

•综述•

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2017.09.07

金属硫蛋白及其生物学功能

宁 凤¹⁾, 傅俊江²⁾, 陈汉春^{1)*}

(¹⁾ 中南大学 生命科学院·医学遗传学国家重点实验室, 生物化学系, 长沙 410013;

(²⁾ 西南医科大学 表观遗传与肿瘤重点实验室, 医学基础研究中心, 四川 泸州 646000)

摘要 金属硫蛋白(metallothionein, MT) 是一类富含半胱氨酸的低分子质量蛋白质, 已鉴定 4 种亚型: MT-1、MT-2、MT-3 和 MT-4, 基于各亚型功能的相对异质性而使 MT 呈现其生物学作用的多样性。金属硫蛋白通过与金属离子结合而参与基因表达调控和机体的重金属解毒过程; 金属硫蛋白通过抑制多种氧化应激途径而保护细胞免受损伤; 金属硫蛋白通过参与细胞的增殖、分化和凋亡的调节而影响肿瘤及其他重大疾病的发生发展。本文在金属硫蛋白的结构和分类的基础上综述其生物学作用及其相关机制。

关键词 金属硫蛋白; 金属离子; 氧化应激; 肿瘤; 重大疾病

中图分类号 Q513

Metallothionein and Their Biological Functions

NING Feng¹⁾, FU Jun-Jiang²⁾, CHEN Han-Chun^{1)*}

(¹⁾ Department of Biochemistry, School of Life Sciences, State Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China; (²⁾ Key Laboratory of Epigenetics and Oncology, Research Center for Preclinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

Abstract Metallothionein (MT) is a class of cysteine-rich low molecular weight proteins. Four subtypes have been identified: MT-1, MT-2, MT-3 and MT-4. Based on the relative heterogeneity of each subtype function, MT presents its diversity in biological interaction. MT proteins exert their biological function mostly through combination with metal ions. This class of proteins is involved in the regulation of gene expression and heavy metal detoxification process of the organism and also protects cells from damage by inhibiting a variety of oxidative stress pathways. MT participates in the regulation of cell proliferation, differentiation and apoptosis and therefore affects the formation and progression of tumors and other major diseases. The biological functions of MT and related mechanisms have been reviewed based on the structure and classification.

Key words metallothionein; metal ion; oxidative stress; tumor; major disease

金属硫蛋白(metallothionein, MT) 是一类在原核生物和真核生物中均保守表达的低分子质量(7 kD) 蛋白质。MT-1 和 MT-2 是 1957 年 Margoshes 等在寻找与镉相互结合的蛋白质时, 首次从马肾皮质细胞中分离获得的 2 种异构体^[1]。在 20 世纪 90 年代初期, Uchida 等从患阿尔茨海默症大鼠脑中提取到 MT-3^[2]。随后, Quaife 等^[3] 在皮肤的复层鳞状上皮细胞和呼吸道中发现 MT-4。这 4 种亚型的结构相似, 生物学作用也大多与细胞内的金属离子相关, 特别是锌离子。在生理条件下, 金属硫蛋白结合细胞新陈代谢所必需的锌离子和铜离子, 而在病理条件下结合镉、汞等有毒的重金属离子^[4]。在高等真

核生物中, 大多数功能性的 MT 可以结合金属离子, 通过金属应答元件的诱导, 在细胞增殖的不同阶段, 影响相关基因的表达^[5]。金属硫蛋白能够通过对

收稿日期: 2017-02-14; 修回日期: 2017-04-05; 接受日期: 2017-04-21
国家重点基础研究发展计划(973 计划, No. 2011CB910700) 资助

* 通讯作者 Tel: 0731-82650230; E-mail: chenhan Chun@csu.edu.cn

Received: February 14, 2017; Revised: April 5, 2017; Accepted: April 21, 2017

Supported by Major State Basic Research Development Program of China (973 Program, No. 2011CB910700)

* Corresponding author Tel: 0731-82650230;

E-mail: chenhan Chun@csu.edu.cn

抗多种细胞器的应激反应,为细胞提供稳定的氧化还原环境,使细胞免受氧化应激损伤^[6]。金属硫蛋白的异常高表达或低表达,都与不同类型肿瘤的不良预后相关,并影响肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等进程^[7]。有证据表明,在神经退行性疾病、心血管病变、代谢疾病等多种重大疾病的病理过程中,金属硫蛋白都有广泛的调节作用^[8]。本文在简要介绍金属硫蛋白的结构与分类的基础上,对金属硫蛋白参与细胞内多种生理病理进程的作用及其机制进行综述,为肿瘤等重大疾病的生物治疗机制研究提供新的思路。

1 金属硫蛋白的结构和分类

金属硫蛋白的一级结构高度保守。哺乳动物 MT 分子由 61 ~ 81 个氨基酸残基组成(MT-1、MT-2 和 MT-4 亚型包括 61 ~ 62 个氨基酸残基,而 MT-3 包含 68 个氨基酸残基),其中含有多达 20 个半胱氨酸(Cys)残基。蛋白质测序显示,金属硫蛋白多肽链的 Cys 残基位于 Cys-X-Cys、Cys-X-X-Cys 和 Cys-Cys 序列中,其中“X”表示除半胱氨酸残基以外的其他氨基酸残基^[9]。

未结合金属离子的金属硫蛋白称为硫蛋白(thionein, apo-MT),是一种链状蛋白质,稳定性低,极易与金属离子结合。链状的 apo-MT 结合金属离子后,折叠成包含 α 和 β 的两个结构域的高级结构^[10]。 α 结构域位于羧基端,包含 4 个金属离子结合位点; β 结构域位于氨基端,包含 3 个金属离子结合位点。

金属硫蛋白亚型的分类基于多种因素,例如分子质量大小、结合的金属离子种类、编码的基因和染色体、结合的原子及氨基酸环境等。人类金属硫蛋白由位于 16q13 染色体的基因家族编码,至少包含 10 个已经确定的功能基因,分别为 MT-1A、MT-1B、MT-1E、MT-1F、MT-1G、MT-1H、MT-1X、MT-2A、MT-3 和 MT-4。MT-1 和 MT-2 是主要的 MT 亚型,广泛分布在多种组织器官中^[11]。由于 MT-1 和 MT-2 具有较高的结构同源性和生物学功能的相似性,且作用于两者抗原结构域的抗体不能区分特定的 MT-1 和 MT-2,因此统称为 MT-1/2。MT-3 和 MT-4 只分布在特化细胞中。MT-3 作为生长抑制因子,首次从大脑神经元中分离出来,MT-4 是在复层上皮细胞中发现的。在哺乳动物中,MT-1 和 MT-2 在多种组织中表达,尤其在肝和肾中的表达水平较高。MT-3 的表达仅限于大脑和男性生殖器官,而 MT-4 在复扁平上

皮细胞中特定表达^[12]。

2 金属硫蛋白结合金属离子

2.1 金属硫蛋白调节锌离子的流动

锌是生物生长、发育、DNA 合成、免疫以及许多其他生命过程必需的微量矿物质元素。锌可以通过调节 MT、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的功能,维持细胞膜的完整性,平衡氧化应激^[13]。在细胞内,金属硫蛋白作为锌离子的分子伴侣,在锌结合蛋白之间调节锌离子的流动。金属硫蛋白的高级结构中包含 7 个对锌离子具有高亲和力的结合位点,与细胞质中金属硫蛋白对锌离子的缓冲和穿梭作用相辅相成。为了探究补充锌对锌转运体(zinc transporter, ZIP)和金属硫蛋白基因表达的影响,研究人员对 39 名健康成人随机进行锌补充后,通过 RT-PCR 方法分别检测锌补充组与对照组的外周血单核细胞中锌转运蛋白和金属硫蛋白的基因表达水平。结果显示,与对照组比较,锌补充组中 MT-2A 的表达水平显著升高。多元回归模型也显示,MT-2A 的表达改变与所有锌转运蛋白的表达变化相关^[14]。

研究人员使用体外模型对细胞中 MT 转录的调节机制进行探讨。活化的金属调节转录因子-1(metal regulating transcription factor 1, MTF-1)与金属硫蛋白基因的金属应答元件结合,能够诱导金属硫蛋白转录的上调^[5]。研究发现,一种新型的转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白- α (CCAAT/enhancer binding protein- α , C/EBP- α),既能独立又能与 MTF-1 协同诱导金属硫蛋白的表达^[15]。细胞外高浓度的锌离子通过细胞锌转运体 ZIP1 进入细胞,引起细胞内的锌离子浓度瞬时升高而激活转录因子 MTF-1。锌离子也可以通过磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI-3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)信号转导通路,间接调节并激活因子 C/EBP- α 。活化的 MTF-1 和 C/EBP- α 易位进入细胞核,结合 MT-2A 基因的启动子区域,上调基因转录,从而使 MT-2 的表达增加。当细胞内金属硫蛋白浓度过高时,结合细胞内的锌离子,降低细胞内的锌离子浓度,由此在细胞内形成负反馈信号(Fig. 1)^[14]。

2.2 金属硫蛋白结合铜离子而调控相关基因的表达

铜是细胞内的基本元素,在多种酶系统中作为辅助因子发挥作用。铜离子诱导金属硫蛋白的表达,并参与调控抑癌基因表达产物 P53 蛋白质的功

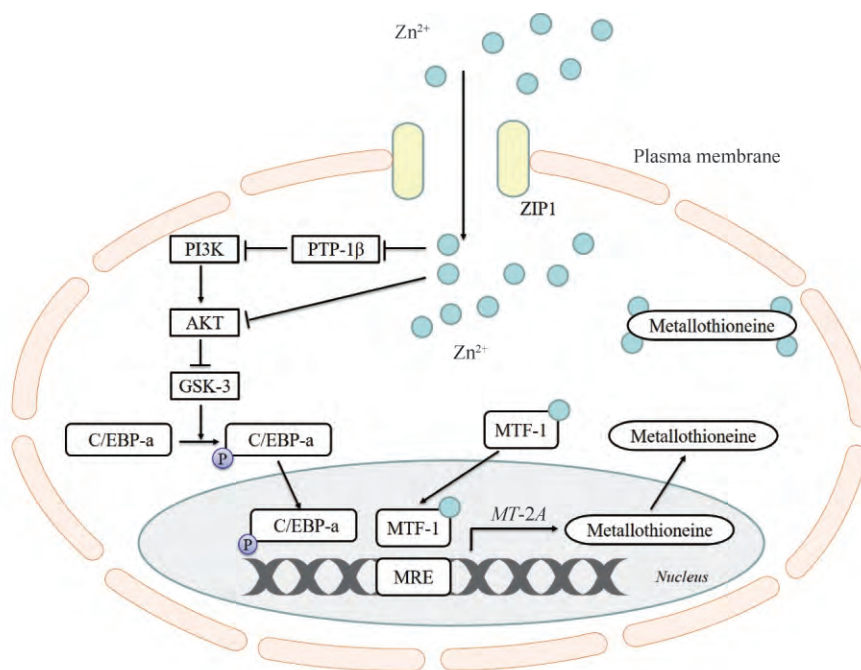


Fig. 1 Regulation mechanism of zinc ion for MT-2A expression^[14]

Cellular mechanisms that link zinc ion with MT-2A

gene expression through ZIP1

能。铜离子还可作为产生活性氧的催化剂,通过抑制线粒体复合物 I 使细胞内活性氧的含量增加。因此,细胞内高浓度的铜离子可导致微量氧化损伤。从细胞癌变到不断恶化的过程中,铜离子浓度也不断增加。肿瘤细胞内,高浓度的铜离子积累是肿瘤细胞转移的关键因素。适度的铜离子刺激后,携带突变型 *p53* 的乳腺癌细胞中 MT-2A 的表达增高^[16]。这些数据显示,新获得的结构不稳定的 *P53* 突变体有助于金属硫蛋白的调节。铜离子刺激后,随着野生型 *P53* 的恢复,MT-2A 的表达也迅速增加。

2.3 金属硫蛋白呈现重金属解毒作用

有毒的重金属,如镉、砷、铅和汞是普遍存在的,重金属在体内蓄积将引起器官损害,引发各种慢性疾病。到目前为止,环境重金属污染已成为一种对人类健康日益严重的威胁。流行病学数据显示,高度暴露于含多种重金属的环境中,显著增加肿瘤(例如胃癌、食管癌和肺癌)死亡的风险^[17],并触发许多适应性反应,例如诱导金属硫蛋白的表达增加,使细胞对毒性重金属产生抗性。金属硫蛋白的重金属解毒作用,主要取决于重金属和金属硫蛋白之间的亲和力。金属硫蛋白对金属离子亲和力大小顺序为: $\text{Fe}^{2+} < \text{Co}^{2+} < \text{Zn}^{2+} < \text{Pb}^{2+} < \text{Cd}^{2+} \ll \text{Cu}^{2+}$, Ag^+ , $\text{Bi}^{3+} \ll \text{Hg}^{2+}$ ^[18]。金属硫蛋白与有毒金属紧密结合,解除重金属对大脑、肝、肾等重要器官的损伤;镉是最有毒的重金属之一,即使在非常低的浓度也

能产生影响,已被广泛用作模型毒物^[19]。

3 金属硫蛋白对抗细胞应激

3.1 金属硫蛋白对抗线粒体应激

在糖尿病和动脉粥样硬化患者中,可以观察到氧化应激介导的线粒体 DNA 损伤^[20]。金属硫蛋白 2 能够对线粒体超氧化物发挥抗氧化作用^[21]。金属硫蛋白 2 的过表达可以降低氧消耗,下调细胞 ATP 水平,降低氧化磷酸化的水平,并间接与线粒体复合物相互作用。这是由于金属硫蛋白与金属离子结合后,具有抑制某些呼吸链酶的作用。线粒体在细胞凋亡中起重要作用。金属硫蛋白 2 抑制线粒体应激介导的缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 诱导的心肌细胞凋亡^[22]。在下游信号的传导过程中,金属硫蛋白通过抑制 Jun-氨基末端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路,将细胞色素 c 释放到细胞质中,导致线粒体膜通透性增加。细胞色素 c 通过一系列级联反应,激活胱天蛋白酶-3 (caspase-3),并导致细胞凋亡。线粒体功能障碍是与心肌 I/R 损伤相关的最重要事件之一。金属硫蛋白能通过抑制氧化应激介导的线粒体细胞色素 c 的释放和胱天蛋白酶-3 的激活来保护心血管免于 I/R 损伤^[23]。

3.2 金属硫蛋白对抗内质网应激

内质网应激通常是一种适应反应,在病理状态

下引起凋亡细胞死亡。内质网应激刺激细胞自噬,抑制心肌收缩,诱导肝损伤,并在氧化应激期间促进细胞存活^[24]。心肌内质网应激和相关细胞死亡涉及心肌收缩功能障碍的炎症反应。研究显示,金属硫蛋白作为重金属清除剂,可以减弱衣霉素诱导的心肌收缩功能障碍,提示内质网应激和自噬可能在金属硫蛋白引起的心肌收缩反应中起重要作用^[25]。研究发现,通过补充锌而诱导肝中金属硫蛋白的表达,能对抗糖尿病诱发的内质网应激^[26]。另有研究表明,在慢性间歇性缺氧诱导的心肌内质网应激中,金属硫蛋白通过上调蛋白激酶 B 而对抗内质网应激诱导的细胞凋亡,预防细胞死亡和炎症反应^[27]。此外,内质网应激还能导致内质网中未折叠蛋白质的积累,诱导内质网未折叠蛋白质应答,并诱导完全不同的蛋白质及其下游效应物的合成,例如葡萄糖调节蛋白-78 (glucose regulation protein-78, GRP78) / 免疫球蛋白结合蛋白 (immunoglobulin-binding protein, BiP)、钙黏蛋白及校准蛋白等共同分子伴侣^[28]。

3.3 金属硫蛋白对抗溶酶体膜渗透应激

大部分氧化应激后的细胞损伤是由溶酶体破裂引起的,这是由于体内铁催化的氧化反应引起溶酶体膜的过氧化,进而破裂释放大量的水解酶。因此,氧化应激可以通过激活溶酶体释放水解酶,诱导溶酶体膜通透性增加,从而引起溶酶体膜渗透应激 (lysosomal membrane permeability stress, LMPS),导致细胞凋亡。金属硫蛋白可通过减少细胞内氧化应激和降低溶酶体膜不稳定性而抑制细胞凋亡。上调金属硫蛋白 2A 的表达可对抗各种氧化应激诱导的溶酶体膜渗透变化^[29]。溶酶体中,金属硫蛋白 2A 表达的增加是保护细胞抵抗 LMPS 的关键机制。此外,溶酶体膜渗透应激也与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 的活化相关。金属硫蛋白 2A 的过表达能抑制 JNK 信号通路,调节化学诱导的细胞凋亡^[30]。然而,金属硫蛋白 2A 是如何与 JNK 产生关联进而诱导细胞凋亡的,还有待进一步研究。

3.4 金属硫蛋白抑制生物膜脂质过氧化损伤

金属硫蛋白 2A 可抑制生物膜脂质过氧化损伤 (lipid peroxidation injury, LPI),改善大鼠脑 I / R 后的恢复。研究发现,在金属硫蛋白过表达的小鼠中,由 I / R 诱导的心肌损伤能引起 LPI 的显著降低,且脂质膜中的氧化损伤与脂质过氧化物及金属硫蛋白的表达水平具有相关性。研究表明,外源性的金属

硫蛋白 2 可以减轻 LPI,而内质网应激抑制剂牛磺熊去氧胆酸可逆转该过程。金属硫蛋白还能够通过恢复高血压性心血管病的细胞自噬来预防心肌损伤^[31]。此外,研究证实,较低剂量的镉能够诱导脑区脂质过氧化物水平不同程度的升高,并且通过药物诱导金属硫蛋白表达的增加,使金属硫蛋白清除自由基和结合镉离子的能力增强,是金属硫蛋白对抗镉诱导的脑神经毒性的保护机制^[32]。

4 金属硫蛋白在肿瘤中表达异常

4.1 部分肿瘤高表达金属硫蛋白

4.1.1 乳腺癌 在乳腺癌组织中,金属硫蛋白 2A 的转录水平在各种金属硫蛋白中是最高的,并且与细胞增殖和组织学分级呈正相关。金属硫蛋白 2A 影响乳腺癌细胞的增殖^[33]。通过对细胞周期调控基因的分析发现,金属硫蛋白 2A 能通过共失失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated, ATM) / p53 和/或 ATM / 细胞周期检测点激酶 2 (cell cycle checkpoint kinases 2, Chk2) / 细胞分裂周期素 25a (cell division cycle 25a, Cdc25A) 途径调节细胞周期。沉默金属硫蛋白 2A 能够使乳腺癌 MCF-7 细胞的周期停滞在 G₁ 期,抑制细胞增殖。金属硫蛋白 2A 与细胞凋亡呈负相关,提示金属硫蛋白的高表达能抑制乳腺癌细胞凋亡。因此,金属硫蛋白 2A 可作为潜在的乳腺癌治疗的分子靶标。在浸润性乳腺癌中,发现金属硫蛋白 1F 影响组织分化。金属硫蛋白 1E 也已被假定具有代替雌激素的作用,在乳腺癌肿瘤生成过程中扮演着重要的角色。此外,金属硫蛋白 3 的过表达与乳腺癌患者的不良预后相关^[12]。

4.1.2 非小细胞肺癌 据报道,肺癌是全世界死亡率最高的恶性肿瘤之一。大多数诊断的肺恶性肿瘤属于非小细胞肺癌,包括 3 种组织学亚型:鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌。金属硫蛋白在肺癌中的作用取决于肿瘤发展的类型和阶段。诸多研究显示,与正常的气道上皮细胞相比,MT-1/2 在非小细胞肺癌中的表达水平升高。对肺癌病例的分析发现,MT-1/2 仅在鳞状细胞癌和腺癌中表达,而在小细胞肺癌中无表达。与腺癌相比,在鳞状细胞癌中观察到更高水平的 MT-1/2,但 MT-1/2 的表达水平与肿瘤等级不存在相关性^[34]。与癌旁组织相比,非小细胞肺癌中的金属硫蛋白 3 的转录水平显著升高,且 RT-PCR 结果显示,金属硫蛋白 3 的 mRNA 表达可能被认为是非小细胞肺癌潜在的预后标志物^[35]。

4.1.3 黑色素瘤 金属硫蛋白1和金属硫蛋白2的表达也已在皮肤恶性黑色素瘤中进行了研究。它们的过表达与黑色素瘤的复发、转移性扩散和患者的不良预后相关。巨噬细胞CD68是恶性黑色素瘤的不良预后因子,而MT-1/2在黑素瘤细胞中的过表达与肿瘤浸润性表达相关的巨噬细胞CD68的数量有关。研究显示,金属硫蛋白1E的异常过表达提高黑色素瘤对顺铂介导的细胞凋亡的敏感性。分子研究确定,金属硫蛋白1E可作为恶性黑色素瘤有效的肿瘤抑制因子^[36]。

4.2 某些肿瘤低表达金属硫蛋白

4.2.1 前列腺癌 金属硫蛋白的表达与前列腺癌的组织学分级呈负相关。在正常前列腺组织中,MT-1A、MT-1E、MT-1X和MT-2A均有表达。但在晚期前列腺癌组织中,金属硫蛋白1X的表达下调。在前列腺癌的发展中,MT-1/2能够通过促进细胞增殖而发挥重要作用^[37]。此外,前列腺癌细胞中,金属硫蛋白3的表达受雄激素的调节。不同浓度的雄激素,能下调前列腺癌雄激素依赖性细胞系LNCaP细胞中的金属硫蛋白3表达,且呈一定的剂量效应。与在正常情况下相比,在缺乏雄激素培养基生长的LNCaP细胞和雄激素低敏感细胞系LNCaPE9细胞中,金属硫蛋白3的表达显著升高。而由于雄激素非依赖性细胞系PC-3细胞不含雄激素受体,所以其生长环境中无雄激素对金属硫蛋白3的表达无明显影响。由于金属硫蛋白3与细胞生长抑制、缺氧损伤的预防和化疗耐药性相关,因而推测受雄激素调节的金属硫蛋白3的表达可作为前列腺癌治疗研究的基础^[38]。

4.2.2 肝癌 由于启动子区域的高甲基化,MT-1G和MT-1M的表达在肝癌中常处于沉默状态^[39]。与相邻非恶性肝组织相比,63%的肝癌组织中金属硫蛋白1G的表达显著下调^[40]。因此,推测金属硫蛋白在肝癌的发病机制中发挥重要作用。RT-PCR检测到MT-1X和MT-2A在肝癌细胞中显著低表达,且与组织学分化程度和肿瘤分期呈负相关。提示肝癌细胞中,金属硫蛋白表达的下调可能在肝癌的发生中起重要作用,还可能作为肝细胞分化的标志物,对肝癌治疗具有潜在价值^[41]。

4.2.3 胃癌 金属硫蛋白2是胃癌的化学敏感指示剂。研究发现,金属硫蛋白2A抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的活化,进而抑制肿瘤进展,还能作为肿瘤的预后生物标志物和胃癌个体治疗的潜在靶标^[42]。利用RT-PCR检测到在各种胃

癌细胞系中,均出现金属硫蛋白2A的表达降低或缺失。恢复金属硫蛋白2A的表达后发现,胃癌细胞的生长受到抑制,且细胞内NF- κ B抑制因子I κ B- α 表达增高。而在正常胃细胞中,敲低金属硫蛋白2A后,发现I κ B- α 表达降低,提示金属硫蛋白2A可能通过上调I κ B- α 抑制NF- κ B活性而介导胃癌细胞凋亡^[43]。

5 金属硫蛋白抑制其他重大疾病的发生与发展

5.1 金属硫蛋白抑制心血管疾病的发生与发展

抗氧化剂在高血压、缺血性心血管病、心肌病、充血性心力衰竭和动脉粥样硬化中发挥有益的作用。在心肌中,金属硫蛋白2是一种有效的抗氧化剂,能够通过恢复高血压性心血管病的细胞自噬来预防心肌损伤^[44]。尽管通过金属硫蛋白介导的I/R损伤的心肌的保护机制尚未完全清楚,但大量证据表明,氧化应激是I/R期间心肌损伤的关键因素。金属硫蛋白2A可能通过其清除自由基的活性和抑制脂质过氧化的功能,在心血管保护中发挥作用。金属硫蛋白2A的多态性还与冠状动脉和颈动脉的动脉粥样硬化有关。金属硫蛋白的心血管保护功能还涉及糖尿病、肥胖和衰老引起的心肌损伤^[45]。

5.2 金属硫蛋白保护神经系统免受损伤

阿尔茨海默症是最主要的神经系统性疾病之一。线粒体能够通过影响活性氧的生成来控制氧化应激的强度,进而调控阿尔茨海默症的发展^[46]。金属硫蛋白是涉及氧化应激、炎症和体内金属平衡等多种生理和病理过程的关键蛋白质,而所有这些过程在阿尔茨海默症的病理学进展中都占有中心地位。研究发现,在MT-1和MT-2敲除的小鼠中,阿尔茨海默症的体内关键特征发生改变,如淀粉样蛋白级联和淀粉样蛋白斑块负荷。即使在斑块形成之前,该小鼠的行为也受到影。而过表达金属硫蛋白1能逆转该小鼠的MT-1/2缺陷的表型^[47]。此外,与正常对照组相比,在阿尔茨海默症患者脑组织的星形胶质细胞和微血管中发现,MT1/2的表达增高。MT1/2的表达,也在阿尔茨海默症的转基因小鼠模型中的反应性星形胶质细胞中增强^[48]。MT1/2可能通过清除活性氧和激活抗凋亡途径来改善病理性细胞内环境。金属硫蛋白通过释放锌离子到神经元膜清除自由基,而发挥其抗氧化作用^[49]。谷胱甘肽氧化还原平衡的转变,作为氧化应

激事件的结果,可以加速从金属硫蛋白释放锌。而在帕金森患者中,也观察到锌离子的稳态失衡。氧化应激参与帕金森病的病理过程,并且患者脑中 MT1/2 的表达增加能够抵抗脑损伤。此外,研究显示,金属硫蛋白也与肌萎缩性脊髓侧索硬化症、下肢痉挛性的皮层下血管类型痴呆和朊蛋白病等其他神经系统疾病相关^[50]。

5.3 金属硫蛋白延缓糖尿病的进程

研究表明,在 I 型和 II 型糖尿病中,自由基的产生增加,糖尿病及其并发症的发生与氧化应激密切相关。另一方面,金属硫蛋白是细胞抗氧化蛋白质的重要组成部分。金属硫蛋白可通过减少高血糖诱导的氧化应激,在预防糖尿病中起重要作用。通过降低氧化应激,金属硫蛋白保护胰腺 β -细胞免受自由基损伤,维持正常的胰岛素分泌,并随后预防或延缓糖尿病和糖尿病相关并发症的发生^[51]。

6 问题与展望

经过多年研究,我们对金属硫蛋白结构分类及生物学功能已经有了较为清晰的了解。金属硫蛋白作为稳态分子与金属离子结合,维持体内一些必需金属离子的代谢平衡,并起到重金属解毒的作用。金属硫蛋白能够对抗线粒体、内质网、溶酶体的应激反应以及抑制生物膜脂质过氧化损伤,调节细胞内的氧化还原环境,维持细胞内环境的稳定。细胞中金属硫蛋白的表达异常,可能引起相关基因表达失衡,最终导致肿瘤等疾病的发生。金属硫蛋白参与肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡等进程,并且与某些肿瘤等级和肿瘤细胞的增殖活性密切相关,可作为肿瘤治疗的潜在靶标。金属硫蛋白与锌离子结合,参与细胞内的氧化应激,参与介导心血管疾病、精神疾病、糖尿病等多种重大疾病的发生发展。对于金属硫蛋白作用机制的研究,有助于对肿瘤等疾病的发生和治疗产生新的认识,并基于金属硫蛋白作用的特异性,开发新型的诊断试剂和治疗药物。金属硫蛋白具有很强的抗氧化作用,并通过其抗氧化作用,保护细胞免受药物诱导的氧化损伤,使细胞产生耐药性。近年来,以顺铂为基础的化学疗法在对抗肿瘤的过程中取得了显著的效果。然而,化疗药物对人体产生的毒副作用以及肿瘤对化疗的耐药性,是长期以来肿瘤治疗所面临的最重要的障碍。因此,明确金属硫蛋白的抗氧化作用与肿瘤耐药性的关系,不但对防止及逆转肿瘤耐药性具有重要意义,而且有助于开辟肿瘤治疗的新途径。

参考文献(References)

- [1] Margoshes M, Vallee B. A cadmium protein from equine kidney cortex[J]. *J Am Chem Soc*, 1986, **79**(17): 4813-4814
- [2] Uchida Y, Tomonaga M. Neurotrophic action of Alzheimer's disease brain extract is due to the loss of inhibitory factors for survival and neurite formation of cerebral cortical neurons[J]. *Brain Res*, 1989, **481**(1): 190-193
- [3] Quaife CJ, Findley SD, Erickson JC, et al. Induction of a new metallothionein isoform (MT-IV) occurs during differentiation of stratified squamous epithelia[J]. *Biochemistry*, 1994, **33**(23): 7250-7259
- [4] Adams SV, Barrick B, Freney EP, et al. Genetic variation in metallothionein and metal-regulatory transcription factor 1 in relation to urinary cadmium, copper, and zinc[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, **289**(3): 381-388
- [5] Günther V, Lindert U, Schaffner W. The taste of heavy metals: gene regulation by MTF-1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1823**(9): 1416-1425
- [6] Ling XB, Wei HW, Wang J, et al. Mammalian metallothionein-2A and oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(9): pii: E1483
- [7] Park Y, Yu E. Expression of metallothionein-1 and metallothionein-2 as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, **28**(9): 1565-1572
- [8] Thirumoorthy N, Sunder AS, Kumar KM, et al. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, **9**(1): 54
- [9] Vašák M, Meloni G. Chemistry and biology of mammalian metallothioneins[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2011, **16**(7): 1067-1078
- [10] Dziegiel P, Pula B, Kobierzycki C, et al. Metallothioneins in normal and cancer cells[J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2016, **218**: 1-17
- [11] Romero-Isart N, Vasak M. Advances in the structure and chemistry of metallothioneins[J]. *J Inorg Biochem*, 2002, **88**(3-4): 388-396
- [12] Scudiero R, Cigliano L, Verderame M. Age-related changes of metallothionein 1/2 and metallothionein 3 expression in rat brain[J]. *C R Biol*, 2017, **340**(1): 13-17
- [13] Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, **53**(9): 1748-1759
- [14] Chu A, Foster M, Ward S, et al. Zinc-induced upregulation of metallothionein (MT)-2A is predicted by gene expression of zinc transporters in healthy adults[J]. *Genes Nutr*, 2015, **10**(6): 44
- [15] Foster M, Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **13**(10): 1549-1573
- [16] Ostrakhovitch EA, Song YP, Cherian MG. Basal and copper-induced expression of metallothionein isoform 1 2 and 3 genes in epithelial cancer cells: The role of tumor suppressor p53[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2016, **35**: 18-29
- [17] Wang M, Xu Y, Pan S, et al. Long-term heavy metal pollution and mortality in a Chinese population: an ecologic study[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, **142**(3): 362-379
- [18] Chen L, Ma L, Bai Q, et al. Heavy metal-induced metallothionein expression is regulated by specific protein phosphatase 2A complexes[J]. *J Biol Chem*, 2014, **289**(32): 22413-22426
- [19] Toušová Z, Kuta J, Hynek D, et al. Metallothionein modulation in relation to cadmium bioaccumulation and age-dependent sensitivity of *Chironomus riparius* larvae[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, **23**(11): 10504-10513
- [20] Fetterman JL, Holbrook M, Westbrook DG, et al. Mitochondrial DNA damage and vascular function in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease[J].

- Cardiovasc Diabetol ,2016 ,**15**(1) : 53
- [21] Duan Q , Wang T , Zhang N , *et al.* Propylthiouracil , perchlorate , and thyroid-stimulating hormone modulate high concentrations of iodide instigated mitochondrial superoxide production in the thyroids of metallothionein i/ii knockout mice [J]. Endocrinol Metab(Seoul) ,2016 ,**31**(1) : 174-184
- [22] Bragina O , Gurjanova K , Krishtal J , *et al.* Metallothionein 2A affects the cell respiration by suppressing the expression of mitochondrial protein cytochrome c oxidase subunit II [J]. J Bioenerg Biomembr ,2015 ,**47**(3) : 209-216
- [23] Kang YJ , Li Y , Sun X , *et al.* Antiapoptotic effect and inhibition of ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in metallothionein-overexpressing transgenic mice [J]. Am J Pathol , 2003 ,**163**(4) : 1579-1586
- [24] Haberzettl P , Hill BG. Oxidized lipids activate autophagy in a JNK-dependent manner by stimulating the endoplasmic reticulum stress response [J]. Redox Biol ,2013 ,**1**: 56-64
- [25] Yang L , Hu N , Jiang S , *et al.* Heavy metal scavenger metallothionein attenuates ER stress-induced myocardial contractile anomalies: role of autophagy [J]. Toxicol Lett ,2014 , **225**(3) : 333-341
- [26] Liang T , Zhang Q , Sun W , *et al.* Zinc treatment prevents type 1 diabetes-induced hepatic oxidative damage , endoplasmic reticulum stress , and cell death , and even prevents possible steatohepatitis in the OVE26 mouse model: Important role of metallothionein [J]. Toxicol Lett ,2015 ,**233**(2) : 114-124
- [27] Zhou S , Yin X , Zheng Y , *et al.* Metallothionein prevents intermittent hypoxia-induced cardiac endoplasmic reticulum stress and cell death likely via activation of Akt signaling pathway in mice [J]. Toxicol Lett ,2014 ,**227**(2) : 113-123
- [28] Demirovic D , Rattan SI. Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics , health and hormones [J]. Exp Gerontol ,2013 ,**48**(1) : 94-98
- [29] Baird SK , Kurz T , Brunk UT. Metallothionein protects against oxidative stress-induced lysosomal destabilization [J]. Biochem J ,2006 ,**394**(Pt1) : 275-283
- [30] Ullio C , Brunk UT , Urani C , *et al.* Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells [J]. Autophagy , 2015 , **11**(12) : 2184-2198
- [31] Diaz-Ruiz A , Vacio-Adame P , Monroy-Noyola A , *et al.* Metallothionein-II inhibits lipid peroxidation and improves functional recovery after transient brain ischemia and reperfusion in rats [J]. Oxid Med Cell Longev ,2014 ,**2014**(3) : 436429
- [32] Méndez-Armenta M , Villeda-Hernández J , Barroso-Moguel R , *et al.* Brain regional lipid peroxidation and metallothionein levels of developing rats exposed to cadmium and dexamethasone [J]. Toxicol Lett ,2003 ,**144**(2) : 151-157
- [33] Lim D , Jocelyn KM , Yip GW , *et al.* Silencing the Metallothionein-2A gene inhibits cell cycle progression from G1-to S-phase involving ATM and cdc25A signaling in breast cancer cells [J]. Cancer Lett ,2009 ,**276**(1) : 109-117
- [34] Werynska B , Pula B , Kobierzycki C , *et al.* Metallothioneins in the lung cancer [J]. Folia Histochem Cytobiol , 2015 ,**53**(1) : 1-10
- [35] Werynska B , Pula B , Muszczynska-Bernhard B , *et al.* Expression of metallothionein-III in patients with non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res ,2013 ,**33**(3) : 965-974
- [36] Faller WJ , Rafferty M , Hegarty S , *et al.* Metallothionein 1E is methylated in malignant melanoma and increases sensitivity to cisplatin-induced apoptosis [J]. Melanoma Res ,2010 ,**20**(5) : 392-400
- [37] Ma D , Zhou Z , Yang B , *et al.* Association of molecular biomarkers expression with biochemical recurrence in prostate cancer through tissue microarray immunostaining [J]. Oncol Lett ,2015 ,**10**(4) : 2185-2191
- [38] Otsuka T , Hamada A , Iguchi K , *et al.* Suppression of metallothionein 3 gene expression by androgen in LNCaP prostate cancer cells [J]. Biomed Rep ,2013 ,**1**(4) : 614-618
- [39] Liu TP , Hong YH , Tung KY , *et al.* In silico and experimental analyses predict the therapeutic value of an EZH2 inhibitor GSK343 against hepatocellular carcinoma through the induction of metallothionein genes [J]. Oncoscience ,2016 ,**3**(1) : 9-20
- [40] Nagamine T , Nakajima K. Significance of metallothionein expression in liver disease [J]. Curr Pharm Biotechnol ,2013 , **14**(4) : 420-426
- [41] Tao X , Zheng JM , Xu AM , *et al.* Downregulated expression of metallothionein and its clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res , 2007 , **37**(10) : 820-827
- [42] Pan Y , Lin S , Xing R , *et al.* Epigenetic upregulation of metallothionein 2A by diallyl trisulfide enhances chemosensitivity of human gastric cancer cells to docetaxel through attenuating NF- κ B activation [J]. Antioxid Redox Signal ,2016 ,**24**(15) : 839-854
- [43] Pan Y , Huang J , Xing R , *et al.* Metallothionein 2A inhibits NF- κ B pathway activation and predicts clinical outcome segregated with TNM stage in gastric cancer patients following radical resection [J]. J Transl Med ,2013 ,**11**: 173
- [44] Yang L , Gao JY , Ma J , *et al.* Cardiac-specific overexpression of metallothionein attenuates myocardial remodeling and contractile dysfunction in 1-NAME-induced experimental hypertension: Role of autophagy regulation [J]. Toxicol Lett ,2015 ,**237**(2) : 121-132
- [45] Krizkova S , Kepinska M , Emri G , *et al.* Microarray analysis of metallothioneins in human diseases-A review [J]. J Pharm Biomed Anal ,2016 ,**117**: 464-473
- [46] 魏冉磊 , 宋朝春 , 杨明耀. 老年性阿兹海默症发病机制与其果蝇模型 [J]. 中国生物化学与分子生物学报(Wei RL , Song CC , Yang MY. Pathogenesis of Alzheimer's disease in elderly and its Drosophila model [J]. Chin J Biochem Mol Biol) ,2015 , **31**(9) : 914-920
- [47] Manso Y , Comes G , López-Ramos J C , *et al.* Overexpression of metallothionein-I modulates the phenotype of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis ,2016 ,**51**(1) : 81-95
- [48] Kim JH , Nam YP , Jeon SM , *et al.* Amyloid neurotoxicity is attenuated by metallothionein: dual mechanisms at work [J]. J Neurochem ,2012 ,**121**(5) : 751-762
- [49] Eibl JK , Abdallah Z , Ross GM. Zinc-metallothionein: a potential mediator of antioxidant defence mechanisms in response to dopamine-induced stress [J]. Can J Physiol Pharmacol ,2010 , **88**(3) : 305-312
- [50] Bolognin S , Cozzi B , Zambenedetti P , *et al.* Metallothioneins and the central nervous system: from a deregulation in neurodegenerative diseases to the development of new therapeutic approaches [J]. J Alzheimers Dis ,2014 ,**41**(1) : 29-42
- [51] Islam MS , Loots du T. Diabetes , metallothionein , and zinc interactions: a review [J]. Biofactors ,2007 ,**29**(4) : 203-212