

ЛЕКЦИИ

© КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. -

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ - Fe, Zn, Си (лекция 4)

Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — проф. А.А. Майборода,
кафедра бионеорганической и биоорганической химии, зав. — проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. Описаны содержание в организме человека Fe, Zn, Си, их поступление, распределение, выведение, суточная потребность, источники, функции и наиболее важные нарушения.

Ключевые слова. Железо, цинк, медь.

ЖЕЛЕЗО

Поступление, распределение, депонирование, выведение

Общее содержание железа в организме взрослого человека составляет примерно 4 г (3,5—4,5 г, или 70 ммоль). Суточный прием железа для мужчин равен 10 мг, для женщин — 18 мг (в период беременности — 38 мг, лактации — 33 мг). Эритроциты содержат 65—70% всего железа, запасы железа (главным образом в селезенке, печени и костном мозге) составляют около 25%, миоглобин и другие гемпротейны — 4-5%, надолго всех содержащих железо ферментов приходится около 0,6%. Общее содержание железа в плазме около 20 мг, из них 4 мг — железо, связанное с трансферрином, 7 мг — свободно циркулирующее железо и 9 мг — другие соединения железа. В пище железо в основном находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}) и входит в состав белков или солей органических кислот. Освобождению железа из солей способствует кислая среда желудочного сока. Аскорбиновая кислота и другие восстанавливающие вещества, содержащиеся в пище, восстанавливают Fe^{3+} в Fe^{2+} , что значительно улучшает его всасывание, тогда как фитат, фосфаты и оксалаты образуют с железом нерастворимые комплексы и уменьшают его поступление в организм. Поэтому всасывание железа из животной пищи больше, чем из растительной. В суточном рационе обычно содержится 15—20 мг железа, а всасывается около 10 % от этого количества. Основные источники: печень, красное мясо, яйца, грибы, пивные дрожжи, семена тыквы, какао, фанат, яблоки и др. Всасывание определяется состоянием запасов железа в организме, оно увеличивается когда резервы истощаются и при усиленном эритропоэзе. Основным местом всасывания является проксимальный отдел тонкого кишечника. После попадания в клетки слизистой оболочки кишечника железо транспортируется либо непосредственно в кровоток, либо связывается с апоферритином, сложным железосвязывающим белком, с образованием ферритина, при этом ферритин окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} , последний ион остается в энтероцитах. Таким образом, снижается поступление железа в капилляры крови из клеток кишечника. Когда потребность в железе невелика, скорость синтеза апоферритина повышается, при недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется. Постоянное слушивание

клеток слизистой оболочки в просвет кишечника освобождает организм от излишков железа. Железо, поступающее в кровь, окисляется ферментом ферроксидазой (церулоплазмин) и транспортируется в основном в комплексе с трансферрином, каждая молекула которого связывает 2 иона Fe^{3+} одновременно с анионом CO_3^{2-} с образованием комплекса трансферрин-2 ($\text{Fe}^{3+}\text{-CO}_3^{2-}$). В норме трансферрин крови насыщен железом приблизительно на треть. Другой белок, обладающий высоким сродством к железу, — лактоферрин — присутствует в биологических секретах (бронхиальном, женском молоке и цитоплазме нейтрофилов). В кислой среде сродство лактоферрина к железу выше, чем трансферрина; поэтому в очагах воспаления и тканевого ацидоза железо может находиться в малорастворимых комплексах и поэтому не транспортироваться в кровь. Это объясняет снижение содержания железа в сыворотке крови в условиях воспаления. К транспортным белкам железа также относят гаптоглобин, гемопексин и альбумин.

В тканях железо используется для синтеза железосодержащих белков или депонируется в ферритине или гемосидерине. Свободное железо очень токсично, и связывание его с белками обеспечивает транспорт и хранение его с белками в нетоксичной форме. Ферритин — олигомерный белок, состоящий из 24 протомеров. Разный набор протомеров в олигомере ферритина определяет образование нескольких изоформ этого белка в разных тканях. Ферритин представляет собой полую сферу, внутри которой может содержаться до 4500 ионов Fe^{3+} . Ферритин содержится почти во всех тканях, но в наибольшем количестве в печени, селезенке и костном мозге. Незначительная часть ферритина экскретируется из тканей в плазму крови. Поскольку поступление ферритина в кровь пропорционально его содержанию в тканях, то концентрация ферритина в крови — важный диагностический показатель запасов железа в организме при железодефицитной анемии. Гемосидерин присутствует в клетках РЭС в виде нерастворимого комплекса.

Железо выводится из организма через желудочно-кишечный тракт (неабсорбированное и попавшее в просвет кишечника вместе со слущенными клетками слизистой оболочки) и путем десквамации кожи, а у женщин — во время менструаций. Очень небольшое количество железа выводится с мочой и потом. Общая

потеря железа в сутки — 1 мг. Атомы железа, освобождающиеся при распаде гемоглобина и возникновении некротических изменений в клетках, частично экскретируются, частично поступают в клетки РЭС и вновь используются для синтеза.

Содержание железа в клетках определяется соотношением скоростей его поступления, использования и депонирования и контролируется двумя молекулярными механизмами. Скорость поступления железа в незритроидные клетки зависит от количества белков-рецепторов трансферрина в их мембране. Избыток железа в клетках депонируется ферритином. Синтез апоферритина и рецепторов трансферрина регулируется на уровне трансляции этих белков и зависит от содержания железа в клетке.

Функции железа

1. Транспорт электронов (цитохромы, железо-сериновые белки)
2. Транспорт и депонирование кислорода (гемоглобин, миоглобин)
3. Участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутаза и др.), в структуре гемов растворимой гуанилилциклазы и цитохрома P-450,
4. Участие в образовании активных форм кислорода

Нарушения обмена железа

Причины снижения концентрации железа:

1. Снижение поступления железа в организм
 - 1.1. Общее голодание либо уменьшение продуктов питания, содержащих железо
 - 1.2. Нарушения всасывания железа в ЖКТ
2. Увеличение потерь железа при кровопотерях
3. Возрастание расходования железа организмом при беременности и последующем вскармливании ребенка
4. Острофазный ответ на инфекции, травму или злокачественное новообразование
5. Железодефицитная анемия:
 - 1 стадия: Снижение запасов железа без функциональных нарушений. Концентрация сывороточного ферритина < 12 мкг/л.
 - 2 стадия. Дефицитный эритропоэз. Гемоглобин в норме, протопорфирин эритроцитов повышен, синтез трансферрина увеличен, насыщение трансферина железом снижено (при степени насыщения < 15% функциональная способность белка нарушается).
 - 3 стадия. Железодефицитная анемия. Снижен гемоглобин, в костном мозге меньше железа, на поздних стадиях снижено железо в сыворотке.

Лечение: соли железа.

Причины повышения концентрации железа:

1. Гемохроматоз (бронзовый диабет) — часто врожденное заболевание, характеризуется увеличением абсорбции железа и отложением его в разных органах, что приводит к их фиброзу и функциональной недостаточности. Характерен для мужчин. Содержание железа может в десятки раз превышать норму. В норме сывороточное железо у мужчин — 14—32 мкмоль/л, у женщин — 18—45 мкмоль/л. Сывороточный трансфер-

рин до уровня >500 мкг/л. Лечение — повторные кровопускания.

2. Отравления железом. Трансферрин насыщен железом более чем на 70%.

Лечение — применение дефероксамина.

3. Лечение солями железа железодефицитной анемии, т.к. механизм эффективной экскреции железа за исключением десквамации клеток и кровопотерь отсутствует.

ЦИНК

Содержание, поступление, распределение, выведение

Общее содержание цинка в организме составляет 1,4-2,3 г (30 ммоль), из них 60% находится в мышцах, 30% - в костной ткани, 10% - в других тканях. В больших концентрациях цинк содержится в предстательной железе, сперматозоидах и тканях глаза. Из общего количества циркулирующего цинка ~80 % находится в эритроцитах, 3% — в лейкоцитах, остальное в плазме. Концентрация цинка в плазме 10—19 мкмоль/л. У цинка до 90%, находящегося в плазме, связано с альбумином и 10% с аг — макрогобулином. Уровень цинка в крови зависит от характера питания и регуляции гормонами. Для цинка характерен циркадный ритм с максимумом в 9 и 18 ч. Суточная потребность 10-15 мг. Всасывается его 30% в желудочно-кишечном тракте. Белки способствуют всасыванию, а растительные волокна, Са, фосфат, Си, Cd тормозят. Основные источники цинка: устрицы, пивные дрожжи, внутренности животных, зародыши пшеницы, семена тыквы и др. Цинком богаты арахис, бобовые, кунжут, но в этих продуктах он связан с фитатом и малоусвояем. Цинк экскретируется в мочу, желчь, панкреатический сок, кишечник и в молоко лактирующих матерей.

Функции цинка

1. Активирует более 200 ферментов, участвующих в обмене белков, нуклеиновых кислот, углеводов и липидов. Кофактор более 80 ферментов: лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы, ДНК- и РНК-полимеразы и др.
2. Необходим для образования «цинкового пальца» — важного домена в ряде белков, регулирующих действие стероидных и других липофильных гормонов и транскрипцию в целом.
3. Входит в состав инсулина. Участвует в проницаемости и транспорте через мембраны.
4. Участвует в созревании репродуктивных органов.
5. Играет важную роль в поддержании и развитии иммунного статуса, абсолютно необходим для развития и функционирования Т-лимфоцитов.
6. Матриксные металлопротеиназы — Zn-энзимы, разрушающие белки соединительной ткани (коллагеназы, желатиназы, эластазы, протеогликаназы и др.). Необходимы при овуляции, эмбрио-, морфо- и ангиогенезе, ремоделировании матрикса для миграции клеток и роста аксонов, инволюции матки, заживлении ран, а также при метастазировании.
7. В ЦНС выполняет роль нейротрансмиттера и

нейромодулятора. Освобождается при нейростимуляции, при возбуждении нервов и может менять функцию различных рецепторов и управляемых напряжением ионных каналов. Подобно глутамату и Ca^{2+} , избыточное выделение Zn может быть ответственно за смерть нейронов. В зависимости от концентрации, он может вызывать апоптоз или некроз (например, при ишемии мозга)

Нарушения обмена цинка

Причины снижения концентрации цинка:

1. Энтеропатический акродерматит
2. Парентеральное питание. Низкое содержание в рационе животных белков и высокое растительных белков, последние связывают цинк.
3. Метастазы карциномы в печень
4. Желудочно-кишечные заболевания
5. Острые инфекции
6. Легочной туберкулез
7. Беременность
8. Пернициозная анемия
9. Болезни почек
10. Гипоальбуминемия
11. Острый стресс
12. Ятрогенные причины: лечение анаболиками, кортикостероидами или металл-хелатными препаратами (пеницилламин), синтетическая диетотерапия.

Дефицит цинка задерживает рост и сексуальное развитие и вызывает дерматит, снижение остроты вкуса, анемию, атрофию тимуса и лимфоидной системы, снижение гуморального и клеточного иммунитета.

В некоторых сельских районах Ирана обнаружена эндемическая недостаточность цинка. Она проявляется в миниатюрном телосложении, анемии, низком уровне сывороточного альбумина и замедленном развитии репродуктивной системы. Недостаточность обусловлена потреблением традиционного местного блюда — бездрожжевого хлеба из частично очищенной муки, с высоким содержанием фитата, последний очень прочно связывает цинк, затрудняя его всасывание в кишечнике. Необычное и довольно редкое проявление недостаточности цинка у отдельных людей состоит в нарушении восприятия ими вкуса и запахов. Некоторые запахи искажаются до такой степени, что обыкновенная пища или кулинарные запахи кажутся отвратительными, в результате чего у человека возникает отвращение к пище и как следствие наблюдается сильное похудание.

Причины повышения концентрации цинка:

1. Острые и хронические отравления
2. Первичная остеосаркома костей
3. Коронарные заболевания сердца
4. Артериосклероз
5. Анемия

МЕДЬ

Общее содержание меди в организме 200 мг (1200 мкмоль), из них в печени 10%, в мышцах, почках, сердце — 70%. Суточная потребность 2—5 мг.

Усваивается 30 %. Три транспортных белка есть для меди: транскупреин, альбумин и церулоплазмин. Основные источники: огурцы, печень, мясо, рыба, какао, фундук, пивные дрожжи, шоколад и др. Мало в

молочных продуктах. Поглощение и выделение строго регулируется. Концентрация меди в плазме 8,8—17,5 мкмоль/л у мужчин и 10,7—26,6 мкмоль/л у женщин. Связано 90% с церулоплазмином, 10% с альбумином. Последний легче отдает медь и поэтому важнее для ее транспорта в организме. Характерны суточные колебания с максимумом утром.

Функции меди

1. Входит в активный центр большого количества ферментов (цитохромоксидаза, супероксиддисмутаза и др.)
2. Способствует образованию активных форм кислорода.
3. Участвует в процессах стимуляции эритропоэза и образовании гема
4. Участвует в синтезе коллагена.
5. Профилактика атеросклероза.

Нарушения обмена меди

Причины снижения концентрации меди:

1. Болезнь Уилсона (или Коновалова-Вильсона) — аутосомно-рецессивное заболевание, взгляды на патогенез которого резко изменились. Первичной является инактивирующая мутация транспортной АТФазы, выводящей медь из печени в желчь. В результате медь накапливается в печени, мозге (особенно в базальных ганглиях), почках и эритроцитах. Избыточное накопление меди в печени ингибирует присоединение меди к церулоплазмину и ведет к низкому содержанию церулоплазмина в плазме (2,9). Возникает гепато-церебральная дистрофия с развитием цирроза. Лечение заключается в применении пеницилламина — комплексона, связывающего и выводящего медь.
2. Болезнь Менкеса, проявляющаяся только у мальчиков, тоже результат патологии Си-транспортирующей АТФазы, но не в печени, а особенно в кишечнике. Это приводит к аккумуляции в нем меди; поражаются также нервная система, соединительная ткань и сосуды.
3. Анемия гипохромная, микроцитарная.
4. Заболевания ЖКТ.
5. Диспротеинемия, недостаточность белкового питания, ожоги.
6. Хроническая ИБС.
7. Нефротический синдром.

Недоношенные новорожденные наиболее предрасположены к дефицитным состояниям, т.к. запасы меди в печени формируются в третьем триместре беременности. Проявления дефицита меди включают нейтропению, анемию (резистентную к препаратам железа), остеопороз, различные костно-суставные нарушения, снижение пигментации кожи.

Причины повышения концентрации меди:

1. Инфекции и воспаление,
2. Усиленная пролиферация (беременность, лейкоз, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли),
3. Билиарный цирроз,
4. Брюшной тиф,
5. Острый инфаркт миокарда, инсульт,
6. Ятрогенные: лечение эстрогенами, прием пероральных контрацептивов или противосудорожных средств (карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина) — увеличивает синтез церулоплазмина в печени.

BIOLOGICAL ROLE OF MICROELEMENTS - Fe, Zn, Cu (LECTURE 4)

L.S. Kolesnichenko
(Irkutsk State Medical University)

Quantities of Fe, Zn and Cu in the human body, their influx, distribution, elimination, daily necessity, sources, functions and the most important disturbances are described.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: Учебник. // Под ред. Северина Е.С. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 779 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — СПб.: «ЭЛБИ-СПБ», 2001. - Второе издание. - 687 с.
3. Клиническая биохимия //Под ред. В.А. Ткачука. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 358 с.
4. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия.- М.: Мир, 2000. - 469 с.
5. Кон Р.М., Рот КС. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. — М.: Медицина, 1986. — 637 с.
6. Кулинский В.И. Лекционные таблицы по биохимии. — Иркутск ИГМУ, 2004. Изд. 6, Вып. 5.-110 с.
7. Литвицкий П.Ф. Патфизиология. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - Т.2. - С. 38-44.
8. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека,- М.:ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. - 572 с.
9. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. М.-СПб.: «Изд-во БИНОМ»- «Невский диалект»,1999. — 367 с.
10. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии: В 3-х томах. — М.: Мир, 1981. — 1878 с.
11. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. — М.: «Трида-Х», 2002.-С. 300-310.
12. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. // Под ред. Н.Тица. — М.: Изд-во «Лабинформ», 1997. — 942 с.
13. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Harper's Illustrated Biochemistry/ 26th Ed., Boston, N.Y. et al. - McCraw-Hill Co, 2003. - 693 p.