



硒结合蛋白1的生物功能及其与疾病的关系*

贾义** 代杰 张亮亮 夏欢

(贵州医科大学化学生物学教研室, 贵阳 550025)

摘要 硒结合蛋白1 (SELENBP1) 是1989年发现的定位于细胞质和细胞核的一种结合硒原子的含硒蛋白质. 以往的研究表明, SELENBP1在高尔基体中蛋白质的转运、泛素化/去泛素化介导的蛋白质降解、硫代谢、调节缺氧诱导因子的稳定性等方面发挥着重要作用. 也与口臭、癌症、精神分裂症和肾损伤等疾病的发生发展密切相关. 本文对SELENBP1的生物功能及其与疾病关系的最新研究进展进行了综述和展望.

关键词 生物无机化学, 硒结合蛋白1, 蛋白质转运和降解, 硫代谢, 口臭, 癌症

中图分类号 O613.52, Q51, Q71

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0239

硒是哺乳动物和人体所必需的一种微量元素, 主要以硒代半胱氨酸的形式存在于蛋白质中, 硒的主要生物功能是通过硒蛋白实现的. 目前, 通过生物信息学和实验的方法已从人类基因组中发现了25种硒蛋白^[1]. 人体中硒蛋白的生物学功能主要分为3类^[2]: a. 甲状腺激素代谢, 如谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)、硫氧还蛋白还原酶 (TXNRD) 和甲状腺素脱碘酶 (DIO) 等; b. 抗氧化防御和氧化代谢, 如 TXNRD、DIO、硒蛋白 N (SelN)、硒蛋白 W (SelW) 和硒蛋白 R (SelR) 等; c. 免疫功能, 如 GPX. 目前, 大多数硒蛋白的生物学功能还不是很清楚. 人硒结合蛋白1 (selenium-binding protein 1, SELENBP1/SBP1/ hSP56/SBP56) 中的硒直接与蛋白质结合, 而硒蛋白中的硒以硒代半胱氨酸的形式存在. 有关 SELENBP1 的生物功能还知之甚少. 而这正是硒的生物无机化学的一个重要研究内容.

以往和最近的研究表明, SELENBP1 的生物功能包括: 参与高尔基体中蛋白质的转运、参与泛素化/去泛素化介导的蛋白质降解、参与硫代谢、调节缺氧诱导因子的稳定性等; 另外, SELENBP1 也与口臭、癌症、精神分裂症和肾损伤等疾病的发生发展密切相关.

1 硒结合蛋白1的结构

1.1 一级结构

SELENBP1 基因在1997年被克隆, 由于和小鼠 56 ku 硒结合蛋白 (mouse 56 ku selenium-binding protein, mSP56) 序列同源, 人 SELENBP1 也被称为 hSP56. SELENBP1 基因序列全长 1 668 bp, 开放阅读框长 1 419 bp, 编码 472 个氨基酸. 与 mSP56 序列相比, SELENBP1 序列包括全部的翻译区以及 5' 非翻译区的 15 个碱基和 3' 非翻译区的 234 个碱基. 该蛋白质的分子质量为 52.25 ku, 接近于 mSP56 的分子质量 52.36 ku, 在 SDS-PAGE 凝胶中分子质量为 56 ku^[3-5]. Beer 等^[6] 利用串联质谱和二维蛋白质印迹法在人肺中检测到了两种亚型的 SELENBP1, 其中与正常肺部相比, 酸性异构体 (457AA) 在肺腺癌中表达水平较低, 另有两种酸性更强的 SELENBP1 异构体仅在正常肺组织中观察到. 荧光原位杂交技术显示, 人 SELENBP1 基因

* 国家自然科学基金(21561006, 21867007), 贵州省科学技术基金(LH[2016]7372)和贵州省细胞与基因工程创新群体重大研究项目(KY[2016]031)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 0851-88174043, E-mail: jiayiyouxiang@163.com

收稿日期: 2018-08-31, 接受日期: 2018-11-05

定位于1号染色体q21-22^[3]. SELENBP1广泛分布于不同物种的组织和细胞中^[3-10], 人类、细菌和古细菌的系统发育树显示该蛋白质的序列具有很好的保守性^[7].

RNA印迹显示, mSP56在小鼠肝、肺、肾中表达水平最高, 其次是心脏, 在肠和脾中表达最低, 而在骨髓、肌肉和大脑中几乎不表达^[3]. SELENBP1在成人组织中具有最高的表达水平, 主要分布于肾、十二指肠、肝、肺和脑组织中, 在胎儿组织中主要表达于肝、肾、脾和心脏中; 成人中表达水平较低的组织有睾丸、脾和胸腺, 而胎儿组织中胃、胸腺和脑中表达水平较低^[7]. 细胞分级分离试验表明, mSP56定位于细胞质中, 为可溶性蛋白质^[4,5]. 细菌的SELENBP1为铜依赖型甲硫醇氧化酶(methanethiol oxidase, MTO), 定位于细菌细胞壁和细胞膜之间, 为可溶性周质酶^[6]. 免疫组化染色显示, 人的SELENBP1定位于细胞核和细胞质中^[4, 9-10].

1.2 高级结构

由于SELENBP1的结构与功能之间的关系是未知的, Costantini等^[13]于2011年对人SELENBP1进行了计算和实验研究. 结果表明, 圆二色谱检测结果和三维结构模拟相似, SELENBP1是一个具有一些环状区域的 α - β 蛋白, 由4个半胱氨酸(cysteines, Cys)残基组成2个二硫键, 其中3个Cys残基深埋在蛋白质结构的内部, 只有位于环状区的57位Cys残基暴露于溶剂中, 被带电和疏水性残基包围, 这与甲烷球菌(*M. vannielii*)^[14]的SELENBP1结构一致. 动力学模拟和Cys滴定表明, 57位Cys残基为功能残基, 有可能是硒的结合位点. 为了进一步研究57位Cys残基在SELENBP1中的作用, Yang等^[15]将Cys残基突变为甘氨酸残基(glycine, Gly), 并在人结肠癌细胞中表达. 结果显示, Cys残基的突变会导致SELENBP1的半衰期由63 h减少为45 h, 对亚硒酸盐的细胞毒性高度敏感, 且会导致线粒体的损伤. 上述研究结果表明57位Cys残基在SELENBP1中的重要作用. 在其他物种中的研究发现, 甲烷球菌SELENBP1硒的结合位点为59位Cys残基^[14]. 硒的结合形式是未知的, 因为在SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳中硒仍然结合在蛋白质中, 只有在极端pH条件下才会解离^[4]. 而拟南芥SELENBP1重组蛋白的体外研究表明21和22位Cys残基可以结合1个硒原子形成一种R-S-Se(II)-S-R型复合物^[9].

我们以嗜嗜热古菌*Sulfolobus tokodaii* (PDB ID: 2ECE)的SELENBP1为模板, 用NCBI数据库中编号为UniProtKB/Swiss-Prot: Q13228.2的人SELENBP1蛋白序列在SWISS-MODEL蛋白质同源建模服务器中构建了人SELENBP1的三维结构(图1), 其中57位Cys残基位于顶部的凹槽内, 以碳骨架形式呈现. PredictProtein预测该蛋白质的 α 螺旋为1.48%, β 折叠为34.75%, 卷曲或环为63.77%. 精确的三维结构则需要利用实验的方法进行测定.

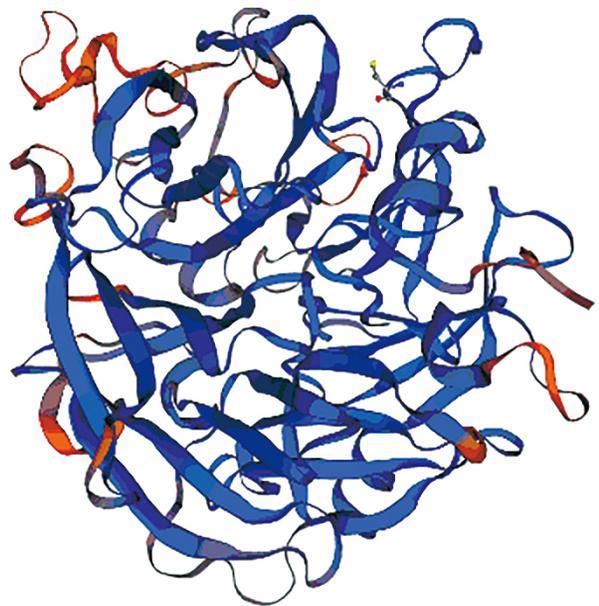


Fig. 1 Three dimensional structure of SELENBP1

图1 SELENBP1三维结构图

2 硒结合蛋白1的表达调控

大量研究发现, 癌细胞中SELENBP1蛋白和mRNA水平均显著下降^[12, 16]. 已确定SELENBP1在其5'非翻译区中含有2个CpG岛, 其中一个接近于启动子, 可以对SELENBP1启动子的调节产生影响. 最近研究表明, SELENBP1的表观遗传变化和表达减少之间存在着一定的关联. Yang等^[17]使用甲基化分析发现, SELENBP1表达水平减少与SELENBP1启动子的高甲基化相关, 且癌症组织中SELENBP1的甲基化水平明显高于正常组织中. 这些结果表明, 结肠癌中SELENBP1启动子的高甲基化可能是其表达减少的原因之一, 在几种结肠癌细胞系中也观察到了相似的结果. 另外, 体外研究

发现, SELENBP1 启动子的高甲基化会导致 SELENBP1 启动子转录活性的减少^[17]. 进一步研究显示, 用 5'-氮杂-2'-脱氧胞苷 (decitabine, DAC) 处理人结肠癌细胞可以逆转 SELENBP1 启动子甲基化并刺激其表达^[17]. 相反, 用甲基化抑制剂处理 A549 肺腺癌细胞不影响 SELENBP1 的表达^[6]. 在食管癌发展为腺癌中也观察到了 SELENBP1 启动子的高甲基化, 另外, 转录后机制似乎也可以调节 SELENBP1 蛋白水平, 如 SELENBP1 mRNA 的选择性剪切也可能会减少基因表达^[18].

为了研究 SELENBP1 是否受表观遗传修饰调控, 结肠癌细胞系 SW480、SW620 和 HT29 细胞经 DNA 脱甲基化试剂 (5-Aza-dC)、组蛋白去乙酰酶抑制剂 (TSA) 处理. 结果表明, TSA 单独处理 SW480 和 SW620 细胞后, SELENBP1 蛋白和 mRNA 水平均显著升高, 而 5-Aza-dC 单独处理 3 种细胞后, SELENBP1 蛋白和 mRNA 水平均没有发生显著变化. 两者联合处理后, 3 种细胞的 SELENBP1 mRNA 水平均显著升高, SW480 和 SW620 细胞的 SELENBP1 蛋白显著升高, 而 HT29 细胞的 SELENBP1 蛋白水平未发生显著变化. Jiang 等^[19] 认为, SELENBP1 蛋白的下调主要是由组蛋白去乙酰化引起.

总之, SELENBP1 蛋白的表达水平变化与 SELENBP1 启动子的甲基化水平、SELENBP1 mRNA 的选择性剪切和组蛋白的乙酰化水平相关.

3 硒结合蛋白1的生物功能

3.1 蛋白质转运

有关 SELENBP1 与蛋白质转运之间的关系研究很少. Elazar 等^[20] 从牛脑细胞质中纯化出一种具有重要转运活性的 56 ku 蛋白质, 对其 4 种蛋白酶降解肽的测序显示, 该蛋白质为胞质蛋白-SELENBP1. 在大肠杆菌中重组表达的 SELENBP1 也显示出了蛋白质转运活性, 体外实验表明亲和纯化的抗 SELENBP1 多克隆抗体可以特异性地抑制高尔基体的蛋白质运输. SELENBP1 主要定位于细胞质中, 只有大约 10% 与膜有关. 亚细胞分级分离实验表明, 该蛋白质与高尔基体外周膜有关. 只有一少部分 SELENBP1 与膜结合, 说明 SELENBP1 仅与高尔基体膜瞬时结合. 但是 SELENBP1 的蛋白质运输能力与其结合硒的能力无关. 该研究表明, SELENBP1 参与了高尔基体内蛋白质转运的后期阶

段, 即对接和融合^[20]. 由于高尔基体对于蛋白质加工和包装至关重要, 因此 SELENBP1 可能在调节蛋白质运输和分泌方面发挥重要作用.

3.2 蛋白质降解

酵母双杂交筛选表明, 与 von Hippel-Lindau 蛋白 (pVHL) 相互作用的去泛素化酶 1 (VDU1) 为 SELENBP1 的伴侣蛋白, 通过酵母双杂交分析和体外结合实验证实了 SELENBP1 和 VDU1 之间的相互作用^[21]. 最近发现, SELENBP1 也可以与 VDU2 结合^[22]. 共定位实验显示 SELENBP1 和 VDU1 共定位于 LNCaP 人前列腺癌细胞的核周区域. 全长的 VDU1 特异性地与结合硒的 SELENBP1 相互作用. 另外硒与 SELENBP1 的稳定结合, 与传统的含硒半胱氨酸的硒蛋白不同. 这些发现表明, SELENBP1 可能以依赖硒的方式在泛素化/去泛素化介导的蛋白质降解途径中发挥作用^[21].

3.3 硫代谢

甲硫醇 (methylmercaptan, MT, CH_3SH) 的产生和降解是硫的地球生物化学循环的主要途径. 在人体生理条件下, MT 有 3 种来源^[7, 23-24]: 肠道细菌合成含硫氨基酸、肠细胞中硫醇 S-甲基转移酶对 H_2S 的甲基化、人体内源性的甲硫氨酸的氨基转移途径. 在病理条件下^[7, 25], 由于 MT 被转化为二甲基硫醚 (dimethylsulfide, DMS, CH_3SCH_3), DMS 的水平增加可导致高浓度的二甲基亚砷和二甲基砷, 而参与这些转换的酶是未知的, 肠道细菌被认为参与了该转换过程. 有趣的是, 癌症患者会产生 MT 和 DMS 等主要的挥发性有机物. 肺癌和肝癌细胞系可以产生大量的 DMS, 且在肺癌组织中也有发现^[7].

在好氧细菌中, MT 可以被 MTO 降解. MTO 的遗传基础研究的很少. Bugg 等^[8] 首次在 DMS 降解细菌 *Hyphomicrobium sp. VS.* 中确定了 MTO 及其编码基因 (mtoX), MTO 是一个同源四聚体金属酶, 通过 ICP 质谱-氧合测定分析, 记录 MTO 处于静止、还原和氧化状态时 EPR 光谱的变化以及螯合实验对酶活性的影响, 确定 Cu 为 MTO 酶活性所必需. 研究发现, 其为可溶性周质酶, 是 SELENBP1 家族独特的一个成员, 与人 SELENBP1 在氨基酸水平上有 26% 的相似度, 许多细菌中与 mtoX 同源的基因都能够降解 DMS^[8]. 研究表明, MTO 广泛分布于环境中, 且在硫循环中起着关键的作用^[8]. Pol 等^[7] 通过对 5 例由血液中 DMS 水平升高引起的口臭患者的研究发现, SELENBP1

为人MTO,可催化甲硫醇转化为甲醛、 H_2S 和过氧化氢(H_2O_2)。进一步生物信息学分析显示,MTO广泛存在于生物圈中,包括人、黑猩猩、鼠、中华按蚊、鱼类、线虫、细菌和酵母等^[7-8]。

3.4 调节缺氧诱导因子的稳定性

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF1 α)参与了能量代谢和肿瘤血管的生成^[26],其 α 亚基在常氧条件下通过其羟基化脯氨酸残基与pVHL(E3泛素连接酶复合物的组分,介导靶蛋白的泛素化依赖性蛋白质降解)的相互作用迅速降解^[27]。在缺氧条件下,HIF-1 α 未被羟基化,从而使其免受羟基化pVHL介导的蛋白质降解。稳定的HIF-1 α 转移到细胞核中,通过与缺氧反应元件(hypoxia response elements, HREs)结合,可以激活许多细胞核基因,包括那些对细胞增殖、血管生成、糖酵解和红细胞生成有重要作用的基因^[28]。

最近研究发现,SELENBP1为HIF1 α 的靶基因^[29]。低氧条件下,高表达SELENBP1的前列腺癌细胞在不改变HIF1 α mRNA的情况下会显著减少HIF1 α 蛋白的表达,说明SELENBP1是HIF1 α 的负调节因子^[22]。而Fan等^[30]发现肝癌细胞经 H_2O_2 处理后,SELENBP1和HIF1 α 表达均增加,但SELENBP1基因沉默肝癌细胞经 H_2O_2 处理后HIF1 α 的表达并没有增加。进一步研究表明^[22],SELENBP1可以与pVHL相互作用蛋白VDU1和VDU2相结合,而VDU2可以通过其去泛素化活性稳定HIF-1 α ,导致缺氧反应基因表达的增加。说明SELENBP1与VDU1和(或)VDU2的结合可以调节HIF-1 α 的稳定性,但是需要进一步研究SELENBP1与VDU1和(或)VDU2的相互作用对于HIF-1 α 的调节是否必需,或者SELENBP1对HIF-1 α 的负调节对于抑制癌细胞的恶性特征是否必需。癌细胞中SELENBP1蛋白水平的显著下降^[12, 16]增加了HIF-1 α 的稳定性,而HIF-1 α 又参与了能量代谢和肿瘤血管的生成^[26],因此SELENBP1可以作为潜在的抗肿瘤基因产物。

3.5 与谷胱甘肽过氧化物酶的相互作用

谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, GPX1)是含硒代半胱氨酸的硒蛋白,是一种普遍表达的酶,使用谷胱甘肽作为还原剂,去除氢过氧化物,降低其对细胞的损伤,与癌症的风险和发展有关^[31]。而SELENBP1也与癌症的发生发展有关^[12, 16]。因此GPX1与SELENBP1之间的关系和相

互作用需要进一步的研究。

研究发现,通过转染过表达载体增加人结肠直肠癌或乳腺癌细胞中SELENBP1的水平可以导致GPX1酶活的减少,在相同细胞中,GPX1的表达增加会导致SELENBP1的转录和翻译抑制^[31]。通过免疫共沉淀和荧光共振能量转移测定了GPX1与SELENBP1的物理相互作用,发现SELENBP1与GPX1的硒部分相结合^[31]。Fan等^[30]也发现肝癌细胞经 H_2O_2 处理后,GPX1与SELENBP1可以形成特殊的小体,共定位于细胞核中。在小鼠肠上皮细胞和结肠直肠癌或乳腺癌细胞系中均观察到了硒对GPX1和SELENBP1的影响,GPX1水平以剂量依赖性增加,与SELENBP1水平的减少呈负相关。这些结果显示了两种不同含硒蛋白质之间的相互作用,可以增强对硒和硒蛋白在人类癌症发生过程中的作用和机制的理解^[31]。在前列腺癌患者的前列腺组织中也观察到了GPX酶活与SELENBP1水平呈负相关^[32]。在肝癌细胞系中发现,SELENBP1在不改变GPX1蛋白质表达的情况下可以显著抑制GPX1的活性,临床样本中的研究发现SELENBP1表达降低和GPX1活性增加与肝癌患者的血管浸润有关。Olbrich等^[7]发现SELENBP1是一种可以催化产生 H_2O_2 的MTO,而 H_2O_2 可以被GPX1酶促转化,这可以揭示GPX1与SELENBP1之间的相互作用,两种酶的失调都可能导致局部 H_2O_2 浓度的失衡。而 H_2O_2 浓度必须加以控制,因为它在氧化损伤和细胞信号中都具有双重作用。

4 硒结合蛋白1与疾病的关系

4.1 SELENBP1与口臭

MT是一种具有低气味阈值的恶臭气体,在极低浓度下仍然可以被人的鼻子感觉到,它是引起人体口臭的主要挥发性含硫化合物之一。引起人体口臭的主要化合物还包括硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)和DMS^[7, 33]。口臭的来源可以是口内或口外^[34-36],最常见的是口内口臭,由位于舌背或牙龈和牙周裂缝中的革兰氏阴性菌产生的MT和 H_2S 引起。口外口臭在一般人群中的患病率为0.5%~3%,但是原因还不是很清楚,影响鼻子、鼻窦、扁桃体和食道的一些条件可引起口外口臭,但是有些人的口外口臭是血源性的。血源性口臭中最常见的恶臭化合物是DMS。研究发现SELENBP1中的双等位基因突变是新型常染色体-隐性恶臭综合征的根本原因^[7]。SELENBP1为人MTO,可催化甲硫醇转化

SELENBP1 的硒原子或酪氨酸磷酸化有关^[39]. 但还需要有直接的证据证明这一点. 癌症在发生发展过程中 SELENBP1 表达量不断减少^[12]、SELENBP1 与 VDU1/VDU2 形成的蛋白质复合物减少、或 VDU1/VDU2 从复合物中解离、协同 ROS 增强 HIF-1 α 的稳定性, 促进^[28] 癌症发展所需的糖酵解、血管生成、迁移和组织浸润等的发生. 同时, SELENBP1 的减少也会促进癌细胞的迁移^[12], 但详细的机理不是很清楚. 癌细胞中 SELENBP1 的表达增加可以减少 HIF-1 α 的表达^[22], SELENBP1 的表达减少与其启动子高甲基化和组蛋白去乙酰化有关^[17, 19], 而是否与 HIF-1 α 的表达增加有关还需要进一步研究. 另外, SELENBP1 的表达减少会使得癌症组织中 MT 和 DMS 水平升高^[7], 也会提高 GPX1 的活性^[31-32], 清除癌细胞的活性氧 (包括 SELENBP1 催化产生的 H₂O₂), 以保证活性氧的水平不会升高到杀伤癌细胞的浓度而又可以促进 HIF-1 α 的稳定. SELENBP1 表达减少和 GPX1 活性升高有利于血管浸润的发生^[30]. 而癌细胞中 SELENBP1 表达减少在高尔基体参与的蛋白质转运和分泌中的作用以及 SELENBP1 和 GPX1 形成的小体共定位于细胞核^[30] 中的作用是未知的. 总之, SELENBP1、GPX1 和 HIF-1 α 均参与了癌症的发生发展, 通过增加 SELENBP1 的表达和降低 HIF-1 α 的稳定性均可以起到抑制癌症发展的作用.

4.3 SELENBP1 与精神分裂症

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 具有重要的遗传基础, 但是它的生物学基础在很大程度上仍然是未知的, 发病早期尝试分析血液和死亡后检测脑中特定神经化学物质的表达, 有可能发现几个有希望的候选危险基因, 但最终无法证实. 微阵列技术有望识别 SZ 的风险因素, 但由于研究之间的方法学差异和 I 型推断误差的高风险, 尚未产生广泛可重复的结果.

Tsuang 等^[40] 使用统计学和生物信息学的方法限制假阳性, 建立了保守分析的方法并解释了 SZ 患者背外侧前额叶皮质的基因表达数据. 比较了脑与单独的 SZ 患者样本外周血细胞的基因表达谱, 以确定在组织和群体中可以推广的疾病相关基因, 并进一步证实了血液基因的表达用于检测有效的 SZ 生物标志物. 结果在大脑中发现了 177 个假定的 SZ 风险基因, 其中 28 个映射到连锁的染色体位点, 在血液中鉴定出 123 种 SZ 生物标志物, 其中 6 种 (BTG1、GSK3A、HLA - DRB1、HNRPA3、

SELENBP1 和 SFRS1) 和大脑中有相应的差异表达, 并且验证了最强 SZ 生物标志物 SELENBP1 在血液和大脑神经元、胶质细胞中的差异表达, 即 SELENBP1 在 SZ 患者的血液和大脑中显著上调. 通过对 34 名 SZ 患者的背外侧前额叶皮质 (dlPFC), 33 名双相情感障碍患者 (包括 20 名患有精神病史的患者) 和 34 名正常对照受试者的 mRNA 进行实时荧光定量 PCR 检测, 结果表明 SELENBP1 mRNA 在 SZ 患者大脑中比对照组上调, 此外, SELENBP1 基因表达与精神病诊断存在强烈正相关^[41]. SELENBP1 的升高在 SZ 患者大脑中的特征可能是一致的, 这一发现可能成为诊断跨越精神病界限的一些共性的基础. Overall 等^[42] 进一步研究发现, 升高的 SELENBP1 mRNA 广泛存在于 SZ 患者的整个前额皮质中, 并且证实这种变化是 SZ 的一致特征而不是简单的药物效应. 在健康志愿者血液中血红蛋白的分子伴侣研究中发现, SELENBP1 参与了血红蛋白和血影蛋白的相互作用^[43]. Ogasawara 等^[44] 则从 SZ 患者血液红细胞中分离到了 argpyrimidine 修饰的 56 ku 蛋白, 经液相质谱联用鉴定该蛋白质为 SELENBP1. 总之, SELENBP1 的表达升高与 SZ 存在一定的关联, 可以通过血液中 SELENBP1 的检测提供 SZ 发病的早期识别、干预和预防工作. 未来的研究应该利用基于 DNA 的方法和 SELENBP1 作用的分子机制, 以深入了解其对 SZ 和精神病症状的影响.

4.4 SELENBP1 与肾损伤

有关肾损伤与 SELENBP1 关系的研究最早报道于 2005 年. 通过器官移植治疗肾功能衰竭的患者非常成功. 尽管目前的免疫抑制剂能够改善短期移植物的存活率, 但大多数移植物最终由于慢性移植肾肾病 (chronic allograft nephropathy, CAN) 而丧失. CAN 的分子机制知之甚少, 平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 通过促进内膜增厚和血管腔变窄而在 CAN 的发病机制中起着主要作用. Hamawy 等^[39] 的研究发现, 与蛋白质运输和分泌有关的蛋白质 SELENBP1 主要定位于 SMC. SELENBP1 在体内呈高度的酪氨酸磷酸化. 在具有 CAN 的猴肾同种异体移植物中, 在血管 SMC 中 SELENBP1 不表达或高度下调. 相反, SMC α 肌动蛋白在相同同种异体移植物的血管 SMC 中高度表达, 表明 SELENBP1 的减少不是由于 SMC 蛋白的全面减少导致的. 进一步研究发现, 在 CAN 发病机制中涉及的 4 种生长因子中, 只有 TGF- β 阻断了

SELENBP1 的表达, 因此 TGF- β 可以调节 CAN 中 SELENBP1 的表达. Kim 等^[45] 以大鼠为研究对象, 利用蛋白质组学鉴定和量化涉及肾毒性的潜在非侵入性生物标志物, 发现在重金属暴露导致肾损伤后尿液中的 SELENBP1 显著增加. 在肾近端小管中 SELENBP1 被显著诱导表达, 并且在 HgCl₂ 暴露后其在受损细胞膜中的表达水平升高. 在使用 NRK-52E 细胞的体外实验中发现, SELENBP1 在肾毒性处理后分泌到了培养基中. 在小鼠^[46] 和植物^[47] 中的研究也发现, SELENBP1 的表达与氧化应激或重金属相关的解毒过程紧密相关. 说明 SELENBP1 参与了肾损伤的解毒过程. 因此, SELENBP1 可用作肾损伤的敏感的早期诊断生物标志物. Kim 等^[48] 在急性肾损伤患者的尿液中检测到了 SELENBP1, 但在正常受试者中未检测到. 此外, 尿液 SELENBP1 的检测水平比急性肾损伤患者中的另一种基于尿蛋白的生物标志物 KIM-1 的水平更明显, 表明尿 SELENBP1 可以作为检测急性肾损伤的敏感生物标志物.

5 总结与展望

虽然有关 SELENBP1 的生物功能及其与疾病发生发展的关系已有一定的报道, 但其作用机理还不是很清楚, 仍有很多问题需要深入研究.

a. 目前有关 SELENBP1 的三维结构只报道了 X-Ray 技术测定的超嗜热古菌 (*S. tokodaii*) 和 NMR 技术测定的甲烷球菌 (*M. vannielii*) 中 SELENBP1 的结构, 而人 SELENBP1 的三维结构只是 Raucci 等^[13] 进行了三维结构模拟和动力学模拟, 人 SELENBP1 三维结构的测定可以确定硒原子与 SELENBP1 的结合形式, 确定其发挥功能的活性中心, 对于理解硒原子在其发挥生物学功能和疾病发生发展中的作用至关重要.

b. 研究表明 SELENBP1 可以与 VDU1、VDU2 或 GPX1 结合发挥生物功能, 但在蛋白质相互结合过程中 SELENBP1 的硒原子和酪氨酸磷酸化是否发挥一定的功能, 需要利用定点突变等方法结合蛋白质复合物的精确三维结构进行深入的研究.

c. 在 SELENBP1 与疾病关系的研究中发现, SELENBP1 与口臭的关系是由于 SELENBP1 参与了 MT 的代谢过程, 铜是细菌 *Hyphomicrobium sp. VS.* SELENBP1 的活性中心, 但是其他物种, 尤其是人 SELENBP1 的活性中心仍然是未知的. 在癌症中 SELENBP1 表达降低, 而在精神分裂症和肾损

伤中 SELENBP1 表达升高, 这只是表面现象. SELENBP1 在癌症、精神分裂症和肾损伤中的作用机理则需要深入的研究.

d. SELENBP1 是一个细胞骨架相关的蛋白质. SELENBP1 与细胞骨架相关蛋白质的相互作用及其在细胞骨架中功能的深入研究有助于深入理解其对癌细胞增殖、迁移和凋亡的调节.

参 考 文 献

- [1] Kryukov G V, Castellano S, Novoselov S V, *et al.* Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, **300**(5624): 1439-1443
- [2] Fairweather-Tait S J, Bao Y, Broadley M R, *et al.* Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2011, **14**(7): 1337-1383
- [3] Chang P W, Tsui S K, Liew C, *et al.* Isolation, characterization, and chromosomal mapping of a novel cDNA clone encoding human selenium binding protein. *J Cell Biochem*, 1997, **64**(2): 217-224
- [4] Bansal M P, Oborn C J, Danielson K G, *et al.* Evidence for two selenium-binding proteins distinct from glutathione peroxidase in mouse liver. *Carcinogenesis*, 1989, **10**(3): 541-546
- [5] Bansal M P, Mukhopadhyay T, Scott J, *et al.* DNA sequencing of a mouse liver protein that binds selenium: implications for selenium's mechanism of action in cancer prevention. *Carcinogenesis*, 1990, **11**(11): 2071-2073
- [6] Chen G, Wang H, Miller C T, *et al.* Reduced selenium-binding protein 1 expression is associated with poor outcome in lung adenocarcinomas. *J Pathol*, 2004, **202**(3): 321-329
- [7] Pol A, Renkema G H, Tangerman A, *et al.* Mutations in SELENBP1, encoding a novel human methanethiol oxidase, cause extraoral halitosis. *Nat Genet*, 2018, **50**(1): 120-129
- [8] Eyice Ö, Myronova N, Pol A, *et al.* Bacterial SBP56 identified as a Cu - dependent methanethiol oxidase widely distributed in the biosphere. *ISME J*, 2017, **12**(1): 145-160
- [9] Schild F, Kieffer-Jaquinod S, Palencia A, *et al.* Biochemical and biophysical characterization of the selenium-binding and reducing site in *Arabidopsis thaliana* homologue to mammals selenium-binding protein 1. *J Biol Chem*, 2014, **289**(46): 31765-31776
- [10] Wu C L, Zhang W B, Mai K S, *et al.* Molecular cloning, characterization and mRNA expression of selenium-binding protein in abalone (*Haliotis discus hannai* Ino): Response to dietary selenium, iron and zinc. *Fish Shellfish Immunol*, 2010, **29**(1): 117-125
- [11] Li T, Yang W, Li M, *et al.* Expression of selenium-binding protein 1 characterizes intestinal cell maturation and predicts survival for patients with colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*, 2008, **52**(11): 1289-1299
- [12] Yang W, Diamond A M. Selenium-binding protein 1 as a tumor suppressor and a prognostic indicator of clinical outcome. *Biomark Res*, 2013, **1**(1): 15

- [13] Raucci R, Colonna G, Guerriero E, *et al.* Structural and functional studies of the human selenium binding protein-1 and its involvement in hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1814**(4): 513-522
- [14] Suzuki M, Lee D Y, Inyama N, *et al.* Solution NMR structure of selenium-binding protein from *Methanococcus vannielii*. *J Biol Chem*, 2008, **283**(38): 25936-25943
- [15] Ying Q, Ansong E, Diamond A M, *et al.* A critical role for cysteine 57 in the biological functions of selenium binding protein-1. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(11): 27599-27608
- [16] Wang Y, Fang W, Huang Y, *et al.* Reduction of selenium-binding protein 1 sensitizes cancer cells to selenite *via* elevating extracellular glutathione: a novel mechanism of cancer-specific cytotoxicity of selenite. *Free Radic Biol Med*, 2015, **79**: 186-196
- [17] Pohl N M, Tong C, Fang W, *et al.* Transcriptional regulation and biological functions of selenium-binding protein 1 in colorectal cancer *in vitro* and *in nude* mouse xenografts. *Plos One*, 2009, **4**(11): e7774
- [18] Silvers A L, Lin L, Bass A J, *et al.* Decreased selenium-binding protein 1 in esophageal adenocarcinoma results from posttranscriptional and epigenetic regulation and affects chemosensitivity. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**(7): 2009-2021
- [19] Wang N, Chen Y, Yang X, *et al.* Selenium-binding protein 1 is associated with the degree of colorectal cancer differentiation and is regulated by histone modification. *Oncol Rep*, 2014, **31**(6): 2506-2514
- [20] Porat A, Sagiv Y, Elazar Z. A 56-kDa selenium-binding protein participates in intra-Golgi protein transport. *J Biol Chem*, 2000, **275**(19): 14457-14465
- [21] Jeong J Y, Wang Y, Sytkowski A J. Human selenium binding protein-1 (hSP56) interacts with VDU1 in a selenium-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **379**(2): 583-588
- [22] Jeong J Y, Zhou J R, Gao C, *et al.* Human selenium binding protein-1 (hSP56) is a negative regulator of HIF-1 α and suppresses the malignant characteristics of prostate cancer cells. *BMB Rep*, 2014, **47**(7): 411-416
- [23] Blom H J, Tangerman A. Methanethiol metabolism in whole blood. *J Lab Clin Med*, 1988, **111**(6): 606-610
- [24] Walker V, Mills G A, Fortune P M, *et al.* Neonatal encephalopathy with a pungent body odour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997, **77**(1): F65-F66
- [25] Engelke U F, Tangerman A, Willemsen M A, *et al.* Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one-dimensional ^1H and two-dimensional ^1H - ^{13}C NMR. *NMR Biomed*, 2005, **18**(5), 331-336
- [26] Carmeliet P, Dor Y, Herbert J M, *et al.* Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*, 1998, **394**(6692): 485-490
- [27] Ivan M, Kondo K, Yang H, *et al.* HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O $_2$ sensing. *Science*, 2001, **292**(5516): 464-468
- [28] Semenza G L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003, **3**(10): 721-732
- [29] Scortegagna M, Martin R J, Kladney R D, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 alpha suppresses squamous carcinogenic progression and epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*, 2009, **69**(6): 2638-2646
- [30] Huang C, Ding G, Gu C, *et al.* Decreased selenium-binding protein 1 enhances glutathione peroxidase 1 activity and downregulates HIF - 1 α to promote hepatocellular carcinoma invasiveness. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(11): 3042-3053
- [31] Fang W, Goldberg M L, Pohl N M, *et al.* Functional and physical interaction between the selenium-binding protein 1 (SBP1) and the glutathione peroxidase 1 selenoprotein. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(8): 1360-1366
- [32] Jerome-Morais A, Wright M E, Liu R, *et al.* Inverse association between glutathione peroxidase activity and both selenium-binding protein 1 levels and gleason score in human prostate tissue. *Prostate*, 2012, **72**(9): 1006-1012
- [33] Tangerman A, Winkel E G. The portable gas chromatograph OralChroma: a method of choice to detect oral and extraoral halitosis. *J Breath Res*, 2008, **2**(1): 017010
- [34] Tangerman A, Winkel E G. Intra- and extraoral halitosis: finding of a new form of extraoral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide. *J Clin Periodontol*, 2007, **34**(9): 748-755
- [35] Tangerman A, Winkel E G. Extraoral halitosis: an overview. *J Breath Res*, 2010, **4**(1): 017003
- [36] Harvey-Woodworth C N. Dimethylsulphidemia: the significance of dimethyl sulphide in extraoral, blood borne halitosis. *Br Dent J*, 2013, **214**(7): E20
- [37] Zhao C, Zeng H, Wu R T, *et al.* Loss of selenium-binding protein 1 decreases sensitivity to clastogens and intracellular selenium content in HeLa cells. *Plos one*, 2016, **11**(7): e0158650
- [38] Miyaguchi K. Localization of selenium-binding protein at the tips of rapidly extending protrusions. *Histochem Cell Boil*, 2004, **121**(5): 371-376
- [39] Torrealba J R, Colburn M, Golner S, *et al.* Selenium-binding protein 1 in smooth muscle cells is downregulated in a rhesus monkey model of chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant*, 2005, **5**(1): 58-67
- [40] Glatt S J, Everall I P, Kremen W S, *et al.* Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENBP1 up-regulation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(43): 15533-15538
- [41] Kanazawa T, Chana G, Glatt S J, *et al.* The utility of SELENBP1 gene expression as a bio-marker for major psychotic disorders: replication in schiz-ophrenia and extension to bipolar disorder with psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, **147B**(6): 686-689
- [42] Udawela M, Money T T, Neo J, *et al.* SELENBP1 expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2015, **5**(8): e615
- [43] Basu A, Chakrabarti A. Hemoglobin interacting proteins and implications of spectrin hemoglobin interaction. *J Proteomics*,

- 2015, **128**: 469-475
- [44] Ishida Y I, Kayama T, Kibune Y, *et al.* Identification of an argpyrimidine-modified protein in human red blood cells from schizophrenic patients: a possible biomarker for diseases involving carbonyl stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **493**(1): 573-577
- [45] Lee E K, Shin Y J, Park E Y, *et al.* Selenium-binding protein 1: a sensitive urinary biomarker to detect heavy metal-induced nephrotoxicity. *Arch Toxicol*, 2017, **91**(4): 1635-1648
- [46] Jamba L, Nehru B, Bansal M P. Redox modulation of selenium binding proteins by cadmium exposures in mice. *Mol Cell Biochem*, 1997, **177**(1-2): 169-175
- [47] Valassakis C, Livanos P, Minopetrou M, *et al.* Promoter analysis and functional implications of the selenium binding protein (SBP) gene family in *Arabidopsis thaliana*. *J Plant Physiol*, 2018, **224-225**: 19-29
- [48] Kim K S, Yang H Y, Song H, *et al.* Identification of a sensitive urinary biomarker, selenium-binding protein 1, for early detection of acute kidney injury. *J Toxicol Environ Health A*, 2017, **80**(9): 453-464

Biological Functions of Selenium-binding Protein 1 and Its Relationship With Diseases*

JIA Yi**, DAI Jie, ZHANG Liang-Liang, XIA Huan

(Department of Chemical Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

Abstract Selenium-binding protein 1 (SELENBP1) is a selenium-containing protein localized in the cytoplasm and nucleus discovered in 1989. Previous studies have shown that SELENBP1 plays an important role in protein transport in Golgi, ubiquitination / deubiquitination-mediated protein degradation, sulfur metabolism, and regulation the stability of hypoxia-inducible factor (HIF). It is also closely related to the development of diseases such as halitosis, cancer, schizophrenia and kidney damage. In this paper, the recent research progress on the biological function of SELENBP1 and its relationship with disease is reviewed and prospected.

Key words bioinorganic chemistry, selenium-binding protein 1, protein transport and degradation, sulfur metabolism, halitosis, cancer

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0239

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (21561006, 21867007), Foundation of Science and Technology of Guizhou Province (LH [2016] 7372) and Cell and Gene Engineering Innovative Research Groups of Guizhou Province (KY [2016]031).

** Corresponding author.

Tel: 86-851-88174043, E-mail: jiayiyouxian@163.com

Received: August 31, 2018; Accepted: November 5, 2018