

Lutz Schomburg
Ulrich Schweizer
Josef Köhrle

Selen und Selenoproteine

Originell, essentiell und aktuell!

ENDOKRINOLOGIE

Das essentielle Spurenelement Selen gewinnt zunehmend an Bedeutung in Medizin, Biochemie und Ernährungswissenschaft. Es ist das einzige Spurenelement, dessen spezifische Position in Proteinen durch den genetischen Code definiert und für eine kleine, aber wichtige Familie von Proteinen namensgebend ist. Diese so genannten Selenoproteine können, bedingt durch die besonderen physikochemischen Eigenschaften der 21ten proteinbildenden Aminosäure Selenocystein, bestimmte enzymatische Reaktionen besonders effektiv katalysieren. Beispiele dafür sind Synthese und Abbau der Schilddrüsenhormone, die Modulation des Immunsystems oder die Reparatur von Protein- und Lipidoxidationsprodukten infolge unvermeidlicher Alterungsprozesse. Daraus ergeben sich auch Konsequenzen einer guten Selenversorgung für die Prävention und Therapie von Erkrankungen. Neben der immer klareren Rolle für die Physiologie des Menschen sind Selenoproteine aber auch aus molekularbiologischer Sicht überaus interessant, da ihre Biosynthese sich von der »normaler« Proteine teilweise unterscheidet.

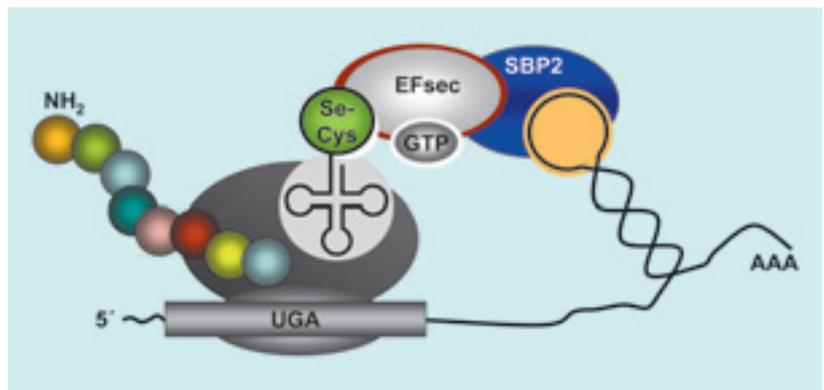
Das essentielle Spurenelement Selen und die Bedeutung der Selenoproteine

Der schwedische Chemiker Berzelius entdeckte 1817 das Element Selen (Se) und benannte es aufgrund seines silbrig-grauen Glanzes nach der Mondgöttin Selene. Diese Namensgebung war prophetisch, denn noch heute stehen wir erstaunt vor den vielen schillernden Facetten dieses einzigartigen Spurenelemen-

Glutathion-Peroxidasen (GPx 1, 2, 3, 4, 6)	Abbau von Peroxiden, Moonlighting-Aktivitäten
Jodothyronin-Dejodasen (Dio 1, 2, 3)	In- und Aktivierung der Schilddrüsenhormone
Thioredoxin Reduktasen (TrxR 1, 2, 3)	Kontrolle des intrazellulären Redox-Status
Selenoprotein P (SePP)	Selen-Transport und Verteilung
Methionin-Sulfoxid Reduktase B (MsrB)	Reparatur oxidierten Methionin-Reste
Selenophosphat Synthetase 2 (SPS 2)	Aktivierung von Selen für die SeCys-Synthese
Selenoprotein P15	Funktion unbekannt
Selenoproteine H, I, K, M, N, O, S, T, V, W	Funktion unbekannt

Tab. 1
Selenoproteine des Menschen

tes. Die deutschen Mediziner Schwarz und Foltz erkannten 1957 die Essentialität dieses Nahrungsbestandteiles, denn es konnte vor Lebernekrosen schützen, die sich bei Versuchstieren durch eine Vitamin E-Mangeldiät einstellten. Heutzutage werden diesem auch für die Foto- und Halbleiterindustrie interessanten Element weit umfassendere medizinische und bio-



logische Bedeutungen zugeordnet, die sich von der Krankheits-Prophylaxe über die begleitende Therapie bis zur allgemeinen Stärkung des Immunsystems und der Abwehrkräfte gegen Infektion, Alterung oder Umweltgifte erstrecken.

Die Wirkung des Selen wird durch Proteine vermittelt, die dieses Element in Form der seltenen Aminosäure Selenocystein (SeCys) enthalten. Damit ist SeCys die 21ste proteinbildende Aminosäure (Abb. 1), die noch immer in vielen Lehrbüchern fehlt, da sie bei der Entschlüsselung des genetischen Codes durch Nirenberg und Khorana in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts übersehen wurde. SeCys kann in Körperzellen synthetisiert werden, wenn ausreichend Selen über die Nahrung zur Verfügung gestellt wird (Abb. 2). Heutzutage kennen wir 25 verschiedene Gene im Menschen, die für SeCys-haltige Selenoproteine kodieren. Von diesen ist ca. die Hälfte bereits so gut charakterisiert, dass wir eine gute Vorstellung ihrer biologischen Bedeutung und spezifischen Funktionen haben (Tab. 1).

Die Gruppe um den Biochemiker Leopold Flohé beschrieb bereits 1973 in Tübingen die Glutathion-Peroxidase (GPx) als erstes Selenoprotein bei Säugern (Abb. 3), welches den kontrollierten physiologischen Abbau von potentiell toxischen Hydroperoxiden katalysieren kann. Inzwischen sind 5 Gene dieser Familie im Menschen identifiziert und ihre zum Teil sehr distinkten Funktionen analysiert. So gibt es neben dieser zunächst charakterisierten ubiquitär vorkommenden

Abb. 1
Der kotranslationalen Einbau von Selenocystein in Selenoproteine wird durch das 21. Codon UGA gesteuert.
SeCys: Selenocystein; EFsec: Selenocystein-spezifischer Elongationsfaktor; SBP2: SECIS-Binding Protein 2

Selenoproteine mit bekannter Enzymfunktion: GPx, TrxR, Dio

Selenogenom:

Mensch	25 Gene
Nager	24
Drosophila	4
C. elegans	1

Selenoproteom:

30-70 Formen
Splicing,
alternative Startsites,
posttranslationale Modifikation

Abb. 3

Schematische Darstellung des Standes der Selenoproteinfor- schung. Bisher ist nur die Spitze des »Selen-Eisbergs« be- kannt. Mit der Identifizierung der Selenogenome des Men- schen und einiger anderer tierischer Spezies sind neue Selenoproteine ohne bekannte Funktion sichtbar geworden. Deren biomedizinische Bedeutung und damit die biologische Funktion des essentiellen Spurenelements Selen erfordern noch langjährigen intensiven Forschungsaufwand zur Umset- zung in Diagnostik, Therapie und Prävention von Selen-asso- ziierten Funktionsstörungen bei Tier und Mensch. GPx Glutathionperoxidase; TrxR Thioredoxinreduktase; Dio Deiodase. (Foto: Uwe Kils)

GPx1 eine Form im Gastrointestinaltrakt (GPx2), die zum Schutz der Darmzellen vor potentiell gefährlichen Nahrungsbestandteilen beiträgt. Im Blutplasma findet sich eine vorwiegend von der Niere sezernierte Form (GPx3), die zur Bestimmung des Selenstatus klinisch genutzt wird. Der vierte Vertreter dieser Familie (GPx4) ist an vielfältigen Prozessen beteiligt und katalysiert den gezielten Abbau von Hydroperoxiden der Phospholipide und schützt damit biologische Membranen vor der Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies. Diese selenabhängige Glutathion Peroxidase ist ein Paradebeispiel für das sog. »Moonlighting« (Schwarzarbeit), welches man bei manchen Proteinen beobachten kann. In diesem Fall wird der GPx4 sowohl der physiologisch regulierte Abbau von Membranlipid-Peroxiden zugeschrieben, als auch die Regulation inflammatorischer Signale im Arachidonsäure-

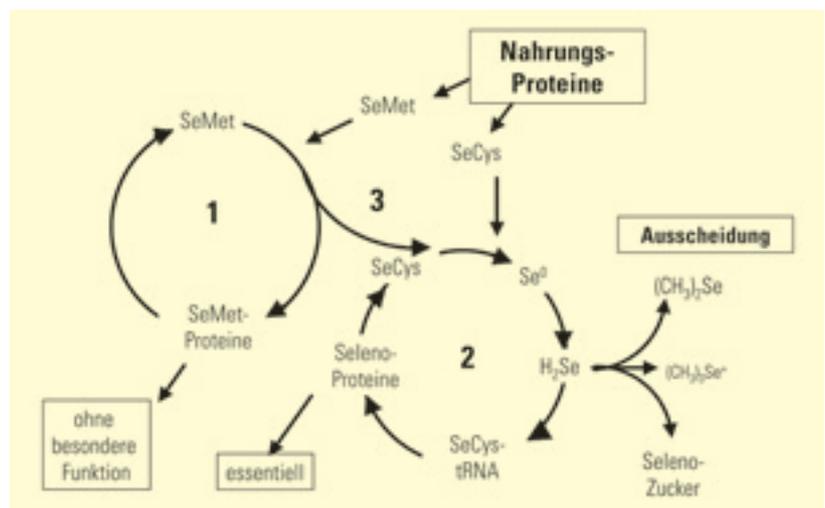
Abb. 2

Aufnahme des essentiellen Spurenelements Selen (Se) mit der Nahrung und körpereigene Stoffwechselwege für den Auf- bau und Umbau von Selenoproteinen und deren Abbau zur Selausscheidung vorwiegend im Urin. SeCys: Selenocystein; SeMet: Selenomethionin 1 Selenomethioninzyklus; 2 Selenoproteinbiosynthese; 3 Transselenierungs-Pathway

stoffwechsel, sowie eine strukturegebende tragende Rolle im Spermium. Hierdurch könnte die Qualität der Spermien (Menge, Beweglichkeit, Lebensdauer) mit dem Selenstatus verbunden sein, eine Abhängigkeit, die in der Veterinär- und Reproduktionsmedizin schon lange bekannt ist.

Eine zweite medizinisch sehr bedeutsame Erkenntnis datiert auf das Jahr 1990, in dem die zentralen Enzy- me des Schilddrüsenhormon-Metabolismus als Seleno- proteine erkannt wurden. Die menschliche Schilddrüse bildet überwiegend das 4 Jodatome enthaltende Thyroxin (T4), das aber als Vorstufe, sog. Prohormon, des eigentlich biologisch aktiven Schilddrüsenhormons Trijod-Thyronin (T3) angesehen werden muss (Abb. 4, links). Die Aktivierung von T4 zu T3 erfolgt durch die Abspaltung eines Jodatoms aus dem »äußeren« Phenolring des Moleküls. Diese Dejodierung kann von zwei unterschiedlichen 5'-Jodothyronin-Dejodasen (Dio1 und Dio2) katalysiert werden. Der Abbau von biologisch aktivem T3 oder aktivierbarem T4 erfolgt ebenso durch eine Jodabspaltung, allerdings im »inneren« Tyrosyl-Ring des Moleküls. Das verantwortliche Enzym wird als 5-Dejodase (Dio3) bezeichnet. Heute wissen wir definitiv, dass alle 3 Dejodasen dieser neuen Selenoenzymfamilie eine SeCys-Aminosäure in ihren aktiven Zentren tragen und somit selenabhängig sind.

Eine dritte Familie von Selenoproteinen, die Thioredo- xin-Reduktasen (TrxR), ist an der Kontrolle und Regu- lation des Redox-Status innerhalb der Körperzellen beteiligt. Deren Funktion wird auch für die Zellteilung und Differenzierung als essentiell angesehen, da diese Enzyme z.B. an der Bereitstellung der Desoxy- Nukleotid Bausteine für die DNA-Synthese mitwirken.



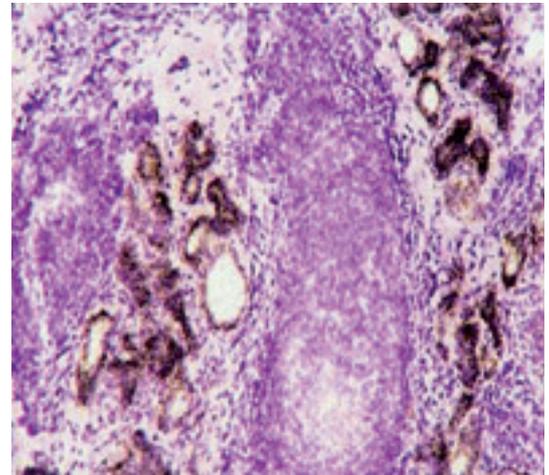
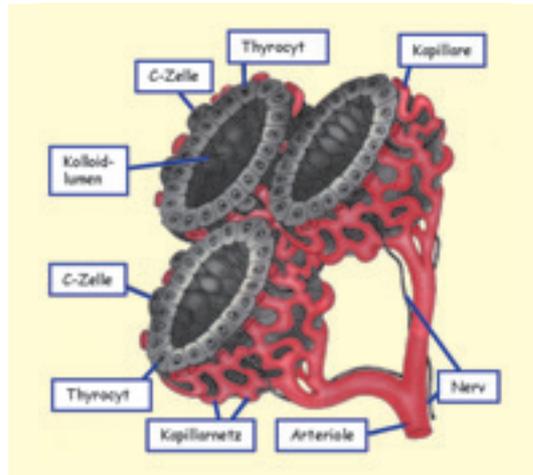


Abb. 4
 Links: Schematische Darstellung der funktionellen Einheiten der Schilddrüse, der Follikel. Ein einschichtiges Epithel aus den schilddrüsentypischen Zellen (Thyrozyten, grau gezeichnet mit ihrem Zellkern angedeutet) wird von einem sehr dichten Kapillargeflecht aus Blutgefäßen (rot) versorgt. Diese Mikrokapillaren stellen die Versorgung der Thyrozyten mit den essentiellen Spurenelementen Iod und Selen sowie mit Nährstoffen sicher. Sie transportieren auch die von den Follikeln in deren Hohlraum (dem sog. Kolloid) extrazellulär gebildeten Schilddrüsenhormone (Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3)) über den Blutkreislauf zu anderen Organen und Zielzellen der Hormonwirkung. Die Schilddrüsenfollikel werden wie alle anderen Körperstrukturen auch von Nerven versorgt.

Rechts: Nachweis von Glutathionperoxidase mRNA (Boten-RNS) durch in situ Hybridisierung in einem Schilddrüsenge-webeschnitt einer Patientin mit Hashimoto's Thyroiditis. Die Glutathionperoxidase mRNA (dunkle Färbung) ist ausschließlich in Thyrozyten, den hormonproduzierenden Zellen der Schilddrüsenfollikel, exprimiert. Lymphozyten (violett gefärbt) besiedeln und zerstören die Schilddrüse bei dieser Erkrankung.

Neben diesen Selenoprotein-Familien gibt es noch bedeutsame Einzelvertreter. Hier ist vor allem das Selenoprotein P (SePP) zu nennen, welches als Transportprotein vorwiegend in der Leber gebildet wird und Selen an die anderen Organe verteilt. Es enthält bis zu 10 SeCys-Reste in seiner Polypeptidkette und repräsentiert damit den Großteil des Selen im Blut. Die SePP-Konzentration im Plasma stellt den zurzeit zuverlässigsten diagnostischen Biomarker für den Selenstatus eines Individuums dar, da die SePP Spiegel über weite Konzentrationen mit der diätetisch aufgenommenen Selenmenge korrelieren.

der Synthese von SeCys beteiligt ist. Die restlichen Selenoproteine konnten zwar durch den spezifischen Einbau des radioaktiven 75-Selen-Isotops nachgewiesen werden, ohne dass bislang ihre Funktion beschrieben wurde. Das gilt auch für das in vielen Organen exprimierte Selenoprotein N (SeIN), dessen eminente Bedeutung aber durch die Identifizierung von SeIN-Genmutationen bei Patienten mit bestimmten Formen einer Muskeldystrophie offensichtlich wurde.

Eine selenabhängige Methionin-Sulfoxid Reduktase (MsrB) kann oxidierte Methioninreste in Proteinen in ihren Grundzustand zurückführen und damit die Funktionalität von gealterten Proteinen wiederherstellen. Überexpression von Msr in der Fruchtfliege *Drosophila* verlängert die Lebenserwartung und »Lebensqualität« des Insekts. Daher könnte MsrB eine wichtige Rolle für die Verlangsamung zellulärer Alterungsprozesse spielen. Als letztes funktionell gut charakterisiertes Selenoprotein kann die Selenophosphat-Synthetase 2 (SPS2) angesehen werden, welche selbst an

Biosynthese der Selenoproteine

Die Selenoenzyme sind aufgrund der besonderen physikochemischen Eigenschaften des Selenatoms im Vergleich zum Schwefelatom hervorragend für die beschriebenen Katalysen geeignet. Wenn SeCys in diesen Selenoenzymen durch Cys ersetzt wird, erweisen sich die Varianten in den entsprechenden Enzymtests um Größenordnungen ineffektiver. Diese deutliche Überlegenheit und Einmaligkeit der seltenen Aminosäure SeCys in den Enzymen war offenbar die Ursache und Triebfeder, ihren spezifischen Einbau in der Evolution von den Archaeobakterien bis zu den Säugern zu konservieren. Lediglich Pflanzen und Pilze können bei ihren Überlebensstrategien auf Selenoproteine

verzichten. Selenoproteine werden, wie andere Proteine auch, am Ribosom synthetisiert, ihre mRNAs besitzen jedoch zwei einzigartige Eigenschaften: So kodiert mitten im offenen Leseraster ein UGA-Codon für SeCys, obwohl UGA normalerweise einen Abbruch der Translation bewirkt. Eine definierte Haarnadelstruktur im 3'-untranslatierten Bereich der Selenoprotein-spezifischen mRNA Moleküle, das sog. SECIS-Element, bewirkt die Uminterpretation dieses Stopp- zu einem SeCys-Codon (Abb. 1). Nur das reibungslose Zusammenspiel und die ausgewogene Konzentration dieser Faktoren ermöglicht eine ausreichende Synthese von Selenoproteinen. In einer fruchtbaren internationalen Zusammenarbeit konnten wir kürzlich mit Kollegen aus den U.S.A., aus Irland und Saudi-Arabien zwei Familien identifizieren, bei denen eine genetische Störung der Selenoproteinbiosynthese vorlag (SBP2 Mutationen). Die betroffenen Kinder zeigten bei normaler Selenversorgung eine nur ungenügende Syntheserate von Selenoproteinen, einschließlich der Dejodasen, und der klinische Phänotyp war durch einen gestörten Schilddrüsenhormon-Haushalt geprägt. Diese Patienten belegen eindrucksvoll die Bedeutung des Spurenelementes Selen und der Selenoproteine für die Gesundheit und im Besonderen für die Kontrolle des Schilddrüsenhormon-Metabolismus.

Aktuelle Forschungsansätze zum Verständnis der Selenoproteine

Die zunehmende Bedeutung von Selen für die Biologie und Medizin wurde gerade in Deutschland auch anhand der bereits angeführten Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Spurenelementforschung frühzeitig erkannt. Konsequenterweise hatte deshalb auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) bereits 2000 ein Schwerpunktprogramm bewilligt (Abb. 5), das sich der Erforschung von Selen und seiner Bedeutung widmet (Schwerpunktprogramm »Selenoproteine« 1087) und das von Prof. Josef Köhrle, Charité, koordiniert wird.

Die Arbeitsgruppe um August Böck, München, hat fundamentale Pionierarbeit bei der Aufklärung der Biosynthese von SeCys und dem Einbau von SeCys in Selenoproteine bei dem prokaryontischen Modellorganismus *E. coli* geleistet. Die Forschungsgruppe um Maria Rodnina, Witten-Herdecke, führt diese Arbeiten nun unter dem Aspekt der besonderen strukturellen Eigenschaften der beteiligten Komponenten fort. Entsprechend wird in einem weiteren Projekt die Kristallisierung und atomare Strukturaufklärung einzelner Proteinkomponenten der Selenoprotein-Biosynthese von der Gruppe um Markus Wahl in Göttingen verfolgt. In Halle am Leibniz-Institut für die Biochemie der

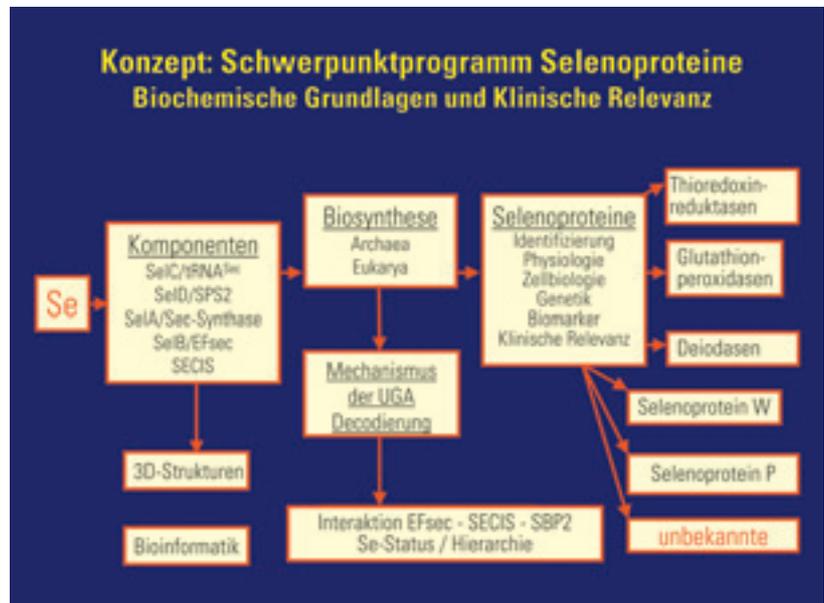


Abb. 5 Konzept des DFG-Schwerpunktprogramms 1087 Selenoproteine: Biochemische Grundlagen und Klinische Relevanz. Dargestellt sind die wichtigsten Themenkomplexe und Fragestellungen des Programms von den Grundlagen der Selenverwertung über molekularbiologische Fragestellungen bis hin zur biomedizinischen Bedeutung.

Pflanzen widmen sich Ludger Wessjohann und Wolfgang Brandt der Frage, woraus die Überlegenheit eines Selenatoms im katalytischen Zentrum im Vergleich zu einem Schwefelatom in analoger Position resultiert. Ihre Studien belegen, dass ein SeCys in einer katalytischen Triade von SeCys-His-Glu die Aktivierungsenergie der Redoxreaktion signifikant senkt und dadurch die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion um das 100 bis 1000-fache gesteigert wird. Diese Beobachtung könnte auch den besonderen Eigenschaften der Selenoproteine zugrunde liegen, wie sie von Helmut Sies in Düsseldorf beim Schutz von Endothelzellen und Astrozyten des Gehirns durch extrazelluläres SePP beobachtet werden.

Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen erforscht die Arbeitsgruppe um Herbert Jäckle und Gerd Vorbrüggen die Bedeutung von Selenoproteinen unter phylogenetischen Gesichtspunkten. Überraschenderweise zeigte sich in Insekten, dass diese auch ohne Selenoproteine leben und sich fortpflanzen können, und auch ihre Toleranz gegen oxidative Schäden erscheint unabhängig von Selenoproteinen. Insofern ist der Druck, den die Sauerstoffatmosphäre und die damit verbundenen Stoffwechselwe-

ge zur Energiegewinnung und Zellatmung ausüben, offensichtlich nicht entscheidend für die entwicklungsgeschichtliche Erhaltung der Selenoproteine in den verschiedenen Lebensformen gewesen. In Würzburg bearbeitet der Mediziner Franz Jakob die Bedeutung von Selenoproteinen für die Entwicklung und Differenzierung mesenchymaler Stammzellen und damit die Bedeutung von selenhaltigen Proteinen, u.a. Thioredoxinreduktasen, für das Bindegewebe, den Knochen und

Kühh die faszinierenden Aspekte, die zur vielschichtigen gewebespezifischen und stringent regulierten Expression der bereits erwähnten GPx4 führen.

Aspekte der Bedeutung von Selenoproteinen im Bereich der Prävention und Therapie von kardiovaskulären Störungen, Entzündungen und Tumorerkrankungen werden in den Teams um Regina Brigelius-Flohé am Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIFE, Potsdam), von Helmut Sies am Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Düsseldorf und hier an der Berliner Charité im Institut für Experimentelle Endokrinologie des Campus Mitte bearbeitet. Kollektiv ergeben die gewonnenen Ergebnisse klare Hinweise auf die Notwendigkeit einer adäquaten Selenversorgung für die Prävention von Tumor- und kardiovaskulären Erkrankungen. Auch wenn ein moderater Selen-Mangel sich nicht direkt durch spezifische Krankheitssymptome äußert, so deuten die gewonnenen Erkenntnisse unmissverständlich darauf hin, dass eine Unterversorgung einen Risikofaktor darstellt und gerade während der Therapie und Rekonvaleszenz eine ausreichende Selen-Versorgung zur schnelleren Genesung beiträgt. Zu diesem Zweck werden auch neue diagnostische Verfahren in Zusammenarbeit des Instituts für Experimentelle Endokrinologie mit Berliner Partnern aus der Industrie entwickelt und getestet.

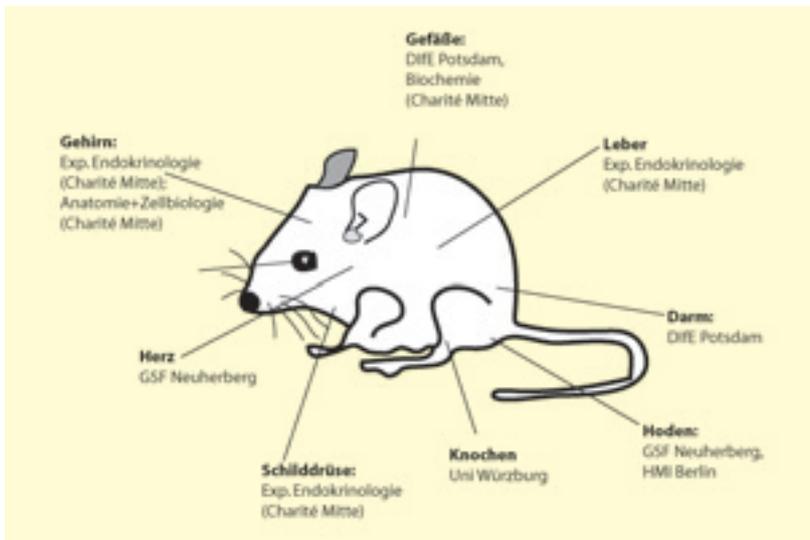


Abb. 6
 Im DFG-Schwerpunktprogramm Selenoproteine werden in Berlin-Potsdam und in den anderen beteiligten Gruppen die vielfältigen Wirkungen von Selenoproteinen für die Funktion von verschiedenen Organen untersucht (weitere Details s. Text).

den Bewegungsapparat. Thioredoxinreduktasen stellen auch das molekulare Ziel für ein rationales Reaktionsmechanismus-basiertes »Drug Design« dar, einem Ansatz, dem sich die Gruppe um Katja Becker-Brandenburg in Giessen widmet. Mögliche Anwendungen solcher Selenoprotein-spezifischer Substanzen sind in der Therapie von Rheuma, Arthritis oder entzündlichen Erkrankungen bzw. parasitären Infektionen denkbar. Eine direkte medizinische Relevanz haben auch Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Georg Bornkamm, Marcus Conrad und Markus Brielmeier an der GSF in München. Sie untersuchen in Mausmodellen die gewebespezifischen Funktionen einzelner Selenoproteine und zeigten, dass z.B. eine Form der Thioredoxinreduktase spezifisch für die Entwicklung, Ausbildung und Funktion des Herzens und der Kardiomyozyten ist. Im Institut für Biochemie der Charité, Campus Mitte, untersucht die Arbeitsgruppe um Hartmut

Auch die Gehirnentwicklung und die neuronalen Leistungen im adulten Organismus erfordern eine adäquate Selenversorgung, um Differenzierungsstörungen und vorzeitige Alterung des zentralen Nervensystems zu verhindern. Hier konnten insbesondere die Berliner Gruppen um Robert Nitsch, Anja Bräuer und Nicolai Savaskan im Institut für Anatomie des Campus Mitte der Charité, teilweise in Kooperation mit dem Team um Dietrich Behne und Anton Kyriakopoulos am Hahn-Meitner-Institut (HMI, Berlin), in Zellkulturexperimenten und im Selenmangelmodell bei Ratten neuroprotektive Effekte von Selen eindeutig nachweisen. Die schweren gesundheitlichen Auswirkungen einer Selen-Unterversorgung von Gehirn und anderen Organen stehen im Zentrum des Interesses der Arbeitsgruppen um Ulrich Schweizer und Lutz Schomburg am Institut für Experimentelle Endokrinologie. Hier werden knock-out und transgene Mausmodelle eingesetzt, um die gesundheitlichen Auswirkungen eines unzureichenden Selentransportes oder einer mangelnden Aufnahme zu analysieren, und durch geeignete Supplementationen wirksame, verträgliche und sichere Therapieansätze herauszuarbeiten (Abb. 6, 7).

Unzureichende Selenversorgung wird auch in Zusammenhang gebracht mit später auftretenden Krebser-

krankungen der Schilddrüse, Prostata, des Magen-Darm-Traktes und der Lunge. Auch die Schwere einer besonderen Form der Schilddrüsenautoimmunerkrankung, die vor allem Frauen im mittleren und höheren Lebensalter betrifft, Morbus Hashimoto (Abb. 4 rechts), wird durch den Selenstatus mitbestimmt. Während der Krankheit kommt es zu einer langsamen Zerstörung der Schilddrüse durch einwandernde Lymphozyten. Zwei kürzlich publizierte prospektive klinische Studien konnten zeigen, dass die Gabe von selenhaltigen Präparaten das Krankheitsbild des Morbus Hashimoto zwar nicht heilen, aber doch die klinischen Symptome deutlich verbessern kann, was auch durch Laborparameter wie Hormonwerte und Titer der Autoantikörper dokumentiert wurde. In einem Teilprojekt des Selenoprotein-Schwerpunktprogramms unter Leitung von Josef Köhrle und Cornelia Schmutzler wird jetzt die Funktion einzelner Selenoproteine in der Schilddrüse näher untersucht. Da die Schilddrüse stetig Peroxide generiert, um im Kolloidraum des von Thyrozyten gebildeten Follikellumens die Kopplung der essentiellen Jodatome an die Tyrosyl-Ringe für die Schilddrüsenhormon-Biosynthese vorzunehmen, sind Selenoproteine mit peroxidabbauender Wirkung vermutlich notwendig, um die lebenslange Funktion und das Überleben der Schilddrüsenfollikel und der Thyrozyten zu gewährleisten.

Forschungsbedarf und Ausblick

Die Grundlagenforschung über die Bedeutung des Spurenelementes Selen und der biochemischen Besonderheiten der Selenoproteine ist während der Laufzeit des Schwerpunktprogrammes enorm vorangekommen. Dieser Fortschritt ist natürlich nicht nur den bundesdeutschen Forschungsansätzen zu verdanken, sondern den in den letzten Jahren deutlich vernetzten und intensivierten weltweiten Anstrengungen auf diesem Gebiet. Insofern war der Zeitpunkt der Förderung dieses Schwerpunktprogrammes ein idealer, da die Zeit reif war, neue innovative Techniken einzusetzen, gerade weil erste Pilotstudien auch aus der Klinik die eminente Bedeutung von Selen für die Gesundheit offenbarten und damit ein vielversprechendes neues Forschungsgebiet erschlossen hatten.

Nichtsdestotrotz besteht noch immer immenser Forschungsbedarf in der Aufklärung der Funktion und biochemischen Bedeutung der bisher nur rudimentär beschriebenen neuen Selenoproteine. Diese werden, fast als Zeichen unserer Unwissenheit, bislang nur durch Buchstaben und nicht durch aussagekräftige Namen bezeichnet (Selenoproteine H, I, K, M, N, O, S, T, V, W). Selen ist als Nahrungsergänzungsmittel oder unter ärztlicher Aufsicht in höheren Dosen bereits auf

dem Markt, denn auch für dieses »Gift« gilt der Satz von Paracelsus »dosis facit venenum«. Die pharmazeutische Industrie hält sich allerdings bei der Erforschung des Nutzens von natürlichen Selenverbindungen auffallend zurück – wohl weil die notwendigen Gewinne ohne Patentschutz schwer erreichbar sind. Aber aufgrund der vielversprechenden Datenlage ist es derzeit akademischen Institutionen vorbehalten, sich aktiv bei der Untersuchung zur Präventions- und

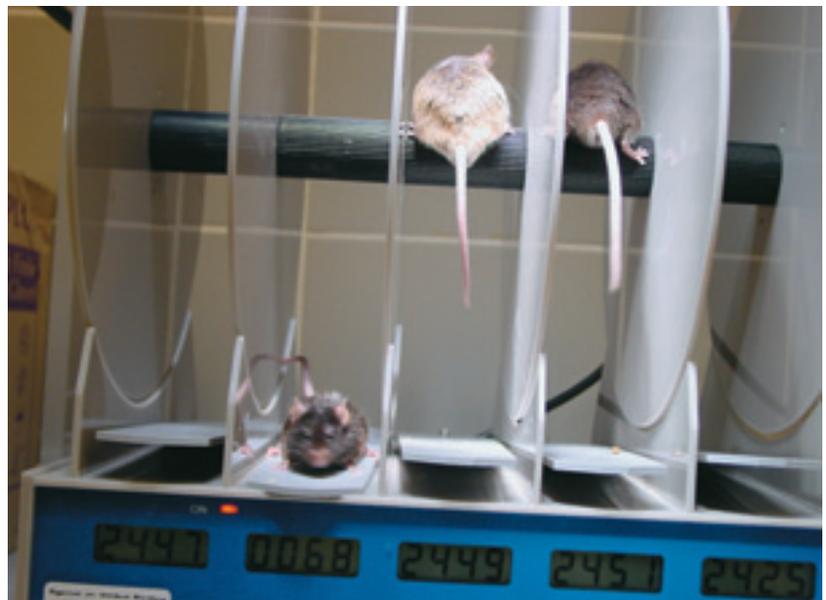


Abb. 7

Selenoproteine sind wichtig für die Funktion des Gehirns. Selenoprotein P-defiziente Mäuse (links) leiden unter einer Bewegungsstörung, sodass sie weniger lange auf der »Rota-rod«-Apparatur balancieren können als ihre normalen Geschwister. Die Funktion von Selenoproteinen im Gehirn ist Gegenstand der Forschungen am Institut für Experimentelle Endokrinologie sowie am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Charité.

Therapiewirkung des essentiellen Spurenelementes Selen einzubringen. Dies wird z.B. sehr deutlich an der aktuell laufenden SELECT-Studie (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) in den U.S.A., wo in einer der größten bisher laufenden prospektiven Studien 32400 Männer über einen 12-jährigen Zeitraum Selen und/oder Vitamin E bzw. Placebo erhalten. Primäres Studienziel ist hierbei der Einfluss dieser Chemopräventiva auf Prostatakrebs, sekundär werden auch die kardiovaskulären Effekte und eine potentielle neurologische Schutzwirkung (Preadvise-Studienarm: Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium) analysiert. Wie unser Beispiel aus der Endokrinologie zeigt, müssen im Sinne einer persona-



Dr. Lutz Schomburg

Jg. 1966. 1985–91 Studium der Biochemie an der Universität und Medizinischen Hochschule Hannover; 1991–94 und 1997–99 Promotion bzw. Postdoc am Max-Planck-Institut für Experimentelle Endokrinologie, Hannover; 1996–97 Stipendiat der MPG am Birgham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston; 1999–2000 Wissenschaftlicher Assistent, Molekulare Innere Medizin, Universität Würzburg. Seit 2001 Projektleiter bei Prof. Dr. Josef Köhrle am Institut für Experimentelle Endokrinologie. Forschungsschwerpunkte: Selenoproteine, Aminopeptidasen und endokrinen Feedback-Regulationssysteme.

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Institut für Experimentelle Endokrinologie und Endokrinologisches Forschungszentrum der Charité
Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlin
Tel.: +49 30 450-524105
Fax: +49 30 450-524922
E-Mail: lutz.schomburg@charite.de

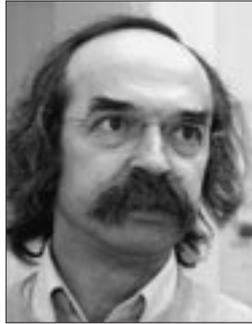


Dr. Ulrich Schweizer

Jg. 1971. Studium der Biochemie in Bayreuth mit Schwerpunkt Strukturbiochemie; 1996/97 Forschungsaufenthalt an den Nationalen Gesundheitsinstituten (NIH) der USA in Bethesda, dabei Untersuchung der Ischämietoleranz; 2002 Promotion am Institut für Klinische Neurobiologie, Würzburg, über die Signaltransduktion Neurotropher Faktoren; seither in der AG Prof. Dr. Josef Köhrle. Forschungsschwerpunkt: Rolle von Selenoproteinen für Entwicklung und Funktion von Gehirn und Schilddrüse; seit 2005 Teilprojektleiter im SFB 665 »Entwicklungsstörungen des Nervensystems«.

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Neurowissenschaftliches Forschungszentrum
Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlin
Tel.: +49 30 450-524105
Fax: +49 30 450-524922
E-Mail: ulrich.schweizer@charite.de



Prof. Dr. Josef Köhrle

Jg. 1952. 1970–76 Studium der Biochemie, 1982 Promotion an der Universität Hannover; 1982–86 Postdoc, Medizinische Hochschule Hannover; 1986–88 DFG-Forschungsstipendium und Visiting Professor University of Massachusetts Medical School Worcester, USA; 1988–92 Leiter der AG Molekulare Endokrinologie, Max-Planck-Institut für Experimentelle Endokrinologie, Hannover. 1991 Habilitation, Medizinische Hochschule Hannover. 1992 C3-Professur für Biochemie und Leitung der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe Universität Würzburg. Seit 2001 C4 Professor für Molekulare Endokrinologie und Direktor des Instituts für Experimentelle Endokrinologie, Charité.

Forschungsschwerpunkte: Schilddrüsenhormonachse, Selenoproteine, endokrin aktive Substanzen in Nahrung und Umwelt.

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Institut für Experimentelle Endokrinologie und Endokrinologisches Forschungszentrum der Charité
Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlin
Tel.: +49 30 450-524021
Fax: +49 30 450-524922
E-Mail: josef.koehrle@charite.de

lisierten Medizin bei präventiven oder therapeutischen Interventionen die Faktoren der genetischen Prädisposition (SNP-Genotypen, Alter und Geschlecht) mitberücksichtigt werden.

Wir müssen uns auch weiterhin bemühen, den Schleier nach und nach weiter zu lüften, mit dem sich die Mondgöttin so geheimnisvoll verhüllt, denn noch immer herrscht in weiten Teilen der interessierten und naturwissenschaftlich-gebildeten Öffentlichkeit der Eindruck vor, dass der genetische Code bei 20 proteinogenen Aminosäuren stehengeblieben sei. Während die kürzlich entdeckte 22ste proteinogene Aminosäure, das Pyrrolysin, bisher nur bei Archaeobakterien gefunden wurde, hatte die Natur sicher ihre guten Gründe, ausgehend von den gemeinsamen Vorläufern der Eubakterien, Archaeobakterien und Eukaryonten bei der Evolution der tierischen Vielzeller nicht auf Selenocystein zu verzichten. Ganz im Gegenteil, die Anzahl der Gene für Selenoproteine steigt mit der Komplexität des Organismus an, von einem einzigen Gen für 1 Selenoprotein in dem Fadenwurm *C.elegans*, über 4 Gene bei *Drosophila* auf 24 in der Maus und schließlich 25 im Menschen. Dieser Stoffwechselweg ist evolutionär also keine Sackgasse, sondern eine Errungenschaft, welche der medizinischen Nutzung faszinierende Perspektiven eröffnet, wenn uns Selene mehr Klarheit bringt und mit gesicherten Daten aus den großangelegten Studien erhellt.

Internet

<http://www.charite.de/selenoprotein/>
<http://www.charite.de/expendo/>