

- cians in Japan[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(2):187-194.
- [3] Van Oudenhove L, Vandenberqhe J, Demyttenaere K, et al. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders; a historical perspective[J]. Digestion, 2010, 82(4):201-210.
- [4] Cannon DW. The influence of emotional states on the functions of the alimentary canal[J]. Am J Med Sci, 1909, 137(4):480-486.
- [5] Miranda A. Early life stress and pain; an important link to functional bowel disorders[J]. Pediatr Ann, 2009, 38(5):279-282.
- [6] Miller V, Whorwell PJ. Hypnotherapy for functional gastrointestinal disorders; a review[J]. Int J Clin Exp Hypn, 2009, 57(3):279-292.
- [7] Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(3):158-167.
- [8] Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community; is there a link? [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(4):1072-1079.
- [9] Levy PL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1447-1458.
- [10] Marciani L. Assessment of gastrointestinal motor functions by MRI; a comprehensive review[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(5):399-407.
- [11] Liu ML, Liang FR, Zeng F, et al. Cortical-limbic regions modulate depression and anxiety factors in functional dyspepsia; a PET-CT study[J]. Ann Nucl Med, 2012, 26(1):35-40.
- [12] Van Oudenhove L, Vandenberqhe J, Dupont P, et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety; a H(2)(15)O-PET study[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(4):913-924.
- [13] 张莉华, 方步武. 脑肠轴及其在胃肠疾病发病机制中的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(2):199-201.
- [14] Lerman SF, Rudich Z, Shahar G. Distinguishing affective and somatic dimensions of pain and depression; a confirmatory factor analytic study[J]. J Clin Psychol, 2010, 66(4):456-465.
- [15] Soo S, Forman D, Delaney BC, et al. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(9):1817-1822.
- [16] Haaq S, Senf W, Taqay S, et al. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(8):973-986.
- [17] Moser G. Functional gastrointestinal disorders (Article in German)[J]. Wien Med Wochenschr, 2006, 156(15/16):435-440.
- [18] 邱琳, 李琳. 精神心理因素与功能性消化不良关系的研究进展[J]. 中国临床研究, 2011, 3(22):24-25.
- [19] Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, et al. Functional dyspepsia today[J]. Maedica (Buchar), 2013, 8(1):68-74.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-02-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.044

## $\beta$ -arrestin 的研究进展及与纤维化的关系

王艳道 综述, 余 晨 审校

(同济大学附属同济医院肾脏科, 上海 200065)

[关键词]  $\beta$ -arrestin; 血管紧张素 II; 纤维化

[中图分类号] O629.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2131-04

$\beta$ -arrestin 是在 20 世纪 90 年代提纯  $\beta$ -肾上腺素受体激酶的过程中发现的一类多功能抑制蛋白, 广泛分布于身体的各种组织, 尤其是在神经系统及脾脏中大量表达<sup>[1]</sup>。目前哺乳动物中已发现 4 种 arrestin 家族的成员, 包括视觉系统中调节光受体信号转导的 Visual arrestin 和 Cone arrestin, 另一类是  $\beta$ -arrestin, 分为  $\beta$ -arrestin 1 和  $\beta$ -arrestin 2, 二者之间有 78% 的氨基酸序列相同<sup>[2]</sup>。 $\beta$ -arrestin 的基本结构由两个反向平行的  $\beta$  折叠片组成, 通过一个锁链区和背面氨基末端的一个短  $\alpha$  螺旋相连。 $\beta$ -arrestin 主要有两个功能区, N 端功能区 and C 端功能区, N 端功能区负责识别已被激活的 G 蛋白耦联受体 (G protein coupled receptors, GPCRs), C 端功能区是第二受体识别区。

### 1 $\beta$ -arrestin 负调控 G 蛋白信号通路

GPCRs 是膜受体最大的家族, 含有 7 个疏水的跨膜区, 它

们广泛分布在机体的各个部位, 通过 G 蛋白介导重要的生物学效应。

$\beta$ -arrestin 作为 GPCRs 的负性调控因子<sup>[3]</sup>, 通过介导 GPCRs 脱敏、内化致使信号转导减弱或终止的作用最为人们熟知。被激动剂激活的 GPCRs 与 G 蛋白耦联受体激酶 (G-protein-coupled receptor kinases, GRK) 结合发生磷酸化, 促使  $\beta$ -arrestin 由非活化的晶体结构转变为对受体高亲和结构, 并由胞质快速转移至胞膜, 与磷酸化的活化 GPCRs 结合, 三者形成 GPCRs-GRK- $\beta$ -arrestin 复合三聚体, 导致 GPCRs 无法与 G 蛋白结合, 从而终止信号通路<sup>[4]</sup>, 这就是所谓的受体脱敏。另一方面, 活化的  $\beta$ -arrestin 释放 C 末端, 结合胞吞蛋白 (如笼形蛋白、衔接蛋白 2 等), 进而将受体与胞吞蛋白紧密连接, 启动受体内吞。受体被内吞后部分脱磷酸化后再循环至细胞表面, 另

一部分被降解,从而导致受体信号转导的进一步减弱或终止。近几年研究表明, $\beta$ -arrestin 还可以与 GPCR 下游信号分子形成复合物,开启 G 蛋白非依赖途径激活信号转导,从而更进一步减弱 G 蛋白信号通路。

## 2 AT1R 下游 G 蛋白依赖性信号通路和 $\beta$ -arrestin 依赖性信号通路

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin-system,RAS)的主要功能是调节人体血压、水分、电解质和保持人体内环境的稳定性,其中血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)主要通过结合血管紧张素受体(angiotensin receptor,ATR)发挥最重要作用。ATR 分为 AT1R、AT2R 两个亚型,都属于 G 蛋白耦联受体超家族,其中 AT1R 介导了 Ang II 的主要功能。

人血管紧张素 1 型受体(angiotensin receptor,AT1R)是 GPCRs 家族成员之一,由 359 个氨基酸组成,数目相对恒定,广泛分布在人体的多种组织中,AT1R 介导血管收缩、增强心肌收缩力、氧化应激等。AT2R 与 AT1R 氨基酸序列只有 32%~37% 的同源性,主要存在于胚胎时期,对脉管系统的发育起重要作用,出生后表达水平迅速下降。AT2R 的作用是非常复杂的,目前不是特别清楚,有待深入研究进一步明确其具体生物学效应及机制。

当以 Ang II 刺激 AT1R 时,Ang II 中的苯丙氨酸 8(Phe8)和酪氨酸 4(Tyr4)分别与 AT1R 上的组氨酸 256(His256)和天门冬氨酸 111(Asn111)结合。被刺激后,受体可与多种 G 蛋白耦联,如 Gq/11、G12/13、Gi 蛋白,并导致 G 蛋白  $\alpha$  亚基和  $\beta$ 、 $\gamma$  亚基解离,活化的 G 蛋白亚基激活下游的磷脂酶 C、A2 和 D<sup>53</sup>,产生磷酸肌醇(inositol phosphates,IP),导致细胞内钙离子的释放,从而放大和传递细胞内信号,形成经典的 Gq/11-PLC-IP3/DAG-Ca<sup>2+</sup>/PKC 信号转导通路。

近期发现,AT1R 的 C 末端还存在  $\beta$ -arrestin 特异性结合域。当 AT1R 被激活后,它可以募集  $\beta$ -arrestin 到其特异性结合域,以非 G 蛋白依赖的方式,与下游信号分子形成复合物,形成独立信号通路。因此,AT1R 下游不仅仅是 G 蛋白通路,实际上,它存在两条下游信号通路,G 蛋白依赖性通路以及  $\beta$ -arrestin 依赖性信号通路。

目前  $\beta$ -arrestin 作为支架蛋白调节细胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)信号通路是研究最为广泛的。ERK 是丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)家族成员之一,介导细胞增殖、分化、凋亡等作用。

AT1R 激活 ERK 可由 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 两条通路介导。G 蛋白通过刺激产生第二信使依赖性激酶如蛋白激酶 C 和蛋白激酶 A 来介导,研究证实 G 蛋白激活 ERK 较快,同时失活也较快,激活后 ERK 向核转位,并激活核内底物。 $\beta$ -arrestin 也可以激活下游 ERK 信号通路,而  $\beta$ -arrestin 依赖 ERK 停留在胞质中激活,其活性在 5~10 min 达到顶峰,可持续 90 min,激活的 ERK 局限于胞质中,没有核转录活性,有研究发现此过程对  $\beta$ -arrestin 的损耗比较敏感,抑制蛋白激酶 A 或 G 蛋白的损耗对它没有影响,由此推测此过程确实是由  $\beta$ -arrestin 介导。

SII-Ang II 是 AT1R 的  $\beta$ -arrestin 完全偏向性配体<sup>[6]</sup>,是将 Ang II 的第一位点的 Asp,第四位点的 Tyr,以及第八位点的 Phe 分别替换为 Sar,Ile,Ile。Ang II 通过第四位点的 Tyr 以及第八位点的 Phe 与 AT1R 第 111 位点的 Asn,第 256 位点的 His 特异性结合激活 G 蛋白以及其下游通路,而 SII-Ang II 的

第四位点以及第八位点氨基酸替换后,则无法激活 G 蛋白通路,研究发现用 SII-Ang II 作为刺激物,G 蛋白通路下游产物磷酸肌醇产生量为 0,但是并不影响其与 AT1R 的结合能力。SII-Ang II 特异性激活  $\beta$ -arrestin 通路后,还可以部分激活 ERK 活性<sup>[7]</sup>。可见 ERK 确实可由 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 两条通路介导,而且多名研究者已经在原代培养的血管平滑肌细胞<sup>[8]</sup>和心肌细胞<sup>[9]</sup>以及离体心脏灌流模型<sup>[10]</sup>上证实了这两条通路。

Ahn 等<sup>[11]</sup>发现  $\beta$ -arrestin2 通过 AT1R 介导抗凋亡的细胞保护作用,在大鼠的血管平滑肌细胞中,二者结合后激活 ERK/p90RSK 和 PI3K/AKT 两条通路,使下游的促凋亡蛋白 BAD 磷酸化而失去活性,从而发挥抗凋亡的作用。研究者用 SII-Ang II 特异性激活  $\beta$ -arrestin 通路,证实了其抗凋亡的作用。

## 3 $\beta$ -arrestin 与某些疾病关系的研究

HEK293 细胞中发现,血管加压素受体突变体 R137H,在没有激动剂刺激的情况下,仍然可以与  $\beta$ -arrestin 结合,二者相互作用导致脱敏的发生从而减弱了信号转导的能力,丧失了对抗利尿激素的敏感性,最终致使肾性尿崩症的发生。研究结果表明非正常状态下脱敏反应是 GPCRs 相关疾病的一个重要病因,暗示通过抑制  $\beta$ -arrestin 介导的 G 蛋白耦联受体脱敏,可能发现一条治疗此类疾病的新途径。

有研究发现<sup>[12]</sup>, $\beta$ -arrestin 在 2 型糖尿病中起到至关重要的作用。在 2 型糖尿病模型小鼠肝脏样品中  $\beta$ -arrestin2 的表达水平显著下调,进一步的研究发现  $\beta$ -arrestin2 基因敲除可导致严重的胰岛素耐受,而过表达  $\beta$ -arrestin2 则能显著提高胰岛素敏感性。 $\beta$ -arrestin 作为支架蛋白,将 IR 与 Akt、Src 连接起来形成复合物,这一复合物对于胰岛素信号转导起到重要的影响作用,它的缺失或缺陷导致胰岛素耐受。因此  $\beta$ -arrestin 可能成为治疗糖尿病的一个新靶点。

为了探讨  $\beta$ -arrestin 在白血病中的表达,研究者<sup>[13]</sup>收集不同类型的白血病患者骨髓和外周血标本,采用 PCR,Western blotting 和免疫荧光法检测  $\beta$ -arrestin 的 mRNA 和蛋白表达情况。结果发现,不同类型白血病患者标本中  $\beta$ -arrestin1 和  $\beta$ -arrestin2 的 mRNA 和蛋白水平均明显升高,提示  $\beta$ -arrestin 可能与白血病密切相关。

大量研究表明  $\beta$ -arrestin 与多种疾病的发生密切相关,卵巢癌中, $\beta$ -arrestin 被招募到细胞膜,与内皮素 A 受体结合,进一步激活  $\beta$ -catenin 信号转导途径,引起卵巢癌细胞转移<sup>[14]</sup>。哮喘患者外周血 T 细胞中, $\beta$ -arrestin 较对照组表达上升,提示其在哮喘发病中起到重要的作用,进一步研究发现  $\beta$ -arrestin2 基因敲除小鼠,用过敏原致敏后,无 T 细胞募集,也不出现哮喘的临床症状,这表明哮喘的发病与  $\beta$ -arrestin 也有密不可分的关系。

在心血管系统疾病、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病以及肿瘤疾病等的发生、发展过程均发现有  $\beta$ -arrestin 的参与,因此人们对  $\beta$ -arrestin 的作用机制研究将继续不断的深入和扩展。

## 4 $\beta$ -arrestin 与纤维化病变的研究

纤维化(fibrosis)可发生在多种器官,导致器官结构破坏和功能减退乃至器官衰竭,严重威胁人类健康和生命。各种慢性刺激因素,如炎症、免疫、毒素、缺血及血流动力学改变等,导致器官实质细胞发生坏死,纤维结缔组织,包括细胞成分和细胞外间质(extracellular matrix,ECM)异常增多和过度沉积<sup>[15]</sup>,最终导致纤维化病理改变。

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明,预后不良的进行性疾病。IPF 的标志性特点,包括成纤维细胞灶、胶原蛋白增多和细胞外基质沉积。研究发现<sup>[16]</sup>,在博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中, $\beta$ -arrestin1 或  $\beta$ -arrestin2 的缺失会降低鼠病死率,抑制基质沉积,保护肺功能。数据表明  $\beta$ -arrestins 通过调节成纤维细胞的活性和胶原蛋白的形成促进肺脏纤维化进展。研究得出的结论是  $\beta$ -arrestin1 和  $\beta$ -arrestin2 参与了博莱霉素诱导的肺间质纤维化的发病机制,从而作为一个潜在的目标,干预治疗特发性肺纤维化。

Sun 等<sup>[17]</sup>建立猪血清诱导的肝纤维化模型,用免疫组化染色、双重免疫荧光染色和 Western 免疫印迹方法,在 5 个时间点,测量  $\beta$ -arrestin1,  $\beta$ -arrestin2 和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)在大鼠肝组织中的动态表达,研究结果显示,随着肝纤维化程度加重,在肝组织中的  $\beta$ -arrestin2 的表达逐渐增加。此研究提供了强有力的证据,在肝纤维化的发病机制中  $\beta$ -arrestin2 起到一定作用。同样有研究证实<sup>[18]</sup>,在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中,肝脏组织中  $\beta$ -arrestin1、 $\beta$ -arrestin2 mRNA 和蛋白表达量均明显升高,提示了  $\beta$ -arrestin 可能促进了肝纤维化的发展,研究发现肝纤维化小鼠肝组织中  $\beta$ -arrestin1、 $\beta$ -arrestin2 mRNA 和蛋白表达与 NF- $\kappa$ B 的表达呈正相关,研究者推断  $\beta$ -arrestin 可能通过调节 NF- $\kappa$ B 进一步对肝纤维化过程起到调节作用。另外,为了筛选可能参与慢性肝炎发展过程的代谢受体相关基因,研究者<sup>[19]</sup>从 12 例慢性肝炎的患者中,通过活检获得肝脏标本,根据纤维化 METAVIR 得分以及其他多项指标进行评估分析,结果显示,表达水平最高的代谢型受体相关编码基因包括 arrestin,从而揭示了 arrestin 参与慢性肝炎的纤维化分子机制。

Nakaya 等<sup>[20]</sup>研究发现在心肌成纤维细胞中美托洛尔可以诱导心肌纤维化相关基因表达增加,而在  $\beta$ -arrestin2 或 GRK5 基因敲除小鼠中,美托洛尔刺激后,心肌纤维化和心功能不全却没有发生。由此推断  $\beta$ -arrestin2 参与诱导心肌纤维化的发生。

然而,另外有报道<sup>[21]</sup> $\beta$ -arrestin 偏向性激动剂在心肌细胞中具有保护作用,能降低心脏纤维化。对于这种完全相反的作用,目前争议较大,还没有得到权威的解释,Ibrahim 等<sup>[22]</sup>称在不同细胞类型中, $\beta$ -arrestin 可能发挥不同的作用,在成纤维细胞系中  $\beta$ -arrestin 一般是促纤维化作用。

由此作者推断  $\beta$ -arrestin 参与了多脏器及细胞的纤维化发病机制,但是具体的作用机制尚不清楚,有待进一步的研究探索。众所周知,目前临床上还没有逆转纤维化病理过程的有效药物,选择性靶向  $\beta$ -arrestin 的药物,可能作为一种治疗纤维化的新型方法,具有较大的临床意义。

## 5 结 论

众所周知 G 蛋白耦联受体介导  $\beta$ -arrestin 的招募,导致受体脱敏和内化,负调控 GPCRs,减弱或终止信号转导,成为一个经典的细胞内信号转导通路,同时  $\beta$ -arrestin 作为支架蛋白参与多种信号通路转导也逐渐为人熟知。大量研究证实  $\beta$ -arrestin 在多种疾病的发病过程中都有重要地位,尤其近几年发现其与人体多个脏器的纤维化病变有着密不可分的关系。人们逐渐探索出  $\beta$ -arrestin 的越来越多的生物学功能,为相关疾病的预防和治疗提供潜在目标和新的方向。虽然人们对  $\beta$ -arrestins 在信号转导中的作用机制研究不断深入和扩展,但是仍有很多机制尚未阐明,有待于大家共同努力,进一步深层次的发现和探讨。

## 参考文献

- [1] Gurevich VV, Gurevich EV, Cleghorn WM. Arrestins as multi-functional signaling adaptors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2008(186):15-37.
- [2] Sanni SJ, Hansen JT, Bonde MM, et al. beta-Arrestin 1 and 2 stabilize the angiotensin II type I receptor in distinct high-affinity conformations [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(1):150-161.
- [3] Kovacs JJ, Hara MR, Davenport CL, et al. Arrestin development; emerging roles for beta-arrestins in developmental signaling pathways [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(4):443-458.
- [4] Shukla AK, Xiao K, Lefkowitz RJ. Emerging paradigms of beta-arrestin-dependent seven transmembrane receptor signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(9):457-469.
- [5] Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, et al. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2007, 112(8):417-428.
- [6] Kendall RT, Strungs EG, Rachidi SM, et al. The beta-arrestin pathway-selective type 1A angiotensin receptor (AT1A) agonist [Sar1, Ile4, Ile8] angiotensin II regulates a robust G protein-independent signaling network [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(22):19880-19891.
- [7] Wei H, Ahn S, Shenoy SK, et al. Independent beta-arrestin 2 and G protein-mediated pathways for angiotensin II activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19):10782-10787.
- [8] Kim J, Ahn S, Rajagopal K, et al. Independent beta-arrestin2 and Gq/protein kinase Czeta pathways for ERK stimulated by angiotensin type 1A receptors in vascular smooth muscle cells converge on transactivation of the epidermal growth factor receptor [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18):11953-11962.
- [9] Aplin M, Christensen GL, Schneider M, et al. Differential extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 activation by the angiotensin type 1 receptor supports distinct phenotypes of cardiac myocytes [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(5):296-301.
- [10] Aplin M, Christensen GL, Schneider M, et al. The angiotensin type 1 receptor activates extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 by G protein-dependent and-independent pathways in cardiac myocytes and langendorff-perfused hearts [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(5):289-295.
- [11] Ahn S, Kim J, Hara MR, et al. Beta-Arrestin-2 mediates anti-apoptotic signaling through regulation of BAD phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(13):8855-8865.
- [12] 裴钢.  $\beta$ -arrestin2 在 II 型糖尿病致病机理中的作用 [J]. *中国基础科学*, 2010, 12(1):19-22.
- [13] 刘慧, 龙娟, 谭俊杰, 等.  $\beta$ -arrestin1 和  $\beta$ -arrestin2 在白血

- 病中的表达及意义[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(2): 177-181.
- [14] Rosanò L, Cianfrocca R, Masi S, et al. Beta-arrestin links endothelin a receptor to beta-catenin signaling to induce ovarian cancer cell invasion and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(8): 2806-2811.
- [15] Lin CH, Shen ML, Kao ST, et al. The effect of sesamin on airway fibrosis in vitro and in vivo[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(1): 141-150.
- [16] Lovgren AK, Kovacs JJ, Xie T, et al.  $\beta$ -arrestin deficiency protects against pulmonary fibrosis in mice and prevents fibroblast invasion of extracellular matrix[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(74): 74ra23.
- [17] Sun WY, Song Y, Hu SS, et al. Depletion of  $\beta$ -arrestin2 in hepatic stellate cells reduces cell proliferation via ERK pathway[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(5): 1153-1162.
- [18] 孙慧伶, 葛宇黎, 陈永平.  $\beta$ -arrestin 在小鼠肝纤维化模型中的表达及其意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(10): 773-775.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.045
- [19] Ciesla A, Kusmider M, Faron-Górecka A, et al. Intrahepatic expression of genes related to metabotropic receptors in chronic hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(31): 4156-4161.
- [20] Nakaya M, Chikura S, Watari K, et al. Induction of cardiac fibrosis by  $\beta$ -blocker in G protein-independent and G protein-coupled receptor kinase 5/ $\beta$ -arrestin2-dependent signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2012, 287(42): 35669-35677.
- [21] Tilley DG. G protein-dependent and G protein-independent signaling pathways and their impact on cardiac function[J]. Circ Res, 2011, 109(2): 217-230.
- [22] Ibrahim IA, Nakaya M, Kurose H. Ezrin, radixin, and moesin phosphorylation in NIH3T3 cells revealed angiotensin II type 1 receptor cell-type-dependent biased signaling[J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(1): 1-9.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2015-02-25)

## 低氧条件下铁调素表达的研究进展

乔倩<sup>1</sup>综述, 耿惠<sup>2</sup>△审校

(1. 青海大学医学院, 西宁 810001; 2. 青海大学附属医院血液科, 西宁 810001)

[关键词] 铁调素; 缺氧; 铁代谢; 铁稳态

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2134-03

铁调素(hepcidin, Hpc)是调控体内铁稳态的关键的铁调节激素。它是由肝脏合成并分泌到血液循环中的富含 25 个氨基酸的抗菌多肽(2 789, 4)。Hpc 最初是在血液和尿液中以抗菌肽的形式被发现的。Hpc 在生物体内检测是含有 25 个氨基酸的多肽形式(hpcidin-25)和 2 种较小的同种型(hpcidin-22 和 hpcidin-20), 但只有 hpcidin-25 已被证实参与铁代谢的调节。尽管 Hpc 在体外具有抗菌作用, 但在生理条件下低浓度的 Hpc 不能发挥上述抗菌活性, 也就是说发挥抗菌肽作用的浓度比生理状态下的浓度要高<sup>[1]</sup>。Hpc 是铁稳态的中央调节因子, 它可以通过 Hpc-膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)轴, 调控肠道铁的吸收和巨噬细胞铁的释放, 这一功能是通过诱导 FPN 细胞内吞和降解而实现的<sup>[2]</sup>。

### 1 Hpc 与铁代谢的关系

**1.1 Hpc 对铁稳态的调节** Hpc 是调节铁稳态的关键物质, 可在铁的动态平衡中发挥有效作用, 它的变化会引起铁含量超负荷和铁缺乏。因此, 对它的研究得到了科学界的广泛重视, 并成为研究机体铁代谢的一个重要领域。

Hpc 对铁代谢的调节主要通过 FPN 实现, FPN 是目前在哺乳动物中发现的唯一的细胞铁输出蛋白, 在肝脏、十二指肠上皮细胞、网状内皮组织巨噬细胞的细胞膜上均有表达<sup>[3]</sup>。具体机制为: Hpc 与细胞表面的 FPN 结合, 形成 Hpc-FPN 复合物, 诱导了 FPN 的泛素化及 Hpc-FPN 复合物的降解。从而抑制小肠吸收细胞和巨噬细胞的铁释放进入血液, 使血清铁水平降低。FPN 的降解具体又可分为 Hpc 依赖的降解途

径和非 Hpc 依赖的降解途径。前者因为 Hpc 与 FPN 的结合导致了胞质蛋白激酶 Jak2 与 FPN 的结合, 一旦与 Jak2 结合上, FPN 发生磷酸化和内化, 内化的 FPN 在溶酶体内被降解。而后者中铜蓝蛋白活性的丧失会导致 FPN 的内化, 细胞表面 FPN 可以被泛素化进而导致其在溶酶体内内化和降解<sup>[4]</sup>。实验证据证实了 Hpc 这种作用机制: Hpc 基因的破坏导致了细胞膜上 FPN 的堆积和随后表达的铁超载<sup>[5]</sup>, Hpc 表达的增加导致血清铁和铁的吸收降低。研究表明: FPN 缺陷的小鼠在小肠细胞、巨噬细胞和肝细胞中积累了大量的铁, 这一结果证明 FPN 在这些细胞的铁代谢中起着关键的作用。总之, Hpc 通过限制铁的吸收和巨噬细胞铁的释放来调控铁稳态。

**1.2 Hpc 的转录调控** 作为体内铁代谢的中央调节因子, Hpc 的表达也被改变铁的动态平衡的因素所调节, 包括体内铁储备的变化、贫血、缺氧、炎症和红细胞生成。口服和肠外铁的摄入会提高 Hpc 的水平, 另一方面, 铁缺乏的状态会降低 Hpc 的水平<sup>[5]</sup>。

**1.2.1 铁储备变化调控 Hpc 表达** 体内肝铁储存和血液循环中与转铁蛋白结合的铁(Tf-Fe<sub>2</sub>)通过不同的信号影响肝脏 Hpc 的表达<sup>[6-7]</sup>。转铁蛋白受体-1(transferrin receptor-1, TfR1), 转铁蛋白受体 2(TfR2)和遗传性血色病铁蛋白(hemochromatosis iron protein, HFE)组成的肝细胞复合体可感受血液循环中的转铁蛋白。TfR2 和 HFE 的缺陷通过胞外的信号调节激酶: ERK/MAPK 途径和 BMP/SMAD 途径来下调