



评述

血红素铁的肠铁吸收及调控机制研究进展

耿丽娜^{①②}, 李亚永^③, 于鹏^②, 常彦忠^{②*}, 段相林^{②*}

① 河北师范大学化学与材料科学学院, 石家庄 050016;

② 河北师范大学生命科学学院铁代谢分子生物学研究室, 石家庄 050016;

③ 石家庄市第九医院内科, 石家庄 050000

* 联系人, E-mail: chang7676@163.com; xlduan0311@163.com

收稿日期: 2011-12-12; 接受日期: 2012-02-01

国家自然科学基金(批准号: 30870265)、中国博士后科学基金(批准号: 20070410866)、河北省自然科学基金(批准号: C2010000410)、河北省自然科学基金青年基金(批准号: B2010000378)、河北师范大学博士基金(批准号: L2006B18)和河北师范大学青年基金(批准号: L2009Q09)资助项目

doi: 10.1360/052011-850

摘要 肠铁吸收及调节机制是机体维持铁稳态的关键环节. 对非血红素铁的吸收及调控机制研究较多, 而对血红素铁的报道较少, 对其吸收及调控机制还需深入研究. 本文依据最新的研究进展, 介绍了血红素铁的肠铁吸收途径及其调控机制, 希望对预防和治疗铁代谢相关疾病提供基础资料.

关键词
血红素铁
铁摄取
铁转运
铁代谢

近端小肠(十二指肠和空肠近端)是铁吸收的主要部位, 小肠铁吸收、转运及其调控机制的研究已成为国内外铁代谢研究的热点问题. 食物中的铁以两种存在形式, 即非血红素铁($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$)和血红素铁. 1955年以前, 人们普遍认为只有非血红素铁能够被机体吸收, 直到 Walsh 等人^[1]发现动物和人体可以从肉类食物中吸收大量的铁, 人们才开始关注血红素铁的研究. 非血红素铁在食物中含量较高, 但人体难以吸收. Fe^{2+} 在中性环境中很容易被氧化成不溶性的氢氧化铁或羟基铁二聚体, 而不易被小肠吸收. 此外, 肠道中的单宁酸、植酸等可络合 Fe^{2+} 形成不溶物, 阻止铁吸收^[2]. 血红素铁是生物态铁, 生物利用率高 (~25%), 机体约有 2/3 的铁依靠摄取血红素铁来获得. 在小肠酸碱环境下, 血红素铁是可溶的, 且不受单宁酸、植酸等影响^[3]. 对于缺铁性疾病, 如缺铁性贫血等, 用补血红素铁治疗是最有效的方法.

长期以来, 有关血红素铁的吸收及其调控机制

研究报道较少. 对于机体血红素铁代谢紊乱导致的多种卟啉病, 目前也缺乏有效的预防和治疗措施^[4,5]. 本文根据最新的报道, 介绍了血红素铁的吸收途径及其调控机制, 对全面揭示铁代谢机制和铁代谢紊乱相关疾病的发病机理具有理论意义和应用价值.

1 小肠吸收细胞对血红素铁的吸收过程

1.1 血红素铁的摄取

非血红素铁的吸收机制已基本清楚^[6](图 1), 即肠腔内的 Fe^{3+} 被 DcytB(十二指肠细胞色素 b)还原为 Fe^{2+} , 然后被 DMT1(二价金属离子转运蛋白 1)转运至小肠黏膜上皮的吸收细胞内; 在胞内, Hp(铁氧化转运辅助蛋白)将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} , 再由 Fp1(铁转运蛋白 1)介导从吸收细胞的基底端释放并进入血液循环.

血红素铁的吸收过程与非血红素铁的类似, 首先, 肠道中的血红素铁被小肠黏膜上皮吸收细胞(简

2006年, Qiu 等人^[18]证实了 HCP1 与叶酸有高亲和力, 是叶酸的有效转运体, 从而将 HCP1 更名为质子耦合叶酸转运体(proton-coupled folate transporter, PCFT). Laftah 等人^[19]也证实, HCP1/PCFT 是叶酸的转运体, 对血红素铁的亲和力很低. 研究还发现, PCFT/HCP1 介导的叶酸摄取是 pH 依赖过程^[20], 而 PCFT/HCP1 转运血红素铁不是 pH 依赖过程^[18]. 叶酸与血红素铁的摄取存在相互抑制现象, PCFT/HCP1 的抗体又会同时抑制叶酸和血红素铁的摄取, 表明十二指肠对叶酸和血红素铁的摄取至少存在两种摄取机制. PCFT/HCP1 虽然在铁营养和铁代谢中发挥生理功能, 但对于血红素铁来说, 它是一种低亲和力的转运蛋白.

(3) 受体和 HCP1 协同作用途径. Oates 和 West^[21]认为, 在血红素与其受体发生内吞作用过程中, HCP1 也被内化, 然后血红素被 HCP1 转运进细胞质, 再接受体途径的方式进行代谢, 或者是血红素在溶酶体中降解, 产生的 Fe^{2+} 被 DMT1 转运出细胞质, 再进入非血红素铁的循环途径.

(4) 转运体 HRG-1 途径. Rajagopal 等人^[22]认为, *HRG-1* (heme-responsive gene-1) 是真正的血红素铁转运体. *HRG-1* 最初是在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中通过基因组筛选被发现的. *HRG-1* 在脑、心脏、肾脏和小肠有高表达^[22,23]. 采用拓扑学模型和图形分析, 确定了 *HRG-1* 有 4 个跨膜域, 并且羧基末端残基具有与血红素铁直接结合或与血红素铁侧链发生功能的作用.

线虫有 4 种 HRG 的类似物 *HRG-1*, *HRG-4*, *HRG-5* 和 *HRG-6*, 而人只有 *HRG-1* 一种, 定位于染色体 12q13, HRG 对线虫或脊椎动物的血红素铁稳态非常重要. 当线虫的血红素铁缺乏时, *HRG-1* 和 *HRG-4* 的表达明显上升, 而 *HRG-5* 和 *HRG-6* 的表达不受影响. 对瞬时转染 HEK-293 细胞的裂解液进行血红素铁琼脂糖亲和层析法分析, 也证实了线虫的 *HRG-1* 和 *HRG-4* 与血红素铁有明显的结合作用, 并且结合作用受 pH 影响, pH 升高, 血红素铁结合 *HRG-1* 显著降低. 与 *HRG-1* 相比, *HRG-4* 可在较宽的 pH 范围内与血红素铁结合, 这与 *HRG-1* 和 *HRG-4* 的定位有关, *HRG-1* 定位于内涵体和溶酶体器官, 而 *HRG-4* 定位于质膜. 进一步实验表明, *HRG-1*, *HRG-4* 分别与血红素铁的代谢和摄取有关. 在 HEK293 细胞中, 人和线虫的 *HRG-1* 共同定位于内涵

体和溶酶体区域, 结合、转运血红素铁, 表明了 *HRG-1* 在进化中的保守性. 在非洲爪蟾的卵母细胞中异源表达 *HRG-1*, 导致血红素铁诱导的内部电流显著增大, 提示血红素穿过质膜的转运过程依赖 *HRG1*. 敲除非非洲爪蟾的 *HRG-1* 基因, 会导致严重的贫血、脑积水、躯体弯曲及卵黄管变短, 这些缺陷能被线虫的 *HRG-1* 治愈, 但线虫的 *HRG-1* 与非洲爪蟾的 *HRG-1* 在氨基酸水平上只有 20% 相同.

目前对于 *HRG-1* 的分子生物学功能, 以及血红素铁通过转运体 *HRG-1* 被摄取, 进入吸收细胞后的代谢过程均不清楚.

1.2 血红素铁的转运

目前认为, 哺乳动物中血红素的输出与 FLVCR (feline leukemic virus, sub-group C receptor), ABCG2 (A breast cancer drug resistance protein), ABCB6, ABC-me(ABC-mitochondrial erythroid)和 ABCB10 这 5 种蛋白有关.

(1) FLVCR 途径. FLVCR 与 HCP1 类似, 是主要易化分子超家族成员, 人 FLVCR 由 560 个氨基酸组成, 具有 12 个跨膜区域, 分子量为 60 kD, 最初是由猫白血病毒病的细胞表面蛋白受体被确认和克隆的^[24,25]. FLVCR 在外周血淋巴细胞和 T 细胞等造血细胞中都有表达, 在胎盘、肝脏、胰脏和肾脏中有低表达^[25]. Quigley 等人^[26]的实验表明, 在大鼠的肾小管上皮细胞和肝癌 K562 细胞中, FLVCR 介导锌中叶啉的输出, FLVCR 还有介导血红素输出的作用, 这对于红细胞的分化非常重要. 缺乏 FLVCR 的小鼠不能形成红细胞, 会在妊娠中期死亡, 这些小鼠还会产生颅面和四肢畸形. 同时, 研究认为, 在巨噬细胞吞噬衰老的红细胞时, FLVCR 在血红素的输出中也发挥重要作用, 这与 Knutson 等人^[27]的研究结果一致, 他们认为并不是所有的血红素铁都在巨噬细胞中降解为胆绿素、 Fe^{2+} 和 CO, 即进入吸收细胞内的少部分血红素铁可能仍以血红素铁的形式被转运出吸收细胞. 虽然还没有在体实验证明这一过程, 但有人在 caco-2 细胞中发现了血红素从细胞基底端向细胞游离端的转运, 该过程可能是由 ABCG2 或 FLVCR 作用完成^[26,28].

(2) ABCG2 途径. ABCG2 即三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2, 定位于细胞膜, 是 ABC 超家族膜转运蛋白成员, 人类的 ABCG2 位于 4q22, 由 16 个外显子

和 15 个内含子组成。ABCG2 只有一条肽链和一个 ABC 结合盒, 是一个半分子转运体, 分子量为 70 kD, 有 6 个假定跨膜域。最初在乳腺癌细胞中, ABCG2 作为一种耐药性蛋白被发现^[29]。ABCG2 主要分布于有分泌和排泄功能的组织, 如小肠和结肠的上皮、血管内皮细胞等, 负责这些器官内药物、毒素、代谢产物的排毒功能^[30]。2002 年, Jonker 等人^[31]偶然发现了 ABCG2 具有运输血红素的重要功能, 对敲除 ABCG2 的小鼠改变饮食, 会导致小鼠皮肤的光敏感性的变化, 由此推测, ABCG2 在血红素的转出中发挥作用。

ABCG2 和 FLVCR 是在造血细胞中表达的压力诱导蛋白。由于过多的卟啉对细胞有毒性作用, 这两种蛋白在红细胞生成过程中能够通过转运出过量的血红素或卟啉, 从而缓解氧化压力下血红素对细胞的毒性作用, 以确保造血细胞在缺氧状态下的存活及正常分化, 其是在缺氧情况下 HO-1 降解血红素的一个补充措施^[32]。然而, 研究发现^[16], 在小肠中只检测到有 FLVCR mRNA 的表达, 未检测到蛋白水平表达; 在十二指肠纹状缘处检测到有 ABCG2 蛋白表达。因此, FLVCR 是否在小肠有表达, 以及它与 ABCG2 是否在吸收细胞中转运血红素铁及其相关机制仍有待进一步研究。

(3) ABCB6 途径。研究证实, ABC(ATP 结合盒蛋白)可在多种细菌中转运血红素或结合载体蛋白上的血红素^[33]。Krishnamurthy 等人^[34]报道, ABCB6 主要在线粒体外膜上表达, 可转运血红素及其他卟啉类化合物, 另外, ABCB6 在质膜和高尔基体也有表达。Paterson 等人^[35]和 Roby 等人^[36]发现, 有两种不同分子量的 ABCB6 存在, 低分子量的 ABCB6 主要在线粒体外膜表达, 而高分子量的 ABCB6 主要在质膜表达, 且不能转运血红素和粪卟啉 III, 这可能是由于 ABCB6 定位区域不同, 功能不同^[23]。Miyazaki 等人^[37]推测, 线粒体与高尔基体中的 ABCB6 功能不同, 是因为高尔基体中的 ABCB6 比线粒体中的 ABCB6 缺乏一个氨基端的前导肽。

哺乳动物 ABCB6 能在功能上补偿酵母 *atm1-1* 突变体中铁的过量聚集, 该突变体缺乏一种线粒体 ABC 的转运体, 这种转运体与哺乳动物的 ABCB7 具有最近的同源性^[23], 但 ABCB6 在线粒体外膜, 而 ABCB7 和 *Atm1P* 定位于线粒体内膜, 它们功能的同源性尚不清楚。该研究暗示了 ABCB6 有转运血红素

和卟啉类化合物的可能性, ABCB6 也像绝大多数的 ABC 转运体一样, 在内质网类的分泌器官中发挥作用, 在红细胞中承担转出血红素的功能。

此外, ABC-me 和 ABCB10(均为 ATP 结合盒转运蛋白)也有转运血红素铁的功能^[38,39]。ABC-me 定位于线粒体内膜, 在胚胎及成熟的红细胞组织表达甚高。在细胞系及主要造血细胞的红细胞成熟期 ABC-me 高表达, 从而提高红白血病细胞中血红蛋白的合成。由此推测, ABC-me 在与血红素生物合成相关的线粒体转运中发挥关键作用。与 ABC-me 相应的人体中的同源蛋白是 ABCB10, 在血红素的生物合成及造血过程中发挥转运功能。

2 血红素铁吸收的调控机制

血红素铁有非常重要的生物功能, 但同时又有毒性, 因此, 细胞需要严格的调控机制来控制胞内血红素铁的水平, 这就需要多种蛋白相互协调来实现。

2.1 血红素铁生物合成的调控

机体中血红素铁的来源有两种途径: 一是饮食中肉类食物分解后产生的血红蛋白和肌红蛋白, 约占饮食铁的 1/3; 二是生物体内自身合成。血红素铁主要在红细胞和肝脏间质细胞中合成, 分别用于血红蛋白、细胞色素和血红素蛋白的合成。血红素铁合成的起始和最终过程均在线粒体中进行, 其他中间步骤在胞液中进行^[10], 其中最主要的步骤是 ALA (δ -Aminolevulinic acid, δ -氨基- γ -酮戊酸)的合成^[34]。

ALSA 是血红素生物合成的限速酶, 有两种基因编码 *ALSA1* 和 *ALSA2*, 分别调控红细胞、肝细胞中血红素的合成^[40], 可能影响血红素的吸收。此外, 血红素的生物合成需要 Fe^{2+} 的参与, 那么与 Fe^{2+} 吸收的相关蛋白, 如 Tf(转铁蛋白), TfR(转铁蛋白受体), DMT1, Ft(ferritin, 铁蛋白), Fp1, Hp, HFE(血色病相关蛋白)也可能影响血红素的吸收^[13]。但这些蛋白对血红素铁的具体调控机制还有待研究。

有 8 种酶参与血红素铁的生物合成过程, 每一种酶的缺陷, 都会导致卟啉症。新的突变型卟啉症还在不断出现。目前, 对于卟啉症的发病率、发病机制及与铁代谢紊乱的关系还不清楚^[5], 主要采取对症处理措施。

2.2 血红素铁摄取的调控

目前认为, 血红素铁的摄取是在血红素受体、HRG1 及 HCP1 的作用下完成的, 因此血红素铁的吸收首先受血红素受体、HRG1 和 HCP1 表达的调控. 研究发现, HCP1 也可以介导锌卟啉的吸收, 因此推测卟啉环结构在 HCP1 介导吸收过程中起重要作用^[16]. 他们还发现, HCP1 蛋白能够在肠上皮吸收细胞游离面和细胞质之间进行迁移和重新分配, 铁缺乏时主要在吸收细胞游离面分布, 铁过载时在胞质基质的内涵体中分布, 但造成这种分布变化的具体机制尚不明确. 此外, HCP1 在 mRNA 水平的表达还受低氧的调控, 但是在 HCP1 的启动子区却并没有发现 HIF1(hypoxia-inducible transcription factor 1, 低氧诱导转录因子)的结合位点, 其相关的调节机制还有待进一步研究. 体外实验发现, 培养的细胞中 HCP1 介导的血红素铁转运量很低. 据此推测, 在离体分析中可能缺乏某种辅助转运因子. 鉴于 HCP1 转运血红素铁是一个能量依赖的过程, 该因子在机体内也许能够为转运血红素铁提供必需的能量^[32].

研究发现, 当机体缺铁, 非血红素铁摄取增加时, HCP1mRNA 的表达没有变化, 但在缺氧条件下, 其表达会增加^[16]. 同样, 铁过载时, HCP1 从微绒毛膜转移到吸收细胞的基底端, 但 HCP1 蛋白的表达不随肠道铁含量发生变化. 这说明 HCP1 对于机体增加血红素铁的能力有限, 同时也暗示, 除了 HCP1 还需要其他的调节蛋白来调节血红素铁的吸收.

Rajagopal 等人^[22]认为, 在血红素低浓度时, 血红素转运蛋白的编码基因表达会上调, 以增大血红素的摄取量. 通过 RNA 斑点实验及 qRT-PCR 实验分析表明, 在血红素浓度为 4 $\mu\text{mol/L}$ 时, HRG-4 的 mRNA 上调 40 倍, 而血红素浓度为 20 或 50 $\mu\text{mol/L}$ 时, 检测不到 HRG-4. 他们还发现, 斑马鱼 HRG-1 对红细胞的形状、维持及成熟有重要作用, 并且线虫和斑马鱼的 HRG-1 在调控血红素稳态中有高度的保守作用. 改变细胞血红素和铁状态及化学诱导 MEL 细胞产生白蛋白, 均不能改变哺乳动物细胞中 HRG-1 的转录水平, 但其研究结果不排除 HRG-1 在翻译后水平被调控.

2.3 血红素铁转运的调控

FLVCR 对红细胞的生成非常重要, 在红细胞生

成的初期阶段, 血红素合成增加, FLVCR 的表达也会随之上升, 以避免过量血红素产生对细胞造成损伤^[32], 当珠蛋白合成增加及血红蛋白开始合成时, FLVCR 的表达会减少. FLVCR 可避免血红素产生的细胞毒性, 维持血红素在正常的水平, 以调控珠蛋白的转录和血红素的生物合成.

ABCB6 的活性受胞内血红素水平的调控. 用化学试剂(琥珀酸丙酮)抑制血红素的生物合成可使 ABCB6 低表达, ABCB6 的异常表达又会造成原卟啉的聚集, 并导致血红素生物合成多种基因 mRNA 的上调. RNAi 敲除 ABCB6 会使血红素合成减少, 进一步说明了 ABCB6 的表达与血红素的合成成正相关. 此外, 用血红素前体 ALA 处理细胞时, ABCB6^{+/-}细胞中原卟啉的累积量是野生型细胞的一半^[41].

ABCG2 的表达受 HIF1 的调控, 低氧时, HIF1 调控 ABCG2 的表达上升, 转出卟啉类化合物, 以降低胞内血红素或卟啉的水平, 提高低氧下细胞的存活能力^[40]. 低氧条件下, ABCG2^{-/-}祖细胞存活率降低, 而通过琥珀酰丙酮抑制血红素的生物合成和避免卟啉类化合物的聚集, 从而保证 ABCG2^{-/-}祖细胞的存活. 红细胞过表达 ABCG2 可降低原卟啉的水平^[41], 因此, ABCG2 在多种干细胞中发挥细胞保护功能. 低氧条件下, ABCG2 通过调节胞内卟啉的水平, 来提高造血细胞的耐受能力, 以减少血活性氧的产生, 并防止线粒体受伤害而致细胞凋亡^[28].

2.4 血红素铁降解的调控

HO-1 和 HO-2 具有降解血红素的作用. HO-1 的表达受多种因素诱导, 如氧化应激、炎症、NO、铁缺乏、金属离子、紫外光照射等. 这些因素通过诱导 HO-1 的表达, 可降低过氧化物血红素的水平, 使细胞免受损伤. 在 HO-1 基因敲除的小鼠及及 HO-1 表达受损的人体实验中已证实, 机体对外界应激的抵抗力明显减弱. 相比之下, HO-2 主要在脑、睾丸表达, 且不受诱导^[42]. 长期以来, 人们认为 HO-1 在血红素的代谢中起主要作用. 研究表明, 在巨噬细胞吞噬衰老的红细胞之后 4 h, HO-1 的表达达到最大^[43]. 缺铁时, HO-1 表达和血红素吸收都会上调, HO-1 的活性和血红素铁的吸收都在十二指肠表现最高, 十二指肠同时又是血红素受体和 HCP1 表达最高的地方. 铁缺乏可以引起 HO-1 活性的提高, 进而间接影响血红素铁的吸收^[17]. 进入细胞的血红素被 HO-1 降解后释

放出胆绿素、CO 和 Fe^{2+} 。

血红素铁是生物态铁, 具有非常重要的生物功能, 但自 1979 年提出血红素按受体途径摄取以来, 其在机体的摄取、转运、代谢及调控等问题, 至今 30 余年仍没有定论。对于提出的血红素铁的多种摄取途径, 仍需要进一步完善和确证。在多种摄取途径中, 是一种摄取机制在起作用, 还是两种或两种以上的

摄取机制协同发挥作用? 究竟哪种途径是摄取的优势途径, 该优势途径的调控机制是什么? 是否还存在新的摄取途径及调控机制? 如何从分子、基因水平预防和治疗卟啉症? 这些都是铁代谢研究领域密切关注并亟待解决的问题, 对研究铁代谢紊乱相关疾病的发病机制、预防和治疗具有理论指导意义, 需要投入相当多的时间和精力去深入研究。

参考文献

- 1 Walsh R J, Kaldor I, Brading I, et al. The availability of iron in meat: some experiments with radioactive iron. *Australas Ann Med*, 1955, 4: 272–276
- 2 Bjorn-Rasmussen E. Iron absorption from wheat bread. Influence of various amounts of bran. *Nutr Metab*, 1974, 16: 101–110
- 3 Carpenter C E, Mahoney A W. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1992, 31: 333–367
- 4 Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet*, 2005, 365: 241–252
- 5 Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica*, 2009, 94: 395–408
- 6 West A R, Oates P S. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 4101–4110
- 7 Grasbeck R, Kouvonen I, Lundberg M, et al. An intestinal receptor for heme. *Scand J Haematol*, 1979, 23: 5–9
- 8 Tenhunen R, Grasbeck R, Kouvonen I, et al. An intestinal receptor for heme: its parital characterization. *Int J Biochem*, 1980, 12: 713–716
- 9 Callender S T, Mallett B J, Smith M D. Absorption of haemoglobin iron. *Br J Haematol*, 1957, 3: 186–192
- 10 Heinrich H C, Gabbe E E, Kugler G. Comparative absorption of ferri-haemoglobin- ^{59}Fe -Ferro-haemoglobin- ^{59}Fe and $^{59}\text{Fe}^{3+}$ - $^{59}\text{Fe}^{2+}$ in humans with normal and depleted iron stores. *Eur J Clin Invest*, 1971, 1: 321–327
- 11 Galbraith R A, Sassa S, Kappas A. Heme binding to murine erythroleukemia cells. Evidence for a heme receptor. *J Biol Chem*, 1985, 260: 12198–12202
- 12 Grasbeck R, Majuri R, Kouvonen I, et al. Spectral and other studies on the intestinal haem receptor of the pig. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 700: 137–142
- 13 Worthington M T, Cohn S M, Miller S K, et al. Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280: G1172–G1177
- 14 Vaghefi N, Guillochon D, Bureau F, et al. The effect of cysteine and 2,4-dinitrophenol on heme and nonheme absorption in a rat intestinal model. *J Nutr Biochem*, 2000, 11: 562–567
- 15 Wyllie J C, Kaufman N. An electron microscopic study of heme uptake by rat duodenum. *Lab Invest*, 1982, 47: 471–476
- 16 Shayeghi M, Latunde-Dada G O, Oakhill J S, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, 2005, 122: 789–801
- 17 Hentze M W, Muckenthaler M U, Andrews N C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 2004, 117: 285–297
- 18 Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*, 2006, 127: 917–928
- 19 Laftah A H, Latunde-Dada G O, Fakhri S, et al. Haem and folate transport by proton-coupled folate transporter/haem carrier protein 1 (SLC46A1). *Br J Nutr*, 2009, 101: 1150–1156
- 20 Nakai Y, Inoue K, Abe N, et al. Functional characterization of human proton-coupled folate transporter/heme carrier protein 1 heterologously expressed in mammalian cells as a folate transporter. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322: 469–476
- 21 Oates P S, West A R. Heme in intestinal epithelial cell turnover, differentiation, detoxification, inflammation, carcinogenesis, absorption and motility. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 4281–4295
- 22 Rajagopal A, Rao A U, Amigo J, et al. Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. *Nature*, 2008, 453: 1127–1131
- 23 Severance S, Hamza I. Trafficking of heme and porphyrins in metazoa. *Chem Rev*, 2009, 109: 4596–4616
- 24 Tailor C S, Willett B J, Kabat D. A putative cell surface receptor for anemia-inducing feline leukemia virus subgroup C is a member of a

- transporter superfamily. *J Virol*, 1999, 73: 6500–6505
- 25 Quigley J G, Burns C C, Anderson M M, et al. Cloning of the cellular receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a retrovirus that induces red cell aplasia. *Blood*, 2000, 95: 1093–1099
- 26 Quigley J G, Yang Z, Worthington M T, et al. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell*, 2004, 118: 757–766
- 27 Knutson M D, Oukka M, Koss L M, et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 1324–1328
- 28 Krishnamurthy P, Ross D D, Nakanishi T, et al. The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme. *J Biol Chem*, 2004, 279: 24218–24225
- 29 Bailey-Dell K J, Hassel B, Doyle L A, et al. Promoter characterization and genomic organization of the human breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette transporter G2) gene. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1520: 234–241
- 30 Krishnamurthy P, Schuetz J D. The ABC transporter Abcg2/Bcrp: role in hypoxia mediated survival. *Biometals*, 2005, 18: 349–358
- 31 Jonker J W, Buitelaar M, Wagenaar E, et al. The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15649–15654
- 32 Latunde-Dada G O, Simpson R J, McKie A T. Recent advances in mammalian haem transport. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31: 182–188
- 33 Burkhard K A, Wilks A. Functional characterization of the *Shigella dysenteriae* heme ABC transporter. *Biochemistry*, 2008, 47: 7977–7979
- 34 Krishnamurthy P C, Du G, Fukuda Y, et al. Identification of a mammalian mitochondrial porphyrin transporter. *Nature*, 2006, 443: 586–589
- 35 Paterson J K, Shukla S, Black C M, et al. Human ABCB6 localizes to both the outer mitochondrial membrane and the plasma membrane. *Biochemistry*, 2007, 46: 9443–9452
- 36 Robey R W, Steadman K, Polgar O, et al. Pheophorbide A is a specific probe for ABCG2 function and inhibition. *Cancer Res*, 2004, 64: 1242–1246
- 37 Miyazaki E, Kida Y, Mihara K, et al. Switching the sorting mode of membrane proteins from cotranslational endoplasmic reticulum targeting to posttranslational mitochondrial import. *Mol Biol Cell*, 2005, 16: 1788–1799
- 38 Shirihai O S, Gregory T, Yu C, et al. ABC-me: a novel mitochondrial transporter induced by GATA-1 during erythroid differentiation. *EMBO J*, 2000, 19: 2492–2502
- 39 Graf S A, Haigh S E, Corson E D, et al. Targeting, import, and dimerization of a mammalian mitochondrial ATP binding cassette (ABC) transporter, ABCB10 (ABC-me). *J Biol Chem*, 2004, 279: 42954–42963
- 40 Puy H, Gouya L, Deybach J C. Porphyrias. *Lancet*, 2010, 375: 924–937
- 41 Hamza I. Intracellular trafficking of porphyrins. *ACS Chem Biol*, 2006, 1: 627–629
- 42 Trakshel G M, Kutty R K, Maines M D. Purification and characterization of the major constitutive form of testicular heme oxygenase. The noninducible isoform. *J Biol Chem*, 1986, 261: 11131–11137
- 43 Delaby C, Pilard N, Hetet G, et al. A physiological model to study iron recycling in macrophages. *Exp Cell Res*, 2005, 310: 43–53

Intestinal Absorption of Heme Iron and Its Regulation Mechanism

GENG LiNa^{1,2}, LI YaYong³, YU Peng², CHANG YanZhong² & DUAN XiangLin²

1 College of Chemistry and Material Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China;

2 Laboratory of Iron Metabolism and Molecular Biology, College of Life Sciences, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China;

3 Internal Medicine Department, the Ninth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050016, China

Intestinal iron absorption and its regulation are the key step in iron homeostasis. A large number of reports are involved in the absorption and regulation mechanism of non-heme iron; however, those of heme iron are much less, which still remains to be elucidated. Thus, the study of heme iron absorption and regulation has received much attention in recent years. This review summarizes the possible pathways and molecular mechanisms of heme intake by small intestine and its regulation according to the latest research progress. It will facilitate the understanding of iron absorption especially heme iron and regulation mechanism by intestine, which is important to prevention and treatment of iron metabolism disorders and iron-related diseases.

heme iron, iron intake, iron transport, iron metabolism

doi: 10.1360/052011-850