

## 011 硒蛋白、硒与内分泌激素的关系研究进展

倪银星

(重庆医科大学附属一院内分泌科,重庆 400046)

**摘要:** 已知的哺乳动物硒蛋白主要有谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)家族、碘甲腺原氨酸脱碘酶(ID)家族、硒蛋白 P(Se-P)、硒蛋白 W(Se-W)、硫氧还蛋白还原酶家族(TR)和硒代磷酸合成酶(SPS)。其中脱碘酶参与甲状腺激素的代谢平衡,缺硒可导致脱碘酶活性改变;磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶作为结构蛋白影响精子的成熟;硒作用于胰岛素信号转导通路上的关键蛋白,通过拟胰岛素作用调节血糖;以及新发现的硒蛋白也与内分泌激素有关。

**关键词:** 硒; 硒蛋白; 激素

**中图分类号:** Q581 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1226(2002)01-0038-04

长期以来,硒一直被看作是重要的食源性抗氧化剂,缺硒会引起硒酶活性降低、氧自由基清除受阻、生物膜损伤、解毒和免疫功能减退等一系列机体功能障碍,从而导致疾病的发生。近年来研究发现,硒蛋白的生物学功能远不仅仅如此,它与内分泌激素的关系密切,如含硒的脱碘酶介导甲状腺激素的形成和降解,调节甲状腺激素的代谢平衡;硒具有降低血糖和调控胰岛素介导的代谢过程等拟胰岛素作用;磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx,也是一种硒蛋白)受促性腺激素的调

节,参与精子的成熟等。本文就硒和硒蛋白与内分泌激素关系的研究新进展作一综述。

### 1 硒蛋白的种类与特性

目前已知的哺乳动物硒蛋白主要有 6 类:谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)家族、碘甲腺原氨酸脱碘酶(ID)家族、硒蛋白 P(Se-P)、硒蛋白 W(Se-W)、硫氧还蛋白还原酶(TR)和硒代磷酸合成酶(SPS)是新近发现的含硒酶(表 1)。硒蛋白中的硒都以硒代半胱氨酸(Se-Cys)位于活性中心发挥其生物学作用<sup>[1]</sup>。

表 1 哺乳动物主要的硒蛋白及相关蛋白质

缩写	全称	分布
GPX1 (或 cGSH-Px)	经典的谷胱甘肽过氧化物酶	红细胞、肝等
GPX2 (或 GSH-GI)	胃肠道谷胱甘肽过氧化物酶	胃肠等
GPX3 (或 pGSH-Px)	血浆谷胱甘肽过氧化物酶	血浆、脑脊液等
GPX4 (或 PHGPx)	磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶	睾丸等
ID	型碘甲腺原氨酸脱碘酶	肝、肾、甲状腺等
ID	型碘甲腺原氨酸脱碘酶	大脑、垂体、褐色脂肪组织
ID	型碘甲腺原氨酸脱碘酶	中枢神经系统、眼、胎盘等
Se-P	血浆硒蛋白-P	血浆、肝、肾等
Se-W	肌肉硒蛋白-W	骨骼肌、心肌等
TR	硫氧还蛋白还原酶	肝、肾、脑等
SPS	硒代磷酸合成酶	脑、肾、肝、肺等

GPX 家族:主要功能是抗氧化作用。

GPX1、GPX2 和 GPX3 都由 4 个相同的亚基构成,每个亚基含一个硒原子,GPX3 的活性只有 GPX1 的 10%,GPX2 与 GPX1 和 GPX3 无

审校者:张素华

收稿日期:2001-10-08;修回日期:2001-11-28

交叉免疫原性。GPX4是一个单体,含一个原子的硒,作用于膜和水相之间的界面,是一种膜结合酶。在人的第3、21及X染色体都含有GPX1的同源序列。GPX2、GPX3和GPX4的基因定位于染色体14、15和19。

**ID 家族:**主要功能是调节甲状腺激素的代谢。IDI是一种膜结合酶,疏水性很强,每分子含一个硒原子,对丙基硫氧嘧啶高度敏感,而丙基硫氧嘧啶对ID、ID无影响。

**Se-P:**其功能尚不十分清楚,有报道与胰岛细胞的功能有关。已知Se-P是糖蛋白,由一条多肽链构成,是发现的第一个一条多肽链含多个Se-Cys的硒蛋白。

**Se-W:**功能不清。最早是在肌肉组织中发现,以后的研究表明,全身多种组织中均有Se-W的存在,每分子Se-W含一个硒原子。

**TR:**是含硒的黄素酶,也含一个Se-Cys。TR以FAD为辅基,有NADPH存在时,能催化5'-二硫双(2-硝基苯甲酸)(DNIB)的还原反应;有硫氧还蛋白存在时,还可催化胰岛素的还原。新近发现TR由TR1、TR2、TR3共同组成TR家族。

**SPS:**SPS催化的反应为:ATP + 硒化合物 + H<sub>2</sub>O → SP + Pi + AMP。SP(硒代磷酸, H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>Se)是Se-Cys的合成必需活性硒供体。SPS对于硒蛋白的合成及调控起关键作用。

## 2 硒蛋白、硒与内分泌激素的关系

### 2.1 ID与甲状腺激素

#### 2.1.1 ID的功能

甲状腺中含硒量仅次于肝、肾。硒除作用于甲状腺组织外,对外周组织中甲状腺激素代谢也有显著影响。硒对甲状腺激素的影响是以ID来表现的。

正常甲状腺激素生理活性有2/3由T<sub>3</sub>完成。通过在外环上脱碘,T<sub>4</sub>转化为T<sub>3</sub>,或内环上脱碘而成为rT<sub>3</sub>,继续内环脱碘成T<sub>2</sub>。这一系列脱碘作用是由3种碘甲腺原氨酸脱碘酶(即ID、ID、ID)催化。分泌入血

液的甲状腺激素,98%为T<sub>4</sub>,仅2%为T<sub>3</sub>。因而脱碘是调节甲状腺激素生物活性的重要环节。3种碘甲腺原氨酸脱碘酶的分布(表1)、生物学功能和调节均不同<sup>[2]</sup>。

**ID**催化各种碘甲腺原氨酸衍生物,尤其是碘甲腺氨酸硫酸盐的外环脱碘和(或)内环脱碘。T<sub>4</sub>被ID催化成T<sub>3</sub>,是循环T<sub>3</sub>的主要来源。ID亦可使T<sub>4</sub>脱碘成rT<sub>3</sub>,再使rT<sub>3</sub>转化成T<sub>2</sub>。ID脱碘作用是清除rT<sub>3</sub>的主要途径。肝脏和肾脏的ID活性在甲亢时增加,甲低时降低,由T<sub>3</sub>在翻译前水平反馈调节。甲状腺的ID活性由TSH激活。

**ID**只有外环脱碘活性,对T<sub>4</sub>的作用稍大于T<sub>3</sub>,与ID不同,它不能催化硫酸酯化碘甲腺原氨酸的脱碘。肝、肾等组织中的T<sub>3</sub>主要由ID转化T<sub>4</sub>所得,小部分是从血浆T<sub>3</sub>转运而来。甲低时ID的活性常常增加,甲亢时其活性降低,部分负调控可能由于T<sub>4</sub>和rT<sub>3</sub>对酶的底物诱导失活所致。

**ID**只催化内环脱碘,使T<sub>4</sub>和T<sub>3</sub>失活。在胎盘和胎儿组织,ID调节细胞内T<sub>3</sub>的水平,避免发育中的组织暴露于高浓度的活性甲状腺激素。而对于成人,ID主要是清除T<sub>3</sub>和产生rT<sub>3</sub>。在脑和皮肤,甲亢时其活性增加,甲低时活性下降。

#### 2.1.2 缺硒对甲状腺激素代谢的影响

给大鼠喂饲缺硒饲料,引起肝、肾ID活性降低,甲状腺ID活性下降并不明显;同时血清T<sub>3</sub>明显下降,T<sub>4</sub>明显升高;脑、垂体和褐色脂肪组织的ID活性也降低,垂体和大脑中的T<sub>3</sub>也下降,并引起生长激素分泌减少。用缺硒介质培养大鼠脑星形胶质细胞7d,ID活性明显降低,补硒后其活性迅速恢复,且在2h达峰值,推测硒是在ID的翻译水平影响其活性表达。缺硒鼠脑以及部分胎盘ID的活性轻微下降。ID对缺硒组织的不同反应可能是由于生物组织的“重要优先原则”,重要器官的硒供应优先得到保障,引起不同组织缺硒的程度不同<sup>[3,4]</sup>。

值得注意的是,缺硒同时又缺碘可加重单独缺硒或缺碘的后果,使肝脏 ID 活性极度下降。如果给硒碘合并缺乏的儿童单独补硒,可使血清  $TT_4$  明显降低。其原因可解释为:脱碘酶在获得足量硒供应后活性升高,加速了  $T_4$  向  $T_3$  的转化,以及向  $rT_3$  和  $T_2$  的降解;而由于碘供不足,  $T_4$  的合成低于降解速度,所以造成了低  $T_4$  血症,这对其大脑发育极为不利,因为发育期大脑所需  $T_4$  主要来源于血清。因此在给硒碘合并缺乏的地区居民补硒或临床治疗中补硒,应该将充足的碘供应作为必要的前提。

## 2.2 PHGPx(GPX4)及其它硒蛋白与性激素

### 2.2.1 PHGPx 的功能

PHGPx 曾被认为是一种保护质膜的普通抗氧化酶,现在认为,PHGPx 具有多种功能,如抑制脂肪氧化酶和在人类精子成熟过程中变成一种结构蛋白。线粒体 PHGPx 可保护细胞抵抗氧化应激,免受细胞内和细胞膜脂蛋白的各种脂质过氧化物介导的损伤。PHGPx 直接减少了脂质过氧化物,然后下调环氧化酶的活性,说明 PHGPx 可能对各种活性氧形成的调控起重要作用<sup>[5]</sup>。除了线粒体,PHGPx 在睾丸细胞核的活性最高。在精子成熟过程中 PHGPx 的物理学特性和生物学功能均有所改变。PHGPx 在发育中的精子细胞内以可溶性过氧化物酶的形式存在,而在成熟精子则以无活性的、不可溶性的蛋白质形式持续存在。在成熟的精子尾部中段,PHGPx 蛋白在嵌入线粒体螺旋的内囊物质中占 50% 以上。PHGPx 作为结构蛋白也许可以解释为什么硒缺乏的精子尾部中段线粒体结构的不稳定<sup>[6]</sup>。

### 2.2.2 PHGPx 与睾丸发育

PHGPx 在大鼠睾丸高度表达,受促性腺激素调控。硒蛋白 PHGPx 在大鼠青春期后有所增加,并在切除垂体大鼠的睾丸中依赖促性腺激素的刺激而分泌。在圆形精子细胞向长形精子细胞转化过渡时期,PHGPx 基因

大量表达,提示这种硒蛋白与精子成熟有关<sup>[7]</sup>。精子发生的早期阶段,PHGPx 酶和其他谷胱甘肽过氧化物酶可使脂肪氧化酶失活、减低核因子 B 的活力、抑制细胞凋亡等。此外,成熟精子细胞必须用 PHGPx 作为结构蛋白。硒缺乏引起的精子尾部中段形态学的改变,可能由于硒蛋白生物合成的损害。

### 2.2.3 其它硒蛋白与卵泡细胞

检测了 112 个体外受精病人的 135 个经阴道卵母细胞获得的卵泡的卵泡液 (FF) 和血浆的硒水平及 GPX3 活性。结果显示,原因不明性不孕的女性患者较输卵管不孕或因男性因素不孕者 FF 中的硒水平明显降低。来自卵母细胞的受孕卵泡的平均 GPX3 活性超过那些未受孕的卵泡。吸烟明显抑制卵泡 GPX3 的活性。FF 硒/GPX3 对评价卵泡内环境有意义<sup>[8]</sup>。

众所周知,生育率降低可能与硒缺乏有关。观察在有或无牛卵泡刺激素 (bFSH) (100 $\mu$ g/L) 时,硒 (5 $\mu$ g/L) 对牛卵泡细胞增生和甾类物产生的影响。硒可以明显刺激小卵泡细胞的增生,同时它进一步增强促性腺激素对这些细胞的刺激效应。此外,硒明显增加大小卵泡细胞的雌二醇 ( $E_2$ ) 产量。bFSH 只增加大卵泡细胞的  $E_2$  产生;只有当硒存在时它才对小卵泡细胞有刺激作用。硒可以抑制大小卵泡细胞的一氧化氮的产生,并且明显减少 bFSH 诱导的小卵泡细胞的一氧化氮产生。因此硒通过调节卵泡细胞的增生和  $E_2$  的合成作用于卵泡细胞,同时通过抑制一氧化氮的产生间接发挥作用<sup>[9]</sup>。

硒可能直接影响黄体,并参与生殖功能的维持。在培养牛黄体细胞时加硒 5 ~ 200 $\mu$ g/L,可提高培养液中黄体酮浓度且呈剂量依赖关系,这与增加细胞增殖,而不是增加每一个细胞的黄体酮产生量有关,同时使黄体细胞的脂质过氧化物减少。然而,在激素产生过程中通过促黄体生成素使黄体细胞增多,比对照组产生更多的脂质过氧化物,结果硒参与黄体细胞的脂质过氧化物降解,保护

有活性的黄体酮。

### 2.3 硒、Se-P 与胰岛素

研究发现在大鼠和人的 Se-P 氨基酸序列中,开始的 19 个氨基酸组成一个典型的信号肽,其诱导细胞分泌蛋白质,可能对胰岛细胞分泌也具有同样的诱导作用。动物实验发现,硒缺乏可引起大鼠胰岛细胞分泌功能改变,胰岛分泌储备减少。由于 Se-P 是血浆中的主要硒蛋白,推测这种胰岛细胞分泌功能的改变可能与 Se-P 的缺乏有关。在对胰岛细胞相关基因(胰淀粉样多肽和型蛋白激酶 A)的研究中发现,Se-P 的 mRNA 在 TC3 细胞中的表达量增加,推测 Se-P 影响胰岛素的代谢<sup>[10]</sup>。其机制尚不清楚。

在对糖尿病大鼠补硒 10 周后,发现糖酵解所需要的两个主要酶即葡萄糖激酶和 L-丙酮酸激酶的 mRNA 表达水平比对照组增加了 2~3 倍,同时糖异生酶和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的 mRNA 表达水平降低了 40%~65%。这表明口服 Na<sub>2</sub>SeO<sub>4</sub> 可以代替胰岛素改善糖尿病大鼠体内葡萄糖内环境。硒的降血糖机制与胰岛素可能不完全相同,在大鼠肌肉组织中硒能够增强同化或异化反应通道而促进葡萄糖的分解和转运,但不能促进葡萄糖转化为糖原的形式,而胰岛素能够直接促进和刺激肌肉对糖原的合成,推测硒的拟胰岛素作用主要集中在肝细胞和脂肪细胞。研究表明,硒能激活胰岛素信号级联上的关键蛋白<sup>[11]</sup>。在离体大鼠脂肪细胞中硒与胰岛素一样,能增加三磷酸肌醇的含量,在肝细胞中有无此作用尚未见报道。亚硒酸钠能增强与胰岛素信号放大有关的两个蛋白质,即胰岛素受体的亚单位和胰岛素受体底物-1 的酪氨酸磷酸化,发现亚硒酸钠通过激活受体自动磷酸化来激活胰岛素的信号转导,其中胰岛素受体底物-1 占主要地位,表明硒是通过激活胰岛素信号放大来发挥其拟胰岛素作用。研究硒对大鼠肝细胞和 3T3L1 脂肪细胞的作用时,发现硒可增强与胰岛素及其它生长因子有密切关系的 MAP(mitogen activat-

ed protein) 激酶活性。硒可直接调控 MAP 激酶途径<sup>[12,13]</sup>。

进一步的体外实验表明,硒能刺激脂肪细胞膜上葡萄糖载体的转运过程,提高 cAMP 磷酸二酯酶的活性。硒缺乏时,胰岛素对脂肪细胞内葡萄糖氧化的促进作用降低。提示硒既具有胰岛素样作用,又具有与胰岛素协同的作用,硒在糖尿病发病机制中的作用更为引人注目。

### 3 结语

目前新发现的硒蛋白大约有 20 余种,绝大多数硒蛋白的功能尚不清楚,可能有相当一部分硒蛋白与内分泌激素有关,如一种从大鼠睾丸提取的 34kD 硒蛋白被认为是与磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx)性质相似的特异性精子核仁谷胱甘肽过氧化物酶(snGPx)。在大鼠,晚期的精子细胞的核仁中只有硒蛋白存在,其 snGPx 高表达。在硒衰竭大鼠,其 snGPx 浓度仅为正常组的 1/3,染色质缩合被严重妨碍(或干扰)。snGPx 的两个作用:染色质缩合和保护精子 DNA 免受氧化损伤,以保证雄性生育和精子质量<sup>[14]</sup>。人 T 细胞中发现的一种硒蛋白在甲状腺、甲状旁腺和前列腺中高表达<sup>[15]</sup>。此外,随着对已发现硒蛋白研究的深入,它们与内分泌器官的关系也日渐明朗,如 Se-W 在雌雄大鼠体内的分布相似,但在雄性大鼠的睾丸中水平很高,而雌性大鼠的卵巢中极低;Se-W 在雌性大鼠的肌肉和皮肤组织中的水平明显高于雄性;在皮肤中 Se-W 的 mRNA 水平也有同样趋势,Se-W 是否受垂体-性腺轴调节还不十分清楚<sup>[16]</sup>。总之,对于硒蛋白与内分泌激素间的关系还有待于更深入的研究。

#### 参考文献:

- [1] Gladyshev VN, Hatfield DL. [J]. J Biomed Sci, 1999, 6(3): 151-160.
- [2] Kohrle J. [J]. Cell Mol Life Sci, 2000, 57(13-14): 1853-1863. (下转第 57 页)

不断增长的高度一致的结果确信这种污染水平导致印度及其它发展中国家的多种疾病和过早死亡。

有效降低空气污染需要处理现代污染源如机动车、发电厂和工厂,以及解决垃圾燃烧、非官方部门活动和家用燃料问题。

当前急需建立可靠的广泛的环境和卫生监测系统,需要这种系统采取有效的目标行动来降低户外污染并评估这些行动的效果。

### 重要问题

会议还关注了4项非常重要的世界问题:

令人担忧的是,主动吸烟和被动吸烟(所有形式的烟)是当今世界上呼吸道疾病的最重要病因,却在许多国家越来越多。应竭力扭转这一趋势并将吸烟率降至可能的最低水平。由生产和销售烟草而获得的经济利益不能作为吸烟造成严重的健康负担的理由。

证明暴露于石棉纤维是健康的极危险因素的证据十分有力。世界各国应采取措施迅速减少这种有害物质的暴露,目标为零暴露。

因为有害的职业病如石棉肺、矽肺和职业性肺癌在初次暴露后若干年才发生,所

以当前的职业暴露在随后许多年才引发疾病和死亡。通过代用品、改变程序和工程控制立即控制暴露对阻止未来的严重问题是至关重要的。

政府应当与工业企业的资方人员共同允许医疗和环境研究者到工作现场以便监测工作环境。

### 在经济发展中的应用

全世界的经验表明经济发展可与获得清洁的环境并存。各方面的进展,包括农业现代化、工业化、汽车业、能源系统扩充和城市化,能以保护工人和公众的方式取得。此外,健康的民众是经济发展的重要前提:一个健康的受过教育的劳动大军是取得印度及别处需要的快速经济增长所必需的。然而,这种人类健康的持久保护,不是由它自身产生的,而是通过科学和医疗机构、政府、媒体、工厂和团体的决定和协作努力产生的。

与会者得出结论,清洁的环境和健康的人口和劳动大军是取得持久的发展目标的绝对需要。

[Rahamn Q, et al. [J]. Environ Health Perspect, 2001, 109(4): 425~429 (英) 白洁摘 伊冰校]

(上接第41页)

- [3] Kelly GS. [J]. Altern Med Rev, 2000, 5(4): 306-333.
- [4] Bates JM, et al. [J]. Endocrinology, 2000, 141(7): 2490-2500.
- [5] Arai M, et al. [J]. J Biol Chem, 1999, 274(8): 4924-4933.
- [6] Ursini F, et al. [J]. Science, 1999, 285(5432): 1393-1396.
- [7] Maiorino M, et al. [J]. FASEB J, 1998, 12(13): 1359-1370.
- [8] Paszkowski T, et al. [J]. Clin Chim Acta, 1995, 236(2): 173-180.
- [9] Basini G, Tamanini C. [J]. Domest Anim Endocrinol, 2000, 18(1): 1-17.

- [10] Niwa H, et al. [J]. Endocrinology, 1997, 138(4): 1419-1426.
- [11] Stapleton SR. [J]. Cell Mol Life Sci, 2000, 57(13-14): 1874-1879.
- [12] Hei Y, et al. [J]. Mol Cell Biochem, 1998, 178(1-2): 367-375.
- [13] Park HS, et al. [J]. J Biol Chem, 2000, 275(4): 2527-2531.
- [14] Behne D, et al. [J]. Biomed Environ Sci, 1997, 10(2-3): 340-345.
- [15] Gadyshev VN, et al. [J]. J Biol Chem, 1998, 273(15): 8910-8915.
- [16] Yeh JY, et al. [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 1998, 119(1): 151-155.