

# 生体高分子構造論

折りたたみと柔軟性  
の続き

1

# プロリンの異性化

2

## ペプチド結合の向き

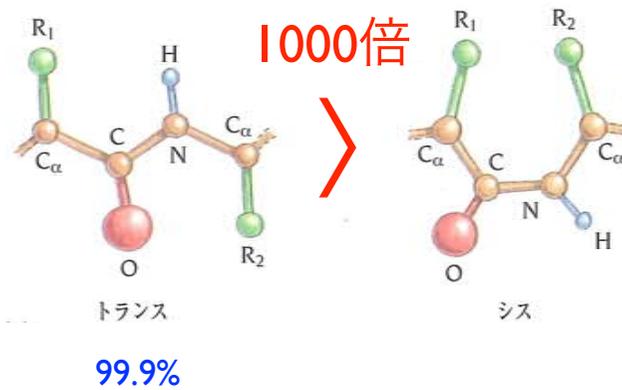


Fig. 6-9

3

## プロリンの場合

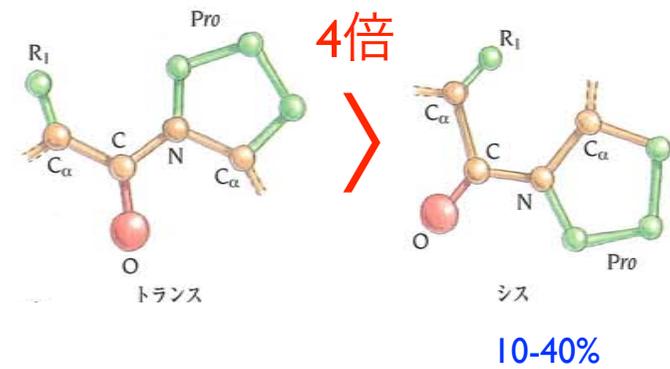
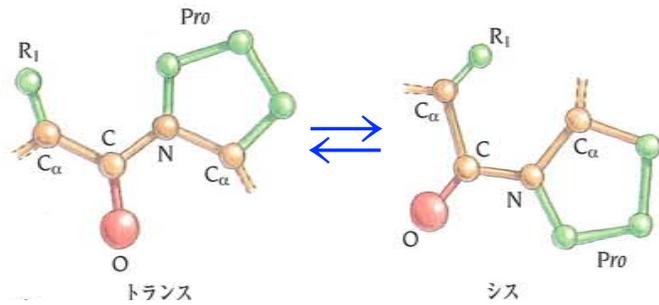


Fig. 6-9

4

# ほどけた状態のタンパク質



異性化が平行状態にある

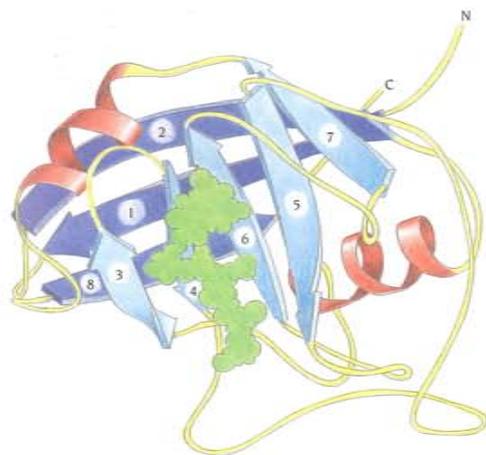
# プロリンの異性化を 触媒する酵素

プロリンの異性化の障壁：20 kcal/mol



ペプチジルプロリル異性化酵素  
peptidyl prolyl isomerase (PPI)

# シクロフィリン

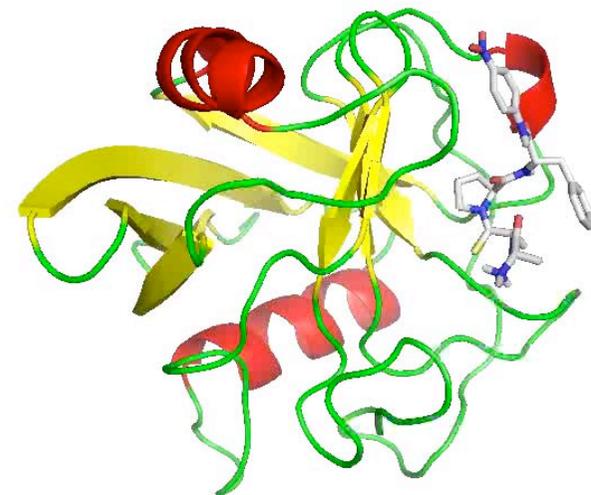


cyclophilin

プロリン異性化を  
100万倍加速

Fig. 6-10

# シクロフィリン



cyclophilin

AAPF-nitroaniline

PDB ID: 1vbt

# PPlaseの触媒作用

メカニズム?

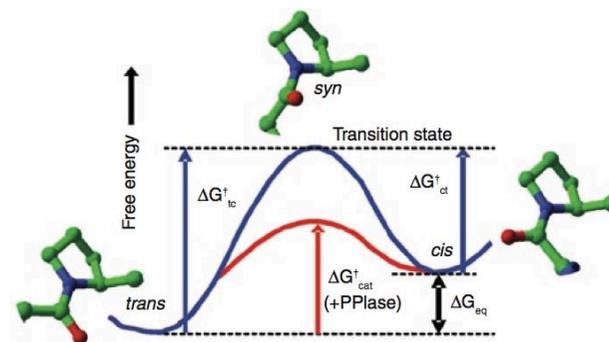
遷移状態への選択的結合?

脱溶媒和?

9

# PPlaseの触媒作用

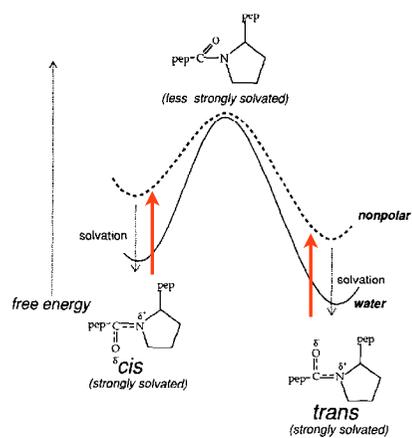
遷移状態への選択的結合?



Nature Chemical Biology 3, 619 - 629 (2007)

10

# PPlaseの触媒作用



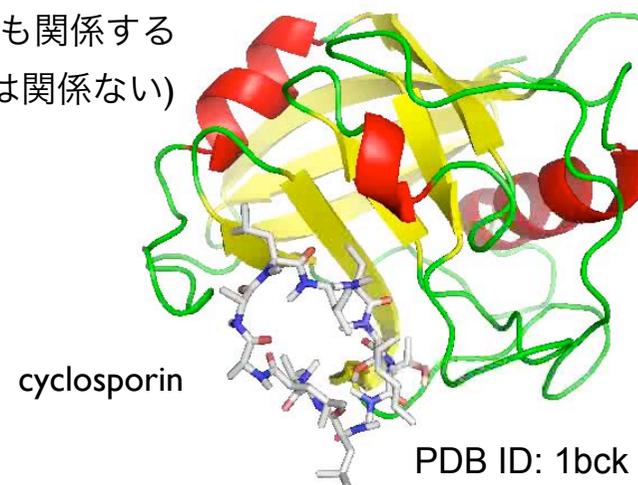
脱溶媒和?

Bioorganic Chem., 20 (1992) 382-386

11

# シクロスポリンとの複合体

免疫抑制にも関係する  
(PPI活性とは関係ない)



12

# おまけ

ノバルティスのホームページ



<http://neoral.jp/video/index.html>

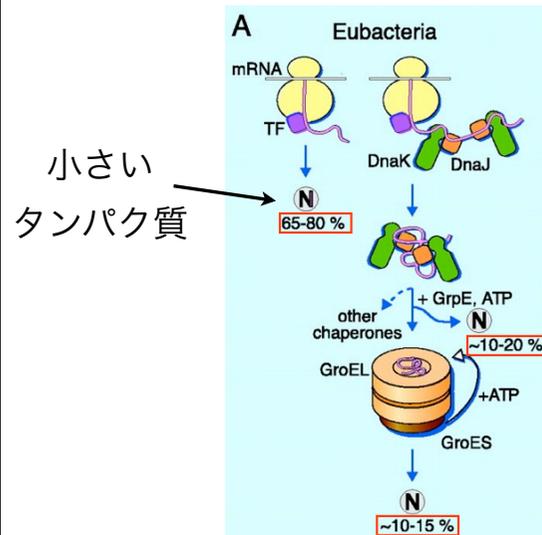
13

## 2. 折りたたむ装置

シャペロニン

14

真正細菌のタンパク質の折りたたみプロセス



折りたたみを補助する装置が必要な場合がある

Science, 295 (2002)1852-1858

15

タンパク質の折りたたみを  
助ける装置：シャペロン

折りたたみを阻害  
する要因

凝集

「分子シャペロン」が凝集を防止

16

Hsp : Heat shock protein

# 熱ショックタンパク質

ファミリー	原核生物
Hsp10	GroES
Hsp40	DnaJ
Hsp60	GroEL
Hsp70	DnaK
Hsp90	HtpG
Hsp100	ClpA,B,X

17

# シャペロニン

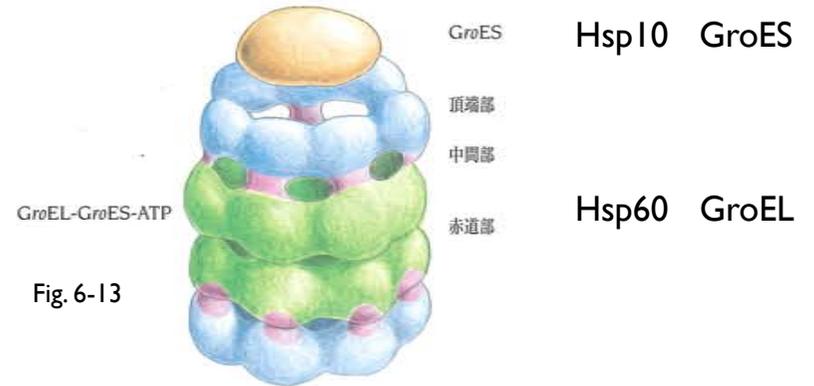


Fig. 6-13

折り畳まれていない分子を内部に保護

18

# Hsp60 (GroEL)

547残基  $7 \times 2 = 14$ 個のサブユニット

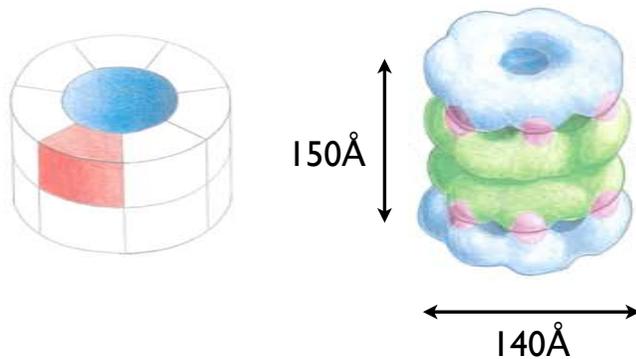


Fig. 6-11

Fig. 6-13

19

# Hsp60 (GroEL)

$7 \times 2 = 14$ 個のサブユニット

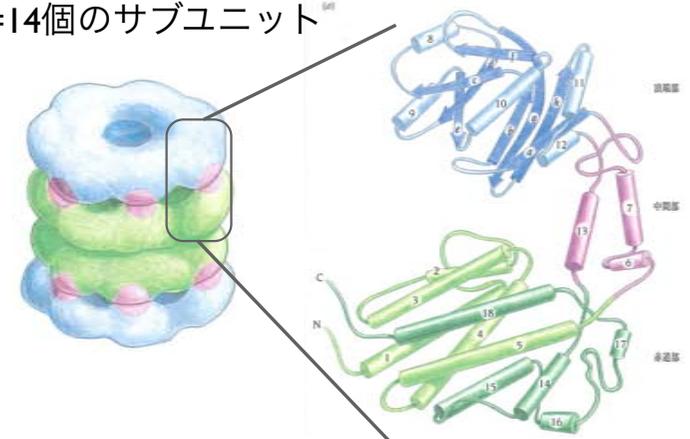


Fig. 6-13

Fig. 6-12

20

# Hsp60 (GroEL)

柔軟で疎水的

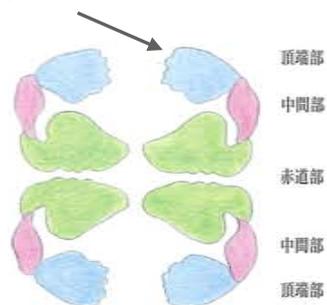


Fig. 6-13

Fig. 6-12

# Hsp60 (GroEL) & Hsp10(GroES)

GroES と ATP が結合した構造



こっち側には結合しない

Fig. 6-13

97残基の 7量体

# GroES

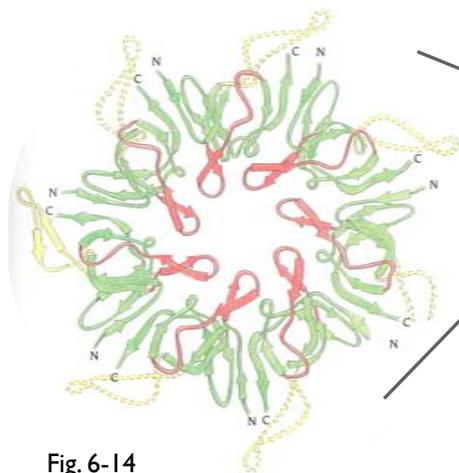
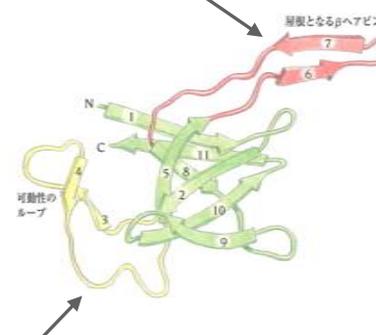


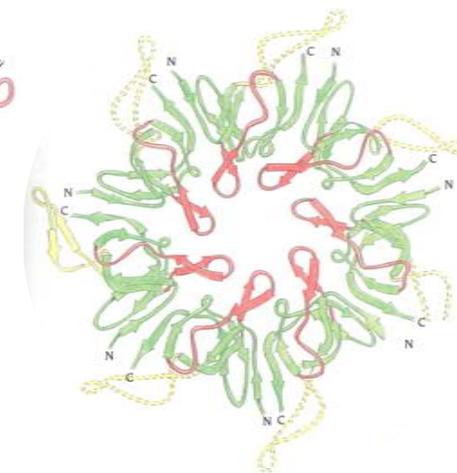
Fig. 6-14

# GroES

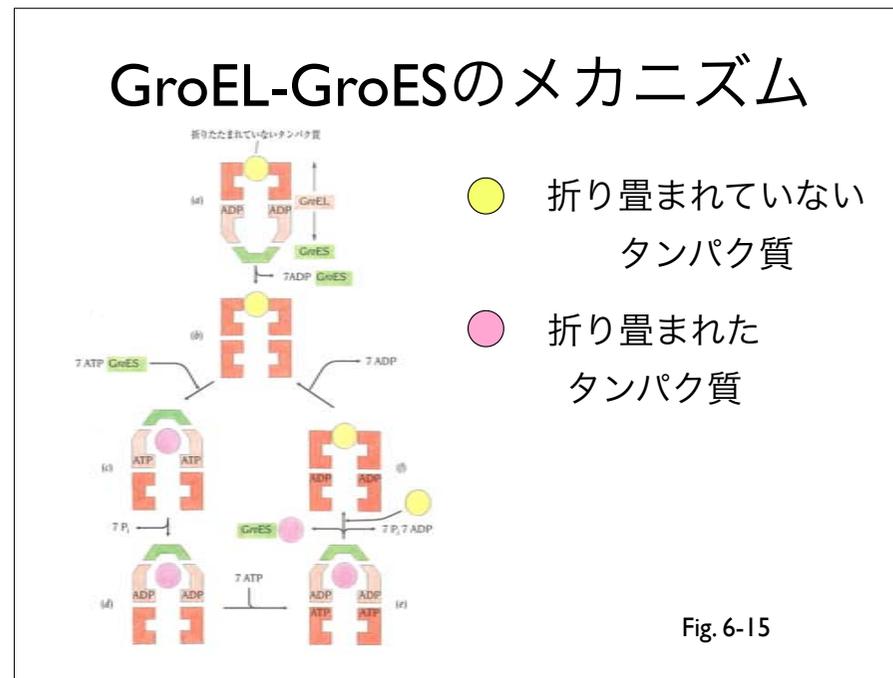
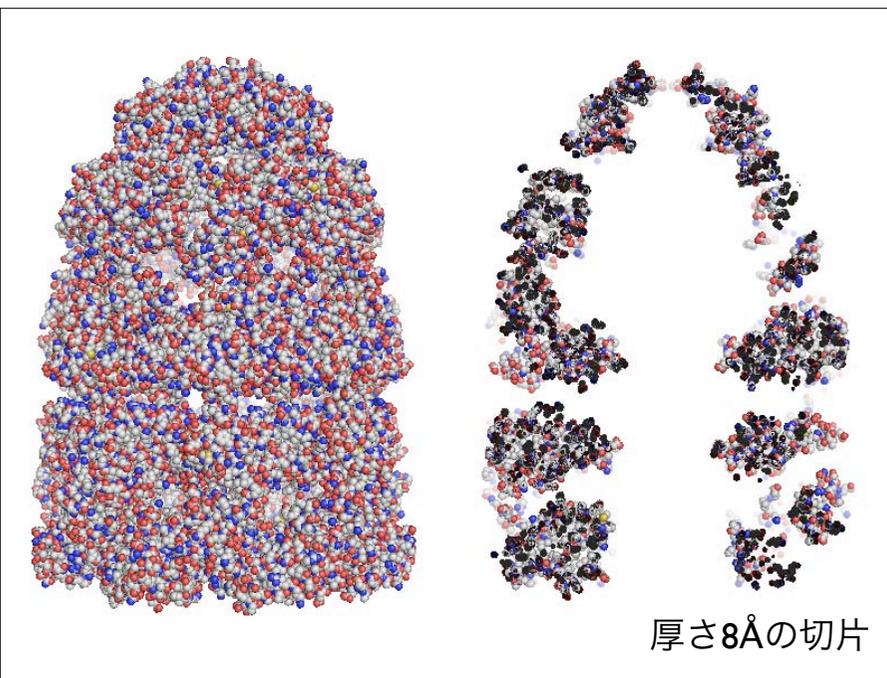
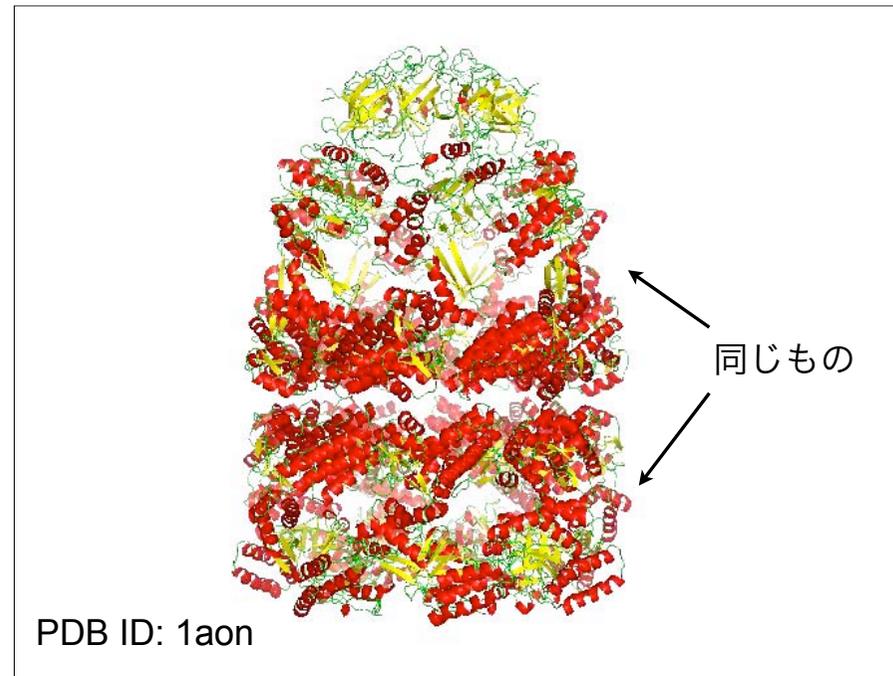
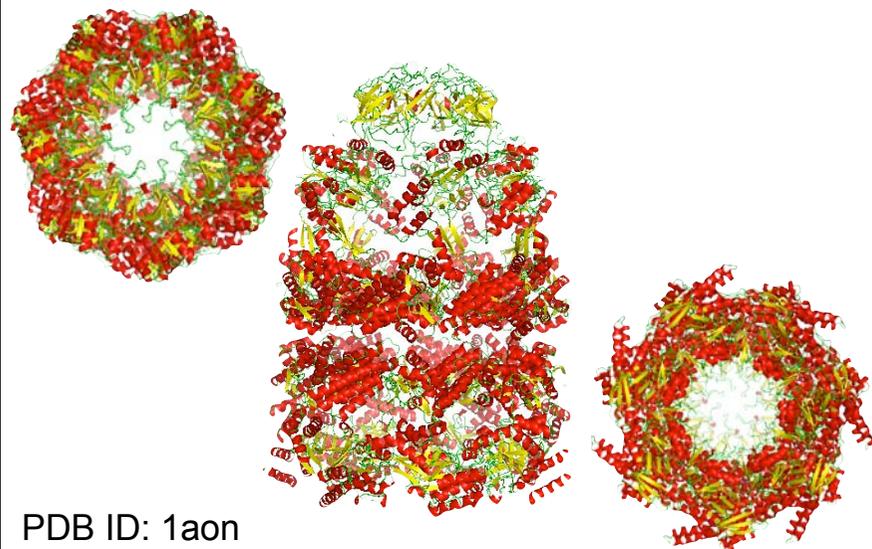
「屋根」になっている



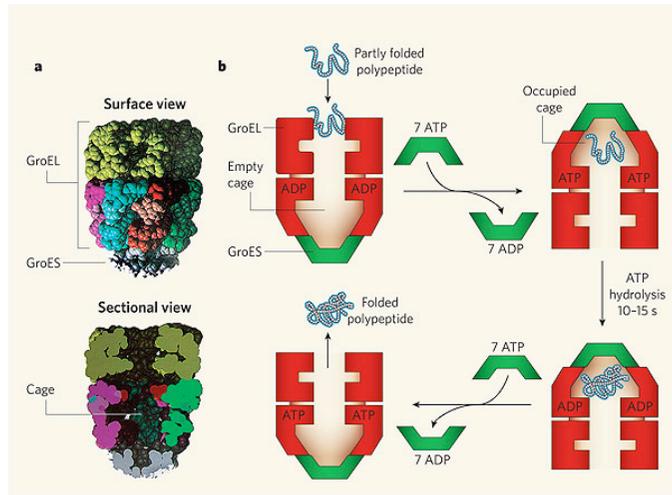
柔軟で疎水的



# 大腸菌の GroEL-GroES-ADP 複合体

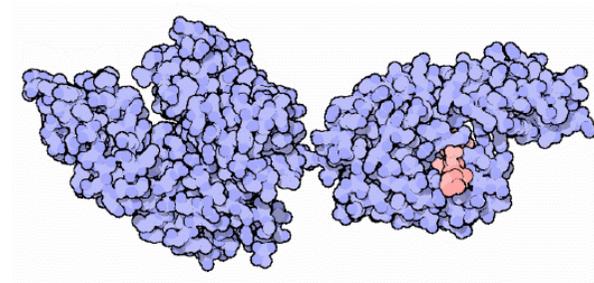


# GroEL-GroESのメカニズム



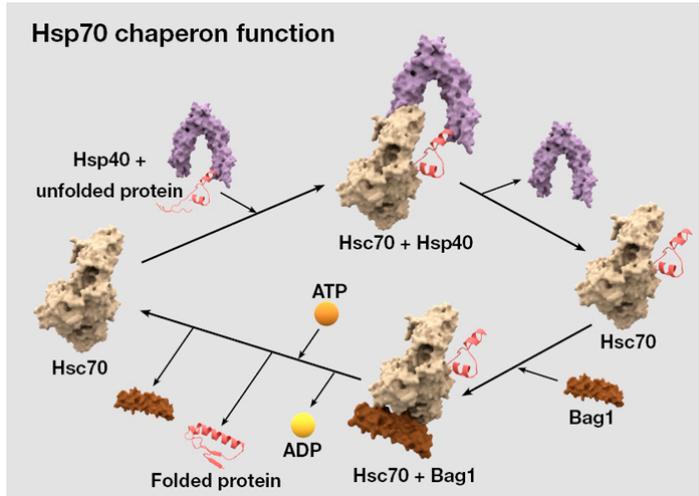
Nature 442, 360-362 (27 July 2006)

# Hsp70

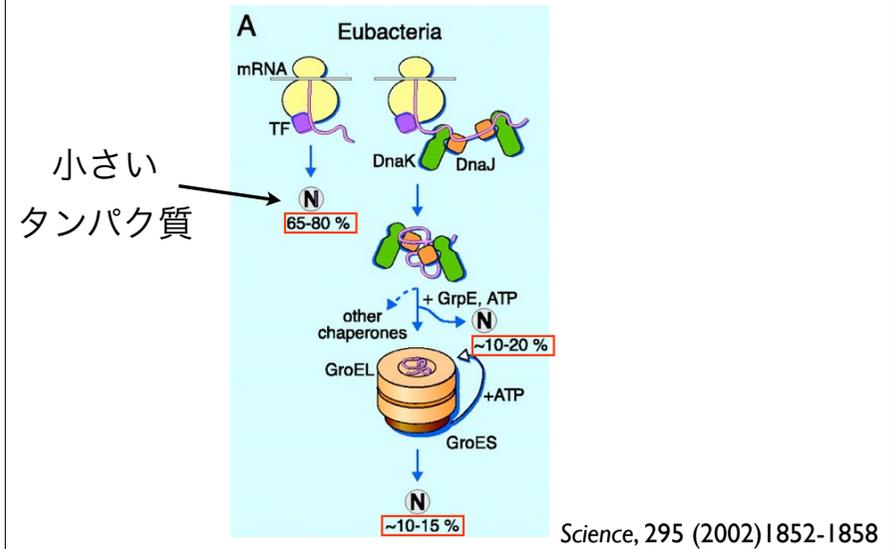


PDBj 「今月の分子」 32 : シャペロン  
<http://www.pdbj.org/mom/>

# Hsp70



# 真正細菌のタンパク質の折りたたみプロセス



Science, 295 (2002)1852-1858

# その他のシャペロン

PDBj タンパク質構造百科辞典

[http://www.pdbj.org/eprints/index\\_ja.cgi](http://www.pdbj.org/eprints/index_ja.cgi)

[http://www.pdbj.org/eprints/index\\_ja.cgi?PDB%3A3C7N](http://www.pdbj.org/eprints/index_ja.cgi?PDB%3A3C7N)

33

## 3. タンパク質のコンフォメーションの変化と機能

34

## 折り畳まれたタンパク質は柔軟

### ゆらぎ

ランダムなもの

集団的なもの ピコ秒～ナノ秒

### コンホメーション変化

ドメインの位置関係の変化

多量体の会合状態の変化

GroEL/GroES

35

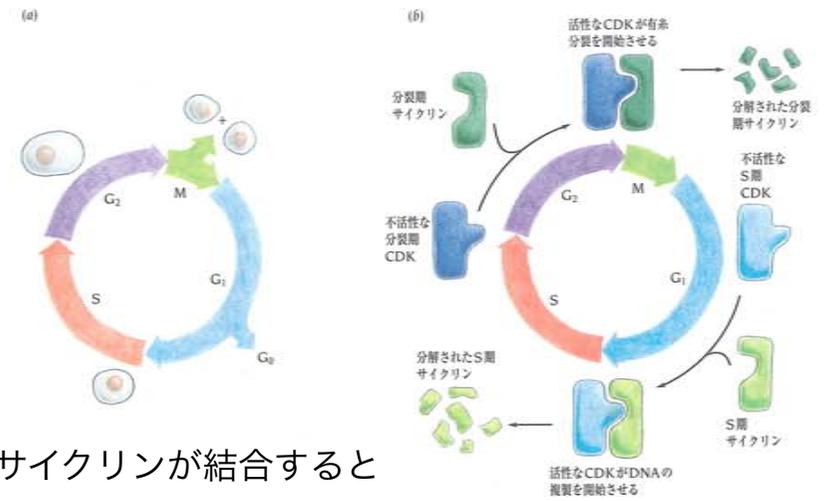
## 例

- 1) サイクリン依存タンパク質キナーゼ (CDK)
- 2) カルモジュリン
- 3) セルピン
- 4) ホスホフルクトキナーゼ

36

# I) サイクリン依存タンパク質キナーゼ (CDK)

## 細胞周期とサイクリン依存タンパク質キナーゼ



サイクリンが結合すると  
CDKが活性化される

Fig. 6-16

## サイクリンAの結合によるCDK2の構造変化

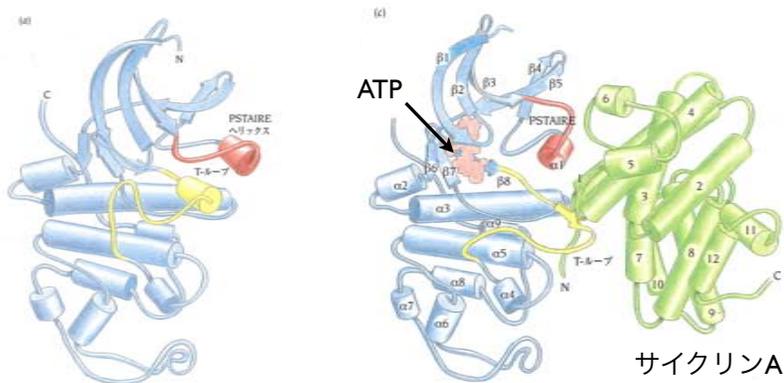
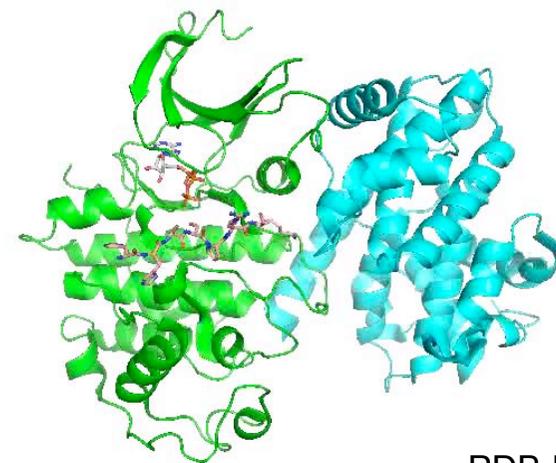


Fig. 6-17

## サイクリンA / CDK-2複合体



PDB ID: 1qmq

# PSTAIREヘリックスの移動

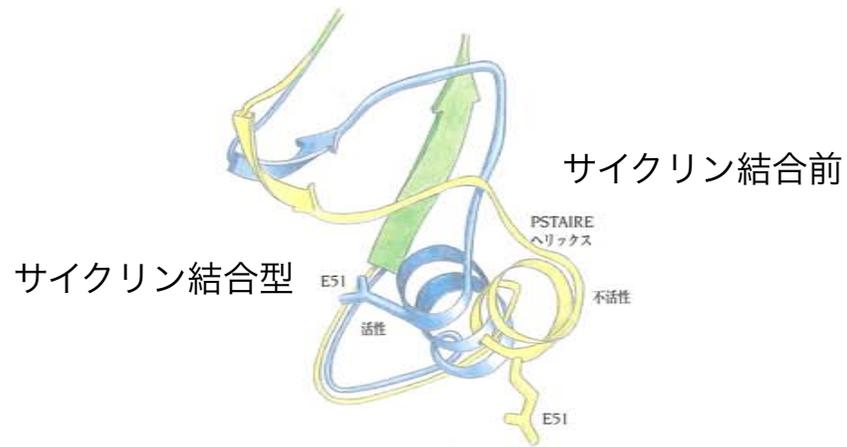


Fig. 6-18

# PSTAIREヘリックスの移動とキナーゼ活性

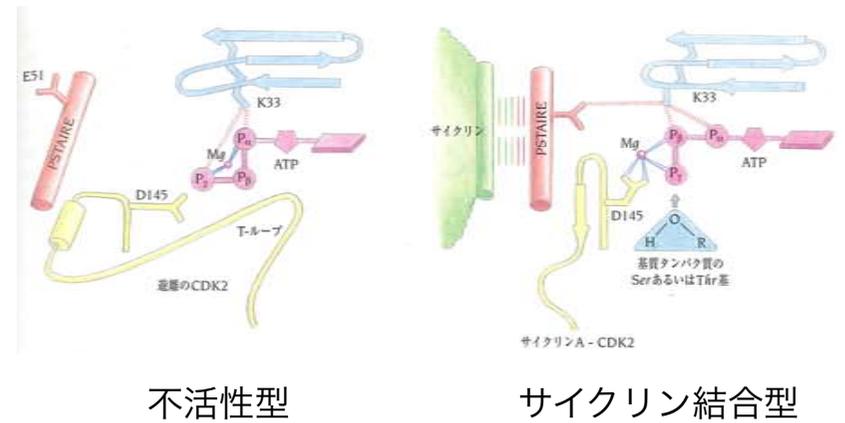


Fig. 6-19

# Tループの移動と活性化

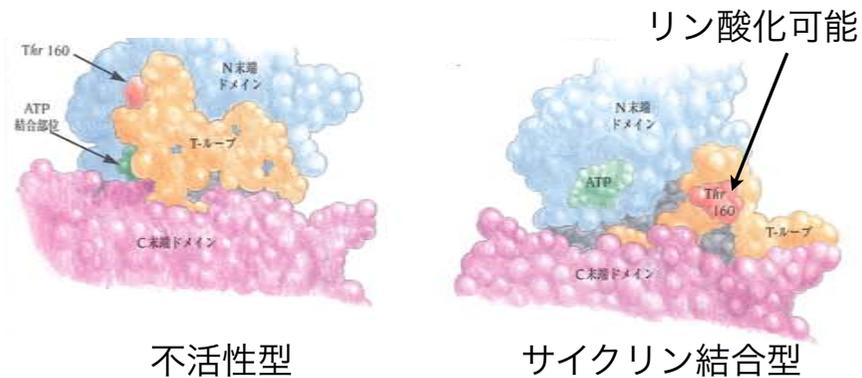


Fig. 6-20

# 2) カルモジュリン

148残基

カルシウム濃度による活性化

# カルモジュリンの構造変化

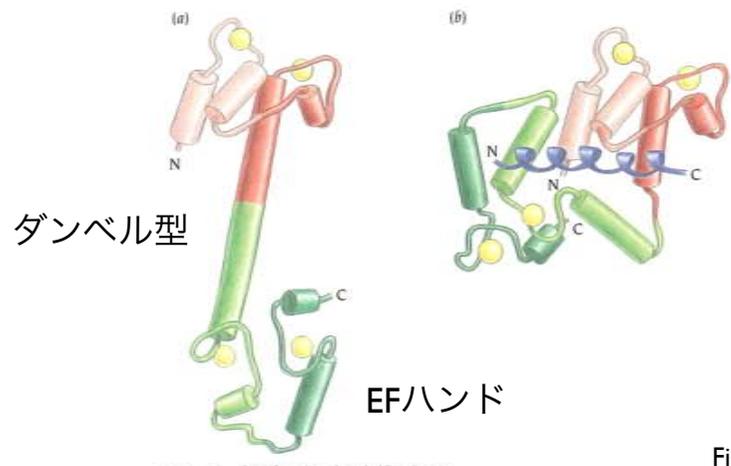
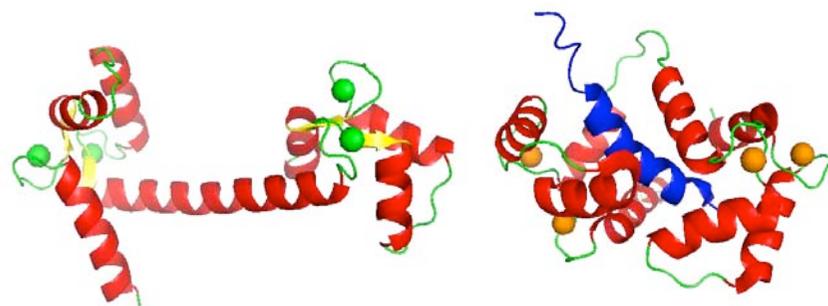


Fig. 6-21

# カルモジュリンの構造



PDB ID: 1c1l

PDB ID: 2bbm

## 3) セルピン

セリンプロテアーゼ阻害剤

**SER**ine **P**rotease **I**Nhibitor

セリン・プロテアーゼの調節の際の  
非常に大きな構造変化

# オボアルブミンの構造

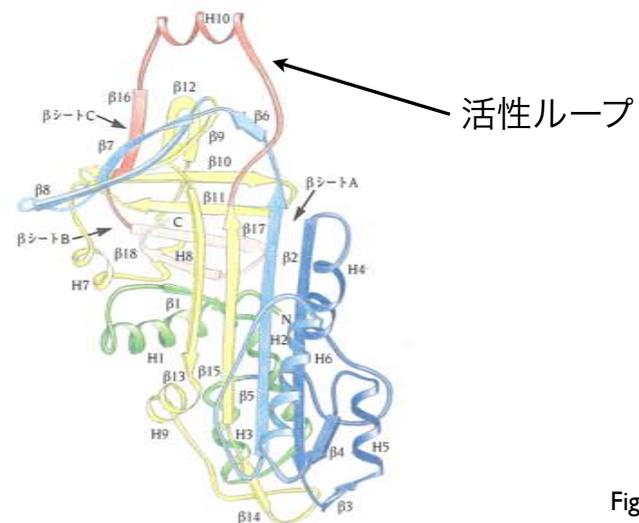


Fig. 6-22

# 活性型と構造変化

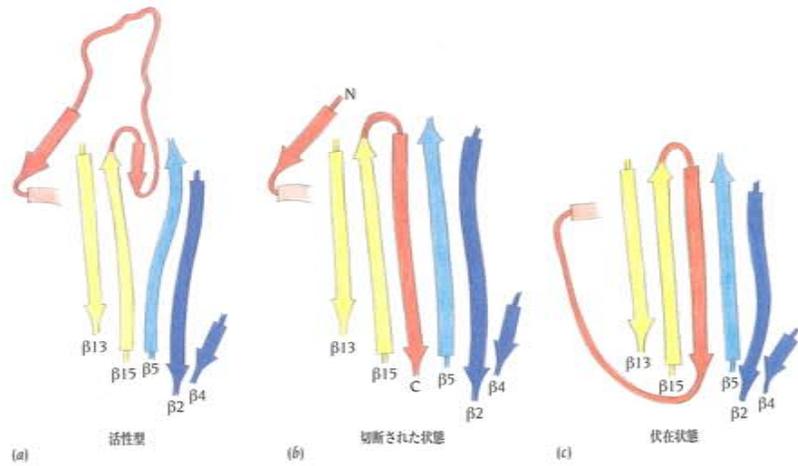
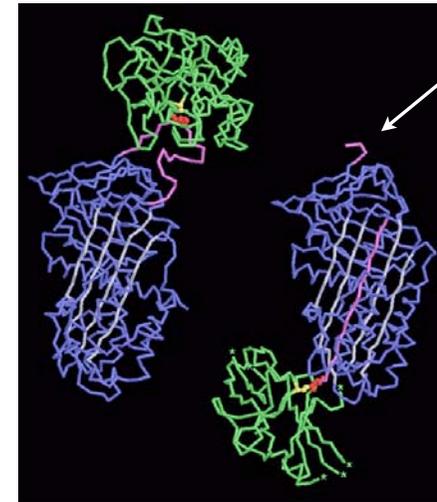


Fig. 6-23

# α1-アンチトリプシンの反応前後

Fig. 6-23(a)



トリプシンによる切断

Fig. 6-23(c)

# 4) ホスホフルクトキナーゼ

アロステリック調節の例

# ホスホフルクトキナーゼの調節

「活性化因子」  
エフェクター

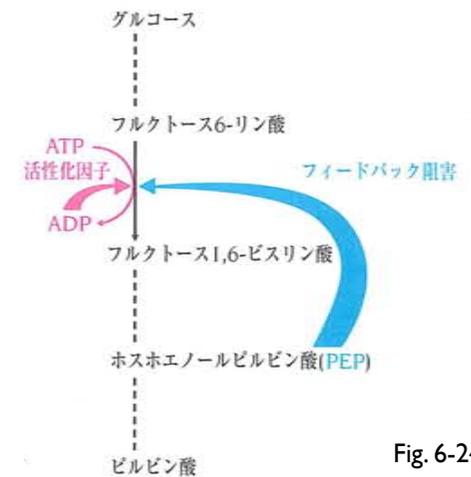
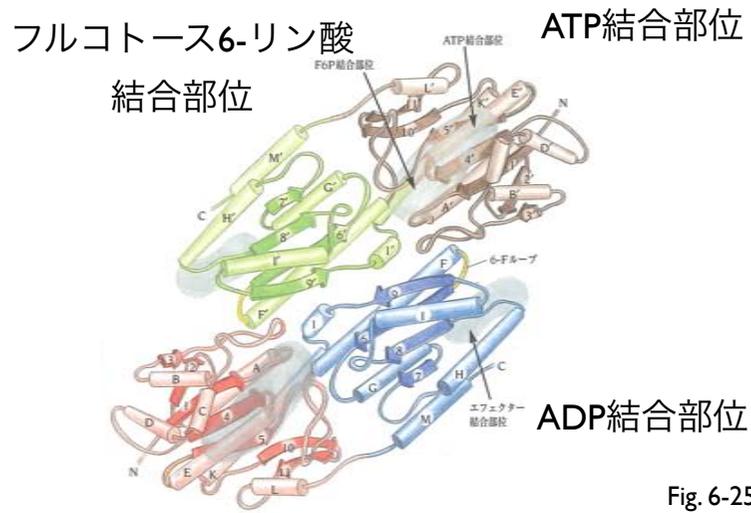


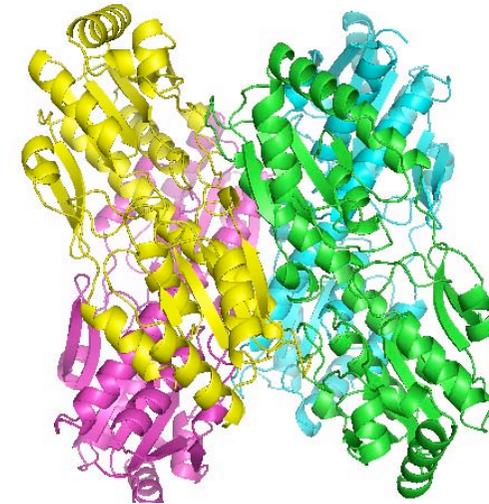
Fig. 6-24

# ホスホフルクトキナーゼ二量体の構造



53

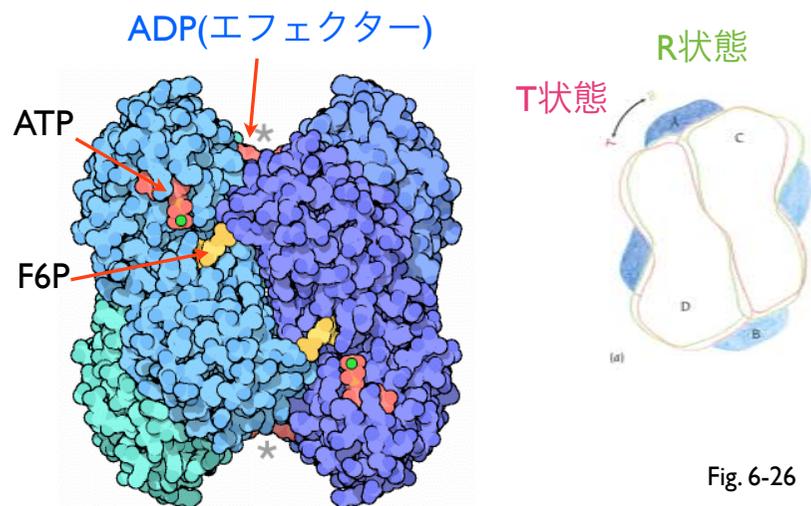
# ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造



PDB ID: 6pfk

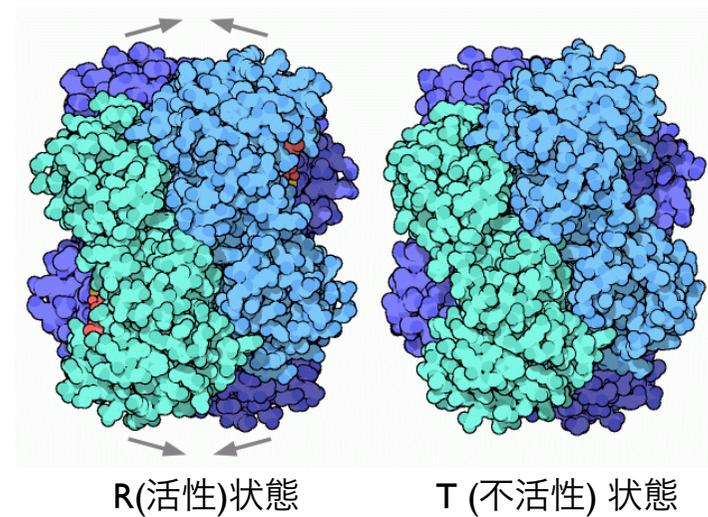
54

# ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造



55

# ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造変化

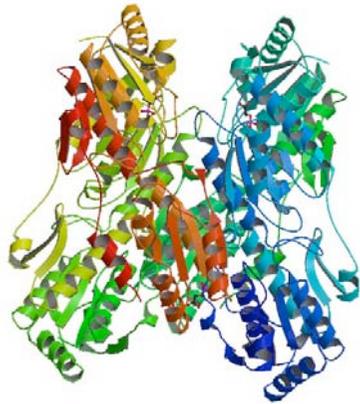


56

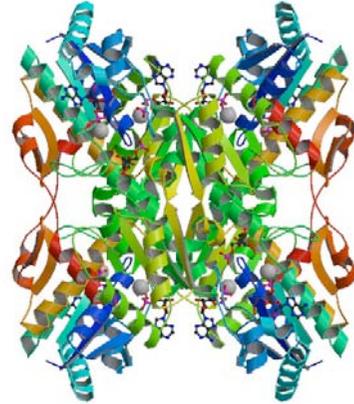
## ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造変化

R(活性)状態

T(不活性)状態



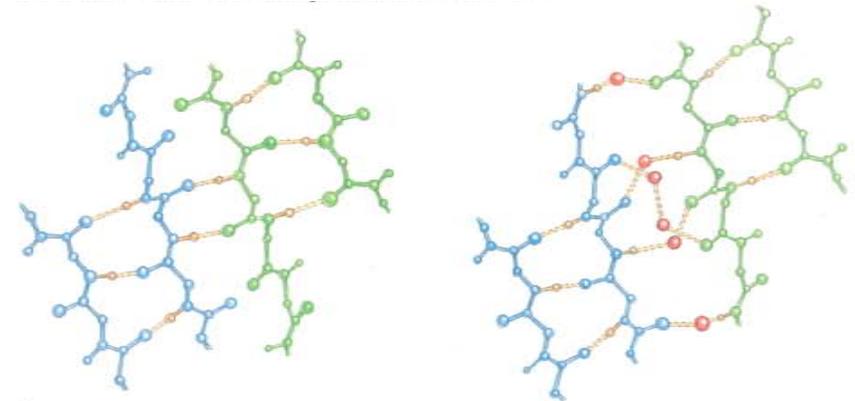
PDB ID: 6pfk



PDB ID: 4pfk

57

## ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造変化と水分子



(b)

T状態

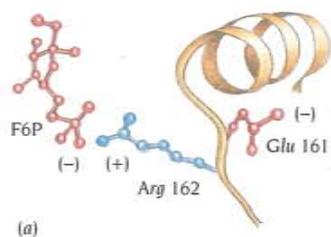
(c)

R状態

Fig. 6-26

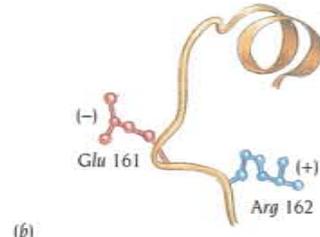
58

## ホスホフルクトキナーゼの活性部位の構造変化



(a)

R(活性)状態



(b)

T(不活性)状態

Fig. 6-27

59

## 後半のまとめ

折りたたみは、自然には行かない場合がある

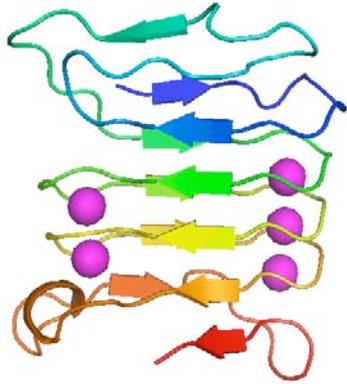
シャペロン(シャペロニン)

タンパク質分子は、柔軟で構造が変化する

60

PDB ID: 1kap

## レポート課題



左の図は、細胞外細菌プロテアーゼのβヘリックス部分のリボン図である。このタンパク質の座標をPDBjからダウンロードし、RasMolで観察してGGXGXDモチーフのCa<sup>2+</sup>イオンの結合の模式図を描け。(どれか一個のCa<sup>2+</sup>イオンの周辺の図で良い。)

(例)

```
RasMol> restrict 342-347, 360-365, Ca618  
RasMol> select Ca618  
RasMol> spacefill  
RasMol> center Ca618  
Display: sticks
```