

综述与专论

转化生长因子- β 对基质金属蛋白酶及其组织抑制因子调控的研究进展*

林海燕 王红梅 祝 诚**

(中国科学院动物研究所, 计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080)

摘要 基质金属蛋白酶 (MMPs) 及其组织抑制因子 (TIMPs) 参与调控胞外基质 (ECM) 的降解与重建, 二者的协同作用以及表达的动态平衡保证组织的生理/病理形态结构建成, 并完成生长、分化、维持、降解的往复周期. 转化生长因子- β (TGF- β) 通过对 MMPs 和 TIMPs 家族成员因细胞类型而异的基因表达调控作用, 表现出调节 ECM 重建的生物学效应. TGF- β 可通过激活 Smad 通路、促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路, 以及刺激激活蛋白-1 (AP-1) 复合体的形成, 完成对 MMPs 和 TIMPs 基因表达的调控功能.

关键词 基质金属蛋白酶, 基质金属蛋白酶组织抑制因子, 转化生长因子- β , Smad 通路, MAPK 信号通路, 激活蛋白-1

学科分类号 Q257

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一组依赖于 Zn^{2+} 的以胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分作为底物的蛋白质水解酶类. 它们严格精确地调控血管发生、排卵、胚胎植入、胚胎发育、产后子宫萎缩、创伤修复、肿瘤浸润与转移、类风湿关节炎等多种生理/病理过程^[1] 中 ECM 的降解与重建, 保证组织的完整结构以及动态的周期性变化. MMPs 家族成员目前有 25 个, 分为 5 大类: 胶原酶, 包括 MMP-1, -8, -13, -18; 明胶酶, 包括 MMP-2 和 MMP-9; 基质水解酶, 包括 MMP-3, -10, -11; 膜型-MMPs, 包括 MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25; 其他 MMPs, 包括 MMP-6, -7, -12, -19, -26, -28 等^[1].

基质金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitors of MMPs, TIMPs) 是组织局部表达 MMPs 的特异抑制因子, 目前发现有 4 个成员: TIMP-1, -2, -3, -4. 它们能够与酶原/活性 MMPs 非共价结合, 其作用不只局限于抑制 MMPs 活性, 还能够协助 MMPs 酶原的激活, 促进细胞增殖等^[1]. MMPs/TIMPs 系统的表达平衡对于胞外基质的降解、重建与维持是至关重要的.

MMPs 和 TIMPs 的表达受激素、生长因子、细胞因子、原癌基因的调控. 多种生长因子在 ECM 重建中发挥重要作用, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是这些生长因子中研究较为广泛的一个, 它是一个对多种细胞具有多种效应的多功能生长因子, 在这些显著的生

物学功能中, 其中之一是调节 ECM 成分的合成和降解. 这一生物学效应部分地通过调节 MMPs/TIMPs 的表达而体现. 随着 TGF- β 信号传导机制的日渐阐明, TGF- β 通过何种信号传导通路实现对 MMPs 和 TIMPs 基因表达的调控, 是近几年来非常活跃的研究领域, 并已取得显著进展.

1 TGF- β 对 MMPs 和 TIMPs 表达的影响

1.1 TGF- β 对胶原酶表达的影响

胶原酶是降解纤维胶原的主要酶类, 主要以 I、II、III 型胶原等作为水解底物. 由于其作用底物的广泛性, 胶原酶广泛参与富含胶原组织的快速高效的重建. 人表皮成纤维细胞^[2]、ras 转化的人表皮角化细胞株 (HaCaT) A-5 和人皮肤鳞状癌细胞 UT-SCC-7^[3] 中, TGF- β 能够抑制 MMP-1 基因的表达. 人子宫内膜肌层平滑肌细胞中 TGF- β 1 同样能引起 MMP-1 的表达水平降低, 并且分泌到培养基中的 MMP-1 与 TIMP-1 以复合物形式存在, 这种复合物的水平能够被外源 TGF- β 所抑制^[4]. 然而人表皮角化细胞中, TGF- β 能够促进 MMP-1 的表达^[2].

正常人胚胎表皮成纤维细胞^[5] 中, TGF- β 对 MMP-13 的表达具诱导效应. 在新生儿表皮成纤维

* 国家重点基础研究发展规划资助项目 (G1999055903) 和中国科学院知识创新工程基金资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-62555872, E-mail: zhuc@panda.ioz.ac.cn

收稿日期: 2002-09-10, 接受日期: 2002-11-25

细胞^[5]、大鼠子宫蜕膜细胞^[6]、A-5 和 UT-SCC-7^[3]中没有影响效应。

1.2 TGF- β 对明胶酶表达的影响

MMP-2 和-9 的主要水解底物是明胶以及基膜的主要成分——IV型、V型胶原等，从而有利于基膜的角化细胞向结缔组织的迁移。MMP-2, -9 是参与雌性哺乳动物胚胎植入过程中子宫内膜组织重建和蜕膜化的重要因子。将人子宫内膜上皮细胞的条件培养基加入子宫内膜基质细胞中，能够刺激基质细胞活性 MMP-2 的分泌。条件培养基中加入 TGF- β 后，导致刺激 MMP-2 分泌的作用增强^[7]。然而体外培养的大鼠子宫蜕膜细胞中，TGF- β 对 MMP-2 的表达没有影响^[6]。迄今为止所检测的人^[8]和大鼠^[6]子宫内膜基质细胞中，TGF- β 对 MMP-9 的表达无影响。

妊娠早期细胞滋养层细胞和 BeWo 绒毛癌细胞中，外源 TGF- β 能刺激 MMP-2 的表达^[9]，然而另有证据表明 TGF- β 对 MMP-2 没有影响^[10]。TGF- β 对人妊娠早期滋养层细胞表达的 MMP-9 也有促进^[9]或抑制^[10]的双重效应。

在其他细胞中同样检测到 TGF- β 对 MMP-2 和 MMP-9 的表达有双重影响。人腹膜间皮细胞 (human peritoneal mesothelial cells, HPMC) 中，TGF- β 能够刺激 MMP-2 的表达^[11]，而在正常马软骨细胞^[12]中却得到完全相反的结果。HPMC^[11]、

正常马软骨细胞^[12]和人表皮成纤维细胞^[13]中，TGF- β 的加入刺激 MMP-9 的表达，而转化人胰腺星状细胞^[14]、A-5 和 UT-SCC-7^[3]中，TGF- β 抑制 MMP-9 的表达。

1.3 TGF- β 对基质水解酶表达的影响

MMP-3 除了具有广泛的底物作用性，还能够激活其他 MMPs，如 MMP-1, -8, -9。HPMC 中 TGF- β 能够上调 MMP-3 mRNA 的表达^[11]，然而在转化人胰腺星状细胞^[14]和人子宫内膜肌层平滑肌细胞^[4]中，均发现 TGF- β 1 抑制 MMP-3 的表达。大鼠子宫蜕膜细胞中，TGF- β 对 MMP-3 的 mRNA 表达和酶活性都没有影响^[6]。

1.4 TGF- β 对 TIMPs 表达的影响

HPMC 中 TGF- β 对 TIMP-1, -2 mRNA 的表达起上调作用，对 TIMP-3 mRNA 的上调作用更强^[11]。这一结果与人子宫内膜肌层平滑肌细胞^[4]和人表皮成纤维细胞^[15]中，TGF- β 对 TIMP-1 的表达上调作用，以及人子宫内膜基质细胞^[8]中，TGF- β 1 对 TIMP-1 和 TIMP-3 的表达促进作用一致。然而大鼠子宫蜕膜细胞中，TGF- β 对 TIMP-1, -2, -3 的 mRNA 表达和酶活性都没有影响^[6]。人子宫内膜肌层平滑肌细胞^[4]和人子宫内膜基质细胞^[7]中加入 TGF- β 1 后，TIMP-2 的表达也保持不变。

TGF- β 对不同细胞中 MMPs 和 TIMPs 的表达影响效应总结于表 1。

Table 1 The effects of TGF- β on the expressions of MMPs and TIMPs

表 1 TGF- β 对 MMPs 和 TIMPs 表达的影响

	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-9	MMP-13	TIMP-1	TIMP-2	TIMP-3
人子宫内膜基质细胞		↑			-		↑	-	↑
大鼠子宫内膜基质细胞		-	-		-	-	-	-	-
人子宫内膜肌层平滑肌细胞	↓		↓				↑	-	
人妊娠早期滋养层细胞		↑			↑ / ↓				
人绒毛细胞		↑							
人表皮成纤维细胞	↓				↑	↑ / -	↑		
人表皮角化细胞	↑								
ras 转化 HaCaT 细胞株 A-5	↓				↓	-			
人皮肤鳞状癌细胞 UT-SCC-7	↓				↓	-			
正常马软骨细胞		↓			↑				
转化人胰腺星状细胞			↓		↓				
人腹膜间皮细胞		↑	↑		↑		↑	↑	↑

↑: 促进效应; ↓: 抑制效应; -: 无影响; 未标记处表示至今尚未见相关报道。

2 TGF- β 调控 MMPs 和 TIMPs 表达的机制

2.1 靶基因启动子含 TGF- β 反应元件或抑制元件

很多细胞因子和信号通路对 MMPs 的表达调控是通过位于基因启动子中的顺式作用元件完成的，

如 κ 基因结合核因子 (nuclear factor- κ gene binding, NF- κ B) 结合元件、激活蛋白-1 (activating protein 1, AP-1) 结合元件、PEA3 (polyoma enhancer A3) 同义序列和 SP1 位点等。除了这些重要的顺式作用元件精确控制着基因转录，很多 MMPs 家族成员的启动

子区域中的 TGF- β 反应元件 (TGF- β response element, TRE) 或 TGF- β 抑制元件 (TGF- β inhibitory element, TIE), 作为 TGF- β 对 MMP 家族成员进行调控的顺式作用元件。

最早发现的 TIE 是位于大鼠 MMP-3 基因启动子-709 bp 的 10 bp 序列——GAGTTGGTGA, 这一元件在 TGF- β 1 抑制的很多基因 (如尿激酶、弹性蛋白酶、胶原酶、MRP/proliferin 和 c-myc) 启动子中高度保守。一个包含 Fos 的复合物与 TIE 的结合介导 TGF- β 1 对 MMP-3 基因的抑制效应。人 MMP-7 基因启动子中也含有与大鼠 MMP-3 的 TIE 高度同源的序列^[16]。兔 MMP-1 基因启动子的 TIE 位于-249 bp, 序列为 GAAATGGAGA, 该元件高度保守, 在人 MMP-1 基因启动子中位于-246 bp。c-Fos 能直接与 MMP-1 启动子中的 TIE 结合, 从而介导 TGF- β 对 MMP-1 的调控作用^[17]。最新发现 MMP-9 基因启动子中也含有位于-474 bp 处的 TRE^[13]。

2.2 通过激活 Smad 调控 MMPs 和 TIMPs 的表达

Smads 是 TGF- β 胞内信号传导蛋白家族, 迄今为止发现的 9 种脊椎动物 Smad 蛋白分为三类: R-Smads (receptor regulated Smads), 包括 Smad1, 2, 3, 5, 8, 是 TGF- β I 型受体激酶的底物, 其中 Smad1, 5, 8 介导骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP, TGF- β 家族成员) 信号, Smad2, 3 介导 TGF- β 和激活素 (activin, TGF- β 家族成员) 信号; Co-Smads (common mediator Smads), 包括 Smad4 和爪蟾的 Smad4 β , 它通过与 R-Smads 的结合参与信号传递; I-Smads (inhibitory Smads), 包括 Smad6, 7, 它们抑制 R-Smads 的信号传递功能。TGF- β 与跨膜 II 型受体的结合依次导致 I、II 型受体复合物的形成以及 I 型受体的磷酸化, 随后便启动了胞内 Smad 通路 (Smad pathway), 完成胞外信号的胞内传递反应。Smad 通路的过程依次为: 活化的 I 型受体磷酸化 R-Smads; R-Smads 从受体上解离; R-Smads 与 Co-Smads 结合形成异源复合体; 该复合体移位入核, 与靶基因启动子结合, 调控基因转录^[18]。

很多 TGF- β 效应基因中, Smad 结合元件 (Smad binding element, SBE) 或称 Smad 结合序列 (Smad-binding sequences) 通常位于 AP-1 结合元件的附近, 有时也位于 TRE 的内部^[19]。Smad 复合物与 SBE 的结合是 TGF- β 诱导基因表达的重要机制, 但这种结合作用并不足以激活基因转录, 还需要其

他转录共激活因子 (transcriptional co-activator) 的协同。

人表皮成纤维细胞中, TGF- β 通过 Smad3 和 Smad4 实现其对 MMP-1 基因表达启动的抑制效应。这种 TGF- β 对 MMP-1 的抑制效应能够被 CREB-binding protein (CBP) / p300 以剂量依赖效应所缓解^[20]。p300 具有内在的组蛋白乙酰基转移酶活性, 它能修饰染色质结构, 直接影响启动子区域的结构, 并能直接与 Smad2, 3 的磷酸化 MH2 结构域结合, 是 Smad 通路中的转录共激活因子。另外也有证据表明 p300 能够与 NF- κ B 或 Smad3 竞争性结合, 从而在 p65/relA 和 Smad3 介导的转录激活过程中起重要作用^[21]。在人表皮成纤维细胞中还发现, TGF- β 对 TIMP-1 的表达刺激效应也是通过 Smad3 实现的^[15]。

2.3 通过激活 MAPK 通路调控 MMPs 的表达

促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路是参与细胞增殖、分化、转化、凋亡等的重要信号通路, 其显著特点是包含一个三酶级联反应, 依次由 MAPK 激酶激酶 (MAPK kinase kinase, MAPKKK)、MAPK 激酶 (MAPK kinase, MAPKK) 和 MAPK 组成。根据 MAPK 种类的不同, 哺乳动物细胞中的 MAPK 途径分为 ERK (extracellular stimulus responsive kinase) 1, 2 途径 (Raf/MEK1, 2/ERK1, 2)、JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase) /SAPK 途径 (MEKK1-4/MKK4, 7/JNK1-3)、p38 (MAPKKK/MKK3, 6/p38 α , β) 途径三种^[3]。

TGF- β 在 A-5 和 UT-SCG-7 中通过激活 ERK1, 2 通路抑制 MMP-1, -9 表达^[3]。在人胚胎表皮成纤维细胞中的研究发现, TGF- β 对 MMP-13 的基因表达诱导效应则是通过 p38 通路实现的^[5]。因此, TGF- β 通过 MAPK 通路所进行的信号传导也是实现其调控功能的一个重要机制。虽然对 TGF- β 通过 MAPK 途径调控 MMPs 基因表达的研究目前多集中于胶原酶 MMP-1, -13 上, 但不难看出, TGF- β 究竟选择何种 MAPK 途径实施它对某种 MMP 的上调或下调作用也因细胞类型的不同而异。

MAPK 通路和 Smad 通路之间存在着交互激活的关系, 已有报道证明 TGF- β 以 Smad 依赖的和非 Smad 依赖的两种机制激活 JNK。阻断 JNK 或 p38 激酶活性, 导致 Smad 依赖的 jun 和活化转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 基因转录激活作用的阻断。另一方面, Smad 上有 ERK 激酶

位点. 受 ERK 磷酸化的丝氨酸残基位点位于 Smad1, 2, 3 的 linker 结构域, 这些丝氨酸残基的突变导致 Smads 核移位的阻抑. 在表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的刺激下, ERK 磷酸化 Smad2 的位点位于 C 端 SSXS 基元中, 以此激活 Smad 通路. Smad2/3 被 MEKK-1 和 JNK 磷酸化的位点位于 SSXS 基元以外的未知氨基酸残基^[18].

2.4 通过刺激 AP-1 的形成调控 MMPs 的表达

AP-1 是指由 Jun 和 Fos/ATF 亚单位组成的二聚体转录因子, 通过与效应基因启动子上 AP-1 结合元件的结合驱动了基因的转录. Jun 家族成员可自身形成或与 Fos 形成同源/异源二聚体, 而 Fos 家族成员只能与 Jun 形成异源二聚体. 由 TGF- β 诱导产生的 DNA 结合复合物通常由 α -Jun、 α -Fos、Smad3 和 Smad4 组成, 其中 α -Jun 与 Smad3 linker 区域结合, α -Fos 与 Smad3 的 MH2 结构域结合. 该复合物与启动子上重叠或邻近的 AP-1 结合元件和 SBE 结合, 启动靶基因的转录^[22].

人表皮成纤维细胞中, TGF- β 能够抑制自然条

件下 MMP-1 基因的表达. 然而在表皮角化细胞中, TGF- β 能够上调 MMP-1 的表达. 这种 TGF- β 在不同细胞中对 MMP-1 不同的诱导效应 (抑制或促进), 分别源于 α -Jun 和 Jun-B (Jun 家族的一个成员) 的介导作用. α -Jun 与 MMP-1 启动子中的 TRE 结合, 激活基因转录, 而 Jun-B 能够抵消这种由 α -Jun 导致的基因激活作用^[2]. 也有报道证明 TGF- β 对人 MMP-13 启动子的激活作用, 源于位于 MMP-13 基因启动子中的 AP-1 结合元件^[23].

AP-1 复合物的形成与激活以及 jun 和 fos 基因的转录受 MAPKs 的诱导. ERK 所磷酸化的 TCF/Elk-1 直接与 α -fos 启动子结合刺激了 α -fos 的转录; JNK 介导的 ATF2 和 α -Jun 磷酸化与 α -jun 启动子的结合刺激其转录; JNK 对 α -Jun 的直接磷酸化能够促进和稳定 AP-1 复合物的活性^[24]. 然而, TGF- β 究竟通过何种信号通路刺激 AP-1 转录因子的形成迄今尚未见报道.

TGF- β 对 MMPs 和 TIMPs 基因转录的调控机制总结于图 1. TGF- β 是否通过其他顺式作用元件调控 MMPs 和 TIMPs 基因的转录尚需深入研究.

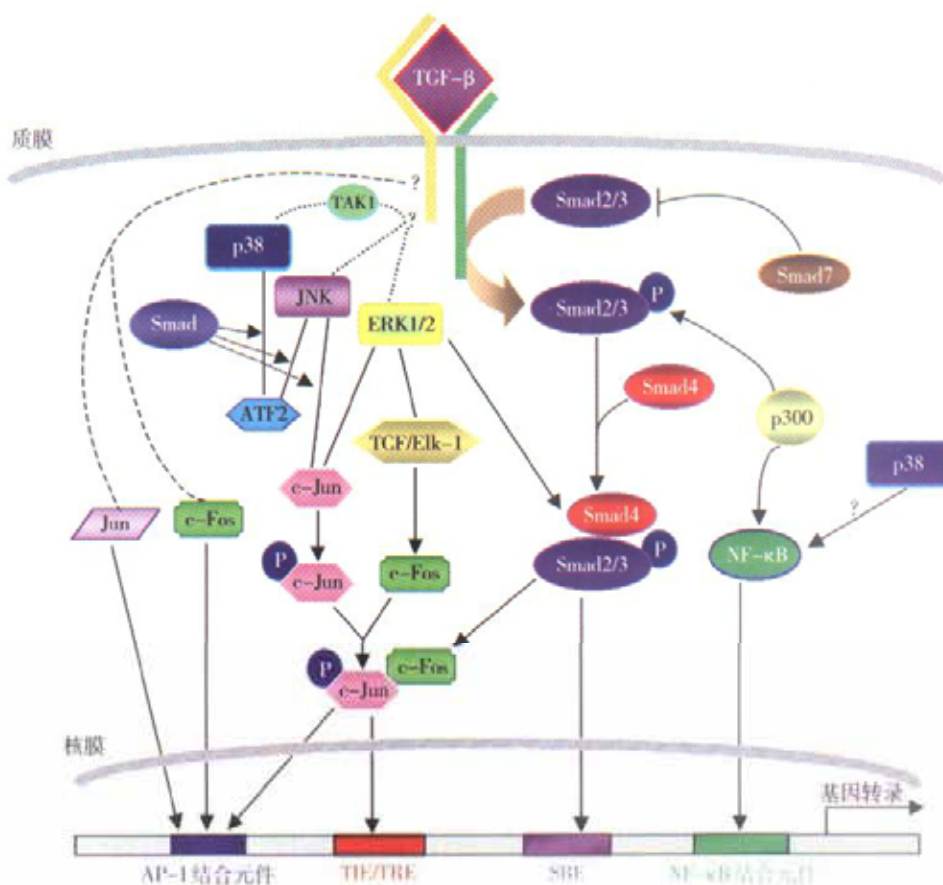


Fig 1 The mechanism of MMPs and TIMPs gene transcription regulated by TGF- β

图 1 TGF- β 对 MMPs 和 TIMPs 基因转录的调控机制

3 展 望

综上所述, TGF- β 通过激活不同的下游事件完成对 MMPs 和 TIMPs 家族成员的基因表达调控作用. 这些下游事件主要包括 Smad 通路、MAPK 通路, 以及刺激 AP-1 转录因子的生成等. TGF- β 以何种通路调节 MMPs/TIMPs 基因的表达因细胞类型不同而异, 并且各条通路之间又存在着交互影响的复杂关系. 这一新兴的活跃研究领域为我们了解 TGF- β 调控 ECM 重建的机制提供了佐证, 并有助于阐明 TGF- β 调控基因表达的分子机制. 因此, 更深入地研究各条通路的上下游分子事件, 更完善地探究迄今尚未阐明的其他 MMPs/TIMPs 成员受 TGF- β 调控的具体机制, 以及更宏观地探讨各条信号通路之间的调控关系, 无疑是本领域的科研工作所亟待解决的问题.

MMPs/TIMPs 的基因表达也受其他细胞因子的调控. 很多报道证明了 TGF- β 和 IL-1 β 之间^[8]、TGF- β 和 TNF- α 之间^[2]在调控 MMPs 基因表达方面的拮抗性, 它们可能分别通过不同的顺式作用元件共同调节 MMPs 基因转录^[13]. 因此研究各种细胞因子对 MMPs/TIMPs 的调控关系, 也必将有助于阐明 MMPs/TIMPs 基因表达调控的复杂级联系统.

参 考 文 献

- Nagase H, Woessner J F Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 1999, **274** (31): 21491~ 21494
- Mauviel A, Chung K Y, Agarwal A, *et al.* Cell-specific induction of distinct oncogenes of the Jun family is responsible for differential regulation of collagenase gene expression by transforming growth factor β in fibroblasts and keratinocytes. *J Biol Chem*, 1996, **271** (18): 10917~ 10923
- Johansson N, Alaraho R, Uitto V, *et al.* Expression of collagenase 3 (MMP-13) and collagenase 1 (MMP-1) by transformed keratinocytes is dependent on the activity of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Cell Sci*, 2000, **113** (Pt 2): 227~ 235
- Ma C, Chegini N. Regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in human myometrial smooth muscle cells by TGF- β 1. *Mol Hum Reprod*, 1999, **5** (10): 950~ 954
- Ravanti L, Toriseva M, Penttinen R, *et al.* Expression of human collagenase 3 (MMP-13) by fetal skin fibroblasts is induced by transforming growth factor β via p38 mitogen-activated protein kinase. *FASEB J*, 2001, **15** (6): 1098~ 1100
- Nuttall R K, Kennedy T G. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor increase the production of matrix metalloproteinases during *in vitro* decidualization of rat endometrial stromal cells. *Endocrinology*, 2000, **141** (2): 629~ 636
- Goffin F, Franken F, Beliard A, *et al.* Human endometrial epithelial cells modulate the activation of gelatinase A by stromal cells. *Gynecol Obstet Invest*, 2002, **53** (2): 105~ 111
- Huang H Y, Wen Y, Irwin J C, *et al.* Cytokine-mediated regulation of 92-kilodalton type IV collagenase, tissue inhibitor or metalloproteinase 1 (TIMP-1), and TIMP-3 messenger ribonucleic acid expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83** (5): 1721~ 1729
- Yudate T, Isaka K, Kosugi Y, *et al.* Analysis of the mechanism of trophoblast infiltration. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1996, **48** (3): 191~ 198
- Meisser A, Chardonens D, Campana A, *et al.* Effects of tumour necrosis factor- α , interleukin 1 α , macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor β on trophoblastic matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod*, 1999, **5** (3): 252~ 260
- Martin J, Yung S, Robson R L, *et al.* Production and regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int*, 2000, **20** (5): 524~ 533
- Thompson C C, Clegg P D, Carter S D. Differential regulation of gelatinases by transforming growth factor β 1 in normal equine chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, **9** (4): 325~ 331
- Han Y P, Tuan T L, Hughes M, *et al.* Transforming growth factor- β and tumor necrosis factor- α -mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. *J Biol Chem*, 2001, **276** (25): 22341~ 22350
- Shek F W, Benyon R C, Walker F M, *et al.* Expression of transforming growth factor- β 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol*, 2002, **160** (5): 1787~ 1798
- Verrecchia F, Chu M L, Mauviel A. Identification of novel TGF- β /Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach. *J Biol Chem*, 2001, **276** (20): 17058~ 17062
- Gaire M, Magbanua Z, McDonnell S, *et al.* Structure and expression of the human gene for the matrix metalloproteinase matrilysin. *J Biol Chem*, 1994, **269** (3): 2032~ 2040
- White L A, Mitchell T I, Brinckerhoff C E. Transforming growth factor β inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase 1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1490** (3): 259~ 268
- Moustakas A, Souchevnytskyi S, Heldin C H. Smad regulation in TGF- β signal transduction. *J Cell Sci*, 2001, **114** (Pt 24): 4359~ 4369
- Chen S J, Yuan W, Mori Y, *et al.* Stimulation of type I collagen transcription in human skin fibroblasts by TGF- β : involvement of Smad 3. *J Invest Dermatol*, 1999, **112** (1): 49~ 57
- Yuan W, Varga J. Transforming growth factor- β repression of matrix metalloproteinase 1 in dermal fibroblasts involves Smad3. *J Biol Chem*, 2001, **276** (42): 38502~ 38510
- Ghosh A K, Yuan W, Mori Y, *et al.* Smad-dependent stimulation of type I collagen gene expression in human skin fibroblasts by TGF- β involves functional cooperation with p300/CBP transcriptional coactivators. *Oncogene*, 2000, **19** (31): 3546~ 3555
- Wong C, Rougier-Chapman E M, Frederick J P, *et al.* Smad3-Smad4 and AP-1 complexes synergize in transcriptional activation of the c-Jun promoter by transforming growth factor β . *Mol Cell Biol*, 1999, **19** (3): 1821~ 1830
- Uria J A, Balbin M, Lopez J M, *et al.* Collagenase-3 (MMP-13) expression in chondrosarcoma cells and its regulation by basic fibroblast growth factor. *Am J Pathol*, 1998, **153** (1): 91~ 101
- Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*, 1995, **270** (28): 16483~ 16486

Regulation of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors by Transforming Growth Factor- β *

LIN Hai-Yan, WANG Hong-Mei, ZHU Cheng**

(State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs (TIMPs) play pivotal roles in the degradation and remodeling of the extracellular matrix (ECM). The cooperation and balanced expressions of MMPs and TIMPs are essential issues for the cyclic growth, differentiation, maintenance, and degradation of the tissues during physiologic and pathologic processes. Transforming growth factor- β (TGF- β) could perform its biological effect on ECM by regulating the gene expressions of MMPs and TIMPs. The different modulating effects of TGF- β on MMPs and TIMPs in different cell types are due to the activating of Smad pathway, MAPK signaling pathway or inducing the formation of AP-1 complex by extracellular TGF- β signal.

Key words matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of MMPs (TIMPs), transforming growth factor- β (TGF- β), Smad pathway, MAPK signaling pathway, AP-1

* This work was supported by grants from The Special Funds for Major State Basic Research Project (G1999055903) and The Knowledge Innovation Project of The Chinese Academy of Sciences.

** Corresponding author. Tel: 86-10-62555872, E-mail: zhuc@panda.ioz.ac.cn

Received: September 10, 2002 Accepted: November 25, 2002