



蛋白の 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>

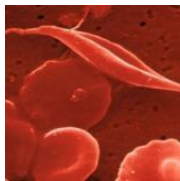
2020.1



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

感染対策の基礎知識

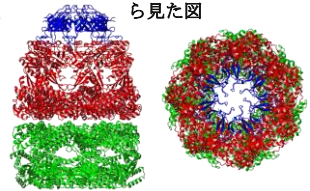
#223



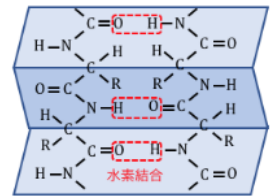
鎌状赤血球
sickle cell

【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平常より 5~10°C 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。この種の凝集体は細胞毒性^{*2}を持つ可能性があるが、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^{*3} chaperonin】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 (シャペロニン 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 次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、(酸素運搬能の低下ではなく)正常では円盤状の赤血球を鎌状の細胞に変化させて細い血管を閉塞、疼痛や循環不全を起こし生命を危険にさらす。蛋白の機能は高次構造による触媒(酵素)作用が重要。**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? **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の 4 次構造は中心にヘムを持つ **αユニット**と **βユニット**が各 2 組のヘム 4 分子を持つ 4 量体と解明。

シャペロニン
GroE は 21 分子の蛋白からなり 14 分子の GroEL (赤、緑)と 7 分子の GroES が会合して「籠」が形成される。右は GroE を上から見た図

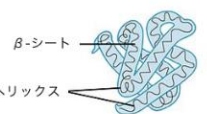


αヘリックス



2 次構造

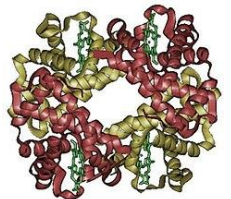
βシート



3 次構造



4 次構造



ヘモグロビン

^{*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} ライナス・ポーリング 1951 年(風邪の時ペプチドを書いた紙を丸めていて思いついた)。