

含セレン酵素チオレドキシンレダクターゼの活性中心を模倣したセレノペプチドの分子設計と合成

(東海大理) ○岩岡 道夫・大場 元

Design and Synthesis of Selenopeptides Modelling the Active-Site Structure of Selenium-Dependent Thioredoxin Reductase (*School of Science, Tokai University*) ○Michio Iwaoka, Hajime Oba

Thioredoxin reductase (TrxR) is an antioxidant enzyme that catalyzes the reduction of thioredoxin (Trx) and/or hydroperoxides (ROOH). At the active center of this enzyme, the formation of a catalytic triad comprising of selenocysteine (Sec), histidine (His), and glutamic acid (Glu) was previously suggested.¹ However, the details are not known. In this paper, we designed a Sec-containing hexapeptide, H-Cys-Sec-Gly-His-Gly-Glu-OH (**1**), which mimics the active-site structure of TrxR, with an aid of molecular simulation. The selenopeptide was synthesized by the liquid-phase synthesis method and evaluated for the TrxR-like antioxidant activity. It was found that the antioxidant activity of **1** would be enhanced by the NH \cdots Se hydrogen bond formation between Sec and His in the mixed Se-S intermediate (Figure 1). Indeed, this intermediate was observed at 364 ppm in ⁷⁷Se NMR spectrum. The results supported the importance of the His residue for the enzymatic activity of TrxR.²

Keywords : Peptide; Selenocysteine; Liquid-Phase Synthesis; NMR; Molecular Simulation

チオレドキシンレダクターゼ (TrxR) はセレノシステイン (Sec) を活性中心に持つ抗酸化酵素であり、チオレドキシンのジスルフィド結合や過酸化物を還元する作用をもつ。この酵素の活性中心には Sec、His、Glu からなる触媒トライアドが存在することが提案されている。しかし、その詳細は不明である。そこで、本研究では触媒トライアドをモデル化したヘキサペプチド **1** (H-Cys-Sec-Gly-His-Gly-Glu-OH) を設計・合成し、その反応性を調査した。セレノペプチド **1** の分子設計には独自に開発した SAAP シミュレーションプログラムを使用し、合成には液相法を用いた。得られた **1** の TrxR 様抗酸化活性を評価したところ、**1** が高い活性をもつことが明らかとなった。⁷⁷Se NMR を用いた反応解析から Figure 1 のような反応機構が推定され、Sec と His の間で形成される NH \cdots Se 水素結合が TrxR 様触媒活性の発現に重要な役割を果たしていることが示唆された。

1) W. Brandt, L. A. Wessjohann, *ChemBioChem* **2005**, 75, 386.

2) M. Iwaoka, et al., *Curr. Chem. Biol.* submitted.

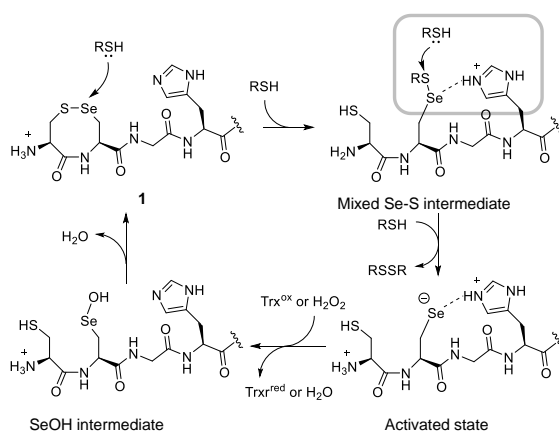


Figure 1. A proposed TrxR-like catalytic cycle of **1**.