

DOI: 10.13376/j.cblls/2019068

文章编号: 1004-0374(2019)06-0574-09

# 硒蛋白在阿尔茨海默病的作用研究进展

冯琳琳<sup>1</sup>, 孟雪莲<sup>2</sup>, 王森林<sup>1\*</sup>, 陈长兰<sup>2\*</sup>

(1 辽宁大学生命科学院, 沈阳 110036; 2 辽宁大学药学院, 沈阳 110036)

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统的退行性疾病, 在老年人群中极为常见, 其防治问题是世界难题之一。硒蛋白 (selenoprotein) 是微量元素硒在人体和动物体内存在和发挥生物功能的主要形式。近年来, 研究硒及硒蛋白与阿尔茨海默病关系的文章逐渐增多, 表明硒及硒蛋白对阿尔茨海默病有明显的防治作用, 这为阿尔茨海默病防治提供了新的思路。现对硒蛋白在阿尔茨海默病的发生及发展方面的作用进行系统总结, 为阿尔茨海默病的预防与治疗提供新的思路。

**关键词:** 硒蛋白; 阿尔茨海默病; 发病机制

**中图分类号:** R749.1      **文献标志码:** A

## The role of selenoprotein in Alzheimer's disease

FENG Lin-Lin<sup>1</sup>, MENG Xue-Lian<sup>2</sup>, WANG Sen-Lin<sup>1\*</sup>, CHEN Chang-Lan<sup>2\*</sup>

(1 School of Life Science, Liaoning University, Shenyang 110036, China;

2 School of Pharmaceutical Science, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is extremely common in the aged and its prevention and treatment is one of the world's problems. Selenoproteins are the main form of microelement selenium that exists in the body of human and animals and exerting its biological functions. In recent years, more and more articles focused on the role of selenium and selenoproteins, providing a new idea for the prevention and treatment of AD. This paper systematically summarizes the researches of selenoproteins on the occurrence and development of AD and provides a new idea for the prevention and treatment of the disease.

**Key words:** selenoprotein; Alzheimer's disease; pathogenesis

### 1 阿尔茨海默病的发生机制

阿尔茨海默病俗称老年痴呆 (dementia), 由阿洛伊斯·阿尔茨海默于 1906 年首次描述这种病的临床及病理特征, 后人则用他的名字来命名这种疾病<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病包括遗传性阿尔茨海默病 (3%~5%) 和迟发性阿尔茨海默病 (95%~97%) 两大类<sup>[1]</sup>, 患者主要表现出行为、记忆、生活能力及认知功能等四个方面的障碍<sup>[2]</sup>。通过研究发现, 人类大脑中  $\beta$  淀粉样多肽 (amyloid  $\beta$  peptide, A $\beta$ ), 尤其是 A $\beta_{1-42}$  的产生及沉积是引起阿尔茨海默病发生的主要原因, A $\beta$  多肽的过度沉积会形成老年斑 (senile plaque, SP) 并引发神经炎症; 同时, A $\beta$  多肽的产生可引起 Tau 蛋白过度磷酸化并导致神经原纤维缠结

(neurofibrillary tangles, NFTs) 的产生, 引起神经退行性改变, 最终导致人体意识下降及记忆能力丧失、痴呆等病理特征的发生。研究表明, 65 岁以上老年人中阿尔茨海默病患病率达到 5.4%, 随着年龄的增长患病率逐步升高, 在超过 85 岁的老年人中患病率高达 47%, 给老年人的生活质量和生命安全造成了严重的影响<sup>[3]</sup>。目前我国已经逐步进入老龄

收稿日期: 2018-11-04; 修回日期: 2019-01-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31371085); 辽宁大学本科教学改革研究项目(JG2013YA0024); 辽宁省天然产物制药工程技术研究中心资助项目

\*通信作者: E-mail: chenchanglanbio@aliyun.com (陈长兰); rubymxl@163.com (王森林)

化社会, 因此研究阿尔茨海默病的发病机理及防治措施具有重要意义。关于阿尔茨海默病的发病机制目前有以下几种假说。

### 1.1 $\beta$ 淀粉样多肽级联假说

$A\beta$ 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经过 $\alpha$ -分泌酶、 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶等酶的剪切产生的一种特殊多肽, 是老年斑的主要成分。尽管APP具有广泛的生理功能, 但 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶对APP的异常剪切将会造成 $A\beta$ 的大量产生和聚集。 $\beta$ 淀粉样多肽级联假说认为 $A\beta$ 的大量产生及聚集可导致复杂的病理级联反应, 最终导致阿尔茨海默病等神经退行性病变的发生<sup>[4]</sup>。

### 1.2 Tau蛋白假说

微管由微管蛋白及微管相关蛋白(microtubule-associated proteins, MAP)组成, 而Tau蛋白是含量最高的微管相关蛋白, 也是主要家族成员, 它可以使微管更加稳定和灵活。Tau蛋白的细胞功能是与微管蛋白结合促进其聚合形成微管, 并维持微管稳定性及降低微管蛋白分子的解离<sup>[5]</sup>。当机体出现病变时, Tau蛋白磷酸化的速度大于去磷酸化的速度, 导致Tau过度磷酸化。研究表明, Tau蛋白过度磷酸化可形成不溶性纤维和不溶性沉淀, 阻碍微管发挥功能, 影响微管的结构和功能<sup>[6]</sup>。Tau蛋白假说认为细胞外过多的 $A\beta$ 有可能导致Tau蛋白的过磷酸化, 最终导致Tau蛋白与微管结合能力降低, 引起细胞骨架的不稳定, 从而形成神经原纤维缠结, 引发神经细胞损伤及死亡<sup>[7]</sup>。

### 1.3 氧化应激假说

人体自身有氧化与抗氧化的能力, 人体大脑内具有大量的不饱和脂肪酸, 因此对过氧化非常敏感<sup>[8]</sup>。当人体出现AD病变后, 大脑代谢增强, 细胞呼吸加快, 但是 $A\beta$ 会对脑细胞中的线粒体产生毒性作用, 使其失去清除自由基的作用, 导致细胞过度氧化, 机体代谢紊乱, 最终使神经元受到损伤。研究表明, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)在 $A\beta$ 沉积之前产生, 位于线粒体中并诱导线粒体损伤, 加重氧化应激, 从而促进AD的发生<sup>[9-10]</sup>。氧化应激的重要标记物8-OH-dG在AD患者脑中大量增加, 可见氧化应激与AD紧密相关<sup>[11]</sup>。

### 1.4 炎症反应假说

炎症反应与 $A\beta$ 的沉积是相互促进的,  $A\beta$ 会使小胶质细胞、星形胶质细胞等神经胶质细胞被激活并在老年斑块附近聚集, 并通过炎症因子的产生导致毒害作用, 进一步导致神经元损伤和认知功能

障碍<sup>[12]</sup>。研究表明, 神经胶质细胞会释放白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8(IL-8)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等炎症因子, 进一步激活未活化的神经胶质细胞, 使炎症反应更加剧烈并损伤神经元, 也使 $A\beta$ 聚集从而进一步扩大炎症反应<sup>[13]</sup>。

### 1.5 神经血管假说

越来越多的证据表明, 神经退行性过程与衰老、高血压和动脉粥样硬化等血管疾病、2型糖尿病(T2DM)、高胆固醇血症以及心房颤动和慢性心力衰竭等心脏疾病引起的慢性脑缺血密切相关。慢性脑缺血会导致脑部缺氧以及葡萄糖和其他营养供应不足等, 不仅损伤脑实质细胞, 而且可对血脑屏障(blood brain barrier, BBB)造成损害。血脑屏障功能障碍可通过促进氧化应激反应、炎症反应、葡萄糖运转异常、血脑屏障通透性增加等间接导致慢性脑缺血的神经毒性作用<sup>[14]</sup>。80%的阿尔茨海默病患者神经血管都存在问题。神经血管学说认为, 神经系统周围的血管包括毛细血管的病变、通透性增加, 以及 $A\beta$ 外运能力减弱、内运增多等, 是AD产生的根本原因<sup>[14]</sup>。一个里程碑性的研究是Mcinerney等<sup>[15]</sup>研究发现, 相对于12个健康对照, 12名AD患者通过血脑屏障(BBB)外运的 $A\beta$ 显著减少。

### 1.6 代谢假说

临床研究表明, 代谢综合征包括高血压、肥胖和胰岛素抵抗2型糖尿病是AD发生的重要危险因素<sup>[16]</sup>。在阿尔茨海默病患者海马体中存在胰岛素信号的干扰<sup>[17]</sup>。胰岛素抵抗的增加及氧化应激水平的升高提升了晚期糖化终产物(AGE)的水平, 可能是代谢综合征增加AD风险的主要机制<sup>[18]</sup>。据此, 部分学者提出了阿尔茨海默病是由于糖、脂代谢异常所引起的代谢疾病的假说。

## 2 硒蛋白与阿尔茨海默病

硒在增强人体免疫力, 维持甲状腺功能, 保护心肌及防止心血管系统疾病发生, 防止阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病发生及促进脑的发育, 提高精子活力及防止怀孕妇女先兆子痫以及习惯性流产, 防止糖尿病发生, 防止癌症发生及诱导癌细胞凋亡等方面具有重要生理功能<sup>[19]</sup>。全世界不同地区土壤中硒的含量不同, 导致不同国家和不同地区人体血液中硒的含量水平存在巨大差异。而硒在人体内从有益到有害的阈值又比较低, 仅差1~2个数量级。因此, 在决定是否补硒时, 需要根据不

同地区土壤和膳食中的硒含量,及人体内的血硒水平,对日补硒量和补硒持续时间加以区别对待和控制。由于中国大多数地区的土壤属于缺硒土壤,通过膳食和食盐以适当补硒是必要的。中国营养学会推荐的日硒摄入量为 50  $\mu\text{g}$ , 欧洲食品安全管理局 (EFSA) 已将推荐日硒摄入量提高到 70  $\mu\text{g}$  [20-21]。

硒是人体必需的微量元素,实验发现小鼠的大脑和睾丸在全身硒缺乏的情况下可以保留相对多的硒,而在其他组织则会明显下降,因此硒可能对 AD 的防治有重要作用 [22-23]。据研究,脑部缺硒大大增加患老年痴呆的风险 [24-25]。越来越多的证据表明,微量元素硒在脑内主要通过硒蛋白发挥生理作用,因此研究硒蛋白与阿尔茨海默病的关系具有重要意义。

硒代半胱氨酸 (selenocysteine, Sec) 是生物体中的第 21 种氨基酸。在动物及细菌中,硒代半胱氨酸能够通过一种由 mRNA 折叠形成的称为 SECIS 的特殊结构 (Sec 插入序列),利用终止密码子之一的 UGA 作为密码子插入到蛋白质序列中,而通过这种编码方式所合成的蛋白质称为硒蛋白。到目前为止,在人类体内已发现 25 种硒蛋白 [26],而在啮齿动物中有 24 种硒蛋白 [27-29]。这些硒蛋白在细胞内的分布见表 1 [30]。人体 25 种硒蛋白中存在于内质网上的硒蛋白有硒蛋白 T (selenoprotein T, SelT)、硒蛋白 S (selenoprotein S, SelS)、硒蛋白 N (selenoprotein N, SelN)、硒蛋白 K (selenoprotein K, SelK)、硒蛋白 15kDa (Sep15)、甲状腺氨酸脱碘酶 2 (deiodinase 2, D<sub>2</sub>) 等 7 种 [31]。存在于细胞基质、胞外及细胞膜中的硒蛋白有硒蛋白 R (methionine sulfoxide reductase B, MsrB, SelR)、硒蛋白 P (selenoprotein P, SelP)、硒蛋白 W (selenoprotein W, SelW)、硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase 1, TR1, TrxR1, TrnRd1) 等 18 种 [31]。据研究,谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPx4)、SelP、SelK、硒蛋白 M (selenoprotein M, SelM)、SelW 和 Sep15 等硒蛋白在一半以上的脑组织区域有中等以上的表达量,在海马体、嗅区、小脑皮质和皮质等 1/3 以上脑组织区域有较高表达量,说明这些蛋白对脑组织十分重要 [32]。不同种类的硒蛋白与 AD 之间的相关性不同,对 AD 的发病机制有着微妙的影响。

## 2.1 硒蛋白P

硒蛋白 P 主要由肝脏合成,是分泌性胞外硒蛋白,每个结构域含硒量不同。体内 SelP 的多少影响着人体的各项功能,也与 AD 和脑血管疾病紧密

相关。另外, SelP 可以作为检测机体硒含量的主要指标,能通过调节受体调控微量元素硒的摄入量和转化。

肝脏可以将人体摄入的微量元素硒转化合成为 SelP,而 SelP 由于具有 10 个硒代半胱氨酸残基,被认为是硒的主要运输蛋白,可将硒运往身体各个部位来调节全身的硒含量 [33]。研究表明,肝脏中的硒可经过硫酸化释放硒代半胱氨酸。当 SelP 基因沉默后,尿硒的排泄量随之增加,全血中硒的含量会降低,可见 SelP 具有维持硒在体内稳定存在的功能 [34]。SelP 也是硒在大脑中的储存方式和运输方式 [35-36]。SelP 可通过血管内皮细胞上的 ApoER2 (脂蛋白受体家族成员之一 [37]) 将硒转入脑组织及神经细胞,在维持脑内硒含量的稳定方面具有独特的作用。SelP 或 ApoER2 敲除将导致小鼠神经功能异常,尤其是在缺硒条件下 [38]。在脑部, SelP 主要由星形胶质细胞合成,在缺硒状态下不能合成 SelP 的小鼠将会出现痉挛、运动不正常以及癫痫发作等症状,说明 SelP 对神经系统非常重要 [39]。SelP 还与 Cu 和 Fe 等金属离子具有较强的螯合作用,与金属离子的螯合可以减轻 A $\beta$  多肽与上述金属离子的螯合所引起的 A $\beta$  多肽聚集及 ROS 的产生 [40]。SelP 对 A $\beta$  多肽也具有较强的结合能力, SelP 与 A $\beta$  多肽结合形成的复合物的毒性显著低于 A $\beta$  多肽与 Cu 和 Fe 等金属离子形成的聚合物 [41]。

## 2.2 硒蛋白K

硒蛋白 K 相对分子质量为 14 kDa 左右,位于内质网和高尔基体上 [42]。小鼠和人体中的硒蛋白有 91% 的同源性。另外通过基因敲减、基因芯片分析和 RT-PCR 证明, SelK 能够通过促进内质网上钙释放通道蛋白 IP3 receptor (IP3R) 的过表达促进内质网中储存钙离子的释放,使细胞浆中游离钙离子的浓度升高 [43]。IP3R 为控制内质网钙库中的钙由内质网向细胞浆释放的关键离子通道蛋白, IP3R 的过表达能够通过促进内质网钙库中钙离子的释放促进细胞浆中游离钙离子水平的大幅升高,而硒蛋白 SelK 表达量的降低将使中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞的吞噬能力显著下降 [44]。研究发现,抑制 SelK 表达能够降低 IP3R 的表达,引起小胶质细胞吞噬和迁移能力的显著降低;而激活 SelK 表达能够促进 IP3R 的表达,引起小胶质细胞吞噬和迁移能力的显著升高。由此表明,硒蛋白 K 对阿尔茨海默病有防治作用,其通过调节通道蛋白 IP3R 来调控 Ca<sup>2+</sup> 水平,进而影响小胶质细胞的吞噬和迁



表1 人体硒蛋白在细胞内的分布<sup>[30]</sup>

硒蛋白	检索号	亚细胞定位
Deiodinase 1 (D1)	NP_000783.2	细胞质膜
Deiodinase 2 (D2)	NP_054644.1	内质网膜
Deiodinase 3 (D3)	NP_001353.3	细胞质膜
Glutathione peroxidase 1 (GPx1)	CAA68491.1	细胞质、线粒体
Glutathione peroxidase 2 (GPx2)	NP_002074.2	细胞质
Glutathione peroxidase 3 (GPx3)	NP_002075.2	分泌
Glutathione peroxidase 4 (GPx4)	NP_002076.2	细胞质、线粒体、细胞核
Glutathione peroxidase 6 (GPx6)	NP_874360.1	未知
Methionine sulfoxide reductase (MsrB1, SelR, SelX)	NP_057416.1	细胞质、细胞核
Selenoprotein H (SelH)	NP_734467.1	细胞核
Selenoprotein I (SelI)	NP_277040.1	未知
Selenoprotein K (SelK)	NP_067060.2	内质网膜、细胞质膜
Selenoprotein M (SelM)	NP_536355.1	内质网腔
Selenoprotein N (SelN)	NP_996809.1	内质网膜
Selenoprotein O (SelO)	NP_113642.1	未知
Selenoprotein P (SelP)	NP_001087195.1	分泌
Selenoprotein S (SelS)	NP_060915.2	内质网膜、细胞质膜
Selenoprotein T (SelT)	NP_057359.2	内质网膜
Selenoprotein V (SelV)	NP_874363.1	未知
Selenoprotein W (SelW)	NP_003000.1	细胞质
15-kDa selenoprotein (Sep15)	NP_004252.2	内质网腔
Selenophosphate synthase 2 (SPS2)	NP_036380.2	细胞质
Thioredoxin reductase 1 (TR1, TrxR1, TxnRd1)	NP_001087240.1	细胞质、细胞核
Thioredoxin glutathione reductase (TGR, TR2, TrxnRd3)	XP_001130163.1	细胞质
Thioredoxin reductase 3 (TR3, TxnRd2)	NP_006431.2	线粒体

移能力。

### 2.3 硒蛋白R

硒蛋白 R 最早是在大肠杆菌中被发现的, 存在于多种生物体中<sup>[45]</sup>。MsrB 作为一种有强还原性的酶, 可特异性地将蛋白质中的 R 型蛋氨酸亚砷还原为蛋氨酸 (Met)<sup>[46]</sup>。MsrA (methionine sulfoxide reductase A) 是一种与 MsrB 功能相似的非硒蛋白, 对其功能的研究对阐明 MsrB 的功能具有启示作用; MsrA 可特异性地将蛋白质中的 S 型蛋氨酸亚砷还原为蛋氨酸, 并且 MsrA 能够促进 MsrB 的表达<sup>[47]</sup>。在 AD 患者脑中, A $\beta$  聚集并产生神经毒性, 细胞中过氧化的线粒体产生大量的 ROS, 从而将 A $\beta$  多肽中第 35 位 Met (简称为 Met35) 氧化为蛋氨酸亚砷, 这是导致 AD 产生的可能机制之一<sup>[48]</sup>。硒蛋白 MsrB 及其非硒蛋白形式 MsrA 可以抑制 Met35 氧化, 从而防止细胞受到氧化应激损伤。当 MsrB 基因沉默后, 细胞内 ROS 水平显著升高, AD 发病几率增加<sup>[49]</sup>。MsrB 还能通过与金属离子的结合来阻止 A $\beta$  的聚集, 从而达到干预 AD 的效果<sup>[50]</sup>。

### 2.4 硒蛋白W

硒蛋白 W 是一种在脑部和肌肉中高度表达的硒蛋白, SelW 中的半胱氨酸残基插入序列上有特定的钙结合位点<sup>[51]</sup>。通过生物信息学和实验证明 SelW 有抗氧化、抗凋亡和抗炎症的功能, 因此其与 AD 的关系受到密切关注<sup>[52]</sup>。SelW 具有抗氧化作用, 但是 SelW 的抗氧化作用并不是它的主要生物功能。如果 SelW 被消耗殆尽, 机体内会有其他的抗氧化酶来代替它起到抗氧化作用<sup>[53]</sup>。SelW 在神经细胞和神经纤维网中高度表达, 并在神经突触中大量出现, 通过影响 SelP 的表达进而影响硒的摄取。据估计, SelW 对维持神经细胞还原稳态、保持突触的可塑性及促进发育具有重要作用<sup>[54]</sup>。在信号通路方面, SelW 对 mTORC2/Akt 信号通路有激活作用, 其表达量调控此通路的有序进行<sup>[55]</sup>; 一旦 SelW 表达异常, 此信号通路也会发生紊乱, 从而影响机体的各项功能。在 AD 研究中, mTORC2/Akt 信号通路也是一个炙手可热的研究对象。通过改变硒的摄入量, 可激活 mTORC2/Akt 信号通路从

而促进神经细胞自噬。研究表明,神经细胞可通过自噬清除神经细胞中堆积的细胞碎片和错误折叠的蛋白质,从而维持神经元的功能。而自噬体的形成受到 mTOR 的负调控,也可以独立于 mTOR 启动<sup>[56-57]</sup>。因此, SelW 的结构和功能以及在 AD 中的作用机制仍需研究。

## 2.5 硒蛋白 S

硒蛋白 S 是硒蛋白家族的新成员,位于内质网上,能够调节细胞氧化还原平衡。研究表明, SelS 受葡萄糖浓度影响,低浓度的葡萄糖可促进 SelS 的 mRNA 表达和蛋白质翻译,从而使 SelS 的表达量增加<sup>[58-59]</sup>;而 SelS 过表达能增强细胞活力,保护细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激损伤<sup>[60]</sup>。运用 RNA 干扰技术使巨噬细胞中 SelS 基因沉默后, IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放明显增加<sup>[61]</sup>,这会激活细胞中 SelS 的启动子活性,增加 SelS 蛋白表达量<sup>[62]</sup>。SelS 作为内质网相关蛋白质降解逆向转运通道的组成部分,其抗氧化功能和抗炎作用对 AD 的治疗有重要意义。据研究, SelS 在海马体和皮质表达量较高,其在星形胶质细胞中的表达能够抑制内质网应激及 IL-6 的释放,维持星形胶质细胞的功能<sup>[63]</sup>。另有研究表明, SelS 能够通过其具有的 ERAD (内质网相关降解结构)降解 A $\beta$  的前体 C99 片段。在表达 SelS 的细胞中,内质网应激能够诱导 C99 的降解,而 SelS 不表达的细胞则不能降解 C99<sup>[64]</sup>。还有研究表明 SelS 的表达能抑制内质网应激引起的 Tau 蛋白磷酸化<sup>[65]</sup>。以上说明硒蛋白 SelS 对 AD 具有预防作用。

## 2.6 硒蛋白 H

硒蛋白 H 是在脑组织中呈现中等表达的蛋白质<sup>[66]</sup>,能够改善线粒体的再生及功能。SelH 在神经细胞中的过表达能够增强线粒体的呼吸功能,并抑制紫外线照射引起的线粒体极化。SelH 通过调节 CAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 依赖的 PPAR $\gamma$  共结合蛋白  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) 改善线粒体的再生<sup>[67-68]</sup>,还可以保护 DNA 免受氧化应激的影响<sup>[69]</sup>。以上研究说明硒蛋白 SelH 与 AD 的防治有一定关系。

## 2.7 硒蛋白 M

硒蛋白 M 是采用生物信息学方法预测并验证的一种硒蛋白,可在多种组织中表达<sup>[70]</sup>。SelM 能与锌、铁和铜等金属离子发生竞争性配位结合。细胞钙稳态失调产生大量的 ROS 是细胞凋亡的主要原因,而 SelM 与金属离子的结合可以维持钙稳态<sup>[71]</sup>。当人体缺乏 SelM 时,钙稳态被破坏,大脑

中神经元发生病变,最终导致 AD 等神经退行性疾病变<sup>[72]</sup>。当外界刺激打破细胞内原有的钙离子平衡时,可诱导氧化应激或者激活 Caspase 途径,交叉放大级联反应,造成细胞凋亡。而 SelM 可通过影响钙离子受体影响钙释放,从而达到调节凋亡相关信号通路的目的<sup>[73]</sup>。脑组织钙稳态失衡会诱导自由基生成,促进细胞凋亡,导致神经细胞结构发生改变,大脑认知功能下降,因此维持神经细胞的钙稳态在 AD 防治中具有重要地位<sup>[74]</sup>。SelM 还能通过增强抗氧化酶的活性,激活 ERK 信号通路,抑制 Tau 蛋白磷酸化以及  $\alpha$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶的活性<sup>[75]</sup>。

## 2.8 硒蛋白 GPx1 和 GPx4

硒蛋白 GPx1 (glutathione peroxidase 1) 和 GPx4 是 GPx 在脑中的主要存在形式。GPx4 在神经元的细胞质、线粒体及细胞核中表达,在谷胱甘肽依赖的抗氧化系统中具有尤为重要的作用。它能以膜磷脂过氧化氢为底物,抑制生物膜的脂质过氧化<sup>[76-77]</sup>。GPx4 敲除小鼠脑部  $\beta$ -分泌酶 (BACE1) 的表达升高,氧化脂质增多,从而促进了老年斑的形成<sup>[78]</sup>。GPx1 在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达,主要在细胞质中以可溶态存在,可以还原 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和有机过氧化物,而 GPx1 能使小鼠免受由氧化应激及 A $\beta$  产生导致的神经毒害<sup>[79]</sup>。

## 2.9 硫氧还蛋白还原酶

硫氧还蛋白还原酶在神经系统中含量丰富,对保持细胞的还原状态非常重要,此种硒酶与硫氧还蛋白构成体内二硫键还原酶系统<sup>[80]</sup>。研究表明,二硫键还原酶系统能够逆转 60% 的由 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 引起的海马体神经细胞线粒体过氧化,而谷胱甘肽系统仅能逆转 20%<sup>[81]</sup>。摄入适量的硒可以增强 TrxR 的活性,使 MAPK 信号通路被激活,减少 NO 的释放,使细胞免受过氧化损伤<sup>[82]</sup>。

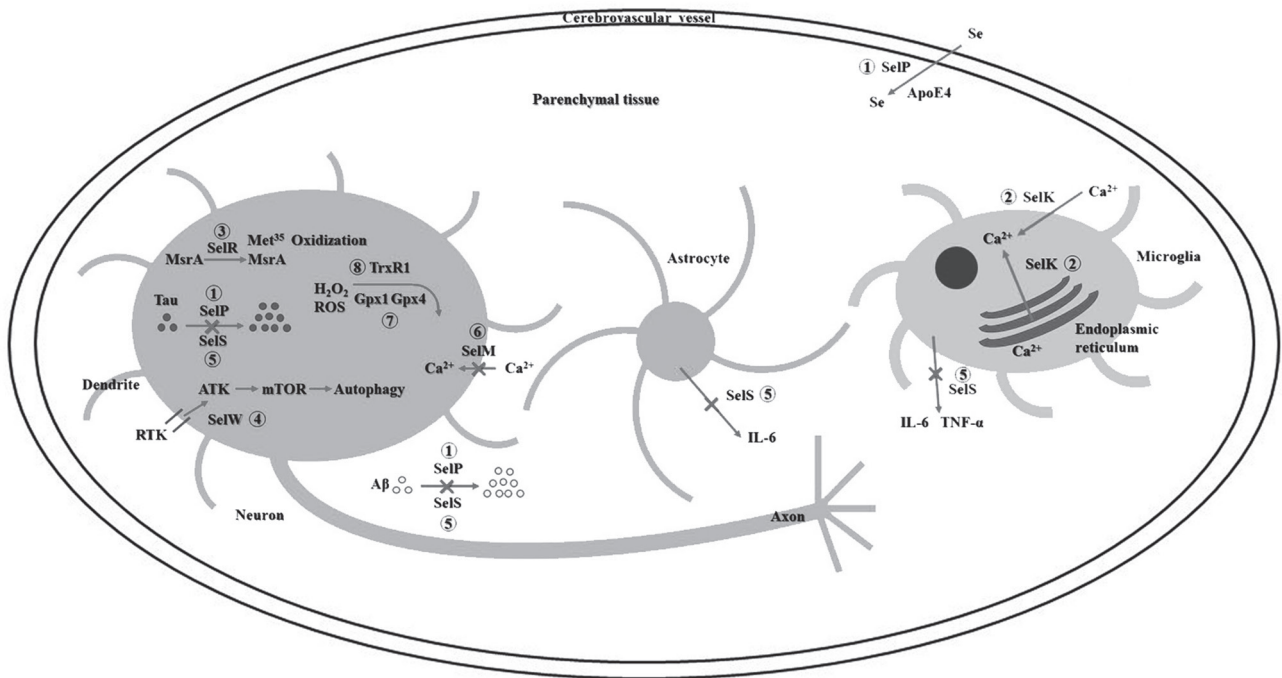
## 3 结语

硒在阿尔茨海默病防治中具有重要作用,硒的很多生物功能是通过硒蛋白的表达来实现的,因此研究各种硒蛋白在阿尔茨海默病发生和发展中的重要作用具有特殊意义。通过以上分析可以看出,首先硒蛋白 SelP 在阿尔茨海默病防治中具有重要作用,它不仅可直接与金属离子结合防止 A $\beta$  多肽及 Tau 蛋白的聚集,而且可作为其他硒蛋白合成过程中硒的供体。其他硒蛋白则可通过提高小胶质细胞的吞噬能力 (SelK 等),抑制脑组织中的氧化应激,保持蛋白质、生物膜和其他物质的还原态 (GPx1、

GPx4、SelR 和 SelW), 防止内质网应激及抑制炎症因子产生 (SelS), 防止线粒体过氧化及维持线粒体的功能 (TrxR 和 SelH), 维持细胞内的钙稳态 (SelM), 以及与金属离子结合 (SelP 和 SelR) 等方式防止阿尔茨海默病的发生。各种硒蛋白与阿尔茨海默病发生之间的关系如图 1 所示。尽管近年来对硒蛋白与 AD 发生的研究取得了可喜的进展, 但不同硒蛋白在阿尔茨海默病中的作用靶点及机制还需继续深入研究。

#### 4 展望

综上所述, 微量元素硒及硒蛋白在 AD 中的作用机制复杂, 并且不同硒蛋白间有交叉作用。目前主要在细胞和动物水平对硒蛋白防治 AD 发生的作用机制及相关影响因素进行研究, 而在采用富硒食品及含硒化合物防治 AD 方面研究较少, 今后应加强这方面研究。另外, 对部分硒蛋白, 如 SelK、SelM、SelH 等与 AD 之间的关系的研究仍不全面,



①SelP与ApoE4促进硒从脑血管向脑实质组织中的运输, SelP缺失将导致脑实质组织缺乏硒及各种硒蛋白; SelP还具有抑制A $\beta$ 及Tau蛋白聚集的作用。②SelK可促进内质网内Ca<sup>2+</sup>释放, 并进一步诱导细胞外Ca<sup>2+</sup>内流, 提高小胶质细胞迁移及吞噬能力。③SelR具有防止MsrA的氨基酸残基Met35被ROS氧化的作用。④SelW主要作用于mTORC2/Akt信号通路, 促进神经细胞自噬。⑤SelS可降低星形胶质细胞IL-6的释放, 降解神经元中的A $\beta$ , 抑制内质网应激引起的Tau蛋白磷酸化, 降低小胶质细胞中IL-6和TNF- $\alpha$ 的释放。⑥SelM具有调节神经元钙稳态的作用。⑦GPx4和GPx1可抑制神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和有机过氧化物产生。⑧TrxR1可抑制神经元中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和有机过氧化物产生。

图1 与阿尔茨海默病发生相关的多种硒蛋白的主要功能示意图

应加强对神经元影响的研究。硒蛋白在 AD 防治中具有较好的临床应用前景, 因此应加强与硒相关的抗 AD 的药品及保健品的研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Folch J, Petrov D, Ettcheto M, et al. Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment. *Neural Plast*, 2016, 2016: 8501693
- [2] 赵娟. BACE基因在阿尔兹海默症中作用机制的研究[D]. 北京: 北京理工大学, 2008
- [3] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for

the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 1236-48

- [4] 赵丽波, 付宏娟, 张健莉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展. *中国老年学*, 2011, 31: 4997-8
- [5] 马云峰, 王湘庆, 郎森阳. 微管相关蛋白Tau蛋白及Tau病的研究进展. *解放军医学院学报*, 2015, 36: 621-4
- [6] 王玲, 朱鸣峰. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展. *吉林医学*, 2013, 34: 531-2
- [7] Sakono M, Zako T. Amyloid oligomers: formation and toxicity of A $\beta$  oligomers. *FEBS J*, 2010, 277: 1348-58
- [8] Cardoso BR, Roberts BR, Bush AI, et al. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. *Metallomics*,



- 2015, 7: 1213-28
- [9] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid  $\beta$  peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 2018, 14: 450-64
- [10] Nesi G, Sestito S, Digiacomio M, et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and proteins deposition: multitarget approaches in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17: 3062-79
- [11] 刘晓杰, 杨威, 祁金顺. 氧化应激与阿尔茨海默病. *生理学报*, 2012, 64: 87-95
- [12] Steffen J, Krohn M, Schwitlick C, et al. Expression of endogenous mouse APP modulates  $\beta$ -amyloid deposition in hAPP-transgenic mice. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5: 49
- [13] Sastre M, Walter J, Gentleman SM. Interactions between APP secretases and inflammatory mediators. *J Neuroinflamm*, 2008, 5: 1-11
- [14] Marco LY, Venneri A, Farkas E, et al. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease-A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 593-606
- [15] Mcinerney MP, Short JL, Nicolazzo JA. Neurovascular alterations in Alzheimer's disease: transporter expression profiles and CNS drug access. *AAPS J*, 2017, 19: 940-56
- [16] Kivipelto M, Nqandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2005, 62: 1556-60
- [17] Hokama M, Oka S, Leon J, et al. Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama study. *Cereb Cortex*, 2014, 24: 2476-88
- [18] Li J, Liu D, Sun L, et al. Advanced glycation end products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective. *J Neurol Sci*, 2012, 317: 1-5
- [19] 陈长兰, 郇丰宁, 孟雪莲. 硒对人体的作用机理及科学补硒方法. *辽宁大学学报(自然科学版)*, 2016, 43: 155-68
- [20] Dominiak A, Wilkaniec A, Jęsko H, et al. Selol, an organic selenium donor, prevents lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammatory reaction in the rat brain. *Neurochem Int*, 2017, 108: 66-77
- [21] Aaseth J, Alexander J, Bjørklund G, et al. Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation. *Biometals*, 2016, 29: 827-39
- [22] Nakayama A, Hill KE, Austin LM, et al. All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium. *Eur J Nutr*, 2007, 137: 690-3
- [23] Schweizer U, Streckfuss F, Pelt P, et al. Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem J*, 2005, 386: 221-6
- [24] Rita CB, Silva BV, Jacob FW, et al. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline. *J Trace Elem Med Biol*, 2014, 28: 422-6
- [25] Olde Rikkert MG, Verhey FR, Sijben JW, et al. Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41: 261-71
- [26] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, 300: 1439-43
- [27] Dery L, Reddy PS, Dery S, et al. Accessing human selenoproteins through chemical protein synthesis. *Chem Sci*, 2017, 8: 1922-6
- [28] Shchedrina VA, Zhang Y, Labunskyy VM, et al. Structure-function relations, physiological roles, and evolution of mammalian ER-resident selenoproteins. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12: 839-49
- [29] Kim HY, Gladyshev VN. Methionine sulfoxide reductases: selenoprotein forms and roles in antioxidant protein repair in mammals. *Biochem J*, 2007, 407: 321-9
- [30] Addinsall AB, Wright CR, Andrikopoulos S, et al. Emerging roles of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins in the regulation of cellular stress responses and the implications for metabolic disease. *Biochem J*, 2018, 475: 1037-57
- [31] Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16: 705-43
- [32] Yarinina A, Glimcher LH. TNF activates calcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 signaling pathways in human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 1573-8
- [33] Zhang Y, Zhou Y, Schweizer U, et al. Comparative analysis of selenocysteine machinery and selenoproteome gene expression in mouse brain identifies neurons as key functional sites of selenium in mammals. *J Biol Chem*, 2008, 283: 2427-38
- [34] 侯勤堂, 刘琼. 藻类硒富集与硒蛋白研究进展. *微量元素与健康研究*, 2010, 27: 61-6
- [35] Burk RF, Hill KE, Motley AK, et al. Deletion of selenoprotein pupregulates urinary selenium excretion and depresses whole-body selenium content. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760: 1789-93
- [36] Nakayama A, Hill KE, Austin LM, et al. All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium. *J Nutr*, 2007, 137: 690-3
- [37] Muñoz SS, Garner B, Ooi L. Understanding the role of ApoE fragments in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2019, 44: 1297-305
- [38] Schweizer U, Streckfuss F, Pelt P, et al. Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem J*, 2005, 386: 221-6
- [39] Burk RF, Hill KE, Motley AK, et al. Selenoprotein P and apolipoprotein E receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration. *FASEB J*, 2014, 28: 3579-88
- [40] Schweizer U, Brauer AU, Kohrle J, et al. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Rev*, 45: 164-78
- [41] Du X, Qiu S, Wang Z, et al. Direct interaction between selenoprotein P and tubulin. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 10199-214
- [42] Myhre O, Utkilen H, Duale N, et al. Metal dyshomeostasis

- and inflammation in Alzheimer's and Parkinson's diseases: possible impact of environmental exposures. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 726954
- [43] Chang LC, Shim MS, Chung J, et al. G-rich, a *Drosophila* selenoprotein, is a Golgi-resident type III membrane protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348: 1296-301
- [44] Ben SB, Wang QY, Xia L, et al. Selenoprotein dSelK in *Drosophila* elevates release of  $Ca^{2+}$  from endoplasmic reticulum by upregulating expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Biochemistry (Mosc)*, 2011, 76: 1030-6
- [45] Ben SB, Peng B, Wang GC, et al. Overexpression of selenoprotein SelK in BGC-823 cells inhibits cell adhesion and migration. *Biochemistry (Mosc)*, 2015, 80: 1344-53
- [46] Lescure A, Gautheret D, Carbon P, et al. Novel selenoproteins identified in silico and *in vivo* by using a conserved RNA structural motif. *J Biol Chem*, 1999, 274: 38147-54
- [47] Weissbach H, Resnick L, Brot N. Methionine sulfoxide reductases: history and cellular role in protecting against oxidative damage. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1703: 203-12
- [48] Oien DB, Moskovitz J. Selenium and the methionine sulfoxide reductase system. *Molecules*, 2009, 14: 2337-44
- [49] Jia Y, Zhou J, Liu H, et al. Effect of methionine sulfoxide reductase B1 (Sel R) gene silencing on peroxynitrite-induced F-actin disruption in human lens epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443: 876-81
- [50] Chen P, Wang C, Ma XJ, et al. Direct interaction of selenoprotein R with clusterin and its possible role in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013, 8: 1-12
- [51] Dumoulin M, Dobson CM. Probing the origins diagnosis and treatment of amyloid diseases using antibodies. *Biochimie*, 2004, 86: 589-600
- [52] 韩莉欣, 熊咏民. 硒蛋白W生物学功能及其与疾病关系的研究进展. *国外医学医学地理分册*, 2015, 3: 182-5
- [53] Wang XL, Yang CP, Xu K, et al. Selenoprotein W depletion *in vitro* might indicate that its main function is not as an antioxidative enzyme. *Biochemistry (Mosc)*, 2010, 75: 201-7
- [54] Raman AV, Pitts MW, Seyedali A, et al. Selenoprotein W expression and regulation in mouse brain and neurons. *Brain Behav*, 2014, 3: 562-74
- [55] Jeon YH, Yong HP, Kwon JH, et al. Inhibition of 14-3-3 binding to Rictor of mTORC2 for Akt phosphorylation at Ser473 is regulated by selenoprotein W. *BBA-Mol Cell Res*, 2013, 1833: 2135-42
- [56] Jung CH, Jun CB, Ro SH, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1992-2003
- [57] Sarkar S, Ravikumar B, Floto RA, et al. Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 46-56
- [58] Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 3565-76
- [59] Gao Y, Feng HC, Walder K, et al. Regulation of the selenoprotein SelS by glucose deprivation and endoplasmic reticulum stress-SelS is a novel glucose-regulated protein. *FEBS Lett*, 2004, 563: 185-90
- [60] Du JL, An LJ, Sun CK, et al. Overexpressing SelS may protect human umbilical vein endothelial cells from injuring by  $H_2O_2$ . *Prog Biochem Biophys*, 2007, 34: 425-30
- [61] Curran JE, Jowett JB, Elliott KS, et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet*, 2005, 37: 1234-41
- [62] Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, et al. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. *Cytokine*, 2006, 33: 246-51
- [63] Liu LX, Zhou XY, Li CS, et al. Selenoprotein S expression in the rat brain following focal cerebral ischemia. *J Neurosci*, 2013, 34: 1671-8
- [64] Jang JK, Park KJ, Lee JH, et al. Selenoprotein S is required for clearance of C99 through endoplasmic reticulum-associated degradation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486: 444-50
- [65] Rueli RH, Torres DJ, Dewing AS, et al. Selenoprotein S reduces endoplasmic reticulum stress-induced phosphorylation of Tau: potential role in selenate mitigation of Tau pathology. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55: 749-62
- [66] Novoselov SV, Kryukov GV, Xu XM, et al. Selenoprotein H is a nucleolar thioredoxin-like protein with a unique expression pattern. *J Biol Chem*, 2007, 282: 11960-8
- [67] Mendelev N, Mehta SL, Witherspoon S, et al. Upregulation of human selenoprotein H in murine hippocampal neuronal cells promotes mitochondrial biogenesis and functional performance. *Mitochondrion*, 2011, 11: 76-82
- [68] Mehta SL, Mendelev N, Kumari S, et al. Overexpression of human selenoprotein H in neuronal cells enhances mitochondrial biogenesis and function through activation of protein kinase A, protein kinase B, and cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein pathway. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45: 604-11
- [69] Wu RT, Cao L, Chen BP, et al. Selenoprotein H suppresses cellular senescence through genome maintenance and redox regulation. *J Biol Chem*, 2014, 289: 34378-88
- [70] Korotkov KV, Novoselov SV, Hatfield DL, et al. Mammalian selenoprotein in which selenocysteine (Sec) incorporation is supported by a new form of Sec insertion sequence element. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 1402-11
- [71] Battin EE, Brumaghim JL. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys*, 2009, 55: 1-23
- [72] Mattson MP. Cellular actions of  $\beta$ -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev*, 1997, 77: 1081-132
- [73] Reeves MA, Bellinger FP, Berry MJ. The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. *Antioxid Redox Sign*, 2010, 12: 809-18
- [74] Laferla FM. Calcium dyshomeostasis and intracellular



- signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3: 862-72
- [75] Yim SY, Chae KR, Shim SB, et al. ERK activation induced by selenium treatment significantly downregulates  $\beta/\gamma$ -secretase activity and Tau phosphorylation in the transgenic rat overexpressing human selenoprotein M. *Int J Mol Med*, 2009, 24: 91-6
- [76] Pillai R, Uyehara-Lock JH, Bellinger FP. Selenium and selenoprotein function in brain disorders. *IUBMB Life*, 2014, 66: 229-39
- [77] Seiler A, Schneider M, Förster H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death. *Cell Metab*, 2008, 8: 237-48
- [78] Chen L, Na R, Gu M, et al. Lipid peroxidation up-regulates BACE1 expression *in vivo*: a possible early event of amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2010, 107: 197-207
- [79] Crack PJ, Cimdins K, Ali U, et al. Lack of glutathione peroxidase-1 exacerbates A $\beta$ -mediated neurotoxicity in cortical neurons. *J Neural Transm*, 2006, 113: 645-57
- [80] Silvaadaya D, Gonsebatt ME, Guevara J. Thioredoxin system regulation in the central nervous system: experimental models and clinical evidence. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 590808
- [81] Kudin AP, Augustynek B, Lehmann AK, et al. The contribution of thioredoxin-2 reductase and glutathione peroxidase to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> detoxification of rat brain mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817: 1901-6
- [82] 郭咏梅, 张博基, 闫素梅. 硒对脂多糖诱导的奶牛乳腺上皮细胞氧化损伤的保护作用. *动物营养学报*, 2017, 29: 3375-84