

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА У МИКОБАКТЕРИЙ

В. Л. ДОБИН, В. Г. ДЕМИХОВ, М. П. ЖАРИКОВА

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань

В обзоре проанализированы основные зарубежные публикации по обмену железа у микобактерий за последние годы. Рассмотрены проблемы поглощения железа микобактериями туберкулеза, его сохранения и регуляции метаболизма у них. Углубление и детализация описываемых процессов откроют новые возможности для терапевтического вмешательства в них и помогут разработать новые методы лечения туберкулеза.

Ключевые слова: обмен железа, микобактерии, туберкулез.

IRON EXCHANGE IN MYCOBACTERIA

V. L. DOBIN, V. G. DEMIKHOV, M. P. ZHARIKOVA

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The review analyzes the major foreign publications on the iron exchange in mycobacteria for the recent years. The issues of iron absorption by tuberculous mycobacteria, its preservation and regulation of their metabolism have been reviewed. Deeper and more detail description of the above process will provide new opportunities for therapeutic interventions into it and assist in development of new tuberculosis treatment techniques.

Key words: iron exchange, mycobacteria, tuberculosis.

Железо необходимо для жизни большинства организмов, включая микобактерии. Оно включено в состав протеинов в моно- или бинуклеарном виде, является частью гемовых групп и железисто-серных кластеров. Железо подвергается обратимым изменениям в состоянии окисления, колеблющимся между его окисленной (Fe^{3+}) и восстановленной (Fe^{2+}) формами. Кроме того, в зависимости от местного лигандного окружения железосодержащие соединения демонстрируют широкий диапазон окислительно-восстановительных потенциалов. Эти уникальные свойства делают этот металл очень разносторонним простетическим компонентом в виде биологического катализатора и электрононосителя (переносчика) в основных клеточных процессах, включая дыхание, цикл трихлоруксусной кислоты, транспорт кислорода, генную регуляцию, защиту от оксидативного стресса, биосинтез ДНК [1].

Железо – четвертый наиболее распространенный химический элемент в земной коре. Перед кислородным фотосинтезом он находился в растворимой черной форме (растворимость 0,1 М при pH 7,0), но позже введение кислорода в атмосферу стало причиной переключения на его окисленные формы, которые нерастворимы, как гидроксид железа. В результате свободное железо стало крайне скудным (растворимость 10^{-18} М при pH 7,0). В тканях хозяина концентрация этого металла еще ниже, так как железо Fe (III) секвестрируется железосвязывающими протеинами типа трансферрина, лактоферрина, ферритина [8, 29]. Кроме того, хозяин продуцирует протеины, которые или выводят железо из внутриклеточных микробных образований (NRAMP1), или связывают гем и гемоглобины (гемопексин и гаптоглобин) и уменьшают доступность гема как источника железа [3, 8, 30]. Таким образом, «же-

лезный» голод хозяина – серьезная угроза для инфицирующих бактерий, что признано уже в течение десятилетий [32]. Патогены могут быть способны выживать и размножаться в хозяине частично, потому что они сумели развить многочисленные и часто излишне высокоаффинные механизмы получения железа. Они включают: приобретение металла прямо из железосвязывающих протеинов хозяина (трансферрин и лактоферрин) путем рецептор-опосредованных транспортных систем; поглощение и утилизацию гема; растворение оксидов железа посредством восстановления окисного железа и транспорта растворимых форм; продукцию железooksисных хелаторов (сидерофоров) вместе с сидерофор-базирующимися транспортными системами. Микобактерия туберкулеза получает железо посредством продукции сидерофоров, но также она имеет способность к утилизации гема в качестве источника железа сидерофорнезависимым путем.

Поглощение железа МБТ. МБТ производит микобактин, клеточно-связанный, липофильный сидерофор, и растворимый, амфифильный вариант его, именуемый карбоксимикобактином [28]. МБТ не образует, но утилизирует экзохелин, пептидный сидерофор, синтезированный непатогенными микобактериями, такими как *M. smegmatis*. Микобактин и карбоксимикобактин состоят из гидроксиароматической кислоты, фрагмента оксазолина, β -гидроксикислоты и двух ϵ -N-гидроксилизинов. Геномный и биохимический анализы указывают, что mbt-1-кластер генов (mbt-IABCDEFG) кодирует протеины, необходимые для сборки сидерофорного ядра: Mbt-1 – для салицилатного синтеза; MbtA-F – для гибрида нерибосомального пептида синтазы/поликетидсинтазы; Mbt-G –

для L-Lys-гидроксилазы [11, 12, 16]. Микобактин и карбоксимикобактин отличаются в основном ацильной группой, прикрепленной к центральному L-Lys-остатку. Микобактин имеет длинную жирную ацильную цепь (10-21 карбон), которая ограничена метильной группой, тогда как карбоксимикобактин ограничен либо карбоксилатом, либо метиловым эфиром [5, 17]. Наличие длинной ацильной цепи делает микобактин очень гидрофобным и обеспечивает его сохранение в пределах или в непосредственной близости от цитоплазматической мембраны. Микобактин может посредничать при поглощении железа, отданного амфифильными молекулами, которые могут пенетрировать клеточную стенку, например такими, как карбоксимикобактин и ацинетоферрин [4, 20]. Карбоксимикобактин, будучи более полярным, чем микобактин, водорастворим и экспортируется во внеклеточную среду. Процесс экспорта карбоксимикобактина, по-видимому, представляется сочетанием процессов его синтеза, зависящего от двух резервных систем, состоящих из MmpL4- и MmpL5-транспортеров и их ассоциированных протеинов – MmpS4 и MmpS5 [33]. Эти транспортные системы требуются для опосредования экспорта карбоксимикобактина в периплазму. Однако гипотетический протеин внешней мембраны, который посредничает переходу карбоксимикобактина во внеклеточную среду, пока не известен. МБТ-мутанты, не способные синтезировать или экспортировать сидерофоры, кардинально ослабляются на туберкулезной модели мышей, подчеркивая важность действенного поглощения железа для распространения и размножения МБТ [33].

Во внеклеточном пространстве карбоксимикобактин активно захватывает окисное железо. Феррокарбоксимикобактин может медленно перемещать железо к микобактину [4] или доставлять этот металл с помощью железорегулирующего транспортера, IrtAB. IrtAB – это ABC-тип транспортера, синтезируемого в клетках, испытывающих недостаток железа, он необходим для поглощения Fe^{3+} карбоксимикобактина. IrtAB – мутанты, железodefицитны и перестают размножаться нормально в макрофагах мышей [15, 21]. Интересно, что аминотерминальный домен IrtA протеина локализуется в цитоплазме и имеет функциональный флавинадениндинуклеотид (ФАД)-связывающий мотив. Мутации, которые препятствуют ФАД-связыванию, затрагивают ассимиляцию железа, импортируемого IrtAB. Поскольку общим механизмом для диссоциации железосидерофорных комплексов является преобразование окисного железа в восстановленное при помощи цитоплазматических флавиновых редуктаз, вполне возможно, что IrtA-функции аминотерминального домена (как ФАД-зависимой редуктазы) состоят в опосредовании при высвобождении восстановленного

железа из импортированного Fe^{3+} карбоксимикобактина [23]. Таким образом, IrtAB мог иметь парную функцию – транспорта и ассимиляции железа в МБТ.

Учитывая sdвоенную мембранную структуру микобактериальной клеточной оболочки, вполне вероятно, что Fe^{3+} -карбоксимикобактериальное поглощение облегчается посредством сидефора, связанного с протеинами во внешней мембране и периплазме. Эти протеины, однако, еще должны быть определены. Микобактериальная секреторная система седьмого типа Esx-3 стимулируется в условиях низкого содержания железа, и она необходима для роста МБТ и *M. bovis* BCG в железodefицитной среде и для утилизации экзогенно добавленного Fe^{3+} карбоксимикобактина [27]. Эти открытия предполагают, что прямо или косвенно компоненты Esx-3 системы могут способствовать Fe^{3+} -карбоксимикобактериальному поглощению.

Многие патогены развивали стратегии получения железа из гема, который является наиболее богатым источником железа у млекопитающих. Бактерии могут получать гем, используя рецепторы внешней мембраны и периплазматические, связывающие протеинозависимые ABC-транспортеры, специфичные для гема. Кроме того, они синтезируют и секретируют специализированные протеины (гемофоры), способные секвестировать гем и добавлять его к специфическому рецептору внешней мембраны. МБТ может получать железо из гема и в отсутствие сидерофоров [9]. Для нормального получения железа из гема и гемоглобина необходима генетическая область, кодирующая секрецию гемсвязывающего протеина (гемофора) и двух мембранных транспортеров [31]. Однажды усвоенный гем для высвобождения железа должен быть деградирован. Эта функция обычно выполняется оксигеназами гема, которые разрушают его до железа, тетрапиррол-продукта и карбон монооксида. У микобактерии эта роль может быть исполнена энзимом Mhuf, гомологом оксигеназ гема *isdI* и *isdI* *Staphylococcus aureus*. Mhuf разрушает гем уникальным путем – он освобождает железо и тетрапиррол-продукт, а именно: микобилин, но без образования CO [13]. Сейчас роль поглощения гема в патогенезе туберкулеза неизвестна. Исследования на животных моделях будут определять уместность утилизации гема в вирулентности МБТ.

Сохранение железа МБТ. Синтез железосохраняющих белков (ферритинов) – центральное звено в гомеостазе железа у большинства аэробных организмов. Он необходим и для вирулентности многих патогенов. Субъединицы ферритина формируют полую сферу, где вплоть до 4 500 атомов железа может быть секвестировано в виде минерала после окисления Fe^{3+} в феррооксидном центре [2]. Некоторые бактерии и грибы синтезируют ферритиноподобные протеины, содержащие гем b,

известный как бактериоферритин. МБТ имеет бактериоферритин (BfrA) и ферритин (BfrB). Кристаллическая структура этих протеинов демонстрирует типичную архитектуру надсемейства ферритина в виде полый оболочки (напоминающей клетку), сформированной 24 мономерами, с характерным сгибом четырехспирального пучка, содержащего феррооксидазный каталитический центр, и в бактериоферритине – гемовую группу в каждом интерфейсе субъединичных пар [7, 10]. Анализ мутантов МБТ с единичными делециями показал, что BfrA и BfrB функционально неизлишние. Потеря BfrB коренным образом изменяет гомеостаз железа, в то время как у мутантов с BfrA-делецией явные дефекты не выявляли [14]. Представляется, что накопленное посредством BfrB железо – предпочтительный для МБТ резерв для преодоления дефицита. Кроме того, потеря МБТ BfrB является высокочувствительной для пероксидного и антибиотиковывызываемого оксидативного стресса во время культивации на железообогатщенной среде. Это показывает, что BfrB требовался для предупреждения излишка свободного железа, катализирующего продукцию токсичных реактивных форм кислорода [14]. Значение должного сохранения железа в патогенезе МБТ было продемонстрировано на инфекционных моделях животных. Мутант с потерей BfrB не способен персистировать в легких мышей или вызывать инфекцию в печени [14]. Более того, двойной BfrA/BfrB-мутант сильно ослаблен в модели туберкулезной инфекции на морской свинке [18]. В дополнение к BfrA и BfrB МБТ обладает гистонотипным ДНК-связывающим протеином (МДР1), который захватывает железо и также имеет феррооксидазную активность. МДР1 может защищать ДНК посредством предупреждения локальной генерации реактивных радикалов кислорода [29].

Регуляция метаболизма железа у МБТ. Железо может быть очень токсичным, потому что оно катализирует продукцию реактивных форм кислорода из нормальных продуктов аэробного дыхания посредством Harber-Weiss- и Fenton-реакций. Реактивные виды кислорода могут повреждать большинство клеточных компонентов, включая ДНК, липиды и протеины. По этой причине аэробные организмы должны строго контролировать внутриклеточные уровни железа. В бактериях этот контроль обычно достигается путем регуляции поглощения, утилизации и хранения этого металла. Подобно другим прокариотам, МБТ регулирует метаболизм железа на уровне генной транскрипции. Она индуцирует экспрессию генов поглощения железа при его дефиците и активирует его сохранение и гены защиты от оксидативного стресса, когда оно легкодоступно [22]. МБТ достигает рационального баланса между потребностью в железе и его токсичностью через функцию железозависимого регулятора IdeR. IdeR – металло- и ДНК-связывающий протеин [24]. Структура IdeR обнаруживает два ме-

таллосвязывающих сайта и три различных функциональных домена: аминотерминальный (содержащий спираль-свертывающий ДНК-связывающий мотив), домен деминерализации и карбокситерминальный домен [15]. Связывание металла стабилизирует димерную формацию [25] и активирует ДНК-связывание. В качестве двух димеров IdeR связывает обе нити ДНК в уникальной 19 bp инвертированной повторяющейся последовательности, так называемой «ящичке железа» (TTAGGTTAGGTAACCTAA), представленной в промоутере железорегулирующих генов, модулируя тем самым их транскрипцию [6]. Разрушение IdeR гена МБТ возможно только в присутствии второй копии гена или когда возникают супрессорные мутации. Это указывает на то, что IdeR-протеин в МБТ – основной [22]. Приблизительно 150 генов МБТ отвечают за изменения доступности железа. IdeR контролирует экспрессию около одной трети этих генов, включая синтез сидерофора и экспорт генов, сидерофорный транспортер, кодирующий гены *irtA* и *irtB*, гены *esx-3* кластера, гены хранения железа *bfrA* и *bfrB* [6, 22]. IdeR и Fe^{2+} исключают поглощение железа и включают его сохранение.

Эти противоположные эффекты IdeR как репрессора поглощения железа и активатора сохранения железа могут быть поняты с точки зрения так называемого «ящичка железа» из угнетающих и активирующих промоуторов. «Ящички» *ideR* угнетающих генов перекрывают (частично совпадают) 10-й регион или сайт стартовой транскрипции, вследствие чего связывание IdeR в «ящичке» блокирует доступ РНК-полимеразы и ингибирует транскрипцию этих генов. В промоутерах *bfrA* и *bfrB* tandem «железных ящичков» локализуется дальше вверх (100-106 bp) от сайта стартовой транскрипции, предполагая механизм активации, с помощью которого ограничение IdeR- Fe^{2+} к этим сайтам повышает доступ РНК-полимеразы к промоутеру и инициации транскрипции. Из обзора по сильному ослаблению железосохраняющих мутантов *in vivo* [14] вполне вероятно, что IdeR-опосредованная активация сохранения железа является базовой для роста МБТ в течение инфекции.

В заключение следует отметить, что идентификация остающихся неизвестными компонентов аппарата получения железа и улучшение понимания механизмов, которые контролируют его сортировку и усвоение МБТ, откроют новые возможности для вмешательств в эти процессы. Например, способы заставить голодать МБТ в отношении железа или получать его до самоотравления путем разрыва ее железозондирующих механизмов могут способствовать разработке новых методов лечения больных туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrews S. C., Robinson A. K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis // FEMS Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 27. – P. 215-237.

2. Chiancone E., Ceci P., Ilari A. et al. Iron and proteins for iron storage and detoxification // *Biometals*. – 2004. – Vol. 17. – P. 197-202.
3. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin: new pieces to an old puzzle // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1997. – Vol. 35. – P. 647-654.
4. Gobin J., Horwitz M. A. Exochelins of *Mycobacterium tuberculosis* remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the *M. tuberculosis* cell wall // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 183. – P. 1527-1532.
5. Gobin J., Moore C. H., Reeve J. R. Jr. et al. Iron acquisition by *Mycobacterium tuberculosis*: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 5189-5193.
6. Gold B., Rodriguez G. M., Marras S. A. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* IdeR is a dual functional regulator that controls transcription of genes involved in iron acquisition, iron storage and survival in macrophages // *Mol. Microbiol.* – 2001. – Vol. 42. – P. 851-865.
7. Gupta V., Gupta R. K., Khare G. et al. Crystal structure of Bfr A from *Mycobacterium tuberculosis*: incorporation of selenomethionine results in cleavage and demetallation of haem // *PLoS One*. – 2009. – 4:e8028.
8. Hood M. I., Skaar E. P. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 525-537.
9. Jones C. M., Niederweis M. *Mycobacterium tuberculosis* can utilize heme as an iron source // *J. Bacteriol.* – 2011. – Vol. 193. – P. 1767-1770.
10. Khaire G., Gupta V., Nangpal P. et al. Ferritin structure from *Mycobacterium tuberculosis*: comparative study with homologues identifies extended C-terminus involved in ferroxidase activity // *PLoS One*. – 2011. – 6:e18570.
11. Madigan C. A., Cheng T. Y., Layre E. et al. Lipidomic discovery of deoxysiderophores reveals a revised mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 1257-1262.
12. McMahon M. D., Rush J. S., Thomas M. G. Analyses of MbtB, MbtE, and MbtF suggest revisions to the mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Bacteriol.* – 2012. – Vol. 194. – P. 2809-2818.
13. Nambu S., Matsui T., Goulding C. W. et al. A new way to degrade heme: the *Mycobacterium tuberculosis* enzyme MhuD catalyzes heme degradation without generating CO // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 5. – P. 10101-10109.
14. Pandey R., Rodriguez G. M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice // *Infect. Immun.* – 2012. – Vol. 80. – P. 3650-3659.
15. Pohl E., Holmes R. K., Hoi W. G. Crystal structure of the iron-dependent regulator (IdeR) from *Mycobacterium tuberculosis* shows both metal binding sites fully occupied // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 285. – P. 1145-1156.
16. Quadri L. E., Sello J., Keating T. A. et al. Identification of a *Mycobacterium tuberculosis* gene cluster encoding the biosynthetic enzymes for assembly of the virulence-conferring siderophoremecobactin // *Chem. Biol.* – 1998. – Vol. 5. – P. 631-645.
17. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis // *Tuberculosis*. – 2004. – Vol. 84. № 1-2. – P. 110-130.
18. Reddy P. V., Puri R. V., Khara A. et al. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection // *J. Bacteriol.* – 2012. – Vol. 194. – P. 567-575.
19. Rodriguez G. M., Neyrolles. Metallobiology of tuberculosis // *Microb. Spectr.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 1-11.
20. Rodriguez G. M., Gardner R., Kaur N. et al. Utilization of Fe³⁺-acinetoferrin analogs as an iron source by *Mycobacterium tuberculosis* // *Biometals*. – 2008. – Vol. 21. – P. 93-103.
21. Rodriguez G. M., Smith I. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Bacteriol.* – 2006. – Vol. 188. – P. 424-430.
22. Rodriguez G. M., Voskuil M. I., Gold B. et al. An essential gene in *Mycobacterium tuberculosis*: role of IdeR in iron-dependent gene expression, iron metabolism, and oxidative stress response // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 3371-3381.
23. Ryndak M. B., Wang S., Smith I. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* high-affinity iron importer, IrtA, contains an FAD-binding domain // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192. – P. 861-869.
24. Schmitt M. P., Predich M., Doukhan L. et al. Characterization of an iron-dependent regulatory protein (IdeR) of *Mycobacterium tuberculosis* as a functional homolog of the diphtheria toxin repressor (DtxR) from *Corynebacterium diphtheriae* // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63. – P. 4284-4289.
25. Semavina M., Beckett D., Logan T. M. Metal-linked dimerization in the iron-dependent regulator from *Mycobacterium tuberculosis* // *Biochemistry*. – 2006. – Vol. 45. – P. 12480-12490.
26. Serafini A., Boldrin F., Palu G. et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* ESX-3 conditional mutant: essentiality and rescue by-iron and zinc // *J. Bacteriol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 6340-6344.
27. Siegrist M. S., Unnikrishnan M., McConnell M. J. et al. Mycobacterial Esx-3 is required for mycobactin-mediated iron acquisition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 18792-18797.
28. Snow G. A. Mycobactins: iron-chelating growth factors from mycobacteria // *Bacteriol. Rev.* – 1970. – Vol. 34. – P. 99-125.
29. Takatsuka M., Osada-Oka M., Satoh E. F. et al. A histone-like protein of mycobacteria possesses ferritin superfamily protein-like activity and protects against DNA damage by Fenton reaction // *PLoS One*. – 2011. – 6:e20985.
30. Tolosano E., Altruda F. Hemopexin: structure, function, and regulation // *DNA Cell Biol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 297-306.
31. Tullius M. V., Harmston C. A., Owens C. P. et al. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108. – P. 5051-5056.
32. Weinberg E. D. Iron and susceptibility to infectious disease // *Science*. – 1974. – Vol. 184. – P. 952-956.
33. Wells R. M., Jones C. M., Xi Z. et al. Discovery of a siderophore export system essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Pathog.* – 2013. – 9:e1003120.

REFERENCES

1. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2003, vol. 27, pp. 215-237.
2. Chiancone E., Ceci P., Ilari A. et al. Iron and proteins for iron storage and detoxification. *Biometals*, 2004, vol. 17, pp. 197-202.
3. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin: new pieces to an old puzzle. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, vol. 35, pp. 647-654.
4. Gobin J., Horwitz M.A. Exochelins of *Mycobacterium tuberculosis* remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the *M. tuberculosis* cell wall. *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 183, pp. 1527-1532.
5. Gobin J., Moore C.H., Reeve J.R.Jr. et al. Iron acquisition by *Mycobacterium tuberculosis*: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, pp. 5189-5193.
6. Gold B., Rodriguez G.M., Marras S.A. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* IdeR is a dual functional regulator that controls transcription of genes involved in iron acquisition, iron storage and survival in macrophages. *Mol. Microbiol.*, 2001, vol. 42, pp. 851-865.
7. Gupta V., Gupta R.K., Khare G. et al. Crystal structure of Bfr A from *Mycobacterium tuberculosis*: incorporation of selenomethionine results in cleavage and demetallation of haem. *PLoS One*, 2009, 4:e8028.
8. Hood M.I., Skaar E.P. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, vol. 10, pp. 525-537.
9. Jones C. M., Niederweis M. *Mycobacterium tuberculosis* can utilize heme as an iron source. *J. Bacteriol.*, 2011, vol. 193, pp. 1767-1770.
10. Khaire G., Gupta V., Nangpal P. et al. Ferritin structure from *Mycobacterium tuberculosis*: comparative study with homologues identifies extended C-terminus involved in ferroxidase activity. *PLoS One*, 2011, 6:e18570.
11. Madigan C.A., Cheng T.Y., Layre E. et al. Lipidomic discovery of deoxysiderophores reveals a revised mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 1257-1262.
12. McMahon M.D., Rush J.S., Thomas M.G. Analyses of MbtB, MbtE, and MbtF suggest revisions to the mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, pp. 2809-2818.
13. Nambu S., Matsui T., Goulding C.W. et al. A new way to degrade heme: the *Mycobacterium tuberculosis* enzyme MhuD catalyzes heme degradation without generating CO. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 5, pp. 10101-10109.

14. Pandey R., Rodriguez G.M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, pp. 3650-3659.
15. Pohl E., Holmes R.K., Hoi W.G. Crystal structure of the iron-dependent regulator (IdeR) from *Mycobacterium tuberculosis* shows both metal binding sites fully occupied. *J. Mol. Biol.*, 1999, vol. 285, pp. 1145-1156.
16. Quadri L.E., Sello J., Keating T.A. et al. Identification of a *Mycobacterium tuberculosis* gene cluster encoding the biosynthetic enzymes for assembly of the virulence-conferring siderophoremicrobactin. *Chem. Biol.*, 1998, vol. 5, pp. 631-645.
17. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis*, 2004, vol. 84, no. 1-2, pp. 110-130.
18. Reddy P.V., Puri R.V., Khera A. et al. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, pp. 567-575.
19. Rodriguez G.M., Neyrolles. Metallobiology of tuberculosis. *Microb. Spectr.*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 1-11.
20. Rodriguez G.M., Gardner R., Kaur N. et al. Utilization of Fe³⁺-acinetoferrin analogs as an iron source by *Mycobacterium tuberculosis*. *Biometals*, 2008, vol. 21, pp. 93-103.
21. Rodriguez G.M., Smith I. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, pp. 424-430.
22. Rodriguez G.M., Voskuil M.I., Gold B. et al. An essential gene in *Mycobacterium tuberculosis*: role of IdeR in iron-dependent gene expression, iron metabolism, and oxidative stress response. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 3371-3381.
23. Ryndak M.B., Wang S., Smith I. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* high-affinity iron importer, IrtA, contains an FAD-binding domain. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, pp. 861-869.
24. Schmitt M.P., Predich M., Doukhan L. et al. Characterization of an iron-dependent regulatory protein (IdeR) of *Mycobacterium tuberculosis* as a functional homolog of the diphtheria toxin repressor (DtxR) from *Corynebacterium diphtheriae*. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, pp. 4284-4289.
25. Semavina M., Beckett D., Logan T.M. Metal-linked dimerization in the iron-dependent regulator from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2006, vol. 45, pp. 12480-12490.
26. Serafini A., Boldrin F., Palu G. et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* ESX-3 conditional mutant: essentiality and rescue by iron and zinc. *J. Bacteriol.*, 2009, vol. 191, pp. 6340-6344.
27. Siegrist M.S., Unnikrishnan M., McConnell M.J. et al. Mycobacterial Esx-3 is required for microbactin-mediated iron acquisition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, pp. 18792-18797.
28. Snow G. A. Microbactins: iron-chelating growth factors from mycobacteria. *Bacteriol. Rev.*, 1970, vol. 34, pp. 99-125.
29. Takatsuka M., Osada-Oka M., Satoh E.F. et al. A histone-like protein of mycobacteria possesses ferritin superfamily protein-like activity and protects against DNA damage by Fenton reaction. *PLoS One*, 2011, 6:e20985.
30. Tolosano E., Altruda F. Hemopexin: structure, function, and regulation. *DNA Cell Biol.*, 2002, vol. 21, pp. 297-306.
31. Tullius M.V., Harmston C.A., Owens C.P. et al. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, pp. 5051-5056.
32. Weinberg E.D. Iron and susceptibility to infectious disease. *Science*, 1974, vol. 184, pp. 952-956.
33. Wells R.M., Jones C.M., Xi Z. et al. Discovery of a siderophore export system essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*, 2013, 9:e1003120.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Рязанский государственный медицинский университет,
390046, г. Рязань, Голенченское шоссе, д. 15.

Добин Виталий Лазаревич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии с курсом лучевой
диагностики.

Тел.: 8 (4912) 92-01-51.

E-mail: viladob@gmail.com

Жарикова Мария Петровна

аспирант кафедры фтизиопульмонологии с курсом лучевой
диагностики.

E-mail: girlfriend103@mail.ru

Демихов Валерий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, директор
научно-клинического центра детской гематологии,
онкологии, иммунологии РГМУ.

390026, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В.

Тел.: 8 (4912) 50-57-47.

E-mail: demix777@ya.ru

Поступила 01.12.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Ryazan State Medical University
15, Golenchenskoye Rd, Razyan, 390046

Vitaly L. Dobin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
of Phthisiopulmonology and X-ray Diagnostics.

Phone: +7 (4912) 92-01-51.

E-mail: viladob@gmail.com

Maria P. Zharikova

Post-Graduate Student at Department of Phthisiopulmonology
and X-ray Diagnostics.

E-mail: girlfriend103@mail.ru

Valery G. Demikhov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Research
Clinical Center of Children Hematology, Oncology, Immunology
by Razyan State Medical University.

5V, Stroiteley St., Razyan, 390026

Phone: +7 (4912) 50-57-47.

E-mail: demix777@ya.ru

Submitted on 01.12.2015