

## ARTÍCULOS

# El selenio, un elemento poco conocido con un rol biológico importante

|           |   |
|-----------|---|
| 34        | 78,96 uma   |
| <b>Se</b> | p.f. 217 °C   |
|           | p.e. 690 °C   |
|           | [Ar] 3d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup> 4p <sup>2</sup> |

Tabla Periódica

**El selenio (Se) es un micronutriente esencial presente en diversos organismos incluyendo a los seres humanos. Este elemento puede presentarse en diversas formas metabólicas orgánicas e inorgánicas siendo la más importante la selenocisteína (Sec). La incorporación de Sec en las selenoproteínas emplea un mecanismo único que involucra la recodificación del codón UGA. Este proceso requiere la presencia fragmentos extra en el ARNm como la secuencia de inserción de selenocisteína (SECIS). En la actualidad, la función de muchas selenoproteínas se desconoce, aunque algunas están involucradas en la regulación redox de señales intracelulares, homeostasis redox y el metabolismo de la hormona tiroidea. La deficiencia de selenio afecta a la salud humana y se manifiesta en enfermedades como el cáncer, la enfermedad de Keshan y disfunciones hormonales.**

Cristhian L. Cañari Chumpitaz\*

El selenio fue descubierto por el químico sueco Jöns Jacob Berzelius en 1817. Los conocimientos de la influencia biológica de este elemento han tomado diferentes perspectivas durante su desarrollo. Inicialmente, fue considerado un elemento tóxico presente en las minas y fijado en el suelo por las plantas. Por esta razón, la investigación inicial en la química biológica de este elemento fue dirigida a la búsqueda de mecanismos de toxicidad. No fue hasta 1957 que el Se fue reconocido como un elemento esencial en varias formas de vida incluyendo a los seres humanos <sup>1</sup>.

El selenio se encuentra en cantidades traza en los organismos biológicos en formas orgánicas e inorgánicas, y la selenocisteína (Sec) es la más importante. La disponibilidad de Se en mamíferos se da principalmente por medio de la alimentación con plantas las cuales captan Se del suelo en su forma inorgánica. El metabolismo del Se converge a la forma de seleniuro (H<sub>2</sub>Se), el cual es luego usado para la biosíntesis de la selenocisteína (Sec), el vigésimo primer aminoácido del código genético responsable de la mayor actividad biológica del Se.

\* Cristhian Cañari es Bachiller en Química y se encuentra realizando la tesis de Licenciatura en la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la PUCP. Fue medalla de oro en la Olimpiada Peruana de Química (OPQ) en el año 2006. (e-mail: ccanari@pucp.pe)

La incorporación de Se en las proteínas puede darse de manera específica o no específica. La ruta no específica se basa en la similitud de la química del S y Se, por lo que ocasionalmente el Se puede reemplazar al S en sus rutas metabólicas. Por otro lado, los organismos biológicos han desarrollado mecanismos específicos para insertar a la selenocisteína (Sec) en las cadenas polipeptídicas. Estos mecanismos han producido cambios significativos en el entendimiento del código genético. El codón UGA, que usualmente indica la terminación del proceso de traducción, es el codón que codifica a Sec. Para realizar la recodificación de este codón se requiere de la presencia del elemento SECIS (Secuencia de inserción de Sec) en el mRNA de la selenoproteína, así como la formación de complejos proteicos y factores que regulen la inserción de Sec.

En los últimos años, la bioinformática y la genómica han permitido predecir y analizar un vasto número de selenoproteínas (selenoproteoma) usando algoritmos para la búsqueda del elemento SECIS en los genomas. Se conocen, por lo menos, 25 selenoproteínas que han sido identificadas en seres humanos. Muchas de estas selenoproteínas han sido caracterizadas como enzimas antioxidantes que sirven para mitigar el

1 Hatfield, D.; Berry, M. y Gladyshev, V. *Selenium: Its molecular biology and role in human health*, 2ª edición. Springer: Nueva York, 2006. pp.1-8.

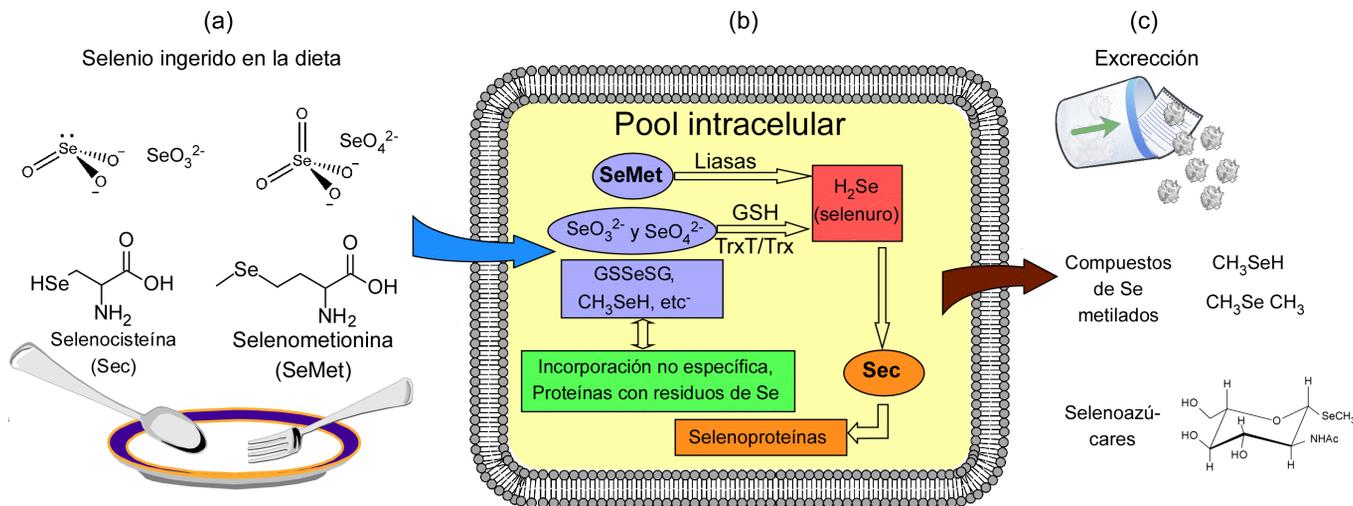


Figura 1. Metabolismo de selenio en mamíferos. Los metabolitos de selenio en la dieta (a) son incorporados a la célula donde, junto con el pool intracelular (b), son metabolizados por diferentes rutas que convergen en el seleniuro (b). El seleniuro sirve como fuente de selenio para la biosíntesis de selenocisteína (Sec). La excreción del exceso de Se en el organismo se realiza por medio de compuestos metilados de selenio y selenoazúcares. (Elaboración propia con información de Papp, L. y col.: *Antioxid. Redox Signal.* 2007, 9, 775-806.)

daño causado por las especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otra parte, las funciones de muchas selenoproteínas aún no han sido determinadas, pero se está realizando un avance apreciable en esta área.

## Metabolismo del selenio

El selenio se encuentra en los organismos biológicos como selenito ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ), selenato ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ) y formas orgánicas como selenocisteína (Sec), selenometionina (SeMet), selenoazúcares y compuestos de selenio metilados de bajo peso molecular. La disponibilidad de Se en mamíferos se da, principalmente, por medio de la alimentación con plantas las cuales captan al Se del suelo en su forma inorgánica (Figura 1a). En las plantas, el Se es convertido en formas orgánicas como compuestos de Se metilados de bajo peso molecular y aminoácidos como SeMet y Sec. La SeMet es el compuesto mayoritario en granos de cereales, legumbres y soya.<sup>2</sup> Irónicamente, el mayor aporte de Se en nuestra dieta es por medio de las plantas, el único reino eucariótico que hasta el momento carece de selenoproteínas.

El Se, en sus diversas formas, es metabolizado hasta seleniuro ( $\text{H}_2\text{Se}$ ) el cual es el precursor en la síntesis de selenocisteína (Figura 1b). Así, tanto el selenito como el selenato son reducidos a seleniuro por los sistemas glutatión-glutarredoxina y tiorredoxina. El seleniuro también puede ser generado a partir SeMet y Sec por medio de la acción de una liasa. La biosíntesis regulada de selenocisteína en el ARNt permite introducirla en selenoproteínas por mecanismos altamente específicos. Por otro lado, existen rutas no específicas de inserción de selenio en proteínas que se basan en la similitud química entre el Se y el S, por lo cual el Se puede ser metabolizado por medio de las vías del metabolismo del sulfuro.<sup>2,3</sup> La selenocisteína libre puede ser un sustrato de la cisteil-ARNt sintetasa que, al formar selenocisteil-ARNtCys, incorpora a la Sec de forma no específica en posiciones donde se encontraba la Cys en las proteínas

(Figura 1). Se debe tener en cuenta que la incorporación específica de Sec es eficiente en concentraciones fisiológicamente óptimas de selenio por lo que usualmente no se produce Sec libre. El exceso de selenio en el organismo es excretado en la orina bajo la forma de compuestos de selenio metilados y selenoazúcares y la especie más abundante es la selenoazúcar 1-metilseleno-N-acetil-D-galactosamina.<sup>4</sup>

## Selenocisteína y la modificación del código genético

A diferencia de los metales bioesenciales que se unen directamente a las proteínas o son parte de cofactores, el Se es incorporado dentro del esqueleto de las selenoproteínas como el aminoácido selenocisteína (Sec). La selenocisteína se encuentra ampliamente distribuida en todos los dominios de seres vivos y es responsable de la mayoría de los efectos biológicos del Se.<sup>3</sup>

Los mecanismos de incorporación de Sec en una selenoproteína presentaron un desafío en el entendimiento del código genético estándar establecido en la biología molecular. Los codones, secuencias de tres nucleótidos que definen a un aminoácido en el proceso de traducción, presentaban usualmente una interpretación "universal" independiente del contexto donde se encuentran; sin embargo, el caso de Sec es particular ya que en este el contexto del codón es de importancia. El codón UGA, que opera como codón de terminación, codifica también a Sec generándose así una ambigüedad. La ambigüedad desaparece debido a un mecanismo específico para decodificar el codón UGA que requiere la presencia de muchos elementos que actúan coordinadamente, entre los que destaca la presen-

2 Papp, L. y col.: *Antioxid. Redox Signal.* 2007, 9, 775-806.

3 Zhang, Y. y Gladyshev, V.: *Chem. Rev.* 2009, 109, 4828-4861.

4 Kobayashi, Y.; y col.: *PNAS*, 2002, 99, 15932-15936

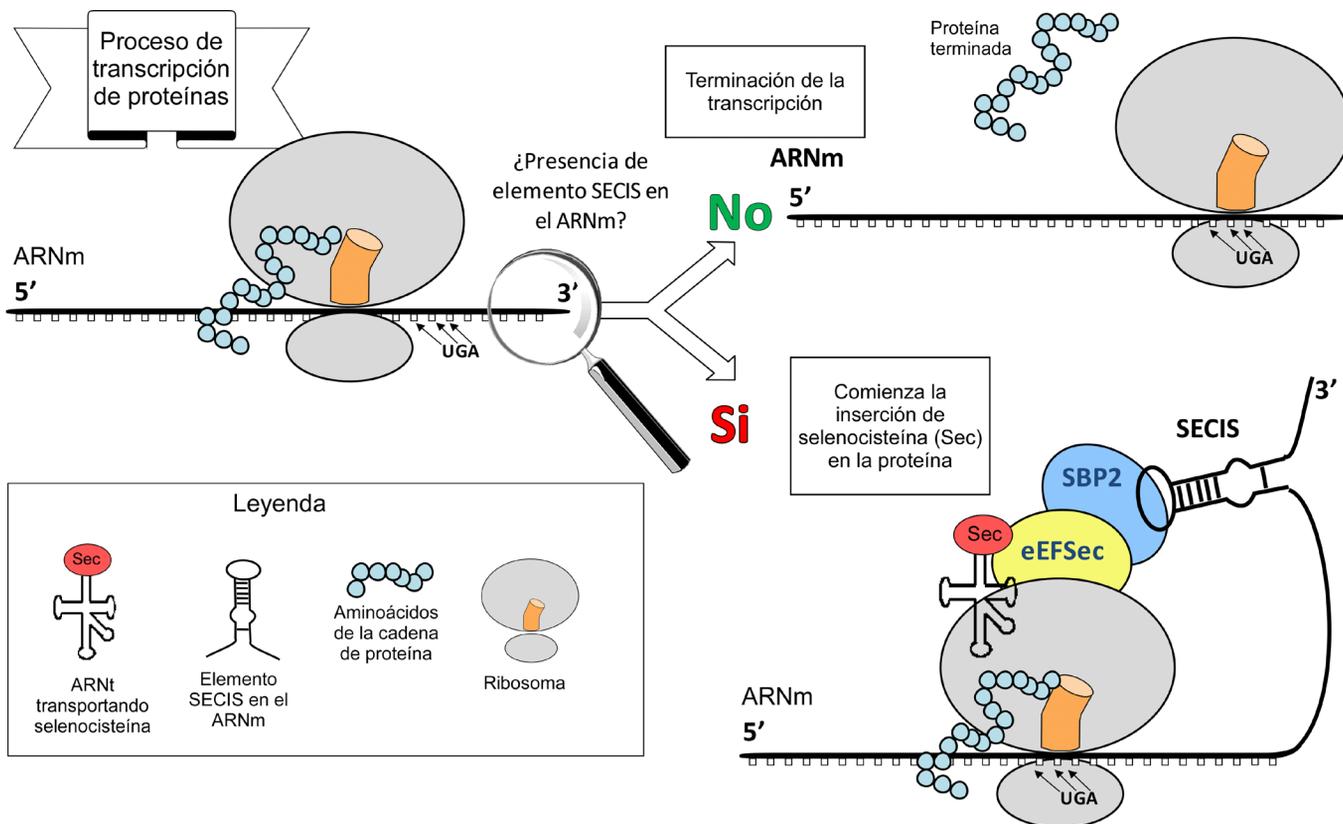


Figura 2. Modelo de incorporación de selenocisteína (Sec) en eucariotas. La inserción de la selenocisteína depende de si el codón UGA y el elemento SECIS existen a la vez en el ADN. Si no existe el SECIS, el codón UGA indica el final de la formación de la proteína. Si existe el elemento SECIS, la selenocisteína es insertada con la intervención de otras proteínas y compuestos específicos (SBP2 y eEFSec). (Elaboración propia con información de Zhang, Y. y Gladyshev, V.: *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4828–4861)

cia de elemento SECIS, (*Selenocysteine Insertion Sequence*) en el mRNA (Figura 2).

Todos los genes de las selenoproteínas contienen la información tanto del codón UGA, codificante de Sec como del elemento SECIS. La conservación de dichos elementos en el mecanismo de inserción de Sec ha permitido predecir y hallar los genes de las selenoproteínas por medio de algoritmos de bioinformática.<sup>3</sup> Estos estudios han encontrado que la proteína Sel K (de función aún desconocida) es la proteína más distribuida entre los eucariotas. Otro hallazgo importante es el hecho de que los selenoproteomas amplios tienden a ocurrir en formas de vida acuática mientras que los organismos que carecen de selenoproteínas, o tiene pequeños selenoproteomas, son en mayoría terrestres con notable excepción de los mamíferos.<sup>3</sup>

## Comparación entre selenocisteína y cisteína (Sec vs. Cys)

La selenocisteína difiere de la cisteína en un único átomo (Se vs. S) como se ve en la Figura 3. Esta diferencia otorga propiedades fisicoquímicas diferentes a ambas moléculas lo cual influirá en gran medida en su actividad catalítica. Los tioles y selenoles difieren en dos aspectos principalmente: el pKa y la oxidabilidad. Los selenoles ( $pK_{a_{Sec}} = 5.24$ ) son más ácidos que los tioles ( $pK_{a_{Cys}} = 8.53$ ). Entonces, bajo condiciones biológicas, la selenocisteína se encontrará disociada y actuará como un

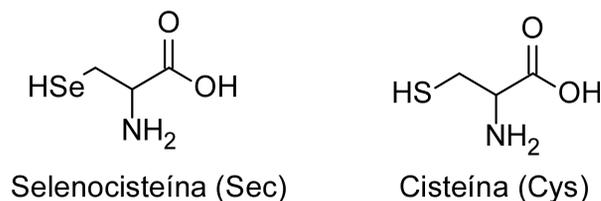


Figura 3. Comparación entre la molécula del aminoácido selenocisteína y cisteína.

mejor nucleófilo. Por otro lado, la mayor accesibilidad al estado de oxidación por vía de radicales de Sec le otorga ventajas redox tales como la mediación de transferencia de uno o dos electrones frente a su análogo Cys. Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que ciertas selenoproteínas que tienen Cys en lugar de Sec en sus sitios activos exhiben una disminución de hasta 100 veces en su eficiencia catalítica.<sup>5</sup> Sin embargo, se debe tener en cuenta que la selección evolutiva por esta alta eficiencia catalítica ha sido contrapesada con la disponibilidad de Se en el ambiente. La abundancia relativa entre S/Se está en el rango de  $10^3$ - $10^5$  en la atmósfera. De esta manera, se postula que los mecanismos de evolución han generado así una distribución compleja de homólogos que contiene Sec y Cys en la naturaleza.

5 Cardey, B.; Enescu, M. J. *Phys. Chem. A* **2007**, 111, 673-678

## El selenoproteoma humano

Las selenoproteínas son identificadas por la presencia de Se en las fracciones proteicas durante su aislamiento. Estas proteínas pueden ser estudiadas mediante técnicas radiométricas usando como isótopo radioactivo al  $^{75}\text{Se}$ . Por otra parte, los estudios *In Silico* de bioinformática han permitido la identificación de selenoproteínas en eucariotas y procarionas.<sup>3</sup> Estos métodos han encontrado un total de, por lo menos, 25 selenoproteínas presentes en humanos. Hasta la fecha, no se conoce las funciones de todas las selenoproteínas; sin embargo, se ha encontrado que la mayoría de estas enzimas cumplen funciones de control y señalización redox así como control hormonal.<sup>3,6-8</sup> El lector interesado encontrará la descripción de algunas de las selenoproteínas caracterizadas y algunas de sus funciones redox en el Cuadro 1.

## Selenio en la salud humana

El selenio es esencial para la vida en las cantidades adecuadas para una óptima salud humana. Se postula que la esencialidad del Se en el cuerpo humano se debe a las funciones de regulación redox que tienen las selenoproteínas. Se debe tener en cuenta que los efectos del selenio en el cuerpo humano son dependientes de la concentración y varían desde esencial, en rango nanomolar a micromolar, a potencialmente pro-oxidante, en concentraciones por encima de lo que se requiere para una eficiencia máxima en la síntesis de selenoproteínas.<sup>1</sup>

En la selenosis (enfermedad por exceso de Se), los compuestos de selenio pueden acumularse en las células y realizar ciclos redox con los tioles intracelulares, lo cual conduce a un estado de estrés oxidativo evidenciado por la manifestación de los efectos tóxicos. Dentro de las anomalías que se producen en la selenosis están la pérdida del cabello, uñas y las lesiones cutáneas.

Por otro lado, la deficiencia moderada de selenio ha sido vinculada a muchas condiciones, tales como un aumento en el riesgo de cáncer e infecciones, infertilidad masculina, disminución de las funciones inmune y tiroidea. La enfermedad más representativa de la deficiencia de Se es la enfermedad de Keshan, una forma de cardiomiopatía fatal. Esta enfermedad se descubrió en zonas endémicas de China donde hay extremadamente bajos niveles de Se en el suelo. Afortunadamente, puede ser prevenida y tratada en su totalidad por medio de suplementos de Se,<sup>2</sup> como los de la Figura 4.

Los compuestos de selenio han demostrado efecto de protección contra varios cánceres.<sup>2</sup> Ambas formas de selenio, orgánico e inorgánico, han sido usadas y los suplementos más

comunes son el selenito de sodio y la selenometionina. Debido a las múltiples funciones biológicas del selenio, muchos estudios se han realizado en búsqueda de compuestos sintéticos de selenio con aplicaciones terapéuticas.<sup>9,10</sup> Un ejemplo de estos esfuerzos es el antioxidante Ebselen (Figura 5a), inspirado en la presencia de selenocisteína en la enzima glutatión peroxidasa (GPx), capaz de reducir peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos. Asimismo, el potencial de los compuestos de selenio también ha surgido como una nueva terapia para el tratamiento de Leishmaniasis y drogas contra el hipertiroidismo (Figuras 5b y 5c).



Figura 4. Los suplementos de selenio son comercializados en algunas farmacias. (© Oikos Vital. Usada con permiso)

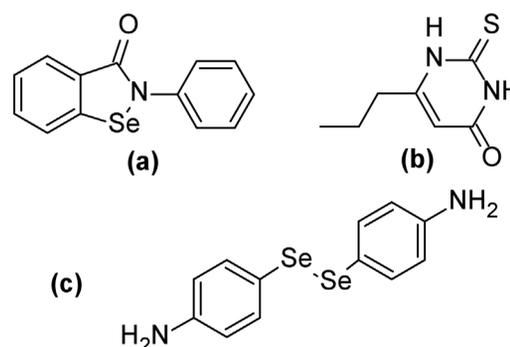


Figura 5. Medicamentos para combatir enfermedades relacionadas con el selenio. (a) Ebselen; (b) 6-n-propil-2-tiouracilo, usado para la leishmaniasis; (c) 4-[(4-aminofenil)diselanil]anilina, usada frente al hipertiroidismo

La última década ha sido sorprendente en cuanto a la investigación en selenio. La bioinformática y la secuenciación de ADN y proteínas han permitido generar bases de datos de selenoproteínas disponibles en la web.<sup>11</sup> Asimismo, se ha producido un considerable aumento en el conocimiento de las funciones que desempeñan los compuestos de selenio y las selenoproteínas en la salud humana. Muchos compuestos de selenio, tales como el selenito de sodio, SeMet u otros compuestos que contienen selenio, han demostrado tener actividad promisoriosa como preventivos del cáncer en sistemas modelo, estudios en animales y ensayos clínicos.<sup>12</sup> Sin embargo, el selenio tiene una muy baja ventana terapéutica y se requiere aún de mayores estudios para evaluar la seguridad de la aplicación en la dieta así como la aplicación farmacológica.

6. Hatfield, D. y Gladyshev, V. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, *22*(11), 3565–3576

7. Reeves, M. y Hoffmann, P. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 2457–2478

8. Lu, J. y col. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 723–727

9. Jackson, S. y Self, W. *Metallomics*, **2010**, *2*, 112–116.

10. Tiekink, E. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 6390–6395

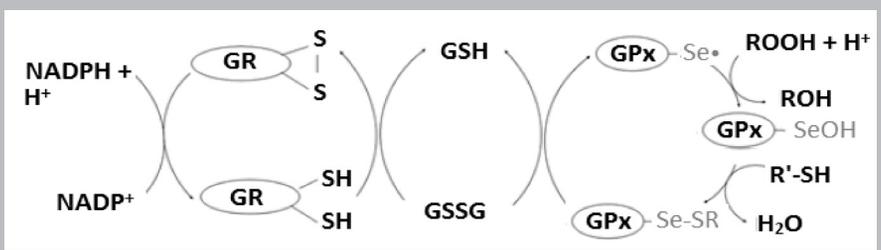
11. Seleno DataBase, v. 1.0, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology. <http://www.selenodb.org/> (enlace permanente).

12. Patrick, L. *Alternat. Med. Rev.* **2004**, *9*, 239–258

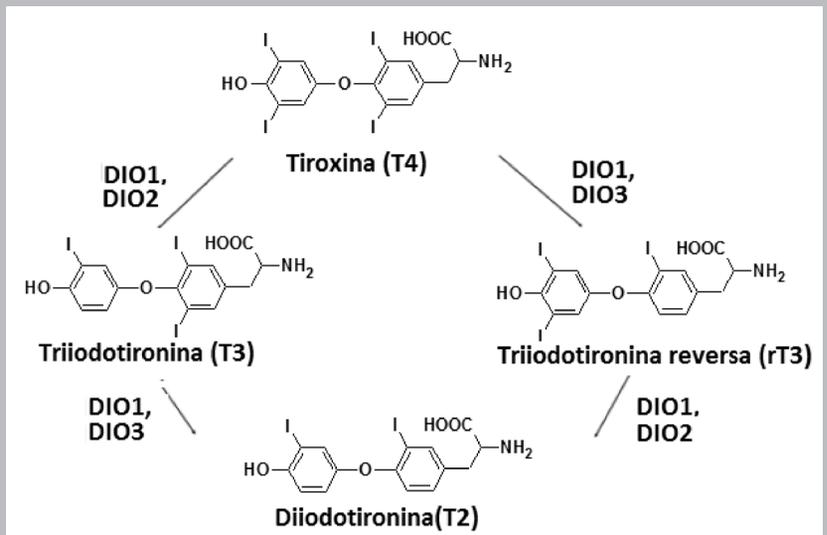
**Cuadro 1: selenoproteínas humanas y detalles de sus funciones redox en las células**

(Adaptado de Papp, L. y col.: *Antioxid. Redox Signal.* 2007, 9, 775-806.)

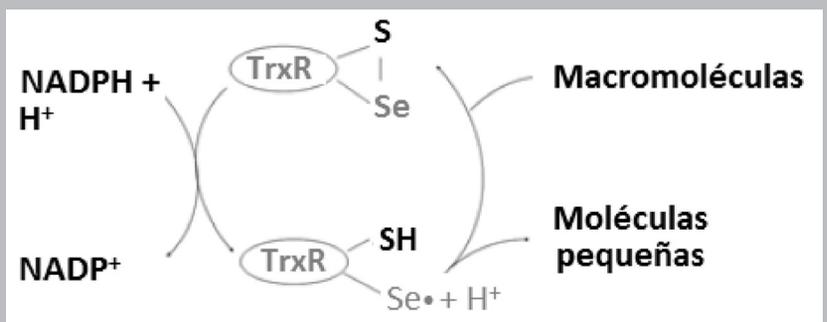
Las glutatión-peroxidasas (GPxs) son enzimas antioxidantes y de regulación redox que catalizan la reducción del hidroperóxido mediada por tioles. Estas selenoproteínas cumplen así una acción frente a las especies reactivas de oxígeno (ROS). De las ocho GPs homólogas, cinco de ellas son selenoproteínas: GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 y GPx6. Estas enzimas difieren en su distribución tisular y la especificidad del sustrato para la degradación del peróxido.



Las desiodinasas (DIO) representan al grupo de selenoproteínas encargadas del metabolismo de la hormona tiroidea tiroxina, importante en el crecimiento de huesos y la maduración de las neuronas. Existen tres desiodinasas (DIO1, DIO2 y DIO3) y las tres son selenoproteínas que activan o inactivan las hormonas tiroideas por desiodinación reductiva.



Las tiorredoxina reductasas (TRs) son selenoenzimas que actúan como proteínas antioxidantes de macromoléculas y moléculas pequeñas. Estas proteínas actúan como intermediarios redox en la transferencia electrónica del NADPH a diversos sustratos.



Entre las funciones más importantes de estas enzimas se encuentran mantener un pool estable de tiorredoxina, uno de los sistemas redox más importantes en sistemas biológicos, y reducir selenatos y selenitos para obtener precursores de selenoproteínas. Las tres TRs presentes en humanos son selenoproteínas. La TR1 es una selenoproteína citosólica cuya función es mantener la tiorredoxina en estado reducido. La TR2 cataliza reacciones mediadas por glutatión y tiorredoxina. Por último, la TR3 es una selenoproteína mitocondrial que reduce la tiorredoxina mitocondrial y la glutarredoxina.

Otras selenoproteínas de función conocida son la Sel P y la MsrB1. La selenoproteína P (Sel P) es la única selenoproteína conocida en humanos con múltiples residuos Sec. Se sabe que Sel P es la selenoproteína mayoritaria en el plasma, la cual es sintetizada en el hígado y se encarga de transportar el selenio a otros órganos y tejidos. La metionina-R-sulfoxido reductasa 1 (MsrB1) cataliza la reducción estereoespecífica de residuos de metionina en las proteínas.

**Bibliografía esencial**

Hatfield, D.; Berry, M.; Gladyshev, V. "Selenium: Its molecular biology and role in human health", 2ª ed. Springer: Nueva York, 2006  
 Papp, L.; Lu, J.; Holmgren, A. y Khanna, K. "From Selenium

to Selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health". *Antioxid. Redox Signal.* 2007, 9, 775-806  
 Hatfield, D. y Gladyshev, V. "How selenium has altered our understanding of the genetic code". *Mol. Cell. Biol.* 2002, 11, 3565-3576.