

Proteomická analýza jaterního přetížení železem

Mgr. Denisa Myslivcová, Ph.D.

Školitel: RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.

Abstrakt

Železo je nezbytným kofaktorem mnoha bílkovin s různými biologickými funkcemi (přenos kyslíku hemoglobinem, oxidačně-redukční reakce, buněčná proliferace, atd.). Na druhou stranu může železo v nadbytku působit toxicky pro svou schopnost katalyzovat vznik reaktivních forem kyslíku (ROS), které způsobují oxidační poškození DNA, proteinů a biologických membrán (Fentonova reakce). Z toho důvodu je koncentrace železa v těle savců udržována v rámci stanovených limitů. V lidském organismu není aktivní mechanismus vylučování železa. Hladina železa je přísně regulována prostřednictvím specializovaných proteinů. Poruchy v metabolismu železa mohou vést k nedostatku nebo nadbytku železa v organismu. Přetížení železem se podílí na patogenezi mnoha lidských chorob. Jednou z nich je hereditární hemochromatóza (HH), typ I. Jedná se o genetické onemocnění spojené s mutací v HFE genu, které je spojeno s nadbytkem železa a může vyústit v jaterní fibrózu, cirhózu, diabetes atd.

Naše znalosti patofyziologických procesů spojených s ukládáním železa v játrech jsou velmi omezené. Studovali jsme vliv železa v jaterních buňkách. Vliv akutního a chronického přetížení železem byl zkoumán v lidských buňkách HepG2 a v myším modelu C57BL/6J. Molekulární mechanismy genetického přetížení železem byly studovány v myším modelu dědičné hemochromatózy (HFE-/- myši). V našem projektu jsme využili klasický způsob expresní proteomiky - kombinace 2-DE s hmotnostní spektrometrií.

Zaměřili jsme naše studium molekulární patofyziologie přetížení železem v játrech na tři ústřední otázky: 1) jaké změny v expresi proteinů způsobuje akutní přetížení železa v jaterních buňkách?, 2) jaké změny v expresi proteinů způsobuje chronické přetížení železem v játrech?, 3) jsou nějaké jaterní změny exprese proteinů specifických pro hereditární hemochromatózy, které nejsou způsobeny přetížením železem?

Identifikovali jsme tři různé sady proteinů zapojených v 1) reakci jaterních (hepatoma) buněk na akutní toxicitu železa, 2) reakci jater na chronické (nutriční) přetížení železem a 3) patofyziologickém mechanismu hereditární hemochromatózy typu I.

Výsledky naší studie nám poskytli nové informace, které budou sloužit jako základ pro budoucí studie zaměřené na konkrétní role jednotlivých kandidátských proteinů nebo cest v rámci metabolismu železa. Tyto studie jsou předpokladem pro detailní pochopení molekulárních mechanismů zapojených do metabolismu železa. Bez pochopení molekulární patofyziologie je nemožné si představit nějaký pokrok ve vývoji nových metod prevence a léčby nemocí spojených s metabolismem železa, především hemochromatózy a anémie z chronických onemocnění.