

ОБМЯНА НА ЖЕЛЯЗОТО В ОРГАНИЗМА – МОЛЕКУЛНИ МЕХАНИЗМИ И КОНТРОЛ

Мариана Пенкова

Тракийски Университет – Медицински факултет, Стара Загора, 6000 „Армейска”11, e-mail - mpenkovadoc@abv.bg

IRON METABOLISM IN HUMAN BODY - MOLECULAR MECHANISMS AND CONTROL

Mariana Penkova

Trakia University - Faculty of Medicine, Stara Zagora, 6000 "Armeiska" 11, e-mail mpenkovadoc@abv.bg

SUMMARY

Hepcidin hormone that regulates iron is 25-amino acid peptide that is synthesized in hepatocytes. Hepcidin is associated with ferroportin in the channel of iron metabolism in cells and causes its adoption and degradation and so reduce leakage of iron from tissues. With this mechanism, hepcidin inhibits the absorption of iron in the diet, the expiry of recycled iron from splenic and liver macrophages and releasing of stored iron in hepatocytes. Hepcidin synthesis is stimulated by the plasma iron and storage iron and is inhibited by eritropoetic activity, providing iron concentration in plasma. Extracellular reserves of iron remain solid. During inflammation, increased concentrations of hepcidin cause sequestration of iron in macrophages, leading to reduced ferritin and possibly anemia of inflammation. Failure of hepcidin plays a central role in most disorders of iron overload.

Key words: Hepcidin, iron overload, iron metabolism, chronic liver disease.

Въведение

Хормонът хепцидин, регулиращ желязото е 25–амино киселинен пептид, който се синтезира в хепатоцитите. Хепцидин се свързва с феропортина в канала за обмяна на желязо в клетките и причинява неговото приемане и разграждане и така намалява изтичането на желязо от тъканите. С този механизъм, хепцидина инхибира абсорбцията на желязо в храната, изтичането на рециклирано желязо от далачни и чернодробни макрофаги и освобождаването на съхраняваното в хепатоцитите желязо. Хепцидин синтезирането се стимулира от плазменото желязо и складовете за желязо и е инхибирано от еритропоевната активност, осигуряваща концентрации на желязо в плазмата.

Екстрацелуларно запасите от желязо остават стабилни. По време на възпалението увеличени концентрации на хепцидин причиняват секвестриране на желязо в макрофагите, водещи до хипоферемия и евентуално анемия на възпалението. Недостатъчност от хепцидин играе централна роля при повечето смущения от претоварване с желязо.

Икономия на желязо

Желязото е основен елемент, който е необходим за метаболизма на енергията при окисляване при почти всички видове организми. При човека желязото е основен компонент на кислород-преносителите хемоглобин и миоглобин и на цитохромите и други ензими, които са включени в окислението и редуцията на биологичните субстрати (2). Средни мъжки възрастни съдържат приблизително 4 г. желязо, малко повече от 2г, от което е в хемоглобин (всеки 1 мл. от пакетирани еритроцити съдържат приблизително 1 мг. желязо), 1г. в тялото се съхранява предимно в черния дроб и останалото в миоглобин и други желязо съдържащи протеини. Приблизително от 1 мг. до 2 мг. от желязото се губи всеки ден от епително излющване в гастроинтестиналния тракт и кожата и чрез загубата на кръв при жените по време на менструация. Няма физиологичен механизъм за отделяне на голямо

количество желязо даже и при индивиди страдащи от силно претоварване с желязо. Нормалната загуба е балансирана от абсорбцията на желязо при хранене. Абсорбцията на желязо се увеличава няколко пъти при недостиг на желязо и се подтиска частично, когато запасите от желязото са в повече. Средно 20 мг/д желязо се рециклира от стареещи еритроцити и от макрофаги. Еритроцитите имат време на живот 120 дни, така всеки ден, приблизително 1% от еритроцитите се премахва от макрофагите от циркулацията и желязото се извлича от хемоглобина. Рециклираното и абсорбирано желязо се доставя до трансферин в кръвта и по-голяма част от него е определена за новообразувани еритроцити в костния мозък и много малка част се разпределя до други тъкани. Отдела за плазмен трансферин е относително малък, съдържа приблизително само 3 мг желязо и затова трябва да се сменя на всеки няколко часа.

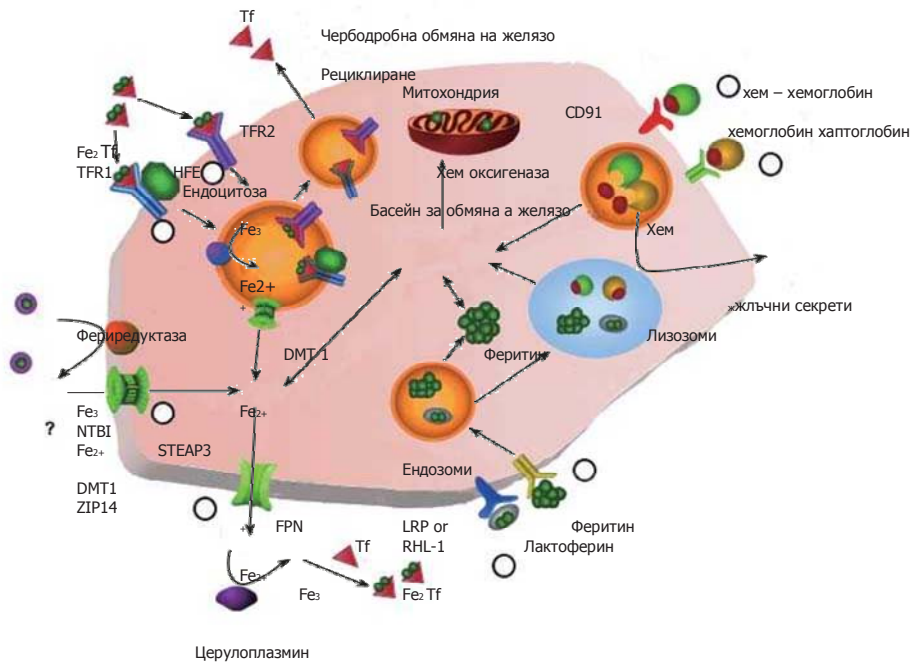
Абсорбцията на желязо, рециклирането и движението навътре и навън от складовете е предмет на регулация от три главни влияния: системен статус на желязо (считан за “складов” регулатор), изискванията за желязо (“еритропоетин” регулатор) и патологични ефекти на възпалението (регулатор на “възпалението”). Например при онкологични заболявания в резултат на нарушена регулация се наблюдават желязодефицитни анемии (1, 6). След дълги дискусии е станало ясно, че тези три влияния се съсредоточават върху единичен хормон, регулиращ желязото - хепцидин, чиято биология е централна за системната хомеостаза на желязо.

Абсорбция на желязо - Хранителното желязо присъства в дуоденума като фери железни съединения или в макромолекули като феритин или фитати, както и под формата на хем – съдържащи протеини. На епителиалната повърхност, фери желязото се редуцира до феро желязо с помощта на една или повече апикални фери-редуктази, възможно с включени дуоденални цитохромни dCytB, и се разтваря в циоплазмата чрез апикален ентероцитен обменник - дивалентен обменник на метал 1(DMT-1), както бе открито наскоро (3). DMT-1–обмена на свързаното желязо изисква вътрешен протонен градиент. Хранителният хем се улавя от апикални хем обменници (4). В циоплазмата, желязото се съхранява във феритин. На базолатералната повърхност на дуоденалните ентероцити, клетъчното желязо се експортира до плазмата от феропортин. Феропортин се кооперира с фероксидазен хефестин (9), който преобразува феро- до фери- желязо за поглъщане от плазмен трансферин. Късият живот на интестиналните ентероцити (приблизително 2 дни) показва, че желязото, което не е пренесено в плазмата се разпространява с ентероцитите във фекалния поток.

Рециклиране на желязо и съхранение - Както се вижда от новия преглед въпреки неговото фундаментално значение, биологията на рециклирането на желязо от макрофагите е един от “най-малко разбраните области на метаболизъм на желязо (11). На края на техния живот, промени на повърхността на човешките еритроцити ги маркират за фагоцитоза и обмен от макрофагите в далака и черния дроб. При макрофагите желязото е възстановено от хем с дейността на хем-оксигеназа (преобладаваща индуцираща хем оксигеназа HO1). Не е сигурно при какво подклетъчно разположение HO-1 изълнява дейността си. Двете DMT-1 и близко свързаният макрофаген протеин 2 свързан с естествено устойчив дивалент метален транспортър, са изразени в макрофагите и може да транспортират желязо през фагозомната мембрана до циоплазмата, но не е ясно, как всеки един се включва в тази функция. Макрофагите както и другите клетки съхраняват желязо във феритин. Желязото може евентуално да се експортира в плазмен трансферин от феропортин с помощта на фероксидазен церулоплазмин (12), но остава да се установи дали церулоплазмина взаимодейства директно с феропортин. Пациенти с церулоплазминова недостатъчност имат слабо отделяне на мобилизираното желязо от макрофагите, в резултат на което е налице лека анемия и постепенно задържане на желязо в макрофагите доказващо, че фероксидазната функция на церулоплазмин е частично намалена. Обратно, феропортина е основен за

рециклирането на желязо; при феропортин-недостиг мишки стават силно анемични и бързо натрупват желязо в макрофагите (10).

Хепатоцитите са главно място за съхранение на желязо и образуват относително ниско количество феропортин, пренасящ желязо на повърхността, което се среща в синусоидите (8). В стадий на генетична или придобита пренаситеност с желязо, хепатоцитите стават главно място за депозиране на желязо, защото поглъщането на желязо превишава способността за експорт. Хепатоцитите покачват частично висока степен на поглъщане за не-трансферин свързано желязо, което се появява, когато наситеността с желязо превиши способността за свързване на трансферин (фигура 1).



Фигура № 1: Транспорт на желязо в хепатоцитите

TFR1 – Transferrin receptor 1 (Трансферинов рецептор 1)

TFR2 – Transferrin receptor 2 (Трансферинов рецептор 2)

STEAP 3 – six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 (6, трансмембранен епителен антиген на простата, 3)

DMT 1 – divalent metal transporter (двувалентен метален преносител 1)

NTBI – non-transferring bound iron (не-трансферинсвързващо желязо)

ZIP 14 – zink-regulated transporter (цинк-регулиращ преносител 14)

LRP – low density lipoprotein receptor –related protein (липопротеинов рецептор с ниска плътност-свързващ протеин)

FPN – ferroportin (феропортин)

Хепцидин - Биоактивната форма на хепцидин е 25-амино киселинен катионен пептид, който съдържа 4 дисулфидни връзки (11). Той е кодиран като 84 –амино киселинен препропептид и е синтезиран, обработен и секретирани предимно от хепатоцитите. Пълен недостиг на хепцидин причинява начална хемохроматоза, форма на генетично претоварване с желязо, при което хранителната абсорбция е нерегулирана, така че желязото се вдига до високо ниво въпреки излишъка от запаси от желязо. Излишното производство на хепцидин причинява анемия от недостиг на желязо като резултат от неспособност на индивида да абсорбира желязо, въпреки нормално или дори при обогатено с желязо хранене. Обобщение

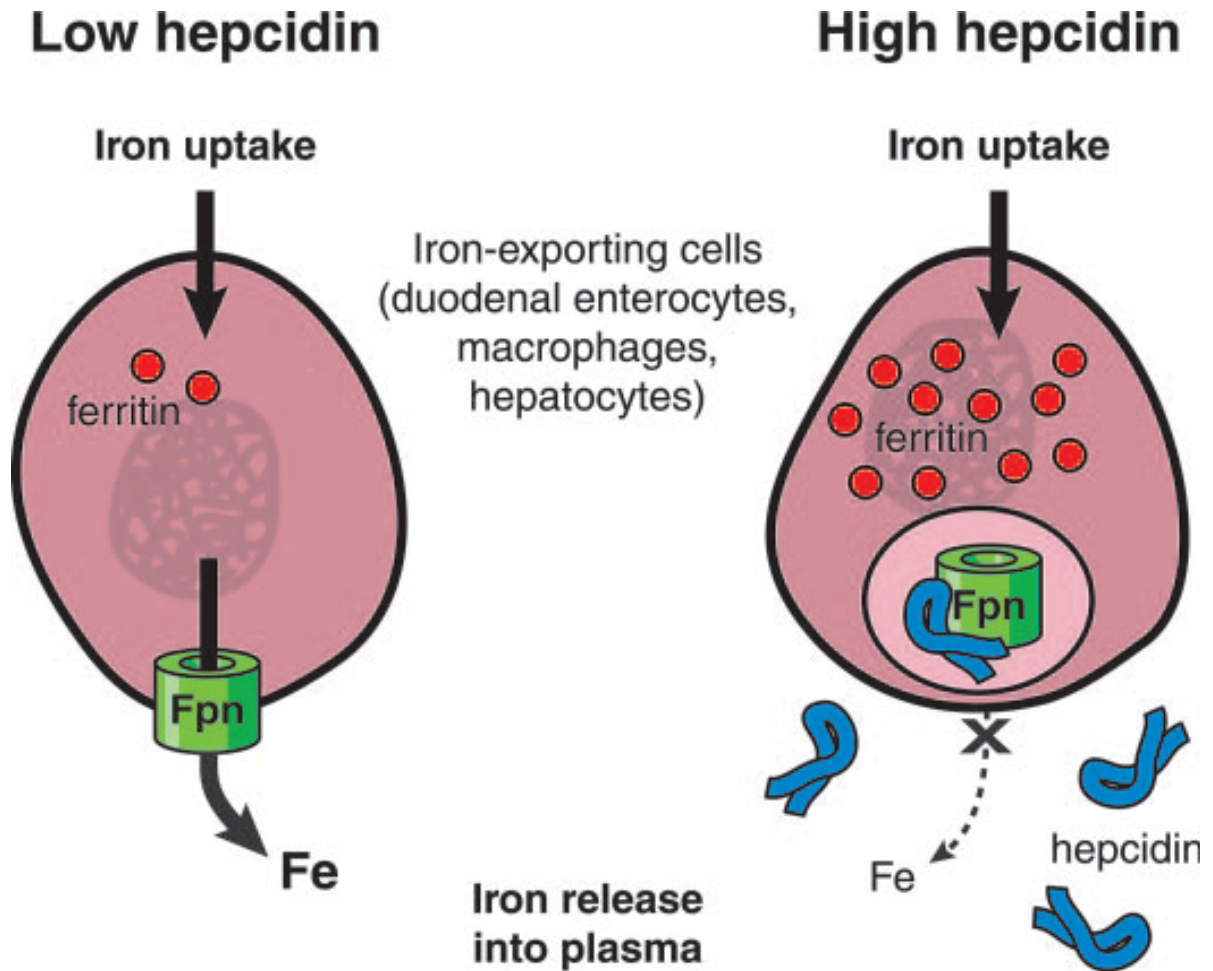
на двете условия показва, че всеки механизъм, който прескача ефекта от хепцидин е относително неефективен.

Феропортин - Всички клетки изискват желязо за метаболизма на енергия и други метаболитни процеси. В зависимост от клетъчния тип, съществуват множество механизми за поглъщане на желязо, било под формата на трансферин свързано желязо, нетрансферин-желязо, хем, хемоглобин или цялостни кръвни клетки. Обратно способността за обмяна на желязо е ограничена до тъкани, които са ангажирани за обмяна на желязо, включително малки вътрешни органи (главно дуоденален епител, макрофаги, хепатоцити и ембрионни или плацентни клетки, които участват при майчината обмяна. Както е показано при мишки с феропортин нокаут, феропортина е единствен или доминиращ канал за изтичане на желязо във всички тези тъкани (3-5, 7-10). Автозомни доминантни феропортин мутации, които водят до липса и деградация на феропортина, причиняват натрупване на желязо в макрофагите (заболявания с феропортин), потвърждавайки критичната роля на феропортина при рециклирането на желязо от макрофаги (8). Феропортинът е мултипропускателен мембранен протеин, чиято топка не е все още установена със сигурност. Нещо повече - малко се знае за това, как точно се обменя желязото.

Хепцидин регулира Феропортин - Хепцидин регулира поглъщането на желязо чрез свързване с феропортин и индицира неговата интернализация и лизозомна деградация (Фигура 2).

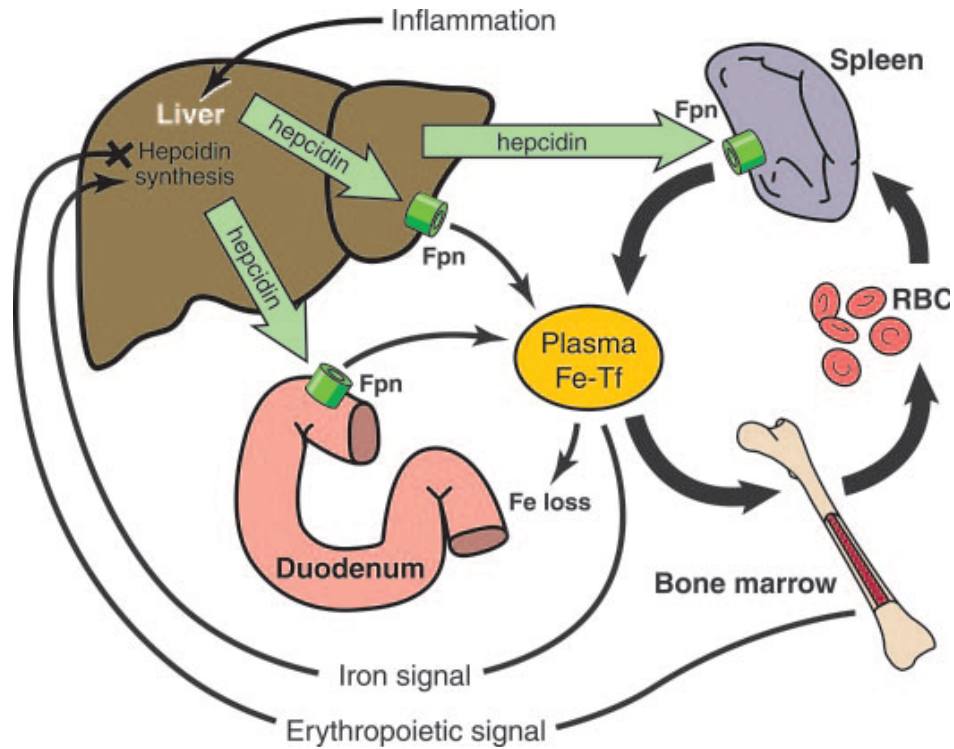
В клетки, които образуват феропортин, хепцидина има зависещ от концентрацията инхибиращ ефект върху обмяната на желязо, което води паралелно до хепцидин – индуцираща загуба на желязо от плазмената мембрана (5). Затова феропортина е едновременно канал за хепцидин-регулирано поглъщане на желязо и рецептор на хепцидин. Няколко автозомни доминантни мутации на феропортин се намесват в неговата способност да се свързва и интернализира с хепцидин (3–5, 7) и причинява системни претоварвания с желязо, подобни на тези от хепцидин недостиг (10, 11). Молекулните подробности на хепцидин свързването с феропортин и пътеките на интернализация на феропортин, остава да бъдат изяснявани.

Системна хомеостаза на желязо- Въпреки големия поток на желязо през плазмата, концентрациите на човешката плазма нормално са поддържани в относително тесен обхват от 10 до 30 μ M. Това предполага, че механизма на хомеостазата трябва да съществува за да регулира извънклетъчните концентрации на желязо. От такъв механизъм би трябвало да се очаква да съдържа сензор за желязо, трансдукционен механизъм и носещи молекули, които регулират потока на желязо от различни клетъчни резервоари в плазмата. Съвременни изследвания предполагат, че хепцидин и феропортин взаимодействат в ядрото на тази регулаторна система (Фигура 3).



Фигура № 2

Хепцидинът регулира експорта на клетъчното желязо в плазмата. Когато хепцидин концентрациите са ниски, феропортиновите (Fpn) молекули са показани на плазмената мембрана и експортират желязо. Когато концентрациите на хепцидин се увеличават, хепцидинът се свързва с молекулите на феропортина и индуцира тяхната интернализация и деградация, освобождаването на желязо се намалява прогресивно.



Фигура №: 3

Системна хомеостаза на желязо с регулиране на феропортин - хепцидин контрола на влизането на желязо в плазмата.

Ролята на хепцидин при смущения от претоварване с желязо

Увеличеният хепцидин води до намалена абсорбция на желязо от храната и до инхибиране на макрофагите. Патологично претоварване с желязо се появява при наследствена хемохроматоза, анемии с масивно увеличена еритропоеза или след множество еритроцитни трансфузии, при пациенти с хронични чернодробни заболявания – алкохолен и неалкохолен стеатозен хепатит, хронични вирусни хепатити. При тези условия нормалният отговор на товарене с желязо се модифицира от генетични увреждания, които намаляват или отмират хепцидин синтеза (наследствена хемохроматоза) или от супресивни ефекти на анемия и еритропоетивна активност или алкохол, стеатоза и вируси върху производството на хепцидин. Недостатъчност или резистентност на хепцидин е основна причина за тези заболявания. Заболяванията, свързани със съхранението на желязо могат да бъдат разделени на наследствени форми и придобити форми (таблица 1).

Придобитите форми на заболявания, свързани със съхранението на желязо, са най-общо свързани с хиперкативността на костния мозък, откритие, което предполага, че може да има директна връзка между еритропоезата и абсорбцията на желязо. Механизмът на този ефект остава неизвестен, но възможността фактор, свързан с дейността на костния мозък да модулира (приспособява) абсорбцията на желязо е съвсем реален.

Заключение - Спокойствието, с което желязото се разпространява и получава електрони е съществено важно за всички форми на живот. Поради високата си реактивност, желязото може да причини увреждания и това налага да се включат механизми за преразпределение на количеството желязо в организма – достатъчно желязо, за да изпълни своите основни функции, но недостатъчно да причини увреждане. Нарушената регулация на всички финно настроени механизми води до заболявания. Желязо недостатъчността се класифицира заедно с възпалението като една от най-общите причини за анемия. Претоварването с желязо е много по-малко разпространено, но също е клинично важно. Много е научено за регулацията на хомеостазата на желязо през изминалото десетилетие, но

все още остават много мистерии, които представляват предизвикателство за нови изследвания през следващите години.

Таблица 1. Основни категории на претоварване с желязо в черния дроб

Наследствена хемохроматоза
Свързана с HFE (Тип 1 на наследствена хемохроматоза)
Несвързана с HFE (Тип 2А, 2В, 3, и 4 на наследствена хемохроматоза)
Вторична хемохроматоза свързана със системно заболяване
Трансфузии
Смущения на еритроцитите (хемолиза, неефективна еритропоеза)
Анемия на хронични заболявания
Хемохроматоза, свързана с цироза
Многостранна хемохроматоза
Неонатална хемохроматоза
Хемосидероза, свързана с хронично вирусно или мастно заболяване на черния дроб
Хранително претоварване на желязо

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Иванов В. Онкологични заболявания и анемичен синдром. Онкологос, 1, 2002, стр. 36-38
2. Петков Г., Пъпанов Ст., Иванов В., Петкова Е., Йорданов Г., Чакърров Ив., Кузманов Б. Върху желязната хомеостаза. Педиатрия, 1, 2008, Суплементум за общопрактикуващия лекар, стр. 29-35
3. Abboud S, Haile DJ: A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 275: 19906–19912, 2000
4. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC: The iron exporter ferroportin/ Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metabolism* 1: 191–200, 2005
5. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ: The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 277: 37597–37603, 2002
6. Ivanov V. Comprehensive overview of the mechanisms involved in the development of cancer - related anaemias. *Journal of BUON* 8:229-240, 2003
7. Nemeth E, Preza GC, Jung CL, Kaplan J, Waring AJ, Ganz T: The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: Structure-function study. *Blood* 107: 328 – 333, 2006
8. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S: Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 8780 – 8785, 2001
9. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C: Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 33: 21–22, 2003.
10. Sham RL, Phatak PD, West C, Lee P, Andrews C, Beutler E: Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with a novel ferroportin mutation and unique clinical features. *Blood Cells Mol Dis* 34: 157–161, 2005
11. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G: Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 107: 4142– 4148, 2006

12. Wrighting DM, Andrews NC: Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 108: 3204–3209, 2006