

構造生物学

8. 酵素

1

酵素の酵素たる所以

遷移状態への選択的結合

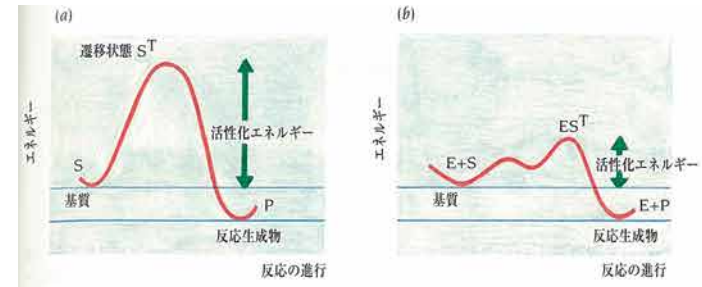


Fig. 11-2

2

プロテアーゼ

触媒する反応

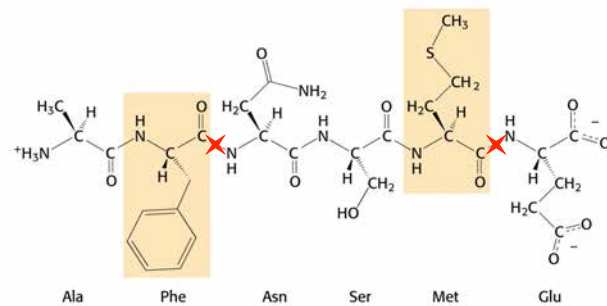


Fig. 11-4 (Stryer Fig 9.1)

3

プロテアーゼの種類

4つのファミリー

セリンプロテアーゼ

システインプロテアーゼ

アスパラギン酸プロテアーゼ

メタロプロテアーゼ

4

セリンプロテアーゼ

収斂進化の例

キモトリプシン (哺乳類)

ズブチリシン (細菌)

5

セリンプロテアーゼの反応

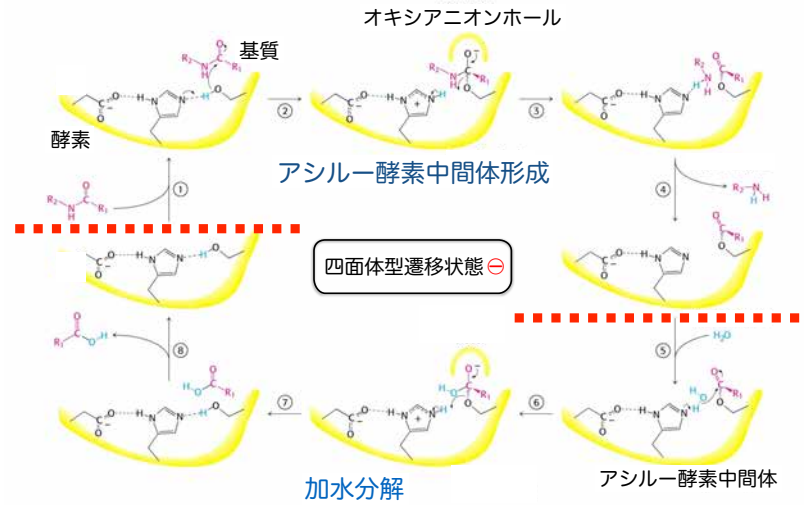


Fig. 11-5 (Stryer Fig 9.8)

6

セリンプロテアーゼの構造

キモトリプシンを中心に

7

キモトリプシンの構造

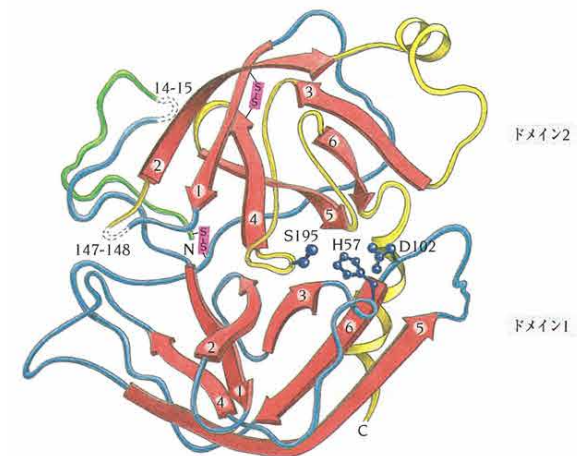


Fig. 11-7

8

2つのドメインのトポロジー

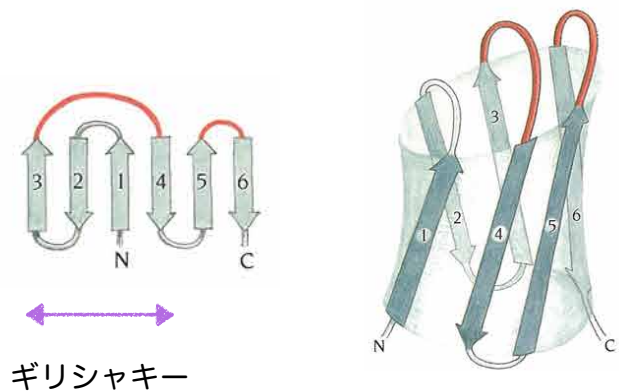
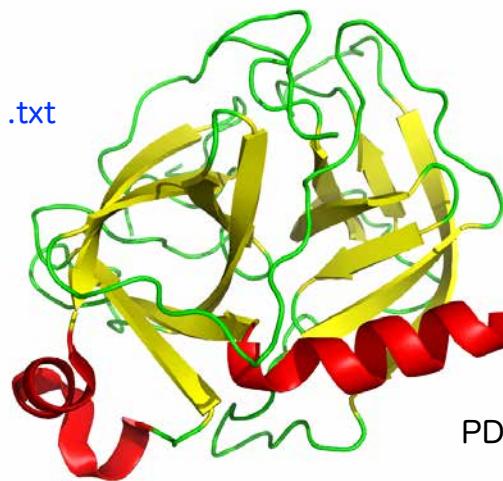


Fig. 11-8

9

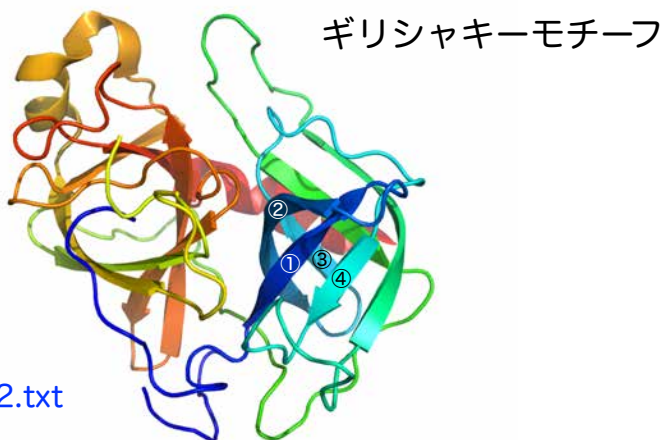
キモトリプシンの全体構造

@2cha-1.txt



10

ドメインのトポロジー



@2cha-2.txt

11

キモトリプシンの 活性部位

12

活性部位はドメイン間にある

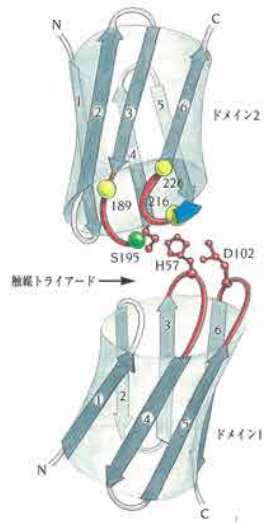
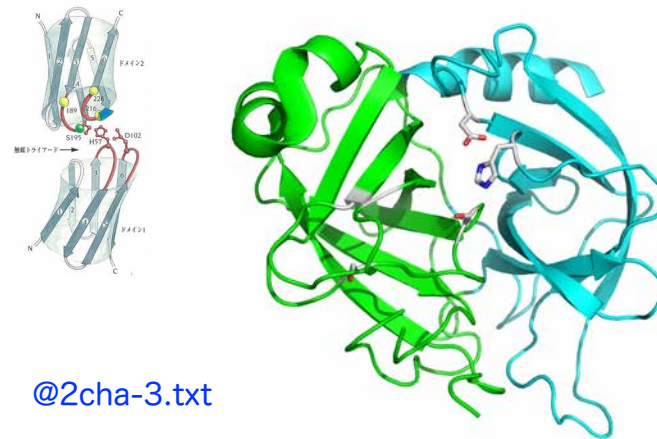


Fig. 11-10

13

活性部位はドメイン間にある



@2cha-3.txt

14

活性部位の4つの特徴

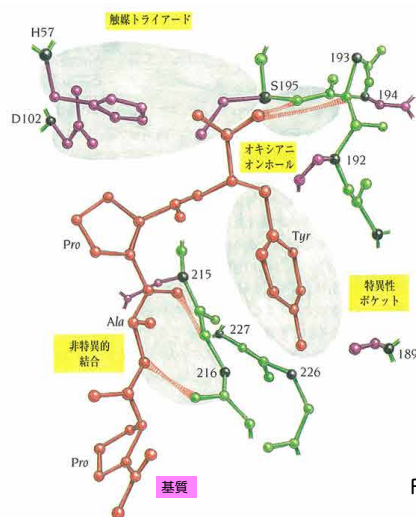
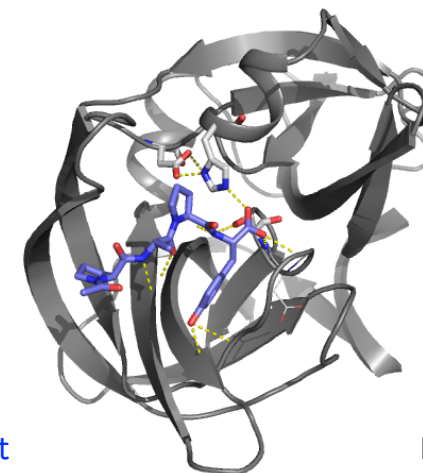


Fig. 11-9

15

阻害剤ACE-PRO-ALA-PRO-TYR結合構造 *Streptomyces griseus* Protease A



@5sga-1.txt

PDBID: 5SGA

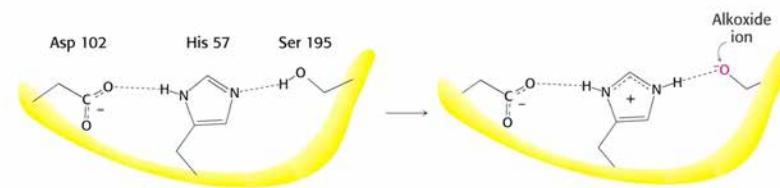
16

触媒トライアド

17

触媒トライアドの意味

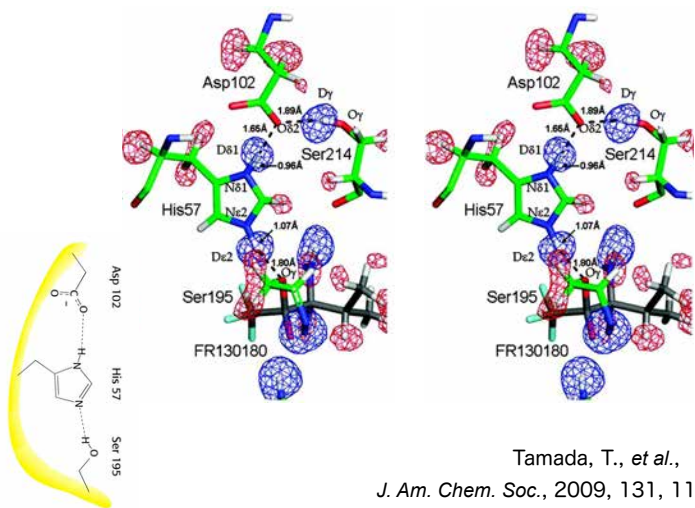
His, Asp の水素結合ネットワークが
Ser の求核性を強力にする



Stryer Fig 9.7

18

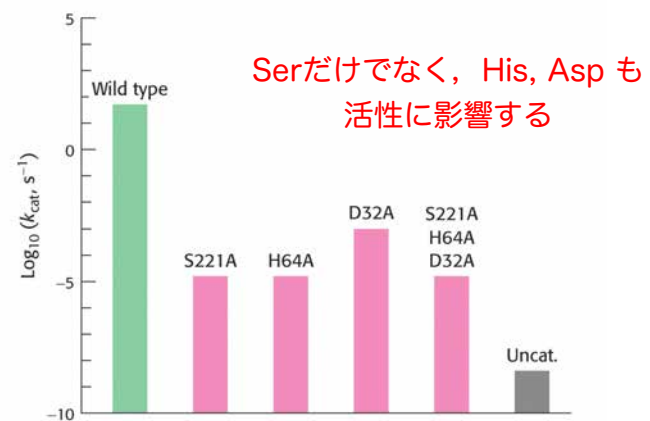
触媒トライアドの実際



Tamada, T., *et al.*,
J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 11033–11040.

19

触媒3残基と活性



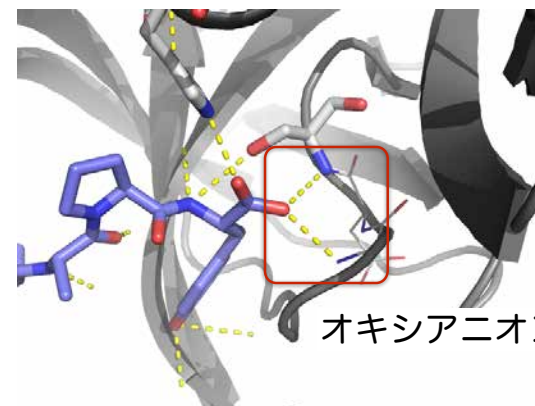
Stryer Fig 9.15

20

オキシアニオンホール

21

阻害剤ACE-PRO-ALA-PRO-TYR結合構造
Streptomyces griseus Protease A



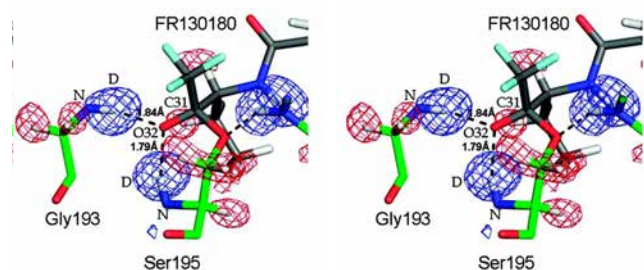
オキシアニオンホール

@5sga-1.txt

PDBID: 5SGA

22

オキシアニオンホールの実際



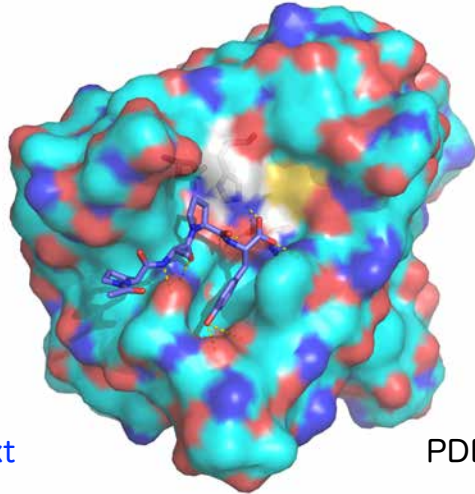
Tamada, T., *et al.*,
J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 11033-11040.

23

特異性ポケット

24

阻害剤ACE-PRO-ALA-PRO-TYR結合構造
Streptomyces griseus Protease A

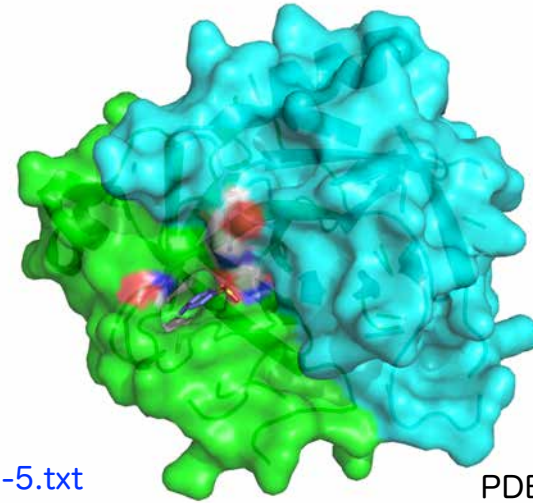


@5sga-2.txt

PDBID: 5SGA

25

キモトリプシンの特異性ポケット



@2cha-5.txt

PDBID: 2CHA

26

特異性ポケットと基質

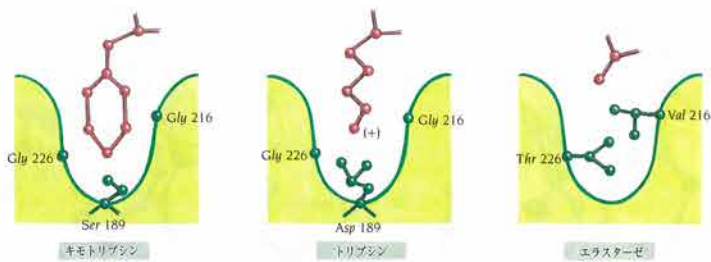
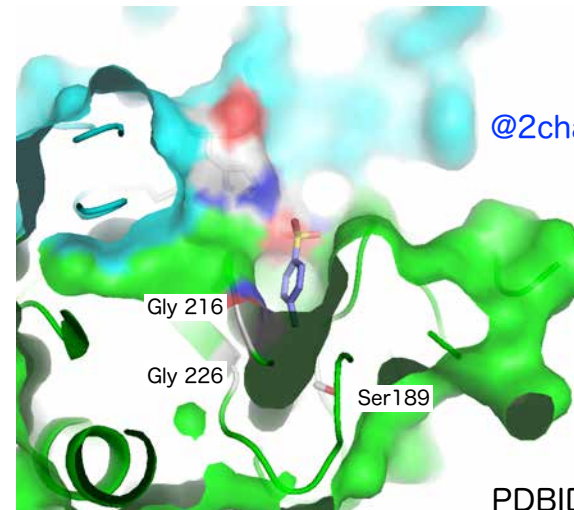


Fig. 11-11

27

キモトリプシンの特異性ポケット

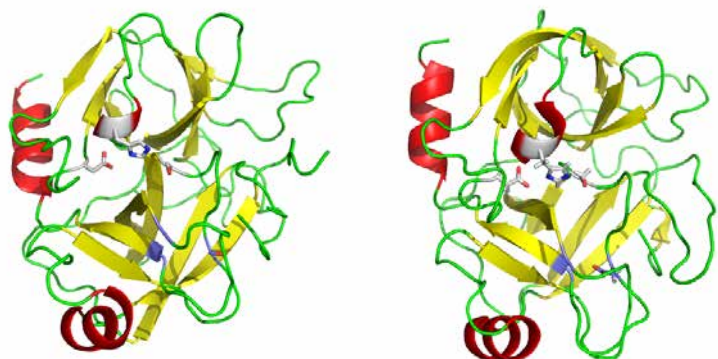


@2cha-6.txt

PDBID: 2CHA

28

キモトリプシン とトリプシン



@2cha-7.txt

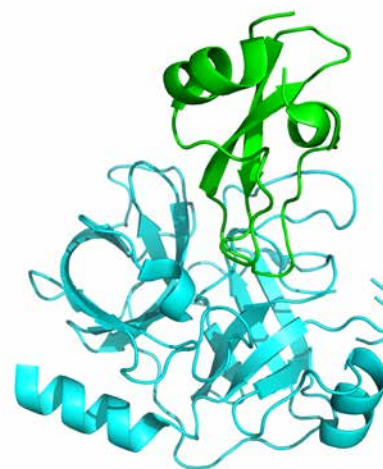
PDBID: 2cha-1 molecule

@1utn.txt

PDBID: 1UTN

29

トリプシンの基質特異ポケット



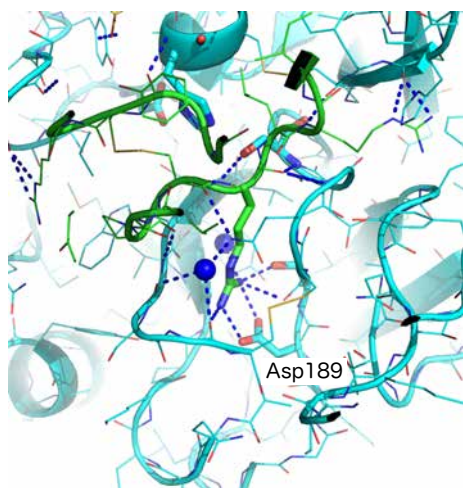
トリプシンインヒビター
+
トリプシン

@1ejm-0.txt

PDBID: 1EJM

30

トリプシンの基質特異ポケット



Asp189

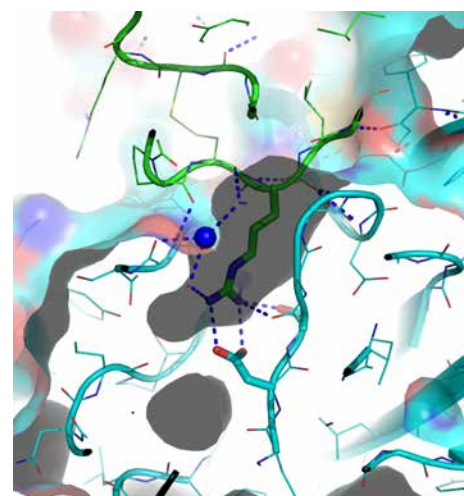
@1ejm-1.txt

PDBID: 1EJM

Fig. 11-12

31

トリプシンの基質特異ポケット



@1ejm-2.txt

PDBID: 1EJM

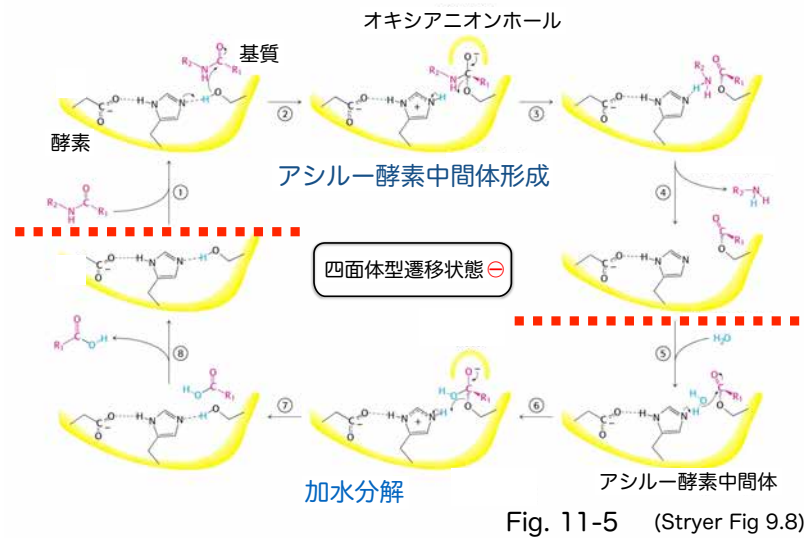
Fig. 11-12

32

アシル・酵素中間体

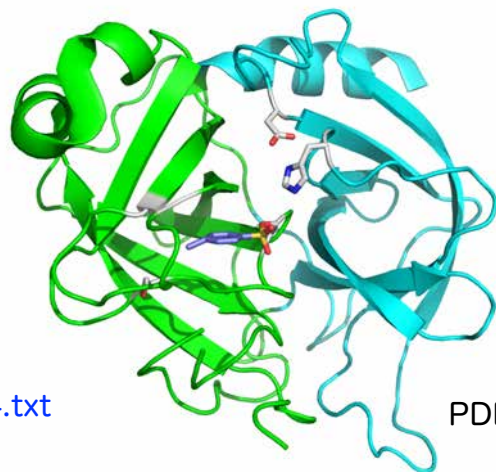
33

セリンプロテアーゼの反応



34

疑似アシル・酵素中間体



@2cha-4.txt

PDBID: 2CHA

35

セリンプロテアーゼの収斂進化

ズブチリシン

36

ズブチリシン

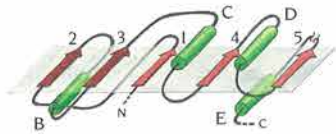


Fig. 11-15

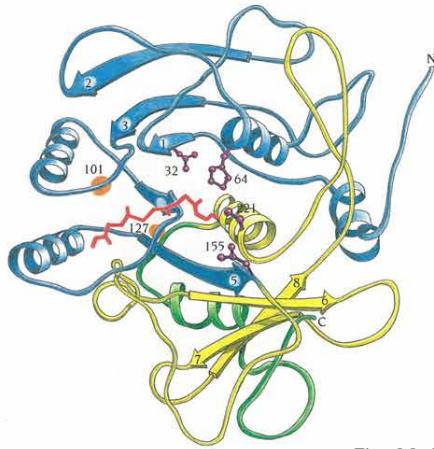


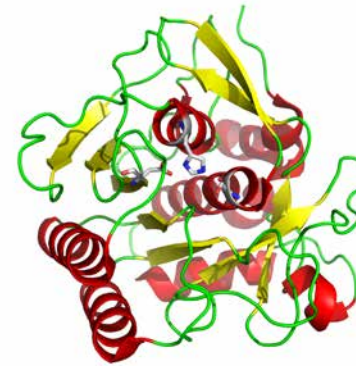
Fig. 11-13

37

収斂進化

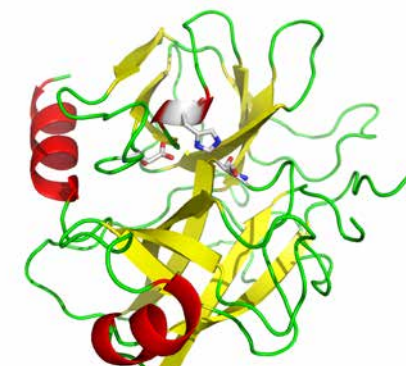
ズブチリシン

キモトリプシン



@1ndq-1.txt

PDBID: 1NDQ

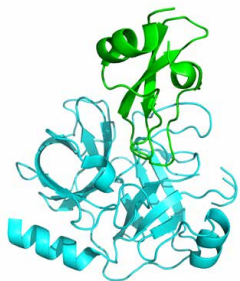


@2cha-7.txt

PDBID: 2CHA

38

課題



PDBID: 1EJM

今日の授業では、トリプシンインヒビターがトリプシンに結合している構造を見た。

では、いったいなぜ、トリプシンインヒビターはトリプシンで切断されて消化されてしまわないのだろうか？

理由を考えてみよ。

39