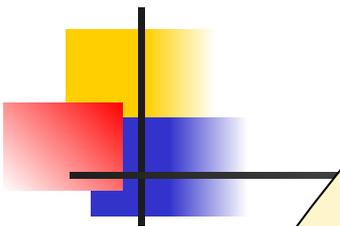


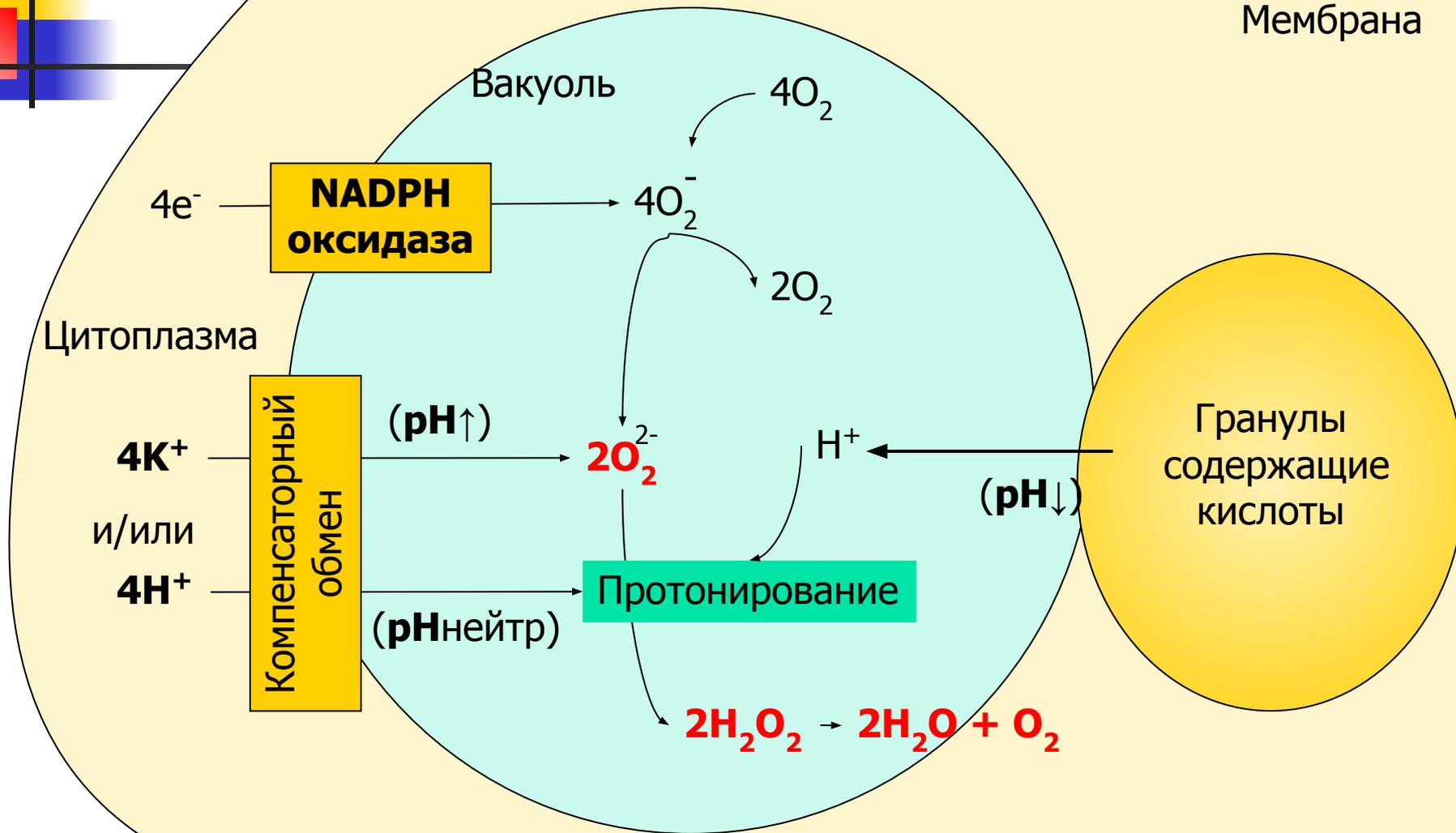
Нейтрофилы (гранулоциты) – полиморфноядерные лейкоциты:

- обладают выраженной способностью к фагоцитозу,
- Хорошо развитый, подвижный цитоскелет,
- Активное Мх и Мс - окисление
- Систему продукции NADPH (*ПФП и др.*)
- Систему генерации АФК
- Богаты гранулами (*определяющие название*), в состав которых входят гидролазы - протеазы: *эластаза, коллагеназа или катепсин G* и гликозидазы: *лизоцим (мураминидаза)*, лизирующие бактерии

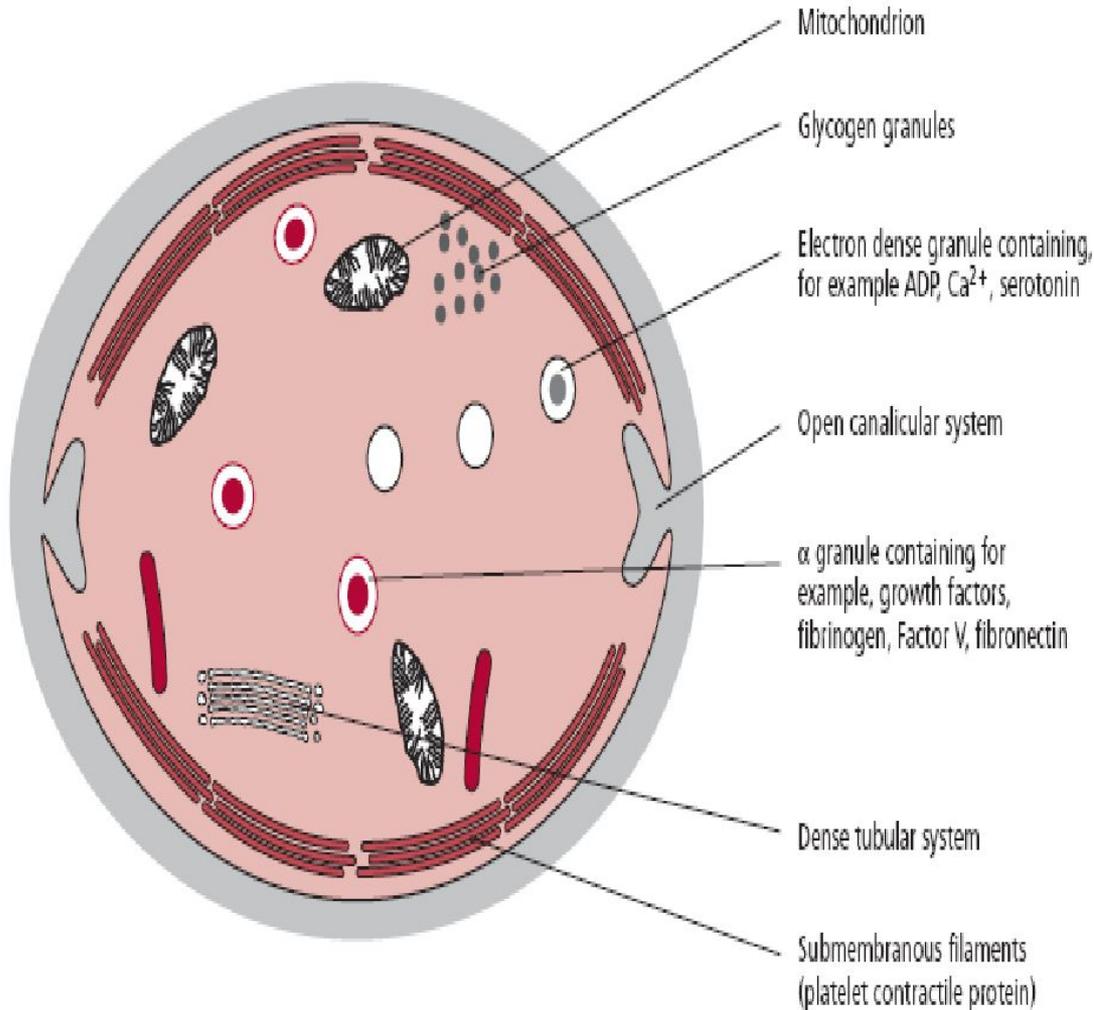
Плазмалемма



Мембрана



Структура тромбоцита



- Тромбоцит имеет Мх (ЦТК, β -окисление ЖК, ДЦ)
- Депо гликогена
- Субмембранные сократительные филаменты
- Гранулы содержащие АДФ, Ca^{2+} , серотонин
- Гранулы содержащие ФР, фибриноген, фибронектин, фактор V
- Ионные каналы

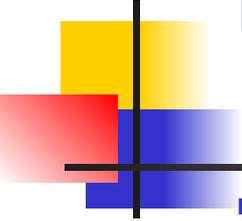
Figure 13.5 Schematic of a blood platelet. The platelet is packed with granules that have a major role in blood clotting.



Новые научные данные о метаболизме железа

Лойко О. В., Котова И. А.
Студентки гр. Л-205
Гомельский государственный
медицинский университет

Научный руководитель: к.б.н., доц. А.Н Коваль



Введение

- **Fe** играет важную роль в метаболизме, т.к. оно может легко отдавать e^- (*Hb, Mb, цит и др. ферменты*).
- Метаболизм **Fe** (поступление, депо, расход и экскреция) строго и специфически регулируется.
- При необходимости увеличивается его поступление в организм.
- Дефицит **Fe** в организме более известен как анемия.
- Избыток **Fe** м.б. токсичным, т.к. вызывает генерацию **АФК**, активацию пероксидного стресса и поражение паренхиматозных органов, онкогенезу и др. за счет повреждения *ДНК, РНК, Б, ФЛ и др.* молекул.

Системный гомеостаз железа

Systemic iron homeostasis

Red blood cells

Dietary iron
 $1-2 \text{ mg day}^{-1}$

Duodenum

Plasma

Tf-Fe(III)

$20-30 \text{ mg day}^{-1}$

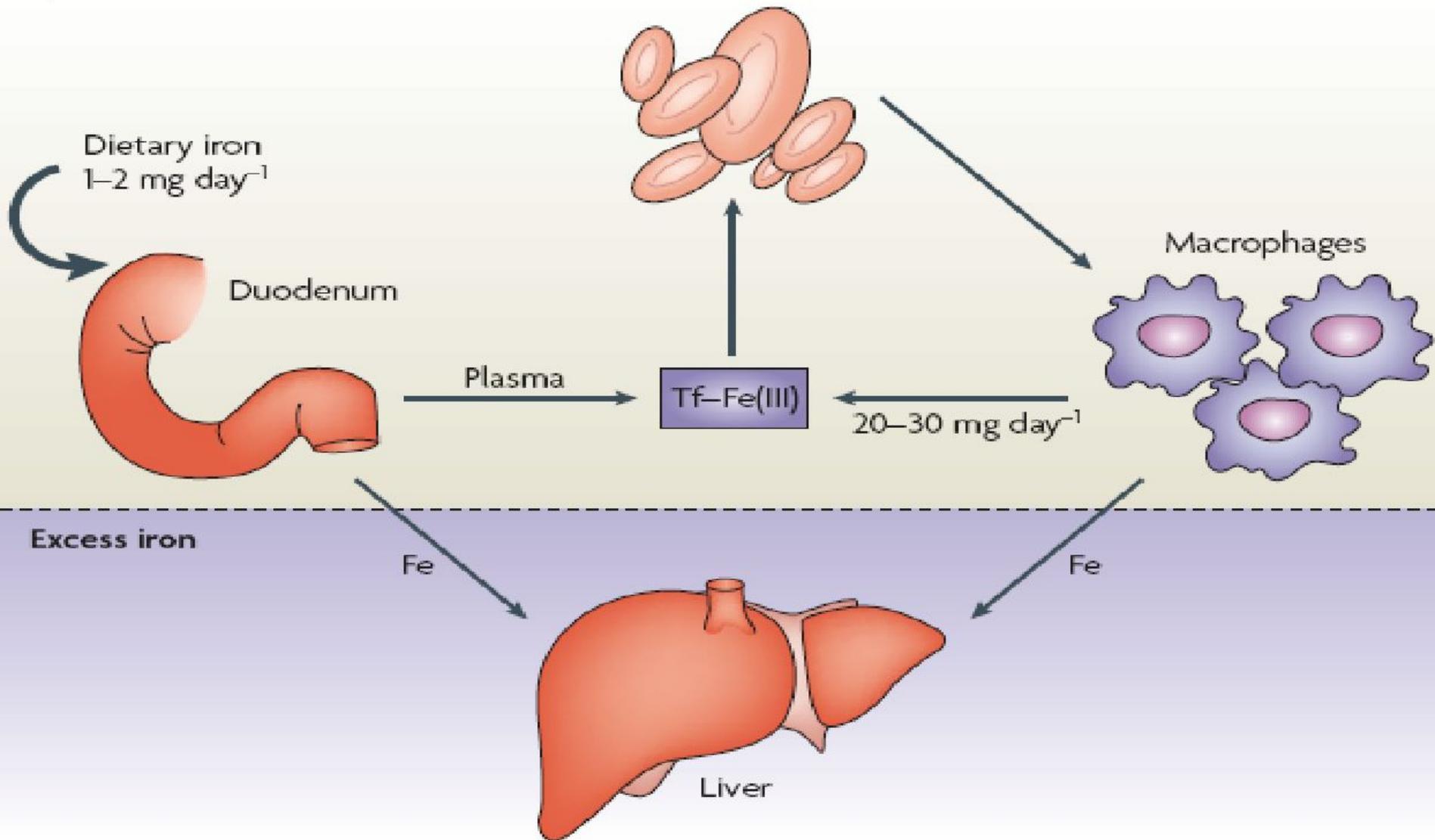
Macrophages

Excess iron

Fe

Fe

Liver



Всасывание **Fe** в в 12-п и в верхней части тощей кишки

1. Транспорт **Fe** через апикальную мембрану.

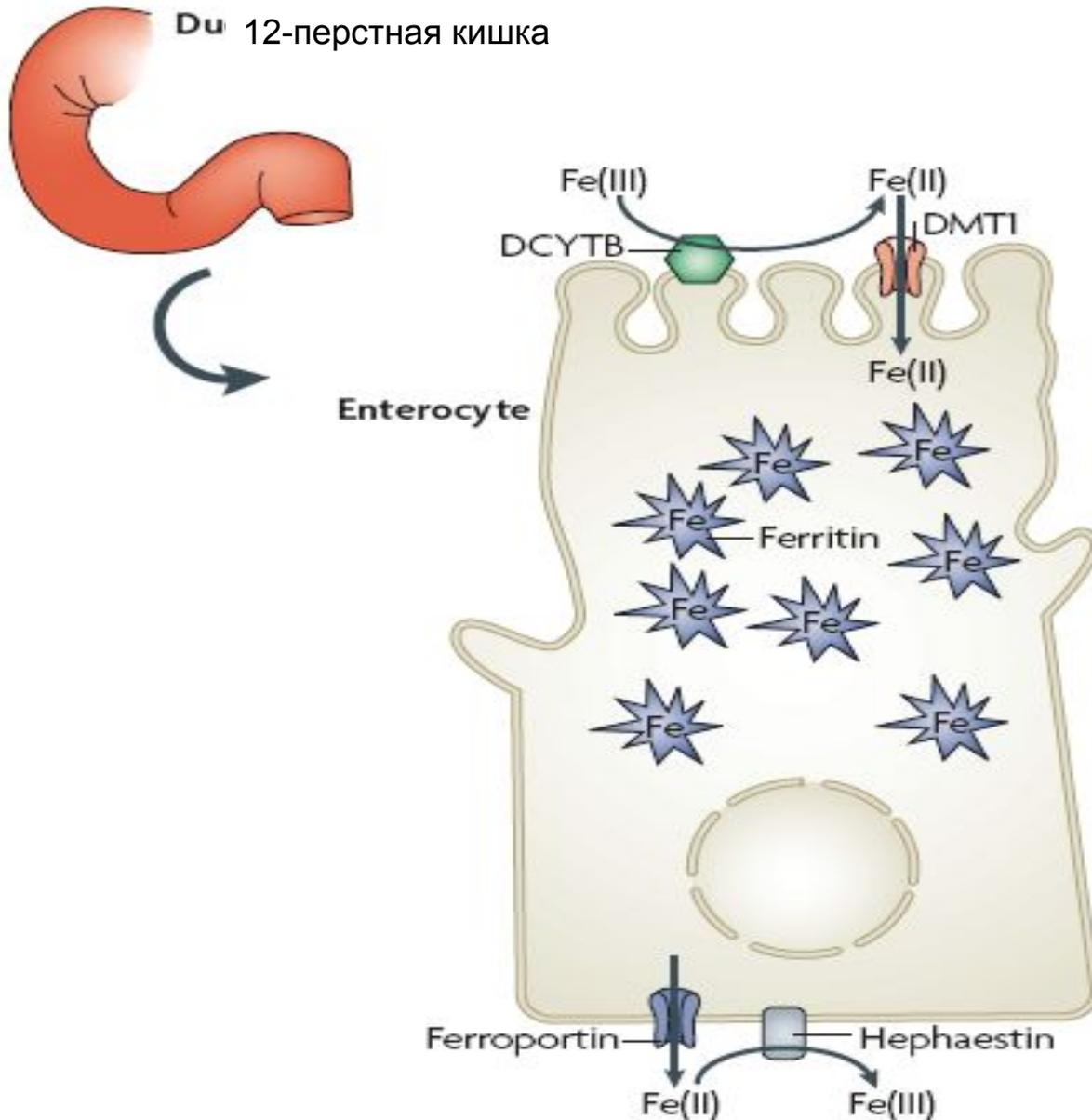
На апикальной поверхности энтероцитов фермент *Ферридуктаза* переводит **Fe³⁺** пищи, в **Fe²⁺**, которое при участии транспортера-1 (**DMT1**, он же **NRAMP2** или **DCT1**), переносит **Fe²⁺** в энтероцит .

2. Транспорт **Fe** в плазму.

Fe, абсорбированное **DMT1** входит в цитозоль клетки, где может накапливаться в виде молекулы **ферритина** или экспортируется в плазму через базолатеральный экспортер **железа-ферропортин**, с массой 67kDa и 12 трансмембранными доменами.

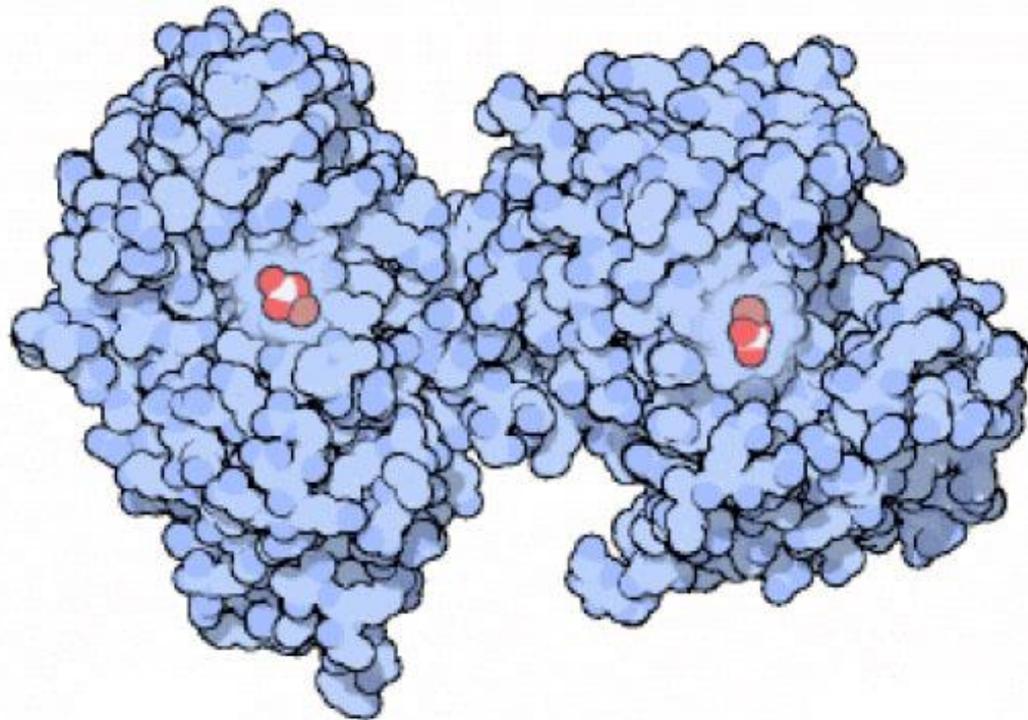
- **Гефестин** на поверхности клетки окисляет **Fe²⁺** в **Fe³⁺** .

Транспорт **Fe** через энтероцит



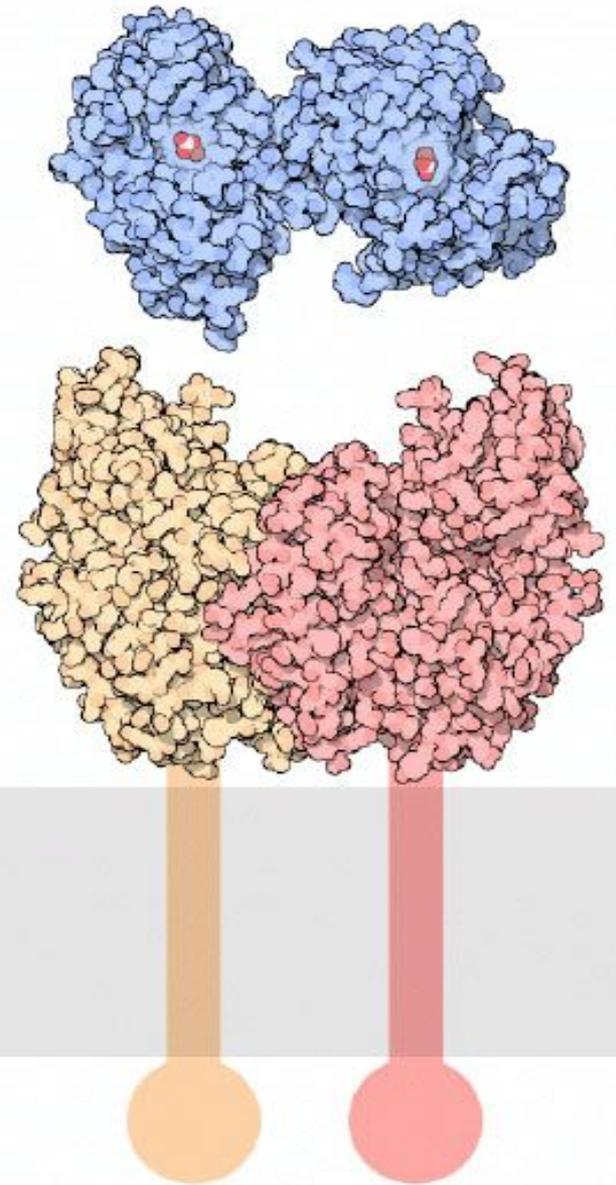
- DCYTB
 - восстанавливает **Fe** на поверхности клетки.
- DMT1
 - транспортер двухвалентных металлов в клетку.
- Ferroportin
 - транспортер **Fe** из клетки.
- Hephaestin
 - медь-содержащая оксидаза, окисляет **Fe** на поверхности клетки.

Трансферрин



- гликопротеид 80 kDa,
- синтезируется в печени, сетчатке, яйцках и мозге.
- связывает **Fe**, экспортируемое из клеток, гомологичными N- и C-концевыми **Fe**-связывающими доменами.
- При pH крови = 7.4 **Tf** связывает 2 атома **Fe³⁺** в присутствии анионов, обычно карбоната.

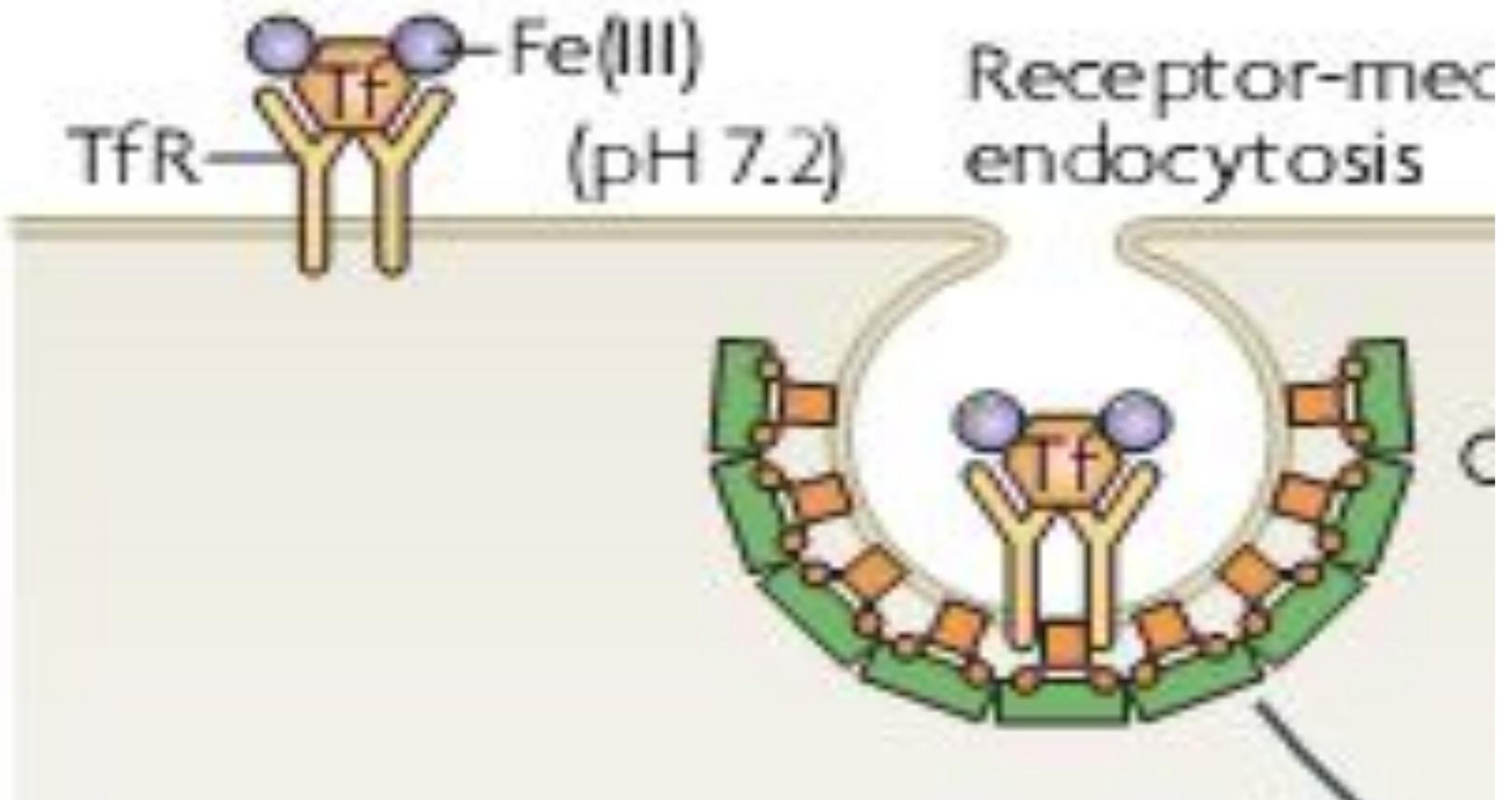
Доставка Fe тканям



- Комплекс трансферрин- Fe^{3+} в плазме транспортируется в клетки ч/з 1 из 2-х поверхностных трансферриновых рецепторов.
- **Трансферриновый рецептор (R1)** экспрессируется во всех клетках особенно в предшественниках Э (самая высокая потребность в **Fe**).
состоит из 2-х идентичных трансмембранных субъединиц, связанных **S-S** связями. Каждая субъединица состоит из
 - крупного экстрацеллюлярного, мембран-охватывающего, гидрофобного С-концевого домена, связывающего трансферрин и
 - маленького цитоплазматического N-терминального домена.

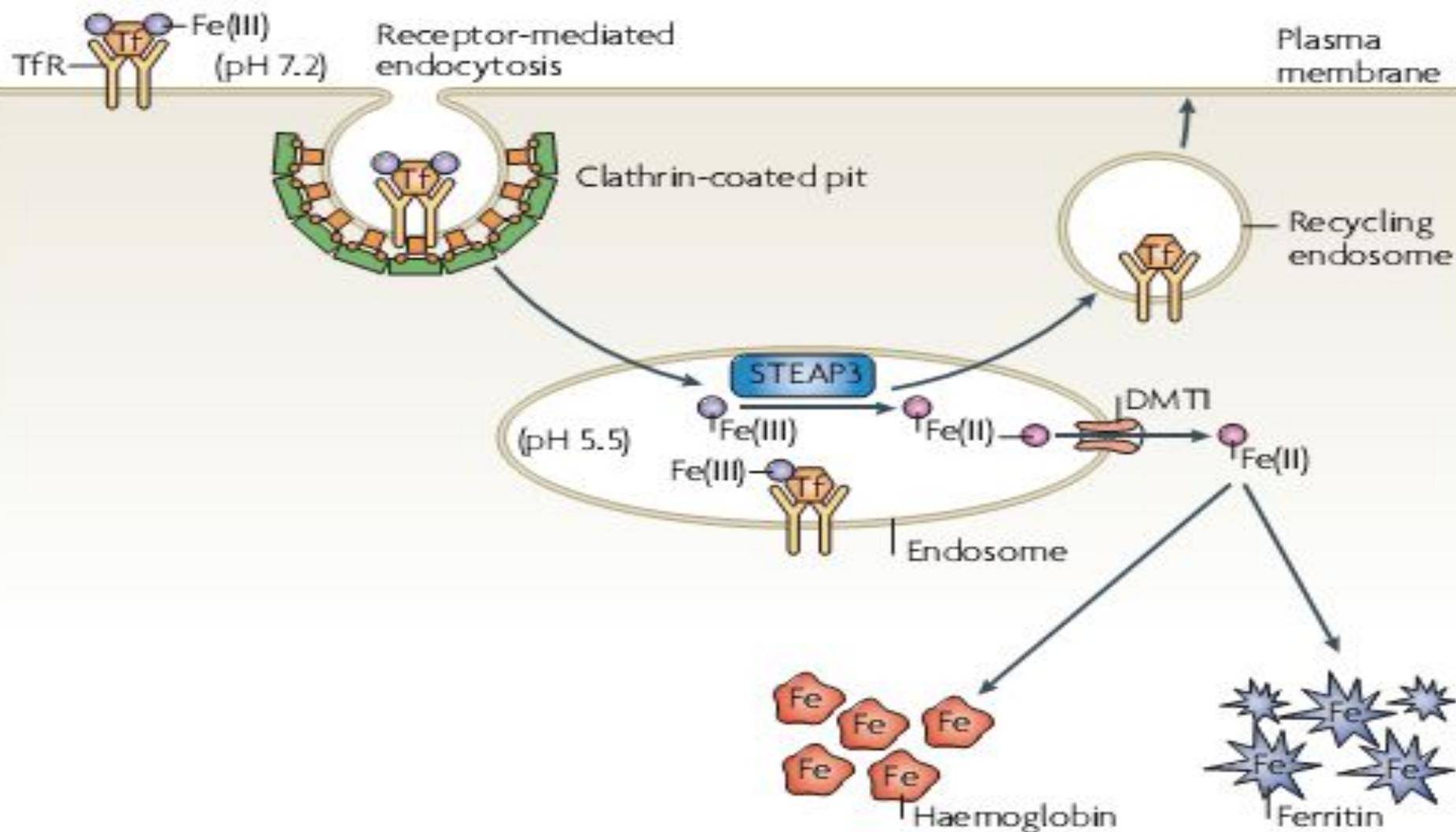
Роль трансферринового рецептора R1

Tf-Fe(III) binding to TfR

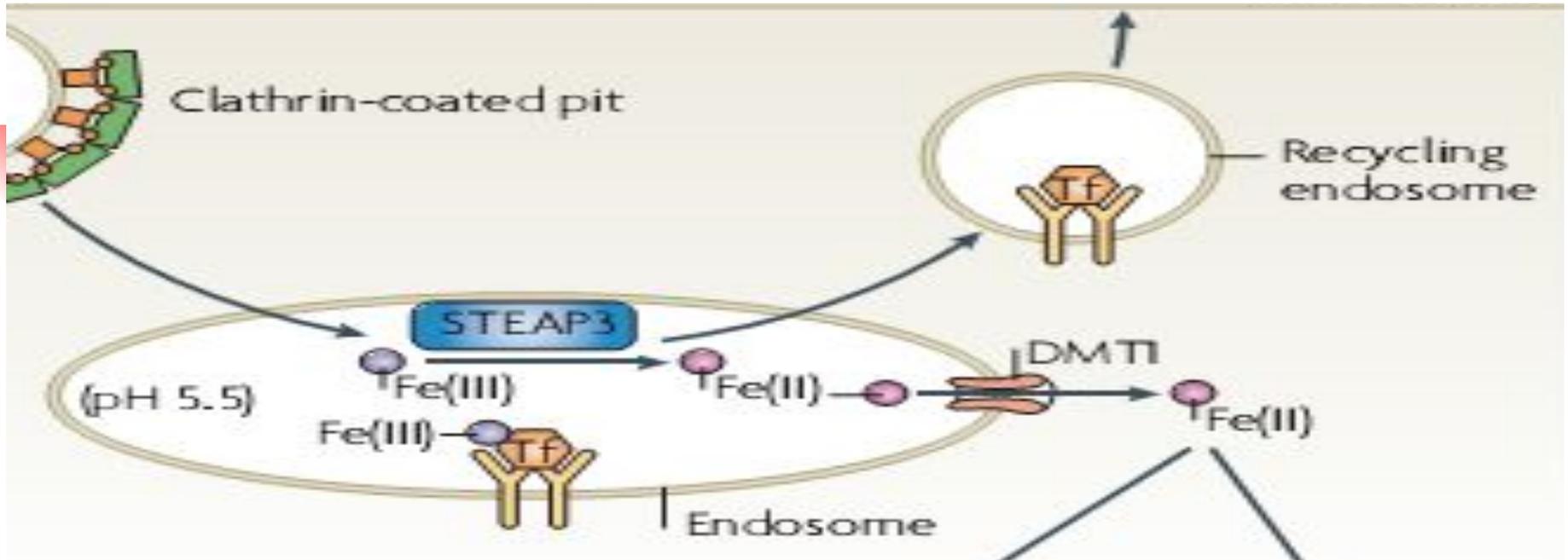


Эндоцитоз комплекса Fe^{3+} -Tf-TfR

Tf- $\text{Fe}(\text{III})$ binding to TfR



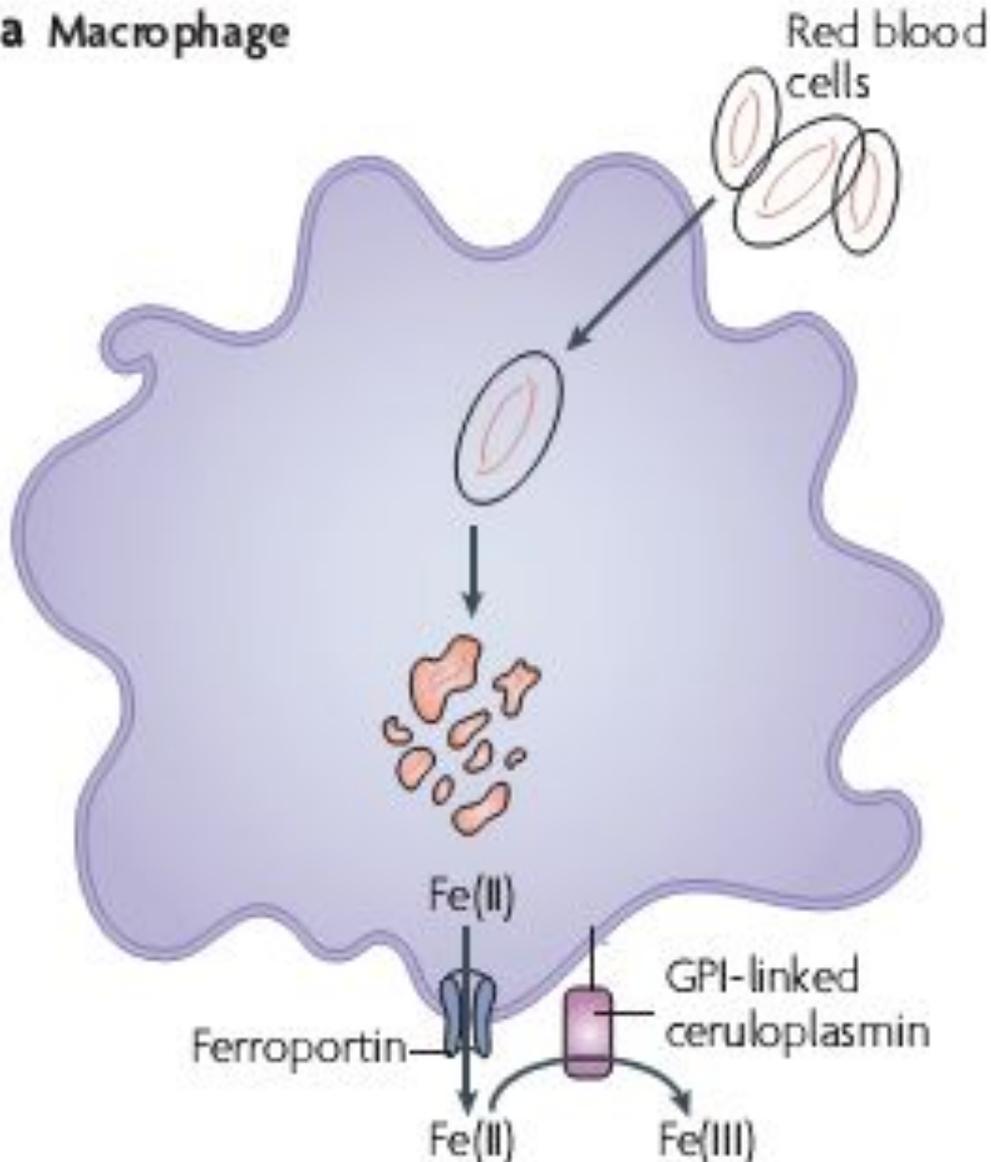
Освобождение Fe^{3+} в клетке



- В клетках установленный комплекс локализуется в эндосоме и окисляется АТФ-зависимой водородной помпой, которая понижает значение рН до 5,5.
- Окисление вызывает конформационные изменения в комплексе с последовательным высвобождением Fe^{3+} , которое восстанавливается в Fe^{2+} ферредуктазой (STEAP3).
- **DMT1** эндосомом транспортирует Fe^{2+} в цитозоль. При кислом значении рН **трансферрин** остается связанным с рецептором и этот комплекс перемещается к поверхности клетки.

Экспорт Fe^{2+} ферропортином

a Macrophage

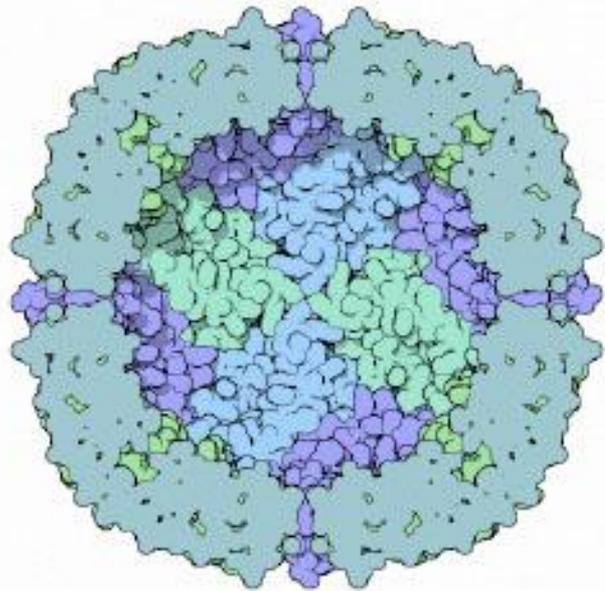
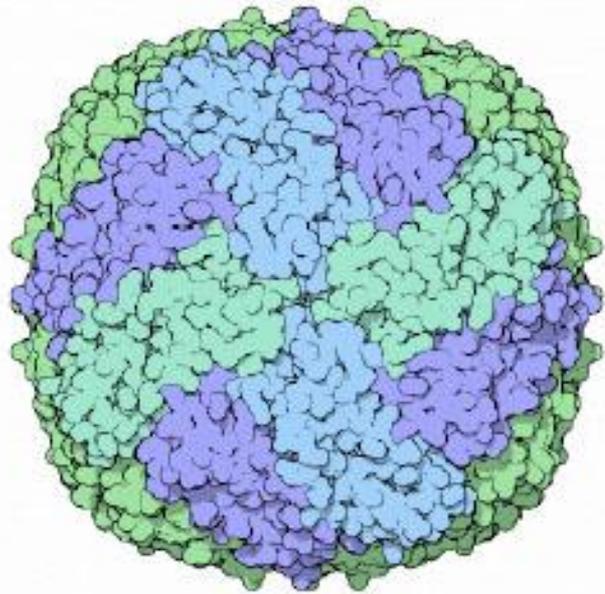


Стареющие эритроциты поглощаются макрофагами и деградируют в его лизосомах

Fe^{3+} , освобожденное при катаболизме гема, входит в цитозоль макрофага, где может:

- накапливаться в виде ферритина или
- экспортироваться ферропортином.

Накопление Fe^{3+}

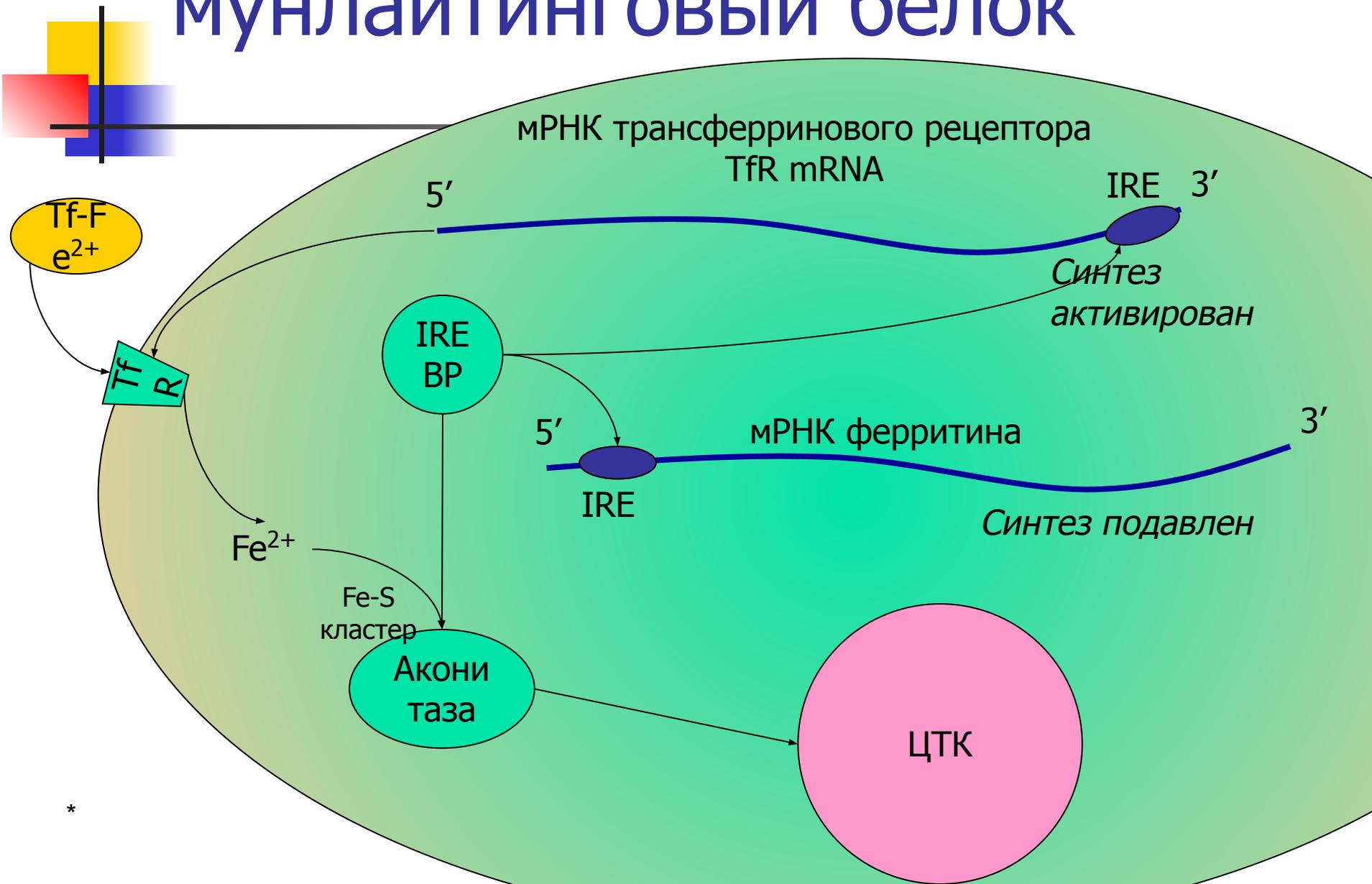


- Клеточное накапливается Fe^{3+} в виде ферритина.
- Ферритин – полимер, состоящий из 24 субъединиц, включает Н и L белковые субъединицы.
- Субъединицы ферритина образуют сферу с центральным ядром, состоящим из **4500 атомов железа**.
- Из 2-х субъединиц ферритина только Н обладает феррооксидазной активностью (т. е. способна переводить Fe^{2+} в Fe^{3+}).

Регуляция клеточного гомеостаза **Fe**

- Существует 2 механизма регуляции поступления и накопления **Fe** :
 1. Транскрипционный – с помощью цитокинов и дифференциальных факторов.
 2. Пост-транскрипционный – с помощью железо-регулирующих белков (IRPs).

Аконитаза-IREBP: мунлайтинговый белок



*



Молекулярная регуляция системного метаболизма **Fe**

- Поступление железа регулируется в зависимости от потребности в нем организма.
- Всасывание Fe увеличивается при неэффективном эритропоэзе и при гипоксии.
- Уменьшение экспорта железа в плазму наблюдается при воспалении.

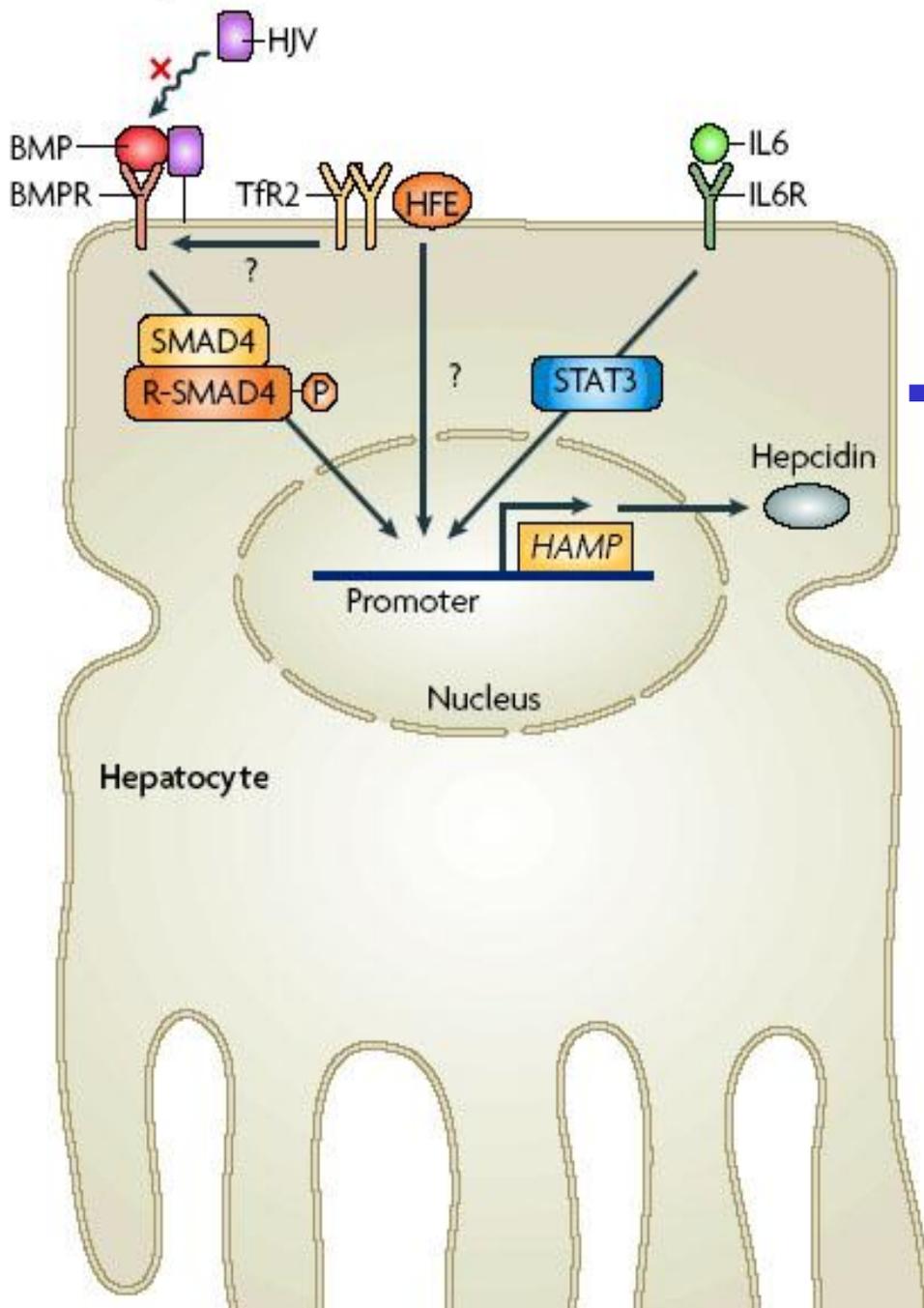
Гепцидин - негативный регулятор транспорта **Fe**

Гепцидин - пептидный гормон, член семейства *дефензинов*, регулирует поступление **Fe** в плазму.

- Синтезируется гепатоцитами, обнаружен также в сердце, поджелудочной железе, гематопоэтических клетках.
- Мутации в гепцидиновом HAMP гене человека ведут к заболеваниям с избытком **Fe**.
- Повышенная экспрессия гепцидина ведет к анемии.

Молекулярная регуляция выработки гепцидина:

транскрипционная активация



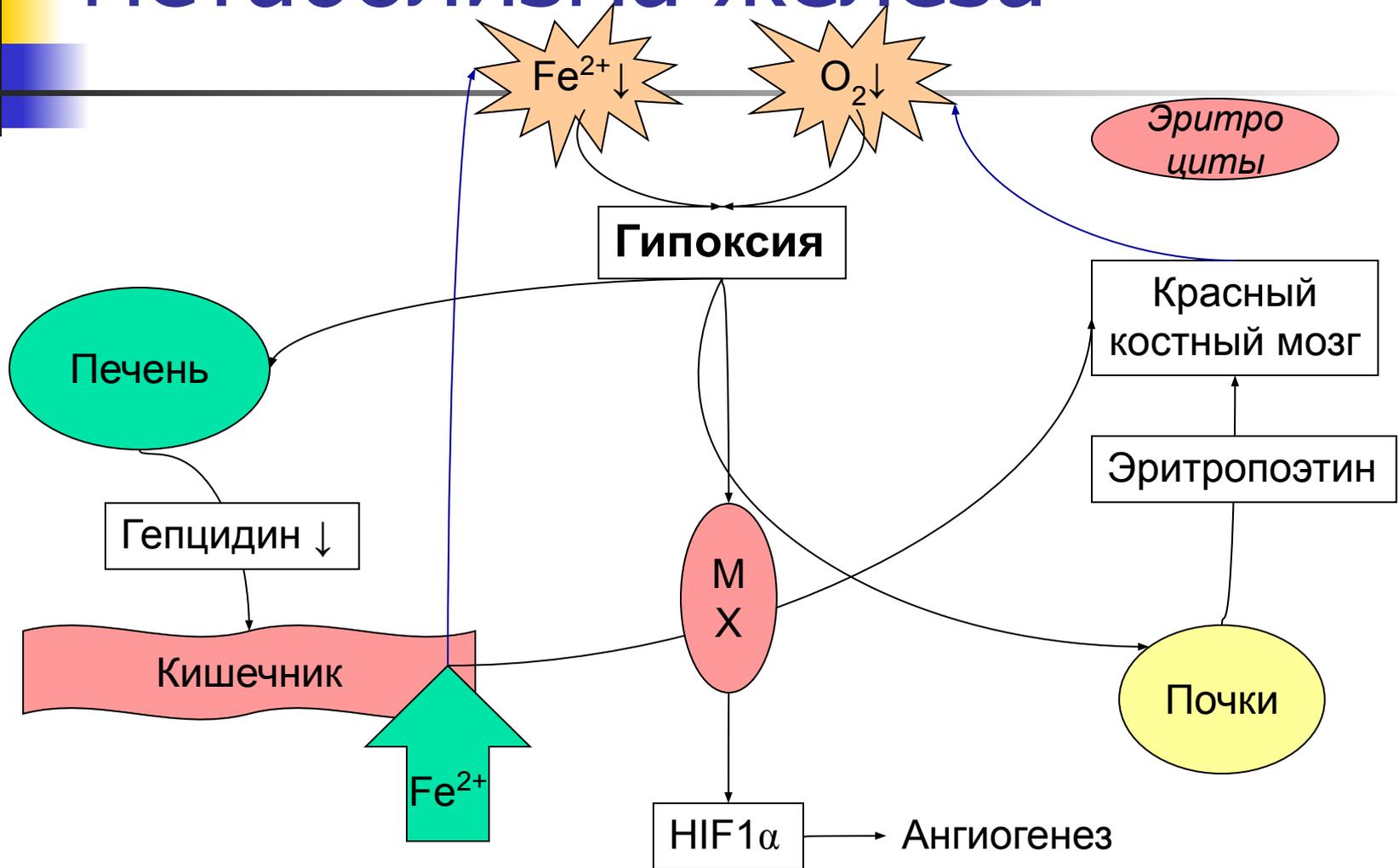
- Экспрессия гепцидина зависит от передачи сигналов через BMP (костный морфогенетический белок) и SMAD4 путь.
 - Выключение SMAD4 гена у мышей блокирует транскрипцию гепцидинового гена.
 - Избыток железа вызывает отключение SMAD4 гена.
 - ИЛ-6 индуцирует в гепатоцитах транскрипцию гепцидинового гена.

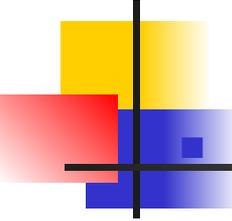
Наследственные гемохроматозы

(заболевания с избытком **Fe**)

| заболевание | наследование | ген | фенотип |
|--|---------------------|---|---|
| <i>Наследственный гемохроматоз, тип 1</i> | <i>рецессивное</i> | HFE (кодирует атипичный белок МНС-I) | Избыток железа в паренхимных тканях, цирроз |
| <i>Наследственный гемохроматоз, тип 2</i> | <i>рецессивное</i> | HFE2 (гемоювелин) | Избыток железа в паренхимных тканях, кардиомиопатия |
| <i>Наследственный гемохроматоз, тип 3</i> | <i>рецессивное</i> | TFR2 (рецептор 2 типа к трансферрину) | Избыток железа в паренхимных тканях, цирроз |
| <i>Наследственный гемохроматоз, тип 4</i> * | <i>доминантное</i> | ферропортин | Накопление железа в гепатоцитах или в макрофагах |

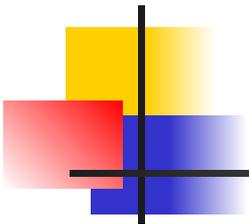
Общая схема регуляции метаболизма железа





Заключение

- Поступление железа – строго регулируемый процесс.
- Связано с его важными функциями:
- Входит в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов, ферментов:
 - каталаза, пероксидаза.
- Нарушение регуляции всасывания – анемии и гемохроматозы.



Спасибо за внимание!