

# Proteini za prijenos i pohranu željeza

---

**Kuhanec, Antonija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2013**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:966396>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



ANTONIJA KUHANEC

Studentica 3. godine Preddiplomskog studija molekularne biologije na Biološkom odsjeku

Molecular Biology Undergraduate Program

Prirodoslovno-matematički fakultet

Sveučilište u Zagrebu

## PROTEINI ZA PRIJENOS I POHRANU ŽELJEZA

## IRON TRANSFER AND STORAGE PROTEINS

### **Završni rad**

Mentor rada: dr. sc. Ivana Weygand-Đurašević, prof.

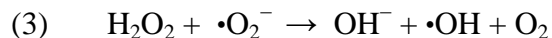
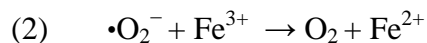
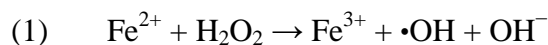
Zagreb, 2013.

# Sadržaj

1.	Uvod .....	1
2.	Hemoproteini .....	2
2.1.	Hemoglobin i mioglobin .....	3
2.2.	Citokromi .....	4
2.3.	Katalaze .....	4
3.	Feritini .....	5
4.	Transferini .....	7
5.	Regulacija stanične homeostaze željeza .....	9
6.	Hemosiderin .....	10
7.	Proteini s Fe-S klasterima .....	11
8.	Zaključak .....	12
9.	Literatura .....	13
10.	Sažetak .....	15
11.	Summary .....	16

## 1. Uvod

Proteini koji sadrže željezo nalaze se u svim živim organizmima, od najjednostavnijih do najsloženijih. Željezo je važan element za temeljne metaboličke procese. Ono se u biološkim sustavima nalazi u oksidacijskim stanjima  $\text{Fe}^{3+}$  i  $\text{Fe}^{2+}$  te putem brojnih reakcija neprestano kruži među njima.<sup>[1]</sup> U začecima života na Zemlji prevladavao je oblik  $\text{Fe}^{2+}$ , topljiviji, a time i dostupniji organizmima. No pojavom sve veće količine kisika u atmosferi došla je do izražaja sklonost  $\text{Fe}^{2+}$  da s njim reagira te je s vremenom prevladao ekstremno netopljiv oblik  $\text{Fe}^{3+}$ . Reakcija između  $\text{Fe}^{2+}$  i molekularnog kisika izvor je oksidativnog stresa za stanicu. Rezultat je nastanak superoksidnog radikala  $\cdot\text{O}_2^-$  koji može primiti jedan elektron i dva protona uz nastanak vodikovog peroksida,  $\text{H}_2\text{O}_2$ . On može opet reagirati s  $\text{Fe}^{2+}$  dajući hidroksilni radikal,  $\cdot\text{OH}$  (Fentonova reakcija (1)), a  $\text{Fe}^{3+}$  se može reducirati natrag u  $\text{Fe}^{2+}$  pomoću radikala  $\cdot\text{O}_2^-$  (2) rezultirajući destruktivnim ciklusom poznatim pod nazivom Haber-Weissova reakcija (3)<sup>[2]</sup>:



Tim reakcijama nastaju reaktivne kisikove vrste (eng. ROS, reactive oxygen species) koje su jako toksične za žive organizme. Dakle, u aerobnim uvjetima i fiziološkom pH, željezo je i teško dostupno i toksično, stoga su organizmi morali razviti prilagodbe da ga zadrže u topljivom, netoksičnom i dostupnom obliku. To je postignuto inkorporiranjem željeza u proteine gdje ono ima različite i bitne uloge: fotosinteza, fiksacija dušika, stanično disanje, transport kisika, regulacija gena, biosinteza DNA i mnoge druge.

Kod čovjeka ne postoji regulatorni mehanizam za izlučivanje željeza; ljudi sprečavaju njegovo gomilanje putem regulacije apsorpcije. U organizmu odraslog čovjeka nalazi se oko 4-5 grama željeza, od čega je glavnina vezana u hemoglobinu i pohranjena u obliku feritina (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Raspored željeza u vrstama koje sadrže željezo u odraslom čovjeku. Preuzeto i prilagođeno iz Granick, 1974.<sup>[3]</sup>

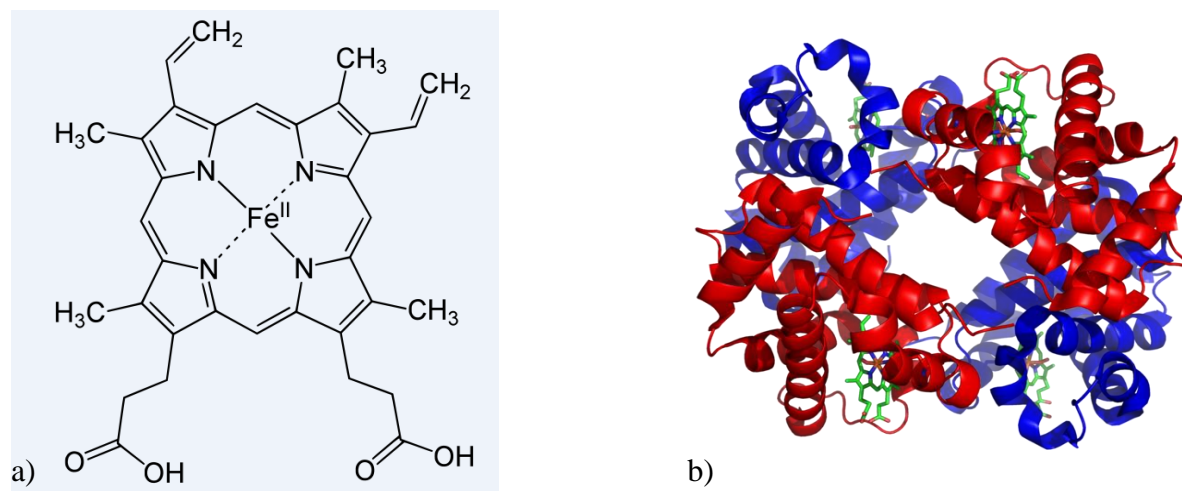
	m/g	m(Fe)/g	ukupno Fe (%)
Proteini koji sadrže hem			
Hemoglobin	900	3.0	60-70
Mioglobin	40	0.13	3-5
Enzimi:			
Citokrom <i>c</i>	0.8	0.004	0.1
Katalaza	5.0	0.004	0.1
Citokrom <i>a, a<sub>3</sub>, b</i>	-	-	-
Peroksidaza	-	-	-
„Ne-hem“ proteini			
Transferin	10.0	0.004	0.1
Feritin	2-4	0.4-0.8	15
Hemosiderin	-	-	-
Ukupne dostupne zalihe	-	1.2-1.5	-
<b>Ukupno</b>		<b>4-5</b>	<b>100</b>

Uzevši u obzir da je željezo u proteinima vezano na različite načine i ima više različitih funkcija, proteini koji sadrže željezo mogu se podijeliti na one koji sadrže hem (hemoproteini) i one koji sadrže željezo u ostalim oblicima („ne-hem“ željezo, eng. non-heme iron).<sup>[3]</sup> Hemoproteini su metaloproteini koji sadrže hem kao prostetičku skupinu. Imaju različite biološke funkcije poput transporta kisika (hemoglobin, mioglobin), katalize (oksidaza citokroma *c*, peroksidaze), prijenosa elektrona (citokrom *a*, citokrom *c*), obrane od oksidativnog oštećenja (katalaze). Od proteina koji sadrže željezo u oblicima različitim od hema, ističu se proteini koji sadrže centre željeza i sumpora (eng. Fe-S clusters) te ostali metaloproteini poput feritina, hemosiderina i transferina. U ovom je radu stavljen naglasak na funkcije i strukture značajnijih predstavnika navedenih skupina proteina te na regulaciju metabolizma željeza.

## 2. Hemoproteini

Hemoproteini ne bi mogli obavljati svoju funkciju bez hema - prostetičke skupine koja se sastoji od heterocikličkog prstena zvanog porfirin. Molekula je planarna, a u samom se središtu prstena nalazi atom željeza koordiniran s četiri atom dušika koja potječu iz pirola. Željezo je

čvrsto kovalentno vezano s imidazolnim dušikom histidina koji potječe iz polipeptidnog lanca, a na šesto se mjesto može reverzibilno vezati molekula kisika.<sup>[4]</sup>



**Slika 1.** a) Struktura hema B, najčešćeg hema u prirodi<sup>[5]</sup>, b) Struktura ljudskog hemoglobina. Istaknute su četiri podjedinice (crveno i plavo) te molekule hema (zeleno).<sup>[6]</sup>

## 2.1. Hemoglobin i mioglobin

U prirodi postoji mnogo oblika hema, a najzastupljeniji je hem B (slika 1.a), kao dio hemoglobina i mioglobina. Hemoglobin je, kao što mu i ime kazuje, globularni protein. Četiri polipeptidna lanca se u prostoru raspoređuju otprilike u vrhove tetraedra čineći kvaternu strukturu. Uz svaki lanac vezana je po jedna molekula hema, a lanci su međusobno povezani nekovalentnim interakcijama.<sup>[7]</sup> Povezanost lanaca i njihova komunikacija pri vezanju kisika vrlo je fino regulirana, no ta tema nadilazi opseg ovog rada.

Kao što je već spomenuto, upravo je atom željeza odgovoran za vezanje te izmjenu kisika i ostalih plinova za hemoglobin. Iako jedna molekula hemoglobina ima samo četiri molekule hema, a time i četiri atoma željeza, zastupljenost tih proteina u odvedenijim organizmima je toliko velika da su u njima sadržane čak dvije trećine ukupnog željeza prisutnog u organizmu. Da bi željezo moglo vezati kisik, mora biti u oksidacijskom stanju Fe<sup>2+</sup>. Iz tog je razloga hemoglobin u eritrocitima zaštićen reduktivnom okolinom (methemoglobin-reduktaza) jer čim se željezo oksidira u Fe<sup>3+</sup> oblik, takav se hemoglobin naziva methemoglobin i on gubi sposobnost

vezanja kisika. Smeđe je boje dok je oksihemoglobin jarko crven što uostalom daje boju i samoj krvi.

Između 3% i 5% ukupnog željeza u ljudskom organizmu sadržano je u mioglobinu. Taj je protein strukturom i funkcijom vrlo sličan jednoj podjedinici hemoglobina. Nalazi se samo u poprečno-prugastim mišićima gdje ima ulogu skladištenju kisika i otpuštanja istog kad je to potrebno (hipoksija).<sup>[8]</sup>

## 2.2. Citokromi

Citokromi su skupina hemoproteina čija funkcija uključuje prijenos elektrona uz reverzibilnu promjenu oksidacijskog stanja željeza (između Fe(II) i Fe(III)) u hemu.<sup>[9]</sup> Izrazito apsorbiraju određene valne duljine vidljive svjetlosti zbog hema koji sadrže.<sup>[4]</sup> Podijeljeni su u 4 skupine, citokromi *a*, *b*, *c* i *d*, a međusobno se unutar skupine razlikuju prema apsorpcijskom maksimumu. Za citokrome tipa *c* karakteristično je kovalentno vezanje hema za protein preko aminokiselinskih ostataka cisteina.

Mogu postojati kao zasebni proteini ili kao sastavni dijelovi velikih enzimskih kompleksa koji kataliziraju oksidoredukcijske reakcije. Oba slučaja nalazimo na unutarnjoj membrani mitohondrija gdje se odvija transport elektrona u svrhu stvaranja elektrokemijskog gradijenta protona. Citokrom *b* i citokrom *c<sub>1</sub>* čine funkcionalnu jezgru kompleksa III (kompleks citokroma *bc<sub>1</sub>*), dok je citokrom *c* otopljen u međumembranskom prostoru i prenosi elektrone od kompleksa III do kompleksa IV.<sup>[4]</sup> Te reakcije su esencijalne za postojanje života i stoga navedene proteine nalazimo u svim oblicima života.

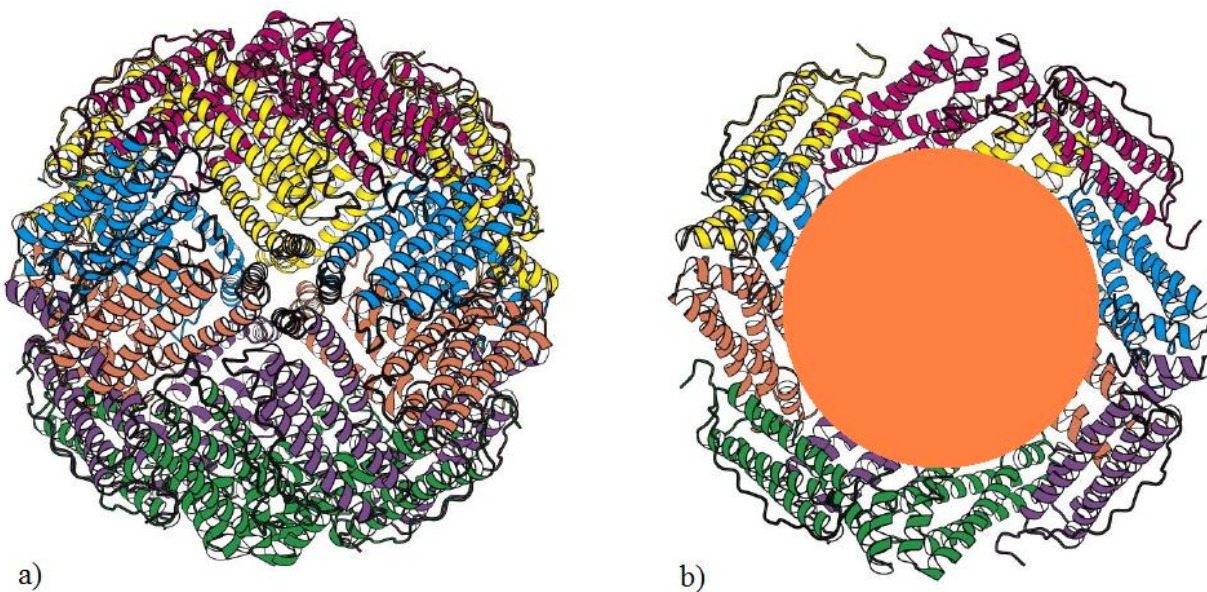
## 2.3. Katalaze

Katalaze su široko rasprostranjeni enzimi koji kataliziraju nastanak kisika i vode iz vodikovog peroksida.<sup>[9]</sup> Nalaze se u gotovo svim organizmima izloženim kisiku.<sup>[10]</sup> štite stanicu tako što uklanjaju vodikov peroksid. Smještene su u peroksisomima. Enzim je sastavljen od

četiri podjedinice i ima četiri molekule hema, a ističe se jer ima jedan od najvećih obrtnih brojeva među svim istraženim enzimima ( $k_{cat} = 4 \times 10^7$ ).<sup>[4]</sup>

### 3. Feritini

Feritini su sveprisutni globularni proteini s funkcijom skladištenja željeza i njegovog kontroliranog otpuštanja. Sastoje se od 24 podjedinice (apoferitin) koje čine šuplju i približno sferičnu strukturu relativne mase 450 kDa. Promjer šupljine iznosi otprilike 8 nm, a cijelog proteina 12-13 nm. U središnjoj šupljini može se pohraniti do 4500 atoma željeza u obliku anorganskog kompleksa. Unatoč velikim razlikama u primarnoj strukturi između pojedinih skupina organizama, feritini imaju istu arhitekturu te je trodimenzionalna struktura visoko sačuvana. Zaštitna sposobnost feritina temelji se na činjenici da mijenja toksični Fe(II) u netoksični Fe(III) i zato se željezo može pohranjivati intracelularno gdje je potencijalni efekt oštećivanja organizma najveći.<sup>[11]</sup>



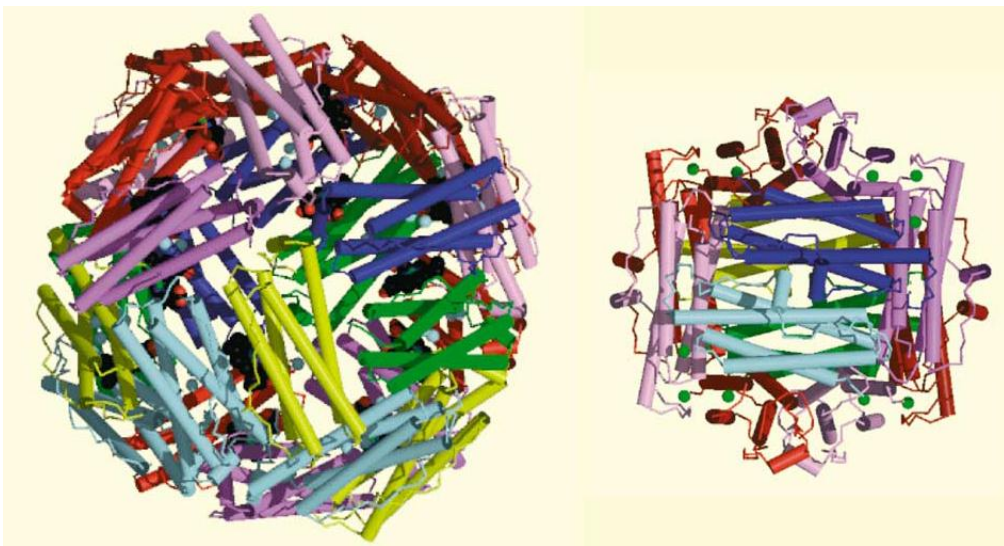
**Slika 2.** Struktura feritina. 24 podjedinice čine gotovo sferičnu ljusku. (b) presjek otkriva jezgru za pohranu željeza.<sup>[12]</sup>

Feritini se javljaju u svim vrstama tkiva u različitom rasponu koncentracija koje su odraz okolišnih čimbenika. Kod biljaka feritini se nalaze isključivo u staničnim organelima dok ih kod



životinja pronalazimo u citoplazmi, lizosomima i mitohondrijima. Kod bakterija, količina feritina je posebno osjetljiva na fazu kulture, dostupnost željeza u okolini i koncentraciju oksidansa.

Općenito, feritini se javljaju u dvije veličine – *mini-feritini* građeni od 12 podjedinica te *maksi-feritini* od 24 podjedinice. Mini-feritine pronalazimo samo kod bakterija i arheja dok maksi-feritine pronalazimo i kod eukariota.<sup>[13]</sup> Najviše proučavana grupa feritina su eukariotski maksi-feritini. Oni se sastoje od proteinske ljuske od 24 podjedinice koje se dijele u dva tipa: H (heavy) i L (light), relativnih masa 21 kDa i 19 kDa. Lanci H bitni su za oksidaciju Fe(II), dok lanci L pomažu u formiranju jezgre. Njihove su sekvence homologne približno 50%<sup>[9]</sup> te su izostrukturalne, što znači da se mogu udružiti u bilo kojem omjeru (H<sub>24</sub>L<sub>0</sub>, H<sub>23</sub>L<sub>1</sub>, H<sub>22</sub>L<sub>2</sub>,... – ...H<sub>0</sub>L<sub>24</sub>).<sup>[14]</sup> Feritini bogati podjedinicama L karakteristični su za jetru i slezenu, a oni bogati podjedinicama H za srce i mozak; stoga se nazivima L i H pridružuje još i „liver” za L te “heart” za H. Bakterije i biljke imaju samo podjedinice H.<sup>[15]</sup>



**Slika 3.** Strukture bakterioferitina (24-mer) i DPS-a (12-mer) iz *E. coli*. Molekule u bakterioferitinu obojene su crno i crveno, dok su atomi natrija u DPS-u zeleni.<sup>[16]</sup>

Mini-feritini ili DNA-vezujući proteini (DNA-binding proteins from starved cells, DPS) prvi su put izolirani iz *Escherichie coli* (*E. coli*)<sup>[17]</sup> i vrlo su rasprostranjeni među prokariotima gdje su eksprimirani tijekom gladovanja i oksidativnog stresa. Trodimenzionalna struktura podjedinica je vrlo slična onoj maksi-feritina, ali kvaterna struktura se razlikuje jer su mini-feritini sastavljeni od 12 identičnih podjedinica (200 kDa) koje zajedno tvore visoko simetričnu

kaveznu strukturu s vanjskim promjerom od ~ 9 nm te središnjom šupljinom od ~ 4.5 nm (slika 3). Zbog toga oni tvore šupljinu manjeg volumena i ugrađuju 10 puta manji broj atoma od ostalih feritina (do 500). DPS štite DNA na dva načina – stabiliziraju Fe(II) poput svih ostalih feritina te se i sami nespecifično vežu na DNA u uvjetima staničnog stresa.<sup>[13]</sup> Zbog ovog drugog svojstva su i otkriveni te su zato nazvani zaštitnim proteinima tijekom stresa (DPS).

Samo kod prokariota nalazimo još jednu vrstu proteina – *bakterioferitine* (Bfr).<sup>[18]</sup> Iako su oni ranije otkriveni i u većoj količini zastupljeni u bakterijama, njihova uloga još nije potpuno razjašnjena. Također imaju 24 podjedinice (slika 3) i pokazuju veliku sličnost u terciarnoj i kvaternoj strukturi s bakterijskim ili animalnim maksi-feritinima. Nasuprot tome, podudarnost primarne strukture s navedenim proteinima je samo 14%.<sup>[19]</sup> Svi poznati bakterioferitini sadrže hem, obično 12 molekula u jednom proteinu. Za te molekule hema je jedinstveno što atome željeza koordiniraju dva ostatka metionina.

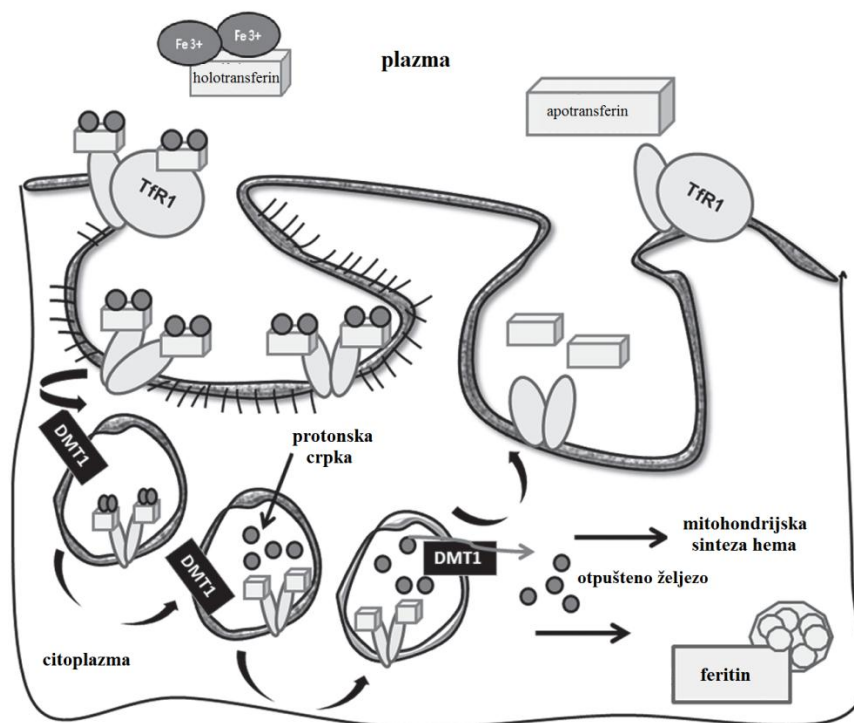
Ljuske feritina i DPS-a su ispresijecane porama koje dopuštaju prolaz ionima i malim molekulama. Preciznije, u uzimanje iona Fe(II) uključene su hidrofilne pore, obložene negativno nabijenim aminokiselinskim ostacima. Nakon ulaska u poru, reducirani atomi željeza dolaze do posebnih katalitičkih mjesta zvanih feroksidazni centri. Tu se Fe(II) oksidira do Fe(III) bilo molekulskim kisikom (feritini) ili vodikovim peroksidom (DPS). Fe(III) tada odlazi u šupljinu proteina i veže se na nukleacijska mjesta gdje formira klustere približnog sastava  $Fe_2O_3 \cdot H_2O$  koji rastu dok ne ispune šupljinu.<sup>[19]</sup> Feroksidazni centri pronađeni su samo u H lancima, dok L lanci sudjeluju u procesu nukleacije.

#### 4. Transferini

Transferini su glikoproteini krvne plazme koji prenose slobodno željezo.<sup>[20]</sup> Imaju molekulsku masu oko 80 kDa i dva vezna mjesta za željezo u  $Fe^{3+}$  stanju. Iako željezo u transferinu čini samo 0.1% ukupnog željeza u tijelu, ono je jako bitno jer se najbrže izmjenjuje (deseterostruka količina). Vezanje željeza prati i vezanje aniona (karbonata ili bikarbonata) te otpuštanje tri protona.

Jetra je glavno mjesto sinteze transferina, ali druga tkiva i organi ga također proizvode. Glavna uloga transferina je prijenos željeza iz tankog crijeva (dvanaesnik) i makrofaga u sva tkiva. Bitan je i u eritropoezi i staničnoj diobi.

S obzirom na funkciju postoji više vrsta transferina, na primjer laktoferin, ovotransferin, serotransferin itd. Zanimljivo je da laktoferin (mlijeko, slina, suze) i ovotransferin (albumen) služe i kao antimikrobne tvari u medijima u kojima se nalaze. Oni skupljaju svo slobodno željezo u svojoj okolini te na taj način onemogućuju potencijalnim patogenima da se razmnožavaju, što je posebno bitno za održavanje zdravog imunološkog sustava.<sup>[21]</sup>



**Slika 4.** Ulazak željeza u stanicu uz pomoć transferina. Transferinski receptor pokreće endocitozu. U nastalom endosomu protionska crpka snižava pH i transferin otpušta željezo. Transporter iona prebacuje željezo u citoplazmu, a endosom se vraća na površinu stanice. Preuzeto i prilagođeno iz Drygalski i Adamson, 2012.<sup>[22]</sup>

Željezo se iz transferina u stanicu prenosi pomoću transferinskog receptora (slika 4). To je dimerni membranski protein koji pokreće endocitozu (endocitoza posredovana receptorom).<sup>[23]</sup> Čim se transferin veže za receptor, dio membrane s receptorom se počinje uvlačiti i nastaje endosom. Na membrani tog endosoma se nalazi i protionska crpka (H<sup>+</sup> ATP-aza) koja ubacuje

protone u endosom snižavajući njegov pH. Tu dolazi do izražaja još jedno važno svojstvo transferina – njegov inače velik afinitet za ione  $\text{Fe}^{3+}$  ( $10^{23} \text{ M}^{-1}$  pri pH 7.4<sup>[24]</sup>) se drastično smanjuje pri pH 5.5, koliko se postigne djelovanjem ATP-aze.<sup>[25]</sup> Transferin tada otpusti željezo koje se odmah prenosi u citoplazmu putem transportera divalentnih iona metala (DMT1, eng. divalent metal-ion transporter 1<sup>[26]</sup>), a endosom se počne vraćati na površinu s receptorom spremnim za idući ciklus.

Upravo je broj receptora na staničnoj površini ključni čimbenik koji regulira unos željeza u stanicu. Stanice s većim potrebama za željezom imat će više receptora. Primjerice, eritrociti u razvoju imaju do 800 000 receptora, a kad stanice sazriju broj receptora se višestruko smanji.

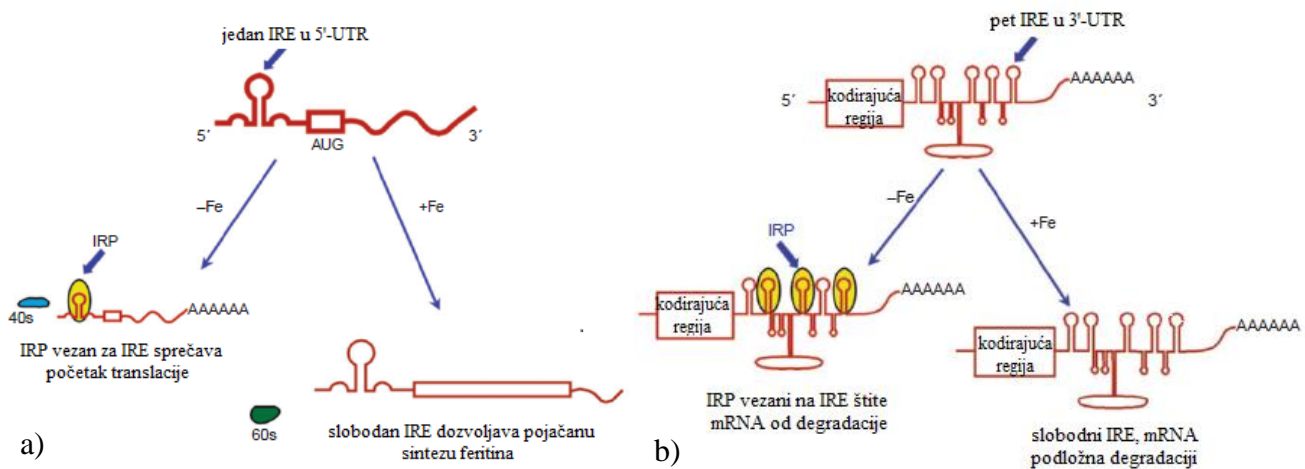
## 5. Regulacija stanične homeostaze željeza

Razine transferina, transferinskog receptora i feritina ključne su za staničnu homeostazu željeza. Sinteza navedenih proteina regulirana je kao odgovor na dostupnost željeza, a glavnu ulogu u tom procesu ima akonitaza.<sup>[4]</sup> Eukariotske stanice imaju dva izozima akonitaze. Prvi se nalazi u mitohondriju i katalizira prelazak citrata u izocitrat u ciklusu limunske kiseline. Drugi izozim je citosolni i ima također funkciju katalize citrata u izocitrat, ali i ulogu u staničnoj homeostazi željeza. Akonitaza ima klaster željeza i sumpora u svom aktivnom mjestu. Kad stanici nedostaje željeza, taj klaster se raspada i enzim gubi svoju funkciju. Apoenzim koji na taj način nastane dobiva posve novu ulogu – sposobnost vezanja na specifične sekvence u mRNA za feritin i transferinski receptor.<sup>[27]</sup>

Dva proteina za regulaciju željeza (IRP, eng. iron regulatory protein), IRP1 i IRP2, neovisno su otkrivena kao regulatori metabolizma željeza. Ispostavilo se da je IRP1 zapravo citosolna apo-akonitaza, dok je IRP2 njemu vrlo sličan u strukturi i funkciji ali ne može postati enzimski aktivna akonitaza. Oba se proteina vežu za dijelove mRNA koji kodiraju feritin i transferinski receptor. Te sekvence u mRNA dijelovi su ukosnica nazvanih željezovi responzivni elementi (IRE, eng. iron response elements). U mRNA koja kodira za feritin, ta regija se nalazi na 5'-netranslatirajućoj regiji (slika 5). U uvjetima smanjene koncentracije željeza IRP (apo-akonitaza) se veže za IRE i na taj način inhibira inicijaciju translacije feritina. U slučaju mRNA

za transferinski receptor (slika 6), IRP se veže na 3'-netranslatirajuću regiju i na taj ju način stabilizira te nastaje više proteinskog produkta.

Dakle, u stanicama kojima nedostaje željeza njegov ulazak postaje učinkovitiji (više receptora), a skladištenje smanjeno (manje feritina). Kad se stanične koncentracije željeza vrate do normalne razine, IRP1 postaje akonitaza, a IRP2 se degradira.



**Slika 5.** Translacija feritina i degradacija mRNA transferinskog receptora regulirane su vezanjem IRP-a. (a) feritinska mRNA - u stanicama kojima nedostaje željeza vezanje IRP za IRE blokira početak translacije, (b) mRNA transferinskog receptora – vezanje IRP za IRE stabilizira mRNA i može se sintetizirati više proteina. Preuzeto i prilagođeno iz Rouault, 2006.<sup>[28]</sup>

## 6. Hemosiderin

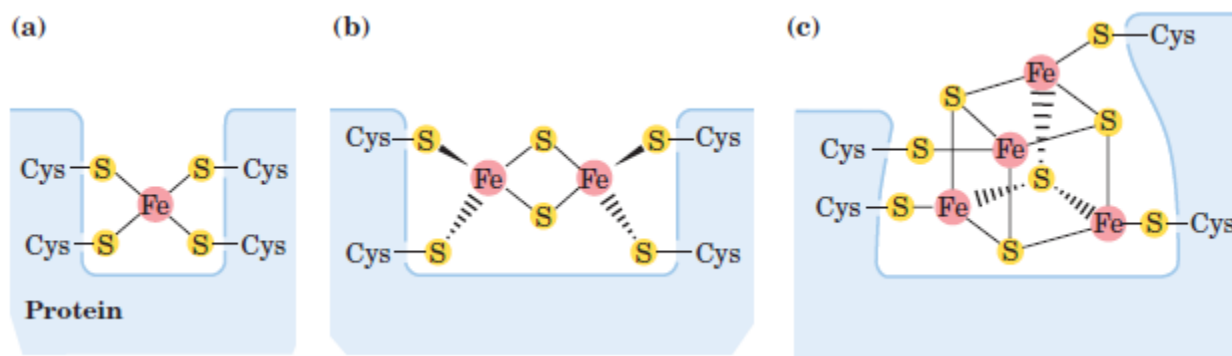
Hemosiderin je, poput feritina, protein za pohranu željeza. Također ima visok i promjenjiv sadržaj željeza u sklopu anorganske jezgre, no proteinska komponenta nije toliko dobro istražena kao kod feritina.<sup>[20]</sup> Unatoč imenu, ne sadrži željezo u obliku hema. Prisutan je u obliku netopljivih granula često okružen membranom u tjelešcima zvanim siderosomi.<sup>[29]</sup> Kod normalnih životinja, naslage hemosiderina su male i teško uočljive pomoću histokemijskih boja. Obično se nalaze u jetri i slezeni, točnije u stanicama mononuklearnog fagocitnog sustava. Prevelike količine hemosiderina u tkivima često su rezultat bolesti a mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja organa. Mnogi podaci upućuju na činjenicu da je hemosiderin degradacijski produkt

feritina (raznolikosti u strukturi; nisu uvijek uklopljeni u membranu; anti-feritinska proturijela prepoznaju i hemosiderin, ali mnogo slabije).<sup>[30]</sup> Postoji više mehanizama nastanka hemosiderina i ovisno o tome varira toksičnost hemosiderina.

## 7. Proteini s Fe-S klasterima

Proteini koji sadrže klaster željeza i sumpora nalaze se u velikom rasponu organizama od bakterija do čovjeka.<sup>[31,32]</sup> Jedan, dva ili više atoma željeza koordinirano je anorganskim atomima sumpora ili atomima sumpora iz cisteina (ili oboje). Uloge im mogu biti prijenos elektrona, kataliza ili održavanje strukturnog identiteta. Najpoznatiji su po svojoj ulozi u oksidoredukcijskim reakcijama mitohondrijskog prijenosa elektrona. Kompleks I i kompleks II oksidativne fosforilacije imaju više Fe-S klastera. Također, nalaze se u rasprostranjenim i važnim enzimima poput nitrogenaza, feredoksina, citokrom  $bc_1$  kompleksa i mnogim drugim.

Već spomenuti primjer je citosolna akonitaza koja “osjeća” prisutnost željeza. Njezin Fe-S klaster se raspada ako željeza ima premalo te se ona može vezati na mRNA, postajući regulator na razini translacije.



**Slika 6.** Fe-S centri. (a) mogu biti jednostavni i sadržavati samo jedan atom željeza okružen atomima sumpora iz četiri cisteinska ostatka. Drugi centri uključuju sumpor i organskog i anorganskog porijekla kao u (b) 2Fe-2S i (c) 4Fe-4S centrima. Preuzeto iz Lehninger's Principles of biochemistry, fifth edition<sup>[4]</sup>

## 8. Zaključak

Metabolizam željeza je precizno reguliran slijed događaja s ciljem osiguravanja željeza za eritropoezu, mitohondrijsku proizvodnju energije, transport elektrona i proliferaciju stanica. Procesi koji uključuju željezo također štite stanicu od štetnog učinka slobodnog željeza koje može prouzročiti oksidativna oštećenja membrana, proteina, lipida i DNA. I mehanizmi pohrane željeza usmjereni su na sigurno (ali reverzibilno) čuvanje željeza u obliku feritina. Usprkos važnosti i zastupljenosti tog metala, mnogi procesi su još nerazjašnjeni i intenzivno se istražuju, velikim dijelom u području medicine jer bi nova otkrića doprinijela liječenju bolesti poput hemokromatoze, talasemije, bolesti srpastih stanica i mnogih drugih. Također, u procesu istraživanja su i svojstva feritina iz aspekta nanotehnologije.<sup>[19]</sup> Feritini se zbog svoje šuplje strukture nazivaju još i „proteinski nanokavezi” i mogu poslužiti u sintezi nanočestica (*in vitro* ugrađuju i druge metale, npr Au, Pt, Ni, Cr, Cd, Co, Cu i Zn) ili pak u ciljanoj isporuci lijekova.

## 9. Literatura

- [1] Andrews, S.C., Robinson, A.K., Rodriguez-Quinones, F., 2003. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiology Reviews* **27**, 215-237.
- [2] Haber, F., Weiss, J., 1932. Ueber die Katalyse des Hydroxyperoxydes. *Naturwissenschaften* **20**, 948-950.
- [3] Granick, S., 1954. Iron metabolism. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* **30**, 81-105.
- [4] Nelson, D.L., Cox, M.M., 2008. Lehninger Principles of Biochemistry, W. H. Freeman and Company, New York, 1158 p.
- [5] <http://en.wikipedia.org/wiki/Heme> (5. 9. 2013.)
- [6] <http://en.wikipedia.org/wiki/Hemoglobin> (5. 9. 2013.)
- [7] <http://www.umass.edu/molvis/tutorials/hemoglobin/index.htm> (5. 9. 2013.)
- [8] Ordway, G.A., Garry, D.J., 2004. Mioglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology* **207**, 3441-3446
- [9] Smith, A.D., Datta, S.P., Smith, G.H., Campbell P.N., Bentley R., McKenzie, H.A., 1997. Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press Inc., New York, 738 p.
- [10] Reid, T.J., Murthy, M.R.N., Sicignano, A., Tanaka, N., Musick, W.D.L., Rossmann, M.G., 1981. Structure and heme environment of beef liver catalase at 25 Å resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **78**, 4767-4771.
- [11] Theil, E.C., 1987. Ferritin: structure, gene regulation and cellular function in animals, plants and microorganisms. *Annual Review of Biochemistry* **56**, 289-315.
- [12] Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L., 2002. Biochemistry, W. H. Freeman and Company, New York, 1515 p.
- [13] Wolf, S.G., Frenkiel, D., Arad, T., Finkel, S.E., Kolter, R., Minsky, A., 1999. DNA protection by stress-induced biocrystallization. *Nature* **400**, 83-85.
- [14] Arosio, P., Adelman, T.G., Drysdale, J.W., 1978. On ferritin heterogeneity. Further evidence for heteropolymers. *Journal of Biological Chemistry* **253**, 4451-4458.
- [15] Harrison, P.M., Arosio, P., 1996. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochimica et Biophysica Acta* **1275**, 161-203.
- [16] Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T.N., Weissig, H., Shindyalov, I.N., Bourne, P.E., 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* **28**, 235-242.
- [17] Almiron, M., Link, A.J. and Furlong, D., 1992. A novel DNA-binding protein with regulatory and protective roles in starved *Escherichia coli*. *Genes & Development* **6**, 2646-2654.
- [18] Wong, S.G., Abdulqadir, R., Le Brun, N.E., Moore, G.R., Mauk, A.G., 2012. Fe-haem bound to *Escherichia coli* bacterioferritin accelerates iron core formation by an electron transfer mechanism. *Biochemical Journal* **444**, 553-560.
- [19] Ceci, P., Morea, V., Fornara, M., Bellapadrona, G., Falvo, E., Ilari, A., 2012. Biomimetic materials synthesis from ferritin-related, cage-shaped proteins. Advanced topics in biomineralization. Seto, J., InTech, 174 p.
- [20] Crichton, R.R., Charlotheaux-Wauters, M., 1987. Iron transport and storage. *European Journal of Biochemistry* **164**, 485-506.



- [21] Sánchez, L., Calvo, M., Brock, J.H., 1992. Biological role of lactoferrin. *Archives of Disease in Childhood* **67**, 657–661.
- [22] Drygalski, A., Adamson, J.W., 2012. Iron metabolism in man. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **20**
- [23] Qian, Z.M., Li, H., Sun, H., Ho, K., 2002. Targeted drug delivery via the transferrin receptor-mediated endocytosis pathway. *Pharmacological Reviews* **54**, 561-587.
- [24] Aisen, P., Leibman, A., Zweier, J., 1978. Stoichiometric and site characteristics of the binding of iron to human transferrin. *Journal of Biological Chemistry* **253**, 1930-1937.
- [25] Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U., Andrews, N.C., 2004. Molecular Control of mammalian iron metabolism. *Cell* **117**, 285-297.
- [26] Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W.F., Nussberger, S., Gollan, J.L., Hediger, M.A., 1997. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* **388**, 482-488.
- [27] Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U., Galy, B., Camaschella, C., 2010. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* **142**, 24-38.
- [28] Rouault, T.A., 2006. The role of IRP in mammalian iron homeostasis and disease. *Nature Chemical Biology* **2**, 406-414.
- [29] Andrews, S.C., Brady, M.C., Treffry, A., Williams, J.M., Mann, S., Cleton M.I., De Bruijn, W., Harrison, P.M., 1988. Studies on haemosiderin and ferritin from iron-loaded rat liver. *Biology of Metals* **1**, 33-42.
- [30] Wixom, R.L., Prutkin, L., Munro, H.N., 1980. Hemosiderin: nature, formation and significance. *International Review of Experimental Pathology* **22**, 193-224.
- [31] Beinert, H., 1990. Recent developments in the field of iron-sulfur proteins. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **4**, 2483–2491.
- [32] Pietrangelo, A., 2002. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* **282**, 403-414.

## 10. Sažetak

Željezo je vrlo bitan element za temeljne metaboličke procese. S obzirom na činjenicu da je neophodan za niz funkcija, organizmi ga moraju pohranjivati na način da bude netoksičan i brzo dostupan. To je postignuto „pakiranjem“ željeza u proteinske omotače zvane feritini. Feritini su simetrični proteini koji se sastoje od jezgre izgrađene od kompleksa željezovog oksida i hidroksida te proteinske ljuske. Željezo se iz mononuklearno-fagocitnog sustava („reciklaža” eritrocita) i tankog crijeva (ulazak preko probavnog sustava) do svih stanica prenosi transferinom. On ima izrazito veliki afinitet za slobodno željezo, a u stanicu ulazi endocitozom induciranom receptorom gdje ga ispušta u uvjetima nižeg pH. Mehanizam unutarstanične regulacije željeza precizno je reguliran na razini translacije. Citosolna akonitaza u uvjetima smanjene koncentracije željeza gubi svoj Fe-S klaster i kao takva se može vezati na mRNA feritina i transferinskog receptora. U tom se slučaju sinteza feritina smanjuje (pohrana nije toliko bitna), dok se sinteza transferinskog receptora povećava. Porastom broja receptora na površini stanice u nju ulazi više željeza pa tako stanice koje imaju veće potrebe za tim elementom imati izražen veći broj receptora. Željezo se još može nalaziti u obliku hemosiderina, proteina koji je često pokazatelj viška željeza u organizmu. Ostali bitni proteini koji sadrže željezo su hemoproteini i proteini s klasterima željeza i sumpora. Željezo u hemu najčešće ima funkciju reverzibilnog vezanja kisika i transporta elektrona. U hemoglobinu se nalazi preko 60% ukupnog željeza u organizmu. Hemoproteini, kao i Fe-S proteini, bitnu ulogu ostvaruju i u staničnom disanju kao prijenosnici elektrona. Dakle, željezo je element s mnoštvom različitih funkcija te je stoga neophodan za život svih organizama na Zemlji.

## 11. Summary

Iron is an important element for fundamental metabolic processes. Considering the fact that it is essential for a range of functions, it has to be stored in a non-toxic and accessible form. This is achieved by packing iron into protein shells called ferritins. Ferritins are symmetric proteins consisting of iron oxide-hydroxide core and a protein shell. Iron is transferred from mononuclear phagocyte system (erythrocyte recycling) and duodenum (absorption by digestive system) to the entire organism by transferrin. Transferrin has extremely high affinity for free iron and is taken up by receptor-mediated endocytosis into endosomes. There it releases iron in the low pH environment. Intracellular iron regulation mechanism is precisely controlled at translation level. When the cell is depleted of iron, cytosolic aconitase loses its Fe-S cluster. Apoenzyme so formed has the ability to bind to mRNAs for transferrin receptor and ferritin, thus reducing ferritin synthesis and increasing transferrin receptor synthesis. With increase of transferrin receptor number on the cell surface, more iron is taken up by the cell. Cells with greater need for iron have more transferrin receptors on their surface. Another example of an iron storage protein is hemosiderin. It is often an indicator of excess iron in the body. Other important iron containing proteins are heme proteins and iron-sulfur proteins. Heme iron has a function of reversible oxygen binding and electron transport. Hemoglobin contains over 60% of total body iron. Heme proteins, together with Fe-S proteins, have an important role in cellular respiration as electron carriers. In conclusion, iron is an element with a variety of functions and is therefore essential for all living organisms on Earth.