

آهن و هورمون

آهن از بدن زن خارج می شود. در زن و مرد، گاه از همان خراش های جزئی در پوست و مخاط، مقداری خون/آهن بیرون می ریزد. مقدار آهنی که هر شبانه روز از این راه ها ازدست می رود، در مردان، ۶/۰ میلی گرم و در زنان ۳/۱ میلی گرم است.

آهن به دوسورت فرو و فریک در غذاها وجود دارد. تنها آهن فرو قابل جذب و استفاده است. اسید معده با کمک موادی دیگر نظیر ویتامین C، آهن فریک را به آهن فرو تبدیل می کند. معده پروتئینی به نام گاستروفرتین تولید می کند؛ آهن فرو در همان معده به این پروتئین می چسبد، به دوازدهه و بخش های پائین تر روده برده می شود. آهن، هموگلوبین، میوگلوبین موجود در غذا توسط آنتروسیت ها جذب می شود و در همان جا نگهداشته می شود تا دستور ترشح آن به درون خون صادر شود. آهن فرو به محض ترشح به درون خون به پروتئین دیگر به نام آپوترانسفرین می چسبد و ترانسفرین را می سازد. پیوند آهن به ترانسفرین، بسیار ناپایدار است. ترانسفرین، آهن را به سرتاسر بدن می برد و در اختیار یاخته های ذخیره کننده و نیازمند قرار می دهد. هپاتوسیت ها در همان چرخش اول، مقدار زیادی از آن را جذب و در خود ذخیره می کنند. کبد جایگاه اصلی را در ذخیره کردن آهن دارد. یاخته های دیگر که این آهن را می گیرند، ماکروفاژهای رتیکولاندوتلیال بدن هستند؛ مخصوصاً ماکروفاژهای موجود در طحال، مشتاق گرفتن آهن و ذخیره کردن آن در درون خود هستند. بدین ترتیب ذخیره گاه آهن بدن، سه دسته یاخته، آنتروسیت ها، هپاتوسیت ها و ماکروفاژها هستند.

آهن هم زندگی بخش است، هم مرگ آور. همه موجودات برای زندگی شایسته، نیاز حتمی به آهن دارند. بدون آهن کافی هیچ یاخته ای، چه باکتری باشد، چه یاخته ای هسته دار، قادر به تکثیر نیست. در Heme، سیتوکروم ها، اکسیدازهای سیتوکروم ها، آهن عنصری اساسی است. وجودش در ساختمان مولکولی این مواد الزامی است. در هموگلوبین، میوگلوبین، پراکسیدازها، کاتالازها، و ردوکتاز ریبونوکلئوتید، وجود و حضور همان Heme ضروری است. بدین ترتیب روشن می شود که آهن چه نقش پراهمیتی در شکل گیری حیات، ادامه زندگی و زاد و ولد دارد.

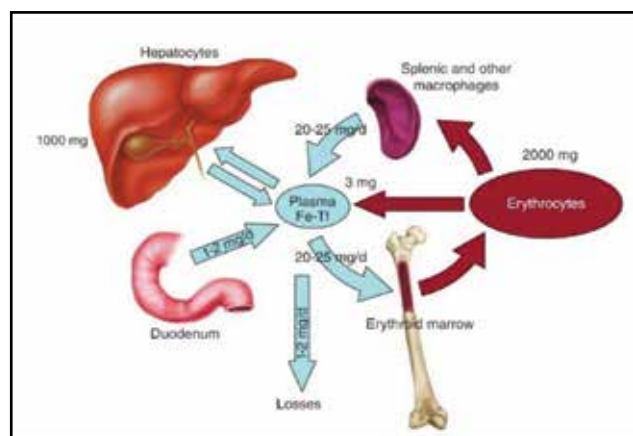
طبیعت قدر این آهن را می داند و هیچ جانوری، دستگاهی در خود ساماندهی نکرده است که آن را ترشح (Secretion) یا دفع (Excretion) کند. به همین دلیل هرگاه آهن در بدن انباشته شود، چون راه خروج سامان یافته ای ندارد، خطرناک است و مسبب چند بیماری نادر است. مقداری از آهن بدن هر روز از بدن به بیرون ریخته می شود. این ریختن از دو راه اتفاق می افتد. یکی که راه معمول است، ریزش یاخته های پوششی است که مقداری آهن، در درون خود دارند. هر روز بخشی از یاخته های پوششی پوست، دستگاه گوارش، غدد و مجرای اشک، غدد و مجرای عرق، غدد و مجرای غدد چربی و حتی اندکی از پوشش درخت تنفسی، فرسوده و به درون مجرای مربوطه رها می شوند و از آن راه به بیرون بدن راه پیدا می کنند. این روند نه ترشح است نه دفع. در زنان سه راه دیگر برای بیرون فرستادن آهن وجود دارد. بخشی از راه جفت و بندناف به جنین می رود، بخشی از ریزش های پوشش مجاری پستان شیرده، به نوزاد می رسد و البته در هر سیکل قاعدگی مقداری قابل ملاحظه ای

مغز استخوان استفاده کننده اصلی آهن است. برای ساختن گلبول های سرخ، نیاز اساسی به آهن دارد. هورمونی هم که پیشتازهای خونی را تحریک می کند، هماتوپوئیتین است. هماتوپوئیتین نقش مستقیمی در متابولیسم آهن ندارد. سیتوکروم هادر متابولیسم هورمون های استروئیدی و پراکسیداز در متابولیسم هورمون های تیروئیدی، نقش های کلیدی دارند. در همه این موارد، رابطه آهن و هورمون غیر مستقیم است. مغز استخوان و گلبول های سرخ، بیشترین آهن بدن را در خود دارند (جدول ۱).

بخش بدن	مقدار آهن (mg)	درصد آهن بدن
Hemoglobin Iron	2000	67
Storage Iron (Ferritin, Hemosiderin)	1000	27
Myoglobin Iron	130	3.5
Labile Pool	80	2.2
Other Tissue Iron	8	0.2
Transport Iron	3	0.08

* انسان متوسط یعنی فردی با ۷۰ کیلوگرم وزن و ۱۷۷ سانتی متر قد.
بر مبنای داده های چندین پژوهش.

چرخه آهن در بدن، در این بخش های مختلف مذکور در شکل (۱) دیده می شود.



شکل ۱- چرخه آهن در بدن. آهن در بدن، در یک سیستم تقریباً بسته در گردش است. تنها مقدار کمی از آن به بیرون راه پیدا می کند و همان مقدار بیرون رفته هم، خیلی زود با جذب از دستگاه گوارش تامین می شود.

هیچ آهن "آزادی" وجود ندارد. هریاخته، آهن بسته بندی شده در پروتئین ویژه خود را به مولکول پروتئین دیگری تحویل می دهد و آن مولکول ناقل هم تمام و کمال، خود را

به یاخته نیازمند می رساند و در همین یاخته ها، آهن در بسته هائی به نام فرتین و هموزیدرین نگه داری می شود. این دو پروتئین مخصوصا فرتین، بسیار شبیه کیسه قند مادر بزرگ هستند که تنها در زمان نیاز، باز می شود. فرتین پروتئینی محلول و هموزیدرین پروتئینی نامحلول در آب است. هموزیدرین عمدتاً در ماکروفاژها وجود دارد.

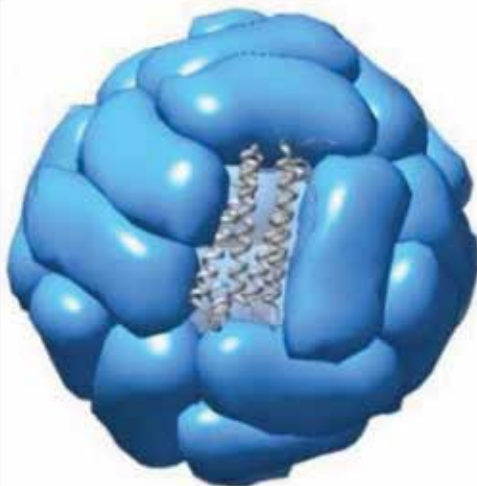
کبد پروتئینی می سازد که آپوفرتین نام دارد که پس از دریافت آهن فرو، به فرتین تبدیل و در خود هپاتوسیت ها نگه-داشته می شود. آپوفرتین البته عملاً در تمام یاخته های بدن ساخته می شود. مقدار اندکی از فرتین به درون خون ترشح می شود. در شرایط عادی، غلظت فرتین پلاسما ناچیز است. آهن موجود در فرتین پیوند محکمی با این پروتئین ندارد. هرگاه سطح آهن خون کم شود، مقداری از آهن درون آن، تحویل آپوترانسفرین می شود.

محل تولید آپوترانسفرین، کبد و ماکروفاژهای دستگاه رتیکولواندوتلیال است. مجموعه انتقال دهنده آهن، بخش پُرفعالیت چرخه آن است، لاقلاً ده بار آهن را در بدن می چرخاند. آهن را به صورت Fe^{3+} در خود دارد. ترانسفرین در همه یاخته های نیازمند آهن، دارای گیرنده است، به آن گیرنده می چسبند، همراه گیرنده به درون یاخته می رود، گیرنده از ترانسفرین جدا می شود، به سطح یاخته برمی گردد (عملکردش شبیه گیرنده LDL است). ترانسفرین در یاخته تجزیه می شود، آهن آن مورد استفاده قرار می گیرد.

آهن به سه صورت Heme در خون و گوشت قرمز، آهن فرو، و آهن فریک به آنتروسیت می رسد. در فرایندی پیچیده که تمام ابعاد آن هنوز روشن نیست، به صورت آهن فرو در می آید و در درون فرتین موجود در آنتروسیت ذخیره می شود.

اکنون روشن است که راه تنظیم اصلی مقدار آهن بدن از دفع یا ترشح آن نیست. بدن فاقد چنین مکانیسمی است. راه دیگری که باقی میماند، ساماندهی ورود و خروج آهن از سه دسته یاخته ای است که آهن را در خود ذخیره می کنند: آنتروسیت ها، هپاتوسیت ها و ماکروفاژهای مونوسیتی دستگاه اندوتلیال.

سه یاخته مذکور چگونه آهن ذخیره های خود را به بیرون می فرستند؟ در این کار پروتئینی به نام Ferroportin دخالت دارد.



بدین ترتیب نه آهنی از روده جذب می شود و نه آهنی از هیپاتوسیت ها و ماکروفاژها به درون پلازما رها می شود.

چه عاملی تولید و ترشح هپسیدین را در کنترل / خود دارد؟

تنظیم تولید هپسیدین در انسان، تماماً در مرحله رونویسی از ژن آن انجام می شود. آن عامل تاثیر گذار، هیپاتوسیت ها را وادار می کند رونویسی از ژن، و تبعاً در پی آن ترجمه و تولید و ترشح هپسیدین را راه بیندازد.

آن عامل تاثیر گذار، کمبود آهن پلازما و کاهش ذخایر آهن کبد است. با کم و زیاد شدن آهن در این دو مخزن، فیدبک مناسب رخ می دهد. با کم شدن آهن، تولید و ترشح هپسیدین کم می شود تا آن سه دسته یاخته بتوانند آهن وارد پلازما کنند و به جاهای مورد نیاز بفرستند و در صورت زیاد شدن آهن، تولید و ترشح هپسیدین زیاد می شود تا مانع جذب آهن از روده شود و از رها شدن آهن از هیپاتوسیت ها و ماکروفاژها جلوگیری کند و از این راه چرخه آهن را در بدن در حد متعادل نگه دارد.

یادمان باشد که مکانیسم های دخیل در چرخه آهن هنوز خوب روشن نشده است. عوامل متعدد دیگر از جمله فاکتورهای التهابی و نابسامانی های بیماری مزمن، دخالت مغز استخوان در زمان کاهش و افزایش فعالیت آن و چندین عامل دیگر در این امر دخالت دارند.

فروپورتین پروتئینی است ساکن غشاء این سه دسته یاخته. ماده ای که ساماندهی ورود و خروج آهن را در بدن به عهده دارد، Hcpidin است. هپسیدین هورمونی است که عمدتاً در کبد ساخته و از آن ترشح می شود. در خود کبد به صورت اُتوکرین و پاراکرین، به هیپاتوسیت ها دستور می دهد، ذخیره فریتین خود را رها نکنند، به عنوان هورمون به آنتروسیت ها دستور می دهد راه مرگ برنامه ریز شده را در پیش بگیرند، و از جداره روده جدا شوند و فرو بریزند، و آنتروسیت های دیگر را از جذب آهن ممانعت می کند و باز به عنوان هورمون، ماکروفاژها را از رها کردن آهن ذخیره های خود باز می دارد.

مبنای تکاملی هپسیدین کدام است؟

هپسیدین شباهت مولکولی بسیاری با پپتیدهای دارد که اثر ضد میکروبی دارند. جملگی این پپتیدها را Defensin می نامند. دفسین ها، باکم کردن آهن پلازما و مایعات بدن، میکروب ها را از فعالیت بازمی دارند و مانع تکثیرشان می شوند.

هپسیدین مانع کار فروپونتین می شود. هپسیدین با تاثیر بر هریک از آن یاخته ها، باعث می شود فروپونتین به درون یاخته نقل مکان کند و در جریان پروتئولیز نابود شود و دیگر در سطح یاخته حضور نداشته باشد تا فریتین را به بیرون یاخته هدایت کند.