

综 述

## 微量元素硒、自由基与健康的关系

倪静安

(化学与化学工程系)

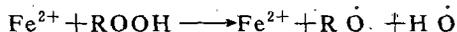
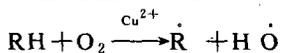
生命活动是各种生物活性物质参与的相互关联、相互制约的众多化学反应的总结果。许多生物活性物质是含微量元素的配合物(金属蛋白、核酸配合物、辅酶中的一部分等),它们在载氧、固氮、固碳、细胞调节、信息传导、免疫应答、跨膜输送、生物矿化、生物解毒、生物防御等生物过程中起开关、调节、控制、传递、放大等关键作用。它们参与的反应是严格受控的,具有高选择性、高效率、高收率的特点。从分子、亚分子水平研究生命过程,研究生物体内微量元素存在的状态、结构及其生物功能,探讨微量元素在疾病发生、发展、转归、控制与防治中所起的作用,就有可能利用活性配合物或其它无机物的调控作用来防治疾病,届时,用药物治疗疾病的时代可能要逐渐为以生物调节为中心的综合防治时期所替代。

Se 的营养作用是 1957 年由 Schwarz 发现的<sup>[1]</sup>。1973 年世界卫生组织专家委员会确定 Se 是人体营养必需的微量元素。Se 的特殊的生理功能,不能由其它具有类似功能的营养素(如 VE)来代替。研究 Se 与人体健康、发育、衰老、癌肿之间的关系,正日益为人们所重视。

### 1 自由基——衰老及癌肿的诱因

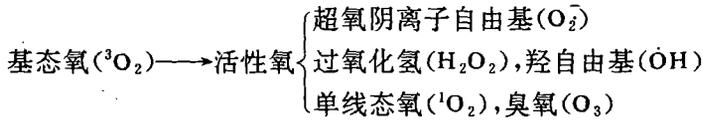
自由基是人类衰老及癌肿的重要诱因<sup>[2]</sup>。从分子、亚分子生物学及病理学的观点来看,衰老、癌肿、各种炎症以及心血管病、白内障等退化性疾病的病理过程可用“自由基”学说解释。许多疾病与自由基对机体的直接损伤有关,自由基的产生和清除之间的不平衡也会间接引起病理变化。

体内的自由基来自多种途径。弱键的均裂,核酸主键的断裂,碱基解聚,单电子的氧化还原反应,光分解,氢键的破坏,多肽链断裂,蛋白质交联,透明质酸解聚,脂类过氧化作用以及辐射、药物都能产生自由基。大气中的 O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NO 等亦能在体内引起自由基反应。在线粒体等产生能量的细胞器中,有机物被分子氧氧化,铜、铁等金属离子能催化自由基的形成:



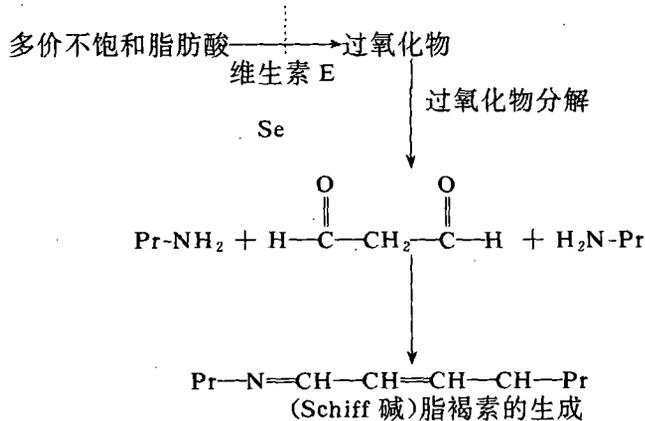
所以,生物氧化过程不仅为机体提供了能量,同时也产生了与氧有关的自由基。机体代谢过

程中能从基态氧产生各种活性氧：



生物体脂质中的不饱和脂肪酸(亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸等)与空气接触时可自行氧化,微量金属离子、光照、放射线的作用也可诱发过氧化,形成氢过氧化物,并发生一系列自由基反应,最终生成丙二醛。这称作脂质的过氧化作用。自由基的毒性就在于它能引发脂质过氧化,导致生物膜损伤,引起细胞功能的异常。活性氧是引发剂,尤以羟自由基和单线态氧的活性最强。生物体内活性氧的代谢失衡对机体产生许多影响。近年来关于自由基引发的脂质过氧化作用的研究已涉及到肿瘤、感染、炎症、自身免疫病、化学中毒、辐射损伤、心血管疾病等的病理过程以及衰老、吞噬杀菌等某些生理过程。<sup>[3]</sup>

衰老指生物体生长后期的生物学上的退行性变化。它与年龄增长是相关而又不尽相同的两个概念。随年龄增长,机体内各种有害物质的积累必定会导致生物体的衰老。脂质过氧化而引起的细胞功能的多方面异常是生物体代谢过程中产生有害物质的重要途径之一。研究表明,生物体各器官中的脂质过氧化物随年龄增加明显增长。老年斑——这是脂褐素(老年色素)在皮肤上的沉着区。脂褐素是多聚不饱和类脂发生过氧化作用而形成的一种高度复杂的共轭结合的和交联的物质。自由基起着生成交联剂的作用。随年龄增长,脂质过氧化的产物丙二醛可与生物膜上含有游离氨基的蛋白质、核酸、磷脂酰乙醇胺等形成 Schiff 碱,导致这些生物大分子之间多次交联、聚合,产生异常键醛亚胺键,使生物大分子变性失活。这种无活性的色素在细胞中的大量积累进而使细胞失活。



脂褐素在脑神经组织中沉积可引起老年性痴呆,在循环系统中沉积可影响心血管功能。它在心肌中的沉积量与年龄成正比,脂质过氧化也会使结缔组织中胶原蛋白共价交联成不溶性大分子,这种交联作用也作为年龄的函数而增加,导致胶原坚韧缩短,溶解度降低,胶原纤维失去膨胀性,皮肤出现皱缩。结缔组织物理、化学特性的改变使器官及机体功能下降。光线、空气使裸露的皮肤衰老加快,因为氧在生物膜磷脂双层结构中间部分的非极性介质中的溶解度比在极性介质中要大 7~8 倍,这使自由基反应易在该处发生。脂质的过氧化使膜磷脂中的磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱  $\beta$  位的一半以上的花生四烯酸及大部分的廿二碳六烯酸

消失,磷脂组成发生重大变化,膜中蛋白质交联失活,膜的流动性、通透性改变,细胞膜系统功能受损,引起机体衰老。OH基并能加到胸苷(T)的5~6位之间的双键中并损害DNA的活性。

自由基与癌肿有关<sup>[4]</sup>。亲电子自由基是癌症发生的共同因素。许多致癌物在癌的诱发过程中产生过氧化作用,有些环境中的致癌物质也是通过自由基损伤的机制致癌的。活性氧也参与促癌过程, $O_2^-$ 、OH等是致癌物的前身,它们能引起生物大分子产生自由基,也可使DNA中鸟嘌呤核苷、磷脂膜上的脂肪酸、蛋白质和非蛋白质的巯基发生反应而触发癌变。·OH能激活鸟苷酸环化酶,从而使cGMP浓度增加,cAMP浓度降低,细胞分裂异常而癌变。研究表明,克山病、大骨节病和某些癌症都和脂质过氧化有关。

## 2 含Se酶的分子结构

已知生物界有几种含Se酶:细菌的甲酸脱氢酶,梭状芽孢杆菌的甘氨酸还原酶,红细胞的谷胱甘肽过氧化物酶(Se-GSH-Px),磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx)。这些酶在体内处于中性,厌氧的环境里,Se基因比巯基的氧化还原电位还低100~150mv,故Se对维持这些酶的正常功能起重要作用。

Mills<sup>[5]</sup>于1957年在牛的红细胞中发现了Se-GSH-Px,同年Schwarz等发现了Se有抗氧化作用。1973年,Rotruck<sup>[6]</sup>等用<sup>75</sup>Se,Flohé<sup>[7]</sup>等用中子活化法确定Se是Se-GSH-Px的组成成分。

Se-GSH-Px有同工酶。从大鼠肝、肺组织和牛、绵羊及人的红细胞中已分离出纯化的分子量不同但有相同催化性能的Se-GSH-Px,辅基是Se-Cys。大鼠肝组织和牛红细胞的Se-GSH-Px每mol酶含有4mol的Se,以-SeH型残基存在,另含有8个-SH基,对结晶的牛红细胞Se-GSH-Px进行X光衍射分析,其三维结构的亚基近为半径约 $1.87 \times 10^{-9}m$ 的球形。<sup>[6]</sup>由两个Se-GSH-Px二聚体组成扁平形的 $[9.04 \times 10.95 \times 5.86(10^{-9}m)]$ 四聚体,Se原子位于酶的表面。二聚体中Se之间距离最近为 $2.1 \times 10^{-9}m$ 。活性中心可能位于两个亚基的交界处,包含1个Se原子。四聚体的活性中心的数目尚未确定,估计不是4个Se都有催化活性。

存在于Se-GSH-Px中的Se仅占生物体内总Se量的1/3。Ursini于1982年发现了新的含Se酶磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx)。每molPHGPx含1molSe原子。分子量约22000。其含Se量随纯化过程中酶的比活力升高而升高。与Se-GSH-Px以四聚体的形式存在不同,PHGPx是以单体形式存在的。它与Se-GSH-Px一样,能与碘乙酸反应失活形成无活性型,说明它也以Se-Cys为活性中心,Se-GSH-Px主要分布在细胞的胞液及线粒体基质中,PHGPx存在于所有Se-GSH-Px存在的组织中。

## 3 Se的生物学功能

Se-GSH-Px、PHGPx和超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化物酶(POD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽还原酶(GSH-R)等有不同的底物选择性,各自担负着抑制、清除特定自由基或催化特定过氧化物还原的功能,从而构成了一个机体自身的抗脂质过氧化作用的有效多级酶性防卫保护系统,其阻断自由基的机理如图1。

Se 的生物学功能主要表现为阻断自由基而延缓衰老、抑癌抗癌,同时它也具有对有害重金属离子解毒的功能。

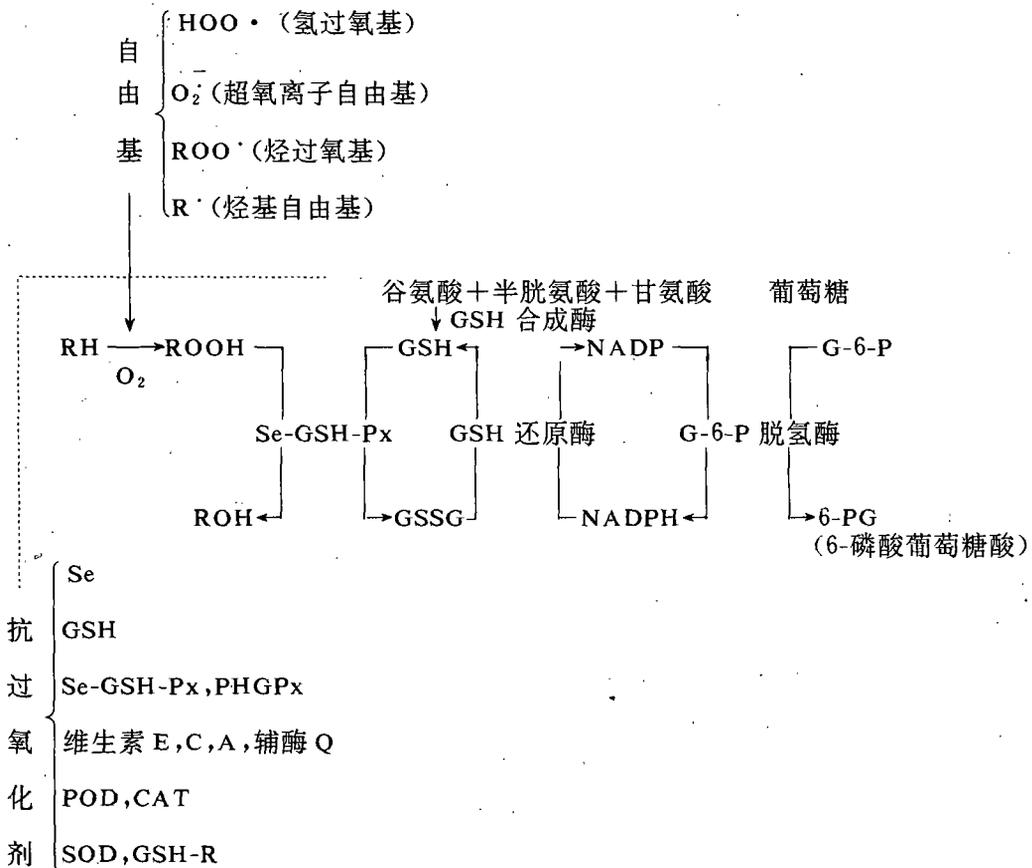
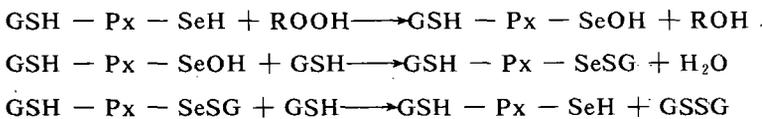


图 1 Se-GSH-Px, PHGPx 等阻断自由基的反应机理

### 3.1 阻断自由基

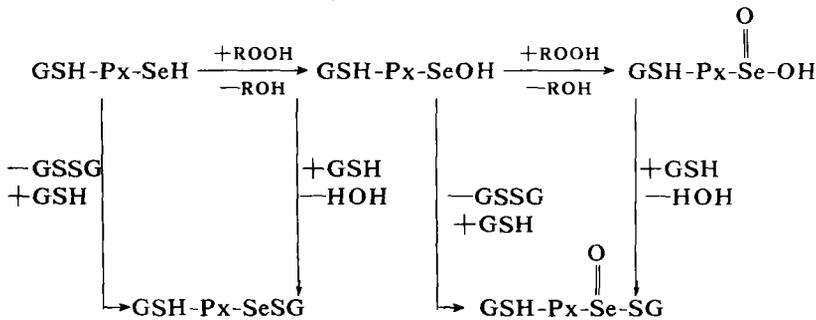
Se-GSH-Px 是稳定生物膜的必需成分,是产生生化紊乱并引起衰老和癌变的过多自由基的捕获剂。它与 VE 协同地保护细胞免受脂质过氧化损伤,防止脂褐素的生成,起到抗衰老的作用。Se-GSH-Px 和 SOD, CAT 一起能去除 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 从而减轻,阻断脂质过氧化作用的一级引发作用。它也能还原氢过氧化物,从而减轻和阻断二级引发作用。

动力学研究表明,Se-GSH-Px 的催化过氧化物还原反应的机制为三元乒乓机制:



因此它能间接阻断自由基。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 是 GSH-Px 较好的底物。

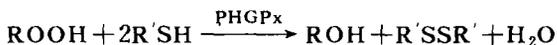
Granter<sup>[9]</sup>等提出 Se-GSH-Px 反应机制为:



该酶在硒醇——次亚硒酸——亚硒酸之间循环。当组织中 GSH 浓度较高时,酶将循环在硒醇——次亚硒酸之间。Se-GSH-Px 特异性地以 GSH 为其还原性底物,在所有受试的巯基化合物中,仅 GSH 是 Se-GSH-Px 的高活性基质。人红细胞 Se-GSH-Px 的最适 pH 是 8.5。Se-GSH-Px 对氢过氧化物具有相对专一性,能有效地将亚油酸和亚麻油酸氢过氧化物以及异丙基苯和叔丁基氢过氧化物还原成相应的醇。当底物为 ROOR' 过氧化物时,该酶的活性明显下降。实验结果提示,适当补充 Se 剂,提高血液和组织的 Se-GSH-Px 活性水平,可收到防治动脉粥样硬化等多种疾病和衰老过程的效果<sup>[10]</sup>。

PHG-Px 可直接与膜磷脂过氧化氢反应而保护生物膜。它对底物的选择性与 Se-GSH-Px 不同,主要催化亲脂性过氧化物的还原,过氧化物底物的亲脂性越高,其催化活性越高。Se-GSH-Px 则不能催化这类反应。它能催化亲水性过氧化物的还原,自由脂肪酸过氧化氢、类固醇氢过氧化物、核酸氢过氧化物、胸腺嘧啶氢过氧化物、维生素 K 氢过氧化物、前列腺素氢过氧化物等都可作为 Se-GSH-Px 的基质。

PHG-Px 有两类底物:过氧化物类和巯基化合物类,其催化的反应可示为:



其作用机制也遵循三元乒乓机制,包括三个双分子阶段。

### 3.2 抑癌抗癌作用

Se 具有抗癌防癌作用<sup>[11]</sup>,其原理可能也是与 Se-GSH-Px,PHGPx 能防止脂质过氧化,保护生物膜不受损害和防止突变有关。Se 可能会降低某些能激活致癌原的羟化酶[如芳基羟化酶(AHH)]的活性和提高解毒酶系统(如葡萄糖醛基转移酶)的活性,也可能与影响 DNA 多聚酶从核苷激酶的活性有关。Se 又可能降低致突变性,修复 DNA。有实验证明,亚硒酸钠通过提高肝癌细胞内 cAMP 水平,控制细胞分裂繁殖,从而抗癌。Se 还有保护胸腺,维持淋巴细胞活性,促进抗体形成的作用,从而能提高人体免疫系统的抗癌能力。

动物试验证明,通过饮水、饲料补 Se,化学致癌剂诱发小白鼠肿瘤的发生率显著降低。新西兰牧民给羊群服食含 Se 药剂后,羊群胃肠道肿瘤发生率下降到近为 0。缺 Se 地区或血 Se 水平低的人群癌症发生率高。G. N. Schrauzer 等调查了 27 个国家及地区,得出了 8 种癌症与环境低 Se 呈相关性。Se-GSH-Px 的活性受体内 Se 水平的调控,其活力随血 Se 水平增高而提高。云南楚雄亚急性克山病人心肌组织中 Se-GSH-Px 活性明显低于对照组,心肌的

脂质过氧化物增加,电子自旋共振技术也证实了克山病人心肌中自由基明显增多。服用 Se 剂对与脂质过氧化有关的克山病、大骨节病及某些癌症都有防治效果。

### 3.3 解毒作用

Se 有解除重金属中毒的能力。Se 对老年人体内重金属积累有清除作用。Se 主要在动物十二指肠中被吸收,进入淋巴后可能同蛋白质结合,替换了结构类似的软性的 S,形成硒代胱氨酸和胱硒醚。在体内,Hg,Ag,Cd 等重金属与 Se 之间存在拮抗作用<sup>[12]</sup>。体内硒化物  $R_2Se$  是酸  $R^+$  与很软的碱  $Se^{2-}$  的加合物,从 SHAB 原则看来,比  $R^+$  更软的酸  $Hg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  等与软碱  $S^{2-}$  的匹配性更好,能取代  $R_2Se$  中的 Se。故 Se 对重金属中毒有解毒作用。在 Hg 中毒者的器官中 Se 与 Hg 常以 1:1mol 比共存。含 Hg 很高的金枪鱼未表现任何 Hg 中毒现象,一般认为其体内应存在某种消除 Hg 中毒的机制。金枪鱼含 Se 量也很高,且随含 Hg 量增加而增加。在高汞范围内 Hg/Se 的 mol 比高达 1:2,表明软性的 Se 化合物能螯合软酸 Hg(II),从而抑制了 Hg 的毒害作用。Se 对汞和甲基汞毒性的抑制,从理论上及动物实验均已证实,且已开始作为控制河流 Hg 污染的措施进入试验阶段<sup>[13]</sup>。

### 参 考 文 献

- 1 Schwarz K et al. J Am Chem Soc, 1957;79:3293
- 2 Chio R S et al. Biochemistry, 1969;8(7):2821
- 3 曹锡清. 生理化学与生物物理进展, 1986;(2):17  
刘时中. 生理科学进展, 1983;14(2):147
- 4 Slater T S. International Workshop—Symposium on Basic Mechanism of Chemical Carcinogenesis (Abstract), 1982;4
- 5 Mills G C. Biol Chem, 1957;229:189
- 6 Rotruck J T et al. Science, 1973;179:588
- 7 Flohé L et al. FEBS Letters, 1973;32:132
- 8 Sunde R A et al. Nutr Rev, 1980;38(8):265
- 9 Granter H E et al. Trace Elements in Health and Disease. Academic Press, 1976;165
- 10 甄二真等. 营养学报, 1987;9(4):323
- 11 张万东. 国外医学肿瘤分册, 1985;(1):6
- 12 朱梅年. 科学通报, 1979;(20):927
- 13 王夔. 生命科学中的化学问题. 北京大学出版社, 1990