

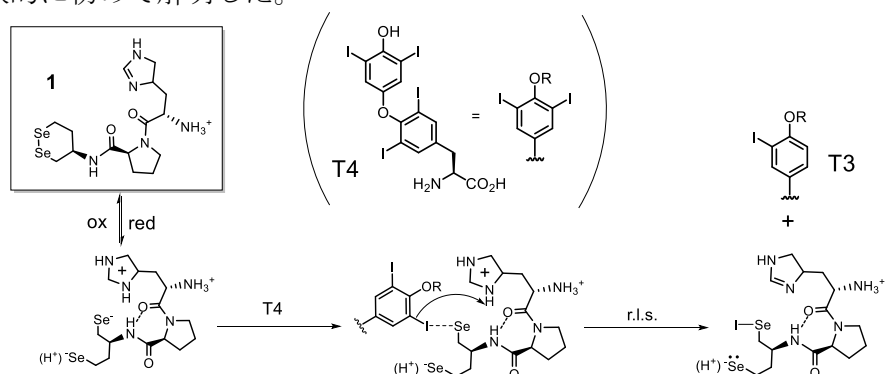
ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素の活性中心をモデルとしたジペプチド接合型環状ジセレニド化合物による触媒作用機序の解明

(1.東海大学) ○戸羽 遥楽¹・山本 望史¹・三神 瑠美¹・伊藤 舞桜¹・荒井 堅太¹
 Elucidation of catalytic mechanisms of iodothyronine deiodinase by utilizing dipeptide-conjugated cyclic diselenide compounds modeled on the enzyme active center (¹Tokai University) ○Haruka Toba,¹ Nozomi Yamamoto,¹ Rumi Mikami,¹ Mio Ito,¹ Kenta Arai,¹

Iodothyronine deiodinase (ID) has selenocysteine as its active center and catalyzes the deiodination of thyroxine (T4), a thyroid hormone. In this study, in order to clarify the catalytic mechanism of ID, six-membered ring diselenides conjugated with a basic amino acid were synthesized as a model compound of ID active site. In the catalytic deiodination of T4 using the model compounds, compound **1** with a Pro-His dipeptide effectively catalyzed the deiodination of T4. Structural and kinetic analyses indicated that the rate-limiting step in the conversion of the selenyl iodide (Se-I) key intermediate to T3 is smoothly facilitated by proton donation from the imidazole ring, which approaches the Se-I bond owing to γ -turn formation in the peptide backbone (Scheme 1). The function of the His residue in the vicinity of Sec active center in T4 was experimentally elucidated for the first time.

Keywords : Catalytic cycle; Deiodinase; Selenium; Thyroxine; Enzyme model

ヨードチロニン脱ヨウ素化酵素 (ID) は活性中心にセレノシステイン (Sec) を有し、甲状腺ホルモンであるチロキシン (T4) の脱ヨウ素化反応を触媒する。本研究では、ID の触媒作用機序を明らかにするため、塩基性アミノ酸を接合した 6 員環ジセレニドを ID 活性中心のモデル化合物として合成した。モデル化合物を用いた T4 の触媒的脱ヨウ素化反応において、Pro-His ジペプチドを接合した化合物 (**1**) が効果的に T4 の脱ヨウ素化を触媒した。構造解析および反応速度論解析の結果、ヨウ化セレニル (Se-I) 鍵中間体から T3 へ変換される律速段階が、ペプチド主鎖の γ -turn 形成によって Se-I 結合に接近するイミダゾール環からのプロトン供与によってスムーズに促進されていることが示唆された (Scheme 1)。T4 の Sec 残基近傍に存在する His 残基の機能を実験的に初めて解明した。



Scheme 1. Proposed mechanism of deiodination of T4.