

KAS RAUD ON AJU JAOKS HEA?

Tiit Land

Tallinna Ülikool



TALLINNA ÜLIKOOL

TÄNASED TEEMAD

- Milleks elusorganismid vajavad rauda?
- Kuidas raud satub organismi?
- Rauda toksilisus
 - Oksüdatiivne stress
- Raud ja neurodegeneratsioon

RAUA KAKS POOLT

Tänu oma redoksomadustele vajalik paljude ensüümide ja valkude funktsioneerimiseks, näiteks:

- Hemoglobiin ja müoglobiin:
 - Hapniku sidumine ja transport
- Hingamisahela ensüümid:
 - Elektronide transport hingamisahelas → ATP süntees
- Türosiini hüdroksülaas:
 - Dopamiini biosüntees



Tänu oma redoksomadustele võib olla ülimalt toksiline:

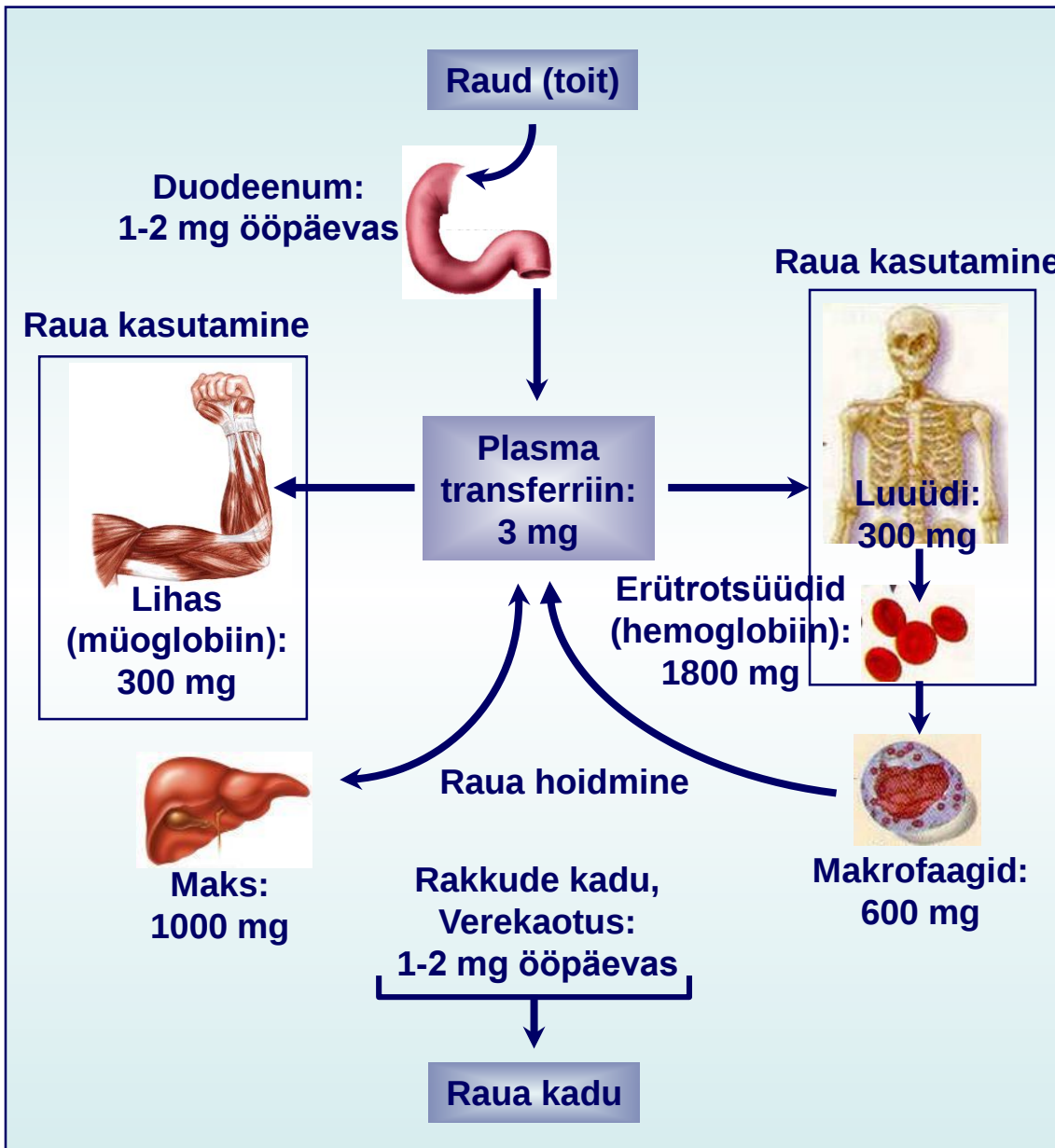
- Katalüüsib reaktiivsete hapniku vormide teket, s.t. tekitab oksüdatiivset stressi:

Fentoni reaktsioon:



Raua metabolism peab olema organismis/rakkudes täpselt reguleeritud

KUIDAS RAUD JÕUAB ORGANISMI?

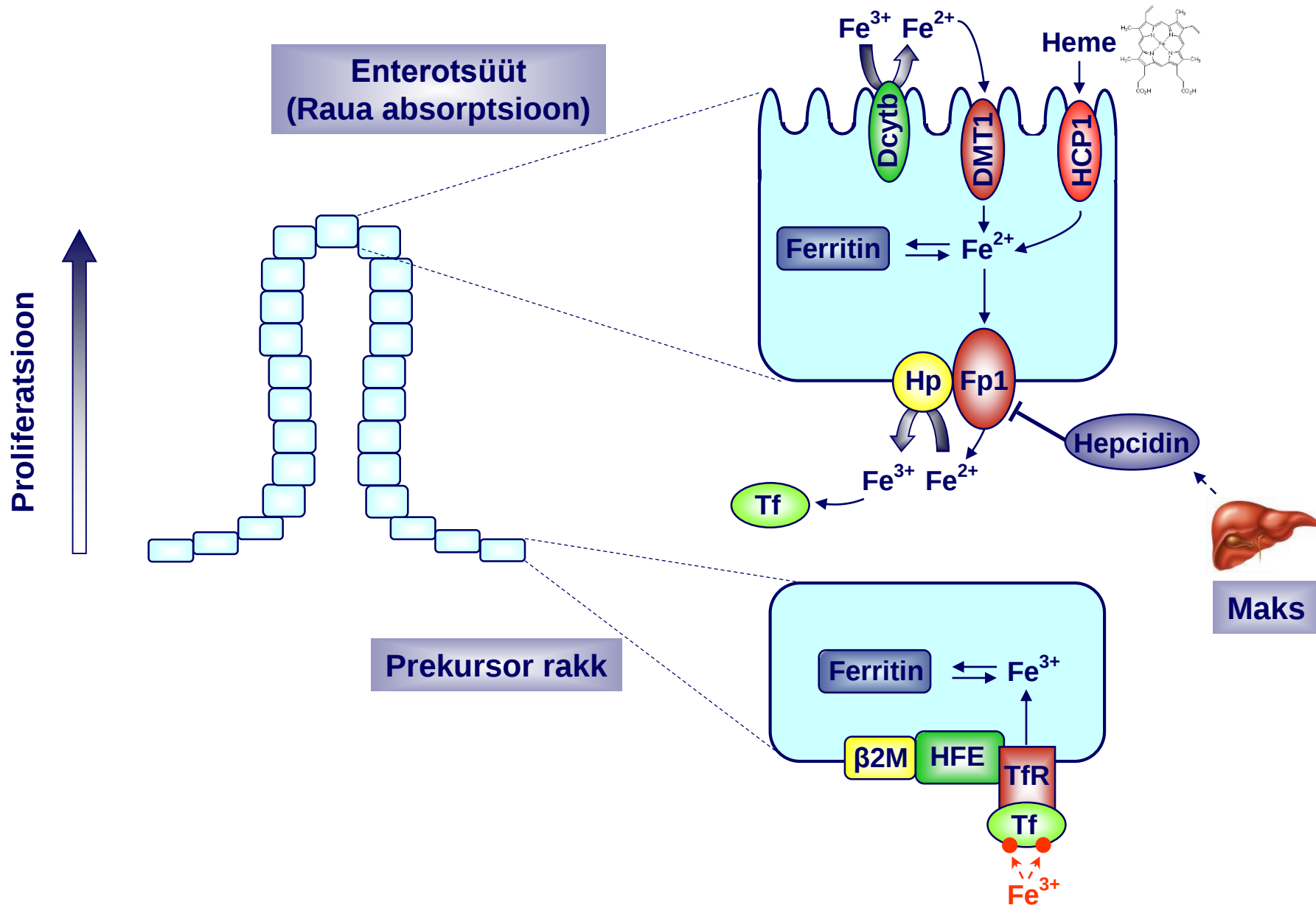


- Raua imendumise põhikoht on duodeenum:
 - 1 - 2 mg ööpäevas (ca 10% toidus olevast rauast)
- Inimene kaotab ööpäevas 1 - 2 mg rauda:
 - Raua ööpäevane vajadus on 10 – 20 mg
- Organism ei ole võimeline omandatud rauast "tavalises mõttes" vabanema:
 - Raua kadu toimub vananenud rakkude elimineerumise või verekaotuse teel

LIIGA PALJU RAUDA ORGANISMIS: HEMOKROMATOOS

- **Pärilik või omandatud haigus, mille korral raua imendumine on ebanormaalselt suur:**
 - Inimene omastab toidust 3 kuni 4 korda rohkem rauda kui ta seda vajab
- **Sümptomid:**
 - Maksa suurenemine
 - Maksatsirroos
 - Maksavähk
 - Diabeet
- **Iseloomulikud tunnused:**
 - Nõrkus
 - Lihasevalu
 - Südame rütmihäired
 - Naha värvumine kollakas-pruunikaks
- **Ravi:**
 - Vere väljutamine:
 - Üleliigne omastatud raud kasutatakse organismis "kasulikult" hemoglobiini moodustamiseks

MUKOOSRAKUD ON "PROGRAMMEERITUD" VAJALIKU RAUA KOGUSE TRANSPORDIKS



HEPCIDIN: SÜSTEEMSE RAUA AINEVAHETUSE PEAMINE REGULAATOR

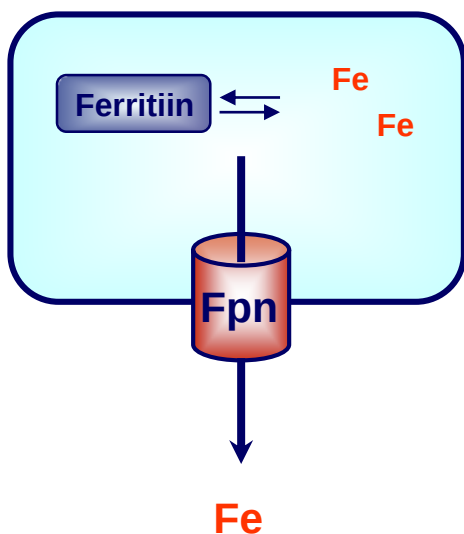
- Peptiid-hormoon, mille sünteesi stimuleerivad põletikulised mediaatorid ja raud:
 - Esimene hepcidini puudutav publikatsioon ilmus 2000. a
- Sünteesitakse peamiselt maksas, kuid hepcidini sünteesi on näidatud ka neerudes
- Hpcidini puudulikkus võib olla enamuse hemokromatoosi vormide põhjustaja:
 - *Knock-out* hiirtel, kellel hepcidini tase on madal, esineb äge hemokromatoos
- Hpcidini ületootmine võib põhjustada aneemiat:
 - Transgeensed hiired, kes toodavad suures koguses hepcidini, surevad perinataalperioodis ägeda rauavaegusaneemia tõttu
 - Hpcidini *in vivo* süstimine põhjustab hiirtel rauavaegust



HEPCIDIN KONTROLLIB RAUA KONTSENTRATSIOONI PLASMAS

HEPCIDIN TAKISTAB RAUA TRANSPORTI PLASMASSE ALANDADES RAUA EKSPORTVALGU FERROPORTINI TASET

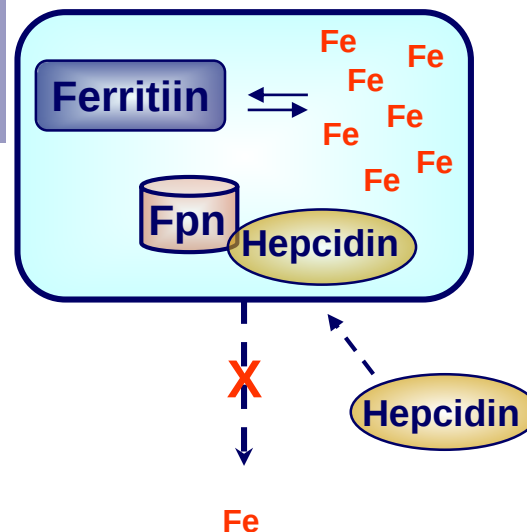
Madal hepcidini tase



Rauda eksportivad rakud:
Enterotsüüdid
Makrofaagid
Hepatotsüüdid

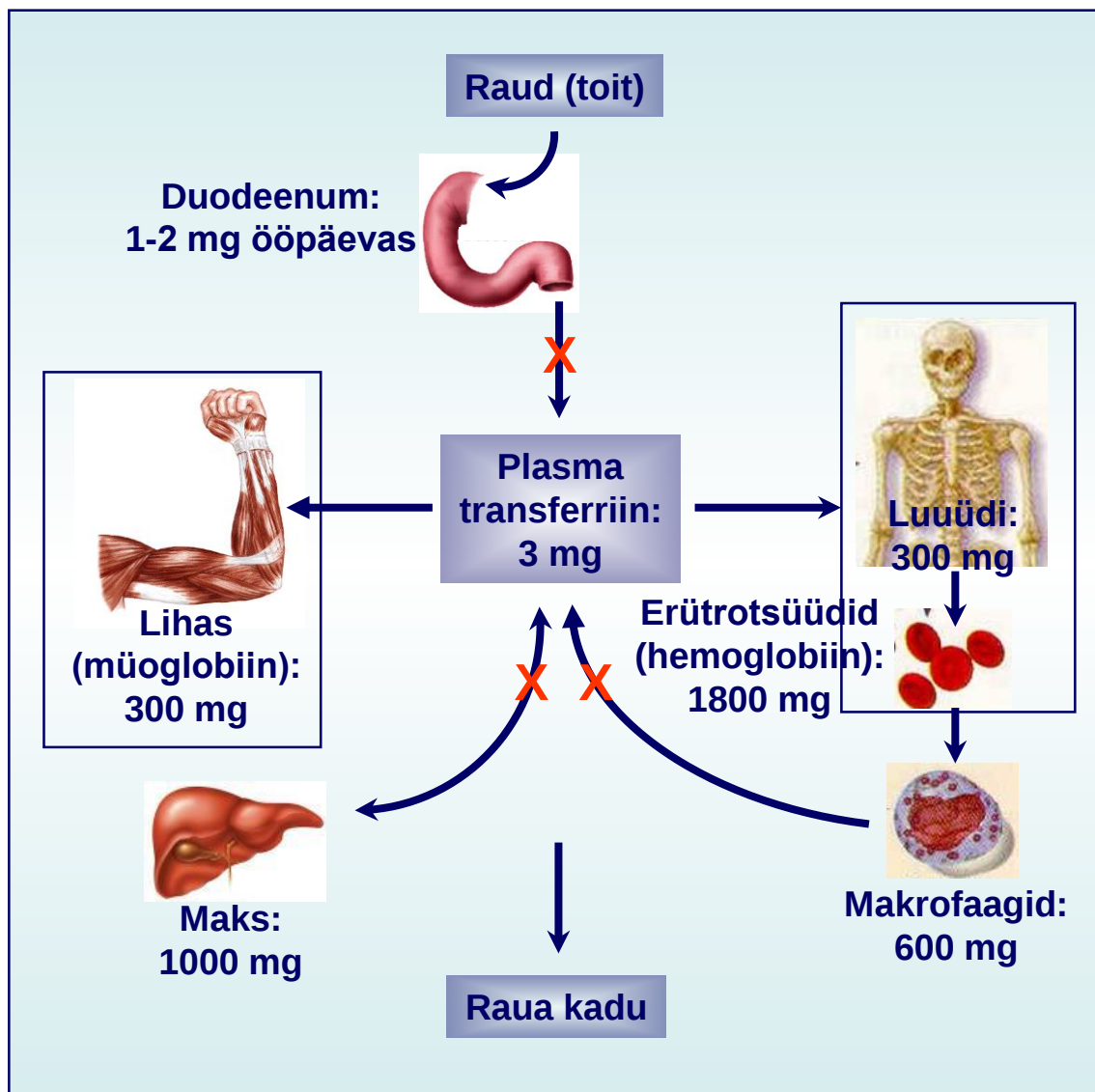
Plasma

Kõrge hepcidini tase



Fpn: ferroportin

HEPCIDIN TAKISTAB RAUA TRANSPORTI PLASMASSE



RAUA TOKSILISUS:

OKSÜDATIIVNE STRESS

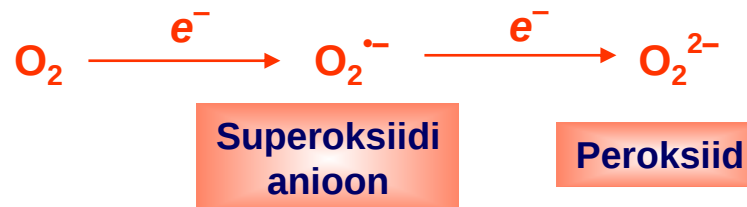
- Oksüdatiivne stress on reaktiivsete osakeste produktsiooni ja nende elimineerimise vahelise tasakaalu puudumise tulemusena tekkinud seisund:
 - Oksüdatiivset stressi süvendavad oksüdatiivsed stressorid:
 - Reaktiivsed hapniku osakesed (*reactive oxygen species, ROS*)
 - Reaktiivsed lämmastiku osakesed (*reactive nitrogen species, RNS*)
- Reaktiivsed osakesed võivad olla vabad radikaalid või mitteradikaalsed osakesed, mis on oksüdeerivad agendid või konverteeruvad kergesti vabaks radikaaliks
- Vaba radikaal on molekul, mille välisel elektronorbitaalil on vähemalt üks paardumata elektron:
 - Vabade radikaalide eluiga on väga lühike, kuid nad on väga reaktiivsed, initsieerides teise vaba radikaali teket, mis viib ahreaktsiooni tekkimisele
- Vabad radikaalid elimineeritakse antioksidantsete regulatsioonisüsteemide poolt

ENDOGEENSED OKSÜDATIIVSED STRESSORID

- Organism produtseerib teatud koguses reaktiivseid osakesi:
 - Hingamisahel produtseerib superoksiidi radikaale
 - Fagotsüüdid produtseerivad superoksiidi radikaale, hüdroksüülradikaale, vesinikperoksiidi
 - Ksantiini oksüdaas produtseerib superoksiidi radikaale puriinide katabolismi käigus
 - Vaba raud ja vask soodustavad hüdroksüülradikaalide teket
 - Põletikulised protsessid produtseerivad vabu radikaale fagotsüütide üliaktiivsuse tõttu

VABADE RADIKAALIDE TEKE HINGAMISAHELAS

- Hingamisahela viimases kompleksis toimub elektronide ülekanne hapnikule:
 - Hapniku redutseerimine ühe elektroniga produtseerib superoksiidi aniooni
- Kuigi tsütokroomi c oksüdaas ei lase osaliselt redutseeritud hapniku osakestel vabaneda, tekib väike kogus superoksiidi aniooni:
 - 2-5 % sissehingatud hapnikust vabaneb superoksiidi anioonina ja vesinikperoksiidina



AJU ANTIOKSÜDANTSSED SÜSTEEMID

- Superoksiidi anioon konverteeritakse vesinikperoksiidiks superoksiidi dismutaasi poolt (SOD):
 - Mitokondriaalne Mn-SOD
 - Tsütosoolne Cu/Zn-SOD



- Vesinikperoksiid lagundatakse katalaasi või glutatiooni peroksüdaasi poolt (GPX):



- Ajukoes on samuti madalmolekulaarseid redutseerijaid:
 - Redutseeritud glutatioon (GSH)
 - Vitamiin E
 - Askorbaat

OKSÜDATIIVNE STRESS JA RAUD: HÜDROKSÜÜLRADIKAALI TEKE

- Hüdroksüülradikaali teket vesinikperoksiidist katalüüsivad raud ja vask:

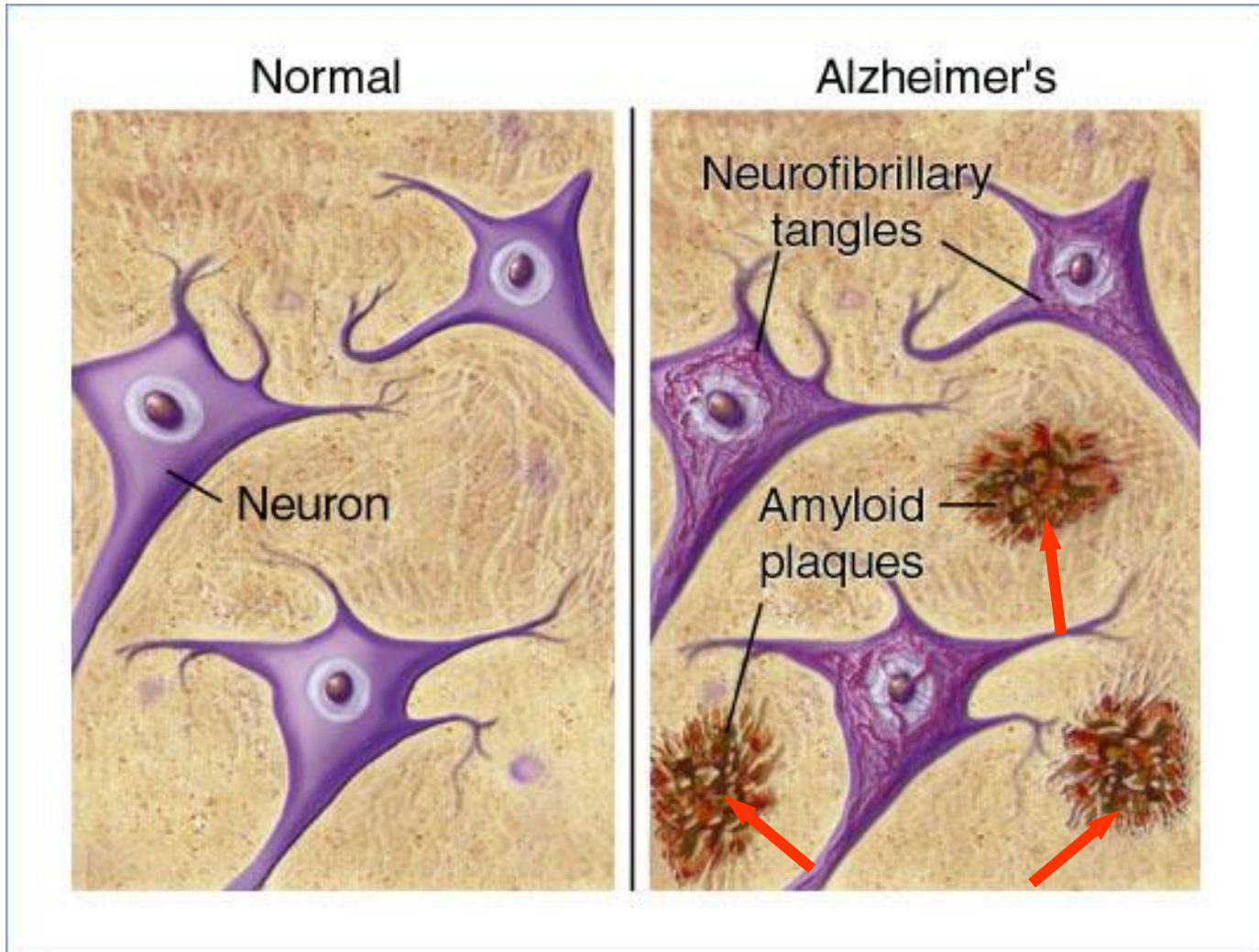


- Hüdroksüülradikaal on üks kõige reaktiivsemaid osakesi bioloogilistes süsteemides

RAUD JA NEURODEGENERATIIVSED HAIGUSED

- Neurodegeneratiivsed haigused on seotud närvirakkude hävimisega
- Ajurakud on väga tundlikud oksüdatiivsele stressile:
 - Ajurakud vajavad palju hapnikku ja toodavad suuremas koguses reaktiivseid hapniku vorme:
- Paljude neurodegeneratiivsete haiguste puhul on ajus täheldatud muutusi raua kontsentratsioonides:
 - Alzheimer'i tõbi
 - Parkinson'i tõbi
 - Friedreich'i ataksia
 - Prioonhaigused:
 - Creutzfeld-Jakobi haigus (CJD)
 - Gerstmann-Sträussler-Scheinkeri sündroom (GSS)
 - *Fatal familial insomnia* (FFI)
 - *Scrapie* (esineb lammastel ja kitsedel)
 - *Bovine spongiform encephalopathy* ("hullu lehma haigus")

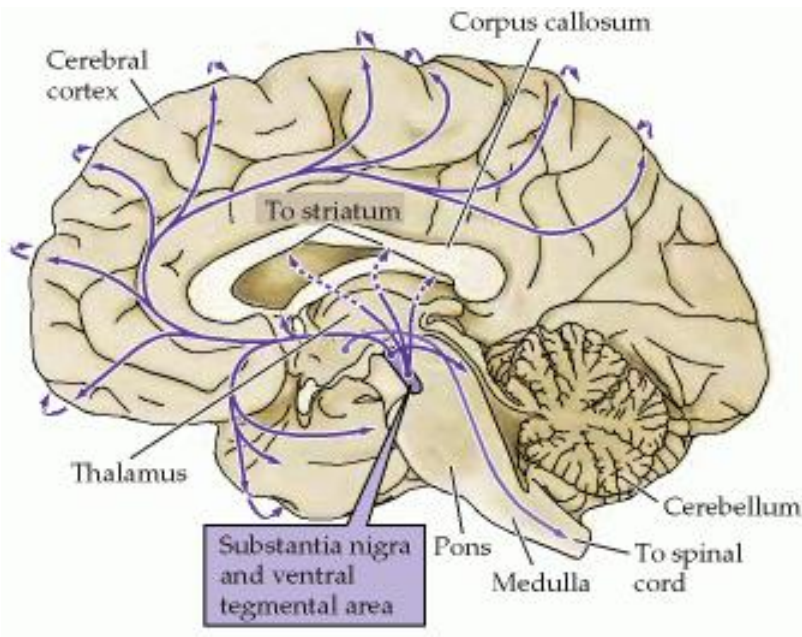
β -AMÜLOIDI NAASTUDE KOGUNEMINE ALZHEIMERI TÕVE AJUS



ALZHEIMERI TÕBI, OKSÜDATIIVNE STRESS JA RAUA REGULATSIOON

- Alzheimeri tõve puhul on näidatud vabade radikaalide ja oksüdatiivse stressi olulist rolli närvirakkude hävimise mehhanismides:
 - β -amüloid indutseerib vabade radikaalide sünteesi
- Kõrvalekalded raua ja teiste redoksmetallide tasakaalus
- Alzheimeri tõve ajus on näidatud east sõltuvat kõrgemat raua akumul eerimist võrreldes ferritiini sünteesiga:
 - Nendes aju osades, kus on kõrge nend oksüdatiivne stress ja neurodegeneratsioon
- Raua ainevahetuse võimalikule rollile Alzheimeri tõves viitab asjaolu, et β -amüloid-prekursor valgu transkriptis esineb raua poolt reguleeritav järjestus:
 - *Iron responsive element - IRE*

PARKINSONI TÕBI



- **Progresseeruv neurodegeneratiivne haigus, mis on tingitud dopaminergiliste neuronite degeneratsioonist**
- **Enamus dopamiini sünteesitakse neuronites, mille raku keha asub substantia nigras (SN) ning aksonid suunduvad striatumisse, kus toimub teiste neuronite innervatsioon dopamiini poolt**
- **Neuronites tekivad tsütoplasmaatilised inklusioonid:**
 - **Lewy kehakesed**

PARKINSONI TÕBI: OKSÜDATIIVSE STRESSI HAIGUS

- SN on oma unikaalse biokeemia tõttu tundlik oksüdatiivsele stressile:
 - Dopamiini ensümaatilise lagundamise protsess monoamiinioksüdaasi (MAO) poolt produtseerib kõrvalproduktina vesinikperoksiidi
 - SN-i redutseeritud glutatiooni (GSH) tase on suhteliselt madal ning on omakorda alanenud Parkinsoni SN-is, mille tulemusena alanevad glutatiooni peroksüdaasi ja katalaasi aktiivsused:
 - Vesinikperoksiidi elimineerimine Parkinsoni SN-is on madalam võrreldes teiste ajukudedega
- Oksüdatiivse stressi tunnused Parkinsoni SN-is:
 - Suurenenud lipiidne peroksüdatsioon
 - Suurenenud DNA oksüdatsioon
 - Suurenenud superoksiid dismutaasi aktiivsus

PARKINSONI TÕBI: RAUA HÜPOTEES

- SN rauda kogus on suurem võrreldes teiste ajukoe osadega:
 - Vesinikperoksiid, mida produtseeritakse dopamiini lagundamisel, võib osaleda Fentoni reaktsiooni kaudu hüdroksüülradikaalide produsktsioonis
- Parkinsoni ajus on näidatud kõrgemat rauda taset võrreldes kontrollgrupiga
- Raud (ja teised redoksmetallid) kiirendavad dopamiini mitte-ensümaatilist (auto-oksüdatsiooni) lagundamist
- Dopamiinergilistes SN neuronites on haiguse progresseerudes mõõdetud rauda oksüdatsiooniastme muutust Fe^{2+} -ioonist Fe^{3+} -iooniks:
 - Kõrgenenud oksüdatiivse stressi tunnus
- Madalam ferritiini ekspressioon:
 - Ferritiini biosüntees ei suurene east sõltuvalt sarnaselt kontrollgrupile

FRIEDREICHI ATAKSIA

- **Pärilik retsessiivne ataksia:**
 - Tasakaalu ja koordinatsiooni häired
- **Sümptomid:**
 - Jalgade ja käte liigutuste koordineerimatus
 - Lihaste kõhetumine (atroofia)
 - Südamepuudulikkus
 - Diabeet
- Haigus avaldub tavaliselt 10 – 20 aasta vanuseses
- **Haigust põhjustav geen:**
 - Frataksiin (*frataxin*)
 - Kuna patsientidel on frataksiini ekspressioon madalam, siis on haiguse patoloogia tingitud (osaliselt) frataksiini funktsiooni langusest
- **Frataksiini madalam ekspressioon raku tasemel:**
 - Raua akumulereerumine mirokondrites
 - Raud-väävel seoseliste ensüümide aktiivsuse langus
 - Kõrgenenud oksüdatiivne stress

KOKKUVÕTE

- Raud on elusorganismide jaoks hädavajalik mineraalne
- Organismid omastavad normaalselt ainult vajalikus koguses rauda
- Peptiid-hormoon hepcidin on süsteemse raua ainevahetuse peamine regulaator:
 - Hecidini puudulikkus on seotud hemokromatoosiga ja beeta-talasseemiaga (ja teiste 'iron-loading' aneemiatega)
 - Hecidini ületootmine on seotud rauavaegusaneemiaga
- Vaba raud on organismis toksiline
- Raua ainevahetuse, oksüdatiivse stressi ja põletikuliste protsesside mehhanismide ning nende omavaheliste seoste tundmaõppimine võiks kaasa aidata uute ravistrateegiate väljatöötamisele, mis põhinevad nimetatud protsesside mõjutamisel:
 - Hecidini toimet põhinevad ravimid
 - Raua kelaatimine

TÄNAN KUULAMAST!



TALLINNA ÜLIKOOL