

Aby sa dosiahlo vstrebávanie, železité železo sa redukuje na železnaté (Fe^{2+}). Enterocyt redukuje trojmocné železo na svojej apikálnej membráne pomocou dvoch ferireduktáz, a to prostredníctvom duodenálneho cytochrómu B (Dcytb – duodenal cytochrome b) a šesť-transmembránového epiteliálneho antigénu prostaty 2 (STEAP – six-transmembrane epithelial antigen of the prostate). Po redukcii môže byť dvojmocné železo transportované do enterocytov cez transportér dvojmocného kovu 1 (DMT1 – divalent metal transporter 1) alebo transportér zinku Zrt-Irt like proteín 14 a 8 (ZIP – Zrt-Irt-like protein). Napokon, enterocyty sú tiež schopné absorbovať feritín z potravy mechanizmom endocytózy (7, 9, 10). Železo viazané v hémе vstupuje do bunky cez transportér, hémový nosičový proteín 1 (HCP1 – heme carrier protein 1) a následne je na železnatú formu degradované hemoxygenázou (HO-1). V enterocyte sa Fe^{2+} stáva súčasťou labilného poolu železa (LIP – labile iron pool). Zvyšok sa transportuje do bunkových zásob vo forme feritínu. Molekula zodpovedná za zabudovanie železa do feritínu je multifunkčný poly (rC) viažuci proteín 1 (PCBP – poly(rC) binding protein), ktorý slúži ako cytosolický železný chaperón (9, 10).

Železo sa podľa potrieb exportuje do obehu cirkulujúceho transferínu feroportínom 1 (FPN1), a to po oxidácii železnatého na železité železo multimednatou feroxidázou, hefaestínom (HEPH), za prítomnosti ceruloplazmínu (CP) na bazolaterálnej membráne enterocytu. FPN1 je jediným známym bunkovým exportérom železa a okrem exportu Fe z duodenálnych enterocytov je zodpovedný aj za mobilizáciu železa z hepatocytov a makrofágov recyklujúcich erytrocyty. Expresiu apikálnych DMT1 a bazolaterálnych FPN transportérov stimuluje faktor indukovaný hypoxiou 2 α (HIF – hypoxia-inducible factor) (Obr. 1A) (3, 7). Transferín, proteín viažuci železo produkovaný v pečeni, môže reverzibilne viazať dva železité ióny, čím mení svoju konformáciu na holotransferín. Zvyčajne je približne 30–40 % molekúl transferínu nasýtených železom, čo znamená, že väčšina transferínu v plazme má konformáciu nazývanú apotransferín a v prípade potreby môže tlmieť prebytok železa. Cirkulujúci holotransferín je absorbovaný prostredníctvom väzby na transferínový receptor 1 (TfR1). Následne prebehne endocytóza komplexu a vytvorí sa endozóm potiahnuté klatrínom. Po odstránení klatrínu protónové pumpy okyslia endozómovú matricu, indukujú konformačné zmeny v Tf a TfR1 a disociujú železité železo z komplexu. Tf zostáva naviazaný na svoj receptor, kým sa opäť neprenesie na bunkovú membránu (10). Železo sa potom môže redukovať na Fe^{2+} ďalšou feroreduktázou, šesťtransmembránovým epiteliálnym antigénom prostaty 3 (STEAP3). Napokon železnaté železo môže opustiť endozóm cez DMT1, aby ho bunka použila/uložila (7). Lysozomálna degradácia feritínu „feritinofágia“ je riadená autofagozomálnym receptorom, jadrovým koaktivátorom 4 (NCOA – nuclear receptor coactivator), ktorý sa akumuluje v bunkách v podmienkach obmedzenia železa, pôsobí ako receptor viažuci feritín a dodáva ho do lysozómov (11) – obrázok 1 B.

Prí recyklácii železa makrofágmi sú erytrocyty začlenené do fagolizozómu, kde sú degradované až do uvoľnenia hému. Ten je následne deštruovaný hemoxygenázou (HO-1) na biliverdín, oxid uhoľnatý a železnaté železo. Transport železa v makrofágu prebieha v troch fázach. Najprv sa hém transportuje do cytozolu cez fagozómovú membránu

pomocou génu reagujúceho na hém (HRG1 – heme-responsive gene). Po jeho degradácii je železnaté železo transportované cez cytoplazmu pomocou PCBP1 a nakoniec je dodávané do FPN1, aby bolo exportované a redukované CP v obehu, čo umožňuje jeho transport organizmom cez Tf (12).

Makrofágy tiež obnovujú hém z komplexov hemoglobín-haptoglobín (Hb-HP) alebo heme-hemopexín (HPX). Pri hemolýze sa hemoglobín uvoľňuje do obehu. V plazme je viazaný haptoglobínom a komplex Hb-HP je rozpoznávaný receptorom CD163. Ak je rýchlosť hemolýzy vysoká a haptoglobín je nasýtený, hemoglobín sa degraduje na hém a voľné hémové skupiny sa viažu na HPX. Komplex je rozpoznávaný prostredníctvom proteínu LRP/CD91 (LRP – lipoprotein receptor-related protein) súvisiaceho s lipoproteínovým receptorom s nízkou hustotou. Železo, ktoré sa intracelulárne nevyužíva, môže byť skladované vo forme feritínu – obrázok 1C (7, 10, 12).

Hlavný mechanizmus homeostázy železa sa sústreďuje na interakciu medzi regulačným hormónom železa hepcidínom, produkovaným hepatocytmi (produkt expresie génu HAMP – hepcidin antimicrobial peptide) a feroportínom, cez ktorý sa železo prenáša do krvnej plazmy (13) (Obr. 1). Hepcidín sa viaže na feroportín makrofágov a hepatocytov, eventuálne DMT1 enterocytov a vedie k internalizácii a degradácii feroportínu a transkripčnej inhibícii DMT1. V dôsledku toho sa znižuje transport železa z dvanástnika do krvného obehu, blokuje sa uvoľňovanie železa z makrofágov, ktoré recyklujú železo starnúcich erytrocytov a z hepatocytov uchovávajúcich železo. Následne je narušená recirkulácia železa a klesá hladina železa v sére. Produkcia hepcidínu sa zvyšuje ako odpoveď na preťaženie železom, zápal alebo infekciu, zatiaľ čo jeho syntéza je znížená v dôsledku nedostatku železa, zvýšenej erytropoézy a anémie/hypoxie. Z faktorov stimulujúcich erytropoézu znižujú expresiu hepcidínu erytropoetín a rastový diferenciačný faktor 15 (7, 9, 14). Expresia hepcidínu je regulovaná mnohými proteínmi – okrem iného kostným morfogénnym proteínom-6 (BMP – bone morphogenetic protein), hemojuvelínom (HJV), proteínom hemochromatózy (HFE), transferínovými receptormi TfR1 a TfR2. Ovplyvňujú ho tak zásoby železa v pečeni, ako aj obehové železo vo forme transferínu viazaného na železo (holotransferínu). Zvýšené hladiny železa stimulujú produkciu BMP-6, ktorý po väzbe na receptor vytvára komplex s HJV (koreceptor). Tento proces indukuje dráhu fosforylácie SMAD1/5/8 (SMAD – small mothers against decapentaplegic), čo vedie k zvýšenej expresii génov hepcidínu. Podobne sa na expresii HAMP podieľa aj BMP-2. BMP2/6 regulácia génu HAMP predstavuje spätnú väzbu na zabránenie preťaženiu železom s následným poškodením tkaniva (9, 14, 15).

Nedávno bol hormón erytoferrón (ERFE) spojený s erytropoézou a rovnováhou železa. ERFE produkujú erytroblasty prostredníctvom signálnej dráhy JAK/STAT5 (JAK – Janus kinase / STAT – signal transducer and activator of transcription) ako odpoveď na zvýšenú erytropoézu (erytropoetín). Ukázalo sa, že ERFE potláča transkripciu hepcidínu v hepatocytoch (viaže sa na heterodiméry BMP6 a BMP2/6 a sekvstruje ich, čím zabraňuje signalizácii BMP/SMAD na hepcidín), čím zvyšuje dostupnosť železa pri stavoch spojených s vyššou potrebou železa (16).

Na bunkovej úrovni je regulácia metabolizmu železa a erytropoézy primárne regulovaná hypoxiou indukovanými faktormi a regulačnými