

# 硒 硒蛋白和硒的抗癌机理

俸家富<sup>1</sup>综述, 李少林<sup>2</sup>审校

(1. 四川省自贡市第三医院, 自贡 643020; 2 重庆医科大学核医学科, 重庆 400016)

**摘要:** 大量的动物模型和人体实验研究证明硒即具有化学防预机能, 又具有化学毒性双重作用。缺硒与多种肿瘤有关。硒甲基化可使之脱毒, 研究硒的防预机能, 就是寻找硒的低毒性形式。硒可诱导细胞凋亡, 产生抗癌作用。硒组分还可激活 caspase 蛋白酶, 抑制细胞生长。硒半胱氨酸是硫氧还蛋白还原酶的活性中心, 使活性中心受抑为癌症等疾病的治疗开拓了新的前景。

**关键词:** 硒; 硒蛋白; 细胞凋亡

**文献标识码:** B **文章编号:** 1005-5320(2001)01-0070-03

数十年前, 有学者通过动物实验模型研究发现硒具有抗癌作用。随后, 大量的人体实验充分证明硒是人体所必需的营养物质, 且既具有癌症防预机能, 又具有化学毒性作用。

## 1 硒代谢

体内硒的代谢极为复杂, 在相关酶和蛋白质参与下, 发生一连串的级联反应, 并产生一系列代谢产物。动物体内在无机硒向有机硒转化的过程中还能合成许多不同的中间代谢产物, 其中硒化氢就是关键的一种。硒化氢磷酸化后为硒蛋白合成提供硒。在微生物、植物和动物中, 甲基化是硒的主要代谢途径。但动物体内还可通过脱甲基化将有机硒再次转化为无机硒。在哺乳动物体内, 硒作为一种必需的微量元素, 其功能主要由已知的约 12 种硒蛋白发挥<sup>[1]</sup>。所有的硒蛋白均含有硒半胱氨酸, 硒半胱氨酸通过一种独特的方式与蛋白质特异性结合。硒与蛋白质的非特异性结合通过硒蛋氨酸取代蛋白质分子中蛋氨酸而实现。

## 2 硒的化学防预代谢产物

研究硒的抗癌作用, 其目的之一就是寻找硒的具有某种化学防预功能的低毒性形式。硒甲基化可使硒的毒性降低, 硒的一甲基化形式无毒, 并具有较强的抗癌作用, 是硒代谢过程中毒性物与非毒性物间的一类临界物<sup>[2]</sup>。硒甜菜碱或硒—甲基硒半胱氨酸这些稳定的甲基硒组分是硒发生化学防预的前体, 其作用类似于前体药物 (pro-drug), 能通过半胱氨酸-β裂解酶或相关裂解酶释放甲基氢硒酸 (CH<sub>3</sub>SeH) 或甲基硒醇 (CH<sub>3</sub>SeOH), 从而发挥硒的抗癌作用<sup>[3]</sup>。在体外, 极低浓度的一甲基化硒就能有

效对抗转化细胞而产生化学防预效应 (细胞凋亡和细胞循环受抑)。硒—甲基硒代半胱氨酸作为贮存库稳定地供给硒甲基化所需原料, 从而使一甲基化硒恒定于某一临界水平, 借以长期抑制细胞生长。补硒可促进硒代谢产物的临界水平上升, 以助硒的抗癌作用。

## 3 硒诱导细胞凋亡

### 3.1 硒诱导细胞凋亡机理

硒所诱导的细胞凋亡是导致致癌启动细胞缺乏, 使转化细胞群克隆增殖受抑所引起的细胞主动死亡, 它是硒的一种化学防预机制。硒所触发的细胞凋亡与毒性效应无关, 既不引起 DNA 损伤, 也不需要抑癌基因 P53 参与<sup>[4]</sup>。其机制是硒诱导细胞循环蛋白改变, 阻止细胞周期 G1/S 向前继续分裂, 使 DNA 的合成下降。硒—甲基硒代半胱氨酸导致细胞循环蛋白激酶 cdk2 活性降低, 使细胞分化不能通过 S 期, 从而致使细胞生长受抑<sup>[5]</sup>。

### 3.2 Caspase 家族

参与引发细胞凋亡的蛋白酶种类很多, 其中 caspase (cysteingylaspartase specific protease, 半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶) 家族成员与细胞凋亡密切相关。现至少有 14 种哺乳动物之 caspase 被克隆, 其中 caspase-8 在细胞凋亡中发挥启动作用, caspase-3 在细胞凋亡中起效应作用。各 caspase 间可相互激活, 进而激发下一步级联反应, 导致细胞凋亡。硒诱导细胞凋亡可能是直接活化半胱氨酰蛋白酶, 因为半胱氨酰蛋白酶上有可与锌结合的半胱氨酸活性位点, 甲基氢硒酸盐与锌有较高的亲和力, 从而使之与锌结合的 Caspase 释放, 致使该酶活化,

引发细胞凋亡<sup>[6]</sup>。其活化机理可表示为:  $[Caspase] Zn^{2+} + 2MeSe^- [Caspase] + (MeSe)_2Zn$

### 3.3 硒与癌症的关系

硒具有抗肿瘤的作用, 硒水平可明显地影响癌基因与抗癌基因的表达, 硒与恶性肿瘤间存在明显的负相关关系。Brophamer 等发现: 血硒含量与肿瘤生物学特性相关联, 低硒可导致: 远处转移、肿瘤多发、恶性程度高、易复发。文献记载伴血硒降低的癌症有: 胃肠道癌、口腔癌、喉咽癌、鼻咽癌、口腔颌面部肿瘤、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、腮腺恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、食道癌、胰腺癌等。但是, 低硒是肿瘤的发生原因还是结果以及硒的抗癌机理仍不清楚, 有作者认为血硒降低可能是某些恶性组织的固有特性。

### 4 硒修饰蛋白反应类型

研究硒组分的生物化学反应趋向于研究巯基团, 尤其是蛋白巯基基团。硒所修饰的蛋白质可产生四种类型的反应: I 型为 S-Se-S 键的形成, II 型为 S-Se 键的形成, III 型是硒催化二硫键(S-S) 形成或其逆反应, IV 型为 Se-Se 键的形成。I、II 两型报道较多, 通过 S-Se 键许多学者充分证示了硒在体内的功用。在 III 型作用机制中, 硒是一种催化剂, 不与蛋白质结合。III 型反应不仅发生在催化亚基半胱氨酸上, 也发生于结构亚基半胱氨酸上。III 型反应还可通过氧化还原反应调节细胞信号。IV 型为新近发现型, 颇受学者关注, 通过 IV 型反应可进一步了解硒蛋白的生物化学性质, 同时也使硒的化学预防机理更为明了<sup>[7]</sup>。

### 5 转录因子的硒调节

激动蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 均是转录因子, 其上所结合的硒是无活性的, 将由氧化还原调节机制进行修饰后, 硒才能发挥其抑癌作用, 硒活化后仅  $\mu\text{mol}$  水平便能抑制细胞生长。有学者设法先将细胞内硒耗尽, 再补以 10~100 nM 硒, 结果 NF- $\kappa$ B 活性受抑, 但 AP-1 的作用不被影响。进一步研究表明转录因子的硒调节可能与其基因表达和硒的化学预防机能有关<sup>[8]</sup>。

细胞癌变早期硒的抗癌作用更为明显, 对此, 硒被认为是一种诱导剂, 可使癌变早期紊乱的基因调节途径正常化。有试验研究证明硒有终止转录因子等氧还调节蛋白的活化态作用。氧还调节转录因子有两种状态, 即活化态和非活化态。其差别在于半胱氨酸残基的氧化态不同。在氧化还原调节蛋白作用下, 硒催化的氧化还原反应发生可逆互变 (III 型机

理) 促进转录因子基态重排。当长时间缺硒时, 转录因子长期保持活化态, 使其转录活性较低。在此机理中, 硒作为一种氧化还原催化剂, 其作用是维持细胞内氧化还原位点处于临界值水平, 而不是引起过氧化物水平的容量变化或细胞内氧化还原反应的电位改变<sup>[6]</sup>。

### 6 硒蛋白的抗癌机理

研究表明硒的饮食疗法可使癌症的发病率下降。随着 GSH 过氧化物酶的发现, 充分证明硒有抗癌作用。在活性氧代谢过程中, 硒依赖 GSH 过氧化物酶起着极为重要的作用, 它给硒的抗癌机制提供了充分的理论依据。然而, 动物实验研究表明: 在正常硒剂量下, 产生化学预防效应时, 组织中 GSH 过氧化物酶已达最高水平, 且即使将饲料硒浓度提高到正常量的 10 倍以上其结果也几乎不发生变化。其他的硒蛋白如硒蛋白 P 也有类似现象, 且过量硒吸收甚至可使硒蛋白活性呈规律性下降。因此, 在硒的抗癌过程中, 含硒酶并不呈相关改变。迄今为止, 还无实验证明已知硒蛋白在抗癌中的确切作用。

### 7 硫氧还蛋白还原酶

哺乳动物硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductases, TrxRS) 是一个含硒吡啶核苷酸二硫化物氧化还原酶家族, 有其独自的动力学特点和序列特性。在 N- 末端有 -Cys-V al-A sn-V al-Gly-Cys- 氧还催化位点, 在 C- 末端有 -Cys-SeCys- 氧还活性位点, 因而具有广泛地底物特性<sup>[9]</sup>。哺乳动物 TrxR 有硒半胱氨酸存在, 但硒半胱氨酸是如何在该酶中发挥活性作用呢? 对此引起广大学者的极大关注。研究表明哺乳动物 TrxR 分子较大, 除 N- 端有两个氧还活性半胱氨酸残基外, 在 C 端还附有一个含 Secys496 残基氧还中心, 该活性中心对 TrxR 的极大功能起着关键的作用。TrxR 硒蛋白对氧化剂敏感, 并导致构形变化, 从而影响 TrxR 与其他分子的相互作用, 这对触发细胞信号引起机体应答使之产生氧化应激极为重要<sup>[10]</sup>。

TrxR 和硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 形成一种氧化还原系统, 其生理作用极为复杂。硫氧还蛋白在多种癌症中表达, 由肿瘤细胞分泌, 并刺激肿瘤生长, 同时阻止细胞凋亡。在体内用失去氧化还原活性的 Trx 突变物转染细胞, 结果导致肿瘤生长受抑, 因此, 硫氧还蛋白还原酶提供了发展抗肿瘤药物的作用靶位<sup>[11]</sup>。目前, 一类 TrxR 的二硫化物抑制剂已经通过鉴定。这些二硫化物能抑制培养基中的癌细胞生长, 并且对一些异种移植在动物体内的人类肿瘤有拮抗作用。因此, 用药物抑制 TrxR 活性为癌

症、AIDS 和自身免疫性疾病等开辟了新治疗的途径。

### 8 体内酶的硒调节

大量的研究表明, 硒能调节人体内多种酶类活性, 严重硒缺乏时, 将导致肝脏产生可逆的、特异性的赖硒酶调节。其结果可增高一些酶活性, 降低另一些酶活性。当补硒时, 又可使这些变化的酶活性恢复至正常水平。此提示体内酶活性的调节与赖硒介质有关。实验证明这种酶活性的复合调节与 GSH 活性并无关系, 从而说明氧化还原调节代谢物的调控机制不涉及反应性氧类。有学者认为此结果可能是硒与各种内分泌腺的相互作用而产生的激素介导机制。补硒使酶活性正常化, 可能是硒影响氧化还原调节转录因子的结果<sup>[12]</sup>。

#### 参考文献:

[1] Gladyshev VN, Jeang K, Wootton JC, et al A new human selenium containing protein. *J. Biol Chem*, 1998, 273: 8910~ 8915

[2] Ip C, Thompson HJ, Zhu Z, et al In vitro and in vivo studies of methylseleninic acid: evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemoprevention. *Cancer Res*, 2000, 60: 2882~ 6

[3] Andreadou I, Water B, Commander JNM, et al Comparative cytotoxicity of 14 novel selenocysteine Se-conjugates in rat renal proximal tubular cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 141: 278~ 287

[4] Kaeca ML, Lu J, Strange R, et al Differential induction of growth arrest inducible genes by selenium com-

pounds. *Biochem. Pharmacol*, 1997, 53: 921—926

[5] Sinha R, Medina D. Inhibition of cdk2 kinase activity by methylselenocysteine in synchronized mouse mammary epithelial tumor cells. *Carcinogenesis*, 1997, 18: 1541~ 1547

[6] Howard EG. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*, 1999, 20: 1657~ 1666

[7] Gopalakrishna R, Gundimeda U, Chen SH. Cancer-preventive selenocompounds induce a specific redox modification of cysteine-rich regions in Ca<sup>2+</sup>-dependent isozymes of protein kinase C. *Arch Biochem Biophys*, 1997, 348: 25~ 36

[8] Kim IY, Stadtman TC. Inhibition of NF- $\kappa$ B DNA binding and nitric oxide induction in human T cells and lung adenocarcinoma cells by selenite treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 12904~ 12907

[9] Mustacich D, Powis G. Thioredoxin reductase. *Biochem J*, 2000, 15: 346

[10] Gladyshev VN, Sun QA, Wu YL, et al Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *FASEB J*, 1999, 13: A 1579

[11] Powis G. Thioredoxin redox control of cell growth and death and the effects of inhibitors. *Chem. Biol Interact*, 1998, 111/112: 23~ 24

[12] Berggren M, Gallegosm A, Gasdaskam J, et al Cellular thioredoxin reductase activity is regulated by selenium. *Anticancer Res*, 1997, 17: 3377~ 3380

(上接 57 页)

雌性, 但未见明显差异; 雄性体毛 Zn 含量明显低于雌性(表 2)。

### 讨 论

从实验结果可以看出雄性草原兔尾鼠体毛中 Fe、Cu、Cd、Pb、Mn、Mg 6 种元素的含量均低于雌性草原兔尾鼠体毛中的含量, 但两者没有显著性差异。而雄性草原兔尾鼠体毛中 Zn 的含量低于雌性草原兔尾鼠, 并存在显著差异。另外, 与人发相比, 草原兔尾鼠体毛中 Fe、Mg、Mn、Cd 元素的含量高于人发,

而 Zn、Cu、Pb 元素的含量与人发中的含量基本相同<sup>[3]</sup>。这是否与其生存环境有关值得进一步观察。

#### 参考文献:

[1] 方盛国, 孟雁, 张万诚, 等. 子午沙鼠毛发中 21 种无机元素的初步研究. *中国实验动物学杂志*, 1993, 3(3): 119~ 120

[2] 李富, 李德安, 冯杰, 等. 火焰原子吸收法测定人发中锌铁铜钙镁 5 种元素. *微量元素与健康研究*, 1996, 13(3): 51~ 52

[3] 李盛亮, 窦安全. 原子吸收光谱法. *同济医科大学卫生系*, 1985. 246~ 248