

## ペプチド系脂肪族化合物を活性中心モデルとして用いた 1 型ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素の脱ヨウ素化機構の解明

(東海大理化<sup>1</sup>, 東海大先進生命研<sup>2</sup>) ○戸羽 遥楽<sup>1</sup>・三神 瑠美<sup>1</sup>・荒井 堅太<sup>1,2</sup>

Elucidation of deiodination mechanism of type-1 iodothyronine deiodinase by peptide-based aliphatic compounds as an active site model (<sup>1</sup>*Department of Chemistry, School of Science, Tokai University*, <sup>2</sup>*Institute of Advanced Biosciences, Tokai University*) ○Haruka Toba,<sup>1</sup> Rumi Mikami,<sup>1</sup> Kenta Arai<sup>1,2</sup>

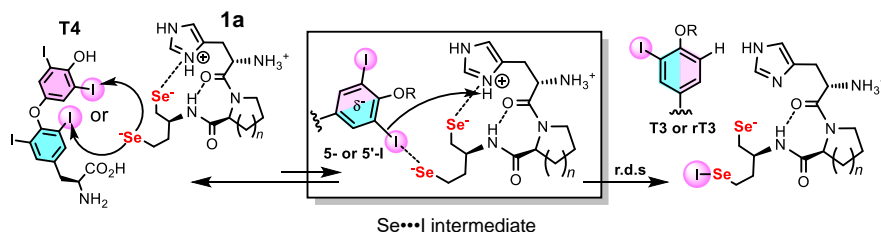
Type-1 iodothyronine deiodinase (ID-1) is a selenoenzyme having selenocysteine (Sec) residue in the active site and catalyzes the reductive elimination of the 5'-I and 5-I on phenolic and thyrosyl rings, respectively, of a thyroid hormone (thyroxine; T4). Although several polar amino acids, such as histidine (His) residues surrounding the Sec, are thought to contribute to the regulation of catalytic activity, their functional mechanisms have been veiled yet.

In this study, we synthesized a His-conjugated cyclic diselenide with a proline spacer (**1**) as an ID-1 model compound and attempted to elucidate the catalytic role of the His residue during the catalytic deiodination by ID-1. Compound **1a**, which was reductively derived from **1** in a solution, efficiently promoted the deiodinations of both 5'-I and 5-I of T4. Detailed kinetic analyses of the deiodination suggested that the reductive elimination of 5'-I and 5-I proceeded via a key intermediate having Se•••I halogen bond, and that subsequent heterogeneous cleavage is the rate-limiting step. It was also suggested that the imidazole ring of His, which can spatially approach the Se atom due to the peptidyl structure of the compound, functions as a general acid catalyst, effectively promoting the rate-limiting step.

**Keywords** : Selenium; Thyroxine; Deiodination; Halogen Bond; Enzyme Model

1 型ヨードチロニン脱ヨウ素化 (ID-1)、は活性中心にセレノシステイン (Sec) を有するセレノ酵素であり、甲状腺ホルモンであるチロキシン (T4) のフェノール環およびチロシル環のそれぞれ 5'-I と 5-I の還元的脱離反応を触媒する。Sec 残基を取り囲むように存在するヒスチジン残基など複数の極性アミノ酸残基は、触媒活性の調製に寄与しているものと考えられているが、その作用機序は明らかになっていない。

本研究では、環状ジセレニド (Se-Se) 化合物にスペーサーアミノ酸としてプロリン残基をもつヒスチジン (His) 接合物 (**1**) を ID-1 モデル化合物として合成し、ID-1 の触媒メカニズムにおける His 残基の作用機序解明を試みた。溶液中で還元的に活性化された化合物 **1a** は、T4 の 5'-I と 5-I いずれの脱ヨウ素化反応も効果的に促進することが明らかとなった。詳細な反応速度論解析の結果、脱ヨウ素化は Se•••I ハロゲン結合を有する鍵中間体を経由し、それに続く不均一開裂が律速段階であることが明らかとなった。また化合物のユニークな構造特性によって Se 原子の近傍に存在する His のイミダゾール環が一般酸触媒として機能し、律速段階を効果的に促進していることが示唆された<sup>1)</sup>。



Scheme 1: 化合物 **1a** による脱ヨウ素化メカニズム

1) K. Arai, H. Toba, *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202202387.