

タンパク質の翻訳後修飾 (SBO35)

転写、翻訳しただけでは、タンパク質は完成していない。

その後、タンパク質が完成して機能するまでに何が行われるか？

ジスルフィド結合を形成する

立体構造 (二次構造、三次構造) の形成

種々アミノ酸側鎖に対する化学修飾 (糖鎖付加、アセチル化、リン酸化、脂質付加)

ペプチドの部分的切除

複合体形成 (四次構造)

膜への結合

細胞外への分泌、あるいは特定の細胞内小器官への運搬

これらさまざまな過程を経て、タンパク質が機能できるようになる。

これらの過程のうち、タンパク質の化学構造を変化させる反応を、**翻訳後修飾**とよぶ。

タンパク質立体構造の構築

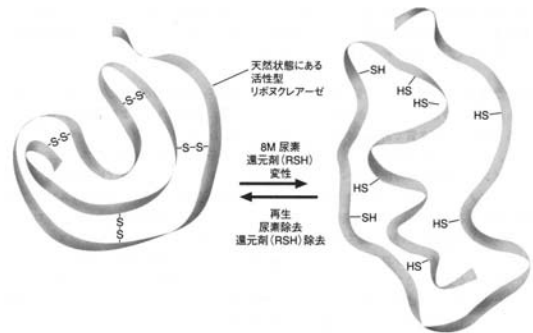
タンパク質のジスルフィド結合 (SS 結合) の Cys 残基の組合せは、自然に決っている場合もあるが、一旦別の組合せで結合して変性したタンパクを、戻すのは大変。

・シャペロン (chaperon) ---- タンパク質が本来の折りたたみ構造・立体構造を維持するように保護する役目のタンパク質

たとえば熱刺激があったとき → タンパク質が熱変性する → シャペロンが作られる → タンパク質の構造維持能力を高め、細胞が死なないようにする

特別な刺激の無いときでも、常には働いているシャペロンもある。

・ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) ---- 誤った SS 結合を切断し、繋ぎ換える酵素



細胞内タンパク質分解機構-----プロテアソーム (p.140)

誤った折りたたみ構造のタンパク質を選択的に分解するしくみ。(不良品の除去)

- ① 構造異常のタンパク質をユビキチン化。ユビキチンは、アミノ酸 76 個からなるタンパク質。分解すべきタンパク質のリシン残基のアミノ基に結合する。
- ② ポリユビキチン化されたタンパク質は、プロテアソームによって分解される。プロテアソームは、ATP 依存的にタンパク質分解する酵素複合体。

タンパク質の翻訳後修飾

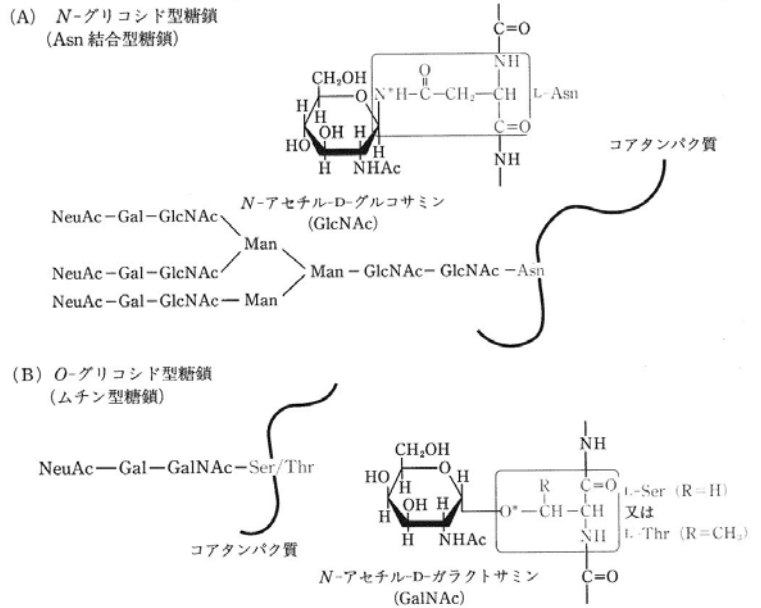
・糖鎖付加 (p.138)

N-糖鎖 ----- Asn 残基のアミド末端の N 原子に糖が結合

O-糖鎖 ----- Ser 残基、Thr 残基の水酸基の O 原子に糖が結合

分泌タンパク質、細胞表面の膜タンパク質のほとんどに糖鎖が付加されている。

(細胞内のタンパク質には糖鎖の付加は稀である)



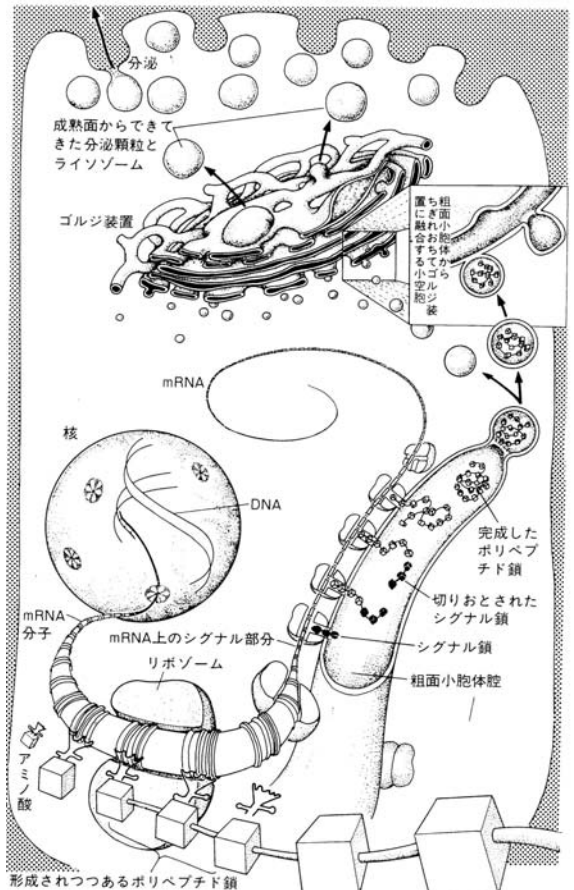
糖タンパク質の代表的な糖鎖構造と糖鎖のタンパク質への結合部分の構造

・糖鎖付加とタンパク質の輸送

糖鎖付加はゴルジ体で行われる。これは、分泌タンパク質が細胞内輸送される一連の流れの一段階である。

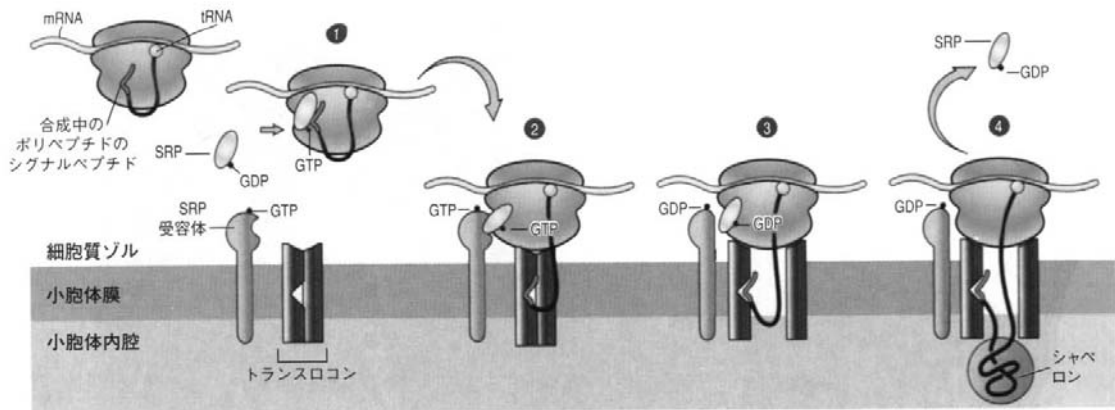
- ① 粗面小胞体でタンパク合成
- ② 合成されつつあるタンパク質が小胞体内腔に入りながら、タンパク合成が進む
- ③ 合成されたタンパク質は小胞体膜の一部に包まれ、小胞として小胞体から離れる
- ④ 小胞がゴルジ体に融合し、中身のタンパク質がゴルジ体内腔に入る
- ⑤ ゴルジ体でタンパク質の糖鎖付加が行われる
- ⑥ 修飾されたタンパク質はゴルジ体膜の一部に包まれ、分泌小胞となる
- ⑦ 分泌小胞は、細胞膜に融合し、エキソサイトーシスが起こる

(タンパク質の糖鎖付加は、一部が小胞体で、行われるが、さらにゴルジ体で進行する。)



細胞外タンパク質の輸送

分泌タンパク質がどのようにして膜を通過するのか？



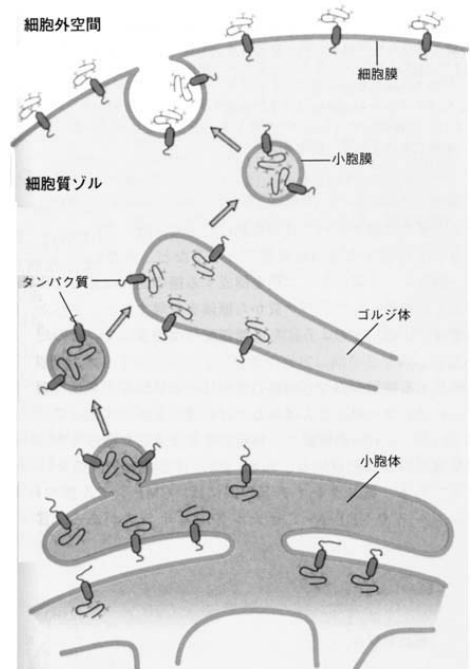
粗面小胞体の膜結合型リボソームでの分泌タンパク質 (またはリボソームの酵素) の合成のモデル。ポリペプチドの合成は遊離型リボソームで始まる。シグナル配列 (赤で示す) がリボソームから現れると SRP に結合し (段階1)、この結合により、翻訳は粗面小胞体の膜に附着するまで休止する。小胞体膜へのリボソームの結合 (段階2) は SRP 受容体およびタンパク質主体のチャンネル、つまりトランスロコンに仲介される。これに続く段階では、シグナルペプチド (曲がって描かれている) がトランスロコンの構成分子に結合すると、チャンネルが小胞体内腔へと開き (段階3)、SRP が SRP 受容体から離れる。そして残りのポリペプチドがチャンネルを通して中へ移動する (段階4)。こうした段階での GTP の結合と加水分解の役割は本文参照。合成中のポリペプチドが小胞体の内腔に移動してからシグナルペプチドはある種の膜タンパク質 (シグナルペプチダーゼ) により切除される。

分泌タンパク質・細胞表面のタンパク質の N 末には、シグナル配列と呼ばれる特定の amino 酸配列が組み込まれている。

シグナル配列は小胞体膜を通過した後、シグナルペプチダーゼにより切断される。

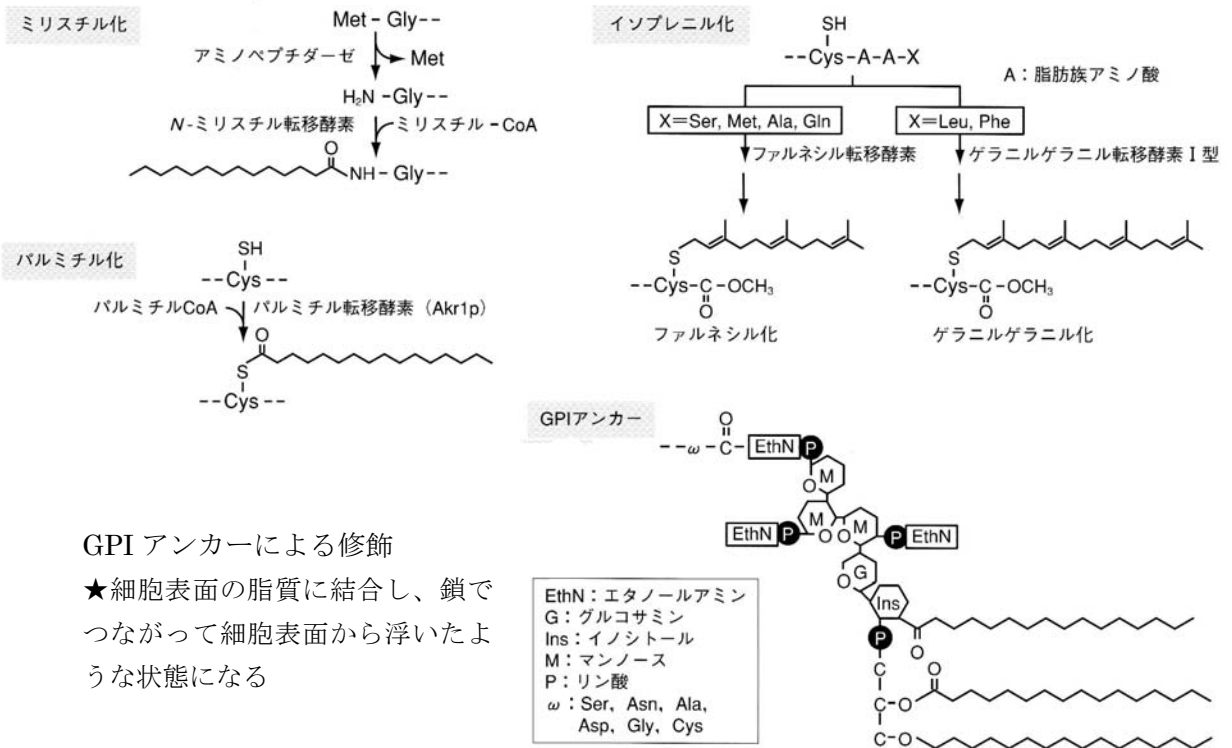
(p.170 の囲みコラム参照)

粗面小胞体で小胞体内腔に入ったタンパク質は、小胞輸送系で移動している間も管腔側に存在し、分泌小胞が細胞膜に融合したときには、そのまま細胞外側に位置することになる。



タンパク質の脂質による修飾と膜への移行

★ 脂質部分が修飾されることによって、そのタンパク質は細胞膜の内側に結合する



GPI アンカーによる修飾

★細胞表面の脂質に結合し、鎖でつながって細胞表面から浮いたような状態になる

練習問題 次の文の正誤を判定し、誤りがあれば適当な語に直しなさい。

1. タンパク質は翻訳により完成し、その後で変化を受けることは無い。
2. タンパク分子内のジスルフィド結合の位置は、概ね一次構造で決まっているが、ある割合で誤った位置で生じた結合はジスルフィドイソメラーゼが直している。
3. シャペロンは折りたたみ異常が起きたタンパク質を分解する。
4. アスパラギンの側鎖に結合する糖鎖を N-糖鎖と呼ぶ。
5. タンパク質の糖鎖修飾は、リソソーム内で行われる。
6. 三量体 G タンパク質は、脂質による修飾を受けている。
7. PKA は、cAMP のリン酸を基質タンパク質に転移する。
8. ヒストンがアセチル化されると、遺伝子の発現が抑制される。
9. 構造異常タンパク質は、ユビキチンによる修飾の後、プロテアソームの作用で分解される。
10. GPI アンカータンパク質は細胞の表面に露出している。
11. 細胞外に分泌されるタンパク質は、細胞質のリボソーム (ポリソーム) で合成される。
12. 小胞体に存在するタンパク質は、N 末端側にシグナル配列を有している。

正解: 1.× 2.○ 3.×(本来の立体構造を維持) 4.○ 5.×(ゴルジ体) 6.○
 7.×(ATP) 8.×(促進) 9.○ 10.○ 11.×(粗面小胞体) 12.○