

МИКРОЭЛЕМЕНТ СЕЛЕН: РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Дана характеристика основных путей метаболизма селена в организме человека и животных. Показано, что основной биологической ролью селена у эукариот является его участие в синтезе и регуляции активности ряда ферментов (глутатионпероксидаз, селензависимой пероксидазы нейтрофилов, белков семейств селенопротеинов Р и W, 5'-йодотирониндейодиназ, тиоредоксин-редуктазы). Показана связь дефицита селена с усилением опасности некоторых вирусных инфекций, а также с возникновением новых модификаций вирулентных вирусов.

Селен (Se), 34-й элемент Периодической системы, электронный и химический аналог серы, является жизненно необходимым фактором для нормальных процессов жизнедеятельности. Эссенциальность селена в питании человека была впервые установлена в 1957 г. [2,14,26,98]. Тем не менее, в течение значительного периода времени после этого конкретные биохимические механизмы действия соединений селена были не ясны. Процесс их изучения значительно ускорился после открытия в 1973 г. селензависимой глутатионпероксидазы [2,14,38,98]. В настоящее время наблюдается быстрое увеличение объема научных данных об обмене соединений селена, селенопротеинах и их функциях. В значительной мере это стимулируется осознанием того факта, что недостаточность селена в питании является весьма распространенным состоянием, влекущим за собой различные неблагоприятные последствия. Согласно современным данным, дефицит селена характерен для ряда стран, в том числе и для некоторых регионов России [1,4,46]. Это ставит на повестку дня вопрос о снабжении соединениями биодоступного селена достаточно широких групп населения. Корректная постановка вопроса о потребности в соединениях селена, оптимальной форме их поступления в организм, методах оценки обеспеченности ими невозможна в отрыве от представлений об обмене селена в организме, биологической роли его соединений, в первую очередь, специфических селенсодержащих белков.

Задачей данного обзора является анализ современных научных данных об обмене соединений селена и их роли как незаменимых факторов в нормальных процессах жизнедеятельности.

Обмен соединений селена в организме. Кларк селена (содержание в земной коре) составляет $1 \cdot 10^{-5}\%$, т.е. это весьма редкий элемент, хотя и более распространенный, чем серебро, ртуть, золото и некоторые другие металлы [3]. Сопоставление этой величины с содержанием селена в норме в организмах человека и крысы показывает (рис.1) [3,50,114], что оно во всех случаях, за исключением печени крысы, по порядку величины незначительно превосходит кларк, т.е. высшие животные, как правило, не проявляют значительной тенденции к накоплению больших количеств селена. Иная ситуация имеет место для некоторых представителей растительного царства. Так, в составе зеленой массы и семян растений рода астрагал (*Astragalus spp.*) [14] может накапливаться до 0,1% (1000 мг/кг) селена. Считается, что токсичность некоторых дикорастущих растений может быть обусловлена наличием в них высоких концентраций селена [3,14].

В естественных условиях селен поступает в организм человека и животных главным образом в виде селенсодержащих аминокислот - селенометионина (Se-Met) и селеноцистеина (Se-Cys) растительного происхождения. Искусственное снабжение организма селеном при его алиментарном дефиците может осуществляться в форме селенита или селената натрия, а также в форме органических соединений селена микробного происхождения. Все эти соединения селена легко всасываются в желудочно-кишечном тракте [2,87,95,97,99,105]. Однако судьба органической и неорганической форм селена в организме оказывается различной [97,98,105, 106,108].

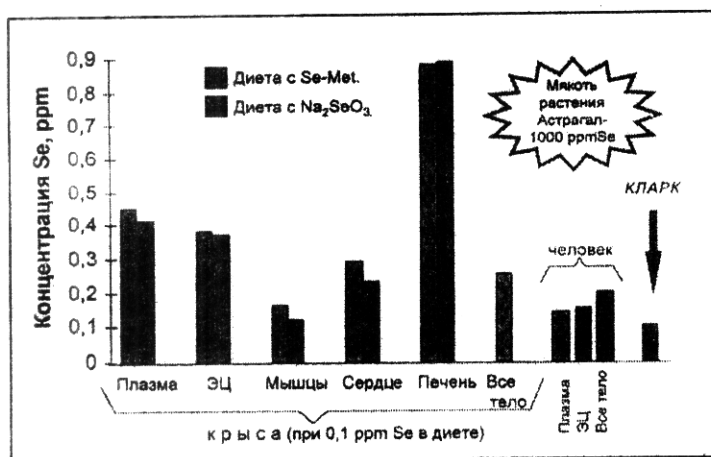


Рис.1 Содержание Se в органах и тканях, а также в земной коре (КЛАРК)
Fig.1 Se content in the organs, tissues and crust

Селенат- и селенит-анионы, поступающие в организм, быстро восстанавливаются ферментативным путем [97,98] до селеноводорода, присутствующего при физиологических значениях pH в основном в виде гидроселенид-аниона (HSe^-). Необходимым кофактором данного процесса является восстановленный глутатион (GSH), причем предполагается, что в качестве интермедиата образуется селенодиглутатион (GS-Se-SG). Небольшие количества селенит-аниона могут также, по-видимому, восстанавливаться до нульвалентного селена под действием аскорбиновой кислоты [81].

Некоторое количество образующегося селеноводорода соединяется с селенсвязывающими и транспортными белками за счет ковалентных или Ван-дер-Ваальсовых связей, образуя лабильный ("обмениваемый с селенитом" [58-60]) пул селена. Следует отметить, что емкость этого пула ограничена (см. ниже). Избыточные количества селеноводорода медленно подвергаются ферментативному метилированию с образованием, последовательно, метилгидроселенида (селен-содержащий аналог метанола), диметилселенида и катиона триметилселенония. Эти соединения селена экскретируются с мочей [89], а диметилселенид - в больших количествах также и с потом [97]. Процесс метилирования производных селеноводорода обратим.

Строго определенное количество селена, входящего в состав пула селеноводорода, через стадию селенофосфата [5,24,79,98] включается в высокоспецифический процесс синтеза т.н. селен-специфических селенопротеинов, таких как глутатионпероксидазы I, II, III и IV, селенопротеины P и W, 5'-йодотиронин дейодиназа, тиоредоксинредуктаза. Механизм этого синтеза и его регуляция на генетическом уровне будут рассмотрены ниже. У позвоночных селен входит в состав этих белков исключительно в виде остатка *селеноцистеина*.

Перечисленные возможности утилизации селеноводорода в организме ограничены в количественном отношении, и при поступлении в организм избыточных количеств неорганического селена он может накапливаться в тканях в форме свободного гидроселенид-аниона, который весьма токсичен.

Таким образом, соединения неорганического селена обладают низким порогом токсичности ввиду ограниченных возможностей утилизации их главного токсического метаболита - селеноводорода (аниона гидроселенида). Неорганический селен в организме человека и животных может включаться в селеноцистеин, но никогда не включается в селенометионин.

Обобщающая схема метаболических путей селена, по [24,97,98,105], представлена на рис.2.

Высвобождаемый из белков тканей Se-Met метаболизируется. Часть его трансминерируется с образованием аланина и метилгидроселенида, который далее либо метилируется и экскретируется, либо деметилируется до селеноводорода, включаемого в лабильный пул селена организма. Другой путь метаболизма - транссульфурация с образованием селеноцистеина. Последний может далее, во-первых, неспецифически включаться в тканевые белки вместо цистеина; во-вторых, часть селеноцистеина деселенируется с образованием либо селенита [97], либо селеноводорода под действием зависимой от витамина В₆ селеноцистеинлиазы [34,35] и с промежуточным образованием при этом нульвалентного селена [97]. Хотя в состав глутатионпероксидазы, селенопротеина Р и других селен-специфических селенопротеинов селен входит именно в составе селеноцистеина, последний в сколько-нибудь заметных количествах непосредственно в эти белки не включается [9,26,97]. Селеноцистеинлиаза не относится к индуцируемым селеном белкам, обладает сравнительно низким сродством к субстрату ($K_m=0,83$ мМ или, по другим данным, 0,5 мМ, что много выше физиологической концентрации селеноцистеина [34,35]), и в чистом виде не выделена. Предполагают, что эта активность - неспецифическая, то есть проявляется не идентифицированным до настоящего времени ферментом, обладающим другой основной специфичностью [35]. Включение Se-Cys в тканевые белки зависит от обеспеченности организма серой так же, как и включение Se-Met.

В заключение данного раздела следует отметить, что результаты рассмотренных работ объясняют различия в биодоступности органического и неорганического селена. При физиологических поступлениях селена с пищей (0,1-0,3 мг/кг рациона) и нормальной обеспеченностью серой эффективность Se-Met, селенита и селената [66,91] как источников синтеза глутатионпероксидазы одинакова. Однако, если уровень потребления селена низок (менее 0,05 мг/кг), неадекватен повышенной физиологической потребности (при беременности и лактации) [91] или организм плохо обеспечен метионином, эффективность добавки неорганического селена выше, чем Se -Met, т.к. последний в этих условиях относительно больше включается в тканевые белки, то есть используется с позиций синтеза глутатионпероксидазы "не по назначению" [16,17,105]. Однако, как уже отмечено выше, токсичность Se-Met (органического селена) гораздо ниже, чем неорганического, то есть гораздо меньше опасность передозировки при приеме в составе селеносодержащих БАД. По этой причине большинство авторов рекомендуют селенометионин и селеносодержащие растительные белки как предпочтительную форму снабжения организма селеном в профилактических целях [14,97].

Типы селенопротеинов. Как уже отмечалось выше, селен, поступая в организм в виде селенита или селеносодержащих аминокислот, включается в большое число белков - селенопротеинов [9,26,97]. Так, при введении ⁷⁵Se (в форме селенита) крысам метка включалась в тканевые белки с молекулярными массами 10, 14, 20, 23, 57 (или 58), 65 и 77 кД, а по данным другой группы авторов - 12, 15,6, 18, 19,7, 22, 23,7, 28, 33, 56, 60, 65, 70 и 75,4 кД [97]. Современная классификация разделяет все селенопротеины на 3 группы.

1). Неспецифические тканевые селеносодержащие белки. К ним относится селеногемоглобин и многие другие, в которые включается метка при введении [⁷⁵Se]-Met. Их особенностями, как указано выше, являются неопределенные стехиометрические соотношения при включении селена и зависимость их от обеспеченности организма серой [17]. Характер связи селена в этих белках - прочный, ковалентный: это связь селен-углерод [17].

2). Селенсвязывающие (selenbinding) протеины, активно соединяющиеся с селеном при его поступлении в неорганической форме. Их главной особенностью является отсутствие экспрессии их синтеза в широком диапазоне доз селена диеты (от 0,02 до 2 мг/кг [9,97]). У млекопитающих в их числе - 17 кД селенопротеин спермы [97], 14 кД связывающий жирные кислоты белок [97] и 56 и 58 кД тканевые селенопротеины [57]. Форма связи селена в этих белках неясна. Высказывается предположение, что селен может быть присоединен в некоторых из белков этого класса посредством образования смешанной селенсульфидной (Se-S) связи [81]. Количество включаемого селена на моль

белка в определенных пределах произвольно, но не может превосходить некоторого максимума. Скорость включения неорганического селена в белки этой группы низкая (процесс завершается за 10-40 ч) [9,97]. В любом случае, это связывание является прочным и селен не диссоциирует из этих белков в ходе процедур выделения.

Биологическая роль селен-связывающих белков, помимо того, что они могут служить депо селена в тканях, точно не установлена. Предполагается, однако, что 17 кД белок ответственен за поддержание жизнеспособности сперматозоидов, а 56 кД белок печени участвует в предотвращении развития опухолей под действием химических канцерогенов [9,61]. Считается, что селен, включающийся в эти белки, может проявлять функции своеобразной простетической группы при реализации этих видов активности.

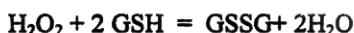
Кроме этого, селен связывается с большим числом других транспортных белков за счет слабых нековалентных (Ван-дер-Ваальсовых) связей.

3). Селен-специфические селенопротеины. Надежно идентифицировано и выделено в чистом виде (по состоянию на 1999 г.) от 10 до 12 селен-специфических селенопротеинов эукариот¹ [55]. Их общей особенностью является, во-первых, строго стехиометрическое ковалентное включение селена (и всегда в виде селеноцистеина) в строго определенные места в полипептидной цепи и, во-вторых, особый характер экспрессии под воздействием селена пищи.

При глубоком дефиците селена (менее 0,02 мг/кг диеты) синтез этих белков глубоко подавлен, причем, как правило, отсутствует не только активная форма фермента, но и антигенный полипептид и его мРНК [64,65,98]. По мере возрастания содержания селена в рационе их синтез увеличивается вплоть до некоего оптимального уровня (это, по разным данным, порядка 0,2 мг/кг для глутатионпероксидазы и 0,1 мг/кг для селенопротеинов Р и W) [35,50,109,112,113]. Далее уровень экспрессии большинства селен-специфических селенопротеинов выходит на плато и при последующем увеличении потребления селена (все равно, в неорганической или в органической форме) не увеличивается. В следующем разделе будут рассмотрены структура и функции главных из известных селен-специфических селенопротеинов.

Основные селен-специфические селенопротеины и их функция. Упрокариот (бактерий) специфическими селенопротеинами, для которых точно известна их биологическая функция, являются многие ферменты, в том числе форматдегидрогеназа, селен-зависимая гидрогеназа, глицинредуктаза и др. Аналогичные ферменты животных, по-видимому, не являются селенопротеинами [97].

Первым открытым у эукариот селен-специфическим белком оказался фермент глутатионпероксидаза (GPX) эритроцитов, известная в настоящее время как глутатионпероксидаза I (GPX-I) [98]. Она катализирует равновесие следующей основной реакции:



Биологическая роль GPX-I состоит в том, что в эритроцитах при наличии огромного количества геминового железа происходит активное каталитическое образование H_2O_2 из воды и молекулярного кислорода. Если бы перекись водорода не удалялась, то ее концентрация возрастала бы и клетка (и, в первую очередь, ее мембрана) разрушилась. Образующийся под действием GPX-I окисленный глутатион сразу же восстанавливается присутствующей здесь же флавиновой глутатионредуктазой за счет НАДН, и поэтому равновесие приведенной реакции практически полностью смещено вправо. В недавних исследованиях было показано, что GPX-I обладает "побочной" окислительно-восстановительной активностью пероксинитритредуктазы [90]. Механизм ее функционирования при этом иной, чем при реализации вышеуказанной основной функции этого белка.

Классическая GPX-I [97] - это белок с кажущейся молекулярной массой около 80 кД, образованный четырьмя одинаковыми субъединицами молекулярной массой 23

¹ У бактерий известно значительно больше специфических селенопротеинов с четко определенными биологическими функциями.

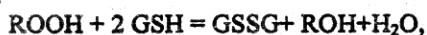
кД, организованными в комплекс квадратной формы. Каждая субъединица содержит 1 атом селена в составе селеноцистеина. В настоящее время полная первичная последовательность GPX-I человека и ряда животных секвенирована [7,33]. Полипептид мышьяной и бычьей GPX-I состоит из 201 аминокислоты и Se-Cys занимает 41-е место от N-конца (по другим данным - 35-е, но это связано, с отщеплением короткого олигопептида в ходе очистки белка). Окрестности этого остатка представляют собой очень консервативную в межвидовом отношении последовательность, что подчеркивает важность остатка селеноцистеина в формировании активного центра [97].

Третичная структура и механизм действия GPX-I были изучены с использованием методов молекулярной динамики [7]. Акт катализа включает 3 отдельные окислительно-восстановительные стадии, в которых участвует селен активного центра, экспонированный на поверхности белковой глобулы. В состав каталитического участка входят "триада" аминокислот - Se-Cys, Gln и Trp, конформационно сближенных в нативном белке. Сорбционный центр, отвечающий за фиксацию субстрата - GSH, содержит 4 остатка Arg и 1 остаток Lys.

При крайне низких (0,001-0,02 мг/кг рациона) уровнях потребления селена синтез GPX-I, как и других селен-специфических селенопротеинов, практически полностью подавлен. По мере роста приема селена вплоть до 0,2 мг/кг активность фермента в тканях, концентрация его антигенного белка и соответствующей мРНК растут и далее выходят на плато [35,64,65,67,97,105,106,108]. У животных с глубоким дефицитом селена прием 0,2-0,5 мг/кг, но не 0,1 мг/кг, селена в виде селенита способен быстро восстановить нормальный уровень фермента. Однако у изначально нормально обеспеченных селеном крыс его прием на уровне 0,1 мг/кг достаточен для поддержания активности GPX-I [50]. Исследование механизма экспрессии GPX с использованием клеточных линий согласуется с этими данными [25].

Специфическими ингибиторами активности GPX-I *in vitro* и *in vivo* являются соединения одновалентного золота. Некоторые из них, как например ауриотиоглюкоза, используются при лечении аутоиммунных заболеваний. Побочными результатами их действия может быть интенсификация оксидативного стресса за счет ингибирования GPX [29,56,77,86].

Глутатионпероксидаза II (GPX-II) - это тканевой фермент (главным местом ее синтеза являются печень и сердце). Ее специфичность иная, чем у GPX-I. А именно, - катализируется реакция [97]:



где R - алкильный радикал (обычно фосфолипид).

Таким образом, это - пероксидаза гидроперекисей липидов, функция которой состоит в обезвреживании этих токсичных производных. GPX-II имеет молекулярную массу 22 кД и в естественных условиях мономерна. Механизм включения Se-Cys в нее тот же, что и в GPX-I [24,97].

Согласно недавно полученным данным, большие количества GPX-II входят в состав сперматид млекопитающих в виде модифицированного полимеризованного матрикса, обладающего, по-видимому, определенной структурной функцией [102]. Рассматриваемый селенопротеин, наряду с вышеупомянутым 17 кД белком, таким образом, играет важную роль в процессе сперматогенеза.

Глутатионпероксидаза III (GPX-III) - фермент плазмы крови. Это - тетрамер из 4 субъединиц по 23 кД, однако, в отличие от GPX-I, GPX-III является гликопротеином. Специфичность GPX-III и GPX-I сходна. Первичная последовательность рассматриваемой глутатионпероксидазы секвенирована и показано, что она кодируется иным, чем GPX-I, геном. Местом синтеза GPX-III является печень (гепатоциты) [51]. Механизмы синтеза GPX-III были подробно изучены в культуре клеток гепатомы HepG2 и показано, что синтез этого селен-индуцируемого фермента регулируется как на стадии транскрипции, так и трансляции, а также посттрансляционно [8].

В тканях кишечного эпителия млекопитающих экспрессирована глутатионпероксидаза, по свойствам близкая к GPX-III, но получившая специальное обозначение GPX-GI. Структура гена этого тетрамерного белка расшифрована [33].

В последнее время в тканях позвоночных была обнаружена глутатионпероксидаза IV (GPX-IV), по специфичности тождественная GPX-II, но отличающаяся от нее по своей первичной последовательности [62]. Экспрессия этого фермента, так же как и GPX I-III, является селензависимой, причем уровень синтеза белка выходит на плато также приблизительно при 0,2 мг/кг селена рациона [67].

В литературе часто упоминают т.н. "неселеновую" глутатионпероксидазу. На самом деле, как удалось установить, функцией глутатионпероксидазы в определенной степени обладает глутатионтрансфераза, которая и ответственна за данную активность [50,97].

В составе гранулоцитов человека недавно был идентифицирован селенопротеин молекулярной массой около 30 кД, представляющий собой пероксидазу [72], для которой донором водорода является не глутатион, а различные органические восстановители, в частности *o*-дианизидин. Белок состоит из 2 идентичных субъединиц по 15 кД, и селен входит в их состав в виде селеноцистеина, причем его встраивание подавляется ингибиторами синтеза белка. Изученный селенопротеин представляет собой, таким образом, первый пример селензависимой тканевой пероксидазы, отличной по специфичности от GPX.

Селенопротеин Р был открыт в 1977 г, выделен в чистом виде и подробно изучен в 1987 г. [97]. Белок циркулирует в плазме крови; его биосинтез осуществляется, по-видимому, в ряде органов, включая легкие, почки, печень, сердечную мышцу и др. [36]. При его очистке до гомогенности был использован метод аффинной хроматографии на иммобилизованных моноклональных антителах [110]. Молекулярная масса основной изоформы селенопротеина Р - 57 кД, и он может быть легко отделен от глутатионпероксидазы хроматографическим методом. В составе селенопротеина Р человека и млекопитающих - 10 или 11 атомов селена.

При анализе с использованием комбинации методов аффинной хроматографии на иммобилизованном гепарине и ЭФ в ПААГ было показано, что присутствующий в сыворотке крови крысы селенопротеин Р представлен основной (57 кД) и дополнительной, "укороченной" с С-конца изоформами. Каждая из них, в свою очередь, подразделяется на 2-3 субфракции, согласно порядку их элюции с гепарин-сефарозы [31]. Все эти изоформы являются гликопротеинами.

Предполагается, что "укороченная" форма селенопротеина Р массой 45 кД представляет собой продукт трансляции, при которой синтез полипептида останавливается на предпоследнем остатке Se-Cys, в случае, если соответствующий ему кодон UGA (см. ниже) воспринимается как сигнал прекращения трансляции [52,54].

При физиологических условиях селенопротеин Р слабо ассоциирован в плазме крови с несодержащей селен субъединицей молекулярной массой 30 кД. Этот комплекс стабилен при гель-фильтрации при pH 7, но легко разрушается при ионообменной хроматографии или электрофорезе в полиакриламидном геле [97].

Нормальная концентрация селенопротеина Р в плазме - 51 ± 4 мкг/мл; при глубоком дефиците селена она падает ниже 5 мкг/мл. Соотношение в уровнях синтеза селенопротеина Р и глутатионпероксидазы GPX-III предлагается использовать как один из показателей статуса селена в организме. Как и в случае глутатионпероксидазы, синтез этого белка (и его мРНК) глубоко подавлен при дефиците селена и возрастает при восстановлении его запасов, причем быстрее, чем синтез GPX [109]. Диапазон чувствительности синтеза селенопротеина Р к уровню обеспеченности селеном уже, чем у глутатионпероксидазы: при уровне селена в пище выше 0,1 мг/кг продукция этого белка выходит на плато.

Более высокая чувствительность экспрессии селенопротеина Р в сравнении с GPX к уровню селена рациона находит подтверждение в экспериментах с линиями клеток [51].

Биологической функцией селенопротеина Р, по современным представлениям, является, во-первых, защита организма от воздействия перекисей (оксидантного стресса), осуществляемая по иному механизму, нежели в случае глутатиопероксидаз [6,52]. Во-вторых, данный белок выступает в роли агента, способствующего нейтрализации токсического действия тяжелых металлов (Pb, Hg) [40,115,116]. Эта же функция присуща идентифицированному в последнее время селенопротеину Р, родственному белку [39].

Недавно был выделен, охарактеризован и полностью секвенирован селенопротеин W [111]. Это небольшой белок ($M=9,5$ кД), экспрессированный, главным образом, в мышечной ткани [18]. Как и другие селен-специфические селенопротеины, он индуцируется селеном диеты в узком диапазоне концентраций, однако профиль его экспрессии иной, чем у GPX и селенопротеина Р [111-113]. Функция селенопротеина W пока мало изучена, однако установлена его способность связываться в строго стехиометрическом (1:1) соотношении с восстановленным глутатионом и неизвестной молекулой массой 44 Д [18]. Можно предположить, что селенопротеин W, подобно белкам семейства селенопротеина Р, обладает функцией антиоксиданта на тканевом уровне.

В 1991 г. было доказано, что один из важных ферментов, ответственных за обмен тироидных гормонов- 5'- йодтиронин дейодиназа щитовидной железы типа I, является селеноэнзимом [21]. Молекулярная масса этого белка равна 77 кД [97]. В настоящее время установлено, что эта дейодиназа I входит в семейство близкородственных ферментов, отдельные представители которого (дейодиназы II и III) экспрессированы также в бурой жировой ткани, астроцитах кожи и глиальной ткани ЦНС [78,82,85]. Экспрессия селен-зависимых дейодиназ находится под контролем селена рациона, и, вместе с тем, регулируется зависимым от гормонального воздействия комплексом внутриклеточных мессенджеров, центральное место в котором занимает цАМФ [15,82,85].

Все упомянутые тканевые дейодиназы являются специфическими селеноэнзимами, в состав которых входит селеноцистеин. Структура их генов в настоящее время секвенирована [92].

Роль селена в функционировании тканевых дейодиназ подчеркивает тесную связь обмена этого микроэлемента с обменом йода. В экспериментах на телятах было показано, в частности, что при дефиците йода отмечается компенсаторная экспрессия как селен-зависимых дейодиназ, так и тканевых GPX [117]. Последнее может объясняться тем, что при тироидном дефиците в организме возможна резкая активизация нежелательных оксидантных, свободнорадикальных процессов. В ряде горных регионов Африки, с комплексной неблагоприятной обеспеченностью йодом и селеном, отмечается специфический синдром сочетанного дефицита обоих этих микроэлементов [19,80,103].

Последним по времени выделения и идентификации специфическим селенопротеином эукариот является селен-зависимая тиоредоксинредуктаза (ТР). Она была впервые выделена из культуры клеток аденокарциномы человека в 1996 г. [93,100]. Несколько позднее аналогичный фермент был выделен из культуры клеток опухоли мыши [48]. ТР представляет собой гомодимер, состоящий из двух субъединиц молекулярной массой 55-58 кД. В отличие от близкого к нему по молекулярной массе селенопротеина Р, данный белок не содержит углевода, хотя и обладает способностью связывать гепарин [73]. В состав активного центра фермента, наряду с Se-Cys, входит простетическая группа ФАД. В системе *in vitro* ТР катализирует восстановление DTNB (реактива Элмана) за счет НАДФН. Однако его главной биологической функцией является, по-видимому, катализ окисления/восстановления SH групп в специфическом белке тиоредоксине, основная роль которого состоит в поддержании Red/Ox гомеостаза в клетке [23]. Другой важной функцией системы тиоредоксин/ТР является генерация восстановительного эквивалента (атома водорода) для рибонуклеотидредуктазы, ответственной за ключевой этап синтеза дезоксирибонуклеотидов, входящих в состав ДНК. Далее, система тиоредоксин/ТР участвует в процессах восстановления селенита до селенодиглутатиона и селеноводорода [23]. Наконец, ТР, как было недавно установлено, способна проявлять *in vivo* свойства дегидроаскорбатредуктазы, участвующей в регенерации активной формы витамина С [76]. Неудивительно, что в норме этот фермент экспрессирован в наиболь-

шей степени в максимально подверженных оксидантному стрессу и, вместе с тем, наиболее быстро обновляющихся клетках, то есть, в первую очередь, в клетках иммунной системы [45]. Отмечается также экспрессия TP в клетках печени, почек, мозга [75].

Исключительная полифункциональность TP указывает на ее важное биологическое значение. Действительно, многочисленные исследования на моделях *in vivo* и в культурах клеток указывают на роль TP в процессах регуляции внутриклеточной передачи сигнала [96], апоптоза, что, тем сам, определяет участие этого фермента в предполагаемом механизме противоопухолевого действия селена [43].

Гены TP человека и ряда лабораторных животных секвенированы [45,48,53,73]. Показано, в частности, что остаток Se-Cys входит в состав консервативной олигопептидной последовательности Cys-(Se-Cys)-Gly, расположенной на С-конце полипептида. Другой характерной особенностью последовательности является наличие консервативного мотива Cys-Val-Asn-Val-Gly-Cys, расположенного вблизи участка связывания ФАД.

Активность TP в органах и тканях снижается при дефиците селена [42,53,75]. Вместе с тем, чувствительность синтеза TP, особенно в ткани мозга, к дефициту селена значительно ниже по сравнению с GPX [53]. В отсутствие селена продолжается выработка мРНК для TP [42], и происходит образование "укороченного" полипептида, синтез которого останавливается на находящемся на предпоследнем от С-конца месте остатке Se-Cys. Этот белок сохраняет способность связывать ФАД, некоторые тиолы и обладает "остаточной" редуктазной активностью, сходной по специфичности с активностью глутатионредуктазы [75]. Возможность "укороченных" вариантов TP объясняет, по-видимому, обнаруженный недавно в культуре клеток человека фенотипический полиморфизм этого белка [47]. Изоформы TP различаются, в частности, по своей аффинности к гепарину [47], изoeлектрической точке, стехиометрии включения селена в нативный димер и субстратной специфичности.

Важной особенностью TP, отличающей ее от других селенспецифических селенопротеинов, является ее недавно обнаруженная способность повышать свою активность при снабжении организма селеном *сверх физиологического оптимума потребности*, когда экспрессия и активность остальных белков этого класса достигают насыщения [20]. В цитированной работе установлено, что увеличение активности TP по мере включения в нее дополнительных количеств селена может осуществляться без увеличения синтеза белка TP. Механизм присоединения этого "дополнительного" селена является, по всей вероятности, посттрансляционным.

Общей для всех селен- специфических селенопротеинов особенностью является уникальный механизм включения Se-Cys в полипептидную цепь.

Включение селена в селен-специфические селенопротеины по котрансляционному механизму. Механизм синтеза селен-специфических селенопротеинов был впервые изучен [118] на примере форматдегидрогеназы из *Escherichia coli*. Однако оказалось, что он же характерен и для глутатионпероксидаз высших эукариот [97,105].

С самого начала при анализе включения различных изотопно меченных аминокислот в глутатионпероксидазу удалось установить, что меченные по ^{14}C и ^3H Se-Met и Se-Cys в этот белок практически совершенно не включаются [97]. Однако в состав остатка селеноцистеина глутатионпероксидазы активно включался [^3H]- и [^{14}C]-серин.

Секвенирование генов форматдегидрогеназы бактерий и GPX-I человека показало, что остаток Se-Cys в этих белках кодируется триплетом TGA, который в огромном большинстве других случаев означает остановку трансляции. Соответствующий кодон в мРНК должен иметь структуру UGA, а антикодон в тРНК - ACU. В ходе биосинтеза обычных белков рибосома, доходя до этого триплета, останавливает синтез полипептида. Однако в случае GPX и других селенопротеинов этого не происходит. Вскоре удалось обнаружить (сначала у бактерий, а затем и у эукариот) уникальную тРНК, несущую антикодон ACU. Эта тРНК имеет необычную длину - 95 остатков (как правило, тРНК содержат 75-80 нуклеотидов), а также уникальную структуру D-петли [5]. Ген этой тРНК полностью секвенирован [30]. В естественных условиях эта тРНК ацилируется

остатком Ser. После этого, в момент включения остатка в полипептидную цепь (котрансляционно) происходит ферментативное замещение гидроксильной группы серина на SeH за счет селенофосфата [24,79,93]. Далее синтез белка продолжается по обычному механизму [97].

Почему же в случае GPX триплет UGA не означает остановки трансляции? Причина этого, по современным представлениям, заключается в особенности структуры мРНК селенопротеинов. Для всех селенопротеинов, структура генов которых секвенирована, установлено наличие на примыкающем к 3' концу нетранслируемом участке их мРНК особой консервативной олигонуклеотидной последовательности, обозначаемой как SECYS [104]. Она обладает уникальной трехмерной структурой в виде петли, стабилизированной 4 нуклеотидными парами, основания в которых взаимодействуют не в соответствии с каноническими правилами Уотсона-Крика. В тот момент, когда рибосома, перемещающаяся по мРНК селенопротеина, достигает кодона UGA, в мРНК происходит конформационный переход, вследствие которого структура SECYS производит "перекодирование" триплета, то есть вместо остановки трансляции происходит котрансляционное встраивание Se-Cys по вышеописанному механизму [22]. Процесс "перекодирования" опосредуется, как предполагают, особым SECYS-связывающим белковым фактором SBP [41]. Необходимым условием для этого является также взаимодействие рибосомы со специфическим белком - фактором элонгации Sel-B [104] и "защитающим тРНК" фактором SePF [41].

Довольно естественно было бы предположить, что при дефиците селена синтез селенопротеина, доходя до триплета UGA, останавливается и образование полноценного фермента не происходит. В отдельных случаях (тиоредоксинредуктаза, см. выше) это, по-видимому, действительно имеет место. Однако на примере GPX с использованием метода Northern блоттинга удалось установить [97], что при недостаточности селена не только сам белок, но и его мРНК не образуется.

Недавно было показано, что синтез большинства необходимых компонентов системы включения Se-Cys в белки (т.е. тРНК_{UGA}, мРНК селенопротеина, фактора элонгации Sel-B) регулируется поступлением селена с рационом на транскрипционном уровне [36,44,51,83,98,107]. Механизм такой регуляции в настоящее время не вполне ясен, однако предполагается, что низкомолекулярные производные селена, например, селенодиглутатион, могут проникать в ядро клетки и оказывать непосредственное воздействие на процесс транскрипции соответствующих генов. В пользу этого косвенно свидетельствует, в частности, известная способность соединений селена взаимодействовать с ядерным фактором транскрипции NF-kb [32,63,74].

Селен, входящий в остаток Se-Cys селенопротеинов высших организмов, является составной частью лабильного пула селена, поскольку в результате обновления селенопротеинов Se-Cys высвобождается и утилизируется до селеноводорода. Некоторая часть его, однако, может депонироваться в тканевых белках.

Селен и вирусные инфекции. При глубоком недостатке соединений селена в диете человека возможно развитие т.н. селенодефицитных состояний. К настоящему времени накоплен большой объем клинических и эпидемиологических данных об условиях возникновения, симптоматике и течении подобных заболеваний (см. обзоры [2,27,37,69]). Согласно материалам исследований по программам ВОЗ, специфическая патология, обусловленная недостаточностью селена, развивается при его суточном поступлении в организм не свыше 21 мкг для взрослых мужчин и 16 мкг - для женщин [70,101]. При таком или меньшем уровне потребления селена не удовлетворяется даже минимальная базальная потребность в этом микроэлементе, что способно в течение определенного промежутка времени привести к фатальным последствиям. У больных, страдающих селенодефицитными состояниями, может отмечаться крайне низкий (менее 1 мкг/л) уровень селена в плазме крови и активность эритроцитарной GPX I может быть необнаружимо низкой [2,27,37,69,70].

Клиническими признаками глубокого алиментарного дефицита селена у человека являются кардиомиопатия Кешан и синдром Кашин-Бека (остеоартропатия), а у до

машных животных - по преимуществу беломышечная миодистрофия [38,101]. В традиционных представлениях ведущая роль в патогенезе этих состояний уделяется оксидантному стрессу [94,101]. Это положение хорошо согласуется с известным фактом резкой депрессии активности системы глутатионпероксидаз при дефиците селена и сопровождающем это явление накоплением в организме продуктов перекисного окисления липидов.

Однако некоторые особенности эпидемиологии селенодефицитных состояний указывают на более сложный механизм их возникновения. В настоящее время активно разрабатывается гипотеза о вирусной этиологии болезни Кешан [12,71]. Исходным положением для этой гипотезы была изоляция от людей, страдающих болезнью Кешан, ряда патогенных вирусов, в особенности вируса Коксаки серотипа В4. Последующая инокуляция этого вируса лабораторным животным (мышам) показала, что он вызывает у них поражение сердечной мышцы, патологически весьма сходное с наблюдаемым при болезни Кешан [10,11]. Аналогичных поражений не наблюдали у мышей, которых заражали вирусом Коксаки стандартного ("эталонного") штамма. На основании этих данных было высказано предположение, что вирулентность вируса Коксаки изменяется в ходе пассивирования его через организмы людей и животных, ослабленных дефицитом селена. Инфекционный компонент в этиологии болезни Кешан удовлетворительно объясняет известные особенности ее распространения (сезонность, семейный характер).

Механизм рассматриваемого явления в настоящее время интенсивно исследуется. По [12], в ходе развития вируса Коксаки в условиях дефицита селена в его геноме происходят мутации. Их появление может объясняться действием избыточных количеств реакционноспособных форм кислорода и свободных радикалов на интенсивно реплицируемую вирусную ДНК. К сходному эффекту приводит также дефицит токоферолов, а также сочетанный дефицит селена и витамина Е [68]. Секвенирование генома "селенодефицитного" вируса Коксаки штамма CV3/0Se- показало наличие в нем не менее чем 6 нуклеотидных замен в сравнении с вирусом "дикого" типа CV3/0Se+. По мнению авторов, эти замены способны привести к появлению у вируса Коксаки изначально не характерных для него кардиопатогенных свойств. Данный процесс был воспроизведен в лабораторных условиях у мышей, получавших рацион с глубоким дефицитом селена или (и) витамина Е. При инокуляции этим мышам вируса Коксаки "стандартного" штамма он приобретал кардиопатогенные свойства и в его геноме возникали мутации, сходные с теми, которые отмечены в вирусе, изолированном от больных с селенодефицитами. Если тот же самый исходный штамм вируса инокулировали мышам, нормально обеспеченным селеном, ничего подобного не происходило [12,13].

Изменение вирулентности вируса Коксаки при селенодефиците связывается с функцией GPX. В пользу этого свидетельствует тот факт, что аналогичный эффект наблюдался в условиях нормальной обеспеченности селеном при пассивировании вируса через организм животных, затравленных соединениями Au(I), являющимися специфическими ингибиторами GPX, а также мышей с нокаутом гена GPX [12]. Не исключено однако, что определенные звенья рассматриваемого эффекта реализуются и через дефицит функции селенопротеинов других типов или опосредуются модификацией активности ядерных факторов транскрипции NF-kb и AP-1 [49].

Предполагается также, что эффект изменения вирулентных свойств вирусов Коксаки под действием дефицита микронутриентов, ответственных за обеспечение антиоксидантной функции, имеет весьма широкое распространение и не ограничивается в своих клинических проявлениях одной лишь болезнью Кешан. Так, на Кубе, для которой этот синдром не характерен, в 1991-93 гг. отмечалась вспышка "оптической и периферической нейропатии", этиологически связанной с вирусом Коксаки [12]. Предполагается, что в основе заболевания лежал сложный сочетанный алиментарный дефицит селена, токоферолов, β -каротина, витамина С и рибофлавина на уровне, не допускающем развития специфических для каждого из этих микронутриентов по отдельности дефицитных состояний.

Изложенные данные позволяют поставить вопрос о том, насколько дефицит селена и других пищевых антиоксидантов может повлиять на вирулентность вирусов других типов. Прямые данные об этом в литературе в настоящее время отсутствуют, но высказывается гипотеза о достаточно большой вероятности такого эффекта для РНК-содержащих вирусов различных видов. Указывают в частности на вирус *influenza*, мутации которого могут быть тесно связаны с определенными типами алиментарных дефицитов организма хозяина. Обсуждается также предположение о том, что регион первичного эпидемического распространения вируса СПИДа (ВИЧ-1), возможно, не случайно приурочен к территориям стран Центральной Африки (Заир, Руанда, Бурунди и др.), для которых характерно широкое распространение сочетанного дефицита селена и йода [19]. Возможный механизм возникновения человеческого варианта вируса - мутация в геноме вируса иммунодефицита обезьян, испытывающих в той же мере, что и человек, дефицит селена, с последующим переходом мутантной формы вируса через "межвидовой барьер" (например, при укусе зараженным животным) и дальнейшим его распространением в человеческой популяции. С другой стороны, недавно [88] показано, что снабжение больных, страдающих ВИЧ-инфекцией, "антиоксидантным коктейлем", содержащим Se, Cu, Zn и глутатион, способствует торможению размножения вируса в их организме.

Получены данные [84], проливающие свет на связь селенодефицита с механизмом развития инфекции вирусом африканской геморрагической лихорадки (Эбола). В геноме данного вируса обнаружен ген, содержащий 17 кодонов TGA (селеноцистеина). Такое огромное количество селена, включающееся в вирусный белок, может приводить к резкому ухудшению статуса этого микроэлемента у хозяина с последующим развитием явлений глубокого оксидантного стресса.

Заключение. Таким образом, селен представляет собой физиологически важный микроэлемент, незаменимый в питании человека и животных. Основные пути метаболизма селена в организме расшифрованы, и установлено, что они во многом различны с путями обмена соединений серы - ближайшего химического аналога селена в Периодической системе.

Основной биологической ролью селена у эукариот, по современным данным, является его участие в синтезе и активности глутатионпероксидаз I, II III и IV, селензависимой пероксидазы нейтрофилов, белков семейств селенопротеинов Р и W, 5'-йодотирониндейодиназ I, II и III, тиоредоксинредуктазы, а также, возможно, функции протестической группы в т.н. селенсвязывающих белках. Обеспечение максимальной степени активности этих факторов происходит при приеме селена на уровне нижней границы физиологического оптимума потребления, что составляет около 70-100 мкг в день для взрослого человека. Механизм действия селена на уровне верхнего предела физиологической нормы потребления, а также в фармакологическом диапазоне дозировок в настоящее время детально не изучен и рядом авторов связывается, в первую очередь со стимулирующим действием избытка селена на активность тиоредоксинредуктазы.

Полученный в последние годы клинический и экспериментальный материал свидетельствует о тесной роли дефицита селена с усилением опасности определенных вирусных инфекций, в частности, с возникновением новых модификаций вирулентных вирусов.

1. Голубкина Н.А., Мальцев Г.Ю., Богданов Н.Г. и др. // *Вопр.питания.*-1995.-№ 5.-С.13-16.
2. Гореликова Г.А., Маюрникова Л.А., Позняковский В.М. // *Вопр. питания.*-1997.-№5.-С.18-21.
3. Некрасов Б.В. // *Основы общей химии.*- М.: Химия.- 1973.-1.- С.351.
4. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. // *Вопр. питания.*-1999.-№ 1.-С.3-11.
5. Amberg R., Mizutani T., Wu X.Q. et al. // *J.Mol. Biol.*-1996.-263, N 1.-P.8-19.
6. Arora A.S., Gores G.J. // *Semin.Liver.Dis.*-1996.-16, N1.-P.31-38.
7. Aumann K.D., Bedorf N., Brigelius-Flohe R. et al. // *Biomed.Enviro.n.Sci.*-1997.-10, 2-3.-P.136-155.

* Учитывая большой объем цитированных источников, редколлегия согласилась с предложенным авторами статьям вариантом «Списка использованной литературы».

8. Baker R.D., Baker S.S., LaRosa K. et al. // Arch. Biochem. Biophys. -1993.-304, N 1.-P.53-57.
9. Bamsal M.P., Ip C., Medina D. // Proc. Soc. Environ. Biol. Med. -1991.-196.-P.147-154.
10. Beck M.A., Kolbeck P.C., Rohr L.H., et al. // J. Med. Virol. -1994.-43.-P.166-170.
11. Beck M.A., Kolbeck P.C., Shi Q. et al. // J. Infect. Dis. -1994.-170.-P.351-357.
12. Beck M.A., Levander O.A. // Annu. Rev. Nutr. -1998.-18.-P. 93-116.
13. Beck M.A., Shi Q., Morris V.C. et al. // Nature Med. -1995.-1.-P.433-436.
14. Bedwal R.S., Nair N., Sharma M.P. et al. // Med. Hypotheses. -1993.-41.-P.150-159.
15. Beech S.G., Walker S.W., Beckett G.J. et al. // Analyst. -1995.-120, N 3.-P.827-831.
16. Beilstein M.A., Whanger P.D. // J. Nutr. - 1986.-116, N 9.- P.1711 - 1719.
17. Beilstein M.A., Whanger P.D. // J. Nutr. - 1986.-116, N 9.- P.1701 - 1710.
18. Beilstein M.A., Vendeland S.C., Barofsky E. et al. // J. Inorg. Biochem. -1996.-61,2.-P.117-124.
19. Benemariya H., Robberecht H., Deelstra H. // Sci. Total Environ. -1993.-136.-P.49-76.
20. Berggen M.M., Mangin J.F., Gasdaska J.R. et al. // Biochem. Pharmacol. -1999.-57, N2.-P.187-193.
21. Berry M.J., Kieffer J.D., Harney J.W. et al. // J. Biol. Chem. -1991.-266.-P.14155-14158.
22. Berry M.J., Martin G.W., Low S.C. // Biomed. Environ. Sci. -1997.-10, N 2-3.-P.182-189.
23. Bjornstedt M., Kumar S., Bjorkhem L. et al. // Biomed. Environ. Sci. -1997.-10, N2-3.-P.271-279.
24. Brigelius-Flohe R., Friedrichs B., Maurer S. et al. // Biomed. Environ. Sci. -1997.-10, N2-3.-P.163-167.
25. Brigelius-Flohe R., Lotzer K., Maurer S. et al. // Biofactors. -1995.-5, N 3.-P.125-131.
26. Burk R.F. // J. Nutr. -1989.-119, N 7.-P.1051- 1054.
27. Burk R.F. // Hepatology. -1988.-8, N 2.-P.421-423.
28. Butler J.A., Beilstein M.A., Whanger P.D. // J. Nutr. -1989.-119, N 7.-P.1001-1009.
29. Chaudiere J., Tappel A.L. // J. Inorg. Biochem. -1984.-20.-P.313-325.
30. Chittum H.S., Baek H.J., Diamond A.M. et al. // Biochemistry. -1997.-36, N 28.-P. 8634-8639.
31. Chittum H.S., Himeno S., Hill K.E. et al. // Arch. Biochem. Biophys. -1996.-325, N 1.- P.124-128.
32. Christensen M.J., Pusey N.W. // Biochim. Biophys. Acta. -1994.-1225.-P.338-341.
33. Chu F.F., Esworthy R.S., Ho Y.S. et al. // Biomed. Environ. Sci. -1997.-10, N 2-3.-P.156-162.
34. Daher R., Van Lente F. // J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis. -1992.-6, N 3.-P.189-194.
35. Deagen J.T., Butler J.A., Beilstein M.A. et al. // J. Nutr. - 1987.-117, N 1.-P.91-98.
36. Dreher I., Schmutzer C., Jakob F. et al. // J. Trace Elem. Med. Biol. -1997.-11, N 2.-P. 83-91.
37. Dubois F., Belleville F. // Pathol. Biol. Paris. -1988.-36, N 8.-P.1017-1025.
38. Foster L.H., Sumar S. // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. -1997.-37, N 3.-P.218-228.
39. Fujii M., Saijoh K., Kobayashi T. et al. // Gene. - 1997.-199, N 1-2.- P.211-217.
40. Fujii M., Saijoh K., Sumino K. // Kobe J. Med. Sci. - 1997.-43, N 1.-P.13-23.
41. Fujiwara T., Busch K., Gross H.J., et al. // Biochimie. -1999.-81, N 3.-P.213-218.
42. Gallegos A., Berggren M., Gasdaska J.R. et al. // Cancer Res. -1997.-57, N 21.- P.4965-4970.
43. Gantner H.E. // Carcinogenesis. -1999.-20, N 9.-P.1657-1666.
44. Gasdaska J.R., Harney J.W., Gasdaska P.Y. et al. // J. Biol. Chem. -1999.-274, N 36.-P.25379-25385.
45. Gladyshev V.N., Jeang K.T., Stadtman T.C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1996.-93, N 12.- P.6146-6151.
46. Golubkina N.A., Alfihan G.V. // J. Trace Elements Med. Biol. -1999.-13.-P.15-20.
47. Gorlatov S.N., Stadtman T.C. // Arch. Biochem. Biophys. -1999.-369, N 1.-P.133-142.
48. Gromer S., Schirmer R.H., Becker K. // FEBS Lett. - 1997.-412, N 2.-P.318-320.
49. Handel M.L., Watts C. K., deFazio A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995.-92.- PP. 4497-4501.
50. Hill K.E., Burk R.F., Lane J.M. // J. Nutr. - 1987.-117, N 1.- P.99-104.
51. Hill K.E., Chittum H.S., Lyons P.R. et al. // Biochim. Biophys. Acta. - 1996.-1313, N 1.-P.29-34.
52. Hill K.E., Burk R.F. // Biomed. Environ. Sci. -1997.-10, N 2-3.- P.198-208.
53. Hill K.E., McCollum G.W., Boeglin M.E. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1997.-234, N 2.- P. 293-295.
54. Himeno S. Chittum H.S., Burk R.F. // J. Biol. Chem. - 1996.-271, N 26.- P.15769-15775.
55. Holben T.H., Smith A.M. // J. Amer. Diet. Assoc. -1999.-99, N 7.-P.836-843.
56. Hu M.L., Dillard C.J., Tappel A. L. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. -1988.-59.-P. 147-160.
57. Jamba L., Nehru B., Medina D. et al. // Anticancer. Res. -1996.-16, N 4.- P.1651-1657.
58. Janghorbani M., Lynch N.E., Mooers C.S. et al. // J. Nutr. - 1990.-120, N 2.- P.190-199.
59. Janghorbani M., Martin R.F., Kasper L.J. et al. // Amer. J. Clin. Nutr. - 1990.-51.-P.670-677.
60. Janghorbani M., Mooers C.S., Smith M.A. et al. // J. Nutr. - 1991.-121.- P.345-354.
61. Jao S.W., Shen K.L., Lee W. et al. // Dis. Colon Rectum. - 1996.-39, N 6.-P.628-631.
62. Kelner M.J., Montoya M.A. // Biochem. Biophys. Res. Commun. -1998.-249, N 1.- P.53-55.

63. Kim I.Y., Stadtman T.C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1997.-94, N 24.- P.12904-12907.
64. Knight S.A.B., Sunde R.A. // J.Nutr.- 1988.-118, N 7.- P.853-858.
65. Knight S.A.B., Sunde R.A. // J.Nutr.-1987.-117, N 4.-P.732-38.
66. Korpela H. // Ann. Nutr. Metab.- 1988.-32, N 5-6.-P. 347-351.
67. Lei X.G., Dann H.M., Ross D.A. et al. // J.Nutr.- 1998.-128, N 1.- P.130-135.
68. Levander O.A. // J.Nutr.- 1997.-127, N 5, Suppl.-P. 948S-950S.
69. Levander O.A. // Biomed.Environ.Sci.-1997.-10, N 2-3.- P.214-219. Levander O.A. // OARDC Special Circular.-1999.-N 167.-P.97-105.
70. Li Y., Yang Y., Chen H. // Chung. Hua.Hsueh.Tsa.Chin.-1995.-75.- P. 344-345.
71. Liu Q., Lauridsen E., Clausen J. // Biol.Trace Elem.Res.-1999.-68, N 3.-P.193-207.
72. Liu S.Y., Stadtman T.C. // Proc. Natl.Acad.Sci.USA.- 1997.-94, N 12.- P.6138-6141.
73. Makropoulos V., Bruning T., Schulze - Osthoff K. // Arch. Toxicol.- 1996.-70.- P.277-283.
74. Marcocci L., Flohe L., Packer L. // Biofactors.- 1997.-6, N 3.- P.351-358.
75. May J.M., Mendiratta S., Hill K.E. et al. // J. Biol.Chem.-1997.-272, N 35.- P.22607-22610.
76. Mercurio S.D., Combs G.F. // J. Nutr.- 1986.-116, N 9.- P.1726-1734.
77. Mitchell J.H., Nicol F., Beckett G.J. et al. // J. Endocrinol.-1997.-155, N 2.-P.255-263.
78. Mizutani T., Kanaya K., Tanabe K. // Biofactors.-1999.-9, N 1.-P.27-36.
79. Ngo D.B., Dikassa L., Okitoinda W. et al. // Trop. Med. Int. Health.-1997.-2.-P.572-581.
80. Nyberg-Swenson B.E. // Med.Hypotheses.-1999.-52, N 2.-P.125-131.
81. Pallud S., Lennon A.M., Ramage M. et al. // J.Biol.Chem.- 1997.-272, N 29.- P.18104-18110.
82. Park S.I., Park J.M., Chittum H.S. et al. // Biomed.Environ.Sci.-1997.-10, N 2-3.-P.116-124.
83. Ramanathan C.S., Taylor E.W. // Biol.Trace.Elem. Res.-1997.-56, N 1.- P.93-106.
84. Ramage M., Pallud S., Esfandiari A. et al. // Endocrinology.-1996.-137, N 7.- P. 3021-3025.
85. Roberts J.R., Shaw C.F. // Biochem. Pharmacol.-1998.-55, N 8.-P.1291-1299.
86. Sandström B., Davidsson L., Eriksson R. et al. // J.Trace Elem.Electrolytes Health Dis.-1990.-4.- P.65-72.
87. Sprietsma J.E. // Med.Hypotheses.-1999.-52, N 6.-P.529-538.
88. Sayato Y., Nakamuro K., Hasegawa T. // Yakugaku Zasshi.-1997.-117, N 10-11.-P. 665-672.
89. Sies H., Sharov V.S., Klotz L.O. et al. // J.Biol.Chem.- 1997.-272, N 44.- P.27812-27817.
90. Smith A.M., Picciano M.F. // J.Nutr.- 1987.-117, N 4.-P.725.
91. St-Germain D.L., Galton V.A. // Thyroid.-1997.-7, N 4. P.655-668.
92. Stadtman T.C. // Annu.Rev.Biochem.-1996.-65.- P.83-100.
93. Stewart M.S., Spallholz J.E., Neldner K.H. et al. // Free Radic.Biol. Med.-1999.-26, N 1-2.- P.42-48.
94. Strunio G.C., D'Inca R., Lecis P.E. et al. // Ital.J. Gastroenterol.- 1994.-26, N 5.-P.247-260.
95. Sun Q.A., Wy Y., Zappacosta F. et al. // J/Biol.Chem.-1999.-274, N 35.-P.24522-24530.
96. Sunde R.A. // Annu.Rev.Nutr.-1990.-10.-P.451- 474.
97. Sunde R.A. OARDC Special Circular.-1999.-N 167.-P.45-57.
98. Swanson C.A., Patterson B.H., Levander O.A. et al. // Amer.J.Clin.Nutr.-1991.-54, N 5.- P.917-926.
99. Tamura T., Stadtman T.C. // Proc.Natl.Acad.Sci.USA.-1996.-93, N 3.- P.1006-1011.
100. Trace elements in human nutrition and health.-Geneva, WHO.- 1996.-343P.
101. Ursini F., Heim S., Kiess M. et al. // Science.-1999.-285, N 5432.-P.1393-1396.
102. Vanderpas J.B., Contempre B., Duale N.L. et al. // Am. J. Clin. Nutr.-1990.-52.-P.1087-1093.
103. Walczak R., Hubert N., Carbon P. et al. // Biomed.Environ.Sci.-1997.-10, N 2-3.-P.177-181.
104. Waschulewski I.H., Sunde R.A. // Brit.J.Nutr.- 1988.-60, N 1.- P.57-68.
105. Waschulewski I.H., Sunde R.A. // J. Nutr. -1988.-118, N 3.- P.367-374.
106. Weiss S.L., Sunde R.A. // J.Nutr.-1997.-127, N 7.- P.1304-1310.
107. Whanger P.D., Butler J.A. // J.Nutr.- 1988.-118, N 7.- P.846-852.
108. Yang J.-G., Hill K.E., Burk R.F. // J.Nutr.-1989.-119, N 7.-P.1010-1012.
109. Yang J.-G., Morrison-Plummer J., Burk R.F. // J.Biol.Chem.- 1987.-262, N 27.- P.13372-13375.
110. Yeh J.Y., Vendeland S.C., Gu Q. et al. // J.Nutr.-1997.-127, N 11.-P.2165-2172.
111. Yeh J.Y., Gu Q.P., Beilstein M.A. et al. // J.Nutr.-1997.-127, N 3.- P. 394-402.
112. Yeh J.Y., Ou B.R., Forsberg N.E. et al. // Biometals.-1997.-10, N 1.-P.11-22.
113. Yin S., Sato I., Hosokawa Y. et al. // J.Nutr.Sci.Vitaminol.- 1991.-37, N1.- P.29-37.
114. Yoneda S., Suzuki K.T. // Toxicol.Appl.Pharmacol.-1997.-143, N2.- P. 274-280.
115. Yoneda S., Suzuki K.T. // Biochem. Biophys. Res. Commun.-1997.-231, N 1.- P. 7-11.
116. Zagrodzki P., Nicol F., McCoy M.A. et al. // Res. Vet. Sci. 1998.-64, N 3.-P. 209-211.
117. Zinoni F., Birkmann A., Leinfelder W. et al. // Proc. Natl. Acad.Sci. USA.- 1987.-84, N 10.-P.3156-3160.

НИИ питания РАМН,
г. Москва, 109240, Россия

Получено 01.09.2000

SELENIUM MICROELEMENT: ITS ROLE IN VITALITY PROCESSES

Summary

Characteristics of the main ways of selenium (Se) metabolism in human and animal organisms have been given. It has been shown that the main eucaryot biological Se role is its participation in synthesis and activity regulation on some enzymes (glutathione peroxidases, Se-dependent peroxidase of neutrophils, proteins of Se-proteins' family (P and W), 5'-iodothyronine deiodinases, thioredoxin reductase). Relation of Se deficit with an increased danger of same virus infection as well as with the appearance of some new modifications of virulent viruses has been shown.