

問題 24. 生理活性ペプチドとそれらの代謝経路

(指示: 計算においてすべての元素の原子量は整数に丸めて使うこと)

アンギオテンシン類(Ang)は人体への多くの重要な効果を持つ生理活性オリゴペプチドの一群である。これらは血圧の調整、体液塩分バランスの維持、知性と記憶喪失の機能の発現に重要な役割を果たしている。

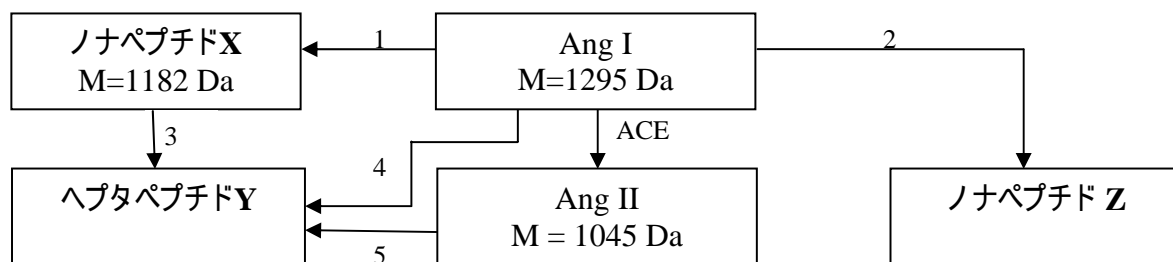
デカペプチド(アミノ酸10個からなるペプチド)であるアンギオテンシンI(Ang I)は出発物質のオリゴペプチドであり、一群のすべての化合物の前駆体である。Ang Iを酸性条件下で完全に加水分解すると9種のアミノ酸(アスパラギン酸、アルギニン、バリン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、チロシン、フェニルアラニン)の混合物が得られる。

ペプチドを完全に加水分解するのに必要な条件の下では、アスパラギンは加水分解されてアスパラギン酸を生成する。

1. アスパラギンの酸性条件下での加水分解の反応式を記せ。

いくつかの酵素のグループがアンギオテンシン類の代謝に関わる。最初のグループはオリゴペプチドのN-末端からアミノ酸もしくはペプチド鎖を切断するアミノペプチダーゼ類(AMAおよびAMN)からなる。2つ目のグループはオリゴペプチドのC-末端からアミノ酸もしくはペプチド鎖を切断するカルボキシペプチダーゼ類(アンギオテンシン転換酵素、ACEおよびその同族体のACE2)に代表される。3つ目のグループは特定のアミノ酸残基が形成するペプチド結合を切断するペプチダーゼ類(中性エンドペプチダーゼ(NEP)およびプロリンエンドペプチダーゼ(PEP))からなる。

人体中において、Ang Iは以下のスキームに従って代謝される:



[訳者注：スキーム中のペプチドの表記で、ヘプタは7，ノナは9を表す。例えば、ノナペプチドはアミノ酸9個からなるペプチドのことを言う。また、M = 1182 Da とはそのペプチドの分子量が1182であることを表す。Da：ドルトン 統一原子質量単位の別名]

1-5 は対応する反応の触媒作用をするペプチダーゼを示す。それぞれのペプチダーゼは1つのペプチド結合のみの加水分解の触媒作用をする。同じペプチダーゼに異なる番号がついている場合もある。

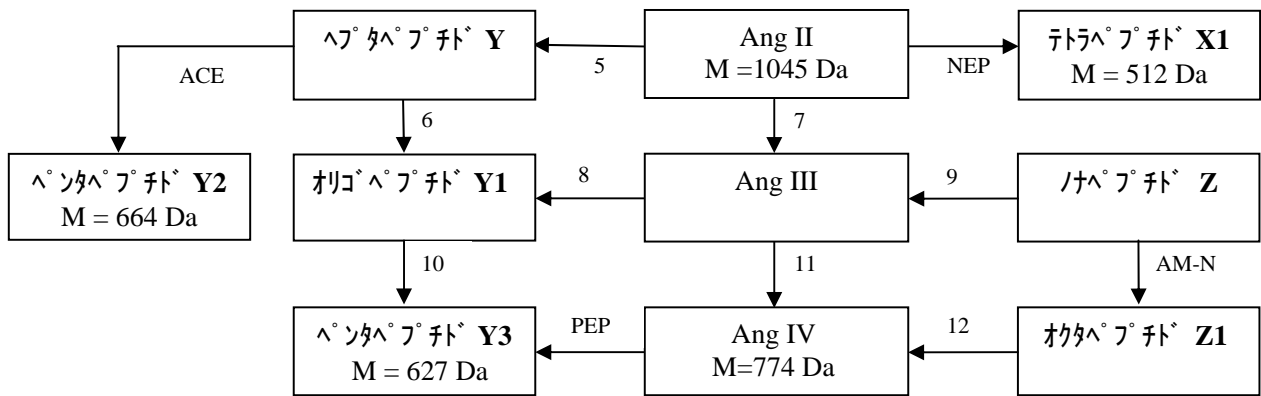
アンギオテンシン類を命名するために、特別な命名法が考案されている。Ang I のアミノ酸残基にN-末端からC-末端まで番号をつける。すべてのアンギオテンシン類はAng I のペプチド鎖の一部であるので、Ang I のどの部分が残っているかをアンギオテンシンの後に丸括弧で囲まれた数字で示す。例えば、出発物質のAng I は、1番から10番までのアミノ酸がすべて残っているので、アンギオテンシン(1-10)となる。

2. Ang I から Ang II が生成する際に切断される可能性のあるアミノ酸やオリゴペプチドの構造をすべて記せ。

3. アンギオテンシン命名法に従ってオリゴペプチド X、Y、Z を命名せよ。酵素 1-3 がアミノペプチダーゼ類かカルボキシペプチダーゼ類であることを決定せよ。

4. Ang I に含まれる全体のアミノ酸の構成を決定せよ。その解答が確かであることを示す証拠を示せ。

Ang I 誘導体の代謝経路を以下のスキームにまとめる：



[訳者注：スキーム中のペプチドの表記で、テトラは4、ペントは5、オクタは8を表す。]

6-12 は対応する反応の触媒作用をするペプチダーゼを示す。同じペプチダーゼに異なる番号がついている場合もある。

膵臓のタンパク質分解酵素トリプシンはアルギニンもしくはリシンのカルボキシル基によって形成されたペプチド結合の加水分解反応の触媒となる。Z1 はトリプシンを触媒とした Ang I のタンパク質加水分解の結果として生成するペプチドの中で最も分子量が高い。

5. Ang II から Ang IV に変化する際にどんなペプチド鎖が切断されるを決定せよ。

PEP はプロリンのカルボキシル基によって形成されたペプチド結合を選択的に切断する。

6. Ang II の C-末端のアミノ酸の構造とヘプタペプチド Y を ACE で処置した際に切断されて得られるジペプチドの構造を決定せよ。

膵臓のタンパク質分解酵素キモトリプシンは芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン、チロシン、トリプトファンカルボキシル基によって形成されたペプチド結合の加水分解反応の触媒となる。多くの場合キモトリプシンは上記のアミノ酸に疎水性に近いロイシンに対する特異性も示す。Ang II をキモトリプシンで処置すると2つのテトラペプチドのみが生成する。

7. 最終的に確定された Ang I の正確なアミノ酸配列を記せ。

8. アンギオテンシン命名法に従って、オリゴペプチド X1、Y1、Z1 を命名せよ。