

M12B金属蛋白酶家族的结构与生物学功能

吴梓旭 黄丽娜 王冬梅*
(福建师范大学生命科学学院, 福州 350117)

摘要 降解细胞外基质的锌依赖性内肽酶M12B属于基质金属蛋白酶超家族, 主要包括ADAM、ADAMTS、SVMP等三类, M12B具有四个不同功能的结构域, 包括保守的金属蛋白酶结构域、类解整合素结构域、特异性的ADAM_CR结构域和富含半胱氨酸结构域。不同的模块化结构域赋予M12B蛋白不同的功能活性, 分别负责细胞表面蛋白脱落、ECM降解和毒蛇毒液蛋白出血活性的维持, M12B蛋白借由不同的特异性功能参与不同的疾病调控。该文系统阐述M12B不同成员的结构特征、功能以及相关疾病与调控机制, 探讨医学治疗与药物开发研究进展。

关键词 M12B; 结构域模块化; 金属蛋白酶; 疾病调控

The Structure and Biological Functions of the M12B Metalloproteinase Family

WU Zixu, HUANG Lina, WANG Dongmei*
(College of Life Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract M12B metalloprotease belongs to the MMP protein family, which is zinc-dependent endopeptidases that degrade the extracellular matrix, mainly includes ADAM, ADAMTS and SVMP. M12B has four different functional domains, including a conserved metalloprotease catalytic domain, a class of integrin-like domain, a specific ADAM_CR domain and a domain rich in cysteine. Different modular structures give M12B protease different functional activities, which are responsible for the shedding of cell surface proteins, ECM degradation and the maintenance of the haemorrhagic activity of snake venom proteins. M12B proteins are involved in different disease regulation through different specific functions. This article systematically describes the structural characteristics, functions, related diseases and regulatory mechanisms of different M12B members, and discusses the research progress of medical treatment and drug development.

Keywords M12B; domain modularity; metalloproteinase; disease regulation

金属蛋白酶M12家族B亚群(metalloproteinase M12 subfamily B, M12B)属于基质金属蛋白酶超家族(matrix metalloproteinase, MMP)成员, 简称M12B金属蛋白酶家族(M12B metalloprotease family)或M12B, 是一类能够降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中多种成分的锌依赖性内肽酶, 成员主要包括解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and

metalloproteinase, ADAM)、含I型血小板结合蛋白基序的解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)、蛇毒金属蛋白酶(snake venom metalloproteinase, SVMP)等^[1]。M12B结构包含保守的金属蛋白酶结构域(metalloproteinase domain, M domain, 又称M结构域)、类解整合素结构域(disintegrin domain, D

收稿日期: 2026-02-03 接受日期: 2026-05-09

福建省自然科学基金(批准号: 2022J01636)资助的课题

*通信作者。Tel: 0591-22868195, E-mail: dmwang@fjnu.edu.cn

Received: February 3, 2026

Accepted: May 9, 2026

This work was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2022J01636)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868195, E-mail: dmwang@fjnu.edu.cn

domain, 又称D结构域)、特异性的ADAM_CR结构域和富含半胱氨酸结构域(cysteine-rich domain, C domain, 又称C结构域)^[2]。不同结构域赋予M12B多样功能, 参与细胞迁移、组织重塑、炎症反应等生理和病理过程。近年来, 随着结构生物学、空间多组学等技术的快速发展, 对M12B的研究正经历从静态酶学表征向动态时空网络调控转变^[3-4]。M12B已不再被视为孤立的基质降解工具, 而被进一步证实为连接胞外基质力学信号转导与胞内转录程序的核心枢纽。M12B功能失调是多种重大疾病的重要驱动因素, 异常表达或活性改变会导致ECM稳态破坏和信号通路紊乱, 进而直接导致恶性肿瘤、组织纤维化及退行性病变等病理状态^[5-6]。本文通过系统梳理M12B家族结构及功能最新研究进展, 探讨作用机制及靶向策略应用价值。

1 M12B蛋白家族结构

1.1 ADAM蛋白

早在1992年, 研究人员发现受精素 α 和 β 作为前体合成一个类似M结构域和一个D结构域, 并在随后的一系列研究中将受精素定义为锌依赖的ADAM, 首次揭示其在细胞黏附和信号转导中的潜在作用^[7-10]。ADAM是一类具有跨膜结构域的细胞表面糖蛋白, 由33个蛋白成员组成。如图1A所示, 其结构从N-端到C-端具有多个不同功能的结构域^[11]: 主要包含M结构域、D结构域、C结构域和表皮生长因子结构域(epidermal growth factor domain, EGF domain)、疏水跨膜片段(hydrophobic transmembrane segment, TM)和细胞质尾结构域(cytoplasmic tail domain, Cyt domain, 又称Cyt结构域), 这些结构域由短接头片段连接。D结构域与C结构域在序列上进一步分为2个子域, 分别为Da、Ds和Cw、Ch。大多数ADAM成员均包含这些结构域, 仅EGF结构域在ADAM10与ADAM17两个成员中缺乏^[12]。如图1B所示, ADAM蛋白的D结构域与C结构域紧密连接并通过大量二硫键形成稳定保守的刚性结构, 并且二硫键间的间隔与数量严格保守, 使得ADAM蛋白部分结构也严格保守, 该区域也被定义为更具严格意义的ADAM_CR域^[12]。除了结构域层面的多样性外, 蛋白质翻译后剪接也是ADAM蛋白结构功能多样化的原因之一, 如ADAM9与ADAM12在选择性地将TM片段和细胞质尾剪接后产生与癌细胞侵袭有关

的变体ADAM9-S与ADAM12-S^[13-14]; 通过剪接还能去除更多结构域形成ADAM28-S和仅由M结构域和一个短的D结构域构成的ADAMDEC-1^[15-16]。

1.2 ADAMTS蛋白

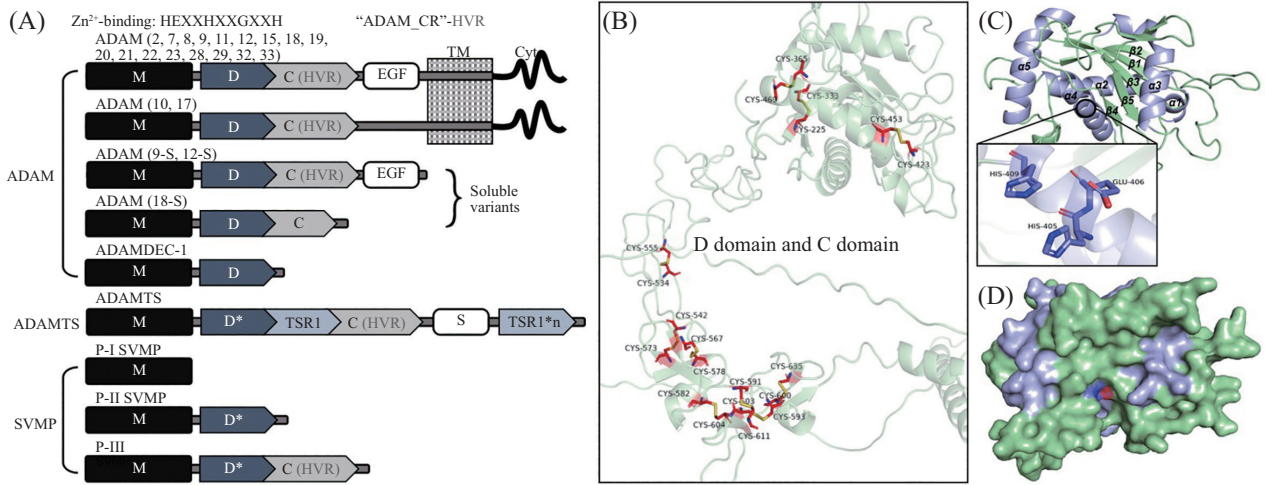
人类ADAMTS家族包含19个成员以及3个新发现的ADAMTSL(ADAMTS-like)^[17]。ADAMTS蛋白结构在C-端存在若干血小板反应蛋白1型基序(thrombospondin-1 repeat, TSR1), 替代了ADAM的TM结构域和Cyt结构域, 起到分泌蛋白酶的作用^[18]。ADAMTS属于M12B家族中的分泌型多域锌金属内肽酶, 如图1A所示, 核心结构包含: 具有保守的锌离子结合位点的M结构域、含多个TSR1并决定底物特异性与蛋白定位的羧基端辅助结构域、间隔区(space region, Sp)以及两个标志性ADAM_CR结构域。与ADAM蛋白的区别在于ADAMTS蛋白存在两个ADAM_CR结构域, 首个ADAM_CR结构域位于M、C结构域之间, 第二个位于C结构域C-端, 并由于ADAMTS缺乏传统D结构域将首个ADAM_CR结构域所在区域命名为D*结构域^[12], 并且若存在多个TSR1则在C结构域前形成一个TSR1再将其余TSR1置于间隔区后。D*结构域通过ADAM_CR结构域与M结构域形成互作, 进而触发应答反应, 如ADAMTS13通过D*结构域与M结构域的互作激活ADAMTS13底物FRET-血管性血友病因子73(von willebrand factor 73, vWF73)的催化活性, 同时二者间形成一个二硫键稳定结构并在其催化过程中发挥重要作用^[19]。鉴于结构功能的差异, 近年来的研究将ADAMTS蛋白以不同的底物与功能将其分类为多个亚群: 能够降解聚集蛋白聚糖的蛋白聚糖酶(如ADAMTS1、4、5、8、9、15、20)、能够参与胶原纤维组装的前胶原N-蛋白酶(ADAMTS2、3、14)、具有调控凝血稳态能力的vWF裂解酶(ADAMTS13)以及一组功能尚未明确亚群分类的孤儿酶(ADAMTS6、10、16~19)^[19-20]。

1.3 SVMP蛋白

SVMP是蝰蛇、蝮蛇毒液中的关键成分, 根据分子大小与结构的不同可分为P-I、P-II、P-III三类^[21]。如图1A和图1B所示, 三种SVMP均含有保守性的M结构域, 但在结构进化上存在巨大差异: P-I(仅含M结构域)、P-II(仅含M结构域和D结构域)、P-III(含M结构域、D结构域和C结构域, 类似ADAM蛋白)^[22], 不同SVMP蛋白在ADAM_CR结构域上由不同数量的二硫键形成稳定连接, P-III型与膜锚定的ADAM

的外域同源^[23], 因此与ADAM蛋白具有高度相似的分区定义。P-I、P-II、P-III的结构逐渐复杂, 蛋白功能活性也逐渐增强, ADAM_CR结构域高度保守, 因此该结构域成为M12B蛋白除了M结构域之外的第二个特征结构。SVMP是导致局部或全身出血的主要因素, 能够激活纤维蛋白酶原、凝血酶原或Factor X的活性, 抑制血小板聚集来干扰止血系统^[23-24]。P-III

含有C末端结构域, 这不仅赋予其更强的靶向全身的能力, 而且具有更多样化的特异活性功能, TAKE-DA^[12]的研究揭示P-III凭借其Cys等结构域特异性锚定基底膜(basal membrane, BM)及ECM的关键组分, 与蛋白酶域协同高效水解IV型胶原等关键成分, 最终引发强烈的微血管出血效应。M12B结构比较如表1所示。



A: 每个结构域以不同颜色表示。M结构域、D结构域、C结构域、EGF结构域、TM和Cyt结构域依次出现于不同成员的结构中, 其中ADAMTS的D结构域不具有经典的“类整合素”三级结构, 以“D*”表示, 另外仅有部分成员的C结构域上存在ADAM_CR结构域(HVR); B: ADAM17的D结构域与C结构域, 标记为浅绿色, 二硫键分布于该结构域外周区域使得该结构域形成稳定的刚性结构; C: ADAM17的M结构域, 包含5个β-片、4个长α-螺旋和1个短N-端α-螺旋, 其中锌结合基序位于N-端第四个α-螺旋上; D: ADAM17 M结构域的Surface图, 活性位点附近形成了空腔。

A: each domain is shown in a different color. The M domain, D domain, C domain, EGF domain, TM and Cyt domain appeared in the structure of different members in turn. Among them, the D domain of ADAMTS did not have the classical “disintegrin like” tertiary structure, which was indicated by “D*”; B: the D domain and C domain of ADAM17, marked in light green, and disulfide bonds are distributed in the periphery of the domain to form a stable rigid structure; C: the M domain of ADAM17, containing five β-sheets, four long α-helices and one short N-terminal α-helix with a zn-binding motif on the fourth N-terminal α-helix; D: surface plot of the ADAM17 M domain with cavities formed near the active site.

图1 M12B蛋白酶结构域结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of the M12B protease domain structure

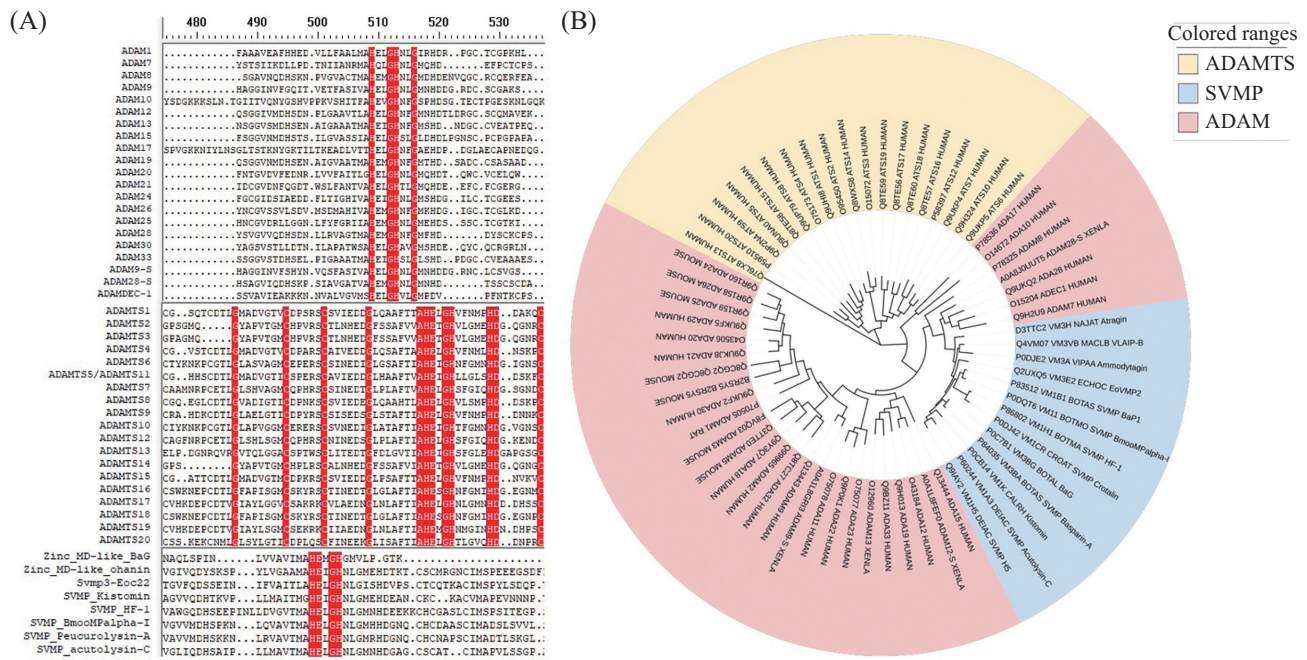
表1 M12B家族的蛋白结构

Table 1 Protein structures of the M12B family

分类	核心结构域	特殊结构域	功能	相关成员
Classification	Core domain	Special domain	Fuction	Relative member
ADAM	Pro-M-D	C-EGF-TM-Cyt	Protein structures of the M12B family	ADAM8, 9, 12, 15, 19, 20, 21, 28, 33
		C-EGF-TM-Cyt		ADAM2, 7, 11, 18, 22, 23, 29, 32
		C-EGF-TM		ADAM10, 17
		Different splicing processes	Cancer cell invasion	ADAM9-S, 12-S, 28-S, ADAMDEC-1
ADAMTS	Pro-M-D*	TSR1-C-S-TSR1*n	Matrix remodeling (degradation of vWF/COMP)	ADAMTS
SVMP	M	-	Hemorrhagin toxin	P-I
	M-D	-		P-II
	M-D	C		P-III

“-”表示P-I与P-II两种分类不存在特殊结构域。

“-” indicates that neither P-I nor P-II has a specific domain.



A: M12B蛋白的三大主要类别(即ADAM、ADAMTS和SVMP)成员进行序列比对。其中,包括锌结合基序的高度保守序列以红色高亮标示。每个比对条目均直接使用GenBank登录号。ADAM1: P70505; ADAM8: P78325; ADAM9: Q13443; ADAM10: O14672; ADAM12: O43184; ADAM13: O12960; ADAM15: Q13444; ADAM17: P78536; ADAM19: Q9H013; ADAM20: O43506; ADAM21: Q9UKJ8; ADAM24: Q9R160; ADAM25: Q9R159; ADAM26: Q9R158; ADAM28: Q9UKQ2; ADAM30: Q9UKF2; ADAM33: Q9BZ11; ADAM9-S: A0A1L8GR13; ADAM12-S: A0A1L8FEF0; ADAM28-S: A0A8J0UUT5; ADAMDEC-1: O15204; ADAMTS1: Q9UHI8; ADAMTS2: O95450; ADAMTS3: O15072; ADAMTS4: O75173; ADAMTS5: Q9UNA0; ADAMTS6: Q9UKP5; ADAMTS7: Q9UKP4; ADAMTS8: Q9UP79; ADAMTS9: Q9P2N4; ADAMTS10: Q9H324; ADAMTS12: P58397; ADAMTS13: Q76LX8; ADAMTS14: Q8WXS8; ADAMTS15: Q8TE58; ADAMTS16: Q8TE57; ADAMTS17: Q8TE56; ADAMTS18: Q8TE60; ADAMTS19: Q8TE59; ADAMTS20: P59510; Basparin-A: P84035; BaG: P0C7B1; Bmoompalpai: P0DQT6; Ammodotyagin: P0DJE2; Deinagkistrodon acutus H5: Q9IAY2; Acutolysin-C: P60244; Bothrops HF-1: P86802; BaP1: P83512; EoVMP2: Q2UXQ5; Atragin: D3TTC2; VLAIP-B: Q4VM07; Kistomin: P0CB14; B: M12B金属蛋白酶家族不同成员的系统发育树, ADAM以粉色标记, ADAMTS以黄色标记, SVMP以蓝色标记。

A: members of the three major classes of M12B proteins (ADAM, ADAMTS, and SVMP) were sequenced. Among them, highly conserved sequences including zinc-binding motifs are highlighted in red. GenBank accession Number was used directly for each alignment entry. ADAM1: P70505; ADAM8: P78325; ADAM9: Q13443; ADAM10: O14672; ADAM12: O43184; ADAM13: O12960; ADAM15: Q13444; ADAM17: P78536; ADAM19: Q9H013; ADAM20: O43506; ADAM21: Q9UKJ8; ADAM24: Q9R160; ADAM25: Q9R159; ADAM26: Q9R158; ADAM28: Q9UKQ2; ADAM30: Q9UKF2; ADAM33: Q9BZ11; ADAM9-S: A0A1L8GR13; ADAM12-S: A0A1L8FEF0; ADAM28-S: A0A8J0UUT5; ADAMDEC-1: O15204; ADAMTS1: Q9UHI8; ADAMTS2: O95450; ADAMTS3: O15072; ADAMTS4: O75173; ADAMTS5: Q9UNA0; ADAMTS6: Q9UKP5; ADAMTS7: Q9UKP4; ADAMTS8: Q9UP79; ADAMTS9: Q9P2N4; ADAMTS10: Q9H324; ADAMTS12: P58397; ADAMTS13: Q76LX8; ADAMTS14: Q8WXS8; ADAMTS15: Q8TE58; ADAMTS16: Q8TE57; ADAMTS17: Q8TE56; ADAMTS18: Q8TE60; ADAMTS19: Q8TE59; ADAMTS20: P59510; Basparin-A: P84035; BaG: P0C7B1; Bmoompalpai: P0DQT6; Ammodotyagin: P0DJE2; Deinagkistrodon acutus H5: Q9IAY2; Acutolysin-C: P60244; Bothrops HF-1: P86802; BaP1: P83512; EoVMP2: Q2UXQ5; Atragin: D3TTC2; VLAIP-B: Q4VM07; Kistomin: P0CB14; B: phylogenetic tree of the different members of the M12B metalloproteinase family, ADAM is marked in pink, ADAMTS in yellow, and SVMP in blue.

图2 M12B金属蛋白酶家族不同成员的序列比对与系统发育树

Fig.2 Sequence alignment of different members of M12B metalloproteinase family

1.4 催化与调控的保守基序

M12B蛋白的活性依赖于金属结合序列,该序列位于M结构域。如图1C和图1D所示,M结构域具有保守的分子拓扑结构,由五个 β -片、四个长 α -螺旋和一个短N-端 α -螺旋组成。 $\alpha 4$ 下方形成一个空腔,内部的金属结合序列通过特定的碱基与金属离子形成配位键,从而结合金属离子。比如ADAM蛋白M结构域的锌结合序列(HEXXHXXGXXH,如图2A中的序列比对)的三个赖氨酸通过配位键与金属

离子稳定结合,进而在金属离子存在的情况下,激活ADAMs蛋白的活性^[12],该序列常位于M结构域的其中一个长 α -螺旋上。此外,M12B蛋白还存在钙结合序列,包括Ca²⁺-binding I(E/D201, D285, D/E/N391)、Ca²⁺-binding II(XCGNXXXEXGEXCD)、Ca²⁺-binding III[CDXX(E/D)XCXGXXXX(D/N)]三种,分别位于M、Da、Ds结构域^[12]。不同成员带有不同种类、不同数量的金属结合序列,如ADAM8含有一个锌结合序列和三个钙结合序列,ADAM2含有三个钙结合

序列,没有锌结合序列。图2B中M12B家族系统进化树展示了结构域模块化促使ADAM、ADAMTS和SVMP等三大分支的分化,ADAM保留完整的膜锚定模块,维持了细胞表面蛋白加工的核心功能而聚集为同一分支。ADAMTS通过获得TSR1结构域和ADAM_CR结构域的特化,形成独立的分泌型ECM蛋白酶分支,其中ADAM和ADAMTS人源的蛋白成员优先聚为一支,小鼠同源物形成另一支,表明ADAM和ADAMTS在哺乳动物分化后经历了物种特异性基因复制与功能分化,而SVMP由于保守的MDC结构域与ADAM7、ADAM28及ADAMDEC-1具有更近的亲缘关系,以结构域类型聚类形成分支而非以蛇类的物种聚类。物种因素对ADAMAD-AMTS的影响表现为物种内旁系同源基因的保守聚类,而对SVMP的影响则表现为跨物种的相似结构毒素辐射进化。

VAN WART等^[25]探讨了MMPs中“半胱氨酸开关”激活机制的一般适用性,“半胱氨酸开关”假说描述了MMPs家族酶原的一种激活机制。MMPs合成后以潜伏或无活的酶原形式存在,通过“半胱氨酸开关”将其酶活性激活。N末端半胱氨酸残基的巯基结合活性位点并阻断与 Zn^{2+} 的结合,因此在切割巯基配位键后 Zn^{2+} 才能结合活性位点进而激活MMPs的活性。研究发现,人溶血素-3酶原、MMP-28等均在弗林蛋白酶的酶切作用下转变为具有酶活性的成熟结构进而行使功能^[26-27]。2023年一项研究通过冷冻电镜结构首次解析人源ADAM17/iRhom2复合物结构,结果显示ADAM17前肽结构域中Cys184巯基和活性位点结合直接阻断活性中心与 Zn^{2+} 的结合,实验中对Cys184进行突变致死导致酶原自发激活,而iRhom2胞外域结合ADAM17前肽结构域并在弗林蛋白酶切割之前始终维持酶活抑制状态^[28]。此外,MMPs家族还存在“钙离子开关”激活机制对其酶活进行调节,如ADAMTS4的S2'-环中Asp311和Asp312羧基侧链与 Ca^{2+} 形成配位键从而协助ADAMTS酶原的激活^[29]。

2 核心功能与调控

2.1 ADAM蛋白

ADAM蛋白成员最多,参与调控的信号通路最为广泛。ADAM17通过水解肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、表皮生长因子(epidermal

growth factor, EGF)等多种底物来调控增殖、迁移等关键的细胞过程。TNF- α 在免疫反应调节中起重要作用,作为跨膜蛋白能够诱导免疫系统迅速对入侵的病原体作出反应^[30]。如图3A所示,锌结合序列结合 Zn^{2+} ,在弗林蛋白酶切割Cys184硫原子的配位键后激活ADAM17,继而参与调节TNF- α 所触发的级联反应。当TNF- α 从胞外表面脱落过程发生失调时,ADAM17能够作为TNF- α 转化酶调节体内TNF- α 水平,进而发挥抗炎效果^[31-32]。TNF- α 参与多种信号通路的调控,如图3A所示,TNF- α 通过激活靶细胞TNFR1而激活I κ B激酶复合物,导致I κ B的降解,使NF- κ B转移入核,促进成骨细胞和滑膜细胞中RANKL的表达,同时抑制OPG的生成,调节RANK-RANKL-OPG通路的平衡进而参与病变关节周围骨破坏、引发骨代谢疾病,甚至导致胰岛素抵抗和糖代谢紊乱^[33];当TNF- α 脱落失调时,胞内相关信号调动激活ADAM17的信号以调节TNF- α 脱落水平。此外,ADAM17在EGFR/MAPK通路中同样发挥重要作用,EGF与肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)二聚化引发一系列细胞反应从而促进肿瘤细胞增殖、转移和侵袭。ADAM17在催化EGF脱落的同时,能够激活EGFR以及相应的信号通路,阻止肿瘤转移^[34]。ADAM10作为Notch信号通路的核心切割酶发挥功能,在膜上特异性识别Notch受体的胞外域(Notch extracellular domain, NECD),于其S2位点进行水解并释放出NECD使跨膜区暴露;随后 γ -分泌酶复合物在S3位点对跨膜区进行切割,随之释放具有转录活性的Notch胞内域(Notch intracellular domain, NICD),NICD转运入核并激活下游靶基因从而调控细胞分化^[35]。NICD入核同时结合Wnt通路中转录因子TCF7L2的启动子,上调TCF7L2的表达并增强 β -catenin/TCF复合体活性,驱动下游促癌基因转录,激活促肿瘤信号,ADAM10功能缺失将导致Notch信号通路中断,引发微血管内表皮细胞发育异常^[36-37]。

2.2 ADAMTS蛋白

ADAMTS蛋白家族缺乏解整合素结构域,但特有的TSR1赋予其特异性功能,如ADAMTS13的主要功能是切割vWF多聚体。在凝血过程中,血浆蛋白vWF起关键性的作用,但其分子量过大会导致血小板异常聚集,从而形成血栓^[38]。如图3B所示,M结构域在 Ca^{2+} 存在下,通过水解方式切割vWF位于A2结构域上Tyr-1605和Met-1606之间的肽键^[39],将大分

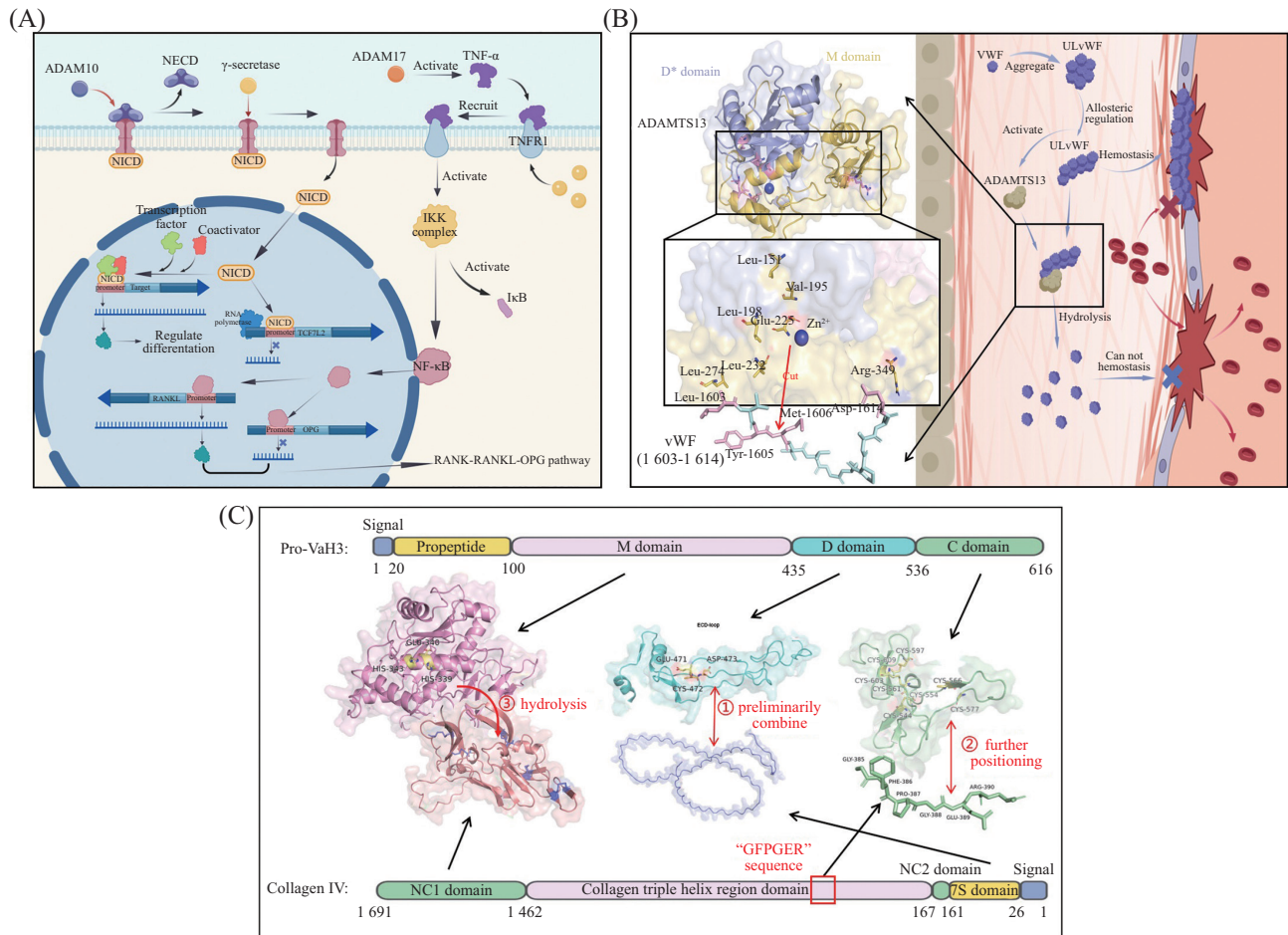


图3 M12B蛋白成员参与细胞内信号通路的调控

Fig.3 M12B protein members participate in the regulation of intracellular signaling pathways

子vWF多聚体裂解为合适的大小,从而防止血栓的形成^[39]。ADAMT13的活性受到vWF的构象、Ca²⁺的存在以及剪切应力等多种因素的影响。当vWF处于正常构象时,切割活性较低。当vWF受到剪切应力或Ca²⁺的作用时,其构象发生改变,暴露出切割位点增强切割活性。ADAMTS13通过Exosite 1和

Exosite 3协同锁定底物,驱动Zn²⁺激活水分子亲核攻击肽键,进而完成水解。被切割的vWF失去与血小板结合的能力,无法导致血栓形成,从而防止血栓性疾病的发生。ADAMTS13-vWF切割轴是微血管稳态的核心调控机制,其酶活的精密性源于构象依赖的底物识别与金属离子介导的水解反应^[40]。在PGE2的

刺激作用下ADAMTS1分泌增多,进而促进ECM的降解、神经生长以及加剧肿瘤发生,加速神经胶质瘤侵袭性神经元网络形成^[41]。大量研究报道ADAMTS突变(ADAMTS10、ADAMTS17、ADAMTSL2和ADAMTSL4)会导致特定结缔组织疾病^[42-44],如ADAMTS10的Ala25残基错义突变会影响ADAMTS10信号肽酶的切割,降低ADAMTS10的分泌,引发隐性Weill-Marchesani综合征^[45]。

2.3 SVMP蛋白

SVMP是蛇毒中的关键致病成分,其结构域的多样性导致在诱发疾病时具有不同的作用机制和毒性强度。P-III因含M结构域、D结构域和C结构域具有强底物识别与结合能力,如Barnettlysin-III能够高效靶向并占据细胞膜整合素位点($\alpha 5 \beta 1$),干扰ECM中多种成分的黏附与迁移,抑制血小板的聚集,同时使得M结构域高效水解这些结构骨干蛋白,导致微血管壁变薄、失去弹性,最终引发微血管破裂^[46]。如图3C所示,VaH3是*Vipera ammodytes*毒液中的主要出血源,能够特异性地识别并结合BM与ECM的关键组分(如胶原蛋白IV、FN和巢蛋白),并作为锌金属蛋白酶通过水解肽键来降解胶原蛋白IV和纤连蛋白(fibronectin, FN)。研究发现VaH3通过D结构域上的ECD-loop初步识别并结合胶原蛋白IV的7S结构域,随后由C结构域进一步锚定胶原三螺旋区的“GFPGER”序列,最后M结构域精准切割NC1结构域的 $\alpha 1$ 链和 $\alpha 2$ 链Arg461位点。此外,VaH3特异性切割纤维蛋白原 α 链的Lys413-Leu414肽键降解纤维蛋白原、切割Factor X重链生理激活位点上游的Ser211-Leu212、Asp213-Leu214和Gly216-Leu217位点,通过对BM、ECM关键成分的切割削弱毛细血管壁的机械稳定性、降低有活性的Factor Xa水平,导致毛细血管出血和凝血障碍^[47]。

P-II由M、D结构域组成双域结构,如*Trimeresurus mucrosquamatus*毒液中的纤维蛋白酶TM-1、TM-2、TM-3,由D结构域上的底物结合口袋特异性靶向纤维蛋白原的 α 链与 β 链上的相应切割位点P并以最适构象相互结合,随后活性中心的锌离子切割多个P位点上的肽键,使血液中的纤维蛋白原浓度急剧下降,导致体内无法生成纤维蛋白凝块封堵伤口而抑制凝血^[48]。P-I仅含M结构域,其出血活性和靶向能力显著减弱,通常只能造成局部组织破坏,难以形成大面积的出血斑块,如*Gloydius halys brevicau-*

*us*毒液的Brevilysin L4存在多个暴露的外位点,这些位点能够结合纤维蛋白原A α 链的多个特定肽键并定位到Brevilysin L4含Zn²⁺的活性中心,水解肽键位点将A α 链断裂成多个小片段,最终导致机体血液无法凝结;在这个过程中,Brevilysin L4并非发挥与P-III、P-II同样剧烈的酶活作用,而是协同放大毒液整体危害性,造成间接的抗凝影响^[49]。矛头蝮蛇(*Bothrops asper*)蛇毒中的BaP1则类似大型SVMP在M结构域存在多个亚口袋,在空间结构上与底物蛋白特定氨基酸序列高度匹配,结合后催化Zn²⁺切割靶点肽键,随后瓦解血管基底膜、增强其通透性,血浆蛋白和液体大量渗出到组织间隙导致水肿或瘀斑,同时引发凝血障碍、肌肉组织缺氧坏死、释放TNF- α 炎症介质等一系列症状^[50]。

3 疾病机制与靶向策略

3.1 肿瘤微环境调控者

3.1.1 ADAM9/12/17 M12B蛋白的活性还能够通过内源性抑制机制对其活性进行调控。金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)家族中的TIMP-3对ADAM17活性的抑制作用^[51]与ADAM17发挥抗炎症、抗肿瘤效果不同,在胰岛素瘤中,TIMP-3基因的异常改变可能与肿瘤的发生和发展有关;研究表明,TIMP-3的表达下调可能导致ADAM17的活性增加,从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[52]。近年来ADAM9和ADAM12在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生和转移中的作用受到越来越多的关注,其生物学功能得到广泛研究。ADAM9通过降解ECM成分破坏基底膜,促进结直肠癌细胞的侵袭和迁移^[53];在结直肠癌细胞中切割肾上腺素B以抑制Akt通路,同时上调Wnt信号,促进细胞迁移和侵入^[54]。NF- κ B信号通路对炎症、细胞存活和转移至关重要,ADAM12通过激活NF- κ B信号通路在结直肠癌转移中发挥关键作用^[55]。最近研究通过解析MEF2A、ADAM12和NF- κ B之间的调节轴阐述了结直肠癌CRC转移的关键机制,MEF2A结合ADAM12启动子区域上调ADAM12,激活NF- κ B通路并促进MMP-9和VEGF等促转移基因的表达,进一步增强CRC细胞迁移和侵袭能力^[56-57]。此外,研究发现ADAM12与胃癌的免疫浸润和肿瘤进展有关^[58]。这些研究体现了ADAM9和ADAM12通过蛋白水解和非蛋白水解机制促进CRC转移。

3.1.2 ADAMTS18 近年来在多种癌症中发现ADAMTS18具有重要作用,如在乳腺癌的发展过程中降解FN等ECM成分^[59]。FN是ECM中的关键蛋白,帮助细胞与周围环境建立连接,发挥细胞黏附、迁移、信号转导等作用。ADAMTS18降解FN会破坏细胞与基质之间的相互作用,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[60]。Hippo通路主要调控细胞的增殖、凋亡和组织稳态,在正常情况下, FN通过与Hippo通路中的转录共激活因子YAP(Yes-associated protein)和PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)相互作用,抑制它们的活性,防止其进入细胞核并激活下游基因^[61]。当FN被ADAMTS18降解后,这种抑制作用被解除, YAP和TAZ得以进入细胞核,激活与细胞增殖、自我更新和干细胞特性相关的基因表达。

ADAMTS18在乳腺癌中高表达能够显著增强肿瘤的侵袭性和转移能力。重庆市第六人民医院呼吸内科研究团队报道了ADAMTS18通过降解FN,解除FN对YAP/TAZ的抑制,从而激活Hippo通路,促进乳腺癌干细胞的自我更新和增殖,形成乳腺干细胞巢^[62]。这种机制不仅加重了肿瘤细胞的恶性表型,还可能促进肿瘤的复发和耐药性。此外,ADAMTS18还可能与其他信号通路相互作用进一步增强其抑癌作用^[63]。已有实验证实ADAMTS18与多种抑癌因子存在协同作用,当ADAMTS18缺乏时,细胞内异常累积层状蛋白LN α 5、FN、I型胶原(type I collagen, Coll)等ECM成分激活促癌因子并引发下游通路异常。如导致整合素持续激活胞外受体,增强PI3K/AKT、ERK、JNK信号通路活性,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭,显著增加EGFR2阳性乳腺癌肿瘤发生和转移风险^[64]。

3.2 出血与血栓疾病

3.2.1 SVMP P-III主要通过其MDC结构域模块的多个结构域协同作用诱导危及生命的出血症状,能够有效水解血管基底膜(vascular basement membrane, VBM)的结构骨干——IV型胶原,导致微血管破裂。M结构域的存在使P-III具备蛋白水解活性,但D结构域和C结构域的协同作用同样关键, D结构域和C结构域是必不可少的靶向和锚定单元^[65]。D结构域结合内皮细胞上的整合素位点(如 α 2 β 1、 α 5 β 1等),并可能直接与胶原蛋白相互作用。C结构域表现出高亲和力,常依赖于Ca²⁺,与IV型胶原和其他BM组分

(如层粘连蛋白和硫酸肝素蛋白聚糖)结合^[66]。D、C结构域的协同使M结构域最佳地定位在密集排列的胶原IV网络上。这种多点锚定扭曲了胶原结构,使其明显更容易被M结构域水解,而避免被非出血性P-I类SVMP中分离的M结构域水解。IV型胶原的有效降解,能够增强MDC结构域的协同作用,削弱VBM的结构完整性^[67]。同时, D结构域干扰整合素介导的细胞黏附有助于内皮细胞脱离受损的基底膜。在丧失结构支持(胶原溶解)和细胞锚定的双重攻击下,微血管壁上产生间隙,发生血浆渗漏与红细胞逃逸,导致中毒时观察到特征性出血病理^[68]。该研究证实完整MDC模块的存在对于这种破坏性的出血活动至关重要, SZTEITER^[69]等的研究进一步验证这一机制,并探索靶向MDC结构域开发更有效的抗出血疗法,阻断关键的初始锚定步骤。

3.2.2 ADAMTS13 ADAMTS13是唯一负责切割超大型vWF(unusually large von willebrand factor, ULvWF)多聚合体的蛋白酶,当ADAMTS13缺乏时,对vWF的调节将发生失调,进而影响vWF所参与的信号级联放大反应,最终将引发血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)^[70]。当其活性低于正常水平的10%时, ULvWF多聚体能够逃逸ADAMTS13的调节^[71]。暴露的A1结构域能够在剪切力下以高亲和力结合血小板GPIb α 受体,导致这些未裂解的多聚体具有高黏附性^[72]。随后积累的ULvWF多聚体通过GPIb α 自发结合并激活循环血小板,在微血管内皮上形成异常的血小板聚集体,血小板聚集体将结合vWF形成更大的聚集体,随之物理阻塞小血管,并最终导致血管中发生机械性溶血、缺血性器官损伤、消耗性血小板减少症等^[73-74]。根据病理生理的三重特征将TTP的临床分类及定义划分为三类:微血管病溶血性贫血(microangiopathy hemolytic anemia, MAHA)、缺血性终末器官功能障碍、严重的血小板减少症^[75]。从本质上, TTP首先由于缺乏ADAMTS13导致ULvWF裂解失败而发生病理性多聚,随后血小板在剪切应力下无节制黏附、聚集,最终引发弥散性富血小板微血栓,症状表现为微血管闭塞以及溶血、缺血、器官衰竭等特征。

3.3 基于M12B模块化结构的功能异常干预策略

为维持细胞/机体稳态,针对M12B功能异常的干预措施聚焦于其模块化结构:开发小分子抑制剂(如TMI-1、INCB7839)抑制ADAM17,抑制炎症和肿

瘤进展^[76-77];设计金属离子螯合剂或竞争性底物类似物(如Aggrecanase抑制剂GLPG1972)靶向M结构域阻断ADAMTS4/5从而保护软骨^[78];应用重组ADAMTS13蛋白(rADAMTS13)替代治疗TTP^[79];使用抗TSR1单抗(如抗-ADAMTS5抗体GSK2394002)靶向TSR1阻断其与ECM结合,抑制病理性降解^[80];针对SVMP开发中和抗体(如针对Bothrops asper SVMP的IgG)或抑制性多肽模拟其底物结合域(如vWF A2域肽段竞争性抑制RVV-X)^[81];应用开发抗vWF纳米抗体Caplacizumab靶向病理性底物,阻断超大vWF多聚体结合血小板,能够快速控制TTP^[82];使用抗纤维蛋白原抗体或凝血因子替代对抗SVMP的促出血效应^[83]。增强TIMP-3的表达或稳定性以调节内源性抑制系统,广泛抑制ADAM/ADAMTS的过度活化(基因治疗探索中);利用 $\alpha 2$ -巨球蛋白捕获并清除循环中的SVMP^[84]。

目前,靶向M12B的干预策略从传统的替代疗法(如血浆置换)发展为基于结构生物学的精准靶向治疗,而相比于传统靶向M结构域活性中心的治疗手段,以其他结构域的底物识别与定位的功能同样能够作为疾病治疗的突破口,如通过小分子/抗体靶向M结构域或底物识别域来抑制酶活性(如ADAM17抑制剂),靶向ADAM17胞外域精准调控其脱落活性防止底物释放引发的病理状况,ADAM10、ADAM17由于EGF受体受损无法调控细胞生长发育的问题也在对其胞外域结构调控后得以解决^[31,85-86]。采用重组蛋白替代的方式补充功能缺陷,研发rADAMTS13治疗难治性获得性TTP、针对活性位点S214研发靶向ADAMTS7胞外域的ADAMTS7重组肽疫苗(ATS-7vac)治疗心血管疾病^[87-89]。基于ADAMTSs蛋白的结构功能开发针对性抗体、抑制剂、激活剂正逐渐成为治疗热点,如选择性激活抑癌型ADAMTS(如ADAMTS8、9、18)能抑制肿瘤生长,或基于基因治疗针对ADAMTS2、10、13等成员诱发的遗传性缺陷疾病等。毒蛇咬伤导致出血、局部组织坏死与凝血功能障碍已有抗蛇毒血清治疗^[90],但单价抗原结合片段存在覆盖范围窄、成本高的局限;而迟发性出血和过敏反应同样存在临床挑战。英国XIE等^[91]联合使用SVMP成员(marimastat等)抑制剂和磷脂酶A2抑制剂实现了体内保护,并提出小分子毒素抑制剂将是未来开发治疗毒蛇咬的入院前疗法的有前景的药物;此外,针对多种SVMPs结构保守区域开

发广谱抑制剂、利用噬菌体展示等技术筛选高亲和力抗SVMPs抗体、通过中和抗体靶向底物阻断病理级联或是针对抗外源性毒素制备SVMP特异性抗毒血清或工程化抑制剂等手段或许能够成为未来更安全、广谱的治疗策略^[92-93]。

4 总结与展望

近年来的研究揭示结构域模块化是M12B蛋白家族成员功能多样性的核心,其中核心结构域是M12B蛋白家族保守的结构域,构成水解活性和初步细胞识别的基础。特异性结构域则在不同成员中存在差异,功能异常会引发关节炎、炎症性肠病、肿瘤生长转移、微血管血栓形成等。随着AI药物设计、纳米技术等领域发展,M12B金属蛋白酶家族对骨关节炎、动脉粥样硬化、TTP等疾病可能实现精准治疗。尽管rADAMTS13治疗TTP、开发ADAMTS7胞外域疫苗、SVMPs单价Fab片段开发、多重抑制剂联用等手段已解决多种M12B蛋白诱发的症状,但功能双重性和组织特异性仍然是需要解决的关键科学问题。目前,M12B金属蛋白酶超家族的结构解析与功能研究面临多重机遇。冷冻电镜与AI驱动的结构预测技术可揭示M12B的动态构象特征;PROTAC及分子胶降解策略为靶向ADAM或ADAMTS成员开发高选择性蛋白降解剂提供了新途径;蛋白质组学与CRISPR筛选相结合有助于系统阐明底物谱及生物学功能;单细胞多组学与空间转录组技术则为实现细胞类型特异性调控奠定基础;此外,基于SVMP的D结构域设计的多肽药物在抗血栓、抗肿瘤等领域展现出潜在转化价值。未来,蛋白质工程技术应用的拓展,为疾病治疗开辟新途径。

参考文献 (References)

- [1] YANG H F, KHALIL R A. ADAM and ADAMTS disintegrin and metalloproteinases as major factors and molecular targets in vascular malfunction and disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2022, 94: 255-363.
- [2] KINI R M, EVANS H J. Structural domains in venom proteins: evidence that metalloproteinases and nonenzymatic platelet aggregation inhibitors (disintegrins) from snake venoms are derived by proteolysis from a common precursor [J]. *Toxicon*, 1992, 30: 265-93.
- [3] PETRI A, KIM H J, XU Y X, et al. Crystal structure and substrate-induced activation of ADAMTS13 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3781.
- [4] DEL AMO-MAESTRO L, SAGAR A, POMPACH P, et al. An

- integrative structural biology analysis of von willebrand factor binding and processing by ADAMTS-13 in solution [J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(13): 166954.
- [5] LÜ P, ZHANG Y B, WU W J, et al. Pan-cancer analysis identifies ADAM12 as a prognostic biomarker and indicator of immune infiltration in glioma [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 6314.
- [6] YANG K, LI Y S, SONG K, et al. ADAM22 enhances lymphatic metastasis and epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma cells through integrin signaling [J]. *Med Oncol*, 2025, 42(7): 236.
- [7] BLOBEL C P, MYLES D G, PRIMAKOFF P, et al. Proteolytic processing of a protein involved in sperm-egg fusion correlates with the acquisition of fertilization competence [J]. *Cell Biol*, 1990, 111(1): 69-78.
- [8] WOLFSBERG T G, BAZAN J F, BLOBEL C P, et al. The precursor region of a protein active in sperm-egg fusion contains a metalloprotease and a disintegrin domain: structural, functional, and evolutionary implications [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(22): 10783-7.
- [9] PRIMAKOFF P, HYATT H, TREDICK-KLINE J, et al. Identification and purification of a sperm surface protein with a potential role in sperm-egg membrane fusion [J]. *Cell Bio*, 1987, 104(1): 141-9.
- [10] HITE L A, JIA L G, BJARNASON J B, et al. cDNA sequences for four snake venom metalloproteinases: structure, classification, and their relationship to mammalian reproductive proteins [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 308(1): 182-91.
- [11] TAKEDA S, IGARASHI T, MORI H, et al. Crystal structures of VAP1 reveal ADAMs' MDC domain architecture and its unique C-shaped scaffold [J]. *EMBO J*, 2006, 25(11): 2388-96.
- [12] TAKEDA S. ADAM and ADAMTS family proteins and snake venom metalloproteinases: a structural overview [J]. *Toxins*, 2016, 8(5): 155.
- [13] FRY J L, TOKER A. Secreted and membrane-bound isoforms of protease ADAM9 have opposing effects on breast cancer cell migration [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 8187-98.
- [14] 段欠欠. 分泌型去整合素金属蛋白酶ADAM12S促进小细胞肺癌细胞增殖和转移的分子机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [15] ZHAO L L, LIU W, WANG F. Research progress on ADAM28 in malignant tumors [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 566.
- [16] WANG X C, GAO F, CHENG C, et al. Knockdown of ADAM-DEC1 ameliorates ox-LDL-induced endothelial cell injury and atherosclerosis progression [J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 24(1):1.
- [17] PORTER S, CLARK I M, KEVORKIAN L, et al. The ADAMTS metalloproteinases [J]. *Biochem*, 2005, 386(1): 15-27.
- [18] KELWICK R, DESANLIS I, WHEELER G N, et al. The ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) family [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 113.
- [19] MARKHAM-LEE Z, MORGAN N V, EMSLEY J, et al. Inherited ADAMTS13 mutations associated with thrombotic thrombocytopenic purpura: a short review and update [J]. *Platelets*, 2023, 34(1): 2138306.
- [20] MIERKE C T. The versatile roles of ADAM8 in cancer cell migration, mechanics, and extracellular matrix remodeling [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11, 1130823.
- [21] OYAMA E, TAKAHASHI H. Structures and functions of snake venom metalloproteinases (SVMP) from protobothrops venom collected in Japan [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1305.
- [22] KANG T S, GEORGIEVA D, GENOV N, et al. Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis [J]. *FEBS J*, 2011, 278(23): 4544-76.
- [23] FOX J W, SERRANO S M. Timeline of key events in snake venom metalloproteinase research [J]. *Proteom*, 2009, 72(2): 200-9.
- [24] FOX J W, SERRANO S M. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprolysin family of metalloproteinases [J]. *Toxicon*, 2005, 45(8): 969-85.
- [25] VAN WART H E, BIRKEDAL-HANSEN H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(14): 5578-82.
- [26] PEI D, WEISS S J. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen [J]. *Nature*, 1995, 375(6528): 244-7.
- [27] LOHI J, WILSON C L, ROBY J D, et al. Epilysin, a novel human matrix metalloproteinase (MMP-28) expressed in testis and keratinocytes and in response to injury [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(13): 10134-4.
- [28] LU F F, ZHAO H T, DAI Y X, et al. Cryo-EM reveals that iRhom2 restrains ADAM17 protease activity to control the release of growth factor and inflammatory signals [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(11): 2152-65.
- [29] MOSYAK L, GEORGIADIS K, SHANE T, et al. Crystal structures of the two major aggrecan degrading enzymes, ADAMTS4 and ADAMTS5 [J]. *Protein Sci*, 2008, 17(1): 16-21.
- [30] BLACK R A, RAUCH C T, KOZLOSKY C J, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells [J]. *Nature*, 1997, 385(6618): 729-33.
- [31] ROSSELLO A, NUTI E, FERRINI S, et al. Targeting ADAM17 sheddase activity in cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(16): 1908-27.
- [32] MOSS M L, JIN S L, MILLA M E, et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- α [J]. *Nature*, 1997, 385(6618): 733-6.
- [33] 陈昱铭. TNF- α 对人滑膜细胞RANKL、OPG mRNA表达的影响[D]. 汕头: 汕头大学, 2009.
- [34] HUANG Y, BENAICH N, TAPE C, et al. Targeting the sheddase activity of ADAM17 by an anti-ADAM17 antibody D1(A12) inhibits head and neck squamous cell carcinoma cell proliferation and motility via blockage of bradykinin-induced HERs transactivation [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(7): 702-14.
- [35] SAKAMOTO K, JIN S P, GOEL S, et al. Disruption of the endopeptidase ADAM10-Notch signaling axis leads to skin dysbiosis and innate lymphoid cell-mediated hair follicle destruction [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2321-37.
- [36] XIANG Z, WANG Y W, MA X, et al. Targeting the NOTCH2/ADAM10/TCF7L2 axis-mediated transcriptional regulation of wnt pathway suppresses tumor growth and enhances chemosensitivity in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(3): e2405758.
- [37] CAOLO V, DEBANT M, ENDESH N, et al. Shear stress activates ADAM10 sheddase to regulate Notch1 via the Piezo1 force sensor in endothelial cells [J]. *eLife*, 2020, 9: e50684.
- [38] ZHOU M Y, DONG X C, BALDAUF C, et al. A novel calcium-

- binding site of von Willebrand factor A2 domain regulates its cleavage by ADAMTS13 [J]. *Blood*, 2011, 117(17): 4623-31.
- [39] TSAI H M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion [J]. *Blood*, 1996, 87(10): 4235-44.
- [40] LIU L J, CHEN S S, HU D J, et al. Von willebrand factor in ecmo: a dynamic modulator of hemorrhage and thrombosis [J]. *Shock*, 2025, 64(3): 291-302.
- [41] WANG L, LIU Q C, ZHANG Z B, et al. Prostaglandin E-driven dedifferentiation of Schwann cells leads to perineural invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2026, 11(1): 122.
- [42] LE GOFF C, MORICE-PICARD F, DAGONEAU N, et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1119-23.
- [43] MORALES J, AL-SHARIF L, KHALIL D S, et al. Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(5): 558-68.
- [44] AHARM D, SATO TS, KOHILAN A, et al. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(2): 274-8.
- [45] KUTZ W E, WANG L W, DAGONEAU N, et al. Functional analysis of an ADAMTS10 signal peptide mutation in Weill-Marchesani syndrome demonstrates a long-range effect on secretion of the full-length enzyme [J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(12): 1425-34.
- [46] SCHLUGA P H C, LARANGOTE D, DE MELO A M, et al. A novel P-III metalloproteinase from bothrops barnetti venom degrades extracellular matrix proteins, inhibits platelet aggregation, and disrupts endothelial cell adhesion via $\alpha 5\beta 1$ integrin receptors to arginine-glycine-aspartic acid (RGD)-containing molecules [J]. *Toxins*, 2024, 16(11): 486.
- [47] SAJEVIC T, LEONARDI A, KOVACIC L, et al. VaH3, one of the principal hemorrhagins in *Vipera ammodytes ammodytes* venom, is a homodimeric P-IIIc metalloproteinase [J]. *Biochimie*, 2013, 95(6): 1158-70.
- [48] HUANG K F, HUNG C C, CHIOU S H. Characterization of three fibrinolytic proteases isolated from the venom of Taiwan habu (*Trimeresurus mucrosquamatus*) [J]. *Biochem Mol Biol Int*, 1993, 31(6): 1041-50.
- [49] DESHIMARU M, ICHIHATA M, HATTORI T, et al. Primary structure of brevilysin L4, an enzymatically active fragment of a disintegrin precursor from *Gloydius halys brevicaudus* venom [J]. *Toxicon*, 2005, 45(5): 571-80.
- [50] WATANABE L, SHANNON J D, VALENTE R H, et al. Amino acid sequence and crystal structure of BaP1, a metalloproteinase from *Bothrops asper* snake venom that exerts multiple tissue-damaging activities [J]. *Protein Sci*, 2003, 12(10): 2273-81.
- [51] 关伟强. 虎杖苷通过上调SIRT1介导TIMP3-ADAM17信号在糖尿病血管内皮保护作用的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [52] FIORENTINO L, CAVALERA M, MENINI S, et al. Loss of TIMP3 underlies diabetic nephropathy via FoxO1/STAT1 interplay [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3): 441-55.
- [53] PARK Y L, PARK S Y, OH H H, et al. A disintegrin and metalloprotease 12 promotes tumor progression by inhibiting apoptosis in human colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1927.
- [54] CHANDRASEKERA P, PERFETTO M, LU C, et al. Metalloprotease ADAM9 cleaves ephrin-B ligands and differentially regulates Wnt and mTOR signaling downstream of Akt kinase in colorectal cancer cells [J]. *Biol Chem*, 2022, 298(8): 102225.
- [55] PIOTROWSKI K B, BLASCO L P, SAMSOE-PETERSON J, et al. ADAM12 expression is upregulated in cancer cells upon radiation and constitutes a prognostic factor in rectal cancer patients following radiotherapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(10): 1369-81.
- [56] 李中信, 贾漪涛, 马顺茂, 等. 结直肠癌组织NF- κ B和MMP-9表达与腹腔微转移关系的初步探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*(LI Z X, JIA Y T, MA S M, et al. Significance of NF- κ B and MMP-9 expressions in peritoneal micrometastases of colorectal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*), 2008, 15(13): 1014-7.
- [57] XIAO Q, GAN Y, LI Y, et al. MEF2A transcriptionally upregulates the expression of ZEB2 and CTNNB1 in colorectal cancer to promote tumor progression [J]. *Oncogene*, 2021, 40(19): 3364-77.
- [58] ZHU H, JIANG W, ZHU H X, et al. Elevation of ADAM12 facilitates tumor progression by enhancing metastasis and immune infiltration in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(5): 51.
- [59] ATACA D, AOUAD P, CONSTANTIN C, et al. The secreted protease Adams18 links hormone action to activation of the mammary stem cell niche [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1571.
- [60] 聂佳慧. 金属蛋白酶ADAMTS18在HER2阳性乳腺癌发生中的作用研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2024.
- [61] 张轶. ADAMTS8基因抑制乳腺癌MDA-MB-453细胞的增殖、迁移和侵袭并促进凋亡的机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [62] XU H, XIAO Q, FAN Y, et al. Epigenetic silencing of ADAMTS18 promotes cell migration and invasion of breast cancer through AKT and NF- κ B signaling [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1399-408.
- [63] GUO X H, LI J T, ZHANG H W, et al. Relationship between ADAMTS8, ADAMTS18, and ADAMTS20 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) expressions and tumor molecular classification, clinical pathological parameters, and prognosis in breast invasive ductal carcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3726-35.
- [64] NIE J H, DANG S Y, ZHU R, et al. ADAMTS18 deficiency associates extracellular matrix dysfunction with a higher risk of HER2-positive mammary tumorigenesis and metastasis [J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 19.
- [65] OYAMA E, TAKAHASHI H. Structures and functions of snake venom metalloproteinases (SVMP) from protobothrops venom collected in Japan [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1305.
- [66] PINYACHAT A. Comparative studies of structural and functional properties of snake venom metalloproteinases [J]. *Med Assoc Thai*, 2016, 99(1): 76-88.
- [67] OLAOBA OT, KARINA DOS SANTOS P, SELISTRE-DE-ARAÚJO HS, et al. Snake venom metalloproteinases (SVMPs): a structure-function update [J]. *Toxicon X*, 2020, 7: 100052.
- [68] SANTANA H M, IKENOHUCHI Y J, SILVA M D S, et al. BjussuMP-II, a venom metalloproteinase, induces the release and

- cleavage of pro-inflammatory cytokines and disrupts human umbilical vein endothelial cells [J]. *Chem Biol Interact.* 2024, 394: 110986.
- [69] SZTEITER S S, DIEGO I N, ORTEGON J, et al. Examination of the efficacy and cross-reactivity of a novel polyclonal antibody targeting the disintegrin domain in SVMPS to neutralize snake venom [J]. *Toxins*, 2021, 13(4): 254.
- [70] BENJAMIN R J. A conceptual framework for managing iTTP [J]. *Blood*, 2021, 137(14): 1845-6.
- [71] KREMER HOVINGA J A, HEED S R, SKOWRONSKA M, et al. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 16(4): 618-29.
- [72] FURLAN M, ROBLES R, SOLENTHALER M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 1997, 89(9): 3097-103.
- [73] DJULBEGOVIC M, TONG J, XU A, et al. Adding caplacizumab to standard of care in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(10): 2132-42.
- [74] 黄铭, 唐宁, 张驰, 等. 血栓性血小板减少性紫癜患者的实验室指标与死亡风险分析[J]. *中华检验医学杂志*(HUANG M, TANG N, ZAHNG C, et al. Analysis of laboratory parameters and death risk in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*), 2022, 45(10): 1076-82.
- [75] SCULLY M, CATALANT S, COPPO P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 312-22.
- [76] MEZIL L, BERRUYEREYURRE-POUYET C, CABAUD O, et al. Tumor selective cytotoxic action of a thiomorpholin hydroxamate inhibitor (TMI-1) in breast cancer [J]. *PLoS One*. 2012, 7(9): e43409.
- [77] YUAN F, LI D, LI C, et al. ADAM17 is an essential attachment factor for classical swine fever virus [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(3): e1009393.
- [78] BREBION F, GOSMINI R, DEPREZ P, et al. Discovery of GLPG1972/S201086, a potent, selective, and orally bioavailable ADAMTS-5 inhibitor for the treatment of osteoarthritis [J]. *Med Chem*, 2021, 64(6): 2937-52.
- [79] SCULLY M, ANTUN A, CATALAND S R, et al. Recombinant ADAMTS13 in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(17): 1584-96.
- [80] LARKIN J, LOHR T A, ELEFANTA L, et al. Translational development of an ADAMTS-5 antibody for osteoarthritis disease modification [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(8): 1254-66.
- [81] SARMIENTO K, ZAMBRANO J, GALVIS C, et al. Immunochemical recognition of bothrops rhombeatus venom by two polyvalent antivenoms [J]. *Toxins*, 2024, 16(3): 152.
- [82] DJULBEGOVIC M, TONG J, XU A, et al. Adding caplacizumab to standard of care in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2023; 7(10): 2132-42.
- [83] LEVY J H, GOODNOUGH L T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding [J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1387-93.
- [84] 袁方, 贾俊婷, 马玉媛. α 2-巨球蛋白的分子机制研究进展[J]. *军事医学*(YUAN F, JIA J T, MA Y Y. Research progress in the molecular mechanism of α 2-macroglobulin [J]. *Military Medical Sciences*), 2025, 49(5): 396-400.
- [85] GROTZINGER J, LORENZEN I, DUSTERHOFT S, et al. Molecular insights into the multilayered regulation of ADAM17: the role of the extracellular region [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(11 Pt B): 2088-95.
- [86] SOMMER A, KORDOWSKI F, BUCH J, et al. Phosphatidylserine exposure is required for ADAM17 sheddase function [J]. *Nat Commun*, 2016, 1(7): 11523.
- [87] APTE S S. ADAMTS proteins: concepts, challenges, and prospects [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2043: 1-12.
- [88] LAURENCE J. Recombinant ADAMTS13 for immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4): 383.
- [89] MA Z H, MAO C F, CHEN X, et al. Peptide vaccine against ADAMTS-7 ameliorates atherosclerosis and postinjury neointima hyperplasia [J]. *Circulation*, 2023, 147(9): 728-42.
- [90] GLANVILLE J, BELLIN M, PLETNEV S, et al. Snake venom protection by a cocktail of varespladib and broadly neutralizing human antibodies [J]. *Cell*, 2025, 188(12): 3117-34.
- [91] XIE C, ALBULESCU LO, BITTENBINDER M A, et al. Neutralizing effects of small molecule inhibitors and metal chelators on coagulopathic *Viperinae* snake venom toxins [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(9): 297.
- [92] FERNANDES I, ASSUMPÇÃO G G, SILVEIRA C R, et al. Immunochemical and biological characterization of monoclonal antibodies against BaP1, a metalloproteinase from *Bothrops asper* snake venom [J]. *Toxicon*, 2010, 56(6): 1059-65.
- [93] MENZIES S K, CLARE R H, XIE C, et al. In vitro and in vivo preclinical venom inhibition assays identify metalloproteinase inhibiting drugs as potential future treatments for snakebite envenoming by *Dispholidus typus* [J]. *Toxicon X*, 2022, 14: 100118.