

PhD Graduate Seminar

ליאור ספקטור/Lior Spektor

מנחה: פרופ' אסתר מירון-הולץ
נושא הסמינר:

פענוח המנגנונים המבקרים את הפרשה של פריטין ביונקים

Research Topic:

Deciphering the Mechanisms Controlling Mammalian Ferritin Secretion

תקציר ההרצאה בעברית: **** ההרצאה תינתן בשפה האנגלית ****

חלבון הפריטין מורכב משני סוגים של יחידות משנה H ו L המתאגדות ליצירת קומפלקס של 24 תת יחידות היכול לאחסן עד ל-4500 אטומי ברזל. פריטין ביונקים הוא חלבון המופרש באופן פעיל למרות שאינו מכיל רצף סיגנל פפטידי להפרשה קלאסית דרך מסלול ה ER-Golgi. עם זאת, מעט ידוע על המנגנונים העומדים בבסיס ההפרשה והספיגה החוזרת של פריטין ביונקים. מחקר זה התמקד בפענוח המנגנונים השולטים בהפרשת פריטין ובאופן בקרתם. השתמשנו במודלים של קו תאים מסוג תאי הילה זן הבר ותאי נוקאאוט לשתי תתי יחידות הפריטין אשר להם החדרנו סוגי פריטינים שונים. חקרנו את התפקיד של מוטיב באורך 13 חומצות אמינו בהפרשה של פריטין. מוטיב זה זוהה בשתי תתי יחידות הפריטין שלא מכילות רצף סיגנל פפטידי להפרשה קלאסית. בנוסף, הערכנו את תפקיד הברזל בפירור התוך תאי של פריטין ובהפרשתו מהתא. תוצאותינו הראשוניות הראו כי המוטיב מוביל להפרשה מוגברת של פריטין מהתא. עם זאת, כאשר המחקר על מוטיב הפריטין נמשך הבנו שהמוטציות על מוטיב הפריטין מעכבות את ספיגתו דרך הקולטן לטרנספריין (TfR1). לפיכך, העלייה של הפריטין המוטנטי במצע הגידול נבעה מפגיעה בספיגתו החוזרת ולא כתוצאה מהפרשה מוגברת. כאשר השווינו את ההפרשה של הפריטין המוטנטי לזו של פריטין זן הבר, תוך כך שחסמנו את הספיגה החוזרת של פריטין זן הבר דרך TfR1, ראינו כי המוטיב של תת יחידה H אינו משתתף בבקרת ההפרשה של פריטין. לעומת זאת, התוצאות שלנו מראות כי ליבת הברזל בפריטין היא גורם חשוב בוויסות הפרשת הפריטין, ואילו רמות הברזל הציטוזוליות אינן משפיעות על הפרשת הפריטין. התוצאות שלנו מראות כי הפרשת וקליטת פריטין על ידי התא היא מחזור פעיל, המווסת על ידי ברזל ברמת ההפרשה וברמת הקליטה. לסיכום, תוצאות אלו משפרות את הבנתנו בנוגע למנגנון המפקח על הפרשת הפריטין, שלכך חשיבות גבוהה בהבנת האופן שבו נשמר שיווי משקל הברזל ברמת הרקמה.

Abstract: ** Lecture will be held in English **

The protein ferritin consists of two kinds of subunits, H and L, that assemble to a 24-subunit heteropolymer complex that can store up to 4500 iron atoms. Mammalian ferritin is an actively secreted protein even though it lacks a signal peptide sequence for classical ER-Golgi secretion. However, little is known about the mechanisms underlying ferritin secretion and reuptake in mammals. This research focused on deciphering the mechanisms controlling ferritin secretion and its regulation. We used cell line models of wild-type and knockout HeLa cells for both ferritin subunits (HeLa^{Ftko} cells) and transfected them with different ferritin constructs. We investigated the role of a 13 amino-acid long motif in ferritin secretion. This motif was identified on both ferritin subunits, which lack the classical signal peptide sequence. Additionally, we examined the role of iron in intracellular distribution and secretion of ferritin. Our preliminary results showed that the ferritin motif led to enhance ferritin secretion. However, as the research on the ferritin motif continued, we realized that the mutations on the ferritin motif inhibit its internalization via TfR1. Hence, the elevation of motif-mutated ferritin in the medium was due to impaired ferritin uptake rather than increased secretion. When we compared the secretion of mutated and wild-type ferritin, while blocking the reabsorption of the wild-type ferritin via TfR1, we saw that the H-subunit motif does not play a role in the regulated secretion of ferritin. In contrast, our results show that the ferritin-iron core is an important factor in the regulation of ferritin secretion, whereas the cytosolic iron levels do not affect the secretion of ferritin. Our results also demonstrate that the secretion and uptake of cellular ferritin is an active cycle, regulated by iron at the level of secretion and the level of uptake. In summary, these results enhance our understanding on the mechanism controlling ferritin secretion, which is an important piece in the puzzle of tissue iron homeostasis.

Wednesday, 16.9.20, 14:00-15:00

Meeting ID 946 2531 0584

<https://technion.zoom.us/j/94625310584>