

第9回 タンパク質の代謝

日紫喜 光良

概要

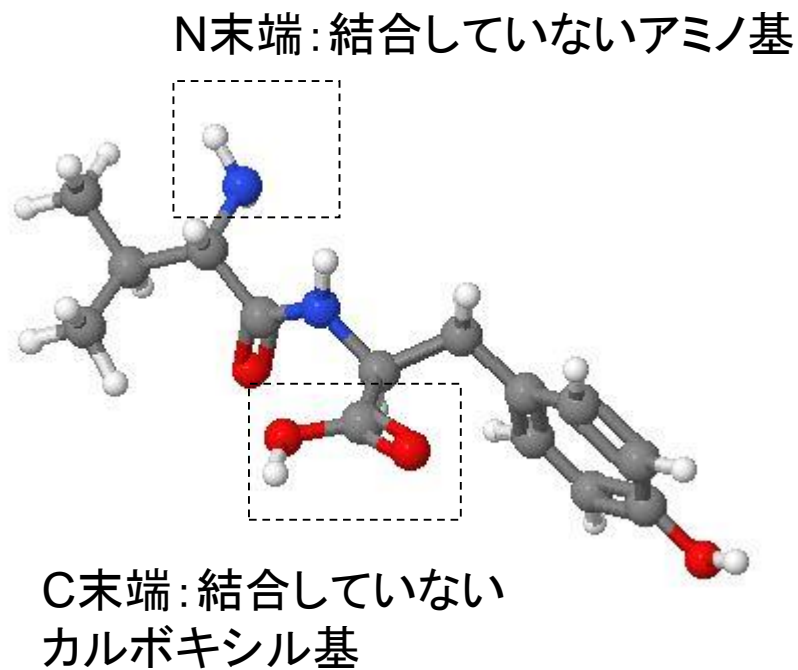
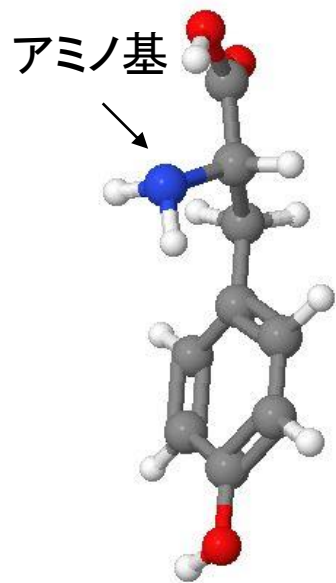
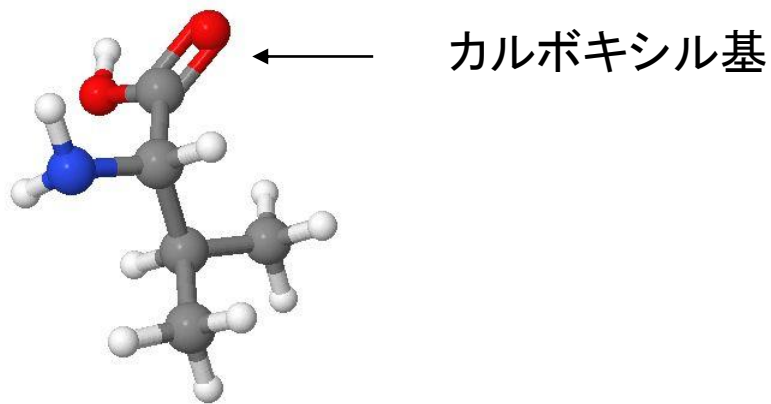
- ①タンパク質の代謝回転(ターンオーバー)
- ②アミノ酸の種類
- ③アミノ酸の代謝
 - とくに、アミノ基から生じたアンモニアの処理

①アミノ酸の代謝回転(ターンオーバー)

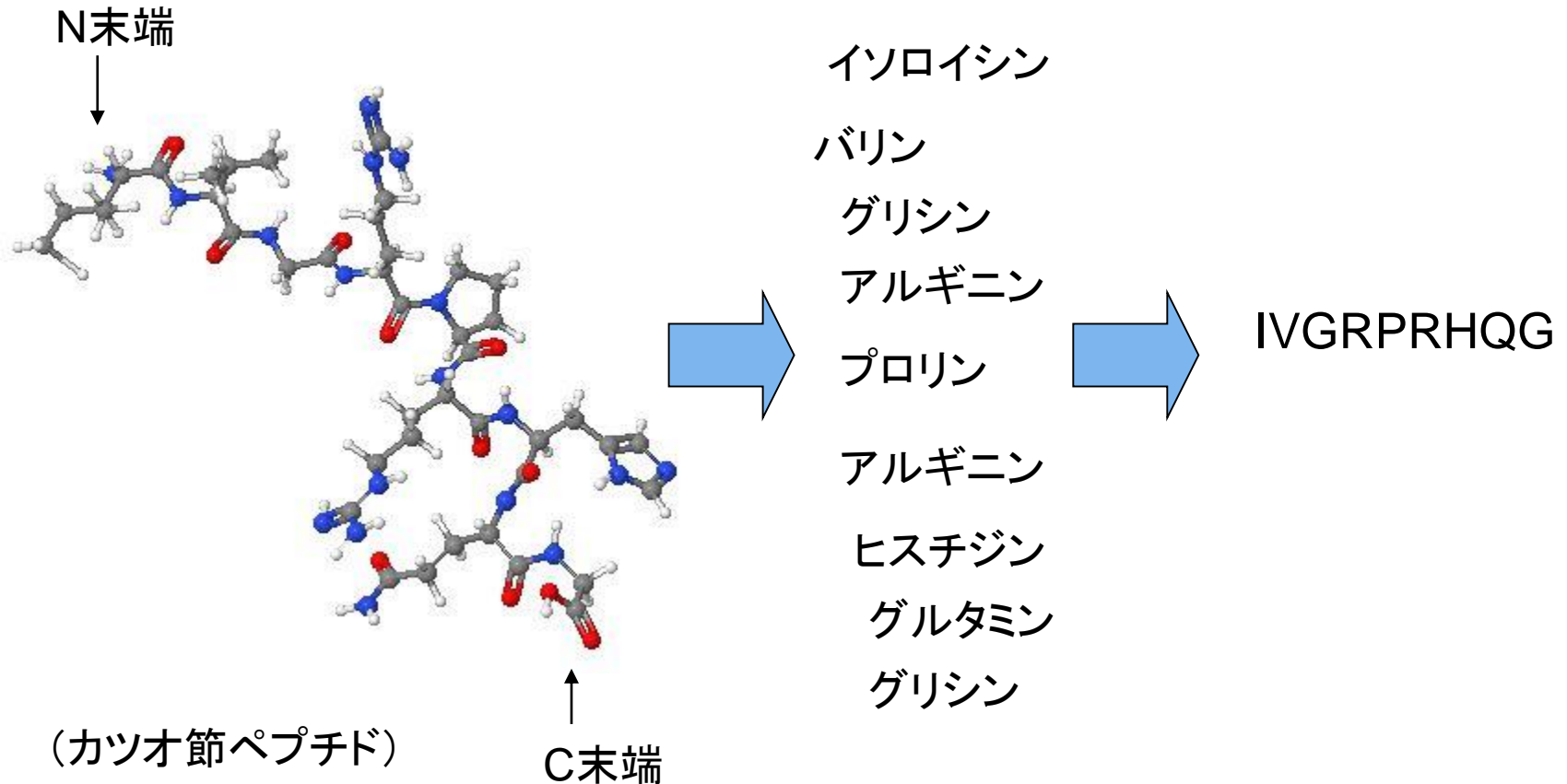
タンパク質：アミノ酸から構成

- アミノ酸がアミド結合してペプチドができる。
 - タンパク質：ペプチドよりも長いもの。
- タンパク質内のアミノ酸どうしがジスルフィド結合によって結合することもある。

ペプチドの形成：アミド結合



ペプチド(タンパク質)の表記



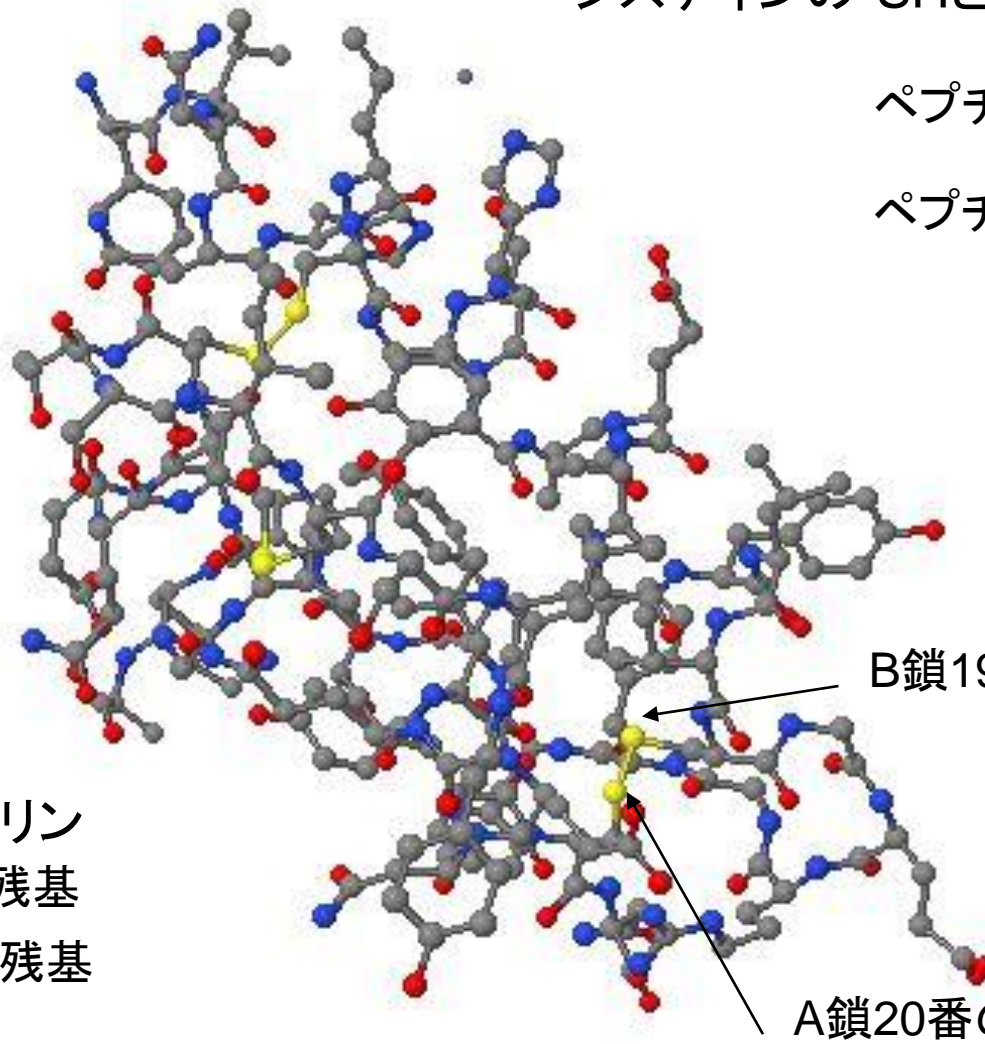
本間善夫、川端潤「パソコンで見る動く分子事典」(講談社ブルーバックス)より

ペプチド鎖どうしの固定：ジスルフィド結合

システインの-SHどうしがジスルフィド結合

ペプチド鎖間：互いに固定

ペプチド鎖内：ループを形成



インスリン
A鎖:21残基
B鎖:30残基

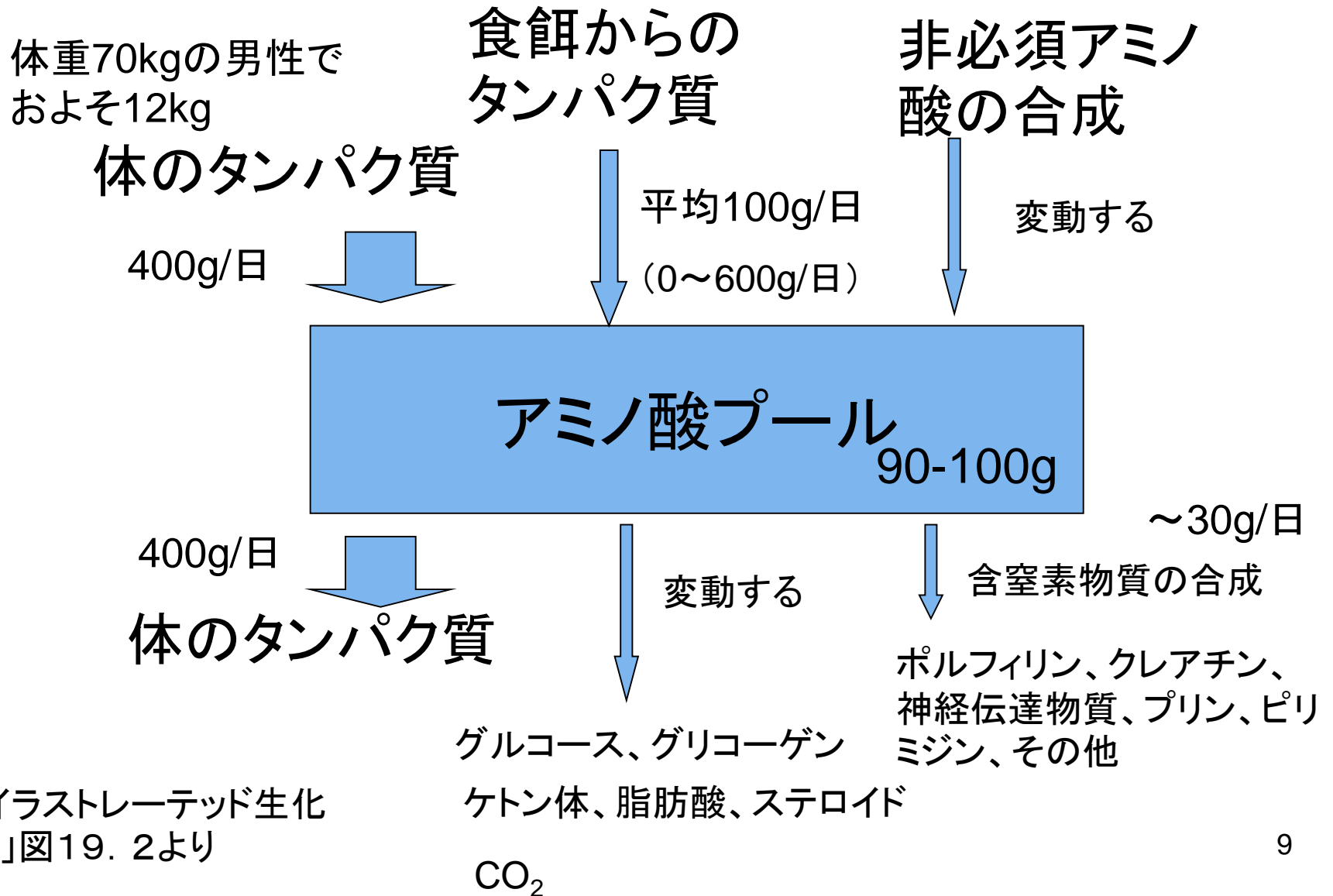
B鎖19番のシステイン

A鎖20番のシステイン

体を構成するたんぱく質の量

- 70kgの男性でおよそ12kg
- 「アミノ酸プール」への主要な供給源
- 1日におよそ400gのタンパクが分解され、同じ量が合成されている
 - アミノ酸プールは定常状態にある

アミノ酸プールとアミノ酸回転



ユビキチン・プロテアソームによるタンパク質の分解

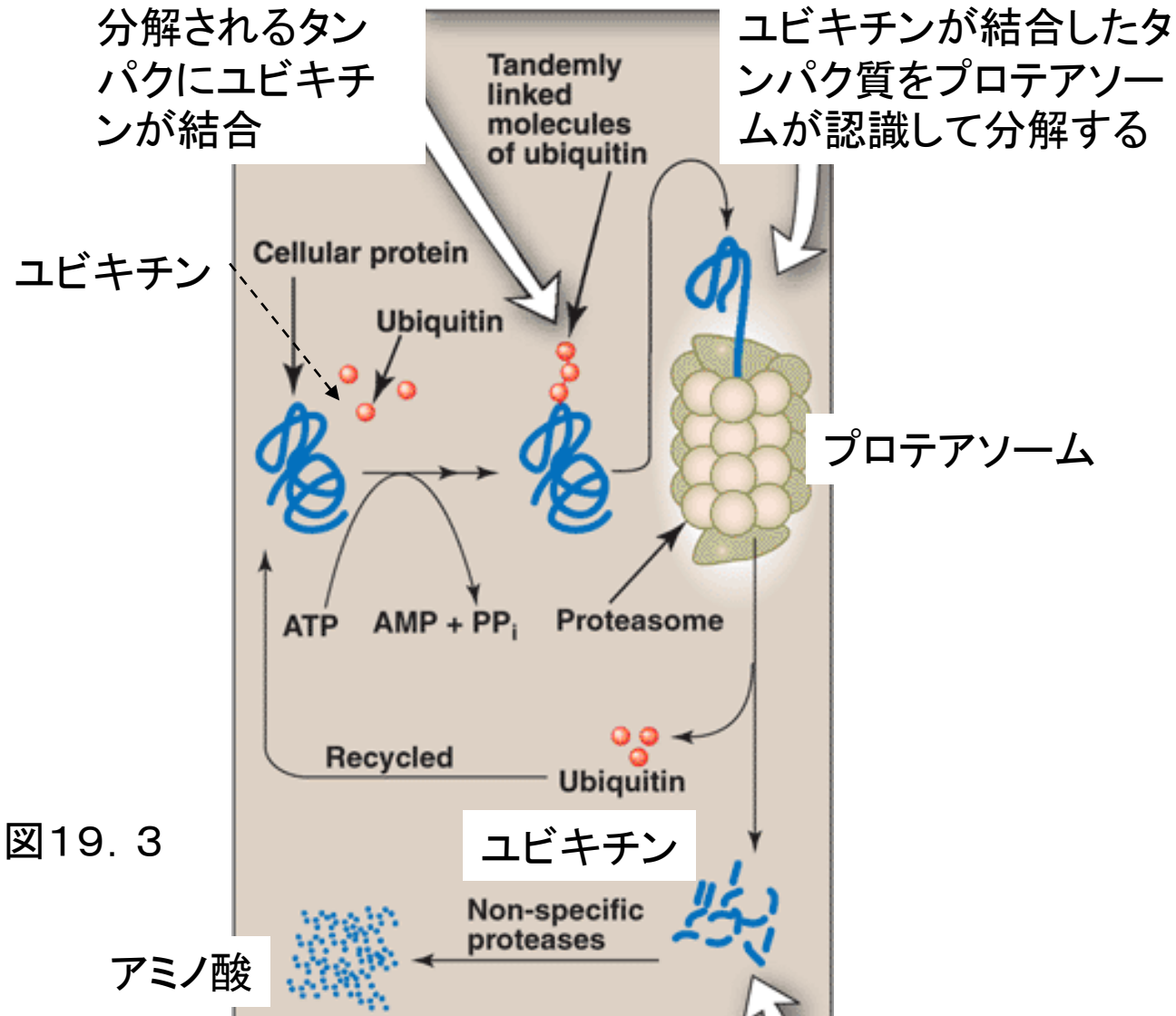


図19.3

タンパク質断片をアミノ酸に分解

②アミノ酸の種類

アミノ酸、ペプチド、タンパク質

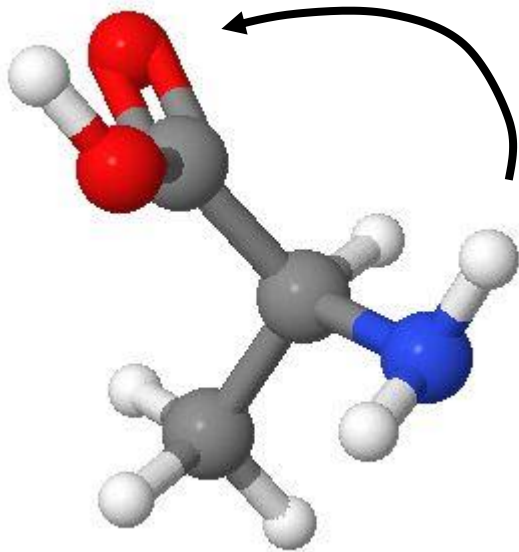
- アミノ酸
 - タンパク質中に存在する20種類のアミノ酸
 - 非タンパク質性のアミノ酸

アミノ酸の分類

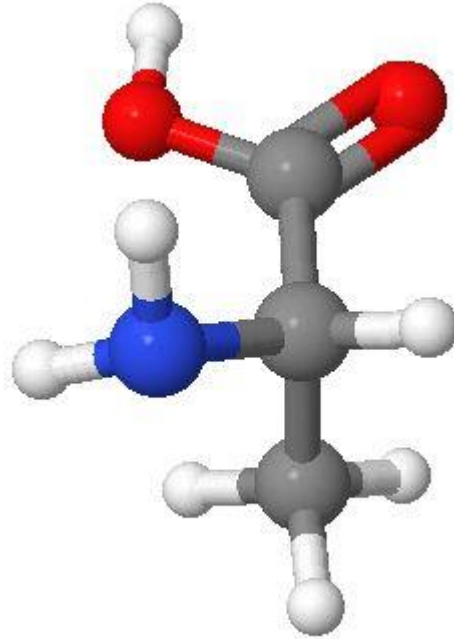
- 脂肪族アミノ酸
 - 中性アミノ酸
 - グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン
 - 酸性アミノ酸
 - アスパラギン酸、グルタミン酸
 - 塩基性アミノ酸
 - リシン、アルギニン
 - 含硫アミノ酸
 - システイン、メチオニン
- 芳香族アミノ酸
 - フェニルアラニン、チロシン
- 異環アミノ酸
 - トリプトファン
 - ヒスチジン
 - プロリン

必須アミノ酸

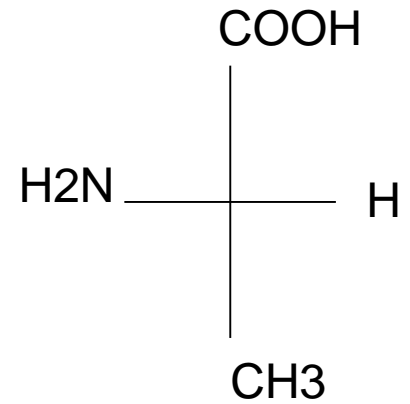
L-アラニン(Ala, A)



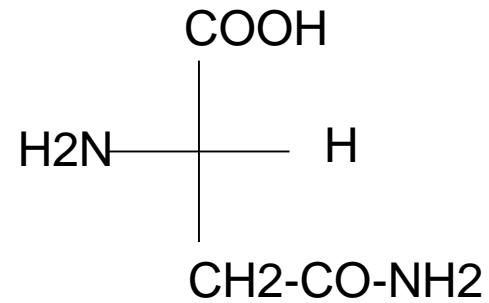
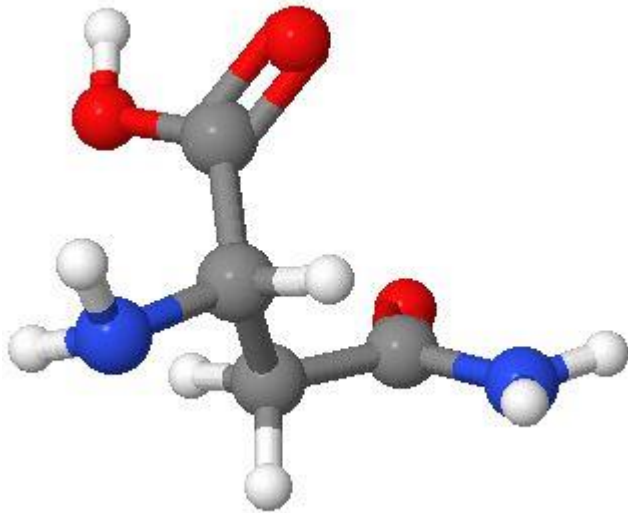
S配置



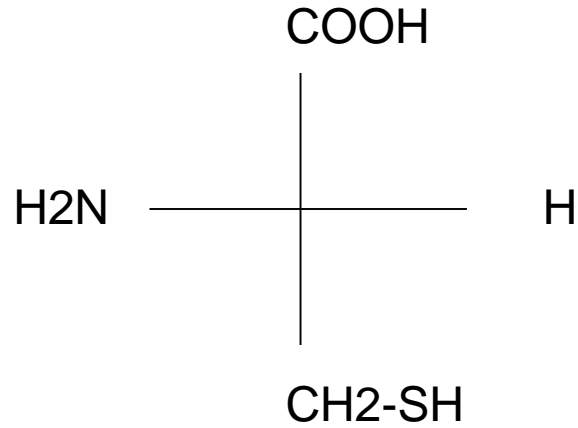
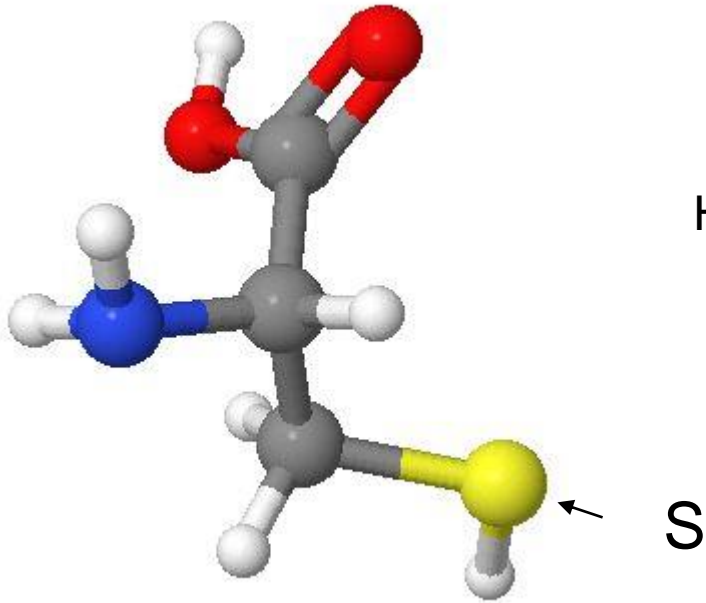
L体



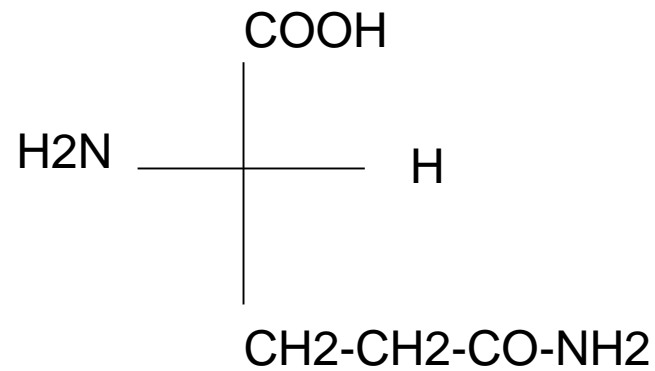
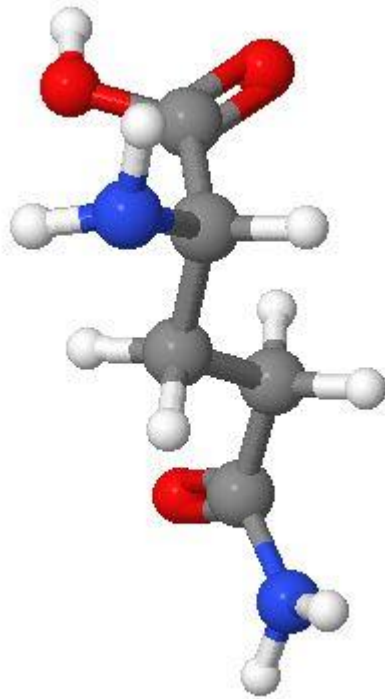
アスパラギン (Asn, N)



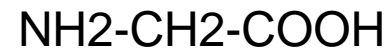
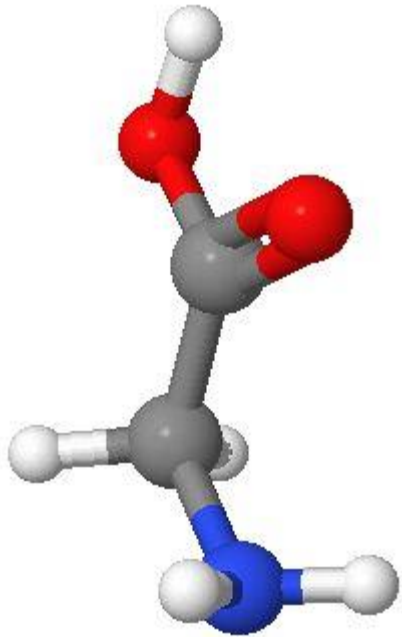
システイン (Cys, C)



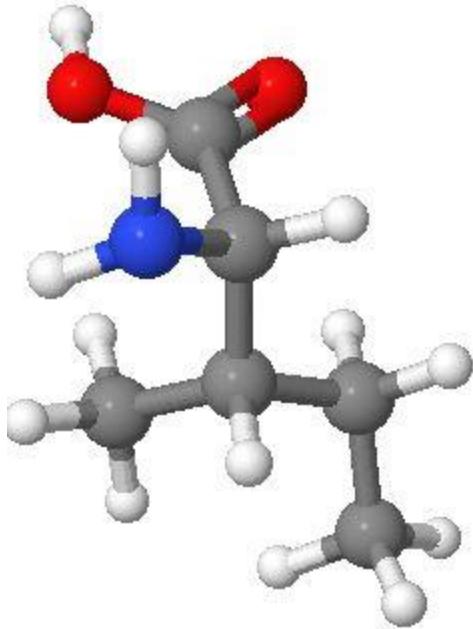
グルタミン (Gln, Q)



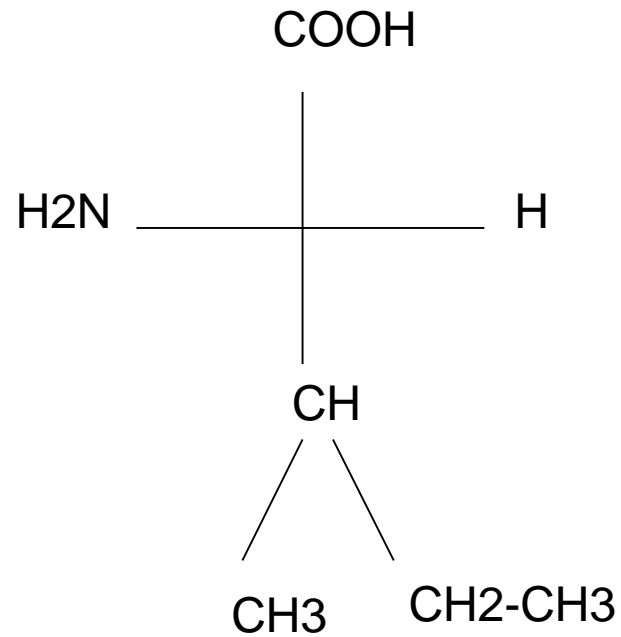
グリシン (Gly, G)



イソロイシン (Ile, I)

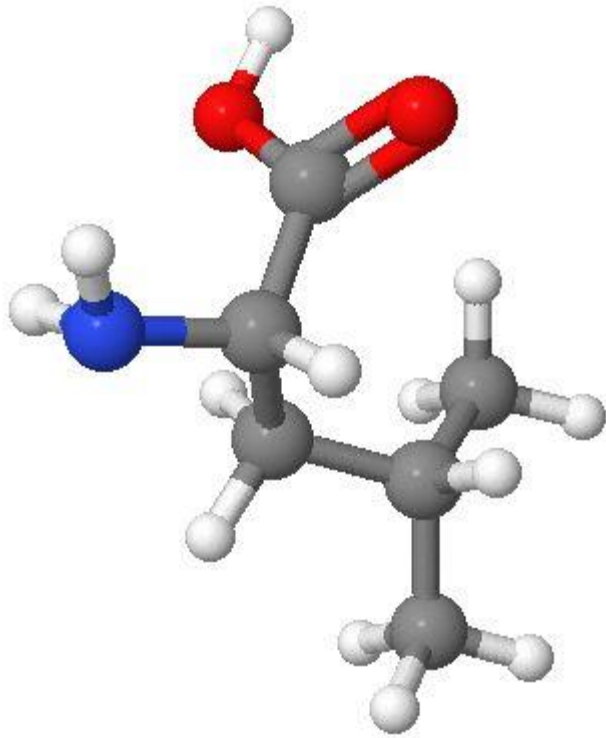


必須アミノ酸

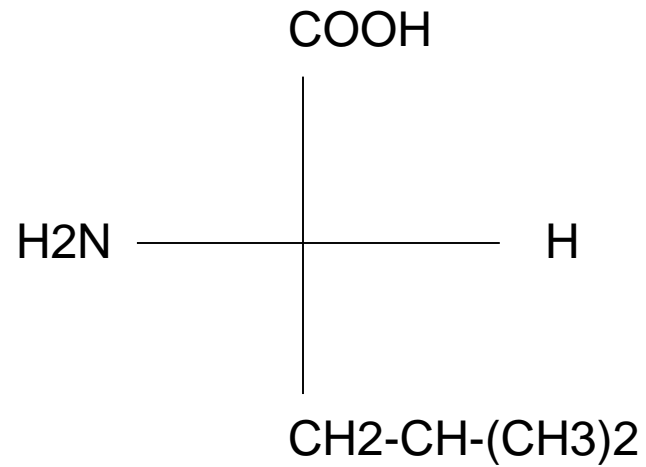


分岐鎖アミノ酸

ロイシン (Leu, L)

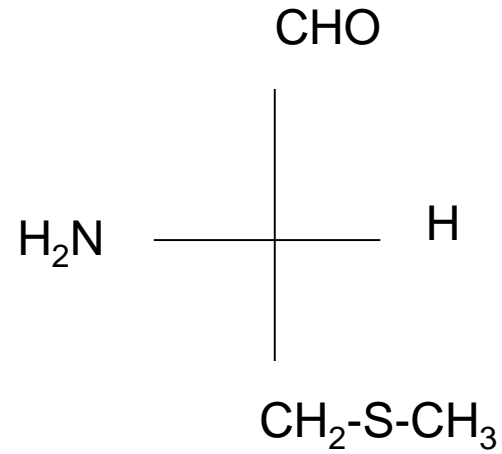
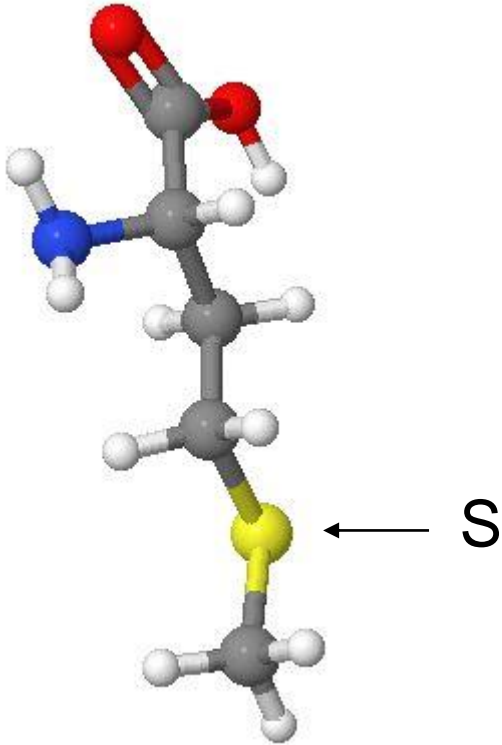


必須アミノ酸



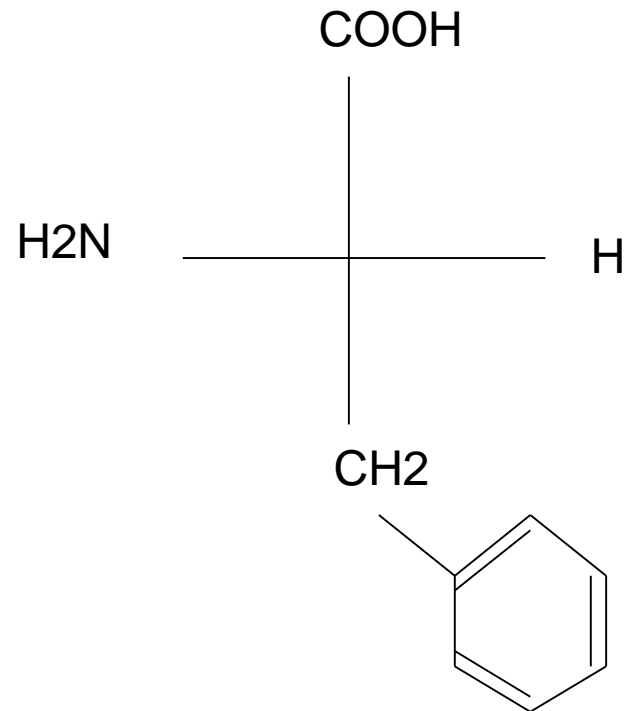
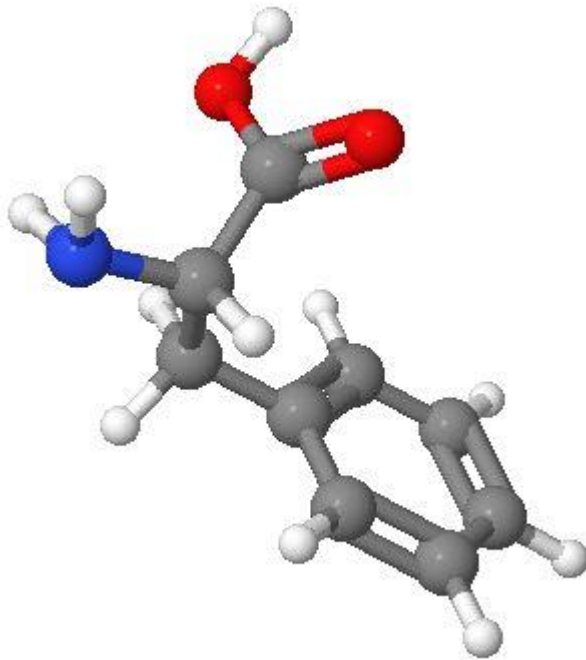
分岐鎖アミノ酸

メチオニン (Met, M)



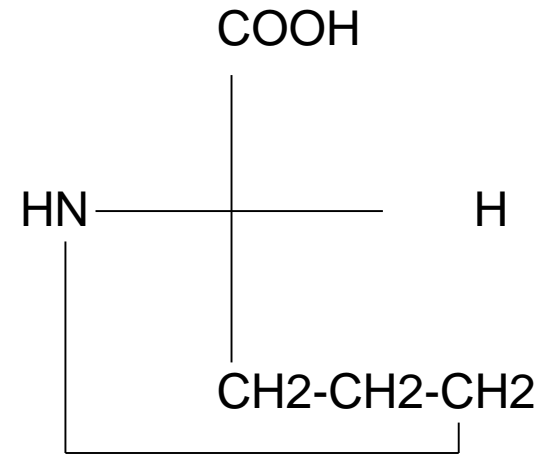
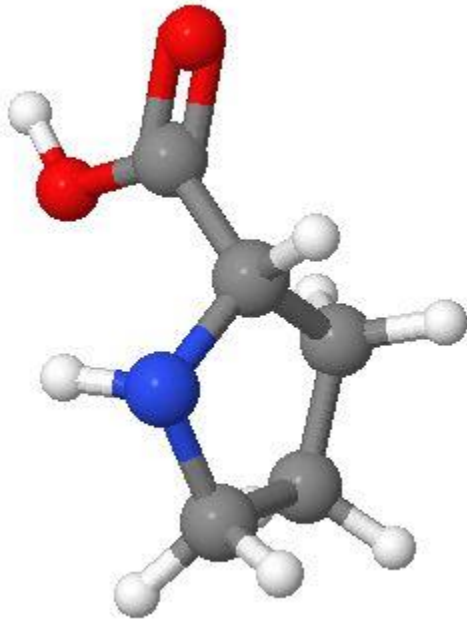
必須アミノ酸

フェニルアラニン (Phe, F)

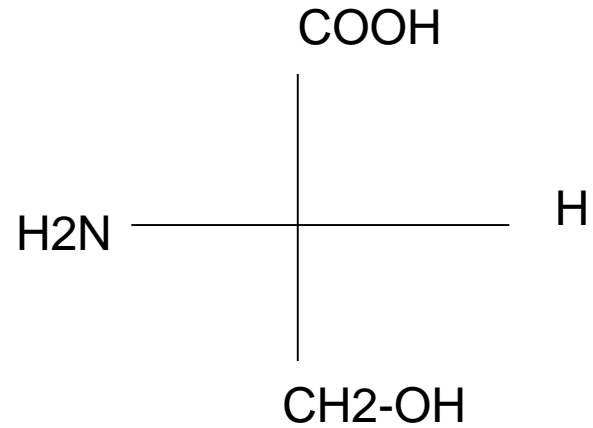
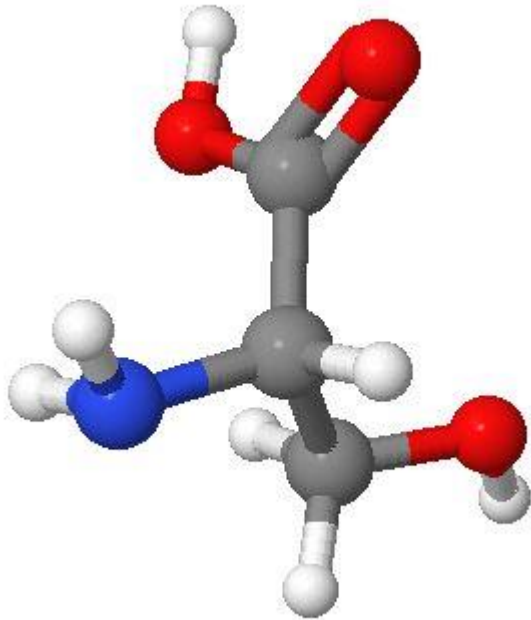


必須アミノ酸

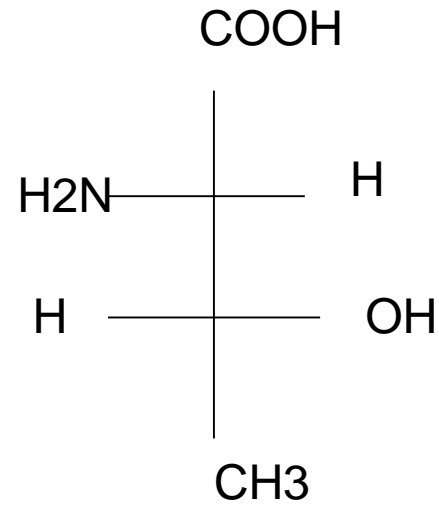
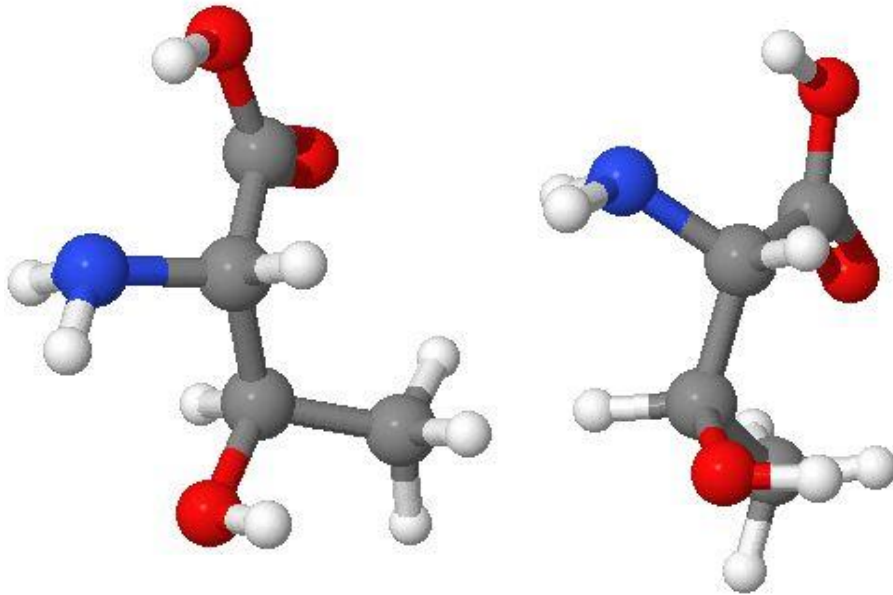
プロリン (Pro, P)



セリン (Ser, S)

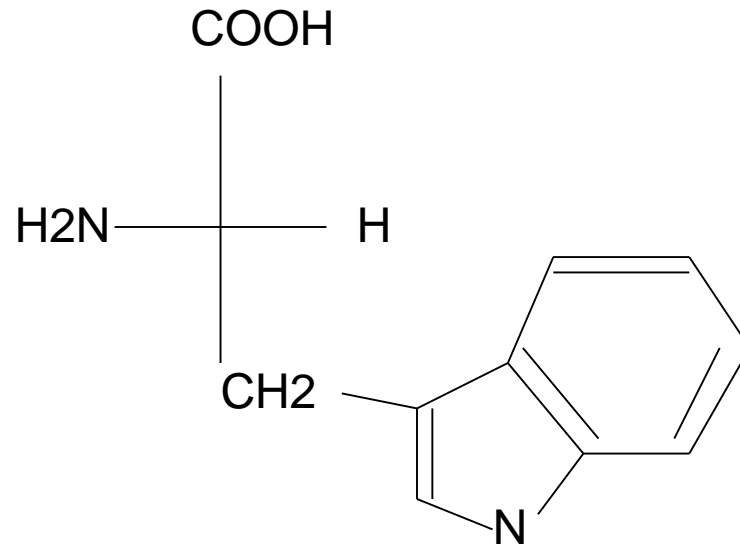
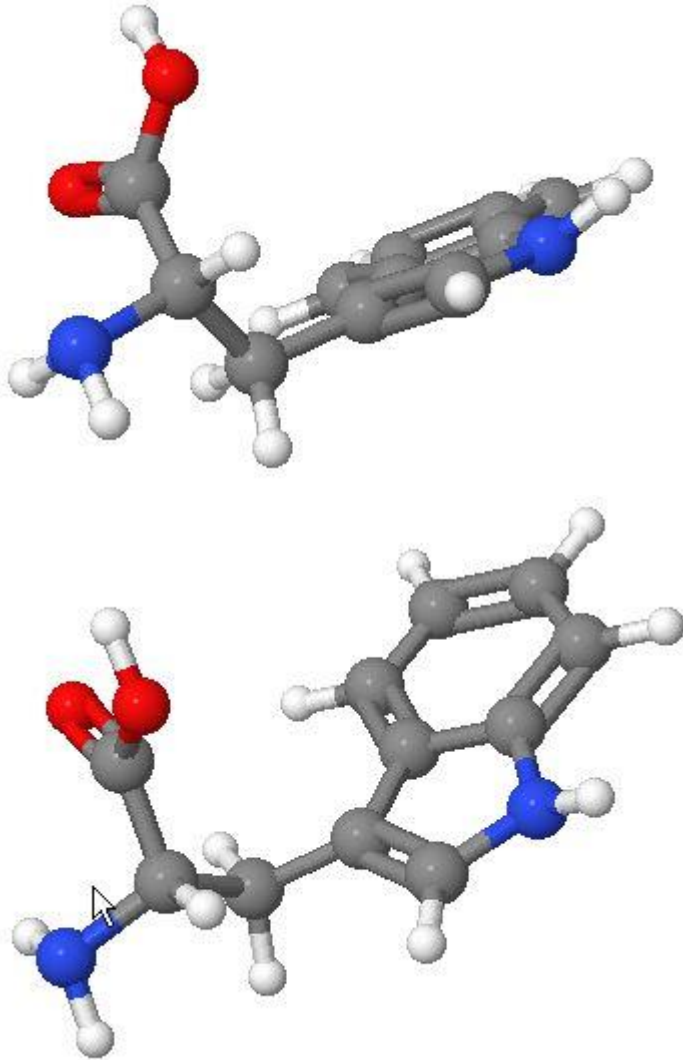


トレオニン (Thr, T)



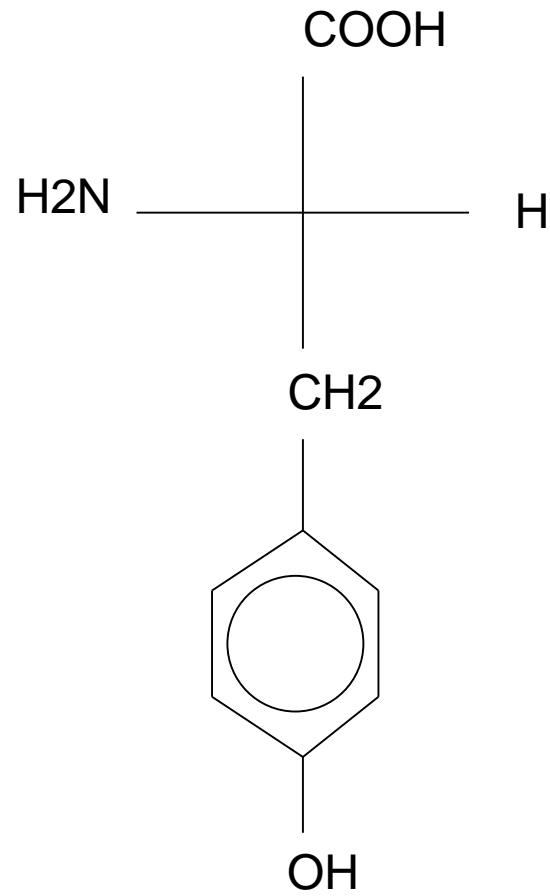
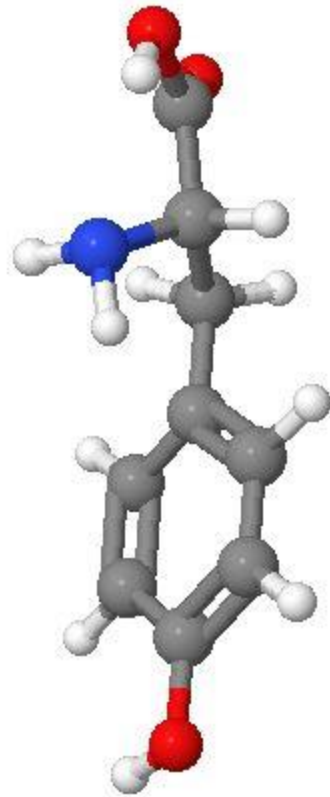
必須アミノ酸

トリプトファン (Trp, W)

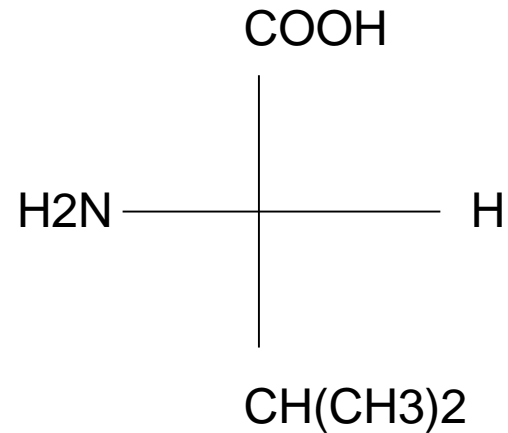
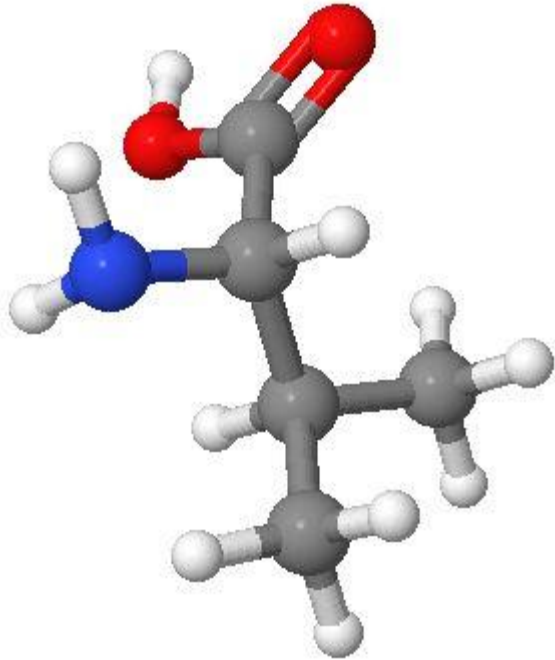


必須アミノ酸

チロシン (Tyr, Y)



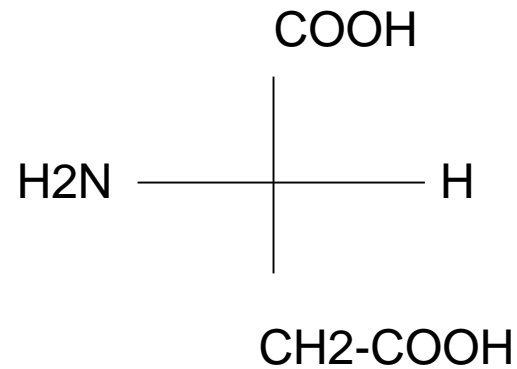
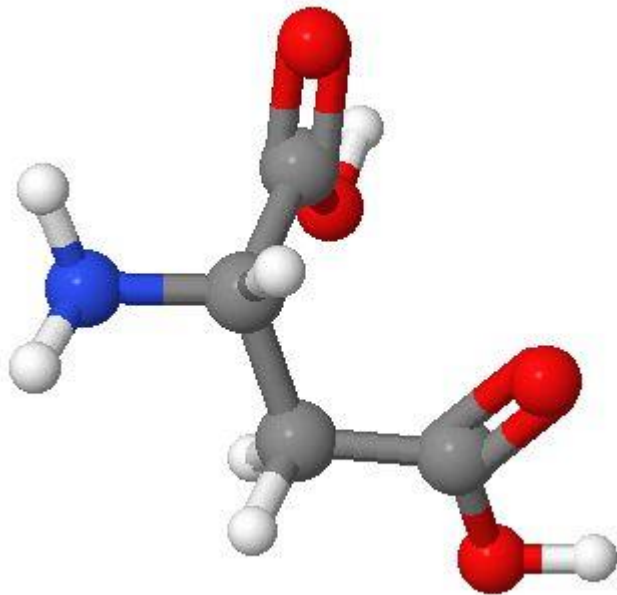
バリン (Val, V)



分岐鎖アミノ酸

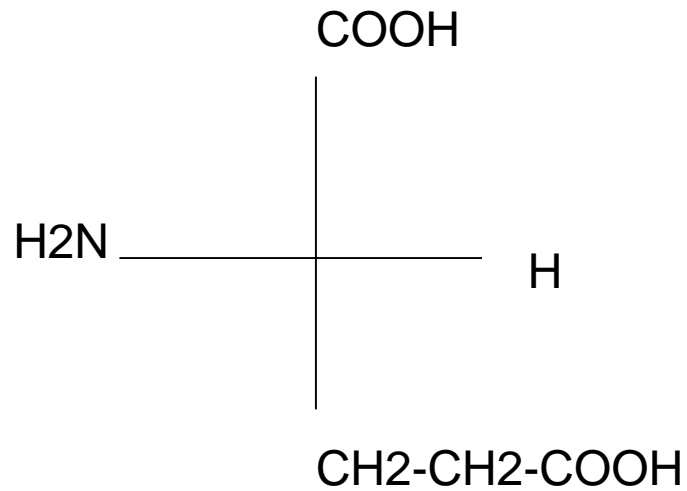
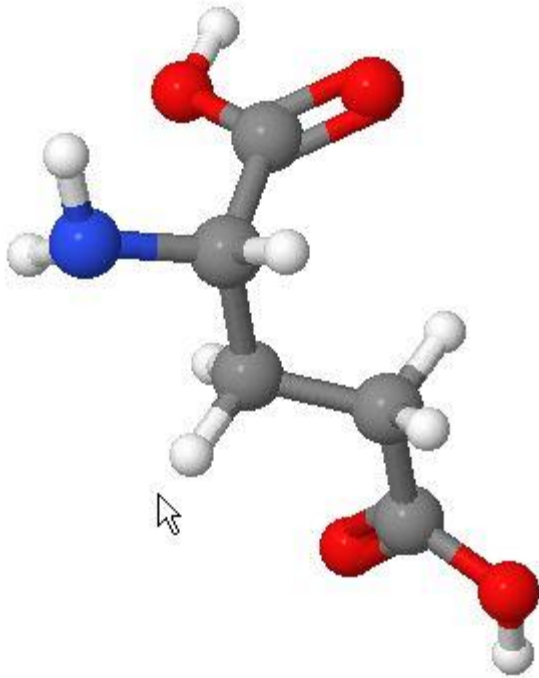
必須アミノ酸

アスパラギン酸 (Asp, D)



酸性アミノ酸

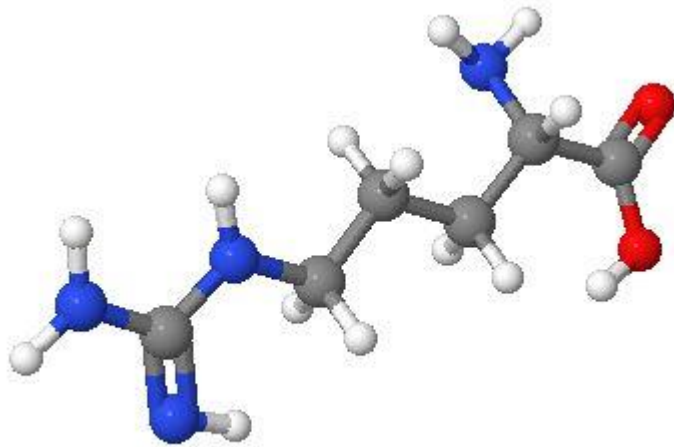
グルタミン酸 (Glu, E)



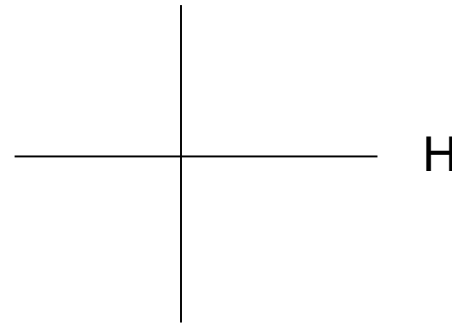
酸性アミノ酸

アルギニン (Arg, R)

COOH



H₂N

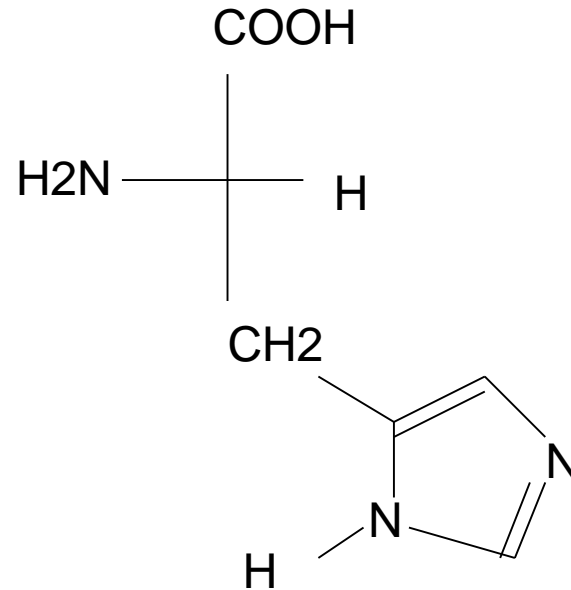
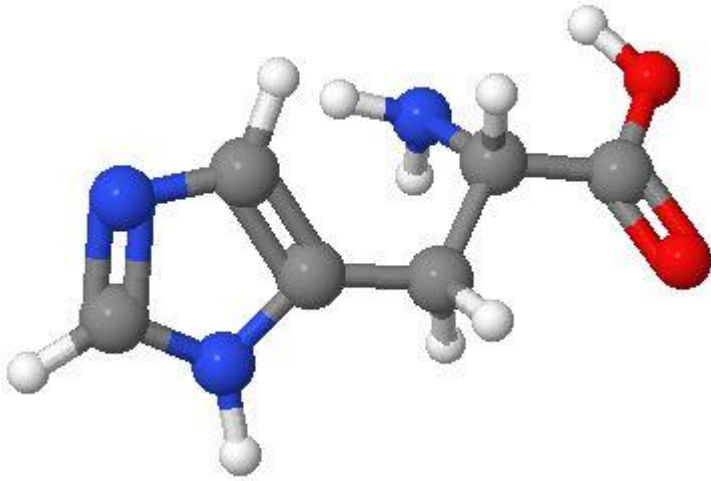


H

CH₂-CH₂-CH₂-NH-CNH-NH₂

塩基性アミノ酸

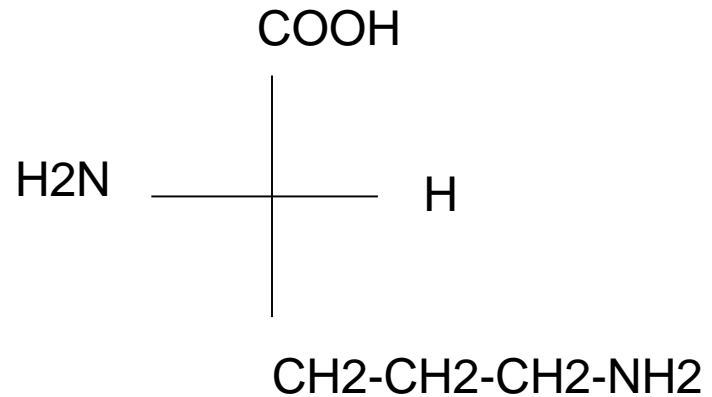
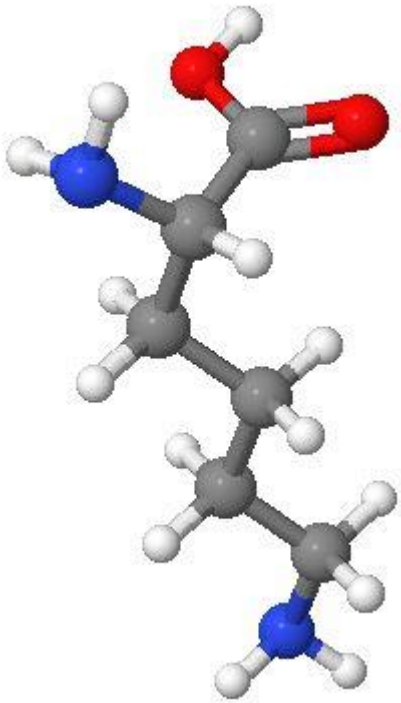
ヒスチジン (His, H)



塩基性アミノ酸

小児では必須アミノ酸

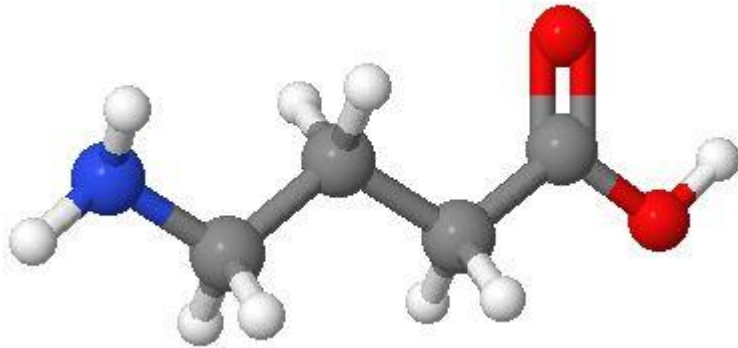
リシン (Lys, K)



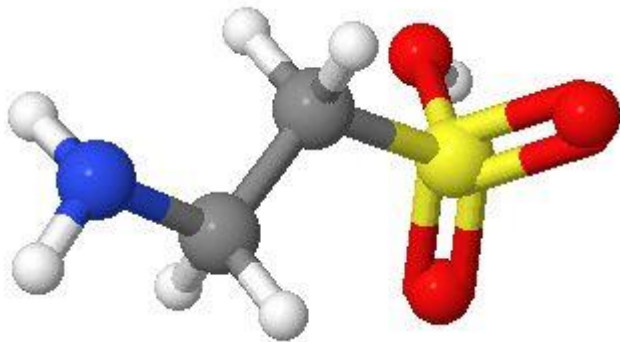
塩基性アミノ酸

必須アミノ酸

非タンパク質性のアミノ酸の例



γ -アミノ酪酸 (GABA)



タウリン

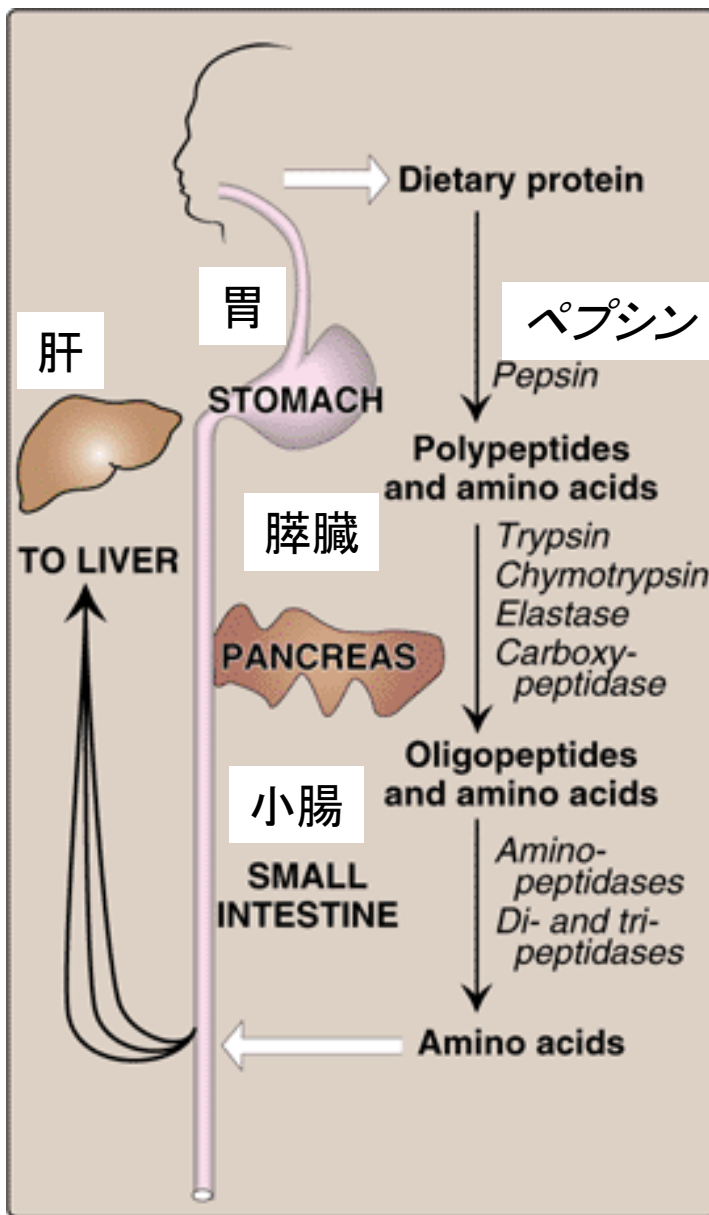
③アミノ酸代謝

- タンパク質の消化とアミノ酸・ペプチドの吸収
- 窒素の処理
- アミノ酸代謝

アミノ酸代謝の特徴

- 蓄積できない
- 必要以上のアミノ酸は分解・排出される。
- 発生するアンモニアの処理が問題
 - アンモニアを尿素として排出

食餌からのタンパク質の消化



トリプシン
キモトリプシン
エラスターゼ
カルボキシペプチダーゼ

アミノペプチダーゼ
ジまたはトリペプチダーゼ

図19. 4

小腸のタンパク質分解酵素

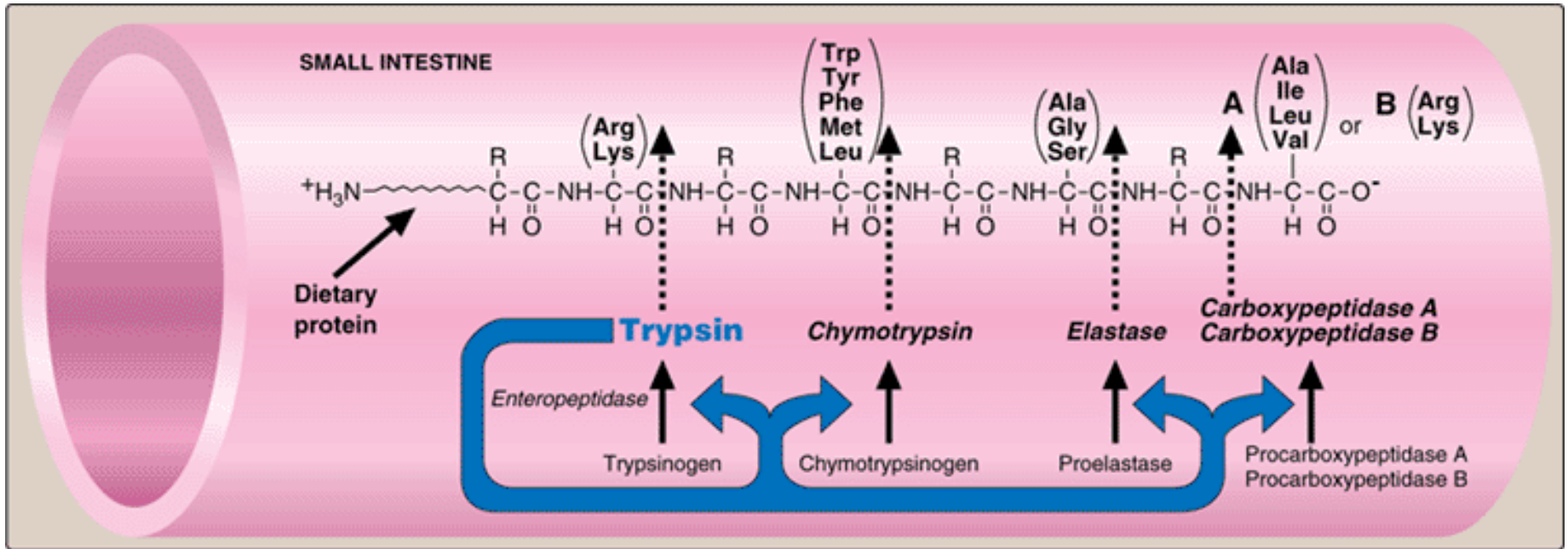
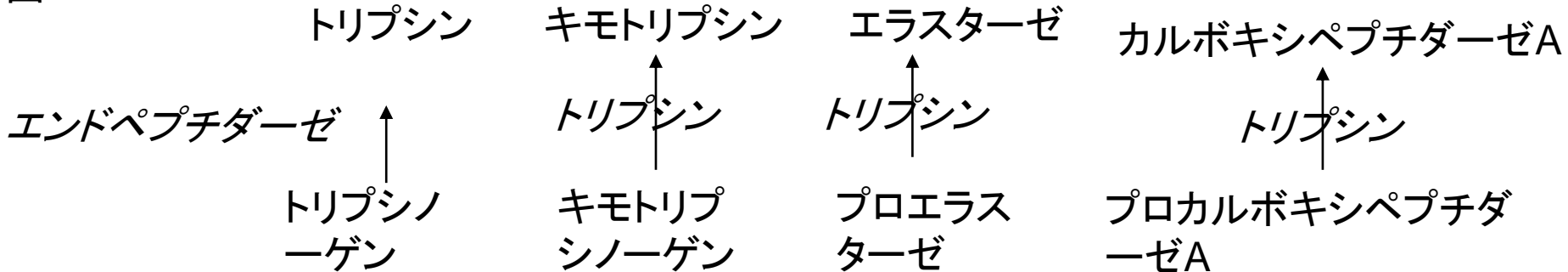


図 19. 5



タンパク質消化不全をおこす疾患の例

- 膵臓疾患
 - 慢性膵炎
 - 嚢胞性線維症

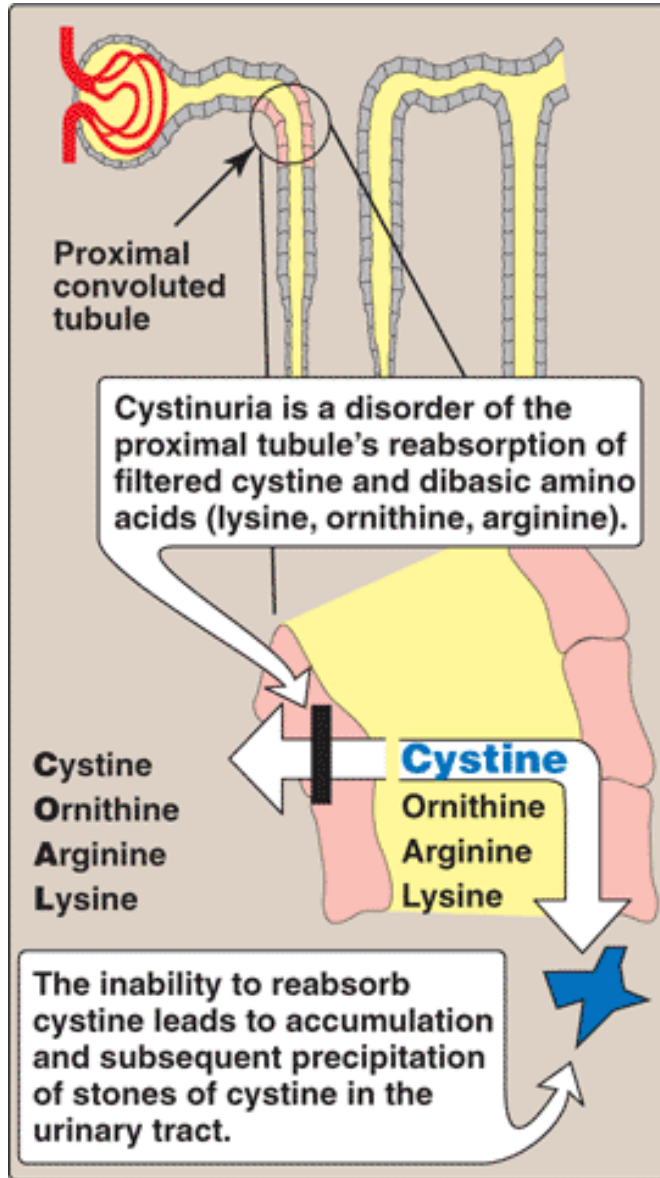
小腸からのアミノ酸とペプチドの吸収

- アミノペプチダーゼ
- アミノ酸だけでなく、ジペプチドまたはトリペプチドも。
- 門脈を通過して肝臓へ運ばれる。
- 分岐鎖アミノ酸は肝臓で処理されないで、そのまま血流にのって全身に運ばれる。

細胞内へのアミノ酸の取り込み

- 血液中のアミノ酸濃度は細胞内よりもかなり低い。
- 細胞膜にはアミノ酸輸送システムがある。
- それらに欠陥があると小腸ならびに腎臓でのアミノ酸吸収障害がおこる

シスチン尿症



アミノ酸輸送システムのあるものは、シスチンならびに2塩基アミノ酸(リシン、オルニチン、アルギニン)を輸送する。

このシステムの障害によって、近位尿細管でのシスチン、オルニチン、アルギニン、リシンの再吸収ができなくなる。

シスチンから成る尿結石が尿管にできることになる

アミノ酸の代謝のためには

- α -アミノ基の窒素を取り除くことが必要
- 取り除かれた窒素は
 - 他の化合物に取り込まれて利用される
 - 排出される
 - アンモニア→尿素
- 残った炭素骨格は、代謝をうける

- アミノ基転移反応
- 酸化的脱アミノ基反応→アンモニアとアスパラギン酸を生成

アミノ基転移反応

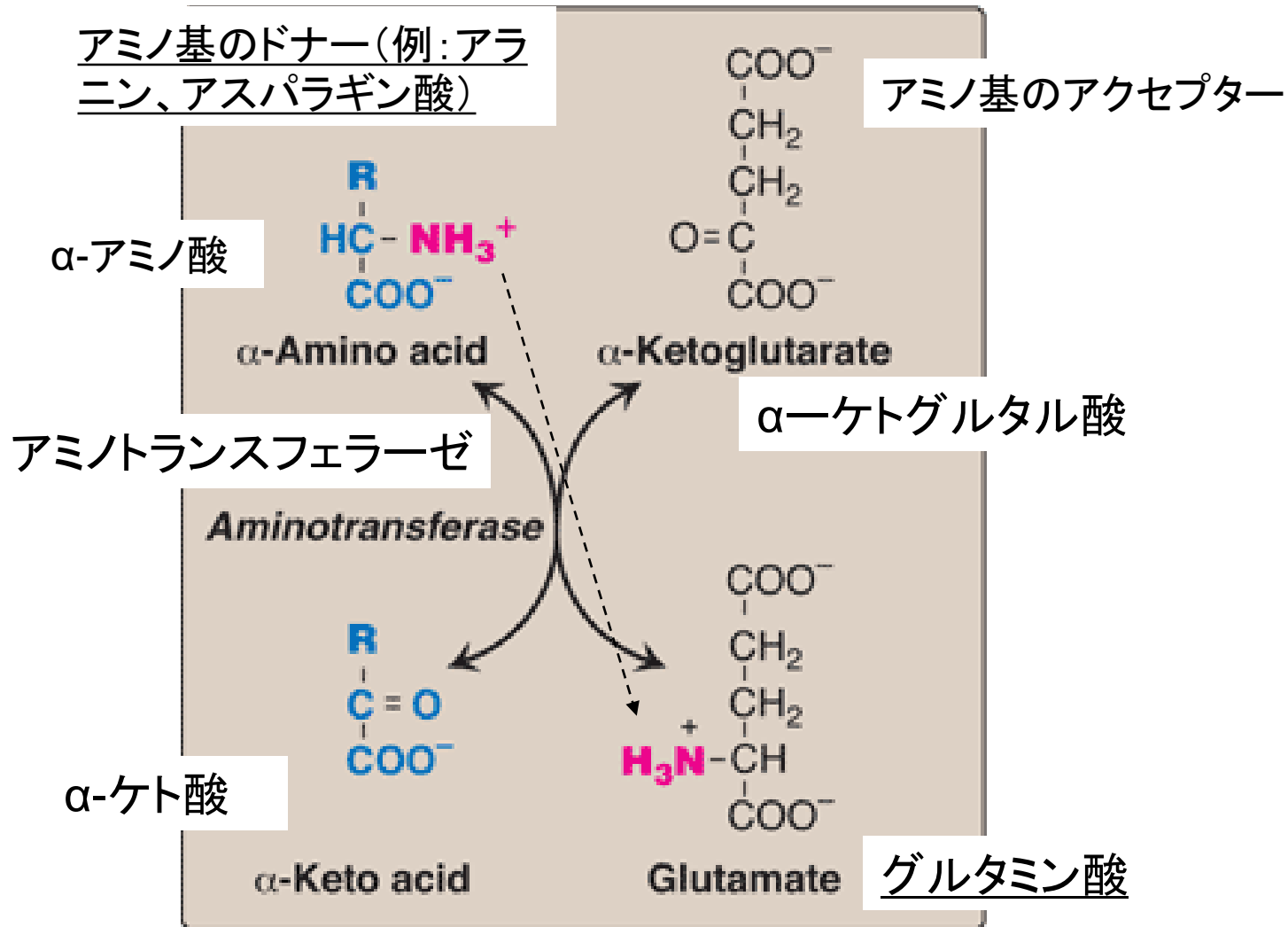
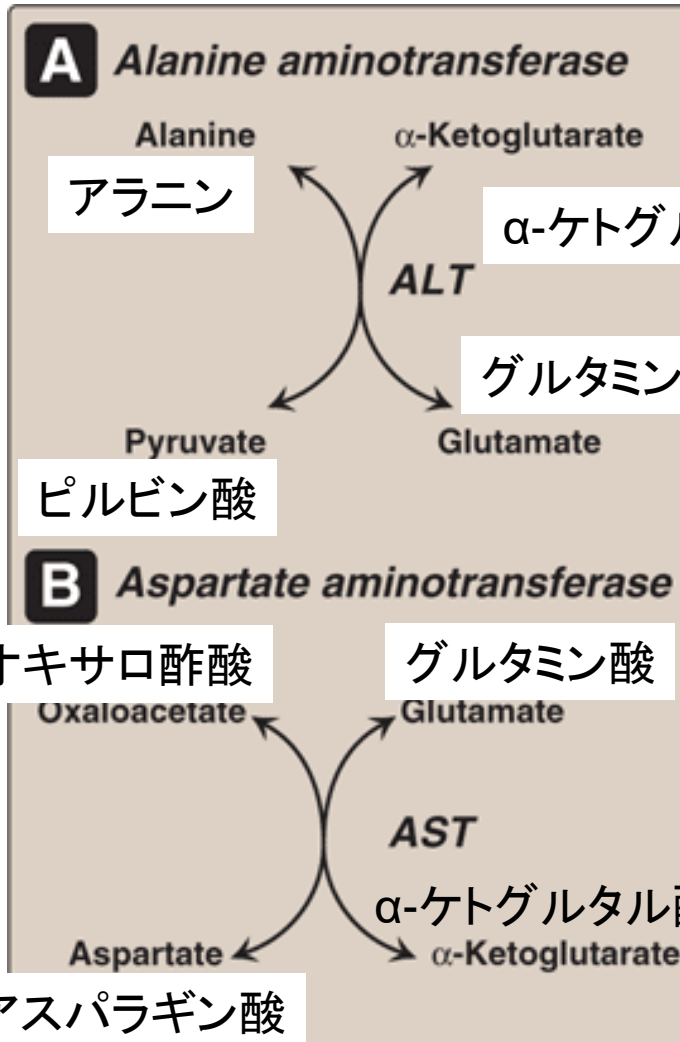


図19.7

アミノ基ドナーに対する酵素の特異性

図19.8



A: アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)

GPTともいう

α -ケトグルタル酸

アラニンは、アミノ基が外れてピルビン酸になる

グルタミン酸

B: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)

GOTともいう

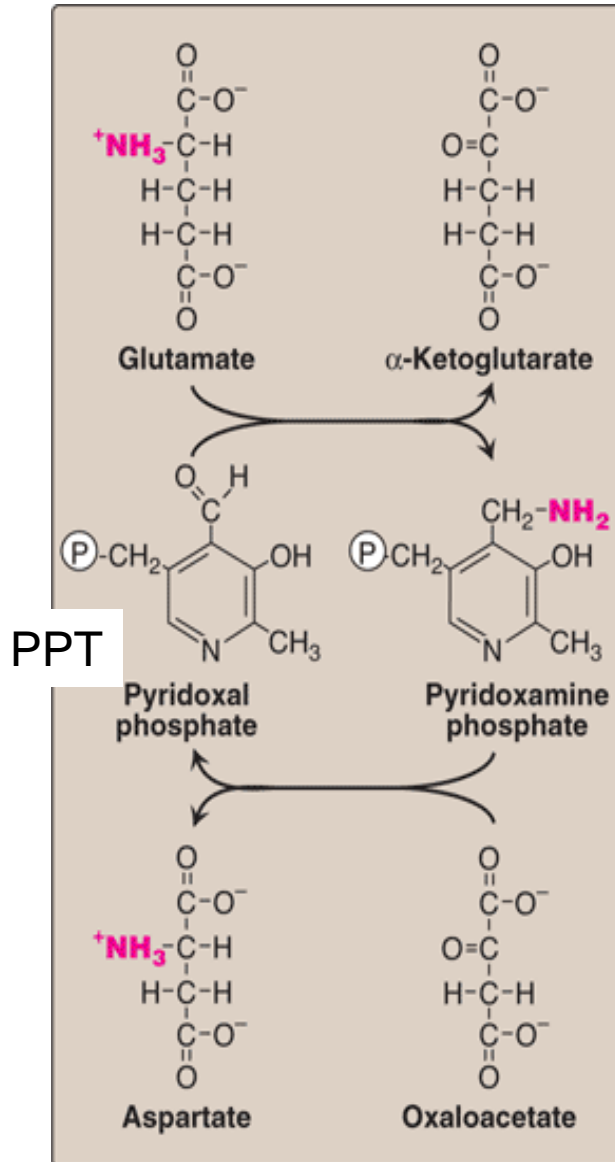
アスパラギン酸は、アミノ基が外れてオキサロ酢酸になる

α -ケトグルタル酸

アクセプターはどちらも α -ケトグルタル酸で、アミノ基をもらってグルタミン酸になる。

ピリドキサルリン酸の役割

図19.9



ピリドキサルリン酸(PPT)は、ビタミンB6から生成される。

アミノトランスフェラーゼはPPTを必要とする。

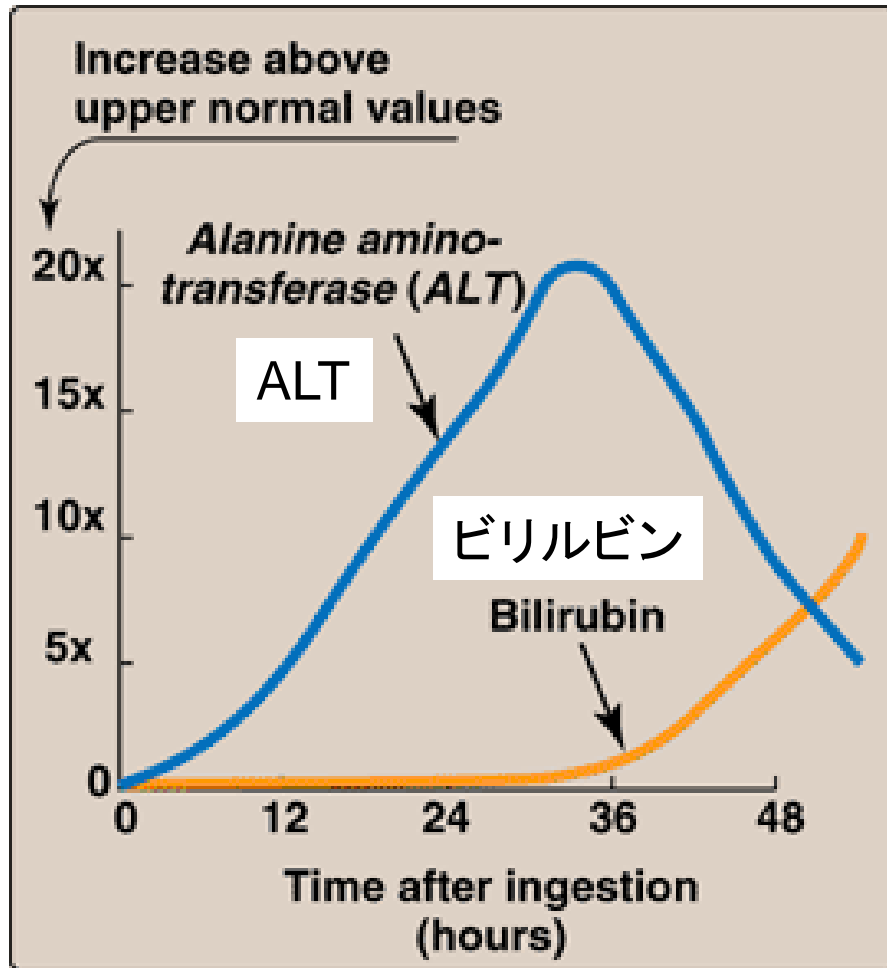
図はASTの場合。

グルタミン酸のアミノ基は、PPTに転移される。PPTはピリドキサミンリン酸になる。グルタミン酸は α -ケトグルタル酸になる

ピリドキサミンリン酸からアミノ基がオキサロ酢酸に移され、アスパラギン酸ができる

注:アミノ基転移反応の平衡定数は多くの場合1なので、反応はどちらにでも進む。

肝障害と血中アミノ基転移酵素活性



アミノ基転移酵素の多くは肝細胞の中に存在する。

細胞が傷害を受けると、肝細胞中のアミノ基転移酵素が血中に放出される。

肝臓特異性はALT(GPT)のほうが高い。
感度としては、AST(GOT)のほうが高い(細胞中の量が多いので)。

図19. 10

肝毒性をもつ毒キノコ摂取後の血漿中アミノ基転移酵素活性の推移

酸化脱アミノ反応

- 主に肝臓と腎臓で起きる。
- グルタミン酸からアミノ基を外す。
 - アミノ基の窒素はアンモニアになる。
 - アンモニアは肝臓で尿素を生成する原料になる
 - 炭素骨格は α -ケトグルタル酸になる
- グルタミン酸デヒドロゲナーゼがおこなう

グルタミン酸デヒドロゲナーゼ

「酸化脱アミノ化」

グルタミン酸デヒドロゲナーゼを介して、NAD⁺は還元(NADHになる)され、アンモニアNH₃をグルタミン酸から放出される。

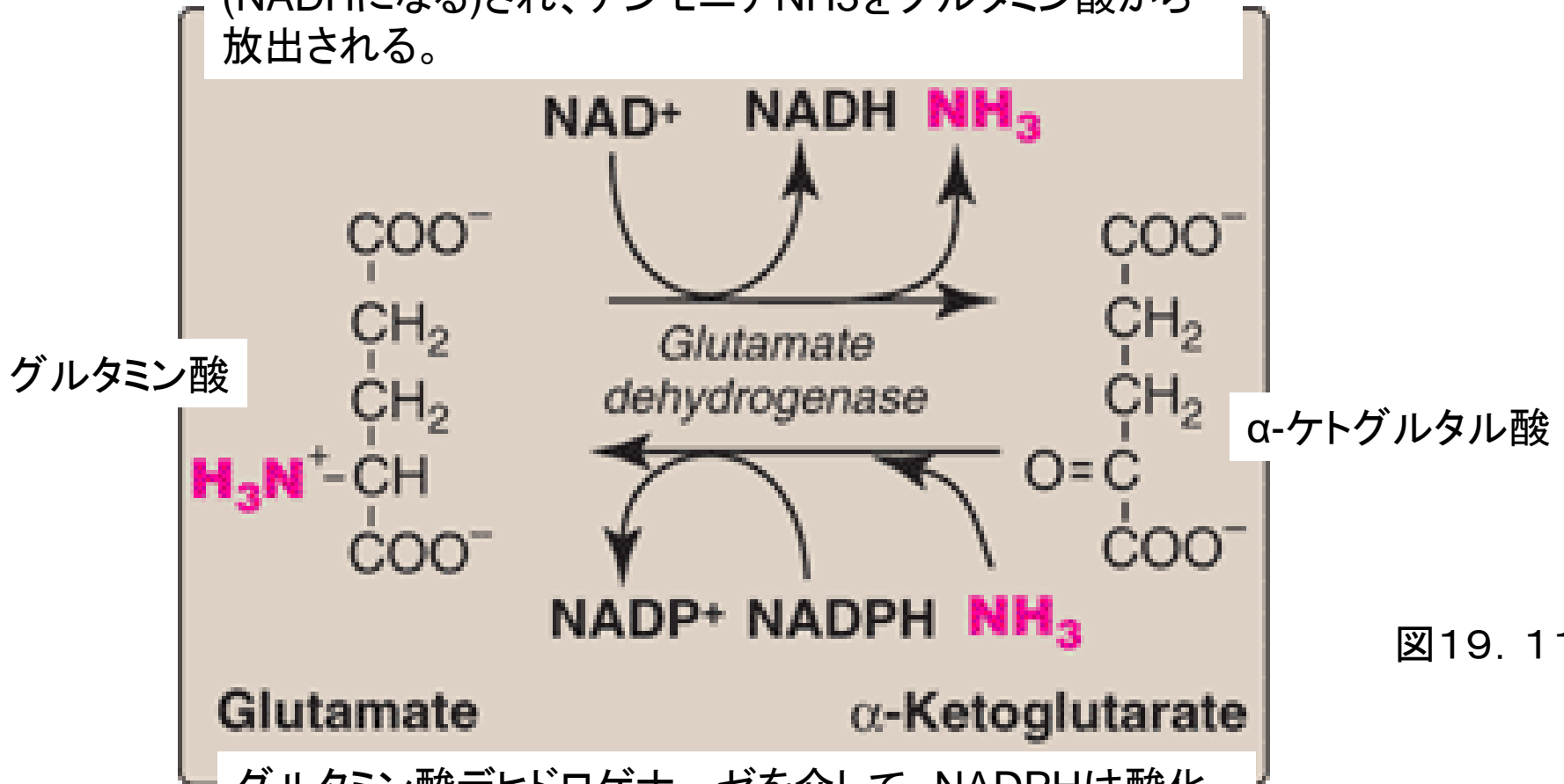


図19. 11

グルタミン酸デヒドロゲナーゼを介して、NADPHは酸化(NADP⁺になる)され、アンモニアNH₃は α -ケトグルタル酸に吸収される。

グルタミン酸デヒドロゲナーゼの調節

- 1. 基質・生成物の濃度関係による
 - タンパク質を含む食餌を摂取したあとは、肝臓でのグルタミン酸の濃度が高いので、アミノ基を外す方向にすすむ
- 2. アロステリック調節
 - GTPはグルタミン酸デヒドロゲナーゼに結合して反応を阻害し、ADPは結合して反応を促進する
 - 細胞中のエネルギーレベルが低いときは、アミノ酸をこわして代謝経路に投入することを促進する。

アンモニアの発生源(1)

- アミノ酸から
 - アミノトランスフェラーゼとグルタミン酸デヒドロゲナーゼによって
 - 主に肝臓で
- グルタミンから
 - グルタミナーゼとグルタミン酸デヒドロゲナーゼによって
 - 主に腎臓で
 - 生成したアンモニアは NH_4^+ として尿に分泌→酸・塩基

アンモニアの発生源(2)

- 腸内細菌の作用
- アミンの分解
- プリン・ピリミジンの分解

組織で発生したアンモニアの輸送

- 尿素として
- グルタミンとして
 - グルタミンシンターゼ
 - 肝、筋、神経

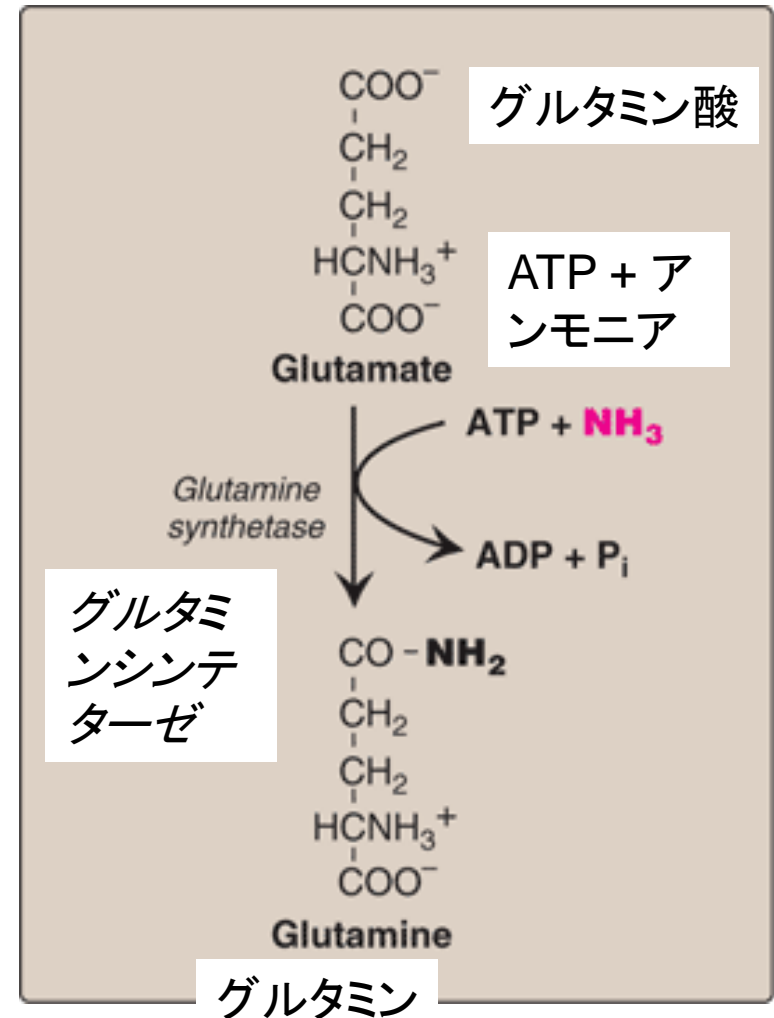
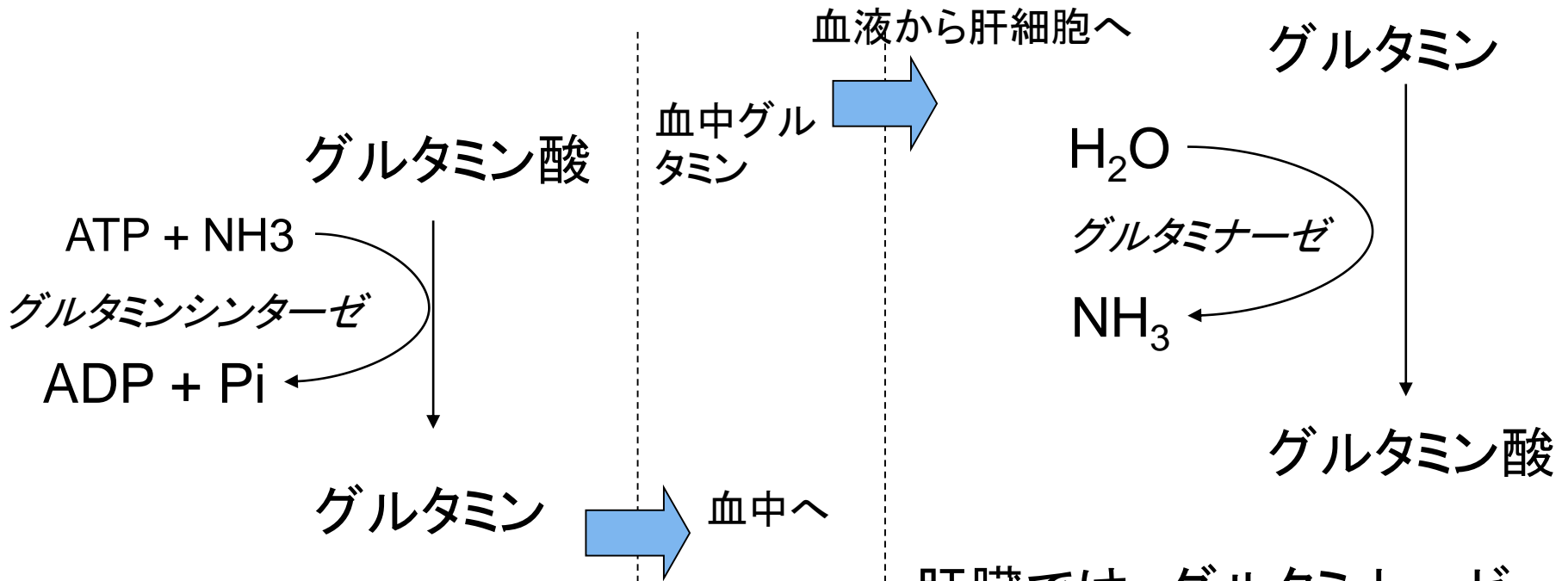


図19. 18

各組織から肝臓へのアンモニアの輸送(1)

グルタミン酸とアンモニアを反応させ、グルタミンにして血中に放出(多くの細胞で)



肝臓では、グルタミナーゼでグルタミンからアンモニアを分離させ、グルタミン酸を生成する

筋から肝臓へのアンモニアの輸送

筋の代謝によって、大量のアンモニアが生じる。どうやって処理するか。。。

筋では、グルタミン酸デヒドロゲナーゼでアンモニアと α -ケトグルタル酸からグルタミン酸を作り、さらにアラニンアミノトランスフェラーゼでピルビン酸と反応させてアラニンをつくる

α -ケトグルタル酸 + アンモニア

グルタミン酸デ
ヒドロゲナーゼ ↓

グルタミン酸

解糖

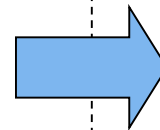
← グルコース

ピルビン酸

アラニンアミノトランスフェ
ラーゼ

α -ケトグルタル酸

アラニン



血中へ

(図19.13より)

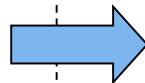
アラニンからの糖新生

(図19. 13より)

血液

肝臓では、アラニンアミノトランスフェラーゼによって、アラニンと α -ケトグルタル酸からグルタミン酸とピルビン酸をつくる。ピルビン酸は糖新生によってグルコースになり、血液に放出され、筋肉で利用される。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 α -ケトグルタル酸とアンモニアを生じる。

筋から



アラニン

アラニンアミノトランスフェラーゼ

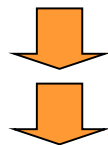
α -ケトグルタル酸

グルタミン酸デヒドロゲナーゼ

ピルビン酸

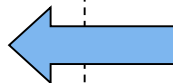
グルタミン酸

アンモニア

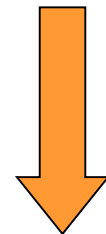


糖新生

筋で利用



グルコース

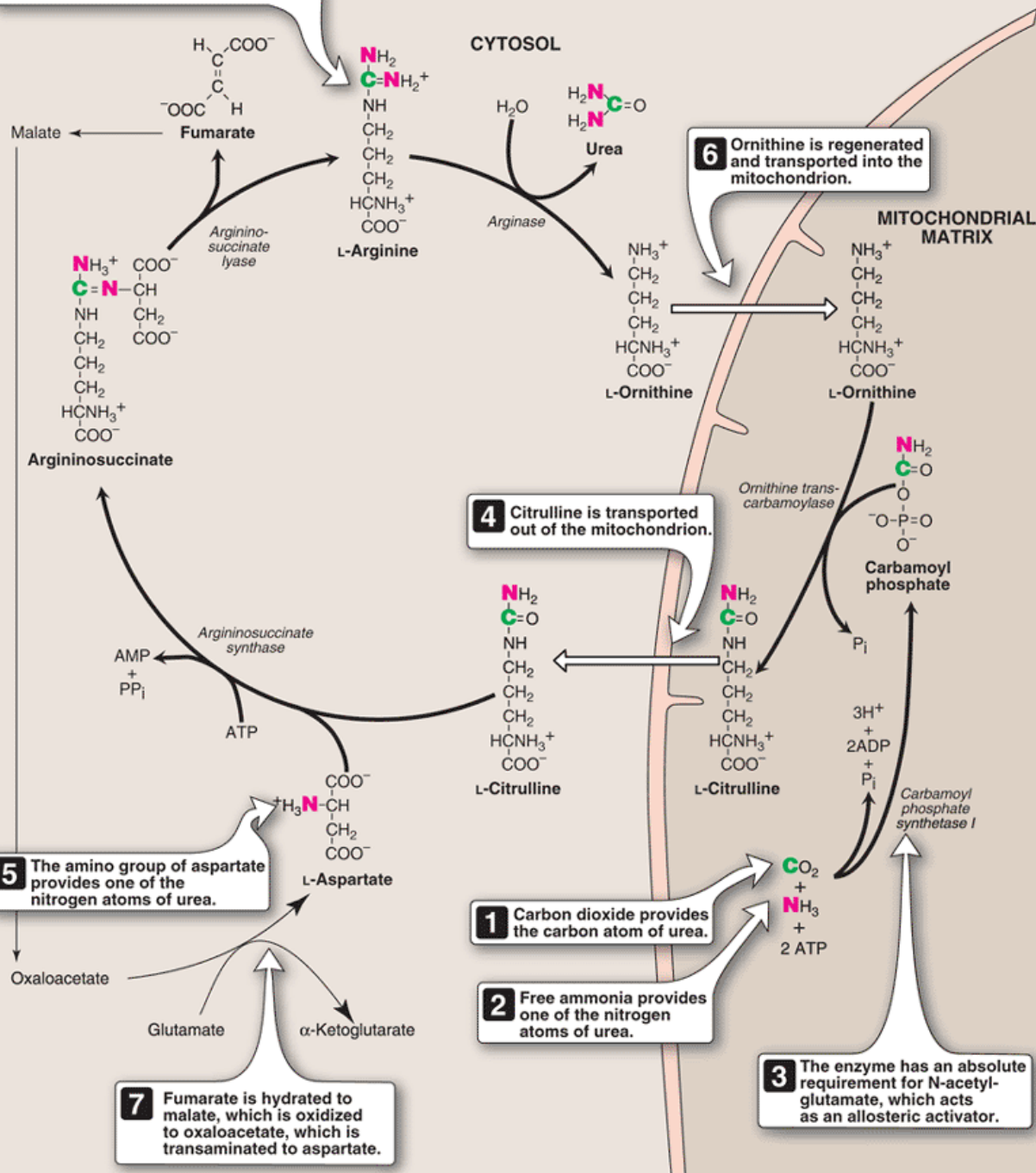


尿素

腎臓から
排出

血液中へ

8 Tissues in addition to the liver use this pathway to make arginine.



尿素回路

肝臓の肝細胞

図19. 14

細胞質

ミトコンドリア

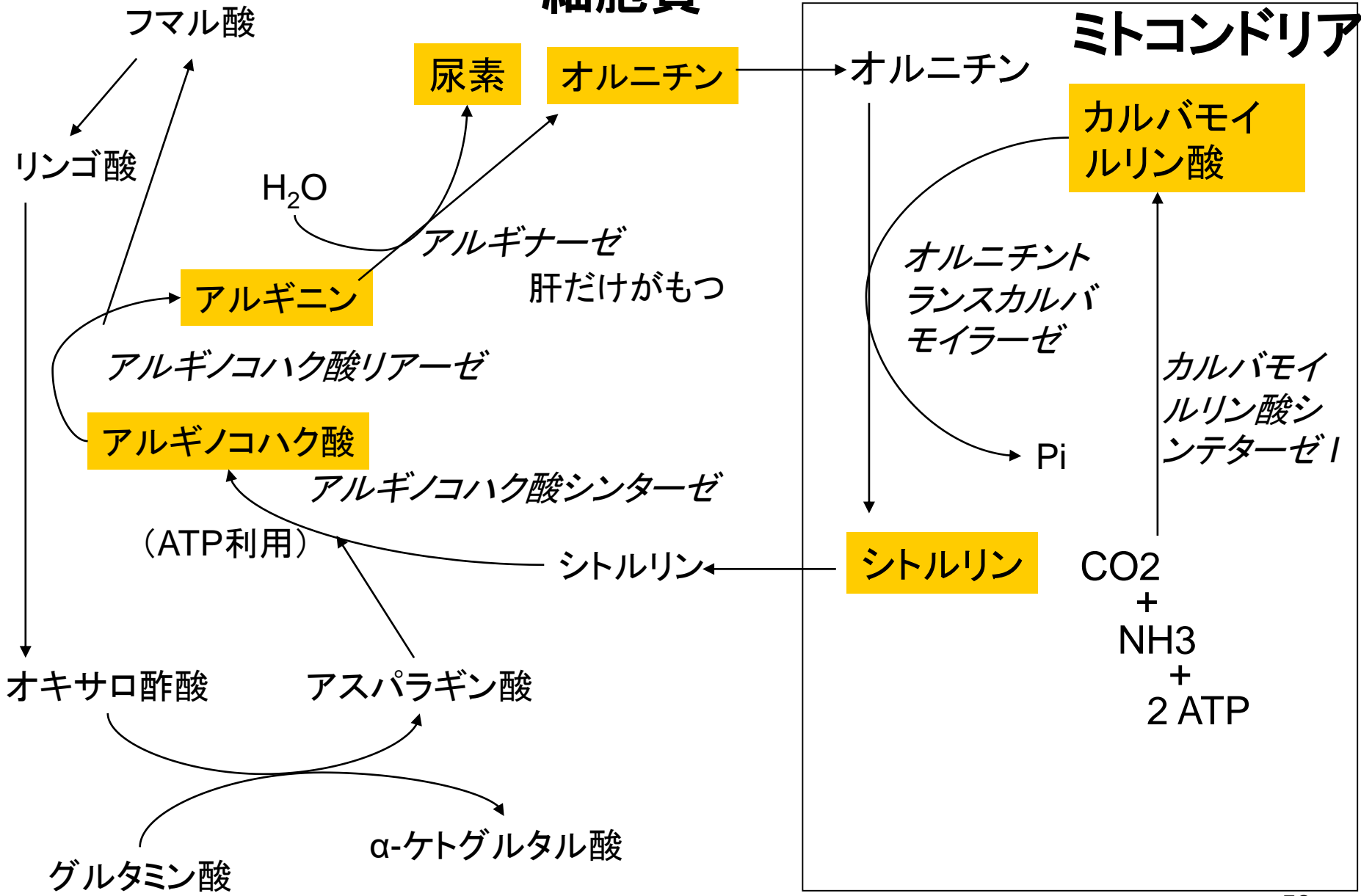


図19. 14より

尿素回路の反応

- 1. カルバモイルリン酸生成
 - カルバモイルリン酸シンターゼI
 - *N*-アセチルグルタミン酸を要する
- 2. シトルリン生成
 - オルニチン+カルバモイルリン酸
- 3. アルギノコハク酸合成
 - シトルリン+アスパラギン酸
- 4. アルギノコハク酸の分解
 - アルギニンとフマル酸
- 5. アルギニンの分解によるオルニチンと尿素の生成

尿素回路の物質収支

- アスパラギン酸 + NH₃ + CO₂ + 3ATP →
尿素 + フマル酸 + 2ADP + AMP + 2P_i +
PP_i + 3H₂O

アミノ酸から尿素までの窒素の流れ

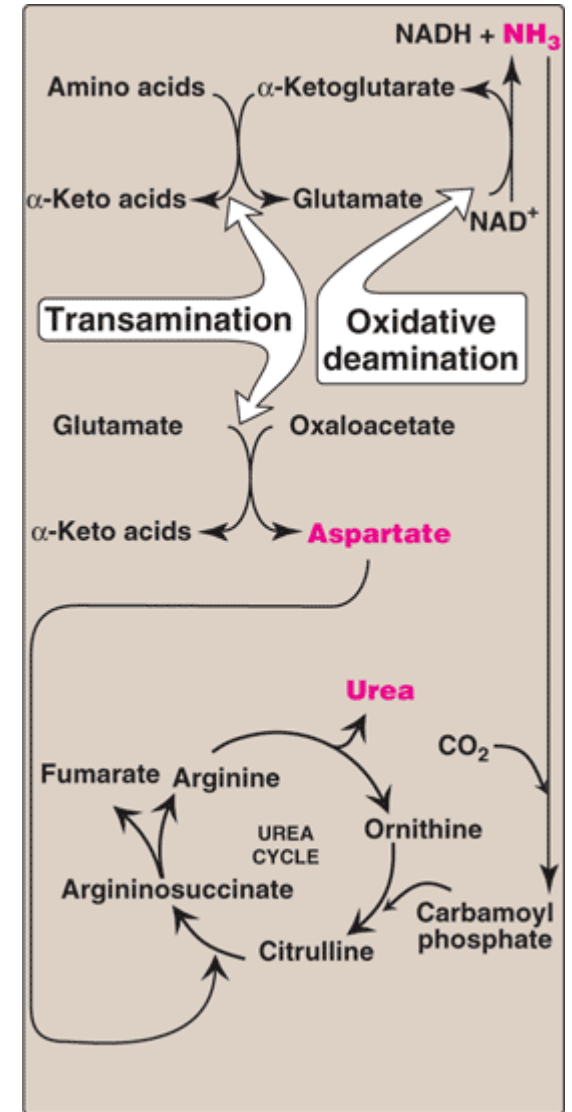
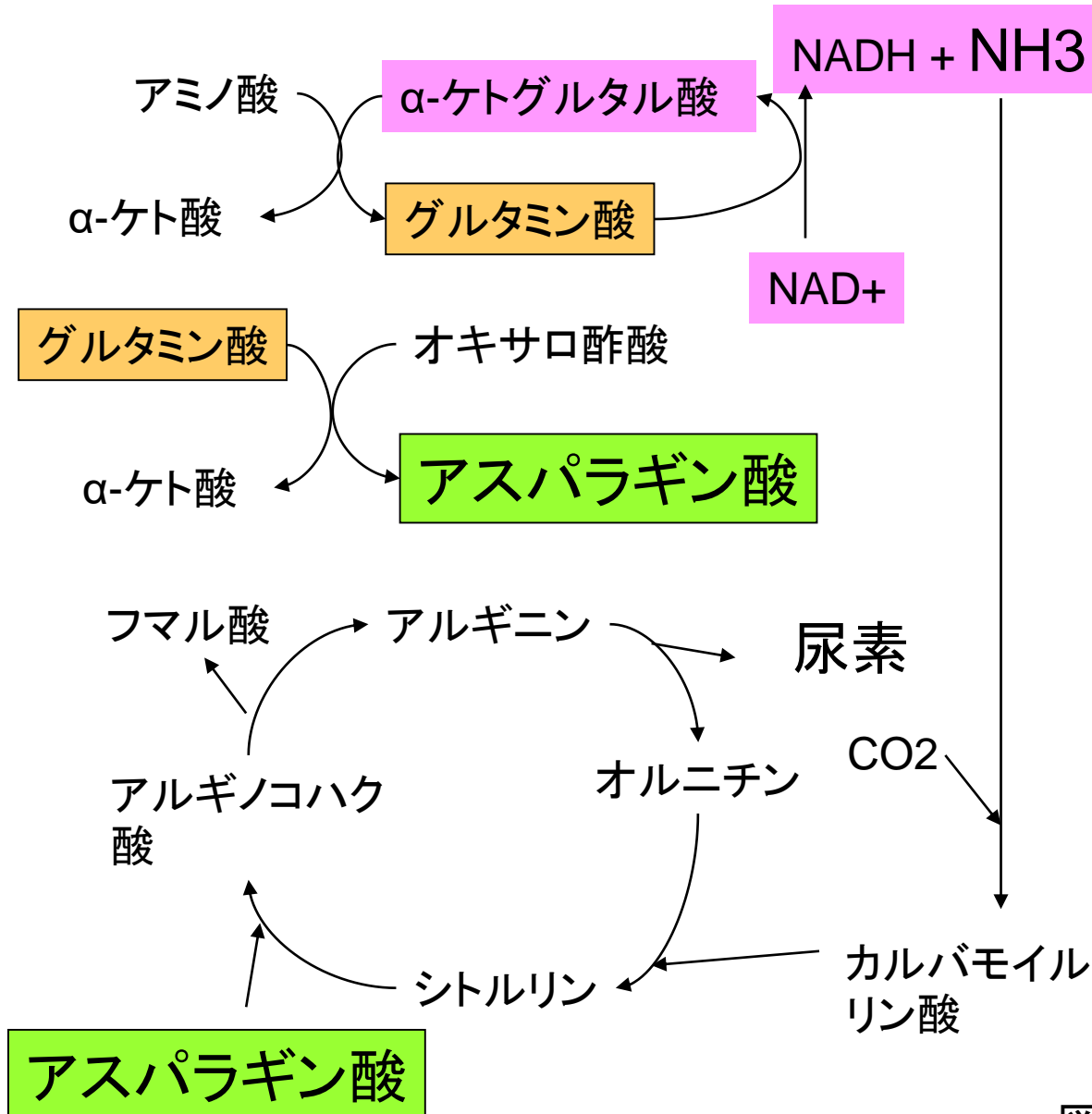
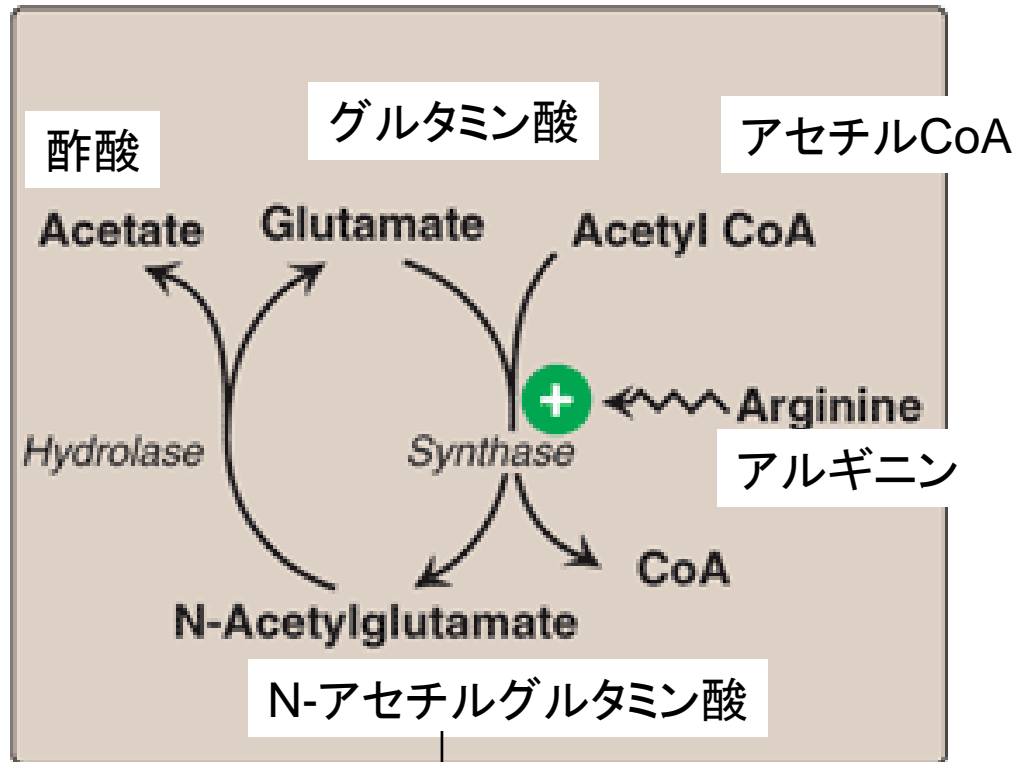


図19. 15

尿素回路の調節

グルタミン酸から生成されるN-アセチルグルタミン酸が、カルバモイルリン酸シンテターゼIを活性化。



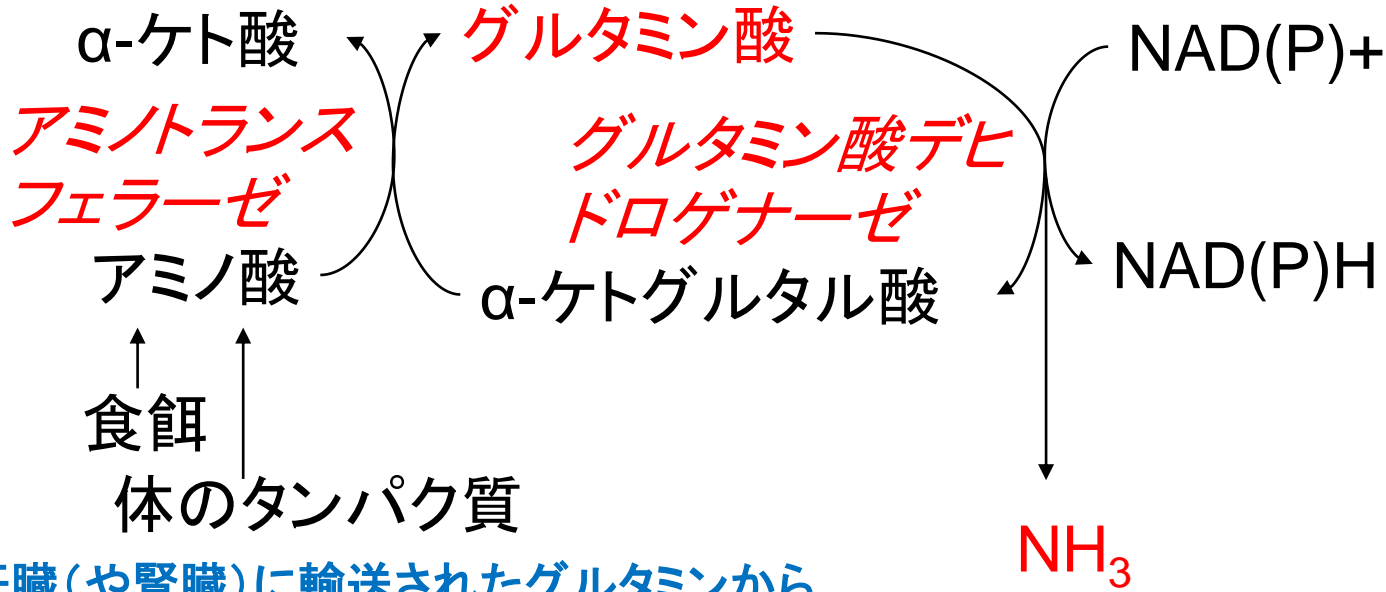
タンパク質を多く含む食事は、グルタミン酸もアルギニンも供給するので、尿素合成速度が上昇。

図19. 16

カルバモイルリン酸シンテターゼ Iの反応を促進

アンモニア代謝まとめ: (1)アンモニアの発生

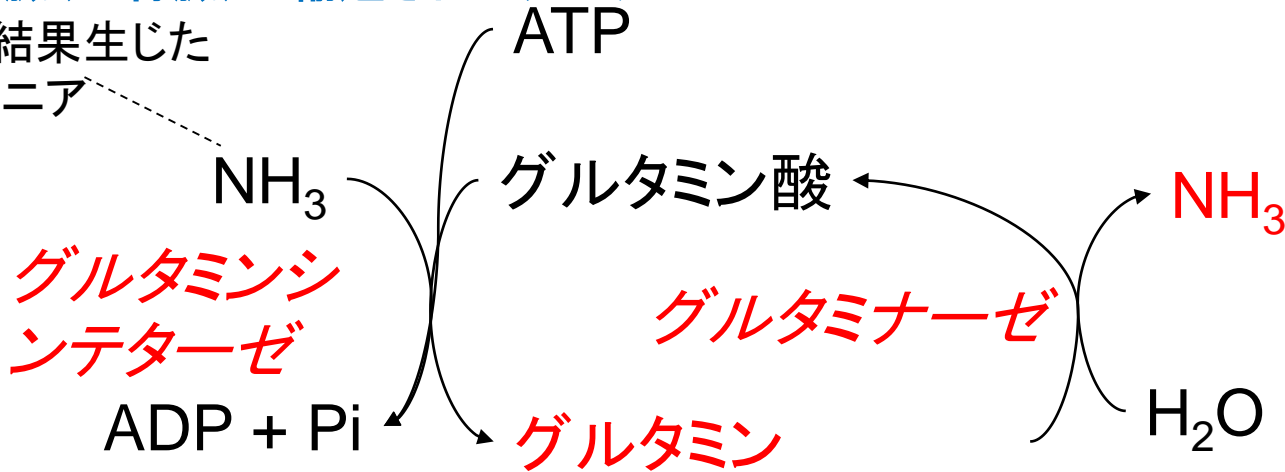
1. アミノ酸からアミノ基を転移されたグルタミン酸から



2. 肝臓(や腎臓)に輸送されたグルタミンから

1. の結果生じた
アンモニア

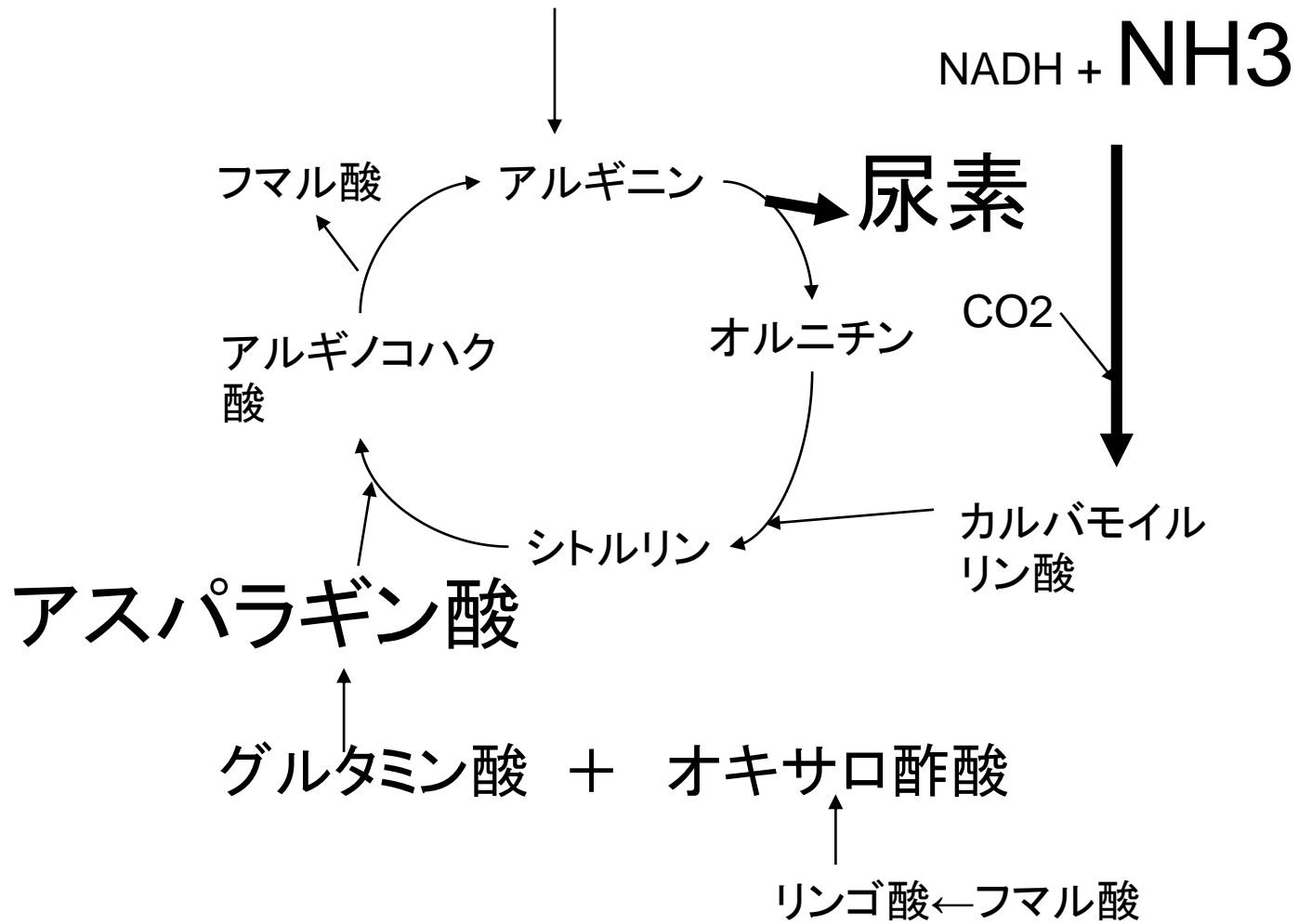
図19. 19より



肝臓に運ばれる

アンモニア代謝まとめ: (2)尿素回路(肝)

他の組織で発生し、処理されたアンモニア



高アンモニア血症

- 正常では、血中のアンモニアは5-10 μ mol/Lと、きわめて低濃度
- 高アンモニア血症→意識障害、死亡
- 後天的
 - 肝不全
 - 急性: ウイルス性肝炎、肝動脈の梗塞、肝毒性物質
 - 慢性: 門脈シャントの形成←慢性肝炎、肝硬変、胆道閉塞
 - 門脈血が肝臓を通らず静脈に流れる
- 先天的
 - オルニチントランスカルバモイラーゼ欠損症など
 - 知的発達障害
 - タンパク質の摂取制限
 - アミノ基と共有結合する物質の投与
 - フェニルブチレート(体内でフェニルアセテートに変換、アルギニンと結合し排出される)