

## 铁代谢蛋白在肾脏的表达与功能

蔺艳<sup>1, 2)</sup> 钱忠明<sup>1)</sup> 柯亚<sup>2)\*</sup>

(<sup>1)</sup>香港理工大学应用生物化学系, 香港; <sup>2)</sup>香港中文大学医学院生物医学学院, 香港)

**摘要** 最近的研究证实, 肾小管细胞具有能力表达包括转铁蛋白受体 1(transferrin receptor-1, TfR1)、二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter-1, DMT1)、膜铁转运蛋白 1(ferroportin-1, FPN1)、铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP)和铁调素(hepcidin, Hpc)在内的几乎所有铁代谢蛋白. 这些蛋白质的存在以及相关研究显示肾脏可能具有排出多余铁的功能, 因此对铁平衡起有十分重要的作用.

**关键词** 肾小管, 铁代谢蛋白, 排铁, 铁平衡

**学科分类号** Q493.7

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2010.00288

肾脏是人体最重要的排泄器官, 肾单位是其结构和功能单位. 血液在流经肾小球时, 除了血细胞和大分子的血浆蛋白外, 血液中小分子物质都可以经肾小球滤过膜(glomerular filtration membrane, GFM)进入肾小囊. 在流经肾小管各段的过程中, 肾小管液中的物质又可被肾小管选择性地部分或者全部重吸收. 而代谢产物则经终尿排出体外. 血浆中铁的生物学基本形式是转铁蛋白(transferrin, Tf)结合铁(transferrin-bound iron, Tf-Fe). 转铁蛋白的分子质量 78 ku, 普遍认为大于肾小球筛选过滤的最大值. 因此, 长期以来, 肾脏一直被认为没有处理铁的功能, 肾小球不能滤过铁. 肾脏铁代谢研究一直被忽略了. 然而, 最近的研究证实, 肾小管细胞具有能力表达铁摄取蛋白、铁释放蛋白、铁调节蛋白和铁调素等多种铁代谢蛋白. 这些蛋白质的存在以及肾小球过滤模型和相关研究显示, 肾脏可能具有排出多余铁的功能. 因此, 对铁平衡起有十分重要的作用.

### 1 铁摄取蛋白

#### 1.1 转铁蛋白受体 1

转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)是一个由二硫键连结的同型二聚体, 每个亚单位都有一个单独的跨膜区域, 能与结合了铁的转铁蛋白相结合. 转铁蛋白受体有两种形式——转铁蛋白受体 1

和转铁蛋白受体 2. 转铁蛋白受体 1 作为一个膜表面受体在未成熟红细胞合成血红蛋白摄取铁源中发挥作用<sup>[1,2]</sup>, 它将结合了铁的转铁蛋白从细胞外通过细胞内吞作用转运至细胞内<sup>[3-4]</sup>. 大多数细胞是靠调节细胞膜上转铁蛋白受体 1 的数量来调节铁摄取<sup>[4]</sup>. 转铁蛋白受体 2 主要在肝脏表达, 不受细胞内铁水平的调节, 被认为不太可能在肾铁的代谢中发挥重要作用<sup>[5]</sup>. 研究表明, 转铁蛋白受体 1 在小鼠肾近端小管和远端小管的顶膜、大鼠集合管和髓质远曲小管, 以及人类所有小管中都有表达<sup>[6]</sup>. 转铁蛋白受体 mRNA 主要分布在肾小管和肾小球细胞中<sup>[7]</sup>, 在 MDCK(狗肾细胞株)上, 转铁蛋白受体 1 定位于基底膜上<sup>[8]</sup>. 较多的观点认为, 近端小管摄取铁是经转铁蛋白受体 1 与结合了铁的转铁蛋白相结合, 形成转铁蛋白-转铁蛋白受体复合物, 在转铁蛋白受体 1 或者 Cubilin 介导的细胞内吞作用下进入小管细胞<sup>[6,9]</sup>, 胞内体的酸性环境促使转铁蛋白释放出铁, 二价金属离子转运蛋白 1 再将铁转运出胞内体或者溶酶体<sup>[6]</sup>, 实现肾管细胞对铁的摄取. 由于转铁蛋白受体和没结合铁的转铁蛋白分子可在

\* 通讯联系人.

Tel: 00852-26096780, E-mail: yake@cuhk.edu.hk

收稿日期: 2010-05-26, 接受日期: 2010-08-02

胞内体表面以完整的形式循环再利用, 因此人们普遍认为是转铁蛋白受体介导的转铁蛋白内吞作用导致了转铁蛋白在胞内体中释放铁, 并且转铁蛋白受体和转铁蛋白也在这里分离.

## 1.2 Cubilin 蛋白

Cubilin 是一种分子质量为 460 ku 的蛋白质. 在肠道, 它是内在因子维生素 B<sub>12</sub> 复合体的细胞内吞作用的受体, 在肾近端小管和卵黄囊, 它是载脂蛋白 A<sub>1</sub> 和白蛋白重吸收的受体<sup>[9]</sup>. Cubilin 在肾脏大量表达于近端小管顶膜, 是一个涉及转铁蛋白分解代谢和 Fe<sup>3+</sup> 摄取的重要分子<sup>[9]</sup>. 转铁蛋白可以从卵黄囊极性上皮细胞的腔面(顶面)被有效地内吞入胞体, 而不是在分布有转铁蛋白受体的基底膜被内吞<sup>[8, 10]</sup>. 这说明 Cubilin 参与极性上皮细胞摄取转铁蛋白. 另一方面, 在人、狗、鼠肾近端小管细胞溶酶体内有大量转铁蛋白聚集, 而狗肾小管上皮细胞无 Cubilin 表达的时候, 在溶酶体内亦检测不到转铁蛋白<sup>[9]</sup>. 进一步说明, 存在 Cubilin 介导的肾转铁蛋白的细胞内吞作用. Kozyraki 等<sup>[9]</sup>指出 Cubilin 介导的细胞内吞作用是极性上皮细胞摄取转铁蛋白的主要途径. Cubilin 蛋白缺乏经典的跨膜区域, 它的跨膜转运被认为是与 Megalin 蛋白相关的. Cubilin 蛋白与 Megalin 蛋白结合共同发挥受体功能<sup>[11]</sup>.

## 1.3 二价金属离子转运蛋白 1

二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter-1, DMT1) 由 SLC11a2 基因编码, 也称为具天然抗性的巨噬细胞蛋白 2 或者二价阳离子转运蛋白 1. 它的一个主要的功能就是在肠腔充当顶膜铁转运者<sup>[12]</sup>. 在十二指肠中, 二价金属离子转运蛋白 1 表达在肠上皮细胞的顶部, 并介导 Fe<sup>2+</sup> 从肠腔横跨顶膜, 进入肠上皮细胞<sup>[13]</sup>. 由于二价金属离子转运蛋白 1 负责铁从内吞小体进入细胞质, 因此二价金属离子转运蛋白 1 对于细胞内的铁平衡是尤为重要的, 是负责细胞内铁平衡的主要蛋白质之一<sup>[14]</sup>. 二价金属离子转运蛋白 1 在肾脏皮质中的表达水平很高. 整个肾脏的 RT-PCR 分析显示, 已知的 4 种二价金属离子转运蛋白 1 (1A, 1B, IRE+ 和 IRE-) 在肾脏中均有表达. 它们存在于肾脏皮质及起源于肾脏近端小管 S1 区隔的大鼠上皮细胞株 WKPR-0293 Cl2 中<sup>[15]</sup>, 对二价金属离子转运蛋白 1 进行免疫定位<sup>[16]</sup>, 发现大多数二价金属离子转运蛋白 1 信号位于肾皮质, 且染色是从近端小管和集合

管发散出. 近端小管唯一被着色的是细胞内的结构, 既不是顶膜, 也不是基底外侧膜, 而是晚期胞内体和溶酶体内. 从这些数据我们可以得出, 二价金属离子转运蛋白 1 不可能负责铁横跨近端小管顶膜的易位, 但是可能涉及铁横跨晚期胞内体和溶酶体的移动<sup>[15]</sup>. 在参与肾脏铁重吸收方面主要是涉及小管细胞内的铁转运. 另外二价金属离子转运蛋白 1 在鼠肾内髓的大小管胞浆内均匀分布<sup>[17]</sup>, 在远端小管的表达定位于顶膜上<sup>[16]</sup>, 这提示: 二价金属离子转运蛋白 1 可能也参与远端小管铁摄取和 / 或铁的分泌、排泄.

给小鼠喂养铁含量递减的饮食可引起肾脏二价金属离子转运蛋白 1 表达的少许增加<sup>[18]</sup>. 递减大鼠饮食中的铁则能引起肾脏二价金属离子转运蛋白 1 表达的显著增加, 且喂养富含铁的饮食会导致肾脏二价金属离子转运蛋白 1 表达的显著减少<sup>[19]</sup>. 这种饮食中铁的总数和肾脏二价金属离子转运蛋白 1 表达水平之间的相互关系支持了二价金属离子转运蛋白 1 在肾脏铁代谢方面扮演某种角色. 贝尔格莱德大鼠 (b/b) 由于二价金属离子转运蛋白 1G185R 突变, 所以二价金属离子转运蛋白 1 功能丧失, 并能造成小红细胞性贫血. b/b 大鼠有较高的血清铁及二价金属离子转运蛋白 1 功能的丧失, 且二价金属离子转运蛋白 1 在肾脏的蛋白质表达具有不稳定性, 较 b/+ 杂合鼠对照, 尿铁浓度明显升高, 而尿铁排泄率没什么变化<sup>[20]</sup>; 喂养高铁饮食的大鼠与贝尔格莱德 (b/b) 大鼠的血清铁水平保持一致, 但尿铁排泄率更高<sup>[21]</sup>. 跟正铁饮食的杂合鼠比较, 贝尔格莱德大鼠 (b/b) 的二价金属离子转运蛋白 1 功能丧失, 所以铁的重吸收减少, 尿铁浓度明显增加, 但排泄率却并没因为二价金属离子转运蛋白 1 的丧失, 引起随着血清铁水平的升高而增加. 跟高铁饮食的杂合鼠比较, 两者血清都有较高的铁水平, 由于杂合鼠二价金属离子转运蛋白 1 功能正常, 所以尽管高铁饮食可使肾二价金属离子转运蛋白 1 表达减少, 但尿铁排泄率仍比 b/b 鼠更高. 这些发现提示, 二价金属离子转运蛋白 1 在近端小管可能负责细胞内的铁转运, 有助于铁的重吸收, 而在远端小管等处则是参与铁的排出过程. 由于二价金属离子转运蛋白 1 在近端小管负责细胞内铁转运, 所以贝尔格莱德 (b/b) 大鼠因为二价金属离子转运蛋白 1 功能的缺失, 尿铁浓度增加的同时, 有可能在肾管细胞内出现铁聚积. 事实上肾炎综合症伴随肾小球过

滤器损伤, 尿中转铁蛋白浓度急剧增加导致铁损耗及小红细胞性贫血的患者近端小管细胞溶液中都有显著的铁聚积<sup>[22]</sup>. 所以二价金属离子转运蛋白 1 在肠道等处是一个铁摄取蛋白, 但在肾脏, 尤其是近端小管, 它可能更多的是一个细胞内铁转运蛋白, 在远端小管有可能亦参与铁向管腔面转出.

## 2 铁释放蛋白

### 2.1 膜铁转运蛋白

膜铁转运蛋白 1 (ferroportin-1, FPN1) 是一种跨膜的铁输出蛋白, 是细胞铁释放的唯一通路. 在十二指肠它是上皮细胞基底外侧膜的铁输出体, 负责将铁经基底外侧膜转运出去<sup>[13]</sup>. 已证实膜铁转运蛋白 1 在小鼠肾脏中的表达<sup>[20]</sup>, 主要定位在近端小管的 S2 区隔靠近基底膜和顶部的胞浆内. 这提示在近端小管可能仍是由膜铁转运蛋白 1 负责将铁转运出细胞外, 参与将滤过的铁重吸收回血浆中. 不过目前还没有证据说明这一进程. 髓质小管也有膜铁转运蛋白 1 的表达, 且集中在细胞内区域, 而髓祥细段小管基底膜中没任何膜铁转运蛋白 1 表达<sup>[17]</sup>. 所以在髓祥细段小管膜铁转运蛋白 1 可能不涉及铁的重吸收, 但不排除能以跨膜转运的方式参与髓祥和集合管处铁的分泌排泄. 有人观察到贫血小鼠近端小管内膜铁转运蛋白 1 染色增强的同时, 内髓质中膜铁转运蛋白 1 染色减少<sup>[17]</sup>, 这可能因为膜铁转运蛋白 1 在近端小管参与重吸收, 而在髓祥和集合管是参与分泌排泄, 所以贫血时, 铁在近端小管增加重吸收的同时, 在集合管处减少铁的丢失, 显示出不同肾区协调活动的结果.

### 2.2 膜铁转运蛋白辅助蛋白

膜铁转运蛋白辅助蛋白 (hephaestin HP) 是一个贯穿细胞膜的铜依赖的铁氧化酶<sup>[23]</sup>. 在将铁从肠上皮细胞转入血浆中发挥运输作用. 膜铁转运蛋白辅助蛋白在肾脏亦有表达<sup>[23]</sup>. 有人猜测肾近端小管细胞铁输出是由膜铁转运蛋白 1 负责, 膜铁转运蛋白辅助蛋白在这一过程中将二价铁氧化为三价铁, 并辅助膜铁转运蛋白 1 输出铁<sup>[21]</sup>. 但目前人们对肾小管铁输出的过程并没有太多了解, 连小管细胞中的铁输出是否由膜铁转运蛋白 1 负责, 都没有定论, 所以对膜铁转运蛋白辅助蛋白在肾脏的作用也是不清楚的. 但膜铁转运蛋白辅助蛋白的 mRNA 在肾脏被检测到<sup>[24]</sup>, 提示膜铁转运蛋白辅助蛋白很有可能对肾小管细胞铁的输出来说也是必需的, 但这需要进一步对其定位和功能方面进行研究.

## 3 铁调素和铁调节蛋白

### 3.1 铁调素

铁调素 (hepcidin) 是一个近年发现的具有抗菌性质且富含半胱氨酸的 25 氨基酸肽, 在肠铁吸收和巨噬细胞铁释放中作为一个负调节蛋白而发挥作用. 它与膜铁转运蛋白 1 相结合, 可引起膜铁转运蛋白 1 的内化和降解, 减少铁从铁输出体组织流向血浆中<sup>[25]</sup>, 进而实现对机体铁稳态的调控. 它的过量可促使贫血. 但铁调素的表达量亦受机体铁水平调控, 贫血、缺氧和铁缺乏时, 它的表达显著降低, 反之则增加<sup>[5, 25]</sup>. 铁调素在肾脏的表达集中在皮质和远端小管, 髓祥升支粗段和肾乳头的集合管中亦有温和表达, 而在髓祥细段, 无论升支还是细支, 都没有铁调素的表达<sup>[26]</sup>. 虽然 Kulaksiz 的实验表明铁调素在近端小管无表达, 但在 Veuthey 等<sup>[17]</sup>的实验中发现 Prohepcidin 在近端小管的 S2 区隔的胞内接近基底膜处有强烈的表达. 内髓集合管的胞浆中也有 Prohepcidin 表达, 且在溶血性贫血时, 表达降低<sup>[17]</sup>. 慢性肾功能不全的病人中铁调素水平显著增加<sup>[26]</sup>. 这一发现, 对了解肾脏参与铁代谢及机体铁调节有重要意义. Kulaksiz 等<sup>[26]</sup>提出铁调素是哺乳动物一个固有的肾肽, 它不仅仅是在肾脏被消除, 而且还可由肾小管系统合成. 铁调素是调节机体铁稳态的重要激素, 它定位于肾小管顶端细胞的极点上, 提示它可能由肾小管细胞合成并被释放入管腔中, 在肾脏和 / 或尿路中发挥调节作用<sup>[26]</sup>. Prohepcidin 的位置紧密地与基底膜联系在一起, 提示它可能与做为铁调素受体的膜铁转运蛋白 1 有密切的相互作用<sup>[25]</sup>. 做为铁调素受体的膜铁转运蛋白 1 在肾脏的分布和铁调素的部位具有一致性, 提示在近端小管、髓祥升支粗段及集合管处, 铁的重吸收可能都受到铁调素的调节.

### 3.2 铁调节蛋白

铁调节蛋白 (iron regulatory proteins, IRP) 是胞浆中一类可与铁转运和储存蛋白的 mRNA 中铁反应元件结合的蛋白质, 在细胞铁代谢调控中起重要作用. 目前发现, 有铁调节蛋白 1 和铁调节蛋白 2 两种形式, 它们与铁蛋白、转铁蛋白受体和其他一些目的基因结合, 在转录前水平去调控铁代谢蛋白的表达<sup>[27]</sup>. 虽然铁调节蛋白 1 和铁调节蛋白 2 并不直接参与铁的移位, 但它们对体内铁稳态尤为重要. 铁调节蛋白 1 和铁调节蛋白 2 在肾脏近端小管

中都有强烈表达<sup>[6]</sup>, 铁调节蛋白 1 在肾脏和褐色脂肪组织的内生性表达水平上大大超过铁调节蛋白 2, 肾脏是小鼠各组织中铁调节蛋白 1 表达最高的组织<sup>[27]</sup>, 这表明在肾脏中亦有调节铁代谢的需求. 但它们对铁在肾脏的重吸收及分泌排泄中有何作用尚不清楚.

#### 4 肾脏铁转运的拟议模型

纵观近几年肾脏铁代谢的研究进展, 已有相当的证据说明铁在肾脏的重吸收和滤过这个进程的存在. 图 1 是铁代谢蛋白在肾小管各段的表达的诸多研究结果. 图 2 是 Smith 和 Thévenod<sup>[21]</sup>提出的近端

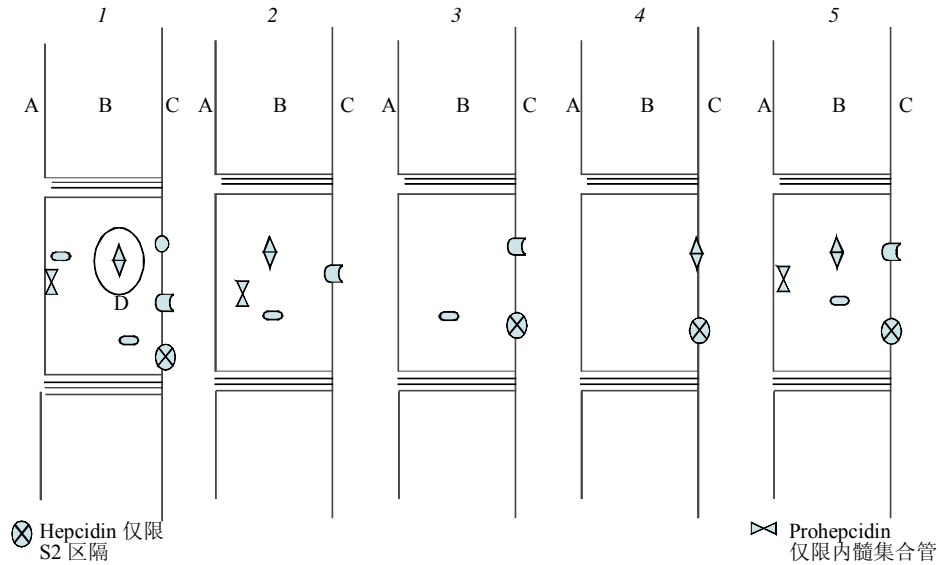


Fig. 1 Expression of iron metabolism proteins in the kidney

图 1 铁代谢蛋白在肾小管各段的表达

1: 近端小管; 2: 髓袢细段; 3: 升支粗段; 4: 远端小管; 5: 集合管; A: 组织; B: 小管细胞; C: 管腔; D: 溶酶体; ○: Cubilin; ◡: TfR1; ◊: DMT1; ◯: FPN1; ◡: Prohepcidin; ⊗: Hepcidin.

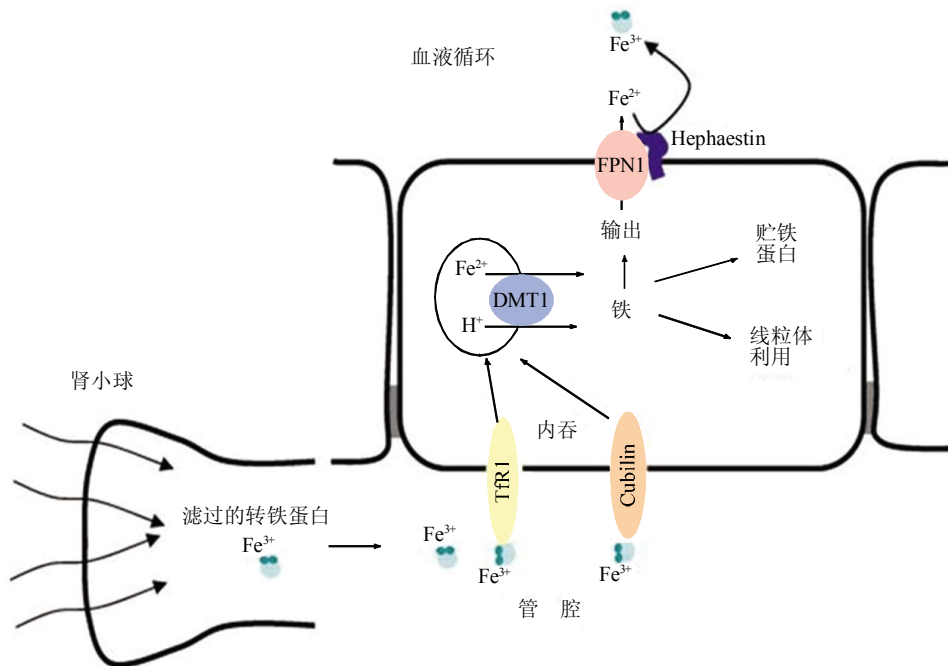


Fig. 2 A hypothetical scheme for iron transport in the proximal tubule of kidney<sup>[21]</sup>

图 2 近端小管铁运输模型<sup>[21]</sup>

小管铁运输模型. 他们认为结合了转铁蛋白的铁在肾小球被滤过后, 可通过转铁蛋白受体 1 或 Cubilin 介导的细胞内吞作用在近端小管被再吸收. 转铁蛋白-铁被送到核内体/溶酶体中, 其内的酸性环境使铁和转铁蛋白分离, 二价金属离子转运蛋白 1 将铁转运出溶酶体至细胞质中. 之后, 铁有 3 种去路: 近端小管线粒体的利用或铁需要过程; 贮存在铁蛋白中; 经由膜铁转运蛋白辅助蛋白的帮助, 通过膜铁转运蛋白 1 运送回循环系统<sup>[21]</sup>. 该模型在一定程度上可以帮助我们解释肾小管如何重吸收铁, 但很多相关问题还需要进一步地验证和完善. 综合现有信息, 我们认为, 肾脏不仅能够重吸收铁, 亦能分泌排泄铁. 肾脏各段小管都有从管腔中摄取铁的功能, 主要以转铁蛋白受体 1 和 Cubilin 介导的内吞方式, 从小管液中重吸收铁. 而近端小管是肾脏处理铁和重吸收铁的主要部位. 髓袢升支粗段及集合管处, 也有重吸收铁的功能, 并受铁调素的调控, 是调节性重吸收铁的主要部位. 近端小管及髓袢处可能是由膜铁转运蛋白 1 负责/参与将铁转出管腔. 远端小管处则很可能是由二价金属离子转运蛋白 1 负责/参与将铁转出管腔, 起到分泌排泄铁的作用.

## 5 小 结

总而言之, 肾脏能够表达多种铁代谢蛋白, 能滤过铁、重吸收铁和排除多余的铁, 可能在全身铁稳态中扮演着及其重要的角色. 进一步研究了解肾铁代谢规则, 将为研究机体铁稳态及肾脏铁代谢相关疾病提供一个崭新的平台及全新的思路.

## 参 考 文 献

- [1] Qian Z M, Morgan E H. Effect of metabolic inhibitors on uptake of non-transferrin-bound iron by reticulocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1991, **1073**(3): 456-462
- [2] Qian Z M, Morgan E H. Changes in the uptake of transferrin-free and transferrin-bound iron during reticulocyte maturation *in vivo* and *in vitro*. *Biochim Biophys Acta*, 1992, **1135**(1): 35-43
- [3] Qian Z M, Morgan E H. Effect of lead on the transport of transferrin-free and transferrin-bound iron into rabbit reticulocytes. *Biochem Pharmacol*, 1990, **40**(5): 1049-1054
- [4] Qian Z M, Tang P L. Mechanisms of iron uptake by mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*, 1995, **1269**(3): 205-214
- [5] Kawabata H, Fleming R E, Gui D, *et al.* Expression of hepcidin is down-regulated in TfR2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood*, 2005, **105**(1): 376-381
- [6] Zhang D, Meyron-Holtz E, Rouault T A. Renal iron metabolism: transferrin iron delivery and the role of iron regulatory proteins. *J Am Soc Nephrol*, 2007, **18**(2): 401-406
- [7] Ishizaka N, Saito K, Furuta K, *et al.* Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-related genes in the rat kidney. *Hypertens Res*, 2007, **30**(2): 195-202
- [8] Odorizzi G, Trowbridge I S. Structural requirements for basolateral sorting of the human transferrin receptor in the biosynthetic and endocytic pathways of Madin-Darby canine kidney cells. *J Cell Biol*, 1997, **137**(6): 1255-1264
- [9] Kozyraki R, Fyfe J, Verroust P J, *et al.* Megalin-dependent cubilin-mediated endocytosis is a major pathway for the apical uptake of transferrin in polarized epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(22): 12491-12496
- [10] Anderson G J, Powell L W, Halliday J W. Transferrin receptor distribution and regulation in the rat small intestine. Effect of iron stores and erythropoiesis. *Gastroenterology*, 1990, **98**(3): 576-585
- [11] Birn H, Fyfe J C, Jacobsen C, *et al.* Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest*, 2000, **105**(10): 1353-1361
- [12] Garrick M D, Dolan K G, Horbinski C, *et al.* DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. *Biometals*, 2003, **16**(1): 41-54
- [13] Jiang D H, Qian Z M. Intestinal iron absorption and relevant diseases: an update. *Chin Med J*, 2001, **81**(24): 1533-1535
- [14] 钱忠明, 蒲咏梅, 邓柏礼. 网织红细胞铁摄取机制的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 1997, **24**(1): 8-13
- Qian Z M, Pu Y M, Tang P L. *Prog Biochem Biophys*, 1997, **24**(1): 8-13
- [15] Abouhamed M, Gburek J, Liu W, *et al.* Divalent metal transporter 1 in the kidney proximal tubule is expressed in late endosomes/lysosomal membranes: implications for renal handling of protein-metal complexes. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, **290**(6): F1525-1533
- [16] Ferguson C J, Wareing M, Ward D T, *et al.* Cellular localization of divalent metal transporter DMT-1 in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, **280**(5): F803-814
- [17] Veuthey T, D'Anna M C, Roque M E. Role of the kidney in iron homeostasis: renal expression of Prohepcidin, Ferroportin, and DMT1 in anemic mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, **295**(4): F1213-1221
- [18] Canonne-Hergaux F, Gros P. Expression of the iron transporter DMT1 in kidney from normal and anemic mk mice. *Kidney Int*, 2002, **62**(1): 147-156
- [19] Wareing M, Ferguson C J, Cox-Delannoy M A G, *et al.* Altered dietary iron intake is a strong modulator of renal DMT1 expression. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, **285**(6): F1050-1059
- [20] Ferguson C J, Wareing M, Delannoy M, *et al.* Iron handling and gene expression of the divalent metal transporter, DMT1, in the kidney of the anemic Belgrade (b) rat. *Kidney Int*, 2003, **64**(5): 1755-1764
- [21] Smith C P, Thévenod F. Iron transport and the kidney. *Biochim Biophys Acta (G)*, 2009, **1790**(7): 724-730
- [22] Shayeghi M, Latunde-Dada G O, Oakhill J S, *et al.* Identification of

- an intestinal heme transporter. *Cell*, 2005, **122**(5): 789–801
- [23] Petrak J, Vyoral D. Hephaestin: a ferroxidase of cellular iron export. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, **37**(6): 1173–1178
- [24] Vulpe C D, Kuo Y M, Murphy T L, *et al.* Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet*, 1999, **21**(2): 195–199
- [25] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, *et al.* IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 2004, **113**(9): 1271–1276
- [26] Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, *et al.* The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol*, 2005, **184**(2): 361–370
- [27] Meyron-Holtz E G, Ghosh M C, Iwai K, *et al.* Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis. *EMBO J*, 2004, **23**(2): 386–395

## Expression and Function of Iron Metabolism Proteins in The Kidney

LIN Yan<sup>1,2</sup>, QIAN Zhong-Ming<sup>1</sup>, KE Ya<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Applied Biology & Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China;

<sup>2</sup>School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, NT, Hong Kong, China)

**Abstract** Recent studies demonstrated that the kidney has the ability to express transferrin receptor-1 (TfR1), divalent metal transporter-1 (DMT1), ferroportin-1 (FPN1), iron regulatory protein (IRP), hepcidin (Hepc) and other iron metabolism proteins. The existence of these proteins and the relevant studies about their functions suggested that the kidney might be an efficient way of eliminating excess iron, and therefore play an important role in human iron homeostasis.

**Key words** nephron, iron metabolism proteins, elimination of excess iron, iron homeostasis

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2010.00288

---

\*Corresponding author.

Tel: 00852-26096780, E-mail: yake@cuhk.edu.hk

Received: May 26, 2010 Accepted: August 2, 2010