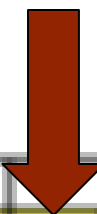


ŽELEZO

MUDr. Michaela Králíková
Biochemický ústav LF MU
E-mail: mkralik@med.muni.cz

	I.A																	VIII.A	
1	H 1																	He 2	
		II.A												III.A	IV.A	V.A	VI.A	VII.A	
2	Li 3	Be 4												B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	Ne 10
3	Na 11	Mg 12												Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	Ar 18
			III.B	IV.B	V.B	VI.B	VII.B		VIII.B	I.B	II.B								
4	K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26	Co 27	Ni 28	Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	Kr 36	
5	Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44	Rh 45	Pd 46	Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	I 53	Xe 54	
6	Cs 55	Ba 56	La 57	Hf 72	Ta 73	W 74	Re 75	Os 76	Ir 77	Pt 78	Au 79	Hg 80	Tl 81	Pb 82	Bi 83	Po 84	At 85	Rn 86	
7	Fr 87	Ra 88	Ac 89	Rf 104	Db 105	Sg 106	Bh 107	Hs 108	Mt 109	Uun 110	Uuu 111	Uub 112	Uut 113	Uuq 114	Uup 115	Uuh 116	Uus 117	Uuo 118	



6	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70	Lu 71
7	Th 90	Pa 91	U 92	Np 93	Pu 94	Am 95	Cm 96	Bk 97	Cf 98	Es 99	Fm 100	Md 101	No 102	Lr 103

ŽELEZO (Ferrum) Fe

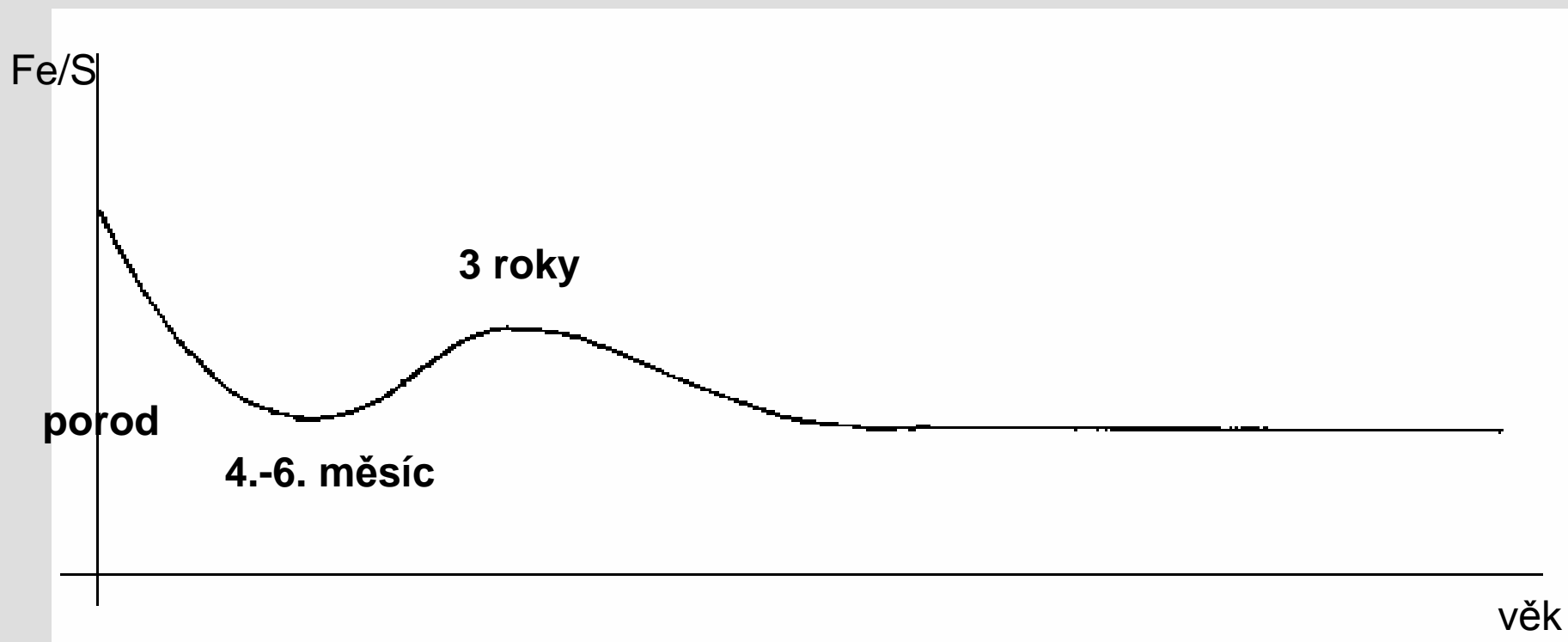
- $Z = 26$
- $Ar = 55,847$
- skupina VIII. B
- $(Ar)3d^64s^2$
- ox. č. I až VI
- měkký, světle šedý až bílý kov
- známé již ve starověku
- druhý nejrozšířenější kov na Zemi

Fe²⁺, Fe³⁺

- **nejhojnější a nejdůležitější stopový prvek**
- **v organismu: muži 4 g, ženy 2,5 g**
- **denní příjem potravou 10 - 30 mg, vstřebává se asi 10%**
- **denní ztráty okolo 1 mg**
- **potřeba je dána ztrátami, ↑ v těhotenství, při růstu apod.**

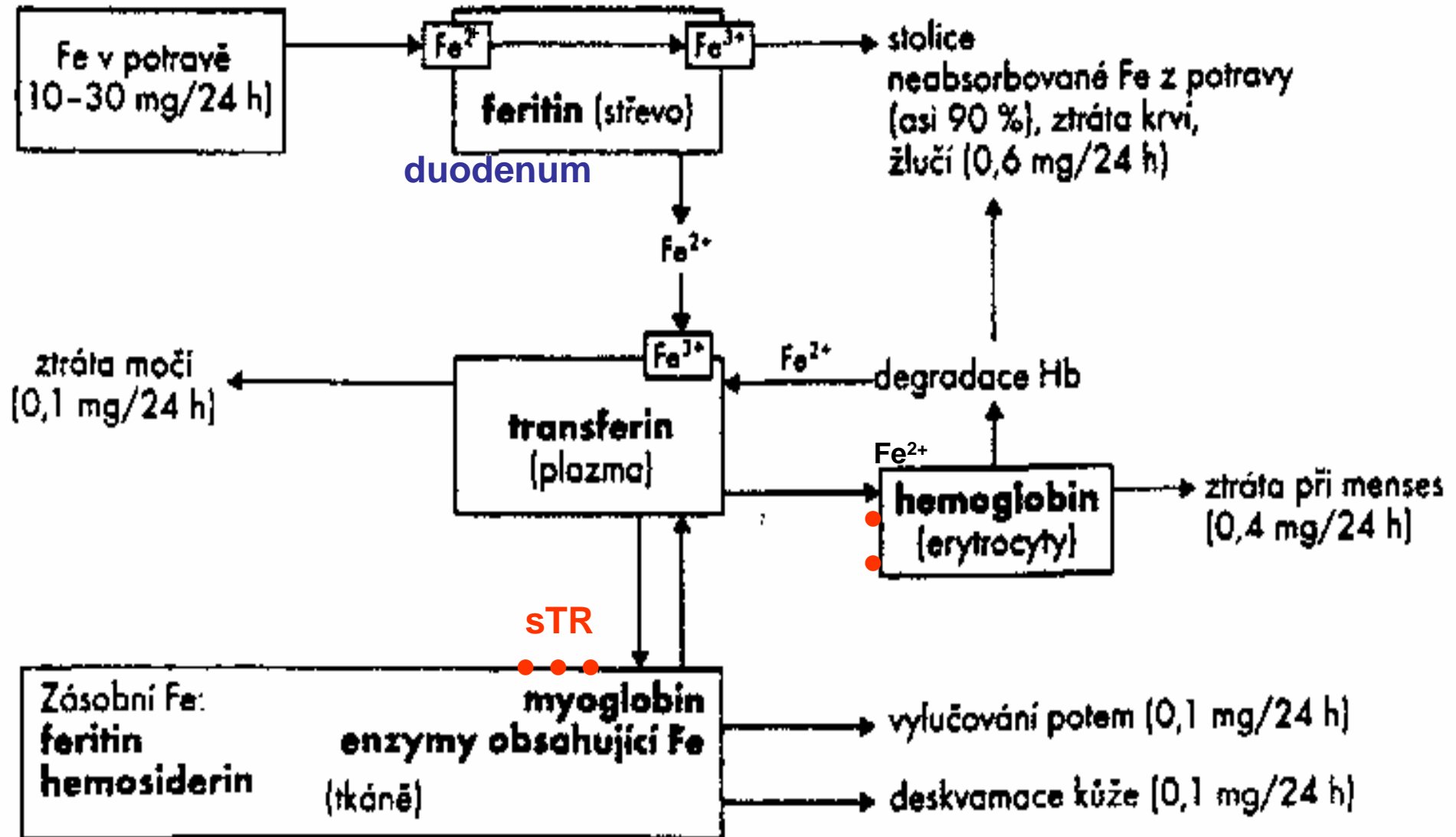
Koncentrace železa /S v průběhu života

novorozenci 9 - 36 $\mu\text{mol/l}$ dospělí muži 12 - 27 $\mu\text{mol/l}$
kojenci 4 - 28 $\mu\text{mol/l}$ ženy 10 - 24 $\mu\text{mol/l}$
děti 9 - 22 $\mu\text{mol/l}$ 560 - 1500 $\mu\text{g/l}$



diurnální rytmus: maximum ráno, minimum večer (30%)⁵

Metabolismus



Vstřebávání Fe z potravy

- **Nehemové Fe**
- **rostlinná strava, Fe^{3+} musí $\rightarrow Fe^{2+}$**



Dcytb (duodenální cyt b podobná reductáza) za účasti redukčních činidel (HCl, askorbát, Cys, His)

- **transportér DMT 1 (divalent metal transporter 1)**

Vstřebávání Fe z potravy

- **Hemové Fe**
 - **živočišná strava, Fe²⁺**
1. **vstřebání hemu – transportér HCP**
(heme carrier protein)
 2. **v enterocyty degradace**
hemoxxygenázou 1 → uvolnění Fe²⁺

Fe v enterocyty

- vazba na feritin (Fe^{3+}) = IC pool Fe
- transport do krve: FPN-1 (ferroportin), Fe^{2+}

- **v krvi** oxidace $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$
↑
hefestin-ceruloplazmin
↘
vazba na transferin

Ovlivnění intestinální absorpce železa

- **Faktory** intraluminální
- slizniční
- organismu jako celku
- speciální

Ovlivnění intestinální resorpce železa

- **Faktory** **intraluminální**
- **slizniční**
- **organismu jako celku**
- **speciální**

Ovlivnění intestinální absorpce železa – faktory intraluminální

vstřebávání Fe

zvýšeno

sníženo

* obsah Fe v potravě

vysoký

nízký

* chem. forma Fe

Fe²⁺ (Hb)

Fe³⁺ (rostl.)

* jiné složky stravy

*cukry, polyoly,
askorbát, pyruvát,
alkohol, AK*

*fosfáty, fytáty
CO₃²⁻, HCO₃⁻,
oxaláty, Co, Mn,
Ni, Zn, cheláty*

* trávicí sekrety

*HCl, žluč,
vnitřní faktor,
proteolytické enzymy*

achlorhydrie

* střevní motilita

zbržděná

průjem

Ovlivnění intestinální absorpce železa

- Faktory intraluminální
- slizniční
- organismu jako celku
- speciální

Ovlivnění intestinální absorpce železa – faktory slizniční

- **morfologické:**

↓: gastrektomie, chronická atrofická gastritida, enteritida, střevní resekce, celiakální sy

- **obsah Fe v mukóze:**

nízký – resorpce ↑

Ovlivnění intestinální absorpce železa

- Faktory intraluminální
- slizniční
- **organismu jako celku**
- speciální

Ovlivnění intestinální absorpce železa – faktory organismu jako celku

vstřebávání Fe

zvýšeno

sníženo

* celkový obsah Fe v organismu

↓ (deplece Fe, růst, gravidita)

↑ (stáří, hmotnostní úbytek, sideróza)

* erytropoeza

↑ (hemolýza, krevní ztráty, hypoxie, polycytemie)

↓ (transfuze, aplastická anémie, karence bílkovin)

* metabolismus Fe

↑ (cirhóza, sideroblastická anémie)

Ovlivnění intestinální absorpce železa

- Faktory intraluminální
- slizniční
- organismu jako celku
- **speciální**

Ovlivnění intestinální absorpce železa – faktory speciální


↑ při: **atransferinémii,**
idiopatické familiární hemochromatóze,
hypoxii s aplázií kostní dřeně

Hepcidin – „nový“ peptid regulující metabolismus Fe

- **izolován 2000**
- **hep = syntetizován v játrech, cidin =** antimikrobiální vlastnosti in vitro
- kationický **peptid** z 25 AK tvaru vlásenky
- vzniká z prekursoru preprohepcidinu kódovaného genem na chr. 19
- **syntézu ↑: ↑ zásoba Fe, zánět**
- **syntézu ↓: hypoxie, ↓ zásoba Fe, anémie**

Hepcidin – mechanismus působení

1. vazba na FPN-1 (ferroportin) → jeho degradace



↓ export Fe z buňky

2. ↓ syntézy Dcytb

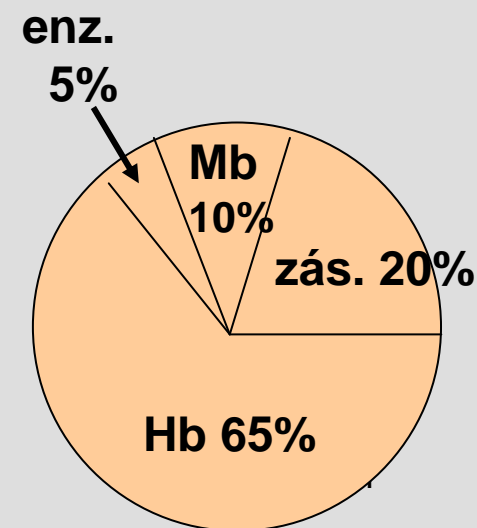
3. ↓ syntézy DMT 1 v enterocytech



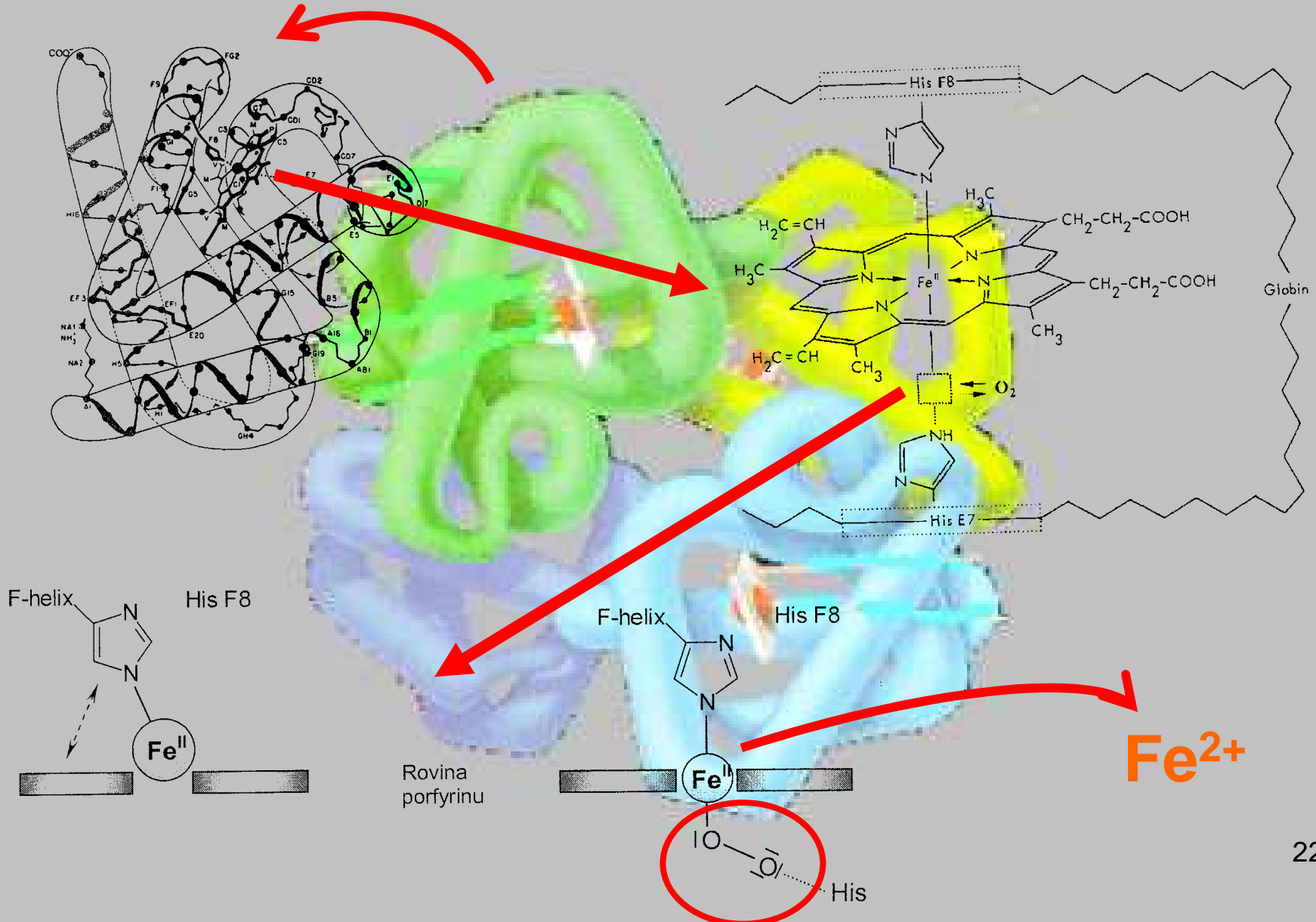
↓ Fe pro organismus

Železo v organismu

- **Funkční:** v hemoglobinu, myoglobinu, cytochromech, FeS-proteinech a enzymech (větš. vazba na síru Cys; kataláza, peroxidáza, NADPH-oxidáza, akonitáza, adrenotoxin, hydrolázy Pro, Lys, Phe a Try aj.)
- **Transportní:** v transferinu – 0,15%
- **Zásobní:** ve feritinu a hemosiderinu



HEMOGLOBIN

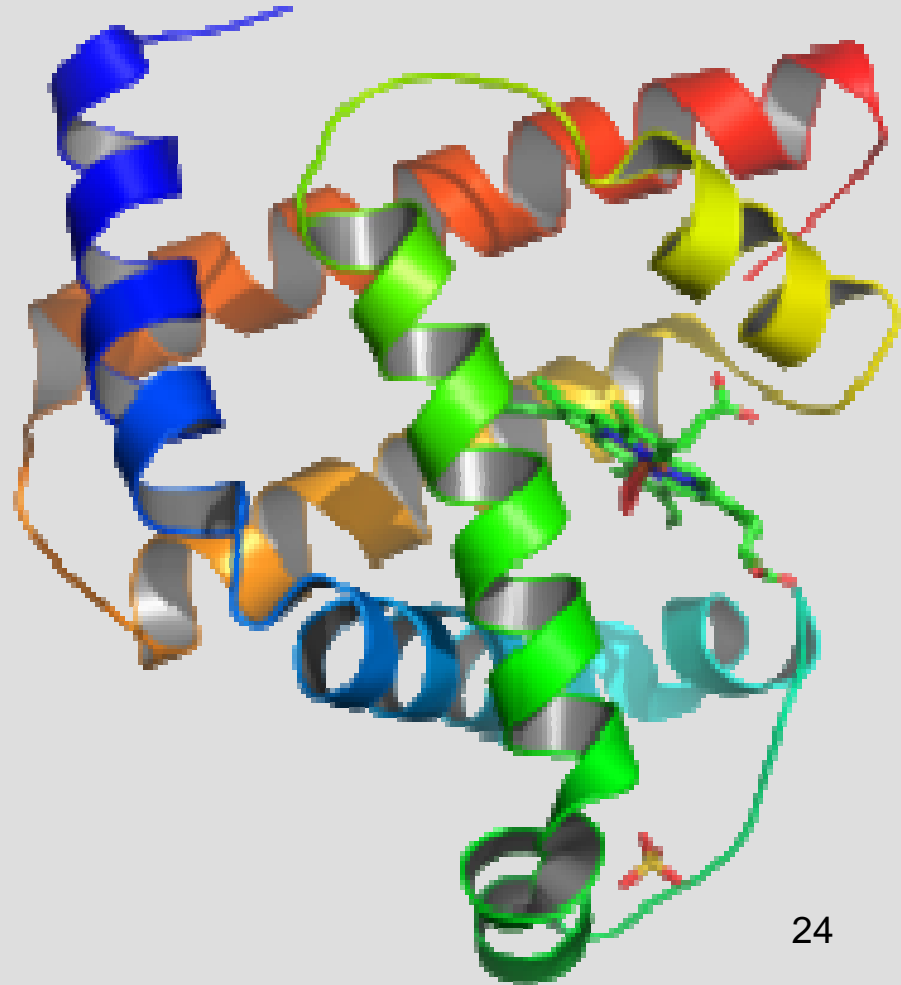


METHEMOGLOBIN

- $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} \xleftarrow{+} \text{NO}_2^-; \text{ClO}_3^-; \text{anilin ad.}$
 - NADPH (methemoglobinreduktáza),
GSH (neenz., GPX)
ceruloplasmin
- HbM (HisF8 \rightarrow Tyr)
- familiární methemoglobinémie (deficit methemoglobinreduktázy)
- homozygotní forma deficitu G6PD (\rightarrow blok pentosafosfátové cesty, která zdroj NADPH)

MYOGLOBIN

- Fe^{2+}
- 1 hem a 1 globinový řetězec
- $M_r = 17\ 100$
- ↑ afinita ke O_2 než Hb

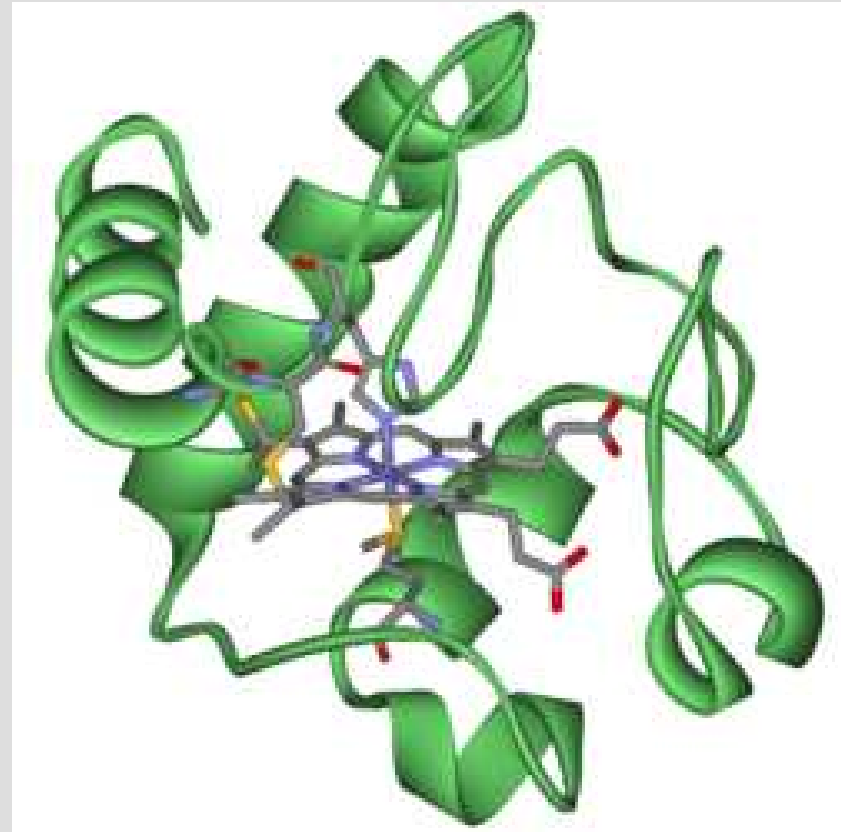


CYTOCHROMY

- hemové metaloproteiny
- mtch, při tranportu e^- během dýchacího řetězce



- cyt P450 a cyt b5 – ER, detoxikace xenobiotik

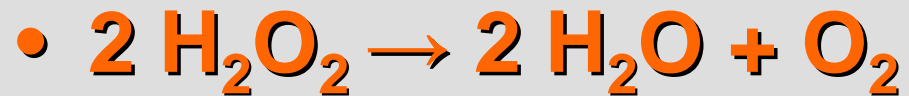


cyt c

- **AKONITÁZA**



- **KATALÁZA**



- **PEROXIDÁZY**



TRANSFERIN

- **transportní protein pro Fe^{3+}** , 1 molekula váže maximálně 2 Fe^{3+} (1,41 μg Fe^{3+} / 1 mg transferinu)
- **β_1 -globulin, syntetizován v játrech**
- **známo přes 20 izoformem**
- **$\frac{1}{2}$ v séru/plazmě, $\frac{1}{2}$ extravasálně**
- **fyziologická koncentrace /S = 2 - 4 g/l**
= 23 – 45 $\mu\text{mol/l}$
- **Mr = 79 570**

TRANSFERIN

- **Za fyziologických podmínek je celková vazebná kapacita transferinu (total iron-binding capacity – TIBC) nasycena železem asi z 1/3.**
- **Zbytek nazýváme volná vazebná kapacita (latent iron-binding capacity – LIBC).**
- **$TIBC \approx LIBC + Fe/S$**
- **$TIBC (\mu\text{mol/l}) = \text{transferin/S } (\mu\text{mol/l}) \times 2 = 46 - 90 \mu\text{mol/l}$**
- **$TIBC (\text{mg/l}) = \text{transferin/S } (\text{g/l}) \times 2 \times \frac{56}{79\ 570}$
 $= 2,8 - 5,6 \text{ mg/l}$**

- ***Změny v hladině vazebné kapacity transferinu***
- ↓: hemolytická anémie, hemochromatóza, cirhóza
- ↑: anémie z nedostatku železa

TRANSFERIN

- **Výpočet transferinu vázajícího železo → saturace transferinu:**
- **saturace [%] = $\frac{\text{Fe/S } [\mu\text{mol/l}]}{\text{transferin/S } [\text{g/l}]} \times 4,41$**
- **fyziologicky 15 – 45%**
- **↓: deficit Fe**
- **↑: nadbytek Fe**

NTBI

- Při nadbytku Fe a obsazení všech vazebných míst transferinu se v organismu objeví volné Fe = NTBI (Non Transferrin-Bound Iron).
- větš. jako Fe³⁺-citrát

↓ **TRANSFERINU**

- **atransferinémie - hereditární porucha syntézy transferinu**
- **hypotransferinémie - doprovází exsudativní enteropatii, nefrotický sy**
- **těžká proteinová malnutrice**
- **chronické hepatopatie - pokles syntézy v játrech**
- **zánět - transferin se chová jako negativní RAF**
- **anémie**

↑ **TRANSFERINU**

- **Fe/S současně ↑**
- **akutní hepatitida, aktivní cirhóza**
- **hemolytická anémie aj. stavy spojené s ↑ rozpadem ery**
- **excesivní přívod Fe**

- **Fe/S současně ↓**
- **anémie z nedostatku Fe**
- **gravidita**

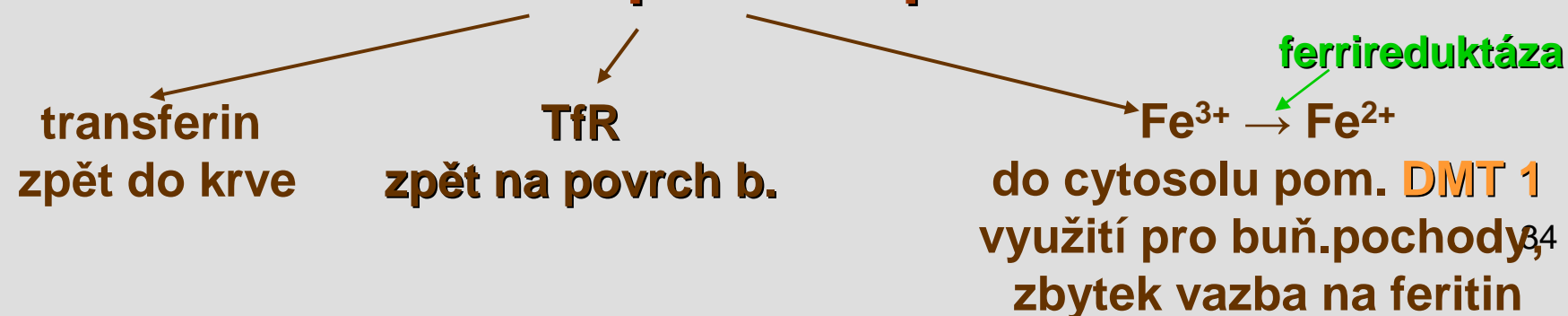
TfR (receptory pro transferin)

- na povrchu hepatocytů, erytroblastů aj. bb.
- **TfR 1** - vyšší afinita k transferinu; regulován **HFE** (hemochromatosis protein)
- **TfR 2** - nižší afinita k transferinu

1. Vazba transferinu- Fe^{3+} na TfR

2. Endocytóza

3. V endosomu rozpad komplexu transferin-TfR



sTfR

solubilní transferinové receptory

- **nejcitlivější ukazatel stavu Fe v buňkách**
- **míra exprese na membráně ovlivňuje množství komplexů transferin-Fe³⁺ přijatých buňkou**
- **koncentrace /S = 0,85 – 2,29 mg/l**
- **↑: IC deficit Fe**
- **↓: IC nadbytek Fe**

Receptorový index

- **sTfR / log feritin**
- **rozlišení deficit Fe**
- **X**
- **deficit při malignitách a chronických zánětech**

řádově nižší

Pozn.: CDT (carbohydrate-deficient transferrin, bezsacharidový)

- **Transferin s ↓ obsahem cukerné složky**
(normálně glykosylován 4-6 sialovými k., CDT 0-2)
- **Ukazatel pravidelného a ↑ příjmu ethanolu během posledních 4 týdnů**
- ↑ u 90% pijanů > 60 g abs. etOH denně

Pozn.: Laktoferin

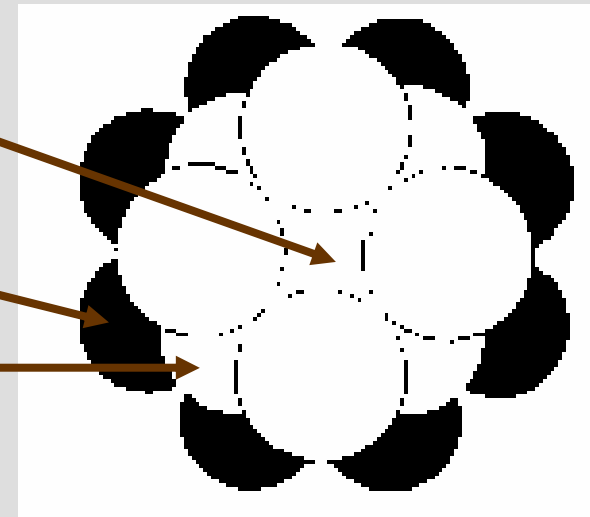
- **je protein podobný transferinu**
- **váže Fe v mléce**
- **také 2 vazebná místa pro Fe**
- **usnadňuje střevní absorpci Fe u malých dětí**

FERRITIN

- zásobní intracelulární protein obsahující Fe^{3+}
- izoferitiny s tkáňovou specifitou (nejvíce v játrech, slezině, kostní dřeni; střevní sliznici)
- $M_r \geq 440$ (závisí na množství Fe , větš. 2 000 – 2 500 Fe^{3+})

dutina pro Fe^{3+}

okolo bílkovinná schránka – apoferitin
24 podjednotek, typ H (heavy, kyselý)
L (light, zásaditý)



izoferitiny zásadité - \uparrow Fe ;
játra (Liver); slezina, kostní dřeň
izoferitiny kyselý - \downarrow Fe ;
srdce (Heart); placenta, nádorové bb.

- **koncentrace feritinu /S odráží tkáňové zásoby železa, fyziologické hodnoty:** ♂ 48 - 708 pmol/l
♀ 20 - 640 pmol/l
- ↓: **anémie z nedostatku železa**
krvácení (*cave falešně „normální“ hodnoty v důsledku maskování zánětem nebo nádorovým onemocněním*)
- ↑: **malignity (nespecifický nádorový marker)**
akutní hepatitida, nekróza jaterních buněk,
cholestáza
záněty (pozitivní RAF)
hemochromatóza
hemolytická a megaloblastická anémie

Hemosiderin

- **označení pro mikroskopický obraz depozit železa**
- **špatně ohraničený, ve vodě nerozpustný protein; tvořen agregáty zřejmě částečně degradovaného feritinu při nadbytku Fe v organismu**

Fe²⁺ v organismu

- ! negativní význam– prooxidační účinky:
- Fentonova reakce:
 - $\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\cdot-}$
 - $2 \text{O}_2^{\cdot-} + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
 - $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$
- Fe z vazby v bílkovinách uvolňují: O₂^{·-}, NO, Va^{IV}, AI, askorbát

Příjem potravinou

- **Hlavní zdroje v potravě**
- maso, vnitřnosti, krev
- luštěniny
- vejce
- salát, špenát, natě
- meruňky
- celozrnné výrobky

- **DDD:** ženy 15-18 mg
 muži 12-16 mg

Deficit → hyposiderémie

- **anémie z nedostatku železa**
- **infekce**
- **nádorová onemocnění (↑ obrat ery při normálním příjmu)**
- **nefrotický sy (ztráty transferinu močí)**
- **hemodialýza**
- **hypothyreóza**
- **léčba ACTH a kortikoidy**
- **po operacích a při jiných stavech spojených s regenerací organismu (krevní ztráty + ↑ spotřeba)**

Deficit → hyposiderémie

- **ANEMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA**

- **hypochromní mikrocytární**

- **nejčastější hematologické onemocnění**

ANEMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA

Příčiny

- **snížený přívod železa - absolutní**
 - **relativní** (hypochlorhydrie, atrofická gastritida, resekce)
- **zvýšené ztráty železa - krvácení** (GIT, gynekologické, močové cesty, opakované masivní epistaxe)
- **zvýšené nároky organismu na přísun železa**
 - **gravidita, laktace, růst, dárci krve**
- **maligní onemocnění**

ANEMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA

Klinicky

- slabost
- pokles fyzické výkonnosti
- bledost
- palpitace
- únava
- křeče DK
- zhoršená termoregulace
- dyspnoe
- koilonychie
- angulární stomatitida
- glositida

ANEMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA

Laboratorní nálezy

- ↓ ery, ↓ Hb, ↓ MCV, ↓ MCH, ↓ MCHC
- ↓ Fe
- ↓ feritin – časný a citlivý ukazatel
- ↑ transferin, ↑ vazebná kapacita transferinu - pozdní, ↓ saturace transferinu, ↑ solubilní transferinové rec. - nejcitlivější

Toxicita → hypersiderémie

- **excesivní příjem** (parenterální léčba Fe, opakované transfuze)
- **hemochromatóza**
- **hemolytická anémie**
- **hepatitida** (z poškozených jater se uvolňuje feritin)
- **hepatální porfyrie**
- **hypertyreóza**
- **nefritida**

Toxicita → hypersiderémie

- ***HEMOCHROMATÓZA***
- dědičné onemocnění způsobené chyběním regulace absorpce železa v tenkém střevě
- následkem je nadměrné ukládání železa v játrech (vývoj cirhózy), myokardu (kardiomyopatie), slinivce a kůži (tzv. bronzový diabetes)
- Podobné příznaky nacházíme při déletrvajícím nadměrném parenterálním přívodu železa; onemocnění se nazývá ***HEMOSIDERÓZA***.

Toxicita → hypersiderémie

- ***Další příčiny:***
- hemolytická anémie
- osteomyelofibróza
- nekróza hepatocytů
- mobilizace tkáňového Fe po podávání deferoxaminu