

METALOPROTEÍNY FERITÍNOVÉHO TYPU

ĽUBOMÍR KIŠŠ, PETER FODRAN a LUKÁŠ
ŽEMLIČKA

*Oddelenie výživy a hodnotenia kvality potravín, Ústav potravinárstva a výživy, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
lubomir.kiss@stuba.sk*

Došlo 29.4.16, prijaté 16.6.16.

Kľúčové slová: feritín, železo, magnetické vlastnosti, Mössbauerova spektroskopia

Obsah

1. Úvod
2. História
3. Štruktúra
 - 3.1. Naviazanie železa na aktívne miesto feritínu
 - 3.2. Vylúčenie železa z feritínu
4. Magnetické vlastnosti
 - 4.1. Superparamagnetické vlastnosti
5. Molekulárne a fyziologické vplyvy na organizmus
6. Feritín ako klinický nástroj
7. Záver

1. Úvod

Medzi metaloproteíny, tzv. metaloenzýmy, patria enzýmy obsahujúce v aktívnom centre katióny prechodného kovu naviazaného na aminokyselinové zvyšky peptidového reťazca. Tieto druhy metaloproteínov sa vyskytujú takmer pri všetkých biochemických procesoch (proces respirácie, fotosyntézy, fixácie dusíka a iné).

Prechodné kovy sa nachádzajú na aktívnych miestach veľkého počtu proteínov. Je to dané prevažne ich schopnosťou existovať vo viac ako jednom oxidačnom stupni. Vďaka tejto vlastnosti patria medzi vhodné katalyzátory pre rôzne druhy biologických procesov, ktoré vyžadujú prenos elektrónov.

Feritíny patria medzi metaloproteíny, ktoré obsahujú vo svojom reakčnom centre atóm železa, jeden z najdôležitejších prvkov v ľudskom organizme, ktorý sa zúčastňuje na distribúcii kyslíka prostredníctvom hemoglobínu.

V tele dospelého človeka sa nachádza približne 3 až 5 g Fe. Z toho 65 % vo forme hemoglobínu a 30 % v zásobnej forme feritínu. Z hľadiska uchovávania železa v ľudskom organizme sa ako najdôležitejšia látka javí feritín.

2. História

História feritínu siaha do roku 1935, kedy bol po prvý krát publikovaný českým vedcom Vilémom Laufbergerom (lekár, profesor na Masarykovej univerzite v Brne a Univerzite Karlovej, akademik ČSAV), ktorý izoloval z konskej sleziny nový proteín obsahujúci 23 % železa v sušine. Tento proteín sa ľahko kryštalizoval vo forme solí kadmia a bol stabilný pri pH v rozmedzí od 4–10 (cit.¹).

O tri roky neskôr sa podarilo nájsť feritín v slezine pochádzajúcej zo psov, mačiek a tiež šakala, avšak zaujímavé je, že Kuhn, Sorensen a Birkhofer v roku 1940 neboli schopní izolovať feritín zo sleziny morčiat, králikov alebo veľrýb. Dokázali však potvrdiť predošlé tvrdenia o feritíne a tiež následne experimentálne dokázať, že feritín pozostáva z 54,5 % bielkoviny, 12,1 % nukleovej kyseliny a 35 % ferihydrítu. Proteínová povaha zlúčeniny bola potvrdená analýzou aminokyselín po hydrolyze. Záver ich práce tiež jasne poukazoval na fakt, že feritín je v organizmoch v značnej miere rozšírený^{2,3}. Avšak možný výskyt sérového feritínu v ľudskom sére nebol preukázaný až do roku 1972, kedy Addison a spol. za použitia imunorádiometrického testu jasne na tento fakt poukázali⁴. Následne Jacobs a Worwood v roku 1975 vo svojej práci navrhli, že stanovenie sérového feritínu môže byť užitočná a jednoduchá metóda na stanovenie hladiny železa v ľudskom organizme⁵. Neskôr sa síce dokázala nepresnosť tejto metódy, pretože na rast sérového feritínu vplyva príliš mnoho rôznych druhov faktorov, akými sú napr. zápal, rôzne druhy infekcií či nádorových ochorení. Napriek vplyvom, ktoré môžu značne komplikovať interpretáciu nameraných údajov, rast sérového feritínu sa meria aj naďalej⁶.

3. Štruktúra

Ak by sme chceli hovoriť o štruktúre feritínov, musíme tieto najskôr zadefinovať. Chen a spol.⁷ definujú feritíny ako klasické oligoméne proteíny skladajúce sa z 24 rovnakých, alebo podobných podjednotiek tvoriacich prázdny proteínový plášť schopný naviazať atómy železa. Vo feritínoch izolovaných z cicavcov to môže byť až 4500 atómov. Spomenutí autori za feritíny označujú netoxické proteíny rozpustné vo vode, ktoré sa v biologicky dostupnej forme vyskytujú často ako železité hydroxy-fosfátové micely⁷.

Elizabeth C. Theil⁸ však udáva, že spoločne s feritínmi obsahujúcimi 24 podjednotiek, ktoré nazýva maxiferitíny, existujú ešte aj feritíny skladajúce sa z 12 rovnakých, alebo podobných podjednotiek, tzv. mini-

feritíny. Pričom priemer feritínov skladajúcich sa z 24 podjednotiek je 12–8 nm a feritínov skladajúcich sa z 12 podjednotiek je 8–5 nm (cit.⁸).

Ako typického zástupcu druhu miniferitínov môžeme označiť bakteriálne Dps proteíny (DNA-binding protein from starved) tzv. železné detoxikačné bielkoviny. Tieto na rozdiel od feritínov izolovaných z cicavcov, ktoré sú typickým zástupcom maxiproteínov obsahujú 12 podjednotiek. Nakoľko sú rovnako schopné viazať železo vo svojom prázdnom proteínovom plášti, tak sa do skupiny feritínov môžu zaradiť⁹.

V cicavcoch sa vyskytujú dve feritínové podjednotky. Obe majú odlišné aminokyselinové sekvencie známe ako H sekvencia (Heavy Chain) a L sekvencia (Light Chain). H sekvencia je kódovaná génom nachádzajúcim sa na chromozóme 19 a prevláda v srdci. Pričom L sekvencia je kódovaná génom, ktorý sa vyskytuje na chromozóme 11 a prevláda v pečeni. Feritín s ťažkým reťazcom sa podieľa na oxidácii Fe^{2+} na Fe^{3+} a je charakterizovaný feroxidázovým centrom obsahujúcim dva atómy železa, zatiaľ čo feritín s ľahkým reťazcom sa s najväčšou pravdepodobnosťou podieľa na nukleácii železného jadra feritínu¹⁰. Ďalší rozdiel medzi H a L sekvenciou je v dĺžke reťazca. H reťazec je zvyčajne dlhší o 4 aminokyselinové zvyšky na N-konci a 3 alebo 4 zvyšky na C-konci ako L reťazec. Vzhľadom k tomu H a L sekvencie ukazujú len asi 54 % identitu, pričom H reťazce sú medzi sebou identické na 90 % a L reťazce na 85 % (cit.⁹).

V pečeni alebo v slezine, orgánoch zodpovedných za skladovanie železa, majú väčší obsah L sekvencie (90 %), zatiaľ čo v ľudskom srdci a mozgu, ktoré hrajú väčšiu úlohu v detoxikácii železa, prevládajú heteropolyméry bohaté na H sekvencie. Tento rozdiel majú za následok zmeny v množstve dvoch sekvencií medzi rôznymi tkanivami. Je však zrejme, že na ukladanie železa v cicavčích feritínoch sú potrebné oba druhy sekvencií, t.j. L aj H. Pravdepodobne je to dôvod, prečo sa heteropolyméry vyskytujú vo väčšej miere ako homopolyméry. Zároveň je tiež dokázané, že keď sú H a L reťazce v rovnováhe, za-

chovanie primárnej štruktúry vzrastie na 79 % (cit.¹⁰). Homopolyméry sa vyskytujú len v patologických situáciách, akými sú napr. HHC (hyperhomocysteinémia, kedy sa vyskytuje homopolymér s L reťazcom zbavený železa)¹¹.

Existujú však tiež rôzne druhy živočíchov, akými sú napr. ryby rodu *Trematomus bernacchy*, vyskytujúce sa prevažne na území Aljašky, ktoré majú tretí bočný reťazec označovaný ako M sekvencia (Middle Chain). Tieto M sekvencie sú oveľa podobnejšie H sekvencii identifikovanej vo feritíne izolovanom z cicavcov ako L sekvencii izolovanom z rovnakého druhu. Toto však platí aj pre feritíny izolované z bezstavovcov a rastlín (približne 50 % podobnosť s H reťazcom a asi 40 % podobnosť s reťazcom L)¹².

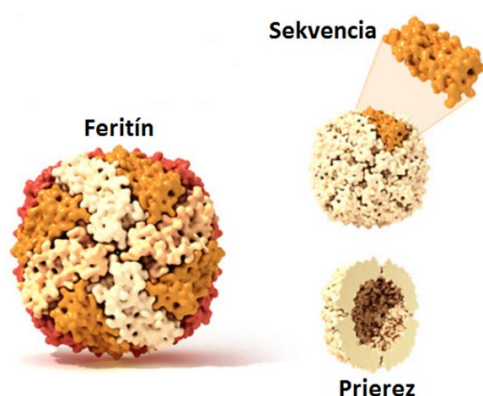
3.1. Naviazanie železa na aktívne miesto feritínu

Pre dosiahnutie aktívneho miesta v dutine feritínu musí Fe^{2+} substrát prechádzať proteínom z cytoplazmatickej (vonkajšej) plochy klietky na viac aktívnych miest. Vykryštalizované kovové ióny sa vyrovnajú medzi vonkajším povrchom klietky a pórmi vnútorného povrchu klietky. Ionové kanáliky sú uložené vedľa seba na rovnakej sekvencii. Pričom na osy symetrie proteínového obalu sa nachádzajú 3–4 takéto druhy sekvencií.

Zúženie kanálu vytvoreného tromi zachovanými glutamátmi je dostatočne veľké len pre hydratované Fe^{2+} ióny. Osem kanálov musí distribuovať substrát na 24 aktívnych miest. Distribučný mechanizmus pozostáva zo zhluku troch kovových iónov nachádzajúcich sa v okolí vstupných kanálov, ktoré vedú do dutiny bielkovinového plášťa. Každý z troch kovových iónov je orientovaný smerom ku jednému z troch katalytických miest jedným z troch vysoko zachovaných zvyškov aspartátu jednotlivých podjednotiek tvoriacich kanál. Umiestnenie pórov a kanálov na troch podjednotkách feritínu umožňuje naviazanie Fe^{2+} substrátu na viac aktívnych miest uchovávaných vo feritínoch obsahujúcich 12 alebo 24 podjednotiek^{14,15}.

3.2. Vylúčenie železa z feritínu

Získavanie železa z minerálu feritínu vyžaduje prídanie elektrónov, protónov a vody uvoľňovaných v priebehu mineralizácie. Fe-O-Fe je všeobecne sprevádzané vypúšťaním vody. Voda vstupuje do kryštálu feritínu cez iónové kanáliky s vysokou rozlišovacou schopnosťou¹⁴. Jedna voda je koordinovaná ku každému Fe^{2+} na oxidoreduktázových miestach di-železa¹⁶. Kde a ako vstupujú a vystupujú protóny vody do feritínu a z feritínu a podieľajú sa na uvoľnení produktu, tvorbe minerálu a následnom rozpustení, nie je známe. Z účinkov náhrad aminokyselín je čiastočne známy spôsob vstupu a výstupu Fe^{2+} vo zvieracích feritínoch¹⁷. Menej známy je tento transfer pri rastlinných a bakteriálnych feritínoch, ale je známe, že sa feritín akumuluje prevažne v listoch¹⁸. Železo izolované z feritínu izolovaného zo semien strukovín je ľahko absorbovateľné ľuďmi a môže minimalizovať nutričný nedostatok železa¹⁹.



Obr. 1. Štruktúra feritínu¹³

4. Magnetické vlastnosti

Magnetické vlastnosti častíc nanometrických rozmerov lákajú pozornosť výskumných tímov už od roku 1930, kedy sa zistilo, že dokážu tvoriť tzv. „single-magnetic“ domény¹⁰.

Feritíny obsahujú magnetické jadro s priemerom približne 7 nm chránené pred agregáciou proteínovým obalom. Objasnenie magnetických vlastností feritínového jadra predstavuje osobitú výzvu vzhľadom k tomu, že forma železa v jadre je pre nás dostupná len v nanometrických rozmeroch. Aj keď sa feritíny stali od roku 1940 neustálym terčom množstva intenzívnych výskumov a vo veľkom počte sa objavujú v rôznych odborných článkoch, stále sú také základné magnetické vlastnosti, ako napr. Néelova teplota (T_n), či kritická teplota veľmi sporné a udávané len v určitých rozmedziach. Dôvodom je, že vzhľadom k superparamagnetizácii feromagnetických, alebo ferimagnetických častíc nie je možné na ich stanovenie použiť obvyklé metódy²⁰. Preto sa neustále vyvíjajú nové metódy pozorovania magnetických vlastností feritínového jadra, ktoré prispievajú k pokroku vo viacerých vedných odboroch²¹.

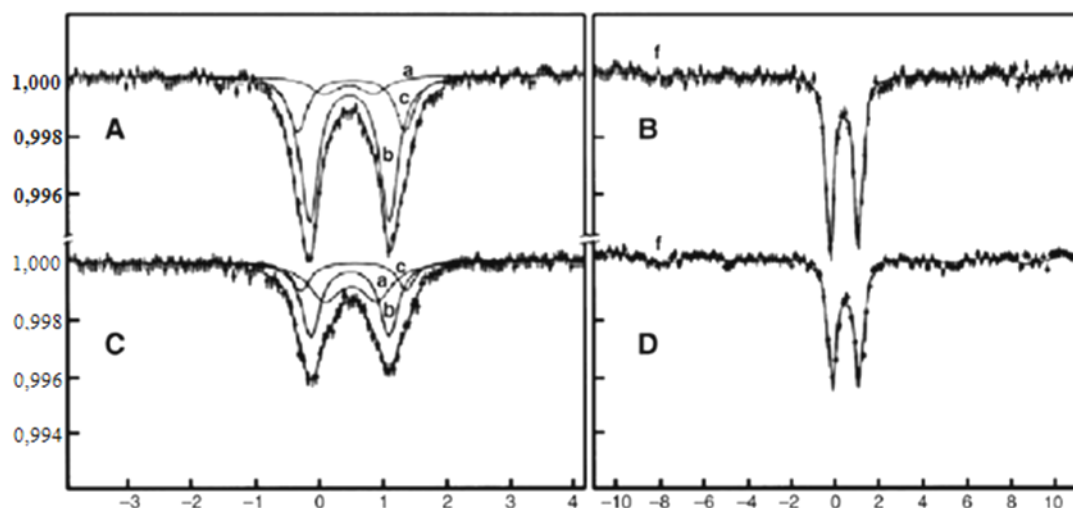
Mössbauerove spektroskopické štúdie feritínu sa objavili už v roku 1960, kedy bola ustanovená Mössbauerova spektroskopia univerzálnym nástrojom pre spektroskopické vyšetrenie elektronických a magnetických štruktúr látok obsahujúcich železo²².

Mössbauerová spektroskopia zachytáva vnútorný magnetizmus jadra, pričom nie je potrebné použiť externé magnetické pole. Deteguje lokálny magnetický moment železa za pomoci veľmi jemných magnetických interakcií ^{57}Fe s okolitými elektrónmi²³.

G. C. Papaefthymiou a spol. sa za pomoci kombinácie Mössbauerovej spektroskopie a merania magnetizácie pokúsili identifikovať zloženie feritínu, prvotné kroky nukleácie a biomineralizácie železa a rast častíc. Použili rôzne typy feritínov, ktoré boli vyrobené *in vivo* a rekonštituované *in vitro*. Feritíny následne podrobili množstvu analýz za účelom objasnenia štruktúry a funkcie. Dôležitým bodom štúdie bolo tiež objasnenie úlohy, ktorú zohráva feritín pri nadmernom množstve železa v živom organizme a pri rôznych druhoch neurodegeneratívnych ochorení. Na začiatku práce sa autor venoval nukleácii a polymerizácii železa vo feritíne²⁴. Na obr. 2 je možné vidieť vývoj spektroskopických záznamov železa za určitý čas.

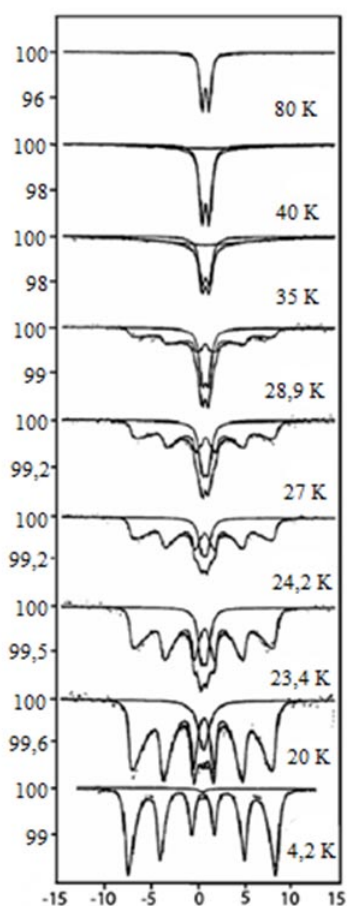
Výsledky z obr. 2 sú reprodukované z práce Bauminger a spol.²⁵. Spektrum (A) bolo získané zo vzoriek zmrazených 0,5 min po pridaní $^{57}\text{FeSO}_4$ do apoferitínu. Spektrum (B) znázorňuje rovnaké údaje ako A, ale vo väčšom energetickom rozmedzí. Zapasovanie experimentálnych dát do teoretických spektier odhalilo prítomnosť rôznych druhov železa²⁴. Spektrá (C) a (D) zodpovedajú vzorkám, ktoré reagovali po pridaní $^{57}\text{FeSO}_4$ do apoferitínu po dobu 10 min. Ako je možné vidieť, pozorujeme rovnaké spektrá. Relatívne intenzity jednotlivých spektier sa však zmenili. Bauminger a spol. teda dospeli k záveru, že oxidácia železa na feroxidázovom centre prebieha v postupnosti Fe^{III} dimér – Fe^{III} monomér a Fe^{III} klaster tvoriaci železné jadro feritínu²⁵.

Ďalším z množstva riešiteľských tímov zaoberajúcich sa riešením problematiky feritínov za pomoci Mössbauerovej spektroskopie boli aj Galazka a Friedman²⁶. Títo uvádzajú, že spektroskopické vzorky feritínov z oblasti *hipokampus* (patrí do limbického systému a hrá dôležitú úlohu



Obr. 2. Počiatočná tvorba železo – apoferitínového komplexu. Mössbauerove spektrá namerané pri 90 K s ^{57}Fe / apoferitín pri pH – 6,5 (cit.²⁵)

pri konsolidácii informácií z krátkodobej pamäte do dlhodobej pamäte a priestorovej orientácie) sú zhodné so vzorkami izolovanými zo sivej hmoty mozgovej (časť centrálnej nervovej sústavy stavovcov pozostávajúca z veľkého množstva nervových buniek – neurónov a obsahujúca len málo myelinizovaných nervových vlákien – axónov). Jediný rozdiel tvorila intenzita signálov, ktorá jednoznačne odráža rozdielnu koncentráciu železa v oboch častiach mozgu. Priemerná veľkosť železných jadier feritínu v hipokampe meraná elektrónovou mikroskopiou bola približne 3,1 nm. Takto malá veľkosť jadra by mala zodpovedať vysokému obsahu H podjednotiek. Štúdie ELISA následne odhalili, že priemerná koncentrácia H podjednotiek ($150 \pm 30 \text{ ng ml}^{-1}$) je vyššia ako L podjednotiek, ktorých bolo ($20 \pm 10 \text{ ng ml}^{-1}$). Kompletná distribúcia feritínu v mozgu a krehká rovnováha v zložení H a L reťazcov preukazuje na fakt, že feritín zohráva kľúčovú úlohu vo funkcii mozgu²⁶.



Obr. 3. Teplotná závislosť Mössbauerového spektra feritínu pochádzajúceho z konskej sleziny rekonštituovaného s 1000 Fe / proteín v pomere 7 : 1 (cit.²⁸)

4.1. Superparamagnetické vlastnosti

Existuje množstvo Mössbauerových experimentálnych štúdií, popisujúcich superparamagnetické vlastnosti plne rozvinutého feritínového jadra vykonávaných predovšetkým na komerčne dostupných feritínoch získavaných z konskej sleziny. Vo feritínovom jadre dochádza k ideálnemu paramagnetizmu vzhľadom k tomu, že nemagnetické organické apoproteínové schránky okolo železa udržiavajú magnetické jadrá od seba oddelené, čím zabezpečujú, že dipól–dipól interakcie môžu byť pri teplote 1 K zanedbateľné dokonca aj v hustejších vzorkách²⁷. To umožňuje, aby pri termálnom buzení a použití vonkajšieho magnetického zdroja reagovali jadrá ako samostatné magnetické polia.

Autori St. Pierre a spol.²⁸ pozorovali reakcie molekúl feritínu prebiehajúce pri tepelnej excitácii. Ako metóda bola opäť použitá Mössbauerova spektroskopia pre HoSF rekonštituované s 1000 Fe / proteín v pomere 7 : 1 (obr. 3).

Celkový teplotný profil zaznamenaný v rozsahu teplôt 4,2–80 K ukazuje, že superparamagnetizmus malých častíc je charakteristický pre skupinu neinteragujúcich partikul, ktoré sú distribuované prísne podľa veľkosti častíc. Spektrum pri teplote 4,2 K vykazuje magneticky rozdelený sextet s priemernou vnútornou hodnotou hyperjemného magnetického poľa 482 kOe (kOe – kilo-Oersted, jednotka magnetickej indukcie). Ako sa zvyšuje teplota, magnetické absorpčné čiary sa rozširujú, zatiaľ čo priemerná vnútorná hodnota hyperjemného magnetického poľa klesá (28,9 K–379 kOe). Medzi teplotami (20–30 K) spektrum vykazuje superpozíciu magnetických a kvadrupolárnych spektier. Relatívna intenzita kvadrupolárneho dupletu sa na úkor magnetickej zložky so zvyšujúcou teplotou zvyšuje. Toto správanie je charakteristickým znakom superparamagnetizmu²⁸.

5. Molekulárne a fyziologické vplyvy feritínu na organizmus

Oxidačný stres je významným faktorom pri zápalových, nádorových a metabolických ochoreniach. Poškodenie spôsobené oxidačným stresom je podmienené celkovým množstvom železa, prítomným v ľudskom, alebo inom živočíšnom organizme. Nadbytok voľného železnatého kationu produkuje prostredníctvom Fentonových reakcií najviac voľných hydroxylových radikálov.

Feritín je všadeprítomný proteín slúžiaci ako zásobárň železa a hrá ústrednú úlohu pri jeho metabolizme. Má tiež dvojakú funkciu ukladania železa v biologicky dostupnej a netoxickej forme. Je ho možné identifikovať v rôznych druhoch intracelulárnych tekutín ako je sérum, synoviálna tekutina, alebo mlieko²⁹.

Okrem hore uvedených má v ľudskom organizme množstvo iných viac alebo menej dôležitých funkcií, z ktorých môžeme menovať napr. funkciu ako signálnej molekuly pri rôznych druhoch zápalových ochorení v pečeni. Pričom je zaujímavé, že táto funkcia je nezávislá na

množstve železa, ktorý sa v jadre feritínu nachádza³⁰. Už mnoho rokov je tiež známy fakt, že u pacientov s hematologickými nádorovými ochoreniami ako je napr. Hodgkinova choroba, alebo akútna leukémia sa vyskytuje zhoršená imunita sprostredkovaná bunkami. Avšak je tiež známe, že takíto pacienti vykazujú zvýšenú hladinu sérového feritínu²⁷. Tak isto J. T. Hazard a spol. došli k záveru, že je možná určitá súvislosť medzi sérovým feritínom a imunitou organizmu³¹.

Mnohé štúdie tiež dokázali, že feritín slúži ako signálna molekula pri vzniku nádorových ochorení, a zároveň môže byť, pokiaľ sa v ľudskom organizme nachádza vo veľkých množstvách, aj za tieto ochorenia priamo zodpovedný, a to prevažne u ľudí trpiacich hemochromatózou^{32–35}.

6. Feritín ako klinický nástroj

Feritíny sú cenným nástrojom pre lekárov pri hodnotení bežných chorobných stavov, ako je napr. anémia z nedostatku železa. Systematický prehľad rôznych druhov diagnostických stanovení preukázal, že stanovenie anémie podľa hladiny feritínu v ľudskom organizme je jednou z najspoľahlivejších diagnostických metód³⁶.

Naopak pri hemochromatóze predpovedá vysoká hladina sérového feritínu riziko cirhózy pečene, a preto je cirhóza pečene veľmi často sa vyskytujúcim vedľajším príznakom pri tomto druhu ochorení³⁷.

Feritín môže slúžiť ako klinický nástroj aj pri rôznych druhoch akútnych ochorení. HPS (Healthcare Procurement Solutions) v roku 1997 preukázali, že zvýšená hladina feritínu bola zaznamenaná u minimálne 37 subjektov, ktorí skonali na rôzne druhy akútnych ochorení³⁸.

Hladina sérového feritínu je pravdepodobne jeden z najdôležitejších markerov u väčšiny populácie. Zvýšená hladina sérového feritínu môže byť tiež diagnostické vodítko pri určovaní veľmi vzácnych druhov autoimunitných, alebo zápalových ochorení, akými sú napr. hemaľagocytojúci syndróm alebo Stillova choroba³⁹.

7. Záver

Výskumy magnetických vlastností poukázali na dôležitosť feritínu na ľudský organizmus tým, že dokázali jeho nenahraditeľné funkcie v mozgu. Tak isto dve posledné sekcie, v ktorých boli umiestnené molekulárne a biologické vplyvy feritínu na organizmus a tiež jeho klinické využitie, poukazujú na fakt, že hladina feritínu slúži ako nenahraditeľná pomôcka pri identifikácii rozličného druhu zhubných, alebo nezhubných ochorení. Tieto však poukazujú aj na nepriaznivé účinky, ktoré môžu nastať pri nedostatku (anémia), alebo naopak prebytku (hemochromatóza) feritínov v ľudskom organizme.

LITERATÚRA

1. Laufberger V.: *Bulletin de la Societe de chimie biologique* 19, 1575 (1937).
2. Kuhn R., Sorensen N. A., Birkhofer L.: *Ber. Chem. Ges.* 73, 823 (1940).
3. Granick S.: *J. Biol. Chem.* 149, 157 (1943).
4. Addison G. M., Beamish M. R., Hales C. N., Hodgkins M., Jacobs A., Llewellyn P.: *J. Clin. Pathol.* 25, 326 (1972).
5. Jacobs A., Worwood M.: *N. Engl. J. Med.* 292, 951 (1975).
6. Wang W., Knovich M. A., Coffman L. G., Torti F. M., Torti S. V.: *Biochim. Biophys. Acta* 8, 760 (2010).
7. Chen T., Villeneuve, T. S., Garant K. A.: *FEBS J.* 274, 1093 (2007).
8. Henter J. I., Horne A., Arico M., Egeler R. M., Filipovich A. H., Imashuku S., Ladisch S., McClain K., Webb D., Winiarski J., Janka G.: *Pediatr. Blood Cancer* 48, 124 (2007).
9. Stefanini S.: *Biochem.* 4, 5572 (2005).
10. Chasteen N. D., Harrison P. M.: *J. Struct. Biol.* 126, 182 (1999).
11. Levi S., Girone D., Perrone F.: *Blood* 11, 4180 (1998).
12. Mignogna G., Chiaraluze R., Consalvi V.: *Eur. J. Biochem.* 269, 1600 (2002).
13. <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/ferritin.jpeg>, stiahnuté 30. 3. 2016.
14. Tosha T., Ng H. L., Bhatassali O., Alber T., Theil E. C.: *J. Am. Chem. Soc.* 132, 14562 (2010).
15. Bellapadrona G., Stefanini S., Zamparelli C., Theil E. C., Chiancone E.: *J. Biol. Chem.* 284, 19101 (2009).
16. Schwartz J. K., Liu X., Tosha T., Theil E. C., Solomon E. I.: *J. Am. Chem. Soc.* 130, 9441 (2008).
17. Theil E. C., Liu X. S., Tosha T.: *Inorg. Chim. Acta* 361, 868 (2008).
18. Burton J. W., Harlow C., Theil E. C.: *J. Plant Nutr.* 21, 913 (1998).
19. Hasan M. R., Tosha T., Theil E. C.: *J. Biol. Chem.* 283, 31394 (2008).
20. Brooks R. A., Vymazal J., Goldfarb R. B., Bulte J. W., Aisen P.: *Magn. Reson. Med.* 40, 227 (1998).
21. Waldo G. S.: *Compr. Supramol. Chem.* 5, 65 (1996).
22. Boas J. F., Window B.: *J. Phys.* 19, 573 (1966).
23. Greenwood N. N., Gibb T. C.: *Mössbauer Spectroscopy*. Chapman and Hall, London 1971.
24. Papaefthymiou G. C.: *Biochim. Biophys. Acta* 1800, 886 (2010).
25. Bauminger E. R., Harrison P. M., Hechel D., Hudson N. W., Nowik I., Treffy A., Yewdall S. J.: *Biochem. J.* 296, 709 (1993).
26. Galazka-Friedmen J.: *Hyperfine Interact.* 182, 31 (2008).
27. Papaefthymiou G. C., Devlin E., Simopoulos A., Yi D. K., Riduan S. N., Lee S. S., Ying J. Y.: *Phys. Rev. B* 80, 1 (2009).

28. St. Pierre T. G., Bell S. H., Dickson D. P. E., Mann S., Webb J., Moore G. R., Williams R. J. P.: *Biophys. Acta* 127, 870 (1986).
29. Orino K., Watanabe K.: *Vet. J.* 178, 191 (2008).
30. Ruddell R. G., Hoang-Le D., Barwood J. M., Rutherford P. S., Piva T. J., Watters D. J., Santambrogio P., Arosio P. Ramm G. A.: *Hepatology* 49, 887 (2009).
31. Fargion S., Fracanzani A. L., Brando B., Arosio P., Levi S., Fiorelli G.: *Blood* 78, 1056 (1991).
32. Selig R. A., White L., Gramacho C., Sterling-Levis K., Fraser I. W., Naidoo D.: *Cancer Res.* 58, 473 (1998).
33. Elliott R. L., Elliot M. C., Wang. F., Head J. F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 698, 159 (1993).
34. Walker Jr. E. M., Walker S. M.: *Ann. Clin. Lab. Sci.* 30, 354 (2000).
35. Kabat G. C., Rohan T. E.: *Cancer, Causes Control.* 18, 1047 (2007).
36. Guyatt G. H., Oxman A. D., Ali M., Willan A., McIlroy W., Patterson C.: *J. Gen. Intern. Med.* 7, 145 (1992).
37. Busca A., Falda M., Manzini P., D'Antico S., Valfre A., Locatelli F., Calabrese R., Chiappella A., D'Ardia S., Longo F., Piga A.: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1, 115 (2010).
38. Kaito K., Kobayashi M., Katayama T., Otsubo H., Ogasawara Y., Sekita T., Saeki A., Sakamoto M., Nishiwaki K., Masuoka H., Shimada T., Yoshida M., Hosoya T.: *Eur. J. Haematol.* 59, 247 (1997).
39. Wang W.: *Biochim. Biophys. Acta* 1800, 760 (2010).

E. Kišš, P. Fodran, and L. Žemlička (*Department of Nutrition and Quality Food Assessment, Institute of Food Science and Nutrition, Faculty of Chemical and Food Technology STU, Bratislava*): **Metalloproteins of the Ferritin Type**

Ferritins are metalloproteins containing in their reaction center an iron atom, which is bound to various amino acid ligands. The main function of ferritin in human body is a storage of iron. Besides, ferritin fulfills a number of other functions, the mechanisms of which are not yet known. Apart from this, ferritin significantly affects various types of malignant or other diseases. The elucidation of the structure and properties of ferritin helps to understand these functions and effects.