

## 최근에 밝혀진 금속이온 수송체

정재훈  
삼육대학교 약학과

### Metal Ion Transporters Identified in Recent Studies

Jae Hoon CHEONG

Department of pharmacy, Sahmyook University, Chungryang P.O. Box 118 Seoul 130-650, Korea

(Received December 3, 2002 ; accepted December 23, 2002)

**Abstract** – The classical concept for iron uptake into mammalian cells has been the endocytosis of transferrin( $T_f$ )-bound  $Fe^{3+}$  via the  $T_f$ - $T_f$  receptor cycle. In this case, we could not explain the uptake of  $Fe^{2+}$  ion and the export of iron from endosome. Studies on iron transport revealed that other transport system exists in epithelial cells of the intestine. One of non- $T_f$ -receptor-mediated transport systems is Nramp2/DMT1/DCT1 which transports  $Mn^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Zn^{++}$ ,  $Co^{++}$ ,  $Ni^{++}$  or  $Cu^{++}$  ion as well as  $Fe^{2+}$  ion. DMT1 was cloned from intestines of iron-deficient rats and shown to be a hydrogen ion-coupled iron transporter and a protein regulated by absorbed dietary iron. DMT 1 is founded in other cells such as cortical and hippocampal glial cells as well as endothelial cells in duodenum. Two  $Fe^{3+}$  ion bound to transferrin( $T_f$ ) are taken up via the  $T_f$ - $T_f$  receptor cycle in the intestinal epithelial cell.  $Fe^{3+}$  in endosome was converted to  $Fe^{2+}$  ion, and then exported to cytosol via DMT1.  $Fe^{2+}$  ion is taken up into cytosol via DMT1. Several other transporters such as FET, FRE, CCC2, AFT1, SMF, FTR, ZER, ZIP, ZnT and CTR have been reported recently and dysfunction of the transporters are related with diseases containing Wilson's disease, Menkes disease and hemochromatosis. Evidences from several studies strongly suggest that DMT1 is the major transporter of iron in the intestine and functions critically in transport of other metal ions.

**Key words** □ Nramp2, DMT1, iron, transport, metal, transferrin

#### 1. 서 론

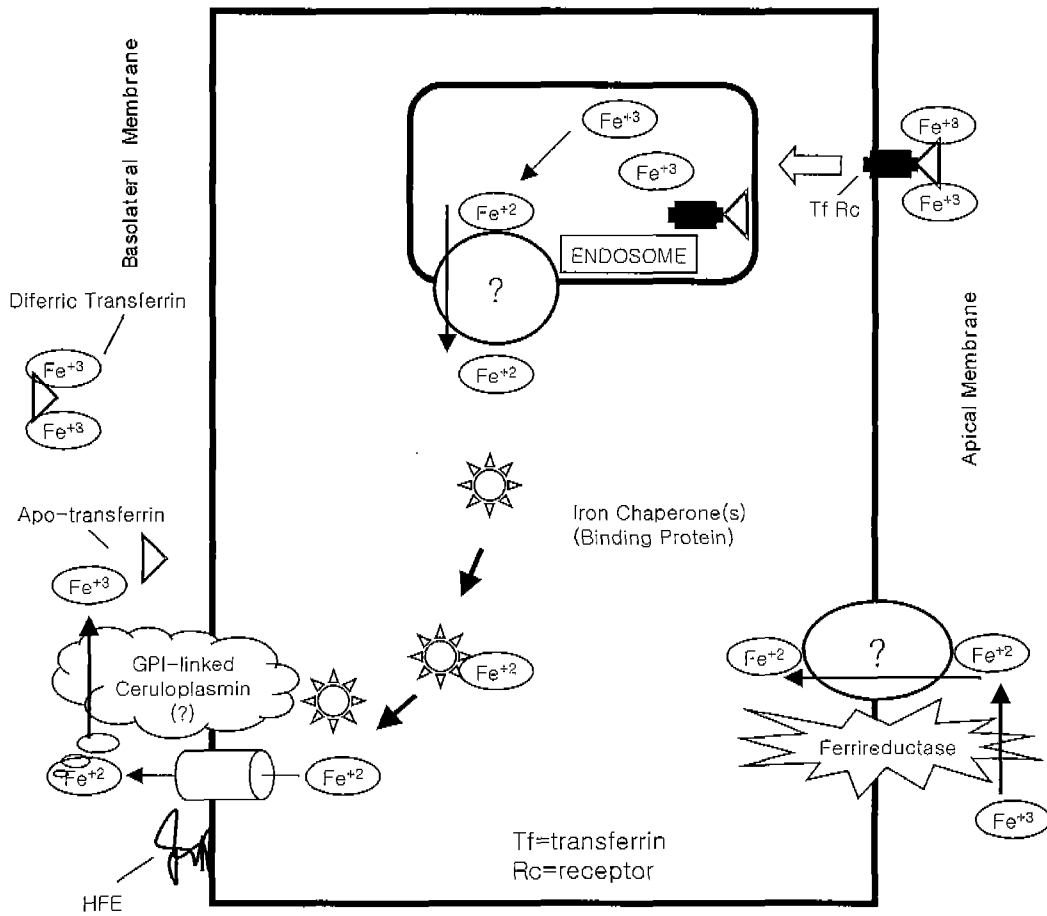
생명체는 생명현상을 유지하기 위하여 철, 구리, 마그네슘, 망간 및 아연 등의 금속이온들을 필요로 한다. 철은 간, 육류, 계란 및 곡류 등에 다량 포함되어있고, 흡수된 철은 헤모글로빈 합성에 필수적인 뿐만 아니라 세포 내에서 에너지 생성을 위한 산화효소계에 중요한 역할을 한다.

구리 역시 간, 육류, 해산물 및 곡류 등에 다량 포함되어있고, 체내에서 철과 함께 싸이토크롬 산화효소와 헤모글로빈 합성에 관여하고, 타이로신분해효소, 모노아민산화효소 및 superoxide dismutase 등의 효소들의 한 구성요소로 작용한다. 마그네슘은 유제품, 육류, 해산물 및 곡류 등에 다량 포함되어 있고, 체내에서 뼈와 이의 구성성분으로서 작용하고, 300여 종류의 세포 내 효소반응에 관여한다. 망간은 곡류, 콩과류 및 채소에 다량 포함되어 있고, 세포 내에서는 핵과 미토콘드리아에서 다양한 대사효소계에 작

용한다. 아연은 간, 유제품, 계란, 육류, 해산물 및 곡류 등에 다량 포함되어있고, 체내에서 70여 종의 효소들의 필수 요소로 작용한다(Williams, 1993).

이들 금속 이온들은 다양한 수송경로를 통해 생체 내로 이동한다. 이 중에서도 세포의 호흡에 필수적인 철은 일반적으로 다음과 같은 경로를 통해 생체 내로 이동하는 것으로 알려져 왔다. Fig. 1에서 보는 것처럼 포유동물의 경우에 십이지장으로 들어온 3가 철은 간에서 담즙과 함께 분비된 apotransferrin과 결합하여 Diferric-Transferrin이 되고, Transferrin ( $T_f$ )은 내피세포의 내강막(apical membrane)에 있는  $T_f$  수송체와 결합한 후 세포흡수작용(pinocytosis)을 통해 내피세포 내로 들어오고, Endosome에서 V-ATPase에 의해 조성된 산성환경(~pH 5.5)에 의해 세포질로 2가 철이 유리되며, 유리된 철은 Chaperone이라는 세포 내 수송 단백질에 의해 기저막(basolateral membrane)의 특정 위치로 이동하는 것으로 알려져 왔다(van Eijk & de Jong, 1992; Harford, 1994; Richardson & Ponka, 1997). 운송 단백질에 의해 basolateral membrane에 도달된 철은

\*To whom correspondence should be addressed.



**Fig. 1.** Hypothetical model of iron transport in the intestine and the blood vessel. Two  $Fe^{3+}$  ion bound to transferrin ( $T_f$ ) are taken up via the  $T_f$ - $T_f$  receptor cycle in the intestinal epithelial cell.  $Fe^{3+}$  in cytosol was converted to  $Fe^{2+}$  ion, and then exported to the extracellular space. In this case, we could not explain the uptake of  $Fe^{2+}$  ion and the export of iron from endosome.

Glycosyl phosphatidylinositol-linked Cerulo-plasmin의 도움을 얻어 온도의존성 기전을 통해 내피세포 밖(세포간질액)으로 배출되고 세포간질액에서 다시 apotransferrin이라는 특정 수송계를 통해 혈액으로 이행되는 것으로 이해되어 왔다(Conrad *et al.*, 1993; Wood & Han, 1998).

**2. 철의 또 다른 수송경로에 대한 제안**

그러나 담즙배설을 통해 소장으로 배출되는 Apotransferrin 양이 철 흡수에 필요할 만큼 충분한가? 하는 의문이 제기 되었고(Iancu *et al.*, 1995), 1990년 Teichmann과 Stremmel이 내피세포의 내강막에서,  $T_f$ 를 경유하지 않는, 철의 다른 유입과정에 대해 보고하였다(Teichmann & Stremmel, 1990).  $T_f$  수용체에 의해 매개되지 않는 유입 체계의 존재를 보고한 것이다. Umbreit 등의 후속 연구자들은 장내로 들어온 3가 철이 비타민 C 및 ferrireductase에 의해 환원되어 2가 철이 되고, 낮은 pH 환경에서 용해되어 2가 철 상태로 세포 내로 유입된다고 주

장하였다(Umbreit *et al.*, 1996). 2가 철은  $T_f$ 과 결합할 수 없으므로 2가 철 상태로 유입된다 함은 기존의  $T_f$ 이라는 철 수송체를 경유한 경로와는 다른 별개의 철 유입 경로가 있음을 증명하는 것이다. 소장 이외의 세포에서도 철은  $T_f$ 를 경유하여 세포로 유입되지만 십이지장 근위부의 산성환경은  $T_f$ 에서 철을 유리시키기에 적절한 환경을 조성하고, 십이지장 내강 내피세포막에 ferrireductase가 다량 분포함으로써 3가 철을 2가 철로 환원시킨다(Wien & Van Campen, 1991; van Eijk & de Jong, 1992; Raja *et al.*, 1992; Dorey *et al.*, 1993).  $T_f$ 과 결합한 3가 철이라 할지라도  $T_f$ 수용체와 결합하여 음세포작용에 의해 유입되면 세포내에서 Endosome을 형성하는데 이때 Endosome 내에서  $T_f$ 에 결합되어있는 3가 철이 세포질로 어떻게 유리되는지 설명할 수 없었고, 세포질에 유리된 철은 2가 상태로 존재하는 이유에 대해서도 설명하기 어려웠다. 그 후 Dautry 등은 Endosome 내에서  $T_f$ 에 결합하고 있던 3가 철은 2가 철로 환원되고, Endosome에서 세포질로 이동할 수 있는 Endosome의 2가 철 수송로의 존재

를 제기하였다(Dautry-Varsat *et al.*, 1983; Dautry-Varsat *et al.*, 1986; Fleming *et al.*, 1998).

Microcytic hypochromic anaemia를 가진 생쥐(*mk mouse*)는 철 결핍성 빈혈을 나타내지만 식이를 통해 철을 보충해 주어도 빈혈이 개선되지 않았다(Edwards & Hoke, 1972; Teichmann & Stremmel, 1990). *mk* 생쥐의 소장 미세융모세포의 brush-border 막에 있는 철 수송체에 변이가 발생하여 철 흡수가 일어나지 않는 것으로 여겨졌다(Gruenheid *et al.*, 1995; Vidal *et al.*, 1995a). Sex-linked anaemia를 가진 생쥐(*sla mouse*)의 경우에는 철이 미세융모세포로 유입되는 것은 확인되었지만 혈액으로는 이송되지 않았다(Anderson *et al.*, 1998). 심각한 Microcytic hypochromic anaemia를 가진 Belgrade rat (*b rat*)에서도 Erythroid 철 이용 장애와 장점막세포 내강막의 철 수송 장애가 관찰되었다(Farcich & Morgan, 1992). 이상의 연구들을 통해  $T_f$ 을 경유하지 않는 철 수송체가 존재하며, 그 수송체는 동일 종류이든 다른 종류이든 간에 장점막 세포에서 만도 최소한 세 부위, 즉 내강막(brush-border membrane), endosome, 기저막(basolateral membrane)에 분포하는 것으로 추정되었다.

철 흡수와 erythroid 철 이용의 장애를 가진 *mk Mouse*와 *b Rat*에 대한 연구 결과 두 동물 모델에서 동일한 돌연변이가 발견되었다(Fleming *et al.*, 1997; Fleming *et al.*, 1998). 2가 철 수송체를 형성하는 Transmembrane domain들 중 하나(TM4)에서 glycine 대신에 arginine이 치환되어(Gly185Arg) 철을 수송할 수 없게 된 것이었다(Fleming *et al.*, 1997; Fleming *et al.*, 1998). 변이가 되는 영역의 유전자는 대식세포의 Natural Resistance Associated Macrophage Protein (Nramp)와 매우 높은 유사성을 가진 것으로 나타났고 이를 Nramp2 또는 Divalent cation/metal ion transport 1(DCT1)로 명명했다. 일시적으로 전환된 HEK293T 세포를 통한 연구에서 Wild type Nramp2의 overexpression은 세포 내 철 유입을 증가시켰다(Gruenheid *et al.*, 1999). *Xenopus laevis* oocytes를 통한 연구에서 Nramp2는 proton symport기전에 의해 작동하는 pH 의존성 Divalent Cation Transporter(DCT)로 제안되었다(Andrew, 1999). Nramp2는 2가 철 뿐만아니라 납, 망간, 아연, 구리, 니켈, 카드뮴 및 코발트 등의 2가 금속이온도 수송하는 것으로 증명되면서 DCT1 또는 DMT1 (Divalent Metal Transporter)으로 불리어지고 있다(Gunshin *et al.*, 1997; Wood & Han, 1998).

### 3. Natural Resistance Associated Macrophage Protein과 그 기능

Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1

(Nramp1)는 다양한 종의 Mycobacteria나 다른 세포 내 기생체들에 감염되었을 때 저항성 또는 민감성을 결정하는 주요 인자로서, 생쥐의 Bcg/Ity/Lsh locus에서 처음 확인되었고, 전적으로 Macrophage와 Polymorphonuclear leukocytes에서 발현되는 integral membrane protein이다(Cellier *et al.*, 1995; Bellamy *et al.*, 1998; Zwilling *et al.*, 1999). Nramp1은 positional cloning을 통해 분리 확인되었는데, 10~12 transmembrane domain, glycosylated extracytoplasmic loop와 intracytoplasmic transport signature를 포함하고 있는 548개의 아미노산들로 이루어진 단백질로서, cDNA가 제조되고 genomic DNA가 분리·정제되었고, 생쥐와 사람 Nramp1 유전자 구조가 Kishi등에 의해 보고되었다(Vidal *et al.*, 1993; Kishi 1994). Nramp1 mRNA의 expression은 조직특이성을 나타내며, 그 expression은 Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )와 lipopolysaccharide (LPS)에 의해 촉진된다. Gene product인 60~65 kDa의 단백질(Nramp1)은 Phagosome과 원형질막에 자리잡고, NH<sub>2</sub>-terminal cytoplasmic domain은 microtubule의  $\alpha$ ,  $\beta$ -tubulin과 연결된다(Kishi & Tabuchi, 1998). Nramp1은 생쥐에서 처음 확인되었지만 55% 이상이 homology를 가진 OsNramp1 (517 aa), Mv1 (490 aa), Smf1 (575 aa) 및 Smf2 (549 aa)등이 *Oryza sativa* 등의 식물에서도 발견되었고, Nramp2와는 70% 이상의 homology를 나타낸다(Cellier *et al.*, 1995; Belouchi *et al.*, 1997). Nramp1은 polymorphism에 관여함으로써 균에 대한 저항성이나 민감성을 결정하는 주요 인자로 작용할 뿐만 아니라, Fe<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Zn<sup>++</sup>, 및 Cu<sup>++</sup>같은 2가 금속 이온의 세포 내 유입에도 관여하는 것으로 알려지고 있다(Tabuchi *et al.*, 2000). Microtubule과의 연계성 때문에 membrane-anchoring 기능을 가진 단백, microtubule이 개입된 소낭 수송기능을 가진 단백 및 새로운 형태의 microtubule-associated protein으로서 인식되기도 한다. 이러한 Nramp1의 기능은 감염된 macrophage에서 가장 효과적으로 나타난다. 이러한 2가 금속이온에 대한 Nramp1의 수송기능이 균의 세포 내 생존 활성과 연관될 수도 있다(Kishi & Tabuchi, 1998; Zwilling *et al.*, 1999).

*mk Mouse*와 *b Rat*에서 2가 금속이온 수송체로서 Nramp2의 존재가 확인된 이래 그 유전자는 사람에서도 확인되었고, 그 mRNA는 낮은 농도이기는 하지만 소장, 뇌, 갑상선, 신장 및 골수 등의 전 조직에서 발현되는 것으로 알려지고 있다(Wessling-Resnick, 2000). 사람의 Nramp2 유전자는 길이 42 kb에 16 exon들로 되어있다(Knopfel *et al.*, 2000). Promoter는 전사 시작 부위에서 계산할 때 -246~145 bp사이에 위치하고, 사람의 Nramp1과 Nramp2 유전자에서 intron location은 거의 동일하며, 두 단백 유전자의 exon 구조와 그 유전자에 의해 예견된

단백 구조 영역간에 분명한 상관성이 있다(Kishi & Tabuchi, 1998). Nramp2 유전자의 intron1의 크기가 다른 intron들에 비해 매우 크지만 Nramp1에서는 그 intron이 없다. 특별히 Nramp2 유전자의 첫 3 intron들이 Nramp1의 그것들과 많이 다르다. 그 intron들이 NH<sub>2</sub>-terminal cytoplasmic domain이 되는 부위이다(Kishi & Tabuchi, 1998). Nramp2의 분자구조는 Gunshin 등에 의해 Fig. 2와 같이 제안되었다(Gunshin *et al.*, 1997). 아미노산 서열 분석에 의하면 Nramp1과 Nramp2는 64% 이상의 동일성과 78%이상의 유사성을 나타내지만 NH<sub>2</sub>-terminal cytoplasmic domain에서는 21%의 동일성을 나타낸다(Cellier *et al.*, 1995). Nramp1의 NH<sub>2</sub>-terminal cytoplasmic domain의 아미노산 염기서열은 Microtubule-associated protein(MAP4)의 pro-rich region과 유사하며, Nramp1이 microtubule의  $\alpha$ -,  $\beta$ -tubulin과 연결되기 때문에 새로운 MAPs들 중 하나로 인식된다. 반면 Nramp2의 microtubule의 NH<sub>2</sub>-terminal cytoplasmic domain은 MAP4와 유사성이 없기 때문에  $\alpha$ -,  $\beta$ -tubulin과 거의 결합하지 않고 이는 두 단백질의 기능적 특성을 구별하는 역할을 한다(Knopfel *et al.*, 2000). Yeast에서 발견된 2가 이온 수송체인 SMF가 Nramp1과 아미노산 서열, hydropathy profile과 이차구조에 있어서는 Nramp2보다 높은 유사성을 가지고 있지만 기능 면에서는 Nramp2와 유사한 이유로 NH<sub>2</sub>-terminal cytoplasmic domain에서 찾을 수 있을 것이다(Cellier *et al.*, 1995; Cohen *et al.*, 2000). LPS와 IFN- $\gamma$ 에 의해 Nramp1의 발현은 촉진되지만 Nramp2의 발현은 촉진되지 않는다(Tallkvist *et al.*, 2001).

Nramp2 유전자는 두 개의 3' terminal exon의 splicing에 따라 두 종류의 mRNA가 발현된다. 두 mRNA에 의해 다른 C-terminal과 다른 3' untranslated region을 가진 단백질 즉, Nramp2 isoform I (IRE)과 II (non-IRE)를 만든다(Kishi & Tabuchi, 1998; Picard *et al.*, 2000). Isoform I과 II의 기능적 특성이 밝혀지지는 않았지만 isoform II는 Chinese hamster ovary (CHO) cell, macrophage (J774, RAW) 및 Erythroleukemia cell (MEL; F.C.-H.)에서 발현되고, isoform I은 십이지장 상피세포와 신장의 내강막에서 발현되며, 십이지장에서 철 고갈에 의해 up-regulation되는 것은 isoform I으로 여겨진다(Picard *et al.*, 2000). 세포분획방법을 이용한 Nramp2의 localization을 확인한 결과 Nramp2는 HEp-2 cell의 late endosomal membrane과 lysosomal membrane에서 현저하게 발현되었다(Tabuchi *et al.*, 2000). 이 외에도 Nramp2는 HEK293T cell와 RAW264.7 cell의 endosome 및 HeLa cell의 perinuclear region에서 T<sub>f</sub>와 함께 자리하는 것으로 보고되었으나, T<sub>f</sub> 수용체와 Nramp2의 localization은 차이가 있는 것으로 여겨지고 있다(Gruenheid *et al.*, 1999). Nocoda-

zole과 같은 microtubule-depolymerizing agent를 처리하는 경우 Nramp2와 T<sub>f</sub> 수용체는 확실히 분리된다. Nramp2는 여전히 late endosomal membrane과 lysosomal membrane에서 확인되지만 T<sub>f</sub> 수용체는 확인되지 않았다(Gruenheid *et al.*, 1999). Nramp2는 철 과다에 의해 down-regulation될 수 있고, HFE-knock out mouse와 유전성 혈색증에서 up-regulation 된다. HFE는 십이지장의 crypt cell과 용모상피세포의 기저막에서 T<sub>f</sub>와 결합한 철의 세포내유입을 감소시켜 철 수송을 조절한다고 보고되고 있다(Canonne-Hergaux *et al.*, 1999; Gac *et al.*, 2000). DMT1 mRNA의 up-regulation은 mRNA의 3'-end에 있는 iron response element와 세포질에 있는 iron response protein의 상호 작용을 통해 일어난다(Picard *et al.*, 2000). Nramp2 isoform I은 십이지장 근위부 용모상피세포의 내강막에서 최고로 발현되고, Goblet cell이나 Crypt cell에서는 발견되지 않았다(Canonne-Hergaux *et al.*, 1999; Tandy *et al.*, 1999). Nramp2는 late-endosome과 lysosome에서 존재하는 것으로 확인되었지만 십이지장 미세용모세포의 기저막에서의 존재 여부는 확인되지 않았다(Tabuchi *et al.*, 2000).

십이지장 근위부는 위액에 의해 낮은 pH가 유지되는 부위로서 pH-의존성 2가 금속이온의 수송에 적절한 조건을 형성하는 부위이다(Tandy *et al.*, 1999). 이 부위에서 철은 pH에 의존적으로 2가 철 이온만이 Nramp2를 경유하여 수송된다. Caco-2 cell을 이용한 실험에서 3가의 철을 2가로 환원하는 Ferrereductase의 작용을 차단한 결과 철 수송이 현저하게 감소하였다(Han *et al.*, 1995; Canonne-Hergaux *et al.*, 1999). Ikeda-Moor 등은 용해성 기저막에서 2가 철에 대해 저산화성과 고산화성을 나타내는 두 종류의 결합부위를 확인하고 철과 결합하는 143, 100, 77 kDa의 세 종류 단백질을 분리하였다(Ikeda-Moore 1995; Canonne-Hergaux *et al.*, 1999). Nramp2는 2가 철만을 수송하며, 수송 시 수소이온농도경사를 요구하는 proton co-transporter이다(Tandy *et al.*, 2000). 또한 세포내 이입에 의해 유입된 철은 vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase에 의해 조성된 수소이온농도경사 환경에서 유리형 철로 유리되고, endosome에 있는 환원효소에 의해 2가 철로 환원된 후 proton에 의해 활성화된 Nramp2를 경유하여 세포질로 배출된다(Wood & Han, 1998; Tandy *et al.*, 2000). Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase 억제제인 Bafilomycin이나 Concanamycin 처치에 의해 endosome 내의 철의 유리가 억제된다(Gruenheid *et al.*, 1999). Nramp2는 phagosomal space에 있는 미생물의 생존에 필수적인 2가 금속이온을 고갈시키는 역할을 할 수도 있다. Nramp1도 phagosomal membrane에 연결된 것으로 확인되었다(Nelson, 1999). 세포 내의 유리 철은 2가 형태로 특이적인 착체나 chaperone 등과 결합하여 이동한다(Wood & Han, 1998). 기저막

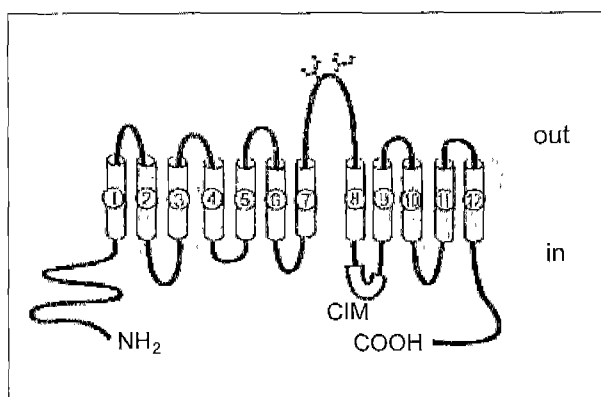


Fig. 2. Topology model of DMT1/Nramp2

까지 이동하면 ferroxidase 활성을 가진 ceruloplasmin (serum copper-containing protein)와 HFE의 조절을 통해 세포 밖으로 배출된다(Nelson, 1999)(Fig. 2). 2가로 배출된 철은 ceruloplasmin의 작용에 의해 3가로 산화되어 T<sub>2</sub>과 결합하여 수송되던지 저장형 결합단백과 결합하여 저장된다.

#### 4. 기타 금속이온 수송체들

Nramp2는 철을 수송할 뿐만 아니라 Mn<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> 및 Cu<sup>2+</sup>같은 세포에 필요한 미량 2가 금속 원소와 독성이 강한 Cd<sup>2+</sup>과 Pb<sup>2+</sup>같은 중금속도 수

송한다(Tabuchi *et al.*, 2000). Enterocyte에서 DMT1의 gene expression 후 카드뮴의 uptake가 증가하였고 3~7일 간 철의 처치에 의해 DMT1의 gene expression은 50% 감소하고 카드뮴의 유입 역시 50% 감소하였다(Tallkvist *et al.*, 2001). Yeast와 HEK293 cell에 DMT1을 발현한 경우 수소이온의존적으로 납의 유입을 촉진하였고 철 처치에 의해 농도의존적으로 납의 유입이 감소하였다(Bannon *et al.*, 2002). 쥐의 성상세포와 신경교세포 집단에서도 pH 5.5 조건에서 DMT1 mRNA 발현 정도에 의존적으로 철과 납의 세포 내 유입이 확인되었다(Cheong *et al.*, 미발표).

DMT1외에 몇 종류의 금속이온 수송체들이 포유동물과 하등 유기체들에서 확인되었다(Table 1). 2가 철 이온 수송체로서 대장균에서 확인된 feo B(Kammler *et al.*, 1993), 효모의 FET3과 4(Dix *et al.*, 1994), 효모의 FRE1~4, CCC2, AFT1(Wood & Han, 1998)와 SMF1~3 (Chen *et al.*, 1999; Cohen *et al.*, 2000), *Drosophila*의 MVL 단백질(Orgad *et al.*, 1998) 및 식물에서 확인된 IRT1(Eide *et al.*, 1996), 3가 철 이온 수송체로서 효모의 FTR1(Stearman *et al.*, 1996), 아연 수송체로서 효모의 ZER1과 2(Zhao & Eide, 1996a, b), *Arabidopsis*에서 확인된 ZIP1~4(Grotz *et al.*, 1998), 생쥐의 ZnT-1~4(McMahon & Cousins, 1998)와 Zn<sup>2+</sup>-translocating P-type ATPase (Rensing *et al.*, 1997) 및 이와 유사한 납-수송체인 Pb<sup>2+</sup>.

Table I. Metal ion transporters in mammalian

Name	Metal transported	Function	TM	Tissue distribution	Disease	Regerence(s)
DCT1/ Nramp2	Fe <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Cd <sup>2+</sup> , Pb <sup>2+</sup>	Uptake/endosomal exit	12	Widespread (intestine, kidney, liver, neurons,etc.)	Hemochromatosis <sup>A</sup> , microcytic anaemia <sup>G</sup>	Gruenheid <i>et al.</i> , 1995; Vidal <i>et al.</i> , 1995a; Gunshin <i>et al.</i> , 1997
Nramp1	Fe <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> , other?	Phagosomal/lysosomal exit	12	Macrophages	Infectious susceptibility <sup>G</sup>	Vidal <i>et al.</i> , 1995b; Gunshin <i>et al.</i> , 1997
SFT	Fe <sup>2+</sup> / Fe <sup>3+</sup>	Uptake	6	Ubiquitous	-	Gutierrez <i>et al.</i> , 1997, 1998 Babcock <i>et al.</i> , 1997; Koutnikova <i>et al.</i> , 1997; Wilson & Roof, 1997; Radisky <i>et al.</i> , 1999
Frataxin/ FRDA	Fe <sup>2+</sup> / Fe <sup>3+</sup>	Mitochondrial export	n.d.	Neuronal	Friedreich's ataxia <sup>G</sup>	Zhou & Gitschier, 1997 Zhou & Gitschier, 1997
hCTR1,3	Cu <sup>2+</sup>	Uptake(yeast)	3	Ubiquitous	-	
hCTR2	Cu <sup>2+</sup>	n.d.	3	Ubiquitous	-	
Znt-1	Zn <sup>2+</sup>	Basolateral exit	6	Ubiquitous (intestine, kidney)	-	Palmiter <i>et al.</i> , 1996a
Znt-2	Zn <sup>2+</sup>	Vacuolar exit	6	n.d.	-	Plamiter <i>et al.</i> , 1996a
Znt-3	Zn <sup>2+</sup>	Synaptic vesicles	6	Brain, neurons	-	Plamiter <i>et al.</i> , 1996b
Znt-4	Zn <sup>2+</sup>	Export/lactation	6	Mammary gland	Lethal milk <sup>G</sup>	Huang & Gitschier, 1997
MNK	Cu <sup>2+</sup>	Basolateral exit(intestine)	8	Ubiquitous, except liver	Menkes disease <sup>G</sup>	Mercer <i>et al.</i> , 1993; Vulpe <i>et al.</i> , 1993; Chelly <i>et al.</i> , 1993
WND	Cu <sup>2+</sup>	Exit, biliary excretion	8	Liver, kidney	Wilson's disease <sup>G</sup>	Tanzi <i>et al.</i> , 1993; Petrukhin <i>et al.</i> , 1994

TM, transmembrane domain; A, acquired; G, genetic; FRDA, Friedreich's ataxia; n.d., not determined.

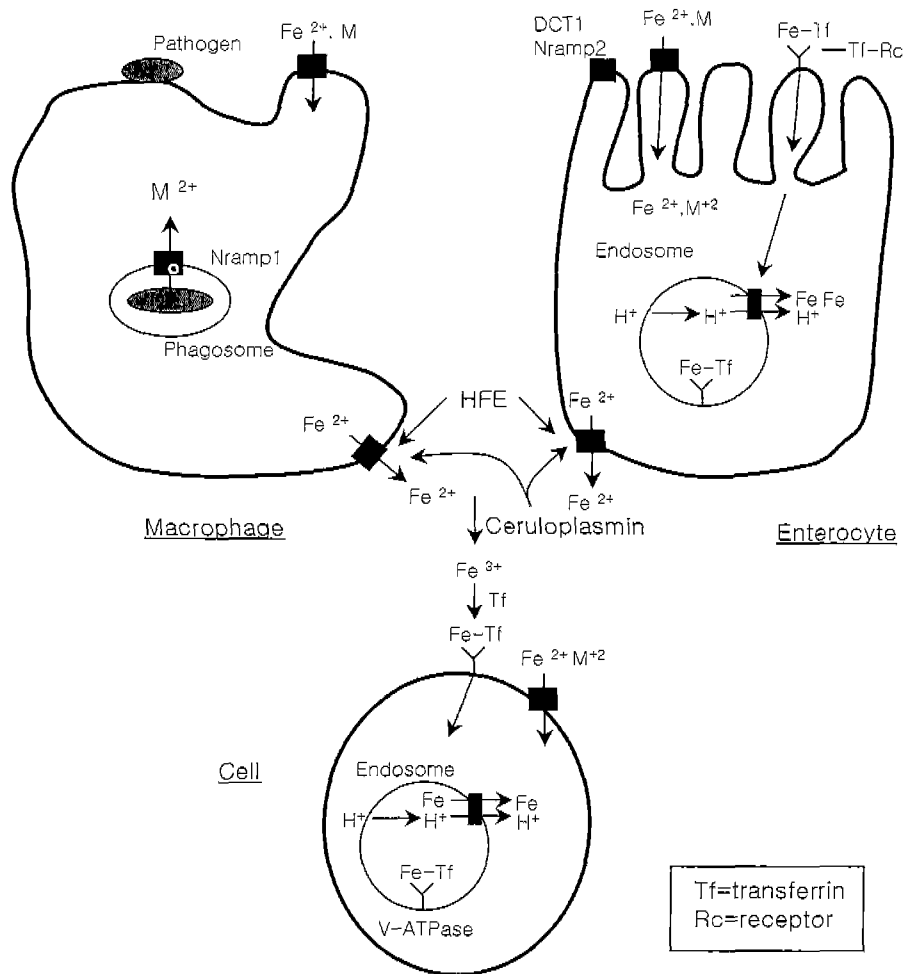
수송 P-type ATPase (Rensing *et al.*, 1998), 구리 수송체로서 효모의 CTR-1~3 (Askwith & Kaplan, 1998; Eide, 1998), P-type 구리 ATPase 배출체(Vulpe *et al.*, 1993), MNK 단백(Mercer *et al.*, 1993), 및 WND 단백(Petrukhin *et al.*, 1994) 등이 확인되었다. 이들 수송체들은 일반적으로 단독기능보다는 다기능 수송체로서 작용한다.

**5. 철 및 2가 금속이온들의 수송경로와 수송체 이상에 따른 문제들**

철 흡수나 대사이상으로 빈혈, 헤모시데린침착증 및 혈색소증 등이 나타나고, 구리의 수송과 대사 이상으로 Wilson씨 병이나 Menk's syndrome과 같은 유전 질환이 발생한다. 마그네슘의 수송과 대사 이상으로 진전증이나 경련과 같은 신경근 이상, 대사이상 및 신경 이상 등을 유발하고, 망간의 수송과 대사 이상으로 영양 대사이상,

피부질환, 골다공증 및 파킨슨씨병 증상 등을 유발하며, 아연의 수송과 대사 이상으로 성기능부전(hypogonadism), 미각감퇴증(hypogeusia), 후각감퇴증(hyposmia), 상처치유력 저하, 면역기능 저하 및 장병증성말단피부염(acrodermatitis enteropathica) 등을 유발한다(Williams, 1993).

Nramp1은 Mycobacteria에 대한 숙주의 저항성 또는 민감성과 관련이 있다. 이러한 작용이 Nramp1의 수송기능과 연관될 수도 있다. Nramp1이 류마치스성관절염과 연관이 있는 것으로 제기되었고, 치료를 위한 표적으로 활용될 수도 있다(Govoni & Gros, 1998). Fig. 3에 도시되어 있는 것처럼 Phagocytosis가 일어나는 과정에 Nramp1에 의한 phagosome 내의 미량금속이온 농도 조절이 mycobacteria의 생존을 좌우할 수 있다(Agranoff & Krishna, 1998). Mycobacteria의 생존을 위해서 metalloenzyme는 필수적이다. 만약 Nramp1에 의해 phagosome 내의 미량금속이 배출되어 금속 이온들이 고갈된다면 섭취



**Fig. 3.** Hypothetical model of divalent metal ion transport in duodenal endothelial cell, macrophage, and endothelial cell of blood vessel via Nramp2. Two  $Fe^{3+}$  ion bound to transferrin( $T_f$ ) are taken up via the  $T_f$ - $T_f$  receptor cycle in the intestinal epithelial cell.  $Fe^{3+}$  in endosome was converted to  $Fe^{2+}$  ion, and then exported to cytosol via Nramp2.  $Fe^{2+}$  ion is taken up into cytosol via Nramp2.

## 참고문헌

된 mycobacteria는 죽게되지만 Nramp1의 이상으로 phagosome 내 미량 금속이 충분하면 mycobacteria의 번식이 왕성해질 것이다(Zwilling *et al.*, 1999).

유전적 이상으로 여러 기관에 필요 이상의 철 축적이 발생하여 당뇨, 간종양, 간경화, 심근질환, 류마치스 등과 같은 기능 부전으로 발전되는 Hemochromatosis도 수송체 이상으로 발병할 수 있는 질환이다. 미국에서 이 질환 환자의 85%에서 돌연변이가 발생이 확인되었다. HFE 단백질에 C2282Y의 치환이 관찰되었다(Parkkila *et al.*, 1997; Roy *et al.*, 1999). 물론 HFE 단백질은 일차적으로  $T_f$  수용체와 연관되지만 Nramp2와 관련성들도 보고되었다. HFE가 세포질에서 Nramp2의 negative regulator 역할을 한다는 것이다(Han *et al.*, 1999). HFE에 변이가 발생하면 세포질 내 Vacuolar system에 Nramp2가 부착-유지되도록 하는 작용이 소실되어 Vacuole에 있던 Nramp2가 세포막으로 유리-이동되고, 이로 인해 iron uptake가 증가하여 Hemochromatosis가 발생한다는 것이다(Fleming *et al.*, 1999). 이와 유사한 현상이 yeast에서 관찰되었다(Liu & Culotta, 1999). 이때 정맥절개술이나 소장의 Nramp2를 차단할 수 있는 약제의 투여로 증상을 개선할 수 있으나, Nramp2의 차단은 다른 금속 이온들의 정상적인 흡수 마저 방해할 수 있으므로 주의해야한다(Barton *et al.*, 1998). 망간과 철이 미각의 신호전달체계에 관여하고, 아연은 마치 신경전달물질처럼 소낭에 저장되었다가 유리되어 ionotropic 수용체에 작용한다(McMahon & Cousins, 1998; Orgad *et al.*, 1999). Wilson's disease와 Menkes disease는 vacuole system에 구리의 축적과 혈액으로의 구리의 이동에 이상이 있는 질환이다(Petris *et al.*, 1996). 구리 축적에 의해 유발되는 Wilson씨 병의 증상들은 아연 치료 요법에 의해 개선될 수 있다(Anderson *et al.*, 1998). 아연은 글루타민 산성 시냅스에서 글루타민산과 함께 유리되는데, 이 때 아연의 이동을 조절함으로써 글루타민산성 신경의 전달을 조절할 수도 있다(Cole *et al.*, 1999). 금속이온 수송체의 이상으로 특정신경에 금속이온들이 축적되어 Alzheimer씨 병이나 Parkinson씨병과 같은 퇴행성 신경질환들이 유발될 수 있는 것으로 제기되었다(Hirsch & Faucheux, 1998; Nelson, 1999). Nramp2는 십이지장 내강막에서는 주요한 금속이온 경로로서 역할을 하지만 혈관내피세포, 신경교세포, 신경세포 및 신장내피세포에서도 그 분포가 확인되었으나 금속이온의 세포 내 유입을 위한 주 경로가 아님을 확인하였지만(Cheong *et al.*, 미발표) 그 기능이 과연 무엇인지는 아직 밝혀지지 않았다. Nramp2가 여러 조직에서 확인되고 있지만 각 분포 영역에서의 그 기능과 역할, 수송체 이외의 세포 내 기능, 발현 기전 및 질병과의 관련성 등에 관해서는 알려져 있지 않으므로 앞으로 연구를 통하여 밝혀나가야 할 부분이다.

- Agranoff, D.D. & Krishna, S. (1998). Metal ion homeostasis and intracellular parasitism. *Mol. Microbiol.*, 28, 403-412.
- Anderson, G.J., Murphy, T.L., Cowley, L., Evans, B.A., Halliday, J.W. & McLaren, G.D. (1998). Mapping the gene for sex-linked anemia-An inherited defect of intestinal iron absorption in the mouse. *Genomics*, 48, 34-39.
- Andrews, N.C. (1999). The iron transporter DMT1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 31, 991-994.
- Askwith, C.C. and Kaplan, J. (1998). Iron and copper transport in yeast and its relevance to human disease. *Trends in Biochemical Sciences*, 23, 135-138.
- Babcock, M., de Silva, D., Oaks, R., Davis-Kaplan, S., Jiralerspong, S., Montermini, L., Pandolfo, M. and Kaplan, J. (1997). Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of grataxin. *Science*, 276, 1709-1712.
- Bannon, D.I., Portony, M.E., Olivi, L. Lees, P.S.J. Culotta, V.C., and Bressler, J.P. (2002) Uptake of lead and iron by divalent metal transporter 1 in yeast and mammalian cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 295, 978-984.
- Barton, J.C., McDonnell, S.M., Adams, P.C., Brissot, P., Powell, L.W., Edwards, C.Q., Cook, J.D., and Kowdley, K.V. (1998). Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management working group. *Annals of Internal Medicine*, 129, 932-939.
- Bellamy, R., Ruwende, C., Corrah, T., McAdam, K.P., Whittle, H.C., and Hill, A.V. (1998). Variations in the Nramp1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *New England Journal of Medicine*, 338, 640-644.
- Belouchi, A., Kwan, T., and Gros, P. (1997). Cloning and characterization of the OsNramp family from *Oryza sativa*, a new family of membrane proteins possibly implicated in the transport of metal ions. *Plant Molecular Biology*, 33, 1085-1092.
- Canonne-Hergaux, Gruenheid, S. Ponka, P., and Gros, P. (1999). Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood*, 93, 4406-4417.
- Cellier, M., Prive, G., Belouchi, A., Kwan, T., Rodrigues, V., Chia, W., and Gros, P. (1995). Nramp defines a family of membrane proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92, 10089-10093.
- Chelly, J., Tumer, Z., Tonnesen, T., Petterson, A., Ishikawa-Brush, Y., Tommerup, N., Horn, N., and Monaco, A. P. (1993). Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nature Genetics*, 3, 14-19.
- Chen, X.Z., Peng, J.B., Cohen, A., Nelson, H., Nelson, N., and Hediger, M.A. (1999). Yeast SMF1 mediates  $H^+$ -coupled iron uptake with concomitant uncoupled cation currents. *J. Biol. Chem.*, 274(49), 35089-35094.
- Cheong, J.H. Bannon, D.I., Olivi, L. Kim, K., and Bressler, J.P. (2002) Transport of iron and lead in a rat glial cell line. *J.*

- Neurochemistry submitted.
- Cohen, A., Nelson, H., and Nelson, N. (2000). The family of SMF metal ion transporters in Yeast cells. *J. Biol. Chem.*, 275(43), 33388-33394.
- Cole, T.B., wenzel, H.J., Kafer, K.E., Schwartzkroin, P.A., and Palmiter, R.D. (1999) Elimination of zinc from synaptic vesicles in the intact mouse brain by disruption of the Zn T3 gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 1716-1721.
- Conrad, M.E., Umbreit, J.N., Peterson, R.D., Moore, E.G., and Harper, K.P. (1993). Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood*, 81, 517-521.
- Dautry-Varsat, A., Ciechnover, A., and Lodish, H.F. (1983). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80, 2258-2262.
- Dix, D.R., Bridgham, J.T., Broderius, M.A. Byersdorfer, C.A., and Eide, D.J. (1994). The FET4 gene encodes the low affinity Fe(II). Transport protein of *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 26092-26099.
- Dorey, C., Cooper, C., Dickson, D.P., Gibson, J.F., Simpson, R.J., and Petters, T.J. (1993). Iron specification at physiological pH in media containing ascorbate and oxygen. *British Journal of Nutrition*, 70, 157-169.
- Edwards, J.A. and Hoke, J.H. (1972). Defect of intestinal mucosal iron uptake in mice with hereditary microcytic anemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 141, 81-84.
- Eide, D.J. (1998). The molecular biology of metal ion transport in *Saccharomyces cerevisiae*. *Annual Review of Nutrition*, 18, 441-469.
- Eide, D., Brodeius, M., Fett, J., and Guerinot, M.L. (1996). A novel iron-regulated metal transporter from plants identified by functional expression in yeast. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 5624-5628.
- Gac, G.L., Mura, C., Raguene, O., Mercier, A.-Y., Braekeleer, M.D., and Ferec, M. (2000). Nramp2 analysis in hemochromatosis probands. *Blood cells, Molecules, and disease*, 26, 312-319.
- Farich, E.A. and Morgan, E.H. (1992). Diminished iron acquisition by cells and tissues of Belgrade laboratory rats. *Am. J. Physiol.*, 262, 220-224.
- Fleming, M.D., Romano, M.A., Su, M.A., Garrick, L.M., Garrick, M.D., and Andrews, N.C. (1998). Nramp2 is mutated in the anemic belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 1148-1153.
- Fleming, M.D., Trenor, C.C., Su, M.A., Foerzler, D., Beier, D.R., Dietrich, W.F., and Andrews, N.C. (1997). Microcytic anaemia mice have mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nature Genetics*, 16, 383-386.
- Fleming, R.E., Migas, M.C., Zhou, X., Jiang, J., Britton, R.S., Brunt, E.M., Tomatsu, S., Waheed, A., Baon, B.R., and Sly, W.S. (1999). Mechanism of increased iron absorption in murine model of hereditary hemochromatosis: Increased duodenal expression of the iron transporter DMT1. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*, 96, 3143-3148.
- Govoni, G. and Gros, P. (1998). Macrophage NRAMP1 and its role in resistance to microbial infections. *Inflammatory Research*, 47, 277-284.
- Grotz, N., Fox, T., Connolly, E., Park, W., Guerinot, M.L., and Eide, D. (1998). Identification of a family of zinc transporter genes from Arabidopsis that respond to zinc deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 7220-7224.
- Gruenheid, S., Canonne-Hergaux, F., Gauthier, S., Hackam, D.J., Grinstein, and Gros, P. (1999). The iron transport protein NRAMP2 is an integral membrane glycoprotein that colocalizes with transferrin in recycling endosomes. *Journal of Experimental Medicine*, 189, 831-841.
- Gruenheid, S., Cellier, M., Vidal, S., and Gros, P. (1995). Identification and characterization of a second mouse Nramp gene. *Genomics*, 25, 514-525.
- Gunshin, H., Mackenzie, B., Bereger, U.V., Gunshin, Y., Rometo, M.F., Boron, W.F., Nussberger, S., Gollan, J.L., and Hediger, M.A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 338, 482-488.
- Gutierrez, J. A., Yu, J., and Wessling-Resnick, M. (1998). Characterization and chromosomal mapping of the acuman gene for SFT, a stimulator of Fe transport. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 253, 739-742.
- Gutierrez, J. A., Yu, J. M., Rivera, S., and Wessling-Resnick, M. (1997). Functional expression cloning and characterization of SFT, a stimulator of Fe transport. *Journal of Cellular Biology*, 139, 895-905.
- Han, O., Failla, M.L., Hill, A.D., Morris, E.R., and Smith, J.C.J. (1995). Reduction of Fe(III) is required for uptake of nonheme iron by Caco-2 cells. *Journal of Nutrition*, 125, 1291-1299.
- Han, O., Fleet, J.C., and Richard, J.W. (1995). Reciprocal regulation of HFE and Nramp2 gene expression by iron in human intestinal cells. *Journal of Nutrition*, 129, 98-104.
- Hanford, J.B. (1994). Cellular iron homeostasis: a paradigm for mechanisms of posttranscriptional control of gene expression. *Progress in Liver Disease*, 12, 47-62.
- Hirsch, E.C. and Faucheux, B.A. (1998). Iron metabolism and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13, 39-45.
- Huang, L. and Gitschier, J. (1997). A novel gene involved in zinc transport is deficient in the lethal milk mouse. *Nature Genetics*, 17, 292-297.
- Iancu, T.C., Shiloh, H., Raja, K.B., Simpson, R.J., Petters, T.J., Rerl, D.P., Hsu, A., and Good, P.F. (1995). The hypotransferrinemic mouse: ultrastructural and laser microprobe analysis observations. *Journal of Pathology*, 177, 83-94.
- Ikeda-Moore, Y., Orimo, H., Hisayasu, S., and Yoshino, Y. (1995). Characteristics of iron binding to solubilized brush border membrane of the rat intestine. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 41, 419.
- Kammler, M., Schon, C., and Hantke, K. (1993). Characterization of the ferrous iron uptake system of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 175, 6212-219.
- Kishi, F. (1994). Isolation and Characterization of human Nramp cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 204, 1074-1080.



- Kishi, F. and Tabuchi, M. (1998). Human natural resistance-associated macrophage protein 2: Gene cloning and protein identification. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 251, 775-783.
- Knopfel, M. Georg, S., Felix, F., and Helmut, H. (2000). Characterization of an integral protein of the brush border membrane mediating the transport of divalent metal ions. *Biophysical Journal*, 79, 874-884.
- Koutnikova, H., Campuzano, V., Foury F., Dolle, P., Cazzalini, O., and Doenig, M. (1997). Studies of human, mouse and yeast homologues indicate an mitochondrial function for frataxin. *Nature Genetics*, 16, 345-351.
- Liu, X.F. and Culotta, V.C. (1999). Post-translation control of Nramp metal transport in yeast. Role of metal ions and the BSD2 gene. *J. Biol. Chem.*, 274, 4863-4868.
- McMahon, R.J. and Cousins, R.J. (1998). Mammalian zinc transporters. *Journal of Nutrition*, 128, 667-670.
- Mercer, J.F., Livingston, J., Hall, B., Paynter, J.A., Begy, C., Chandrasekharappa, S., Lockhart, P., Grimes, A., Bhawe, M and Siemieniak, D. (1993). Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nature Genetics*, 3, 20-25.
- Nelson, N. (1999). Metal ion transporters and homeostasis. *EMBO J.* 18, 4361-4371.
- Orgad, S., Nelson, H., Segal, D., and Nelson, N. (1998). Metal ions suppress the abnormal taste behavior of the *Drosophila* mutant malvolio. *J. Exp. Biol.*, 201, 115-120.
- Palmiter, R.D., Cole, T.B., and Findley, S.D. (1996a). Znt-2, a mammalian protein that confers resistance to zinc by facilitating vesicular sequestration. *EMBO Journal*, 15, 1784-1791.
- Palmiter, R.D., Cole, T.B., Quaipe, C.J., and Findley, S.D. (1996b). Znt-3, A putative transporter of zinc into synaptic vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 14934-14939.
- Parkkila, S., Waheed, A., Britton, R.S., Bacon, B.R., Zhou, X.Y., Tomatsu, S., Fleming, R.E., and Sly, W.S. (1997). Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94, 13198-13202.
- Peppriell, J.E., Edwards, J.A., and Bannerman R.M. (1982). The kinetics of iron uptake by isolated intestinal cells from normal mice and mice with sex-linked anemia. *Blood*, 60, 635-638.
- Petris, M.J., Mercer, J.F., Culvenor, J.G., Lockhart, P., Gleeson, P.A., and Camakaris, J. (1996). Ligand-regulated transport of the Menkes copper P-type ATPase efflux pump from the Golgi apparatus to the plasma membrane: a novel mechanism of regulated trafficking. *EMBO Journal*, 15, 6084-6095.
- Petrukhin, K., Lutsenko, S., Chernov, L., Ross, B.M., Kaplan, J.H., and Gilliam, T.C. (1994). Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Human Molecular Genetics*, 3, 1647-1656.
- Picard, V., Govoni, G., Jabado, N., and Gros, P. (2000). Nramp 2(DCT1/DMT1). Expressed at the plasma membrane transports iron and other divalent cations into a calcein accessible cytoplasmic pool. *J. Biol. Chem.*, 275, 35738-35745
- Radisky, D.C., Babcock, M.C., and Kaplan, J. (1999). The yeast frataxin homologue mediates mitochondrial iron efflux, Evidence for a mitochondrial iron cycle. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 4497-4499.
- Raja, K.B., Simpson, R.J., and Peters, T.J. (1992). Investigation of a role for reduction of ferric iron uptake by mouse duodenum. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1135, 141-146.
- Rensing, C., Mitra, B., and Rosen, B.P. (1997). The zntA gene of *Escherichia coli* encodes a Zn(II)-translocation P-type ATPase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94, 14326-14331.
- Rensing, C., Sun, Y., Mitra, B., and Rosen, B.P. (1998). Pb(II)-translocating P-type ATPase. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 32614-32617.
- Richardson, D.R. and Ponka, P. (1997). The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1331, 1-40.
- Roy, C.N., Penny, D.M., Feder, J.N., and Enns, C.A. (1999). The hereditary hemochromatosis protein, HFE, specifically regulates transferrin-mediated iron uptake in HeLa cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 9022-9028.
- Stearman, R., Yuan, D.S., Yamaguchi-Iwai, Y., Klausner, R.D., and Cancis, A. (1996). A permease-oxidase complex involved in high-affinity iron uptake in yeast. *Science*, 271, 1552-1557.
- Tabuchi, M., Yoshimori, T., Yamaguchi, K. Yoshida, T., and Kishi, F. (2000). Human Nramp2/DMT1, Which mediates iron transport across endosomal membrane, is localized to late endosomes and lysosomes in HEp-2 cells. *J. Biol. Chem.*, 275, 22220-22228.
- Tallkvist, J., Bowlus, C.L., and Lonnerdal, B. (2001). DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol. Lett.*, 122, 171-177.
- Tandy, S., Williams, M., Leggett, A., Lopez-Jimenez, M., Dedes, M., Ramesh, B., Srai, S.K., and Sharp, P. (2000). Nramp2 expression is associated with pH-dependent iron uptake across the apical membrane of human intestinal Caco-2 cells. *J. Biol. Chem.*, 275, 1023-1029.
- Tanzi, R. E., Petrukhin, K., Chernov, L., Pellequer, J.L., Wasco, W., Ross, B., Romano, D. M., Parano, E., Pavone, L., and Brzustowicz, L.M. (1993). The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genetics*, 5, 344-350.
- Teichmann, R. and Stremmel, W. (1990). Iron uptake by human upper small intestine microvillous membrane vesicles. Indication for a facilitated transport mechanism mediated by a membrane iron-binding protein. *Journal of Clinical Investigation*, 86, 2145-2153.
- Umbreit, J.N., Conrad, M.E., Moore, E.G., Dcsai, M.P., and Turrens, J. (1996). Paraferitin: a Protein complex with ferrioreductase activity is associated with iron absorption in

- rats. *Biochemistry*, 35, 6460-6469.
- Van Eijk, H.G. and De Jong, G. (1992). The physiology of iron, transferrin, and ferritin. Biological Trace. *Element Research*, 35, 13-24.
- Vidal, S., Belouchi, A.M., Cellier, M., Beatty, B., and Gros, P. (1995a). Cloning and characterization of a second human Nramp gene on chromosome 12q13. *Mammalian Genome*, 6, 224-230.
- Vidal, S., Gros, P., and Skamene, E. (1995b). Natural resistance to infection with intracellular parasites: Molecular genetics identifies Nramp1 as the Bcg/Ity/Lsh locus. *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 382-390.
- Vidal, S., M., Malo, D., Vogan, K., Skamene, E., and Gros, P. (1993). Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. *Cell*, 73, 469-485.
- Vulpe, C., Levinson, B., Whitney, S., Packman, S., and Gitschier, J. (1993). Isolation of a candidate gene of Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nature Genetics*, 3, 7-13.
- Wessling-Resnick, M. (2000). Iron transport. *Annu. Rev. Nutr.*, 20, 129-151
- Wien, E.M. and Van Campen, D.R. (1991). Ferric iron absorption in rats: relationship to iron status, endogenous sulphydryl and other redox components in the intestinal lumen. *Journal of Nutrition*, 121, 825-831.
- Williams, S.R. (1993). Minerals. In Nutrition and Diet Therapy. pp. 220-268. Mosby-Year Book, St. Louis.
- Wilson, R.B. and Roof, D.M. (1997). Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the tritaxin homologue. *Nature Genetics*, 16, 352-357.
- Wood, R.J. and Han, O. (1998). Recent advances in nutritional science; Recently identified molecular aspects of intestinal iron absorption. *J. Nutr.*, 128, 1841-1844.
- Zhao, H. and Eide, D. (1996a). The yeast ZRT1 gene encodes the zinc transporter protein of a high-affinity uptake system induced by zinc limitation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 2454-2458.
- Zhao, H. and Eide, D. (1996b). The ZRT2 gene encodes the low affinity zinc transporter in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry*, 271, 23203-23210.
- Zhou, B. and Gitschier, J. (1997). hCTR1-A human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94, 7481-7486.
- Zwilling, B.S., Kuhn, D.E., Wikoff, D.B., and Lafusc, W. (1999). Role of iron in Nramp1-mediated inhibition of mycobacterial growth. *Infection & Immunity*, 67, 1386-1392.