

Metabolismus železa a jeho poruchy

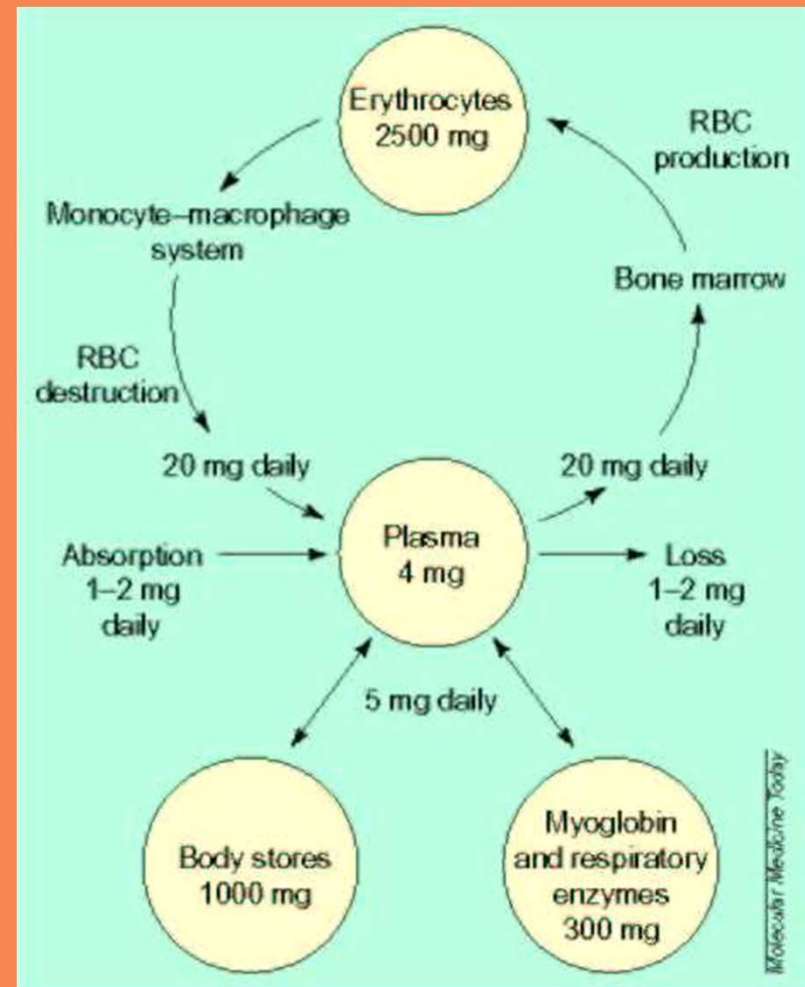


Fyziologické funkce železa

- železo je
 - součástí hemu
 - hemoglobin, myoglobin
 - cytochromy
 - enzymy (např. oxidáza, kataláza, peroxidáza, ribonukleotidreduktáza, akonitáza, syntáza oxidu dusnatého)
 - nutné k přechodu buněk z G1 do S fáze buněčného cyklu
 - tvorba ROS v makrofázích (imunita)
- volné Fe velmi reaktivní - katalyzuje Fentonovu reakci
 - $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\bullet + \text{OH}^-$
 - kvůli minimalizaci negativních účinků je většina železa v komplexované formě
 - s anionty organických kyselin
 - ve ferroproteinech
 - ve skladové formě jako ferritin (případně hemosiderin)
- protože neexistuje specifický mechanismus vylučování železa z těla, je absorpce ve střevě za fyziologických okolností přísně regulována

Bilance Fe

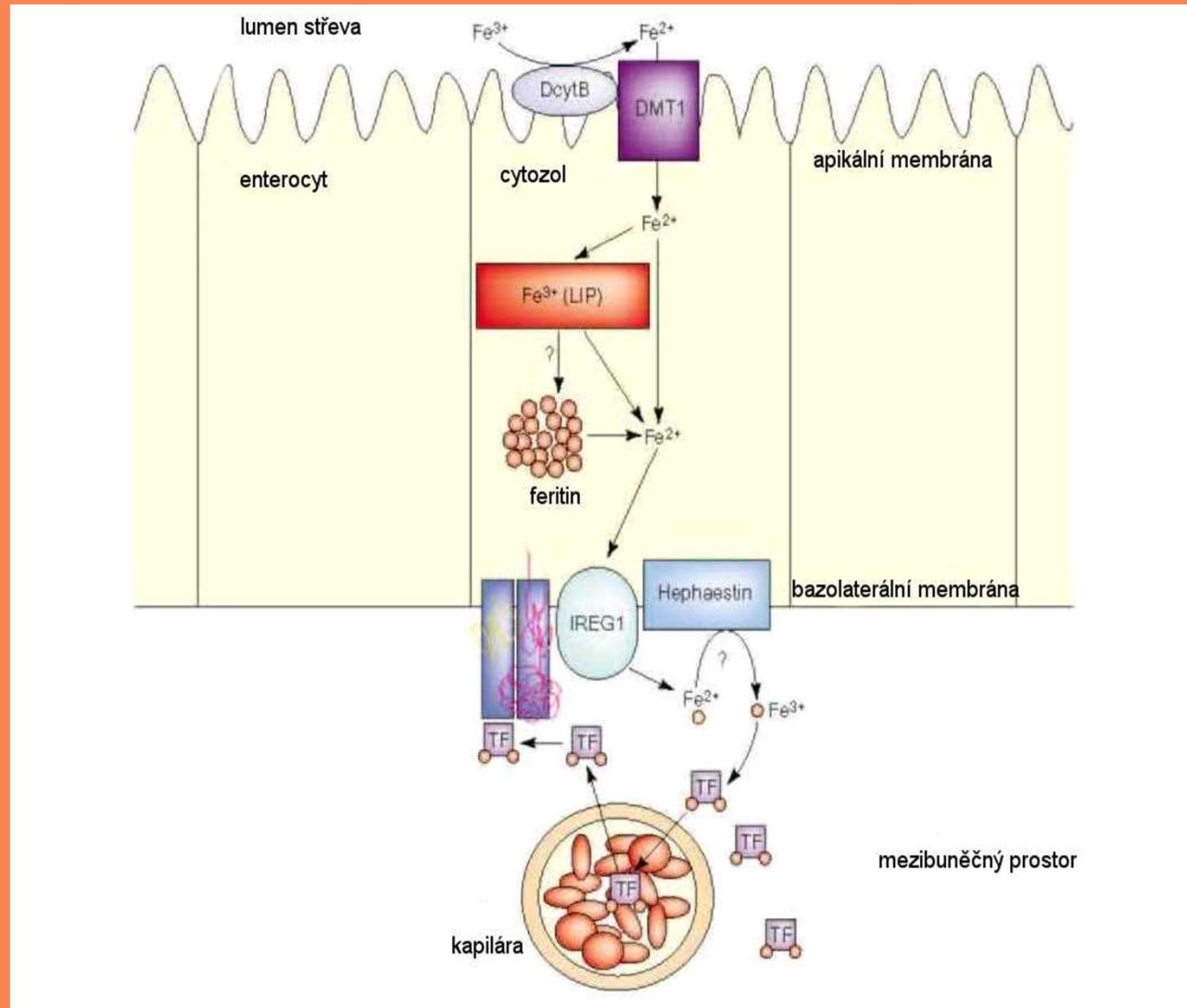
- u dospělého 35 – 45mg železa/kg tělesné váhy
 - 60 – 70% je v erythrocytech jako součást Hb
 - 10% v myoglobinu, cytochromu a v dalších enzimech obsahujících železo
 - 20 – 30% tvoří zásobní železo (ferritin a hemosiderin v hepatocytech a makrofázích)
- množství železa v těle dospělého člověka zůstává během života konstantní, je udržováno rovnováhou mezi příjmem a ztrátami železa
 - běžnou potravou přijímá člověk denně 10 - 20mg
 - do vnitřního prostředí se dostane pouze 5 – 10%
 - průměrné denní ztráty u mužů jsou 0.5-1mg a 1-2mg u žen
- příjem železa (anorganické a hemové)
 - probíhá v duodenu a proximálním jejunu

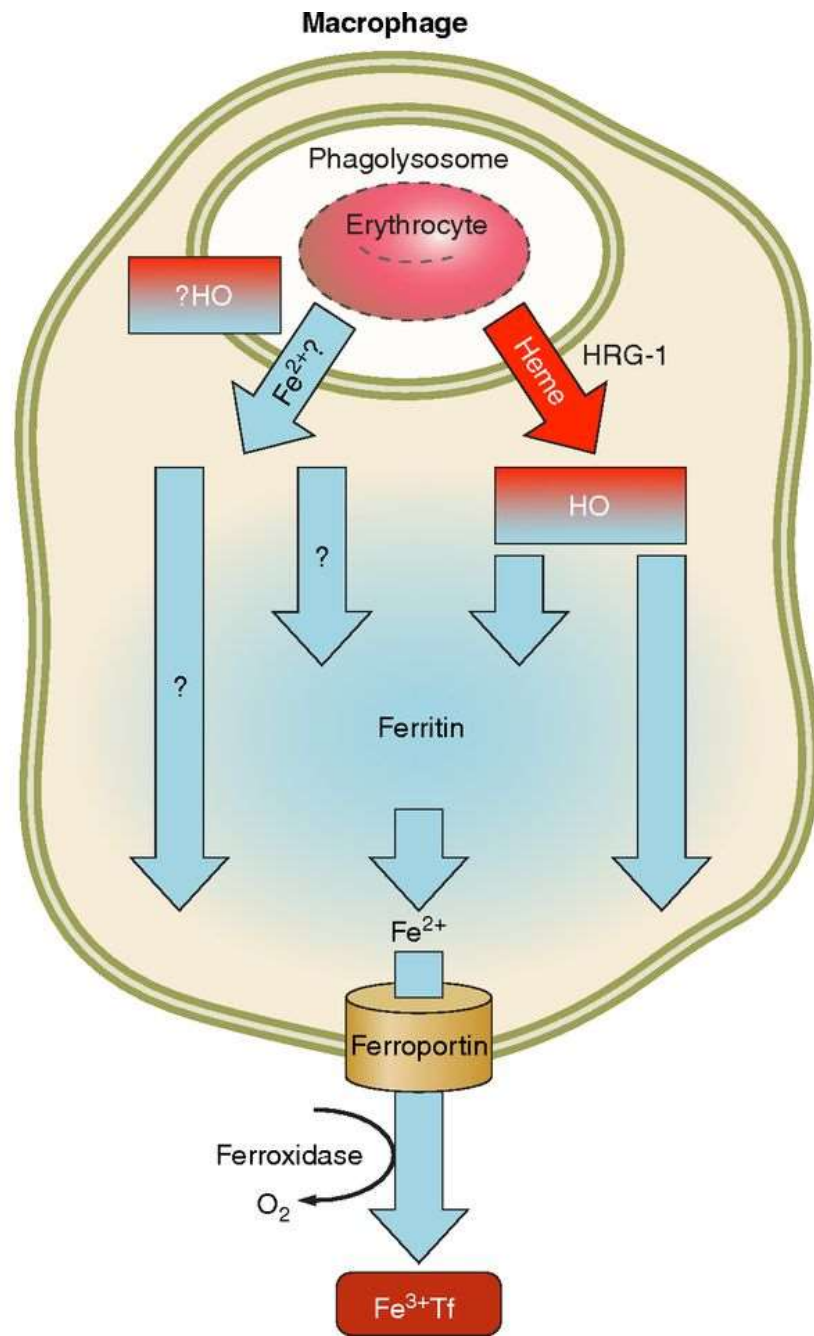
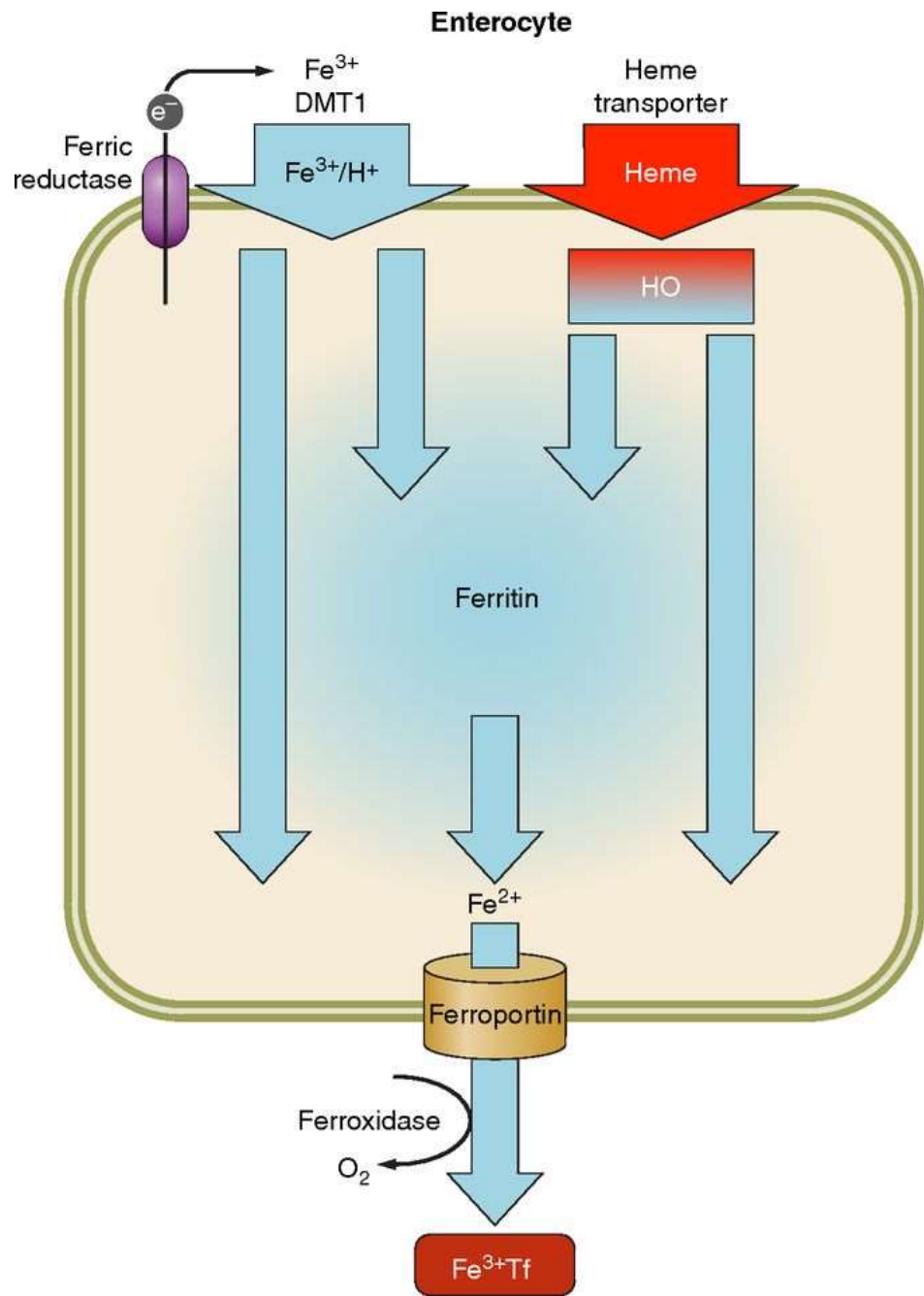


Distribuce železa v organismu

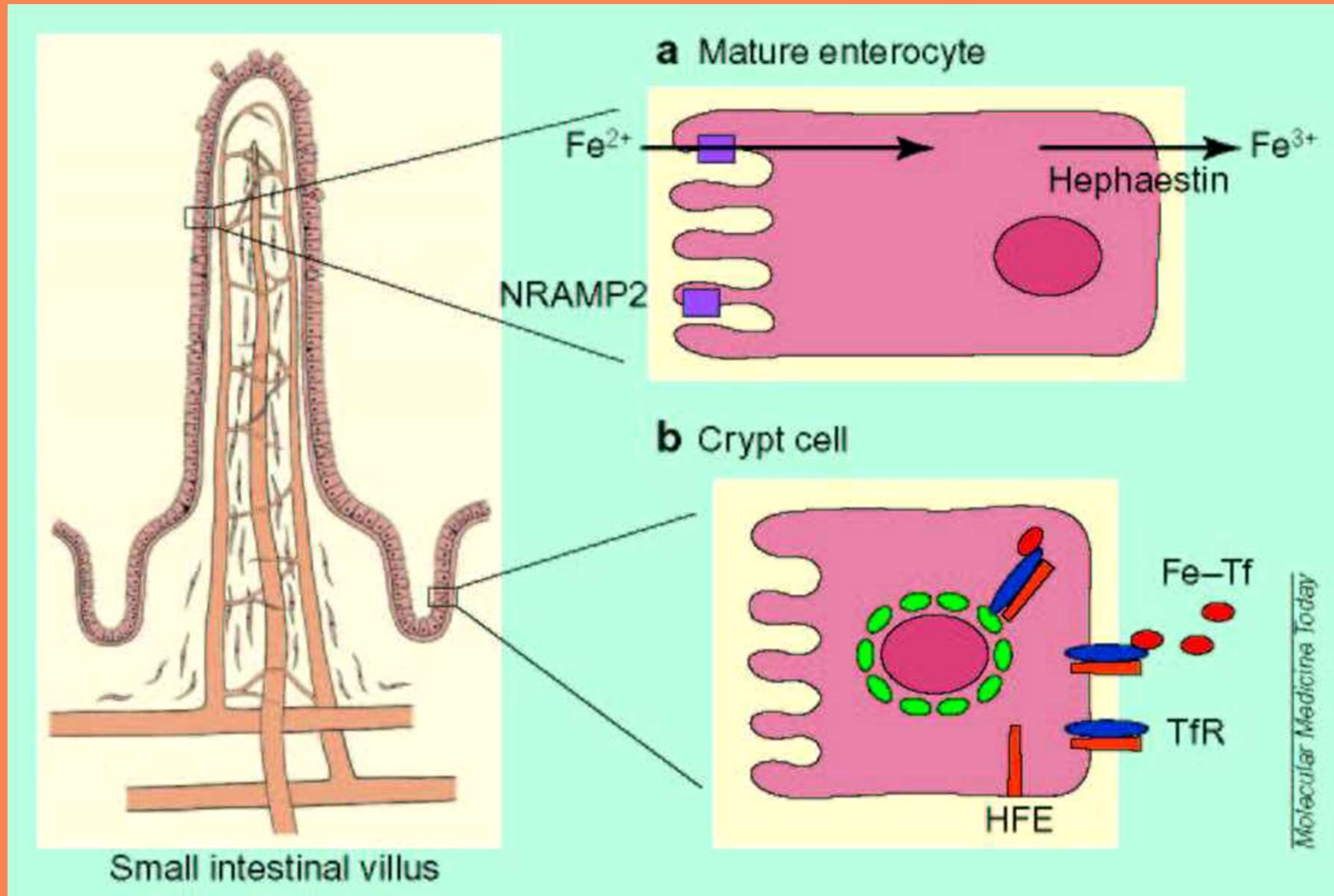
- cirkulace železa a příjem železa buňkami
 - transferin – v játrech vyráběný protein, 2 vazebná místa pro Fe^{3+}
 - za normálních podmínek (saturace kolem 30%) je poměr diferického a monoferického transferinu 1:2
 - receptor pro transferin (TfR1 a 2) na buněčné membráně umožňuje příjem železa do buňky regulovaný jeho momentální potřebou
 - nejvíce se vyskytuje na membránách buněk tvořících hemoglobin (erytoblasty) nikoliv však na zralých erytrocytech
- skladování a recyklace
 - hlavním místem skladování železa jsou játra (hepatocyty) a retikuloendoteliální systém (RES)
 - buněčný a sérový feritin (až 4000 atomů Fe)
 - hemosiderin (degr. produkt)
- vylučování
 - neexistuje fyziologický mechanismus exkrece železa
 - deskvamací buněk sliznice GIT
 - u žen menstruační krvácení

Absorpce Fe v enterocyty a jeho uvolňování do cirkulace

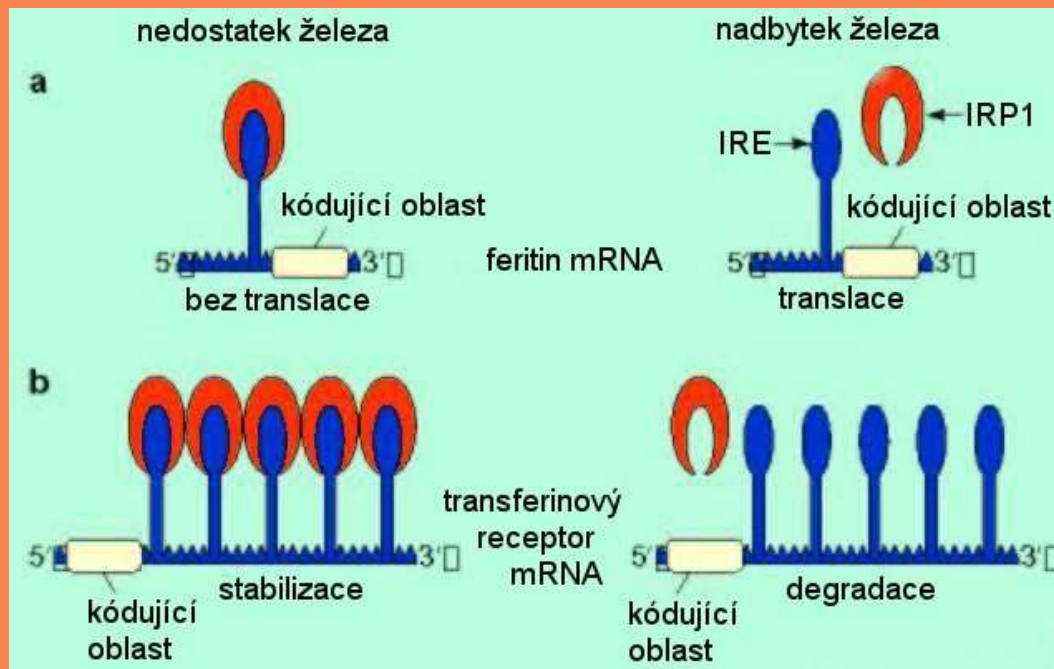




Změny v průběhu maturace enterocyty

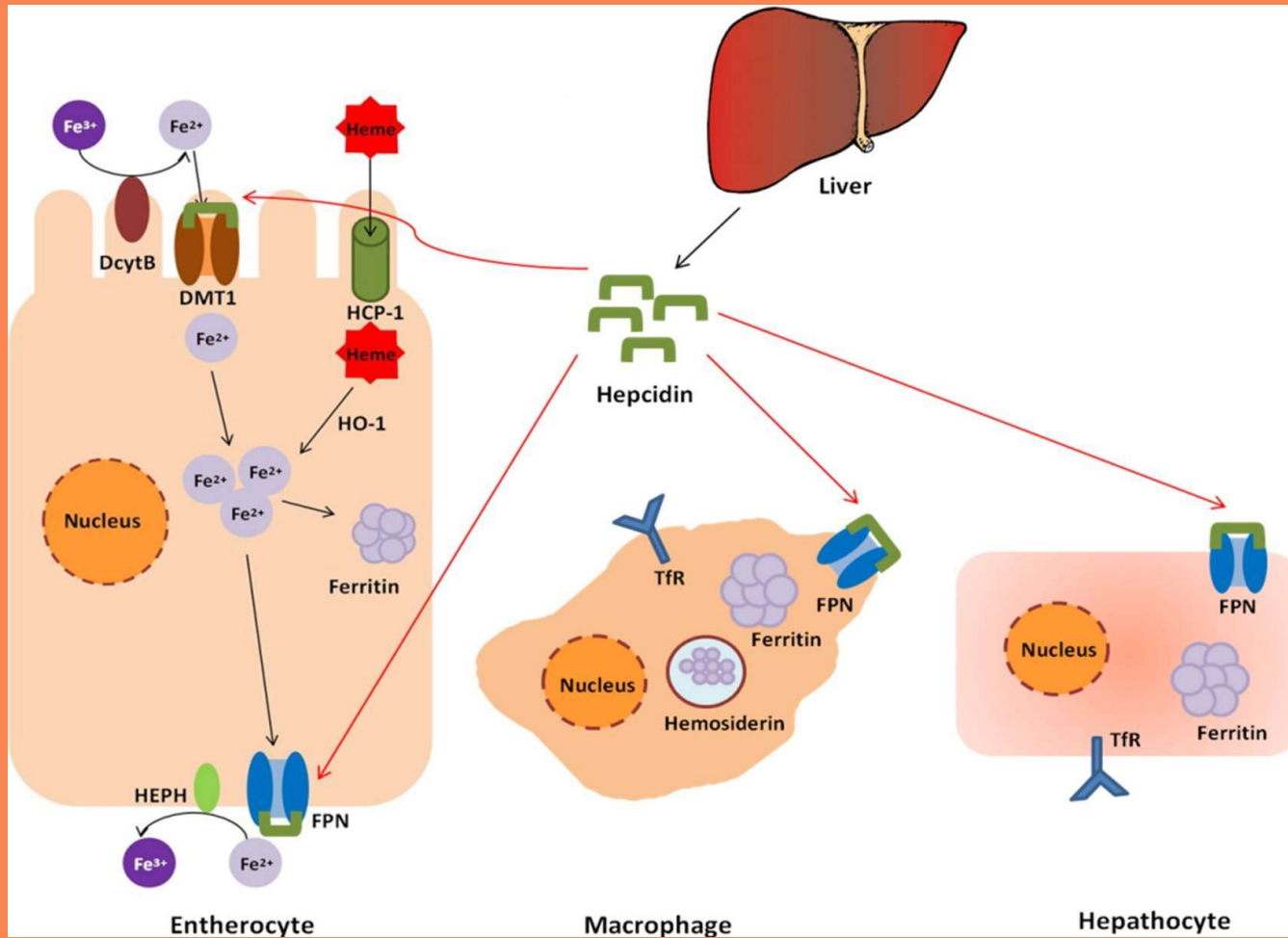


Post-transkripční regulace genové exprese železem



- Fe → vazba na IRP (iron-responsive proteins) → ↓vazba IRP na IRE (iron-responsive elements) na 5'- nebo 3'- oblastech mRNA → regulace jejich exprese (u některých stimulace u jiných naopak represe)
- Nedostatek železa tak vede k aktivaci IRE
 - 5' IRE – snížená translace
 - např. gen pro feritin
 - 3' IRE – inhibuje degradaci mRNA → zvýšená translace
 - např. gen pro DMT1 a TfR

Regulace metabolismu Fe



Hepcidin – blokuje transport Fe z enterocyty přes basolaterální membránu

Poruchy metabolismu železa

- nedostatek železa (sideropenie) = nejčastější příčina anemie
 - snížená absorpce
 - zvýšené ztráty
 - ↓ ferritin, ↑ transferrin, ↓ saturace transferrinu, ↑ sTfR
- relativní sideropenie (anémie chronických nemocí)
 - množství železa v organismu je normální, ale místo toho aby bylo součástí hemu je skladováno v makrofázích
 - ↑ ferritin, ↓ transferrin, ~/↓ saturace transferrinu, ↓ sTfR

Poruchy metabolismu železa 2

- přetížení železem (hemochromatóza)
 - zvýšený parenterální přívod
 - opakované transfúze
 - nadměrná suplementace železem
 - zvýšený rozpad erytrocytů
 - např. hemolytické anemie
 - porucha regulace absorpce
 - hereditární hemochromatóza
 - autozomálně recesivní choroba (1:200 – 400 u severoevropské populace)
 - mutace v HFE genu (6.chromozom - MHC-I) – induktor exprese hepcidinu
 - nejč. C282Y a H63D
- Klinický obraz
 - ukládání železa v různých orgánech (játra, srdce, pankreas)
 - ↑ ferritin, ↓ transferrin, ↑ saturace transferrinu, ↓ sTfR, ↑ železo nevázané na transferrin (reaktivní)
 - kožní pigmentace („bronzový diabetes“)
 - obvykle nespecifické symptomy (únava, hepatopatie, endokrinopatie, diabetes, artralgie...)
 - léčba - venepunkce

