

BÖLÜM 6

MİKROBİYAL DEMİR ALIMI VE PATOJENLERİN DEMİR KULLANIMI

Nezahat AKPOLAT¹

GİRİŞ

Tüm canlılar gibi mikroorganizmalar da büyümek ve çoğalmak için besin maddelerine ihtiyaç duyarlar. Canlılar bu besin maddelerinden gerekli biyolojik enerjilerini üretir, yapı bileşenlerini oluşturur ve metabolizmaları için gerekli enzim ve taşıma sistem kimyasal aktivatörlerini temin ederler. Demir(Fe), hem insanlar hem de mikroorganizmalar için temel bir besindir, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir. Patojen mikroorganizmalar da konak organizmalar içerisindeki demir kaynaklarını kullanarak bölünme, çoğalma, replikasyon, metabolizma ve enfeksiyon süreçlerini düzenler. Bu nedenle demir biyoyararlanımı, enfeksiyon patogenezinin ve konak-patojen etkileşiminin merkezinde yer alır. Dolayısı ile; demir, bağışıklık ve enfeksiyon karmaşık bir şekilde bağlantılıdır ve bunların düzenlenmesi memelilerin hayatta kalması için temeldir. Konak ve patojen mikroorganizmaların demire karşılıklı bağımlılığı, enfeksiyon sırasında element için rekabeti ortaya çıkarır. Konu “demir savaşı (iron tug-of-war)” olarak adlandırılır. Demir, yer kabuğunda özellikle çekirdekte bol miktarda bulunur ve dördüncü en yaygın elementtir. Ancak oksijenin varlığında demir, ferrik duruma oksitlenir ve ferrik hidroksit oluşturabilir, bu da nötr veya alkali pH’da sulu çözeltide çözünmez ve bu nedenle patojenler tarafından kolayca erişilemez. Demirin çözünmezliği nedeniyle mikroorganizmalar, çevreden yeterli demir elde etmek için bir dizi mekanizma geliştirmiştir; bu mekanizmalar mikrobiyal virülansla yakından ilişkilidir. Mikroorganizmaların konakta rekabetçi büyümesi ve hayatta kalması, patojenlerin bir dizi adaptif tepki vermesini gerektirir. Demir edinimi, mikrobiyal patogeneze için bu adaptif tepkilerin en önemlilerinden biridir. Bu bölümde özellikle demirin bakterilerde görevleri ve demir edinim mekanizmaları ele alınmıştır.

¹ Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD., nakpolat21@gmail.com, ORCID iD:

Gram pozitif bakterilerde klasik anlamda Fur (Ferric Uptake Regulator) proteinini bulunmaz. En azından Gram negatiflerdeki gibi yaygın ve evrensel bir Fur homologu değildir. Gram pozitiflerin de Fur benzeri (Fur-like) sistemleri ve özgün regülatörleri vardır. Gram pozitif bakterilerde DtxR, IdeR, PerR gibi proteinler demir regülasyonunu sağlar. Bu sistemler yine çevredeki demir miktarına göre genleri açar ya da kapatır ve bakterinin enfeksiyon kapasitesini doğrudan etkiler.

KAYNAKLAR

- Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009;15(17):1956-73. doi: 10.2174/138161209788453202. PMID: 19519436; PMCID: PMC2915836.
- Andrews, S. C., Robinson, A. K., & Rodríguez-Quinones, F. (2003). Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiology Reviews*, 27(2-3), 215–237
- Andreini C, Bertini I, Cavallaro G, Holliday GL, Thornton JM. Metal ions in biological catalysis: from enzyme databases to general principles. *J Biol Inorg Chem.* 2008 Nov;13(8):1205-18. doi: 10.1007/s00775-008-0404-5. Epub 2008 Jul 5. PMID: 18604568.
- Bao G, Clifton M, Hoette TM, Mori K, Deng SX, Qiu A, Viltard M, Williams D, Paragas N, Leete T, Kulkarni R, Li X, Lee B, Kalandadze A, Ratner AJ, Pizarro JC, Schmidt-Ott KM, Landry DW, Raymond KN, Strong RK, Barasch J. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol.* 2010 Aug;6(8):602-9. doi: 10.1038/nchembio.402. Epub 2010 Jun 27. PMID: 20581821; PMCID: PMC2907470.
- Borreagaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals.* 2006 Apr;19(2):211-5. doi: 10.1007/s10534-005-3251-7. PMID: 16718606.
- Braun V, Hantke K. Recent insights into iron import by bacteria. *Curr Opin Chem Biol.* 2011 Apr;15(2):328-34. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.01.005. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21277822.
- Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe.* 2013 May 15;13(5):509-519. doi:10.1016/j.chom.2013.04.010. PMID:23684303; PMCID: PMC3676888.
- Clifton MC, Rupert PB, Hoette TM, Raymond KN, Abergel RJ, Strong RK. Parsing the functional specificity of Siderocalin/Lipocalin 2/NGAL for siderophores and related small-molecule ligands. *J Struct Biol X.* 2019 May 30;2:100008. doi: 10.1016/j.yjsbx.2019.100008. PMID: 32647813; PMCID: PMC7337064.
- Dertz EA, Xu J, Stintzi A, Raymond KN. Bacillibactin-mediated iron transport in *Bacillus subtilis*. *J Am Chem Soc.* 2006 Jan 11;128(1):22-3. doi: 10.1021/ja055898c. PMID: 16390102.
- Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012 Nov 9;338(6108):768-72. doi: 10.1126/science.1224577. PMID: 23139325
- Feng, S., Tang, D., Wang, Y. et al. The mechanism of ferroptosis and its related diseases. *Mol Biomed* 4, 33 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00142-2>
- Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004 Dec 16;432(7019):917-21. doi: 10.1038/nature03104. Epub 2004 Nov 7. PMID: 15531878.
- Fukushima T, Allred BE, Raymond KN. Direct evidence of iron uptake by the Gram-positive siderophore-shuttle mechanism without iron reduction. *ACS Chem Biol.* 2014 Sep 19;9(9):2092-100. doi: 10.1021/cb500319n. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25007174; PMCID: PMC4168784.
- Ganz T. Hepcidin--a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;306:183-98. doi: 10.1007/3-540-29916-5_7. PMID:

16909922

- Hantke K, Nicholson G, Rabsch W, Winkelman G. Salmochelins, siderophores of *Salmonella enterica* and uropathogenic *Escherichia coli* strains, are recognized by the outer membrane receptor *IroN*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 1;100(7):3677-82. doi: 10.1073/pnas.0737682100. Epub 2003 Mar 24. PMID: 12655053; PMCID: PMC152981.
- Huet G, Daffé M, Saves I. Identification of the *Mycobacterium tuberculosis* *SUF* machinery as the exclusive mycobacterial system of [Fe-S] cluster assembly: evidence for its implication in the pathogen's survival. *J Bacteriol*. 2005 Sep;187(17):6137-46. doi: 10.1128/JB.187.17.6137-6146.2005. PMID: 16109955; PMCID: PMC1196142.
- Imlay JA. Cellular defenses against superoxide and hydrogen peroxide. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:755-76. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.061606.161055. PMID: 18173371; PMCID: PMC3057177
- Jeong GJ, Khan F, Tabassum N, Jo DM, Jung WK, Kim YM. Roles of *Pseudomonas aeruginosa* siderophores in interaction with prokaryotic and eukaryotic organisms. *Res Microbiol*. 2024 Sep-Oct;175(7):104211. doi: 10.1016/j.resmic.2024.104211. Epub 2024 May 9. PMID: 38734157.
- Johnson DC, Dean DR, Smith AD, Johnson MK. Structure, function, and formation of biological iron-sulfur clusters. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:247-81. doi: 10.1146/annurev.biocchem.74.082803.133518. PMID: 15952888.
- Layer G, Reichelt J, Jahn D, Heinz DW. Structure and function of enzymes in heme biosynthesis. *Protein Sci*. 2010 Jun;19(6):1137-61. doi: 10.1002/pro.405. PMID: 20506125; PMCID: PMC2895239.
- Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr*. 2016 Jun;173 Suppl:S10-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.071. PMID: 27234406
- Leon-Sicairos N, Reyes-Cortes R, Guadrón-Llanos AM, Madueña-Molina J, Leon-Sicairos C, Canizalez-Román A. Strategies of Intracellular Pathogens for Obtaining Iron from the Environment. *Biomed Res Int*. 2015;2015:476534. doi: 10.1155/2015/476534. Epub 2015 May 18. PMID: 26120582; PMCID: PMC4450229.
- Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020 Feb 3;11(2):88. doi: 10.1038/s41419-020-2298-2. PMID: 32015325; PMCID: PMC6997353.
- Litwin CM, Calderwood SB. Role of iron in regulation of virulence genes. *Clin Microbiol Rev*. 1993 Apr;6(2):137-49. doi: 10.1128/CMR.6.2.137. PMID: 8472246; PMCID: PMC358274.
- Loiseau L, Gerez C, Bekker M, Ollagnier-de Choudens S, Py B, Sanakis Y, Teixeira de Mattos J, Fontecave M, Barras F. *ErpA*, an iron sulfur (Fe S) protein of the A-type essential for respiratory metabolism in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13626-31. doi: 10.1073/pnas.0705829104. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17698959; PMCID: PMC1959432.
- Ma L, Terwilliger A, Maresso AW. Iron and zinc exploitation during bacterial pathogenesis. *Metallo-mics*. 2015 Dec;7(12):1541-54. doi: 10.1039/c5mt00170f. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26497057; PMCID: PMC4836889
- Ma R, Fang L, Chen L, Wang X, Jiang J, Gao L. Ferroptotic stress promotes macrophages against intracellular bacteria. *Theranostics* 2022; 12(5):2266-2289. doi:10.7150/thno.66663. <https://www.thno.org/v12p2266.htm>
- Malcom G. P. Page. The Role of Iron and Siderophores in Infection, and the Development of Siderophore Antibiotic. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(S7):S529-37
- Mazmanian SK, Skaar EP, Gaspar AH, Humayun M, Gornicki P, Jelenska J, Joachmiak A, Missiakas DM, Schneewind O. Passage of heme-iron across the envelope of *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2003 Feb 7;299(5608):906-9. doi:10.1126/science.1081147. PMID: 12574635.
- Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2007 Sep;71(3):413-51. doi: 10.1128/MMBR.00012-07. PMID: 17804665; PMCID: PMC2168645.

- Mihara, .H., Esaki, .N. Bacterial cysteine desulfurases: their function and mechanisms. *Appl Microbiol Biotechnol* 60, 12–23 (2002). <https://doi.org/10.1007/s00253-002-1107-4> Neilands JB. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds. *J Biol Chem*. 1995 Nov 10;270(45):26723-6. doi: 10.1074/jbc.270.45.26723. PMID: 7592901.
- Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):78-86. doi: 10.1159/000243791. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19907144; PMCID: PMC2855274.
- Noinaj N, Guillier M, Barnard TJ, Buchanan SK. TonB-dependent transporters: regulation, structure, and function. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:43-60. doi: 10.1146/annurev. micro.112408.134247. PMID: 20420522; PMCID: PMC3108441.
- Noinaj N, Buchanan SK, Cornelissen CN. The transferrin-iron import system from pathogenic *Neisseria* species. *Mol Microbiol*. 2012 Oct;86(2):246-57. doi: 10.1111/mmi.12002. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22957710; PMCID: PMC3468669.
- Ollagnier S, Mulliez E, Schmidt PP, Eliasson R, Gaillard J, Deronzier C, Bergman T, Gräslund A, Reichard P, Fontecave M. Activation of the anaerobic ribonucleotide reductase from *Escherichia coli*. The essential role of the iron-sulfur center for S-adenosylmethionine reduction. *J Biol Chem*. 1997 Sep 26;272(39):24216-23. doi: 10.1074/jbc.272.39.24216. PMID: 9305874.
- Oppermann S, Höflin S, Friedrich T. ErpA, *Escherichia coli* NADH:ubiquinon oksidoredüktazın (kompleks I) Fe/S küme biyogenezi için önemlidir ancak gerekli değildir. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2020 Aralık 1; 1861(12):148286. doi: 10.1016/j.bbabo.2020.148286. Epub 2020 8 Ağustos. PMID: 32777304.
- Perálvarez-Marín A, Baranowski E, Bierge P, Pich OQ, Lebrette H. Metal utilization in genome-reduced bacteria: Do human mycoplasmas rely on iron? *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Oct 18;19:5752-5761. doi: 10.1016/j.csbj.2021.10.022. PMID: 34765092; PMCID: PMC8566771.
- Pinske C, Sawers RG. 2012. A-Type Carrier Protein ErpA Is Essential for Formation of an Active Formate-Nitrate Respiratory Pathway in *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 194:. <https://doi.org/10.1128/jb.06024-11>
- Schmitt MP, Holmes RK. Iron-dependent regulation of diphtheria toxin and siderophore expression by the cloned *Corynebacterium diphtheriae* repressor gene *dtxR* in *C. diphtheriae* C7 strains. *Infect Immun*. 1991 Jun;59(6):1899-904. doi: 10.1128/iai.59.6.1899-1904.1991. PMID: 1828057; PMCID: PMC257940.
- Touati D. Iron and oxidative stress in bacteria. *Arch Biochem Biophys*. 2000 Jan 1;373(1):1-6. doi: 10.1006/abbi.1999.1518. PMID: 10620317.
- Troxell B, Hassan HM. Transcriptional regulation by Ferric Uptake Regulator (Fur) in pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Oct 2;3:59. doi: 10.3389/fcimb.2013.00059. PMID: 24106689; PMCID: PMC3788343.
- Waldron KJ, Rutherford JC, Ford D, Robinson NJ. Metalloproteins and metal sensing. *Nature*. 2009 Aug 13;460(7257):823-30. doi: 10.1038/nature08300. PMID: 19675642.
- Yeom J, Jeon CO, Madsen EL, Park W. Ferredoxin-NADP+ reductase from *Pseudomonas putida* functions as a ferric reductase. *J Bacteriol*. 2009 Mar;191(5):1472-9. doi: 10.1128/JB.01473-08. Epub 2008 Dec 29. PMID: 19114475; PMCID: PMC2648195.