**Name of candidate : Mona Hanafi Mahmoud Ahmed Degree : Doctor**

**Title of Thesis** : Biochemical studies on the relation between thyroxin hormone and selenium

**Supervisors** : **Prof. Dr./ Abdel- Monem M. Nageb Prof. Dr. / Samir A. Ahmed**
**Prof. Dr./ Saeb A. Hafez .**

**Department** : Biochemistry Depr Approval : 24/12/2003
**Branch** : Agriculture Biochemistry

**ABSTRACT**

Thirty rats were fed for six weeks on a selenium-deficient basal diet (0.007 mg Se / kg diet) containing different concentrations of methionine ( 0.03 , 0.1 , 0.2 , 0.3 or 0.4 %). Another twenty rats were fed on a methionine-deficient basal diet ( 0.03 % ) containing two concentrations of selenium ( 0.5 and 1.5 mg Se / kg diet ) as sodium selenite or L-selenomethionine. The last experiment was repeated using a basal diet containing high level of methionine ( 0.4 % )

In the diet deficient in both selenium and methionine, the following results were obtained The selenium concentrations were decreased in blood, kidney, liver and brain Decrease in deiodinase activity were in kidney , liver and brain Serum $T_4$ level was greatly increased, while serum $T_3$ was not changed The activities of glutathione peroxidase were greatly decreased in blood, liver, kidney and brain, respectively There are actualy increased levels of serum malondialdehyde and conjugated dienes . Addition of normal (0.5 mg / kg ) and high (1.5 mg / kg) levels of either selenite or selenomethionine resulted in the following results Selenite and selenomethionine greatly increased the selenium contents many times according to the concentration of dietary selenium and the kind or organ Deiodinase activity was significantly increased The serum levels of $T_4$ were highly decreased, while serum $T_3$ levels were significantly increased Selenium as selenite ion had a more potent effect on stimulation of deiodinase activity followed by lowering serum $T_4$ concentration than that found in selenium as selenomethionine Many-fold increases in the activities of glutathione peroxidase were found Serum malondialdialdehyde and conjugated dienes were significantly decreased and that was more pronounced at higher levels of selenite only At high-methionine diet (0.4 % ), increasing the dietary selenium concentration, in both selenite and selenomethionine forms, led to the following results The selenium concentrations in tested organs were greatly increased, but these values were less than that found in methionine-deficient The highest values of deiodinase activities in liver, kidney and brain were obtained and selenite ion was more effective than selenomethionine. As general results, the serum levels of $T_4$ were decreased , while serum $T_3$ was increased The activities of glutathione peroxidase were enhanced in the tested organs especially in the presence of selenite ion. Serum malondialdehyde and conjugated dienes were significantly decreased The elevation of dietary methionine slightly or nor decreased serum concentration of malondialdehyde, but it significantly decreased conjugated dienes, at constant level of selenite ion only.

اسم الطالبة : منى حنفي محمود أحمد الدرجة : الدكتوراة
عنوان الرسالة : دراسات كيميائية حيوية عن علاقة هرمون الثيروكسين بالسيلينيوم
المشرفون : ا.د / عبد المنعم محمد نجيب ا.د / سمير عبد المنعم أحمد ا.د / صلاح عبد المنعم
قسم : الكيمياء الحيوية فرع : تاريخ منح الدرجة :


أجريت الدراسة على عدد من فئران التجارب تم تقسيمها الى ٣ مجاميع واستمرت التجربة لمدة ٦ أسابيع **المجموعة الأولى** : تم تغذيتهم على عليقة منخفض محتواها من عنصر السيلينيوم حيث تحتوي على ٠,٠٠٠٧ ملجم سيلينيوم / كجم من العليقة وتركيزات مختلفة من الحامض الأميني المثيونين بتركيزات من ٠,٠ % حتى ٠,٤ % **المجموعة الثانية** تم تغذيتهم على عليقة منخفضة في محتواها في الحامض الأميني المثيونين ٠,٠٠٣ % مع إضافة عنصر السيلينيوم بتركيزان وصورتان مختلفتان **المجموعة الثالثة** تم تغذيتهم على عليقة رفع محتواها في الحامض الأميني المثيونين الي ٠,٤ % مع أضافة عنصر السيلينيوم بنفس التركيزات السابقة الفئران التي تم تغذيتها على عليقة منخفض محتواها في كلا من المثيونين والسيلينيوم حدث بها انخفاض في تركيز عنصر السيلينيوم في الدم وفي الكلي وفي الكبد . حدوث انخفاض في نشاط انزيم الدي ايودينيز .حدث ارتفاع في مستوي هرمون $T_4$ حدث انخفاض عام في نشاط انزيم الجلوتاثيون حدث ارتفاع في مستوي كلا من المالونالدهيد والروابط الزوجية المتبادلة **في المجموعة الثانية** حدث ارتفاع بصفة عامة في تركيز عنصر السيلينيوم في الدم والأعضاء المختلفة . حدث ارتفاع معنوي في نشاط انزيم الدي. حدث انخفاض كبير في تركيز هرمون $T_4$ وصاحب ذلك حدوث ارتفاع معنوي في تركيز هرمون $T_3$ .إضافة السلينيت كان له تأثير اكبر في زيادة نشاط وتحفيز انزيم الدي ايودينز. حدوث زيادة في نشاط انزيم الجلوتاثيون بيروكسيديز عند مضاعف من المرات. حدوث انخفاض معنوي في كلا من مستوى المالونالدهيد والروابط الزوجية المتبادلة .**في المجموعة الثالثة** وجد أنه حدثت زيادة كبيرة في تركيز السيلينيوم في الأعضاء المختلفة هذه الزيادة أقل من الزيادة الحادثة في الفئران التي تم تغذيتها على العليقة السابقة والتي بها نقص في المثيونين (المجموعة الثانية) . في هذه المجموعة وجد أكبر ارتفاع في نشاط انزيم الدي ايودينز في الكبد والكلي والمخ بصفة عامة حدث انخفاض في تركيز هرمون $T_4$ بينما كان مصاحب لذلك ارتفاع في تركيز هرمون $T_3$ . حدوث زيادة في درجة نشاط انزيم الجلوتاثيون بيروكسيديز في الأعضاء وكان التأثير الاكبر للسلينيت. حدث انخفاض معنوي في مستوي كلا من المالونالدهيد والروابط الزوجية المتبادلة . حدث انخفاض في مستوي كلا من الكولستيرول والجلسريدات الثلاثية والليبوبروتينات منخفضة الكثافة.

1. INTRODUCTION 1

2. REVIEW OF LITERATURE 4

- Generation of reactive species 4
- Damage due to reactive species 4
- Elimination of hydrogen peroxide 6
- Absorption and metabolism of selenium 9
- Selenium requiring enzymes
  - a ) Glutathione peroxidase 12
  - b ) Deiodinase 18
- The role of methionine as essential amino acids 20
- Selenium and glutathione related enzymes 22
- Synergetic action of antioxidants 25
- Phospholid hydroperoxide glutathione peroxidase 26
- Plasma selenoprotein P 27
- Plasma selenoprotein W 28
- Plasma Se concentration 29
- Selenium and fertility 30
- Selenium requirements 30
- Selenium and newborn Joundice 31
- Selenium and mitochondria 31
- Antioxidant effect of selenium 32

- Selenium and polyunsaturated fatty acids 33
- Selenium and hypercholesterolemic 34
- Selenium and new generation 35
- Selenium and heart disease 36
- Selenium and cancer 36
- Selenium and pregnancy 37
- Selenium and gene transcription of glutathione peroxidase mRNA 38
- Comparison between organic Selenium (seleno-methionine) and inorganic compounds as a source of Se 39
- Methionine and hypercholesterolemia 41
- Sulfur amino acids and glutathione 42
- Bioavailable of selenium forms 42
- Effect of selenium on thyroid hormone metabolized 47

3. MATERIALS AND METHODS

- Animal feeding experiments 57
- The experimental design 57
- Blood sampling 59
- Biochemical analysis 60
- Determination of glutathione peroxidase aetivity in whole blood 60
- Determination of glutathione peroxidase in liver, kidney and brain 61
- Determination of thyroid hormones ($T_3$ and $T_4$) 62
- Determination of total cholesterol 67
- Determination of Serum HDL-cholesterol 68
- Determination of serum LDL-eholesterol

69

•Determination of triglycerides 71

•Determination of malondialdehyde (MDA) 72

• Determination of conjugated dienes 73

• Determination of selenium in blood 73

Organs assay 74

Determination of 5 '-iodothyronine deiodinase in liver, kidney and brain 74

Determination of selenium in organs (liver, kidney and brain) 75

4. RESULTS AND DISCUSSION 77

5. SUMMARY 135

6. REFERENCES 139

7. ARABIC SUMMARY