

Katedra Biologii Komórki, Instytut Ochrony Środowiska,  
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Katolicki Uniwersytet Lubelski,  
Department of Cell Biology, Environmental Protection Institute,  
Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Catholic University of Lublin,

IWONA ZWOLAK, HALINA ZAPOROWSKA

### *The role of selenium and some Se-proteins in human organism*

#### **Rola selenu oraz wybranych Se-białek w organizmie człowieka**

Niezbędność selenu dla zwierząt i człowieka wykazano już w latach 50-tych ubiegłego wieku. Pierwiastkowi temu przypisywano początkowo rolę antyoksydanta z powodu jego obecności w częstej peroksydazy glutationowej (5). Dalsze badania wykazały jednak, że selen jest również składnikiem wielu innych białek (enzymów), które pełnią w organizmie człowieka rozmaite, nie tylko antyoksydacyjne funkcje.

Zalecana dobową dawkę selenu, czyli RDA (ang. Recommended Dietary Allowances) dla kobiet wynosi 55 µg, zaś dla mężczyzn 70 µg (11). Ponadto wyznaczono najniższe dawki selenu, które chronią przed objawami choroby Keshan jak również próg toksyczności tego pierwiastka (Tabela 1).

Z pożywienia selen pobierany jest w postaci związków nieorganicznych takich jak seleniny ( $\text{Me}_2\text{SeO}_3$ ) lub seleniany ( $\text{Me}_2\text{SeO}_4$ ) albo połączeń organicznych jako selenometionina (SeMet) i selenocysteina (SeCys). Ilość wchłoniętego w jelicie selenu mieści się w granicach 85-95%. Najlepiej przyswajalny jest selen występujący w związkach organicznych (90-95%), zaś jego biodostępność z połączeń nieorganicznych jest o ok. 10% mniejsza (11). Większość z całkowitej puli selenu (50%) obecnego w organizmie człowieka znajduje się w mięśniach szkieletowych. Ponadto dużą zawartość Se stwierdzono w nerkach, wątrobie i jądrach (2).

#### **SKUTKI NIEDOBORU SELENU U CZŁOWIEKA**

Przyjęto, że niedobór selenu w organizmie człowieka występuje wówczas, gdy poziom tego pierwiastka w osoczu jest równy lub spada poniżej 85 µg/l (2). U mieszkańców obszaru centralnej Polski stężenie selenu w osoczu wynosi 50-55 µg/l. Obliczone na podstawie tej wartości dzienne jego spożycie równe jest ok. 30-40 µg/dobę (12). Wyznaczone wielkości mieszczą się więc poniżej zalecanego dziennego zapotrzebowania na ten mikroelement (Tabela 1).

**Tabela 1. Wybrane wartości referencyjne dla selenu (7, 13)**

Recommended Dietary Allowance RDA	dawki chroniące przed chorobą Keshan	No Adverse Effect Level NOAEL <sup>a</sup>	Low Adverse Effect Level LOAEL <sup>b</sup>
70 µg/dzień (mężczyźni)	19 µg/dzień (mężczyźni)	819 ± 126	1540 ± 653
55 µg/dzień (kobiety)	13 µg/dzień (kobiety)	µg/dzień	µg/dzień

<sup>a</sup> najwyższa dawka selenu, która nie wywołuje jeszcze efektów toksycznych

<sup>b</sup> najniższa dawka selenu, która jest już niebezpieczna dla zdrowia

Choroby, których etiologia jest bezpośrednio związana z niedoborem selenu to choroba Keshan oraz choroba Kashin-Beck. Pierwsza z nich to zwyrodnienie mięśnia sercowego. Natomiast choroba

Kashin-Beck polega na zmianach kostno-stawowych powodujących degenerację chrząstki w obrębie stawów kończyn górnych i dolnych (11).

Badania epidemiologiczne sugerują, że umiarkowany niedobór selenu w diecie sprzyja rozwojowi lub pogłębieniu schorzeń związanych z obniżoną odpornością organizmu. Stwierdzono, że spożywanie 200 µg tego pierwiastka dziennie w postaci  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  powoduje zwiększone powstawanie limfocytów T cytotoksycznych oraz komórek NK. Podejrzewa się, że dla niektórych leukocytów selen jest niezbędny do syntezy selenocysteiny będącej istotnym aminokwasem selenobiałek. Z kolei selenoproteidy pełnią kluczową rolę w zwiększaniu aktywności m.in. limfocytów T. U osób starszych, po długotrwałym podawaniu selenu wraz z cynkiem stwierdzono zmniejszoną liczbę infekcji w porównaniu z kontrolą (2, 8).

Niski poziom selenu może wpływać ujemnie na układ nerwowy. Stwierdzono, że u osób z niedoborem tego pierwiastka częściej występują objawy depresji, niepokoju, lęki, dezorientacja oraz wrogie nastawienie do otoczenia. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazały, że spożywanie 100 µg selenu dziennie wyraźnie łagodziło wspomniane objawy (8). Co więcej, niedostateczna ilość selenu w diecie może spowodować obniżoną aktywność 5'-dejdynazy tyroninowej i w konsekwencji spadek stężenia trójiodotyroniny ( $\text{T}_3$ ) we krwi (4). Przypuszcza się, że równoczesny niedobór selenu i jodu w organizmie jest główną przyczyną tzw. kretynizmu, endemicznego schorzenia występującego na niektórych obszarach Zairu. Suplementacja diety selenem jest zalecana w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, niepłodności, zapalenia trzustki oraz astmy. Ponadto badania epidemiologiczne potwierdziły, że obniżone spożywanie selenu może być jednym z istotnych czynników zwiększających ryzyko występowania nowotworów u ludzi (8).

### METABOLIZM SELENU W ORGANIZMIE SSAKÓW

Przemiany organicznych i nieorganicznych związków selenu w organizmie przebiegają odmiennie. Jednakże w obu przypadkach końcowym produktem tych reakcji jest selenek wodoru ( $\text{H}_2\text{Se}$ ). Ten kluczowy związek w metabolizmie omawianego biopierwiastka jest bezpośrednim donorem selenu podczas syntezy wszystkich selenobiałek.

Z egzogennej selenocysteiny (Se-Cys) przy udziale β-liazy selen uwalniany jest bezpośrednio w postaci  $\text{H}_2\text{Se}$  (1). Natomiast otrzymana głównie z produktów roślinnych selenometionina (Se-Met) musi najpierw ulec konwersji do Se-Cys, będącej następnie źródłem selenu wodoru. Jednakże w przypadku niedoboru metioniny (Met) większość tego aminokwasu jest niespecyficznie wbudowywana do białek zamiast Met, kosztem syntezy seleno-proteidów. Szczególnie bogate w Met są białka mięśni szkieletowych, hemoglobina, tiolaza oraz syntetaza glutaminowa (4, 10). Z kolei selen ze związków nieorganicznych (selenin, selenian) redukowany jest do  $\text{H}_2\text{Se}$  w dwóch kolejnych etapach przy udziale zredukowanego glutationu (GSH) oraz NADPH.

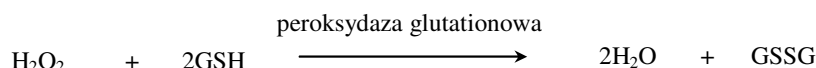
Powstały  $\text{H}_2\text{Se}$  jest jak wspomniano bezpośrednim donorem selenu dla seleno-cysteiny występującej w centrum aktywnym wszystkich seleno-białek. Biosynteza tego aminokwasu odbywa się tuż przed jego specyficznym wbudowaniem w strukturę danego Se-białka przy udziale unikalnego tRNA<sup>Sec</sup>. Wykazano, że tRNA<sup>Sec</sup> łączy się z seryną do której następnie enzymatycznie dobudowywany jest selen pochodzący z  $\text{H}_2\text{Se}$ . Powstała tą drogą SeCys wbudowywana jest na poziomie translacji w strukturę danego polipeptydu.

W przypadku zbyt dużej dawki selenu, powstały  $\text{H}_2\text{Se}$  ulega przemianom do pochodnych metylowych, które są usuwane z organizmu wraz z wydychanym powietrzem lub z moczem (1).

### SELEN JAKO ANTYOKSYDANT

Jako składnik białek, selen pełni w organizmie zwierząt i człowieka wiele funkcji. Jedną z nich jest funkcja antyoksydacyjna. Ochronna rola selenu przed prooksydantami wynika m.in. z obecności tego pierwiastka w centrum aktywnym enzymów antyoksydacyjnych takich jak peroksydaza glutationowa (GSH-Px) oraz reduktaza tioredoksyny.

Peroksydaza glutationowa (GSH-Px) to jeden z głównych enzymów antyoksydacyjnych, który w obecności zredukowanego glutationu (GSH) katalizuje redukcję nadtlenku wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) do wody lub nadtlenków organicznych (ROOH) do odpowiednich alkoholi (ROH):



U człowieka występują 4 typy peroksydaz glutationowych (GSH-Px1-4), które pełnią różne funkcje fizjologiczne (Tabela 2).

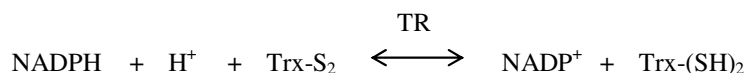
**Tabela 2. Peroksydazy glutationowe i ich funkcje w organizmie człowieka (3)**

Typ peroksydazy	Funkcja
GSH-Px 1 (cGSH-Px)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neutralizuje <math>\text{H}_2\text{O}_2</math> oraz nadtlarki organiczne w większości komórek</li> <li>• magazyn selenu</li> </ul>
GSH-Px 2 (GSH-Px-GI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja nadtlarków lipidowych powstających podczas trawienia pokarmu w przewodzie pokarmowym</li> </ul>
GSH-Px 3 (pGSH-Px)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antyoksydant osocza</li> <li>• poziom aktywności GSH-Px 3 jest wskaźnikiem ogólnej zawartości selenu w organizmie</li> </ul>
GSH-Px 4 (PH-GSH-Px)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ochrona przed peroksydacją lipidów wchodzących w skład błon biologicznych oraz lipoprotein</li> </ul>

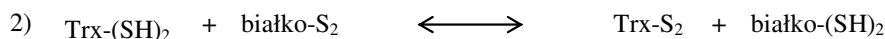
Peroksydaza glutationowa typu I (GSH-Px 1) określana jest jako klasyczna lub komórkowa, ponieważ występuje prawie we wszystkich komórkach. Drugi typ peroksydazy (GSH-Px 2) to tzw. żołądkowo-jelitowa peroksydaza glutationowa. Trzeci typ omawianej peroksydazy (zwnętrzkomórkowa GSH-Px) występuje w osoczu. Z kolei peroksydaza glutationowa typu IV (GSH-Px 4) to tzw. peroksydaza glutationowa nadtlarków fosfolipidowych, która podobnie jak GSH-Px 1 ulega ekspresji w większości tkanek (3).

Reduktaza tioredoksyny (TR) to seleno-enzym, który wraz z tioredoksyną (Trx) oraz NADPH tworzy układ określany mianem TR/Trx. Enzym ten bezpośrednio lub pośrednio przy udziale białka Trx katalizuje redukcję białkowych mostków dwusiarczkowych. Reakcja przebiega wg schematu (5):

1)



reakcja spontaniczna



Do białek redukowanych przez układ TR/Trx należą m.in. peroksydaza glutationowa oraz białkowa izomeraza dwusiarczkowa (PDI, katalizuje proces fałdowania białek). Ponadto reduktaza tioredoksyny redukuje niektóre związki niskocząsteczkowe jak utleniony glutation (GSSG), kwas dehydroaskorbinowy, witaminę K, nadtlarki lipidowe oraz nadtlarek wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Zatem system TR/Trx pełni ważną rolę w regeneracji aktywnej postaci antyoksydantów. Ponadto szeroka specyficzność substratowa sprawia, że reduktaza tioredoksyny bierze udział w wielu istotnych dla komórki procesach biologicznych typu wzrost, ekspresja genów i apoptoza (5, 6).

Białko P to główne selenobiałko osocza. Jest to glikoproteid zawierający ok. 10 reszt selenocysteiny. Za pośrednictwem heparyny Se-P opłaszczą komórki tworząc rodzaj bariery, która chroni je przed zwnętrzkomórkowymi prooksydantami. Ponadto selenobiałko-P pełni też rolę transportera selenu z wątroby do innych tkanek (9).

### INNE SELENOBIAŁKA

Selen obok jodu odgrywa istotną rolę w metabolizmie hormonów tarczycy. Pierwiastek ten jest składnikiem 5'-dejodynazy jodotyroninowej, enzymu odpowiedzialnego za przekształcenie nieaktywnej tyroksyny ( $\text{T}_4$ ) w trójjodotyroninę ( $\text{T}_3$ ) będącą głównym, aktywnym biologicznie hormonem tarczycy (9). Selen jest też niezbędnym składnikiem syntetazy selenofosforanu. Jest to enzym, który katalizuje syntezę selenofosforanu, związku będącego bezpośrednim donorem tego mikroelementu podczas syntezy selenocysteiny. Mniej znany selenoproteid to białko W, które występuje m.in. w

mięśniach szkieletowych, sercu i mózgu. Jego niedobór ma prawdopodobnie związek z występującą u bydła tzw. chorobą białych mięśni. Przypuszcza się, że selenobiałko W odgrywa istotną rolę w metabolizmie komórek mięśni (3).

Poznane selenobiałka pozwalają stwierdzić, że selen spełnia za ich pośrednictwem wiele rozmaitych funkcji. Co więcej rola nowo zidentyfikowanych selenobiałek (Sel) typu Sel 18, M, N, H, O wciąż nie została wyjaśniona. Wskazuje to na szersze niż dotąd poznane znaczenie selenu dla organizmu człowieka.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Combs G.F., Gray W. P.: Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol. Ther.* 1998, 79, 179-192.
2. Hardy G., Hardy I.: Selenium: the Se-XY nutraceutical. *Nutrition* 2004, 20, 590-593.
3. Holben D. H., Smith A. M.: The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J. Am. Diet. Assoc.* 1999, 99, 836-843.
4. Hordyjewska A., Pasternak K.: Selen i jego rola w organizmie człowieka. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2004, 37, 9-18.
5. McKenzie R. C. i wsp.: Selenium and the regulation of cell signalling, growth and survival: molecular and mechanistic aspects. *Antioxid. Redox Signal.* 2002, 4, 339-351.
6. Nordberg J., Arner E. S. J.: Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic. Biol. Med.* 2001, 31, 1287-1312.
7. Patrick L.: Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* 2004, 9, 239-257.
8. Rayman M. P.: The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000, 356, 233-241.
9. Tapiero H. i wsp.: The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed. Pharmacother.* 2003, 57, 134-144.
10. Zagrodzki P.: Selen w żywieniu człowieka. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2000, 33, 295-298.
11. Zaporowska H.: Mikroelementy w życiu zwierząt i ludzi. Wyd. UMCS Lublin, 2002.
12. Wąsowicz W i wsp.: Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol. Lett.* 2003, 137, 95-101.
13. Wojtczak A.: Selenium as an anticarcinogenic agent. *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.* 2003, 60, 215-217.

#### STRESZCZENIE

Selen jako składnik wielu białek odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu człowieka i zwierząt. Wykazano, że niedobór tego pierwiastka ma negatywny wpływ m.in. na układ odpornościowy, nerwowy oraz metabolizm hormonów tarczycy. Podstawową funkcją selenu jest ochrona przed prooksydantami. Wynika ona z jego obecności w centrum aktywnym przede wszystkim peroksydazy glutationowej jak również reduktazy tioredoksyny oraz białka P. Ponadto do ważnych dla organizmu seleno-białek należą również syntetaza selenofosforanu oraz 5'-dejodynaza jodotyroninowa.

#### SUMMARY

Selenium as a component of many proteins plays an important role in the proper functioning of human and animal organisms. It has been shown that Se deficiency has a negative impact on immune and nervous system as well as on the metabolism of thyroid hormones. Selenium acts mainly as an antioxidant due to presence in the active centre of glutathione peroxidase, thioredoxin reductase and protein P. The other important for the human organism selenoproteins include selenophosphate synthetase and iodothyronine 5'-deiodinase.