

Kampen om jernet

Det foregår en kontinuerlig kamp om jern mellom dyr og bakterier. En ny mekanisme som er utviklet for å begrense jerntap til mikroorganismer, er nå identifisert.

Bakterier har flere måter å tilegne seg jern på, blant annet ved hjelp av sideroforer. Disse molekylene binder jern med høy affinitet og kan stjele jern som er bundet til jerntransporterende proteiner som transferrin.

I en flernasjonalt studie med en norsk førsteforfatter vises det nå at mus har et protein, lipokalin 2, som begrenser jerntilgangen til bakterier (1). Forfatterne viser at lipokalin 2 hemmer veksten av sideroforproduserende bakterier ved at det binder sideroforer. Ved bakteriell infeksjon øker konsentrasjonen av lipokalin 2 i serum. I en transgen musemodell uten lipokalin 2-genet, var bakterieveksten langt høyere enn i kontrollmus og resulterte i økt dødelighet.

– En forbindelse mellom jern og infeksjon har vært kjent lenge. Allerede på 1800-tallet advarte Trousseau studentene mot å gi jerntilskudd til pasienter med latent tuberkulose i fare for at sykdommen skulle blusse opp igjen, forteller forsker Trude Flo ved Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, NTNU.

– I tillegg til å definere funksjonen til et protein som har vært kjent i over 20 år, har vi avdekket en ny måte immunforsvaret bruker til å sulte bakteriene for jern. Vi jobber nå med å finne hvilke bakteriearter som er følsomme for lipokalin 2, og dermed ved hvilke infeksjoner lipokalin 2 utgjør et forsvar. Denne informasjonen vil være



Trude Flo har identifisert en viktig jernbevarende mekanisme. Foto Jørn Stefanussen

avgjørende for mulig bruk av lipokalin 2 som antibakterielt medikament. En «familie» av sideroforbindende proteiner med overlappende spesifisitet kan slik tenkes å danne utgangspunkt for utvikling av nye antibiotika, sier Flo.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–21.



www.tidsskriftet.no/norskforskning

Ordforklaring:

Siderofor: En rekke forskjellige mekanismer er utviklet for å binde og transportere jern. En gruppe jernbindingsmolekyler som blant annet finnes hos bakterier kalles sideroforer. Disse molekylene binder jern med meget høy affinitet og kan stjele jern bundet til andre jerntransportører, som for eksempel transferrin.

Lipokalin 2: Protein som produseres i lever, milt og makrofager. Serumkonsentrasjonen av proteinet øker kraftig ved infeksjon. Proteinets høy bindingsaffinitet til noen bakteriesideroforer og kan dermed hemme deres funksjon.

Fra nr. 7/2005 er det i Tidsskriftet to nye spalter om medisinsk forskning, nærmere omtalt i en lederartikkel side 865.

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert forskningsresultater i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no

Hvilke bakterier er følsomme for lipokalin?

Å få en artikkel på trykk i *Nature* er en bragd som blir lagt merke til.

Trude Flo er biokjemiker og disputerte i 2001. Som postdoktorstipendiat hadde hun et forskningsopphold i Seattle der hun utførte arbeidet bak artikkelen i *Nature*. De øvrige sju forfatterne er fra USA og Japan. Artikkelen omtales som et gjennombrudd (1).

– Lipokalin 2 virker ikke antibakterielt mot alle typer bakterier. Vi ønsker derfor å finne ut ved hvilke infeksjoner lipokalin 2 kan ha effekt, og starter med infeksjoner forårsaket av intracellulære bakterier.

I samarbeid med Pål Aukrust og Stig Frøland ved Rikshospitalet vil vi studere mykobakterieinfeksjoner med fokus på HIV/AIDS-pasienter, sier Trude Flo.

– Vi vil også utrede hvordan opptak og transport av lipokalin 2 skjer i makrofager, immunceller som er sentrale ved medfødt immunitet og som selv blir

infisert av mykobakterier. Dette er viktig for å forstå hvordan proteinet virker, og nødvendig dersom lipokalin 2 tenkes brukt i terapeutisk sammenheng.

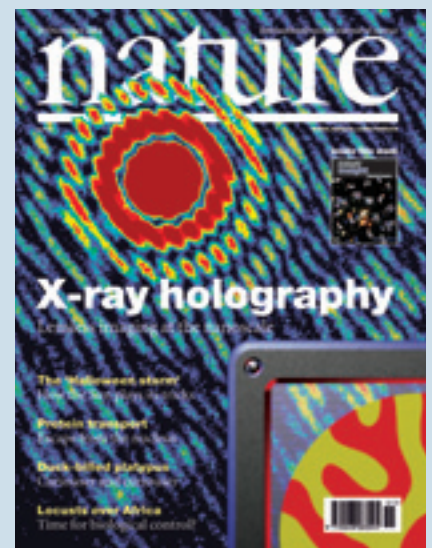
Flo arbeider til daglig som forsker ved Toll-gruppen, Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, NTNU, som ledes av Terje Espevik. Gruppen består av om lag 15 personer og arbeider med medfødt immunitet og infeksjonsforsvar. Les mer her: www.medisin.ntnu.no/ikm/MTFSNord.html

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Barasch J, Mori K. Cell biology: iron thievery. *Nature* 2004; 432: 811–3.



Artikkelen ble publisert i det prestisjetunge tidsskriftet *Nature* 16.12. 2004. Mer informasjon om tidsskriftet finnes på www.nature.com. Trykt med tillatelse fra *Nature*, opphavsrett (2005) Macmillan Publishers.