

РОЛЬ ГЕПСИДИНА В МЕТАБОЛИЗМЕ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА

Загитов Р.Р., Халикова Р.А., Киреева Е.А., Князева О.А.

Башкирский государственный медицинский университет, e-mail: rus.zagitov.98@mail.ru, halikovarenata1999@gmail.com, kireevvarabota@mail.ru, olga_knyazeva@list.ru

Ионы железа требуются для большинства форм организмов и является наиболее важным элементом для функций многих железосодержащих белков, участвующих в транспорте кислорода, клеточном дыхании, репликации ДНК, но в избытке оно является токсичным; сложные регуляторные механизмы обеспечивают его адекватный метаболизм. Гепсидин представляет собой пептидный гормон, синтезируемый гепатоцитами. Он играет важную роль в регуляции системного железного гомеостаза: регулирует всасывание железа в кишечнике, также контролирует его высвобождение из клеток, которые перерабатывают или накапливают железо, регулируя таким образом концентрацию железа в плазме. Важные регуляторы гепсидина и системного гомеостаза железа, включают концентрации железа в плазме, запасы железа в организме, инфекцию и воспаление, эритропоэз. Нарушения регуляции гепсидина несут за собой множество патологических состояний. Дисрегулируемый гепсидин часто наблюдается при заболеваниях, прямо или косвенно влияющих на гомеостаз железа, таких как анемия, гемохроматоз, талассемия и др. Целью этого обзора является представление современного понимания молекулярных механизмов и сигнальных путей, участвующих в контроле синтеза гепсидина в печени, основной детерминанты концентраций гепсидина в плазме.

Keywords: hepcidin, iron, iron metabolism, ferroportin, transferrin

ROLE OF HEPCIDIN IN IRON ION METABOLISM

Zagitov R.R., Halikova R.A., Kireeva E.A., Knyazeva O.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: rus.zagitov.98@mail.ru, halikovarenata1999@gmail.com, kireevvarabota@mail.ru, olga_knyazeva@list.ru

Most living organisms need iron for the functions of many iron-containing proteins involved in oxygen transport, respiration of cells, DNA replication, but in excess it is toxic; complex regulatory mechanisms ensure its adequate exchange in our organisms. Hepsidin is a peptide hormone synthesized by hepatocytes. It plays an important role in the regulation of systemic iron homeostasis: it regulates the absorption of iron in the intestine, and also controls its release from cells that process or accumulate iron, thus regulating the concentration of iron in the plasma. Important regulators of hepcidin and systemic iron homeostasis include plasma iron concentrations, iron stores in the body, infection and inflammation, and erythropoiesis. Disruptions in the regulation of hepcidin carry many pathological conditions. Dysregulated hepcidin is often observed in diseases that directly or indirectly affect iron homeostasis, such as anemia, hemochromatosis, thalassemia, etc. The purpose of this review is to present a modern understanding of the molecular mechanisms and signaling pathways involved in controlling hepcidin synthesis in the liver, the main determinant of hepcidin concentrations in plasma.

Keywords: hepcidin, iron, iron metabolism, ferroportin, transferrin, iron absorption, IRE

Взгляд на метаболизм железа стал изменяться после открытия в 2001 году 25 – аминокислотного пептида, который был назван гепсидином (от hepar – печень, caedo – убиваю). Он был обнаружен в моче у человека с тяжелой пневмонией, и поэтому его начали рассматривать как антимикробный фактор и реактант острой фазы.

Позже раскрылась его гормональная функция, реализующаяся в регуляции обмена железа. Исследования последних лет позволяют выстроить достаточно стройную метаболическую систему, в которой имеются все основные звенья: 1) всасывание, 2) транспортировка, 3) потребление, 4) депонирование, 5) местная (внутриклеточная) и 6) центральная (гуморальная) регуляция [1].

Системный подход к пониманию обмена железа позволяет глубже осмыслить механизмы развития тех или иных железодефицитных или железоперегрузочных состояний (АХВЗ, ЖДА, гемохроматоз, талассемия и др.), которые являются одними

из наиболее распространенных видов патологии у человека [2].

В обзоре последовательно представлены данные о роли ионов железа в метаболизме человека, механизмы всасывания и транспортировки ионов, отражено функциональная роль различных органов и тканей в реакциях Fe-гомеостаза, а также внутриклеточные и системные регулирующие реакции организма.

Цель исследования

Целью исследования является обобщение имеющихся литературных данных по вопросу регуляции метаболизма ионов железа. Ставится задача отразить многоуровневую регуляцию метаболизма Fe с участием внутриклеточных и системных гормональных реакций организма.

Материалы и методы исследования

Материалами исследования стали актуальные публикации по вопросам мета-

болизма железа из базы данных PubMed. Проведен тщательный анализ результатов современных исследований по теме и их систематическое изложение в рамках обзорной статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Fe является одним из важнейших микроэлементов, его биологическая значимость в составе гема или негемовых элементов определяется участием в образовании активных центров белков и ферментов, ответственных за 1) перенос и запасание кислорода – гемоглобин эритроцитов и миоглобин мышечной ткани, 2) работу по окислению энергетических субстратов в составе комплексов ДЦ митохондрий и ферментов цикла Кребса, 3) процесс обезвреживания ксенобиотиков и ЛВ в составе цитохромов P450, 4) синтез стероидных гормонов, 5) окислительно-восстановительные реакции в составе таких дегидрогеназ, как пероксидаза, каталаза, 6) процессы синтеза нуклеиновых кислот, а значит деления [3].

7) В соединении с глюконовой кислотой Fe (II) оказывает корректирующее действие на иммунный и окислительный гомеостаз [4–6].

В организм человека Fe поступает с продуктами питания. Специфическими системами выведения Fe человек не обладает. Потери металла происходят с отторгающимся эпителием ЖКТ, потом, мочой, незначительными микрогеморрагиями, при менструации и лактации.

При этом стоит отметить, что общее железо тела составляет 3-5 грамм, суточные потери в размере 1-2 мг полностью компенсируются регулируемой кишечной абсорбцией. Основная же масса металла организма постоянно реутилизируется клетками РЭС, извлекаясь из заканчивающих свой жизненный цикл эритроцитов [7].

Весь запас железа в организме можно поделить на условные компартменты, которые находятся в тесной взаимосвязи. Такими компартментами являются: 1) гемоглобин, в котором находится около 2/3 всего пула; 2) депонированная фракция печени и макрофагов ретикулоэндотелиальной системы. Следует отметить, что клетки реутилизирующие, депонирующие (соответственно МФ и гепатоциты) и всасывающие (энтероциты) железо могут депонировать его в связи с ферритином, который, полимеризуясь, может превращаться в гемосидерин [8]. Эти же клетки выставляют на своей мембране воротный белок ферропортин (FPN), который осуществляет выведение Fe из клетки в плазму [9]. 3) Плазма крови,

представляющая собой лабильную фракцию, которая формируется за счет сочетанных процессов всасывания, депонирования, потребления и реутилизации. В крови железо транспортируется в связи с различными белками. Главный из них – трансферрин (Tf), который связывает одной молекулой 2 атома трехвалентного железа. 4) Ткане-потребители, использующие Fe в метаболических процессах. Клетки этих тканей имеют рецепторы к трансферрину (TfR1), за счет которых усваивается плазменное железо [10, 11].

Процесс всасывания железа протекает на апикальной мембране энтероцита, при этом транспортом гемового железа занимается транспортировщик HCP1 (Heme carrier protein 1). Гем переносится в цитоплазму, а затем окисляется гемоксигеназой, распадаясь на протопорфириновую часть и железо(II). Негемовое Fe (III), сначала восстанавливается дуоденальным цитохромом В (DcytB), который так же находится на апикальной мембране энтероцита, а затем транслоцируется в цитозоль белком DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) [2, 12]. На всасывание железа оказывает влияние присутствие витамина С, который облегчает перенос трехвалентного железа, восстанавливая его параллельно DcytB. Таким образом, в энтероците создается пул Fe^{2+} , который может либо запастись в виде ферритина, либо выходить в плазму с помощью ферропортиновых ворот. Для того чтобы железо, вышедшее из энтероцита, могло связаться с трансферрином ему необходимо окислиться до трехвалентного. Этот процесс обеспечивает белок базолатеральной поверхности – Си-содержащий гепестин (от *Ἡφαίστος* – Гефест, древнегреческий бог-кузнец). Далее окисленное железо связывается с доменами трансферрина и транспортируется им к тканям-потребителям и депо [1, 13].

В плазме крови железо транспортируется в основном в связи с трансферрином. Меньшая часть связывается с альбумином (NTBI-фракция) и лактоферрином. Связывание железа с белками – транспортерами необходимо во избежание проявления его токсических прооксидантных свойств. Для извлечения Fe из плазмы крови все клетки нашего организма экспрессируют ТФР1, который служит проводником железа в цитозоль. ТФР2 же представлен в печени, где выполняет сигнальную роль, участвуя в регуляции железного статуса, о чем будет сказано далее. [14]

Железо, связанное с ТФ, поглощается клетками ТФР1-опосредованным эндоцитозом. После образования эндосомы про-

исходит встраивание в ее мембрану протонных помп, закисляющих среду, тем самым вызывая диссоциацию железа от ТФ и ТФР1. После диссоциации в эндосомальной мембране включается феррооксидаза (STEAP3), которая переводит железо из 3+ в 2+, что необходимо для дальнейшего использования металла. Выход Fe из эндосомы осуществляется путем присоединения к ней DMT1. Далее железо связывается с внутриклеточными транспортерами (шаперонами, мобилферрином и др.) и доставляется по месту требования (митохондриальная ДЦ, синтез гемоглобина, каталазы и др.), либо запасается в ферритиновый депозит. ТФР1 и ТФ, оставшиеся в клатриновой эндосоме возвращаются к цитоплазматической мембране, встраиваясь в нее. Таким образом ТФР1 оказывается на своем первоначальном месте, а ТФ возвращается в плазму крови [13, 15].

Уровень насыщения железом контролируется на внутриклеточном и системном уровне. Каждая отдельная клетка способна контролировать уровень собственной насыщенности Fe благодаря механизму посттранскрипционного контроля экспрессии мРНК ферритина и трансферринового рецептора. Достигается это за счет сочетанной работы белка IRP (iron-regulatory protein) и шпильного домена, расположенного на мРНК ТФР и ферритина, называемого IRE (iron-responsive element). [16] При переполнении клетки Fe внутриклеточное железо связывает IRP-фактор, ингибируя его присоединение к IRE-домену мРНК ТФР и ферритина. Это приводит к тому, что экспрессия ТФР уменьшается, и, соответственно, снижается способность ассимиляции Fe. Экспрессия же ферритина усиливается, что необходимо для запасаания Fe [11].

При низком содержании Fe IRP-белки присоединяются к IRE-доменам на мРНК, что повышает скорость синтеза ТФР1 и снижает уровень ферритина, следовательно, усиливается всасывание железа и снижается его депонирование [8]. Этот реципрокный механизм объясняется тем, что мРНК ТФР1 при связывании с IRP становится недоступной для РНКаз и стабилизируется, а мРНК ферритина блокируется для доступа субъединиц рибосом. Такой эффект обусловлен различной локализацией IRE-доменов на мРНК. [1, 9].

На системном уровне количество железа контролируется по принципу отрицательной обратной связи. Основным эффектором данного процесса является пептид гепсидин, вырабатываемый печенью [17].

Гепсидин вырабатывается гепатоцитами в ответ на повышение уровня железа в плаз-

ме. Выходя в системную циркуляцию, гепсидин действует на ферропортин эритроцитов, гепатоцитов и макрофагов, запуская процесс его интернализации, убиквитинирования и деградации, следовательно, клетки становятся непроницаемыми для Fe [11]. Это приводит к снижению всасывания и выхода железа из депо, что обуславливает гипоферремию. Афферентный контроль уровня гепсидина осуществляется по трем основным каналам связи. Основной точкой приложения их воздействия является гепатоцит печени [10].

На гепатоците расположен главный рецептор BMPR (Bones morphogenetic protein receptor), который связан с белком-корцептором HJV (гемоювелин), каркасным белком неогенином и корцепторной ассоциацией ТФР2-HFE (TfR2-High Ferrum Protein), повышающей чувствительность всего комплекса к сигналам [1].

При повышении уровня Fe ТФ взаимодействует с синусоидальными эндотелиоцитами печени, которые по невыясненному механизму начинают продуцировать BMP6 (Bones morphogenetic protein 6), воздействующий на весь рецепторный комплекс, оказывая активируя внутриклеточные факторы транскрипции SMAD [17]. Параллельно связывание ТФ с ТФР2-HFE вызывает внутримолекулярную перестройку в комплексе, что в свою очередь повышает чувствительность BMPR к BMP6. Активированные SMAD воздействуют на промотор гена HAMP (Heparin Antimicrobial peptide), увеличивая транскрипцию гепсидина, следствием чего будет повышение его концентрации в плазме и гипоферремия на фоне блокады ферропортина. Вторым путем индукции гепсидина служит воспалительная стимуляция, опосредуемая IL6, который действует на свой рецептор, повышая активность JAK-STAT внутриклеточной системы сигнализации, вызывающей повышение считывания и секреции гепсидина. [18] Третий канал связи является каналом отрицательного контроля и называется эритроидной регуляцией. При гипоксии в клетках ЮГА почек повышается уровень гипоксией индуцированного фактора (HIF), который усиливает выработку эритропоэтина, стимулирующего деление эритроидных прекурсоров. Активно делящиеся клетки выделяют эритроферрон (ERFE), который достигает своего рецептора на гепатоцитах и взаимодействует с ним. Это приводит к изменению конформации рецептора, что в свою очередь снижает чувствительность BMPR к возбуждающим стимулам. Далее снижается выработка гепсидина, а, следовательно, повышается концентрация плаз-

менного железа, необходимого пролефицирующей эритроидной ткани. [19]

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день метаболизм железа представляет собой стройную систему, в работу которой вовлечено большое количество белков и ферментов различных клеток. Их задачей является адекватное обеспечение потребностей организма в ионах Fe. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов потребления, использования и регуляции обмена железа позволит лучше понять патогенетические аспекты течения различных заболеваний, нарушающих гомеостаз Fe, а, значит, даст возможность разрабатывать новые методы терапевтического воздействия.

Список литературы

1. Jing Liu, MS, Bingbing Sun, PhD, Huijun Yin, MD, PhD, and Sijin Liu, PhD Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders A Systematic Review // *Medicine* (Baltimore). 2016 Apr; 95(14): e3150. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998755/> (дата обращения: 08.06.2020).
2. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Воронина Е.В., Овсянников Евгений Сергеевич, Жусина Ю.Г., Лабжания Н.Б. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа // *Гематология и трансфузиология*. 2016. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eritroferon-kak-eritroidnyy-regulyator-obmena-zheleza> (дата обращения: 08.06.2020).
3. Roth M.P., Meynard D., Coppin H. Regulators of hepcidin expression // *Vitam Horm*. 2019;110:101-129. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30798807> (дата обращения: 08.06.2020).
4. Влияние глюконатов 3d-металлов на активность антиоксидантных ферментов и окислительные процессы *in vivo* при экспериментальном иммунодефиците / О.А. Князева, С.И. Уразаева, И.Г. Конкина, Ю.И. Муринов // *Медицинский Вестник Башкортостана*. 2018. Т. 13. № 4 (76). С. 48-52.
5. Влияние глюконатов 3d-металлов на поглотительную и метаболическую активность фагоцитов при экспериментальном иммунодефиците / О.А. Князева, С.И. Уразаева, И.Г. Конкина, С.А. Усачев // *Современные проблемы науки и образования* [Электронный журнал]. 2018. № 4. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27852>.
6. Князева О.А. Антииммуносупрессивное действие глюконатов 3d-металлов при экспериментальном иммунодефиците / О.А. Князева, С.И. Уразаева, И.Г. Конкина // *Казанский медицинский журнал*. 2018. № 2. С. 255-259.
7. Панахова Д.З. Анемия хронических заболеваний // *Вестник гематологии*. 2017. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-hronicheskikh-zabolevaniy-1> (дата обращения: 08.06.2020).
8. Mitchell D. Knutson Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis // *J Biol Chem*. 2017 Aug 4; 292(31): 12735–12743. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546014/> (дата обращения: 08.06.2020).
9. Negin Shokrgozar, Habib Allah Golafshan Molecular perspective of iron uptake, related diseases, and treatments // *Blood Res*. 2019 Mar; 54(1): 10–16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439303/> (дата обращения: 08.06.2020).
10. Gao G., Li J., Zhang Y., Chang Y.Z. Cellular Iron Metabolism and Regulation // *Adv Exp Med Biol*. 2019;1173:21-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31456203> (дата обращения: 08.06.2020).
11. Gregory J. Anderson, David M. Frazer Current understanding of iron homeostasis // *Am J. Clin Nutr*. 2017 Dec; 106(Suppl 6): 1559S–1566S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701707/> (дата обращения: 08.06.2020).
12. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак // *Российский биотерапевтический журнал*. 2017. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-zheleza-ferroptoz-rak> (дата обращения: 08.06.2020).
13. Papanikolaou G., Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis // *IUBMB Life*. 2017 Jun; 69(6):399-413. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387022> (дата обращения: 08.06.2020).
14. Veena Sangkhae, Elizabeta Nemeth Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin // *Adv Nutr*. 2017 Jan; 8(1): 126–136. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227985/> (дата обращения: 08.06.2020).
15. Silvestri L., Nai A., Dulja A., Pagani A. Hepcidin and the BMP-SMAD pathway: An unexpected liaison // *Vitam Horm*. 2019;110:71-99. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30798817> (дата обращения: 08.06.2020).
16. Raffaella Gozzelino, Paolo Arosio Iron Homeostasis in Health and Disease // *Int J Mol Sci*. 2016 Jan; 17(1): 130. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730371/> (дата обращения: 08.06.2020).
17. Sangkhae V., Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin // *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1):126-136. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096133> (дата обращения: 08.06.2020).
18. Arezes J., Foy N., McHugh K., Sawant A., Quinkert D., Terraube V., Brintha A., Tam M., LaVallie E.R., Taylor S., Armitage A.E., Pasricha S.R., Cunningham O., Lambert M., Draper S.J., Jasuja R., Drakesmith H. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6 // *Blood*. 2018 Oct 4;132(14):1473-1477. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238155/> (дата обращения: 08.06.2020).
19. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Pasini A., Ubezio C., Costanzo F., Grataroli D., Masotti M., Alvisi C., Corazza G.R. Intestinal expression of genes implicated in iron absorption and their regulation by hepcidin // *Clin Nutr*. 2017 Oct;36(5):1427-1433. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729173> (дата обращения: 08.06.2020).