生物化学 C 講義資料

第10章 脂質の代謝

10.1 はじめに

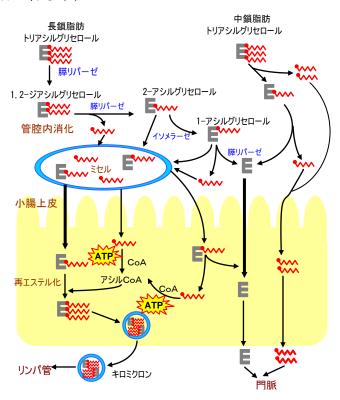


図 1 脂質の消化と取り込み

10.2 脂肪酸の異化代謝

10.2.1 脂肪酸の分解(β酸化)

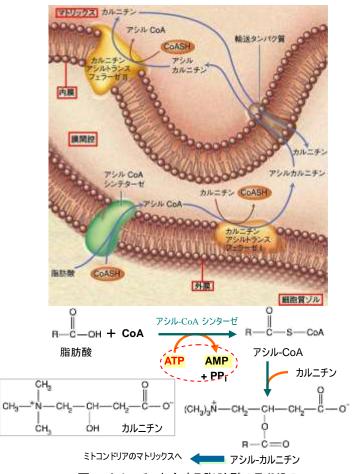
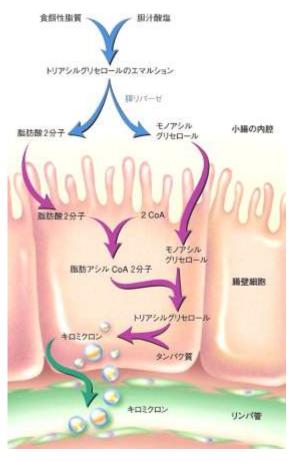


図 2 カルニチンを介する脂肪酸の取り込み



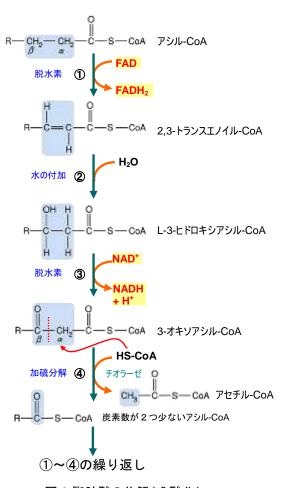


図3脂肪酸の分解(β酸化)

● ß酸化とTCA 回路の反応の類似点 β酸化の反応①~③は TCA 回路の

反応⑦~⑨と類似している。

活性メチレン H_2O NAD⁺ FAD FADH₂ NADH + H 切れない この結合が なる

ATP

2 アセチル-CoA

CH₂ アセトアセチル-CoA

ČH. β -ヒドロキシ- β -メチルグルタリル-CoA

アセト酢酸

β-ヒドロキシ酪酸

S-CoA

アセチル-CoA

снё

CoA

ATP

●脂肪酸の酸化による ATP 生成

炭素数 16 のパルミチン酸 C₁₅H₃₁COOH の場合:

β-酸化のサイクル数は $16\div 2-1=7$ 回

 $C_{15}H_{31}CO-CoA + 7CoA + 7FAD + 7NAD^{+} + 7H_{2}O \rightarrow 8CH_{3}CO-CoA + 7FADH_{2} + 7NADH + 7H^{+}$

⇒全部で ATP が発生。

ATP 最初、パルミチン酸に CoA を結合させるのに ATP を

2分子(ATP→AMPはATP 2モルに相当)使ったのでこれを引くと、1 モルのパルミチン酸から合計_____ ATPが 生じることになる。

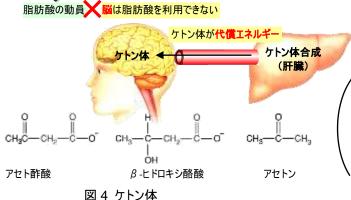
10.2.2 ケトン体

脂肪酸の異化代謝(β酸化)の亢進→アセチル-CoA の濃度上

昇→ケトン体の生成(肝臓の

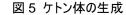
インシュリン欠乏による糖尿病 脂肪組織からの脂肪酸の動員 飢餓状態(グルコースの枯渇) $\rightarrow \beta$ 酸化→アセチル-CoA





アセトンはエネルギー源ではない

- ・ケトン体は水溶性なので、____で運ばれ、全ての組織に取 り込まれる。細胞内で再びアセチル-CoA に再生され、ATP 合 成に使われる。
- ・健康な状態でもβ-ヒドロキシ酪酸は大部分の末梢組織(脳、 骨、骨格筋、心筋)でエネルギー源として利用。
- はグルコースよりもケトン体の利 ・とくに、心筋や アセチル-CoA から<u>ステロイドホルモン</u>を合成する臓器
- ・ケトン体の過剰生産→血液中のケトン体濃度上昇→pH 低下→ケトー シス(ketosis)…糖尿病の診断指標



NADH + H+

アヤトン

10.3 脂肪酸の生合成

●脂肪酸の分解と合成の比較

脂肪酸の生合成は基本的にβ酸化の逆反応。 しかし、いくつか重要な違いがある(表 1)。

表1 脂肪酸の異化・同化代謝の差異

| | 異化代謝 | 同化代謝 |
|---------------|------------------------|------------|
| 名称 | β酸化 | 生合成 |
| 場所 | マトリックス | 細胞質 |
| ATP の効果 | 抑制 | 促進 |
| ADP | 促進 | 抑制 |
| クエン酸の効果 | - | 促進 |
| 出発化合物 | アシル-CoA | マロニル-CoA |
| 補酵素 | NAD ⁺ , FAD | $NADP^{+}$ |
| アシル基担体 | CoA | ACP* |
| β-ヒドロキシアシル化合物 | L型 | D型 |
| | | |

*acyl carrier protein というタンパク質

β-酸化と異なり脂肪酸の生合成は……

- 1. で行われる。
- 2. アセチル-CoA を直接利用するのではなく, 一旦,

-CoA がつくられ、CO2を放出してアセチル基が脂肪酸の鎖に 転移する。理由は、加硫分解の平衡

3-オキソアシル-CoA + CoA ↔アシル-CoA + アセチル-CoA が大きく右に偏り、アセチル-CoA はエネルギー的に不利。

- 3. 補酵素として を利用する。
- 4. アシル基は, **4'-ホスホパンテテイン**を補因子として結合したアシ ルキャリアプロテイン(ACP)の SH 基にチオエステル結合する。
- 5. β-酸化の S(L)-3-ヒドロキシアシル-CoA に相当するものは, R(D)-3-ヒドロキシアシル-ACP である。

●脂肪酸生合成の開始

脂肪酸の生合成は により促進される。 クエン酸が TCA 回路に使われるか, 脂肪酸の生合成に 使われるかは、イソクエン酸デヒドロゲナーゼの活性 (ADP により活性化、ATP により阻害)により調節される。 また、ミトコンドリアを出たクエン酸は次の経路によって 脂肪酸合成に必要な NADPH,+の約 40%を供給する(残 りの 60%は 経路から供給される)。

クエン酸 オキサロ酢酸 🗲 NAD+ NADH + H+ アセチル-CoA

細胞質 クエン酸 活性化 長鎖脂肪酸 CoA-SH ◀ ↑ATP クエン酸 卯制(フィードバック阻害) オキサロ酢酸 アセチル CoA $CH_2 - COOH$ CHS カルボキシラーゼ C = 0C-OCoA CoA CO_2 アセチル-CoA マロニル-CoA

オキサロ酢酸

アセチル-CoA

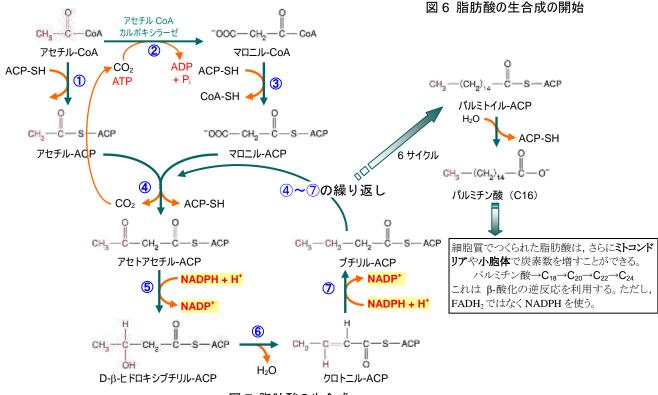
TCA 回路

クエン酸

●脂肪酸の生合成

動物の場合, 脂肪酸合成はパルミトイル(C16)-ACP までで終わる。 パルミトイル -ACP は加水分解されてパルミチン酸が生成する。

図 6 脂肪酸の生合成の開始



イソクエン酸

デヒドロゲナーゼ

ADP

活性化

イソクエン酸

図7 脂肪酸の生合成

●細菌や葉緑体の脂肪酸合成酵素

反応②~⑦を触媒する大腸菌や葉緑体の酵素は7つ の酵素が会合体をつくり、さらに、その二量体で機能する。 ACP に結合した 4'-ホスホパンテテイン基にアシル基やマ ロニル基が結合する。4'-ホスホパンテテイン基は回転し、 次の反応を触媒する酵素にアシル基を提供する。このよう (multi enzyme system)という。

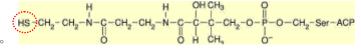
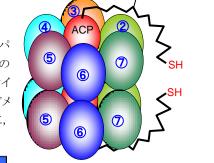


図8 ACPの4'-ホスホパンテテイン基 4'-ホスホパンテテイン基はタンパク質に結合している

●哺乳類の脂肪酸合成酵素

哺乳動物の脂肪酸シンターゼは巨大なタンパク質で、全ての触媒作用は同一のタンパ ク質上の異なる領域で遂行されるという多機能酵素(multifunctional enzyme)である。ヒトの 酵素は二量体タンパク質で、各サブユニットの ACP 領域の Ser 残基に 4'-ホスホパンテテイ ン基が共有結合している。ホスホパンテテインの SH 基に結合した脂肪酸は活性部位ドメ イン②~⑦を順次巡ることによって、脂肪酸の鎖長が伸び、パルミチン酸になる。最後に、 パルミチン酸は foot 領域のチオエステラーゼ(TE)で切り取られて遊離する。



4'-ホスホパンテテイン基

図 9 細菌の脂肪酸合成酵素



図 10 哺乳類の脂肪酸合成酵素のドメイン構造

●不飽和脂肪酸の合成

動物の肝滑面小胞体において、NADH および O_2 の存在下、パルミトイル-CoA とステアロイル-CoA は不飽和化される。 しかし、 高等動物は二重結合を 2 つ以上もつリノール酸やリノレン酸などを合成できないので、 これらは食物から補給する必要がある(ビタミン F)。

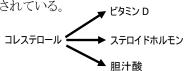
10.4 グリセリドの生合成

トリアシルグリセロール(トリグリセリド)は小腸における吸収(図 1)の場合に起こるが、大部分のトリグリセリドは肝臓の滑面小胞体で合成され、脂肪組織に貯蔵される。

図 11 トリグリセリドの合成

●コレステロールとは

コレステロールは真核生物の生体膜の構成成分の1 つとして膜の流動性を調節する役割以外に、ステロイド______、ビタミン D, _____などの生合成原料として重要な化合物である。コレステロールの生合成は、ホルモンや血中のコレステロール濃度で調節されている。



●コレステロールはアセチル-CoA からつくられる

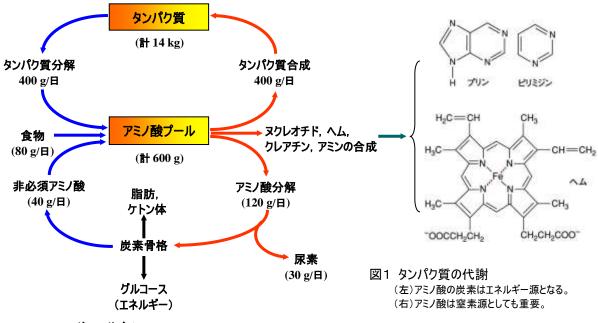
コレステロールは、アセチル-CoA からのケトン体合成の中間体である 3-Lドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA を出発原料として、多くの反応段階を経て合成される。コレステロールは主に肝細胞の_____や細胞質でつくられるが、他に、小腸、副腎皮質、皮膚、大動脈、精巣でも合成される。

コレステロール合成はヒドロキシメチルグルタリル-CoA レダクターゼの活性で調節される。この酵素の活性は高脂肪食で上昇し、飢餓時に減少する。

図 12 コレステロールの合成

第11章 アミノ酸の代謝

11.1 はじめに



11.2 アミノ酸の分解

11.2.1 アミノ酸の脱アミノ化

(a) アミノ基転移反応

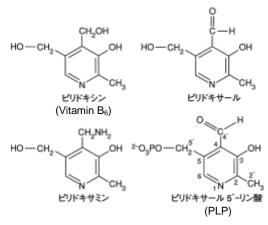


図2 アミノ酸代謝の補酵素とビタミン

NH₃ NH3 ピリドキサールリン酸 アミノ酸 アミノ酸 (PLP) -スフェラ CH_NH₂ 1 0 α-ケト酸 α-ケト酸 ピリドキサミンリン酸 (アミノ基受容体) (PMP) 図3 アミノ基転移 炭素骨格代謝 α-ケトグルタル酸が最重要。

__N --- (CH₂)₂ --- 酵素

図 4 アミノトランスフェラーゼの補酵素 ピリドキサルリン酸のアルデヒド基は酵素のリ シン残基の ε-アミノ基と縮合し、シッフ塩基 を形成。

他にグリオキシル酸、オキサ

ロ酢酸、ピルビン酸など。

Asp + α-ケトグルタル酸 **---** オキサロ酢酸 + <u>Glu</u> アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) Ala + α-ケトグルタル酸 _____ ピルビン酸 + Glu アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) Tyr + α-ケトグルタル酸 🚤 🗻 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸+ Glu チロシンアミノトランスフェラーゼ Leu + α -ケトグルタル酸 \longrightarrow α -ケトイソカプロン酸 + Glu 分枝鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼ Glu + グリオキシル酸 (α-ケトグルタル酸 + Gly グルタミン酸アミノトランスフェラーゼ Ala + グリオキシル酸 _____ ピルビン酸 + Gly アラニン-グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ Ser + ピルビン酸 L ヒドロキシピルビン酸 + Ala セリン-ピルビン酸アミノトランスフェラーゼ γ-アミノ酪酸+ α-ケトグルタル酸 🚤 🗅 コハク酸セミアルデヒド + <u>Glu</u> γ-アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ Orn + α-ケトグルタル酸 — 🛂 グルタミン酸セミアルデヒド + Glu オルニチンアミノトランスフェラーゼ

50 種以上の酵素が知られている。 いく つかの例を次に示す。 GPT/ALT (Glutamate Pyruvate Transaminase) や GOT/AST (Glutamate Oxaloacetate Transaminase)は肝機 能の指標として有名な酵素である。

図 5 アミノトランスフェラーゼとその反応

(b) 酸化的脱アミノ反応

遊離した NH3 は尿素回路によって直ちに に変換される。

平衡移動の法則の応用

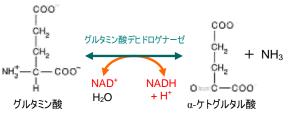


図 6 酸化的脱アミノ**反応** この反応の平衡は大きく左に傾いている。従って、 反応の進行は生じるアンモニアの消費による。

11.2.2 アミノ酸の脱アミノ体の分解

脱アミノ化されて生じる α-ケト酸は, (1) **糖の合成**や(2) **ケトン体や脂肪酸の合成**に利用される。アミノ酸の代謝には 回路が大きな関与をする。

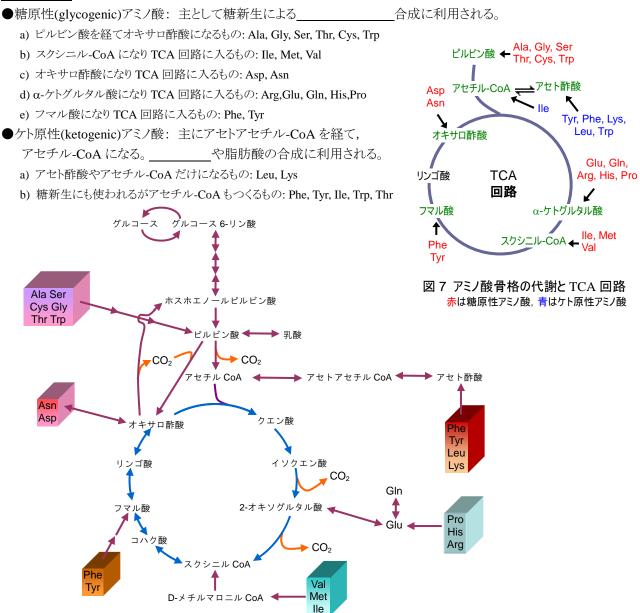


図8 アミノ酸の代謝と糖新生やケトン体合成の関連

11.2.3 尿素回路

アンモニアは生体にとって有毒である。このアンモニアを尿素に変えて無毒化する経路が<mark>尿素回路</mark>(Urea cycle)または 回路とも呼ばれる代謝経路である。

各組織で生成したアンモニアの窒素はグルタミン(Gln)またはアラニン(Ala)として血流で肝臓に運ばれる(グルコース・アラニン回路)。肝臓において、これらのアミノ酸はアミノ基転移でグルタミン酸に変換された後、酸化的脱アミノでアンモニアが遊離する。アンモニアは尿素回路で尿素に変えられる。

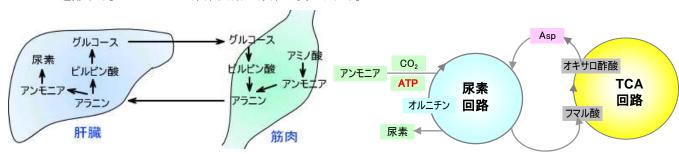
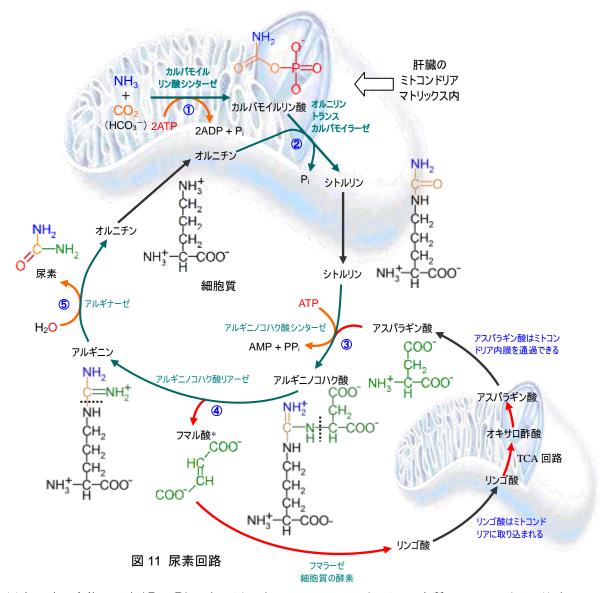


図 9 グルコース・アラニン回路

図10 尿素回路とTCA 回路のかかわり



肝臓の尿素回路の全体の反応(①~⑤)は次のようになる。アンモニアの処理には実質 ATP を必要とする。

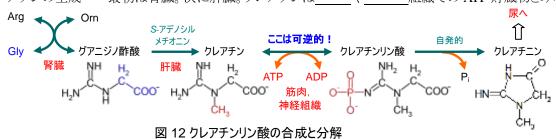
 $2NH_3 + CO_2 + 3 ATP + 2 H_2O \rightarrow NH_2CONH_2 + 2ADP + 2P_i + AMP + PP_i$

尿素の2つの NH_2 基のうち1つはアンモニア由来で、もう1つは_______由来である。カルボニル基の炭素と酸素はそれぞれ, (正しくは HCO_3^-)と水(H_2O)からきている。

ミトコンドリアでつくられる ATP の 10 数%が尿素回路で消費される。腎臓は③~⑤の酵素をもつので、血中のシトルリンを尿素に変換できる。尿素回路の酵素群の活性は、高タンパク食摂取時や飢餓時(筋肉タンパク質の分解が起こる)に、一斉に上昇する。

●尿素回路以外のアンモニア除去系

- 1) 酸アミド生成……全組織。主としてグルタミン(Gln)を生成する。
 - $NH_3 + Glu \rightarrow Gln + H_2O$ (71/9 = 7 t) $NH_3 + Asp \rightarrow Asn + H_2O$ (72/9 = 7 t)
- 2) ケト酸との反応……肝臓が主。グルタミン酸(Glu)を生成する。
 - $NH_3 + \alpha$ -ケトグルタル酸 $\rightarrow Glu + H_2O$ (グルタミン酸デヒドロゲナーゼ)
- 3) クレアチンの生成……最初は腎臓。次に肝臓。クレアチンは や 組織での ATP 貯蔵物とみなせる。



4) 直接排泄……腎臓だけ。脱アミノ後、尿中に直接排泄する。尿のアンモニアの約40%を占める。

11.2.4 アミノ酸の脱炭酸

アミノ酸は脱炭酸により一級アミンを生じる。動物でもこれらの反応は見られるが、微生物では特に発達している。反応には PLP を必要とする場合が多い。生成するアミンは強い生理活性をもつものが多く、"生理活性アミン(biogenic amine)"と呼ばれる。アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、γ-アミノ酪酸 (GABA)、セロトニン、ヒスタミンなどはアミノ酸由来のホルモン、神経伝達物質である。

5-OH-Trp
$$CO_2$$
 CO_2 CO_2 CO_2 CO_3 CO_4 CO_2 CO_4 CO_4 CO_5 CO_5 CO_5 CO_5 CO_5 CO_5 CO_5 CO_5 CO_6 CO_6 CO_6 CO_6 CO_6 CO_6 CO_6 CO_6 CO_6 CO_7 CO_8 CO_8 CO_8 CO_8 CO_8 CO_8 CO_8 CO_8 CO_9 CO_9

11.3 アミノ酸の生合成

図 13 脱炭酸による生理活性アミンの生成

表 1 必須アミノ酸

Phe, Trp......芳香族アミノ酸

Val, Leu, Ile, Thr.....分岐鎖アミノ酸

Met.....含硫アミノ酸

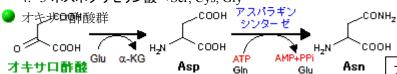
Lys.....長鎖塩基性アミノ酸

●非必須アミノ酸の生合成

これらのアミノ酸はいずれも生合成過程が長いものが多く、 食物から摂取することができる環境にある高等動物は、それ らの合成からの負担を回避するようになったものであろう。ア ミノ酸合成はアミノ酸の分解経路と関連している。

動物では、非必須アミノ酸は4つの中間体から合成される。

- 1. オキサロ酢酸→Asp, Asn
- 2. ピルビン酸→Ala
- 3. α-ケトグルタル酸→Glu, Gln, Pro, Arg
- 4. 3-ホスホグリセリン酸→Ser, Cys, Gly



- α-ケトグルタル酸群 (省略)
- 3-ホスホグリセリン群(省略)● Tyrの合成 Phe は酸化されてTyrに変る。この酵素の欠損はフェニルケトン尿 症を引き起こす。

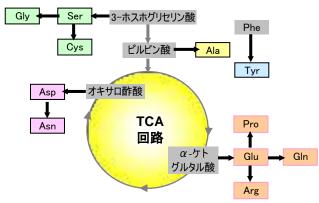


図 14 アミノ酸の生合成

● ピルビン酸群

アミノ酸からつくられる窒素化合物

- (2) 生理活性アミン
- (3) グルタチオン: H-Glu(Cys-Gly-OH)-OH
- (4) ヌクレオチドとヌクレオチド系補酵素
- (5) テトラヒドロ葉酸(THF)