

РОЛЬ СЕЛЕНА И СЕЛЕНОЦИСТЕИНСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

© 2016 г. Е.Г. Варламова

Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3

E-mail: 1928lv@mail.ru

Поступила в редакцию 05.04.16 г.

В обзоре отражены результаты последних работ, целью которых явилось выяснение роли селена посредством исследования функций и биохимических свойств селеноцистеинсодержащих белков млекопитающих и их роли в поддержании нормального функционирования мужской репродуктивной системы. Селен – незаменимый микроэлемент, дефицит которого приводит к развитию ряда серьезных заболеваний, в том числе к мужской фертильности, раку простаты, злокачественным образованиям яичек и др. К настоящему времени известно 25 селеноцистеинсодержащих белков млекопитающих, почти половина из них локализуется в семенниках, что делает крайне актуальной проблему, которой посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: селен, селеноцистеинсодержащие белки млекопитающих, мужская репродуктивная система.

Селен (Se) – химический элемент, который наряду с кислородом, серой, теллуром и полонием относится к халькогенам – элементам главной подгруппы VI группы периодической системы. Атомы халькогенов имеют одинаковое строение внешнего энергетического уровня, что обуславливает схожесть их физико-химических свойств. В природе селен в большей степени представлен в качестве селеноцистеиновой аминокислоты, отличающейся от цистеиновой наличием атома селена вместо серы. Подобная замена вполне понятна и объясняется тем фактом, что по своим физико-химическим свойствам – размеру атомного радиуса, значению электроотрицательности, степени окисления – селен ближе именно к сере, чем к другим вышеперечисленным халькогенам. Несмотря на это, все же существуют биохимические различия между цистеином и селеноцистеином в белках [1].

В первую очередь это обусловлено значительной разницей в величине pK_a (отрицательный логарифм константы кислотности K_a), которая для селеноцистеина (селенолата) составляет 5,2, а в случае цистеина (тиолата) равна 8,5 [2], следовательно, селеноцистеинсодержащие белки обладают большей каталитической активностью, что и было экспериментально подтверждено рядом авторов [3,4]. Во-вторых, установлено, что нуклеофильность (или нуклеофильная активность), которая определяется величиной pK_a , поляризуемостью, электроотрицательностью и атомным радиусом, у селено-

цистеина выше, чем у цистеина [1,2]. При сравнении химических активностей производных 2,6-диметоксифенила с соединениями серы и селена последние проявили более высокую нуклеофильность и, тем самым, большую реакционную способность [5]. Кроме того, с помощью ЯМР-спектроскопии было показано, что благодаря более высокой нуклеофильности селена при физиологических значениях pH реакции селенол/диселенидного обмена протекают в 10^7 быстрее, чем реакции тиол/дисульфидного обмена [6]. Селеноцистеин взаимодействует с электрофильными соединениями, такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, и тем более с йодоацетатной кислотой или йодацетамидом, намного быстрее, чем цистеин.

Помимо этого, преимущества селеноцистеина перед цистеиновой аминокислотой ранее были выявлены при рассмотрении механизма активации селеноцистеина в каталитических реакциях с участием известных селенсодержащих белков: тиоредоксин редуктазы млекопитающих, формиатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы [7–12].

Вышеперечисленные преимущества селена перед серой и соответственно селеноцистеина перед цистеином делают исследования, направленные на изучение биохимических особенностей и функций селенопротеинов, содержащих селеноцистеины в своих каталитических центрах, крайне важными и актуальными. Кроме того, подобного рода исследования в значительной степени позволят дополнить уже имею-

щуюся информацию о роли микроэлемента селена в здоровье человека.

Известно, что недостаток поступления селена в организм человека и животных вызывает одну из разновидностей гипомикроэлементозов, называемую гипоселенозом, что приводит к развитию различного рода заболеваний, в том числе негативно влияет на развитие мужской репродуктивной системы, приводя к мужской фертильности, раку простаты, злокачественным образованиям яичек и др.

К настоящему времени известно 25 селеноцистеинсодержащих белков млекопитающих, почти половина из них, помимо распределения в других органах и тканях, локализуется в семенниках [12]. Поэтому изучение функциональной роли селеноцистеинсодержащих белков, экспрессирующихся именно в этом органе, является крайне необходимым для того, чтобы приблизиться к пониманию механизма действия селена и его вклада в поддержание нормального развития мужской репродуктивной системы.

ВЛИЯНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТА СЕЛЕНА НА РАЗВИТИЕ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Первые исследования, посвященные утилизации, распределению и потреблению данного микроэлемента млекопитающими, в которых основное внимание было уделено влиянию селена на развитие мужской репродуктивной системы, были опубликованы еще в 1957 г. [13,14]. В 1964 г. появились первые данные о том, что при введении в организм высоких концентраций селена его накопление в значительной степени происходит в семенниках и печени [15]. С использованием автордиографического метода было показано, что при введении изотопа селена (^{75}Se) крысам, страдающим недостатком этого микроэлемента, он преимущественно локализовался в средней части сперматозоидов [16]. Животные, страдающие острой селеновой недостаточностью, оказались бесплодными, сперматозоиды этих животных обладали слабой подвижностью, нарушениями в морфологии, особенно в их средней части [17]. Морфология семенников и их функционирование, биосинтез тестостерона и нормальное развитие сперматозоидов в значительной степени зависят от концентрации селена в организме. Существует много работ, подтверждающих, что окислительный стресс способствует прогрессированию рака простаты, а антиоксиданты, такие как селен и витамин Е, способны существенно снижать риск возникновения данного заболевания [18–22]. Было показано, что применение селена в ко-

личестве от 140 мг/день и более после диагностирования у пациентов нематастатического рака простаты может усилить риск смертности от рака простаты.

К настоящему времени известно, что в естественных условиях селен поступает в организм человека и животных главным образом в виде селенсодержащих аминокислот – селенометионина и селеноцистеина. Однако у позвоночных селен входит в состав селенопротеинов исключительно в виде селеноцистеинового аминокислотного остатка, тогда как растительные организмы способны синтезировать селенометионин [23,24].

РОЛЬ СЕЛЕНОЦИСТЕИНСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ В МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Глутатионпероксидаза 1 (GPx1) – фермент, экспрессия которого в значительной степени зависит от концентрации селена в организме. Основной функцией GPx1 является защита клеток от окислительного повреждения путем восстановления перекиси водорода и целого ряда органических перекисей [25]. Цитозольная форма GPx1 относится к семейству селен-зависимых пероксидаз, в которое также входят GPx2, GPx3, GPx4 [26,27]. Существуют доказательства того, что замена Pro в положении 198 гена *gpx-1* человека может приводить к раку простаты [28], хотя риск в данном случае незначителен. Однако в работе [29] в ходе исследования влияния данного полиморфизма на возникновение рака простаты у двух групп мужчин (курящих и подвергавшихся воздействию асбеста) такая связь не подтвердилась. Более того, в работе [30] был обнаружен защитный эффект замены пролина на лейцин в положении 198 гена *gpx-1* человека от возникновения рака простаты.

Глутатионпероксидаза 2 (GPx2) – селен-зависимая глутатионпероксидаза, обладает противовоспалительной активностью, снижает уровень перекиси водорода и алкил-гидропероксидов [27,31]. Доказана роль данного фермента в регуляции различных злокачественных опухолей. При исследовании роли GPx2 в раке простаты было установлено, что данный фермент в значительной степени экспрессируется в опухолевых клетках PC3 по сравнению с андроген-зависимой раковой клеточной линией LNCaP. GPx2 в основном экспрессируется в цитоплазме базальных клеток нормальных желез простаты и опухолевых клетках простаты [32].

Глутатионпероксидаза 3 (GPx3) представляет собой секреторный белок, на его долю приходится 20% селена плазмы крови [33]. Основным источником GPx3 в плазме крови служат почки, фермент секретируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев и париетальными клетками Боуеновой капсулы и выбрасывается в кровь [34]. Важная роль GPx3 также доказана в регуляции защитных механизмов против рака простаты, данная глутатионпероксидаза подавляет рост и инвазию опухоли [35]. Кроме того, была выявлена связь в регуляции экспрессии GPx3 и рецептора тирозинкиназы *c-met*: происходило подавление экспрессии гена *c-met* в раковых клетках простаты при усиленной экспрессии гена *gpx3* [36,37].

Глутатионпероксидаза 4 (GPx4), называемая также фосфолипидгидропероксид глутатионпероксидазой (PHGPx), является одним из семи известных к настоящему времени представителей семейства глутатионпероксидаз млекопитающих. По своей структуре GPx4 является мономерным белком, содержащим селеноцистеиновый остаток в активном центре. Результаты гибридизации *in situ* [38,39] показали, что GPx4 преимущественно экспрессируется на поздних стадиях сперматогенеза, в сперматиде, однако активность данного фермента сложно детектировать в зрелых сперматозоидах. Возможно, это объясняется изменением окислительно-восстановительного статуса на заключительных этапах сперматогенеза, которое обусловлено полным истощением глутатиона и постепенным окислением тиоловых групп белков в клетках [40,41].

В семенниках *gpx-4* (ген, кодирующий GPx4) путем альтернативного использования стартовых кодонов экспрессируется в трех различных формах: цитозольной, ядерной и митохондриальной [42,43].

Ядерная глутатионпероксидаза (snGPx) участвует в процессах конденсации мужского гаплоидного генома, скорее всего, путем формирования дисульфидных мостиков в протамин-подобных белках. Известно, что стабильность хроматина в ядрах сперматозоидов обусловлена образованием между протамин-подобными белками дисульфидных мостиков, данный процесс завершается в придатке семенника, когда приблизительно 90% тиолов окислены. Однако было показано, что в сперматозоидах, лишенных snGPx, наблюдается достаточно высокий уровень свободных сульфгидрильных групп, поэтому было высказано предположение, что snGPx4 является основным катализатором окисления тиоловых групп белков [38,44,45].

Митохондриальная изоформа GPx4 (mGPx4) локализуется преимущественно в средней части зрелого сперматозоида и является структурным компонентом митохондриальной капсулы [46], где она находится в инактивированной форме в составе высокомолекулярных комплексов с другими белками капсулы [47]. Самцы мыши, лишенные митохондриальной изоформы, фенотипически неотличимы от особей дикого типа, однако в связи с серьезными структурными нарушениями в средней части сперматозоида и ухудшениями качества спермы такие самцы оказываются бесплодными. Кроме того, выключение гена mGPx4 нарушает подвижность сперматозоидов, но не оказывает негативного влияния на развитие их ядер, содержащих гаплоидный геном [48].

Тиоредоксинредуктаза 1 (TXNRD1) – один из ключевых регуляторов редокс-баланса в клетках млекопитающих, участвующий в защите нормальных и раковых клеток от окислительного стресса [49–53].

Тиоредоксинредуктаза 2 (TXNRD2) – митохондриальная протеин-дисульфидоксидоредуктаза, необходимая для контроля клеточного выживания в процессе эмбрионального развития млекопитающих. Показано, что при ингибировании тиоредоксинредуктазной активности на 50–80% (например, при действии фосфида золота) происходит резкое снижение выживания клеток рака простаты PC-3, но не Du-145 [54]. Кроме того, интересно, что TXNRD1 по-разному экспрессируется при андроген-зависимом и андроген-независимом росте раковых клеток простаты у мышей [55]. TXNRD1 и TXNRD2 рассматриваются в качестве маркеров рака простаты, а небольшие молекулы-ингибиторы тиоредоксинредуктаз часто используются при лечении рака простаты, кроме того, наличие SNP в генах *txnr1* и *txnr2* является дополнительным доказательством в пользу предположения об участии данных белков в прогрессировании опухоли [56].

Тиоредоксинредуктаза 3 (TXNRD3) по своей структуре похожа на TXNRD1 и TXNRD2, но имеет дополнительный монотиоловый глутаредоксиновый домен (Grx) на N-конце. Данный белок преимущественно экспрессируется в семенниках, в ранних сперматиде, предполагается, что он участвует в окислительно-восстановительных реакциях в процессе созревания сперматозоидов [57–59]. Кроме того, у мышей, находящихся в течение шести месяцев на селен-дефицитной диете, наблюдается снижение подвижности сперматозоидов, нарушение их морфологии, особенно в средней части.

Селеноцистеинсодержащий белок P (SelP) – селеноцистеинсодержащий белок млекопитающих, состоящий из N-концевого тиоредоксинового домена, содержащего один селеноцистеиновый аминокислотный остаток, и C-концевого домена, содержащего от 6 до 14 селеноцистеиновых аминокислотных остатков у разных организмов. Изначально SelP синтезируется в гепатоцитах, секретируется печенью и является преобладающим селенопротеином плазмы крови [13,60]. Путем мечения SelP изотопом селена ^{75}Se было показано, что данный белок преимущественно локализуется в семенниках и их придатках [61]. Данные органы нуждаются в снабжении экзогенным селеном, необходимым для синтеза различных селенопротеинов, участвующих в сперматогенезе. Направленная делеция гена SelP у самцов мыши, даже при достаточном потреблении ими селена, вызывает прогрессивное развитие структурных нарушений сперматозоидов в процессе сперматогенеза, что в конечном итоге приводит к бесплодию [62]. Так, у самцов с инактивированным SelP и у особей с дефицитом селена в организме наблюдаются нарушения в формировании митохондриальной оболочки, что может быть вызвано снижением экспрессии GPx4 в сперматиде, наблюдается ярко выраженная дезорганизация жгутика во время перемещения сперматозоидов в придаток семенника [63]. Согласно результатам гибридизации *in situ*, мРНК SelP экспрессируется в клетках Лейдига. Вероятнее всего, SelP, необходимый для развития сперматозоидов, поступает из интерстициальной жидкости семенников [64]. В семенных канальцах только перитубулярные клетки, клетки Сертоли и сперматогонии могут быть функционально связаны с SelP, находящимся в интерстициальной жидкости семенников.

Было показано, что отсутствие экспрессии гена *selp* в эндотелиальных и эпителиальных клетках простаты резко снижало антиоксидантную способность этих клеток [65,66]. Известно, что SelP – главный переносчик селена в организме, снабжение селеном семенников данным белком осуществляется посредством рецептора 2 аполипопротеина (ApoRE2), принадлежащего к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности и экспрессирующегося в семенниках клетками Сертоли. В проксимальных канальцах почек рецептором SelP служит LRP2 или мегалин. Однако клетками простаты экспрессируется только ApoRE2-рецептор, но не мегалин. Поэтому авторами было сделано предположение, что аутокринная регуляция селенопротеина SelP в клетках простаты опосредована рецептором ApoRE2 [67]. Было показано, что в про-

стате андрогены, которые считаются мощными регуляторами баланса активных форм кислорода и продукции тестостерона, связаны с повышенной O_2 -токсичностью [68]. Исследования, проводимые на клетках Лейдига, показали, что цАМФ-опосредованное производство тестостерона приводит к повышению уровня экспрессии SelP в этих клетках [69].

Селеноцистеинсодержащий белок S (SelS) – белок эндоплазматического ретикулума, участвующий в процессах восстановления структуры белков с неправильной укладкой. У восьминедельных животных SelS наблюдается в ядрах первичных сперматоцитов и в небольшом количестве в клетках Сертоли, к 12-ти неделям белок начинает синтезироваться в семенных канальцах, доминирует в ядрах пахитенных сперматоцитов, а также присутствует в клетках Сертоли и Лейдига. У животных в возрасте 17-ти недель SelS в основном присутствует в клетках Лейдига и пахитенных сперматоцитах [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует достаточно много причин, приводящих к проблемам репродуктивного здоровья мужчин. К ним можно отнести инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, врожденные аномалии развития (крипторхизм, гипоспадия, эписпадия и др.), системные заболевания (туберкулез, цирроз печени, диабет и др.), изолированные нарушения семенной жидкости и другие причины, приводящие к нарушению сперматогенеза и в конечном счете к мужскому бесплодию, а возможно, и к онкологическим заболеваниям мужской половой системы.

Данный обзор посвящен описанию роли селена и селеноцистеинсодержащих белков млекопитающих в поддержании нормального развития мужской репродуктивной системы. Известно, что семенники имеют способность аккумулировать селен и поддерживать его количество даже в условиях дефицита данного микроэлемента. Впервые специфические нарушения морфологии семенной жидкости были обнаружены у крыс с недостатком селена. В условиях пролонгированного дефицита селена самцы крыс и мышей становились бесплодными ввиду нарушения сперматогенеза, происходило разрушение сперматогенного эпителия и отсутствие семенной жидкости в просвете семенных канальцев. Результаты, отраженные в данной работе, демонстрируют, что селен и селенопротеины могут оказывать защитный эффект в отношении рака простаты, при этом лучшие результаты отмечены на начальных стадиях за-

болевания и у лиц с низким исходным селеновым статусом. Рак предстательной железы – это самое распространенное онкологическое заболевание у мужчин. Статистика неумолима: рак простаты встречается у каждого седьмого мужчины старше 50 лет, и, к сожалению, именно эта болезнь является одной из наиболее частых причин смерти пожилых мужчин. Известно, что возникновение любого злокачественного образования вызвано, как правило, окислительным стрессом, сопровождающимся резким ростом свободных радикалов в организме, и в этом смысле положительная роль селена как мощного антиоксиданта очевидна и не вызывает сомнений. Однако не стоит забывать, что до середины двадцатого века данный микроэлемент в клинической практике не применялся – его считали токсичным, да и в настоящее время избыточное потребление селена может привести к серьезным негативным последствиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. A. Wessjohann, A. Schneider, M. Abbas, and W. Brandt, *J. Biol. Chem.* **388**, 997 (2007).
2. E. S. Arnér, *Exp. Cell Res.* **316**, 1296 (2010).
3. C. Jacob, G. I. Giles, N. M. Giles, and H. Sies, *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42**, 4742 (2003).
4. L. Johansson, G. Gafvelin, and E. S. Arnér, *Biochim. Biophys. Acta* **1726**, 1 (2005).
5. M. Wada, S.-I. Nobuki, Y. Tenkyuu, et al., *J. Organomet. Chem.* **580**, 282 (1999).
6. J. C. Pleasants, W. Guo, and D. L. Rabenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 6553 (1989).
7. L. Flohe, W. A. Gunzler, and H. H. Schock, *FEBS Lett.* **32**, 132 (1973).
8. J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, et al., *Science* **179**, 588 (1973).
9. H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuźmicka, M. Tarasiewicz, *Pol. Merkur. Lekarski* **27**, 249 (2009).
10. V. N. Gladyshev, K. T. Jeang, and T. C. Stadtman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 6146 (1996).
11. T. Tamura and T. C. Stadtman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 1006 (1996).
12. S. Gromer, J. Wissing, D. Behne, et al., *J. Biochem.* **332**, 591 (1998).
13. G. V. Kryukov, S. Castellano, S. V. Novoselov, et al., *Science* **300**, 1439 (2003).
14. K. Schwarz and C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3292 (1957).
15. R. Shalgi, J. Seligman, and N. S. Kosower, *Biol. Reprod.* **40**, 1037 (1989).
16. I. Rosenfeld, *Wyo. Agric. Exp. Sta. Bull.* **414**, 64 (1964).
17. D. G. Brown and R. F. Burk, *J. Nutr.* **103**, 102 (1973).
18. L. Flohe, *Biol. Chem.* **388**, 987 (2007).
19. H. D. Vlainjac, J. M. Marinković, M. D. Ilić, and N. I. Kocev, *Eur. J. Cancer* **33**, 101 (1997).
20. M. Heinonen, A. Leppävuori, and S. Pyörälä, *Anim. Reprod. Sci.* **11**, 235 (1998).
21. M. Etminan, J. M. FitzGerald, M. Gleave, and K. Chambers, *Cancer Causes Control* **16**, 1125 (2005).
22. M. A. Nelson, M. Reid, A. J. Duffield-Lillico, and J. R. Marshall, *Urol. Clin. North. Am.* **29**, 67 (2002).
23. D. L. McCormick, K. V. Rao, W. D. Johnson, et al., *Cancer Prev. Res. (Phila.)* **3**, 381 (2010).
24. R. A. Sunde, *J. Annu. Rev. Nutr.* **10**, 451 (1990).
25. I. H. Waschulewski and R. A. Sunde, *J. Nutr.* **118**, 367 (1988).
26. J. R. Arthur, *Cell Moll. Life Sci.* **57**, 1825 (2000).
27. F. F. Chu, J. H. Doroshov, and R. S. Esworthy, *J. Biol. Chem.* **268**, 2571 (1993).
28. K. Takahashi, M. Akasaka, Y. Yamamoto, et al., *J. Biochem.* **108**, 145 (1990).
29. J. Y. Choi, M. L. Neuhouser, M. Barnett, et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **16**, 1115 (2007).
30. Z. Arsova-Sarafinowska, N. Matevska, A. Eken, et al., *Int. Urol. Nephrol.* **41**, 63 (2009).
31. F. F. Chu, R. S. Esworthy, and J. H. Doroshov, *Radic. Biol. Med.* **36**, 1481 (2004).
32. B. L. Emmink, J. Laoukili, A. P. Kipp, et al., *Cancer Res.* **74**, 6717 (2014).
33. S. Yoshimura, K. Watanabe, H. Suemizu, et al., *J. Biochem.* **109**, 918 (1991).
34. C. Schmutzler, B. Mentrup, L. Schomburg, et al., *J. Biol. Chem.* **388**, 1053 (2007).
35. J. K. Christman, *Oncogene* **21**, 5483 (2002).
36. R. Brigelius-Flohé, *J. Biol. Chem.* **387**, 1329 (2006).
37. L. C. Clark, G. F. Combs, B. W. Turnbull, et al., *J. Amer. Med. Ass.* **276**, 1957 (1996).
38. M. Maiorino, J. B. Wissing, R. Brigelius-Flohe, et al., *FASEB J.* **12**, 1359 (1998).
39. S. Y. Nam, M. Fujisawa, J. S. Kim, et al., *Biol. Reprod.* **58**, 1272 (1998).
40. F. Bauche, B. Fouchard, and B. Jégou, *FEBS Lett.* **349**, 392 (1994).
41. R. Shalgi, J. Seligman, and N. S. Kosower, *Biol. Reprod.* **40**, 1037 (1989).
42. H. Pfeifer, M. Conrad, D. Roethlein, et al., *FASEB J.* **15**, 1236 (2001).
43. T. Pushpa Rekha, L. M. Burdsal, G. M. Chilsom, and D. M. Driscoll, *J. Biol. Chem.* **270**, 26993 (1985).
44. A. Roveri, F. Ursini, L. Flohe, and M. Maiorino, *Biofactors* **14**, 213 (2001).
45. F. Ursini, M. Maiorino, R. Brigelius-Flohe, et al., *Methods Enzymol.* **252**, 38. (1995).
46. F. Ursini, S. Heim, M. Kiess, et al., *Science* **277**, 1393 (1999).
47. M. Maiorino, A. Roveri, L. Benazzi, et al., *J. Biol. Chem.* **280**, 38395 (2005).
48. M. Schneider, H. Förster, A. Boersma, et al., *FASEB J.* **23**, 3233 (2009).
49. E. S. Arnér and A. Holmgren, *Eur. J. Biochem.* **267**, 6102 (2000).

50. J. Lu and A. Holmgren, *Free Radic. Biol. Med.* **66**, 75 (2014).
51. E. S. Arnér, *Biochim. Biophys. Acta* **1790**, 495 (2009).
52. A. K. Rundlof and E. S. Arnér, *Antioxid. Redox Signal.* **6**, 41 (2004).
53. A. K. Rundlof, M. Janard, A. Miranda-Vizuete, and E. S. Arner, *Free Radic. Biol. Med.* **36**, 641 (2004).
54. L. Li, M. A. Fath, P. M. Scarbrough, et al., *Redox Biol.* **4**, 127 (2015).
55. J. L. Mohler, T. L. Morris, O. H. Ford, et al., *Prostate* **51**, 247 (2002).
56. C. Méplan, S. Rohrmann, A. Steinbrecher, et al., *PLoS One* **7**, e48709 (2012).
57. J. K. Christman, *Oncogene* **21**, 5483 (2002).
58. A. Roveri, A. Casasco, M. Maiorino, et al., *J. Biol. Chem.* **267**, 6142 (1992).
59. R. Brigelius-Flohe, *Free Radic. Biol. Med.* **27**, 951 (1999).
60. R. F. Burk and K. E. Hill, *Bioassays* **21**, 231 (1999).
61. R. F. Burk, K. E. Hill, R. Read, and T. Bellew, *Am. J. Physiol.* **261**, 26 (1991).
62. G. E. Olson, V. P. Winfrey, S. K. Nagdas, et al., *Biol. Reprod.* **73**, 201(2005).
63. M. Koga, H. Tanaka, K. Yomogida, et al., *Biol. Reprod.* **58**, 261 (1998).
64. E. C. Wallace and H. L. Calvin, *Gamete Res.* **4**, 389 (1983).
65. R. F. Burk, K. E. Hill, M. E. Boeglin, et al., *Histochem. Cell Biol.* **108**, 11 (1997).
66. O. Gonzal Ez-Moreno, N. Boque, M. Redrado, et al., *Prostate* **71**, 824 (2011).
67. G. E. Olson, V. P. Winfrey, S. K. Nagdas, et al., *J. Biol. Chem.* **282**, 12290 (2007).
68. S. C. Tsai, C. C. Lu, C. S. Lin, and P. S. Wang, *J. Cell Biochem.* **90**, 1276 (2003).
69. K. Nishimura, K. Matsumiya, A. Tsujimura, et al., *Arch. Androl.* **47**, 67 (2001).
70. Y. Gao, H. C. Feng, K. Walder, et al., *FEBS Lett.* **563**, 185 (2004).

The Role of Selenium and Selenocysteine-Containing Proteins in Mammalian Male Reproductive System

E.G. Varlamova

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

This review presents the latest research results, the purpose of which was to clarify the role of selenium by studying functions and biochemical properties of mammalian selenocysteine-containing proteins and their role in maintaining normal functioning of the male reproductive system. Selenium is an essential trace element, the deficiency of which leads to the development of serious diseases, including male fertility, prostate cancer, malignant tumors of the testes and so forth. Twenty five mammalian selenocysteine-containing proteins are known to date, almost half of them are located in the testes, and thus, this fact highlights the relevance of research this review is devoted to.

Key words: selenium, mammalian selenocysteine-containing proteins, male reproductive system