

第10章 タンパク質のはたらき

これまでの学習で遺伝子はポリペプチド鎖をコードしていることがわかった。タンパク質の構造については第2章で大まかなことを述べたが、ポリペプチド鎖の構造と機能の関係、ポリペプチド鎖とタンパク質の関係を、具体的な例をあげて述べていこう。

生物学をあまり知らない人でも、ヘモグロビンという名前を聞いたことがあるだろう。赤血球中にある酸素を運搬するタンパク質である。血液を取ってきて赤血球を集めると、ほぼ純粋な形でヘモグロビンを集めることができるので、ヘモグロビンの研究は早くから盛んにおこなわれた。

まずは馴染み深いヘモグロビンを例にしてタンパク質の形とはたらきについて調べてみよう。

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/B/Blood.html> (血液全体像)

1. ヘモグロビンのかたち

1) タンパク質の一次構造

第2章で述べたように、タンパク質はアミノ酸が直線状にペプチド結合によって連結したものである。タンパク質の構造を考える上でまず一番初めに必要なことは、そのタンパク質のアミノ酸配列がどうなっているかという点である。多くの研究者の努力により、タンパク質のアミノ酸の配列が決定され、それがデータベースとして公開されている。

ヘモグロビンは、 α グロビンと β グロビンというポリペプチドからできている。まずこれらのポリペプチドの一次構造を、下のデータベースから拾ってみよう。Search 欄に検索する語として **globin** と入力して、Go ボタンを押すと、データベースからたくさんのデータが検索されて表示される。

<http://kr.expasy.org/sprot/sprot-top.html> (Swiss-Prot Protein knowledgebase)

たくさんあるけれど、下のほうにスクロールして [HBA HUMAN \(P01922\)](#) を見つけ出そ

う。これがヒトの α グロビンのデータである。 *Homo sapiens* (Human), *Pan troglodytes* (Chimpanzee), *Pan paniscus* (Pygmy chimpanzee) (Bonobo) と学名が書いてあるので、ヒトとチンパンジーの α グロビンの一次構造は同じであることがわかる。

下線が引かれた **HBA HUMAN** をマウスで指すと人の指形に変わるのでクリックすると、データが表示される。多くの研究結果をまとめたものである証拠に、たくさんの **References** が並んでいるのでそれを眺めつつ下にスクロールしていくと、一番下に **Sequence information** 欄がある。ここに、このポリペプチドはアミノ酸 141 からなり分子量が 15,126 であること、それと一次構造がアミノ酸の一字表記で表示される。

一つ上の **Features** という欄には、どのような **Variants** があるかということと、何番目のアミノ酸から何番目のアミノ酸で **Helix** がつくられるかという表示がある。**Helix** の数字表示部をクリックすると、該当する部分が赤色に反転されて表示され、アミノ酸の 3 文字表記も表示させることができる。

同じようにして、さらに下にある **HBB HUMAN (P02023)** を見つけて、 β グロビンのアミノ酸配列を調べることができる。

たくさん並んでいる他のデータは異なる動物で調べられたグロビンの一次構造である。学名（英名）が書かれているので、動物種を特定することができる。

こうして調べたヒト α グロビンと β グロビンの一次構造を下に記す。

α globin

1	11	21	31	41	51	
1	VLSPADKTNV	KAAGWKVGAH	AGEYGAEALE	RMFLSFPTTK	TYFPDFDL	SH GSAQVKGHGK 60
61	KVADALTNAV	AHVDDMPNAL	SALSDLHAHK	LRVDPVNF	KL LSHCLLVTLA	AHLPAEFTPA 120
121	VHASLDKFLA	SVSTVLTSKY	R			

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Val	Leu	Ser	Pro	Ala	Asp	Lys	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Ala	Trp	Gly	15
16	Lys	Val	Gly	Ala	His	Ala	Gly	Glu	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	30
31	Arg	Met	Phe	Leu	Ser	Phe	Pro	Thr	Thr	Lys	Thr	Tyr	Phe	Pro	His	45
46	Phe	Asp	Leu	Ser	His	Gly	Ser	Ala	Gln	Val	Lys	Gly	His	Gly	Lys	60
61	Lys	Val	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Asn	Ala	Val	Ala	His	Val	Asp	Asp	75
76	Met	Pro	Asn	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu	Ser	Asp	Leu	His	Ala	His	Lys	90
91	Leu	Arg	Val	Asp	Pro	Val	Asn	Phe	Lys	Leu	Leu	Ser	His	Cys	Leu	105
106	Leu	Val	Thr	Leu	Ala	Ala	His	Leu	Pro	Ala	Glu	Phe	Thr	Pro	Ala	120
121	Val	His	Ala	Ser	Leu	Asp	Lys	Phe	Leu	Ala	Ser	Val	Ser	Thr	Val	135
136	Leu	Thr	Ser	Lys	Tyr	Arg										

四角で囲ったヒスチジンは後で述べるヘムを支えるアミノ酸である。赤と緑のアミノ酸はヘリックスをつくるアミノ酸配列の部分である。全部で 10 個ある。

β globin

```

      1      11      21      31      41      51
1 VHLTPEEKSA VTALWGKVNV DEVGGEALGR LLVYYPWTQR FFESFGDLST PDAVMGNPKV 60
61 KAHGKKVLGA FSDGLAHLDN LKGTfATLSE LHCdKLHVDp ENFRLLGNVL VCVLAHHFGK 120
121 EFTPPVQAAY QKVVAGVANA LAHKYH

```

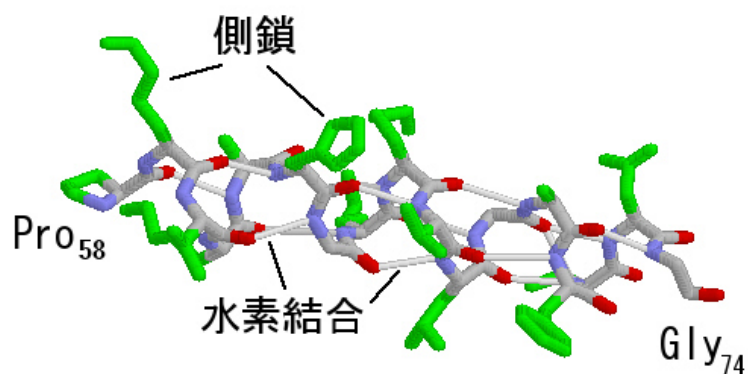
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Trp	15
16	Gly	Lys	Val	Asn	Val	Asp	Glu	Val	Gly	Gly	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	30
31	Leu	Leu	Val	Val	Tyr	Pro	Trp	Thr	Gln	Arg	Phe	Phe	Glu	Ser	Phe	45
46	Gly	Asp	Leu	Ser	Thr	Pro	Asp	Ala	Val	Met	Gly	Asn	Pro	Lys	Val	60
61	Lys	Ala	His	Gly	Lys	Lys	Val	Leu	Gly	Ala	Phe	Ser	Asp	Gly	Leu	75
76	Ala	His	Leu	Asp	Asn	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	90
91	Leu	His	Cys	Asp	Lys	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe	Arg	Leu	105
106	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Val	Cys	Val	Leu	Ala	His	His	Phe	Gly	Lys	120
121	Glu	Phe	Thr	Pro	Pro	Val	Gln	Ala	Ala	Tyr	Gln	Lys	Val	Val	Ala	135
136	Gly	Val	Ala	Asn	Ala	Leu	Ala	His	Lys	Tyr	His					

ベータ鎖の方は、ヘリックス部分は 11 個ある。

2) タンパク質の二次構造

β グロビンの一次構造（アミノ酸配列）のうち、58－74 は次のとおりである。

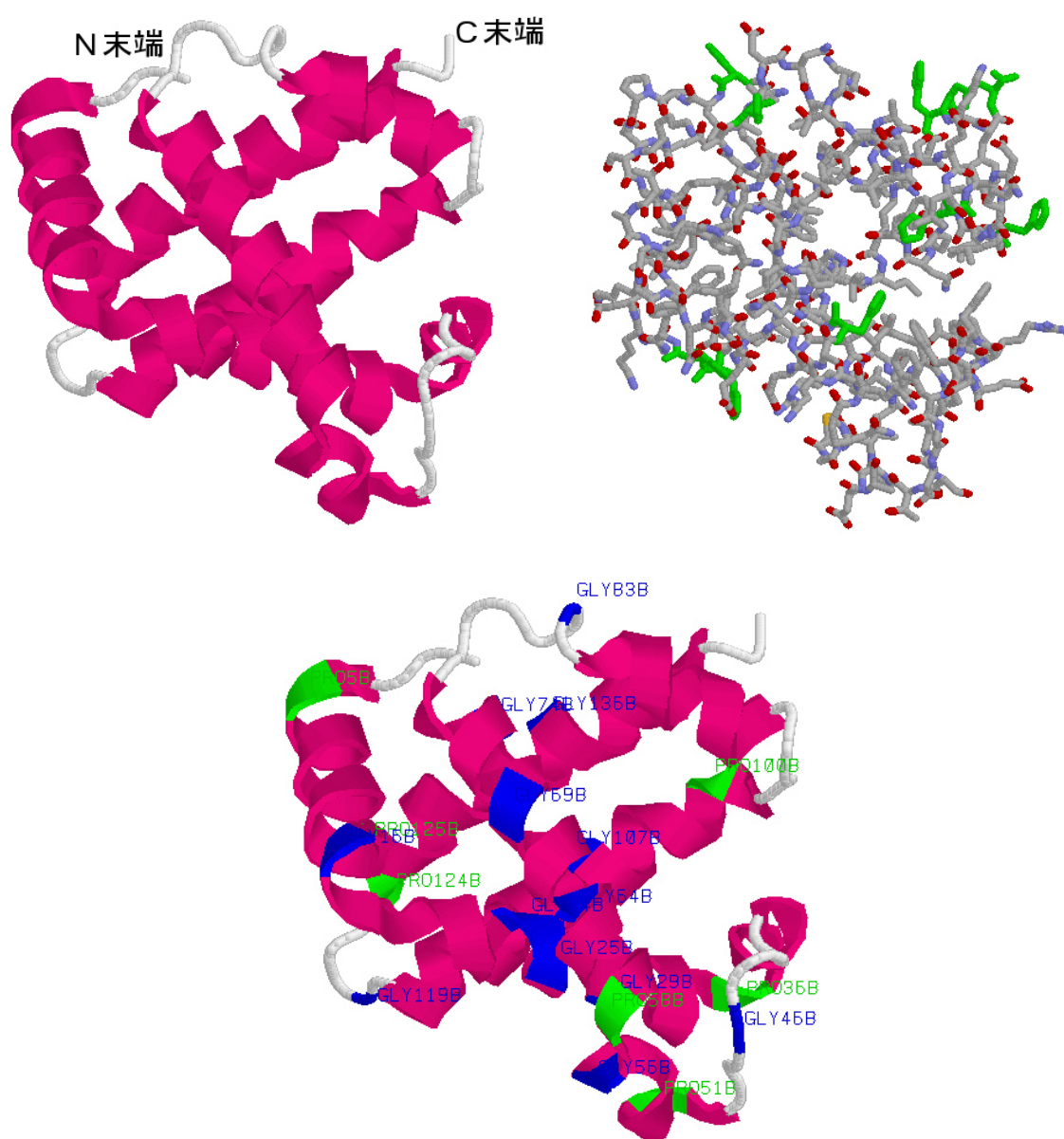
Pro Lys Val Lys Ala His Gly Lys Lys Val Leu Gly Ala Phe Ser Asp Gly



この部分は上の図のように二次構造である α ヘリックス構造をつくる。ヘリックスの共通骨格は、青色の窒素原子、灰色の炭素原子、赤色の酸素原子で示され、水素結合が白色で示されている。緑色の側鎖が共通骨格から外側に向かって突き出しているのがわかる。ヘモグロビンには β シート構造は無い。

3) タンパク質の三次構造

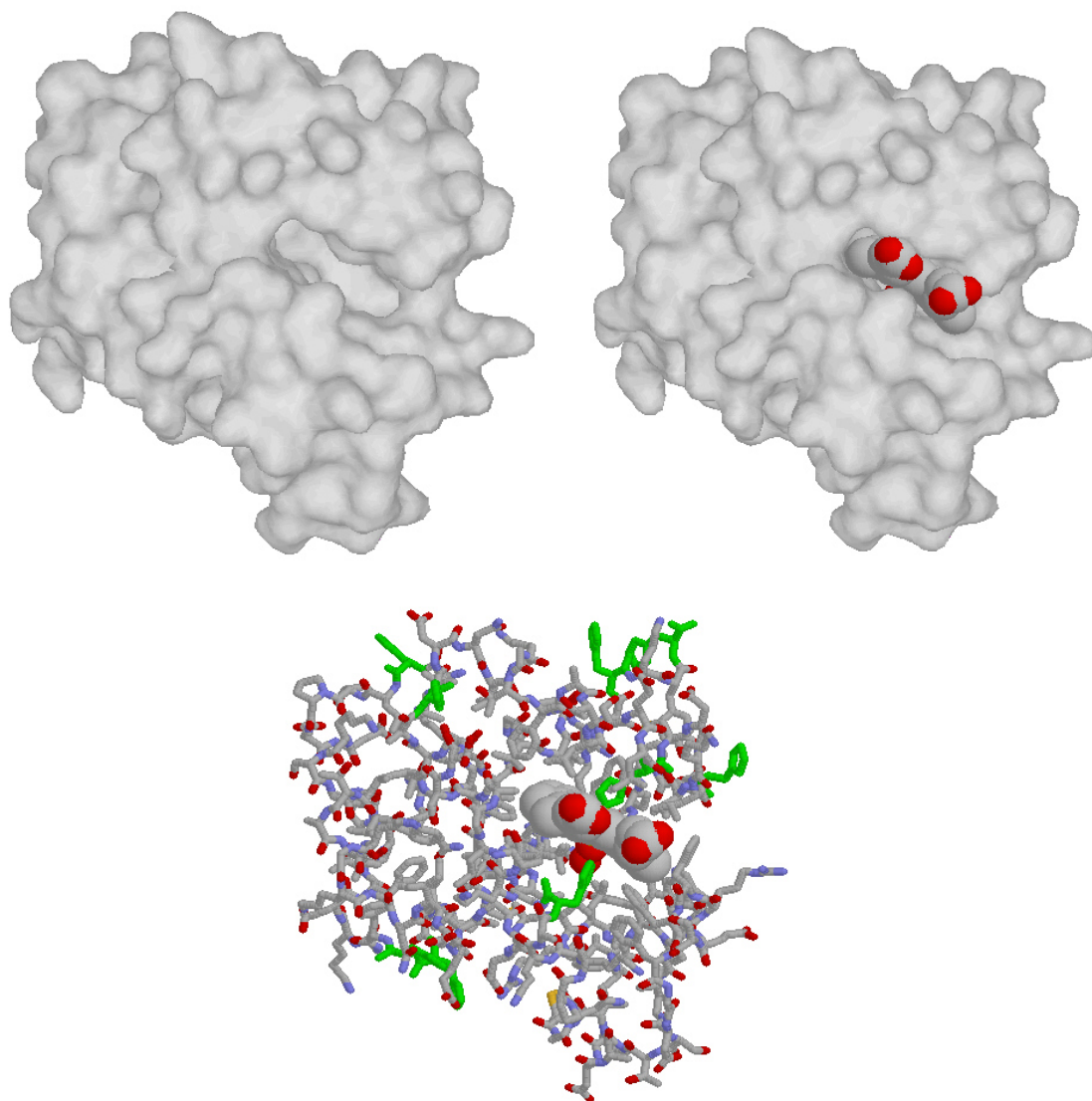
β グロビンは、 α ヘリックス構造を取る複数の部分が、無定形部分によってつなぎあわされた構造である。下の左側の図は、ヘリックス部分をマゼンダ色で、無定形部分を白色で表わしている。右の図は同じ物を stick で表示したものである。



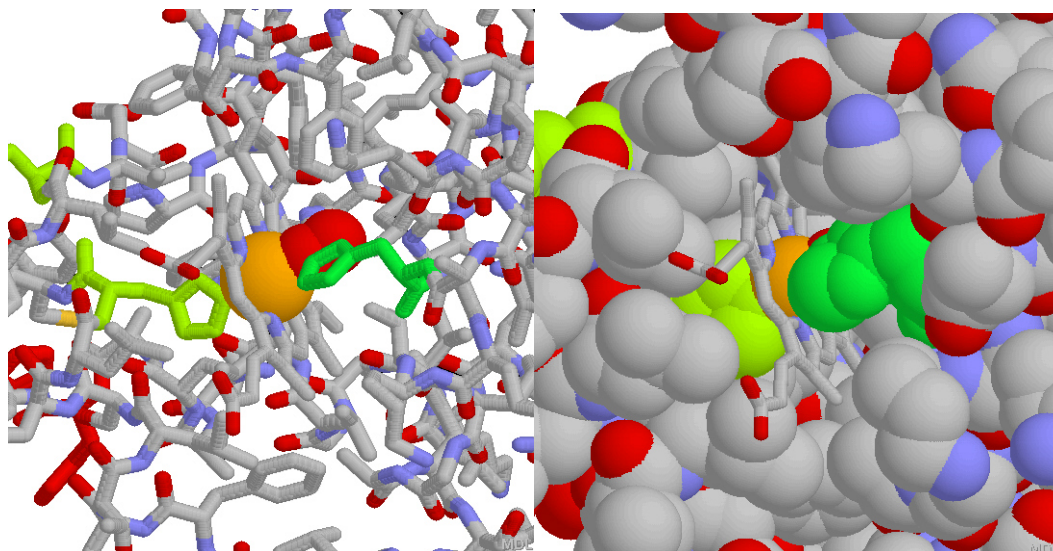
DNAの塩基配列にしたがって並べられたアミノ酸配列のどの部分が α ヘリックスになる

かあるいは β シートになるかは、側鎖の種類による。プロリンは側鎖が環状構造をとるため、水素結合をつくることができない。また、グリシンは側鎖が H と小さすぎるので、やはり α ヘリックスが形成されにくい。したがって、プロリンやグリシンはヘリックスの両端にくることが多い。また、その部分で二次構造が作られなくなり、タンパク質分子の表面に出ることが多くなる。とくにプロリンのところでペプチド鎖は大きく曲がることになる。

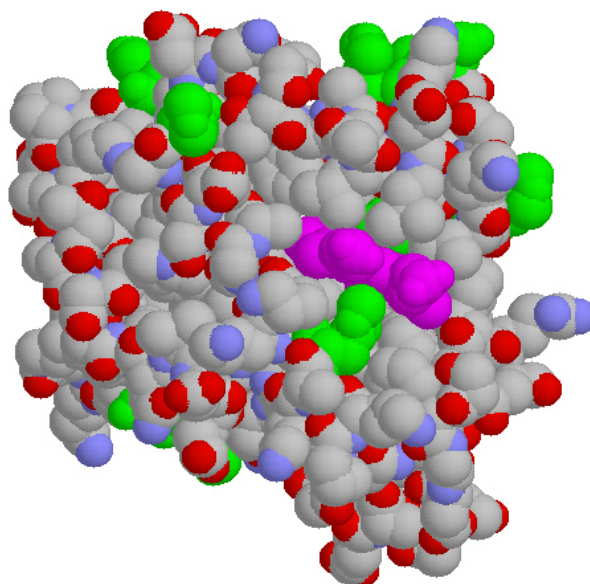
こうして二次構造が組み合わされてつくられる構造を、タンパク質の三次構造という。三次構造が作られることによって、アミノ酸配列では離れていたアミノ酸残基の側鎖が近づくことができる。下の図は β グロビンの表面構造を示したものである。真中やや右寄りに、深いポケットが存在するのが見えるだろう。ここに酸素を運ぶ役割をするヘムという分子が挟み込まれることになる。



ヘムは 63 と 92 のヒスチジン（上の図の緑のアミノ酸）の五員環によって支えられる。
この部分を拡大してみたのが次の図である。この図では、ヘムは stick で表示している。



ヘムを持った β グロビンの全体の構造は下の図のようになる（ここではヘムをマゼンダ色で、ヒスチジンを緑色で表示してある）。

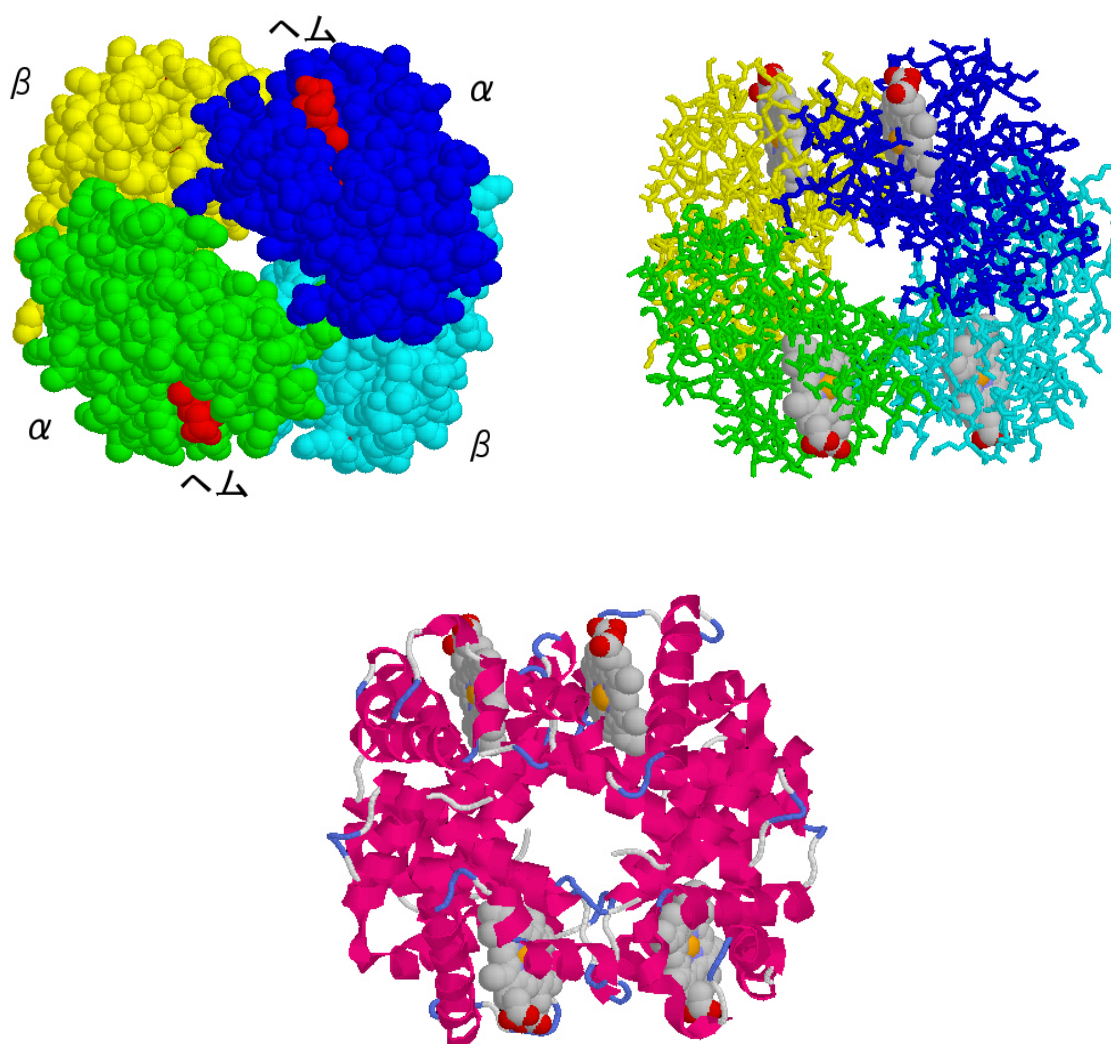


4) タンパク質の四次構造

三次構造でできあがったポリペプチドが、複数組み合わせあって最終的に機能を表わす場合がある。ヘモグロビンがこの例で、これまで述べてきた β グロビンと、これとよく似た

構造をもつ α グロビンが 2 つずつ、合計 4 つ組み合わさってヘモグロビンはできている。
このような時、一つ一つの単位をサブユニット (subunit) と言う。

ヘモグロビンは、 α グロビンと β グロビンが異なるので、 $\alpha_2\beta_2$ のヘテロ四量体 (heterotetramer) である。



2. ヘモグロビンのはたらき

ヘモグロビン (Hb) は酸素を運搬する。

周囲に酸素分子の量が多いと、酸素分子はヘム分子の Fe と結合する。ヘモグロビン 1 分子にはヘムが 4 つ含まれているので、4 分子の酸素と結合することができる。周囲に酸素

分子の量が少なくなると、酸素はヘムから離れやすくなる。この性質のおかげで、ヘモグロ빈は肺で酸素を結合し、血液中を運ばれて末梢の組織に達して酸素を解離する。

ヘモグロ빈の酸素を運搬するというはたらきはヘム分子が担っていて、ポリペプチドの部分はヘム分子を保持する役割をしている。そのためにかたちが大事で、一つ一つのアミノ酸が正しい位置にあることで、かたちが保障される。

3. ヘモグロ빈の変異

1) たくさんあるヘモグロ빈変異

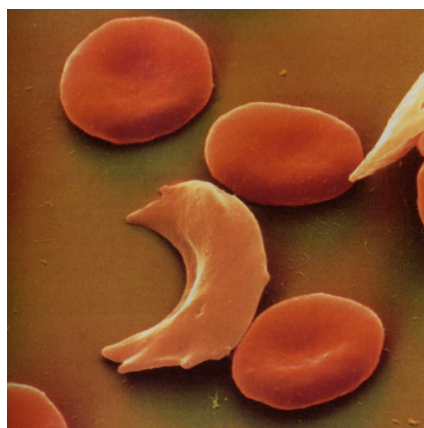
この章のはじめに述べたように、ヘモグロ빈を対象にした研究はたくさんあり、アミノ酸の配列が調べられている。その結果、400 を越える variant が見つかった。

たとえば、1 番目のアミノ酸のバリンがアラニンに変わってしまったvariantがある。Hb Raleighと名づけられたこのvariantでは、酸素との親和性が低下する。このアミノ酸の変化は遺伝子の第1コドンGTGがGCGに変わったためにおこることがわかっている。

<http://globin.cse.psu.edu/globin/html/huisman/variants/>

2) 鎌形赤血球

ヘモグロ빈の変異でもっとも有名なのは鎌形赤血球ではないだろうか。鎌形赤血球貧血 (sickle cell anemia) は、主として西アフリカの原住民に認められる病気で、腹痛や関節痛、あるいは骨の痛みを伴う貧血症である。



1910 年にこの病気の患者の血液を調べて、赤血球の形が正常な場合に見られる平たい円形ではなく、鎌のような形をしていることが見つかり、この名がついた。

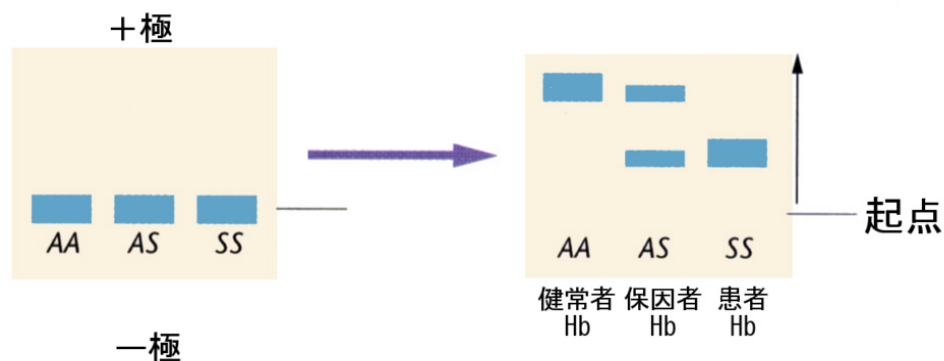
家系調査をした結果、この病気は劣性のホモのときに発病する遺伝性の疾患であるだろうと予想され、さらに詳細な調査によって 1951 年にはこの病気は、メンデル型の一遺伝子雑種の遺伝様式で遺伝することが確認された。ヘテロのときは保因者となるが症状は軽くてすむ。

3) ポーリングの実験

アメリカには、アフリカ原住民の移入によってこの遺伝子が持ち込まれ、患者も多かったので研究がさかんにおこなわれていた。ヘモグロ빈に興味があったポーリング (DNA のところで出てきたあのポーリング) は、低酸素のときに赤血球が鎌形になるのはヘモグロ빈分子の性状の違いに起因するに違いないと推測した。そこで、正常なヘモグロ빈

(HbA) と鎌形赤血球貧血患者のヘモグロビン (HbS) を電気泳動にかける実験を 1949 年に行い、両者の泳動パターンが異なることを見つけた。HbS の方が 2 ないし 4 個、正の電荷を多く持っているためであることがわかった。

こうして広範な症状を持つ鎌形赤血球という病気の病因が、ヘモグロビン分子のわずかな電荷の違いによるものであることわかった。分子の違いによる病気ということで分子病 (molecular disease) という言葉もでき、この分野の研究を大いに刺激した。



4) イングラムの実験

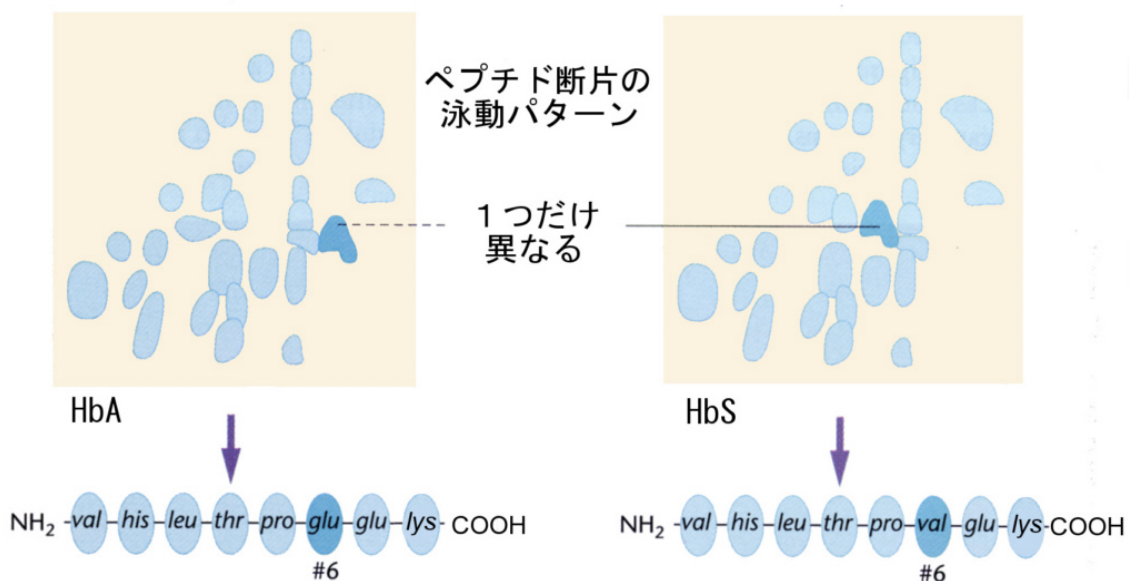
イギリスで有機化学の学位を得た後イングラムはアメリカへ渡り、タンパクの結晶化とペプチドの化学について、それぞれロックフェラー研究所とエール大学で2年間、学んだ。その後、イングラムはペルツに招かれてキャベンディッシュ研究所に 1952 年にやってくる。ワトソンとクリックのお隣さんになるのである。

たまたま前にいたエリソンという人が HbS の結晶化を試みてうまくいかず、サンプルが残されていた。ペルツとクリックはイングラムの興味を HbS に向け、イングラムもアミノ酸とペプチドの化学に興味があったので、この仕事をやることにした。

研究所では数年前からサンガーが、ウシのインシュリンのアミノ酸組成を明らかにしようとしていた (1955 年に完了)。インシュリンに比べて分子量が大きなヘモグロビンでは、サンガーのような端から一つずつアミノ酸を決めていく方法では効率が悪いと考えたイングラムは、すばらしいアイデアを思いつく。イングラムはヘモグロビンをタンパク質分解酵素であるトリプシンで分解し、扱いやすい小さな断片に分けることにした。トリプシンは電荷を持ったアミノ酸であるリシンあるいはアルギニンのカルボキシル基側でペプチド結合を切断する。

HbA と HbS のトリプシン分解産物を電気泳動法あるいはペーパークロマトグラフ法で分離したが、パターンに差はなかった。そこで両者を組み合わせた二次元展開 (最初に水平に電気泳動をして、これを垂直方向にペーパークロマトグラフにかける) をおこない、ニンヒドリンで発色させた。こうするとトリプシン分解産物 (10~20 前後のペプチド断片) が大きさと電荷によって分離して、スポットが現れる。このスポットの位置が HbA と HbS

で1ヶ所だけ異なっていることが明らかになった。

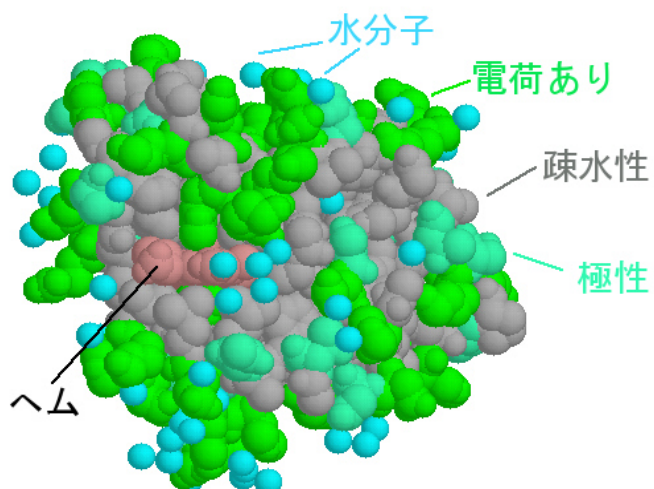


ポーリングが示した電荷の違いは、1つのスポットにあることが明らかになったのである。このスポットを調べて、イングラムは1～8番目の断片（8番目のアミノ酸はリシン Lys である）の6番目のアミノ酸が、HbA ではグルタミン酸 Glu なのに HbS ではバリン Val であることを明らかにする（1954、発表は 1956）。こうして鎌形赤血球貧血の病因が、わずか1個のアミノ酸の違いに帰着したのである。

5) 貧血になるのは

HbS だとどうして貧血になるのだろうか。

体内の水環境の中に置かれたタンパク質は、電荷を持っていたり、極性の性質を持った

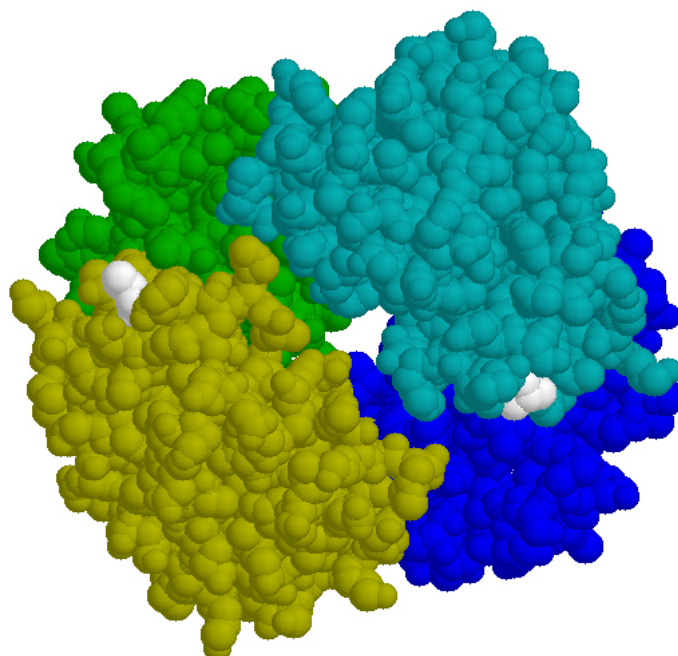


アミノ酸をなるべく表面にし、疎水性（非極性）の側鎖を持ったアミノ酸をなるべく分子の内部にしまいこむような構造をとって安定する。

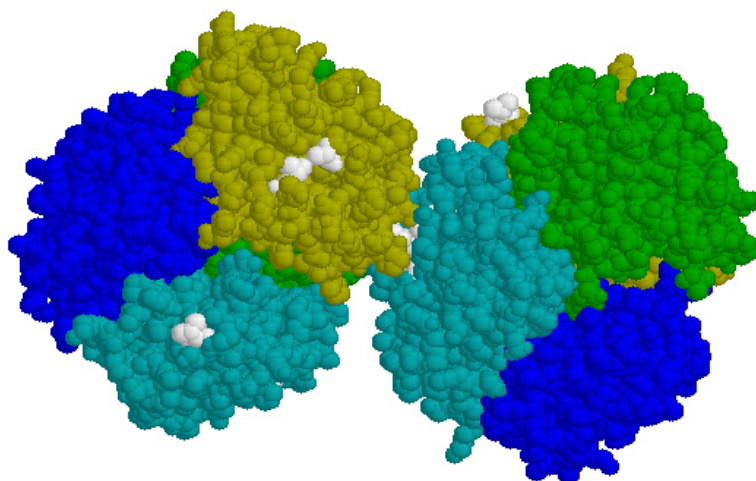
正常な β グロビンの6番目のアミノ酸はグルタミン酸で、このアミノ酸の側鎖はカルボキシル基があり、サイトゾール中ではマイナスの電荷を持つ。そのため、最初の α ヘリックスは分子の表面にくる方が安定

している。

一方、バリンは電荷を持っておらず非極性である。下の図の HbS 分子で、白いアミノ酸が6番目のバリンである。非極性のため分子の表面では落ち着かないことになる。



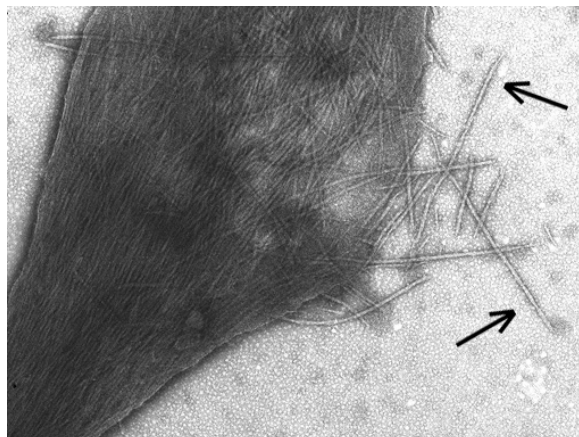
その結果、水の中では他の疎水性のアミノ酸分子と会合しやすくなってしまう。



こうして HbS 分子は重合して繊維状になり、沈殿を作ってしまう。赤血球の中に繊維ができてしまうため、赤血球の性質を大きく変えてしまうのである。

一つは、赤血球の硬さを変えてしまうことである。正常な赤血球は扁平で、くねくねと容易に形を変えることができる。そのため細くなった末梢の毛細血管の中をすり抜けていくことができる。ところが硬くなった鎌形赤血球は毛細血管の中で形を変えられず、その

結果、血栓を作って血管を詰まらせてしまう。



もう一つは赤血球が不安定になってしまい、壊れてしまうことである（溶血）。

このため、発症した場合（すなわち劣性ホモだった場合）、患者は貧血になり、いろいろな場所に痛みを起し、多くの場合長生きはできないことになる。

<http://gingi.uchicago.edu/hbs2.html>

6) HbS の遺伝子

6 番目のグルタミン酸がバリンに代わったのはなぜだろうか。これはもちろん、 β グロビンをコードしている遺伝子に突然変異がおこったからである。調べた結果、グルタミン酸のコードン GAG が GTG に変わっていることがわかった。つまりわずか 1 塩基の変化で病気が起こっていたのである。

1	2	3	4	5	6	7	8	
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG
Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-Glu-Lys								
↓								
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG
Val-His-Leu-Thr-Pro-Val-Glu-Lys								

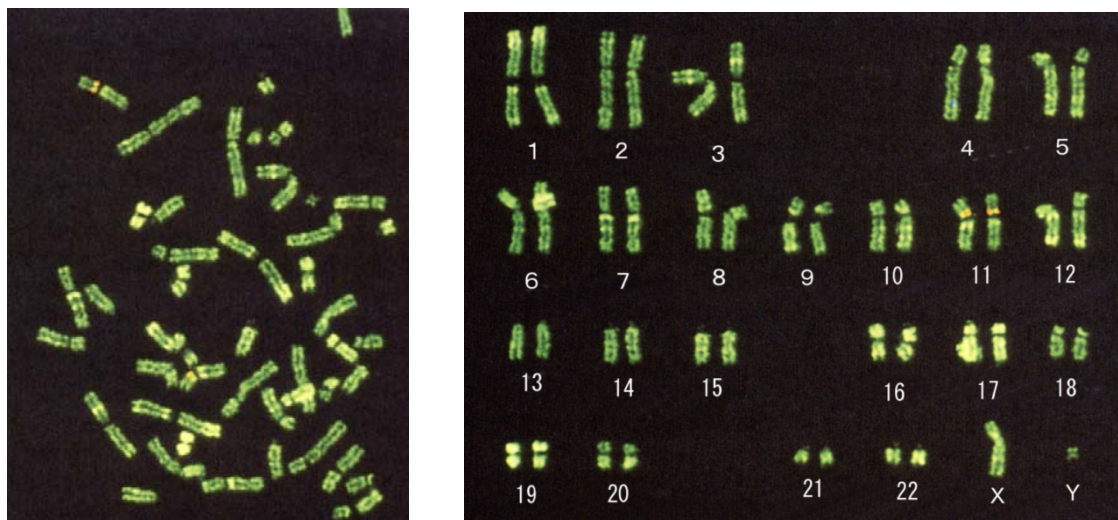
塩基の変更でアミノ酸が変化してしまう、このような突然変異をミスセンス突然変異という。

それではこれらの遺伝子はどこにあるのだろうか。これまで述べてきたように、ふだんはヌクレオソームという形で核の中に分散しているので場所を特定することは難しい。ふつうは遺伝子の位置を示すために、染色体に凝集したときにどこの位置にあるかで示す。

ヒトの染色体は 23 対 46 本で、そのうち 1 対 2 本は性染色体である。対になった染色体の片方は父親から、もう片方は母親から受け継いでいて、まったく同じ大きさである。この 1 対の染色体を相同染色体といい、同じ遺伝子が並んでいる。メンデルの述べた要因はペアで存在するということが、このような形で実現しているのである。

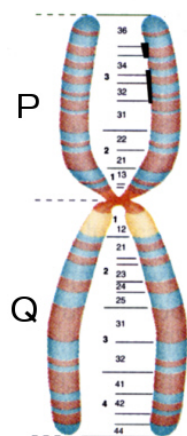
これらの染色体を区別するために、染色体を大きな順番に並べ、1 から順番に番号をつける。ヒトの場合はもちろん、1 から 22 番までの番号と XX（女性）あるいは XY（男性）となる。22A+XX（あるいは XY）と書く場合もある。A は autosomal の略で、常染色体

の意味である。



左図のように、体細胞分裂中期の時の染色体を染色して写真に取り、それぞれを切り取って大きな順に配列して番号を付ける。この写真は男性の染色体で **22A+XY** である。

中期の染色体は、2つの娘細胞にそれぞれまったく同じ染色体を分配するために、染色体が複製され2本になっている。上の写真で縦に薄く黒い線が見えるのがその証拠である。2本になったそれぞれを染色分体と呼ぶ。染色分体は、位置は異なるが途中で融合してくびれているように見える。この部分は特殊な DNA 配列があり、セントロメアと呼んでいる。セントロメア部にタンパク質のキネトコアという構造があり、ここに細胞分裂のときに現れる紡錘体微小管が結合する（第 11 章）。



このような染色体の形のため、セントロメアのくびれより上をP腕と名づけ、下側をQ腕と呼ぶ。染色体の番号とPかQの別、それから相対的な距離にもとづく部域を示す番号を組み合わせ、染色体の場所を特定する。 α グロビン は 16 p 13.3（第 16 染色体の P 腕の 13 領域の 3）、 β グロビン 遺伝子は 11p15.5（第 11 染色体の P 腕の 15 領域の 5）にあることがわかっている。この例で、ヘモグロビンというタンパク質は、2種類4本のポリペプチド鎖からなり、それぞれのペプチド鎖は別の遺伝子にコードされていることがわかる。

鎌型赤血球貧血症患者もしくは保因者では、11 番目の染色体の、この β グロビン 遺伝子に変異があるのである。しかも塩基が一つ異なるだけの変異なのである。

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Chromosomes.html>（染色体について）

http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/launchpad/（ヒト染色体案内）

http://ublib.buffalo.edu/libraries/projects/cases/sickle_cell1.html (鎌形赤血球タンパク質
発見物語)

<http://www.unc.edu/cell/files/extensions/mystery/mystery.html> (鎌形ミステリー)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html> (ヌクレオチド配列データベース)

4. その他のタンパク質のかたちとはたらきの例

第2章で述べたように、タンパク質が細胞での具体的なはたらきを司っており、その役割は実に多彩で、ここではそのすべてを述べることはとてもできない。前節までで、ヘモグロビンを例にかなり丁寧にその形とはたらきについて述べたので、ここではもう一つの例として酵素タンパク質を取り上げよう。

酵素は生体が栄養素を分解して使える形にしたり、エネルギーを生産したり、脱水素による酸化をしたりと、実にさまざまな働きをする。すでに、これまでも RNA ポリメラーゼという酵素とが出てきた。この章でもイングラムがタンパク質を分解するためにトリプシンという酵素を使った。トリプシンは膵臓で作られ十二指腸へ分泌され、そこでタンパク質を分解する。ここではこのトリプシンについて見ていこう。

これ以外のタンパク質については、次のサイトで自ら勉強してみたい。

<http://molvis.sdsc.edu/atlas/atlas.htm> (Chimeを使ったタンパク質紹介)

1) 酵素タンパク質

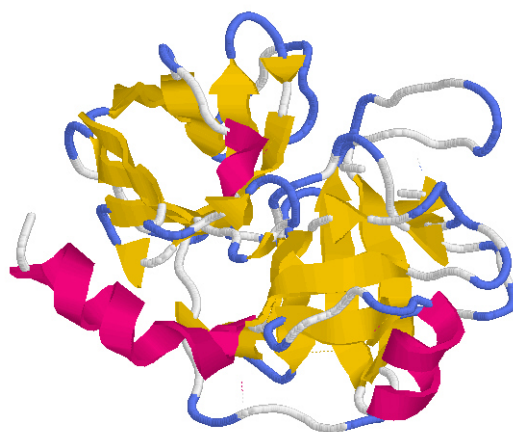
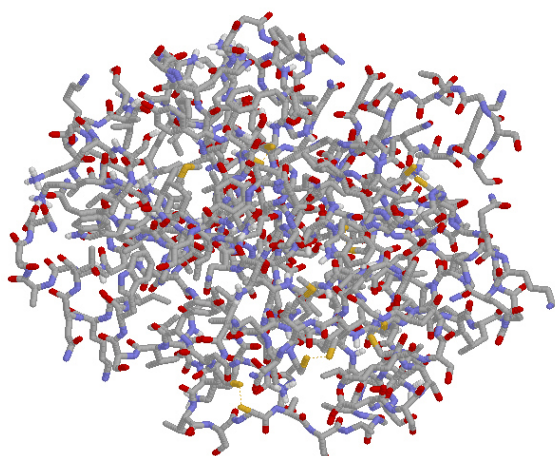
ウシのトリプシンβのアミノ酸配列は次のようである (この配列は上記の方法で入手した)。この酵素はアミノ酸 243 から構成されている。他の分泌性タンパク質との比較から、先頭の 14 個のアミノ酸はシグナルペプチドであると考えられる (赤で示した)。このシグナルペプチドがあるために、第9章で述べたように、リソソームでつくられたポリペプチド鎖は小胞体に取り込まれ、ゴルジ体へ送られて分泌顆粒となるのである。

緑色で示した 6 個のアミノ酸は活性化ペプチドと呼ぶ部分で、膵臓の細胞の中ではこの部分があるためにタンパク質分解活性を持たない。十二指腸に分泌されると、十二指腸内に存在するエンテロキナーゼという酵素によってこの部分が (ここでもリジンの隣である) 切り取られ、タンパク質分解活性が現れる。

1	FIFLALLGAA	VAFPVDDDDK	IVGGYTCGAN	TPYQVSLNS	GYHFCGGLI	NSQWVSAAH	60
61	CYKSGIQVRL	GEDNINVVEG	NEQFISASKS	IVHPSYNSNT	LNNDIMLIK	KSAASLSRV	120
121	ASISLPTSCA	SAGTQCLISG	WGNTKSSGTS	YPDVLKCLKA	PILSDSSCKS	AYPGQITSNM	180
181	FCAGYLEGGK	DSCQGDGGP	VVCSGKLQGI	VSWGSGCAQK	NKPGVYTKVC	NYVSWIKQTI	240

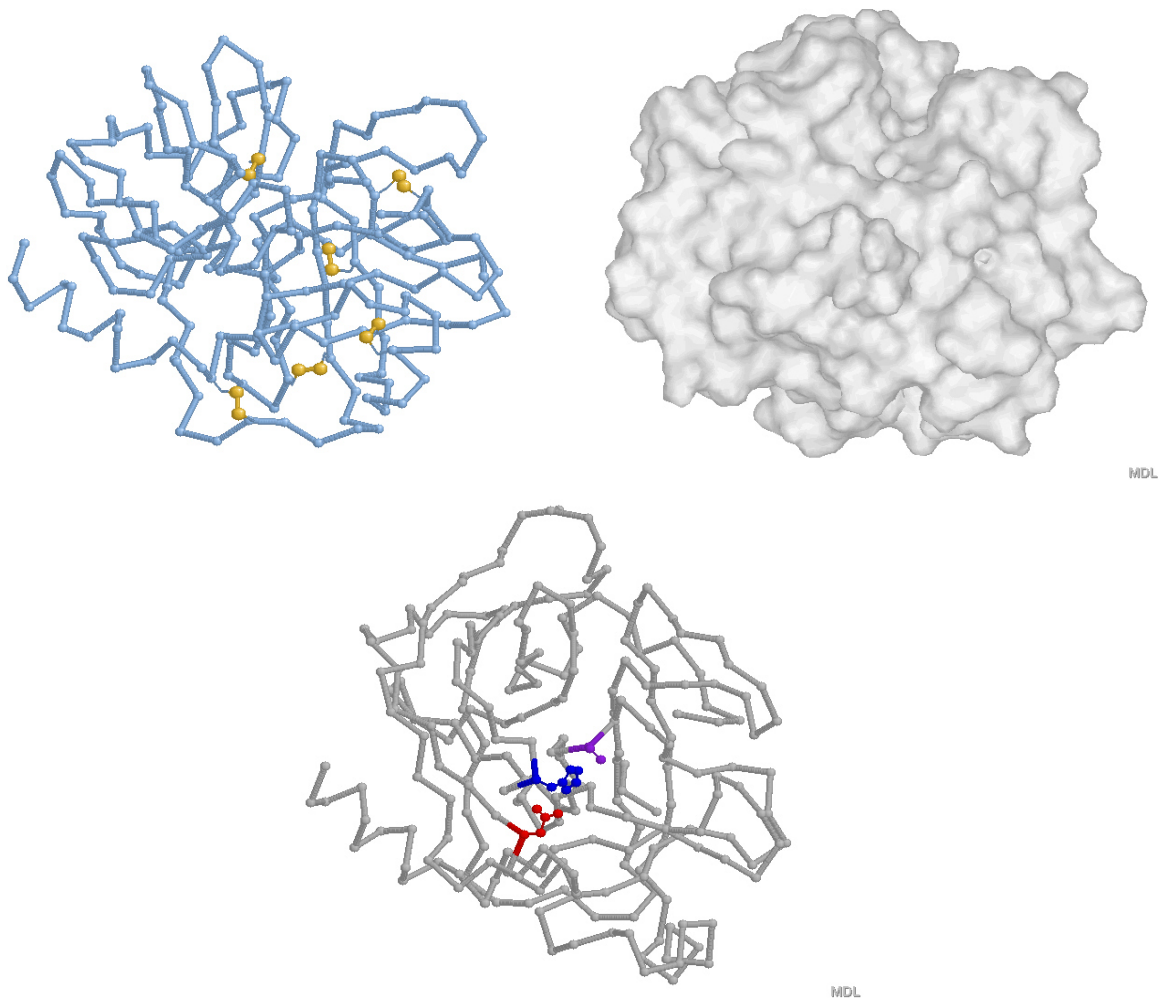
241 ASN

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Phe	Ile	Phe	Leu	Ala	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Val	Ala	Phe	Pro	Val	15
16	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Ile	Val	Gly	Gly	Tyr	Thr	Cys	Gly	Ala	Asn	30
31	Thr	Val	Pro	Tyr	Gln	Val	Ser	Leu	Asn	Ser	Gly	Tyr	His	Phe	Cys	45
46	Gly	Gly	Ser	Leu	Ile	Asn	Ser	Gln	Trp	Val	Val	Ser	Ala	Ala	His	60
61	Cys	Tyr	Lys	Ser	Gly	Ile	Gln	Val	Arg	Leu	Gly	Glu	Asp	Asn	Ile	75
76	Asn	Val	Val	Glu	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe	Ile	Ser	Ala	Ser	Lys	Ser	90
91	Ile	Val	His	Pro	Ser	Tyr	Asn	Ser	Asn	Thr	Leu	Asn	Asn	Asp	Ile	105
106	Met	Leu	Ile	Lys	Leu	Lys	Ser	Ala	Ala	Ser	Leu	Asn	Ser	Arg	Val	120
121	Ala	Ser	Ile	Ser	Leu	Pro	Thr	Ser	Cys	Ala	Ser	Ala	Gly	Thr	Gln	135
136	Cys	Leu	Ile	Ser	Gly	Trp	Gly	Asn	Thr	Lys	Ser	Ser	Gly	Thr	Ser	150
151	Tyr	Pro	Asp	Val	Leu	Lys	Cys	Leu	Lys	Ala	Pro	Ile	Leu	Ser	Asp	165
166	Ser	Ser	Cys	Lys	Ser	Ala	Tyr	Pro	Gly	Gln	Ile	Thr	Ser	Asn	Met	180
181	Phe	Cys	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gly	Lys	Asp	Ser	Cys	Gln	Gly	195
196	Asp	Ser	Gly	Gly	Pro	Val	Val	Cys	Ser	Gly	Lys	Leu	Gln	Gly	Ile	210
211	Val	Ser	Trp	Gly	Ser	Gly	Cys	Ala	Gln	Lys	Asn	Lys	Pro	Gly	Val	225
226	Tyr	Thr	Lys	Val	Cys	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Ile	Lys	Gln	Thr	Ile	240
241	Ala	Ser	Asn													



トリプシンのアミノ酸配列の中には、シスチンが多く含まれていて、27-157、45-61、129-230、136-203、168-82、193-217 のシスチンの間でジスルフィド (SS) 結合を形成する (次ページ左図)。ジスルフィド結合とは、2つのシスチン分子の側鎖の・SH が近づき、2個の H が取れて-S-S-という結合をつくることである。この結合のおかげで、ポリペプチド鎖はしっかりとした、まとまりのある球状タンパク質となる。

上の一次構造で四角で囲った 3 つのアミノ酸、ヒスチジン、アスパラギン酸、セリンは活性中心を構成する。一次構造では離れているように見えるが、三次構造では互いに近づき、酵素の活性中心となる三角形を形成する。



上の図で青色がヒスチジン、赤色がアスパラギン酸、紫色がセリンである。これらのアミノ酸の側鎖はいずれも極性があるか電荷のある側鎖を持っている。これらの側鎖がナイフの働きをして、ペプチド鎖を切断する。

2) 基質特異性 (substrate specificity)

酵素がはたらきかける分子を基質 (substrate) という。酵素はどんな分子にも作用するのではなく、酵素ごとに決まった分子にだけはたらきかける。これを酵素の基質特異性という。トリプシンの場合は上の述べたようなポケットの形がポリペプチド鎖だけを挟み込み、さらに上の図には書き込んでいないが、3つのアミノ酸を含むポケットの右上側の底にあるアスパラギン酸の負の電荷のために、正の電荷をもったアルギニンやリジンを捕捉する。

トリプシンの基質特異性はこのようにして決まってくる。

3) 基質濃度と酵素の速度、温度依存性、pH 依存性

酵素のはたらきは基本的には化学的な作用なので、化学的な規則に従う。基質の濃度が高くなれば酵素が基質に作用して反応生成物を作り出す速度は大きくなる。酵素の濃度が高くなっても同様である。

ただ酵素はタンパク質であり、水の中では振動しているので、温度が高くなると基質が基質結合部位であるポケットに留まることが難しくなり、活性中心が基質にはたらきかけられなくなる。そのため、酵素にはある幅を持った最適温度が存在する。pH についても同様である。

4) 補助因子

ヘモグロビンが酸素を運ぶという機能を発揮するためにはヘムという分子が必要だったように、酵素の中にはタンパク質とは別に、補助的な分子を必要とすることがある。

脱水素酵素では、補助的な分子が実際の水素を切り出すはたらきをする。このような分子を補酵素 (coenzyme) という。酵素タンパク質は補酵素を保持して、ポケットを作る役割を果たす。もちろん補酵素だけでも酵素タンパク質だけでも作用を表わさない。酵素タンパク質のポケットが基質特異性を持たせるはたらきをし、ポケットの一部にはめ込まれた補酵素がナイフのはたらきをする。両者が共同して活性中心を形成しているのである。

イオンとしては Fe、Mg、Zn、Cu イオンが重要である。