

Bakar je značajan faktor homeostaze organizma sisara. Unosi se hranom, a resorpcija se odvija u tankom crevu. Postoje dva membranska transportera: visokoafinitetni velivanja i unosa bakra Ctr 1 koji omogućava da bakar uđe u organizam preko apikalne membrane u citosol gde bakar transportujući ATP-asa ATP7A olakšava da bakar iz enterocita pređe u cirkulaciju. Kompletna genetska inaktivacija bilo kog mehanizma transporta bakra kod eksperimentalnih životinja je letalna. Parcijalna inaktivacija tkivno specifičnih ATP7 ili Ctr1 dovodi do akumulacije bakra u crevima, poremećenog unošenja bakra u cirkulaciju i sledstveno teškog deficita bakra u tkivima i organima. Deficijencija bakra dovodi do razvoja brojnih bolesti. Najveća količina absorbovanog bakra odlazi u jetru. Hepatociti koriste bakar za svoje metaboličke potrebe poput respiracije i odbrane od slobodnih radikala kiseonika. On je važan za sitezu glavnog proteina seruma koji sadrži bakar – ceruloplasmina koji prevenira gomilanje bakra u telu preko kojeg se višak bakra izbacuje u žuč preko kanalikularne membrane. Ove dve važne funkcije hepatocita (produkcija ceruloplasmina i uklanjanje viška bakra) se ostvaruju drugim transporterom – bakar transportujućom ATPase-om ATP7B koja je homolog sa ATP7A. Inaktivacija ATP7B kod pacijenata sa Wilson-ovom bolešću i na animalnom modelu dovodi do akumulacije bakra u jetri i patoloških promena poput značajne lipidne disregulacije u jetri i serumu.

Nivo ekspresije transportera bakra varira od organa do organa. Na primer ATP7B je glavni transporter u hepatocitima, ali je odsutan u nadbubrežnim žlezdama, a suprotna je situacija sa ATP7A. Većina tkiva poput srca, mozga, pluća, placente i bubrega ekspimiraju oba bakar transportujućih ATP-asa, zajedno sa dva sistema absorpcije Ctr1 i Ctr2. Kao rezultat posledica deficita bakra ili predoziranja su tkivno specifične pa su neki organi dublje zahvaćeni poput jetre i srca. Nedavne studije su pokazale značajnu homeostatsku vezu između različitih organa u bilo u deficijenciji ili suficitu bakra. Na primer višak bakra u jetri je praćen funkcionalnim deficitom u nadbubrežnoj žlezdi, dok teška deficijencija u srcu stimuliše izlazak bakra iz jetre u cilju kompenzacije štetnog efekta deplecije bakra.

Brojna istraživanja ukazuju da varijacije u nivou bakra, bilo zbog niskog nivoa bakra u hrani ili zbog genetskih poremećaja ostvaraju značajne efekte metabolizam lipida. Značaj ovih istraživanja postaje sve veći pošto varijacije u ishrani (poput količine masti u hrani) mogu biti važni modifikujući faktori na tok i ozbiljnost bolesti udruženih sa disbalansom bakra. Recipročno, deficit bakra se pokazuje kao faktor značajan za razvoj nealkoholne masne jetre. Uprkos brojnih pokazatelja postojanja interakcije između bakra i lipida, molekularne osnove ove interakcije nisu dovoljno proučene.

Gvožđe je važno za oksidativni metabolizam. Sastavni je deo hemoglobina i oksidativnih enzima u ćeliji, a najmanifestnija karakteristika njegovog nedostatka je sideropenijska anemija. Metabolizam gvožđa kod čoveka čini set hemijskih reakcija koje održavaju homeostazu gvožđa u organizmu, na sistemskom i ćelijskom nivou, koje su neophodne organizmu i u isto vreme potencijalno toksičan. Kontrola nivo gvožđa u organizmu je od krucijalne važnosti za različite aspekte zdravlja ali i bolesti. Metabolizam gvožđa je posebno važan za eritrocite gde se nalazi najveći deo gvožđa u organizmu. Razumevanje metabolizma gvožđa je od posebnog značaja kod bolesti sa povišenim vrednostima gvožđa poput hereditarne hemohromatoze i deficita gvožđa kao što je gvožđe deficitarna anemija.

Gvožđe je esencijalni bioelement za većinu živih bića od bakterija do sisara. Njegov značaj leži u sposobnosti da posreduje u transferu elektrona. U fero obliku gvožđe deluje kao donor elektrona, a u feri obliku kao akseptor elektrona. Tako gvožđe deluje kao katalizator

enzimskih reakcija koje zahtevaju transfer elektrona (redukcija i oksidacija, redox). Proteini mogu da sadrže gvožđe kao deo kofaktora, poput klastera gvožđe-sumpor (Fe-S) i hem grupe, koje se sastavljaju u mitohondrijama.

Humane ćelije zahtevaju gvožđe da bi dobile energiju kao ATP iz višestepenih procesa poznatih kao ćelijska respiracija, specifičnije iz oksidativne fosforilacije na mitohondrijalnim kristama. Gvožđe je prisutno u klasterima gvožđe-sumpor i hem grupama proteina sa elektron transportnim lancima koji čine protonski gradijent koji omogućava ATP sintazu da sintetiše ATP.

Hem grupe su deo hemoglobina proteina koji se nalazi u eritrocitima koji služi za transport kiseonika od pluća do tkiva. Hem grupe se nalaze i u mišićima kao mioglobin koji ima ulogu deponovanja i difuzije kiseonika u mišićnim ćelijama.

Gvožđe je takođe potencijalno toksično. Spособnost da donira i primi elektrone znači da može da katalizuje konverziju vodonik peroksida u slobodne radikale. Slobodni radikali mogu da oštete ćelijske struktur brojnih ćelija, dovodeći do smrti istih.

Gvožđe vezano za proteine ili kofaktore poput hema je bezbedno. Zbog toga se u ćelijama ne nalazi slobodno gvožđe jer ono rado pravi komplekse sa organskim molekulima. Neki molekuli gvožđa su vezani za komplekse niskog afiniteta, koje je označeno kao labilno gvožđe ili "slobodno" gvožđe.

Da bi se prevenirala šteta sve životne forme vezuju gvožđe za proteine. Ovo vezivanje dozvoljava ćelijama da koriste gvožđe u isto vreme ograničavajući njegovu aktivnost da bude štetno. Intracelularno labilno gvožđe je u bakterijama 10-20 micromola, koje može biti i deset puta veće u anaerobnim uslovima, dok je kod sisara njegoa koncentracija manja od 1 micromola, čineći manje od 5% ukupnog ćelijskog gvožđa.

U odgovoru na sistemsku bakterijsku infekciju imunski sistem inicira proces poznat kao povlačenje gvožđa. Da bi bakterije preživele one moraju dobiti gvožđe iz okruženja.

Bakterije koje izazivaju bolesti to čine na različite načine, uključujući oslobašanje gvožša iz molekula koji ga nose nazvanim siderofore, a zatim ih rebsorbuju da bi oslobodili gvožđe, ili vezujući gvožđe iz hemoglobina i transferina. Što teže rade na dobijanju gvožđa to je veća metabolička cena koje bakterije moraju da plate. To znači da se one sporije reprodukuju, što znači da je kontrola nivoa gvožđa od velikog značaja u odbrani od bakterijskih infekcija. Neke su bakterije našle načine da zaobiđu ovaj mehanizam. Na primer bacil tuberkuloze živi u makrofagima koji su bogati gvožđem, a *Borrelia burgdorferi* koristi mangan umesto gvožđa. Ljudi sa visokim vrednostima gvožđa kao na primer oni koji boluju od hemohromatoze su prijemčiviji za neke infekcije bakterijama.

Ovaj mehanizam je elegantan način odgovora kod kratkotrajnih bakterijskih infekcija, ali on postaje problem ako one traju dugo, kada je organizam deprimiran od potrebnog gvožđa za stvaranje eritrocita. Inflatorni citokini stimulišu jetru da stvara regulatorni protein metabolizma gvožđa poznat kao hepcidin, koji redukuje raspoloživo gvožđe. Ako se nivo hepcidina poveća zbog inflamacija koje nisu izazvane bakterijama kao što su virusne infekcije, maligne bolesti, autoimunske bolesti i druge hronične bolesti, onda se razvija anemija hroničnih bolesti. Povlačenje gvožđa dovodi do nedovoljne sinteze hemoglobina u eritrocitima.

Dobro uhranjene osobe imaju 4-5 grama gvožđa u svom organizmu. Oko 2,5 grama se nalazi u eritrocitima, oko 2 grama se nalazi u feritin kompleksima koji se nalaze u svim ćelijama, ali najviše u kostnoj srži, jetri i slezini. Feritin u jetri je glavni fiziološki izvor gvožđa organizma. Ove rezerve gvožđa su kod žena i dece manje. Žene koje moraju da koriste rezerve za nadoknadu

gubitka gvožđa tokom menstruacija, trudnoća i laktacija imaju manje rezerve gvožđa koje su najčešće oko 500 mg ili čak i manje.

Oko 400 mg gvožđa je vezano za proteine u ćelijama gde se koristi u važnim procesima, poput deponovanje kiseonika (mioglobin) ili proizvodnji energije posredstvom redox reakcija (citohromi). Relativno mala količina gvožđa (oko 3-4 mg) cirkuliše plazmom vezan za transferin, a ne slobodan jer bi u suprotnom bio toksičan.

Deficit gvožđa se najpre manifestuje kao gvožđe deficitarna anemija. Ljudi sa deficitom gvožđa će bolovati ili stradati zbog oštećenja različitih organa.

Makrofagi retikuloendotelijanog sistema depunuju gvožđe. Gvožđe se takođe deponuje u pigmentu poznatom pod nazivom hemosiderin koji kompleks proteina i gvožđa koji stvaraju makrofagi.

Homeostaza gvožđa se reguliše na dva nivoa. Sistemski nivo se obezbeđuje kontrolisanom absorpcijom gvožđa od strane enterocita i nekontrolisanog gubitka gvožđa preko epitela, znoja, povreda ili gubitka krvi. Sistemsko gvožđe se stalno obnavlja. Ćelijski nivo kontrole se reguliše drugačije u različitim ćelijama u zavisnosti od ekspresije određenih regulatornih i transportnih proteina za gvožđe.

Većina ćelija preuzima gvožđe primarno posredstvom receptorima posredovane endocitoze preko transferin receptora 1 (TFR1), transferin receptora 2 (TFR2) i GAPDH. TFR1 ima 30 puta veći afinitet za gvožđe vezano za transferin od TFR2. Multifunkcionalni glikolitični enzim glyceraldehyde-3 phosphate dehidrogenase (GAPDH) takođe deluje kao transferin receptor. Transferinom vezano ferri gvožđe se prepoznaje od transferin receptora pokreće se konformaciona promena koja dovodi do endocitoze. Gvožđe koje uđe u citoplazmu od endozoma preko importera DMT1 posle redukcije u fero oblik posredstvom STEAP reduktaza. Alternativno gvožđe može da uđe u ćeliju direktno preko plazmatske membrane posredstvom divalentnih importera kao što su DMT1 i ZIP14.

Mangan je esencijalni element i važan je za sintezu i aktivaciju različitih enzima i regulaciju metabolizma glukoze i masti. Pored toga Mangan je neobhodna komponenta Mn superoksid dismutaze (MnSOD) koja je odgovorna za vezivanje reaktivnih molekula kiseonika kod oksidativnog stresa u mitohondrijama. Nedostatak mangana i intoksikacija imaju za posledicu neželjene metaboličke i neuropsihijatrijske efekte. U poslednjih nekoliko decenija došlo je do značajnog porasta prevelancije metaboličkih bolesti poput diabetes mellitus-a tip 2, gojaznosti, insulinske rezistenije, atheroscleroze, hyperlipidemiae, nealkoholne bolesti jetre, steatoze jetre. Brojne studije su pokazale da su generisanje slobodnih radikala kiseonika, oksidativni stres i inflamacija ključni u patogenezi metaboličkih bolesti. Deficit mangana ili suficit mangana mogu povećati stvaranje reaktivnih molekula kiseonika i potencirati ćelijski stres. U svakom slučaju adekvatna koncentracija mangana prevenira razvoj metaboličkih bolesti.