

# Selenoproteini i njihova važnost u svakodnevnom životu

---

**Kraus, Andrea**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:589363>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-29**

*Repository / Repozitorij:*

**BIotech**

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA  
Preddiplomski sveučilišni studij  
“Biotehnologija i istraživanje lijekova”

*Andrea Kraus*

*Selenoproteini i njihova važnost u svakodnevnom životu*

Završni rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA  
Preddiplomski sveučilišni studij  
“Biotehnologija i istraživanje lijekova”

*Andrea Kraus*

*Selenoproteini i njihova važnost u svakodnevnom životu*

Završni rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada; izv. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj

UNIVERSITY OF RIJEKA  
UNIVERSITY OF BIOTECHNOLOGY AND DRUG DEVELOPMENT  
Undergraduate university program  
“Biotechnology and drug research”

*Andrea Kraus*  
*Selenoproteins and their importance in everyday life*  
Bachelor's thesis

Rijeka, 2024.

Završni rad obranjen je datuma 9.7.2024. pred povjerenstvom;

1. prof. dr. sc. Nela Malatesti
2. doc. dr. sc. Stribor Marković
3. izv. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj, mentor

Rad ima 36 stranica, 5 slika, 1 tablica i 16 literaturnih navoda

## Sažetak

Selenij je nemetal koji se pojavljuje u tragovima u živome svijetu, a njegova najveća značajnost se pokazala u proučavanju selenoproteina - proteina koji u svojoj primarnoj strukturi sadrže aminokiselinu cisteina sa atomom selenija umjesto sumpora. Glavna svrha rada je prikazati važnost ugradnje selenija u cistein te kako selenij u aminokiselini omogućuje proteinima vršenje različitih životnih i fizioloških funkcija. Znanje rada o selenoproteinima počiva na znanstvenim člancima koji opisuju na koji način se sintetiziraju, koje vrste postoje i koje su njihove glavne funkcije te koja je njihova značajnost u drugim organizmima i pri razvoju bolesti. Pregledom znanstvenih članaka na temu selenoproteina nastoji se u ovom radu obuhvatiti i sažeti važnost selenoproteina u svakodnevnom životu. U radu se koriste metode indukcije i dedukcije. Rezultati su postignuti navedenim metodama te su analizom podataka upotpunjene činjenice o seleniju i selenoproteinima. Generalni zaključak rada je potaknuti na važnost selenija jer bez obzira što je selenij element u tragovima, ne može se zanemariti njegova važnost u biologiji u obliku selenoproteina. Nedostatak selenija, i time disfunkcija selenoproteina, dovodi do raznih poremećaja u organizmu zbog čega je potrebno usmjeriti se ka ovom području istraživanja.

Ključne riječi; Selenij, selenoproteini, selenocistein, antioksidativna zaštita

## **Summary**

Selenium is a non-metal, a trace element in the living world, and its greatest importance was shown in the study of selenoproteins - proteins which in their primary structure contain the amino acid cysteine with a selenium atom instead of sulphur. The main purpose of the thesis is to show the importance of incorporating selenium into cysteine and how selenium in an amino acid enables proteins to perform various life and physiological functions. Knowledge of this thesis about selenoproteins is based on scientific articles that describe how they are synthesized, what types exist and what their main functions are and what is their importance in other organisms and in the development of diseases. By reviewing scientific articles on the topic of selenoproteins, this paper tries to cover and summarize the importance of selenoproteins in everyday life. The paper uses the methods of induction and deduction. The results were achieved by the mentioned methods and the facts about selenium and selenoproteins were completed by data analysis. The general conclusion of the paper is to encourage the importance of selenium, because regardless of the fact that selenium is a trace element, its importance in biology in the form of selenoproteins cannot be ignored. Selenium deficiency, and thus selenoprotein dysfunction, leads to various disorders in the body, which is why it is necessary to focus on this area of research.

Key words; Selenium, selenoproteins, selenocysteine, antioxidant protection

## Sadržaj

<b>UVOD</b> .....	1
<b>SVRHA RADA</b> .....	2
<b>1 SELENIJ</b> .....	3
<b>1.1 Element u tragovima</b> .....	3
<b>1.2 Ugradnja selenija i sinteza selenoproteina</b> .....	4
<b>2 SELENOPROTEINI</b> .....	7
<b>2.1 Klase selenoproteina</b> .....	8
<b>2.1.1 Glutation peroksidaze (eng. GxP)</b> .....	9
<b>2.1.2 Tioredoksin reduktaze (eng. TrxR)</b> .....	10
<b>2.1.3 Jodotironin dejodinaze (eng. DIO)</b> .....	11
<b>2.1.4 Ostale vrste selenoproteina</b> .....	12
<b>2.2 Mehanizmi regulacije</b> .....	17
<b>2.2.1 Imunosni i upalni procesi</b> .....	18
<b>2.2.2 Stres endoplazmatskog retikuluma</b> .....	18
<b>3 ZAŠTO SE KORISTI SELENIJ UMJESTO SUMPORA?</b> .....	20
<b>3.1 Oksidacija i redukcija tiola i disulfida</b> .....	20
<b>3.2 Kinetička svojstva sumpora i selenija</b> .....	21
<b>3.3 Zamjena selenija za sumpora u selenoproteinima</b> .....	21
<b>4 SELENOPROTEINI U DRUGIH ORGANIZAMA</b> .....	23
<b>4.1 Bakterije</b> .....	23
<b>4.2 Archae</b> .....	24
<b>4.3 Biljke</b> .....	24
<b>4.4 Kvasci</b> .....	25
<b>5 POVEZANOST SELENOPROTEINA I BOLESTI</b> .....	27
<b>5.1 Bolesti uzrokovane povećanim unosom selenija</b> .....	27
<b>5.2 Bolesti uzrokovane smanjenim unosom selenija</b> .....	28
<b>5.2.1 Kashin-Beckova bolest</b> .....	28
<b>5.2.2 Kardiovaskularne bolesti</b> .....	28
<b>5.2.3 Gastrointestinalne bolesti</b> .....	29
<b>5.2.4 Bolesti jetre</b> .....	30
<b>5.2.5 Bolesti mozga</b> .....	30



<b>5.2.6</b>	<b>Bolesti štitnjače .....</b>	<b>31</b>
<b>5.2.7</b>	<b>Tumor .....</b>	<b>31</b>
<b>5.2.8</b>	<b>Starenje .....</b>	<b>32</b>
<b>5.3</b>	<b>Hrana bogata selenijem .....</b>	<b>33</b>
	<b>Diskusija .....</b>	<b>34</b>
	<b>Zaključak .....</b>	<b>36</b>
	<b>Literatura: .....</b>	<b>37</b>
	<b>Životopis .....</b>	<b>41</b>

## UVOD

Selenij je element koji pripada u periodnom sustavu elemenata pripada nemetalima, skupine halkohogenih elemenata 17. skupine. Selenij se u čovjeku pronalazi kao element u tragovima, a njegova glavna primjena u živome svijetu je u obliku aminokiselina selenometionina i selenocisteina. Obzirom na kemijske sličnosti atoma sumpora i selenija, jer pripadaju istoj skupini elemenata, u aminokiselina cisteina i metionina je atom sumpora zamijenjen atomom selenija. Selenij, zbog svojih kemijskih i kinetičkih svojstava, u aminokiselinama cisteina i metionina omogućava odvijanje važnih procesa. Selenocistein u aktivnom mjestu omogućuje selenoproteinima odvijanje bioloških procesa te ih se svrstava u oksidoreduktaze. Funkcija selenoproteina temelji se na prehranbenom unosu selenija, a nedostatkom njihove uloge može doći do razvijanja bolesti.

## **SVRHA RADA**

Glavna svrha pregleda literature je istražiti kontekst uklapanja selenija u biologiju i biološka područja poput biokemije. Pregledom literature se uvidjelo da se selenij primarno uklapa u proteine putem aminokiseline cisteina na način da se ugradi umjesto atoma sumpora. Selenij se u cistein ugrađuje iz UGA, *Stop kodona*, pri određenim uvjetima zbog čega se selenocistein smatra 21. aminokiselina, imenovana SeCys, U. Osim selenocisteina, selenij se u proteine može ugraditi putem aminokiseline metionina, također umjesto atoma sumpora. Za razliku od selenocisteina koji nastaje posttranslacijski iz stop kodona, selenij se u metionin ugrađuje translacijski, zamjenom sumpora za selenij. Daljnjim pregledom literature se uvidjelo da smanjenim unosom selenija dovodi do smanjene sinteze selenoproteina i time reducirane funkcije selenoproteina što dovodi do poremećaja fizioloških funkcija poput sinteze tiroidnih hormona, funkcija jetre, mozga. U izrazito nedostatnim uvjetima i disfunkcija selenoproteina može dovesti i do povećane učestalosti nastanka tumora. Zaključno, pregledom literature i pisanjem rada se nastoji skrenuti pažnju na područje znanstvenog istraživanja na temu selenija, selenoproteina i njihova utjecaja u biološkim uvjetima.

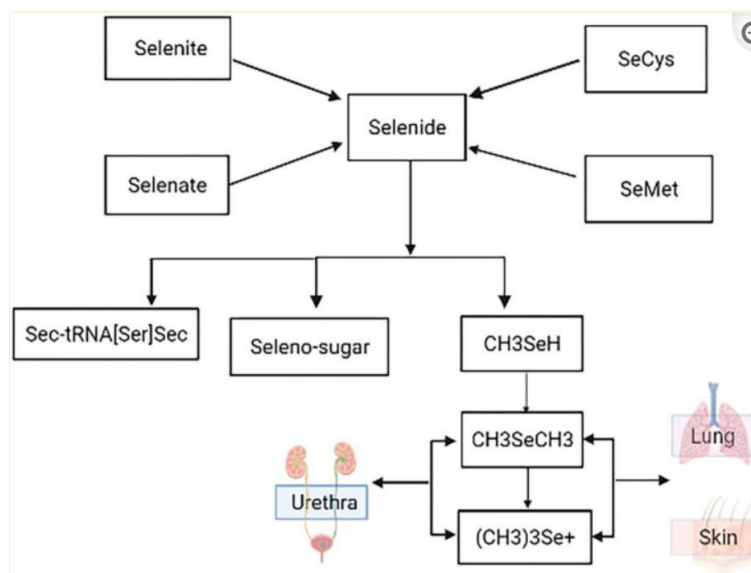
# 1 SELENIJ

Selenij je prvi otkrio švedski kemičar, Jöns Jacob Berzelius, 1817. godine kada ga je izolirao iz komora olova putem sumporne kiseline [1]. Zbog svojih jedinstvenih svojstava, odlučio ga je nazvati po grčkoj božici mjeseca, Seleni, a element se danas koristi u raznim područjima od industrije do strojarstva, ali i drugih područja [1]. Zbog svojega raznolike upotrebe, ubrzo se ispostavilo da jedan od jedinstvenih svojstava selenija je njegova toksičnost zbog čega se povukao iz korištenja. Tek u drugoj polovici prošloga stoljeća uvidjelo se da je selenij jedan od izrazito bitnih elemenata u tragovima koji nedostatkom dovodi do razvijanja bolesti i nepotpunih enzimskih aktivnosti u mnogih oblika života [1,2,3,4]. Upravo zahvaljujući ovome zaključku, došlo je to povećanja interesa za istraživanje utjecaja selenija u biologiji i do skorog otkrivanja njegove ugradnje u esencijalne gradbene jedinice proteina.

## 1.1 Element u tragovima

Selenij se u živim bićima pojavljuje u tragovima [3,4,5,6]. U živim bićima pojavljuje se uglavnom u anorganskim oblicima i različitim oksidativnim stanjima poput  $\text{Se}^0$ ,  $\text{Se}^{2-}$ ,  $\text{SeO}_4^{2-}$  i  $\text{SeO}_3^{2-}$  [6]. Svaki od navedenih oblika imaju različita kemijska svojstva i utjecaj na biološke sustave pri različitim koncentracijama, no bitni su pri funkciji proteina [6]. Primaran način unosa selenija i njegovih oblika je konzumacijom. Čovjek može selenij unijeti konzumiranjem biljaka koje su apsorbirale selenij iz tla pomoću korijenja te ga pretvorile u njegove anorganske oblike ili konzumiranjem prehrane koja je bogata selenijem i njegovim anorganskim oblicima poput povrća, voća, mlijeka, jaja i ribe [2,7]. Selenij se u cirkulaciju primarno apsorbira putem tankoga crijeva te se eritrocitima distribuira do ciljnih stanica [2]. Uneseni anorganski oblik selenija se pomoću enzima reduktaza reducira

u selenovodik što je primaran izvor selenija za sintezu selenoproteina [2]. Višak selenija se izlučuje plućima, urinom, stolicom i znojem [2]. Vizualno se metabolizam selenija može pogledati na slici pod imenom Slika 1..



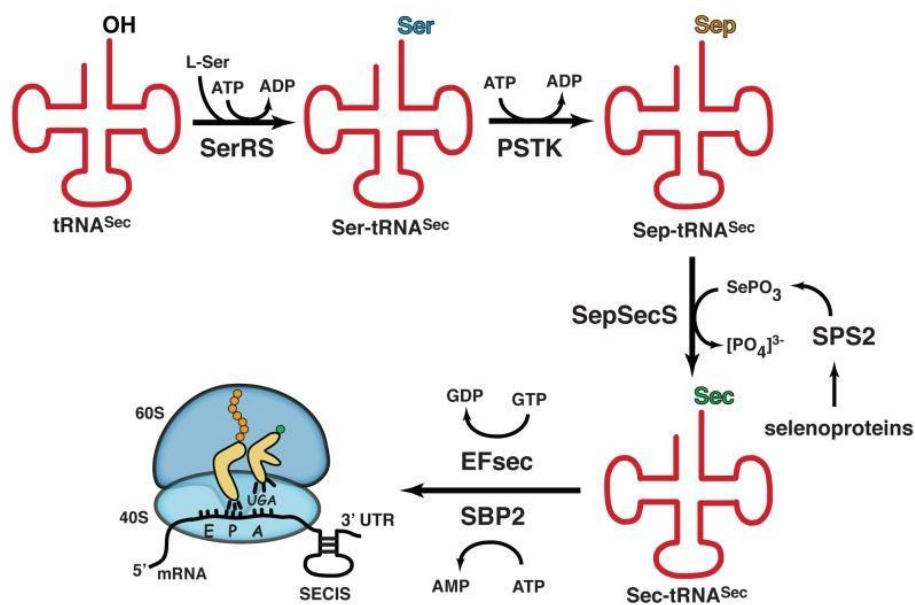
Slika 1. Shematski prikaz metabolizma selenija u čovjeku.

## 1.2 Ugradnja selenija i sinteza selenoproteina

Obzirom na sličnosti u kemijskim svojstvima između selenija i sumpora, selenij se ugrađuje u dvije specifične aminokiseline zamjenjujući njihov atom sumpora; Metionin i Cistein [6]. Selenij se nespecifično ugrađuje u aminokiselinu metionin zamjenjujući element sumpora i tako čineći Selenometionin (skraćeno: SeMet), dok se selenij specifično ugrađuje u cistein umjesto sumpora tijekom translacije i tako čini Selenocistein (skraćeno: SeCys) [6]. Selenocistein, za razliku od Selenometionina koji se može supstituirati za Metionin, Selenocistein za svoju sintezu zahtjeva posebne uvjete poput genetske sekvence, vlastite tRNA, posebne sekvence mRNA koja zatim uzrokuje njeno specifično sklapanje te kofaktori [6,8]. Također, ugradnja slobodnog selenocisteina u proteine je inhibirana povećanom

koncentracijom cisteina. Navedeni uvjeti sinteze Selenocisteina su razlozi zbog kojih je Selenocistein smatran 21. aminokiselinom sa oznakom Sec, U [6].

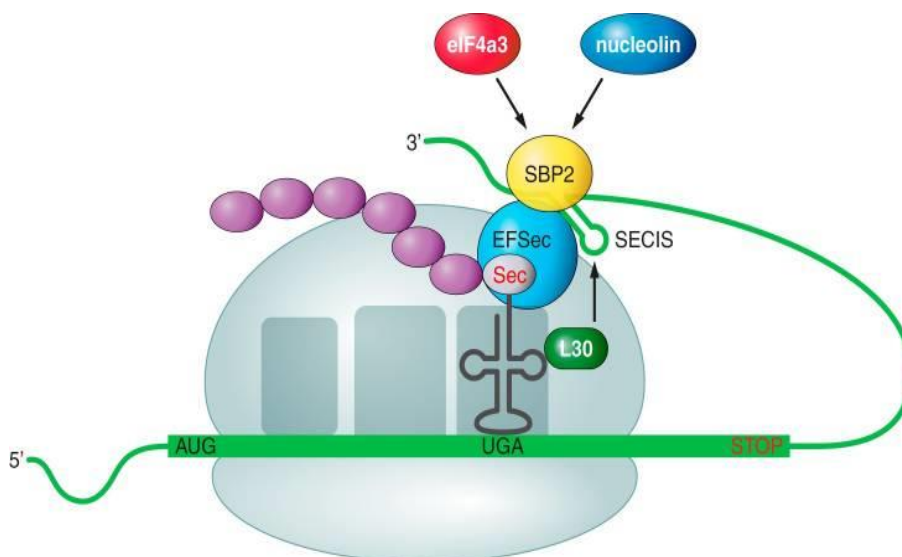
Selenocistein se sintetizira iz TGA (DNA), tj. UGA (RNA) Stop kodona [1,2,3,5,6,8]. Kako bi se inhibirala terminacija signala i omogućila ugradnja selenocisteina, za početak je potrebna posebna sekundarna struktura mRNA zvana SECIS (eng. (SelenoCysteine Insertion Sequence) [4,5,6,8]. Ovisno o domenama, sekvenca za SECIS može se nalaziti u 3' UTR regiji (eukarioti) ili nizvodno od UGA kodona (prokarioti) [6]. SECIS mRNA omogućuje čitanje UGA kodona kao triplet koji kodira za Selenocistein [3,6]. Uz SECIS, u eukariota, za pravilno čitanje UGA potrebni su kofaktori zvani SBP2 (eng. SECIS binding protein 2) i eEFSec (eng. Sec-specific translation elongation factor), potonji koji omogućuje vezanje specifične tRNA [3,6]. Specifična tRNA koja omogućuje ugradnju Selenocisteina u aminokiselinski slijed proteina zove se Sec-tRNA<sup>Sec</sup> [1]. Proces nastanka Sec-tRNA<sup>Sec</sup> je vizualno prikazana na slici ispod.



Slika 2. Vizualni prikaz procesa nastanka Sec-tRNA<sup>Sec</sup> koja je potrebna za ugradnju Selenocisteina u primarnu strukturu proteina.

Slika 2. prikazuje ciklus nastanka tRNA specifične za ugradnju Selenocisteina te započinje vezanjem aminokiseline L-Serina za tRNA<sub>Sec</sub> pomoću ATP-a čime nastaje Ser-tRNA<sub>Sec</sub>. Fosforilacijom Serina putem kinaze PTSK (eng. O-phosphoseryl-tRNA<sub>Sec</sub> kinase) dobiva se međuprodukt (Sep-tRNA<sub>Sec</sub>) koji može vezati selenij iz svoga glavnog ljudskog donora selenofosfata, SePO<sub>3</sub>, i time nastaje Sec-tRNA<sub>Sec</sub>. Sec-tRNA<sub>Sec</sub> se veže za elongacijski faktor eEF<sub>Sec</sub> koji ju dovodi do ribosoma te hidrolizom GTP-a i ATP-a omogućuje se njeno vezanje za A mjesto [1].

Sažeto, ugradnja Selenocisteina se, u eukariota, je moguća ukoliko je na UGA kodonu mRNA vezana specifična tRNA zvana Ser-tRNA<sub>Sec</sub> za koju je vezan elongacijski faktor eEF<sub>Sec</sub>, ali i SECIS element zajedno sa kofaktorom SBP2.



Slika 3. Vizualni prikaz sastavnica koje su potrebne za pravilnu ugradnju Selenocisteina.

## 2 SELENOPROTEINI

Selenoprotein je svaki protein koju u svome aktivnome mjestu sadrži aminokiselinu Selenocistein, obzirom da se Selenocistein smatra 21. aminokiselinom, dok se Selenometionin neselektivno inkorporira u proteine. Selenoproteini su široko rasprostranjeni u živome svijetu, uključujući sva tri nadcarstva: baterije, archae i eukariote [3,5]. Jedine porodice koje ne sadrže visoke količine selenoproteina su više biljke, uz njih i kvasci koji sadrže uglavnom sadrže cisteinske homologe [5]. Broj selenoproteina se razlikuje ovisno u kojim vrstama se nalaze, a brojevi se mogu kretati od jedan do čak skoro 60 različitih selenoproteina unutar jedne vrste [3]. Istraživanjima se pokazalo da broj selenoproteina se najviše razlikuje između kopnenih i vodenih organizama. Ispostavilo se da vodeni organizmi imaju mnogo više selenoproteina, dok kopneni organizmi su svoje selenocisteine zamijenili cisteinom što sugerira da okoliš u kojem organizmi obitavaju utječe na potrebu za sintezom selenoproteina [3]. U kopnenih organizama koji sadrže obitelji selenoproteina, broj i vrste selenoproteina se razlikuju ovisno o složenosti organizma što upućuje na evolucijski razvoj proteina koji su počeli sadržavati selenocistein u svojem aktivnom mjestu [3]. Sisavci, u usporedbi sa ostalim kralježnjacima, sadrže veći broj selenoproteina, no u odnosu na vodene organizme, varijacija selenoproteina je uvelike manja [3].

Selenoproteini se sistemski mogu svrstati u oksidoreduktaze, međutim njihove funkcije nisu ograničene samo na oksidacijske reakcije. Osim antioksidativnog djelovanja, selenoproteini imaju ulogu u metabolizmu i sintezi hormona, ER stresu, protuupalnom i imunosnom djelovanju, transportu i sintezi drugih selenoproteina i slično [4,7]. Zbog svojih raznolikih funkcija izrazito su bitni u zdravlju čovjeka i drugih organizama.

Antioksidativno djelovanje je prva linija obrane u zaštititi od reaktivnih kisikovih radikala (eng. reactive oxygen species, ROS). Općenito, reaktivni



kisikovi radikali nastaju iz kisika, oštećuju stranicu i time izazivaju oksidativni stres. Bez obzira što postoje određeni stanični procesi, poput oksidativne fosforilacije u mitohondriju, koji kao nusprodukti stvaraju kisikove radikale, obzirom na svoju štetnost, moraju se adekvatno odstraniti. Selenoproteini djeluju tako da inhibiraju nastanak štetnih radikala ili ih pretvaraju u nereaktivne, neškodljive molekule koje se lakše mogu izlučiti iz organizma. Ostale funkcije selenoproteina u raznim tkivima i organa se primarno temelje na antioksidativnom djelovanju i smanjenju oksidativnog stresa. Time omogućuju normalno odvijanje fizioloških procesa u sintezi potrebnih metabolita, poput hormona, ali i zaštiti od štetnih tvari i organizama, poput imunološke funkcije.

## **2.1 Klase selenoproteina**

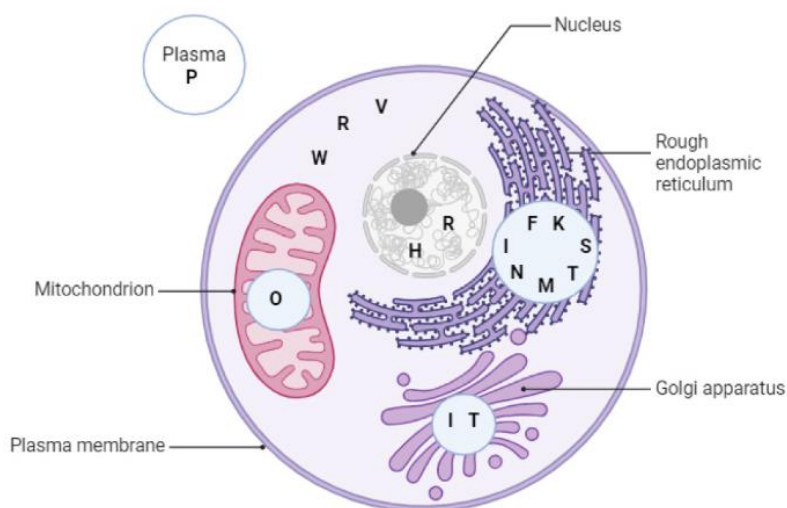
Ljudski selenoproteom se sastoji od 25 gena koji kodiraju za selenoproteine [1,3,5]. Ovisno o vrsti tkiva i organa, različiti geni se eksprimiraju. U većini selenoproteina je poznata njihova fiziološka uloga u organizmu, no određeni imaju manje jasnu staničnu i organsku funkciju [1]. Uobičajeno svojstvo svih selenoproteina jest da u svom aktivnom središtu sadrže barem jedan selenocisteinski ostatak [1].

Selenoproteini se primarno mogu podijeliti u dvije skupine; Selenoproteini koji sadrže selenocisteinski ostatak na ili blizu C-terminalnom dijelu i selenoproteini koji sadrže aminokiselinu selenocistein na ili blizu N-terminalnog dijela svoje strukture [9]. Međutim, selenoproteini se mogu podijeliti obzirom na svoje celularne i fiziološke funkcije; antioksidativno djelovanje, redoks regulacija, metabolizam hormona štitnjače, transport i pohrana selenija, sinteza selenofosfata, metabolizam kalcija, miogeneza<sup>1</sup>, sklapanje proteina te "AMPlacija" drugih proteina [4].

---

<sup>1</sup> Proces u kojem se, u embrionalnom razvoju, stanice embrija razvijaju u skeletno mišićno tkivo

Selenoproteini koji sadrže Sec ostatak na COOH regiji svoje primarne strukture su; Selenoproteini S, R, O, I, K te tireoredoksin reduktaze. Selenoproteini poput glutathion peroksidaza, selenoproteina H, M, N, T, V, W i F sadrže aminokiselinu Sec na NH<sub>2</sub> terminalnoj regiji. Većina proteina druge skupine sadrže i dodatnu sekundarnu strukturu zvanu "tioreduksino sklapanje". Neki selenoproteini sadrže C-x-x-U ili C-x-x-C motiv u primarnoj strukturi aktivnog središta, gdje oznaka "x" označava Selenocistein [9]. Navedeni selenoproteini se mogu substancično raspodijeliti s obzirom na organele u kojima se nalaze.



Slika 4. Slikovni prikaz staničnih organela i selenoproteina koji se u njima nalaze.

### 2.1.1 Glutathion peroksidaze (eng. GxP)

Prvi otkriveni selenoprotein bila je glutathion peroksidaza sisavaca, 1973. godine, nazvana glutathion peroksidaza 1 (eng. GxP1) [3]. Obitelj glutathion peroksidaza je široko rasprostranjena kroz sva tri nadcarstva živog svijeta [3]. Porodica ovih selenoproteina sastoji se od više istoimenih enzima s različitim brojevima kao oznaka identifikacije. Glutathion peroksidaze su različite

rasprostranjene unutar organizma, sa rasponu od sveprisutne ekspresije u svim stanicama do specifičnosti samo za nekoliko tkiva [3]. Tako, primjerice, Glutation peroksidaza 2 primarno se eksprimira u gastrointestinalnom traktu gdje vrši antioksidativnu ulogu katalize vodikova peroksida, dok se glutathion peroksidaza 3 specifično eksprimira u bubrezima te vrši istu funkciju [3,5]. Glutation peroksidaza 1 je najviše rasprostranjena, ekspimirana u svim stanicama organizma, ponajviše u bubrezima i jetri zbog važnih fizioloških uloga u kojima sudjeluje što uključuje; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signalizacija i detoksikacija spojeva koji sadrže peroksidnu funkcionalnu skupinu te održavanje stanične redoks homeostaze [3].

Zanimljivo je da Glutation peroksidaza 4 se primarno može pronaći u testisima gdje sudjeluje u sazrijevanju spermija i muške plodnosti tako što djeluje kao strukturna komponenta mitohondrija zrelih spermija [5]. Glavna funkcija glutathion peroksidaze 4 u ostalim tkivima uključuje redukciju membranskih fosfolipida i kolesterolnih hidroperoksidaza čime regulira nastanak oksidativnog stresa [3].

### **2.1.2 Tioredoksin reduktaze (eng. TrxR)**

Tioredoksin reduktaze je uža obitelj selenoproteina, sa 3 identificiranih selenoproteina čiji se enzimi označavaju brojevima za lakšu identifikaciju [5]. Za razliku od glutathion peroksidaza, tioredoksin reduktaze su stanični selenoproteini specifično ekspimirani u određenim organelima: Tioredoksin reduktaza 1 ekspimirana u citosolu i u jezgri, Tioredoksin reduktaza 2 ekspimirana u mitohondriju te tioredoksin glutathion reduktaza u testisima [5].

Tioredoksin reduktaze u svojoj 3D strukturi sadrže vezna mjesta za NADH (eng. nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) + hydrogen (H)) i FAD (eng. Flavin adenine dinucleotide) na osnovu čega se predložio njihov mehanizam djelovanja u redukciji sulfida na N-terminalnom kraju te prijenosu

elektrona na C-terminalni kraj i zatim na supstrate [5],

"Tioredoksin reduktaze su jedini enzimi koji mogu reducirati oksidirani tioredoksin" [5]. Tioredoksin (eng. Trx) sudjeluje u interakciji sa ribonukleoidnom reduktazom davajući joj elektrone potrebne za pretvaranje ribonukleotide u deoksiribonukleotide čime se omogućuje uspješna sinteza DNA [5]. Osim što sudjeluje u sintezi DNA, tioredoksin sudjeluje u raznim staničnim signalnim putevima na način da utječe na aktivnost DNA-vezujućih transkripcijskih faktora poput Nf-kB, p53 i drugih [5]. Važnost regulacije tioredoksina počiva na tome da, kada je oksidiran može potaknuti apoptozu stanice putem ASK1 (eng. Apoptosis Signaling Kinase 1), dok njegovom redukcijom putem tioredoksin reduktaza dovodi do inhibicije ASK1-ovisne apoptoze što upućuje da selenoproteini tioredoksin reduktaze imaju važan utjecaj na staničnu proliferaciju i vijabilnost [5].

### **2.1.3 Jodotironin dejodinaze (eng. DIO)**

Jodotironin dejodinaze je još jedna uža obitelj selenoproteina koji su tkivno i substanično lokalizirani u organizmu. Identificirana su tri selenoproteina ove obitelji koji se mogu svrstati u membranske proteine sa relativno sličnim strukturama [5].

Jodotironin dejodinaza 1 i 3 su membranski proteini lokalizirani u plazma membrani - jodotironin dejodinaza 1 specifično eksprimirana u jetri, bubrezima, a jodotironin dejodinaza 3 eksprimirana u korteksu mozga, koži te, tijekom trudnoće, u placenti i maternici. Jodotironin dejodinaza 2 je protein lokaliziran na membrani endoplazmatskog retikuluma i eksprimiran u mozgu, hipofizi, skeletnim mišićima i masnom tkivu [5]. Također, sva tri navedena selenoproteina su lokalizirana u štitnjači i sudjeluju u procesu sinteze i metabolizma tiroidnih hormona, T3 i T4. Jodotironin dejodinaze 1 i 2, pod utjecajem TSH (eng. Thyroid-stimulating hormone) kataliziraju dejodinaciju T4 hormona u lumenu tiroidnih folikula i time ga pretvaraju u hormon T3 koji

se, zajedno s T4, može lučiti u krvotok. Suprotno njihovom djelovanju, Jodotironin dejodinaza 3 može katalizirati pretvorbu T3 hormona u T4 [5]. Na taj način može se uspostaviti reverzibilna reakcija sinteze i degradacije hormona i omogućiti ujednačeno lučenje oba hormona štitnjače u sistemsku cirkulaciju.

#### **2.1.4 Ostale vrste selenoproteina**

Ostali selenoproteini zbog svoje međusobne strukturne i funkcionalne raznolikosti i rasprostranjenosti u domenama života se ne mogu obuhvatiti u zajedničku kategoriju, no također su bitni u održavanju zdravlja organizama i smanjenja oksidativnog stresa u stanicima.

Selenoprotein F pripada selenoproteinima smještenih u endoplazmatskom retikulumu te sudjeluje u sklapanju drugih proteina. Dokazano je da inhibicijom ekspresije gena za selenoprotein F dovodi do inhibirane stanične proliferacije, onemogućuje stanicama ulazak u G1 fazu staničnog ciklusa te izaziva stres endoplazmatskog retikuluma. Navedeni događaji se mogu poništiti omogućujući ekspresiju i sintezu selenoproteina F. Dodatno, u staničnom stresu, pri ekspresiji proteina toplinskog šoka 1 (eng. Heat shock protein 1) potiče pojačanu ekspresiju gena za selenoprotein F. [9]

Selenoprotein H sadrži C-x-x-Sec motiv u svojoj primarnoj strukturi i specifično je lokaliziran u staničnoj jezgri. Koncentracija i djelovanje selenoproteina H ovisi o unosu selenija u organizam. Dokazano je putem in vitro testa da se selenoprotein H veže za određene sekvence DNA koje odgovaraju elementima stresa i toplinskoga šoka. [9]

Selenoprotein I je protein prisutan samo u kralježnjacima te je primarno lokaliziran u Golgijevom aparatu gdje obavlja svoju funkciju [3,9]. Selenoprotein I je prisutan u svim tkivima, a najveće koncentracije se mogu pronaći u mozgu [9]. Selenoprotein I, osim u kategoriju selenoproteina, može kategorizirati u lipidne fosfotransferaze budući da sudjeluje u procesu sinteze

fosfolipida fosfatidiletanolamina na granici između citosola i endoplazmatskog retikuluma. Osim membranskog fosfatidiletanolamina, selenoprotein I sudjeluje u sintezi istoimenog plazmatskog fosfolipida. Studije su pokazale da selenoprotein I također ima važnu ulogu u proliferaciji i diferencijaciji aktiviranih T stanica imunološkog sustava. [9]

Selenoprotein K je membranski protein lokaliziran u endoplazmatskom retikulumu te sadrži jednu transmembransku domenu [3,9]. Smatra se da je jedna od funkcija selenoproteina K sudjelovanje u degradaciji krivo smotanih proteina [3]. Također, funkcije selenoproteina K mogu obuhvaćati i odgovor na stres endoplazmatskog retikuluma i sudjelovanje u metaboličkim signalnim putevima ovisni o kalciju [9]. Selenoprotein K tvori kompleks s drugim proteinima u endoplazmatskom retikulumu i time ciljano veže receptor inozitol 1,4,5-trifosfata (eng. inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R) koji je bitan u signalizaciji i stabilizaciji otpuštanja kalcija iz skladišta endoplazmatskog retikuluma [9]. Na taj način je selenoprotein K uključen je u mehanizmu aktivacije stanica imunskog sustava.

Selenoprotein M je homolog selenoproteina F, dijeleći oko 30% identične sekvence te distribucije u tkivima [3]. Dok je selenoprotein F najviše eksprimiran u prostati, jetri, bubrezima i testisima, Selenoproteina M najviše ima u mozgu [3]. Glavna funkcija selenoproteina M je oksidoredukcijska što uključuje i stvaranje disulfidnih veza [9]. Zbog toga što je visokokonzentriran u mozgu, studije smatraju da selenoprotein M sadrži neuro protektivnu ulogu jer pojačanom ekspresijom selenoproteina M dovodi do povećane oksidativne zaštite neurona [3]. Selenoprotein M i njegova funkcija ovisi o koncentraciji unesenog selenija te ukoliko je smanjeni unos, može doći do povećanih stvaranja kisikovih radikala i smanjenja stanične vijabilnosti što potvrđuje važnost njegove funkcije u mozgu [9].

Selenoprotein N je jedan od prvih selenoproteina opisanih bioinformatičkim metodama [3]. Uloga selenoproteina N je povezana sa

razvojem mišića zato jer izazivanjem mutacije u njegovom genu dolazi do poremećaja u razvijanju mišića [3]. Selenoprotein N je transmembranski protein na membrani endoplazmatskog retikuluma koji se jako eksprimira u embrionalnom razvoju za vrijeme razvoja skeletnih mišića, u manjoj mjeri se eksprimira u odraslome čovjeku [3]. Poznati kofaktor selenoproteina N, zvan Rijanodin receptor (eng. Ryanodine receptor, RyR), veže se za selenoprotein N i regulira ispuštanje iona kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma prilikom kontrakcije mišića [3].

Selenoprotein O je slabo opisan, međutim poznato je da sadrži C-x-x-U motiv koji upućuje na njegovu antioksidativnu i redoks funkciju u organizmu [9]. Selenoprotein O je široko rasprostranjen u živome svijetu, uključujući određene vrste kvasaca, biljaka, bakterija i sisavaca [1]. Selenoprotein O primarno je lokaliziran u mitohondriju, međutim njegova uloga nije još u potpunosti poznata [3,9].

Selenoprotein P, otkriven 1973. godine, je vanstanični glikoprotein koji sadrži 10 aminokiselinskih ostataka Selenocisteina u svojoj primarnoj strukturi [9]. Ime potječe od njegove lokalizacije u plazmi gdje čini čak 50% ukupnog selenija u plazmi [3,9]. Selenoprotein P i njegovi homolozi najviše ima u kralježnjacima među kojima varira broj 10 Selenocisteina, od 7 do čak 17 [3]. Selenoprotein P podliježe posttranslacijskim modifikacijama N- i O-glikozilacije za koje se smatra da štite selenocisteinske ostatke [3,9]. Zbog velike količine Selenocisteina i lučenja u plazmu, smatra se da je njegova primarna funkcija dostavljanje selenija perifernim tkivima [3]. Jetra je primarni izvor sinteze i sekrecije selenoproteina P, međutim u sisavaca može biti pronađen u mozgu, testisima i crijevima [9]. Zanimljivo je da je mRNA selenoproteina P detektirana u svim tkivima te sadrži 10 UGA kodona u okviru čitanja i 2 SECIS sekvence u 3' UTR regiji (eng. UnTranslated Region), dok ostali selenoproteini sadrže jedan SECIS element u svojoj sekvenci [9]. 10 UGA kodona u mRNA selenoproteina potvrđuje njegovu ulogu u transportu

selenija, s manjom naznakom da sudjeluju u redukciji peroksidnih funkcionalnih skupina [9].

Selenoprotein R je antioksidativni enzim eksprimiran u sisavcima sa glavnom funkcijom metionin sulfoksid reduktaze [9]. Lokaliziran je u citoplazmi i jezgri gdje vrši redukciju metionin sulfoksida, nastalih pod utjecajem reaktivnih kisikovih radikala, u metionin [9]. Selenoprotein R također reducira druge proteina u svrhu zadržavanja njihove strukture i funkcije prilikom oksidativnog stresa [9]. Druga funkcija selenoproteina R je poticanje imuniteta jer se u aktiviranim makrofagima povećano eksprimira pod utjecajem lipopolisaharida te potiče alternativnu funkciju makrofaga u lučenju protuupalnih citokina poput interleukina-10 [9]. Neutrofili su također skloni povećanoj ekspresiji selenoproteina R zbog stvaranja oksidativnog stresa kao mehanizam obrane protiv stranih patogena [9].

Selenoprotein S, poput selenoproteina K, je transmembranski protein endoplazmatskog retikuluma koji sadrži jednu membransku domenu te karboksilnu domenu u citosolu [3,9]. Nedavni eksperimenti su dokazali da Selenoprotein S sadrži dvije proširene alfa-zavojnice prije karboksilne domene što omogućuje interakciju sa različitim supstratima [9]. U svojoj strukturi, selenoprotein S također sastoji i disulfidnu vezu, ali i selenosulfidnu vezu za koju se pretpostavlja da ima funkciju redukcije supstrata [9]. Dokazano je da selenoprotein S ima ulogu u regulaciji imunskog odgovora jer polimorfizam gena za selenoprotein S dovodi do povećanog stvaranja proupalnih citokina poput interleukina-6, interleukina-1 i tumor nekrozijskog faktora alfa (eng. Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF $\alpha$ ) [3,9].

Selenoprotein T najviše je eksprimiran u nerazvijem stanicama tijekom embrionalnog razvoja [9]. Selenoprotein T u stanici se eksprimira u endoplazmatskom retikulumu kao transmembranski protein. U razvijenom organizmu se nalazi u svim stanicama koje luče hormone pod utjecajem hipofize budući da nakon embriogeneze ostaje u endokrinim žlijezdama [9].



Selenoprotein T je pritom važan u sintezi hormona gušterače, štitnjače, testisa i hipofize. Pokazano je da je važan u mehanizmu oslobađanja drugih bitnih hormona poput inzulina i kortikotropina zato jer njegovom delecijom dolazi do otežane proizvodnje hormona, povećanog krivog sklapanja proteina i posljedično stvaranja stresa endoplazmatskog retikuluma.

Selenoprotein V je jedan od manje poznatih selenoproteina za koji se smatra da je tek nedavno evoluirao [9]. Strukturno najviše sliči selenoproteinu W iz kojeg se smatra da je evoluirano, no veći je jer sadrži dodatnu amino terminalnu regiju. Lokaliziran je u placenti i testisima sisavaca. Njegova funkcija nije poznata, no budući da je pronađen u testisima, pretpostavka je da ima ulogu u muškoj reproduktivnosti [9].

Selenoprotein W je jedan od najviše rasprostranjenih selenoproteina [9]. Među prvim otkrivenim selenoproteinima koji je ponajviše eksprimiran u mozgu i mišićima. Poput selenoproteina M, ekspresija selenoproteina W je ovisna o dostupnosti i unosu selenija [9]. Koristeći NMR tehnologiju, otkriveno je da selenoprotein W sadrži dvije petlje koje potencijalno služe za vezanje proteina, međutim molekularni mehanizam njihovog djelovanja nije razjašnjen. Pretpostavka je da, poput drugih selenoproteina, uloga počiva u regulaciji redoks reakcija u organizmu [9].

Vizualni prikaz lokalizacije pojedinog selenoproteina u stanici je obuhvaćen slikom 4.

Podaci navedenih selenoproteina mogu se rezimirati u tablicu kako bi se informacije lakše mogle pratiti.

Selenoprotein	Stanična lokalizacija	Tkivna lokalizacija	Funkcija
GLUTATION PEROKSIDAZA	/	1 - sve stanice, ponajviše jetra i bubrezi 2 - gastrointestinalni trakt 3 - bubrezi 4 - testisi	1 - H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> signalizacija, detoksikacija spojeva, održavanje redoks homeostaze 2,3 - kataliza vodikovog peroksida 4 - sazrijevanje spermija (testisi), redukcija fosfolipida i korestelnih hidropersizda (ostala tkiva)

TIOREDOKSIN REDUKTAZE	1 - citosol, jezgra 2 - mitohondrij	tioiredoksin glutation reduktaza - testisi	Redukcija sulfida i tioiredoksina
JODOTIRONIN DEJODINAZE	1, 3 - plazma membrana 2 - membrana ER	1 - jetra, bubrezi, štitnjača 2 - mozak, hipofiza, skeletni mišić, masno tkivo, štitnjača 3 - mozak, koža, trudna maternica, placenta, štitnjača	1,2 - dejodinacija T4 u T3 3 - pretvorba T3 u T4
SELENOPROTEIN F	ER	Prostata, jetra, bubrezi, testisi	Sklapanje proteina
SELENOPROTEIN H	Jezgra	/	Vežanje za DNA
SELENOPROTEIN I	Golgijev aparat	Sva tkiva Ponajviše mozak	sinteza fosfatidiletanolamina i plazmatskog fosfolipida prolifracija i aktivacija T stanica
SELENOPROTEIN K	ER	/	degradacija krivo smotanih proteina ER stres signalizacija putem kalcija
SELENOPROTEIN M	ER	Mozak	oksidoredukcija stvaranje S-S veza
SELENOPROTEIN N	ER	Skeletni mišići	razvoj skeletnih mišića regulacija ispuštanja kalcija
SELENOPROTEIN O	Mitohondrij	/	Nepoznata uloga
SELENOPROTEIN P	Plazma	Primarno jetra Mozak, crijeva, testisi	Transport selenija
SELENOPROTEIN R	Citoplazma Jezgra	/	Redukcija metionin sulfoksida Redukcija proteina Alternativna aktivacija makrofaga
SELENOPROTEIN S	ER	/	Redukcija supstrata Regulacija imunskog odgovora
SELENOPROTEIN T	ER	Nerazvijene embrionalne stanice Endokrine žlijezde	Sinteza hormona gušterače, štitnjače, hipofize, testisa Oslobađanje inzulina i kortikotropina
SELENOPROTEIN V	Citoplazma	Placenta, testisi	Nepoznata uloga
SELENOPROTEIN W	Citoplazma	Mozak, mišići	Redoks regulacija i vežanje proteina

Tablica 1. Shematski prikaz identificiranih selenoproteina sa njihovom staničnom i tkivnom lokalizacijom te funkcijom.

## 2.2 Mehanizmi regulacije

Selenoproteini su svojim ulogama uključeni u različite stanične mehanizme i odgovore poput; proliferacije, antioksidativni odgovor, imunski odgovor, upalni odgovor, odgovor na stres endoplazmatskog retikuluma i drugi i mnogi drugi [2].

### **2.2.1 Imunosni i upalni procesi**

Imunosni odgovor leukocita na strane tvari i patogene značajno je povezan s stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala kao glavni mehanizam uklanjanja patogena. U procesu stvaranja radikala, osim što su potrebni kalcij i transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B, potrebni su i selenoproteini za regulaciju nastalih štetnih kisikovih vrsta. U procesu otpuštanja kalcija iz endoplazmatskog retikuluma stanica imunosnog sustava najviše sudjeluje selenoprotein K, dok u procesu reduciranja velike količine radikala nakon završetka imunosne reakcije najviše sudjeluju glutathion peroksidaze i tioredoksin reduktaze. [2]

U procesu reduciranja kisikovih radikala, glutathion peroksidaze kataliziraju glutathion u tkivnim stanicama putem kojeg reduciraju vodikov peroksid pretvarajući ga u alkohol. Glutathion peroksidaze često djeluju zajedno s drugim antioksidativnim enzimom, zvan superoksid dismutazama, koji kataliziraju superoksidni radikal na vodikov peroksid. Na taj način enzimi sudjeluju u reduciranju oštećenja DNA i smanjuju oštećenja okolnih tkiva i stanica.

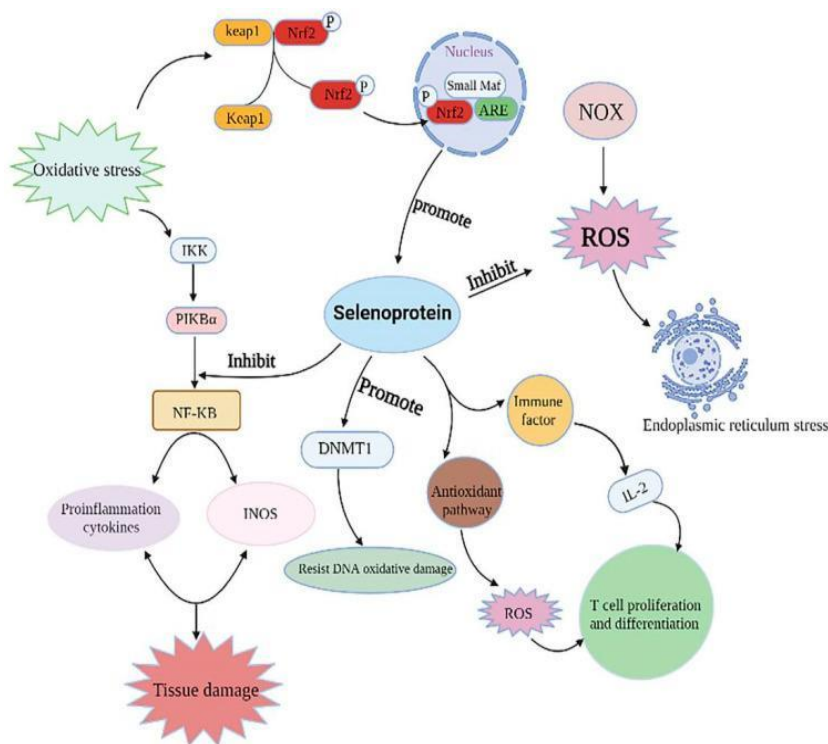
### **2.2.2 Stres endoplazmatskog retikuluma**

Endoplazmatski retikulum vrlo je važan organel koji sudjeluje u sklapanju proteina, glikozilaciji proteina, skladištenju kalcija, sintezi lipida i drugih procesa. Obzirom na obujam procesa i funkcija koje endoplazmatski retikulum obavlja, važno je da su navedeni procesi strogo regulirani.

Ukoliko dođe do neravnoteže homeostaze kalcija ili nakupljanja loše sklopljenih proteina, može se izazvati stres endoplazmatskog retikuluma koji može potaknuti apoptozu stanice [2]. Mnogi selenoproteini su uključeni u regulaciji stresa i procesa koji se odvijaju u endoplazmatskom retikulumu, poput selenoproteina F i K, ali i selenoproteina N, M, S i jodotironin dejodinaze

2 koji smanjuju stres i onemogućuju aktivaciju pro-apoptotskih signala [2]. Selenoproteini u endoplazmatskom retikulumu uključeni su u održavanju i regulaciji homeostaze kalcija te sprječavanju oksidativnog stresa. Tako selenoprotein N, koji djeluje poput kofaktora, se veže za rijanodinske receptore čime regulira otpuštanje kalcija, a selenoprotein F nadgledava i sudjeluje u procesima sklapanja proteina [2].

Svi signalni i biokemijski putevi regulacije u kojima sudjeluju selenoproteini mogu se objediniti na način da sprječavaju ili smanjuju oksidativni stres, a da pritom potiču stanice na oksidativnu rezistenciju i obavljanje biološki i fiziološki značajnih reakcija [2].



Slika 5. Prikaz mehanizama koji reguliraju selenoproteini.

### **3 ZAŠTO SE KORISTI SELENIJ UMJESTO SUMPORA?**

Glavno pitanje na temu selenoproteina koje se postavlja je zašto je evolucijski došlo do zamjene sumpora za selenij u aminokiselini cisteina? Koje prednosti pruža selenij u odnosu na sumpor i kako se one mogu iskoristiti u jednim od najvažnijih bioloških makromolekula?

Postoje različite pretpostavke temeljene na funkciji aminokiseline selenocisteina te na temelju kemijskih svojstava i razlika između selenija i sumpora i njihovih odgovarajućih funkcionalnih skupina.

#### **3.1 Oksidacija i redukcija tiola i disulfida**

Selenocistein primarno sudjeluje u redoks reakcijama u kojima katalizira redukciju ili oksidaciju štetnih spojeva poput kisikovih radikala kako bi se spriječilo oštećenje stanice. Osim reaktivnih kisikovih radikala, selenocistein također katalizira oksidaciju tiola, sumporova funkcionalna skupina analogna alkoholima, u disulfide, dva atoma sumpora međusobno povezana, te redukciju u suprotnom smjeru, disulfida u tiole [10].

Uloga disulfidnih veza je u približavanju i povezivanju udaljenih dijelova proteina u svrhu stvaranja pravilne konformacije proteina čime nastaje mikrobicidni okoliš, poput aktivnog mjesta ili veznih mjesta supstrata, u kojima se mogu odvijati kemijske reakcije. Redukcijom disulfidnih veza u reducirane sumpore vezani molekulom vodika, dovodi do pucanja intramolekularnih veza unutar proteina i gubitak tercijarne strukture [11]. Takav proces može se nazvati razmatanje proteina. Suprotno, oksidacijom tiola i stvaranjem disulfidnih veza, proteini koji sadrže selenocistein, poput selenoproteina F, održavaju tercijarnu strukturu drugih proteina i omogućuju njihove sklapanje. Nadalje, selenoproteini koji oksidiraju tiole i stvaraju disulfidne veze, primjerice selenoprotein M, mogu stvarati disulfidne intermolekularne veze između dvaju ili više proteina i tako činiti veće

komplekse.

Međutim, većina proteina koji sadrže disulfidne mostove u svojoj strukturi su uglavnom prisutni izvan stanice, dok su unutar stanice reducirani u tiole [11].

### **3.2 Kinetička svojstva sumpora i selenija**

Tioli i selenoli su glavne funkcionalne skupine sumpora i selenija koje se uspoređuju kako bi se utvrdile razlike djelovanja proteina koji sadrže cistein ili selenocistein. Selenoli su funkcionalne skupine strukturno slične tiolima, koje sadrže element selenija vezan za atom vodika i druge organske spojeve. Konstanta disocijacije selenola,  $pK_a$ , je za tri reda niža od tiola, oko 5.3, što ih čini kiselijim pri neutralnom pH [10]. Selenoli se lakše mogu oksidirati, a radikali dobiveni ovom funkcionalnom skupinom su manje oksidirajući te ih se lakše može dobiti [10].

Provedeni eksperimenti su pokazali da ukoliko je centralni atom na kojem se odvija reakcija promijenjen iz sumpora u selenij, reakcija će biti nekoliko redova brža [10]. Izlazna skupina nema značajan utjecaj na brzinu reakcije [10].

Ovisno o intramolekularnim vezama proteina, može doći do malih promjena u sklapanju proteina što može utjecati na kinetiku reakcija. To znači da postoji određena naklonost prema atomima koji se vežu unutar proteina te S-S, Se-S i Se-Se veze mogu različito utjecati na ravnotežu reakcije. U konačnici, veze koje sadrže selenij pružaju veću stabilnost od disulfidnih veza što može objasniti naklonost u korištenju selenija i selenocisteina u izvođenju redoks reakcija.

### **3.3 Zamjena selenija za sumpora u selenoproteinima**

Važno je napomenuti da je cistein stabilnija aminokiselina između dvije

te u kiselim otopinama nakon duljeg vremena skladištenja nastaje crveno obojenje koje predstavlja selenij [10].

Pri zamjeni selenocisteina za cistein u aktivno mjesto glutation peroksidaze, uviđeno je da navedeni protein gubi efektivnost i učinkovitost u kataliziraju vodikova peroksida. Ovo sugerira da selenij u obliku selenocisteina omogućuje veću aktivnost glutation peroksidaze nego cistein premda glutation peroksidaza u svome aktivnom mjestu sadrži samo jedan aminokiselinski ostatak selenocisteina [10].

Tioredoxin reduktaza sadrži selenocisteinski ostatak u aktivnom mjestu te ima jednaku aktivnost i brzinu reakcije kao i homologni proteini koji sadrže sumpor umjesto selenija. Mutacijom određenih selenoproteina proteina u vinskoj mušici, *Drosophila melanogaster*, i zamjenom selenocisteina za cistein u aktivnom mjestu, ne dovodi do promjene u aktivnosti proteina [10]. Postoji mogućnost da ostali čimbenici osim kinetike utječu na zadržavanje aktivnosti proteina te "studije o mutantima mogu dovesti u zabludu" [10].

Zaključak koji se izvodi jest da se aktivnost u nekih selenoproteina može zadržati ako se zamijeni sa sumporom, međutim moguće je da se u živome svijetu teži za ugradnjom selenija umjesto sumpora radi efektivnog ili selektivnijeg staničnog odgovora na neravnotežu redoks homeostaze.

## 4 SELENOPROTEINI U DRUGIH ORGANIZAMA

Kao što je prije napomenuto, selenoproteini nisu ograničeni samo za sisavce, već su rasprostranjeni po svim nadcarstvima živoga svijeta. Međutim, selenoproteini su u različitim rasponima rasprostranjeni, u određenih organizama više nego u drugima, ovisno o potrebi za fiksacijom selenija. No, u određenih domena se ne sintetiziraju.

### 4.1 Bakterije

Određene domene bakterija sadrže selenoproteine, uključujući Deltaproteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes i Clostridia sa najvećim brojem selenoproteina. Većina bakterija koje sadrže selenoproteine mogu se klasificirati kao anaerobne i hipertermofili što ponovno sugerira da okoliš u kojem stanice obitavaju utječe na potrebu za sintezom selenoproteina. [6]

Sinteza selenoproteina u bakterija je vrlo slična u eukariota. Razlika počiva na tome da za ugradnju selenocisteina u proteine nije potrebna fosforilacija hidroksilne skupine Serina kao u eukariota. Također, sekvenca za SECIS element nalazi odmah nizvodno od UGA kodona, a kofaktor potreban za vezanje mRNA i Ser-tRNA<sup>Sec</sup> zove se SelB [6].

Utvrđeno je da mnogo patogenih bakterija ima mogućnost sinteze selenoproteina što upućuje da su selenocistein i selenoproteini potrebni u bakteriološkoj fiziologiji ili patogenezi [12]. Većina pronađenih i izoliranih enzima ovisno o koncentraciji selenija u prokariota uključuje razne format dehidrogenaze (kataliziraju oksidaciju formata), neke hidrogenaze, ali i glicin reduktaze (kataliziraju deaminaciju glicina i amonijaka) specifične za klasu Clostridia [12].

Koncentracije mikronutrijenata u domaćina, uključujući selenija, može uvelike utjecati na status mikroflore u čovjeku. Bolesti povezane sa smanjenom koncentracijom selenija upućuju na različitu mikrofloru od zdravih



ljudi. Obzirom da selenij i selenoproteini imaju utjecaj na imunski sustav, moguće je da u bolesti povezane sa selenijem dolazi do promjene mikroflore i rasta štetnih bakterija zbog čega je potrebna suplementacija selenijem kako bi se mikroflora ponovno uspostavila. [12]

## **4.2 Archae**

Archae dijele proces sinteze selenoproteina sa eukariotima. Sekvenca za SECIS element nalazi se u 3' UTR regiji te dijele tRNA i strukturno slične kofaktore potrebne za ugradnju selenocisteina [8,13]. Zbog navedenih sličnosti između elemenata potrebnih za sintezu selenoproteina, smatra se da podrijetlo eukariotskih elementa i selenoproteina potječe iz domene Archae. Međutim, domena Archae ne sadrži selenoproteine koji su prisutni eukariotima [13].

Selenoproteini su uže rasprostranjeni u Archae nego u bakterija, najviše prisutni u onih archaea koje vrše metanogenezu, tj. proces metabolizma u kojem je konačni produkt metan. Archaelni selenoproteini uključuju dva enzima čija je uloga redukcija ugljikova dioksida u metan (formil-metanofuran dehidrogenaza i heterodisulfid reduktaza) te tri enzima koji održavaju redoks ravnotežu u anaerobnih archaea tako da pretvaraju molekule vodika u protone i elektrone. Zanimljivo, jedna klasa Archaea koja primarno metabolizira sumpor, ali ne sintetizira selenoproteine bez obzira na obilje selenija u okolišu je Crenarcheota. No, nije potpuno isključeno da ne posjeduju selenoproteine jer je moguće da sudjeluju u drugim procesima koji mogu uputiti na evolucijsku povezanost s eukariotima. [13]

## **4.3 Biljke**

Biljke su jedna od rijetkih domenama koje ne sintetiziraju selenoproteine u jednakoj količini kao i ostale domene i carstva. Tek nedavno

su otkriveni u *Chlamydomonas reinhardtii* koja pripada koljenu zelenih algi. Zanimljivo, *Chlamydomonas reinhardtii* sadrži čak 10 prirodnih selenoproteina, jedan od kojih je univerzalan u zelenih algi. Dva selenoproteina identificirana u *Chlamydomonas reinhardtii* su svrstana u fosfolipid hidroperoksid glutation peroksidaze, homologne selenoproteinu W u sisavaca. [14]

Na temelju usporedbi genoma selenoproteina *Chlamydomonas reinhardtii* i životinja se uvidjelo da sadrže određene homologe. Čak sedam homolognih selenoproteina je identificirano kao homolozi selenoproteina M sisavaca, selenoproteina T, selenoproteina W, selenoproteina K, glutation peroksidaze te životinjske tioredoksin reduktatze. Obzirom da većina biljaka ne sadrži selenoproteine, smatra se da prisutnost selenoproteina u *Chlamydomonas* je postignuto horizontalnim prijenosom gena. Postoje mnoge pretpostavke zašto biljke, uz neke određene porodice životinja, ne sadrže selenoproteine među kojima su: razlike između biljnih i životinjskih stanica te nedostatak elemenata za ugradnju selenocisteina. [14]

#### **4.4 Kvasci**

Kvasci su, zajedno sa biljkama, među jedinim eukariotima koji ne sintetiziraju selenoproteine.

Zbog kemijske sličnosti između selenija i sumpora, kvasci imaju mogućnosti rasta u okolišima koji su bogati selenijem i sposobni su ga unijeti i fiksirati ga. Unos i ugradnja selenija je povećana u okolišima siromašnim sumporom. Unosom selenija u obliku selenovodika, kvasci ga uglavnom ugrađuju u aminokiselinu metionina i manje u aminokiselinu cisteina. Zanimljivo je da selenometionin se dobiva metilacijom homoselenocisteina, dobiven iz aktivnog donora selenija, selenovodika. Nadalje, u prisutnosti kisika, selenometionin se može oksidirati u svoj aktivni oblik. Selenocistein u kvasaca se može dobiti transformacijom selenometionina. U kvasaca,

selenometionin je primarna aminokiselina koja nastaje ugradnjom selenija, a nastanak ove aminokiseline je nespecifičnom ugradnjom u metionin. [15]

Važna je napomena da kvasci sintetiziraju selenocistein i selenometionin samo u uvjetima niske koncentracije sumpora te visoke koncentracije selenija, a sinteza selenoproteina se uglavnom događa neselektivnim unosom selenometionina umjesto metionina. Ukoliko nije potrebno, kvasci neće sintetizirati selenoproteine.

Smatra se da kvasci, poput biljaka, ne sintetiziraju selenoproteina kao u sisavaca jer ne sadrže elemente potrebne za ugradnju selenocisteina [14].

Međutim, obzirom da su kvasci jednostavni eukarioti s relativno jednostavnim genomom i metabolizmom, mogu biti dobar eksperimentalni esej za identifikaciju novih selenoproteina i proučavanje selenoproteina čija je uloga nepoznata.

## **5 POVEZANOST SELENOPROTEINA I BOLESTI**

Selenij je jedan od mnogih mikroelemenata koji ima važan utjecaj na ljudsko zdravlje budući da selenoproteini sudjeluju u vrlo važnim procesima. Većina selenoproteina ovisi o količini selenija koja se dijetalno unosi, zbog čega je izrazito potrebno održavati koncentraciju selenija u organizmu kako bi se omogućilo selenoproteinima da obavljaju funkcije.

Međutim, ukoliko dođe do premalog ili prevelikog uzimanja selenija, može doći do teških posljedica poput toksičnosti ili razvijanja bolesti koje mogu dodatno naštetiti organizmu.

### **5.1 Bolesti uzrokovane povećanim unosom selenija**

Prekomjerni unos selenija može biti štetan za organizam obzirom da selenij ima svojstvo toksičnosti. Osim toksičnosti, prevelika koncentracija selenija može dovesti do trovanja i kronične toksičnosti selenijem zvana selenoza. Trovanje selenijem popraćeno je simptomima poput umora, povraćanja, promjena strukture noktiju, gubitak kose i oštećenje neurona. Velike koncentracije selenija mogu oštetiti organe, što smanjuje ili onemogućuje obavljanje njihove funkcije i potencijalno može dovesti do razvoja tumora. [7] Oštećenjem organa i njihovih staničnih organela dovodi do povećanog stvaranja reaktivnih kisikovih radikala što posljedično dodatno izaziva štetu organa obzirom da mnogi proteini, uključujući selenoproteine, ih ne mogu katalizirati u neškodljive oblike.

Prekomjerna količina selenija ne mora nužno dovesti do povećane sinteze ili funkcije selenoproteina. Za pravilnu funkciju selenoproteina u njihovoj zaštiti organizma od oksidativnog stresa i oštećenja neurona, potrebno je konzumirati selenij u odgovarajućem rasponu.

## **5.2 Bolesti uzrokovane smanjenim unosom selenija**

Manjak selenija i njegova unosa u organizam može drastično utjecati na sintezu selenoproteina. Obzirom da je većina selenoproteina, poput selenoproteina H, M i W, ovisna o koncentraciji unosa selenija, manjkom selenija u organizmu može posljedično dovesti do smanjenja njihove uloge u zaštiti organizma i povećanog rizika od stvaranja reaktivnih kisikovih radikala.

Također, manjak selenija u organizmu povezoao se s razvijanjem bolesti i poremećaja poput Kashin-Beckova bolest, kardiovaskularnih bolesti, bolesti gastrointestinalnog sustava, bolesti jetre, mozga te tumora i starenja. Upravo zato je potrebno regulirati unos selenija kako bi se preveniralo razvijanje navedenih bolesti, ali i drugih [2,4,6].

### **5.2.1 Kashin-Beckova bolest**

Kashin-Beckova bolest primarno zahvaća istočni dio azijskog kontinenta, zemlje poput Rusije i Kine, u kojima je tradicionalna hrana slabo bogata selenijem [6]. U navedenim zemljama, Kashin-Beckova bolest je endemska bolest kostiju u kojoj dolazi do deformacija u rukama, prstima, koljenima, laktovima, a može dovesti i do poremećaja u pokretima i patuljastog rasta [2]. Premda je selenij u manjim koncentracijama prisutan u vezivnom tkivu zglobova, potvrđeno je meta-analizama da tlo, voda i pšenica u zemljama u kojima je ova bolest endemska, sadrži niske koncentracije selenija u odnosu na ostale zemlje svijeta, što znači da je ova bolest direktno povezana s smanjenim unosom selenija [2]. Također, polimorfizam u genima za selenoproteine također može dovesti do povećanog rizika od razvijanja ove bolesti [2].

### **5.2.2 Kardiovaskularne bolesti**

U kardiovaskularne bolesti, manjak selenija je prvo bila povezana sa

Keshanovom bolešću, bolest karakterizirana otežanim pumpanjem krvi u sistemsku cirkulaciju, tzv. kardiomiopatijom i zastojem srca [2,6]. Keshanova bolest primarno zahvaća djecu dobnog raspona od 2 do 10 godina, u prosjeku malo više mušku djecu nego žensku [6]. Keshanova bolest prvi put je opisana u Kini 30-ih godina prošloga stoljeća. Potvrđeno je da na razvoj bolesti utječe manjak selenija, međutim smatra se kako drugi faktori poput virusa također mogu izazvati ovu bolesti [6].

Manjak selenija povezan je s raznim teškoćama u kardiovaskularnom sustavu te, osim Keshanove bolesti i kardiomiopatije, može izazvati zatajenje srca, infarkt miokarda, aterosklerozu i koronarna bolest srca [2]. Jedni od selenoproteina za koje je pokazano da su uključeni u razvoj kardiovaskularnih bolesti je Glutation peroksidaza 1. Glutation peroksidaza 1 je selenoprotein čija funkcija ovisi o koncentraciji selenija u organizmu te njegovim manjkom posljedično dolazi do smanjene ekspresije i funkcije ovoga proteina. U srcu, smanjena ekspresija glutacion peroksidaze 1 dovodi do povećanog oksidativnog stresa i time do umiranja miokarda [2].

### **5.2.3 Gastrointestinalne bolesti**

Smatra se da selenij i selenoproteini imaju važnu ulogu u smanjenju upale u gastrointestinalnom području. Budući da su neki selenoproteini poput selenoproteina I i R uključeni u aktivaciji imunskih stanica, smatra se da mogu potaknuti pojačanu proliferaciju i diferencijaciju pomagačkih T stanica (specifično Th17 stanica) u crijevima [2]. Upala je jedan od mnogih procesa koji mogu oštetiti epitelnu barijeru crijeva i time povećati rizik od razvijanja drugih bolesti, ali i povećati stvaranje reaktivnih kisikovih radikala. Suplementacijom selenijem kada je u manjim količinama u organizmu, može pomoći stanicama poput T stanicama i makrofagima, u povećanoj sintezi selenoproteina i održavanju epitelne barijere. [2]. Selenoprotein P pokazuje da ima najznačajniju ulogu u antioksidativnoj zaštiti crijeva u mnogih bolesti

poput ulcerozni kolitis, dok selenoproteinom W se može inhibirati pojačana proliferacija Th1 T stanica koji sudjeluju u poticanju upale [2].

#### **5.2.4 Bolesti jetre**

Bolest jetre koja je najviše povezana s manjkom selenija je Nealkoholna masna bolest jetre (eng. NAFLD) koja je popraćena pretilošću i/ili inzulinskom rezistencijom [2]. Plazmatski selenoprotein P ima najveći utjecaj u ovoj bolesti jer njegova koncentracija može biti povezana s rezistencijom inzulina. Jetra je glavni organ koji regulira selenij u organizmu, sintetizira selenoprotein P i distribuira ga do ostalih organa. Novija istraživanja pokazuju da, u svinja, povećana ekspresija mRNA za selenoproteina S dovodi do smanjenja nealkoholne bolesti jetre što sugerira da selenoprotein S ima moguću ulogu u zaštiti jetre. Osim ove bolesti, smanjenje unosa selenija može dovesti do povećanog stvaranja oksidativnog stresa u jetri i do oštećenja [2].

#### **5.2.5 Bolesti mozga**

Istraživanja pokazuju da selenoproteini prisutni u mozgu, poput selenoproteina M, imaju važnu ulogu u odvijanju normalnih i zaštitnih funkcija mozga te njihovim manjkom može dovesti do otežanih kognitivnih sposobnosti i do neuroloških bolesti [2]. Bolesti u kojima se vidjela bitnost selenoproteina uključuju Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest i Huntingtonova bolesti - bolesti u kojima dolazi do degradacije neurona [2]. Povećana ekspresija selenoproteina, primjerice selenoproteina M koji ima neuroprotektivnu ulogu, bi pomoglo u prevenciji navedenih bolesti. Povećana ekspresija glutacion peroksidaza bi onemogućila oksidaciju lipida u Huntingtonovoj bolesti [2]. Deficijencija selenija može povećati rizik u razvijanju migrena te suplementacija elementom bi pomogla sprječavanju rizika [2].

Selenoprotein P je primarni selenoprotein koji održava koncentraciju selenija u mozgu i time omogućuje normalnu funkciju glutation peroksidaza 1 i 4. Kako je glavna funkcija glutation peroksidaze kataliza hidroksi peroksida, zajedno sa vitaminom E, može imati značajnu antioksidativnu ulogu u zaštiti neurona i prevenciji Alzheimerove bolesti [2]. Osim glutation peroksidaza, u mozgu su prisutne i tioredoksin reduktaze koje smanjuju oksidativni stres i reguliraju redoks homeostazu [2].

### **5.2.6 Bolesti štitnjače**

Selenoproteini jodotironin dejodinaze su glavni enzimi koji kataliziraju sintezu glavnih hormona štitnjače, T3 i T4, te deficijencijom unosa selenija može uvelike otežati funkciju dejodinaza. Osim što manjka joda onemogućuje pravilnu sintezu hormona, manjak selenoproteina može povećati rizik nastanka bolesti tiroidne žlijezde poput Gravesove bolesti i Hashimotove bolesti [16]. Ukoliko stanice štitnjače nemaju dovoljno joda za stvaranje hormona, pod utjecajem TSH hormona pojačano stvaraju vodikov peroksid koji ima štetne učinke na stanice. Ukoliko stanice ne sadrže dovoljne količine selenija za sintezu glutation peroksidaza kao zaštitni mehanizam, može doći do još većeg oštećenja tiroidne žlijezde [16].

Suplementacijom selenija u pacijenata bi se mogao odgoditi razvoj nastanka bolest zato jer u Gravesovoj bolesti, uslijed povećane količine kisikovih radikala, dolazi do hipertireoze, tj. povećanog stvaranja T3 i T4 hormona. Postoji poveznica o manjka selenija u pacijenata koji boluju od Hashimotove bolesti, pogotovo u zemljama poput Turske čija hrana nije bogata selenijem, iako je bogata jodom. [16]

### **5.2.7 Tumor**

Razne studije nastoje pokazati povezanost između selenoproteina i



razvoja tumora. Selenoproteini sudjeluju u regulaciji, proliferaciji, aktivaciji i izvršnih funkcija stanica imunskog sustava te na taj način mogu sudjelovati u procesu nastanka ili progresiji tumorskih stanica. Selenoproteini I,R,S direktno su povezani s regulacijom i aktivacijom stanica imunskog sustava, ponajviše T stanica, te manjkom selenija može dovesti po slabije aktivacije i proliferacije T stanica koje pružaju glavni mehanizam obrane. Također, selenoproteini koji su indirektno povezani s aktivacijom imunskog sustava, poput glutation peroksidaza, također mogu imati važnu ulogu u razvoju tumora ukoliko nedovoljna količina selenija u tijelu [2,9]. Deficijencija u seleniju, može pospješiti nastanak raka pluća, štitnjače i prostate [6].

Istraživanja pokazuju da tumorske stanice također mogu povećano eksprimirati gene za selenoproteine u svrhu progresije rasta tumora. Normalne stanice koje postanu tumorske pojačano eksprimiraju selenoproteine kako bi ih selenoproteini zaštitili od oksidativnog stresa stanica imunskog sustava [5]. Primjer se može vidjeti na selenoproteinu H kojeg sintetiziraju tumorska tkiva i slabo diferencirana tkiva u svrhu promocije stanice proliferacije i poticanje stanica u S fazu staničnog ciklusa [9]. Glutathion peroksidaze 2 su pokazale paradoks u poticanju razvoja raka, ali i u zaštiti od raka [3]. Naime, one su ponajviše eksprimirane u gastrointestinalnom traktu i pritom pronađene u većini gastrointestinalnih tumora, međutim antioksidativnom funkcijom u katalizi vodikova peroksida pružaju bitnu zaštitu koju tumori iskorištavaju [3].

### **5.2.8 Starenje**

Definicija starenja je nakupljanje staničnih i tkivnih ostataka i oštećenja kao odgovor na stres povezan s načinom života [6]. Mnoge teorije tvrde kako je nastajanje reaktivnih kisikovih tvari rezultat starenja obzirom da oštećuju stanice i dovode do nakupljanja njihova oštećenja. Nakupljanje oštećenja dovodi do smanjenja ili gubitka funkcije određenih tkiva i/ili organa što ljude

čini podložnijima patogenima i njihovim bolestima, što u konačnici dovodi do smrti [9]. Moguće je da se manjkom selenija pospješuje stvaranje reaktivnih radikala što naposljetku potiče starenje. Smatra se kako selenij ima mogućnost modelirati brzinu kojom nastaju oštećenja obzirom na primarnu ulogu selenoproteina. Interesantno, selenij u obliku selenometionina je najbolje pokazao sposobnost smanjenja oštećenja stanice te može štiti i potaknuti popravak DNA, što je dokazano in vitro testovima na fibroblastima [6].

### **5.3 Hrana bogata selenijem**

S obzirom na različitosti uloga selenoproteina, neosporno je da selenij postaje bitan mikroelement koji ima veliki utjecaj na ljudsko zdravlje. Kako se razvija tehnologija za unapređenje ljudskog života i zdravlja, selenij postaje izrazito bitan u antioksidativnoj zaštiti stresa kojem su ljudi svakodnevno izloženi.

Primaran i najbolji način za održavanje razine selenija u tijelu, i pritom održavanje koncentracije selenoproteina, je adekvatno konzumiranje hrane bogate selenijem poput mesa, jaja i mlijeka te konzumacijom bilja, poput brokule, i njihovih plodova, poput kivija. Konzumiranjem navedenih namirnica pospješuje antioksidativno djelovanje selenoproteina, ali i drugih enzima u ljudskome tijelu [2].

## Diskusija

Značaj selenija i selenoproteina može se sažeti u nekoliko bitnih činjenica:

Selenij se u proteine može ugraditi u obliku dviju aminokiselina; selenometionin i selenocistein. Selenometionin nastaje nespecifičnom ugradnjom selenija umjesto sumpora u aminokiselinu metionina te se može nespecifično supstituirati umjesto metionina u primarnoj strukturi proteina. Selenocistein zahtjeva posebne stanične uvjete za ugradnju umjesto aminokiseline cisteina, među kojima su STOP kodon UGA, vlastita tRNA i mRNA molekula te kofaktori. Obzirom na navedene uvjete, selenocistein se smatra 21. aminokiselinom. Među dvije aminokiseline, selenocistein se više koristi u živom svijetu, od čovjeka do bakterija i arheja. Biljke ne sintetiziraju selenoproteine, s malim iznimkama, a proces ugradnje selenocisteina u arheja značajno se poklapa s procesom ugradnje u eukariota.

Selenoproteini su proteini koji u svom aktivnom mjestu sadrže aminokiselinu selenocisteina. Glavna uloga selenoproteina obuhvaća održavanje homeostaze oksidativnog i antioksidativnog stresa, međutim, oni sudjeluju i u drugim značajnim fiziološkim reakcijama poput metabolizma hormona štitnjače, regulacije imunskog sustava i sklapanju proteina, ali i mnogih drugih. Primarna podjela selenoproteina temelji se na položaju selenocisteinskog ostatka u primarnoj strukturi, a u njih se mogu svrstati glutation peroksidaze, tioredoksin reduktaze, jodotironin dejodinaze te drugi. Ostali selenoproteini u svojem imenu sadrže slova abecede obzirom da se ne mogu svrstati u zajedničku kategoriju zbog međusobne strukturne i funkcionalne razlike.

Koncentracija selenoproteina uvelike ovisi o koncentraciji selenija u organizmu. Većina selenoproteina pri deficijenciji selenija ne mogu obavljati svoju primarnu funkciju zbog čega postoji opasnost od razvijanja različitih

oblika bolesti i povećanog stvaranja štetnih kisikovih radikala. Prekomjerni unos selenija može izazvati trovanje elementom.

Postoje mnoge teorije zbog kojih određeni organizmi koriste selenij umjesto sumpora. Među njima su niža konstanta disocijacije u organskim spojevima koji sadrže selenij, niži red reakcije te veća stabilnost od disulfidnih veza u proteina ukoliko je selenij barem jedan od elemenata u vezi.

## Zaključak

Neosporno je da je selenij veoma važan element u živome svijetu. Premda se u ljudskom organizmu pojavljuje u malim količinama, nezanemariva je činjenica da ima značajan utjecaj u obliku selenoproteina. Selenij se u proteine može ugraditi u obliku dviju aminokiselina; selenometionin i selenocistein. Selenoproteini su proteini koji u svome aktivnom mjestu sadrže aminokiselinu selenocisteina. Njihova glavna uloga obuhvaća održavanje homeostaze oksidativnog i antioksidativnog stresa, međutim, sudjeluju i u drugim značajnim reakcijama poput metabolizma hormona štitnjače, regulacije imunskog sustava i sklapanju proteina i mnogih drugih. Iako je fokus rada temeljen na važnosti selenocisteina, selenometitonin se također može smatrati važnim aminokiselinskim oblikom selenija, obzirom da glavna aminokiselina koju koriste drugi eukarioti poput kvasca, te pokazuje značajni potencijal u smanjenju oštećenja DNA i stanice zbog čega bi se mogao u budućnosti češće koristiti.

Selenoproteini su nezamjenjivi proteini u čovjeku. Svojom funkcijom omogućuju obavljanje raznih fizioloških procesa zbog čega je izrazito bitno konzumiranje odgovarajuće koncentracije selenija. Bez odgovarajuće funkcije selenoproteina, vrlo lako može doći do razvoja teških i kroničnih bolesti. Važnost selenija i selenoproteina također se uviđa u bolestima, poput neurodegenerativnih u kojima selenoproteini imaju potencijala u ublažavanju simptoma ili u usporavanju razvoja bolesti. Međutim, koncentracija unesenog selenija ne smije prijeći određene granice jer postoji mogućnost trovanja selenijem koji je prirodno toksičan.

## Literatura:

Znanstveni članci:

[1] Schmidt RL, Simonović M. Synthesis and decoding of selenocysteine and human health. *Croat Med J.* 2012 Dec;53(6):535-50. doi: 10.3325/cmj.2012.53.535. PMID: 23275319; PMCID: PMC3541580.

[2] Kang, D., Lee, J., Wu, C. et al. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Exp Mol Med* 52, 1198–1208 (2020). <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0408-y>

[3] Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2014 Jul;94(3):739-77. doi: 10.1152/physrev.00039.2013. PMID: 24987004; PMCID: PMC4101630.

[4] Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y. The Role and Mechanism of Essential Selenoproteins for Homeostasis. *Antioxidants (Basel).* 2022 May 15;11(5):973. doi: 10.3390/antiox11050973. PMID: 35624837; PMCID: PMC9138076.

[5] Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem.* 2009 Jan 9;284(2):723-7. doi: 10.1074/jbc.R800045200. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757362.

[6] Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci.* 2014;15(6):598-607. doi: 10.2174/1389203715666140608151134. Erratum in: *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19(7):725. PMID: 24910086.

[7] Gelen V, Kara A and Kükürt A (2023) Synthesis and Types of Selenoproteins and Their Role in Regulating Inflammation and ER Stress Signaling Pathways: Overview. *Selenium and Human Health.* IntechOpen. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.111633>.

[8] Serrão VHB and Scortecci JF (2020) Why Selenocysteine Is Unique? *Front. Mol. Biosci.* 7:2. doi: 10.3389/fmolb.2020.0000

[9] Dogaru, Carmen Beatrice, Corina Muscurel, Carmen Duță, and Irina Stoian. 2023. "“Alphabet” Selenoproteins: Their Characteristics and Physiological Roles" *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 21: 15992. <https://doi.org/10.3390/ijms242115992>

[10] Nauser T, Steinmann D, Koppenol WH. Why do proteins use selenocysteine instead of cysteine? *Amino Acids.* 2012 Jan;42(1):39-44. doi: 10.1007/s00726-010-0602-7. Epub 2010 May 13. PMID: 20461421

[12] Sumner SE, Markley RL, Kirimanjeswara GS. Role of Selenoproteins in Bacterial Pathogenesis. *Biol Trace Elem Res.* 2019 Nov;192(1):69-82. doi: 10.1007/s12011-019-01877-2. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31489516; PMCID: PMC6801102.

[13] Charles B. Foster, Selenoproteins and the Metabolic Features of the Archaeal Ancestor of Eukaryotes, *Molecular Biology and Evolution*, Volume 22, Issue 3, March 2005, Pages 383–386, <https://doi.org/10.1093/molbev/msi007>

[14] Novoselov SV, Rao M, Onoshko NV, Zhi H, Kryukov GV, Xiang Y, Weeks DP, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins and selenocysteine insertion system in the model plant cell system, *Chlamydomonas reinhardtii*. *EMBO J.* 2002 Jul 15;21(14):3681-93. doi: 10.1093/emboj/cdf372. PMID: 12110581; PMCID: PMC126117

[15] Kieliszek M, Błażej S, Gientka I, Bzducha-Wróbel A. Accumulation and metabolism of selenium by yeast cells. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015 Jul;99(13):5373-82. doi: 10.1007/s00253-015-6650-x. Epub 2015 May 24. PMID: 26003453; PMCID: PMC4464373.

[16] Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 24;14:1133000. doi: 10.3389/fendo.2023.1133000. PMID: 37033262; PMCID: PMC10080082.

Web stranice:

[11] "Thiols and Sulfides." *Chemistry LibreTexts*, 18 May 2015, [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Organic\\_Chemistry\)/Thiols\\_and\\_Sulfides/Thiols\\_and\\_Sulfides](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Thiols_and_Sulfides/Thiols_and_Sulfides)

Izvori slika:

Slika 1. Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y. The Role and Mechanism of Essential Selenoproteins for Homeostasis. *Antioxidants (Basel)*. 2022 May 15;11(5):973. doi: 10.3390/antiox11050973. PMID: 35624837; PMCID: PMC9138076.

Slika 2. Schmidt RL, Simonović M. Synthesis and decoding of selenocysteine and human health. *Croat Med J*. 2012 Dec;53(6):535-50. doi: 10.3325/cmj.2012.53.535. PMID: 23275319; PMCID: PMC3541580.)

Slika 3. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*. 2014 Jul;94(3):739-77. doi: 10.1152/physrev.00039.2013. PMID: 24987004; PMCID: PMC4101630.

Slika 4. Dogaru, Carmen Beatrice, Corina Muscurel, Carmen Duță, and Irina Stoian. 2023. "'Alphabet' Selenoproteins: Their Characteristics and Physiological Roles" *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 21:



15992. <https://doi.org/10.3390/ijms242115992>)

Slika 5. Kang, D., Lee, J., Wu, C. et al. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Exp Mol Med* 52, 1198–1208 (2020). <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0408-y>

Izvor tablica:

Tablica 1. Izradila autorica

## Životopis

### Osobne informacije

---

Ime i prezime; Andrea Kraus  
Spol; Ženski  
Datum rođenja; 24.8.2002.  
Državljanstvo; Republika Hrvatska  
Adresa; Tićarnica 4, Čavle  
Mail; andrea.kraus@student.uniri.hr

### Radno iskustvo

---

Sudjelovanje na izborima Općine Čavle  
Stipendijsko volontiranje  
Trgovina Krk i Radnik Opatija (studentska ispomoć)  
Konzum (studentska ispomoć na odjelu za voće i povrće)  
Biljna ljekarna Galena (studentska ispomoć)

### Obrazovanje

---

2021. - danas	Fakultet Biotehnologije i istraživanja lijekova
2017. - 2021.	Prva riječka hrvatska gimnazija u Rijeci; Jezični smjer
2008. - 2017.	Osnovna škola Čavle

### Materinski jezik

---

Hrvatski

### Ostali jezici

---

	Razumijevanje		Govor		Pisanje
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
Engleski	C1	C1	C1	B2	B2
Njemački	A2	A2	A2	A1	B1
Španjolski	A1	A1	A1	A1	A1
Korejski	A2	A2	A2	A2	A2

Stupnjevi: A1/2: Početnik - B1/2: Samostalni korisnik - C1/2 Iskusni korisnik (Zajednički europski referentni okvir za jezike)

## Komunikacijske vještine

---

Komunikacijske vještice najviše stečene prilikom interakcije s ostalim kolegama na fakultetu. Razvijene komunikacijske vještine tijekom rada na općinskim izborima i kratkoročnom stipendistom volontiranju. Također razvijene komunikacijske vještine prilikom timskog rada u trgovini te u kontaktu s kupcima. Govorim dva jezika.

## Poslovne vještine

---

Organizacija, točnost, savjesnost, odgovornost i temeljitost u obavljanju zadaća, vještina i sposobnost rada u timu, vještina preuzimanja odgovornosti i podjele rada, upotreba informatičko-komunikacijskih tehnologija.

## Računalne vještine

---

Vješto baratanje Microsoft Office™ alatima (osobito Word™ i PowerPoint™ te Excel™). Vješto baratanje društvenim mrežama (poput Instagram) te pretraživanje i istraživanje (stručnih) podataka. Vješto baratanje programima poput Sony Vegas Pro 15.

## Digitalna kompetencija

---

Samoprocjena				
Obrada informacija	Komunikacija	Stvaranje sadržaja	Sigurnost	Rješavanje problema
Samostalni korisnik	Samostalni korisnik	Iskusni korisnik	Iskusni korisnik	Samostalni korisnik

Stupnjevi: Temeljni korisnik - Samostalni korisnik - Iskusni korisnik

Informacijsko-komunikacijske tehnologije - tablica za samoprocjenu

## Ostale vještine

---

Položen vozački ispit B kategorije