018;19(2):12–26. (In Russ)]. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-2-12-26.

6. Szpunar J. Trace element speciation analysis of biomaterials by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2000;19(2–3):127–137. DOI: 10.1016/S0165-9936(99)00198-3.

7. Marcinkowska M, Barańkiewicz D. Multielemental speciation analysis by advanced hyphenated technique — HPLC/ICP-MS: A review. *Talanta.* 2016;161:177–204. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.08.034.

8. Figueroa JA, Stiner CA, Radzyukevich TL, Heiny JA. Metal ion transport quantified by ICP-MS in intact cells. *Sci Rep.* 2016;6:20551. DOI: 10.1038/srep20551.

9. Zhang R, Li L, Sultanbawa Y, Xu ZP. X-ray fluorescence imaging of metals and metalloids in biological systems. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8(3):169–188. PMID: 30042869.

10. Rekhi H, Rani S, Sharma N, Malik AK. A review on recent applications of high-performance liquid chromatography in metal determination and speciation analysis. *Crit Rev Anal Chem.* 2017;47(6):524–537. DOI: 10.1080/10408347.2017.1343659.

11. Скальный А.В., Вятчина Е.С. Перспективы применения анализа химических форм элементов («Speciation Analysis») в биологии и медицине. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2008;(3):26–32. [Skalny AV, Vyatchanina ES. Speciation analysis prospective in biology and medicine. *Kliniko-laboratornyy konsilium.* 2008;(3):26–32. (In Russ.)]

12. Singh P, Chowdhuri DK. Environmental presence of hexavalent but not trivalent chromium causes neurotoxicity in exposed drosophila melanogaster. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3368–3387. DOI: 10.1007/s12035-016-9909-z.

13. DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of chromium-induced toxicity. *Curr Opin Toxicol.* 2019;14:1–7. DOI: 10.1016/j.cotox.2019.05.003.

14. Piotrowska A, Pilch W, Tota L, Nowak G. Biological significance of chromium III for the human organism. *Med Pr.* 2018;69(2):211–223. DOI: 10.13075/mp.5893.00625.

15. Maass F, Michalke B, Willkommen D, Schulte C, Tönges L, Boerger M, Zerr I, Bähr M, Lingor P. Selenium speciation analysis in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;57:126412. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126412.

16. Takemoto AS, Berry MJ, Bellinger FP. Role of selenoprotein P in Alzheimer's disease. *Ethn Dis.* 2010;20(1 Suppl 1): S1-92-5. PMID: 20521393.

17. Mason RP, Casu M, Butler N, Breda C, Campesan S, Clapp J, Green EW, Dhulkhed D, Kyriacou CP, Giorgini F. Glutathione peroxidase activity is neuroprotective in models of Huntington's disease. *Nat Genet.* 2013;5(10):1249–1254. DOI: 10.1038/ng.2732.

18. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Seleç S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in chil-

- dren with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57–61. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318299c91a.
19. Costas-Rodríguez M, Delanghe J, Vanhaecke F. High-precision isotopic analysis of essential mineral elements in biomedicine: natural isotope ratio variations as potential diagnostic and/or prognostic markers. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016;76:182–193. DOI: 10.1016/j.trac.2015.10.008.
20. Michalke B, Willkommen D, Drobyshev E, Solovyev N. The importance of speciation analysis in neurodegeneration research. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018;104:160–170. DOI: 10.1016/j.trac.2017.08.008.
21. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, Aschner M, Skalny AV, Michalke B, Skalnaya MG. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;59:126423. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126423.
22. Vinceti M, Solovyev N, Mandrioli J, Crespi CM, Bonvicini F, Arcolin E, Georgouloupoulou E, Michalke B. Cerebrospinal fluid of newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis patients exhibits abnormal levels of selenium species including elevated selenite. *Neurotoxicology*. 2013;38:25–32. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.05.016.
23. Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Violli F, Lunetta C, Conte A, Sansone VA, Sabatelli M, Vinceti M. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4–5):171–180. DOI: 10.1159/000460253.
24. Nakashige TG, Nolan EM. Human calprotectin affects the redox speciation of iron. *Metallomics*. 2017;9(8):1086–1095. DOI: 10.1039/c7mt00044h.
25. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Deviredy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51(29):5705–5724. DOI: 10.1021/bi300752r.
26. Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol*. 2007;82:1128–1131. DOI: 10.1002/ajh.21075.
27. Deugnier Y, Turlin B. The pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4755–4760. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4755.
28. Michalke B, Willkommen D, Venkataramani V. Setup of capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry (CE-ICP-MS) for quantification of iron redox species (Fe (II), Fe (III)). *J Vis Exp*. 2020;159. DOI: 10.3791/61055.
29. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(3):419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
30. Solovyev N, Vinceti M, Grill P, Mandrioli J, Michalke B. Redox speciation of iron, manganese, and copper in cerebrospinal fluid by strong cation exchange chromatography — sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2017;973:25–33. DOI: 10.1016/j.aca.2017.03.040.
31. Strzelak K, Rybkowska N, Wiśniewska A, Koncki R. Photometric flow analysis system for biomedical investigations of iron/transferrin speciation in human serum. *Anal Chim Acta*. 2017;995:43–51. DOI: 10.1016/j.aca.2017.10.015.
32. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434:365–381. DOI: 10.1042/BJ20101825.
33. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24–38. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.028.
34. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*. 2000;5(2):299–309. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80425-6.
35. Soldin OP, Bierbower LH, Choi JJ, Choi JJ, Thompson-Hoffman S, Soldin SJ. Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children; new reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System. *Clin Chim Acta*. 2004;34(1–2):211–217. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.01.002.
36. Martínez-Torres C, Renzi M, Layrisse M. Iron absorption by humans from hemosiderin and ferritin, further studies. *J Nutr*. 1976;106(1):128–135. DOI: 10.1093/jn/106.1.128.
37. Ren Y, Walczyk T. Quantification of ferritin bound iron in human serum using species-specific isotope dilution mass spectrometry. *Metallomics*. 2014;6(9):1709–1717. DOI: 10.1039/c4mt00127c.
38. Orino K, Watanabe K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. *Vet J*. 2008;178(2):191–201. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.07.006.
39. Silva AM, Hider RC. Influence of non-enzymatic post-translation modifications on the ability of human serum albumin to bind iron: Implications for non-transferrin-bound iron speciation. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1794(10):1449–1458. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.06.003.
40. He XM, Carter DC. Carter atomic-structure and chemistry of human serum-albumin. *Nature*. 1992;358(6383):209–215. DOI: 10.1038/358209a0.
41. Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int J Biol Macromol*. 2019;123:979–990. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053.
42. Königsberger LC, Königsberger E, May PM, Hefter GT. Complexation of iron (III) and iron (II) by citrate. Implications for iron speciation in blood plasma. *J Inorg Biochem*. 2000;78:175–184. DOI: 10.1016/s0162-0134(99)00222-6.
43. Dziuba N, Hardy J, Lindahl PA. Low-molecular-mass iron in healthy blood plasma is not predominately ferric citrate. *Metallomics*. 2018;10(6):802–817. DOI: 10.1039/c8mt00055g.
44. Kogan S, Sood A, Granick MS. Zinc and wound healing: A review of zinc physiology and clinical applications. *Wounds*. 2017;29(4):102–106. PMID: 28448263.
45. Marger L, Schubert CR, Bertranda D. Zinc: An underappreciated modulatory factor of brain function. *Biochem Pharmacol*. 2014;91(4):426–435. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.002.
46. McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*. 2000;130(5S):1437–1446. DOI: 10.1093/jn/130.5.1437S.
47. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):7–16. DOI: 10.5604/16652681.1184191.
48. Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, De Curtis M. Zinc in early life: A key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients*. 2015;7(12):10427–10446. DOI: 10.3390/nu7125542.
49. Marchan R, Cadenas C, Bolt HM. Zinc as a multi-purpose trace element. *Arch Toxicol*. 2012;86(4):519–520. DOI: 10.1007/s00204-012-0843-1.
50. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res*. 2006;5(1):196–201. DOI: 10.1021/pr050361j.

51. Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, carnosine, and neurodegenerative diseases. *Nutrients*. 2018; 10(2):147. DOI: 10.3390/nu10020147.
52. Hojyo S, Fukada T. Roles of zinc signaling in the immune system. *J Immunol Res*. 2016;2016:6762343. DOI: 10.1155/2016/6762343.
53. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1120–1132. DOI: 10.1038/aps.2018.25.
54. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc status and autoimmunity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(1):68. DOI: 10.3390/nu10010068.
55. Takatani-Nakase T. Zinc transporters and the progression of breast cancers. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(10):1517–1522. DOI: 10.1248/bpb.b18-00086.
56. Maret W. Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Prev Nutr Food Sci*. 2017;22(1):1–8. DOI: 10.3746/pnf.2017.22.1.1.
57. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. DOI: 10.3390/nu9121286.
58. Huang L, Drake VJ, Ho E. Zinc. *Adv Nutr*. 2015;6(2):224–226. DOI: 10.3945/an.114.006874.
59. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. Iron and zinc homeostasis and interactions: Does enteric zinc excretion cross-talk with intestinal iron absorption? *Nutrients*. 2019;11(8):1885. DOI: 10.3390/nu11081885.
60. Kimura T, Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: An overview and perspective. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):336. DOI: 10.3390/ijms17030336.
61. Krężela A, Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:3–19. DOI: 10.1016/j.abb.2016.04.010.
62. Brown LC, Hogg JM, Swadźba-Kwaśny M. Lewis acidic ionic liquids. *Top Curr Chem (Cham)*. 2017;375(5):78. DOI: 10.1007/s41061-017-0166-z.
63. Barnett JP, Blindauer CA, Kassar O, Khazaipoul S, Martin EM, Sadler PJ, Stewart AJ. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5456–5464. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.05.028.
64. Dietl AM, Amich J, Leal S, Beckmann N, Binder U, Beilhack A, Pearlman E, Haas H. Histidine biosynthesis plays a crucial role in metal homeostasis and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*. 2016;7(4):465–476. DOI: 10.1080/21505594.2016.1146848.
65. Zastrow ML, Pecoraro VL. Designing hydrolytic zinc metalloenzymes. *Biochemistry*. 2014;53(6):957–978. DOI: 10.1021/bi4016617.
66. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev*. 2015;95(3):749–784. DOI: 10.1152/physrev.00035.2014.
67. Condomina J, Zornoza-Sabina T, Granero L, Polache A. Kinetics of zinc transport *in vitro* in rat small intestine and colon: interaction with copper. *Eur J Pharm Sci*. 2002; 16(4–5):289–295. DOI: 10.1016/s0928-0987(02)00125-2.
68. Yu Y, Lu L, Luo XG, Liu B. Kinetics of zinc absorption by *in situ* ligated intestinal loops of broilers involved in zinc transporters. *Poult Sci*. 2008;87(6):1146–1155. DOI: 10.3382/ps.2007-00430.
69. Gopalsamy GL, Alpers DH, Binder HJ, Tran CD, Ramakrishna BS, Brown I, Manary M, Mortimer E, Young GP. The relevance of the colon to zinc nutrition. *Nutrients*. 2015;7(1):572–583. DOI: 10.3390/nu7010572.
70. Hara T, Takeda TA, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*. 2017;67(2):283–301. DOI: 10.1007/s12576-017-0521-4.
71. Yamanaka Y, Matsugano S, Yoshikawa Y, Ori-no K. Binding analysis of human immunoglobulin G as a zinc-binding protein. *Antibodies (Basel)*. 2016;5(2):13. DOI: 10.3390/antib5020013.
72. Coverdale JPC, Khazaipoul S, Arya S, Stewart AJ, Blindauer CA. Crosstalk between zinc and free fatty acids in plasma. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(4):532–542. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.09.007.
73. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochem J*. 1979;184(3):627–633. DOI: 10.1042/bj1840627.
74. Chen YH, Feng HL, Jeng SS. Zinc supplementation stimulates red blood cell formation in rats. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2824. DOI: 10.3390/ijms19092824.
75. Mochegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Malavolta M. Zinc-binding proteins (metallothionein and α_2 -macroglobulin) and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2006;41(11):1094–1107. DOI: 10.1016/j.exger.2006.08.010.
76. Yoshino S, Fujimoto K, Takada T, Kawamura S, Ogawa J, Kamata Y, Kadera Y, Shichiri M. Molecular form and concentration of serum α_2 -macroglobulin in diabetes. *Sci Rep*. 2019;9(1):12927. DOI: 10.1038/s41598-019-49144-7.
77. Babaeva EE, Vorobyova UA, Denisova EA, Medvedeva DA, Cheknev SB. Binding of zinc cations to human serum γ -globulin. *Bull Exp Biol Med*. 2006;141(5):602–605. DOI: 10.1007/s10517-006-0232-y.
78. Higashi S, Nagasawa K, Yoshikawa Y. Characterization analysis of human anti-ferritin autoantibodies. *Antibodies*. 2014;3(1):169–181. DOI: 10.3390/antib3010169.
79. Cheknev SB, Apresova MA, Moryakova NA, Efremova IE, Mezdokhina AS, Piskovskaya LS, Babajanz AA. Production of the growth factors GM-CSF, G-CSF, and VEGF by human peripheral blood cells induced with metal complexes of human serum γ -globulin formed with copper or zinc ions. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:518265. DOI: 10.1155/2014/518265.
80. Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, Kidane TZ, Trang T, Nguyen M, Goforth J, Chu YH, Vivas E, Tsai M, Westbrook T, Linder MC. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem*. 2007;18(9):597–608. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005.
81. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. DOI: 10.3390/nu9060624.
82. Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2–3):612–619. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.011.
83. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(17):3281–3295. DOI: 10.1007/s00018-014-1617-0.
84. Kambe T. Molecular architecture and function of ZnT transporters. *Curr Top Membr*. 2012;69:199–220. DOI: 10.1016/B978-0-12-394390-3.00008-2.
85. Fukue K, Isumura N, Tsuji N, Nishino K, Nagao M, Narita H, Kambe T. Evaluation of the roles of the cytosolic N-terminus and His-rich loop of ZNT proteins using ZNT2 and ZNT3 chimeric mutants. *Sci Rep*. 2018;8(1):14084. DOI: 10.1038/s41598-018-32372-8.
86. Pan Z, Choi S, Ouadid-Ahidouch H, Yang JM, Beattie JH, Korichneva I. Zinc transporters and dysregu-

lated channels in cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:623–643. DOI: 10.2741/4507.

87. Bin BH, Seo J, Kim ST. Function, structure, and transport aspects of ZIP and ZnT zinc transporters in immune cells. *J Immunol Res*. 2018;2018:9365747. DOI: 10.1155/2018/9365747.

88. Krężel A, Maret W. The functions of metamorphic metallothioneins in zinc and copper metabolism. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1237. DOI: 10.3390/ijms18061237.

89. Hennigar SR, Kelley AM, McClung JP. Metallothionein and zinc transporter expression in circulating human blood cells as biomarkers of zinc status: a systematic review. *Adv Nutr*. 2016;7(4):735–746. DOI: 10.3945/an.116.012518.

90. Vignesh KS, Deepe GS. Metallothioneins: Emerging modulators in immunity and infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2197. DOI: 10.3390/ijms18102197.

91. King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):679–684. DOI: 10.3945/ajcn.110.005744.

92. Gilston BA, Skaar EP, Chazin WJ. Binding of transition metals to S100 proteins. *Sci China Life Sci*. 2016;59(8):792–801. DOI: 10.1007/s11427-016-5088-4.

93. Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM, Skaar EP, Chazin WJ. S100 proteins in the innate immune response to pathogens. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:275–290. DOI: 10.1007/978-1-4939-9030-6_18.

94. Wheeler LC, Donor MT, Prell JS, Harms MJ. Multiple evolutionary origins of ubiquitous Cu²⁺ and Zn²⁺ binding in the S100 protein family. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164740. DOI: 10.1371/journal.pone.0164740.

95. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2222. DOI: 10.3390/ijms18102222.

96. Lin H, Andersen GR, Yatime L. Crystal structure of human S100A8 in complex with zinc and calcium. *BMC Struct Biol*. 2016;16(1):8. DOI: 10.1186/s12900-016-0058-4.

97. Yatime L. Structural analysis of S100A8 complex

with zinc and calcium: A general protocol for the study of S100 proteins in the presence of divalent cations by X-ray crystallography. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:417–435. DOI: 10.1007/978-1-4939-9030-6_26.

98. Supuran CT. Structure and function of carbonic anhydrases. *Biochem J*. 2016;473(14):2023–2032. DOI: 10.1042/BCJ20160115.

99. McCormick DB. Micronutrient cofactor research with extensions to applications. *Nutr Res Rev*. 2002;15(2):245–262. DOI: 10.1079/NRR200241.

100. Krężel A, Bal W. Studies of zinc (II) and nickel (II) complexes of GSH, GSSG and their analogs shed more light on their biological relevance. *Bioinorg Chem Appl*. 2004;2(3–4):293–305. DOI: 10.1155/S1565363304000172.

101. Piatek K, Hartwig A, Bal W. Physiological levels of glutathione enhance Zn (II) binding by a Cys4 zinc finger. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;389(2):265–268. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.08.128.

102. Li MH, Kwok F, Chang WR, Lau CK, Zhang JP, Lo SC, Jiang T, Liang DC. Crystal structure of brain pyridoxal kinase, a novel member of the ribokinase superfamily. *J Biol Chem*. 2002;277(48):46385–46390. DOI: 10.1074/jbc.M208600200.

103. Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr*. 2013;4(1):82–91. DOI: 10.3945/an.112.003038.

104. Doboszewska U, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Cui R, Młyniec K. Zinc in the monoaminergic theory of depression: Its relationship to neural plasticity. *Neural Plast*. 2017;2017:3682752. DOI: 10.1155/2017/3682752.

105. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience*. 2009;158(1):126–136. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.061.

106. Wellenreuther G, Cianci M, Tucoulou R, Meyer-Klaucke W, Haase H. The ligand environment of zinc stored in vesicles. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;380(1):198–203. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.074.

Сведения об авторах

Нотова Светлана Викторовна, докт. мед. наук, проф., главн. науч. сотр., ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; snotova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Казакова Татьяна Витальевна, мл. науч. сотр., лаборатория молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; vaisvais13@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Маршинская Ольга Владимировна, мл. науч. сотр., лаборатория молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; m.olja2013@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Шошина Оксана Вячеславовна, асп., ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; efftreaty@yandex.ru

Authors details

Svetlana V. Notova, M.D., Doct. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; snotova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Tatiana V. Kazakova, M.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; vaisvais13@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Olga V. Marshinskaya, M.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; m.olja2013@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Oksana V. Shoshina, M.D., PhD student, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; efftreaty@yandex.ru