

# 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

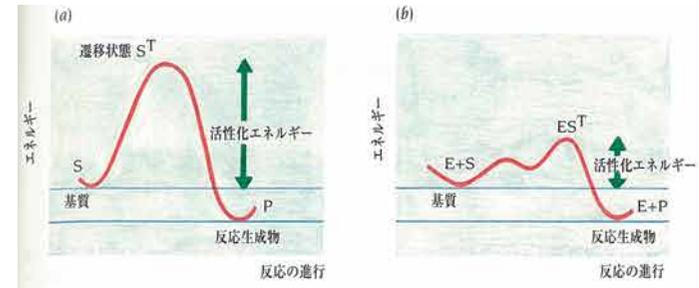


Fig. 11-2

2

# プロテアーゼ

触媒する反応

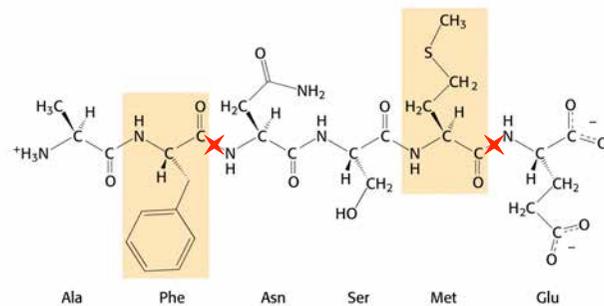


Fig. 11-4 (Stryer Fig 9.1)

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

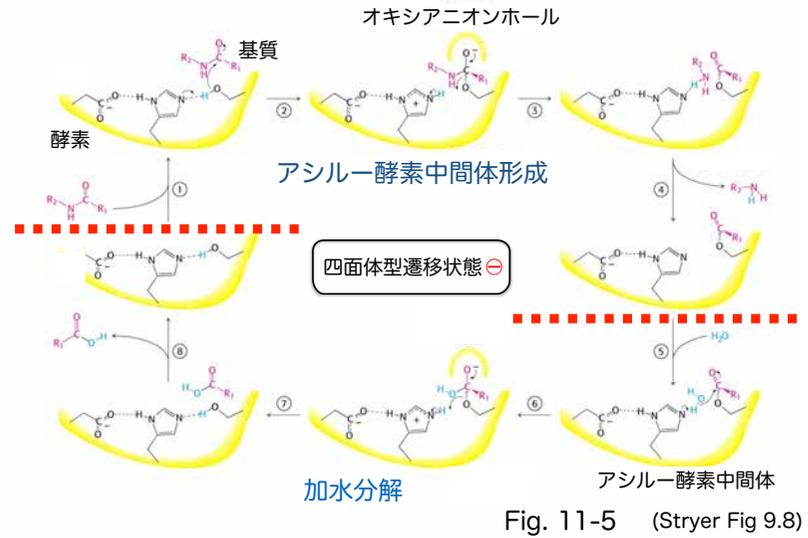
収斂進化の例

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



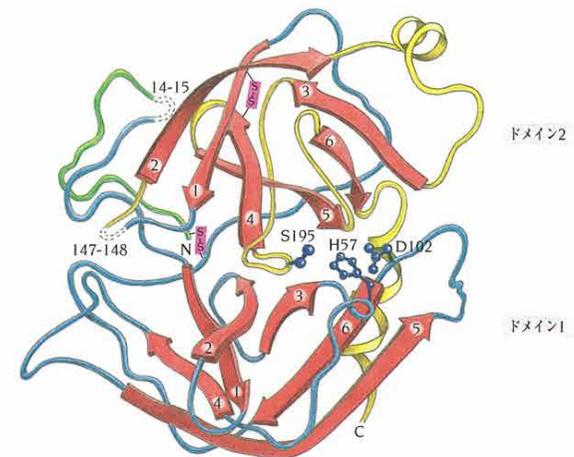
6

# 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



8

## 2つのドメインのトポロジー

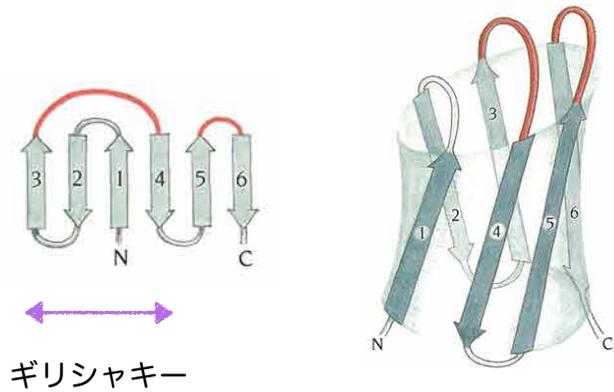
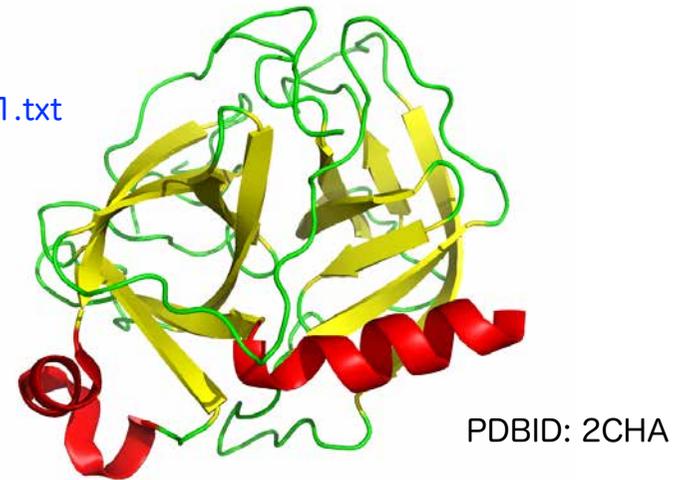


Fig. 11-8

9

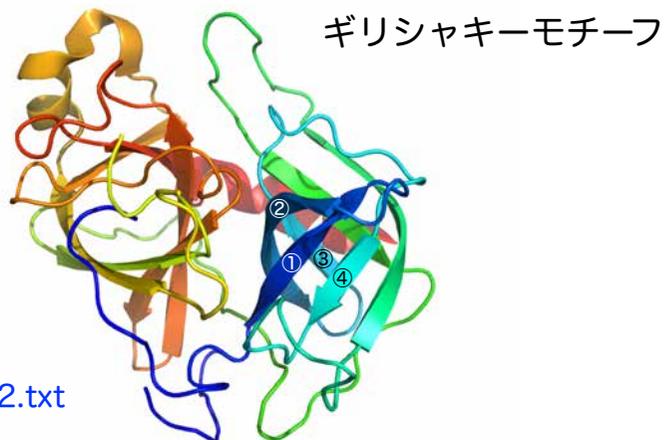
## キモトリプシンの全体構造

@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

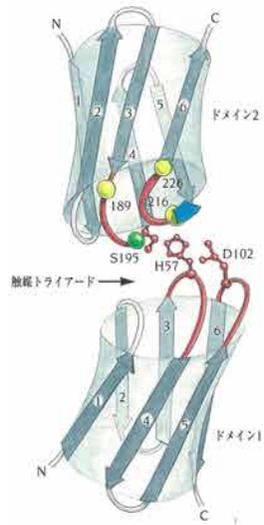
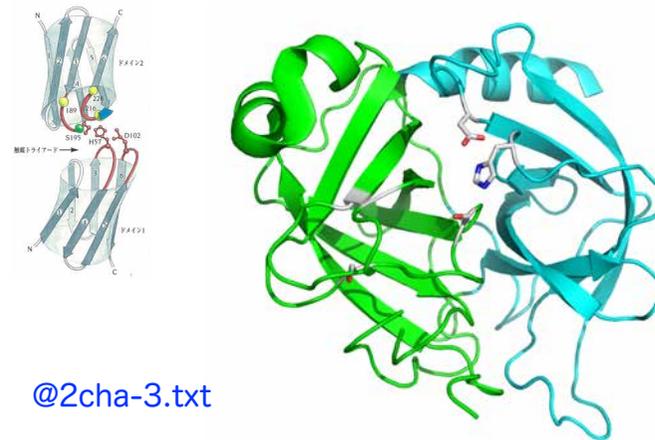


Fig. 11-10

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

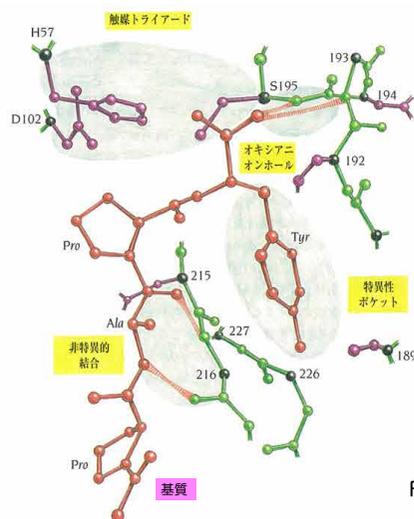
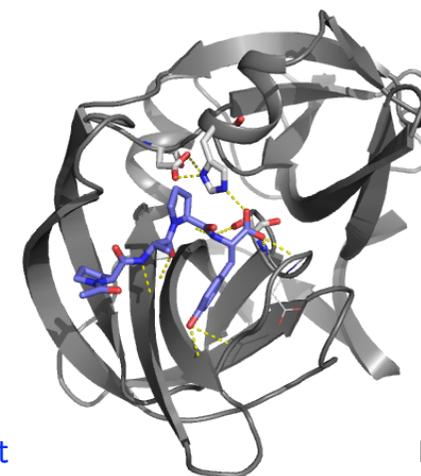


Fig. 11-9

15

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



@5sga-1.txt

PDBID: 5SGA

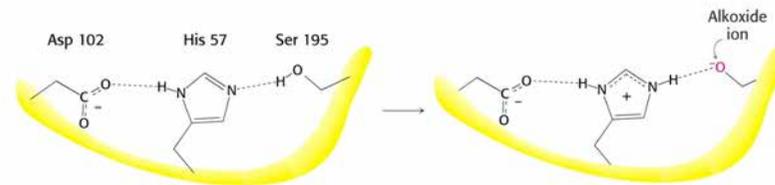
16

# 触媒トライアド

17

## 触媒トライアドの意味

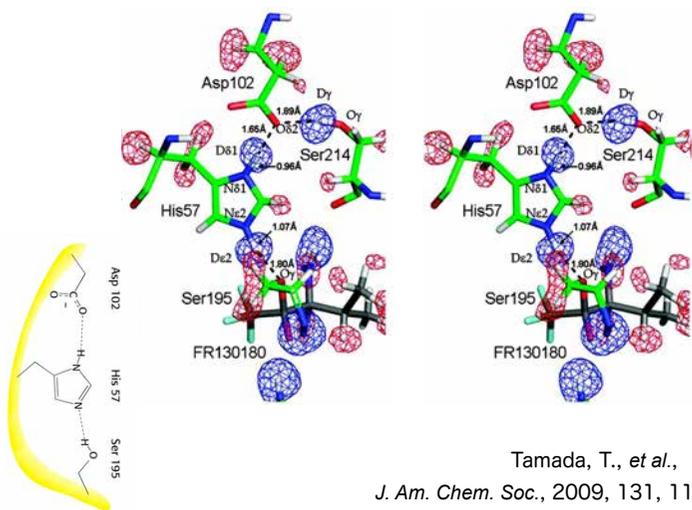
His, Asp の水素結合ネットワークが  
Ser の求核性を強力にする



Stryer Fig 9.7

18

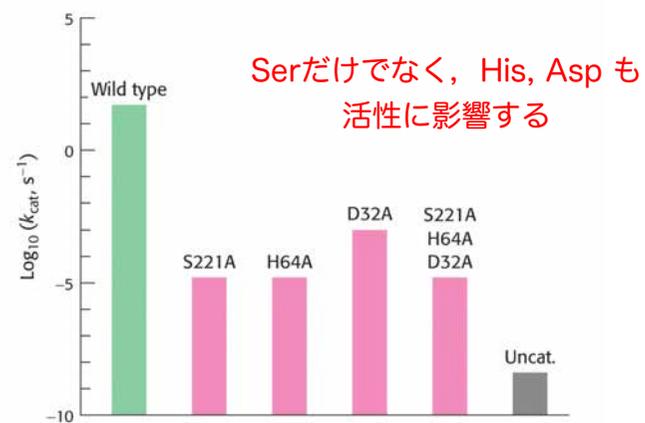
## 触媒トライアドの実際



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

19

## 触媒3残基と活性



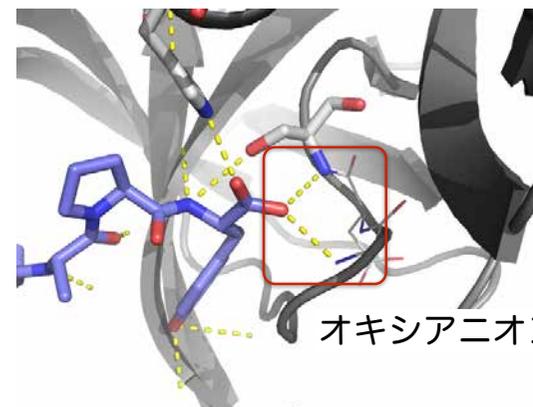
Stryer Fig 9.15

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



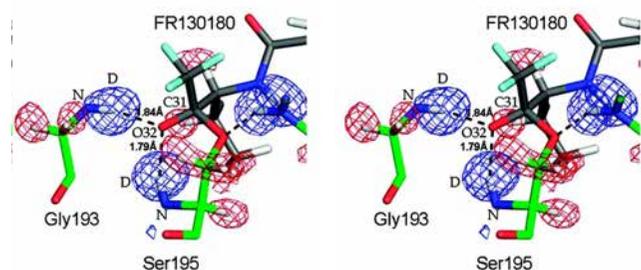
オキシアニオンホール

@5sga-1.txt

PDBID: 5SGA

22

# オキシアニオンホールの実際



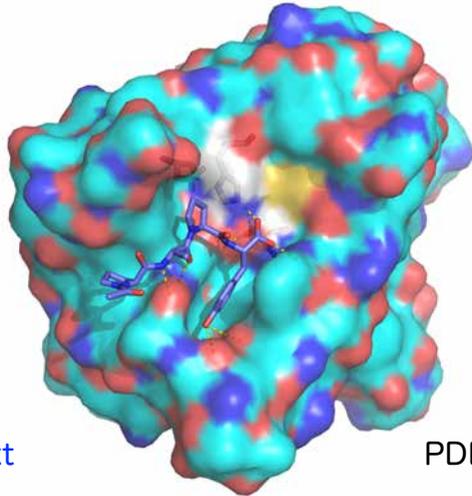
Tamada, T., *et al.*,  
*J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 11033-11040.

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

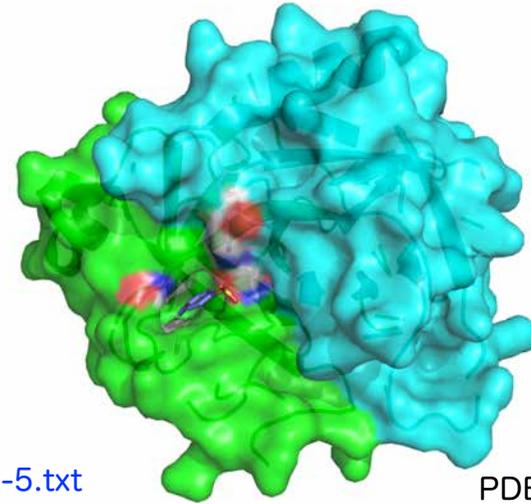


@5sga-2.txt

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

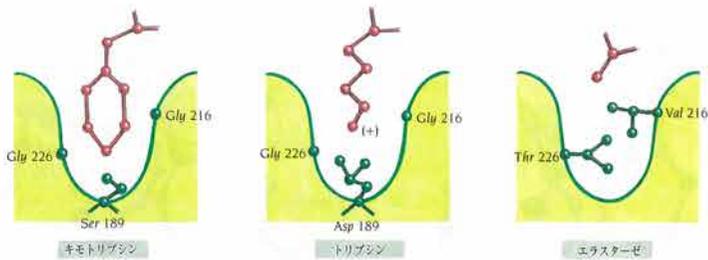
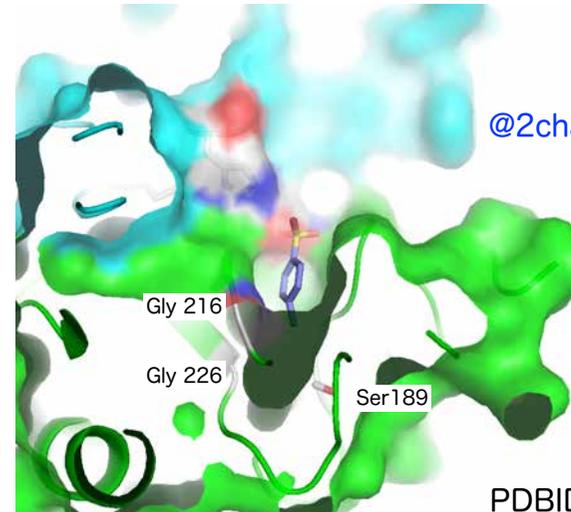


Fig. 11-11

27

キモトリプシンの特異性ポケット

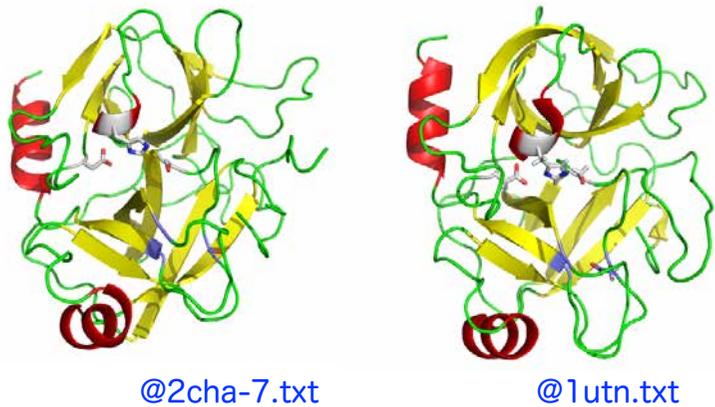


@2cha-6.txt

PDBID: 2CHA

28

## キモトリプシン とトリプシン

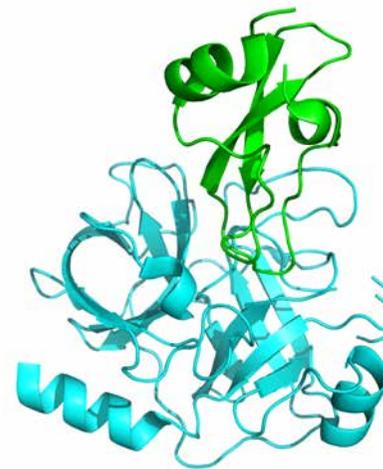


PDBID: 2cha-1 molecule

PDBID: 1UTN

29

## トリプシンの基質特異ポケット



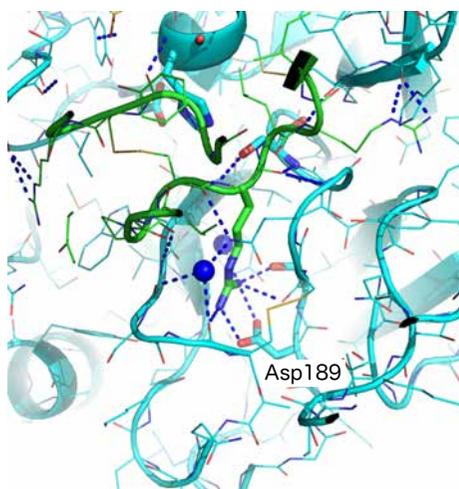
トリプシンインヒビター  
+  
トリプシン

@1ejm-0.txt

PDBID: 1EJM

30

## トリプシンの基質特異ポケット



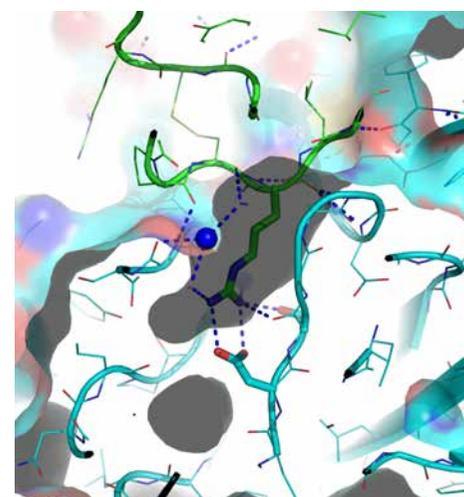
@1ejm-1.txt

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

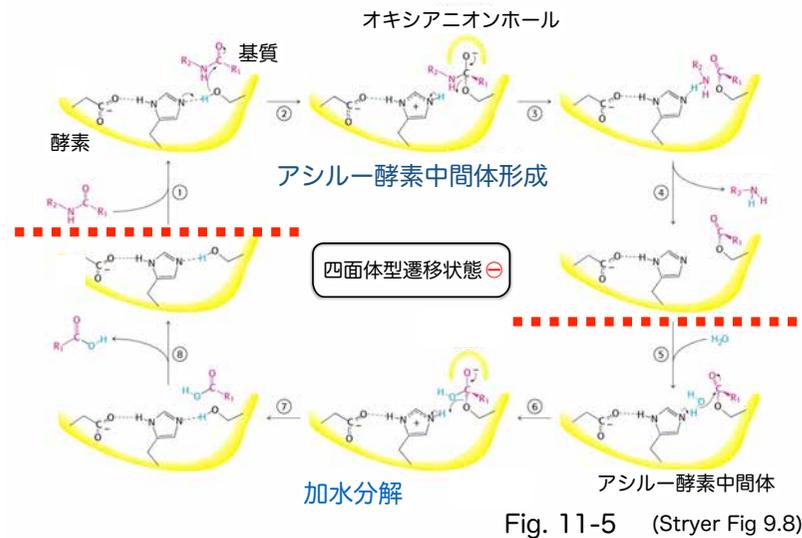
Fig. 11-12

32

# アシル・酵素中間体

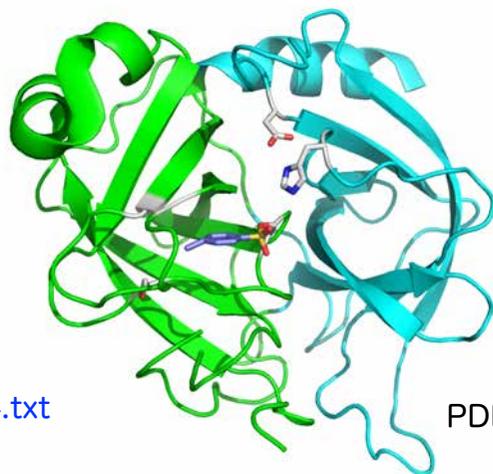
33

# 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

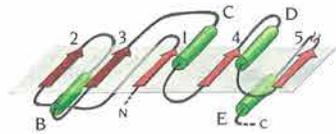


Fig. 11-15

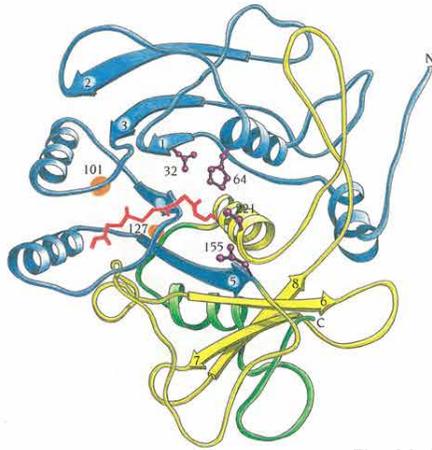


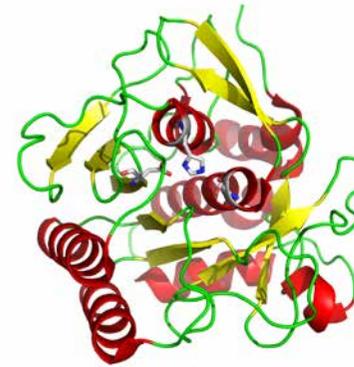
Fig. 11-13

37

## 収斂進化

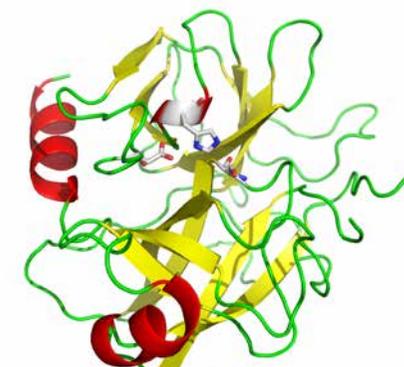
ズブチリシン

キモトリプシン



@1ndq-1.txt

PDBID: 1NDQ

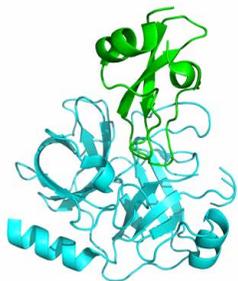


@2cha-7.txt

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