

铁 传 递 蛋 白

方 林 求

(安徽大学生物系, 合肥)

铁传递蛋白 (Transferrin, TF) 在维持生物体生命活动所必需的微量元素铁代谢中具有特殊作用。它存在于脊椎动物体液和细胞中; 在血液中约占 0.3%, 称为血清铁传递蛋白 (Sero-transferrin, Sero-TF); 乳、泪腺分泌液中存在乳铁传递蛋白 (Lactotransferrin, Lacto-TF); 鸟类蛋中发现有卵铁传递蛋白 (Ovotransferrin, Ovo-TF)。TF 的主要功能是作为铁的载体, 运载铁供网织红细胞进行血红蛋白的

生物合成。血液中缺乏 TF 时, 引起促红细胞生成的失调, 导致各种缺铁性贫血症发生, 同时铁在机体组织沉积以致引起中毒。测定血液中 TF 的水平对于某些肿瘤病、慢性肝炎和肝硬化、病毒和细菌性脑膜炎等都具有诊断意义^[1]。

TF 是一类蛋白质。它是由单链糖蛋白构成, 分子中有两个结合位点, 能可逆结合高铁离子和其它金属离子。研究最多的是 Sero-TF。Lacto-TF 和 Ovo-TF 的生理作用尚不完全清

综上所述, 蜜蜂毒中的溶血活性肽目前已基本分离纯化, 国外已经化学合成, Sigma Chemical Co. 有商品出售。合成品仍然保持天然 melittin 的特性。由于它具有较强的药理学和生物学活性, 因此引起了许多研究者的极大兴趣, 近年来, 尤其在生物膜的研究上进展显著。然而其作用机理和临床疗效的评价还有待于进一步实践和深化。

参 考 文 献

- [1] 冀中惠: 《蜜蜂杂志》, 4, 28, 1982。
- [2] Nelson, D. A. and O'Connor. R.: *Can. J. Biochem.*, 46: 1221, 1968.
- [3] Habermehl/Mebis (Ed.): *Proceedings on the third Symposium on Plant, Animal and Microbial Toxins*, P. 65, 1979.
- [4] Jack Gaudie, Jennifer M. Hanson et. al.: *Eur. J. Biochem.*, 61: 369, 1976.
- [5] Stefan Shkendenderov and Krasimira Koburova: *Toxicon*, 20(1): 317—1982.
- [6] Habermann, E.: *Science*, 177: 314, 1972.
- [7] Von Joachim Jentsch: *Liebigs Ann. Chem.*, 757: 193, 1972.
- [8] 冯慧主编: 《昆虫生理学研究进展》, 第三集, p. 55, 科学出版社, 1984。
- [9] Anthony T. T.: *Venoms-Chemistry and Molecu-*

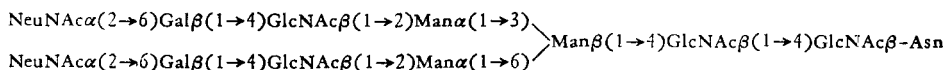
- lar Biology*, P. 502, 1977.
- [10] Takayuki Sand and Gerhard Schmarz: *BBA*, 745: 189, 1983.
- [11] Daniel Anderson et. al.: *J. Biol. Chem.*, 255(6): 2578, 1980.
- [12] 王本祥: 《药学通报》, 15(5): 24, 1980.
- [13] 钱锐: 《国外畜牧学—蜜蜂》, 1, 21, 1984.
- [14] David G. Bishop and Janette R. Kenrick: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 97(3): 1082, 1980.
- [15] Magdalena T. Tosteson and Daniel C. Tosteson: *Biophys. J.*, 36(1): 109, 1981.
- [16] Yves Maulet, Urs Brodbeck et al.: *BBA*, 778(3): 594—601, 1984.
- [17] Jean-Louis, Jean-Francois et al.: *BBA*, 775(1): 37—50, 1984.
- [18] V. S. Gevod and K. S. Birdi: *Biophys. J.*, 45(6): 1082, 1984.
- [19] William H. Shipman and Leonaro J. Cole: *Anal. Biochem.*, 29: 490, 1969.
- [20] G. Kreil: *FEBS LETTERS*, 33(2): 241, 1973.
- [21] Yves Maulet, Bernard Mathey-Prevot et al.: *BBA*, 625: 274, 1980.
- [22] Yves maulet, Urs Brodbeck et al.: *Anal. Biochem.*, 127: 61, 1982.
- [23] Joachim Jentsch and Hans-Werner Mücke: *International Journal of Peptide and Protein Research*, 9(1): 78, 1977.

[本文于 1985 年 8 月 17 日收到]

楚。本文主要就 Sero-TF 的分子结构、生理功能、结合铁作用及生物合成作一概括介绍。

一、TF 的分子结构

TF 是一类糖蛋白。分子中蛋白质部分是由分子量为 76000—79000 的单一多肽链构成，肽链连接着两条相同的糖链，每条糖链分子量



TF 的天然分子存在着两个结构域，各有一个不受彼此支配的金属离子结合中心。两结构域之间以一小肽段相连接。近年来，对 Sero-TF、Ovo-TF 和 Lacto-TF 的一级结构进行了分析，结果表明两个结构域之间具有同源性。Williams 等指出^[3]，Ovo-TF 的两个结构域表现出相当类似的氨基酸序列，约有 27% 的残基相同，分子中有 15 个二硫键，其中 6 个在两个区域内为同源的并有相同的位置（图 1）。C 末端区域含有的二硫键比 N 末端多（Sero-TF 为 11:8，Ovo-TF 为 9:6）。Sero-TF 和 Ovo-TF 的等电点都在 pH7.0 以下，Lacto-TF 的等电点在 pH7.0 以上。以高铁离子饱和的 TF 在波长为 460—470nm 处具有特征性吸收光谱。Fe-TF 复合物具有特征性粉红色，在 pH7.5—10.0 范围内是稳定的。

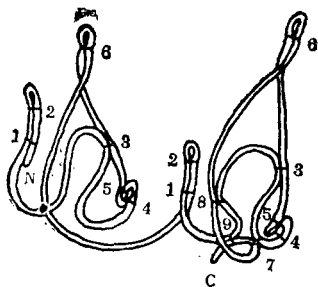


图 1 铁传递蛋白分子模型^[3]
图中数字表示二硫键的同源性

二、TF 的生理功能

早已证明，铁是维持机体正常生命活动所必需的。正常成人内含含有约 3—4 克铁，其中 70% 是以血红素铁存在。血红素是血红蛋白的

约为 2500。两条糖链以对称分枝形式结合在肽链的近 C 端，通过天冬酰胺键与肽链相连，形成“双触角”结构^[2]。糖基成分由甘露糖、半乳糖、N-乙酰氨基葡萄糖和唾液酸组成。不同种属动物的 TF，糖基组成基本相同，糖含量和氨基酸组成不同。糖链的顺序如下：

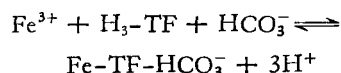
组成成分，合成血红蛋白所需的铁由 TF 运送。TF 分子能结合两个高铁离子，将铁从小肠表皮细胞的吸收部位运送入网织红细胞，在那里合成血红蛋白。网织红细胞膜存在着受体，可与 TF 发生特异性结合以接受铁离子。Aisen 等提出了兔网织红细胞的 TF 受体模型，它是由分子量分别为 95000 和 165000 的两条多肽链组成的蛋白质。铁怎样从 TF 分子进入网织红细胞的，目前有两种解释，一是网织红细胞的表面作用；另一是细胞对 TF 的微胞饮作用。TF 的糖基尤其末端唾液酸残基对于 TF 与网织红细胞的作用起着十分重要作用。

成人对铁的需要量是每天 15—25 毫克，铁供给不足阻碍着血红蛋白的生成，导致贫血症。在某种先天性缺乏载铁蛋白的病态下，铁在机体组织沉积引起中毒。实验证明，TF 与微生物争夺其生命活动所需要的铁而抑制需氧微生物的生长，故有抗微生物作用。但是，TF 被铁饱和后就丧失了抑制微生物活动的作用。此外，TF 还作为铁离子的有效缓冲剂，以适应铁离子浓度的改变。

三、TF 的结合铁作用

TF 分子中的两个铁结合位点都能结合高铁离子。同位素标记实验和动力学研究结果指出，TF 也能结合一系列其它的二价和三价金属离子，如 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cr^{3+} 、 Mn^{3+} 、 Co^{3+} 、 Ga^{3+} 等，但不能结合 Fe^{2+} ，或者结合很微弱。最近的研究指出，缺乏碳酸氢盐离子，Fe-TF 复合物的特征性粉红色就消失，证明阴离子的存在是铁与

TF 结合所必需的。在生理条件下,所需的阴离子是碳酸盐或碳酸氢盐阴离子。碳酸盐缺乏时,草酸盐、巯基乙酸盐、丙二酸盐等也可结合到蛋白质的“阴离子结合中心”。但后者比碳酸盐结合时 TF 运载铁的效率要低。每个金属离子的结合可按下列反应式增加蛋白质的总负电荷:



碳酸盐或碳酸氢盐阴离子与蛋白质如何结合,还不完全清楚。

Fletcher 和 Huehus 进一步提出^[4],TF 的两个铁结合位点释放铁的能力有差异。A 位点比 B 位点供铁能力更有效。A 位点向网织红细胞供给铁, B 位点向肝脏释放铁,铁在那里贮存并被利用(图 2)。

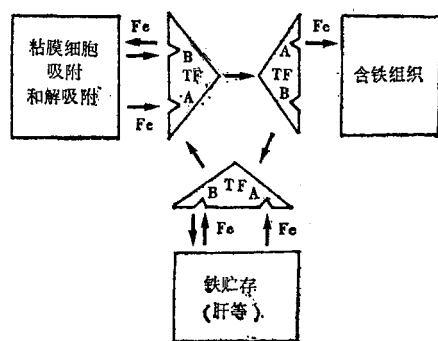


图 2 铁传递蛋白在铁传递和代谢调节中的作用^[5]

从分离得到含有一个高铁离子 TF 的两个结构域的研究中证明,TF 含有酸稳定和酸不稳定的两个铁结合部分。在弱酸下,TF 主要从分子 N 端一半存在的中心释放铁,并且 N 端一半

的铁结合位点以高于 C 端 44% 的效率供给红细胞的铁离子。

四、TF 的生物合成

TF 分子的生物合成主要在肝脏中进行;脾、肾、肺和骨髓也能合成 TF。鸟类 Ovo-TF 是输卵管合成蛋白质的主要产物之一。Palmiter 等证明^[6],鸟类 Sero-TF 和 Ovo-TF 具有相同的一级结构,它们是同一基因表达的产物,它们以前体形式合成,成熟过程中具有疏水顺序的 19 位氨基酸残基裂解而成。雌激素是输卵管 TF 合成的强诱导剂。Gaitskhoki 等近来指出,鼠 TF 的生物合成集中在膜结合多聚核糖体上。新合成的 TF 在细胞内传递伴随着它的分子量的变化,内质网的 TF 前体分子量为 88000,高尔基体的 TF 分子量为 84000,血液中循环的成熟 TF 分子量为 77000。分子量的变化表明,肝脏中 TF 的成熟存在着一个复杂的反应程序,明显的有前体的水解作用和终蛋白的糖基化作用。

参 考 文 献

- [1] Salikhov, T. A. et al.: *Chemistry of Natural Compounds*, 20(2), 129, 1984.
- [2] Jamieson, G. A.: *J. Biol. Chem.*, 240, 2914, 1965.
- [3] Williams, J. et al.: *J. Biochem.*, 122, 297, 1982.
- [4] Fletcher J. et al.: *Nature*, 218, 1211, 1968.
- [5] Bates, G. W. and Schlabach, M. R.: *J. Biol. Chem.*, 150, 2177, 1975.
- [6] Palmiter, R. D. et al.: *J. Biol. Chem.*, 253(10), 3494, 1978.

[本文于 1985 年 10 月 22 日收到]