

# 構造生物学

## 5. 折りたたみと柔軟性

1

# 1. タンパク質の折りたたみ

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

## 2状態のエネルギー差

エンタルピー

(相互作用)

エントロピー

(秩序)

数100kcal/mol

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = 5 - 15 \text{ kcal/mol}$$

数100kcal/mol

わずかに安定

4

# 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

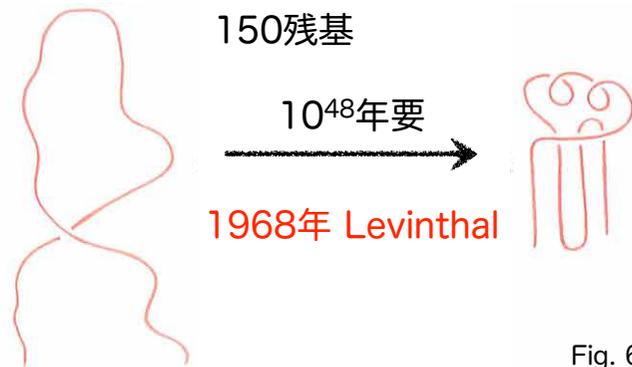


Fig. 6-2

5

# タンパク質の2状態

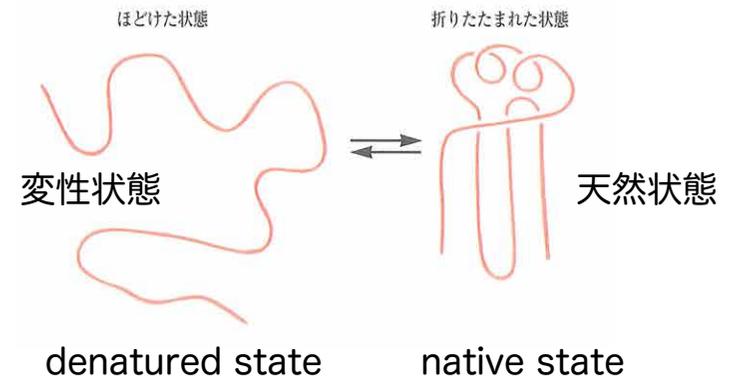


Fig. 6-1

6

# 折りたたみプロセス

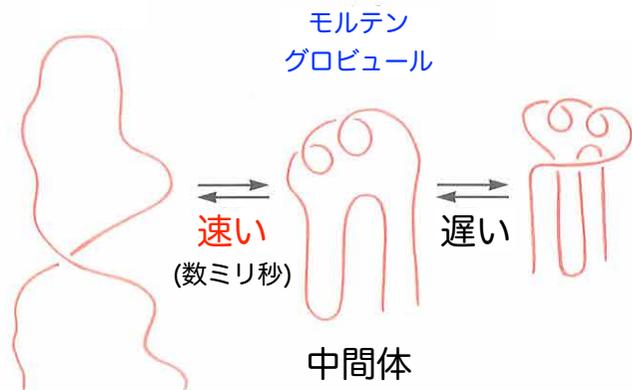
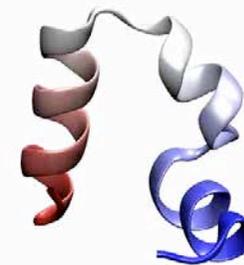


Fig. 6-2

7

# 折りたたみの計算機シミュレーション例

Villin Headpiece

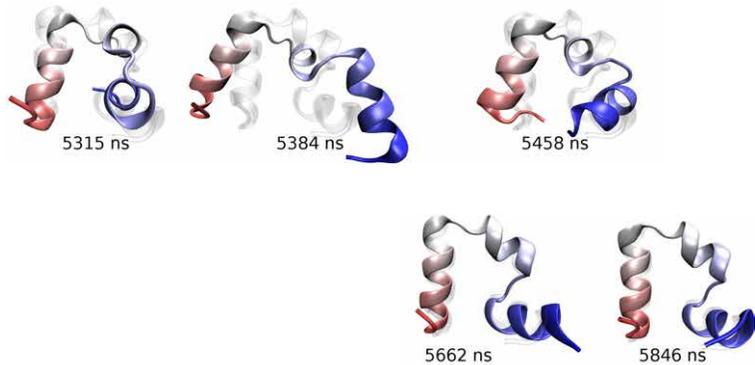


<http://www.ks.uiuc.edu/Research/folding/>

0.0 ns

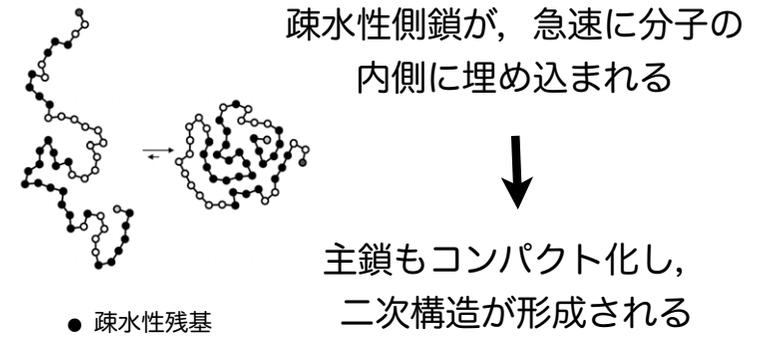
8

## 折りたたみの計算機シミュレーション例



9

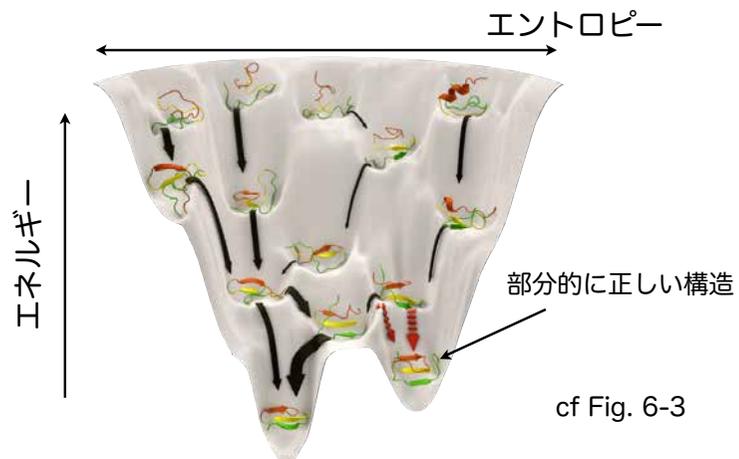
## 折りたたみの原動力



[http://en.wikipedia.org/wiki/Protein\\_folding](http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_folding)

10

## 折りたたみプロセスのイメージ



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

11

## バルナーゼの折りたたみ経路は1つ

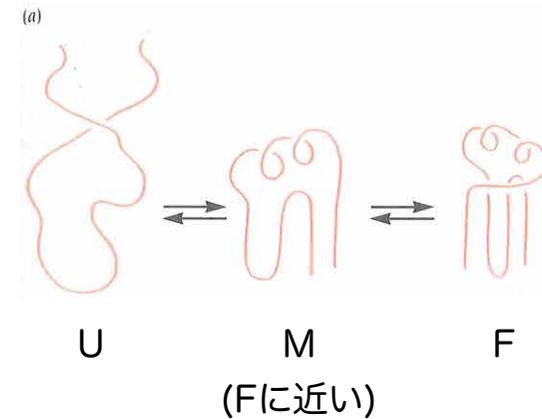
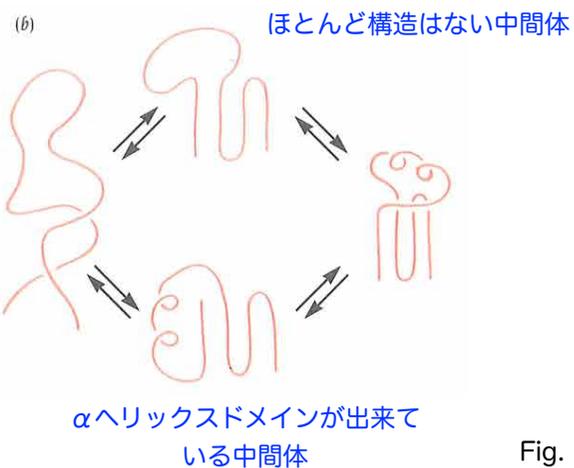


Fig. 6-5

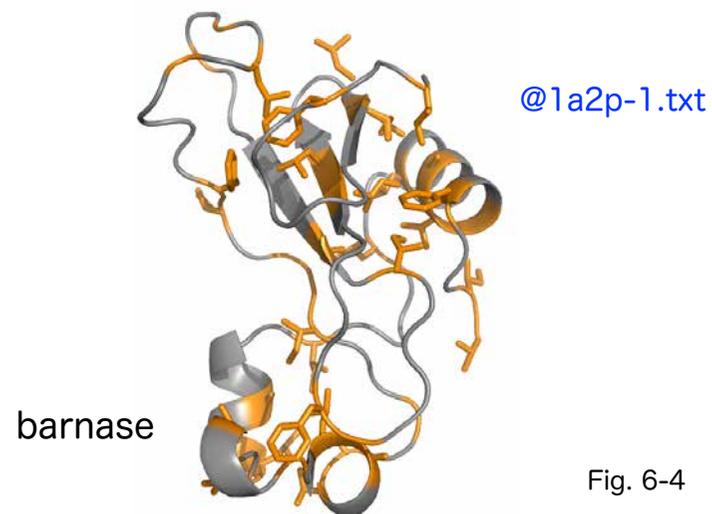
12

## リゾチームの折りたたみ経路は2つ以上



13

## バルナーゼ



14

## 正しい折りたたみを妨げるもの

- (1) 分子表面に露出した疎水性残基による会合  
“シャペロン”の必要性
- (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

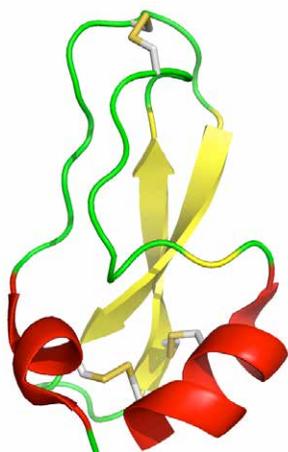
15

## ジスルフィド結合と折りたたみ

S-S結合

16

# ウシ膵臓トリプシン・インヒビターの例



シスルフィド結合 3箇所  
ジスルフィド結合の  
可能な組み合わせ数

6C2

@6pti-1.txt

PDB ID: 6pti

# トリプシン・インヒビターの折りたたみ経路

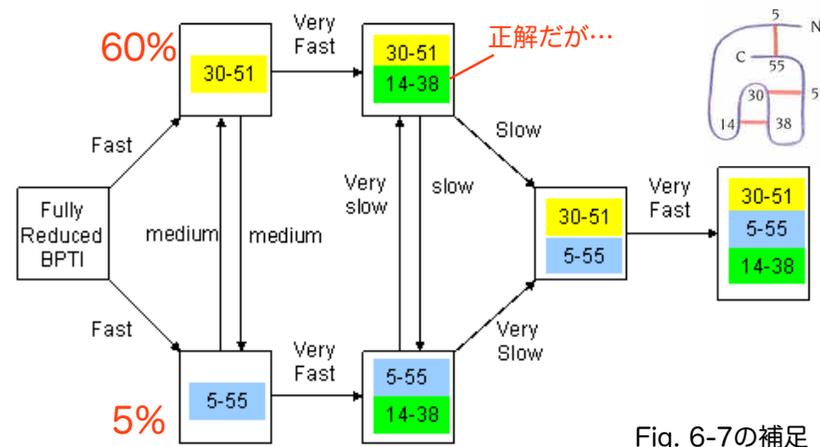
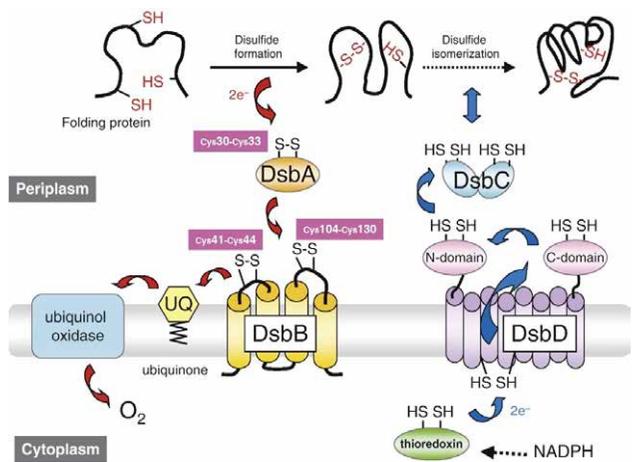


Fig. 6-7の補足

# S-S結合の酸化・還元システム



<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/pgpc/Research.html>

# プロリンの異性化

## ペプチド結合の向き

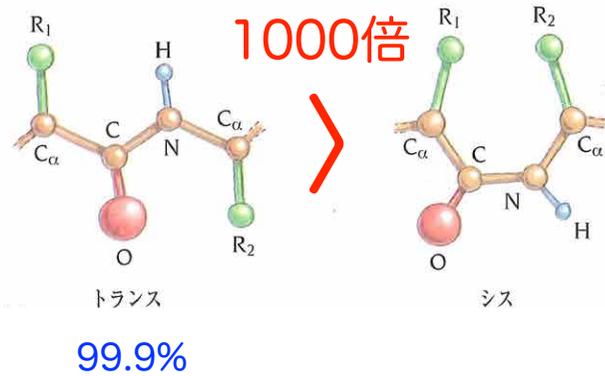


Fig. 6-9

21

## プロリンの場合

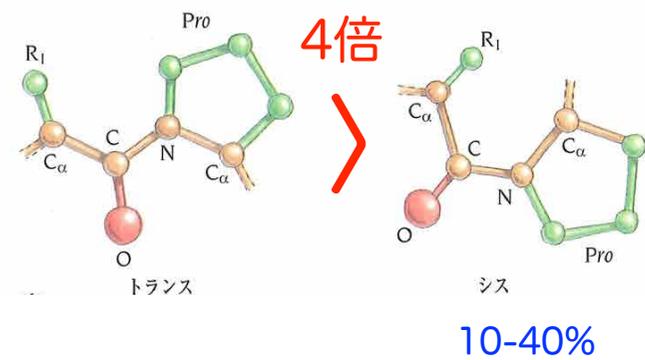
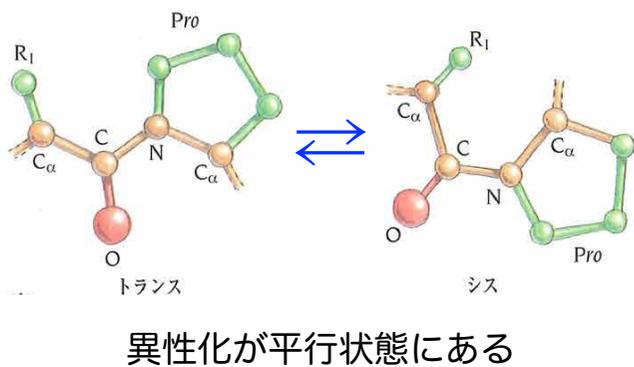


Fig. 6-9

22

## ほどけた状態のタンパク質



23

## 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)

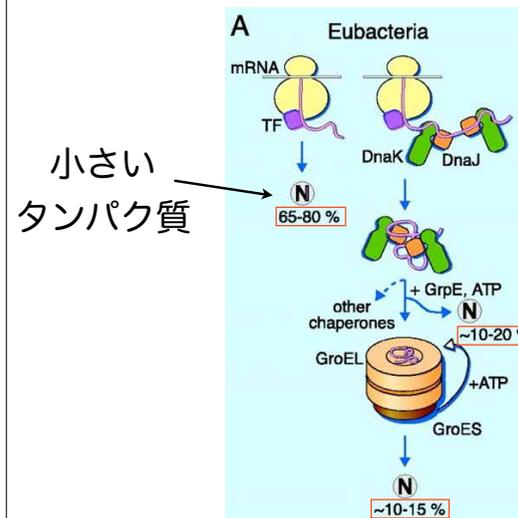
24

## 2. 折りたたむ装置

シャペロニン

25

## 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

26

## 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

27

## シャペロニン

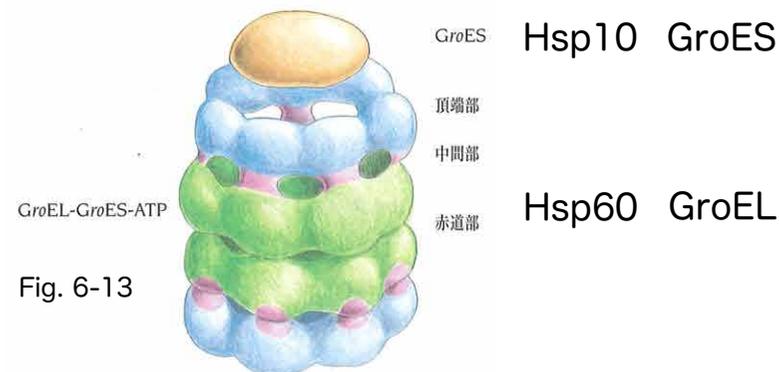


Fig. 6-13

折り畳まれていない分子を内部に保護

28

# Hsp60 (GroEL)

547残基 7つ x 2 = 14個のサブユニット

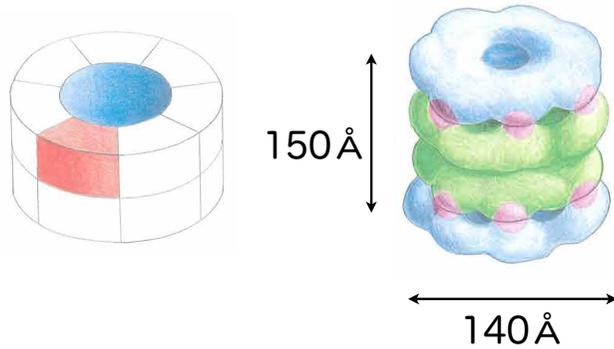


Fig. 6-11

Fig. 6-13

# Hsp60 (GroEL)

7x2=14個のサブユニット<sup>(a)</sup>

柔軟で疎水的

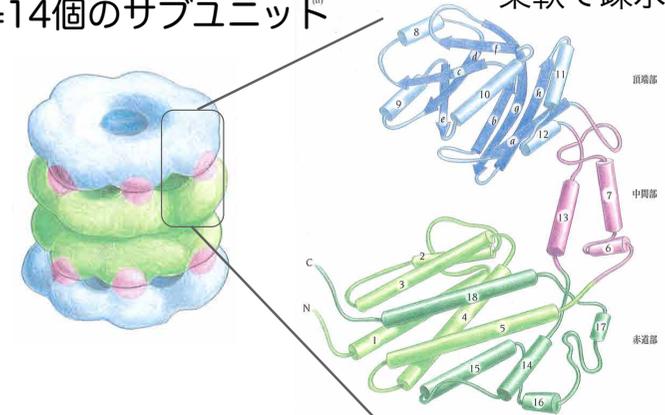


Fig. 6-13

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

# GroES

97残基の 7量体

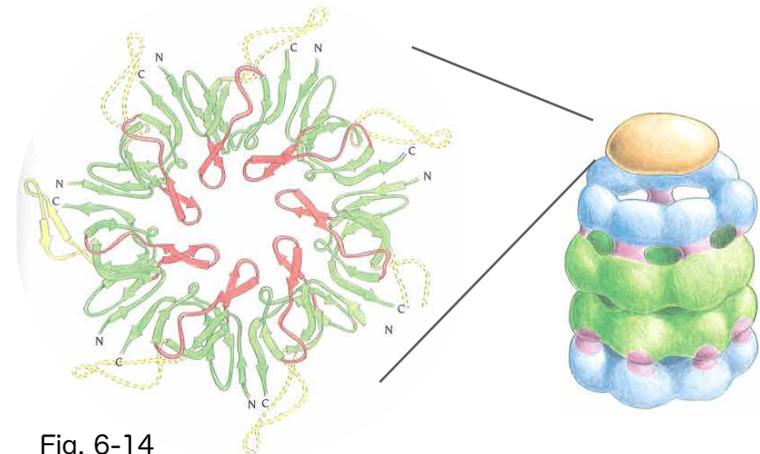
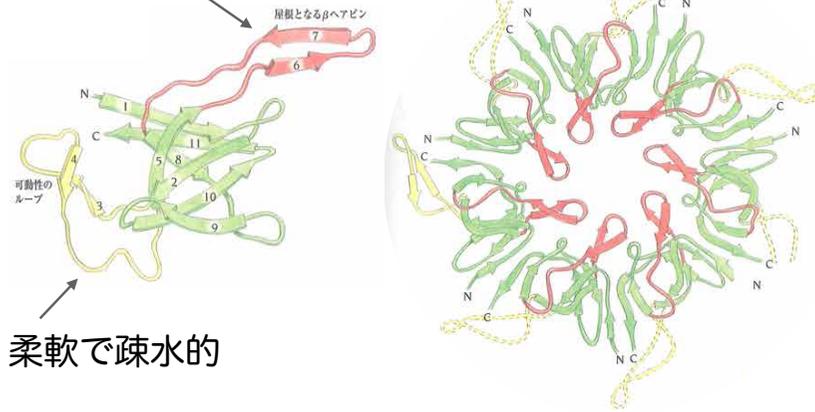


Fig. 6-14

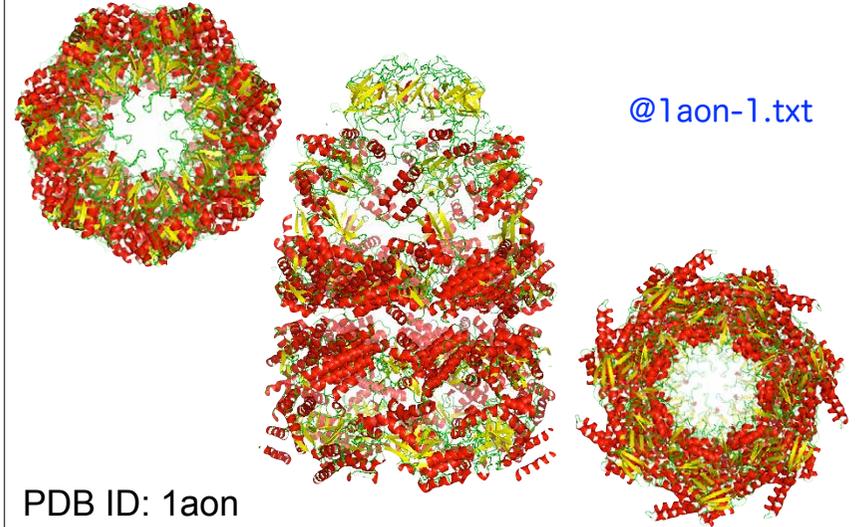
# GroES

「屋根」になっている

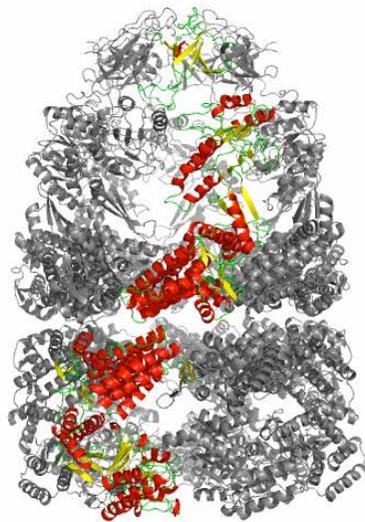


33

# 大腸菌の GroEL-GroES-ADP 複合体

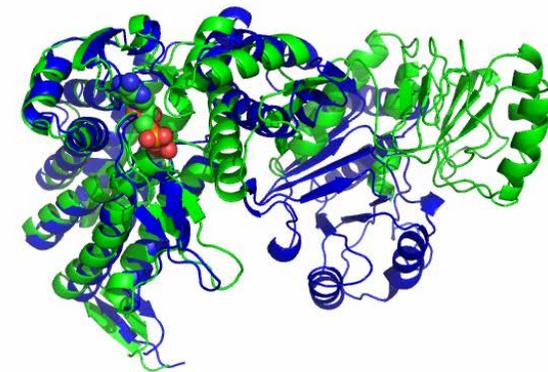


34



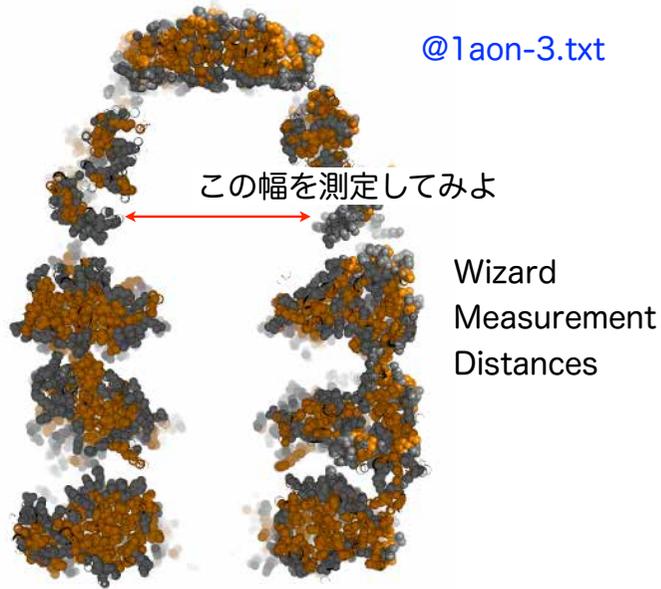
35

# GroES サブユニットの構造変化



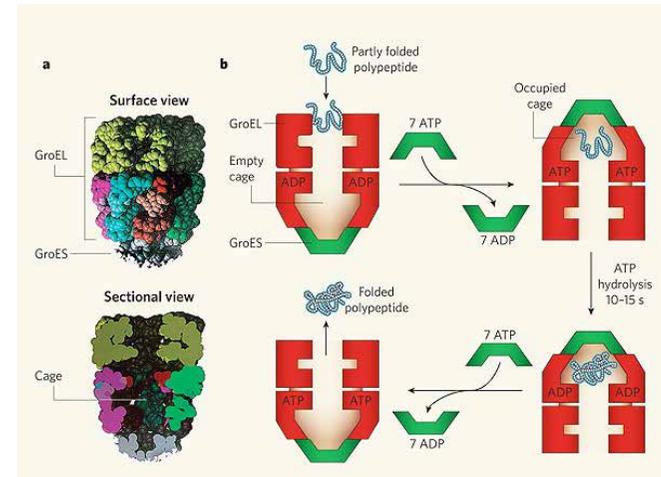
36

厚さ15Å  
の  
切片表示



37

## GroEL-GroESのメカニズム



cf. Fig. 6-15

Nature 442, 360-362 (27 July 2006)

38

### 3. タンパク質の コンフォメーションの 変化と機能

## 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

GroEL/

多量体の会合状態の変化

GroES

39

40

# 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

# 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

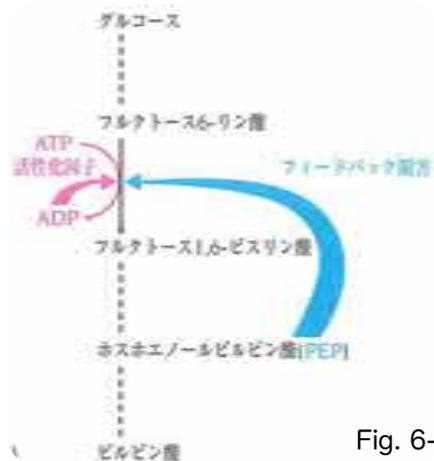


Fig. 6-24

# ホスホフルクトキナーゼ二量体の構造

フルクトース6-リン酸  
結合部位

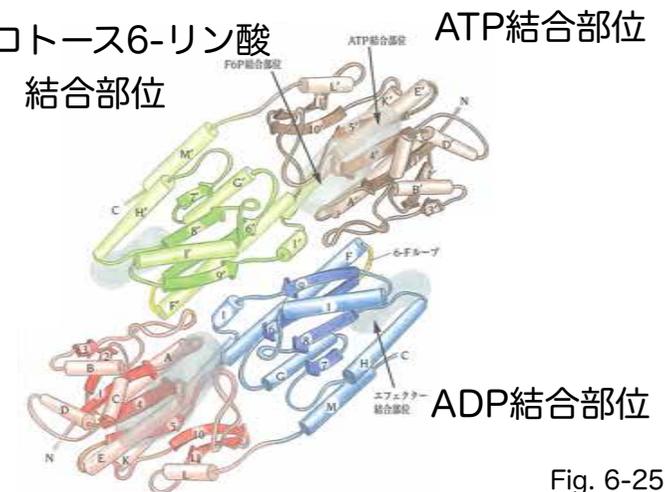
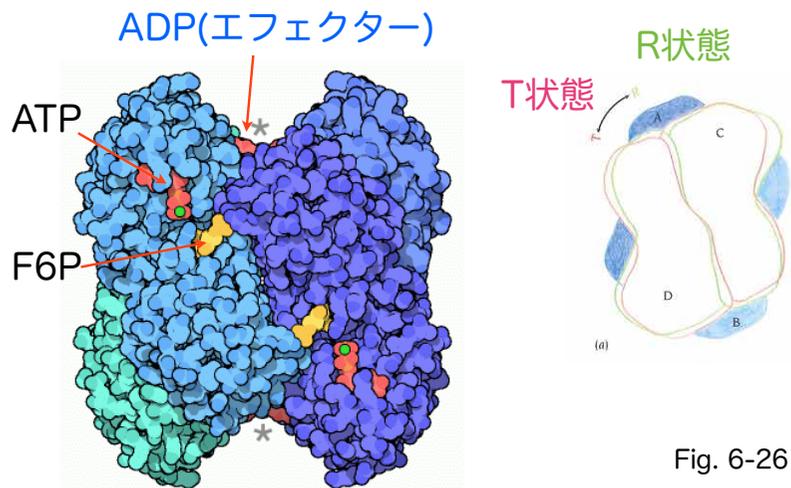


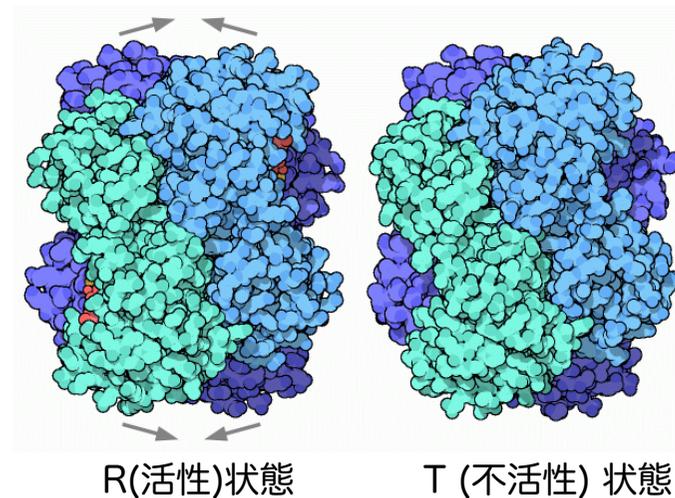
Fig. 6-25

### ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造



45

### ホスホフルクトキナーゼ四量体の構造変化

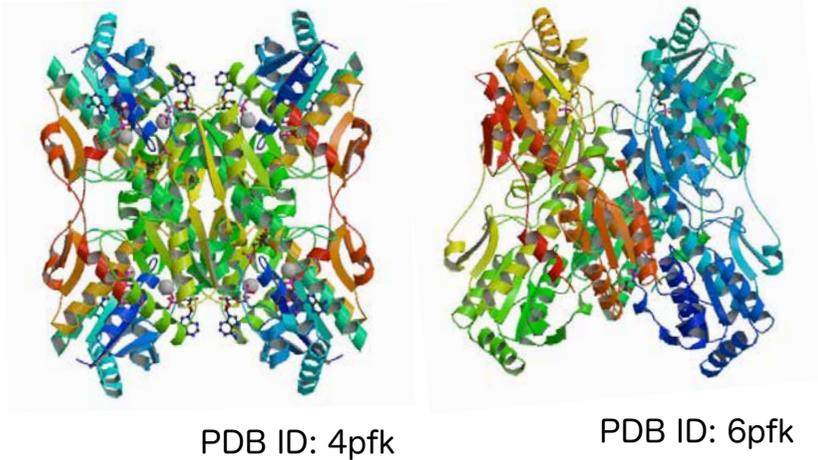


46

### 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

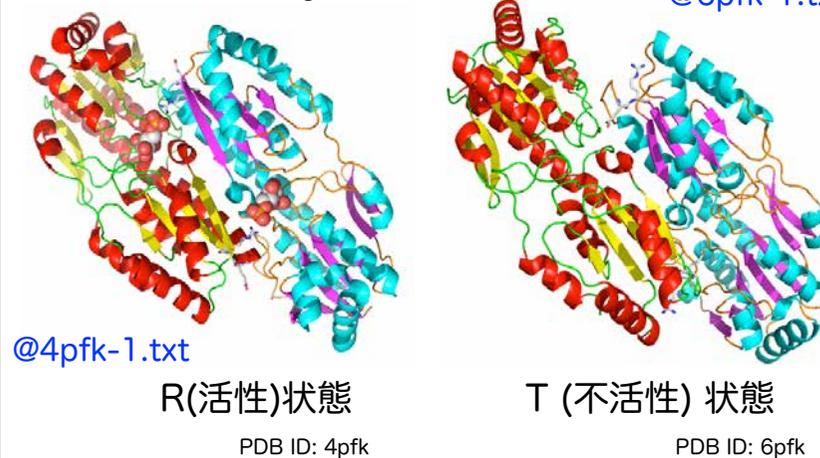


47

### ホスホフルクトキナーゼの構造変化

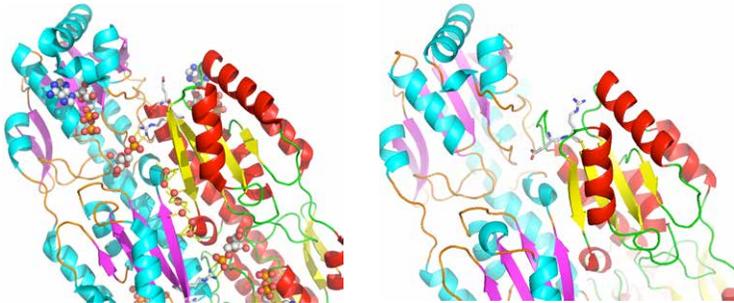
Fig. 6-26

@6pfk-1.txt



48

## ホスホフルクトキナーゼの活性部位の構造変化



R(活性)状態

@4pfk-3.txt

T (不活性) 状態

Fig. 6-26, 6-27

49

## 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

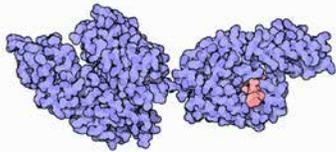
シャペロン(シャペロニン)

タンパク質分子は、柔軟で構造が変化する

50

## レポート課題 5

分子シャペロンとして、授業ではGroEL/ESの説明をした。他のシャペロンの例としてPDBj「今月の分子」からHsp70を探し、その特徴をGroEL/ESとの違いも分かるように簡単にまとめよ。



<http://www.pdbj.org/mom/>

51