



# 铁调素调节蛋白 (HJV) ——一个新的铁代谢调节蛋白\*

钱忠明 王 琴 徐又佳 柯 亚\*\*

(香港理工大学应用生物化学系铁代谢实验室, 国家中药与分子药理学重点实验室(深圳), 九龙, 中国香港)

**摘要** 铁调素调节蛋白(hemojuvelin, HJV)是最近发现的一种重要的铁代谢调节蛋白. HJV 基因突变是年轻型血色素沉着症(Juvenile hemochromatosis, JH)的重要原因之一. 研究显示, HJV 可能是一种极为重要的铁调素(hepcidin)表达的调节蛋白, 通过参与铁调素表达的调节从而在铁代谢中发挥重要作用.

**关键词** 铁代谢, 铁调素调节蛋白(HJV), 年轻型血色素沉着症(JH)

**学科分类号** G51

铁调素调节蛋白(hemojuvelin, HJV)是最近发现的一种重要的铁代谢调节蛋白. 2004年, Papanikolaou等<sup>[1]</sup>首次在1号染色体短臂分离鉴定出这一新的基因. 一年多来的研究显示, hemojuvelin是一种极为重要的调节铁调素(hepcidin)表达的蛋白质, 通过参与调节和控制铁调素的表达在铁代谢中发挥重要作用.

## 1 HJV 基因及其表达, 分布与调控

HJV 基因, 即 LOC148738 基因, 最初被命名为 HFE2 (HLA-linked hemochromatosis gene 2)<sup>[1]</sup>. 尔后, 因为 HJV 并不属于 HFE 蛋白家族, 这一基因被改称为 HJV<sup>[2]</sup>. 人类 HJV 基因位于染色体 1q21 区, 长约 2.6 kb, 包含 4 个外显子, 其转录后可形成 5 个 mRNA 异构体 (five alternatively spliced transcripts). HJV 基因的产物是铁调素调节蛋白(hemojuvelin). HJV 5 个 mRNA 异构体可编码 3 个不同的多肽, 分别由 426, 313, 200 个氨基酸组成<sup>[1]</sup>. 根据 HJV 的基因系列分析推断, hemojuvelin 可能是一个跨膜蛋白. 其蛋白质分子结构含有多个功能区, 包括一个信号肽, 一个类 vWTD 结构域 (a von Willebrand type D-like domain), 一个 Arg-Gly-Asp 结构和一个跨膜区<sup>[1]</sup>. 这些结构常见于各种整合素(integrins)分子. 由于这些结构的存在, 研究者们曾认为铁调素调节蛋白是铁调素的受体.

然而, HJV 基因突变病人尿铁调素浓度极低的事实显然不支持这一推测.

在最长 mRNA 异构体编码的 426 个氨基酸多肽中存在一个大的 RGM (repulsive guidance molecule) 结构. 后者是参与神经细胞转运 RGM 的同源体. 因为铁调素调节蛋白 C 端含有一个过糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚状结构. 因此, Papanikolaou 等<sup>[1]</sup>首先推测铁调素调节蛋白可能有二种形式, 一种是通过 GPI 锚合在细胞膜上的铁调素调节蛋白 (GPI-hemojuvelin), 另一种形式是分泌 (可溶) 型铁调素调节蛋白 (s-hemojuvelin), 不含 GPI. 尔后, Zhang 等<sup>[3]</sup>发现铁调素调节蛋白对磷脂酰肌醇磷脂酶 (PI-PLC) 处理十分敏感. 经 PI-PLC 处理, GPI- 铁调素调节蛋白可从细胞膜上脱落变成可溶型铁调素调节蛋白. Lin 等<sup>[4]</sup>则直接证明 (测定) 了可溶型和膜结合铁调素调节蛋白的存在. 小鼠、大鼠及斑马鱼 (zebrafish) 也能表达铁调素调节蛋白. 人铁调素调节蛋白序列与哺乳动物的序列有 85% 以上的同源性, 而与斑马

\*香港理工大学及国家中药与分子药理学重点实验室(深圳)研究基金资助项目(G-YX14, G-YD78, ASD-A256, G-YE07, GU-145, G-T616 和 G-T856).

\*\* 通讯联系人. Tel: 852-2766 6694, Fax: 852-2364 9932

E-mail: bcayake@polyu.edu.hk

收稿日期: 2005-10-18, 接受日期: 2005-11-28

鱼的蛋白质序列同源性的 45%<sup>[1]</sup>。

采用 RNA 印迹分析, Papanikolaou 等<sup>[1]</sup>最早证实人的 HJV mRNA 主要在骨骼肌、肝脏及心脏表达。随后, Martinez 等<sup>[5]</sup>亦证实肝脏、心脏及骨骼肌确有 HJV mRNA 表达。但同时他们也发现人降结肠、食道、回盲肠和脾脏均有能力表达 HJV。在结肠 HJV mRNA 表达仅见于降结肠段, 而结肠的其他部分均未能测出。他们认为取样部位的不同可能是 Papanikolaou 等采用 RNA 印迹分析未能发现结肠表达 HJV 的原因。小鼠表达 HJV mRNA 的组织远比人广泛, 几乎所有受检小鼠组织均有 HJV mRNA 表达<sup>[5]</sup>。RT-PCR 结果证实, 小鼠表达 HJV mRNA 的组织有脑、肝脏、心脏、肺、胃、脾、肾、十二指肠、空肠、回肠、结肠、骨骼肌、睾丸及血液, 而铁调素调节蛋白表达则见于肝脏、心脏、肾、脑和肌肉组织(蛋白质印迹分析)<sup>[5]</sup>。

Krijt 等<sup>[6]</sup>采用实时 PCR 方法, 分析比较了铁、促红细胞生成素 (erythropoietin) 和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 对小鼠肝细胞 HJV (即 Rgmc) 和铁调素表达的影响。发现铁负荷显著增加肝细胞铁调素表达, 但对 HJV mRNA 表达没有影响。促红细胞生成素降低肝细胞铁调素表达但不能改变 HJV mRNA 表达。这些结果表明, 铁调素对铁过载及促红细胞生成素的反应不是通过铁调素调节蛋白介导的, 说明铁调素调节蛋白表达不受铁变化及促红细胞生成素影响。然而, LPS 处理导致肝细胞铁调素表达明显增强, 同时 HJV mRNA 水平却大幅降低。LPS 处理肝细胞 6 h 可导致 HJV mRNA 表达减少 95%。这显示铁调素和 HJV mRNA 表达对 LPS 反应存在明显差异, 也提示炎症 (inflammation) 对 HJV mRNA 表达可能有调节作用。目前尚不清楚为什么 LPS 导致铁调素和 HJV mRNA 表达完全不同的反应。不同年龄胚胎 (7, 11, 15 和 17 天) 的 RT-PCR 结果发现, HJV mRNA 表达信号随年龄增加而增强。这一事实说明年龄可以影响 HJV

mRNA 及铁调素调节蛋白表达 (a developmental regulation)<sup>[5]</sup>。

## 2 HJV 基因突变是年轻型血色素沉着病的主因

遗传性血色素沉着症 (hereditary hemochromatosis, HH) 或血色病是一种肠铁吸收紊乱造成的以进行性组织铁沉积和损伤为主要特征性疾病。胃肠道铁吸收异常增加导致过多铁在体内沉积, 随后导致器官损害, 包括肝硬化、糖尿病、皮肤黑色素沉着过多及肝脏功能异常、心脏停搏等严重并发症。遗传性血色素沉着症根据突变基因的不同可分成不同类型。其中年轻型血色素沉着症, 是一种罕见的更为严重的铁代谢障碍。患者在 30 岁前各器官即出现严重的铁沉积, 从而导致心脏肥大, 糖尿病, 和性功能下降。与其他类型的遗传性血色素沉着症不同的是, 大多数年轻型血色素沉着症的病人不存在组织相容性复合物 1 膜蛋白 (HFE, 型), 铁调素 (HAMP, 型 B), 转铁蛋白受体 2 (TFR2, 型) 和膜铁转运蛋白 1 (SCL40A1 或 ferroportin 1, 型) 基因的突变 (表 1), 因此引起多数年轻型血色素沉着症的突变基因一直不明。现在知道, 这类病人 (型 A) 主要是由于 HJV 基因突变<sup>[1,2]</sup>, 引起的铁调素表达严重下降, 进而铁吸收增加, 终致组织严重铁过负荷及相关症状。因此 HJV 基因突变引起的铁调素表达障碍是这类疾病的根本原因。研究显示 HJV 基因突变的形式是多样的 (表 1)。最常见的单一突变形式是 G320V。其他已发现的 HJV 突变形式包括 G66X、C119F 和 S328fsX337、C321W、D249H、Q312X 和图 1 所列。世界多个国家包括希腊、加拿大、法国、意大利、美国、澳大利亚、爱尔兰、罗马尼亚以及日本均已有 型 A 遗传性血色素沉着症病例的报道。可能是对此类病例尚未充分认识, 目前, 在国内未见有关的报道。

Table 1 Genetic classification of haemochromatosis<sup>[7,8]</sup>

表 1 遗传性血色素沉着症类别<sup>[7,8]</sup>

类别	突变基因	染色体位置	蛋白质
型 (type 1)	HFE	6p	Hfe (组织相容性复合物 1 膜蛋白)
型 A (Type 2A)	HJV	1q	Hemojuvelin (铁调素调节蛋白)
型 B (Type 2B)	HAMP	19q	Hepcidin (铁代谢调节激素)
型 (Type 3)	TFR2	7q	Transferrin receptor2 (转铁蛋白受体 2)
型 (Type 4)	SCL40A1	2q	Ferroportin 1 (膜铁转运蛋白 1)

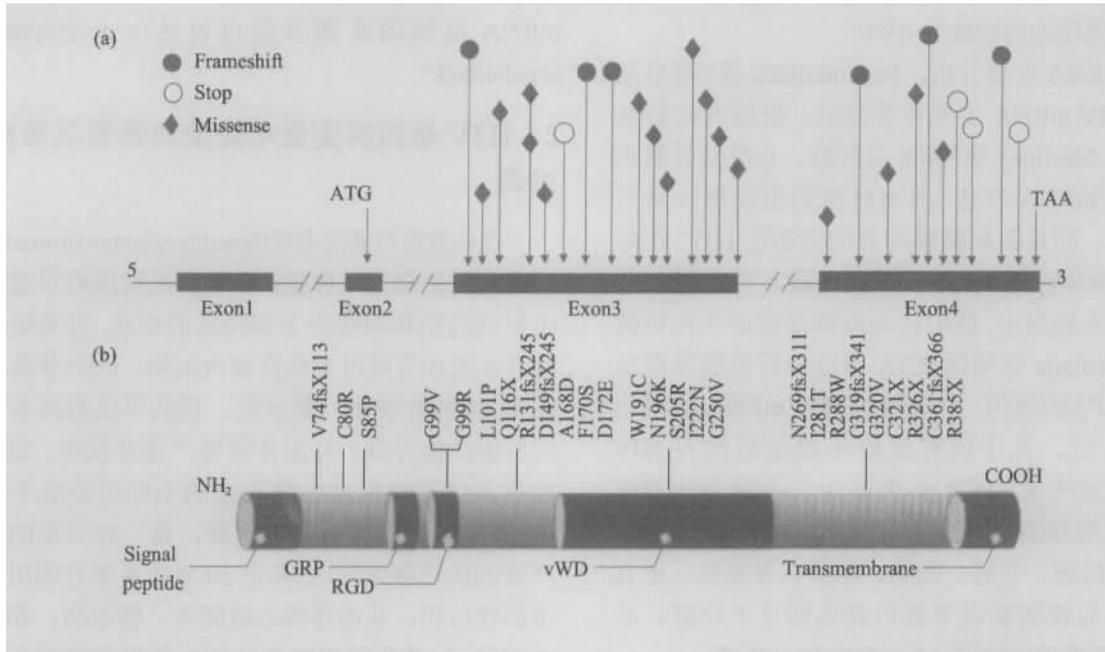


Fig. 1 Schematic representation of the localization of mutations on the HJV gene (a) and on the predicted protein (b) [8]

图1 铁调素调节蛋白 (hemojuvelin, HJV) 基因突变位点 (a) 及预测蛋白质结构 (b) [8]  
 某些最近发现的新的基因突变位点如 C119F 和 S328fsX337 等未在图中列出. RGD, repulsive guidance domain; GRP, glycine-rich protein; vWD, von Willebrand type D-like domain.

### 3 铁调素调节蛋白的功能

#### 3.1 HJV 是铁调素表达所必需的调节蛋白

铁调素是一个近年新发现的小分子多肽, 主要由肝脏合成. 它是肝脏、小肠和网状内皮系统之间铁代谢调节信号的传递者, 是机体铁平衡的中心调节者. 当任何原因引起循环铁增加时, 肝细胞增加合成和分泌铁调素进入血液, 铁调素经血流运输到铁的吸收部位十二指肠及铁储存的主要部位巨噬细胞, 与细胞膜上的膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1) 结合, 并降解膜铁转运蛋白 1, 从而抑制铁从肠腔进入血液, 同时减少巨噬细胞分泌铁进入血液, 使血液铁水平降低. 当循环铁较低时, 肝脏合成与分泌的铁调素减少. 肠吸收上皮相关蛋白降解减少, 肠铁吸收量增加, 使铁水平恢复到正常. HJV 突变引起的年轻型血色素沉着症病人尿铁调素水平极低<sup>[1]</sup>. 这表明铁调素调节蛋白的基因突变可抑制铁调素的表达. 最近 Huang 等<sup>[9]</sup>和 Niederkofler 等<sup>[10]</sup>相继建立了血色素沉着症 (型 A) 小鼠模型. 他们的结果均证实 HJV 基因功能丧失可造成小鼠严重的血色素沉着症, 同时显示模型鼠肝几乎不能测得铁调素 mRNA 表达. Niederkofler 等<sup>[10]</sup>进一步证实模型小鼠

(Hjv-/- mice) 完全无能力表达铁调素, 即使增加饮食铁或直接注射铁. 这证实铁调素调节蛋白缺失完全阻断了铁变化信号的传递. 这些事实均说明铁调素调节蛋白是在铁超负荷时铁调素充分表达所必需的. 他们也证实 Hjv-/- 小鼠仍保留应答炎症反应而上调铁调素表达的能力. 这说明铁变化与炎症反应调节铁调素表达的通道是不同的, 后者并不需要铁调素调节蛋白的参与.

铁调素调节蛋白如何调节铁调素表达目前仍不清楚. Lin 等<sup>[4]</sup>研究了可溶型铁调素调节蛋白 (s-hemojuvelin) 与细胞 GPI- 铁调素调节蛋白 (GPI-hemojuvelin) 表达和调节功能. 他们证实 GPI- 铁调素调节蛋白可增加铁调素 mRNA 表达, 这种调节不需要 IL-6 (interleukin 6) 参与. 他们也发现重组的可溶型铁调素调节蛋白 (rs-hemojuvelin) 能抑制人原代培养肝细胞铁调素 mRNA 的表达. 这种抑制呈对数-线性 (log-linear) 剂量依赖方式, 提示可溶型铁调素调节蛋白与细胞 GPI- 铁调素调节蛋白间竞争结合的存在. 此外, 血清中可溶型铁调素调节蛋白浓度与离体实验抑制铁调素 mRNA 表达所需的浓度基本相当. 在采用细胞工程法表达铁调素调节蛋白的实验中, 发现铁浓度增加可进行性抑制可溶

型铁调素调节蛋白的释放. 根据这些观察, 在他们认为细胞外铁浓度发生变化时, 可溶型铁调素调节蛋白与细胞 GPI- 铁调素调节蛋白对铁调素表达均有调节作用, 但功能则完全相反.

### 3.2 铁调素调节蛋白直接调节细胞铁转运

采用铁调素调节蛋白 cDNA 转染的 HEK (human embryonic kidney) 293 细胞, Zhang 等<sup>[3]</sup>研究了铁调素调节蛋白对细胞铁转运的影响. 他们发现转染了铁调素调节蛋白 cDNA 的细胞储铁蛋白含量明显增加. 结果也显示铁调素调节蛋白表达明显增加这些细胞对转铁蛋白结合铁 (transferrin-bound iron) 和非转铁蛋白结合铁 (non transferrin-bound iron) 摄取的能力. 此外, 他们推测铁调素调节蛋白也可能具有降低细胞铁释放的功能. 这种铁调素调节蛋白调节细胞铁转运的功能依赖于新生蛋白 (neogenin), 后者是神经生长与发育所必需的, 并在各种组织包括肌肉和肝脏广泛表达的膜蛋白. 铁调素调节蛋白必需首先与新生蛋白质形成复合物才能发挥其对细胞铁转运的调节作用. 已经证实, 除肝脏外, 铁调素调节蛋白在许多组织均有广泛表达, 尤其在骨骼肌和心肌有高表达. 这说明除肝细胞外, 铁调素调节蛋白可能对许多组织包括骨骼肌和心肌铁转运可能均有调节功能. 此外, 已有人提出, 可溶型铁调素调节蛋白可经血液循环从一个组织 (如肌肉) 转运到另一组织 (如肝脏) 并与这一组织细胞膜上受体结合发挥调节细胞铁转运作用<sup>[3]</sup>. 这一可能性尚待进一步研究证实.

## 4 结 语

在众多的铁代谢紊乱相关疾病中, 年轻型血色素沉着症是一种相对少见的疾病, 但对这一疾病病因学的研究极大地丰富了我们对于铁代谢的认识. 铁调素调节蛋白的发现以及过往几年铁调素、二价金属离子转运蛋白 1、膜铁转运蛋白 1、转铁蛋白受体 2、膜铁转运辅助蛋白和细胞色素 b 的相继发现使我们基本理解了铁代谢的一些关键问题. 同时这些新的铁代谢蛋白的发现也显示铁代谢是个十分复杂的生理生化过程, 远非原本看来那么简单. 无疑, 铁调素调节蛋白的发现是铁代谢领域中的又一重大

进展. 无论对临床诊断还是治疗, 这一进展的意义是巨大的. 虽然仍有待大量的研究, 但很显然, 铁调素调节蛋白对铁调素的产生及分泌存在着重要调节作用. 通过影响铁调素调节蛋白也许可以降低血中铁调素的水平, 达到增加小肠铁吸收从而有效地治疗相关类型的贫血. 因此, 铁调素调节蛋白可能是治疗慢性炎症性贫血的一个新靶点. 另一方面, 给予外源性铁调素调节蛋白预期可会缓解年轻型血色素病人的临床铁过负荷症状或有效地治疗这类疾病.

## 参 考 文 献

- 1 Papanikolaou G, Samuels M E, Ludwig E H, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*, 2004, 36 (1): 77 ~ 82
- 2 Lee P L, Beutler E, Rao S V, et al. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. *Blood*, 2004, 103 (12): 4669 ~ 4671
- 3 Zhang A S, West AP Jr, Wyman A E, et al. Interaction of hemojuvelin with neogenin results in iron accumulation in human embryonic kidney 293 cells. *J Biol Chem*, 2005, 280 (40): 33885 ~ 33894
- 4 Lin L, Goldberg Y P, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood*, 2005, 106 (8): 2884 ~ 2889
- 5 Martinez R A, Niemela O, Parkkila S. Hepatic and extrahepatic expression of the new iron regulatory protein hemojuvelin. *Haematologica*, 2004, 89 (12): 1441 ~ 1445
- 6 Krijt J, Vokurka M, Chang K T, et al. Expression of Rgmc, the murine ortholog of hemojuvelin gene, is modulated by development and inflammation, but not by iron status or erythropoietin. *Blood*, 2004, 104 (13): 4308 ~ 4310
- 7 Robson K J, Merryweather-Clarke A T, Cadet E, et al. Recent advances in understanding haemochromatosis: a transition state. *J Med Genet*, 2004, 41 (10): 721 ~ 730
- 8 Roetto A, Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005, 18 (2): 235 ~ 250
- 9 Huang F W, Pinkus J L, Pinkus G S, et al. A mouse model of juvenile hemochromatosis. *J Clin Invest*, 2005, 115 (8): 2187 ~ 2191
- 10 Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest*, 2005, 115 (8): 2180 ~ 2186

## Hemojuvelin (HJV) : A Newly Discovered Regulating Protein of Iron Metabolism\*

QIAN Zhong-Ming, WANG Qin, XU You-Jia, KE Ya\*\*

(Laboratory of Iron Metabolism, Department of Applied Biology and Chemical Technology,  
National Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Molecular Pharmacology (Shenzhen) ,  
The Hong Kong Polytechnic University, Kowloon, Hong Kong, China)

**Abstract** Hemojuvelin (HJV) is a newly discovered regulating protein of iron metabolism. Recent studies demonstrated that human mutation in the HJV gene is one of the causes for Juvenile hemochromatosis (Type hereditary hemochromatosis). New findings also indicated that HJV might be a regulator of hepcidin expression and thus play an essential role in iron homeostasis.

**Key words** iron metabolism, hemojuvelin, hereditary hemochromatosis

---

\*This work was supported by grants from Hong Kong Polytechnic University and National Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Molecular Pharmacology (Shenzhen) (G-YX14, G-YD78, ASD-A256, G-YE07, GU-145, G-T616 and G-T856).

\*\* Corresponding author . Tel: 852-27666694, Fax: 852-23649932, E-mail: bcyake@polyu.edu.hk

Received: October 18, 2005 Accepted: November 28, 2005