

26

Fe

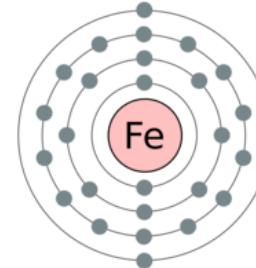
Iron

55.847



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 πρωτεΐνών.
- Κατανόηση της ενδοκυττάριας κατανομής του σιδήρου και των λειτουργιών που επιτελεί.
- Αντίληψη της δομής και της λειτουργίας του συστήματος απορρόφησης **φερροπορτίνης/εψιδίνης** και των πρωτεΐνών διακίνησης **τρανσφερρίνης, υποδοχέα της τρανσφερρίνης** και **φερριτίνης**.

ΣΙΔΗΡΟΣ - Γενικές πληροφορίες

- Βασικό ιχνοστοιχείο του οργανισμού
- Ευρίσκεται σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο
- Το πιό 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
 - Μεταλλοπρωτεΐνασες
 - Υπεροξειδάσες
 - Καταλάσες
 - Ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση =

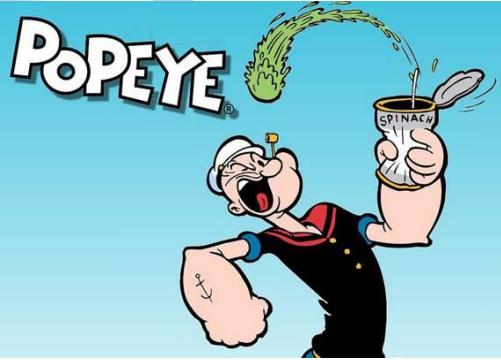


Μεταβολισμός σιδήρου I.

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 πρωτεΐνών
 - ⌚ αποθηκεύεται]

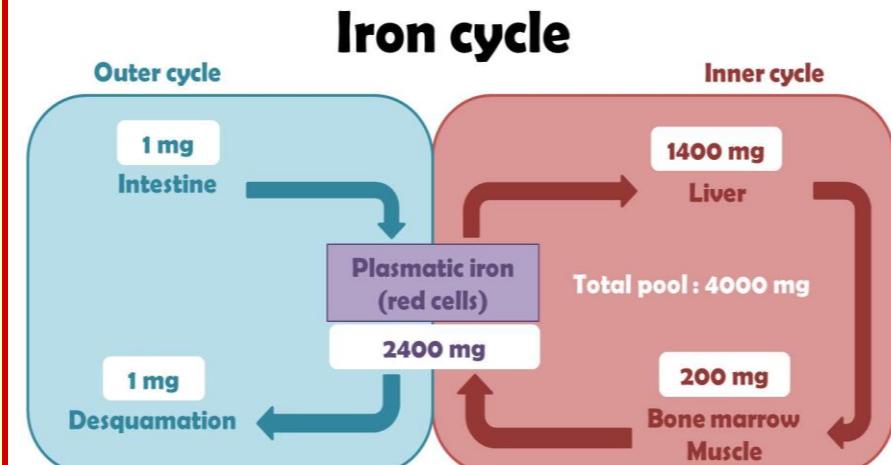
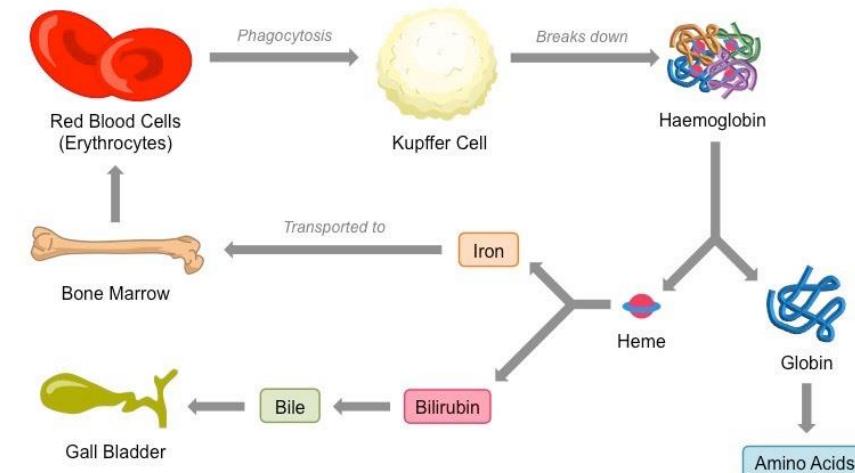




Μεταβολισμός σιδήρου II.

Βασικές αρχές

- Ο σίδηρος του οργανισμού **ανακυκλούται**, **δεν αποβάλλεται**
- Από το πεπτικό σύστημα απορροφάται **μόνον δισθενής Fe**
- Ο ευαπρόφητος σίδηρος είναι **μόνον των ζωϊκών 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

■ Ευδωτές 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

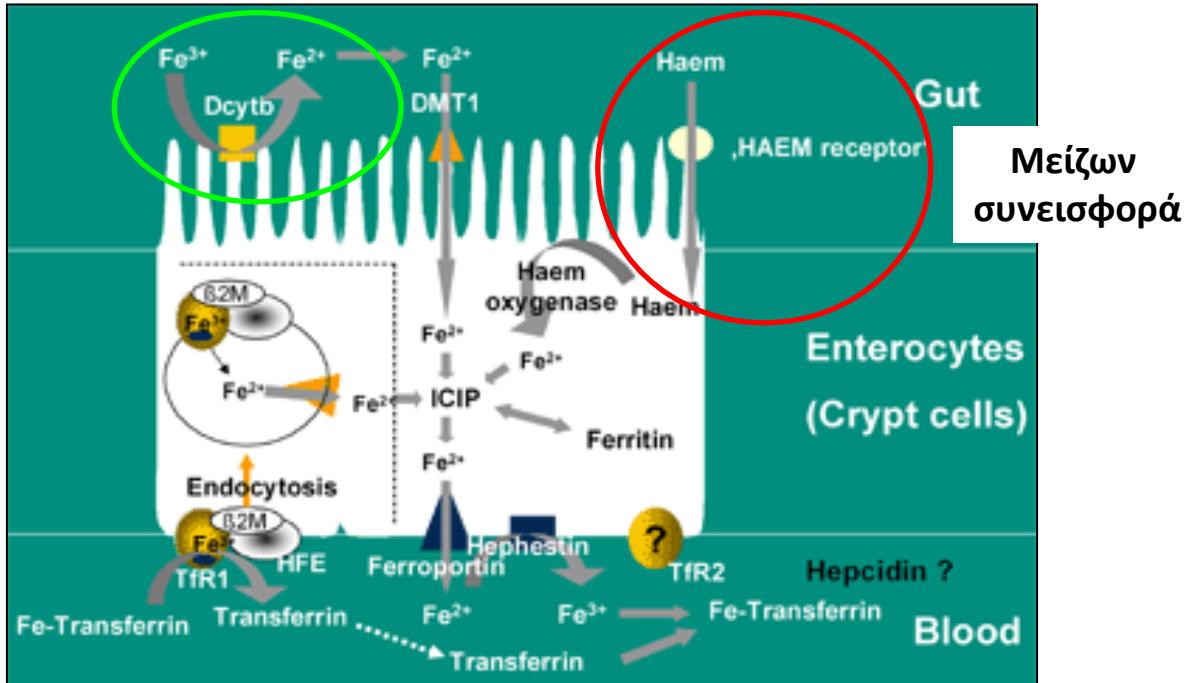
IN PLANT BASED FOODS



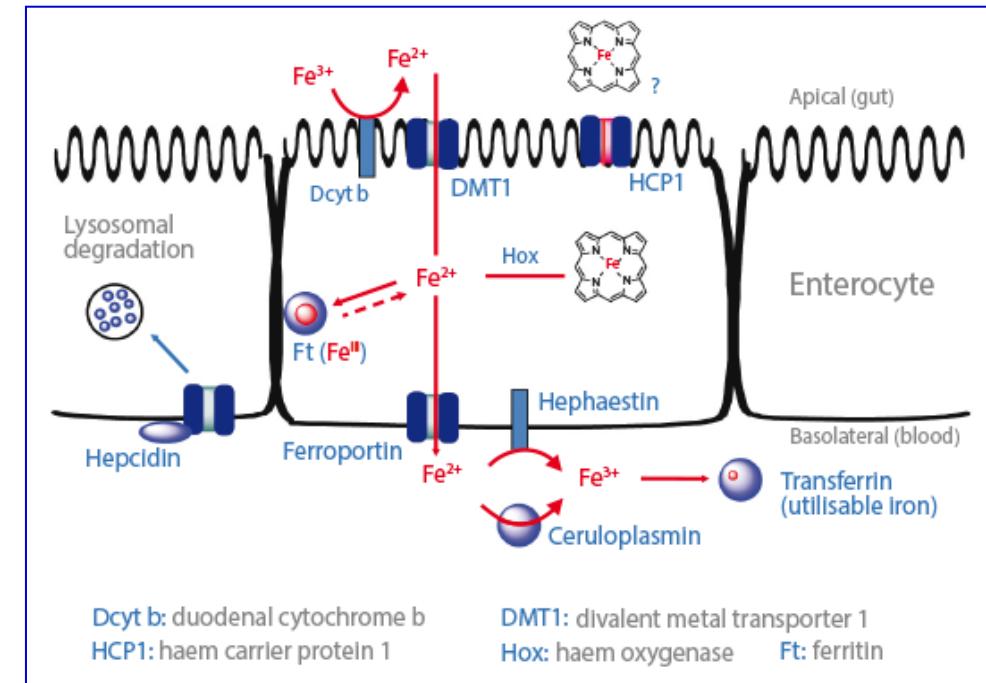
Μεταβολισμός σιδήρου IV.

Απορρόφηση του σιδήρου

Ελάχιστη συνεισφορά



Μείζων
συνεισφορά

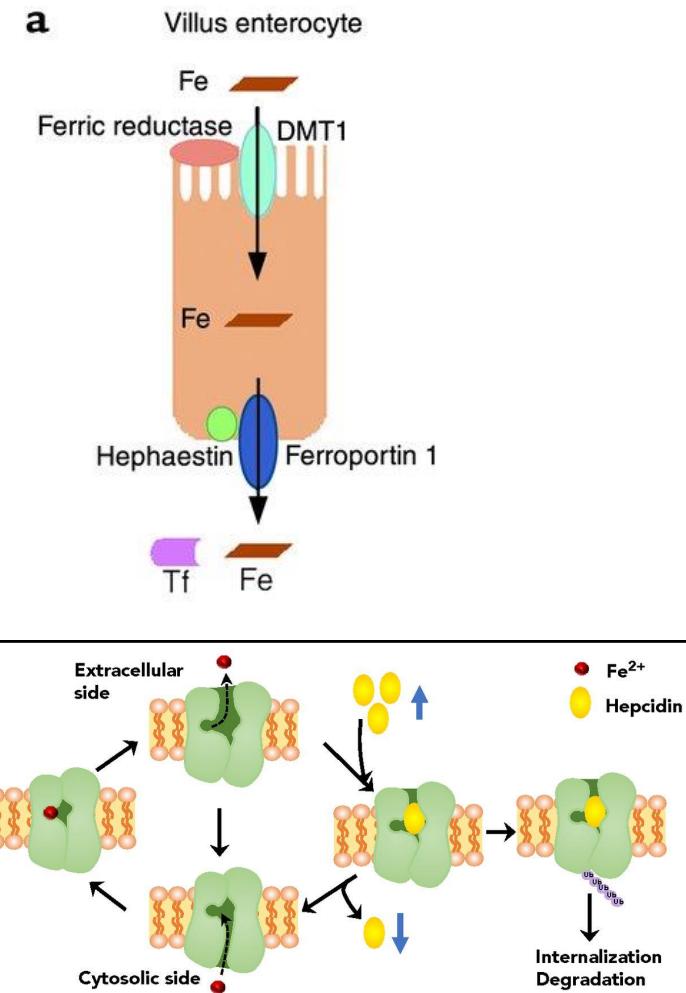


- Περιοχές απορρόφησης του Fe^{++} : **12-δάκτυλο και εγγύς νήστιδα**
- Η πρόσληψη Fe^{++} από το εντερικό επιθ. γίνεται με **κατανάλωση ενέργειας (ATP)**
- Σε πολύ μικρό ποσοστό αναγωγή του Fe^{+++} σε Fe^{++} από την **DCYTB** => \uparrow έκφραση επί σιδηροπενίας
- Εμπλεκόμενες πρωτεΐνες είναι η **Nramp2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

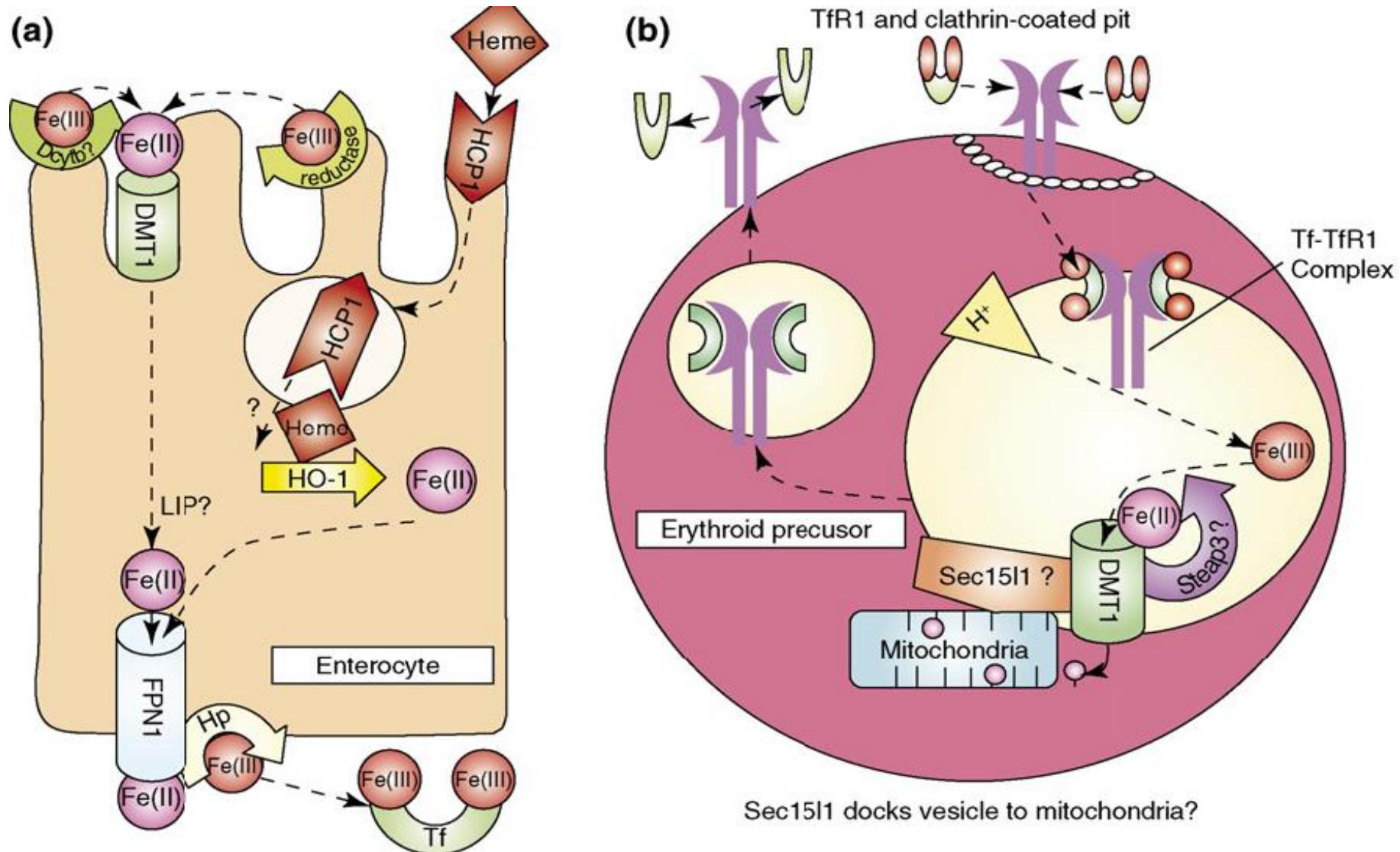
Μεταβολισμός σιδήρου V.

Πρωτεΐνες μεταφοράς του σιδήρου στους ιστούς

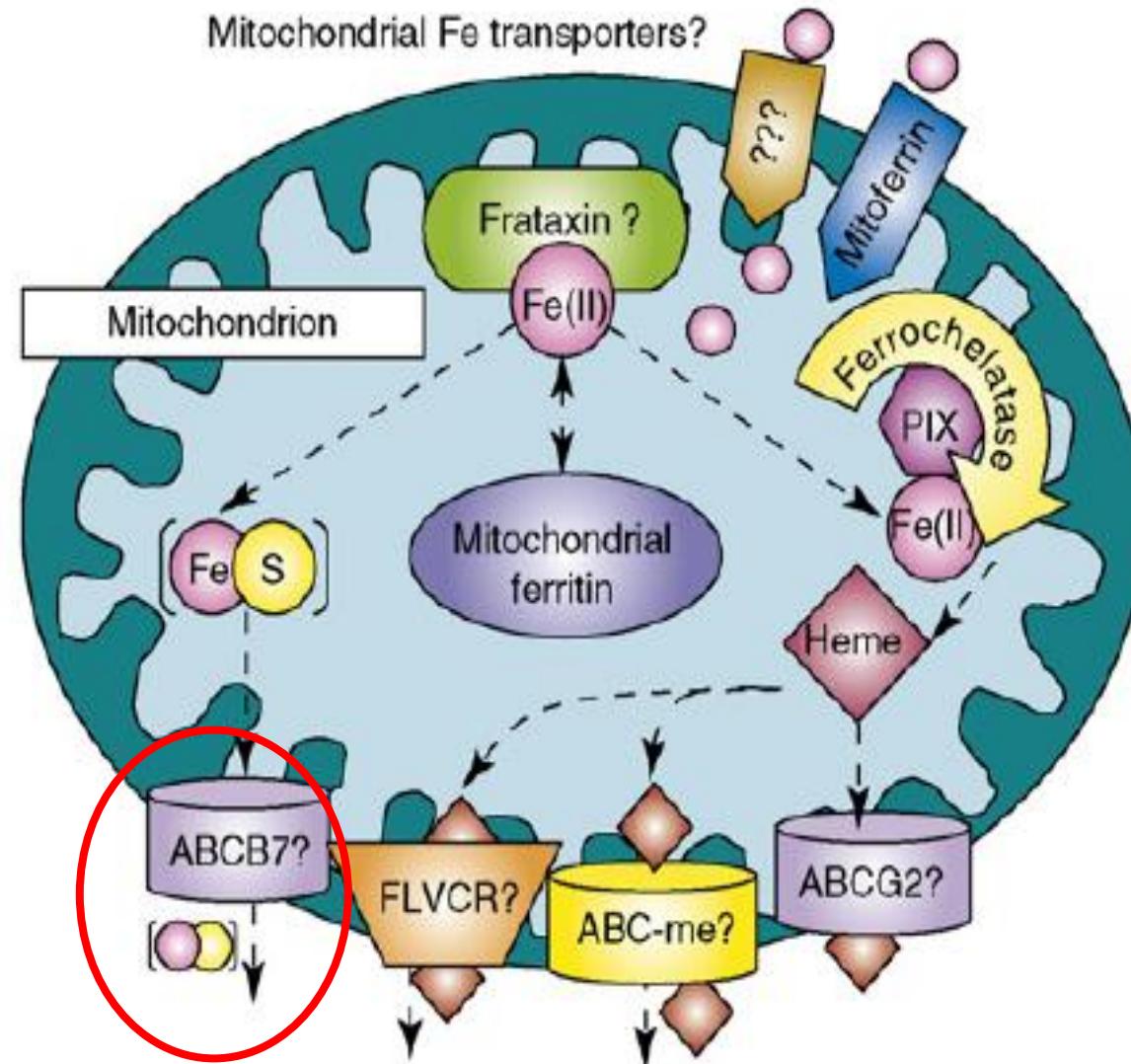
- **Φερροπορτίνη:** Μεταφέρει τον σίδηρο από το κύτταρο του εντερικού επιθηλίου στον αυλό των αιμοφόρων τριχοειδών
- **Ηφαιστίνη:** Παρόμοια δράση λιγότερο ειδική, εμπλέκεται στην μεταφορά άλλων δισθενών μεταλλικών ιόντων (Cu^{++} , Zn^{++} , κλπ)
- **Εψιδίνη:** Αναστέλλει την κυτταρική πρόσληψη του 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



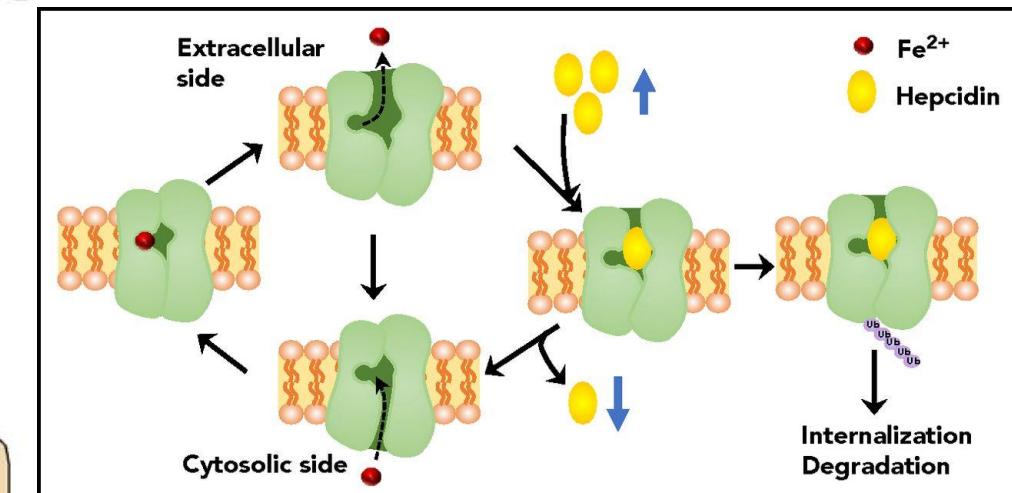
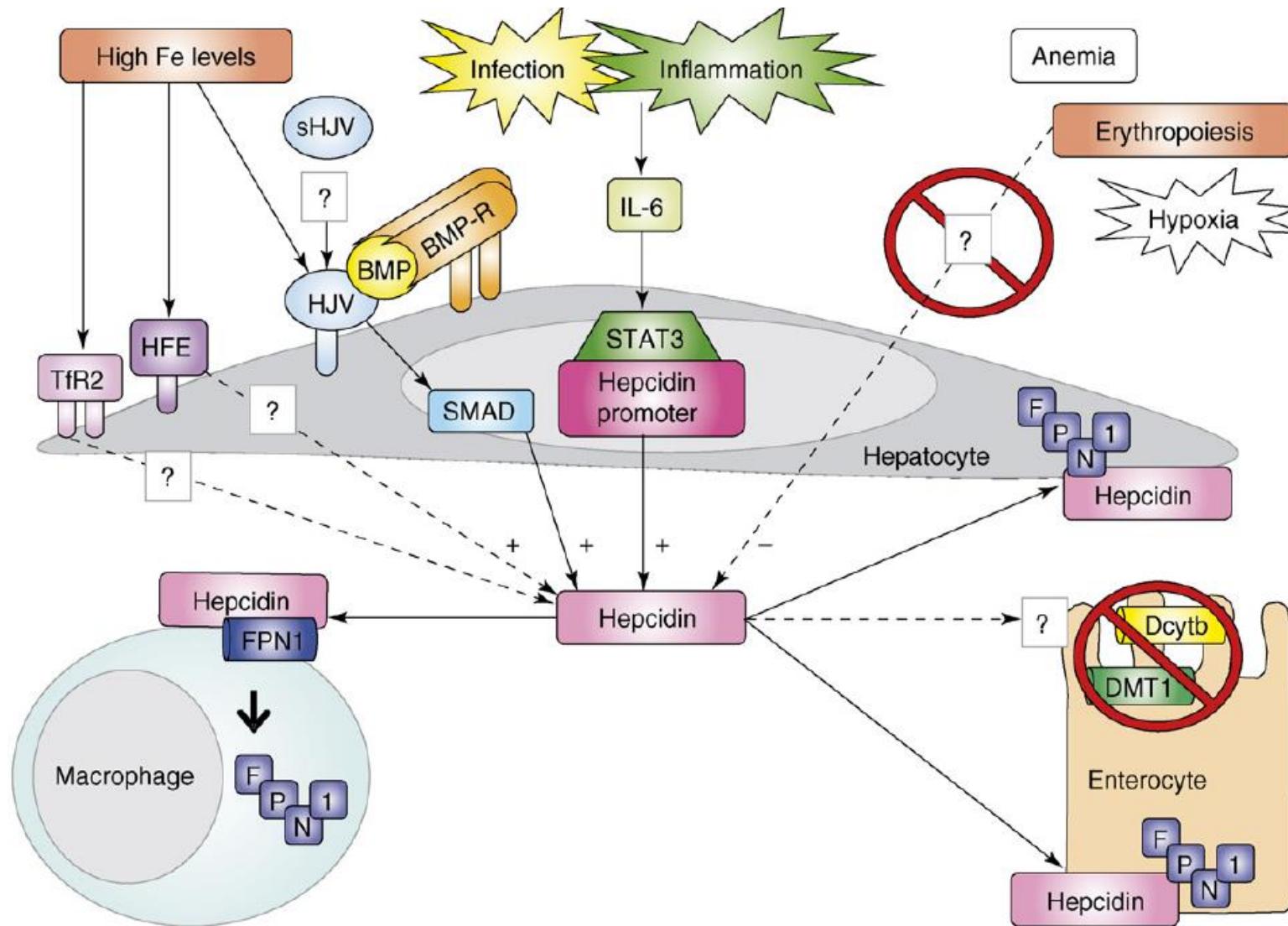
Μηχανισμός απορρόφησης του σιδήρου των τροφών



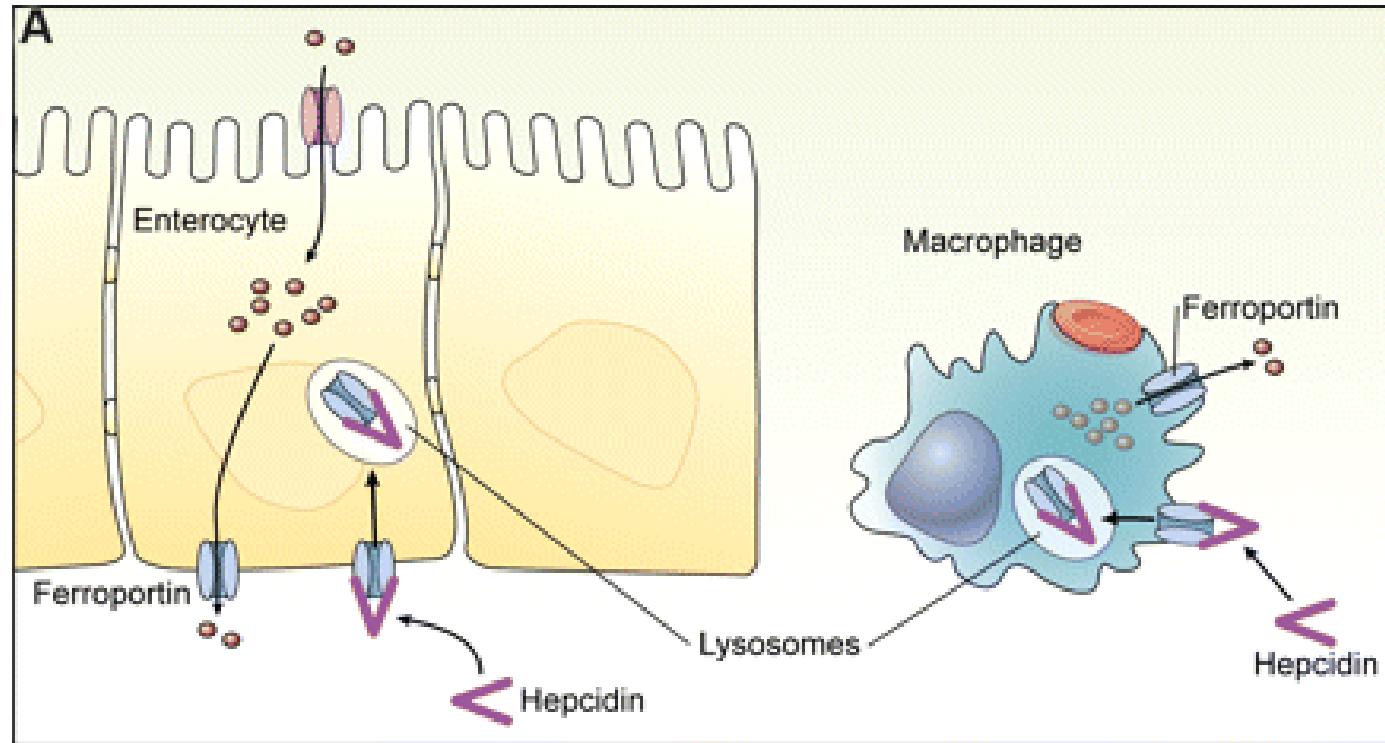
Μεταβολισμός του σιδήρου στα μιτοχόνδρια



Εψιδίνη και ομοιοστασία σιδήρου

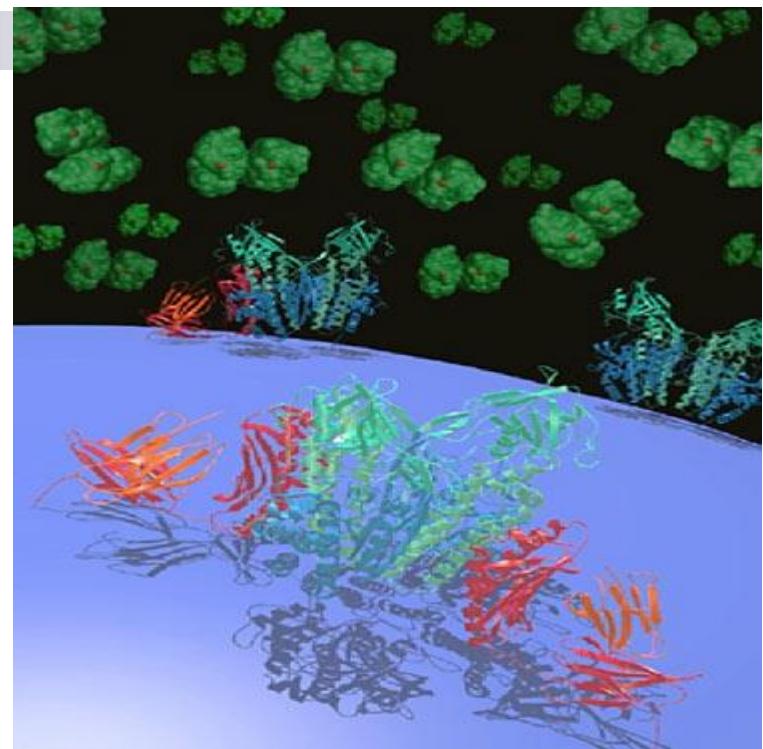
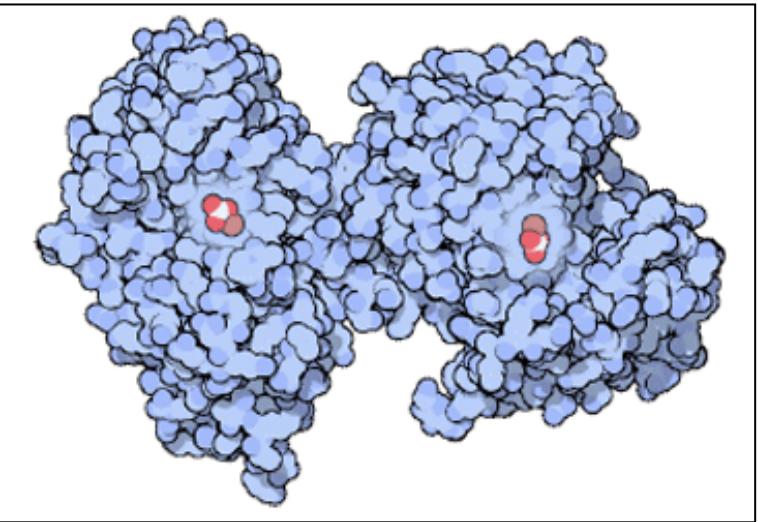


Το σύστημα φερροπορτίνης – εψιδίνης



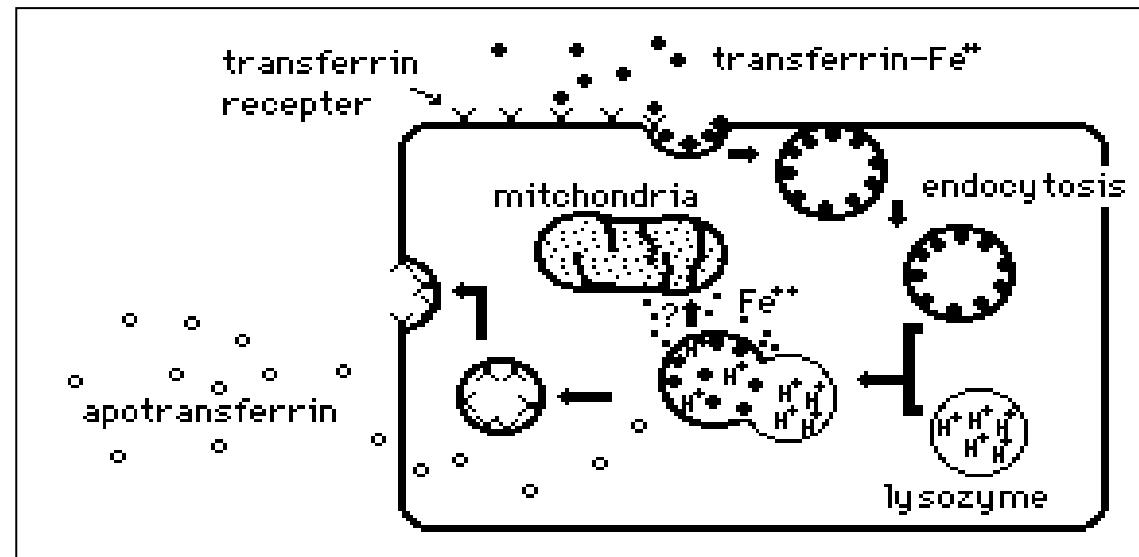
- Επί υπάρξεως φλεγμονής ή νεοπλασίας αναστέλλεται η απορρόφηση σιδήρου και η απόδοσή του από τα μακροφάγα στους ερυθροβλάστες και εγκαθίσταται **αναιμία χρόνιας νόσου**
- Στην αναιμία αυτή τα επίπεδα Fe του ορού είναι χαμηλά γιατί ο Fe, αν και δεν λείπει, παραμένει αποθηκευμένος στα μακροφάγα του ΔΕΣ

Τρανσφερίνη - Δομή



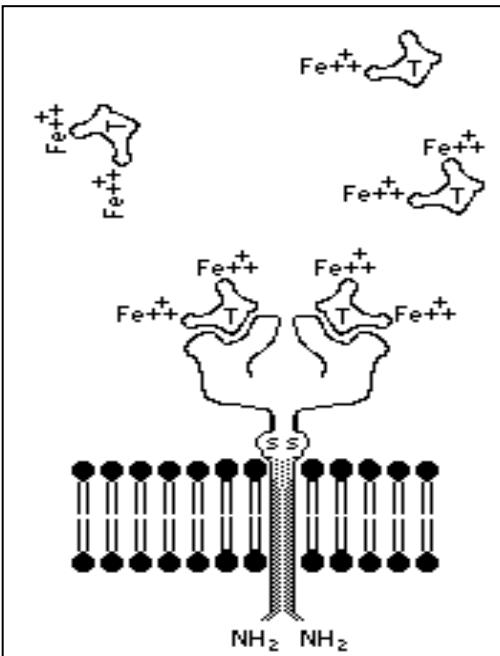
- **Ο μοναδικός μεταφορέας σιδήρου την κυκλοφορία**
- Γλυκοπρωτεΐνη ~ 80 kDa με 678 αμινοξέα, 6% σάκχαρα
- Δομή μορίου: **Διπλό ομοδιμερές** (2 λοβοί)
- Ικανότητα μεταφοράς: **2 άτομα Fe^{+++} ανά μόριο**
- Το σημείο δέσμευσης του σιδήρου σε «κρύπτη» του μορίου, ώστε να μην είναι εκτεθειμένο και μεταβολικά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

Τρανσφερρίνη - Λειτουργία

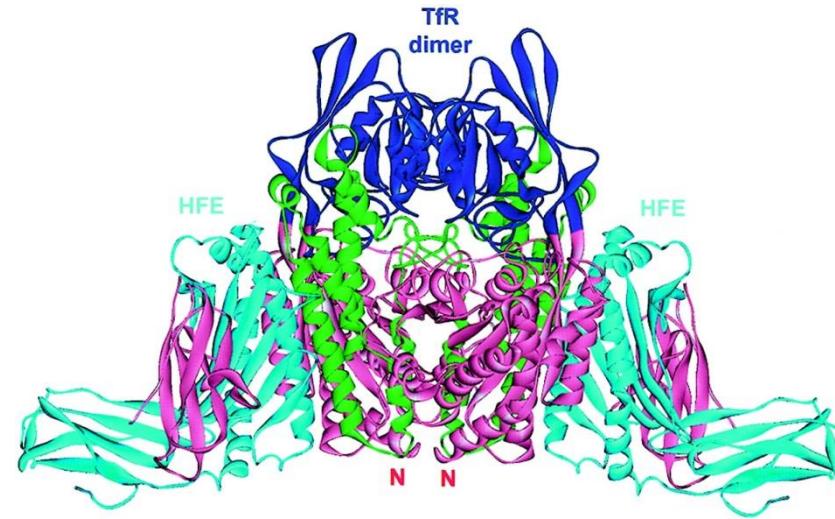


- Κυκλοφορεί στον ορό ως **αποτρανσφερρίνη**, μονο-σιδηρούχος τρανσφερρίνη, δισιδηρούχος τρανσφερρίνη
- **Υψηλή συγγένεια σύνδεσης** $\sim 10^{20}$
- **Η συγγένεια του C-τελικού áκρου μεγαλύτερη**
- **Η σύνδεση Fe⁺⁺⁺ στο ένα áκρο αυξάνει την συγγένεια σύνδεσης του áλλου**
- Η αποτρανσφερρίνη παράγεται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

Υποδοχέας τρανσφερρίνης - Δομή

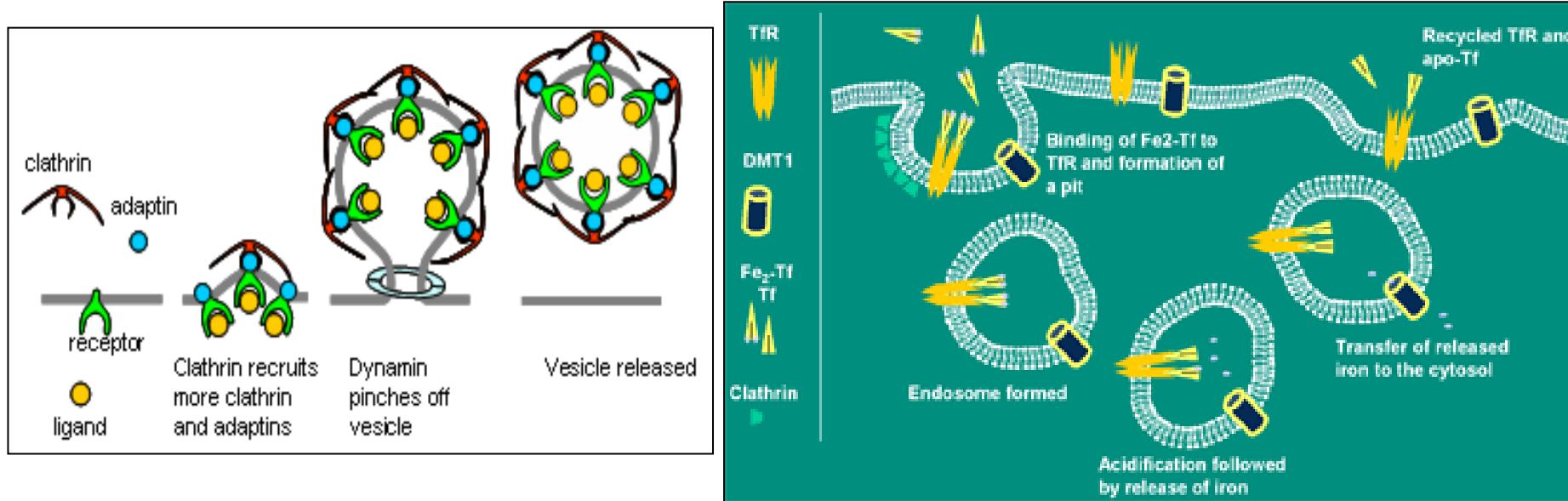


TfR1 – HFE complex



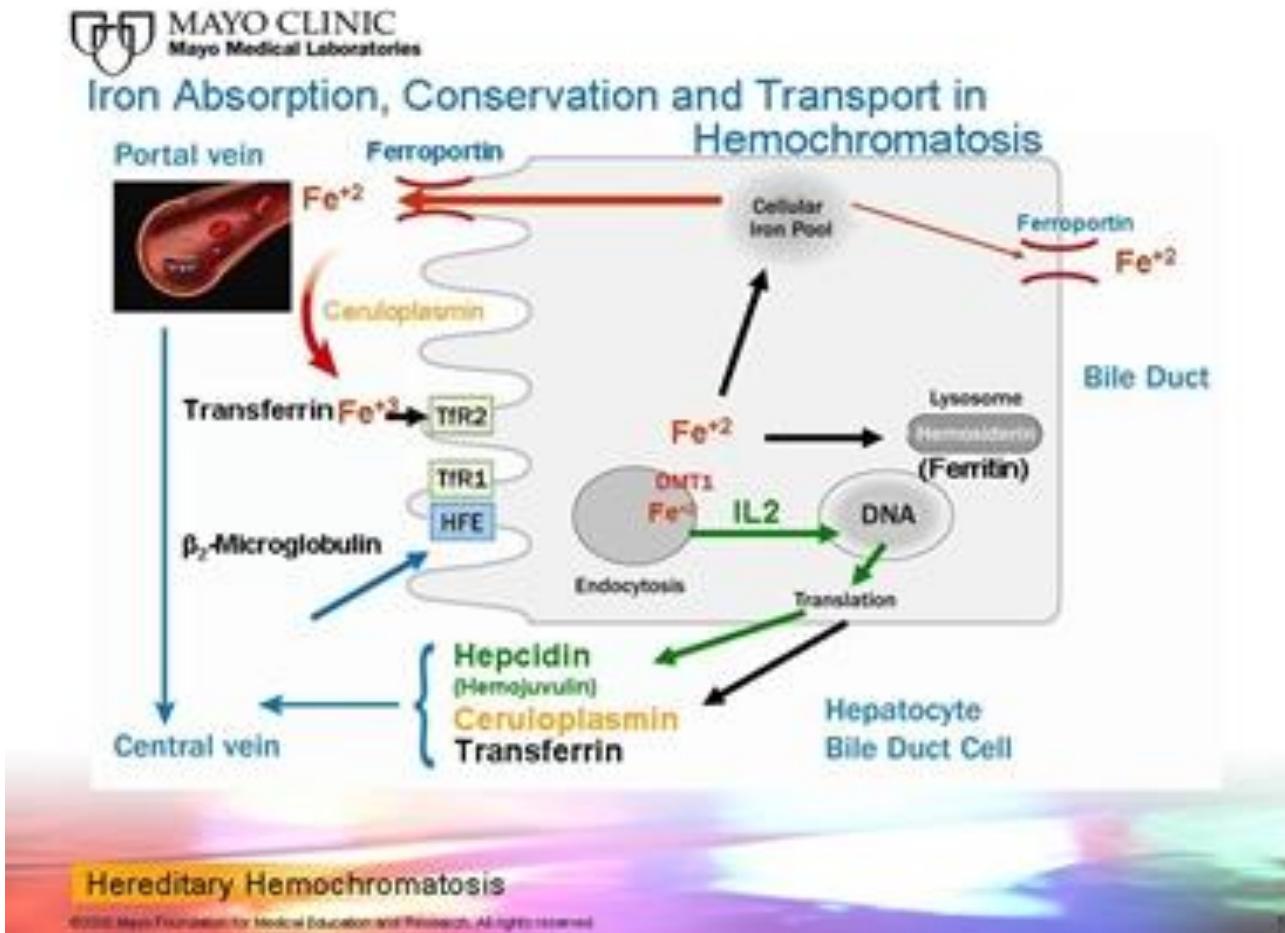
- Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα
- Ο αριθμός και η σταθερότητα των TFR- καθορίζουν την πρόσληψη Fe
- **Το γονίδιο** του όπως και της απο-TF εδράζεται στο 3q21-26.
- Γλυκοπρωτεΐνη 188 kDa με 2 υπομονάδες που ενούνται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό
- Αποτελείται από μικρό υδρόφοβο κυτταροπλασματικό τμήμα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

Υποδοχέας τρανσφερρίνης - Λειτουργία



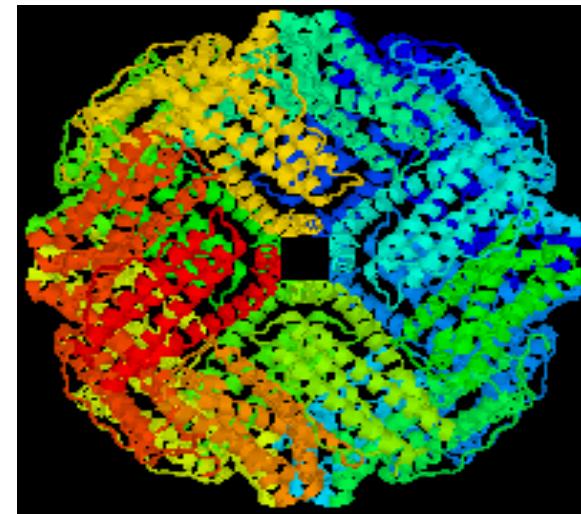
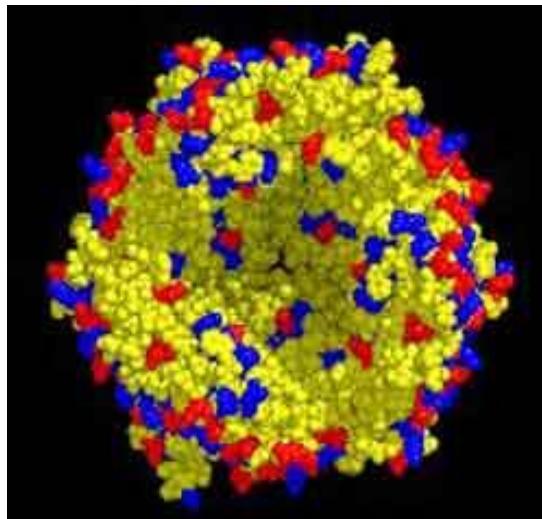
- Κάθε υπομονάδα δεσμεύει 1 μόριο TF
- Η συγγένεια του υποδοχέα για TF ή απο-TF εξαρτάται πολύ από το pH
- Σύνδεση 1 μορίου TF αυξάνει την συγγένεια σύνδεσης και 2^{ου}
- Σε κύτταρα που ευρίσκονται σε φάση S η έκφραση TrR αυξάνεται
- Στα ερυθροποιητικά κύτταρα ο αριθμός TFR αυξάνεται προϊούσης της ωρίμανσης,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

Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων τρανσφερρίνης



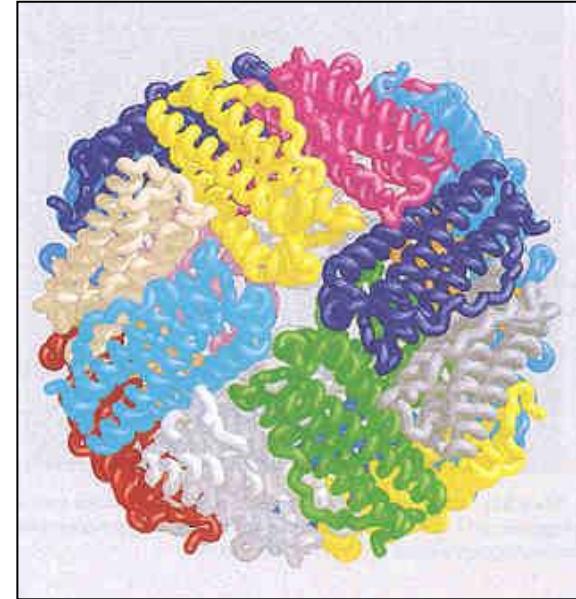
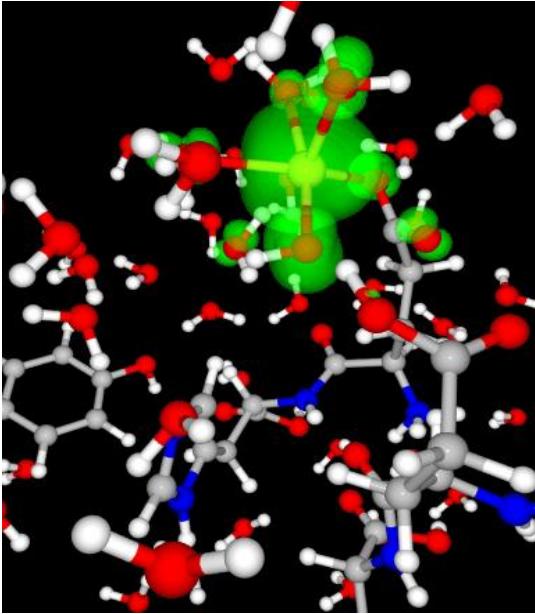
- Ο TfR1 συνδέεται μόνο με ολοτρανσφερρίνη, ενώ ο TfR2 συνδέεται και με μερικώς κορεσμένη Tf **και με αποτρανσφερρίνη**
- Ο TfR2 παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο **στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση**

Φερριτίνη - Δομή



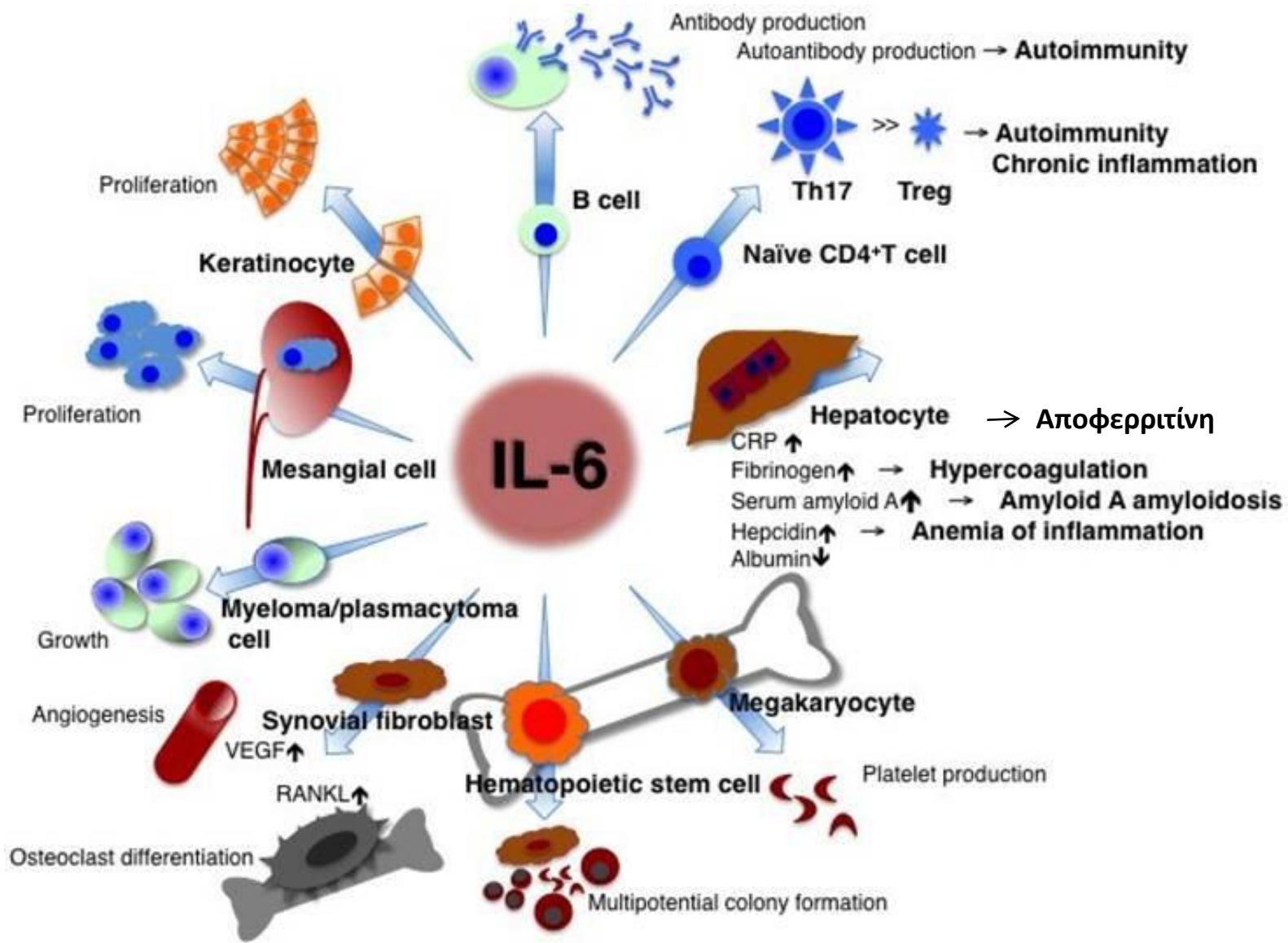
- Αποτελείται από 24 υπομονάδες δύο τύπων: L (light) με MB 19.7 kDa και H (heavy) με MB 21.1 kDa
- **Η αποφερριτίνη παράγεται στο ήπαρ** και σχηματίζει **πρωτεϊνικό κέλυφος** πάχους 1×12 nm που αποτελείται από μείγμα L και H υπομονάδων.
- Ο σίδηρος **μετατρέπεται πρώτα σε τρισθενή** και διεισδύει στο 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



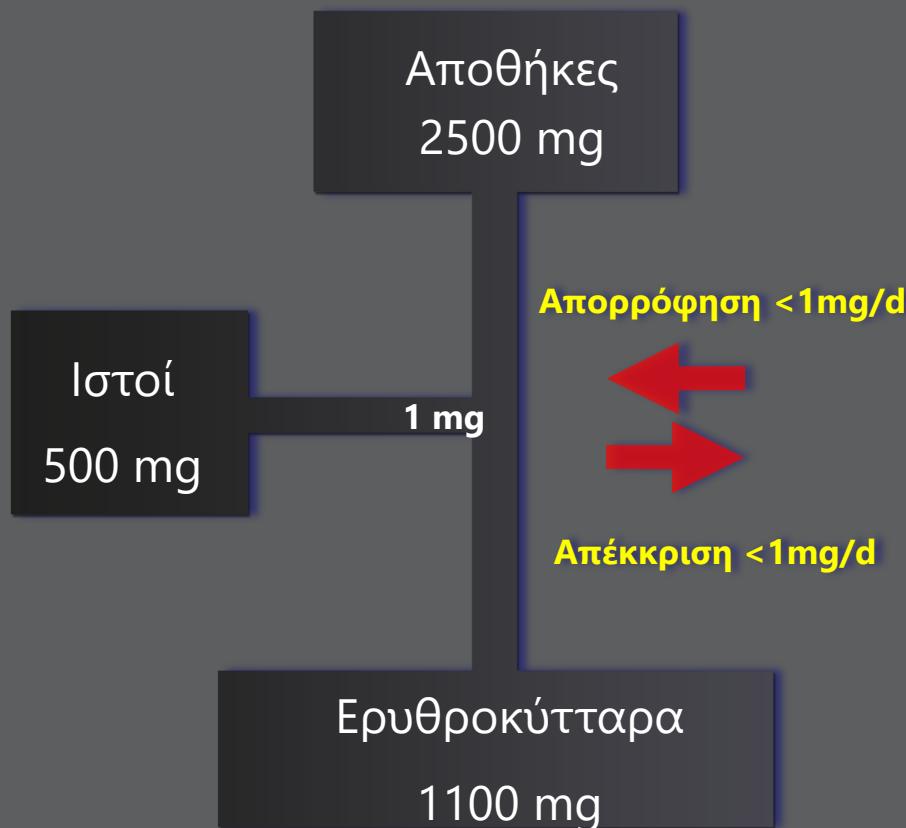
- Η διαφορετική αναλογία Η και Λ υπομονάδων δημιουργεί διαφορετικούς ιστικούς τύπους **ισοφερριτινών**. Μεγαλύτερα ποσά σιδήρου αποθηκεύουν **ισοφερριτίνες** με μεγαλύτερη αναλογία Λ υπομονάδων
- **Φερριτίνη** υπάρχει σε όλα τα κύτταρα αλλά κυρίως **στα μακροφάγα** του ΔΕΣ και τα **ερυθροποιητικά** κύτταρα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

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

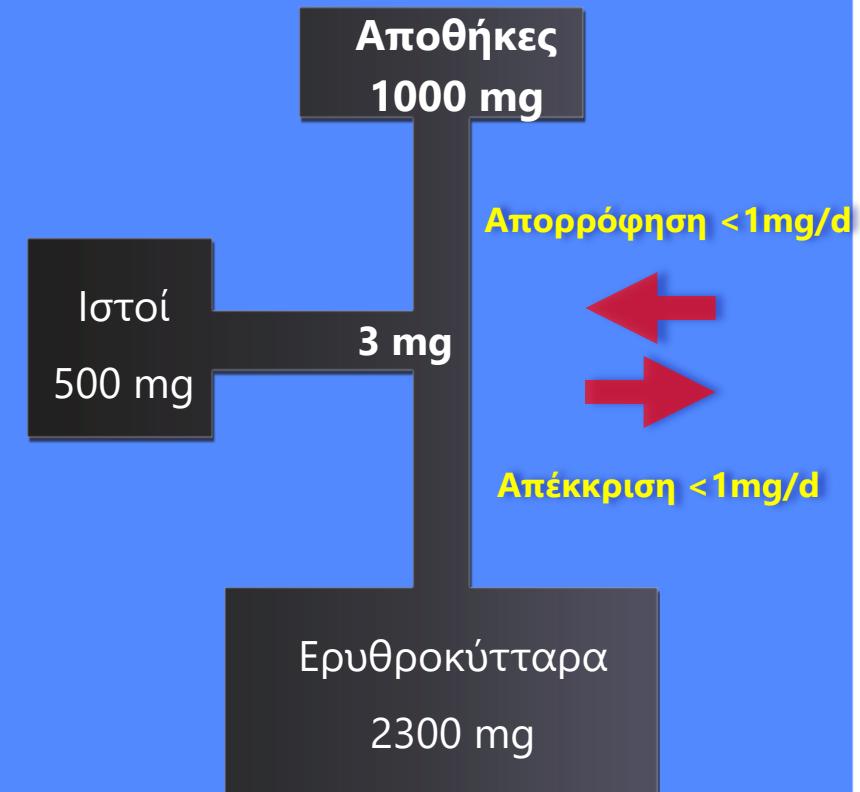


Κατανομή του σιδήρου του οργανισμού

Κατανομή Fe επί A.X.N.



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 τρανσφερίνη είναι ο βασικότερος διαμετακομιστής Fe στην κυκλοφορία
- Ο υποδοχέας της τρανσφερίνης 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