

doi 10.18699/vjgb-25-108

Математические модели метаболизма железа: структура и функции

Н.И. Мельченко ¹, И.Р. Акбердин ^{1, 2, 3} 

¹ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

² Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

 akberdin@bionet.nsc.ru

Аннотация. Математические модели представляют собой мощный теоретический инструмент для изучения сложных биологических систем. Они позволяют проследивать неочевидные взаимодействия и проводить виртуальные эксперименты для решения практических задач. Железо играет ключевую роль в транспорте кислорода в организме млекопитающих. В то же время высокая концентрация этого микроэлемента может повреждать клеточные структуры за счет продукции активных форм кислорода, а также привести к ферроптозу (программируемая клеточная гибель в связи с железо-зависимым перекисным окислением липидов). Большой вклад в регуляцию метаболизма железа вносит иммунная система: гипферритинемия (снижение концентрации ферритина в крови) на фоне инфекции является результатом врожденного ответа иммунной системы. В исследовании метаболизма железа многие аспекты регуляции остаются недостаточно изученными; требуется более глубокое понимание структурно-функциональной организации и динамики всех компонентов этого комплексного процесса в норме и при патологии. Важным инструментом, позволяющим выявить наиболее существенные регуляторные взаимодействия и предсказать поведение метаболической системы регуляции железа в организме человека в разных условиях, становится математическое моделирование. Данная работа представляет обзор моделей метаболизма железа, применимых к человеку, в порядке их создания, что позволяет оценить историю развития и приоритеты в моделировании метаболизма железа. Мы акцентировали внимание на постановке численных задач в анализируемых моделях, их структуре и воспроизводимости, на основе чего выделили их недостатки и преимущества. Современные модели способны численно воспроизвести множество экспериментов: гемотрансфузию, нарушение сигнального пути; мутацию в гене ферропортина; хроническое воспаление. Однако существующие математические модели метаболизма железа сложно масштабировать, и они не учитывают работу других органов и систем, в связи с чем их применение остается крайне ограниченным. Для расширения применимости компьютерных моделей в решении практических задач, связанных с метаболизмом железа в организме человека, необходимо создать масштабируемую и верифицируемую математическую модель метаболизма железа с учетом взаимодействия с другими функциональными системами человека (например, иммунной) и современных стандартов представления математических моделей биологических систем.

Ключевые слова: математическое моделирование; метаболизм железа; ферритин; гепсидин; обыкновенные дифференциальные уравнения

Для цитирования: Мельченко Н.И., Акбердин И.Р. Математические модели метаболизма железа: структура и функции. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1031-1040. doi 10.18699/vjgb-25-108

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке государственного проекта № FWNR-2022-0020 Федерального исследовательского центра ИЦиГ СО РАН.

Mathematical models of iron metabolism: structure and functions

N.I. Melchenko ¹, I.R. Akberdin ^{1, 2, 3} 

¹ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

² Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Research Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar region, Russia

 akberdin@bionet.nsc.ru

Abstract. Mathematical models represent a powerful theoretical tool for studying complex biological systems. They provide an opportunity to track non-obvious interactions and conduct *in silico* experiments to address practical problems. Iron plays a key role in oxygen transport in the mammals. However, a high concentration of this microelement can damage cellular structures through the production of reactive oxygen species and can also lead to ferroptosis (programmed cell death associated with iron-dependent lipid peroxidation). The immune system contributes greatly to the regulation of iron metabolism – hypoferritinemia (decreased ferritin concentration in the blood) during infection –

which is a result of the innate immune response. In the study of iron metabolism, many aspects of regulation remain insufficiently studied and require a deeper understanding of the structural-functional organization and dynamics of all components of this complex process in both normal and pathological conditions. Consequently, mathematical modeling becomes an important tool to identify key regulatory interactions and predict the behavior of the iron metabolism regulatory system in the human body under various conditions. This article presents a review of iron metabolism models applicable to humans presented in chronological order of their development to illustrate the evolution and priorities in modeling iron metabolism. We focused on the formulation of numerical problems in the analyzed models, their structure and reproducibility, thereby highlighting their advantages and drawbacks. Advanced models can numerically simulate various experimental scenarios: blood transfusion, signaling pathway disruption, mutation in the ferroportin gene, and chronic inflammation. However, existing mathematical models of iron metabolism are difficult to scale and do not account for the functioning of other organs and systems, which severely limits their applicability. Therefore, to enhance the utility of computational models in solving practical problems related to iron metabolism in the human body, it is necessary to develop a scalable and verifiable mathematical model of iron metabolism that considers interactions with other functional human systems (e.g., the immune system) and state-of-the-art standards for representing mathematical models of biological systems.

Key words: mathematical modeling; iron metabolism; ferritin; hepcidin; ordinary differential equations

For citation: Melchenko N.I., Akberdin I.R. Mathematical models of iron metabolism: structure and functions. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2025;29(7):1031-1040. doi 10.18699/vjgb-25-108

Введение

Железо играет ключевую роль в транспорте кислорода у позвоночных (Pantopoulos et al., 2012). В организме человека представлено множество форм железа (Vogt et al., 2021). В плазме крови железо транспортируется в свободной, не связанной с трансферрином форме, в связанной с трансферрином форме и в составе гемоглобина. В тканях железо преимущественно находится в свободной форме либо ассоциировано с белком запаса железа – ферритином. Однако большая часть железа в организме присутствует в эритроцитах в виде гемоглобина.

Как избыток, так и недостаток железа ведет к неблагоприятным последствиям. В случае недостатка развивается железодефицитная анемия, избыток приводит к токсичным эффектам свободного железа и развитию программируемой гибели клеток, опосредованной железом, – ферроптозу (Xie et al., 2016). Поэтому в организме позвоночных существует молекулярно-генетическая система, контролирующая постоянство уровня железа. Основным белком, регулирующим обмен железа, является гепсидин. Он связывается с ферропортином (FPN) – белком, который функционирует как единственный экспортер железа у позвоночных. Связывание гепсидина приводит к убиквитинированию, интернализации и деградации FPN, ингибируя экспорт железа. Поскольку FPN высоко экспрессируется в дуоденальных энтероцитах, макрофагах, перерабатывающих железо, и гепатоцитах, то опосредованные гепсидином инактивация и деградация FPN ухудшают всасывание пищевого железа и ограничивают высвобождение запасенного железа, тем самым снижая уровни циркулирующего железа (Xu et al., 2021). Экспрессия гепсидина, в свою очередь, контролируется отрицательной обратной связью с концентрацией железа как в плазме крови, так и в гепатоцитах, а также воспалительным ответом, преимущественно опосредованным активностью IL-6 (Nemeth, Ganz, 2023).

На сегодняшний день многие аспекты метаболизма железа остаются не до конца изученными: например, транспорт негемового железа в энтероцит, аллостерическая регуляция гемоглобина, регуляция гепсидина (Ahmed et al.,

2020; Nemeth, Ganz, 2023). Экспериментальные подходы не позволяют полностью раскрыть сложность и иерархическую организацию системы взаимодействий компонентов, регулирующих метаболизм железа в организме человека, поэтому актуально создание полномасштабной модели метаболизма железа, учитывающей молекулярные взаимодействия между различными органами и системами, которая позволит не только объединить в рамках единой концептуальной схемы эти уровни организации молекулярно-генетической системы метаболизма железа, но и станет теоретической основой для *in silico* исследований в области изучения особенностей структурно-функциональной организации и динамики взаимодействий между компонентами системы. Последнее, в свою очередь, послужит базисом для разработки и оценки эффективности действия лекарственных препаратов на различные терапевтические мишени системы метаболизма железа с учетом функциональных взаимодействий с иммунной системой.

В рамках этой публикации мы проводим обзор существующих моделей, оцениваем как их преимущества и недостатки, так и применимость для решения фундаментальных и прикладных аспектов исследования метаболизма железа.

Исходные модели метаболизма железа в организме человека

Математическая модель метаболизма железа (Franzone et al., 1982)

Модель P.C. Franzone с коллегами была разработана с целью численной оценки концентрации железа в различных компартментах организма, а также для изучения воздействия разных методов лечения на пациентов с анемией разного генеза. Метаболические процессы в модели распределены в следующих компартментах: слизистая оболочка кишечника, плазма крови, печень, ретикуло-эндотелиальные клетки, костный мозг и эритроциты. Модель описывает поступление железа с пищей, транспорт его в плазму, запас в печени и участие в эритропоэзе. Она

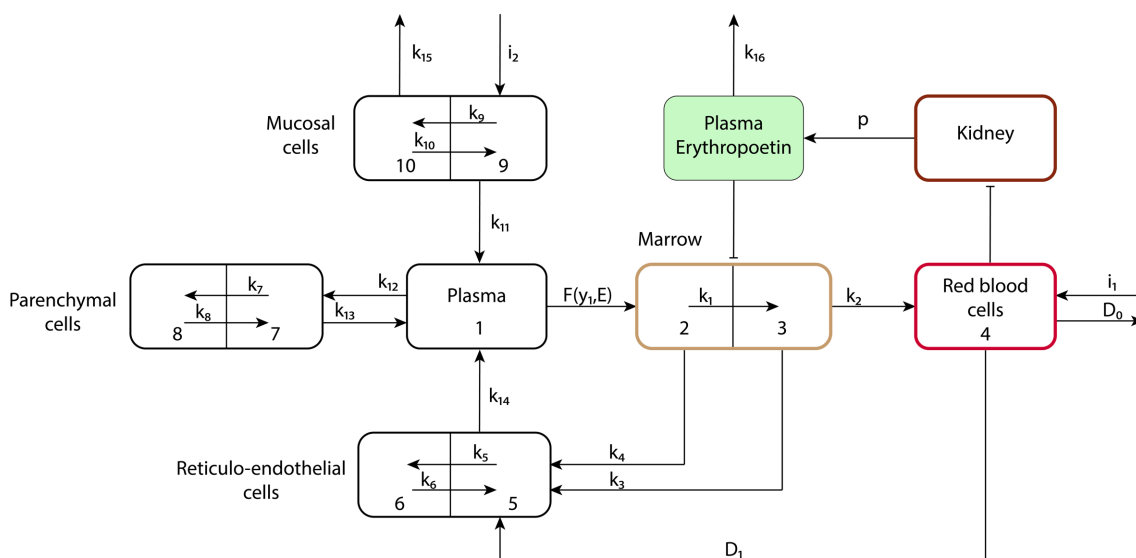


Рис. 1. Схематическое представление модели, адаптировано из (Franzone et al., 1982).

Блоки отражают количество железа в определенном органе или системе, где 1 – плазма крови; 2 – созревающие клетки крови эритроидного ряда; 3 – зрелые клетки крови эритроидного ряда; 4 – эритроциты; 5 – макрофаги; 6 – запас железа в макрофагах; 7 – внесосудистая жидкость; 8 – запас железа в гепатоцитах; 9 – эпителиальные клетки кишечника; 10 – запас железа в эпителиальных клетках кишечника. Стрелки показывают транспорт железа между органами и системами, где $k_1, k_2, k_3 \dots k_{16}$ – скорость транспорта железа между блоками; i_1 – приток железа вследствие донорства крови; i_2 – приток железа с пищей; D_0 – потеря железа в связи с кровотоком; D_1 – переход железа в клетки ретикулоэндотелиальной системы вследствие фагоцитоза; $F(y_1, E)$ – функция перехода железа из плазмы в клетки эритроидного ряда, где y_1 – количество железа в плазме крови, E – количество эритропоэтина; p – функция синтеза эритропоэтина.

учитывает влияние эритропоэтина на пролиферацию и созревание эритроидных клеток, а также позволяет учитывать пополнение пула железа за счет донорской крови и потерю железа вследствие кровотоков. Для контроля процесса возвращения железа из эритроцитов в плазму крови предусмотрен блок, описывающий разрушение эритроцитов ретикуло-эндотелиальными клетками. Модель также включает неэффективный гемопоэз, вследствие которого часть эритроидных клеток не способна к окончательной дифференциации (рис. 1).

С использованием этой модели численно были исследованы такие состояния, как сдача крови у здорового пациента, трансфузия крови после спленэктомии у больного с гемолитической анемией, лечение гипопластической анемии с использованием трансфузии и андрогенов.

При численном эксперименте, описывающем донорство крови у здоровых пациентов, модель показывает полное восстановление уровня гемоглобина примерно через 25–30 дней. В свою очередь, полное восстановление уровня железа в костном мозге занимает 60 дней, а на восстановление уровня железа в запасящем пуле требуется более двух месяцев, что соответствовало данным литературы на момент публикации (Wadsworth, 1955; Liedén et al., 1975), а также согласуется с результатами современных работ (Kiss et al., 2015; Ziegler et al., 2015).

На данной модели также численно исследовалась трансфузия крови после спленэктомии (удаление селезенки). Для этого использовалась модель, адаптированная путем изменения параметров, для учета состояния после спленэктомии, чтобы более точно отразить динамику железа. Однако ее валидация основана на данных лишь одного пациента.

На примере рассматриваемой модели исследовали также эффект лечения гипопластической анемии с использованием трансфузии и андрогенов, однако эти результаты потеряли свою актуальность, поскольку на сегодняшний день такая терапия не применяется (Killick et al., 2016). Авторы разработанной модели указывают, что уравнения системы могут демонстрировать жесткое поведение из-за большой разницы между численными значениями скоростей переноса при моделировании анемических состояний. Учитывая жесткость системы, с целью достижения компромисса между точностью и вычислительными ресурсами авторы использовали неявный трапецевидный метод для численного решения системы (Tavernini, 1973).

Модель Franzone с соавторами – одна из первых моделей, описывающих метаболизм железа; она существенно уступает современным моделям. В ней отсутствует описание ключевых участников метаболизма железа: гепсидина, ферритина, трансферрина и белков, регулирующих экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм железа (iron regulatory proteins, IRP). Процесс запасания железа заметно упрощен и представлен линейным коэффициентом. Тем не менее авторам удалось смоделировать такие сложные состояния, как трансфузия крови после спленэктомии у больного с гемолитической анемией и лечение гипопластической анемии с использованием трансфузии и андрогенов. Поскольку для валидации численных расчетов модели при описании каждого из этих состояний использовались данные только по одному пациенту на анализируемое состояние, сложно оценить, насколько результаты численного моделирования применимы к популяционным данным и как они параметрически изменятся при воспроизведении данных на других пациентах.

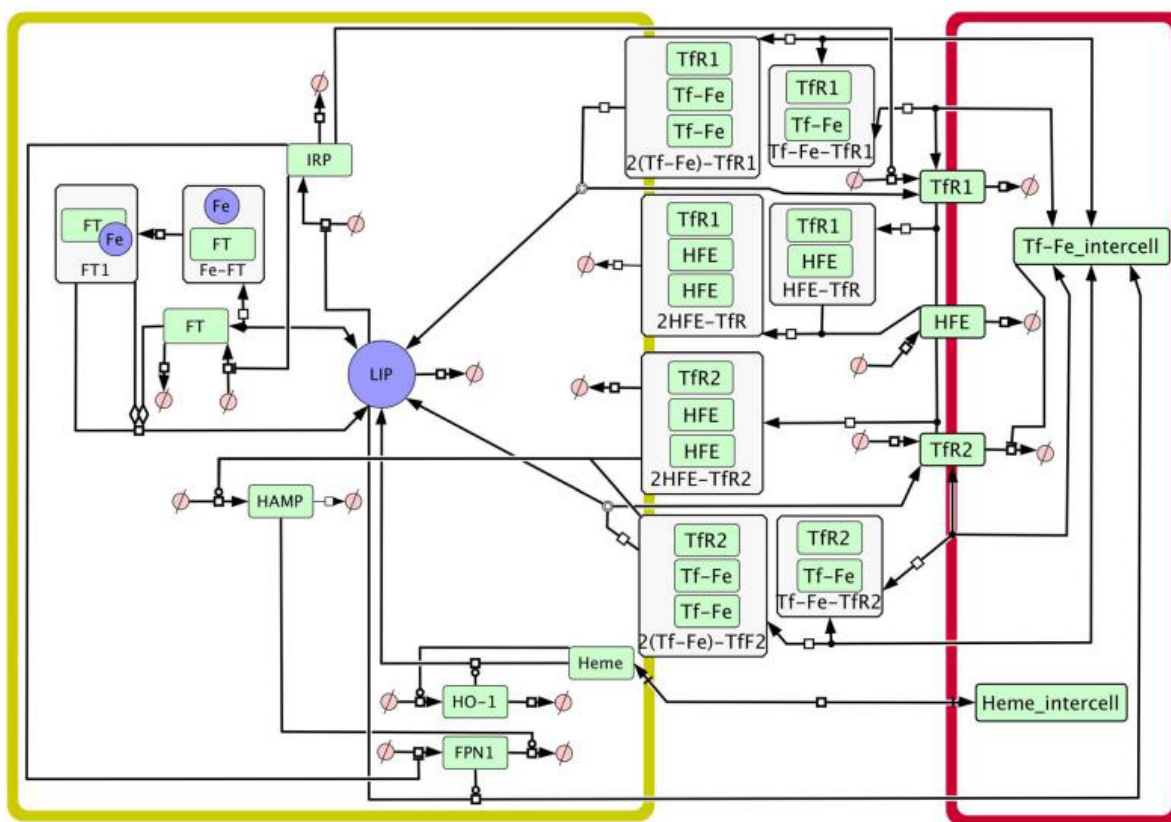


Рис. 2. Графическое представление модели в SBGN стандарте (Le Novère et al., 2009).

Стрелки отражают транспорт веществ. Желтый компартмент – гепатоцит; красный компартмент – плазма; LIP – свободный пул железа; FT – ферритин; Fe – железо; HAMP – гепсидин; Heme – гем; HO-1 – гемоксигеназа 1; IRP – белки, регулирующие железо; FPN1 – ферропортин; TfR1 – рецептор трансферрина 1; TfR2 – рецептор трансферрина 2; Tf-Fe_intercell – железо, связанное с трансферрином плазмы (Mitchell, Mendes, 2013).

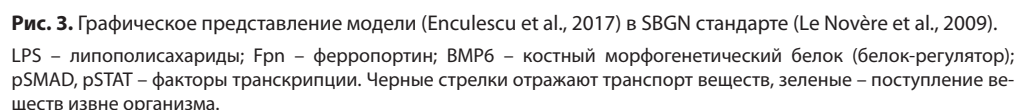
Компьютерная модель метаболизма железа в печени (Mitchell, Mendes, 2013)

Математическая модель, предложенная S. Mitchell и P. Mendes в 2013 г., позволяет численно оценить процессы, связанные с транспортом железа в гепатоциты. Она дает возможность количественно предсказывать концентрацию белков, синтезирующихся в печени и регулирующих обмен железа. Модель состоит из 21 обыкновенного дифференциального уравнения и включает в себя два компартмента: гепатоцит и плазму (рис. 2).

С использованием данной модели авторы численно анализировали следующие физиологические состояния: наследственный гемохроматоз первого и третьего типа. Для воспроизведения состояния гемохроматоза первого типа был произведен виртуальный нокаут белка регулятора гомеостаза железа человека (HFE) путем уменьшения константы синтеза в 100 раз. Количественно модель не смогла точно воспроизвести численный результат эксперимента: у мышей с такой патологией уровень железа в печени в три раза выше нормы. Это обусловлено фиксированной концентрацией межклеточного железа, связанного с трансферрином, в модели, в отличие от мышей, у которых наблюдается увеличение насыщения трансферрином в результате увеличения всасывания железа в кишечнике. Несмотря на фиксированные внеклеточные условия, модель предсказывает внутриклеточную перегрузку гепато-

цитов железом. Модель гемохроматоза также смогла воспроизвести динамику, наблюдаемую в экспериментах с изменением содержания железа в пище: повышенное содержание железа в пище двукратно увеличивает экспрессию ферропортина в печени как у здоровых мышей, так и при гемохроматозе. Для воспроизведения состояния гемохроматоза третьего типа был проведен виртуальный нокаут TfR2, тоже путем уменьшения константы синтеза в 100 раз. В результате численного анализа выявлено увеличение концентрации гепсидина и уменьшение концентрации ферропортина, что соответствует экспериментальным данным (Chua et al., 2010).

Рассматриваемая модель хорошо описывает транспорт железа в гепатоцит, учитывая запас железа, его экспорт и использование для синтеза гема. Также нам удалось полностью воспроизвести результаты авторов как в программном обеспечении COPASI (Hoops et al., 2006), так и в BioUML (Kolpakov et al., 2022). Однако модель имеет некоторые недостатки: 1) отсутствует важное звено в регуляции обмена железа, а именно влияния гепсидина на поступление железа из кишечника; 2) используется фиксированная концентрация гема и межклеточного железа, связанного с трансферрином; 3) из-за ограниченной доступности количественных клинических данных о метаболизме железа у человека для параметризации этой модели были интегрированы различные другие источники



Модель М. Enculescu с коллегами (2017) описывает обмен железа во всем организме человека, учитывая внутри- и внеклеточные механизмы регуляции метаболизма железа. Авторы сосредоточили внимание на системной регуляции метаболизма железа с помощью регуляторной оси гепсидин-ферропортин как основном механизме регуляции. В модели исследуется содержание железа в семи компартментах: сыворотка, печень, селезенка, костный мозг, эритроциты, двенадцатиперстная кишка и «другие органы» (отражает содержание железа в оставшихся тканях организма мышцы). Учитываются всасывание и потеря железа в двенадцатиперстной кишке, а также потеря железа в блоке «другие органы». Модель объясняет ингибирование транскрипции ферропортина при воспалении и регуляцию его трансляции внутриклеточным железом, а также опосредованную гепсидином посттрансляционную дестабилизацию ферропортина. Экспорт железа из периферических органов контролируется экспортером железа ферропортином (Fpn), который преимущественно лока-

С помощью этой модели численно были исследованы такие состояния, как: введение липополисахаридов (ЛПС) при перегрузке железом; нарушение сигнального пути BMP6; мутация в гене ферропортина, приводящая к поте-

ре способности ферропортина связываться с гепсидином; хроническое воспаление.

При численном анализе состояния введения ЛПС при перегрузке железом авторы использовали данные собственного эксперимента для валидации модели. В эксперимент были взяты самцы мышей линии C57BL/6, которые находились на диете, богатой железом (содержащей в 100 раз больше железа, чем нормальная диета), в течение четырех недель; затем им вводилась однократная доза ЛПС в дозировке 1 мкг/кг. Экспериментальные данные соответствовали предсказанию модели для большинства переменных: железо в сыворотке, печени и двенадцатиперстной кишке; содержание гепсидина в печени; концентрация мРНК BMP6; содержание pSTAT и pSMAD в печени; содержание мРНК и белка ферропортина в печени. Отклонения аппроксимации модели от экспериментальных данных наблюдаются в следующих показателях: содержание железа в селезенке и эритроцитах, концентрация ферропортина в селезенке.

В работе (Enculescu et al., 2017) также численно анализировалась динамика поведения системы регуляции железа при блокировке обратной связи гепсидина. Для этого были воссозданы две ситуации: нарушение сигнального пути BMP6; мутация в гене ферропортина, приводящая к потере способности ферропортина связываться с гепсидином.

Для воспроизведения первого состояния экспрессия SMAD была приравнена к нулю. Для воспроизведения второго состояния значения параметров, описывающих влияние гепсидина на деградацию ферропортина, тоже были приравнены к нулю. При численном расчете модели в обоих случаях наблюдается увеличение концентрации железа в сыворотке, печени и уменьшение концентрации железа в селезенке, что подтверждено экспериментальными данными. Более того, как и в экспериментах, устойчивость ферропортина к гепсидину приводила к повышенной экспрессии гепсидина, тогда как потеря передачи сигналов SMAD способствовала заметному снижению экспрессии гепсидина.

Затем авторы предположили, что гепсидин влияет на ферропортин тканеспецифичным образом. Для моделирования такой ситуации они поочередно приравнивали значение параметров, описывающих влияние гепсидина на деградацию ферропортина в разных тканях, к нулю. Результаты численного анализа показывают, что только устранение гепсидин-опосредованной регуляции ферропортина в двенадцатиперстной кишке оказывает системное влияние, увеличивая концентрацию железа в остальных органах. В то время как моделирование устойчивого к гепсидину ферропортина в печени или селезенке приводит только к местному эффекту со снижением запаса железа в соответствующем органе и минимальным изменениям в других органах. Мышиные модели с тканеспецифической устойчивостью к гепсидину до сих пор не описаны. Однако тканеспецифическая делеция FPN в клетках кишечника была изучена на мышах. Данное исследование показало, что делеция FPN в клетках кишечника приводит к серьезному дефициту железа в крови, печени и селезенке.

Исследовательский коллектив предложенной модели применил ее также для проведения *in silico* эксперимента

по изучению хронического воспаления. Для этого были добавлены уравнения, описывающие кинетику ЛПС и их влияние на гепсидин. Численный анализ модели, описывающей персистирующее воспаление, показал уменьшение концентрации сывороточного железа на 85 %. При исследовании хронического воспаления концентрация железа в эритроцитах уменьшалась более длительное время по сравнению с нормой, пока не стабилизировалась через два месяца на значении, равном 10 % от нормального уровня.

В данной работе рассматриваются два механизма регуляции ферропортина: на уровне транскрипта и регуляция гепсидином. Для оценки вклада каждого звена регуляции авторы моделируют реакции ЛПС, когда было устранено либо транскрипционное, либо посттрансляционное влияние ЛПС на уровень белка ферропортина. Численный анализ показал, что отсутствие влияния гепсидина при воспалении привело к нормальному снижению уровня железа в сыворотке крови (75 % от изначальной величины). Напротив, удаление транскрипционного контроля ферропортина при воспалении уменьшило гипоферремию до 50 %. Авторы пришли к выводу, что удаление транскрипционного контроля ферропортина приводит к большим отклонениям значений сывороточного железа от нормы, чем удаление контроля со стороны гепсидина. Это указывает на то, что гипоферремия возникает в результате сочетания гепсидин-зависимых и независимых механизмов.

Среди недостатков предложенной модели можно отметить различную степень точности ее параметров, отсутствие описания запаса железа, а также его связывание с ферритином.

Модель эритропоэза и метаболизма железа у человека (Schirm, Scholz, 2020)

Группа исследователей из Университета Лейпцига разработала математическую модель (Schirm, Scholz, 2020) с целью прогнозирования эффектов лечения непроверенными вариантами терапии, такими как цитотоксическая химиотерапия, поддерживаемая введением железа и эритропоэтина (ЭПО). В основе модели лежит более ранняя работа этих авторов по моделированию эритропоэза (Schirm et al., 2013), которая была расширена за счет дополнительного модуля обмена железа. Исходный модуль эритропоэза описывает динамику развития эритропоэтических клеток, отражая все основные этапы дифференцировки: стволовую клетку, бурс-образующую единицу, колониеобразующую единицу, пролиферирующие эритробласты, созревающие эритробласты, ретикулоциты. Также в данном модуле учитывается влияние химиотерапии на эритропоэз. Модуль, описывающий обмен железа, включает в себя следующие компартменты: гепсидин, не связанное с трансферрином железо в плазме, гемоглобинокатаболическую систему, запасное железо, трансферрин в связанном состоянии с железом и свободный трансферрин (рис. 4).

В рамках компьютерного моделирования были использованы некоторые упрощения комплексной физиологической системы для уменьшения числа неизвестных параметров модели или из-за отсутствия количественных

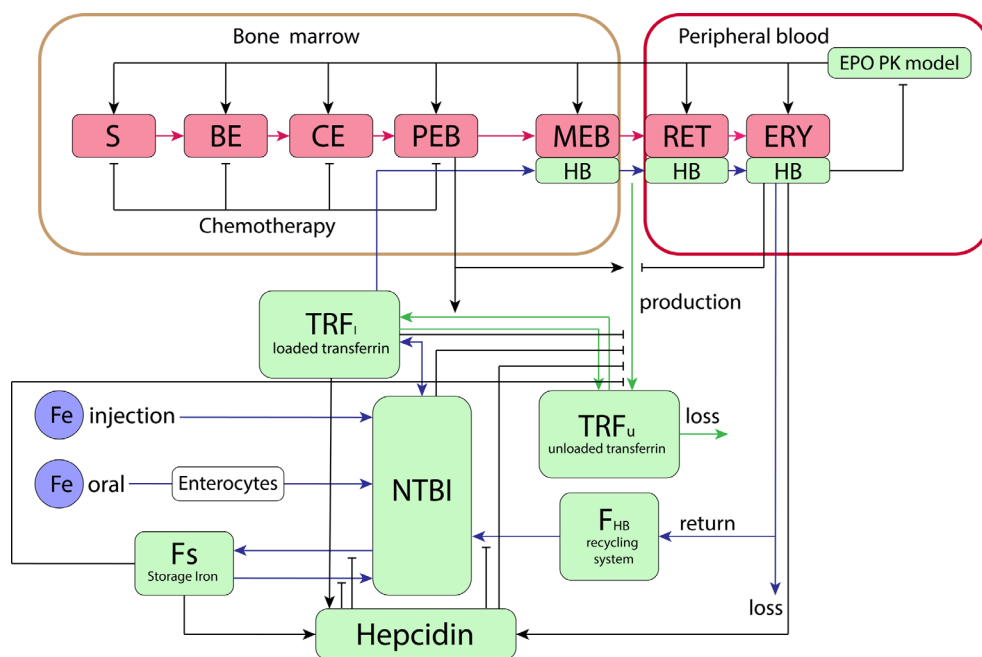


Рис. 4. Графическое представление модели (Schirm, Scholz, 2020) в SBGN стандарте (Le Novère et al., 2009).

S – стволовые клетки; BE – бурст-образующая единица; CE – колониообразующая единица; PEB – пролиферирующие эритробласты; MEB – созревающие эритробласты; RET – ретикулоциты; ERY – эритроциты; HB – гемоглобин; NTBI – железо, не связанное с трансферрином. Синие стрелки обозначают поток железа, зеленые – поток трансферрина, красные – ход дифференцировки клеток эритроидного ряда, черные – регуляторное влияние.

данных для человека. В модели не рассматриваются отдельные пулы концентраций Fe^{2+} и Fe^{3+} из-за отсутствия данных, как и специфицированные концентрации трансферрина, обогащенного одним или двумя ионами железа.

При численном анализе предложенной модели были исследованы такие состояния, как: оральное применение железа у здоровых людей; внутривенная инъекция ЭПО при пероральном применении железа у здоровых людей; дефицит железа; внутривенное введение железа здоровым людям; кровотечение/флеботомия; хроническое воспаление; гемохроматоз.

Для валидации численных расчетов модели авторы использовали данные нескольких клинических исследований с разными схемами лечения (Rutherford et al., 1994; Souillard et al., 1996; Kiss et al., 2015). Анализировался сценарий эксперимента (Souillard et al., 1996), в котором здоровые спортсмены получали 200 МЕ/кг ЭПО в 0, 2, 4, 7 и 10-й дни без приема препаратов железа. Полученные результаты по количеству или концентрации ретикулоцитов, гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и ферритина, как правило, отличаются от данных клинического исследования не более чем на одно стандартное отклонение.

Для подтверждения корректности результатов моделирования, описывающих прием ЭПО с препаратами железа, авторы использовали данные работы (Rutherford et al., 1994). В этом клиническом исследовании пациенты получали ЭПО в дозе 1200 МЕ/кг в неделю с разными режимами дозирования и железо в дозе 300 мг перорально ежедневно в течение 10 дней. В численном эксперименте результаты по концентрациям гематокрита, ретикулоцитов, ферритина и насыщения трансферрина очень хорошо отражали динамику этих показателей в клиническом

исследовании, однако значения гемоглобина были занижены.

S. Schirm и M. Scholz провели также численный эксперимент по донорству 500 мл крови, как с поддержкой препаратами железа, так и без нее. Для валидации численных результатов использовали клиническое исследование (Kiss et al., 2015), где были получены количественные измерения динамики ферритина и гемоглобина. Результаты по концентрации ферритина, рассчитываемые в модели, отличаются от данных, полученных в клиническом исследовании, не более чем на одно стандартное отклонение в обоих сценариях, в то время как численные результаты анализа динамики гемоглобина в сценарии с поддержкой препаратами железа на большом интервале отличаются от клинических данных более чем на одно стандартное отклонение.

В работе был проведен также виртуальный эксперимент с целью создания прогноза для неиспользуемой терапии. Группа Шольца смоделировала влияние терапии СНОР-14 с поддержкой препаратами железа и ЭПО на эритропоэз и обмен железа. СНОР-14 – общепринятая терапия для лечения злокачественных форм неходжкинских лимфом, которая включает в себя такие препараты, как доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизолон. В настоящее время терапия расширена до R-СНОР и включает также ритуксимаб (Phan et al., 2010). Такая терапия является гематотоксичной, поэтому авторы рассмотрели возможность расширения терапии препаратами железа и ЭПО. Для верификации расчетов модели в *in silico* эксперименте при химиотерапии без включения препаратов железа и ЭПО использовались данные немецкой исследовательской группы по неходжкинской лимфоме высо-

кой степени злокачественности (Pfreundschuh et al., 2004). Согласно *in silico* эксперименту, добавление препаратов железа вместе с ЭПО у пациентов, принимающих терапию СНОР-14, тормозит снижение концентрации гемоглобина. При применении препаратов железа с ЭПО на 3, 7 и 21-й дни концентрация гемоглобина на 80-й день составляет примерно 11.2 г/дл, тогда как без поддерживающей терапии она равна примерно 10.7 г/дл. При еженедельном введении препаратов железа вместе с ЭПО концентрация гемоглобина начиная с 45-го дня восстанавливается, достигая 12.5 г/дл к 80-му дню, в то время как без поддерживающей терапии она падает до 10.7 г/дл. Важно отметить, что значительный вклад в восстановление концентрации гемоглобина вносят препараты ЭПО, поскольку результаты численного расчета поддерживающей терапии лишь препаратами железа практически не отличаются от результатов без нее.

Авторы придерживаются модульного подхода и развивают свою предыдущую работу, добавляя в нее новые блоки. Большим плюсом является валидация с использованием большого количества данных из разных исследований. Рассматриваемая модель показывает хорошую сходимость с клиническими исследованиями, поскольку в большинстве случаев различия между численными данными модели и результатами клинических исследований не превышают одно стандартное отклонение. К минусам можно отнести пониженный уровень гемоглобина, предсказанный моделью, в сравнении с экспериментальными измерениями.

Модель секвестрации железа ферритином (Masison, Mendes, 2023)

J. Masison и P. Mendes разработали модель, описывающую связывание ионов железа белком ферритина. Ферритин состоит из 24 субъединиц и способен связывать около 4300 атомов железа на молекулу ферритина. Ферритин – один из важных участников метаболизма железа, поэтому модели обмена железа должны включать его. Модель J. Masison и P. Mendes позволяет интегрировать взаимодействие ферритина с ионами железа в более комплексные модели.

Модель рассматривает: 1) как железо, связанное с ферритином, влияет на динамику секвестрации железа; 2) как модель секвестрации железа с константами, полученными экспериментально *in vitro*, может численно воспроизводить экспериментальные результаты, полученные на клеточных линиях; 3) влияние состава субъединиц ферритина на скорость секвестрации железа; 4) зависимость динамики высвобождения железа из ферритина от концентрации свободного железа и ферритина в клетке.

В модели учитываются четыре химические сущности: LIP – пул лабильного железа, растворимое или легко растворимое двухвалентное железо в цитоплазме; DFP – пероксокомплекс, содержащий два атома железа; ядро – железо, входящее в состав минерализованного ядра ферригидрита; FT – 24 субъединицы ферритина. Модель включает четыре реакции, три из которых описывают процесс секвестрации железа ферритином (окисление – преобразует два LIP в один DFP; нуклеация – преобразует два DFP в новое ядро кристалла; минерализация – добавляет

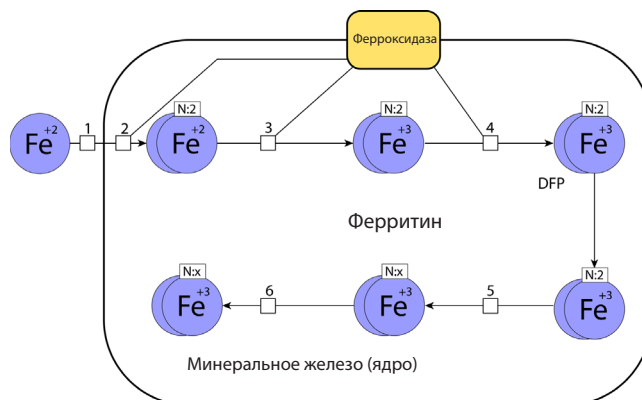


Рис. 5. Адаптировано графическое представление процесса секвестрации железа (Masison, Mendes, 2023) в SBGN стандарте (Le Novère et al., 2009).

Представлены следующие реакции: 1 – транспорт Fe^{2+} в ферритин; 2 – соединение Fe^{2+} с ферроксидазой, формирование DFP; 3, 4 – окисление Fe^{2+} ; 5 – нуклеация; 6 – минерализация.

один DFP к существующему ядру), а одна реакция описывает деградацию промежуточного продукта (восстановление – преобразует один DFP обратно в два LIP). Процесс секвестрации графически представлен на рис. 5. Авторы упрощают и объединяют некоторые из его звеньев, для того чтобы составить систему дифференциальных уравнений, отражающую с достаточной точностью данный биохимический процесс. В то же время авторы избегают излишней детализации и не перегружают модель переменными.

Первая реакция описывает окисление LIP до DFP и представлена функцией Хилла:

$$\frac{kcat \times \frac{H + rO}{24 + rO} \times FT \times LIP^n}{Km^n + LIP^n}.$$

Здесь $kcat$ – число каталитического оборота; Km – константа Михаэлиса; n – коэффициент Хилла. Молекула ферритина состоит из 24 субъединиц двух разных типов – H и L, и только H субъединицы имеют активный центр ферроксидазы, поэтому молекулы с разным содержанием субъединиц имеют разную скорость окисления. Для учета этого используются два дополнительных параметра: H – количество субъединиц H (число от 0 до 24); rO – масштабируемый коэффициент, представляющий эффективность окисления L-гомополимера.

Параметр rO включен авторами модели, поскольку, несмотря на то что субъединица L не обладает известной ферроксидазной активностью, L-гомополимеры, согласно экспериментальным данным, по-прежнему катализируют образование трехвалентного железа в составе FT, хотя и со снижением скорости более чем на четверть (Campana et al., 2014). Данные о том, как окисление происходит в отсутствие субъединицы H, и о соответствующем значении rO ограничены, поэтому значение rO установлено эмпирически равным двум.

Вторая реакция деградация DFP следует из закона действующих масс:

$$k_{deg} \times DFP.$$

Третья реакция нуклеации

$$kcat \times DFP^2 \times FT \times \frac{L + rN}{24 + rN} \times \frac{Ki^n}{Ki^n + core^n}$$

описывает процесс образования нового кристалла из двух молекул DFP внутри молекулы ферритина. Внутри молекулы ферритина с уже существующим ядром также могут образовываться новые ядра. Уравнение получено эмпирически на основе закона действующих масс. Коэффициенты L и rN отражают, насколько состав субъединиц ферритина влияет на нуклеацию. В связи с недостатком информации об этом процессе коэффициент rN подобран таким образом, чтобы вносить значительно меньший вклад в диапазон скорости нуклеации, чем вносит коэффициент rO в диапазон скорости окисления. Последний множитель включает в себя константу ингибирования и коэффициент Хилла и позволяет учитывать уменьшение вероятности образования новых кристаллов с увеличением размера уже существующего ядра.

Четвертая реакция минерализации:

$$\frac{kcat \times DFP \times core}{Km + DFP} \times \frac{Ki^n}{Ki^n + core^n} \times \frac{4300^m - arc^m}{4300^m}$$

Скорость этой реакции достигает максимума при 1500–2000 атомах железа на ядро и уменьшается при дальнейшем росте ядра (Harrison et al., 1974). Второй множитель нужен, чтобы учесть этот процесс, а третий множитель устремляет скорость к нулю при приближении количества атомов железа на ядро (arc) к максимально допустимому – 4300.

Для валидации модели использовались результаты экспериментов из разных лабораторий с разными условиями. Получены некоторые различия в первых 20 секундах с экспериментальными данными: более сильный кооперативный эффект в скорости минерализации DFP; более быстрое достижение стационарной концентрации. Поскольку модель ориентирована на клеточные процессы, где ключевым временным масштабом выступают минуты (и более), выявленное расхождение с экспериментальными данными нельзя считать существенным.

Авторы провели виртуальный эксперимент с исследованием влияния атомов железа в ядре на скорость минерализации. Моделирование выявило зависимость скорости минерализации с течением времени от начальных значений атомов железа на ядро ($atoms\ per\ core$, arc). Как правило, кривые, показывающие скорость минерализации, делятся на три группы в зависимости от начального arc . В первой группе ($<1000\ arc$) скорость минерализации начинается с низкой, далее увеличивается по мере накопления железа внутри ферритина, а затем падает по мере уменьшения концентрации железа в растворе. Во второй группе ($1000–3000\ arc$) скорость минерализации начинается с высокой, а затем быстро падает в связи со снижением концентрации железа в растворе. В третьей группе ($>3000\ arc$) скорость минерализации уменьшается по мере продолжения моделирования, так как в этом случае накопление железа в ядре ферритина замедляет скорость новой минерализации.

Затем группа P. Mendes исследовала модель при концентрациях ферритина и железа, соответствующих клеткам млекопитающих. Она была добавлена как модульный блок

в ранее разработанную ими модель метаболизма железа в гепатоците. Авторы сообщают, что поведение системы качественно аналогично модели до расширения, однако расширенная модель позволяет больше понять и оценить механизмы запасаания железа. Из-за повышенной детализации новой модели видно, что пик железа, связанного с ферритином, обусловлен повышением концентрации DFP, а не минерализованного ядра. Это важно учитывать, поскольку DFP легче высвобождается обратно в цитоплазму. Численные результаты моделей отличаются как на временном интервале, так и в состоянии равновесия. Наибольшие различия видны после 1000 секунд моделирования. В исходной модели наблюдается постепенное увеличение содержания ферритин-связанного железа, тогда как в новой модели его концентрация уменьшается. Авторы оригинальной работы выдвигают гипотезу, что это может быть обусловлено новой кинетикой запасаания железа, которая способствует уменьшению доступного железа за счет буферизации ферритином, в то время как в исходной модели на кинетику доступного железа основное влияние оказывали другие механизмы.

Заключение

Анализ представленных математических моделей метаболизма железа выявляет тенденцию к прогрессивному увеличению их структурной сложности с течением времени (табл. S1 Приложения)¹. С развитием исследований возрастает как количество уравнений, так и число параметров в моделях, что свидетельствует о стремлении к более точному и детальному описанию биологических процессов. Новые модели позволяют моделировать более широкий спектр физиологических и патологических состояний, расширяя возможности для проведения *in silico* экспериментов. Исключением является последняя модель секвестрации железа ферритином (Masison, Mendes, 2023), которая реализована согласно модульному принципу и создавалась с целью интеграции в более комплексные системы. Такой подход обеспечивает гибкость и масштабируемость модели, что важно для дальнейшего развития и внедрения в мультифакторные модели метаболизма железа.

Для более глубокого понимания метаболизма железа необходимо учитывать взаимодействие с иммунной системой, играющей одну из ключевых ролей в регуляции обмена железа (Vogt et al., 2021). В то же время снижение доступности железа для патогенов, а также продукция активных форм кислорода могут существенно повлиять на динамику инфекционных заболеваний (Weinberg, 2009). Включение этих факторов в математические модели позволит проводить виртуальные эксперименты, анализирующие влияние различных инфекций на метаболизм железа, и оценивать долгосрочные последствия таких взаимодействий. Это знание может быть критически важным для разработки новых подходов к лечению заболеваний, связанных с нарушением обмена железа, а также для понимания патогенеза таких состояний, как анемия при хронических заболеваниях, гемохроматоз или поствирусные синдромы, например постковидный синдром.

¹ Табл. S1 Приложения см. по адресу:

<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx38.pdf>

Таким образом, интеграция данных о взаимодействии между иммунной системой и метаболизмом железа не только углубит наше понимание этих процессов, но и может открыть новые возможности для клинических исследований и терапевтических стратегий. В связи с этим создание детализированной модели метаболизма железа, учитывающей взаимодействия с иммунной системой, представляет собой актуальную задачу, решение которой позволит лучше понять взаимодействие двух комплексных систем и предположить ключевые звенья в патологии метаболизма железа при различных заболеваниях.

Список литературы / References

- Ahmed M.H., Ghatge M.S., Safo M.K. Hemoglobin: structure, function and allostery. In: Hoeger U., Harris J. (Eds) Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins. Subcellular Biochemistry. Vol. 94. Springer, 2020;345-382. doi 10.1007/978-3-030-41769-7_14
- Carmona U., Li L., Zhang L., Knez M. Ferritin light-chain subunits: key elements for the electron transfer across the protein cage. *Chem Commun.* 2014;50:15358-15361. doi 10.1039/C4CC07996E
- Chua A.C.G., Delima R.D., Morgan E.H., Herbison C.E., Tirnitz-Parker J.E.E., Graham R.M., Fleming R.E., Britton R.S., Bacon B.R., Olynyk J.K., Trinder D. Iron uptake from plasma transferrin by a transferrin receptor 2 mutant mouse model of haemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;52(3):425-431. doi 10.1016/j.jhep.2009.12.010
- Enculescu M., Metzendorf C., Sparla R., Hahnel M., Bode J., Muckenthaler M.U., Legewie S. Modelling systemic iron regulation during dietary iron overload and acute inflammation: role of hepcidin-independent mechanisms. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(1):e1005322. doi 10.1371/journal.pcbi.1005322
- Franzone P.C., Paganuzzi A., Stefanelli M. A mathematical model of iron metabolism. *J Math Biol.* 1982;15(2):173-201. doi 10.1007/BF00275072
- Harrison P.M., Hoy T.G., Macara I.G., Hoare R.J. Ferritin iron uptake and release. Structure-function relationships. *Biochem J.* 1974;143(2):445-451. doi 10.1042/bj1430445
- Hoops S., Sahle S., Gauges R., Lee C., Pahle J., Simus N., Singhal M., Xu L., Mendes P., Kummer U. COPASI – a COMplex PATHway SIMulator. *Bioinformatics.* 2006;22(24):3067-3074. doi 10.1093/bioinformatics/btl485
- Killick S.B., Bown N., Cavenagh J., Dokal I., Foukaneli T., Hill A., Hillmen P., Ireland R., Kulasekararaj A., Mufti G., Snowden J.A., Samarasinghe S., Wood A., Marsh J.C.W. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172(2):187-207. doi 10.1111/bjh.13853
- Kiss J.E., Brambilla D., Glynn S.A., Mast A.E., Spencer B.R., Stone M., Kleinman S.H., Cable R.G.; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(6):575-583. doi 10.1001/jama.2015.119
- Kolpakov F., Akberdin I., Kiselev I., Kolmykov S., Kondrakhin Y., Kulyashov M., Kutumova E., Pintus S., Ryabova A., Sharipov R., Yevshin I., Zhatchenko S., Kel A. BioUML – towards a universal research platform. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W124-W131. doi 10.1093/nar/gkac286
- Le Novère N., Hucka M., Mi H., Moodie S., Schreiber F., Sorokin A., Demir E., ... Sander C., Sauro H., Snoep J.L., Kohn K., Kitano H. The systems biology graphical notation. *Nat Biotechnol.* 2009;27(8):735-741. doi 10.1038/nbt.1558
- Liedén G., Höglund S., Ehn L. Changes in certain iron metabolism variables after a single blood donation. *Acta Med Scand.* 1975;197(1-2):27-30. doi 10.1111/j.0954-6820.1975.tb04873.x
- Masison J., Mendes P. Modeling the iron storage protein ferritin reveals how residual ferrihydrite iron determines initial ferritin iron sequestration kinetics. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281401. doi 10.1371/journal.pone.0281401
- Mitchell S., Mendes P. A computational model of liver iron metabolism. *PLoS Comput Biol.* 2013;9(11):e1003299. doi 10.1371/journal.pcbi.1003299
- Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med.* 2023;74:261-277. doi 10.1146/annurev-med-043021-032816
- Pantopoulos K., Porwal S.K., Tartakoff A., Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry.* 2012;51(29):5705-5724. doi 10.1021/bi300752r
- Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M., Schmits R., Feller A.C., Rübe C., Rudolph C., Reiser M., Hossfeld D.K., Eimermacher H., Hasenclever D., Schmitz N., Loeffler M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-641. doi 10.1182/blood-2003-06-2095
- Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J., Zreik T.G., Wogan C., Shiha-deh F., Rodriguez M.A., Fayad L., Fowler N., Reed V., Horace P., Dabaja B.S. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4170-4176. doi 10.1200/JCO.2009.27.3441
- Rutherford C.J., Schneider T.J., Dempsey H., Kirn D.H., Brugnara C., Goldberg M.A. Efficacy of different dosing regimens for recombinant human erythropoietin in a simulated perisurgical setting: the importance of iron availability in optimizing response. *Am J Med.* 1994;96(2):139-145. doi 10.1016/0002-9343(94)90134-1
- Schirm S., Scholz M. A biomathematical model of human erythropoiesis and iron metabolism. *Sci Rep.* 2020;10(1):8602. doi 10.1038/s41598-020-65313-5
- Schirm S., Engel C., Loeffler M., Scholz M. A biomathematical model of human erythropoiesis under erythropoietin and chemotherapy administration. *PLoS One.* 2013;8(6):e65630. doi 10.1371/journal.pone.0065630
- Souillard A., Audran M., Bressolle F., Gareau R., Duvallet A., Chantal J.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in athletes. Blood sampling and doping control. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(3):355-364. doi 10.1046/j.1365-2125.1996.41911.x
- Tavernini L. Linear multistep methods for the numerical solution of Volterra functional differential equations. *Appl Anal.* 1973;3(2):169-185. doi 10.1080/00036817308839063
- Vogt A.-C.S., Arsiwala T., Mohsen M., Vogel M., Manolova V., Bachmann M.F. On iron metabolism and its regulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4591. doi 10.3390/ijms22094591
- Wadsworth G.R. Recovery from acute haemorrhage in normal men and women. *J Physiol.* 1955;129(3):583-593. doi 10.1113/jphysiol.1955.sp005380
- Weinberg E.D. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):600-605. doi 10.1016/j.bbagen.2008.07.002
- Xie Y., Hou W., Song X., Yu Y., Huang J., Sun X., Kang R., Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369-379. doi 10.1038/cdd.2015.158
- Xu Y., Alfaro-Magallanes V.M., Babitt J.L. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders. *Br J Haematol.* 2021;193(5):882-893. doi 10.1111/bjh.17252
- Ziegler A.K., Grand J., Stangerup I., Nielsen H.J., Dela F., Magnusson K., Helge J.W. Time course for the recovery of physical performance, blood hemoglobin, and ferritin content after blood donation. *Transfusion.* 2015;55(4):898-905. doi 10.1111/trf.12926

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.05.2025. После доработки 08.08.2025. Принята к публикации 15.08.2025.