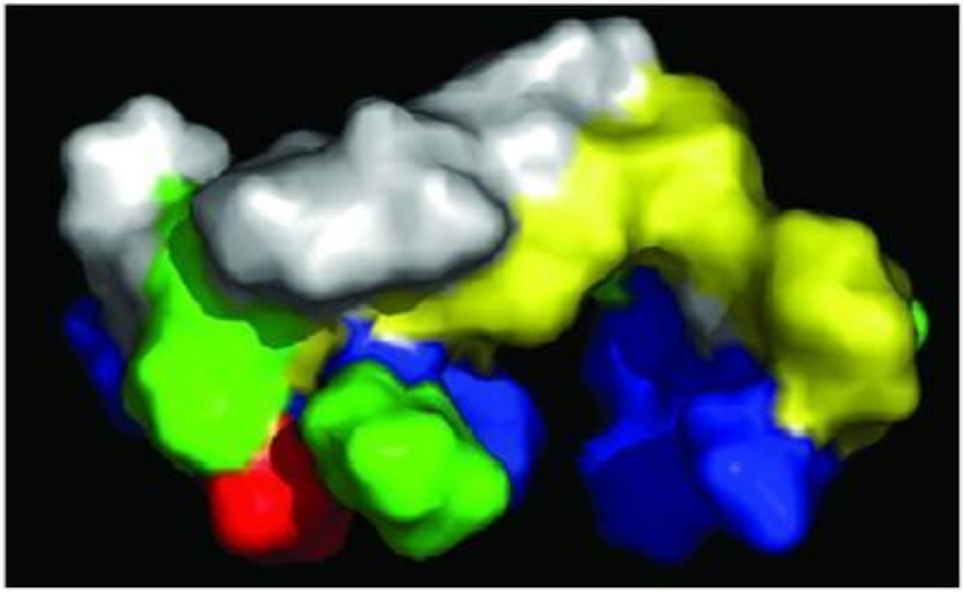
ГЕПСИДИН

РЕГУЛЯТОР ГЕМОСТАЗА ЖЕЛЕЗА

Гепсидин – регулятор эритропоэза



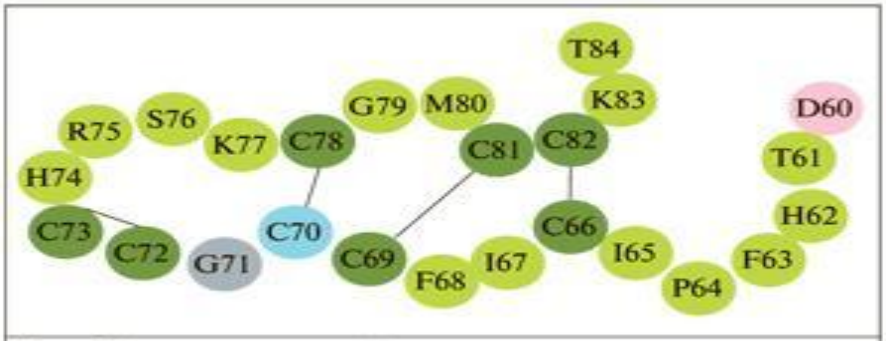


Рис. 4. Аминокислотный состав и структура гепсидина

Полипептид содержащий 25 аминокислотных остатков и 4 дисульфидные связи, богат цистеином (30%).

Снижает содержание железа в плазме 2 путями:

1. Снижает всасывание железа энтероцитами кишечника.
2. Блокирует железо в макрофагах, снижая реутилизацию.

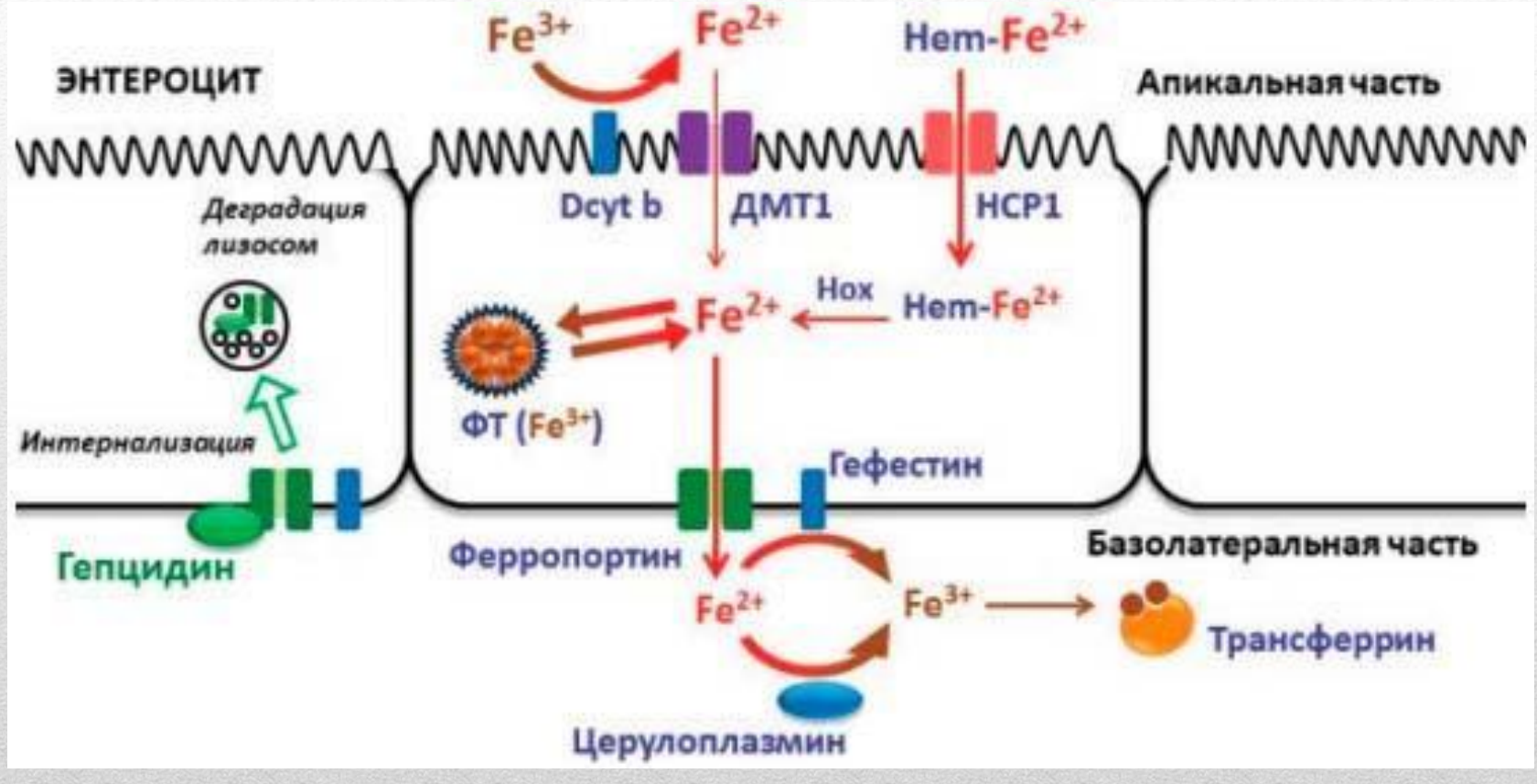
MyShared

Впервые связь между гепсидином и гомеостазом железа была продемонстрирована Pigeon и сооавторами, которые показали, что избыток железа в сыворотке крови приводит к повышенной экспрессии предшественника гепсидина в печени. Аналогичный эффект был зафиксирован ими при имитации воспалительного процесса путем иньекции мышам липополисахаридов (ЛПС).

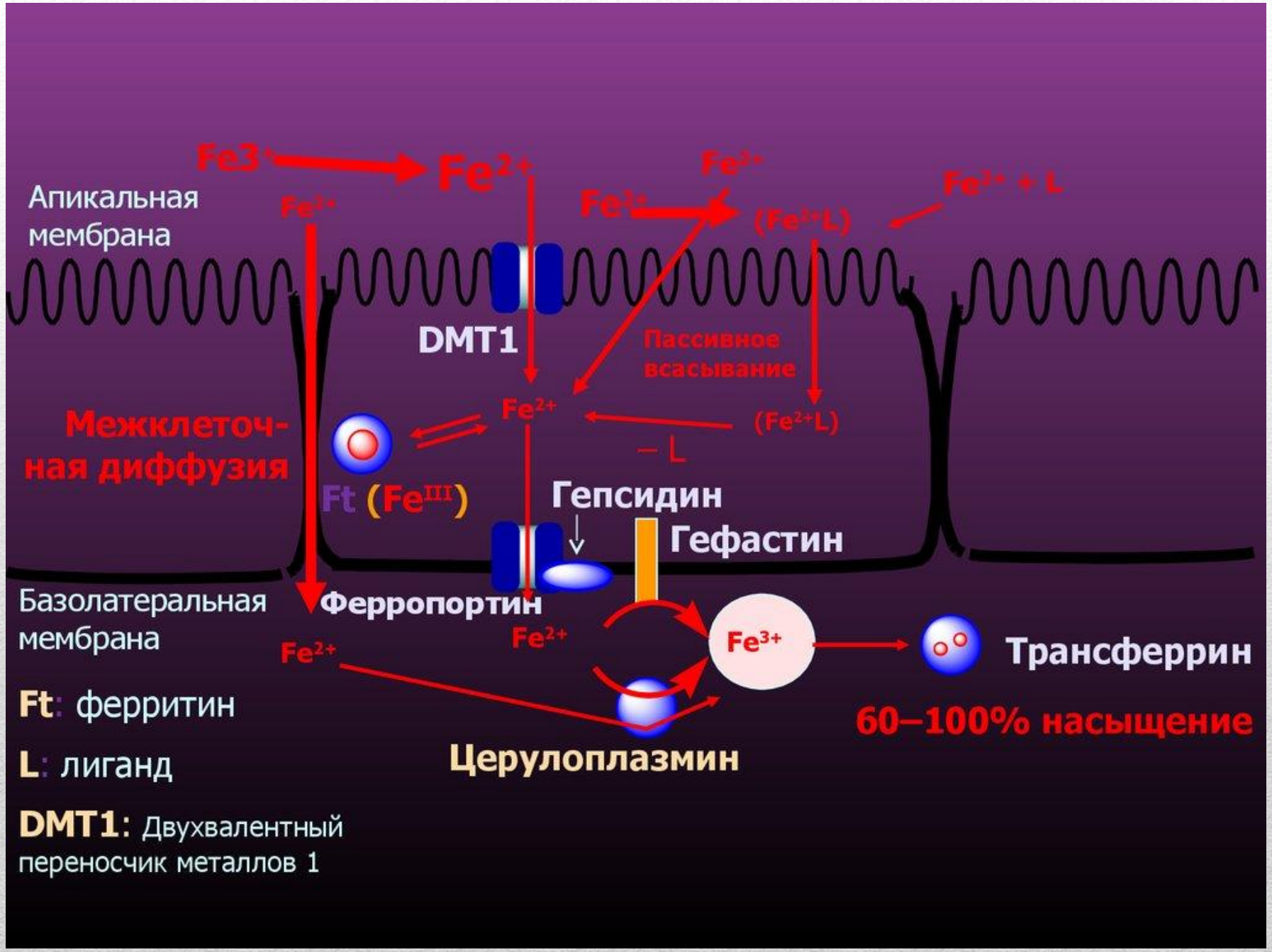
Эксперименты с трансгенными линями мышей позволили установить, что гепсидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонком кишечнике и его релиза из макрофагов. Такое заключение было основано на том факте, что у линии «нокаутных» мышей (*мыши с отсутствующим геном прогепсидина*) развивался гемохроматоз. В то же время исследования проведенные на трансгенных мышах с повышенной экспрессией гена прогепсидина показали, что повышенная продукция гепсидина ведет к острому дефициту железа и, как следствие, к гибели этих трансгенных мышей вскоре после рождения. Эти данные указывают на то, что гепсидин блокирует не только кишечное всасывание железа и его релиз макрофагами но и перенос через плаценту. Дальнейшие исследования позволили установить ингибирующее влияние гепсидина на транспорт железа повсеместно, включая разные типы клеток.

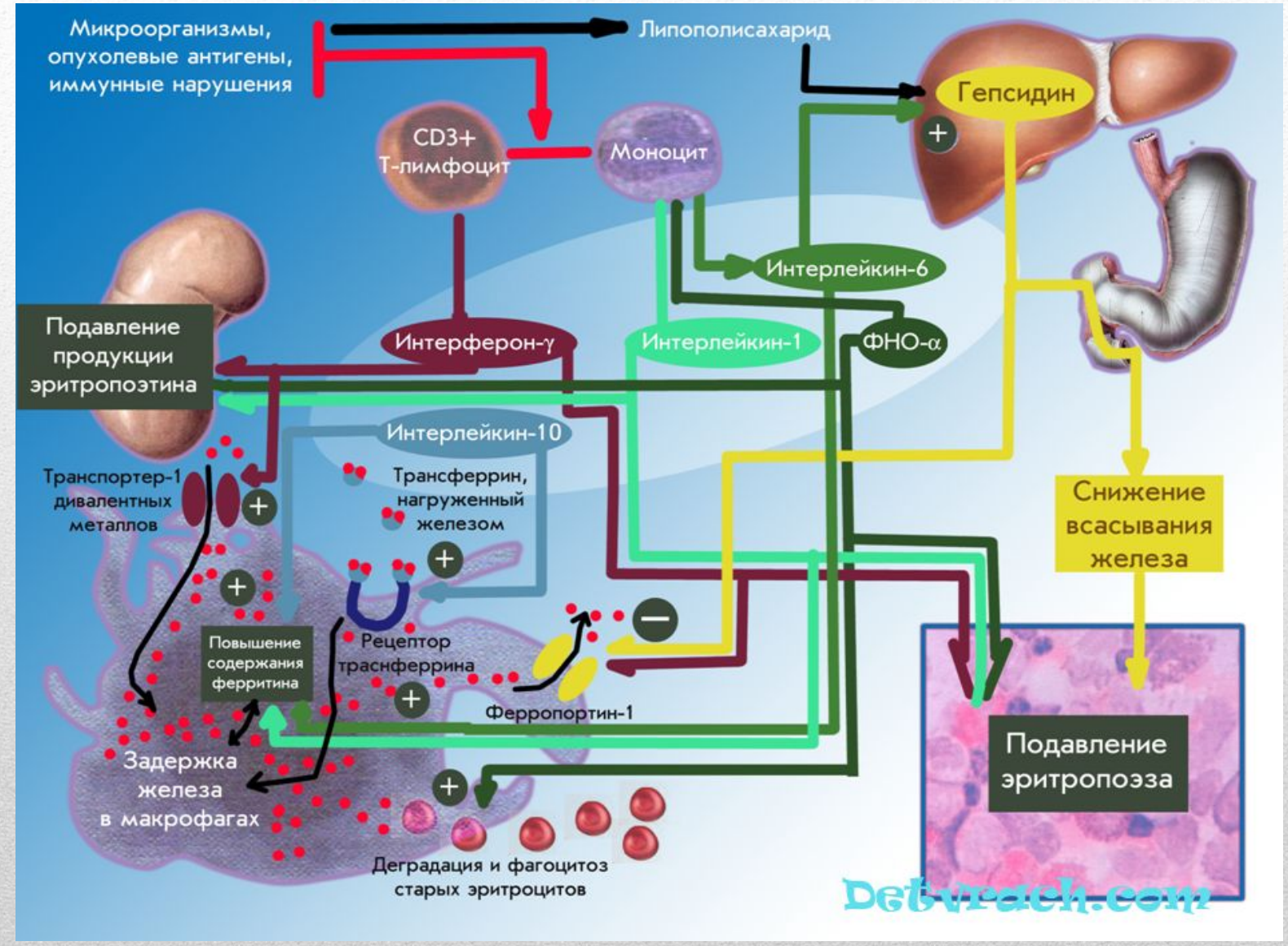
Рис. 1. Регуляция продукции гепсидина при воспалении.
(*Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. Il6 mediates hypo-ferramia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J. Clin. Inv. 2004; 113(9): 1271-1276*).

ИЛ-6, ФНО-α
Депонирование железа макрофагами в виде ферритина
Гепсидин
Ингибирование ферропортина (энтероциты, макрофага, гепатоциты)
Усиление связывания трансферрина TfR на макрофагах
Снижение поступления железа в кровоток
Увеличение поступления железа в макрофаг через влияние на двухвалентный металлотранспортер DMT-1
Функциональный дефицит железа


ЭНТЕРОЦИТ
Fe^{3+}
Fe^{2+}
Hem-Fe^{2+}
Апикальная часть
Dcyt b
ДМТ1
HCP1
Деградация лизосом
Hox
Fe^{2+}
Hem-Fe^{2+}
ФТ (Fe^{3+})
Интернализация
Гефестин
Гепцидин
Ферропортин
Базолатеральная часть
Fe^{2+}
Fe^{3+}
Трансферрин
Церулоплазмин

- Обладая свойствами, характерными для белков острой фазы, уровень гепсидина в крови повышается при любых воспалительных процессах, протекающих в организме. Это позволило предположить, что в патогенезе АХВЗ гепсидин выступает в роли непосредственного медиатора. Позже было показано, что повышенная продукция гепсидина при воспалениях осуществляется посредством провоспалительных цитокинов, наиболее эффективным из которых является интерлейкин-6 (ИЛ-6).


Fe3+
Fe2+
Fe2+
Fe2+
Fe2+
Fe2+ + L
(Fe2+L)
Апикальная мембрана
DMT1
Пассивное всасывание
Fe2+
(Fe2+L)
– L
Межклеточная диффузия
Ft (FeIII)
Гепсидин
Гефастин
Базолатеральная мембрана
Ферропортин
Fe2+
Fe2+
Fe3+
Трансферрин
60–100% насыщение
Церулоплазмин
Ft: ферритин
L: лиганд
DMT1: Двухвалентный переносчик металлов 1


Микроорганизмы, опухолевые антигены, иммунные нарушения
Липополисахарид
Гепсидин
CD3+ Т-лимфоцит
Моноцит
Интерлейкин-6
Интерферон-γ
Интерлейкин-1
ФНО-α
Подавление продукции эритропоэтина
Интерлейкин-10
Транспортер-1 дивалентных металлов
Трансферрин, нагруженный железом
Снижение всасывания железа
Повышение содержания ферритина
Рецептор трансферрина
Ферропортин-1
Задержка железа в макрофагах
Подавление эритропоэза
Деградация и фагоцитоз старых эритроцитов
Deb-vrach.com

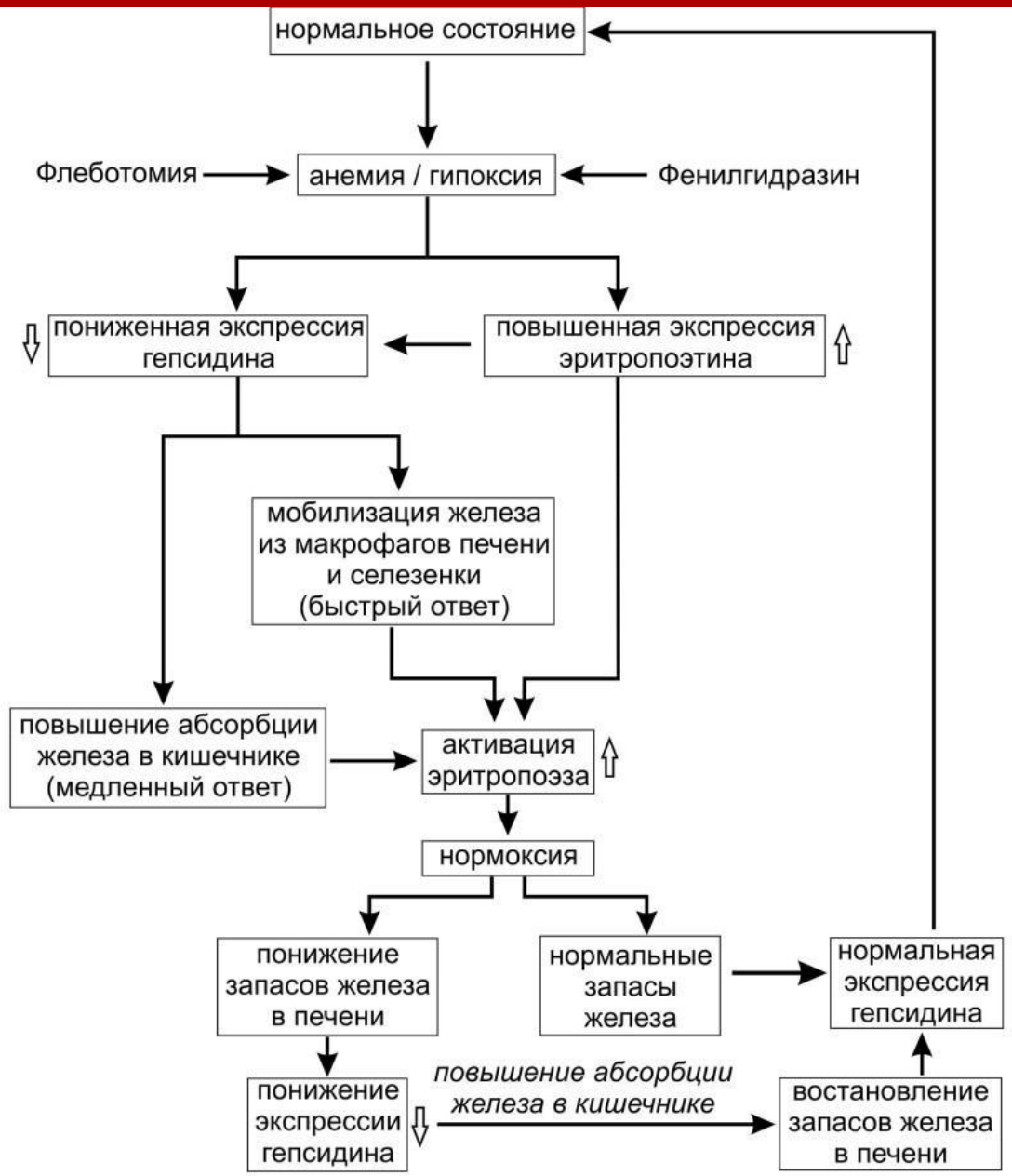


Рис. 2. Роль гепсидина в поддержании гомеостаза железа при анемии/гипоксии (*Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation, J. Clin. Inv. 2002; 11: 1037-1044*).

- Представленные данные позволили заключить, что гепсидин является принципиальным железорегуляторным гормоном и ключевым медиатором АХВЗ.
- Другими аргументами, свидетельствующими о ключевой роли гепсидина в регуляции метаболизма железа являются:
- Развитие анемии, резистентной к терапии препаратами железа у пациентов с гепсидин продуцирующими опухолями.
- Гемохроматозы наследственной природы, обусловленные мутациями в гене прогепсидина.
- Субнормальная абсорбция пищевого железа и задержка его освобождения из макрофагов — четко прослеживаются при инфекциях, опухолях и хронических воспалительных заболеваниях. Установлено, что при этих заболеваниях ограничено усвоение железа клетками предшественниками эритропоэза, даже при достаточности его запасов на начальных этапах развития анемии.
- Кроме регуляции абсорбции железа, гепсидин способен разрушать бактериальные мембраны, создавая неблагоприятное микроокружение для микроорганизмов попавших в кровоток.
- Гепсидин, индуцируя накопление железа макрофагами, лишает микроорганизмы необходимого компонента (железа) для продукции супероксиддисмутазы, которая, в свою очередь, защищает их от кислородных радикалов хозяина.

- http://www.diagen.am/site/for-specialist-item/gepsidin-regulyator-gomeostaza-zheleza
- http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/288/2008_1_2027.pdf