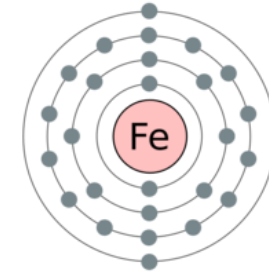




26: Iron

2,8,14,2



# Μεταβολισμός σιδήρου

**Απαρτιωμένη διδασκαλία**

**στην Αιματολογία**

**Αργύρης Σ. Συμεωνίδης**

## Εκπαιδευτικοί στόχοι στον μεταβολισμό του σιδήρου

- Κατανόηση του βιολογικού ρόλου και των δεξαμενών του σιδήρου στον οργανισμό.
- Γνώση των βασικών αρχών **απορρόφησης, διακίνησης και αποθήκευσης** του σιδήρου και των εμπλεκόμενων πρωτεϊνών.
- Κατανόηση της ενδοκυττάριας κατανομής του σιδήρου και των λειτουργιών που επιτελεί.
- Αντίληψη της δομής και της λειτουργίας του συστήματος απορρόφησης **φερροπορτίνης/εψιδίνης** και των πρωτεϊνών διακίνησης **τρανσφερρίνης, υποδοχέα της τρανσφερρίνης και φερριτίνης**.

# ΣΙΔΗΡΟΣ - Γενικές πληροφορίες

- Βασικό ιχνοστοιχείο του οργανισμού
- Ευρίσκεται σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο
- Το πιο σημαντικό βιοκαταλυτικό στοιχείο λόγω αναστρέψιμης μετατροπής από  $Fe^{++}$  σε  $Fe^{+++}$  και ικανότητας μεταφοράς ηλεκτρονίων
- Βασικές βιολογικές λειτουργίες:
  - ⇒ **Μεταφορά οξυγόνου**
    - Αιμοσφαιρίνη
    - Μυοσφαιρίνη
  - ⇒ **Μεταφορά ηλεκτρονίων**
    - Κυτοχρώματα, αναπνευστική αλυσίδα
    - Σχηματισμός δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS)
  - ⇒ **Καταλύτης για οξυγόνωση και υδροξυλίωση υποστρωμάτων**
    - Μεταλλοπρωτεΐνες
    - Υπεροξειδάσες
    - Καταλάσες
    - Ριβονουκλεοτιδική ρεδοκτάση =



Ρόλος στην  
σύνθεση DNA

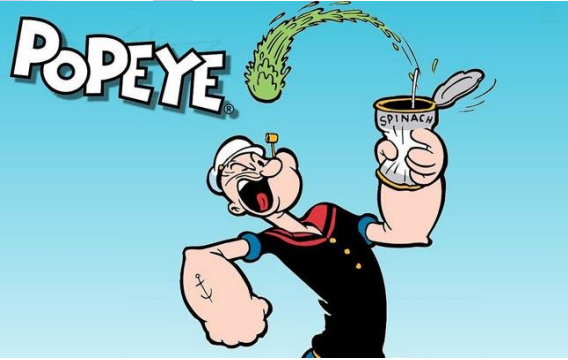
# Μεταβολισμός σιδήρου I.

## Διαμερίσματα σιδήρου του οργανισμού

- Μέση ποσότητα σιδήρου στον άνθρωπο : 3-5 gr (περίπου 2 μικρά καρφιά)
- Περιεχόμενος στην αιμοσφαιρίνη: 60-70%
- Περιεχόμενος στην μυοσφαιρίνη: 10-12%
- Αποθηκευμένος σίδηρος: 15-30%
- Περιεχόμενος στα ένζυμα: 1-2%

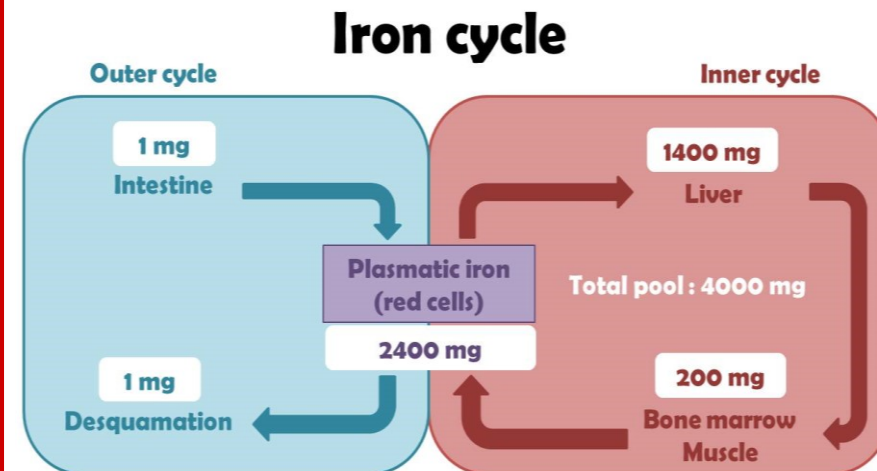
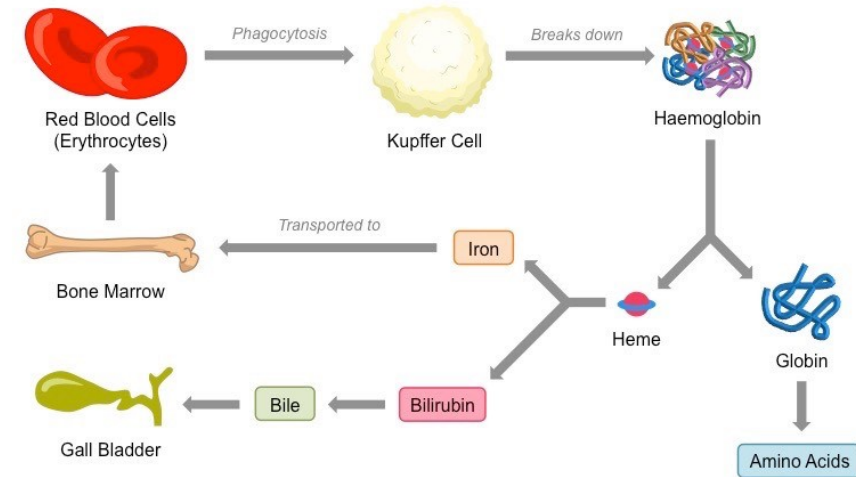


- ⇒ απορροφάται ]
- ⇒ μεταφέρεται ] με την συνεισφορά
- ⇒ εισέρχεται ενδοκυττάρια ] εξειδικευμένων πρωτεϊνών
- ⇒ αποθηκεύεται ]



# Μεταβολισμός σιδήρου II. Βασικές αρχές

- Ο σίδηρος του οργανισμού **ανακυκλούται, δεν αποβάλλεται**
- Από το πεπτικό σύστημα απορροφάται **μόνον δισθενής Fe**
- Ο ευαπορρόφητος σίδηρος είναι **μόνον των ζωικών τροφών**
- Ο σίδηρος των φυτικών τροφών **δεν απορροφάται**
- Η ημερήσια **προσλαμβανόμενη ποσότητα** στοιχειακού σιδήρου πλήρους διατροφής κυμαίνεται **μεταξύ 5-20 mg**
- Το ποσοστό απορρόφησης είναι 5-30% και εξαρτάται από:
  - ⇒ την γαστρική έκκριση
  - ⇒ το περιεχόμενο του εντέρου
  - ⇒ την κινητικότητα του εντέρου και
  - ⇒ τις ανάγκες του οργανισμού (ανάγκες ερυθροποίησης)
- ⇒ Ημερήσια απορροφούμενη ποσότητα Fe: 1-2 mg



# Μεταβολισμός σιδήρου III.

Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου

## ■ Ευοδωτές της απορρόφησης Fe:

- ⇒ αμινοξέα
- ⇒ ελαφρά όξινο pH
- ⇒ ασκορβικό οξύ
- ⇒ ιστική υποξία

## ■ Αναστολείς της απορρόφησης Fe:

- ⇒ κυτταρίνη
- ⇒ άλλες φυτικές ίνες
- ⇒ ταννίνη, καφεΐνη και άλλα φυτικά αλκαλοειδή
- ⇒ φωσφορικά ιόντα
- ⇒ αντιόξινα
- ⇒ ανταγωνιστικά μεταλλικά ιόντα ( $Zn^{++}$  κλπ).

# IRON

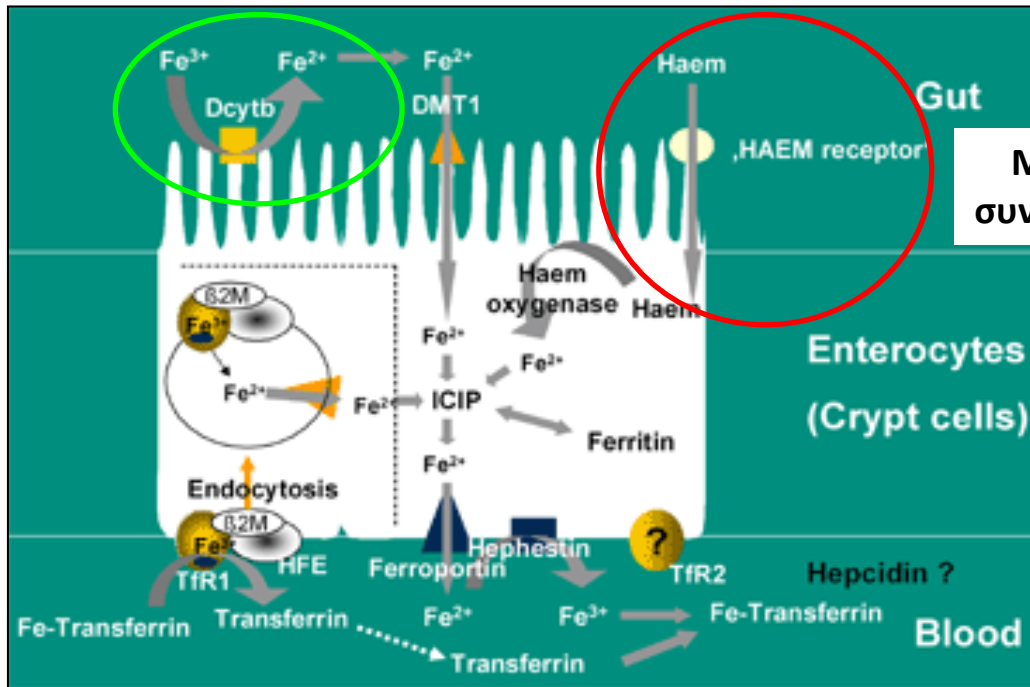
IN PLANT BASED FOODS



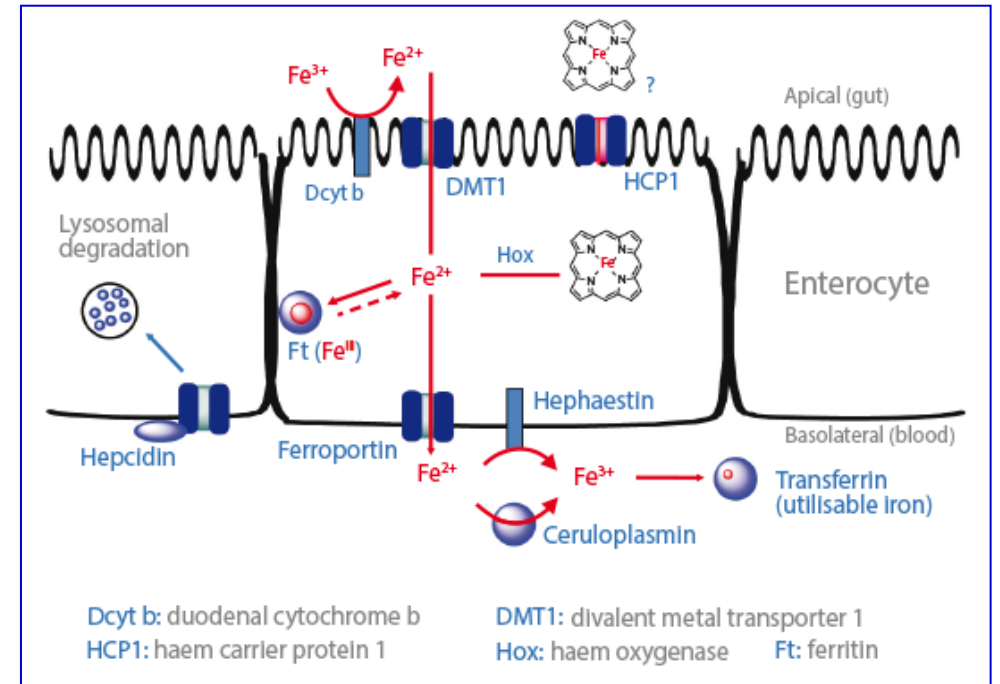
# Μεταβολισμός σιδήρου IV.

## Απορρόφηση του σιδήρου

Ελάχιστη συνεισφορά



Μείζων συνεισφορά

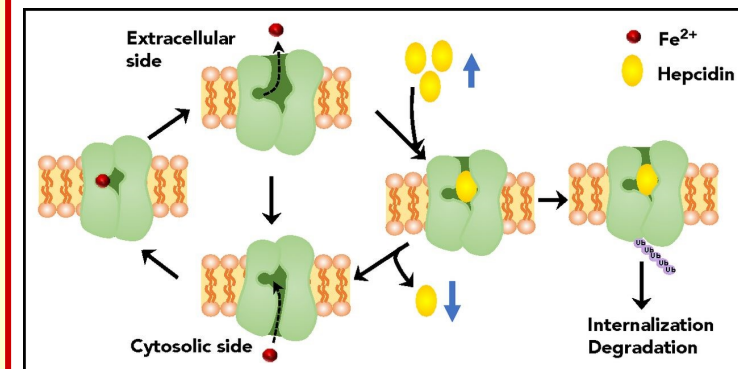
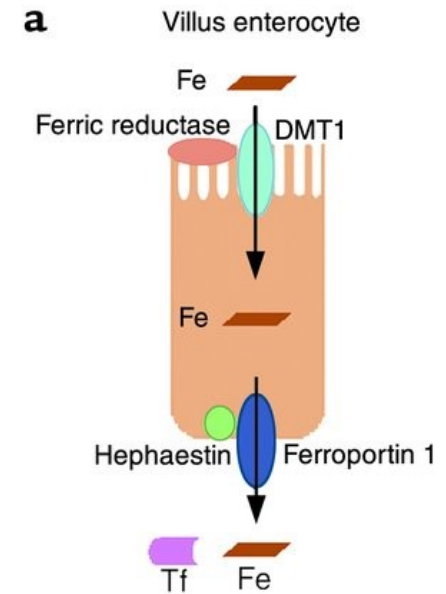


- Περιοχές **απορρόφησης** του Fe<sup>2+</sup>: **12-δάκτυλο και εγγύς νήστιδα**
- Η πρόσληψη Fe<sup>2+</sup> από το εντερικό επιθ. γίνεται με **κατανάλωση ενέργειας (ATP)**
- Σε πολύ μικρό ποσοστό αναγωγή του Fe<sup>3+</sup> σε Fe<sup>2+</sup> από την **DCYTB** => ↑ έκφραση επί σιδηροπενίας
- Εμπλεκόμενες πρωτεΐνες είναι η **Nramp2 (DMT1)**, η **DCT1** και η **SLC11A2**.
- 4 μηχανισμοί απορρόφησης έχουν προταθεί στα θηλαστικά

# Μεταβολισμός σιδήρου V.

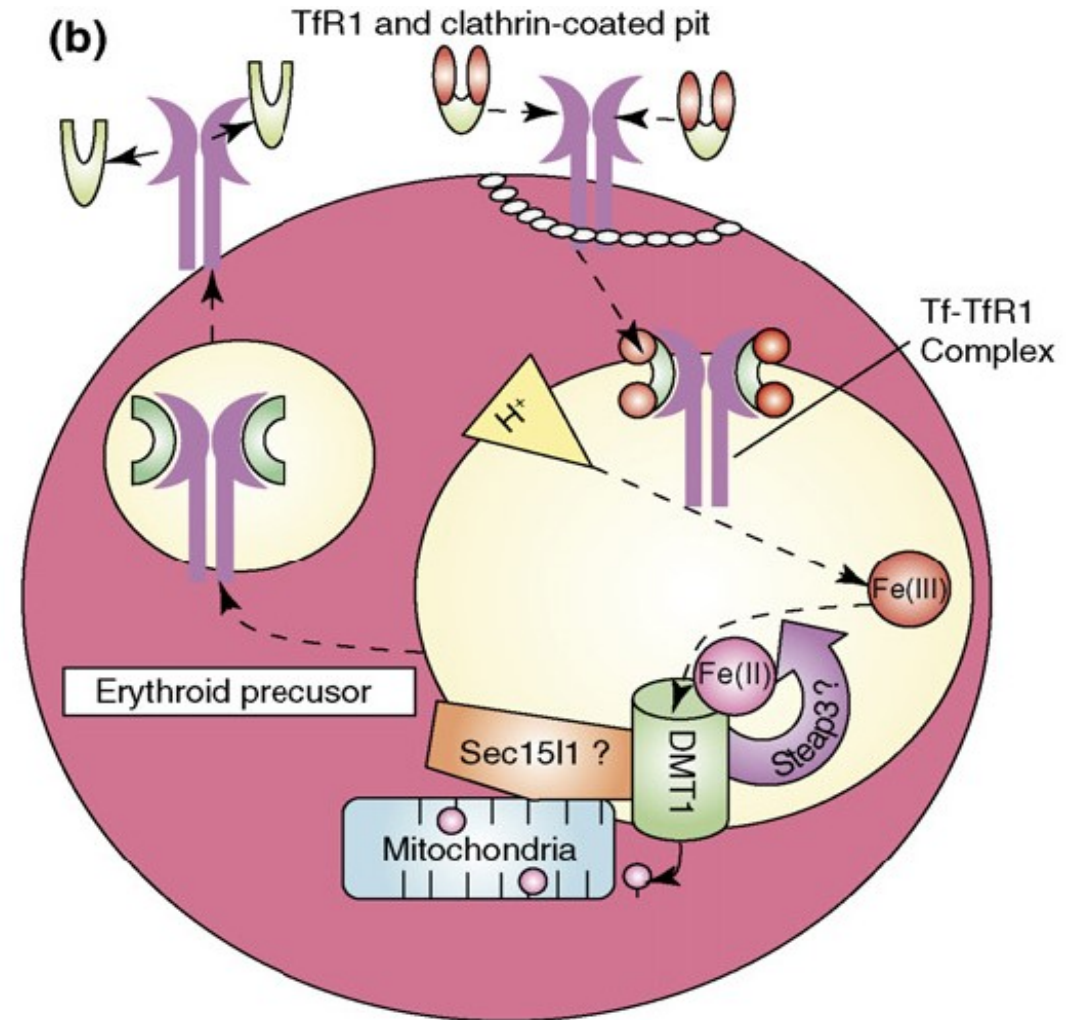
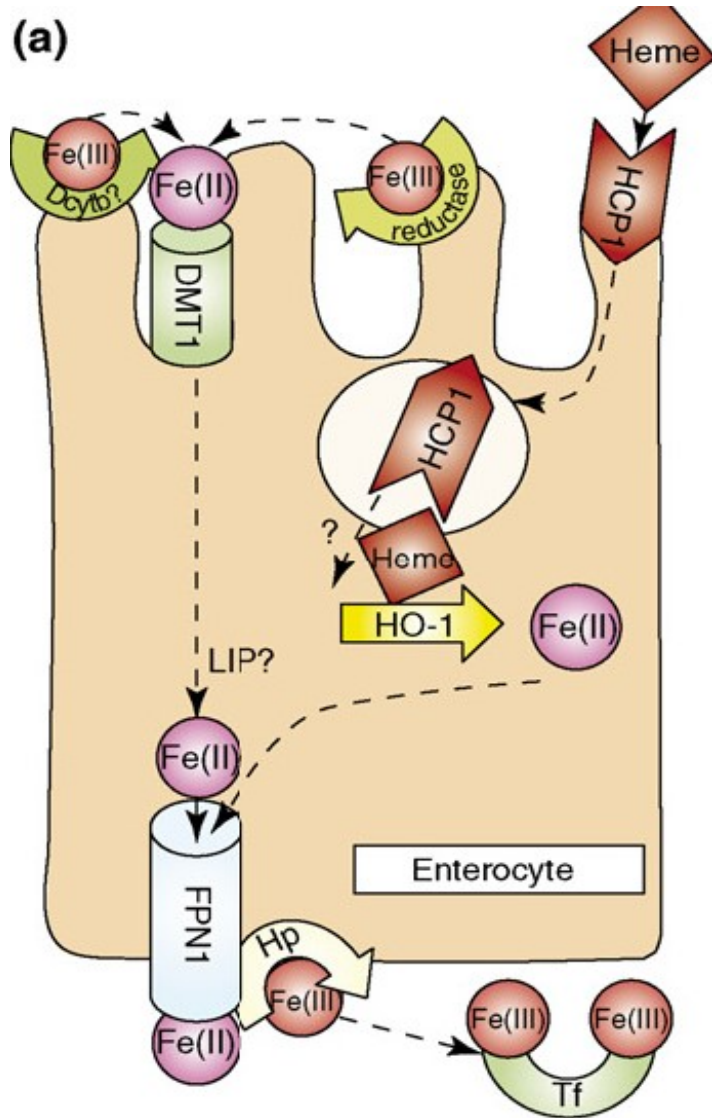
## Πρωτεΐνες μεταφοράς του σιδήρου στους ιστούς

- **Φερροπορτίνη:** Μεταφέρει τον σίδηρο από το κύτταρο του εντερικού επιθηλίου στον αυλό των αιμοφόρων τριχοειδών
- **Ηφαιστίνη:** Παρόμοια δράση λιγότερο ειδική, εμπλέκεται στην μεταφορά άλλων δισθενών μεταλλικών ιόντων ( $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ , κλπ)
- **Εψιδίνη:** Αναστέλλει την κυτταρική πρόσληψη του σιδήρου, μέσω σύνδεσης και αλλοστερικής τροποποίησης της φερροπορτίνης
- **Τρανσφερρίνη:** Πρωτεΐνη μεταφοράς  $\text{Fe}^{++}$  στο πλάσμα
- **Υποδοχέας τρανσφερρίνης:** πρωτεΐνη πρόσληψης του  $\text{Fe}^{++}$  από την κυτταρική επιφάνεια και μεταφορά ενδοκυτταρίως
- **Φερριτίνη:** Πρωτεΐνη αποθήκευσης του σιδήρου
- **Ρυθμιστικές πρωτεΐνες:** IRP-1, IRP-2: Ρυθμίζουν την έκφραση του υποδοχέα της τρανσφερρίνης, με δράση στο mRNA του TfR



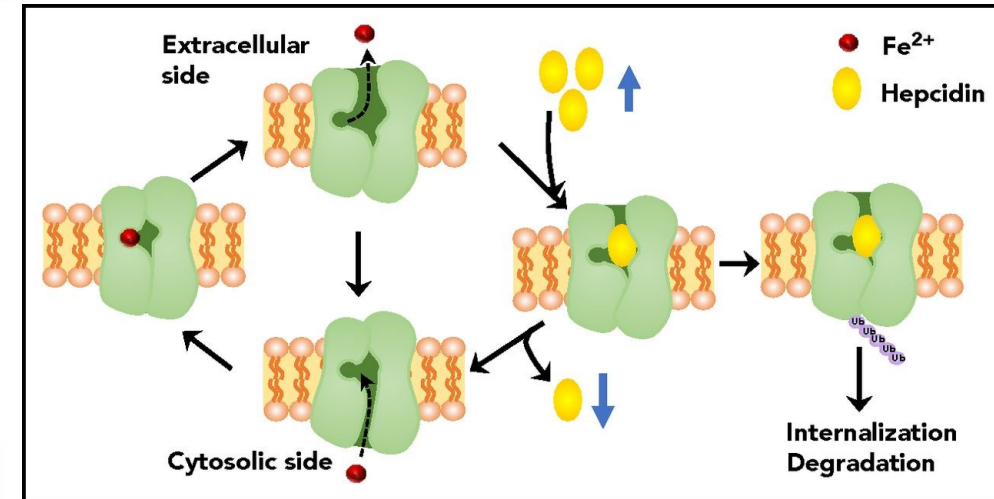
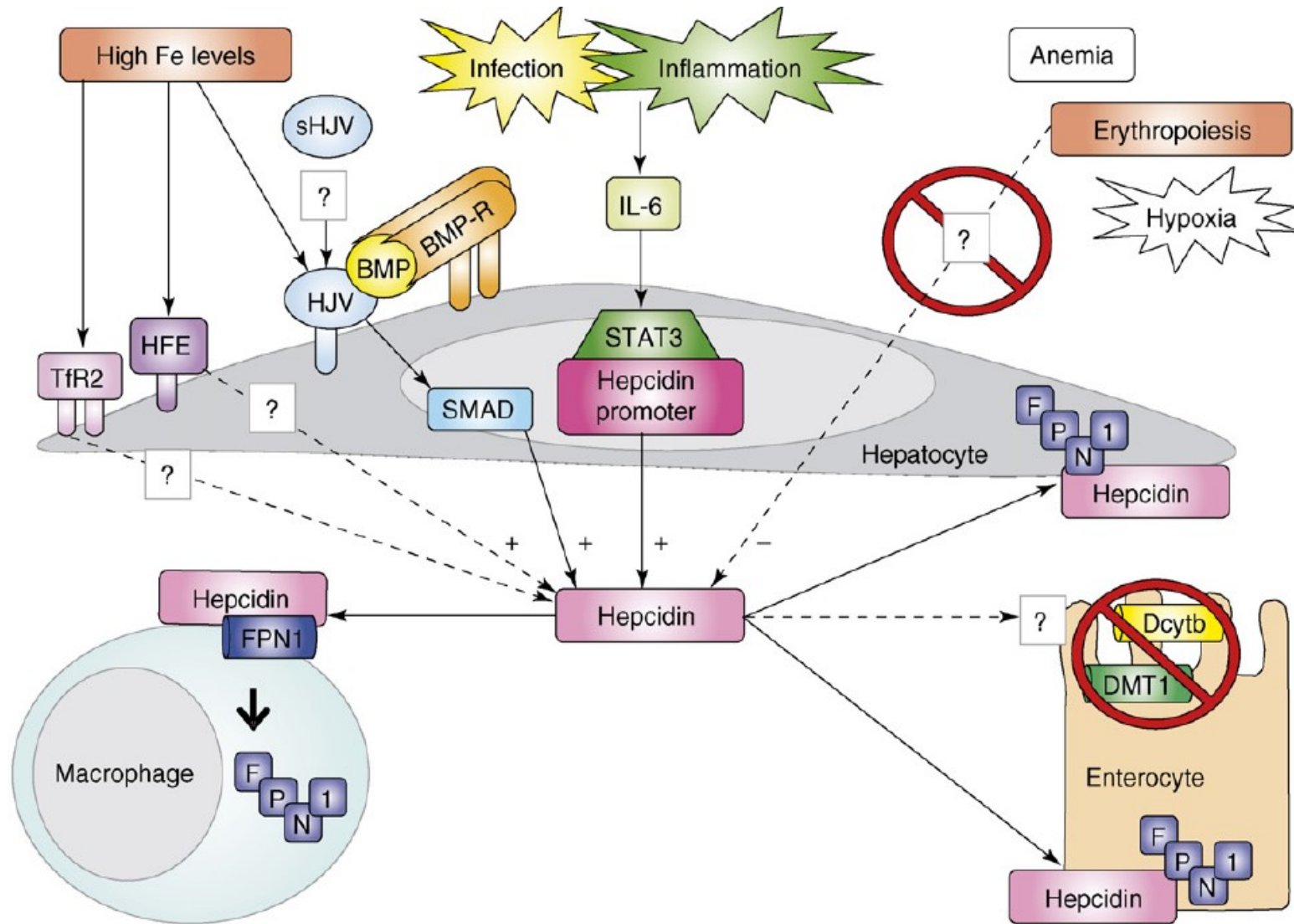


# Μηχανισμός απορρόφησης του σιδήρου των τροφών

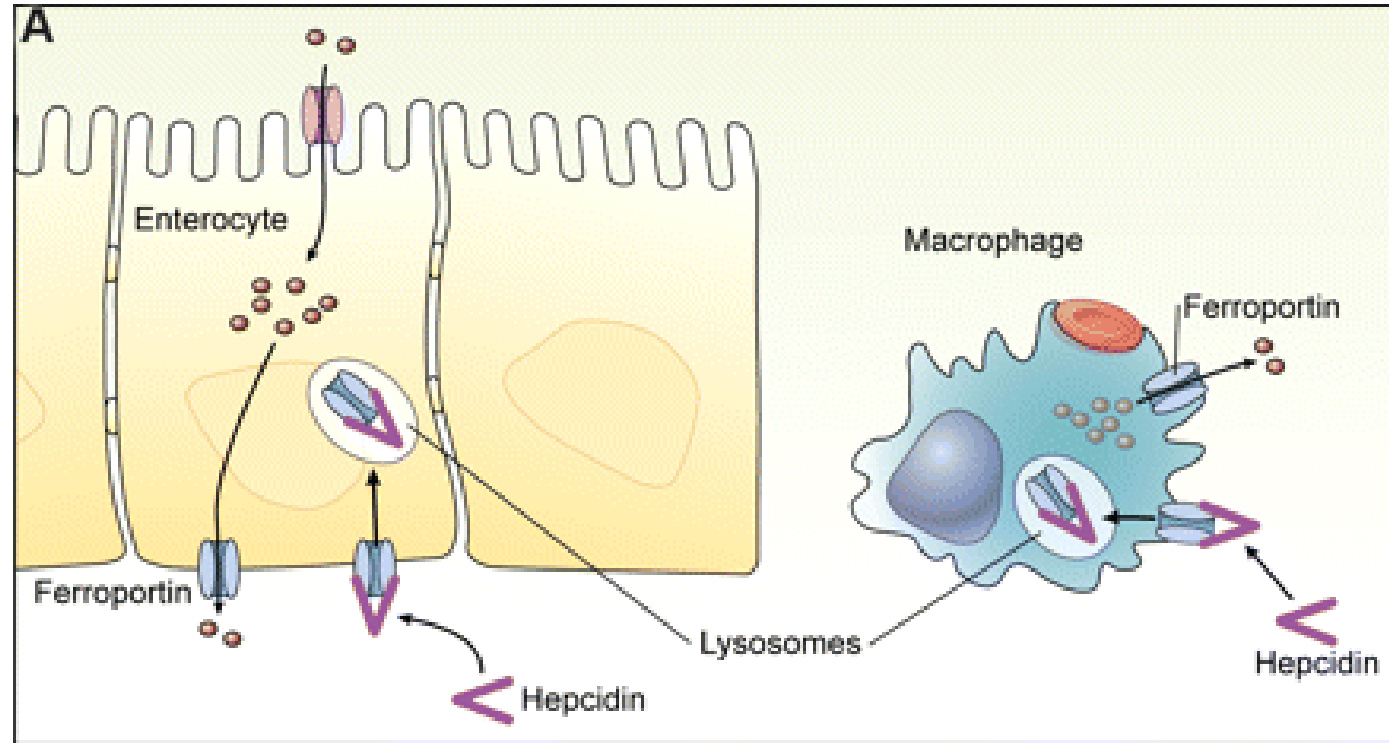


Sec151 docks vesicle to mitochondria?

# Επιδίνη και ομοιοστασία σιδήρου

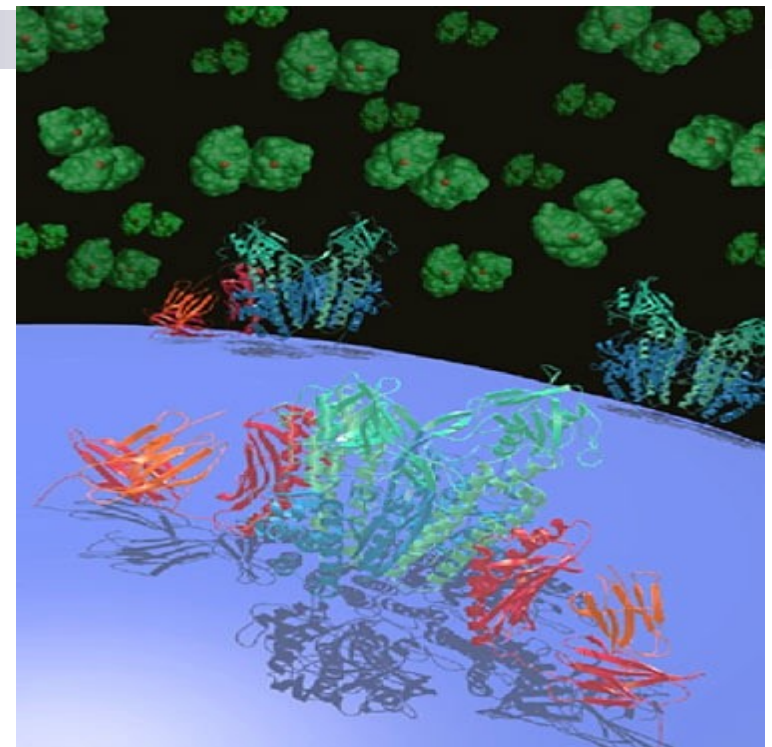
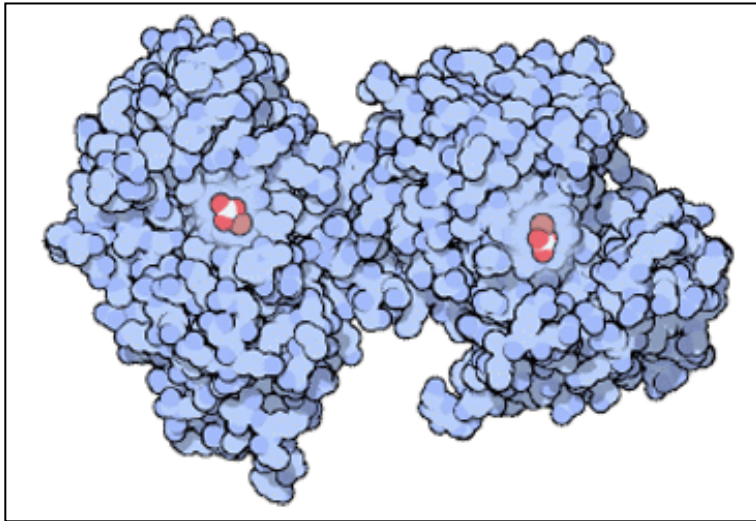


## Το σύστημα φερροπορτίνης – εψιδίνης



- Επί υπάρξεως φλεγμονής ή νεοπλασίας αναστέλλεται η απορρόφηση σιδήρου και η απόδοσή του από τα μακροφάγα στους ερυθροβλάστες και εγκαθίσταται **αναιμία χρόνιας νόσου**
- Στην αναιμία αυτή τα επίπεδα Fe του ορού είναι χαμηλά γιατί ο Fe, **αν και δεν λείπει, παραμένει αποθηκευμένος στα μακροφάγα του ΔΕΣ**

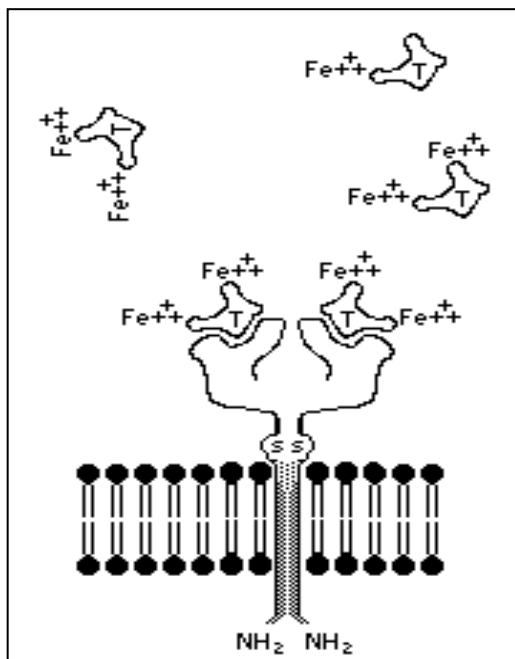
## Τρανσφερρίνη - Δομή



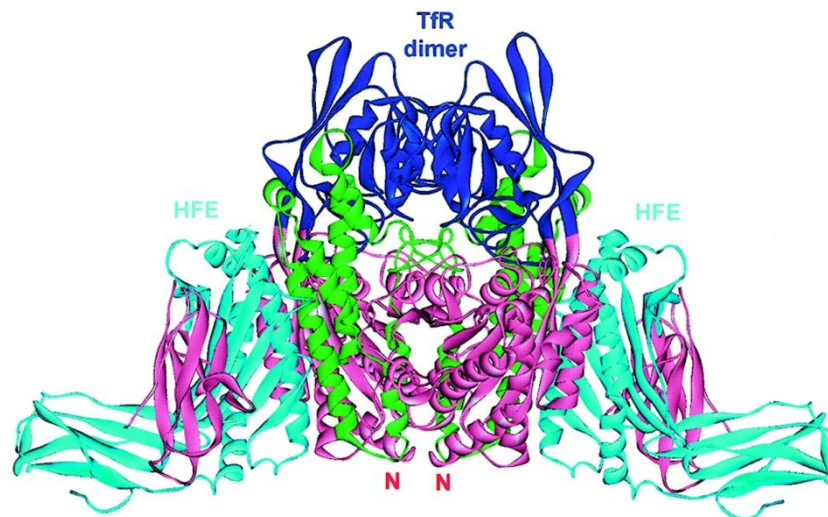
- **Ο μοναδικός μεταφορέας σιδήρου την κυκλοφορία**
- Γλυκοπρωτεΐνη ~ 80 kDa με 678 αμινοξέα, 6% σάκχαρα
- **Δομή μορίου: Διπλό ομοδιμερές (2 λοβοί)**
- Ικανότητα μεταφοράς: **2 άτομα Fe<sup>+++</sup> ανά μόριο**
- Το σημείο δέσμευσης του σιδήρου σε «κρύπτη» του μορίου, ώστε να μην είναι εκτεθειμένο και μεταβολικά ενεργό
- Συγκράτηση του Fe<sup>+++</sup> μεταξύ 2 tyr, 1 his και 1 asp



## Υποδοχέας τρανσφερρίνης - Δομή

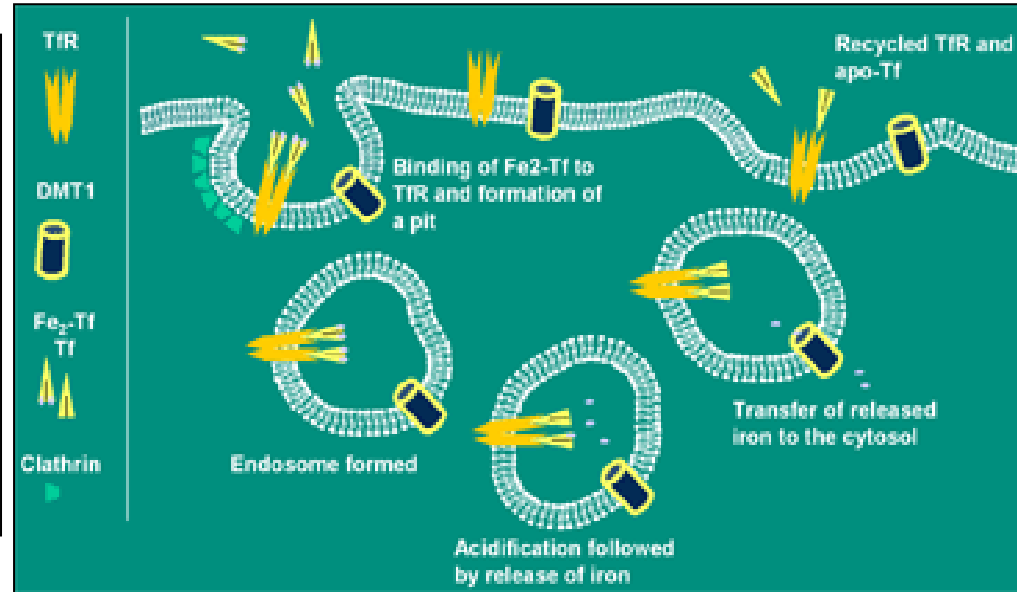
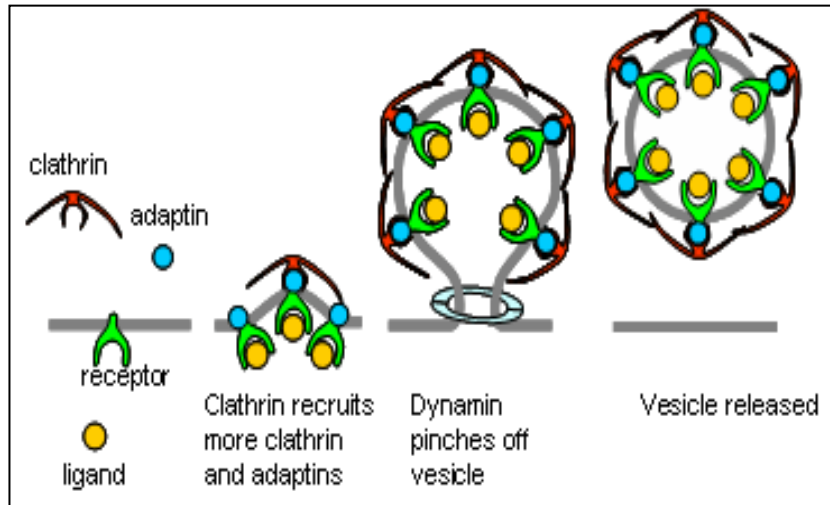


TfR1 – HFE complex



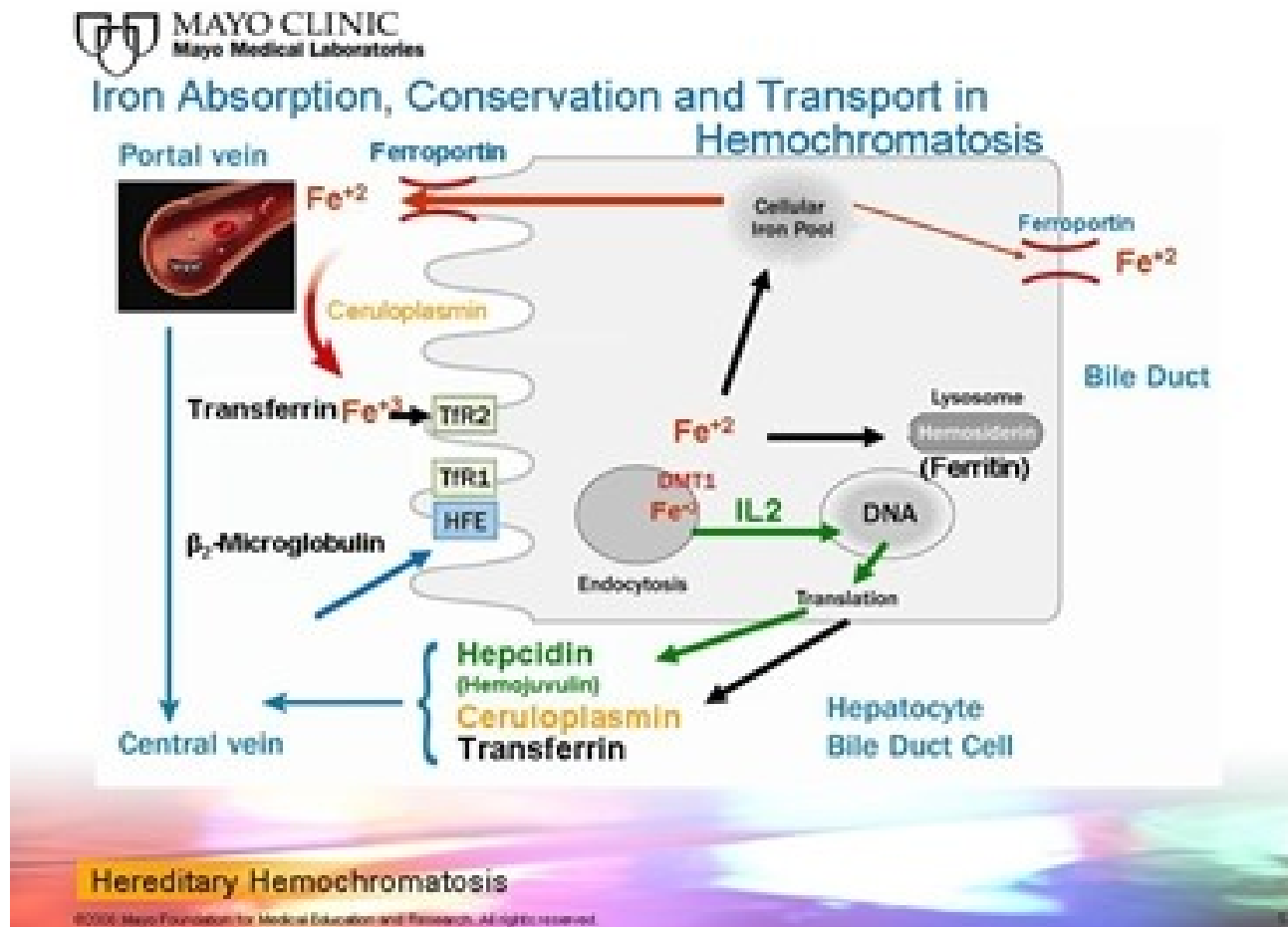
- Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα
- Ο αριθμός και η σταθερότητα των TFR- καθορίζουν την πρόσληψη Fe
- Το γονίδιο του όπως και της apo-TF εδράζεται στο 3q21-26.
- Γλυκοπρωτεΐνη 188 kDa με 2 υπομονάδες που ενούνται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό
- Αποτελείται από μικρό υδρόφοβο κυτταροπλασματικό τμήμα και μεγάλο υδρόφιλο εξωκυττάριο τμήμα

# Υποδοχέας τρανσφερρίνης - Λειτουργία



- Κάθε υπομονάδα δεσμεύει 1 μόριο TF
- Η συγγένεια του υποδοχέα για TF ή apo-TF εξαρτάται πολύ από το pH
- Σύνδεση 1 μορίου TF αυξάνει την συγγένεια σύνδεσης και 2<sup>ου</sup>
- Σε κύτταρα που ευρίσκονται σε φάση S η έκφραση TfR αυξάνεται
- Στα ερυθροποιητικά κύτταρα ο αριθμός TFR αυξάνεται προϋούσης της ωρίμανσης, κορυφούται στην ορθοχρωματική ερυθροβλάστη και μειώνεται κατόπιν στο ΔΕΚ

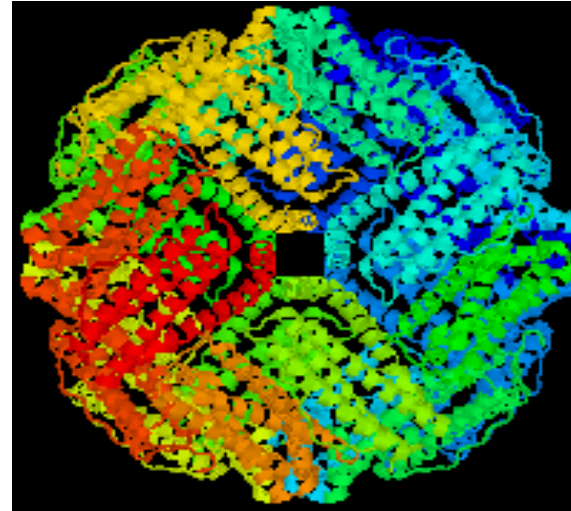
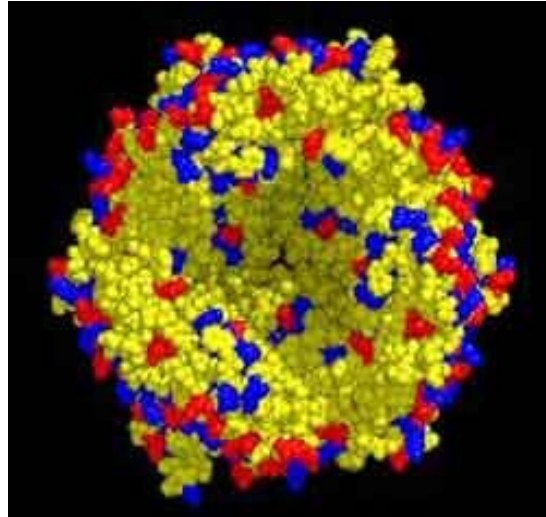
# Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων τρανσφερίνης



- Ο TfR1 συνδέεται **μόνο με ολοτρανσφερίνη**, ενώ ο TfR2 συνδέεται και με μερικώς κορεσμένη Tf **και με αποτρανσφερίνη**
- Ο TfR2 παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο **στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση**

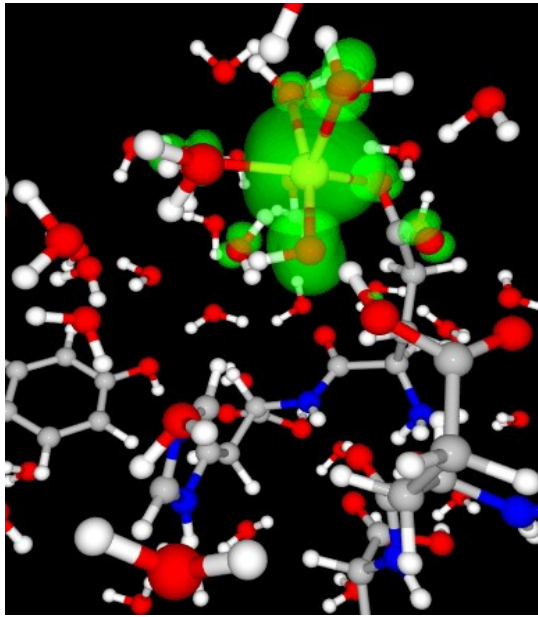


## Φερριτίνη - Δομή



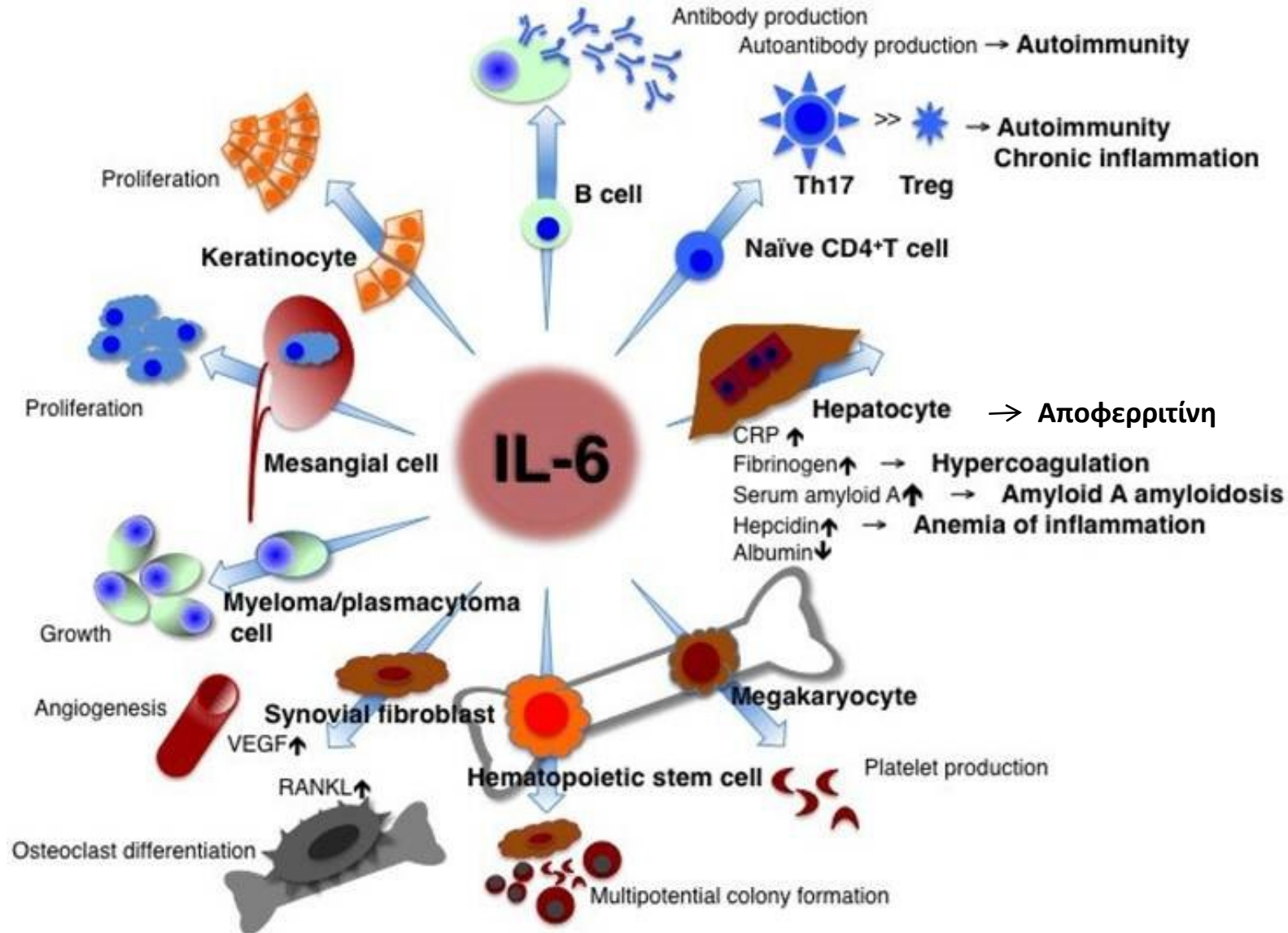
- Αποτελείται από **24 υπομονάδες δύο τύπων: L (light)** με MW 19.7 kDa και **H (heavy)** με MW 21.1 kDa
- **Η αποφερριτίνη παράγεται στο ήπαρ** και σχηματίζει **πρωτεϊνικό κέλυφος** πάχους 1 x 12 nm που αποτελείται από μείγμα L και H υπομονάδων.
- Ο σίδηρος **μετατρέπεται πρώτα σε τρισθενή** και διεισδύει στο εσωτερικό του κελύφους όπου συγκρατείται ως  $\text{Fe}_2[\text{OHPO}_4]_3$
- **Η οξείδωση του  $\text{Fe}^{++}$  γίνεται από την H υπομονάδα**
- Η δομή του μορίου εξασφαλίζει την **ασφαλέστερη αποθήκευση του Fe**

# Φερριτίνη - Λειτουργία



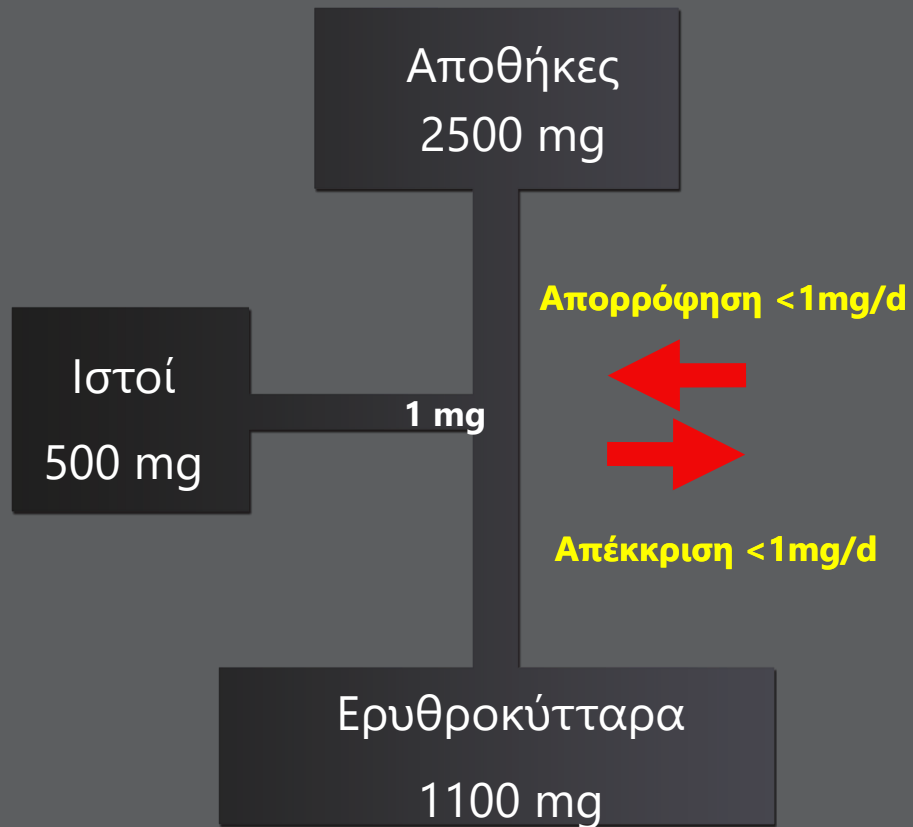
- Η διαφορετική αναλογία Η και L υπομονάδων δημιουργεί διαφορετικούς ιστικούς τύπους **ισοφερριτινών**. Μεγαλύτερα ποσά σιδήρου αποθηκεύουν **ισοφερριτίνες** με μεγαλύτερη αναλογία L υπομονάδων
- **Φερριτίνη υπάρχει σε όλα τα κύτταρα** αλλά κυρίως **στα μακροφάγα** του ΔΕΣ και τα **ερυθροποιητικά** κύτταρα
- **Αποφερριτίνη αυξάνεται πολύ σε αντιδράσεις οξείας φάσεως** και σε **χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις**

# Επί ανάπτυξης αντίδρασης οξείας φάσεως απελευθερώνεται **απο**-φερριτίνη από τα ηπατοκύτταρα

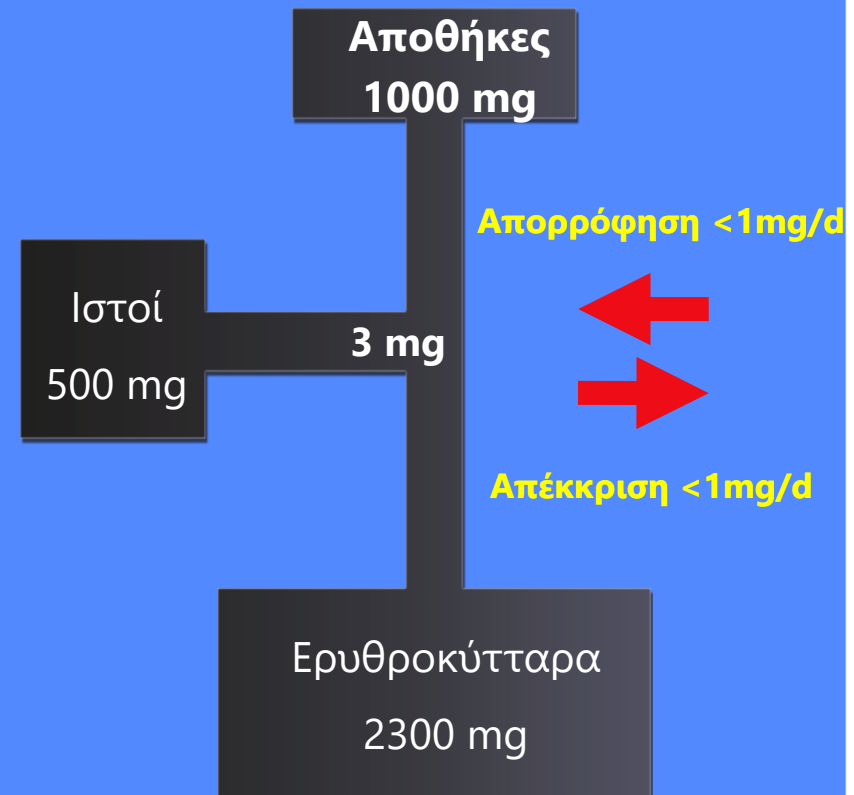


# Κατανομή του σιδήρου του οργανισμού

## Κατανομή Fe επί Α.Χ.Ν.



## Φυσιολογική κατανομή Fe



## Σύνοψη παρουσίασης

- Ο Fe είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο, παρεμβαίνει σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες έχει υψηλό οξειδοαναγωγικό δυναμικό γι' αυτό και διακινείται με εξειδικευμένα συστήματα μεταφοράς επί μεγαλομοριακών πρωτεϊνών. Δυσλειτουργία των συστημάτων αυτών ή περίσσεια Fe δημιουργεί βλάβες σε διάφορα κυτταρικά υποστρώματα περιλαμβανομένης μεταλλαξιόγону δράσης στο DNA.
- Το σύστημα φερροπορτίνης – εψιδίνης είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής της απορρόφησης και κατανομής του σιδήρου σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις (αναιμία χρόνιας νόσου – συγγενής αιμοχρωμάτωση)
- Η τρανσφερρίνη είναι ο βασικότερος διαμετακομιστής Fe στην κυκλοφορία
- Ο υποδοχέας της τρανσφερρίνης ευρίσκεται σε όλα τα κύτταρα και η κατανομή και λειτουργία του επηρεάζεται από την ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης
- Η φερριτίνη είναι πρωτεΐνη αποθήκευσης του σιδήρου και απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης αντικατοπτρίζει τα αποθέματα σιδήρου του οργανισμού. Παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης