



سلنیوم

از دیدگاه شیمی و بیولوژی

لاله نمینی

کارشناس ارشد شیمی، واحد تحقیقات شرکت داروسازی جابر ابن حیان

مثل آلوتروپ سیاه شبیه (Non-conductive) شیشه و نیز کریستال‌های قرمز (Se^8) وجود دارد. سلنیم در سال ۱۹۱۷ به عنوان محصول فرعی تولید اسید سولفوریک کشف و نام آن از کلمه یونانی *selene* به معنای «ماه» گرفته شده است. قسمت اعظم سلنیم عصری به عنوان محصول فرعی تصفیه مس یا تولید اسید سولفوریک به دست می‌آید. تولید صنعتی آن شامل استخراج دی‌اکسید سلنیم از باقی‌ماندهای حاصل از خالص‌سازی مس است. دی‌اکسید سلنیم با آب مخلوط شده و محلول برای ساخته شدن اسید *selenous* اسیدیفیه می‌شود (مرحله اکسیداسیون). به اسید سلنوس دی‌اکسید گوگرد وارد می‌شود (مرحله احیا) تا

■ کلیات

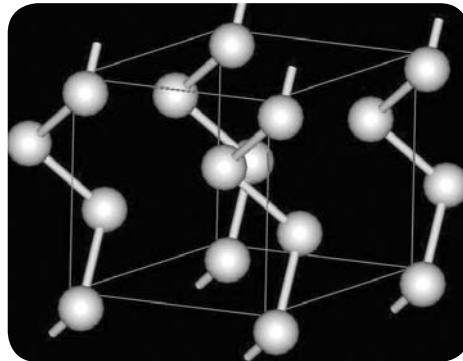
سلنیم یا (Selenium) یک عنصر شیمیابی با عدد آتمی ۳۴ و جرم آتمی $78/96$ می‌باشد. یک غیرفلز سمی شبیه گوگرد و تلوربیوم بوده و بهندرت به حالت عنصری در طبیعت وجود دارد. سلنیم در سنگ معدن‌های سولفید فلزاتی مثل مس، نقره و سرب به صورت سلنید مثل سلنید سرب (PbSe) وجود دارد. سلنیم به صورت های مختلف وجود دارد که پایدارترین آن‌ها، فرم خاکستری شبیه فلزی (Gray metallike form) است که الکتریستیه را در روشنایی بهتر از تاریکی هدایت می‌کند و در فتوسل‌ها (Photocells) به کار می‌رود. سلنیم همچنین به صورت‌های غیررسانا

Solar cells مصرف می‌شود. سلنیم همچنین وسیعًا در یکسوسازها (Rectifiers) به کار می‌رود. موارد مصرف بیولوژیک سلنیم در قسمت‌های بعدی مقاله شرح داده می‌شود. املاح سلنیم با مقادیر زیاد سمی بوده ولی با مقادیر trace برای عملکرد سلولی در اکثر جانداران ضروری است. سلنیم مرکز فعال آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوكنаз و آنزیم‌های Deiodinase را تشکیل می‌دهد که این آنزیم‌ها به ترتیب در احیا کردن مولکول‌های اکسیده و تبدیل هورمون تیروکسین به تری‌یدوتیرونین به کار می‌رود.

■ سلنیم از دیدگاه بیولوژی

اهمیت سلنیم در پزشکی ابتداء به خاطر سمیت آن برای انسان‌هایی که در صنعت کار می‌کرند مطرح شد و همچنین مشاهده شد که در حیوانات تعذیه شده از گیاهان غنی از سلنیم ایجاد سمیت می‌کند. در سال ۱۹۴۵ اولین بار اثر بیولوژیک سلنیم در میکرواورگانیسم‌ها و ضرورت وجود آن برای پستانداران در سال ۱۹۵۷ مشخص گردید و در دهه ۱۹۷۰ نشان داده شد که در ترکیب دو سری آنزیم‌های غیروابسته به هم وجود دارد و به دنبال آن وجود سلنیوسيستئین در پروتئین‌ها مشخص شد و در دهه ۱۹۸۰ نشان داده شد که سلنیوسيستئین به وسیله کودون TGA رمزگذاری می‌شود.

گرچه سلنیم با دوزهای زیاد سمی است ولی به عنوان یک ریزمغذی (Micronutrient) برای حیوانات و انسان ضروری است. در گیاهان به عنوان یک ماده معدنی وجود دارد. گاهی بعضی از گیاهان آن را به عنوان دفاع در مقابل خورده شدن توسط



شکل ۱ - ساختار سلنیم تری‌گونال (سه‌گوش)

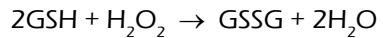
سلنیم عنصری تولید شود. سلنیم عنصری حاصل از واکنش‌های شیمیایی به صورت قرمز بی‌شکل (Amorphous red) است که پودر نامحلول به رنگ قرمز آجری (Brick-red) (Mی‌باشد. وقتی این فرم سریع ذوب شود، ایجاد فرم سیاه شیشه‌ای می‌کند که به عنوان مروارید بدل فروخته می‌شود. پایدارترین و متراکم‌ترین فرم سلنیم، فرم تری‌گونال (Trigonal) آن است که از زنجیره‌های مارپیچی دراز اتم‌های سلنیم ساخته شده است (شکل ۱). قابلیت هدایت این فرم، حساس به نور (light-sensitive) است. سلنیم دارای ۶ ایزوتوپ (⁷⁰Se, ⁷⁴Se, ⁷⁵Se, ⁷⁶Se, ⁷⁷Se, ⁷⁸Se) است که ایزوتوپ ناپایدار با نیمه عمر ۳۲۷۰۰۰ سال بوده ولی بقیه ایزوتوپ‌ها پایدار هستند.

امروزه سلنیم کاربردهای بیولوژیک و غیربیولوژیک دارد. موارد مصرف اصلی سلنیم در صنایع ساخت شیشه بوده و به خاطر خاصیت فتوولتاییک و فتورسانایی سلنیم، این عنصر وسیعًا در الکترونیک مثل فتوسل‌ها و

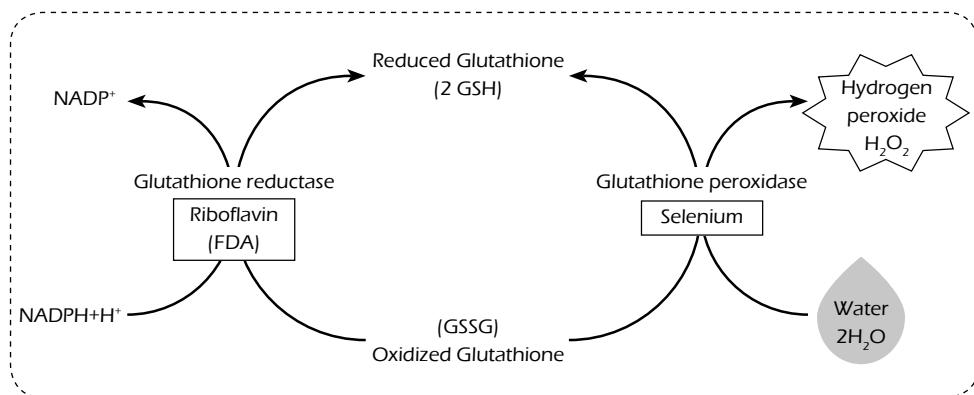
می‌کند. سلنیم می‌تواند بیماری هاشیمیتو را بهتر کند. در این بیماری سلول‌های تیروپیید به عنوان یک بیگانه مورد حمله قرار می‌گیرند. گزارش شده که با $2\text{mg}/\text{day}$ سلنیوم در رژیم غذایی، آنتی‌بادی‌های TPO تا حدود 20% درصد کاهش پیدا کرده‌اند. سلنیم موجود در رژیم غذایی با توجه به مقدار سلنیم خاک منطقه متفاوت است. بسیاری از مناطق کشاورزی کمبود سلنیم دارند. غلات عموماً منبع خوبی برای سلنیم هستند. آجیل، گوشت، ماهی و تخمرغ نیز منابع خوبی برای سلنیم هستند. سیر و قارچ‌ها گاهی مقادیر بالایی از سلنیم را دارند. آسپرژیلوس (مارچوبه) نیز منبع خوبی است ولی سایر میوه‌جات و سبزیجات منابع خوبی برای سلنیم نمی‌باشند. مقدار متوسط دریافتی از سلنیم در آمریکا، روزانه $100\text{ }\mu\text{g}$ میکروگرم است. $400\text{ }\mu\text{g}$ میکروگرم از سلنیم در روز می‌تواند ایجاد مسمومیت از سلنیوم (selenosis) کند. مقدار سلنیم بدن انسان حدود $13\text{ }\mu\text{g}$ تا $20\text{ }\mu\text{g}$ است. دوز $5\text{ }\mu\text{g}$ در روز برای بسیاری از انسان‌ها می‌تواند کشنده باشد.

حیوانات در خود انبار می‌کنند ولی بعضی از گیاهان مثل Locoweed برای رشد خود نیاز به سلنیم داشته و رشد آن به وجود این عنصر در خاک بستگی دارد.

سلنیم یکی از اجزای اسیدهای امینه غیرمعمول مثل سلنوسیستئین و سلنومتیونین است. در انسان، سلنیم به عنوان یک ماده معدنی trace بوده و به عنوان کوفاکتور برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل گلوتاتیون‌پراکسیداز و بعضی از انواع تیوردوکسین‌ردوکتاز در حیوانات و بعضی از گیاهان عمل می‌کند. گلوتاتیون‌پراکسیدازها (GSH-PX) واکنش‌هایی را کاتالیز می‌کند که باعث خنثی شدن انواع اکسیژن راکتیو (ROS) مثل هیدروژن پراکساید و هیدروپیراکسیدهای آلی می‌شوند (شکل ۲).



سلنیم همچنین با شرکت به عنوان کوفاکتور برای سه آنزیم آبودیناز که باعث فعال شدن و سپس غیرفعال شدن هورمون‌های تیروپیید می‌شوند، عمل



شکل ۲ - نقش سلنیم در خنثی کردن رادیکال آزاد هیدروژن پراکساید.

دچار کاردیومیوپاتی (بیماری Keshan) می‌شوند. این بیماری با مصرف مکمل سلنیم برگشت‌پذیر است. بیماری Kashin-Beck یک بیماری آرتربیتی است که در نواحی با مقدار کم سلنیم در خاک ایجاد می‌شود. آتروفی عضلانی Duchennes نیز همراه با افزایش دفع سلنیم می‌باشد. کمبود سلنیم می‌تواند در مواقعی که مقدار این عنصر کم بوده و استرس زیاد مثل افزایش مواد اکسیدان در اثر کمبود ویتامین E وجود داشته باشد، اتفاق افتد. در فنالاند نیز کمبود شدید سلنیم در خاک وجود دارد که می‌تواند در ارتباط با وقوع زیاد بیماری کاردیومیوپاتی (بیماری عضله قلب) باشد. ارتباط بین کمبود سلنیم و سرطان مطرح شده و نشان داده که سلنیم از راه خوارکی جلو ایجاد سرطان توسط مواد شیمیابی در جوندگان را می‌گیرد و پیشنهاد شده که سلنیم از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی یا افزایش فعالیت ایمنی عمل می‌کند. نشان داده شده که ویتامین E (۴۰۰ واحد) و سلنیم (۲۰۰ میکروگرم) به عنوان یک Tumor suppressor عمل می‌کنند و از این رو می‌توانند به عنوان cancer preventatives (بازدارنده سرطان) مطرح باشند. اثر ضدسرطانی سلنیم می‌تواند مربوط به افزایش Apoptosis (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) نیز باشد.

با توجه به بعضی از مطالعات بین کمبود سلنیم در خاک بعضی از مناطق و میزان وقوع عفونت HIV (بیماری AIDS) ارتباط وجود دارد. غلظت سلنیم در بدن بیماران مبتلا به ایدز به آرامی و به طور پیش‌رونده کم می‌شود و کمبود آن می‌تواند باعث افزایش اکسیداتیو استرس روی سیستم CD4 ایمنی شده و منجر به کاهش سلول‌های

بعضی از گیاهان برای رشد خوب نیاز به مقدار کافی سلنیم در خاک دارند. گیاهانی که از لحاظ داشتن مقدار زیاد سلنیم شاخص هستند شامل انواع گون (Astragalus) از جمله Locoweed، پرپرنس (Xylorrhiza) woody asters، stanleya sp. می‌باشند.

نشانه‌های سلنوزیز شامل بوی سیر در هوای بازدهی، اختلالات گوارشی، ریزش مو، پوسته شدن ناخن‌ها، خستگی، تحریک‌پذیری و آسیب عصبی می‌باشند. موارد شدید سلنوزیز می‌تواند منجر به سیروز کبدی، ادم ریوی و مرگ شود. سلنیم عنصری و اغلب سلنیدهای فلزی به علت بهره‌دهی بیولوژیک کم آن‌ها کمتر سمی هستند ولی بر عکس، سلنات‌ها و سلنیت‌ها بسیار سمی بوده و اثر اکسیدانی شبیه تری‌اکسید آرسنیک را دارند. سلنید‌هیدروژن گاز فوق العاده سمی و خورنده است. سلنیم همچنین به صورت ترکیبات آلی مثل دی‌متیل‌سلنید، سلنومتیونین، سلنوسیستین و متیل‌سلنوسیستین وجود دارد که همگی به علت بالا بودن بهره‌دهی بیولوژیک، با دوز زیاد سمی هستند. گزارش شده که سلنیم Nano-size کارآیی برابر ولی سمیت کمتر دارد.

■ کمبود سلنیم (Selenium deficiency) کمبود سلنیم در صورت تغذیه خوب بسیار نادر است. افرادی که از غذاهای تهیه شده در نواحی با کمبود سلنیم در خاک تغذیه می‌کنند در خطر کمبود سلنیم می‌باشند. به عنوان مثال، در بجه‌ها و خانم‌های جوان که در بعضی از مناطق چین زندگی می‌کنند که خاک آن مناطق کمبود سلنیم دارد

خارج کردن رنگ از شیشه (به وسیله خنثی کردن رنگ سبز ناشی از ناخالصی‌های آهن) به کار می‌رود. سلنیم همراه بیسموت در برنج (برای جایگزینی سرب سمی) و نیز برای اصلاح مقاومت ساییدگی در لاستیک Vulcanized به کار می‌رود.

سلنیم در صنایع الکترونیک به خاطر داشتن خاصیت فتوالکتریک و فتورسانایی در فتوسل‌ها (سلول فتوالکتریک)، photocopying، نورسنجهای و سولارسل‌ها (دستگاه نیمه رسانا که انرژی نور آفتاب را به انرژی الکتریکی تبدیل می‌کند) مورد استفاده قرار می‌گیرد. سلنیم زمانی وسیعاً در یکسوزارها (rectifiers) مصرف می‌شد که امروزه در اکثر موارد توسط دستگاه‌های Silicon-based جایگزین شده است. سلنیم در ضمن در عکاسی برای بهتر کردن کیفیت تصاویر فتوگرافیک به کار می‌رود.

■ تداخل سلنیم با داروها

Sodium Selenite ■ مطالعات نشان داده که سمیت سیسپلاتین را بدون تاثیر روی اثر خدسرطانی آن، کاهش می‌دهد. ■ گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند غلظت خونی سلنیم را کاهش دهند. نشان داده شده که در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، پردنیزولون با دوز بالا باعث کاهش غلظت سلنیم در پلاسماء، اریتروسیت‌ها و کاهش فعالیت سلنوآنزیم‌ها (گلوتاتیون پراکسیداز) در اریتروسیت‌های بیمار می‌شود. ■ قرص‌های ضدحامگی خوراکی در جذب سلنیم مداخله می‌کنند. ■ نشان داده شده که در بچه‌های تحت درمان با اسیدوالپروپیک در مقایسه با بچه‌های کنترل فعالیت

helper T-cell می‌شود. یک مطالعه کنترل شده بیانگر آن است که مصرف سلنیم اثر مثبت در جلوگیری از پیدايش دیابت نوع ۲ دارد ولی مکانیسم این اثر مشخص نمی‌باشد.

■ کاربردهای بیولوژیک و غیربیولوژیک سلنیم

□ کاربردهای بیولوژیک پیشنهاد شده که سلنیم با مقادیر بسیار کم به عنوان کوفاکتور آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز و دی‌آیودیناز ضروری است. سلنیم در پیشگیری از سرطان و درمان هپاتیت C (همراه سیلیمارین و اسید آلفالیپوئیک) سودمند است. سولفید سلنیم (SeS_2) ماده موثره بعضی از شامپوهای ضدشوره قارچ مالاسزیا (Malassezia) دارد که عامل ایجاد‌کننده شوره و نوعی کچلی پوست به نام Tinea Versicolor می‌باشد. سلنیم در فرآورده‌های ویتامینی و مکمل‌های غذایی با مقادیر کم (۰-۵۰ میکروگرم در روز برای بزرگسالان) مصرف می‌شود.

□ کاربردهای غیربیولوژیک سلنیم به عنوان کاتالیست در بسیاری از واکنش‌های شیمیایی و نیز برای سنتز اورگانوسلنیم‌ها مصرف می‌شود. همچنین در تعیین ساختار پروتئین‌ها و اسیدنوکلئیک توسط X-ray crystallography در کار می‌رود. بیشترین مورد مصرف سلنیم در صنعت ساخت شیشه و سرامیک است که به عنوان ایجاد‌کننده رنگ قرمز به شیشه و لعاب و نیز برای

گوگرد است که در آن سلنیم به جای بعضی از اتم‌های گوگرد جایگزین شده است. ترکیب تقربی SeS_2 را دارد ولی حلقه‌های خاص با ترکیب متفاوت مثل Se_2S_6 و Se_4S_4 نیز وجود دارند. سلنیم دی‌اکساید کاربردهای متفاوت دارد که از آن جمله می‌توان به مصرف آن در شامپوها به عنوان ضدشوره به عنوان مهارکننده در شیمی پلیمر، به عنوان رنگ‌شینه و به عنوان عامل کاهنده در آتش‌بازی اشاره کرد.

بر عکس گوگرد که تری‌اکساید پایدار تولید می‌کند سلنیم تری‌اکساید ناپایدار بوده و در ۱۸۵ درجه سانتی‌گراد به سلنیم دی‌اکساید شکسته می‌شود.

$$2\text{SeO}_3 \rightarrow 2\text{SeO}_2 + \text{O}_2 \quad (\Delta H = -54 \text{ kJ/mol})$$

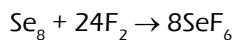
سلنیم تری‌اکساید می‌تواند از دهیدراته شدن اسیدسلنیک (HSeO_4) سنتز شود که خود این اسید از اکسیداسیون سلنیم دی‌اکساید توسط هیدروژن پراکساید تولید می‌شود:



اسیدسلنیک گرم و غلیظ قادر به حل کردن طلا و تولید سلنات طلا است.

□ ترکیبات هالوژن‌دار سلنیم

سلنیم با فلور اتوم ترکیب و ایجاد سلنیم هگزا‌فلوراید می‌کند:



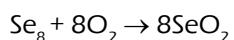
بر عکس SeF_6 فعال تر بوده و سمیت ریوی بیشتری دارد و در تماس با پوست موجب سرمادگی (Frostbite) و تحریک شدید می‌شود. هالیدهای دیگر سلنیم شامل SeF_4 , Se_2Cl_2 , SeCl_4 , Se_2Br_2 می‌باشند. سلنیم دی‌کلراید یک

گلوتاتیون پراکسیداز به طور قابل توجه کاهش و فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز افزایش می‌یابد و سمیت اسید والپروپیک در بیماران تحت درمان با این دارو شدید است. فعالیت سیتوتوکسیک اسیدوالپروپیک نتیجه تولید هیدروژن پراکساید و تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل می‌باشد. نتیجه‌گیری شده که فعالیت آنتی‌اکسیدانی وابسته به سلنیم نقشی در حفاظت بیماران در برابر اسیدوالپروپیک دارد.

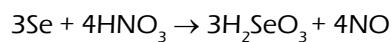
■ سلنیم از دیدگاه شیمی

□ اکسیدهای سلنیم

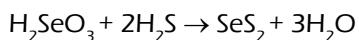
سلنیم دو اکسید به نام سلنیم دی‌اکساید (SeO_2) و سلنیم تری‌اکساید (SeO_3) ایجاد می‌کند. سلنیم دی‌اکساید از واکنش سلنیم عنصری با اکسیژن تولید می‌شود:



سلنیم دی‌اکساید یک جامد پلیمریک است که در فاز گاز مولکول‌های منومریک SeO_2 تولید می‌کند. در آب حل شده و تولید اسیدسلنوس (H_2SeO_3) می‌کند. این اسید همچنین می‌تواند به طور مستقیم با اکسیده کردن سلنیم عنصری با اسیدنیتریک تولید شود:



املاح اسیدسلنوس به نام سلنیت‌ها نامیده می‌شوند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌تواند سلنیت نقره و سلنیت سدیم (Na_2SeO_3) (Ag₂SeO₃) (Na₂SeO₃) را نام برد. هیدروژن سولفاتید با محلول آبی اسیدسلنوس ایجاد سلنیم دی‌سولفاتید می‌کند:



سلنیم دی‌اکساید حاوی حلقه ۸ ضلعی اتم‌های

می کنند و سپس آنیون سلنید را برای تولید H_2Se با یک اسید ترکیب می کنند.

□ ترکیبات اورگانوسلنیم طبیعی

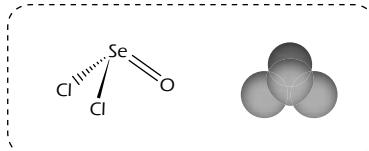
سلنیم ولو به مقدار کم برای زندگی لازم است. سلنوسیستئین ترکیبی از یک اسیدامینه سلنیم است. سلنومتیونین نیز یک سلنید حاوی اسیدامینه است که به طور طبیعی وجود دارند. گلوتاتیون اکسیداز یک آنزیم با یک دی سلنید در سایت فعال خود می باشد. این آنزیم دارای ۴ زیر واحد است که هر زیر واحد با یک سلنیم به صورت سلنوسیستئین می باشد. این آنزیم مسؤول سمتیزدایی در بدن است. نشان داده شده که سلنومتیونین اثر مهاری روی ایجاد سرطان کبد توسط ۲ - استیل آمینو فلورورین در موش صحرایی دارد.

منابع

1. Mazokopakis EE. Effect of 12 months treatment with L-Selenomethionine serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. official J Am Thyroid Assoc 2007; 17(7): 609-612.
2. Moreno-Reyes R. Selenium and iodine supplementation of rural tibetan children affected by Kashin-Beck. Am J Clin Nutr 2003; 78(1): 137-144.
3. Mukherjee B. Biochemical basis of selenomethionine mediated inhibition during 2-acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in the rat. Eur J Cancer Prev 1996; 5(6): 455-463.
4. Tsavachidou D. Selenium and Vitamin E: cell type and intervention-specific tissue effect in prostate cancer. J National Cancer Institute 2009; 101(5): 309-320.
5. Zhang J. Elemental selenium at nano-size (nano-se) as a potential chemopreventative agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-methylselenocysteine in mice. Toxicol xi. 2008; 101(1): 22-31.
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/selenium>

واکنشگر (reagent) مهم در شیمی سلنیم است که به صورت خالص از واکنش سلنیم عنصری با SO_2Cl_2 در محلول THF تولید می شود.

سلنیم اکسی هالیدها نیز ترکیبات مهمی هستند این ترکیبات مثل سلنیوم اکسی دی فلوراید به عنوان حلال های غیرآبی سودمند می باشند. سلنیم اکسی دی کلراید (شکل ۳) یک مایع با ثابت دی الکتریک بالا و هدایت ویژه بالا است و به این جهت یک حلال جالبی می باشد. از لحاظ ساختاری شباهت زیاد با $SOCl_2$ و $DMSO$ به عنوان donor solvant دارد.



شکل ۳ - سلنیم اکسی دی کلراید

Selenides

سلنیم مثل اکسیژن و گوگرد با فلزات ایجاد سلنیدها را می کند. به عنوان مثال با آلمینیم ایجاد سلنید آلمینیم می کند:



از سلنیدهای دیگر می توان سلنید جووه (HgSe) سلنید سرب (PbSe) و سلنید زینک (ZnSe) را نام برد. یک سلنید مهم دی سلنید مس ایندیم کالیوم ($Cu(Ga,In)Se_2$) است که یک نیمه رسانا می باشد.

سلنیدها به طور مستقیم با هیدروژن ترکیب نمی شوند. بنابراین، برای تهیه سلنید هیدروژن ابتدا سلنیم را با یک فلز ترکیب داده و ایجاد سلنید