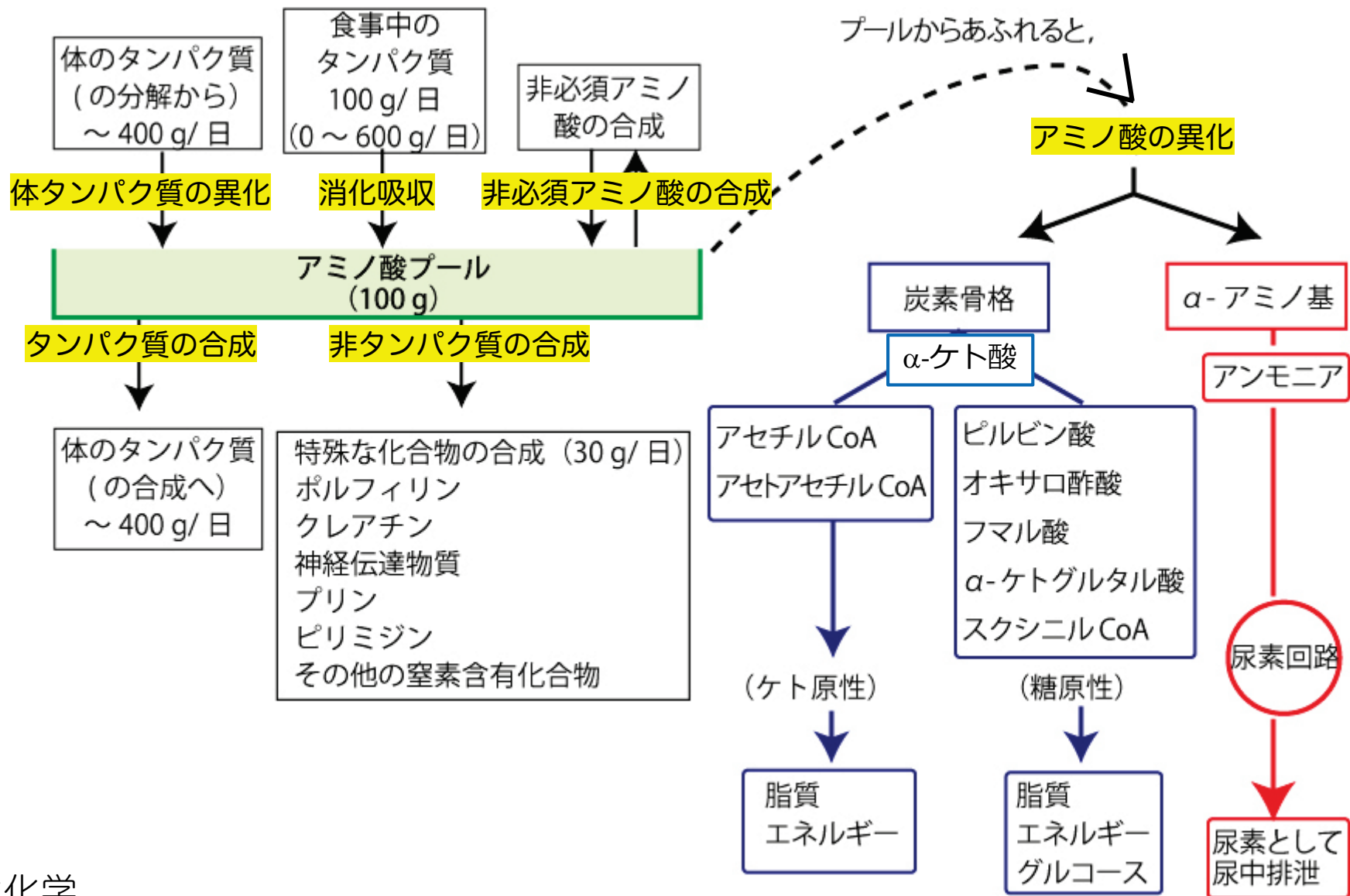


アミノ酸とタンパク質代謝



食物タンパク質はどのように分解されるのか？（タンパク質分解酵素）

- ペプチド結合を切断する加水分解酵素であるタンパク質分解酵素（プロテアーゼやペプチダーゼ）によって分解される
- 食物中のタンパク質はすべてアミノ酸に分解されて吸収される
- 消化酵素としてのタンパク質分解酵素はチモージェンという不活性型の酵素前駆体として分泌され、消化管の中で活性化される（このしくみによりタンパク質分解酵素による臓器の細胞破壊を防いでいる）

タンパク質分解酵素は2つに分類

消化酵素		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	アスパラギン酸プロテアーゼ	自己触媒作用 ペプシン	Tyr Trp Phe Leu	胃
	トリプシン	セリンプロテアーゼ	エンテロペプチダーゼ	Arg Lys	膵臓
	キモトリプシン	セリンプロテアーゼ	トリプシン	Tyr Trp Phe Met Leu	膵臓
	エラスターゼ	セリンプロテアーゼ	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	亜鉛ペプチダーゼ	トリプシン		膵臓
	アミノペプチダーゼ				
	ジペプチダーゼ				

細胞外での加水分解

胃

ペプシンによる消化

胃液：pH 2以下，塩酸を含む

塩酸（胃酸） p.33 図2-37参照

- 壁細胞（胃粘膜の）から水素イオン（主に血液中のCO₂ガスに由来）がカリウムイオンと対向輸送で（H⁺-K⁺ ATPアーゼにより）胃内腔に分泌
- 塩素イオンが炭酸水素イオンとの交換輸送により壁細胞内に取り込まれ，胃内腔に

はたらき

- タンパク質の変性（消化酵素による分解を促進）
- 殺菌

ペプシン

- 主細胞からペプシノーゲンとして分泌，N末端46アミノ酸残基が切断されて活性型ペプシンになる
- 自己触媒的に起きる
- 疎水性アミノ酸 (Leu) 残基，芳香族アミノ酸残基の隣接ペプチド結合を切断

小腸

膵臓酵素

膵臓から炭酸水素塩分泌によりpH 7~8

膵液分泌（酵素前駆体含む）

エンテロペプチダーゼ（十二指腸上皮細胞刷子縁より分泌）により

トリプシノーゲン→（N末端から6アミノ酸残基切断）→トリプシン

生じたトリプシンにより

トリプシノーゲン→トリプシン

キモトリプシノーゲン→キモトリプシン p.45 図3-11参照

プロエラスターゼ→エラスターゼ

プロカルボキシペプチダーゼ→カルボキシペプチダーゼ

活性化したエンドペプチダーゼにより

ポリペプチド→ポリペプチド断片

カルボキシペプチダーゼAとカルボキシペプチダーゼBによりC末端側から分解

ポリペプチド→遊離アミノ酸 (40%), オリゴペプチド (60%)

小腸刷子縁

刷子縁酵素（エンドペプチダーゼ，アミノペプチダーゼ，ジペプチダーゼ）によりアミノ酸，ジペプチド，トリペプチドになる。

遊離アミノ酸：

小腸粘膜を通りナトリウム依存性能動輸送によって吸収されるアミノ酸輸送系は数種類（アミノ酸側鎖の性質に対する特異性）

ジペプチド，トリペプチド：

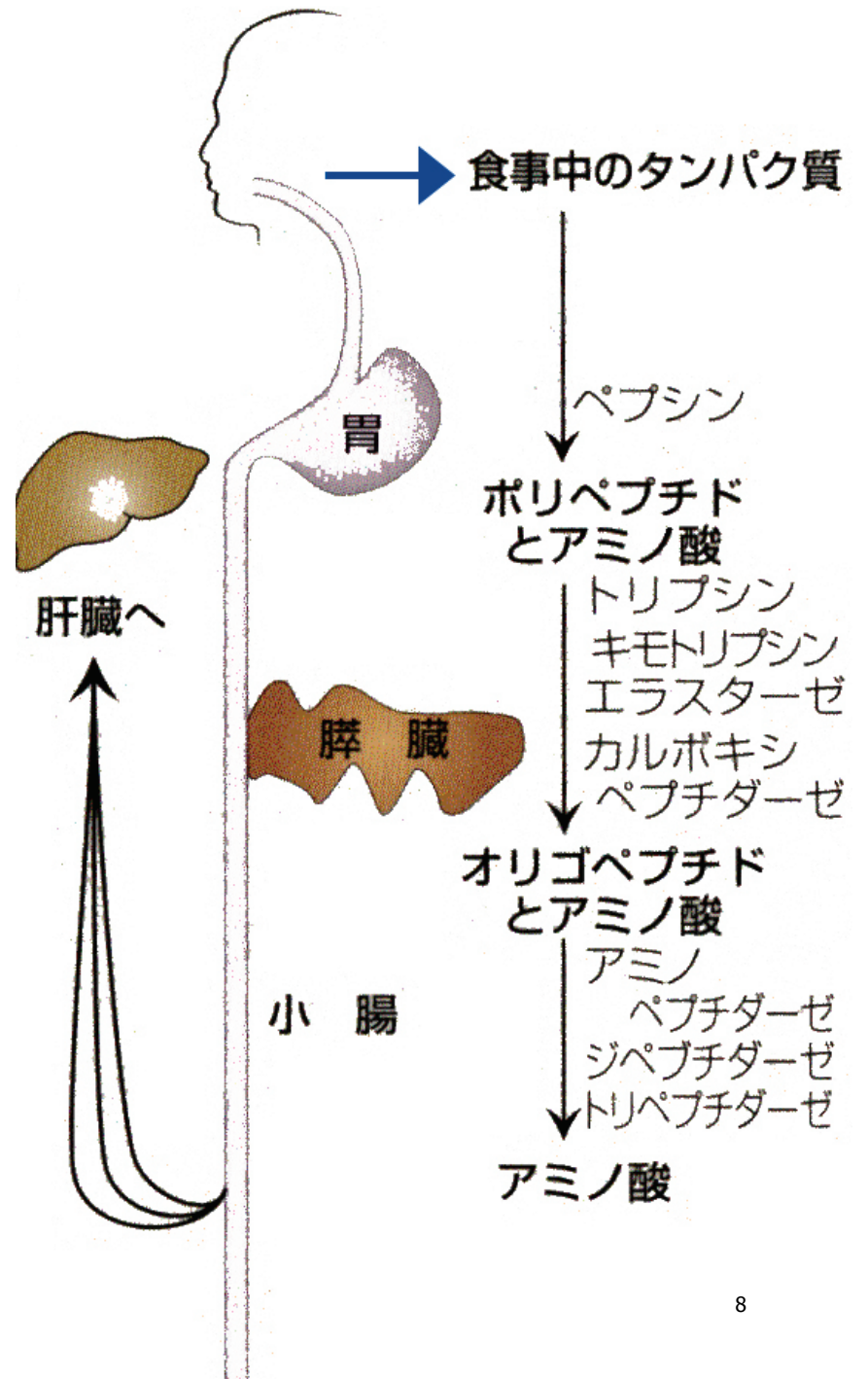
PEPT1（ペプチドトランスポーター1）でH⁺依存性能動輸送細胞内でペプチダーゼにより遊離アミノ酸に加水分解

細胞内の遊離アミノ酸は

基底膜側トランスポーターで細胞外に，毛細血管から門脈に入る。臓器，組織に送られ利用される
あるいは異化される

かなり大きいペプチド：分解されずに吸収されうる。粘膜上皮細胞中にとりこまれたり (transcellular)，上皮細胞間を通るものもある (paracellular)。このようなペプチドの多くは抗体産生に十分なほど大きく，食物アレルギー反応の原因となる。

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。
分岐鎖アミノ酸は
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-アラニン経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。



タンパク質の代謝回転

細胞内タンパク質の連続的な分解と合成はすべての生物で起こる。これを代謝回転 (protein turnover) と呼び、そのタンパク質の半分量が入れ替わる迄の時間 (半減期) で表される。

- ヒトは毎日、体のタンパク質全体 (70 kgの体重のヒトで10 kg) の1~2%以上、300~400 gのタンパク質を代謝回転している。
- 異常なタンパク質や不要なタンパク質は分解除去されている。タンパク質分解により遊離されたアミノ酸の約75%は再利用されるが、残りの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。
 - 短命のタンパク質：調節タンパク質やミスフォールドタンパク質など。
 - 長命のタンパク質：細胞内の大多数のタンパク質。



細胞内のタンパク質はどのように分解されるか？

①ユビキチン-プロテアソーム系

異常な折りたたみ，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．ユビキチン化，分解の両方でATPを使う．（p142-p144参照）

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．カテプシン（リソソーム中に蓄えられているプロテアーゼ）で分解される．

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

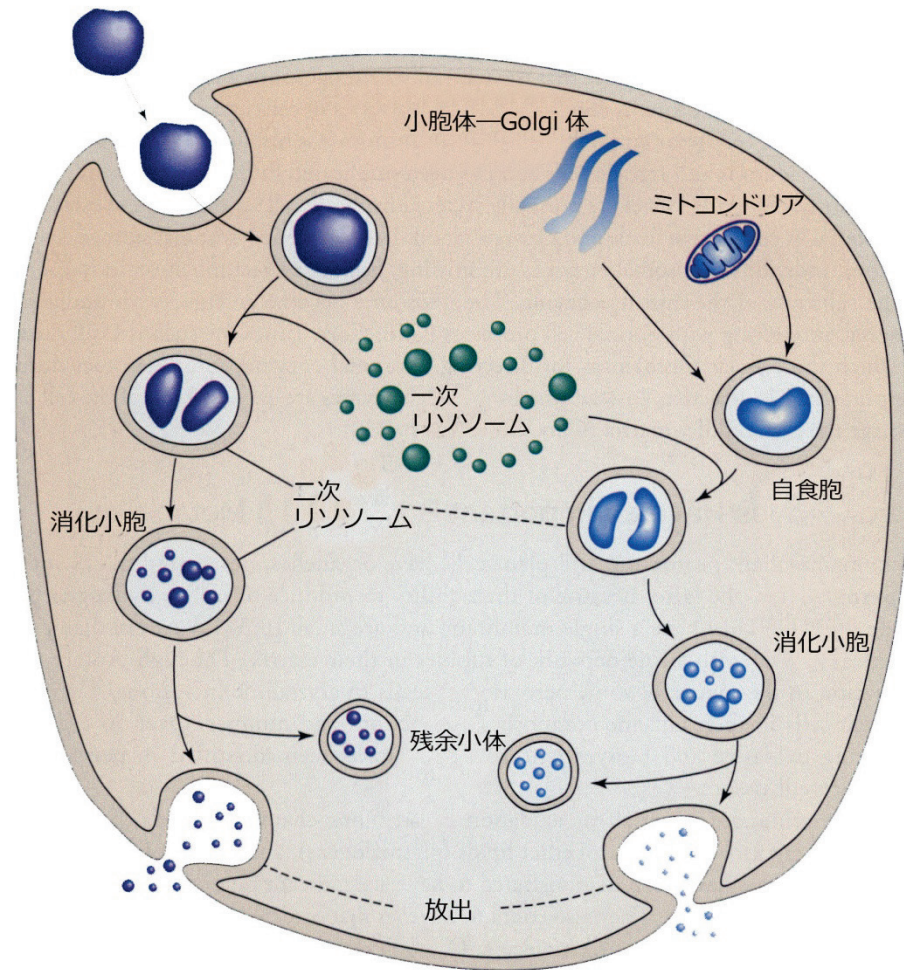
炎症のようなストレス，細胞傷害，増殖因子の欠如が直接，間接的にカスパーゼ（プロテアーゼ）の活性化を促し細胞タンパク質の速やかな分解を引き起す₁₀

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

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。



食間の循環している血漿中のアミノ酸の濃度の維持は体内のタンパク質からの放出とさまざまな組織による利用とのバランスに依存

筋肉：全身の遊離アミノ酸の半分以上を作り出す

肝臓：過剰な窒素の処理に必要な尿素回路酵素をもつ

筋肉と肝臓は、循環しているアミノ酸の濃度の維持に重要な役割

アミノ酸が異化されるのは

- タンパク質の合成，特殊生成物の合成に不要なとき
- タンパク質の多い食物を摂取した場合の過剰分
- 飢餓状態，糖尿病で炭水化物が利用できないとき，アミノ酸は異化され，糖新生に利用

アミノ酸の異化は

アミノ酸のアミノ基はアミノ基転移反応でL-グルタミン酸になり，次に酸化的脱アミノ反応でアンモニアが遊離する．アンモニアは尿素回路で処理されて排出される

アミノ酸の異化（分解）

アミノ基と炭素骨格に分かれて異化

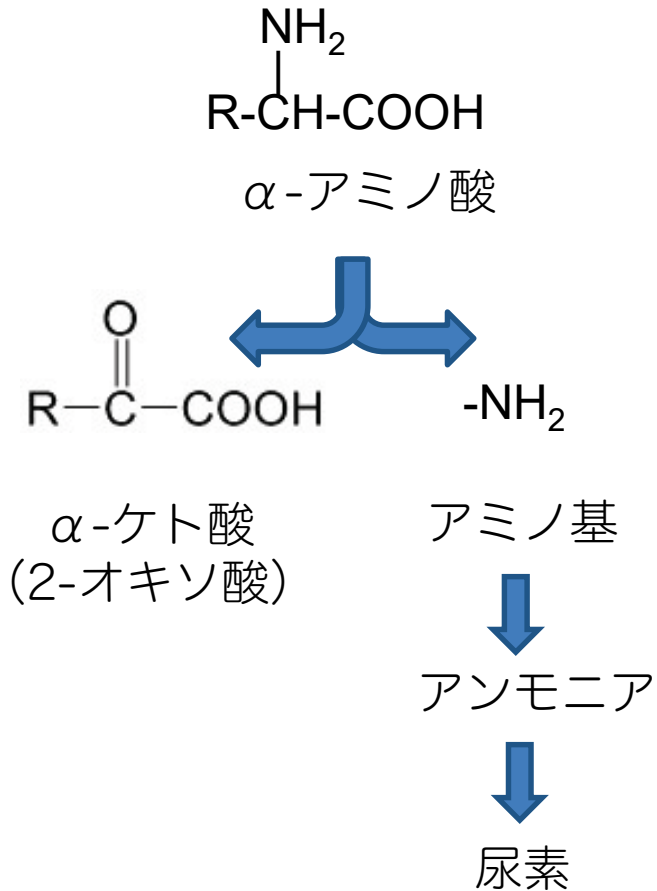
α -アミノ酸はアミノ基転移反応により α -アミノ基が除去され α -ケト酸（2-オキソ酸）になり、アミノ基は酸化的脱アミノ反応を経てアンモニアになる。

アンモニア

- ・ **尿素**に変換され，体外に排出（ほとんど）
- ・ アンモニアのまま尿中に排泄（一部）
- ・ ほかの α -ケト酸に渡され，新しいアミノ酸（非必須アミノ酸）の合成に利用（一部）

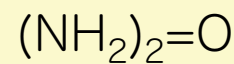
α -ケト酸

- ・ **エネルギー**産生（クエン酸回路のメンバーやアセチルCoAとなる）に使用
- ・ **糖質**，**アミノ酸**あるいは**脂質**の合成



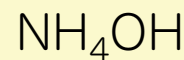
陸棲動物

尿素



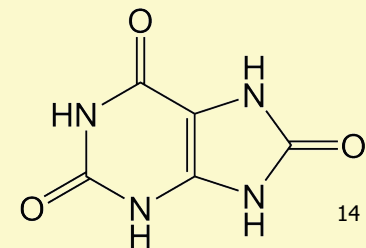
硬骨魚類

アンモニア



鳥類

尿酸



a-1. アミノ基転移

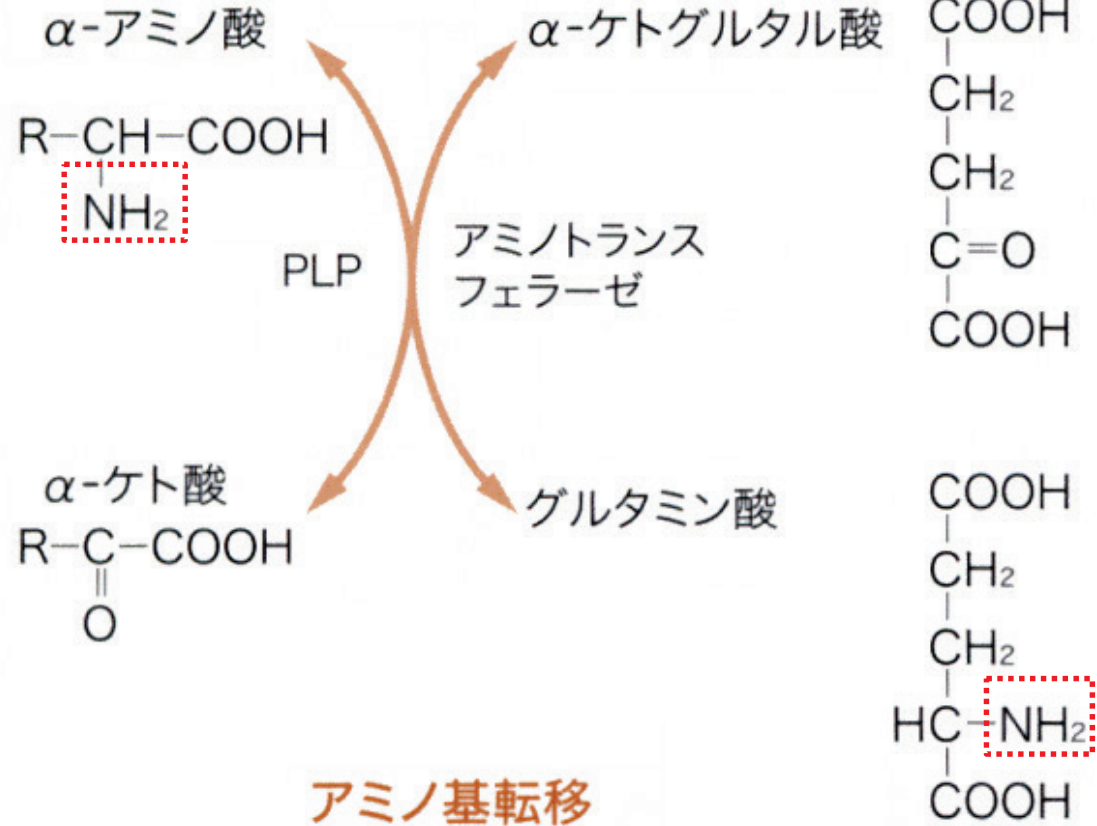
α -アミノ基を α -ケト酸 (α -グルタル酸やピルビン酸) に移し, 新しい α -ケト酸とアミノ酸を生成する

酵素は
アミノトランスフェラーゼ
(トランスアミナーゼ)

補酵素は
ピリドキサルリン酸 (PLP)
(VB_6 誘導体)

リシン, トレオニン, プロリン,
グルタミン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

アミノ基はグルタミン酸に集まる



アミノ基転移酵素 (50種以上)の例

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
(GOT: グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
(GPT: グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ)

肝臓や心臓に多く存在

肝臓, 心臓に炎症があると血中に遊離 (逸脱酵素)

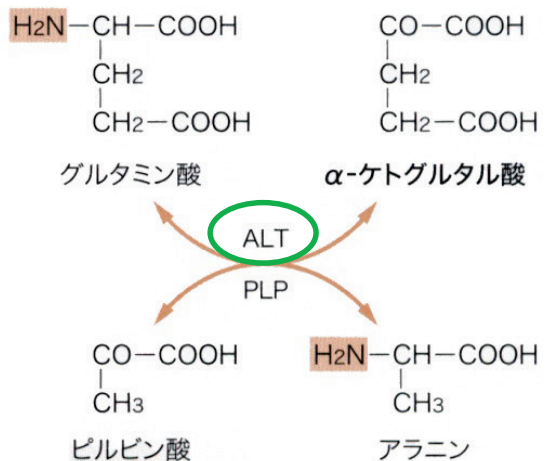
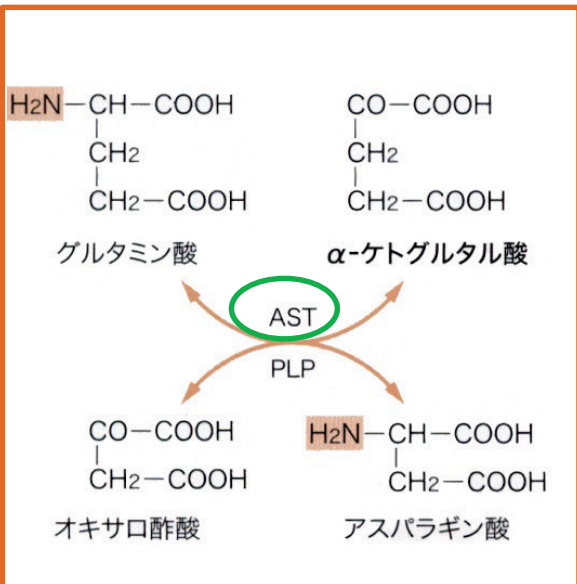
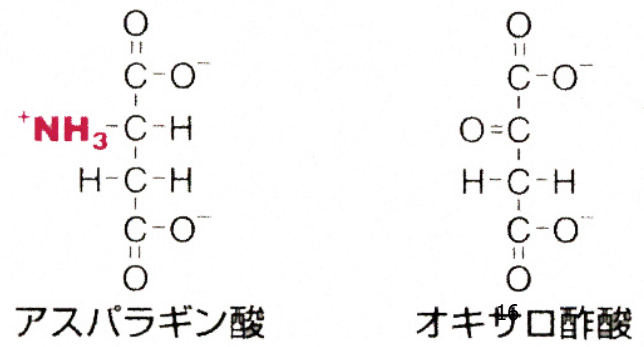
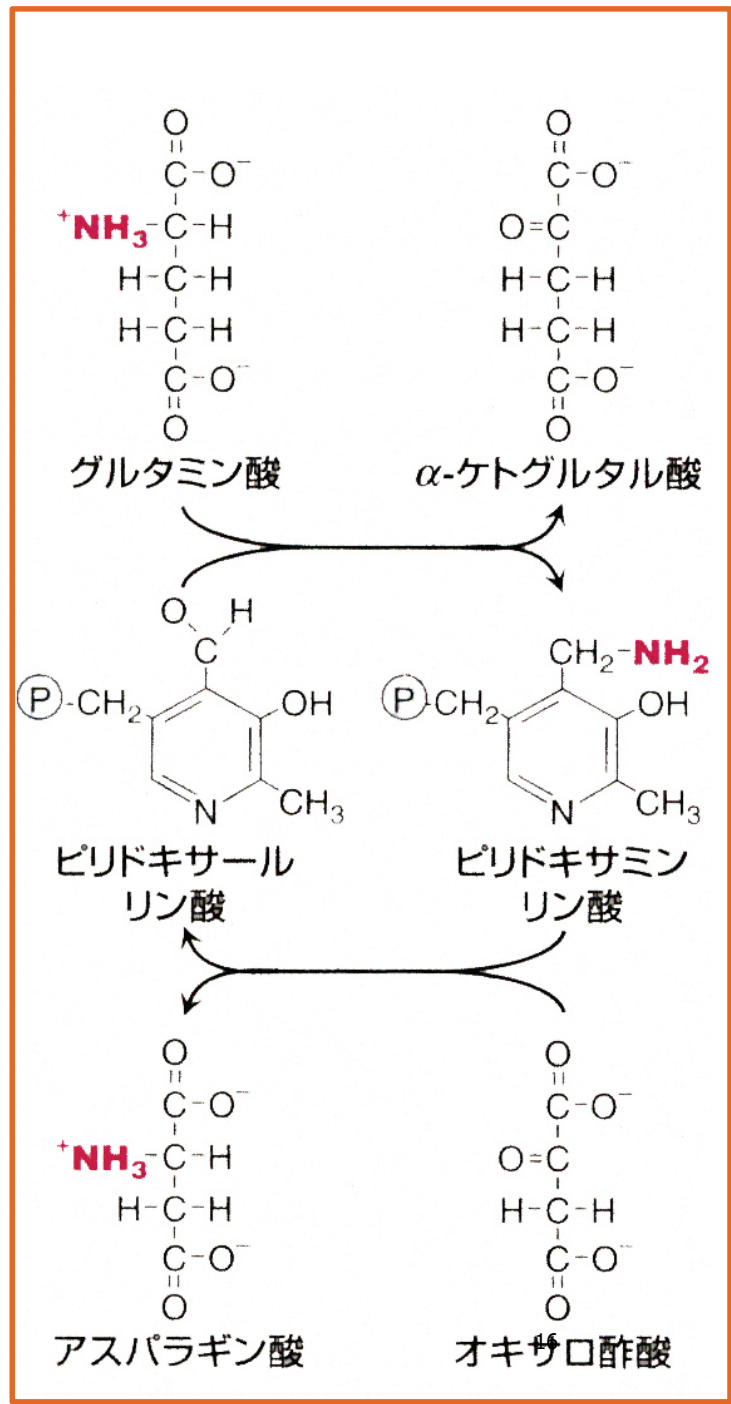


図4-8

補酵素 (PLP:ピリドキサールリン酸)
アミノ基を受取り別の分子に渡す

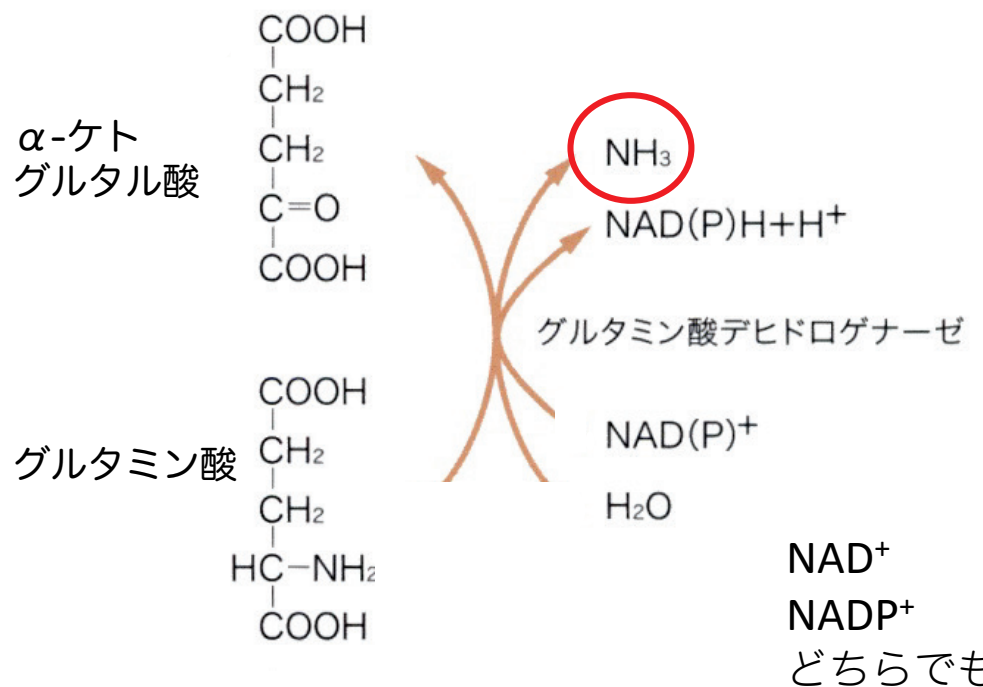


a-2. 酸化脱アミノ

アミノ基転移反応により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 (NH₃) と α-ケトグルタル酸を生じる。(肝ミトコンドリアマトリックス)

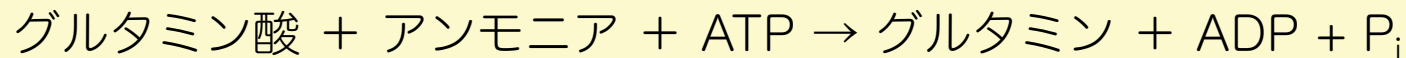
- α-ケトグルタル酸はアミノ基転移反応に利用される。
- アンモニア (強い毒性) はただちに肝で、尿素に変換される。

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である



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 (グルタミンとして) .

グルタミンシンテターゼ



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、アンモニアは尿素に変換される

グルコース-アラニン回路

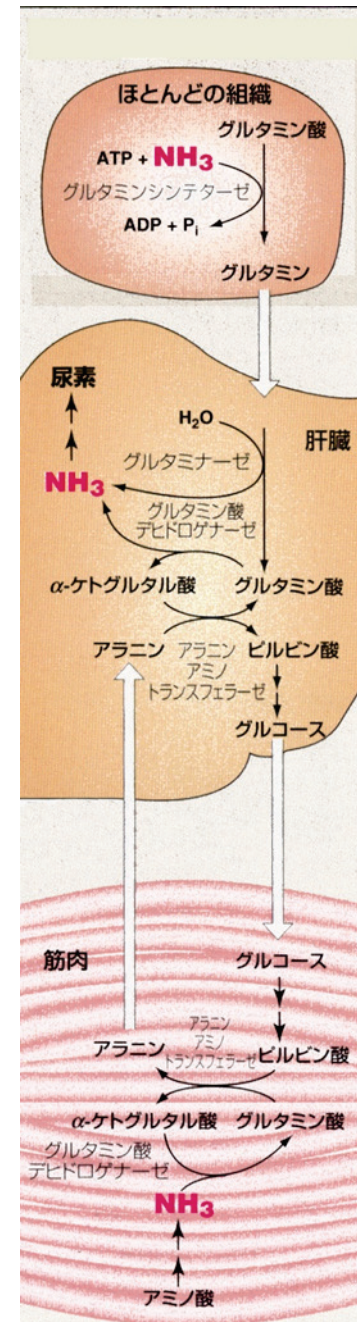
筋肉において、
アミノ酸のアミノ基はアミノ基転移反応でグルタミン酸に取り込まれ、
グルタミン酸のアミノ基はALTで
ピルビン酸に転移し、アラニンを生じる。

アラニンは血中に放出され、肝臓に取り込まれる。

肝でアラニンからアミノ基が α -ケトグルタル酸に転移し、ピルビン酸とグルタミン酸*が生じる。

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、利用される（解糖）、ピルビン酸を生じる。

アラニンは、主要な糖新生アミノ酸である。肝臓でのアラニンからの糖新生は他のアミノ酸よりもはるかに多い。



*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される。

b. 尿素の生成

アミノ基は最終的には肝臓でアンモニアから尿素に変わる
尿素生成の過程はそれぞれの組織で異なる

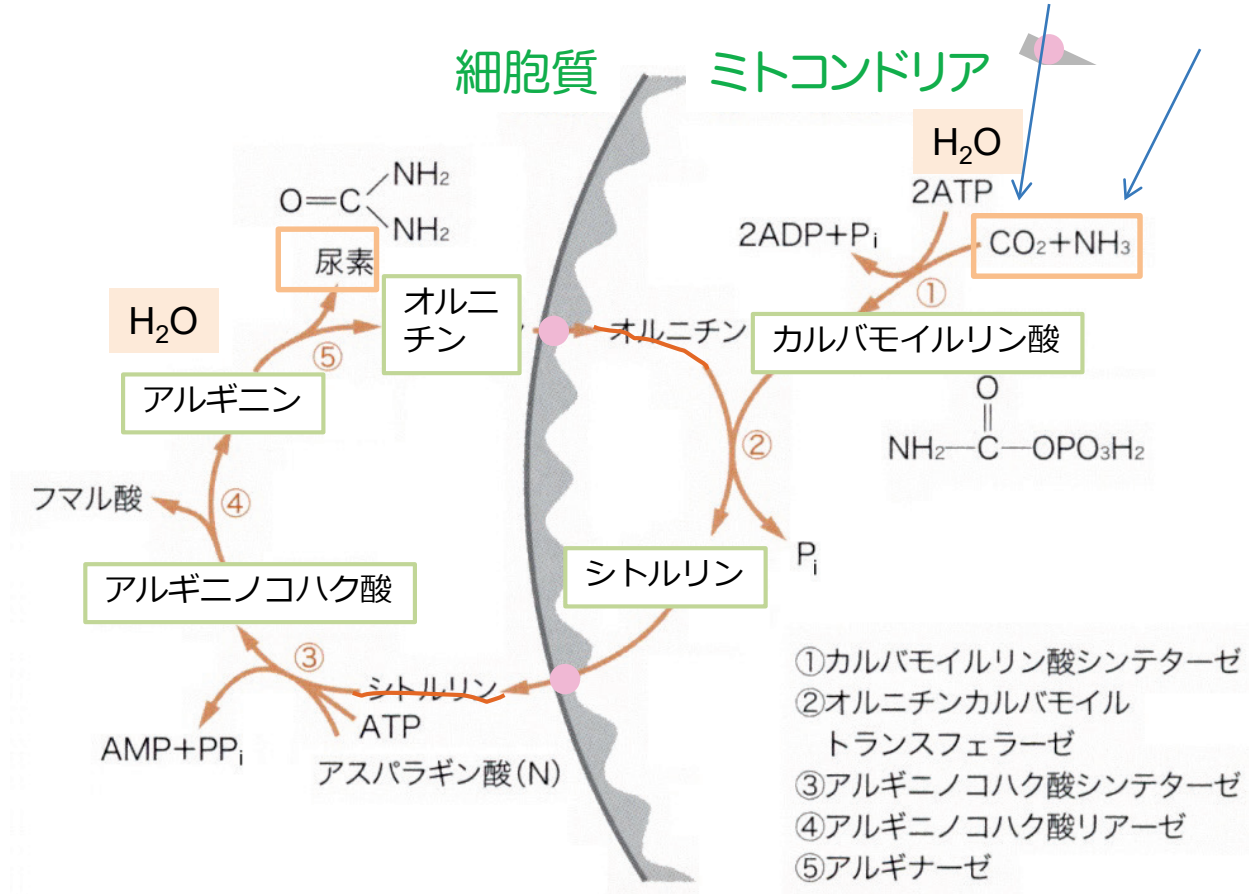
肝臓	α -ケトグルタル酸	アミノ基転移	—	グルタミン酸
	グルタミン酸	酸化的脱アミノ	—	アンモニア
	アンモニア	尿素回路（肝臓）	—	尿素
筋肉	アミノ酸のアミノ基はピルビン酸に転移 アミノ基転移 → アラニン			
	（肝）アラニンはアミノ基を α -ケトグルタル酸に転移アミノ基転移			
	α -ケトグルタル酸はグルタミン酸になる			
	グルタミン酸は酸化的脱アミノ反応でアンモニアを生じる			
	アンモニア	尿素回路（肝臓）	—	尿素
肝臓と筋肉以外の組織				
	α -ケトグルタル酸	アミノ基転移	—	グルタミン酸
	グルタミン酸	酸化的脱アミノ	—	アンモニア
	アンモニアはグルタミン酸にアミドとして結合 → グルタミン			
	（肝）グルタミン	加水分解	—	アンモニア
	アンモニア	尿素回路（肝臓）	—	尿素

b. 尿素回路（オルニチン回路）

図4-18

CO₂とNH₃からカルバモイルリン酸が生成し、
中間体を経て、尿素が生成する経路

●ミトコンドリア内膜
に存在するキャリア

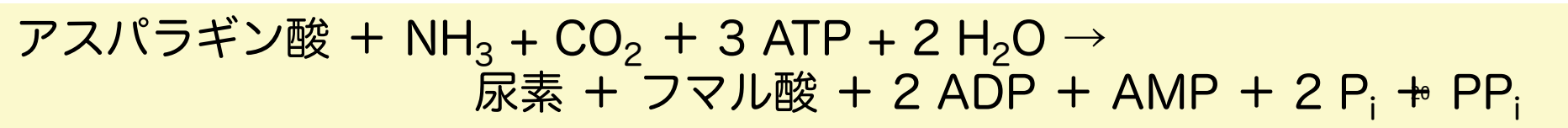


フマル酸

フマラーゼでリンゴ酸になり
ミトコンドリアへ
ミトコンドリアのTCAサイク
ルに入ってからリンゴ酸に
リンゴ酸はTCA回路でオキサ
ロ酢酸になり、アミノ基転移
反応でアスパラギン酸に

尿素は肝臓から拡散し、
血中を腎臓まで輸送され、ろ
過され、尿中に排泄。

尿素の一部は血中から
腸に拡散し、細菌ウレアーゼ
によりCO₂とアンモニアになる。
アンモニアは一部は便中に、
一部は血中に再吸収される。



炭素骨格の異化

炭素骨格部分 (α -ケト酸) の代謝

アミノ酸によって代謝経路は異なるが、最終代謝産物はすべてTCAサイクルに入り糖新生に利用されるか、あるいは CO_2 と水に完全に酸化される

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, オキサロ酢酸) 糖新生の原料としてグルコースに変換され得る.

ロイシンとリシン以外のアミノ酸.

炭素骨格は、脂質、エネルギー、グルコースになりうる.

ケト原性アミノ酸

アセチルCoAやアセトアセチルCoA

脂肪酸やケトン体などの合成材料になり得る.

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).

炭素骨格は、脂質、エネルギーになりうる.

分岐鎖アミノ酸 BCAA (バリン, ロイシン, イソロイシン) の異化

末梢組織 (アミノ酸の異化は通常は肝臓)

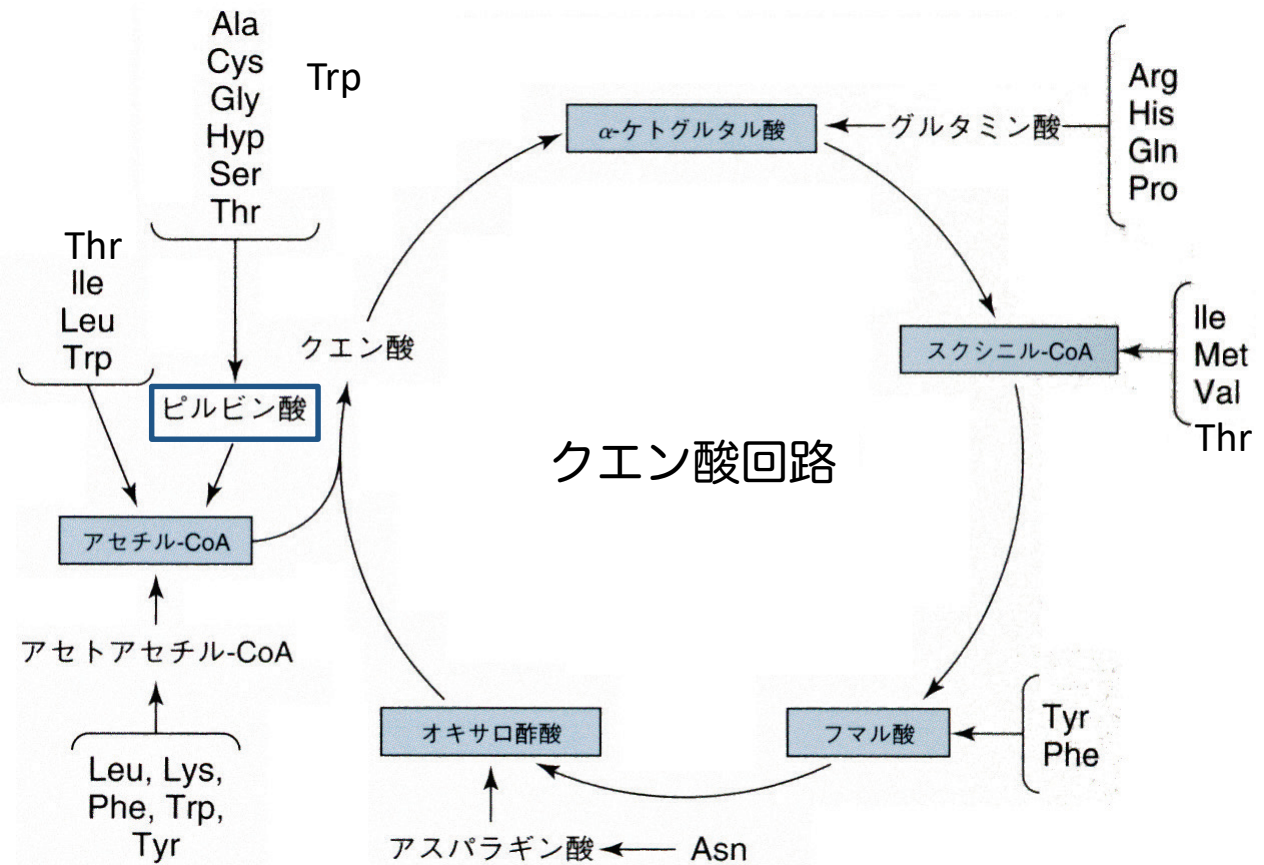
分岐鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼ

分岐鎖 α ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体*

酵素*欠損症: メープルシロップ尿症

アミノ酸炭素骨格
の異化により
生成する
両性代謝中間体

クエン酸回路は
同化反応と異化
反応の両方が起
きるので

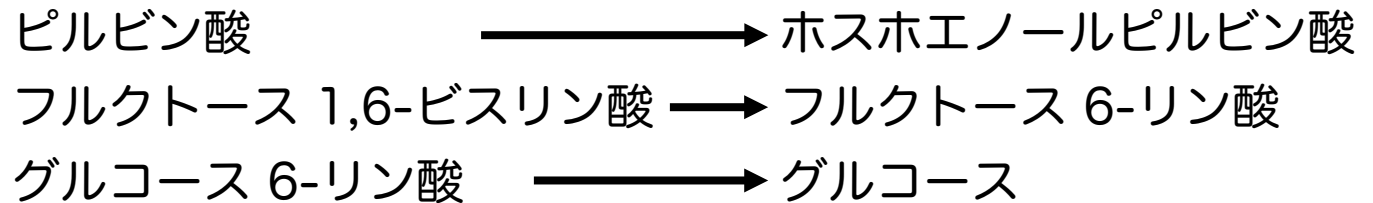


- オキサロ酢酸
- α-ケトグルタル酸
- ピルビン酸
- フマル酸
- スクシニルCoA
- アセチルCoA
- アセトアセチルCoA

- Asp, Asn
- Glu, Gln, Pro, Arg, His
- Ala, Ser, Gly, Cys, Thr, Trp, Hyp
- Phe, Tyr, Asp
- Met, Val, Ile, Thr
- Leu, Ile, Thr, Tyr, Trp
- Leu, Lys, Phe, Trp, Tyr

糖新生 テキストp56-p57参照

- 非六炭糖物質からのグルコースの生合成
- アミノ酸, 乳酸, グリセロール
- 解糖系の10の反応のうち7つの可逆反応をつかう
- 3つの反応は糖新生特異的



- $\text{ピルビン酸} + 4 \text{ ATP} + 2 \text{ GTP} + 2 \text{ NADH} + 4 \text{ H}_2\text{O} \longrightarrow$
 $\text{グルコース} + 4 \text{ ADP} + 2 \text{ GDP} + 6 \text{ P}_i + 2 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ H}^+$
- 多くのエネルギーを消費する (6分子の高エネルギーリン酸化合物)

非必須アミノ酸の生合成

- 代謝の中間体（ピルビン酸 オキサロ酢酸 α -ケトグルタル酸 3-ホスホグリセリン酸）から合成
- 必須アミノ酸から合成（チロシン, システイン）

1) α -ケト酸から合成（アミノ基転移）

ピルビン酸 → アラニン

オキサロ酢酸 → アスパラギン酸

α -ケトグルタル酸 → グルタミン酸 → アルギニン

2) アミド化

グルタミン酸 → グルタミン

アスパラギン酸 → アスパラギン

3) 環化と還元反応

グルタミン酸 → プロリン

4) セリン

3-ホスホグリセリン酸 → (酸化, アミノ基転移, 加水分解) → セリン

グリシン → (ヒドロキシメチル基転移) → セリン

5) グリシン

セリン → (ヒドロキシメチル基除去) → グリシン

6) システイン

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 → α -ケト酪酸 + システイン

7) チロシン

フェニルアラニン → チロシン

アミノ酸から特殊生体物質が生合成される

アミノ酸から誘導		アミノ酸等	生理作用等
ドーパミン	アミン	カテコールアミン 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
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	塩基
一酸化窒素		Arg	血管内皮細胞弛緩

新生児マススクリーニング検査

- アミノ酸は神経伝達物質またはその前駆体であることが多い。アミノ酸を代謝する酵素が遺伝的に変異または欠損していると、重篤な神経発達障害や精神発達遅延を引き起こす。
- 新生児スクリーニングは遺伝的な代謝障害があるかどうかを調べるもので、特にアミノ酸代謝障害の有無はタンパク質を多く含む母乳やミルクを飲む赤ちゃんにとって非常に重要な検査である。
- 1977年から（日本）フェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症，先天性甲状腺機能低下症，先天性副腎過形成症
- 自治体によってはシトルリン血症，アルギニノコハク酸尿症，など20疾患についても検査が行われている。

アミノ酸代謝異常症の例

フェニルアラニン, チロシンの異化

①フェニルケトン尿症 (古典的)

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ 欠損

②フェニルケトン尿症 (非古典的)

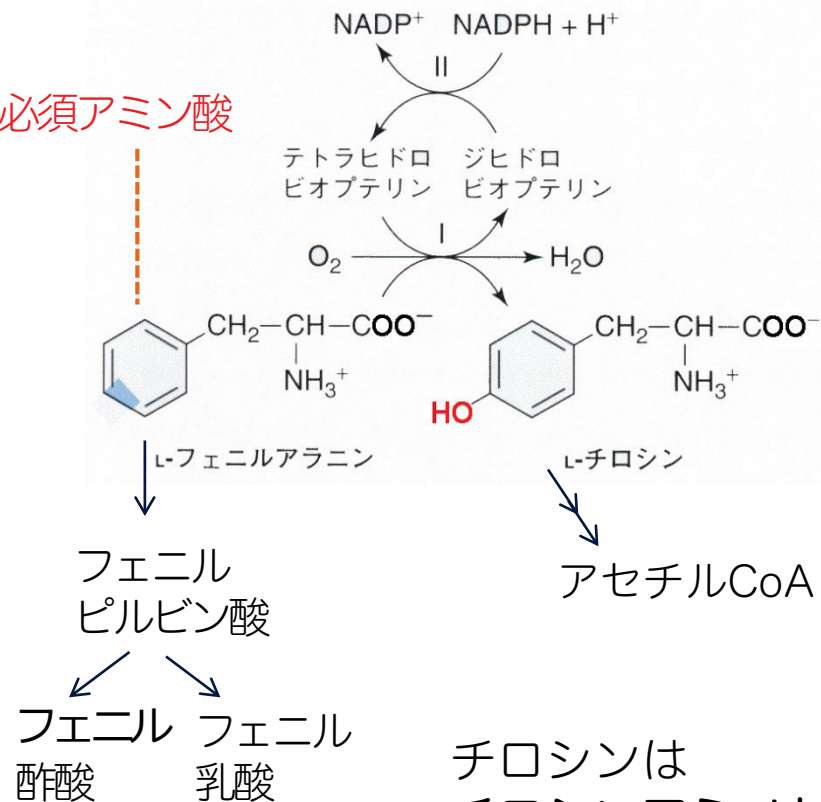
補酵素テトラヒドロビオプテリン不足

ジヒドロビオプテリンレダクターゼ欠損

③アルカプトン尿症: ホモゲンチジン酸ジオキシゲナーゼ欠損

④高チロシン血症

必須アミノ酸



チロシンはチロシンアミノトランスフェラーゼでp-ヒドロキシフェニルピルビン酸になり→ホモゲンチジン酸→マレイルアセト酢酸→

分岐鎖アミノ酸の異化

分岐鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼ

分岐鎖アミノ酸α-ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体

メイプルシロップ尿症

分岐鎖アミノ酸α-ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体欠損