



# 内质网硒蛋白的研究进展

刘红梅, 黄开勋\*, 徐辉碧

生物无机化学与药物湖北省重点实验室; 华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

\*通讯作者, E-mail: hxxzrf@hust.edu.cn

收稿日期: 2013-10-24; 接受日期: 2013-11-17; 网络版发表日期: 2014-02-25

doi: 10.1360/032013-318

**摘要** 硒是哺乳动物必需的一种微量营养元素, 主要以硒代半胱氨酸的形式存在于各种硒蛋白中, 硒的主要生物功能通过硒蛋白实现. 在 25 种哺乳动物硒蛋白中, 有 7 种硒蛋白位于内质网, 分别为 2 型脱碘酶、15-kDa 硒蛋白、硒蛋白 M、硒蛋白 T、硒蛋白 K、硒蛋白 S 和硒蛋白 N. 除了 2 型脱碘酶外, 对其余内质网硒蛋白知之甚少. 最近一些研究显示, 一些内质网硒蛋白在氧化还原平衡调节、蛋白质折叠质量控制、错误折叠蛋白从内质网逆向转运至胞质、Ca<sup>2+</sup>稳态调节、内质网应激调节及炎症调节等过程中发挥作用. 本文介绍了每种内质网硒蛋白的结构、功能及其生理和病理作用的一些最新研究进展, 并对未来需要研究的内容进行了展望.

**关键词**

内质网  
2 型脱碘酶  
15-kDa 硒蛋白  
硒蛋白 M  
硒蛋白 T  
硒蛋白 K  
硒蛋白 S  
硒蛋白 N

## 1 引言

硒是哺乳动物必需的微量营养元素之一, 主要以硒代半胱氨酸(Sec)的形式存在于各种硒蛋白中, 其主要生物功能通过硒蛋白实现. 通过生物信息学和实验的方法已从人类基因组中发现了 25 种硒蛋白, 一些新硒蛋白结构、生物功能的确定及其与疾病的关系是该领域的研究重点<sup>[1]</sup>.

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是哺乳动物细胞中极为重要的细胞器, 其功能包括: 合成并转移分泌蛋白和跨膜蛋白, 膜转运, 合成磷脂、固醇、糖及其他分子, 储存 Ca<sup>2+</sup>并调控 Ca<sup>2+</sup>释放. 同时, 内质网腔也是真核生物细胞中蛋白质折叠、二硫键形成、N-连接的糖基化和糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白加成的主要场所. 在内质网内的分子伴侣(如 78 kDa 葡萄糖调节蛋白(GRP78)、钙联结蛋白及钙网蛋白)和巯基-二硫键氧化还原酶(如内质网蛋白 57 (ERp57)及蛋白二硫键异构酶)的帮助下, 多肽能够正确折叠形成成熟蛋白结构. 未能正确折叠的蛋白会被内质网质量

控制机制识别出, 然后通过内质网相关蛋白降解(ER-associated protein degradation, ERAD)机制从内质网腔逆向转移到细胞质中被降解掉<sup>[2]</sup>.

在 25 种人体硒蛋白中, 7 个硒蛋白位于内质网, 分别为 2 型脱碘酶(DI2)、15-kDa 硒蛋白(Sep15)、硒蛋白 M (SelM)、硒蛋白 T (SelT)、硒蛋白 K (SelK)、硒蛋白 S (SelS)和硒蛋白 N (SelN) (表 1). 内质网硒蛋白可以分为两类: 第一类包括 DI2、Sep15、SelM 和 SelT, 它们均含有硫氧还蛋白(Trx)样折叠, 这是巯基-二硫键氧化还原酶最普遍的特征, 有利于催化依赖于巯基的氧化还原反应; 第二类包括 SelK、SelS 和 SelN, 这些蛋白的 Sec 残基均在 C-端. 除了 2 型脱碘酶外, 对于其他内质网硒蛋白的结构和功能未知或知之甚少, 对这些内质网硒蛋白中 Sec 的作用更是未知<sup>[3]</sup>. 研究内质网硒蛋白结构和功能及两者间的关系非常重要, 这有利于更深入了解硒的生物学功能及硒对人体健康的重要性. 一些最新研究显示, 这些内质网硒蛋白在氧化还原平衡调节、蛋白质折叠质量控

表1 内质网硒蛋白的结构特征

硒蛋白	Sec 的位置 (蛋白质长度)	蛋白质二级结构特征 <sup>a)</sup>
DI2	133 (272)	
Sep15	93 (165)	
SelM	48 (145)	
SelT	36 (195)	
SelK	92 (94)	
SelS	188 (189)	
SelN	458 (590)	

a) 红色标记的 U 表示 Sec 残基

表2 内质网硒蛋白(可能)的生物功能

硒蛋白	(可能的)功能或主要结果
DI2	催化 T <sub>4</sub> 脱碘生成有激素活性的 T <sub>3</sub>
Sep15	具有氧化还原酶的功能; 参与蛋白质折叠质量控制
SelM	具有氧化还原酶的功能; Ca <sup>2+</sup> 稳态调节
SelT	Ca <sup>2+</sup> 稳态调节; 氧化还原平衡调节
SelK	氧化还原平衡调节; Ca <sup>2+</sup> 稳态调节; 参与 ERAD 机制; 炎症反应调节
SelS	内质网应激调节; 参与 ERAD 机制; 具有还原酶和过氧化物酶的功能; 炎症反应调节
SelN	基因突变可导致 SEPN1 相关的肌肉病; 是鱼尼丁受体(ryanodine receptor, RyR)的辅因子, 参与 Ca <sup>2+</sup> 稳态调节

制、ERAD、Ca<sup>2+</sup>稳态调节、内质网应激调节及炎症调节等过程中发挥作用(表 2)。本文将对每种内质网硒蛋白的结构、功能及其生理、病理作用的最新研究进行较详细的介绍, 并对未来的研究进行了展望。

## 2 含硫氧化蛋白样折叠的内质网硒蛋白

含硫氧化蛋白样折叠的内质网硒蛋白包括 2 型脱碘酶、硒蛋白 T、15-kDa 硒蛋白和硒蛋白 M。

### 2.1 2 型脱碘酶

DI2 是研究得最清楚的内质网硒蛋白(具体参阅综述性文献[3])。它能够催化 3,5,3',5'-四碘甲状腺氨酸(T<sub>4</sub>)转化为有生物活性形式的 3,5,3'-三碘甲状腺氨酸(T<sub>3</sub>)。DI2 不仅是激活 T<sub>4</sub> 的主要脱碘酶, 同时还能

催化逆 T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) 的单脱碘反应。T<sub>3</sub> 能够有效地结合到细胞核甲状腺激素受体上, 调节 T<sub>3</sub> 相关基因的转录。多种发育和新陈代谢过程均受此调节影响。

人 DI2 单体(31 kDa, 272 个氨基酸)是单跨膜蛋白, 它的一段短的 N-端区域位于内质网腔内, 而起催化作用的球状区域在细胞质中(表 1)。DI2 的 N-端区域具有信号肽和内质网膜驻留作用。所有脱碘酶(包括 DI1、DI2 和 DI3)的活性位点均含有一个 SxxU 模序, 且周围的结构域相同, 氨基酸序列具有同源性。DI2 的催化区有两个 Trx 样折叠(ββ和ββα模序), 这两个折叠被 α-L-艾杜糖苷酶(IDUA)样序列分隔开。这个 IDUA 样序列是 T<sub>4</sub> 与酶活性中心结合所必需的。在脱碘酶家族中, DI2 的 cDNA 所特有的特征是具有两个框内 TGA 密码子。第二个 TGA 密码子是 Sec 的插入位置。然而, 该 Sec 以及其后的 7 个 C-端氨基酸既不

必需, 对脱碘反应也不起关键作用, 目前对第二个 Sec 的特定作用仍未知。

DI2 在同源二聚体状态下才是具有活性的酶, 这是因为只有在二聚体状态下, 每个活性中心才能形成正确的构象。三种脱碘酶的催化机理可能为: 首先生成碘化酶, 然后某种未知的内源性还原剂将碘化酶还原, 释放出碘。由于位于内质网的 DI2 更靠近细胞核, 使其催化产生的具有生物活性的  $T_3$  比由细胞膜上的 DI1 催化产生的  $T_3$  更容易与细胞核甲状腺激素受体结合。这被认为是细胞为从转录和翻译水平高效调控  $T_3$  相关基因而进化的一种机制。

对于小鼠, 由 DI2 产生的甲状腺激素对耳蜗发育和听力很重要, 对甲状腺激素不足条件下的脑发育尤其重要。在人体内, DI2 是垂体前叶、甲状腺、骨骼、心肌、胎盘和棕色脂肪组织中  $T_3$  的重要来源, 是成人中枢神经系统中唯一的 5'-脱碘酶。关于 DI2 合成和降解的调节、DI2 调节的甲状腺激素信号途径、DI2 敲除和转基因鼠模型以及 DI2 在发育和能量代谢中的作用可参阅文献[4-8]。

## 2.2 硒蛋白 T

人 SelT (22 kDa, 195 个氨基酸) 有两个 Trx 样折叠模序:  $\beta\alpha\beta$  和  $\beta\beta\alpha$ 。一个 CxxU 氧化还原模序在  $\beta\alpha\beta$  模序里, 这两个 Trx 样折叠模序被一个疏水的  $\alpha$  螺旋 (87~102 号氨基酸序列) 分割开 (表 1)<sup>[9]</sup>, 该  $\alpha$  螺旋可能是 SelT 与内质网结合所必需的<sup>[10]</sup>。

采用 Northern 印迹技术在所有被检测的成年鼠组织中均检测到 SelT mRNA, 其中, 肾脏中的 mRNA 水平最高, 其次是脑、心脏、胸腺和睾丸<sup>[9]</sup>。实时荧光定量 PCR 分析显示, 在小鼠睾丸、大鼠睾丸和垂体前叶 SelT 的 mRNA 水平最高<sup>[11]</sup>。大鼠胚胎原位杂交实验显示, SelT 在 E14 和 E21 发育阶段广泛表达<sup>[10]</sup>。SelT 广泛分布在胚胎发育的早期、后期和成年期的现象表明, SelT 在不同组织中发挥了基本性和普遍性的功能。

目前, 对 SelT 的功能仍然未知。Anouar 课题组<sup>[10]</sup>最初研究发现, SelT 在神经肽垂体腺苷酸环化酶-活化多肽 (PACAP) 诱导的  $Ca^{2+}$  动员和神经内分泌物的分泌中发挥调节作用。PACAP 可诱导大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞分化, 调节神经肽的分泌。他们发现, PACAP 和环单磷酸腺苷 (cAMP) 诱导 PC12 细胞快速且长时间地表达 SelT。在 PC12 细胞中过表达含有

Sec 的 SelT 会增加胞内  $Ca^{2+}$  浓度, 而过表达 Sec 突变为丙氨酸的 SelT 使 SelT 增加胞内  $Ca^{2+}$  的作用受到抑制, 这意味着 SelT 可以通过氧化还原机制调节  $Ca^{2+}$  稳态。相反, SelT 基因沉默能够抑制 PACAP 诱导的胞内  $Ca^{2+}$  升高, 降低生长激素的分泌。这些结果提示, SelT 或许通过调节  $Ca^{2+}$  稳态参与到 PACAP 激活的信号途径中。但是, 目前对 SelT 的靶标物以及与 SelT 关联的胞内  $Ca^{2+}$  通道尚不清楚。之后, 该课题组<sup>[12]</sup>研究发现, PACAP 诱导 SelT 表达仅发生在神经、内分泌和代谢组织发育及再生过程中, 表明 SelT 可能在神经、内分泌和代谢组织的发育及抗应激过程中发挥保护作用, 尤其是抗氧化损伤作用。另外, Sengupta 等<sup>[13]</sup>报道, 将小鼠成纤维细胞中 SelT 基因敲除后细胞黏附能力下降, 一些氧化还原酶基因表达增加, 表明 SelT 可能参与氧化还原平衡调节和细胞黏附。

## 2.3 15-kDa 硒蛋白和硒蛋白 M

人 Sep15 (18 kDa, 165 个氨基酸) 和 SelM (16 kDa, 145 个氨基酸) 有 31% 的序列同源性。对这两种蛋白在哺乳动物组织的表达模式分析显示, Sep15 和 SelM 的组织分布虽然不同, 但是也有部分重叠。Sep15 在前列腺、睾丸、脑、肝脏和肾脏中表达水平很高, 而 SelM 在大脑中的表达水平最高<sup>[14, 15]</sup>。Sep15 和 SelM 的 N-端均有一个内质网信号肽, 该信号肽在蛋白进入内质网后被裂解, 且在具有氧化还原活性的 CxxU (SelM) 或 CxU (Sep15) 模序内有一个 Sec 残基 (表 1)。另外, Sep15 蛋白的 N-端有一个明显的富含半胱氨酸 (Cys) 结构域。SelM 没有该 Cys 富含区域, 但是与 Sep15 明显不同的是, 其 C-端有一个内质网驻留信号肽。结构研究显示, Sep15 和 SelM 均有一个 Trx 样折叠结构, 推测这两个硒蛋白可能是 Trx 超家族中成员, 具有氧化还原酶的功能<sup>[16]</sup>。

### 2.3.1 Sep15

Sep15 通过其 N-端 Cys 富含区与 UDP-葡萄糖: 糖蛋白葡萄糖基转移酶 (UGGT) 形成 1:1 的紧密复合物<sup>[17]</sup>。UGGT 位于内质网, 作为分子伴侣参与了内质网中蛋白质折叠的质量控制。UGGT 的功能主要是作为折叠传感器, 它可以启动错误折叠糖蛋白同钙联结蛋白 (CNX) 和蛋白质二硫键异构酶 ERp57 结合。然而, 最近的一项研究证明, UGGT 也可直接协助 CNX 底物折叠<sup>[18]</sup>。Sep15 和 UGGT 的紧密结合提示, Sep15

有作为蛋白质二硫键异构酶发挥功能的可能性, 其作用靶标可能是与 CNX 结合的错误折叠糖蛋白, 从而起到参与蛋白质折叠质量控制的作用。

Sep15 的氧化还原电势是通过重组果蝇的 Sep15 进行确定的, 该重组蛋白并不是硒蛋白, 其活性中心含有一个 CxC 结构域。果蝇重组 Sep15 的氧化还原电势为  $-225\text{ mV}$ , 在已知的位于内质网协助蛋白质折叠的巯基依赖性氧化还原酶中, 这是最低的氧化还原电势<sup>[16]</sup>。有人提出, 内质网蛋白 ERdj5 是内质网中具有还原酶活性的主要酶<sup>[19]</sup>, 它负责还原错误折叠蛋白的二硫键。小鼠 ERdj5 的氧化还原电势与果蝇重组 Sep15 几乎相同(分别为  $-218$  和  $-225\text{ mV}$ ), 因此, 含有 Sec 的 Sep15 可以被认为是内质网中的强还原剂(硒-硫键通常比二硫键有更低的氧化还原电势)。由于内质网中没有像细胞质中的 Trx ( $-270\text{ mV}$ ) 一样的强还原剂, 因此, 能够还原 Sep15 和 ERdj5 这样低电势蛋白的还原剂仍然未知。到底是什么体系还原内质网硒蛋白中 Sec 和 Cys 间形成的硒-硫键? 这是阐明所有内质网硒蛋白功能均存在的亟待解决的问题。

Sep15 的表达水平受到内质网应激调节。衣霉素和蓝菌素诱导的适度内质网应激使 Sep15 表达上调, 然而, 由二硫苏糖醇和毒胡萝卜素诱导的过度内质网应激则导致 Sep15 被蛋白水解酶降解<sup>[20]</sup>。在小鼠脑组织中(包括海马和小脑), Sep15 与蛋白折叠质量控制机制中其他组分的表达模式相似<sup>[20]</sup>, 这进一步证明, Sep15 在糖蛋白折叠中发挥作用。

Kumaraswamy 等<sup>[15]</sup>首先研究了 Sep15 与癌症的关系。他们发现, 人 Sep15 基因位于染色体 1p31, 在癌症患者中该染色体经常发生缺失或突变。而且与正常细胞或组织相比, Sep15 在前列腺癌细胞和肝癌组织中的水平降低。Sep15 在恶化的肺、乳房、前列腺和肝组织中表达水平也降低。之后其他的一些研究也报道, Sep15 基因多态性(polymorphism)与结肠直肠癌、前列腺癌高发率显著相关<sup>[21, 22]</sup>。这些结果提示, Sep15 可能具有防癌作用。但是, 另一些研究结果却完全相反, 显示抑制 Sep15 的表达可以防止结肠癌<sup>[23, 24]</sup>。因此, Sep15 与癌症的关系还需进一步研究。另外, Kasaikina 等<sup>[25]</sup>研究发现, Sep15 缺乏可导致核性白内障。他们将小鼠 Sep15 基因中外显子 2 切除, 该外显子编码 Sep15 蛋白与 UGGT 结合的 Cys 富含区。这种 Sep15 基因敲除鼠可以合成突变的 mRNA, 但在任何组织以及胚胎成纤维细胞中均检测不到

Sep15 蛋白的截短体。结果发现, 在 Sep15 基因敲除小鼠发育过程中, 晶状体中突变的 Sep15 mRNA 越积越多, 同时晶状体发生病变形成核性白内障, 但是晶状体中氧化应激水平并没有显著升高, 相反, 肝组织中的氧化应激水平却轻微升高。因此, 他们认为, 核性白内障的形成是由于 Sep15 的缺乏导致晶状体中错误折叠蛋白增多<sup>[25]</sup>。

### 2.3.2 SelM

对过表达人 SelM 的转基因大鼠研究发现, SelM 过表达可降低大鼠血清  $\text{H}_2\text{O}_2$  水平、增加抗氧化酶活性。其中, 谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性在脑、肺、肝和肠组织中显著升高; 超氧化物歧化酶(SOD)活性在大脑皮层、海马和肠组织中显著升高, 但在心和肾中降低<sup>[26]</sup>。这些结果表明, SelM 也可能具有抗氧化、调节胞内氧化还原平衡的作用。

SelM 的结构中含有一个 CxxU 模序, 该模序能结合  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cd}^{2+}$  和  $\text{Hg}^{2+}$  等金属离子, 因此, SelM 还可能通过与  $\text{Zn}^{2+}$  和  $\text{Cu}^{2+}$  等离子的竞争性配位结合来维持这些微量金属离子的内稳态。Du 等<sup>[27]</sup>将 SelM 中的 Sec48 突变为 Cys48, 获得 SelM 的重组蛋白(SelM'), 发现 SelM' 可与  $\text{Zn}^{2+}$  以摩尔比 2:1 的比例结合, 进而抑制  $\text{Zn}^{2+}$  介导的  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta_{42}$ )聚集及  $\text{Zn}^{2+}$ -A $\beta_{42}$  诱导的神经细胞毒性和胞内活性氧物种(ROS)升高。

对小鼠 HT22 海马细胞、C8-D1A 小脑星型胶质细胞和原代培养的大脑皮层神经元的研究发现, SelM 过表达可抑制  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的 ROS 升高及细胞凋亡。相反, SelM 基因敲除使神经元细胞发生显著凋亡。而且, SelM 过表达还抑制了  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的胞内钙升高, 而 SelM 基因敲除使神经元胞内钙升高。这些结果表明, SelM 可能通过调节胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态保护脑组织免受氧化损伤<sup>[28]</sup>。这为早期研究观察到 SelM 可能抑制老年痴呆症<sup>[29]</sup>提供了一定的机理解释。但是, 最新研究报告, SelM 基因敲除的小鼠并没有认知障碍, 反而是变得肥胖, 表明 SelM 在体重和能量代谢调节中发挥作用<sup>[30]</sup>。因此, 关于 SelM 的生物功能及其与脑疾病的关系有待进一步研究。

## 3 Sec 残基在 C 端的内质网硒蛋白

Sec 残基在 C 端的内质网硒蛋白有 3 个, 分别为硒蛋白 K、硒蛋白 S 和硒蛋白 N。

### 3.1 硒蛋白 K

人 SelK (11 kDa, 94 个氨基酸) 是单跨膜整合蛋白, 其 N-端序列(约含 20 个氨基酸)在内质网腔内, C-端序列(含有保守的 M(A/G)GGUGR 模序)在细胞质中, 其中 92 位氨基酸为 Sec (表 1)<sup>[3]</sup>. SelK 含有多个可与信号蛋白结合的模序: 一个 Src 同源性 3 (SH3) 结构域结合序列, 一个次级非典型 SH3 结构域和一个假定的磷酸化位点(Ser 51)<sup>[31]</sup>.

对人类 8 种组织(心脏、脑、胎盘、肺、肝脏、骨骼肌、肾和胰腺)进行 RNA 印迹, 结果表明, SelK 在这些组织中广泛分布, 在心脏、骨骼肌和胰腺中的表达水平尤其高<sup>[32]</sup>. 2007 年的一项研究使用实时荧光定量 PCR 测定了小鼠组织中的 SelK 表达水平, 结果再次显示, 该蛋白广泛表达, 在睾丸中表达特别高, 小肠、肾、肝和脾脏中表达很高, 脑、心脏和肺中表达水平中等<sup>[11]</sup>. SelK 在生物体内有着广泛的组织分布, 这表明对许多细胞(即使不是全部)而言, SelK 在某种共同的生物学过程中发挥作用.

目前, 对 SelK 的生物功能知之甚少. 许彩民课题组<sup>[32]</sup>的研究成果显示, SelK 可能参与细胞内氧化还原平衡调节. 他们发现, 人 SelK 在新生大鼠心肌细胞中过表达可以减少 ROS 的产生并保护细胞免受由 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化损伤. 然而, 在该实验的描述中不能确定所使用的是含 Sec 的人 SelK 还是含 Cys 的人 SelK. Morozova 等<sup>[33]</sup>使用 RNA 干扰技术敲除果蝇胚胎和培养的果蝇 Schneider S2 细胞的 SelK 表达, 胚胎和 Schneider 细胞中的总体抗氧化能力并没有显著变化. 但应注意的是, 果蝇的硒蛋白在果蝇的抗氧化防御体系中并不起决定性作用. 由于抗氧化损伤是许多硒蛋白所共有的一种重要生物学功能, 因此, SelK 是否具有抗氧化损伤作用有待更加深入的研究.

研究发现, SelK 可能参与 Ca<sup>2+</sup>稳态调节和 ERAD 机制. 在激活的免疫细胞中, SelK 是促进 Ca<sup>2+</sup>从内质网流入细胞质的重要蛋白<sup>[34]</sup>. 本课题组之前的研究发现, SelK 是一个内质网应激调节蛋白, 可以保护 HepG2 细胞免受内质网应激诱导剂诱导的凋亡<sup>[35]</sup>. SelK 调节内质网应激的机理可能涉及其可与 ERAD 组分 Derlin、p97 ATP 酶以及 SelS 结合, 在 ERAD 机制中发挥作用, 从而维持内质网的稳态<sup>[36]</sup>.

另外, SelK 也可能参与炎症反应. 在巨噬细胞中, SelK 是 m 型钙激活蛋白酶(m-calpain)的靶标蛋白, 可

被其水解, 提示 SelK 可能参与炎症调节和免疫反应调节<sup>[37]</sup>. 而且, 最新研究发现, SelK 是巨噬细胞膜上清道夫受体 CD36 棕榈酰化所必需的, 可促进泡沫细胞的形成, 从而导致动脉粥样硬化<sup>[38]</sup>, 这可能是过量摄入硒导致心血管代谢危险增加的原因之一.

### 3.2 硒蛋白 S

人 SelS (又称 SEPS1、Tanis 和 VIMP 等)是一个单跨膜蛋白(21 kDa, 189 个氨基酸), 一段较短的 N-端片段在内质网腔内, 接着是由 26~48 号氨基酸组成的内质网跨膜区, 由 131 个氨基酸组成的、含有 Sec 的 C-端序列在细胞质内. 其中, Sec 在第 188 位, 目前对其确切功能仍不太清楚. SelS 在细胞质中的起始部分形成了两段伸展的 $\alpha$ -螺旋(52~122 号氨基酸, 也称卷曲螺旋结构域, 表 1)<sup>[39]</sup>, 其中含有一个与 p97 相互作用的模序, 而且 SelS 可通过该螺旋结构域形成二聚体. SelS 螺旋结构域下游的 C-端序列(123~189 号氨基酸)没有明显的二级结构, 富含甘氨酸(21%)、脯氨酸(10%)和赖氨酸加精氨酸(19%). 该无规结构区可能是 SelS 结合未知的、带负电荷靶蛋白所需要的<sup>[3]</sup>. 另外, SelS 还是跨细胞膜蛋白<sup>[3]</sup>.

SelS 被确认为是哺乳动物 ERAD 的组件. ERAD 机制负责将未(或错误)折叠蛋白从内质网逆向运输到细胞质, 然后这些蛋白被泛素蛋白酶体系降解. 内源性 Derlin-1、Derlin-2 和 Derlin-3 形成异聚体和寡聚体, 它们被认为是两组跨内质网膜逆转运通道的组件<sup>[23, 24]</sup>. 早先的研究发现, SelS 可能与 Derlin-1 共同组成内质网膜通道, 在这个通道中, SelS 参与胞质 p97 ATP 酶和 Derlin-1 的相互作用, 共同负责将未(错误)折叠蛋白从内质网腔逆转运到细胞质. 但后来的研究显示, p97 和 Derlin-1 的相互作用不受 SelS 水平降低的影响, 表明 SelS 在 ERAD 中的功能似乎是可有可无. 与此同时, SelS 还与 Derlin-2 结合, 表明 SelS 可能同时参与两组跨内质网膜通道<sup>[40, 41]</sup>. 因此, SelS 在 ERAD 组件中的结合蛋白有待进一步澄清, 该蛋白有可能是 SelK<sup>[39]</sup>. 阐明该问题将有助于深入了解 SelK 和 SelS 在未(或错误)折叠蛋白逆转运中的功能.

SelS 基因启动子内含有一个保守的内质网应激反应元件, 这是葡萄糖调节蛋白家族的基因特征, 表明 SelS 也是一种葡萄糖调节蛋白, 参与内质网应激调节. 研究发现, 细胞在不同条件(葡萄糖匮乏、N-糖基化抑制剂衣霉素、Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶阻断剂毒胡萝卜

素和 $\beta$ -巯基乙醇)作用下会使 SelS 表达升高<sup>[42~45]</sup>。这些条件均会诱导错误折叠蛋白在内质网腔聚集, 导致内质网应激。抑制 SelS 基因的表达后, 细胞对内质网应激诱导凋亡的敏感性增加; 相反, SelS 基因的过表达则通过拮抗内质网应激, 促进细胞存活。SelS 抵抗内质网应激诱导的细胞凋亡的机理可能涉及参与 ERAD。为了克服内质网应激, 细胞通过诱导 SelS 的表达, 加快未(或错误)折叠蛋白的降解。然而, 这种依赖 SelS 抵抗内质网应激诱导的细胞凋亡的解释并不充分, 通过其他 ERAD 组件抵抗内质网应激诱导的细胞凋亡, 而不是 SelS, 也是有可能的。

类似于其他硒蛋白, SelS 也可能具有抗氧化功能, 但目前只有很少文献报道, SelS 基因过表达能保护 MIN6 细胞免受  $H_2O_2$  诱导的细胞凋亡<sup>[42]</sup>。最近, Christensen 等<sup>[39]</sup>将 SelS 中的 Sec188 变为 Cys188 获得 SelS 胞质部分的重组蛋白(命名为 cSelS-Cys), 该重组蛋白氧化后形成 Cys174-Cys188 二硫键, 推测天然 SelS 中存在 Cys174-Sec188 硒硫键。实验测得, cSelS-Cys 中二硫键的还原电势为 -200 mV, 是 Trx 的良好底物。因此, 他们推断, SelS 可能通过其 C-端含 Cys174-Sec188 的无规结构域发挥还原酶功能。Liu 等<sup>[46]</sup>直接分离纯化出含 Sec 的 SelS 胞质部分(命名为 cSelS), 并测得 cSelS 的还原电势为 -234 mV, 是 Trx 依赖的还原酶。而且, cSelS 还具有过氧化物酶活性, 能直接还原  $H_2O_2$ , 但是其催化  $H_2O_2$  还原的效率远低于 GPx。他们进一步发现, 188 位的 Sec 在 SelS 发挥过氧化物酶活性中起到重要作用<sup>[47]</sup>。

SelS 与炎症的关系最先源于它能与急性炎症反应蛋白血清淀粉样蛋白相互作用<sup>[48]</sup>。进一步研究发现, 人类的 SelS 基因启动子区域中含有两个可以与核转录因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)结合的位点。肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )能通过 NF- $\kappa$ B 显著激活 HepG2 细胞中 SelS 的启动子活性, 增加其基因和蛋白质表达水平, 表明 SelS 是一个新的 NF- $\kappa$ B 靶基因<sup>[49]</sup>。SelS 基因多态性削弱了 SelS 的表达, 尤其是 SelS 启动子-105 位的核苷酸从 G 转变为 A 显著降低了其表达。带有这种基因多态性的人群血浆炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ 水平显著升高, 增加了患炎症相关疾病的危险性<sup>[50]</sup>。本课题组先前的研究发现, SelS 基因沉默后脂多糖诱导的炎症反应进一步加剧<sup>[51]</sup>。然而, 另外一项病例研究显示, SelS 多态性和 I 型糖尿病、类风湿性关节炎或炎症性肠道疾病并没

有联系<sup>[52]</sup>。SelS 和炎症的联系需要进一步的研究来阐明。

流行病学调查显示, SelS 的启动子-105G $\rightarrow$ A 多态性与休克(仅限女性)、惊厥、冠心病和胃癌等的高发病率有关<sup>[1]</sup>。SelS 是葡萄糖调节蛋白, 其首次在 II 型糖尿病大鼠模型中发现, 表明其在 II 型糖尿病的发生发展中起着一定的作用<sup>[48]</sup>。最近, Cox 等<sup>[53]</sup>报道, SelS 的多种基因突变体与糖尿病并发的心血管疾病发病率显著相关, 尤其是与颈动脉粥样斑块形成极显著相关。另外, 研究还发现, 小鼠脑损伤后神经元和星形胶质细胞中 SelS 表达显著升高, 升高的 SelS 可抑制内质网应激和炎症诱导的星形胶质细胞损伤, 该结果提示, SelS 可能具有神经保护作用<sup>[54]</sup>。

### 3.3 硒蛋白 N

最初根据 cDNA 分析认为, 人 SelN 有两种亚型, 亚型 1 有 SelN 的全长序列, 它的开读框架内有两个 TGA 密码子; 而亚型 2 只是 SelN 的截短体, 第一个 TGA 密码子被删掉, 因此开读框架内只有一个 TGA 密码子。然而, 后来使用 3 种不同的 SelN 抗体对成人和胎儿 6 种不同组织(肝脏、脑、心脏、隔膜、骨骼肌和胃)的 SelN 表达进行蛋白质免疫印迹分析发现, 只有亚型 2 在这些组织中存在<sup>[55]</sup>。

SelN (66 kDa, 590 个氨基酸)是一个单跨膜的内质网跨膜蛋白, 其一小段 N-端片段在胞浆, 蛋白质的主体部分(包括预测的催化位点和 C-端)在内质网腔。Sec 残基是 458 位氨基酸, 位于 CUGS 氧化还原模序中, 类似的模序也存在于硫氧还蛋白还原酶(TR)中。生物信息学预测, SelN 有一个结合钙的“EF 手模序”, 其可能有利于维持蛋白的整体结构<sup>[56]</sup>。另外, 对 SelN 进行去糖基化分析显示, 其是一个糖蛋白, 包含 5 个 N-糖基化的天冬酰胺, 分别是 126、189、482、504 和 530 位残基, 表 1 中显示了后 3 个 N-糖基化残基<sup>[55]</sup>。SelN 是广泛表达蛋白, 其在除肌肉外的其他组织中的功能仍未知。与成年鼠相反, SelN 在小鼠胚胎组织(肝、胃、心脏和肌肉)中表达较高<sup>[55]</sup>。

SelN 基因的突变与多种肌肉病的关系引起科学界对 SelN 功能的关注。几个课题组发现, SelN 基因的突变可导致 SEPN1 相关的肌肉病, 包括先天性肌营养不良症、刚性脊椎肌肉萎缩症、多微小轴空病(multiminicore)、具有类 Mallory 体样的肌间线蛋白相关肌肉病和先天性肌纤维型比例失调肌病。在患有

SPEN1 相关肌肉病的病人中, SelN 基因点突变分散在整个蛋白编码区<sup>[56]</sup>. 这些突变导致翻译提前终止或减少 Sec 的插入效率, 使 SelN 表达水平显著减少. 最近的一项创新性研究在分子水平上将 SelN 不足和肌肉病联系在一起. 通过体内免疫沉淀和定位实验证实, SelN 与受体 RyR 相关联<sup>[57]</sup>. RyR 是存在于内质网/肌浆网上的一种钙释放通道, 它能迅速将  $\text{Ca}^{2+}$  从内质网/肌浆网中释放出来, 对保持胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的平衡起着重要作用. 研究发现, SelN 和 RyR 均为斑马鱼胚胎中钙释放所必需, 它们可能是共同的复合体组分. 而且, 当 SelN 缺乏时, 肌肉中 RyR 的活性降低, 说明 SelN 可能是 RyR 的辅因子. 由于 RyR 通道的活性受氧化还原调节, 可以推测 SelN 在其中可能起还原酶的作用, 可能是肌肉中  $\text{Ca}^{2+}$  稳态的氧化还原调节因子.

#### 4 展望

如前所述, ER 是哺乳动物细胞中重要的细胞器. 适度的 ER 应激对细胞是一种保护作用, 但过度的

ER 应激则会引起细胞凋亡, 而凋亡是许多疾病的细胞基础和前期事件. 近年来的一些研究揭示, ER 功能正常与否直接影响人体健康. 许多疾病的发生、发展与致病因素导致的内质网过度应激有密切关系, 如老年痴呆症、糖尿病、动脉粥样硬化、肌肉变性、心脏病和免疫性疾病等, 而且内质网应激应答信号途径中许多分子有可能作为药物作用的靶点, 为新药设计提供机会. 硒作为一种人体必需微量元素, 在人体健康中发挥重要的作用. 身体缺硒与许多疾病有密切的联系, 而许多疾病又与内质网应激密切相关. 内质网中存在 7 种硒蛋白, 对这些硒蛋白的结构与功能的研究非常有限, 它们在内质网中的功能、在 ER 应激中的作用知之甚少. 例如, 在这些硒蛋白中, 有 4 种存在着共同的硫氧还蛋白样折叠二级结构域, 那么它们在内质网中是否具有相同的生物学功能, 而在发挥功能时是否存在互相联系等诸多科学问题有待进一步揭示. 因此, 研究内质网硒蛋白结构、功能, 探讨它们在内质网应激应答中的作用及机理, 对于全面了解硒的生物功能、阐明内质网应激相关疾病的病理具有重要的科学意义.

#### 参考文献

- Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J*, 2009, 422: 11–22
- Meusser B, Hirsch C, Jarosch E, Sommer T. ERAD: the long road to destruction. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 766–772
- Shchedrina VA, Zhang Y, Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Structure-function relations, physiological roles, and evolution of mammalian ER-resident selenoproteins. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12: 839–849
- Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid*, 2005, 15: 777–786
- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*, 2002, 23: 38–89
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeold A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*, 2008, 29: 898–938
- Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid*, 2005, 15: 787–798
- St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology*, 2009, 150: 1097–1107
- Dikiy A, Novoselov SV, Fomenko DE, Sengupta A, Carlson BA, Cerny RL, Ginalski K, Grishin NV, Hatfield DL, Gladyshev VN. SelT, SelW, SelH, and Rdx12: genomics and molecular insights into the functions of selenoproteins of a novel thioredoxin-like family. *Biochemistry*, 2007, 46: 6871–6882
- Grumolato L, Ghzili H, Montero-Hadjadje M, Gasman S, Lesage J, Tanguy Y, Galas L, Ait-Ali D, Leprince J, Guerineau NC, Elkahoul AG, Fournier A, Vieau D, Vaudry H, Anouar Y. Selenoprotein T is a PACAP-regulated gene involved in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization and neuroendocrine secretion. *FASEB J*, 2008, 22: 1756–1768
- Hoffmann PR, Hoge SC, Li PA, Hoffmann FW, Hashimoto AC, Berry MJ. The selenoproteome exhibits widely varying, tissue-specific dependence on selenoprotein P for selenium supply. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35: 3963–3973
- Tanguy Y, Falluel-Morel A, Arthaud S, Boukhzar L, Manecka DL, Chagraoui A, Prevost G, Elias S, Dorval-Coiffec I, Lesage J, Vieau D, Lihmann I, Jegou B, Anouar Y. The PACAP-regulated gene selenoprotein T is highly induced in nervous, endocrine, and metabolic tissues during ontogenetic and regenerative processes. *Endocrinology*, 2011, 152: 4322–4335

- 13 Sengupta A, Carlson BA, Labunskyy VM, Gladyshev VN, Hatfield DL. Selenoprotein T deficiency alters cell adhesion and elevates selenoprotein W expression in murine fibroblast cells. *Biochem Cell Biol*, 2009, 87: 953–961
- 14 Korotkov KV, Novoselov SV, Hatfield DL, Gladyshev VN. Mammalian selenoprotein in which selenocysteine (Sec) incorporation is supported by a new form of Sec insertion sequence element. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 1402–1411
- 15 Kumaraswamy E, Malykh A, Korotkov KV, Kozyavkin S, Hu Y, Kwon SY, Moustafa ME, Carlson BA, Berry MJ, Lee BJ, Hatfield DL, Diamond AM, Gladyshev VN. Structure-expression relationships of the 15-kDa selenoprotein gene. Possible role of the protein in cancer etiology. *J Biol Chem*, 2000, 275: 35540–35547
- 16 Ferguson AD, Labunskyy VM, Fomenko DE, Arac D, Chelliah Y, Amezcua CA, Rizo J, Gladyshev VN, Deisenhofer J. NMR structures of the selenoproteins Sep15 and SelM reveal redox activity of a new thioredoxin-like family. *J Biol Chem*, 2006, 281: 3536–3543
- 17 Labunskyy VM, Ferguson AD, Fomenko DE, Chelliah Y, Hatfield DL, Gladyshev VN. A novel cysteine-rich domain of Sep15 mediates the interaction with UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase. *J Biol Chem*, 2005, 280: 37839–37845
- 18 Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. The Sep15 protein family: roles in disulfide bond formation and quality control in the endoplasmic reticulum. *IUBMB Life*, 2007, 59: 1–5
- 19 Ushioda R, Hoseki J, Araki K, Jansen G, Thomas DY, Nagata K. ERdj5 is required as a disulfide reductase for degradation of misfolded proteins in the ER. *Science*, 2008, 321: 569–572
- 20 Labunskyy VM, Yoo MH, Hatfield DL, Gladyshev VN. Sep15, a thioredoxin-like selenoprotein, is involved in the unfolded protein response and differentially regulated by adaptive and acute ER stresses. *Biochemistry*, 2009, 48: 8458–8465
- 21 Sutherland A, Kim DH, Relton C, Ahn YO, Hesketh J. Polymorphisms in the selenoprotein S and 15-kDa selenoprotein genes are associated with altered susceptibility to colorectal cancer. *Genes Nutr*, 2010, 5: 215–223
- 22 Penney KL, Schumacher FR, Li H, Kraft P, Morris JS, Kurth T, Mucci LA, Hunter DJ, Kantoff PW, Stampfer MJ, Ma J. A large prospective study of SEP15 genetic variation, interaction with plasma selenium levels, and prostate cancer risk and survival. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3: 604–610
- 23 Irons R, Tsuji PA, Carlson BA, Ouyang P, Yoo MH, Xu XM, Hatfield DL, Gladyshev VN, Davis CD. Deficiency in the 15-kDa selenoprotein inhibits tumorigenicity and metastasis of colon cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3: 630–639
- 24 Tsuji PA, Naranjo-Suarez S, Carlson BA, Tobe R, Yoo MH, Davis CD. Deficiency in the 15 kDa selenoprotein inhibits human colon cancer cell growth. *Nutrients*, 2011, 3: 805–817
- 25 Kasaikina MV, Fomenko DE, Labunskyy VM, Lachke SA, Qiu W, Moncaster JA, Zhang J, Wojnarowicz Jr MW, Natarajan SK, Malinowski M, Schweizer U, Tsuji PA, Carlson BA, Maas RL, Lou MF, Goldstein LE, Hatfield DL, Gladyshev VN. Roles of the 15-kDa selenoprotein (Sep15) in redox homeostasis and cataract development revealed by the analysis of Sep 15 knockout mice. *J Biol Chem*, 2011, 286: 33203–33212
- 26 Hwang DY, Sin JS, Kim MS, Yim SY, Kim YK, Kim CK, Kim BG, Shim SB, Jee SW, Lee SH, Bae CJ, Lee BC, Jang MK, Cho JS, Chae KR. Overexpression of human selenoprotein M differentially regulates the concentrations of antioxidants and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, the activity of antioxidant enzymes, and the composition of white blood cells in a transgenic rat. *Int J Mol Med*, 2008, 21: 169–179
- 27 Du X, Li H, Wang Z, Qiu S, Liu Q, Ni J. Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn<sup>2+</sup>-mediated Aβ<sub>42</sub> aggregation and toxicity. *Metallomics*, 2013, 5: 861–870
- 28 Reeves MA, Bellinger FP, Berry MJ. The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12: 809–818
- 29 Hwang DY, Cho JS, Oh JH, Shim SB, Jee SW, Lee SH, Seo SJ, Lee SK, Kim YK. Differentially expressed genes in transgenic mice carrying human mutant presenilin-2 (N141I): correlation of selenoprotein M with Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2005, 30: 1009–1019
- 30 Pitts MW, Reeves MA, Hashimoto AC, Ogawa A, Kremer P, Seale LA, Berry MJ. Deletion of selenoprotein M leads to obesity without cognitive deficits. *J Biol Chem*, 2013, 288: 26121–26134
- 31 Carducci M, Perfetto L, Briganti L, Paoluzi S, Costa S, Zerweck J, Schutkowski M, Castagnoli L, Cesareni G. The protein interaction network mediated by human SH3 domains. *Biotechnol Adv*, 2012, 30: 4–15
- 32 Lu CL, Qiu FC, Zhou HJ, Peng Y, Hao W, Xu JL, Yuan JG, Wang SZ, Qiang BQ, Xu CM, Peng XZ. Identification and characterization of selenoprotein K: an antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Lett*, 2006, 580: 5189–5197
- 33 Morozova N, Forry EP, Shahid E, Zavacki AM, Harney JW, Kravtsov Y, Berry MJ. Antioxidant function of a novel selenoprotein in *Drosophila melanogaster*. *Genes Cells*, 2003, 8: 963–971
- 34 Verma S, Hoffmann FW, Kumar M, Huang Z, Roe K, Nguyen-Wu E, Hashimoto AS, Hoffmann PR. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *J Immunol*, 2011, 186: 2127–2137

- 35 Du SQ, Zhou J, Jia Y, Huang KX. SelK is a novel ER stress-regulated protein and protects HepG2 cells from ER stress agent-induced apoptosis. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 502: 137–143
- 36 Shchedrina VA, Everley RA, Zhang Y, Gygi SP, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoprotein K binds multiprotein complexes and is involved in the regulation of endoplasmic reticulum homeostasis. *J Biol Chem*, 2011, 286: 42937–42948
- 37 Huang Z, Hoffmann FW, Norton RL, Hashimoto AC, Hoffmann PR. Selenoprotein K is a novel target of m-calpain, and cleavage is regulated by Toll-like receptor-induced calpastatin in macrophages. *J Biol Chem*, 2011, 286: 34830–34838
- 38 Meiler S, Baumer Y, Huang Z, Hoffmann FW, Fredericks GJ, Rose AH, Norton RL, Hoffmann PR, Boisvert WA. Selenoprotein K is required for palmitoylation of CD36 in macrophages: implications in foam cell formation and atherogenesis. *J Leukoc Biol*, 2013, 93: 771–780
- 39 Christensen LC, Jensen NW, Vala A, Kamarauskaite J, Johansson L, Winther JR, Hofmann K, Teilum K, Ellgaard L. The human selenoprotein VCP-interacting membrane protein (VIMP) is non-globular and harbors a reductase function in an intrinsically disordered region. *J Biol Chem*, 2012, 287: 26388–26399
- 40 Lilley BN, Ploegh HL. Multiprotein complexes that link dislocation, ubiquitination, and extraction of misfolded proteins from the endoplasmic reticulum membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 14296–14301
- 41 Oda Y, Okada T, Yoshida H, Kaufman RJ, Nagata K, Mori K. Derlin-2 and derlin-3 are regulated by the mammalian unfolded protein response and are required for ER-associated degradation. *J Cell Biol*, 2006, 172: 383–393
- 42 Gao Y, Feng HC, Walder K, Bolton K, Sunderland T, Bishara N, Quick M, Kantham L, Collier GR. Regulation of the selenoprotein Sels by glucose deprivation and endoplasmic reticulum stress—SelS is a novel glucose-regulated protein. *FEBS Lett*, 2004, 563: 185–190
- 43 Fradejas N, Pastor MD, Mora-Lee S, Tranque P, Calvo S. SEPS1 gene is activated during astrocyte ischemia and shows prominent antiapoptotic effects. *J Mol Neurosci*, 2008, 35: 259–265
- 44 Kim KH, Gao Y, Walder K, Collier GR, Skelton J, Kissebah AH. SEPS1 protects RAW264.7 cells from pharmacological ER stress agent-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354: 127–132
- 45 Du S, Liu H, Huang K. Influence of SelS gene silence on beta-mercaptoethanol-mediated endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis in HepG2 cells. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800: 511–517
- 46 Liu J, Li F, Rozovsky S. The intrinsically disordered membrane protein selenoprotein S is a reductase *in vitro*. *Biochemistry*, 2013, 52: 3051–3061
- 47 Liu J, Rozovsky S. Contribution of selenocysteine to the peroxidase activity of selenoprotein S. *Biochemistry*, 2013, 52: 5514–5516
- 48 Walder K, Kantham L, McMillan JS, Trevaskis J, Kerr L, De Silva A, Sunderland T, Godde N, Gao Y, Bishara N, Windmill K, Tenne-Brown J, Augert G, Zimmet PZ, Collier GR. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes*, 2002, 51: 1859–1866
- 49 Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopolous N, Pagnon J, Feng HC, Jowett JB, Kim KH, Walder K, Collier GR. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. *Cytokine*, 2006, 33: 246–251
- 50 Curran JE, Jowett JB, Elliott KS, Gao Y, Gluschenko K, Wang J, Abel Azim DM, Cai G, Mahaney MC, Comuzzie AG, Dyer TD, Walder KR, Zimmet P, MacCluer JW, Collier GR, Kissebah AH, Blangero J. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet*, 2005, 37: 1234–1241
- 51 Zeng JH, Du SQ, Zhou J, Huang KX. Role of SelS in lipopolysaccharide-induced inflammatory response in hepatoma HepG2 cells. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 478: 1–6
- 52 Martinez A, Santiago JL, Varade J, Marquez A, Lamas JR, Mendoza JL, de la Calle H, Diaz-Rubio M, de la Concha EG, Fernandez-Gutierrez B, Urcelay E. Polymorphisms in the selenoprotein S gene: lack of association with autoimmune inflammatory diseases. *BMC Genomics*, 2008, 9: 329
- 53 Cox AJ, Lehtinen AB, Xu J, Langefeld CD, Freedman BI, Carr JJ, Bowden DW. Polymorphisms in the Selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the diabetes heart study. *Acta Diabetol*, 2013, 50: 391–399
- 54 Fradejas N, Serrano-Perez Mdel C, Tranque P, Calvo S. Selenoprotein S expression in reactive astrocytes following brain injury. *Glia*, 2011, 59: 959–972
- 55 Petit N, Lescure A, Rederstorff M, Krol A, Moghadaszadeh B, Wewer UM, Guicheney P. Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern. *Hum Mol Genet*, 2003, 12: 1045–1053
- 56 Lescure A, Rederstorff M, Krol A, Guicheney P, Allamand V. Selenoprotein function and muscle disease. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 1569–1574
- 57 Jurynek MJ, Xia R, Mackrill JJ, Gunther D, Crawford T, Flanigan KM, Abramson JJ, Howard MT, Grunwald DJ. Selenoprotein N is required for ryanodine receptor calcium release channel activity in human and zebrafish muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 12485–12490

## Research progress of selenoproteins in the endoplasmic reticulum

LIU HongMei, HUANG KaiXun\*, XU HuiBi

Hubei Key Laboratory of Bioinorganic Chemistry & Materia Medica; School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

\*Corresponding author (email: hxxzrf@hust.edu.cn)

**Abstract:** Selenium is an essential micronutrient in mammals. The major biological form of this micronutrient is the amino acid selenocysteine, which is presented in the active sites of selenoproteins. 7 of 25 mammalian selenoproteins have been identified as residents of the endoplasmic reticulum (ER), including type 2 iodothyronine deiodinase (DI2), the 15-kDa selenoprotein, and selenoproteins K, M, N, S, and T. Most of these proteins are poorly characterized except for DI2. However, recent studies implicate some of them play the role in redox regulation, quality control of protein folding in the ER, retrotranslocation of misfolded proteins from the ER to the cytosol, and regulation of calcium homeostasis, ER stress and inflammation. This review summarizes recent findings about the structure, function, and physiological and pathological roles of the ER-resident selenoproteins. In addition, some future works on these proteins are suggested.

**Keywords:** endoplasmic reticulum, type 2 iodothyronine deiodinase, 15-kDa selenoprotein, selenoprotein M, selenoprotein T, selenoprotein K, selenoprotein S, selenoprotein N