

BÖLÜM 5

SELLÜLER VE SİSTEMİK DEMİR HEMOSTAZI

Ethem OZKAYA ¹
Orhan AYYILDIZ ²

GİRİŞ

Demir, yaşayan organizmalardaki en eski ve bol bulunan birkaç metalik iyonlardan birisidir. Demir hayatın tüm aşamalarında önemlidir ve birçok temel biyolojik süreçlerde yer alır. İnsan vücudundaki proteinlerin en az %2'si hemin porfirin halkası ve demir-sülfür (Fe-S) kümesi içerisinde kompleks oluşturan protein yan zincirlerine bağlı demiri kullanır. DNA sentezi ve onarımı, ATP üretimi ve oksijen taşınması demir içeren proteinlerin esas işlevlerinden sadece birkaçıdır.

Demir yaşam için elzem bir molekül olsa da toksik reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasına zemin hazırlayabilir. Oksijen açısından zengin olduğumuz ortamda bu süreç kaçınılmazdır ve demir ve reaktif oksijen ürünleri, insanlar ve bazı organizmalarda patolojik hadiselerde hücre ölümünün başlatıcısı ve aracısı olarak da bilinmektedir. Bu sebeple biyolojik sistemler, bir yandan demir toksisitelerini sınırlarken diğer yandan hücre işlevleri için gerekli demiri sağlayarak demir metabolizmasını kontrol etmektedir.

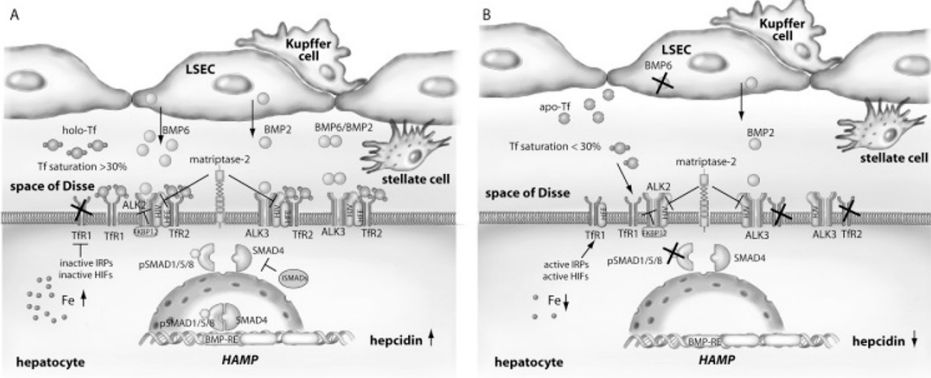
1. DEMİR BİYOLOJİSİ

Memelilerde, birkaç organ ve hücresel kompartmanlar demir homeostazını korumak amacıyla koordineli bir iletişim halindedir. Memelilerde demirin büyük çoğunluğu (yaklaşık %70) hemoglobin içerisinde bulunur ve dokulara oksijen taşınmasında kullanılır. Bunun dışında DNA onarımında, metabolik ve enzimatik reaksiyonlar gibi yaşayan hücre ve organizmaların çoğunda biyokimyasal işlevler için kullanılır.

Demir elektronları kolaylıkla alıp bırakabildiği, Fe⁺² ve Fe⁺³ durumları arasında geçiş yapabildiğinden dolayı da önem arz etmektedir.

¹ Uzm. Dr. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, dr.etemozkaya@gmail.com, ORCID iD:

² Prof. Dr. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, orhanay21@hotmail.com, ORCID iD:



NOT: Şekil Angeliki Katsarou, Kostas Pantopoulos Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis ilgili derlemesinden alınmıştır.

Hepcidin üzerine etkili olan KMP/SMAD sinyal yolağında KMP koreseptörü HJV'yi gerektirmektedir. HJV, bu sinyal yolağının negatif regülatörü olan transmembran yerleşimli serin proteaz 6' nın (TMPRSS6 veya matriptaz-2) temel hedefi konumundadır. Diğer negatif regülatörler inhibitör SMAD (iSMAD)'lardır ve bunlar da SMAD6 ve SMAD7' dir. Ek olarak immünofilin FKB12, ALK2' ye bağlanıp KMP6 etkileşimini bozarak demir sinyalizasyonunu hafifletir. Diğer bir yandan HFE, ALK3'e bağlanıp stabilize etmekte ve onu proteozomal bozunmalara karşı koruduğu bildirilmiştir.

KMP2 ve KMP6'nın hepcidin düzenleyicileri olarak davranan KMP ligandları olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinden (LSEC) KMP6 veya KMP2' nin ablasyonu demirin aşırı birikimine nedne olmaktadır. Karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinden (LSEC) salgılanan KMP2 ve KMP6' nın kombine ablasyonunda aşırı demir birikimini şiddetlendirmedeği göz önünde bulundurulduğunda, bu proteinlerin BMP6/BMP2 heterodimerleri olarak hepcidin sinyal yolağı üzerine etki etmesi olası gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Andreini, A. Rosato and L. Banci The relationship between environmental dioxygen and iron-sulfur proteins explored at the genome level, *PLoS One*, 2017, 12, e0171279
2. I. Bertini, A. Sigel and H. Sigel *Handbook on Metalloproteins*, New York, Marcel Dekker, 2001, p. 1800.
3. Andreini, C., Putignano, V., Rosato, A. & Banci, L. The human iron-proteome. *Metallomics* **10**, 1223–1231 (2018).
4. S. J. Dixon and B. R. Stockwell The role of iron and reactive oxygen species in cell death, *Nat. Chem. Biol.*, 2014, 10, 9–17.
5. M. D. Knutson Iron transport proteins: gateways of cellular and systemic iron homeostasis, *J.*

- Biol. Chem.*, 2017, 292, 12735–12743.
6. Muckenthaler, M.U., Rivella, S., Hentze, M.W., Galy, B., 2017. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 168 (3), 344–361.
7. K. Gkouvatso, G. Papanikolaou, K. Pantopoulos Regulation of iron transport and the role of transferrin *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 1820 (3) (2012), pp. 188–202
8. D. Galaris, A. Barbouti, K. Pantopoulos Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 1866 (12) (2019), p. 118535
9. S. Gulec, G.J. Anderson, J.F. Collins Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 307 (4) (2014), pp. G397–G409
10. H. Drakesmith, E. Nemeth, T. Ganz Ironing out ferroportin *Cell Metabol.*, 22 (5) (2015), pp. 777–787
11. G. Vashchenko, R.T. MacGillivray Multi-copper oxidases and human iron metabolism *Nutrients*, 5 (7) (2013), pp. 2289–2313
12. J. Wang, K. Pantopoulos Regulation of cellular iron metabolism *Biochem. J.*, 434 (3) (2011), pp. 365–381
13. Y. Cheng, O. Zak, P. Aisen, S.C. Harrison, T. Walz Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex *Cell*, 116 (4) (2004), pp. 565–576
14. Bartnikas, T. B. Known and potential roles of transferrin in iron biology. *Biometals* 25, 677–686 (2012).
15. Yu, Y. et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood* 136, 726–739 (2020).
16. A.K. Sendamarai, R.S. Ohgami, M.D. Fleming, C.M. Lawrence Structure of the membrane proximal oxidoreductase domain of human Steap3, the dominant ferrireductase of the erythroid transferrin cycle *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105 (21) (2008), pp. 7410–
17. A. Hamdi, T.M. Roshan, T.M. Kahawita, A.B. Mason, A.D. Sheftel, P. Ponka Erythroid cell mitochondria receive endosomal iron by a “kiss-and-run” mechanism *Biochim. Biophys. Acta*, 1863 (12) (2016), pp. 2859–2867
18. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., Gunshin Y., Romero M.F., Boron W.F., Nussberger S., Gollan J.L., Hediger M.A. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter *Nature*, 388 (1997), pp. 482–488
19. Illing A.C., Shawki A., Cunningham C.L., Mackenzie B. Substrate profile and metal-ion selectivity of human divalent metal-ion transporter-1 *J. Biol. Chem.*, 287 (2012), pp. 30485–30496
20. McKie A.T., Barrow D., Latunde Dada G. O., Rolfs A., Sager G., Mudaly E., Mudaly M., Richardson C., Barlow D., Bomford A., Peters T.J., Raja K.B., Shirali S., Hediger M.A., Farzaneh F., Simpson R.J. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron *Science*, 291 (2001), pp. 1755–1759
21. Abboud S., Haile D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism *J. Biol. Chem.*, 275 (2000), pp. 19906–19912
22. Mitchell C.J., Shawki A., Ganz T., Nemeth E., Mackenzie B. Functional properties of human ferroportin, a cellular iron exporter reactive also with cobalt and zinc *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 306 (2014), pp. C450–C459
23. Ohgami R.S., Campagna D.R., Greer E.L., Antiochos B., McDonald A., Chen J., Sharp J.J., Fujiwara Y., Barker J.E., Fleming M.D. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells *Nat. Genet.*, 37 (2005), pp. 1264–1269
24. Tabuchi M., Yoshimori T., Yamaguchi K., Yoshida T., Kishi F. Human NRAMP2/DMT1, which mediates iron transport across endosomal membranes, is localized to late endosomes and lysosomes in HEp-2 cells *J. Biol. Chem.*, 275 (2000), pp. 22220–22228
25. Shaw G.C., Cope J.J., Li L., Corson K., Hersey C., Ackermann G.E., Gwynn B., Lambert A.J., Wingert R.A., Traver D., Trede N.S., Barut B.A., Zhou Y., Minet E., Donovan A., et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation *Nature*, 440 (2006), pp. 96–100

26. Paradkar P.N., Zumbrennen K.B., Paw B.H., Ward D.M., Kaplan J. Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2 *Mol. Cell. Biol.*, 29 (2009), pp. 1007-1016
27. Knutson M., Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 38 (2003), pp. 61-88
28. White C., Yuan X., Schmidt P.J., Bresciani E., Samuel T.K., Campagna D., Hall C., Bishop K., Calicchio M.L., Lapierre A., Ward D.M., Liu P., Fleming M.D., Hamza I. HRG1 is essential for heme transport from the phagolysosome of macrophages during erythrophagocytosis *Cell Metab.*, 17 (2013), pp. 261-270
29. Gottlieb Y., Truman M., Cohen L.A., Leichtmann-Bardoogo Y., Meyron-Holtz E.G. Endoplasmic reticulum anchored heme-oxygenase 1 faces the cytosol *Haematologica*, 97 (2012), pp. 1489-1493
30. Garby L., Noyes W.D. Studies on hemoglobin metabolism. II. Pathways of hemoglobin iron metabolism in normal man *J. Clin. Invest.*, 38 (1959), pp. 1484-1486
31. Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C., Sonne O., Hoffman H.J., Law S.K., Moestrup S.K. Identification of the haemoglobin scavenger receptor *Nature*, 409 (2001), pp. 198-201
32. Hvidberg V., Maniecki M.B., Jacobsen C., Højrup P., Møller H.J., Moestrup S.K. Identification of the receptor scavenging hemopexin-heme complexes *Blood*, 106 (2005), pp. 2572-2579
33. Morgan E.H., Smith G.D., Peters T.J. Uptake and subcellular processing of ⁵⁹Fe-¹²⁵I-labelled transferrin by rat liver *Biochem. J.*, 237 (1986), pp. 163-173
34. LeLan C., Loréal O., Cohen T., Ropert M., Glickstein H., Lainé F., Pouchard M., Deugnier Y., Le Treut A., Breuer W., Cabantchik Z.I., Brissot P. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis *Blood*, 105 (2005), pp. 4527-4531
35. Nam H., Wang C.Y., Zhang L., Zhang W., Hojyo S., Fukada T., Knutson M.D. ZIP14 and DMT1 in the liver, pancreas, and heart are differentially regulated by iron deficiency and overload: implications for tissue iron uptake in iron-related disorders *Haematologica*, 98 (2013), pp. 1049-1057
36. Randell E.W., Parkes J.G., Olivieri N.F., Templeton D.M. Uptake of non-transferrin-bound iron by both reductive and nonreductive processes is modulated by intracellular iron *J. Biol. Chem.*, 269 (1994), pp. 16046-16053
37. Harris Z.L., Durley A.P., Man T.K., Gitlin J.D. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96 (1999), pp. 10812-10817
38. C.C. Philpott, S. Jadhav The ins and outs of iron: escorting iron through the mammalian cytosol *Free Radic. Biol. Med.*, 133 (2019), pp. 112-117
39. N. Santana-Codina, J.D. Mancias The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in health and disease *Pharmaceuticals*, 11 (4) (2018)
40. A. Nai, M.R. Lidonnici, G. Federico, M. Pettinato, V. Olivari, F. Carrillo, S. Geninatti Crich, G. Ferrari, C. Camaschella, L. Silvestri, F. Carlomagno NCOA4-mediated ferritinophagy in macrophages is crucial to sustain erythropoiesis in mice *Haematologica* (2020), 10.3324/haematol.2019.241232
41. N. Santana-Codina, S. Gableske, M.Q.D. Rey, B. Malachowska, M.P. Jedrychowski, D.E. Biancur, P.J. Schmidt, M.D. Fleming, W. Fendler, J.W. Harper, A.C. Kimmelman, J.D. Mancias NCOA4 maintains murine erythropoiesis via cell autonomous and non-autonomous mechanisms *Haematologica*, 104 (7) (2019), pp. 1342-1354
42. H. Drakesmith, E. Nemeth, T. Ganz Ironing out ferroportin *Cell Metabol.*, 22 (5) (2015), pp. 777-787
43. Z. Zhang, F. Zhang, X. Guo, P. An, Y. Tao, F. Wang Ferroportin1 in hepatocytes and macrophages is required for the efficient mobilization of body iron stores in mice *Hepatology*, 56 (3) (2012), pp. 961-971
44. D.L. Zhang, M.C. Ghosh, H. Ollivierre, Y. Li, T.A. Rouault Ferroportin deficiency in erythroid

- cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress *Blood*, 132 (19) (2018), pp. 2078-2087
45. J. Wang, K. Pantopoulos Regulation of cellular iron metabolism *Biochem. J.*, 434 (3) (2011), pp. 365-381
46. T. Ganz Systemic iron homeostasis *Physiol. Rev.*, 93 (4) (2013), pp. 1721-1741
47. S. Aschemeyer, B. Qiao, D. Stefanova, E.V. Valore, A.C. Sek, T.A. Ruwe, K.R. Vieth, G. Jung, C. Casu, S. Rivella, M. Jormakka, B. Mackenzie, T. Ganz, E. Nemeth Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin *Blood*, 131 (8) (2018), pp. 899-910
48. K. Pantopoulos Inherited disorders of iron overload *Front Nutrition*, 5 (2018), p. 103
49. C.A. Worthen, C.A. Enns The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body *Front. Pharmacol.*, 5 (2014), p. 34
50. P.J. Lim, T.L. Duarte, J. Arezes, D. Garcia-Santos, A. Hamdi, et al. Nrf2 controls iron homeostasis in haemochromatosis and thalassaemia via Bmp6 and hepcidin *Nature Metabolism*, 1 (2019), pp. 519-531
51. C.Y. Wang, Y. Xu, L. Traeger, D.Y. Dogan, X. Xiao, A.U. Steinbicker, J.L. Babitt Erythroferrone lowers hepcidin by sequestering BMP2/6 heterodimer from binding to the BMP type I receptor ALK3 *Blood*, 135 (6) (2020), pp. 453-456
52. M.U. Muckenthaler, S. Rivella, M.W. Hentze, B. Galy A red carpet for iron metabolism *Cell*, 168 (3) (2017), pp. 344-361
53. M. Vujic Spasic, R. Sparla, K. Mleczko-Sanecka, M.C. Migas, K. Breitskopf-Heinlein, S. Dooley, S. Vaulont, R.E. Fleming, M.U. Muckenthaler Smad6 and Smad7 are co-regulated with hepcidin in mouse models of iron overload *Biochim. Biophys. Acta*, 1832 (1) (2013), pp. 76-84
54. S. Colucci, A. Pagani, M. Pettinato, I. Artuso, A. Nai, C. Camaschella, L. Silvestri The immunophilin FKBP12 inhibits hepcidin expression by binding the BMP type I receptor ALK2 in hepatocytes *Blood*, 130 (19) (2017), pp. 2111-2120
55. L. Traeger, C.A. Enns, J. Krijt, A.U. Steinbicker The hemochromatosis protein HFE signals predominantly via the BMP type I receptor ALK3 in vivo *Commun Biol*, 1 (2018), p. 65
56. X. Xiao, S. Dev, S. Canali, A. Bayer, Y. Xu, A. Agarwal, C.Y. Wang, J.L. Babitt Endothelial Bmp2 knockout exacerbates hemochromatosis in Hfe knockout mice but not Bmp6 knockout mice *Hepatology* (2019)