Die biologische Bedeutung von Selen

Das Element Selen wurde 1817 durch den schwedischen Chemiker Jöns Jakob Freiherr von Berzelius entdeckt. Seinen Namen erhielt es von dem griechischen Wort „*selene*“ für Mond, weil es stark dem bereits früher entdeckten Tellur ähnelte, das nach dem lateinischen „*tellus*“ (= Erde) benannt worden war. Selen tritt in verschiedenen Modifikationen auf, drei roten, zwei schwarzen und als graues metallisches Selen. Es steht im Periodensystem der Elemente in der 6. Hauptgruppe (den Chalkogenen = Erzbildnern) unmittelbar unter dem Schwefel und ist chemisch mit diesem verwandt. Allerdings kommt es viel seltener vor als Schwefel (1 : ca. 5000), der Anteil von Selen in der Natur wird auf etwa 0,00001% (0,1 ppm) geschätzt. Es ist überwiegend mit Schwefelverbindungen (z. B. Sulfiden) vergesellschaftet und wird technisch meist aus Schlämmen der elektrolytischen Kupfer-Raffination gewonnen. Seine Halbleitereigenschaften macht man sich unter anderem bei der Verwendung in Kopiergeräten und Photzellen zunutze. Außerdem werden Selenverbindungen zum Bau von Gleichrichtern, zur Färbung und Entfärbung in der Glasindustrie, zur Pigmentherstellung, als Zusatz zu Schmiermitteln, bei der Oberflächenveredelung mit Chrom, als Katalysator in der chemischen Industrie und in der pharmazeutischen Industrie als Antischuppenmittel in Haarshampoos benötigt. Weniger bekannt sind die durch Selen hervorgerufenen biologischen Effekte, deren Aufklärung in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte gemacht hat.

1 Toxische Wirkung von Selen

Bis vor etwa 30 Jahren wurde Selen biologisch als ausschließlich toxisches Element betrachtet. Erste systematische Untersuchungen stammen aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts, als der Armeearzt T. C. Madison die Symptome einer schwerwiegenden Krankheit beschrieb, die mit dem Tod einer Reihe von Armeepferden endete. Madison war in Fort Randall, Süd Dakota, stationiert und stellte fest, daß etwa 10 Tage nach dem Eintreffen von 4 Kompanien Dragonern die frischen Pferde einen Katarrh mit starkem Nasenausfluß bekamen. Anschließend schwellte die Haut an Kehle und Gebiß an, Entzündungen und Vereiterungen entstanden im Bereich der Hufe, Mähnen und Schwanzhaare fielen aus, und Lahmheit infolge von Gelenkentzündungen stellte sich ein. Da die Tiere auf diese Weise nicht mehr grasen konnten und kein anderes Futter zur Verfügung stand, starben sie schließlich an Auszehrung. Farmer, die sich in

bestimmten Gebieten der USA wie Wyoming, Utah und Nebraska niederließen, mußten bei ihrem Vieh ähnliche Symptome beobachten. Sie nannten die Krankheit „*alkali disease*“, weil sie die Ursache in alkalischen oder mineralischen Bestandteilen des Bodens vermuteten. Möglicherweise hat bereits Marco Polo bei seinen Reisen im westlichen China im dreizehnten Jahrhundert die Auswirkungen dieser Krankheit erlebt, als er schrieb, daß bestimmte Gegenden des asiatischen Hochlandes nur mit einheimischen Packtieren bereist werden könnten. Ortsfremde Tiere würden giftige Pflanzen fressen und als Folge davon ihre Hufe verlieren, während die einheimischen gelernt hätten, diese Gewächse zu meiden. Erst 1934 konnte nachgewiesen werden, daß die Ursache der Genuß selenhaltiger Pflanzen war, die in diesen Gebieten vorkamen. Während es sich bei der „*alkali disease*“ um eine chronische Vergiftung handelt, die durch kontinuierliche Aufnahme von Nahrung mit einem Selengehalt von 5–40 ppm ausgelöst wird, stellt die sogenannte „*blind staggers*“-Krankheit eine akute Form der Vergiftung dar. Erneut wurden die Symptome zuerst bei Weidetieren in Wyoming beobachtet. Nach dem Fressen von Pflanzen mit sehr hohem Selengehalt entfernen sich die betroffenen Tiere häufig von der Herde, bewegen sich in Kreisen und stolpern über Gegenstände, die ihnen im Wege liegen. Die Ursache ist ein starkes Nachlassen der Sehfähigkeit. Appetitlosigkeit stellt sich ein, wobei manchmal eine Vorliebe für das Kauen auf Holz, Knochen oder sogar Metallstücken beobachtet wurde. Die Augenlider sind geschwollen und entzündet sich, und die Tiere leiden offensichtlich unter großen Schmerzen. Die eigentliche Todesursache ist schließlich Atmungsversagen. Genau genommen ist die Bezeichnung „*blind staggers*“ irreführend, da völlige Blindheit und Taumeln nicht immer auftreten.

Eine Selenvergiftung, bei der der Tod sofort eintritt, wurde nur selten beobachtet. Dieser Fall kann lediglich eintreten, wenn als Futter ausschließlich Pflanzen mit sehr hohem Selengehalt zur Verfügung stehen. Auch experimentell läßt sich durch Verabreichung hoher Selendosen eine solche Vergiftung hervorruhen.

Selenverbindungen üben auch auf Bakterien eine toxische Wirkung aus. Interessanterweise weist die Mehrzahl der Arten in der Gattung *Salmonella* eine recht hohe Toleranz gegenüber Selenit auf. Diese Eigenschaft nutzte man zur Entwicklung eines selektiven Anreicherungsmediums.

Allerdings werden andere Organismen auf diesem Medium nicht völlig am Wachstum gehindert. Es tritt lediglich eine Verzögerung von mehreren Stunden ein, die aber ausreicht, schnellwachsende Salmonellen anzureichern und zu isolieren. Resistente Mikroorganismen, wie zum Beispiel *Salmonella heidelberg*, vermögen Selenit zu relativ inertem elementarem Selen zu reduzieren. Dieser Prozeß läuft während der aktiven Wachstumsphase ab. Eine solche Reaktion als Detoxifizierungsmechanismus könnte die Grundlage der Seltoleranz der Salmonellen darstellen. Eine weitere Reduktion zu Dimethylselenid ($\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3$) wurde ebenfalls beschrieben. Diese flüchtige Selenverbindung ist etwa 500mal weniger toxisch als Selenit.

Die biochemischen Grundlagen für die Toxizität von Selen sind noch nicht völlig geklärt. In einigen Organismen konnte eine zumindest zeitweilige Hemmung der Zellteilung beobachtet werden, was zu „Riesen“-Zellen führte. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Schwefel kann Selen in Proteine eingebaut werden, die dadurch ihre normale Funktion verändern. Allerdings sind mittlerweile viele Enzyme bekannt, die sowohl Schwefelverbindungen als auch ihre Selenanaloga enthalten bzw. umsetzen können. Außerdem erwies es sich als möglich, in Nährmedien die Schwefelquellen gegen die entsprechenden Selenverbindungen auszutauschen, ohne daß eine deutliche Hemmung des Wachstums auftrat. Die frühere Annahme, daß Selen eine völlige Störung des Schwefelmetabolismus bewirkt, muß sicherlich modifiziert werden.

Für den Menschen wird eine Selendosis von 4–5 ppm als toxisch angesehen. Eine chronische Erkrankung kann durch tägliche Aufnahme von etwa 2–3 mg Selen über einen längeren Zeitraum hinweg hervorgerufen werden. Vergiftungserscheinungen traten bisher nur als Folge von Industrieunfällen auf. Arbeiter, die für kurze Zeit (etwa 2 Minuten) rötlichen Rauchwolken aus gasförmigem elementarem Selen ausgesetzt waren, klagten anschließend über eine starke Reizung von Augen, Nase und Hals. Schwere Kopfschmerzen folgten und hielten die nächsten 24 Stunden an. Bei einigen Opfern setzte langanhaltendes Nasenbluten ein. Fast alle beklagten sich über einen schlechten, knoblauchartigen Geschmack im Mund. Auch Haut und Kleidung strömten einen ähnlichen Geruch aus. Alle Beschwerden waren aber nach 3 Tagen vollständig verschwunden. Der Geruch stammte von der flüchtigen Verbindung Dimethylselenid,

Abb. 1. Bildung von „aktivem“ Selenat durch die ATP-Sulfurylase.

die in tierischen und menschlichen Organismen nach der Aufnahme von Selenverbindungen zur Detoxifikation gebildet wird. Schon die Haushälterin von Berzelius, dem Entdecker des Selen, beklagte sich über seinen unerträglichen Mundgeruch, den sie dem Genuß von zuviel Knoblauch zuschrieb. In Wirklichkeit hatte er während seiner intensiven Beschäftigung mit selenhaltigen Verbindungen wohl zuviel von diesem Element aufgenommen, was der Körper zur Entgiftung teilweise als flüchtiges $(\text{CH}_3)_2\text{Se}$ wieder abgab.

2 Akkumulation bei Pflanzen

Als zu Beginn der dreißiger Jahre dieses Jahrhunderts Selen als Ursache für die Krankheiten „alkali disease“ und „blind staggers“ erkannt worden war, setzte eine intensive Forschungstätigkeit durch das US-Landwirtschaftsministerium und mehrere Universitäten ein, um die Quelle der Selenverbindungen zu identifizieren. Dabei stellte sich heraus, daß einige Pflanzen hauptsächlich der Gattung *Astragalus* (Tragant) enorme Mengen an Selen zu speichern vermochten. So wurden zum Beispiel in *Astragalus racemosus* über 4 mg Selen pro g Gewebematerial (Trockengewicht) festgestellt, obwohl die Pflanzen auf einem Boden wuchsen, der nur ca. 16 µg Se pro g enthielt. Neben Arten von *Astragalus* können auch Mitglieder der Gattungen *Xylorhiza*, *Oenopsis* und *Stanleya* derartige Selenmengen akkumulieren. Allerdings trifft das in keinem Fall auf alle Mitglieder dieser Gattungen zu. Von über 500 Arten und Varietäten von *Astragalus* in Nordamerika können nur 36 mehrere tausend µg Selen pro g Gewebematerial speichern. Diese Pflanzen wachsen nur auf Böden, die Selen in einer assimilierbaren Form enthalten. Im englischen Sprachgebrauch werden sie als *seleniferous soils* bezeichnet. Das bedeutet aber keineswegs, daß hier besonders hohe Selenmengen enthalten sind, sondern nur, daß das Selen in einer von Pflanzen extrahierbaren Form vorliegt. Sogenannte *non-seleniferous*-Erde kann durchaus höhere Konzentrationen

des Elementes enthalten, aber in einer biologisch nicht oder nur schwer zugänglichen Form. Pflanzen, die in der Lage sind, mehrere tausend µg Selen pro g Gewebematerial zu speichern, werden als primäre Selen-Indikatoren bezeichnet. Dazu zählen neben den für Nordamerika bereits genannten Gattungen noch *Neptunia amplexicaulis* und das Strauchgewächs *Morinda reticulata* in Australien sowie der Baum *Lecythis ollaria* in Venezuela. Die Samen dieses Baumes enthalten bis zu 1,8% Selen, die höchste in pflanzlichem Material bisher festgestellte Konzentration.

Sogenannte sekundäre Selen-Indikatoren speichern bis zu 1000 µg Se/g und wachsen auch auf *non-seleniferous*-Böden. Hierzu gehören zum Beispiel in Nordamerika die wilde Aster aus der Familie der Korbblütengewächse und weitere *Astragalus*-Arten aus der Ordnung der Hülsenfrüchtler (Leguminosae). Vegetation dieser Klassifizierung wurde auch in Australien, Irland, Israel, Südafrika und Venezuela gefunden. Alle übrigen Gewächse (d. h. solche, die in der Regel nicht mehr als 25 µg Se/g aufnehmen) werden als nicht-speichernde Pflanzen (engl. *non-accumulators*) bezeichnet. Unter experimentellen Bedingungen wird ihr Wachstum in Gegenwart von Selen gehemmt oder verzögert, während sie in der Natur durchaus auf leicht selenträchtigen Böden wachsen können.

Der Genuß von primären und auch sekundären Selen-Indikatoren führt bei Tieren zu einer akuten Selenvergiftung. Aber schon die relativ kleinen Mengen in nicht-speichernden Pflanzen können ausreichen, um die chronische „alkali disease“ auszulösen. Nachdem nun die Frage nach der Herkunft der Selenverbindungen geklärt war, wandte sich das wissenschaftliche Interesse hauptsächlich den biochemischen Ursachen der hohen Seltoleranz mancher Arten zu. Unter Laborbedingungen, d. h. bei Verwendung von Wachstumsmedien recht gut definierter Zusammensetzung, zeigte sich, daß bereits ge-

ringe Konzentrationen an Selenverbindungen für nicht-speichernde *Astragalus*-Arten toxisch waren. Dagegen wurden primäre Indikatorpflanzen ebenfalls der Gattung *Astragalus* durch Selenzugaben sogar im Wachstum stimuliert. Obwohl sich mittlerweile herausgestellt hat, daß dieses vorgebliche Selenbedürfnis in Wirklichkeit darauf zurückzuführen ist, daß die Absorption von toxisch hohen Phosphatmengen verhindert wurde, bleibt doch die Tatsache bestehen, daß verschiedene Arten der gleichen Gattung einerseits durch Selen gehemmt werden und andererseits hohe Selenkonzentrationen tolerieren. Ein Indiz, daß Selen zusätzlich doch für das Wachstum nötig ist, ist sicherlich das ausschließliche Vorkommen von primären Selen-Indikatoren auf *seleniferous*-Böden.

Normalerweise sind nur die beiden anorganischen Anionen Selenat (SeO_4^{2-}) und Selenit (SeO_3^{2-}) für höhere Pflanzen toxisch. Selenat wird aktiv (d. h. unter Energieaufwand) in die Wurzel transportiert, und zwar durch ein System, das den Transport von Sulfat (SO_4^{2-}) bewerkstelligt. Die chemische Ähnlichkeit beider Ionen erlaubt also die Benutzung des gleichen Mechanismus. Experimentell läßt sich das nachweisen, wenn durch Selenatzugabe der Transport von z. B. radioaktiv markiertem Sulfat gehemmt wird und umgekehrt. Dagegen wird Selenit nicht durch dieses System aufgenommen. Der Prozeß scheint auch teilweise energieunabhängig zu sein. Es ist bisher nicht klar, ob ein Zusammenhang mit der Sulfatassimilation, d. h. dem entsprechenden Schwefel-Anion, besteht.

Man nimmt an, daß der erste Schritt in der Verwertung des aufgenommenen Selenats in seiner Reduktion zu Selenit besteht. In Analogie zum Schwefelmetabolismus könnte Selenat mit Adenosin-5'-triphosphat (ATP) durch

das Enzym ATP-Sulfurylase zu sogenanntem „aktiven Selenat“, Adenosin-5'-phosphoselenat (APSe), reagieren (Abbildung 1). Allerdings hat man diese Verbindung und solche der weiteren Reduktionsreaktionen noch nicht in Pflanzen nachweisen können. Möglicherweise liegt das aber auch an der Instabilität dieser Substanzen bzw. ihrem Abbau während der Aufbereitungs- und Reinigungsprozeduren. Für die Reduktion von Selenit zu der Aminosäure Selenocystein wurde eine Reaktionsfolge vorgeschlagen, wie sie in Abbildung 2 dargestellt ist. Mit reduziertem Glutathion wird zunächst nicht-enzymatisch ein Selentrisulfid gebildet, das anschließend durch das Enzym Glutathion-Reduktase zu Selenid reduziert wird. Die Reaktion von Selenid mit O-Acetylserin wird wieder in Analogie zum Schwefelmetabolismus durchgeführt. Das entsprechende Enzym, Cystein-Synthase, hat sogar eine höhere Affinität für Selenid als für Sulfid. Auf diese Weise läßt sich auch erklären, warum größere Mengen an Selenocystein gebildet werden können, obwohl ja die Selenkonzentration in den Zellen im Vergleich zur Schwefelkonzentration gering ist.

Alle bisher geschilderten Reaktionen laufen sowohl in Selen-toleranten als auch in -sensitiven Arten gleichermaßen ab, so daß hier keine Erklärung für die beobachtete Toleranz möglich ist. Deutliche Unterschiede zeigten sich allerdings, als die unterschiedlichen Selenverbindungen innerhalb der verschiedenen Pflanzen verglichen wurden. Primäre Indikatoren oder Akkumulatoren wiesen einen höheren Gehalt an Se-Methylselenocystein oder Selenocystathionin auf, Substanzen, die bei nicht-speichernden Pflanzen nicht oder nur in sehr geringem Maße auftraten (Abbildung 3). Außerdem waren bei den Speichergewächsen kaum selenhaltige Aminosäuren in Proteine eingebaut worden, ganz im Gegensatz zu den nicht-speichernden. Es wäre denkbar, daß die Indikatoren das im Zuge der Assimilation gebildete Selenocystein sofort weiter verarbeiten (zu Se-Methylselenocystein oder Selenocystathionin), so daß es für Proteinsynthesen nicht mehr zur Verfügung steht. Nicht-speichernde Pflanzen dagegen würden es direkt in ihre Polypeptide einbauen, was durchaus zu funktionsunfähigen Enzymen führen könnte. Schwieriger liegt der Fall beim Selenomethionin. Methionin wird als erste Aminosäure für die Initiation der Proteinsynthese benötigt. Es zeigte sich nun, daß sowohl Methionin als auch Selenomethionin bei allen Reaktionen der Translation in *in vitro*-Versuchen gleichermaßen effektiv sind. Um eine To-

xizität aufgrund dieser Verbindung zu erklären, müßte man fordern, daß Speicherpflanzen über einen Mechanismus verfügen, der entweder die Synthese von Selenomethionin verhindert oder die Verbindung so verändert, daß sie nicht in Proteine eingebaut werden kann.

Ein weiterer Unterschied zwischen speichernden und nicht-speichernden Spezies besteht in der Art der von ihnen abgegebenen flüchtigen Selenverbindungen. Bei Wachstum auf *seleniferous*-Böden hat *Astragalus* einen charakteristischen, an Knoblauch erinnernden Geruch. Interessanterweise stellte sich heraus, daß nicht-speichernde Pflanzen, wenn sie auf leicht selenhaltigen Böden wachsen, Dimethylselenid ($\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3$) abgeben, eine Substanz, die bereits als tierisches Detoxifikationsprodukt beschrieben wurde und deutlich nach Knoblauch riecht. Speicherpflanzen dagegen scheiden nur Dimethyldiselenid ($\text{CH}_3\text{-Se-Se-CH}_3$) aus, das ebenfalls einen knoblauchartigen Geruch besitzt. Sollte es sich hierbei tatsächlich um einen Detoxifizierungsmechanismus handeln, könnten die Akkumulatoren pro Molekül immerhin doppelt soviel Selen abgeben wie die nicht-speichernden Gewächse. Wahrscheinlicher ist allerdings, daß es sich hier um das Resultat von Reaktionen handelt, in denen Selen und Schwefel sich analog verhalten. Die Unterschiede im Endprodukt würden dann nur unterschiedliche Reaktionsfolgen widerspiegeln, die auch durch die verschiedenen Selenverbindungen innerhalb der Zelle belegt wurden.

3 Selen als essentielles Spurenelement

Abgesehen von den ersten Berichten im Jahre 1938 über einen stimulierenden Einfluß von Selen auf das Wachstum bestimmter Pflanzen (wobei, wie bereits erwähnt, hier wahrscheinlich falsche Schlußfolgerungen gezogen worden waren) erschien 1954 zum ersten Mal eine Publikation, in der gezeigt wurde, daß Selen auch einen positiven Effekt haben kann. Pincus beschrieb, daß Molybdän und Selen für die Ausbildung aktiver Formiat-Dehydrogenase in *Escherichia coli*, einem Darmbakterium, notwendig waren. Dieses Enzym katalysiert beim anaeroben Wachstum die Freisetzung von Kohlendioxid aus Ameisensäure, wobei die freiwerdenden Reduktionsäquivalente in mehreren Schritten auf Nitrat übertragen werden und einen Energiegewinn ermöglichen. Eine weitere bahnbrechende Arbeit erschien 1957. Schwarz und Foltz zeigten darin, daß Selen die Ausbildung von Lebernekrosen

in Ratten verhindern konnte. Die Entdeckung resultierte aus der Beobachtung, daß Ratten, die nur mit *Torula*-Hefen als Proteinquelle gefüttert wurden, innerhalb von 1–2 Tagen schwere Leberschäden entwickelten und starben. *Torula*-Hefe enthält praktisch kein Vitamin E und kaum L-Cystin. Konsequenterweise verhindert der Zusatz dieser Substanzen zum Futter auch die Leberschädigung. Allerdings wurde rasch klar, daß unabhängig davon eine dritte Substanz existieren mußte, die ebenfalls vor der Krankheit schützte. Dieser Faktor 3 war unter anderem in Brauherfe, Casein, Nieren und Leber enthalten. Die Anreicherung von Faktor 3 führte zu gereinigten Fraktionen, die unter alkalischen Bedingungen einen charakteristischen, knoblauchartigen Geruch zeigten. Die Vermutung, daß Selen in dem unbekannten Faktor enthalten war, konnte dann relativ rasch bestätigt werden. Eine Vielzahl unterschiedlicher selenhaltiger Substanzen konnten Faktor 3 als Futterzusatz ersetzen, obwohl sie generell weniger effektiv waren. Selenit, Selenocystin und einige synthetische Selenverbindungen vermittelten deutlichen Schutz vor Leberschäden, während zum Beispiel elementares Selen völlig wirkungslos blieb. Zweifelsohne spielen dabei Faktoren wie Möglichkeiten der enzymatischen Umsetzung und Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt eine wichtige Rolle. Ebenfalls 1957 konnte eine weitere Krankheit, „*exudative diathesis*“, auf einen Selenmangel zurückgeführt werden. Es handelt sich dabei um ein Ödem bei Hühnern, wobei sich unter der Haut von Bauch und Brust große Flüssigkeitsmengen ansammeln. Die Krankheit bricht in der Regel im Alter von 3–6 Wochen aus. Die Küken zeigen häufig Schwellungen des subcutanen Gewebes unter den Flügeln, verlieren Gewicht und erscheinen entkräftet. Die angesammelte Flüssigkeit hat meistens eine blaugrüne Farbe. Innerhalb weniger Tage führt die „*exudative diathesis*“ zum Tod. Auch diese Krankheit läßt sich experimentell durch eine Diät mit *Torula*-Hefe auslösen und durch Zugabe von Selenverbindungen verhindern.

Von großer wirtschaftlicher Bedeutung sind durch Selenmangel ausgelöste Muskelerkrankungen. Es können dabei sowohl Skelettmuskeln als auch Herzmuskeln betroffen sein. Am bekanntesten ist wohl die sogenannte „*white muscle disease*“. Betroffen davon werden in der Regel Lämmer und Kälber im Alter von etwa 3 Monaten. Zunächst verlieren die Tiere Gewicht und entwickeln dann eine gewisse Steifheit, woraus eine völlig unnormale Haltung resultiert. Muskelschwäche und diese Verstei-

fung können das Säugen verhindern, so daß die Jungtiere an Unterernährung sterben. Außerdem treten häufig Sekundärinfektionen wie zum Beispiel Lungenentzündung auf. Werden dagegen die Herzmuskeln betroffen, so hat das einen plötzlichen Tod zur Folge.

Eine anschließende Untersuchung zeigt typische kreideweiße, symmetrische Kalkablagerungen und „Riefen“ im Muskelgewebe, die der Krankheit ihren Namen gaben. Unter dem Mikroskop betrachtet reicht das Erscheinungsbild von schon fast durchsichtigen Muskelfasern bis hin zu völlig abgestorbenem Gewebe. Vor allem in Australien, Neuseeland und den nordwestlichen Bundesstaaten der USA, wie zum Beispiel Oregon, wo große Schafherden gehalten werden, hat diese Krankheit zu hohen Verlusten geführt. Diese Gegenden haben alle einen nur geringen Selengehalt beziehungsweise enthalten Selen in einer von Pflanzen nicht assimilierbaren Form. Die Krankheit läßt sich verhindern, wenn den Tieren Selenverbindungen im Futter verabreicht werden oder wenn das Futter aus einer Gegend stammt, wo Selen von den Pflanzen leicht aus dem Boden extrahiert werden kann.

Einen dritten Typ von Selenmangelkrankheiten stellen Fehlfunktionen bei der Fortpflanzung dar. Im Süden Neuseelands betrug die Sterblichkeit von Schafembryos Jahrzehnte lang bis zur 75%. Obwohl die Mutterschafe im allgemeinen eine gute Konstitution aufwiesen,

starben die Embryos etwa 3 – 4 Wochen nach der Befruchtung ab. Ein Zusatz von Selen zum Futter konnte die Sterblichkeit deutlich verringern. Experimentell ließ sich auch in Ratten durch eine selenfreie Diät Sterilität hervorrufen. Davon waren besonders die männlichen Tiere betroffen, deren Spermien eine deutlich verminderte Beweglichkeit und ungewöhnliche Morphologie aufwiesen.

Weitere Erkrankungen, die durch Selenmangel hervorgerufen werden, beinhalten die Entartung der Bauchspeicheldrüse bei Hühnern sowie unnormale Schwächeerscheinungen bei Schafen und Rindern. Speziell bei diesen Tieren lassen sich praktisch keine besonderen Merkmale bei Gewebeuntersuchungen feststellen. Symptome sind eine Veränderung des Fells (es wird bis zu 30% weniger Wolle produziert als bei nicht befallenen Schafen), ein Lockern der Zähne, Gewichtsverlust und Entkräftung. Man schätzt, daß es sich hierbei um die in Neuseeland verbreitetste Mangelkrankheit bei der Viehhaltung handelt. Mitunter existieren in der Literatur auch unterschiedliche Bezeichnungen für das gleiche Leiden. So wird die schon erwähnte Lebernekrose bei Ratten mit „Hepatositis dietetica“ bezeichnet, wenn Schweine befallen werden. Selen kann auch die Toxizität von Schwermetallen wie Cadmium und Quecksilber herabsetzen, aber kaum die von Blei.

Beim Menschen ist bisher nur eine Krankheit bekannt, die durch Selenmangel ausgelöst

Abb. 2. Selenitreduktion in Pflanzen. G-SH = reduziertes Glutathion; NADP(H) = Nikotinamadenindinucleotidphosphat (reduziert); ① Reaktion katalysiert durch Glutathion-Reduktase; ② Reaktion katalysiert durch Glutathion-Reduktase; ③ Reaktion katalysiert durch Glutathion-Synthase.

Abb. 3. Einige organische Selenverbindungen in Pflanzen.

werden kann. Es handelt sich dabei um ein Herzleiden mit Todesfolge, das meistens bei Jugendlichen bis zu 15 Jahren gefunden wird, die sogenannte „Keshan-Krankheit“. Sie wurde bisher nur in einigen Gegenden der Volksrepublik China beobachtet, die einen extrem geringen Selengehalt des Bodens aufwiesen. Eine Therapie mit 0,5 bis 1 mg Natriumselenit pro Woche (abhängig vom Alter der Patienten) führte zu einer deutlichen Verringerung der Erkrankung. So wird inzwischen auch in den Vereinigten Staaten eine tägliche Aufnahme von 60 – 120 µg Selen zur Vorbeugung empfohlen. Allerdings besteht heutzutage die Nahrung in den meisten Fällen nicht mehr ausschließlich aus Produkten, die nur in einer bestimmten Gegend produziert wurden und damit einen zu geringen Selengehalt aufweisen könnten. Die üblichen Ernährungsgewohnheiten als „Omnivor“ stellen in der Regel sicher, daß ausreichend von dem Spurenelement aufgenommen wird.

Naturgemäß fällt es schwer, in komplexen biologischen Systemen wie zum Beispiel Säugetieren mit vielfältigen Nahrungsansprüchen die Aufnahme eines Spurenelementes auszu-schließen, um dessen Wirkungen genau unter-suchen zu können. Dennoch zeigen die be-schriebenen Beispiele, welche drastischen Ef-fekte ein Selenmangel hervorrufen kann, ob-wohl es ausgesprochen schwierig ist, in diesen Systemen die biochemischen Ursachen dafür zu ermitteln. Mittlerweile konnte aber gezeigt werden, daß Selen auch ein essentielles Spu-renelement für Zellkulturen von menschi-chen Fibroblasten und Hamstern darstellt. Hier könnte sich die Möglichkeit ergeben, in eukaryotischen Systemen experimentell die Wirkungen dieses Elementes festzustellen.

Für solche Untersuchungen wären natürlich Mikroorganismen ideal, die sich in flüssigen Medien genau definierter Zusammensetzung einfach anziehen lassen. Diese Organismen müßten obligat selenbedürftig, d. h. ohne Se-lenzusatz im Medium nicht zum Wachstum fähig sein. Tatsächlich wurden in den letzten Jahren solche Lebewesen isoliert und beschrie-ben: der Dinoflagellat *Peridinium cinctum fa. westii* aus dem Kinneretsee in Israel, das anaerobe, sporenbildende Bodenbakterium *Clostridium purinolyticum*, das nur Purine und die Aminosäure Glycin zum Wachstum nutzen kann, ein weiteres anaerobes Bakterium, *Peptostreptococcus micros* (früher *Peptococcus glyci-nophilus*), das ausschließlich mit glycinhaltigen Verbindungen wächst, ein aerober Spo-renbildner, *Bacillus sp.* Stamm SS, der von den Samen einer primären Selen-Indikator-Pflan-ze isoliert wurde und mehrere *Arachnia*-Stämme, die in kommerziell erhältlichen Sele-nitmedien vorkommen. Auch *Methanococcus vanniellii*, ein weiteres strikt anaerobes Bakte-rium, benötigt zum Wachstum auf Formiat das Spurenelement Selen. Bei einigen der genann-ten Organismen muß allerdings die Ein-schränkung gemacht werden, daß auch An-zuchtmedien ohne Selenitzusatz beschrieben wurden. Zum Teil handelt es sich dabei um komplexe Gemische nicht genau definierter Zusammensetzung, so daß ein Spurenele-mentbedürfnis leicht maskiert werden könnte. Andererseits besitzen einige Bakterien offen-bar die Fähigkeit, bei Selenmangel ihren Meta-bolismus sozusagen „umzuschalten“ und ohne die Verfügbarkeit dieses Elementes nur noch einen Erhaltungsstoffwechsel zu betrei-ben. Davon wird noch im nächsten Abschnitt die Rede sein.

Bereits geringste Konzentrationen von Selenit

(in der Regel 10^{-7} bis 10^{-6} M, das entspricht etwa 30 bis 260 ng pro Liter) reichen aus, um ein optimales Wachstum zu erlauben. Diese Werte korrelieren im übrigen sehr gut mit den in der Einleitung genannten natürlich vor-kommenden Mengen des Elementes im Bo-den. Lediglich der bereits erwähnte *Bacillus*-Stamm, der ja auch von einem Standort mit höherer Selenkonzentration isoliert wurde, spricht erst auf Werte von etwa 10^{-2} bis 10^{-1} M an. Interessanterweise kann in diesem Fall das Selenbedürfnis auch durch Zugabe von Na-triumtellurit befriedigt werden. Die *Arachnia*-Stämme, die aus kommerziell erhältlichen Fertigmedien (zweifelsohne ein interessanter Standort) isoliert wurden, sind bisher noch nicht auf ihr minimales Selenbedürfnis hin ge-testet worden. Die geringste eingesetzte Kon-zentration betrug 200 mg/l, das entspricht etwa 8×10^{-4} M. Abbildung 4 zeigt ein typi-sches Experiment zur Bestimmung eines Spu-renelementbedürfnisses bei Bakterien. *Clostri-dium purinolyticum* wurde mit der Amino-säure Glycin als Substrat angezogen und zunächst mehrmals in selenfreie Medien über-impft, bis gerade kein Wachstum mehr fest-stellbar war, d. h. bis das gesamte Selen im Me-dium tatsächlich ausverdünnung worden war. Anschließend wurden mit dieser Suspension die gezeigten Röhrchen beimpft. Die ange-gbenen Elemente waren zuvor in Form ihrer Salze und in einer Konzentration von jeweils 10^{-7} M zugegeben worden. Deutlich ist zu se-hen, daß ohne Selenzusatz kein Wachstum er-folgt. Molybdän bzw. Wolfram bewirken le-diglich in Verbindung mit Selenit eine weitere Steigerung der Trübung, sind ohne Selenit aber völlig wirkungslos.

Neben diesen obligat selenbedürftigen Orga-nismen existieren noch eine Reihe von Bakte-rien, bei denen Selen keine Steigerung des Wachstums bewirkt, wohl aber die Ausprä-gung bestimmter Enzymaktivitäten. Genauer untersucht wurden vor allem *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* und eine Reihe von Clostridien und Peptostreptococcen. Die Li-ste von Mikroorganismen, die durch Selen sti-muliert werden, dürfte in Zukunft noch länger werden. So existieren bereits Hinweise für *Legionella*- und *Myobacterium*-Arten sowie einige weitere Anaerobier.

Abschließend soll noch einmal auf die unge-heure biologische Spezifität hingewiesen wer-den, die notwendig ist, damit Selen in sehr ge-ringen Konzentrationen bestimmte Reaktio-nen katalysieren kann. So müssen die Zellen selenbedürftiger Organismen zunächst über

ein Transportsystem verfügen, das in der Lage ist, in Gegenwart von Schwefelkonzentrationen, die um Zehnerpotenzen größer sind, spe-zifische Selenverbindungen zu akkumulieren. Eine Aufnahme von Selenat durch das analoge Sulfat-System erfüllt diese Bedingungen nicht. Zwar konnte wie bei den Selen-Indikator-Pflanzen eine solche Reaktion auch in Bakte-rien nachgewiesen werden, doch lassen sich damit optimale Wachstumsraten bei Spurenelementkonzentrationen von nur 10^{-7} M nicht erklären. Tatsächlich wurde in den letzten Jah-ren sowohl bei *Escherichia coli* als auch bei *Sal-monella typhimurium* ein selektives Transport-system für Selenit nachgewiesen. Es existieren also in der Natur biochemische Prozesse, die zwischen so ähnlichen Elementen wie Schwefel und Selen sehr genau unterscheiden kö-nnen. Neben dem Transport muß auch gefor-dert werden, daß Selen in Gegenwart von um Größenordnungen höheren Schwefelkonzentrationen spezifisch in Enzymmoleküle inkor-poriert werden kann, wenn es tatsächlich für bestimmte Reaktionen katalytisch notwendig sein soll. Zwar ist heutzutage unbestritten, daß ein solcher Prozeß abläuft, doch unklar ist noch, ob es sich um eine spezifische Inkorporation von Selenoamino-säuren während der Translation (dies würde mindestens ein weiteres Codon im genetischen Code erfordern) oder um eine posttranslationale Veränderung von schwefelhaltigen Aminosäuren handelt. Die biochemischen Reaktionen, die durch sol-che Selenoenzyme katalysiert werden, sollen ausführlich im nächsten Abschnitt behandelt werden.

4 Biochemische Wirkungsweise von Selen

Bisher sind 6 Enzyme bekannt, die nur mit Se-len ihre optimale katalytische Aktivität entfalten können (Abbildung 5). Bevor sie im Detail besprochen werden, sollen einige chemische Unterschiede zwischen Schwefel und Selen in ihren verschiedenen Oxidationsstufen betont werden, die eine Erklärung für mögliche bio-logische Vorteile des Spurenelementes in sol-chen Reaktionen bieten könnten. In biologi-schen Systemen kommt Selen sehr wahr-scheinlich als Selenol ($R-Se-H$) oder als Sele-noether (R_1-Se-R_2) vor. Die entsprechenden Schwefelverbindungen sind Cystein und Methionin. Da Selenole relativ starke Säuren sind, existiert die Selenohydrylgruppe bei physiolo-gischen pH-Werten hauptsächlich in der anio-nischen Form ($R-Se^-$), während die Sulfhydrylgruppe unter solchen Bedingungen proto-niert bleibt ($R-SH$). Ein Selenol stellt damit

Abb. 4. Spurenelementbedürfnis von *Clostridium purinolyticum* bei Wachstum auf Glycin.

Abb. 5. Bekannte Selenoenzyme. G-SH = reduziertes Glutathion; G-SS-G = oxidiertes Glutathion; 2 (H) = Reduktionsäquivalente; NADP⁺ = Nikotinamadenindinucleotidphosphat, oxidiert; NADPH + H⁺ = Nikotinamadenindinucleotidphosphat, reduziert; ADP = Adenosin-5'-diphosphat; ATP = Adenosin-5'-triphosphat; H₃PO₄ = Phosphorsäure; R $\begin{smallmatrix} \text{SH} \\ | \\ \text{SH} \end{smallmatrix}$ = Dithiol (z. B. Dithioerythrit), reduziert; R $\begin{smallmatrix} \text{S} \\ | \\ \text{S} \end{smallmatrix}$ = Dithiol, oxidiert.

ein sehr gutes Nukleophil und ebenso eine gute Abgangsgruppe dar. Die anionische Form der Selenohydrylgruppe bindet Schwermetalle sehr fest und dürfte damit für die Detoxifikation solcher Elemente durch Selen verantwortlich sein. Selen-Sauerstoff-Bindungen in den niedrigeren positiven Oxidationsstufen sind thermodynamisch weniger stabil und kinetisch viel reaktiver als die entsprechenden Schwefelverbindungen. Die Bindungsenergie von Substanzen des Typs R₃C-Se-CR₃ ist ebenfalls geringer als die der Schwefelanalogen R₃C-S-CR₃. Selenoorganische Verbindungen sind also generell reaktiver als die entsprechenden Schwefelverbindungen. Außerdem besitzt ein Selenol wie z. B. Selenocystein ein niedrigeres Redoxpotential als ein Thiol wie Cystein, was besonders unter anaeroben Bedingungen eine entscheidende Rolle spielen kann.

Das erste Protein, das als Selenoenzym erkannt wurde, war die Glutathion-Peroxidase aus Ratten- und Rindererythrozyten. Man nimmt an, daß seine physiologische Funktion die Beseitigung von Wasserstoffperoxid und vor allem Lipidhydroperoxiden mit Hilfe von reduziertem Glutathion ist. Solche Peroxide

in Eukaryoten:

1. Glutathion-Peroxidase:

in Prokaryoten:

2. Formiat-Dehydrogenase:

3. Glycin-Reduktase:

4. Xanthin-Dehydrogenase:

5. Nikotinsäure-Dehydrogenase:

6. Hydrogenase:

sind reaktive Nebenprodukte bei der Reduktion molekularen Sauerstoffs zu Wasser, des energieliefernden Prozesses jeder atmen Zelle. Sie werden durch Oxidation ungesättigter Membranlipide gebildet und können rasch zu funktionellen Störungen der betroffenen Membranen führen. Die bei der Reaktion entstehenden Hydroxyfettsäuren sind für die Zelle harmlos und lassen sich durch β-Oxidation abbauen. Glutathion-Peroxidase konnte bisher in allen untersuchten Geweben von

Warmblütern nachgewiesen werden. Je nach Spezies kann die Molekularmasse zwischen 76 000 und 92 000 Da variieren, wobei immer 4 identische Untereinheiten vorliegen. Jede Untereinheit trägt einen katalytisch aktiven Selenocysteinrest. Eine selenunabhängige Peroxidaseaktivität konnte auf die Glutathion-S-Transferase B (auch als Ligandin bezeichnet) zurückgeführt werden. Allerdings entspricht diese Aktivität nur etwa 1–5% der von Glutathion-Peroxidase. Der Test auf Glutathion-

Peroxidase im Blut wird oft zum Nachweis eines Selenmangels angewendet, da die Aktivität des Enzyms häufig direkt mit dem Selengehalt von Warmblütern korreliert. Tatsächlich lassen sich auch einige Mangelkrankheiten wie zum Beispiel die erwähnte Lebernekrose auf das Fehlen dieses Proteins zurückführen.

Bei Eukaryoten sind keine weiteren Selenoproteine in ihrer enzymatischen Aktivität genau charakterisiert worden. In Schafen konnte ein Muskelprotein mit einer Molekularmasse von etwa 10 000 Da identifiziert werden, das Selen in kovalent gebundener Form enthält und bei Tieren mit Muskelerkrankungen wie zum Beispiel der „white muscle disease“ praktisch nicht vorkommt. Es enthält eine Häm-Gruppe vom Cytochrom-c-Typ als Chromophor. Unklar ist noch, ob das alleinige Fehlen dieses Proteins für chronische, degenerative Muskelveränderungen verantwortlich ist. Die bereits beschriebenen Schäden durch Selenmangel an Rattenspermien könnten mit einem Selenoprotein von ca. 15 000 Da zusammenhängen, das aus dem Spermien Schwanz isoliert wurde. Darüber hinaus existiert bei Ratten und Affen ein Plasmaselenoprotein P mit einer Molekularmasse von etwa 80 000 Da. Es besteht aus 2 Untereinheiten, von denen eine (52 000 Da) kovalent gebundenes Selenocystein enthält. Dieses Protein dürfte mit dem von einer anderen Arbeitsgruppe beschriebenen „⁷⁵Se-P“ identisch sein. Als Funktion wird ein Selentransport diskutiert, obwohl noch schwer vorstellbar ist, wie das fest gebundene Selenocystein vom Protein abgetrennt werden kann. Drei weitere Selenoproteine wurden aus Rattennieren isoliert, P₁ mit einer Molekularmasse von etwa 80 000 Da (wobei sich das Selen in einer Komponente von ca. 75 000 Da befindet), P₃ und P₄ mit Molekularmassen von ca. 22 000 bzw. 15 000 Da. Über ihre möglichen Funktionen ist noch nichts bekannt. Ob zumindest eines von ihnen mit Proteinen aus dem Rattendarm identisch ist (dort wurden 2 Selenoproteine mit Molekularmassen von 17 000 bzw. 68 000 Da gefunden), ist zur Zeit ungeklärt.

Größere Fortschritte hat die Aufklärung der Funktion von Selenoenzymen bei Bakterien gemacht. Seit den ersten Hinweisen im Jahre 1954 über eine Aktivitätssteigerung der Formiat-Dehydrogenase aus *E. coli* durch Selenit sind inzwischen mehrere dieser Enzyme als Selenoproteine erkannt und bis zur Homogenität gereinigt worden. *E. coli* besitzt zwei Formiat-Dehydrogenasen, die beide verschiedene

sellentragende Untereinheiten enthalten. Eines der Enzyme ist mit der Nitrat-Reduktase gekoppelt und dient beim anaeroben Wachstum mit Nitrat als Elektronenakzeptor der Produktion von Reduktionsäquivalenten aus Formiat. Die Elektronen werden zunächst auf ein Ubichinon übertragen und dann von der Nitrat-Reduktase zur Nitritbildung verwendet. Diese Formiat-Dehydrogenase ist ein Protein-komplex von ca. 600 000 Da, der aus drei verschiedenen Typen von Untereinheiten besteht (in der Zusammensetzung α_4 , β_4 , γ_2 oder γ_4). Die 110 000 Da große α -Peptidkette trägt das Selen, wahrscheinlich in der Form von Selenocystein. Außerdem enthält das gesamte Enzym noch 4 Häm-Moleküle vom b-Typ, 4 Molybdän-Atome und eine Reihe von Eisen-Schwefel-Zentren. Die zweite Formiat-Dehydrogenase ist ein Teil des Formiat-Hydrogenlyase-Komplexes, der eine zentrale Rolle im Metabolismus der Ameisensäure in Abwesenheit von Nitrat spielt. Dieses Enzymsystem spaltet Formiat zu Kohlendioxid und Wasserstoff und seine Bildung wird durch Nitrat reprimiert. Hier sitzt das Selen aber in einer 80 000 Da großen Untereinheit. Auch *Methanococcus vannielii* besitzt zwei verschiedene Formiat-Dehydrogenasen. Sie sind für die einleitende Reaktion beim Abbau des Substrats Ameisensäure verantwortlich. Der Organismus setzt Formiat nach folgender Gleichung zu Methan und Kohlendioxid um:

Steht kein Selen im Medium zur Verfügung, ist das Wachstum ausgesprochen langsam. Unter diesen Bedingungen läßt sich eine Formiat-Dehydrogenase mit einer Molekularmasse von etwa 100 000 Da nachweisen, die kein Selen enthält. Nach Zugabe des Spurenelements erhöht sich die Wachstumsrate und die Zellen enthalten sowohl die selenfreie als auch eine große selenhaltige Formiat-Dehydrogenase, die aus Multiplen der 100 000 Da großen Polypeptidkette besteht. Dieser Komplex ist katalytisch aktiver als das kleine Enzym, wobei die Zusammenlagerung möglicherweise durch Wolfram erleichtert wird. Wolfram übt in Verbindung mit Selen ebenfalls einen stimulierenden Einfluß auf das Wachstum aus. Das große Enzym enthält Selen in Form von Selenocystein, sowie Molybdän und Eisen-Schwefel-Zentren. Ein direkter Einbau von Wolfram konnte für die Formiat-Dehydrogenase von *Clostridium thermoaceticum* nachgewiesen werden. Dieses strikt anaerobe Bakterium kann Essigsäure völlig aus Kohlendioxid synthetisieren, wobei die Reduktion von CO₂ zu

Formiat den ersten Reaktionsschritt zur Bildung der Methylgruppe darstellt. Das Enzym enthält 2 Selen, 2 Wolfram und mehrere Eisen-Schwefel-Zentren pro Mol, hat eine Molekularmasse von ca. 340 000 Da und benutzt als natürlichen Elektronendonator NADPH. Hinweise für einen Selenanteil in der Formiat-Dehydrogenase gibt es auch für *Acetobacterium woodii*, *Clostridium aceticum*, *C. acidurici*, *C. cylindrosporum*, *C. formicoaceticum*, *C. purinolyticum* und *C. sticklandii*. Scheinbar hat die Natur aber auch Wege gefunden, diese Reaktion ohne Selen als Katalysator ablaufen zu lassen, denn die gereinigten Enzyme aus *C. pasteurianum*, *Pseudomonas oxalaticus* und *Wolinella succinogenes* enthalten dieses Spurenelement nicht.

Ein weiteres bakterielles Selenoprotein ist die Glycin-Reduktase. Der Enzymkomplex aus *C. sticklandii* konnte teilweise gereinigt werden und besteht aus mindestens 3 Fraktionen. Protein A stellt ein saures, hitzestabiles Glykopeptid mit einer Molekularmasse von 12 000 Da dar, das 1 Selen, wieder in Form von Selenocystein, enthält. Protein B hat eine Molekularmasse von etwa 200 000 Da und trägt ein oder mehrere essentielle Carbonylgruppen, während von Fraktion C bisher nur die ungefähre Größe (ca. 250 000 Da) und das Vorhandensein von Eisen bekannt sind. Als Donor von Reduktionsäquivalenten dient *in vivo* NADH, während *in vitro*-Teste meist mit Dithiolen wie Dithioerythrit durchgeführt werden. Die physiologische Funktion des Enzyms in *C. sticklandii* besteht in der Übertragung von Reduktionsäquivalenten auf Glycin, die bei der Oxidation anderer Aminosäuren im Zuge der sogenannten Stickland-Reaktion (das ist eine Vergärung von Aminosäure-Paaren, bei der ein Partner oxidiert, der andere reduziert wird) gewonnen werden. Auch *C. histolyticum*, *C. malenominatum* und *C. sporogenes* führen diese Reaktion durch. Bei *C. sporogenes* kann während des Wachstums auf Glycin und Alanin konsequenterweise eine strikte Abhängigkeit der erreichten Zelldichte von zugesetzten Selenverbindungen beobachtet werden. Ein funktionell ähnliches Enzym ist bei *C. sporogenes* und zwei neu isolierten *Sporumusa*-Arten für die Spaltung von Betain in Trimethylamin und Acetat verantwortlich, wobei zum Abbau dieses Substrats ebenfalls der Zusatz von Selen notwendig ist. Die interessanteste Eigenschaft des Glycin-Reduktase-Komplexes, die Bildung von Energie in Form von ATP, spielt eine bedeutende Rolle bei der anaeroben Fermentation von Glycin als alleinigem Substrat sowie von Purinderivaten.

Aufgrund der toxischen Eigenschaften wegen einer Interferenz bei der Zellwandsynthese sind bisher nur wenige Bakterienarten bekannt, die unter Ausschluß von Sauerstoff mit Glycin allein wachsen können, wie zum Beispiel *C. purinolyticum*, *Peptostreptococcus magnus* sowie *Psc. micros*, und bei allen konnte das Vorhandensein einer Glycin-Reduktase nachgewiesen werden. Abbildung 6a zeigt einen Abbauweg, wo dieses Enzym eine Schlüsselrolle einnimmt. Die genaue Stöchiometrie der Kopplung von Glycinreduktion und ATP-Bildung ist noch nicht bekannt, doch wird angenommen, daß es sich um einen Substratphosphorylierungsmechanismus handelt, wobei pro gebildetem Acetat ein ATP entstehen würde. Auf diese Weise vergären die genannten Organismen Glycin, wenn Selen dem Medium zugesetzt wird. Unter Selenmangelbedingungen kann nur noch *Psc. micros* wachsen, wobei ein ganz anderer Stoffwechselweg aktiviert wird (Abbildung 6b). Im Vergleich zum Glycin-Reduktase-Metabolismus kann dabei nur noch ein Viertel der ATP-Menge gebildet werden, obwohl beide Reaktionsschemata dieselbe Umsatzgleichung aufweisen ($4 \text{ Glycin} + 2 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow 3 \text{ Acetat} + 2 \text{ CO}_2 + 4 \text{ NH}_3$). Dieser Glycin-Serin-Weg dient somit als eine Art Notausgang, um den Bakterien ein Überleben bei Selenmangel zu gestatten. Er bietet sich jedoch für biosynthetische Leistungen ausgehend vom Glycin an. Purinvergärende Anaerobier, wie *C. acidurici*, *C. cylindrosporum* und *C. purinolyticum*, wandeln diese Heterozyklen durch eine Reihe hydrolytischer

Schritte in Imidazolderivate und Formiminoglycin um, aus dem dann Glycin entsteht.

Dieses Glycin wird ebenfalls durch eine Glycin-Reduktase zu Acetat umgesetzt, wobei die Organismen zusätzlich noch Energie gewinnen.

Neben Formiat-Dehydrogenase und Glycindereduktase enthalten diese Bakterien noch ein drittes Selenoenzym, die Xanthin-Dehydrogenase. Dieses Protein katalysiert die Umwandlungen der hydroxylierten Purinbasen in Xanthin, bei dem dann die Ringspaltung ansetzt. Eine Steigerung der Aktivität durch Erhöhung der Spurenelementkonzentration im Medium war das erste Indiz für das katalytisch notwendige Vorkommen von Selen in diesem Enzym. Aus zwei Bakterienarten, nämlich *C. acidurici* und *C. barkeri* (wobei letzteres taxonomisch wohl eher als eine *Enterobacterium*-Spezies zu betrachten ist), konnte es bis zur Homogenität gereinigt werden. Neben Selen wurden noch Molybdän, Flavin und Eisen-Schwefel-Zentren gefunden. Die Enzyme aus beiden Organismen zeigten trotz des gleichen Reaktionsmechanismus deutliche Unterschiede bezüglich Molekularmasse, Elektronenakzeptoren und Empfindlichkeit gegenüber Hemmstoffen sowie immunologischem Präzipitationsverhalten. Das Selen ist im EPR-Spektrum unauffällig. Durch Cyanid inaktiviertes Enzymprotein ließ sich spezifisch durch Selenid rekonstituieren, so daß Selen wahrscheinlich nicht als Selenocystein vor-

Abb. 6. Glycinabbau durch strikt anaerobe Bakterien. a) Fermentation bei Supplementierung des Medium mit Selenit; b) Vergärung von Glycin durch *Peptostreptococcus micros* unter Selenmangel; THF = Tetrahydrofolsäure; 2 (H) = Reduktionsäquivalente; P_a = anorganisches Phosphat. Die im Zuge der Gärung gebildeten Energieeinheiten (ATP) sind jeweils farbig hervorgehoben.

liegt, sondern als Selenoketoverbindung, assoziiert mit dem Molybdänkofaktor. Bei Eukaryoten und aeroben Bakterien dient die Xanthin-Dehydrogenase hauptsächlich der Umwandlung von Purinbasen in Harnsäure, die entweder direkt ausgeschieden oder vorher in Allantoin, Allantoinensäure und Harnstoff umgewandelt wird. In diesen Fällen ließ sich kein Selen im Enzymmolekül entdecken. Neben dem beschriebenen Abbauweg der Purine über Xanthin verfügt *C. purinolyticum* bei Selenmangel über eine alternative Möglichkeit, Harnsäure und andere in Position 8 hydroxylierte Purinbasen zu verwerten. Unter Umgehung der Xanthin-Dehydrogenase-Reaktion können diese Derivate direkt einer Ringspaltung im Imidazolanteil unterworfen werden, was zur Bildung von Pyrimidinderivaten führt (Abbildung 7). Als ein Intermediat ließ sich 4,5-Diaminouracil nachweisen. Diese Reaktionsfolge erlaubt aber nur ein kümmerliches Wachstum und stellt wohl lediglich ein Überleben für den Organismus bei Selenmangel sicher.

Neben Purinen kann *C. barkeri* auch mit Nikotinsäure wachsen. Die einleitende Reaktion für den Abbau, die Umwandlung von Nikotinsäure in 6-Hydroxynikotinsäure, wird durch das 5. bekannte Selenoprotein katalysiert, die Nikotinsäure-Dehydrogenase. Neben Selen enthält dieses ca. 300 000 Da große Protein noch Molybdän, Flavin und Eisen-Schwefel-Zentren. Immunologisch weist es eine Kreuzreaktion mit der Xanthin-Dehydrogenase auf. Es erscheint allerdings sicher, daß Selen in diesem Protein nicht als Selenocystein vorliegt.

Auch *M. vannielii* enthält noch ein weiteres Selenoenzym. Die Hydrogenase aus diesem Organismus besteht aus 3 Typen von Untereinheiten mit Molekularmassen von 56 000, 42 000 und 35 000 Da. Ausschließlich die mittlere trägt kovalent gebundenes Selen in Form von Selenocystein. Der Enzymkomplex mit einer Gesamtmolekularmasse von 340 000 Da scheint auch in der Lage zu sein, zu einem ebenfalls katalytisch aktiven Tetramer zu aggregieren. Neben Selen enthält das Enzym als weiteres Spurenelement noch Nickel sowie mehrere Eisen-Schwefel-Zentren.

Alle bisher beschriebenen Selenoenzyme haben gemeinsam, daß sie Reduktions/Oxidations-Reaktionen katalysieren. Es ist daher denkbar, daß die bereits geschilderten spezifischen Eigenschaften von biologischen Selenverbindungen einen Vorteil gegenüber Schwefel bei solchen Abläufen vermitteln. Diese Vermutung schien widerlegt zu werden, als die β -Keto-Thiolase aus *Clostridium kluyveri* ebenfalls als Selenoprotein beschrieben wurde. Das Enzym katalysiert die Reaktion

und spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Buttersäure und Capronsäure aus Äthanol und Acetat in diesem anaeroben Sporenbildner. Im Gegensatz zu einigen der bereits erwähnten Selenoenzyme sollte bei der Thiolase Selen als Selenomethionin inkorporiert vorliegen. Bei genaueren Untersuchungen der Peptidkette stellte sich aber kürzlich heraus, daß das Selen über die gesamte Primärstruktur des Enzyms verteilt war, und zwar in einer Weise, die mit dem Vorkommen von Methionin korreliert. Es erscheint daher wahrscheinlich, daß zumindest ein großer Teil des Selen (wenn nicht alles) unspezifisch gebunden vorliegt und nicht für die biologische Aktivität benötigt wird. Auch die β -Galactosidase aus

E. coli kann einen weitgehenden Austausch von Methionin gegen Selenomethionin (bis zu 75% der Methionin-Reste) verkraften, ohne dadurch die katalytische Aktivität signifikant zu verändern. Die fehlende Diskriminierung zwischen den beiden Aminosäuren läßt sich teilweise mit einer Unspezifität des für die Synthese benötigten Enzyms Methionyl-tRNA-Synthetase erklären.

Selen konnte auch in der Kohlenmonoxid-Dehydrogenase (CO-DH) aus *Pseudomonas carboxydovorans*, einem aeroben Organismus, der CO als Substrat nutzt, nachgewiesen werden. Das Enzym, ein Molybdän-Eisen-Schwefel-Flavoprotein, setzt Kohlenmonoxid nach der Gleichung

mit verschiedenen Elektronenakzeptoren um. In exponentiell wachsenden Zellen ist es zu mehr als 85% an der Innenseite der Cytoplasmamembran lokalisiert, während es in der stationären Wachstumsphase in das Cytoplasma diffundiert. In dieser Phase nimmt die Aufnahme der Zellen für Kohlenmonoxid stark ab, obwohl das Enzym den künstlichen Elektronenakzeptor Methylenblau weiterhin in gleichbleibender Rate umsetzt. Diese Reaktion der cytoplasmatischen CO-DH läßt sich durch Zusatz von Selenit nach aerober Inkubation um etwa das Fünffache steigern. Selen wird kovalent von dem Protein gebunden und zwar möglicherweise in Form einer Selentrisulfidstruktur (Peptidkette - S - Se - S - Peptidkette). Ob dieser Aktivierung durch Selen eine physiologische Bedeutung zukommt, ist noch ungeklärt.

Eine Reihe von Enzymen benötigen zwar keine Selenkomponenten zur Ausprägung ihrer katalytischen Aktivität, sind aber für die spezifische oder unspezifische Umsetzung von selenhaltigen Substanzen verantwortlich. Es wurden bereits mehrere Proteine erwähnt, die unspezifisch mit Selenverbindungen reagieren, d.h. diese analog zu den eigentlichen schwefelhaltigen Substraten umwandeln. Dagegen ist bisher nur wenig über solche Enzyme bekannt, die ausschließlich selenhaltige Komponenten verarbeiten. Dazu gehört neben den spezifischen Transportsystemen für Selenit auch die Selenocystein-Lyase aus mehreren Bakterienarten und verschiedenen Säugetiergeweben, ein Protein, das nur Selenocystein in Alanin und H_2Se spaltet. Ob damit physiologisch eine Detoxifikation erreicht oder ob freier Selenwasserstoff als Vorstufe

zur Inkorporation in Enzyme gebildet werden soll, ist zur Zeit noch nicht bekannt.

Neben Proteinen kann Selen auch in niedermolekulare zelluläre Verbindungen eingebaut werden. Unter Laborbedingungen wurden z.B. Derivate von Coenzym A, Biotin und auch NADP synthetisiert, bei denen Selen Schwefel- oder sogar Sauerstoffatome ersetzte. Der Einbau konnte in der Seitenkette erfolgen (im Cysteamin bei Coenzym A), im Ringsystem (beim Biotin) oder anstelle von Sauerstoff in der Amidgruppe des NADP. In allen Fällen waren die Präparate noch biologisch aktiv. Auch in Peptidhormonen und Eisen-Schwefel-Zentren der Typen Fe_2S_2 sowie Fe_4S_4 konnte Selen Schwefel ohne Verlust der charakteristischen Eigenschaften der Substanzen ersetzen. Während es sich hierbei um synthetische Produkte handelt, wurde 1980 entdeckt, daß Selen auch eine spezifische Komponente einiger Transfer-RNAs darstellt. Diese Moleküle übertragen bei der Translation aktivierte Aminosäuren auf die wachsende Peptidkette. In *Escherichia coli*, *Clostridium sticklandii* und *Methanococcus vannielii* enthalten jeweils 6%, 5–8% bzw. 13–20% der gesamten tRNAs Selen. Das Spurenelement wird nur in bestimmte Arten eingebaut, nämlich hauptsächlich tRNA^{Lys} und tRNA^{Glu} bei *E. coli*, tRNA^{Glu}, tRNA^{Pro} und tRNA^{Val} bei *C. sticklandii* und wahrscheinlich tRNA^{Glu} bei *M. vannielii*. Aus allen 3 Bakterien konnte ein selenhaltiges Nucleosid isoliert werden, das als 5-[(Methylamino)-methyl]-2-selenouridin ($\text{mm}^5\text{Se}^2\text{U}$) identifiziert wurde (Abbildung 8). Ein früherer Bericht über das Vorkommen von 4-Selenouridin in *E. coli* dürfte auf eine Artefaktbildung bei der Isolierung zurückzuführen sein.

C. sticklandii und *M. vannielii* enthalten zusätzlich noch jeweils ein anderes Selenonucleosid. Für die Glutamat-bindende tRNA aus *C. sticklandii* konnte nach Anreicherung und Reinigung gezeigt werden, daß das Selenonucleosid für die Beladung der tRNA mit Glutamat notwendig war. Möglicherweise spielt das Element eine Rolle bei der Erkennung von tRNA und der entsprechenden Aminoacyl-tRNA-Synthetase. Nach neuesten Untersuchungen soll das Selenonucleosid $\text{mm}^5\text{Se}^2\text{U}$ in der ersten Position des Anticodons lokalisiert sein und könnte damit eine entscheidende Rolle bei der Erkennungsreaktion spielen. Auch aus eukaryotischen Zellen wurden mehrere selenhaltige tRNAs isoliert. Hier könnte das Spurenelement anstelle von Schwefel in ein Purinnucleosid eingebaut sein.

Gegen ein ubiquitäres Vorkommen von Seleno-tRNAs spricht die Tatsache, daß in *Bacillus subtilis* auch nach Anzucht in Gegenwart von Selenat keine solchen Moleküle nachgewiesen werden konnten.

5 Selen und Krebs

Erste Berichte über eine karzinogene Wirkung von Selenverbindungen erschienen in den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts. Ratten, denen eine selenhaltige Diät verfüttert worden war, sollten Leberzell- bzw. Schilddrüsenadenome und -karzinome entwickelt haben. Die Ergebnisse waren allerdings nicht eindeutig. So wurde einerseits angezweifelt, daß es sich um echte Neoplasien gehandelt habe, zum anderen wurden in einigen Versuchen keine unbehandelten Kontrollgruppen untersucht. Auch mehrere seit 1960 erschienene Veröffentlichungen bieten keinen unwiderlegbaren Beweis für eine krebserregende Wirkung von Selen. Die „International Agency for Research

Abb. 7. Abbau von in Position 8 hydroxylierten Purinbasen durch *Clostridium purinolyticum* bei Selenmangel. Bei der Vergärung von Harnsäure konnte 4,5-Diaminouracil als Intermediat nachgewiesen werden. Es ist noch unklar, ob die beiden anderen Purine direkt in analoge Pyrimidinderivate gespalten oder zunächst in Harnsäure umgewandelt werden.

Abb. 8. Strukturformeln selenhaltiger Nucleoside.

against Cancer (IARC)“ stellte denn auch 1975 fest, daß die vorhandenen Daten nicht vermuten lassen, daß Selen für den Menschen karzinogen ist. Das Nationale Krebs Institut der USA veröffentlichte 1980 allerdings eine Studie, daß Selenmonosulfid Leberzellkarzinome bei Ratten und weiblichen Mäusen sowie Lungenbläschen- und Luftröhrenkrebs bei weiblichen Mäusen bestimmten Typs auslösen soll. Da bei diesen Untersuchungen aber sehr hohe Dosen SeS eingesetzt wurden, sind die Ergebnisse erneut nicht eindeutig und lassen eine endgültige experimentelle Klärung wünschenswert erscheinen.

Interessanterweise führten die Tests auf eine mögliche Karzinogenität des Sells bereits 1949 zu dem überraschenden Befund, daß die Verabreichung dieses Elements eine Reduzierung chemisch induzierter Lebertumore in Ratten bewirken konnte. Diese antikanzerogene Wirkung von Selen wurde in der Folgezeit immer wieder bestätigt. Es erscheint sicher, daß nicht die antioxidative Wirkung des eukaryotischen Selenoenzyms Glutathion-Peroxidase dafür verantwortlich ist, da keine Korrelation der Enzymaktivität mit der Verabreichung von Selen und dem Rückgang der Tumore festzustellen war. Eher erschienen Ereignisse nach der Initiation der chemischen Karzinogenese durch Selen beeinflussbar zu sein. Weniger ist über die hemmende Wirkung von Selen auf virusinduzierte, transplantierte

und spontane Tumore bekannt. Ein Zusatz von Natriumselenit (2 mg/l) zum Trinkwasser von Mäusen sowohl vor der Inokulation mit Rauscher-Virus als auch während der Versuchsdauer konnte zumindest teilweise das Auftreten einer Milzvergrößerung sowie einer Leukämie verhindern. Die Hemmung war im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikant. Auch transplantierte Tumore lassen sich in Ratten durch eine Gabe von mindestens 2 ppm Selen in ihrem Wachstum verzögern, was allerdings nicht für alle Tumorarten gilt. Bei spontan vorkommendem Brustkrebs in Mäusen ließ sich die Häufigkeit des Auftretens durch die Verabreichung von 2‰ Selenit auf etwa 10% absenken, während sie bei unbehandelten Kontrolltieren bei 82% lag.

Für den Menschen können selbstverständlich keine diesbezüglichen experimentellen Daten vorliegen, dafür sind aber epidemiologische Untersuchungen durchgeführt worden. Ausgehend von der Annahme, daß bei einem hemmenden Effekt von Selen auf Karzinome Gegenden mit geringem Selengehalt eine höhere Krankheits- bzw. Sterblichkeitsrate aufweisen könnten, zeigten mehrere Erhebungen in den USA, daß in der Tat eine solche Korrelation von niedriger Spurenelementkonzentration mit Todesfolge infolge von Krebs vorlag. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde zwischen dem Selengehalt im Blut und dem Vorkommen von Tumoren, speziell im Gastrointestinaltrakt, festgestellt. Während also einiges dafür spricht, daß Selengaben ein Krebsrisiko mindern können, ist noch völlig ungeklärt, ob ein Selenmangel eventuell die Bildung von Karzinomen bewirken kann. Nicht verschwiegen werden soll auch, daß bei höheren Konzentrationen (etwa ab 10 µM) Selen in Form von Selenit cytotoxisch wirken kann, wie Versuche mit Zellkulturen zeigten.

Weitere indirekte Hinweise für eine potentielle Kanzerogenität oder Antikanzerogenität dieses Spurenelementes lieferten Mutagenitätstests mit Bakterien, wie zum Beispiel der sogenannte Ames-Test. Die meisten mutagenen Substanzen sind nämlich auch karzinogen (der Übereinstimmungsgrad beträgt über 80%), so daß mit einem relativ schnell und einfach durchzuführenden Experiment erste Anzeichen für die Krebsgefahr einer Substanz gewonnen werden können. Selenit erwies sich dabei nicht, Selenat in geringen Konzentrationen als nur leicht mutagen. Dagegen bewirkte der Zusatz von Selen bei bekannten krebserregenden Chemikalien eine deutliche Hemmung der Mutagenität. Sowohl Selenit als

auch Selenat, Selenoxid und Selenomethionin in Konzentrationen bis zu 40 ppm zeigten diese antimutagene Eigenschaft.

6 Der Selenkreislauf in der Natur

Selen kommt in der Natur in den Oxidationsstufen -2, 0, +4 und +6 vor. Generell lässt sich sagen, daß der natürliche Kreislauf zwischen den verschiedenen Zuständen hauptsächlich durch biologische Reaktionen bewirkt wird. In Abbildung 9 ist der Selenzyklus schematisch dargestellt. Elementare Formen von Selen sowie Schwermetallselenide sind praktisch unlöslich bzw. gehen sehr langsam in Lösung, so daß sie nur begrenzt für biologische Reaktionen zur Verfügung stehen. Dagegen sind die beiden Anionen Selenit und Selenat gut wasserlöslich, eine notwendige Voraussetzung für den Transport in lebende Organismen. Während Selenit relativ stabil ist, wird Selenat nur unter stark oxidierenden Bedingungen bei alkalischem pH gebildet. Freies Selenid wird in Gegenwart von Luftsauerstoff rasch zu elementarem Selen oxidiert und ist daher in Böden mit pH-Werten unter 9 kaum zu finden. 40% des Gesamtselengehalts im Boden kann aber in organischen Verbindungen vorliegen. So ist auch überwiegend die belebte Natur für den Kreislauf des Elements verantwortlich. *Thiobacillus ferrooxidans* oxidiert Kupfer(II)selenid zu elementarem Selen und gewinnt Energie durch die Einschleusung der 2 freigewordenen Elektronen in die Atmungskette. Die Reaktion lässt sich so darstellen:

Einige Pilze und Bakterien können ebenfalls Selen der Oxidationsstufe -2 zu elementarem Selen oxidieren. Nachgewiesen wurde dies mit Selenocystein als einzigem Substrat, wobei neben rotem elementarem Selen auch noch Selenwasserstoff (H₂Se) freigesetzt wurde. Diese Verbindung wird dann weiter zu freiem Selen oxidiert. Eine Oxidation von elementarem Selen zu Selenit und Selenat wurde bisher zweifelsfrei nur für *Bacillus megaterium* beschrieben. Leider gibt es nur sehr wenige Informationen bezüglich der Oxidation von organischen Selenverbindungen und elementarem Selen, wohingegen eine Vielzahl von Veröffentlichungen zur Reduktion von Selenat, Selenit und Selen zu organischen Selenverbindungen vorliegt. So sind Bakterien, Pflanzen und Pilze in der Lage, Selenat und Selenit zu elementarem Selen zu reduzieren. Auch Reaktionen, die von elementarem Selen zu organischen Selenverbindungen führen, sind bei Bakterien, Tieren und dem Menschen bekannt (man denke nur an Berzelius und seinen für die Haushälterin unerträglichen Mundgeruch, bewirkt durch die Umsetzung von Selen zu Dimethylselenid).

Für den natürlichen Kreislauf von Bedeutung sind auch die flüchtigen Selenverbindungen. Selenwasserstoff spielt dabei allerdings keine Rolle, da ja in Gegenwart von Sauerstoff sofort eine Oxidation stattfindet. Dimethylselenid

Abb. 9. Der Selenkreislauf in der Natur. Auf der rechten Seite sind biologische Oxidations-, auf der linken Seite biologische Reduktionsreaktionen dargestellt. Die Pfeile in der Mitte stehen für chemische Umsetzungen. Die Abbildung berücksichtigt mögliche Zwischenformen bei den Gesamtreaktionen nicht.

Abb. 10. Die Wandlung der Meinung über das Element Selen in den letzten Jahrzehnten.

Abb. 11. Selen als Medikament.

und Dimethyldiselenid sind dagegen relativ stabil und werden von Säugetieren, Pflanzen und Bakterien als Ausscheidungs- und Detoxifikationsprodukte gebildet. Der weitaus größte Teil stammt dabei von den Mikroorganismen. Es steht praktisch außer Zweifel, daß auch diese Verbindungen wieder dem Selenkreislauf zugeführt werden, nur ist bisher über die entsprechenden Mechanismen und Organismen nichts bekannt. Hier tut sich noch ein weites Feld für die zukünftige Forschung auf.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Artikel soll verdeutlichen, daß entgegen der früher vorherrschenden Meinung Selen nicht nur ein toxisches Element ist. Zwar werden viele Organismen durch hohe Dosen gehemmt, andere aber tolerieren extreme

Konzentrationen, synthetisieren selenhaltige Proteine oder benötigen sogar Spuren zum Wachstum. Die bisherige pharmazeutische Nutzung beschränkt sich auf den Vertrieb eines Haarwaschmittels gegen Schuppen („Selsun“, das 1% bzw. 2,5% Selendisulfid als aktive Komponente enthält), das auch zur Bekämpfung des Hautpilzes *Pityriasis versicolor* eingesetzt wird. Es ist aber durchaus vorstellbar, daß in Zukunft z. B. die antikarzinogenen Wirkungen von Selen auch im kommerziellen Bereich eine größere Rolle spielen. Die Veränderung der Ansichten über dieses Element soll anschaulich in Abbildung 10 verdeutlicht werden. Einen vielleicht etwas übertriebenen Schritt in dieser Richtung zeigt Abbildung 11, da ja der größte Teil der Erdbbevölkerung wegen der vielseitigen Ernährungsweise (noch) nicht von einem akuten Selenmangel bedroht ist. Bei dem Produkt handelt es sich übrigens um Hefe, die in einem schwefelarmen Medium mit Selenzusatz angezogen wurde und große Mengen Selenomethionin in die Proteine einbaute. Selen kann nunmehr als essentielles Spurenelement angesehen werden, wobei geringe Konzentrationsänderungen den Unterschied zwischen biologischer Notwendigkeit und Toxizität ausmachen.

Literatur

Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen über Selen können hier leider nur einige Übersichtsartikel und Originalarbeiten genannt werden.

Übersichtsartikel

- [1] J. R. Andreessen (1980) Role of selenium, molybdenum and tungsten in anaerobes. In: *Anaerobes and anaerobic infections* (G. Gottschalk et al., Hrsg.), Fischer, Stuttgart, S. 31 – 40.
- [2] T. A. Brown, A. Shrift (1982) Selenium: toxicity and tolerance in higher plants. *Biol. Rev.* 57, 59 – 84.
- [3] J. W. Doran (1982) Microorganisms and the biological cycling of selenium. *Adv. Microbial Ecology* 6, 1 – 32.
- [4] L. Flohé, W. A. Günzler, G. Loschen (1979) The glutathione peroxidase reaction: a key to understand the selenium requirements

of mammals. In: *Trace Metals in Health and Disease* (N. Kharasch, Hrsg.), Raven, New York, S. 263 – 286.

- [5] H. E. Ganther (1984) Selenium metabolism and function in man and animals. In: *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology* (P. Brätter, P. Schramel, Hrsg.) Bd. 3., de Gruyter, Berlin, S. 3 – 24.

- [6] National Research Council (1976) *Selenium*. National Academy of Sciences, Washington, D. C.

- [7] I. Rosenfeld, O. A. Beath (1964) *Selenium: geobotany, biochemistry, toxicity, and nutrition*. Academic Press, New York.

- [8] T. C. Stadtman (1979) Some selenium-dependent biochemical processes. *Adv. Enzymol. Rel. Areas Mol. Biol.* 48, 1 – 28.

- [9] T. C. Stadtman (1983) New biologic functions-selenium-dependent nucleic acids and proteins. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 420 – 423.

- [10] L. N. Vernie (1984) Selenium in carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 738, 203 – 217.

- [11] C. G. Wilber (1980) Toxicology of selenium: a review. *Clin. Toxicol.* 17, 171 – 230.

Originalarbeiten

- [12] W.-M. Ching, B. Alzner-De Weerd, T. C. Stadtman (1985) A Selenium-containing nucleoside at the first position of the anticodon in seleno-tRNA^{Glu} from *Clostridium sticklandii*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82, 347 – 350.

- [13] P. Dürre, J. R. Andreessen (1982) Anaerobic degradation of uric acid via pyrimidine derivatives by selenium-starved cells of *Clostridium purinolyticum*. *Arch. Microbiol.* 131, 255 – 260.

- [14] O. Epp, R. Ladenstein, A. Wendel (1983) The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution. *Eur. J. Biochem.* 133, 51 – 69.

- [15] O. Meyer, K. V. Rajagopalan (1984) Selenite binding to carbon monoxide oxidase from *Pseudomonas carboxydovorans*. Selenium binds covalently to the protein and activates specifically the CO → methylene blue reaction. *J. Biol. Chem.* 258, 5612 – 5617.

- [16] M. A. Motsenbocker, A. L. Tappel (1982) Selenium and selenoproteins in the rat kidney. *Biochim. Biophys. Acta* 709, 160 – 165.

- [17] J. Pinsent (1954) The need for selenite and molybdate in the formation of formic dehydrogenase by members of the coli-aerogenes group of bacteria. *Biochem. J.* 57, 10 – 16.

- [18] K. Schwarz, C. M. Foltz (1957) Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 3292 – 3293.

Peter Dürre, geb. 1953, Studium der Chemie und Biologie an den Universitäten Kiel und Göttingen (1971 – 1978). 1978 Diplom und 1981 Promotion am Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen. 1981 – 1983 Forschungsaufenthalt am Department of Biochemistry, University of California, Berkeley, USA als DFG-Stipendiat mit Arbeiten zur Genetik und Energieversorgung von Transportsystemen in *Salmonella typhimurium*. Seit 1983 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen. Arbeitsgebiete: Physiologie und Genetik strikt anaerober Bakterien.

Jan Remmer Andreessen, geb. 1941, Studium der Biologie und Chemie an den Universitäten Hamburg, Tübingen und Göttingen (1961 – 1969). Promotion (1969) im Fach Mikrobiologie, 1970 – 1972 Forschungsaufenthalt als DFG-Stipendiat am Department of Biochemistry, University of Georgia, Athens, USA bei Prof. Lars Ljungdahl. Seit 1972 wissenschaftlicher Mitarbeiter, 1978 Habilitation, 1982 apl. Professor, 1984 Professor am Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen. Arbeitsgebiete: Bedeutung von Spurenelementen für die Verwertung N-haltiger Verbindungen durch Bakterien.

Anschrift:

Dr. Peter Dürre, Prof. Dr. Jan R. Andreessen, Institut für Mikrobiologie, Universität Göttingen, Grisebachstr. 8, D-3400 Göttingen.