

硫氧还蛋白及其相关蛋白的研究进展

Progress of researches on thioredoxin and thioredoxin-related proteins

丛 艺, 蒋圣娟, 张士瑾

(中国海洋大学 海洋生命学院, 山东 青岛 266003)

中图分类号: Q71

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096(2008)06-0079-06

细胞的氧化还原状态随细胞内各种生理过程发生变化,例如,正在增殖的细胞与分化细胞相比,更需要处于还原状态;细胞内氧化还原环境的变化对于细胞周期或细胞凋亡都十分重要。细胞内的氧化还原状态主要由细胞内氧化还原型辅酶如 NAD(P)H-NAD(P)和还原型谷胱甘肽-氧化型谷胱甘肽(GSH-GSSG)浓度决定。另外,硫氧还蛋白及其相关蛋白也是维持细胞内氧化还原状态的二硫键还原酶。

1 硫氧还蛋白

1.1 硫氧还蛋白的发现

硫氧还蛋白(Thioredoxin, Trx)是细胞内可溶性、对热稳定、具有氧化还原活性的酸性小分子(12 ku)蛋白质。Trx 最初是作为大肠杆菌(*Escherichia coli*)核糖核酸还原酶的电子供体而被发现^[1]。Trx 广泛存在于从原核生物到包括人在内的真核生物体内^[2]。植物的细胞质、叶绿体、线粒体和细胞核中均含有 Trx。Wolosiuk 等^[3]从菠菜叶中分离到 Trx-f(FBPase specific thioredoxin)、Trx-m(NADP⁺-malate dehydrogenase thioredoxin)和 Trx-c(cytosol thioredoxin);Johnson 等^[4]在小麦籽粒中发现 Trx-h(Trx for heterotrophic),存在于异养组织中(heterotrophic tissue)。人体内只含有 3 种广泛表达的 Trx: Trx1、Trx2 和 Trx11。大肠杆菌中含有两种可溶性的 Trx,酵母中含有两种可溶性的 Trx 和一种线粒体特有的 Trx。

1.2 硫氧还蛋白结构

很多物种 Trx 蛋白氨基酸序列长度为 105~110 个氨基酸不等,并且与大肠杆菌 Trx 有 27%~69% 的序列相似性。Trx 含有 5 个 β 折叠和 4 个 α -螺旋, β 折叠被 α -螺旋包围形成一个紧密的球形结构(图 1);由两个半胱氨酸残基组成的高度保守的活性中心(CXXC)位于 β_2 折叠和 α_2 螺旋之间,这种折叠模

式叫做 Trx 折叠^[5]。Trx 利用活性中心一侧的疏水区与靶蛋白结合,活性中心周围氨基酸序列的变化决定 Trx 与靶蛋白结合的特异性。除了活性中心外,Trx 还含有一些高度保守的氨基酸,对于维持 Trx 的三维结构起重要作用。

Trx 的氧化还原活性依赖于高度保守的活性位点 CGPC(Cys-Gly-Pro-Cys),两个半胱氨酸经过可逆的氧化过程,将自身的巯基转化为二硫键,同时将还原力传给含有二硫键的底物。无活性的氧化态 Trx 则被硫氧还蛋白还原酶(TrR)在还原因子 NADPH 的存在下还原^[2]。

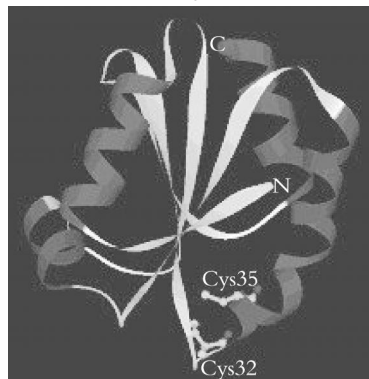


图 1 Trx 的二级结构图(PDB:1ert)

深色代表 α 螺旋,浅色代表 β 折叠。活性位点的两个 Cys(还原态)的原子用球棍模型标出,蛋白质的氨基羧基末端同时标出

1.3 硫氧还蛋白生理功能

广泛表达的硫氧还蛋白作为蛋白质二硫键的还原酶,参与很多生理过程,发挥重要生物学功能,包括调节抗氧化作用^[6]、抗胁迫作用^[7]、细胞凋亡过程^[8]、调节转录因子 DNA 结合活性^[9]以及免疫应

收稿日期:2007-12-19;修回日期:2008-02-23

作者简介:丛艺(1983-),女,山东烟台人,硕士研究生,主要从事分子和细胞生物学研究,电话:0532-82032439, E-mail: congyl521 @163.com

答^[10]等。Trx 还和很多疾病相关,如阿尔茨海默氏症、癌症^[11]等。

2 硫氧还蛋白相关蛋白(TRP)

有机体内还含有 Trx 样活性中心蛋白质,它们属于硫氧还蛋白相关蛋白 TRP,被划归为 Trx 超家族^[10](表 1),其具体功能尚不清楚,可能是参与维持细胞内稳定的氧化还原状态。

2.1 14 ku 硫氧还蛋白相关蛋白(TRP14)

Jeong 等^[12]从人 HeLa 细胞系中发现分子质量为 14 ku 的硫氧还蛋白相关蛋白 TRP14。TRP14 cDNA 编码一个由 123 个氨基酸组成的胞质可溶性蛋白质,含有一个保守的 WCPDC 活性位点。TRP14 蛋白广泛存在于人的各种组织中,尤其在肝脏、肾脏、胰腺和子宫表达较高。从细菌到人都含有与 TRP14 基因类似的同源序列,因此,TRP14 是一类广泛存在且保守的蛋白质。

Woo 等^[13]测定了人 TRP14 蛋白的晶体结构。人 TRP14 蛋白与人 Trx 蛋白序列相似性很低(37%),但却具有类似的空间拓扑结构,折叠成一个紧密的球状结构(25 nm × 30 nm × 35 nm)(图 2)。TRP14 与 Trx 结构上也存在一些不同。第一,TRP14 蛋白对应于 Trx 的 α_3 螺旋的区域被分成两个独立的螺旋(α_{3a} 和 α_{3b}),两个螺旋之间插入 4 个氨基酸残基。 α_{3a} 向活性位点区域显著迁移,这种结构可能限制 Trx 的底物靠近 TRP14 蛋白的活性位点,从而决定作用底物的特异性。以结构为基础的序列比对发现 TRP14 的 73~87 位残基(α_{3a} 和 α_{3b} 的部分序列)在 Trx1 序列中找不到同源序列。第二,TRP14 的 β_2 - α_2 之间的回环(loop)区内插入 7 个氨基酸残基,由此形成的回环结构位于活性位点的前端,并被周围的氢键所稳定。由 7 个氨基酸残基形成的回环结构很可能参与对特异底物的识别过程。

TRP14 所含的 5 个半胱氨酸(Cys43, Cys46, Cys64, Cys69 和 Cys110)中,只有两个半胱氨酸(Cys43 和 Cys46)形成 CXXC 的活性位点,位于 α_2 螺旋的氨基端。Cys43 的氨基端暴露于溶剂中,所以其巯基很容易与底物结合发生作用,并且对外界的氧化还原作用十分敏感,可以被 H_2O_2 氧化形成二硫键,形成的二硫键又可以被二硫苏糖醇(DTT)还原。

TRP14 蛋白只能被 1 型硫氧还蛋白还原酶(TrxR1)还原。TRP14 有二硫键还原酶的活性,却

不能还原 RNR(Ribonucleotide reductase)、MSR(Methionine sulfoxide)和 Prx(Peroxidase)的二硫键。在体外条件下,TRP14 能够在 DTT 或 TrxR1 存在时还原胰岛素,并且对这种非生理底物的还原作用具有浓度依赖性,但是 TRP14 的这种还原能力比 Trx 弱得多。另外,TRP14 能够还原非生理性底物催产素和加压素^[12]。

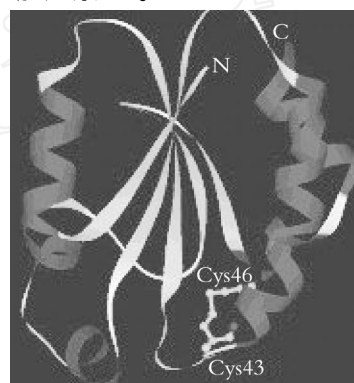


图 2 TRP14 蛋白的二级结构

深色代表 α 螺旋,浅色代表 β 折叠。活性位点的两个 Cys(氧化态)的原子用球棍模型标出,蛋白质的氨基羧基末端同时标出

TRP14 能够作为抗氧化剂清除 H_2O_2 ,具有过氧化物酶的作用。但是,TRP14 在生理条件下并不能作为细胞内有效的过氧化物酶发挥作用^[12]。

TRP14 还参与调节 TNF- α 诱导的信号转导途径^[14]。TNF- α 能够诱导 JNK(c-Jun N-terminal kinase)和 MAPKs(p38 mitogen-activated protein kinases)因子激活。同样,基因敲除而导致的 TRP14 功能缺失也能够激活 JNK 和 MAPKs。TRP14 蛋白对于 JNK 和 MAPKs 的上游激活因子 ASK1(apoptosis signal-regulating kinase-1)则既不能激活也不能抑制^[14]。TRP14 还能够增强 TNF- α 诱导的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspases)的激活及后续的凋亡过程。

2.2 16 ku 的硫氧还蛋白相关蛋白(TRP16)

Wang 等^[15]利用 cDNA 差减杂交法从古老的活化石生物——鲎(*Carcinoscorpius rotundicauda*)体内发现分子量为 16 ku 的硫氧还蛋白相关蛋白(Cr-TRP16),这是迄今为止在这个古老的物种中发现的第一个硫氧还蛋白相关蛋白质。Cr-TRP16 完整的 cDNA 含有一个长度为 429 bp 的最大的 ORF,编码由 143 个氨基酸组成的蛋白质,含有 WCPPC 活性位点。Cr-TRP16 与来自哺乳动物、昆虫和细菌等物

种的 12 ku 的 Trx 相似性大约为 18%,主要的同源序列集中于与底物相互作用的活性位点区域,表明 Cr-TRP16 与硫氧还蛋白在进化过程中分歧较早。与 12 ku 硫氧还蛋白相比,Cr-TRP16 分子质量大 4 ku,多出部分的氨基酸插在活性位点的下游区域。目前,在线虫和锥虫体内均发现与 TRP16 相似的蛋白,它们都含有 WCPPC 活性位点,与 Cr-TRP16 的序列相似性分别为 42%和 25%。斑马鱼、河豚和爪蟾等物种中也发现存在类似的基因序列。虽然 Cr-TRP16 蛋白在从线虫到人类的进化过程中非常保守,但是,果蝇中可能不存在类似基因。或许,昆虫抗氧化机制与其他物种的机制存在差异。

尽管硫氧还蛋白与 Cr-TRP16 在分子质量和活性位点的序列有显著差别,但是 Cr-TRP16 却在功能上与硫氧还蛋白类似。Cr-TRP16 能够还原胰岛素,具有还原酶的活性;Cr-TRP16 能够作为抗氧化剂保护 DNA 免受活性氧自由基的伤害;过表达 Cr-TRP16 能够调节 NF- κ B 依赖的基因的转录,参与细胞内信号转导过程;在蜃体内,氧化压力的变化对于免疫应答的调节十分重要,提示 Cr-TRP16 可能通过调节体内的氧化水平,调节体内免疫应答。

2.3 精子特异性硫氧还蛋白(Sptrx)

从精子中已经发现 3 种 Sptrx: Sptrx-1、Sptrx-2 和 Sptrx-3。Miranda-Vizuet 等^[16]从人精巢中克隆到属于硫氧还蛋白超家族的一种蛋白质,命名为 Sptrx-1。Sptrx-1 基因编码一个由 486 个氨基酸组成的蛋白质,含有两个结构域,即氨基端 375 个氨基酸残基组成的结构域和羧基端 111 个残基组成的结构域;前者是由起始密码子后的 15 个氨基酸重复 23 次形成的结构域,与小麦的富含脯氨酸的蛋白和小鼠的神经纤维蛋白 H 有一定相似性;后者与硫氧还蛋白相似性较高。Sptrx-1 主要在人的精巢组织表达,尤其是在精子细胞内表达量较高。Sptrx-1 是以多聚体形式发挥生物学功能,在体外能够还原胰岛素的二硫键。哺乳动物输精管内精子的发生、附睾的成熟及细胞骨架的稳定等生理过程都需要大量二硫键,推测 Sptrx-1 可能在这些重要的生命过程中发挥作用。

Sadek 等^[17]从人精巢组织中克隆到第二个组织特异性表达的硫氧还蛋白相关蛋白 Sptrx-2 基因。Sptrx-2 基因位于人 7 号染色体上,跨越 51 kb 区域,

含有 17 个外显子和 16 个内含子。Sptrx-2 基因 ORF 编码一个含有 588 个氨基酸的蛋白质。Sptrx-2 也含有两个结构域,氨基端的硫氧还蛋白结构域和羧基端的由三个连续重复的 NDP 激酶组成的结构域。氨基端的结构域含有类似人硫氧还蛋白的保守残基 Asp-26、Trp-31、Pro-40 和 Gly-91(按人 Trx 的氨基酸序号),但是,用于维持空间高级结构或参与蛋白质相互作用的重要的残基如 Phe-11、Ala-29、Asp-58 和 Lys-81 则发生了突变。Sptrx-2 只在人精巢组织的初级精母细胞及周围的精子细胞内表达,其他精巢组织则不表达。单独表达的 Sptrx-2 氨基端结构域能够在 DTT 的催化下还原胰岛素,具有还原酶活性。Sptrx-2 氨基端结构域内还含有多个磷酸化位点,磷酸化可能有助于硫氧还蛋白结构域的活性位点氨基酸与底物的结合。有趣的是完整的 Sptrx-2 蛋白质不具备还原酶活性。这说明完整的 Sptrx-2 蛋白质可能不利于氨基端的硫氧还蛋白结构域活性位点的暴露。

Jiménez 等^[18]发现了第 3 个 Sptrx-3 基因。Sptrx-3 基因位于人 9 号染色体上。在进化过程中,Sptrx-3 基因形成一个特殊的睾丸特异性的第 5 外显子;Sptrx-3 基因编码的蛋白产物仅含有一个与 Trx 高度同源的结构域。Sptrx-3 基因主要在早期精子细胞内表达,在精子形成过程中,它定位在顶体和高尔基体内,可能与受精过程顶体所释放的酶的翻译后修饰有关。

2.4 浆细胞特异性硫氧还蛋白相关蛋白(PC-TRP)

Wrammert 等^[19]利用 cDNA 差减杂交法在鼠浆细胞内发现了 PC-TRP 蛋白基因。PC-TRP 基因定位于鼠 13 号染色体上,10 个外显子分布于 28kb 的染色体区域。PC-TRP 基因编码一个由 417 个氨基酸组成的蛋白质,含有三个典型的硫氧还蛋白结构域(含有三个 CGHC)。PC-TRP 基因和蛋白在浆细胞内呈现高水平表达,而在其他组织和细胞中则表达量较低或不表达。PC-TRP 蛋白在体外条件下,具有硫氧还蛋白的活性。

2.5 EF-hand 结合蛋白 1(EFP1)

Wang 等^[20]利用酵母双杂交的方法筛选狗甲状腺 cDNA 文库得到一个与甲状腺氧化酶(thyroid oxidase)相互作用的蛋白质,通过数据库相似性搜索

找到人的同源基因 EFP1 基因。EFP1 基因位于人 16 号染色体上,含有 13 个外显子,编码一个含有 958 个氨基酸的蛋白质。EFP1 不含有信号肽,含有两个 Trx 结构域,第一个 Trx 结构域的活性位点只含有一个半胱氨酸(WCGQS),第二个 Trx 结构域含有保守的 WCGFC 的活性位点,折叠模式与 Trx 一致。EFP1 并不能有效地诱导甲状腺氧化酶的表达,提示 EFP1 可能只是参与甲状腺 H_2O_2 生成系统内多蛋白复合物的成员之一。

2.6 癌细胞内表达的硫氧还蛋白相关蛋白

Kim 等^[21]从人胃癌细胞内克隆到由前列腺素 E2 诱导表达的硫氧还蛋白相关蛋白 TRP-1 基因,它编码一个由 297 个氨基酸组成的蛋白质。TRP-1 蛋白含有一个保守的 Trx 的活性位点 CGPC 和一个 Myb-DNA 结合区的重复序列。TRP-1 基因在肾癌、胃癌和直肠癌组织内表达量较低,但是前列腺素 E2 可以促进其表达。TRP-1 能够还原胰岛素,具有硫氧还蛋白的活性。TRP-1 通过与 B-Myb(诱导细胞周期 G1 期/S 期转换的因子)结合能够抑制 B-Myb 的活性。TRP-1 蛋白的过表达还能抑制哺乳动物细胞的增殖,使细胞停留在细胞周期 G0/G1 期。

3 水生生物的 Trx 及其相关蛋白

伴随着基因组计划尤其是人基因组计划的实施,水生生物的基因组与功能基因组学研究也成为海洋生物学研究一个新热点。目前,水生生物基因组研究重点是对有代表性的鱼、虾、贝及病原微生物和病毒的基因组进行全序列测定,同时进行特定功能基因的克隆和功能分析。

与陆生生物一样,水生生物也随时面临着体内氧化压力的胁迫。从藻类如衣藻类^[22]到无脊椎动物鲎^[15]、文昌鱼^[23]再到高等动物鱼类(*Symphysodon aequifasciata*)^[24],这些水生生物体内都含有 Trx 蛋白参与维持正常的氧化还原状态(表 1)。但是,目前对于水生生物的 Trx 及 TRP 蛋白研究较少。除去上面提到的鲎、斑马鱼、河豚和爪蟾中存在 Cr-TRP16 蛋白或类似蛋白之外,Khayat 等^[25]从鲑鱼巨噬细胞内克隆到 CF-TRX 基因,编码一个由 107 个氨基酸组成的蛋白质,与人 Trx 相似性为 59%。CF-TRX 主要在 T 细胞和巨噬细胞系表达,可以诱导 B 细胞的激活和增殖。Jiang 等^[26]从原索动物文

昌鱼中克隆到 TRP14 基因。文昌鱼 TRP14 蛋白则主要分布在肝盲囊、肠、卵巢和鳃中,其他组织则表达量较低或不表达,呈现一定的组织特异性。在体外,TRP14 蛋白可以还原胰岛素,具有还原酶的活性。

Trx 超家族的部分成员在活性位点 CXXC 发生突变,如 C 突变为 U(Selenocysteine 硒代半胱氨酸,三字母表示为 Sec,单字母表示为 U)。Sec 通过 SECIS(Sec insertion sequence)将终止密码子 TGA 变为有意义的密码子 UGA,从而产生硒蛋白(Selenoprotein)。硒蛋白在插入 Sec 氨基酸残基的上下游位置通常还含有一个保守的 Cys,形成 CXXU(UXXC 或 UXXU)的活性位点行使氧化还原酶的活性^[27]。Tujebajeva 等^[28]发现斑马鱼硒蛋白 SelP 基因,它主要在斑马鱼的受精卵和胚胎的卵黄囊呈现高水平表达,但是功能不详。随后,Kryukov 和 Gladyshev^[29]在斑马鱼体内发现 18 种含硒的蛋白,其氨基端含有 UXXC 的序列,可能行使氧化还原酶的功能。Thisse 等^[30]研究了斑马鱼 21 种硒蛋白的基因,发现这些基因均呈现组织特异性表达和发育阶段特异性表达的模式。Castellano 等^[21]在河豚体内也发现 SelU 蛋白;SelU 蛋白还存在于其他鱼类以及海胆、绿藻和硅藻体中。Novoselov 等^[32]发现了 Fep15 蛋白,它只在鱼类体内表达。Fep15 含有 CXXU 活性位点,可能行使氧化还原酶的功能。Shchedrina 等^[25]从 16 种水生真核生物(包括 11 种鱼类、2 种海鞘类、2 种甲壳类和 1 种软体动物)和 2 种未知的海洋微生物体内发现了一个含有 UXXU 的活性位点的硒蛋白家族——SelL。SelL 蛋白具有类似 Trx 的折叠模式,活性中心 UXXU 位于 β 折叠和 α 螺旋之间的回环(loop)区,这与 CXXC 序列在 Trx 蛋白的空间结构位置相一致。有趣的是,这种罕见的 SelL 蛋白只是存在于水生生物体内,高等哺乳动物体内未发现类似的序列。利用体外表达系统发现,两个 U 残基可以形成二硒键。SelL 蛋白的 U 残基以氧化态存在,不能被 DTT 催化还原,暗示在水生生物及微生物体内可能存在一类特殊的包括还原 SelL 蛋白在内的还原酶系统。对这种特有的还原 SelL 蛋白功能研究将有助于深入了解水生生物的生命现象与本质。

表 1 硫氧还蛋白及其相关蛋白的特征比较

蛋白名称	活性位点	物种或组织分布	结构域	还原酶活性
Trx	CGPC	广泛存在分布	Trx 结构域	具有
TRP14	CPDC	广泛存在分布	Trx-like 结构域	具有
TRP16	CPPC	广泛存在(果蝇除外)	Trx-like 结构域	具有
Sptrx-1	CGPC	精巢,尤其是精子细胞	Trx-like 结构域和小鼠的 神经纤维蛋白 H 类似结构域	具有
Sptrx-2	CGPC	初级精母细胞及周围的精子细胞	Trx-like 结构域和 3 个重复的 NDP 激酶结构域	单独的 Trx-like 结构域具有
Sptrx-3	CGPC	早期精子细胞	Trx-like 结构域	-
PC-TRP	CGHC	浆细胞	3 个 Trx 结构域	具有
EFP1	CGQS 和 CGFC	人,狗甲状腺	2 个 Trx 结构域	-
TRP-1	CGPC	肾癌、胃癌和直肠癌组织	Trx 的活性位点 CGPC 和 Myb-DNA 结合区	具有
CF-TRX	CGPC	鲑鱼 T 细胞和巨噬细胞	Trx-like 结构域	-
Sel	UXXC	斑马鱼体内呈现组织特异性 表达和发育阶段特异性表达	-	具有
Fep15	CXXU	鱼类体内	-	可能具有
SelL	UXXU	水生生物	Trx-like 结构域	-

注:“-”表示结果尚未确定

参考文献:

- [1] Laurent T C, Moore E C, Reichard P. Isolation and characterization of thioredoxin, the hydrogen donor from *Escherichia coli* B [J]. **J Biol Chem**, 1964, 239: 3 436-3 444.
- [2] Powis G, Montfort W R. Properties and biological activities of thioredoxins [J]. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, 2001, 41: 261-295.
- [3] Wolosiuk R A, Crawford N A, Yee B C, *et al.* Isolation of three thioredoxins from spinach leaves [J]. **J Biol Chem**, 1979, 254: 1 627-1 632.
- [4] Johnson T C, Cao R Q, Kung J E, *et al.* Thioredoxin and NADP-thioredoxin reductase from cultured carrot cells [J]. **Planta**, 1987, 171: 321-331.
- [5] Martin J L. Thioredoxin-a fold for all reasons [J]. **Structure**, 1995, 3: 245-250.
- [6] Sano H, Sata T, Nanri H, *et al.* Thioredoxin is associated with endotoxin tolerance in mice [J]. **Crit Care Med**, 2002, 30(1): 190-194.
- [7] Rey P, Pruvot G, Becuwe N, *et al.* A novel thioredoxin-like protein located in the chloroplast is induced by water deficit in *Solanum tuberosum* L plants [J]. **Plant Journal**, 1998, 13: 97-107.
- [8] Baker A, Payne C M, Briehl M M, *et al.* Thioredoxin, a gene found overexpressed in human cancer, inhibits apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. **Cancer Res**, 1997, 57(22): 5 162-5 167.
- [9] Ueno M, Masutani H, Arai R J, *et al.* Thioredoxin-dependent redox regulation of p53-mediated p21 activation [J]. **J Biol Chem**, 2000, 274(50): 35 809-35 815.
- [10] Carvalho A P, Fernandes P A, Ramos M J. Similarities and differences in the thioredoxin superfamily [J]. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 2006, 91: 229-248.
- [11] Arné E S J, Holmgren A. The thioredoxin system in cancer [J]. **Seminars in Cancer Biology**, 2006, 16: 420-426.
- [12] Jeong W J, Yoon H W, Lee S R, *et al.* Identification and characterization of TRP14, a thioredoxin-related protein of 14 kDa. New insights into the specificity of thioredoxin function [J]. **J Biol Chem**, 2004, 279: 3 142-3 150.
- [13] Woo J R, Kim S J, Jeong W, *et al.* Structural basis of cellular redox regulation by human TRP14 [J]. **J Biol Chem**, 2004, 279: 48 120-48 125.
- [14] Jeong W J, Chang T S, Boja E S, *et al.* Roles of TRP14, a thioredoxin-related protein in tumor necrosis factor- α signaling pathways [J]. **J Biol Chem**, 2004, 279: 3 151-3 159.
- [15] Wang X W, Liou Y C, Ho B, *et al.* An evolutionarily

- conserved 16-kDa thioredoxin-related protein is an antioxidant which regulates the NF-kappa B signaling pathway [J]. **Free Radi Biol Med**, 2007, **42**(2) : 247-259.
- [16] Miranda-Vizuet A, Ljung J, Damdimopoulos AE, *et al.* Characterization of Sptrx, a novel member of the thioredoxin family specifically expressed in human spermatozoa [J]. **J Biol Chem**, 2001, **276**: 31 567-31 574.
- [17] Sadek C M, Damdimopoulos A E, Peltor-Huikko M, *et al.* Sptrx-2, a fusion protein composed of one thioredoxin and three tandemly repeated NDP-kinase domains is expressed in human testis germ cells [J]. **Genes Cells**, 2001, **6**(12) : 1 077-1 090.
- [18] Jiménez A, Zu W, Rawe V Y, *et al.* Spermatocyte/spermatid-specific thioredoxin-3, a novel Golgi apparatus-associated thioredoxin, is a specific marker of aberrant spermatogenesis [J]. **J Biol Chem**, 2004, **279**(33) : 34 971-34 982.
- [19] Wrämmert J, Källberg E, Leanderson T. Identification of a novel thioredoxin-related protein, PC-TRP, which is preferentially expressed in plasma cells [J]. **Eur J Immunol**, 2004, **34**(1) : 137-146.
- [20] Wang D, De Deken X, Milenkovic M, *et al.* Identification of a novel partner of duox: EFP1, a thioredoxin-related protein [J]. **J Biol Chem**, 2005, **280**(4) : 3 096-3 103.
- [21] Kim K Y, Lee J W, Park M S, *et al.* Expression of a thioredoxin-related protein-1 is induced by prostaglandin E(2) [J]. **Int J Cancer**, 2006, **118**(7) : 1 670-1 679.
- [22] Lemaire S D, Miginiac-Maslow M. The thioredoxin superfamily in *Chlamydomonas reinhardtii* [J]. **Photosynth Res**, 2004, **82**(3) : 203-220.
- [23] 黄向炜,陈忠科,童维,等. 青岛文昌鱼硫氧还蛋白基因的克隆及同源性分析 [J]. 山东大学学报(理学版), 2003, **38**(1) : 103-109.
- [24] Chong K, Joshi S, Jin L T, *et al.* Proteomics profiling of epidermal mucus secretion of a cichlid (*Symphysodon aequifasciata*) demonstrating parental care behavior [J]. **Proteomics**, 2006, **6**(7) : 2 251-2 258.
- [25] Khayat M, Stuge T B, Wilson M, *et al.* Thioredoxin acts as a B cell growth factor in channel catfish [J]. **J Immunol**, 2001, **166**(5) : 2 937-2 943.
- [26] Jiang S J, Zhang S C, Vuthiphandchai V, *et al.* Human TRP14 gene homolog from amphioxus *Branchiostoma belcheri*: Identification, evolution, expression and functional characterization [J]. **J Anat**, 2007, **210**: 555-564.
- [27] Shchedrina V A, Novoselov S V, Malinouski M Y, *et al.* Identification and characterization of a selenoprotein family containing a diselenide bond in a redox motif [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2007, **104**(35) : 13 919-13 924.
- [28] Tujebajeva R M, Ransom D G, Harney J W, *et al.* Expression and characterization of nonmammalian selenoprotein P in the zebrafish, *Danio rerio* [J]. **Genes Cells**, 2000, **5**(11) : 897-903.
- [29] Gladyshev V N, Kryukov G V. Selenium metabolism in zebrafish: multiplicity of selenoprotein genes and expression of a protein containing 17 selenocysteine residues [J]. **Genes Cells**, 2000, **5**(12) : 1 049-1 060.
- [30] Thisse C, Degraeve A, Kryukov G V, *et al.* Spatial and temporal expression patterns of selenoprotein genes during embryogenesis in zebrafish [J]. **Gene Expr Patterns**, 2003, **3**(4) : 525-532.
- [31] Castellano S, Novoselov S V, Kryukov G V, *et al.* Reconsidering the evolution of eukaryotic selenoproteins: a novel nonmammalian family with scattered phylogenetic distribution [J]. **EMBO Rep**, 2004, **5**(1) : 71-77.
- [32] Novoselov S V, Hua D, Lobanov A V, *et al.* Identification and characterization of Fep15, a new selenocysteine-containing member of the Sep15 protein family [J]. **Biochem J**, 2006, **394**: 575-579.

(本文编辑:张培新)