

DOI: 10.13376/j.cbls/2020075

文章编号: 1004-0374(2020)06-0606-08

## 硒蛋白S与2型糖尿病

喻保军, 陈龙菊\*

(湖北民族大学医学部解剖教研室, 恩施 445000)

**摘要:** 硒是哺乳动物不可缺少的微量元素, 在人体内通过硒蛋白形式发挥多种生物学功能。早期的研究证实硒具有胰岛素样作用, 补硒或硒蛋白可预防和治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。硒蛋白S (Selenoprotein S, SelS) 参与机体内质网相关降解通路、氧化应激、炎症反应, 并对血糖、血脂具有调控作用; 同时, SelS异常表达于T2DM患者体内, 参与胰岛素抵抗, 并诱发血管病变。该文综述硒蛋白S基因的表达调控、生物学作用、代谢调节, 以及与T2DM相关的研究, 为T2DM的治疗提供理论依据。

**关键词:** 硒蛋白S; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗

**中图分类号:** R587.1      **文献标志码:** A

## Selenoprotein S and type 2 diabetes mellitus

YU Bao-Jun, CHEN Long-Ju\*

(Department of Anatomy, Health Science Center, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China)

**Abstract:** Selenium is an indispensable trace element for mammals. It plays a variety of biological roles in the human body through the form of selenoproteins. Earlier studies confirmed that selenium has an insulin-like effect, and selenium or selenoprotein supplementation can be used to prevent and treat type 2 diabetes mellitus (T2DM). Selenoprotein S (SelS) participates in the body's endoplasmic reticulum-related degradation pathways, oxidative stress, and inflammation response, and has a regulatory effect on blood glucose and blood lipids. Meanwhile, selenoprotein S is abnormally expressed in T2DM patients, which is involved in insulin resistance and induces vascular disease. This article reviews the expression regulation of selenoprotein S gene, biological effects, metabolic regulation, and relationship with T2DM, and provides a theoretical basis for the treatment of T2DM.

**Key words:** selenoprotein S; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是以高血糖为特征的代谢性疾病, 高血糖的产生主要由胰岛素分泌减少、胰岛素受体敏感度降低、葡萄糖利用减少或葡萄糖产生增多等几种因素所致。根据发病机制不同, 分为1型糖尿病和2型糖尿病, 其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的病理特征表现为胰岛素缺乏、外周组织胰岛素抵抗、肝内葡萄糖产生过多, 与心血管疾病、肥胖、非酒精性脂肪肝的发病密切相关<sup>[1-3]</sup>。据国际糖尿病联合会统计, 2017年全世界有4.51亿人患有糖尿病, 预计到2045年将增加到6.93亿, 在发展中国家糖尿病的发病率增高尤为显著, 这一世界公共卫生问题不仅

给患者及其家属带来了巨大的痛苦, 更增加了社会的医疗成本, 并成为患者死亡的诱因之一<sup>[4-5]</sup>。

硒在机体内以硒磷酸的形式掺入硒代半胱氨酸(selenocysteine, Sec)合成硒蛋白(selenoprotein, SEL), 从而发挥其生物学功能<sup>[6]</sup>。已发现硒蛋白有数十种, 包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)、硒蛋白S(selenoprotein S, SelS, 别称Tanis、SELENOS、

收稿日期: 2019-09-27; 修回日期: 2020-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81260192); 湖北民族大学博士启动基金(MY2018B026)

\*通信作者: E-mail: 1997029@hbmjy.edu.cn

VIMP、SEPS1)等<sup>[7]</sup>。硒通过抗氧化、激素和免疫调节方式在疾病防治中发挥作用,而硒缺乏则可能诱发克山病、大骨节病等疾病<sup>[8-10]</sup>。另外,血浆硒水平的高低与T2DM风险密切相关,硒水平过高或不足都将导致T2DM患病风险的增加<sup>[11-14]</sup>。硒蛋白家族中的硒蛋白P可以通过降低腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)磷酸化水平,降低机体胰岛素敏感性,诱导胰岛素抵抗和2型糖尿病的形成<sup>[15-16]</sup>。硒蛋白S被发现的时间相对较晚,但已有研究表明SelS在T2DM及其并发症中发挥着重要作用。本文对硒蛋白S与2型糖尿病、胰岛素抵抗的研究进展进行综述,探讨硒蛋白S在2型糖尿病发病过程中的作用,为T2DM的防治提供理论依据。

## 1 SelS的结构、分区和空间定位

人类SelS基因位于15q26.3,由6个外显子和5个内含子组成,含有两个转录变体,分别为SelS转录变体1(GenBank: NM\_203472.2)和SelS转录变体2(GenBank: NM\_018445.5)。SelS转录变体1的3'-非翻译区(3'-UTR)中的硒代半胱氨酸插入序列经修饰处理后,形成187个氨基酸组成的蛋白质,最终被CRL2泛素连接酶降解,而SelS转录变体2是体内SelS编码翻译转录本,可以产生含189个氨基酸的蛋白质<sup>[17-18]</sup>。

硒蛋白S属于膜结合蛋白,位于内质网(endoplasmic reticulum, ER)和其他质膜中,在内质网膜上的硒蛋白包括三个区,ER区(第1~25个氨基酸残基)、跨膜区(第26~51个氨基酸残基)和胞质区(第52~189个氨基酸残基)<sup>[19]</sup>。SelS在许多器官及组织(如肝脏、骨骼肌、脂肪、胰岛、脾脏、血清等)都有分布, SelS通过其卷曲螺旋结构域与多蛋白复合物的组分相互作用将它们锚定在ER膜上,可加强多蛋白复合物的运输,并且参与多种细胞过程,具有维持ER稳态,参与氧化应激、内质网相关降解(endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD)通路,调节炎症因子的表达等功能<sup>[20]</sup>。

## 2 SelS的生物学作用

### 2.1 SelS与内质网相关降解通路

SelS启动子包含GGATT(N9)CCACG序列,几乎与葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78 kD, GRP78)中的内质网应激反应元件序列相同,提示SelS可能是一种新型的葡萄糖调节蛋白,通过

清除错误折叠的蛋白质,调节内质网应激<sup>[21]</sup>。有研究表明,硒蛋白S通过与内质网相关的降解蛋白-1(Derlin-1)、泛素连接酶E3,含缬酪肽蛋白(valosin-containing protein, VCP,亦称为p97)、硒蛋白K(selenoprotein K, SELK)形成Derlin-1/VCP/SelS复合体和SelS-p97(VCP)-SelK复合体,并参与内质网相关降解通路,从而减轻内质网应激<sup>[22]</sup>。

Lee等<sup>[23]</sup>研究发现,SelS的脯氨酸残基178和183可与p97结合,从而将p97锚定到ER膜上,两种蛋白的相互作用对于发挥ERAD的功能至关重要。Du和Liu<sup>[24]</sup>的研究显示, $\beta$ -巯基乙醇可以诱导内质网应激的发生,促进细胞内GRP78表达增加,随着未折叠和错误折叠的蛋白质的积累,ERAD的保护途径被激活,SelS mRNA表达和蛋白质含量增加。并且,SelS可以通过ERAD降解 $\beta$ -淀粉样蛋白前体C99片段多肽,从而抑制了 $\beta$ -淀粉样蛋白的产生<sup>[25]</sup>。Hou等<sup>[26]</sup>发现,沉默SelS的表达可影响ERAD,从而增强了囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)治疗药物VX 809的疗效,保护 $\Delta F508del$ 突变携带者的囊性纤维跨膜转导调节子相关蛋白免遭降解。X盒子结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)可以转录活化许多靶基因,增强蛋白质折叠能力,加快ER相关蛋白质降解及蛋白质分泌。SelS基因敲除可导致脂肪细胞死亡,并且降低剪接的XBP1(spliced XBP1, sXBP1)表达水平,增加IRE1 $\alpha$ 和p-JNK水平,而sXBP1过表达可逆转SelS表达下调引起的脂肪细胞死亡,提示SelS通过影响IRE1 $\alpha$ -XBP1信号通路对脂肪细胞凋亡起到保护作用<sup>[27-28]</sup>。

### 2.2 SelS与氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子,如活性氧自由基和活性氮自由基产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化与抗氧化失衡,从而导致组织损伤。当细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高时,将导致脂质、蛋白质和DNA的损伤<sup>[29]</sup>。硒蛋白S属于硒蛋白家族,是典型的氧化还原酶,并含有氨基酸硒代半胱氨酸,可利用硒代半胱氨酸催化还原二硫键和过氧化物,具有抗氧化特性<sup>[30-31]</sup>。

Zhao等<sup>[32]</sup>发现H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>暴露可以诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)胞内SOD活性下降、Cav-1磷酸化及MAD水平增高,然而,通过上调SelS的表达可以逆转这种趋势,发挥其抗氧化功能,保护内皮细胞。Li等<sup>[33]</sup>研究发现,沉默SelS基因可破坏细胞内钙稳态,引起小

鼠肝癌细胞线粒体动力学紊乱、线粒体膜电位下降和腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 的丢失, 以及活性氧积累, 并引发细胞凋亡和坏死。Gan 等<sup>[34]</sup>发现, 在 PK15 细胞中, *SelS* 过表达可以降低 ROS 水平, 抑制 p38 磷酸化; 同时, 上调 *SelS* mRNA 表达可以阻断赭曲霉毒素 A 引起的氧化应激, 促进了猪圆环病毒 2 型 (PCV2) 的复制。Ye 等<sup>[35]</sup>研究发现, 在大鼠血管平滑肌细胞 (VSMCs) 中, 0.5 mmol/L 浓度的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 可以抑制 *SelS* 的表达, 而沉默 *SelS* 的表达则加剧了由 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激, 增加了细胞内丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 ROS 的含量, 也促进了 p38MAPK 与 JNK 蛋白的磷酸化, 进而导致细胞的活性降低和凋亡增加, 以上研究提示, *SelS* 可能参与由氧化应激诱导的 p38MAPK 与 JNK 通路的调节, 从而对血管平滑肌细胞的凋亡发挥抑制作用。

### 2.3 *SelS*与炎症反应

*SelS* 还参与调节炎症细胞反应, 在 *SelS* 启动子区域含有两个与核转录因子核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 结合的位点, 该处基因变异影响炎症细胞因子的表达, 如 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等表达量将升高<sup>[36-37]</sup>。

Xiao 等<sup>[38]</sup>的中国人羣硒蛋白基因多态性与自身免疫性甲状腺病的临床研究结果表明, 在桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT) 的受试中国人羣中, *SelS* rs28665122 中的等位基因 C 和 CC 基因型表达增加, 与葡萄牙人羣的 HT 患者的 *SelS* rs28665122 中等位基因 A 表达增加不同, 提示 *SelS* 基因的多态性与不同人羣的自身免疫性甲状腺病的发病相关, 而且调节 *SelS* 可以影响炎症诱导的细胞死亡和凋亡。Cui 等<sup>[39]</sup>研究发现, *SelS* 可以改善内皮细胞功能障碍, 提高细胞活性, 增加 NO 和 eNOS 水平, 减少内皮素 -1 (endothelin-1, ET-1)、ROS 的产生, 以及 TNF- $\alpha$  介导 IL-8、IL-6 和 IL-1 等的表达, 并抑制 TNF- $\alpha$  诱导的单核巨噬细胞 THP-1 的黏附。

此外, *SelS* 和 NF- $\kappa$ B 之间可能存在反馈信号, *SelS* 的过表达可抑制 HUVEC 中的 p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 途径, 从而减弱 TNF- $\alpha$  诱导的内皮功能障碍<sup>[39]</sup>。He 等<sup>[40]</sup>通过调控 *SelS* 基因表达对脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 所致脓毒症进行干预, 结果显示, 与正常组小鼠相比, 低表达 *SelS* 可促进 IL-6、TNF- $\alpha$  水平升高, 以及 p38MAPK 的磷酸化, 提示 *SelS* 可能在调节脓毒症发生过程中发挥重要作用。沉默 *SelS* 基因可促进钙化血管平滑肌细胞的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA 水

平上升, 并增强 LPS 激活的 NF- $\kappa$ B 信号通路、炎症反应和 ER 应激, 提示 *SelS* 可以抑制炎症诱导的血管钙化<sup>[41]</sup>。

## 3 *SelS*在糖脂代谢和胰岛素抵抗中的作用

机体在餐后状态下, 胰岛素刺激肌肉和脂肪的葡萄糖内流, 促进肌肉和肝脏的蛋白质与糖原合成, 加速肝脏和脂肪的脂质合成与储存, 同时也抑制脂肪酸氧化、糖原分解和糖异生, 以及胰岛素应答组织中的凋亡和自噬, 以维持葡萄糖的稳态。在禁食状态下, 胰岛素分泌减少, 组织与反调节激素协同作用, 脂肪细胞脂质分解产生脂肪酸以合成 ATP 和维持葡萄糖稳态。在禁食到餐后状态的过程中, 代谢适应的基质偏好在生理条件下受胰岛素的严格调控<sup>[42]</sup>。胰岛素可以诱导 *SelS* mRNA 表达上调, *SelS* 过表达参与胰岛素抵抗进程, 还可以通过影响糖异生、脂肪合成, 参与糖脂代谢调节过程。

### 3.1 *SelS*在糖代谢中的作用及其机制

葡萄糖代谢涉及分解、储存、合成三个方面, 其复杂的生理过程受到多方面因素的影响和调控, 血糖的动态平衡主要依赖于激素调控, 如胰岛素、胰高血糖素和糖皮质激素等。葡萄糖剥夺可引起肝癌细胞 *SelS* 的表达增加, 随着葡萄糖浓度的增加, *SelS* mRNA 的表达被抑制, 当糖浓度超过阈值, *SelS* mRNA 表达又呈上升趋势<sup>[21]</sup>。Fradejas 等<sup>[43]</sup>建立氧糖剥夺的星形胶质细胞模型, 发现通过抑制 *SelS* 基因的表达可进一步降低星形胶质细胞存活率, 与对照组相比, siRNA 组中由毒胡萝卜素或衣霉素处理引起的星形胶质细胞损伤程度显著加剧。在 H4IIE 细胞中, *SelS* 过表达可以降低细胞葡萄糖利用率和糖原含量<sup>[44]</sup>。

### 3.2 *SelS*在脂代谢中的作用及其机制

机体的能量供应主要以糖和脂为主, 脂代谢受到胰岛素、胰高血糖素、饮食营养、体内生化酶活性等多个因素的调控, 脂质过多特别是游离脂肪酸及胆固醇过多会引起肥胖、糖尿病和动脉粥样硬化等疾病。

研究发现, 小鼠脂肪组织中 *SelS* 水平与肥胖呈负相关, 在 3T3-L1 前脂肪细胞脂肪生成的各个阶段, *SelS* 过表达可抑制脂肪细胞标记基因、蛋白 (如 FAS、FABP4、脂联素和降脂蛋白) 的表达, 影响脂肪细胞分化<sup>[45]</sup>。成脂转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 通过其配体结合域直接与 *SelS*



和 SELK 相互作用, 诱导其硒蛋白泛素化与降解, PPAR $\gamma$  介导的 SelS 和 SELK 的泛素化与降解是脂肪细胞分化所必需的<sup>[46]</sup>。硒预先处理 3T3-L1 前脂肪细胞可抑制胞内的脂肪合成, SelS 蛋白、PPAR $\gamma$  mRNA 的表达也明显被抑制<sup>[47]</sup>。地塞米松 (dexamethasone, DEX) 可以通过诱导前脂肪细胞中的蛋白酶体活性, 在脂肪形成的早期阶段降解 SelS; 通过对 SelS 表达进行调控, 分析其胞内 ER 应激标志性蛋白 GRP 78 等的表达, 发现 DEX 诱导的 SelS 降解是 ER 应激和未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 依赖性脂肪细胞分化所必需的, 并且内质网应激发生时, GRP78 的表达趋势与 SelS 相一致<sup>[45]</sup>。

### 3.3 SelS在胰岛素抵抗中的作用及其机制

胰岛素效应是胰岛素与其质膜受体结合的结果, 并通过一系列蛋白质-蛋白质相互作用进行信号的转导<sup>[48]</sup>, 临床上认为胰岛素抵抗是指个体不能像正常人群一样, 利用已知量的外源性或内源性胰岛素增加对葡萄糖的摄取量和利用率。胰岛素抵抗是一种多因素疾病, 过度营养会引发炎症增加、脂质代谢的变化以及胃肠道微生物群 (生态失调) 等变化, 最终形成胰岛素抵抗<sup>[49]</sup>。

胰岛素可以通过诱导 Akt 磷酸化而抑制 AMPK, 而 AMPK 可通过抑制多种转录因子抑制糖异生, 从而调节糖酵解和糖原合成<sup>[50-51]</sup>。胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病的一个重要改变, SelS 过表达可以促进胰岛素抵抗。马帅<sup>[52]</sup> 使用饱和脂肪酸软脂酸建立 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型, 通过沉默细胞 SelS 基因表达可降低 HepG2 细胞内糖异生水平, 降低 JNK 磷酸化水平, 促进 IRS-1、Akt、FOXO1 等蛋白的磷酸化, 提示 SelS、PI3K/Akt 信号通路与胰岛素抵抗紧密相联。

Olsson 等<sup>[53]</sup> 通过临床研究发现, 脂肪组织中 SelS 基因型与血糖控制措施、血清 HDL、胆固醇水平相关, 并且胰岛素可刺激人脂肪细胞中 SelS mRNA 的表达。Du 等<sup>[54]</sup> 发现, 2 型糖尿病患者的网膜脂肪组织中的 SelS mRNA 表达升高, 且与 Homa-IR、网膜组织的血清淀粉样蛋白 A 水平呈正相关。2 型糖尿病患者体内胰岛素相对分泌不足, 导致机体内磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 活性和基因表达显著增强, 从而加快肝糖异生、升高血糖导致体内糖代谢紊乱, PEPCK 可以将三羧酸循环中的草酰乙酸转换成糖酵解通路中的磷酸烯醇式丙酮酸, 随后

在多种酶的作用下最终转换成葡萄糖, 还能通过激活雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 来促进葡萄糖代谢<sup>[55-58]</sup>。用 100 nmol/L 胰岛素处理 H4IIE 细胞, SelS 过表达升高了胞内 PEPCK mRNA 水平, 比对照组细胞高出一倍, 而在没有胰岛素的情况下, SelS 过表达对 PEPCK 的表达却没有影响, 提示 SelS 过表达可能通过减轻胰岛素对 PEPCK 活性的抑制影响糖代谢<sup>[44]</sup>。

## 4 SelS与2型糖尿病

2 型糖尿病是一种以胰腺  $\beta$  细胞功能障碍、高血糖和胰岛素抵抗为特征的代谢紊乱性疾病<sup>[59]</sup>。糖尿病主要的病因为遗传因素、环境因素、自身免疫、胰岛素抵抗、 $\beta$  细胞功能缺陷等<sup>[60-63]</sup>。已有研究证实心理压力也是导致 2 型糖尿病的一个可变因素<sup>[64]</sup>。

胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病一个重要的病理特征, 与游离脂肪酸、内质网应激和炎症等存在着一定的联系。越来越多的证据表明, 内质网应激是胰岛素抵抗的关键性因素<sup>[65]</sup>。SelS 启动子内含保守的内质网应激反应元件, 可能作为一种新型的葡萄糖调节蛋白参与调节内质网应激, 促进胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。

已有研究表明, 在肝脏中内质网应激可通过 IRE1 的激活直接干预胰岛素信号的转导, 从而促进胰岛素抵抗的发生<sup>[66]</sup>。在内质网应激状态下, IRE1 磷酸化可以活化 JNK 与 IKK, 两者均可通过选择性磷酸化 IRS-1 的丝氨酸残基, 降低胰岛素通路的信号转导效率<sup>[67-68]</sup>。PI3K 作为胰岛素信号下游的重要分子, 对 AKT 具有调节作用, 从而影响糖异生、脂肪合成和糖原合成等过程。有研究表明, 通过调控肝细胞内 SelS 的表达, 可以影响 JNK、IRS-1、Akt、FOXO1 和 AMPK 等蛋白的磷酸化水平, 从而影响胰岛素敏感性<sup>[44,52]</sup>。Kim 等<sup>[69]</sup> 发现在多种细胞 (包括 HepG2) 胞内, 当内质网应激发生时, SelS 与 GRP78 的表达都增高。GRP78 作为内质网应激调节的分子伴侣蛋白通过影响 JNK、XBP1、IRE1 等信号通路, 参与促进胰岛素抵抗过程<sup>[70]</sup>。SelS 具有与 GRP78 相似的内质网应激反应元件, 都参与清除错误折叠的蛋白质调节内质网应激的过程。然而, 在肝细胞中, SelS 是否与 GRP78 存在着一定联系, 通过调节 JNK、XBP1、IRE1 等信号通路促进胰岛素抵抗还不明确。另有研究指出, 内质网应激也可以通过诱导钙/钙调蛋白依赖蛋白激酶 II (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)

通路的激活,从而调控下游信号分子 JNK 的磷酸化,促进胰岛素抵抗<sup>[71]</sup>。Turanov 等<sup>[20]</sup>对 SelS 进行 LC-MS/MS 筛选与分析,发现 CaMKII 与全长 SelS 可能存在着相互作用的关系,但其是否为 SelS 的靶蛋白,它们之间具有什么样的生物学功能,是否共同参与胰岛素抵抗进程仍需进一步研究(图 1)。

Walder 等<sup>[72]</sup>在 T2DM 及代谢综合征动物模型的肝组织中发现 SelS 的表达,并证明 SelS 表达与血糖、血清胰岛素水平呈负相关,提示 SelS 与 T2DM、炎症和心血管疾病之间有一定联系。

T2DM 患者长期的高血糖状态可引发包括血管病变在内的一系列并发症,影响患者生活质量,而 SelS 表达具有多重作用。2 型糖尿病大血管病变的主要病理改变为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),其引起的心血管并发症具有较高的致残致死率,而亚临床 AS(subclinical atherosclerosis, SAS)属于 AS 的前期病变。Yu 等<sup>[73]</sup>发现,血清 SelS 主要来源于肝脏,并且 T2DM 组中 SAS 或 AS 患者的血清中 SelS 水平显著高于单纯 T2DM 患者的水平,而患有 SAS 或 AS 的 T2DM 患者的血清 SelS 水平与健康个体没有差异,呈现出 SelS 与 T2DM、大血管病变之间有一定关联。在此基础上,他们通过体外实验研究发现,高糖(high glucose, HG)可以诱

导 HUVECs 细胞高表达 SelS,而下调 SelS 表达可进一步加剧细胞活性的降低,增加细胞凋亡率和凋亡蛋白 caspase-3 的水平;同时,高表达的 SelS 可以抑制 PKC $\beta$ II、JNK、Bcl-2 的磷酸化水平,而抑制 SelS 的表达可以促进上述蛋白的磷酸化,提示 SelS 通过抑制 PKC $\beta$ II/JNK/Bcl-2 信号转导途径降低 caspase-3 的活性,抑制血管内皮细胞的凋亡<sup>[74]</sup>。故可知 SelS 在诱导胰岛素抵抗的同时,可有效抑制糖尿病大血管并发症细胞程序性死亡,其原因可能是细胞种类的不同导致了 SelS 表达调控的差异。

## 5 展望

综上所述,硒蛋白 S 可参与内质网应激、氧化应激、炎症反应,以及糖脂代谢。在肝组织、脂肪组织、骨骼肌组织中, SelS 通过影响胰岛素对 PEPCK、AMPK 和 IR/IRS-1/PI3K/Akt 等信号通路的调节,致使体内糖脂代谢紊乱,促进胰岛素抵抗形成。在血管内皮细胞及胰岛细胞中, SelS 通过抗炎、抗氧化和调节内质网应激等发挥保护作用,但相关机制仍需进一步探讨<sup>[75]</sup>。目前,国内外对 SelS 的研究较少且多为体外实验,靶向调节 SelS 蛋白的干预疗法较为局限,可从基因、代谢和肠道微生物群等方面,进一步探讨其中的关联<sup>[75]</sup>。

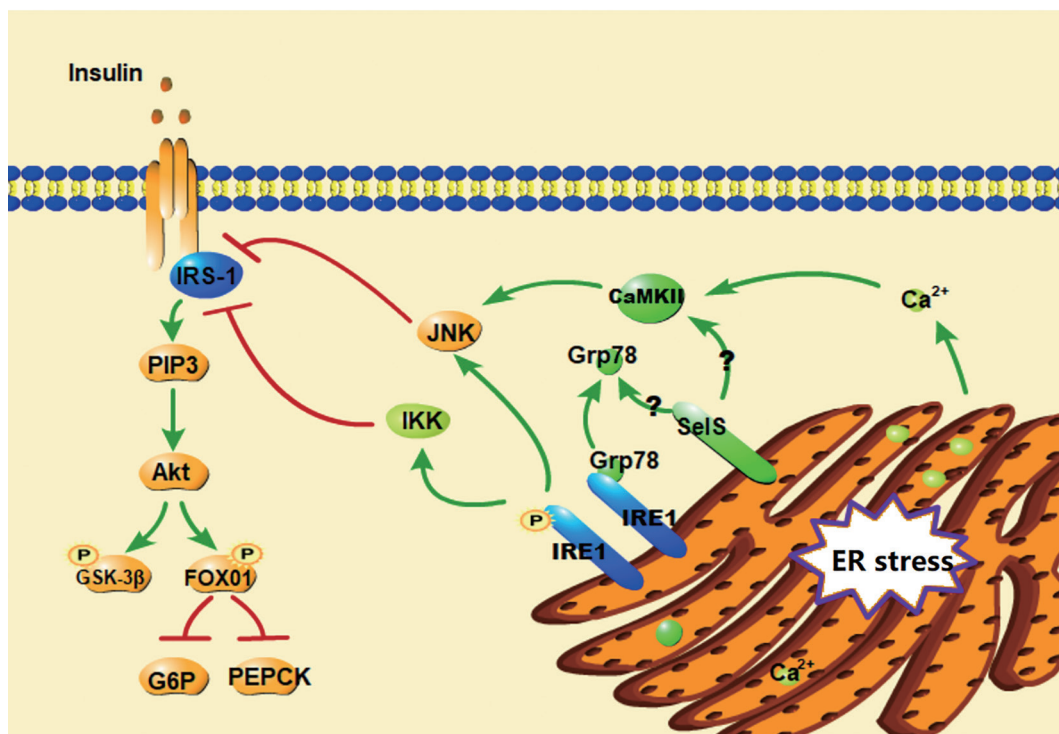


图1 SelS参与肝细胞内质网应激促进胰岛素抵抗的假想途径

## [参 考 文 献]

- [1] Ota T, Takamura T, Kurita S, et al. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2007, 132: 282-93
- [2] Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1996, 334: 952-7
- [3] Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *Endocrinol Invest*, 2016, 39: 607-15
- [4] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-81
- [5] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 44 million participants. *Lancet*, 2016, 387: 1513-30
- [6] Xu XM, Carlson BA, Zhang Y, et al. New developments in selenium biochemistry: selenocysteine biosynthesis in eukaryotes and archaea. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 119: 234-41
- [7] Labunskyy VM, Hatfield DL. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*, 2014, 94: 739-77
- [8] Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*, 2012, 379: 1256-68
- [9] Prabhu KS, Lei XG. Selenium. *Adv Nutr*, 2016, 7: 415-7
- [10] Qazi IH, Angel C, Yang H, et al. Selenium, selenoproteins, and female reproduction: a review. *Molecules*, 2018, 23: 3053
- [11] Wang XL, Yang TB, Wei J, et al. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose-response meta-analysis of observational studies. *Nutr J*, 2016, 15: 48
- [12] Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes--evidence from animal studies. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 1548-56
- [13] Mao S, Zhang A, Huang S. Selenium supplementation and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*, 2014, 47: 758-63
- [14] Kohler LN, Foote J, Kelley CP, et al. Selenium and type 2 diabetes: systematic review. *Nutrients*, 2018, 10: 1924
- [15] Misu H, Takamura T, Takayama H, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab*, 2010, 12: 483-95
- [16] Mao J, Teng W. The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. *Nutrients*, 2013, 5: 1937-48
- [17] Bubenik JL, Miniard AC, Driscoll DM. Alternative transcripts and 3'UTR elements govern the incorporation of selenocysteine into selenoprotein S. *PLoS One*, 2013, 8: e62102
- [18] Lin HC, Ho SC, Chen YY, et al. CRL2 aids elimination of truncated selenoproteins produced by failed UGA/Sec decoding. *Science*, 2015, 349: 91-5
- [19] Christensen LC, Jensen NW, Vala A, et al. 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: 26388-99
- [20] Turanov AA, Shchedrina VA, Everley RA, et al. Selenoprotein S is involved in maintenance and transport of multiprotein complexes. *Biochem J*, 2014, 462: 555-65
- [21] 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
- [22] Lee JH, Park KJ, Jang JK, et al. Selenoprotein S-dependent selenoprotein K binding to p97(VCP) protein is essential for endoplasmic reticulum-associated degradation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 29941-52
- [23] Lee JH, Kwon JH, Jeon YH, et al. Pro178 and Pro183 of selenoprotein S are essential residues for interaction with p97(VCP) during endoplasmic reticulum-associated degradation. *J Biol Chem*, 2014, 289: 13758-68
- [24] Du S, Liu H. Influence of SelS gene silence on  $\beta$ -mercaptoethanol-mediated endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis in HepG2 cells. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800: 511-7
- [25] 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
- [26] Hou X, Wei H, Rajagopalan C, et al. Dissection of the role of VIMP in endoplasmic reticulum-associated degradation of CFTR  $\Delta$  F508. *Sci Rep*, 2018, 8: 4764
- [27] Men L, Yu S, Yao J, et al. Selenoprotein S protects against adipocyte death through mediation of the IRE1 $\alpha$ -XBP1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 2866-71
- [28] Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, et al. XBP1 controls diverse cell type- and condition-specific transcriptional regulatory networks. *Mol Cell*, 2007, 27: 53-66
- [29] Schieber M. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 2014, 24: R453-62
- [30] Liu J, Li F, Rozovsky S. The intrinsically disordered membrane protein selenoprotein S is a reductase *in vitro*. *Biochemistry*, 2013, 52: 3051-61
- [31] Liu J, Rozovsky S. Contribution of selenocysteine to the peroxidase activity of selenoprotein S. *Biochemistry*, 2013, 52: 5514-6
- [32] Zhao Y, Li H, Men LL, et al. Effects of selenoprotein S on oxidative injury in human endothelial cells. *J Transl Med*, 2013, 11: 287
- [33] Li X, Chen M, Yang Z, et al. Selenoprotein S silencing triggers mouse hepatoma cells apoptosis and necrosis involving in intracellular calcium imbalance and ROS-mPTP-ATP. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1862: 2113-23
- [34] Gan F, Hu Z, Huang Y, et al. Overexpression of pig selenoprotein S blocks OTA-induced promotion of PCV2 replication by inhibiting oxidative stress and p38 phosphorylation in PK15 cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 20469-85
- [35] Ye Y, Fu F, Li X, et al. Selenoprotein S is highly expressed



- in the blood vessels and prevents vascular smooth muscle cells from apoptosis. *J Cell Biochem*, 2016, 117: 106-17
- [36] Curran JE, Jowett JB, Elliott KS, et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet*, 2005, 37: 1234-41
- [37] 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
- [38] Xiao L, Yuan J, Yao Q, et al. A case-control study of selenoprotein genes polymorphisms and autoimmune thyroid diseases in a Chinese population. *BMC Med Genet*, 2017, 18: 54
- [39] Cui S, Men L, Li Y, et al. Selenoprotein S attenuates tumor necrosis factor--induced dysfunction in endothelial cells. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1625414
- [40] He L, Wang B, Yao Y, et al. Protective effects of the SEPS1 gene on lipopolysaccharide-induced sepsis. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 1869-76
- [41] Ye Y, Bian W, Fu F, et al. Selenoprotein S inhibits inflammation-induced vascular smooth muscle cell calcification. *J Biol Inorg Chem*, 2018, 23: 739-51
- [42] Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*, 2014, 220: T1-23
- [43] Fradejas N, Pastor MD, Mora-Lee S, et al. SEPS1 gene is activated during astrocyte ischemia and show prominent antiapoptotic effects. *J Mol Neurosci*, 2008, 35: 259-65
- [44] Gao Y, Walder K, Sunderland T, et al. Elevation in Tanis expression alters glucose metabolism and insulin sensitivity in H4IIE cells. *Diabetes*, 2003, 52: 929-34
- [45] Kim CY, Kim KH. Dexamethasone-induced selenoprotein S degradation is required for adipogenesis. *J Lipid Res*, 2013, 54: 2069-82
- [46] Lee JH, Jang JK, Ko KY, et al. Degradation of selenoprotein S and selenoprotein K through PPAR $\gamma$ -mediated ubiquitination is required for adipocyte differentiation. *Cell Death Differ*, 2019, 26: 1007-23
- [47] Kim CY, Kim KH. Selenate prevents adipogenesis through induction of selenoprotein S and attenuation of endoplasmic reticulum stress. *Molecules*, 2018, 23: 2822
- [48] Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001, 109: S135-48
- [49] Johnson AM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*, 2013, 152: 673-84
- [50] Yan J, Wang C, Jin Y, et al. Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 466-80
- [51] Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*, 2016, 48: e245
- [52] 马帅. SelS基因沉默对软脂酸诱导HepG2细胞胰岛素抵抗的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016
- [53] Olsson M, Olsson B, Jacobson P, et al. Expression of the selenoprotein S (SelS) gene in subcutaneous adipose tissue and SelS genotype are associated with metabolic risk factors. *Metabolism*, 2011, 60: 114-20
- [54] Du JL, Sun CK, Lü B, et al. Association of SelS mRNA expression in omental adipose tissue with Homa-IR and serum amyloid A in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J*, 2008, 121: 1165-8
- [55] 张新茹, 于玲, 王冬雪, 等. 红景天苷通过micro RNA-370改善2型糖尿病小鼠糖代谢的作用机制. *医药导报*, 2018, 37: 279-84
- [56] 赵继红, 王崇贤, 辛雅萍, 等. Egr-1对妊娠期糖尿病大鼠肝脏组织中PEPCK和G-6-Pase mRNA表达的影响. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51: 72-5
- [57] 赵孝金, 李玲玉, 李莉, 等. 姜黄素及其类似物H8改善db/db小鼠糖脂代谢紊乱. *医药导报*, 2017, 36: 1354-8
- [58] 邓嘉成. PEPCK通过调控碳代谢来促进肿瘤细胞生长. *生理科学进展*, 2016, 47: 81
- [59] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 2005, 365: 1333-46
- [60] Fletcher B, Gulanick M. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*, 2002, 16: 17-23
- [61] Akash MSH, Rehman K. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 105-10
- [62] Bener A, Al-Hamaq AO, Kurtulus EM, et al. The role of vitamin D, obesity and physical exercise in regulation of glycemia in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10: 198-204
- [63] Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2016, 37: 278-316
- [64] Hackett RA. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress - a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 547-60
- [65] Flamment M, Hajduch E, Ferré P. New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23: 381-90
- [66] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, 2004, 306: 457-61
- [67] Hu P, Han Z, Couvillon AD, et al. Autocrine tumor necrosis factor  $\alpha$  links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 $\alpha$ -mediated NF- $\kappa$ B activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 3071-84
- [68] Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 2000, 287: 664-6
- [69] Kim KH, Gao Y, Walder K, et al. SEPS1 protects RAW264.7 cells from pharmacological ER stress agent-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354: 127-32
- [70] 何人可, 胡越皓, 张嘉平, 等. 内质网应激在胰岛素抵抗中的作用. *中国细胞生物学学报*, 2016, 38: 91-7
- [71] Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest*, 2009, 119: 2925-41

- [72] Walder K, Kantham L, McMillan JS, et al. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes*, 2002, 51: 1859-66
- [73] Yu SS, Men LL, Wu JL, et al. The source of circulating selenoprotein S and its association with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: a preliminary study. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 70
- [74] Yu S, Liu X, Men L, et al. Selenoprotein S protects against high glucose-induced vascular endothelial apoptosis through the PKC $\beta$ II/JNK/Bcl-2 pathway. *J Cell Biochem*. 2019, 120: 8661-75
- [75] Yu SS, Du JL. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy? *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16: 101