



蛋白質の1次構造、2次構造、3次構造、4次構造

分子シャペロンとシャペロニン

<https://l-hospitalier.github.io>

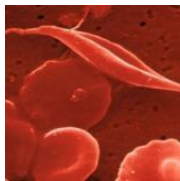
2020.1



20世紀最高の化学者ライナス・カール・ポーリング博士。ノーベル賞を2度受賞。

感染対策の基礎知識

#223

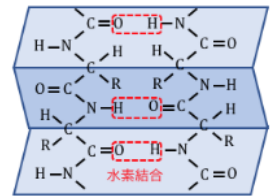
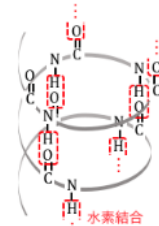


鎌状赤血球 sickle cell

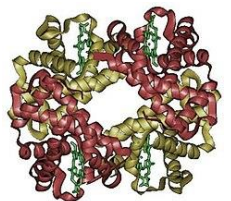
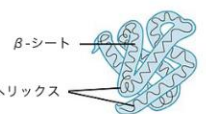
【熱ショック蛋白=分子シャペロン】全ての生物に共通の蛋白で細胞を急激に正常より5~10℃高温にすると合成が誘導される。熱以外にも放射線、化学物質、重金属、異常な折りたたみ蛋白などでも誘導され**ストレス蛋白**と呼ばれる。分子量が90, 70, 60, 40 kDa (キロ・ダルトン) のものが知られ **Heat Shock Protein** のアクリムで HSP90 などと称する。低分子のものは HSP10 があり、これは大腸菌の GroES、ヒトの HSP1 (シャペロニン 10) と相同^{*1}。これらの HSP は立体構造が完成していない蛋白に結合し、**分子間の会合(結合、凝集)を防ぎ**、正常の折りたたみが完成するのを援助するので、若い女性が社交界にデビューするときの介添え婦人に例えて**シャペロン**と呼ぶ。本来蛋白質の中心部にあって外部に接触しない疎水性側鎖が他の疎水性側鎖と会合し凝集する(水に浮かべたサラダ油が水から分離凝集するのと同じ)のを防ぐ事。この種の凝集体は細胞毒性を持つ^{*2}可能性があるが、シャペロンはこうした凝集体をばらばらにする機能をもつ。HSP は平時の細胞にもあるが、HSP を蓄積している細胞は高温に強い。HSP のもう一つの機能は変性した蛋白の認識と分解で、やはり熱ショック蛋白の**ユビキチン・プロテアソーム系**の蛋白分解が重要。【分子シャペロン molecular chaperone】HSP はストレス蛋白だが通常の細胞に必須の機構で、分子シャペロンは蛋白の短い領域に結合しほどけた蛋白や一部が巻き戻った蛋白を安定化、凝集と分解を防ぐ。シャペロニンは円筒状の巨大分子集合体で内部に構成中の蛋白を収容して正常なフォールディングを助ける。【シャペロニン^{*3} chaperonin】は HSP60 あるいは(細菌では) GroEL とよばれ、パートナーの GroES (シャペロン 10) とコンビになり7量体からなるリングが2つ重なったもの。右図のような構造で真核細胞ではミトコンドリアに存在、ATPase 活性を持ち高次構造を形成(折りたたみ)中の蛋白を空洞内に収容し中間体の凝集を防ぎ正しい高次構造の蛋白を形成。【蛋白質の高次構造】蛋白は DNA→mRNA→リボソームで合成されアミノ酸の1次配列(1次構造)がほぼ高次構造(立体配置)を決定する。蛋白の1構造の変異による疾病の例は(日本にはない)鎌状赤血球症(sickle cell anemia)で正常ではグルタミン酸が存在する箇所のアミノ酸が非極性のバリンに変異しただけでヘモグロビン分子の高次構造が大きく変化し、正常では円盤状の赤血球を鎌状の細胞に変化させ、(酸素運搬能低下より)細い血管を閉塞し疼痛や循環不全を起こし生命を危険にさらす。蛋白がその機能を果たすのは高次構造による触媒(酵素)作用が多い。2次構造はポリペプチド鎖の隣同士のアミノ酸間の水素結合が最多になるような分子の形と考えられ、2種類のコンフォメーションが提唱された。①は図左側のαヘリックス^{*4}と呼ばれる円筒状の螺旋構造で、側鎖が外側に並ぶ構造。②は右側のβシートと呼ばれるもので伸びきった形で安定する(右図)。他にアミノ酸4残基ごとに折り返しのあるβターン構造もある(稀にアミノ酸3残基ごとのγターンも)。3次構造は右図のようにαヘリックスとβシートの混在からなるポリペプチド鎖**全体**の折りたたみの結果の蛋白。水素結合で安定化している2次構造と違い極性側鎖間の疎水性相互作用とアミノ基、カルボキシル基間の水素結合の両方の力で安定化される。この相互作用は弱いので蛋白質の3次構造は常に揺らいでいる。こうした構造上の不安定性に起因する多様性が蛋白の多様な機能や制御を可能にしていると思われる。4次構造は複数のポリペプチド鎖が非共有結合で会合し、特定の空間配置をとる。各ポリペプチドはサブユニット、会合体をオリゴマーと呼ぶ。J ケンドリューと M ペルーツがヘモグロビンは中心にヘムを持つαユニットとβユニット各2組、ヘム4分子を持つ4量体と解明。

【シャペロニン^{*3} chaperonin】は HSP60 あるいは(細菌では) GroEL とよばれ、パートナーの GroES (シャペロン 10) とコンビになり7量体からなるリングが2つ重なったもの。右図のような構造で真核細胞ではミトコンドリアに存在、ATPase 活性を持ち高次構造を形成(折りたたみ)中の蛋白を空洞内に収容し中間体の凝集を防ぎ正しい高次構造の蛋白を形成。

【蛋白質の高次構造】蛋白は DNA→mRNA→リボソームで合成されアミノ酸の1次配列(1次構造)がほぼ高次構造(立体配置)を決定する。蛋白の1構造の変異による疾病の例は(日本にはない)鎌状赤血球症(sickle cell anemia)で正常ではグルタミン酸が存在する箇所のアミノ酸が非極性のバリンに変異しただけでヘモグロビン分子の高次構造が大きく変化し、正常では円盤状の赤血球を鎌状の細胞に変化させ、(酸素運搬能低下より)細い血管を閉塞し疼痛や循環不全を起こし生命を危険にさらす。蛋白がその機能を果たすのは高次構造による触媒(酵素)作用が多い。2次構造はポリペプチド鎖の隣同士のアミノ酸間の水素結合が最多になるような分子の形と考えられ、2種類のコンフォメーションが提唱された。①は図左側のαヘリックス^{*4}と呼ばれる円筒状の螺旋構造で、側鎖が外側に並ぶ構造。②は右側のβシートと呼ばれるもので伸びきった形で安定する(右図)。他にアミノ酸4残基ごとに折り返しのあるβターン構造もある(稀にアミノ酸3残基ごとのγターンも)。3次構造は右図のようにαヘリックスとβシートの混在からなるポリペプチド鎖**全体**の折りたたみの結果の蛋白。水素結合で安定化している2次構造と違い極性側鎖間の疎水性相互作用とアミノ基、カルボキシル基間の水素結合の両方の力で安定化される。この相互作用は弱いので蛋白質の3次構造は常に揺らいでいる。こうした構造上の不安定性に起因する多様性が蛋白の多様な機能や制御を可能にしていると思われる。4次構造は複数のポリペプチド鎖が非共有結合で会合し、特定の空間配置をとる。各ポリペプチドはサブユニット、会合体をオリゴマーと呼ぶ。J ケンドリューと M ペルーツがヘモグロビンは中心にヘムを持つαユニットとβユニット各2組、ヘム4分子を持つ4量体と解明。



2次構造



水素結合で安定化している2次構造と違い極性側鎖間の疎水性相互作用とアミノ基、カルボキシル基間の水素結合の両方の力で安定化される。この相互作用は弱いので蛋白質の3次構造は常に揺らいでいる。こうした構造上の不安定性に起因する多様性が蛋白の多様な機能や制御を可能にしていると思われる。4次構造は複数のポリペプチド鎖が非共有結合で会合し、特定の空間配置をとる。各ポリペプチドはサブユニット、会合体をオリゴマーと呼ぶ。J ケンドリューと M ペルーツがヘモグロビンは中心にヘムを持つαユニットとβユニット各2組、ヘム4分子を持つ4量体と解明。

^{*1} 相同 (homology) とは進化の過程で比較した2つの生物のアイテムが共通の先祖型生物に由来したと認めることができる場合、相同という。機能は必ずしも類似を認めない。哺乳類の前肢と鳥類の羽など。進化的起源が同一とみられないのに機能や構造が似ているもの(鳥の羽とムササビの飛膜)は**相似 (analogy)**。^{*2} シヌクレインやβアミロイドなど ^{*3} J Ellis 1988 年。 ^{*4} 1951 年 ライナス・ポーリング(風邪の時ペプチドを書いた紙を丸めていて思いついた)。