

## ポリスチレン系固相酸化還元触媒による酸化的フォールディングの促進

(東海大理<sup>1</sup>・東海大院総合理工<sup>2</sup>・東海大マイクロ・ナノ研<sup>3</sup>・東海大先進生命研<sup>4</sup>)  
○青山ゆうり<sup>1</sup>、西沢優也<sup>1</sup>、横瀬颯人<sup>2,3</sup>、岡村陽介<sup>2,3</sup>、荒井堅太<sup>1,4</sup>

Polystyrene-based solid-phase redox catalysts promoting oxidative protein folding (<sup>1</sup>*School of Science, Tokai University*, <sup>2</sup>*Graduate School of Science and Technology, Tokai University*, <sup>3</sup>*Micro/Nano Technology Center, Tokai University*, <sup>4</sup>*Institute of Advanced Biosciences, Tokai University*) ○Yuri Aoyama,<sup>1</sup> Yuya Nishizawa,<sup>1</sup> Hayato Yokose,<sup>2,3</sup> Yosuke Okamura,<sup>2,3</sup> Kenta Arai<sup>1,4</sup>

Protein disulfide isomerase (PDI), an ER-resident oxidoreductase, catalyzes the formation of disulfide (SS) bonds between cysteine residues in substrate proteins, thereby promoting protein folding. While the industrial application of PDI is expected to dramatically increase the production rate of protein-based formulations and artificial proteins, it is costly and separation of PDI from the substrate proteins is often difficult. We previously reported that water-soluble cyclic diselenides catalyze oxidative folding through a PDI-like catalytic mechanism.<sup>[1]</sup> To facilitate the isolation and reuse of the catalyst, we supported the PDI-like cyclic diselenide on a polystyrene-based resin. The prepared solid-phase catalyst was applied to oxidative folding of endothelin 1 having two intramolecular SS bonds, and was found to promote not only SS formation but also isomerization of the mispaired SS bonds. Interestingly, the capability of the heterogeneous catalyst was higher than that of the homogeneous catalyst, i.e., the water-soluble cyclic diselenide. This may imply that hydrophobic interactions between polystyrene and denatured proteins enhance the oxidative folding kinetics at the solid surface.

**Keywords :** *Selenium, Folding, Chaperone, Hydrophobic interaction, Disulfide*

小胞体内在性の酸化還元酵素である protein disulfide isomerase (PDI)は、基質蛋白質のシステイン残基間のジスルフィド (SS) 結合の形成を触媒することで、蛋白質のフォールディングを促進する。PDI の工業的応用は、蛋白質製剤や人工蛋白質の生産速度を飛躍的に向上させるものと期待される一方で、コストがかかるうえに、PDI の基質蛋白質からの分離はしばしば困難である。我々は以前、水溶性環状ジセレンド化合物が、PDI と同様の反応機構によって蛋白質の酸化的 folding を触媒することを報告した<sup>[1]</sup>。本研究では、触媒の単離と再利用を容易にするため、PDI 様環状ジセレンドをポリスチレン系樹脂上に担持させた。調整した固相担持触媒を分子内に 2 つの SS 結合を有するエンドセリン 1 の酸化的 folding に応用したところ、SS 形成反応だけでなく、掛け違えた SS 結合の異性化も良好に促進することが明らかになった。興味深いことに、この不均一系触媒の能力は、均一系触媒、すなわち水溶性環状ジセレンド触媒のそれよりも高かった。ポリスチレンと変性蛋白質間における疎水性相互作用が、固体表面における酸化的 folding 速度論を強化しているものと考えられる。

[1] *Chem Asian J.* **2020**, *15*, 2646-2652.