

Demir ve Demir Metabolizması

Iron and Iron Metabolism

**Melike Sezgin Evim, Birol Baytan,
Adalet Meral Güneş**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Melike Sezgin Evim
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 05 64
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: melikevim@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 31/01/2012

Kabul Tarihi/Accepted: 07/06/2012

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Demir, birkaç bakteri türü hariç tüm canlı organizmalar için “esansiyel” bir elementtir. Demir metabolizması ile ilgili son yıllarda çok sayıda yeni yayınlar çıkmış olup, birçok yeni bulgu açıklanmıştır. Son yıllarda bulunan peptid yapıda bir hormon olan hepsidin, demir metabolizmasını barsaklardaki demir emilimini, makrofajlardan demir çıkışını ve hepatik depolardan demir salınımını etkileyerek düzenler. Hepsidin hücrelerden demir çıkışını, ferroportine bağlanarak ve onun yıkımını uyararak engeller. Hepsidin sentezi, serum demirinin yükselişi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Ayrıca intestinal demir emilimi demir regülatuar protein/demir responsive element (IRP/IRE) sistemi tarafından düzenlenmektedir. Demirin sistemik düzenlenmesi, duodenal enterositler tarafından ne kadar demir alınacağı, apikal divalent metal transporter 1 (DMT1) düzeyine bağlıdır ve bu düzey IRP/IRE sistemi tarafından ayarlanır. (*Güncel Pediatri* 2012; 10: 65-9)

Anahtar kelimeler: Demir, demir metabolizması, hepsidin

SUMMARY

Iron is an essential element for almost all living organisms except some bacteria. A great number of new articles related to the iron metabolism have been published in recent years explaining new findings. Hepsidine, a peptide hormone, that is recently found, regulates iron metabolism by effecting iron absorption from gut, secreting iron from hepatic store and flows iron from macrophages. Hepsidin blocks to efflux iron from cells by bounding to ferroportin and by inducing ferroportin destruction. The synthesis of hepsidin increases with rising serum iron and decreases at anemic or hypoxic conditions. In addition to that, the iron absorption from gut is regulated by IRP/IRE system. Systemic regulation of iron and the uptake of iron by duodenal enterocytes depend on apical DMPT1 level of which also is regulated by IRP/IRE system. (*Journal of Current Pediatrics* 2012; 10: 65-9)

Key words: Iron, iron metabolism, hepcidin

Giriş

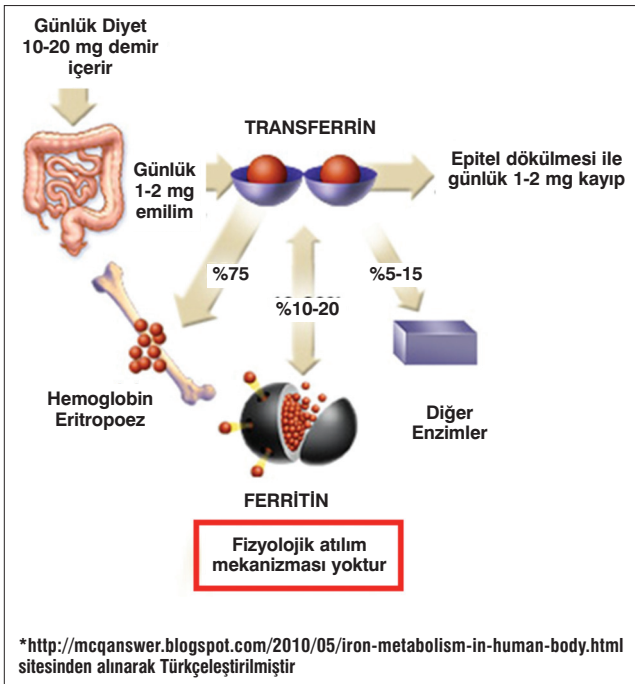
Demir insan için esansiyel bir elementtir. Elektron alıp verme özelliğinden dolayı; oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır (1). Birçok enzimin yapısına katılır ve/veya fonksiyonu için gereklidir. Demir insan vücudunda ferrik (Fe+3) veya ferröz (Fe+2) demir olarak iki formda bulunur. Demirin elektron değişimi, (Fe+3) ve (Fe+2), redoks aktivitesi için gereklidir. Demir fazlalığında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır (1-3). Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde,

%10'u miyogloblin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u başlıca karaciğer ve makrofajlarda depolanır. Organizmadan demiri atan fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelial hücreleri ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz (3-6) (Şekil 1).

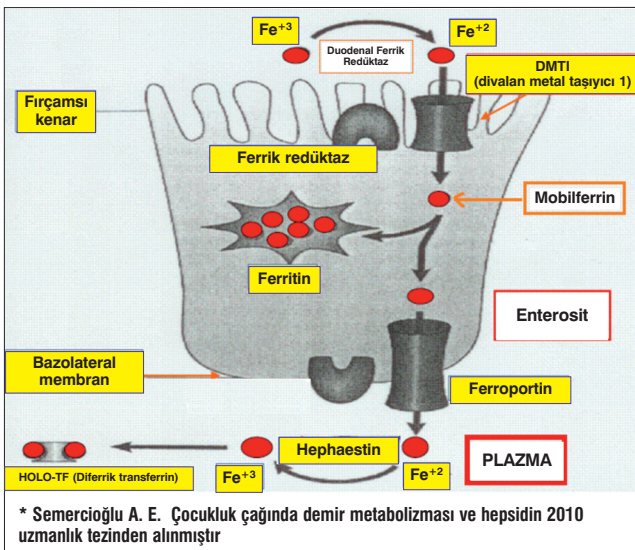
Demir duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Besinlerle alınan demirin %90 kadarı non-hem demiridir. Non-hem demirinin ancak %5'i emilir. Non-hem demiri gıdalarda Fe+3 kompleksler şeklindedir, emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise yüksek emilim oranına sahip olup, diyetteki faktörlerden çok az etkilenir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır (6-8).

Musin demir molekülünü bağlayabilme yeteneği olan bir proteindir. Musin-demir kompleksi duodenumun alkali ortamında emilim için gereklidir. Böylece demir ince bağırsak hücrelerin yüzeyinde bulunan "integrinler" aracılığı ile membrandan geçer ve sitoplazmik bir demir bağlayıcı protein olan "mobilferrin" ile bağlanır. Her bir molekül mobilferrin bir molekül demir bağlar. Mobilferrin, demiri hücrenin bazolateral yüzeyine taşır. Diyetle alınan Fe^{+3} , duodenumun fırçamsı kenarında duodenal ferrik

redüktaz (Dcytb) ile Fe^{+2} ye indirgenir ve divalent metal transporter 1 (DMT1) aracılığı ile fırçamsı kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Fe^{+2} hücrede ferritin olarak depolanıp, dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da ferroportin aracılığı ile basolateral membrandan plazmaya geçmektedir. Fe^{+2} hephaestin (Heph) aracılığı ile Fe^{+3} yükseltgenir ve transferine bağlanarak taşınır. Demir, ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (Tfr1) aracılığı ile hücrelere alınmaktadır (7) (Şekil 2).



Şekil 1. Demirin vücutta döngüsü



Şekil 2. Duodenumdan demir emilimi (Enterosit)

Demirin Hücreler Tarafından Alınması

Demir, transferrine yüklendikten sonra ağırlıklı olarak eritrosit öncülleri olmak üzere hücrelere taşınır. Her transferrin molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Makrofajlar fagositte ettikleri eritrositlerden demir alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanmaktadır. Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır (10-13).

Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenebilmesi için yine ferrik forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon işlemi plazmada bulunan, bakıra bağlı ferriksidaz işlevi gören seruloplazmin rol alır (14).

Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri (Tfr1, Tfr2) aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler (15). İki ayrı genle kodlanan Tfr1 ve Tfr2 şeklinde, iki farklı transferin reseptörü vardır. Tfr1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde bulunur. Tfr2 Tfr1'in homoloğu olup bu reseptöre diferrik transferin bağlanır. Tfr2 en çok karaciğerde, eritrositlerde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur. Tfr2 demir depoları sinyallerini karaciğere iletmede önemlidir (1,5,9) (Şekil 3).

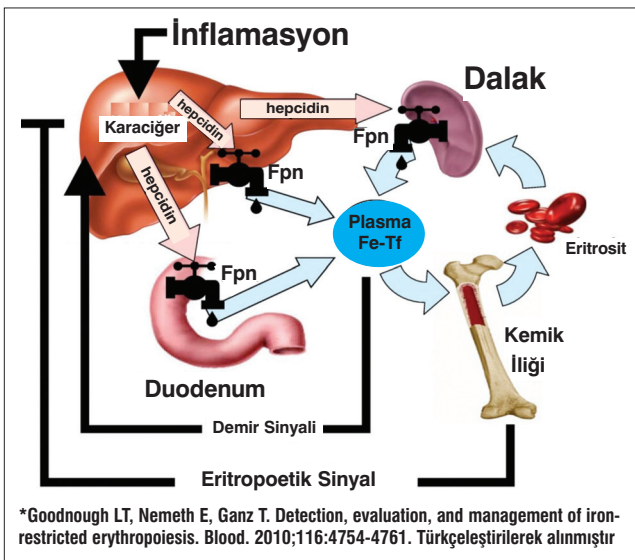
Hepsidin ve Organizmanın Demir Dengesi

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. 19. kromozomda bulunan HAMP geninde kodlanır. HAMP geni mutasyonu ile ağır demir birikimi olur. Hepsidin düzenlemeyi demirin kullanım ve depolanmasını koordine ederek ve demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır (16,17).

Hepsidin reseptörü, bir bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Ferroportin demirin hücreden plazmaya çıkarılmasını ve hefastinin yardımı ile plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Hepsidin ferroportine bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna yol açar. Bunun sonucunda ferroportinin membrandan kaybına yol açar. Hepsidin/ferroportin sistemi ayrıca patojenlerin demiri almalarını engelleyerek konakçı savunmasına katkı sağlar. İnterlökin-6 (IL-6) ve diğer sitokinlerle hepsidin arttığı, hemoglobinin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demiri, Emilimi engelleyerek azalttığı. Makrofajlardan demir atılımını azalttığı, hepsidin arttığı bütün durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir. Hepsidin hipoferrinemi yapıcı etkisi yanında eritroid öncü hücrelerinin çoğalmalarını ve yaşamlarını bozarak eritropoezi baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyonlar da oluşan süperoksit ve hidrojen peroksitin de, demir regülatuar protein'in (IRP), demir responsive element'lere (IRE) bağlanmasını azaltarak, demir metabolizmasına olumsuz etkileri de bilinmektedir (16-19). Anemi ve hipokside ise tersine hepsidin sentezi azalır, hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bunun sonucunda demir Emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı artar (18).

Hepsidin Ekspresyonunun Regülasyonu

IL6 hepsidin genini olan HAMP transkripsiyonunu STAT3 aktivasyonu ile yapmaktadır. STAT3, HAMP geninin başlangıç bölgesindeki düzenleyici elemente bağlanması ile hepsidin ekspresyonu uyarılmaktadır. Enfamasyonda hepsidin artışı IL6/STAT yolu ile olmaktadır (20).

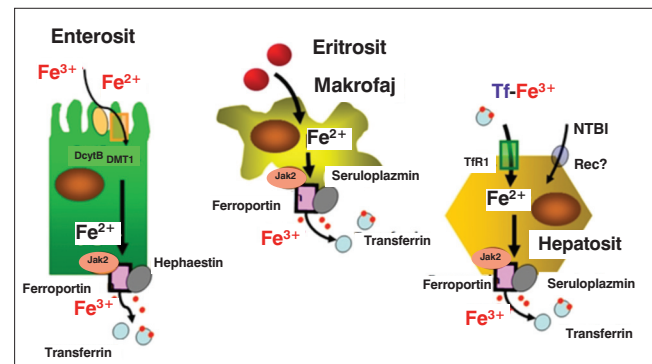


Şekil 3. Hepsidin demir metabolizmasındaki rolü

Hepsidin düzenlenmesinin ikinci yolu kemik morfogenetik protein (BMP)/Smad yolu ile olur. BMP'ler tümör growht factor (TGF-alfa) ailesinden otokrin hormonlardır. Hücre proliferasyonunda, diferasyonunda, apoptosiste, dokulara migrasyonda anahtar rol oynarlar. BMP'ler özellikle kardiak, nöral ve kıkırdak diferasyonunda esansiyal rol alırlar. Hemojuvelin (HJV) BMP'nin koreseptörü olarak BMP sinyalini artırır. Bunun sonucunda hepsidin ekspresyonunu artırır. HJV mutasyonunda BMP sinyali bozulur ve hepsidin artmadığı için çok erken yaşta başlayan demir birikimi ortaya çıkar (21-22).

Tüm BMP'ler, BMP'nin tip I ve tip II hücrelerin serin/treonin kinaz reseptörlerine, BMP-tipI/tipII reseptör kompleksi oluşturmasını içeren ortak sinyal yolunu kullanırlar. Bu kompleks RSmad denilen intrasellüler proteinin fosforilasyonunu sağlar. Bu protein hücrenin nükleusuna taşınır ve hedef geni aktive eder. İn vivo olarak solubul HJV (HJV-Fc) verildiğinde hepsidin azalırken ferroportinin arttığı, dalak demir depolarının mobilize olduğu, serum demir düzeyinin arttığı gösterilmiştir (21).

Normal ve patolojik şartlarda demir Emiliminde ve tüketimindeki değişiklikler serum transferin saturasyonunda büyük değişikliklere yol açmakta bu da hepatositlere halotransferrinin tarafından yansıtılmaktadır. Demir durumunun hissedilmesini halotransferrin sağlamaktadır. Hepatositler sadece demir regülatuar hormon olan hepsidini yapan ve salgılayan hücreler değil aynı zamanda sistemik demir dengesini yansıtan plazma halotransferrin konsantrasyonunun sensörleridir. Halotransferrin konsantrasyonları hepsidin mRNA konsantrasyonlarını hemojuvelin/BMP'e bağımlı yol üzerinden ayarlamaktadır. Bütün vücudun demir durumu transferin saturasyonu ile HFE-TfR1 kompleksine yansıtılmakta ve TfR2 ye iletilmektedir. Sonuçta transferin saturasyonu arttığında demiri azalmaya yönelik olaylar başlar (22-25) (Şekil 4).



Şekil 4. Demir dengesi

Organizmadaki Demir Dengesi

Hücresel düzeyde demir düzenlenmesinin moleküler kontrolü; demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyon düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hissedenden, hücre demir sensör proteinleri olan iron regülasyon proteinleri (IRP) ile demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidik bölgeyi içeren iron responsive elementler (IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin reseptörü (TfR) ve DMT1'in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve aminolevulinik asit sentaz (eALA-S)'in sentezlerini durdurur. Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücre demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmektedir. Hücre demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup, degradasyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak demir depolanır (26-28).

Organizmanın Sellüler Demir Dengesi

İntestinal demir emilimi IRP/IRE sistemi tarafından düzenlenmektedir. Demirin sistemik düzenlenmesi, duodenal enterositlerin ne kadar demir alacakları apikal DMT1 düzeyine bağlıdır ve bu düzey bazoleteral taraftan HFE ile sinyal alan kript hücrelerindeki demir miktarının etkilediği IRP/IRE sistemi tarafından ayarlanır. Kript HFE'si plazmadaki TfR1 ile fizyolojik ilişkisi ile organizma demir durumunu hissederek kript içi demir miktarını belirler. HFE β 2 mikroglobulinle hücre yüzeyine gelip demirle doymuş transferrinle temas ederek kriptte demir alınmasını sağlar. Otozomal resesif kalıtılan HFE gen mutasyonu sonucu HFE eksikliği erişkin tipi olan ve en çok görülen hemokromatosis'e yol açmaktadır (29-32).

Kaynaklar

1. Uysal Z. Demir Metabolizmasında, Demir Eksikliğinde ve Demir Fazlalığında Yenilikler. Ankara Ün Tıp Fak Mecmuası 1999;52:157-64.
2. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı, Ulusal Hematoloji Kongresi 2007: Ankara: 14-20.
3. Saltman P. Oxidative stress: a radical view. Semin hematol 1989;26:249-56.
4. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995;16:265-87.

5. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption-the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. Am J Hematol 1993;42:67-73.
6. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. N Engl J Med 2005;352:1741-4.
7. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. Biochim Biophys Acta 2006;1763:690-9.
8. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;289:981-6.
9. Ma Y, Yeh M, Yeh KY, Glass J. Iron Imports. V. Transport of iron through the intestinal epithelium. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;290:417-22.
10. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. World J Gastroenterol 2008;14:4101-10.
11. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature 2000;403:776-81.
12. Nemeth E, Preza GC, Jung CL, Kaplan J, Waring AJ, Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. Blood 2006;107:328-33.
13. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. Mol Biol Cell 2007;18:2569-78.
14. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Iron and copper, and their interactions during development. Biochem Soc Trans 2008;36:1258-61.
15. Deugnier Y, Brissot P, Lortal O. Iron and the liver: update 2008. J Hepatol 2008;48:113-23.
16. Semercioğlu A.E. Çocukluk çağında demir metabolizması ve hepsidin. Uzmanlık tezi. Çukurova Ün. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. 2010
17. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. Curr Opin Hematol 2004;11:251-4.
18. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. Clin Lab Haematol 2006;28:75-83.
19. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. Annu Rev Nutr 2006;26:323-42.
20. Pietrangeli A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. J Hepatol 2011;54:173-81.
21. Xia Y, Babitt JL, Sidis Y, Chung RT, Lin HY. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. Blood 2008;111:5195-204.
22. Beynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. Nat Genet 2009;41:478-81.
23. Kautz L, Meynard D, Besson-Fournier C, Darnaud V, Al Saati T, Coppin H, et al. BMP/Smad signaling is not enhanced in Hfe-deficient mice despite increased Bmp6 expression. Blood 2009;114:2515-20.
24. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. J Biol Chem 2006;281:28494-8.
25. Waheed A, Britton RS, Grubb JH, Sly WS, Fleming RE. HFE association with transferrin receptor 2 increases cellular uptake of transferrin-bound iron. Arch Biochem Biophys 2008;474:193-7.

26. Ganz T. Heparidin ve onun sistemik demir metabolizmasındaki rolü. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;507:29-35.
27. Fleming MD. Heparidin ve onun sistemik ve hücre demir metabolizmasındaki etkileri. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;208:151-8.
28. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. Nat Genet 2006;38:531-9.
29. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood 2010;116:4754-61.
30. Ward R. An update on disordered iron metabolism and iron overload. Hematology 2010;5:311-7.
31. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparidin-merkezi demir metabolizmasındaki düzenleyici. Eur J Haematol 2007;78:1-10.
32. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Heparidin düzenleme: demir detayları. J Clin Invest 117;2:1755-8.