

タンパク質の合成と 構造・機能

7章
+24頁

転写と翻訳

リボソーム

遺伝子の調節

タンパク質の構造

弱い結合とタンパク質の機能

タンパク質の合成

セントラル・ドグマによると、遺伝子が持つ情報は、タンパク質を合成することで発現(Expression)される。それは2段階の反応で進行する。

＜DNAの塩基配列＞ DNA

○転写(Transcription)

DNAの塩基配列からmRNAの塩基配列へ
染色体のDNAの一部をRNAポリメラーゼが
mRNAにコピー(対合配列)

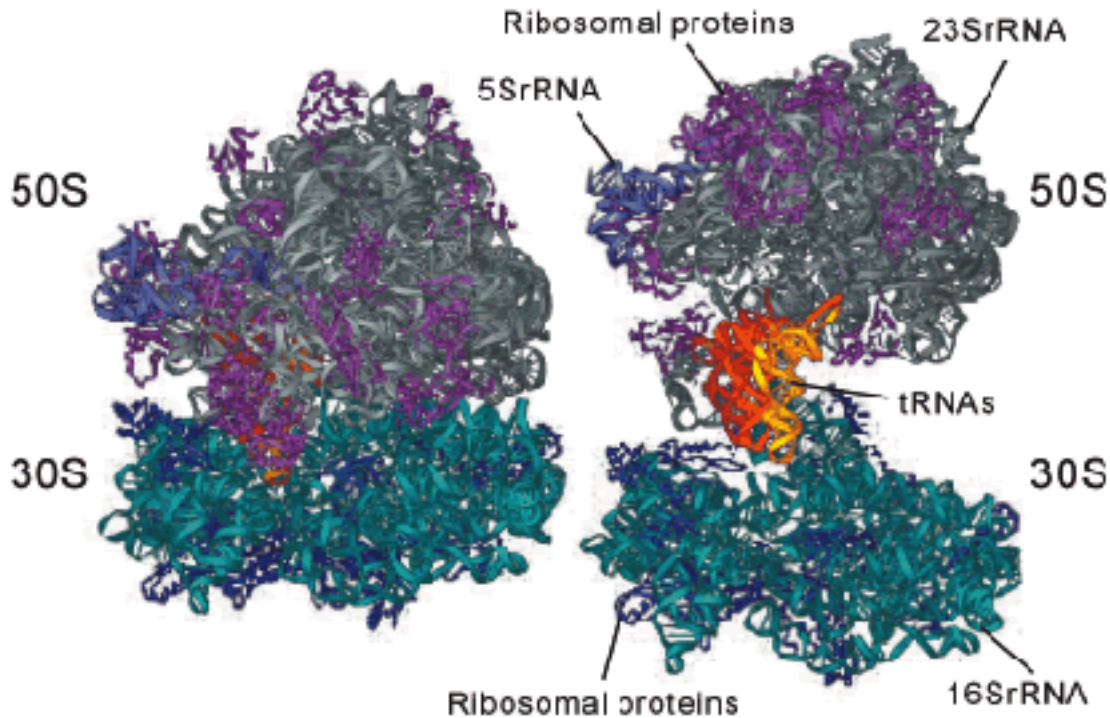
＜mRNAの塩基配列＞ mRNA

○翻訳(Translation)

mRNAの塩基配列からアミノ酸配列へ
mRNAにリボソームが結合、tRNAが塩基配列に対応したアミノ酸を運び、ペプチドが合成される。

＜アミノ酸配列＞ ポリペプチド

リボソーム



リボソームの構造。RNA(50Sグレー、30S緑)とポリペプチド(紫と青)が混在しているが、主要な部分はRNA。オレンジと黄色のtRNAが挟まっている。

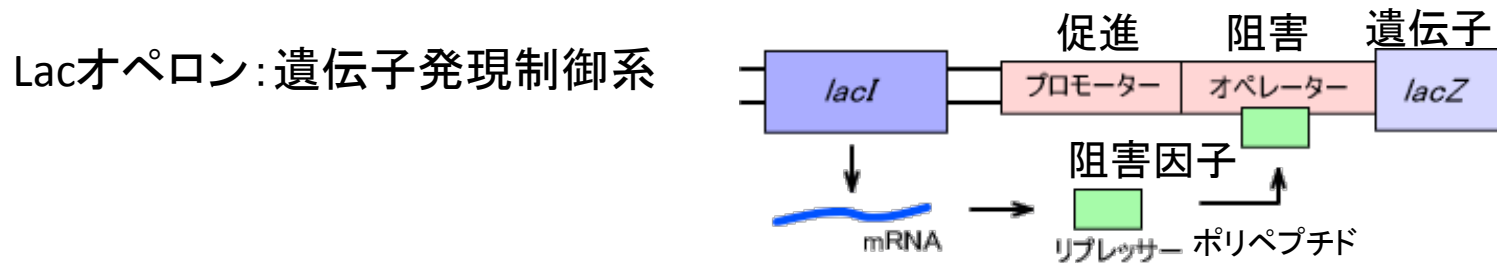
リボソームはRNAとペプチド鎖からなる細胞内器官で、50Sと30Sの2つのユニットに分かれる。

ユニットの間にmRNAが挟み込まれ、そこにtRNAが結合することで、アミノ酸の鎖が合成されていく。

遺伝子の発現調節とプロセッシング

○遺伝子の発現は様々な要因によって制御されている。

- ・DNAメチル化
- ・マスターキー遺伝子(ホメオボックス…)
- ・転写制御因子(プロモーター、オペレーター、リプレッサー…)



- ・RNA干渉(RNAi) < miRNA、siRNA、circularRNA

○プロセッシング(遺伝子情報の編集)

- ・DNA(体細胞変異、イントロン/エクソン)
- ・mRNA(翻訳前プロセッシング)
- ・ポリペプチド(シグナル配列、翻訳後プロセッシング、消化)

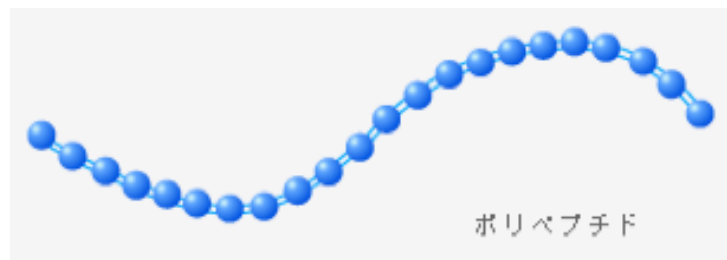
逆翻訳と逆転写の意義

遺伝子の転写には逆反応が存在する。それはレトロウィルスによる、RNAからDNAへの逆転写反応である。この反応は、レトロウィルスが持つ**逆転写酵素** (Reverse transcriptase) によって実現する。

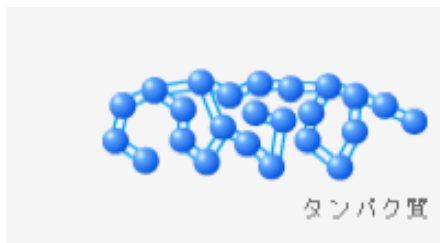
一方、翻訳の逆反応はどんな生物にも、決して起こせない。翻訳により、遺伝子情報は3塩基のコードン (4x4x4) の情報から、20種のアミノ酸 (20) の情報に減少する。これを逆に戻すことはできない。

遺伝子の**進化はランダムに起こり**、制御することはできない。

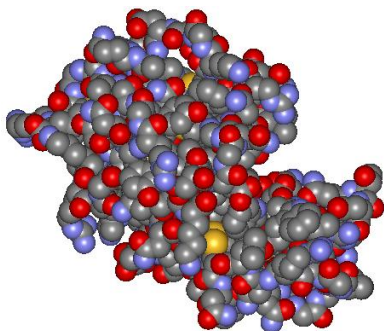
タンパク質の構造



折りたたみ



修飾



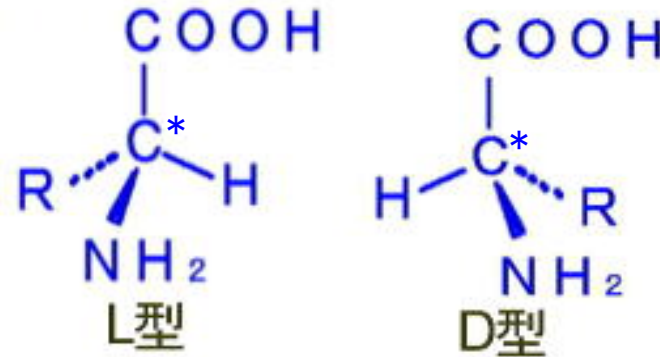
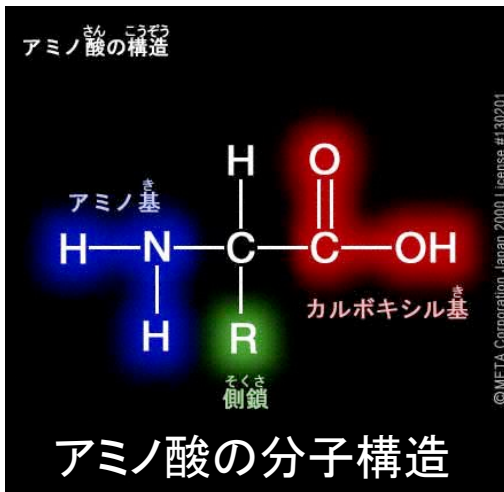
タンパク質は主としてアミノ酸からなる巨大なポリマー分子である。

一列に結合したアミノ酸(ポリペプチド)は折りたたまれ、様々な修飾を受けてタンパク質の立体構造をとる。

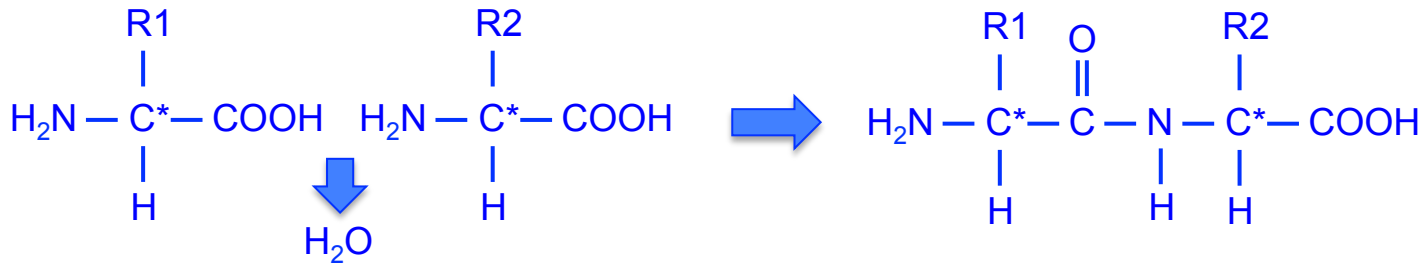
タンパク質は触媒作用や物理、化学シグナルの受容、イオン輸送、細胞運動など、さまざまな細胞機能を担う、ナノメートルの大きさの分子機械である。

a, アミノ酸

アミノ酸は不斉炭素C*にアミノ基とカルボキシル基がついた分子で、残りの腕に結合した化学基Rの形により、異なった構造と性質を持つ。アミノ酸には立体異性があるが、生物はL型アミノ酸のみを合成し、利用している。R部分を側鎖と呼ぶ。



アミノ酸の立体異性体の構造。生物はL型のみから構成され、L型のみを合成する。



20種のアミノ酸

疎水性



親水性



含硫

酸性

塩基性



芳香族

タンパク質を構成するアミノ酸

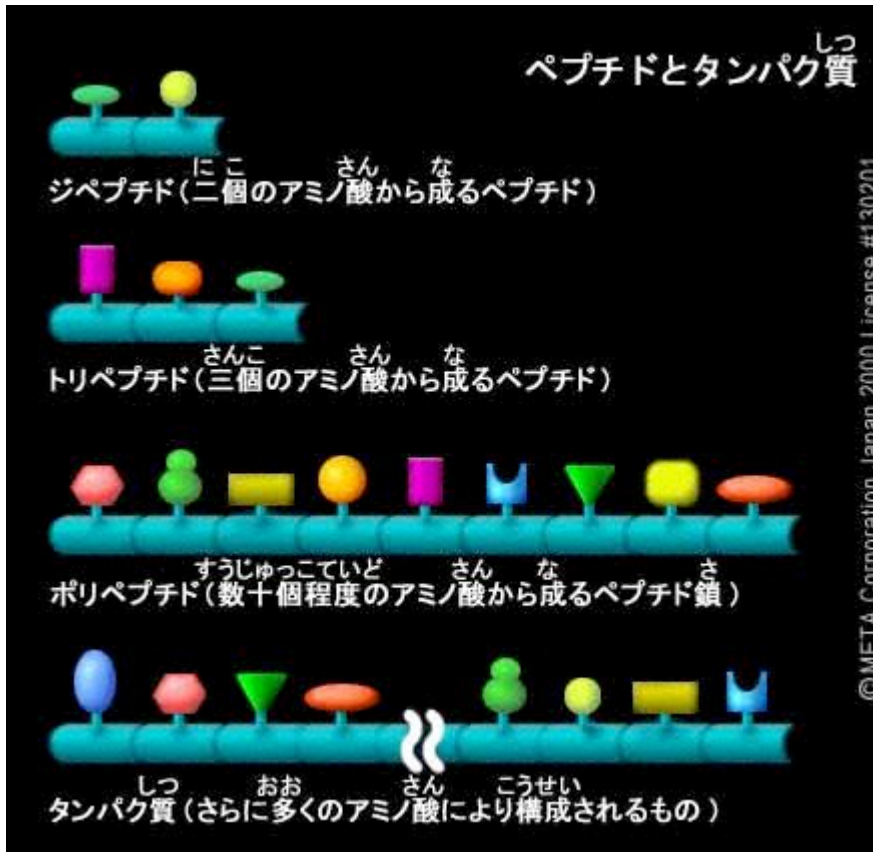
©META Corporation Japan 2000 License #130101

一次構造

ポリペプチドのアミノ酸の並び方を一次構造と呼ぶ。アミノ酸の並び方は遺伝子が決定する。20種の側鎖をもつアミノ酸が作るポリペプチドの多様性は20のアミノ酸個数乗という、膨大な数になる。

たとえば300アミノ酸の作るタンパクの種類は $20^{300}=10^{390}$ 種類になる。

ちなみに宇宙の星の数は 10^{22} 個、原子の数でも 10^{80} 個ほどと言われている。



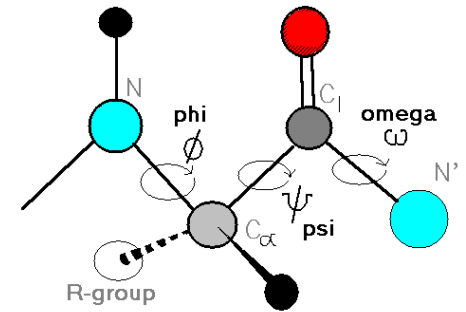
タンパク質では、1つのアミノ酸の違いが立体構造を変えて、全く異なる特性を与える可能性があるため、タンパク質の種類は実質上、無限に存在すると言っても良い。



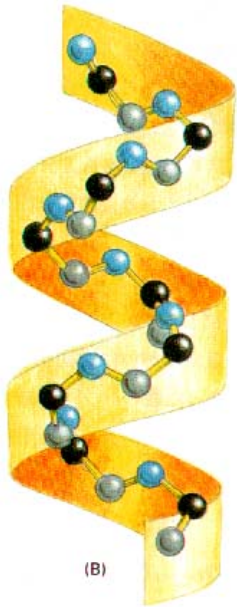
星の数・銀河の数

二次構造

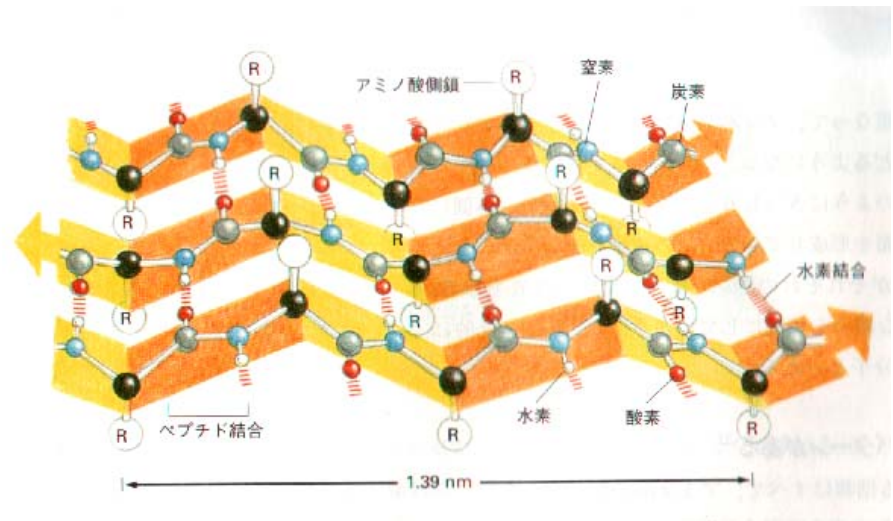
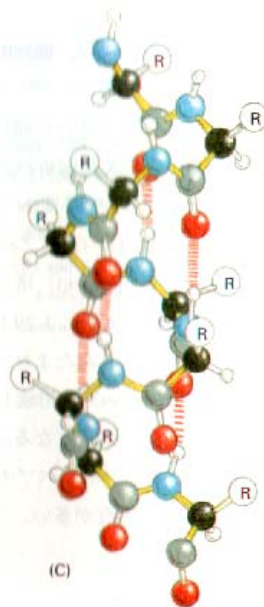
ポリペプチドはペプチド結合の回転制限から特定の周期構造で水素結合を作り安定化する。これらを二次構造と呼ぶ。 α ヘリックスは、螺旋の段の間に水素結合を作って強固な柱構造を作る。 β シートは、平行、または反平行のジグザグの鎖が水素結合で結び着いてシート状構造を作る。



ペプチド結合



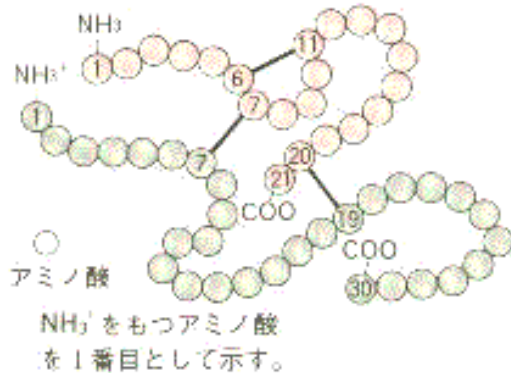
α ヘリックス



β シート

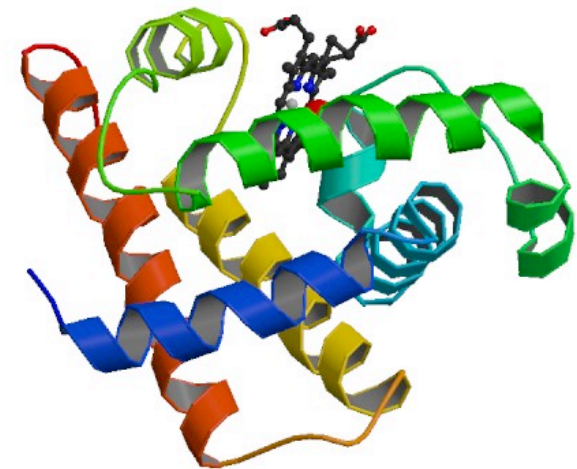
三次構造

二次構造とループ構造の組み合わせから立体構造が作られる。立体構造の最終的な決定には細胞内の様々な要素が関わっているため、一次構造から予測することはできていない。この立体構造が酵素作用や他のタンパクとの相互作用、その他のさまざまな機能の実現に必須の役割を果たす。



インスリンのアミノ酸配列と立体構造

— ジスルフィド結合—S—S—



myoglobin

インスリンの立体構造がインスリン・レセプタに結合し、細胞に糖の取り込みを促進する。

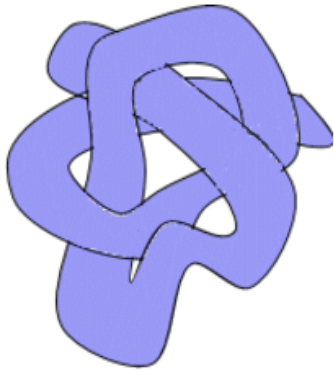
<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

強固な柱構造に囲まれたへムに酸素が結合する。

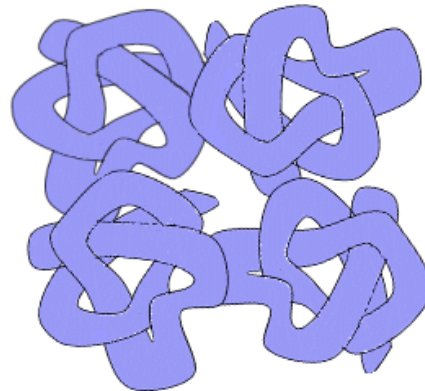
四次構造

ミオグロビンは単独でも酸素と結合できるが、ヘモグロビンはほぼ同じ構造の分子が4つ結合することで、アロステリックな酸素との結合活性を得る。これによりヘモグロビンは低酸素濃度では酸素を放出し、高酸素濃度では酸素と結合する。

三次構造



四次構造



ヘモグロビンは4つのポリペプチド鎖からなる。

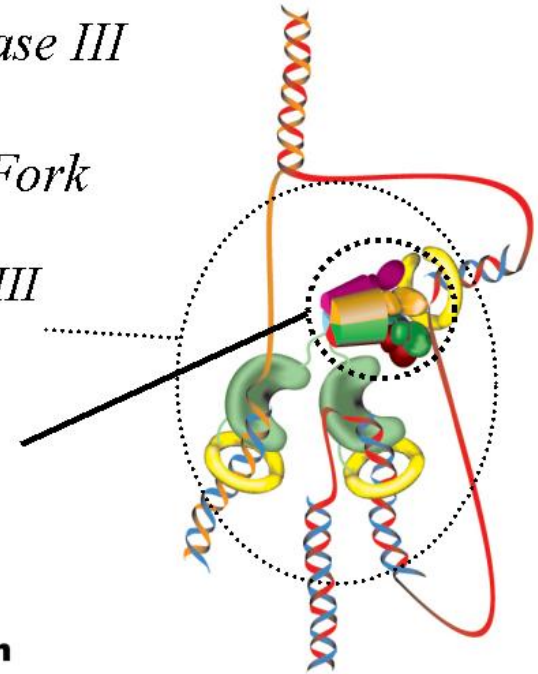
ミオグロビンの模式図

DNA Polymerase III
at a
Replication Fork

DNA Polymerase III
holoenzyme

Clamp-loader Complex

- δ' **stator**
- γ_1 γ_2 γ_3 **motor**
- δ **wrench**



DNAの複製では複数の酵素群が協調して働く。このため酵素複合体はDNA合成酵素IIIホロエンザイムと呼ばれる。

弱い結合とタンパク質の機能

化学物質の構造は、基本的に共有結合によって作られている。一方、タンパク質の構造形成には、弱い結合が関わっている。

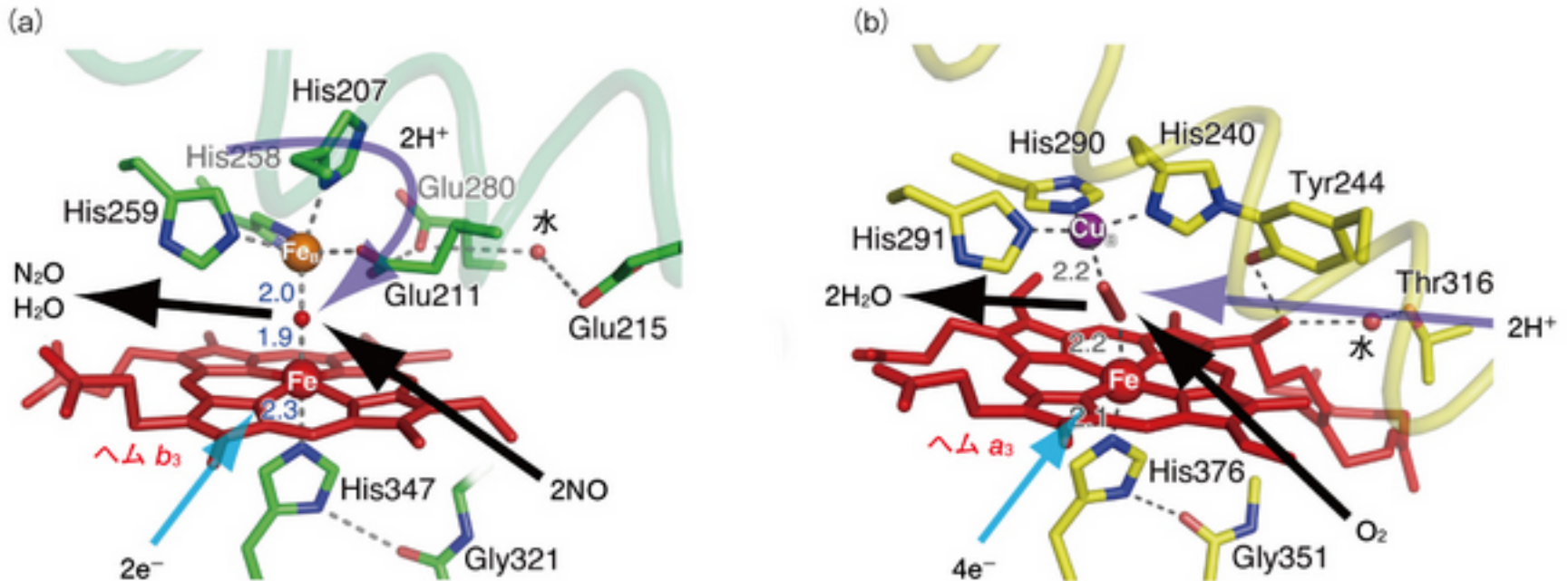
弱い結合は常温で切断・結合できるので、酵素に対して基質が結合・解離が可能となる。弱い結合を集めることで、分子の電子構造の変更が可能になり、共有結合を切ることもできる。

タンパク質の立体構造も弱い結合で作られているため熱振動で構造が揺らぎ、狭いポケットに基質が結合し、離れることができる。

弱い結合のエネルギー

結合	エネルギー/mol	分子の1つのエネルギー
共有結合	400kJ/mol	4eV
水素結合	<10kJ/mol	100m eV
イオン結合	<10kJ/mol	100m eV
疎水性相互作用	<10kJ/mol	100m eV
SS結合	400kJ/mol	4eV
熱運動	2.5kJ/mol	25m eV

弱い結合による攻撃

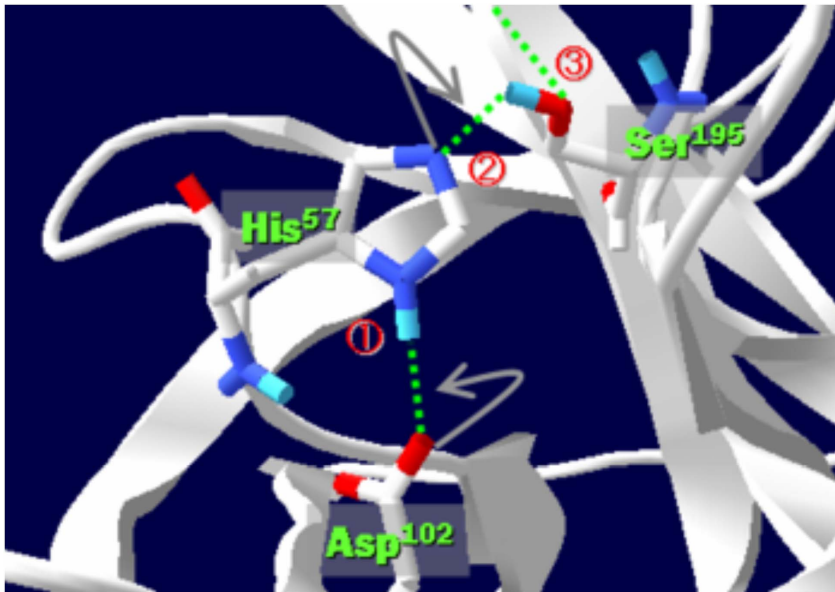


一酸化窒素還元酵素およびシトクロム酸化酵素の触媒活性中心の立体構造

(a) 一酸化窒素還元酵素の活性中心. ヘム b_3 を赤色で, 非ヘム鉄 FeB を茶色で示した. FeB には3つのHis残基 (His207, His258, His259) および1つのGlu残基 (Glu211) が配位しており, 三角両錐型の配位構造を形成している.

(b) シトクロム酸化酵素 (細菌由来 ba_3 型, PDB ID: 1XME) の活性中心. ヘム a_3 を赤色で, CuB を紫色で示した. CuB には3つのHis残基が配位し, His240はTyr244と共有結合することで四面体型の配位構造を形成している.

キモトリプシンの酵素活性



セリンプロテアーゼのトリプシンを例にあげると、基質が酵素に結合することで反応系のエントロピーが減少するエントロピー・トラップにより酵素複合体が形成される。キモトリプシンの酸塩基触媒部位に結合した基質は活性中心に固定され生成物へと反応が進行する。

His57 がプロトンを負に荷電した Asp102 に譲渡する

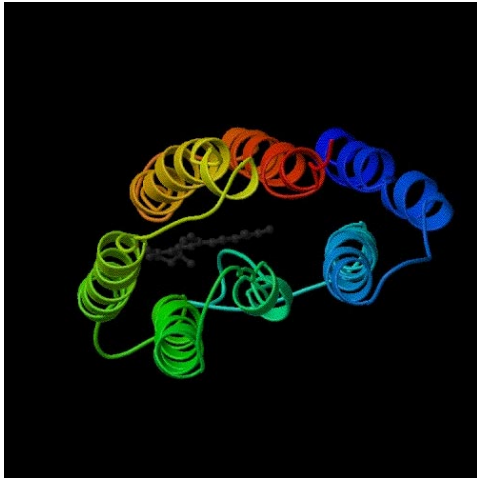
His57 が塩基となり、活性中心の Ser195 からプロトンを奪う

Ser195 が活性化されて(負に荷電して)基質を攻撃する

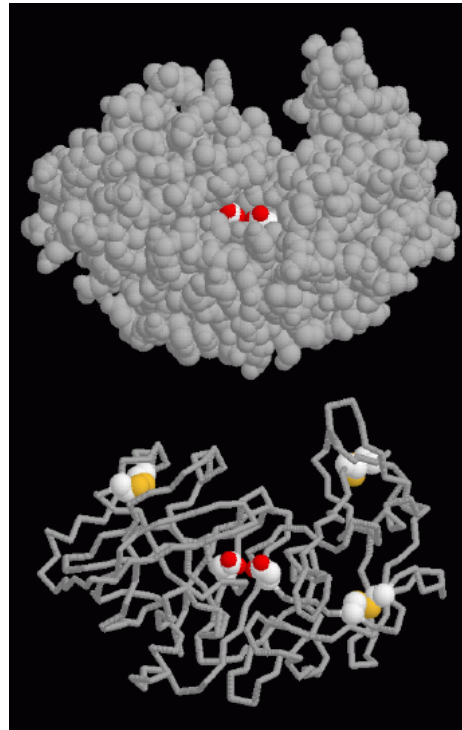
His57 がプロトンを基質に譲渡する

Asp102 から His57 がプロトンを奪い元の状態に戻る。

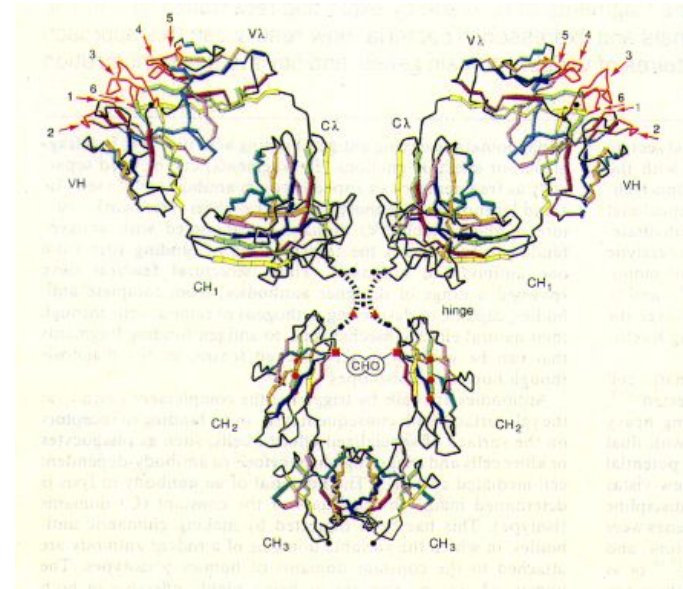
タンパク質の機能



ロドプシン
視細胞の膜にあり、
光のエネルギーで
 $cGMP \rightarrow GMP$ の酵
素反応を進め、視覚
刺激を引き起こす。
ヒトは光子1個を見る
ことができる。



ペプシン
タンパク分解



抗体IgG 分子構造認識

今日の課題5

タンパク質はナノマシンである。

細胞の中で、ナノメートル・サイズの機能素子として働いている。

そのタンパク質は、弱い結合のおかげで機能を実現することができるのだが、**なぜそれが弱い結合でなければならないか**を説明せよ。