

기능성 미량원소 Selenium 화합물에 대한 고찰

이춘기*[†] · 남중현* · 김재철* · 구본철* · 강문석* · 박광근*

*농촌진흥청 작물시험장

Review on the Selenium, an Essential Trace Mineral

Choon-Ki Lee*[†], Jung-Hyun Nam*, Jae-Chul Kim*, Bon-Cheol Koo*,
Moon-Seok Kang*, and Kwang-Geun Park*

*National Crop Experiment Station, RDA, Suwon 441-857, Korea

ABSTRACT : The trace mineral, selenium (Se), is an essential nutrient of fundamental importance to human health. It is also very toxic and can cause Se poisoning (selenosis) in human and animals when its intake exceeds a suitable amount. Se functions within mammalian systems primarily in the form of selenoprotein. About 35 selenoproteins have been identified, though many have not yet been fully elucidated. Selenoproteins contain Se as selenocysteine (Sec) and perform variety of structural and enzymic roles; the enzymic roles are best-known as the antioxidants for hydrogen peroxides and lipid peroxides, and the catalysts for production of activity thyroid hormone. Glutathione peroxidases (GPx) among the selenoproteins prevent the generation of free radicals and decrease the risk of oxidative damage to tissues, as does thioredoxin reductase (TR). TR also provides reducing power for several biochemical processes. Selenoproteins P and W are involved with oxidant defense in plasma and muscle, respectively. A selenoprotein is also required for sperm motility and may reduce the risk of miscarriage. Some epidemiological studies have revealed an inverse correlation between Se status and cardiovascular disease, and there is considerable evidence from population comparison data and animal studies that Se is anticarcinogenic. It is also suggested that Se should be needed for the proper functioning of the immune system, and appear to be a key nutrient in counteracting the development of virulence and inhibiting HIV progression to AIDS. As research continues, the role of selenium in the etiology of chronic diseases like appropriate medical nutrition therapy can be delivered and its effectiveness assessed. Se status in individuals is affected by diet and the availability of the Se. The Se content of plants is affected by the content and availability of the element in the soil in which they are grown, and so greatly varies from country to country, while the Se composition of meat reflects the feeding patterns of livestock. This paper provides an overview on Se as an essential trace mineral for human.

Keyword : selenium, mineral, selenoprotein, selenocysteine, selenomethionine, glutathione, glutathione peroxidase, antioxidant, thioredoxin reductase

Selenium(Se)은 사람에게 1일 권장량이 설정되어 있는 필수 미량원소이다. 이 원소는 유기체내 peroxide radical을 무력화시키는 항산화효소인 glutathione peroxidase(GPx)의 보조인자로서 뿐만 아니라 여러 가지 항산화성 selenoprotein 및 selenoenzyme의 필수성분이다(Rayman, 2000; Navarro-Alarcon *et al.*, 2000). 다양한 역학조사에서 특정 암, 충혈성 심장증 및 혈관장애와 같은 특수질병과 Se 결핍간에 관련성이 지적되면서 미국 National Research Council에서는 하루 Se 섭취량으로서 성인남자에게 70 µg, 성인 여자에게 55 µg을 권장하게 되었고, 독일의 German Society for Nutrition와 이탈리아의 National Research Council에서도 하루 Se 섭취량을 각각 20~100 µg과 50~200 µg의 범위를 권장하고 있으며, 중국에서도 Se의 하루 최대 안전 섭취량을 400 µg으로 정하게 되었다. 하지만 아직까지도 식이성 Se의 정확한 요구량은 밝혀져 있지 못한 실정이다.

생체이용형 Se에는 음식물로부터 오는 무기성 Se(selenate, selenite)과 유기성 Se(selenomethionine과 selenocysteine) 모두 포함되는데, 포유류에서 필수 미량원소로서 Se의 개념이 정착되기 시작한 것은 1950년대로 거슬러 올라간다. 현재에는 Se 결핍에 대한 영양보충제로서의 Se 사용이나 암 방지제로서의 의약적인 Se의 사용이 관심의 대상이 되고 있으나, 그 이전에는 Se의 독성이 주요 관심사항이었다(Arteel & Sies, 2001).

식품내 셀레늄 함량은 지역, 토양조건, 종 및 경종방법에 따라 큰 변이를 보이고, 개인별 셀레늄 상태는 음식물중의 Se의 함량과 이들 Se의 생체이용율에 의해서 영향을 받는다(Stadlober *et al.*, 2001). 하지만 아직까지도 개인별 셀레늄 상태를 판정하는 표준화된 척도가 마련되어 있지 못한 실정으로, 연구자에 따라 혈장이나 혈청 및 혈액중 셀레늄 농도와 GPx의 활성이 참조 수치로서 제시되고 있다.

최근 Se에 대한 중요성이 크게 부각되면서 외국의 경우 토양중 Se의 분포, 자국산 농·축·해산물내 Se의 분포, Se 함량과 자국민의 질병과의 관계 등 다각적인 연구가 활발히 진행되고 있으나(Barclay *et al.*, 1995; Diaz-Alarcon *et al.*, 1996;

[†]Corresponding author: (Phone) +82-31-290-6679 (E-mail) lee0ck@rda.go.kr

<Received October 27, 2003>

Farady *et al.*, 1989; Finley *et al.*, 1996; Hirai *et al.*, 1996; McNaughton *et al.*, 2002; Murphy *et al.*, 2001; Oster *et al.*, 1989; Tinggi, 2003), 국내에서는 아직까지도 이 분야에 대한 연구가 거의 이루어져 있지 못한 실정이다. 본 논문에서는 Se 연구를 시도하려는 국내 연구진에게 연구방향 제시와 정보 제공의 목적으로 외국에서 이루어진 기능성 Se 화합물의 연구결과에 대한 고찰이 이루어졌다.

Selenium과 Glutathione

산화촉진물질(pro-oxidants)과 항산화 물질(antioxidants)간 균형은 호기성 유기체의 생존과 기능 수행을 위하여 절대적인 요소이다. 손상 잠재력을 지니면서 항산화제에게는 불리하고 산화촉진물질에게 유리한 불균형을 산화적 스트레스(oxidative stress)라 부르고 있다. 산화적 스트레스에 대한 생리적 및 의약학적 방어전략은 예방(prevention), 차단(interception) 및 치유(repair)의 3개 부분으로 나뉜다. 예방은 물리적 또는 생화학적 수단을 동원하여 반응물질 부류의 형성 자체를 예방하는 것이고, 차단은 손상을 유발할 산화물질이 일단 발생되면 더 이상 활성이 나타나지 않도록 그것을 배제시키거나 더 나아가 세포내 민감 부위로부터 멀리 이송시키는 처방이며, 치유는 충원이나 복원이 이루어질 수 있도록 DNA의 복구, 지질 대사속도의 변형 및 단백질의 분해와 같은 기능을 수행함으로써 일단 발생된 손상부위의 치료를 통해 산화적 스트레스로부터 보호하는 방어법이다. 이러한 항산화적 방어개념에서 볼 때 셀레늄과 glutathione(GSH) system은 대부분 차단수준에서 작용하게 된다(Arteel *et al.*, 2001; Fang *et al.*, 2002).

Se은 스웨덴 화학자 Berzelius가 1817년 황산을 생산하는데 사용된 납 연소실의 벽면에 붙은 붉은 퇴적물을 분석하는 과정에서 발견되었는데, 원자번호 34, 원자량 78.96으로서 주기율표 6A족(Group VIA)중에서 황과 텔루르(Tellurium) 사이에 위치하고, 제 4주기중에서 비소(Arsenic)과 브롬(Bromine) 사이에 위치하는 비금속 원소이다. Se은 원자크기, 결합에너지, 이온화전위 및 전자친화도면에서 황과 매우 유사한 화학적 특성을 지닌다. 이들간 주된 차이로는 Se의 경우 4가 환원형, 황의 경우는 4가 산화형으로 존재한다는 점과 두 원소간 acid strength가 다르다는 점을 들 수 있다. 즉, Se hydride (H₂Se, pK_a=3.7)는 sulfur hydride(H₂S, pK_a=6.9)보다 더 강한 산성을 띠는데, 이러한 강산성 때문에 생리적 pH에서 Se이 쉽게 selenol 화합물(R-SeH)로 분해되어 중요한 촉매작용을 하게 된다. Se은 여러 가지 산화상태로도 존재할 수 있어서 황을 대신한 몇몇 유기성 Se 화합물과 아미노산 형태로 존재한다(Tinggi, 2003).

Se이 항산화제로서 개념이 정착되기 시작한 것은 1973년에 selenoprotein이 밝혀지면서부터이다(Rotruck *et al.*, 1973). 동물의 혈관이나 근육에 나타나는 특수 병을 방지하는데 비타민 E와 호환적으로 작용한다는 점을 근거로 1950년대부터 Se이 필

수 영양소로 인식되기 시작하였으나, GPx의 촉매 중심부에서 필수성분으로 작용한다는 것이 밝혀지기까지 그 영양적 기능성에 대한 기초정보는 모호한 상태였다. 그 당시에는 hydroperoxide 환원에 의한 GPx의 항산화 효과를 Se에 의한 세포내 비타민 E의 영양적 보충효과로 간주하였다. Se의 항산화 기능에 대한 정보는 Se-의존성 GPx isoforms 발견과 뒤이은 iodothyronine 5'-deiodinases, 혈장 selenoprotein P 및 근육 selenoprotein W와 같은 selenoenzyme과 selenoprotein의 발견으로 그 범위가 확대되었다. 이들 selenoprotein은 selenocysteine (SeC) 형태의 Se를 함유하는데, SeC은 uracil-guanine-adenine (UGA) codon에 따라 tRNA 결합 serine의 co-translational modification 방식으로 단백질 특장위치에 합병된다(Commans & Bock, 1999). 반면에 selenomethionine(Se-Met)의 단백질 합성은 비 특이적으로 일어나며 음식물중 Se/Se-Met 섭취량과 직접적인 관련이 있다. radiolabeled Se를 사용한 시험에서 현재까지 30여종의 Se 함유 단백질이 확인되었으나, 이중 기능이 밝혀진 것은 절반정도에 지나지 않는다(Tinggi, 2003).

혈장이나 혈청 또는 혈액내 Se 농도와 같은 생물학적 지표가 Se 상태를 진단하고, Se과 질병간의 관계를 진단하는 도구로 사용될 수 있다. 하지만 모든 역학연구가 생물학적지표에 의존해 수행되기에는 재원이나 전문가 확보 등에서 무리가 따른다. 이러한 이유로 적절한 표준 식단표와 이들 구성하는 각 식품 성분중 Se 함량을 근거로 산출된 Se의 일일 섭취량이 보고되고 있는데, Table 1은 몇몇 국가에서 추정된 Se 섭취량을 제시한 것이다. 대부분 유럽국가의 경우 미국에서 권장하는 Se 일일섭취량에 미달된 반면에 베네주엘라나 중국의 고 Se 함유 지대의 경우는 훨씬 높은 수치를 보였다. 스웨덴의 경우는 Se 비료시비로 25 µg/day에서 2~5배에 해당되는 67~110 µg/day까지 증대된 Se 농도가 보고되었다(Barclay *et al.*, 1995).

GPx의 구성원인 glutathione(GSH, L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycine)은 L-glutamate, L-cysteine 및 glycine을 기질로 하여 γ-glutamyl-cysteine synthase와 GSH synthase 효소가 관여하는 2단계의 연속 반응을 거쳐 생성된다. GSH(Mw 307)는 포유류의 thiol 산화환원반응에서 중요 부분을 차지하며 농도차는 있지만 대부분 세포에 폭넓게 분포한다. 생물학적 기능성과 연관된 GSH 반응으로서 disulfide, thioether 및 thioester 형성 등이 포함된다. GSH는 산화촉진성 물질의 직접 차단뿐만 아니라 다른 항산화제를 산화형에서 환원형으로 복귀시켜 주는 기능도 가지나 GSH disulfide radical 상태에서 산소와 반응할 경우 superoxide를 생성할 수도 있다. 또한 GSH는 산화제에 대한 대사작용, 세포 신호전달 및 단백질과의 결합과 같은 보조기능도 가진다(Arteel & Sies, 2001).

식품원료중 Selenium함량의 변이

Se은 토양내에서 원소형태의 Se을 포함해서 selenide, selenite, selenate 및 유기성 Se 화합물에 이르기까지 여러 형태로 존재

Table 1. Comparison of the Selenium intake for various countries

Country	Se intake (µg/day)	Original reference
China	11~116	Yang <i>et al.</i> , 1988
Low Se area	2~36	Luo <i>et al.</i> , 1985
High Se area	240~6990	Yang <i>et al.</i> , 1983
Japan	98.0~208	Hirai <i>et al.</i> , 1996
USA	60~160	Longnecker <i>et al.</i> , 1991
South Dakota	68~444	Swanson <i>et al.</i> , 1990
Venezuela	200~250	Combs and Combs, 1986
Mexico	61~73	Valentine <i>et al.</i> , 1994
Canada	98~224	Gissel-Nielsen, 1998
Finland	46	Mutanen <i>et al.</i> , 1985
Sweden	44	Beker and Kumpulainen, 1991
Before using Se fertiliser	25	Aro <i>et al.</i> , 1995
After using Se fertiliser	67~110	Anttolainen <i>et al.</i> , 1996
United Kingdom	31	Barclay and MacPherson, 1992
England	12~43	Barclay <i>et al.</i> , 1995
Scotland	30~60	MacPherson <i>et al.</i> , 1997
Netherlands	72	Van Dokkum <i>et al.</i> , 1989
Belgium	28~61	Robberecht <i>et al.</i> , 1994
Germany	38~48	Oster and Prellwitz, 1989
France	48	Pelus <i>et al.</i> , 1994
Spain	32.35	Diaz-Alarcon <i>et al.</i> , 1996
Italy	90	Stacchini <i>et al.</i> , 1989
Greece	110	Alfthan <i>et al.</i> , 1992
Egypt	29	Maxia <i>et al.</i> , 1972
Australia	57~87	Farady <i>et al.</i> , 1989
New Zealand	19~80	Robinson and Thomson, 1987

¹Source: Barclay, *et al.*(1995); Hirai *et al.*(1996); Tinggi(2003).

할 수 있다. 따라서 토양중 총 Se 농도 자체가 반드시 재배식물의 Se 흡수정도를 반영하는 것은 아니다. 수용성 Se이 식물의 Se 흡수량과 더 높은 상관성이 있기는 하나 식물의 Se 흡수량 추정에는 산화환원양상, pH 또는 미생물의 활성과 같은 토양 이화학적 요인들도 함께 고려되어야 한다. 예를 들자면 Se의 식물 이용성이 pH가 높아질수록 증대되는데, 이는 알칼리성 토양(pH 7.5~8.5)에서 selenite가 식물에게 쉽게 이용될 수 있는 가용성 selenate 이온형태로 산화되기 때문이다. 반면에 산성토양(pH 4.5~6.5)에서는 보통 iron hydroxides와 결합해서 식물이 이용할 수 없는 형태로 된다. 또한 휘발손실을 포함해서 여러 가지 치환반응이 미생물 활동에 의해 조절될 수 있고, 계절적 변이 역시 Se 함량에 영향을 미친다(Stadlober *et al.*, 2001).

토양중 Se 농도는 지역에 따라 큰 변이를 보이는데, 전 세계적으로 볼 때 유럽의 중부와 북부, 호주의 건조지대, 중국의 동북부와 중남부, 북한의 북부지역, 네팔과 티벳, 중앙 아프리카 등이 낮은 지역으로 분류되고 있다. 유럽의 중부와 북부지역의 경작지 토양중 평균적 Se 농도는 건물기준으로 0.12(독

일)~0.30 mg/kg(노르웨이) 범위로서 매우 낮게 나타났고, 호주에서는 0.22~0.35 mg/kg 범위가 보고되었다(Oster & Prellwitz, 1989).

식물성 식품내 Se 함량이 토양중 Se 농도에 의해 일차적 영향을 받는 것과 마찬가지로 동물성 식품내 Se 함량도 그들의 먹거리중 Se 함량에 좌우된다. 식품재료별 Se 함량은 Table 2에 제시된 것과 같이 종과 지역에 따라 큰 차이를 보인다. 곡류에서는 Se 수준이 단백질함량과 높은 상관관계가 있는 것으로 알려졌는데, 단백질 함량이 높은 편인 밀의 경우 비교적 높은 Se 수준을 보였고 옥수수나 쌀의 경우 이보다 낮은 수준을 나타냈다. 과채류의 경우 버섯류, broccoli, 마늘, 브라질 nut 등 몇 가지를 제외하고 Se 함량이 낮았다. 가축에서는 각종 질병에 대한 저항력유지와 최적 성장을 위해서 여러 국가에서 시판용 사료에 sodium selenite 형태로 총 함량을 기준으로 0.1~0.3 µg/g까지 Se를 보충할 수 있도록 허용해왔다. 그 결과 동물성 식품의 Se 함량은 지역간 변이가 식물성 식품보다는 다소 완화된 경향을 보였고, 간과 신장 등 내장기관의 Se 농도가 높은 특징을 보였다.

Table 2. Comparison of food composition data for selenium

Food Items		Australia (McNaughton <i>et al.</i> , 2002)	United Kingdom (Holland <i>et al.</i> , 1991)	United Kingdom (Barclay <i>et al.</i> , 1995)	United State (United States Department of Agriculture, 1999)	New Zealand (New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited, 2000)
Cereals	Wheat / bran	16.02~0.3			15.6~45.2	2.00~8.80
	Bread	9.26~12.5	35.0	3.50~9.20	28.2~36.6	3.16~5.94
	Corn flake	6.29	2.00	3.0~10.5	5.10	1.77~2.00
	Muesli	12.8		1.8~12.0	17.3	2.21~2.52
	Oats(cooked)	11.0	Trace	2.7~3.9	8.10	2.00
	Rice(white, cooked)	2.50	4.00	6.8~23	7.50	
	Pasta(White)	3.92	Trace~4.00	3.7~5.8	21.3~21.7	0.42~5.54
Legumes	Kidney beans	0.50	6.00		1.20	0.40
	Baked beans	2.00	2.00		4.70	8.40
	Lentils	20.4	40.0		2.80	1.80
Vegetables	Peeled, raw/cooked	0.054~3.27	Trace	0.20~3.00	0.201.90	0~1.05
	Canned	0.783~.11	Trace		0.50~0.70	0~0.25
	Mashrooms(raw)	25.5	9.00		8.80	7.66
Fruit	Fresh	0.07~1.42	Trace~3.00	0.40	0.20~1.10	0~3.00
Dairy	Milk	2.25~2.59	1.00	1.00~1.50	2.00~2.10	0.10~1.40
	Cheese(cheddar)	7.00~7.89	12.0	7.40	13.9	2.30
	Soy milk	2.28		2.10	1.30	
Eggs	Whole	19.0~41.4	9.00~12.0		22.5~30.8	15.7~16.1
	Yolk	26.0	20.0		45.2	39.2
	White	9.00	6.00		17.6	4.35
Fish		12.0~63.2	20.0~50.0		12.6~50.2	19.5~51.2
Meat	Beef	7.20~12.1	3.00	7.60	13.4~19.0	2.23~8.30
	Chicken	11.6~28.0			19.0~27.6	13.7~14.5
	Lamb	13.0~22.0	1.00	3.80	26.4~27.4	3.70~5.56
	Pork	9.40~20.5	14.0	14.0	14.4~45.0	1.93~15.0
	Liver	30.0~37.9	7.00	18.0~135	57.0~116	8.70~42.0

†Source: McNaughton. & Marks (2002).

시비처방과 Se 함량

가축사육 과정에서 인위적으로 첨가된 Se 중 흡수되지 않은 Se는 배설되어 거름과 오수 침전물로 이전되면서 증가된 Se 수준을 갖게 해준다. 작물내 Se 수준은 이들 유기물이나 selenate 함유 무기질 비료를 시용함으로써 어느 정도 높일 수 있다. selenite보다는 selenate가 더 선호되는데, 그 이유는 토양으로부터 selenate이 식물체에 의해 10배 더 효과적으로 흡수되기 때문이다. selenite는 토양시용시 식물체에 의해 빈약하게 이용되는 형태로 쉽게 전환된다. 핀란드에서는 1970년대 평균적인 Se 일일 섭취량이 20~30 µg으로 매우 낮았다. 이 수치는 세계적으로 가장 낮은 섭취량에 해당되는데, 그 주 요인은 핀란드 곡류에서의 낮은 Se 농도 때문이다. 최근 핀란드 정부는 자국 농산물의 Se 함량을 증가시키기 위하여 모든 농업용 복합비료에 sodium selenate를 첨가하도록 권장하고 있다. 뉴질랜드, 스웨덴, 호주 등에서도 연구수준에서 Se 시비처방이 검토되고 있다(Aro *et al.*, 1995; Stadlober *et al.*, 2001).

Se 시비처방시에는 수질 등 환경오염을 유발하지 않도록 시비량 등의 결정에서 각별한 주의가 필요하다. Se 화합물은 강한 독성을 줄 수 있기 때문에 나라마다 음용수중의 Se 화합물 농도에 대한 한계치를 정하고 있는데, 우리나라의 경우 그 허용치는 0.01 mg/l이다.

Selenium 섭취와 생체이용률

Se의 식이섭취량은 식품의 다양성 때문에 인구집단에 따라 세계적으로 큰 변이를 보이나, 전체 섭취량은 음식물의 조성 과 이를 구성하는 개별 음식물내 Se 함량 및 생체이용률에 의해 결정된다. 육류소비가 많은 대부분 선진국가에서는 Se 공급기여도면에서 동물성과 식물성 식품의 비중이 1:1 정도인 것으로 보고되고 있다. 1977년에 조사된 일본인의 주요 Se 공급원로서는 어패류(57%), 곡류(28%), 육류(9%) 및 낙농제품류(3%) 순위로 높았다(Hirai *et al.*, 1986).

식물성 Se은 주로 Se-Met 형태로 전환되어 단백질내 Met

위치로 편입된다. 따라서 Se-Met은 식물체 전체 Se의 50% 이상으로 높으나 단백질 내로 통합되는 정도가 극히 미약한 SeC, methyl-SeC 및 γ -glutamyl-Se-methyl-Cys은 토양내 Se 농도와 관계없이 낮게 존재한다. *Saccharomyces cerevisiae*는 Se 존재시 주로 L-Se-Met 형태로 3 mg/g까지 동화할 수 있다. 고등동물에게서는 Se-Met이 합성될 수 없으나 SeC만은 selenite를 급여한 쥐에서 유일하게 검출되었다(Tapiero *et al.*, 2003).

포유류에게 섭취된 Se-Met은 소장에서 Na⁺-의존성 중성 아미노산 전달체계를 경유하여 흡수된다. tRNA^{Met}는 Met과 Se-Met의 차이를 식별하지 못하기 때문에 상당 비율의 Se-Met이 체내 단백질 Met 위치에 비 특이적으로 결합될 수 있는데, Met이 낮은 음식을 섭취시 더욱 그러하다. Se-Met 형태로 흡수된 Se이 기능성을 발휘하기 위해서는 SeC로 변환되어야 하는데, transsulfuration 경로를 따라 SeC로 전환된다. 혈소판 GPx 활력 측정시험에서 Se-Met이 무기성 Se나 sodium-selenite (Na₂SeO₃) 보다 흡수 및 치환력에서 훨씬 효과적인 것으로 밝혀졌다(Fairweather-tait, 1997). Se의 생체이용율은 흡수된 Se이 생화학적 활성을 띠는 형태로 전환되어서 조직내에 체류되는 정도에 의존되고, Se의 전체적인 체내 조절은 신장의 조절 기능에 의해 이루어진다. 식품별 생체이용율에서 채소류는 85~100% 범위로 높은 반면에 해산물은 25% 정도, 육류제품은 15% 정도, 乳類中 소와 염소 젖은 7%, 면양 젖은 2% 이하로 매우 낮았다(Navarro-Alarcon & Lopez-Martinez, 2000).

Se 결핍증

Se 결핍은 간에서의 GSH 합성 및 분비량을 증대시켜 혈장내 GSH는 증가시키는 반면에 혈장 cysteine의 소모를 가중시켜 단백질합성에 차질을 주고 GPx 활력저하와 간 glutathione-S-transferase(GST) 활력증가를 나타내게 된다(Hill *et al.*, 1996). 또한 Se 결핍은 트롬복산(thromboxane: 혈소판내 혈액응고 관여 물질) B2의 증가와 프로스타시클린(prostacycline: 항응혈작용과 혈관 확장작용을 하는 호르몬 유사 물질)의 감소를 초래함으로써 아테롬성 동맥경화 심장질환을 일으키고, 면역장애, 장내바이러스에 대한 저항력 약화, 사이토크롬 P-450 일부 isoenzymes의 감소 및 uridine diphosphate(UDP) glucuronyl transferase 증가를 초래한다. Se 결핍은 개인별 약에 대한 대사능력에도 영향을 주게되어 어떤 약의 경우는 독성을 증가시키는 쪽으로 작용하고 어떤 경우에는 효능을 저하시키는 쪽으로 작용하기도 한다. 최근에는 Se 결핍이 Met의 대사에 영향을 줄 수 있음을 암시되었다(Tapiero *et al.*, 2003).

토양중 Se 농도가 지나치게 낮아 풍토성 Se 결핍증이 보고된 예가 있는데 중국 Keshan지역 주민에게서 나타난 Keshan 병(Cheng과 Qian, 1990)과 Kashin-Beck 병(Yang *et al.*, 1993; Peng *et al.*, 1999), 가축에서 나타난 백색근육증(Contempre *et al.*, 1995; Gu Q-P *et al.*, 2000)이 그 대표적인 예이다(Tapiero *et al.*, 2003).

Keshan 병: Keshan 병은 토양내 요오드와 Se 농도가 낮아 식품과 사람의 혈장내 Se 농도가 저하되어 발생하는 질병이다. Keshan병 다발지역에서의 Se 평균 섭취량은 하루 10 μ g 정도인 것으로 추정되고 있다. 이 질병은 풍토성 심근증으로서 임신한 여성과 취학전 아동(2~10세)에게서 주로 나타난다. 이 병은 보통 충혈성 심장 쇠약증세로 나타나고 드물게는 돌연사나 심장혈전으로 인한 뇌졸중으로 나타나기도 한다. 부검시 세포 부종, 미토콘드리아의 팽창 및 국부적인 다중 회저에 따른 조직의 중첩된 찰흔을 보여준다. 신장내 Coxackie 바이러스는 Keshan병의 발병과 연관이 있다.

Kashin-Beck 병: 이 병은 기형성 관절증으로서 풍토성 질병이며 iodine과 Se이 동시에 결핍된 지역에 국한되어 나타난다. Kashin-Beck 병에 걸린 사람은 혈청내 thyroxine과 triiodothyronine 농도가 매우 낮고 갑상선종 유발물질의 농도는 훨씬 높은 특징을 보인다. thyrotropin이 높고 노로 배설되는 iodine의 농도가 낮은 점이 이 병의 발병징후이다. 노중 iodine-Se 농도가 이웃하는 질병 비 발생지역에서의 사람에게 나타나는 1.8 μ g/dl에 비해 Kashin-Beck 환자에게서는 1.2 μ g/dl로 낮았다. 또한 이 질병을 가진 주민들에게서는 혈청내 Se 농도와 GSH-Px 활력이 모두 낮았는데, 혈청내 Se 평균농도가 Kashin-Beck 다발지역 주민들 사이에서는 11 μ g/ml에 지나지 않는 반면에 이 무기물의 결핍이 없는 지역 주민에게서는 60~105 μ g/ml 정도인 것으로 보고되었다(Yang *et al.*, 1999). 이 질병의 특징은 뼈와 관절의 기형으로 나타나는데 유년기나 사춘기 동안 발병해서 성장이 멈출 때까지 지속된다. 조직학적 관찰에 따르면 뼈 성장기 동안 연골질병으로 인한 회저가 발생되고 뒤이어 이를 치료하려는 순환계에 의한 괴사조직의 제거와 재형성과정에서 이 질병과 연관된 관절기형이 발생하는 것으로 밝혀졌다. 동물시험에서 Se 단독 결핍만으로는 관절기형을 유발하지 않았으나, 쥐의 경우는 수자원내 풀브산(fulvic acid) 오염원과 결합해서 Se 결핍이 발생될 경우 관절형태가 비슷한 증세를 보이는 것으로 보고되었다. 풀브산은 고도의 산소 치환력이 있는 벤젠고리를 갖는 이질적 반응기 복합중합체로서 동식물의 미생물 및 산 분해산물중 수용성 부분을 말하는데, 이것은 무병지역에서보다 Kashin-Beck 다발지역의 우물물에서 더 높게 검출되었다(Peng *et al.*, 1999; Yang 등 1993).

백색근육증(White muscle disease, muscular dystrophy): 송아지, 어린양, 어린말 등 어린 초식동물의 경우 셀레늄 함량이 0.02 ppm 이하인 사료를 계속 섭취할 경우 셀레늄 결핍으로 백색근육증을 일으킬 수 있다. 이것은 체력 쇠약과 기립불능 및 심장마비 등을 유발한다. 어린양의 경우는 움직임 때 주로 후구에 경직 현상이 오며 때로는 앞다리나 어깨에까지 나타나는 수도 있다. 그러나 등이 굽으면 성장에 저해를 받는다. 발육이 빠른 어린양에 특히 발병율이 높다. 보통 어린양이나 망아지보다 송아지에서 심부전증이 더 발생되며 갑작스런 운동 시에는 치명적이다. 송아지와 어린양은 심장과 다른 근육 부

위에 유사한 병리학적 장애가 나타난다. 백색근육증은 지리적으로 호주, 캐나다, 핀란드, 이탈리아, 일본, 뉴질랜드, 노르웨이, 스코틀랜드, 아프리카 남부, 스웨덴, 미국, 소련 및 유고슬라비아 등지에서 보고되고 있다. 이 질병에 걸릴 경우 폐사율은 50%에 달하며 평균 15%이고 치료를 하지 않은 가축의 경우 폐사율이 80%에 이른다. 1987년 미국 FDA에서는 소, 면양, 돼지, 가금 사료에 0.3 ppm의 셀레늄을 첨가하도록 권장하고 있다.

Se 중독증

Se의 적정 흡수량은 하루 50 µg 정도이나 350~700 µg 수준이 되면 독성을 보이게 된다. 무기성 Se 화합물의 경우는 5 ppm 이하에서도 장기간 복용시 동물과 사람의 간에 독성을 일으키거나 기형을 발생시킬 수 있다. Se 독성은 양에 비례해서 thiol 산화를 촉진하고 산화환원 반응주기를 가속화시켜 superoxide 생성을 증가시키게 된다. 따라서 Se이 독성수준까지 도달되면 세포내 GSH의 심각한 저하를 초래한다(Tapiero *et al.*, 2003).

Se의 일일 섭취량이 인체내에서 배출할 수 있는 능력을 초과해서 섭취할 경우 정도에 따라 오심, 설사, 복통, 오한, 떨림, 사지의 무감각, 호흡기관의 자극, 구강에서의 금속성 맛, 호흡과 땀에서의 dimethyl selenide에 의한 특징적인 마늘냄새, 폐부종, 손톱의 기형, 손발톱의 소실, 머리카락 소실, 피부병변과 말초신경의 변화로 나타난다(Arteel & Sies, 2001; Yang 등 1983). 가축에서는 5~50 mg/kg 농도로 지속 섭취시 영양실조에 따른 발톱과 털이 빠지는 'alkali disease'와 1,000 mg/kg의 농도까지 Se를 축적할 수 있는 식물의 장기 섭취시 체중손실, 실명, 보행실조, 방향감각상실 및 호흡곤란으로 나타나는 'blind stagger' 증후군이 보인 예가 있다(McNaughton & Marks, 2002; Tinggi, 2003).

주요 기능성 Seleninum 화합물

Selenoprotein은 21번째 아미노산으로도 지칭되는 SeC를 함유한 단백질로서 이중 일부는 중요한 효소적 기능을 가진다. selenoenzyme은 일반적으로 활성부위에 SeC를 함유하기 때문에 Se 의존성을 보이며, Se은 산화환원 중심부로 작용한다(Bock *et al.*, 1991). SeC는 UGA 세 염기의 서열에 의해 encode되는 아미노산으로서 두 유형의 tRNA[Ser]SeC에 의해 selenoprotein 내로 합병된다. 이들은 둘 다 SeC를 합성하는 부위와 selenoprotein mRNAs 상에서 적합한 UGA codons을 인식하는 변안분자(adaptor molecule) 모두 지니고 있다(Commans & Bock, 1999). 진핵세포에서 알려져 있는 selenoprotein은 SeC 위치와 기능성을 바탕으로 그룹화가 가능하다. group I (GPx group)은 가장 많이 존재하는 그룹으로서 80~250여개의 아미노산 잔기로 구성된 비교적 짧은 기능영역인 N-terminal 부위에 SeC이 위치해 있다. 이 단백질 2차구조에는 α -helix와 β -sheet 모두 존재하는 것으로 나타난다. 이 group의 단백질에서

SeC은 촉매반응과정중 selenic acid로 산화되거나 selenosulfide 화합물을 형성하게 된다. group II(thioredoxin reductase(TR) group)는 C-terminal에 SeC을 함유하는 특징을 보인다. 이 부류에는 3개의 포유류 TR과 *Drosophila*의 G-rich 단백질이 포함된다. group III에는 Se-R, Se-N 및 SPS2로 구성된 3개의 deiodinase isoenzyme과 15 kDa selenoprotein이 포함된다(Tapiero *et al.*, 2003).

Glutathione peroxidase(GPx) group: 이 그룹에는 GPx isozymes, Se-W, Se-P, Se-Pb, Se-T, Se-T2 및 *Drosophila* BthD가 포함된다. GPx isozymes는 세포 및 조직에 해를 가할 수 있는 각종 hydroperoxide에 대하여 GSH-의존성 분해반응이 일어나도록 촉매작용을 한다. GPx는 중요한 생리적 역할로서 세포내 hydrogen peroxide를 적절히 낮은 수준으로 유지시킴으로서 유리상태로 존재하는 radical의 잠재적 손상위험을 줄이는 기능을 갖는데 토코페롤과 함께 상승효과를 낸다. 이것은 세포막과 다른 세포구조를 손상시킬 수 있는 지질과 인지질 hydroperoxide에 대해서도 제 2의 방어선 역할을 한다. GPx는 pentose phosphate shunt내에서 glutathione reductase와 flavin adenine dehydrogenase를 경유하여 카탈라제와 협동으로 hydrogen peroxide를 물로 분해시킨다(Brigelius-Flohe, 1999; Reilly, 1998).

GPx중에는 현재까지 4개 구성원이 밝혀졌다. 이중 GPx₁는 cellular 또는 classical GPx로도 불리는데 hydrogen peroxide와 organic hydroperoxide를 각각 물과 알콜로 환원시킨다. 이것은 모든 세포에서 발현되는 세포질액 효소로서 GPx중 가장 많이 존재하며, 그 활력은 Se 상태에 따라 간에서 조절된다. GPx₂는 GPx₁와 가장 근접한 동족체이나 소화기관에서 주로 발견되며, 섭취된 지질 hydroperoxide 독성의 해독역할을 한다. GPx₃는 혈장내에서 Se-P 다음으로 많고 사람의 젖에서도 검출되며 GPx₁과는 면역학적으로 구별된다. 이것은 신장의 proximal tubular cell로부터 糖蛋白 형태로 분비되며 GPx₁이나 GPx₂와 마찬가지로 22 kDa 크기의 polypeptide로 구성된 homotetrameric이다. GPx₄는 인지질과 ester 결합을 이룬 지방산 hydroperoxide만을 특이적으로 환원시키기 때문에 인지질 hydroperoxide glutathione peroxidase로도 불리는데, 세포막과 LDL의 콜레스테롤과 콜레스테롤 에스터의 hydroperoxide도 환원시키는 능력이 있다. 다른 isoform과는 대조적으로 이것은 대략 20 kDa 크기의 monomeric polypeptide이면서 세포질액과 미토콘드리아 모두에서 발견된다.

Selenoprotein P: selenoprotein P(Se-P)는 쥐와 사람의 혈장 Se중 50%이상을 차지하기 때문에 이들 두 유기체에서 양적으로 가장 중요한 selenoprotein이다. Se-P는 이제까지 확인된 포유류 Se화합물중 Se 함량이 가장 높다는 점에서 독특성을 보인다. 다른 selenoprotein에서는 1 subunit 당 1개의 SeC만을 지니는데 반해 Se-P는 1개 polypeptide당 10개(사람, 쥐 등의 SeP) 또는 12개(송아지 SeP)의 SeC residue를 함유

한다. Se-P내에서 SeC residues의 위치는 종간에 고도로 보존성을 보인다. 사람의 경우 polypeptide의 N-말단에는 1개의 SeC residue만을 존재하는데 반해 나머지 9개 SeC는 C-말단 중 1/3 부위에 위치해 있다. Se-P에는 금속과 결합 기능을 갖게 해주는 histidine, cysteine 및 selenocysteine이 풍부하다. Se-P 반감기는 매우 짧아서 GPx₃의 경우 12시간을 보이는데 비해 3~4시간에 지나지 않는다. Se-P는 세포막에 부착되어 존재하며 동맥의 내피세포와 간 同様혈관 내피세포 등 각종 조직에서 발견된다. Se-P는 heparin(간장안에서 혈액의 응고를 방지하는 물질) 결합단백질로서 heparin sulfate proteoglycan과 결합하여 세포에 부착될 것으로 여겨진다. Se-P-mRNA가 사람의 간, 신장 및 소장에서 검출되었고, 배양세포시험을 통해 성상세포(astrocytes), 근육세포(myocytes), 간세포(hepatocytes) 및 고환의 Leydig 세포가 Se-P를 발현시키는 것으로 밝혀졌다. 인간의 폐 선암 세포 일부에서 새로운 selenoprotein이 분리된 바 있는데, 이 단백질은 57 kDa subunit로 구성된 homodimer로서 SeC 형태의 Se를 함유하였다. 하지만 이 단백질은 glycosyl group이 결합되어 있다는 점에서 다른 Se-P와 구별되었다(Deagen *et al.*, 1993; Gladyshev & Hatfield, 1999; Moarwer, 2000).

Se-P의 기능으로서 세포 간극(extracellular space)에서 산화 반응 차단제로 작용할 뿐만 아니라 간과 다른 조직으로 Se를 전달하는 역할도 한다. 간 경변을 가진 환자는 그들 질병 악화 정도에 반비례해서 저하된 Se-P 수준을 보인다. 병든 간에서 Se-P 합성기능이 손상을 될 경우에도 낮은 혈장 Se-P 농도를 보이게 된다(Hill *et al.*, 1996).

Selenoprotein W와 R: selenoprotein W(Se-W)는 87개의 아미노산으로 구성된 저분자량 selenoprotein으로서 1개의 SeC를 함유하며, 그 위치에 따라 4가지 유형이 존재한다. 각 isoform은 SeC 위치에 GSH를 부착하고 있어서 산화환원반응 기능을 수행할 것으로 추정되고 있다. Se-W는 작은 양이기는 하나 영양류와 사람에게서 폭넓게 발현되며 골격, 심장근 및 두뇌에 특히 많이 분포한다. 하지만 설치류에서는 Se-W가 광범위하게 발견되는 성분은 아니다. Se-W는 근육의 기능을 위해 필요한 selenoprotein으로서 이것의 결핍시 영양류와 양의 경우 골격근과 심장근의 석회화로 백색근육증(white muscle disease)을 유발하였고, 사람에게서는 Keshan병의 심장질환과 관련이 있었다. 반면에 설치류의 심장근육은 Se 고갈에 의한 영향을 받지 않았다. Se 고갈은 Se-W mRNA의 반감기를 단축시킨다(Gu *et al.*, 2000). Se-R은 C-terminal 위치에 SeC를 함유한다. 이것은 기 알려진 어떠한 단백질과도 상동성이 없어서 현재까지도 그 기능이 완전히 밝혀져 있지 못하다(Tapiero *et al.*, 2003).

Thioredoxin Reductase(TR) group: TR은 NADPH 및 thioredoxin(Trx)과 함께 Trx system을 구성한다. 포유류의 TR은 lipamide dehydrogenase나 GSH reductase와 마찬가지로

pyridine-nucleotide-disulfide oxidoreductase의 구성원인 dimeric flavoenzymes이다. 이것은 두 개의 subunit로 구성된 116,000 분자량의 homodimeric selenocysteine(SeC) 함유 단백질로서 NADPH-의존성 환원반응에서 촉매작용을 하는데, 주 역할은 DNA 합성에서 nucleotide의 환원과 항산화 시스템의 재생, 세포 생존과 증식을 위한 세포내 산화환원 수위조절 및 transcription factors와 DNA간 결합에서 산화환원반응 조절을 통한 유전자 발현의 조절이다. TR에서 SeC은 C-말단 산화환원반응부인 Gly-Cys-SeC-Gly에 위치하며 효소력 발휘를 위한 필수 성분이다. 3개 isoform이 밝혀졌는데, 이중 TR₁은 포유류 TR isozyme중 가장 많은 세포질액 효소이고, TR₂는 정소 세포에서 특이적으로 높게 발현되며 사춘기 의존성이며, TR₃는 미토콘드리아 등 다른 세포기관에서 검출된다. 이중 TR₂는 C-terminal TR domain과 N-terminal glutaredoxin domain이 융합된 특징을 보이는데, 이러한 구조적 특성이 Trx reduction에 대한 특이성을 유지하면서 GSH의 환원기능을 갖게 해준다. Se 결핍시 TR 활력이 control에 비해 간과 신장에서 각각 4.5%와 11% 감소되었으나 두뇌에서는 영향을 받지 않았다. sodium selenite 형태로 Se이 1 μM 존재시 TR 활력이 MCF-1 유방암 세포, HT-29 대장암세포 및 A549 폐암세포에서 각각 37배, 19배 및 8배까지 증가되었다. 같은 조건에서 TR mRNA 수준은 2.5배까지 증가하였고, TR 반감기가 Se 결핍시 10시간이었던 것에 비해 21시간으로 길어짐으로서 안정도가 현저히 증가되었다. 이외는 대조적으로 Trx mRNA와 Trx 수준 및 Trx mRNA 안정도는 Se에 의해 영향을 받지 않았다. 이러한 TR 활력에 대한 Se의 특이적 영향은 이들 효소내로의 Se 함량증가에 의해 나타나는 것으로 여겨진다(Tapiero *et al.*, 2003).

Trx는 작은 dithiol 단백질로서 한 개의 S-S bridge, 두 개의 SH group 및 한 개의 conserved active site(Trp-Cys-Gly-Pro-Cys)를 가지며 104개의 아미노산으로 구성되어 있다. 이것은 널리 분포하는 단백질로서 세포 안에서 몇몇 산화환원반응 의존성 화학반응을 조절하고 정상세포와 특정 종양세포의 증식을 촉진하는 작용도 한다(Arteel & Sies, 2001). Trx는 thiol 산화환원 조절 방식으로 효소와 transcription factor를 조절하는데, DNA 합성에서 치료기작과 관련해서 ribonucleotide reductase에게 수소를 전달하는 역할과 산화환원반응과 관련해서 일반 disulfide reductase 역할을 수행한다. selenite, selenogluthione (Gs-Se-Gs) 및 SeC는 Trx에 의해 효과적으로 환원되며, 직접 NADPH나 포유류의 TR에 의해서도 환원된다(Tapiero *et al.*, 2003).

Thyroxin 활성화 Selenoprotein: 갑상선은 두 가지 중요한 호르몬을 합성하는데, 간, 신장 및 갑상선에서 생성되고 생화학적으로 활성을 지닌 tri-iodothyronine(T3)과 갑상선에서만 국한해서 생성되고 생물학적으로는 비활성을 띠는 thyroxine(T4)이 이들이다. T4의 활성화를 위해서는 selenoenzyme인 Type I과

Type II iodothyronine 5'-deiodinase이 필요한데, Type I iodothyronine 5'-deiodinase(DI-I)는 말초조직에서 T4에서 순환성 T3로 전환되는 탈 요오드 반응을 촉진하고, type II 5-deiodinase(DI-II)는 T4로부터 국부적으로 사용될 T3로 전환시키는 탈 요오드 반응의 촉매역할을 한다(Arturu & Beckett, 1999). 갑상선호르몬 생성은 T3 순환량과 iodine 이용성에 반응하여 뇌하수체에서 분비되는 갑상선 자극호르몬의 통제를 받는다.

Selenophosphate synthetase, SPS 2: 아미노산 SeC를 selenoprotein내로 결합시키기 위해서는 특수한 유전적 정보와 selenophosphat synthetase(PS)를 포함한 몇 가지 화합물을 필요로 한다. SPS1과 SPS2 두 효소가 사람에게서 확인되었으나 이중 SPS2만이 selenoprotein이다. SPS2는 생물학적 반응에서 Se 기부자인 monoselenium phosphase를 생성하는 반응을 촉진한다(David *et al.*, 1999).

Sperm mitochondrial capsule selenoprotein: 정자는 포유류에서 가장 고농도의 Se를 함유한다. 쥐 정자의 각질부로부터 Se 함유 polypeptide인 mitochondrial capsule이 1978년에 처음 분리되었는데, 이 단백질은 정자 중간부위에 위치하면서 정자 꼬리의 섬유부분 특정 각질부와 결합되어 존재하였고, 3개의 SeC 잔기를 함유한 것으로 나타났다. 동물시험에서 Se 결핍시 정자의 mitochondrial capsule 합성이 저해를 받고, 정자운동성 저하로 불임율이 높아지며(꼬리가 쉽게 절단됨), 정자생성도 손상을 받는 것으로 지적되었다. sperm mitochondrial capsule selenoprotein은 산화적 손상으로부터 미성숙 정자세포를 보호하다가 나중에는 성숙한 정자의 안정과 운동을 위해 요구되는 구조단백질로 중합되는데, 성적으로 성숙되는 과정에서 남자의 경우 생식선내 Se 함량이 증가되는 반면에 혈청 중 Se 함량은 감소하는 것으로 보고되었다. Se와 비타민 E를 공급받은 불임남자에게서 정자운동성, 생존력 및 형태가 개선되는 것으로 보고되었다(David *et al.*, 1999).

Se 화합물의 보건효과

Se 화합물의 질병억제효과: 동물시험에서 selenite 및 selenate이 포유류 종양세포에 대해 강한 성장억제효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 하지만 이들의 작용기작은 달랐다. selenite는 세포의 s-phase에 축적이 이뤄지고 비가역적인 성장억제력을 보인 반면에 selenate는 G2에 축적이 일어나고 세포생장에 대한 효과가 가역적으로 나타났다(Thompson *et al.*, 1994). Se-Met는 방사선 보호기능을 가지며, 쥐에서 UV-light-induced 피부손상을 보호하는 효과가 있었는데, 그 효과는 약량에는 의존성을 보이나 조직기관에 대한 특이성은 없었다. 화학적으로 유발된 유방암 개시와 개시직후의 단계에서 Se-Met이 억제작용을 나타냈고, 자외선조사나 phorbol esters중 어느 한가지에 의한 피부종양의 유도가 동물 피부내 GPx 활력과 부의 상관관계를 보였다(Tapiero *et al.*, 2003). Se의 중간 대사물질 일

부에서도 항암력의 증거가 제시되었는데, 생리적 조건에서 불안정한 selenodiglutathione(GS-Se-SG)은 세포내 축적되기보다는 glutathione selenol과 hydrogen selenide(H_2Se)로 분해가 일어난다. GS-Se-SG는 몇몇 GPx isoforms에 대한 mRNAs를 억압하고, Trx에 대해서는 산화제로 기여하는 방식으로 진핵세포의 initiation factor 2를 저해하여 단백질 생합성을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 또한 GS-Se-SG는 transcription factor AP-1의 DNA와의 결합, ribonucleotide reductase 작용 및 cell 번식을 억제하고 세포의 자연사멸을 증가시켰다. 이러한 현상은 H_2Se 의 산화적 대사산물로 발생하는 superoxide anion(O_2^-) 및 H_2O_2 와 관련되는 것으로 나타났다(Vadhanavikit *et al.*, 1993; Wn *et al.*, 1995). broccoli에 널리 분포하는 Se-methyl selenocysteine은 Se-methyl group이 절단되면서 methyl selenol로 전환되는데, 이 Se의 화학적 형태는 마늘에서 발견되는 것과 유사성을 가지며, 이들의 독특성이 암 억제효과를 내는 것으로 여겨지고 있다(Davis *et al.*, 2002).

많은 증거들에서 사람의 암 유도나 방어과정이 Se과 어떤 연관성이 있는 것으로 나타났다(Contempre *et al.*, 1995; Fang *et al.*, 2002; Glattre *et al.*, 1989; Ip, 1998; Navarro-Alarcon, 2000; Rayman, 2000; Willett, 1983). 동일한 통계인자를 가진 집단을 대상으로 수행된 몇몇 국가의 연구결과에서 한결같이 정상에 비해 암 환자에게서 혈청 Se 수준이 현저히 낮게 나타났고, 방광, 두뇌, 식도, 폐, 머리와 목, 난소, 췌장, 갑상선, 위, 흑색종(melanoma), 전립선(prostate) 및 대장의 암이나 전암 증상 위험성과 Se status의 여러 매개변수간에 부의 상관관이 관찰되었다. 일부 case control 연구에서 혈중 저농도 Se를 가진 사람은 암 발생 위험성이 커지는 경향을 보였으나, Se 강화 yeast를 공급받은 사람에게서는 암 발생과 사망률이 거의 50%까지 감소되었다. 또한 Se은 HIV/AIDS와 관련해서 면역과정에 영향을 주는 것으로 나타났다(Aukrust *et al.*, 1995). 동물 시험에서 Se 결핍은 phagocytic neutrophils 능력과 대식세포의 항원 파괴능력을 손상시켰고, CD4 세포수 및 CD4/CD8 비율과 혈장내 Se 수준간에 정의 상관관이 나타났다. *in vitro* 시험에서 Se은 처방량 의존방식으로 interleukin-2 생성을 향상시키고, TNF receptors를 저하시켜 카포지종양을 포함한 고수준의 순환성 TNF의 역효과를 억제하는 것으로 나타났다. 따라서 HIV-1에 감염된 사람에게서 적절한 Se status를 유지시키는 것이 효소적 방어력을 증가시켜 이들 환자의 전반적인 건강개선에 도움을 줄 것으로 제안되었다(Tapiero *et al.*, 2003).

노화 억제효과: 나이가 들면서 순환계 Se 농도는 약간 떨어지거나 변함이 없는 반면에 조직내 분포는 변화를 보인다. 머리카락의 평균적인 Se 농도가 11~15세에서 $0.76 \mu\text{g/g}$ 이던 것이 60~71세에서는 $0.55 \mu\text{g/g}$ 으로 감소되었고, 노화된 세포에서는 산화적 손상이 누적되었으며, 산화적 스트레스는 단백질 상에 carbonyl moiety 축적과 지질의 과산화반응을 일으켰다(Alwright & Alwright, 1998). 노화된 임파구들은 신장되지 못

하고 미토콘드리아와 핵 DNA가 모두 손상을 받았다. 미토콘드리아에 노화와 관련된 손상이 누적되면 더 많은 활성산소류를 방출하게 되는데, GPx 및 기타 selenoprotein이 존재할 경우 세포손상과 노화과정을 늦추는 역할을 할 수 있을 것이다. 사람의 경우 고령자에게서 낮은 Se status는 tyroxine 농도를 상승시켜 tyroxine에 대한 tri-iodothyronine 비율을 떨어뜨렸다. 반면에 Se 보충은 혈청 thyroxine 농도를 감소시켰다(Olivieri *et al.*, 1995). 마지막으로 연령에 따라 peripheral leukocytes (말초백혈구)의 telomere 길이가 감소되었는데, 산화적 스트레스가 존재할 경우 섬유아세포(fibroblast)내에서는 그 감소가 가속화되었다(Serra *et al.*, 2000). 섬유아세포에서 telomere 단축과 carbonyl 축적속도는 GPx 활력과 부의 상관관계가 있었다(Navarro-Alarcon & Lopez-Martinez, 2000).

맺 음 말

Se은 주기율표 6A족 제 4주기에 속하는 원자번호 34, 원자량 78.96의 비금속 원소로서 황과 매우 유사한 화학적 특성을 지녀서 황 대신에 몇몇 유기성 selenium 화합물을 형성하거나 아미노산 형태로 존재하며 생리적 pH에서 selenol 화합물(R-SeH)로 분해되어 중요한 기능성을 발휘한다. Se은 동물의 혈관이나 근육에 나타나는 특수 병증을 방지하는데 비타민 E와 호환작용이 있다는 점을 근거로 1950년대부터 필수 영양소로 인식되었으나, 1973년에 GPx의 촉매 중심부에서 필수적으로 작용한다는 것이 밝혀지면서부터 항산화제로서의 개념이 정착되었다. 최근까지 35개 정도의 selenoprotein 존재가 밝혀졌으나, 기능이 확인된 것은 그 절반에 지나지 않는다. 기능성 selenoprotein은 21번째 아미노산으로 지칭되고 있는 SeC를 함유하는데, SeC은 tRNA 결합 serine의 co-translational modification 방식으로 UGA codon에 의해 단백질의 특정 위치로 합병된다.

현재까지 부분적으로나마 기능이 밝혀진 selenoprotein으로는 GPx(4 isoform), Se-P, Se-W와 R, TR(3 isoform), thyroxine 활성화 selenoprotein, SPS 2, sperm mitochondrial capsule selenoprotein 등이 있다. 이들 selenoprotein의 생리적 역할로는 GPx와 같이 과산화수소와 지질 hydroperoxide을 각각 물과 알콜로 변환시킴으로서 세포내 산화적 스트레스와 membrane 손상의 방어, 혈관내 아테롬성 플라그 형성차단에 의한 심장질환 억제, 갑상선호르몬인 T4의 활성화를 통한 대사활동 촉진, 정자의 운동성과 생존력 증대, 방광, 두뇌, 식도, 폐, 머리와 목, 난소, 췌장, 갑상선, 위, 흑색종, 전립선 및 대장의 암이나 전암에 대한 예방, AIDS환자의 면역력 향상과 병세 완화, 노화억제 등의 기능이 있는 것으로 나타났다. 반대로 Se 결핍은 간에서의 GSH 합성 및 분비량 증대와 혈장내 GSH 증가를 초래함으로써 GSH 대사에 영향을 미치게 되어 GPx 활력저하와 간 glutathione-S-transferase 활력증가를 일으키며, 트롬복산 B2의 증가와 프로스타시클린의 감소, 면역장

에, 장내바이러스에 대한 저항력 약화, 일부 사이토크롬 P-450 isoenzymes의 감소 및 UDP glucuronyl transferase 증가, 불임율 증가 등의 부작용을 나타내고, 개인별 약에 대한 대사와 Met의 대사에 영향을 줄 수 있음을 암시되었다. Se 농도가 지나치게 낮을 경우(10 µg/일 이하)에는 사람의 경우 풍토성 질병인 Keshan병과 Kashin-Beck병, 가축의 경우 백색근육증이 나타날 수 있다. 한편 Se의 흡수량이 350~700 µg 수준으로 높아지게 되면 독성을 보이는데, 사람의 경우 정도에 따라 오심, 설사, 복통, 오한, 떨림, 사지의 무감각, 호흡기관의 자극, 구강에서의 금속성 맛, 호흡과 땀에서의 특징적인 마늘냄새, 폐부종, 손톱의 기형, 손발톱의 손실, 머리카락 손실, 피부병변과 말초신경의 변화를 일으키고, 가축에서는 alkali 병(영양실조에 따른 발톱과 털이 빠지는 병)과 blind stagger(체중손실, 실명, 보행실조, 방향감각상실 및 호흡곤란으로 나타나는 병) 증세를 보일 수 있다.

식물성 식품내 Se은 토양중 Se 농도에 의해 일차적으로 영향을 받으나, 토양에서의 Se의 양과 조성, 토양 pH, 미생물 상태, 온도 등 환경요인에 의해서도 영향을 받는다. 일반적으로 산성보다는 알칼리성 토양, selenite보다는 selenate 형태가 식물에게 이용성이 높은 것으로 나타났다. 또한 식물성 식품의 Se 함량은 식물의 종에 따라서도 영향을 받는다. 곡류에서는 Se 수준이 단백질함량과 정의 상관성이 있는 것으로 알려졌는데, 단백질 함량이 상대적으로 높은 밀이 옥수수나 쌀보다 높은 Se 수준을 보였고, 과채류의 경우 버섯류, broccoli, 마늘, 브라질 너트 등 몇 가지를 제외하고 Se 함량이 낮았다. 동물성 식품내 Se 함량도 그들의 먹거리중 Se 함량에 의해 좌우되나, 가축에서는 사료에 sodium selenite(0.1~0.3 µg/g)의 인위적 보충으로 지역간 변이가 식물성 식품보다는 완화되었고, 간과 신장 등 내장기관의 Se 농도가 높은 특징을 보였다. 작물내 Se 수준은 Se 고함유 유기물이나 selenate 함유 무기질 비료를 시용으로 어느 정도 향상시킬 수 있는데, selenite보다는 selenate이 식물체에게 더 유리한 것으로 나타났다. 하지만 Se 시비처방시에는 수질 등 환경오염을 유발하지 않도록 시비량 등의 결정에서 각별한 주의가 필요한 것으로 지적되고 있다.

Se의 식이섭취량은 식품의 다양성 때문에 인구집단에 따라 전세계적으로 큰 변이를 보이나, 전체 Se 섭취량은 음식물의 조성과 이를 구성하는 개별 음식물내 Se 함량 및 생체이용에 의해 영향을 받는다. 육류소비자가 많은 대부분 선진국가에서는 Se 공급에 대한 기여도에서 동물성과 식물성 식품의 비중이 1:1 정도인 것으로 보고되는데, 해산물 섭취비중이 높은 일본인 경우에는 어패류(57%), 곡류(28%), 육류(9%) 및 낙농제품류(3%) 순위로 높았다. 식물성 Se은 주로 Se-Met 형태로 전환되어 단백질내 methionine 위치로 편입된다. 포유류에게 섭취된 Se-Met은 소장에서 Na⁺의존성 중성 아미노산 전달체계를 경유하여 흡수된다. 흡수된 Se-Met은 메티오닌과 마찬가지로 tRNA^{Met}에 의해 체내 단백질에 비 특이적으로 결합되거

나 기능성 selenoprotein을 구성하기 위해 transsulfuration 경로를 따라 SeC로 전환된다. 식품별 Se 생체이용율은 채소류에서 85~100% 범위로 높은 반면에 해산물에서 25% 정도, 육류제품에서 15% 정도, 乳類中 소와 염소 젖에서 7%, 면양 젖에서 2%이하로 매우 낮았다.

이상의 소개되었듯이 Se의 중요성이 부각되면서 최근 외국의 경우 Se 보충제로서 상품용으로 시판되는 제품까지 개발되어 국내에까지 유통되고 있는 실정이나, 안타깝게도 국내의 경우 아직까지도 토양중 Se 함량의 분포는 물론이고 정작 먹거리로 사용되는 식품중 Se 함량에 대한 성적도 거의 전무한 상태이다. 따라서 우리 농산물에 함유된 Se 함량에 대한 정확한 판정과 각 지역별 Se 상태에 대한 data 축적이 요청되고 있으며, 다른 선진국과 마찬가지로 국민의 보건과 건강증진을 위해서 우리 국민 1인당 일일 Se 섭취량에 대한 측정이 시급히 이루어져야 할 것이다.

인용문헌

- Albright J. W., and J. F. Albright. 1998. Impaired natural killer cell function as a consequence of aging. *Exp Gerontol.* 33 : 13-25.
- Aro A., G. Alfthan, and P. Varo. 1995. Effects of supplementation of fertilizers on human selenium status in Finland. *Analyst* 120 : 841-843.
- Arteel, G. E., and H. Sies. 2001. The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 10 : 153-159.
- Arthur J. R., and G. J. Beckett. 1999. Thyroid function: review. *Br. Med. Bull.* 55 : 658-668.
- Aukrust P., A. M. Svardal, F. Muller, B. Lunden, et al. 1995. Increased levels of oxidized glutathione in CD4+lymphocytes associated with disturbed intracellular redox balance in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Blood* 86 : 258-267.
- Barclay M. N. I., A. MacPherson, and J. Dixon. 1995. Selenium content of a range of U.K. foods. *J. Food Comp. Anal.* 8 : 307-318.
- Bock A., K. Forchhammer, H. Heider, W. Leinfelder, G. Sawers, B. Voprek, and F. Zinoni. 1991. Selenocystein: the 21st amino acid. *Mol. Microbiol.* 5 : 515-520.
- Brigelius-Flohe R. 1999. Review: tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic. Biol. Med.* 27 : 951-965.
- Cheng Y. Y., and P. C. Qian. 1990. The effect of selenium-fortified table salt in the prevention of Keshan disease on a population of 1.05 million. *Biomed. Environ. Sci.* 3 : 422-428.
- Contempr B., J. E. Dumont, J.-F. Denef, and M.-C. Many. 1995. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in *Myxoedematous cretinism*. *J. Eur. Endocrinol.* 133 : 99-109.
- Davis C. D., H. Zeng, and J. W. Finley. 2002. Selenium enriched broccoli decreases intestinal tumorigenesis in multiple intestinal neoplasia mice. *J. Nutr.* 132 : 307-309.
- Deagen J. T., J. A. Butler, and B. A. Zachara. 1993. Whanger PD. Determination of the distribution of Se between glutathione peroxidase, selenoprotein P and albumin in plasma. *Anal. Biochem.* 208 : 176-184.
- Diaz-Alarcon J. P., M. Navarro-Alarcon, et al. 1996. Determination of selenium in cereals, legumes and dry fruits from southeastern Spain for calculation of daily dietary intake. *The Sci. of The Total Environment* 184 : 183-189.
- Fairweather-tait S. J. 1997. Bioavailability of selenium. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51 : S20-23.
- Fang Y.-Z., S. Yang, and G. Wu. 2002. Free radicals, antioxidants, and Nutrition. *Nutrition* 18 : 872-879.
- Farady, J. J., C. D. McOrriest, and Y. J. Farrar. 1989. The determination of selenium in the Australian diet using neutron activation analysis. *J. Radioanal. Nucl. Chem. A.* 133 : 391-396.
- Finley J., L. Matthys, T. Shuler, and E. Korynta. 1996. Selenium content of foods purchased in North Dakota. *Nutr. Res.* 16 : 723-728.
- Gladyshev V. N., D. L. Hatfield. 1999. Review : selenocysteine-containing proteins in mammals. *J. Biomed. Sci.* 6 : 151-160.
- Glattre E., Y. Thomassen, S. O. Thoresen, T. Haldorsen, et al. 1989. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int. J. Epidemiol.* 18 : 45-49.
- Gu Q-P, Y. Sun, L. W. Ream, and P. D. Whanger. 2000. Se-W accumulates primarily in primate skeletal muscle, heart, brain and tongue. *Mol. Cell Biochem.* 204 : 49-56.
- Hill K. E., Y. Xia, B. Akesson, et al. 1996. Se-P conc. in plasma as an index of Se status in Se deficient and Se supplemented Chinese subjects. *J. Nutr.* 126 : 138-145.
- Hirai K., K. Noda, and H. Danbara. 1996. Selenium intake based on representative diets in Japan, 1957 to 1989. *Nutrition Research* 16 : 1471-1477.
- Ip C., 1998. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J. Nutr.* 128 : 1845-1854.
- McNaughton S. A., and G. C. Marks. 2002. Selenium Content of Australian Foods: a review of literature values. *J. Food Composition and Analysis* 15 : 169-182.
- Mostert V. 2000. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch. of Biochem. and Biophys.* 376 : 433-438.
- Murphy J., and K. D. Cashman. 2001. Selenium content of a range of Irish foods. *Food Chemistry* 74 : 493-498.
- Navarro-Alarcon M., and M. C. Lopez-Martinez. 2000. Essentiality of selenium in the human body : relationship with different diseases. *Sci. of Tot. Environ.* 249 : 347-371.
- Olivieri O., D. Girelli, M. Azzini, A. M. Stanzial, et al. 1995. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. *Clin. Sci.(Lond).* 89 : 637-642.
- Oster, O., and W. Prellwitz. 1989. The daily dietary selenium intake of West German adults. *Bio Trace Element Research.* 29 : 1-14.
- Peng A., W. H. Wang, et al. 1999. The role of humic substances in drinking water in Kashin-Beck disease in China. *Environ. Health Perspect.* 107 : 293-296.
- Rayman M. P. 2000. The importance of selenium to human health. *The Lancet* 356 : 233-241.
- Reilly C. 1998. Selenium: A new entrant into the functional food arena. *Trends in Food Sci. & Technol.* 9 : 114-118.
- Rotruck J. T., A. L. Pope, H. E. Ganther, et al. 1973. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179 : 588-590.
- Serra V., T. Grune, N. Sitte, G. Saretzki, and T. von Zglinicki. 2000. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 908 : 327-330.
- Stadlober, M., M. Sager, and K. J. Irgolic. 2001. Effects of selenate

- supplemented fertilisation on the selenium level of cereals - identification and quantification of selenium compounds by HPLC-ICP-MS. *Food Chem.* 73 : 357-366.
- Commans S., and A. Bock. 1999. Selenocysteine inserting tRNA: an overview. *REMS Microbiol. Reviews* 23 : 335-351.
- Tapiero H., D. M. Townsend, and K. D. Tew. 2003. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 57 : 134-144.
- Thompson H. J., A. Wilson, J. Lu, *et al.* 1994. Comparison of the effects of an organic and an inorganic form of selenium on a mammary carcinoma cell line. *Carcinogenesis* 15 : 183-186.
- Tinggi U. 2003. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia. *Toxicology Letters* 137 : 103-110.
- Vadhanavikit S., C. Ip, and H. Ganther. 1993. Metabolites of sodium selenite and methylated selenium compounds administered at cancer chemoprevention levels in the rat. *Xenobiotica* 23 : 731-745.
- Willett W. C., B. F. Polk, and J. S. Morris. 1983. Stampfer M. J, Pres- sel S, Rosner B, *et al.* Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet.* 2 : 130-134.
- Wn L., J. Lanfear, and P. R. Harrison. 1995. The Se metabolite Se- diglutathione induces cell death by a mechanism distinct from H₂O₂ toxicity. *Carcinogenesis* 16 : 1579-1584.
- Wyatt C. J., J. M. Melendez, N. Acuna, and A. Rascon. 1996. Selenium (Se) in foods in northern Mexico, their contribution to the daily Se intake and ther relationship of Se plasma levels and glutathione peroxidase activity. *Nutrition Reseach* 16 : 949-960.
- Yang C, C. Niu, M. Bodo, *et al.* 1993. Fulvic acid supplementation and selenium deficiency disturb the structural integrity of mouse skeletal tissue. An animal model to study the molecular defects of Kashin-Beck disease. *Biochem. J.* 289 : 829-835.
- Yang, G., S. Wang, R. Zhou, and S. Sun. 1983. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 37 : 872-881.