

铁调节蛋白1 (IRP1/ACO1)在疾病中的作用机制

闫 纳, 张莹莹, 亓同钢*

山东大学第二医院基础医学研究所, 山东 济南

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘 要

铁调节蛋白1 (IRP1/ACO1)是存在于细胞质中的双功能蛋白质, 主要通过铁-硫开关机制来反应细胞溶质铁状态, 在具有连接到其活性位点的铁-硫簇的活性细胞溶质乌头酸酶形式和结合铁反应元件的脱辅基蛋白形式之间交替, 但不存在量的变化。相关研究表明铁调节蛋白1 (IRP1/ACO1)通过调控低氧诱导因子 2α 以及铁下垂等过程在多种疾病的发生发展进程中发挥重要作用。本文着重介绍了IRP1在肿瘤、神经退行性疾病、血液系统疾病中的作用, 最后总结IRP1在医学中的潜在应用价值及未来前景。

关键词

铁调节蛋白1 (IRP1/ACO1), 铁下垂, 低氧诱导因子 2α (HIF- 2α), 癌基因成瘾

Mechanism Action of Iron Regulatory Protein 1 (IRP1/ACO1) in Disease

Na Yan, Yingying Zhang, Tonggang Qi*

Institute of Basic Medicine, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

Iron regulatory protein 1 (IRP1/ACO1) is a bifunctional protein present in the cytoplasm that responds to cytosolic iron status mainly through an iron-sulfur switching mechanism, alternating between an active cytosolic ubiquinone form with an iron-sulfur cluster attached to its active site and a decofactorized protein form that binds iron-responsive elements, but without quantitative

*通讯作者。

changes. Related studies have shown that iron regulatory protein 1 (IRP1/ACO1) plays an important role in the developmental process of several diseases by regulating processes such as hypoxia-inducible factor 2 α as well as iron sagging. This paper highlights the role of IRP1 in tumors, neurodegenerative diseases, and hematological disorders, and finally summarizes the potential applications of IRP1 in medicine and its future prospects.

Keywords

Iron Regulatory Protein 1 (IRP1/ACO1), Iron Sagging, Hypoxia-Inducible Factor 2 α (HIF-2 α), Oncogene Addiction

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

铁含量动态平衡在机体中占据重要地位,包括:血红蛋白、肌红蛋白合成、含铁酶合成、自由基反应等;当铁含量超出正常范围均可能导致机体代谢紊乱,从而导致疾病的发生[1] [2]。铁含量维持稳态主要依赖于铁调蛋白,包括铁调节蛋白 1 (IRP1/ACO1)和铁调节蛋白 2 (IRP2)。铁调节蛋白 1 (IRP1),又称为乌头酸酶 1 (ACO1),使一种对活性物质敏感的非氧化还原铁硫蛋白,含有一个[4Fe-4S]₂+辅基[3]。它是一种双功能蛋白,具有相互排斥的功能,可作为参与控制铁代谢的铁反应元件(IRE)结合蛋白或作为乌头酸酶在细胞质中发挥催化作用。特殊结构铁硫簇导致 IRP1 功能受到细胞内铁含量的影响,但仅存在质的改变,不存在量的变化[4]。当细胞内铁含量充足时,发挥乌头酸酶作用,催化柠檬酸转化为异柠檬酸,进一步产生 NADPH,其可维持谷胱甘肽还原状态[5];当细胞内铁缺乏或活性物质增加时,导致簇的分解产生 apoIRP-1,即活性 RNA 结合形式,其作为铁调节蛋白,与参与铁调节的多种物质的 mRNA 非翻译区(UTRs)中的 5'或 3'UTR 结合,维持细胞内铁稳态。当与 5'-UTR 结合时,IRP 阻止 mRNA (铁蛋白)的翻译,而与 3'-UTR 结合保护 mRNA (转铁蛋白)不被降解[6]。令人惊奇的发现是,IREs 的 5'-非翻译区(UTRs)中的结构基序也存在于编码线粒体顺乌头酸酶(ACO2)的 mRNA 中,这意味着在铁缺乏的条件下 IRP1 阻碍线粒体乌头酸酶的表达,从而使三羧酸循环受阻,进而影响能量供应[7]。

目前 IRP1 与癌症之间的关系受到越来越多的关注。2013 年元等人发现维持中央蛋白质组的稳定性可能是成癌基因通过各种信号通路维持癌细胞存活的主要机制,通过蛋白质组学分析发现了 17 种短寿命蛋白质,其中包括铁调节蛋白 1 (IRP1) [8]。随后研究发现多种肿瘤细胞中存在 IRP1 下调,进而抑制铁下垂使癌细胞免于死亡,包括肝癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌等[9] [10] [11];也可通过 IRP1-HIF-2 α 轴参与多种血液学和肿瘤疾病,包括红细胞增多、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌等[12] [13]。除此以外,其可通过调节铁积累参与神经退行性疾病的进程[14] [15]。以上研究表明 IRP1 参与机体多种疾病的进展过程。本文着重从 IRP1-铁下垂、IRP1-HIF-2 α 轴、IRP1-铁积累和 IRP1-转铁蛋白受体 1 (TfR1)这四个方面分别阐述 IRP1 在疾病中的作用机制,表明 IRP1 在疾病发生发展中占有重要地位,通过调控其变化可能为多种疾病提供一种新的治疗方向。

2. IRP1 与铁下垂

铁下垂是一种由过量铁依赖性脂质过氧化产物积累引起的程序性细胞死亡,在癌症中起着关键作用

[16]。据报道,铁下垂与多种肿瘤发病密切相关,包括肝癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌等。

2.1. 肝癌细胞

α -烯醇化酶 1 (ENO1)是参与糖酵解过程中的 2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸盐的一种酶。研究人员从大肠杆菌的研究中发现 ENO1 作为 RNA 降解体的组成部分,参与 RNA 降解[17];近期通过对肝癌细胞研究,Zhang 等人发现 ENO1 除参与糖酵解过程,同样参与 RNA 降解,其中最显著的是通过募集 CNOT6 加速癌细胞中 IRP1 mRNA 的降解,保护癌细胞免于铁下垂而发生死亡[9]。该研究确立了 ENO1-IRP1-Mfml 与铁下垂之间的联系。诱导铁下垂为肝肿瘤的治疗提供了新思路。

2.2. 非小细胞肺癌(NSCLC)

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,分为两种类型:小细胞肺癌和非小细胞肺癌,后者约占所有病例的 85% [18]。由于化疗药物耐药性,仍需要不断探索新的治疗方式。最新研究发现曲贝替丁在 NSCLC 细胞中通过 HIF-1 α /IRP1 轴上调的 TFR1 诱导铁下垂[10]。曲贝替丁作用于 HIF-1 α /IRP1 轴,使 TFR1 升高,促进铁吸收;铁依赖性活性氧(ROS)水平和脂质过氧化物升高[19],再加上 GPX4 下调共同导致铁下垂[20],从而杀死 NSCLC 细胞。依赖 HIF-1 α /IRP1 轴上调的 TFR1 导致的铁下垂导致 NSCLC 细胞的死亡为非小细胞肺癌提供了一种新的治疗方法。

2.3. 子宫内膜癌(EC)

子宫内膜癌(EC)是我国高发的肿瘤,手术治疗仅针对早期子宫内膜癌患者,复发或转移患者的生存期较短。因此仍需要对子宫内膜癌进行研究。通过对来自癌症基因组图谱的系统分析,确定子宫内膜癌的铁下垂与 IRP1 有关[11];且对子宫内膜样腺癌标本进行免疫组织检测 IRP1 蛋白表达,研究人员发现子宫内膜样腺癌患者 IRP1 水平下降[21],但 IRP1 如何调节铁下垂仍需进一步研究。

3. HIF-2 α -IRP1 途径

HIF-2 α (也称为内皮 PAS 结构域蛋白 1, EPAS1)是一种缺氧诱导因子,由氧和铁调节的异二聚体转录因子。HIF-2 α 是 Epo 基因转录的主要调节因子,而 HIF-2 α mRNA 翻译是 IRP 作用的直接靶点[22]。

3.1. IRP1 通过调节 HIF-2 α 作用于红细胞生成和肺动脉高压

红细胞生成的关键因素包括氧和铁感应,特别是通过转录因子低氧诱导因子 2 α (HIF-2 α)调节 Epo 表达[23]。HIF-2 α 是 Epo 基因转录的主要调节因子,而 HIF-2 α mRNA 翻译是 IRP 作用的直接靶点[22]。2013 年 Ghosh 等人对 IRP1 缺陷小鼠进行研究,发现 Irf1^{-/-}的小鼠出现了肺动脉高压和红细胞增多症,且低铁饮食加剧了这种现象[24]。由于 IRP1 缺失增强了肾组织中 HIF-2 α 蛋白的表达,这导致红细胞生成素(erythropoietin, EPO)表达增加,从而出现红细胞增多症和伴随的组织铁缺乏;肺内皮细胞中 HIF-2 α 表达的增加靶向诱导内皮素-1 的表达,从而出现肺动脉高压[25]。同年 Anderson 等人也对 IRP1 缺陷小鼠进行研究,IRP1^{-/-}小鼠出现红细胞增多表型、肾脏组织中 HIF-2 α mRNA 减少但 EPO 异常增加、十二指肠中 HIF-2 α 靶向的铁转运基因表达增强[23]。此研究表明 HIF-2 α 合成的控制是 IRP1 功能的主要方面,IRP1 可放大 HIF-2 α 积聚调节对氧的响应的影响[23]。总而言之,小鼠体内实验证实了 HIF-2 α 在调节红细胞生成和肺动脉高压中的中心作用,且强调了 IRP1 在控制 HIF-2 α 表达中的重要性。令人惊奇的是,IRP1 缺失导致的红细胞增多不仅发生在小鼠体内,同样的现象也发生在人类身上,由于 IRP1 缺失突变导致继发性的红细胞增多[12]。

3.2. IRP1 通过调节 HIF-2 α 作用于肿瘤细胞

癌基因成瘾理论认为, 尽管在个体癌症中存在遗传和表观遗传的差异, 但中心致癌途径的破坏会导致不用类型肿瘤的生长抑制和可能的肿瘤消退[26]。HIF-2 α 经常处于人类肿瘤的核心表达[27] [28], 推断它可能是中枢蛋白质的组成之一, 抑制其组成可能会抑制不同类型肿瘤的增长。通过对不同来源的肿瘤细胞(胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、肺癌)沉默 HIF-2 α , 发现其可通过酪氨酸激酶受体及下游的 ERK1/2 or Akt 通路可抑制不同类型癌症的增殖[13]。同样 HIF-2 α 通过增强 cMyc 活性和 TGF α 和细胞周期蛋白 D1 的表达促进 VHL 缺陷型肾透明细胞癌的增殖[29] [30]; 此外 HIF-2 α 通过调节控制肿瘤细胞转移潜能的关键因子促进转移, 例如 E-钙粘蛋白、LOX、CXCR4 和 TWIST 等[31]; HIF-2 α 激活 Oct4 的表达, Oct4 是调节干细胞维持的最重要转录因子之一。有趣的是, Oct4 是 HIF-2 α 的直接和选择性靶点[32]。IRP1 是 HIF-2 α 的关键上游调节因子[33], 通过 IRP1-HIF-2 α 轴可调节 HIF-2 α 变化。

IRP1-HIF-2 α 轴参与多种血液系统和肿瘤疾病进程中, 其可能为调节多种血液学和肿瘤疾病中细胞对铁或氧水平改变的反应提供了新的治疗靶点。

4. IRP1 与铁积累

铁含量动态平衡主要受铁调节蛋白(IRP1 和 IRP2)的转录后调节, 在人大脑中主要是 IRP1 起作用[34]。研究发现大脑中的铁积累被认为是神经退行性疾病的原因。

帕金森病(PD)是第二常见的运动神经退行性疾病[14], 其重要的病理机制是黑质致密部(SN)铁稳态紊乱, 包括多巴胺能神经元和胶质细胞[35]。研究发现帕金森病患者脑组织的 IRP1 活性增加[36]。IRP1 水平升高一方面使线粒体乌头酸酶 2 (ACO2)水平降低[37], 进一步使三羧酸循环和 ATP 生产的失调导致能量不足[38]; 另一方面 IRP1 与具有铁反应元件的二价金属转运蛋白 1 (DMT1)结合, 促进 DMT1 mRNA 转录物表达, 在 6-OHDA 中毒小鼠中发现 IRP1 和 DMT1 上调[35]。帕金森病患者的尸检大脑显示几乎没有谷胱甘肽[39]。这可能由于大脑中 IRP1 水平增加、ACO1 含量降低, 导致谷氨酸合成减少[40], 进一步使细胞内谷胱甘肽合成减少[41], PD 中谷胱甘肽水平的降低可能导致氧化应激, 导致 PD 中的铁下垂, 从而杀死 SN 中的多巴胺能神经元[38]。类似地, 亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性神经退行性疾病[42], HD 患者出现神经退行性脑区中的铁增加和 IRP1 升高[15]。因此, 调节 IRP1 维持铁稳态为神经退化性疾病的治疗提供新的思路。

5. IRP1-转铁蛋白受体 1 (TfR1)

妊娠期血容量增加和生长发育加快对铁需求量增加, 所以孕妇和新生儿较容易发生铁缺乏, 从而导致生理功能紊乱, 疾病发生。大量研究表明 IRP1 在胎盘铁转运中发挥关键作用[43]。IRP1 具有特殊结构 [4Fe-4S]₂⁺, 当母体处于铁缺乏状态, 改变其空间构型, 参与铁调节的多种物质的 mRNA 非翻译区(UTRs)中的 5'或 3'UTR 结合, 当与 5'-UTR 结合时, IRP 阻止 mRNA (包括铁蛋白)的翻译, 而与 3'-UTR 结合保护 mRNA (转铁蛋白受体 1, TfR1) [6], 所以在对不同程度缺铁性贫血产妇胎盘的检测中发现 TfR1mRNA 含量升高、抑制铁蛋白合成[4]。

6. 总结与展望

IRP1 参与多种疾病的发生发展。肿瘤细胞中 IRP1 下调, 既可通过调节铁下垂, 也可通过调控 HIF-2 α 进而影响肿瘤进展。IRP1 通过调控 HIF-2 α , 进一步调节 Epo 表达, 从而影响红细胞生成; 且 HIF-2 α 可靶向诱导肺内皮细胞内皮素-1 的表达, 导致肺动脉压力变化。神经退行性疾病中 IRP1 含量上调, 使铁过载, 进而导致线粒体乌头酸酶含量降低和能量生成减少; 谷胱甘肽含量减低使机体内活性氧水平升高,

诱导铁下垂, 从而杀死神经元细胞。综上所述, IRP1 参与多种疾病过程, 其或许可以为多种疾病的治疗提供新的靶点和思路, 值得我们进一步研究。

基金项目

山东省自然科学基金资助项目 ZR2020MH224。

参考文献

- [1] Nakamura, T., Naguro, I. and Ichijo, H. (2019) Iron Homeostasis and Iron-Regulated ROS in Cell Death, Senescence and Human Diseases. *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, **1863**, 1398-1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.06.010>
- [2] Torti, S.V. and Torti, F.M. (2020) Iron and Cancer: 2020 Vision. *Cancer Research*, **80**, 5435-5448. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2017>
- [3] Castro, L., Tórtora, V., Mansilla, S. and Radi, R. (2019) Aconitases: Non-Redox Iron-Sulfur Proteins Sensitive to Reactive Species. *Accounts of Chemical Research*, **52**, 2609-2619. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00150>
- [4] 刘春艳. TfR1mRNA、FnRNA 和 IRP1mRNA 在不同铁状态孕妇胎盘组织中的表达研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2006.
- [5] 陈艳. 线粒体顺乌头酸酶 Aco2 对 3T3-L1 脂肪细胞脂质沉积的影响及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2020.
- [6] Rouault, T.A. (2006) The Role of Iron Regulatory Proteins in Mammalian Iron Homeostasis and Disease. *Nature Chemical Biology*, **2**, 406-414. <https://doi.org/10.1038/nchembio807>
- [7] Sheth, S. and Brittenham, G.M. (2000) Genetic Disorders Affecting Proteins of Iron Metabolism: Clinical Implications. *Annual Review of Medicine*, **51**, 443-464. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.443>
- [8] Qi, T., Zhang, W., Luan, Y., Kong, F., Xu, D., Cheng, G. and Wang, Y. (2014) Proteomic Profiling Identified Multiple Short-Lived Members of the Central Proteome as the Direct Targets of the Addicted Oncogenes in Cancer Cells. *Molecular & Cellular Proteomics*, **13**, 49-62. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.027813>
- [9] Zhang, T., Sun, L., Hao, Y., et al. (2022) ENO1 Suppresses Cancer Cell Ferroptosis by Degrading the mRNA of Iron Regulatory Protein 1. *Nature Cancer*, **3**, 75-89. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00299-1>
- [10] Cai, S., Ding, Z., Liu, X. and Zeng, J. (2022) Trabectedin Induces Ferroptosis via Regulation of HIF-1 α /IRP1/TFRI and Keap1/Nrf2/GPX4 Axis in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Chemico-Biological Interactions*, **369**, Article ID: 110262. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110262>
- [11] Yin, W.J., et al. (2021) Immune Infiltration and a Ferroptosis-Associated Gene Signature for Predicting the Prognosis of Patients with Endometrial Cancer. *Aging (Albany NY)*, **13**, 16713-16732. <https://doi.org/10.18632/aging.203190>
- [12] Pang, Y., Gupta, G., Yang, C., et al. (2018) A Novel Splicing Site IRP1 Somatic Mutation in a Patient with Pheochromocytoma and JAK2^{V617F} Positive Polycythemia Vera: A Case Report. *BMC Cancer*, **18**, 286. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4127-x>
- [13] Franovic, A., Holterman, C.E., Payette, J. and Lee, S. (2009) Human Cancers Converge at the HIF-2 α Oncogenic Axis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 21306-21311. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906432106>
- [14] Lawton, M., Baig, F., Toulson, G., et al. (2020) Blood Biomarkers with Parkinson's Disease Clusters and Prognosis: The Oxford Discovery Cohort. *Movement Disorders*, **35**, 279-287. <https://doi.org/10.1002/mds.27888>
- [15] Niu, L., Ye, C., Sun, Y., et al. (2018) Mutant Huntingtin Induces Iron Overload via Up-Regulating IRP1 in Huntington's Disease. *Cell & Bioscience*, **8**, 41. <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0239-x>
- [16] 唐玥萌, 孙军, 袁萍. 癌症中与脂质过氧化相关的铁死亡抑制机制[J/OL]. 中国生物化学与分子生物学报: 1-11. <https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.10.1352>, 2022-12-21.
- [17] Carpousis, A.J. (2007) The RNA Degradosome of *Escherichia coli*: An mRNA-Degrading Machine Assembled on RNase E. *Annual Review of Microbiology*, **61**, 71-87. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.61.080706.093440>
- [18] Torre, L.A., Siegel, R.L. and Jemal, A. (2016) Lung Cancer Statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **893**, 1-19. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1
- [19] Conrad, M., Kagan, V.E., Bayir, H., et al. (2018) Regulation of Lipid Peroxidation and Ferroptosis in Diverse Species. *Genes & Development*, **32**, 602-619. <https://doi.org/10.1101/gad.314674.118>
- [20] Nishida Xavier da Silva, T., Friedmann Angeli, J.P. and Ingold, I. (2022) GPX4: Old Lessons, New Features. *Bio-*

- chemical Society Transactions*, **50**, 1205-1213. <https://doi.org/10.1042/BST20220682>
- [21] 谭晓颖, 李丽. 顺乌头酸酶 1 在子宫内膜样腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(10): 802-804.
- [22] Davis, M.R., Shawron, K.M., Rendina, E., *et al.* (2011) Hypoxia Inducible Factor-2 α Is Translationally Repressed in Response to Dietary Iron Deficiency in Sprague-Dawley Rats. *The Journal of Nutrition*, **141**, 1590-1596. <https://doi.org/10.3945/jn.111.144105>
- [23] Anderson, S.A., Nizzi, C.P., Chang, Y.I., *et al.* (2013) The IRP1-HIF-2 α Axis Coordinates Iron and Oxygen Sensing with Erythropoiesis and Iron Absorption. *Cell Metabolism*, **17**, 282-290. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.007>
- [24] Ghosh, M.C., Zhang, D.L., Jeong, S.Y., *et al.* (2013) Deletion of Iron Regulatory Protein 1 Causes Polycythemia and Pulmonary Hypertension in Mice through Translational Derepression of HIF2 α . *Cell Metabolism*, **17**, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.016>
- [25] 温玉琴. 铁调节蛋白缺乏会引起肺动脉高压[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(1): 68.
- [26] Weinstein, I.B. (2002) Cancer. Addiction to Oncogenes—The Achilles Heal of Cancer. *Science*, **297**, 63-64. <https://doi.org/10.1126/science.1073096>
- [27] 张婷. VHL-/-肾细胞癌肿瘤形成过程中 HIF2 α 靶基因作用研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2011.
- [28] Kondo, K., Klco, J., Nakamura, E., *et al.* (2002) Inhibition of HIF Is Necessary for Tumor Suppression by the von Hippel-Lindau Protein. *Cancer Cell*, **1**, 237-246. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00043-0)
- [29] Gordan, J.D., Bertout, J.A., Hu, C.J., *et al.* (2007) HIF-2 α Promotes Hypoxic Cell Proliferation by Enhancing c-myc Transcriptional Activity. *Cancer Cell*, **11**, 335-347. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>
- [30] Baba, M., Hirai, S., Yamada-Okabe, H., Hamada, K., *et al.* (2003) Loss of von Hippel-Lindau Protein Causes Cell Density Dependent Deregulation of CyclinD1 Expression through Hypoxia-Inducible Factor. *Oncogene*, **22**, 2728-2738. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206373>
- [31] Qing, G. and Simon, M.C. (2009) Hypoxia Inducible Factor-2 α : A Critical Mediator of Aggressive Tumor Phenotypes. *Current Opinion in Genetics & Development*, **19**, 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.12.001>
- [32] Covello, K.L., Kehler, J., Yu, H., *et al.* (2006) HIF-2 α Regulates Oct-4: Effects of Hypoxia on Stem Cell Function, Embryonic Development, and Tumor Growth. *Genes & Development*, **20**, 557-570. <https://doi.org/10.1101/gad.1399906>
- [33] Sanchez, M., Galy, B., Muckenthaler, M.U. and Hentze, M.W. (2007) Iron-Regulatory Proteins Limit Hypoxia-Inducible Factor-2 α Expression in Iron Deficiency. *Nature Structural & Molecular Biology*, **14**, 420-426. <https://doi.org/10.1038/nsmb1222>
- [34] 郁敏燕, 王丹, 朱俐. 低氧条件下铁调节蛋白 1 在维持 SH-SY5Y 细胞铁稳态中的作用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(6): 466-471.
- [35] Xu, M., Li, Y., Meng, D., *et al.* (2022) 6-Hydroxydopamine Induces Abnormal Iron Sequestration in BV2 Microglia by Activating Iron Regulatory Protein 1 and Inhibiting Hepcidin Release. *Biomolecules*, **12**, 266. <https://doi.org/10.3390/biom12020266>
- [36] Salazar, J., Mena, N. and Núñez, M.T. (2006) Iron Dyshomeostasis in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, No. 71, 205-213. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33328-0_22
- [37] Kim, H.Y., LaVaute, T., Iwai, K., *et al.* (1996) Identification of a Conserved and Functional Iron-Responsive Element in the 5'-Untranslated Region of Mammalian Mitochondrial Aconitase. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 24226-24230. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.39.24226>
- [38] Berry, T.M. and Moustafa, A.A. (2021) A Novel Treatment Strategy to Prevent Parkinson's Disease: Focus on Iron Regulatory Protein 1 (IRP1). *International Journal of Neuroscience*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1885403>
- [39] Perry, T.L., Godin, D.V. and Hansen, S. (1982) Parkinson's Disease: A Disorder Due to Nigral Glutathione Deficiency? *Neuroscience Letters*, **33**, 305-310. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90390-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90390-1)
- [40] McGahan, M.C., Harned, J., Mukunemkeril, M., *et al.* (2005) Iron Alters Glutamate Secretion by Regulating Cytosolic Aconitase Activity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **288**, C1117-C1124. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00444.2004>
- [41] Lall, M.M., Ferrell, J., Nagar, S., *et al.* (2008) Iron Regulates L-Cystine Uptake and Glutathione Levels in Lens Epithelial and Retinal Pigment Epithelial Cells by Its Effect on Cytosolic Aconitase. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **49**, 310-319. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1041>
- [42] The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes. *Cell*, **72**, 971-983.

[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E)

- [43] 刘春艳, 刘玉峰, 曾利, 张曙光, 徐慧. TfR1mRNA 和 IRP1mRNA 在不同铁状态孕妇胎盘中的表达[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(4): 255-258.