



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
 - ⇒ 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
- 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:

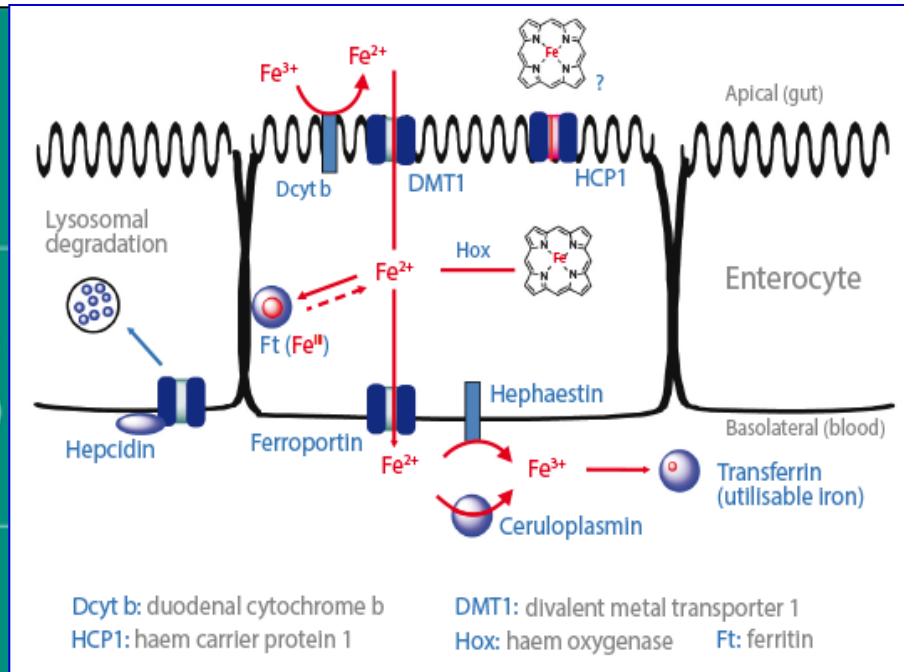
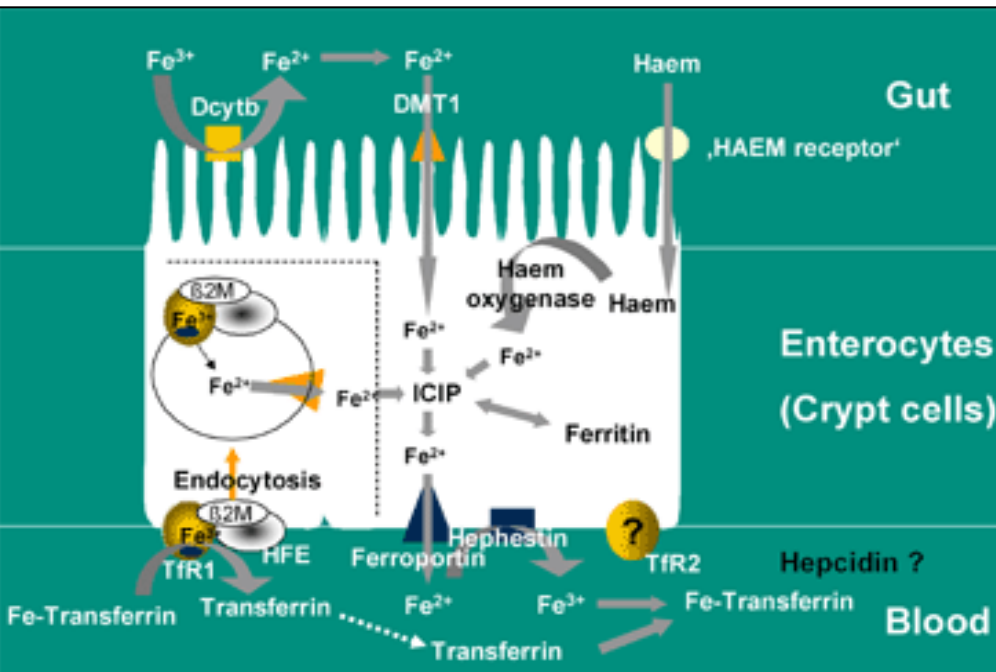
- ⇒ αμινοξέα
- ⇒ ελαφρά όξινο pH
- ⇒ ασκορβικό οξύ
- ⇒ ιστική υποξία

■ Αναστολείς της απορρόφησης Fe:

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

Μεταβολισμός σιδήρου IV.

Απορρόφηση του σιδήρου



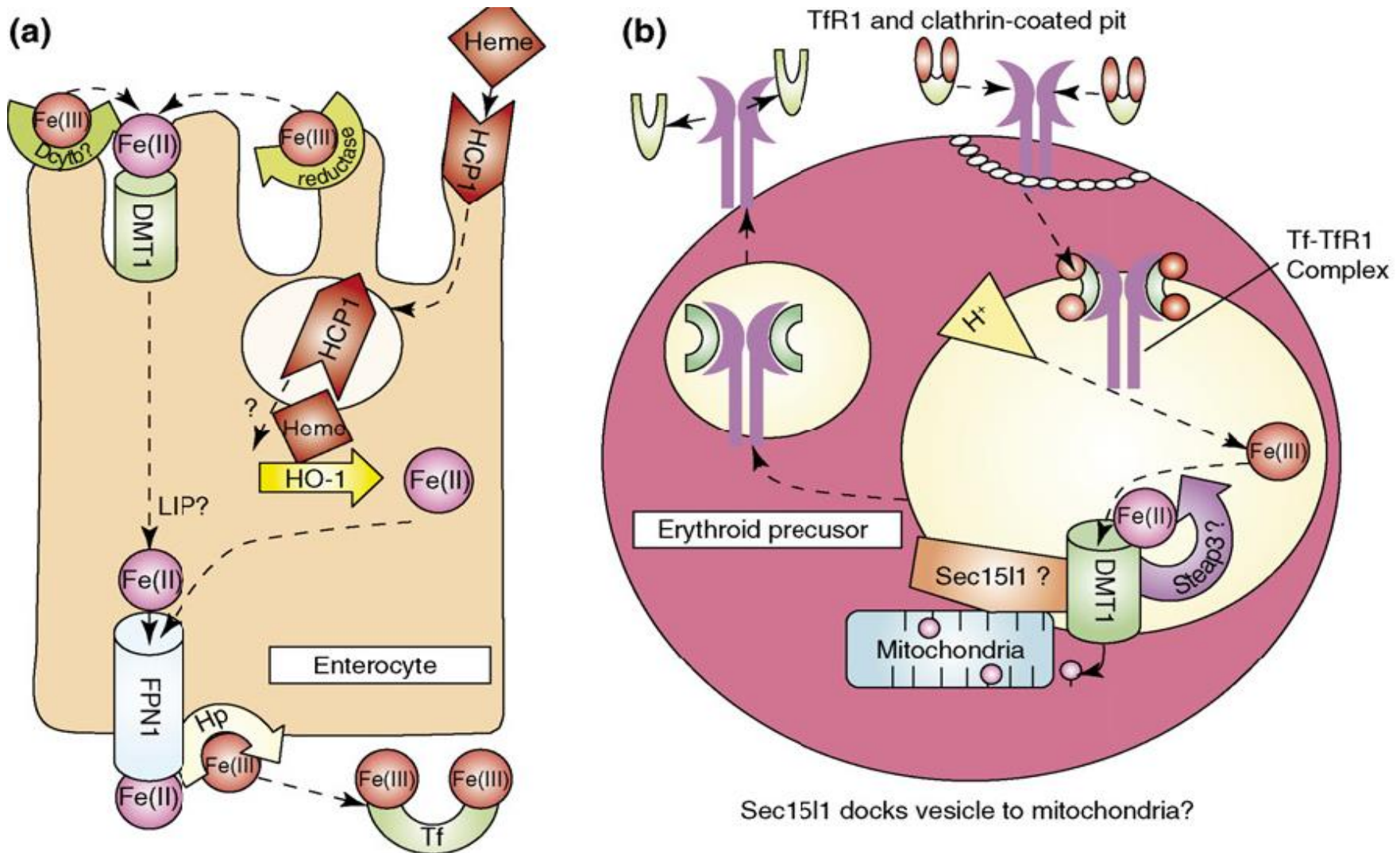
- Περιοχές **απορρόφησης** του Fe⁺⁺: **12-δάκτυλο και εγγύς νήστιδα**
- Η πρόσληψη Fe⁺⁺ από το εντερικό επιθ. γίνεται με **κατανάλωση ενέργειας (ATP)**
- Σε πολύ μικρό ποσοστό αναγωγή του Fe⁺⁺⁺ σε Fe⁺⁺ από την **DCYTB** => **↑ έκφραση** επί σιδηροπενίας
- Εμπλεκόμενες πρωτεΐνες είναι η **Nramp2 (DMT1)**,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

Μεταβολισμός σιδήρου V.

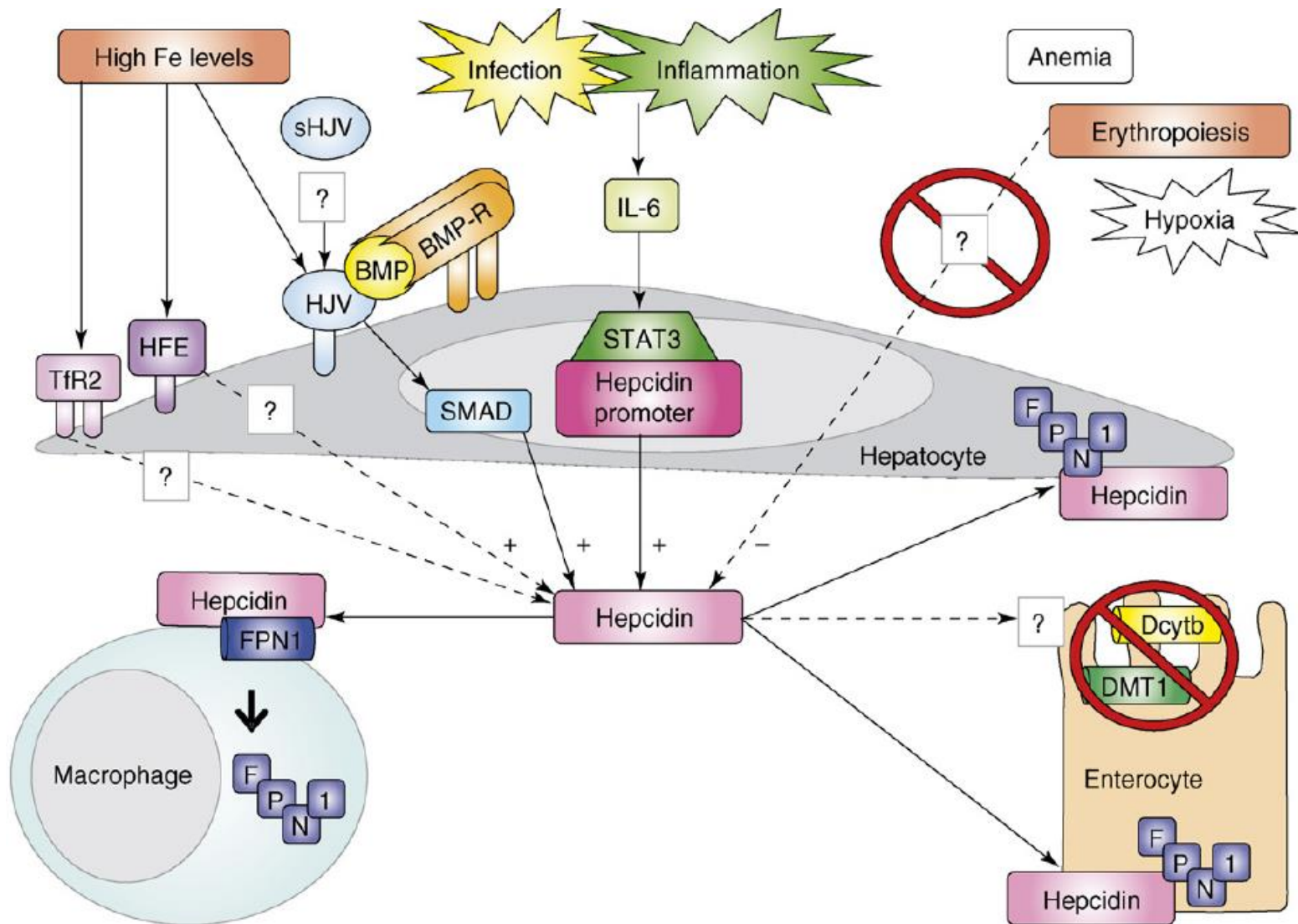
Πρωτεΐνες μεταφοράς του σιδήρου στους ιστούς

- **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 (Cu^{++} , Zn^{++} , κλπ)
- **Εψιδίνη:** Αναστέλλει την κυτταρική πρόσληψη του σιδήρου, μέσω σύνδεσης και αλλοστερικής τροποποίησης της φερροπορτίνης
- **Τρανσφερρίνη:** Πρωτεΐνη μεταφοράς Fe^{++} στο πλάσμα
- **Υποδοχέας τρανσφερρίνης:** πρωτεΐνη πρόσληψης του 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

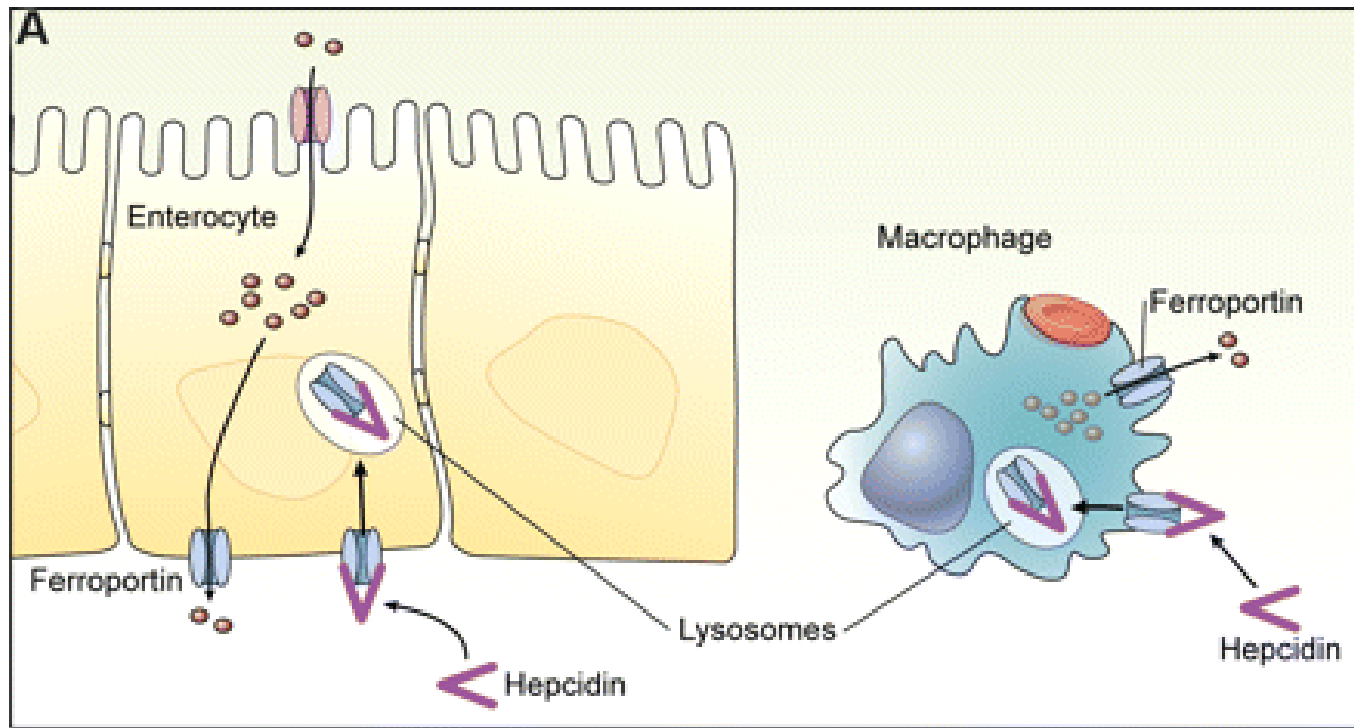
Μηχανισμός απορρόφησης του σιδήρου των τροφών



Εψιδίνη και ομοιοστασία σιδήρου

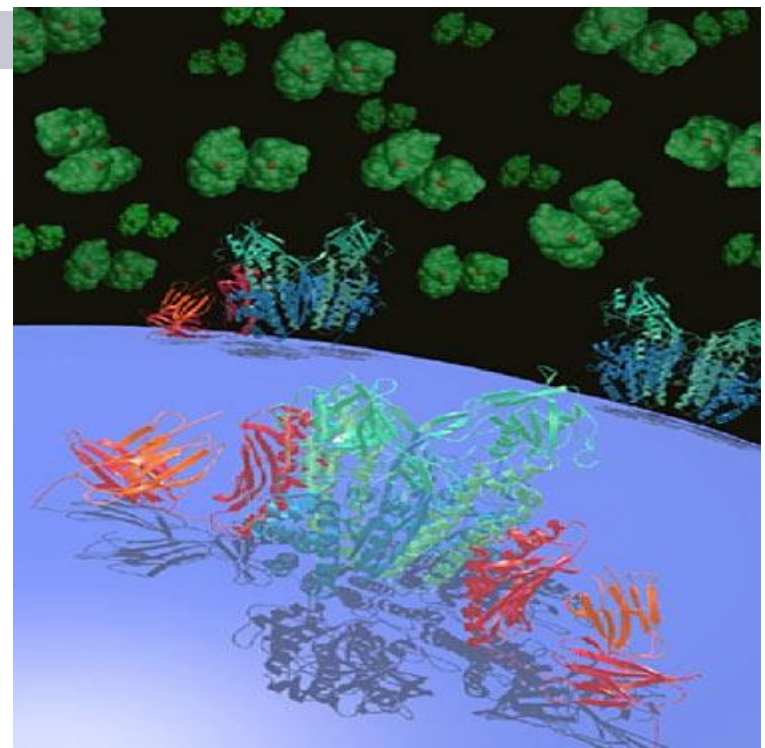
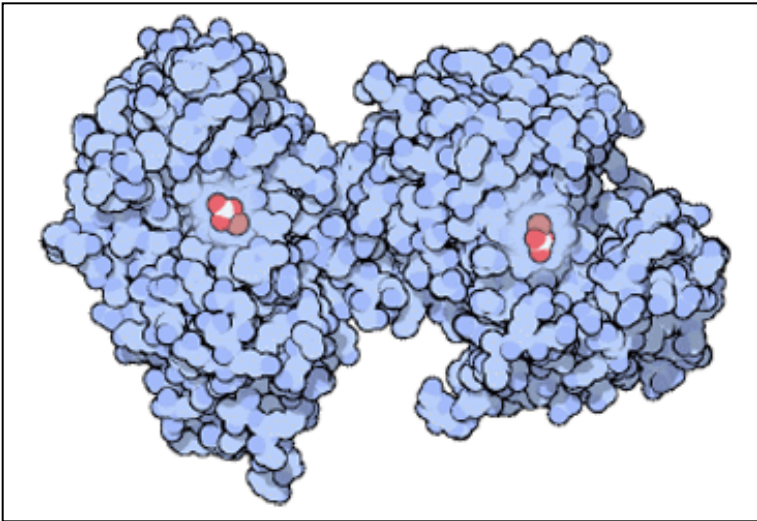


Το σύστημα φερροπορτίνης – εψιδίνης



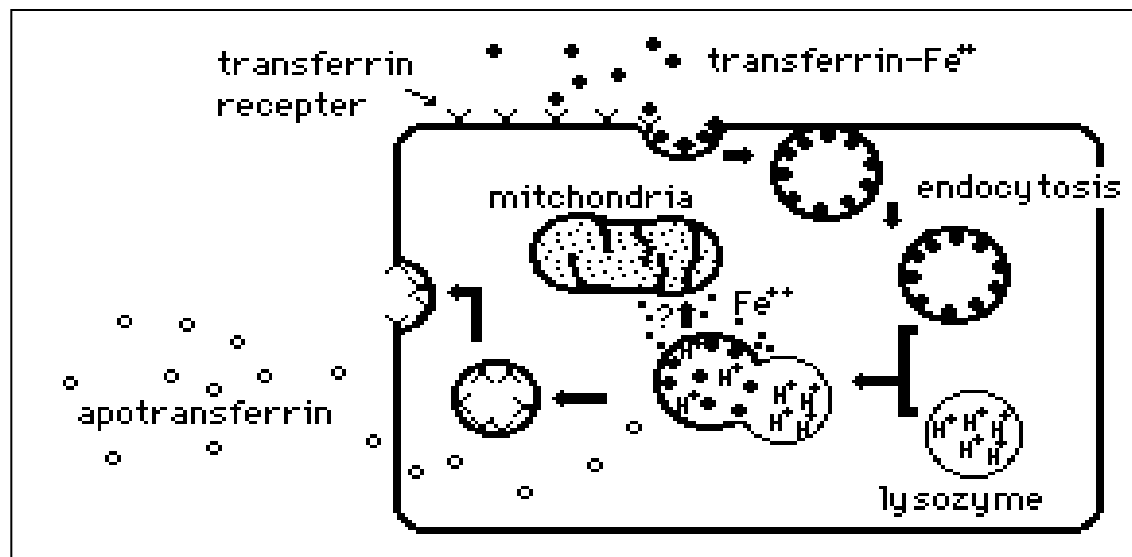
- Επί υπάρξεως φλεγμονής ή νεοπλασίας αναστέλλεται η απορρόφηση σιδήρου και η απόδοσή του από τα μακροφάγα στους ερυθροβλάστες και εγκαθίσταται **αναιμία χρόνιας νόσου**
- Στην αναιμία αυτή τα επίπεδα Fe του ορού είναι χαμηλά γιατί ο Fe, αν και δεν λείπει, παραμένει αποθηκευμένος στα μακροφάγα του ΔΕΣ

Τρανσφερρίνη - Δομή



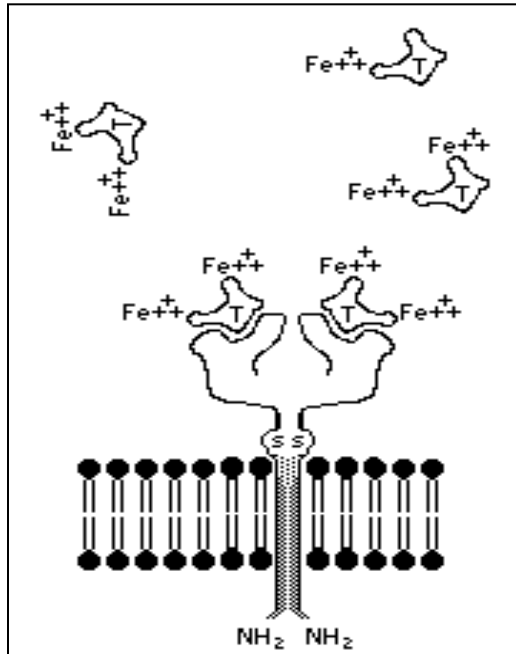
- **Ο μοναδικός μεταφορέας σιδήρου**
- Γλυκοπρωτεΐνη ~ 80 kDa με 678 αμινοξέα, 6% σάκχαρα
- Δομή μορίου: **Διπλό ομοδιμερές (2 λοβοί)**
- Ικανότητα μεταφοράς: **2 άτομα Fe^{+++} ανά μόριο**
- Το σημείο δέσμευσης του σιδήρου σε «κρύπτη» του μορίου, ώστε να μην είναι εκτεθειμένο και μεταβολικά ενεργό
-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

Τρανσφερρίνη - Λειτουργία

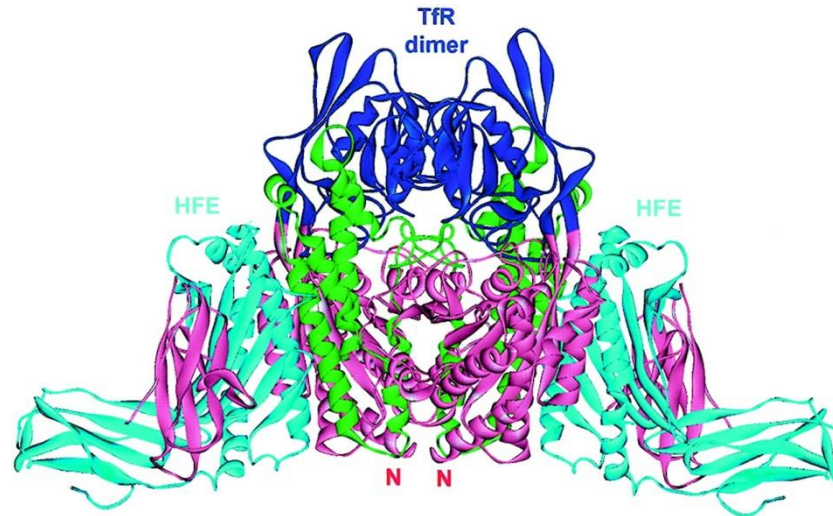


- Κυκλοφορεί στον ορό ως **αποτρανσφερρίνη**, μονο-σιδηρούχος τρανσφερρίνη, δισιδηρούχος τρανσφερρίνη
- Υψηλή συγγένεια σύνδεσης $\sim 10^{20}$
- Η συγγένεια του C-τελικού άκρου μεγαλύτερη
- Η σύνδεση Fe³⁺ στο ένα άκρο αυξάνει την συγγένεια σύνδεσης του άλλου
- Η αποτρανσφερρίνη παράγεται κυρίως από το ηπατοκύτταρο
- Ποσότητα οργανισμού ~ 250 mg, χρόνος ημιζωής 8 ημέρες

Υποδοχέας τρανσφερρίνης - Δομή

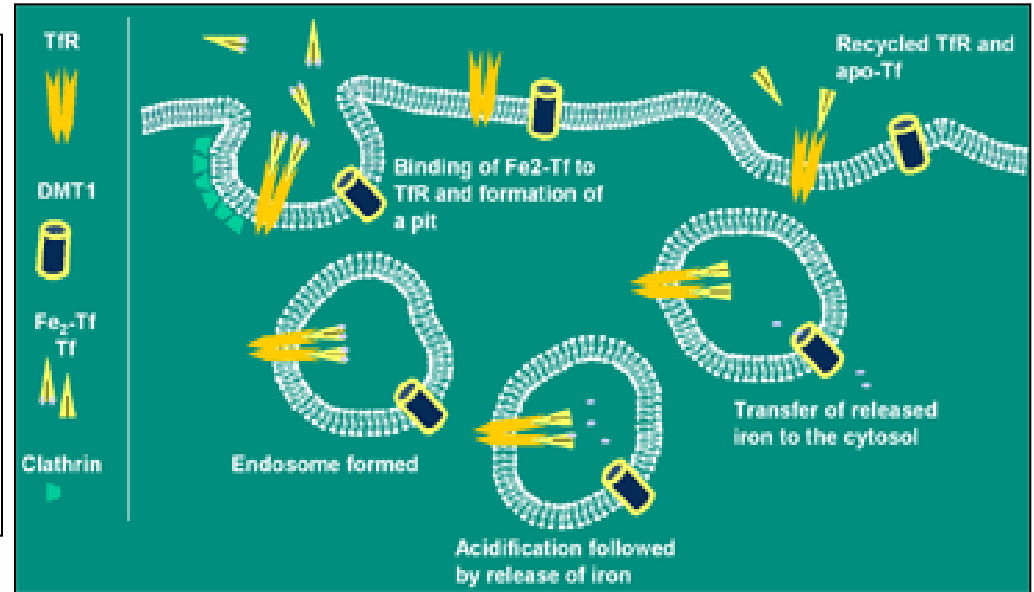
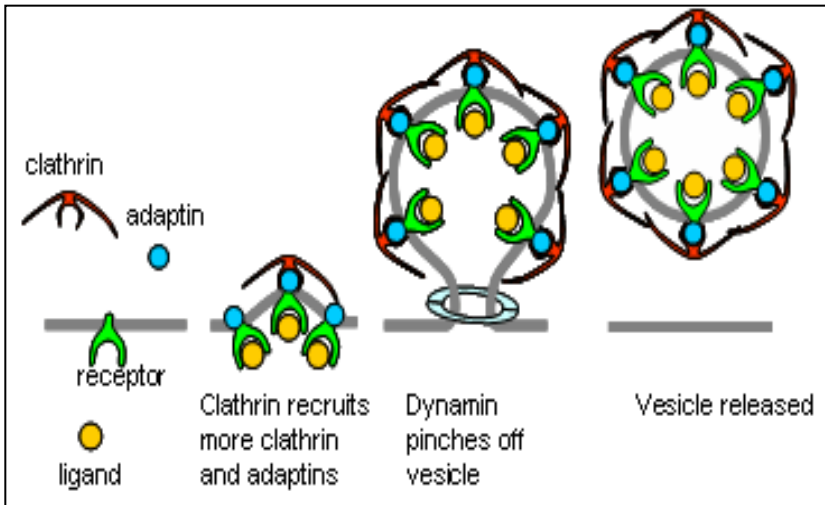


TfR1 – HFE complex



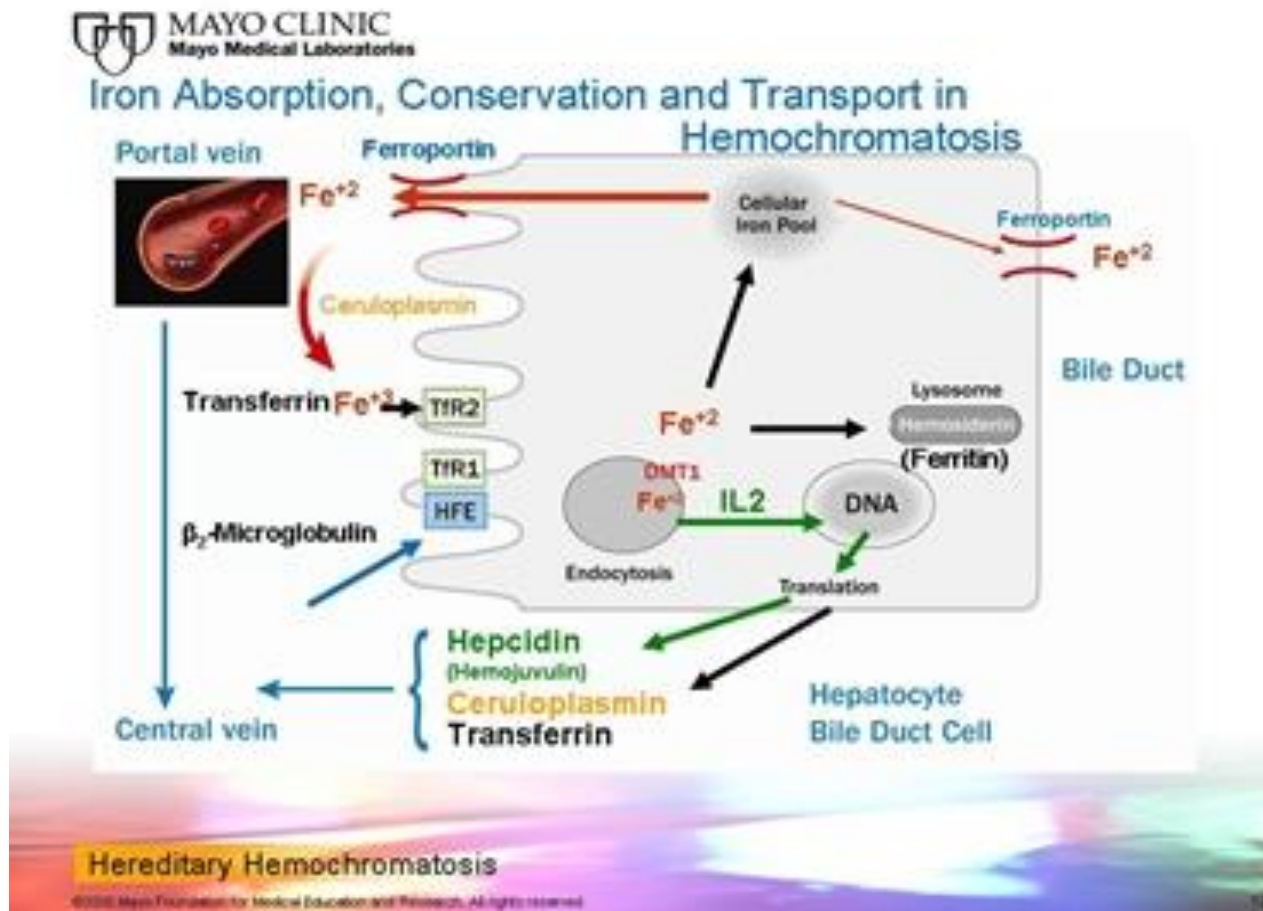
- Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα
- Ο αριθμός και η σταθερότητα των TFR- καθορίζουν την πρόσληψη Fe
- Το γονίδιο του όπως και της apo-TF εδράζεται στο 3q21-26.
- Γλυκοπρωτεΐνη 188 kDa με 2 υπομονάδες που ενούνται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό
- Αποτελείται από μικρό υδρόφοβο κυτταροπλασματικό τμήμα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

Υποδοχέας τρανσφερίνης - Λειτουργία



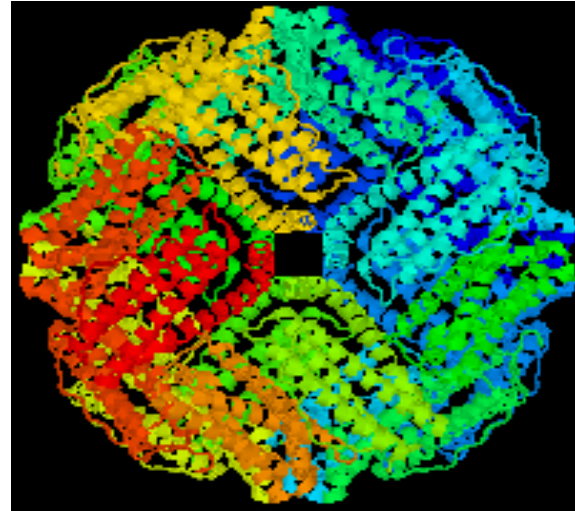
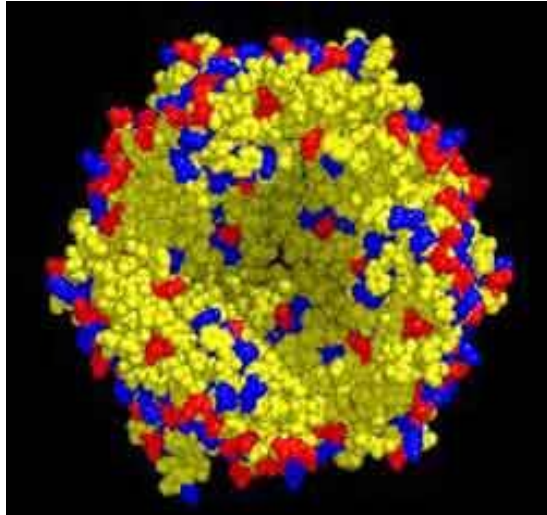
- Κάθε υπομονάδα δεσμεύει 1 μόριο TF
- Η συγγένεια του υποδοχέα για TF ή apo-TF εξαρτάται πολύ από το pH
- Σύνδεση 1 μορίου TF αυξάνει την συγγένεια σύνδεσης και 2^{ου}
- Σε κύτταρα που ευρίσκονται σε φάση S η έκφραση TfR αυξάνεται
- Στα ερυθροποιητικά κύτταρα ο αριθμός TFR αυξάνεται προϋούσης της ωρίμανσης,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

Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων τρανσφερρίνης



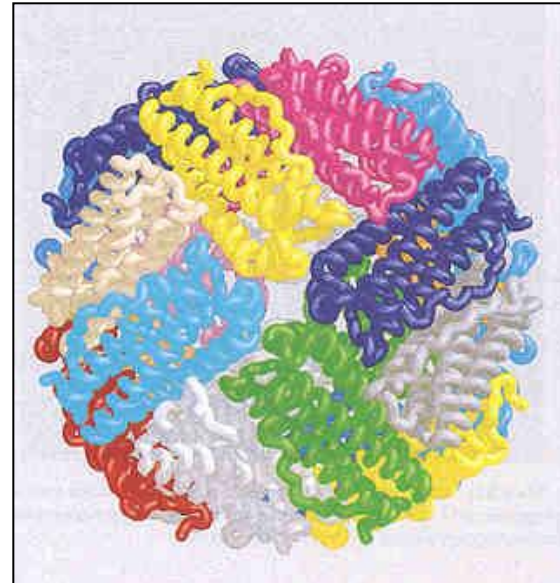
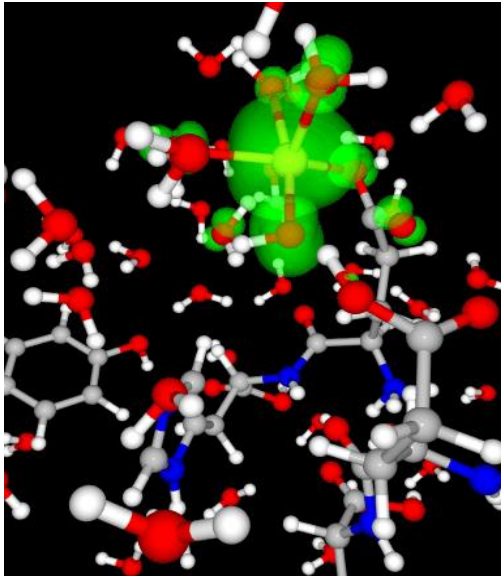
- Ο TfR1 συνδέεται **μόνο με ολοτρανσφερρίνη**, ενώ ο TfR2 συνδέεται και με μερικώς κορεσμένη Tf **και με αποτρανσφερρίνη**
- Ο TfR2 παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο **στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση**

Φερριτίνη - Δομή



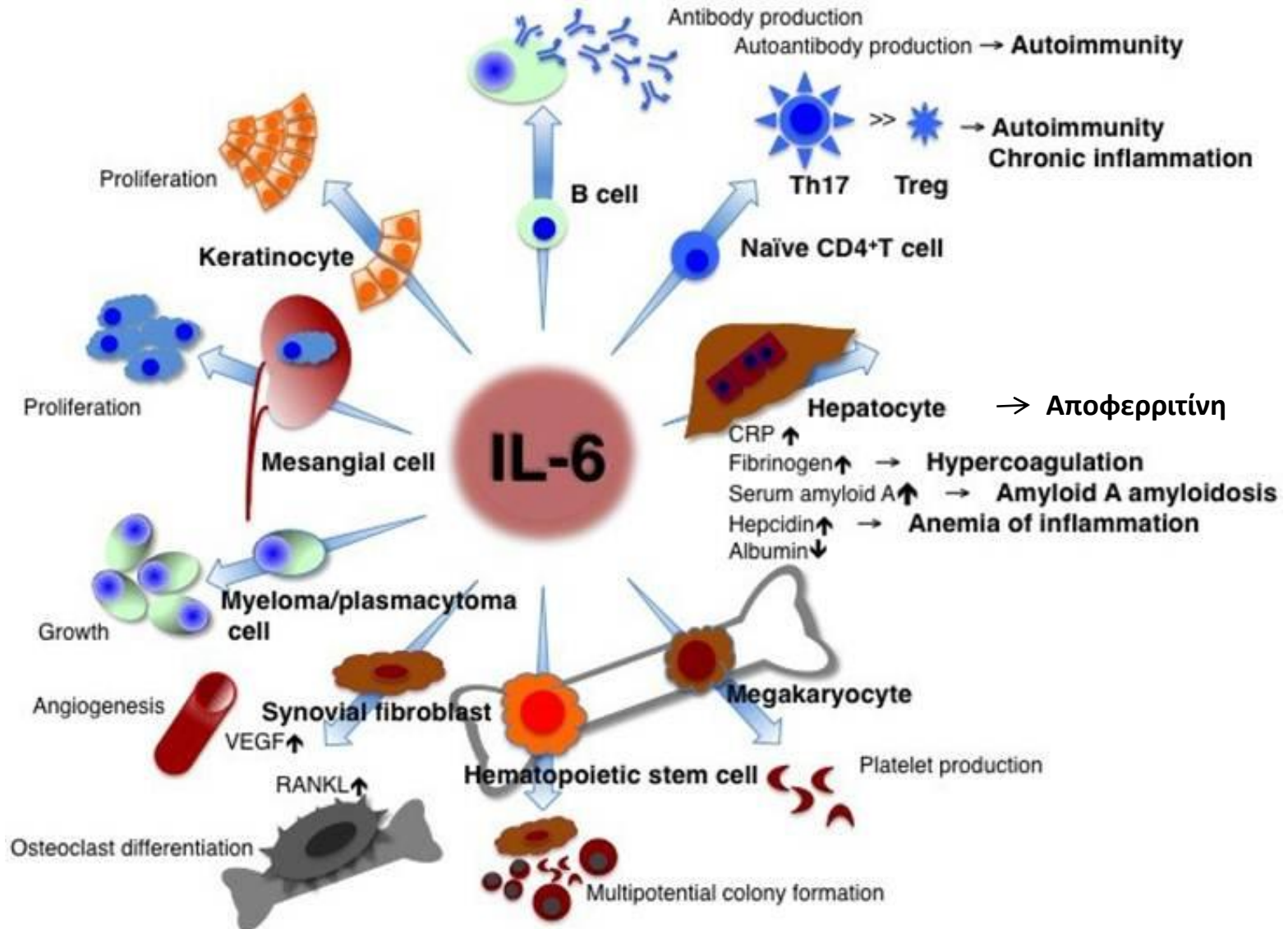
- Αποτελείται από **24 υπομονάδες δύο τύπων: L (light) με MB 19.7 kDa και H (heavy) με MB 21.1 kDa**
- **Η αποφερριτίνη παράγεται στο ήπαρ** και σχηματίζει **πρωτεϊνικό κέλυφος** πάχους 1 x 12 nm που αποτελείται από μείγμα L και H υπομονάδων.
- Ο σίδηρος **μετατρέπεται πρώτα σε τρισθενή** και διεισδύει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

Φερριτίνη - Λειτουργία



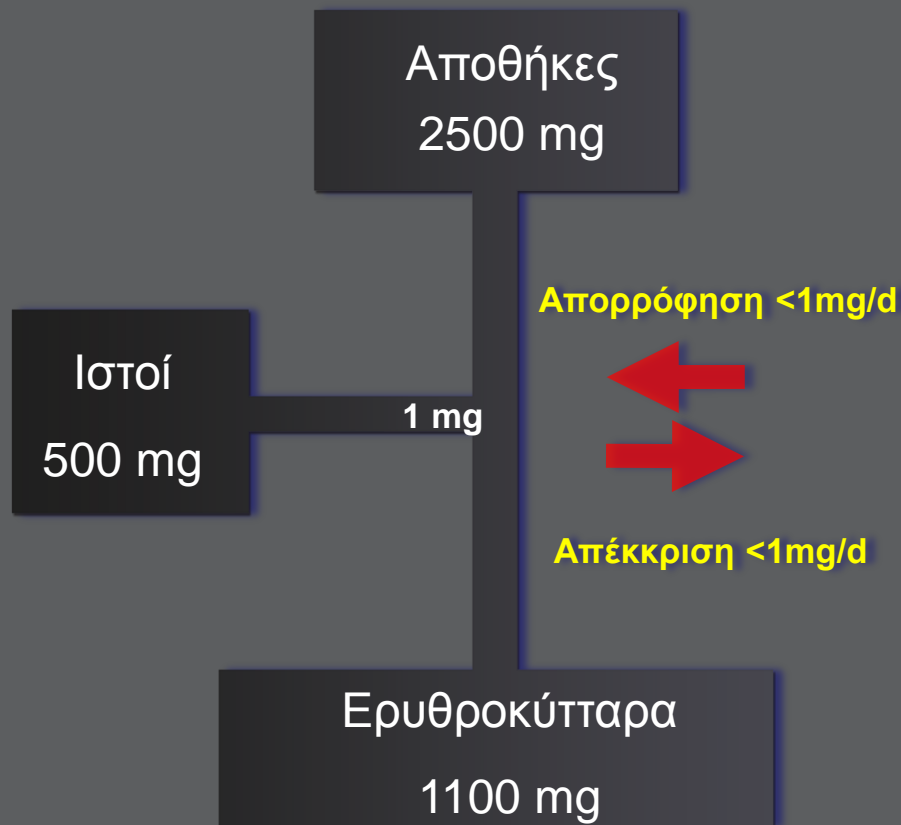
- Η διαφορετική αναλογία Η και L υπομονάδων δημιουργεί διαφορετικούς ιστικούς τύπους **ισοφερριτινών**. Μεγαλύτερα ποσά σιδήρου αποθηκεύουν **ισοφερριτίνες** με μεγαλύτερη αναλογία L υπομονάδων
- **Φερριτίνη υπάρχει σε όλα τα κύτταρα** αλλά κυρίως **στα μακροφάγα του ΔΕΣ** και τα **ερυθροποιητικά κύτταρα**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

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

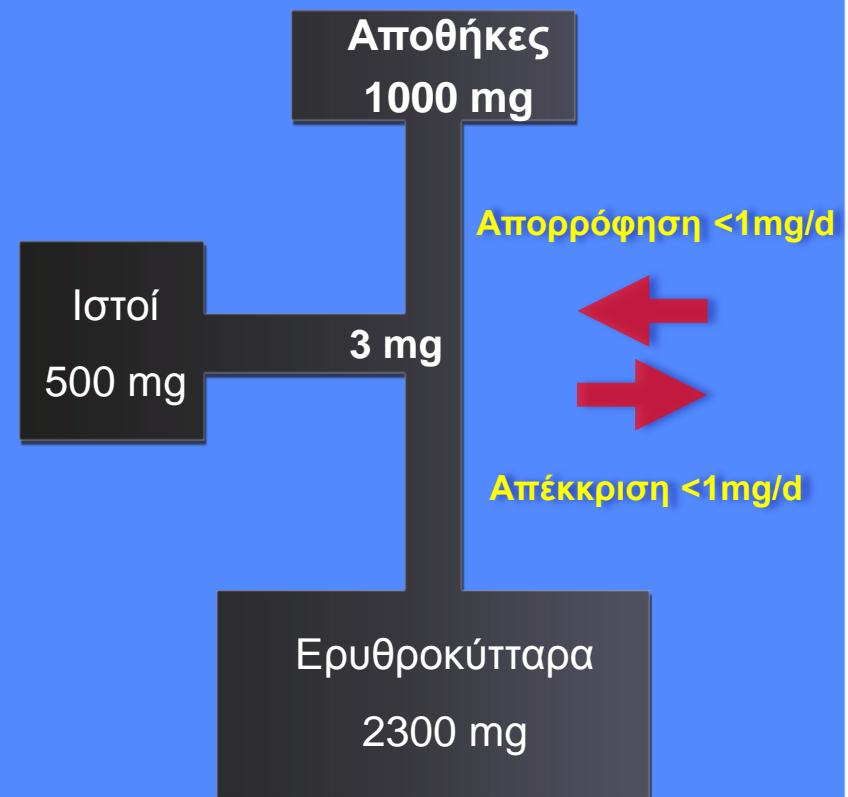


Κατανομή του σιδήρου του οργανισμού

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 μεταλλαξιογόνου 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