Feritin - do 4500 iona željeza po molekuli proteina

Ević, Valentina

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:562110

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

VALENTINA EVIĆ

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kemijski odsjek
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

FERITIN – DO 4500 IONA ŽELJEZA PO MOLEKULI PROTEINA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Dubravka Matković-Čalogović

Zagreb, 2016.

Predložak za izradu Završnog rada na Kemijskom odsjeku PMF-a *Autor predloška: T. Hrenar, datum zadnje promjene: 2016-05-12*
Ovaj dokument je isključivo vlasništvo Kemijskog odsjeka PMF-a u Zagrebu i mogu ga koristiti samo studenti i nastavnici Kemijskog odsjeka za izradu Završnog rada. Dokument se ne smije koristiti u druge svrhe ili distribuirati bez pismene suglasnosti Kemijskog odsjeka PMF-a u Zagrebu. Prije predaje Završnog rada izbrisati ovaj tekst.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	27. srpnja 2016.
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:	8. rujna 2016.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	16. rujna 2016.

Mentor rada: prof. dr. sc. Dubravka Matković-Čalogović	Potpis:

Sadržaj

§ Sažetak v
§ 1. Uvod 1
1.1. Prijenos i skladištenje željeza u organizmu 1
1.2. Transferin i feritin u sisavcima i čovjeku 1
§ 2. Prikaz odabrane teme 2
2.1. Svojstva feritina 2
2.1.1. Gdje se feritin nalazi? 2
2.1.2. Utjecaj željeza na svojstva i strukturu proteina 2
2.1.3. Feritin u životinjskom organizmu 3
2.2. Apoferitin 4
2.2.1. Proteinska komponenta 4
2.2.2. Podjedinice 5
2.2.3. Kvaterna struktura apoferitina 6
2.3. Uloga feritina 8
2.3.1. Skladištenje željeza 8
2.3.2. Otpuštanje željeza iz feritina 10
2.3.3. Opasnost slobodnih iona željeza i feroksidazna aktivnost feritina 11
2.3.4. Mitohondrijski feritin 12
2.4. Pakiranje Fe(III) 12
2.4.1. Središnja jezgra 12
2.4.2. Magnetska svojstva 13
2.4.3. Oslobađanje željeza 14
2.4.4. Ulazak iona željeza u apoferitin 14
2.4.5. Odnos proteinske ljuske i jezgre hidrata željezova oksida 14
2.4.6. Prijenos željeza do feritina 15
2.4.7. Ulazak iona željeza u feritin 15
2.4.8. Mehanizam formacije feritina iz apoferitina 16
2.5. Biosinteza, izolacija i kristalizacija feritina 18
2.5.1. Granickov postupak 18
2.5.2. Biosinteza feritina i dobivanje in vitro 18
2.6. Medicinski aspekt 19
2.6.1. Medicinske metode 19
2.6.2. Serumski feritin 20
2.6.3. Geni... 21
2.6.4. Suvišak željeza 21

2.6.5. Nedostatak željeza *22*
2.6.6. Uloga feritina u imunitetu *22*
§ 3. Literaturna vrela 24

§ Sažetak

Feritin je globularni proteinski kompleks koji se sastoji od 24 podjedinice te je prvenstveno unutarstanični protein za skladištenje željeza u prokariotima i u eukariotima. Feritin zadržava željezo u topljivom i netoksičnom obliku.[1] Kada se hemoglobin u krvi istroši, željezo iz njega se može privremeno uskladišiti u obliku feritina i ponovo upotrijebiti za sintezu hemoglobina. Kod kralježnjaka feritin se uglavnom nalazi u stanicama, ali je u manjoj mjeri prisutan u plazmi.[2]

Feritin kralježnjaka sastoji se dvije ili tri podjedinice koje se imenuju prema njihovoj molekularnoj masi: L (engl. *light*), H (engl. *heavy*) i M (engl. *middle*), a u bakterijama i arhejama feritin se sastoji samo od jednog tipa podjedinica. Eukariotske podjedinice H i M te sve podjedinice bakterijskog i arhejskog feritina oksidiraju Fe^{2+} do Fe^{3+} što sprječava pogubnu Fentonovu reakciju željeza(II) i vodikovog peroksida koja rezultira nastajanjem radikala hidroksida.[1]

Velika molekula feritina sastoji se od anorganske jezgre različite veličine i oblika, okružene proteinskom ljuskom. Apoferitin, proteinska komponenta feritina bez željeza, ima prosječnu molekulsku masu od 440 kDa.[3]

§ 1. Uvod

1.1. Prijenos i skladištenje željeza u organizmu

U složenim organizmima kao što je ljudski od posebne je važnosti problem selektivnog transporta željeza u različita tkiva. Za početak, uzimanje željeza iz hrane bi trebalo biti efikasno, npr. potencijalni kelatirajući reducens askorbinska kiselina (vitamin C) poboljšava brzu resorpciju željeza dok nereducirajući fosfati koji čvrsto vežu Fe(III) smanjuju resorpciju iz hrane. U višim životinjama na transport željeza utječu transferini, veliki proteini sa željezom bez hema. Kad je primjerice željezo oslobođeno u stanicu, mora biti ili odmah iskorišteno ili uskladišteno zbog potencijalno opasnog učinka radikala koji mogu nastati na sljedeće načine:

$$\text{visokospinski } Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^{\bullet -}$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^{\bullet}$$

Visokospecijalizirani proteini sa željezom bez hema, posebno feritin i netopljivi hemosiderin, skladište neiskorišteno željezo. Skladištenje kao i prijenos moraju funkcionirati brzo i biti potpuno reverzibilni u fiziološkim uvjetima kako bi se spriječilo nagomilavanje ili nedostatak željeza. Takav prijenos i skladištenje nisu nađeni samo u životinjama – protein fitoferitin nađen je u biljkama, dok određene bakterije imaju proteine s hemom bakterioferitine.[3]

1.2. Transferin i feritin u sisavcima i čovjeku

Željezo(III) se oslobađa iz transferina u krvotvorne stanice koštane srži gdje ga preuzima feritin vjerojatno poslije redukcije do nestabilnog Fe^{2+}. Uskladišteni Fe^{2+} se s vremenom ponovo oksidira do Fe^{3+}. Vezanje željeza u makrociklički porfirin tijekom biosinteze hema provodi se uz enzim ferokelatazu. Eritrociti bogati hemoglobinom imaju ograničen životni vijek te se raspadaju u primjerice slezeni gdje se željezo nanovo skladišti u feritin. Transportni oblik transferin dostavlja željezo u jetru ili mišićne stanice gdje se može iskoristiti u biosintezi enzima ili mioglobina. Ako je potrebno, Fe^{2+} se može apsorbirati kroz membranu sluznice crijeva gdje zasićenost željezom u feritinu unutar membrane kontrolira uzimanje željeza.[3]

§ 2. Prikaz odabrane teme

2.1. Svojstva feritina

2.1.1. Gdje se feritin nalazi?

Feritin i hemosiderin, dva velika proteina, služe kao skladišta željeza.[3] Feritin je crvenosmeđi protein topljiv u vodi koji sadrži ione željeza.[2] Nađen je u gotovo svim živim organizmima, uključujući alge, bakterije, više biljke i životinje. Služi kao pufer u održavanju željeza u organizmu. Nalazi se u većini tkiva kao citosolni protein, no manje količine se nalaze u serumu. Feritin ima važnu ulogu u skladištenju unutarstaničnog željeza. Plazmatski feritin je također indirektan pokazatelj ukupne količine željeza uskladištenog u tijelu, stoga se serumski feritin koristi u dijagnozi anemije uzrokovane nedostatkom željeza.

Nedavno je opisan mitohondrijski oblik te se pretpostavlja da se nalazi u jezgri i predložene su njegove funkcije.[1]

Feritin se nalazi uglavnom u jetri, slezeni i koštanoj srži. U sisavcima čija je hrana bila obogaćena željezom ili su parenteralno unesene velike količine željeza, feritin je nađen i u gastrointestinalnoj sluznici.[2] Kod nekih puževa proteinska komponenta žumanjka jajeta se sastoji uglavnom od feritina, no radi se o drugačijem feritinu s različitim genetskim zapisom od somatskog feritina.

Budući da je željezo važno pri mineralizaciji, feritin se ugrađuje u ljušture nekih organizama, primjerice mekušaca, kako bi kontrolirao koncentraciju željeza te tako određuje morfologiju i boju ljuske.[1]

2.1.2. Utjecaj željeza na svojstva i strukturu proteina

Feritin je otporniji na utjecaj nekih proteolitičkih enzima od apoferitina (proteinski dio bez željeza). Pri pH 8,5 apoferitin se brže i u većoj mjeri razgradi tripsinom, kimotripsinom i subtilizinom te pri pH vrijednostima 7,0 i 5,0 papainom. Pepsin hidrolizira apoferitin i feritin u istoj mjeri pri pH 3,0, ali apoferitin razgradi 2 do 3 puta brže od feritina pri pH 2,5. Utjecaj katepsina D na feritin i apoferitin je isti pri obje pH vrijednosti. Crichton navodi razliku

između triptičke razgradnje feritina i apoferitina i konformacijskih promjena u proteinu. Željezo može inhibirati proteolizu na način da inhibira odmotavanje proteina.[2]

Feritin u otopini koagulira na povišenoj temperaturi. Ako temperatura ne prelazi 80 ^{o}C (granica može ovisiti o koncentraciji), dolazi do precipitacije koja, ovisno o koncentraciji, može izgledati kao zamućenje ili voluminozni talog. Hlađenjem do sobne temperature talog se otapa i nastaje bezbojna otopina. Nakon zagrijavanja na više temperature i hlađenja, reverzibilnost koagulacije je slabija, dok je nakon zagrijavanja do 100 ^{o}C i hlađenja potpuno ireverzibilna. Apoferitin koagulira na višim temperaturama i uvijek ireverzibilno. Koagulirani feritin je smeđe boje, a apoferitin je bezbojan.[4]

Optičkom rotacijskom disperzijom na feritinu i apoferitinu u vodenim otopinama pokazalo se kako je prisutan velik udio α-zavojnica, 40–50 % u feritinu i 50–60 % u apoferitinu.[2]

Difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu pokazalo se da feritin, neovisno o sadržaju željeza, te apoferitin reduciran natrijevim ditionitom imaju istu konformaciju. Pri rezoluciji iznad 2,5 Å difrakcijske slike ovise jako malo o prisutnosti željeza.

Feritin sadrži najviše oko 4500 iona željeza po molekuli te mu molekulska masa tada iznosi 900 kDa. UV/VIS spektru najviše doprinosi željezo. Pri valnoj duljini zračenja od 280 nm udio apsorpcije proteina je tek 7 %, a pri 310 nm manje od 1 %.[2]

2.1.3. Feritin u životinjskom organizmu

Feritin iz slezene konja (odakle je prvi put izoliran) ima različit sadržaj željeza, obično oko 17–23 % mase suhog uzorka s omjerom Fe/N oko 2,0. Feritin iz drugih organa i životinjskih vrsta ima manje željeza, obično 12–20 %.

Prosječna izoelektrična točka feritina konja iznosi 4,4. Sastav apoferitina prikazan je u tablici 1. Feritini iz drugih organa imaju različitu elektroforetsku pokretljivost i sastav aminokiselina. Feritini iz kancerogenih i zdravih tkiva također imaju različitu elektroforetsku pokretljivost.[2]

Tablica 1. Sastav apoferitina iz slezene konja iz različitih znanstvenih istraživanja.[2]

Aminokiselina	Broj aminokiselinskih ostataka u apoferitinu (22,5 kDa)	
	Ref. 5	Ref 6.
Cistein	nije određeno	2,39
Aspartat	21,05	21,03
Treonin	6,67	6,7
Serin	10,91	11,55
Glutamat	29,01	29,19
Prolin	3,43	2,51
Glicin	12,01	11,92
Alanin	16,99	17,26
Valin	8,43	8,59
Metionin	3,36	3,59
Izoleucin	4,25	4,56
Leucin	30,35	30,52
Tirozin	6,07	6,33
Fenilalanin	8,92	8,87
Histidin	7,03	7,14
Lizin	10,62	10,9
Arginin	11,49	11,98
Triptofan	1,06[a]	0,98[b]

[a] Ref. 7
[b] Ref. 8

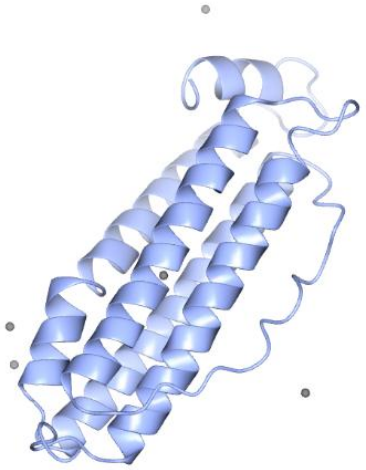
2.2. Apoferitin

2.2.1. Proteinska komponenta

Apoferitin je proteinska komponenta feritina bez iona željeza koja ima prosječnu molekulsku masu od 440 kDa.[3] Molekulska masa apoferitina konja varira od 430000 do 480000 Da. Difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu i otopinama pokazalo se da se molekula može aproksimirati glatkom sfernom ljuskom s prosječnim unutarnjim i vanjskim promjerom 73 Å, odnosno 122 Å.[2] Dobiveni podaci pokazuju da su feritini sisavaca uglavnom izomorfni. No, feritin izoliran iz bakterije *Escherichia coli* (*E. coli*) bitno se razlikuje i u redoslijedu aminokiselina kao i činjenici da bakterioferitini mogu sadržavati skupine hema s aksijalnim bis(metioninom).[3]

2.2.2. Podjedinice

Simetrija dobivena difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu nudi dokaze za postojanje podjedinica u apoferitinu.[2] Protein se sastoji od 24 ekvivalentne podjedinice koje se slažu tako da oblikuju šuplju sferu vanjskog promjera od 12 nm. Prazna unutrašnjost ima promjer od otprilike 7,3 nm. U holoferitinu je taj prostor ispunjen anorganskim materijalom.



Slika 1. Prikaz α-zavojnica podjedinice proteina.

Prema strukturnoj analizi, svaka podjedinica sastoji se od četiri grupirane duge α-zavojnice i kraće pete α-zavojnice koja je smještena okomito na njih (slika 1). Dvije duge zavojnice su povezane omčom, a dvije omče susjednih podjedinica formiraju β-ploču.[3]

U kralježnjacima podjedinice mogu biti tipa L i H s molekulskom masom od 19 kDa, odnosno 21 kDa.[1] H se odnosi na prvotno izoliranu izoformu feritina iz ljudskog srca koja sadrži uglavnom H podjedinice ili na elektroforetsko kretanje težih podjedinica. L se odnosi na feritin izoliran iz ljudske jetre koji sadrži više L podjedinica. Omjer H i L podjedinica u feritinu varira ovisno o tkivu i stupnju razvoja.[9] Kompozicija H i L lanca feritina je specifična za određeno tkivo. Feritin bogat L lancima se nalazi u tkivu koje zadržava željezo na duže periode kao što je jetra, dok se feritin bogat H lancima nalazi u tkivu s aktivnijim metabolizmom željeza kao što su mišići.[10]

Sličnost između aminokiselinskog slijeda H i L podjedinica u sisavcima je oko 50 %, a sličnost između tipova podjedinica je još veća (H podjedinice sisavaca su oko 90 % homologne, L podjedinica oko 80 %).[9]

Vodozemci imaju dodatni M-tip feritina, točnije, nađen je samo u nekim vrstama žaba.

U bakterijama i arhejama feritin se sastoji samo od jednog tipa podjedinica. Biljni i bakterijski feritin je najsličniji H-tipu feritina kralježnjaka.

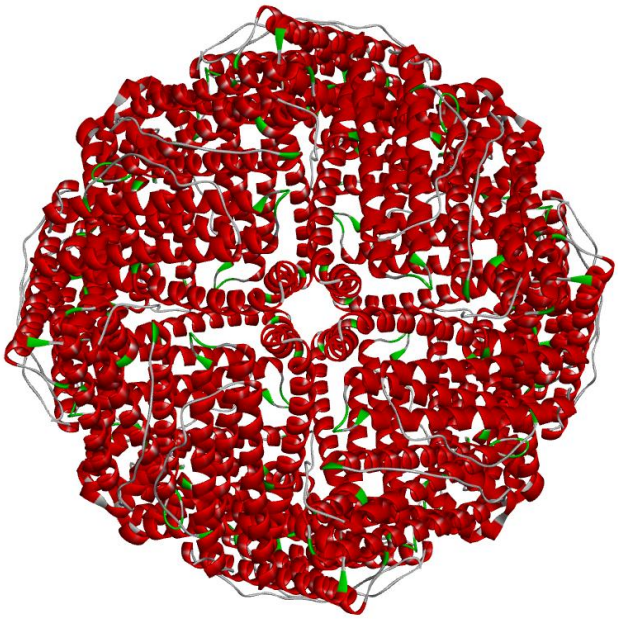
Dva tipa feritina su dobivena iz puža *Lymnaea*, somatski feritin i žumanjčani feritin. Dodatna podjedinica slična somatskom feritinu iz *Lymnaea* povezuje se s ljušturama školjki bisernica. Dva tipa su prisutna u parazitu *Schistosoma*, jedan u mužjacima, drugi u ženkama.

Mitohondrijski feritin je identificiran kao proteinski prekursor koji se nalazi unutar mitohondrija. Nakon što se protein nađe u mitohondriju može se procesirati do zrelog proteina i formirati funkcionalne feritinske ljuske. Struktura mu je određena pri rezoluciji 1,70 Å difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu te sadrži 182 aminokiselinska ostatka, a 67 % feritina čine α-zavojnice. Ramachandranov dijagram pokazuje da strukturu mitohondrijskog feritina čine uglavnom α-zavojnice s malom učestalošću β-ploča. Za razliku od ostalog ljudskog feritina, nema introne u genskom kodu.[1]

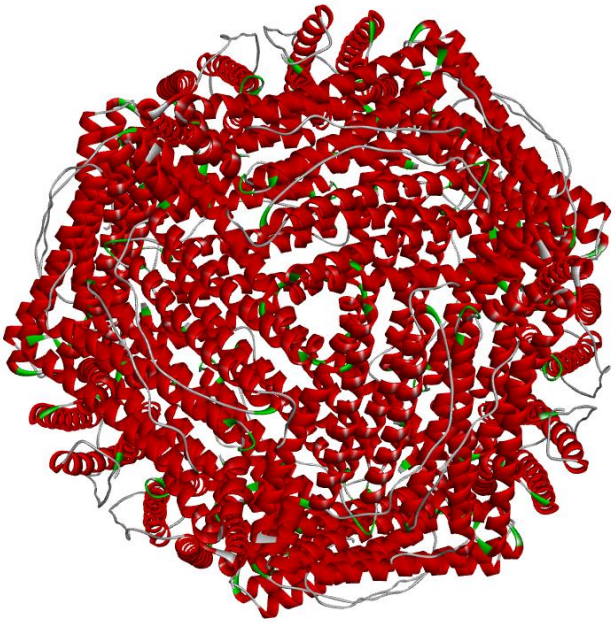
2.2.3. Kvaterna struktura apoferitina

Ukupno 24 podjedinice daju molekuli apoferitina visoku simetriju (kubični kristalni sustav, prostorna grupa *F*432, $a \approx 185$ Å, slike 2 i 3).

Poseban prostorni raspored dopušta oblikovanje kanala koji imaju os simetrije trećeg (slika 3) i četvrtog reda (slika 2). Ti kanali imaju važnu ulogu u unosu i oslobađanju željeza. Šest kanala s osi simetrije četvrtog reda je hidrofobno zbog dvanaest ostataka leucina kojima su obloženi, dok je 8 kanala simetrije trećeg reda relativno hidrofilno zbog prisutnosti aspartata i glutamata i u manjoj mjeri ostataka histidina i tirozina.[3]



Slika 2. Prikaz rasporeda podjedinica u apoferitinu duž osi simetrije četvrtog reda. α-zavojnice su označene crvenom bojom, a omče zelenom.[11]



Slika 3. Prikaz rasporeda podjedinica u apoferitinu duž osi simetrije trećeg reda. α-zavojnice su označene crvenom bojom, a omče zelenom.[11]

2.3. Uloga feritina

2.3.1. Skladištenje željeza

Godine 1935. Laufberger je izolirao i kristalizirao feritin te predložio njegovu ulogu kao skladište željeza zbog velikog sadržaja željeza koji je iznosio i do 20 % mase. Otprilike 13 % željeza u ljudskom tijelu je u obliku feritina (tablica 1).[3] Većina željeza u ljudskom organizmu nanovo se upotrebljava. Oko 70 % željeza u tijelu se nalazi u hemoglobinu dok je 20–25 % uskladišteno. Većina uskladištenog željeza se nalazi u feritinu.[2]

Funkcija i struktura feritina varira u različitim tipovima stanica što prvenstveno kontrolira količina i stabilnost mRNA. Proizvodnju feritina potiče prisutnost željeza (s iznimkama kao što je žumanjčani feritin iz puža *Lymnaea*).[1]

Tablica 2. Raspored željeza u većim proteinima koji sadrže željezo u odraslom čovjeku.[3]

Protein	molekulska masa proteina / kDa	masa željeza / g	udio ukupnog željeza u tijelu / %	tip željeza: hemsko (*h*) ili nehemsko (*nh*)	broj atoma željeza po molekuli	funkcija
hemoglobin	64,5	2,60	65	*h*	4	prijenos O_2 u krvi
mioglobin	17,8	0,13	6	*h*	1	skladištenje O_2 u mišićima
transferin	76	0,007	0,2	*nh*	2	prijenos željeza
feritin	444	0,52	13	*nh*	do 4500	skladištenje željeza u stanicama
hemosiderin		0,48	12	*nh*		skladištenje željeza
katalaza	260	0,004	0,1	*h*	4	metabolizam H_2O_2
peroksidaze	varijabilna	mala	mala	*h*	1	metabolizam H_2O_2
citokrom c	12,5	0,004	0,1	*h*	1	prijenos elektrona
citokrom c oksidaza	>100	<0,02	<0,5	*h*	2	terminalna oksidacija ($O_2 \rightarrow H_2O$)
flavoprotein oksigenaze	oko 50	mala	mala	*h*	1	ugradnja molekularnog kisika
Fe-S protein	varijabilna	oko 0,04	oko 1	*nh*	2–8	prijenos elektrona
ribonukleotid reduktaze	260 (*E. coli*)	mala	mala	*nh*	4	prevođenje ribonukleinske kiseline u deoksiribonukleinsku kiselinu

2.3.2. Otpuštanje željeza iz feritina

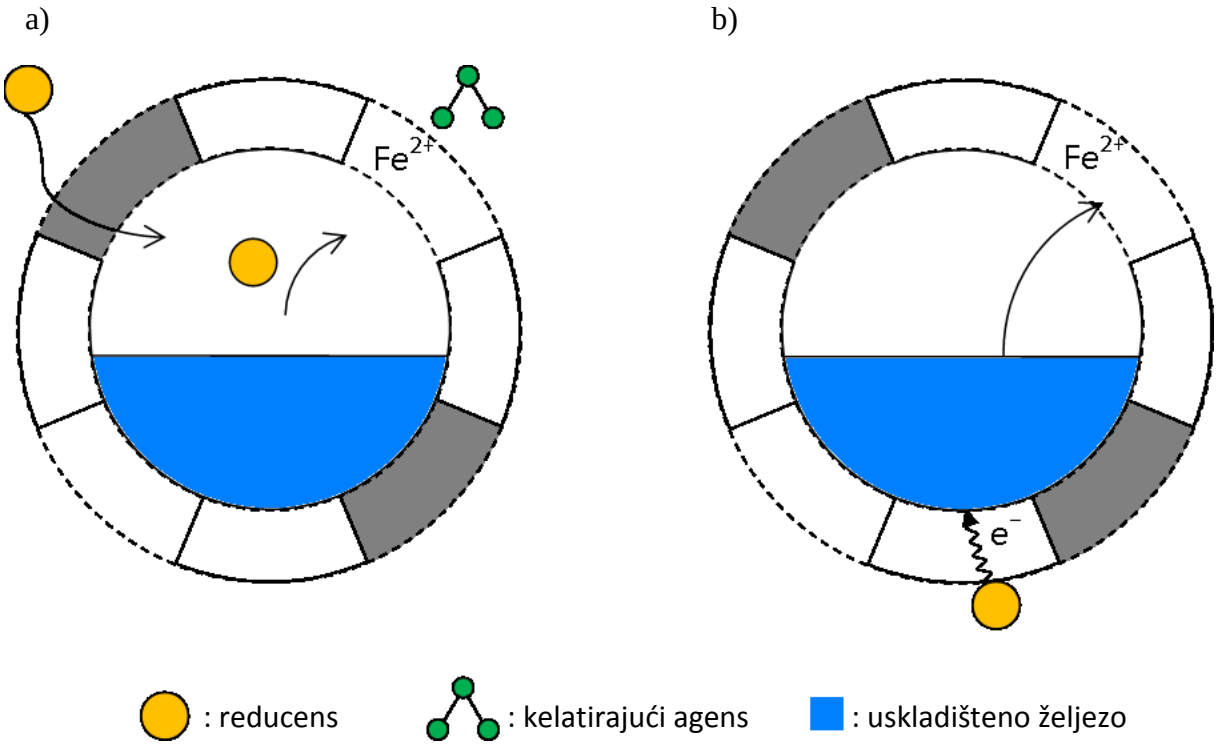
Mehanizam kojim se željezo oslobađa iz feritina *in vivo* još nije razjašnjen. Može se otpustiti iz molekula, iz jezgre nakon razgradnje proteina ili na oba načina te redukcijom do topljivijih iona Fe^{2+} ili formacijom topljivih željezovih kelata ili na oba načina.

Sposobnost reducirajućih agensa (cisteina, askorbinske kiseline i glutationa) da oslobode željezo iz feritina pri pH 7,4 dovodi do mogućnosti reduktivnog mehanizma *in vivo*. Green i Maur su u svojim istraživanjima 1957. pokazali da željezo iz feritina može djelovati kao elektron akceptor za reduciranu ksantin oksidazu te bi to moglo dovesti do otpuštanja željeza u plazmi pri niskom parcijalnom tlaku kisika.

Predložen je mehanizam koji uključuje kelatore iako još nije nađen biološki kelator (slika 4). Kelatirajući agensi koji imaju jaki afinitet prema željezu polako ga oslobađaju iz feritina. Kelatori koji su uspješni u tome su desferioksamini, 1,10-fenantrolin i nitrilooctena kiselina. EDTA je uklonila malo željeza pod istim uvjetima. Otpuštanje željeza kelatorima je spor proces od nekoliko tjedana. Kelator s velikom konstantom vezanja bi trebao kompetirati hidroksidima. Malo je vjerojatno da bi ovaj mehanizam sam vrijedio za otpuštanje željeza *in vivo*, iako je vjerojatno da su redukcija i kelatiranje kombinirani. [2]

Oblik u kojem se željezo(II) unosi u apoferitin kao i receptor reduciranog oslobođenog Fe^{2+} još nisu poznati. Još nije poznato ni koje vrste posreduju kao elektron akceptori u redukciji feritina niti sudjeluju li drugi reaktanti kao prijenosnici elektrona kao što su kvinoni.

Vjerojatna fiziološka mobilizacija željeza iz feritina uključuje prijenos elektrona kroz proteinsku ljusku (slika 4). Demonstrirano je *in vivo* eksperimentom da se željezo u feritinu može ukloniti iz jezgre kao Fe^{2+} uz pomoć nefizioloških reducensa kao što je natrijev ditionit. Nadalje, može se pokazati da postoji dinamička ravnoteža između iona željeza(II) unutar i izvan feritina.[3]



Slika 4. a) Hidrofilni kanali duž osi simetrije trećeg reda za transport željeza(II) izvan feritina i hidrofobni kanali duž osi simetrije četvrtog reda (osjenčani) za unos malih reducensa. Druga mogućnost b) prikazuje prijenos elektrona kroz proteinsku ljusku gdje se željezo(III) reducira i prenosi van kroz hidrofilne kanale kao Fe^{2+}.[3]

2.3.3. Opasnost slobodnih iona željeza i feroksidazna aktivnost feritina

Uloga feritina je izolacija Fe(III) u obliku u kojem nije otrovan, u kojem je topljiv i dostupan.

Spojevi željeza(III) su slabo topljivi pri neutralnom pH, no ioni željeza su toksični i pri jako niskim koncentracijama. Željezo otpušteno u stanicu mora se odmah iskoristiti ili uskladištiti.[2] Slobodno željezo je toksično za stanice jer katalizira nastajanje radikala iz reaktivnih kisikovih vrsta Fentonovom reakcijom.[1] S obzirom da je atmosfera bogata kisikom, razvio se: I) sustav koji može uskladištiti željezo, element koji je slabije dostupan zbog taloženja kao željezov(III) hidroksid i oksid, te II) mjesto za skladištenje koje onemogućava reakcije reduciranog željeza i O_2 ili njegovih metaboličkih produkata koje rezultiraju radikalima.[3]

Eukariotske podjedinice H i M te sve podjedinice bakterijskog i arhejskog feritina su H-tipa i imaju feroksidaznu aktivnost, odnosno oksidiraju Fe^{2+} do Fe^{3+}.[1] Do feroksidazne aktivnosti dolazi u sredini H podjedinica gdje se vežu dva iona željeza. Nakon oksidacije Fe(II),

produkt koji sadrži Fe(III) ostaje metastabilan u feroksidaznom centru te ga zamijeni Fe(II). Takav mehanizam se pojavljuje u svim trima domenama života. L lanac feritina nema feroksidaznu aktivnost, ali bi mogao biti odgovoran za prijenos elektrona kroz proteinsku ljusku.[1]

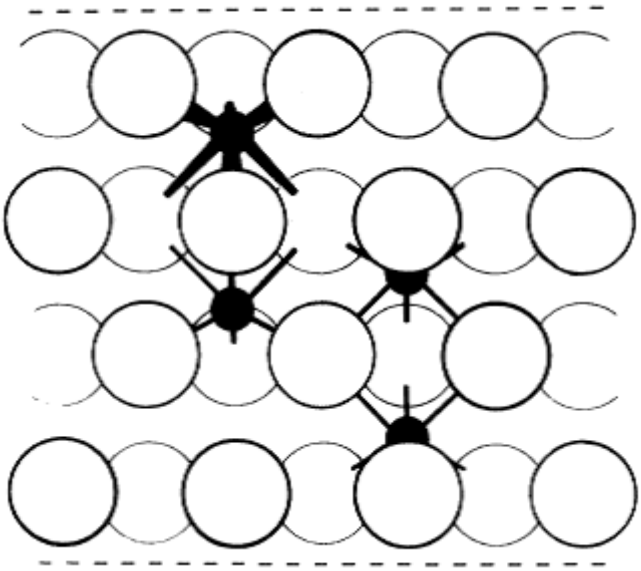
2.3.4. Mitohondrijski feritin

Mitohondrijski feritin ima mnoge uloge koje se odnose na molekularnu funkciju. Sudjeluje u aktivnosti i vezanju feroksidaze, vezanju ionskog željeza, u aktivnosti oksidoreduktaze, vezanju Fe(III), vezanju metalnih iona te vezanju prijelaznih metala, u redoks reakcijama bioloških procesa, transportu iona željeza kroz membrane i homeostazi staničnog iona željeza.[1]

2.4. Pakiranje Fe(III)

2.4.1. Središnja jezgra

Granick je dokazao da se željezo u feritinu pojavljuje u obliku micela. Micele se mogu vidjeti pod elektronskim mikroskopom kao čestice bogate elektronima, široke 55–60 Å. Svaka micela formira središnju jezgru unutar proteina. Promjer jezgre dobiven raspršenjem rentgenskog zračenja pod malim kutom iznosi 73 Å što odgovara i unutarnjem promjeru proteina.[2] Unutar feritinske ljuske ioni željeza formiraju kristale s fosfatnim i hidroksidnim ionima. Prema stehiometriji željezo(III) je prisutno kao $Fe_9O_9(OH)_8(H_2PO_4)$, no s obzirom da je količina fosfata promjenjiva, ne može se odrediti točna struktura. EXAFS (engl. *extended X-ray absorption fine structure*) podaci pokazuju da je svaki željezni centar okružen s 6,4 ± 0,6 atoma kisika na udaljenosti od 195 ± 2 pm te s 7 ± 1 atoma željeza na udaljenosti od 329 ± 5 pm.[3]



Slika 5. Model za ferihidrit s četiri sloja atoma kisika (bijeli krugovi) i oktaedarski koordiniranim atomima željeza (crni krugovi).[3]

Struktura je jako slična metastabilnom mineralu ferihidritu, $5Fe_2O_3 \cdot 9H_2O = Fe^{III}_{10}O_6(OH)_{18}$. Taj mineral ima slojevitu strukturu s heksagonskom gusto pakiranom ćelijom kisikovih centara (O^{2-}, OH^-) i željeza(III) u tetraedarskim i oktaedarskim šupljinama (slika 5). Postoje dobro opisani sintetički oligomeri koji sadrže Fe^{III}, OH^- i O^{2-} koji mogu poslužiti kao modeli za jezgru od željezova oksida.

Fosfatni anioni u feritinskoj jezgri su vjerojatno vezani na krajevima slojeva s prosječnim omjerom Fe^{III} centara i fosfatnih grupa od 9:1. Većina fosfata nije nužna za formaciju feritina što se vidi prema različitom sadržaju. Važnost fosfata je u njihovom povezivanju organskih polimera (kao što su proteini) s anorganskim česticama. Takvo povezivanje može se pretpostaviti i za anorganske slojeve i proteinsku ljusku feritina.[3]

2.4.2. Magnetska svojstva

Magnetska svojstva feritina su dobro proučena. Pretpostavlja se antiferomagnetsko sparivanje između željeznih centara premoštenih atomima kisika. Efektivni magnetski moment metalnog centra μ_{eff} iznosi 3,85 Bohrovih magnetona što ne odgovara osnovnom stanju iona Fe^{3+} (S = 5/2) nego stanju sa spinskim kvantnim brojem S = 3/2 što je objašnjeno procesom superizmjene između atoma željeza. Mössbauerov spektar pokazuje još jedno

karakteristično ponašanje feritinskog željeza: dok je pri niskim temperaturama dobiven očekivani spektar od šest linija, pri visokim temperaturama dobije se dublet koji dolazi od kvadrupolnog cijepanja. Taj efekt je uzrokovan feromagnetskim spin-spin sparivanjem unutar malih nanočestica (d < 20 nm) i njihovom temperaturno ovisnom orijentacijom u odnosu jedne na drugu (superparamagnetizam) – fenomenom koji se pojavljuje u različitim fino samljevenim metalnim oksidima, stoga istraživanja idu u smjeru generiranja sintetičkih nanočestica s posebnim svojstvima unutar feritinske ljuske.[3]

2.4.3. Oslobađanje željeza

Micele željeza mogu se osloboditi iz proteina dodatkom jako lužnatih otopina, 5 %-tnog natrijeva hipoklorita, vodikova peroksida, natrijeva dodecil sulfata (SDS) ili octene kiseline. Oslobađanjem micele gube većinu fosfata te nastaje crvenosmeđi talog.[2]

2.4.4. Ulazak iona željeza u apoferitin

Pretpostavlja se da ioni Fe^{2+} mogu ući u apoferitin kroz hidrofilne kanale brzinom od otprilike 3000 Fe/s te da su zatim katalitički oksidirani u aktivnim feroksidaznim centrima. Karboksilatni ostaci kao što su glutamat ili aspartat su brojni na unutrašnjoj površini apoferitina. Njihova potpuna derivatizacija u estere zaustavlja ulazak željeza. Željezni centri vezani za karboksilat i već oksidirani mogu poslužiti kao jezgre za smještanje i oksidaciju sljedećih iona Fe^{2+} te rast željezne jezgre, stoga su predloženi i centri miješanih oksidacijskih stanja Fe^{2+}/Fe^{3+} u željeznoj jezgri. U tom slučaju, kad nije svo željezo uskladišteno kao Fe^{3+} u feritinu, male količine Fe^{2+} mogu biti važne za brzu mobilizaciju minerala. Tada bi količina proteina potrebna za oksidaciju bila manja. Konačno akceptor elektrona za ovaj proces je O_2.[3]

2.4.5. Odnos proteinske ljuske i jezgre hidrata željezova oksida

Istraživanja elektronskim mikroskopom pokazala su da je morfologija jezgre varijabilna prema tome što različite molekule imaju različit broj i raspored kristala. Djelomično popunjene molekule ponekad pokazuju šupljine u centru sugerirajući da su kristali vezani na protein. Bolje popunjene molekule imaju jednolik izgled. Rezultati dobiveni na uzorcima manje gustoće imaju različite oblike, položaje i orijentacije kristalita unutar jezgre. U

uzorcima veće gustoće uočen je oblik koji se ponavlja što vjerojatno predstavlja šupljinu u proteinu većinom ili potpuno ispunjenu željezovim oksidom hidratom.

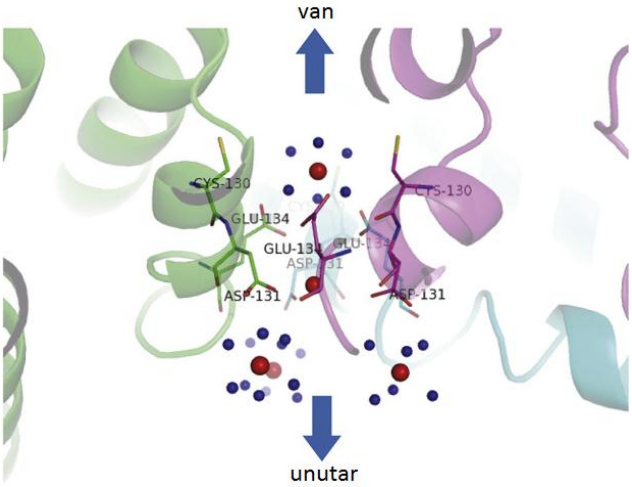
2.4.6. Prijenos željeza do feritina

Serumsko željezo se *in vivo* do feritina prenosi vezano na transferin. Miller i Perkins su proučavali prijenos *in vitro*. Feritin u vreći za dijalizu pušten je u otopinu transferina obilježenog ^{59}Fe u Tris puferu pri pH 7,4. Testiran je efekt različitih posrednika na prijenos željeza do feritina. ATP i askorbinska kiselina posreduju u prijenosu: ATP ne služi kao izvor energije nego kao kelatirajući reagens. Može se zamijeniti AMP-om, ADP-om, laktatom, glukozom ili nekim drugim kelatirajućim reagensima, ali snažni kelatirajući reagensi kao EDTA ili nitrilotrioctena kiselina uklanjaju željezo iz transferina, no ne prenose ga do feritina. U prisutnosti ATP-a povećane količine askorbinske kiseline povećavaju prijenos. Malo je željeza preneseno u odsutnosti kelatirajućeg reagensa. Prijenos uključuje atmosferski kisik te je potpun kada se iscrpi reducirajući reagens.

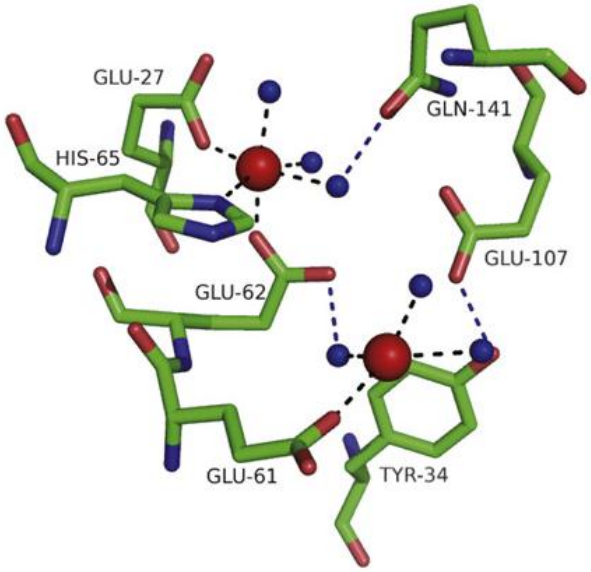
Miller i Perkins pokazali su da feritin uzima željezo suprotno koncentracijskom gradijentu. Koristeći feritine iz kojih su redukcijom uklonjene različite količine željeza dokazali su ovisnost uzimanja željeza o sadržaju željeza.[2]

2.4.7. Ulazak iona željeza u feritin

Lanac H sadrži feroksidazno mjesto (engl. *ferroxidase site*) i uglavnom doprinosi oksidaciji željeza. Dva su glavna čimbenika u pakiranju željeza – hidrofilni kanali uz os simetrije trećeg reda i feroksidazno mjesto. Željezo, obično u obliku Fe^{2+} ulazi kroz hidrofilni kanal te se prenosi do kiselih aminokiselinskih ostataka na unutarnjoj površini šupljine. Ioni željeza ulaze u feritin kroz kanal koji ima os simetrije trećeg reda uz pomoć ostatka Cys130 u feritinu kralježnjaka. Preuzima ih Glu134 te se prenose na Asp131 (slika 6). Zatim se prenose preko Thr135 i His136 do tranzitnog mjesta (engl. *transit site*), Glu140. U poznatim kristalnim strukturama jedan do tri metalna iona se mogu naći u kanalu. Ostatak tranzitnog mjesta Glu140, donosi ione do feroksidaznog mjesta. Feroksidazno mjesto se sastoji od šest aminokiselinskih ostataka: Glu27, Tyr34, Glu62, His65, Glu107 i Gln141 u ljudskom lancu H (slika 7). Fe^{2+} se oksidira i formira međuprodukt μ–1,2–peroksidiželjezo(III) koji se odmah raspada u međuprodukt μ–okso(hidrokso)diželjezo(III).[10]



Slika 6. Struktura kanala kroz koji prolazi metalni ion (prikaz okomito na os simetrije trećeg reda).[10]



Slika 7. Feroksidazno mjesto nativnog ljudskog feritina H. Koordinirajuće veze su prikazane crnim, a vodikove plavim iscrtkanim linijama.[10]

2.4.8. Mehanizam formacije feritina iz apoferitina

Postoje dvije različite mogućnosti formacije feritina iz apoferitina: ako je željezo(III) prisutno u obliku nakupina polimernih oksida/hidroksida, apoferitin bi mogao formirati ljusku oko već postojeće željezne jezgre; alternativno, formacija feritina može se proučavati i kao redoks proces gdje je Fe^{II} oksidirano do Fe^{III} u prisutnosti apoferitina i elektron akceptora (O_2) tijekom ulaska u apoferitin. S obzirom da biosinteza apoferitina prethodi feritinu i disocijacija u podjedinice zahtijeva nefiziološke uvjete, prihvaćena je druga pretpostavka:

$$H^+ + Fe^{2+} + O_2 + \text{apoferitin} \rightarrow \text{feritin}^3$$

Strukturni dokazi i eksperimenti dovode do pretpostavke da je feritin vjerojatno dobiven iz apoferitina i Fe^{2+} procesom koji uključuje oksidaciju željeza, hidrolizu i kristalizaciju. Željezo ulazi u protein kroz prostor između podjedinica. Moguće je da protein ima ulogu u uklanjanju elektrona s Fe^{2+} vjerojatno kroz atome željeza kelatno vezane na njega. Mazur, Baez i Shorr pretpostavili su da je mala količina Fe^{2+} kelatno vezana na tiolne grupe koje su na površini. U *in vitro* istraživanjima sulfhidrilni reagensi nisu utjecali niti na ulazak niti na otpuštanje željeza. Hidoksidi imaju veći afinitet prema Fe^{3+} nego prema Fe^{2+} pri neutralnom pH. Ako je željezo ušlo u molekulu kao kelat željeza(II), kelatni agens bi mogao biti zamijenjen hidroksidima oksidacijom do iona Fe(III). Protoni se dobivaju hidrolizom iona Fe(III). Protein bi mogao poticati hidrolizu vežući te protone što bi moglo biti važno u početnoj fazi nukleacije.[2]

U otopinama iona Fe(III) postoji koncentracija ispod koje su polinuklearni kompleksi nestabilni i željezo se pojavljuje samo u mononuklearnom obliku. Za ione Fe(III) pri pH 7 ta „mononuklearna barijera“ se pojavljuje pri koncentracijama nižim od $10^{-3,7}$ mol dm^{-3}. U molekuli apoferitina ta koncentracija je već premašena prisutnošću jednog atoma željeza u središnjoj šupljini. Očekuje se da bi daljnji dodatak iona Fe(III) rezultirao polinuklearnim kompleksima. S obzirom da je polinuklearni kompleks kristaliziran, na njegovu formaciju mogu utjecati različiti faktori. Na broj jezgri, rast te broj i veličinu kristala utječu stupanj zasićenja, temperatura i prisutnost centara nukleacije. U feritinu povećanje pH i koncentracije željeza može uzrokovati umnažanje jezgri kristalizacije i uklanjanje hidrata željezovog oksida što može rezultirati slabije popunjenom jezgrom. Kristalna jezgra ima veliki omjer površine i volumena te veliku površinsku energiju. Ako ne naraste više od kritične veličine, raspast će se. Jednom kad je veća od kritične veličine, energetski je pogodnije dodati još atoma jezgri nego započeti formaciju nove jezgre.

U molekulama s maksimalnim sadržajem željeza prostor unutar proteina mora biti dobro popunjen. Ako molekula sadrži malo željeza, ioni željeza bi mogli biti nasumično raspoređeni ili skupljeni u nakupine.

Fischbach i Anderegg su predložili lateralni rast kristala proučavanjem raspršenja rentgenskog zračenja pod malim kutom na feritinu s malo željeza. Željezo koje se polako

taloži u feritinu može dovesti do nastajanja malog broja kristalita, možda samo u jednom od više popunjenih molekula feritina. Brza akumulacija može dovesti do višestruke nukleacije i možda dati manje popunjene molekule te bi se željezo moglo lakše ukloniti iz takvih molekula. Biološka prednost za feritin mogla bi biti da se sastoji od smjese molekula te bi se iz nekih željezo lakše otpuštalo nego iz drugih.[2]

2.5. Biosinteza, izolacija i kristalizacija feritina

2.5.1. Granickov postupak

Granickov postupak se temelji na stabilnosti feritina na povišenoj temperaturi.[2] Vodeni uzorak usitnjenog tkiva (npr. slezene konja kao najbogatijeg izvora feritina) se zagrije do 80 ^{o}C na vodenoj kupelji. Koagulirani proteini se odvoje filtriranjem. U svakih 100 mL crvenosmeđeg filtrata doda se 30 g amonijeva sulfata. Talog se odvoji centrifugiranjem i otopi u što manjem volumenu vode. Nakon dodatka otopine kadmijeva sulfata i dobivanja otopine koncentracije 5 %, kristalizacija počinje gotovo trenutno. Nakon jedne noći stajanja smeđi kristali mogu se odvojiti centrifugom iz smeđe matičnice u kojoj je neiskristaliziran ostatak kojeg čini denaturirani feritin i druge neodređene komponente koje sadrže željezo. Kristali izdvojeni iz amonijevog sulfata nisu topljivi u vodi, ali se otapaju u 2 %-tnoj otopini amonijeva sulfata i daju intenzivno obojenu crvenosmeđu otopinu iz koje se feritin može prekristalizirati dodatkom kadmijeva sulfata više puta gotovo bez gubitaka. Smeđe nečistoće vjerojatno čini denaturirani feritin koji se može ukloniti iz dijalizirane otopine kristala podešavanjem pH na 4,6 razrijeđenim acetatnim puferom (rezultat je otopina ionske jakosti manje od 0,1 mol/dm^3). Zatim se pojavi amorfni smeđi talog koji se može ukloniti centrifugiranjem, a feritin može ponovo iskristalizirati dodatkom $CdSO_4$.[4] Feritin se također može prirediti bez zagrijavanja miješanjem samljevenog tkiva ili tkivnog soka s 10 %-tnom otopinom kadmijeva sulfata, ali može iskristalizirati i u prisutnosti različitih dvovalentnih kationa. Kristalizacija se može promatrati pod mikroskopom.[2]

2.5.2. Biosinteza feritina i dobivanje in vitro

Kako je pokazano da se feritin pojavljuje u stanicama sluznice kao odgovor na hranjenje željezom, došlo se do ideje za sintezu feritina. To je potvrđeno i za druga tkiva te je praćenje

izotopno obilježenih atoma pokazalo da prve molekule koje nastanu sadrže malo ili ne sadrže željezo. Pokazalo se da postupno akumuliraju željezo kroz 72 sata.

Mehanizam u kojem željezo stimulira sintezu feritina još nije dobro proučen. Nemogućnost aktinomicina D da inhibira sintezu pokazuje posttranskripcijski efekt. Željezo može potisnuti translacijski inhibitor, potaknuti okupljanje proteinskih podjedinica ili može djelovati na neki drugi način.

Sposobnost željeza da u obliku unutarstaničnih jezgri hidratiziranog željezova oksida s promjerom od 70 Å potiče okupljanje slobodnih podjedinica predložio je Saltman i njegovi suradnici. Taj mehanizam je moguć samo za *in vivo* oblik apoferitina ako se podjedinice raspadaju i ponovo oblikuju oko jezgre. Varijacije u veličini i obliku jezgri feritina smanjuju vjerojatnost da takvi nepravilni oblici uzrokuju okupljanje proteinske ljuske. Kad bi ovo bio jedini mehanizam kojim se stimulira biosinteza to bi zahtijevalo prethodnu akumulaciju željeza u stanici.

Istraživanja *in vitro* dovode do pretpostavke da prisutnost željeza, bilo polinuklearnog ili mononuklearnog, nije nužna za potpunu formaciju ljuske. Molekule razorene u 67 %-tnoj octenoj kiselini te ponovo obnovljene postupnim povisivanjem pH u prisutnosti tiola daju molekule slične nativnom apoferitinu. Molekule feritina razorene octenom kiselinom ili SDS-om nanovo se slože u apoferitin dok se jezgre zasebno okupe.

Ljuske apoferitina mogu akumulirati željezo *in vitro* te dati produkt sličan feritinu. Feritin su na taj način prvi dobili Bielig i Bayer iz amonijeva željezova(II) sulfata i apoferitina u dikarbonatnom puferu pri pH 7,6 u prisutnosti atmosferskog kisika. Loewus i Fineberg su potvrdili taj rezultat i pokazali da apoferitin uzima soli željeza(III) posredovanjem vrelog ekstrakta jetre.[2]

2.6. Medicinski aspekt

2.6.1. Medicinske metode

Do kvantifikacije serumskog feritina došlo je nakon što su otkrivene metode pročišćavanja kao i anti-feritin antitijela te razvojem osjetljivih imunoesejskih metoda. 1972. godine Addison i suradnici su koristeći imunoradiometrijsko mjerenje pokazali da se feritin može pouzdano detektirati u ljudskom serumu. Na količinu serumskog feritina utječu različiti

faktori, uključujući upalu, infekciju i karcinogene, koji povisuju razinu serumskog feritina. Unatoč dugoj povijesti kliničke upotrebe, osnovni aspekti biologije serumskog feritina još nisu jasni, primjerice, tkivo koje ga proizvodi, sekrecijski put, receptorske interakcije te utjecaj na stanicu.[9]

2.6.2. Serumski feritin

Serumski feritin ima relativno malo željeza. Temeljeno na njegovoj sposobnosti vezanja konkavalina A, pretpostavlja se da je serumski feritin glikoziliran. Sastoji se prvenstveno od L-tipa podjedinica. Izvor i sekrecijski put serumskog feritina nisu potpuno razjašnjeni. Pokazano je da hepatociti, makrofagi i Kupfferove stanice izlučuju feritin. Unatoč odsutnosti konvencionalnog sekrecijskog signala za feritin L, isti gen kodira serumski feritin L i feritin L u tkivu. Zbog toga se feritin L izlučuje iz hepatocita transfektiranih s cDNA feritina L kroz klasični sekrecijski put. Međutim, zbog nedostatka signalne peptidne sekvence koja posreduje pri sekreciji feritina, mehanizam ulaska feritina u sekrecijski put zahtjeva daljnju karakterizaciju.

Istraživanja su pokazala da izvanstanični feritin može prenositi željezo do stanica. Dok transferin može nositi najviše dva atoma željeza, jedna molekula feritina može nositi i do 4500 iona željeza. Serumski feritin sadrži puno manje željeza, ali ima značajnu ulogu u prijenosu željeza. Sibille i suradnici su proučavali otpuštanje feritina iz Kupfferovih stanica napunjenih željezom. Oko 50 % željeza je otpušteno u obliku feritina unutar 24 sata. Kada je isti medij korišten za kultivizaciju izoliranih hepatocita, slobodni feritin je brzo ušao u stanice. Jedan hepatocit može akumulirati preko 160000 atoma željeza po minuti. To istraživanje je pokazalo da egzogeni feritin može djelovati kao visokofunkcionalni mehanizam prijenosa željeza.[9]

Akumulacijom feritina u stanicama retikuloendotelialnog sustava, nakupine proteina formiraju hemosiderin. Pod normalnim uvjetima količina serumskog feritina je korelirana ukupnim pohranjenim željezom u tijelu, stoga se serumski feritin FR5RI koristi za laboratorijsko testiranje količine pohranjenog željeza. Normalna razina feritina obično iznosi 18–270 μg/L za muškarce i 18–160 μg/L za žene (tablica 3).[1]

Tablica 3. Normalna masena koncentracija serumskog feritina prema razvojnoj dobi.[12]

	masena koncentracija feritina / μg L^{-1}
Muškarci	18–270
Žene	18–160
djeca (6 mjeseci do 18 godina)	7–140
djeca (1 do 5 mjeseci)	50–200
Novorođenčad	25–200

2.6.3. Geni

Geni za feritin su visoko očuvani među različitim vrstama. Geni kralježnjaka za feritin imaju tri introna i četiri eksona. U ljudskom feritinu introni se nalaze između aminokiselinskih ostataka 14 i 15, 34 i 35 te 82 i 83. Također, postoji 100–200 neprevedenih baza na svakom kraju kombiniranih eksona. Tirozinski ostatak na aminokiselinskom položaju 27 povezuje se s biomineralizacijom.[1]

Geni koji kodiraju za H i L podjedinice ljudskog feritina su locirani na kromosomima 11q i 19q. I H i L feritin imaju više pseudogena.

U rijetkim slučajevima hiperferitinemija se pojavljuje zbog nasljednih poremećaja koji ne uzrokuju suvišak željeza. To uključuje mutaciju na genu za tkivni feritin L što je dokaz da taj gen kodira serumski feritin. Primjerice, osobe s hiperferitinemijom (engl. *hyperferritinemia-cataract syndrome*) posjeduju mutacije koje uzrokuju povećanu proizvodnju tkivnog feritina L također pokazuju povećane razine serumskog feritina.[9]

2.6.4. Suvišak željeza

Koncentracija feritina se povećava u slučaju stresa kao što je anoksija što ukazuje na to da je on protein akutne faze.

Ako je razina feritina visoka, radi se ili o suvišku željeza ili o akutnoj upali u kojoj dolazi do mobilizacije feritina. Feritin se koristi kao pokazatelj poremećaja suviška željeza kao što je hemokromatoza ili hemosideroza. Neke bolesti u kojima može biti povišena razina feritina su Stillova bolest u odraslih ljudi (engl. *Adult-onset Still's disease*), neke porfiriaze i hemofagocitni aktivacijski sindrom limfohistiocitoze/makrofaga. Budući da je feritin reaktant

akutne faze, često mu se može povisiti razina u slučaju bolesti. Normalni C-reaktivni protein može pokazati da razina feritina nije uzrokovana reakcijama akutne faze.

Kod ljudi oboljelih od anoreksije nervoze razina feritina može biti povišena zbog akutne neishranjenosti, pretpostavlja se zato što se željezo skladišti intravaskularno zbog čega se smanjuje broj crvenih krvnih stanica. Drugo istraživanje pokazuje da, zbog kataboličke prirode anoreksije, može biti pušten izoferitin.

Povišena razina izoferitina može doprinijeti povišenoj koncentraciji feritina. Mjerenje feritina imunoesejskim ili imunoturbidimetrijskim metodama može obuhvatiti i izoferitina, stoga nije točan odraz stanja uskladištenog željeza.[1]

2.6.5. Nedostatak željeza

Ako je razina serumskog feritina niska, postoji rizik od nedostatka željeza koji bi mogao dovesti do anemije. Pri dijagnosticiranju anemije, niska razina serumskog feritina je najspecifičniji laboratorijski test za anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza. Ipak, osjetljivost je mala s obzirom da mu se razina može povisiti u slučaju infekcije ili bilo kojeg tipa kronične upale. Tada se smanjena razina feritina, uzrokovana nedostatkom željeza, može povisiti do normalne. U slučaju anemije kronične bolesti razina feritina se također može povisiti zbog njegovog djelovanja kao proteina akutne faze.

Niska razina feritina može upućivati na hipotiroidizam, nedostatak vitamina C ili celijakiju. Niska razina feritina je uočena i kod ljudi sa sindromom nemirnih nogu što nije nužno povezano s anemijom, nego možda s manjkom uskladištenog željeza zbog anemije. „Lažno“ niska razina feritina u krvi, slično „lažno“ visokoj, nije uobičajena.

Vegetarijanstvo može uzrokovati nisku razinu serumskog feritina koja je rezultat nedostatka željeza te se ta pojava može naći kod 19 % vegetarijanaca.[1]

2.6.6. Uloga feritina u imunitetu

Koncentracija feritina drastično poraste u prisutnosti infekcije ili raka. Endotoksin regulira gene koji kodiraju za feritin te uzrokuje rast koncentracije feritina. Međutim, organizmi kao što je *Pseudomonas*, iako imaju endotoksin, uzrokuju pad koncentracije serumskog feritina unutar prvih 48 sati od infekcije. Skladišta željeza inficiranog tijela su nedostupna infektivnom agensu, zaustavljajući tako metabolizam agensa.[1]

Osobe koje imaju hematološke maligne bolesti, kao što su Hodgkinova bolest i akutna leukemija, imaju oštećenu staničnu imunost. Te osobe također imaju povišenu razinu feritina. Ranija *in vitro* istraživanja pokazala su da feritin modulira funkcije imunosnog sustava inhibiranjem funkcije limfocita. Dokazano je da feritin H suprimira imunoaktivnost u ljudima *in vivo*. Prema istraživanju je određeno da feritin može selektivno inhibirati odgovor preosjetljivost kasnog tipa.[9]

§ 3. Literaturna vrela

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Ferritin (preuzeto 26. srpnja 2016.)
2. P. M. Harrison i T. G. Hoy, *Ferritin*, u: G. L. Eichhorn (ur.), *Inorganic Biochemistry*, Vol. 1., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1973, str. 253–276.
3. W. Kaim i B. Schwederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994., str. 89., 151., 161–169.
4. L. Michaelis, *Adv.Protein Chem*., **3** (1947) 53–66.
5. R. R. Crichton, *Biochim. Biophys. Acta* **194** (1969) 34–42.
6. M. A. Williams i P. M. Harrison, *Biochem. J.* **110** (1968) 265–280.
7. J. R. Spies, *Anal. Chem.* **37** (1967) 1412–1416.
8. P. M. Harrison, T. Hofmann i W. I. P. Mainwaring, *J. Mol. Biol.* **6** (1963) 251–256.
9. W. Wang, M. A. Knovich, L. G. Coffman, F. M. Torti, S. V. Torti, *Biochim. Biophys. Acta* **1800** (2010) 760–769.
10. T. Masuda, F. Goto, T. Yoshisara, B. Mikami, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **400** (2010) 94–99.
11. http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1aew (preuzeto 30. kolovoza 2016.)
12. http://www.webmd.com/a-to-z-guides/ferritin?page=2 (preuzeto 26. srpnja 2016.)