

# Considerações sobre estresse oxidativo, selênio e nutrigenética

## *Considerations about oxidative stress, selenium and nutrigenetics*

### ABSTRACT

COMINETTI, C.; BORTOLI, M. C.; ABDALLA, D. S. P.; COZZOLINO, S. M. F. Considerations about oxidative stress, selenium and nutrigenetics. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 36, n. 3, p. 131-153, dez. 2011.

*Appropriate amounts of reactive oxygen and nitrogen species are essential to many cellular functions. However, when present in amounts higher than those of the antioxidant system they can promote damages to a great deal of molecules such as DNA, proteins, carbohydrates and lipids, which in turn impair the normal cellular functions. Selenium, discovered by Berzelius in 1817, had its essentiality established when its role at the active site of glutathione peroxidase was determined. Its functions are completely related to the selenoproteins, and several of them present antioxidant activity, while others are related to the metabolism of some specific organs. Lately, great advances in the molecular biology area have succeeded and the study of metabolic and nutritional aspects is more and more linked to the genotypic individual characteristics. In Nutrition, the identification of polymorphisms at genes that encode proteins involved in the metabolism of nutrients is of great interest. Studies have shown that polymorphisms in genes codifying selenoproteins, such as glutathione peroxidases and selenoprotein P, seem to interfere with selenium biomarkers, and therefore in the susceptibility to certain diseases. The aim of this work was to summarize the major information related to oxidative stress and to the essential mineral selenium, with emphasis on its antioxidant role, as well as to highlight some single nucleotide polymorphisms (SNPs) linked to this mineral and the possible interaction with its metabolism and functions and to the oxidative stress status.*

**Keywords: Oxidative Stress.  
Free Radicals. Selenium. Nutrigenetics.**

CRISTIANE COMINETTI<sup>1</sup>;  
MARITSA CARLA DE  
BORTOLI<sup>1</sup>; DULCINEIA  
SAES PARRA ABDALLA<sup>1</sup>;  
SILVIA MARIA  
FRANCISCATO COZZOLINO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas,  
Universidade de São Paulo.

**Endereço para  
correspondência:**  
Cristiane Cominetti  
Av. Professor Lineu  
Prestes, 580, Bloco 14  
CEP 05508-900  
Cidade Universitária,  
São Paulo, Brasil.  
E-mail: ccominet@usp.br

## RESUMEN

*En bajas concentraciones, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son esenciales para diversas funciones celulares. Sin embargo, en concentraciones elevadas o superiores a las de antioxidantes, estas especies reactivas pueden promover daños a varias moléculas, entre las cuales el ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos, perjudicando las funciones celulares normales. El selenio, descubierto en 1817 por Berzelius, tuvo su esencialidad demostrada con la comprobación de su participación en el sitio activo de la enzima glutatión peroxidasa. Sus funciones están directamente relacionadas con las selenoproteínas, siendo que gran parte de ellas presentan funciones antioxidantes y otras están comprometidas en el metabolismo de ciertos órganos. A partir de los progresos verificados en el área de la biología molecular en las últimas décadas, el estudio de aspectos metabólicos y nutricionales está cada vez más relacionándose con las características genotípicas de los individuos. En Nutrición, la identificación de polimorfismo en genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de los nutrientes es muy importante. Los estudios han demostrado que polimorfismo identificado en los genes que codifican selenoproteínas como la glutatión peroxidasa y la selenoproteína P parece interferir en el comportamiento de los biomarcadores del selenio y por lo tanto, en la susceptibilidad a determinadas enfermedades. El objetivo de este estudio fue resumir las principales informaciones relacionadas al estrés oxidativo y al mineral selenio, con énfasis en su función antioxidante, así como destacar algunos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en relación con este mineral y las posibles interacciones con su metabolismo y funciones, por lo tanto, también con el estrés oxidativo.*

**Palabras clave:** Estrés oxidativo.  
**Radicales libres. Selenio. Nutrigenética.**

## RESUMO

*Em baixas concentrações, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio são essenciais para diversas funções celulares. Entretanto, em quantidades elevadas ou superiores aos níveis de compostos antioxidantes, estas espécies reativas podem promover danos a diversas moléculas, dentre as quais ao DNA, a proteínas, a carbohidratos e a lípidos, o que por sua vez, prejudica as funções celulares normais. O selênio, descoberto em 1817 por Berzelius, teve sua essencialidade comprovada quando se verificou sua participação no sítio ativo da enzima glutatona peroxidase. Suas funções estão diretamente relacionadas às selenoproteínas, sendo que grande parte delas apresenta ação antioxidante e outras participam no metabolismo de determinados órgãos. A partir dos avanços verificados na área da biologia molecular nas últimas décadas, o estudo de aspectos metabólicos e nutricionais está cada vez mais relacionado às características genotípicas dos indivíduos. Em Nutrição, a identificação de polimorfismos em genes que codificam proteínas envolvidas com o metabolismo de nutrientes é de extrema importância. Estudos vêm demonstrando que polimorfismos identificados em genes que codificam selenoproteínas, como as glutatonas peroxidases e a selenoproteína P, parecem interferir no comportamento de biomarcadores relativos ao selênio e, portanto, na susceptibilidade a determinadas doenças. O objetivo do trabalho foi sintetizar as principais informações referentes ao estresse oxidativo e ao mineral selênio, com ênfase em sua função antioxidante, bem como destacar alguns polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) relacionados a este mineral e a possível interação com seu metabolismo e funções e, portanto, também com o estresse oxidativo.*

**Palavras-chave:** Estresse oxidativo.  
**Radicais livres. Selênio. Nutrigenética.**

## INTRODUÇÃO

O delicado equilíbrio fisiológico é influenciado de forma significativa pela função das substâncias antioxidantes no controle da produção de radicais livres. A produção de radicais livres é uma consequência natural dos processos celulares, mas pode estar elevada em algumas situações patológicas, como na aterosclerose e em doenças neurodegenerativas. A deficiência de compostos antioxidantes pode ser um fator precipitador do aumento dos níveis destes radicais livres. Dentre os diversos componentes antioxidantes que participam do metabolismo celular, encontra-se o selênio. O papel desse nutriente na saúde humana vem sendo estudado há apenas 40 anos. O objetivo dessa breve revisão é apresentar os aspectos fundamentais desse mineral, suas funções, melhor representadas na forma de selenoproteínas, e as recentes considerações sobre a interação deste com fatores genéticos, descrevendo, portanto, a relação do mineral com a saúde humana.

## ESTRESSE OXIDATIVO: DEFINIÇÕES BÁSICAS

O termo estresse oxidativo é geralmente definido como um desequilíbrio entre as concentrações de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de espécies reativas de nitrogênio (RNS) e os mecanismos fisiológicos de defesa antioxidante, representados por enzimas com tal função (superóxido dismutase – SOD, glutathione peroxidase – GPx, catalase, etc.) e por compostos não enzimáticos ( $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno, ácido ascórbico, entre outros). Um radical livre é qualquer espécie que possui um ou mais elétrons não pareados e os principais exemplos são o superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), a hidroxila ( $OH^{\bullet}$ ), o tiol ( $RS^{\bullet}$ ), o triclorometil ( $CCl_3^{\bullet}$ ) e o óxido nítrico ( $NO^{\bullet}$ ). As moléculas biológicas, em sua maioria, não são radicais, mas podem ser convertidas a esta forma por meio de reações com um radical, o que caracteriza a reação em cadeia de formação de radicais livres. A espécie hidroxila é muito reativa e propensa a atacar qualquer molécula biológica, já os ânions superóxido e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) são menos reativos, mas quando produzidos em excesso também podem induzir danos celulares. O ânion superóxido também pode reagir com o óxido nítrico e formar peroxinitrito, o qual, por sua vez, pode oxidar grupos sulfidril ( $-SH$ ) que também podem se decompor e gerar um radical hidroxila (HALLIWELL; CHIRICO, 1993; VINCENT; TAYLOR, 2006).

Ambos ROS e RNS, em baixas concentrações são necessárias para funções normais das células, como manter o estado redox, a sinalização celular, o funcionamento do sistema imune e a defesa contra micro-organismos. No entanto, quando produzidos em excesso, ROS e radicais livres provocam danos ao DNA, a proteínas, a carboidratos e a lipídios, comprometendo as funções celulares normais (MATÉS; PERÉZ-GÓMEZ; DE CASTRO, 1999; YU, 1994). Dentre os prejuízos ao metabolismo celular, pode ocorrer ruptura das fitas do DNA; aumento na concentração de cálcio intracelular livre, o que, dentre uma série de alterações, promove aumento na produção das próprias ROS e RNS

por ativar enzimas envolvidas nesse processo, como a xantina desidrogenase, a xantina oxidase e outras; danos em transportadores de íons ou em outras proteínas específicas; e peroxidação de lipídios. A intensidade destes danos dependerá da amplitude da geração de ROS, dos alvos celulares, da atividade dos sistemas de defesa antioxidante e da presença ou da ausência de metais de transição (HALLIWELL; CHIRICO, 1993).

A peroxidação lipídica é a principal forma de reação biológica em cadeia de formação de radicais livres. O mecanismo que inicia esta reação é o ataque de espécies altamente reativas (como a hidroxila) a moléculas biológicas, incluindo lipídios (L). O processo se inicia com a remoção de um átomo de hidrogênio da molécula, o que deixa um elétron despareado no átomo ao qual este hidrogênio estava ligado:  $L-H + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O + L^{\bullet}$ . O radical lipídico ( $L^{\bullet}$ ) resultante pode ter vários destinos, entretanto, o mais provável é que ocorra um rearranjo molecular, com consequente reação com oxigênio, gerando um radical peróxil:  $L^{\bullet} + O_2 \rightarrow LOO^{\bullet}$ . Este último pode se combinar com outros radicais, pode atacar proteínas de membranas e, também, pode remover átomos de hidrogênio de ácidos graxos vizinhos, por consequência, propagando a reação em cadeia de peroxidação lipídica:  $LOO^{\bullet} + L-H \rightarrow LOOH + L^{\bullet}$  (HALLIWELL; CHIRICO, 1993).

A extensão da disseminação destas reações em cadeia é dependente de alguns fatores, como a presença de antioxidantes capazes de bloquear a propagação da reação. Estes antioxidantes podem ser caracterizados como inibidores da peroxidação de lipídios e também podem ser divididos em dois grupos: (1) antioxidantes de baixo peso molecular, entre eles, substâncias lipossolúveis como o  $\alpha$ -tocoferol e o  $\beta$ -caroteno, e hidrossolúveis como o ácido ascórbico; e (2) enzimas. Os primeiros são substâncias químicas que inibem a peroxidação provocada por várias espécies reativas. Num estado fisiológico tecidual normal, há um balanço entre a atividade e os níveis intracelulares destes compostos, a fim de manter o equilíbrio oxidante-antioxidante e de prevenir danos teciduais (DOTAN; LICHTENBER; PINCHUK, 2004; MATÉS; PÉREZ-GÓMEZ; DE CASTRO, 1999). Dentre as principais enzimas antioxidantes encontram-se a SOD, que converte radicais superóxido em peróxido de hidrogênio, a catalase e a GPx, as quais reduzem peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos lipídicos. Alguns minerais também são considerados importantes antioxidantes, entre eles o zinco, o cobre, o manganês e o selênio (VINCENT; TAYLOR, 2006). A capacidade antioxidante do selênio se deve ao fato deste mineral compor o sítio catalítico da enzima GPx.

## **SELÊNIO – ASPECTOS BÁSICOS, FONTES ALIMENTARES, METABOLISMO E FUNÇÃO ANTIOXIDANTE**

O selênio foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jons Jacob Berzelius. Em 1957 foi reconhecida sua essencialidade na saúde animal, em 1973 descobriu-se que o mineral faz parte do sítio ativo da enzima GPx, e em 1979 foi demonstrada a essencialidade para humanos (ALISSA; BAHIJRI; FERNS, 2003; BROWN; ARTHUR, 2001; ROTRUCK et al., 1973).

O selênio é amplamente distribuído em toda a crosta terrestre, entretanto, a quantidade é bastante variável e, por consequência, os solos apresentam conteúdos de selênio que podem variar de quantidades traço até níveis tóxicos, como os solos seleníferos da Irlanda que atingem concentrações de selênio de 1.250mg/kg (ALISSA; BAHIJRI; FERNS, 2003; HARTIKAINEN, 2005; OLDFIELD, 2002).

Alimentos como a castanha-do-brasil e o rim bovino são considerados as melhores fontes de selênio. Carne bovina, frango, peixe e ovos, além de serem ricos em proteínas, também apresentam quantidades importantes de selênio e em muitos países são a principal fonte alimentar do mineral. Leite e derivados, dependendo da espécie animal e do conteúdo de gordura, também podem fornecer boas quantidades do mineral, sendo que o leite de vaca e aqueles com maior quantidade de gordura apresentam as menores concentrações. Frutas e verduras, em geral, são pobres em selênio, com exceção dos vegetais denominados “acumuladores” de selênio, como alho, mostarda indiana, brócolis, couve-de-bruxelas, couve rábano, couve-flor, repolho, cebola e alguns cogumelos, os quais podem fornecer quantidades importantes do mineral quando consumidos adequadamente. O lêvedo de cerveja também pode ser classificado como fonte de selênio. Em regiões com solos que apresentam quantidade suficiente de selênio, o trigo é uma boa fonte do mineral, e, por consequência, o consumo de pães e cereais pode contribuir com a ingestão do mineral (ALISSA; BAHIJRI; FERNS, 2003; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008; RAYMAN, 2000). O quadro 1 mostra uma comparação dos teores de selênio (em 100g de alimento) provenientes de um estudo nacional (FERREIRA et al., 2002) e da tabela de composição alimentar do *U. S. United States Department of Agriculture* (2010). Nesta comparação, é possível visualizar as diferenças encontradas nos valores de selênio em decorrência dos teores variáveis do mineral nos solos. Ressalta-se ainda o fato de que os dados nacionais podem também ser extremamente variáveis dependendo da região geográfica onde os alimentos são cultivados.

No entanto, a biodisponibilidade pode ser afetada por fatores facilitadores da absorção, como metionina e proteínas, vitaminas E e A, e também por inibidores de sua absorção, como os metais pesados chumbo, cádmio e mercúrio (FAIRWEATHER-TAIT, 1997). Além disso, tanto a biodisponibilidade como a distribuição tecidual dependem da forma ingerida do mineral. Nos alimentos e suplementos, o selênio pode ser encontrado nas formas orgânica e inorgânica. Na forma orgânica, como selenometionina, em fontes vegetais e animais e em alguns suplementos alimentares; e como selenocisteína, principalmente em fontes animais. A Se-selenometilselenocisteína é o principal composto de selênio encontrado em vegetais como o alho, a cebola, os caules e as flores de brócolis e o alho poró (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). Na forma inorgânica, aparece como selenito ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ) e selenato ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ), basicamente em suplementos, pois estas formas somente ocorrem em alimentos em pequenas quantidades (RAYMAN, 2000; SHIOBARA; YOSHIDA; SUZUKI, 1998; SUNDE, 1997).

Alimento	Se (µg/100g) (Ferreira et al., 2002)	Se (µg/100g) (USDA)
Castanha-do-brasil	5.800,0*	1.917,0
Rim bovino	nd	168,0
Contrafilé bovino frito	1,9	16,8
Filé mignon	5,2	23,7
Fígado bovino	7,3	36,1
Coxa de frango	12,0	18,6
Sobrecoxa de frango	6,4	19,5
Peito de frango	8,9	24,7
Fígado de frango	44,0	82,4
Lombo de porco	7,6	47,7
Pernil de porco	8,0	45,3
Presunto	7,2	20,7
Linguiça de porco defumada	9,0	14,4
Salsicha	6,0	8,2
Atum enlatado	52,5	76,0
Cação em postas	11,3	34,0
Filé de merluza	28,3	nd
Sardinha em óleo	46,0	52,7
Sardinha em molho de tomate	80,9	40,6
Ovo de galinha inteiro	15,0	34,2
Clara de ovo	5,2	20,0
Gema de ovo	34,0	56,0
Iogurte	1,7	3,3
Leite desnatado esterilizado	2,6	3,1
Leite integral pasteurizado	1,9	3,7
Queijo minas frescal	9,9	14,5
Ervilha em conserva	1,8	7,4
Feijão cozido	1,7	5,7
Arroz polido	1,9	7,5
Arroz integral	2,7	9,8
Farinha de mandioca	0,5	nd
Farinha de trigo	6,4	39,7
Fubá	3,6	15,4
Pão Francês	7,3	31,5
Macarrão cozido	2,3	21,0
Alho	nd	14,2
Brócolis cru	nd	2,5
Cebola crua	nd	0,5
Cogumelo cozido	nd	11,9
Couve-de-bruxelas cozida	nd	1,5
Couve-flor cozida	nd	0,5
Repolho cru	nd	0,9

\* Castanhas-do-brasil provenientes do Estado do Amazonas. Este valor pode variar entre os estados brasileiros produtores deste alimento (COMINETTI et al., 2011).

**Quadro 1 – Teores de selênio em alimentos (dados nacionais e norte-americanos).**

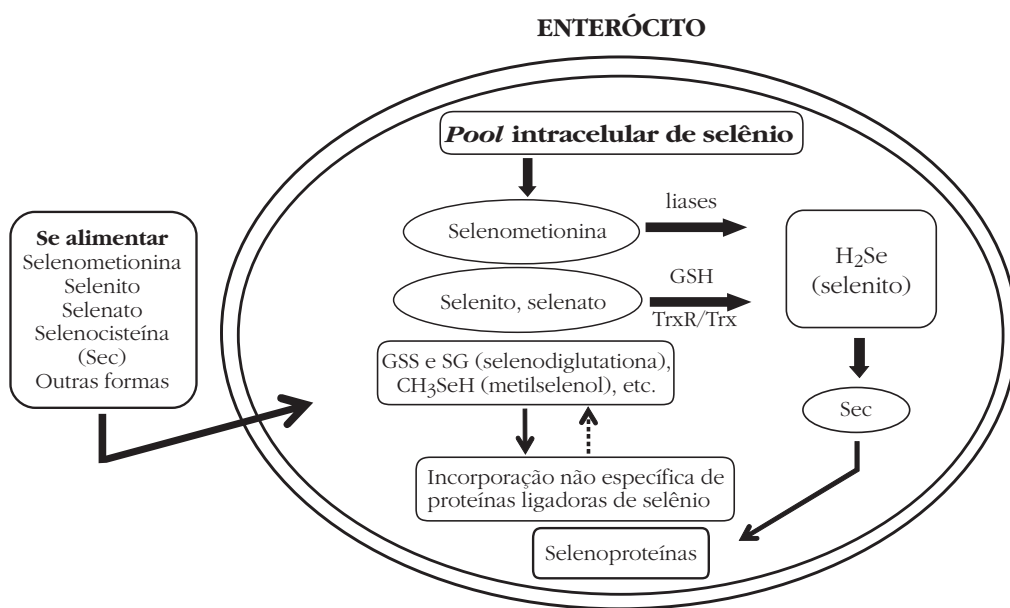
A absorção do selênio ocorre principalmente no duodeno, ceco e cólon, onde a selenometionina é absorvida por um mecanismo de transporte ativo; o selenito é absorvido por difusão simples; o selenato é absorvido em conjunto com o sulfato por meio de carreadores mediados por sódio e a selenocisteína pode compartilhar o sistema de transporte ativo (B<sup>o</sup>) comum aos aminoácidos básicos (histidina, lisina e arginina). Já a Se-selenometilselenocisteína não é incorporada como selenometionina, e é convertida rapidamente em metilselenol (FAIRWEATHER-TAIT, 1997; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; LETAVAYOVÁ; VLCKOVÁ; BROZMANOVÁ, 2006; REILLY, 1996; SHIOBARA; YOSHIDA; SUZUKI, 1998). Nos enterócitos, o selênio é reduzido a selenito (H<sub>2</sub>Se) e, então, é transportado no sangue ligado a proteínas, principalmente frações de β-lipoproteína de muito baixa densidade e, em menor quantidade, a outros tipos de proteínas como a albumina, especialmente quando a selenometionina é a principal forma presente nos alimentos (REILLY, 1996). A excreção do mineral ocorre principalmente pela via urinária (REILLY, 1996). Os compostos de selênio, tanto aqueles que entram no *pool* de selenito como os convertidos a metilselenol, são metilados por metiltransferases-tióis e geram diferentes formas metabólicas metiladas de selênio que serão excretadas e contribuem para a homeostase do mineral. Estas formas serão eliminadas de maneira dependente da dose ingerida do mineral. Na urina predominam as formas monometiladas, nos casos de baixas ingestões, e o trimetilselenônio, quando o mineral é ingerido em altas doses. Quando os íons de trimetilselenônio atingem seu platô metabólico, ocorre a excreção pulmonar de dimetilselenônio volátil, responsável pelo odor característico de alho na respiração (LETAVAYOVÁ; VLCKOVÁ; BROZMANOVÁ, 2006).

Na figura 1, é descrito o metabolismo do selênio em mamíferos. Os metabólitos de selênio provenientes da alimentação entram na célula e se juntam ao *pool* já existente. O metabolismo ocorre por diferentes vias, gerando selenito que será utilizado como fonte de selênio para a síntese da selenocisteína, precursora das selenoproteínas (GSH = glutatona; TrxR/Trx = tioredoxina redutase/tioredoxina).

O selênio exerce suas funções por meio das selenoproteínas, muitas das quais apresentam ação antioxidante. A necessidade de ingestão de selênio é muito próxima da quantidade relativa ao limite máximo tolerado e, por este motivo, dependendo da quantidade ingerida do mineral, podem ocorrer sintomas de deficiência bem como de toxicidade. A recomendação de ingestão para adultos é de 55µg/dia, e este valor é baseado na quantidade necessária para a atividade plasmática máxima da GPx3. O limite de ingestão superior tolerado (UL), o qual se baseia no aparecimento de sintomas de selenose, é de 400µg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

A deficiência grave de selênio, descrita na China, manifesta-se por duas enfermidades: a doença de Keshan, uma cardiomiopatia, e a doença de Kashin-Beck, uma osteoartrite endêmica (BURK; LEVANDER, 2003; RAYMAN, 2000), no entanto, existem evidências que demonstram que quando o *status* de selênio está insatisfatório,

a suscetibilidade e a progressão de algumas doenças, bem como a manutenção do estado ótimo de saúde podem ser afetadas (RAYMAN, 2000).



GSH = glutatona; TrxR/Trx = tioredoxina redutase/tioredoxina; Sec: selenocisteína

**Figura 1 – Metabolismo do selênio em mamíferos (PAPP et al., 2007).**

Como referido anteriormente, algumas das principais funções do selênio são exercidas por meio de selenoproteínas com papéis distintos. Algumas delas têm funções antioxidantes e outras apresentam papel importante no metabolismo de órgãos como a tireoide, uma vez que a segunda maior classe de selenoproteínas é composta pelas iodotironinas desiodinases, que catalisam a conversão do pró-hormônio tiroxina (T<sub>4</sub>) em sua forma ativa, a tri-iodotironina (T<sub>3</sub>) e também a conversão do T<sub>3</sub> reverso inativo em di-iodotironina (BROWN; ARTHUR, 2001; TAPIERO; TOWNSEND; TEW, 2003).

## SELENOPROTEÍNAS

Somente algumas das 25 selenoproteínas identificadas foram caracterizadas funcionalmente. A maioria possui função enzimática redutora via selenocisteína, o que promove atividades catalíticas ou antioxidantes. Os processos celulares que necessitam da presença de selenoproteínas incluem a biossíntese de dNTPs (desoxirribonucleotídeos fosfatados) para o DNA, a remoção de peróxidos que promovem danos às células,

a redução de proteínas ou lipídios oxidados, a regulação da sinalização redox, o metabolismo dos hormônios tireoídianos, o transporte e o armazenamento do selênio e possivelmente o dobramento de algumas proteínas (PAPP et al., 2007).

A seguir serão abordados alguns aspectos sobre selenoproteínas com papel reconhecidamente antioxidante.

## **TIOREDOXINA REDUTASE (TRXR)**

O sistema tioredoxina é constituído pela TrxR, tioredoxina e NADPH, e é o maior sistema redox celular presente nos organismos vivos (PAPP et al., 2007). A tioredoxina é uma proteína pequena com atividade redox, que é reduzida pela TrxR usando o NADPH. O mecanismo de redução de substratos dependentes de TrxR envolve a transferência de elétrons do NADPH para o FAD (PAPP et al., 2007; RUNDLÖF; ARNES, 2004).

Três formas de TrxR foram identificadas em mamíferos, a TrxR1 que é citosólica, a TrxR2 mitocondrial, e a tioredoxina-glutationa redutase (TGR/TrxR3), com atividades de glutationa e tioredoxina redutase, específica dos testículos (HOLMGREN, 2000; PAPP et al., 2007).

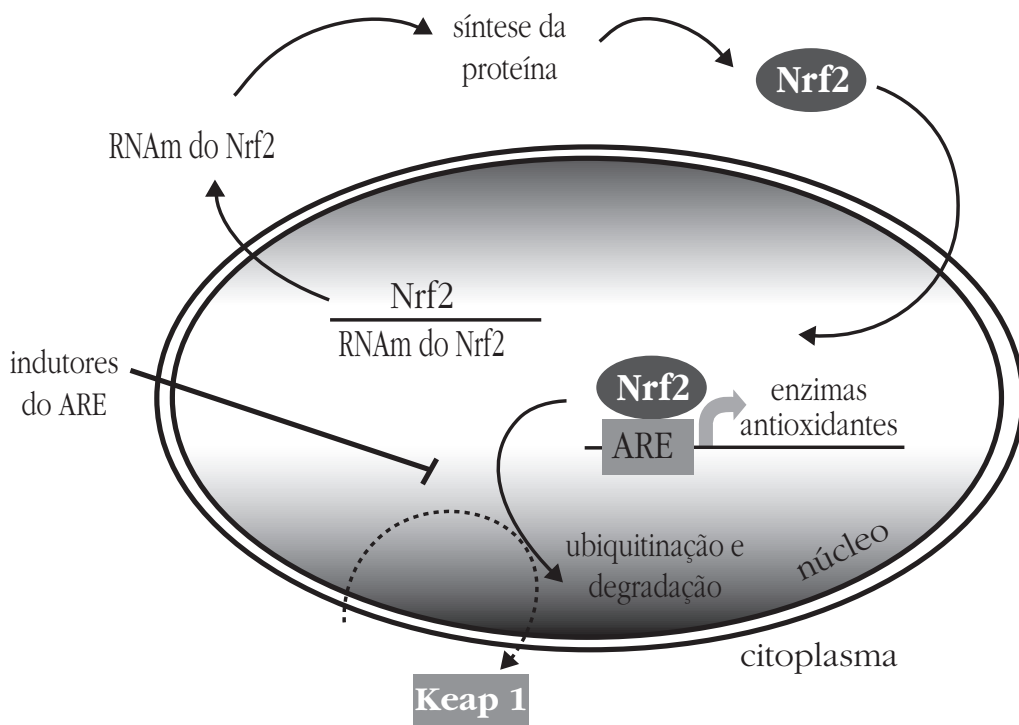
As TrxRs agem controlando a função da tioredoxina, que é a molécula central do sistema redox, e reduzindo diversos substratos. As TrxRs contêm um domínio FAD, um domínio ligante de NADPH, um domínio de interfase e um resíduo de selenocisteína, responsável por sua função enzimática. A presença desta selenocisteína no sítio ativo da enzima demonstra a importância do selênio para sua atividade, e explica porque este elemento é necessário para a proliferação celular, uma vez que o controle do estado redox necessário à produção de desoxirribonucleotídeos ou à ativação de fatores de transcrição depende de tioredoxina (HOLMGREN, 2000; PAPP et al., 2007). Uma característica notável da selenoproteína TrxR é sua sensibilidade a condições de oxidação, nas quais ocorre uma alteração de sua conformação, o que pode afetar a interação com outras moléculas e ter importância no início da sinalização celular em resposta ao estresse oxidativo (GANTER, 1999).

A TrxR é a única enzima conhecida que catalisa a redução da tioredoxina oxidada, dependente de NADPH. Portanto, muitos processos celulares são dependentes desta enzima. O sistema tioredoxina catalisa a redução de dissulfidos proteicos, doando um hidrogênio para a ribonucleotídeo redutase (enzima essencial para a síntese de DNA) (HOLMGREN, 1985), para a tioredoxina peroxidase (enzima crítica na defesa antioxidante), e também para a proteína dissulfido-isomerase (PDI – a principal enzima que catalisa a formação de dissulfidos proteicos dentro do retículo endoplasmático) (PAPP et al., 2007; RUNDLÖF; ARNES, 2004).

O sistema tioredoxina tem papel central na regulação da expressão gênica por meio do controle redox de fatores de transcrição como NF- $\kappa$ B, Ref-1, AP-1, P53, receptores

de glicocorticoides, e quinases reguladoras da apoptose, modulando indiretamente as atividades celulares como proliferação, morte programada e ativação da resposta imune (PAPP et al., 2007).

A indução de diversas enzimas citoprotetoras em resposta a situações de estresse ocorre principalmente em nível transcricional e é mediada pelo elemento de resposta antioxidante (ARE), encontrado na região promotora de diversos genes que codificam enzimas de detoxificação. A ativação da transcrição gênica por meio do ARE é mediada, em grande parte, pelo Nrf2 (fator 2 relacionado ao fator nuclear E2), um fator de transcrição que, devido à esta interação, regula as respostas celulares ao estresse oxidativo. Substâncias produzidas em resposta ao estresse oxidativo são indutoras potentes da ativação do ARE e, portanto, alterações no estado celular redox em resposta a níveis elevados de ROS ou a capacidade antioxidante reduzida constituem sinais importantes para promover as respostas transcricionais mediadas por este elemento de resposta. A atividade do Nrf2 é controlada, parcialmente, pela proteína Keap1 (do inglês: *Kelch-like ECH-associated protein 1*), via ubiquitinação em um processo dinâmico que permite ao Nrf2 controlar a expressão tanto de genes constitutivos quanto induzíveis (Figura 2) (NGUYEN; NIOI; PICKETT, 2009).



ARE: elemento de resposta antioxidante; RNAm: ácido ribonucleico mensageiro; Nrf2: fator 2 relacionado ao fator nuclear E2; Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1.

**Figura 2 – Via de sinalização do complexo ARE-Nrf2 (NGUYEN; NIOI; PICKETT, 2009).**

Uma vez que a expressão da TrxR é induzida na presença de ativadores do fator de transcrição Nrf2, ou seja, de substâncias resultantes do estresse oxidativo, sugere-se que esta enzima possua um papel protetor contra o câncer. Nestes casos, seu papel seria manter as funções essenciais celulares (inclusive a síntese de desoxirribonucleotídeos das células cancerosas), mas também promover uma resposta regulatória contra as transformações malignas, contribuindo para o sistema de defesa celular e prevenindo a iniciação do câncer. No entanto, existem suspeitas de que o papel protetor na fase de promoção da doença se modifique e a atividade da enzima seja utilizada em detrimento à saúde e para o crescimento tumoral. Portanto, muitos estudos ainda são necessários para uma investigação mais profunda sobre a função desta enzima nos diferentes estágios de desenvolvimentos dos tumores (BRIGELIUS-FLOHÉ, 2008).

### **GLUTATIONAS PEROXIDASES (GPX)**

Aproximadamente metade das selenoproteínas já caracterizadas apresenta função antioxidante. Dentre os diferentes grupos, aquele das GPx é o mais numeroso. Atualmente, quatro membros da família da GPx têm função conhecida. A GPx clássica (GPx1), a selenoproteína mais abundante em mamíferos, foi a primeira a ser identificada e está presente no citosol das células, no qual funciona como antioxidante reduzindo peróxidos de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e hidroperóxidos orgânicos livres e transformando-os respectivamente em água e álcool. A GPx gastrointestinal (GPx2) é a selenoproteína antioxidante mais importante no cólon e protege o organismo de mamíferos da toxicidade causada por hidroperóxidos lipídicos. A GPx extracelular (GPx3) tem expressão elevada nos rins e pode ter função antioxidante nos túbulos renais ou espaços extracelulares. A GPx fosfolipídio hidroperóxido (GPx4) é diretamente responsável pela redução de hidroperóxidos lipídicos. Ela reage com hidroperóxidos fosfolipídicos e com hidroperóxidos pouco solúveis, além de metabolizar colesterol e hidroperóxidos de éster de colesterol em lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (BROWN; ARTHUR, 2001; GONZAGA; MARTENS; COZZOLINO, 2009; TAPIERO; TOWNDENS; TEW, 2003). Recentemente, a GPx6 foi caracterizada em epitélio olfatório e tecidos embrionários. Outras variantes da GPx em que o resíduo de selenocisteína é substituído por cisteína, incluem a GPx5 com expressão restrita no epidídimo e a GPx fosfolipídio hidroperóxido sem a selenocisteína, nomeada de GPx7 (KRYUKOV et al., 2004; PAPP et al., 2007; UTOMO et al., 2003). Essas enzimas diferem em sua distribuição tecidual e nos substratos específicos para degradação (ARTHUR, 2000; BRIGELIUS-FLOHÉ, 2006).

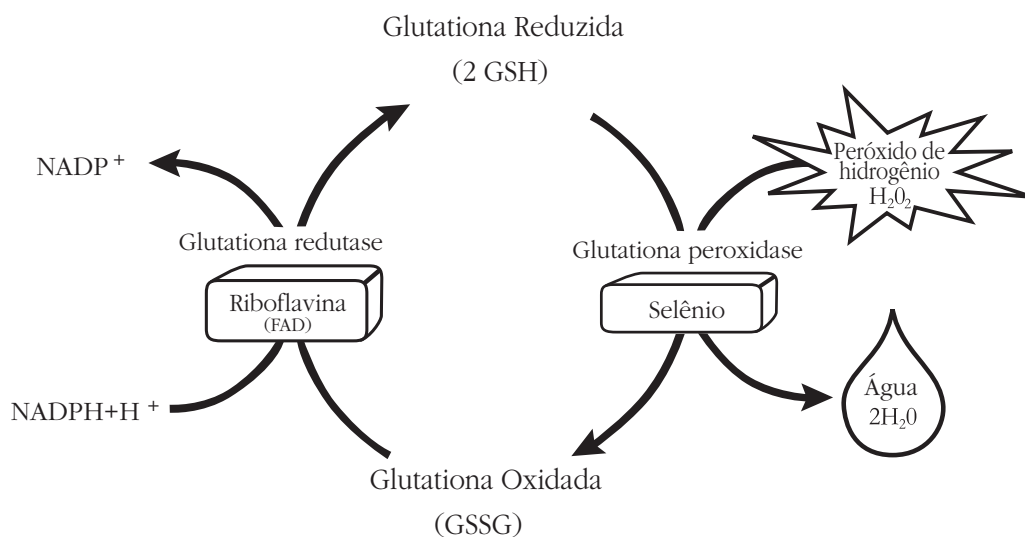
Todas as GPx reduzem peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos a partir da glutatona (GSH), no entanto, a especificidade para o substrato é bastante diferente para cada GPx. A GPx1 reduz apenas hidroperóxidos solúveis como o  $H_2O_2$  e alguns hidroperóxidos orgânicos como aqueles de ácidos graxos, de cumeno ou de terc-butil. Acredita-se que a GPx 2 tenha especificidade semelhante àquela da GPx1. A GPx 4 e, em algum grau, a GPx3, também reduzem hidroperóxidos de lipídios mais complexos como aqueles da fosfatidilcolina. Entretanto, a GPx4 reduz de maneira eficaz hidroperóxidos

de timina, de lipoproteínas e de ésteres de colesterol e é a única GPx que atua reduzindo hidroperóxidos incorporados a membranas (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999).

O metabolismo da GSH é um dos mecanismos de defesa antioxidante mais importantes do sistema biológico e é representado pelas seguintes reações (para hidroperóxidos lipídicos e peróxido de hidrogênio, respectivamente):



O ciclo catalítico demonstrado na figura 3 é responsável pela regeneração da GSH, para que sua atividade de redução de espécies reativas seja mantida e ocorra sua oxidação para glutatona dissulfeto (GSSG). Assim, uma molécula de peróxido de hidrogênio é reduzida a duas moléculas de água, enquanto duas moléculas de glutatona (GSH) são oxidadas em uma reação catalisada pela GPx. A glutatona oxidada (GSSG) pode ser reduzida pela glutatona redutase (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).



(<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/minerals/selenium/>)

**Figura 3 – Ciclo oxidação-redução da glutatona.**

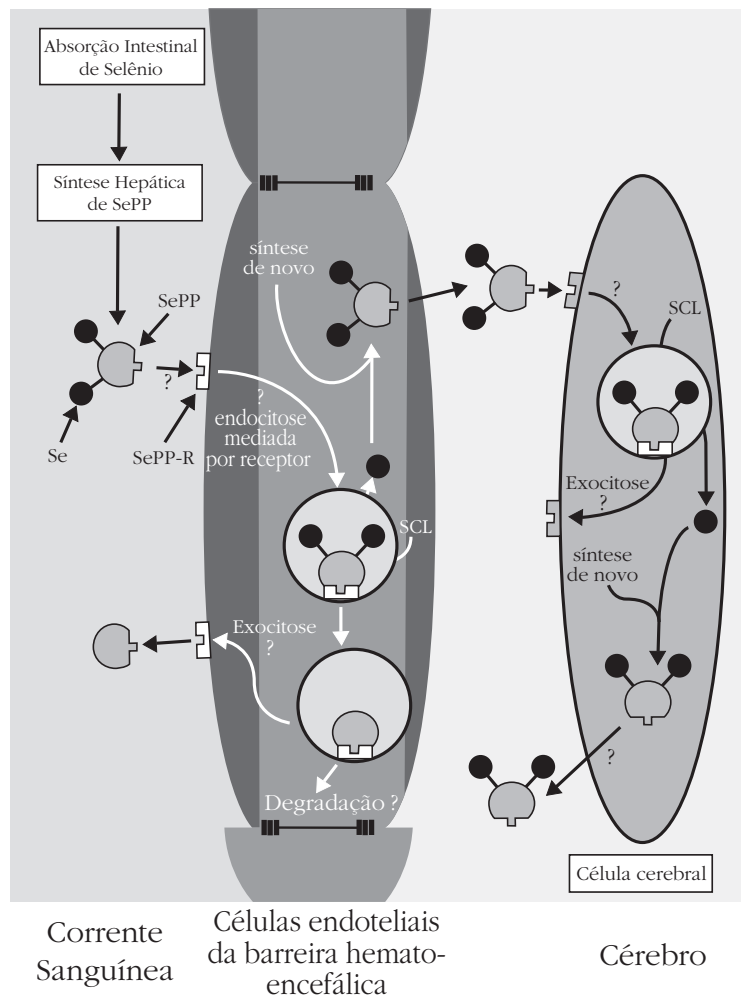
A síntese de selenoproteínas é totalmente dependente da disponibilidade de selênio. Quando há baixa ingestão, ocorre maior direcionamento do mineral para síntese de determinadas selenoproteínas, enquanto outras recebem quantidades

menores. Acredita-se que a ordem de direcionamento de selênio para as GPx seja: GPx2 > GPx4 > GPx3 = GPx1. Em razão disto, algumas enzimas perdem sua atividade mais rapidamente na deficiência de selênio. Outras podem não apresentar alterações em casos de deficiência moderada de selênio, perdendo atividade somente após deficiência grave e prolongada do mineral. A perda de atividade implica também na redução da estabilidade da enzima, o que, por sua vez, reduz os níveis dos respectivos RNAm. Esta característica é menos importante do que a perda de atividade da enzima, mas as diferenças na estabilidade dos RNAm específicos de cada selenoproteína influenciarão no direcionamento do selênio para cada uma delas. Em casos de repleção do mineral, selenoproteínas que apresentam maior estabilidade são sintetizadas mais rapidamente em relação àquelas menos estáveis, sendo que a GPx1 e a GPx3 são aquelas que apresentam resposta mais rápida à depleção de selênio e após a repleção, demoram mais tempo para se tornar detectáveis e atingir novamente os níveis máximos de expressão (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999).

## SELENOPROTEÍNA P (SEPP)

A SePP é uma glicoproteína extracelular com cerca de 8 a 10 selenocisteínas por molécula e responde por aproximadamente 50% do total de selênio no soro humano (TRAULSEN et al., 2004). É uma proteína plasmática altamente glicosilada, produzida e secretada principalmente pelo fígado, mas também é detectada em vários outros órgãos, incluindo coração, rins e cérebro (BURK et al., 1995; TRAULSEN et al., 2004).

Três funções foram propostas para a SePP. A primeira relaciona-se com o transporte de selênio, devido ao seu grande conteúdo do mineral (é a única selenoproteína que contém mais de um átomo de selênio por cadeia polipeptídica) e sua localização extracelular. No entanto, inicialmente acreditou-se que como o selênio está covalentemente ligado à proteína seria necessária uma quebra desta para a liberação do mineral. Este fato colocou em dúvida o papel de transporte atribuído à SePP, porém a partir de um estudo realizado com ratos *knockout* para o gene da SePP, concluiu-se que esta selenoproteína é responsável pelo transporte de selênio do fígado para os rins, uma vez que na ausência de SePP há uma redução importante da atividade renal da GPx. Entretanto, a atividade cerebral não foi afetada nos ratos com deleção parcial do gene, demonstrando que o cérebro necessita de expressão local de SePP para seu funcionamento adequado. Este fato deu origem ao chamado **ciclo da selenoproteína** no cérebro, sendo que a SePP poderia exercer a função de estocagem de selênio. O fato dos níveis de selênio no cérebro serem independentes do conteúdo plasmático do mineral poderia explicar o porquê da resistência maior do cérebro à deficiência alimentar de selênio. Por outro lado, o mecanismo de transporte de selênio através da SePP ainda não foi totalmente esclarecido. Algumas evidências sugerem um mecanismo mediado por receptor específico para a SePP, conforme ilustrado na figura 4 (BURK; HILL, 1999; RICHARDSON, 2005).



Se: selênio; SePP: selenoproteína P; SePP-R: receptor de selenoproteína P; SCL: selenocisteína liase.

**Figura 4 – Modelo suposto para o transporte de selênio via SePP e seu mecanismo de absorção por células cerebrais (RICHARDSON, 2005).**

A SePP também pode desempenhar um papel na ligação com metais pesados, especialmente o Hg, como relatado em um trabalho por Yoneda e Suzuki (1997), quando estes demonstraram a ligação da SePP com um complexo equimolar de Hg-Se administrado em ratos, e reproduzido *in vitro*. No entanto, como a ligação ocorreu com a administração concomitante de cloreto de Hg e selenito, e na ausência do segundo não houve a ligação com a SePP, é pouco provável que tal condição se repita fora dos laboratórios. Apesar de a SePP parecer apta a se ligar a metais, especialmente por seu alto conteúdo de histidina e cisteína, evidências de que este fenômeno ocorra em condições fisiologicamente relevantes ainda não estão disponíveis (BURK; HILL, 2005).

Como terceira função proposta para a SePP, algumas evidências direcionam para seu efeito antioxidante *in vivo* e *in vitro*. Em estudos *in vitro* sobre a atividade enzimática, o efeito antioxidante pode ser observado com a redução de hidroperóxidos fosfolipídicos tendo como doadores de elétrons a glutatona ou a tioredoxina (TAKEBE et al., 2002) e com a inibição da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (TRAULSEN et al., 2004). Num estudo *in vivo*, o mesmo efeito foi observado em hepatócitos de ratos com danos oxidativos induzido por diquate. O diquate é um herbicida que gera ânions superóxidos, os quais promovem a peroxidação lipídica em hepatócitos, o que pode resultar em necrose do fígado. Após a repleção, a SePP protegeu as células hepáticas dos ratos deficientes em selênio contra os danos oxidativos gerados pelo diquate. O mecanismo provável para esta ação é que a reação destes superóxidos com o óxido nítrico (produzido pelo endotélio) poderia gerar peroxinitritos e derivados de compostos oxidantes nas proximidades das células endoteliais, e desta forma, a SePP localizada extracelularmente, na superfície destas células poderia protegê-las da oxidação e prevenir a necrose hepática (BURK et al., 1995).

## **INTERAÇÃO NUTRIÇÃO-GENOMA – A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEOS ÚNICOS EM SELENOPROTEÍNAS**

A partir do sequenciamento completo do genoma humano no ano de 2003 e do desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas à biologia molecular, houve uma mudança profunda no entendimento das doenças genéticas, as quais anteriormente eram conhecidas por serem determinadas por mutações simples em genes ou por anormalidades cromossômicas. Atualmente, já está bem estabelecido que genes e outras sequências de DNA interagem com diversos fatores ambientais, inclusive a alimentação, podendo influenciar os riscos de surgimento de doenças. Quando há uma alteração na sequência de nucleotídeos de um determinado gene é possível que haja também diferenças nos aminoácidos codificados e, por consequência, a estrutura e a função da proteína podem ser afetadas. Formas variantes de um gene em uma localização particular de um cromossomo são conhecidas como alelos. Considera-se que um alelo variante (ou seja, não normal) seja comum quando ocorre em mais de 1% de uma população, sendo então denominado polimorfismo. Caso essa proporção seja inferior a 1%, a alteração é conhecida como mutação. Dentre os polimorfismos, existem os de inserção/deleção (inclusão ou perda de parte de uma sequência do DNA), os microssatélites (sequências repetidas de pares de bases do DNA) e os polimorfismos de nucleotídeo único (**SNP**, do inglês: *single nucleotide polymorphism*) (WILLIAMS, 2006). Estes últimos são os mais comuns, sendo que em seres humanos existem aproximadamente 12 milhões deles. Um SNP é caracterizado por uma alteração em um códon de DNA, em que uma base simples é substituída por outra. Devido à frequência relativamente alta (cerca de 1 a cada 1000 nucleotídeos), os polimorfismos são considerados as maiores variações genéticas entre indivíduos. Aqueles polimorfismos que ocorrem na região promotora dos genes ou em éxons possivelmente são mais associados com ambos riscos de desenvolvimento

e resistência a determinadas doenças crônicas não transmissíveis. A relação existente entre fatores genéticos e alimentação certamente depende da identificação de SNPs em genes de interesse (KAUWELL, 2005).

Na tentativa de esclarecer as ligações entre estresse oxidativo e doenças, diversos estudos utilizam medidas de níveis sanguíneos de antioxidantes ou suplementações com essas substâncias. Devido às grandes variações orgânicas interindividuais e na ingestão alimentar de antioxidantes, a interpretação desses estudos é bastante complexa. É neste sentido que os avanços constantes nas técnicas de biologia molecular e no campo da nutrigenética contribuem para a detecção de variações genéticas em diversos genes, incluindo aqueles que codificam enzimas de defesa antioxidante, e as suas possíveis consequências fenotípicas.

Em 1999, foi detectado um polimorfismo no gene que codifica a GPx1 em indivíduos suecos. Este polimorfismo consiste em um ponto de mutação na posição 593 C/T do éxon 2, que causa a substituição de uma prolina por uma leucina no códon 198 (Pro198Leu). A prevalência foi analisada em 25 indivíduos suecos, sendo 52% homocigotos selvagens (ou “normais”), 12% homocigotos para a variante e 36% heterocigotos (FOSBERG; DE FAIRE; MORGENSTERN, 1999). Em 2000, Forsberg et al. encontraram prevalências semelhantes em 101 indivíduos suecos infartados (55% CC, 6,9% TT e 38% CT) e em 214 indivíduos aparentemente saudáveis (53% CC, 7,4% TT e 40% CT). Em 66 indivíduos finlandeses a distribuição do genótipo foi de 35% de homocigotos selvagens, 17% de homocigotos para a variante e 48% de heterocigotos. Em todos os indivíduos, foi determinada a atividade eritrocitária da GPx e não houve diferenças nos valores quando relacionados aos diferentes genótipos, sugerindo uma alta estabilidade da enzima variante (FOSBERG et al., 2000). Entretanto, Ravn-Haren et al. (2006) analisaram a relação entre a presença deste polimorfismo e a atividade eritrocitária da GPx em maior número de mulheres dinamarquesas com e sem diagnóstico de câncer de mama e verificaram uma redução de 5% na atividade da enzima para cada cópia adicional do alelo variante. Para avaliar a eventual diferença de resposta à suplementação com selênio de ambos os alelos (“normal” ou variante), foram construídos clones de células de câncer de mama que expressavam exclusivamente um ou outro alelo (HU; DIAMOND, 2003; RAVN-HAREN et al., 2006). Nesse caso, o alelo variante (Leu) apresentou menor resposta em relação à estimulação da atividade de GPx1 observada durante a suplementação com selênio, em comparação ao alelo “normal” (Pro).

Recentemente, foi demonstrado que indivíduos chineses residentes em áreas deficientes em selênio e heterocigotos ou homocigotos para a variante com relação a este mesmo polimorfismo, apresentavam risco 123% maior de desenvolver a doença de Keshan, quando comparados àqueles homocigotos selvagens. Além disso, a frequência de alelos variantes foi maior nos pacientes residentes nas áreas endêmicas do que nos controles externos e, a frequência destes alelos foi menor à medida que a concentração sanguínea de selênio foi mais elevada. Quando comparados aos indivíduos homocigotos

selvagens, aqueles heterozigotos ou homozigotos para a variante também apresentaram atividade da GPx1 e concentrações de selênio significativamente menores. Considerando as diferenças observadas, cardiomiócitos foram transfectados com ambos os alelos. A atividade da GPx1 foi significativamente maior nas células transfectadas com o alelo selvagem e estas também foram mais responsivas à suplementação com selênio do que aquelas que continham o alelo Leu. Portanto, estes dados demonstram uma relação gene-ambiente importante, considerando-se que baixos níveis de selênio no sangue e também o polimorfismo Pro198Leu no gene que codifica a GPx1 são fatores contribuintes da doença de Keshan, a qual exibe características relacionadas à alteração do equilíbrio metabólico com aumento da peroxidação lipídica e do conteúdo de radicais livres (LEI et al, 2009).

No Brasil, um estudo recente avaliou a prevalência deste polimorfismo em 37 mulheres que apresentavam obesidade mórbida. Os seguintes dados foram encontrados: 48,7% Pro/Pro, 13,5% Leu/Leu e 37,8% Pro/Leu. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações sanguíneas de selênio e na atividade eritrocitária total da GPx entre os diferentes genótipos, mesmo após a ingestão de uma unidade de castanha-do-brasil (com peso médio de 5g e concentração total de aproximadamente 290µg de selênio) ao dia durante oito semanas. Entretanto, as participantes que tinham pelo menos um alelo variante apresentaram atividade eritrocitária da GPx 16,4% menor do que as homozigotas selvagens na fase pré-suplementação. Após o consumo das castanhas, os valores da atividade da GPx foram 15,5% menores nas participantes que apresentaram alelos variantes (COMINETTI et al., 2011).

Jablonska et al. (2009), também, não observaram diferenças significativas entre as concentrações de selênio plasmático e a atividade da GPx1 entre os diferentes genótipos relacionados ao polimorfismo Pro198Leu em indivíduos poloneses saudáveis. Estes autores verificaram, entretanto, que a associação destes parâmetros com o polimorfismo não foi a mesma entre os diferentes alelos. A atividade da GPx1 se correlacionou positivamente com as concentrações de selênio plasmático em indivíduos carreadores do alelo selvagem, porém o mesmo não ocorreu naqueles indivíduos homozigotos para a variante. Concluiu-se, a partir deste estudo, que o referido polimorfismo apresenta importância orgânica funcional, a qual é relacionada com respostas distintas da atividade da GPx1 ao suprimento de selênio, sendo que indivíduos carreadores de alelos variantes apresentam níveis reduzidos de atividade enzimática quando comparados a indivíduos com genótipo selvagem.

Diferenças entre a associação da atividade da GPx com as concentrações eritrocitárias de selênio também foram encontradas no estudo de Cominetti et al. (2011) citado acima, tanto antes quanto após a suplementação com castanha-do-brasil. Nas participantes com genótipo Pro/Pro, observou-se correlação positiva daqueles marcadores nas fases pré e pós-suplementação. Para as voluntárias carreadoras de alelos variantes, não houve esta interação nas duas fases. Estes dados, considerados em conjunto, sugerem um direcionamento alterado do mineral para a síntese de selenoproteínas

em indivíduos que apresentam pelo menos um alelo variante com relação a este polimorfismo. Além disso, participantes homocigotas para o alelo selvagem apresentaram redução no índice de danos em DNA após a ingestão das castanhas-do-brasil, o que não ocorreu naquelas carreadoras de um ou dois alelos variantes. Ainda, estas últimas apresentaram valores de danos significativamente maiores em relação às homocigotas selvagens. Nas participantes homocigotas para a variante, os valores de danos em DNA se correlacionaram negativamente com a atividade da GPx na fase pós-suplementação, o que não ocorreu naquelas heterocigotas e nas homocigotas selvagens. Os autores brasileiros concluíram que os níveis mais altos de danos em DNA, observados em mulheres carreadoras do alelo Leu/Leu após a suplementação, podem influenciar os riscos para o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, visto que o estresse oxidativo é fortemente correlacionado à estas (COMINETTI et al., 2011).

Outro polimorfismo que pode ser responsável por interações gene-ambiente é relacionado à GPx4, no qual ocorre a substituição de uma timina por uma citosina (T → C) na região 3'UTR (do inglês: *untranslated region* – região não traduzida de um RNAm) que não codifica proteínas, mas tem importância fundamental no processo de incorporação da selenocisteína nas diferentes selenoproteínas. Esta alteração pode, portanto, modular a síntese da GPx4 e também das demais enzimas dependentes de selênio por alterar a afinidade deste processo de incorporação. Méplan et al. (2008) demonstraram a partir do estudo SELGEN que este polimorfismo apresenta consequências funcionais que podem ser especialmente importantes em níveis marginais de ingestão alimentar de selênio. A atividade da GPx4 e a concentração da proteína em linfócitos foram afetadas no período pós-suplementação com selenito de sódio, ou seja, indivíduos CC apresentaram manutenção destes níveis mais altos em relação àqueles TT em 2, 4 e 6 semanas após o fim da suplementação. Além disso, os efeitos foram dependentes do gênero, sendo significativamente presentes nas mulheres, porém não nos homens, o que pode estar relacionado ao papel dos hormônios esteroides na regulação pós-transcrição das selenoproteínas. O polimorfismo também afetou a concentração de outras selenoproteínas. Da mesma forma, no período pós-suplementação, a atividade da GPx3 plasmática aumentou apenas nos indivíduos CC e a atividade da TrxR 1 foi maior em mulheres CC quando comparadas às TT. A atividade da GPx1 no período pré-suplementação foi maior nos indivíduos TT em relação aos CC. O fato de um SNP presente em uma selenoproteína modificar o perfil de outras pode ser explicado pela competição por selênio existente entre todas as selenoproteínas (MÉPLAN et al., 2008).

A SePP, como visto anteriormente, também é dependente de selênio. Dois polimorfismos identificados no gene que codifica esta selenoproteína também parecem interferir no comportamento de biomarcadores relativos ao selênio e, portanto, na suscetibilidade a determinadas doenças. Méplan et al. (2007) verificaram um polimorfismo na posição 24.731 da região codificadora do RNAm, o qual promove a troca de uma alanina por uma treonina na posição 234 (Ala234Thr) do precursor da selenoproteína e outro na posição 25.191 da região 3'UTR (r25191g/a). O estudo de suplementação com

selenito de sódio demonstrou que a concentração de selênio plasmático no período pré-intervenção foi relacionada a ambos os polimorfismos e ao índice de massa corporal. As concentrações de SePP foram associadas com o gênero e com o SNP Ala234Thr na fase pré-suplementação e com o SNP r25191g/a no período pós-suplementação. Além disso, os dois SNPs foram associados com diferenças na atividade da GPx3, com as concentrações plasmáticas e eritrocitárias da TrxR1 e com a atividade e a concentração das GPx1 e 4 em linfócitos (MÉPLAN et al., 2007). Desta forma, evidencia-se a presença de um componente genético importante relacionado às diferenças interindividuais no metabolismo do selênio o qual, por consequência, pode interferir também em outros mecanismos em que o mineral esteja relacionado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O efeito deletério do estresse oxidativo pode ser minimizado pela ação de antioxidantes, enzimáticos ou não. Geralmente, os antioxidantes estão envolvidos diretamente com a conversão das ROS a espécies menos reativas, mas a ação benéfica de antioxidantes deve ser considerada com cautela. Diante do papel do selênio como constituinte essencial de selenoproteínas com funções antioxidantes reconhecidas, este mineral é classificado por vários pesquisadores como antioxidante. Entretanto, da mesma maneira que outras substâncias, sua utilização indiscriminada também pode oferecer riscos à saúde. Outro fator relativamente recente que vem sendo estudado e que precisa ser cuidadosamente considerado é a questão da interação entre fatores genéticos e alimentação. Como visto, pequenas alterações na estrutura do DNA podem ser responsáveis por diferenças importantes no metabolismo deste mineral, e, portanto, também na atividade das enzimas dele dependentes, o que, por sua vez, poderá afetar os mecanismos fisiológicos de defesa antioxidante do organismo.

As variações na biodisponibilidade do selênio ingerido dependem de uma série de fatores interindividuais, desde a quantidade de selênio liberado da matriz alimentar, até a distribuição de selenocisteína para a síntese de outras selenoproteínas em tecidos específicos. Variações genéticas nos genes que codificam selenoproteínas ou na maquinaria de incorporação da selenocisteína podem influenciar as funções destas selenoproteínas quanto à biodisponibilidade e às funções do mineral, conforme demonstrado no estudo SELGEN (MÉPLAN et al., 2007). As pesquisas nesta área vêm evoluindo rapidamente, uma vez que alguns polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo do selênio foram descobertos antes mesmo do sequenciamento completo do genoma humano. No período pós-genoma, o foco dos estudos tem sido direcionado para o estabelecimento de recomendações nutricionais individualizadas. Entretanto, é importante considerar que diversos aspectos do metabolismo básico do selênio ainda não estão totalmente esclarecidos e que fatores não genéticos, como as variações em nível regional e mundial no conteúdo do mineral nos solos, podem configurar obstáculos importantes para o estabelecimento de tais recomendações. Portanto, são necessários

estudos que elucidem completamente o metabolismo do selênio e, do ponto de vista da genômica nutricional, será importante considerar de que forma SNPs relacionados ao selenoma afetam a biodisponibilidade do mineral e avaliar o impacto das interações entre os SNPs em diversos genes, bem como seus efeitos aditivos.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ALISSA, E. M.; BAHIJRI, S. M.; FERNS, G. A. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit.*, v. 9, n. 1, p. RA9-18, Jan 2003.
- ARTHUR, J. R. The glutathione peroxidases. *Cele Mol Life Sci.*, v. 57, n. 13-14, p. 1825-1835, Dec 2000.
- BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. *Biol Chem.*, v. 387, n. 10-11, p. 1329-1335, Sept/Nov 2006.
- BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Selenium compounds and selenoproteins in cancer. *Chem Biodivers.*, v. 5, n. 3, p. 389-395, Mar 2008.
- BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med.*, v. 27, n. 9/10, p. 951-965, Nov 1999.
- BROWN, K. M.; ARTHUR, J. R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.*, v. 4, n. 2B, p. 593-599, Apr 2001.
- BURK, R. F.; HILL, K. E. Orphan selenoproteins. *Bioessays*, v. 21, n. 3, p. 231-237, Mar 1999.
- BURK, R. F.; HILL, K. E. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr.*, v. 25, p. 215-235, 2005.
- BURK, R. F.; HILL, K. E.; AWAD, J. A.; MORROW, J. D.; KATO, T.; COCKELL, K. A.; LYONS, P. R. Pathogenesis of diquat-induced liver necrosis in selenium-deficient rats: assessment of the roles of lipid peroxidation and selenoprotein P. *Hepatology*, v. 21, n. 2, p. 561-569, Feb 1995.
- BURK, R. F.; LEVANDER, O. A. Selênio. In: SHILLS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. (Ed.) *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9. ed. Barueri: Manole, 2003. v. 1, p. 285-296.
- COMINETTI, C.; BORTOLI, M. C.; PURGATTO, E.; ONG, T. P.; MORENO, F. S.; GARRIDO JR, A. B.; COZZOLINO, S. M. Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. *Nutrition*, v. 27, n. 9, p. 891-896, Sept 2011.
- DOTAN, Y.; LICHTENBERG, D.; PINCHUK, I. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Prog Lipid Res.*, v. 43, n. 3, p. 200-227, May 2004.
- FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Bioavailability of selenium. *Eur J Clin Nutr.*, v. 51, p. S20-23, Jan 1997. Supplement 1.
- FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; BAO, Y.; BROADLEY, M. R.; COLLINGS, R.; FORD, D.; HESKETH, J. E.; HURST, R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.*, v. 14, n. 7, p. 1337-1383, Apr 2011.
- FERREIRA, K. S.; GOMES, J. C.; BELLATO, C. R.; JORDÃO, C. P. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, v. 11, n. 3, p. 172-177, Mar 2002.
- FORSBERG, L.; DE FAIRE, U.; MARKLUND, S. L.; ANDERSSON, P. M.; STEGMAYR, B.; MORGENSTERN, R. Phenotype Determination of a Common Pro-Leu Polymorphism in Human Glutathione Peroxidase 1. *Blood Cells Mol Dis.*, v. 26, n. 5, p. 423-426, Oct 2000.

- FORSBERG, L.; DE FAIRE, U.; MORGENSTERN, R. Low Yield of Polymorphisms From EST Blast Searching: Analysis of Genes Related to Oxidative Stress and Verification of the P197L Polymorphism in GPX1. *Hum Mutat.*, v. 13, n. 4, p. 294-300, 1999.
- GANTER, H. E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*, v. 20, n. 9, p. 1657-66, Sept 1999.
- GONZAGA, I. B.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S. M. F. Selênio. In: COZZOLINO, S. M. F. (Ed.). *Biodisponibilidade de nutrientes*. 3. ed. Barueri: Manole, 2009.
- HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: its mechanisms, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.*, v. 57, n. 5, p. 715S-724S, May 1993. Supplement.
- HARTIKAINEN, H. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health. *J Trace Elem Med Biol.*, v. 18, n. 4, p. 309-318, 2005.
- HOLMGREN, A. Antioxidant function of thioredoxin and glutaredoxin systems. *Antioxid Redox Signal.*, v. 2, n. 4, p. 811-820, 2000.
- HOLMGREN, A. Thioredoxin. *Annu Rev Biochem.*, v. 54, p. 237-271, 1985.
- HU, Y. J.; DIAMOND, A. M. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res.*, v. 63, n. 12, p. 3347-3351, Jun 2003.
- HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P.; FÁTIMA, A. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Quím Nova*, v. 31, n. 5, p. 1170-1179, 2008.
- INSTITUTE OF MEDICINE. National Academies Press. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington: National Academy Press, 2000.
- JABLONSKA, E.; GROMADZINSKA, J.; RESZKA, E.; WASOWICZ, W.; SOBALA, W.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; BOFFETTA, P. Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. *Eur J Nutr.*, v. 48, n. 6, p. 383-386, Sept 2009.
- KAUWELL, G. P. A. Emerging Concepts in Nutrigenomics: A Preview of What Is to Come. *Nutr Clin Pract.*, v. 20, n. 1, p. 75-87, Feb 2005.
- KRYUKOV, G. V.; CASTELLANO, S.; NOVOSELOV, S. V.; LOBANOV, A. V.; ZEHTAB, O.; GUIGO, R.; GLADYSHEV, V. N. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, v. 300, n. 5624, p. 1439-1443, May 2003.
- LEI, C.; NIU, X.; WEI, J.; ZHU, J.; ZHU, Y. Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*, v. 399, n. 1-2, p. 102-108, Jan 2009.
- LETAVAYOVÁ, L.; VLCKOVÁ, V.; BROZMANOVÁ, J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology*, v. 227, n. 1-2, p. 1-14, Oct 2006.
- MATÉS, J. M.; PÉREZ-GÓMEZ, C.; DE CASTRO, I. N. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.*, v. 32, n. 8, p. 595-603, Nov 1999.
- MÉPLAN, C.; CROSLEY, L. K.; NICOL, F.; BECKETT, G. J.; HOWIE, A. F.; HILL, K. E.; HORGAN, G.; MATHERS, J. C.; ARTHUR, J. R.; HESKETH, J. E. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *FASEB J.*, v. 21, n. 12, p. 3063-3074, Oct 2007.
- MÉPLAN, C.; CROSLEY, L. K.; NICOL, F.; HORGAN, G. W.; MATHERS, J. C.; ARTHUR, J. R.; HESKETH, J. E. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *Am J Clin Nutr.*, v. 87, n. 2, p. 1019-1027, Apr 2008.

- NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: A review. *Sci Total Environ.*, v. 400, n. 1-3, p. 115-141, Aug 2008.
- NGUYEN, T.; NIOI, P.; PICKETT, C. B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *J Biol Chem.*, v. 284, n. 20, p. 13291-13295, May 2009.
- OLDFIELD, J. E. *Selenium word atlas (Update edition)*. Selenium – Tellurium Development Association (STDA). 2002.
- PAPP, L. V.; LU, J.; HOLMGREN, A.; KHANNA, K. H. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.*, v. 9, n. 7, p. 755-806, Jul
- RAVN-HAREN, G.; OLSEN, A.; TJØNNELAND, A.; DRAGSTED, L. O.; NEXØ, B. A. WALLIN, A.; OVERVAD, K.; RAASCHOU-NIELSEN, O.; VOGEL, U. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*, v. 27, n. 4, p. 820-825, Apr 2006.
- RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. *Lancet*, v. 356, n. 9225, p. 233-241, Jul 2000.
- REILLY, C. *Selenium in food and health*. London: Chapman & Hall, 1996. 338 p.
- RICHARDSON, R. More roles for selenoprotein P: local selenium storage and recycling protein in the brain. *Biochem J.*, v. 386, pt 2, p. e5-7, Mar 2005.
- ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E.; SWANSON, A. B.; HAFEMAN, D. G.; HOEKSTRA, W. G. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science*, v. 179, n. 73, p. 588-590, Feb 1973.
- RUNDLÖF, A. K.; ARNÉS, E. S. J. Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events. *Antioxid Redox Signal.*, v. 6, n. 1, p. 41-52, Feb 2004.
- SHIOBARA, Y.; YOSHIDA, T.; SUZUKI, J. T. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. *Toxicol Appl Pharmacol.*, v. 152, n. 2, p. 309-314, Oct 1998.
- SUNDE, R. A. Selenium. In: O'DELL, B. L.; SUNDE, R. A., (Ed.). *Handbook of nutritionally essential mineral elements*. New York: Marcel Dekker, 1997. p. 493-556.
- TAKEBE, G.; YARIMIZU, J.; SAITO, Y.; HAYASHI, T.; NAKAMURA, H.; YODOI, J.; NAGASAWA, S.; TAKAHASHI, K. A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J Biol Chem.*, v. 277, n. 43, p. 41254-8, Oct 2002.
- TAPIERO, H.; TOWNSEND, D. M.; TEW, K. D. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed. Pharmacother.*, v. 57, n. 3-4, p. 134-144, May-Jun 2003.
- TRAULSEN, H.; STEINBRENNER, H.; BUCHCZYK, D. P.; KLOTZ, L. O.; SIES, H. Seleno protein P protects low-density lipoprotein against oxidation. *Free Radic Res.*, v. 38, n. 2, p. 123-128, Feb 2004.
- U.S. Department of Agriculture. Agricultural Research Service. 2010. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23*. Nutrient Data Laboratory. Disponível em: <<http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>>. Acesso em: 20 set. 2011.
- UTOMO, A.; JIANG, X.; FURUTA, S.; YUN, J.; LEVIN, D. S.; WANG, Y. C.; DESAI, K. V.; GREEN, J. E.; CHEN, P. L.; LEE, W. H. Identification of a novel putative non-selenocysteine containing phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (NPGPx) essential for alleviating oxidative stress generated from polyunsaturated fatty acids in breast cancer cells. *J Biol Chem.*, v. 279, n. 42, p. 43522-43529, 2004.
- VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes.*, v. 30, n. 3, p. 400-418, Mar 2006.

WILLIAMS, R. W. Expression genetics and the phenotype revolution. *Mamm Genome*, v. 17, n. 6, p. 496-502, 2006.

YONEDA, S.; SUZUKI, K. T. Detoxification of mercury by selenium by binding of equimolar Hg-Se complex to a specific plasma protein. *Toxicol Appl Pharmacol.*, v. 143, n. 2, p. 274-280, Apr 1997.

YU, B. P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.*, v. 74, n. 1, p. 139-162, Jan 1994.

Recebido para publicação em 08/02/11.

Aprovado em 17/10/11.