

Fiziologija željeza u čovjeka

Dadić, Elena

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:854034>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Elena Dadić

FIZIOLOGIJA ŽELJEZA U ČOVJEKA

Završni rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Elena Dadić

FIZIOLOGIJA ŽELJEZA U ČOVJEKA

Završni rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Božena Čurko-Cofek, dr. med.

Završni rad obranjen je dana _____ u/na _____ pred
povjerenstvom u sastavu:

- 1.
- 2.
- 3.

Rad sadrži 32 stranice, 14 slika i 53 literaturna navoda.

SAŽETAK

Željezo je metal koji je neophodan za normalno funkcioniranje organizma čovjeka jer ima ključnu ulogu u brojnim biološkim procesima. Njegova raspodjela, apsorpcija, transport, recikliranje i pohrana u ljudskom tijelu precizno su regulirani interakcijom brojnih molekula. Na taj način sprječava se nedostatak ili suvišak željeza u organizmu što ima za posljedicu pojavu bolesti kao što su anemija ili hemokromatoza.

Najveći dio željeza u organizmu nalazi se u hem obliku, a znatno manji u ne-hem obliku. Najviše željeza u organizmu nalazimo vezano za hemoglobin u eritrocitima te pohranjeno u jetri. Željezo se u organizam unosi hranom, pa su apsorpcija željeza u crijevima i njegova regulacija od iznimnog značaja. U tome važnu ulogu ima hepcidinski model, odnosno hepcidin, glavni regulator homeostaze željeza koji kontrolu apsorpcije željeza ostvaruje putem interakcije s ferroportinom. Kako bi željezo bilo dopremljeno do svake pojedine stanice, bilo za njihove metaboličke potrebe ili pohranu, ono se transportira krvlju vezano za transferin. Kompleks transferina i željeza se veže na ciljnu stanicu preko transferinskog receptora, željezo se otpušta u stanicu, a transferin se vraća u cirkulaciju zatvarajući tzv. „transferinski ciklus“. Najveći dio željeza reciklira se uz pomoć makrofaga, nakon čega se ponovno može iskoristiti za proizvodnju eritrocita. Osnovni oblici pohrane željeza u organizmu su feritin i hemosiderin.

Sveobuhvatni pregled fiziologije željeza u čovjeka pomaže u razumijevanju uloge ovog ključnog elementa u održavanju zdravlja, daje osnovu za bolji dijagnostički i terapijski pristup pri bilo kojem obliku poremećaja homeostaze željeza te omogućuje daljnja istraživanja koja mogu doprinijeti unapređenju zdravlja i kvalitete života ljudi.

Ključne riječi: Željezo; Hepcidin; Ferroportin; Transferin; Feritin; Hemosiderin.

SUMMARY

Iron is a metal that is essential for the normal functioning of the human body as it plays a crucial role in numerous biological processes. Its distribution, absorption, transportation, recycling, and storage in the human body are precisely regulated by the interaction of various molecules. This prevents iron deficiency or excess, which can lead to diseases such as anemia or hemochromatosis.

The majority of iron in the body is found in the heme form, with a significantly smaller amount in the non-heme form. Most of the iron in the body is bound to hemoglobin in red blood cells and stored in the liver. Iron is obtained through food intake, and the absorption in the intestines and its regulation are of utmost importance. The hepcidin model, or hepcidin, plays a crucial role in this process as the main regulator of iron homeostasis, controlling iron absorption through its interaction with ferroportin. To reach individual cells for their metabolic needs or storage, iron is transported in the blood bound to transferrin. The transferrin-iron complex binds to the target cell via the transferrin receptor, releasing iron into the cell, and transferrin returns to the circulation, completing the "transferrin cycle." The majority of iron is recycled with the help of macrophages, after which it can be reused for the production of red blood cells. The main forms of iron storage in the body are ferritin and hemosiderin.

A comprehensive overview of iron physiology in humans helps understand the role of this crucial element in maintaining health, provides a basis for improved diagnostic and therapeutic approaches in any form of iron homeostasis disorders, and allows further research that can contribute to improving the health and quality of life of people.

Keywords: Iron; Hepcidin; Ferroportin; Transferrin; Ferritin; Hemosiderin.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA.....	1
2. SVRHA RADA	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	4
3.1. Raspodjela željeza u organizmu.....	4
3.2. Apsorpcija željeza.....	6
3.2.1 Apsorpcija ne-hem oblika željeza u gastrointestinalnom sustavu	8
3.2.2. Apsorpcija hem oblika željeza u gastrointestinalnom sustavu.....	10
3.3. Regulacija apsorpcije željeza	11
3.3.1. Regulacija željeza na staničnoj razini.....	12
3.3.2. Regulacija željeza na sustavnoj razini	13
3.3.3. Regulacija hepcidina.....	15
3.4. Transport željeza	17
3.5. Recikliranje i pohrana željeza	20
4. RASPRAVA	24
5. ZAKLJUČAK	27
6. LITERATURA	28
7. ŽIVOTOPIS	32

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA

Željezo (kemijski simbol Fe) je glavni element u tragovima, te važan nutrijent za ljudsko zdravlje i normalnu funkciju organizma. Ima ključnu ulogu u preživljavanju, razvoju i diferencijaciji stanica, tkiva i organa (1).

Njegova sposobnost u ulozi prijelaznog metala je da donira i prihvaća elektrone u redoks reakcijama, što ga to čini pogodnim odnosno optimalnim za temeljne biološke procese. Neki od temeljnih bioloških procesa na koje utječe su sinteza proteina i enzima, proizvodnja ATP-a, respiracija mitohondrija, itd. (2). S druge strane, važno je napomenuti da prisutnost željeza može dovesti do stvaranja toksičnih slobodnih kisikovih radikala, posebno hidroksilnog radikala, putem Fentonove reakcije. Fentonova reakcija je specifična kemijska reakcija koja se događa kada su prisutni željezo i vodikov peroksid (3). Oksidacijom dvovalentnog željeza u trovalentno unutar tijela može doći do reakcije s vodikovim peroksidom (2). Ta reakcija dovodi do stvaranja hidroksilnih radikala i hidroksilnih iona, koji su iznimno reaktivni (3). Hidroksilni radikali uzrokuju oksidativno oštećenje DNA, proteina i membranskih lipida (4). Zbog toga željezo u organizmu mora biti u trovalentnom obliku ili vezano za proteine koji će spriječiti nastanak Fentonove reakcije i stvaranje slobodnih radikala (5).

Željezo je prisutno u različitim tipovima stanica. Stanice koje sudjeluju u održavanju homeostaze željeza obuhvaćaju enterocite, makrofage i hepatocite, te stanice placentarnog sinciciotrofoblasta. Enterociti apsorbiraju željezo iz probavljene hrane, makrofagi i hepatociti recikliraju željezo prema potrebi, a stanice placentarnog sinciciotrofoblasta prenose željezo u fetalnu cirkulaciju (6).

Unutar odraslog organizma muškarca nalazi se oko 4000 mg željeza (6), što iznosi otprilike 35-45 mg željeza po kilogramu tjelesne težine (7). Situacija je drugačija kod žena zbog menstruacije, što uzrokuje promjene u zalihamu željeza i razini hemoglobina. Također, kod trudnica i posebno kod dojenčadi i djece u fazi rasta i razvoja zalihe mogu biti smanjene zbog porasta potražnje za željezom (6). Od ukupne količine organizam svakog dana gubi 1-2 mg željeza kroz procese kao što su znojenje, gubitak krvi, ljuštenje epitelnih stanica crijeva itd. Za razliku od muškog organizma, ženski organizam gubi puno veću količinu željeza, upravo zbog gubitka krvi putem menstruacije (8). Kako bi nadoknadilo taj gubitak, tijelo svakodnevno apsorbira otprilike 1-2 mg željeza iz prehrane. Iako je željezo jedan od najzastupljenijih elemenata na Zemlji, ima jako nisku bioraspoloživost, odnosno sposobnost apsorpcije u

ljudskom tijelu. Tipičnom raznolikom prehranom se u tijelo unosi oko 15 mg željeza dnevno, od kojih se samo 10% apsorbira (6). Međutim, samo za sintezu hemoglobina, tijelu je potrebno 20-25 mg željeza dnevno. Da bi podržalo sintezu hemoglobina i druge metaboličke procese, željezo se mora konstantno reciklirati i strogo regulirati unutar tijela (9). Niske koncentracije željeza uzrokuju smanjenu eritropoezu koja može rezultirati umjerenom do teškom anemijom. Osim toga, javljaju se umor, loše kognitivne i motoričke sposobnosti, poremećena funkcija imunoloških stanica i moguće pogoršanje bolesti kod već prisutnog zatajenje srca. Visoke koncentracije željeza su jednako opasne kao i niske. Kod visokih koncentracija dolazi do taloženja željeza u organima, što značajno utječe na njihovu funkciju (2).

2. SVRHA RADA

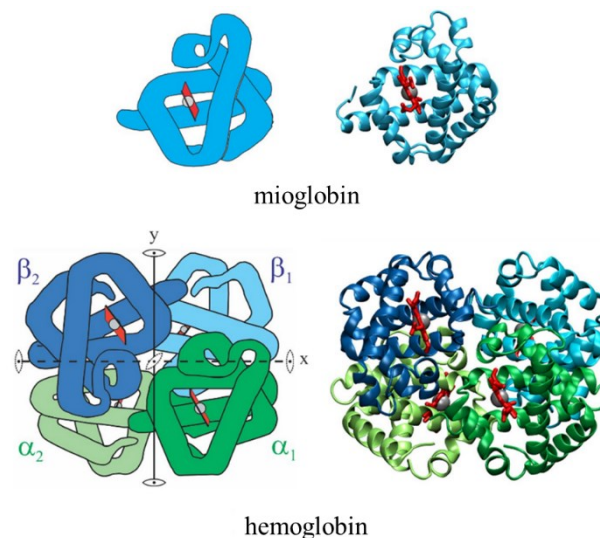
Željezo je esencijalni mikronutrijent bez kojeg nije moguće održavanje normalnog funkcioniranja ljudskog organizma. Homeostaza željeza u organizmu održava se kompleksnom interakcijom velikog broja molekula. Spoznaje o tom složenom procesu su značajno unaprijeđene u posljednjih 20 godina, ali još uvijek se nadopunjavaju novijim istraživanjima. Svrha ovog rada je pridonijeti boljem razumijevanju značaja fizioloških procesa uključenih u održavanje razine željeza u čovjeka unutar uskih okvira, čime se izbjegavaju štetne posljedice po organizam, bilo da se radi o manjku ili suvišku željeza ili oksidativnom stresu potaknutom željezom. Ujedno, ukazuje se na potrebu poticanja daljnjih istraživanja vezanih uz kompleksnu ulogu željeza u organizmu čovjeka i uz njegovu regulaciju, čime bi se moglo pridonijeti unaprijeđenju zdravlja i kvalitete života ljudi.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Raspodjela željeza u organizmu

Ukupna prosječna količina željeza koju nalazimo u organizmu odrasle zdrave osobe iznosi oko 3-4 g (10).

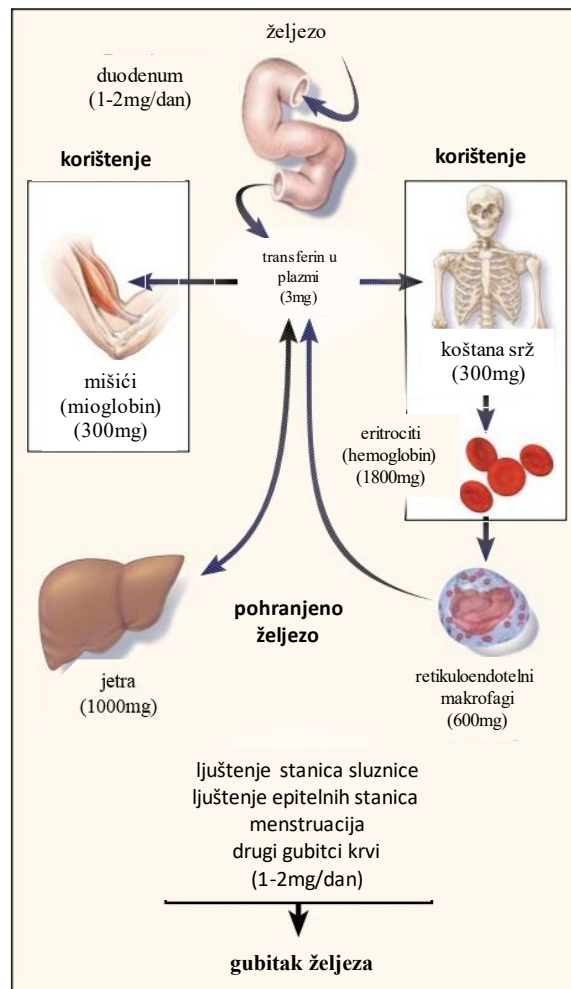
Većina željeza se nalazi u hem obliku unutar hemoproteina kao što su hemoglobin i mioglobin (1,6). Tako je od navedene ukupne količine željeza u organizmu čak 2-3 g vezano za hemoglobin u eritrocitima (11). Ostatak hem željeza nalazi se uglavnom u mioglobinu (10-15%) i u enzimima koji sadrže željezo (12). Hemoglobin i mioglobin su proteini koji služe za održavanje aerobnog života čovjeka. Hemoglobin, koji se nalazi u eritrocitima, prenosi kisik od pluća do tkiva, dok ugljikov dioksid i vodikove ione prenosi od tkiva do pluća. Mioglobin, koji se nalazi u mišićima, služi kao skladište kisika. Njihove strukture za vezanje kisika su približno jednake, međutim postoje razlike u građi. Hemoglobin je izgrađen od četiri polipeptidna lanca od kojih su dva α i dva β , dok je mioglobin izgrađen od jednog α polipeptidnog lanca (13) (Slika 1).



Slika 1. Prikaz građe hemoglobina i mioglobina. Prostetičke skupine hema su označene crvenom bojom, a središnji atomi željeza su označeni sivom bojom. Preuzeto i prilagođeno prema: (14).

Sposobnost hemoglobina i mioglobina da vežu kisik omogućuje prisutnost prostetičke skupine hem. Hemoglobin ih sadrži četiri, a mioglobin jednu. Hem se sastoji od organskog dijela i središnjeg atoma željeza (13).

Ne-hem oblik željeza nalazi se kao željezo u plazmi, željezo vezano s transferinom (Tf), te ono pohranjeno kao feritin i hemosiderin (6,12). Velika količina željeza (30-35%) je pohranjena u obliku feritina u jetri, a dio željeza nalazi se i u makrofagima retikuloendotelnog sustava i koštanoj srži (Slika 2). Za sintezu hema u nezrelim eritrocitima u koštanoj srži dnevno je potrebno oko 25 mg željeza (15). Makrofagi tako osiguravaju većinu korisnog željeza razgradnjom hemoglobina u ostarjelim eritrocitima te ponovnim prijenosom željeza na Tf radi dostave stanicama (8).



Slika 2. Prikaz raspodjele željeza u organizmu. Preuzeto i prilagođeno prema: (16).

Biološki organizmi pažljivo reguliraju intracelularne i ekstracelularne koncentracije željeza kako bi održali normalnu raspodjelu željeza među organima i tkivima te količinu željeza pohranjenu u rezervama. Pri tome se nastoji balansirati između dva rizika. To su nedostatak željeza koji bi ograničio vitalne funkcije i nekontrolirani višak željeza koji bi mogao biti toksičan za organizam. Glavni mehanizam kojim se izbjegavaju ovakvi poremećaji i održava homeostaza željeza je regulacija crijevne apsorpcije željeza (17).

3.2. Apsorpcija željeza

Hrana koja sadrži željezo primarno se apsorbira putem stanica enterocita u dvanaesniku i gornjem dijelu jejunuma (18). To su dijelovi tankog crijeva koji su posebno prilagođeni za apsorpciju željeza (19). Budući da ljudski organizam ne posjeduje aktivan sustav izlučivanja željeza, intestinalna apsorpcija željeza ključna je za održavanje homeostaze željeza u tijelu (18). Apsorpcije željeza događa se prilikom unosa hrane u organizam (20). Prosječni dnevni unos željeza kod čovjeka putem hrane iznosi između 10 i 15 mg, od čega se samo 1-2 mg apsorbira putem crijevne sluznice (18).

Željezo se može apsorbirati u hem i ne-hem obliku (21), ali je mehanizam njihove apsorpcije različit i odvija se odvojeno (22). Hem oblik ima visoku bioraspoloživost, što znači da se relativno dobro apsorbira i iskorištava u tijelu. Apsorbira se u rasponu od 15 do 35%, te prehrambeni čimbenici, kao što su drugi sastojci hrane, imaju slab utjecaj na apsorpciju ovog oblika. Nasuprot tome, ne-hem oblik ima puno nižu bioraspoloživost. Apsorbira se u rasponu od 2 do 20%, te je podložniji utjecaju prisutnosti drugih sastojaka hrane (20). Primarni izvori hem oblika željeza potječu iz mesa, peradi i ribe, dok izvori ne-hem oblika potječu iz žitarica, voća i povrća (Slika 3).



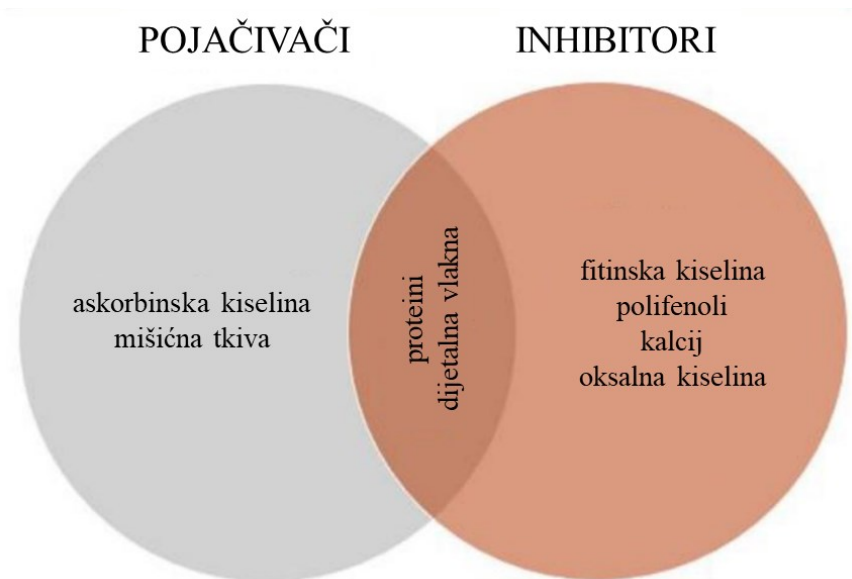
Slika 3. Prikaz namirnica bogatih hem i ne-hem željezom. Preuzeto i prilagođeno prema: (23).

Željezo ima sposobnost doniranja i prihvatanja elektrona (1), pa se u ljudskom organizmu nalazi u dva ionska oblika, kao dvovalentno (Fe^{2+}) i trovalentno (Fe^{3+}) željezo (6). Apsorpcija željeza znatno ovisio o ionskom obliku u kojem se nalazi (18). Ne-hem oblik željeza većinom se nalazi u trovalentnom obliku i u tom obliku je vrlo netopljivo (24). Kako bi trovalentno željezo moglo biti apsorbirano, mora biti otopljeno i vezano za druge molekule, kelatore, što se događa u želudcu tijekom procesa kelacije. Kelacija se odvija pri oslobađanju željeza iz hrane u prisutnosti drugih sastojaka hrane i stvara topljive komplekse koji se mogu apsorbirati u manje kiselom dijelu tankog crijeva. Kelatori mogu biti pojačivači ili inhibitori (Slika 4) koji utječu na apsorpciju željeza putem njegove topivosti (18). Pojačivači su askorbinska kiselina i mišićno tkivo, a inhibitori su fitinska kiselina, polifenoli, kalcij, itd. (20).

Među pojačivačima apsorpcije, askorbinska kiselina koja se nalazi u voću i povrću je jedini pojačivač apsorpcije željeza u vegetarijanskoj prehrani. Kuhanjem, industrijskom obradom i skladištenjem se razgrađuje i tako gubi svoja svojstva. Mišićna tkiva su pojačivači životinjskog podrijetla, kao što su perad, govedina, svinjetina i riba.

Glavni inhibitor apsorpcije željeza u biljnoj prehrani je fitat. Polifenoli se nalaze u biljnoj hrani i pićima poput čaja, kave i vina, dok se kalcij nalazi u mlijeku i kao dodatak u nekim pecivima. Glavna razlika kalcija u usporedbi s drugim inhibitorima je u tome što on negativno utječe na oba oblika željeza, hem i ne-hem, dok ostali inhibitori negativno utječu samo na apsorpciju ne-hem oblika željeza.

Proteini mlijeka i jaja, uz dijetalna vlakna, imaju dvojaku ulogu te mogu djelovati i kao pojačivači i kao inhibitori apsorpcije željeza (18).

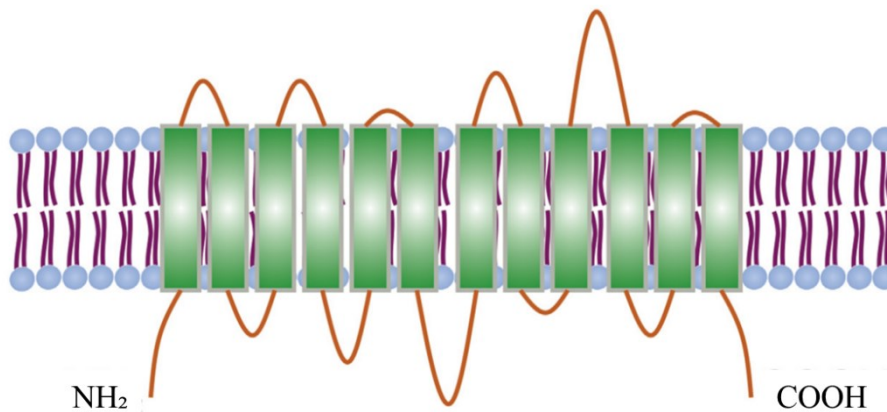


Slika 4. Prikaz kelatora željeza. Preuzeto i prilagođeno prema: (18).

3.2.1 Apsorpcija ne-hem oblika željeza u gastrointestinalnom sustavu

Ključni korak u apsorpciji ne-hem oblika željeza je izlučivanje želučane kiseline u obliku klorovodične kiseline. Sekretija želučane kiseline je u najvećoj mjeri regulirana gastrinom, ali i drugim hormonima. Važnost želučane kiseline je u tome što otapa ne-hem oblik željeza i čini ga dostupnim za redukciju, te naknadnu apsorpciju putem tankog crijeva (25). Kada je proizvodnja želučane kiseline smanjena, apsorpcija željeza se značajno smanjuje (20).

Apsorpcija ne-hem oblika željeza uključuje nekoliko koraka. Prvi korak je redukcija trovalentnog željeza u dvovalentno u lumenu tankog crijeva, pomoću želučane kiseline ili ferireduktaza poput duodenalne citokrom b reduktaze 1 (DCYTB 1) (25). Nakon redukcije, dvovalentno željezo se apsorbira kroz apikalnu membranu enterocita uz pomoć dvovalentnog metalnog transportera 1 (DMT1). DMT1 je protein koji predstavlja glavnu regulatornu komponentu za apsorpciju ne-hem oblika željeza, odnosno za njegov prijenos u dvanaesnik i gornji ileum. Nakon apsorpcije, reducirano željezo unutar enterocita se može koristiti za unutarstanične procese ovisne o željezu, pohraniti vezanjem za feritin ili se može otpustiti u cirkulaciju (8). Jedini poznati sustav za izlazak željeza iz stanica je feroportin (FPN) (Slika 5) (20).



Slika 5. Prikaz građe feroportina (FPN1). Preuzeto i prilagođeno prema: (26).

FPN je protein koji se sastoji od 12 transmembranskih spirala, koje su organizirane u dvije polovice tvoreći dva režnja. Ova organizacija omogućava FPN-u da prenosi željezo kroz staničnu membranu. Režnjevi mogu mijenjati svoj oblik između dvije različite konformacijske strukture. U prvoj aktivnoj konformacijskoj strukturi, unutarstanična šupljina proteina je usmjerena prema unutarstaničnom prostoru, što znači da nije dostupna izvana. Ova struktura čuva unutarstanični prijenos željeza. U drugoj konformacijskoj strukturi, šupljina se otvara prema vanjskom staničnom prostoru, što znači da više nije zaštićena i postaje dostupna izvana. Ova struktura omogućava prenošenje željeza iz stanice prema cirkulaciji ili drugim stanicama koje ga mogu koristiti (2).

Regulacija ove funkcije FPN-a ključna je za održavanje ravnoteže željeza, a nju obavlja hepcidin, peptid od 25 aminokiselina, poznat kao glavni regulator željeza (26). Hepcidin regulira izražaj FPN-a direktnim vezanjem, što rezultira stvaranjem kompleksa hepcidin-FPN. (27). Ova interakcija između hepcidina i FPN-a ključna je za preciznu regulaciju homeostaze željeza. Poremećaji u bilo kojoj od ovih dviju molekula mogu dovesti do neravnoteže u razinama željeza u tijelu, što potencijalno može uzrokovati kliničke komplikacije (26).

Da bi se željezo pripremio za transport putem cirkulacije i daljnju upotrebu u tijelu, treba ga pretvoriti u trovalentni oblik koji je stabilniji u vodenom okruženju krvotoka. Oksidacija dvovalentnog oblika u trovalentni oblik se postiže uz pomoć enzima kao što su ceruloplazmin ili hefestin. Nakon oksidacije, željezo se veže na apotransferin (ApoTf) koji postaje transferin i omogućuje mu da bude preneseno drugim stanicama putem cirkulacije (21).

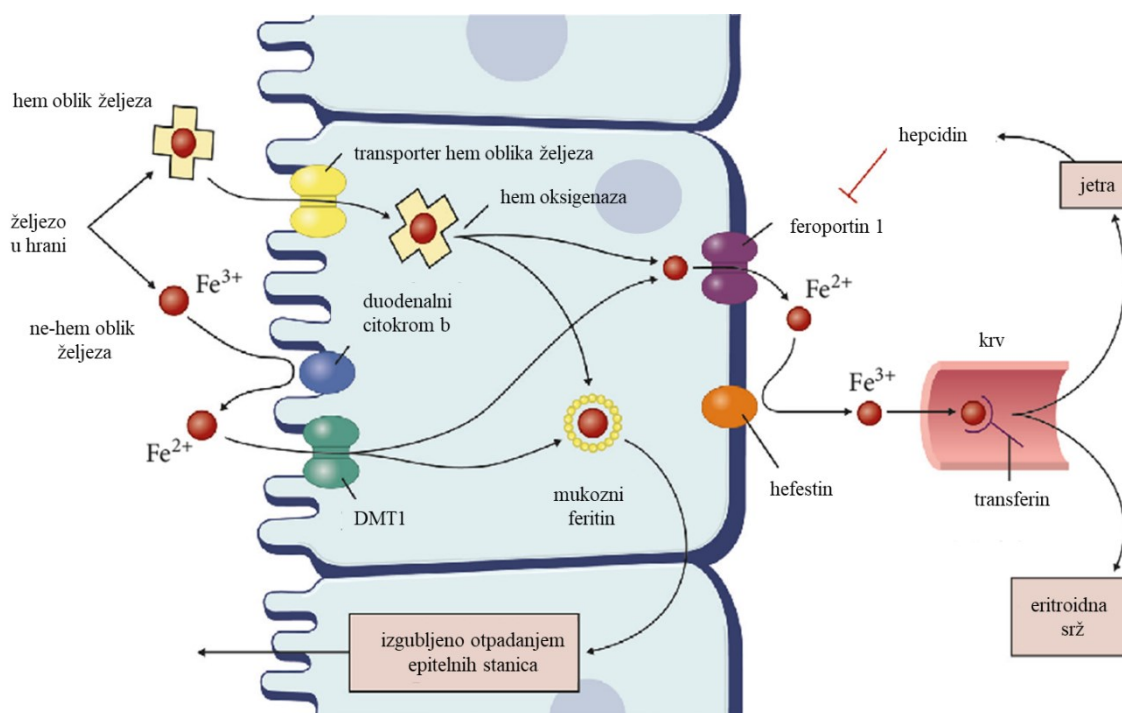
Važno je napomenuti da putem hepcidina postoji mehanizam povratne sprege koji povećava apsorpciju željeza kod osoba s nedostatkom željeza, a nasuprot tome kod osoba s prekomjernim unosom željeza dolazi do smanjenja apsorpcije željeza (20).

3.2.2. Apsorpcija hem oblika željeza u gastrointestinalnom sustavu

Apsorpcija hem oblika željeza se odvija uz pomoć proteinskog nosača hema 1 (HCP1 – engl. *heme carrier protein 1*). HCP1 je protein koji omogućuje prijenos molekula hema preko stanične membrane iz lumena probavnog trakta u enterocite (27). Nakon što se hem oblik apsorbira, unutar enterocita dolazi do njegove razgradnje uz pomoć enzima hem-oksigenaze 1 (HO-1) (25). Ključna uloga enzima HO-1 je zaštita stanica od štetnih učinaka slobodnog hema, pretvaranjem hema u manje štetne spojeve (27).

HO-1 transformira hem u biliverdin, vodu, ugljični monoksid i željezo (25). Željezo se potom metabolizira putem zajedničkog puta s ne-hem oblikom željeza. Ovisno o potrebama, može biti pohranjeno u feritinu, izlučeno iz organizma zajedno s oljuštenim enterocitima ili preneseno kroz bazolateralnu membranu enterocita (27). Biliverdin se transformira u bilirubin pomoću biliverdin reduktaze koristeći NADPH kao koenzim, a ugljični monoksid modulira signalne putove i veže se za željezo unutar hemskih džepova hemoproteina (Slika 6) (25).

Željezo dobiveno iz hema ima veću bioraspoloživost zbog činjenice da je željezo vezano unutar porfirinskog prstena u hemu, stoga drugi sastojci hrane koji mogu inhibirati apsorpciju ne-hem oblika željeza imaju slabiji učinak na apsorpciju hema (24).



Slika 6. Prikaz apsorpcije hem i ne-hem oblika željeza u enterocite. (Fe^{2+} - dvovalentno željezo, Fe^{3+} - trovalentno željezo) Preuzeto i prilagođeno prema: (28).

3.3. Regulacija apsorpcije željeza

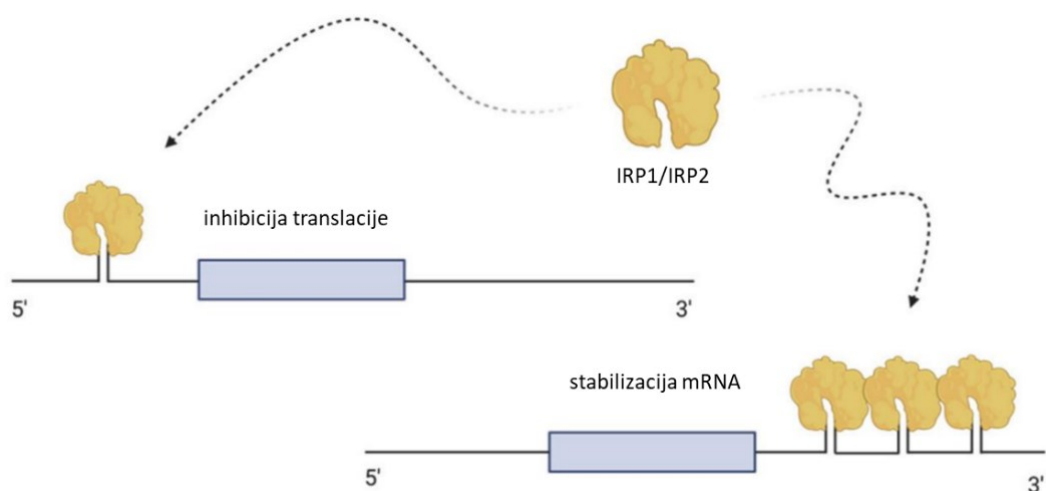
Budući da tijelo nema mehanizam za aktivno izlučivanje željeza, njegova ravnoteža se regulira na mjestu apsorpcije (20). Kod zdravih odraslih osoba, većinu dnevnih potreba za željezom tijelo zadovoljava recikliranjem željeza iz starih eritrocita koje retikuloendotelni makrofagi prerade. Međutim, tijelo mora apsorbirati dovoljno željeza iz prehrane kako bi nadoknadio gubitke uzrokovane ljuštenjem crijevnih epitelnih stanica, menstruacijom itd. Stoga je važno održavati razinu željeza unutar organizma konstantnom (29). Razina željeza u plazmi održava se na konstantnoj razini kako bi se osiguralo željezo za bitne biološke i stanične procese, istovremeno sprječavajući nakupljanje viška željeza koje može dovesti do stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (30). Već i sam unos željeza hranom utječe na veličinu apsorpcije.

Nakon unosa veće količine željeza hranom enterociti postaju rezistentni na ulazak dodatnog željeza. Ovaj fenomen se naziva „sluznički blok“ i zanimljivo je da je prisutan čak i kada postoji sistemski nedostatak željeza. Utvrđeno je da je razlog tome ushodna regulacija DMT1 i DCYTB 1 (31). Regulacija željeza odvija se na staničnoj i sustavnoj razini (21).

3.3.1. Regulacija željeza na staničnoj razini

Na staničnoj razini, regulacija izražavanja proteina koji su uključeni u metabolizam i održavanje ravnoteže željeza odvija se putem interakcije s posebnim proteinima regulatorima za željezo ili proteinima koji se vežu za element koji reagira na željezo (IRE - engl. *iron responsive element*) (2). Konkretno, ovi proteini su regulacijski proteini za željezo 1 i 2 (IRP1 i IRP2 - engl. *iron regulatory proteins*). Specifično se vežu na spomenute regulatorne elemente željeza, poznate kao IRE, smještene unutar molekule mRNA, čime se stvara IRP/IRE sustav (21). IRE elementi se nalaze u neprevedenoj regiji (UTR – engl. *untranslated region*) mRNA transkripta, koja čini dio gena koji kodira proteine odgovorne za unos, skladištenje, korištenje i izvoz željeza (22).

IRP/IRE sustav sudjeluje u određivanju procesa sinteze proteina putem regulacije ekspresije gena na posttranskripcijskoj razini. Kada koncentracija željeza u stanicama raste, sprječava se vezanje IRP na IRE elemente, dok pri niskim koncentracijama dolazi do snažnog vezanja IRP na IRE elemente s visokim afinitetom. Ključno je da je mjesto IRE na neprevedenoj UTR regiji određujuće za regulaciju procesa prevođenja proteina povezanih s željezom. IRE elementi se mogu nalaziti ili na 5' UTR ili na 3' UTR mjestu ciljane mRNA molekule. Kad se IRP veže na IRE na 5' UTR mjestu, to inhibira proces translacije mRNA. S druge strane, IRP vezan za IRE na 3' UTR mjestu stabilizira transkript, štiteći ga od razgradnje i potičući proces translacije mRNA (Slika 7) (2).



Slika 7. Prikaz regulacije željeza na staničnoj razini (IRP1 - regulacijski protein za željezo 1, IRP2 - regulacijski protein za željezo 2, mRNA - glasnička RNA). Preuzeo i prilagođeno prema: (2).

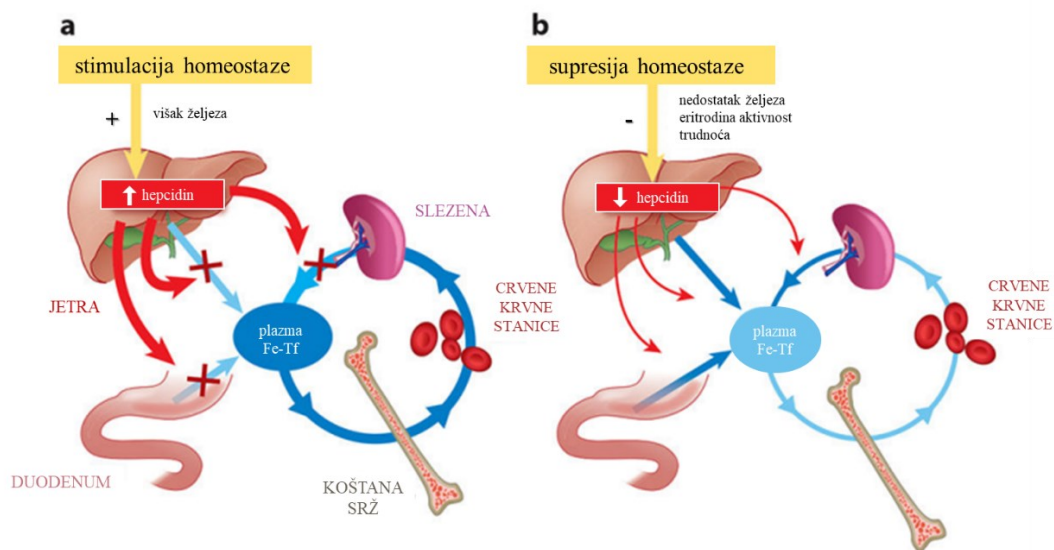
3.3.2. Regulacija željeza na sustavnoj razini

Na razini cijelog tijela, glavnim regulatorom homeostaze željeza smatramo hepcidin obzirom da on regulira koncentraciju željeza u plazmi i ukupni sadržaj željeza u organizmu (32).

Hepcidin je peptidni hormon od 25 aminokiselina kojeg luče hepatociti. Naziv 'hepcidin' dolazi od visokog stupnja njegove ekspresije u jetri (hep-) i njegove sposobnosti da ima mikrobicidnu aktivnosti (-cidin) (20,30,33).

Uloga hepcidina je da regulira apsorpciju željeza iz hrane i izvoz željeza iz tkiva u cirkulaciju (30). Možemo reći da je hepcidin negativni regulator plazmatske koncentracije željeza pri čemu utječe na apsorpciju željeza u probavnom sustavu, korištenje recikliranog

željeza i otpuštanje pohranjenog željeza iz jetre (Slika 8) na način da obilje željeza potiče proizvodnju u jetri, a suprotno se zbiva kod manjka željeza (34).



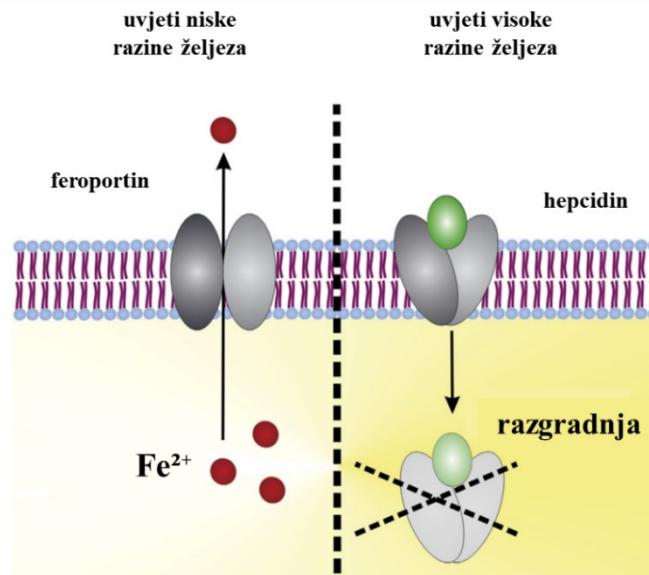
Slika 8. Uloga hepcidina u održavanju homeostaze željeza. Regulacija u uvjetima visoke raspoloživosti željeza (a) i niske razine željeza u plazmi (b) (Fe - željezo, Tf - transferin). Preuzeto i prilagođeno prema: (32).

Sintezu hepcidina kodira HAMP gen. Najprije nastaje preprohormon od 84 aminokiseline, potom 60-aminokiselinski prohormon. Nakon stvaranja, pro-hepcidin prolazi kroz proces cijepanja kako bi nastao biološki aktivni hepcidin (22,35).

Mehanizam djelovanja hepcidina vezan je uz regulaciju izražaja FPN-a, koji je još uvijek jedini poznati receptor za hepcidin (36). FPN je prijenosnik željeza prisutan na površini enterocita, hepatocita i makrofaga i jedini je poznati eksporter željeza iz stanica u krv kod sisavaca. Ova interakcija hepcidina i FPN-a omogućava preciznu kontrolu nad koncentracijom željeza u cirkulaciji (30,37).

Hepcidin djeluje tako da se veže za FPN i potiče njegovu internalizaciju (20) nakon koje uslijedi niz različitih staničnih procesa kao što su ubikvitinacija, razgradnja lizosoma i izravna blokada kanala. Ovo dovodi do blokiranja izvoza željeza iz stanice u cirkulaciju (2). Suprotno tome, smanjena ekspresija hepcidina rezultira povećanom apsorpcijom željeza, jer manja količina hepcidina dopušta veći izlazak željeza iz stanica u cirkulaciju (Slika 9).

Pretjerana ekspresija hepcidina dovodi do anemije, dok niska proizvodnja hepcidina rezultira nasljednom hemokromatozom s posljedičnim nakupljanjem željeza u vitalnim organima (20).

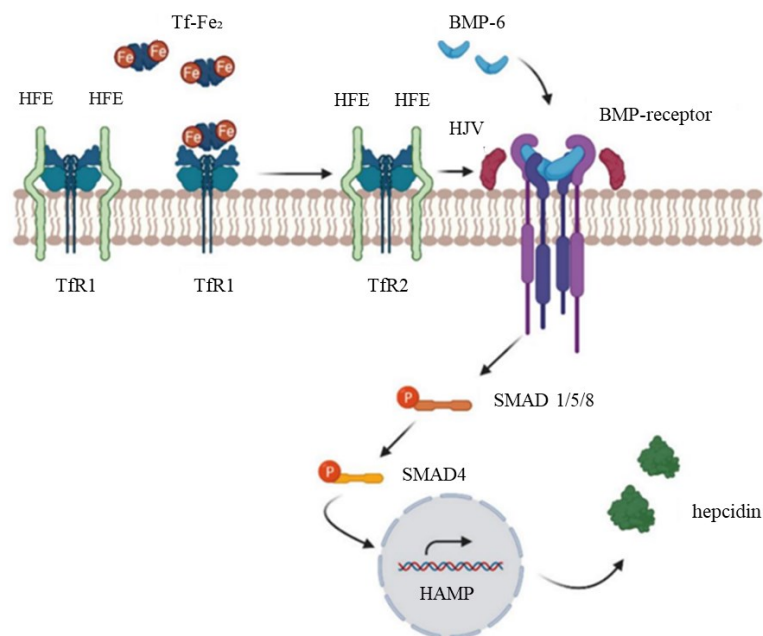


Slika 9. Prikaz regulacije željeza na sustavnoj razini (Fe^{2+} - dvovalentno željezo). Preuzeto i prilagođeno prema: (26).

3.3.3. Regulacija hepcidina

Hepcidin, kao ključni regulator željeza u tijelu ima pažljivo reguliranu ekspresiju kako bi se osigurala ravnoteža u koncentraciji željeza unutar organizma. Ovaj regulatorni proces djelomično ovisi o prisutnosti ko-faktora, različitih proteina kao što su protein hemokromatoze (HFE), transferinski receptor 1 (TfR1), transferinski receptor 2 (TfR2) i hemojuvelin (HJV) (2). Puni rezervoari željeza povećavaju količinu koštanih morfogenih proteina 2 i 6 (BMP – engl. *bone morphogenic protein*), koji zajedno s ko-faktorom aktiviraju BMP/SMAD signalni put. Kao rezultat toga, dolazi do povećanja i aktivacije izražaja proteina hepcidina (Slika 10) (21).

Ova regulacija je izuzetno važna jer omogućuje tijelu da prilagodi unos, skladištenje i isporuku željeza prema njegovim potrebama. Bilo kakve promjene u ovom regulacijskom sustavu mogu dovesti do problema u metabolizmu željeza (2).

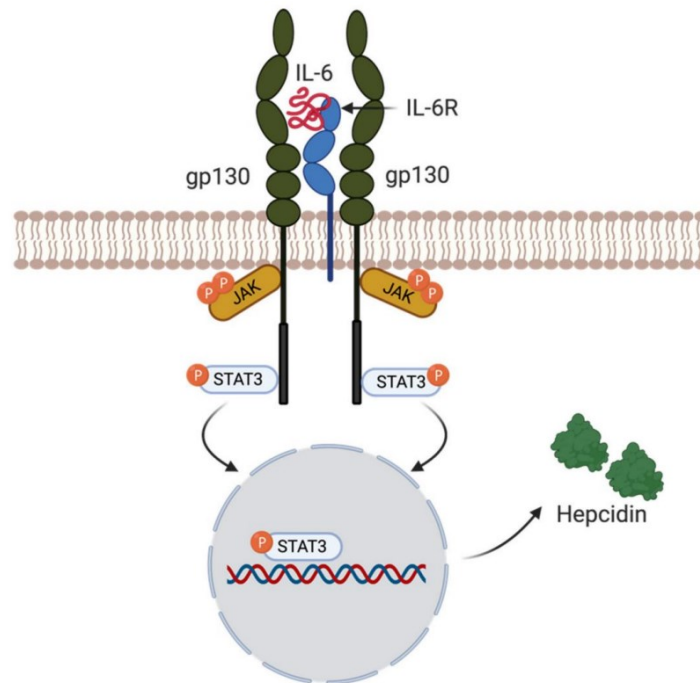


Slika 10. Prikaz regulacije ekspresije hepcidina putem koštanog morfogenog proteina (Tf - transferin, Fe - željezo, HFE - protein hemokromatoze, TfR1 - transferinski receptor 1, TfR2 - transferinski receptor 1, HJV - hemojuvelin, BMP-6 - koštani morfogeni protein 6, BMP - koštani morfogeni protein, SMAD 1/5/8 - homolog 1, 5 i 8 proteina majke protiv dekapentaplegičkog, SMAD4 - homolog 4 proteina majke protiv dekapentaplegičkog, HAMP - hepcidin antimikrobni peptid). Preuzeto i prilagođeno prema: (2)

Obzirom da se hepcidin smatra medijatorom urođene imunosti, tijekom infekcija i različitih upalnih stanja dolazi do povećane proizvodnje hepcidina, što je primarno potaknuto interleukinom-6 (IL-6) (38). Protuupalni citokin IL-6 ima sposobnost reguliranja hepcidina putem IL-6R/STAT3 signalnog puta. Kada organizam susreće infekciju uzrokovanu patogenima ovisnima o željezu, upalni citokini se oslobađaju kako bi aktivirali prirodni imunološki odgovor. Tijekom infekcija i upala makrofagi oslobađaju IL-6, što dovodi do povećanja razine hepcidina putem STAT3 signalizacije. IL-6 se veže na gp130 receptorski kompleks putem fosforilacije transkripcijskog faktora STAT3 pomoću enzima JAK1/2 (39). JAK/STAT signalni put povećava

izražavanje hepcidina kod nedostatka funkcionalnog željeza uzrokovanog upalom (Slika 11) (21).

Ova regulacija rezultira značajnim smanjenjem dostupnog željeza za invazivne patogene. To se događa jer povećani hepcidin ograničava dostupnost željeza i sprječava njegovu uporabu od strane patogena (2).



Slika 11. Prikaz regulacije ekspresije hepcidina upalom. (IL-6 - interleukin-6, IL-6R - receptor interleukina-6, gp130 - glikoprotein 130, JAK - janus kinaza, P - fosfor, STAT3 - prijenosnik signala i aktivator transkripcije 3) Preuzeto i prilagođeno prema: (2).

3.4. Transport željeza

Željezo koje se otpusti u cirkulaciju veže se za apotransferin (ApoTf), koji se pretvara u Tf i pomoću njega se raspoređuje po tijelu (19). Tf je glikoprotein koji se pretežno proizvodi u jetri. U ljudskom organizmu ima ključnu ulogu u transportu željeza, a time i važnu funkciju u vezi s održavanjem ravnoteže željeza u tijelu sigurnim prijenosom željeza do stanica koje ga trebaju (40).

S obzirom na to da je željezo u Tf vrlo labavo vezano, može se dostaviti svakoj stanici u svakom dijelu tijela. Višak željeza unutar krvi se predaje retikuloendotelnim stanicama u koštanoj srži ili stanicama jetrenog parenhima (8). Iako je količina željeza unutar Tf relativno mala, samo 2-3mg, Tf ima sposobnost dostavljanja značajne količine željeza ciljanim tkivima te ukupno dnevno isporučuje oko 20-25mg (17).

Tf se sastoji od dva dijela, tzv. reznja. Reznjevi su slični i visoko homologni, te su povezani kratkim veznim područjem (40). Tf ima dva vezna mjesta i svako od njih može vezati jedan atom željeza u trovalentnom obliku (19). Obzirom na broj zasićenih veznih mjesta, u plazmi možemo naći tri oblika Tf: apo-Tf koji nema vezanog željeza, monoferi-Tf s jednim atomom željeza i diferi-Tf (holo-Tf) s dva atoma željeza (41).

Tf veže samo trovalentno željezo. Zbog toga se pri izlasku kroz FPN željezo mora pretvoriti iz Fe^{2+} u Fe^{3+} . Ovaj proces se odvija uz pomoć enzima iz obitelji plavih multibakrenih oksidaza, kao što su ceruloplazmin, hefestin i ciklopen (41).

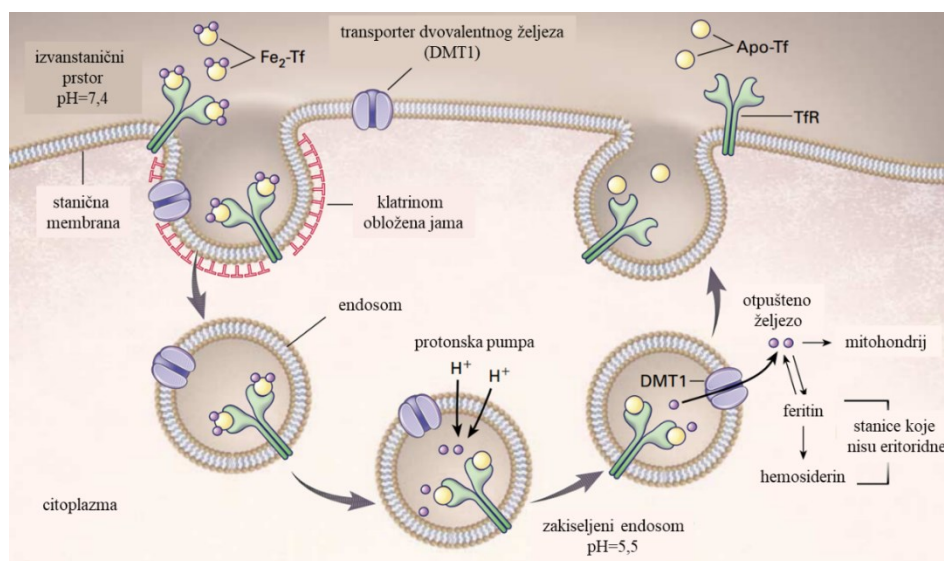
Interakcija između trovalentnog željeza i Tf-a ovisi o pH vrijednosti okoline. Pri normalnoj pH vrijednosti krvi (pH=7.4), trovalentno željezo se uspješno veže na Tf. Međutim, pri nižim, kiselijim pH vrijednostima, kao što su one prisutne u endosomima stanica, dolazi do odvajanja željeza od Tf-a. Ova svojstva omogućuju siguran transport željeza kroz organizam (40).

Svaka stanica u organizmu koja izražava receptore za transferin (TfR) na svojoj staničnoj membrani ima pristup dva trovalentna atoma željeza koja su vezana za Tf. Tf sa željezom se veže za TfR putem procesa receptorom-posredovane endocitoze, te se unosi u stanicu putem stvaranja klatrinskih endocitoznih vezikula.

Nakon što se klatrin odvoji i vezikule se spoje, kompleks koji se sastoji od Tf, receptora i željeza dopijeva u rane i kasne endosome s nižim pH vrijednostima. To pruža uvjete za oslobađanje željeza iz Tf i receptora. Samo Tf i receptor se recikliraju natrag na staničnu membranu te mogu ponovno sudjelovati u ciklusu prikupljanja željeza. Ovaj proces receptorom posredovane endocitoze naziva se i „transferinski ciklus“ (Slika 12) (16).

Oslobođeno željezo se reducira u Fe^{2+} putem enzima feri-reduktaze (STEAP3) i uz pomoć transportera DMT1 izlazi iz endosoma, omogućavajući mu da se ponovno iskoristiti (42).

Kad se količina željeza unutar plazme smanji, željezo koje je skladišteno u Ft prelazi u plazmu i veže se na Tf koji potom prenosi željezo krvlju kroz tijelo. Molekule Tf imaju sposobnost vezanja za membranske receptore na eritroblastima unutar koštane srži. Eritroblasti zatim putem procesa endocitoze apsorbiraju Tf zajedno s vezanim željezom. Ovaj kompleks Tf i željeza se prenosi do mitohondrija, gdje željezo sudjeluje u stvaranju hemoglobina. Nedostatak Tf u krvi uzrokuje probleme u prijenosu željeza u eritroblaste, što dovodi do teške hipokromne anemije. U tim situacijama, eritrociti sadrže značajno manje hemoglobina nego što je uobičajeno (8).



Slika 12. Prikaz transferinskog ciklusa (Apo-Tf - apoprotein transferin, TfR - receptor transferina, H^+ - vodikov ion). Preuzeto i prilagođeno prema: (16).

Tf igra ključnu ulogu u održavanju normalne koncentracije željeza u krvi. Normalna koncentracija Tf-a u serumu je iznosi između 200 i 300 mg/dL. Za procjenu ravnoteže željeza, koristi se pojam zasićenosti Tf-a željezom (TSAT), koji se dobiva dijeljenjem koncentracije željeza u serumu ukupnim kapacitetom vezivanja željeza. Niska vrijednost TSAT-a (manja od 20%) ukazuje na nedostatak željeza, dok visoka vrijednost (viša od 50%) može upućivati na višak željeza (40).

Uz to što dostavlja željezo stanicama, Tf ograničava i formiranje toksičnih radikala (9). U normalnim uvjetima, samo oko 30% vezanih mjesta za željezo na Tf je zauzeto. Ova razmjerno niska zasićenost omogućava zaštitu od nakupljanja potencijalno toksičnog

slobodnog željeza koje nije vezano na Tf (NTBI - engl. *non-transferrin bound iron*), a koje je potencijalni pokretač oksidativnog stresa i oštećenja tkiva (2,43). NTBI se prenosi se u stanicu putem cink-željezo-proteina 8 i 14 (ZIP - engl. *zinc-iron protein*) (24) ili putem DMT1, s time što se trovalentno željezo mora prije prijenosa transformirati u dvovalentno pomoću ferireduktaza (21).

3.5. Recikliranje i pohrana željeza

Recikliranje željeza putem makrofaga uglavnom osigurava dnevnu količinu željeza koja je potrebna za proizvodnju eritrocita. Nakon što se eritrociti razgrade, oslobođeni hemoglobin se fagocitira od strane makrofaga u jetri, slezeni i koštanoj srži. Oslobođeno željezo se nakon nekoliko sati ili dana vraća u cirkulaciju, Tf ga prenosi natrag u koštanu srž gdje može sudjelovati u stvaranju novih eritrocita. Željezo se također može prenijeti u jetru i druga tkiva, gdje se pohranjuje u obliku feritina iz kojeg se kasnije također može iskoristiti za sintezu hemoglobina (8). Zalihe željeza koje se nalaze u makrofagima vrlo su sigurne i ne izazivaju oksidativno oštećenje. Na duljinu zadržavanja željeza u makrofagima utječe i eritropoetin koji povećanjem ekspresije FPN-a potiče izlazak željeza iz makrofaga (44).

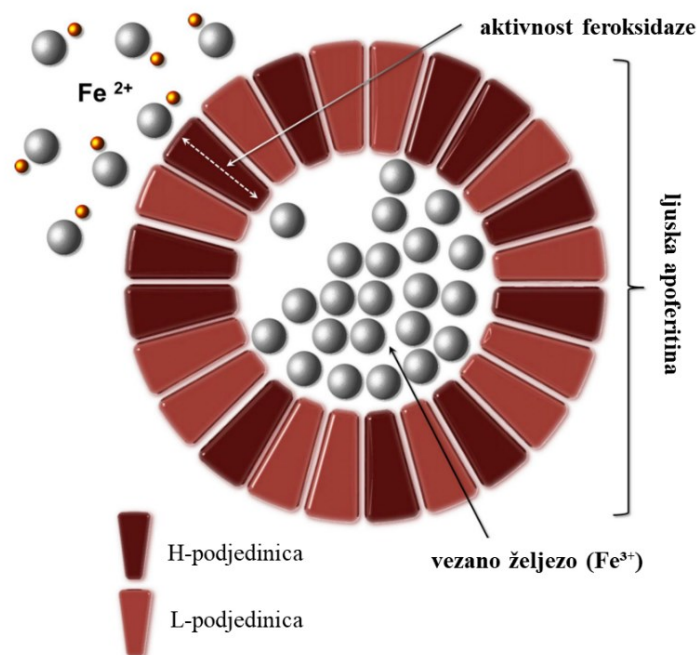
Glavni organ za pohranu željeza je jetra. U njoj se željezo pohranjuje u obliku feritina ili hemosiderina i to unosom željeza vezanog za transferin iz plazme putem TfR1 i TfR2 (45). Upravo TfR2 ima jaku ekspresiju u ljudskoj jetri. On nema IRE pa je reguliran zasićenošću Tf i dolazi do njegove ishodne regulacije kod preopterećenja željezom (46).

Kada uđe u stanicu, željezo se u većini slučajeva unutar citoplazme spaja s apoferitinom (ApoFt) (8). ApoFt je proteinski sferični spremnik unutar kojeg se željezo skladišti u trovalentnom obliku (47). Reverzno vezanje željeza ga transformira u Ft (8).

Ft, protein za skladištenje željeza, predstavlja osnovni oblik pohrane željeza i igra ključnu ulogu u održavanju homeostaze željeza unutar organizma. Omogućuje dostupnost željeza za vitalne procese unutar stanica, istovremeno pružajući zaštitu lipidima, DNA i proteinima od potencijalno štetnih učinaka željeza (47). Uz svojstva skladištenja, Ft također posjeduje i enzimska svojstva, budući da ima sposobnost pretvaranja trovalentnog željeza u dvovalentno željezo (6).

Ft je sastavljen od 24 podjedinice koje mogu vezati 4500 atoma željeza (2) u intracelularnim i ekstracelularnim odjeljcima (47). U navedenim podjedinice razlikujemo dvije vrste s različitim nizovima aminokiselina, koje označavamo kao L (engl. *light*) i H (engl. *heavy*). Svaka od ovih podjedinica ima specifičnu ulogu u procesima skladištenja željeza. H-lančane podjedinice karakterizira prisutnost di-željeznog feroksidaznog centra. Taj centar ima ključnu ulogu u oksidaciji željeza iz dvovalentnog oblika u trovalentni oblik. Ova oksidacija željeza omogućava da se željezo koje dospije u feritin pohrani u obliku ferihidrita, minerala koji se taloži unutar feritinske ljuske. Oksidacija željeza pomaže u sigurnom skladištenju i sprečava njegovu potencijalno štetnu reaktivnost unutar stanice (21).

S druge strane, L-lančane podjedinice smatraju se odgovornima za "nukleaciju" ili početak formiranja mineralno-željeznih jezgara unutar feritina. To znači da L-lančane podjedinice iniciraju stvaranje mineralnih jezgara unutar feritinske ljuske, koje će se postupno ispuniti željezom tijekom vremena. Ova funkcija L-lančanih podjedinica ključna je za formiranje strukture feritina i pravilno skladištenje željeza u njemu (21) (Slika 13).



Slika 13. Prikaz građe feritina i mjesta za skladištenje (vezanje) željeza. Preuzeto i prilagođeno prema: (47).

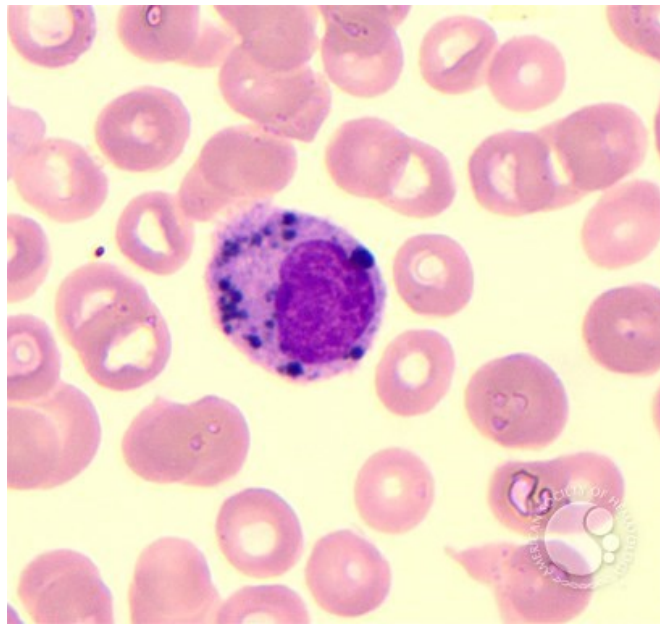
Kombinirano, ove dvije vrste podjedinica omogućuju feritinu da efikasno i sigurno pohranjuje željezo u svojoj unutarnjoj strukturi, pružajući organizmu potrebnu ravnotežu željeza (21).

Omjer L i H podjedinica varira znatno ovisno o tipu tkiva i može se mijenjati u upalnim i infektivnim stanjima. Tkivni feritini variraju od bogatih H-podjedinica (najviše prisutnih u srcu i bubrezima) do onih bogatih L-podjedinica (najviše prisutnih u jetri i slezeni) (47).

Glavni način skladištenja željeza je pohranjivanje u makrofagima i stanicama jetre, dok druge stanice poput eritroblasta mogu preuzet to pohranjeno željezo i koristiti ga za podršku njihove diferencijacije. Oslobođanje željeza iz Ft regulirano je feritinofagijom, pri čemu koaktivator nuklearnog receptora 4 (NCOA4) veže lakši lanac Ft i prenosi taj kompleks u autolizosom na razgradnju. Željezo koje se oslobodi postaje dostupno, odnosno slobodno za biološke procese (2).

Manje količine željeza pohranjuju se u obliku hemosiderina, većinom u makrofagima. Hemosiderin postaje izražen kada količina željeza unutar tijela premašuje količinu koju može prihvatiti ApoFt (8,48).

Kada unutar stanice dođe do visokih koncentracija željeza u Ft, molekule Ft se počinju grupirati. Nakon toga se spajaju s lizosomima te se postupno razgrađuju unutar njih. Kao rezultat, nastaju granule hemosiderina. Hemosiderin je mješavina trovalentnog željeza (željezovih jezgara koje su bile dio feritina) i peptida (kratkih proteinskih lanaca). Ova mješavina nastaje razgradnjom Ft i taloženjem njegovih komponenata u hemosiderinu. Hemosiderin je posebno izražen u stanicama osoba koje pate od bolesti povezanih s unosom prevelikih količina željeza (Slika 14) (19).



Slika 14. Prikaz nakupina hemosiderina u makrofagu. Preuzeto s: (49).

4. RASPRAVA

Željezo je esencijalni mikronutrijent koji ima iznimno važnu ulogu u normalnom funkcioniranju ljudskog organizma (1). Njegova prisutnost je ključna za brojne biološke procese (30). Djeluje i kao ko-faktor u osnovnim metaboličkim procesima patogenih organizama (2). Dodavanje željeza prehrani može izazvati promjene u sastavu mikroorganizama u crijevima, što može potaknuti rast potencijalno štetnih vrsta bakterija poput enterobakterija, istovremeno smanjujući prisutnost korisnih bakterija kao što su laktobacili i bifidobakterije (19).

Očigledno je i ključan čimbenik za preživljavanje, razvoj i diferencijaciju stanica, tkiva i organa. Narušena ravnoteža željeza povezana je s disfunkcijom živčanog, kardiovaskularnog i hematološkog sustava, što uzrokuje infekcije, rak i starenje. Homeostaza željeza ima utjecaj i na imunološki sustav, obuhvaćajući prirodni i stečeni imunitet (1).

U našem tijelu se željezo raspoređuje, apsorbira, transportira, reciklira i pohranjuje uz preciznu regulaciju interakcija između različitih molekula. Ova precizna regulacija je od iznimnog značaja kako bi se izbjegli nedostatak ili višak željeza, što može dovesti do raznih zdravstvenih problema. Nedostatak željeza je čest poremećaj koji može dovesti do anemije. Ovaj poremećaj smanjuje sposobnost organizma da proizvodi dovoljno crvenih krvnih stanica koje prenose kisik. Simptomi su umor, slabost, vrtoglavica i kratkoća daha. Nedostatku željeza otvara put za razmatranje važnosti pravilne prehrane i nadoknade željeza, posebno u osjetljivim populacijama poput trudnica i djece (32).

S druge strane, višak željeza je karakterističan za hemokromatozu koja može uzrokovati ozbiljne zdravstvene probleme. Najčešći uzrok nakupljanja viška željeza su genetski uzrokovani poremećaji koji dovode do akumulacije željeza u tkivima i organima. Višak željeza otvara put za razmišljanje o važnosti genetskog testiranja i ranog otkrivanja kako bi se prepoznali rizici i poduzeli preventivni koraci (32).

Najveći dio ukupne količine željeza u našem organizmu je prisutan u hem obliku, odnosno unutar hemoproteina kao što su hemoglobin i mioglobin (1,6). Također, postoje oblici ne-hem oblika željeza, koji uključuju željezo u plazmi, željezo povezano s proteinom transferinom te pohranjeno željezo u obliku feritina i hemosiderina (12).

Važan aspekt održavanja ravnoteže željeza je regulacija njegove apsorpcije u crijevima. Hrana koja sadrži željezo se apsorbira pretežno putem enterocita, osobito u duodenumu. Ova regija tankog crijeva posebno je prilagođena za učinkovitu apsorpciju željeza. S obzirom na nedostatak mehanizma aktivnog izlučivanja željeza iz organizma, intestinalna apsorpcija je ključna za održavanje ravnoteže (18). Stoga je važno poznavati čimbenike koji utječu na apsorpciju željeza u crijevima, bilo da je smanjuju ili povećavaju. Jedan od takvih primjera je *Helicobacter pylori*, bakterija koju najčešće povezujemo s gastritisom i ulkusnom bolešću. Infekcija ovom bakterijom smanjuje razinu L-askorbinske kiseline u probavnom soku čime povećava pH i otežava apsorpciju željeza. Neki sojevi ove bakterije se čak natječu s domaćinom za vezivanje željeza (50).

Transport željeza do svih stanica organizma omogućen je putem transferina, proteina koji veže željezo u krvi (40). Transferinski ciklus osigurava dostavu željeza ciljanim stanicama, gdje se željezo otpušta za metaboličke potrebe ili pohranu (42). Važno je istaknuti da se veći dio željeza reciklira putem makrofaga, omogućavajući njegovu ponovnu uporabu za sintezu eritrocita (8).

Hepcidinski model, s hepcidinom kao glavnim regulatorom homeostaze željeza, omogućuje preciznu kontrolu apsorpcije željeza putem regulacije feroportina, proteina odgovornog za transport željeza iz crijevnih stanica (26). Iako su hepatociti glavni izvor hepcidina, zanimljivo je da i druge vrste stanica, kao što su dendritičke stanice i kardiomiociti, izražavaju mRNA za hepcidin. Smatra se da ovi izvori hepcidina utječu na raspodjelu željeza u lokalnom miljeu (51,52).

Izražaj hepcidina i degradacija FPN-a imaju presudnu ulogu u održavanju homeostaze željeza, ali i kod imunoloških izazova organizma mikroorganizmima i upalom. Djelovanjem hepcidina smanjuje se raspoloživost željeza za mikroorganizme što je kod nekih, kao što je *Yersinia pestis*, uzrokovalo prilagodbu u vidu proizvodnje jakih kelatora željeza koji se nazivaju i siderofore, kako bi došle do potrebnog željeza (53).

Pohrana željeza u organizmu događa se u obliku feritina i hemosiderina. Feritin, sastavljen od H i L podjedinica, djeluje kao siguran spremnik za željezo (21), dok se hemosiderin formira kada željezo dostigne zasićenje u feritinu, te se taloži kao mješavina željeza i peptida (19).

Ovaj pregled doprinosi poboljšanju shvaćanja važnosti fizioloških procesa povezanih s metabolizmom željeza. Fiziološki mehanizmi vezani za željezo ne ograničavaju se samo na

processe poput raspodjele, apsorpcije, transporta, recikliranja i pohrane, već se protežu i na regulaciju ovih procesa. Ključno je napomenuti da fiziološki procesi povezani s željezom nisu izolirani pojmovi unutar tijela, već su međusobno povezani sa širim biološkim kontekstom.

Nadalje, ovaj pregled otvara vrata za daljnja istraživanja koja imaju potencijal pridonijeti unaprjeđenju zdravlja i kvalitete života ljudi. Razumijevanje fiziologije željeza na dubljoj razini omogućava jasniji uvid u ključnu ulogu koju ovaj element igra u očuvanju zdravlja. Saznanja dobivena iz takvih istraživanja mogla bi informirati razvoj inovativnih terapija, boljih preventivnih strategija i čak personaliziranih pristupa upravljanju željezom, sve s ciljem poboljšanja kvalitete života pojedinaca.

5. ZAKLJUČAK

Željezo je ključan element za održavanje normalnog funkcioniranja organizama. Strogi nadzor proteinskih molekula omogućuje održavanje željeza unutar preciznih granica, čime se osigurava njegova funkcionalnost bez prekomjernog nedostatka ili viška. Svako odstupanje od ove ravnoteže može imati ozbiljne posljedice, budući da organizam nema efikasan sustav za eliminaciju viška željeza.

Ključna uloga željeza u procesu eritropoeze, gdje se većina željeza reciklira putem makrofaga, dok se njegov unos iz hrane održava na niskoj razini, ističe važnost precizne kontrole u osiguravanju dovoljnih količina za vitalne funkcije. Regulacija ovog procesa je vođena hormonom hepcidinom, čiji se stvaranje u jetri temelji na višestrukim signalima, uključujući razinu željeza, prisutnost upale, hipoksiju ili anemiju. Značajno nakupljanje viška željeza se obično događa u jetri u obliku feritina i hemosiderina, podsjećajući na važnost precizne pohrane ovog metala.

Posljednjih 20 godina, značajno poboljšanje u razumijevanju fiziologije željeza zahvaljujući napretku laboratorijskih tehnika jasno ukazuje na njegovu kompleksnost. Unatoč napretku, očito je da postoje još nepoznanica u ovom području, te se važnost daljnjih istraživanja nameće kako bi se potpuno razumjeli svi aspekti ovog procesa. S obzirom na ključnu ulogu željeza u mnogim biološkim procesima, daljnja istraživanja predstavljaju neophodan korak prema unaprjeđenju zdravlja.

6. LITERATURA

1. Ni S, Yuan Y, Kuang Y, Li X. Iron Metabolism and Immune Regulation. *Front Immunol.* 2022;13:816282. doi:10.3389/fimmu.2022.816282.
2. Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4591. doi:10.3390/ijms22094591.
3. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5529. doi:10.3390/ijms21155529.
4. Kajarabille N, Latunde-Dada GO. Programmed Cell-Death by Ferroptosis: Antioxidants as Mitigators. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4968. doi:10.3390/ijms20194968.
5. von Drygalski A, Adamson JW. Iron metabolism in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5):599-606. doi:10.1177/0148607112459648.
6. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, et al. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother.* 2014;41(3):213-21. doi:10.1159/000362888.
7. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1986-95. doi:10.1056/NEJM199912233412607.
8. Guyton AC, Hall JE. Medicinska Fiziologija [Internet]. 13. izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2017. - [ažurirano 9.9.2020.; citirano 26.07.2023.] Dostupno na: www.scribd.com/document/475434773/Guyton-i-Hall-Medicinska-Fiziologija-13-Izdanje
9. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2014;844:201-25. doi:10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
10. Koleini N, Shapiro JS, Geier J, Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J Clin Invest.* 2021;131(11):e148671. doi:10.1172/JCI148671.
11. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(4):1721-41. doi:10.1152/physrev.00008.2013.
12. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol.* 2000;64(4):287-98. doi:10.1002/1096-8652(200008)64:4<287::aid-ajh9>3.0.co;2-l.
13. Berg J M, Tymoczko J L, Stryer L. Biokemija [Internet]. 6. izdanje (englesko), 1. izdanje (hrvatsko). Zagreb: Školska knjiga; 2013 - [ažurirano 6.4.2018.; citirano 26.7.2023.] Dostupno na: <https://www.scribd.com/document/375684571/Knjiga-Biokemija-Stryer-2013>

14. Eaton WA. Impact of Conformational Substates and Energy Landscapes on Understanding Hemoglobin Kinetics and Function. *J Biol Phys.* 2021;47(4):337-353. doi:10.1007/s10867-021-09588-3.
15. Zhang AS, Enns CA. Iron homeostasis: recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms. *J Biol Chem.* 2009;284(2):711-5. doi:10.1074/jbc.R800017200.
16. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-30.
17. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6493. doi:10.3390/ijms22126493.
18. Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022;7(24):20441-56. doi:10.1021/acsomega.2c01833.
19. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S. doi:10.3945/ajcn.117.155804.
20. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014;19(2),164–74.
21. Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR. Iron, Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7267. doi:10.3390/ijms23137267.
22. Shubham K, Anukiruthika T, Dutta S, Kashyap AV, Moses JA, Anandharamakrishnan C. Iron Deficiency Anemia: A Comprehensive Review on Iron Absorption, Bioavailability and Emerging Food Fortification Approaches. *Trends Food Sci Technol.* 2020;99:58–75. doi: 10.1016/j.tifs.2020.02.021.
23. Naturalglowellness.com [Internet] Heme vs Non-heme iron: The Facts. [ažurirano: 19.11.2022.; citirano: 1.8.2023.]. Dostupno na: <https://naturalglowellness.com/tag/plantbased/>
24. Doguer C, Ha JH, Collins JF. Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver. *Compr Physiol.* 2018;8(4):1433-61. doi:10.1002/cphy.c170045.
25. Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2022;42:311-35. doi:10.1146/annurev-nutr-062320-112625.
26. Rishi G, Subramaniam VN. Biology of the iron efflux transporter, ferroportin. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2021;123:1-16. doi:10.1016/bs.apcsb.2020.10.005.
27. Przybyszewska J, Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(4):208-13. doi:10.5114/pg.2014.45102.

28. Dasa F, Abera T. Factors affecting iron absorption and mitigation mechanisms: a review. *Int J Agric Sci Food Technol*. 2018;4(1):24–30.
29. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2-3):115-119. doi:10.1016/j.jtemb.2012.03.015.
30. Wunderer F, Traeger L, Sigurslid HH, Meybohm P, Bloch DB, Malhotra R. The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 2020;153:104664. doi:10.1016/j.phrs.2020.104664.
31. Simpson RJ, McKie AT. Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? *Cell Metab*. 2009;10(2):84-7. doi:10.1016/j.cmet.2009.06.009.
32. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261-77. doi:10.1146/annurev-med-043021-032816.
33. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7806-10. doi:10.1074/jbc.M008922200.
34. Sangkhav V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*. 2017;8(1):126-36. doi:10.3945/an.116.013961.
35. Valore EV, Ganz T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(1):132-8. doi:10.1016/j.bcmd.2007.07.009.
36. De Domenico I, Zhang TY, Koenig CL, Branch RW, London N, Lo E, et al. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2395-405. doi:10.1172/JCI42011.
37. Rouault TA. The indispensable role of mammalian iron sulfur proteins in function and regulation of multiple diverse metabolic pathways. *Biometals*. 2019;32(3):343-53. doi:10.1007/s10534-019-00191-7.
38. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-6. doi:10.1172/JCI20945.
39. Schmidt PJ. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *J Biol Chem*. 2015;290(31):18975-83. doi:10.1074/jbc.R115.650150.
40. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:46-54. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037.

41. Sakajiri T, Nakatsuji M, Teraoka Y, Furuta K, Ikuta K, Shibusa K, et al. Zinc mediates the interaction between ceruloplasmin and apo-transferrin for the efficient transfer of Fe(III) ions. *Metallomics*. 2021;13(12):mfab065. doi:10.1093/mtomcs/mfab065.
42. Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life*. 2017;69(6):414-22. doi:10.1002/iub.1621.
43. Patel M, Ramavataram DV. Non transferrin bound iron: nature, manifestations and analytical approaches for estimation. *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(4):322-32. doi:10.1007/s12291-012-0250-7.
44. Kong WN, Zhao SE, Duan XL, Yang Z, Qian ZM, Chang YZ. Decreased DMT1 and increased ferroportin 1 expression is the mechanisms of reduced iron retention in macrophages by erythropoietin in rats. *J Cell Biochem*. 2008;104(2):629-41. doi:10.1002/jcb.21654.
45. Gammella E, Buratti P, Cairo G, Recalcati S. The transferrin receptor: the cellular iron gate. *Metallomics*. 2017;9(10):1367-75. doi:10.1039/c7mt00143f.
46. Robb A, Wessling-Resnick M. Regulation of transferrin receptor 2 protein levels by transferrin. *Blood*. 2004;104(13):4294-9. doi:10.1182/blood-2004-06-2481.
47. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood reviews*, 2009;23(3):95–104. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.08.001>.
48. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P, eds. Iron therapy, with special emphasis on intravenous administration. 4th ed. Bremen: Uni-Med Verlag; c2008. p.71.
49. Cpictures.home [Internet]. Macrophage With Hemosiderin [ažurirano 29.8.2023.; citirano 29.8.2023.]. Dostupno na: <https://cpictures.homes/macrophage-with-hemosiderin>.
50. Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(4):515-9. doi:10.1016/s0924-8579(00)00288-0.
51. Lakhali-Littleton S, Wolna M, Chung YJ, Heather LC, Brescia M, Ball V, et al. An essential cell-autonomous role for hepcidin in cardiac iron homeostasis. *Elife*. 2016;5:e19804. doi:10.7554/eLife.19804.
52. Bessman NJ, Mathieu JRR, Renassia C, Zhou L, Fung TC, Fernandez KC, et al. Dendritic cell-derived hepcidin sequesters iron from the microbiota to promote mucosal healing. *Science*. 2020;368(6487):186-9. doi:10.1126/science.aau6481.
53. Khan A, Singh P, Srivastava A. Synthesis, nature and utility of universal iron chelator - Siderophore: A review. *Microbiol Res*. 2018;212-3:103-11. doi:10.1016/j.micres.2017.10.012.

7. ŽIVOTOPIS

Elena Dadić rođena je 20.7.2001. godine u Tešnju, Bosna i Hercegovina. U Rijeci je pohađala Osnovnu školu Podmurvice i Osnovnu školu Turnić. Svoje školovanje je nastavila u Medicinskoj školi u Rijeci, smjer dentalni tehničar/ka. Srednju školu je završila 2020.godine i iste godine upisala Sveučilišni prijediplomski studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, smjer Sanitarno inženjerstvo. Uz studiranje je izvršavala obaveze na studentskim poslovima.