

# 内质网硒蛋白与阿尔茨海默症

贾师政 宋国丽\*

(深圳大学生命与海洋科学学院, 深圳 518060)

**摘要** 硒是哺乳动物必需的一种微量营养元素, 主要以硒代半胱氨酸的形式存在于各种硒蛋白中, 硒的生物学功能主要通过硒蛋白来实现。在已发现的25种哺乳动物硒蛋白中有7种位于内质网, 分别为硒蛋白F(SELENOF)、II型脱碘酶(DIO2)、硒蛋白M(SELENOKM)、硒蛋白T(SELENOT)、硒蛋白K(SELENOK)、硒蛋白S(SELENOS)和硒蛋白N(SELENON)。这些蛋白的缺失会严重影响内质网的功能, 诱导内质网应激的发生。近年的研究发现, 阿尔茨海默病中的神经系统损害与内质网功能及应激异常密切相关, 这提示, 内质网硒蛋白可能与阿尔茨海默病的发生、发展有关。该文主要对内质网硒蛋白与阿尔茨海默症之间的关系展开综述。

**关键词** 内质网硒蛋白; 内质网应激反应; 阿尔茨海默症

## Endoplasmic Reticulum-Resident Selenoproteins and Alzheimer's Disease

Jia Shizheng, Song Guoli\*

(College of Life Sciences and Oceanography, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

**Abstract** Selenium is an essential micronutrient in mammals. The major biological form of this micronutrient is selenocysteine that is present in the active sites of selenoproteins. Until now, 25 selenoproteins are found in humans. Among these selenoproteins, 7 selenoproteins have been identified as the residents of endoplasmic reticulum (ER). They are 15 kDa selenoprotein (SELENOF), type 2 iodothyronine deiodinase (DIO2), selenoprotein M, T, K, S and N. The absence or dysfunction of these selenoproteins in the endoplasmic reticulum can severely affect the function of the endoplasmic reticulum and induce the occurrence of endoplasmic reticulum stress (ERS). It has been shown that ERS is involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. This article reviews the relationships between endoplasmic reticulum-resident selenoproteins and Alzheimer's disease.

**Keywords** endoplasmic reticulum-resident selenoproteins; endoplasmic reticulum stress; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种破坏性的神经退行性疾病, 是老年人中最常见的痴呆类型<sup>[1]</sup>。AD在临床主要表现为认知障碍, 其典型的神经病理学标志为: 大脑皮层和海马区淀粉样蛋白( $\text{amyloid } \beta, \text{A}\beta$ )聚集形成的老年斑、过度磷酸化的Tau蛋白聚集形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)以及神经元缺失。A $\beta$ 、Tau蛋白的神

经毒性作用被认为在AD的病理进程中起着主要作用。近年来的研究认为, 这两种病理性蛋白的产生与内质网(endoplasmic reticulum, ER)有密切联系。内质网是细胞内合成和折叠分泌蛋白和膜蛋白的细胞器。ER内未正确折叠蛋白质含量的增加会诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的发生<sup>[2]</sup>。ERS被认为与AD的病理发生、病程进展密切

收稿日期: 2018-08-01 接受日期: 2018-12-21

\*通讯作者。Tel: 13794479736, E-mail: lilys@szu.edu.cn

Received: August 1, 2018 Accepted: December 21, 2018

\*Corresponding author. Tel: +86-13794479736, E-mail: lilys@szu.edu.cn

网络出版时间: 2019-02-26 11:05:37 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.q.20190226.1105.002.html>

相关<sup>[3]</sup>。A $\beta$ 是从淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)上酶切下来的小肽,这一过程可在ER中进行。APP属于I型跨膜蛋白,在正常情况下,内质网内分子伴侣蛋白BiP可与APP结合,抑制A $\beta$ 的产生。而ERS的应答异常时,BiP等分子伴侣表达减少,导致A $\beta$ 产生增加<sup>[4]</sup>。同时ERS诱导剂毒胡萝卜素可以促进Tau蛋白的Thr231、Ser262和Ser396位点磷酸化<sup>[5]</sup>。神经元中ERS的长期激活,会引发神经细胞一系列形态、生理功能的变化,如Ca<sup>2+</sup>稳态改变,过氧化物增多;并激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),引起下游一系列凋亡信号分子的表达,最终促进神经细胞的凋亡,加重AD病理变化,导致认知障碍<sup>[6]</sup>。硒是哺乳动物必需的微量元素,主要以硒代半胱氨酸(Sec)的形式存在于各种硒蛋白中,并以硒蛋白的形式参与许多生理功能。在已知的哺乳动物25种硒蛋白中,有7种定位于内质网。据报道,内质网硒蛋白在调节ERS过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。由于AD的神经系统损害与ERS的密切关系,提示我们内质网硒蛋白可能与AD的发生、发展具有一定的联系。该文主要对内质网硒蛋白与AD的关系展开论述。

内质网硒蛋白可以分为两类:(1)含硫氧还蛋白样折叠的内质网硒蛋白,(2)Sec残基均在C-端的内质网硒蛋白。

## 1 含硫氧还蛋白样折叠的内质网硒蛋白

### 1.1 SELENOM

硒蛋白M(SELENOM)是一种硫氧还蛋白样内质网驻留蛋白<sup>[8]</sup>。硫氧还蛋白折叠是多种酶共有的结构基序,活性位点由半胱氨酸和1~2个氨基酸隔开的硒代半胱氨酸组成<sup>[9]</sup>。研究表明,SELENOM可能参与调控氧化应激和金属离子的内稳态。RNAi沉默SELENOM可以降低对虾鳃中的过氧化物酶活性<sup>[10]</sup>。而在大鼠中过表达人的SELENOM会导致抗氧化酶的活性显著性增加<sup>[11]</sup>。在小鼠的原代神经元中过表达SELENOM会降低过氧化氢诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加和细胞凋亡;反之,敲低硒蛋白M可以导致ROS和细胞凋亡率增加,表明SELENOM可能在防止大脑的氧化损伤方面发挥重要作用<sup>[12]</sup>。此外,SELENOM的结构中含有一个CxxU序列,能与Zn<sup>2+</sup>、Cd<sup>2+</sup>和Hg<sup>2+</sup>等金属离子结合,因此,SELENOM可能通过与Zn<sup>2+</sup>和Cu<sup>2+</sup>等离子的竞

争性配位结合来维持这些微量金属离子的内稳态。金属离子的体内失衡和分布改变是多种神经退行性疾病和衰老的共同特征<sup>[13]</sup>。Fe<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>和Cu<sup>2+</sup>在皮层和海马中特异性地富集,这也是NFT聚集的区域<sup>[14]</sup>。研究发现,Fe<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>和Cu<sup>2+</sup>与A $\beta$ 的相互作用可以促进A $\beta$ 寡聚体形成,增加A $\beta$ 毒性<sup>[15]</sup>。磷酸化的Tau在形成NFT的过程也受到Fe<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>和Cu<sup>2+</sup>等金属离子内稳态的影响<sup>[16]</sup>。SELENOM可以抑制Zn<sup>2+</sup>-A $\beta$ 42诱导的神经毒性和细胞内ROS的产生<sup>[17]</sup>。此外,转染SELENOM或SELENOM突变体都可以直接抑制细胞内A $\beta$ 的聚集<sup>[18]</sup>。转基因大鼠中通过硒诱导转染的SELENOM过表达,可以激活ERK通路,进而抑制 $\beta$ / $\gamma$ 分泌酶介导的A $\beta$ <sub>1-42</sub>的产生,同时还可降低Tau的磷酸化<sup>[19]</sup>。因此,除了通过抗氧化应激和调控金属离子平衡外,SELENOM还可能直接影响AD病理,从而在AD病理进程中发挥着重要作用。

### 1.2 SELENOT

硒蛋白T(SELENOT)也是一种ER相关的氧化还原蛋白。人SELENOT蛋白由195个氨基酸组成,分子量约为22 kDa,有两个Trx样折叠模序 $\beta\alpha\beta$ 和 $\beta\beta\alpha$ , $\beta\alpha\beta$ 里有一个CxxU氧化还原模序,这两个Trx样折叠模序被一个疏水的 $\alpha$ 螺旋(87~102号氨基酸序列)分割开,该螺旋可能是SELENOT与内质网结合所必需的<sup>[7]</sup>。研究发现,SELENOT可能参与调控神经发育、神经保护和氧化应激。在脑发育期间,SELENOT在增殖和分化的神经元前体中表达水平较高<sup>[20]</sup>。敲除SELENOT基因可以导致胚胎死亡<sup>[21]</sup>。条件性敲除小鼠神经细胞中SELENOT基因,出生第7天的小鼠表现出大脑结构,包括海马、小脑和大脑皮层体积减少,并出现多动的行为学现象;在成年期小鼠中则表现为脑功能障碍<sup>[22]</sup>。在SH-SY5Y细胞中,SELENOT表现出类似硫氧还蛋白还原酶的活性,它的沉默和过表达均显著影响氧化应激和细胞存活。检测发现,帕金森病患者脑内SELENOT表达量显著性增加;而在小鼠脑内条件敲除SELENOT会增加其对神经毒素的敏感性<sup>[23]</sup>。此外,SELENOT能促进垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)在神经细胞中的表达,而敲除PACAP会促进SELENOT的表达<sup>[20]</sup>。PACAP是一种在中枢和外周神经系统中广泛分布的神经肽,具有调节神经传递、神经内分泌、免疫应答和神经发育等重要作用<sup>[24]</sup>。PACAP通过提高胞内cAMP和Ca<sup>2+</sup>

流, 提高SELENOT表达水平; 而SELENOT也参与调节Ca<sup>2+</sup>稳态, SELENOT的沉默会抑制PACAP诱导的Ca<sup>2+</sup>动员, 而SELENOT过表达会提高细胞内Ca<sup>2+</sup>水平<sup>[25]</sup>。因而推测, SELENOT可能通过影响PACAP相关通路, 从而发挥其在保护神经、调节钙稳态等方面的作用。在成体内分泌器官或损伤的大脑中, SELENOT还可通过影响ER氧化还原循环控制体内平衡和代谢细胞的活性<sup>[26]</sup>。它可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡, 保护心肌细胞免受缺血/再灌注损伤<sup>[27]</sup>。因此, SELENOT在抗氧化、维持钙稳态、保护神经元以及维持脑功能方面发挥着重要的作用, 推测其可能对AD的病理进程发挥直接或间接的影响。

### 1.3 SELENOF

SELENOF是位于内质网腔中的一种硒蛋白, 由于其分子量大小约为15 kDa, 因此曾被命名为15KD硒蛋白。人源SELENOF由165个氨基酸组成, 在脑、前列腺、精巢、肝脏和肾脏等组织中高表达。与其他内质网硒蛋白不同, SELENOF多肽序列上并不含有内质网的驻留信号。SELENOF的N-端有一个内质网信号肽, 该信号肽在蛋白进入内质网后被裂解。此外, SELENOF的N-端还有一个明显的富含半胱氨酸(Cys)结构域, 可与UDP-葡萄糖糖蛋白葡萄糖基转移酶(UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase, UGGT)以1:1的形式紧密结合, 从而得以停留在内质网腔。UGGT是一种内质网分子伴侣蛋白。SELENOF和UGGT紧密结合后, 成为钙联接蛋白(calnexin, CNX)循环的重要组成部分, 参与糖蛋白折叠的质量控制。在胚胎成纤维细胞中敲除SELENOF, 靶向糖蛋白的ER高尔基体转运被延迟, 表明SELENOF参与蛋白质的氧化还原质量控制<sup>[28]</sup>。抑制SELENOF会导致错误折叠蛋白的增加, ERS的异常应答, 同时分子伴侣BiP等表达受到抑制, 进而促进A $\beta$ 产生增加<sup>[4]</sup>。在内质网应激条件下, SELENOF表达水平上调。这与自噬相关蛋白LC3表达趋势相似, 表明SELENOF可能也参与了细胞应激状态下的保护机制, 促进细胞存活<sup>[29]</sup>。SELENOF在细胞内参与了错误折叠蛋白的产生和清除, 抵抗细胞凋亡, 并且在脑中的表达量较高, 因此, SELENOF对AD的病理进程具有直接的影响。

### 1.4 DIO2

II型脱碘酶(type 2 iodothyronine deiodinase, DIO2)是目前研究得最清楚的内质网硒蛋白, 能够促

进甲状腺激素(thyroid hormones, TH)的活化。DIO2能够催化总甲状腺素(T4)以细胞特异性方式脱碘转化为生物活性形式的三碘甲状腺氨酸(T3), 并能催化逆T3(rT3)的单脱碘反应<sup>[30]</sup>。而TH在脑组织发育过程中起着重要的作用, 有促进组织分化、生长与发育成熟的作用, 对脑的发育尤为重要。在发育的关键期, 短暂的TH缺乏即可导致生长发育延迟、脑发育损伤、认知障碍和智力缺陷, 造成不可逆的中枢神经系统损伤<sup>[31]</sup>。TH还通过不同受体来影响少突胶质细胞的分化与成熟, 从而控制中枢神经细胞的正常发育<sup>[32]</sup>。当TH合成及代谢发生障碍时, 会影响脑组织中蛋白质、脂肪、糖的代谢, 导致受损神经元的修复障碍, 出现认知功能损害<sup>[33]</sup>。TH不足也会抑制大脑髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)表达以及髓鞘形成, 还能促进突触蛋白I表达, 抑制神经递质释放, 阻碍突触传递。因此, DIO2主要通过调节TH的活性来影响中枢神经细胞的正常发育、神经的修复和突触传递。至于DIO2与AD的直接联系, 目前尚未见详细报道。

## 2 Sec残基均在C-端的内质网硒蛋白

### 2.1 SELENOK

人SELENOK是由94个氨基酸组成的, 分子量约为10 kDa的单跨膜整合蛋白, 其N-端在内质网腔内, C-端在细胞质中, 其中第92位氨基酸为Sec。SELENOK含有多个可与信号蛋白结合的模序: 一个Src同源性3(SH3)结构域结合序列, 一个次级非典型SH3结构域和一个假定的磷酸化位点(Ser 51)。SELENOK作为一种DHHC6(其中每个字母表示催化结构域中的一个氨基酸)酶的伴侣分子, 参与了对多种蛋白质翻译后棕榈酰化的修饰过程<sup>[34]</sup>。SELENOK与DHHC6相互作用, 促进棕榈酸酯转移至目标蛋白的半胱氨酸(Cys)残基完成棕榈酰化<sup>[35]</sup>。棕榈酰化是一种重要的翻译后修饰机制, 在稳定肌醇-1,4,5-三磷酸受体(inositol trisphosphate receptor, IP3R)、CD36等蛋白方面发挥重要作用<sup>[36]</sup>。IP3R是ER膜上的Ca<sup>2+</sup>通道蛋白, 参与调节钙库操作性钙离子通道(store-operated calcium entry, SOCE)介导的胞外Ca<sup>2+</sup>进入细胞内的过程<sup>[37]</sup>。在稳定Ca<sup>2+</sup>流方面起着至关重要的作用。SELENOK的敲除会影响IP3R的翻译后棕榈酰化修饰, 从而影响功能。敲除SELENOK导致IP3R功能受损和钙离子流降低, 进

而影响细胞的增殖和迁移<sup>[38]</sup>。而在细胞中过表达SELENOK能增加内质网上IP3R的表达,增强ER中Ca<sup>2+</sup>的释放,提高胞质游离Ca<sup>2+</sup>水平,进而促进胰岛素的分泌<sup>[39]</sup>。因此,SELENOK在维持内质网中钙离子稳态方面起着重要作用。钙离子是神经细胞中重要的第二信使,在神经元生长,调节突触发育、突触可塑性等方面起着重要作用<sup>[1]</sup>。胞内钙异常是AD中神经功能障碍的重要诱因<sup>[40]</sup>。此外,研究还发现,SELENOK基因沉默后会影晌炎症因子和炎症相关细胞因子的表达水平,进而诱导炎症反应<sup>[41]</sup>。在心肌细胞中过表达SELENOK会降低胞内活性氧水平,保护细胞免受氧化应激诱导的心肌细胞毒性<sup>[42]</sup>。因此,SELENOK被认为具有抗氧化的功能。目前在人类SELENOK的启动子中已鉴定出ER应激反应元件<sup>[43]</sup>,所以SELENOK还是一种ERS调节蛋白,能保护HepG2细胞免受ERS诱导剂引发的细胞凋亡<sup>[44]</sup>。总之,SELENOK在调节Ca<sup>2+</sup>稳态、氧化还原平衡、炎症反应等方面发挥着重要作用,是维持内质网的功能所必需的。研究表明,AD病人神经元的死亡与Ca<sup>2+</sup>紊乱、氧化还原失衡、炎症反应存在密切联系。因此,SELENOK可能在阿尔茨海默症的病理进程中发挥重要作用。具体作用机制还有待进一步的探究。

## 2.2 SELENOS

人SELENOS(SEPS1、Tanis和VIMP等)是一个由189个氨基酸构成的单跨膜蛋白,分子量约为21 kDa。其N-端有一段较短的片段位于内质网腔内,内质网跨膜区由26~48号氨基酸组成的,而由131个氨基酸组成含有Sec(188)的C-端序列位于细胞质内。SELENOS基因启动子中含有一个保守的ERS反应元件,这是葡萄糖调节蛋白家族的基因特征,说明SELENOS也是一种葡萄糖调节蛋白,参与调节ERS。SELENOK和SELENOS被确认为是哺乳动物内质网相关的蛋白质降解(ER-associated degradation, ERAD)反应的主要组件<sup>[45]</sup>。ERAD负责将未(或错误)折叠蛋白从内质网逆向运输到细胞质,然后这些蛋白被泛素蛋白酶体系降解。SELENOS能通过清除ER中错误折叠的蛋白质来缓解ERS<sup>[46]</sup>。与其他硒蛋白类似,SELENOS也具有抗氧化功能。PK15细胞过表达SELENOS会增加PK15细胞中的谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,并降低活性氧和丙二醛水平,抑制赭曲霉毒素A(ochratoxin A, OTA)诱导的p38磷酸化。敲低SELENOS水平后细胞

内ROS水平明显增加,OTA诱导的p38磷酸化水平增加,加剧细胞毒性和凋亡<sup>[47]</sup>。此外,研究发现,SELENOS和APP的 $\beta$ 分泌酶剪切产物(C99)在小鼠神经母细胞瘤Neuro2a细胞的膜中共定位。C99与ERAD复合物主要组分的p97相互作用。在SELENOS敲低的细胞中,C99与p97的相互作用消失,并且C99的泛素化水平降低,胞外A $\beta_{1-42}$ 的含量显著性增加。这些结果表明,SELENOS是通过ERAD途径降解C99所必需的,并能抑制A $\beta$ 的产生<sup>[48]</sup>。此外,SELENOS的表达量与Tau蛋白磷酸化存在明显相关性。在ERS条件下,抑制SELENOS表达能增加Tau蛋白磷酸化,并且促进神经突触和胞体中磷酸化Tau蛋白的聚集,在AD患者脑中,SELENOS表达水平与Tau蛋白磷酸化和NFT的形成密切相关<sup>[46]</sup>。此外在全基因组研究中,人SELENOS基因中的单核苷酸多态性与循环炎症细胞因子浓度相关<sup>[49]</sup>;在巨噬细胞中敲低SELENOS可促进IL-6和TNF- $\alpha$ 的释放<sup>[50]</sup>,表明SELENOS在调节炎症中起重要作用。综上,SELENOS在抗氧化、抗炎、促进A $\beta$ 的降解、减少Tau的磷酸化等方面起着重要作用。这也是目前与AD关系最明确的内质网硒蛋白。

## 2.3 SELENON

SELENON是在1999年Lescure等<sup>[51]</sup>通过生物信息学方法预测并验证的硒蛋白,SELENON在人体各组织中均有表达,广泛表达于内质网膜表面。SELENON由590个氨基酸组成,是一个单跨膜的内质网蛋白。其N-端有一小片段位于胞质内,是SELENON对底物特异性识别的靶序列位点。蛋白的主体部分(包括预测的催化位点和C-端)在内质网腔。SELENON序列中存在1个Ca<sup>2+</sup>结合位点和由8个脯氨酸残基组成的PXXP基序,Sec(458)位于CUGS氧化还原基序中,参与SELENON催化位点的构成。SELENON也被认为具有抗氧化功能,在ER腔中可作为一种还原酶,保护ER免受内质网氧化还原蛋白1(ER oxidoreductin 1, ERO1)诱导的过氧化损伤<sup>[52]</sup>。SELENON敲除的成纤维细胞中氧化应激水平升高,同时对过氧化氢诱导的氧化应激更为敏感<sup>[53]</sup>。这些研究都表明,SELENON参与维持体内氧化还原平衡。在缺乏SELENON的人类肌管中,静息胞质Ca<sup>2+</sup>浓度升高,肌浆网中Ca<sup>2+</sup>负载和咖啡因诱导的Ca<sup>2+</sup>释放减少。可见,SELENON也参与了维持细胞内钙离子稳态。但SELENON在神经细胞中的功能尚未见

报道, 与AD的关系还有待于进一步研究。

### 3 结语

随着研究的不断深入, 人们发现, 硒在中枢神经系统和人类健康中扮演着重要角色。硒在大脑中具有重要作用, 不仅具有直接的抗氧化作用, 而且参与维持内质网平衡、线粒体动力学以及调节Ca<sup>2+</sup>通道等<sup>[54]</sup>。作为硒在生物体内功能的主要执行者, 内质网硒蛋白可能直接或间接地对AD的发生、发展具有一定的影响。对内质网硒蛋白的认识, 可能为研究AD的发病机制和探索治疗方案开辟新的思路。

### 参考文献 (References)

- Wang Y, Shi Y, Wei H. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: A target for new drug development. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2017; 7(5): pii: 374.
- Xu YP, Sui XL, Zhang AS, Ye L, Gu FJ, Chen JH. Monocytes, endoplasmic reticulum stress and metabolomics in dogs with multiple organ dysfunction syndrome treated by continuous venovenous hemodiafiltration. *Oncotarget* 2017; 8(21): 34992-5008.
- Hashimoto S, Saido TC. Critical review: Involvement of endoplasmic reticulum stress in the aetiology of Alzheimer's disease. *Open Biol* 2018; 8(4): pii: 180024.
- Wytenbach A, Arrigo AP. The role of heat shock proteins during neurodegeneration in Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. New York: Springer, 2009, 81-99.
- Ho YS, Yang X, Lau JC, Hung CH, Wuwongse S, Zhang Q, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces tau pathology and forms a vicious cycle: Implication in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis.* 2012; 28(4): 839-54.
- 刘馨君, 商迎辉, 黄汉昌, 劳凤学. 阿尔茨海默病神经元中内质网应激功能的研究进展. *中国老年学(Liu Xinjun, Shang Yinhui, Huang Hanchang, Lao Fengxue. Advances in research on endoplasmic reticulum stress in neurons of Alzheimer's disease. Chinese Journal of Gerontology) 2016; 36(19): 4917-22.*
- 刘红梅, 黄开勋, 徐辉碧. 内质网硒蛋白的研究进展. *中国科学: 化学(Liu Hongmei, Huang Kaixun, Xu Huibi. Progress in research on endoplasmic reticulum selenoprotein. Chinese Science: Chemistry) 2014; 44(4): 531-40.*
- Pitts MW, Reeves MA, Hashimoto AC, Ogawa A, Kremer P, Seale LA, *et al.* Deletion of selenoprotein M leads to obesity without cognitive deficits. *J Biol Chem* 2013; 288(36): 26121-34.
- Liu J, Chen Q, Rozovsky S. Selenocysteine-mediated expressed protein ligation of SELENOM. *Methods Mol Biol* 2018; 1661: 265-83.
- García-Triana A, Peregrino-Urriarte AB, Yepiz-Plascencia G. Selenoprotein M gene expression, peroxidases activity and hydrogen peroxide concentration are differentially regulated in gill and hepatopancreas of the white shrimp *Litopenaeus vannamei* during hypoxia and reoxygenation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2016; 199: 14-20.
- Hwang DY, Sin JS, Kim MS, Yim SY, Kim YK, Kim CK, *et al.* Overexpression of human selenoprotein M differentially regulates the concentrations of antioxidants and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, the activity of antioxidant enzymes, and the composition of white blood cells in a transgenic rat. *Int J Mol Med* 2008; 21(2): 169-79.
- Reeves MA, Bellinger FP, Berry MJ. The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12(7): 809-18.
- Cristóvão JS, Santos R, Gomes CM. Metals and neuronal metal binding proteins implicated in Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 9812178.
- Braidy N, Poljak A, Marjo C, Rutledge H, Rich A, Jugder BE, *et al.* Corrigendum: Identification of cerebral metal ion imbalance in the brain of ageing *Octodon degus*. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 134.
- Kepp KP. Alzheimer's disease: How metal ions define  $\beta$ -amyloid function. *Coord Chem Rev* 2017; 351: 127-59.
- Wang P, Wang ZY. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2016; 35: 265-90.
- Du X, Li H, Wang Z, Qiu S, Liu Q, Ni J. Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn<sup>2+</sup>-mediated A $\beta$ 42 aggregation and toxicity. *Metallomics* 2013; 5(7): 861-70.
- Chen P, Wang RR, Ma XJ, Liu Q, Ni JZ. Different forms of Selenoprotein M differentially affect A $\beta$  aggregation and ROS generation. *Int J Mol Sci* 2013; 14(3): 4385-99.
- Yim SY, Chae KR, Shim SB, Hong JT, Park JY, Lee CY, *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(1): 91-6.
- Yannick T, Anthony FM, Sébastien A, Loubna B, Destiny-Love M, Abdeslam C, *et al.* The PACAP-regulated gene selenoprotein T is highly induced in nervous, endocrine, and metabolic tissues during ontogenetic and regenerative processes. *Endocrinology* 2011; 152(11): 4322-35.
- Boukhzar L, Tanguy Y, Abid H, Castex M, Hamieh A, Alsharif I, *et al.* Selenoprotein T: From discovery to functional studies using conditional knockout mice. Cham: Springer International Publishing, 2016, 275-86
- Castex MT, Arabo A, Bénard M, Roy V, Joncour VL, Prévost G, *et al.* Selenoprotein T deficiency leads to neurodevelopmental abnormalities and hyperactive behavior in mice. *Mol Neurobiol* 2016; 53(9): 5818-32.
- Boukhzar L, Hamieh A, Cartier D, Tanguy Y, Alsharif I, Castex M, *et al.* Selenoprotein T exerts an essential oxidoreductase activity that protects dopaminergic neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Antiox Redox Signal* 2016; 24(9): 557-74.
- Reglodi D, Vaczy A, Rubio-Beltran E, Maassenvandenbrink A. Protective effects of PACAP in ischemia. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 19.
- Grumolato L, Ghzili HH, M, Gasman S, Lesage J, Tanguy Y, Galas L, *et al.* Selenoprotein T is a PACAP-regulated gene involved in intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization and neuroendocrine secretion. *FASEB J* 2008; 22(6): 1756-68.
- Anouar Y, Lihmann I, Falluel-Morel A, Boukhzar L. Selenoprotein T is a key player in ER proteostasis, endocrine

- homeostasis and neuroprotection. *Free Radic Biol Med* 2018; 127: 145-52.
- 27 Rocca C, Boukhzar L, Granieri MC, Alsharif I, Mazza R, Lefranc B, *et al.* A selenoprotein T-derived peptide protects the heart against ischemia/reperfusion injury through inhibition of apoptosis and oxidative stress. *Acta Physiol(Oxf)* 2018; 223(4): e13067.
- 28 Yim SH, Everley RA, Schildberg FA, Lee SG, Orsi A, Barbati ZR, *et al.* Role of Selenof as a gatekeeper of secreted disulfide-rich glycoproteins. *Cell Rep* 2018; 23(5): 1387-98.
- 29 黄燕妹. 热休克转录因子1对15 kDa硒蛋白基因转录调控的研究. 深圳大学(Huang Yanmei. Progress in research on endoplasmic reticulum selenoprotein. Shenzhen University), 2017.
- 30 Cho YY, Kim HJ, Jang HW, Kim TH, Ki CS, Sun WK, *et al.* The relationship of 19 functional polymorphisms in iodothyronine deiodinase and psychological well-being in hypothyroid patients. *Endocrine* 2017; 57(1): 115-24.
- 31 张丽丽, 李昭瑛. 甲状腺激素对脑发育影响的研究进展. 中华地方病学杂志 (Zhang Lili, Li Zhaoqi. Research progress of thyroid hormone on brain development. *Chinese Journal of Endemiology*) 2005, 24(3): 349-50.
- 32 乔瑞红, 刘强, 刘玉明. 甲状腺激素促进神经再生的研究进展. 山西医科大学学报 (Qiao Ruihong, Liu Qiang, Liu Yuming. Research progress of thyroid hormone promoting nerve regeneration. *Journal of Shanxi Medical University*) 2005, 36(2): 235-7.
- 33 杨冬花, 丁毅, 李光荣, 袁露, 李利. 甲状腺激素和 $\beta$ -淀粉样蛋白42变化对老年轻度认知功能损伤患者的影响. 中国老年学杂志 (Yang Donghua, Ding Yi, Li Guangrong, Yuan Lu, Li Li. Effects of changes in thyroid hormone and  $\beta$ -amyloid 42 on elderly patients with cognitive impairment. *Chinese Journal of Gerontology*) 2018, 38(09): 103-5.
- 34 Fredericks GJ, Hoffmann FW, Rose AH, Osterheld HJ, Hess FM, Mercier F, *et al.* Stable expression and function of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor requires palmitoylation by a DHHC6/selenoprotein K complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(46): 16478-83.
- 35 Fredericks GJ, Hoffmann FW, Hondal RJ, Rozovsky S, Urschitz J, Hoffmann PR. Selenoprotein K increases efficiency of DHHC6 catalyzed protein palmitoylation by stabilizing the acyl-DHHC6 intermediate. *Antioxidants* 2018; 7: 4.
- 36 Fredericks GJ, Hoffmann PR. Selenoprotein K and protein palmitoylation. *Antiox Redox Signal* 2015; 23(10): 854-62.
- 37 Sampieri A, Santoyo K, Asanov A, Vaca L. Association of the IP3R to STIM1 provides a reduced intraluminal calcium microenvironment, resulting in enhanced store-operated calcium entry. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13252.
- 38 Marciel M, Khadka V, Deng Y, Kilicaslan P, Pham A, Bertino P, *et al.* Selenoprotein K deficiency inhibits melanoma by reducing calcium flux required for tumor growth and metastasis. *Oncotarget* 2018; 9(17): 13407-22.
- 39 Meng XL, Zhang HL, Feng LL, Chen ML, Liu YY, Yu X, *et al.* Selenoprotein SelK increases the secretion of insulin from MIN6  $\beta$  cells. *Rsc Advances* 2017; 7: 35038-47.
- 40 Magi S, Castaldo P, Macri ML, Maiolino M, Matteucci A, Bastioli G, *et al.* Intracellular calcium dysregulation: Implications for Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6701324.
- 41 Fan R, Yao H, Cao C, Xia Z, Khalid A, Zhao J, *et al.* Gene silencing of Selenoprotein K induces inflammatory response and activates heat shock proteins expression in chicken myoblasts. *Biol Trace Elem Res* 2017; 180(1): 135-45.
- 42 Lu C, Qiu F, Zhou H, Peng Y, Hao W, Xu J, *et al.* Identification and characterization of selenoprotein K: An antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2006; 580(22): 5189-97.
- 43 Valentina A S, Robert A E, Yan Z, Steven P G, Dolph L H, Vadim N G. Selenoprotein K binds multiprotein complexes and is involved in the regulation of endoplasmic reticulum homeostasis. *J Biol Chem* 2011; 286(50): 42937-48.
- 44 Shaoqing D, Jun Z, Yi J, Kaixun H. SelK is a novel ER stress-regulated protein and protects HepG2 cells from ER stress agent-induced apoptosis. *Arch Biochem Biophys* 2010; 502(2): 137-43.
- 45 Zhang Z, Liu J, Rozovsky S. Preparation of selenocysteine-containing forms of human SELENOK and SELENOS. *Methods Mol Biol* 2018; 1661: 241-63.
- 46 Rueli RH, Torres DJ, Dewing AS, Kiyohara AC, Barayuga SM, Bellinger MT, *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(2): 749.
- 47 Gan F, Hu Z, Zhou Y, Huang K. Overexpression and lowexpression of selenoprotein S impact ochratoxin A-induced porcine cytotoxicity and apoptosis *in vitro*. *J Agric Food Chem* 2017; 65(32): 6972-81.
- 48 Lee JH, Park KJ, Jang JK, Jeon YH, Ko KY, Kwon JH, *et al.* Selenoprotein S-dependent Selenoprotein K binding to p97(VCP) protein is essential for endoplasmic reticulum-associated degradation. *J Biol Chem* 2015; 290(50): 29941-52.
- 49 Curran JE, Jowett JBM, Elliott KS, Yuan G, Kristi G, Jianmin W, *et al.* Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet* 2005; 37(11): 1234-41.
- 50 Ken W, Lakshmi K, Mcmillan JS, James T, Lyndal K, Andrea DS, *et al.* Tanis: A link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes* 2002; 51(6): 1859-66.
- 51 师敏霞, 李梦迪, 郑晓琳, 李凤兰, 罗进城, 胡小燕, 等. 硒蛋白N结构及功能的研究进展. 生命科学 (Shi Minxia, Li Mengdi, Zheng Xiaolin, Li Fenglan, Luo Jincheng, Hu Xiaoyan, *et al.* Research progress in the structure and function of Selenoprotein N. *Life Science*) 2017; 29(08): 769-72.
- 52 Marianna M, Tatiana S, Carlotta G, Angela B, Angela C, Alberto A, *et al.* SEPN1, an endoplasmic reticulum-localized selenoprotein linked to skeletal muscle pathology, counteracts hyperoxidation by means of redox-regulating SERCA2 pump activity. *Hum Mol Genet* 2015; 24(7): 1843-55.
- 53 Arbogast S, Muntoni F, Ferreiro A. C.O.6 Selenoprotein N, mutated in SEPN-related myopathy, protects human cells against oxidative stress. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(9): 900.
- 54 Cardoso BR, Roberts BR, Bush AI, Hare DJ. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. *Metallomics* 2015; 7(8): 1213-28.