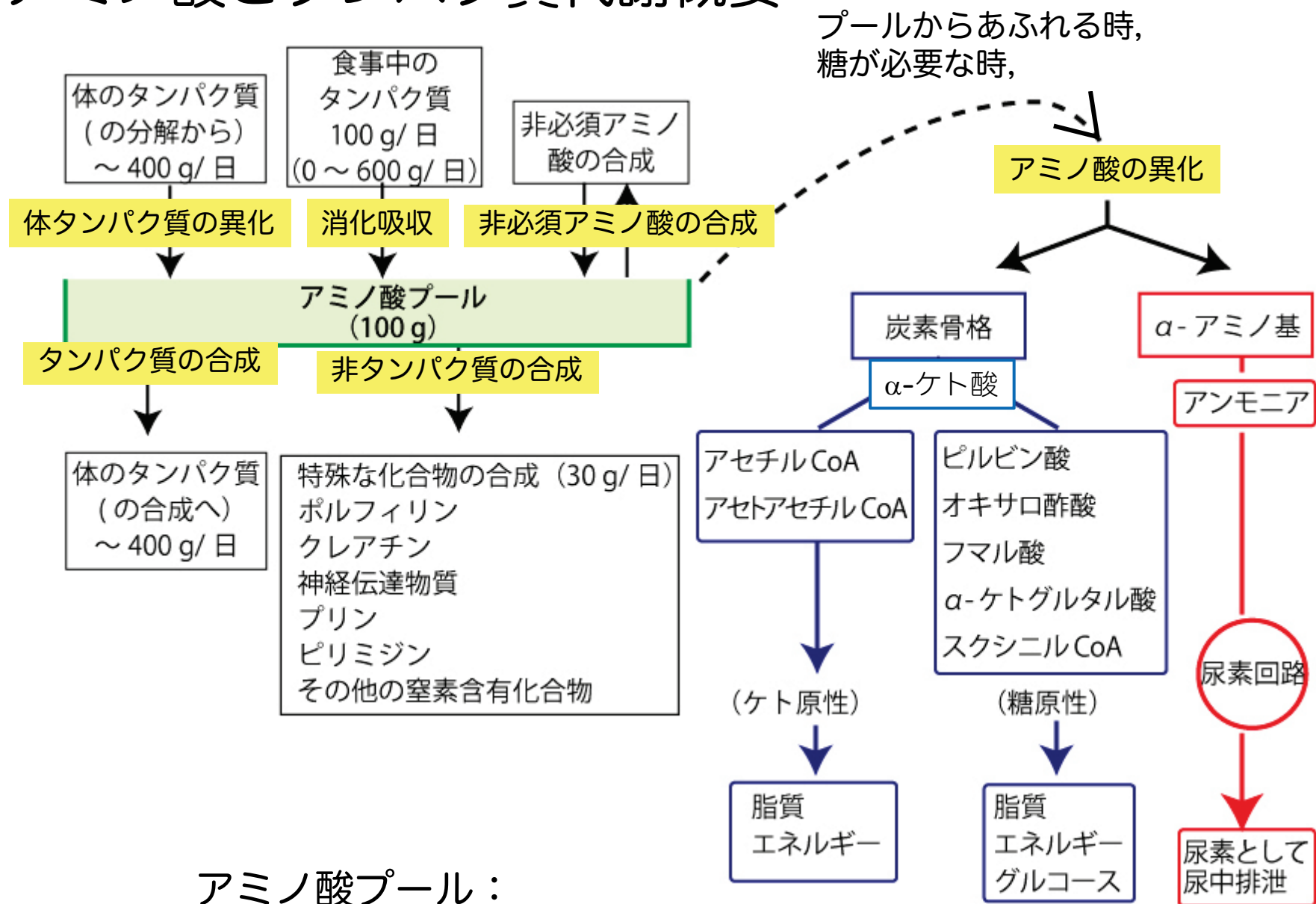


アミノ酸とタンパク質代謝

1. 食物タンパク質の消化と吸収
2. 体タンパク質の異化
3. アミノ酸の異化（尿素回路）
4. アミノ酸の同化（非必須アミノ酸の生合成）
5. アミノ酸から誘導される主要生体物質

アミノ酸とタンパク質代謝概要



アミノ酸プール：
体内の遊離アミノ酸全体

1. 食物タンパク質の消化吸収

□ : 酵素
□ : 能動輸送

食物タンパク質

□で断片化

胃：胃酸, **ペプシン**

変性タンパク質
部分加水分解タンパク質

十二指腸
エンテロペプチダーゼ

膵液
トリプシノーゲン
キモトリプシノーゲン
プロカルボキシペプ
チダーゼ
エラスターゼ

小腸

ジペプチド
トリペプチド

アミノ酸,

小腸管腔

小腸微絨毛膜

プロトン共役型
ペプチドトランス
ポーター

アミノ酸
トランス
ポーター

小腸上皮細胞

ペプチダーゼ

アミノ酸

小腸
アミノペプチダーゼ
ジペプチダーゼ
トリペプチダーゼ

アミノ酸トランスポーター

タンパク質はアミノ酸
として吸収

毛細血管 → 門脈 → 肝臓

吸収されたアミノ酸は

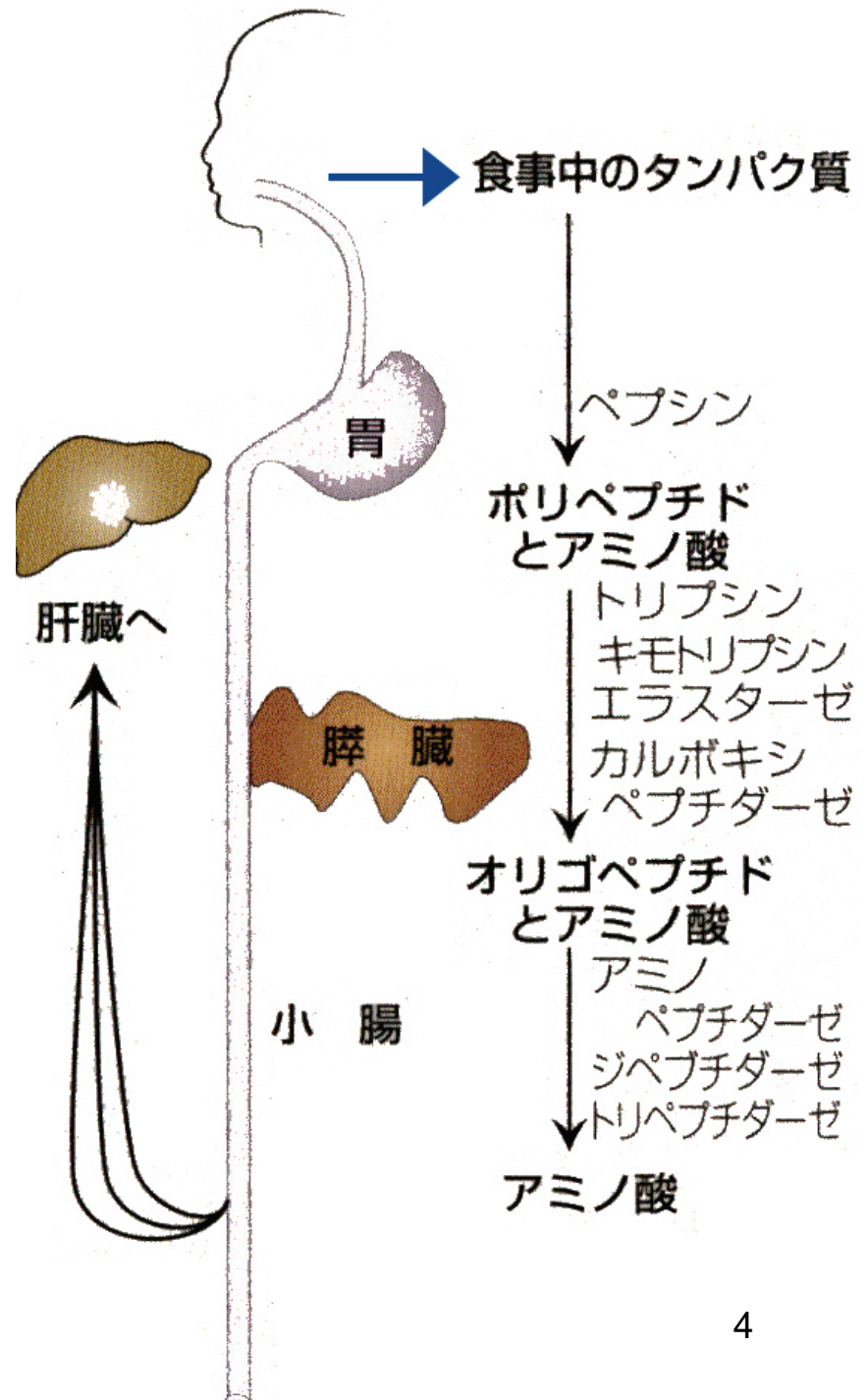
- 肝臓で代謝されるか、
- 循環血中に放出.
- 筋肉で代謝（分枝鎖アミノ酸）

分枝鎖アミノ酸

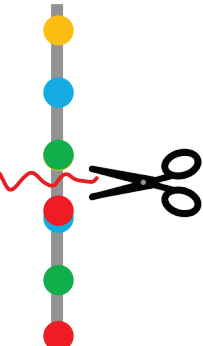
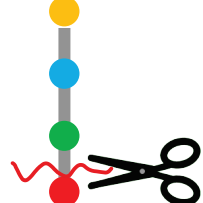
肝臓で代謝されず、
血液に放出。
おもに筋肉で代謝される。



グルコース-アラニン回路で
糖原性アミノ酸のアラニン
となり，糖新生に利用され，
エネルギー源となる。



タンパク質分解酵素は2つに分類

タンパク質分解酵素		分 類	活性化機序	作用部位	分泌部位
エンド ペプチ ダーゼ 	ペプシン	Aspプロテアーゼ	自己触媒作用 ペプシン	Tyr Trp Phe Leu	胃
	トリプシン	Serプロテアーゼ	エンテロペプチダーゼ	Arg Lys	膵臓
	キモトリプシン	Serプロテアーゼ	トリプシン	Tyr Trp Phe Met Leu	膵臓
	エラスターゼ	Serプロテアーゼ	トリプシン	Ala Gly Sey	膵臓
エキソ ペプチ ダーゼ 	カルボキシペプチダーゼ	Znペプチダーゼ	トリプシン	C末端ペプチド	膵臓
	アミノペプチダーゼ			N末端ペプチド	小腸
	ジペプチダーゼ				小腸

エンテロペプチダーゼ: 十二指腸粘膜細胞から分泌. Lysの後ろで分解 (endopeptidase)

2. 体タンパク質の異化

体タンパク質の代謝回転 (protein turnover) : 細胞内タンパク質の連続的な分解と合成

体タンパク質全体 (70 kgの体重のヒトで10 kg) の1~2%以上, 300~400 gのタンパク質が代謝回転/day.

半減期 : そのタンパク質の半分量が入れ替わる迄の時間

- 異常なタンパク質や不要なタンパク質は分解除去される. 遊離アミノ酸の約75%は再利用. 過剰となったアミノ酸は将来に備えて蓄えられることはない. 速やかに分解される. アミノ酸の炭素骨格は両性代謝中間体に変換され, アミノ基窒素はヒトでは尿素に変換され, 尿中に排泄される.
- 健康な成人では体を構成するタンパク質の総量は一定である. タンパク質合成速度が, 分解されたタンパク質を補うのに十分であるように調節されているからである.
- タンパク質の代謝回転速度は個々のタンパク質により大きく異なる.
 - 短命タンパク質 : 調節タンパク質やミスフォールドタンパク質など.
 - 長命タンパク質 : 細胞内の大多数のタンパク質.

細胞内のタンパク質の分解

①ユビキチン-プロテアソーム系

不要なタンパク質，誤った折りたたみのタンパク質，および半減期の短いタンパク質にユビキチンで目印をし，プロテアソームという大きな複合多分子酵素の中に閉じ込めて選択的にATP依存性に分解する。

ユビキチンは76残基アミノ酸からなるタンパク質。



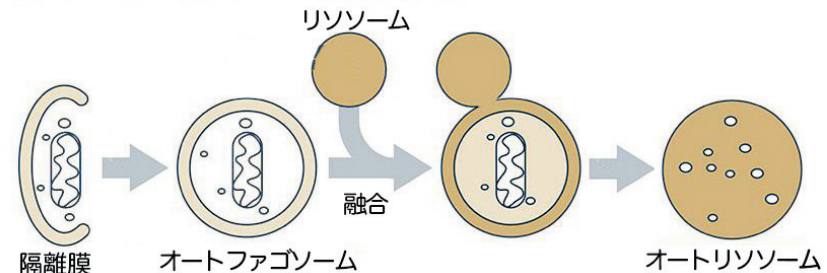
②リソソーム

細胞外タンパク質，膜タンパク質および寿命の長い細胞内タンパク質をATP非依存性に分解する細胞小器官。細胞膜を通過し得ない細胞外タンパク質はエンドサイトーシスによって取込まれる。リソソーム中に蓄えられている

プロテアーゼ（カテプシン，コラゲナーゼ，エラスターゼ）で分解される。

細胞内タンパク質を取り込む仕組みは

オートファジー（自食）と呼ばれる（右図）。



③カルパイン：ほとんどの細胞に存在するカルシウム依存性プロテアーゼ。特定のタンパク質の限定的な分解を通じて，細胞増殖，分化，運動，細胞周期の進行を制御。

④アポトーシスにおけるカスパーゼ（プロテアーゼ）：炎症のようなストレス，細胞傷害，増殖因子の欠如が直接，間接的にカスパーゼの活性化を促し細胞タンパク質の速やかな分解を引き起す。

3. アミノ酸の異化概要

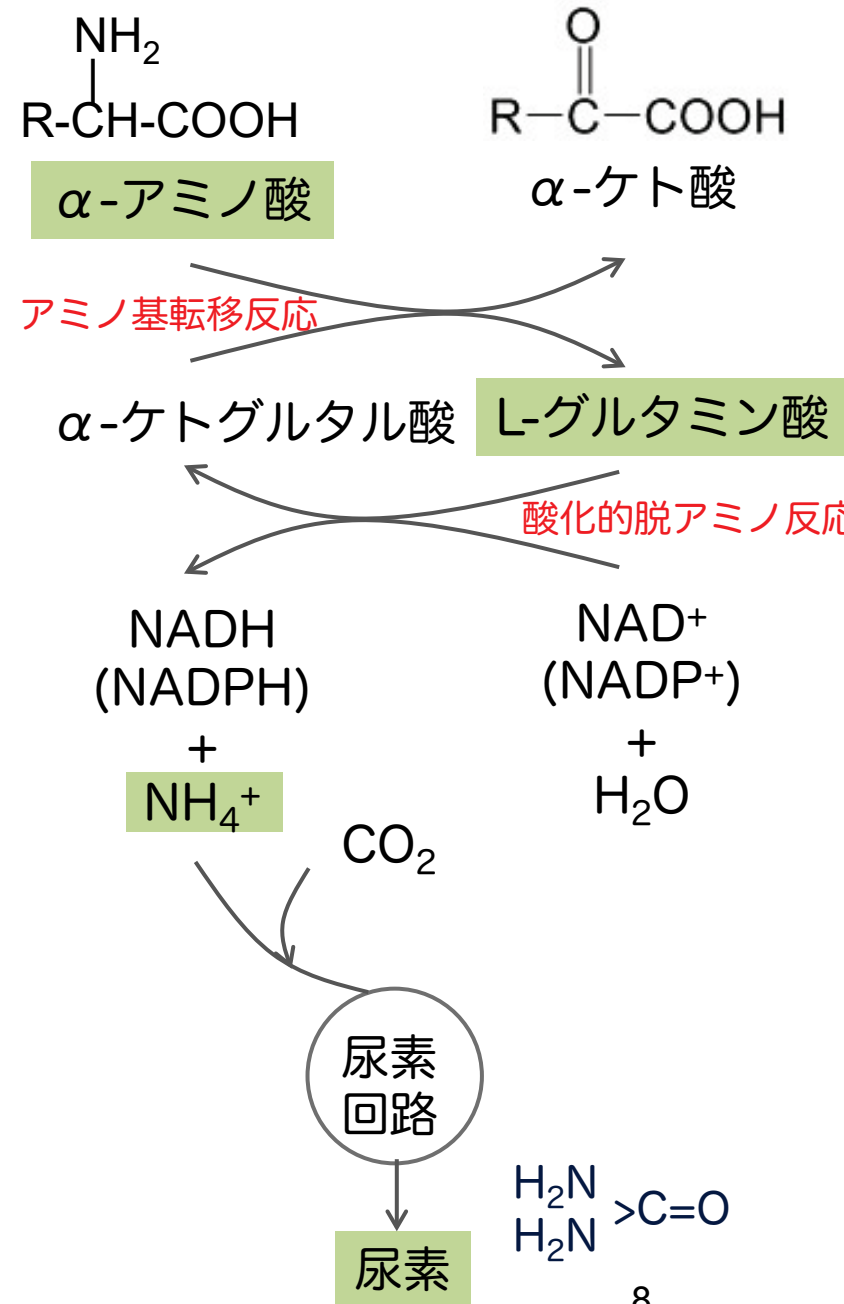
アミノ基と炭素骨格に分かれて異化

アミノ基転移反応により α -アミノ酸の α -アミノ基が α -ケトグルタル酸に転移し, α -ケト酸になる. α -ケトグルタル酸はL-グルタミン酸になる.

L-グルタミン酸は**酸化的脱アミノ反応**によりアンモニア NH_4^+ を遊離し, α -ケトグルタル酸になる.

アンモニアは**尿素回路**で尿素に変換され, 体外に排出される (ほとんど)

α -ケト酸 (2-オキソ酸) :
エネルギー産生, 糖質, アミノ酸
あるいは脂質の合成
一部のアンモニア:
そのまま尿中に排泄
アミノ酸の合成に利用



アミノ基転移反応

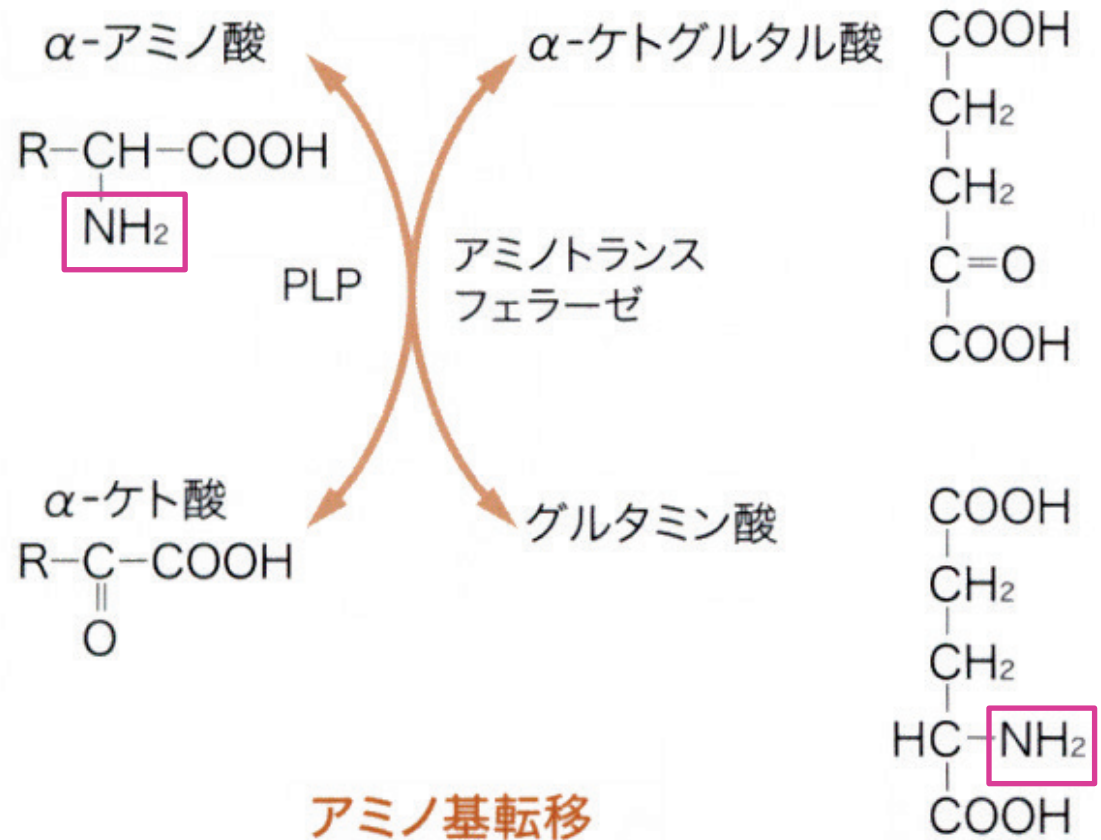
アミノ基はグルタミン酸に集まる

アミノトランスフェラーゼ
(トランスアミナーゼ) により α -アミノ基が α -ケト酸に移り、新しい α -ケト酸とアミノ酸が生じる

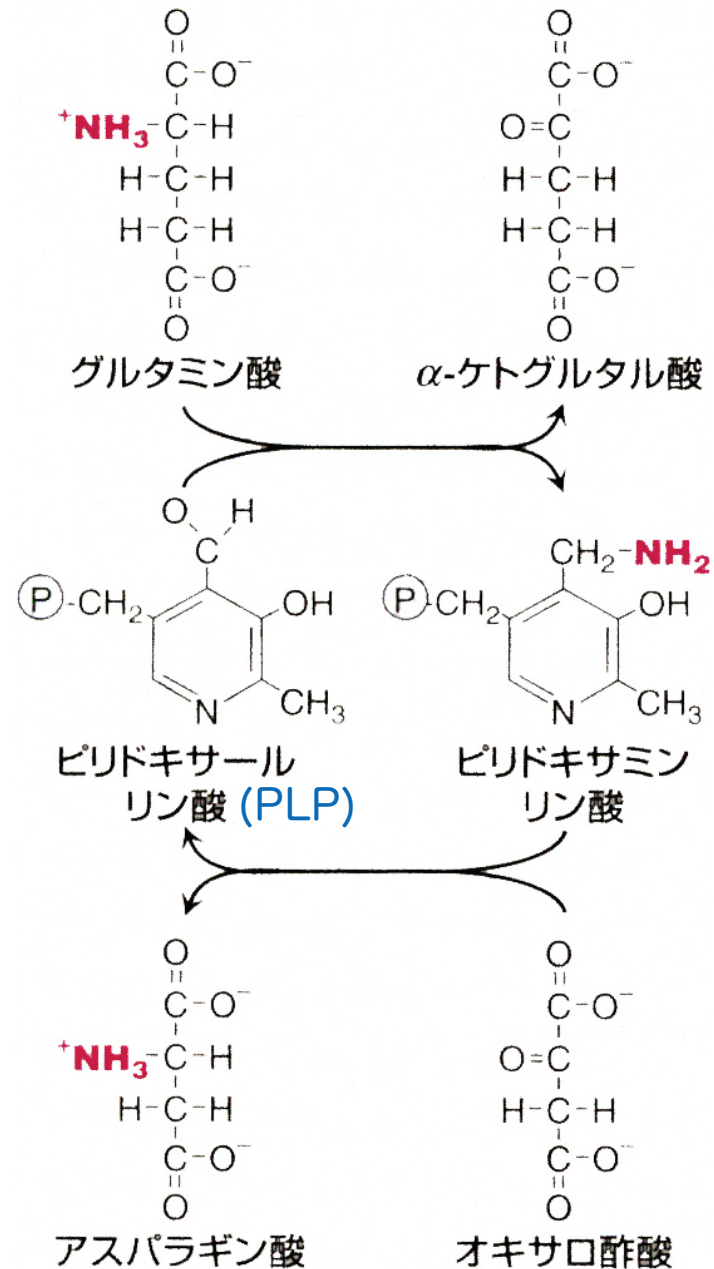
補酵素としてPLP（ピリドキサルリン酸）を必要とする

Lys, Thr, Pro, Gln以外のすべてのアミノ酸は最初にアミノ基転移反応を行う

反応は可逆的. アミノ酸の濃度調節も行う



ピリドキサルリン酸は
原子団（アミノ基）を受
け取り，別の分子に渡す
働きをしている



ビタミンB₆

ピリドキシン $-\text{CH}_2\text{OH}$
 ピリドキサル $-\text{CHO}$
 ピリドキサミン $-\text{CH}_2\text{NH}_2$

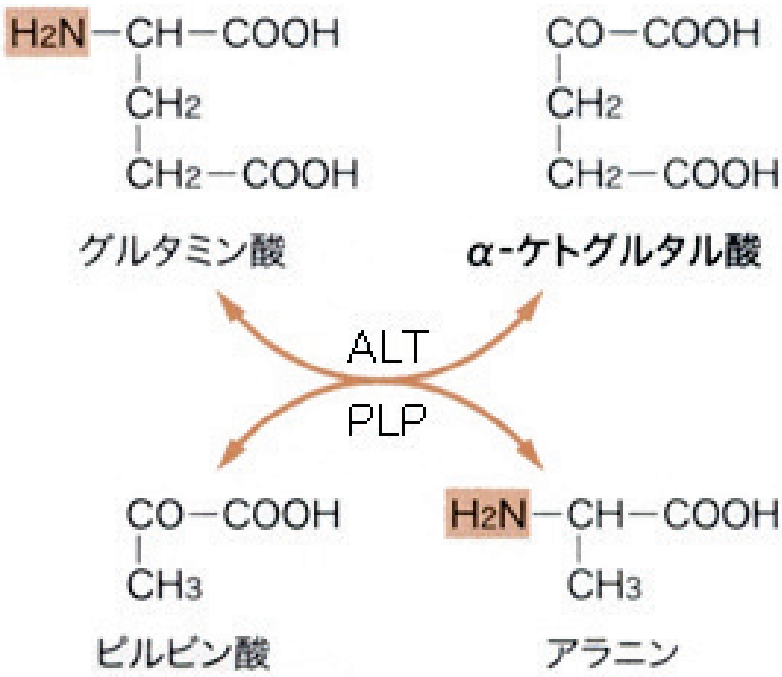
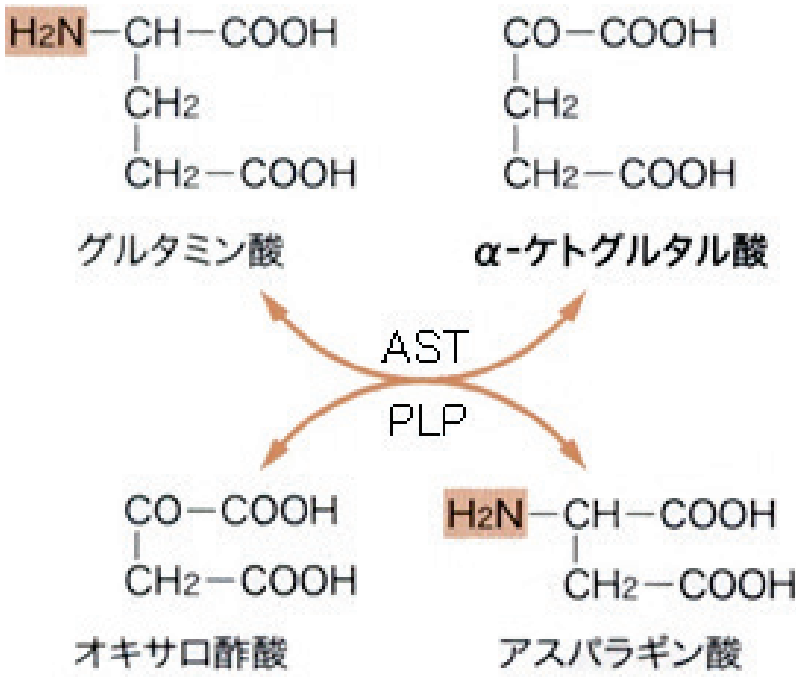
肝臓に多く存在. 肝臓などに炎症があると血中に遊離 (逸脱酵素 escape enzyme)

アミノ基転移酵素 (50種以上)の例

㊦4-8

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
(AST) (GOT)

アラニンアミのトランスフェラーゼ
(ALT) (GPT)



酸化脱アミノ反応

アミノ基転移反応でアミノ基を受け取ったグルタミン酸は、グルタミン酸デヒドロゲナーゼによって酸化脱アミノ反応を受け、アンモニア (NH_3) を遊離する。自身は α -ケトグルタル酸になる。

脱水素されてイミノ酸となり、続いて非酵素的な分解を受けて α -ケトグルタル酸となる。

グルタミン酸は迅速に酸化脱アミノを受ける唯一のアミノ酸

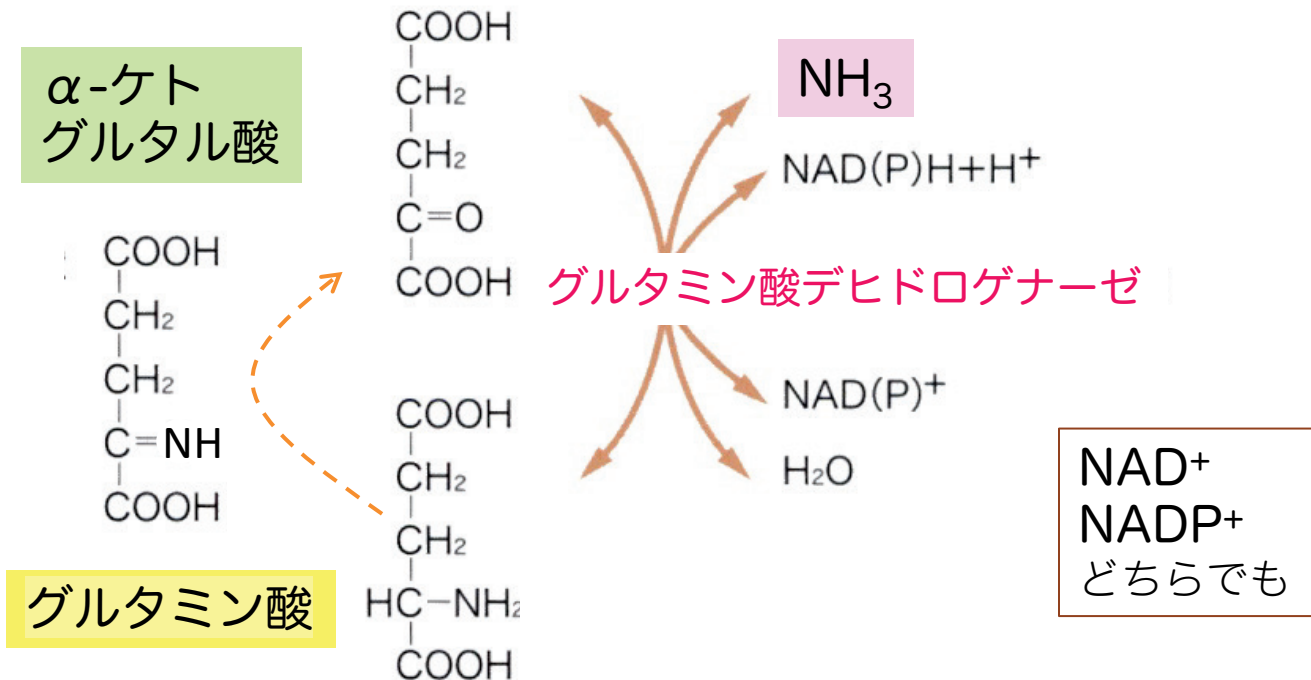
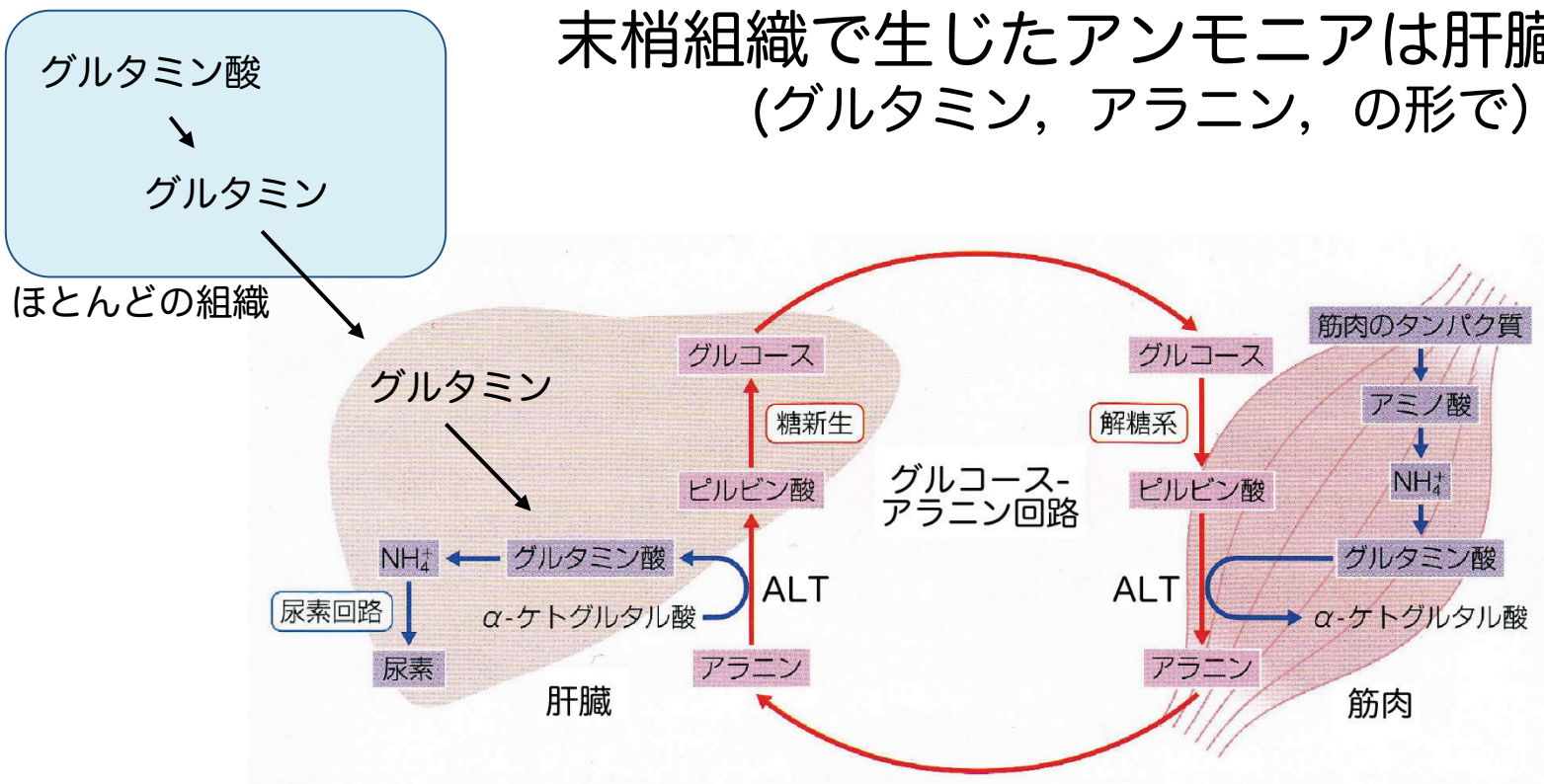
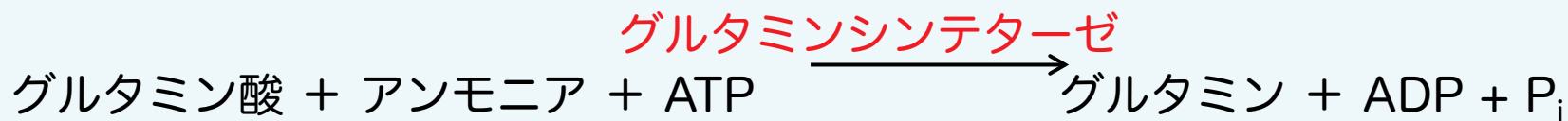


図4-7

末梢組織で生じたアンモニアは肝臓へ輸送 (グルタミン, アラニン, の形で)



肝および筋肉以外の組織で生じたアンモニアは肝に運ばれる (グルタミンのアミド窒素として)



肝に運ばれたグルタミンはグルタミナーゼにより加水分解され、グルタミン酸とアンモニアになり、アンモニアは尿素回路で尿素に変換される

筋で生じたアンモニアはアラニンで輸送 グルコース-アラニン回路

- ・ グルコースとアラニンが血液を介して循環する回路
筋→アラニン→肝→グルコース→筋
- ・ 筋にグルコースを供給する

筋肉

- ①解糖によりグルコースからピルビン酸が生じる.
- ②アミノ酸のアミノ基はアミノ基転移反応でグルタミン酸に取り込まれる.
- ③グルタミン酸のアミノ基はALTでピルビン酸に転移し, アラニンを生じる.
- ④アラニンは血中に放出され, 肝臓に.

肝

- ⑤アラニンのアミノ基は α -ケトグルタル酸に転移し, ピルビン酸とグルタミン酸を生じる.
- ⑥ピルビン酸は糖新生でグルコースに変換され, 血中に放出され, 筋肉に取り込まれ利用 (解糖) .
- ⑦グルタミン酸は酸化脱アミノ反応で α -ケトグルタル酸とアンモニアになり, アンモニアは尿素に変換.

アラニンは, 主要な糖新生アミノ酸

図4-10

尿素回路（オルニチン回路）

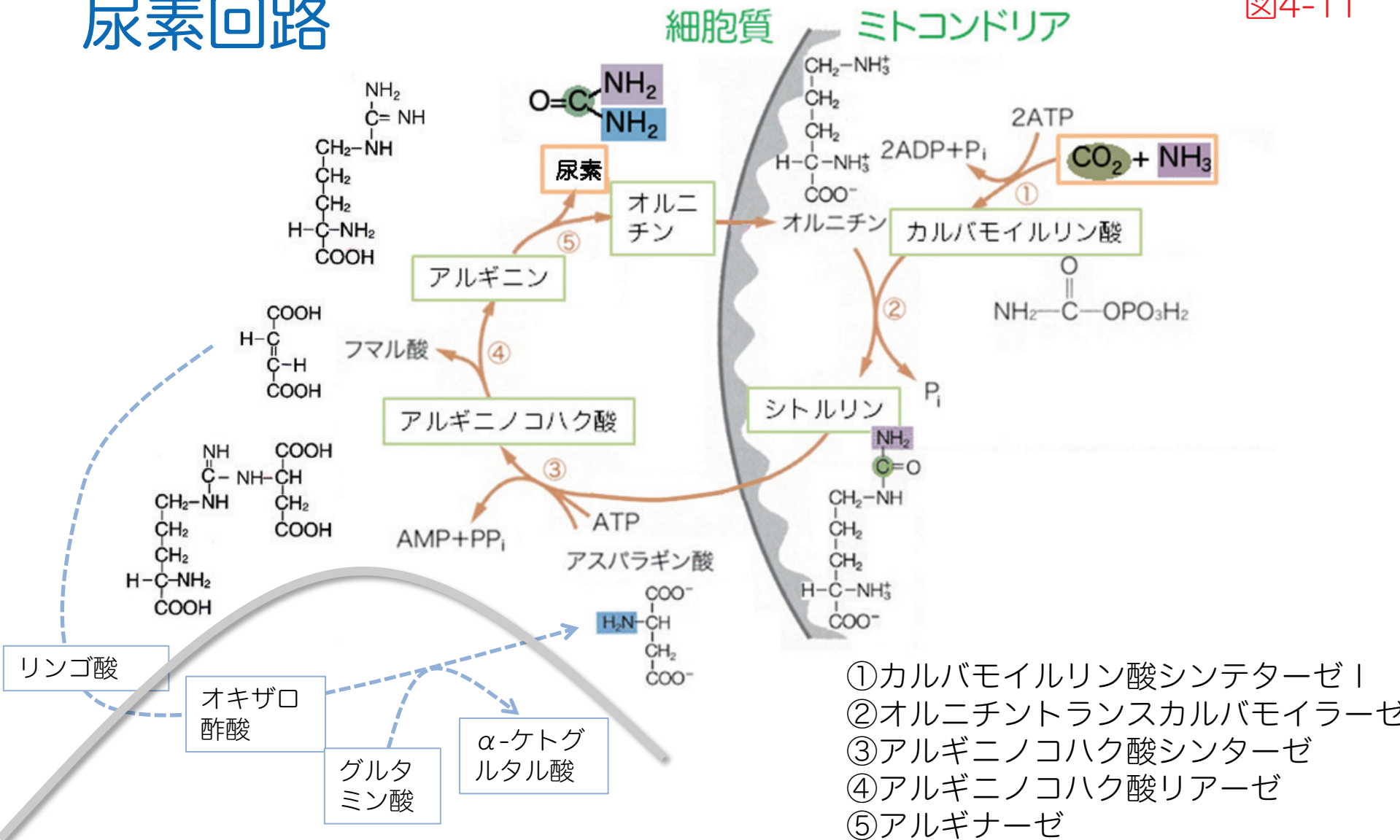
図4-11

- 二酸化炭素とアンモニアからカルバモイルリン酸が生成する反応を起点とし、4つの中間体を経て尿素が生成する回路。
- 肝臓にのみ存在
- 尿素は肝臓から拡散し、血流を介して腎臓でろ過され、尿中に排泄される
- 肝機能が低下すると尿素回路が機能せずにアンモニアを代謝できなくなり、血中のアンモニア濃度が高くなる（高アンモニア血症）。
- 尿素回路内の酵素が欠損すると高アンモニア血症やアルギニノコハク酸尿症が起こる。
- 重篤な場合は意識障害、昏睡状態に陥る（肝性昏睡または肝性脳症）。

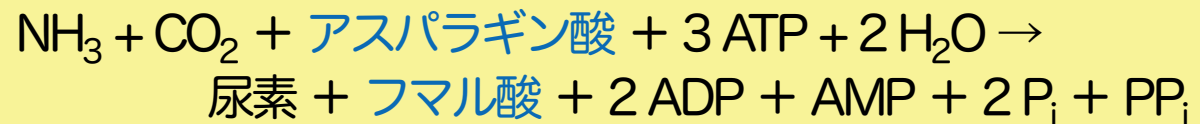
アンモニア NH_3	水生（棲）動物	毒性大
尿素	哺乳類，サメ，両生類	毒性なし
尿酸	は虫類，鳥，昆虫，カタツムリ	固体

尿素回路

図4-11



ミトコンドリア
クエン酸回路



炭素骨格部分（ α -ケト酸）の代謝

アミノ酸によって炭素骨格の代謝は多様。TCA回路に入りエネルギー產生に利用されるものが多い。その他、糖（糖新生）や脂肪酸の合成に利用される。

糖原性アミノ酸

ピルビン酸もしくはTCA回路の中間体（ α -ケトグルタル酸、スクシニルCoA、フマル酸、オキサロ酢酸）

ロイシンとリシン以外のアミノ酸

糖新生でグルコース生成

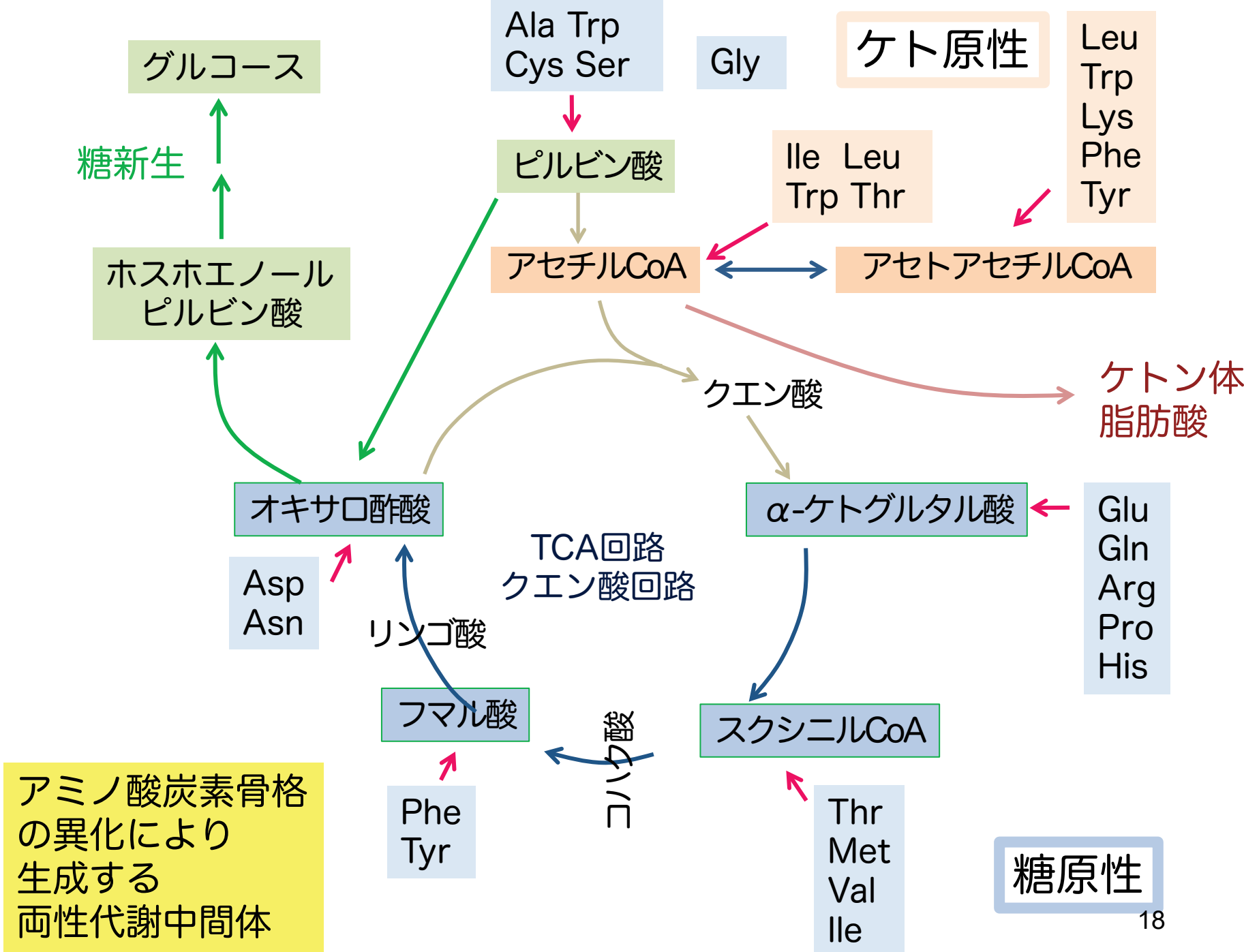
ケト原性アミノ酸

アセチルCoAやアセトアセチルCoA

7つのアミノ酸（イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、リシン、フェニルアラニン、チロシン、トレオニン）でもある

脂肪酸やケトン体などの合成材料になる

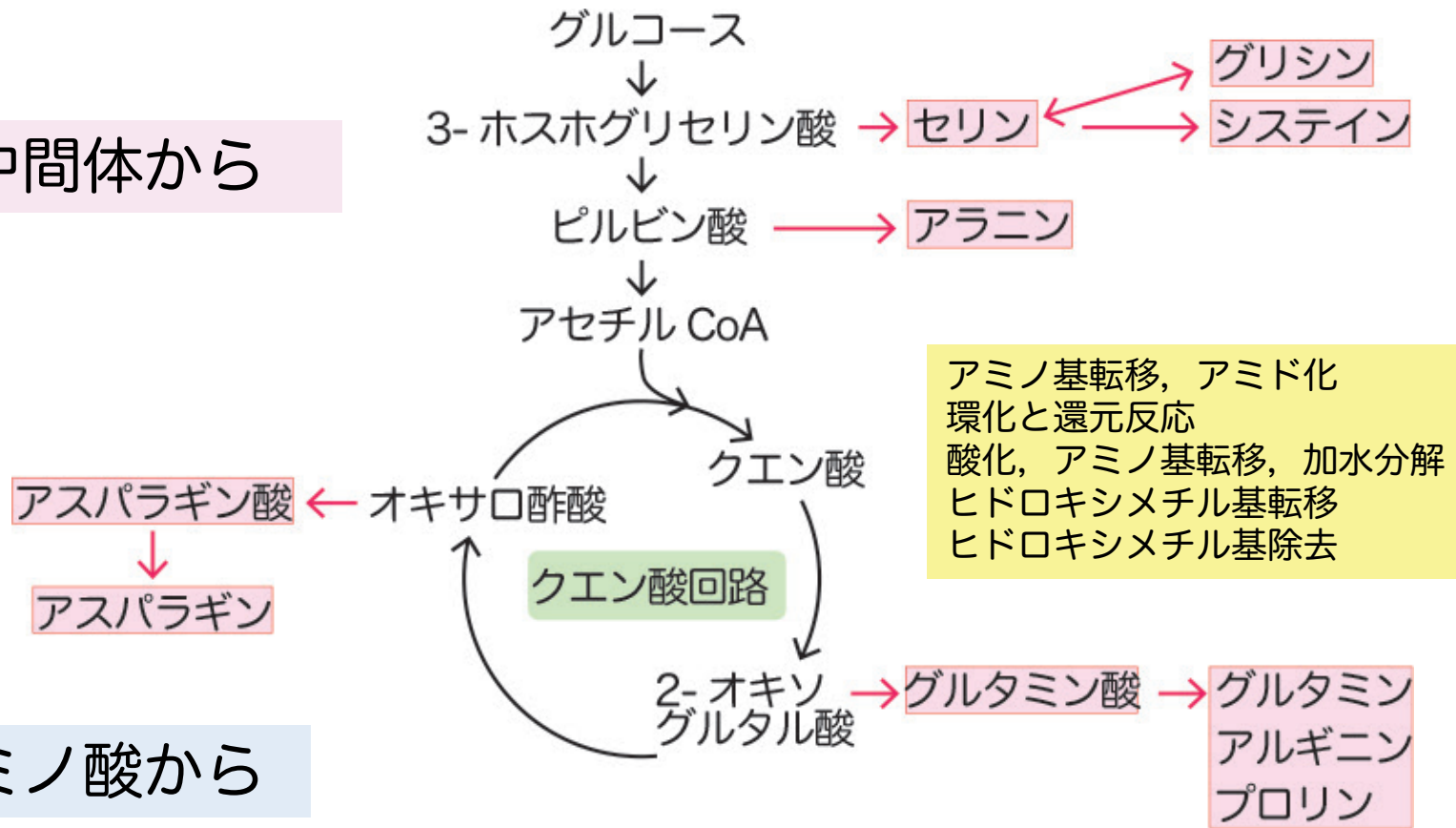
紫色のアミノ酸：糖原性でもある



4. アミノ酸の同化

非必須アミノ酸の生合成

代謝の中間体から



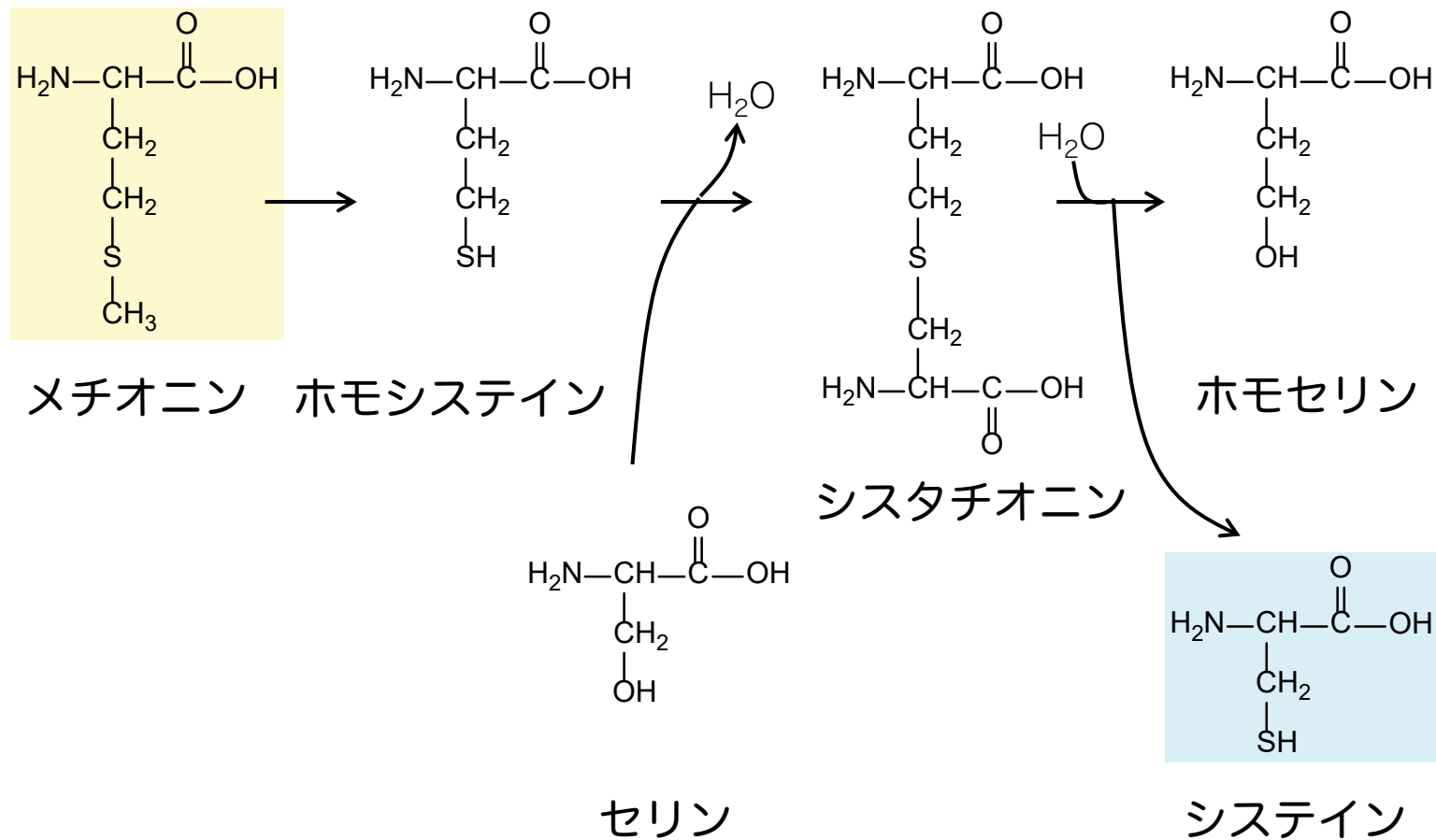
必須アミノ酸から

メチオニン → ホモシステイン

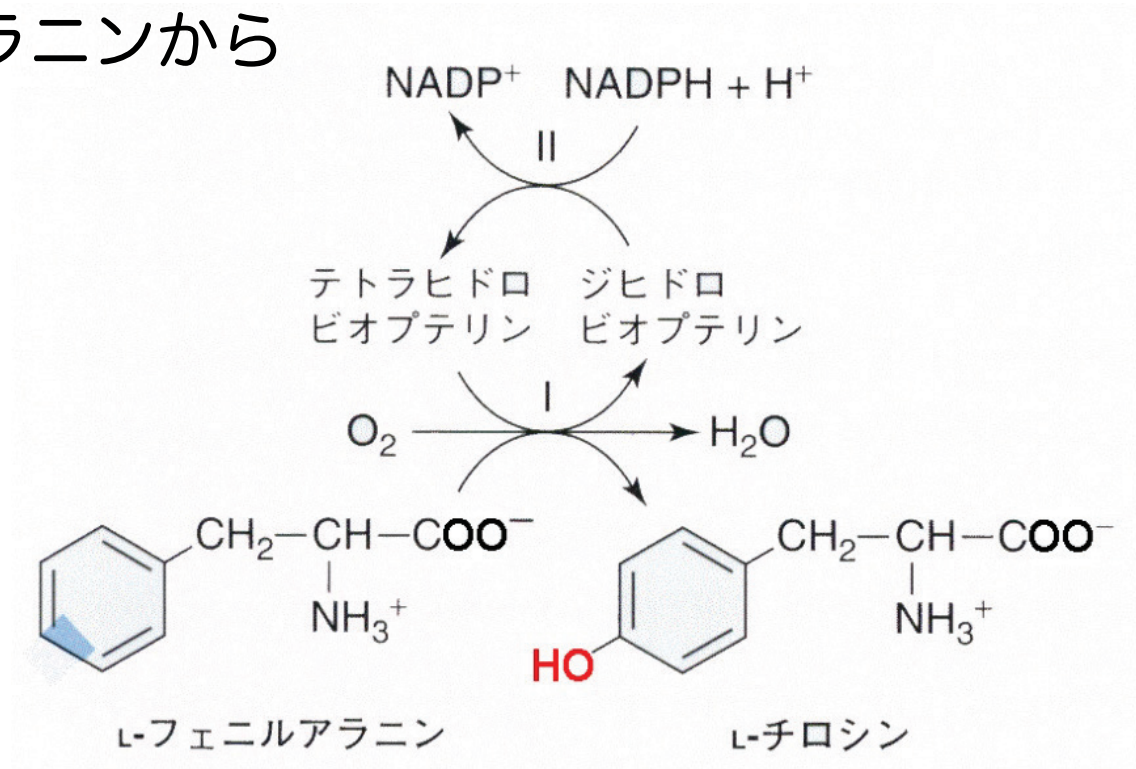
ホモシステイン + セリン → シスタチオニン → ホモセリン + システイン

フェニルアラニン → チロシン

システインは メチオニン由来ホモシステイン とセリンから



チロシンは フェニルアラニンから



I : フェニルアラニンヒドロキシラーゼ
 II : ジヒドロビオプテリンレダクターゼ

アミノ酸代謝異常症の例

①フェニルケトン尿症

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ の欠損

常染色体劣性遺伝形式

フェニルアラニン, フェニルピルビン酸の

蓄積及びチロシンの欠乏

尿中にフェニルケトン大量排泄

未治療では精神発達遅延

食事療法で治療可能 (生後7-10日から)

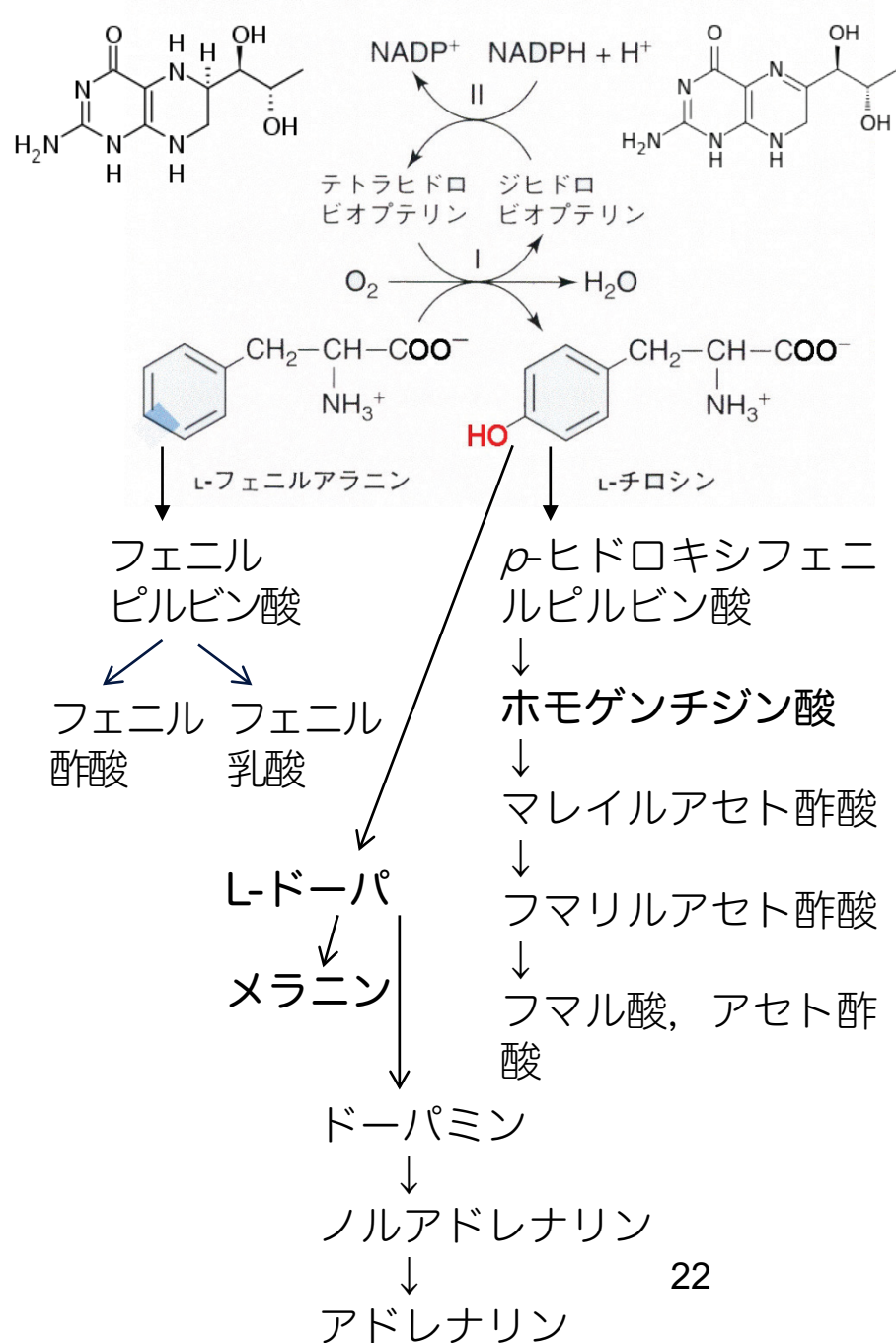
フェニルアラニンを含む人工甘味料のアスパルテーム摂取しないよう指示される

②高フェニルアラニン血症

テトラヒドロビオプテリン不足

ジヒドロビオプテリンレダクターゼの欠損

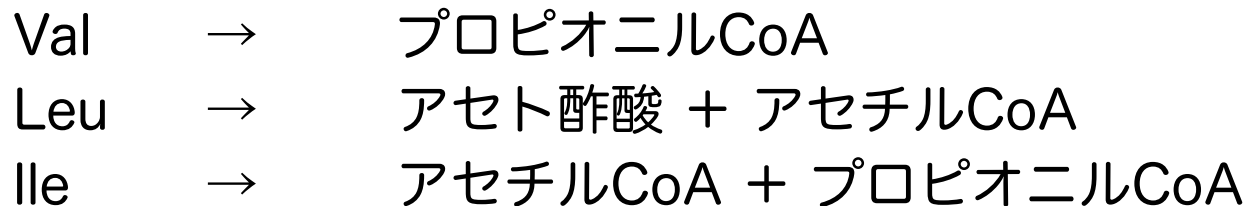
ジヒドロビオプテリン生合成酵素欠損



③メープルシロップ尿症：分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素の活性の低下または欠損により分枝鎖アミノ酸とケト酸が蓄積し，脳障害を来す．
尿中，汗に排泄され，メープルシロップ様のにおい
常染色体劣性遺伝

分枝 (岐) 鎖アミノ酸 (BAA) の異化反応は，
最初の3段階まで共通酵素で反応が進む

- 分枝鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼ)
- 分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素



5. アミノ酸から合成される代表的な生体物質

アミノ酸誘導生体物質		アミノ酸等	生理作用等
ドーパミン	ルカ アテ ミン コー	Tyr	神経伝達物質
ノルアドレナリン			神経伝達物質
アドレナリン			神経伝達物質
ヒスタミン		His	胃酸分泌
セロトニン		Trp	神経伝達物質
メラトニン		Trp	神経伝達物質
γ-アミノ酪酸 (GABA)		Glu	抑制系神経伝達物質
グルタチオン		Glu-Cys-Gly	SH化合物（抗酸化物質）
チロキシン (T ₄)		Tyr	甲状腺ホルモン
トリヨードチロニン (T ₃)			
ナイアシン		Trp	NAD ⁺ , NADP ⁺
ポルフィリン		Gly, スクシニルCoA	胆汁色素, ヘムタンパク質
クレアチン		ArgとGly	エネルギー貯蔵
カルニチン		トリメチルLys	脂肪酸キャリアー
プリン, ピリミジン		Gly, Asp, Gln	ヌクレオチド, 核酸
一酸化窒素		Arg	血管内皮細胞弛緩

エキソ型プロテアーゼはどれか.

- ペプシン
- トリプシン
- キモトリプシン
- ジペプチダーゼ
- エンテロペプチダーゼ

ヘムタンパク質でないのはどれか.

アルブミン

カタラーゼ

ミオグロビン

シトクロムc

シトクロムP450

尿素回路に関わるのはどれか.

- ATP
- シトルリン
- グルタミン
- 二酸化炭素
- アスパラギン酸

非必須アミノ酸合成の材料はどれか.

- 代謝中間体
- 必須アミノ酸
- 二酸化炭素
- アドレナリン
- アセチルコリン

トリプトファンから生成するのはどれか.

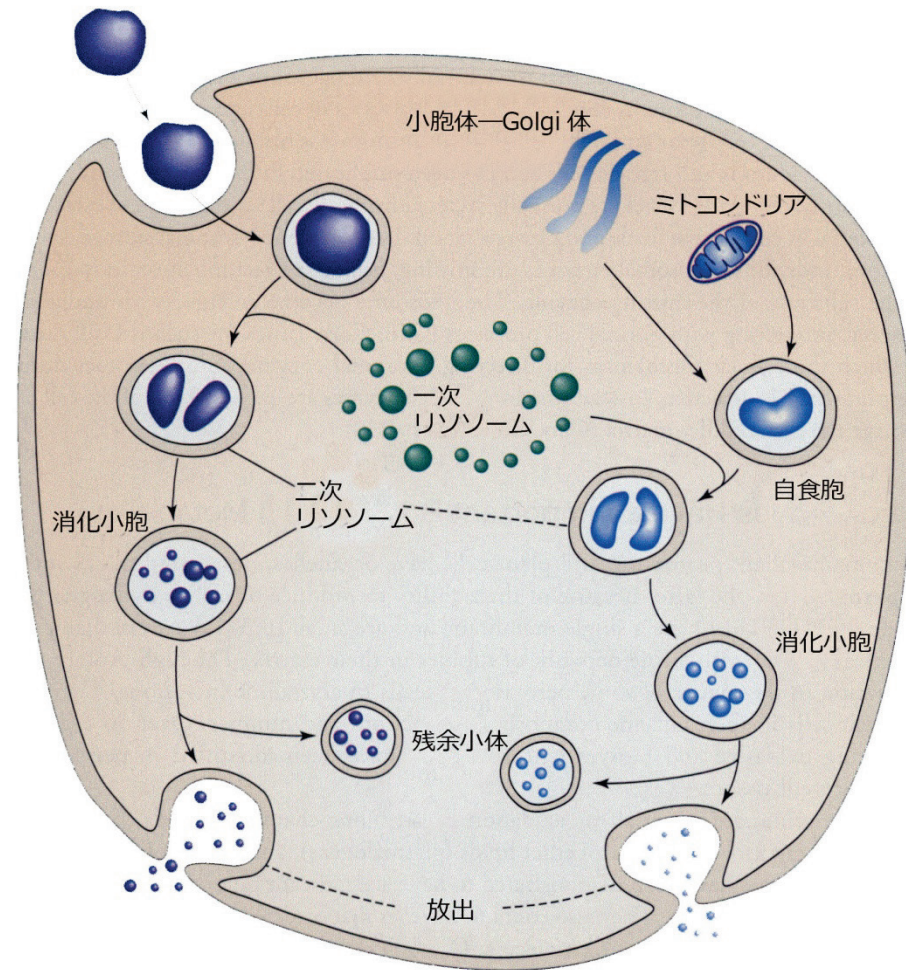
- セロトニン
- ドーパミン
- ヒスタミン
- アドレナリン
- アセチルコリン

細胞のタンパク質，核酸，脂質と小器官（例えばミトコンドリア）は，合成と分解の動的状態にある。

リソソームは，オートファジー（自食作用）と呼ばれる非常に制御されたプロセスによって，これらの細胞構成成分を加水分解する。

- ・ 消化される物質は膜小胞の中に包み込まれ，一次リソソームと融合して二次リソソームとなり，そこで消化される。
- ・ オートファジーはストレスがあるときだけではなく通常の哺乳動物細胞でも重要である。
- ・ 飢餓あるいはインスリンはオートファジーを誘導する。

ファゴサイトーシス（食作用）と細胞成分の細胞内消化（オートファジー）におけるリソソームの役割



アンモニア中毒は 生命にとって危険 である

アンモニア源

- 腸内細菌が生成→（吸収）
→門脈
- 組織によって生成

肝臓へ

肝臓でアンモニアを除去
末梢血にアンモニアは痕跡
(10-20 $\mu\text{g}/\text{dL}$)

中枢神経系に有毒である

クエン酸回路で、2-オキシグルタル酸（ α -ケトグルタル酸）と反応してグルタミン酸を生成。

2-オキシグルタル酸（ α -ケトグルタル酸）濃度が低下し、ニューロンのクエン酸回路の機能を損なうため。

