

РЕГУЛЯЦІЯ ГОМЕОСТАЗУ ЗАЛІЗА У ТВАРИН

Р. П. МАСЛЯНКО, Л. Я. ПУКАЛО

Львівська національна академія ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького

В огляді розглядаються наявні в літературі дані про механізми абсорбції заліза в кишечнику тварин і його використання в процесах еритропоезу.

Ключові слова: ЗАЛІЗО, ВСМОКТУВАННЯ, РЕГУЛЯЦІЯ, ТРАНСФЕРИН, ТРАНСФЕРИНОВИЙ РЕЦЕПТОР, ФЕРИТИН.

Залізо є одним із важливих мікроелементів у організмі тварин. Однак цей незамінний елемент є своєрідним парадоксом для всіх живих організмів. З одного боку, залізо є кофактором для ферментів у мітохондральному дихальному ланцюгу, трикарбонному циклі, синтезі ДНК і відіграє головну роль у зв'язуванні та перенесенні кисню гемоглобіном і міоглобіном; залізовмісні білки необхідні для метаболізму колагену, тирозину та катехоламінів. З іншого боку, вільне не хелатоване залізо внаслідок його каталітичної дії в одній із редокс реакції ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$) утворює гідроксильні радикали, котрі можуть викликати деструкцію клітин шляхом пошкодження цитоплазматичних мембран.

У процесі еволюції цей «парадокс заліза» привів до утворення спеціалізованих молекул для абсорбції заліза з кормів, його всмоктування, транспортування та депонування в розчинній нетоксичній формі. Разом з тим, еволюційно сформувалася ефективна регуляція гомеостазу заліза, котра забезпечує підтримання життєво важливих клітинних функцій і запобігає можливим пошкодженням та загибелі клітин.

Баланс заліза в організмі залишається стабільним протягом всього життя тварин, і його втрати компенсуються підвищенням засвоєння заліза під час абсорбції. Організм втрачає залізо в основному внаслідок злущування клітин епітелію шлунково-кишкового тракту (0,4 мг заліза в день), а також у результаті незначних втрат крові приблизно 1 мл крові щоденно. Загальна кількість заліза в організмі тварин регулюється контрольованою абсорбцією цього мікроелементу, котра в значній мірі чутлива до потреб у залізі. Це дуже важливий феномен, оскільки у тварин відсутній механізм екскреції заліза (пасивний процес) [1, 2, 10]. Транспорт і депонування заліза здійснюється спеціальними білками – трансферином (Тф), трансфериновим рецептором (Тфр) і феритином (Фс). Синтез цих білків залежить від потреб організму в залізі та регулюється на рівні транскрипції [11, 14].

В організмі тварин частина заліза, яке знаходиться у вигляді депонованого або резервного заліза [18, 26]. На частку цієї форми заліза в організмі тварин припадає від 7 до 25 % від всієї кількості. У тварин масою 150 кг міститься від 1000 до 2000 мг депонованого заліза, причому більша половина його міститься в селезінці та печінці. Значна кількість заліза депонується також у кістковому мозку, кишечнику і клітинах РЕС. Депоноване залізо в організмі тварин починає нагромаджуватись вже в період внутрішньоутробного розвитку, оскільки тканина плоду характеризується підвищеною здатністю зв'язувати фероїони [3, 6, 17]. На рівень заліза в крові тварин впливають також частота годівлі і склад раціону. Так, у свиноматок до годівлі рівень заліза в сироватці крові не перевищує 103γ%, а через 4 год. після годівлі зростає до 124γ% [7].

Гомеостаз заліза в організмі тварин регулюється шляхом всмоктування його в кишечнику. Всмоктування заліза відбувається у проксимальному відділі тонкого кишечника, інтенсивніше воно проходить у дуоденальних ентероцитах. У середині крипт тонких кишок знаходяться поліпотентні клітини – попередники, частина яких переноситься на ворсинки і диференціюються в абсорбуючі ентероцити [16, 20]. Здатність клітин-попередників крипт абсорбувати в залізо підвищується протягом їх диференціації та дозрівання. Від ентероцитів клітини-попередники відрізняються за експресією білків, здатних до абсорбції та транспорту заліза. Клітини-попередники діють лише як сенсори потреби організму в залізі, а

диференційовні ентероцити здатні транспортувати залізо. Білки, які необхідні для всмоктування, та експорту елементарного заліза експресуються в ентероциті.

В абсорбції заліза і його транспорті із просвіту кишечника в плазму кров приймають участь апікальна і базолатеральна мембрана ентероцита [8, 13]. Апікальна мембрана диференційованого ентероцита, яка повернута в просвіт кишечника, здатна транспортувати гем та неорганічне залізо в клітину. Відомо три шляхи для цього транспортного процесу. Найбільш повно вивчений шлях абсорбції заліза за допомогою двовалентного транспорту металу ДМТ-1 [21, 24]. Встановлені амінокислотні послідовності, функція та регуляція ДМТ-1 [16, 19]. Залізо, що міститься в кормах, не зв'язується з Тф, який не відіграє істотної ролі в абсорбції заліза в кишечнику. Низький рН шлункового соку сприяє розчиненню аліментарного заліза та забезпечує його відновлення необхідними протонами. У кислому середовищі відбувається відновлення окисного заліза в його закисну форму за допомогою фероредуктази щіточної облямівки [5, 27]. ДМТ-1 транспортує закисне залізо та інші двовалентні метали (марганець, цинк, кобальт, мідь) із просвіту кишечника в ентероцит. Експресія ДМТ-1 залежить від запасів заліза в організмі, а також від його вмісту в кормах.

Гемове залізо всмоктується іншим, досить ефективним способом, проте молекулярні механізми його транспорту в середину еритроцита та від апікальної мембрани до базолатеральної не з'ясовані. Описано також муцин – інтегріновий шлях надходження заліза в еритроцит.

В середині ентероциту залізо може бути депоновано у вигляді Фс або воно трансформується через базолатеральну мембрану в кров, а далі транспортним білком – Тф. Обидва ці шляхи (депонування і транспорт) взаємопов'язані. Залізо яке залишається в ентероциті у формі Фс видаляється разом зі старими клітинами та екскретується через порожнину кишок з калом.

Базолатеральна мембрана забезпечує перенесення заліза із просвіту кишечника в кров за участю специфічних білків. Цими білками є недавно клоновані й описані структури [12], базолатеральний транспортер заліза [9] гефестин – гомолог церулоплазміна [4] та комплекс ТФР з білком спадкового гемохроматозу [14]. Гефестин, який приймає участь у перенесенні заліза через базолатеральну мембрану в кров подібні за будовою до церулоплазміну.

Всмоктування заліза регулюється декількома факторами: кількістю заліза в кормах, загальною кількістю заліза в організмі (депорегулятор або регулятор запасів заліза), активністю еритропоезу в кістковому мозку (еритроїдний регулятор).

Залізо, яке тварини споживають з кормом, знаходиться у формі окисного заліза або гемового заліза. Окисне залізо нерозчинне в рідких середовищах з рН вище 3,0. Воно розчиняється та хелатується в шлунку, завдяки чому воно всмоктується в лужному середовищі дванадцятипалої кишки. Тривала ахлоргідрія може привести до розвитку залізодефіцитної анемії, оскільки за цих умов не відбувається хелатування, тому, що солі окису заліза в такому середовищі не розчиняються. Розчинене в шлунку залізо хелатується в кишечнику за участю муцину і деякими компонентами спожитого корму (амінокислотами, цукрами, амінами та амідами). Інші компоненти корму, навпаки, викликають преципітацію окисного заліза та утворюють макромолекули, які не всмоктуються у кишечнику (фітати, карбонати, оксалати). Деяка кількість окисного заліза відновлюється компонентами кишечного секрету до закисного заліза, котре розчиняється при нейтральному рН. Добре відомим відновлювальним агентом є аскорбінова кислота. В раціонах м'ясоїдних тварин більша частина заліза становить гемове залізо. Гем розчиняється при дуоденальному рН і абсорбується ентероцитами і на нього компоненти корму не впливають. Гем звільняється від гемоглобіну та міоглобіну під дією панкреатичних ферментів. Продукти деградації глобіни мають важливе значення для підтримання гема в деполаризованому стані, котрий є необхідним для його всмоктування. Крім цього, продукти деградації глобіну полегшують всмоктування негемового заліза. Гем абсорбується клітинами кишечника у вигляді інтакного металопорфірину. Його абсорбція не конкурує з негемовим залізом. Ультроструктурні дослідження показали, що абсорбція гема є ендосомальним процесом. У середині ентероцита порфіринове кільце розщеплюється гем-оксигеназою з вивільненням неорганічного заліза. При дефіциті заліза клітини кишечника тварин містять підвищену кількість гем-оксигенази.

Всмоктування гема підвищується як при дефіциті заліза, так і при гемохроматозі. Білки, зв'язані з абсорбцією гемового заліза, не ідентифіковані, тоді як білки транспортери негемового заліза описані досить детально. Кожен із цих білків знаходиться не лише в еритроцитах, але й інших клітинах організму, хоча більша частина заліза переноситься в цих (не кишечних) клітинах через систему ТФ-ТФР. ДМТ-1 - транспорт закисного заліза і забезпечує також муцин – інтегрин-мобілфероновий шлях [19]. Муцини, що зв'язують залізо при кислотних значеннях рН, роблять його розчинним і доступним для всмоктування в більш лужному дуоденальному середовищі. Інтегрин з мол. масою 90-150 кДа ідентифікований на абсорбтивній поверхні еритроцитів у сполученні з радіоактивним залізом і, як припускають, полегшує транзит заліза через апікальну мембрану. Мобілферин з мол. масою 56 кДа - залізовв'язуючий білок, ізольований із цитоплазми ентероцитів. Він приймає залізо від інтегрину і діє як «переносний» білок заліза в цитоплазмі. Надходження заліза в еритроцити регулюється кількістю місць зв'язування цього металу на мобілферині.

Таким чином, у даний час відомі 3 шляхи транспорту заліза через апікальну мембрану ентероцита: 1) шлях гемового заліза, молекулярні механізми котрого ще не встановлені; 2) шлях двовалентного заліза через ДМТ-1 і 3) шлях трихвалентного заліза через муцин-інтегрин-мобілферин.

Останнім часом виявлений еритроїдний регулятор, який не реагує на рівень заліза в організмі; він модулює всмоктування заліза у відповідь на потребу заліза для еритропоезу. Проте підвищення еритропоезу само по собі недостатнє для підвищення всмоктування заліза [16]. Припускається, що дисбаланс між швидкістю еритропоезу в кістковому мозку та його постачання залізом індукує процес абсорбції. Еритроїдний регулятор має більш високу здатність для підвищення абсорбції заліза, ніж депо-регулятор. Так, анемічні тварини можуть абсорбувати від 20 до 40 мг заліза в день: ці величини в декілька разів вищі від величин, які здатні індукувати депо-регулятор.

Є ряд даних про те, що крім залізодефіцитних анемій, деякі інші анемії можуть викликати підвищення всмоктування аліментарного заліза [19, 26]. До таких анемій відносяться: таласемія, дисеритропоетичні анемії та сидеробластичні анемії. Показано, що гіперпроліферативні анемії можуть бути розділені на два класи: стимулюючі та нестимулюючі всмоктування заліза в кишечнику. Ці два класи анемій можуть бути диференційовані таким чином: при анеміях першого класу еритроїдні клітини руйнуються в середині кісткового мозку (неефективний еритропоез), а при анеміях другого класу еритроцити руйнуються на периферії. Значення місця деструкції клітин еритрона невідомо. Однак відомо, що руйнуються менш зрілі, ніж циркулюючі еритроцити. Отже можна вважати, що розчинний молекулярний еритроїдний регулятор походить із еритроїдних попередників, а не із зрілих форм.

Вказані регулятори всмоктування заліза (аліментарний, депо- й еритроїдний) є гуморальними факторами, котрі підтримують гомеостаз заліза в цілому організмі.

Для підтримання гомеостазу заліза в одній клітині існують особливі регуляторні механізми. Залізо після його звільнення від Тф у середині ендосом входить до лабільного проміжного пулу [18]. Із цього транзисторного пулу залізо може бути використано для внутрішньоклітинного метаболізму чи для депонування у вигляді Фс. Іншим джерелом заліза для пулу є білки, які містять не гемове залізо. Припускається, що залізо лабільного пулу знаходиться в комплексі з цитратом, цукрами, деякими амінокислотами та нуклеотидами, але природа цього метаболічного та кінетично активного пулу залишається нез'ясованою.

Порушення гомеостазу заліза проявляється в більшості випадків у формі недостатності заліза. Значна кількість тварин, особливо поросят мають різні ускладнення в обміні речовин і розвитку імуносистеми, що негативно позначається на збереженні та продуктивності в результаті недостатності заліза (23, 27). Можна відмітити три фази недостатності заліза: 1) вичерпання запасів заліза - фаза з підвищеною абсорбцією заліза, з високою концентрацією циркулювальних Тф та низьким вмісту Фс; 2) залізодефіцитний еритропоез, який характеризується насиченням Тф менше 16 %, вмісту сироваткового Фс менше 12 мкг/л і підвищенням рівня розчинного Тфр, але без ознак анемії та 3) залізодефіцитна анемія з її характерними клінічними та лабораторними ознаками. Причини дефіциту заліза можна пояснити, якщо прийняти до уваги цей факт, що фізіологічного шляху

його екскреції не існує. Тому дефіцит заліза буде виникати за будь-яких умов, коли абсорбція заліза із кормів і води не буде задовольняти потреби організму.

Заключення

Баланс заліза в організмі тварин визначається рівнем абсорбції його в тонкому кишечнику за рахунок спожитих кормів і води. В організмі тварин існує три регулятори абсорбції заліза: аліментарний регулятор, депо-регулятор і еритроїдний регулятор. Ентероцити є високоспеціалізованими клітинами тонкого кишечника, котрі координують поглинання та транспорт заліза. Особлива роль надається білкам і регуляторним механізмам, які діють в ентероцитах. Гемове та негемове залізо всмоктується трьома різними шляхами. В процесі еволюції в організмі тварин сформувалися спеціальні механізми для абсорбції, транспорту та депонування заліза у розчинній нетоксичній формі. Надходження заліза до більшості клітин відбувається після зв'язування трансферину з трансфериновим рецептором на їх мембрані. Надходження та депонування заліза в клітинах регулюється посттранскрипційними цитоплазматичними факторами та залізорегуляторними білками

R. P. Maslyanko, L. Ya. Pukalo

REGULATION OF IRON HOMEOSTASIS IN ANIMALS

S u m m a r y

The absorption of iron accurately regulates the balance of iron in animals. There are three iron absorption regulators in the animal organism and they are the alimentary regulator, store regulator and erythroid regulator. The enterocytes are highly specialized cells of the duodenal epithelium, which coordinate the iron uptake and its transport into the body. The survey has been focused on proteins and regulation mechanism functioning in the enterocytes heme ferrous and ferric iron in a soluble and non-toxic form it took in the process of evolution. Iron is delivered to a majority of cells after the binding of transferrin with the transferrin receptor on the cell membrane. The delivery and storing of iron in the cell is regulated post-transcriptionally by cytoplasmic factors and iron-regulation proteins (and 2 (JPR-1 and JPR-2).

S.Z.Gzhytskyy National Academy of Veterinary Medicine in Lviv

1. *Кравців Ю. Р., Маслянюк Р. П.* Вплив корекції залізодефіцитних раціонів на вміст ПОЛ та антиоксидантний захист вагітних корів // *Наук. вісник ЛНАВМ.*- 2004.- Т 6 (3).- С. 116-120.
2. *Abbotts., Haile D. J.* A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism // *J.Biol. Chem.*- 2000.- V. 275.- P. 19906-19912.
3. *Bethwell T. H.* Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them// *Am. J.Clin.Nutr.*-2000. - V. 72. - P. 257-264.
4. *Bridle K. R., Frazer D. M.* Disrupted hepcidin regulation in HFS-associated haemochromatosis and the liver as et regulator of body iron homeostasis // *Lancet.*- 2003.- V. 361. - P. 669-673.
5. *Brittenham G. M., Badman D. G.* Non invasive measurement of iron// *Blood.*- 2003. - V. 101.-P.15-19.
6. *Casanueva E., Pfeifer F.* Iron and folate status before pregnancy and anemia during pregnancy // *Ann. Nutr. Metab.* - 2003. - V. 47. - P. 60-63.
7. *Cogswell M. E., Parvanta J.* Iron supplementation during pregnancy, faemia and birth weight in piglets// *Am. J. Clin. Nutr.* - 2003. – V. 78. - P. 773-781.
8. *Cook J. D.* The influence of high-altitude living on body iron//*Blood.*-2005.-v.106.- P.441-416.
9. *Davidson L.* Approaches to improve iron bioavailability from complementary // *J. Nutr.* – 2003. - V. 133. - P. 1560-1563.
10. *Eisenstein R. S., Roos K. L.* Novel role for iron regulatory proteins in the adaptive response to iron deficiency // *J. Nutr.* – 2003. - V. 133. - P. 1510-1517.
11. *Finch C. A.* Perspectives in iron metabolism // *New. Engl. J. Med.* - 1982. - V. 306. - P. 1520-1528.

12. *Gordenk V. R.*. Iron regulatory protein 2 and anemia // *Blood*. - 2005. - V. 106. - P. 774-775.
 13. *Harrell R. F.* . Bioavailability of iron // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2005. - V. 81. - P. 1178-1179.
 14. *Hershko C.* Iron and heigh living // *Blood*.- 2005. - V.106. - P. 42-43.
 15. *Hunt J. R.* Absorption of iron from ferritin // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2005. - V. 81.
 16. *Pietrangelo A.* Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene // *Am. J. Physiol.* -2002. - V. 282. - P. 403-414.
 17. *Ponka P.* Iron utilization in erythrocyte formations and hemoglobin synthesis// *Molec. and cellulary on transport*.- Marcel, New York.- 2002. – P. 643-677.
 18. *Paunthey D. J.* Iron proteins duodenal enterocytes isolated from mice with genetically and experimentally altered iron metabolism // *Brit. J. Haematol.* - 1999. - V. 105. - P.1066-1073.
 19. *Roth J. A., Garrick M. D.* Iron interactions and other biological reactions mediated the physiological and toxic actions of managenese // *Biochem. Pharmacol.* - 2003. - V. - 66. - P. 1-13.
 20. *Schneider B. D., Leibold E. A.* Effects of iron regulatory protein regulation on iron homeostasis // *Blood*. – 2005. - V. 102. – P. 3404-3412.
 21. *Scholl T. O.* Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant // *Am. J. Clin. Nutr.* – 205. - V. 81. – P. 1218-1223.
 22. *Theil E. C.* Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism // *J. Nutr.* – 2003. - V. 133. – P. 1527-1532.
 23. *Voscaridon E.* Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease // *Ann. Haematol.* – 2005. V. 84. – P. 434-440.
 24. *Weiss G.* Iron and immunity – a two siden sword // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – V. 32. – P. 70-78.
- Wisse T., Lunstra D. D.* Relationship of iron and ferritin concentration with body weight and sperm production in boars // *J. Anim. Sci.* – 2003. – V. 81. – P. 503-512