



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



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2回。

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

2020.1

【**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℃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る**ストレス蛋白**。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**のアクロニムで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

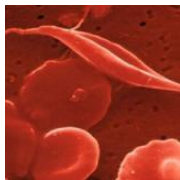
正しい高次構造の蛋白を形成。【**蛋白質の高次構造**】蛋白はDNA→mRNA→リボゾームで合成されアミノ酸の1次配列(1次構造)がほぼ高次構造(立体配置)を決定する。蛋白の1次構造の変異による疾病の例は(日本にはない)鎌状赤血球症(sickle cell anemia)で正常ではグルタミン酸が存在する箇所のアミノ酸が非極性のバリンに変異しただけでヘモグロビン分子の高次構造が大きく変化し、正常では円盤状の赤血球を鎌状の細胞に変化させて細い血管を閉塞、疼痛や循環不全を起こし(酸素運搬能の低下ではなく)生命を危険にさらす。蛋白の機能は高次構造による触媒(酵素)作用が重要。2

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は上図左側の**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。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考えられている。**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量体と解明した。

^{*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)。

感染対策の基礎知識

#223



鎌状赤血球
sickle cell

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(紫)が会合して「籠」が形成される。右はGroEを上から見た図

