

## **БАЗОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА СЕЛЕНА И БИОСИНТЕЗА СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

©2022 г.

**В. Б. МИНИХ**

*Институт Экспериментальной Эндокринологии, Шарите,  
Медицинский Университет, D-10115 Берлин, Германия*

I. Введение. II. Открытие, свойства и распространение селена. III. Метаболизм селена. IV. Влияние дефицита и избытка селена на организм человека. V. Биосинтез селенопротеинов. VI. Функция селенопротеинов в организме. VII. Заключение.

### **I. ВВЕДЕНИЕ**

Селен (Se) относится к числу незаменимых микроэлементов, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека. Селен поступает в организм с пищей как растительного, так и животного происхождения. Оптимизация потребления Se населением для предотвращения заболеваний, связанных с дефицитом или избытком этого микроэлемента, является одной из актуальных задач современного здравоохранения.

Необходимость Se для живых организмов обусловлена его вхождением в виде селеноцистеина в состав селенопротеинов. Селенопротеины синтезируются в клетке по специальному механизму. В этот процесс вовлечён целый ряд ферментов и факторов, и он прямо зависит от поступления Se в организм. Селенопротеом человека кодируется 25 генами селенопротеинов. Функции этих белков в организме человека чрезвычайно разнообразны. Многие селенопротеины обладают ярко выраженным антиоксидантным действием и играют, таким образом, ключевую роль в процессе антиоксидантной защиты клетки и в поддержании её окислительно-восстановительного гомеостаза. Именно этим и обусловлено их значение для ряда биологических процессов: сигнальной трансдукции, пролиферации, трансформации,

---

*Принятые сокращения:* Se – селен; Sec – селеноцистеин; SeMet – селенометионин.

*Адрес для корреспонденции:* waldemar.minich@charite.de

старения клеток, ферроптоза, работы иммунной системы и др. Важной функцией селеноэнзимов является также их участие в синтезе тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, регулируют базальный метаболизм практически во всех тканях организма.

В данном обзоре освещены некоторые аспекты метаболизма Se и биосинтеза селенопротеинов в организме человека.

## II. ОТКРЫТИЕ, СВОЙСТВА И РАСПРОСТРАНЕНИЕ СЕЛЕНА

Селен (Se) был открыт шведским химиком Йенсом Якобом Берцелиусом в 1817 году. По аналогии со сходным элементом теллуром, названным в 1782 году в честь Земли (лат. – tellus), Берцелиус назвал обнаруженный им элемент селеном, в честь Луны (греч. – [selēnē]). Возможно этому решению поспособствовал также и серебристо-матовый блеск очищенного вещества [1].

Селен существует в природе в нескольких кристаллических модификациях, а также в стекловидной и аморфной формах. Степени окисления Se –2, 0, +4, +6. Селен относится к шестой основной группе периодической таблицы элементов и обладает как металлическими, так и неметаллическими свойствами. Вместе с кислородом, серой, теллуром, полонием и искусственно полученным радиоактивным ливерморием, он образует группу так называемых халькогенов (от греч. – рудообразователи). Селен, сера и теллур схожи между собой по ряду свойств, но сильно различаются по распространённости в земной коре. Так серы содержится там на три порядка больше, чем Se. Оба этих элемента встречаются в неорганическом и в органическом мире как в свободном состоянии, так и в виде различных соединений. В химическом отношении они почти полные аналоги, могут образовывать сходные соединения и занимать, таким образом, эквивалентные позиции во многих молекулах [2–4].

Природный Se имеет 6 стабильных изотопов, наиболее распространены из которых  $^{80}\text{Se}$  (49,62%) и  $^{78}\text{Se}$  (23,51%). Еще по крайней мере 16 радиоактивных изотопов могут быть получены искусственно путём облучения стабильных ядер нейтронами. Из них  $^{75}\text{Se}$  особенно широко используется в биохимии для исследования метаболизма Se и селенопротеинов [5].

Качественный анализ Se проводится в настоящее время достаточно редко, по причине его повсеместного распространения. Так, при подозрении на отравление Se, проводится анализ выдыхаемого воздуха с помощью газовой хроматографии [6]. Для количественного опре-

деления Se используются либо спектроскопические методы, либо нейтронно-активационный анализ [7, 8]. В этом случае можно определить как суммарное содержание Se в образце, так и его содержание в различных веществах, что, в свою очередь, позволяет анализировать метаболизм различных селеносодержащих соединений [3, 7–10].

По распространенности в земной коре Se занимает 59 место и является высоко рассеянным элементом. Природные соединения Se являются в основном производными селеноводорода  $H_2Se$  и находятся в смеси с сульфидами медно-цинковых, колчеданных, медно-кобальтовых и полиметаллических руд. В самостоятельном виде минералы Se встречаются крайне редко [1, 2, 4].

Среднее содержание Se в земной коре составляет примерно 50 мкг/кг. В почве, по поверхности Земли Se распределён крайне неравномерно, его концентрация в различных регионах варьирует от 10 до 2000 мкг/кг, при среднем значении примерно 400 мкг/кг [3, 4]. Содержание Se в почвах зависит, главным образом, от материнской породы, климатических особенностей региона и применения-неприменения удобрений.

В мировом океане средняя концентрация Se составляет всего 0.2 мкг/л, но в некоторых районах, например в гидротермальных источниках («черные курильщики») содержание Se в 50–100 раз выше [11]. Во внутренних озерах концентрация Se находится на уровне 25 мкг/л [12].

Селен обнаруживается и в атмосфере. Он поступает туда в качестве компонента летучей золы в результате вулканической деятельности и сжигания ископаемого топлива. Содержание Se в воздухе вблизи земли колеблется от 0.1 до 10 нг/м<sup>3</sup>, но локальные концентрации в отдельных местах могут достигать и до 500 нг/м<sup>3</sup> [13].

Что касается живой природы, то здесь Se находится как в виде элементарного Se, так и в виде его соединений: селенатов, селенитов, аналогов серосодержащих аминокислот (селенометионин, селеноцистеин, метилселеноцистеин, селеноцистатин) и белков, включающих в себя данные аминокислоты. Важнейшим источником Se для человека и животных являются, в конечном счёте, растения. Растения способны усваивать и трансформировать различные формы Se: неорганические в органические и обратно. Среднее содержание Se в растениях находится в пределах 0.01–10 мг/кг сухой массы. Величина эта зависит от типа почвы, её pH, количества осадков, температуры и от фазы развития самого растения [4, 14–17]. Как избыток, так и недостаток Se в питательной среде одинаково отрицательно сказываются на росте и развитии растений.

### III. МЕТАБОЛИЗМ СЕЛЕНА

Селен поступает в организм человека и животных по цепочке: *почва – растение – продукты питания*. Следовательно, концентрация Se в крови и тканях человека является функцией содержания Se в пищевых продуктах, в питьевой воде, в растениях, в почве. Люди усваивают Se преимущественно с твердой пищей и накапливают в общей сложности 3–20 мг этого микроэлемента, в зависимости от региона и от его пищевых традиций. При этом около 80% микроэлемента присутствует в составе селенопротеинов [18].

Согласно рекомендациям ФАО/ВОЗ уровень потребления Se должен составлять 26 мкг/сутки для женщин и 34 мкг/сутки для мужчин. В то же время, доза 150–200 мкг/сутки имеет прежде всего антиоксидантный и иммуноукрепляющий эффект, а также определенное противораковое действие [19]. В России установлена норма потребности в Se в 55 мкг/сутки для женщин, 75 мкг/сутки для мужчин, 10–50 мкг/сутки для детей [20]. В Германии рекомендуемая норма потребления Se для взрослых составляет 30–70 мкг/сутки, максимально до 300 мкг/сутки [21]. В США суточная норма потребления Se установлена на уровне 55 мкг/сутки для обоих полов [22].

Таблица 1 показывает реальное потребление Se и его содержание в крови человека в некоторых странах мира [23–28].

Содержание Se в растительной и животной пище подвержено сильным колебаниям. В случае растений оно, как уже упоминалось выше, зависит от количества биодоступного Se в почве. В случае животных, статус Se зависит от рациона, содержания Se в корме, использования минеральных и витаминных добавок, и, таким образом, косвенно также от качества почвы в зоне выращивания кормов. Пищевые добавки содержат в качестве источника Se либо селенометионин (SeMet), либо селенит/селенат натрия. Обогащенные Se кормовые дрожжи содержат в дополнение к SeMet множество других различных селеносодержащих соединений. Концентрация Se в них может достигать 1–2 мг/г сухого веса [17].

На усвоение Se сильно влияет химическая природа соединения, в составе которого он поступает в организм человека. Элементарный Se, диоксид селена и сульфид селена усваиваются плохо, в то время как селениты, селенаты и производные аминокислот усваиваются очень хорошо [29]. Всасывание веществ происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике и, в отличие от других микроэлементов, по-видимому, не зависит от актуального селеностатуса потребителя [30]. Неорганические (селенит, селенат) и

Таблица 1. Потребление и статус селена в различных регионах мира

Страна	Дневное потребление (мкг)	Кровь / Плазма (мкг/л)
Россия	15–130	67–106
Япония	27–89	80–155
Китай*	2–6990	5–7800
США	60–160	100–350
Канада	113–220	143
Германия	3847	89–98
Тибет	5–15	5–47
Финляндия до 1984	40	69
Финляндия, после 1984	80	109

Суточное потребление Se и его концентрация в крови человека значительно отличаются в разных странах [23–28]. В некоторых регионах Европы и Центральной Азии (Финляндия, район Кешань в Китае) где потреблялось недостаточно Se, была начата программа по использованию специальных селеносодержащих пищевых добавок. Это привело к долгосрочному улучшению состояния здоровья населения и профилактике заболеваний.

\* Из-за неоднородных свойств почвы, потребление Se и, следовательно, его концентрация в крови человека в разных регионах Китая сильно отличаются [28].

органические (Se-аминокислоты) соединения поглощаются с сопоставимой эффективностью (70–95%), хотя и используют различные механизмы транспорта. Селенат накапливается с помощью  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортера или  $\text{OH}^-$ -антипорт системы, селенит с помощью  $\text{Na}^+$ -независимого пассивного транспортного пути, а аминокислоты, содержащие Se, поглощаются аналогично серосодержащим аминокислотам, с помощью специализированных  $\text{Na}^+$ -зависимых аминокислотных систем-носителей [31]. Дальнейший путь соединений Se через цитозоль в плазму крови изучен недостаточно [32]. Ионы селената и SeMet могут поступать в кровотоки в основном без изменений, в то время как селенит интенсивно метаболизируется внутриклеточно [33]. Sec и селеноцистин поступают в кровотоки только в небольших количествах. Большая часть этих веществ связывается с глутатионом в виде смешанного дисульфида, далее поступает в печень и метаболизируется [34].

Человеческие клетки синтезируют три типа Se-содержащих белков, относительное количество которых зависит от формы Se, поступающей с пищей (рис. 1).

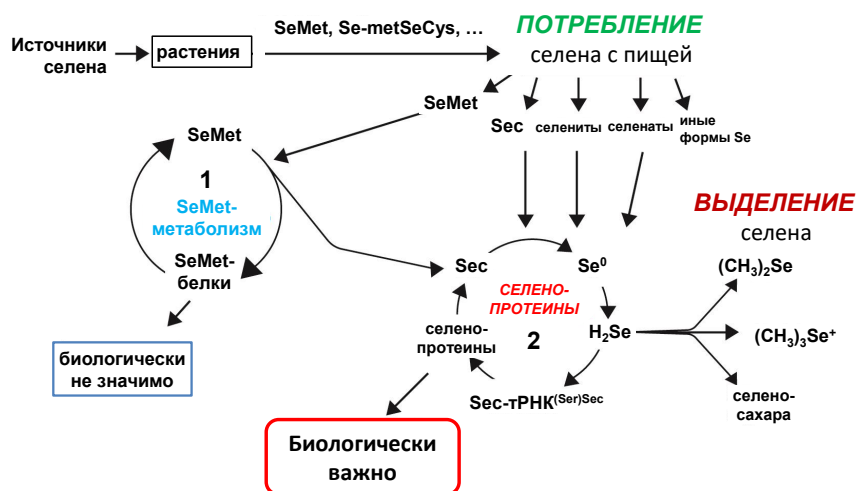


Рис. 1. Метаболизм Se-содержащих веществ в организме человека.

SeMet из растений используется непосредственно для биосинтеза белков (1, цикл SeMet). Одновременно, Se высвобождается из SeMet и других соединений и принимает участие в синтезе Sec и далее Sec-содержащих селенопротеинов (2, селенопротеиновый цикл). В качестве одного из интермедиатов при синтезе Sec-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup> выступает H<sub>2</sub>Se. Избыток Se выделяется из организма через дыхательные пути, в виде диметилселенида, и с мочой в виде ионов триметилселенидия. Se обнаруживается в моче также и в составе селеносахаров. Участвуют ли селеносахара в процессе рециркуляции Se из первичной мочи обратно в систему, в настоящее время неизвестно.

Первый тип, это SeMet-содержащие белки. Здесь всё обстоит относительно просто: SeMet распознается в качестве субстрата специфичной для метионина аминоксил-тРНК-синтетазой и включается в растущую полипептидную цепь по тому же механизму, что и обычный метионин. Биосинтез белка в присутствии высоких количеств SeMet приводит к значительному увеличению его относительного содержания во вновь синтезированных белках, например, в альбумине плазмы. В результате синтезируется больше белков, содержащих SeMet, но никаких явных биологических эффектов при этом не наблюдается. SeMet-содержащие белки являются, по-видимому, формой запаса и хранения Se. В случае дефицита Se, он из SeMet-содержащих белков мобилизуется для синтеза селенопротеинов [34, 35], обеспечивая тем самым нормальное функционирование организма.

Второй тип, это вышеупомянутые селенопротеины, белки содержащие селеноцистеин, который вводится в полипептидную цепь в

строго определённые положения по специальному механизму (см. ниже).

И наконец третий тип – это плохо охарактеризованная группа так называемых Se-связывающих белков, которые были обнаружены в ходе экспериментов с радиоактивным Se. Точная функция этих белков в метаболизме Se все еще в значительной степени неизвестна [36–39].

Выведение Se из организма происходит через легкие при дыхании и через почки с мочой. При этом Se метилируется и выдыхается в виде летучего диметилселенида [40], а также выводится в виде растворимого иона триметилселенония с мочой [41]. Эти процессы значительно интенсифицируются в случае избыточного поступления Se в организм. Летучий диметилселенид обуславливает характерный неприятный запах воздуха, который выдыхается после интоксикации организма Se. В норме в моче присутствуют также селенированные сахара, а именно 1-бета-метилселено-N-ацетил-D-галактозамин и его предшественник, глутатион-селено-N-ацетил-D-галактозамин [42]. С одной стороны, имеются указания на то, что эти сахара являются чистыми продуктами экскреции [43], но с другой стороны, есть данные, показывающие участие селеносахаров в процессе рециркуляции Se из первичной мочи обратно в систему [44]. Эта проблема требует дальнейшего изучения.

#### **IV. ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА И ИЗБЫТКА СЕЛЕНА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

Селен является важнейшим микроэлементом, играющим ключевую роль во многих биологических процессах [37, 46–47]. В отличие от других микроэлементов, которые могут действовать как кофакторы, активный Se всегда ковалентно связан с органическими молекулами. Биологическая роль Se обусловлена его включением в виде селеноцистеина в состав особой группы белков – селенопротеинов [48–50]. Оптимизация потребления Se населением является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. И здесь необходим разумный баланс, поскольку, с одной стороны, Se является жизненно важным диетическим компонентом, а с другой стороны это опасное вещество с токсикологическим потенциалом [51–56].

В течение XX-го столетия образ Se в глазах мирового научного сообщества коренным образом изменился от яда и канцерогена до важнейшего микроэлемента, имеющего огромное значение для здоровья человека [45, 57]. В 1980 году Всемирная организация здравоохранения причислила селен к незаменимым факторам питания.

#### ДЕФИЦИТ СЕЛЕНА

Патологии, связанные с дефицитом Se, встречается достаточно редко. Этому способствует, в частности, широкое применение селеновых пищевых добавок в регионах с низким содержанием Se в почве (Тибет, некоторые районы Китая) [58]. Дефицит Se в организме приводит к снижению аппетита, нарушению роста и понижению общей мышечной массы. При этом нарушается также функционирование щитовидной железы, сердечно-сосудистой и иммунной систем, развивается бесплодие и пр. [69–61]. Глубокий селенодефицит в пищевой цепи вызывает развитие специфических эндемий – кардиомиопатии (болезнь Кешана) и остеоартропатии (болезнь Кашина – Бека) у людей, миопатии и общей мышечной дистрофии у животных [62].

Незаменимость Se для здоровья человека была особенно четко показана у пациентов с мышечной дистрофией. При парентеральном питании (внутривенной инфузии) симптомы болезни могли быть облегчены простым добавлением Se [63]. Поэтому в настоящее время пищевые добавки, содержащие Se, считаются неотъемлемой частью парентерального питания [64, 65].

В основе патологического действия дефицита Se на организм лежит снижение экспрессии жизненно важных селенопротеинов. Исследования на животных показали, что выключение экспрессии определенных селенопротеинов или Se-специфичных транспортеров приводит к резкому возрастанию концентрации свободных радикалов в клетке и к её гибели, и следовательно, несовместимо с жизнью [66, 67].

Надо отметить, что синтез различных селенопротеинов снижается при дефиците Se неравномерно, т. е. некоторые селенопротеины продолжают синтезироваться, в то время как образование других почти полностью прекращается. Жизненно важные органы, такие как мозг и эндокринные железы, даже в случае дефицита Se снабжаются им преимущественно, благодаря специфическим регуляторным механизмам [55, 68, 69].

#### ИЗБЫТОК СЕЛЕНА (СЕЛЕНОЗ)

Симптомы отравления избытком Se (селеноза) хорошо изучены как у человека, так и у домашних животных. Чрезмерно высокие дозы Se в пище при кратковременном потреблении вызывают острую токсичность, быстро приводящую к смерти. Употребление умеренно повышенного количества Se в течение более длительного времени



вызывает хронический селеноз, сопровождающийся потерей массы тела, облысением, изменением ногтей, дерматитами, расстройством желудочно-кишечного тракта, снижением плодовитости и уродствами у потомства [70].

Первое упоминание о селенозе относится, по-видимому, к XIII веку, когда Марко Поло описал тошноту, размягчение копыт и выпадение шерсти у своих лошадей во время путешествия по Западному Китаю. Это было связано с тем, что лошади употребляли в пищу некоторые местные растения, богатые Se. Ещё одно упоминание о селенозе датируется второй половиной XVI века. В Колумбии (Южная Америка) были описаны массовые случаи выпадения волос, болезней копыт и суставов, репродуктивных расстройств и даже гибели домашних животных. У людей, проживавших на той территории, также наблюдались дефекты развития. Сходные проблемы с лошадьми были отмечены в середине XIX века в Южной Дакоте (США). Врачи описали там т.н. «щелочную болезнь» и связали её с высокой засоленностью местной почвы. Только в 1931 году исследователи смогли идентифицировать щелочную болезнь как хронический селеноз [71].

Надо отметить, что диагноз «селеноз» ставится в медицинской практике достаточно редко, поскольку, согласно статистике до 80% населения испытывают всё-таки не избыток, а недостаток этого микроэлемента в своём питании. Если же всё-таки такой диагноз установлен, то прогноз исцеления самый что ни на есть благоприятный, потому что одной грамотной коррекции питания достаточно, чтобы излечить эту болезнь [72, 73].

Механизм токсичности избытка Se может быть основан на неспецифическом замещении серы на Se в серосодержащих аминокислотах, что ведёт в дальнейшем к нарушению третичной структуры белков. По другой гипотезе, повышение концентрации Se приводит к нарушению окислительно-восстановительного баланса в организме, со всеми вытекающими отсюда последствиями [73, 74].

## V. БИОСИНТЕЗ СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ

Биосинтез селенопротеинов – это сложный процесс, включающий в себя несколько этапов. Одним из ключевых моментов этого процесса является синтез селеноцистеина. Свободного селеноцистеина в организме нет, его синтез происходит непосредственно на специфической тРНК ( $tRNA^{(Ser)Sec}$ ) с UCA-антикодонам, комплементарным UGA-стоп кодону. Вначале  $tRNA^{(Ser)Sec}$  ацилируется серином при помощи

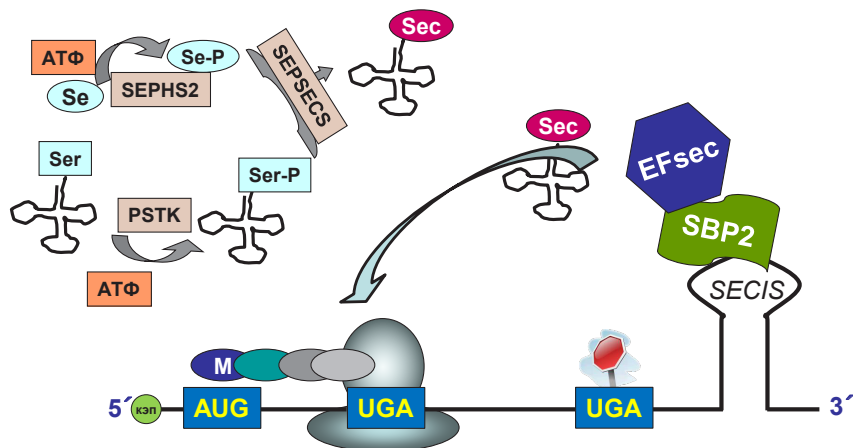


Рис. 2. Схематическое представление биосинтеза селенопротеинов.

Вначале, в сложном трёхступенчатом процессе, происходит синтез Sec-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup>. Далее, заряженная аминоксил-тРНК, в комплексе с рядом факторов, транспортируется на свободный А-сайт рибосомы, транслирующей мРНК селенопротеина.

стандартной серил-тРНК синтетазы, образуя Ser-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup>. Это соединение не распознается обычными трансляционными факторами (EF-Tu у бактерий и eEF1A у эукариот), и поэтому не способно вступить в трансляцию [48–50].

Далее у эукариот и архей для превращения тРНК-связанного серинового остатка в тРНК-селеноцистеинильный остаток требуются три фермента: О-фосфосерил-тРНК [Ser] Sec киназа (PSTK), селенофосфат синтетаза 2 (SEPHS2) и Sec синтетаза (SEPSECS). Первый энзим (PSTK) фосфорилирует связанный с тРНК остаток серина, давая фосфосерил-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup> [75, 76]. Второй фермент (SEPHS2) фосфорилирует в АТФ-зависимой реакции селенид, образуя моноселенофосфат, HSeH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>. Селенофосфат синтетаза 2 сама содержит в своём составе Sec, и поэтому может участвовать в регуляции процесса биосинтеза селенопротеинов [77]. И наконец третий энзим, Sec синтетаза (SEPSECS), катализирует реакцию между двумя вышеупомянутыми соединениями (моноселенофосфатом и фосфосерил-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup>), конвертируя фосфосериновую группу на тРНК в селеноцистеинильную группу, давая на выходе Sec-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup> [78] (Рис. 2).

Селеноцистеин кодируется UGA-кодоном, который в норме является одним из трёх стоп-сигналов для завершения элонгации полипептидной цепочки. Триплет UGA кодирует селеноцистеин, только в том случае, если в мРНК дополнительно присутствует специальная последовательность вставки селеноцистеина (англ. SECIS, selenocysteine insertion sequence). SECIS – это участок мРНК длиной около 60 нуклеотидов, формирующий характерную шпилькообразную структуру. Элемент SECIS можно отличить по специфическим положениям некоторых нуклеотидов, а также по неканоническим А–G парам. У бактерий SECIS располагается в кодирующей области мРНК, непосредственно за кодоном UGA, в одной с ним рамке считывания. У архей и эукариот SECIS располагается в 3'-нетранслируемой области мРНК и может определять синтез сразу нескольких Sec на разных UGA кодонах [79–85].

Помимо UGA-кодона и SECIS в процессе биосинтеза селенопротеинов принимает участие также ряд белковых факторов, ключевыми из которых являются специальный фактор элонгации для селеноцистеина EFsec и SECIS связывающий белок 2 (SBP2). SBP2 способен связываться с SECIS элементом, и кроме того имеет РНК-связывающий домен, аналогичный таковому у рибосомного белка L30. EFSec гомологичен эукариотическому фактору элонгации EF-1A, и также как и он опосредует поступление аминоацил-тРНК на активный центр рибосомы. Интересно, что у прокариот функции EFSec и SBP2 выполняет один двухдоменный белок, называемый SelB [79].

Все детали механизма синтеза селенопротеинов до сих пор неясны. По современным представлениям (Рис.3), EFsec образует комплекс с Sec-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup> (EFsec-Sec-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup>), который связывается затем с комплексом SBP2-SECIS. Далее, образовавшийся сложный комплекс взаимодействует с рибосомой, транслирующую мРНК селенопротеина. Конечным результатом всех этих сложных процессов, является поступление заряженной Sec-tRNA<sup>(Ser)Sec</sup> на свободный А-сайт рибосомы и, таким образом, UGA-детерминированное включение селеноцистеинового остатка в растущую полипептидную цепочку [79–85].

В биосинтезе селенопротеинов участвует ещё целый ряд дополнительных факторов, в частности рибосомный белок L30, нуклеолин и эукариотический фактор инициации eIF3a. Данные белки играют скорее всего регуляторную роль в этом процессе [86–88].

## VI. ФУНКЦИЯ СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Селенопротеины обнаружены у представителей всех трёх доменов жизни – эукариот, архей и бактерий. Среди эукариот селенопротеины выявлены у всех животных, но отсутствуют у высших растений, дрожжей и грибов. В настоящее время идентифицированы 25 генов, кодирующих селенопротеины у человека (Таблица 2), 24 у грызунов и 3 у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* [89–91]. 16 из 25 селенопротеинов человека являются ферментами, у которых селеноцистеин входит в состав активного центра. Sec более кислотен ( $pK_a = 5.2$  vs  $8.0$ ) и более нуклеофилен по сравнению с Cys. По этой причине Sec обладает повышенной, по сравнению с Cys, каталитической активностью в составе активных центров ферментов [48–50, 79].

Многие белки, содержащие селеноцистеин, обладают ярко выраженным антиоксидантным действием, элиминируя т.н. активные формы кислорода (АФК или англ. ROS, reactive oxygen species). АФК относятся к ряду побочных продуктов, полученных из молекулярного кислорода, образующегося во время митохондриального окислительного фосфорилирования в каждой клетке. АФК также могут возникать из-за действия экзогенных источников, включая лекарства, ксенобиотики, металлы, радиацию, курение и инфекцию [92]. АФК состоят из радикальных и нерадикальных форм кислорода, образованных частичным восстановлением молекулярного кислорода. Они включают супероксидный анионный радикал ( $O_2^*$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильный радикал ( $HO^*$ ). При низкой концентрации АФК являются важными молекулами во многих физиологических процессах, таких как передача сигналов клетками, пролиферация, подавление опухолей и работа иммунной системы. Увеличение уровня АФК в организме ведёт к т.н. окислительному стрессу. Последний приводит к прямому или косвенному АФК-опосредованному повреждению нуклеиновых кислот, белков и липидов, и этот процесс обуславливает многие патологические состояния организма, включая канцерогенез [93], нейродегенерацию [94, 95], атеросклероз, диабет [96] и старение [97]. Окислительный стресс возникает в случае дисбаланса между процессами генерации и элиминации АФК.

Селенопротеины-антиоксиданты играют ключевую роль в антиоксидантной защите клетки и поддержании её окислительно-восстановительного гомеостаза. Именно этим и обусловлено их значение для целого ряда АФК-зависимых биологических процессов – сигнальной трансдукции, пролиферации, трансформации и старения клеток, ферроптоза, работы иммунной системы и многих других процессов [49, 82, 84, 85].

Таблица 2. Селенопротеины человека

Энзимы-антиоксиданты	GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX6, SELENOK, SELENOR, SELENOW
Редокс сигнализация	TrxR1, TrxR2, TrxR3
Обмен тиреоидных гормонов	DIO1, DIO2, DIO3
Синтез селеноцистеина	Селенофосфат синтетаза 2 (SEPHS2)
Хранение и транспорт селена	SELENOP
Фолдинг белков	SELENOF, SELENON, SELENOM, SELENOS
Функции неизвестны	SELENOH, SELENOI, SELENOO, SELENOT, SELENOV

Двумя основными восстановительными антиоксидантными системами в клетках млекопитающих являются системы глутатиона и тиоредоксина.

Глутатионпероксидазы – это семейство ферментов (GPX 1–4, GPX6), катализирующих восстановление пероксида водорода до воды, а также восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты. Глутатионпероксидазы используют в качестве кофактора глутатион, который впоследствии восстанавливается глутатионредуктазами. GPX1 была первым селенопротеином, обнаруженным у млекопитающих [98].

Тиоредоксин редуктаза – это энзим, имеющий три изоформы (TrxR 1–3) и содержащий Sec в предпоследней позиции в полипептидной цепочке. Trx катализирует восстановление тиоредоксина, а также ряда других окисленных соединений, в частности, дисульфидных связей у белков [99, 100].

Иодотирониновые деиодиназы играют ведущую роль в регуляции тиреоидных гормонов. Последние, как известно, увеличивают скорость базального метаболизма в клетке и действуют практически на все ткани организма. DIO1 и DIO2 превращают неактивный тироксин (Т4) в активный трийодтиронин (Т3), а DIO3 деактивирует Т3, конвертируя его в неактивный Т4. Именно этим и обусловлено важнейшее значение деиоденаз для регуляции процесса обмена веществ в организме [45, 101, 102].

Селенофосфат синтетаза 2 (SEPHS2) фосфорилирует селенид, образуя моноселенофосфат, играющий важнейшую роль в образовании селенопротеинов (см. выше). Поскольку этот фермент сам содержит в своём составе Sec, то он может участвовать в регуляции процесса биосинтеза селенопротеинов [77].

Ключевую роль в хранении, транспорте и снабжении организма Se играет SELENOP. Этот гликопротеин содержится в плазме крови в концентрации 3–6 мг/л, на его долю может приходиться до 50% плазменного Se. Коренное отличие SELENOP от других селенопротеинов, состоит в том, что он содержит не один, а несколько (десять у человека) остатков Sec на молекулу. Наряду с транспортом Se, SELENOP может связывать тяжёлые металлы, и участвовать в защите организма от оксидативного стресса [103–105]. Концентрация SELENOP в крови может служить биомаркером для оценки селенового статуса организма и для оценки его общего состояния [106]. Так, содержание SELENOP, в совокупности с некоторыми другими маркерами, позволяет предсказывать протекание болезни у ковид-пациентов [107], а также предсказывать и контролировать рецидивы рака молочной железы [108].

Недавно в организме некоторых тироидных пациентов были обнаружены патогенные аутоантитела против SELENOP. Эти аутоантитела негативно влияли на транспорт Se и ингибировали тем самым активность ряда селенопротеинов (Миних и др., в печати).

В последнее время появились данные о локализации ряда селенопротеинов в эндоплазматическом ретикулуме клетки и об их участии в процессах фолдинга и секреции белков, а также в стрессовых реакциях эндоплазматического ретикулума [109–111].

## VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Незаменимый микроэлемент Se играет огромную роль в жизнедеятельности человека. Селен поступает в организм с пищей, как растительного, так и животного происхождения. В конечном итоге он используется для биосинтеза функционально активных селенопротеинов, содержащих один или несколько остатков селеноцистеина. Селеноцистеин – это структурный и функциональный аналог цистеина, в котором атом серы заменён на атом селена. Селеноцистеин является 21-й протеиногенной аминокислотой и кодируется UGA-кодоном, который обычно является стоп-сигналом для прекращения синтеза белка.

В последнее время достигнут большой прогресс как в изучении структуры селенопротеинов, так и в изучении тонких молекулярных механизмов их биосинтеза. Функции селенопротеинов в организме человека чрезвычайно разнообразны. Многие селенопротеины обладают ярко выраженным антиоксидантным действием и играют, таким образом, ключевую роль в процессе антиоксидантной защиты

клетки и в поддержании её окислительно-восстановительного гомеостаза. Именно этим и обусловлена их роль в ряде биологических процессов – сигнальной трансдукции, пролиферации, трансформации и старении клеток, ферроптозе, работе иммунной системы и др. Одной из важных функций селеноэнзимов является их участие в синтезе тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, регулируют базальный метаболизм практически во всех тканях организма.

В последние десятилетия все более признанной актуальной проблемой здравоохранения, становится оптимизация потребления Se населением для предотвращения заболеваний, связанных с дефицитом или избытком этого микроэлемента.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю признательность Лутцу Шомбургу и Камиллю Демиркану за критические замечания и плодотворную дискуссию. Хочу поблагодарить Ирину Миних за помощь при подготовке рукописи. Пользуясь случаем, хочу поблагодарить всех своих бывших коллег по лаборатории Регуляции биосинтеза белка Института белка за замечательное время совместной работы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Flohé, L., Andreesen, J.R., Brigelius-Flohé, R., Maiorino, M., and Ursini, F. (2000) Selenium, the element of the moon, in life on earth, *IUBMB Life*, **49**, 411–420.
2. Kabata-Pendias, A. (1998) Geochemistry of selenium, *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, **17**, 173–177.
3. Fordyce, F.M. (2007) Selenium geochemistry and health, *Ambio*, **36**, 94–97.
4. Shamberger, R.J. (1981) Selenium in the environment, *Science of the Total Environment*, **17**, 59–74.
5. Evenson, J.K., and Sunde, R.A. (2021) Metabolism of Tracer (75)Se Selenium From Inorganic and Organic Selenocompounds Into Selenoproteins in Rats, and the Missing (75)Se Metabolites, *Frontiers in Nutrition*, **8**, 699652.
6. Uden, P.C., Boakye, H.T., Kahakachchi, C., and Tyson, J.F. (2004) Selective detection and identification of Se containing compounds – review and recent developments, *Journal of Chromatography A*, **1050**, 85–93.
7. Fishbein, L. (1984) Overview of analysis of carcinogenic and/or mutagenic metals in biological and environmental samples. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and selenium, *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, **17**, 113–170.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

8. Weekley, C.M., Aitken, J.B., Finney, L., Vogt, S., Witting, P.K., and Harris, H.H. (2013) Selenium metabolism in cancer cells: the combined application of XAS and XFM techniques to the problem of selenium speciation in biological systems, *Nutrients*, **5**, 1734–1756.
9. Suzuki, K.T., and Ogra, Y. (2002) Metabolic pathway for selenium in the body: speciation by HPLC-ICP MS with enriched Se, *Food Additives and Contaminants*, **19**, 974–983.
10. Cappon, C.J., and Smith, J.C. (1981) Mercury and selenium content and chemical form in fish muscle, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, **10**, 305–319.
11. Rathgeber, C., Yurkova, N., Stackebrandt, E., Beatty, J. T., and Yurkov, V. (2002) Isolation of tellurite- and selenite-resistant bacteria from hydrothermal vents of the Juan de Fuca Ridge in the Pacific Ocean, *Applied and Environmental Microbiology*, **68**, 4613–4622.
12. Crane, M., Flower, T., Holmes, D., and Watson, S. (1992) The toxicity of selenium in experimental freshwater ponds, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, **23**, 440–452.
13. Winkel, L.H., Vriens, B., Jones, G.D., Schneider, L.S., Pilon-Smits, E., and Banuelos, G.S. (2015) Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: a critical review, *Nutrients*, **7**, 4199–4239.
14. Pilon-Smits, E.A.H. (2019) On the Ecology of Selenium Accumulation in Plants, *Plants (Basel)* **8**. doi: 10.3390/plants8030068.
15. Huang, Z.Z., and Wu, L. (1991) Species richness and selenium accumulation of plants in soils with elevated concentration of selenium and salinity, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **22**, 251–266.
16. Terry, N., Zayed, A.M., De Souza, M.P., and Tarun, A.S. (2000) Selenium in Higher Plants, *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, **51**, 401–432.
17. Schrauzer, G.N. (2000) Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity, *Journal of Nutrition*, **130**, 1653–1656.
18. Fan, A.M., Book, S.A., Neutra, R.R., and Epstein, D.M. (1988) Selenium and human health implications in California's San Joaquin Valley, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **23**, 539–559.
19. WHO/FAO. Human vitamin and mineral requirements : report of a joint. FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. – Rome : WHO/FAO, 2002. – 341 p.
20. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. doc Архивная копия от 19 февраля 2016 на Wayback Machine. 4.2.2.2.2.6. Селен.
21. Hartfiel, W., and Bahners, N. (1988) Selenium deficiency in the Federal Republic of Germany, *Biological Trace Element Research*, **15**, 1–12.
22. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids : a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. – Washington : National Academy Press, 2000. – 529 p.
23. Wu, J., and Xu, G.L. (1987) Plasma selenium content, platelet glutathione peroxidase and superoxide



- dismutase activity of residents in Kashin-Beck disease affected area in China, *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, **1**, 39–43.
24. Alfthan, G., Eurola, M., Ekholm, P., Venalainen, E.R., Root, T., Korkalainen, K., Hartikainen, H., Salminen, P., Hietaniemi, V., Aspila, P., Aro, A., and Selenium Working, G. (2015) Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **31**, 142–147.
25. Aaseth, J., Alexander, J., Bjorklund, G., Hestad, K., Dusek, P., Roos, P.M., and Alehagen, U. (2016) Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation, *Biometals*, **29**, 827–839.
26. Stoffaneller, R., and Morse, N.L. (2015) A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East, *Nutrients*, **7**, 1494–1537.
27. Wang, Y., Rijntjes, E., Wu, Q., Lv, H., Gao, C., Shi, B., and Schomburg, L. (2020) Selenium deficiency is linearly associated with hypoglycemia in healthy adults, *Redox Biology*, **37**, 101709.
28. Blazina, T., Sun, Y., Voegelin, A., Lenz, M., Berg, M., and Winkel, L.H. (2014) Terrestrial selenium distribution in China is potentially linked to monsoonal climate, *Nature Communications*, **5**, 4717.
29. Wolfram, S. (1995) Mechanisms of intestinal absorption of selenium, *Med Klin (Munich)*, **90** Suppl 1, 1–5.
30. Ha, H.Y., Alfulaj, N., Berry, M.J., and Seale, L.A. (2019) From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation, *Biological Trace Element Research*, **192**, 26–37.
31. Kato, T., Read, R., Rozga, J., and Burk, R.F. (1992) Evidence for intestinal release of absorbed selenium in a form with high hepatic extraction, *American Journal of Physiology*, **262**, G854–858.
32. Whanger, P., Vendeland, S., Park, Y.C., and Xia, Y. (1996) Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans, *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **26**, 99–113.
33. Ferreira, R.L.U., Sena-Evangelista, K.C.M., de Azevedo, E.P., Pinheiro, F.I., Cobucci, R.N., and Pedrosa, L.F.C. (2021) Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenocompounds and Relationship With Diseases, *Frontiers in Nutrition*, **8**, 685317.
34. Hasegawa, T., Mihara, M., Okuno, T., Nakamuro, K., and Sayato, Y. (1995) Chemical form of selenium-containing metabolite in small intestine and liver of mice following orally administered selenocystine, *Archives of Toxicology*, **69**, 312–317.
35. Burk, R.F., Hill, K.E., and Motley, A.K. (2001) Plasma selenium in specific and non-specific forms, *Biofactors*, **14**, 107–114.
36. Köhrle, J., Brigelius-Flohé, R., Böck, A., Gärtner, R., Meyer, O., and Flohé, L. (2000) Selenium in biology: facts and medical perspectives, *Biological Chemistry*, **381**, 849–864.
37. Bansal, M.P., Mukhopadhyay, T., Scott, J., Cook, R.G., Mukhopadhyay, R., and Medina, D. (1990) DNA sequencing of a mouse liver protein that binds selenium: implications for selenium's mechanism of action in cancer prevention, *Carcinogenesis*, **11**, 2071–2073.
38. Kuhn, E.C., Slagman, A., Kuhn-Heid, E.C.D., Seelig, J., Schwiebert, C., Minich, W.B., Stoppe, C., Mockel, M., and Schomburg, L. (2019) Circulating levels of selenium-binding protein 1 (SELENBP1) are asso-

- ciated with risk for major adverse cardiac events and death, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **52**, 247–253.
39. Kuhn-Heid, E.C.D., Kuhn, E.C., Ney, J., Wendt, S., Seelig, J., Schwiebert, C., Minich, W.B., Stoppe, C., and Schomburg, L. (2019) Selenium-Binding Protein 1 Indicates Myocardial Stress and Risk for Adverse Outcome in Cardiac Surgery, *Nutrients*, **11**. 10.3390/nu11092005.
  40. Hassoun, B.S., Palmer, I.S., and Dwivedi, C. (1995) Selenium detoxification by methylation, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, **90**, 133–142.
  41. Nahapetian, A.T., Janghorbani, M., and Young, V.R. (1983) Urinary trimethylselenonium excretion by the rat: effect of level and source of selenium-75, *Journal of Nutrition*, **113**, 401–411.
  42. Kobayashi, Y., Ogra, Y., Ishiwata, K., Takayama, H., Aimi, N., and Suzuki, K.T. (2002) Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **99**, 15932–15936.
  43. Burk, R.F., Hill, K.E., Motley, A.K., Austin, L.M., and Norsworthy, B.K. (2006) Deletion of selenoprotein P upregulates urinary selenium excretion and depresses whole-body selenium content, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1760**, 1789–1793.
  44. Suzuki, K.T., Somekawa, L., and Suzuki, N. (2006) Distribution and reuse of <sup>76</sup>Se-selenosugar in selenium-deficient rats, *Toxicol Appl Pharmacol*, **216**, 303–308.
  45. Köhrle, J. (1999) The trace element selenium and the thyroid gland, *Biochimie*, **81**, 527–533.
  46. Fishbein, L. (1983) Environmental selenium and its significance, *Fundamental and Applied Toxicology*, **3**, 411–419.
  47. Jackson, M.L. (1988) Selenium: geochemical distribution and associations with human heart and cancer death rates and longevity in China and the United States, *Fundamental and Applied Toxicology*, **15**, 13–21.
  48. Driscoll, D.M., and Copeland, P.R. (2003) Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis, *Annual Review of Nutrition*, **23**, 17–40.
  49. Schomburg, L. (2007) Molekulare Regulation der Selenoprotein-Biosynthese und des Selentransports, *Habilitationsschrift*, **1**, 1–65.
  50. Flohe, L. (2009) The labour pains of biochemical selenology: the history of selenoprotein biosynthesis, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1790**, 1389–1403.
  51. Wilber, C.G. (1980) Toxicology of selenium: a review, *Clinical Toxicology*, **17**, 171–230.
  52. Barceloux, D.G. (1999) Selenium, *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, **37**, 145–172.
  53. Hu, W., Zhao, C., Hu, H., and Yin, S. (2021) Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases, *Nutrients*, **13**, 1739.
  54. Winther, K.H., Rayman, M.P., Bonnema, S.J., and Hegedus, L. (2020) Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians, *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 165–176.
  55. Schomburg, L. (2020) The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond, *Hormones (Athens)*, **19**, 15–24.
  56. Schwarz, K., and Foltz, C.M. (1957) Selenium as an integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration, *Journal of the American Chemical Society*, **79**, 3292.

57. Vernie, L.N. (1984) Selenium in carcinogenesis, *Biochimica et Biophysica Acta*, **738**, 203–217.
58. Alfthan, G., Xu, G.L., Tan, W.H., Aro, A., Wu, J., Yang, Y.X., Liang, W.S., Xue, W.L., and Kong, L.H. (2000) Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: blood selenium levels and glutathione peroxidase activities, *Biological Trace Element Research*, **73**, 113–125.
59. Rayman, M.P. (2000) The importance of selenium to human health, *Lancet*, **356**, 233–241.
60. Brown, K.M., and Arthur, J.R. (2001) Selenium, selenoproteins and human health: a review, *Public Health Nutrition*, **4**, 593–599.
61. Koller, L.D., and Exon, J.H. (1986) The two faces of selenium-deficiency and toxicity – are similar in animals and man, *Canadian Journal of Veterinary Research*, **50**, 297–306.
62. Combs, S.B. The Role of Selenium in Nutrition / S.B. Combs, G.F. Combs. – Orlando, FL : Academic Press Inc., 1986. – 532 p.
63. van Rij, A.M., Thomson, C.D., McKenzie, J.M., and Robinson, M.F. (1979) Selenium deficiency in total parenteral nutrition, *American Journal of Clinical Nutrition*, **32**, 2076–2085.
64. Foster, L.H., and Sumar, S. (1997) Selenium in health and disease: a review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **37**, 211–228.
65. Rao, A., Jericho, H., Patton, T., Sriram, S., Hebert, T., Weinstein, D., Pompeii-Wolfe, C., Wroblewski, K., and Sentongo, T. (2021) Factors Affecting Selenium Status in Infants on Parenteral Nutrition Therapy, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **73**, e73–e78.
66. Schweizer, U., and Schomburg, L. (2005) New Insights into the Physiological Actions of Selenoproteins from Genetically Modified Mice, *IUBMB Life*, **57**, 1–8.
67. Conrad, M., and Schweizer, U. (2010) Unveiling the molecular mechanisms behind selenium-related diseases through knockout mouse studies, *Antioxidants & Redox Signaling*, **12**, 851–865.
68. Gross, M., Oertel, M., and Köhrle, J. (1995) Differential selenium-dependent expression of type I 5'-deiodinase and glutathione peroxidase in the porcine epithelial kidney cell line LLC-PK1, *Biochemical Journal*, **306** (Pt 3), 851–856.
69. Bermano, G., Nicol, F., Dyer, J.A., Sunde, R.A., Beckett, G.J., Arthur, J.R., and Hesketh, J.E. (1995) Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats, *Biochemical Journal*, **311** (Pt 2), 425–430.
70. Tinggi, U. (2003) Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review, *Toxicology Letters*, **137**, 103–110.
71. Rosenfeld, I. Selenium: geobotany, biochemistry, toxicity and nutrition / I. Rosenfeld, O.A. Beath. – New York: Academic Press, 1964. – 411 p.
72. Maier, K.J., and Knight, A.W. (1994) Ecotoxicology of selenium in freshwater systems, *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, **134**, 31–48.
73. Sunde, R.A. (1984) The biochemistry of selenoproteins, *Journal of the American Chemical Society*, **61**, 1891–1900.
74. Spallholz, J.E., and Hoffman, D.J. (2002) Selenium toxicity: cause and effects in aquatic birds, *Aquatic Toxicology*, **57**, 27–37.
75. Yuan, J., Palioura, S., Salazar, J.C., Su, D., O'Donoghue, P., Hohn,

- M.J., Cardoso, A.M., Whitman, W.B., and Söll, D. (2006) RNA-dependent conversion of phosphoserine forms selenocysteine in eukaryotes and archaea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **103**, 18923–18927.
76. Xu, X.M., Carlson, B.A., Mix, H., Zhang, Y., Saira, K., Glass, R.S., Berry, M.J., Gladyshev, V.N., and Hatfield, D.L. (2007) Biosynthesis of selenocysteine on its tRNA in eukaryotes. *PLoS Biology*, **5**, e4.
77. Guimarães, M.D., Peterson, D., Vicari, A., Cocks, B.G., Copeland, N.G., Gilbert, D.J., Jenkins, N.A., Ferrick, D.A., Kastelein, R.A., Bazan, J.F., and Zlotnik, A. (1996) Identification of a novel selD homolog from eukaryotes, bacteria, and archaea: is there an autoregulatory mechanism in selenocysteine metabolism? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **93**, 15086–15091.
78. Böck, A., Forchhammer, K., Heider, J., and Baron, C. (1991) Selenoprotein synthesis: an expansion of the genetic code. *Trends in Biochemical Sciences*, **16**, 463–467.
79. Böck, A., Forchhammer, K., Heider, J., Leinfelder, W., Sawers, G., Veprek, B., and Zinoni, F. (1991) Selenocysteine: the 21st amino acid. *Molecular Microbiology*, **5**, 515–520.
80. Berry, M.J., Banu, L., Chen, Y.Y., Mandel, S.J., Kieffer, J.D., Harney, J.W., and Larsen, P.R. (1991) Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*, **353**, 273–276.
81. Krol, A. (2002) Evolutionarily different RNA motifs and RNA-protein complexes to achieve selenoprotein synthesis. *Biochimie*, **84**, 765–774.
82. Papp L.V., Lu J., Holmgren A., Khanna K.K. (2007) From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, **9**, 775–806.
83. Seeher, S., Mahdi, Y., and Schweizer, U. (2012) Post-transcriptional control of selenoprotein biosynthesis. *Current Protein & Peptide Science*, **13**, 337–346.
84. Lu, J., and Holmgren, A. (2009) Selenoproteins, *Journal of Biological Chemistry*, **284**(2), 723–727.
85. Hatfield, D.L., Tsuji, P.A., Carlson, B.A., and Gladyshev, V.N. (2014) Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends in Biochemical Sciences*, **39**(3), 112–120.
86. Chavatte, L., Brown, B.A., and Driscoll, D.M. (2005) Ribosomal protein L30 is a component of the UGA-selenocysteine recoding machinery in eukaryotes. *Nature Structural & Molecular Biology*, **12**, 408–416.
87. Miniard, A.C., Middleton, L.M., Budiman, M.E., Gerber, C.A., and Driscoll, D.M. (2010) Nucleolin binds to a subset of selenoprotein mRNAs and regulates their expression. *Nucleic Acids Research*, **38**, 4807–4820.
88. Budiman, M.E., Bubenik, J.L., Miniard, A.C., Middleton, L.M., Gerber, C.A., Cash, A., and Driscoll, D.M. (2009) Eukaryotic initiation factor 4a3 is a selenium-regulated RNA-binding protein that selectively inhibits selenocysteine incorporation. *Molecular Cell*, **35**, 479–489.
89. Hatfield, D.L., and Gladyshev, V.N. (2002) How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Molecular and Cellular Biology*, **22**, 3565–3576.

90. Kryukov, G.V., Castellano, S., Novoselov, S.V., Lobanov, A.V., Zehtab, O., Guigo, R., and Gladyshev, V.N. (2003) Characterization of mammalian selenoproteomes, *Science*, **300**, 1439–1443.
91. Gladyshev, V.N., Arner, E.S., Berry, M.J., Brigelius-Flohe, R., Bruford, E.A., Burk, R.F., Carlson, B.A., Castellano, S., Chavatte, L., Conrad, M., Copeland, P.R., Diamond, A.M., Driscoll, D.M., Ferreiro, A., Flohe, L., Green, F.R., Guigo, R., Handy, D.E., Hatfield, D.L., Hesketh, J., Hoffmann, P.R., Holmgren, A., Hondal, R.J., Howard, M.T., Huang, K., Kim, H.Y., Kim, I.Y., Kohrle, J., Krol, A., Kryukov, G.V., Lee, B.J., Lee, B.C., Lei, X.G., Liu, Q., Lescure, A., Lobanov, A.V., Loscalzo, J., Maiorino, M., Mariotti, M., Sandeep Prabhu, K., Rayman, M.P., Rozovsky, S., Salinas, G., Schmidt, E.E., Schomburg, L., Schweizer, U., Simonovic, M., Sunde, R.A., Tsuji, P.A., Tweedie, S., Ursini, F., Whanger, P.D., and Zhang, Y. (2016) Selenoprotein Gene Nomenclature, *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 24036–24040.
92. Ray, P.D., Huang, B.W., and Tsuji, Y. (2012) Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell. Signal.* **24**, 981–990.
93. Trachootham, D., Alexandre, J., and Huang, P. (2009) Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 579–591.
94. Andersen, J.K. (2004) Oxidative stress in neurodegeneration: Cause or consequence? *Nature Medicine*, **10** (Suppl.), S18–S25.
95. Shukla, V., Mishra, S.K., and Pant, H.C. (2011) Oxidative stress in neurodegeneration. *Advances in Pharmacological Sciences*, **2011**, 572634.
96. Paravicini, T.M., and Touyz, R.M. (2006) Redox signaling in hypertension. *Cardiovascular Research*, **71**, 247–258.
97. Haigis, M.C., and Yankner, B.A. (2010) The aging stress response. *Molecular Cell*, **40**, 333–344.
98. Brigelius-Flohe, R., and Maiorino, M. (2012) Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1830**, 3289–3303.
99. Arner, E.S. (2009) Focus on mammalian thioredoxin reductases – Important selenoproteins with versatile functions. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1790**, 495–526.
100. Arner, E.S., and Holmgren, A. (2000) Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *European Journal of Biochemistry*, **267**, 6102–6109.
101. Schomburg, L., and Koehrl, J. (2008) On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res*; **52**, 1235–1246.
102. Koehrl, J., Jakob, F., Contempre, B., and Dumont, J.E. (2005) Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews*, **26**, 944–984.
103. Akesson, B., Bellew, T., and Burk, R.F. (1994) Purification of selenoprotein P from human plasma. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1204**, 239–249.
104. Burk, R.F., and Hill, K.E. (1994) Selenoprotein P: a selenium rich extracellular glycoprotein. *Journal of Nutrition*, **124**, 1891–1897.
105. Lamarche, J., Ronga, L., Szpunar, J., and Lobinski R. (2021) Characterization and quantification of Selenoprotein P: Challenges to Mass Spectrometry, *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(12), 6283.

106. Hybsier, S., Schulz, T., Wu, Z., Demuth, I., Minich, W.B., Renko, K., Rijntjes, E., Köhrle, J., Strasburger, C.J., Steinhagen-Thiessen, E., and Schomburg L. (2017) Sex-specific and inter-individual differences in biomarkers of selenium status identified by a calibrated ELISA for selenoprotein P, *Redox Biology*, **11**, 403–414.
107. Heller, R.A., Sun, Q., Hackler, J., Seelig, J., Seibert, L., Cherkezov, A., Minich, W.B., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Ranjbar, A., Moghadam, A., and Schomburg, L. (2021) Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker, *Redox Biology*, **38**, 101764.
108. Demircan, K., Bengtsson, Y., Sun, Q., Brange, A., Vallon-Christersson, J., Rijntjes, E., Malmberg, M., Saal, L.H., Rydén, L., Borg, A., Manjer, J., and Schomburg, L. (2021) Serum selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase 3 as predictors of mortality and recurrence following breast cancer diagnosis: A multicentre cohort study *Redox Biology*, **47**, 102145.
109. Rocca, C., Pasqua, T., Boukhzar, L., Anouar, Y., and Angelone, T. (2019) Progress in the emerging role of selenoproteins in cardiovascular disease: Focus on endoplasmic reticulum-resident selenoproteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 3969–3985.
110. Pitts, M.W., and Hoffmann, P.R. (2018) Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium*, **70**, 76–86.
111. Addinsall, A.B., Wright, C.R., Andrikopoulos, S., van der Poel, C., and Stupka, N. (2018) Emerging roles of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins in the regulation of cellular stress responses and the implications for metabolic disease. *Biochemical Journal*, **475**, 1037–1057.