

셀레늄 대사

정 대 원

영남대학교 의과대학 미생물학교실

Selenium Metabolism

Daewon Jeong

*Department of Microbiology and Aging-associated Vascular Disease Research Center,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Selenium is an essential biological trace element in mammals and adults should be intake 100 µg per day. Selenium is inserted into selenoproteins as selenocysteine (Sec), which is encoded by the UGA “STOP” codon in open reading frame. The translational process for selenoproteins in mammals is achieved by various components, such as the selenocysteine-insertion-sequence (SECIS) in the untranslated region of mRNA, the SECIS-binding protein SBP2, the Sec-specific translation factor EF-Sec, and the Sec-specific tRNA^{Sec}. Generally, most selenoproteins including glutathione peroxidase and thioredoxin reductase exhibit antioxidant function to protect cells from oxidative stress. In addition, thyroxine deiodinase plays an important role in the control of thyroid hormone metabolism. These results indicate that the adequate diet of selenium is essential for maintaining redox status and hormone. On the other hand, a deficiency intake of selenium shows Keshan’s disease (cardiomyopathy), Kashin-Beck disease (osteoarthritis), white muscle disease, and cretinism as well as an excessive intake of selenium results in toxic symptoms, including blind staggers and alkaline diseases. Therefore, an adequate intake of selenium is necessary to maintain in vivo function. The aim of this review is to discuss the role of selenium in vivo.

Key Words : Selenium, Selenocysteine, Selenoprotein synthesis, Oxidant, Antioxidant

서 론

셀레늄은 성인의 경우 하루에 약 100 μg 정도를 섭취해야 하는 필수미량원소이다.¹⁾ 이의 적절한 양은 생체 내 셀레노 단백질인 glutathione peroxidase의 활성 정도에 의해서 대부분 결정된다.^{2, 3)} 모든 필수미량원소가 그렇듯이 셀레늄의 결핍 혹은 과량 섭취는 질병을 야기하는 것으로 알려져 있다. 토양 내의 셀레늄은 화산폭발 지역에서 결핍 현상이 나타나고, 반면에 토양 내의 셀레늄이 특정 식물 (Astragalus, Xylorrhiza, Oonopsis, Stanleya 등)에 과량 축적되는 현상이 나타난다.^{4, 5)} 셀레늄은 토양에서부터 식물로 축적되고 이를 초식동물이 섭취하며 인간은 식물이나 동물을 취함으로써 하나의 순환계를 형성한다.⁶⁾ 이 순환계를 통한 셀레늄의 이동에 있어서 식물만을 섭취하는 초식동물의 경우에

는 결핍 혹은 과량의 셀레늄에 노출되어 질병이 야기된다.⁷⁾ 반면에 인간은 다양한 동·식물을 섭취함으로써 결핍되는 경우가 거의 드물지만 몇몇 지역에서 셀레늄 결핍현상이 발병하는 것으로 알려져 있다. 중국 동북부 지역에서 심근경색의 원인이 되는 Keshan's disease와 시베리아 동부지역에서 골관절염을 유발하는 Kashin-Beck disease 질병은 셀레늄 결핍이 원인이 되어 생기는 질병이다.⁸⁾ 셀레늄 결핍 질병은 생체 내 세포에서 실제 기능을 수행하는 셀레노 단백질이 만들어지지 않음으로써 야기되는 것으로 추론된다. 반면에 과량의 셀레늄은 세포의 독성을 유발하여 세포사멸이 일어나는 것으로 알려져 있다.^{9, 10)} 본 중설에서는 셀레노 단백질의 합성과정, 이의 생체 내 기능 및 셀레늄의 과량섭취에 따른 세포사멸 기작에 관하여 논할 것이다.

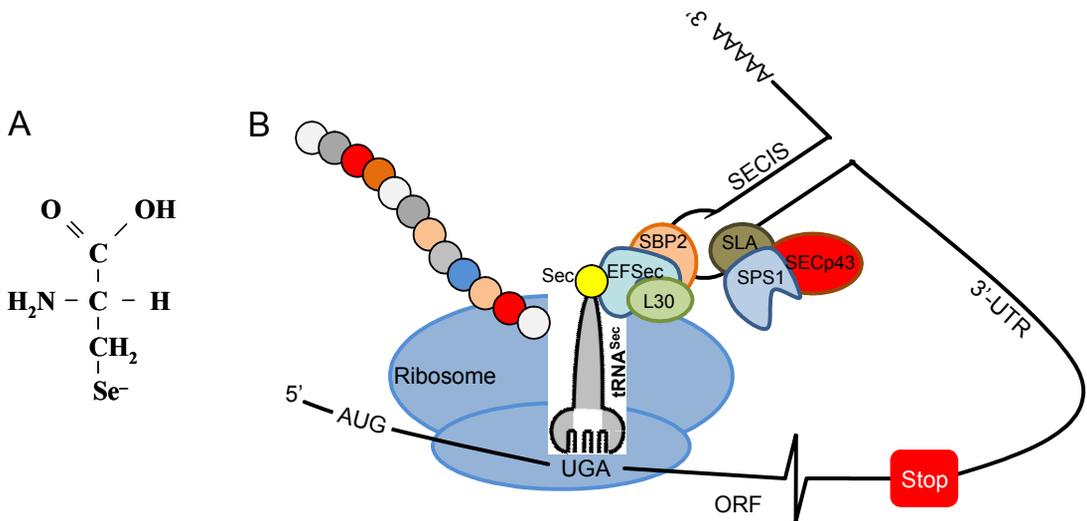


Fig. 1. Selenocysteine structure (A) and selenoprotein biosynthesis (B). Selenium is incorporated into selenoproteins in the form of selenocysteine, which is encoded in mRNA by the stop codon UGA. In mammals, this process requires a specific RNA stem loop structure, selenocysteine insertion sequence (SECIS) and the selenocysteine-specific tRNA^{Sec} as well as the cooperative action of several protein factors, including the SECIS-binding protein SBP2, the Sec-specific elongation factor EF-Sec, the ribosomal protein L30, and the SPS1/SLA/SECp43 as Sec tRNA^{Sec} -binding partners.

셀레노 단백질 생합성

셀레노 단백질은 21번째 아미노산으로 알려진 셀레노 시스테인 (selenocysteine, Sec) (Fig. 1A)을 함유한 단백질을 일컫는 말이다. mRNA 내에서 셀레노 시스테인에 대한 코돈은 번역종결 코돈중의 하나인 umber codon (UGA)를 인지하여 번역이 일어난다.¹¹⁾ 셀레노 시스테인에 대한 종결코돈은 mRNA의 open reading frame (ORF) 내에 존재한다.¹²⁾ ORF 내의 셀레노 시스테인에 대한 종결코돈에서 정지되지 않고 정상적인 셀레노 단백질이 만들어지기 위해서는 최소 다음의 3 가지 인자가 요구된다. 첫째, mRNA의 3'-untranslated region (3'-UTR)에 RNA stem-loop 구조를 가진 selenocysteine insertion sequence (SECIS) 부위가 필요하고,^{13, 14)} 둘째, 셀레노 시스테인을 전달하는 Sec tRNA^{Sec}와¹⁵⁾ 마지막으로 SECIS와 tRNA^{Sec}에 결합하는 다양한 인자 (SBP2, EFSec, L30, SPS1, SECp43, SLA 등)들을 요구한다.¹⁶⁻²⁰⁾ Fig. 1B에 도식화 하였듯이 ORF 내의 셀레노 시스테인에 대한 종결코돈 (

UGA)에서 번역이 종결되지 않고 정상적인 셀레노 단백질이 만들어지기 위해서는 리보솜과 SECIS에 결합하는 여러 인자들의 조합으로 이루어질 수 있다. 박테리아에도 셀레노 단백

질이 존재하는데 유전자 번역과정에서 포유동물과 가장 큰 차이점은 SECIS가 mRNA의 ORF 내에 존재한다는 사실이다.²¹⁾ 박테리아에 존재하는 셀레노 단백질에 대한 유전자를 번역하는 기작은 비교적 잘 알려져 있지만 포유동물에서 아직 그 연구가 미비하다.

생체 내에서 셀레노 단백질의 기능

박테리아에서부터 포유동물에 이르기까지 다양한 생명체는 셀레노 단백질을 가진다. 셀레노 단백질은 생명체가 진화하면서 환경에 적응하는 과정 동안 형성되었으리라 여겨진다. “생명체는 시스테인 형태의 아미노산을 가짐에도 불구하고 새로운 셀레노 시스테인을 가지게 된 이유가 무엇일까?”라는 의문점을 가질 수 있을 것이다. 이 질문에 대해 제시할 수 있는 하나의 답은 단백질 기능을 수행하는 촉매 부위에서 시스테인에 비해서 셀레노 시스테인이 훨씬 높은 활성도를 가진다는 것이다.²²⁾ 즉 셀레노 단백질은 보다 높은 효소 활성도를 매개할 수 있는 능력을 가짐으로써 환경에 적응하는데 유리한 조건을 가질 수 있어 셀레노 시스테인이 채택되었을 것으로 여겨진다. 현재 포유동물에서 셀레노 단백질은 약 25 종류가 알려져 있으며, 다음의 3 가지 측면에서 기능을 나누어 볼 수 있다 (Table 1).²⁾ 첫째 셀레노 시

Table 1. The roles of known selenoproteins in mammals

Selenocysteine synthesis	Redox regulation	Thyroid hormone	etc.
Selenophosphate synthetase 2	Glytathione peroxidase 1,2,3,4,6	Thyroxine deiodinase 1,2,3	15 kDa selenoprotein Selenoprotein H, I, K, M, N, O, P, S, T, V, W
	Thioredoxin reductase Methionine-S-sulfoxide reductase		

스테인을 생합성하는 단백질이 셀레노 단백질 (selenophosphate synthetase 2, SPS2)이다.²³⁾ 즉 셀레노 단백질을 만드는데 관여한다. 둘째, glutathione peroxidase (GPx),^{24, 25)} thioredoxin reductase (TR),²⁶⁾ methionine-R-sulfoxide reductase 1 (MsrB1)²⁷⁾와 같은 셀레노 단백질은 산화적 스트레스로부터 세포를 보호하기 위한 항산화 효소로 알려져 있다. 셋째, thyroxine deiodinase는 thyroid hormone 조절에 관여한다.²⁸⁾ 이들 셀레노 단백질 중에서 몇몇 셀레노 단백질의 유전자 결핍 동물모델은 죽음을 초래한다. 그러므로 생체 내에 존재하는 셀레노 단백질은 생존을 좌우하는 중요한 단백질이라 할 수 있다. 또한 적절한 셀레늄 섭취는 암 발병률을 줄이고 바이러스 감염을 감소시키는 것으로 확인되었다.^{29, 30)}

셀레늄 과량섭취에 따른 세포사멸 기작

셀레늄은 S-Se-S (selenotrisulfide)나 S-Se 형태로 단백질에 직접적인 산화를 유도함으로써

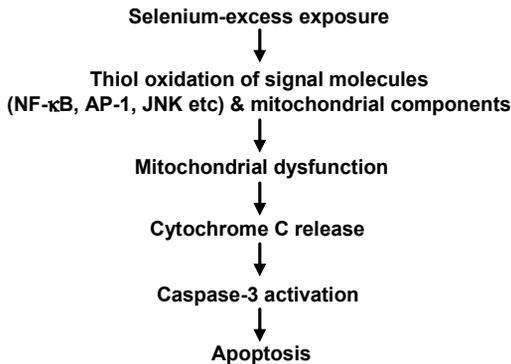


Fig. 2. Apoptotic serial process by selenium-excess diet. Selenium-excess exposure to the cell induces apoptosis. The process follows the oxidation of mitochondrial components, mitochondrial dysfunction, cytochrome C release, and caspase-3 activation.

써 단백질 기능 상실을 유도하는 것으로 알려져 있다.³¹⁾ 셀레늄에 의한 표적단백질로는 세포신호전달을 매개하는 NF-κB, AP-1, JNK 등과 주로 세포사멸을 매개하는 미토콘드리아를 구성하는 단백질들이 있다.³²⁻³⁷⁾ 세포 내 과량의 셀레늄에 의한 세포사멸은 미토콘드리아 구성인자들의 산화, 미토콘드리아의 기능 상실, 시토크롬 C 방출과 caspase-3의 활성화로 진행된다 (Fig. 2).³⁸⁾ 과량의 셀레늄은 생체 항산화능 저하와 더불어 세포신호전달 관련 단백질 및 미토콘드리아 단백질의 기능 억제로 세포사멸을 유도하는 것으로 여겨진다.

요 약

셀레노 시스테인을 함유한 셀레노 단백질은 시스테인을 포함한 단백질 보다 높은 활성을 유지함으로써 환경의 변화에 잘 적응하고 효율적인 반응을 매개하는 것으로 여겨진다. 이들 셀레노 단백질의 주요 기능은 셀레노 단백질의 합성, 세포 내 항산화능 조절과 더불어 호르몬의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. 필수 미량원소인 셀레늄의 적절한 섭취는 정상적인 생체 반응을 매개하는 셀레노 단백질의 기능 수행으로 정상적인 세포생존에 필수적이다. 셀레늄 결핍이나 과량섭취는 다양한 질병을 연계되어 있으므로 이의 적절한 유지는 생체의 정상적 기능 수행뿐만 아니라 암 예방과 바이러스의 감염을 줄일 수 있을 것이다.

감사의 글

본 중설은 한국과학재단으로부터 영남대학교 노인성혈관질환연구센터에 제공된 기금 (R13-

2005-005-01004-0)으로 수행되었다.

참 고 문 헌

1. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000 Jul;356:233-41.
2. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003 May;300:1439-43.
3. Yang JG, Hill KE, Burk RF. Dietary selenium intake controls rat plasma selenoprotein P concentration. *J Nutr* 1989 Jul;119:1010-2.
4. Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicol Lett* 2003 Jan;137:103-10.
5. Spallholz JE. Free radical generation by selenium compounds and their prooxidant toxicity. *Biomed Environ Sci* 1997 Sep;10:260-70.
6. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr* 1993 Feb;57:259S-263S.
7. Spallholz JE. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. *Free Radic Biol Med* 1994 Jul;17:45-64.
8. Turan B, Balcik C, Akkas N. Effect of dietary selenium and vitamin E on the biomechanical properties of rabbit bones. *Clin Rheumatol* 1997 Sep;16:441-9.
9. Lopez S, Miyashita Y, Simons SS, Jr. Structurally based, selective interaction of arsenite with steroid receptors. *J Biol Chem* 1990 Sep;265:16039-42.
10. Frenkel GD, Walcott A, Middleton C. Inhibition of RNA and DNA polymerases by the product of the reaction of selenite with sulfhydryl compounds. *Mol Pharmacol* 1987 Jan;31:112-6.
11. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007 Jul;9:775-806.
12. Lee BJ, Worland PJ, Davis JN, Stadtman TC, Hatfield DL. Identification of a selenocysteyl-tRNA(Ser) in mammalian cells that recognizes the nonsense codon, UGA. *J Biol Chem* 1989 Jun;264:9724-7.
13. Berry MJ, Banu L, Chen YY, et al. Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature* 1991 Sep;353:273-6.
14. Berry MJ, Banu L, Harney JW, Larsen PR. Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons. *Embo J* 1993 Aug;12:3315-22.
15. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol* 2002 Jun;22:3565-76.
16. Chavatte L, Brown BA, Driscoll DM. Ribosomal protein L30 is a component of the UGA-selenocysteine recoding machinery in eukaryotes. *Nat Struct Mol Biol* 2005 May;12:408-16.
17. Copeland PR, Driscoll DM. Purification, redox sensitivity, and RNA binding properties of SECIS-binding protein 2, a protein involved in selenoprotein biosynthesis. *J Biol Chem* 1999 Sep;274:25447-54.
18. Tujebajeva RM, Copeland PR, Xu XM, et al. Decoding apparatus for eukaryotic selenocysteine insertion. *EMBO Rep* 2000 Aug;1:158-63.
19. Xu XM, Carlson BA, Mix H, et al. Biosynthesis of selenocysteine on its tRNA in eukaryotes. *PLoS Biol* 2007 Jan;5:e4.
20. Xu XM, Mix H, Carlson BA, et al. Evidence for direct roles of two additional factors, SECp43 and soluble liver antigen, in the selenoprotein synthesis machinery. *J Biol Chem* 2005 Dec;280:41568-75.
21. Thanbichler M, Bock A, Goody RS. Kinetics of

- the interaction of translation factor SelB from *Escherichia coli* with guanosine nucleotides and selenocysteine insertion sequence RNA. *J Biol Chem* 2000 Jul;275:20458-66.
22. Casi G, Hilvert D. Reinvestigation of a selenopeptide with purportedly high glutathione peroxidase activity. *J Biol Chem* 2007 Oct;282:30518-22.
 23. Mustachich D, Powis G. Thioredoxin reductase. *Biochem J* 2000 Feb;346 Pt 1:1-8.
 24. Flohe L, Gunzler WA, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 1973 May;32:132-4.
 25. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973 Feb;179:588-90.
 26. Tamura T, Stadtman TC. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Feb;93:1006-11.
 27. Kim HY, Gladyshev VN. Different catalytic mechanisms in mammalian selenocysteine- and cysteine-containing methionine-R-sulfoxide reductases. *PLoS Biol* 2005 Dec;3:e375.
 28. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. *Biochem J* 1990 Dec;272:537-40.
 29. Taylor PR, Greenwald P. Nutritional interventions in cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23:333-45.
 30. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003 May;133:1463S-7S.
 31. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 1999 Sep;20:1657-66.
 32. Handel ML, Watts CK, deFazio A, Day RO, Sutherland RL. Inhibition of AP-1 binding and transcription by gold and selenium involving conserved cysteine residues in Jun and Fos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 May;92:4497-501.
 33. Kim IY, Stadtman TC. Inhibition of NF-kappaB DNA binding and nitric oxide induction in human T cells and lung adenocarcinoma cells by selenite treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Nov;94:12904-7.
 34. Park HS, Park E, Kim MS, Ahn K, Kim IY, Choi EJ. Selenite inhibits the c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase (JNK/SAPK) through a thiol redox mechanism. *J Biol Chem* 2000 Jan;275:2527-31.
 35. Jeong DW, Yoo MH, Kim TS, Kim JH, Kim IY. Protection of mice from allergen-induced asthma by selenite: prevention of eosinophil infiltration by inhibition of NF-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002 May;277:17871-6.
 36. Kim TS, Jeong DW, Yun BY, Kim IY. Dysfunction of rat liver mitochondria by selenite: induction of mitochondrial permeability transition through thiol-oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Jun;294:1130-7.
 37. Kim TS, Yun BY, Kim IY. Induction of the mitochondrial permeability transition by selenium compounds mediated by oxidation of the protein thiol groups and generation of the superoxide. *Biochem Pharmacol* 2003 Dec;66:2301-11.
 38. Chung YW, Kim TS, Lee SY, et al. Selenite-induced apoptosis of osteoclasts mediated by the mitochondrial pathway. *Toxicol Lett* 2006 Jan;160:143-50.