

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.26.011

文章编号: 1005-8982(2017)26-0056-05

综述

## 转铁蛋白的结构功能和潜在临床应用价值\*

彭健<sup>1</sup>, 张耀婷<sup>1</sup>, 陈杰<sup>1</sup>, 丁成明<sup>1</sup>, 李慧<sup>2</sup>, 张礼铭<sup>2</sup>, 夏赞贤<sup>2</sup>

(1.中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008; 2.中南大学生命科学学院, 湖南 长沙 410013)

**摘要:** 铁是维持细胞生长繁殖及代谢活动所必需的元素之一, 机体内绝大多数游离铁是由转铁蛋白运输传递。转铁蛋白(Tf)是血浆中主要的结合并转运铁的 $\beta$ 球蛋白, 主要负责运载由胃肠道吸收的铁和由红细胞降解释放的铁。Tf的金属离子结合位点由2个酪氨酸、1个天冬氨酸和1个组氨酸残基构成。Tf除了转运铁外同时还具有许多生理生化功能, 如抗菌活性、促细胞生长分化及细胞保护等, 是一类多功能蛋白。此外, 研究发现Tf还被发现可作为一种新型的药物主动靶向载体, 在肿瘤靶向治疗领域中具有广阔的应用前景。该文从Tf的结构特性、多样性、生物学功能及临床应用等方面对Tf进行系统性综述。

**关键词:** 转铁蛋白; 转铁蛋白受体; 结构; 临床应用; 靶向治疗

**中图分类号:** R730.5

**文献标识码:** A

## Structural function and potential clinical value of transferrin\*

Jian Peng<sup>1</sup>, Yao-ting Zhang<sup>1</sup>, Jie Chen<sup>1</sup>, Cheng-ming Ding<sup>1</sup>,

Hui Li<sup>2</sup>, Li-ming Zhang<sup>2</sup>, Zan-xian Xia<sup>2</sup>

(1. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China; 2. School of Life Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

**Abstract:** Iron is necessary for all living organisms to maintain cell growth, reproduction and metabolic activity. The majority of free iron in the body is transported by transferrin. Transferrin is a  $\beta$ -globulin which is responsible for binding and carrying iron in the plasma. The primary role of transferrin is to transport iron from the digestive tract and erythrocyte safely around the body to supply growing cells. The metal ion-binding sites of transferrin include two tyrosines, one aspartic acid and one histidine residue. Furthermore, transferrin, as a class of multi-functional protein, not only transports  $Fe^{2+}$ , but also has many physiological and biochemical functions, such as antimicrobial activity, promoting cell growth and cell protection. In addition, as a new type of drug targeting carrier, transferrin has broad application prospects in the field of tumor targeted therapy. In this review, we discussed transferrin in terms of structural characteristics, diversity, biological functions and clinical application.

**Keywords:** transferrin; transferrin receptor; structure; clinical application; targeted therapy

转铁蛋白(Transferrin, Tf)又称铁传递蛋白、运铁蛋白,是脊椎动物血浆中主要的糖蛋白。Tf不仅直接参与铁离子的运输和代谢,还具有许多生理生化功能,如抗菌活性、促细胞生长分化、参与免疫系统的细胞保护作用及调节细胞增殖等。Tf作为一种新

型的药物主动靶向载体,在肿瘤靶向治疗领域中具有广阔的应用前景。

### 1 Tf 的结构

Tf 含有 679 个氨基酸残基,分子量约为 79 kD。

收稿日期:2017-02-20

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:U1603126);湖南省自然科学基金(No:2017JJ2334)

[通信作者] 夏赞贤, E-mail: [xiazanxian@sklmg.edu.cn](mailto:xiazanxian@sklmg.edu.cn); Tel: 0731-82650230

Tf 氨基酸序列包含 38 个半胱氨酸残基,可形成 19 对二硫键,对蛋白结构的稳定起重要的作用<sup>[1]</sup>。Tf 由 2 个具有相似结构的结构域所组成,包括 N 端结构域(336aa)和 C 末端球形结构域(343aa),2 个结构域之间通过短间隔序列连接(见图 1)。每个结构域包含一系列  $\alpha$ -螺旋和  $\beta$ -折叠,结构域通过相互作用形成亲水的金属离子结合位点。在结构域中的  $\text{Fe}^{2+}$  结合位点分别有 4 个保守氨基酸,包括 2 个酪氨酸、1 个天冬氨酸和 1 个组氨酸,这些残基以八面体形式排列<sup>[2]</sup>(见图 2)。此外, $\text{Fe}^{2+}$  结合位点还需要由碳酸根离子提供 2 个氧分子来维持铁原子的稳定<sup>[3]</sup>。在 Tf 结合位点附近, Gly-65、Glu-83、Tyr-85、Arg-124、Lys-206、Ser-248 和 Lys-296 在铁的释放过程中具有关键作用<sup>[4]</sup>。HE 等<sup>[4]</sup>证明,位于 N 末端相反结构域上的 Lys-206 和 Lys-296 碱基对的质子效应可诱导 Tf“开放”或“关闭”构象<sup>[4]</sup>。目前,Tf 主要被划分为 3 类:血清 Tf、卵(清)Tf 和乳(清)Tf<sup>[5]</sup>。

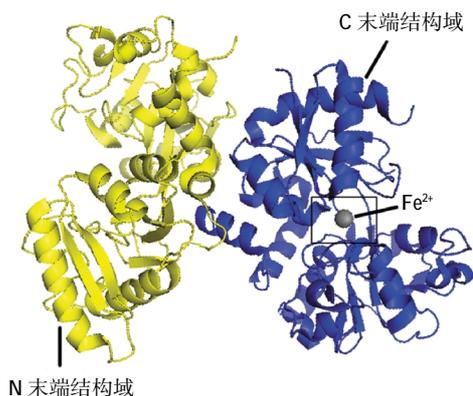


图 1 Tf 的蛋白质结构

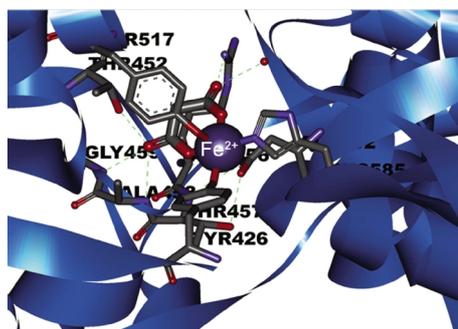


图 2 Tf C 端结构域铁离子结合位点的关键氨基酸残基

## 2 Tf 的多态性及分布

Tf 蛋白广泛存在于真核生物,目前发现 Tf 至少在 30 种不同物种中有表达,具有较高的多态性。其中 Tf 蛋白有 B、C 和 D 主要的亚型<sup>[6]</sup>。研究显示 Tf 的

多态性和部分疾病的易感性有很大联系。该疾病包括过敏性铁蛋白血症、心血管疾病和阿尔茨海默病<sup>[2,7-8]</sup>。

Tf 在人体内主要由肝细胞合成,此外还在支持细胞、室管膜、少突胶质细胞、脑胶质瘤、转移性黑色素瘤细胞系和人乳腺癌细胞系中均有表达,且在血浆、胆汁、羊膜、脑脊髓、淋巴和母乳中均能检测到 Tf 的存在<sup>[1-2,9-13]</sup>。

## 3 Tf 的功能

### 3.1 运载铁离子

在 DNA 复制过程中,铁作为核糖核苷酸还原酶的辅因子,直接参与 DNA 的合成与修复。此外,铁直接参与血红蛋白运输  $\text{O}_2$  的过程<sup>[2]</sup>。游离铁通过将氢过氧化物转化成反应性的过氧化物和烷氧基来引起脂质过氧化作用<sup>[3]</sup>。因此,Tf 最主要的作用是将铁安全地输送到细胞体内。

### 3.2 Tf-Tf 受体系统

载铁 Tf(holo-transferrin, holo-Tf)会与细胞表面的 Tf 受体(transferrin receptor, TfR)结合形成载铁 Tf-Tf 受体复合物(holo-transferrin-transferrin receptor, holo-Tf-TfR),该复合物在网格蛋白介导的内吞作用下转运至内体<sup>[9]</sup>。pH 降低,从而促进铁离子的释放<sup>[9]</sup>。最后,脱铁 Tf-Tf 受体(apotransferrin-transferrin receptor, apo-Tf-TfR)复合物经囊泡排出到细胞表面<sup>[9]</sup>。然后 Tf 分子在体内循环,介导下一轮的铁运转(见图 3)。1 个 Tf 分子可以循环运输多达 100 次<sup>[9]</sup>。

### 3.3 脱铁 Tf 的抗菌能力

最新研究表明,体内游离铁浓度的增加会促进病原体生长,apo-Tf 螯合游离铁可减少细菌感染的发生<sup>[14-15]</sup>。apo-Tf 的抗菌能力不仅局限于简单地降低游离铁水平,已有研究表明,apo-Tf 能够有效抑制革兰氏阳性和阴性细菌的生长<sup>[16]</sup>。

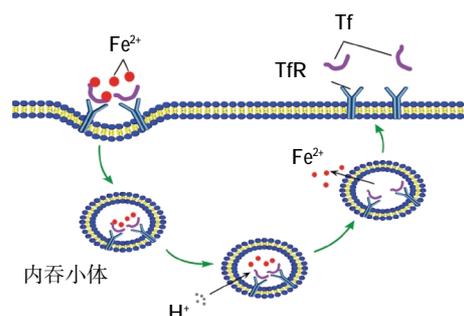


图 3 Tf-Tf 受体介导的铁转运途径

### 3.4 生长、分化和细胞保护作用

Tf 广泛参与机体细胞的生长和分化活动,包括肌细胞生长、胚胎形成、细胞增殖、神经发生、趋化活性和血管生成等<sup>[15]</sup>。此外,Tf 的旁分泌效应在癌细胞系中被发现,例如,脑细胞产生的 Tf 促使脑黑素瘤转移的增殖<sup>[12]</sup>。

holo-Tf 已被证明可抑制卵巢癌细胞的凋亡<sup>[18]</sup>。holo-Tf 主要通过上调 Tf 导致细胞内铁水平降低,从而恢复细胞中的铁水平,防止细胞死亡。同理,Tf 也被报道可以保护淋巴细胞和肝细胞,降低 Fas 介导的细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

WEINZIMER 等<sup>[17]</sup>证明,Tf 的抗细胞凋亡和抗增殖作用与其结合胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin-like growth factor binding protein 3,IGFBP-3)的能力有关。

## 4 Tf 的临床应用

最近数年来对 Tf-TfR 系统的研究为该系统的药物定向和运载中的临床应用提供了依据。Tf 和 TfR 作为新的临床指标,为血液、肿瘤等疾病的诊断和治疗提供新的思路与手段。

### 4.1 Tf 缺乏症

Tf 缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,最初是由 HEILMEYER 等于 1961 年在 1 个 7 岁女孩身上发现并首次报道<sup>[20]</sup>。患者血浆由于缺乏血清 Tf,从而导致贫血。

目前,临床试验表明,对患者静脉灌注 apo-Tf 可有效缓解病症。另外,apo-Tf 可用于治疗青少年转移性贫血(血浆水平  $\leq 0.2$  g/L),减少与铁缺失相关的生长迟缓和其他症状<sup>[6]</sup>。

### 4.2 缺血再灌注损伤

缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤是指缺血性疾病在恢复血液供应后过量自由基应激导致炎症的发生,最终引起细胞凋亡或坏死的病症<sup>[21]</sup>。IR 损伤与中风、心血管疾病、肾衰竭和器官移植的病症相关<sup>[22]</sup>。

由于游离铁能够催化氧自由基的产生,所以增加血液游离铁的浓度会加强 IR 损伤。de VRIES 等<sup>[22]</sup>在小鼠中证明 apo-Tf 可降低血液游离铁水平并减少小鼠肾脏 IR 损伤。

### 4.3 心血管疾病

CAMPENHOUT 等<sup>[3]</sup>报道低水平中 Tf( $< 2$  g/L)以及蛋白质糖基化都可以增强铁的促氧化反应。该

反应是引起脂质过氧化作用并导致糖尿病患者心血管疾病风险增高的原因之一。

Tf 是在炎症性疾病中重要的负急性期蛋白。I 型糖尿病患者中的 Tf 水平通常比正常个体低 10%。因此,给糖尿病患者静脉输注 apo-Tf 可减少机体游离铁含量,减轻患者的氧化损伤和降低患心血管疾病的风险。该方法还有利于降低 Tf 铁饱和水平,改善 Tf 的糖化形式,提高其与铁的结合能力<sup>[3]</sup>。

### 4.4 放射性治疗

临床数据表明,放射治疗期间患者 Tf 水平有所降低,被认为是因为循环系统中铁的氧化还原反应水平增加进而促进机体的氧化应激反应所导致<sup>[23]</sup>。静脉注射 apo-Tf 可用于减少放射治疗期间释放的游离铁,从而减轻机体的氧化损伤。apo-Tf 能有效降低游离铁水平,通过直接刺激骨髓细胞、环核苷酸的修饰等机制减轻机体的氧化损伤。KOTEROV 等<sup>[24]</sup>在小鼠放射治疗实验中验证输注 apo-Tf 可有效减轻机体的氧化损伤。

### 4.5 Tf 与靶向药物开发

对 Tf-TfR 系统的铁转运和摄取的机制研究,发现结合 Tf-TfR 系统运用各种治疗性金属离子、药物、蛋白质和基因的特异性靶向治疗具有极大临床应用潜力<sup>[25-26]</sup>。值得注意的是,Tf 受体蛋白 TfR 在肿瘤、病变组织中普遍高表达(见附表)。由此可见,利用 Tf-TfR 系统对肿瘤细胞进行高精度靶向杀伤作用具有极大的研究价值和应用潜力<sup>[6]</sup>。

Tf 在体内铁饱和度为 30%~38%。除铁离子外,Tf 还可以可逆结合  $\geq 30$  种多价金属离子,包括铜、锌、钴等<sup>[10]</sup>。因此,可以使用 Tf 来传输身体中的其他金属,特别是镓( $Ga^{3+}$ )和铟( $In^{3+}$ )。低能量  $\gamma$  发射放射性核素  $^{67}Ga^{3+}$  被广泛用作恶性肿瘤的诊断; $^{111}In^{3+}$  被用于治疗肿瘤或作为放射性标记确定肿瘤细胞的存活情况<sup>[27]</sup>。Tf 还可以通过结合其他治疗性金属靶向治疗特定疾病。例如,铋可被用于治疗梅毒、高血压、感染、皮肤病症和胃肠道疾病<sup>[26]</sup>。包含在 Tf 共轭脂质体中的硼也已经用于癌细胞硼中子的俘获治疗<sup>[28]</sup>。钆和钪都具有抗癌活性,钆则可以用于肿瘤成像研究<sup>[29]</sup>。

Tf 还可以结合药物分子、蛋白质或基因。例如将缀合白喉毒素 Tf-CRM107 通过静脉输注到恶性脑肿瘤的患者中,在常规治疗有抗体的恶性脑肿瘤患者中观察到阳性抗肿瘤作用<sup>[30]</sup>。与 Tf 结合使用的抗癌化合物还包括多柔比星阿霉素,氯苯丁酸和紫杉

附表 不同肿瘤组织中 TfR 的表达情况

肿瘤类别	肿瘤组织	正常组织
乳腺癌	++	+-
子宫颈癌	++	-
结肠直肠癌	++	+
子宫内膜癌	++	+-
神经胶质瘤	+	-
肝癌	+	+-
肺癌	++	+-
淋巴瘤	+	+-
黑色素瘤	++	+-
卵巢癌	++	-
胰腺癌	++	+-
前列腺癌	++	+-
肾肿瘤	++	+
皮肤癌	++	+-
胃癌	++	+-
甲状腺癌	+	-
尿路上皮癌	++	+

注:++ 为高表达;+ 为中水平表达;+- 为低表达;- 为不表达

醇<sup>[27]</sup>。

#### 4.6 肿瘤治疗

TfR 在肿瘤组织中普遍高表达,因此,如何利用 Tf-TfR 系统结合抗肿瘤药物靶向杀伤肿瘤细胞是当前肿瘤研究的热点和难点之一。Tf 通过结合其他细胞因子,如胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 和白介素 2 (Interleukin-2, IL-2) 等,可以促进淋巴因子激活杀伤细胞和自然杀伤细胞的细胞毒性和增殖。OKAMOTO<sup>[31]</sup>据此使用一种特定的含 Tf 的细胞生长培养基 RDSF,进而刺激,因子激活杀伤细胞的生长和增殖。

青蒿素 (Artemisinin, ART) 在 Fe<sup>2+</sup> 的存在下分解成毒性化合物。研究显示,ART 在用 Tf 预处理后能够在纳摩尔浓度水平下杀死小细胞肺癌细胞<sup>[32]</sup>。使用类似的方式手段,EFFERTH 等<sup>[32]</sup>证明当 ART 化合物与 Tf 联合使用时,对白血病细胞也具有较强的杀伤作用。

## 5 结论

Tf 是血浆中主要的结合并转运铁的  $\beta$  球蛋白,其功能是通过与 Tf 受体的相互作用介导铁的吸收,调节体内铁离子平衡和能量平衡,是脊椎动物体液及细胞不可缺少的成分<sup>[1-4, 30-32]</sup>。Tf 不仅是 Fe<sup>2+</sup> 转

运体蛋白,同时还具有许多生理生化功能,包括抗菌活性、促细胞生长分化以及细胞保护作用等,是一类多功能蛋白。此外, Tf 作为一种新型的药物主动靶向载体,在抗肿瘤药物如化疗药物、生物活性药物以及基因靶向治疗药物的开发与应用中具有很大的潜在价值<sup>[1, 5, 11]</sup>。随着蛋白质工程、靶向药物治疗和纳米生物材料的快速发展, Tf 作为一种新型的药物主动靶向载体,在肿瘤靶向治疗领域中会有更广阔的应用前景。

#### 参 考 文 献:

- [1] APARICIO E, MATHIEU P, PEREIRA LUPPI M, et al. The Notch signaling pathway: its role in focal CNS demyelination and apotransferrin-induced remyelination[J]. *J Neurochem*, 2013, 127(6): 819-836.
- [2] WANG M, LAI T P, WANG L, et al. "Anion clamp" allows flexible protein to impose coordination geometry on metal ions[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(37): 7867-7870.
- [3] van CAMPENHOUT A, van CAMPENHOUT C M, LAGROU A R, et al. Transferrin modifications and lipid peroxidation: implications in diabetes mellitus [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37 (10): 1069-1077.
- [4] HE Q Y, MASON A B, NGUYEN V, et al. The chloride effect is related to anion binding in determining the rate of iron release from the human transferrin N-lobe[J]. *Biochem J*, 2000, 350(3): 909-915.
- [5] 张莉,徐维平,苏育德,等.转铁蛋白-转铁蛋白受体在肿瘤主动靶向治疗中的应用[J]. *中国药业*, 2012, 21(5): 1-3.
- [6] REPNIK K, KODER S, SKOK P, et al. Transferrin level before treatment and genetic polymorphism in hfe gene as predictive markers for response to adalimumab in crohn's disease patients[J]. *Biochem Genet*, 2016, 54(4): 476-486.
- [7] WELLS B J, MAINOUS A G, KING D E, et al. The combined effect of transferrin saturation and low density lipoprotein on mortality[J]. *Fam Med*, 2004, 36(5): 324-329.
- [8] GIAMBATTISTELLI F, BUCOSSI S, SALUSTRI C, et al. Effects of hemochromatosis and transferrin gene mutations on iron dyshomeostasis, liver dysfunction and on the risk of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8): 1633-1641.
- [9] LÉCUREUIL C, SALEH M C, FONTAINE I, et al. Transgenic mice as a model to study the regulation of human transferrin expression in sertoli cells[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(6): 1300-1307.
- [10] 邵云,俞向荣,吴一平,等.转铁蛋白与 RGD 共修饰脂质体用于脑胶质瘤靶向性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(6): 592-595.
- [11] SAAVEDRA-ALONSO S, ZAPATA-BENAVIDES P, CHAVEZ-ESCAMILLA A K, et al. WT1 shRNA delivery using transferrin-conjugated PEG liposomes in an in vivo model of melanoma[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3778-3784.

- [12] YANG T, XU F, ZHAO Y, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based targeted proteomics approach for the assessment of transferrin receptor levels in breast cancer [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(9-10): 773-782.
- [13] 郑芳, 郑全庆. 不依赖铁调节蛋白的一氧化氮调节铁蛋白合成[J]. *国外医学医学地理分册*, 2007, 28(2): 61-64.
- [14] TEEHAN G S, BAHDOUCH D, RUTHAZER R, et al. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(8): 1090-1094.
- [15] von BONSDORFF L, SAHLSTEDT L, EBELING F, et al. Apo-transferrin administration prevents growth of *Staphylococcus epidermidis* in serum of stem cell transplant patients by binding of free iron[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003, 37(1): 45-51.
- [16] ARTINI M, SCOARUGHI G L, CELLINI A, et al. Holo and apo-transferrins interfere with adherence to abiotic surfaces and with adhesion/invasion to HeLa cells in *Staphylococcus* spp[J]. *Biometals*, 2012, 25(2): 413-421.
- [17] WEINZIMER S A, GIBSON T B, COLLETT-SOLBERG P F, et al. Transferrin is an insulin-like growth factor-binding protein-3 binding protein [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1806-1813.
- [18] LI R, ZHANG Q, WANG X Y, et al. A targeting drug delivery system for ovarian carcinoma: transferrin modified lipid coated paclitaxel-loaded nanoparticles[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2014, 64(10): 541-547.
- [19] LESNIKOV V A, LESNIKOVA M P, SHULMAN H M, et al. Prevention of Fas-mediated hepatic failure by transferrin[J]. *Lab Invest*, 2004, 84(3): 342-352.
- [20] HEILLMEYER L, KELLER W, VIVELL O, et al. Kongenitale Atransferrinaemie bei einem sieben Jahre alten [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1961, 86(37): 1745-1751.
- [21] BAE S, PARK M, KANG C, et al. Hydrogen peroxide-responsive nanoparticle reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11). DOI: 10.1161/JAHA.116.003697.
- [22] de VRIES B, WALTER S J, von BONSDORFF L, et al. Reduction of circulating redox-active iron by apotransferrin protects against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplantation*, 2004, 77(5): 669-675.
- [23] MÜCKE V, MÜCKE M M, RAINE T, et al. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(1): 15-22.
- [24] KOTEROV A N, PUSHKAREVA N B, NIKOL'SKIĬ A V. The radiation-modifying capacity of xenogenic apotransferrin for the number of endogenous colony forming units in the spleen of irradiated mice[J]. *Radiats Biol Radioecol*, 2003, 43(6): 647-653.
- [25] GRUSZEWSKA E, CYLWIK B, GUDOWSKA M, et al. Changes in transferrin isoforms in pancreatic cancer [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(3): 286-290.
- [26] 钟志容, 何勤, 刘戟. 转铁蛋白及其受体作为药物载体的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2006, 23(10): 676-680.
- [27] LI H, QIAN Z M. Transferrin/transferrin receptor-mediated drug delivery[J]. *Med Res Rev*, 2002, 22(3): 225-250.
- [28] DOI A, KAWABATA S, IIDA K, et al. Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes: a modality for boron neutron capture therapy[J]. *J Neurooncol*, 2008, 87(3): 287-294.
- [29] PARKER J P, UDE Z, MARMION C J. Exploiting developments in nanotechnology for the preferential delivery of platinum-based anti-cancer agents to tumours: targeting some of the hallmarks of cancer[J]. *Metallomics*, 2016, 8(1): 43-60.
- [30] ZHENG C, MA C, BAI E, et al. Transferrin and cell-penetrating peptide dual-functioned liposome for targeted drug delivery to glioma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1658-1668.
- [31] OKAMOTO C T. From genetics to cellular physiology. Focus on "Regulation of transferrin-induced endocytosis by wild-type and C282Y-mutant HFE in transfected HeLa cells"[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(5): C971-C972.
- [32] EFFERTH T, HORWEDEL C, TSOGOEVA S B, et al. Cytotoxicity of artesunic acid homo- and heterodimer molecules toward sensitive and multidrug-resistant CCRF-CEM leukemia cells[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(13): 4842-4848.

(李科 编辑)