

MARIA LEONOR PEREIRA DE ALMEIDA PAVÃO SEQUEIRA DE MEDEIROS

ESSENCIALIDADE NUTRICIONAL DO SELÉNIO NO HOMEM

Sumário da lição de síntese apresentada no âmbito das Provas públicas requeridas para a obtenção do título de agregado no grupo de disciplinas de Bioquímica, nos termos da acção conjugada dos artigos 15º e 24º do Decreto-Lei nº301/72, de 14 de Agosto.



UNIVERSIDADE DOS AÇORES
Ponta Delgada
2006

TEMA: O SELÉNIO NO MUNDO VIVO

TÍTULO DA AULA: Essencialidade nutricional do selénio no homem

1. Enquadramento da aula e justificação da temática seleccionada

A aula de síntese agora proposta tem por destinatários os alunos da disciplina de Bioquímica III, integrada no 6º semestre do curso de licenciatura em Biologia (ramo de Biotecnologia) da Universidade dos Açores. Trata-se de uma cadeira de carácter obrigatório para o referido ramo do curso, à qual estão atribuídos 3 créditos.

O conteúdo programático da cadeira é de certa forma complementar dos das disciplinas de Bioquímica I e Bioquímica II (do 2º e 3º semestres, respectivamente), de frequência obrigatória para os estudantes de todos os cursos e ramos no âmbito da Biologia. Isto é, os alunos inscritos na disciplina deverão ter concluído a sua formação geral em Biologia e Química, particularmente, em Bioquímica, que abrange os temas centrais destas disciplinas de formação geral – estrutura química/função, metabolismo e respectivos mecanismos de regulação de glúcidos, lípidos, prótidos e nucleótidos.

O programa está organizado em duas partes. A primeira diz respeito aos elementos químicos presentes no mundo vivo habitualmente considerados como “bio-inorgânicos”, à sua biodisponibilidade e às estratégias envolvidas na sua captação, retenção e eliminação pelos sistemas biológicos e consequentes funções desempenhadas. Inclui ainda um capítulo sobre a essencialidade e a toxicidade dos mesmos. São particularmente tratados o sódio, o potássio, o cloro, o magnésio, o fósforo, o cálcio, o ferro, o manganês, o zinco, o cobre e o enxofre (nos aspectos que estão para além da participação deste não metal na constituição de proteínas, já evidenciada nas disciplinas anteriores de Bioquímica I e II).

A segunda trata da utilização do oxigénio pelos sistemas biológicos, nomeadamente no que se refere ao binómio efeitos benéficos/ efeitos nocivos da sua forma molecular mais estável (O_2), excelentemente reflectido na expressão de Diplock (1981¹) -“Life as we know it is poised on a knife - edge of uncertainty between the benign and the malevolent aspects of oxygen metabolism”. Uma vez que a respiração celular e o metabolismo energético constituíram temáticas nucleares das disciplinas de Bioquímica anteriores, são agora particularmente abordados os processos de activação do oxigénio

envolvidos na produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS), quer a nível endógeno quer exógeno, a sua utilização em reacções metabólicas e em processos fisiológicos fundamentais, bem como as formas de protecção e combate aos seus efeitos nocivos desenvolvidas pelos organismos aeróbios e que integram uma função antioxidante. É assim posta em evidência a existência de um estado pró-oxidante/antioxidante estacionário de um organismo que, quando perturbado por um excesso de disponibilidade de ROS ou por uma depleção nos sistemas antioxidantes, conduz ao stresse oxidativo. Trata-se finalmente dos danos provocados pelo stresse oxidativo nas biomoléculas e estruturas celulares e da sua associação à toxicidade de muitas drogas, ao processo de envelhecimento e à origem e progressão de muitas situações patológicas.

O tema da presente aula representa, assim, uma espécie de intersecção entre a primeira e a segunda partes do programa, no sentido em que permite ilustrar, numa perspectiva integrada e para o caso particular do selénio, os objectivos definidos para a disciplina no seu todo. Focando o selénio como oligoelemento essencial para os mamíferos, e envolvendo necessariamente as suas relações com o enxofre, dá azo ao desenvolvimento de aspectos importantes da bioquímica destes elementos (com características únicas) e das suas relevantes funções biológicas, geralmente pouco realçadas nos programas gerais de Bioquímica. Por outro lado, e uma vez que a essencialidade do selénio assenta, ao nível molecular, na acção de selenoproteínas, algumas das quais com propriedades eminentemente antioxidantes (como a família dos glutathionperoxidases), acentua-se, com maior profundidade, a importância da manutenção de uma função eficaz de combate aos efeitos nocivos da utilização do oxigénio. Neste contexto, os estudantes têm a oportunidade de se aperceber, de uma forma bastante concreta, das questões postas pela necessidade de definir e avaliar o estado nutricional adequado num oligoelemento essencial, nomeadamente no que se refere aos critérios subjacentes à escolha de marcadores desse estado e às respectivas limitações. O interesse do tema é ainda realçado pelo seu entrelaçamento inevitável com aspectos fundamentais da saúde e da doença, particularmente do Homem, os quais serão naturalmente pouco desenvolvidos, dada a natureza do curso em que se insere a aula.

Finalmente, crê-se que o selénio e a história do seu conhecimento constituem um exemplo paradigmático, particularmente extenso e elucidativo para os estudantes, de uma exigência incontornável da Ciência, inerente à sua própria definição, que apela a uma atitude de constante abertura, por parte de quem a faz, para aceitar com

naturalidade e de forma imperativa a necessidade de reformular ideias frequentemente bastante arreigadas, num contínuo esforço para encontrar respostas adequadas às perguntas que o seu próprio desenvolvimento vai suscitando.

2. Linhas orientadoras, desenvolvimento e apoio bibliográfico da aula

Tratando-se de um tema vasto, a aula de síntese proposta está organizada fundamentalmente em três partes, que cumprem objectivos diversos. Para os estudantes, e no âmbito da disciplina de Bioquímica III, serão reservadas para o efeito três sessões lectivas de 50 minutos, que constituirão as últimas aulas de carácter expositivo da cadeira.

A primeira parte constitui um capítulo introdutório de formato variado que, realçando os aspectos fundamentais do conhecimento sobre o selénio no mundo vivo (particularmente nos mamíferos) e da sua história, pretende promover uma abertura larga à temática seleccionada e documentar a mudança radical das ideias sobre o oligoelemento operada na comunidade científica num período relativamente curto do século passado (1930-1966) e que justifica o permanente interesse que lhe tem sido devotado até aos nossos dias. Assim, abordam-se com diferentes graus de profundidade e desenvolvimento várias rubricas, que vão desde as características químicas do elemento, passando pelo seu metabolismo, até ao seu envolvimento na saúde humana. Dá-se particular ênfase à descoberta e, sobretudo, ao estabelecimento da razão da essencialidade do selénio nos mamíferos, que marca o surgimento da bioquímica do selénio à luz do dia, constituindo, para alguns autores, um dos trabalhos dos últimos 150 anos que contribuíram decisivamente para a mudança de rumo no pensamento sobre a nutrição (Carpenter *et al.*, 1997²). Para além disso, crê-se que, sempre que oportuno e possível (isto é, enquanto comportável pelo tempo de que se dispõe), deve dar-se nota e fazer-se o percurso da história das ideias sobre um determinado tema, através da referência aos trabalhos pioneiros e ou fundamentais sobre o mesmo. De facto, o estudante ganha outra visão sobre a forma como se faz ciência, cujos achados frequentemente lhe são apresentados como um facto consumado e bem estabelecido, uma espécie de “pronto a vestir” ou de “pronto a aceitar” de autoria anónima, feito num ápice e sem hesitações.

A segunda parte desenvolve, em mais pormenor, o conhecimento actual sobre a base molecular da essencialidade do selénio, isto é, centra-se nas selenoproteínas de funções

conhecidas, na sua biossíntese e hierarquia, com particular destaque para os glutathione peroxidases.

Na sequência do reconhecimento da essencialidade do selénio e da base molecular que a suporta, fica patente a necessidade de definir e determinar o estado no oligoelemento de um indivíduo ou de uma população. A terceira parte da aula diz pois respeito à avaliação do estado em selénio, particularmente no homem, através de marcadores considerados “clássicos”. Finalmente, pretende-se realçar e discutir, de forma breve, a problemática envolvida na escolha de novos marcadores daquele estado, mais consentâneos com o actual conhecimento sobre o selénio como oligoelemento essencial nos mamíferos.

Pelo limitação do tempo que é possível dedicar e pelo contexto em que se insere o tema escolhido, não é possível, nem sequer desejável, desenvolver em profundidade todos os pontos apresentados. Assim, a bibliografia recomendada, para além de referenciar obras de carácter monográfico sobre o selénio, inclui artigos temáticos de revisão sobre as acções do oligoelemento consideradas mais importantes para o homem, enquanto relacionadas com a saúde e a doença. Indicam-se ainda os principais trabalhos de referência sobre a descoberta e o estabelecimento da essencialidade do selénio nos mamíferos, bem como alguns textos de natureza essencialmente crítica sobre o estado da arte relativo ao conhecimento do valor biológico do selénio e às perspectivas do seu desenvolvimento.

¹Diplock, A., T. (1981) *Selenium in Biology and Medicine*, ed. J.E. Spalholz, J. L. Martin e H. E. Ganther, AVI Publishing Company, pp.118-131

²Carpenter, K., J., Harper, A. E. e Olson, R. E. (1997) *Experiments that changed nutritional thinking*, *Journal of Nutrition*, **127**: 1017S-1053S

3. Sumário da aula

Introdução

O selênio no mundo vivo – contradição, enigma e sedução.

O selênio e as suas formas de ocorrência natural. Distribuição não uniforme do selênio nos solos nas várias partes do mundo. Principais aspectos da química do selênio - o contraste com o enxofre.

A descoberta do selênio e o conhecimento dos seus efeitos tóxicos e cancerígenos.

A descoberta da essencialidade do selênio no rato. O estabelecimento da essencialidade do selênio nos animais, na sequência da descoberta da constituição do glutathionperoxidase e a atribuição consequente de propriedades antioxidantes ao elemento. O desenvolvimento de estudos sobre a deficiência nutricional do selênio em animais de experimentação e em animais de exploração pecuária. O estabelecimento da essencialidade do elemento no homem.

Os primeiros indícios de uma acção anticarcinogénia do selênio.

Fontes alimentares do selênio.

Metabolismo do selênio nos mamíferos. Os selenoaminoácidos. Absorção, transporte, distribuição pelos tecidos e excreção do selênio. Principais vias metabólicas do selênio.

Proteínas com selênio nos mamíferos. A base molecular da essencialidade do selênio - a sua incorporação em selenoproteínas, na forma de selenocisteína.

Funções fisiológicas do selênio - aspectos gerais. O selênio como antioxidante- a controvérsia ao nível dos conceitos. O selênio e a homeostase das hormonas da tiróide. O selênio e a imunidade. O selênio e a regulação da sinalização celular, do crescimento e da sobrevivência.

O selênio e a sua importância na saúde humana – breve apontamento. A relevância do conhecimento do estado em selênio de um indivíduo e de uma população. Os estudos epidemiológicos na definição de marcadores do estado em selênio e no estabelecimento de valores de referência.

As selenoproteínas nos mamíferos – biossíntese, funções e hierarquia

As selenoproteínas identificadas: selenoproteínas com funções conhecidas e selenoproteínas com funções desconhecidas.

A incorporação do selénio nas selenoproteínas – um mecanismo com aspectos únicos na biossíntese de proteínas.

A hierarquia na expressão das selenoproteínas.

Os glutathionperoxidases, as suas características distintivas e as suas funções, nomeadamente a sua participação em sistemas antioxidantes - as formas citossólica, plasmática, de hidroperóxidos de fosfolípidos, gastrointestinal e do núcleo do espermatozóide. Os iodotironina desiodases (D1, D2 e D3) e o seu envolvimento no metabolismo das hormonas da tiróide. Os tioredoxina redutases e a sua participação na regulação redox de muitos processos biológicos. O selenofosfato sintetase 2 e o seu papel na biossíntese da selenocisteína.

O estado em selénio de um indivíduo ou de uma população – marcadores e suas limitações

A avaliação do estado de um indivíduo ou de uma população num determinado nutriente- o seu significado.

A avaliação do estado nutricional num oligoelemento essencial- as estratégias utilizadas e a diversidade de parâmetros utilizados. A estimativa dos níveis desejáveis de consumo diário de um oligoelemento (requisitos nutricionais) expressos pelas Recommended Dietary Allowences (RDA).

Os marcadores clássicos do estado em selénio - a concentração do selénio em fluidos biológicos, a actividade do enzima glutathion peroxidase dependente de selénio e a relação entre os dois parâmetros. O estabelecimento dos requisitos nutricionais em selénio (RDA) e as limitações dos critérios utilizados.

Os estudos epidemiológicos e as dificuldades no estabelecimento de valores de referência para os marcadores do estado em selénio.

O novo conhecimento sobre o selénio e a necessidade de identificação de outros indicadores do estado em selénio.

Estado adequado ou estado óptimo em selénio? - a controvérsia gerada pelo conhecimento das acções do selénio (nomeadamente imunoestimulantes e anticarcinogénias) em doses ditas “supra-fisiológicas”.

4. Bibliografia recomendada

4.1. Bibliografia de referência

Flohé, L., Gunzler, W. e Schock, H. (1973) *Glutathione peroxidase: a selenoenzyme*, FEBS Letters, **32**:132-134

Keshan Disease Research Group (1979), Chinese Medical Journal, **92**: 471-476

Mills, G. C. (1957) Hemoglobin catabolism. I. *Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown in the intact erythrocyte*, Journal of Biological Chemistry, **229**: 189-197

Pinto, R. e Bartley, W. (1969) *The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates*, Biochemical Journal, **112**: 109-115

Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E. e Hoekstra, W. G. (1972) *Prevention of oxidative damage to rat erythrocytes by dietary selenium*, Journal of Nutrition, **102**:689-696

Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G. e Hoekstra, W. G. (1973) *Selenium biochemical role as a component of glutathione peroxidase*, Science, **179**: 588-590

Schwarz, K. e Folz, C. (1957) *Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration*, Journal of the American Society, **79**: 3292-3293

Stadman, T. (1991) *Biosynthesis and function of selenocystein-containing enzymes*, Journal of Biological Chemistry, **288**: 16257-16260

4.2. Bibliografia geral de carácter monográfico

Levander, O. e Burk, R. (1996) *Selenium*. In: *Present knowledge in Nutrition*, 7ªed, E. Ziegler e L. Filer (eds), pp. 320-328, ILSI Press, Washington

Medeiros, M. L. Pavão (1992) *Alguns aspectos da biologia e bioquímica do selénio nos mamíferos*, Universidade dos Açores, Ponta Delgada

Sunde, R. (2000) *Selenium*. In: *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*, M. Stipanuk (ed.), pp. 782-809, W. B. Saunders Company, Filadélfia

4.3. Artigos temáticos de revisão

Arthur, J. R., McKenzie, R. C. e Beckett, G. (2003) *Selenium in the immune system*, American Society for Nutritional Sciences, **S**:1457-1459

Behne, D. e Kyriakopoulos, A. (2001) *Mammalian selenium-containing proteins*. Annual Review of Nutrition, **21**: 453-473

Benton, D. (2002) *Selenium intake, mood and other aspects of psychological functioning*, Nutritional Neuroscience, **5** (6): 363-374

Brenneisen, P., Steinbrenner, H. e Sies, H. (2005) *Selenium, oxidative stress, and health aspects*, Molecular aspects of Medicine, **26**: 256-267

Brigelius- Flohé, R. (1999) *Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases*, Free Radical Biology & Medicine, **27** (9/10): 951-965

Brigelius- Flohé, R., Banning, A. e Schnurr, K. (2003) *Selenium- dependent enzymes in endothelial cell function*, Antioxidants & Redox signalling, **5** (2): 205-214

Brigelius - Flohé, R., Kluth, D. e Banning, A. (2005) *Is there a future for antioxidants in atherogenesis?*, Molecular Nutrition Food Research, **49**: 1083-1089

Ganther, H. E. (1999) *Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase*, *Carcinogenesis*, **20** (9): 1657-1666

Gladyshev, V. N. e Hatfield, D. L. (1999) *Selenocysteine-containing proteins in mammals*, *Journal of Biomedical Science*, **6**:151-160

Mckenzie, R. C., Arthur, J. R. e Beckett, G. J. (2002) *Selenium and the regulation of cell signalling, growth, and survival: molecular and mechanistic aspects*, *Antioxidants & Redox Signaling*, **4** (2): 339-351

Nève, J. (2000) *New approaches to assess selenium status and requirements*, *Nutrition Reviews*, **58** (12): 363-369

Spalholz, J. E. (2001) *Selenium and the prevention of cancer, Part I: Evidence for the carcinostatic activity of selenium compounds*, *The Bulletin of Selenium-Tellurium Development Association*, May 2001

Spalholz, J. E. (2001) *Selenium and the prevention of cancer, Part II: Mechanisms for the carcinostatic activity of Se compounds*, *The Bulletin of Selenium-Tellurium Development Association*, October 2001

4.4. Artigos críticos de carácter geral

Birringer, M., Pilawa, S. e Flohé, L. (2002) *Trends in selenium biochemistry*, *Natural Product Reports*, **19**: 693-718

Burk, R. F. (2002) *Selenium, an antioxidant nutrient*, *Nutrition in Clinical Care*, **5** (2):75-79

Flohé, L., Andreesen, J. R., Brigelius- Flohé, R., Maiorino, M. e Ursini, F. (2000) *Selenium, the element of the moon, in life on earth*, *IUBMB Life*, **49**: 411-420

Rayman, M. (2000) *The importance of selenium to human health*, *The Lancet*, **356**: 233-241

Índice

TEMA: O SELÉNIO NO MUNDO VIVO.....	1
1. Enquadramento da aula e justificação da temática seleccionada	2
2. Linhas orientadoras, desenvolvimento e apoio bibliográfico da aula.....	4
3. Sumário da aula	6
Introdução	6
As selenoproteínas nos mamíferos – biossíntese, funções e hierarquia	7
O estado em selénio de um indivíduo ou de uma população – marcadores e suas limitações.....	7
4. Bibliografia recomendada.....	8
4.1. Bibliografia de referência	8
4.2. Bibliografia geral de carácter monográfico	9
4.3. Artigos temáticos de revisão	9
4.4. Artigos críticos de carácter geral	10