



血红素的生理分布与调控

宋艳群^①, 祝融峰^{②③}, 陈鹏^{①②*}^① 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871^② 北京大学-清华大学生命科学联合中心, 北京 100871^③ 北京大学前沿交叉学科研究院, 北京 100871

*通讯作者, E-mail: pengchen@pku.edu.cn

收稿日期: 2015-09-28; 接受日期: 2015-10-17; 网络版发表日期: 2015-10-28

doi: 10.1360/N032015-00198

摘要 血红素在几乎所有生命体内都是一类不可缺少的辅基小分子. 血红素以及由它参与形成的蛋白功能多样, 对细胞甚至整个生理过程都极具意义. 然而由于其本身的毒性, 血红素备受细胞重视并且受到严格的浓度调控. 这种调控涉及多个相对独立的途径, 共同维持生命体中血红素浓度的稳定. 其失调则会对生命体造成多种损伤, 这类损伤如卟啉病等, 很多时候甚至是致命的.

关键词血红素
血红素分布
血红素调控
血红素稳态平衡

1 引言

血红素分子是生命体内铁元素的一种重要存在形式, 并且是生命体代谢活动中不可缺少的小分子辅基, 它几乎存在于所有的动物、植物、细菌、真菌、蓝藻等生命体中. 血红素在体内的功能与调控被不断深入挖掘, 其体内合成与降解途径也被深入研究与解析. 至今, 血红素功能及血红素结合蛋白调控的生理学研究仍然是生命科学研究中的重要领域.

血红素的化学结构最早由德国生物化学家 Hans Fischer 鉴定. 之后他又实现了人造血红素的合成, 并因此在 1930 年被授予诺贝尔化学奖^[1]. 血红素的化学结构包含了一个原卟啉环以及环中配位的二价铁原子(有时可以为三价). 在一般高等哺乳动物体内, 以血红素形式存在的铁约占体内铁总含量的 1/2, 是生命体中铁代谢的重要一环. 在分子层面上, 铁配位后形成的血红素, 其催化活性大大降低, 进而可以在体内保持相对较高的游离浓度并参与体内多样的化学催化反应和生理功能^[2]. 在生理层面上, 血红素分子是维持体内铁元素动态平衡的重要一环并且

更易从外界获取. 本文以血红素的类型和目前发现的功能为引, 重点介绍血红素在生命体中的调控过程.

2 血红素结构、分类及其在生命体内的功能

2.1 血红素结构及分类

在目前发现的血红素结合蛋白中, 血红素有多种存在形式, 其主要区别在于卟啉环侧链不同, 而其共同特征都是从血红素 b 型结构衍化而来. 血红素 b 是哺乳动物体内血红素的主要存在形式(图 1), 广泛存在于血红蛋白、肌红蛋白和细胞色素等蛋白质中, 其 4 个吡咯环包括两个羧乙基侧链、两个乙烯基以及 4 个甲基侧链. 目前发现的其他种类血红素结构有血红素 a、血红素 o、血红素 c 等(图 1).

其中, 血红素 a 在 1951 年被德国生物化学家 Otto Warburg 发现^[3]并被鉴定是细胞色素 c 氧化酶的活性成分, 其结构在 1975 年被核磁共振(NMR)结果证实. 在血红素 b 的基础上将 8 号位的甲基侧链氧化成醛基侧链并且将 2 号位的乙烯基替换成 17 碳的类

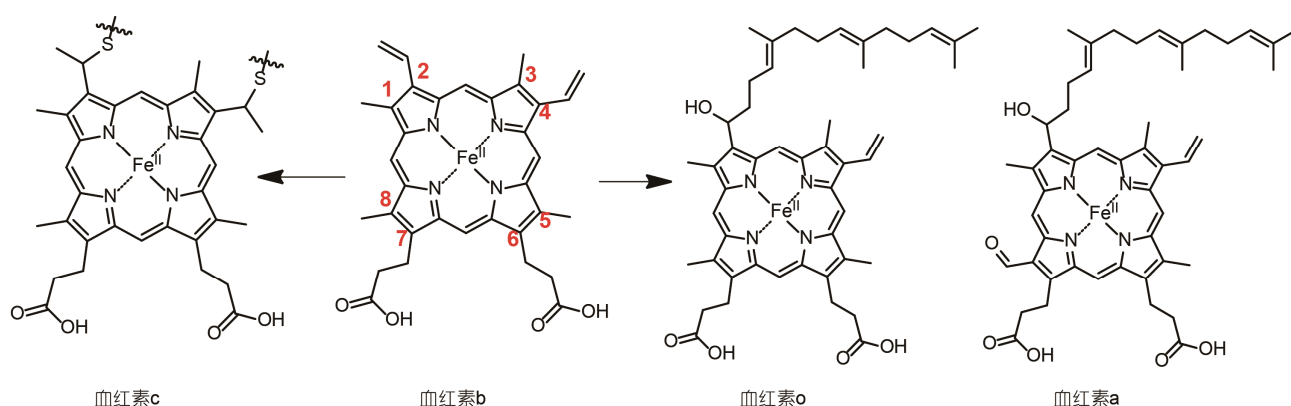


图1 体内最常见的血红素类型及其结构

异戊二烯的结构就形成了血红素 a 的结构; 而血红素 o 则和血红素 a 的结构很相似, 只是在 8 位没有发生侧链变化. 血红素 o 仅在大肠杆菌中被发现, 发挥着与血红素 a 在哺乳动物中氧化还原相似的功能^[4]. 20 世纪中叶, 科学家在细胞色素 c 以及细胞色素 bc₁ 复合物中发现了血红素 c. 这种构型的血红素的两个乙烯基侧链与蛋白上的半胱氨酸巯基发生加成反应, 通过共价键相连^[5].

除此之外, 还有一些其他的血红素存在形式. 它们分别是血红素 l^[6]、血红素 m、血红素 D^[7]及血红素 S. 它们同样是基于血红素 b 的衍化结构, 前两种通过与蛋白共价结合形成特定的结构, 具有特殊的功能; 后两种则是侧链的种类不同, 存在于特殊的生命体中.

2.2 血红素在生命体中的功能

基于血红素分子的结构特点, 它在整个生命体的能量代谢中发挥着不可替代的功能. 首先, 血红素结构中心的铁原子是生命体结构和功能上最重要的元素之一^[8], 血红素中的铁和整体铁元素的转换平衡直接关系到细胞甚至整个生命体能否正常运转^[9]. 作为铁的载体, 血红素更易被吸收和转运, 特别是在小肠中的吸收以及胎儿从母体中获得铁营养的过程^[10-12]. 其次, 血红素还具有间接抗氧化的功能. 特别是当细胞内活性氧过多的时候, 血红素的降解产物胆绿素和胆红素会是生理活性氧非常好的捕获剂, 以维持细胞内氧化还原氛围的稳定^[13]. 最后, 血红素结合蛋白在维持生命体的正常运作中发挥着至关重要的作用^[2,14-16]. 这些蛋白的功能包括体内气体分子

的响应、运输以及储存^[17-21]、呼吸链中氧化还原能量代谢以及电子传递过程^[22,23]、氧化还原催化反应^[24,25]、调控信号通路^[26-28]、RNA 剪切^[29]、控制细胞凋亡等^[30]. 随着研究的不断扩展和深入, 血红素结合蛋白更多的功能正在不断地被挖掘出来. 基于如此多已经发现的血红素相关的过程, 人们越来越深刻地认识到血红素作为基本上所有的生命体内重要的辅基所具有的不可替代的功能. 这也刺激着研究者更进一步地研究血红素的分布及其所展现出来的生理意义.

3 细胞内血红素的动态平衡调控

虽然血红素在生命体内发挥着不可替代的功能, 但是因为血红素本身的结构特点, 它具有较强的生理毒性^[31]: 过多的游离血红素在细胞中可以催化产生大量的活性氧^[32-34], 这些活性氧会破坏蛋白质、核酸的结构, 改变蛋白质翻译过程甚至干扰细胞膜上的信号通路; 游离血红素能轻易地插入到磷脂双分子层中, 而它的存在会催化磷脂的氧化并产生有毒的脂质过氧化物, 进而破坏膜的通透性^[35,36]; 过多的游离血红素还会诱导白细胞、血小板和红细胞聚集在血管内皮, 引起炎症.

鉴于游离血红素在细胞和组织内的较强毒性和生理破坏作用, 游离血红素的浓度在细胞内是被严格调控的^[14-16,31]. 这种调控主要包括 3 个部分: 内源血红素的合成、血红素的降解以及血红素通过蛋白通道而进出细胞内外的过程(图 2).

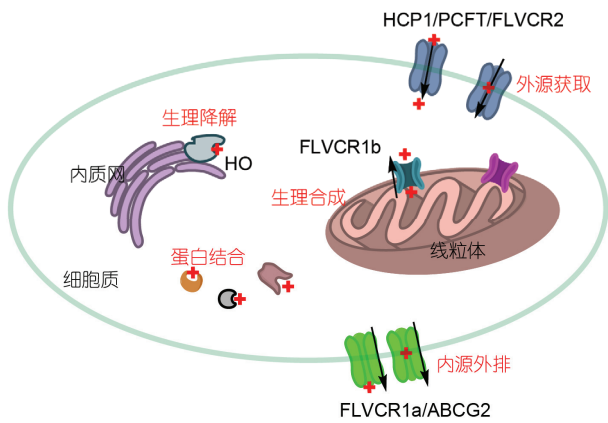


图2 细胞内血红素动态平衡的调控过程^[31]

3.1 血红素的生理合成

尽管细胞可以从外界直接获取血红素为己用,

但为了更加稳定地维持细胞内部血红素的浓度, 几乎所有细菌、真菌和多细胞动物及植物都进化出了高度保守的八步血红素内源合成通路^[37]. 这样为生命体脱离对外界环境的依赖产生了巨大的推动. 虽然卟啉环合成路径稍有区别, 但其起始合成原料(5-氨基乙酰丙酸)和最终产物(血红素)在不同种类的生物中保持一致. 下面就以多细胞动物中血红素内源合成通路为例介绍该过程. 在多细胞动物中, 血红素化学合成的第一步和最后三步合成在线粒体内进行, 而其他几步反应则是在细胞质基质中进行. 该生理合成过程的具体步骤见图3.

血红素合成的第一步是在线粒体内形成 5-氨基乙酰丙酸. 其原料是从细胞质基质进入的甘氨酸(通道蛋白至今未确认)以及线粒体内部的琥珀酰辅酶 A. 两者在氨基乙酰丙酸合成酶(ALAS)的作用下形成 5-

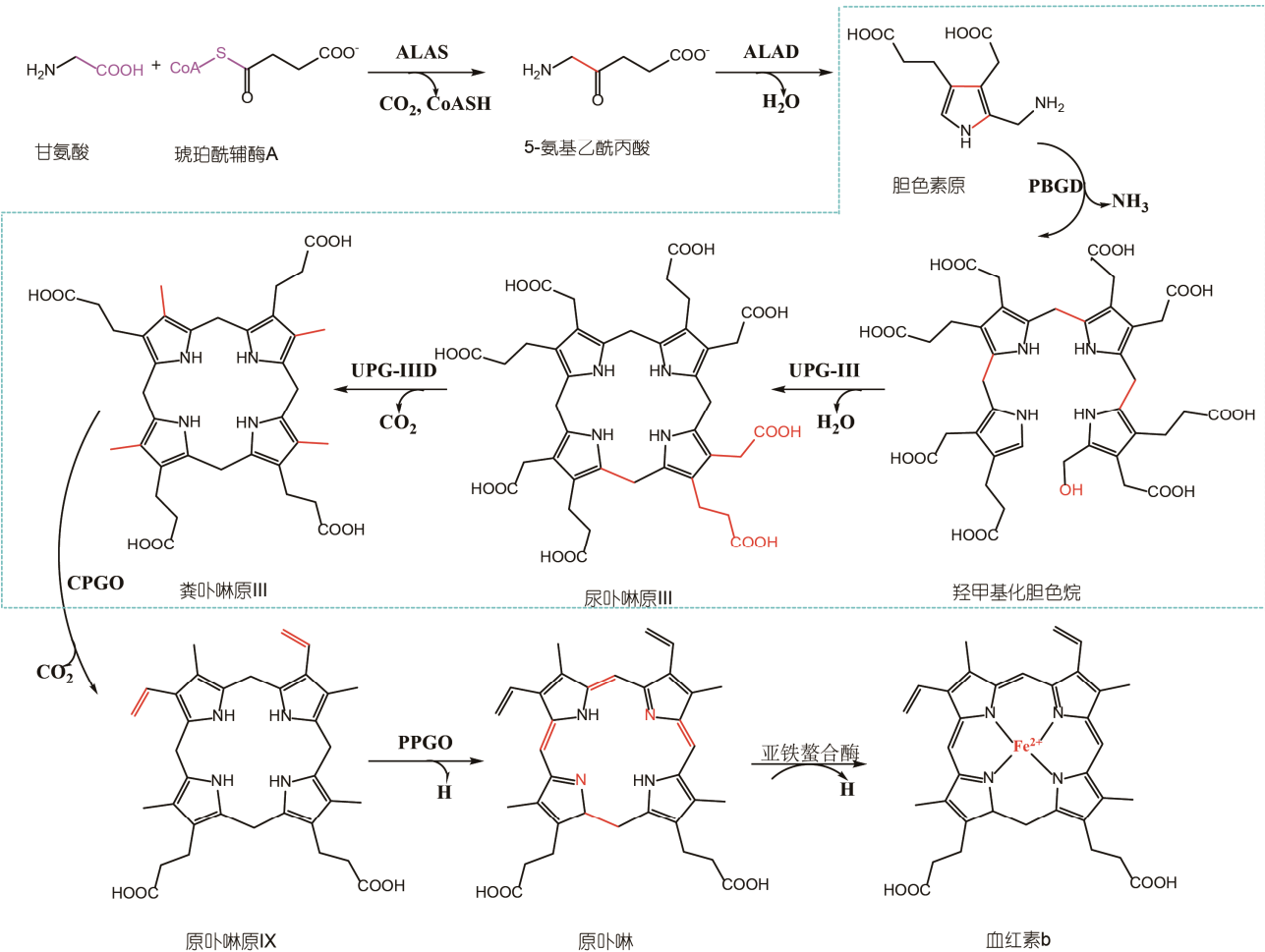


图3 内源血红素合成通路^[38]

氨基乙酰丙酸. 5-氨基乙酰丙酸浓度是体内调控血红素合成的一个重要信号, 其浓度上升会直接促进细胞内血红素的生理合成. 紧接着 5-氨基乙酰丙酸通过线粒体膜蛋白通道(未确认)进入细胞质基质中^[39], 在氨基乙酰丙酸脱氢酶(ALAD, 包含两个同源异构体^[40,41])的作用下二聚化形成胆色素原(porphobilinogen). 之后四分子胆色素原在胆色素原脱氨酶(porphobilinogen deaminase, PBGD)的作用下四聚后并进一步被 UPG III 合成酶关环形成尿卟啉原 III(uroporphyrinogen III). 值得一提的是, 尿卟啉原 III 是多种下游小分子合成的中间产物, 如咕啉^[42]、叶绿素以及其他一些四吡咯环结构小分子^[43,44]. 尿卟啉原 III 经过尿卟啉原脱羧酶(UPG III-D)催化脱去每个吡咯环上羧甲基侧链上的羧基后形成粪卟啉原 III(coproporphyrinogen III). 粪卟啉原 III 则再次通过线粒体外膜进入线粒体双层膜之间, 经过氧化脱羧、氧化脱氢两步氧化反应形成具有乙烯基和共轭卟啉结构的原卟啉(protoporphyrin). 最终经过亚铁螯合酶的作用, 二价铁原子被加入到原卟啉环中形成血红素 b. 由于亚铁螯合酶定位在线粒体内膜上并面向基质, 所以一般认为合成好的血红素直接被释放到了基质中^[45].

在合成过程中起主要调控作用的是蛋白酶 ALAS1 (ALAS 的两个同源异构体之一)的浓度. 当 ALAS1 的浓度较高的时候, 细胞会直接促进血红素的生理合成. 与此同时, 研究也证明血红素的浓度在反馈调控 ALAS1 浓度的过程中发挥着至关重要的作用^[46]. 而 ALAS2 的活性则不影响血红素的合成, 同样血红素浓度也不抑制 ALAS2 的活性^[47].

正是基于这样完备保守的血红素生理合成通路, 细胞可以根据外界环境、铁元素的储备量以及自身对能量代谢等通路的需求合成血红素以保证体内血红素结合蛋白的需求, 实现其自身的生理功能.

3.2 细胞内血红素的降解

生命体进化出了一系列可以在体内降解血红素的蛋白酶(如血红素氧合酶)降解体内形成的过量血红素以维持血红素浓度或者利用血红素降解产物调控下游抗炎抗氧化等作用^[48]. 目前发现的血红素氧合酶具有 3 个同工酶, 都可以发挥降解血红素的功能. 其中血红素氧合酶 1 和 2 已经有较多的研究; 而血红素氧合酶 3 的功能则研究较少, 仅有研究发现其

在小鼠脑细胞中会被表达^[49,50]. 通过降解血红素, 血红素氧合酶在生命体内参与调控包括 MAPK 等一些重要的信号通路.

在细胞内部, 血红素氧合酶一般与 NADPH-细胞色素 P450 还原酶形成复合物共同锚定在内质网膜上^[51]. 在氧气、NADPH 浓度合适的条件下, 血红素会在血红素氧合酶的催化下氧化开环形成一个三价铁离子, 一分子一氧化碳以及一分子的胆绿素^[52]. 胆绿素会抑制血红素氧合酶的反应活性, 并且在体内会迅速地被还原形成胆红素(图 4). 产物中铁离子可以被回收利用; 一氧化碳作为重要的信号分子, 可以参与调控下游信号传递, 特别是抗炎作用^[53]; 胆绿素和胆红素则是生理上重要的抗氧化剂, 它们可以捕获猝灭机体产生的超氧自由基.

较有趣的现象是, 血红素氧合酶 2 在不同种类的哺乳动物细胞内的表达量相对稳定. 血红素氧合酶 2 在脑细胞中表达量较高, 而在内皮细胞、睾丸细胞、肝脏细胞、肠肌丛细胞中表达量较少, 并且这些细胞中血红素氧合酶 2 的表达量不会明显受到外界信号的影响^[54,55]. 而血红素氧合酶 1 则不同, 虽然它也在一些特殊的细胞中稳定表达(如肾内髓细胞、肝脏库普弗细胞等^[56,57]), 但在体内不同组织细胞中, 多种细胞信号压力都会强烈地诱导血红素氧合酶 1 的表达. 这些刺激信号包罗万象, 包括血红素、重金属、UV 辐射、活性氧、NO、炎症细胞因子、热击、乙醇、前列腺素以及众多抗生素等^[58-64]. 与此同时, 在一些组织或者特异性的细胞中, 组织缺氧也会诱导血红素氧合酶 1 的表达. 此外, 很多研究都发现, 在一些肿瘤细胞中, 血红素氧合酶 1 处于高表达状态, 这可能是细胞为维持自身的增殖能力而形成的反馈调控^[53].

3.3 与血红素运输相关的获取和外排通道蛋白

血红素通过细胞膜上特殊的蛋白质通道的获取与排出也是调控细胞内血红素浓度的重要过程^[15,65]. 这些过程在细菌、真菌以及动物细胞中有所区别. 对于细菌而言, 这个过程主要是为了从生活环境中获取铁源并加以利用或者直接储存血红素分子; 而对动物来说, 这个过程除了营养获取, 血红素可以直接被细胞所利用.

由于革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌在膜结构上的差别, 它们获取外源血红素的过程也有所区别. 在

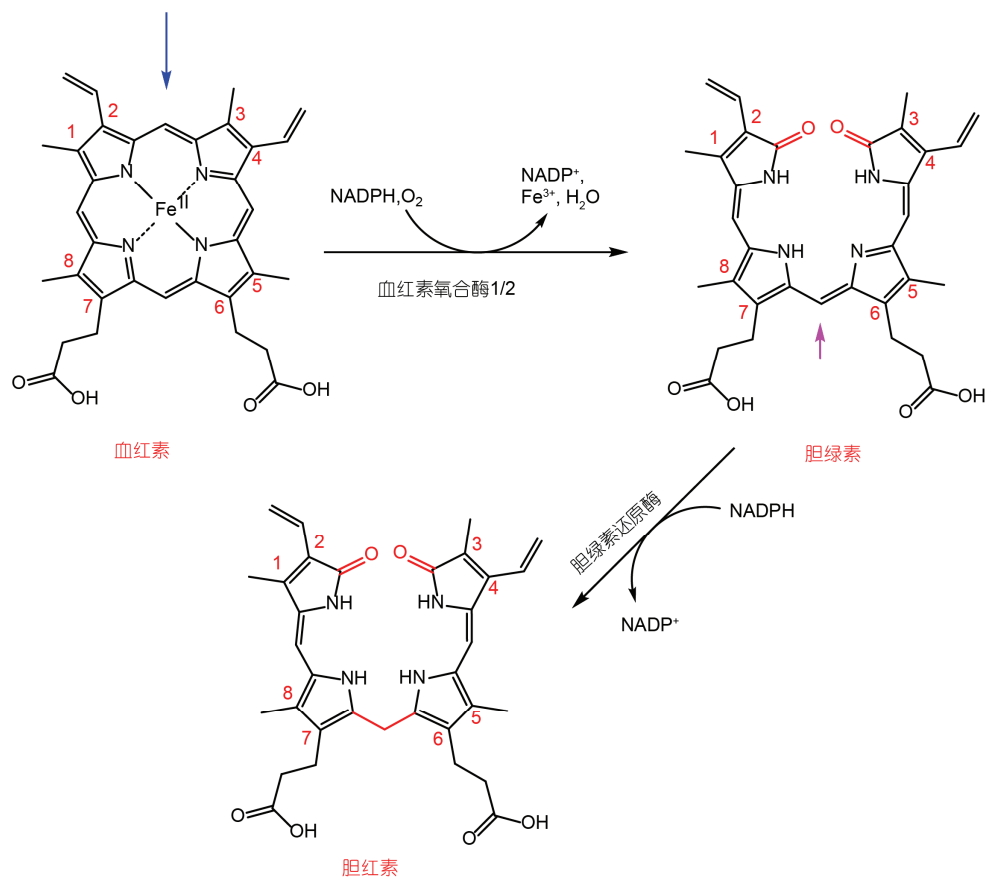


图 4 血红素在体内经过血红素氧合酶降解的过程^[52]

革兰氏阴性菌中, 细菌从外界获取血红素的过程有两种方式: (1) 细菌的外膜血红素受体可以直接结合血红素或者血红素结合蛋白; (2) 细菌分泌相应的血红素结合小体(hemophore)到体外, 这些蛋白在从环境中捕获血红素后会把血红素转运到膜受体上, 进而使细菌获取血红素(图 5)^[66]. 对于第一种情形, 目前在革兰氏阴性菌中已经发现有 30 种左右的外膜血红素受体, 尽管它们的序列保守性从 21%到 90%不等, 但是它们都具有一个高度保守的序列结构 $\text{FRAP}(10\text{X})\text{H}(\text{XX})\text{NPL}(2\text{X})\text{E}$ ^[67]. 它们或者识别血红素, 或者识别一些特殊的与血红素结合的蛋白如血红蛋白等, 并与之相互作用^[66]. 对于第二种情形, 目前研究最多且最具代表性的体系是 HasA- HasR 血红素获取体系^[68,69]. 细菌分泌出辅助结合血红素的蛋白 HasA, 这个蛋白可以直接结合环境中的游离血红素, 也可以从血红蛋白中竞争血红素, 然后再与 HasR 相互作用并将血红素传递给 HasR. 一旦血红素

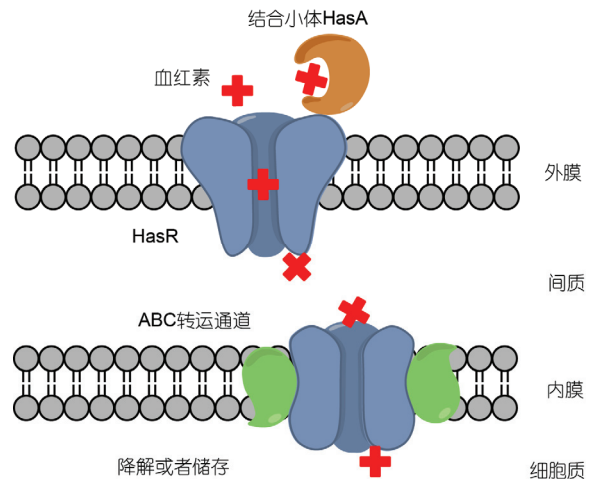


图 5 革兰氏阴性菌中 HasA-HasR 血红素穿膜系统示意图^[15]

结合到血红素受体上后, 其进入胞浆的机制都是一样的. 血红素利用离子泵的能量通过蛋白通道进入膜间质, 在膜间质中一些血红素结合蛋白会将这些

血红素转运至内膜通道蛋白上, 最终利用三磷酸腺苷(ATP)的能量将血红素转运到细胞质中以便利用或者直接降解释放出铁(图 5).

近些年来, 针对革兰氏阳性菌从外界获取血红素的途径被逐渐认识. 相比于革兰氏阴性菌, 革兰氏阳性菌为了克服表面高厚度的细胞壁(肽聚糖)进化出了一系列定位在细胞壁上的传递蛋白. 细菌通过编码这一系列的传递蛋白完成血红素的获取到传递, 再到穿膜, 最后被胞浆所利用. 这些过程都是通过蛋白-蛋白间的相互作用完成的^[70]. 例如, 芝加哥大学 Maresso 研究组^[71]从 2006 年开始致力于研究炭疽杆菌中铁调控的表面决定蛋白系统(iron-regulated surface determinant system, Isd). 炭疽杆菌通过该蛋白系统从外界获取血红素并氧化开环获得铁原子作为细菌生长的养料. 在炭疽杆菌中, 细菌编码两个分泌蛋白 IsdX1 和 IsdX2, 当它们获得了外源的血红素后会通过与定位在细胞壁上的传递蛋白 IsdC 相互作用, 将血红素传递到 IsdC 上. Maresso 研究组^[72,73]通过表面等离子共振(SPR)验证了 IsdX1 与 IsdC 只有在一当量血红素存在的条件下才会发生相互作用. 进而血红素再通过 IsdC 传递到锚定在细胞膜上的蛋白以及穿膜蛋白 IsdE/IsdDF 上, 最终实现血红素的穿膜和利用(图 6).

针对酵母细胞获取外源血红素的研究较少. 现

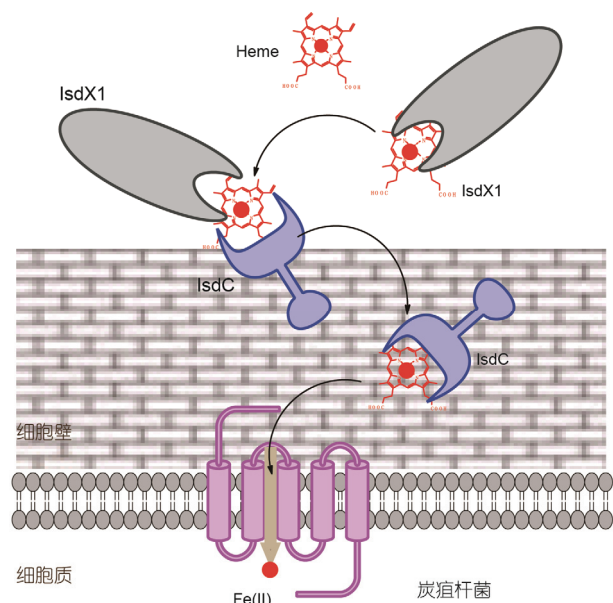


图 6 革兰氏阳性菌中血红素进膜通道总结^[74]

有研究发现了两种情况: 在白念珠菌中, 血红素的获取呈现一种前期快速获取的状态, 而后期则获取速度较慢. 通过全基因组筛选, 研究者发现了与血红素获取相关并且锚定在胞质膜上的蛋白 Rbt5/Rbt51. 当血红素或血红蛋白被 Rbt5/Rbt51 捕获后, 细胞通过内吞的方式将其转移到胞质内部利用^[75,76]. 另一种情形则是在出芽酿酒酵母中, 酿酒酵母很少利用外源的血红素, 到目前为止只发现原卟啉获取基因 1 (PUG1)与原卟啉获取、血红素外排相关, 但具体的机制目前仍不清楚^[77].

在动物细胞中, 血红素的获取和外排都更加复杂且研究还不够透彻. 铁原子在体内中性环境下更易沉聚, 并且铁离子可以与一些植物小分子作用形成不溶的复合物, 这些因素都直接干扰到了铁元素的直接吸收. 而在小肠中血红素则相对更加容易被吸收, 因而吸收获取血红素的这一过程对动物的正常生长起着关键作用.

长期以来, 研究者一直认可哺乳动物通过肠上皮细胞中受体介导的内吞作用实现对血红素获取的设想, 但这一过程中实际结合血红素的受体蛋白一直都没有获得直接的确认.

到目前为止, 已经被提出能够从外界传递血红素进入细胞内的蛋白包括 HRG-1^[78]、FLVCR2^[79]和 HCP1/PCFT^[80]. 通道蛋白 HRGs 的血红素运输功能已经被充分验证, 而后两种蛋白的功能仍具有较大争议.

马里兰大学的 Hamza 教授等^[78]对秀丽隐杆线虫进行血红素处理, 之后通过基于 mRNA 响应的系统筛选发现了几个对血红素反应特别强烈的同源异构体, 并依次命名为 HRG-1、HRG-2、HRG-3、HRG-4. 其中 HRG-1 和 HRG-4 是具有穿膜结构的透性酶, 它们中任意一个被敲除后都会破坏线虫对血红素的响应, 进而产生不正常的响应信号. 而在人的基因组中只发现了一个同源异构体 HRG-1 (SLC48A1), 当把线虫 HRG-4 与人 HRG-1 同时表达在 HEK293 细胞中时, 它们共同定位到了晚期胞内体和溶酶体膜上. 研究发现, HRG-1 只有在低 pH 的条件下才具备与血红素作用的特征, 侧面验证了它是在一些酸性微环境下发挥功能. 人的 HRG-1 mRNA 在多种组织中都有高表达, 包括脑、肾、心脏、骨骼肌, 而在肝脏、肺、胎盘和小肠中则只是正常表达. 但是至今为止, HRG-1 是如何在分子层面上发挥功能以及当血红素

进入细胞质后的相关下游过程仍没有清晰的解释。

FLVCR2 (SLC49A2)是猫白血病毒亚群 C (Feline leukemia virus subgroup C)在细胞表面的受体,它有3个同源异构体: SLC49A1 (FLVCR1)、SLC49A3、SLC49A4^[81]。通过预测发现, FLVCR2 含有12个穿膜结构域,其 mRNA 在几乎所有的组织中都存在,其中在脑、胎盘、肺、心脏、肾以及造血组织中表达较高。由于至今还没有该蛋白的抗体, FLVCR2 在组织和细胞内部的具体定位仍不得而知^[81]。在2010年, Tailor 研究组^[79]发现, FLVCR2 与血红素的外源获取相关。该研究发现 FLVCR2 蛋白可与血红素结合,其表达量与血红素的获取正相关,并且该蛋白过表达后细胞呈现出血红素毒性的性状。这些研究将 FLVCR2 的生理功能与血红素的通道蛋白相联系起来。但是这些证据仍然不能完全确定其血红素获取功能,其分子机制仍需要更深入的研究。

HCP1/PCFT (SLC46A1)最初也被认为是血红素的通道蛋白。当在加入 HCP 抗体的情况下,血红素的获取量会受到较大的抑制。而在最近, HCP1 蛋白又被发现是质子偶联的叶酸通道蛋白,可以运输叶酸并具有更高的结合效率并因此改名为 PCFT^[82]。该研究结果质疑了 HCP1 血红素获取的功能。因此,关于 HCP1 对血红素的获取还有必要进行进一步的验证。

细胞获取血红素的目的是维持细胞内铁元素的平衡,而细胞通过蛋白通道排出血红素则有两个方面的需求: (1) 血红素去毒化; (2) 辅助细胞间的血红素传递和铁的回收。血红素的获取与排出在血液里的巨噬细胞中体现得最为明显: 巨噬细胞通过吞噬老化的红细胞并降解血红蛋白获取血红素,同时又通过血红素降解和外排实现去毒化和铁的回收,以应对血红素量激增产生的巨大细胞毒性。到目前为止,有两个血红素外排的蛋白被报道,它们分别为 FLVCR1a^[83,84]、ABCG2^[85]。

FLVCR1a 是 FLVCR2 的一个同源异构体,它在多种造血细胞中都有较高表达^[81]。FLVCR1a 介导的血红素外排对于红细胞分化极其重要。FLVCR1a 敲除的小鼠不能生成红细胞并且在妊娠中期就会死亡; 当在巨噬细胞中敲除 FLVCR1a 蛋白时,血红素的外排会受到极大的干扰,进而红细胞中血红素和铁的回收也受到影响^[81,84]。由此可知, FLVCR1a 在细胞内血红素的平衡中发挥着重要的作用。

ABCG2 是一类 ABC 型通道运输蛋白。Krishna-

murthy 研究组^[85]通过血红素-琼脂糖分析发现,血红素可以与 ABCG2 发生相互作用,而敲除该蛋白则会引起原卟啉环在病变红细胞内出现10倍以上的富集。但至今仍然没有直接的证据能证明血红素可以被 ABCG2 直接排出细胞外。

4 细胞内血红素的转移与利用

在真核细胞中,无论在细胞内合成出来还是从外界环境通过通道蛋白获取的血红素,它们都将进一步被细胞转移和使用。它们或者被储存或者被直接组成到血红素结合蛋白中。当游离血红素的浓度超过一定量后,降解或者外排也是一种正常的调控行为。在以往的研究中发现,细胞内游离的血红素浓度被严格控制在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以下,以维持血红素的正常生理功能并且克服其毒性。那么这些血红素的去向是如何分配的呢?

在本课题组^[74]新发表的研究工作中,我们将炭疽杆菌中用于从外源获取血红素的通道蛋白连接起来并辅之以信号响应系统构建出了第一个遗传编码的血红素探针。该探针在体内能监测游离血红素浓度的变化并反映游离血红素浓度的区别。该工作中发现,在 HeLa 细胞系中,内质网里游离血红素的浓度远远低于其他亚细胞结构(线粒体、细胞质基质以及细胞核),在小鼠黑色素瘤细胞中通过统计也可以看出一定的差别(图 7)。而针对不同细胞器中造成游离血红素浓度区别的原因,尽管已经有一系列相关的血红素运输通道蛋白被提出并进行了一定程度的验证,但血红素在细胞内的分配、转运和利用依然迷雾重重,以下几个角度可以作为参考。

首先,血红素在真核细胞的线粒体中合成出来后,它需要离开线粒体与细胞质基质或其他细胞器中血红素结合蛋白相互作用才能发挥功能。到目前为止,有两个蛋白被认为与血红素从线粒体中的排出相关,它们分别是 ABCB6 和 FLVCR1b。ABCB6 最初被认为是酵母中 ATM1 蛋白在哺乳动物中存在的同源蛋白^[86]。ATM1 在酵母细胞中是与铁硫簇生物合成相关的重要通道蛋白,而 Krishnamurthy 研究组^[39]却发现,在哺乳动物细胞中 ABCB6 更可能是卟啉/血红素在线粒体上的通道蛋白。在表达 ABCB6 的细胞中,⁵⁵Fe-血红素可以在能量辅助下从线粒体进入细胞质基质,并且粪卟啉 III 可以与血红素竞争与 ABCB6

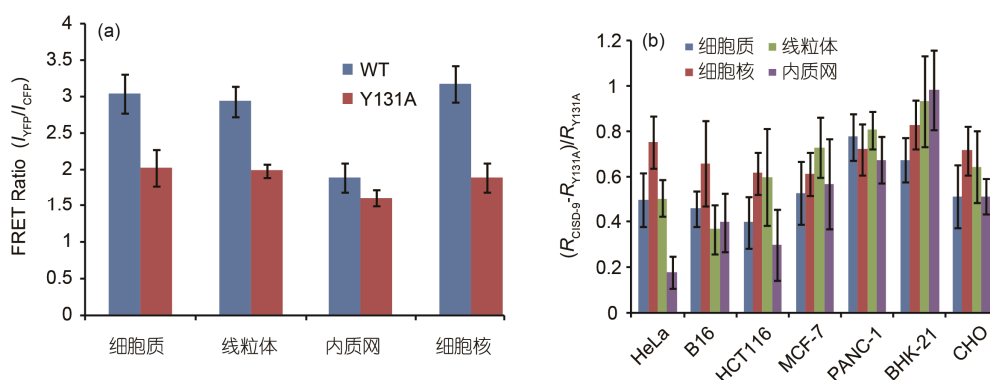


图7 利用荧光编码血红素探针检测细胞内各个细胞器中的游离血红素浓度. (a) HeLa细胞中定位于不同细胞器内的探针WT及对照探针Y131A的FRET信号统计; (b) 使用归一的方法获取不同细胞系的不同细胞器中游离血红素浓度的区别

的相互作用. 此外, 尽管在线虫中血红素不能被内源合成, 但 ABCB6 依然被表达并存在于细胞中, 说明 ABCB6 还可能存在其他更多的生理作用.

FLVCR1b 是 FLVCR1a 的异变型^[81]. 如之前所介绍, FLVCR1a 具有 12 个穿膜结构域, 而 FLVCR1b 只有 6 个穿膜结构域, 并且它们分别定位在细胞膜和线粒体膜上. 体外实验数据表明, 在线粒体中, FLVCR1b 很可能是一个血红素外排通道蛋白. 而在细胞内刺激血红素合成的情况下, FLVCR1b 的蛋白表达量也被上调. 后续的动物实验也证明, 通过 FLVCR1b 将血红素从线粒体中排出对于胎儿红细胞分化极其关键, 并且很可能是与 FLVCR1a 同时发挥功能来决定分化过程^[31].

除通道蛋白以外, 也有推测认为, 血红素从线粒体转移到其他细胞器是通过线粒体产生的囊泡. 之前对铁元素进入线粒体的研究已经证明了囊泡结构是可以和线粒体结合的^[87], 而随后的研究发现, 从线粒体处产生的囊泡可以选择性地与过氧化物酶体和溶酶体相互融合^[88]. 这些研究都预示着生物合成的血红素很有可能通过囊泡结构实现在两个细胞器之间的交流, 进而可以直接保护细胞组分不受血红素生理毒性的影响. 近期一些研究发现, 线粒体和内质网有直接物理上的相互接触. 这种线粒体和内质网形成的结构被推测是内质网和线粒体之间物质交换的一种媒介. 另外, 近期研究还发现, 一种与发动蛋白相像的 GTPase 可以帮助内质网与线粒体的外膜在特定接触点的直接融合. 这很可能是血红素在两个细胞器间转移的最好方法^[65].

以此同时, 植物中的基质小管在近期被重新认

识. 基质小管可以联通细胞内相互接触或者分开的细胞器. 已经有证据表明, 荧光蛋白或者荧光标记的叶绿体蛋白质复合物可以通过基质小管从一个细胞器转移到另外一个细胞器中. 尽管具体的运输机制还未被解析, 但是这种扩散或者是主动运输的过程确实极大地促进了质体以及细胞器之间的物质交换. 血红素和血红素结合蛋白也极有可能通过这一方式形成稳定的浓度分布^[15].

在到达特定的细胞器后, 由于血红素极强的氧化催化活性, 一般会直接被血红素结合蛋白结合. 这样有利于血红素的直接利用、进一步转运至不同的细胞器中或者排出细胞外. 在内质网和高尔基体中, 血红素可能直接被结合到蛋白质中形成稳定的结构, 这在绿过氧化物酶中已经有初步的实验结果证实. 在胞质中有很多血红素结合蛋白可以直接将游离血红素进行捕获并利用. 这些蛋白质包括谷胱甘肽 S-转移酶(GST)^[89]、结合血红素蛋白(HBPs)^[90]等. 其中 GST 蛋白在体内分布很广, 可以通过结合血红素以去除其毒性; 结合血红素蛋白则与血红素具有较高的结合常数(p22HBP: $K_d=26$ nmol/L 等). 近期一些研究表明, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)可以结合血红素并且选择性地结合卟啉类似物, 使得血红素浓度得到一定程度的调控^[91].

但是, 血红素是在什么情况下, 如何被直接插入到蛋白质中, 还需要更深入的研究以及更多的实验证据. 血红素在不同细胞器中的游离浓度是否有区别, 该浓度又是如何被控制的也没有明确的结论. 而这些问题的解决最终将让我们更深刻地理解血红素结合蛋白以及血红素的运输通道, 甚至帮助我们开

发对抗血红素导致的生理疾病的医疗手段。

5 总结

生命体中, 血红素发挥着不可替代的生理功能. 本文简述了生命体中血红素分子的结构差异以及它在生命体中的功能. 在此基础上, 本文重点讨论了细胞水平上血红素小分子的浓度和分布在体内受到调控的过程, 进而论述细胞如何平衡血红素的重要生理功能和自身分子毒性问题. 这些调控过程包括血红素的内源合成、外源获取和外排与降解, 以及在特

殊结构中血红素结合蛋白对血红素浓度的缓冲作用. 这些调控过程有些经过几十年的研究已经大部分被揭示清楚, 如血红素的内源合成和降解; 有些则获得了初步了解, 如真核细胞中血红素外源获取和外排机制; 也有些则依旧处于推测阶段, 如细胞内部血红素分子的转运途径. 已有研究发现, 血红素分子的代谢和调控与帕金森综合征、肿瘤等疾病息息相关; 其调控基因的变化也会产生一系列的遗传疾病, 这些疾病很多都是致命的. 因此, 针对血红素分子的生理功能和调控的研究依旧吸引着很多研究者的目光, 在未来的生命科学研究中也必然大放异彩.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(21225206, 91313301, 21432002)的资助, 特此致谢.

本文应中国科学院上海应用物理研究所樊春海研究员邀请而写, 以纪念英年早逝的优秀分析化学家、我们的好朋友黄庆研究员.

参考文献

- 1 Watson CJ. Reminiscences of Hans Fischer and his laboratory. *Perspect Biol Med*, 1965, 8: 419–435
- 2 Ponka P. Cell biology of heme. *Am J Med Sci*, 1999, 318: 241–256
- 3 Warburg O, Gewitz HS. Cytohematin from the heart muscle. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*, 1951, 288: 1–4
- 4 Cheesman MR, Oganessian VS, Watmough NJ, Butler CS, Thomson AJ. The nature of the exchange coupling between high-spin Fe(III) heme o_3 and Cu_B(II) in *Escherichia coli* quinol oxidase, cytochrome *bo3*: MCD and EPR studies. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 4157–4166
- 5 Paul KG. The splitting with silver salts of the cysteine-porphyrin bonds in cytochrome *c*. *Acta Chem Scand*, 1950, 4: 239–244
- 6 Rae TD, Goff HM. The heme prosthetic group of lactoperoxidase: structural characteristics of heme I and heme I-peptides. *J Biol Chem*, 1998, 273: 27968–27977
- 7 Murshudov GN, Grebenko AI, Barynin V, Dauter Z, Wilson KS, Vainshtein BK, Melik-Adamyan W, Bravo J, Ferrón JM, Ferrer JC, Switala J, Loewen PC, Fita I. Structure of the heme D of penicillium vitale and *Escherichia coli* catalases. *J Biol Chem*, 1996, 271: 8863–8868
- 8 Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*, 2011, 3: 12–33
- 9 Lipinski P, Stys A, Starzynski RR. Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 23–38
- 10 Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Semin Hematol*, 1998, 35: 27–34
- 11 Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport: an update. *Am J Hematol*, 2000, 64: 287–298
- 12 Young MF, Griffin I, Pressman E, McIntyre AW, Cooper E, McNanley T, Harris ZL, Westerman M, O'Brien KO. Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *J Nutr*, 2012, 142: 33–39
- 13 Turkseven S, Kruger A, Mingone CJ, Kaminski P, Inaba M, Rodella LF, Ikehara S, Wolin MS, Abraham NG. Antioxidant mechanism of heme oxygenase-1 involves an increase in superoxide dismutase and catalase in experimental diabetes. *Am J Physiol Heart C*, 2005, 289: H701–H707
- 14 Krishnamurthy P, Xie T, Schuetz JD. The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacol Ther*, 2007, 114: 345–358
- 15 Severance S, Hamza I. Trafficking of heme and porphyrins in metazoa. *Chem Rev*, 2009, 109: 4596–4616
- 16 Khan AA, Quigley JG. Control of intracellular heme levels: heme transporters and heme oxygenases. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 5: 668–682
- 17 Rodgers KR. Heme-based sensors in biological systems. *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3: 158–167
- 18 Gong W, Hao B, Chan MK. New mechanistic insights from structural studies of the oxygen-sensing domain of *Bradyrhizobium japonicum* FixL. *Biochem*, 2000, 39: 3955–3962

- 19 Chan MK. Recent advances in heme-protein sensors. *Curr Opin Chem Biol*, 2001, 5: 216–222
- 20 Aono S. Biochemical and biophysical properties of the co-sensing transcriptional activator CooA. *Acc Chem Res*, 2003, 36: 825–831
- 21 Wilson MT, Reeder BJ. Oxygen-binding haem proteins. *Exp Physiol*, 2008, 93: 128–132
- 22 Munn CAM. Researches on myohaematin and the histohaematin. *Philos T Roy Soc*, 1886, 177: 267–298
- 23 Reedy CJ, Gibney BR. Heme protein assemblies. *Chem Rev*, 2004, 104: 617–650
- 24 Coon MJ. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst. *Annu Rev Pharmacol*, 2004, 45: 1–25
- 25 McDonnell AM, Dang CH. Basic review of the cytochrome P450 system. *J Adv Pract Oncol*, 2013, 4: 263–268
- 26 Tang XD, Xu R, Reynolds MF, Garcia ML, Heinemann SH, Hoshi T. Haem can bind to and inhibit mammalian calcium-dependent Slo1 BK channels. *Nature*, 2003, 425: 531–535
- 27 Yin L, Wu N, Curtin JC, Qatanani M, Szwegold NR, Reid RA, Waitt GM, Parks DJ, Pearce KH, Wisely GB, Lazar MA. Rev-erba, a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science*, 2007, 318: 1786–1789
- 28 Hou S, Xu R, Heinemann SH, Hoshi T. The Rck1 high-affinity Ca^{2+} sensor confers carbon monoxide sensitivity to Slo1 BK channels. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105: 4039–4043
- 29 Faller M, Matsunaga M, Yin S, Loo JA, Guo F. Heme is involved in microRNA processing. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14: 23–29
- 30 Ow YP, Green DR, Hao Z, Mak TW. Cytochrome c: functions beyond respiration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 532–542
- 31 Chiabrando D, Vinchi F, Fiorito V, Mercurio S, Tolosano E. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 61
- 32 Vercellotti GM, Balla G, Balla J, Nath K, Eaton JW, Jacob HS. Heme and the vasculature: an oxidative hazard that induces antioxidant defenses in the endothelium. *Artif Cells Blood Sub*, 1994, 22: 207–213
- 33 Ryter SW, Tyrrell RM. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity: heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. *Free Radical Biol Med*, 2000, 28: 289–309
- 34 Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, Balla G. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood*, 2002, 100: 879–887
- 35 Tolosano E, Fagoonee S, Morello N, Vinchi F, Fiorito V. Heme scavenging and the other facets of hemopexin. *Antioxid Redox Sign*, 2009, 12: 305–320
- 36 Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassú AM, Bonaparte D, Cavalcante MM, Chora Â, Ferreira A, Marguti I, Cardoso S, Sepúlveda N, Smith A, Soares MP. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Sci Transl Med*, 2010, 2: 51ra71
- 37 Heinemann IU, Jahn M, Jahn D. The biochemistry of heme biosynthesis. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 474: 238–251
- 38 Franken AC, Lokman BC, Ram AF, Punt PJ, van den Hondel CA, de Weert S. Heme biosynthesis and its regulation: towards understanding and improvement of heme biosynthesis in filamentous fungi. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2011, 91: 447–460
- 39 Krishnamurthy PC, Du G, Fukuda Y, Sun D, Sampath J, Mercer KE, Wang J, Sosa-Pineda B, Murti KG, Schuetz JD. Identification of a mammalian mitochondrial porphyrin transporter. *Nature*, 2006, 443: 586–589
- 40 Sutherland GR, Baker E, Callen DF, Hyland VJ, May BK, Bawden MJ, Healy HM, Borthwick IA. 5-Aminolevulinate synthase is at 3p21 and thus not the primary defect in X-linked sideroblastic anemia. *Am J Hum Genet*, 1988, 43: 331–335
- 41 Cox TC, Bawden MJ, Abraham NG, Bottomley SS, May BK, Baker E, Chen LZ, Sutherland GR. Erythroid 5-aminolevulinate synthase is located on the X chromosome. *Am J Hum Genet*, 1990, 46: 107–111
- 42 Ajioka RS, Phillips JD, Kushner JP. Biosynthesis of heme in mammals. *BBA-Mol Cell Res*, 2006, 1763: 723–736
- 43 Papenbrock J, Grimm B. Regulatory network of tetrapyrrole biosynthesis: studies of intracellular signalling involved in metabolic and developmental control of plastids. *Planta*, 2001, 213: 667–681
- 44 Vavilin DV, Vermaas WFJ. Regulation of the tetrapyrrole biosynthetic pathway leading to heme and chlorophyll II in plants and cyanobacteria. *Physiol Plantarum*, 2002, 115: 9–24
- 45 Koch M, Breithaupt C, Kiefersauer R, Freigang J, Huber R, Messerschmidt A. Crystal structure of protoporphyrinogen ix oxidase: a key enzyme in haem and chlorophyll II biosynthesis. *EMBO J*, 2004, 23: 1720–1728
- 46 Granick S. The induction *in vitro* of the synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones, and foreign chemicals. *J Biol Chem*, 1966, 241: 1359–1375
- 47 Maguire DJ, Day AR, Borthwick IA, Srivastava G, Wigley PL, May BK, Elliott WH. Nucleotide sequence of the chicken 5-aminolevulinate synthase gene. *Nucleic Acids Res*, 1986, 14: 1379–1391
- 48 Maines MD, Gibbs PEM. 30 some years of heme oxygenase: from a “molecular wrecking ball” to a “mesmerizing” trigger of cellular events. *Biochem Bioph Res Co*, 2005, 338: 568–577
- 49 Scapagnini G, D'Agata V, Calabrese V, Pascale A, Colombrita C, Alkon D, Cavallaro S. Gene expression profiles of heme oxygenase

- isoforms in the rat brain. *Brain Res*, 2002, 954: 51–59
- 50 Hayashi S, Omata Y, Sakamoto H, Higashimoto Y, Hara T, Sagara Y, Noguchi M. Characterization of rat heme oxygenase-3 gene. Implication of processed pseudogenes derived from heme oxygenase-2 gene. *Gene*, 2004, 336: 241–250
- 51 Yoshinaga T, Sassa S, Kappas A. The occurrence of molecular interactions among NADPH-cytochrome c reductase, heme oxygenase, and biliverdin reductase in heme degradation. *J Biol Chem*, 1982, 257: 7786–7793
- 52 Sikorski EM, Hock T, Hill-Kapturczak N, Agarwal A. The story so far: molecular regulation of the heme oxygenase-1 gene in renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286: F425–F441
- 53 Was H, Dulak J, Jozkowicz A. Heme oxygenase-1 in tumor biology and therapy. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 1551–1570
- 54 Maines MD, Trakshel GM, Kutty RK. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. *J Biol Chem*, 1986, 261: 411–419
- 55 Cruse I, Maines MD. Evidence suggesting that the two forms of heme oxygenase are products of different genes. *J Biol Chem*, 1988, 263: 3348–3353
- 56 Bauer I, Rensing H, Florax A, Ulrich C, Pistorius G, Redl H, Bauer M. Expression pattern and regulation of heme oxygenase-1/heat shock protein 32 in human liver cells. *Shock*, 2003, 20: 116–122
- 57 Gonzalez-Michaca L, Farrugia G, Croatt AJ, Alam J, Nath KA. Heme: a determinant of life and death in renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286: F370–F377
- 58 Alam J, Shibahara S, Smith A. Transcriptional activation of the heme oxygenase gene by heme and cadmium in mouse hepatoma cells. *J Biol Chem*, 1989, 264: 6371–6375
- 59 Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Levere RD, Kappas A, Abraham NG. Identification of binding sites for transcription factors NF-kappa B and AP-2 in the promoter region of the human heme oxygenase 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 5987–5991
- 60 Foresti R, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Thiol compounds interact with nitric oxide in regulating heme oxygenase-1 induction in endothelial cells. Involvement of superoxide and peroxynitrite anions. *J Biol Chem*, 1997, 272: 18411–18417
- 61 Terry CM, Clikeman JA, Hoidal JR, Callahan KS. Effect of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 α on heme oxygenase-1 expression in human endothelial cells. *Am J Physiol*, 1998, 274: H883–H891
- 62 Stuhlmeier KM. Activation and regulation of Hsp32 and Hsp70. *Eur J Biochem*, 2000, 267: 1161–1167
- 63 Zhang WL, Tsuneishi S, Nakamura H. Induction of heat shock proteins and its effects on glial differentiation in rat C6 glioblastoma cells. *Kobe J Med Sci*, 2001, 47: 77–95
- 64 Jozkowicz A, Huk I, Nigisch A, Weigel G, Weidinger F, Dulak J. Effect of prostaglandin-J₂ on vegf synthesis depends on the induction of heme oxygenase-1. *Antioxid Redox Sign*, 2002, 4: 577–585
- 65 Hamza I, Dailey HA. One ring to rule them all: trafficking of heme and heme synthesis intermediates in the metazoans. *BBA - Mol Cell Res*, 2012, 1823: 1617–1632
- 66 Wandersman C, Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores. *Curr Opin Microbiol*, 2000, 3: 215–220
- 67 Stojiljkovic I, Perkins-Balding D. Processing of heme and heme-containing proteins by bacteria. *DNA Cell Biol*, 2002, 21: 281–295
- 68 Létoffé S, Redeker V, Wandersman C. Isolation and characterization of an extracellular haem-binding protein from *Pseudomonas aeruginosa* that shares function and sequence similarities with the *Serratia marcescens* HasA hemophore. *Mol Microbiol*, 1998, 28: 1223–1234
- 69 Létoffé S, Omori K, Wandersman C. Functional characterization of the HasAPF hemophore and its truncated and chimeric variants: determination of a region involved in binding to the hemophore receptor. *J Bacteriol*, 2000, 182: 4401–4405
- 70 Nobles CL, Maresso AW. The theft of host heme by gram-positive pathogenic bacteria. *Metallomics*, 2011, 3: 788–796
- 71 Maresso AW, Chapa TJ, Schneewind O. Surface protein IsdC and sortase B are required for heme-iron scavenging of *Bacillus anthracis*. *J Bacteriol*, 2006, 188: 8145–8152
- 72 Maresso AW, Garufi G, Schneewind O. *Bacillus anthracis* secretes proteins that mediate heme acquisition from hemoglobin. *PLoS Pathog*, 2008, 4: 1000132
- 73 Fabian M, Solomaha E, Olson JS, Maresso AW. Heme transfer to the bacterial cell envelope occurs via a secreted hemophore in the gram-positive pathogen *Bacillus anthracis*. *J Biol Chem*, 2009, 284: 32138–32146
- 74 Song Y, Yang M, Wegner SV, Zhao JY, Zhu RF, Wu Y, He C, Chen PR. A genetically encoded FRET sensor for intracellular heme. *ACS Chem Biol*, 2015, 10: 1610–1615
- 75 Weissman Z, Kornitzer D. A family of *Candida* cell surface haem-binding proteins involved in haemin and haemoglobin-iron utilization. *Mol Microbiol*, 2004, 53: 1209–1220
- 76 Weissman Z, Shemer R, Conibear E, Kornitzer D. An endocytic mechanism for haemoglobin-iron acquisition in *Candida albicans*. *Mol*

Microbiol, 2008, 69: 201–217

- 77 Protchenko O, Shakoury-Elizeh M, Keane P, Storey J, Androphy R, Philpott CC. Role of PUG1 in inducible porphyrin and heme transport in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell*, 2008, 7: 859–871
- 78 Rajagopal A, Rao AU, Amigo J, Tian M, Upadhyay SK, Hall C, Uhm S, Mathew MK, Fleming MD, Paw BH, Krause M, Hamza I. Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. *Nature*, 2008, 453: 1127–1131
- 79 Duffy SP, Shing J, Saraon P, Berger LC, Eiden MV, Wilde A, Tailor CS. The fowler syndrome-associated protein FLVCR2 is an importer of heme. *Mol Cell Biol*, 2010, 30: 5318–5324
- 80 Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, 2005, 122: 789–801
- 81 Khan AA, Quigley JG. Heme and FLVCR-related transporter families SLC48 and SLC49. *Mol Aspects Med*, 2013, 34: 669–682
- 82 Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, Sandoval C, Zhao R, Akabas MH, Goldman ID. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*, 2006, 127: 917–928
- 83 Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, Phillips JD, Sabo KM, Sabath DE, Berg CL, Sassa S, Wood BL, Abkowitz JL. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell*, 2004, 118: 757–766
- 84 Chiabrando D, Marro S, Mercurio S, Giorgi C, Petrillo S, Vinchi F, Fiorito V, Fagoonee S, Camporeale A, Turco E, Merlo GR, Silengo L, Altruda F, Pinton P, Tolosano E. The mitochondrial heme exporter FLVCR1b mediates erythroid differentiation. *J Clin Invest*, 2012, 122: 4569–4579
- 85 Krishnamurthy P, Ross DD, Nakanishi T, Bailey-Dell K, Zhou S, Mercer KE, Sarkadi B, Sorrentino BP, Schuetz JD. The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme. *J Biol Chem*, 2004, 279: 24218–24225
- 86 Mitsuhashi N, Miki T, Senbongi H, Yokoi N, Yano H, Miyazaki M, Nakajima N, Iwanaga T, Yokoyama Y, Shibata T, Seino S. MTABC3, a novel mitochondrial ATP-binding cassette protein involved in iron homeostasis. *J Biol Chem*, 2000, 275: 17536–17540
- 87 Sheftel AD, Zhang AS, Brown C, Shirihai OS, Ponka P. Direct interorganellar transfer of iron from endosome to mitochondrion. *Blood*, 2007, 110: 125–132
- 88 Neuspiel M, Schauss AC, Braschi E, Zunino R, Rippstein P, Rachubinski RA, Andrade-Navarro MA, McBride HM. Cargo-selected transport from the mitochondria to peroxisomes is mediated by vesicular carriers. *Curr Biol*, 2008, 18: 102–108
- 89 Harvey JW, Beutler E. Binding of heme by glutathione S-transferase: a possible role of the erythrocyte enzyme. *Blood*, 1982, 60: 1227–1230
- 90 Iwahara SI, Satoh H, Song DX, Webb J, Burlingame AL, Nagae Y, Muller-Eberhard U. Purification, characterization, and cloning of a heme-binding protein (23 kDa) in rat liver cytosol. *Biochem*, 1995, 34: 13398–13406
- 91 Chakravarti R, Aulak KS, Fox PL, Stuehr DJ. GAPDH regulates cellular heme insertion into inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107: 18004–18009

Physiological distribution and regulation of heme

Yanqun Song¹, Rongfeng Zhu^{2,3}, Peng Chen^{1,2*}

1 College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

2 Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

3 Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China

*Corresponding author (email: pengchen@pku.edu.cn)

Abstract: Heme is an essential cofactor in almost all organisms. Proteins that utilize heme and heme itself play diverse but fundamental roles in cellular process, even in physiological process. However, due to its inherent toxicity to cell, the concentration of heme is strictly regulated to avoid cell damage. Several separate pathways are involved to maintain the heme homeostasis, dysfunction of which may lead to serious even deadly disease such as porphyrias.

Keywords: heme, heme distribution, heme regulation, heme homeostasis