

跨膜丝氨酸蛋白酶 6: 一种新发现的铁调素调节子*

武文双 郑鑫 段相林 常彦忠**

(河北师范大学生命科学学院分子铁代谢研究室, 石家庄 050016)

摘要 跨膜丝氨酸蛋白酶 6(TMPS6)是最近发现的一种丝氨酸蛋白酶, 它通过调节铁调素(hepcidin)的表达, 进而影响生物机体的铁稳态。它的发现, 不仅对进一步认识机体铁代谢的调控及其分子机制有重要的理论意义, 还为揭示铁代谢相关疾病的病因和探索治疗的相关途径提供了新的思路。

关键词 跨膜丝氨酸蛋白酶 6, 铁调素, 膜铁转运蛋白, 贫血

学科分类号 Q493.7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00584

铁是人体必需的微量元素之一, 它在能量代谢、DNA 合成和氧的运输过程中发挥着重要作用。人体存在着严格的铁代谢调节机制, 以确保体内铁平衡^[1]。缺铁可引起贫血等疾病, 但过量铁聚积会产生活性氧自由基, 进而损伤细胞和组织, 帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等患者脑中都有铁增高的现象。最近发现的跨膜丝氨酸蛋白酶 6(transmembrane serine proteases 6 gene, TMPS6), 这种主要由肝脏合成的跨膜型丝氨酸蛋白酶, 在机体铁稳态的维持过程中起着重要的作用, 它的突变能够引起严重的缺铁性贫血^[2]。研究证实, TMPS6 主要通过影响调节铁代谢的激素——铁调素(hepcidin)的表达而影响机体的铁稳态, 在机体的铁代谢过程中起着极其重要的作用^[3]。

1 TMPS6 的结构及分布特点

II 型跨膜型丝氨酸蛋白酶家族(type II transmembrane serine proteases, TTSPs)是一类定位于细胞膜上的具有保守丝氨酸蛋白酶结构域的蛋白质家族, 迄今为止, 在人类、啮齿类等哺乳动物中已发现 20 多个成员。成员之间具有相似的结构特点: N 端结构在胞内, C 端蛋白酶结构域在胞外, 并且具有一段典型的跨膜结构域, 各成员的表达均有组织特异性, 在功能上存在差异^[4]。

TMPS6(又被称作 Matriptase-2), 是最近发

现的一种 TTSPs 家族新成员, 其结构包括: 一段 N 端胞内结构、一段典型的 II 型金属蛋白酶跨膜区域、2 个 CUB(complement protein subcomponent C1r/C1s, urchin embryonic growth factor and bone morphogenetic protein 1)结构域和 3 个串联的低密度脂蛋白受体 A 类结构域(low-density lipoprotein receptor class A, LDLA)及 C 端的蛋白酶催化结构域^[5]。TMPS6 基因在人类、大鼠、小鼠等哺乳动物的多个器官中都有表达, 并且具有高度保守性。人类 TMPS6 基因位于 22q12-13 染色体上, 编码的是由 811 个氨基酸残基组成的大约 91 ku 的跨膜蛋白质分子^[6]。研究显示, TMPS6 主要表达于人类甲状腺和气管^[7], 特别是在肝脏中有特异性的高表达, 在小鼠的嗅觉和梨鼻器上皮细胞中也有高表达^[8]。将 TMPS6 基因转染到 COS-7 细胞中后, 发现它主要分布于细胞膜上, 从而证实其为细胞膜锚定形式的蛋白质^[9]。

2 TMPS6 在机体铁代谢调节中的作用

Hepcidin 是一种由肝脏分泌的小分子抗菌肽,

* 国家自然科学基金资助项目(30570957, 30871260), 河北省自然科学基金资助项目(C2006000152, C2007000251)。

** 通讯联系人。

Tel: 0311-86267215, E-mail: chang7676@163.com

收稿日期: 2009-10-08, 接受日期: 2009-12-25

是调节机体铁稳态的核心分子。当机体缺铁时, hepcidin 表达量下降, 而铁超载时, hepcidin 表达增高。Hepcidin 作用的靶分子是膜铁转运蛋白 1 (ferroportin, FPN1), FPN1 在小肠上皮吸收细胞和巨噬细胞膜上有明显表达, 其作用是将细胞内的铁运出细胞, 使机体铁摄取和血清铁增加, 当 hepcidin 与 FPN1 结合后, 造成 FPN1 内吞、降解, 使机体铁摄取和巨噬细胞铁释放减少, 血清铁下降。

Hepcidin 的表达受到多种因素的促进或抑制作用。与遗传性血色素沉着症 (hereditary hemochromatosis, HH) 相关的 HFE、HFE2、转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, Tfr1)、转铁蛋白受体 2 (transferrin receptor 2, Tfr2) 以及骨形成蛋白

(bone morphogenetic proteins, BMPs) 通过 SMAD 信号通路促进 hepcidin 的表达 (图 1), 炎症因子 IL-6 则通过 JAK/STAT 通路促进 hepcidin 的表达^[10], 而对 hepcidin 起抑制作用的机制研究则相对较少。Du 等^[8]利用化学诱变法获得的突变小鼠有严重的缺铁和贫血症状, 使用高铁饲料喂养都不能缓解这种症状。基因分析结果发现, 只在 TMPRSS6 基因的一个外显子上游剪接处发生碱基突变, 用微量注射法将正常的 TMPRSS6 基因转入小鼠后贫血症状得到缓解, 证实 TMPRSS6 突变是造成小鼠贫血的重要原因。研究还发现这种基因突变小鼠体内 hepcidin 的含量也明显增加, 相反, 注射 TMPRSS6 后 hepcidin 的表达则受到了抑制。

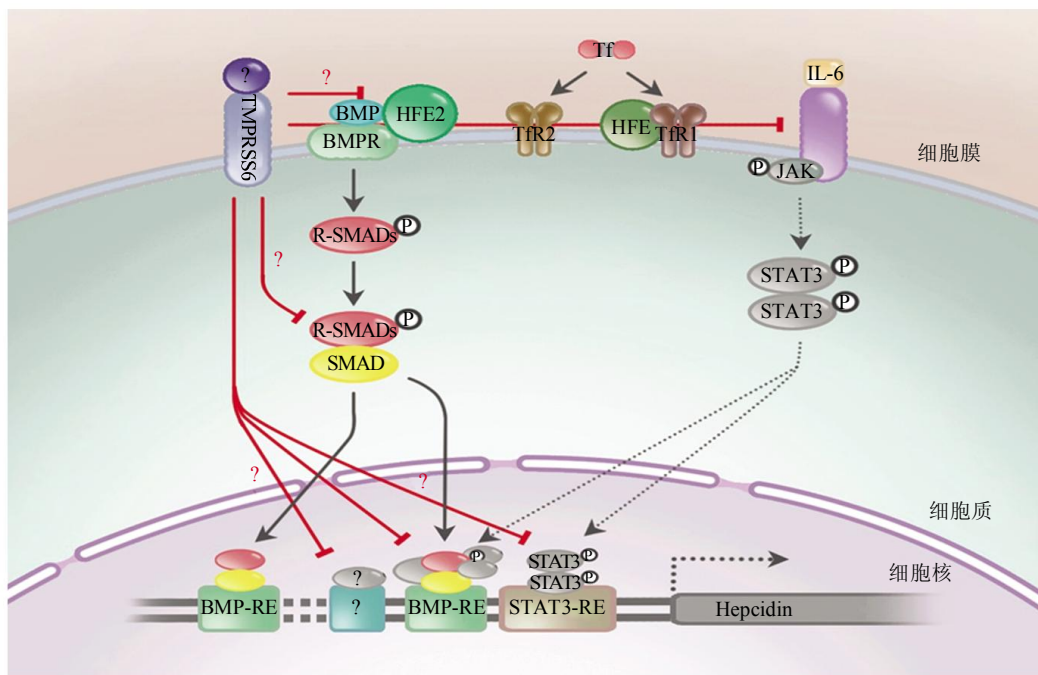


图 1 TMPRSS6 对 hepcidin 的调控作用

Fig. 1 Regulation of hepcidin transcription by TMPRSS6

缺铁是形成贫血的主要原因之一, 正常情况下通过补铁贫血症状可以得到缓解或消失, 但有部分患者经补铁剂治疗效果很差, 这部分患者被称为“难治性缺铁性贫血” (iron-refractory iron deficiency anemia, IRIDA)。由于 IRIDA 为家族性隐性遗传病, Finberg 等^[11]对 5 个患病家族进行研究发现, IRIDA 连锁在 22q12-13 染色体上, 而 TMPRSS6 也处于此位置。对 IRIDA 病人的 TMPRSS6 基因研究发现, 这种基因发生了突变, 从而推测 TMPRSS6 的突变是导致 IRIDA 发生的重

要原因, IRIDA 患者体内 hepcidin 的增加造成机体即使在缺铁状态下也不能对铁进行有效吸收。综上所述, TMPRSS6 对 hepcidin 的表达起负调控作用, 它可能通过抑制 BMP、IL-6 的作用, 也可能直接作用于 SMAD 和 / 或 STAT3 信号通路, 还可能对直接作用于 hepcidin 基因的调控区, 抑制 hepcidin 的表达, 但具体机制还有待于研究。

3 TMPRSS6 与铁代谢紊乱相关疾病

铁作为一种必需的营养元素, 在哺乳动物体内

的重要作用越来越为人们所重视。为了确保体内铁始终处于正常生理水平, 动物体内存在着严格的铁代谢调节机制, 如果铁代谢失调、体内铁缺乏或过载均会导致各种疾病产生。缺铁可使机体产生缺铁性贫血, 若幼儿缺铁除了会出现贫血症状外还会导致其出现多种神经系统疾病, 这些疾病包括发育迟缓、脉搏和呼吸短暂抑制、静脉血栓、大脑假性肿瘤以及颅侧神经积水等^[12]。尽管缺铁性贫血症状能够通过补充铁而得到改善, 但其认知行为能力却不能恢复。铁过载可增加氧化应激, 导致体内组织细胞发生自由基过氧化损伤, 典型的铁过载相关疾病有 HH、PD、AD 等。Hepcidin 是机体铁代谢的核心分子, 在各种铁代谢相关疾病中起着重要的调节作用, 而 TMPRSS6 又可以对 hepcidin 的表达起到抑制作用, 因此, TMPRSS6 的发现为探究铁代谢相关疾病的发病机制及治疗方法提供了新的思路。

4 研究展望

TMPRSS6 的发现进一步推动了对机体铁代谢的研究, 但也提出了新的问题: 临床研究发现, 在包括结肠癌、子宫癌及卵巢癌在内的上皮性的癌症细胞中, TMPRSS6 的表达量要比肝癌、乳腺癌细胞中的表达量少得多, TMPRSS6 的组织特异性表达与各种肿瘤发生之间的相互关系有待于进一步探究。另外, TMPRSS6 通过调节 hepcidin 的表达参与维持机体的铁稳态, 正常情况下, 人体对于口服铁剂中的铁吸收是依赖于小肠吸收上皮细胞的, 这个过程受到 hepcidin 等的调控作用, 因此 IRIDA 患者服用铁剂无法达到补充机体可利用铁量而缓解贫血症状的效果, TMPRSS6 与 hepcidin 之间的相互调节作用也是一个亟待解决的问题。综上所述, 铁在机体的正常生理代谢过程中发挥着重要的作用, 包括 hepcidin、TMPRSS6 在内的多种蛋白质因子参与了对铁代谢的调节, 这些蛋白质间相互作用关系的研究成为铁代谢研究的热门话题, 也必将为机体多种铁代谢相关疾病的治疗带来曙光。

参 考 文 献

- [1] 常彦忠, 段相林, 钱忠明. Hepcidin 和铁稳态. 中华内分泌代谢杂志, 2003, **19**(6): 501-504
Chang Y Z, Duan X L, Qian Z M. Chin J Endocrinology and Metabolism, 2003, **19**(6): 501-504
- [2] Silvestri L, Pagani A, Nai A, *et al.* The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. Cell Metab, 2008, **8**(6): 502-511
- [3] Guillem F, Lawson S, Kannengiesser C, *et al.* Two nonsense mutations in the TMPRSS6 gene in a patient with microcytic anemia and iron deficiency. Blood, 2008, **112**(5): 2089-2091
- [4] Szabo R, Bugge T H. Type II transmembrane serine proteases in development and disease. Int J Biochem Cell Biol, 2008, **40**(6-7): 1297-1316
- [5] Ramsay A J, Reid J C, Velasco G, *et al.* The type II transmembrane serine protease matriptase-2—identification, structural features, enzymology, expression pattern and potential roles. Front Biosci, 2008, **1**(13): 569-579
- [6] Hooper J D, Campagnolo L, Goodarzi G, *et al.* Mouse matriptase-2: identification, characterization and comparative mRNA expression analysis with mouse hepsin in adult and embryonic tissues. Biochem J, 2003, **373**(3): 689-702
- [7] Park T J, Lee Y J, Kim H J, *et al.* Cloning and characterization of TMPRSS6, a novel type 2 transmembrane serine protease. Mol Cells, 2005, **19**(2): 223-227
- [8] Du X, She E, Gelbart T, *et al.* The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science, 2008, **320**(5879): 1088-1092
- [9] Velasco G, Cal S, Quesada V, *et al.* Matriptase-2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. J Biol Chem, 2002, **277**(40): 37637-37646
- [10] Muckenthaler M U. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators. Cell Metab, 2008, **8**(1): 1-3
- [11] Finberg K E. Iron-refractory iron deficiency anemia. Semin Hematol, 2009, **46**(4): 378-386
- [12] 王 莉, 段相林, 王英泽, 等. 铁紊乱相关疾病的研究进展. 生理科学进展, 2007, **38**(4): 307-312
Wang L, Duan X L, Wang Y Z, *et al.* Prog Physiol Sci, 2007, **38**(4): 307-312

Transmenbrance Serine Proteases 6: A Newly Discovered Hepcidin Regulator*

WU Wen-Shuang, ZHENG Xin, DUAN Xiang-Lin, CHANG Yan-Zhong**

(The Laboratory of Iron Metabolism, The College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China)

Abstract Transmenbrance serine proteases 6(TMPRS6) is a recently identified transmembrane serine protease, this protein regulates the expression of hepcidin in the process of iron metabolism, thereby affecting the body of the iron steady. The discovery of TMPRS6 is not only very important to the understanding of mechanism of iron metabolism but also reveals the etiology of iron metabolism-related diseases, it provides a new way of thinking about how to treat these diseases.

Key words TMPRS6, hepcidin, TfR, anemia

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00584

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30570957, 30871260) and The Provincial Natural Sciences Foundation of Hebei Province (C2006000152, C2007000251).

**Corresponding author.

Tel: 86-311-86267215, E-mail: chang7676@163.com

Received: October 8, 2009 Accepted: December 25, 2009