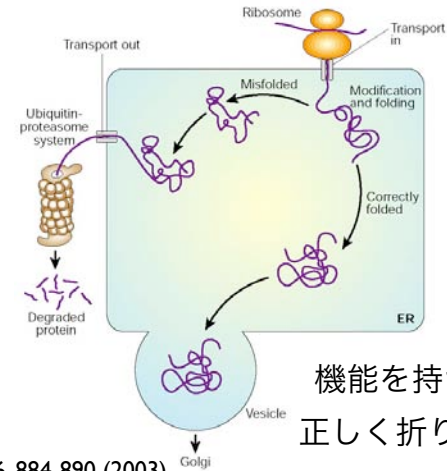


生体高分子構造論

折りたたみと柔軟性

1

タンパク質の「一生」



機能を持つタンパク質は
正しく折りたたまれている

Nature 426, 884-890 (2003)

2

折りたたみの疑問

一次構造情報で立体構造が決まっているはず

? どのように決まっているのか

? 一つに決まるのはなぜか

折りたたみに要する時間は速い(1ミリ秒程度)

? どうやって、そんなに速く

3

I. タンパク質の折り たたみ

4

タンパク質の2状態

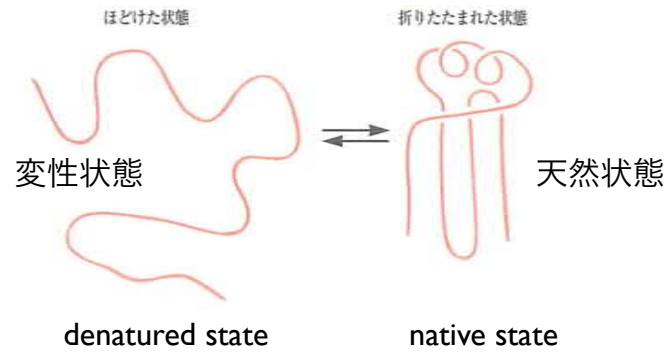
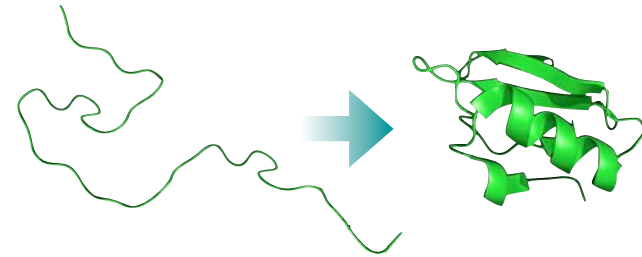


Fig. 6-1

5

タンパク質の2状態



http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_folding

6

折りたたみの計算機シミュレーション例

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/folding/>

Villin Headpiece

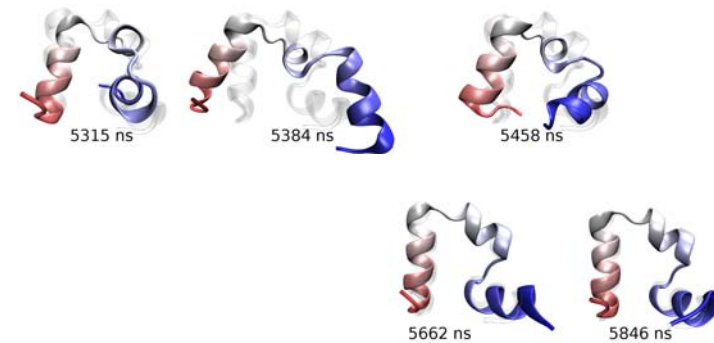


0.0 ns

7

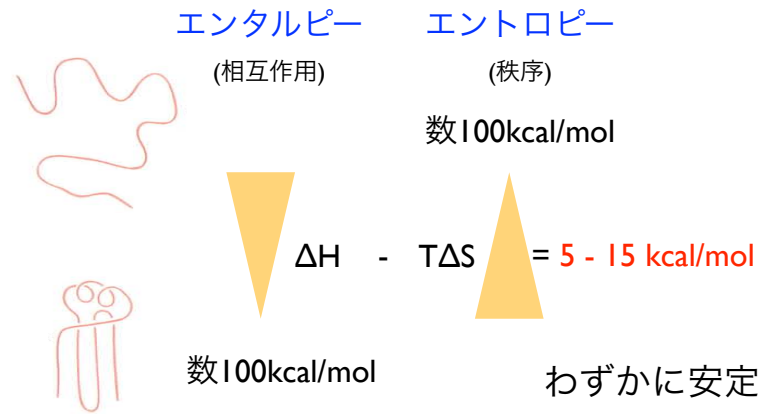
折りたたみの計算機シミュレーション例

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/folding/>



8

2状態のエネルギー差



9

Levinthal パラドックス

折りたたみの道筋をランダムに検討すると
天文学的な時間を要す

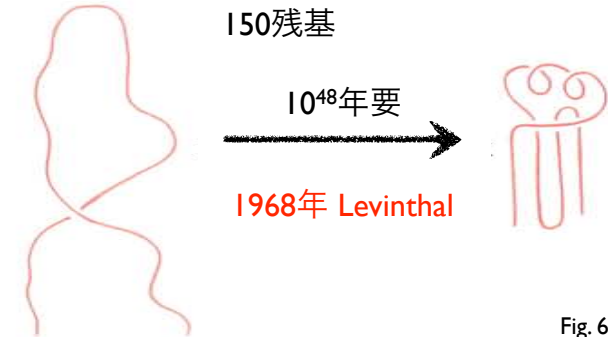


Fig. 6-2

10

部分的に折りたたまれた中間体

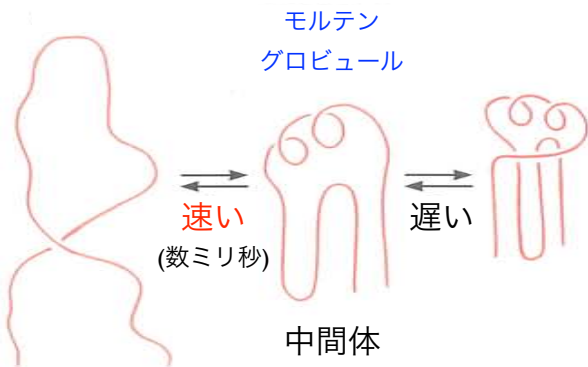
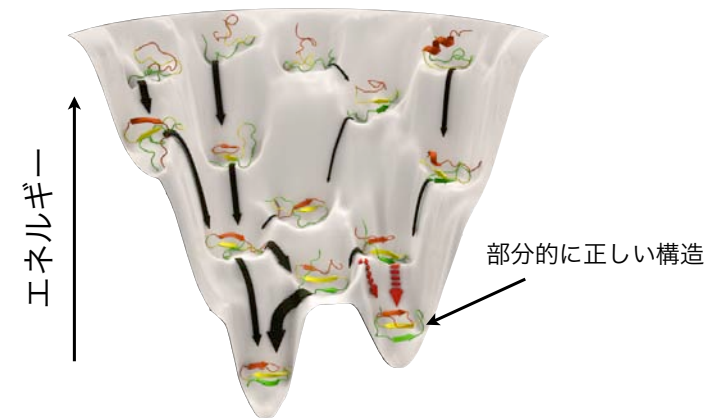


Fig. 6-2

11

折りたたみプロセス



<http://portfolio.scistyle.com/296883/Protein-Folding-Funnel>

12

正しい折りたたみを妨げるもの

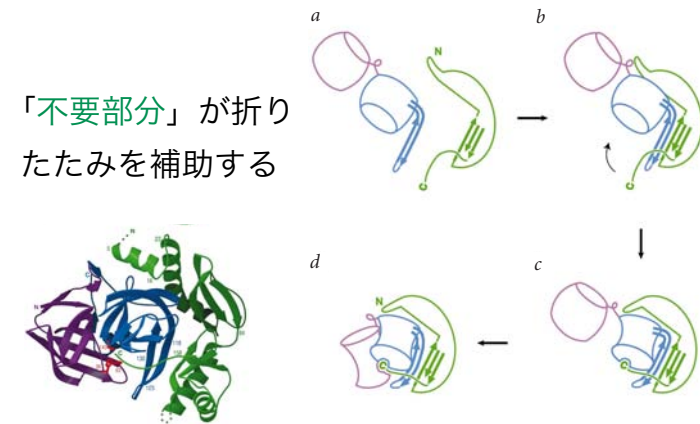
- (1) 分子露出した疎水性残基による会合
- (2) 間違ったジスルフィド結合の形成
- (3) プロリン残基の異性化

“シャペロン”の存在

13

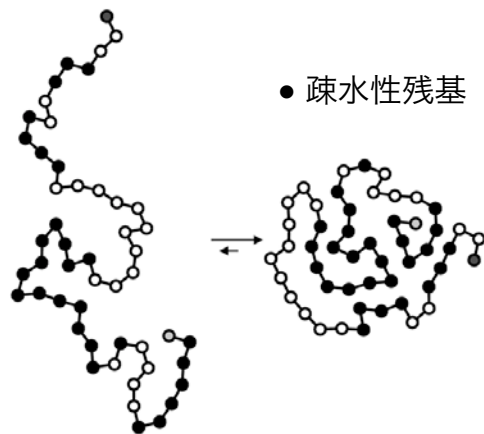
ちょっと変わった例

α -溶菌性プロテアーゼの折りたたみ戦略



14

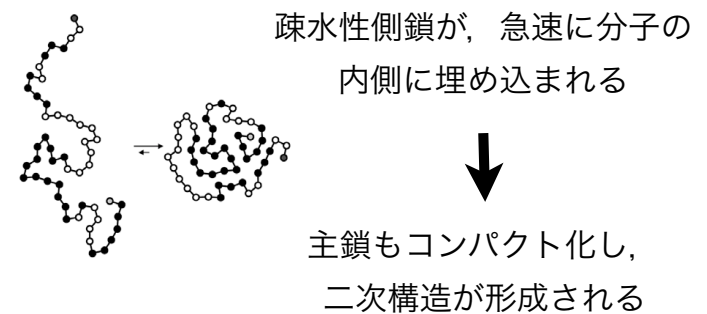
折りたたみの原動力



http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_folding

15

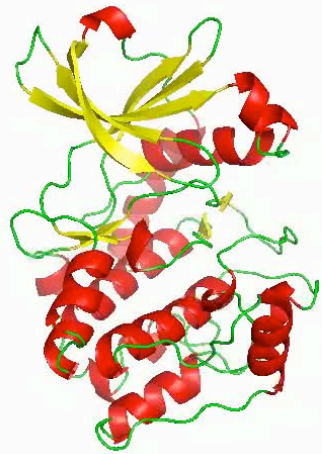
折りたたみの原動力



16

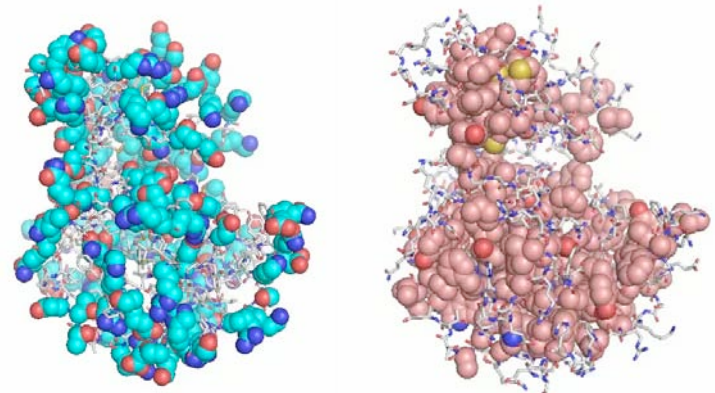
プロテインキナーゼの例

Protein kinase



PDB ID: 1atp

プロテインキナーゼの例



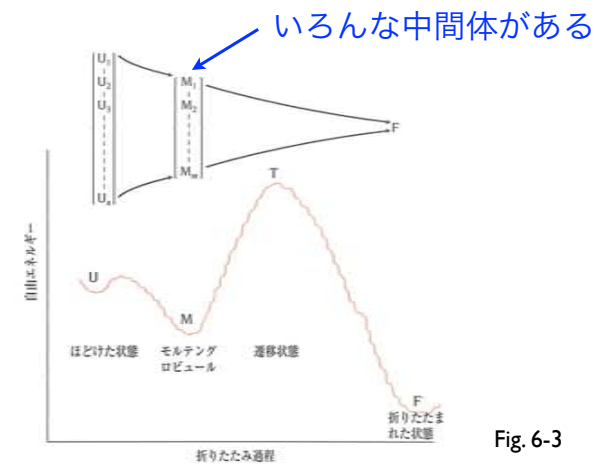
極性残基

疎水性残基

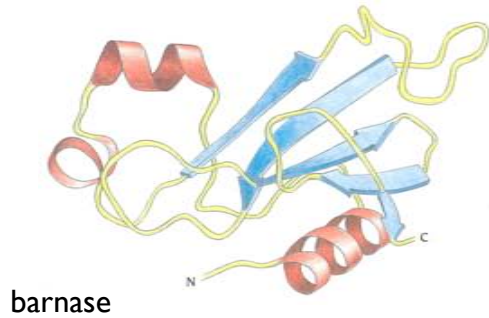
モルテングロビュール

部分的に折りたたまれた中間体

折りたたみ過程



バルナーゼ



barnase

Fig. 6-4

バルナーゼの折りたたみ経路は1つ

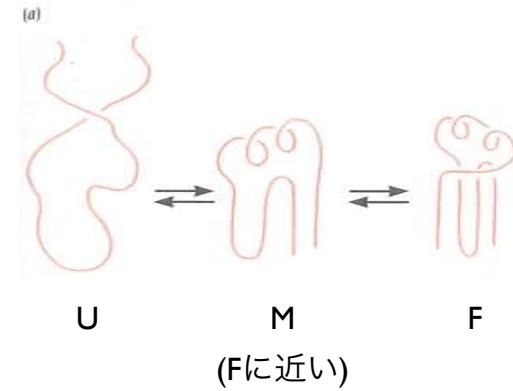
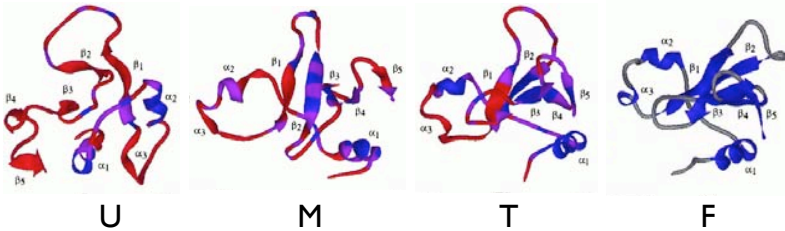
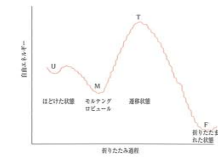


Fig. 6-5

バルナーゼの折りたたみ過程



Fresht *PNAS* 94, 13409-13413 (1997)

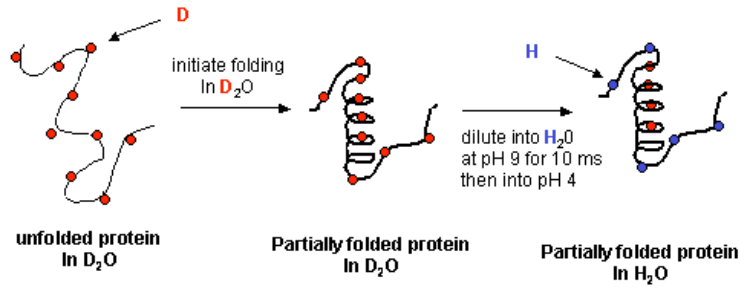
リゾチーム



lysozyme

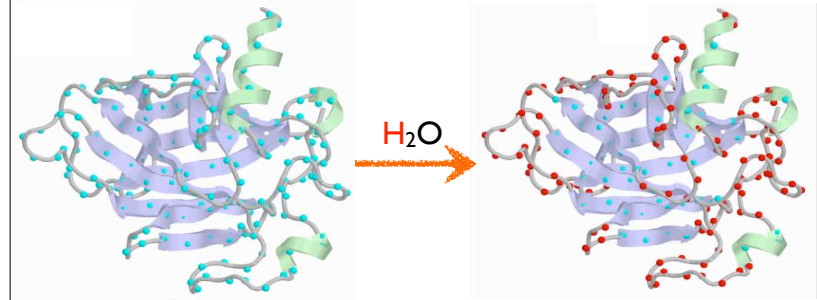
Fig. 6-6

アミド水素-重水素パルス交換法 の概念

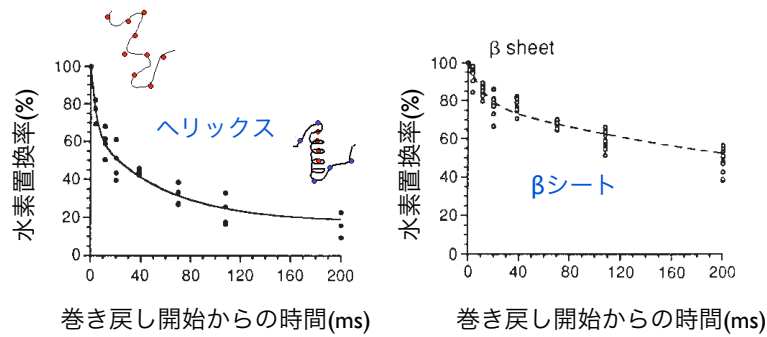


Stryer Biochemistry, 4th ed

交換されるアミド水素と「構造」



リゾチームの二次構造が出来る速さ



Radford ら Nature 358, 302-307 (1992)

リゾチームの折りたたみ経路は2つ以上

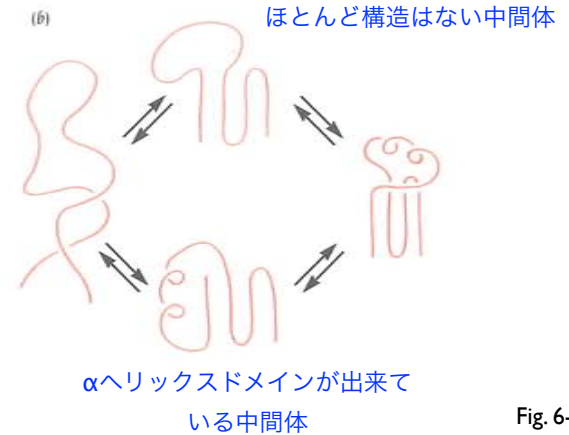
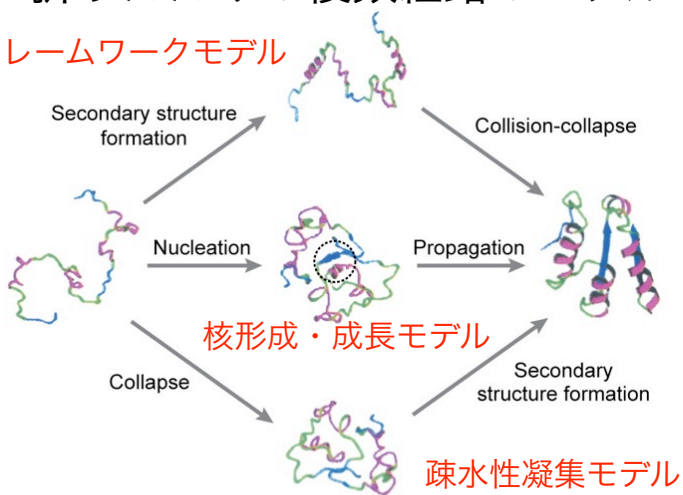


Fig. 6-5

折りたたみの複数経路のモデル

フレームワークモデル



Annual Review of Biophysics, 37, 489 (2008)

29

ジスルフィド結合と折りたたみ

S-S結合

30

ジスルフィド結合と折りたたみ

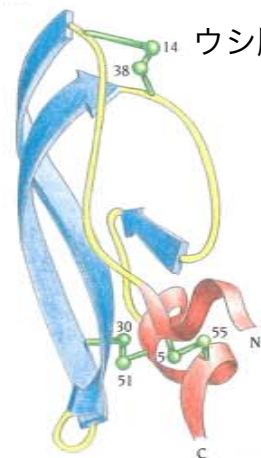
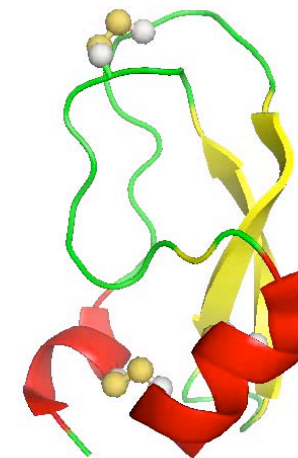


Fig. 6-7

31

ウシ膵臓トリプシン・インヒビター



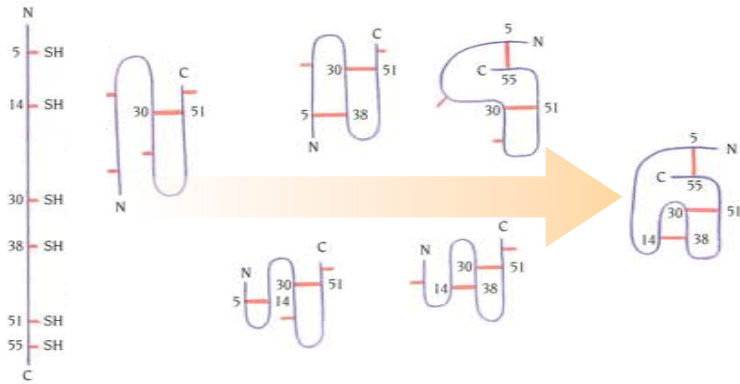
ジスルフィド結合の
可能な組み合わせ数

$6C_2$

PDB ID: 6pti

32

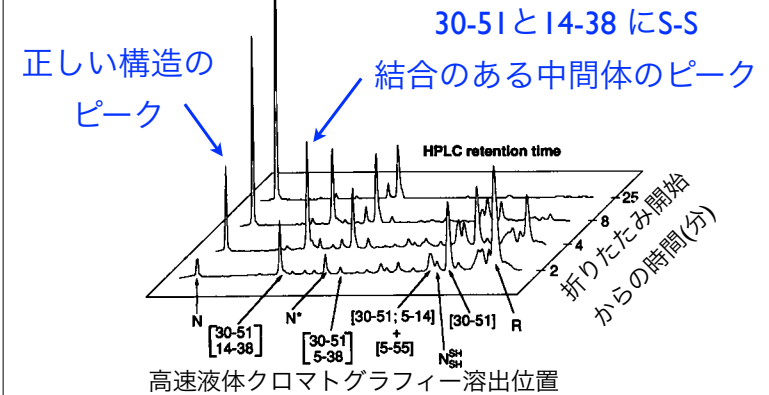
トリプシン・インヒビター の折りたたみ経路



33

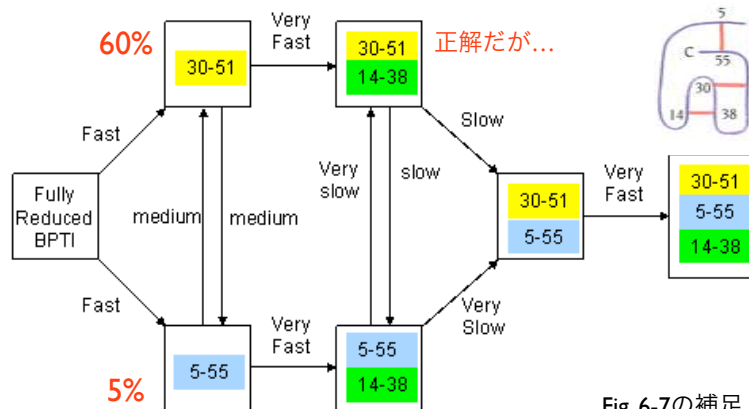
S-S結合の中間体の捕捉例

Weissman & Kim, Science, 253, 1386 (1991)



34

トリプシン・インヒビター の折りたたみ経路



35

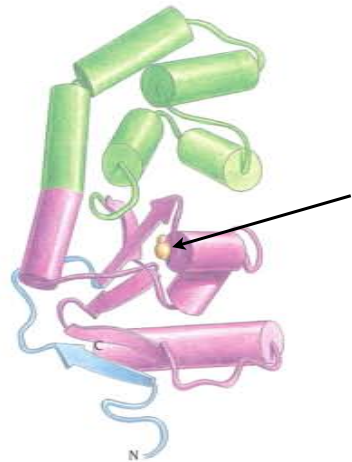
ジスルフィド結合形成を触媒する酵素

原核生物：ジスルフィド架橋形成酵素
(disulfide bridge-forming enzyme, Dsb)

真核細胞：タンパク質ジスルフィド異性化酵素
(protein disulfide isomerase, PDI)

36

大腸菌ジスルフィド異性化酵素



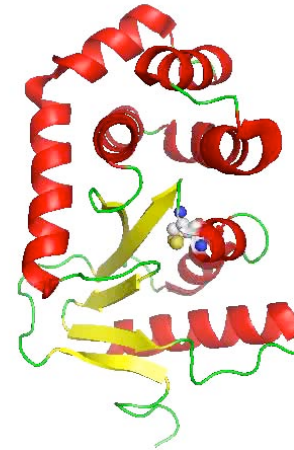
DsbA

S-S結合

C-X-X-Cモチーフ

Fig. 6-8

大腸菌ジスルフィド異性化酵素

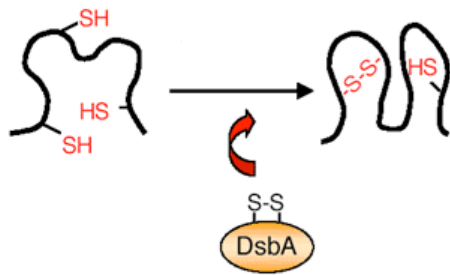


DsbA

PDB ID: 1dsb

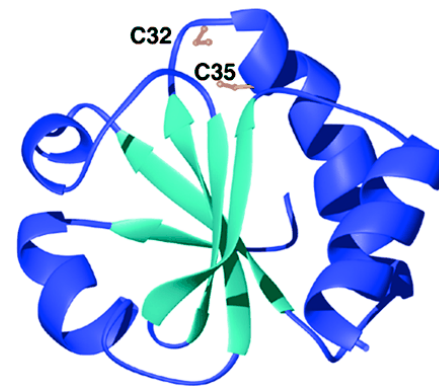
DsbAはS-S結合を酸化する

「橋かけ屋」



<http://www.kek.jp/newskek/2007/marapr/disulfide.html>

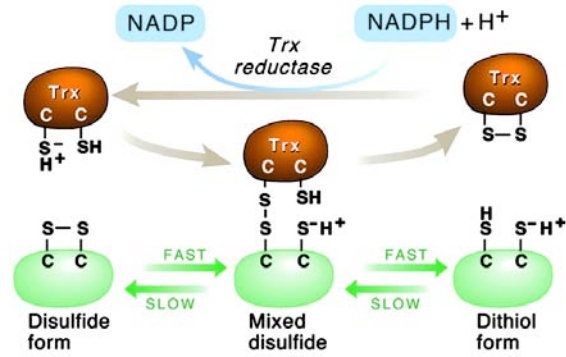
チオレドキシン



cf. Fig. 2-7

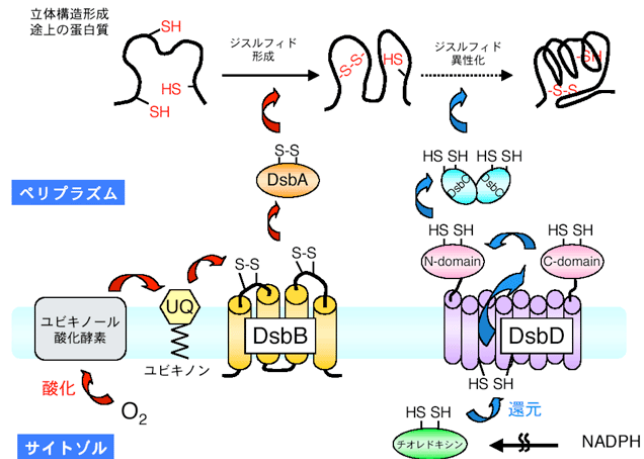
チオレドキシンはS-S結合を還元する

「橋解体屋」



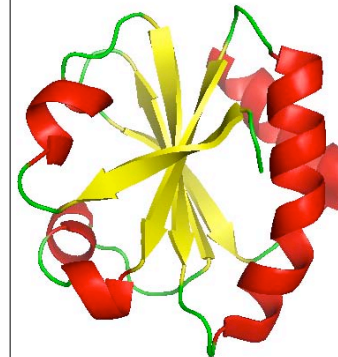
PNAS, 2004 vol. 101, 3759-3764

S-S結合の酸化・還元システム



<http://www.kek.jp/newskek/2007/marapr/disulfide.html>

レポート課題



左の図は、大腸菌チオレドキシンの模式図である。PDBjから座標(2TRX)をダウンロードし、RasMolで観察してトポロジー図を描け。

また、システイン残基の位置もトポロジー図上に図示せよ。

(注：2TRXには2分子含まれている)