

The basis of regulation of iron metabolism*N. V. Tsvetaeva, A. A. Levina, U. I. Mamukova***SUMMARY**

Our knowledge of poorly studied aspects of iron metabolism has greatly expanded last 5–10 years. The new experimental techniques of genetic modeling allowed to reveal and to study iron absorption and interaction of factors, influencing its metabolism in both healthy and ill individuals. This article aims to acquaint a broad spectrum of physicians with new data according to iron metabolism. The particular attention is devoted to hepcidin, a key iron-regulating hormone, mediating the anemia of chronic diseases and linking of iron metabolism and immune response. Evidence concerning the interaction of hepcidin with other iron-regulating proteins and hypoxia induced factor (HIF-1), as well as pathogenesis of some iron deficiency and iron overload has been presented.

Keywords:

regulation of iron metabolism, transporters of iron, hepcidin, ferritin, disorder of iron metabolism.

Hematology Research Centre RAMS, Moscow

Контакты: ntsvet@blood.ru

Принято в печать: 27 сентября 2010 г.

Основы регуляции обмена железа

*Н. В. Цветаева, А. А. Левина, Ю. И. Мамукова***РЕФЕРАТ**

За последние 5–10 лет произошел существенный прогресс в понимании ранее мало изученных звеньев регуляции обмена железа. Благодаря новым экспериментальным технологиям генетического моделирования раскрыты процессы всасывания железа и взаимодействия факторов, влияющих на его метаболизм в норме и патологии. Цель публикации — ознакомить широкий круг врачей с новыми данными о метаболизме железа. Особое внимание уделено гепсидину, который был признан ключевым железорегуляторным гормоном, медиатором развития так называемой анемии хронических воспалительных процессов и связующим звеном метаболизма железа и иммунного ответа. Приводятся сведения о взаимосвязи гепсидина с другими железорегуляторными протеинами и гипоксией индуцированным фактором (HIF-1), механизмах некоторых форм железодефицитных состояний и перегрузки организма железом.

Ключевые слова

регуляция обмена железа, железосвязывающие белки, ферритин, гепсидин, нарушения обмена железа.

ВВЕДЕНИЕ

Железо играет одну из ключевых ролей в жизнеобеспечении клеток: связывает кислород и осуществляет его транспортировку гемоглобином и накопление миоглобином, принимает участие в росте и пролиферации клеток, является важнейшим кофактором митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса, синтеза ДНК. В связи с этим всегда вызывал интерес вопрос поддержания баланса железа в организме. За последние 5–10 лет произошли существенные сдвиги в познании мало изученных звеньев обмена железа. Благодаря новым экспериментальным технологиям генетического моделирования раскрыты и изучены процессы всасывания железа и взаимодействия факторов, влияющих на его метаболизм в норме и патологии. Новые представления о регуляции обмена железа

и новые подходы к коррекции дефицита и избытка железа в организме внедряются в медицинскую практику и вытесняют пренебрежительное отношение к проблемам избытка и недостатка железа в организме.

Цель публикации — ознакомить с новыми данными о метаболизме железа как можно более широкий круг врачей, прежде всего гематологов и онкологов.

Гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от самого мощного окислителя — свободной молекулы железа. Основными железосвязывающими белками служат ферритин, трансферрин и лактоферрин. При избыточном депонировании железа ферритин теряет часть белка и превращается в нерастворимый гемосидерин.

Таблица 1. Основные белки, участвующие в метаболизме железа, и краткая характеристика их роли

Основные белки метаболизма железа	Функция
Трансферрин	Транспорт Fe ³⁺ в плазме
Лактоферрин	Транспорт железа, бактерицидная функция
Ферритин	Депонирование железа в клетках. Содержание ферритина в плазме отражает запасы железа в организме и выраженность воспаления при воспалительных процессах
Гемосидерин (нерастворимый продукт деградации ферритина)	Депонирование железа в тканях
Гепсидин (Hps)	Общепризнанный универсальный отрицательный регулятор обмена железа. Блокирует выход железа из энтероцита в кровотоке, блокирует выход железа из макрофагов
Двухвалентный транспортер металла (DMT-1), ранее обозначался как Nramp2/DCT-1	Транспорт свободного Fe ²⁺ через кайму апикальной мембраны энтероцита
Дуоденальный цитохром В (DcytB)	Ферроредуктаза. Преобразует Fe ³⁺ в Fe ²⁺ в просвете двенадцатиперстной кишки
Ферропортин (Fpt, IREG-1)	Перенос Fe ²⁺ через базальную мембрану в сосудистое русло
Трансферриновый рецептор (TfR)	Трансмембранный гликопротеид, связывается с комплексом Fe ³⁺ –трансферрин и погружает его в клетку путем эндоцитоза, где Fe ³⁺ освобождается и поступает во внутриклеточный пул
Транспортер гемового железа (HCP-1)	Единственный транспортер гемового железа в энтероцитах двенадцатиперстной кишки
Мобилферрин	Внутриклеточный транспортер, аналог трансферрина плазмы
IRE, IRP	Внутриклеточные протеины, реагирующие на потребность организма в железе и интенсивность всасывания железа
HFE	Контролирует формирование комплекса трансферринового рецептора с трансферрином

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССА ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА

Железо, поступающее с пищей, всасывается в тонком кишечнике благодаря протеинам энтероцитов. Несмотря на то что в этом процессе участвует небольшое количество железа (Fe), как его дефицит, так и избыток зависят в основном от поступления из пищи, поэтому белкам, участвующим в регуляции этого процесса, уделяется особое внимание [1, 2]. К этим белкам относятся ферропортин, дивалентный металлотранспортер, т. е. транспортер двухвалентных металлов (DMT-1), дуоденальный цитохром В (DcytB), гефестин, фактор высокого Fe (High Fe), название которого теперь известно только в виде аббревиатуры HFE, железо-регуляторный элемент (IRE) и железо-регуляторный белок (IRP), а также главный регуляторный пептид гепсидин [3]. В табл. 1 коротко освещена функция этих протеинов.

Для метаболизма железа наиболее важны клетки, находящиеся в эпителиальном слое дуоденального отдела

кишечника, — энтероциты [1], которые являются высокоспециализированными клетками, координирующими абсорбцию и транспорт железа ворсинками. Поддержание баланса железа связано с жизненным циклом энтероцита, начинающегося с родоначальных молодых клеток, находящихся в крипте и преобразующихся в зрелые энтероциты на кончиках ворсинок. Клетки крипты кишечника — по сути клетки-предшественники, которые мигрируют к ворсинкам, дифференцируясь в энтероциты. В энтероцитах происходит программируемый синтез новых необходимых организму белков, ответственных за абсорбцию, хранение и транспорт пищевого железа. Регуляция абсорбции микроэлемента происходит в двух областях мембраны клетки: апикальной и базолатеральной (рис. 1).

Апикальная мембрана энтероцита специализирована для транспорта гема и Fe²⁺. Базолатеральная мембрана энтероцита служит местом перехода железа в кровотоке для дальнейшего его использования организмом. Железо, кото-

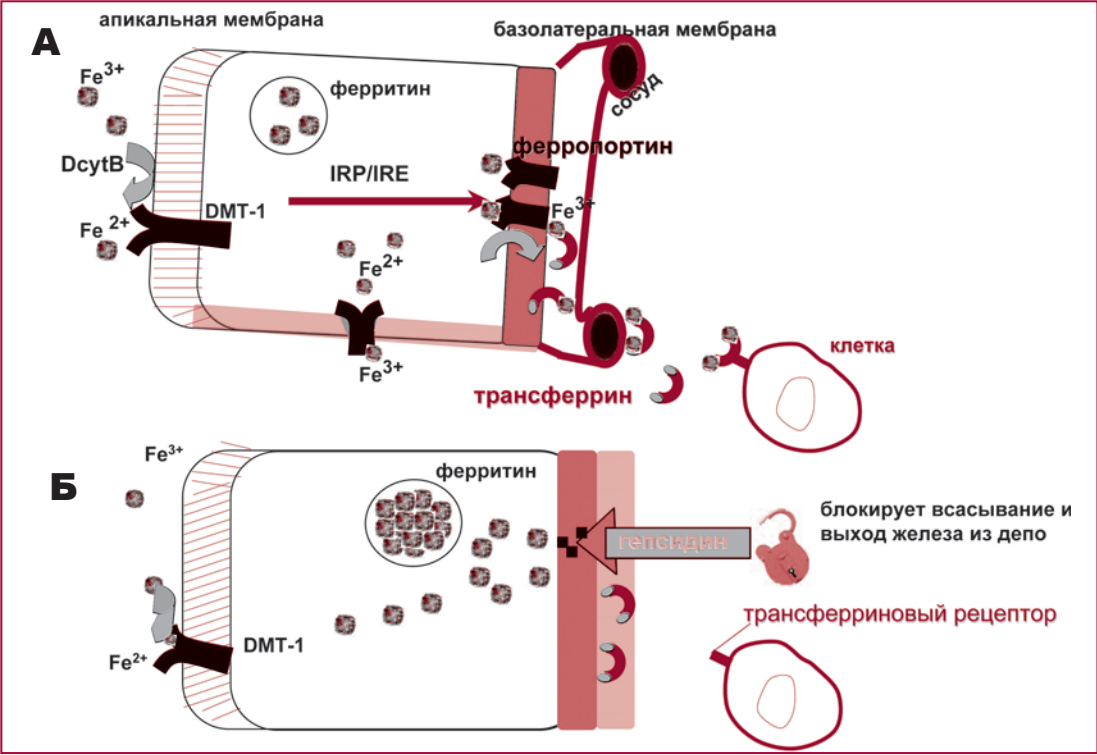


Рис. 1. (А) Схема транспортировки железа энтероцитом в норме. (Б) Схема транспортировки железа энтероцитом при перегрузке организма железом или при воспалительном процессе, стимулирующем выработку гепсидина, который блокирует перенос ионов железа в кровеносное русло

рое не было перенесено в плазму, теряется при слущивании кишечного эпителия. Железосвязывающие протеины продуцируются энтероцитами в соответствии с запросами организма на этот микроэлемент. Каждое поколение энтероцитов с продолжительностью жизни 2–4 дня запрограммировано на текущую потребность организма в железе [4, 5], поэтому вновь образованные энтероциты могут принципиально отличаться по степени абсорбции как от предыдущего, так и от их последующего слоя. При низком количестве железа в организме энтероциты активно всасывают его, синтезируя востребованные железотранспортные белки до тех пор, пока не произойдет насыщение плазмы железом. Новое поколение энтероцитов уже с иной композицией экспрессии генов и соответствующих им транспортных протеинов резко снижает абсорбцию железа до очередной смены поколения энтероцитов.

ГЛАВНЫЙ РЕГУЛЯТОР ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

В течение продолжительного периода искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма железа. В разное время возможным кандидатом был и сывороточный ферритин, и трансферрин, и даже трансферриновый рецептор. Кроме того, было известно, что активность эритропоэза может оказывать влияние на захват железа в кишечнике [1, 2]. Более поздние исследования установили, что гипоксия может быть независимым стимулом увеличения захвата железа в кишечнике. Только в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма железа является пептид гепсидин [4, 5]. Установлено, что гепсидин влияет не только на абсорбцию пищевого железа, но и на высвобождение его из макрофагов при рециклировании железа из фагоцитированных стареющих эритроцитов. К настоящему моменту с помощью многочисленных экспериментов доказано, что гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа [4, 6]. Это означает, что гепсидин оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др. (рис. 2).

Увеличение количества железа в организме стимулирует синтез гепсидина, при этом, чем он активнее, тем меньше всасывается железа в кишечнике и транспортируется из макрофагального депо в плазму. В свою очередь, уменьшение абсорбции железа в кишечнике с постепенным истощением транспортного пула железа вызывает угнетение синтеза гепсидина в печени. Соответственно принципу обратной связи восстанавливается как захват железа энтероцитами, так и выход его из тканевых макрофагов [1, 3, 4]. В то же время необходимо учитывать, что теоретическая схема всегда упрощает биологические процессы, поскольку существуют

влияния и взаимодействия, которые проявляются только со временем и занимают свои ниши, вытесняя «вопросы необъяснимых отклонений». Вероятно, так будет и с гепсидином.

Как представлено на рис. 1, А, железо, поступающее с пищей, находится в окисленной форме Fe^{+3} . На апикальной поверхности энтероцита и при участии DcytB, представляющего собой ферроредуктазу, оно преобразуется в Fe^{+2} , а затем с помощью DMT-1 начинает свое перемещение к базолатеральной поверхности клетки [6]. Транзит железа через энтероцит — быстро изменяющийся (перепрограммируемый) рН-зависимый процесс. Захват железа DMT-1 осуществляется в соответствии с уровнем лабильного пула железа, что влияет на его перенос в различные участки клетки. По мере созревания энтероцитов и перемещения их в ворсинки разворачивается экспрессия вначале криптоспецифических, а затем энтероцит-специфических белков, ответственных за интенсивность захвата и доставку железа в кровотоки. Синтез этих белков зависит от запасов железа и лабильного пула [3], на изменение которых в первую очередь реагирует взаимосвязанная протеиновая пара — IRE и IRP [5, 6]. При низких запасах железа взаимодействие IRP с IRE стимулирует экспрессию трансферринового рецептора (TrfR) энтероцитом в дуоденальной крипте и, соответственно, всасывание железа. Напротив, при высоких запасах железа IRP не связывается с IRE, из-за чего синтеза TrfR не происходит и железо не может попасть в клетку. Одновременно уровень дуоденального ферритина меняется с противоположной закономерностью: уменьшается при увеличении всасывания железа и повышается при его высокой внутриклеточной концентрации, поскольку его дальнейший транзит блокирован (см. рис. 1, Б). IRE и DMT-1 должны деградировать при высоком лабильном пуле железа. В соответствии с современным пониманием проблемы большой лабильный пул железа вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина в печени, что приводит к его высокой концентрации в плазме. Это, в свою очередь, подавляет синтез DMT-1, уменьшая абсорбцию железа клетками крипты [7]. Как уже упоминалось, сложившийся порядок захвата железа остается неизменным в течение всей короткой жизни эпителиальных клеток кишки (2–4 дня). Особого внимания заслуживает HFE — трансмембранный белок основного комплекса семейства белков гистосовместимости 1-го класса, ответственный за ограничение абсорбции железа в кишечнике [6]. HFE связывает TrfR с высокой аффинностью, близкой к трансферрину, тем самым блокируя соединение трансферрина с TrfR и формирование эндосомы, а значит, и проникновение железа в ткани. Хотя до сих пор нет полной ясности о локализации и функции HFE, его значение для поддержания гомеостаза железа неоспоримо, поскольку мутации его гена (Cys 282 — Tyr и His 63 — Asp и др.)



Рис. 2. Функции гепсидина — отрицательного регулятора метаболизма железа

приводят к тяжелой перегрузке железом — наследственному гемохроматозу. Сущность этой патологии заключается в неограниченном взаимодействии трансферрина с TfR и, как следствие, постоянное накопление железа в тканях [8].

Таким образом, в клетках-предшественниках эритроцита происходит регуляция абсорбции железа благодаря белкам DMT-1, HFE, IRE и IRP. По мере созревания эритроцита, как уже упоминалось, железо перемещается к базолатеральной поверхности клетки, где оно соединяется с ферропортином и переносится через мембрану в плазму (см. рис. 1, А). Ферропортин, согласно своей функции, появляется уже в зрелых эритроцитах и отсутствует в клетках крипты. Этот белок также обнаруживается в печени, в основном в купферовских клетках, и в трофобластах. Регуляция продукции ферропортина, видимо, осуществляется при участии IRE и IRP [8]. При низком внутриклеточном содержании железа уровень ферропортина в кишечнике снижается, поскольку уменьшен перевод железа в плазму. Однако при железодефицитной анемии (ЖДА) и гипоксии в дуоденальном эпителии происходит обратная регуляция. Поэтому пришли к выводу, что при нормальном содержании железа ферропортин локализован в основном внутри эритроцита, а при дефиците железа — на базолатеральной мембране [2]. Обнаружены доказательства влияния гепсидина на транспортировку железа ферропортином, поскольку изменение структуры гепсидина вызывало гипохромную анемию при избытке железа в кишечнике. В транспорте железа через мембрану кроме ферропортина принимает участие гефестин. Гефестин — внутриклеточный аналог плазменного церулоплазмينا, оба содержат медь, обладают феррооксидазной активностью и окисляют Fe^{+2} в Fe^{+3} . Церулоплазмин обеспечивает присоединение Fe^{+3} к апотрансферрину, что превращает его в трансферрин, переносящий железо к клеткам-потребителям. В отличие от церулоплазмينا, находящегося в кровотоке, С-терминальная часть гефестина имеет мембраносвязанный домен, который осуществляет направленное феррооксидазное действие на поверхности клеток или в просвете везикул, тем самым регулируя концентрацию железа, транспортируемого из клетки в плазму. Поскольку с трансферрином может связываться лишь Fe^{+3} , то Fe^{+2} , соединенное с ферропортином, окисляется гефестином [1], после чего Fe^{+3} передается трансферрину плазмы, который и доставляет его тканям и клеткам. При «анемии, связанной с полом», для которой характерно уменьшение уровня гефестина, наблюдается парадоксальная перегрузка железом: в тканях выраженный дефицит, тогда как эритроциты перегружены железом [6]. Предполагается, что и здесь гепсидин оказывается регулятором количества гефестина, на что влияло изменение экспрессии мРНК гепсидина.

Таким образом, пищевое железо, всасываемое в кишечнике, строго контролируется и регулируется целым каскадом белков. Несмотря на то что такое железо составляет лишь малую часть микроэлемента в организме, его регуляция очень важна для поддержания гомеостаза. Безусловно, большая часть железа поступает обратно в русло из фагосом макрофагов после фагоцитоза стареющих эритроцитов. Детально этот процесс до сих пор неизвестен. Не совсем ясно, как железо входит в цитоплазму макрофагов, хотя установлено, что это происходит при участии ферропортина и феррооксидазной активности церулоплазмينا. Кроме того, макрофаги имеют белки-транспортёры — DMT-1 и IMP (integrin-mobilferrin protein), а также белки-регуляторы — HFE и IRP. Схематически данную картину рециклирования железа можно представить следующим образом:

1) железо в макрофагах освобождается из порфиринового кольца с помощью гемоксидазы;

2) входит в фагосомы (эндосомы) макрофагов при участии ферропортина и церулоплазмينا;

3) в эндосомах железо связывается с белками-транспортёрами — DMT-1 и IMP;

4) железо передается апотрансферрину.

Таким образом, железо разрушенных эритроцитов через ряд последовательных соединений с соответствующими белками почти полностью возвращается в кровоток в составе трансферрина.

Активность всех белков, участвующих в метаболизме железа, строго регулируется, что и дает возможность поддерживать гомеостаз железа в организме. Существует три основных пути регуляции: пищевой, накопления и эритропоэтический. Пищевой регулятор влияет на экспрессию DMT-1. Второй путь чувствителен к запасам железа в организме. Третий путь регуляции не реагирует на уровень железа в организме, а модулирует абсорбцию по интенсивности эритропоэза и при высокой его активности способен резко усилить всасывание железа. По современным представлениям, все три пути регуляции зависят от пептидного гормона гепсидина.

Следующий этап метаболизма железа — его потребление после всасывания или реутилизации макрофагами. Как известно, железо после выхода из эритроцита или макрофага связывается с трансферрином и с его помощью транспортируется к органам и тканям. Трансферрин представляет собой кислый гликопротеид, имеющий два железосвязывающих положения для двух атомов Fe^{+3} . Синтез трансферрина зависит от содержания железа в организме: при дефиците железа — повышается, а при избытке — снижается. Передача железа из трансферрина в клетку осуществляется с помощью TfR. TfR — это мембранный протеин, который связывается с трансферрином, образовавшийся комплекс TfR-трансферрин погружается внутрь эндоплазматической везикулы — эндосомы. Затем благодаря эндоцитозу эндосома окисляется H^+ -АТФ, что позволяет Fe^{+3} освободиться из трансферрина и оказаться внутри клетки. Железо, не востребованное организмом, хранится «упакованным» в молекулы ферритина и гемосидерина, структура которых обеспечивает изоляцию агрессивных ионов железа от внутренней среды организма. Эти белки создают депо железа. По мере необходимости железо из молекулы ферритина может снова связаться с трансферрином и транспортироваться в места биосинтеза.

Железо, поступившее в клетку, в конце концов оказывается в митохондриях. Каким образом железо доставляется в митохондрии, пока точно неизвестно, но есть предположение, что в этом процессе участвует белок DMT-1. Только для эритроидных клеток существуют доказательства специфического направленного движения железа в митохондрии под действием феррохелатазы, которая «вставляет» Fe^{+2} в протопорфирин IX, причем в норме существует очень точный контроль баланса синтеза гема и деградации эритроцитов.

Исходя из представленных данных, ясно, что нарушения регуляции метаболизма железа, вызванные наследственными или приобретенными причинами, ведут к дефициту или избытку железа в организме, чреваты серьезной патологией. Несмотря на огромные успехи в диагностике и терапии ЖДА, при недостатке железа в пище, дефекте его всасывания либо при длительной скрытой или очевидной кровопотере не все случаи данной патологии находят объяснение. Формируется раздел пока не изученных у человека генетических дефектов железосвязывающих протеинов, постепенно истощающих запасы железа, что также в итоге приводит к ЖДА, поэтому уже решенная, казалось бы, проблема остается насущной для медицины.

Основными регуляторами гомеостаза железа в настоящее время можно считать гепсидин, ферритин, трансферрин и TfrR. В последние годы к этой когорте стали относить так называемый фактор, индуцированный гипоксией, и эритропоэтин. Коротко остановимся на характеристике наименее известных факторов.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕПСИДИНА

Гепсидин — 25-аминокислотный пептид, богатый цистеином с четырьмя дисульфидными мостиками, который синтезируется в печени [9]. H. N. Hunter и соавт. [9] установили структуру молекулы гепсидина. Гепсидин человека формируется из C-терминальной части 84-аминокислотного предшественника. Впервые гепсидин был получен С. Н. Park и соавт. из мочи [4]. В дальнейшем этот пептид был выделен также из плазмы. Пропептид гепсидина кодируется мРНК, образующейся в результате транскрипции с экзона 3 гена *USF-2*, расположенного на хромосоме 19. Благодаря своей структуре гепсидин может иметь большую химическую реактивность. Прежде считали, что гепсидин обладает только выраженными антибактериальными свойствами. Уровень гепсидина в моче при развитии тяжелой инфекции повышается в 100 раз и более. Это и легло в основу положения о том, что гепсидин служит медиатором врожденного иммунитета. Однако, как было выяснено в последние годы, роль гепсидина в организме более значительная.

Связь между гепсидином и метаболизмом железа была впервые показана С. Pigeon и соавт. [10], которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами. При этом обнаружили, что мРНК экспрессируется не только под контролем содержания железа в пище, но и при воздействии индукторов воспаления — липополисахаридов. Использование современных генно-инженерных технологий и трансгенных линий мышей позволило показать, что гепсидин — отрицательный регулятор как захвата железа в тонком кишечнике, так и выхода железа из депонирующих его макрофагов, поскольку у мышей с отсутствием гена *USF-2*, т. е. при дефиците гепсидина, наблюдаются состояние перегрузки железом.

В последующих работах R. E. Fleming и W. S. Sly [8] предположили, что гиперпродукция гепсидина во время инфекции и воспаления может быть ответственна за так называемую анемию воспаления, или анемию хронических воспалительных заболеваний, сущность которой заключается в прекращении транспорта железа. Дальнейшие исследования, проведенные на линиях трансгенных мышей с увеличенной продукцией гена *USF-2*, показали, что гиперэкспрессия гепсидина ведет к острому дефициту железа. Так, мыши этих линий умирают вскоре после рождения в результате быстротечной гипохромной анемии. Это указывает на то, что гепсидин также является регулятором, блокирующим транспорт железа к плоду на плацентарном уровне. Мыши с частичным блокированием гена гепсидина выживают, хотя они имеют дефицит железа, который не удается восполнить парентеральным препаратом железа. Поэтому авторы сочли, что гепсидин оказывает блокирующее действие на транспорт железа во всех направлениях, включая внутренний эпителий, макрофаги, плаценту и другие типы клеток.

Работами G. Nicolas, D. A. Weinstein, E. C. Nemeth и соавт. и другими [11–15] доказано главенствующее значение гепсидина при возникновении дефицита железа в циркуляции при анемии хронических воспалительных заболеваний. Так, было показано, что экспрессия мРНК гепсидина при бактериальной инфекции может повышаться в несколько тысяч раз и, соответственно, уровень гепсидина

в моче увеличиваться в сотни раз. В серии экспериментов с введением липополисахарида в качестве индуктора воспаления одновременно с повышенной экспрессией гепсидина увеличивался уровень сывороточного ферритина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [14–16]. Вероятно, бактерии и патоген-специфические макромолекулы, такие как липополисахариды, действуют на макрофаги, в т. ч. и печеночные клетки Купфера, вызывая продукцию ИЛ-6. В свою очередь, данный цитокин стимулирует синтез гепсидина в печени индукцией его мРНК [16]. Та же картина наблюдается при опухолях: анемия, высокий уровень гепсидина, ферритина и ИЛ-6. Это еще раз подтверждает положение о том, что увеличение продукции гепсидина при воспалении и способность трансгенного или опухолю-модифицированного гепсидина подавлять эритропоэз путем истощения железа связаны с ключевой ролью гепсидина в метаболизме железа. Обратная ситуация возникает при глубоких анемиях и гипоксии [16]. В этих условиях наблюдается уменьшение экспрессии гена гепсидина, что ведет к увеличению транспортного пула железа, поступающего как из макрофагов, так и из кишечника.

ЗНАЧЕНИЕ HIF И ГИПОКСИИ

При гипоксии происходит увеличение так называемого фактора, индуцированного гипоксией (HIF), который сопряжен с экспрессией гена эритропоэтина, тем самым косвенно включаясь в метаболизм железа [17]. HIF, так же как эритропоэтин, синтезируется в почках, непосредственного взаимодействия между гепсидином и HIF, видимо, не происходит, однако прослеживается опосредованное влияние этих гормонов на метаболизм железа. Как правило, отмечается последовательное увеличение HIF, эритропоэтина и эритропоэтической активности костного мозга. Это ведет к быстрой мобилизации запасов железа из макрофагальных клеток и использованию его для синтеза гемоглобина. Подавление синтеза гепсидина имеет место как при дефиците железа, например, у трансгенных мышей линий *sla* и *mk*, у которых генетически ограничено всасывание железа в тонком кишечнике, так и при экспериментальных гемолитических анемиях, вызванных введением фенилгидрозина [6].

По данным E. Nemeth и соавт. [13, 14], супрессивный эффект острой гемолитической анемии на выработку гепсидина наблюдается даже при перегрузке организма железом, подтверждая тем самым, что потребности эритропоэза в железе служат первостепенным стимулом даже при избытке железа, который должен был бы повысить продукцию гепсидина. Биологическая целесообразность иерархии эффектов может объяснить, почему при наследственных гемолитических анемиях развивается гемосидероз. Поскольку в подобных случаях уменьшение уровня гепсидина ведет к перегрузке организма железом, на сегодня только рациональная хелаторная терапия может предотвратить нарастающий избыток железа, а в будущем клиническую значимость, возможно, приобретут агонисты гепсидина, которые смогут регулировать всасывание и транспортировку железа.

При наследственном гемохроматозе (НГХ) [19, 20], вызываемом мутациями гена белка HFE, наблюдается снижение продукции гепсидина, что с логической точки зрения не совсем ясно. Выявлено несколько семей с мутациями в гене гепсидина [6, 19]. При этом виде НГХ наблюдается резкий дефицит гепсидина, заболевание проявляется очень рано быстро нарастающей перегрузкой организма железом с развитием сахарного диабета, аритмии и сердечной недостаточности, катаракты, фиброза печени. Течение крайне тяжелое и без своевременной терапии регулярными крово-

пусканиями и хелаторами железа возможен летальный исход в возрасте до 30 лет.

Для того чтобы ответить на вопрос, как гепсидин регулирует транспорт железа, D. M. Frazer и соавт. изучали уровень различных компонентов абсорбционного пути гепсидина на модели железодефицитного состояния и при воспалении, вызванном введением провоцирующего агента — полного адьюванта Фрейнда. При дефиците железа происходило уменьшение гепсидиновой мРНК и, соответственно, повышались значения DcytB, DMT-1 и ферропортина, а уровень гепестина не изменялся. При введении адьюванта Фрейнда экспрессия мРНК гепсидина максимально увеличивалась через 8 ч, а синтез Dcyt B, DMT-1 уменьшался через 16 ч, значения же ферропортина и гепестина не изменялись. Однако в регуляции взаимоотношений между гепсидином и DMT-1 остается еще достаточно вопросов. Например, показано, что время подавления гепсидиновой мРНК изменяется с увеличением экспрессии мРНК дуоденального транспортера и зависит от дифференциации клеток крипты в эпителиальные клетки, но это не объясняет, в какой момент происходит увеличение абсорбции железа через эпителий кишечника. В свою очередь, несмотря на очевидность того, что продукция гепсидина регулируется уровнем железа, до сих пор нет понимания природы данного сигнала. Установлено, что гепсидиновая мРНК не содержит регуляторных механизмов, распознающих железо, но может регулироваться транскрипционным фактором, на который влияет избыток железа.

Белок HIF-1 играет ключевую роль в клеточном ответе на гипоксию [17, 18], включаясь в регуляцию генов, ответственных за энергетический обмен, ангиогенез и апоптоз. HIF-1 состоит из двух субъединиц: HIF-1 α и HIF-1 β . Цепи HIF-1 α при нормальных условиях быстро разрушаются протеазами, но при гипоксии они стабилизируются. В связи с этим HIF-1 при недостатке кислорода активен. Очень важную роль в регуляции HIF-1 имеет ген фон Гиппеля — Ландау (VHL), который оказывает супрессорное действие на раковые клетки и регулирует продукцию белка VHL [21]. При аминокислотной замене в пролиновом остатке этого белка нарушается активность пролиновой гидроксилазы, и даже при избытке кислорода концентрация HIF-1 α остается очень высокой. В ряде работ показано, что взаимодействие VHL и HIF-1 — железозависимый процесс и железо необходимо для кислородзависимой деградации HIF-1 α . Система HIF-1 лежит в основе регуляции продукции эритропоэтина почками. Активация HIF-1 происходит при карциноме почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о принципиальных изменениях в понимании метаболизма железа и пересмотре значения ряда железосвязывающих протеинов в общебиологических процессах. Сегодня всеми исследователями после многолетних поисков гепсидин был признан ключевым железорегуляторным гормоном, медиатором так называемой анемии хронических воспалительных процессов и связующим звеном

метаболизма железа и иммунного ответа. Дальнейшее изучение взаимоотношений между гепсидином и HIF-1, а также гепсидина с другими железорегуляторными протеинами в ближайшее время изменит устоявшиеся принципы медицинской практики как при некоторых железодефицитных состояниях, так и при генерализованных и локальных гемосидерозах. Если данные положения верны, то в будущем возможно применение гепсидина и его антагонистов, а также HIF-1 в качестве средств терапии как определенных форм гемохроматоза, так и анемии воспаления, резистентной к эритропоэтину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96(13): 4020–7.
2. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 94–102.
3. Eisenstein R.S., Bieming K.P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128: 2295–8.
4. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 7806–10.
5. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Inv.* 2006; 36: 301–8.
6. Gaus T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation *Blood* 2003; 102(3): 783–790.
7. Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M. et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 835–44.
8. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J. Clin. Inv.* 2001; 108: 521–2.
9. Hunter H.N., Fulton D.B., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a antibacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37597–603.
10. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver-specific protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 7811–9.
11. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 4596–601.
12. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776–81.
13. Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461–3.
14. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.* 2004; 113: 1271–6.
15. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106(5): 1864–6.
16. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. *J. Clin. Inv.* 2002; 110: 1037–44.
17. Smith T.G., Roblins P.A., Ratcliffe P.J. The human side of hypoxia-inducible factor. *Brit. J. Haematol.* 2008; 141: 325–34.
18. Maxwell P. HIF-1: An oxygen response system with special relevance to the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2712–22.
19. Lebron J.A., Bennet M. J., Vaughn D.E. et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction transferring receptor. *Cell* 1998; 93: 111–23.
20. Swinkels D.W., Janssen M.C.H., Bergmans J., Marx J.J.M. Hereditary Hemochromatosis: Genetic Complexity and New Diagnostic Approaches. *Clin. Chem.* 2006; 52(6): 950–68.
21. Haase V.H. The VHL tumor suppressor in development and disease: functional studies in mice by conditional gene targeting. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2005; 16: 564–74.