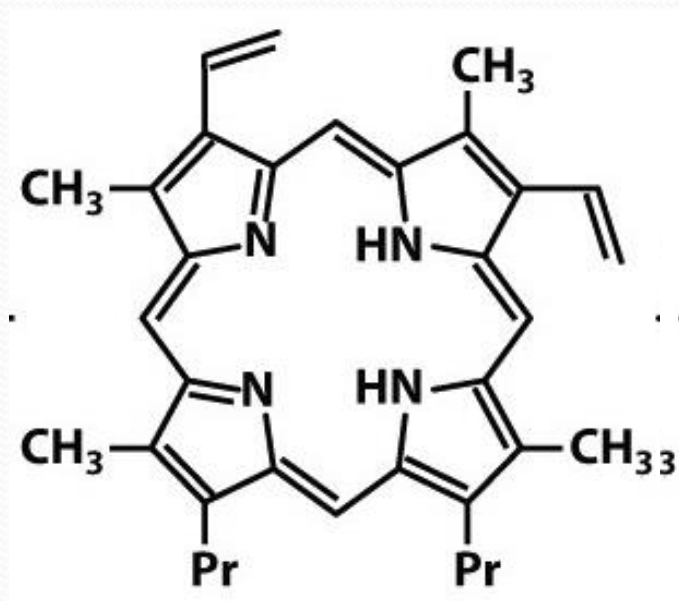


Обмен гемоглобина. Обмен железа.

Доц. Зыкова Екатерина Владимировна

Структура гема

Гемы (от др.-греч. αἷμα — «кровь») — комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, несущие один или два аксиальных лиганда. Гемы выступают в роли простетических групп (небелковых частей) белков — гемопroteинов

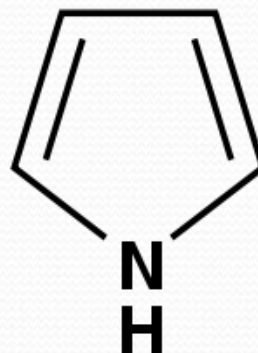
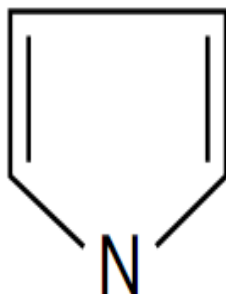
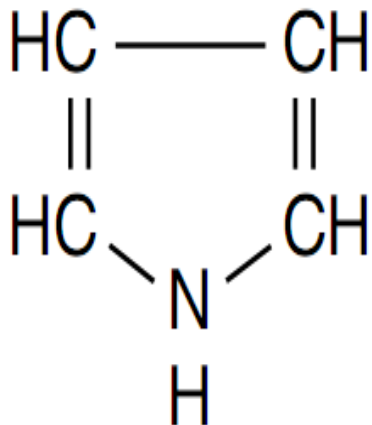


Протопорфирин



Гем

Протопорфирин состоит из 4
пиррольных колец



Пиррол – пятичленный гетероцикл с
гетероатомом азота

Гем — общее название для ряда сходных веществ. Наиболее распространённым гемом является Гем В - железный комплекс **протопорфирина IX**, входящий в состав гемоглобинов, миоглобинов и цитохромов.

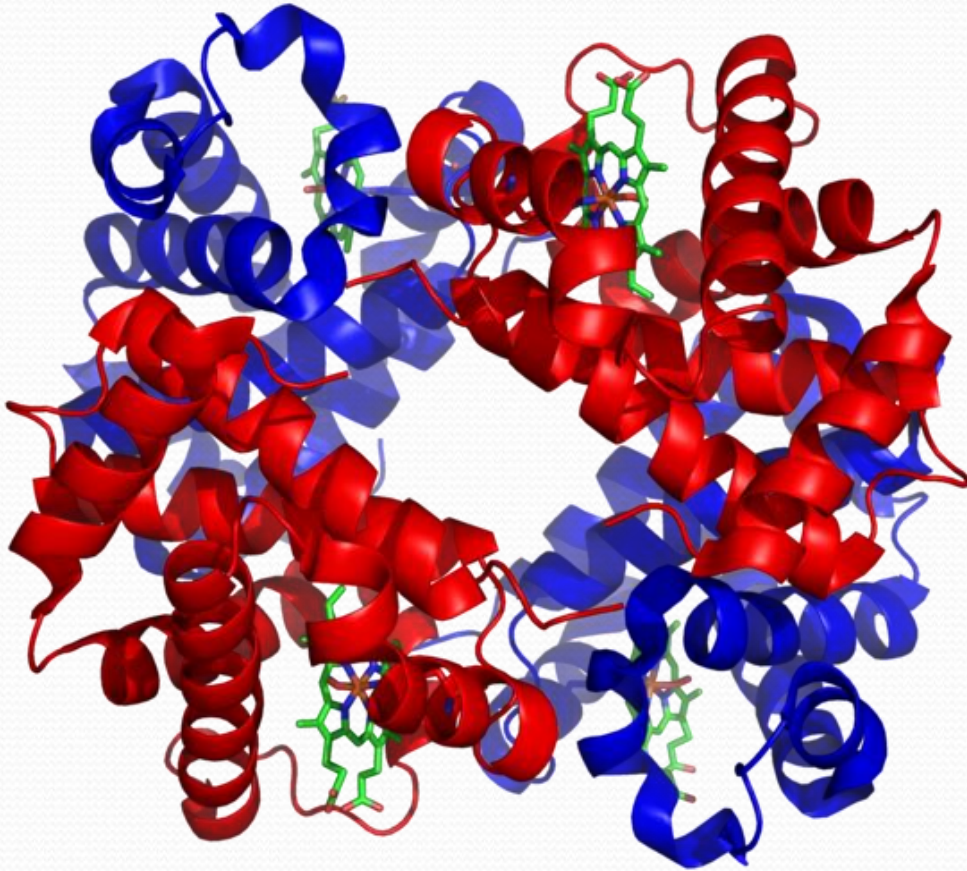
Известны несколько различных гемов, отличающихся заместителями порфиринового ядра:

Гем А	Гем В	Гем С	<u>Гем О</u>
-------	-------	-------	--------------

Гемопротейны

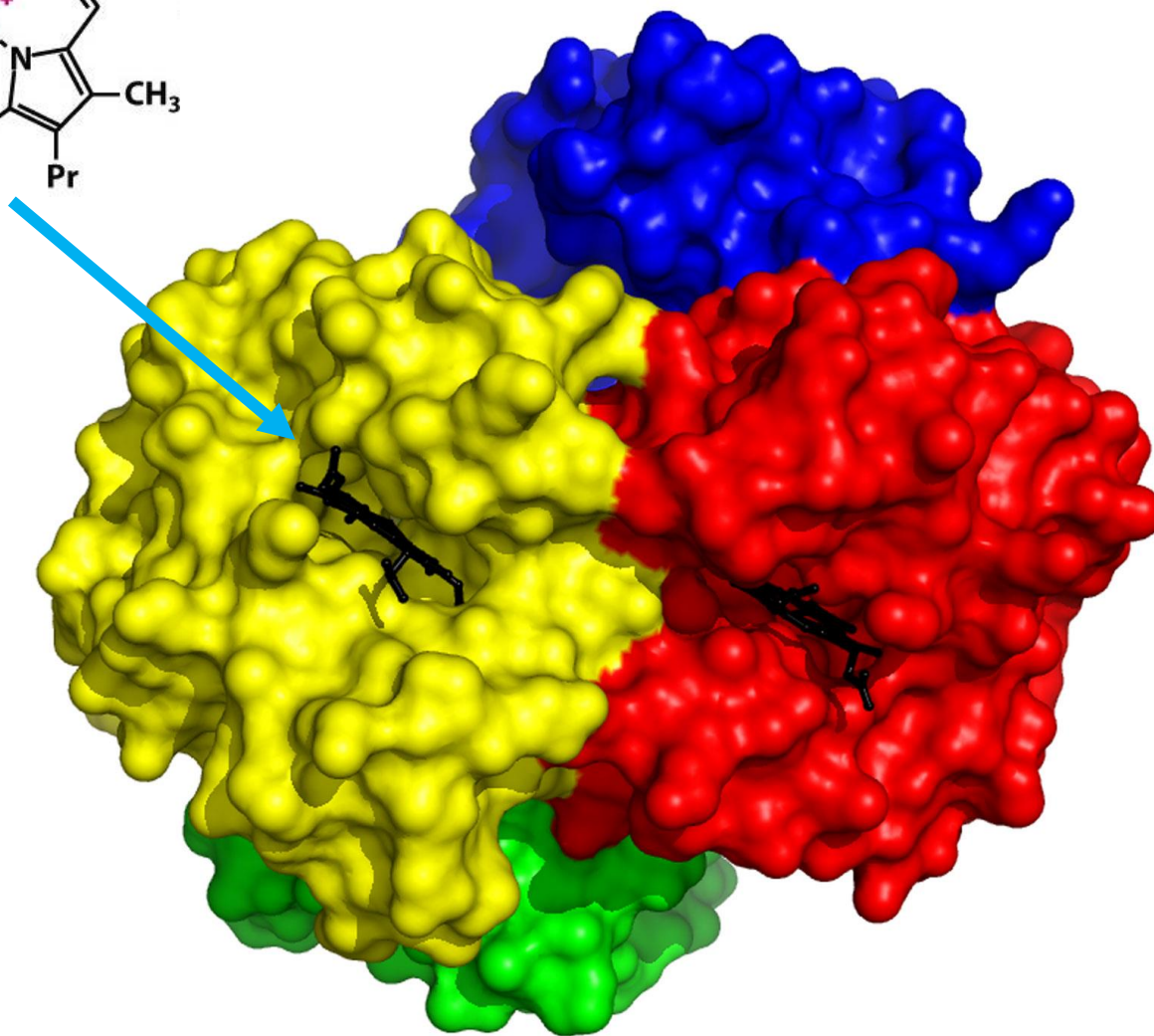
- Гемоглобин (перенос O_2)
- Миоглобин (запасание O_2)
- Каталаза (защита от активных форм O_2)
- Пероксидаза (защита от активных форм O_2)
- Цитохромы (окислительно-восстановительные реакции при синтезе стероидов, метаболизме ксенобиотиков)

Четвертичная структура гемоглобина



- 4 субъединицы (полипептидных цепи)
- Каждая содержит по 1 гему (и в каждом из них – 4 пиррольных кольца)
- Связывает максимум 4 молекулы O₂
- Fe²⁺

Гемоглобин



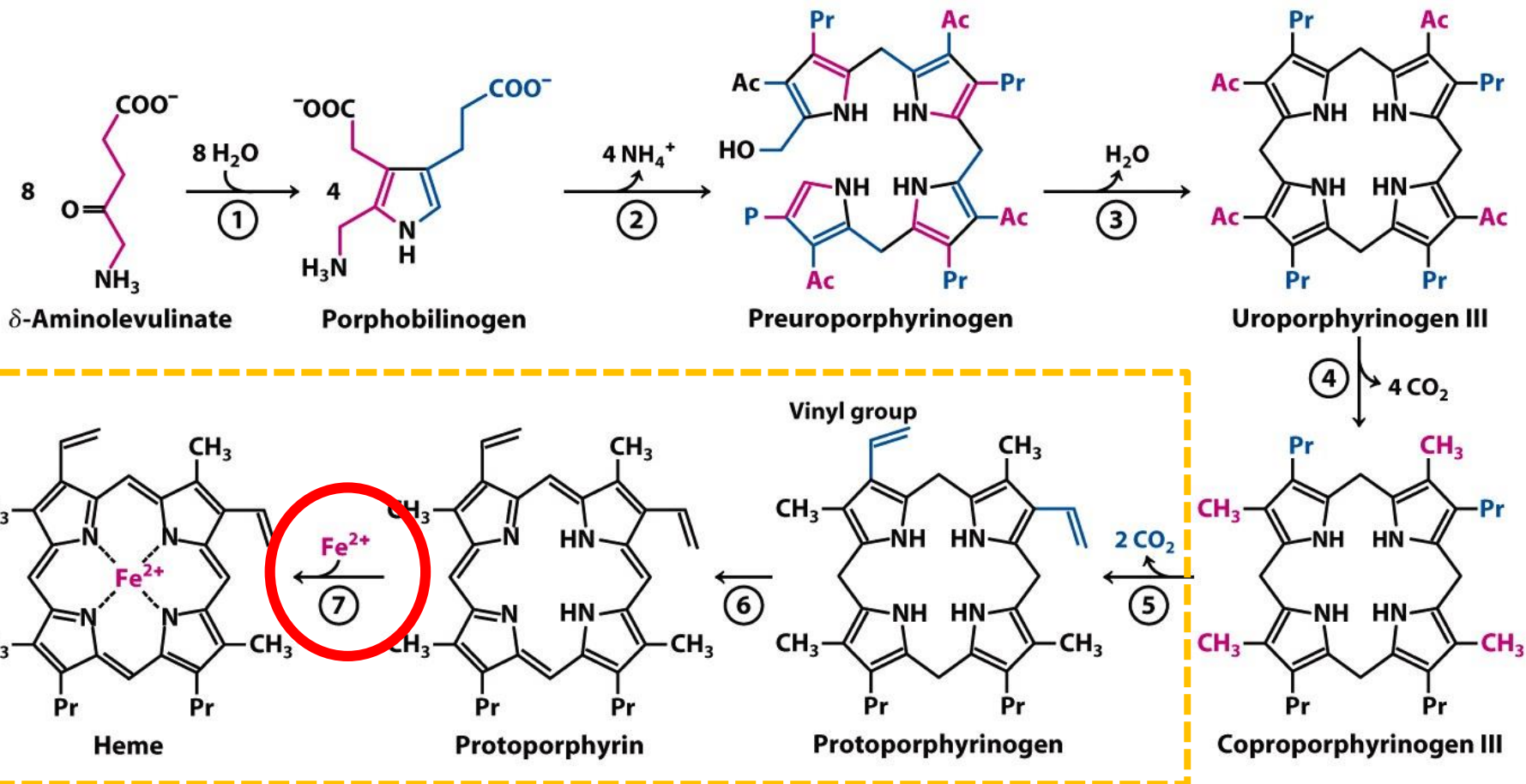


БИОСИНТЕЗ ГЕМА



Позвоночные синтезируют гем из более простых азотистых соединений (глицина и сукцината) и из резервного железобелкового комплекса — ферритина, находящегося в селезёнке, печени, костном мозге. Гем, выделенный из крови различных позвоночных животных, имеет одинаковую химическую структуру.

- Наиболее активно гем синтезируется в костном мозге и печени.
- В костном мозге гем синтезируется для образования гемоглобина в ретикулоцитах, в печени – гем нужен для синтеза цитохрома P₄₅₀.
- Первые две реакции приводят к образованию *порфобилиногена*.
- Далее идёт образование *линейных тетрапирролов*, которыми завершается синтезом *протопорфирина IX*.
- Протопорфирин IX присоединяет Fe²⁺ с помощью фермента – *феррохелатазы* (гем-синтезы) и образуется *гем*.

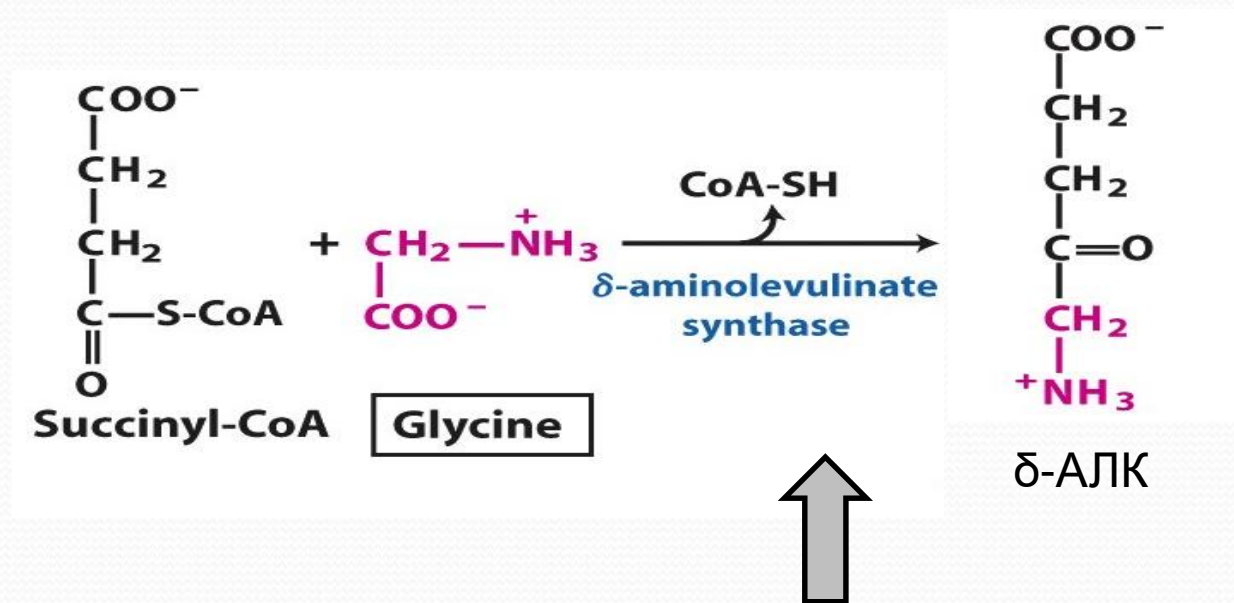


- (1) porphobilinogen synthase
 (2) uroporphyrinogen synthase
 (3) uroporphyrinogen III cosynthase
 (4) uroporphyrinogen decarboxylase

- (5) coproporphyrinogen oxidase
 (6) protoporphyrinogen oxidase
 (7) ferrochelatase

В митохондриях

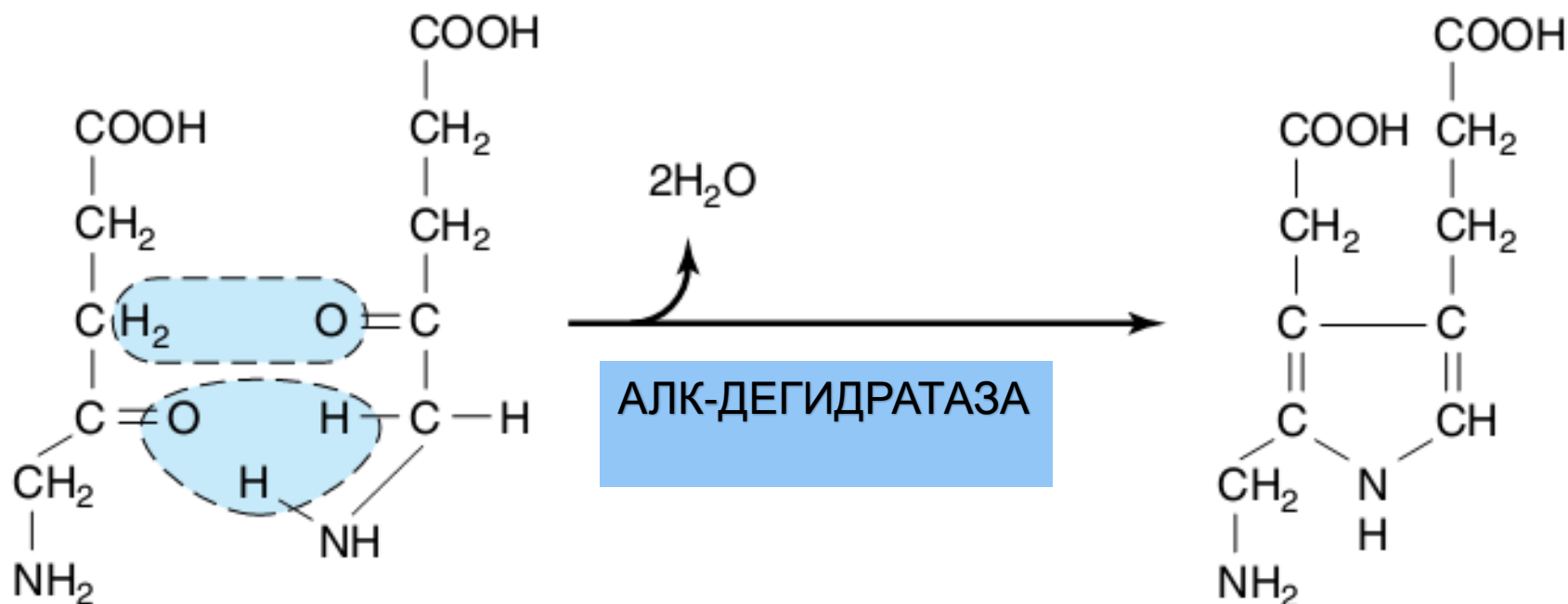
Первая реакция: исходное соединение для синтеза гема (δ-аминолевулиновая кислота*) получается из **глицина** и **сукцинил-КоА** (из ЦТК)



Регуляторный фермент
(аминолевулинатсинтаза)

Реакция протекает в митохондриях
(* δ = дельта)

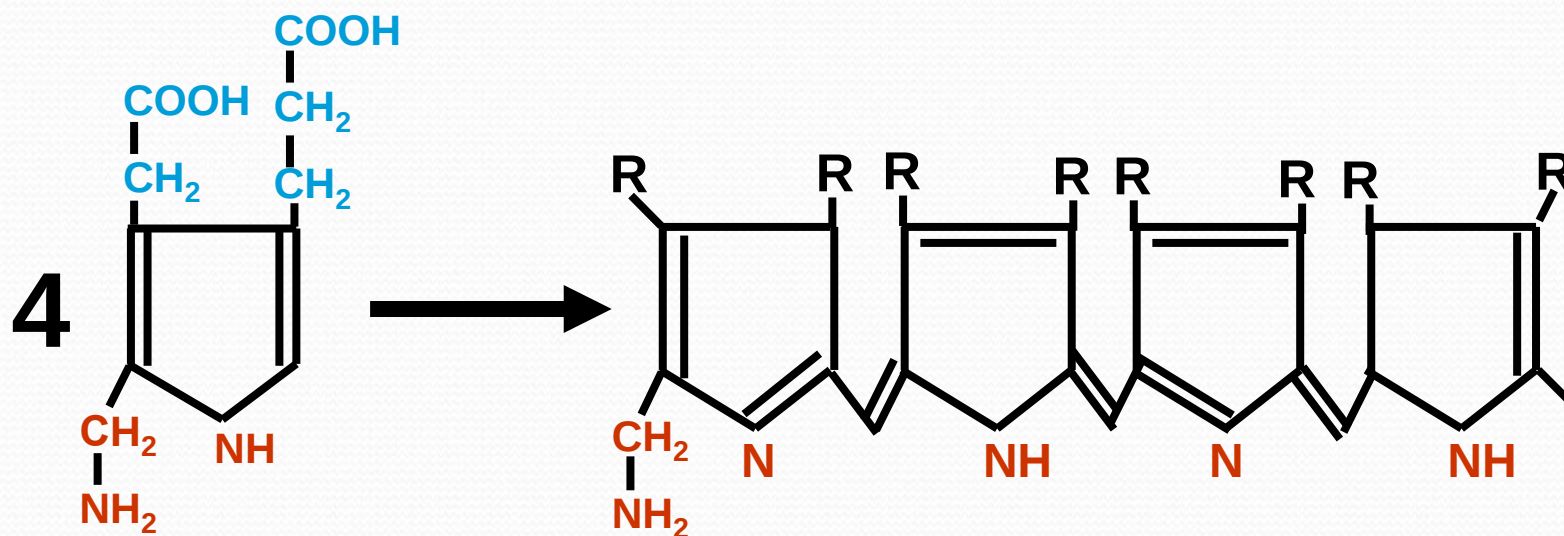
Вторая реакция



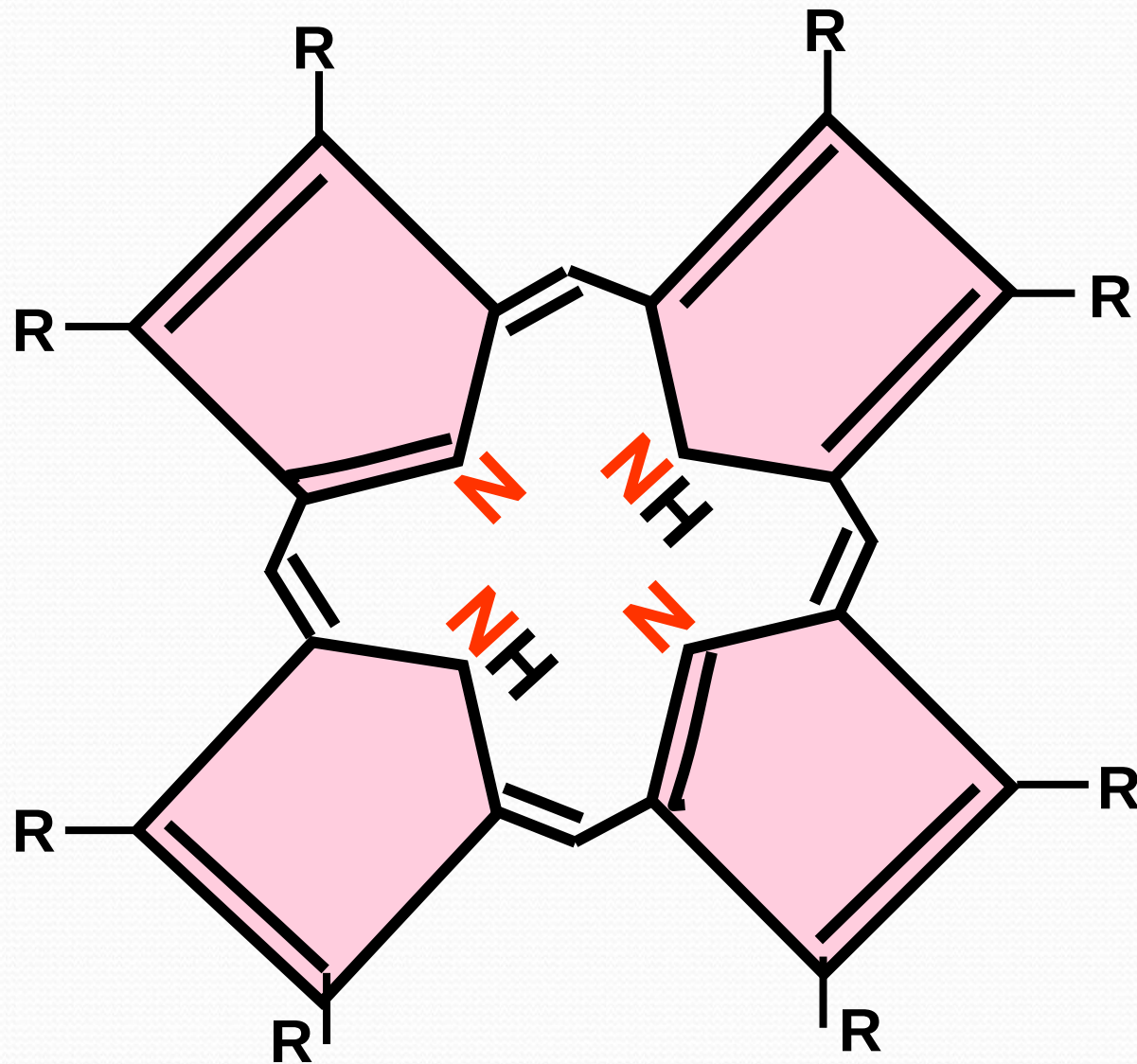
2 молекулы δ -АЛК

порфобилиноген

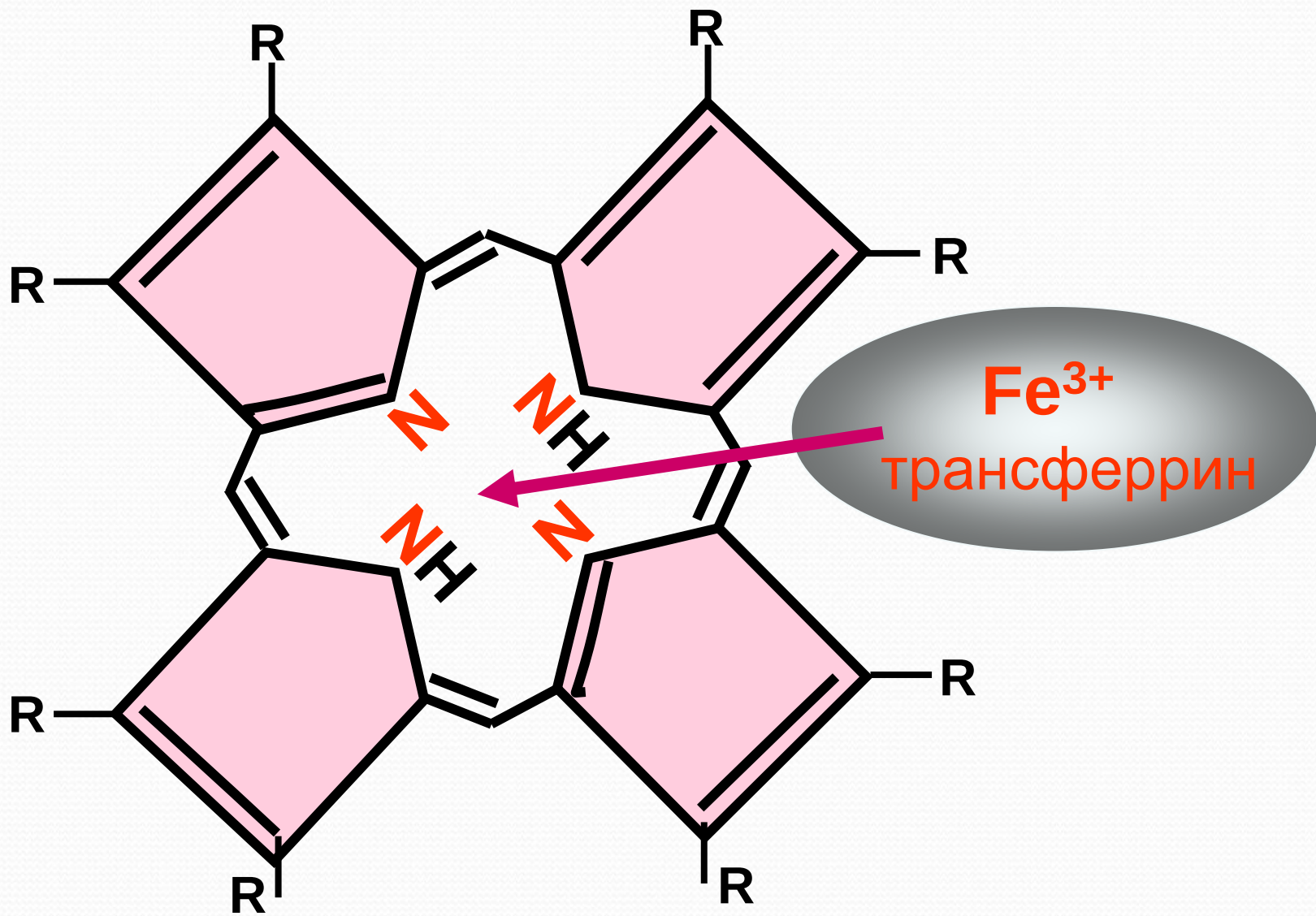
Синтез тетрапиррола



Строение протопорфирина



Участие трансферрина в синтезе гема



Регуляция синтеза гема

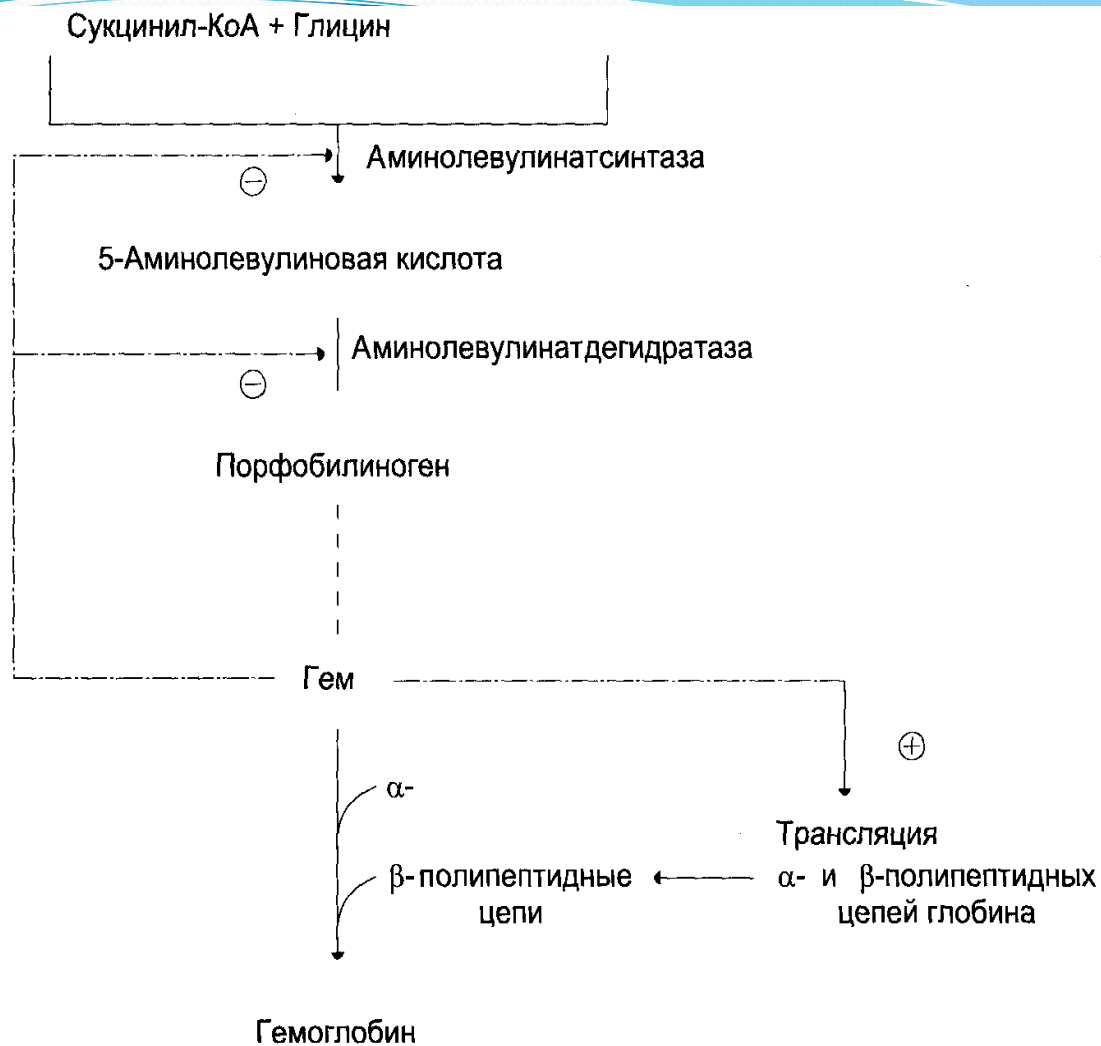
Регуляторные ферменты:

- *АЛК-синтаза (аминолевулинатсинтаза)*

Алlostерическая регуляция: ингибиторы гем и гемоглобин.

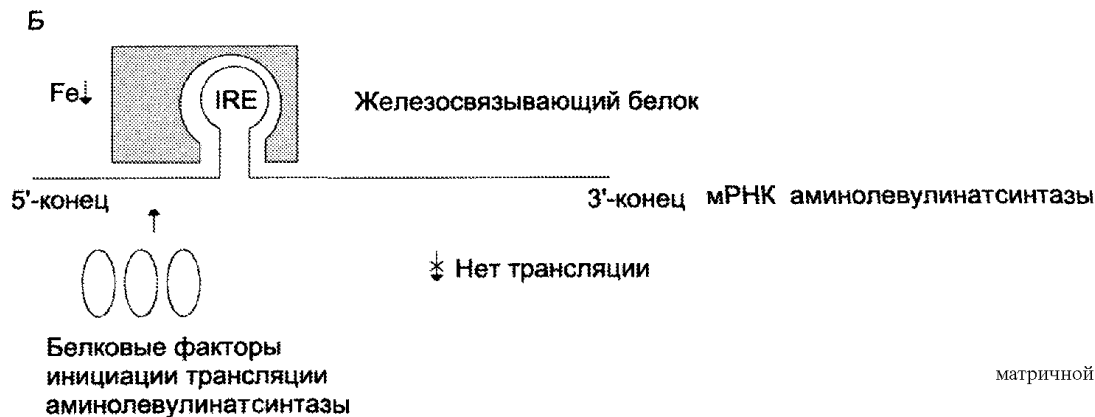
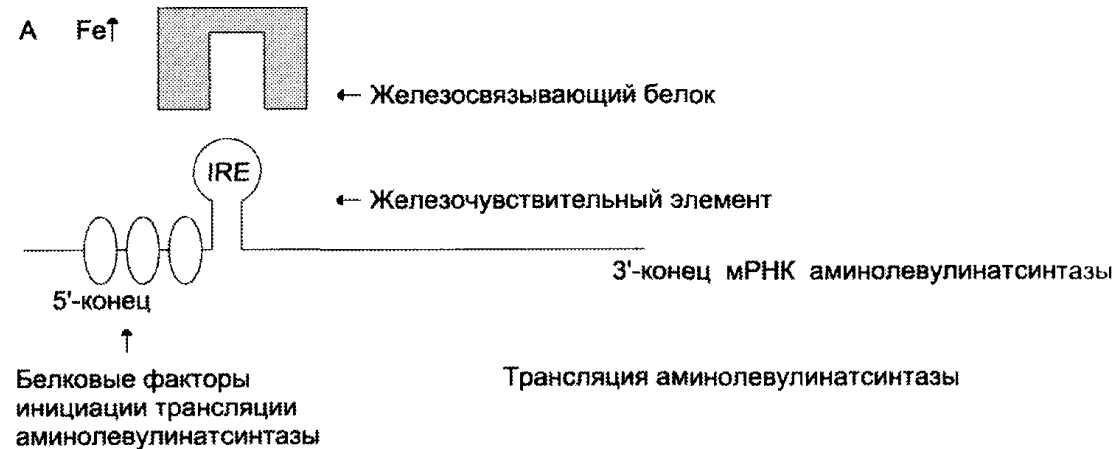
Регуляция на этапе трансляции (синтеза) этого фермента: высокое содержание железа запускает трансляцию (синтез на рибосомах) этого фермента

- *аминолевулинатдегидратаза.*



Регуляция синтеза гема и гемоглобина. Гем по принципу отрицательной обратной связи ингибирует аминولةвулинатсинтазу и аминولةвулинатдегидратазу и является индуктором трансляции α - и β -цепей гемоглобина.

- На уровне трансляции АЛК-синтазы регуляция осуществляется концентрацией железа.



Регуляция синтеза аминоклевулинатсинтазы. А — при высокой концентрации железа в ретикулоцитах оно присоединяется к железосвязывающему белку и снижает сродство этого белка к железочувствительному элементу (IRE) матричной РНК, кодирующей аминоклевулинатсинтазу. Белковые факторы инициации трансляции связываются с мРНК и инициируют трансляцию аминоклевулинатсинтазы. Б — при низком содержании железа в ретикулоцитах железосвязывающий белок обладает высоким сродством к IRE и взаимодействует с ним. Белковые факторы инициации трансляции не могут присоединиться к мРНК, и трансляция прекращается.

Регуляция синтеза гема

- Недостаток ПФ (Вит В6) и лекарства – аналоги ПФ снижают активность АЛК-синтазы.
- Стероиды, барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены – индукторы синтеза АЛК-синтазы.

Нарушения синтеза гема

- Может произойти мутация любого из ферментов синтеза гема
- Наследственная болезнь, которая развивается в этом случае: **порфирия**

Виды порфирий и их причины

δ -Aminolevulinate



Doss porphyria

Porphobilinogen



Acute intermittent porphyria

Preuroporphyrinogen



Congenital erythropoietic porphyria

Uroporphyrinogen III



Porphyria cutanea tarda

Coproporphyrinogen



Hereditary coproporphyria

Protoporphyrinogen



Variegate porphyria

Protoporphyrin



Erythropoietic protoporphyria

Heme

- Показан метаболический путь синтеза гема
- Крестами отмечены этапы, нарушение которых вызывает соответствующую порфирию:

- порфирия Досса
- острая перемежающаяся порфирия
- наследственная эритропоэтическая порфирия
- поздняя кожная порфирия
- наследственная копропорфирия
- varieгатная порфирия
- эритропоэтическая протопорфирия

Патогенез

- Промежуточные продукты синтеза гема токсичны (нейротоксичны), вызывают неврологические расстройства
- Фоточувствительность: превращение порфириногенов под действием света в порфирины, реагирующие с кислородом и образующие свободные радикалы, поэтому порфирии часто сопровождаются фотосенсибилизацией и изъязвлением открытых участков кожи.

Некоторые факторы, влияющие на синтез гема

- Лекарственные препараты (барбитураты, сульфаниламиды, барбитуратов, диклофенак, вольтарен, стероиды, гестогены) индуцируют CYP450 → усиление синтеза гема
- В период полового созревания при повышении образования β -стероидов идёт индукция синтеза АЛК-синтазы и проявляются симптомы порфирий.
- Порфирии наблюдаются и при отравлении солями свинца, т.к. свинец ингибирует АЛК-дегидратазу и феррохелатазу.

• Некоторые виды порфирий:

- Острая перемежающаяся (острая интермиттирующая). Начинается после наступления половой зрелости. Причиной является блокада превращения порфобилиногена в уропорфириноген III, дефект фермента уропорфириноген 1-синтетазы. При этом идёт накопление АЛК и порфобилиногена.
- **Симптомы:** моча на воздухе имеет вишнёвый цвет, острые боли в животе, нарушение сердечной деятельности, артериальная гипертензия. Поражены клетки печени, но поражение кожи отсутствует. Причиной этих симптомов является вегетативная нейропатия вследствие биохимического поражения нервной системы.
- Острая эритропоэтическая порфирия. Начинается до 5 лет. Причиной является дисбаланс между работой промежуточных реакций образования уропорфирина I и III. Уропорфирин легко окисляется и даёт окрашенные продукты.
- **Симптомы:** поражение кожи, чувствительность к свету, свечение зубов в ультрафиолетовых лучах.
- Тяжёлая кожная порфирия. Может начаться в любом возрасте, но, как правило, не ранее 35 лет. Причиной служит снижение активности печёночной уропорфириногендекарбоксилазы, болезнь печени.
- **Симптомы:** Отсутствие неврологических нарушений, но на коже появляются язвы, везикулы, нарушение пигментации. Восприимчивость кожи к повреждению при малейшей травме. Повышено содержание уропорфирина и копропорфирина.

Из книги Марка Фалкирка: "...порфирия", симптомами которой являются упадок сил, побледнение кожи и светобоязнь. Затем кожа истончается и начинает гнить, покрываться язвами и рубцами, слизистая десен и внутренней части губ лопаются, начинает кровоточить и обнажает корни зубов. Многие века больных этой болезнью принимали за вампиров и оборотней, пытали и казнили"



<https://www.ejin.ru/wp-content/uploads/2017/09/1-40.png>



<https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.medinform.nn.ru%2Fblogs%2Fbudem-zdorovy%2Fporfiriya-chast-1.html&psig=AOvVaw2hqrRPPqaPQnqdwK-7EnOS&ust=1612816783686000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqwoTCNjd5oPR2O4CFQAAAAAdAAAAABAb>

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prfr1.jpg?uselang=ru>

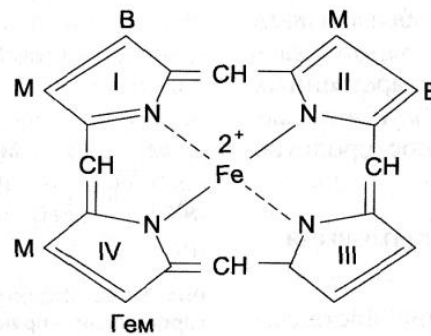


КАТАБОЛИЗМА ГЕМА

- Общая Схема:

гем → биливердин → билирубин

- Конечный продукт распада: билирубин (желчный пигмент)
- Внутриклеточная локализация: цитозоль
- Тканевая локализация: все ткани, в основном печень, костный мозг, селезенка
- Время жизни эритроцита – 110-120 дней.
- Фагоцитоз «старых» эритроцитов происходит в макрофагах РЭС селезенки, печени, костном мозге.
- Гемоглобин в этих клетках распадается на гем и глобин. Глобин затем гидролизуется ферментами лизосом.
- Появлением билирубина обусловлен цвет кровоподтеков на 10 – 14 день после образования



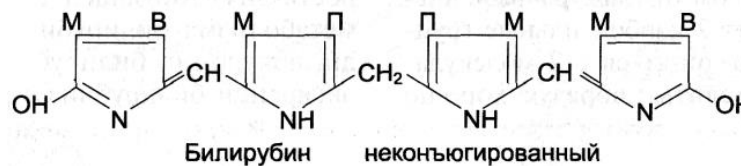
$O_2 + NADPH + H^+$
Гемоксигеназа

CO, Fe^{3+}
 H_2O
 $NADP^+$



Биливердин-
редуктаза

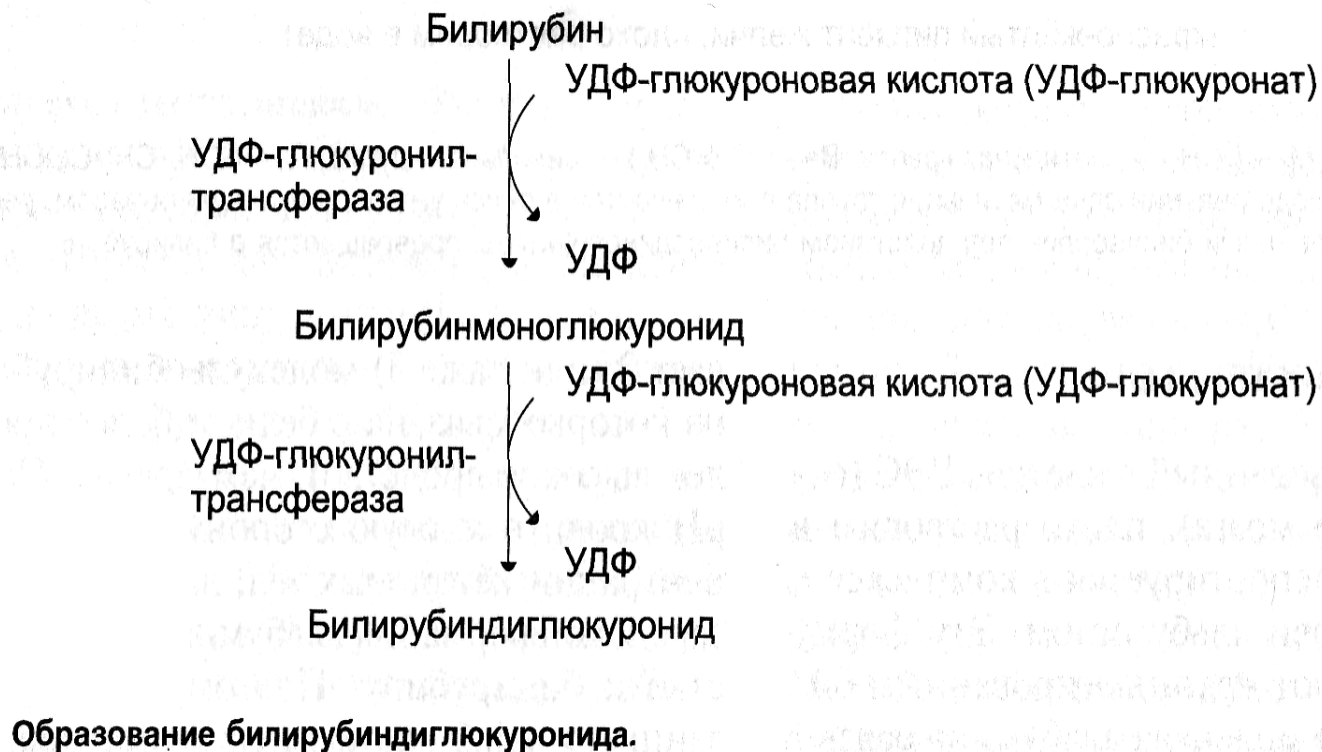
$NADPH + H^+$
 $NADP^+$



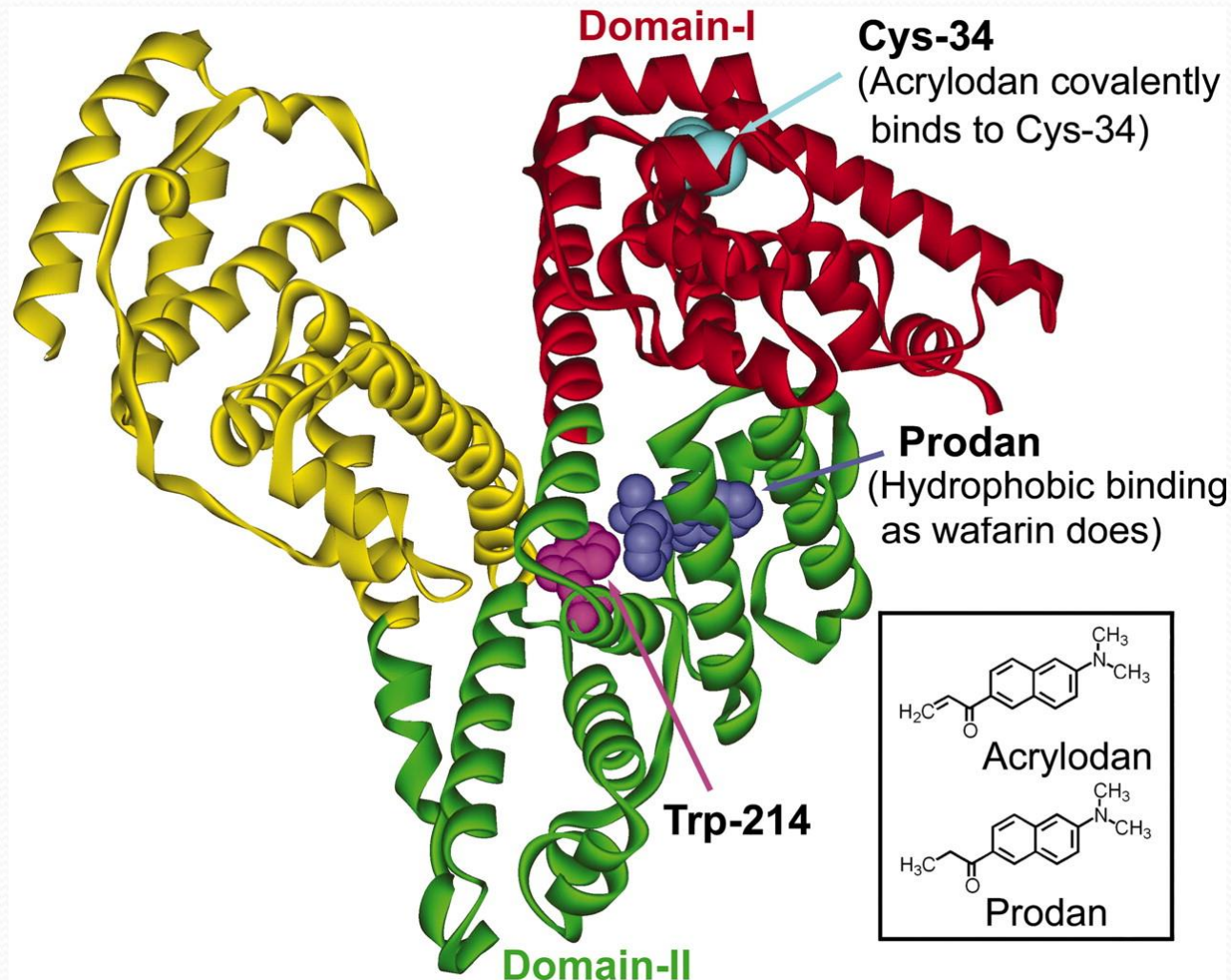
(красно-жёлтый пигмент жёлчи, плохо растворим в воде)

Распад гема. М — $(-CH_3)$ — метильная группа; В — $(-CH=CH_2)$ — винильная группа; П — $(-CH_2-CH_2-COOH)$ — остаток пропионовой кислоты. В ходе реакции одна метильная группа превращается в окись углерода и, таким образом, раскрывается структура кольца. Образованный биливердин под действием биливердинредуктазы превращается в билирубин.

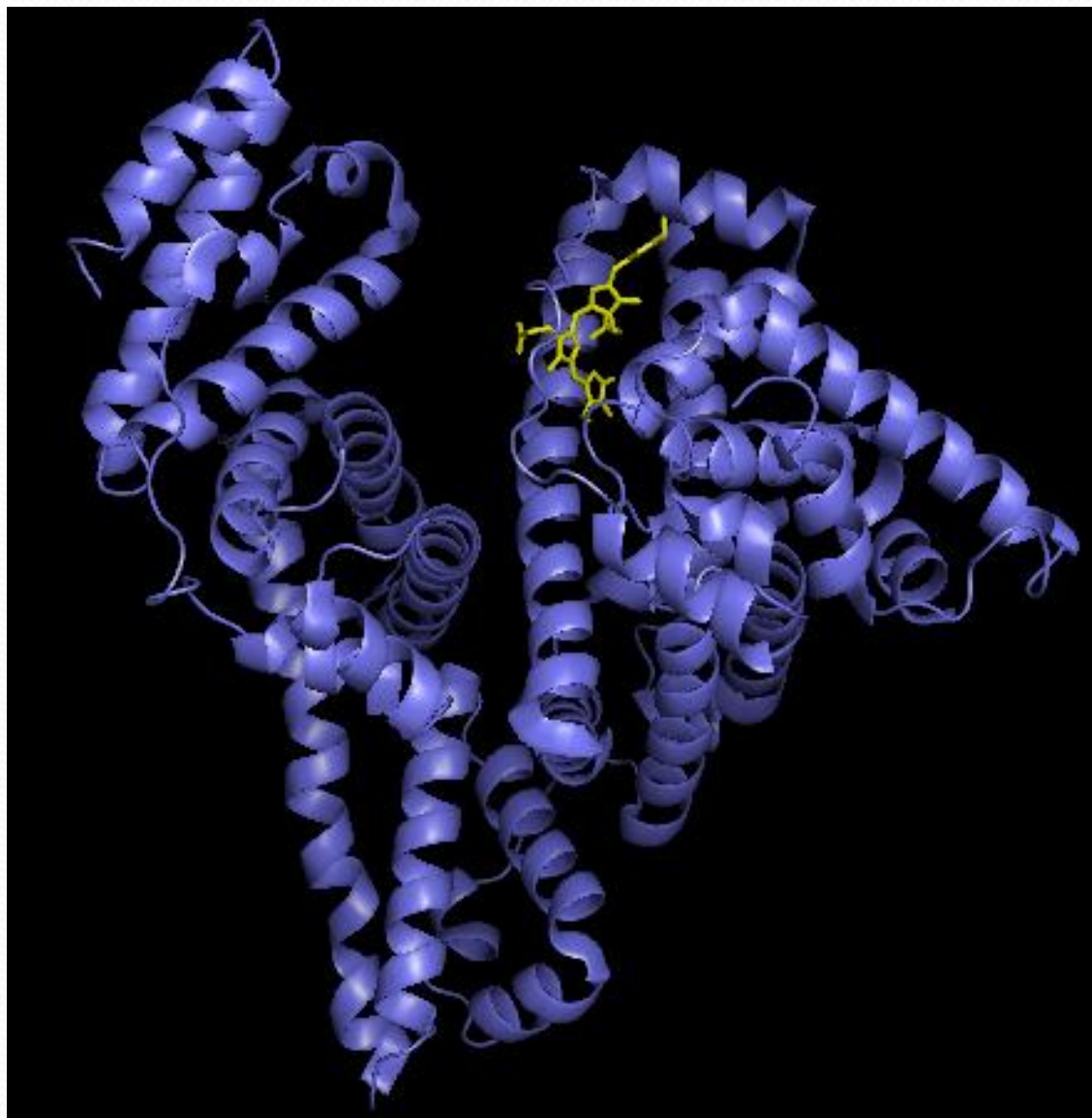
- Биливердин восстанавливается до билирубина НАДФН – зависимой биливердинредуктазой (в сутки ~ 250-350 мг).
- Билирубин плохо растворяется в воде, поэтому в печень транспортируется в виде комплекса с белками крови - альбуминами («непрямой» или неконъюгированный билирубин).
- В печень билирубин переносится через мембрану гепатоцитов белками – *лигандином* и *протеином Z*. Эти белки обнаружены так же в клетках почек и кишечника.



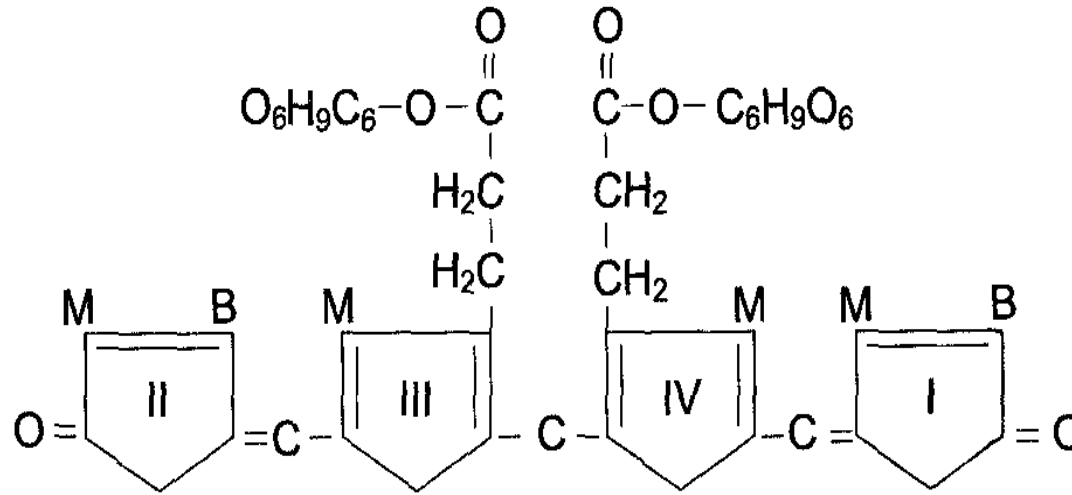
Транспорт билирубина в печень: сывороточный альбумин



билирубином



- В гладком ЭПР гепатоцитов к билирубину присоединяются две глюкуроновой кислоты, образуя *билирубиндиглюкуронид* («прямой», или конъюгированный билирубин). Этот конъюгат хорошо растворим в воде.



- Донором глюкуроновой кислоты служит УДФ-глюкуронат. Реакция катализируется уридинфосфоглюкуронилтрансферазой.
- Индукция синтеза УДФ-глюкуронилтрансферазы происходит под действием фенобарбитала.
- Билирубин – диглюкуронид активным транспортом переносится с желчью в кишечник.
- В кишечнике билирубинглюкуронид гидролизуется бактериальными ферментами β -глюкуронидазами. Освободившийся билирубин под действием кишечной микрофлоры восстанавливается в уробилиногены.

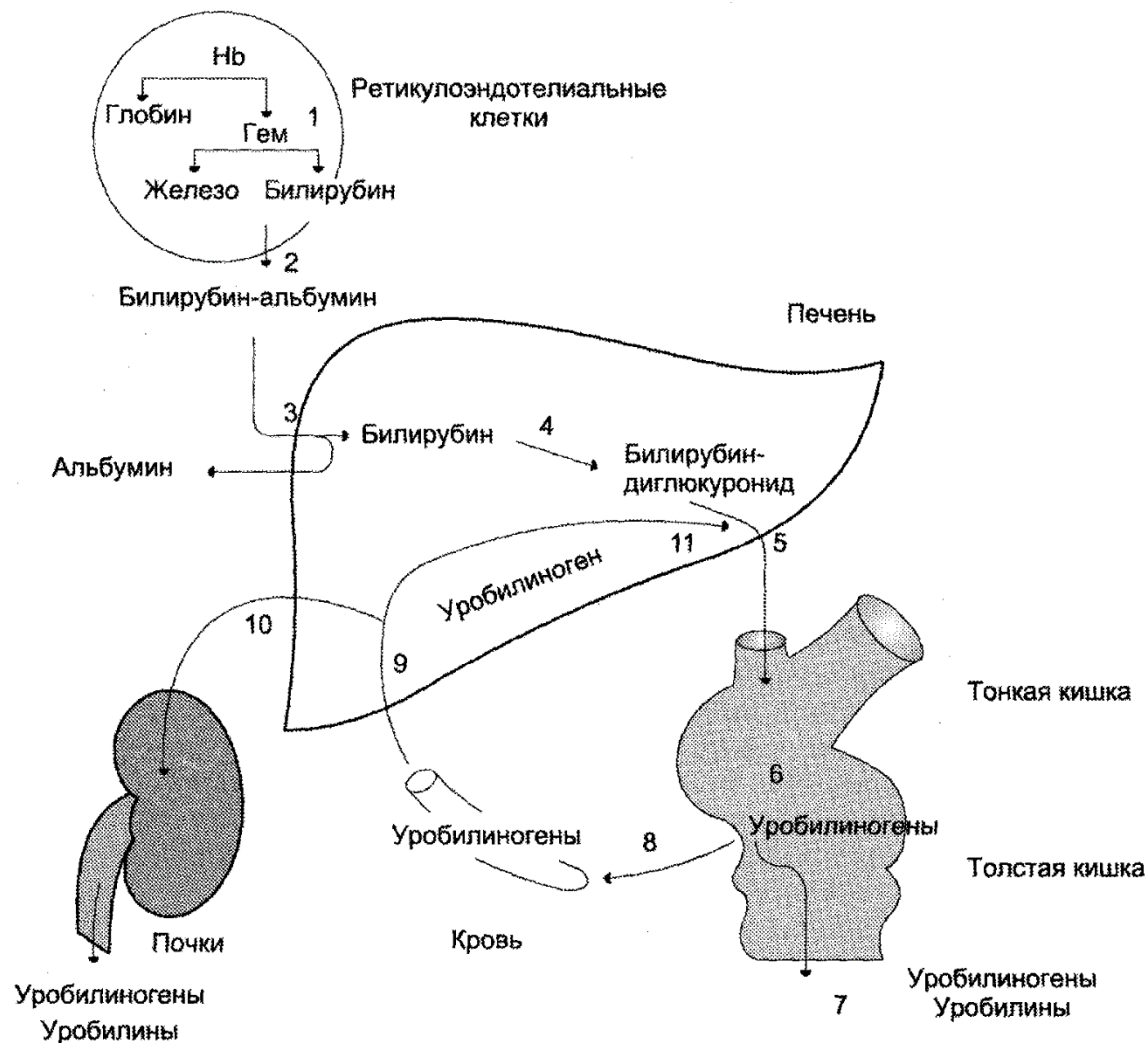


Рис. 13-14. Билирубин-уробилиногеновый цикл в печени. 1 — катаболизм Hb в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга, селезёнки, лимфатических узлов; 2 — образование транспортной формы комплекса билирубин-альбумин; 3 — поступление билирубина в печень; 4 — образование билирубинглюкуронидов; 5 — секрция билирубина в составе жёлчи в кишечник; 6 — катаболизм билирубина под действием кишечных бактерий; 7 — удаление уробилиногенов с фекалиями; 8 — всасывание уробилиногенов в кровь; 9 — усвоение уробилиногенов печенью; 10 — поступление части уробилиногенов в кровь и выделение почками с мочой; 11 — небольшая часть уробилиногенов секретируется в жёлчь.

Диагностическое значение определения концентрации билирубина в биологических жидкостях человека

- **Билирубин** (от лат. *bilis* — жёлчь и лат. *ruber* — красный) — жёлчный пигмент, один из главных компонентов жёлчи в организме человека и животных.
- Билирубин образуется в норме как результат расщепления белков, содержащих гем: гемоглобина, миоглобина и цитохрома.
- В крови билирубин содержится в небольших количествах в виде двух фракций: **свободной (непрямой)** и **связанной (прямой)**.

Диагностическое значение определения концентрации билирубина в биологических жидкостях человека

Билирубин в сыворотке (плазме) крови определяется по методу Ван дер Берга (1916 год), основанным на *диазореакции*.

«Прямой» билирубин называется так потому, что он прямо взаимодействует с диазореагентом, т.к. хорошо растворим в воде.

«Непрямой» билирубин гидрофобен, поэтому перед его измерением необходимо осадить альбумин, с которым он связан. Такой билирубин даёт цветную реакцию диазотирования только после осаждения альбумина.

Гипербилирубинемия – повышение содержания билирубина в крови. При достижении концентрации билирубина в крови **более 50 мкмоль/л** он начинает диффундировать в ткани и окрашивает их в жёлтый цвет. Пожелтение тканей из-за отложения в них билирубина **называется желтухой**

Диагностическое значение определения концентрации билирубина в биологических жидкостях человек

Содержание общего билирубина в сыворотке крови:

1,7 -20,5 мкмоль/л

свободный билирубин – 75%

связанный билирубин – 25%

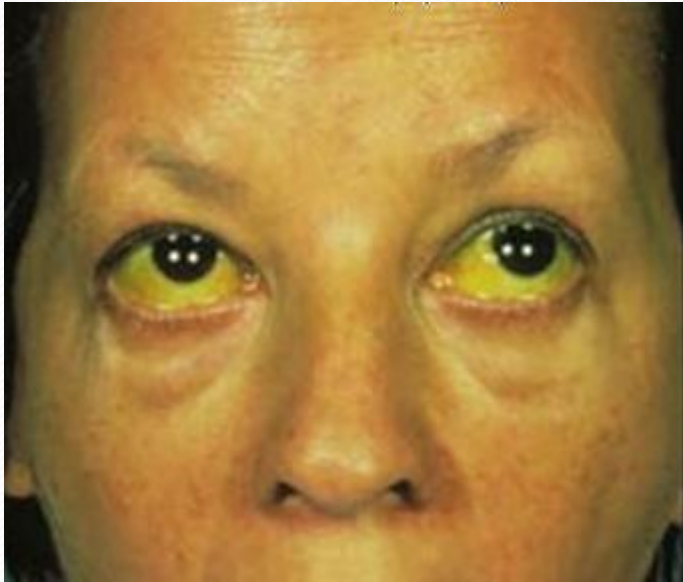
Желтухи, их виды и причины

Желтуха — желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек, обусловленное повышенным содержанием билирубина в крови, тканях и моче (гипербилирубинемия).

Желтуха (истинная) — симптомокомплекс, характеризующийся желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек, обусловленный накоплением в тканях и крови билирубина. Истинная желтуха может развиваться в результате трёх основных причин:

- чрезмерного разрушения эритроцитов и повышенной выработки билирубина — гемолитическая или **надпечёночная** желтуха;
- нарушения улавливания клетками печени билирубина и связывания его с глюкуроновой кислотой — паренхиматозная или **печёночноклеточная** желтуха;
- наличия препятствия к выделению билирубина с желчью в кишечник и обратного всасывания связанного билирубина в кровь — механическая или **подпечёночная** желтуха.

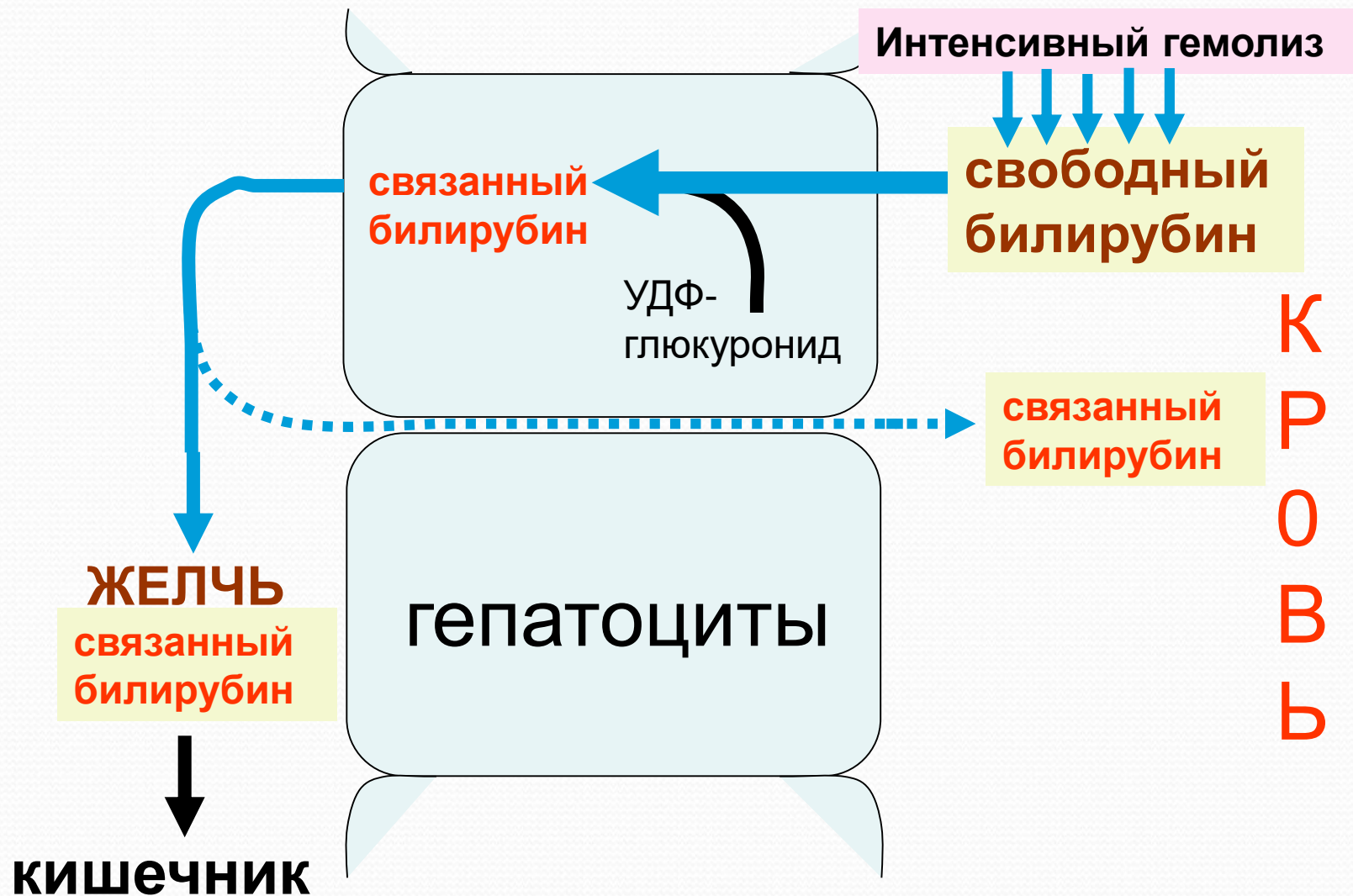
Желтуха



Причины возникновения надпеченочной (гемолитической) желтухи

1. переливание несовместимой крови
2. желтуха новорожденных
3. отравления ядами

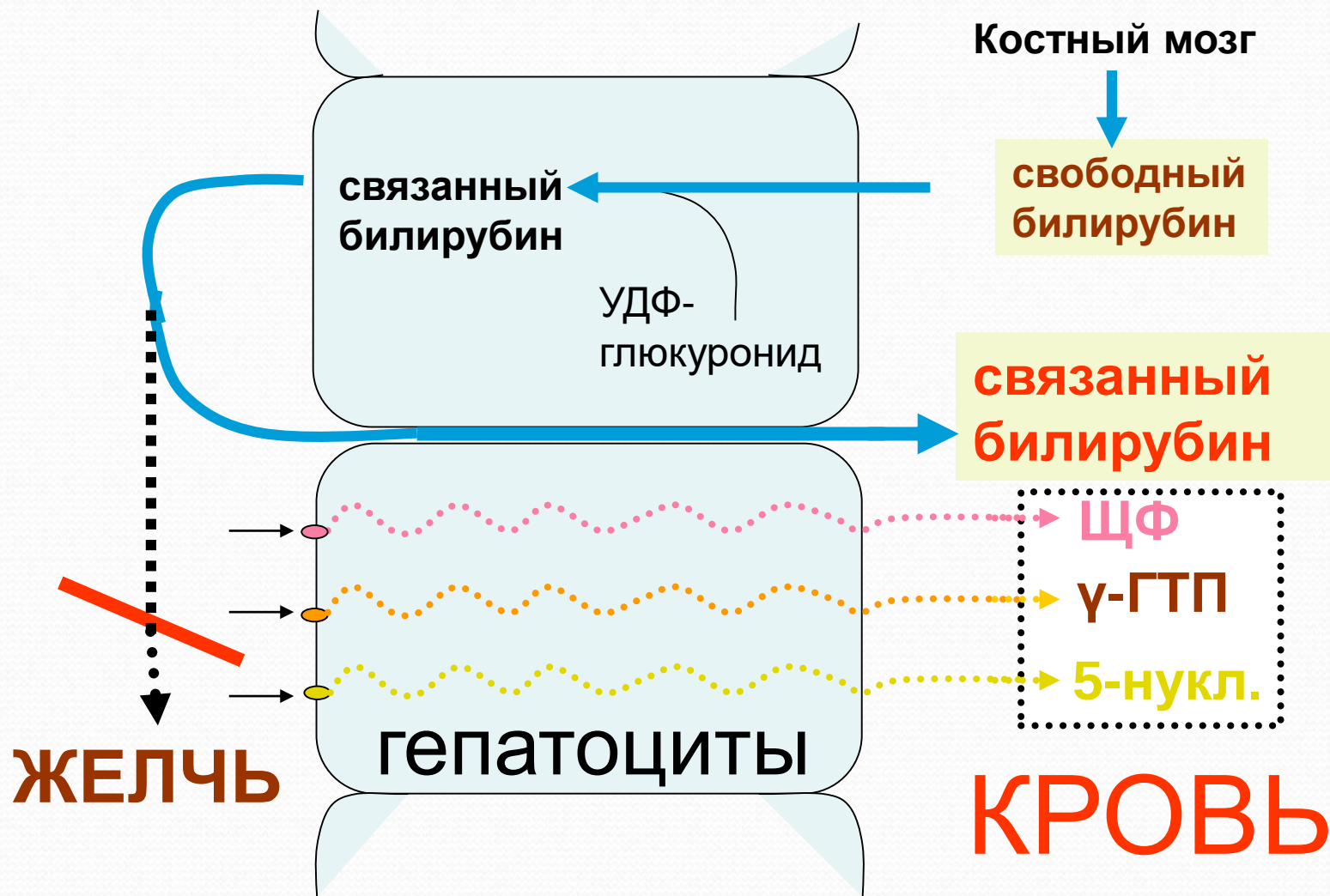
Повышение фракции свободного билирубина в крови при надпеченочной желтухе



Причины возникновения подпеченочной (механической) желтухи

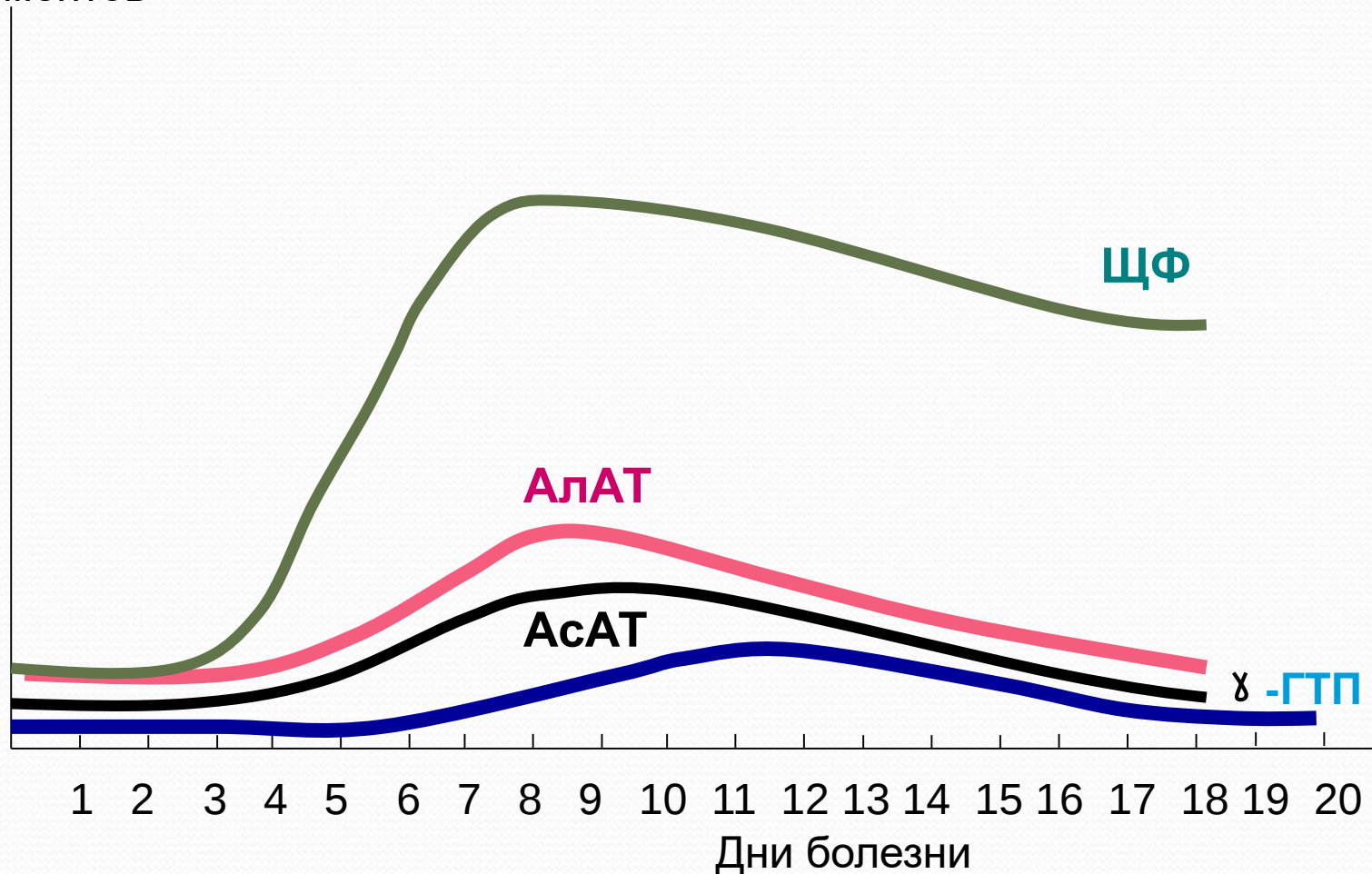
1. камень в желчных ходах;
2. воспалительные процессы в желчных ходах;
3. опухоль в области желчевыводных протоков;
4. в острой стадии воспаления печени.

Повышение концентрации связанной фракции билирубина в крови при холестазах



Динамика повышения активности ферментов крови при холестазах

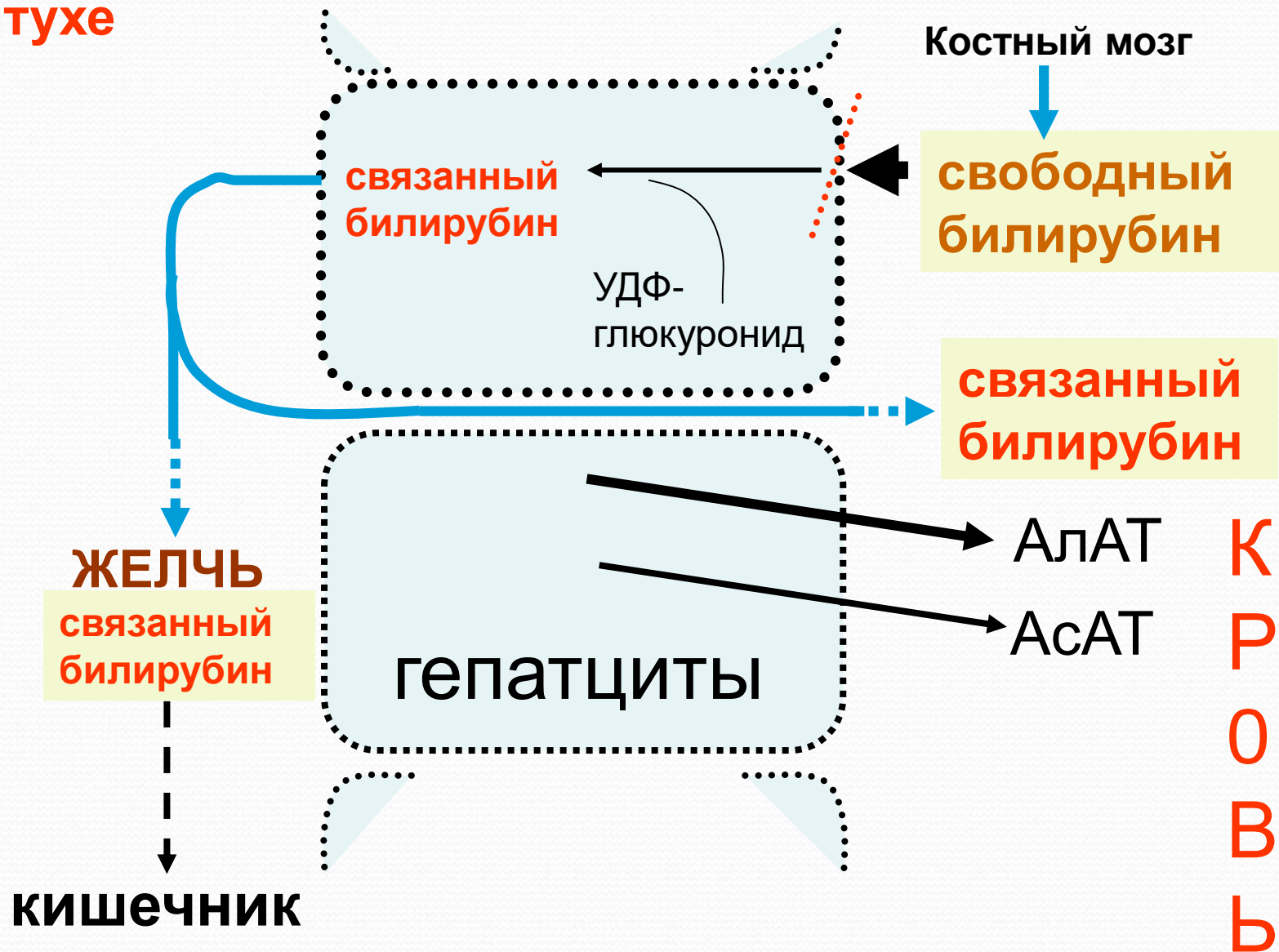
Активность ферментов



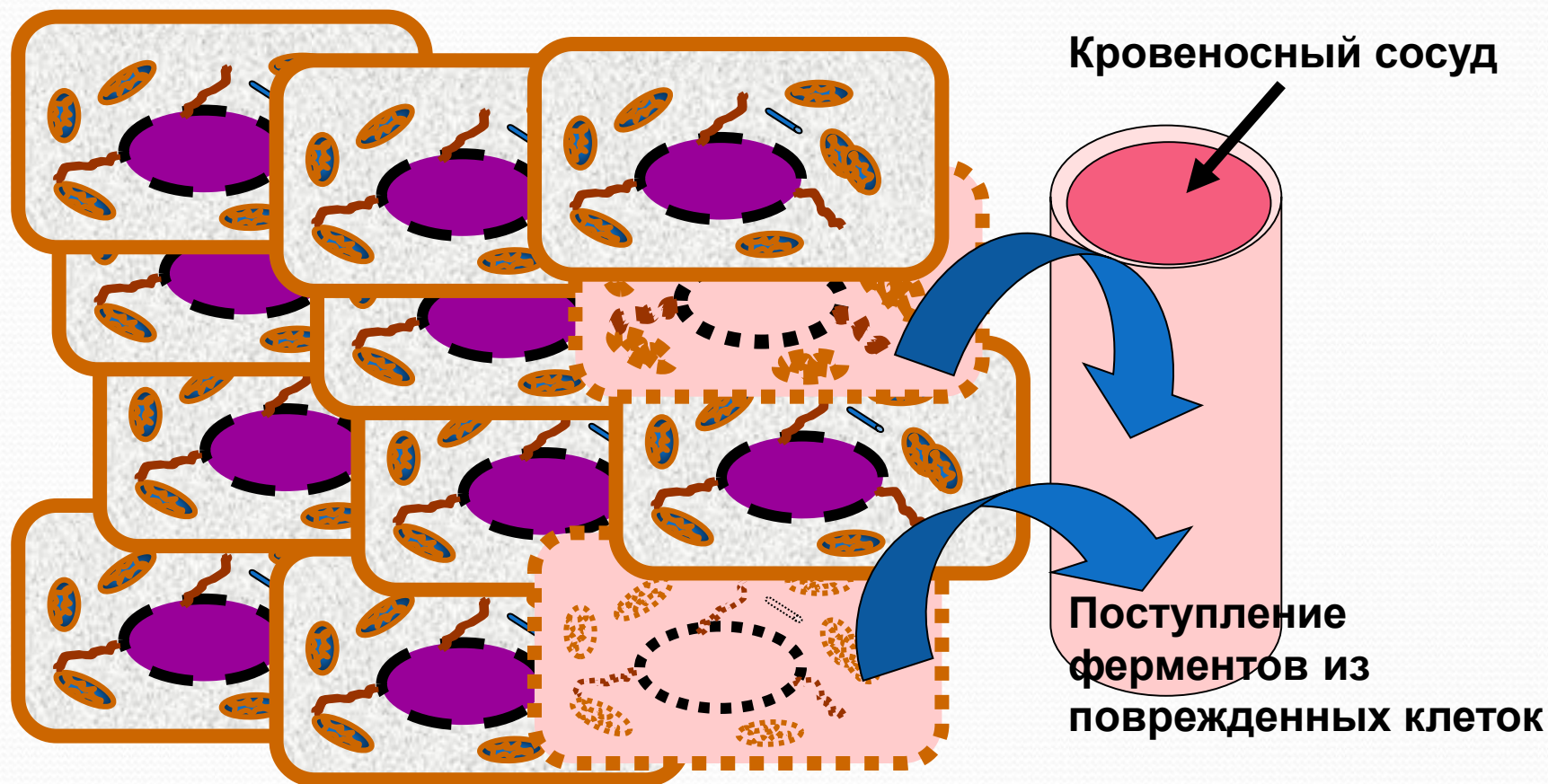
Причины возникновения печеночной желтухи

1. вирусный гепатит
2. лекарственный гепатит
3. токсический гепатит
4. алкогольный гепатит

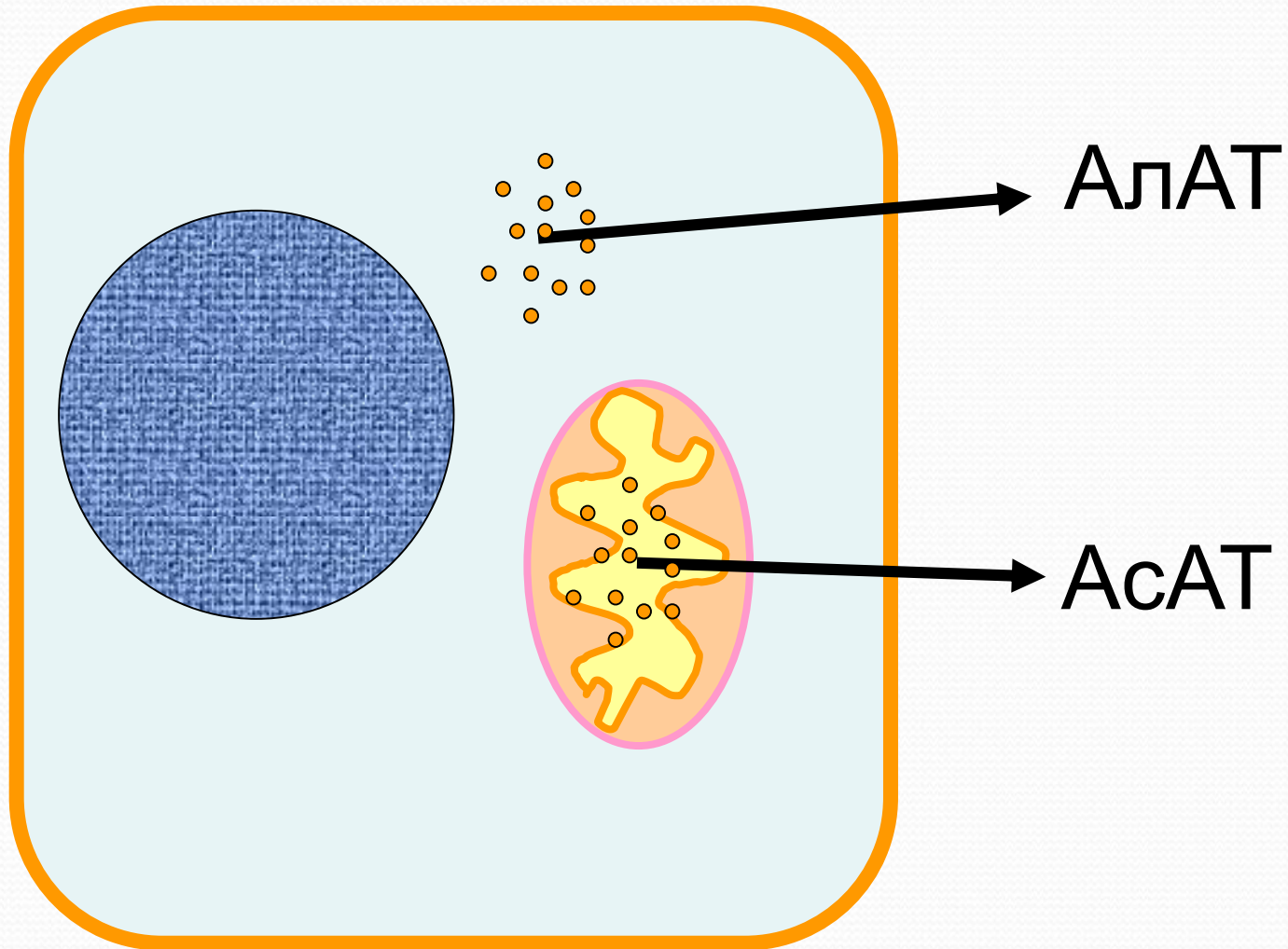
Повышение всех фракций билирубина при печеночной желтухе



Повреждение гепатоцитов сопровождается
ЦИТОЛИЗОМ – выходом ферментов из цитоплазмы
клеток в кровь

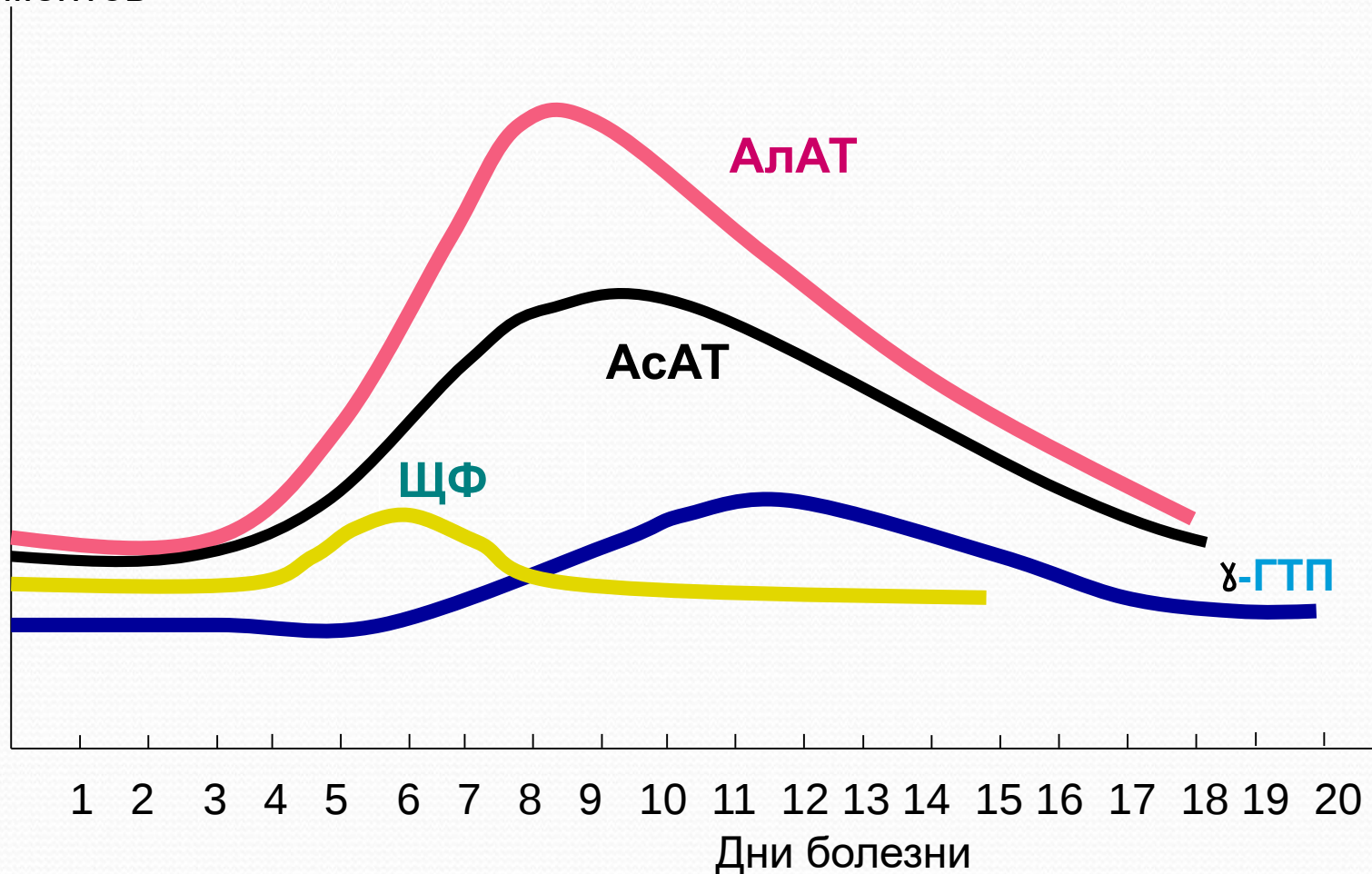


Локализация АсАТ и АлАТ в клетках печени



Динамика повышения активности ферментов крови при гепатите

Активность ферментов



Дифференциальная диагностика желтух

Ни один тест не может дифференцировать каждый из вариантов желтухи, но есть общие комбинации печеночных тестов, которые помогают определить локализацию.

Показатель	Гемолитическая желтуха	Паренхиматозная желтуха	Механическая желтуха
Общий билирубин	Норма / Увеличен	Увеличен	Увеличен
Неконъюгированный билирубин	Увеличен	Норма / Увеличен	Норма
Конъюгированный билирубин	Норма	Увеличен	Увеличен
Уробилиноген	Увеличен	Норма / Увеличен	Снижен / Отрицательный
Цвет мочи	Оранжево-жёлтый	Тёмный	Тёмный (пенистая, цвет пива)
Цвет стула	Тёмный	Обесцвеченный	Обесцвеченный
Щелочная фосфатаза	Норма	Увеличена	Увеличен
АЛТ и АСТ	Норма	Увеличен	Норма

Желтуха новорожденных (гемолитическая)

Причины:

- Распад эритроцитов (замена HbF на HbA)
- Недостаточность ферментов конъюгации в печени
- На фоне повышения уровня непрямого билирубина, увеличивается и прямая фракция, что в свою очередь ведёт к интенсивной окраске кала и мочи.

Показатели:

- Со 2-го по 10 – 14-й дни
- Билирубин меньше 100 мкМ

Наследственные гипербилирубинемии

Генетические нарушения в структуре белков и ферментов, ответственных за транспорт (захват) «непрямого» билирубина в печень и его конъюгацию с глюкуроновой кислотой ведет и характеризующихся желтухой различной интенсивности.

СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА (СЖ) - наиболее распространенная и легкая форма наследственной гипербилирубинемии. Впервые проявляется в молодом возрасте, значительно чаще встречается у мужчин. Основу патогенеза СЖ составляет нарушение захвата и последующего транспорта билирубина клетками печени из-за врожденной неполноценности ферментных систем, ответственных за указанные процессы.

СИНДРОМ ДАБИНА-ДЖОНСОНА – редкая наследственная конъюгированная гипербилирубинемия, характеризующаяся нарушением выведения связанного билирубина из клеток печени в желчные капилляры из-за врожденного дефекта транспортной системы канальцев гепатоцитов. С одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. В большинстве случаев проявляется в молодом возрасте. Обычно имеет благоприятное течение и не влияет на продолжительность жизни пациентов.

СИНДРОМ РОТОРА - доброкачественная семейная конъюгированная гипербилирубинемия, обусловленная нарушением захвата билирубина гепатоцитами и его последующего выведения (как при синдроме Дабина-Джонсона). Обычно проявляется в детском возрасте эпизодами слабо выраженной желтухи. Прогноз благоприятный.

СИНДРОМ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА - злокачественная врождённая неконъюгированная гипербилирубинемия. Патогенетический механизм сходен с СЖ. Может приводить к тяжёлому поражению нервной системы и к смерти больных в раннем возрасте.

Обмен железа

- Железо - важный элемент в биологии, необходимым для многочисленных клеточных процессов. Избыток или недостаток железа может принести вред организму.
- Роль железа в организме:
 - входит в состав гемсодержащих белков – гемоглобина, миоглобина и ферментов,
 - входит в состав негеминовых ферментов,
 - необходимо для активации некоторых энзимов, не содержащих железо.
 - Железо представлено
 - в виде двухвалентного иона (Fe^{+2} , ферроформа),
 - в виде трехвалентного иона (Fe^{+3} , ферриформа)

БАЛАНС ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Суточная потребность – 30 mg

Суточные потери – 2 mg

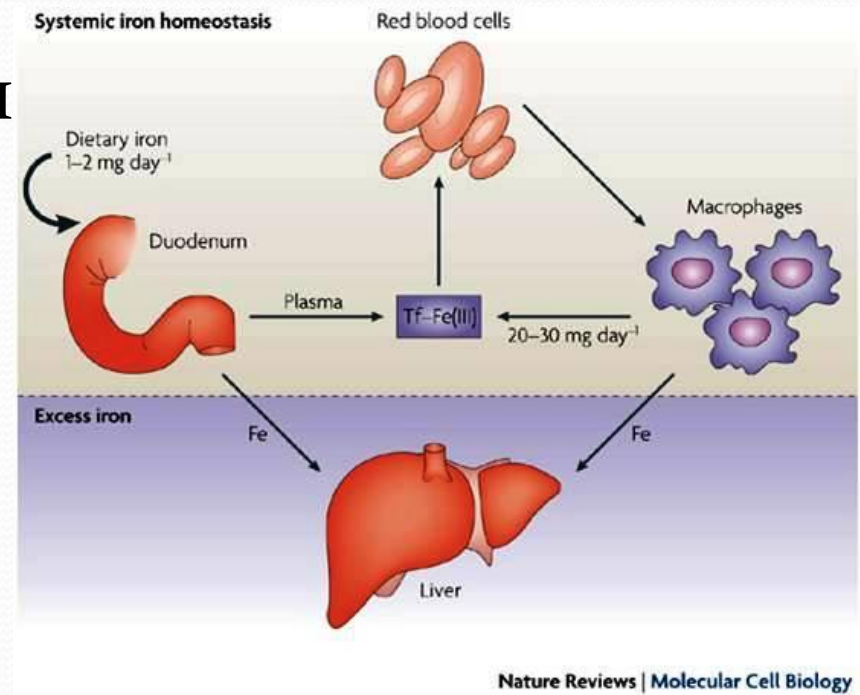
Восполнение железа:

- a) Реутилизация железа из разрушенных эритроцитов – 28 mg / день
- b) Всасывание из пищи- 2 mg / день

Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются: трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (DMT-1, ферропортин), феррооксидазы и гепсидин.

Обмен железа в организме

- Белки печени, регулирующие обмен железа
 - трансферрин
 - ферритин
 - гепсидин



Всасывание и транспорт

В организме человека железо не синтезируется.

В антенатальном периоде плод получает около 300 мг железа через плаценту от матери.

После рождения ребенка стартовый запас железа быстро увеличивается за счет поступления пищевого железа: сначала - из лактоферрина молочных продуктов, в дальнейшем – за счет гемового железа и железа растительных продуктов.

После достижения возрастной нормы, в среднем равной 4 г, содержание железа поддерживается на постоянном уровне путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа.

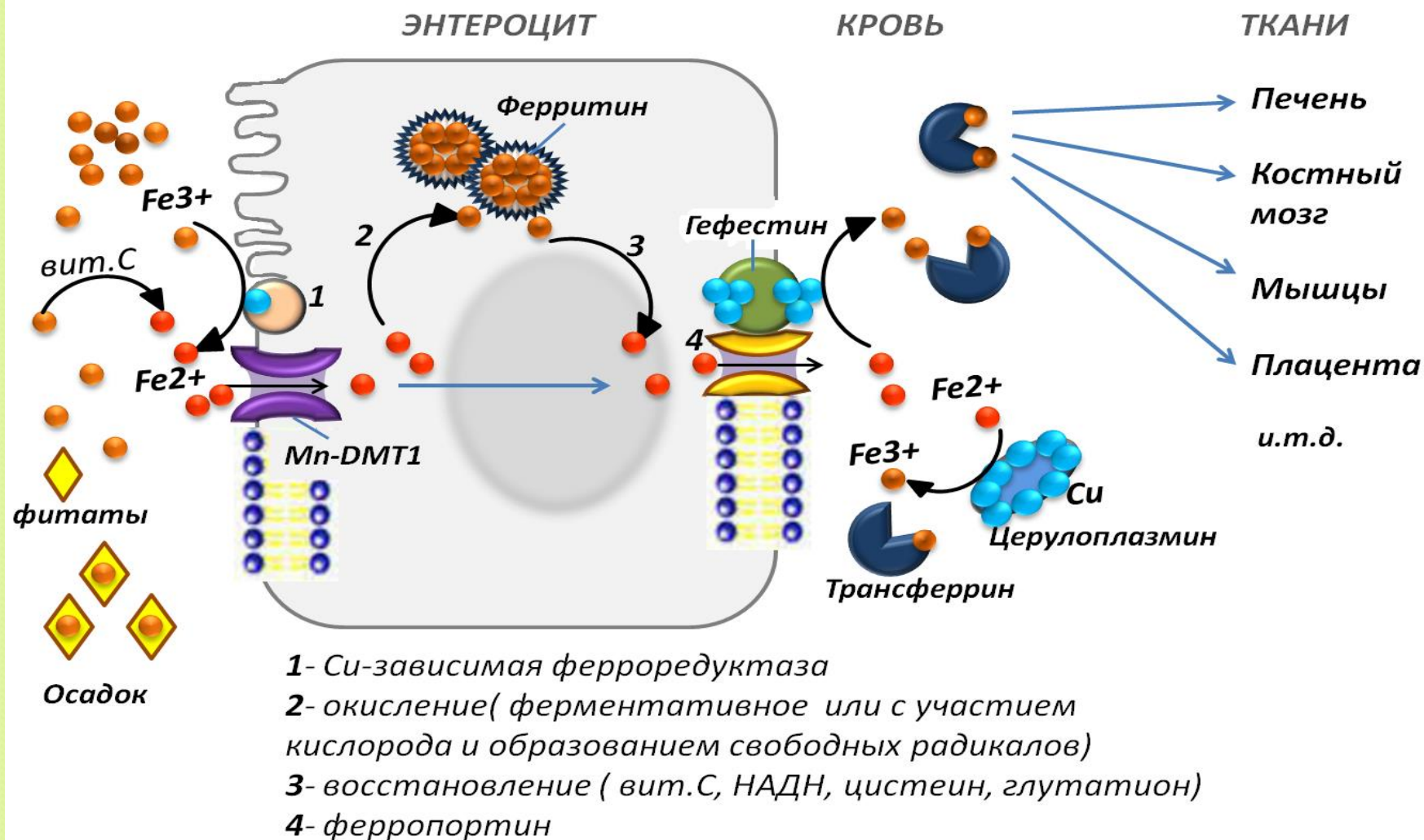
Пищевые источники

Растительная пища (в 100 г)		Животная пища (в 100 г)	
Морская капуста	16 мг	Печень	11-15 мг
Какао	12,5 мг	Мясо	2-4 мг
Шиповник	12 мг	Яйца	3 мг
Отрубной хлеб	11 мг		
Гречка	8 мг		
Свежие белые грибы	5 мг		

Всасывание железа

- Железо в рационе находится в форме Fe^{3+} , степень окисления сначала нужно уменьшить до Fe^{2+} , это достигается действием мембраносвязанной железоредуктазы двенадцатиперстной кишки.
- Для входа в системную циркуляцию железу необходимо пересечь базолатеральную мембрану кишечных энтероцитов. Это достигается единственным известным экспортером железа, ферропортином, белком трансмембранного домена

Всасывание железа



Регуляция всасывания

- **Транскрипционные факторы**, от активности которых зависит синтез белков-переносчиков, чувствительны к содержанию железа в энтероците и к степени внутриклеточной гипоксии. Больные с выраженной железодефицитной анемией способны повышать абсорбцию железа до 20-40 мг/сут.
- Основным и отрицательным регулятором всасывания железа является белок **гепсидин**, подавляющий экспрессию генов DMT и ферропортина.
- Останется железо в энтероците или будет выводиться в кровь зависит и от **насыщенности** трансферрина. При "пустом" трансферрине железо будет более активно переноситься через базолатеральные мембраны наружу и присоединяться к трансферрину.
- Значительно больше поступает железа при питании **мясными** продуктами – 20-30% и из яиц и рыбы – 10-15% от поступившего в ЖКТ (гемовое железо), хуже всего оно всасывается из растительных продуктов – на 1-5%. Аскорбиновая кислота в пище намного улучшает усвояемость железа.
- Наличие в пище **фитиновой кислоты** (сухие завтраки, растительные продукты), **кофеина** и **танина** (чай, кофе), **фосфатов**, **оксалатов** (растительные продукты) значительно ухудшает всасывание железа (в 4-6 раз), т.к. они образуют нерастворимые комплексы с железом (III) и выводятся с калом

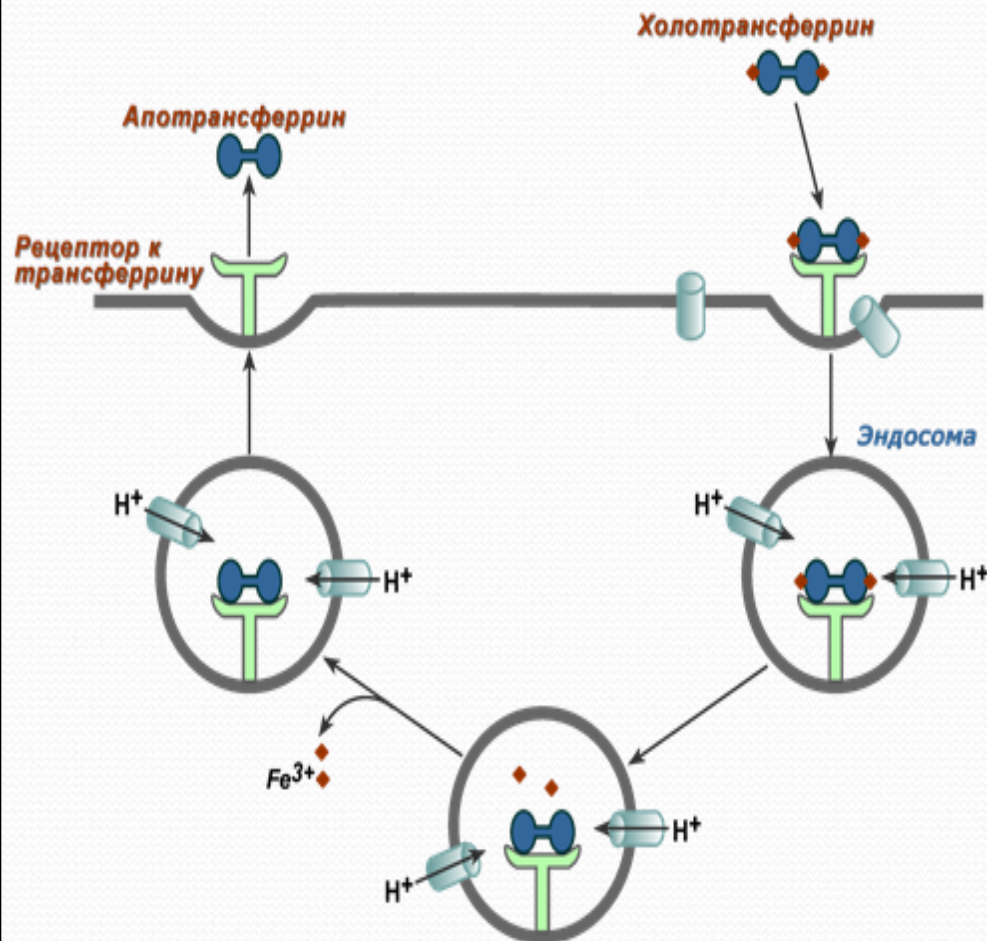
Метаболизм железа

После всасывания железо либо откладывается в клетках кишечника в составе **ферритина**, либо сразу попадает в кровоток и в комплексе с **трансферрином** переносится в клетки печени, костного мозга или других тканей



Рецептор к трансферрину

Нагруженный железом трансферрин (**холотрансферрин**) взаимодействует со своим специфическим мембранным рецептором. Рецепторы трансферрина состоят из двух пептидных цепей, проходящих сквозь мембрану клетки.

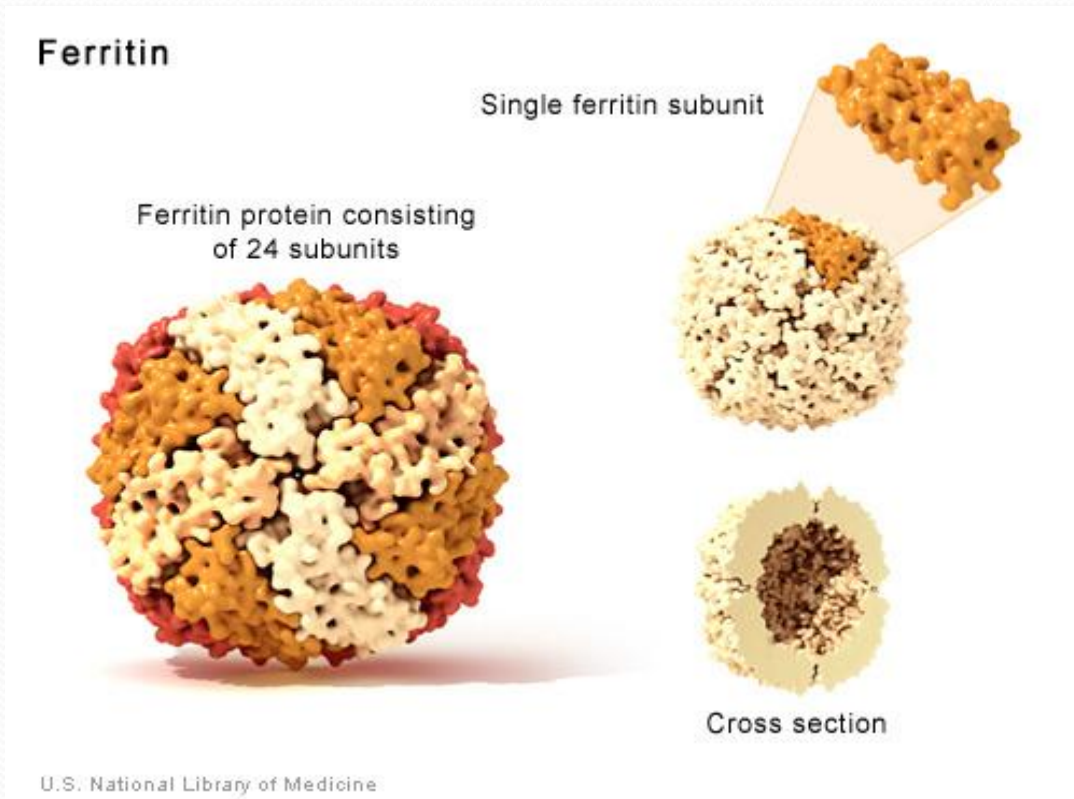


Молекула холотрансферрина присоединяется к внешнему, экстрацеллюлярному концу рецептора, после чего тройной комплекс (железо-апотрансферрин-рецептор) перемещается в цитоплазму эндоцитозом и оказывается внутри **эндосом**. Таким образом обеспечивается перенос ионов железа внутрь клетки с её поверхности. На мембране эндосомы присутствует **H^+ -АТФаза**, создающая кислый pH внутри эндосом. В результате железо диссоциирует из комплекса и составляет свободный пул.

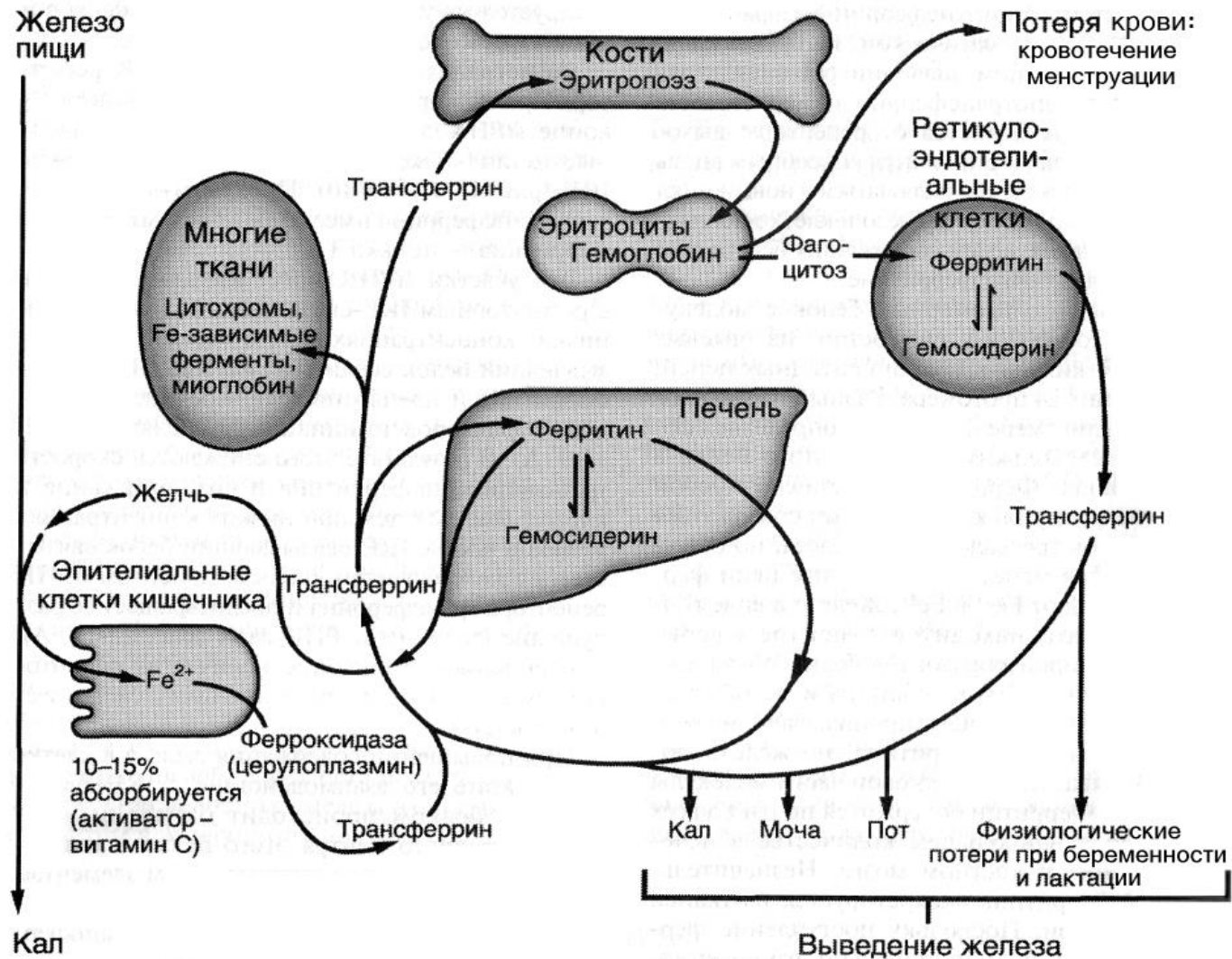
Ферритин – олигомерный белок, состоит из 24 протомеров и служит для запасаания железа в клетке. В разных тканях существуют его изоформы.

Ферритин имеет полость, внутри которой может содержаться до 4500 ионов Fe^{+3} . Fe^{+2} окисляют в Fe^{+3} тяжёлые цепи ферритина. Комплекс железа в виде гидрофосфата хранится внутри сферы, образованной белковой частью молекулы.

Наибольшая часть ферритина содержится в печени, селезёнке и костном мозге.



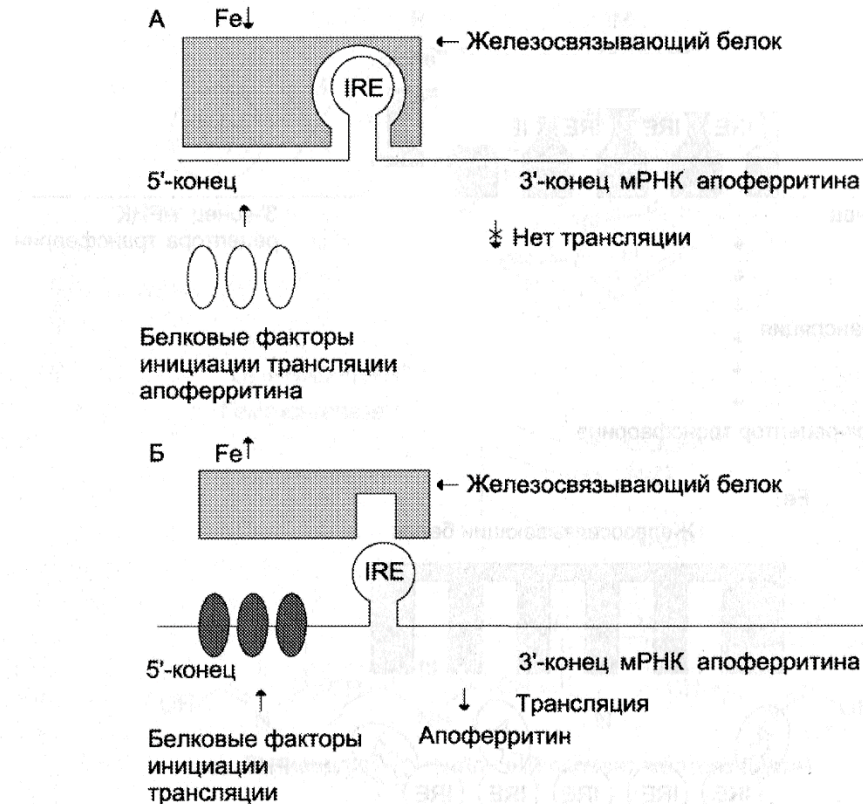
- Ферритин имеет полость, внутри которой может содержаться до 4500 ионов Fe^{+3} . Fe^{+2} окисляют в Fe^{+3} тяжёлые цепи ферритина. Комплекс железа в виде гидрофосфата хранится внутри сферы, образованной белковой частью молекулы. Наибольшая часть ферритина содержится в печени, селезенке и костном мозге.



Метаболизм железа в организме.

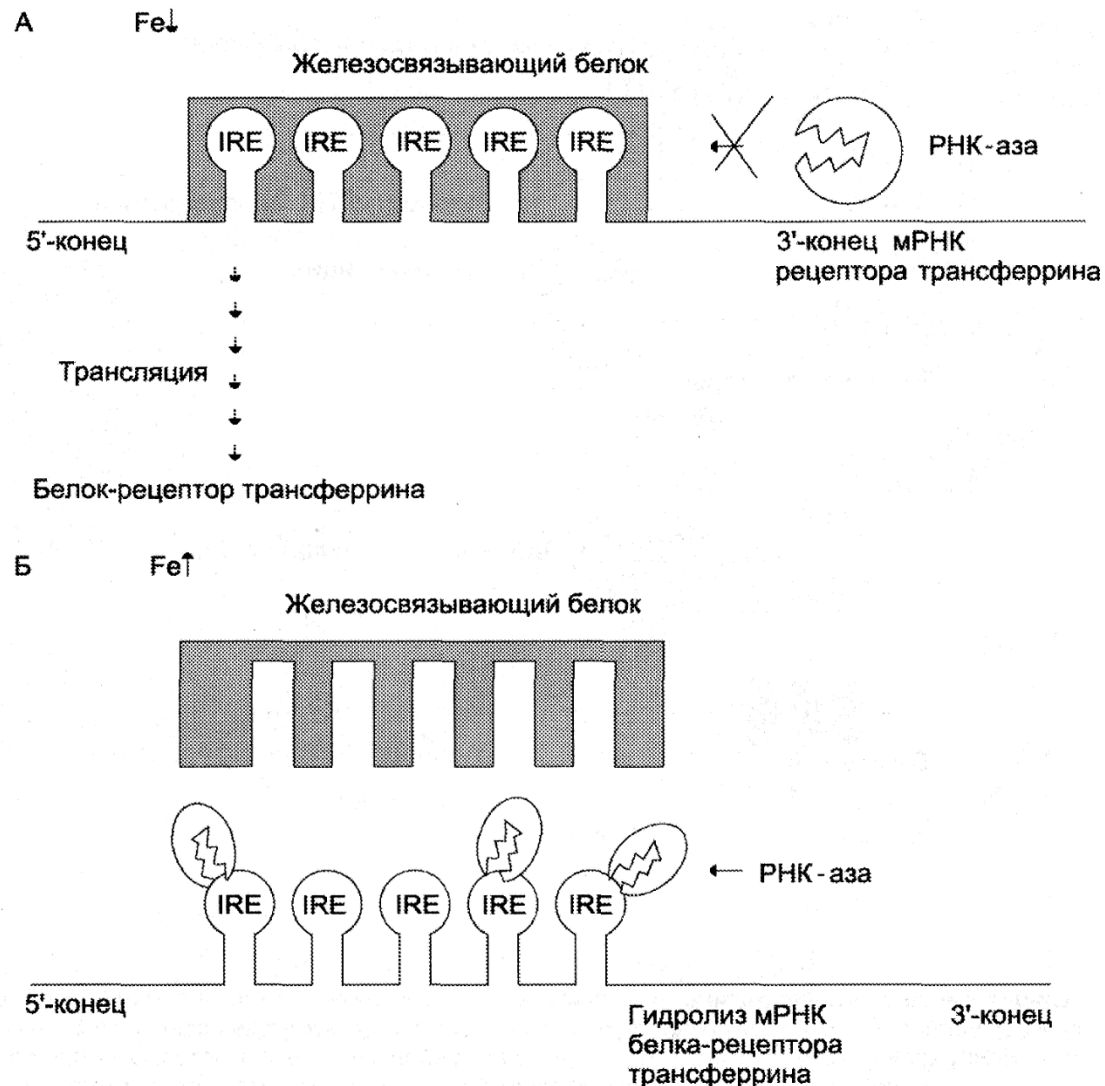
• Регуляция поступления железа в клетки

- Скорость поступления железа в неэритроидные клетки зависит от количества белков – рецепторов трансферрина в их мембране.
- Синтез апоферритина и рецепторов трансферрина регулируется на уровне трансляции этих белков и зависит от содержания железа в клетке.



Регуляция синтеза апоферритина. А — при снижении содержания железа в клетке железосвязывающий белок обладает высоким сродством к IRE и взаимодействует с ним. Это препятствует присоединению белковых факторов инициации трансляции к мРНК, кодирующей апоферритин, и синтез апоферритина прекращается; Б — при повышении содержания железа в клетке оно взаимодействует с железосвязывающим белком, в результате чего снижается сродство этого белка к IRE. Белковые факторы инициации трансляции присоединяются к мРНК, кодирующей апоферритин, и инициируют трансляцию апоферритина.

- 3' конец мРНК апоферритина имеет «шпильки» - железочувствительные элементы IRE (1 петля).
- Участки «шпилек» могут взаимодействовать с регуляторным IRE-связывающим белком.
- При низких концентрациях железа в клетках IRE-связывающий белок соединяется с IRE мРНК апоферритина и препятствует присоединению белковых факторов инициации трансляции.
- Скорость синтеза апоферритина снижается.
- В это же время IRE-связывающий белок связывается с IRE мРНК рецептора трансферрина. Это предотвращает её разрушение РНК-азой.
- Количество рецепторов трансферрина увеличивается и поступление железа в клетку ускоряется.
- При повышении концентрации железа происходит снижение сродства IRE – связывающего белка к IRE мРНК трансферрина и апоферритина. При этом ускоряется трансляция апоферритина и снижается трансляция рецепторов трансферрина.



Регуляция синтеза рецептора трансферрина. А — при низком содержании железа в клетке железочувствительный белок обладает высоким сродством к IRE мРНК, кодирующей белок-рецептор трансферрина. Присоединение железосвязывающего белка к IRE мРНК предотвращает её разрушение РНК-азой и синтез белка-рецептора трансферрина продолжается; Б — При высоком содержании железа в клетке сродство железосвязывающего белка к IRE снижается, и мРНК становится доступной для действия РНК-азы, которая её гидролизует. Разрушение мРНК ведёт к снижению синтеза белка-рецептора трансферрина.

Нарушение метаболизма железа

- Железодефицитная анемия – уменьшение размера эритроцитов, уменьшение содержания гемоглобина.
- **Причина:** недостаток железа в организме из-за повторяющихся кровотечений, беременности, частых родов, язвах и опухолях ЖКТ, после операций на ЖКТ.
- Гемохроматоз – увеличение содержания железа в клетке. При этом ферритин превращается в *гемосидерин*. Гемосидерин плохо растворяется в воде, его накопление приводит к поражению селезёнки, печени, поджелудочной железы.
- **Причина:** наследственное увеличение всасывания железа в кишечнике, частые переливания крови.



Благодарю за внимание