

Homeostaza gvožđa

**Vesna Pešić*, Dušanka Zogović,
Biljana Spremo-Potparević, Bosiljka Plećaš**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* vepesic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

U radu je opisan promet gvožđa u organizmu: unošenje, iskorišćavanje, deponovanje i eliminacija. Posebna pažnja posvećena je novim saznanjima o regulaciji prometa tog elementa neophodnog za život. U tom smislu je istaknut, relativno skoro otkriven, hormon hepcidin koji sintetišu hepatociti. Smatra se da hepcidin zauzima centralno mesto u sistemskoj regulaciji metabolizma gvožđa i prikazan je uticaj različitih faktora i stanja na sintezu hepcidina u jetri. Ukratko su opisani i najčešći poremećaji homeostaze gvožđa i njegova eventualna uloga u patogenezi nekih oboljenja.

Ključne reči: metabolizam gvožđa, hepcidin, feroportin

Uvod

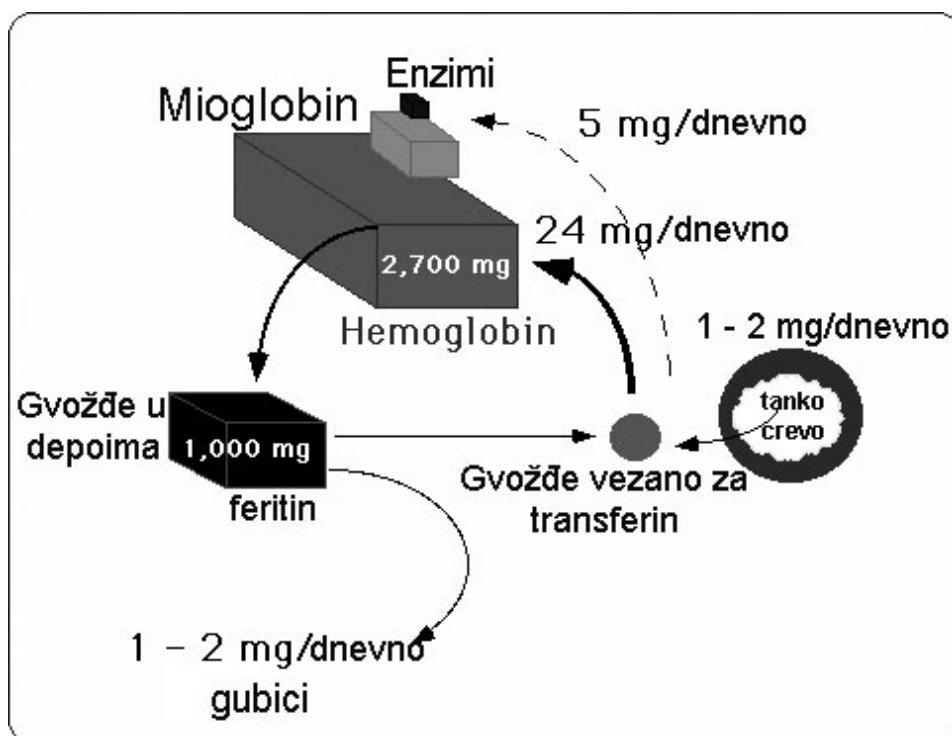
Gvožđe je metal široko rasprostranjen u prirodi i biološkim sistemima od velikog značaja za održanje života, s obzirom na to da je neophodan za transport kiseonika, produkciju energije, adekvatnu eritropoezu, oksidativne procese, kao i ćelijski posredovan imuni odgovor. Možemo reći da je, što se života tiče, gvožđe vrednije od zlata!

U organizmima, gvožđe se najvećim delom nalazi u obliku Fe^{2+} i Fe^{3+} jona, mada je laboratorijskim ispitivanjima potvrđeno prisustvo gvožđa koje može imati više i niže valence. Sposobnost da prima i otpušta elektrone čini gvožđe veoma korisnom komponentom molekula koji vezuju kiseonik (hemoglobin ili mioglobin), citohroma, kao i mnogih drugih enzima. Manjak gvožđa može dovesti do prestanka rasta ćelija, pa i ćelijske smrti, dok povećan nivo slobodnog gvožđa može dovesti do oštećenja ćelija i tkiva putem generisanja slobodnih kiseoničnih radikala (ROS). Vezivanjem gvožđa za različite proteinske molekule smanjuje se njegova potencijalna štetnost.

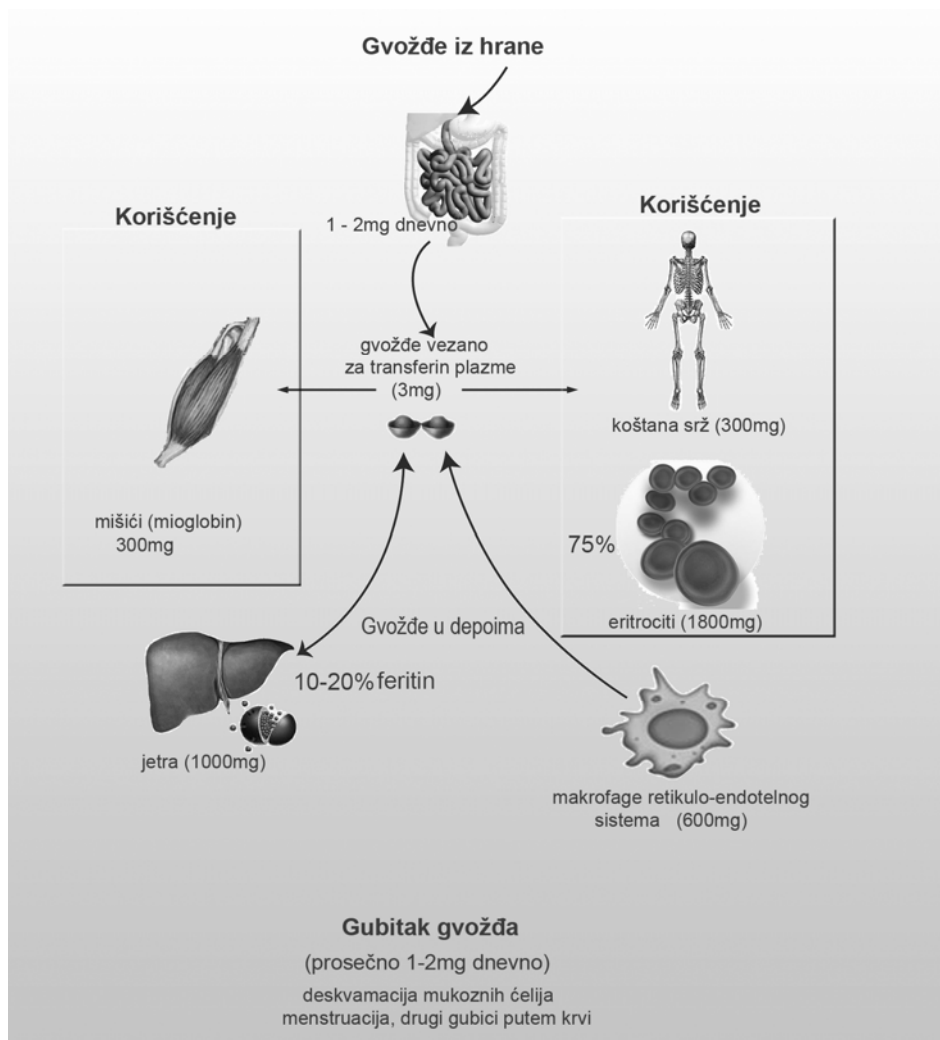
Nivoi gvožđa u organizmu moraju precizno da se regulišu u cilju obezbeđivanja fizioloških potreba ćelija sa jedne strane, a izbegavanja toksičnih efekata sa druge strane. Poremećaji homeostaze gvožđa usled nedostatka ili viška ovog metala, dovode do mnogih oboljenja, a kako ne postoji aktivna regulacija ekskrecije gvožđa iz organizma, kontrola njegove resorpcije u tankom crevu ima glavnu ulogu u održavanju homeostaze. Normalnom ishranom dnevno se unosi oko 15-20 mg gvožđa, od čega se resorbuje 1-2 mg, što zavisi od potreba organizma i gubitaka gvožđa deskvamacijom intestinalnih mukoznih ćelija, epitelnih ćelija kože, ćelija urogenitalnog trakta, kao i znojenjem, i preko kose i noktiju (1,2,3).

Distribucija gvožđa u organizmu

Odrasla muška osoba normalno sadrži 35-45 mg gvožđa po kilogramu telesne mase, dok je kod žena količina gvožđa nešto niža usled gubitaka tokom menstrualnog krvarenja (4). Najveći deo gvožđa (65%) u organizmu je u sastavu hemoglobina, u mioglobinu skeletnih mišića se nalazi oko 10%, dok je 2-4% gvožđa u sastavu enzima i citohroma različitih tkiva (Slika 1). Preostalo gvožđe se skladišti u jetri (200 mg), makrofagama slezine (500 mg) i koštanoj srži (150 mg) (Slika 2) (2).



Slika 1. Distribucija gvožđa u ljudskom organizmu
 Figure 1. Iron distribution in the human body



Slika 2. Pregled prometa gvožđa
Figure 2. Overview of iron homeostasis

S obzirom na to da ne postoji aktivni mehanizam regulacije ekskrecije gvožđa iz organizma, ćelije moraju da kontrolišu sve ostale faze njegovog metabolizma: resorpciju, deponovanje i iskorišćavanje. Regulatorni mehanizmi i signali koji utiču na ekspresiju proteina uključenih u promet gvožđa deluju tako što moduliraju procese transkripcije, translacije ili menjaju stabilnost mRNA za ove molekule (posttranslaciona regulacija).

Zbog vitalne uloge gvožđa, ali i bolesti koje su posledica njegovog nedostatka ili viška u organizmu, tokom proteklih nekoliko decenija intenzivno je proučavana homeostaza gvožđa i otkriveni su brojni molekuli uključeni u njegovu resorpciju, transport i deponovanje. Neki od tih proteina, čija je uloga najviše proučena, prikazani su u Tabeli I.

Tabela I Proteini uključeni u transport i regulaciju prometa gvožđa
Table I Proteins involved in transport and regulation of iron homeostasis

PROTEIN (godina otkrića)	FUNKCIJA	POREKLO
FERITIN (1937)	DEPONOVANJE Fe	HEPATOCITI, VEĆINA ĆELIJA
TRANSFERIN (1946)	TRANSPORT Fe	HEPATOCITI
KLASIČNI RECEPTOR ZA TRANSFERIN (TfR1) (1963)	PREUZIMANJE Fe	ERITROBLASTI, MAKROFAGE I dr.
RECEPTOR ZA TRANSFERIN (TfR2) (1999)	PREUZIMANJE Fe	HEPATOCITI
TRANSPORTER DVOVALENTNIH METALA 1 (DMT1) (1997)	UZLAZAK Fe U ĆELIJE IZLAZAK Fe IZ ENDOZOMA	APIKALNA MEMBRANA ENTEROCITA DUODENUMA, ENDOZOMI ERITROBLASTA
FEROPORTIN 1 (Fpn1) (1998)	IZLAZAK Fe IZ ĆELIJA	BAZOLATERALNA MEMBRANA ENTEROCITA DUODENUMA i dr.
DUODENALNI CITOHRON B (DCYTB) (1999)	FERIREDUKTAZA	APIKALNA MEMBRANA ENTEROCITA
HEFESTIN (1999)	FEROOKSIDAZA	BAZOLATERALNA MEMBRANA ENTEROCITA I VEZIKULE ENDOZOMA
HEPCIDIN (2000-2001)	SMANJUJE RESORPCIJU Fe U DUODENUMU I IZLAZAK Fe IZ MAKROFAGA	HEPATOCITI
HEMOJUVELIN (2004)	SINTEZA HEPCIDINA ?	HEPATOCITI

Resorpcija gvožđa

Gvožđe se resorbuje u proksimalnom delu tankog creva kao Fe^{2+} . Najvećim delom (90%) gvožđe se u hrani nalazi kao neorgansko (Fe^{2+} ili česće Fe^{3+}), dok preostalih 10% čini organsko gvožđe vezano za protoporfirin hema (2). Resorpcija gvožđa umnogome zavisi od vrste hrane koja se unosi, količine gvožđa u organizmu, i najvažnije, od biorasploživosti njegovih različitih formi. U siromašnim delovima sveta kao i kod vegeterijanaca, hrana biljnog porekla (žitarice, zeleno lisnato povrće, pasulj), u kojoj se gvožđe nalazi u obliku neorganskih soli, osnovni je izvor gvožđa. U tom slučaju biorasploživost gvožđa može biti smanjena istovremenim unosom drugih namirnica, različitih lekova (tetraciklina, inhibitora protonske pumpe, antacida), kalcijuma, polifenola (kafa ili čaj) i slično (1). U razvijenim zemljama, gde se dosta konzumira meso, gvožđe se najčešće unosi kao organsko i njegova resorpcija ne zavisi od unosa druge hrane.

Tabela II Faktori koji utiču na resorpciju gvožđa iz hrane

Table II Substances that affect food iron absorption

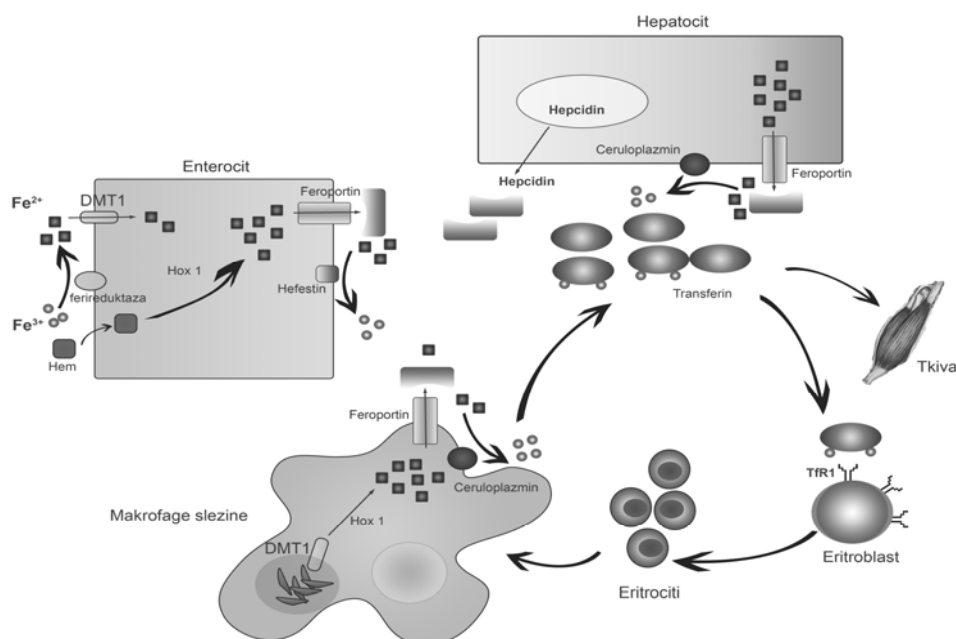
Fizičko stanje	Hem > Fe^{2+} > Fe^{3+}
Inhibitori	fitati, tanini, glina, skrob, višak gvožđa, antacidi
Kompetitori	olovo, kobalt, stroncijum, mangan, cink
Facilitatori	askorbat, citrat, amino kiseline, nedostatak gvožđa

Iz nerastvornih kompleksa Fe^{3+} se pod uticajem određenih redukcionih sredstava, prvenstveno vitamina C, prevodi u Fe^{2+} koji teže formira komplekse i tako mu se povećava biorasploživost (1). Iz tog razloga se preporučuje da se supstitucionim preparati gvožđa, koji se koriste u terapiji deficita, uzimaju zajedno sa vitaminom C.

Gvožđe se u tankom crevu resorbuje preko epitelnih ćelija sluzokože, **duodenalnih enterocita** i generalno postoje dva mehanizma resorpcije gvožđa: jedan je za Fe^{2+} u sastavu hema i drugi za Fe^{3+} koje nije u sastavu hema.

Gvožđe iz hrane, koje nije u sastavu hema i koje je uglavnom Fe^{3+} , pre resorpcije se redukuje pomoću enzima **ferireduktaze** (duodenalni citohrom b), lociranog na apikalnoj membrani enterocita (Slika 3). Ovaj enzim koristi askorbat kao donor elektrona (1). Fe^{2+} se zatim resorbuje preko nespecifičnog

transportera **DMT-1** (eng. divalent metal transporter) koji je simporter za H^+ i dvovalentne metale a nalazi se u apikalnoj membrani enterocita (1,2,3). Njegovo prisustvo je pokazano i u bubrezima i mozgu gde takode učestvuje u preuzimanju gvožđa (1). Nespecifičnost ovog transportera se ogleda u tome što se, osim Fe^{2+} , njime transportuju i drugi dvovalentni metali (Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}). Gvožđe se može resorbovati i posredstvom transportera **lipokalina-2**, a pod određenim uslovima i kalcijumovi kanali u apikalnoj membrani enterocita mogu da transportuju gvožđe (1,2).



Slika 3. Regulacija sistemske homeostaze gvožđa
Figure 3. Regulation of systemic iron homeostasis

Organsko gvožđe se u duodenumu resorbuje posredstvom proteinskog nosača za hem (eng. heme carrier protein 1). Smatra se da ovaj transporter zahteva energiju za svoju aktivnost, a nedavno je utvrđeno da ima veliku ulogu i u transportu folata kroz ćelijsku membranu (1,2,3). Treba naglasiti da je resorpcija Fe^{2+} vezanog za hem laka i brza, što ukazuje na potrebu korišćenja crvenog mesa u ishrani. Prisustvo nosača za hem pokazano je i u jetri i bubrezima, ali mu uloga u ovim organima nije u potpunosti razjašnjena (3). U enterocitima se hem resorbovan iz hrane razlaže uz pomoć **hem-oksigenaze** i

tako oslobođeno Fe^{2+} se dalje transportuje kao i gvožđe dobijeno iz neorganskih izvora. S obzirom da je nedavno otkriven protein **hem eksporter**, postoji mogućnost, ali još uvek se ne zna sa sigurnošću, da određena količina resorbovanog hema može da izbegne razgradnju i da napusti enterocite kao intaktan molekul (3).

Postoji i treći, alternativni put resorpcije gvožđa (1), tzv. **integrin-mobilferin put** (IMP), kojim se transportuje neorgansko trovalentno gvožđe, a koji se aktivira samo kada postoji deficit ovog metala u organizmu. U citoplazmi enterocita ovako resorbovano gvožđe se redukuje u Fe^{2+} posredstvom kompleksa poznatog kao **paraferitin**, a dalji metabolizam mu je isti kao i neorganskom Fe^{2+} transportovanom uz pomoć **DMT-1** (1).

Resorpciju intestinalnog gvožđa regulišu najmanje tri nezavisna mehanizma. Prvo, na nju u velikoj meri utiče količina gvožđa u hrani. Naime, nakon obroka bogatog gvožđem enterociti postaju rezistentni, tj. ne resorbuju gvožđe iako se ono unosi hranom. Drugo, na resorpciju utiče količina deponovanog gvožđa u organizmu. Na kraju, intenzitet eritropoeze u koštanoj srži utiče na intestinalnu resorpciju gvožđa, ali mehanizmi koji u ovome posreduju nisu do kraja razjašnjeni (4). Pokazano je da se resorpcija gvožđa u tankom crevu povećava kada je stimulisana produkcija eritrocita, čak i u uslovima kada postoji sistemsko preopterećenje gvožđem (4).

Promet gvožđa u organizmu

Nakon ulaska u enterocite, gvožđe može da ostane u ćeliji gde se koristi u metaboličkim procesima, da se transportuje kroz bazolateralnu membranu enterocita u cirkulaciju ili da se skladišti vezano za protein **apoferitin** kao depo oblik **feritin**. Iz feritina enterocita gvožđe ne može da se mobiliše i prebaci u cirkulaciju, već se starenjem ćelija i njihovom deskvamacijom u lumen gastrointestinalnog trakta eliminiše iz organizma. **Ferroportin 1** (Fpn1) je jedini do danas poznati eksporter gvožđa, prisutan u bazolateralnoj membrani enterocita duodenuma, ali i na membranama makrofaga i hepatocita (1,2) (Slika 3). On je, prema tome, osim za izlazak gvožđa iz enterocita u međucelijsku tečnost iz koje će preći u krvne kapilare, odgovoran i za transport gvožđa koje se oslobađa iz ostarelih eritrocita nakon degradacije hemoglobina, kao i transport gvožđa iz majčinog u organizam fetusa.

Aktivnost Fpn1 na bazolateralnoj membrani enterocita je tesno koordinisana sa ferooksidazom **hefestinom** (1,2), koji oksiduje Fe^{2+} u Fe^{3+} . Smatra se da je hefestin ograničavajući faktor intestinalne resorpcije gvožđa i bez njegove aktivnosti gvožđe ne bi moglo da se veže za transferin u sistemske

cirkulaciji. Prisustvo hefestina pokazano je i u ćelijama debelog creva, mozga, slezine, pluća i placente (1).

Nakon oksidacije, gvožđe se u krvi vezuje za glikoprotein plazme **transferin** (Tf). Jedan molekul transferina može da veže dva molekula Fe^{3+} tako da postoje tri forme transferina: apotransferin (transferin + 0 Fe^{3+}), transferin + 1 Fe^{3+} (Tf-Fe1) i transferin + 2 Fe^{3+} (Tf-Fe2). Transferin je najpoznatiji transporter gvožđa do različitih ćelija; on održava Fe^{3+} u rastvornom obliku, sprečava eliminaciju preko bubrega i jetre i ograničava učestvovanje Fe^{3+} u generisanju ROS. U fiziološkim uslovima oko 30% plazma transferina je zasićeno gvožđem. Kada je nivo zasićenja transferina gvožđem manji od 16% smatra se da postoji nedostatak gvožđa u organizmu, dok zasićenost iznad 45% ukazuje na preopterećenje. Kada zasićenje transferina prekorači 60%, slobodno gvožđe se akumulira u cirkulaciji i oštećuje parenhimske ćelije, posebno hepatocite, putem oksidacionih reakcija (1,2,3).

Gvožđe u ciljane ćelije (prekursore eritrocita ili eritroblaste, hepatocite i ćelije imunog sistema) ulazi isključivo vezano za transferin putem receptor-posredovane endocitoze. Ove ćelije na svojoj membrani imaju **receptore za transferin** (TfR) koji je vezao 2 Fe^{3+} , ali ne i za slobodno gvožđe, ili Tf-Fe1. Novija istraživanja (1,2,3) ukazuju da je moguće postojanje još nekih mehanizama ulaska gvožđa u ćelije (npr. putem receptora za feritin ili hemopeksina), ali njihovo prisustvo još uvek nije potvrđeno *in vivo*.

Danas je potvrđeno postojanje dve izoforme transferinskih receptora: TfR1 i TfR2. Dok je TfR1 pokazan na skoro svim tipovima ćelija, prisustvo TfR2 je ograničeno na hepatocite, eritroidne i ćelije tankog creva (3). Sinteza hemoglobina u eritrocitima zahteva najveće količine gvožđa, pa je stoga ekspresija transferinskih receptora na membranama ovih ćelija veoma visoka.

Laktoferin (Lf) i **melanotransferin** (MTf) su analozi transferina čija uloga u transportu gvožđa nije u potpunosti objašnjena. Melanotransferin sadrži jedno mesto vezivanja Fe^{3+} . U visokim koncentracijama je prisutan u tkivu fetusa i ćelijama melanoma, a nedavno je potvrđeno da ga u mnogo manjoj meri ima i u mozgu, pankreasu, testisima, bubrezima i epitelu pljuvačnih i znojnih žlezda (1). Mala količina rastvorljivog MTf postoji u serumu, salivi, cerebrospinalnoj tečnosti i urinu. Laktoferin je rastvorljivi homolog transferina, poseduje dva vezivna mesta za Fe^{3+} koje vezuje većim afinitetom od transferina. Prisutan je u žlezdanom epitelu, majčinom mleku i drugim mukoznim sekretima. Smatra se da laktoferin ima ulogu u resorpciji gvožđa u neonatalnom periodu, a da kao agens sa antimikrobnom aktivnošću ima i veliki značaj u imunom odgovoru (1,2,5).

Gvožđe se u ćelijama koristi za sintezu specifičnih proteina, pre svega hemoglobina, zatim Fe-S proteina u mitohondrijama, citohroma, akonitaza,

ribonukleotid-reduktaza, ili se skladišti (1,2). Gvožđe se prvenstveno skladišti u obliku **feritina** a, u manjoj meri, kao **hemosiderin**.

Najveći depoi gvožđa u obliku feritina nalaze se u jetri, zatim u slezini i koštanoj srži. Iz ovih depoa ono može da se koristi kada potrebe organizma to zahtevaju. Feritin je multimer, sastavljen od 24 identična monomera koji formiraju šuplju sferu u kojoj može biti deponovano do 4500 jona Fe^{3+} . Iako je feritin pretežno citoplazmatski protein, njegovo prisustvo je potvrđeno u nukleusu i mitohondrijama, dok se mala količina glikoziliranog feritina izlučuje u plazmu (1,2,3,4).

Feritin se u plazmi muškaraca nalazi u koncentraciji 12-300 ng/mL, a plazmi žena 12-150 ng/mL (6). Određivanje koncentracije ovog molekula u plazmi ima bitan dijagnostički značaj. Vrednosti feritina plazme manje od 12 ng/mL su visko specifične za stanja smanjene količine gvožđa u organizmu. Određivanje feritina je jedan od testova koji se izvode kod pacijenata sa anemijama, najčešće da bi se utvrdila razlika između anemija prouzrokovanih deficitom gvožđa i anemija hroničnih bolesti. U tom slučaju i određivanje koncentracije transferinskih receptora u serumu može biti od koristi (ove vrednosti su povećane u stanjima deficita gvožđa), pa se kao dijagnostički marker koristi odnos koncentracija transferinskih receptora i serum feritina poznatiji kao **transferinski receptor-feritin indeks** (7).

Višak slobodnog gvožđa u jetri može dovesti do značajnog oštećenja tkiva, pa čak i ciroze jetre ili hepatocelularnog karcinoma usled generisanja ROS, lipidne peroksidacije i oštećenja DNK (2).

Metabolizam gvožđa u mitohondrijama

Prelazak gvožđa iz citosola u mitohondrije, gde se uključuje u sintezu hema ili Fe-S proteina, posredovan je **mitoferinom**, proteinom koji je nedavno identifikovan (1,2,3). Danas se smatra da gvožđe može i direktno da se transportuje iz endozoma u mitohondrije posredstvom tzv. 'kiss-and-run' mehanizma tj. direktnim kontaktom ovih organela pri čemu se zaobilazi citosol. U mitohondrijama, gvožđe je vezano za multimerni protein **frataksin**, čime je onemogućeno njegovo učešće u formiranju toksičnih slobodnih radikala (1,3). Prisustvo frataksina je neophodno za *de novo* sintezu Fe-S proteina koji se smatraju „senzorima” nivoa gvožđa u mitohondrijama (1,2,3).

Ukoliko je ulazak gvožđa u mitohondrije značajno povećan, pri čemu se ono ne troši za sintezu hema ili drugih proteina, dolazi do njegovog nagomilavanja i formiranja tzv. „prstenastih” sideroblasta koji se javljaju u stanjima kao što je sideroblastna anemija.

Metabolizam gvožđa u makrofagama

Za efikasnu eritropoezu neophodno je prisustvo gvožđa, folata, vitamina B₁₂ i hormona eritropoetina (3). Kako se intestinalnom resorpcijom gvožđa obezbeđuje manje od 10% dnevnih potreba organizma (dnevno se resorbuje 1-2 mg gvožđa, dok je za eritropoezu potrebno oko 25 mg gvožđa), ostatak se dobija recikliranjem gvožđa iz unutrašnjih izvora organizma od strane makrofaga slezine, jetre i koštane srži (3).

Makrofage su ćelije koje imaju sposobnost fagocitoze i bitnu ulogu u urođenom i ćelijski posredovanom imunom odgovoru. Pored toga, one fagocituju ostarele i oštećene eritrocite. U makrofagama se hem razgrađuje enzimom **hemoksigenaza 1 (Hox 1)**. Gvožđe iz fagolizozomalnih vezikula izlazi u citoplazmu makrofaga posredstvom transportera DMT-1, koji je homolog transportera na apikalnoj membrani enterocita. Zbog toga se DMT-1 transporter naziva i protein makrofaga povezan sa prirodnom rezistencijom (natural resistance-associated macrophages protein 1 - NRAMP-1) (1,3). Makrofage mogu da preuzimaju gvožđe i iz drugih izvora: bakterija, apoptotičnih ćelija i plazme.

Kada se gvožđe nađe u makrofagama ono može, kao i u jetri, da se skladišti u dva oblika: kao **feritin** ili **hemosiderin**. Hemosiderin je manja frakcija koja može značajno da se poveća u stanjima opterećenja organizma. Gvožđe ostaje deponovano u citoplazmi makrofaga sve dok se u organizmu ne pojavi potreba za njim. Tada ono izlazi posredstvom Fpn1 za čiju je aktivnost na membrani makrofaga neophodan **ceruloplazmin**, oksidaza koja se sintetiše u jetri (Slika 3). Značaj ceruloplazmina u metabolizmu gvožđa je veliki s obzirom na to da kada mu je aktivnost smanjena, ili u slučajevima njegovog potpunog odsustva, dolazi do nagomilavanja gvožđa u hepatocitima, makrofagama i neuronima, što uzrokuje oštećenja ovih ćelija, dok se nivo gvožđa u krvi smanjuje (1,3,8).

U fiziološkim uslovima, odnos intenziteta recikliranja gvožđa od strane makrofaga i intestinalne resorpcije gvožđa, determiniše nivo ovog metala u plazmi. S obzirom da reciklirano gvožđe iz makrofaga izlazi putem Fpn1, njegova ekspresija na membrani makrofaga je veoma važna i dvojako je regulisana. Naime, nakon fagocitoze eritrocita ekspresija Fpn1 se povećava, dok se kod viška gvožđa u organizmu hormon hepcidin vezuje za Fpn1 i smanjuje se njegova ekspresija na membrani makrofaga.

Vezivanje i skladištenje gvožđa u makrofagama ima veliki značaj i u sprečavanju širenja određenih infekcija i deo je odbrambene strategije domaćina. Skladištenjem gvožđa u makrofagama smanjuje se količina koja je

na raspolaganju određenim patogenim bakterijama i na taj način se, makar delimično, sprečava njihova proliferacija.

Uloga jetre u metabolizmu gvožđa

Verovatno jedan od najvećih pomaka u razumevanju intestinalne resorpcije gvožđa jeste uočavanje centralne uloge jetre u tom procesu. Iako se odavno zna da je jetra glavni depo viška gvožđa u organizmu, uloga tog organa u resorpciji gvožđa postala je očigledna tek s otkrićem hormona **hepcidina** početkom XXI veka (9,10). Naime, hepcidin koga sintetišu hepatociti, ključni je molekul sistemske regulacije metabolizma gvožđa i on to svoje delovanje ispoljava pre svega putem regulacije gustine molekula feroportina, glavnog eksportera gvožđa.

Takođe, pored sistemske regulacije, metabolizam gvožđa je regulisan i na ćelijskom nivou posredstvom regulatornih proteina (tzv. iron-regulatory proteins - IRP) koji se vezuju za vezujuća mesta na mRNK (iron-responsive elements - IRE) i tako regulišu nivo transkripcije proteina uključenih u metabolizam gvožđa. Sistemski i ćelijski regulatorni mehanizmi ne funkcionišu zasebno, već koordinišu svoju aktivnost u istom pravcu povećavajući ili smanjujući nivo resorpcije gvožđa (3).

Hepcidin je molekul čija struktura podseća na strukturu proteina koji su uključeni u urođeni imunitet i koji pokazuje blagu antimikrobnu aktivnost *in vitro* (11). Bioaktivni molekul hepcidina je protein bogat cisteinom, sastavljen od 25 amino kiselina koji nastaje iz prepropeptida sastavljenog od 84 amino kiseline (1,3,11). U plazmi je vezan za α_2 -makroglobulin, a njegova ekskrecija se vrši preko bubrega (primarno je i izolovan iz urina) ili kodegradacijom sa feroportinom.

Hepcidin se sekretuje u cirkulaciju i deluje na enterocite tankog creva gde reguliše nivo resorpcije gvožđa kontrolom ekspresije Fpn1 na njihovoj bazolateralnoj membrani (1,2). Vezivanjem hepcidina za feroportin započinje njegova internalizacija i degradacija u lizozomima. Smanjenjem gustine molekula Fpn1 u ćelijskoj membrani intracelularno gvožđe ostaje u citoplazmi. Hepcidin deluje i na Fpn1 prisutan na membranama makrofaga i hepatocita i tako smanjuje oslobađanje gvožđa iz ovih ćelija u sistemsku cirkulaciju (2). Kada je nivo hepcidina visok, kao što je to slučaj u stanjima preopterećenja gvoždem ili infekcije, resorpcija gvožđa iz enterocita, kao i njegovo oslobađanje iz hepatocita i makrofaga u sistemsku cirkulaciju je smanjeno. Nasuprot tome, kada je nivo hepcidina smanjen, npr. usled anemije ili hipoksije, resorpcija gvožđa je povećana (2,3,11).

Sinteza hepcidina u hepatocitima je regulisana mnogostrukim, delom i suprotnim signalima koji uključuju: koncentraciju gvožđa u organizmu (prevashodno količinu Tf-Fe₂), količinu gvožđa u depoima u jetri, intenzitet eritropoeze, hipoksiju i eventualno stanja inflamacije. Svi ovi signali se sumiraju na nivou transkripcije DNK i od zbira njihovih efekata zavisi da li će doći do stimulacije ili inhibicije sinteze hepcidina (1,11).

Faktori i stanja koja utiču na sintezu hepcidina

U organizmu postoje proteini koji su osetljivi na promene koncentracije sistemskog gvožđa i koji mogu da utiču na sintezu hepcidina. Novija istraživanja (1,2,11) intenzivno se bave proučavanjem mehanizama dejstava tih molekula, pre svega **hemohromatoznog proteina** (HFE) i **hemojuvelina** (HJV), koji se sintetišu u hepatocitima.

Tačna uloga HFE u regulaciji resorpcije gvožđa još uvek nije do kraja razjašnjena. HFE je u niskim koncentracijama prisutan u mnogim tkivima, a najviše u jetri i tankom crevu, dok se u plazmi nekovalentno vezuje za β_2 -mikroglobulin (1). HFE može da se veže za dva tipa transferinskih receptora (TfR1 i TfR2) na membrani hepatocita. Zna se da je nivo HFE obrnuto srazmeran resorpciji gvožđa, tako da je povećana ekspresija HFE povezana sa smanjenom resorpcijom gvožđa, a njegovo odsustvo sa akumulacijom gvožđa. Smatra se da HFE funkcioniše kao senzor nivoa gvožđa u organizmu i pretpostavljeni mehanizam kojim HFE utiče na sintezu hepcidina je sledeći: kada je normalan ili snižen nivo Tf-Fe₂ (odnosno gvožđa) u plazmi, HFE se vezuje za receptor TfR1. Međutim, kada postoji visok nivo gvožđa, tj. Tf-Fe₂, on će istiskivati HFE iz kompleksa sa receptorom TfR1, te će se HFE u tom slučaju vezivati za TfR2, za koji inače ima manji afinitet. Kompleks HFE-TfR2 predstavlja tzv. **transferin – osetljivi kompleks** i aktivira sintezu hepcidina (1,3,12).

Kvantitativno najznačajniji put stimulacije sinteze hepcidina je **BMP** (eng. BMP – bone morphogenetic protein), čija je ekspresija pozitivno regulisana koncentracijom gvožđa: povećana je u stanjima preopterećenja, a smanjena kod deficita gvožđa (1,3). Za BMP se vezuje hemojuvelin kao koreceptor i ovaj kompleks u jedru stimuliše transkripciju gena za hepcidin. U stanjima hipoksije i niskih koncentracija gvožđa, dolazi do hidrolize HJV pri čemu se on oslobađa iz ćelije u obliku rastvornog hemojuvelina (sHJV), koji antagonizuje BMP zavisnu aktivaciju sinteze hepcidina. Zbog visokih koncentracija u skeletnim mišićima, smatra se da HJV predstavlja mišićni signal deficita gvožđa.

U svakom slučaju, aktivnost hemojuvelina i hemohromatoznog proteina je koordinisana i njihova zajednička aktivnost dovodi do povećane sinteze hepcidina (1,3).

Eritropoetski signali. Eritropoeza je proces tokom koga se troše značajne količine gvožđa, pa je stoga inhibicija sinteze hepcidina od strane eritropoetskih signala od velikog fiziološkog značaja. Ipak, molekularni mehanizmi i faktori uključeni u ovu regulaciju još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Smatra se da su u inhibiciju sinteze hepcidina uključena dva molekula poreklom iz prekursora eritrocita: GDF15 i TWSG1 (3,13). Za TWSG1 protein postoji vezujuće mesto na molekulu BMP i on verovatno inhibira BMP zavisnu aktivaciju sinteze hepcidina (3). Takođe, na ćelijskim modelima je pokazano da visoke koncentracije ovog molekula mogu da suprimiraju transkripciju hepcidina, mada mehanizam kojim je ovaj efekat posredovan nije utvrđen. Dalje, kod pacijenata kod kojih postoji defektna eritropoeza, kao što je npr. β -talasemija, pronađene su visoke koncentracije GDF15 u serumu (3).

Hipoksija. Dobro je poznato da hipoksija *in vivo* indukuje sintezu **eritropoetina** u bubregu, koji deluje kao glavni i snažni stimulator eritropoeze. Pokazano je da egzogeni eritropoetin u niskoj dozi brzo zaustavlja sintezu hepcidina i njegovo izlučivanje urinom (3), ali taj efekat je najverovatnije indirektan preko stimulacije eritropoeze i njenih faktora koji utiču na sintezu hepcidina. U jetri je otkriveno i prisustvo **hipoksijom-indukovanog faktora**, koji verovatno vezivanjem za promoterski region DNK inhibira sintezu hepcidina (3).

Inflamacija i stres. Višak gvožđa u organizmu smanjuje odbrambenu sposobnost fagocita, što u ovim stanjima može dovesti do razvoja oportunističkih infekcija različitim, neuobičajenim patogenima. Gvožđe igra dvostruku ulogu u inflamatornim stanjima: a) rast, razmnožavanje i virulenca patogena u velikoj meri zavise od količine gvožđa u organizmu domaćina i njene dostupnosti patogenu i b) višak gvožđa smanjuje imuni odgovor domaćina na infekciju. Zato se u stanjima inflamacije i stresa uključuju regulatorni putevi koji smanjuju resorpciju gvožđa iz tankog creva a istovremeno favorizuju njegovo zadržavanje u makrofagama. Na taj način se pojačava odbrambena sposobnost domaćina, a gvožđe neophodno za proliferaciju patogena postaje nedostupno (5).

Danas se smatra da tokom upalnih procesa u organizmu i stresa uopšte, dolazi do povećane sinteze hepcidina. Tako je pokazano da inflamatorni citokini, **interleukini** (IL-1 i IL-6) snažno indukuju sintezu hepcidina (3,11). U ovom inflamatornom odgovoru učestvuju i signali posredovani sa BMP koji se,

sa signalnim putevima posredovanim IL-6, integrišu na nivou promoterskog regiona za hepcidin.

Postoje indicije da povećana sinteza hepcidina i nizak nivo gvožđa u organizmu, mogu da predstavljaju odbrambeni mehanizam protiv preterane ćelijske proliferacije i rasta tumora. Ovaj uticaj se najverovatnije ostvaruje vezivanjem tumor supresorskog proteina p53 za promoterski region hepcidina (3).

Inflamatorni citokini kao što su TNF- α , IL-1, IL-6, i IF- γ pored toga što utiču na sintezu hepcidina, stimulišu i sintezu feritina i smanjuju ekspresiju TfR1 receptora (3), te na taj način povećavaju skladištenje gvožđa, a smanjuju njegovu dostupnost ćelijama.

Poremećaji izazvani smanjenim ili povećanim nivoom gvožđa u organizmu

Nedostatak gvožđa u organizmu

Hipohromne anemije su jedno od najčešćih oboljenja i prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) za poslednju dekadu XX veka, smatra se da od njih boluje skoro 2 milijarde ljudi u svetu, pri čemu u slabije razvijenim zemljama od anemija boluje 30% muškaraca i čak 42% žena. Zabrinjavajući je i podatak da se čak 20% dece do četiri godine starosti smatra anemičnim. Hipohromne anemije nastaju usled nedostatka gvožđa, što za posledicu ima neadekvatnu sintezu hemoglobina eritrocita.

Smanjenje ili nedostatak gvožđa u organizmu može da bude posledica krvarenja i/ili nedovoljna resorpcija gvožđa iz hrane, neadekvatna ishrana kao što su vegeterijanske i druge dijetete u kojima je izbačeno crveno meso iz ishrane (14).

Takođe, visok nivo hepcidina smanjuje nivo gvožđa u krvi, usled smanjene resorpcije i povećanog deponovanja u makrofagama, što može izazivati anemiju. Na nivo hepcidina može, kao što je ranije navedeno, da utiče više faktora (2,3).

Anemija hroničnih bolesti (ACD eng. anemia of chronic diseases) javlja se kao odbrambeni mehanizam protiv patogena čije je razmnožavanje zavisno od gvožđa. Naime, povećana sinteza hepcidina je pokazana kod pacijenata sa infekcijama, malignitetima, hroničnim bolestima bubrega i drugim vrstama inflamacije (2,3,5).

Pacijenti kod kojih postoji nizak nivo gvožđa, obično imaju nizak ili čak nemerljiv nivo hepcidina. Izuzetak su pacijenti sa **anemijom neosetljivom na gvožđe** (tzv. iron-refractory iron deficiency anemia – IRIDA) koji su potpuno

neosetljivi na oralnu, a delimično i na parenteralnu terapiju gvoždem usled neodgovarajuće visokih koncentracija hepcidina. IRIDA je uslovljena mutacijom jedne proteaze, matriptaze-2, koja negativno utiče na ekspresiju hepcidina, pa je usled toga njegova sinteza povećana uprkos deficitu gvožđa u organizmu (3).

Višak gvožđa u organizmu

Usled povećane resorpcije u tankom crevu i taloženja u vitalnim organima javljaju se bolesti vezane za višak gvožđa u organizmu.

Postoji veći broj naslednih oboljenja koja mogu dovesti do nagomilavanja gvožđa u organizmu.

Nasledna (hereditarna) hemohromatoza je autozomno recesivna bolest kod koje dolazi do nagomilavanja gvožđa u jetri i drugim organima i oštećenja tkiva oksidativnim stresom (1,12). Komplikacije mogu biti fatalne i podrazumevaju cirozu, tumore, dijabetes, hipogonadizam, otkazivanje rada srca i artritis (1,12). Hemohromatoza je prouzrokovana mutacijama na genima koji kodiraju proteine uključene u održavanje homeostaze gvožđa. Međutim, samo kod određenog broja pacijenata sa genotipom karakterističnim za ovu bolest razvija se preopterećenje gvoždem, što ukazuje na to da genetski faktori čine pojedinca sklonim nagomilavanju gvožđa u organizmu, ali da i spoljašnji faktori imaju veliku ulogu u razvoju bolesti (12).

U zavisnosti od toga da li se mutacija javlja na genu za hemohromatozni protein, hemojuvelin, hepcidin, transferinske receptore ili feroportin 1, postoje različiti tipovi hereditarne hemohromatoze (tip I – IV). Hemohromatozi slična bolest podrazumeva mutaciju Fpn1 proteina, tako da on postaje rezistentan na hepcidin.

U stanjima u kojima postoji višak gvožđa u organizmu, koncentracije hepcidina su izuzetno visoke sa izuzetkom anemija sa nagomilavanjem gvožđa (npr. β -talasemija intermedija). U ovom slučaju je nivo hepcidina nizak zbog toga što eritropoetski signali suprimiraju njegovu transkripciju, iako su sistemske koncentracije gvožđa visoke (1).

Mutacija gena za DMT1 kojom ovaj transporter gubi svoju funkciju, je autozomalna recesivna bolest koja dovodi do hipohromne mikrocitarne anemije i akumulacije gvožđa u jetri (14,15).

Aceruloplazminemija je poremećaj metabolizma gvožđa usled recesivne mutacije gena koja rezultuje potpunim nedostatkom ferooksidazne aktivnosti neophodne za normalan transport gvožđa pomoću Fpn1. Pacijenti sa aceruloplazminemijom su anemični usled niske koncentracije gvožđa a visoke koncentracije feritina u serumu. Sa druge strane, gvožđe se taloži u mozgu,

pankreasu i jetri. Višak gvožđa u mozgu vodi oksidativnoj neurodegeneraciji i izumiranju neurona u bazalnim ganglijama i Purkinjijevim ćelijama (8).

Povećan nivo gvožđa u organizmu može nastati i usled **slučajnog ili namernog predoziranja** tokom supstitucione terapije preparatima koji sadrže gvožđe. Ovakvi akutni toksični efekti najčešće se javljaju kod dece, i podrazumevaju oštećenja ćelija crevne mukoze usled čega gvožđe ulazi direktno u krv i uzrokuje oštećenja kapilarnog endotela u jetri. Manifestuje se povraćanjem (povraćeni sadržaj može biti krvav usled ulceracija gastrointestinalnog trakta), a nakon toga može nastati stanje šoka, metabolička acidoza, poremećaji koagulacije i oštećenja jetre i bubrega.

Hronični toksični efekti mogu nastati korišćenjem gvoždenih posuda za pripremanje hrane, transfuzijom krvi, inhalacijom para gvožđa ili prašine u livnicama i topionicama ili već opisanim genetski uslovljenim poremećajem metabolizma gvožđa kod hemohromatoza.

Lečenje ovih stanja podrazumeva uklanjanje neresorbovanog gvožđa iz gastrointestinalnog trakta (izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca), uz terapiju sistemskih poremećaja kao što su šok i acidoza. Kao antidot koristi se **deferoksamin** koji može da ukloni višak gvožđa posle akutnog trovanja i iz depoa (16).

Neurodegenerativne bolesti povezane sa akumulacijom gvožđa u mozgu

Kao što nedostatak gvožđa može ozbiljno da ugrozi funkciju nervnog sistema, takođe može i njegov višak. Sve više je dokaza da su neke neurodegenerativne bolesti direktna posledica poremećaja metabolizma i homeostaze gvožđa u mozgu, a otkrivena je i heterogena grupa retkih naslednih bolesti koje karakterišu značajni neurodegenerativni poremećaji koji se javljaju kao posledica akumulacije gvožđa u mozgu pacijenata (17).

Povećani nivoi gvožđa u nervnim ćelijama i određenim regionima mozga dovode do stvaranja ROS koji oštećuju ćelije i proteine i formiraju inkluziona tela čija je pojava karakteristična za mnoge neurodegenerativne bolesti (18).

Fridrihsova ataksija je autozomna recesivna neurodegenerativna bolest za koju je karakteristična degeneracija Purkinjijevih vlakana u malom mozgu. Genetsku osnovu bolesti čini mutacija gena koji kodira sintezu frataksina, što dovodi do nagomilavanja gvožđa u mitohondrijama, smanjene sinteze Fe-S proteina i drugih enzima i generisanja oksidativnog stresa usled čega ove nervne ćelije izumiru (17,19).

Parkinsonova bolest je uslovljena smanjivanjem broja dopaminskih neurona u *substantia nigra*. Kod pacijenata obolelih od ove bolesti pronađena je

visoka koncentracija gvožđa u strukturama mozga zahvaćenim promenama. Za Parkinsonovu bolest je karakteristično stvaranje nerastvorljivih fibrilarnih struktura, tzv. Levijevih tela u presinaptičkom terminalu. Smatra se da joni gvožđa putem stvaranja ROS i lipidne peroksidacije doprinose formiranju ovih degenerativnih struktura (20).

Kod **Alchajmerove bolesti** pojavljuju se strukture poput senilnih plakova i neurofibrilarnih klupčadi, za čije je stvaranje potrebno i prisustvo divovalentnih metala kao što su Zn, Cu i Fe (21).

Neuroferitinopatija je kognitivna i motorička bolest nastala dominantnom mutacijom gena za feritin usled čega se smanjuje njegova funkcija i afinitet za vezivanje gvožđa. Posledica je oksidativne degeneracije neurona usled nagomilavanja slobodnih jona gvožđa i feritina u mozgu, naročito u bazalnim ganglijama (22).

Terapijske mogućnosti

Sve veći broj podataka o ulozi hepcidina u stanjima nedostatka ili preopterećenja gvožđem (uključujući i anemiju hroničnih bolesti), otvara nove terapijske mogućnosti na poljima koja su trenutno ograničena samo na supstitucionu i terapiju smanjivanja opterećenja gvožđem. Smatra se da veliku perspektivu u lečenju poremećaja metabolizma gvožđa imaju istraživanja agonista i antagonistu hepcidina (3).

U slučajevima kada je smanjena sinteza hepcidina mogli bi se koristiti njegovi agonisti. Mali molekuli koji deluju tako što povećavaju sintezu hepcidina (na nivou transkripcije) ili oponašaju efekte na molekul Fpn1, mogu biti interesantni kandidati za terapiju talasemija i drugih stanja vezanih za povećanu akumulaciju gvožđa u organizmu (neke vrste anemija, hepatitis C). Novija istraživanja takođe se bave i efektima hepcidina dobijenog tehnikom rekombinantne DNK u terapiji hemohromatoza (3).

Antagonisti hepcidina mogli bi da se koriste u terapiji pacijenata sa anemijama koje nastaju usled povećane sinteze hepcidina (ACD, IRIDA). Istražuju se i mogućnosti deplecije nivoa hepcidina korišćenjem antitela ili malih molekula koji ometaju njegovu transkripciju, zatim dorzomorfinom koji inhibira BMP signalni put, kao i blokadom efekta hepcidina na ferroportin sprečavanjem njihovog vezivanja (3).

Zaključak

Uloge u važnim metaboličkim putevima kao što su transport kiseonika, respiratorni lanac i sinteza dezoksiribonukleotida čine gvožđe elementom od esencijalnog značaja. Sa druge strane njegova visoka reaktivnost, na kojoj mu

se i zasniva uloga u metaloproteinima, zahteva uzak raspon koncentracija u ćelijama kako bi se izbegla toksičnost.

Tokom prošle decenije učinjeno je dosta na identifikaciji proteina uključenih u održavanje homeostaze gvožđa, međutim mnogi mehanizmi u kojima posreduju ovi molekuli još uvek su nepoznati i predmet su intenzivnih istraživanja:

- intraćelijski promet gvožđa, posebno u mitohondrijama;
- razumevanje sistemske homeostaze gvožđa tj. kako tkiva razmenjuju informacije o tome koje su potrebe za gvoždem i koordinišu njegov transport na udaljena mesta u organizmu;
- uticaj bubrega na reapsorpciju filtriranog gvožđa;
- uticaj nefizioloških koncentracija gvožđa na nervni sistem i bolesti poput ateroskleroze, kancera i dr.

Genetski testovi na ćelijama kvasca i miševima pokazali su se veoma korisnim za identifikaciju metaboličkih puteva gvožđa i njihovo analiziranje i razumevanje. Nova dostignuća, naročito u vezi sa regulacijom sinteze i dejstva hepcidina, otvaraju drugačije vidike u oblasti identifikacija, dijagnostifikovanja i terapija bolesti poremećaja metabolizma gvožđa i stanja njegovog suficita i deficita.

U budućnosti bi trebalo posvetiti više pažnje različitim vrstama interakcija spoljašnjih faktora i genetskih predispozicija koje čine pojedinca više ili manje podložnim razvoju poremećaja u homeostazi gvožđa. Takođe, posebno je bolje razumevanje genetskih osnova da bi se objasnilo zašto se pacijenti sa poremećajem metabolizma gvožđa međusobno veoma razlikuju u težini bolesti i stepenu ispoljavanja kliničkih simptoma.

Novi, detaljniji podaci o homeostazi gvožđa mogli bi značajno pomoći u terapiji različitih patoloških stanja. Novija istraživanja fokusirana su na ispitivanje uticaja gvožđa i lipokalina-2 na malignu transformaciju ćelija i razvoj tumora, zatim se ispituju mogućnosti uticaja na distribuciju gvožđa u centralnom nervnom sistemu kao novi vid terapije neurodegenerativnih bolesti. Takođe, eliminacija viška gvožđa iz organizma može biti dobra strategija u jačanju imuniteta i povećavanju odbrambene sposobnosti domaćina tokom infekcije, a razmatraju se i mogućnosti eliminacije gvožđa putem epitela creva i bubrega.

Spisak skraćenica

- ROS** – slobodni kiseonični radikali
- DMT- 1** – transporter divalentnih metala 1 (eng. divalent metal transporter 1)
- IMP** – integrin-mobilferin put
- Fpn 1** – feroportin 1
- Tf** – transferin
- Tf-Fe1** – transferin koji je vezao jedan Fe^{3+}
- Tf-Fe2** – transferin koji je vezao dva Fe^{3+}
- TfR (TfR1 i TfR2)** – receptor za transferin (izoforme 1 i 2)
- Lf** – laktoferin
- MtF** – melanotransferin
- Hox 1** – hemoksigenaza 1
- NRAMP-1** – protein makrofaga povezan sa prirodnom rezistencijom
(eng. natural resistance-associated macrophages protein 1)
- IRP** – regulatorni proteini za gvožđe (eng. iron-regulatory proteins)
- IRE** – vezujuća mesta na RNK koja kodiraju sintezu proteina uključenih u regulaciju homeostaze gvožđa (eng. iron-responsive elements)
- HFE** – hemohromatozni protein
- HJV (sHJV)** – hemojuvelin (solubilna forma hemojuvelina)
- HFE-TfR2** - transferin – osetljivi kompleks
- BMP** – bone morphogenetic protein
- GDF15** – regulatorni protein koji inhibira transkripciju hepcidina; sintetišu ga eritroidni prekursori
- TWSG1** – regulatorni protein koji inhibira transkripciju hepcidina; sintetišu ga eritroidni prekursori
- IL** – interleukin
- TNF- α** – faktor nekroze tumora α (eng. tumor necrosis factor α)
- IF- γ** – interferon γ
- ACD** – anemija hroničnih bolesti (eng. anemia of chronic diseases)
- IRIDA** – anemija neosetljiva na gvožđe (eng. iron-refractory iron deficiency anemia)
- NBIA** – Neurodegenerativne bolesti povezane sa akumulacijom gvožđa u mozgu
(eng. neurodegeneration with brain iron accumulation)

Literatura

1. Bleackley MR, Wong AY, Hudson DM, Wu CH, Macgillivray RT. Blood iron homeostasis: newly discovered proteins and iron imbalance. *Transfus Med Rev*. 2009;23(2):103-23.
2. Muñoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617-26.
3. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38.
4. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986-95.
5. Ashrafiyan H. Heparin: the missing link between hemochromatosis and infections. *Infect Immun*. 2003;71(12):6693-700.
6. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfus*. 2010;50(5):1144-54.
7. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23(3):95-104.
8. Miyajima H. Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder. *Neuropathology*. 2003;23(4):345-50.
9. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;480(2-3):147-50.
10. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7806-10.
11. Franchini M, Montagnana M, Lippi G. Heparin and iron metabolism: From laboratory to clinical implications. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21-22):1565-9.
12. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem*. 2006;281(39):28494-8.
13. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of heparin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006;108(12):3730-5.
14. Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica*. 2009;94(3):395-408.
15. Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, Grandchamp B, de Montalembert M, Tchernia G. Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood*. 2006;107(10):4168-70.
16. Jokanović M. Toksikologija. Beograd: ELIT MEDICA ; 2001. 195 p.

17. Timmermann L, Pauls KAM, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain*. *Article in press (2010)* doi: 10.1093/brain/awq022
18. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm*. *Article in press (2010)* doi: 10.1007/s007-010-0470-z
19. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335(16):1169-75.
20. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(7):492-501.
21. Atwood CS, Obrenovich ME, Liu T, Chan H, Perry G, Smith MA et al. Amyloid-beta: a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid-beta. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;43(1):1-16.
22. Burn J, Chinnery PF. Neuroferritinopathy. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(3):176-81.
23. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3800-5.

Iron homeostasis

**Vesna Pešić*, Dušanka Zogović,
Biljana Spremo-Potparević, Bosiljka Plećaš**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Department of Physiology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

In this paper we described the homeostasis of elementary iron: its absorption, utilization, storage and elimination. Special attention was paid to new insights into the regulatory mechanisms involved in its homeostasis, especially the role of recently discovered hormone hepcidin, which is synthesized in the liver. Since it is reckoned that hepcidin has a central role in the systemic regulation of iron metabolism, the influences of various factors and conditions on the hepatic synthesis of hepcidin were delineated. Furthermore, we briefly described the most common disorders of iron homeostasis and their possible involvement in the pathogenesis of some diseases.

Keywords: iron metabolism, hepcidin, ferroportin
