مجله دانشکده پزشکی تهران
شماره هشتم ـ اردیبهشت ماه ۲۵۳۷ ـ صفحه ۲۱۳

نقش سلنیوم از نظر زیست‌شناسی

دکتر حسن عسگری شیرازی دکتر علی‌اکبر خدادوست

مقدمه:

سلنیوم سی و چهارمین عنصر جدول تناوبی عنصرها (جدول مندلیف) میباشد. وزن اتمی آن ۷۸/۹۶ است. این عنصر دارای شش ایزوتوپ پایدار میباشد که‌عبارتند از سلینوم‌های ۷۴، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۸۰ و ۸۲، فراوان‌ترین این‌ایزوتوپها سلنیوم ۸۰ میباشد که ۴۹/۸۲درصدکل‌سلنیوم موجود درزمین راتشکیل میدهد. یک‌ده میلیونیم از سنگ کوههایی آتشفشان از سلنیوم تشکیل یافته است. این عنصر بصورت آزاد در مکزیکو و کالیفرنیا (آمریکا) وژاپن وبصورت ترکیب سلنیوم (Selenide) در اروپا و آرژانتین‌ومکزیکو دیده میشود موارد استعمال آن در صنعت‌ساختن پیلهای فوتوولتائیک Photo-Voltaic است زیرا قابلیت هدایت الکتریکی این‌عنصرتقریبامتناسب باجذرشدت نوری که بر آن می‌تابد تغییر میکند مثلا قابلیت هدایت سلنیوم خاکستری‌یا فلزی درنورتقریبا ۱۰۰۰ برابر قابلیت هدایت آن‌در تاریکی است سلنیوم را برای ولکانیزه کردن لاستیک‌ها و ساختن شیشه‌های قرمزرنگ ویکسوکننده‌های جریان متناوب‌وهمچنین درتهیهٔ کاتالیزورهای‌مخصوص‌مولکولهای‌بزرگ‌هیدروکربورهای نفت بکار می‌برند. سلنیوم گاهی در خاکهای جلگه‌ها وجود داشته و اگر توسط‌گیاهان بمقدار زیاد جذب شود باعث مسمومیت دامهائی میگردد که باآن‌ها تغذیه میکنند.

سابقاعنصرسلنیوم‌رافقط‌ازلحاظ‌آثارسمیش می‌شناختند و اهمیت آن مانند اهمیت سایر عناصری که بمقدار بسیار جزئی مورد احتیاج بدن بودند (الیگوالمانها) مجهول‌بود. ولی امروز دانسته شده است که سلنیوم نیز مانند بسیاری از الیگوالمانهای دیگر برای ادارهٔ سوخت و ساز بدن انسان و موجودات ذره‌بینی نهایت لزوم را دارد. البته نباید ازنظر دور داشت که راجع به خواص‌این عنصر از نظر زیست‌شناسی دربعضی ازموارد غلو شده است بعضی از اثراتی که به‌سلنیوم نسبت داده شده است از قبیل جلوگیری از بروز بعضی از سرطانها، افزایش باروری، بهبود حافظه، ایجاد مقاومت بیشتر در برابر عفونت‌ها تنها مستند به اطلاعات‌آماری‌است که موثق بودن آنها کاملا به اثبات نرسیده است وپژوهشهای آینده صحت وسقم‌آنها را روشن خواهدنمود برعکس مواردی ازکمبودسلنیوم درحیوانات‌باعلائم بالینی‌خاص بخودمشاهده شده است و با تجویز عنصر مزبور علائم مزبور تخفیف یافته و یا بکلی برطرف گردیده است بنابراین در اینگونه موارد می‌توان نقش بیولوژیکی سلنیوم را کاملا محقق دانست برای روشن شدن موضوع چند مورد را در حیوانات ذکر مینمائیم:

۱ـ موشهائیکه دراثر رژیم غذائی فاقدسلنیوم دچار

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

نکروزکبدی‌میشوندباتجویزترکیبات سلنیوم‌بهبودی می‌یابند. این موضوع بوسیله پژوهشگران انستیتوی بهداشت‌ملی امریکا (۱) به اثبات رسیده است.

۲ـ گروه دیگری از پژوهشگران در لدرلی Lederlie (۲) نشان داده‌اند که تجویز سلنیوم مرغهای خانگی را از استعدادابتلای به‌دفع ترشحات‌زیاد (بیماری Exudative diathesis) محافظت مینماید.

۳ـ مطالعات گروههای مختلف دانشمندان علوم تغذیه حیوانات‌درایالت ارگون (Oregon) (۳) آمریکا وهمچنین در زلاند نو (۴) نشان داد که بیماری عضله سفید White Muscle disease که نوعی بیماری دیستروفی عضلانی است ومخصوصا درحیوانات جوان کشنده است بوسیله‌افزودن عنصرسلینم بقوای حیوانات‌قابل پیشگیری است. علاوه‌براین معلوم شده است در مناطقی که وقوع این بیماری‌دربین‌دامها زیاد است محتوای سلنیوم خاک بسیار کم است.

باوجودیکه اهمیت‌بیولوژیکی سلنیوم بامطالعاتی‌که‌فوقا ذکر شد در مورد حیوانات عالی (پستانداران) تا حدودی باثبات رسیده بود. درمورد اهمیت عمضر مزبور در زیست ـ شناسی موجودات‌ذره‌بینی (باکتریها) مطالبات زیادی بعمل نیامد و توجهی بدان شد و حتی نخستین مشاهدات درمورد باکتریها که نشان داد عنصر سلنیوم برای فعالیت بیولوژیکی آنزیم ویژهٔ باکتریها بنام فرمات‌دئیدوژناز Formate dehydrogenase یک عامل اصلی بشمار میرود (۵) جلب توجه ننمود. بدبختانه همین امرسبب شد که به اهمیت ونقش عنصرسلنیوم دیرتر پی برده‌شود. زیرا چون موجودات زندهٔ ذره‌بینی نماینده‌ساده‌ترین‌شکل زیست‌شناسی‌میباشند. اصول علم مزبور را در آنها بمراتب بهتر و زودتراز حیوانات عالی می‌توان تحقیق نمودوتعمیم داد. بهرحال، چند سال بعدلزوم عنصرسلنیوم برای‌سنتزحیاتی انزیم فرمات‌دئیدوژناز در مورد کلی باسیل (E. Coli) بوسیله پژوهشگران‌در آزمایشهای دیگر باثبات رسیده علاوه براین نشانداده شد که سلنیوم‌رادیواکتیو دردرون پروتئین‌آنزیم فوق‌الذکر استقرار می‌یابد. بنابراین آشکار شد که حداقل یکی از نقشهای بیوشیمیائی‌سلنیوم‌وجودش‌بعنوان‌یک‌جزءاصلی‌درپروتئین‌های کاتالیست است. بلافاصله بعداز کشف فوق نشان داده شد که آنزیم دیگری بنام گلوتاتیون پراکسیداز Glutathione Peroxidase یک پروتئین سلنیوم‌داراست. قبلا این آنزیم را از گلبولهای قرمز پستانداران و بافت‌های‌مختلفه دیگر جدا کرده بودند و ثابت شده بود که‌عامل‌دفاعی مهمی در جلوگیری از بروز آسیب به غشاء سلولی است‌که در اثر آب اکسیژنه و سایر پراکسیدازها ایجاد میشود.

هنگامی که پژوهشگران در دانشگاه ویسکانسین (۶) (امریکا) حیوانات مبتلا به‌کمبود سلنیوم رامورد مطالعه قرار دادند، مشاهده نمودند که یکی از علائم کمبود این عنصر شکنندگی زیاد غشاء گلبولهای قرمز است‌وبعدادراندک‌زمانی آنزیم خاصی که کمبود آن باعث ایجاد ضایعه مزبورمیشد شناخته شد. بعدا ثابت کردند که گلبولهای قرمز حیوانات دچار کمبود سلنیوم حاوی تمام آنزیمهای لازم برای احیاء گلوتاتیون می‌باشند مگر آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز. آنزیم اخیرالذکر گلوتاتیون احیاء شده را بعنوان دهندهٔ الکترن برای احیاء پراکسیدازها بکار میبرد. آنزیم مزبور یا اصلا در گلبولهای قرمز وجود نداشت و یا مقدار آن بسیار اندک‌بود.

نقش‌عنصرسلنیوم درسنتزگلوتاتیون‌پراکسیدازبدینوسیله تأیید شد که‌قبلا به حیوانات سلنیوم رادیواکتیو (Se ۷۵) تزریق کردند بعدا گلوبتاتیون پراکسیداز را از گلبولهای‌قرمز حیوانات مزبور مجزا کرده و مشاهده کردند که حاوی Se ۷۵ میباشد و سلنیوم رادیواکتیو در تمام طول تصفیه آنزیم همراه پروتئین وجود داشت.

گروهی دیگر از پژوهشگران (۷) از طریق‌تجزیه‌بوسیلهٔ فعال کردن بانوترنها (Neutron Activation Analysis) نشان دادندکه‌گلوتاتیون پراکسیداز متبلور محتوی سلینم می‌باشد.

هر دودسته از پژوهشگران نشان دادند که یک ملکول گرم‌ازآنزیم فوق (باوزن مولکولی ۸۴۰۰۰) دارای ۴ اتمگرم سلنیوم‌میباشد. مع‌الوصف باوجود کوششهای زیادی که بعمل آمده است تاکنون شکل شیمیائی سلنیوم در این آنزیم ونقش دقیق آن در عمل کاتالیزوری آنزیم مزبور شناخته نشده‌است تنها حدس زده میشود که امکان دارد ظرفیت عنصر سلنیوم حین فعل و انفعالات تغییر نماید اگر این حدس درست باشد محتملا سلنیوم بطورمستقیم درواکنش زوج اکسیداسیون‌واحیاء که درآن گلوتایتون اکسید شده و پراکسید احیاء میشود شرکت مینمایند (بجدول زیر رجوع شود).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

جدول شماره ۱

آنزیمهای‌محتوی‌سلنیوم و واکنش‌هائی‌که‌عمل کاتالیزور را در آنها انجام میدهند.

نام آنزیم	واکنش کاتالیز شده
۱ــ فرمات‌دئیدروژناز	$HCOOH+A \rightarrow A.H^2+CO^2$
۲ــ گلوتاتیون‌پراکسیداز	$2GSH+H^2O^2 \rightarrow GSSG+2H^2O$
۳ــ گلیسین ردوکتاز	$CH^2-COOH+R(SH)^2+Pi+ADP \rightarrow {}^1NH^2 CH^3COOH+NH^3+R\begin{matrix}S\\ \vert \\ S\end{matrix}+ATP$
۴ــ مولکول کوچک سلنوپروتئین عضله*	شناخته نشده است

* پروتئینی بوزن مولکولی ۱۰۰۰۰ دالتون که درعضله قلب و عضلات نیمه وتری Semi tendinosus حیوانات دچار بیماری عضله سفید حاصل از کمبود سلنیوم‌وجودندارد

درواکنش‌های‌فوق GSH و GSSG به‌ترتیب گلوتاتیون احیاء شده و اکسید شده می‌باشند.

گلوتاتیون‌پراکسیدازبمقدارزیاددریافت‌های‌پستانداران توزیع شده است و کبد یکی از غنی‌ترین منابع آن میباشد. در کبد انسان و موش سفید سالم. آنزیم محتوی سلنیوم در حدود ۲۵ درصد پروتئین‌های محلول عضو مزبور را تشکیل میدهد. تحقیقات جدید نشان داده است که در کبدآنزیم گلوتاتیون پراکسیدازی بدون سلنیم وجود دارد که برروی پراکسیدهای آلی مختلفه تأثیر دارد ولی بر روی آب‌اکسیژنه اثرنمیکند. دراین باره مشاهداتی بعمل آمده است‌بقرارزیر:

گلوتاتیون S ترانسفراز B هموژن‌که بنام لیگاندین Ligandin معروف است فعالیتی‌مشابه با فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز دارد.

با اینهمه فعالیت مخصوص این انزیم وقتیکه ماده‌کومن هیدرو پراکسید (Cumene Hydroperoxide) را تحت تأثیر قرار میدهد تنها ۵ تا ده درصدفعالیت‌گلوتاتیون پراکسیداز حاوی سلنیوم است. این نوع گلوتاتیون فقط ۵% پروتئین‌های محلول‌کبد رادر مورد انسان و موش سفیدتشکیل میدهند بنابراین این آنزیم در تجزیه پراکسیدهای آلی‌در کبد بویژه در حیوانات دچار کمبود سلنیوم نقش سهمی را بعهده دارد. حتی باوجود یک آب اکسیژنه را نمیتواند احیاء نماید. برعکس گلویتاتیون S- ترانسفراز B ترانسفراز Aتنها بعنوان پراکسیداز دارای فعالیت بسیار اندک است.

سنتز آنزیمهای سلنیوم‌دار بوسیلهٔ باکتریها:

دو آنزیم سلنیوم‌دار مربوط‌به باکتریها که تا امروز شناسائی شده است می‌توانند واکنش‌های زوج اکسیداسیون و احیاء را کاتالیز نمایند (۸). این دوآنزیم عبارتند ازفرمات دئیدرژناز Formate dehydrogenase وگلیسین ردوکتاز Glyline Reductase و واکنش‌هائی که بوسیلهٔ آنها کاتالیز میشود درجدول شماره ۱ نشان داده شده است.

آنزیم فرمات دئیدرژناز در تمام موجودات زنده اعم از گیاهان و حیوانات و باکتریها وجود دارد ولی این‌انزیم بمحض اینکه در معرض اکسیژن قرار گیرد، بسرعت فعالیت خود را از دست میدهد بنابراین عدهٔ قلیلی از آنها را می‌توان بطور کاملا خالص بدست آورد. حتی مشخصات‌کامل این عده قلیل نیزبطور کامل تعیین نشده است. درحال‌حاضر شکل انزیمهای وابسته به سلنیوم وهمچنین طرز توزیع‌آنهادر طبیعت کاملا شناخته نشده است. تاکنون توانسته‌اند فرمات دئیدرژنازهای وابسته بسلنیوم رادرکولی‌باسیل (E. Coli)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

وانواع مختلف باکتریهای غیرهوازی ازنوع کلستریدیوم (ازقبیل C. Sticklandii, Clostridium thermoaceticum (C. Lentoputrescens, C. Formicoaceticum

ودرموجودات ذره‌بینی مولدگارمتان بنام Methanococcus Vannielii بیابند.

فقدان ظاهری فرمات دئیدرژناز وابسته به سلنیوم در بعضی از موجودات ذره‌بینی بدین علت است که موجودات مزبور در محیطهای کشت غنی که برای رشد سلولی بکار میروند وفاقد سلنیوم هستند نمو مینماید. بدینگونه محیط‌ها بایستی بمقدار ۰/۱ تا ۱ میکرومول سلنیوم بشکل سلنیت یا مایع دیگر سلنیوم اضافه نمود تا بتوان مقدار قابل ملاحظه‌ای فرمات دئیدرژناز بدست آورد. محیطهای کشت با حداقل اجزاء که برای تهیه آنها از آب مقطر استفاده میشود متحملا دارای کمبود سلنیوم می‌باشند. حتی در مواردی که سلنیوم بقدر کافی در محیط کشت برای سنتز آنزیم وجود دارد. عدم کشف فعالیت آنزیمی بعلت آنست که هنگام جمع‌آوری سلولها بعلت قرارگرفتن در معرض اکسیژن فعالیت آنزیم بسرعت نقصان می‌یابد از دست رفتن فعالیت بعلت اکسیژن ممکن است مسئله دشواری را بوجود آورد بویژه هنگامی که با استفاده از سانتریفوژ در شرایط عادی آزمایشگاهی دستجات کوچک باکتریها را جدا میسازند. مثلا اگر کشت شامل سلولهای باکتری C-Sticklandii در بطریهای ۵۰۰ میلی لیتری که با هوا ارتباط دارند سانتریفوژ نمائیم سلولهای رسوب‌کرده بندرت فعالیت فرمات دئیدرژناز رانشان میدهند حتی اگر آنها را درتامپونهای بدون اکسیژن که بآنها مقداری تیول اضافه کرده‌ایم بحالت تعلیق درآوریم. برعکس اگر باکتریهای نامبرده را از محیط‌های کشت مشابهی که در محیط از رشد نموده‌اند جمع آوری نمائیم فعالیت آنزیمی فرمات دئیدرژناز در آنها زیاد است. اگر باکتریهای مزبور را در مجاورت ترکیبات سلنیوم که با Se ۷۵ نشاندار شده است در تحت شرائط واحد رشد دهیم جزء فرمات دئیدرژناز هردوی این محیط‌ها رادیواکتیو میباشد نهایت فعالیت کاتالیتیک آنزیم مزبور موقعی محفوظ خواهد ماند که آنرا در پناه اکسیژن نگهداریم. فعالیت فرمات دئیدرژناز سایر باکتریهای بی‌هوازی چه بصورت عصاره میکربی و چه در باکتری سالم نسبت به اکسیژن بسیار حساس است.

چون نمو بسیاری از باکتریها بستگی به قدرت آنان برای تولید فرمات دئیدرژناز فعال ندارد دراین نوع موارد نمیتوان گفت که محصول سلولی حاصله از کشت اینگونه باکتریها نشانه فعالیت فرمات دئیدرژناز یا مقدار سلینم موجود در محیط کشت است مثلا نمو E. Coli و C. Thermoaceticum در محیط‌هائی که ماده تخمیرپذیر آنها گلوکز است با افزایش سلنیوم به محیط کشت بطور قابل ملاحظه‌ای تحت تأثیر قرار نمیگیرد در صورتیکه میدانیم تولید فرمات دئیدرژنازی که از لحاظ کاتالیزور بودن فعال است موقعی انجام میشود که مقدار کافی سلنیوم در محیط موجود باشد. باکتریهائی که باعث تخمیر اسیدهای آمینه میشوند مانند C. Sticklandii و C. Lentoputrescens که بطور وفور در محیط‌های کمپلکس شامل عصاره مخمر آب‌جو و مخلوطی از پپتیدها و اسیدهای آمینه نمو مینمایند نیز از ایجاد مقادیر قابل توجه فرمات دئیدرژناز یا گلیسین ردوکتاز امتناع میورزند مگر اینکه محیطهای مزبور را با افزایش ۰/۵ تا ۱ میکرومول سلنیوم تقویت نمائیم.

با در نظر گرفتن اینکه مقادیر بسیار جزئی سلنیوم که بعنوان آلوده کننده معمولا در اجزاء مختلفه محیطهای کشتی وجود دارد برای تولید یک سلنوپروتئین عمده که با غلظت بسیار کم مورد احتیاج سلولهاست کافی است این سئوال پیش میاید که ممکن است باکتریهای مزبور سلنوآنزیمهای دیگری را که برای رشد آنها از اهمیت بیشتری برخوردارند تولید نمایند. پاسخ این سئوال هنوز نامعلوم است زیرا برای رسیدن باین پاسخ لازم است آزمایشهائی انجام گیرد که در آنها مواد شیمیائی کاملا خالص و تصفیه شده برای تهیه محیطهای کشت بکار رود. درباره توانائی موجودات ذربینی نسبت به کاربرد اشکال مختلفه شیمیائی سلنیوم اطلاعات بسیار اندک ومحدودی در دست است. ترکیبات دیگری علاوه بر سلنیت‌ها که بعنوان منابع سلنیوم سهل‌الحصول در مورد باکتریهای C. Sticklandii بکار میرود عبارتند از: سلنات‌ها وسلنوسیستئین و یک ترکیب آمفوتریک ناشناس که از محیط کشت باکتریهای مزبور مجزا شده است. کاربرد سلنات‌ها بوسیله C. Sticklandii و همچنین M. Vannielii محتملا نیاز به جذب تابع انرژی و دستگاههای فعال‌کننده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

مشابه با دستگاههائی که با سولفاتها واکنش مینمایند دارد. ولی سلنیت‌ها را بسادگی میتوان با ایجاد واکنش با مقدار زیادی از تیولهائی که به محیط کشت اضافه نموده‌اند احیاء نموده و به سلنید (H^2Se) تبدیل نمود. پاسخ باین سئوال که آیا عمل احیاء بوسیله آنزیم احیاء کننده سلنیت نیزهمراه باواکنش فوق‌الذکر نیز صورت میگیرد معلوم نیست. سلنوآمینواسیدها مانند سلنوسیستئین وسلنومتیونین بوسیله عده‌ای از باکتریها بکار میروند. ولی این مواد کمتر بعنوان منبع سلنیوم مؤثر میباشند. جزء سلنوپروتئین **گلسین‌ردوکتاز** همانند جزء مربوط به **فرمات‌دئیدرژناز** تنها وقتی‌بمقدارکافی تولید میشود که غلظت سلنیوم در محیط در حدود ۰/۱ تا ۱ میکرومول باشد.

در شرائطی که در حدود ۳ گرم (وزن مرطوب) از سلولهای C.Sticklandii در هر لیترازمحیط تولید میشود مقدارکافی‌سلنیوم‌لازم برای این موجود زنده ذره‌بینی که بصورت سلنیت بایستی به‌محیط‌اضافه شود در حدود ۱ میکرومول است در چندین آزمایش که در آنها بمقدار یک میکرومول از سلنیت نشاندار شده یا Se^{75} بکار رفته بود معلوم شد که در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از سلنیوم‌موجود در محیط در داخل سلولها استقرار یافته بود. در حدود ۳۰ درصد از این مقدار بصورت یک سلنوپروئین واحد که‌جزئی‌از کمپلکس‌گلیسین ردوکتاز بود وجود داشت. فرمات‌دئیدرژنار که بهمین نحو نشاندار میشود بقدر کافی از باکتریهای C-Sticklandii بدست نمیاید تا بتوان تخمین زد که تا چه حد مسئول ۷۰% باقی سلنیوم استقرار یافته در سلولهاست؟

برپایهٔ وزن خشک سلولهای C-Sticklandii محتوی در حدود ۴۰ میلیگرم سلنیوم‌در هر کیلوگرم میباشد و ۱۲ میلی‌گرم از این مقدار در درون یک پروتئین‌واحدیعنی سلنو پروتئین **گلیسین ردوکتاز** با وزن ملکول ۱۲۰۰۰ است اگر موجود زنده‌ای که بعنوان منبع پروتئین برای‌تغذیه‌انسان یا حیوانات بکار میرود بتواند مقدار مشابهی از سلینم را در درون تودهٔ سلولی جا دهد، تعین غلظت نسبی موجودمزبور در غذا بمنظور اجتناب از مسمومیت با سلنیوم‌واجد اهمیت است. بفرض اینکه در حدود ۱ میلی‌گرم سلنیوم‌روزانه حد سمی بودن برای یک‌فرد بالغ است بنابراین استعمال ۲۵گرم تودهٔ خشک سلولهای باکتری C-Sticklandii بطور روزانه می‌تواند مسموم کننده باشد.

ترکیب و خواص کمپلکس گلیسین ردوکتاز:

سلنو پروتئین گلیسین ردوکتاز یکی‌ازسه جزء پروتئینی است (۹) که برای کمک به‌انجام واکنش‌های شیمیائی نشان داده شده در جدول شماره ۱ لازم است. در خارج از سلول باکتری که ساده‌تر از داخل سلول است یک ترکیب دی‌تیول بعنوان احیاء کننده بکار میرود. ولی دردرون سلول دهندهٔ الکترون یک ترکیب پیریدین نوکلئوتاید احیاء شده است (DPNH) و یک سری ازپروئین‌های ناقل‌الکترن برای انتقال هم‌ارزهای احیاء کننده به‌کمپلکس گلیسین‌ردوکتاز لازم‌است.

احیاءگلیسین‌به‌استات وآمونیاک‌یک‌عمل Exergonic است (واکنشی که باآزاد شدن انرژی توام است) و در مرحله بقاء انرژی وابسته به‌واکنش ATP تولید میشود.

دوتا از پروتئین‌های کمپلکس گلیسین‌ردوکتاز توام با غشاء سلول میکربی هستند و با عمل سونیکاسیون (قرارگرفتن درمعرض امواج وراء صوتی) یا بوسیلهٔ مواد پاک‌کننده (detergents) بحالت محلول در میآیند. یکی از پروتئین‌ها شامل فسفات پیریدوکسان بعنوان گروه پروستبتک (Prosthetic) است.

جزء سوم یک سلنوپروتئین با ۱۲۰۰۰دالتون ودرمقابل حرارت پایدار است و در حقیقت یک پروتئین اسیدی است‌که بآسانی از کمپلس گلیسین ردوکتاز تجزیه میشود. این سلنو پروتئین شامل یک اتمگرم سلنیوم‌بشکل بقایای سلنوسیستیئن میباشد. همچنین‌درهمین‌پلی‌پپتید دوبقایای سولفورسیستیئن وجود دارد. این سه بقایا فوق‌العاده واکنش‌پذیر میباشند و اگر پروتئین احیاء شده در معرض اکسیژن قرار گیردبسرعت اکسیده میشود. این خاصیت بانقش سلنوپروتئین که در تمام واکنش‌های زوج اکسیداسیون و احیاء ناقل الکترن است کاملا مطابقت دارد. چون سلنوپروتئین یک پلی‌پپتید کوچک بوده و در مقابل گرما مقاوم است. ازاین خصوصیات آشکار میشود که ترکیب مزبوردر واکنش‌هانوعی عمل ناقل را انجام میدهد تا کاتالیزور و کمک کننده به واکنش.

تشخیص هویت قسمت حساسی از مولکول سلنوپروتئین کلستریدیوم که شامل‌سلنیوم‌است تاقبل از کسب تجزیهٔ لازم درتهیه وتعیین مشخصات ترکیبات شناخته شده‌سلنیوم مسئلهٔ

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

مشکلی بود (۱۰) زیرادربسیاری از روشهائی که شیمی‌دانهای متخصص‌درپروتئین‌هابمنظورمجزاکردن ترکیبات آلی‌گوگرد ـ داربکارمیبردند باعث تجزیهٔ کامل ترکیبات سلنیوم میگردید و بنابراین بکار بردن این روشها بی‌فایده بود.

اگر سلنوپروتئین نشاندار شده با ^{75}Se را بوسیلهٔ ماده بوروئیدرید (Borohydride) احیاء نموده و با معرفهای مختلف در شرائط کاملا بی‌هوازی (Anaerobic) الکیله نمایند، مشتقات مناسب پایداری حاصل میشود. این ترکیبات الکیله شده رادیواکتیو رامی‌توانند بطریق ئیدرولیز اسیدی یا هضم پرتئولیتیکی از پروتئین مربوطه آزادنمایند و بوسیلهٔ تبادل یونی استانداردو روشهای‌کروماتوگرافی‌مجزا سازند. ثابت شده است که این ترکیبات از نظر تعدادی از مشخصات همانند مشتقات نظیر تهیه شده از سلنوسیستیئن حقیقی (Authentic) است. علاوه براین باثبات رسیده است که شکل غیر حفاظت شده سلنوآمینواسیدها در پروتئین در مقابل ئیدرولیزاسیدی غیر مقاوم است از این‌مطالعات نتیجه شده است که فعالیت بیولوژیکی سلنوپروتئین گلیسین ردوکتاز بستگی به وجود بقایای سلنوسیستیئن در زنجیره پولی پپتیدی دارد. دلائل مقدماتی مبنی‌براینکه فرمات دئیدرژناز سلولهای باکتری C-Sticklandii نیز شامل سلنوسیستیئن می‌باشد وجود دارد. اما فرآورده های کاملا خالص این آنزیم مورد تجزیه قرار نگرفته است. تشخیص هویت‌قسمت‌های حساس‌مولکولی شامل‌سلینم سلنوپروتئین‌های پستانداران هنوز گزارش نشده است.

خواص فرمات دئیدرژناز وابسته به سلینم:

درواکنش جدول‌شمارهٔ ۱ پذیرندهٔ‌نهائی‌الکترن بمنظور اکسیداسیون فرمات‌ها به A نموده شده است و محصول‌احیاء شده نیز به $A.H^2$ نشان داده شده است. بسته به دستگاه بیولوژیکی مورد نظر A ممکن است یک نیترات فومارات، گاز کربنیک، پروتونها، ناقلین متوسط‌الکترن مانند پیریدین نوکلئوتایدها، سیتوکرومها وپروتئین‌های آهن و گوگرددار باشد.

در خارج از سلول باکتری، رنگهای مصنوعی از قبیل ویولوژنها (Viologen) فنازین، متوسولفات وتری‌فنیل تترازولیوم کلراید اغلب بعنوان پذیرندهٔ الکترن در مورد آنزیمهائی که فرمات‌ها را اکسیده میکنند بکار میروند.

نمو کلی باسیل (E. Coli) بطور بی‌هوازی‌با نیترات بعنوان پذیرندهٔ الکترن در محیطهائیکه درآنها مولیبدن، سلنیوم‌و آهن وجود دارد منجر به سنتز یک دستگاه انتقال الکترن‌فرمات‌دئیدرژناز ـ فرمات‌ردوکتازوابسته‌به‌غشاء میگردد.

تصفیه و تعیین مشخصات جزء فرمات دئیدرژناز این دستگاه (۱۱) نشان داده است که این آنزیم بطورقابل ملاحظه‌ای کمپلس بوده و دارای وزن مولکولی ۶۰۰۰۰۰ می‌باشد و از نظر مقادیر نسبی مولار شامل اجزاء زیراست:

الف: Heme ۴ (سیتوکروم نوع b)

ب: ۳/۸ مولیبدن

ج: ۳/۸۴ سلنیوم

د: ۵۶ آهن غیر Heme

هـ: ۵۲ گروه سولفاید غیر مقاوم در مقابل اسید

اگر آنزیم کامل را یک واحد (یکان) فرض نمائیم شامل سه واحد فرعی با وزن‌های مولکولی ۱۱۰۰۰۰، ۳۲۰۰۰و ۲۰۰۰۰ دالتون میباشد و چنین بنظر میرسد که‌واحدهای فرعی مزبور بصورت مضارب ۴ وجود دارند. واحد فرعی با وزن مولکولی ۱۱۰۰۰۰ دالتون شامل سلنیوم‌است.

مطالعات با آنزیم نشاندار شده با ^{75}Se نشان‌داده است که نمیتوان بادیالیز شدید در PH ۱۱/۵، رسوب‌با اسید تری کلرواستیک ۱۰% یا بوسیلهٔ عمل نمودن باتیولهاو یا KCN، سلینم موجود در انزیم را مجزا نمود. ولی‌عمل با آب اکسیژنه منجر به حذف سلینیم شده است.

چون همین خواص پایداری درسلنو پروتئین‌گلیسین ردوکتاز مشاهده میشود امکان دارد که قسمت‌حساس مولکولی شامل سلینوم در فرمات دئیدرژناز E. Coli نیز یک سلنو سیستئین باشد.

محل مراکز آهن و گوگرد، مولیبدن و دستجات Heme هنوز گزارش نشده است. فرمات دئیدرژناز باکتریهای C-Thermoaceticum (۱۲ و ۱۳) و M Vannielii از نظر اندازه نصف فرمات دئیدرژناز E. Coli می‌باشد. آنزیم‌باکتریهای‌فوق‌الذکرفاقد Heme بوده‌ولی‌شامل‌سلنیوم، مولیبدن و مراکز متعددی از آهن و گوگرد میباشد. چنین بنظرمیرسدکه دراین آنزیمهامولیبدن تاحدی بوسیلهٔ‌تنگستن قابل جانشینی است. زیرانمو این باکتریها درحضورتنگستات نشاندار شده با ^{185}W (رادیواکتیو) منجر به سنتز فرمات

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

دئیدرژنازنشاندارشده با W^{185} که از نظر عمل کاتالیزوری فعال است میگردد.

چون فلزتنگستن حتی درحضورمولیبدن نمو باکتریهای غیرهوازی فوق‌الذکر را تحریک مینماید، تصور میکنند که ممکن است فرمات دئیدرژناز محتوی تنگستن مسئول این عمل باشد. بنابراین امکان اینکه تنگستن فعالیت کاتالیتیک بیشتر و پایداری زیادتر و یا هردورا به آنزیم می‌بخشد موردتوجه قرار گرفته است. در باکتری E. Coli تنگستن دارای اثر مخالفی است و منجر به سنتز یک فرمات دئیدرژناز غیرفعال میگردد.

بعلت اینکه هنوز مقدار کافی ازاین آنزیمهاکه درمقابل اکسیژن فوق‌العاده غیر مقاومند تهیه و فراهم‌نشده است‌نقش دقیق سلنیوم و اجزاء فلزی فرمات دئیدرژنازهنوزتعیین‌نگشته است. هرچند معقول بنظر میرسد تصورکنیم که‌فلزات انتقالی وسلنیوم بصورت عوامل انتقال دهندهٔ برگشت پذیر الکترن عمل مینمایند.

سلنیوم‌حتی از گوگرد بعنوان جزئی از پروتئین انتقال دهندهٔ کاملا بی‌هوازی الکترون مناسب‌تر است زیرا بعنوان مثال پتانسیل اکسید و ردوکسیون سلنوپروتئین بمقدارزیادی پائین تراز پتانسیل نظیر اسیدهای‌آمینهٔ گوگرددار است.

نتیجه:

الیگوالمان سلنیوم درحال حاضربعنوان یک‌جزء لاینفک یکی ازآنزیمهای موجودات‌هوازی وپستانداران‌یعنی**گلوتایتون پراکسیداز** ودوآنزیم مربوط به باکتریها یعنی **گلیسین‌ردوکتاز** و **فرمات دئیدرژناز** شناخته شده است. علاوه براین‌نشانداده شده است که در ردوکتاز سلنیوم‌بصورت بقایای‌سلنوسیستئین بیکی‌ازپولی‌پپتیدهای‌کمپللس آنزیمی‌اتصال‌دارد. پژوهشهای فعلی مربوط‌به این مسئله است که چگونه این بقایای‌سلنوسیستئین سنتز میشود؟ آیا بقایای مزبور بهنگام افزایش‌طول زنجیرهٔ پولی‌پپتید در مکان مخصوص بخود قرار میگیرد یا بعدا بوسیلهٔ واکنش پس‌از انتقال این موضوع عملی میشود؟ واین مسئله نیزهنوزمعلوم‌نشده است‌که بقایای مزبورچه‌نقشی را ایفا میکند که آنرا در عمل کاتالیز مؤثر میسازد.

اگر قسمت حساس مولکول **گلوتایتون پراکسیداز** وفرمات **دئیدرژناز** نیز از بقایای سلنوسیستیئن تشکیل یافته است بنابراین طریق سنتز و عمل سلنوآمینواسیدها در هر سه نوع آنزیم ممکن است‌مشابه باشد. واکنش‌پذیری استثنائی‌ترکیبات سلنیوم و بعضی از خواص نیمه رسانائی و فوتو شیمیائی آنها ممکن است‌پایه واساس کاربرد آنهابعنوان اجزاء کمک کنندهٔ شیمیائی آنزیمهاباشد. پژوهشهای آینده این موضوع را روشن خواهد کرد (۱۴).

References

1- *Schwarz K. and Faltz C.M., J. Am. Chem. Soc., 79: 3222, 1957.*

2- *Patterson E.L., Milstrey R. and Stokstad E.L.R., Proc. Soc. Enp. Biol. Med., 95: 617, 1957.*

3- *Schubert J.R., Muth O.H., Oldfield J.E. and Remmert L.F., Fed. Pro 20: 689, 1961.*

4- *Hartley W.J. and Grand A.B., Fed. Proc., 20: 679, 1961.*

5- *Pinsent J., Biochem. J., 57: 10, 1954.*

6- *Rotruck J.T., Pope A.L., Granther H.E., Swanson A.B. Hateman D.G. and Hoekstra W.G., Science, 179: 588, 1973.*

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]

7- *Flohe L., Gunzler W.A., and Schock H.H., FEBS Lett., 32: 132, 1973.*

8- *Stadtman T.C., Science, 183: 915, 1974.*

9- *Turner D.C., and Stadtman T.C., Arch. Biochem. Biophys. 154: 366, 1973.*

10- *Cone J.E., Martin del Rio R., and stadtman T.C., Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 73: 2659, 1976.*

11- *Enoch H.G., and Lester R.L., J. Biol. Chem. 250: 6693, 1975.*

12- *Andreesen J.R., and Lyungdahl L.G., J. Bact. 116: 867, 1973.*

13- *Ljungdahl L.G., and Andreesen J.R., FEBS Lett. 54: 279, 1975.*

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-11]