

УДК 577.322.9

УНИКАЛЬНОСТЬ ПРИРОДЫ МИКРОЭЛЕМЕНТА СЕЛЕНА И ЕГО КЛЮЧЕВЫЕ ФУНКЦИИ

© 2019 г. Е. Г. Варламова, В. Н. Мальцева

*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»,
142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3
E-mail: 1928lv@mail.ru*

Поступила в редакцию 03.04.2019 г.

После доработки 03.04.2019 г.

Принята к публикации 30.04.2019 г.

Микроэлемент селен, открытый Берцелиусом еще в 1817 году, на сегодняшний день остается до конца не познанным и не перестает удивлять многообразием своих функций. Уникальность данного микроэлемента в первую очередь заключается в том, что он входит в состав не только органических и неорганических соединений, но и является ключевым компонентом аминокислот селеноцистеина и селенометионина в селенопротеинах, встречающихся во всех доменах жизни. Во-вторых, селеноцистеин является 21-й аминокислотой в универсальном генетическом коде, уникальность которой заключается не только в том, что она кодируется одним из трех стоп-кодонов трансляции, но и особенностями биосинтеза и уникальными *цис*- и *транс*-активными факторами, необходимыми для распознавания данного триплета как селеноцистеинового, что позволяет избежать преждевременной терминации трансляции и синтезировать полноразмерные селенопротеины. Поддержание данных *цис*- и *транс*-активных факторов является весьма энергозатратным для клетки, что дает основание говорить о важности и жизненной необходимости селенопротеинов для живого организма. Кроме того, во всех доменах жизни существуют некоторые особенности механизмов биосинтеза как самой аминокислоты, так и селенопротеинов. В-третьих, поражает многообразие процессов и эффектов соединений селена различного происхождения, в которых данный микроэлемент играет ключевую роль, особенно в регуляции жизненно важных функций млекопитающих. В рамках данного обзора на основании последних данных представлена полная картина свойств и функций селена, позволяющая понять уникальность данного микроэлемента в природе.

Ключевые слова: селен, селеноцистеин, селенопротеины, функции селена, селеносодержащие соединения.

DOI: 10.1134/S0006302919040021

Микроэлемент селен получил свое название в греческом варианте от слова «луна», поскольку он является спутником теллура, сходным с ним химическими свойствами. В основном селен сконцентрирован в земной коре, где его среднее количество составляет 500 мг/т. Однако сам элемент получают из шлама медных электролитных производств. Главные химические свойства селена связаны с его окислением и восстановлением, именно восстанавливающие свойства этого микроэлемента лежат в основе его активного взаимодействия с окружающими веществами, в том числе со свободными радикалами.

Сокращения: Sec – селеноцистеин, Cys – цистеин, SeMet – селенометионин, SECIS-элемент (SecInsertionSequence) – *цис*-активный фактор трансляции селенопротеинов, SBP2 (SECIS Binding Protein) – *транс*-активный фактор трансляции селенопротеинов, АФК – активные формы кислорода, TXNRD – тиоредоксинредуктаза

Поначалу селен нашел свое применение в электронике, поскольку является отличным полупроводником. Так, на основе его физического свойства повышать электрическое сопротивление в зависимости от освещения было создано первое в мире устройство для передачи на большие расстояния звуков при помощи света, в 30-х годах прошлого века началось массовое производство селеновых выпрямителей – полупроводниковых диодов на основе этого вещества. Широкое применение селена в промышленности показало его высокую токсичность, и на многие годы за селеном закрепилась репутация исключительно опасного для здоровья вещества, однако в середине XX века начали появляться научные публикации о том, что развитие некоторых тяжелых заболеваний связано с дефицитом селена в организме человека. Это стало серьезным толч-

ком к подробному исследованию функций данного микроэлемента.

В настоящее время большое количество работ посвящено важности селена для поддержания нормального функционирования организма. Поскольку данный микроэлемент входит в состав активного ядра более чем 200 ферментов, перечень его функций достаточно внушителен, особое место в данном списке занимают канцерогенез и проблема старения [1–10]. Однако данный обзор посвящен характеристике селена как уникального компонента селенопротеинов, в первую очередь, аминокислоты селеноцистеина (Sec), которая с молекулярной и биохимической точек зрения обладает рядом исключительных особенностей. Являясь компонентом селенопротеинов, представленных во всех доменах жизни, селен участвует во многих жизненно важных процессах в клетке и организме в целом. Кроме того, наличие большого разнообразия селена в природе в виде органических и неорганических соединений, роль которых в регуляции важнейших процессов неоднократно доказана, а также данные о филогенетическом распределении селенсодержащих белков дают основание говорить об уникальном биоразнообразии селена в природе и его исключительной жизненной важности. Особое внимание в обзоре уделено описанию последних данных о биосинтезе аминокислоты Sec и механизме его встраивания в селенопротеины, анализу основных функций селенсодержащих органических и неорганических соединений и белков, их филогенетическому распределению, а также описанию физико-химических свойств селена и его преимуществ перед серой.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЕЛЕНА, ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРЕД СЕРОЙ

Селен наряду с кислородом, серой, теллуром и полонием относится к элементам главной подгруппы VI группы периодической системы, называемым халькогенами, атомы которых имеют одинаковое строение внешнего энергетического уровня, что обуславливает схожесть их физико-химических свойств. Разнообразие молекулярного строения обуславливает существование селена в разных аллотропных модификациях – аморфной и кристаллической. Аморфный (красный) порошкообразный селен получают при восстановлении из раствора селенистой кислоты быстрым охлаждением паров селена. Стекловидный (черный) селен получают при нагревании любой модификации селена выше 220°C с последующим быстрым охлаждением. Он обладает стеклянным блеском, хрупок. Термодинамически наиболее устойчив гексагональный (серый) селен, который получается из других форм селена нагреванием до плавления с медленным охлаждением до 180–

210°C и выдержкой при этой температуре. Его решетка построена из расположенных параллельно спиральных цепочек атомов. При обычной температуре селен устойчив к действию кислорода, воды и разбавленных кислот. При нагревании данный микроэлемент взаимодействует со всеми металлами, образуя селениды. В кислороде при дополнительном нагревании он медленно горит синим пламенем, превращаясь в диоксид.

В природе селен в большей степени представлен в качестве селеноцистеиновой аминокислоты, отличающейся от цистеиновой наличием селена вместо серы. Подобная замена вполне понятна и объясняется тем фактом, что по своим физико-химическим свойствам – размеру атомного радиуса, значению электроотрицательности, степени окисления – селен ближе именно к сере, чем к другим вышеперечисленным халькогенам. Несмотря на это, все же существуют биохимические различия между цистеином (Cys) и Sec в белках [11].

В первую очередь, это обусловлено значительной разницей в величине pK_a (отрицательный логарифм константы кислотности K_a), которая для Sec (селенолата) составляет 5,2, а в случае Cys (тиолата) равна 8,5 [12], следовательно, селенсодержащие белки обладают большей каталитической активностью, что и было экспериментально подтверждено рядом авторов [13,14]. Во-вторых, установлено, что нуклеофильность (или нуклеофильная активность), которая определяется величиной pK_a , поляризуемостью, электроотрицательностью и атомным радиусом, у Sec выше, чем у Cys [11,12]. При сравнении химических активностей производных 2,6-диметоксифенила с соединениями серы и селена последние проявили более высокую нуклеофильность и тем самым большую реакционную способность [15]. Кроме того, с помощью ЯМР-спектроскопии было показано, что благодаря более высокой нуклеофильности селена при физиологических значениях pH реакции селенол/диселенидного обмена протекают в 10^7 быстрее, чем реакции тиол/дисульфидного обмена [16]. Sec взаимодействует с электрофильными соединениями, такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, и тем более с йодоацетатной кислотой или йодацетамидом, намного быстрее, чем Cys.

Все вышеперечисленные преимущества селена перед серой и Sec перед Cys дают основание полагать, что замещение серы в селенопротеинах на селен имеет важное эволюционное значение.

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ БИОСИНТЕЗА СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ

Если говорить об уникальности селена, то в первую очередь следует упомянуть о механизме

биосинтеза селенопротеинов, в состав которых он входит в виде аминокислоты Sec. Основной особенностью является то, что Sec кодируется одним из трех терминирующих трансляцию триплетов (UGA), поэтому в природе существуют дополнительные *цис*- и *транс*-активные факторы трансляции таких белков, что позволяет распознать данный триплет как селеноцистеиновый и синтезировать полноразмерные, а не укороченные селенсодержащие белки. К настоящему времени существует большое количество работ, посвященных данной проблеме и подробному описанию уникального механизма биосинтеза, поэтому в рамках данного обзора имеет смысл привести обобщенную картину этих процессов с учетом последних данных [17–20].

Несмотря на достаточно быструю идентификацию всех *цис*- и *транс*-активных факторов трансляции селенопротеинов – SECIS-элемента (структуры в мРНК селенопротеиновых генов, представленной спаренными и одноцепочечными участками) [19], SBP2 (белка, специфично взаимодействующего с SECIS-элементом) [20], специфичной Sec-тРНК[Ser]Sec с необычным механизмом транскрипции [21], факторов элонгации трансляции eEFSec [22] и др. – в настоящее время не существует четкого понимания того, каким образом и в какой последовательности они взаимодействуют друг с другом.

Очевидным является то, что центральными участниками процесса встраивания Sec в белки являются SECIS-элемент и Sec-тРНК[Ser]Sec. По своей первичной структуре SECIS-элементы являются высококонсервативными, особенно у эукариот, их вторичная структура более варибельная и представлена спаренными и неспаренными участками (петлями). Однако существуют два консервативных мотива во вторичной структуре SECIS-элементов: коровая часть, представленная квартетом не уотсон-криковских пар оснований, и AAA/G-мотив. Эти структуры разделены спаренными участками (спирали 1 и 2). Более подробное описание структуры и функций SECIS-элементов приведено в многочисленных работах [19,23–25].

Гены необычной Sec-тРНК[Ser]Sec, описанной в работе [21], представлены во всех доменах. У бактерий они распределены по геному как часть оперонов рРНК. У большинства эукариотических организмов Sec-тРНК[Ser]Sec находятся под регуляцией промотора типа II, узнаваемого РНК-полимеразой III в нуклеоплазме. Гены архей котранскрибируются в опероны с помощью РНК-полимеразы, по структуре похожей на эукариотические РНК-полимеразы I, II и III [26]. Посттранскрипционная модификация Sec-тРНК[Ser]Sec наиболее хорошо описана для позвоночных, отличительными особенностями от

модификации других тРНК являются: небольшое количество модификаций нуклеотидов и наличие уникальной модификации в антикодонной петле – 5'-метилкарбоксиметилуридина (mcm54) [27]. Уникальна и структура этой тРНК, так, у млекопитающих идентифицированы две «разновидности» ее вторичной структуры типа клеверного листа: 9/4 и 7/5, в зависимости от количества спаренных оснований в акцепторном плече (9 или 7) и в псевдоуридиновом плече (ТψС) (4 или 5). Для бактерий характерна форма 8/5 Sec-тРНК[Ser]Sec [28]. Sec-тРНК[Ser]Sec – самая длинная эукариотическая тРНК, она состоит из 90 н. и содержит нетипично длинную варибельную петлю, а также дополнительный нуклеотид в псевдоуридиновой петле (ТψС), а у *E. coli* ее длина равна 95 н. В отличие от канонических аминокислот Sec не имеет специфичной аминокислот-тРНК-синтетазы, поэтому сначала Sec-тРНК ацетируется с L-серином при участии сериловой-тРНК-синтетазы (SerRS), которая приобрела дополнительный уникальный N-концевой домен, необходимый для распознавания варибельного плеча Sec-тРНК вместо антикодонной последовательности [29]. Далее происходит превращение L-серина в L-селеноцистеил-тРНК, данный этап протекает по-разному у прокариот и эукариот. У бактерий эта реакция катализируется Sec-синтазой [30,31], при этом альфа-аминогруппа L-серина взаимодействует с формильной группой SelA с образованием оснований Шиффа. Данная реакция сопровождается дегидратацией Ser и формированием промежуточного продукта аминокрилилSec-тРНКSer, ковалентно связанного с Sec-синтазой в области акцепторного плеча. На втором этапе происходит перенос селена путем нуклеофильного замещения, что приводит к образованию Sec-тРНК[Ser]Sec, при этом биологически активный селен в виде моноселенофосфата доставляется селенофосфатсинтазой SelD (рис. 1а) [32]. У архей и эукариот в данном процессе участвуют два фермента: O-фосфосерил-тРНК-киназа и O-фосфосерил-селеноцистеилсинтаза. На первом этапе сериловая-тРНК фосфорилируется димерным ферментом тРНК-киназой, после чего фосфорильная группа заменяется селеном в реакции, которую катализирует второй фермент – селеноцистеилсинтаза (рис. 1б) [33].

Еще одним уникальным *транс*-активным фактором, необходимым для встраивания Sec в селенопротеины, является SBP2 – белок с молекулярной массой 94 кДа, специфично взаимодействующий либо с SECIS-элементом в области квартета, либо с предшествующей ему последовательностью с образованием комплекса SBP2-SECIS [20]. Структурно-функциональный анализ выявил в SBP2 три основных домена: N-концевой домен, найденный только у высших эукари-

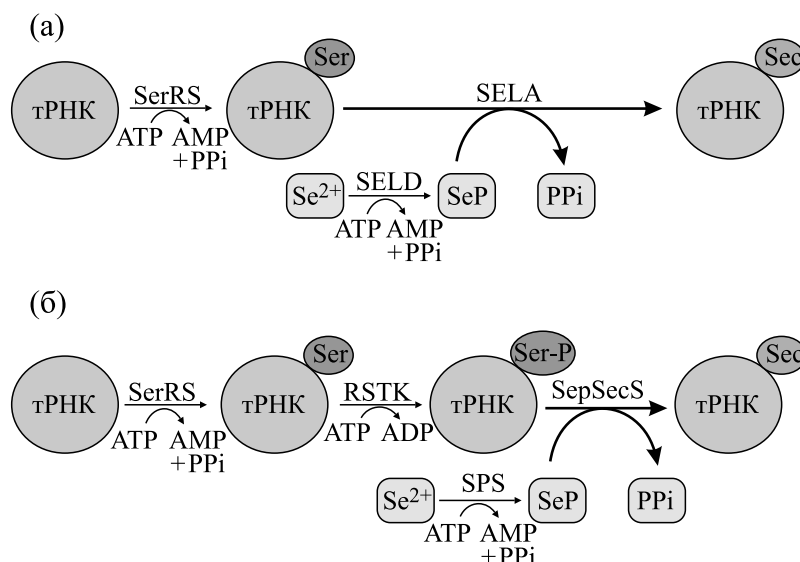


Рис. 1. Схематическое изображение биосинтеза Sec-tRNA^{[Ser]Sec} у прокариот (а), у архей и эукариот (б).

от, который содержит сигнальную последовательность для ядерной локализации; центральный функциональный домен SID (SecIncorporationDomain) — домен в структуре SBP2, необходимый для связывания Sec и SECIS-элемента, мутации в нем приводят к снижению эффективности связывания SBP2 с рибосомами; С-концевой РНК-связывающий домен RBD (RNA Binding Domain) с консервативной последовательностью L7AeRNA, необходимой для взаимодействия с 28S рРНК [34].

Однако на сегодняшний день до конца не понятно, в какой последовательности происходит взаимодействие всех участников процесса биосинтеза селенопротеинов. Согласно первой модели (рис. 2а), SBP2 предварительно связывается с рибосомами, далее происходит его взаимодействие с SECIS-элементом, после чего они связываются со сложным комплексом: Sec-tRNA[Ser]Sec-eEFSec-GTP [35]. В этой модели непонятно, остается ли SBP2 в связанном состоянии с рибосомой или диссоциирует после каждого цикла трансляции. Согласно второй модели, SBP2 сначала связывается с SECIS-элементом, после чего взаимодействие с комплексом Sec-tRNA[Ser]Sec-eEFSec-GTP осуществляется посредством 3'-нетранслируемой области мРНК генов селенопротеинов. В данной модели неясно, остается ли SBP2 связанным с SECIS-элементом или диссоциирует каждый раз [36] (рис. 2б). Таким образом, экспрессия селенопротеинов в основном регулируется на уровне трансляции и является сложным процессом.

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ

Данные, касающиеся филогенеза и эволюции селеносодержащих белков, свидетельствуют о значительных различиях и мозаичности их распределения. Например, некоторые семейства этих белков присутствуют только у прокариот, тогда как геномы эукариотических организмов не содержат даже их Cys-содержащих гомологов [37].

Первым шагом при изучении эволюции селенопротеинов В.Н. Гладышевым и коллегами [38, 39] был анализ последовательностей, входящих в состав большой базы данных Саргассового моря, который осуществлялся с помощью методов *in silico*, описанных выше. Результаты данного анализа показали, что три селенопротеиновых семейства, которые, как считалось ранее, имеют исключительно эукариотическое происхождение, встречаются и у бактерий, обитающих в Саргассовом море: дейодиназы, глутатионпероксидазы и семейство SELW-гомологических белков. Помимо этого, выяснилось, что встречаемость гена α -цепи формиатдегидрогеназы в геномах этой базы данных минимально (приблизительно 3% от всех селенопротеиновых генов). Таким образом, всего было идентифицировано 310 известных и новых селенопротеинов при анализе 811372 последовательностей, причем 88% Sec-содержащих белков относятся к одному из трех семейств: SELW-подобных белков, пероксиредоксинов и пролинредуктаз. Остальные 12% имеют принадлежность к 22 другим семействам селенопротеинов [40].

Поскольку база данных Саргассова моря представлена 1800 видами, сложно было сделать предположение относительно процентного соотно-

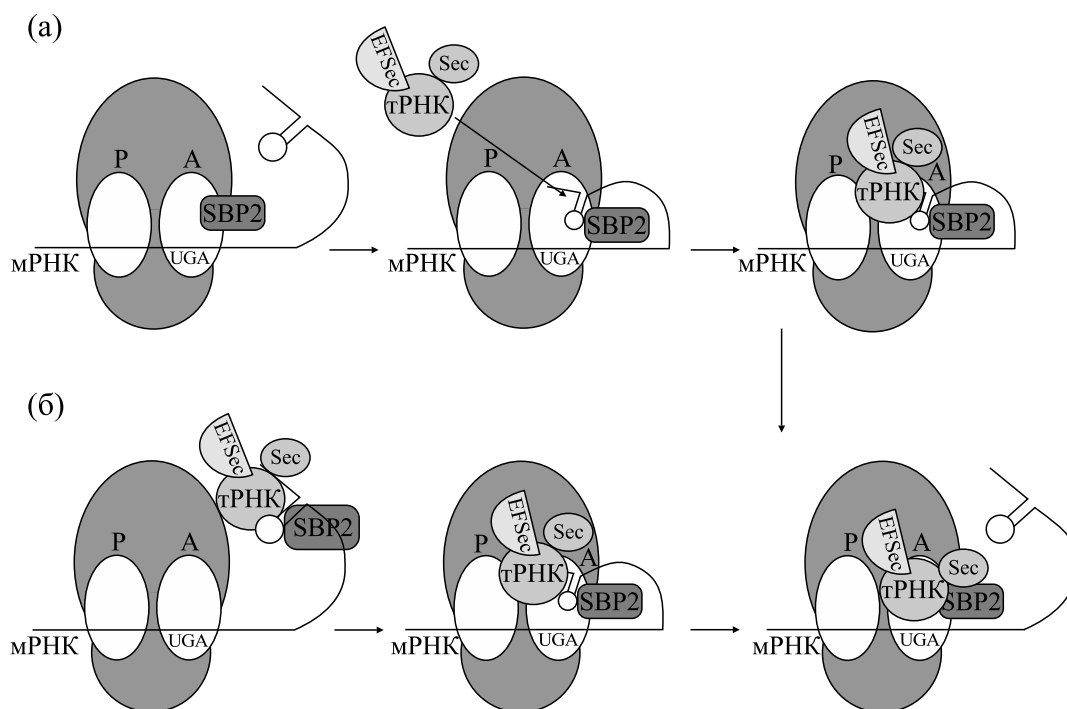


Рис. 2. Схематическое изображение двух моделей процесса встраивания Sec в селенопротеины.

шения видов, несущих гены селенопротеинов к видам без них. Однако поиск в этой базе данных высококонсервативных генов, содержащих UGA-кодон, в открытой рамке считывания идентифицировал от 341 до 569 видов. Такое мозаичное распределение селенопротеиновых генов, наблюдаемое при анализе геномов, представленных в базе данных Саргассова моря, характерно для всех доменов жизни.

Существует гипотеза относительно данного феномена, согласно которой, подобная мозаичность объясняется снижением утилизации селенсодержащих белков организмами, обитающими в морской воде ввиду относительно постоянного поступления в нее селена [37]. В то же время на суше локальное распределение данного микроэлемента привело к существенной необходимости утилизации селенсодержащих белков наземными организмами, особенно обитающими в тех местах, где наблюдается острый дефицит селена. Так или иначе, обнаружение новых селенопротеиновых прокариотических семейств в базе данных Саргассова моря позволило расширить представление о филогенезе и явилось свидетельством независимой эволюции трех селенопротеиновых семейств (глутатионпероксидазного, дейодиназного и семейства SELW-гомологичных белков), встречающихся и у прокариот, и у эукариотических организмов.

Функции, которые выполняют различные селенсодержащие белки бактерий и архей, свиде-

тельствуют о том, что изначально данные ферменты были вовлечены в катаболические процессы, тогда как эукариотические селенопротеины, чьи функции известны, участвуют в NADPH-зависимых дисульфидоксидоредуктазных анаболических и регуляторных процессах (тиоредоксинредуктазы, глутатионпероксидазы, дейодиназы). При сравнении последовательностей селенопротеинов бактерий, архей и эукариотических организмов, было установлено, что только фермент селенофосфатсинтаза, участвующий в процессах биосинтеза Sec, присутствует в селенопротеомах организмов, относящихся к трем различным доменам жизни, что является очередным доказательством отсутствия связи эволюционного развития этих селенопротеомов [41].

Если говорить об эволюции селенопротеинов от низших к высшим эукариотическим организмам, то существует ряд данных, свидетельствующих о том, что она шла в направлении замещения Cys на Sec в их первичной последовательности. Так, например, фермент тиоредоксинредуктаза (TXNRD) во всех охарактеризованных геномах грибов и низших растений, у которых она носит название малой тиоредоксинредуктазы, представлена как цистеиновый гомолог большой тиоредоксинредуктазы животных. Более того, в геноме *Drosophila melanogaster* содержится два гена, кодирующих цистеиновую форму большой тиоредоксинредуктазы, в геноме *Caenorhabditis elegans* — два гена большой тиоредоксинредуктазы,

один из которых кодирует селенсодержащую форму данного фермента, а в геноме млекопитающих обнаружено три гена, каждый из которых кодирует ее цистеиновый вариант [40].

Помимо этого, существует предположение о том, что гены, кодирующие некоторые селенопротеины, могли возникнуть путем дубликации отдельных генов. Ярким примером, свидетельствующим в пользу данной гипотезы, является наличие удвоенных копий генов некоторых эукариотических селенопротеинов (GPX-1, GPX-4 и SELT), а также Sec-тРНК[Ser]Sec, гены которых были обнаружены в геноме Zebrafish. Интересно также, что селенопротеин SELP, представленный исключительно у позвоночных, содержит в своем составе несколько остатков Sec (от 10 до 17 в зависимости от вида) [42,43].

Таким образом, несмотря на то что к настоящему моменту накоплено достаточно много информации о селенсодержащих белках, входящих в состав селенопротеомов различных организмов, большое количество вопросов, касающихся их эволюции, остаются открытыми. Хотя существует немало доказательств в пользу гипотезы о независимом развитии селенопротеинов в трех доменах жизни, наличие противоречивых данных, все же дает основания для рассмотрения других объяснений процесса их эволюции. Помимо этого, преимущества Sec перед Cys ранее были выявлены при рассмотрении механизма активации Sec в каталитических реакциях с участием известных селенопротеинов – тиоредоксинредуктазы млекопитающих, форматдегидрогеназы и глутатионпероксидазы [44–46].

СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ В РАЗЛИЧНЫХ ДОМЕНАХ ЖИЗНИ, ИХ ФУНКЦИИ

Определение химических видов селена в организмах, принадлежащих к различным таксономическим группам, является очень актуальным в настоящее время. За последние два десятилетия большое внимание было уделено исследованию содержания селена в агрономических культурах и других продуктах питания [47]. В тканях растений, животных и грибов встречаются несколько селенсодержащих соединений. Селеновые соединения, присутствующие у растений, были описаны в работе [48] и включают селенат, селенит, Sec, селенометионин (SeMet), селеногомоцистеин, Se-метилселеноцистеин, γ -глутамил-селеноцистатинин, селенометионинселеноксид, диметилселенид, селеносинигрин, селенометионинселеноксид. До 80% селеновых соединений, представленных в растениях, приходится на долю селенметилселеноцистеина (SeMetSec), причем его содержание, а также разнообразие других селеновых соединений в растениях в значительной

степени зависит от условий их выращивания. Химические формы селена в растениях или растительных продуктах могут существенно отличаться [48]. SeMet является преобладающей формой в большинстве продуктов, обогащенных селеном. При низких концентрациях селена в почвах основной формой его соединений у растений является SeMetSec, а при повышенных – глутамил-SeMetSec, который, скорее всего, является носителем SeMetSec [47]. На дрожжах было показано, что состав соединений селена может также сильно варьировать в зависимости от условий роста, так, содержание SeMet варьирует от 16% до 63% [48].

У животных и человека селен присутствует в организме в виде аминокислоты Sec и выводится из организма с мочой в виде 1 β -метилселено-N-ацетил-D-галактозамина [50]. Недавно было показано, что селеноцианат также является селеновым метаболитом в клетках животных [51].

Известно, что съедобные грибы могут накапливать высокие концентрации селена, который присутствует в них в виде селенсодержащих аминокислот. Относительно недавно было показано, что лекарственные базидиомицеты *Lentinula edodes* способны синтезировать наночастицы селена путем восстановления органоселенового соединения диацетофенонилселенида DAPS-25 и неорганического соединения селена – селенита натрия, а также накапливать эти наночастицы внутри гиф [52].

В бактериях и археях селен легко метаболизируется и участвует в ряде метаболических функций, которые включают ассимиляцию, метилирование, детоксикацию и анаэробное дыхание [53–55]. Селен в виде аминокислоты Sec идентифицирован в составе активного центра фермента форматдегидрогеназы [56]. Обнаружено, что образование аморфного красного элементарного нанопреципитата является стабильным конечным продуктом восстановления оксианиона селена микроорганизмами. Различные гипотезы были сформулированы, чтобы объяснить появление наносфер селена как внутри клетки, так и во внеклеточной среде. Селенсодержащие выступы на поверхности клеток и частицы селена во внеклеточной среде наблюдались у *Enterobacter cloacae* – SLD1a-1 при воздействии на них SeO₄²⁻ или SeO₃²⁻ [57]. Было предположено, что реакция восстановления происходит через мембрано-связанную редуктазу. Во внеклеточной среде фотосинтетической бактерии *Rhodospirillum rubrum* было обнаружено большое количество селенсодержащих наночастиц после восстановления SeO₃²⁻ [58]. Предполагается, что эта бактерия участвует в транспортировке селеновых частиц из клеток через везикулярную систему секреции. Напротив, высвобождение частиц элементарного

селена в среду, окружающую *Desulfovibrio desulfuricans*, было предположительно вызвано лизисом клеток [59], подробное описание микроорганизмов, использующих селенат и селенит в качестве терминальных электронных акцепторов, приведено в обзоре [60]. В таблице приведены функции наиболее распространенных селенсодержащих соединений, встречаемых в природе.

КЛЮЧЕВЫЕ ФУНКЦИИ СЕЛЕНА В БЕЛКАХ И РОЛЬ В ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Антиоксидантная функция и участие в канцерогенезе. Селен в виде аминокислоты Sec присутствует в большом количестве селенопротеинов, относящихся к различным семействам и представленных во всех доменах жизни. Большое количество работ, посвящено исследованию функций селенопротеинов, однако в настоящий момент в этой области существуют пробелы, связанные с недостатком информации о некоторых из них. У человека идентифицировано 25 селенопротеинов, большинство из которых являются оксидоредуктазами, участвующими в поддержании оптимального антиоксидантного статуса в клетке, а также в регенерации и активации низкомолекулярных антиоксидантов (Q10, витаминов С и Е и др.). Отдельного внимания заслуживают два семейства ферментов-селенопротеинов: глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы, представляющие собой основные редокс-системы в клетке. По этой причине эти ферменты и селен, входящий в состав их активных центров, вовлечены в регуляцию важнейших процессов в организме с участием активных форм кислорода (АФК). Большое количество работ посвящено исследованию роли данных селенопротеинов в процессах канцерогенеза. У млекопитающих идентифицировано восемь глутатионпероксидаз, пять из которых селенсодержащие: GPX-1, GPX-2, GPX-3, GPX-4 и GPX-6. Исключение составляет отряд грызунов, в частности, *Mus musculus* и *Rattus norvegicus*, у которых фермент GPX6 является цистеиновым гомологом [38]. GPX-1 представляет собой тетрамерный белок, содержащий четыре одинаковых субъединицы, каждая из которых имеет один Sec и восстанавливает большое число органических гидропероксидов [84]. Ряд работ свидетельствует о взаимосвязи этого белка с раком молочной железы [85], легкого [86], мочевого пузыря [87]. Существуют также доказательства того, что замена Pro198 в гене человеческого GPX-1 может привести к раку простаты [88], хотя риск незначителен. Также было продемонстрировано, что GPX-1 действует как супрессор роста опухоли головного мозга [89]. GPX2 – фермент желудочно-кишечного тракта, локализуется в цитозоле и ядре клетки. Субстратная специфичность GPX-2 подобна

GPX-1 и включает пероксид водорода, *трет*-бутилгидропероксид, гидроперекиси линолевой кислоты, но не фосфатидилхолина [90]. Было подтверждено, что этот фермент участвует в регуляции различных злокачественных опухолей. Например, сверхэкспрессия гена GPX-2 наблюдалась в клетках аденомы прямой кишки, слизистой оболочке пищевода Барретта, раковых клетках печени [91,92]. Инактивация GPX-2 была выявлена у пациентов с плоскоклеточным раком кожи, вызванным ультрафиолетовым облучением [93]. Использование иммуногистохимических методов показало, что при раке молочной железы повышается экспрессия гена, кодирующего GPX-2, который участвует в совместной регуляции этого типа опухоли наряду с белком p53. Известно, что в 20–35% случаев появления рака молочной железы вызывается наличием мутированного p53 [94]. Фермент GPX3 – единственный представитель данного семейства, который представляет собой секреторный белок, и 20% селена плазмы крови приходится на его долю [95]. Основным источником GPX-3 в плазме крови служат почки, фермент секретируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев и париетальными клетками Боуеновой капсулы и выбрасывается в кровь [96]. Делеция или гиперметилирование в промоторной области гена GPX-3, приводящее к значительному снижению экспрессии, было продемонстрировано на различных типах раковых клеток – предстательной железе, слизистой оболочке Барретта пищевода, желудке, мочевом пузыре, различных миеломах, при раке толстой кишки, в мышцах, стволовых клетках, шейке матки и др. [97,98]. Наоборот, сверхэкспрессия GPX-3 сдерживает рост опухоли и метастазирование. Кроме того, этот фермент участвует в регуляции чувствительности клеток аденокарциномы яичника к цисплатину [99]. GPX-4 представляет собой мономерный белок, содержащий Sec в активном центре, и восстанавливает широкий спектр гидропероксидов: от пероксида водорода до гидропероксидных групп сложных липидов биологических мембран [100]. Высокий уровень гонадотропин-зависимой экспрессии GPX-4 в семенниках позволяет расширить представления о функциональной значимости этого фермента. В семенниках ген GPX-4, реализуя альтернативные пути использования стартовых кодонов, экспрессируется в трех различных формах – цитозольной, ядерной и митохондриальной [101]. В настоящее время доступной информации о GPX-6 мало: мРНК этого белка синтезируется исключительно в обонятельном эпителии [38] на всех этапах постнатального развития животного, начиная с первой недели жизни вплоть до 18-месячного возраста [102], фермент локализуется в ядре и цитоплазме [103].

Таблица 1. Основные функции наиболее распространенных органических и неорганических селенсодержащих соединений

Название соединения	Функции
Неорганические селенсодержащие соединения	
Диоксид селена (SeO ₂)	Предотвращает окислительные повреждения ДНК, вызванные взаимодействием Fe(II), Cr(III) и Cu(II) с перекисью водорода, путем формирования комплексов с металлами [61].
Селенит натрия (Na ₂ SeO ₃)	<p>Потенциальный противораковый агент, принимает непосредственное участие в ингибировании пролиферации различных опухолевых клеток, индукции апоптоза путем активации каспаз, проапоптоического UPR, ингибирования ангиогенеза, однако может инициировать канцерогенез, стимулируя клеточную иммунную систему [5, 6, 62, 63].</p> <p>Окисляет сульфгидрильные группы на мембранах опухолевых клеток до соответствующих дисульфидов, что делает невозможным взаимодействие с другими белками плазмы [64].</p> <p>Является перспективным противовоспалительным средством, способным спонтанно уменьшать объем лимфедемы [65] и вызывать гибель клеток путем независимого пути митохондриального апоптоза, стресса эндоплазматического ретикулума, процессов аутофагии или некроза [66].</p>
Селенат натрия (Na ₂ SeO ₄)	<p>Является активатором протеин фосфатазы 2A (PP2A) и обладает антиангиогенными свойствами [67].</p> <p>Способен замедлять эпилептогенез, замедляя процессы нейродегенерации, снижать гиперфосфорилирование tau-белка [68].</p>
Органические селенсодержащие соединения	
Селенометионин (SeMet)	<p>Способствует снижению генной репарации, скорее всего, путем усиления экспрессии Ref-1, который, в свою очередь, регулирует активность p53 в процессе клеточного цикла [69].</p> <p>Наряду с метилселеноцистеином обладает антиангиогенным свойством, но является более токсичным, для активации требуется несколько ферментативных реакций [70].</p>
Метилселеноцистеин	<p>Участвует в деградации фактора 1α, индуцируемого гипоксией (HIF-1α), за счет подавления АФК и стабилизации пролилгидроксилаз 2 и 3 (PHD2,3), которые гидроксилируют молекулы пролина HIF-1α, приводя к убиквитилированию путем опухолевого супрессора VonHippel–Lindau и деградации протеосомами [71].</p> <p>Усиленное ингибирование HIFs метилселеноцистеином в сочетании с топотеканом, ингибитором синтеза HIFs, приводит к значительному повышению эффективности лечения. Напротив, лечение терапевтическими дозами только метилселеноцистеином (без топотекана) на примере колоректальных опухолей с низкой экспрессией HIFs приводило к выраженному ингибированию HIF1α и чувствительности раковых клеток к различным противораковым агентам [72].</p> <p>В терапевтических дозах способен подавлять экспрессию онкогенной miRNA и усиливать экспрессию супрессорных опухолевых miRNA зернисто-клеточной почечной карциномы (ccRCC) при трансплантологии [71].</p> <p>Селективно ингибирует факторы транскрипции, что усиливает противоопухолевую активность химиотерапии и лучевой терапии при раке легкого A549 и колоректальном раке HT29 [73].</p> <p>Регулирует процессы, связанные с репарацией ДНК, путем селективного ингибирования специфического гена репарации ДНК и специфических типов транскрипционных факторов [74].</p>

Таблица 1. Окончание

Название соединения	Функции
Диселениды	<p>Обладают различными активностями: антиоксидантной, прооксидантной, антипролиферативной, цитотоксической и рядом других [75].</p> <p>Применяются в качестве редокс-чувствительных эпитопов в составе полимеров, используемых для приготовления мицелл. Так, например, Park с коллегами создали подобный полимер с диселенидом, который селективно доставляет противоопухолевый препарат доксорубин (DOX) в раковые ткани [76].</p> <p>Используются в качестве селенохорматического агента – химически синтезированного соединения, наделенного способностью «тренировать» клетки приобрести ими устойчивость к различным стрессорам [77].</p>
Метилселениновая кислота	<p>Обладает антиоксидантной, прооксидантной, противовирусной активностями и участвует в регуляции клеточной сигнализации и окислительно-восстановительной системы [78, 79].</p> <p>Способна индуцировать апоптоз раковых клеток путем образования супероксидных анионных радикалов [80].</p> <p>Препятствует пролиферации раковых клеток простаты путем активации ответа на накопление неправильно свернувшихся белков (UPR-путь) и может индуцировать апоптоз посредством стресса эндоплазматического ретикулума [63].</p> <p>В раковой клеточной линии человека A549 снижает уровень внутриклеточного содержания АФК в дозо-зависимой манере, что приводит к ингибированию клеточного цикла в фазе G1 [81].</p> <p>Вызывает проапоптотический ответ путем активации каспазы-3 и регуляции провоспалительных цитокинов [82], а также может выступать в качестве ингибитора.</p> <p>В раковых клетках простаты MSA может действовать как ингибитор андрогенного рецептора (AR) [83].</p>

Тиоредоксинредуктазы (TXNRD(s)) животных являются NADPH-зависимыми, FAD-содержащими белками, входящими в состав пиридин нуклеотид дисульфид оксидоредуктазного семейства [104]. У млекопитающих обнаружено три тиоредоксин редуктазы. TXNRD1 и TXNRD2 являются основными тиоредоксин редуктазами цитозоля и митохондрий, соответственно, и экспрессируются в различных тканях и типах клеток и являются гомодимерными селенопротеиновыми оксидоредуктазами, содержащими FAD и имеющими С-концевой –Gly-Cys-Sec-Gly-активный сайт [105]. Тиоредоксинредуктаза 1 (TXNRD1) является ключевым регулятором окислительно-восстановительного баланса в клетках млекопитающих, участвуя в защите нормальных и раковых клеток от окислительного стресса. TXNRD1 и TXNRD2 рассматриваются как маркеры рака предстательной железы, тогда как SNP в генах TXNRD1 и TXNRD2 дают дополнительное подтверждение для предположения, что эти белки участвуют в прогрессировании опухоли [106]. Изофермент тиоредоксинредуктазы, кодируемый геном TXNRD3, по своей структуре похож на две другие TXNRD, но имеет дополнительный моноиоловый глутаредоксиновый домен (Grx) на N-конце. Данный белок преимущественно

экспрессируется в семенниках и в ранних сперматидях, предполагается, что он участвует в окислительно-восстановительных реакциях в процессе созревания сперматозоидов [107].

Репродуктивная функция. Известно, что селен играет важную роль для биологической функции яичек и в нормальных условиях его концентрация в данном органе поддерживается на стабильном уровне из-за приоритета использования данного микроэлемента по сравнению с другими тканями; он влияет на гистологическую морфологию яичка [108,109]: добавление селената натрия в количестве 0,1 ppm сухого вещества в рацион баранов приводило к увеличению длины и окружности мошонки [110], в то время как употребление грызунами диетического селена в количестве 2–7 мкг/кг, наоборот, способствовало задержке роста яичек и полового созревания; во втором и третьем поколениях дефицит селена повлиял на морфологию тестикулярных сосудов, а в четвертом поколении у животных была обнаружена двусторонняя атрофия яичек без митотической активности сперматогония, наблюдалось уменьшение диаметра семясодержащих канальцев, окруженных клетками Сертоли или другими стволовыми клетками, костная метаплазия и неполноценная сперматогенная активность [108]. Кроме того,

было показано, что дефицит селена приводит к значительному снижению веса яичек у крыс, что существенно ухудшало их репродуктивную способность [109], и что наноселен влияет на ультраструктуру семенников [111].

Помимо глутатионпероксидаз и тиоредоксинредуктаз в семенниках локализуется еще ряд селенопротеинов, играющих важную роль в регуляции процессов сперматогенеза. Так, SELP преимущественно локализуется в семенниках и их придатках, мРНК SELP экспрессируется в клетках Лейдига, но не в эпителии семяносных пузырьков [112]. Направленная делеция гена *Selp* у самцов мыши даже при достаточном потреблении ими селена вызывает прогрессивное развитие структурных нарушений сперматозоидов как в процессе сперматогенеза, так и на поздних стадиях развития семенников, что в конечном итоге приводит к бесплодию. Было показано, что снабжение селеном семенников с помощью SELP происходит посредством рецептора 2-аполипротеина (ApoRE2), принадлежащего к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности и экспрессирующегося в семенниках клетками Сертоли [113]. Еще одним селенопротеином, локализующимся исключительно в семенниках, в семенных канальцах, является SELV [38]. Мы идентифицировали физиологических белковых партнеров SELV с помощью аффинной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, и различные подходы позволили подтвердить специфичность белок-белковых взаимодействий [114,115]. Методом ПЦР в реальном времени нами также было показано, что мРНК SELV экспрессируется на поздних этапах сперматогенеза (зрелые сперматозоиды), которым соответствуют 31-й и 36-й дни постнатального развития крысы, а также на всем протяжении периода полового созревания (2, 4 месяца) и репродуктивного периода (15 месяцев). Кроме того, SELV обладает глутатионпероксидазной и тиоредоксинредуктазной активностями [116].

Регуляция активности тироидных гормонов. Гормоны щитовидной железы являются важными регуляторами первичных клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз, метаболизм и так далее. Передача сигналов опосредуется действием специфических рецепторов [117], которые напрямую регулирует экспрессию генов с помощью лиганд-зависимого механизма. Рецептор, связанный с лигандом, представляет собой 3,5,3'-трийодтиронин (Т3), который в основном синтезируется путем селективного удаления йода из 3,5,3', 5'-тетрайодтиронина (Т4). Эта реакция катализируется тремя типами селенсодержащих йодтиронин-дейодиназ (D1, D2, D3), которые играют ключевую роль в регуляции активности гормонов щитовидной железы. Было высказано предположение, что провоспалитель-

ные цитокины способствуют снижению активности D1, хотя анализ ферментативной активности D1 в клетках печени крыс под действием TNF- α , IL-1 β и IL-6, проведенный авторами работы [118], не подтвердил это предположение. Фермент D2 играет ключевую роль в контроле внутриклеточной концентрации Т3. Было установлено, что ген *d2* в значительной степени экспрессируется в медуллярной карциноме ЩЖ человека, опухоли, которая развивается из С-клеток [119]. Результаты, полученные в течение последних десятилетий, показали, что D3 необходим для поддержания пролиферации клеток при некоторых патологических состояниях и хронических заболеваниях.

Иммунная функция. Показано, что у селендефицитных крыс снижен как клеточный, так и гуморальный иммунитет [120]. Селен улучшает способность лимфоцитов отвечать на стимуляцию антигена, пролиферировать и дифференцировать, а прием препаратов селена уменьшает количество циркулирующих лейкоцитов и увеличивает отношение агранулоцитов к гранулоцитам у мышей [121]. Селенопротеины необходимы для активации функции Т-клеток. Т-клетки особенно чувствительны к окислительному стрессу, а дефицитные по селенопротеину Т-клетки не могут пролиферировать в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов из-за своей неспособности подавлять выработку АФК. Существует прямая корреляция между потреблением селена и пролиферацией лимфоцитов, которой предшествует усиленная экспрессия высокоаффинного рецептора интерлейкина-2 [122]. У мышей, потребляющих высокий уровень селена, наблюдалась повышенная экспрессия как интерлейкина-2, так и высокоаффинной цепи рецептора интерлейкина-2, сопровождающаяся усиленной передачей сигналов Т-клетками *in vivo* [123].

Регуляция дифференциальной экспрессии селенопротеинов. Известно, что концентрация селена в организме существенным образом влияет на состав селенопротеома. В ответ на дефицит данного микроэлемента поддерживается экспрессия конкретных селенопротеинов, чаще всего глутатионпероксидаз [124–126]. На грызунах было показано, что дефицит селена приводил к усилению экспрессии GPX-1, но не GPX-4 [127]. Кроме того, показано, что при действии на клетки перекиси водорода ряд селенопротеинов (GPX-1, SELK, SPS2, GPX4, TRXR1, SELS) в разной степени активировались в ответ на окислительный стресс, вызванный перекисью водорода, только в условиях дефицита селена [128].

Высказано предположение, что для регуляции «иерархии» использования селена селенопротеинами важную роль играет структура SECIS-элемента [129]. Другим объяснением данной регуля-

ции является модель репликативного старения, при которой дефицит селена усиливает выработку АФК, индуцирует клеточное повреждение, активизирует репликативное старение, связанное с сигнальными путями p53, p16, p21, pRb [130]. Хорошей моделью репликативного старения служит пролиферация фибробластов WI-38, что схоже с органическим старением: морфологические изменения, укорачивание теломера, рост окислительного повреждения клеток и др. Показано, что от концентрации селена в питательной среде при культивировании клеток WI-38 зависела экспрессия GPX-4, SELS, SELK, SELP, TXNRD1 и TXNRD2, которые могут служить новыми биомаркерами репликативного старения в этих клетках [130].

Эндемические заболевания, вызванные дефицитом селена. Известно, что недостаток поступления селена в организм человека и животных вызывает одну из разновидностей гипомикроэлементозов, называемую гипоселенозом. Дефицит селена у домашних животных и птиц вызывает беломышечную болезнь, которая характеризуется замедлением роста, потерей массы тела, нарушением репродуктивной функции и выпадением шерсти. Патоморфологические изменения проявляются очаговыми деструктивно-некробиологическими процессами в скелетных мышцах и миокарде, исчезновением миоглобина из пораженных мышечных волокон, некрозом печени, дистрофией почек. Введение в рацион питания селена предупреждает эти процессы.

Гипоселенозы наиболее вероятно развиваются у жителей, проживающих в районах с выраженным недостатком селена в почвах и продуктах питания. Наиболее ярким проявлением эндемического гипоселеноза является болезнь Кэшан, получившая название от города Кэшань на северо-востоке Китая, где в 1935 г. была зарегистрирована массовая вспышка данного заболевания, поразившего около 5 млн человек. В этом эндемическом районе наблюдается острый недостаток селена в почвах и пищевых продуктах, а его содержание в крови и волосах больных резко снижено соответственно до 5–10 мкг/л и 0,03–0,12 мкг/л при норме 90–150 мкг/л и 0,2–0,8 мкг/л соответственно. Долгое время считалось, что дефицит селена — единственный фактор, способствующий развитию данного заболевания. В настоящее время показано, что причина болезни Кэшан — энтеровирусная инфекция (*Coxsackievirus B3*) [131]. При этом пищевой оксидативный стресс (недостаток селена и витамина E) позволяет *Coxsackievirus B3* мутировать в вирулентный штамм, вызывающий поражение сердца, сопровождающееся увеличением его размеров (кардиомегалией), аритмией, фокальными некрозами миокарда. У взрослых основные патологические изменения представлены мультифо-

кальным некрозом миокарда, циррозом, повреждением скелетных мышц. Заболевание имеет высокий процент летальности. Смертность при болезни Кэшан связана с нарушением антиокислительной активности крови и патологией обмена жирных кислот [132].

Другим заболеванием, вызванным дефицитом селена и распространенным, главным образом, в эндемических очагах Забайкалья, особенно в районе реки Уров, является болезнь Кашина–Бэка (уровская болезнь), описанная в 1848 г. Это остеопатия, поражающая преимущественно детей 6–13 лет (пик заболеваемости приходится на 8 лет), приводящая к некрозу суставов, вызванному окислительным стрессом в хрящевой ткани, деформации костей, структурному недоразвитию пальцев и костей, задержке роста и карликовости. Болезнь купируется при переезде в здоровую местность, но изменения костей и суставов необратимы.

К другим эндемическим районам можно отнести Восточную Финляндию, Новую Зеландию, Белоруссию, некоторые районы Украины, Ярославскую область и некоторые районы северо-запада России. Симптоматика заболеваний, вызванных недостаточным поступлением данного микроэлемента в организм человека, достаточно разнообразна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Слово «уникальность» означает неповторимость, исключительность. В данном обзоре рассмотрены физико-химические свойства селена и его основные функции, механизм биосинтеза аминокислоты Sec, в состав которой он входит, филогенетическое распределение данного микроэлемента, его встречаемость в природе и роль в здоровье человека. Все это позволяет говорить о селене как об уникальном микроэлементе периодической таблицы Менделеева.

Во-первых, поражает тот факт, что долгие годы селен считался ядом, обладающим высокой токсичностью, и рассматривался исключительно как микроэлемент, опасный для здоровья и жизни. И только в середине XX века появилась информация о его пользе. Для поддержания здоровья необходимо получать всего приблизительно 20–50 мкг селена в сутки, тогда как превышение данной дозы в 10 раз является токсичным для организма. В обзоре особое внимание уделено его неопределимой роли для человеческого организма, следует отметить его антиоксидантные и противораковые свойства, участие в регуляции работы щитовидной железы, иммунитета и репродуктивной функции человека. С другой стороны, чуть более высокий уровень селена в организме может привести к отравлению и стать потенциально фа-

тальным, привести к сердечному приступу и респираторной депрессии. Конечно, данными свойствами обладают и некоторые другие важные микроэлементы, но селен является единственным микроэлементом, для которого четко доказана противоопухолевая активность.

Во-вторых, из всех микроэлементов периодической таблицы Менделеева только пять (железо, молибден, марганец, цинк и селен) входят в состав ферментов, однако селен — единственный микроэлемент, который является важнейшим компонентом ферментов, относящимся к различным классам и семействам — оксидоредуктазы, дейодиназы, синтетазы и др.

В-третьих, селен входит в состав Sec — 21-й аминокислоты, которая наряду с пирролизинном является нестандартной аминокислотой универсального генетического кода. Sec кодируется одним из трех стоп-кодонов трансляции UGA. Селен может встраиваться в белок после трансляции полипептидной цепи в качестве совместимого кофактора, что характерно лишь для нескольких молибденсодержащих ферментов, так и котрансляционно, что широко распространено в мире про- и эукариот. Иногда селен может быть встроен в белок неспецифически, в результате получается селеноаминовая кислота — селеноамин или селенометионин. Котрансляционное встраивание Sec в селенопротеины осуществляется при участии специфичных *цис*- и *транс*-активных факторов, некоторые из которых являются строго специфичными для синтеза селенопротеинов, что еще раз подчеркивает уникальность данной аминокислоты и селена, входящего в ее состав. Ведь известно, что Sec отличается от Cys только наличием селена вместо серы, однако подобная замена наделяет селенопротеины большей реакционной способностью, что доказано в многочисленных экспериментах. Вопрос эволюционного происхождения селенопротеинов и их филогенетическое распределение в природе, позволяющий понять биологическую значимость замены серы на селен в этих белках, остается открытым и является еще одной нерешенной проблемой в данной области. Понятно, что селенопротеины встречаются во всех доменах жизни, эволюционное происхождение шло несколькими независимыми путями, а замена Sec на Cys представляет собой длительный процесс, иногда зависящий от условий окружающей среды и метаболических особенностей разных видов.

В-четвертых, внушительное количество исследований *in vitro* и *in vivo* за последние два десятилетия продемонстрировало противораковый потенциал соединений селена. Это свойство указывает на то, что данный микроэлемент является перспективным химиотерапевтическим средством, а его терапевтический диапазон действия

находится в субтоксичной дозе, которая клинически доступна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Menon, K. S. Shrudhi Devi, R. Santhiya, et al., *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **170**, 280 (2018).
2. E. G. Varlamova, M. V. Goltyaev, and E.E. Fesenko, *Dokl. Biochem. Biophys.* **468**, 203 (2016).
3. E. G. Varlamova and I. V. Cheremushkina, *J. Trace Elem. Med. Biol.* **39**, 76 (2017).
4. E. G. Varlamova, M. V. Goltyaev, V. I. Novoselov, and E. E. Fesenko, *Dokl. Biochem. Biophys.* **476**, 320 (2017).
5. E. G. Varlamova, *J. Trace Elem. Med. Biol.* **48**, 172 (2018).
6. E. G. Varlamova, M. V. Goltyaev, J. P. Kuznetsova, *Molecular Biology.* **52**, 446 (2018).
7. Y. P. Kuznetsova, M. V. Goltyaev, O. S. Gorbacheva, et al., *Dokl. Biochem. Biophys.* **480**, 131 (2018).
8. U. Peters and Y. Takata, *Mol. Nutr. Food Res.* **52**, 1261(2008)
9. J. P. Richie Jr., A. Das, A. M. Calcagnotto, et al., *Exp. Gerontol.* **47**, 223 (2012).
10. C. van Dronkelaar, A. van Velzen, M. Abdelrazek, et al., *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **19**, 6 (2018).
11. L. A. Wessjohann, A. Schneider, M. Abbas, and W. Brandt, *J. Biol Chem.* **388**, 997 (2007).
12. E. S. Arnér, *J. Exp. Cell Res.* **316**, 1296 (2010).
13. C. Jacob, G. I. Giles, N. M. Giles, et al., *Chem. Int. Ed. Engl.* **42**, 4742 (2003).
14. L. Johansson, G. Gafvelin, and E. S. Arnér, *Biochim. Biophys. Acta* **1726**, 1 (2005).
15. M. Wada, S.-I. Nobuki, and Y. Tenkyuu, *J. Organomet. Chem.* **580**, 282 (1999).
16. J. C. Pleasants, W. Guo, and D. L. Rabenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 6553 (1989).
17. X. M. Xu, B. A. Carlson, H. Mix, et al., *PLoS Biol.* **5**, 122 (2007).
18. M. J. Berry, R. M. Tujebajeva, P. R. Copeland, et al., *J. Biofactors* **14**, 17 (2001).
19. D. J. Klein, T. M. Schmeing, P. B. Moore, and T. A. Steitz, *EMBO J.* **20**, 4214 (2001).
20. P. R. Copeland, J. E. Fletcher, B. A. Carlson, et al., *EMBO J.* **19**, 306 (2000).
21. A. M. Diamond, B. Dudock, and D. L. Hatfield, *Cell* **25**, 497 (1981).
22. D. A. G. Noble and H. Song, *Cell Mol. Life Sci.* **65**, 1335 (2008).
23. G. R. Andersen, L. Pedersen, L. Valente, et al., *Mol. Cell* **6**, 1261 (2000).
24. G. W. Martin III, J. W. Harney, and M. J. Berry, *RNA* **2**, 171 (1996).

25. G. W. Martin III, y J.W. Harne, and M. J. Berry, *RNA* **4**, 65 (1998).
26. F. Werner, *Chem. Rev.* **113**, 8331 (2013).
27. C. Sturchler, A. Lescure, G. Keith, et al., *Nucl. Acids Res.* **22**, 1354 (1994).
28. C. Baron, E. Westhof, A. Böck, and R. Giege, *J. Mol. Biol.* **231**, 274 (1993).
29. K. M. Holman, A. K. Puppala, J. W. Lee, et al., *RNA* **23**, 1685 (2017).
30. Y. Itoh, M. J. Broecker, S.-I. Sekine, et al., *Science* **340**, 75 (2013).
31. L. R. Manzine, V. H. B. Serrao, L. Lima, et al., *FEBS Lett.* **587**, 906 (2013).
32. N. Noinaj, R. Wattanasak, D.-Y. Lee, et al., *J. Bacteriol.* **194**, 499 (2012).
33. T. Stock, M. Selzer, S. Connery, et al., *Mol. Microbiol.* **82**, 734 (2011).
34. P. R. Copeland, V. A. Stepanik, and D. M. Driscoll, *J. Mol. Cell Biol.* **21**, 1491 (2001).
35. J. Donovan and P. R. Copeland, *Antioxid. Redox Signal.* **12**, 881 (2010).
36. L. Chavatte, B. A. Brown, and D. M. Driscoll, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **12**, 408 (2005).
37. P. R. Copeland, *J. Genome Biol.* **6**, 221 (2005).
38. G. V. Kryukov, S. Castellano, S. V. Novoselov, et al., *Science* **300**, 1439 (2003).
39. G. V. Kryukov and V. N. Gladyshev, *EMBO Rep.* **5**, 538 (2004).
40. Y. Zhang, D. E. Fomenko, and V. N. Gladyshev, *Genome Biol.* **6**, 37 (2005).
41. Q. A. Sun, Y. Wu, F. Zappacosta, et al., *J. Biol. Chem.* **274**, 24522 (1999).
42. R. F. Burk and K. E. Hill, *Bioessays* **21**, 231 (1999).
43. L. Flohe, W. A. Gunzler, and H. H. Schock, *FEBS Lett.* **32**, 132 (1973).
44. J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, et al., *Science* **179**, 588 (1973).
45. S. Gromer, J. Wissing, D. Behne, et al., *J. Biochem.* **332**, 591 (1998).
46. M. P. Rayman, H. G. Infante, and M. Sargent, *Brit. J. Nutr.* **100**, 238 (2008).
47. P. D. Whanger, *J. Am. Coll. Nutr.* **21**, 223 (2002).
48. Y. Dong, D. Lisk, E. Block, and C. Ip, *Cancer Res.* **61**, 2923 (2001).
49. Y. Kobayashi, Y. Ogra, and K. Ishiwata, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 15932 (2002).
50. Y. Anan, M. Kimura, M. Hayashi, et al., *Chem. Res. Toxicol.* **28**, 1803 (2015).
51. E. Vetchinkina, E. Loshchinina, V. Kursky, and V. Nikitina, *J. Microbiol.* **51**, 829 (2013).
52. J. F. Stolz, P. Basu, J. M. Santini, and R. S. Oremland, *Annu. Rev. Microbiol.* **160**, 107 (2006).
53. J. F. Stolz and R. S. Oremland, *FEMS Microbiol. Rev.* **23**, 615 (1999).
54. J. F. Stolz, P. Basi, and R. S. Oremland, *Int. Microbiol.* **5**, 201 (2002).
55. B. Soboh, C. Pinske, and M. Kuhns, *BMC Microbiol.* **11**, 173 (2011).
56. M. E. Losi and W. T. Frankenberger, *Appl. Environ. Microbiol.* **63**, 3079 (1997).
57. H. Ridley, C. A. Watts, D. J. Richardson and C. S. Butler, *Appl. Environ. Microbiol.* **72**, 5173 (2006).
58. J. Kessi, M. Ramuz, E. Wehrli, et al., *Appl. Environ. Microbiol.* **65**, 4734 (1999).
59. F. A. Tomei, L. L. Barton, C. L. Lemanski, et al., *J. Ind. Microbiol.* **14**, 329 (1995).
60. Y. V. Nancharaiah and P. N. L. Lens, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **79**, 61 (2015).
61. W. E. Hart, S. P. Marczak, A. R. Kneller, et al., *J. Inorg. Biochem.* **125**, 1 (2013).
62. S. Ansar, M. Abudawood, S. S. Hamed, and M. M. Al-eem, *Biol. Trace Elem. Res.* **175**, 161 (2017).
63. Z. Shigemmi, K. Manabe, and N. Hara, *Chem. Biol. Interact.* **266**, 28 (2017).
64. M. Kieliszek, B. Lipinski, and S. Błażejczak, *Cells* **24**, 39 (2017).
65. E. D. Paskett, J. A. Dean, J. M. Oliveri, and J. P. Harrop, *J. Clin. Oncol.* **30**, 3726 (2012).
66. N. Xiang, R. Zhao, and W. Zhong, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **63**, 351 (2009).
67. N. M. Corcoran, M. Najdovska, and A. J. Costello, *J. Urol.* **171**, 907 (2004).
68. S. R. Shultz, D. K. Wright, P. Zheng, et al., *Brain* **138**, 1297 (2015).
69. T. R. Schwartz, E. B. Kmiec, *BMC Mol. Biol.* **8**, 7 (2007).
70. S. Cao, F. A. Durrani, K. Toth, and Y. M. Rustum, *Brit. J. Cancer* **110**, 1733 (2014).
71. S. Chintala, K. Tóth, and S. Cao, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **66**, 899 (2010).
72. M. Puppo, F. Battaglia, and C. Ottaviano, *Mol. Cancer Therapeutics* **7**, 1974 (2008).
73. M. E. Crosby, R. Kulshreshtha, M. Ivan, and P. M. Glazer, *Cancer Res.* **69**, 1221 (2009).
74. A. Bhattacharya, K. Toth, and A. Sen, *Clin. Colorectal Cancer* **8**, 155 (2009).
75. A. Kim, J. Lee, and M. S. Park, *Arch. Pharmacol. Res.* **38**, 659 (2015).
76. V. G. Deepagan, S. Kwon, and D. G. You, *Biomaterials* **103**, 56 (2016).
77. D. Bartolini, J. Comodi, M. Piroddi, *Free Radic. Biol. Med.* **88**, 466 (2015).
78. A. P. Fernandes and V. Gandin, *Biochim. Biophys. Acta* **1850**, 1642 (2015).

79. A. Liu, H. Liu, and Y. Li, *Mol. Carcinog.* **51**, 303 (2012).
80. J. E. Spallholz, B. J. Shriver, and T. W. Reid, *Nutrition and Cancer* **40**, 34 (2001).
81. M. Tarrado-Castellarnau, R. Cortes, and M. Zanuy, *Pharmacol. Res.* **102**, 218 (2015).
82. H. Zeng and M. Wu, *Nutrition and Cancer* **67**, 831 (2015).
83. B. Husbeck, R.S. Bhattacharyya, D. Feldman, and S. J. Knox, *Mol. Cancer Therapeutics* **5**, 2078 (2006).
84. G. C. Mills, *J. Biol. Chem.* **229**, 189 (1957).
85. G. Ravn-Haren, A. Olsen, and A. Tjonneland, *Carcinogenesis* **27**, 820 (2006).
86. M. Cao, X. Mu, C. Jiang, et al., *Tumour Biol.* **35**, 759 (2014).
87. J. A. Moscow, L. Schmidt, D. T. Ingram, et al., *Carcinogenesis* **15**, 2769 (1994).
88. Z. Kote-Jarai, F. Durocher, S. M. Edwards, et al., *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **5**, 189 (2002).
89. I. Dokic, C. Hartmann, C. Herold-Mende, and A. Régnier-Vigouroux, *Glia* **60**, 1785 (2012).
90. F. F. Chu, J. H. Doroshow, and R. S. Esworthy, *J. Biol. Chem.* **268**, 2571 (1993).
91. F. F. Chu, R. S. Esworthy, and P. G. Chu, *Cancer Res.* **64**, 962 (2004).
92. R. S. Esworthy, R. Aranda, M. G. Martin, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **281**, 848 (2001).
93. J. Walshe, M. M. Serewko-Auret, and N. Teakle, *Cancer Res.* **67**, 4751 (2007).
94. S. B. Bull, H. Ozcelik, and D. Pinnaduwege, *J. Clin. Oncol.* **22**, 86 (2004).
95. C. Schmutzler, B. Mentrup, L. Schomburg, et al., *Biol. Chem.* **388**, 1053 (2007).
96. F. G. Ottaviano, S. S. Tang, D. E. Handy, and J. Loscalzo, *Mol. Cell. Biochem.* **327**, 111 (2009).
97. X. Zhang, J. J. Yang, Y. S. Kim, et al., *Int J Oncol.* **36**, 405 (2010).
98. Z. L. Yang, L. Yang, and Q. Zou, *Dis. Markers* **35**, 163 (2013).
99. Y. Saga, M. Ohwada, and M. Suzuki, *Oncol. Rep.* **20**, 1299 (2008).
100. F. Ursini, S. Heim, M. Kiess, et al., *Science* **277**, 1393 (1999).
101. T. Pushpa Rekha, L. M. Burdsal, G. M. Chilsom, and D. M. Driscoll, *J. Biol. Chem.* **270**, 26993 (1985).
102. M. V. Goltyaev, E. G. Varlamova, V. I. Novoselov, and E.E. Fesenko, *Dokl. Biochem. Biophys.* **457**, 132 (2014).
103. E. Г. Варламова, *Фундаментальные исследования* **9**, 326 (2011).
104. A. Holmgren and M. Bjornstedt, *Methods Enzymol.* **252**, 16644 (1995).
105. L. Zhong and A. Holmgren, *J. Biol. Chem.* **275**, 1812 (2000).
106. C. Méplan, S. Rohrmann, A. Steinbrecher, et al., *PLoS One* **7**, e48709 (2012).
107. D. Su, S. V. Novoselov, Q. A. Sun, et al., *J. Biol. Chem.* **280**, 26491 (2005).
108. A. S. H. Wu, J. E. Oldfield, L. R. Shull, and P. R. Cheeke, *Biol. Reprod.* **20**, 793 (1979).
109. D. Behne, H. Weiler, A. Kyriakopoulos, *J. Reprod. Fert.* **106**, 291 (1996).
110. I. F. M. Marai, A. A. El-Darawany, E. A. Ismail, and M. A. M. Abdel-Hafez, *Arch. Tierz* **52**, 402 (2009).
111. L. G. Shi, R. J. Yang, and W. B. Yue, *Anim. Reprod. Sci.* **118**, 248 (2010).
112. M. Koga, H. Tanaka, K. Yomogida, et al., *Biol. Reprod.* **58**, 261 (1998).
113. G. E. Olson, V. P. Winfrey, S. K. Nagdas, et al., *Biology of reproduction.* **73**, 201 (2005).
114. E. G. Varlamova and V. I. Novoselov, *Mol. Biol. (Moscow)* **46**, 819 (2012).
115. E. G. Varlamova and V. I. Novoselov, *Mol. Biol. (Moscow)* **46**, 250 (2012).
116. E. G. Varlamova, S. V. Novoselov, and V. I. Novoselov, *Mol. Biol. (Moscow)* **49**, 700 (2015).
117. S. Y. Cheng, J. L. Leonard, and P. J. Davis, *Endocr. Rev.* **31**, 139 (2010).
118. P. H. Davies, M. C. Sheppard, and J. A. Franklyn, *Mol. Cell Endocrinol.* **129**, 191 (1997).
119. E. L. Meyer, I. M. Goemann, J. M. Dora, et al., *Mol. Cell Endocrinol.* **289**, 16 (2008).
120. R. Kukreja and A. Khan, *Ind. J. Exp. Biol.* **36**, 203 (1998).
121. G. R. Hogan, *J. Toxicol. Environ. Health* **53**, 113 (1998).
122. M. Roy, L. Kiremidjian-Schumacher, and H. I. Wishe, *Biol. Trace. Elem. Res.* **41**, 103 (1994).
123. F. W. Hoffmann, A. C. Hashimoto, L. A. Shafer, et al., *J. Nutr.* **140**, 1155 (2010).
124. G. Bermanno, J. R. Arthur, and J. E. Hesketh, *Biochem. J.* **320**, 891 (1996).
125. G. Bermanno, J. R. Arthur, and J. E. Hesketh, *FEBS Lett.* **387**, 157 (1996).
126. G. Bermanno, F. Nicol, J. A. Dyer, et al., *Biochem. J.* **311**, 425 (1995).
127. X. G. Lei, J. K. Evenson, K. M. Thompson, and R. A. Sunde, *J. Nutr.* **125**, 1438 (1995).
128. Z. Touat-Hamici, Y. Legrain, A. L. Bulteau, and L. Chavatte, *J. Biol. Chem.* **289**, 14750 (2014).
129. L. Latreche, S. Duhieu, Z. Touat-Hamici, et al., *RNA Biol.* **9**, 681 (2012).
130. Y. Legrain, Z. Touat-Hamici, and L. Chavatte, *J. Biol. Chem.* **289**, 6299 (2014).
131. M. A. Beck, P. C. Kolbeck, L. H. Rohr, et al., *J. Med. Virol.* **43**, 166 (1994).
132. D. D. Hensrud, D. C. Heimbürger, J. Chen, and B. Parpia, *Eur. J. Clin. Nutr.* **48**, 455 (1994).

Uniqueness of the Microelement Selenium and Its Key Functions

E.G. Varlamova and V.N. Maltseva

Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow

The trace element selenium, discovered by Berzelius in 1817, today remains largely unknown and continuously exhibit a range of its amazing and diverse functions. This trace element is unique because, firstly, it is part of not only organic and inorganic compounds, but also is a key component of amino acids of selenocysteine and selenomethionine in selenoproteins found in all domains of life. Secondly, selenocysteine is the 21st amino acid in the universal genetic code. Its uniqueness lies not only in the fact that it is encoded by one of the three stop codons of translation, but also that its biosynthesis possesses unique features and that this process involves unique cis- and trans-active factors necessary for recognition of this triplet as selenocysteine that helps avoid premature translation termination and synthesize full-sized selenoproteins. Maintaining these cis- and trans-active factors is very energy-intensive for the cell, which suggests the importance and vital role of selenoproteins for a living organism. In addition, in all domains of life the mechanisms by which amino acid and selenoprotein biosyntheses occur have some distinctive features. Thirdly, the variety of processes and effects of selenium compounds of different origin, in which this trace element plays a key role, especially in the regulation of the vital functions of mammals, is striking. In the framework of this review, on the basis of the latest data, a complete picture of the properties and functions of selenium is presented, providing deep insight into the uniqueness of this trace element in nature.

Keywords: selenium, selenocysteine, selenoproteins, selenium functions, selenium-containing compounds