

PRZEMYSŁAW GAJDA-MORSZEWSKI, KLAUDYNA ŚPIEWAK

(UNIwersytet Jagielloński)

LAKTOFERYNA – BIAŁKO MULTIPOTENCJALNE

STRESZCZENIE

Laktoferyna jest białkiem występującym w płynach ustrojowych i wydzielinach śluzowych, między innymi w sianie, mleku, łzach, ślinie oraz w neutrofilach. Wykazuje ona szereg różnego rodzaju aktywności, dlatego od kilkudziesięciu lat przyciąga uwagę badaczy. Do tej pory udowodniono jej działanie immunoregulacyjne, przeciwzapalne, bakteriostatyczne, antybakteryjne, antygrzybicze oraz antywirusowe. Przypisuje się jej również działanie antynowotworowe. W poniższej pracy przedstawiono budowę i funkcje, które pełni w zależności od miejsca, w jakim jest wydzielana. Wyjaśnienie roli i mechanizmu działania laktoferyny wciąż wymaga dalszych badań. Niezwykle interesującą kwestią jest to, w jaki sposób pojedyncze białko może wykonywać szereg różnego rodzaju funkcji.

SŁOWA KLUCZOWE

Ludzka laktoferyna, apolaktoferyna, peptydy antybakteryjne, laktoferycyna, immunomodulacja, aktywność antywirusowa/antybakteryjna

INFORMACJE O AUTORACH

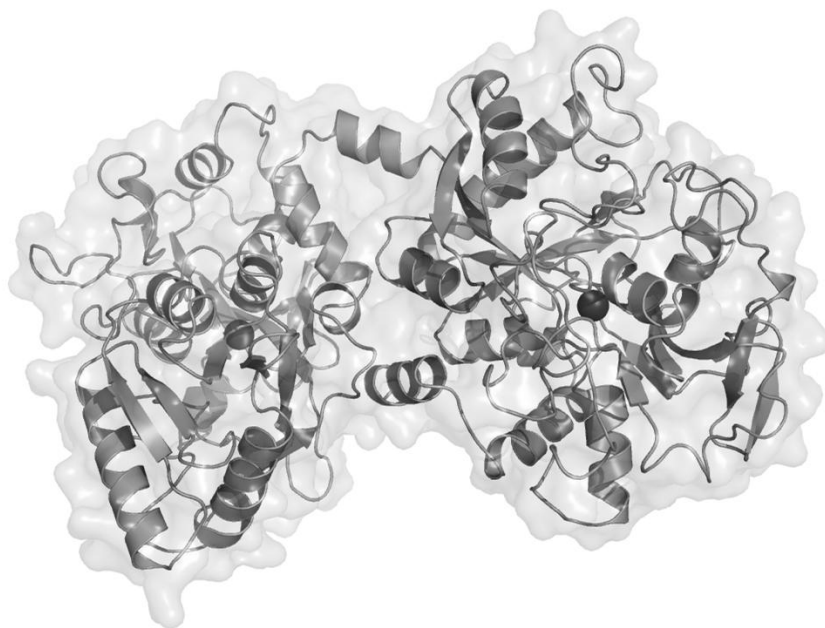
Przemysław Gajda-Morszowski
Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii
Uniwersytet Jagielloński
e-mail: pgmorszowski@gmail.com

Klaudyna Śpiewak
Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii
Uniwersytet Jagielloński
e-mail: klaudyna.spiewak@gmail.com

BUDOWA BIAŁKA

Laktoferyna jest białkiem występującym w płynach i wydzielinach śluzowych ssaków, przede wszystkim w mleku, ale również w ślinie, łzach, w wydzielinach gruczołów płciowych itd. Nazwa białka pochodzi z łaciny, *lac* oznacza mleko, *lacto* – mleczny, ponieważ białko wyodrębniono po raz pierwszy z mleka, natomiast feryna od łacińskiego *ferrum* – żelazo, ponieważ, tak jak wspomniano, cechuje ją wysokie powinowactwo do żelaza. Laktoferyna jest glikoproteiną o masie około 80 kD, należąca do białek z grupy transferyn, podobnie jak transferyna i owoalbumina. Laktoferyna składa się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego posiadającego dwa homologiczne płaty: N oraz C. Każdy z nich posiada po jednym miejscu wiążącym, mogącym skoordynować jeden jon żelaza na trzecim stopniu utlenienia (Rys. 1). W wiązaniu jonów żelaza uczestniczą 4 reszty aminokwasowe: Asp, Tyr, Tyr oraz His, natomiast dwie reszty Arg biorą udział w wiązaniu jonu dwuwęglanowego lub wodorowęglanowego. Mówiąc o laktoferynie występującej w organizmie, możemy wyróżnić dwie formy różniące się wysyceniem jonami żelaza, odmianę holo i odmianę apo. W holo-laktoferynie, w miejscach wiążących skoordynowane są jony żelaza, apolaktoferyna natomiast jest pozbawiona żelaza. Białko to wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do jonów Fe^{3+} (stała wiązania rzędu 10^{22} - 10^{24} M^{-1}). Silne wiązanie jonów żelaza sprawia, że jest ono naturalnym związkiem chelatującym, chroniącym przed szkodliwym działaniem wolnego żelaza. Miejsce wiążące w cząsteczce laktoferyny posiada najwyższe powinowactwo do jonów żelaza, niemniej jednak inne jony metali mogą zostać związane przez laktoferynę po uprzednim usunięciu jonów Fe^{3+} . Do tej pory opisano kompleksy laktoferyny m.in. z jonami: Ga^{3+} , Al^{3+} , VO^{2+} , Mn^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , niewiele wiadomo jednak na temat biologicznych konsekwencji związania innych metali przez laktoferynę.

¹ E. N. Baker, H. M. Baker, *A Structural Framework for Understanding the Multifunctional Character Of Lactoferrin*, "Biochimie" 2009, No. 91 (1), s. 3–10.



Ryc. 1. Struktura ludzkiej holo-laktoferyny (PDB 1B0L)

Źródło: Opracowanie własne, rysunek wykonano w programie PyMol (PBD: 1LFG)

Łańcuch polipeptydowy laktoferyny składa się z 689 aminokwasów połączonych 17 mostkami disiarczkowymi. Do reszt aminokwasowych laktoferyny wiązaniami N-glikozydowymi połączone są łańcuchy cukrowe. Część cukrowa stanowi 11,2% całkowitej masy molekularnej białka, a jej skład różni się w zależności od miejsca występowania białka. Laktoferyna występująca w wydzielinach śluzowych zawiera głównie N-acetyloglukozaminę, w mniejszych ilościach mannozę, galaktozę, kwas sjałowy i fukozę.

FUNKCJE

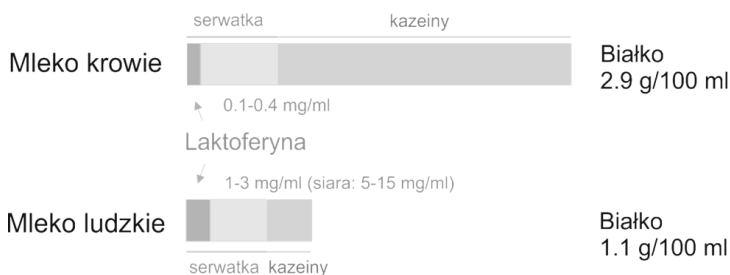
Najważniejszą rolą laktoferyny w organizmie jest immunostymulacja, czyli regulacja odpowiedzi odpornościowej organizmu. Laktoferyna jest ważnym elementem układu odpornościowego, co często przypisywane jest jej powinowactwu do żelaza. Wychwytyjąc i wiążąc żelazo w organizmie, utrudnia bakteriom dostęp do jonu metalu niezbędnego do rozwoju i wzrostu. Do tej pory naukowcy byli przekonani, że tylko powinowactwo do żelaza sprawia, że laktoferyna jest w ten pośredni sposób częścią układu odpornościowego. Ostatnie ba-

dania pokazały jednak bardziej bezpośredni sposób działania laktoferyny. Jak wspomniano wcześniej, N-końcowy fragment białka ma silnie dodatni ładunek. Właściwość ta umożliwia laktoferynie wchodzenie w interakcję ze ścianami komórkowymi bakterii i uszkodzanie ich, doprowadzając do wycieku składników wewnątrzkomórkowych i w konsekwencji do śmierci bakterii².

Aktywność biologiczną wykazują również peptydy powstałe w wyniku cięcia enzymatycznego laktoferyny. Właściwości laktoferyny, peptydu powstałego w wyniku enzymatycznego trawienia laktoferyny przez pepsynę, znane są już od wczesnych lat dziewięćdziesiątych XX wieku³. Jest ona fragmentem N-końca białka wyjściowego. Badania sugerują, iż peptyd ten przejawia jeszcze większą bioaktywność niż sama laktoferyna.

W MLEKU MATKI

W zależności od miejsca występowania laktoferyna wykazuje różne funkcje. Wysokie stężenie laktoferyny obserwowane jest w siarze (łac. *Claustrum*), mleku wydzielanym i gromadzonym przez gruczoły mlekowe w ostatnich dniach ciąży (5–15 mg/ml laktoferyny w ludzkiej siarze, w kolejnych dniach laktacji poniżej 1 mg/ml – Ryc. 2)³.



Ryc. 2. Schematyczne przedstawienie składu mleka bydlęcego oraz ludzkiego
Źródło: Opracowanie własne, rysunek wykonano w programie PyMol (PBD: 1LFG)

² J. Małaczewska, Z. Rotkiewicz, *Lactoferrin – A Multipotential Protein*, „Medycyna Weterynaryjna” 2007, nr 63 (2), s. 136–139.

³ J. Artym, *Laktoferyna – niezwykle białko*, Warszawa 2012, s. 258; W. Bellamy et al., *Identification of the Bactericidal Domain of Lactoferrin*, “Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Protein Structure and Molecular” 1992, No. 1121 (1–2), s. 130–136; Y. Liao, R. Jiang, B. Lönnnerdal, *Biochemical and Molecular Impacts of Lactoferrin on Small Intestinal Growth and Development During Early Life*, “Biochemistry and Cell Biology” 2012, No. 90 (3), s. 476–484.

Laktoferyna dostarczana wraz z mlekiem stanowi dla organizmu noworodka kluczową linię obrony przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Ze względu na niepełny rozwój układu pokarmowego noworodków białko nie ulega w pełni strawieniu i duża jego część wchłania się do krwiobiegu w związku z mniejszą efektywnością enzymów trawiennych, wyższym (bardziej alkalicznym) pH w żołądku i słabą barierą jelitową³. Takiego wchłaniania nie obserwujemy u osobników dorosłych. Karmienie sztucznym mlekiem nie zapewnia odpowiednio wysokiego stężenia laktoferyny, u wcześniaków i noworodków z niską masą powoduje ich większe narażenie na zachorowanie na sepsę. Dodatkowo sztuczne mieszanki mleka są wzbogacane żelazem w postaci wolnej oraz laktoferyną o nieznanym stopniu wysycenia żelazem. W wyniku takiego suplementowania i niezapewnienia odpowiedniego stężenia białka dostarcza się noworodkom ogromną porcję wolnego żelaza, które staje się idealną pożywką dla bakterii.

W INNYCH WYDZIELINACH USTROJOWYCH

Laktoferyna w mleku matki pełni funkcję ochroną w pierwszych dniach życia dziecka. Laktoferynę wykryto także w wielu innych tkankach i wydzielinach zarówno gruczołów wydzielania wewnętrznego, jak i zewnętrznego. W tym wypadku, pomijając funkcje antybakteryjne i antywirusowe, które zostaną omówione nieco szerzej później, funkcja laktoferyny ogranicza się jedynie do pasywnej ochrony części układu, w której występuje, poprzez wychwytywanie żelaza i obmywanie tkanek oraz części układu.

W NEUTROFILACH

Laktoferyna występująca w osoczu krwi prawie w całości pochodzi z granulocytów obojętnochłonnych – neutrofilów⁴. Stężenie laktoferyny w osoczu człowieka zdrowego jest niskie (0,2–0,6 µg/ml), jednak w miejscu wystąpienia stanu zapalnego może wzrosnąć aż do 200 µg/ml⁵. Podwyższony poziom laktoferyny w danej wydzielinie wskazuje na stan zapalny, dlatego białko to może służyć jako wskaźnik diagnostyczny. W przypadku infekcji bakteryjnych (wirusowych już nie) obserwuje się znaczny wzrost stężenia laktoferyny, natomiast w przy-

⁴ P. F. Levay, M. Viljoen, *Lactoferrin: A General Review*, "Haematologica" 1995, No. 80 (3), s. 252–267.

⁵ S. H. Wong et al., *Lactoferrin is a Survival Factor for Neutrophils in Rheumatoid Synovial Fluid*, "Rheumatology" 2009, No. 48 (1), s. 39–44.

padku wysięku opłucnowego oraz nowotworu płuc wzrost nie jest tak duży⁶. Rezultaty zaprezentowane w badaniach wskazują, że oznaczenie stężenia laktoferyny w wysięku pozwala odróżnić infekcję bakteryjną od wirusowej w przypadku chorób płuc. W przypadku infekcji bakteryjnej szybką odpowiedź immunologiczną gwarantują granulocyty obojętnochłonne, dlatego istnieje powiązanie: infekcja bakteryjna – wzrost liczby neutrofilów w obrębie stanu zapalnego – wzrost stężenia laktoferyny. W przypadku infekcji wirusowej taki efekt nie jest obserwowany. Zasadniczą rolą granulocytów obojętnochłonnych jest zwalczanie bakterii, dlatego nie widzimy wzrostu stężenia laktoferyny.

Wzrost stężenia laktoferyny w przypadku infekcji bakteryjnych nie pozostaje bez znaczenia. Neutrofile są komórkami, które szybko reagują na obecność patogenów, żyją krótko, są w obiegu przez maksymalnie dwie do pięciu dni, po czym ulegają apoptozie. Tak krótki czas życia podczas infekcji obniżałby ich skuteczność w walce z infekcją. Zauważono jednak, że w przypadku długotrwałych stanów zapalnych liczba neutrofilów, które uległy apoptozie, zmniejsza się wraz ze zwiększającym się stężeniem laktoferyny. Do niedawna nie dopatrywano się wpływu laktoferyny na regulację procesu apoptozy, jednakże ostatnie badania przeprowadzone na modelu reumatoidalnego zapalenia stawów wykazują, że laktoferyna hamuje apoptozę granulocytów obojętnochłonnych, tym samym zwiększając ich aktywność⁷. W wielu przypadkach zahamowanie apoptozy zwiększa aktywność neutrofilów w walce z bakteriami, jednak w przypadkach, w których organizm nadużywa tego mechanizmu, dochodzi do przewlekłych stanów zapalnych, na przykład do reumatoidalnego zapalenia stawów⁷.

FUNKCJA ANTYBAKTERYJNA

Laktoferyna, wychytując i wiążąc wolne żelazo w organizmie, a zatem zmniejszając dostępność tego pierwiastka dla patogennych mikroorganizmów, opóźnia ich wzrost. Taki mechanizm działania wpływa na jej aktywność bakteriostatyczną, jednak wobec niektórych szczepów bakterii okazuje się nieskuteczny. Do tej grupy należą bakterie, które produkują siderofory (z greckiego ‘nośnik jonów’), związki chelatujące żelazo o powinowactwie wyższym niż laktoferyna. Do szczepów wydzielających tego typu związki należą *H. Pylori*⁸, *H. influenzae*, *L. pneu-*

⁶ N. Graudal et al., *Diagnostic Value of Lactoferrin Analysis in Pleural Effusions*, “European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry” 1994, No. 32 (7), s. 521–524.

⁷ N. Francis et al., *Lactoferrin Inhibits Neutrophil Apoptosis Via Blockade of Proximal Apoptotic Signaling Events*, “Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research” 2011, No. 1813 (10), s. 1822–1826.

⁸ S. J. C. Farnaud et al., *Saliva: Physiology and Diagnostic Potential in Health and Disease*, “The Scientific World Journal” 2010, No. 10, s. 434–456.

*mophila*³. Bakterie z rodziny *Moraxellaceae* oraz *Neisseriaceae* wykształciły na powierzchni swoich ścian komórkowych receptory umożliwiające wiązanie laktoferyny bądź transferyny i pobranie żelaza wprost z tych białek, przez co w ich przypadku obecność holo-laktoferyny sprzyja ich wzrostowi⁹. Antybakteryjny mechanizm działania laktoferyny niezależny od wiązania żelaza polega na wiązaniu N-końcowej części białka do ściany komórkowej bakterii, doprowadzając do jej uszkodzenia.

Inną ważną funkcją laktoferyny jest zdolność do obniżania adhezji komórek bakterii do tkanek. W przypadku szczepu *E. coli* laktoferyna w dużym stopniu hamowała zarówno wzrost, jak i adhezję do komórek nabłonka jelita¹⁰. Działanie laktoferyny polega na zwiększeniu ruchliwości bakterii i tym samym utrudnieniu im tworzenia biofilmu – rozbudowanej kolonii bakterii, która najczęściej pokrywa się wieloma substancjami, które izolują ją od działania antybiotyków i leków. Bakterie rosnące w formie biofilmu są wielokrotnie bardziej odporne na antybiotyki niż te w formie planktonicznej³. Zdolność do hamowania rozwoju biofilmu przez laktoferynę może zostać wykorzystana podczas tworzenia bezpieczniejszych implantów między innymi w dentystyce. Zastosowanie antybiotykoterapii równoległe z procesem implantacji było do tej pory powszechnym rozwiązaniem, jednak ogólnie obserwowany trend wzrostu lekooporności u wielu szczepów bakterii wymaga zastosowania innych kroków zapobiegawczych. Badaniami potwierdzającymi niezwykle multipotencjalność laktoferyny, bezspornie czyniąc z niej białko wielu biotechnologicznych możliwości XXI wieku, było wykazanie, że pokrycie powierzchni tytanowej peptydem 1-11 ludzkiej laktoferyny znacznie redukuje adhezję bakterii i tworzenie formacji biofilmu¹¹. Zdolność ta daje nadzieję na wykorzystanie laktoferyny nie tylko w dentystyce, ale także w innych gałęziach implantologii oraz transplantologii. Ten sam peptyd 1-11 human lactoferrin (1-11 hLf) zalicza się do peptydów antybakteryjnych (ang. AMP – *antimicrobial peptides*), dlatego może znaleźć zastosowanie w leczeniu infekcji wywołanych przez szczepy, które rozwinęły lekooporność przeciw standardowym antybiotynom. Takim przykładem jest szczep *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty), który rozwinął odporność na szereg stosowanych leków, a także MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), szczep odporny na metycylinę, VRSA, szczep odporny na wankomycynę, i wiele

⁹ A. J. Beddek, A. B. Schryvers, *The Lactoferrin Receptor Complex in Gram Negative Bacteria*, “BioMetals” 2010, No. 23 (3), s. 377–386.

¹⁰ M. A. Yekta et al., *Lactoferrin Inhibits E. coli O157:H7 Growth and Attachment to Intestinal Epithelial Cells*, “Veterinari Medicina” 2010, No. 55 (8), s. 359–368.

¹¹ M. Godoy-Gallardo et al., *Covalent Immobilization of hLf1-11 Peptide on a Titanium Surface Reduces Bacterial Adhesion and Biofilm Formation*, “Acta Biomaterialia” 2014, No. 10 (8), s. 3522–3534.

innych¹². Należy zaznaczyć, że do wzrostu oporności szczepów doprowadziło przede wszystkim częste nadużywanie antybiotyków w przypadkach, w których możliwe było zastosowanie „łżejszego”, lecz czasochłonnego leczenia. Obecnie konieczne jest wynalezienie nowej formy terapii, ponieważ bakterie wciąż mutują i wykształcają lekooporność, zwłaszcza gdy nie zdajemy sobie sprawy ze zgubnych konsekwencji nadużywania antybiotykoterapii. Wspomniany peptyd laktoferyny jest kandydatem do przyszłych badań. Przewiduje się, że kombinacja tradycyjnych leków z szeroko pojętymi peptydami antybakteryjnymi (m.in. Lf 1-11) będzie prezentowała dużą skuteczność wobec bakterii opornych na konwencjonalne leki¹³. Wykorzystanie różnego rodzaju systemów ekspresji białek, takich jak bakterie lub inne organizmy, by produkowały peptydy, które uznamy za skuteczne, upraszcza syntezę i obniża jej koszty, sprawia też, że terapia bazująca na AMP może znaleźć w przyszłości bardzo ważne zastosowanie.

FUNKCJA ANTYWIRUSOWA

Aktywność przeciwwirusową laktoferyny potwierdzają liczne badania naukowe. Do wirusów szczególnie wrażliwych na Lf należą: wirus HIV, wirusy zapalenia wątroby typu C oraz B (HCV, HBV), wirusy grypy A, wirus paragrypy PIV, syncytialny wirus oddechowy RSV¹⁴. Efekty, jakie wywiera laktoferyna na wspomniane patogeny w warunkach *in vitro*, są interesujące i wymagają dalszych badań. Wpływ białka na wirusy powodujące gripę oraz przeziębienie zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ zachorowalność jest dosyć częsta i gdyby potwierdzono wpływ laktoferyny i odkryto dokładny mechanizm działania, wskazane byłoby wprowadzenie suplementacji lub położenie nacisku na dietę bogatą w produkty zawierające laktoferynę w okresie zwiększonej zachorowalności. Badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem wirusów grypy typu A wskazują, że obecność laktoferyny hamuje replikację niektórych z nich: H1N1, H3N2, a także *Adenoviridae EV71* oraz niektórych enterowirusów. Do-

¹² I. M. Gould, *Treatment of Bacteraemia: Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) to Vancomycin-Resistant S. aureus (VRSA)*, "International Journal of Antimicrobial Agents" 2013, No. 42 (SUPPL.1), S17–S21.

¹³ C. P. J. M. Brouwer, M. Rahman, M. M. Welling, *Discovery and Development of a Synthetic Peptide Derived from Lactoferrin for Clinical Use*, "Peptides" 2011, No. 32 (9), s. 1953–1963.

¹⁴ J. Artym, op. cit.; F. Berlutti et al., *Antiviral properties of Lactoferrin-A Natural Immunity Molecule*, "Molecules" 2011, No. 16 (8), s. 6992–7012; B. W. A. van der Strate et al., *Antiviral Activities of Lactoferrin*, "Antiviral Research" 2010, No. 52 (3), s. 225–239.

datkowo laktoferyna wykazała zdolność do zmniejszania efektów cytopatogennych towarzyszących zakażeniu wirusowemu¹⁵.

Badania *in vivo*, przeprowadzone na małej grupie pacjentów, udowodniły, że podawanie laktoferyny redukuje dokuczliwość objawów powodowanych przez infekcję wirusową. Laktoferyna w widoczny sposób hamuje replikację wirusów HIV oraz HBV poprzez hamowanie działania odwrotnej transkryptazy¹⁶. Warto jednak wspomnieć, że laktoferyna nie jest traktowana jako lek, zwraca się jedynie uwagę na jej pozytywny wpływ w początkowej fazie zakażenia w hamowaniu postępu infekcji. Jest to ważny aspekt, ponieważ potwierdza tezę, że laktoferyna jest białkiem multipotencjalnym, białkiem wielu nowych możliwości.

WŁAŚCIWOŚCI ANTYGRZYBICZE

Laktoferyna wykazuje również aktywność antygrzybiczą, która, podobnie jak w przypadku działania antybakteryjnego, jest determinowana przez jej dodatnio naładowany N-końcowy łańcuch polipeptydowy. Poprzez interakcję ze ścianami komórkowymi grzybów prowadzi do ich dezintegracji. Grzyby z gatunku *Candida albicans* występują jako składnik fizjologicznej flory przewodu pokarmowego u dużej części populacji ludzkiej, przede wszystkim u osób stosujących dłuższe leczenie antybiotykami bądź u osób z obniżoną odpornością. Przeprowadzono badania, w których do kolonii grzyba *Candida albicans*, *C. tropicalis* oraz *C. krusei* dodawano zwykle mleko, mleko pozbawione laktoferyny, mleko z dodatkiem laktoferyny oraz mleko z dodatkiem laktoferyny i wolnego żelaza. W przypadku mleka z dodatkiem laktoferyny obserwowano drastyczny spadek wzrostu wszystkich trzech gatunków. W pozostałych przypadkach był obserwowany wzrost, a wyniki były porównywalne¹⁷. Laktoferyna mogłaby być wykorzystana w tym kontekście jako substancja wspierająca leczenie zakażeń grzybiczych. Działanie laktoferyny polegałoby na hamowaniu wzrostu, podczas gdy inna substancja czynna zabijałaby patogenne grzyby. Innym możliwym aspektem aplikacyjnym jest wykorzystanie jej jako dodatku do diety podczas antybiotykoterapii, by dać szansę osłabionemu układowi odpornościowemu na kontrolowanie populacji grzybów *Candida*.

¹⁵ H. Jenssen, R. E. W. Hancock, *Antimicrobial Properties of Lactoferrin*, "Biochimie" 2009, No. 91 (1), s. 19–29; H. Wakabayashi et al., *Lactoferrin for Prevention of Common Viral Infections*, "Journal of Infection and Chemotherapy" 2014, No. 20 (11), s. 666–671.

¹⁶ J. H. Wong et al., *A Study of Effects of Peptide Fragments of Bovine and Human Lactoferrins on Activities of Three Key HIV-1 Enzymes*, "Peptides" 2014, No. 62, s. 183–188.

¹⁷ H. Al-Sheikh, *Effect of Lactoferrin and Iron on the Growth of Human Pathogenic Candida Species*, "Pakistan Journal of Biological Sciences" 2009, No. 12 (1), s. 91–94.

ROLA WYSYCENIA ŻELAZEM

W kontekście aktywności antybakteryjnej laktoferyny badania sugerują, iż holo-laktoferyna jest znacznie mniej aktywna w stosunku do formy apo. Biorąc pod uwagę mechanizm działania laktoferyny jako białka pozbawiającego patogenne mikroorganizmy żelaza, jest to w pełni uzasadnione. Apolaktoferyna wiąże żelazo, przechodząc w formę holo i tym samym zmniejszając proliferację bakterii, grzybów lub wirusów. Hololaktoferyna jest transporterem i donorem jonów żelaza. Dzięki receptorom występującym na powierzchni komórek laktoferyna transportowana jest do wnętrza komórki, gdzie w środowisku obniżonego pH endosomu może uwolnić jony żelaza(II). Uwolnione żelazo może być wykorzystane przez komórkę. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że ostatnie badania i dyskusje negują udział laktoferyny w metabolizmie żelaza, podkreślając, że pełni ona w organizmie raczej rolę immunoprotekcyjną¹⁰. W odniesieniu do wspomnianego wcześniej wpływu białka na apoptozę granulocytów obojętnochłonnych poziom wysycenia żelazem także nie jest bez znaczenia. Obecnie zaproponowany mechanizm działania laktoferyny, powodujący opóźnienie śmierci neutrofilów, sugeruje, że główną przyczyną spontanicznej apoptozy są reaktywne formy tlenu. Teoria ta wskazuje, że śladowe ilości wolnego żelaza katalizują powstawanie reaktywnych form tlenu, które z kolei prowadzą do apoptozy neutrofilów⁹. Pojawienie się apo-laktoferyny w układzie *in vitro* opóźnia apoptozę, ponieważ białko kompleksuje wolne jony żelaza, chroniąc organizm przed powstaniem reaktywnych form tlenu powodujących śmierć neutrofilów.

PODSUMOWANIE

Reasumując, laktoferyna jest niezaprzeczanie białkiem multipotencjalnym o różnorodnych właściwościach. Charakteryzuje się zdolnością wiązania żelaza, wykazuje szereg właściwości antymikrobiologicznych oraz pośrednio i bezpośrednio wpływa na układ odpornościowy ssaków, w tym człowieka. Naukowcy dopatrują się w tym białku wielu biotechnologicznych, a także medycznych rozwiązań, traktując je jako czynnik zmniejszający ryzyko zakażeń w protetyce oraz implantologii, a także pokładają nadzieję w możliwości opracowania nowych, skuteczniejszych terapii lekowych z laktoferyną jako jednym ze składników. Otwarty pozostaje także temat suplementacji laktoferyną i wpływu takiej suplementacji na odporność i układ trawienny oraz jego florę bakteryjną.

Bez wątplenia jest to jedno z najintensywniej badanych białek ostatniej dekady, które odkrywa przez naukowcami kolejne właściwości, wobec czego pozostaje bezsporne, że potrzebne są dalsze badania pozwalające wykorzystać w pełni potencjał laktoferyny i jej pochodnych.

LACTOFERRIN – A MULTIPOTENTIAL PROTEIN

ABSTRACT

Lactoferrin is a protein found in body and secretory fluids: colostrum, milk, tears, saliva and in neutrophils. It exhibits a number of different functions, and for decades has attracted the attention of researchers. Lactoferrin has been proven to possess immunomodulatory, anti-inflammatory, bacteriostatic, antibacterial, antifungal and antiviral activity so far. In addition to above mentioned functions, it has been attributed to anti-cancer activity. The structure as well as the functions, depending on the place where it is secreted were described. Clarification of the role and mechanism of action of lactoferrin still require further research. Interesting question is how a single protein can perform a number of different functions.

KEYWORDS

Human Lactoferrin (HLf), apolactoferrin, antimicrobial peptide, lactoferricin, immunomodulation, antiviral/antibacterial activity

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Sheikh H., *Effect of Lactoferrin and Iron on the Growth of Human Pathogenic Candida Species*, "Pakistan Journal of Biological Sciences" 2009, No. 12 (1), s. 91–94.
2. Artym J., *Laktoferyna – niezwykle białko*, Warszawa 2012.
3. Baker E. N., Baker H. M., *A Structural Framework for Understanding the Multifunctional Character Of Lactoferrin*, "Biochimie" 2009, No. 91 (1), s. 3–10.
4. Beddek A. J., Schryvers A. B., *The Lactoferrin Receptor Complex in Gram Negative Bacteria*, "BioMetals" 2010, No. 23 (3), s. 377–386.
5. Bellamy W. et al., *Identification of the Bactericidal Domain of Lactoferrin*, "Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Protein Structure and Molecular" 1992, No. 1121 (1–2), s. 130–136.
6. Berlutti F. et al., *Antiviral properties of Lactoferrin/-A Natural Immunity Molecule*, "Molecules" 2011, No. 16 (8), s. 6992–7012.
7. Brouwer C. P. J. M., Rahman M., Welling M. M., *Discovery and Development of a Synthetic Peptide Derived from Lactoferrin for Clinical Use*, "Peptides" 2011, No. 32 (9), s. 1953–1963.
8. Farnaud S. J. C. et al., *Saliva: Physiology and Diagnostic Potential in Health and Disease*, "The Scientific World Journal" 2010, No. 10, s. 434–456.
9. Francis N. et al., *Lactoferrin Inhibits Neutrophil Apoptosis Via Blockade of Proximal Apoptotic Signaling Events*, "Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research" 2011, No. 1813 (10), s. 1822–1826.
10. Godoy-Gallardo M. et al., *Covalent Immobilization of hLf1-11 Peptide on a Titanium Surface Reduces Bacterial Adhesion and Biofilm Formation*, "Acta Biomaterialia" 2014, No. 10 (8), s. 3522–3534.
11. Gould I. M., *Treatment of Bacteraemia: Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) to Vancomycin-Resistant S. aureus (VRSA)*, "International Journal of Antimicrobial Agents" 2013, No. 42 (SUPPL.1), S17–S21.

12. Graudal N. et al., *Diagnostic Value of Lactoferrin Analysis in Pleural Effusions*, "European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry" 1994, No. 32 (7), s. 521–524.
13. Jenssen H., Hancock R. E. W., *Antimicrobial Properties of Lactoferrin*, "Biochimie" 2009, No. 91 (1), s. 19–29.
14. Levay P. F., Viljoen M., *Lactoferrin: A General Review*, "Haematologica" 1995, No. 80 (3), s. 252–267.
15. Liao Y., Jiang R., Lönnnerdal B., *Biochemical and Molecular Impacts of Lactoferrin on Small Intestinal Growth and Development During Early Life*, "Biochemistry and Cell Biology" 2012, No. 90 (3), s. 476–484.
16. Małaczewska J., Rotkiewicz Z., *Lactoferrin – A Multipotential Protein*, „Medycyna Weterynaryjna” 2007, nr 63 (2), s. 136–139.
17. van der Strate B. W. A. et al., *Antiviral Activities of Lactoferrin*, "Antiviral Research" 2010, No. 52 (3), s. 225–239.
18. Wakabayashi H. et al., *Lactoferrin for Prevention of Common Viral Infections*, "Journal of Infection and Chemotherapy" 2014, No. 20 (11), s. 666–671.
19. Wong J. H. et al., *A Study of Effects of Peptide Fragments of Bovine and Human Lactoferrins on Activities of Three Key HIV-1 Enzymes*, "Peptides" 2014, No. 62, s. 183–188.
20. Wong S. H. et al., *Lactoferrin is a Survival Factor for Neutrophils in Rheumatoid Synovial Fluid*, "Rheumatology" 2009, No. 48 (1), s. 39–44.
21. Yekta M. A. et al., *Lactoferrin Inhibits E. coli O157:H7 Growth and Attachment to Intestinal Epithelial Cells*, "Veterinarni Medicina" 2010, No. 55 (8), s. 359–368.