

文章编号: 1001-6325(2024)12-1712-05

短篇综述

锌转运体 ZIP13 与疾病

李欢欢, 马婧, 邓佩佩, 刘璇, 王树松*

河北省生殖健康医院 河北省生殖医学重点实验室, 河北 石家庄 050071

摘要: 锌是蛋白质合成、细胞增殖、迁移和自噬等多种生物过程的重要调节因子。锌转运体 ZIP13 (SLC39A13) 是一种同源二聚体的金属转运蛋白, 参与机体锌、铁和钙等离子的转运。ZIP13 通过调节锌稳态参与疾病调控, 如 ZIP13 在结缔组织发育中的关键作用至少部分是因为它参与了 BMP/TGF- β 信号通路, ZIP13 通过激活 Src/FAK 信号通路促进人卵巢癌细胞的转移和 ZIP13 通过调节 C/EBP- β 表达来抑制米色脂肪细胞的生物发生和能量消耗等。

关键词: 锌转运体; ZIP13; Ehlers-Danlos 综合症; 金属离子转运

中图分类号: R363 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.12.1712

Zinc transporter ZIP13 and diseases

LI Huanhuan, MA Jing, DENG Peipei, LIU Xuan, WANG Shusong*

Hebei Key Laboratory of Reproductive Medicine, Hebei Reproductive Health Hospital, Shijiazhuang 050071, China

Abstract: Zinc is an important regulator of various biological processes such as protein synthesis, cell proliferation, migration and autophagy. The zinc transporter ZIP13 (SLC39A13) is a homodimeric metal transporter functioning in transport of zinc, iron, and calcium plasma in body. ZIP13 is involved in disease by regulating zinc homeostasis, such as the key role of ZIP13 in connective tissue development because it is involved in the BMP/TGF- β signaling pathway. ZIP13 promotes the metastasis of human ovarian cancer cells by activating the Src/FAK signaling pathway and ZIP13 inhibits the biogenesis and energy expenditure of beige adipocytes by regulating C/EBP- β expression.

Key words: zinc transporter; ZIP13; Ehlers-Danlos syndrome; ion transport

锌 (Zn) 是人类必需的微量元素, 对多种酶的产生、分泌、存储和功能至关重要。人体内没有锌的储存机制, 只能不断地从饮食中摄取才能满足机体的每日需求。Zn²⁺ 不能自由的穿过细胞膜, 需要锌转运蛋白进行跨膜转运。锌转运体包含 ZNTs (Zn transporters) 和 ZIPs 两大家族, 目前发现至少 10 种

ZNTs (ZNT1~10) 和 14 种 ZIPs (ZIP1~14)。在锌稳态调节中, ZIP 从细胞外或细胞器中导入锌, 以增加细胞溶质锌的浓度; ZNT 将 Zn²⁺ 从细胞浆运送到细胞外或细胞器内, 降低胞质内的锌浓度。ZIP13 是一种同源二聚化转运蛋白, 对结缔组织发育至关重要, 其功能丧失导致 Ehlers-Danlos 综合征脊柱裂发

收稿日期: 2023-12-20 修回日期: 2024-05-11

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2022314001); 河北省医学科学研究课题计划 (20231201); 2022 年河北省政府资助临床优秀人才项目

* 通信作者 (corresponding author): wshsong@126.com

育不良^[1]。但 Zn²⁺是如何通过 ZIP13 在生理病理过程中发挥作用的? Zn²⁺能否以 ZIP13 为靶点改善体内代谢异常及功能障碍? 进一步探索 ZIP13 同源二聚体的作用和机制以及是否与其他 LIV-1 家族成员形成功能性异源低聚物,可能为缺锌及 ZIP13 功能异常所导致的相关疾病提供新的思路和干预靶点。

1 ZIP13 的简介

ZIP13 包含 8 个跨膜结构域和 1 个独特的亲水区, TM4 和 TM5 表现出相对较低的疏水性,可能是由于 TM4 和 TM5 中假定的 HEXXH 基序在 LIV-1 家族成员中高度保守^[2]。人 ZIP13 的 N 和 C 末端都面向高尔基体的腔侧,几乎没有糖基化和管腔 C 末端。通过 SignalP 程序预测人 ZIP13 蛋白的信号肽切割位点在 N 末端第 32 和 33 个氨基酸之间。ZIP13 的 Pro-Ala-Leu (PAL) 基序后面是碱性残基,其精确功能仍不明确,但它及其周围的氨基酸可能赋予 LIV-1 家族成员不同的功能^[2]。ZIP13 主要定位于高尔基体,在果蝇的线粒体中也有表达,在成骨细胞、软骨细胞、牙髓细胞和纤维细胞的细胞核周围区域也均有发现^[3]。高锌环境显著降低了 ZIP13 启动子的转录活性, ZIP13 启动子中的 -606/-594 碱基是 KLF4 结合位点,负责 ZIP13 锌响应调节的功能^[4]。ZIP7 和 ZIP13 是哺乳动物的锌转运蛋白中结构最为接近的。

2 ZIP13 在人类疾病发生发展中的作用

2.1 ZIP13 在 Ehlers-Danlos 综合征发生发展中的作用

Ehlers-Danlos 综合征 (EDS) 是一组由细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 相关基因突变导致的遗传性疾病,如 COL1A1、COL3A1、COL5A1 等^[5]。EDS 主要表型包括皮肤过度伸展、关节过度活动和血管脆性。根据其不同的原因和症状,EDS 被分为 14 个亚型。最近,脊椎发育不良 EDS-ZIP13 (spEDS-ZIP13; OMIM 612350) 被认为是一种新的 EDS 类型,其临床表现分为主要标准 (包括身材矮小、肌张力低下、四肢弯曲) 和次要标准 (包括皮肤伸展过度、扁平足、运动发育迟缓、骨量减少、认知发育迟缓)。ZIP13 参与将锌从高尔基体转运到细胞质,控制 TGF- β 1 和骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路中

SMAD 蛋白的核移位^[6]。ZIP13-KO 小鼠主动脉壁弹性和细胞成分的数量和形态异常,尤其是中膜^[7]。ZIP13 的缺乏增加了 DNA 甲基转移酶活性,通过不适当的基因表达导致真皮发育不良,然而,确切的分子机制仍有待阐明^[11]。ZIP13 的作用是从囊泡库中释放不稳定的锌用到内质网和其他隔室,研究发现 SCD-EDS 是囊泡锌诱捕和内质网锌缺乏而非过载的结果^[8]。在喂食含有茛白的 ZIP13-KO 小鼠中观察到胶原纤维和原纤维的密度增加,而真皮层的厚度没有显著变化^[9]。人类 ZIP13 基因突变导致 EDS 综合征的发病。具体机制为人类 ZIP13^{G64D} (第 64 位氨基酸的 Gly 被 Asp 取代) 和 ZIP13^{ΔFLA} (含有 Phe-Leu-Ala 的缺失) 蛋白水平都是通过含缬氨酸蛋白 (VCP) 连接的泛素蛋白酶体途径加速蛋白质降解而降低了其功能性蛋白质水平,进而使 Zn²⁺ 含量下降、锌稳态失衡。重要的是,蛋白酶体抑制剂 MG132 治疗提高 ZIP13 水平,恢复了患者细胞内受损的锌稳态^[10]。一例德国患者外显子组测序首次揭示了 ZIP13 基因外显子 8 (c. 830G>a, p. W277 *) 纯合无义突变,导致 EDS 综合征^[11]。综上所述, ZIP13 是 EDS 综合征发生发展中重要的蛋白,可能是潜在的治疗靶点。

2.2 ZIP13 在肿瘤发生发展中的作用

肿瘤是人类第二大死亡因素,科研人员一直致力于肿瘤防治生物标志物的寻找,锌转运蛋白是最近发现的一种潜在标志物。真皮 ZIP13 对自噬和锌稳态的适当控制可能有助于开发治疗纤维肉瘤的新策略^[12]。ZIP13 通过激活 Src/FAK 信号通路促进人卵巢癌细胞的转移,可以作为卵巢癌诊断和预后的潜在生物标志物^[13]。ZIP13 基因在乳腺癌、宫颈癌、肝癌等组织中高表达。ZIP3 高表达与预后不良有关的肿瘤有多形成性胶质细胞瘤、脑低级别胶质瘤、间皮瘤等^[14]。ZIP13 基因在睾丸癌、子宫肉瘤等组织中低表达,其低表达与胰腺癌的预后差有关^[14]。ZIP13 最主要的变异类型是错义突变^[14]。在结肠癌、胰腺癌、前列腺癌等 6 种肿瘤中 ZIP13 的表达与免疫浸润呈正相关, ZIP13 的表达水平与肾乳头状细胞癌的相关成纤维细胞浸润水平呈负相关^[14]。ZIP13 可能通过参与“代谢途径”和“溶酶体”通路进一步影响肿瘤的发生^[14]。综上所述,

ZIP13 的表达与临床预后、基因突变、肿瘤细胞的免疫浸润之间存在相关性,这有助于从多因素综合分析 ZIP13 在肿瘤发生发展中的作用,为临床诊疗及基础研究提供帮助。

2.3 ZIP13 在脂肪组织发育及脂肪细胞分化中的作用

脂肪组织在控制能量平衡中起主要作用,白色脂肪细胞储蓄富余的能量,棕色脂肪细胞在能量消耗中发挥功能。ZIP13 把锌从高尔基体转运到细胞质的过程对于米色脂肪细胞代谢和胰岛素敏感性的调节是必要的,因为单纯补锌不能抑制脂肪细胞褐变^[15]。ZIP13 主要参与米色脂肪细胞的分化而不是激活,其介导的锌转运是稳定 CCAAT/增强子结合蛋白- β (C/EBP- β),而不是以 Zn^{2+} 形式的补充锌,提示 ZIP13 在清除 C/EBP- β 蛋白以抑制脂肪细胞褐变中起特定作用^[15]。此外,ZIP13-KO 小鼠除了增加能量消耗外,还改善了葡萄糖代谢和胰岛素敏感性^[15]。产热米色脂肪细胞的存在和活性与整体代谢适应性改善相关,如胰岛素抵抗和葡萄糖稳态改善。目前对 ZIP13 在脂肪组织中功能的研究均以全身性 ZIP13 敲除小鼠为模型,还没有针对脂肪组织特异性 ZIP13 敲除小鼠的脂肪代谢能力和胰岛素抵抗等表型的相关研究,ZIP13 调控脂肪细胞能量平衡的机制仍需进一步探索。

2.4 ZIP13 在心血管疾病发生发展中的作用

钙化的人主动脉瓣膜中 G 蛋白偶联受体 39 (GPR39) 表达明显降低,并且钙化主动脉瓣膜病 (CAVD) 患者血清锌水平降低^[16]。人瓣间质细胞 (hVIC) 钙化模型中 GPR39 降低,ZIP13 和 ZIP14 显著增加,敲除 ZIP13 或 ZIP14 可以显著抑制 hVIC 的体外钙化和成骨分化^[16]。结果表明锌是 CAVD 的新型抑制剂,可能为 CAVD 提供潜在的治疗策略^[16]。高盐诱导的左心室舒张功能障碍大鼠 (LVDD) 左心室后壁舒张末期厚度、内径、室间隔厚度、收缩末期厚度、质量以及体质量比均显著升高^[17]。心肌组织中 Zn^{2+} 浓度增多,而血清 Zn^{2+} 浓度减少;模型组心肌组织中 ZIP13 蛋白和 mRNA 水平表达均显著升高^[17]。ZIP13 在锌稳态失衡中发挥了调控和纠正的作用,从而实现抑制 LVDD 的心肌重构,但其具体的分子调控机制尚未阐明^[17]。ZIP13 通过解决炎症和应激反应来维持心血管稳

态,优化 ZIP13 表达和/或功能可能会改善心血管疾病的管理^[18]。

2.5 ZIP13 在其他疾病中的作用

ZIP13 也参与糖尿病、眼科疾病等病理过程。人类和啮齿动物体内的 ZIP6、ZIP7、ZIP9、ZIP13 和 ZIP14 以及啮齿动物体内的 ZIP1 对 β 细胞的锌转运具有潜在的生物学重要性^[19]。ZIP13 可能是了解 β 细胞锌摄取和体内平衡的新靶点。肝脏缺血再灌注时,ZIP13 通过维持肝脏锌稳态,减轻内质网应激和细胞凋亡^[20]。本课题组研究发现,缺锌饮食会导致雄性小鼠体内锌稳态失衡 (ZNT4、ZIP7 和 ZIP13 表达升高,ZNT7 表达降低) 和自噬受损,从而导致睾丸结构紊乱、精液质量下降,而 ZIP13 的具体作用及机制仍需进一步探索^[21]。

3 ZIP13 参与铁和钙离子的转运

3.1 ZIP13 转运钙

钙是机体各项生理活动必需的金属元素,一般以钙离子形式存在。小鼠心脏再灌注或 H9c2 细胞复氧时 ZIP13 下调。认为是 Ca^{2+} ,而非 Zn^{2+} 引起的 ZIP13 下调,ZIP13 可能通过 Ca^{2+} 信号通路在缺血/再灌注 (I/R) 损伤中发挥作用^[22]。敲除 ZIP13 导致 Ca^{2+} -钙调素依赖性蛋白激酶 (CaMKII) 磷酸化,表明 ZIP13 下调导致 CaMKII 激活^[22]。心脏特异性敲除 ZIP13 可增强 I/R 诱导的小鼠心脏 CaMKII 磷酸化、加剧 I/R 小鼠心脏的心肌梗死;以 CaMKII 依赖的方式诱导线粒体 Ca^{2+} 、ROS 增加、线粒体肿胀、呼吸控制率降低^[22]。这些结果表明再灌注时 ZIP13 的下调通过激活 CaMKII 和线粒体死亡途径导致心肌 I/R 损伤^[22]。

3.2 ZIP13 转运铁

铁作为人体必需营养素,参与氧转运、DNA 合成及修复、细胞代谢等人体各项生理活动,铁吸收、利用、储存和循环的动态平衡是维持细胞代谢正常的基本条件^[23]。ZIP 家族的某些成员能够转运铁,如 ZIP14 和 ZIP8,而 ZIP13 的表达改变主要影响铁代谢。果蝇 ZIP13 (dZIP13),一种锌转运蛋白,调控了铁流出的作用^[24]。干扰 dZIP13 的表达会引起铁可挽救的铁吸收缺陷,同时导致胞质中的铁增加和分泌室中的铁减少,胶原分泌异常^[24]。使用放射性同位素铁转运试验表明 dZIP13 具有强效的铁输出

活性,为支持 ZIP13 作为铁外排泵提供了令人信服的证据。一种体内方法来探索 ZIP13 与其他 LIV-1 亚家族成员不同的 D/H 交换的意义^[2]。突变体的比较功能分析表明,D/H 交换对于 dZIP13 及其紧密同源物 dZIP7 的生理作用至关重要:在 dZIP13 中交换 DNXXH 序列的 D/H 位置会导致铁活性的丧失;正常的 dZIP13 不能补充 dZIP7 的丢失,但交换 dZIP13 中的两个相对氨基酸位置 D 和 H 足以使其在功能上类似于 dZIP7^[2]。

4 问题与展望

ZIP13 是机体转运锌、铁和钙等必需元素的关键金属转运蛋白,在人类疾病(如 SCD-EDS、肿瘤和心血管病)中发挥重要作用。目前对 ZIP13 的结构、分布和功能等方面有所研究,但仍有很多问题尚未阐明,如 ZIP13 作为锌输出蛋白的作用机制,ZIP13 突变引起 SCD-EDS 的致病机理,细胞内铁和钙稳态与癌症中 ZIP13 缺失的关系等。组织特异性敲除动物模型、蛋白质组学、单细胞测序和代谢组学等多组学技术将为开发靶向抑制药物提供技术支持和证据。因此,探索 ZIP13 在生理和病理状态下的作用及其分子调控机制,有助于增进对金属转运蛋白功能的认识,为疾病的防治提供新的策略。

参考文献:

- [1] Sofia B, Mi-Gi L, Bum-Ho B, *et al.* Zinc and its transporters in epigenetics [J]. *Molecules Cells*, 2020, 43: 323-330.
- [2] Zhao M, Zhou B. A distinctive sequence motif in the fourth transmembrane domain confers ZIP13 iron function in *Drosophila melanogaster* [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867:118607. doi: 10.1016/j.bbamer.2019.118607.
- [3] Xue J, Li G, Ji X, *et al.* *Drosophila* ZIP13 overexpression or transferrin1 RNAi influences the muscle degeneration of Pink1 RNAi by elevating iron levels in mitochondria [J]. *J Neurochem*, 2022, 160:540-555.
- [4] Liu SZ, Xu YC, Tan XY, *et al.* Transcriptional regulation and protein localization of Zip10, Zip13 and Zip14 transporters of freshwater teleost yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco* following Zn exposure in a heterologous HEK293T model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 8034-8034.
- [5] Yang F, Yang RJ, Li Q, *et al.* Whole-exome sequencing facilitates the differential diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome (EDS) [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10: e1885. doi: 10.1002/mgg3.1885.
- [6] Fukada T, Civic N, Furuichi T, *et al.* The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2008, 3: e3642. doi: 10.1371/journal.pone.0003642.
- [7] Hirose T, Shimazaki T, Takahashi N, *et al.* Morphometric analysis of thoracic aorta in SLC39A13/ZIP13-KO mice [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 376:137-141.
- [8] Jeong J, Walker JM, Wang F, *et al.* Promotion of vesicular zinc efflux by ZIP13 and its implications for spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: e3530-8. doi: 10.1073/pnas.1211775110.
- [9] Yamauchi T, Hiroset T, Satok K, *et al.* Changes in skin structure of the Zip13-KO mouse by Makomo (*Zizania latifolia*) feeding [J]. *J Vet Med Sci*, 2017, 79:1563-1568.
- [10] Lee DH, Goldberg AL. Proteasome inhibitors: valuable new tools for cell biologists [J]. *Trends Cell Biol*, 1998, 8:397-403.
- [11] Dusanic M, Dekomien G, Lvcke T, *et al.* Novel nonsense mutation in SLC39A13 initially presenting as myopathy: case report and review of the literature [J]. *Mol Syndromol*, 2018, 9:100-109.
- [12] Lee MG, Choi MA, Chae S, *et al.* Loss of the dermis zinc transporter ZIP13 promotes the mildness of fibrosarcoma by inhibiting autophagy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9:15042. doi: 10.1038/s41598-019-51438-9.
- [13] Cheng X, Wang J, Liu C, *et al.* Zinc transporter SLC39A13/ZIP13 facilitates the metastasis of human ovarian cancer cells via activating Src/FAK signaling pathway

- [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40:199. doi: 10.1186/s13046-021-01999-3.
- [14] 陈畅, 杨淑雅, 刘宝怡, 等. SLC39A13 基因的泛癌分析[J]. *中国医学工程*, 2022, 30: 26-33.
- [15] Faukunaka A, Fukada T, Bhin J, *et al.* Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- β expression [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13: e1006950. doi: 10.1371/journal.pgen.1006950.
- [16] Chen Z, Gordillo-Martinez F, Jiang L, *et al.* Zinc ameliorates human aortic valve calcification through GPR39 mediated ERK1/2 signalling pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117:820-835.
- [17] 滕天明, 黄进勇, 薛雨辰, 等. 高盐诱导左心室舒张功能障碍大鼠心肌 Zip13 表达增高[J]. *临床荟萃*, 2020, 35: 589-594.
- [18] Hara T, Yamada I, Ohashi T, *et al.* Role of Scl39a13/ZIP13 in cardiovascular homeostasis[J]. *PLoS One*, 2022, 17: e0276452. doi: 10.1371/journal.pone.0276452.
- [19] Lawson R, Maret W, Hogstrand C. Prolonged stimulation of insulin release from MIN6 cells causes zinc depletion and loss of β -cell markers [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 49: 51-59.
- [20] 江天铎, 程欣欣, 徐哲龙. 锌转运体 ZIP13 在小鼠肝脏缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *天津医科大学学报*, 2022, 28:459-465.
- [21] Sun B, Ma J, Te L, *et al.* Zinc-Deficient diet causes imbalance in Zinc homeostasis and impaired autophagy and impairs semen quality in mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201:2396-2406.
- [22] Wang J, Cheng X, Zhao H, *et al.* Downregulation of the zinc transporter SLC39A13 (ZIP13) is responsible for the activation of CaMKII at reperfusion and leads to myocardial ischemia/reperfusion injury in mouse hearts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 152:69-79.
- [23] 陈春梅, 葛品, 郭翀. 人体铁代谢及其调控因素 [J]. *基础医学与临床*, 2022, 42:818-823.
- [24] Xue J, Li G, Ji X, *et al.* Drosophila ZIP13 over-expression or transferrin1 RNAi influences the muscle degeneration of Pink1 RNAi by elevating iron levels in mitochondria [J]. *J Neurochem*, 2022, 160:540-555.