

DOI: 10.13376/j.cbls/2023025

文章编号: 1004-0374(2023)02-0185-11

## 内质网硒蛋白与糖脂代谢异常研究进展

陈静仪, 林毅珊, 于 淼, 高伟翔, 颜秀花, 周继昌\*

(中山大学公共卫生学院(深圳), 深圳 518107)

**摘要:** 糖尿病、血脂异常、非酒精性脂肪性肝病、肥胖症、代谢综合征等糖脂代谢异常性疾病(简称“糖脂代谢病”)是当前威胁人类健康的突出公共卫生问题。在细胞水平,内质网作为脂质和甾醇生物合成、胞内钙池、蛋白质翻译后修饰等活动的重要细胞器,其稳态失衡和功能障碍将影响糖脂代谢。硒作为人体必要的微量元素,主要以25种硒蛋白广泛参与机体生理功能,其中至少有9种硒蛋白主要位于内质网膜上或其腔内;尤其是脱碘酶、硒蛋白N、硒蛋白S和硒蛋白T等硒蛋白与内质网和糖脂代谢有关的研究在近几年受到了相对较多的关注。该文将综述该领域的研究进展,籍此启发未来研究。

**关键词:** 硒蛋白;内质网;糖脂代谢

中图分类号: R589

文献标志码: A

## Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins in metabolic disorders of glucose and lipids: recent progress

CHEN Jing-Yi, LIN Yi-Shan, YU Miao, GAO Wei-Xiang, YAN Xiu-Hua, ZHOU Ji-Chang\*

(School of Public Health (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China)

**Abstract:** Glucose and lipid metabolic disorders (GLMDs), including diabetes, dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, etc., are prominent public health problems that threaten human health. At the cellular level, the endoplasmic reticulum (ER) is an important organelle for lipid and sterol biosynthesis, intracellular calcium stores, and post-translational modifications of proteins. Its homeostasis imbalance and dysfunction will affect the metabolisms of glucose and lipids. Selenium, as an essential trace element, is widely involved in the human's physiological functions mainly through 25 kinds of selenoproteins. Among them, at least 9 selenoproteins are predominantly located on the endoplasmic reticulum membrane or in its lumen. Especially, deiodinases, selenoprotein N, selenoprotein S, and selenoprotein T related to ER and GLMDs have received relatively more attention in recent years. This article will review the progress in the field, aiming to provide inspiration for the future studies.

**Key words:** selenoprotein; endoplasmic reticulum; glucose and lipid metabolism

在人们饮食生活方式发生巨大变化的背景下,以糖尿病(diabetes mellitus, DM)、肥胖症、血脂异常、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)等为代表的糖脂代谢异常性疾病(以下简称“糖脂代谢病”)的发病率逐渐升高,并成为当前威胁人类健康的突出公共卫生问题<sup>[1]</sup>。面对如此流行的糖脂代谢病压力,人们正从多方面探索病因,寻求防治策略。最近,许多研究发现硒蛋白(selenoprotein)

作为硒营养功能的执行者可以改变糖脂代谢信号通路中关键分子的表达。

收稿日期: 2022-05-15; 修回日期: 2022-07-07

基金项目: 中山大学大学生创新项目(20212094); 国家自然科学基金项目(81973038); 深圳市科技计划基础研究重点项目(JCYJ20200109142446804)

\*通信作者: E-mail: zhoujch8@mail.sysu.edu.cn; Tel: 0755-23260106

人类硒蛋白家族共有 25 个成员, 共同结构特征是含有硒代半胱氨酸 (selenocysteine, Sec, U)。硒蛋白定位于人体组织细胞中各个部位, 如细胞核、内质网 (endoplasmic reticulum, ER)、高尔基体、细胞膜、胞浆、组织液等<sup>[2]</sup>。各种硒蛋白主要的亚细胞定位及功能如表 1 所示<sup>[3-21]</sup>。以往研究普遍认为只有 DIO2、SELENOF、SELENOK、SELENOM、SELENON、SELENOS、SELENOT 等 7 种硒蛋白定位于内质网, 但随着近年研究的进展, DIO1 和 SELENOI 也被发现定位于 ER<sup>[3, 15]</sup>。因此, 目前共有 9 种主要定位于 ER 的硒蛋白, 称其为 ER 驻留硒蛋白 (ER-resident selenoproteins), 本文简称为 ER 硒蛋白。它们在 ER 上的分布和结构如图 1 所示。本文将综述各种 ER 硒蛋白的功能及其对糖脂代谢病的影响和已知的作用机制。

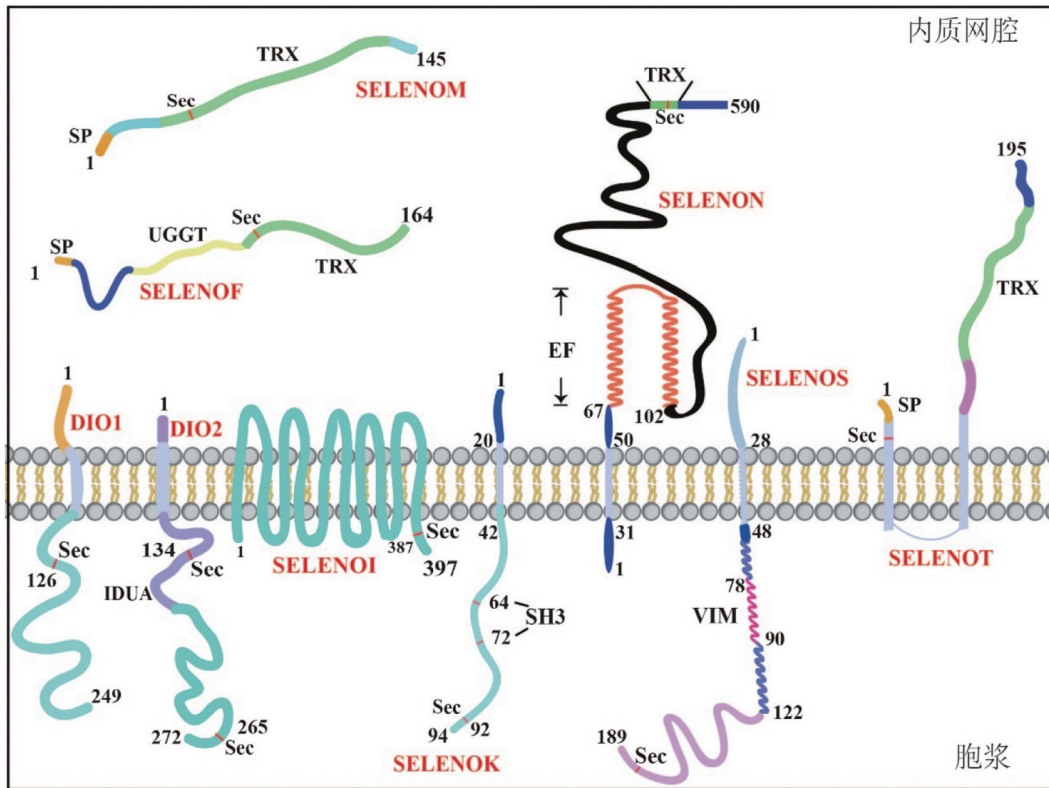
## 1 内质网应激和钙稳态

ER 是细胞内负责产生和正确折叠蛋白的细胞器, 其作用是维持内膜系统和分泌功能。营养缺乏、缺氧、稳定蛋白质折叠形式或导致聚集的分泌蛋白质的点突变和钙稳态丧失等对 ER 钙依赖性伴侣的不利影响均可导致广泛的细胞干扰, 从而降低 ER 中蛋白质折叠的效率, 并导致错误折叠的蛋白质在 ER 中累积<sup>[22]</sup>。ER 稳态不断受到生理需求和病理损伤的挑战, 影响其在细胞中作为 Ca<sup>2+</sup> 贮存池、蛋白质折叠和组装工厂、脂质和甾醇生物合成场所以及信号传递的多种功能。病理刺激会破坏 ER 的稳态, 并导致错误折叠或未折叠的蛋白质在 ER 中积累, 直到正确折叠或降解<sup>[23]</sup>。蛋白质分泌增加或 ER 蛋白质折叠中断可导致 ER 管腔中未折叠或错误折叠

表1 硒蛋白家族成员及其亚细胞定位与功能简表

硒蛋白家族	主要的亚细胞定位	功能	文献
甲状腺原氨酸脱碘酶族(iodothyronine deiodinases, DIOs)			
DIO1	ER	外环、内环脱碘酶活性	[3-5]
DIO2	ER	外环脱碘酶活性	[4-5]
DIO3	细胞膜、内吞体膜	内环脱碘酶活性	[5-6]
谷胱甘肽过氧化物酶族(glutathione peroxidases, GPXs)			
GPX1	细胞质、线粒体、细胞核	减少细胞内过氧化氢和脂质过氧化物	[7]
GPX2	细胞质	减少肠道细胞中的过氧化物	[8-9]
GPX3	胞外	减少血液中的过氧化物	[8]
GPX4	细胞核、细胞质、线粒体	减少过氧化磷脂, 调节细胞铁死亡	[10-11]
GPX6	未知	存在于嗅觉上皮和胚胎, 功能不明	[8]
硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductases, TXNRDs)			
TXNRD1	细胞核、细胞质、线粒体	还原硫氧还蛋白, 调节氧还稳态	[10]
TXNRD2	线粒体	还原硫氧还蛋白, 调节氧还稳态	[12]
TXNRD3	细胞核、细胞质	睾丸特异性表达, 调节氧还稳态	[12-13]
其他硒蛋白			
MSRB1	细胞核、细胞质	还原蛋白质上硫化甲硫氨酸, 参与调节蛋白质翻译后修饰	[8]
SELENOF	ER	可能参与ER上蛋白质折叠	[14]
SELENOH	细胞核	调节氧还稳态, 类转录因子调节基因表达	[10]
SELENOI	ER、细胞核、细胞质	催化生成磷脂酰乙醇胺	[15-16]
SELENOK	ER、细胞膜	参与细胞中钙离子流及ER相关降解	[14, 17]
SELENOM	ER、高尔基体、核周区	可能参与体重和能量代谢	[4, 18]
SELENON	ER	抗氧化应激, 调节氧化还原相关钙稳态	[4]
SELENOO	线粒体	含有暗示氧化还原功能的CXXU基序	[8]
SELENOP	胞外	转运硒, 减少磷脂氢过氧化物	[19]
SELENOS	ER、细胞质	参与ER上相关的降解	[4]
SELENOT	ER	与机体内分泌功能有关	[15, 20]
SELENOV	细胞质	可能具有抗氧化作用	[21]
SELENOW	细胞质	含有暗示氧化还原功能的CXXU基序	[20]
SEPHS2	细胞质	参与所有硒蛋白的合成	[9]

注: ER, 内质网; MSRB1, 甲硫氨酸亚砷还原酶B1; SELENO, 硒蛋白; SEPHS2, 硒磷酸合成酶2。



DIO1, 脱碘酶1; DIO2, 脱碘酶2; EF, EF-hand结构域; IDUA,  $\alpha$ -L-尿苷酸酶样序列; SELENO, 硒蛋白; SH3, SH3结合位点; SP, 信号肽; TRX, 硫氧还蛋白样结构域; UGGT, 糖蛋白葡萄糖基转移酶结合域; VIM, VCP/p97相互作用基序。

图1 内质网硒蛋白的分布示意图

的蛋白质积聚, 这种情况称为ER 应激 (ER stress, ERS)。为了确保蛋白质折叠保真度并维持 ER 功能, 真核细胞的未折叠蛋白质反应 (unfolded protein response, UPR) 进化为一个信号转导通路网络, 以重新编程基因转录、mRNA 翻译和蛋白质修饰, 以减轻未折叠或错误折叠蛋白质的负荷并恢复蛋白质稳态<sup>[24]</sup>。UPR 通过激活高度保守的信号通路, 包括肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme-1, IRE1)、激活转录因子 6 (ATF6) 和蛋白激酶 RNA 样 ER 激酶 (PERK), 在 ER 应激状态下暂时负责伴侣蛋白的合成, 以帮助折叠 ER 蛋白。如果仅限于急性期, 这种反应是适应性的, 有助于细胞恢复正常健康。但如果 UPR 持续, 则通过涉及转录因子 C/EBP $\alpha$  同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP; 在 UPR 过程中活跃) 的途径导致死亡受体 5 (death receptor 5, DR5) 表达<sup>[23]</sup>, 以及通过活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 产生、促凋亡家族成员 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, BCL2) 上调、microRNA 调节和持续 ER 钙释放等机制诱导凋亡<sup>[25]</sup>。这种持续的 ERS 与许多疾病过

程有关, 如肥胖<sup>[26]</sup>、2 型糖尿病 (T2DM)、心血管疾病、阿尔茨海默病以及动脉粥样硬化<sup>[23]</sup> 等。

ER 是细胞内钙离子的主要储存场所, 在维持钙离子稳态中发挥着重要的作用。一般而言, 细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度为 100 nmol/L, 而 ER 内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度则为 100~800  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[27-28]</sup>。当细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  水平较低时, ER 主要通过三种途径共同作用来增加细胞质内钙离子水平: (1) 肌醇 1,4,5- 三磷酸受体 ( $\text{IP}_3\text{R}$ ) 途径<sup>[27]</sup>; (2) 兰尼碱受体 (RyR) 途径<sup>[29]</sup>; (3) 少数钙离子可通过各种钙离子通道直接渗漏到细胞质中。此外, 在非兴奋性细胞中, 当  $\text{IP}_3\text{R}$  途径介导的  $\text{Ca}^{2+}$  释放将 ER 中的钙离子储存耗尽后, 可在数秒内激活细胞膜钙离子通道, 使胞外  $\text{Ca}^{2+}$  入胞机制被激活, 这被称为钙库操控的钙离子内流 (store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry, SOCE)<sup>[27]</sup>。SOCE 正在成为癌症治疗的一个潜在靶点, 且某些硒蛋白也参与 SOCE<sup>[2]</sup>。进入胞质内的钙离子又主要通过以下途径重新回到 ER 内储存: (1) 肌质网钙泵 (sarcoendoplasmic reticular  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase, SERCA; 肌质网是心肌和骨骼肌细胞中的一种特殊 ER) 途径; (2) 钙释放激活的钙通道 ( $\text{Ca}^{2+}$

release-activated channels, CRAC) 途径<sup>[27,30]</sup>。当上述  $\text{Ca}^{2+}$  调节机制受阻, 细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态被破坏, 而 ER 内  $\text{Ca}^{2+}$  耗竭将会诱发 ERS。当严重 ERS 时, ER 与线粒体接触增加, 从而使 ER 内  $\text{Ca}^{2+}$  耗竭进一步加重, 线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  过载, 触发细胞凋亡机制<sup>[31]</sup>。研究发现, 钙离子稳态失衡与肥胖、DM、阿尔茨海默病等多种疾病相关<sup>[32-34]</sup>。

## 2 ER 硒蛋白与糖脂代谢

### 2.1 DIO1 和 DIO2

甲状腺素 (thyroid hormones, THs) 是甲状腺原氨酸结合不同数量碘离子构成的一系列代谢物, 其活化和失活受脱碘酶 (iodothyronine deiodinases, DIOs) 这类硒蛋白的控制。位于甲状腺原氨酸羧基远 (外)、近 (内) 端苯环上碘离子的脱碘是 THs 活化或失活的结构变化, 四碘甲状腺原氨酸 (T4) 及其脱碘生成的三碘甲状腺原氨酸 (T3) 是此类代谢物中有激素活性的形式, 且后者活性更强<sup>[35]</sup>。除甲状腺外, DIOs 还存在于部分其他组织, 并在这些组织细胞中调节 THs 代谢。DIOs 有三个硒蛋白酶成员, 通过细胞特异性动力学催化 THs 活化或分解代谢<sup>[36]</sup>。

DIO1 是约 60 kDa 的二聚体整合膜蛋白, 亚细胞定位于 ER 膜上, 具有一个跨膜结构域, 其催化活性主要来自活性中心的 Sec 残基, 具有外环和内环脱碘活性。外环脱碘酶活性催化这两种脱碘反应:  $\text{T4} \rightarrow \text{T3} \rightarrow 3,5\text{-T2}$  或  $\text{rT3}$  (反三碘甲状腺原氨酸)  $\rightarrow 3,3'\text{-T2}$ ; 内环脱碘酶活性则催化另两种反应:  $\text{T4} \rightarrow \text{rT3} \rightarrow 3',5'\text{-T2}$  或  $\text{T3} \rightarrow 3',3'\text{-T2}$ 。在哺乳动物中, DIO1 主要在甲状腺、肾、肝和垂体等组织中表达, 是生成 T3 的重要催化酶<sup>[37]</sup>; 血循环中的大部分 T3 是 DIO1 催化 T4 脱碘生成的<sup>[38]</sup>。同样分布在 ER 上的 DIO2 则是单跨膜蛋白, 包括 N 端跨膜结构域和对酶功能至关重要的 Sec 催化结构域<sup>[39]</sup>。DIO2 除在甲状腺中高表达外, 还低水平地表达于更广泛的组织类型。类似于其他硒蛋白, 含硒饮食也可能影响其在不同组织器官中的表达<sup>[40]</sup>。DIO2 仅具有外环脱碘活性, 还同样可将 T4 转化为 T3, 并影响 T4 介导的下丘脑-垂体轴反馈机制, 但在 ERS 情况下, 其活性会迅速丧失<sup>[41]</sup>。DIO3 则主要分布于细胞膜, 且仅有内环脱碘活性。在不同疾病状态下, 细胞中 ROS 的激增会导致 DIO1 和 DIO2 活性降低, 从而导致血清 T3 水平降低; 而 DIO3 活性却增加, rT3 浓度升高, 最终导致 THs 代谢失衡<sup>[38]</sup>。T3 已被证明可以降低 ROS 水平, 增加内皮

一氧化氮合酶的表达, 从而保护细胞免受 ROS 侵害。

DIO1 可能与糖脂代谢调节有关。Bruinstroop 等<sup>[42]</sup> 研究证明, 早期 NAFLD 肝脏 DIO1 的表达和活性增加, 并且通过 shRNA 敲低 DIO1 会增加肝脏甘油三酯 (TG) 和胆固醇含量, 这表明肝脏脂肪变性诱导了 DIO1 表达和活性; Krause 等<sup>[43]</sup> 观察到较低的 DIO1 转录水平与作为 DM 长期标志物的 HbA1c 升高相关; 此外, 肝脏胰岛素信号缺失或减少对 ApoA-I 表达和启动子活性的影响是通过胰岛素信号介导的 DIO1 调节发生的, DIO1 表达的丧失会降低 ApoA-I 的表达<sup>[44]</sup>, 但其分子机制仍需进一步研究。

目前, 研究发现 DIO2 的 Thr92Ala 多态性与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、较高空腹血糖水平、体质指数增加以及 T2DM 有关<sup>[41,45]</sup>。在动物实验中发现, 在 30°C 环境下, DIO2 敲除小鼠表现出肥胖、葡萄糖耐量不良和肝脂肪变性的表型, 且更容易受高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 的影响<sup>[46]</sup>。在人群实验中, Akarsu 等<sup>[47]</sup> 的研究也发现与对照组相比, 患有 MetS 的肥胖患者的 DIO2 表达显著降低。在相关分析中发现, DIO2 表达与舒张压、TG 和 IR 稳态模型评估 (HOMA-IR) 水平呈负相关, 与游离 T3 呈正相关。但近年来的研究也发现, 与对照组相比, 肥胖受试者皮下和内脏的脂肪细胞中的 DIO2 表达增加, 且较高的 DIO2 与脂肪酸合成/氧化、线粒体功能、脂联素和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptors gamma, PPAR $\gamma$ ) 之间存在密切关系, 但与 DM 状态或胰岛素敏感性无关<sup>[48]</sup>。目前研究表明, 过高或过低的 DIO2 水平均可能导致机体糖脂代谢异常, 但是具体的作用机制及分子途径尚不清楚。

### 2.2 硒蛋白 N

SELENON 是 ER 上的 II 型跨膜蛋白, 大部分肽段位于 ER 腔中, 其中包括结合钙的 EF-hand 结构域和硫氧还蛋白 (thioredoxin, TRX) 样结构域, 少部分肽段位于胞浆中<sup>[49]</sup>。SELENON 主要与细胞内外以及 ER 内外的钙调节有关。

最近的研究已经确定 SELENON 是保护细胞免受氧化应激损伤和维持氧化还原相关钙稳态的关键蛋白质。Arbogast 等<sup>[50]</sup> 研究发现, SELENON 缺失与蛋白质氧化、钙稳态失衡和对氧化应激的易感性增加有关。对于 ER 钙稳态, SELENON 通过 EF-hands 结构域感知 ER 管腔钙水平, 进而通过 SERCA 调节 ER 钙水平, 从而参与氧化应激和氧化还原相关

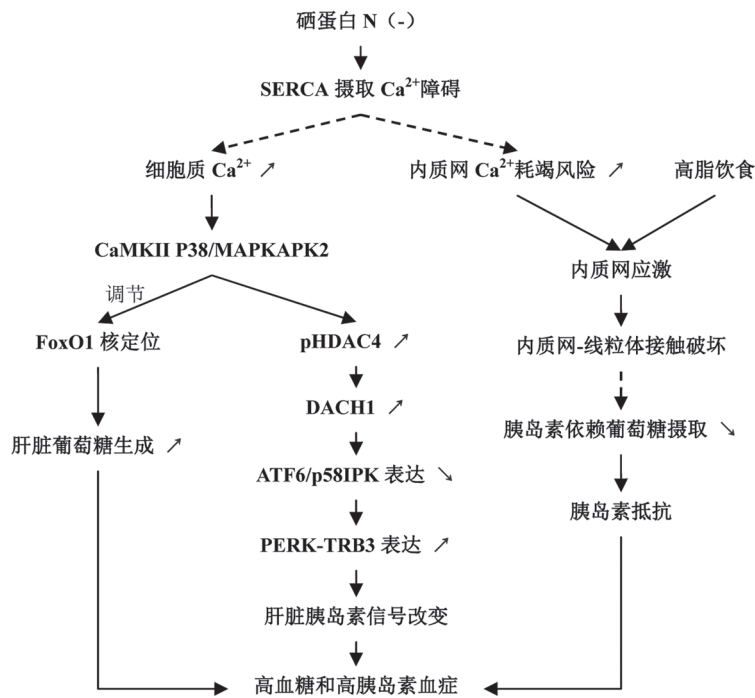
钙稳态的维持。Chernorudskiy 等<sup>[51]</sup>的研究不仅支持 SELENON 是长期寻找的 ER 还原酶之一, 而且还确定了一种反馈机制, 即 SELENON 调节 SERCA 介导的 ER 钙储备的补充, 这是骨骼肌兴奋 - 收缩耦合的关键机制。通过该机制, SELENON 感知管腔钙水平以调节下游信号转导。Pozzer 等<sup>[52]</sup>发现在 SELENON 敲除小鼠中, 骨骼肌 SELENON 的缺乏会选择性地影响肌质网的 Ca<sup>2+</sup> 摄取, 并引发 ERS, 以及 CHOP 转录因子和其诱导的内质网氧化还原素 1 (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1, ERO1) 过表达, 进而引起 SELENON 相关肌病。Zito 等<sup>[49]</sup>也发现 SELENON 缺失对 ER 和线粒体的钙调节, 以及线粒体 ATP 产生都有损害。

SELENON 除了在肌病中发挥重要作用外, 还可能与糖脂代谢病有关。Huang 等<sup>[53]</sup>发现高糖降低人系膜细胞 ER 驻留 SELENOS 和 SELENON 的表达。Varone 等<sup>[54]</sup>发现, SELENON 相关肌病患者会表现出 IR 的表型, 其可能机制是在 SELENON 缺乏的基础上, HFD 产生的饱和脂肪酸更易引发 ERS、破坏 ER 与线粒体的通讯以及改变线粒体质量和细胞能量代谢来减弱胰岛素依赖性葡萄糖摄

取, 从而导致 IR。

综合目前研究发现的 SELENON 在 Ca<sup>2+</sup> 稳态调控中发挥的重要作用以及实验所观察到 SELENON 缺乏和 Ca<sup>2+</sup> 信号在糖脂代谢异常中发挥的作用, 笔者总结了 SELENON 缺乏通过影响 Ca<sup>2+</sup> 稳态和信号途径导致机体出现糖脂代谢异常的可能作用机制 (图 2)。

当体内 SELENON 缺乏时, 受其调节的 SERCA 介导钙离子摄取途径障碍, 使 ER 重吸收胞质内钙离子出现障碍, 导致 ER 更易出现钙离子耗竭, 进而更易诱发 ERS。此时, 当 HFD 所产生的饱和脂肪酸进入机体时, 就能够使细胞出现 ERS, 破坏 ER 与线粒体的通讯并影响线粒体的能量代谢, 进而通过某种途径减弱胰岛素依赖性葡萄糖摄取, 从而导致 IR。而 SERCA 功能障碍可能导致胞质内 Ca<sup>2+</sup> 浓度过高, 从而激活钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII), CaMKII 可通过激活肝细胞中的 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38) 和丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2 (MAPKAPK2) 来调节叉头盒蛋白 O1 (FOXO1) 的核定位, 从而增加肝脏葡萄糖的产生<sup>[55]</sup>。同时, CaMKII 还通过磷酸化组蛋白脱乙



注: ATF6, 激活转录因子6; CaMKII, 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II; DACH1, 腊肠犬同源物1; FoxO1, 叉头盒蛋白O1; MAPKAPK2, 丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶2; P38, p38丝裂原活化蛋白激酶; p58IPK, 双链RNA活化蛋白激酶抑制剂; PERK, 蛋白激酶RNA样ER激酶; pHDAC4, 磷酸化组蛋白脱乙酰酶4; SERCA, 肌质网钙泵; TRB3, Tribbles同源物3。实线箭头表示存在相关实验证据, 虚线箭头表示具体作用机制未明或尚待实验证据。

图2 硒蛋白N缺乏导致胰岛素抵抗的可能作用机制

酰酶 4 (pHDAC4) 与腊肠犬同源物 1 (DACH1) 介导的 ATF6- TRB3 通路激活改变肝脏胰岛素信号, 从而进一步导致高血糖和高胰岛素血症, 进而表现为 IR<sup>[56]</sup>。但在这个机制中还有很多分子途径有待研究, 且 SELENON 可能还通过其他未知途径影响糖脂代谢。

### 2.3 硒蛋白 S

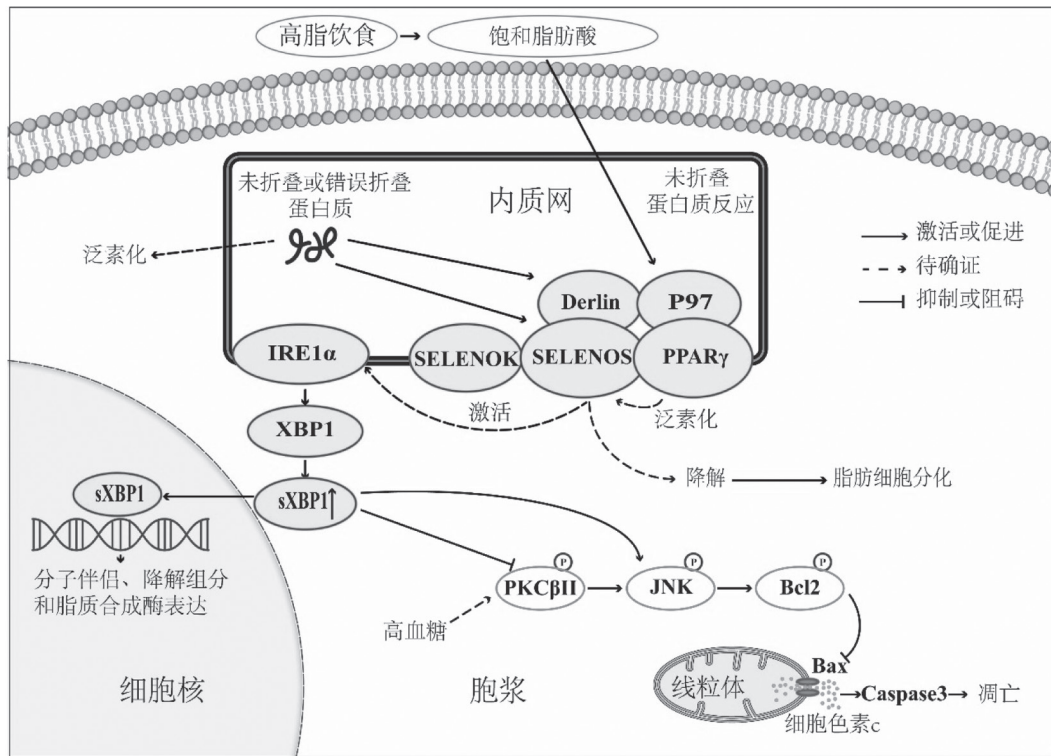
SELENOS 是一种定位在 ER 膜上的内在无序的单程跨膜蛋白。SELENOS 具有较短的内腔部分和较长的含有 Sec 氨基酸残基的胞质尾部。SELENOS 具有抗氧化性能, 这不仅是由于其含有的两个半胱氨酸 (Cys) 残基, 也是由于其催化结构域中含有的 Sec 氨基酸残基。胞质尾部存在一个螺旋结构域和一个无序区域, 使得 SELENOS 能够与 200 多种参与各种生物过程的蛋白质结合。在启动子区域内的 ERS 反应元件 (ERSE) 和两个 NF- $\kappa$ B 结合位点进一步支持 SELENOS 在抗氧化、ERS 和炎症应激反应中的作用<sup>[14]</sup>。SELENOS 的 C 端还富含甘氨酸, 并且含有与 p97 结合所必需的脯氨酸残基 (VCP- 含血管素的蛋白质)。这种相互作用对于调节 ERS 和 ER 相关蛋白降解 (ER-associated protein degradation, ERAD) 底物 (如 CD36) 的降解是必要的<sup>[57]</sup>。

SELENOS 可能通过多种分子途径影响糖脂代谢的调节, 其中涉及到蛋白激酶 C $\beta$ II (protein kinase C $\beta$ II, PKC $\beta$ II)、C-Jun N- 末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK)、BCL2、IRE1 $\alpha$ 、X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein1, XBP1)、PPAR $\gamma$  等分子, 途径包括: (1) 通过 PKC $\beta$ II/JNK/BCL2 途径: Yu 等<sup>[58]</sup> 证明了 SELENOS 通过抑制该途径最终抑制胱天蛋白酶 3 (Caspase3) 的激活, 保护血管内皮和平滑肌细胞免受氧化和 ERS 诱导的损伤, 而血管内皮细胞凋亡与 DM 大血管病变的发生、发展密切相关。(2) 通过 IRE1 $\alpha$ -XBP1 途径: Men 等<sup>[59]</sup> 发现 SELENOS 通过该信号通路促进细胞存活。研究显示 SELENOS 敲低导致脂肪细胞死亡, 这与 BCL2 家族成员的失衡有关。此外, SELENOS 敲低减少了剪接型 XBP1 (spliced XBP1, sXBP1), 增加了 IRE1 $\alpha$  和 p-JNK, 同时, sXBP1 过表达可以抑制由 SELENOS 敲低诱导的脂肪细胞死亡, 表明 SELENOS 在 IRE1 $\alpha$ -sXBP1 通路的调节中起作用。Men 等<sup>[60]</sup> 的体内研究进一步证实 SELENOS 可能通过 IRE1 $\alpha$ -XBP1 途径调节脂肪生成。在肥胖受试者和 HFD 喂养的小鼠中, 白色脂肪组织中的 SELENOS 蛋白水平升高。此外, SELENOS 蛋白水平在脂肪形成的早期增加, 这说

明 SELENOS 的过度表达促进脂肪生成。相反, SELENOS 敲低导致脂肪生成抑制, 这与增加细胞死亡、减少有丝分裂克隆扩增和细胞周期 G<sub>1</sub> 期阻滞有关。体内研究还表明, 随着肥胖受试者和 HFD 喂养小鼠皮下和内脏脂肪组织中 SELENOS 表达的上调, ERS 标记物 (p-IRE1 $\alpha$ /IRE1 $\alpha$ 、sXBP1 和 Grp78) 显著增加。(3) 通过 PPAR $\gamma$  介导的泛素化: Lee 等<sup>[61]</sup> 研究表明脂肪细胞分化需要通过泛素化介导的 SELENOS 和 SELENOK 降解。在脂肪细胞分化过程中, SELENOS 和 SELENOK 的水平降低, 并且与 PPAR $\gamma$  的水平呈负相关。PPAR $\gamma$  被认为是脂肪生成的中央调节器。因 PPAR $\gamma$  具有 E3 泛素连接酶活性, PPAR $\gamma$  可能通过其配体结合域直接与 SELENOS 和 SELENOK 相互作用, 从而诱导硒蛋白的泛素化和降解。当 SELENOS 或 SELENOK 不被 PPAR $\gamma$  降解时, 脂肪细胞分化受到抑制。

基于 SELENOS 发挥作用的上述三条路径和相关信息, 我们总结了 SELENOS 在糖脂代谢异常导致的 ERS 中可能的作用途径 (图 3)。

当 HFD 产生的游离饱和脂肪酸、未折叠或错误折叠蛋白等应激因素作用于 ER 时, 通过 UPR 使 SELENOS 和 IRE1 $\alpha$  表达增加<sup>[62]</sup>, 而 SELENOS 通过 ERAD 过程与 Derlin 伴侣蛋白、P97 ATP 酶 (也称 VCP)、E3 泛素连接酶和 SELENOK 组成跨膜多蛋白复合物, 可以促进错误折叠的蛋白质从 ER 转移到细胞质中, 通过泛素-蛋白酶体途径降解, 从而减弱了 ERS<sup>[63]</sup>。另一方面, SELENOS 通过某种途径激活 ER 膜上的跨膜蛋白 IRE1 $\alpha$ , 随后在细胞质内通过 IRE1 $\alpha$ -XBP1 途径使功能性 sXBP1 增加<sup>[59]</sup>, sXBP1 进入细胞核内诱导 ER 分子伴侣、降解成分和脂质合成酶的表达, 以清除 ER 中错误折叠的蛋白质, 同时导致脂肪生成<sup>[62]</sup>。此外, sXBP1 还可以使胞质内的磷酸化 JNK 增加, 通过 JNK/BCL2 途径最终导致 Caspase3 激活, 诱导细胞凋亡; 高糖可以通过某种途径使 PKC $\beta$ II 磷酸化来启动 JNK/BCL2 途径, 而 SELENOS 则通过抑制 PKC $\beta$ II 磷酸化来抑制该途径, 从而防止细胞凋亡<sup>[58]</sup>。再者, sXBP1 还可以作为转录因子在脂肪形成早期上调 PPAR $\gamma$  转录, PPAR $\gamma$  发挥其 E3 泛素连接酶活性, 与 SELENOS 相互作用来诱导 SELENOS 的泛素化和降解, 从而促进脂肪细胞分化<sup>[59]</sup>。在此作用网络中, 仍有部分过程未被详细描述, 如 SELENOS 在 IRE1 $\alpha$ -XBP1 途径中与 IRE1 $\alpha$  的作用过程等, 需要更多研究来探索。



注: Bax, Bcl2关联蛋白; Bcl2, B细胞淋巴瘤/白血病-2; Caspase3, 半胱氨酸蛋白酶3; Derlin, Derlin伴侣蛋白; IRE1α, 肌醇需求酶1α; JNK, C-JUN N-末端激酶; P97, P97 ATP 酶; PPARγ, 过氧化物酶体增殖物激活受体γ; PKCβII, 蛋白激酶 CβII; SELENOK, 硒蛋白K; SELENOS, 硒蛋白S; sXBP1, 剪接型XBP1; XBP1, X盒结合蛋白1。

图3 硒蛋白S在糖脂代谢异常中可能的作用途径图

### 2.4 硒蛋白T

SELENOT 是一种与 ER 膜相关的氧化还原酶。其结构除了有 N 端信号肽外, 还具有 6 个 α-螺旋和 4 个 β-折叠, 且在 β1-折叠和 α1-螺旋之间存在一个 TRX 样结构域<sup>[64]</sup>。除了 ER, 它还定位于高尔基体和质膜。SELENOT 主要与内分泌功能有关, 可能通过影响内分泌细胞分泌激素来调节糖脂代谢。

Pothion 等<sup>[64]</sup>发现 SELENOT 有助于 ER 稳态, 且与 ER 膜中的 STT3A 型寡糖基转移酶 (oligosaccharyltransferase, OST) 复合物有关, 它由生理或有害信号通过激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和 5'-单磷酸腺苷 (adenosine 5'-monophosphate, AMP) 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 诱导, 以保持 ER 的蛋白质折叠稳态。在转基因细胞和动物模型中, SELENOT 的表达减少会促进 ROS 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 的积累、钙储备的消耗、UPR 的激活和激素分泌的受损。Hamieh 等<sup>[65]</sup>也证实了 SELENOT 是内分泌细胞适应由高激素水平引起的应激状态所必需的, 并确定 SELENOT 是 A 型 OST 复合体的一个新亚基, 它对 OST 复合体的完整性和 ER 稳态不可或缺,

并在高激素水平引起的应激状态下发挥着关键的调节功能, 允许内分泌细胞正常地合成并分泌激素。且进一步研究发现 SELENOT 可通过调节 ER 蛋白酶稳定, 从而调节 ER 氧化还原通路进而控制细胞内环境稳态, 并在胰岛素和促肾上腺皮质激素的生物合成和释放中发挥关键作用<sup>[66]</sup>。

研究发现 SELENOT 可通过影响胰岛素信号通路来影响机体的糖脂代谢活动。动物实验发现, SELENOT 基因敲除的肥胖和非肥胖小鼠均表现出胰岛素敏感性增强的表型, 且这种肥胖小鼠还表现出糖耐量改善、空腹血糖降低、肝脏白色脂滴减少以及血清中 LDL-C 含量显著性下降的表型。这可能是由于 AKT (一类丝氨酸/苏氨酸激酶)、FOXO1 和 GSK-3β 的磷酸化程度显著升高使胰岛素信号通路增强, 以及肝脏中促炎因子 IL-1B、TNFα 以及 IL-6 表达下降所致<sup>[67]</sup>。这表明 SELENOT 基因敲除可能发挥着缓解肝脏炎症、减少脂质堆积以及增强胰岛素信号的作用。但目前还缺乏人群及细胞学机制方面的研究来进一步验证 SELENOT 在糖脂代谢方面的调节作用, 同时也缺乏 SELENOT 过表达对机体糖脂代谢影响的研究。

### 3 其他ER硒蛋白与糖脂代谢

#### 3.1 硒蛋白F

SELENOF 定位于 ER 腔内, 它含有一个 TRX 样折叠结构域以及一个独特富含 Cys 的糖蛋白葡萄糖基转移酶 (UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase, UGGT) 结合域。UGGT 结合域可与 ER 腔内的 UDP-葡萄糖结合并形成复合物, 从而增强 UGGT 的酶活性。SELENOF 可能通过重排或减少 UGGT 识别的错误折叠蛋白的二硫键, 从而参与糖蛋白折叠质量控制<sup>[68]</sup>。

SELENOF 在甲状腺、肝、肾等具有分泌功能的组织中高度表达<sup>[69]</sup>。已有实验提出, SELENOF 可通过其 UGGT 结合域和 TRX 样折叠结构促进蛋白质折叠和调节氧化应激, 故推测其可能通过代谢和氧化应激机制参与糖脂代谢。Zheng 等<sup>[70]</sup>通过蛋白质组学分析, 证实了小鼠硒缺乏导致与糖脂代谢相关的肝脏蛋白质的差异表达, 且表型分析显示, 即使正常饮食, SELENOF 基因敲除小鼠也表现出葡萄糖耐受不良和胰岛素减少。这说明了 SELENOF 基因敲除会加剧 HFD 引起的肥胖、高血糖、葡萄糖耐受不良和脂肪肝变性。其中, 脂蛋白脂肪酶和羧酸酯酶 1D 两种参与脂代谢的糖蛋白, 在正常或高脂肪饮食的 SELENOF 基因敲除小鼠的肝脏中显著降低。这表明 SELENOF 可能通过某种机制调节这两种脂代谢相关糖蛋白的表达, 从而影响糖代谢。然而, 对于 SELENOF 在细胞内的分子机制相关的研究尚不充分, 其对于糖脂代谢功能的调节机制有待进一步探索。

#### 3.2 硒蛋白I

SELENOI 是一种将磷酸乙醇胺从胞苷二磷酸乙醇胺转移到脂质受体以产生乙醇胺甘油磷脂的蛋白质<sup>[71]</sup>。有研究发现 SELENOI 定位于 ER、细胞核和细胞质中, 而在核仁中不存在<sup>[15]</sup>; 根据 UniProtKB/Swiss-Prot 数据库信息显示, 其有 10 个跨膜域<sup>[72]</sup>。SELENOI 主要与合成磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE) 和纤溶酶 PE<sup>[73]</sup>、促进 T 细胞活化和增殖<sup>[74]</sup>有关。目前关于 SELENOI 的研究还较少, 虽然已知该硒蛋白在磷脂代谢中具有重要作用, 但其在糖脂代谢病中具体发挥什么作用还未知, 期待未来更多有关的研究。

#### 3.3 硒蛋白K

SELENOK 是一种定位于 ER 膜的单一跨膜蛋白, 具有胞质 C 端和突出到 ER 腔的 N 端序列, 此

外还具有一个跨膜结构域, Sec 残基位于 C 端附近<sup>[75]</sup>。SELENOK 可以与 SELENOF 结合, 作为 ER 膜复合物的一部分, 促进错误折叠的蛋白质从 ER 易位<sup>[76]</sup>。但 SELENOK 本身没有 TRX 样折叠基序或氧化还原酶催化结构域。Fredericks 等<sup>[77]</sup>研究发现, SELENOK 通过稳定酰基 -DHHC6 中间体来提高 DHHC6 催化的蛋白质棕榈酰化的效率, 且该过程需要 SELENOK 中的 Sec, 而不能被 Cys 取代。

SELENOK 可能与糖脂代谢调节有关。Lee 等<sup>[61]</sup>证明了脂肪细胞分化需要 PPAR $\gamma$  介导的 SELENOF 和 SELENOK 泛素化和降解。SELENOK 在多种组织中都有表达, 已有研究证明, SELENOK 在心脏组织中高表达, 其过表达会减少 ROS 的产生, 减少心肌细胞因过量 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 导致的氧化应激损伤<sup>[78]</sup>。此外, SELENOK 还可能参与糖基化错误折叠蛋白质的转运和特定细胞类型的 ERS 调节, 通过调节 ERS 发挥抗氧化作用。由现有的研究推测, SELENOK 可能通过抗氧化、维持钙稳态、调节炎症反应等机制参与疾病的病理生理过程。但仍需进一步的研究来证明 SELENOK 与糖脂代谢病的相关程度。

#### 3.4 硒蛋白M

SELENO M 位于 ER 管腔内, 有三个保守的结构域 M1-15、K29-105 和 K126-129 及一个似三明治结构的  $\alpha/\beta/\alpha$  的 TRX 样结构域, 暗示其具有氧化还原的功能<sup>[79]</sup>。SELENO M 主要与神经 - 内分泌系统的功能有关, 通过调节下丘脑等神经内分泌器官中细胞的激素分泌和凋亡, 影响瘦素等与糖脂代谢有关的激素的分泌水平, 参与糖脂代谢异常疾病的发生发展。

Pitts 等<sup>[80]</sup>的实验显示 SELENO M 敲除小鼠体重增加, 白色脂肪组织沉积升高, 进一步检测发现血清瘦素水平升高、下丘脑瘦素抵抗和早晨皮质酮水平降低, 表明瘦素受体信号和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 之间的平衡发生了改变。Gong 等<sup>[81]</sup>确立了 SELENO M 作为下丘脑瘦素信号和 TRX 抗氧化活性的正调节因子。初步体内实验表明瘦素促进下丘脑 SELENO M 的表达, 而瘦素诱导的信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化受到 SELENO M 缺乏的抑制。他们利用 mHypoE-44 永生化的下丘脑神经元细胞进行的体外研究证实了 SELENO M 缺陷阻碍了瘦素引起的下游 STAT3 磷酸化和胞质钙反应。相应地, SELENO M 过表达增强了瘦素的敏感性。除此之外, SELENO M



的缺失会导致 TRX 整体活性降低; 缺乏 SELENOM 的 mHypoE-44 细胞表现出核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路的激活减弱, 对 ERS 介导的细胞死亡的敏感性增加。

#### 4 总结与展望

之前研究已发现硒的摄入或营养状态与健康之间呈 U 型关系, 无论是过高还是过低的硒摄入都可能诱发各种糖脂代谢病。近年来有关各种硒蛋白对糖脂代谢病的影响和作用的研究越来越多。在目前发现的 9 种 ER 驻留硒蛋白(可能不仅局限于 ER)中, 与糖脂代谢病最相关、研究最多的为 SELENOS, 其余 ER 驻留硒蛋白也被证明与多种糖脂代谢病密切相关。从目前的研究来看, 在 DIO2、SELENOF 或 SELENOT 敲除的小鼠中, 均可以观察到葡萄糖耐量不良的表型, 且更易受 HFD 影响; 而在 SELENOT 敲除小鼠中又可观察到葡萄糖耐量改善的表型。这表明当机体出现糖耐量异常时, 可能涉及多个 ER 硒蛋白参与其中; 同样, 脂代谢异常过程也涉及多种 ER 硒蛋白。

由于 ER 是糖脂代谢的重要场所, 其氧化还原、钙调节等稳态的失衡都可能通过 ERS 引发糖脂代谢异常。硒蛋白基本上都具有以 Sec 为活性中心的抗氧化活性, 因此, 维持 ER 氧化还原稳态是多数 ER 硒蛋白影响糖脂代谢的共性; 而 DIO1 和 DIO2 调节甲状腺素代谢、SELENOF/K 参与 ER 中 UPR 反应、SELENOI 调节磷脂代谢、SELENOK/-N/-T 调节 ER 钙平衡、SELENOM 调节瘦素信号转导、SELENOS 调节糖脂代谢相关的 PPAR $\gamma$ -IRE1 $\alpha$ -PKC $\beta$ II 三途径、SELENOT 调节胰岛素信号转导, 这些则是已发现的不同 ER 硒蛋白影响糖脂代谢的个性特征。但总的来说, 在关注 ER 上单一硒蛋白的某一作用途径的同时, 期望未来的研究应更关注各 ER 硒蛋白在糖脂代谢病中潜在的共同作用途径和它们之间的相互作用。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, et al. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev*, 2021, 101: 739-95
- [2] Pitts MW, Hoffmann PR. Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium*, 2018, 70: 76-86
- [3] Zhu SY, Li XN, Sun XC, et al. Biochemical characterization of the selenoproteome in *Gallus gallus* via bioinformatics analysis: structure-function relationships and interactions of binding molecules. *Metallomics*, 2017, 9: 124-31
- [4] Paragliola RM, Corsello A, Concolino P, et al. Iodothyronine deiodinases and reduced sensitivity to thyroid hormones. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25: 201-28
- [5] Incerpi S, Davis PJ, Pedersen JZ, et al. Nongenomic actions of thyroid hormones [M]/Belfiore A, Leroith D. *Principles of endocrinology and hormone action*. Cham: Springer International Publishing, 2018: 259-84
- [6] Baqui M, Botero D, Gereben B, et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1206-11
- [7] Huang JQ, Zhou JC, Wu YY, et al. Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 108-15
- [8] Zhang Y, Roh YJ, Han SJ, et al. Role of selenoproteins in redox regulation of signaling and the antioxidant system: a review. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 383
- [9] Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66: 2457-78
- [10] Zhang X, Zhang L, Zhu JH, et al. Nuclear selenoproteins and genome maintenance. *IUBMB Life*, 2016, 68: 5-12
- [11] Brigelius-Flohé R, Flohé L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 33: 498-516
- [12] Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 75-87
- [13] Su D, Novoselov SV, Sun QA, et al. Mammalian selenoprotein thioredoxin-glutathione reductase. Roles in disulfide bond formation and sperm maturation. *J Biol Chem*, 2005, 280: 26491-8
- [14] 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
- [15] Varlamova EG, Goltyaev MV, Novoselov VI, et al. Cloning, intracellular localization, and expression of the mammalian selenocysteine-containing protein SELENOI (SelI) in tumor cell lines. *Dokl Biochem Biophys*, 2017, 476: 320-2
- [16] Horibata Y, Hirabayashi Y. Identification and characterization of human ethanolaminephosphotransferase1. *J Lipid Res*, 2007, 48: 503-8
- [17] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, 300: 1439-43
- [18] 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
- [19] Akesson B, Bellew T, Burk RF. Purification of selenoprotein P from human plasma. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1204: 243-9
- [20] Zhang L, Zhu JH, Zhang X, et al. The thioredoxin-like family of selenoproteins: implications in aging and age-related degeneration. *Biol Trace Elem Res*, 2019,

- 188: 189-95
- [21] Chen LL, Huang JQ, Xiao Y, et al. Knockout of selenoprotein V affects regulation of selenoprotein expression by dietary selenium and fat intakes in mice. *J Nutr*, 2019, 150: 483-91
- [22] Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-94
- [23] Dong Y, Fernandes C, Liu Y, et al. Role of endoplasmic reticulum stress signalling in diabetic endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14: 14-23
- [24] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 421-38
- [25] Lebeauvin C, Vallée D, Hazari Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2018, 69: 927-47
- [26] Yilmaz E. Endoplasmic reticulum stress and obesity. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 261-76
- [27] Clapham DE. Calcium signaling. *Cell*, 2007, 131: 1047-58
- [28] Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 79-94
- [29] Fill M, Copello JA. Ryanodine receptor calcium release channels. *Physiol Rev*, 2002, 82: 893-922
- [30] Zhang SL, Yu Y, Roos J, et al. STIM1 is a  $Ca^{2+}$  sensor that activates CRAC channels and migrates from the  $Ca^{2+}$  store to the plasma membrane. *Nature*, 2005, 437: 902-5
- [31] Marchi S, Paternani S, Missiroli S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62-72
- [32] Ahn C, Kang JH, Jeung EB. Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *J Vet Sci*, 2017, 18: 261-6
- [33] Arruda AP, Hotamisligil GS. Calcium homeostasis and organelle function in the pathogenesis of obesity and diabetes. *Cell Metab*, 2015, 22: 381-97
- [34] Popugaeva E, Vlasova OL, Bezprozvanny I. Restoring calcium homeostasis to treat Alzheimer's disease: a future perspective. *Neurodegener Dis Manag*, 2015, 5: 395-8
- [35] Van Der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 29-38
- [36] Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*, 2011, 32: 670-93
- [37] Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, et al. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36: 952-64
- [38] França MM, German A, Fernandes GW, et al. Human type 1 iodothyronine deiodinase (DIO1) mutations cause abnormal thyroid hormone metabolism. *Thyroid*, 2021, 31: 202-7
- [39] Hernandez A, Martinez ME, Ng L, et al. Thyroid hormone deiodinases: dynamic switches in developmental transitions. *Endocrinology*, 2021, 162: bqab091
- [40] Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8: 160-71
- [41] Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck-De-Castro JPS, et al. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830: 3956-64
- [42] Bruinstroop E, Zhou J, Tripathi M, et al. Early induction of hepatic deiodinase type 1 inhibits hepatosteatosis during NAFLD progression. *Mol Metab*, 2021, 53: 101266
- [43] Krause C, Grohs M, El Gammal AT, et al. Reduced expression of thyroid hormone receptor  $\beta$  in human nonalcoholic steatohepatitis. *Endocr Connect*, 2018, 7: 1448-56
- [44] Liu J, Hernandez-Ono A, Graham MJ, et al. Type 1 deiodinase regulates ApoA-I gene expression and ApoA-I synthesis independent of thyroid hormone signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36: 1356-66
- [45] Wang X, Chen K, Zhang C, et al. The type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism is associated with higher body mass index and fasting glucose levels: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9914009
- [46] Castillo M, Hall JA, Correa-Medina M, et al. Disruption of thyroid hormone activation in type 2 deiodinase knockout mice causes obesity with glucose intolerance and liver steatosis only at thermoneutrality. *Diabetes*, 2011, 60: 1082-9
- [47] Akarsu E, Korkmaz H, Oguzkan Balci S, et al. Subcutaneous adipose tissue type II deiodinase gene expression reduced in obese individuals with metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124: 11-5
- [48] Bradley D, Liu J, Blaszczyk A, et al. Adipocyte DIO2 expression increases in human obesity but is not related to systemic insulin sensitivity. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 2464652
- [49] Zito E, Ferreiro A. Calcium and redox liaison: a key role of selenoprotein N in skeletal muscle. *Cells*, 2021, 10: 1116
- [50] Arbogast S, Ferreiro A. Selenoproteins and protection against oxidative stress: selenoprotein N as a novel player at the crossroads of redox signaling and calcium homeostasis. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12: 893-904
- [51] Chernorudskiy A, Varone E, Colombo SF, et al. Selenoprotein N is an endoplasmic reticulum calcium sensor that links luminal calcium levels to a redox activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 21288-98
- [52] Pozzer D, Varone E, Chernorudskiy A, et al. A maladaptive ER stress response triggers dysfunction in highly active muscles of mice with SELENON loss. *Redox Biol*, 2019, 20: 354-66
- [53] Huang F, Guo Y, Wang L, et al. High glucose and TGF- $\beta$ 1 reduce expression of endoplasmic reticulum-resident selenoprotein S and selenoprotein N in human mesangial cells. *Ren Fail*, 2019, 41: 762-9
- [54] Varone E, Pozzer D, Di Modica S, et al. SELENON (SEPN1) protects skeletal muscle from saturated fatty

- acid-induced ER stress and insulin resistance. *Redox Biol*, 2019, 24: 101176
- [55] Ozcan L, Wong CCL, Li G, et al. Calcium signaling through CaMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity. *Cell Metab*, 2012, 15: 739-51
- [56] Ozcan L, De Souza JC, Harari AA, et al. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in obesity mediates suppression of hepatic insulin signaling. *Cell Metab*, 2013, 18: 803-15
- [57] Varlamova EG. Protein-protein interactions of ER-resident selenoproteins with their physiological partners. *Biochimie*, 2020, 171-172: 197-204
- [58] 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*, 2018, 120: 8661-75
- [59] Men L, Yu S, Yao J, et al. Selenoprotein S protects against adipocyte death through mediation of the IRE1 $\alpha$ -sXBP1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 2866-71
- [60] Men L, Yao J, Yu S, et al. Selenoprotein S regulates adipogenesis through IRE1 $\alpha$ -XBP1 pathway. *J Endocrinol*, 2020, 244: 431-43
- [61] 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
- [62] Hotamisligil GS, Davis RJ. Cell signaling and stress responses. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8: a006072
- [63] 刘红梅, 金剑波, 周军, 等. 硒蛋白S的结构、功能及与疾病的关系. *化学进展*, 2018, 30: 1487-95
- [64] Pothion H, Jehan C, Tostivint H, et al. Selenoprotein T: an essential oxidoreductase serving as a guardian of endoplasmic reticulum homeostasis. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33: 1257-75
- [65] Hamieh A, Cartier D, Abid H, et al. Selenoprotein T is a novel OST subunit that regulates UPR signaling and hormone secretion. *EMBO Rep*, 2017, 18: 1935-46
- [66] Anouar Y, Lihmann I, Falluel-Morel A, et al. Selenoprotein T is a key player in ER proteostasis, endocrine homeostasis and neuroprotection. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 145-52
- [67] 冯铁军. SelT基因敲除对脂质代谢和胰岛素抵抗的调控作用及机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019
- [68] Ren B, Liu M, Ni J, et al. Role of selenoprotein F in protein folding and secretion: potential involvement in human disease. *Nutrients*, 2018, 10: 1619
- [69] Kumaraswamy E, Malykh A, Korotkov KV, et al. Structure-expression relationships of the 15-kDa selenoprotein gene. Possible role of the protein in cancer etiology. *J Biol Chem*, 2000, 275: 35540-7
- [70] Zheng X, Ren B, Li X, et al. Selenoprotein F knockout leads to glucose and lipid metabolism disorders in mice. *J Biol Inorg Chem*, 2020, 25: 1009-22
- [71] Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, et al. EPT1 (selenoprotein I) is critical for the neural development and maintenance of plasmalogen in humans. *J Lipid Res*, 2018, 59: 1015-26
- [72] Liu J, Rozovsky S. Membrane-bound selenoproteins. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23: 795-813
- [73] Ma C, Martinez-Rodriguez V, Hoffmann PR. Roles for selenoprotein I and ethanolamine phospholipid synthesis in T cell activation. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11174
- [74] Ma C, Hoffmann FW, Marciel MP, et al. Upregulated ethanolamine phospholipid synthesis via selenoprotein I is required for effective metabolic reprogramming during T cell activation. *Mol Metab*, 2021, 47: 101170
- [75] Polo A, Guariniello S, Colonna G, et al. A study on the structural features of SELK, an over-expressed protein in hepatocellular carcinoma, by molecular dynamics simulations in a lipid-water system. *Mol Biosyst*, 2016, 12: 3209-22
- [76] 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
- [77] Fredericks GJ, Hoffmann FW, Hondal RJ, et al. Selenoprotein K increases efficiency of DHHC6 catalyzed protein palmitoylation by stabilizing the acyl-DHHC6 intermediate. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 7: 4
- [78] Lu C, Qiu F, Zhou H, et al. Identification and characterization of selenoprotein K: an antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Lett*, 2006, 580: 5189-97
- [79] 陈平, 姜亮, 刘琼, 等. 硒蛋白M及其与重大疾病的关系. *化学进展*, 2013, 25: 479-87
- [80] Pitts MW, Reeves MA, Hashimoto AC, et al. Deletion of selenoprotein M leads to obesity without cognitive deficits. *J Biol Chem*, 2013, 288: 26121-34
- [81] Gong T, Hashimoto AC, Sasuclark AR, et al. Selenoprotein M promotes hypothalamic leptin signaling and thioredoxin antioxidant activity. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35: 775-87