

# 代謝マップ

## エネルギー代謝

- 代謝総論
- クエン酸(TCA)回路
- グリオキシル酸回路
- 呼吸鎖(電子伝達系と酸化的リン酸化)
- 光合成

## 糖質の代謝

- 解糖
- 糖新生
- ホスホグルコン酸回路(HMS)
- グリコーゲンの合成

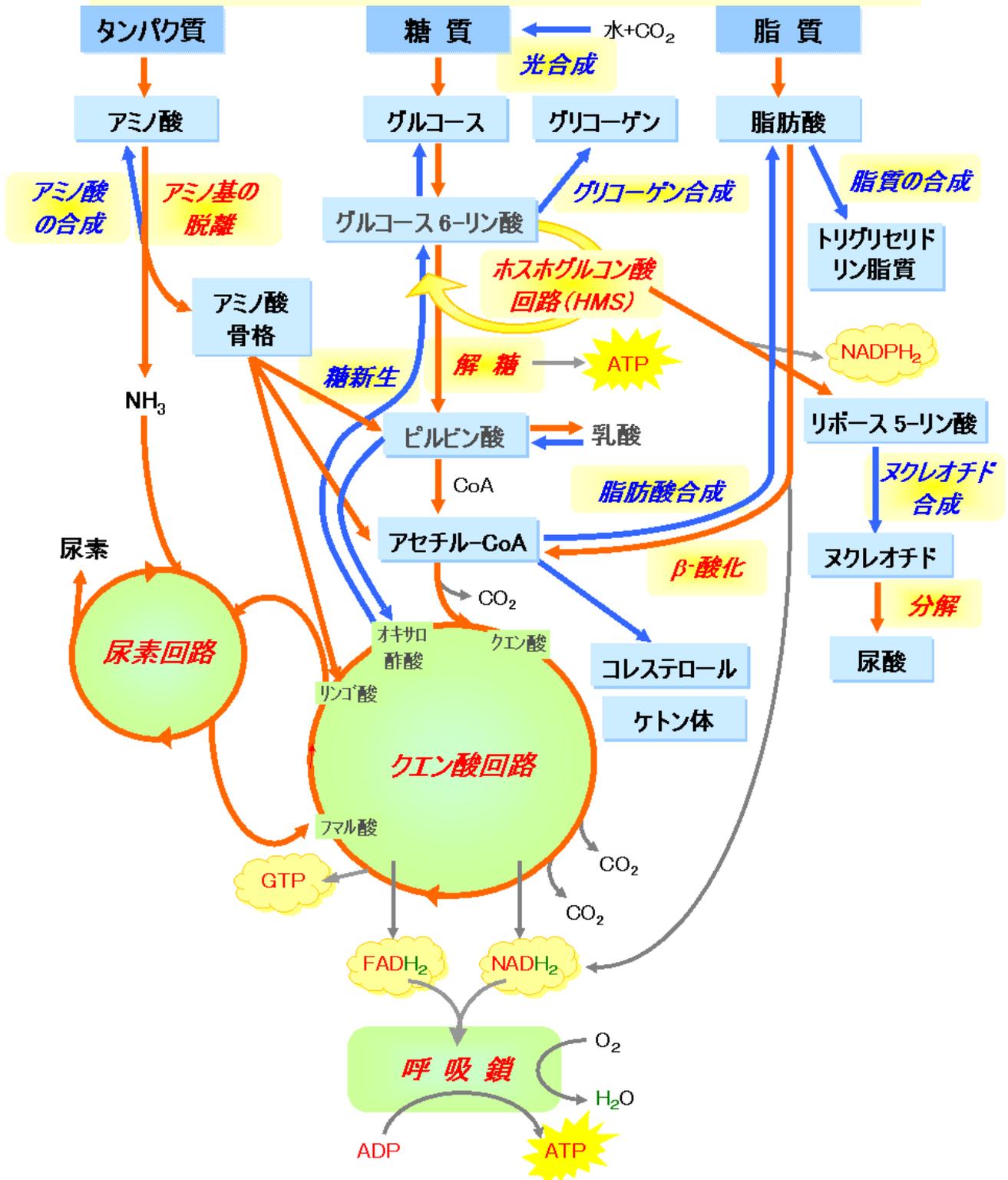
## 脂質の代謝

- 脂肪酸の分解( $\beta$ -酸化)
- 脂肪酸の生合成
- コレステロールの生合成
- ケトン体の合成
- トリグリセリドとリン脂質の合成
- アミノ酸の代謝
- アミノ酸の分解
- アミノ酸の合成
- 尿素回路
- ヌクレオチドの代謝
- ヌクレオチドの合成
- ヌクレオチドの分解

© S. Terada (Fukuoka Univ.)

2005/05/23

補酵素一覧



# 代謝総論

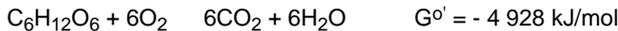
目次へ戻る

異化と同化 異化と同化は別経路 発エルゴン反応と吸エルゴン反応 高エネルギー化合物 酸化還元反応の熱力学

生体系は平衡状態ではないが、絶えず外界から物質を取り入れることによって、種々の活動を行うに必要なエネルギー（自由エネルギー）や生体系を維持するのに必要な化合物を得ている。外界からの取り込んだ物質を変化させる過程を代謝 (metabolism) と呼ぶ。代謝には異化と同化の2つがある。

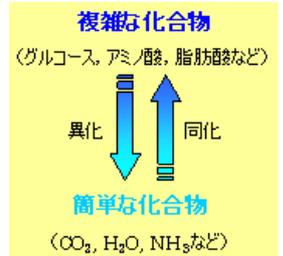
## 異化と同化

外界から取り込んだ物質（食物）を分解し、より簡単な化合物に変えるとともにエネルギーを取り出す過程を異化 (catabolism) という。例えば、デンプンは我々の体内で消化されブドウ糖 (D-glucose) に変えられる。D-グルコースは解糖 (glycolysis) によってピルビン酸に変化するが、嫌気的条件下ではさらに乳酸やアルコールへと変化する。もし酸素を利用できれば、D-グルコースは最終的に二酸化炭素と水にまで代謝され、大きなエネルギーを生み出すことができる。



生体は化学変化で発生するエネルギーでATPやNADPH<sub>2</sub>をつくる。エネルギー的に不利な反応を遂行するのにこれらの化合物を利用する。

生体内では、種々のカルボン酸、アミノ酸、二酸化炭素など限られた材料をもとに、生体が必要とするほとんどの物質がつくられる。これらの簡単な物質からより複雑な化合物をつくる過程を同化 (anabolism) と呼ぶ。例えば、植物や光合成細菌は二酸化炭素と水から光のエネルギーを利用してD-グルコースを合成する（光合成）。



## 異化と同化は別経路

糖新生はピルビン酸からD-グルコースをつくりだす過程である。一見するとこれは解糖の逆をたどる経路のように見える。しかしながら、解糖はいくつかの段階が不可逆であるため、単なる解糖の逆反応ではD-グルコースはつくれない。付加逆な段階は別の様式の反応や別の経路が用意されている。このことは糖新生（同化）と解糖（異化）を独立に制御できることを意味する。異化と同化が別経路である例は、グリコーゲンの合成と分解や脂肪酸の合成と分解などに見ることができる。

## 発エルゴン反応と吸エルゴン反応

化学反応における自由エネルギー変化 ( $G$ ) は次の式で示される。

$$G = G_{\text{生成物}} - G_{\text{反応物}} = G^\circ + RT \ln \left( \frac{[\text{生成物}]}{[\text{反応物}]} \right)$$

$G^\circ$  は標準状態 (25 °C, 1気圧, 濃度は1 M) での自由エネルギー変化で標準自由エネルギー変化という。

生体内では水素イオン濃度  $[H^+]$  が1 M, つまり,  $pH=0$  は都合が悪いので,  $pH=7.0$  ( $[H^+] = 10^{-7} \text{ M}$ ) を生化学的標準状態と定め,  $G^\circ$  の代わりに  $G^\circ'$  を用いる。細胞内で最も重要な化学反応の1つはATPの加水分解反応である。



この -30.5 kJ/mol という値は標準状態の値で、実際の細胞内の  $G'$  は約 -50 kJ/mol くらいになる。いま、細胞内のATP, ADP,  $P_i$  濃度がそれぞれ 2.35 mM, 0.20 mM, 1.60 mM であるとすると,  $pH 7.0, 25^\circ\text{C}$  での  $G'$  は

$$G' = G^\circ + RT \ln \left( \frac{[\text{生成物}]}{[\text{反応物}]} \right) = -30500 + (8.315 \times 298) \ln \left( \frac{(0.2 \times 10^{-3})(1.6 \times 10^{-3})}{(2.35 \times 10^{-3})} \right) \\ = -30500 + 2.480 \ln(1.36 \times 10^{-4}) = -30500 + (-22100) = -52600 \text{ J/mol} \cdot K$$

となる。

標準自由エネルギー変化から見て、この反応はエネルギー的に有利な反応といえる。このように  $G^\circ$  が負の反応を発エルゴン反応という。生体内では発エルゴン反応で放出される自由エネルギーを利用して、種々の仕事を行うことができる。

一方、D-グルコースのリン酸化反応は、次のように自由エネルギー変化が正である。



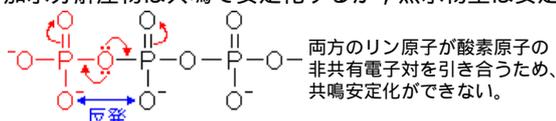
$G^\circ$  が正の反応を吸エルゴン反応という。このような反応はひとりではおき難く、外からの仕事が必要となる。生体内では、より大きな負の自由エネルギー変化を伴う発エルゴン反応とカップルさせることで吸エルゴン反応を進行させることができる（反応の共役という）。



## 高エネルギー化合物

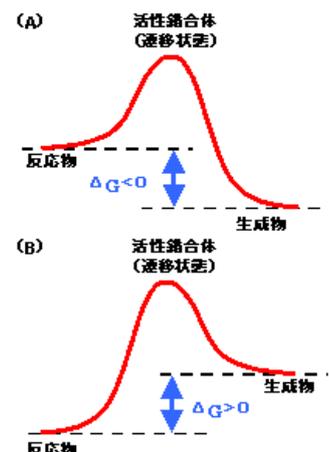
生体内でのエネルギー変換物質としては、上で述べたATPが最も重要である。ATPのように、加水分解反応で大きな  $G^\circ$  の減少を伴う化合物を、高エネルギー化合物と呼ぶ。F. Lipman & H. KalckarはATPを「全ての生物の高エネルギー通貨」と呼んだ (1941年)。ATPよりもADP + リン酸の方がよりエネルギー的に有利な理由を次に示す。

1. 加水分解産物は共鳴で安定化するが、無水物型は安定化できない (図の赤)。



2. 無水物型では2つのO<sup>-</sup>部分が静電的に反発し、エネルギー的に不利である (上の図の青で示す)。これは加水分解により解消される。

3. 水和エネルギーは、無水物型よりも加水分解産物のほうが大きい。



[(A)発エルゴン反応と(B)吸エルゴン反応]

それでもATPが水の中で安定に存在できるのは、ATPの酸無水物結合の加水分解の活性化エネルギーが高いためである。ただし、酵素があれば簡単に加水分解される。生理的条件下 (pH=7.0) では、ATP, ADP, Piの濃度はそれぞれ数mMであり、ATPの加水分解の Gは約-50 kJ/molにも達する。注意して欲しいのは、ATPは「貯蔵エネルギー」ではなくて、「**交換用のエネルギー**」であることで、細胞内の濃度には上限がある。従って、細胞内ATP濃度が上昇するとATPはエネルギー生産の種々の段階の酵素を阻害して、その生産を抑制する。

このように、ATPはエネルギー物質として全ての生物に利用される。ATPは嫌気的生物では解糖で、好気的生物では解糖、光合成、**酸化のリン酸化**でつくられる。

高エネルギー化合物の中ではATPは中程度に位置する(下表)。もしATPが最上位の化合物であれば、ATP自体をつくるのが困難になるであろう。

### 高エネルギー化合物の例

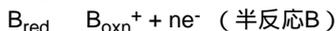
化合物	Go(kJ/mol)
ホスホエノールピルビン酸	-61.9
1,3-ビスホスホグリセリン酸	-49.4
アセチルリン酸	-43.1
ホスホクレアチン	-43.1
ATP/AMP	-32.2
ATP/ADP	-30.5
グルコース 1-リン酸	-20.9
フルクトース 6-リン酸	-13.8
グルコース 6-リン酸	-13.8
グリセロール 3-リン酸	-9.2

### 酸化還元反応の熱力学

ある酸化還元反応の全反応は次のように表される。



ここでAは電子受容体, Bは電子供与体である。その半反応は次のようになる。



この反応の自由エネルギー変化 (DG) は、

$$G = G^{\circ} + RT \ln\left\{\frac{[A_{red}][B_{oxn}]}{[A_{oxn}][B_{red}]}\right\}$$

G<sup>o</sup>: 標準自由エネルギー変化

また、ファラデー定数をFとすると、

$$G = -n F E$$

よって、G<sup>o</sup> = -n F E<sup>o</sup>とくと、

$$-n F E = -n F E^{\circ} + RT \ln\left\{\frac{[A_{red}][B_{oxn}]}{[A_{oxn}][B_{red}]}\right\}$$

(Nernstの式) E<sup>o</sup>: 標準還元電位

E>0ならば G<0となり、反応は自発的に進行する。

半反応A, Bは次のようになる。

$$E_A = E_A^{\circ} + RT \ln\left\{\frac{[A_{red}]}{[A_{oxn}]}\right\}$$

$$E_B = E_B^{\circ} + RT \ln\left\{\frac{[B_{red}]}{[B_{oxn}]}\right\}$$

よって、

$$E = E_A - E_B \quad \text{また、} \quad E^{\circ} = E_A^{\circ} - E_B^{\circ}$$

となる。生化学的標準状態では、[H<sup>+</sup>] = 10<sup>-7</sup> Mを採用し、EやE<sup>o</sup>の代わりにE'やE'<sup>o</sup>を用いる。標準還元電位 (E'<sup>o</sup>)の値は、呼吸鎖や光合成の電子伝達系の反応のエネルギーの変化を考える際に必要である。

### 生化学的半反応の標準還元電位

\*Bound to flavoprotein.

半反応	E <sup>o</sup> (V)
1/2O <sub>2</sub> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → H <sub>2</sub> O	+0.815
シトクロムa <sub>3</sub> (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup> → シトクロムa <sub>3</sub> (Fe <sup>2+</sup> )	+0.385
シトクロムa (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup> → シトクロムa (Fe <sup>2+</sup> )	+0.29
シトクロムc (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup> → シトクロムc (Fe <sup>2+</sup> )	+0.254
シトクロムc <sub>1</sub> (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup> → シトクロムc <sub>1</sub> (Fe <sup>2+</sup> )	+0.22
シトクロムb (Fe <sup>3+</sup> ) + e <sup>-</sup> → シトクロムb (Fe <sup>2+</sup> )	+0.077
コピキノン + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → コピキノール	+0.045
フマル酸 + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → コハク酸	+0.031
FAD + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → FADH <sub>2</sub> (結合型*)	0
オキサロ酢酸 + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → リンゴ酸	-0.166
ピルビン酸 + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → 乳酸	-0.185
アセトアルデヒド + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → エタノール	-0.197
FAD + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → FADH <sub>2</sub> (free)	-0.219
NAD <sup>+</sup> + H <sup>+</sup> + e <sup>-</sup> → NADH	-0.315
NADP <sup>+</sup> + H <sup>+</sup> + e <sup>-</sup> → NADPH	-0.32
H <sup>+</sup> + e <sup>-</sup> → 1/2H <sub>2</sub> (pH 7)	-0.421

## クエン酸(TCA)回路

[目次へ戻る](#)

### ピルビン酸からアセチル-CoAへの変換 TCA回路の反応

TCA回路はKreb's回路またはクエン酸回路(Citric Acid Cycle)とも呼ばれ、ミトコンドリアのマトリックスで行われる9段階からなる環状の代謝経路である。ただし、反応段階(7)はミトコンドリア内膜の酵素複合体が実行する。解糖の最終産物であるピルビン酸は脱炭酸と補酵素A (CoA)との結合により、アセチル-CoAに変えられる。アセチル-CoAは脂肪酸の-酸化やアミノ酸の代謝からも得られる。

解糖と異なり、TCA回路はATPを直接つくる経路ではないという点に注意せよ。ここで生成した還元型の補酵素は、次の酸化のリン酸化においてはじめてATPに変えられる。TCA回路の全体の反応は次のようになる。

CH<sub>3</sub>CO-CoA + 3NAD<sup>+</sup> + FAD + GDP + P<sub>i</sub> + 3H<sub>2</sub>O → 3NADH<sub>2</sub><sup>+</sup> + FADH<sub>2</sub> + CoA-SH + GTP + 3CO<sub>2</sub>

TCA回路の目的は

- (1) アセチル-CoAのアセチル基を酸化し、2分子のCO<sub>2</sub>に変換する
- (2) 水素を還元型の補酵素の形 (3 NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>とFADH<sub>2</sub>) で捕捉する
- (3) アミノ酸異化代謝と生合成、尿素回路、糖新生、脂肪酸の-酸化など多くの他の経路の仲立ちをする〔代謝の交差点〕

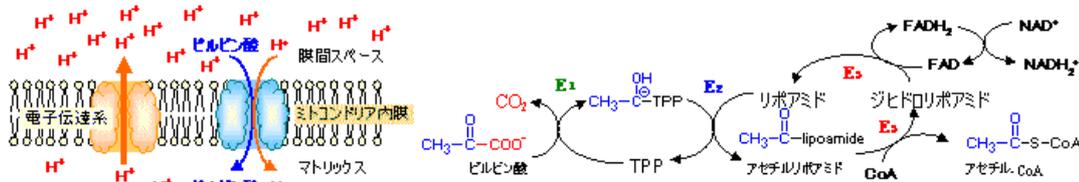
[目的1]: アセチル基のC-C結合を直接切断するのは困難である。そこで、TCA回路の最初の反応でアセチル-CoAをオキサロ酢酸と縮合させてC6化合物(クエン酸)に変え、その後、CO<sub>2</sub>を1つずつ切り離してC4化合物にする。結果として、アセチル基を完全に分解したことになる。

[目的2]: 8つの水素原子は3分子のNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>と1分子のFADH<sub>2</sub>に変えられる。また、GTPも1分子生じる。

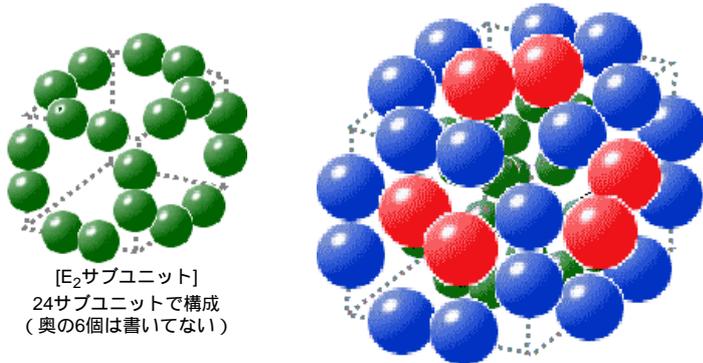
[目的3]: オキサロ酢酸、α-ケトグルタル酸、スクシニル-CoA、フマル酸、リンゴ酸が種々の代謝経路と密接に関連している(個々の代謝経路を参照)。

### ピルビン酸からアセチル-CoAへの変換

D-グルコース（解糖）やアミノ酸から得られたピルビン酸は、ピルビン酸-H<sup>+</sup>共輸送系（下左図）を通してミトコンドリアのマトリックス内に運ばれ、CO<sub>2</sub>を放出すると共に補酵素Aと結合してアセチル-CoAになる。



この反応を触媒するピルビン酸デヒドロゲナーゼは3種の酵素（E<sub>1</sub>～E<sub>3</sub>）から成る超高分子量の**多酵素複合体**である。大腸菌の酵素の場合、中心部はリポ酸を補酵素とするアセチル基転移酵素（E<sub>2</sub>）のサブユニット24個からなり、その周囲にはチアミンピロリン酸を含むピルビン酸脱水素酵素サブユニット（E<sub>1</sub>）24個、FADを含むジヒドロリポイル脱水素酵素（E<sub>3</sub>）サブユニットが12個会合している。動物の酵素も同様の構成であるが、各サブユニットの数が多し、TCA回路の反応(5)の2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体もこれと同じ構成をしている。



[E<sub>2</sub>サブユニット]  
24サブユニットで構成  
(奥の6個は書いてない)

[大腸菌のピルビン酸脱水素酵素複合体]  
E2(青)が24個、E3(赤)が12個で構成

[ウシ心筋の酵素の構成]

酵素	サブユニット	構成	個数
E <sub>1</sub> ピルビン酸デヒドロゲナーゼ	四量体	α <sub>2</sub> β <sub>2</sub>	30
E <sub>2</sub> ジヒドロリポアミドアセチルトランスフェラーゼ	単量体		60
E <sub>3</sub> ジヒドロリポアミドデヒドロゲナーゼ	二量体		6

## TCA 回路の反応

### 【TCA回路の前半】

最初の反応①でアセチル-CoAをオキサロ酢酸と縮合（有機化学で言うところのClaisen 縮合）させてC6化合物（クエン酸）に変える。段階②③でクエン酸をイソクエン酸に変換するのは、第三アルコールであるクエン酸を、より酸化され易い第二アルコール（イソクエン酸）に変えるためである。

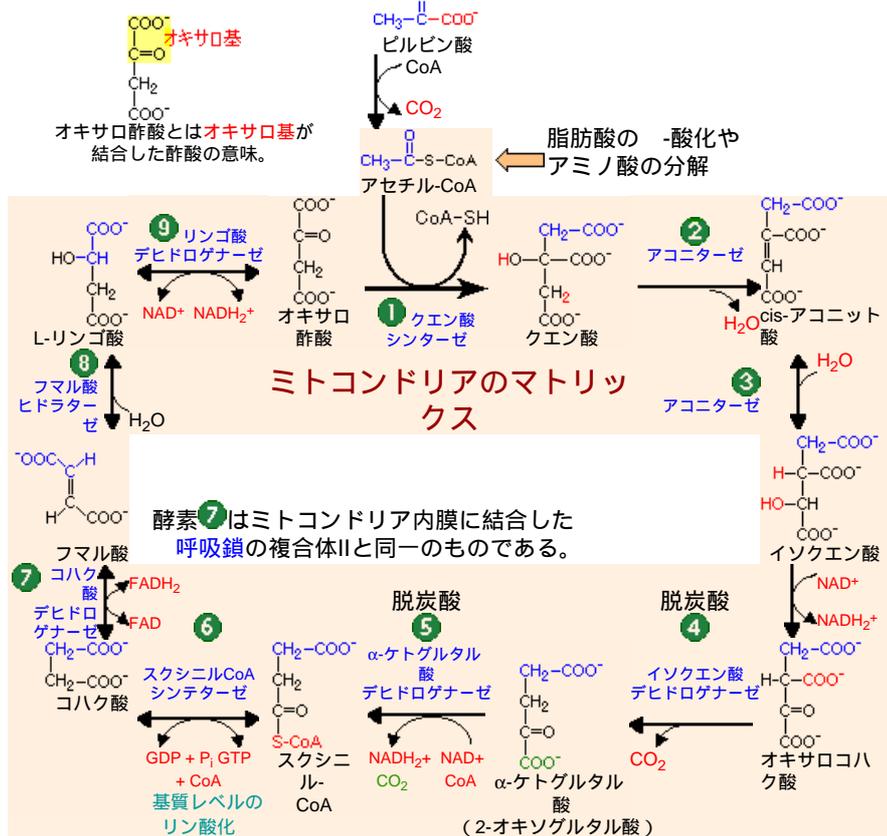
段階④⑤で2つのCO<sub>2</sub>が放出される。CO<sub>2</sub>として外れた炭素は、図の構造式に青で示すアセチル-CoAのアセチル基由来ではない点に注意！[元のアセチル基の炭素がCO<sub>2</sub>になるのは、少なくともTCA回路を1回まわった後である。]なお、反応①④⑤は不可逆とされているため、TCA回路を完全に逆行することはできない。

### 【TCA回路の後半】

段階⑥～⑨は、TCA回路の前半で生じたスクシニル-CoAを最初のオキサロ酢酸に戻すための経路である。段階⑦～⑨の反応の形式が**脂肪酸の-酸化**の段階(1)～(3)と全く同じであるのは面白い。

TCA回路の反応の自由エネルギー変化

反応	酵素	ΔG <sup>0'</sup> (kJ/mol)
1	クエン酸シンターゼ	-31.5
2,3	アコニターゼ	+6.3
4	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ	-20.9
5	2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体	-33.0
6	スクシニル CoA シンターゼ	-2.1
7	コハク酸デヒドロゲナーゼ	+6.0
8	フマル酸ヒドラターゼ	-3.4
9	リンゴ酸デヒドロゲナーゼ	+29.7



# グリオキシル酸回路

[目次へ戻る](#)

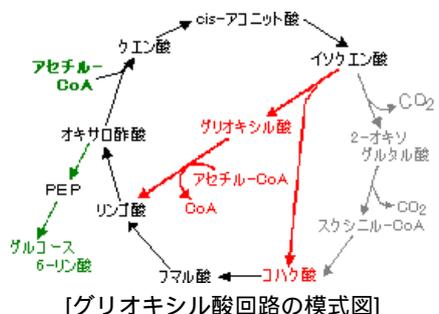
## TCA 回路

### グリオキシル酸回路の反応

植物と一部の微生物では、TCA回路以外に、その変形である**グリオキシル酸回路**をもっている。発芽中の植物種子にはグリオキシソーム(glyoxysome)と呼ばれる小器官があり、グリオキシル酸回路はそこで行われる。動物にはこの経路は存在しない。

アセチルCoAがTCA回路に入った場合、2-オキソグルタル酸とスクシニルCoAが生成する段階で2つの炭素原子がCO<sub>2</sub>として放出されるため炭素源とはならない。これに対して、グリオキシル酸回路は2-オキソグルタル酸とスクシニルCoAの経路を迂回して、イソクエン酸からリンゴ酸とコハク酸を生成するため、**炭素数の減少を伴わないで**オキサロ酢酸に至ることができる。従って、グリオキシル酸回路は異化代謝経路ではなく、**特殊化した同化代謝経路**として利用される。

大腸菌はこの回路を利用してC<sub>4</sub>化合物をつくれるので、酢酸だけを炭素源として生育することができる。また、植物種子が発芽するとき、貯蔵している脂質からβ-酸化でアセチルCoAをつくり、オキサロ酢酸を経由して**糖新生経路**により**グルコース**を得ることが出来る。

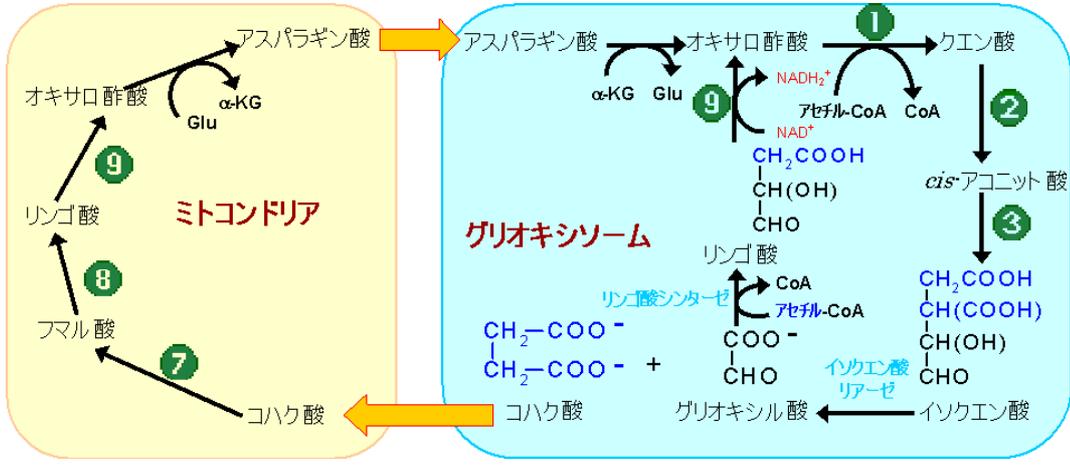


[グリオキシル酸回路の模式図]

## グリオキシル酸回路の反応

グリオキシル酸回路全体の反応は次のようになる。  
 $2 \text{CH}_3\text{CO-CoA} + \text{NAD}^+ \rightarrow (\text{CH}_2\text{COOH})_2 + \text{NADH}_2^+ + 2 \text{CoA-SH}$

この経路に特有の酵素は**イソクエン酸リアーゼ**と**リンゴ酸シンターゼ**の2つである。**①②③⑨**の酵素はTCA回路と同じである。イソクエン酸の開裂によって生じるコハク酸はグリオキシソームでは代謝されず、ミトコンドリアに運ばれてTCA回路でオキサロ酢酸に変えられる。オキサロ酢酸は糖新生の出発物質である。



# 呼吸鎖 酸化的リン酸化

[目次へ戻る](#)

## 光合成

ミトコンドリア 水素・電子の伝達体 呼吸鎖の全体像 電子伝達系 酸化的リン酸化 細菌の呼吸鎖 プロトン濃度勾配による物質輸送

解糖やTCA回路によりNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>やFADH<sub>2</sub>の形で捕捉された水素は、**ミトコンドリア**のクリステにおいて、順次エネルギーが低くなるような一連の酵素系(複合体I~IV)の連鎖を経て、最終受容体である酸素(O<sub>2</sub>)に渡されて水H<sub>2</sub>Oになる。複合体I~IVの段階は、ミトコンドリア内膜のタンパク質や補酵素間で電子のやり取りが起こる過程であるため**電子伝達系**と呼ばれる。また、複合体I, III, IVの段階では、ミトコンドリアのマトリックスから膜間スペースにH<sup>+</sup>が汲み出され、内膜を隔てて**水素イオンの濃度勾配**が発生する。

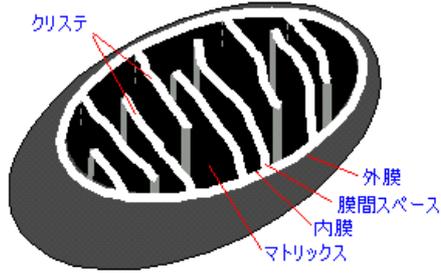
このプロトン(H<sup>+</sup>)濃度勾配で生じる化学ポテンシャルを利用して、複合体V(H<sup>+</sup>輸送ATPシンターゼ)はADPとリン酸からATPを合成する。この過程は**酸化的リン酸化**と呼ばれ、好氣的代謝の中心となる。解糖などで基質のリン酸基の転移反応によってADPからATPを合成する基質レベルのリン酸化と区別される。

つくられたATPは、ミトコンドリア内膜に存在するADP-ATPトランスロケーターを通過して、ADPと交換に速やかに細胞質へと運ばれる(対向輸送, antiport)。

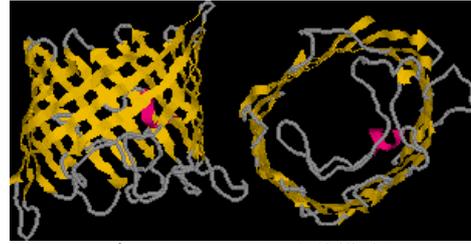
これら全過程を**呼吸鎖(respiratory chain)**という。解糖や発酵など酸素を必要としない嫌氣的な代謝しか行わない、嫌気生物(anaerobe)に比べて、TCA回路 呼吸鎖を利用できる好気生物(aerobe)はより多くのエネルギーを獲得することができる(**グルコースの完全代謝**を参照せよ)。

## ミトコンドリア

真核生物は細胞内にミトコンドリア (Mitochondrion) という小器官をもつ。ミトコンドリアの主要な役割は細胞にエネルギー (ATP) を供給することであるが、種々の代謝系も含まれる。



[ミトコンドリアの模式図]



[ポリーリン (porin)の立体構造]  
側面図 (左) と真上からの図 (右)

分子は17本のβ-シートでつくられる大きなカゴの形をしている。中央の穴を通して色々な分子が通る。

ミトコンドリアには、外膜(outer membrane)と内膜(inner membrane)の2枚の膜がある。外膜にはチャンネルを形成する**ポリーリン (porin)**という大型のタンパク質があり、かなり大きな分子もこのチャンネルを通して膜を出入りできる。また、アドレナリンの酸化、トリプトファンの分解、脂肪酸の伸長などが行われる。対照的に、内膜は透過性の悪い膜で、イオンを通さず、極めて選択性に富んでいる。内膜には呼吸鎖の酵素系や輸送タンパク質がびっしりと敷きつめられ、膜重量の70~80%を占めている。

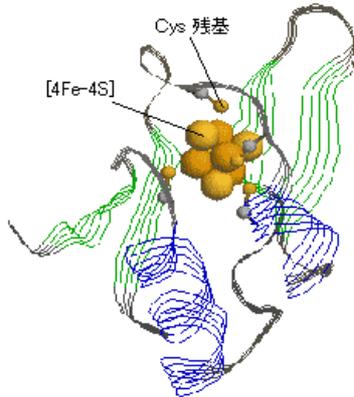
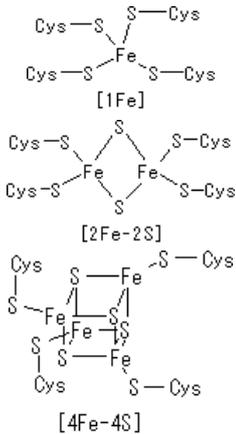
外膜と内膜の間を膜間腔または膜間スペース(intermembrane space)といい、ミトコンドリアの機能に重要な働きをしている。内膜はさらにひだ状に内側に入り組んでクリステ(cristae)を形成している。大部分の生物のクリステは平板状をしているが、管状やうちわ形のクリステをもつ生物もある。内膜で包まれたミトコンドリアの内部をマトリックス(matrix)という。マトリックスには高濃度(500 mg/ml)の水溶性タンパク質が存在し、**尿素回路 (肝臓)**、**TCA回路**、**脂肪酸のβ-酸化**などが行われる。

## 水素-電子の伝達体

呼吸鎖前半では、2個の水素の伝達体として、フラビン類やキノン類が利用される。また、後半では電子伝達体として、非ヘム鉄(Fe-S)、ヘム鉄、銅イオンなどが利用される。

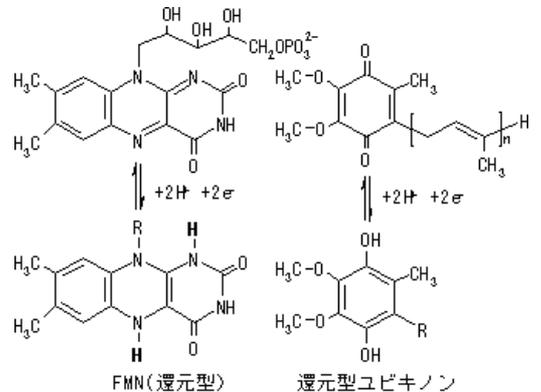
## フラビン類とキノン類

これらは水素と電子の授受に関与する。FMNのリン酸基にアデノシンが結合したものがFADである。複合体IにはFMNが含まれ、 $\text{NADH}_2^+$ の水素と電子を受け取る。ユビキノンは補酵素Q(CoQ)と呼ばれ、複合体IやIIからの水素と電子を受け取る。



[鉄-硫黄クラスター(Fe-S)] 4Fe-4S型タンパク質(Fe-S)の例

無機の鉄イオン( $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ )と硫化物イオン( $\text{S}^{2-}$ )からなる錯体で構成される。鉄イオンはシステイン残基を介してタンパク質に結合している。[4Fe-4S]クラスターはタンパク質の内部に埋もれている(右図)。

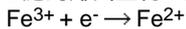


[FMN (フラビン類)とユビキノンの酸化型と還元型]

これらは水素と電子の授受に関与する。FMNのリン酸基にアデノシンが結合したものがFADである。複合体IにはFMNが含まれ、 $\text{NADH}_2^+$ の水素と電子を受け取る。ユビキノンは補酵素Q(CoQ)と呼ばれ、複合体IやIIからの水素と電子を受け取る。

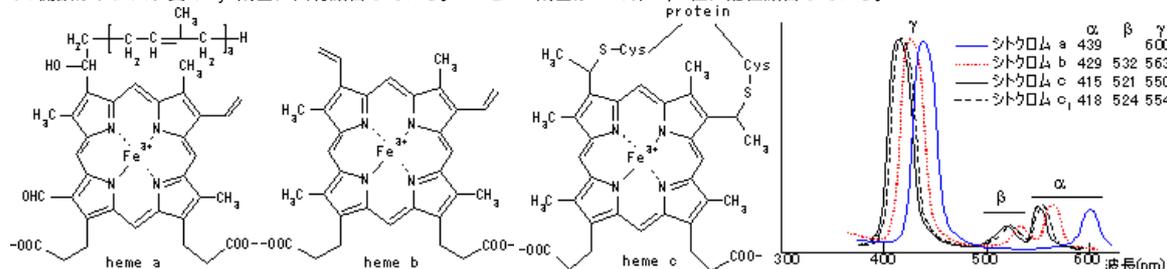
## シトクロム類

一部の絶対嫌気生物を除き、シトクロムは全生物に存在。酸化還元酵素でヘムに結合した鉄イオンの変化で電子を運ぶ。



ヘムの型により、a型、b型、c型に3種に分類される。それぞれ吸収スペクトルで区別できる。

a型: 長いイソプレニル鎖がつき、ホルミル基がある。b型: ヘモグロビンと同じヘムである。aとb型は2個のHis残基がFeの第5, 6位に配位結合している。  
c型: ヘムの側鎖がタンパク質のCys残基に共有結合している。HisとMet残基がFeの第5, 6位に配位結合している。

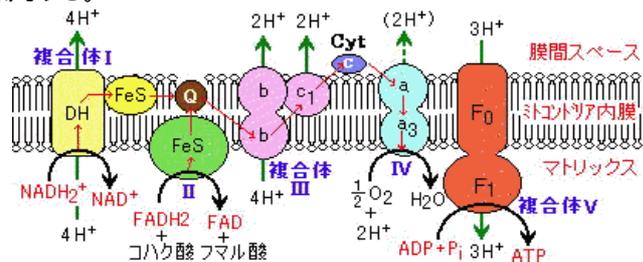


[シトクロム類の吸収スペクトル]

シトクロムには特徴的な3つの吸収ピークα, β, γ (soret帯)がある。

## 呼吸鎖の全体像

還元型補酵素NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>やFADH<sub>2</sub>の水素を酸化するために、呼吸鎖では多くのタンパク質複合体が関与する。



【呼吸鎖の全体像】

複合体IからIVまでの過程が電子伝達系である。図の赤い細線は2個の電子の流れを示している。複合体IVで2個のH<sup>+</sup>が膜間スペースへ汲み出されるように書いてあるのは、マトリックス側で2個のH<sup>+</sup>が消費されるので、差し引き2個のH<sup>+</sup>がマトリックス側から膜間スペースへ汲み出されたのと同じ効果を与えるからである。

呼吸鎖を構成するタンパク質や補酵素群のほとんどは内膜に埋め込まれて存在するが、シトクロム c は膜表面に結合している。NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>として運ばれた水素は複合体Iから膜間スペースへ移動し、同時に**ユビキノン (補酵素Q)**へ2個の電子が渡される。一方、FADH<sub>2</sub>として運ばれた電子も複合体IIからユビキノン (補酵素Q)へ渡される。還元型ユビキノンの水素は複合体IIIとの連鎖で2H<sup>+</sup>として外れて膜間スペースへ移動する。同時に、電子は複合体IIIに渡される。複合体IIIに渡された電子はミトコンドリア膜表面性のシトクロムcを経て複合体IVに送られる。複合体IVは、還元型シトクロムcを酸化し、生じた電子がO<sub>2</sub>分子に渡される。1/2分子のO<sub>2</sub>がマトリックス内の2個のH<sup>+</sup>と結合すると1分子の水がつくられる (実際は4電子で水2分子が生成する)。

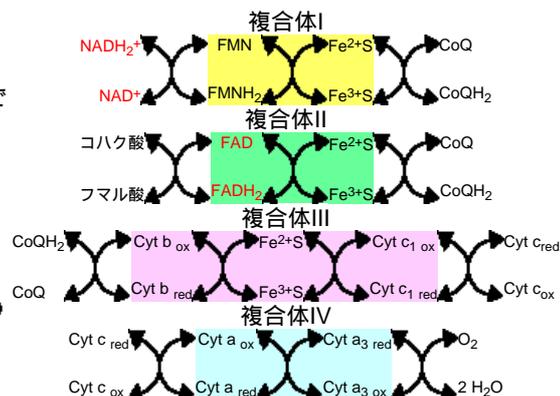
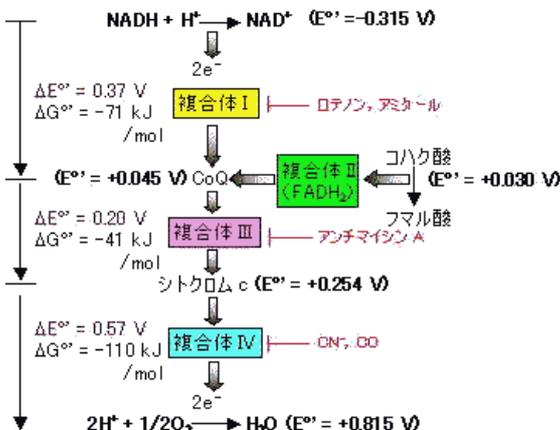
	酵素名 [成分]	kDa	Subunits
複合体I	NADH-補酵素Qレダクターゼ FMN, (Fe-S)N-1a, (Fe-S)N-1b, (Fe-S)N-2, (Fe-S)N-3,4, (Fe-S)N-5,6	1000	42
複合体II*	コハク酸-補酵素Qレダクターゼ FAD, (Fe-S)S-1, (Fe-S)S-2, (Fe-S)S-3, シトクロムb-560	127	5
複合体III	補酵素Q-シトクロムcオキシドレダクターゼ シトクロムb <sub>K</sub> , シトクロムb <sub>T</sub> , (Fe-S), シトクロムc <sub>1</sub>	280	11
複合体IV	シトクロムcオキシダーゼ シトクロムa, Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub> , シトクロムa <sub>3</sub>	400	13
複合体V	ATPシンターゼ F <sub>0</sub> : DCCD-結合タンパク質他 F <sub>1</sub> : α3β3γδε	380	12-14

\* 複合体 I II はTCA回路の酵素⑦と同一物である。

## 電子伝達系

### ● 電子伝達系の構成成分と反応

呼吸鎖の電子伝達系に関与する化合物と**標準還元電位**(ΔE°)の値を示す (代謝総論の**酸化還元反応の熱力学**の項を参照)。複合体I~IVの過程では、多くのシトクロム系の鉄タンパク質や他の金属酵素が関与し、電子の授受を行う。この過程は電子のやり取りだけで反応が続いていく。



図中の着色部分はミトコンドリア内膜で強固に結合した複合体成分を表す。

### ● 複合体I (NADHデヒドロゲナーゼ)

NADHデヒドロゲナーゼやNADH-CoQレダクターゼともいう。複合体IはNADHの2つの水素と電子をCoQに渡す。



複合体Iを電子が通過すると、4つのH<sup>+</sup>が膜間腔へ運ばれる。複合体Iは42のサブユニットから成る複雑な構成のため、研究は遅れている。7つのサブユニットはミトコンドリアゲノムにコードされている。フラビン(FMN)酵素や少なくとも6つのFe-Sを含む。CoQは膜内を自由に動き回れる。複合体Iを電子が通過すると、**4つのH<sup>+</sup>**が膜間スペースへ運ばれる。

### ● 複合体II (コハク酸デヒドロゲナーゼ)

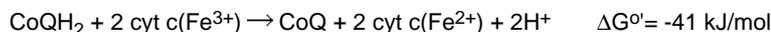
コハク酸デヒドロゲナーゼやコハク酸CoQレダクターゼともいう。複合体IIはコハク酸からCoQに2つの水素と電子を渡す。



複合体IIは、共有結合したFAD、シトクロムb<sub>560</sub>, [4Fe-4S]クラスター、2つの[2Fe-2S]クラスターを含む (TCA回路の酵素である)。

### ● 複合体III (シトクロムbc<sub>1</sub>)

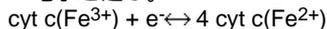
シトクロムb<sub>c1</sub>やCoQ-シトクロムcレダクターゼともいう。複合体IIIは還元型CoQからシトクロムcへの電子の受け渡しをする。複合体IIIまたは複合体IVからの電子はCoQに渡され、次いで、複合体III内のヘムb<sub>K</sub>, ヘムb<sub>T</sub>, [2Fe-2S]クラスター、ヘムc<sub>1</sub>へと移動し、最後にシトクロムcに渡される。



1対の電子が複合体を通過する間に、**4つのH<sup>+</sup>**が膜間腔に汲み出される。

### ● シトクロムc

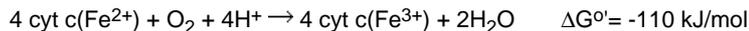
シトクロムcはミトコンドリア内膜の膜間スペース側に表在する可溶性タンパク質で、複合体IIIのシトクロムc<sub>1</sub>と複合体IVに交互に結合して1つずつ電子を運ぶ。



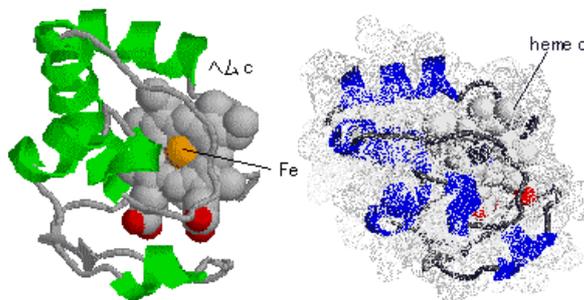
ヘムはタンパク質の内部に埋もれている。

●複合体 (シトクロムcオキシダーゼ)

複合体を通常、**シトクロムcオキシダーゼ**と呼ぶ。シトクロムcから複合体IVに渡された電子は、電子伝達系の最終受容体である酸素(O<sub>2</sub>)に渡され、水が生じる。複合体IVはCN<sup>-</sup>やCOで阻害される。



複合体IVを電子が通過すると、**2つのH<sup>+</sup>**が膜間スペースへ運ばれる。



[シトクロムcの構造]

酸化的リン酸化

--複合体V (H<sup>+</sup>輸送ATPシンターゼ) によるATP合成--

酸化的リン酸化の化学浸透説

P. Mitchellによって提案された(1961年)。電子伝達系の過程で、複合体I, III, IVはマトリックス側から膜間スペースへプロトン(H<sup>+</sup>)を汲み出す。この結果、ミトコンドリア内膜を隔ててH<sup>+</sup>の濃度勾配が生じる。電子伝達で放出されたエネルギーは電気化学的ポテンシャル(Δμ<sub>H<sup>+</sup></sub>)として蓄えられることになる。また、ミトコンドリア内膜はイオンを通さないため膜を隔てて電荷の分離が起き、膜の両面に**膜電位**という電位差Δが生じる。

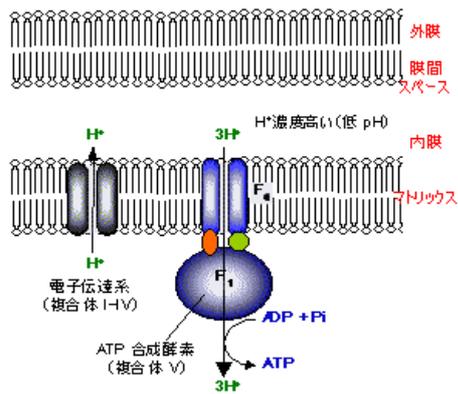
Δμ<sub>H<sup>+</sup></sub>は次の式のように、濃度勾配による自由エネルギーと膜電位によるエネルギーの和で表される。

$$\mu_{\text{H}^+} = RT \ln\left(\frac{[\text{H}^+]_{\text{in}}}{[\text{H}^+]_{\text{out}}}\right) + ZF\Delta$$

Fはファラデー定数。このΔμ<sub>H<sup>+</sup></sub>による膜間スペースからマトリックスへのH<sup>+</sup>の流入による自由エネルギーがATP合成に利用される。**3個のH<sup>+</sup>**が複合体Vをマトリックス側に移動する時、浸透圧的エネルギーが化学的エネルギーに変換され、ADPとリン酸から**1分子のATP**が合成される。このように、NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>やFADH<sub>2</sub>の酸化と共役したATP合成の仕組みを**酸化的リン酸化**(oxydative phosphorylation)という。

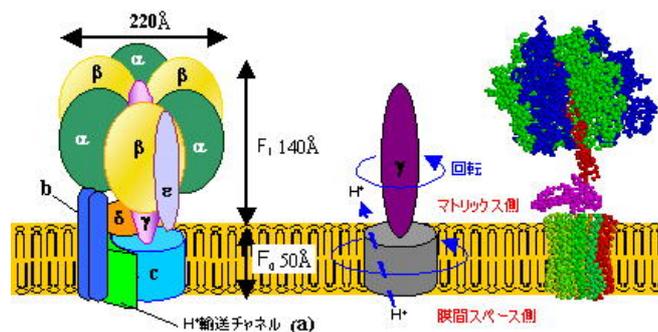
ATP合成酵素

ATP合成酵素は、ミトコンドリア内膜を貫くF<sub>0</sub>サブユニットと、それに結合してマトリックス側にのびたF<sub>1</sub>サブユニットで構成される。哺乳類のミトコンドリアは通常、約15,000個のATP合成酵素をもつ。



[酸化的リン酸化の模式図]

電子伝達系の過程でマトリックス側から膜間スペースへ汲み出されたH<sup>+</sup>は、ATP合成酵素複合体のF<sub>0</sub>を通してマトリックス側に入る。この濃度勾配の解消(発エルゴン変化)の自由エネルギーを利用して、ATP合成酵素複合体のF<sub>1</sub>(ATP合成酵素)はADPとリン酸からATPを合成する。



[呼吸鎖の複合体V (ATP合成酵素, H<sup>+</sup>-ATPase)]

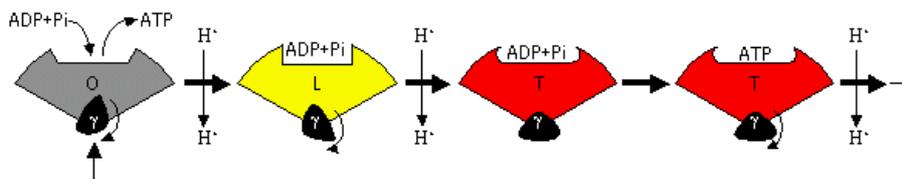
膜貫通部F<sub>0</sub>はサブユニットa, b, cから成り、内膜を貫通する。F<sub>0</sub>はab<sub>2</sub>c<sub>10</sub>の構成をとる。aはH<sup>+</sup>チャンネルを形成する。a, bは膜に固定されているが, cは膜内を自由に回転できる。F<sub>1</sub>部のγ鎖はサブユニットcと結合しており, cが回転するとγ鎖も回転する(中央図)。酵母のATP合成酵素モーター(右橋)。

β鎖の立体構造変化とATP合成

H<sup>+</sup>がチャンネルを通過するとサブユニットcが回転する。その結果, cと結合しているγ鎖が回転する。γ鎖は非対称的であるため固定されたβ鎖と衝突し、その立体構造を変化させる。β鎖はADPやATPに対する親和性が異なる3つの立体構造をとる。

1. O (オープン) 状態: 基質と結合しない構造
2. L (ルース) 状態: 基質と弱く結合する構造
3. T (タイト) 状態: 基質と強く結合する構造

β鎖はこれらの構造を交互にとりながら、ADP + P<sub>i</sub>をATPに変える。1個のH<sup>+</sup>が膜間腔からマトリックス側へ移動するごとに、γ鎖は120°回転する。それにつれて、β鎖の立体構造は1つの状態から次の状態に変化する。H<sup>+</sup>が移動してγ鎖が1回転する毎に、1つのβ鎖から1分子のATP、つまり全部で3分子のATPがつくられる。このような形式の触媒を、**回転触媒**という。H<sup>+</sup>輸送ATPシンターゼによるATP合成機構は、葉緑体(クロロプラスト)による**光リン酸化**と大変よく似ている。



H<sup>+</sup>の移動により、O状態のサブユニットがL状態に変化する。

基質に対する親和性が増加し、ADPとPiが結合する。

つ目のH<sup>+</sup>の移動により、L状態 高い親和性のサブユニット上のサブユニットがT状態に変化する。ADPとPiがATPに変化する。

3つ目のH<sup>+</sup>の移動により、O状態に戻り。ATPを放出する

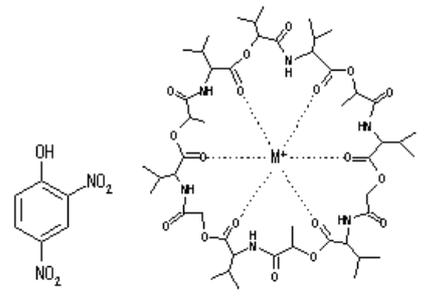
[触媒サブユニットの立体構造変化とATP合成機構]

酵素結合型 (ADP + Pi) 酵素結合型 (ATP + H<sub>2</sub>O), ΔG° = 0

この反応の平衡定数は約1 (ΔG° = 0)である。従って、この段階に特にエネルギーを必要としない。つまり、H<sup>+</sup>の移動によって生じるエネルギーは酵素の活性部位と基質との親和性を変化させるために使われていることになる。

### 脱共役剤

複合体I~IVにおける発エルゴン反応とATP合成の連関を、**化学浸透共役**(chemiosmotic coupling)と呼ぶ。しかしながら、電子伝達系と酸化的リン酸化はそれぞれ独立の機能単位で行われるため、2,4-ジニトロフェノールやバリノマイシンのような酸化的リン酸化特異的な阻害剤はATP合成のみを阻害する。このような物質を**脱共役剤**(アンカプラー, uncoupler)という。脱共役剤は電子伝達系には影響を与えない。



2,4-ジニトロフェノール

バリノマイシン

2,4-ジニトロフェノールは疎水性の弱酸で、H<sup>+</sup>運搬体として膜を通過しH<sup>+</sup>勾配を解消する。一方、バリノマイシンは陽イオン運搬体として同様の作用をする。

### P/O比

呼吸鎖によって還元される酸素1原子当りの作られるATPの数をP/O比と呼ぶ。

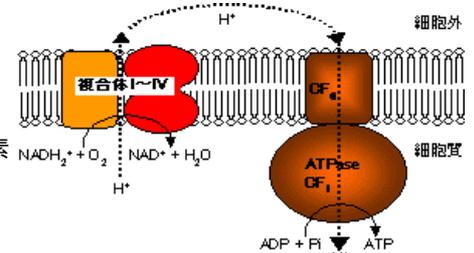
酸化的リン酸化のP/O比は1940~1950年代に研究され、その値は整数であるとされていた。しかし、化学浸透説からはP/O比は整数である必要はなく、1980年代以降のプロトン輸送の研究からP/O値は小数であるとの結果が多数を占めた。多くの研究をまとめると、NADH関連基質を用いた場合のP/O比は2.5、コハク酸の場合は1.5という数値が一般的のようですが、まだ議論の余地があり、この数値はP/O比の最大値とみなしたほうが妥当かもしれません。さらに、ATPシンターゼの最近の構造研究から、H<sup>+</sup>/ATP比さえ整数 (= 3) でないかもしれないとの示唆も有ります。

NADH 2.5 ATP  
FADH<sub>2</sub> 1.5 ATP

P/O比が整数とならない理由として、ミトコンドリア内膜からのH<sup>+</sup>の漏出、リン酸の共輸送へのH<sup>+</sup>の利用、その他の物質の輸送へのH<sup>+</sup>の利用などが挙げられる。P. C. Hinkle, P/O ratios of mitochondrial oxidative phosphorylation. Biochim. Biophys. Acta, 1706, 1-11 (2005).

### 細菌の呼吸鎖

大腸菌のような酸素呼吸を行う細菌はミトコンドリアをもたないが、呼吸鎖は存在する。ミトコンドリア内膜に相当するのが細胞膜であり、そこにはミトコンドリアの複合体I~IVに相当する酵素群やF<sub>0</sub>とF<sub>1</sub>で構成される複合体Vもある。電子伝達系で細胞質中のH<sup>+</sup>は細胞外へ汲み出される。細胞内外のH<sup>+</sup>の濃度勾配で生じる化学ポテンシャルを利用して、ATP合成を行うのも同じである。ただし、合成されたATPは、当然のことながら、細胞内にとどまる。

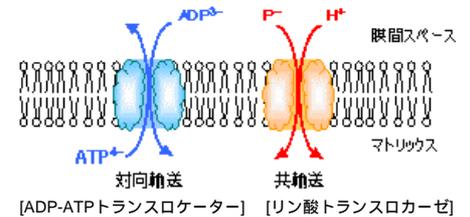


[大腸菌の呼吸鎖]

### プロトン濃度勾配による物質輸送

ミトコンドリアでは、プロトン濃度勾配は主としてATP合成に使用されるが、他の物質の輸送にも利用される。プロトン濃度勾配のために、内膜のマトリックス側は負、膜間腔側は正に荷電している。H<sup>+</sup>の移動によってADPやリン酸がマトリックスにとり込まれるのに伴い、より高い負電荷をもつATPは外に吐き出される。この輸送のために1個のH<sup>+</sup>が必要であるため、**酸化的リン酸化でATPをつくるには結局、4 H<sup>+</sup>が必要となる。**

また、ミトコンドリア内で必要な核にコードされたタンパク質が、ミトコンドリア外膜(OMM)や内膜(IMM)を通過する際にも、H<sup>+</sup>濃度勾配のエネルギーが利用される。ミトコンドリアからH<sup>+</sup>の漏れがあることも知られてきた。この漏れは自由エネルギーを熱に変えてしまう。



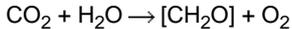
[ADP-ATPトランスロケーター] [リン酸トランスロケアーゼ]

## 光合成

▶ 目次へ戻る

葉緑体 明反応 光受容体 植物の明反応 光リン酸化 リブロースビスリン酸カルボキシラーゼ 暗反応

光合成 (photosynthesis) は、高等植物や緑藻 (青色細菌) が葉緑体 (クロロプラスト) 内で行う、二酸化炭素の固定反応である。この過程で水が酸素に酸化され、二酸化炭素は還元されて糖になる。年間に約10<sup>11</sup>tもの炭素が光合成で固定される。



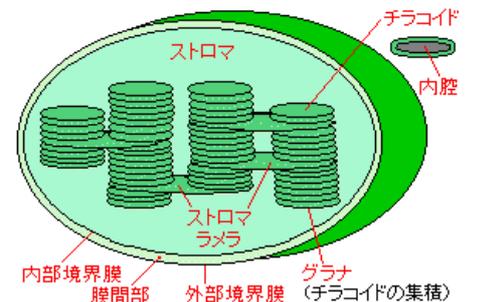
光合成は大きく2つの段階に区別される。1つは**明反応**と呼ばれ、光のエネルギーを利用して水が酸素に酸化されるとともに、二酸化炭素の還元に必要な**NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>**と**ATP**をつくりだす。もう1つの段階は**暗反応**と呼ばれ、NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>とATPを利用して二酸化炭素から種々の糖がつくられる。

### 葉緑体

葉緑体(chloroplast)には透過性の良い外部境界膜と、透過性の低い内部境界膜がある。クロロプラストの内部はストロマと呼ばれる。ストロマには高濃度の酵素があり、その半分はリブロースビスリン酸カルボキシラーゼ (Rubisco) である。また、ミトコンドリアと同様に、二本鎖の環状DNAや原核細胞型のリボソームが存在する。DNAは約100種のタンパク質をコードしているが、それでも葉緑体に必要な約10%にしか過ぎない。

ストロマ内には膜で包まれたチラコイドという構造物が存在する。チラコイドが10~100個積み重なり、グラナという構造をとっている。グラナ間はストロマラメラで連結されている。チラコイド膜はリン脂質の含量が約10%と低く、ガラクトースを含む糖脂質が大部分を占める(80%)。また、脂肪酸は不飽和度が高いため、膜の流動性が高い。

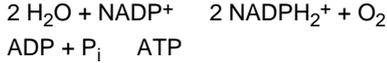
1881年、Engelmannによって、クロロプラストは光合成を行う場であることが実証された。光合成における光吸収反応は光化学系 (photosystem, PS) と呼ばれる色素-タンパク質複合体で行われる。



内部境界膜 膜間部 外部境界膜 グラナ (チラコイドの集積)

## 明反応

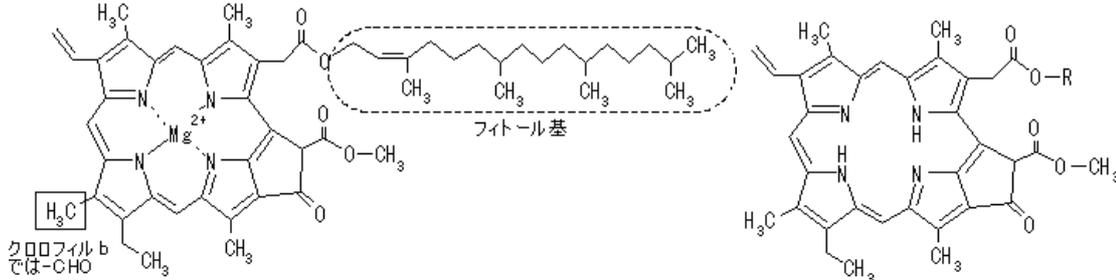
植物の光合成の最初の段階は、光のエネルギーを利用し、水を酸化して酸素にすると共に、暗反応の二酸化炭素還元に必要な $\text{NADPH}_2^+$ と $\text{ATP}$ をつくりだすことである。これらの過程を明反応 (light reaction) といい、全行程は



となる。光合成で発生する酸素 ( $\text{O}_2$ ) は水に由来する事が分かる。ATP合成については、[光リン酸化](#)を参照せよ。

## 光受容体

光を受容する受容体は、クロロフィル (Chl) a, bという緑色の色素である。クロロフィルはプロトポルフィリンIXの誘導体で、中心に $\text{Mg}^{2+}$ が配位している。 $\text{Mg}^{2+}$ が配位していないものをフェオフィチンという。



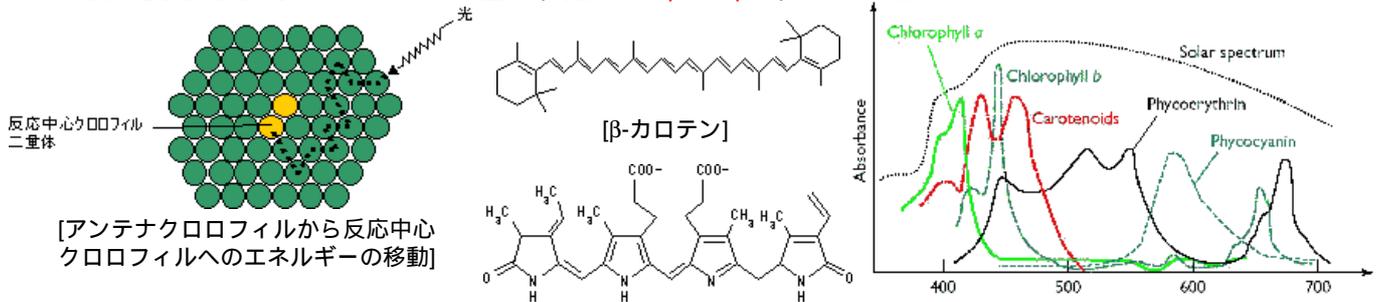
[クロロフィル a (Chl a) の構造]

クロロフィルはプロトポルフィリン IXの誘導体で、中心に $\text{Mg}^{2+}$ が配位している。

[フェオフィチン a (Pheo a) の構造]

クロロフィルaの $\text{Mg}^{2+}$ が $2\text{H}^+$ に置換された分子をフェオフィチンaという。

クロロプラスト中の大部分のクロロフィルは光を集めるアンテナの役割を果たす。吸収された光子のエネルギーはアンテナクロロフィル間を励起エネルギーとして移動し、アンテナクロロフィルよりも励起エネルギーの低い**反応中心クロロフィル**に集められる。反応中心クロロフィルは、タンパク質、電子伝達補因子、クロロフィル二量体 (特別ペア, **special pair**) からなる複合体である。



[アンテナクロロフィルから反応中心クロロフィルへのエネルギーの移動]

[フィコエリトロピリン]

[クロロフィルa,bの吸収スペクトル]

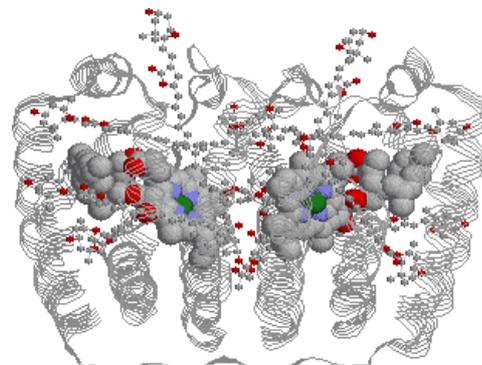
クロロフィルが吸収できない波長の光を集めるために、 $\beta$ -カロテンのようなカロテノイド類 (黄色~橙色)、フィコエリトリン中のフィコエリトロピリン (赤色) やフィコシアニン中のフィコシアノピリン (青色) のようなフィコピリン類など、別の色の色素も使われる。

## 植物の明反応

光合成の機能単位は、光化学系 (Photosystem, PS) と呼ばれるタンパク質とクロロフィル(Chl)や補助色素の複合体である。光化学系は2つあり、光化学系 (Photosystem, PS) I, II と呼ばれる (番号は発見順)。これらはチラコイド膜に埋め込まれている。光化学系I (PS I) の反応中心クロロフィル (特別ペア) の吸収極大は700 nmで、この2つはP700と呼ばれる。一方、光化学系II (PS II) の吸収極大は680 nmで、特別ペアはP680と呼ばれる。

### ●明反応の光化学系 (PS) 複合体

複合体	成分名
光化学系 (PS) 複合体II	酸素発生複合体(水分解水酸化酵素, OEC), <b>P680</b> , フェオフィチン(Pheo), 膜結合型プラストキノン( $\text{Q}_A$ , $\text{Q}_B$ ), 膜結合型プラストキノール
シトクロム b6-f複合体	シトクロムb6 (2ヘム型), (2Fe-2S), シトクロムf, 膜結合型プラストキノール (PQ)
プラストシアニン	プラストシアニン (シトクロム c-553, 10.5kD, $\text{Cu}^{II}$ 型)
光化学系 (PS) 複合体I	<b>P700</b> , $\text{A}_0$ , $\text{A}_1$ , X, A, B (膜結合4Fe-4S型タンパク質), フェレドキシン, フェレドキシン-NADP+レダクターゼ
光リン酸化系	ATP シンターゼ (ATPase) $\text{CF}_0$ : プロトン輸送チャネルタンパク質他 $\text{CF}_1$ : $\alpha 3\beta 3\gamma\delta\epsilon$



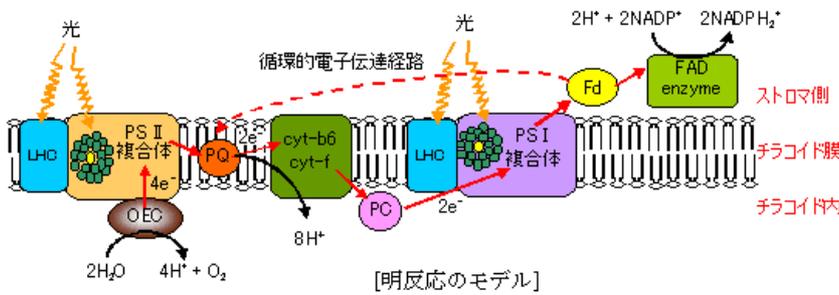
[*A. carterae*の集光性複合体(LHC)]

中央にクロロフィルが2個あり、その周りにたくさんカロテノイド(peridinin)が存在する。カロテノイドが集めた光はクロロフィルに渡され、次いで、P680やP700へ送られる。

さらに、タンパク質と結合した色素分子で構成される集光性複合体(light harvesting complex, LHC)がある。LHCは光化学系の構成員ではなく、一部はPS Iと、他はPS IIと結合している。また、両方に結合できる可動性のももある。

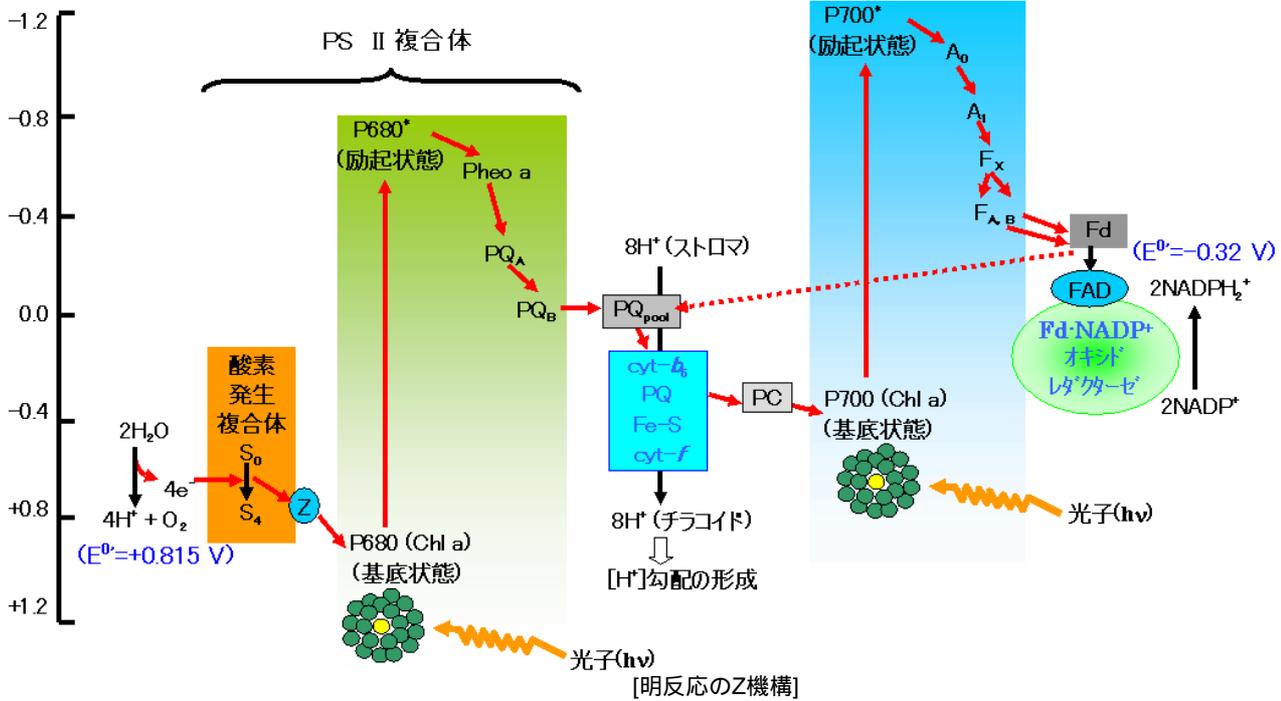
### ●植物光合成の光化学系 (Z機構)

明反応は、PSIIが光のエネルギーを受け取って酸素発生複合体(OEC)を活性化させることで開始される。水の分解で生じた電子は、以後、ミトコンドリアの呼吸鎖で見られる電子伝達系と同様に、タンパク質や色素間でやり取りされる。



[明反応のモデル]

還元電位(V)



[明反応のZ機構]

明反応の機構はZ機構と呼ばれる。

1. 光化学系II (PS II) における反応

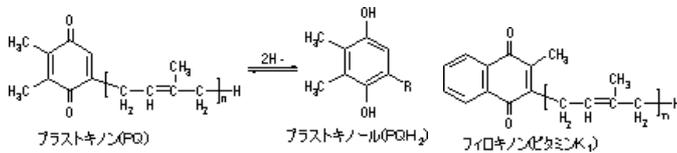
光化学系II (PS II) が光のエネルギーを受け取り、2分子のH<sub>2</sub>Oを酸素(O<sub>2</sub>)にまで酸化できる強い酸化剤である酸素発生複合体が生成するとともに、P680を弱い還元剤(P680\*)に変える。これに付随して、チラコイド内では4つのプロトンが生じる。

酸素発生複合体(水デヒドロゲナーゼ, OEC)は、Mnイオンを4つもつ、金属タンパク質である。この酵素は光のエネルギーを利用して2分子のH<sub>2</sub>Oを4電子酸化し、酸素(O<sub>2</sub>)を生成する。光子8~10個当たり1分子のO<sub>2</sub>が生じる。 2H<sub>2</sub>O → 4H<sup>+</sup> + O<sub>2</sub>

生じた電子は電子供与体Zを経てP680のクロロフィルaに渡される。P680は励起され、強い電子供与体(P680\*)になる。

2. 光化学系IIからプラストキノンへの電子伝達

1分子のH<sub>2</sub>Oから放出された2つの励起電子は、フェオフィチンa (Pheo), プラストキノン(PQ<sub>A</sub>, PQ<sub>B</sub>)へと渡される。同時に、ストロマ側から2H<sup>+</sup>をとってプラストキノール(PQ<sub>B</sub>H<sub>2</sub>)を生じる。電子はさらに膜結合型のプラストキノールプール(PQ<sub>pool</sub>)へと渡される。



[光化学系のキノン]

3. 光化学系II (PS II) への電子伝達

プラストキノールプールの電子はシトクロムb<sub>6</sub>-f複合体、次いでプラストシアニン(PC)に渡される。この時、8個のH<sup>+</sup>がストロマからチラコイド内に汲み入れられる。ATP合成に必要なプロトン濃度勾配は、主にこの段階で形成される。

シトクロムb<sub>6</sub>-f複合体は、2つのヘムbをもつシトクロムb<sub>6</sub>、結合型プラストキノン(PQ), [2Fe-2S]型鉄-硫黄クラスタータンパク質、変型ヘムcをもつシトクロムfからなり、呼吸鎖の複合体に似ている。プラストシアニンが受け取った電子は、さらに、次の光化学系I (PS I)へ渡される。

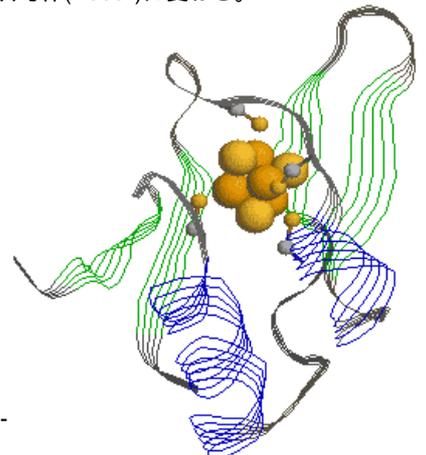
4. 光化学系I (PS I) の反応

光化学系IIとは位置的に離れた光化学系I (PS I) が光のエネルギーを受け取り、NADP<sup>+</sup>をNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>まで還元できる強い還元剤と弱い酸化剤が生じる。つまり、P700は光で励起されて電子を放出して酸化型(P700\*)になる。P700\*はプラストシアニンからの電子で還元される。一方で、P700から放出された電子はA<sub>0</sub>(クロロフィルa), A<sub>1</sub>(フィロキノン), F<sub>X</sub>, F<sub>A,B</sub>などの4Fe-4S型鉄-硫黄クラスターなどで次々に運ばれ、フェレドキシンに渡される。

5. フェレドキシン-NADP<sup>+</sup>レダクターゼによるNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>の生成

フェレドキシンは、フェレドキシン-NADP<sup>+</sup>レダクターゼのFADに電子を渡す。次いで、NADP<sup>+</sup>レダクターゼはNADP<sup>+</sup>をNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>に還元する。

一方、P700から放出された電子がシトクロムb<sub>6</sub>-f複合体に戻され、H<sup>+</sup>をチラコイド内に汲み込むのに利用される循環的電子伝達もある。この場合NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>はつくられず、PS IIも関与しない。このH<sup>+</sup>濃度勾配を利用してATP合成だけが行われる。



[フェレドキシンの構造]

フェレドキシンはストロマにある可溶性の酵素で、4Fe-4S型の鉄-硫黄クラスターをもつ。一度に1個の電子を受け取る。

## 光リン酸化

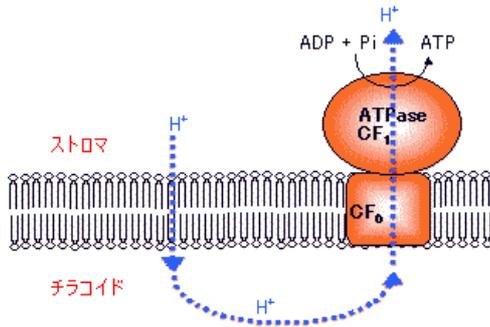
( photophosphorylation )

光化学系IIにおける水2分子の酸化で $4H^+$ 、シトクロムb6-f 複合体で $8H^+$ 、合計 $12H^+$ がストロマからチラコイド内に生成または取り込まれる。この結果、チラコイド膜を挟んでプロトン勾配が生じることとなる。このプロトン濃度勾配 (pH勾配) を解消するために、ミトコンドリアにおける**酸化的リン酸化**の場合と同様、プロトンがATP合成酵素 ( $H^+$ 輸送ATPase) を通ってストロマ側に汲み出される。 $3H^+$ の移動と共役して、ADPとリン酸から1分子のATPが合成される。これを光リン酸化 (photophosphorylation) という。

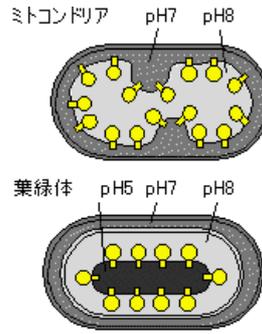
ミトコンドリアの場合と異なる点としては、チラコイド膜が $Mg^{2+}$ や $Cl^-$ を通すために電荷の中性は保たれ、ATP合成の駆動力は電荷勾配ではなく、**pH勾配だけに依存すること**である。ストロマとチラコイド内のpHの差は3.5にも達する。

ATP合成酵素の分子的構成は $CF_0$ と $CF_1$ の2つの部分から成り、それらのサブユニット構成も**ミトコンドリア酵素と酷似**している。**ATP合成機構**もほぼ同じと推定される。ただし、ATPase複合体の分子の向きは、ミトコンドリアでは内向きであるのに対して、クロロプラストではストロマ側つまり外向きである。

いま、クロロプラストが8光子を吸収した場合を考える。このとき1分子の $O_2$ と2分子の $NADPH_2^+$ が生じ、 $12H^+$ が移動する。 $12H^+$ から4ATPがつけられ、2  $NADPH_2^+$ は酸化的リン酸化で6 ATPをつくれるので、合計10 ATPがつけられることとなる。従って、**1光子の吸収により1.25 ATPがつけられる**計算になる。

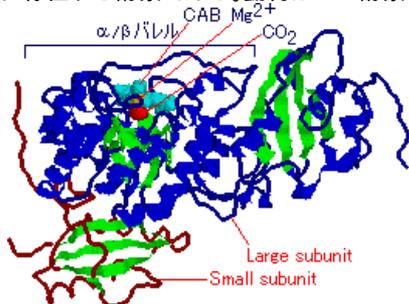


[ $H^+$ 輸送ATPaseによるATP合成]



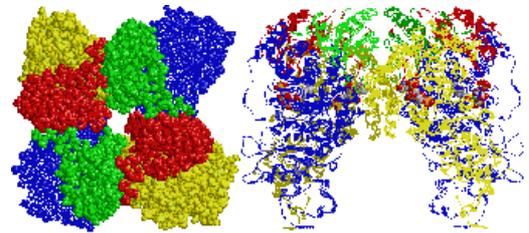
## リブローズビスリン酸カルボキシラーゼ

リブローズビスリン酸カルボキシラーゼは正式にはリブローズ 1,5-ビスリン酸カルボキシラーゼ- **オキシゲナーゼ** (略称はRubisco) と呼ばれる。この酵素はリブローズ 1,6-ビスリン酸 (RuBP) のカルボキシル化を触媒して2分子の3-ホスホグリセリン酸 (3-PG) を生じる。リブローズビスリン酸カルボキシラーゼは光合成の要となる酵素で、葉緑体タンパク質の15% (ストロマの可溶性タンパク質の実に50%) を占める。自然界に最も多量に存在する酵素である。動物はこの酵素をもたない。



[SynechococcusのRubiscoの大小サブユニット]

$\alpha$ -らせん(青)、 $\beta$ -シート(緑)、CAB(水色)、基質( $CO_2$ )赤  
Synechococcusの酵素は大サブユニットと小サブユニットから成る十六量体タンパク質である。



[ほうれん草Rubiscoの立体構造]

(左)真上から見た図、(右)横から見た図

ほうれん草Rubiscoは大サブユニット8つと、小サブユニット8つから成る十六量体であるが、ここにはその半分の八量体が示されている。酵素活性を抑えるために、2-カルボキシアラビニール 1-リン酸(CAB)が結合した状態で結晶解析がされた。

## 暗反応

( dark reaction )

明反応において、光のエネルギーを利用してATPと $NADPH_2^+$ を合成した。これらを用いて、二酸化炭素から糖を合成する過程を暗反応 (dark reaction) , **Calvin サイクル** , または還元的ペントースリン酸回路という。暗反応では光のエネルギーを一切必要としない。暗反応は次の2つの段階に分けられる。以下の記述はサイクルが**計3回まわった場合**である。

### 1. 還元的合成過程: 段階①~④ x 3回

3分子のリブローズ-5-リン酸 と3分子の $CO_2$ から6分子のグリセルアルデヒド-3-リン酸 ( GAP ) が合成される。この時、全部で9分子のATP (段階①と③) と6分子の $NADPH_2^+$  (段階④) が消費される。段階②での $CO_2$ の取り込みは、**リブローズビスリン酸カルボキシラーゼ (Rubisco)** によって触媒される。また、段階③~④は**糖新生**あるいは**解糖**の逆反応と全く同じである。

### 2. 再生過程: 段階⑤~⑩

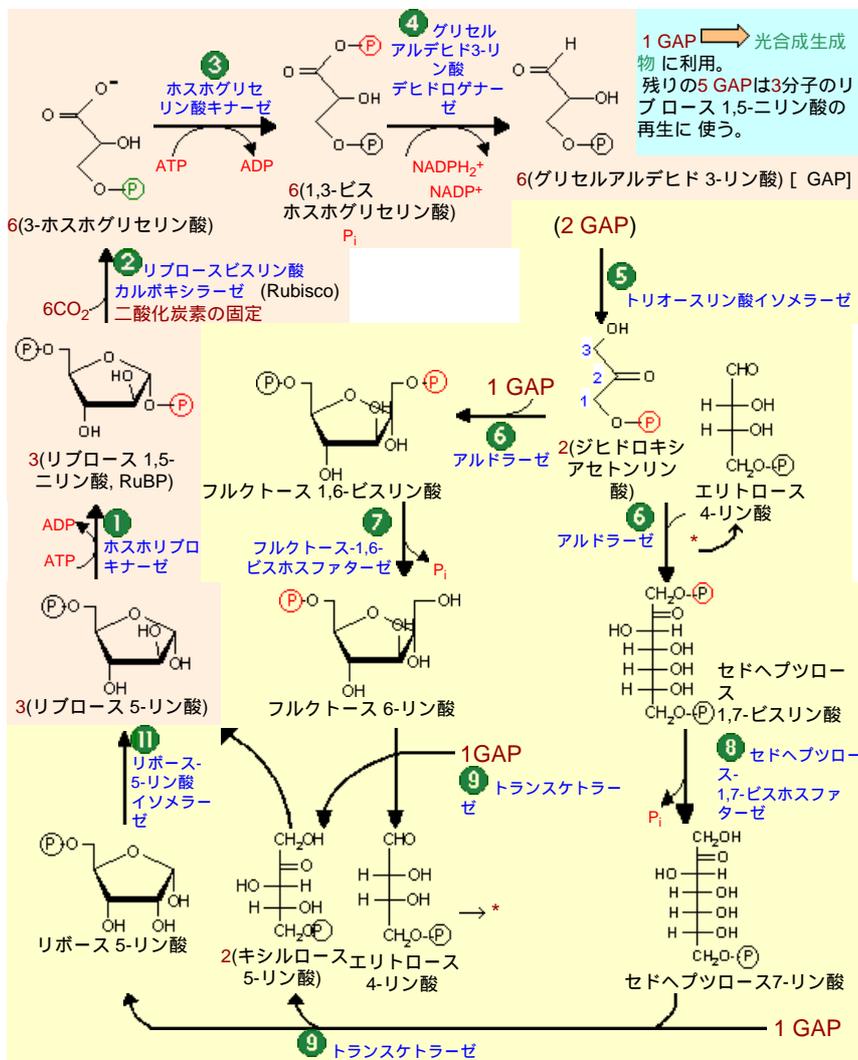
1分子のGAPは糖の合成に使われる ( **光合成生成物** ) 。残り5分子のGAPは糖の組み替えを経て、3分子のリブローズ-5-リン酸 に再生される。ここでは、自由エネルギーATPや還元剤 $NADPH_2^+$ を全く必要としない。再生過程は**ヘキサースリン酸側路**(HMS, ホスホグルコン酸回路) と大変良く似ている。

以上、2段階をまとめると、



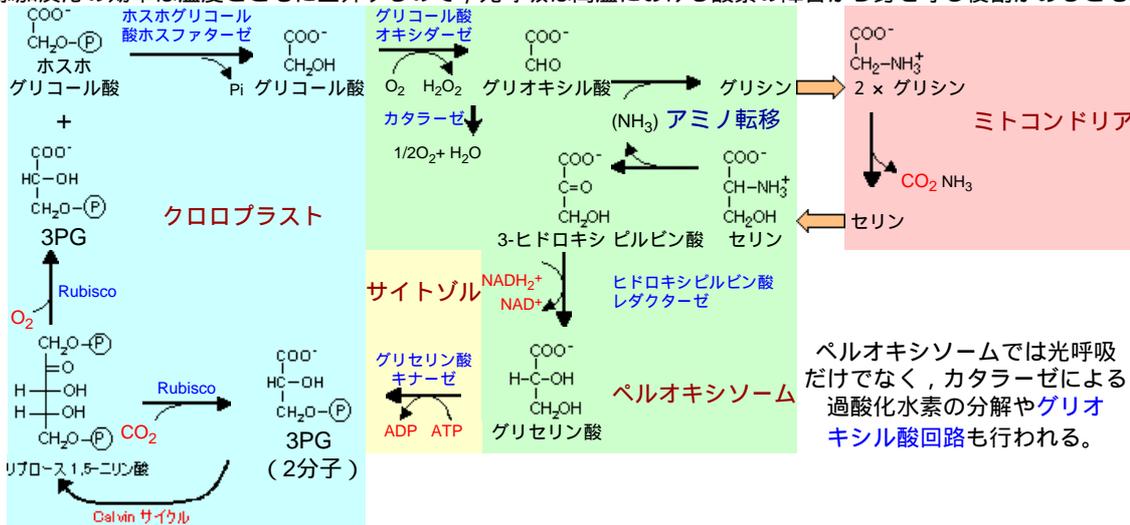
となる。これはまさに、二酸化炭素を還元して糖 ( GAP ) を創り出したことに他ならない!

グリセルアルデヒド-3-リン酸 ( GAP ) から、糖新生やその他の経路によって、ショ糖、デンプン、セルロース、脂肪酸、アミノ酸などが合成される。



● 光呼吸 (Photorespiration)

リブローズビスリン酸カルボキシラーゼは酸素添加反応も触媒する。酸素添加反応では、1分子の3-ホスホグリセリン酸 (PG) と1分子のホスホグリコール酸が生じる。ホスホグリコール酸はペルオキシソームとミトコンドリアで酸化的に代謝されてCO<sub>2</sub>と3-ホスホグリセリン酸になる。これを光呼吸という。この過程の途中でATPとNAHPH<sub>2</sub><sup>+</sup>が消費される。この無駄な経路はRubiscoがCO<sub>2</sub>とO<sub>2</sub>を区別できないためである。酸素添加反応の効率は温度とともに上昇するので、光呼吸は高温における酸素の障害から身を守る役割があるとも示唆されている。



● C<sub>4</sub>経路による二酸化炭素の濃縮

トウモロコシ, モロコシ, サトウキビ, 多くの雑草は二酸化炭素を濃縮する代謝経路, C<sub>4</sub>サイクルをもち, ほとんど光呼吸をせずにCO<sub>2</sub>をリンゴ酸などのC<sub>4</sub>化合物に固定する。これらの植物はC<sub>4</sub>植物と呼ばれ, その葉は葉脈を中心に単層の維管束鞘細胞が並び, その外側を葉肉細胞が取り囲んだ構造をしている。

大気中のCO<sub>2</sub>は葉肉細胞に取り込まれるが, 葉肉細胞のクロロプラストにはRubiscoがないので, ホスホエノールピルビン酸とCO<sub>2</sub>から先ずオキサロ酢酸(C<sub>4</sub>)をつくり, これをリンゴ酸 (あるいはアスパラギン酸) に変えて維管束鞘細胞へ送る。維管束鞘細胞はリンゴ酸を脱炭酸してピルビン酸に変え, この時生じるCO<sub>2</sub>をCalvinサイクル (暗反応) に利用する。

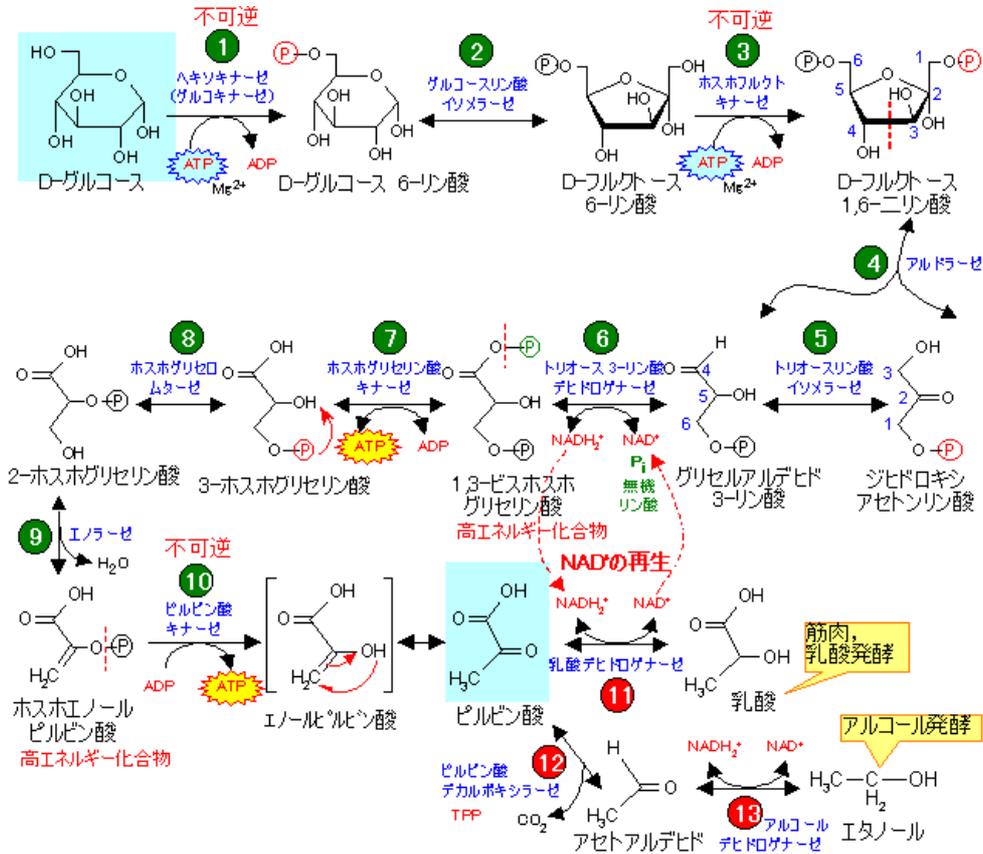
# 解糖

目次へ戻る

嫌氣的解糖と好氣的解糖 グルコースの完全酸化 グルコースをフルクトースに異性化する理由 乳酸やエタノールをつくる理由  
 コリ回路(乳酸の再利用) その他の糖の代謝

解糖(glycolysis)はほとんど全ての生物に共通に存在する糖の代謝経路で、反応は細胞質で行われる。解糖は Embden-Meyerhof 経路 とも呼ばれ、本来、D-グルコースの嫌氣的分解による乳酸やエタノール生成までの過程(発酵という)を意味したが、好氣的条件下でもピルビン酸までは全く同じ経路をたどる事が分かった。

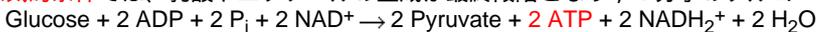
狭義の解糖は以下の10段階の代謝反応で構成される。反応①と③はATPを消費する段階、反応⑦と⑩はATPを生産する段階(基質レベルのリン酸化)である。また、反応⑥で無機リン酸が使われ、NAD<sup>+</sup>が消費されることに注意。



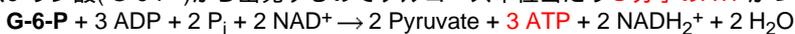
1	細胞に取り込まれたグルコースはすぐに6-リン酸化される。ATP消費。
2	グルコース 6-リン酸(G-6-P)はフルクトース 6-リン酸(F-6-P)に異性化される。(グルコースをフルクトースに異性化する理由を参照。)
3	F-6-Pはさらに二リン酸に変えられる。ATP消費。
4	生じたフルクトース 1,6-ビスリン酸(FBP)はアルドール開裂により、ジヒドロキシアセトンリン酸(DHAP)とグリセルアルデヒド 3-リン酸(GAP)になる。
5	DHAPはGAPに異性化される。4で分かれた2つの経路がこれで1つになる。
6	無機リン酸を利用してGAPを1,3-ビスホスホグリセリン酸(BPG)に変える。この段階はNAD <sup>+</sup> を消費する。
7	BPGの1位のリン酸基をADPに転移し、ATPを合成(基質レベルのリン酸化)するとともに、3-ホスホグリセリン酸(3-PG)に変える。
8	3-PGを異性化する。
9	生じた2-ホスホグリセリン酸(2-PG)から、脱水反応により高エネルギー化合物であるホスホエノールピルビン酸(PEP)をつくる。
10	PEPの2位のリン酸基をADPに転移し、ATPを合成(基質レベルのリン酸化)する。エノール型のピルビン酸は互変異性によりピルビン酸になる。

## 嫌氣的解糖と好氣的解糖

嫌氣的条件では、乳酸やエタノールの生成が最終段階となり、1分子のグルコースから2分子のATPがつけられる。



筋肉など大部分の組織はグリコーゲンを貯蔵しているため、解糖はグリコーゲンから始まる。この場合、グリコーゲンの分解で得られるグルコース6-リン酸(G-6-P)から出発するのでグルコース単位当たり3分子のATPがつけられる。



一方、好氣的条件では乳酸生成の速度が著しく低下する。これは、(a)ピルビン酸→乳酸の経路から、(b)ピルビン酸→アセチル-CoA→TCA回路→呼吸鎖の経路に切り替わるためである(パスツール効果)。(b)の経路を利用した場合、グルコース1分子から最大38分子ものATPが得られる(グルコースの完全酸化を参照)。

しかしながら、解糖によるATP合成は呼吸鎖を利用した場合の約100倍の速度をもつため、激しい短期間の筋肉の運動などではクレアチンリン酸、次いで解糖が利用され、筋肉中に乳酸が蓄積する。生じた乳酸は肝臓に送られてピルビン酸に戻され、糖新生やTCA回路で有効に利用される(コリ回路)。

解糖の代謝流量は、その生産物に対する需要で細かく制御される。そのため、ほとんどの反応は可逆的であるが、キナーゼが触媒する反応のう

⑦は可逆的であるが、①③⑩は細胞内の条件では不可逆である。従って、糖新生は単なる解糖の逆経路ではなく、不可逆的な段階では別の反応や経路を利用する事になる[「異化と同化は別経路」の1つの例]。

標準自由エネルギー変化( $\Delta G^0$ )と生理的条件下での自由エネルギー変化( $\Delta G$ ) 単位, kJ/mol

反応	酵素	$\Delta G^0$	$\Delta G$	反応
1	ヘキソキナーゼ	-20.9	-27.2	グルコース → グルコース 6-リン酸
2	グルコースリン酸イソメラーゼ	+2.2	-1.4	フルクトース 6-リン酸
3	ホスホフルクトキナーゼ	-17.2	-25.9	フルクトース 1,6-ビスリン酸
4	アルドラーゼ	+22.8	-5.9	ジヒドロキシアセトンリン酸 + グリセルアルデヒド 3-リン酸
5	トリオースリン酸イソメラーゼ	+7.9	+4.4	ジヒドロキシアセトンリン酸 + グリセルアルデヒド 3-リン酸
6	グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ	-16.7	-1.1	1,3-ビスホスホグリセリン酸
7	ホスホグリセリン酸キナーゼ			3-ホスホグリセリン酸
8	ホスホグリセロムターゼ	+4.7	-0.6	2-ホスホグリセリン酸
9	エノラーゼ	-3.2	-2.4	ホスホエノールピルビン酸
10	ピルビン酸キナーゼ	-23.0	-13.9	ピルビン酸

E.A.Newsholme, C.Start, "Regulation in Metabolism",p.97, Wilew (1973)

## グルコースの完全酸化

グルコースは解糖で2 ATPを生成するが、好氣的条件下では、生じるピルビン酸を更にミトコンドリアのTCA回路を経て呼吸鎖に回すことによって、二酸化炭素と水にまで完全代謝される。この場合、解糖だけよりもっと多くのATPを生産することができる。

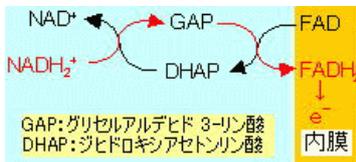
- ・グルコース → 2 ピルビン酸 + 2 ATP + 2 NADH<sub>2</sub><sup>+</sup> (解糖) 細胞質
- ・2 ピルビン酸 → 2 アセチル-CoA + 2 CO<sub>2</sub> + 2 NADH<sub>2</sub> (CoA化) ミトコンドリア
- ・2 アセチル-CoA → 4 CO<sub>2</sub> + 6 NADH<sub>2</sub><sup>+</sup> + 2 FADH<sub>2</sub> + 2 GTP (TCA回路) ミトコンドリア
- ・GTP → ATP
- ・FADH<sub>2</sub> → 2 ATP (呼吸鎖) ミトコンドリア
- ・NADH<sub>2</sub><sup>+</sup> → 3または2 ATP (呼吸鎖) ミトコンドリア[下記]

### ●ミトコンドリアへのNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>の輸送

グルコース → 2 ピルビン酸 (解糖) の変化は細胞質で起きる。生じたNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>はミトコンドリアの内膜を通過できないため、2つの仕組みで膜内に輸送される。

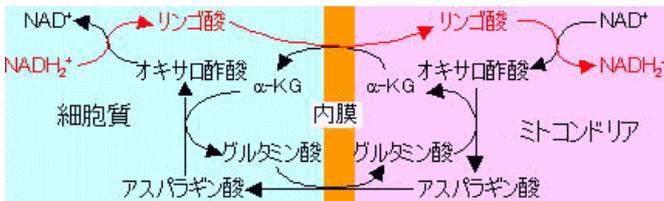
#### ●グリセリン酸シャトル 筋肉など肝臓, 心臓, 腎臓以外の臓器

もう一つの輸送機構はグリセリン酸シャトルで、ミトコンドリア内膜に結合した酵素のFAD/FADH<sub>2</sub>変換を利用して電子を送り込む。このシャトル系を利用した場合、FADH<sub>2</sub>がNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>の代わりとなるため、NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>=2 ATP (または 1.5 ATP)となる。



#### ●リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル 肝臓, 心臓, 腎臓など

リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルは、次のような輸送の仕組みにより、NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>をミトコンドリアに送り込む。(NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>そのものは移動せず、結局、電子が移動することになる)。この輸送系を利用した場合、NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>から3 ATP (または 2.5 ATP)がつけられる。(α-KG: α-ケトグルタル酸)



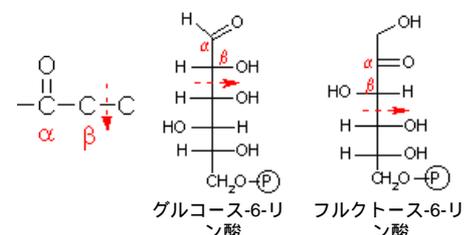
以上を総計すると、グルコース 1分子から、肝臓, 心臓, 腎臓ではNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>がリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを通過するため 38 ATP (または32 ATP), それ以外の臓器ではグリセリン酸シャトルを通過するため 36 ATP (または30 ATP)がつけられることになる。( )内の数値はP/O比を2.5, 1.5で計算したもの。

なお、ミトコンドリアを持たない原核細胞の場合、グルコースから得られる2 NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>は細胞膜に存在する呼吸鎖酵素によって6 ATPに変換される。

## グルコースをフルクトースに異性化する理由

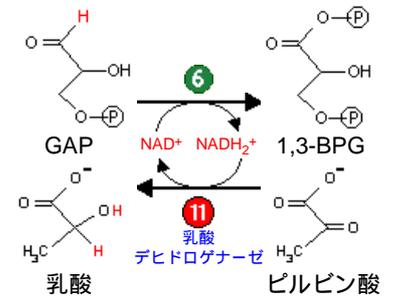
異化代謝においてC-C結合を切断するのにしばしば用いられるやり方は、右図のようにカルボニル基のβ位で切ることである(脂肪酸のβ-酸化もその例)。これはカルボニル基の電子吸引性のためメチレンが活性化されているためである。高校で習うヨードホルム反応(ハロホルム分解)はその一例である。

解糖の初期段階でグルコースはフルクトースに異性化される。上の図のように、グルコース-6-リン酸の場合はC-C結合をβ位で切断するとC<sub>2</sub>とC<sub>4</sub>の化合物が生じるが、フルクトース-6-リン酸であればβ位が1つずれているために、2分子のC<sub>3</sub>化合物が生じる。この一方を異性化して同じ分子(グリセルアルデヒド 3-リン酸)にすることによって、以後、代謝経路を一本化できる。また、フルクトースの代謝も、フルクトース-6-リン酸という入口ができることによって、単純化できる利点もある。



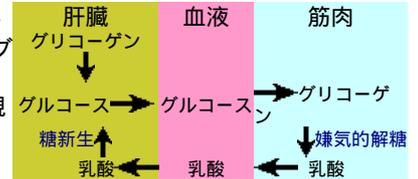
## 乳酸やエタノールをつくる理由

嫌氣的条件下では、解糖はピルビン酸を経て乳酸やエタノールの生成をもって終了する（発酵）。解糖の段階⑥でNAD<sup>+</sup>が消費されるが、その細胞質内濃度は限られているため解糖を続行するためには再生する必要がある。そこで、経路をピルビン酸で止めずに乳酸やエタノールをつくることによってNAD<sup>+</sup>の再生を行う必要がある。生じた乳酸は肝臓に送られ、また元のピルビン酸に戻されて、糖新生やTCA回路で有効に利用される（コリ回路）。



## コリ回路(乳酸の再利用)

筋肉において、嫌氣的条件下でグルコースから生成した乳酸は血液中に放出され肝臓へと運ばれる。肝臓で乳酸は糖新生によって再びグルコースへと変えられて血液中に放出され、筋肉に戻る。このようなグルコースと乳酸の循環をコリ回路 (Cori cycle) という。乳酸が過剰に筋肉に蓄積すると組織のpHを低下させるため、いわゆる「疲れ」や「こり」といった現象を引き起こす。また、血液中の乳酸濃度が高くなると血液の緩衝力を超え、pHが低下する（乳酸アシドーシス）。コリ回路はそれらを解消するための肝臓と筋肉の連携による生理的な機構である。



## その他の糖の代謝

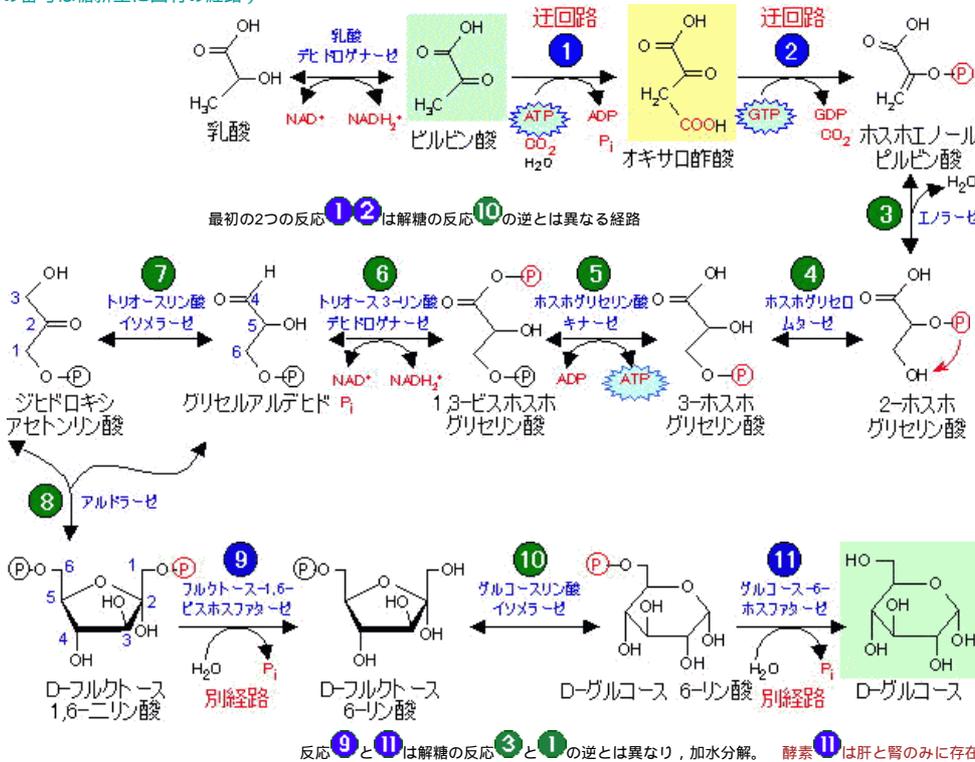
グルコース以外の糖は、いずれも解糖の経路に乗せられて代謝される。  
 フルクトース フルクトース 1-リン酸 DHAP → 解糖へ  
 ガラクトース ガラクトース 1-リン酸 グルコース 1-リン酸 グルコース6-リン酸 → 解糖へ  
 マンノース マンノース 6-リン酸 フルクトース 6-リン酸 → 解糖へ

## 糖新生

[目次へ戻る](#)

### ▲ アミノ酸の代謝 リンゴ酸からのNADHの供給 飢餓状態での糖新生

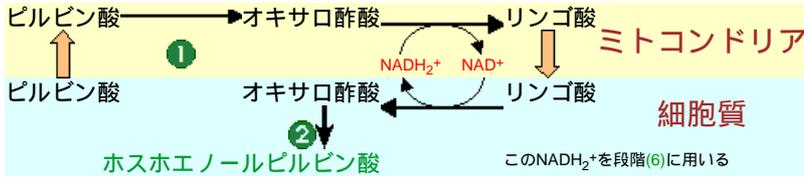
乳酸、ピルビン酸、アミノ酸、プロピオン酸などから、おおむね解糖を逆行してD-グルコースをつくる経路を糖新生(Gluconeogenesis)という。脂肪酸やアセチルCoAはピルビン酸に変換できないので、この代謝経路にのらない。乳酸からグルコースに至る全反応は次のようになる。（青色の番号は糖新生に固有の経路）



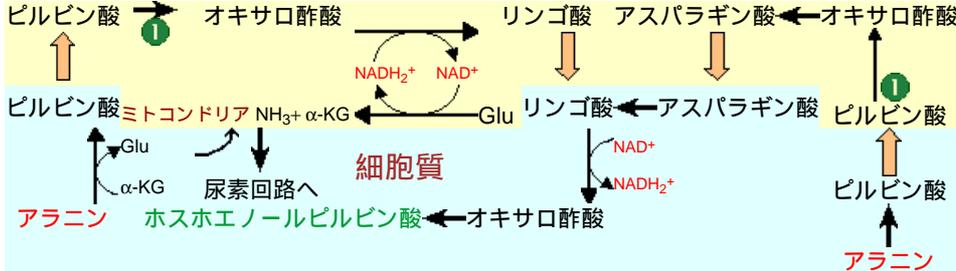
段階(1)(5)でATP, (2)でGTPが消費される。この経路の最終段階の酵素（グルコース-6-ホスファターゼ）は肝臓と腎臓にしか存在しない（「肝腎がなめ」という）。従って、糖新生でグルコースをつくるのは肝臓で行われ、他の臓器ではグルコース 6-リン酸までである。解糖の1、3、10番目の段階（糖新生では段階(1)(2)、(9)、(11)に相当）は不可逆であるため、これらの段階は別の経路または別の種類の反応が利用される（「異化と同化は別経路」の例）。これによって、一見単なる逆反応のように見える糖新生と解糖を独立に制御できる。糖新生で見過ごせない事は、段階(6)でNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>を必要とする点である。解糖や糖新生に利用できるNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>の量は限られている。NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>はホスホグルコン酸回路から60%、リンゴ酸から40%が供給される。

## リンゴ酸からのNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>の供給

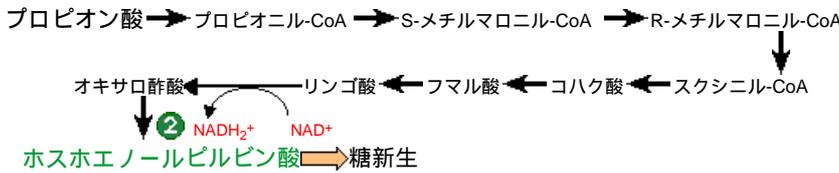
糖新生では段階(6)でNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>を必要とする。乳酸からの糖新生では、乳酸をピルビン酸に変える過程でNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>が生じる。一方、ピルビン酸から糖新生を行う場合、このNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>を何らかの手段で供給する必要がある。これはリンゴ酸を経由することで解決される。



アミノ酸から糖新生を行う場合は、肝臓に余計な窒素負担をかけるため、**尿素回路との連携**を必要とする。アラニンを例にとると、2分子のアラニンがピルビン酸になりミトコンドリアに入る。一方はリンゴ酸とNH<sub>3</sub>を、もう一方はアスパラギン酸になる。アスパラギン酸はこのNH<sub>3</sub>を処理するのに用いられると共にリンゴ酸に変る。このようにして生じた2分子のリンゴ酸から上と同様にして糖新生に必要なNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>が供給される。



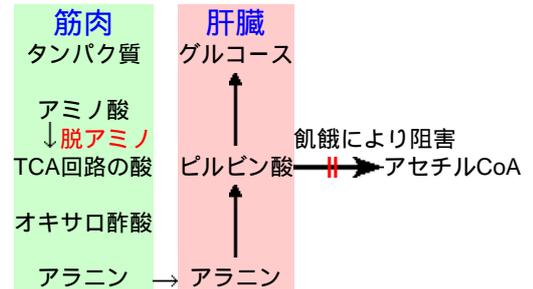
プロピオン酸から糖新生の場合、前半は**奇数炭素の脂肪酸のβ-酸化**の経路を利用し、次のようにしてNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>が供給される。



### 飢餓状態での糖新生

脳は一定のグルコースの供給を必要とするので、糖新生は飢餓状態では特に重要な代謝経路である。肝臓のグルコキナーゼはK<sub>m</sub>値が高いので、血糖が低下するとグルコース⇒グルコース 6-リン酸の反応が低下する。一方、グリコーゲンの分解によりグルコース 6-リン酸が供給され、グルコース-6-ホスファターゼによるグルコース合成が高まる。

飢餓状態が続けば、筋肉タンパク質が分解され、得られる**アミノ酸の代謝物**からオキサロ酢酸やピルビン酸が作られ、糖新生によってグルコースが合成される。糖新生の最終段階の酵素（グルコース-6-ホスファターゼ）は肝臓と腎臓にしかないため、グルコースは肝臓で作られ血流に放出され、脳や他の組織に運ばれる（**グルコース-アラニン回路**）。1gのグルコースを得るためには、2gのタンパク質を分解しなければならない。飢餓時には筋肉は脂肪酸を優先的に使用し、脳は**ケトン体**を使用する。



## ホスホグルコン酸回路(HMS)

[目次へ戻る](#)

### 補酵素 NADPH<sub>2</sub>

ホスホグルコン酸回路は、ヘキソースリン酸側路(hexose monophosphate shunt, HMS)、ペントースリン酸経路、Warburg-Dickens経路など、多くの別名で呼ばれる。HMSは、**解糖経路**のグルコース-6-リン酸から枝分かれし、フルクトース 6-リン酸またはグリセルアルデヒド 3-リン酸で解糖に戻ってくる回路状の代謝経路である。HMSは肝臓、脂肪組織、副腎皮質、生殖腺で活躍している。

**HMSの生理的意義：**

- (1) NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>の生産
- (2) リボース 5-リン酸の生産
- (3) 三炭糖～七炭糖の相互変換

HMSは次の3つの段階に分けられる。

#### 【酸化的なNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>生産】段階①～③

グルコース-6-リン酸からリブロー-5-リン酸に到る不可逆過程。グルコース-6-リン酸1分子から2分子のNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>が生産される。

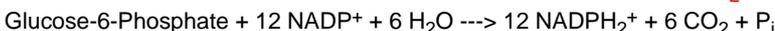
#### 【異性化】段階④

リブロー-5-リン酸をリボース-5-リン酸に変換する可逆的過程。

#### 【三炭糖～七炭糖の相互変換】段階⑤～⑧

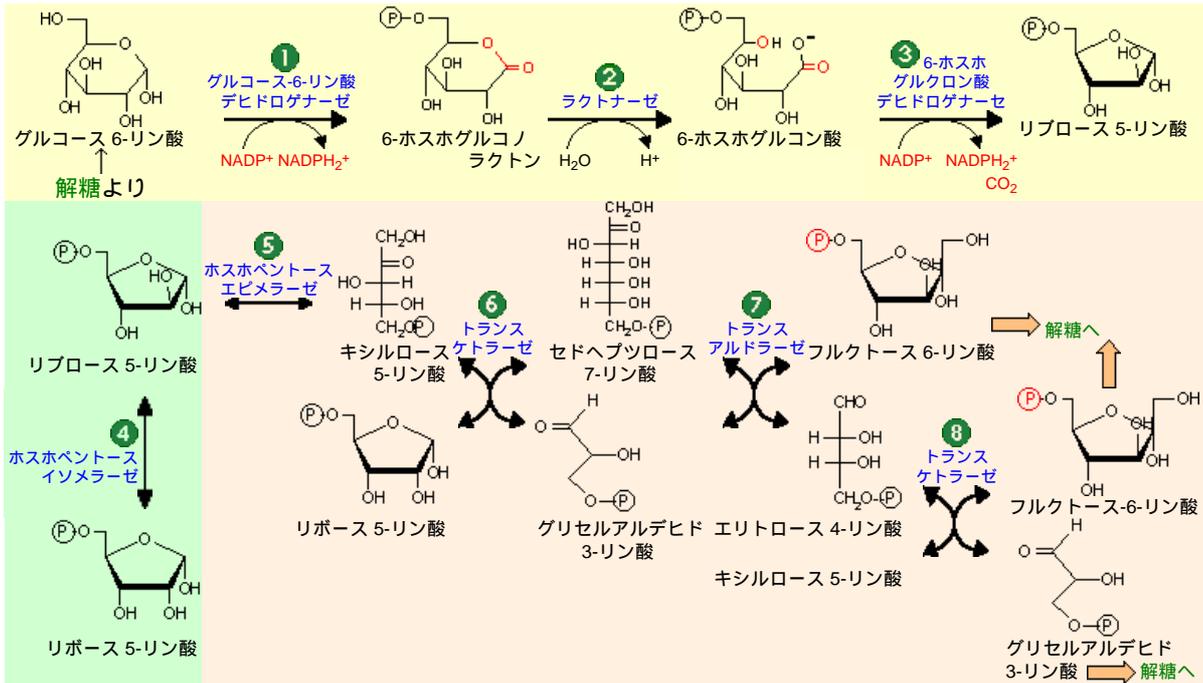
C-C結合の開裂と生成を繰り返して、糖の相互変換を行う可逆的過程。

生体内では、NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>の需要に比べれば、リボース 5-リン酸の需要は小さい。従って、余ったリボース 5-リン酸をグルコース 6-リン酸に再生することが必要となる。段階④以降の反応はこれに答えたものである。下に示す全体の反応は、HMSの回路を6回まわった時の反応収支である。驚くことに、グルコース 6-リン酸は酸素を全く用いずに、全てCO<sub>2</sub>と水素(NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>)に変換されている。



経路を6回まわると、1分子のグルコース 6-リン酸は全てCO<sub>2</sub>と水素(NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>)に変換され、何も余剰物が出ないことを確かめて下さい。これと全く逆に、**光合成の暗反応**（別名、還元ペントースリン酸経路）はCO<sub>2</sub>とNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>をつぎ込んで余剰物（グリセルアルデヒド 3-リン酸）をつくるのが目的である。この両者を比較すると面白い。

酸化経路が十分に働かないような嫌気的条件下でも、可逆的な糖の相互変換経路を用いれば、フルクトース 6-リン酸とグリセルアルデヒド-3-リン酸からリボース 5-リン酸を合成できる。HMSの流量は段階 ①で調節される。NADP<sup>+</sup>の濃度が高くなる（つまり、NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>が消費される）と活性が上昇する。NADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>は、**脂肪酸合成**、**コレステロール合成**、**光合成**などに必須の補酵素であり、生体内での需要が多い。また、リボース-5-リン酸はプリンヌクレオチドの原料、ひいては核酸合成の原料として、増殖期にある細胞では特に必要である。



## グリコーゲン合成

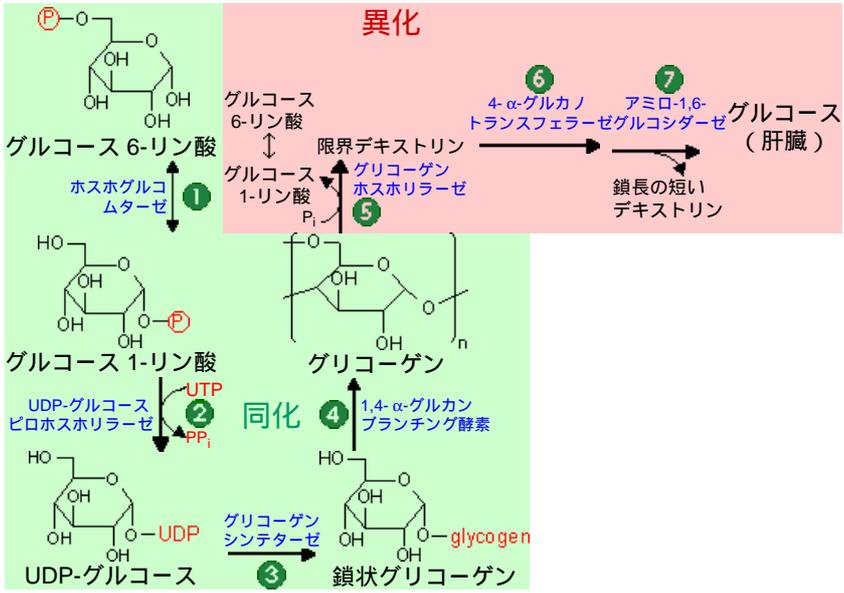
[目次へ戻る](#)

### UDP-グルコース

【グリコーゲン合成】  
 グリコーゲンは、**解糖**の最初の段階で得られる**グルコース 6-リン酸** から合成される。段階(1)で6位のリン酸基を1位に転移後、段階(2)でUTPと反応させてUDP-グルコースにする。UDP-グルコースは高エネルギー化合物であるため、その加水分解のエネルギーを利用して、グルコース単位をグリコーゲンの4位のOH基に転移し、グリコシド結合を生成させる（段階(3)）。グリコーゲンのα-1,6 結合は、1,4- α-グルカンブランチング酵素によってつくられる（段階(4)）。グリコーゲンは主として**肝臓**と**筋肉**中に保存される。

植物のデンプンはグリコーゲンと似た機構で合成される。グリコーゲンと異なるのは、段階(2)においてUTPの代わりにATPが用いられる点である。一方、微生物の場合は、CTPとGTPが同じ目的で使われる。

【グリコーゲンの分解】  
 段階(5)~(7)に示すように、グリコーゲンの分解経路は合成経路と全く異なる（「異化と同化は別経路」の例）。  
 飢餓などでグルコースを必要とした時、動物はグリコーゲンをリン酸で分解してグルコース 1-リン酸にし、これをグルコース 6-リン酸に変える。肝臓ではさらにグルコースにまで戻し、血液中に放出する。飢餓が進むと肝臓は**糖新生**によってアミノ酸からグルコースを合成するようになる。植物などは**光合成**でグルコースを合成する仕組みをもつ。



# ● 脂肪酸の分解 (β-酸化)

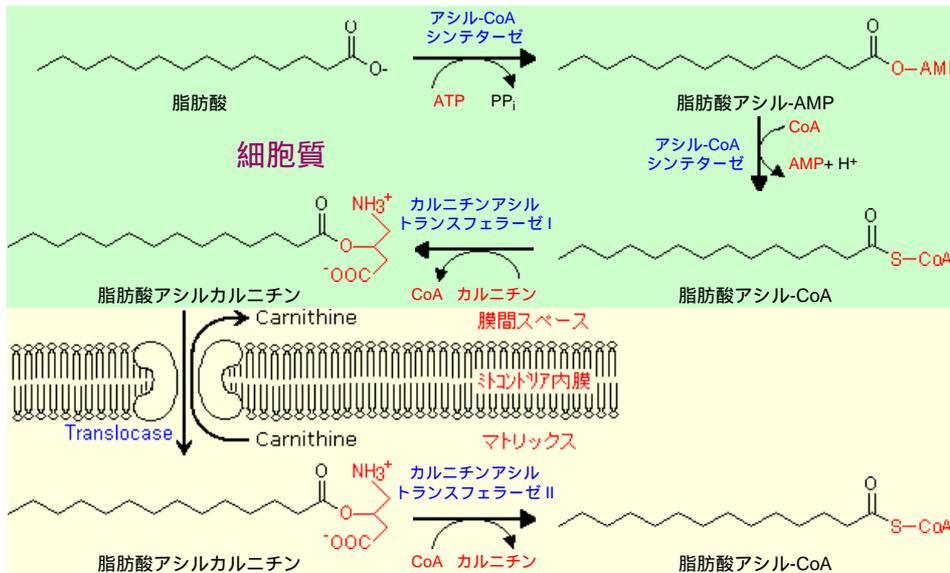
[目次へ戻る](#)

ミトコンドリアへの脂肪酸の取り込み    -酸化 (偶数炭素)    -酸化 (奇数炭素)    不飽和脂肪酸の -酸化

脂質は膵臓のリパーゼで消化されて、脂肪酸とグリセリンになる。グリセリンはグリセロール-3-リン酸を経てジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) になり、解糖経路に入って代謝される (トリグリセリドの合成の項を参照)。一方、脂肪酸はミトコンドリアに運ばれた後、β-酸化によってアセチル-CoAにまで代謝される。

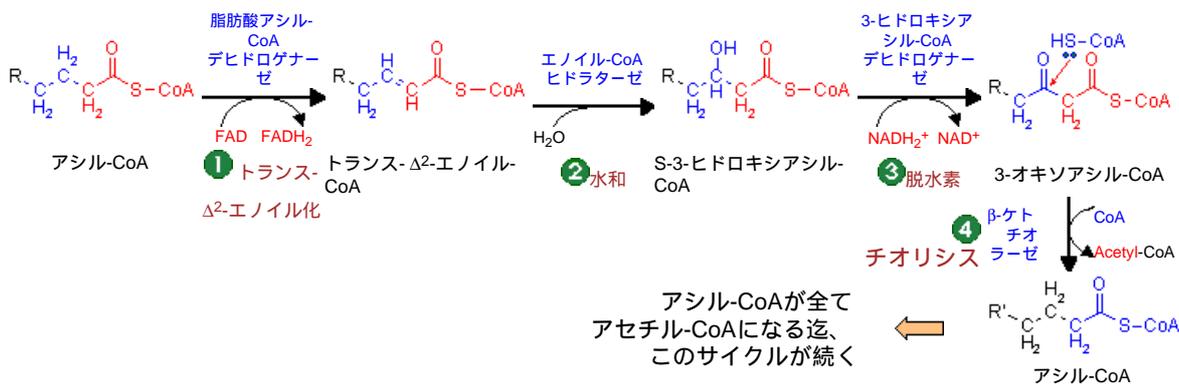
## ● ミトコンドリアへの脂肪酸の取り込み

長鎖脂肪酸は細胞質で活性化されてアシル-CoAになるが、アシル-CoAはミトコンドリア内膜を通過できない。そのため、一端、**カルニチン**と結合してから**ミトコンドリアのマトリックス**内に取り込まれ、再び脂肪酸アシル-CoAに再生される。カルニチン [carnithine] やアシル-カルニチンはミトコンドリア内膜を通ることができる。ミトコンドリアに取り込まれた脂肪酸アシル-CoAはβ-酸化の出発原料になり、アセチル-CoAにまで分解される。



## ● β-酸化 (偶数炭素)

偶数炭素数の長鎖脂肪酸は、上に示したように脂肪酸アシル-CoAになってミトコンドリアのマトリックスに取り込まれる。この脂肪酸アシル-CoAを出発原料として、以下のサイクル様の代謝経路によって、最終的に**アセチル-CoA**になる。この経路をβ-酸化という。β-酸化は、① **トランス-Δ<sup>2</sup>-エノイル化**、② **水和**、③ **脱水素化**、④ **チオリシス**の4つの段階から成る。脂肪酸のC-C結合を切断するには、β位を**活性メチレン**に変える戦略が採られる。反応③で得られる3-オキシアシル-CoAはCH<sub>2</sub>が2つのカルボニル基で挟まれているので、**カルボニル基の電子吸引性**のために特にβ位で切れやすい構造となる。このようなやり方は、六炭糖のC3-C4間を切るために、**グルコースをフルクトースに異性化**する場合にも見られる。アシル-CoAからアセチル-CoAに到る経路を示す。



## ● 脂肪酸酸化によるATPの生成量

飽和脂肪酸としてステアリン酸 (C<sub>18</sub>)を例にとる。C<sub>18</sub>から考えて、アセチル-CoAが9モルつくられる (β-酸化のサイクル数は8回)。

ステアリン酸    ステアロイル-CoAの変換で ATP(AMP)を消費。これは-2 ATPに相当

9 アセチル-CoA    9 × 12 = 108 ATPを生成(TCA回路 呼吸鎖)

8 FADH<sub>2</sub>    8 × 2 = 16 ATPを生成(呼吸鎖)

8 NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>    8 × 3 = 24 ATPを生成(呼吸鎖)

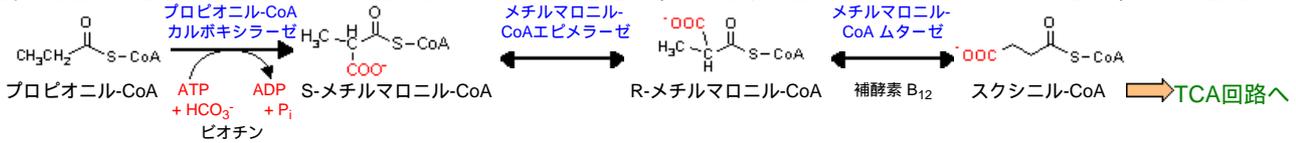
よって、全体の反応は次のようになる。ただし、P/O比はNADH = 3, FADH<sub>2</sub> = 2で計算してある。



不飽和脂肪酸の場合、(1)の段階が不要となるため (不飽和脂肪酸のβ-酸化を参照) FADH<sub>2</sub>の生成がなく、その分を上のような計算から除外すれば良い。

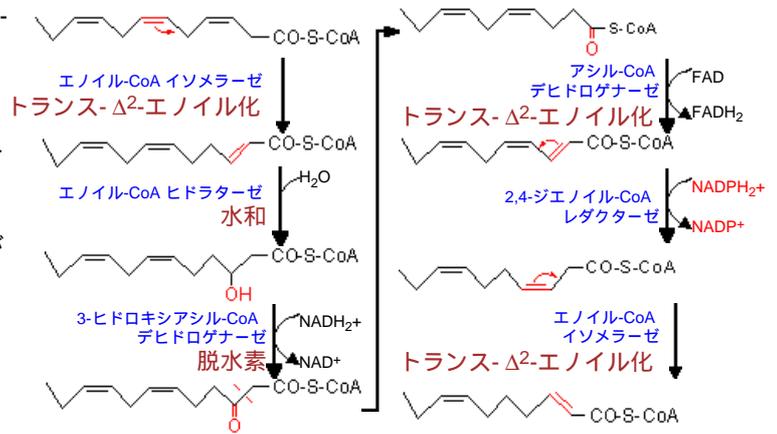
## β-酸化(奇数炭素)

奇数炭素数の長鎖脂肪酸の場合も、偶数炭素の場合と同様にしてβ-酸化が進行してアセチル-CoAとプロピオニル-CoA [Propionyl-CoA]が得られる。最後に生じるプロピオニル-CoAは炭素数が奇数であるため、次のような過程でスクシニル-CoAにされ、TCA回路に入る。



## 不飽和脂肪酸のβ-酸化

不飽和の脂肪酸の場合、二重結合の2つ手前の炭素までは通常のβ-酸化が進行する。二重結合がβ位に来た所で、下の最初の反応のように、二重結合の位置がカルボニル側にずれると同時に、cis-transの変換が起こる(β-酸化では全てトランス-Δ<sup>2</sup>-エノイルにする必要があるから)。従って、acyl-CoA dehydrogenaseの段階がスキップされるため、FADH<sub>2</sub>の生成はない。次いで、通常の水和、脱水素、チオリシスの各反応により、アセチル-CoAが切り出される。一方、二重結合がα位に来た場合は、右の例のように、一旦、トランス-Δ<sup>2</sup>-エノイル化した後、NADPH<sub>2</sub>を補酵素として二重結合の位置が1つカルボニル側にずれ、再び、トランス-Δ<sup>2</sup>-エノイル化して左の最初と同じような反応経路をたどる。



## 脂肪酸の生合成

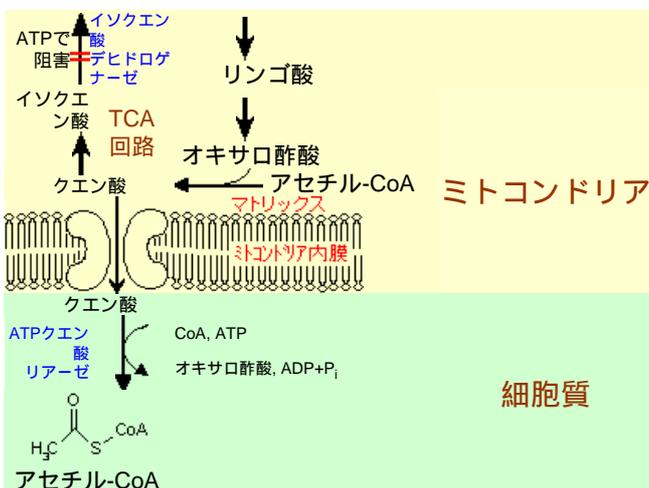
[目次へ戻る](#)

脂肪酸合成の調節 脂肪酸合成経路 脂肪酸合成酵素複合体 脂肪酸の鎖長の延長と不飽和化

脂肪酸合成の個々の反応を見れば脂肪酸の酸化的異化代謝(β-酸化)に出てくる反応と類似しているが、経路は逆反応と同じではない(「異化と同化は別経路」の例)。以下に、両者の異なる点を示す。

- 脂肪酸のβ-酸化と異なり、脂肪酸の生合成は細胞質で行われる。
- 脂肪酸分解の逆反応としてアセチル-CoAを直接利用するのではなく、一旦、マロニル-CoAがつくられ、CO<sub>2</sub>を放出してアセチル基が脂肪酸の鎖に転移する。CO<sub>2</sub>はマロニル-CoAの合成に再利用される。この理由は、β-酸化の 3-オキソアシル-CoA + CoA ↔ アシル-CoA + アセチル-CoA の平衡が大きく右に偏っているため、アセチル-CoAでは自由エネルギー的に不利で、合成には用いられないためである。
- β-酸化の補酵素(FAD, NAD<sup>+</sup>)と異なり、生合成ではペントースリン酸経路から供給されるNADPH<sub>2</sub>が利用される。
- β-酸化の場合のCoAの代わりに、脂肪酸は4'-ホスホパント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。動物の酵素の場合、ACPは脂肪酸合成酵素(脂肪酸シターゼ)の一部である。  
\*大腸菌の酵素は脂肪酸合成酵素複合体を形成している。アシルキャリアプロテイン(ACP)は分子量10,000の小型タンパク質。
- β-酸化の場合のS(L)-3-ヒドロキシアシル-CoAに相当するものは、生合成ではR(D)-3-ヒドロキシアシル-ACPである。

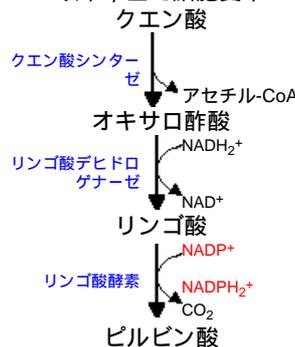
## 脂肪酸合成の調節



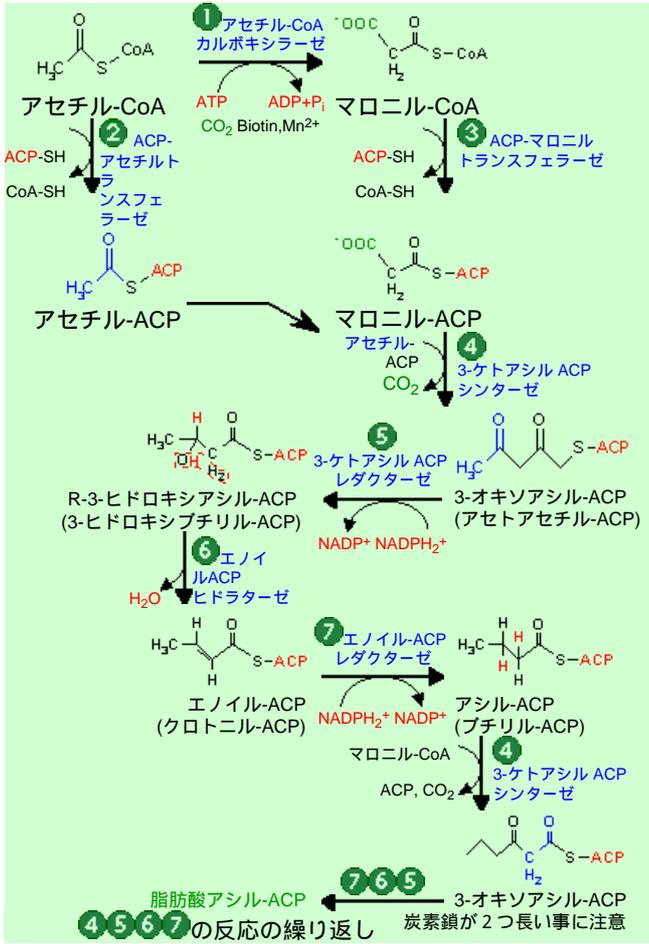
脂肪酸の生合成はクエン酸により促進される。クエン酸がTCA回路に使われるか、ミトコンドリア膜を出て脂肪酸の生合成に使われるかは、イソクエン酸デヒドロゲナーゼの活性(ADPによって活性化され、ATPによって阻害される)により調節される。この酵素活性が抑制されるとTCA回路がslow downし、クエン酸が蓄積する(アセチル-CoAカルボキシラーゼの活性化, 下記)。

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<sub>2</sub>の約40%を供給する(残りの60%はホスホグルコン酸回路, HMSから供給される)。

以下、全て細胞質中



## 脂肪酸合成経路



アセチル-CoA カルボキシラーゼは脂肪酸合成の最初の反応①を触媒し、また、この段階が合成の律速段階の1つである。哺乳類と鳥類の酵素は単量体では不活性であるが、分子量4~8百万のポリマーを形成し活性型になる。

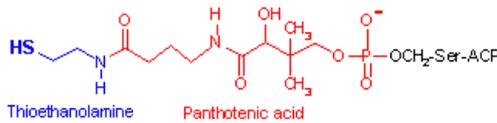
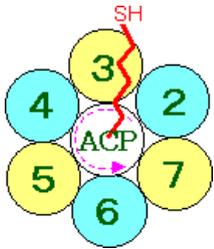
単量体 (プロトマー, 不活性) ⇌ 重合体 (ポリマー, 活性)

長鎖アシル-CoAはこの平衡を左にずらし (フィードバック阻害), クエン酸は右にずらす。原核生物では脂肪酸はすぐにリン脂質の合成に使われるため、脂肪酸の蓄積が起こらず、アセチル-CoA カルボキシラーゼはこのような制御を受けない。

動物の場合、脂肪酸合成はパルミトイル (C<sub>16</sub>) -ACPまで終わる。パルミトイル-ACPはパルミトイル-ACPヒドラーゼ (動物ではチオエステラーゼドメイン) によって加水分解されてACP部分が切り離され、パルミチン酸が生成する。

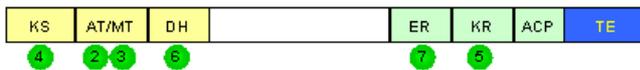
## 脂肪酸合成酵素複合体

● 反応(2)~(7)を触媒する脂肪酸シンターゼ(fatty acid synthase)は、大腸菌や葉緑体では7つの酵素が必要である。これらの酵素は**複合酵素系**(multi enzyme system)を形成し、合成の効率を上げている。

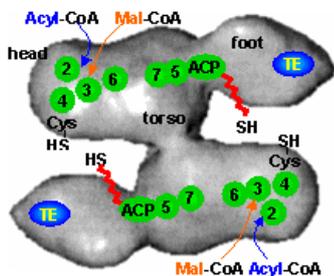


ACPの4'-ホスホパンテテイン補因子  
赤で示した部分は補酵素Aの一部と同じである。

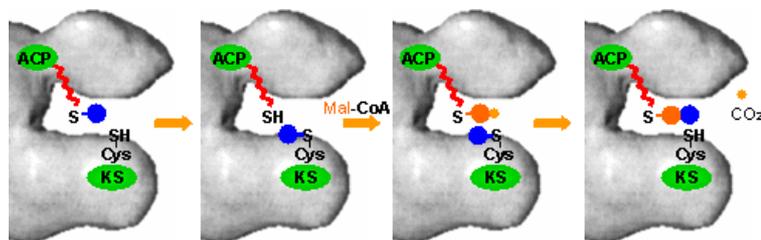
● 哺乳動物の酵素は巨大なタンパク質で、全ての触媒作用は同一のタンパク質上の異なる領域で遂行されるという**多機能酵素**(multifunctional enzyme)の一種である。ヒトの脂肪酸シンターゼの立体構造が電子顕微鏡で観察され、3つの領域から成ることが示された。これが2つ、頭(head)と足(foot)と向き合い、胴体(torso)で結合した分子量544,000のホモ二量体型タンパク質である。各サブユニットの胴体ドメインのSer残基に4'-ホスホパンテテインが共有結合しており、これがACPの実体である。4'-ホスホパンテテインのSH基に結合した脂肪酸はの活性部位ドメイン②~⑦を順次巡ることによって、脂肪酸の鎖長が伸びていきパルミチン酸がつくられる。パルミチン酸は足領域のチオエステラーゼ(TE)で切り取られて遊離する。



[哺乳類の脂肪酸合成酵素のドメイン構造]



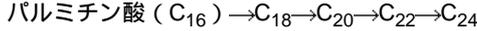
[脂肪酸合成酵素二量体の立体図]



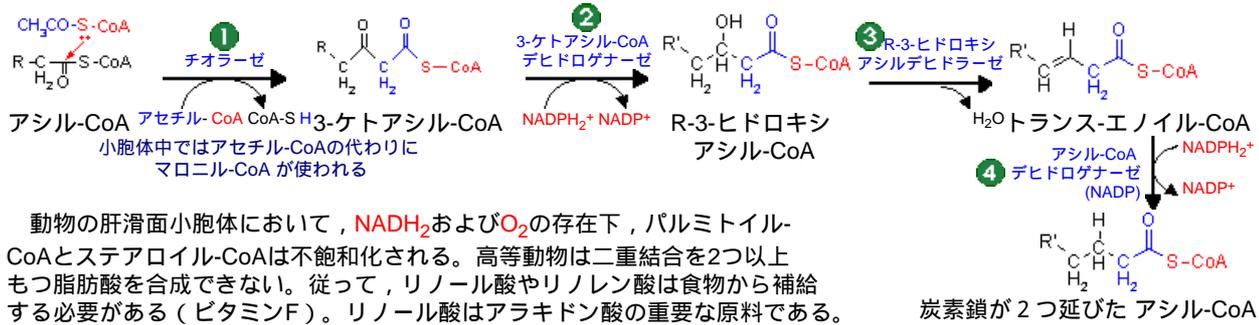
[反応②~④の機構] 青と橙の丸はアシル基

## 脂肪酸の鎖長の延長と不飽和化

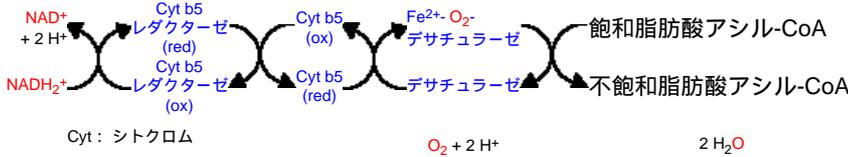
細胞質でつくられた脂肪酸は、さらにミトコンドリアや小胞体で炭素数を増すことができる。



これは、-酸化の逆反応を利用してなされる。ただし、エノイル-CoAの還元段階④は -酸化の場合のFADH<sub>2</sub>ではなくてNADPH<sub>2</sub><sup>+</sup>を利用し、アシル-CoAデヒドロゲナーゼ(NADP)が触媒する。



動物の肝滑面小胞体において、NADH<sub>2</sub>およびO<sub>2</sub>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。高等動物は二重結合を2つ以上もつ脂肪酸を合成できない。従って、リノール酸やリノレン酸は食物から補給する必要がある(ビタミンF)。リノール酸はアラキドン酸の重要な原料である。

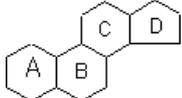


## コレステロールの合成

[目次へ戻る](#)

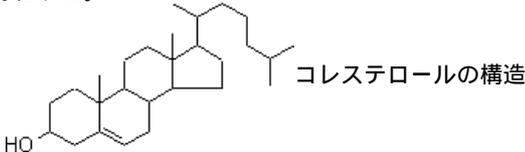
### ▲ 補酵素 NAD

ステロイドは脂質の代表的なもので、次のような共通の骨格構造をもつ。ステロイドにはコレステロール、ステロイドホルモン、ビタミンD、胆汁酸などがある。



ステロイドの基本骨格構造

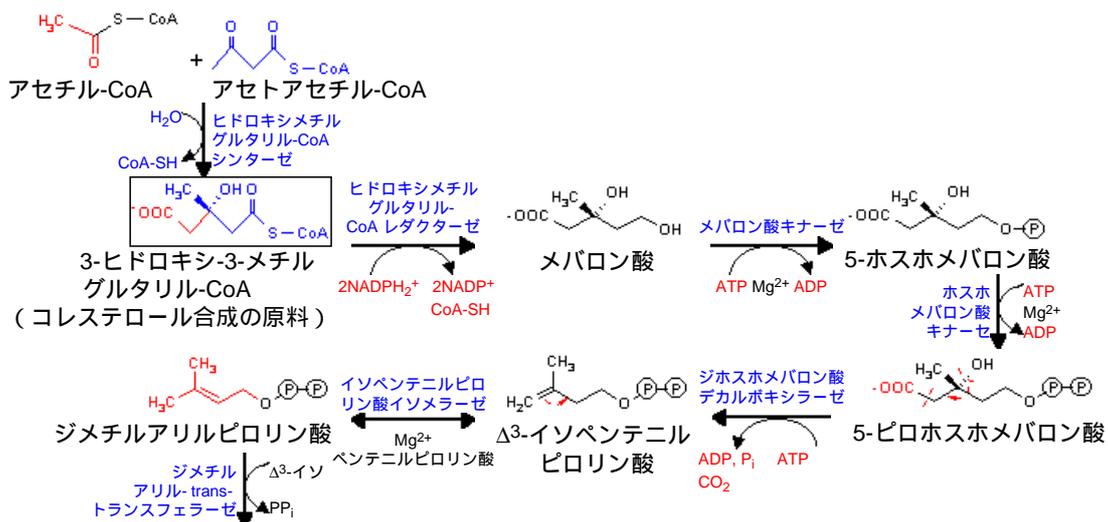
コレステロールは生体膜の構成成分の1つとして膜の流動性を調節する役割以外に、ステロイドホルモン、ビタミンD、胆汁酸などの生合成原料として重要な化合物である。高等動物において、血漿コレステロールの約2/3は、3位のOH基に不飽和脂肪酸がエステル結合したエステル型で存在する。

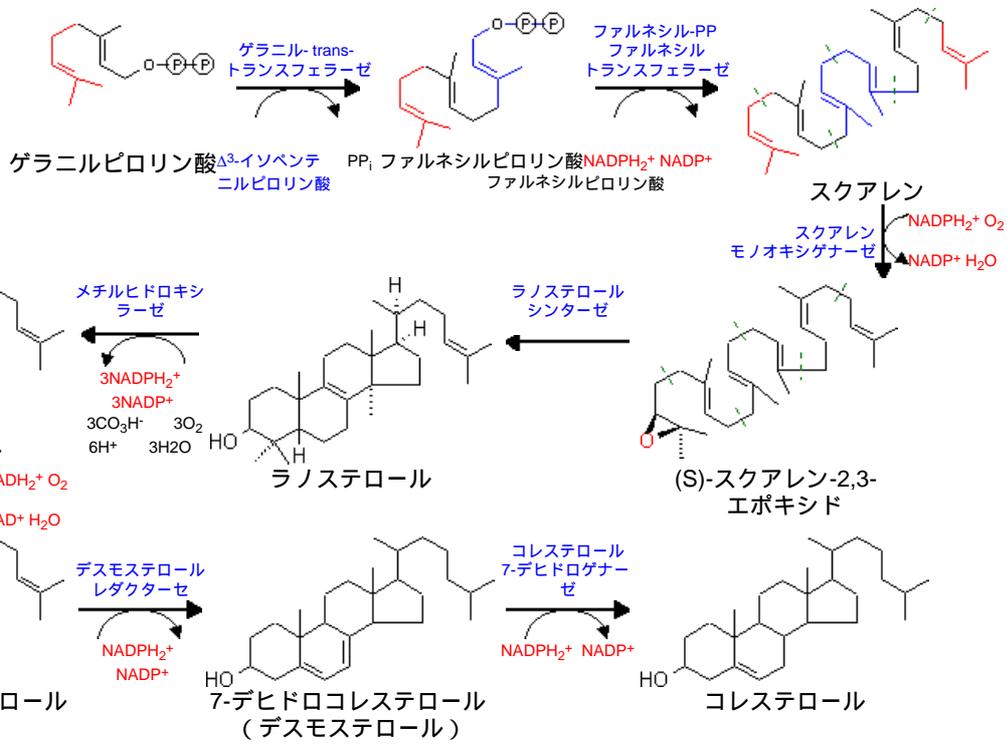


### ● コレステロールはアセチル-CoAからつくられる

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-ヒドロキシ-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小胞体や細胞質でつくられるが、他に、小腸、副腎皮質、皮膚、大動脈、精巣においても合成される。

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。





## ●ケトン体合成

[目次へ戻る](#)

肝ミトコンドリアの脂肪酸の代謝が亢進すると、生じたアセチル-CoAの一部は別経路に入り、**アセト酢酸**、 **$\beta$ -ヒドロキシ酪酸**、**アセトン**のようなケトン体により変えられる。

脂肪酸と違ってケトン体は水溶性であるため、ケトン体は特別な運搬タンパク質の助けがなくても血流によって肝臓以外の臓器（特に、心臓や筋肉）に運ばれる。細胞内でケトン体は再びアセチル-CoAに戻され、TCA回路で代謝されてエネルギー源となる（ただし、アセトンはエネルギー源にはならない）。

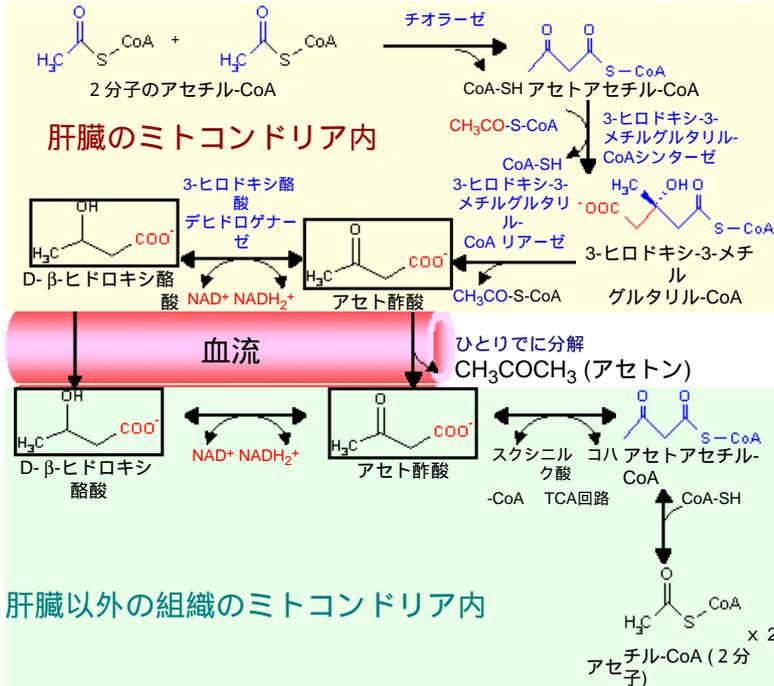
ケトン体の特徴

1. **水溶性**であり、血液中で脂肪酸のように特別な運搬タンパク質を必要としない。
2. TCA回路や呼吸鎖の処理が追いつかないときに、**肝臓で合成**され、他の臓器に配られる。
3. 骨格筋、心臓、腎臓などの**重要なエネルギー源**となる。
4. 血中濃度が高くなると、**脳のエネルギー源**としても利用される。



脳は通常、グルコースだけをエネルギー源とし、脂肪酸を利用できない組織である（脂肪酸は脳血管閉門を通れない）。そのため、飢餓時やインシュリン欠乏による糖尿病などでグルコースが利用できない場合、ケトン体が脳の唯一の代替エネルギー源になる。

なお、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAは、コレステロール合成の出発原料としても利用される。



# 脂質の合成

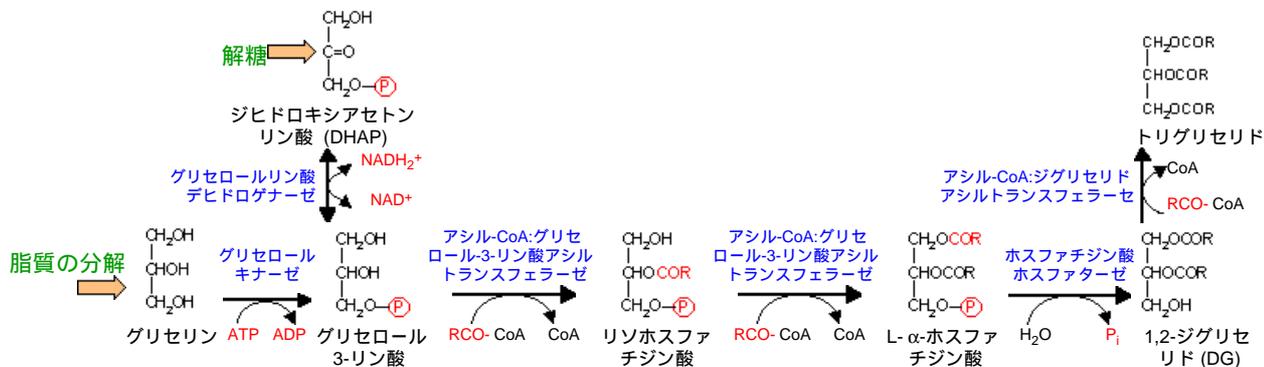
→ 目次へ戻る

## トリグリセリドの合成 リン脂質のsalvage合成とde novo合成

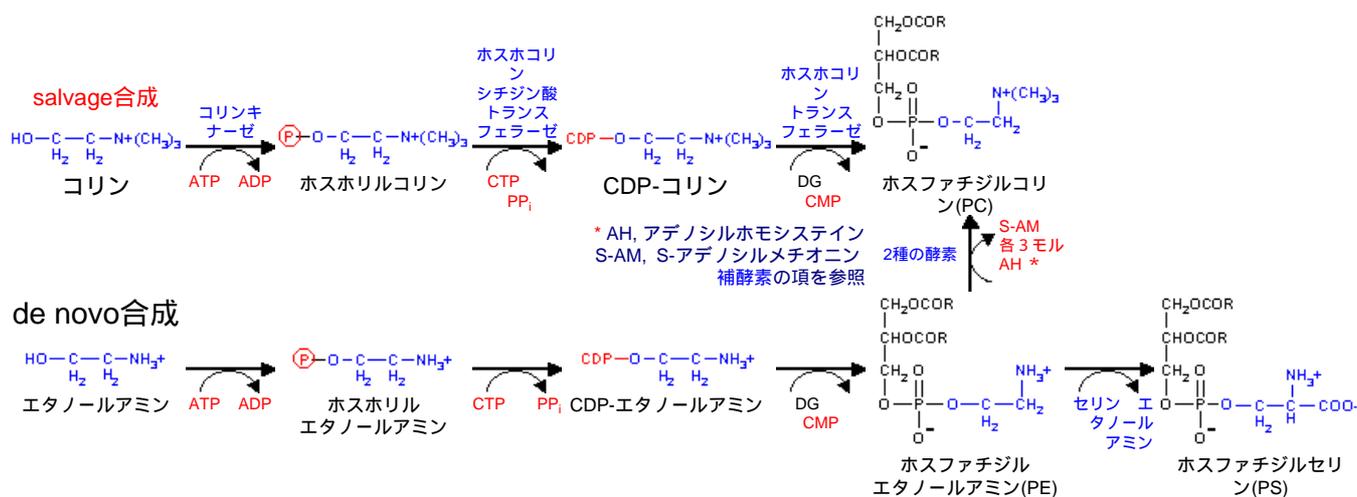
トリグリセリドは、グリセリンの3つのOH基に長鎖脂肪酸が結合した、3個のエステルである。2位の炭素にはしばしば不飽和脂肪酸が結合する。トリグリセリドは膵臓のリパーゼで消化されて脂肪酸とグリセリンになり、小腸で吸収される。これらは更に小腸粘膜でトリグリセリドに再合成され、リンパ管さらには血管を通して末梢の脂肪組織へ運ばれる。

リン脂質は糖脂質と共に細胞膜の重要な構成成分である。ホスファチジルコリン（レシチン）は、コリンと1,2-ジグリセリドを利用するsalvage合成経路と、ホスファチジルエタノールアミンのメチル化によるde novo合成経路がある。

### トリグリセリドの合成



### リン脂質の salvage 合成と de novo 合成



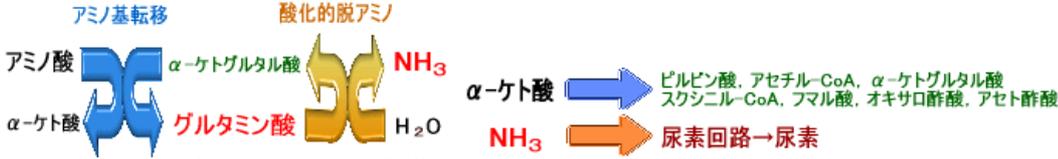
# アミノ酸の分解

目次へ戻る

アミノ基転移 グルコース-アラニン回路 酸化的脱アミノ その他の脱アミノ機構 アミノ酸の脱炭酸 アミノ酸骨格の代謝  
アミノ酸代謝の臓器特異性 アミノ酸代謝酵素の欠損症

アミノ酸はヘム、ヌクレオチド、ヌクレオチド補酵素など生体に必要な物質の窒素源として重要である。アミノ基があるためにアミノ酸は酸化的分解を受けにくい。したがって、アミノ酸からエネルギーを生み出すためには、まず、アミノ基を除去することが必要となる。

1. アミノ基転移： アミノ酸のアミノ基を  $\alpha$ -ケトグルタル酸などの **アミノ基受容体**に転移し、 $\alpha$ -ケト酸を生じる。アミノ基は最終的に全てグルタミン酸に集められる。
2. 酸化的脱アミノ： グルタミン酸はミトコンドリア中で酸化的に脱アミノされ、 $\alpha$ -ケトグルタル酸とアンモニアになる。 $\alpha$ -ケトグルタル酸はTCA回路の一員である。
3. アンモニアの処理： 生じたアンモニアは生体に有害であるため、**尿素回路**によって無毒な尿素に変換される。アミノ酸の分解で生じる窒素は尿素の形で排泄する以外に、動物によっては、**尿酸**やアンモニアとして排泄される。



4. 脱アミノ化されて生じる  $\alpha$ -ケト酸の代謝：  
脱アミノ化で生じる  $\alpha$ -ケト酸は下の図のような経路で、(1) 糖の合成、(2) ケトン体や脂肪酸の合成に利用される。アミノ酸によっては、(1) と(2)の両方に関わるものもある。

**糖原性(glycogenic)アミノ酸**： 主として糖新生によるグルコース合成に利用される。

- a) ビルビン酸を経てオキサロ酢酸になるもの: Ala, Gly, Ser, Thr, Cys, Trp
- b) スクシニル-CoAになりTCA回路に入るもの: Ile, Met, Val
- c) オキサロ酢酸になりTCA回路に入るもの: Asp, Asn
- d)  $\alpha$ -ケトグルタル酸になりTCA回路に入るもの: Arg, Glu, Gln, His, Pro
- e) フマル酸になりTCA回路に入るもの: Phe, Tyr

**ケトン性(ketogenic)アミノ酸**： 主としてアセトアセチル-CoAを経てアセチル-CoAになる。ケトン体や脂肪酸の合成に利用される

- a) アセト酢酸やアセチル-CoAだけになるもの(糖新生には使われない): Leu, Lys
- b) 糖新生にも使われるがアセチル-CoAもつくるもの: Phe, Tyr, Ile, Trp, Thr

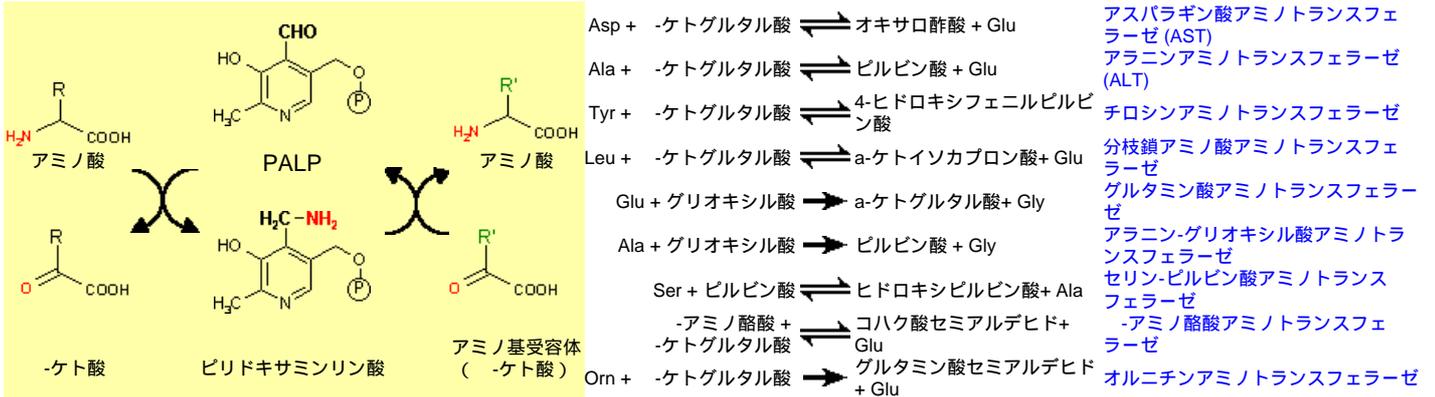


青はケトン性アミノ酸、赤は糖原性アミノ酸

アミノ基の脱離には他の経路もある。アミノ酸オキシダーゼはアミノ酸からアンモニアを遊離させると共に、過酸化水素を生じる。また、アミノ酸は脱炭酸によって強い生理活性を示す一級アミン(生理活性アミン)になる場合もある。

## アミノ基転移

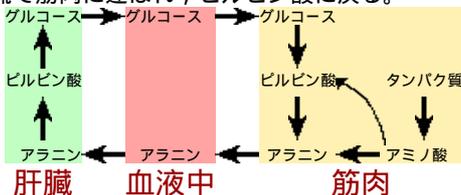
アミノ酸のアミノ基が酵素(アミノトランスフェラーゼ, aminotransferases)に転移し、次いで、このアミノ基が  $\alpha$ -ケトグルタル酸(2-オキソグルタル酸)などのアミノ基受容体に転移する。元のアミノ酸は  $\alpha$ -ケト酸になり、種々の代謝経路に入る。アミノ基受容体としては、 $\alpha$ -ケトグルタル酸以外にグリオキシル酸(HCO-COOH)、オキサロ酢酸、ピルビン酸などが用いられる。現在、アミノトランスフェラーゼとして基質特異性を異にする50種以上の酵素が知られている。転移反応に関与する補酵素は**ピリドキサルリン酸(PALP)**である。



いくつかの例を右に示す。→は反応が不可逆であることを示す。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。

## グルコース-アラニン回路

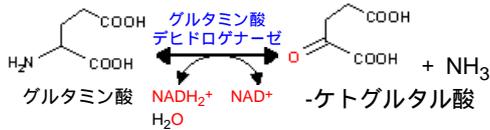
筋肉のタンパク質の分解によって生じるアミノ酸は、グルコースの解糖から得られるピルビン酸を利用して、筋肉のアミノトランスフェラーゼによって**アラニン**に変えられる。アラニンは血流で肝臓に運ばれ、ピルビン酸に戻された後、糖新生でグルコースに変えられる。グルコースは血流で筋肉に運ばれ、ピルビン酸に戻る。



## 酸化的脱アミノ

全てのアミノ酸のアミノ基はアスパラギン酸とグルタミン酸に集められ、ミトコンドリア内に送り込まれる（アスパラギン酸とグルタミン酸はミトコンドリア内膜を通れる）。

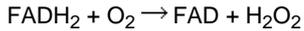
グルタミン酸は、ミトコンドリアにおいて、グルタミン酸デヒドロゲナーゼによって酸化的に脱アミノ化され、 $\alpha$ -ケトグルタル酸になる。グルタミン酸デヒドロゲナーゼは補酵素としてNAD<sup>+</sup>を用いるが、生物によってはNAD<sup>+</sup>とNADP<sup>+</sup>の両方が用いられる場合もある（珍しい例）。 $\alpha$ -ケトグルタル酸はTCA回路の一員である。遊離したNH<sub>3</sub>は尿素回路によって直ちに尿素に変換される。



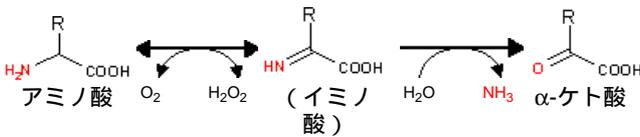
## その他の脱アミノ機構

[L-アミノ酸オキシダーゼとD-アミノ酸オキシダーゼ]

肝臓、腎臓のペルオキシソーム中に存在する酵素で、FADやFMNなどが補酵素として結合している。アミノ酸に対する特異性は低く、Ser, Thr, His, Gly, Glnなどが脱アミノ化される。反応の途中で生じるFADH<sub>2</sub>はO<sub>2</sub>で酸化され、過酸化水素 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を生成する。



図の2段階目の反応は非酵素的に進行する。

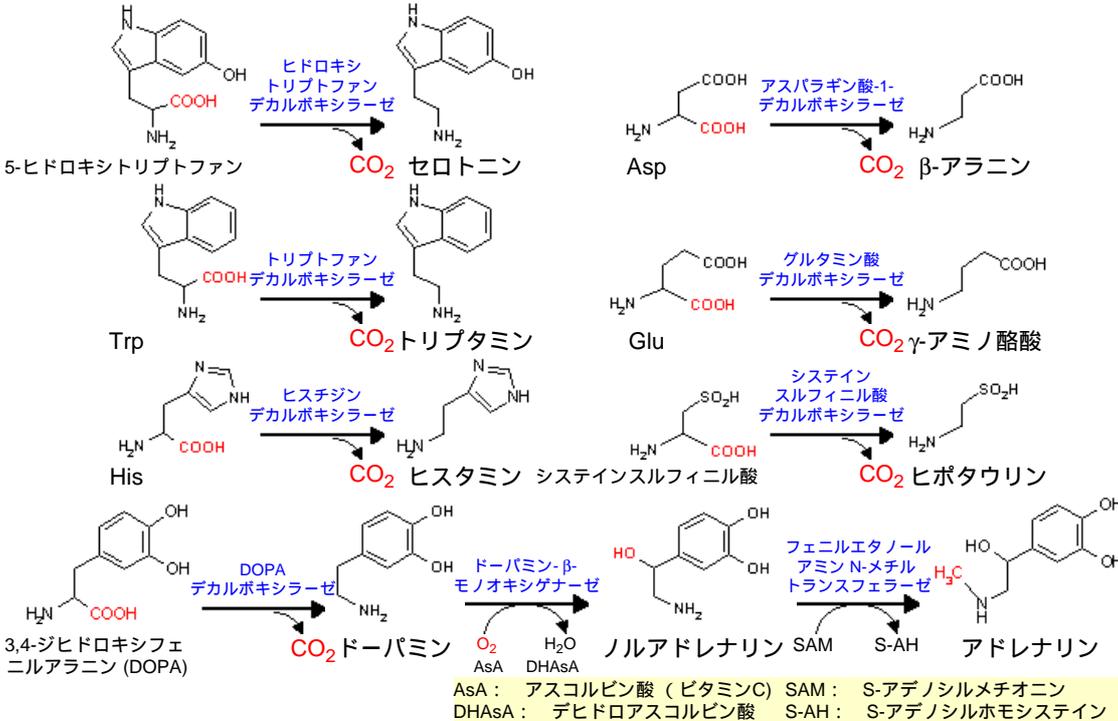


生体内には少なからずD-アミノ酸が存在する。特に、D-アスパラギン酸とD-セリンは比較的少量に存在する。D-アミノ酸は種々の臓器で発生早い時期に一過性に増加する。D-セリンは中枢神経の興奮性アミノ酸受容体のアロステリック作動薬として作用することが知られている。D-アミノ酸はラセマーゼによってL-アミノ酸に変えられて代謝される以外に、上の図のように、D-アミノ酸オキシダーゼで酸化的脱アミノを受ける。

## 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PALP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、 $\gamma$ -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。



## アミノ酸骨格の代謝

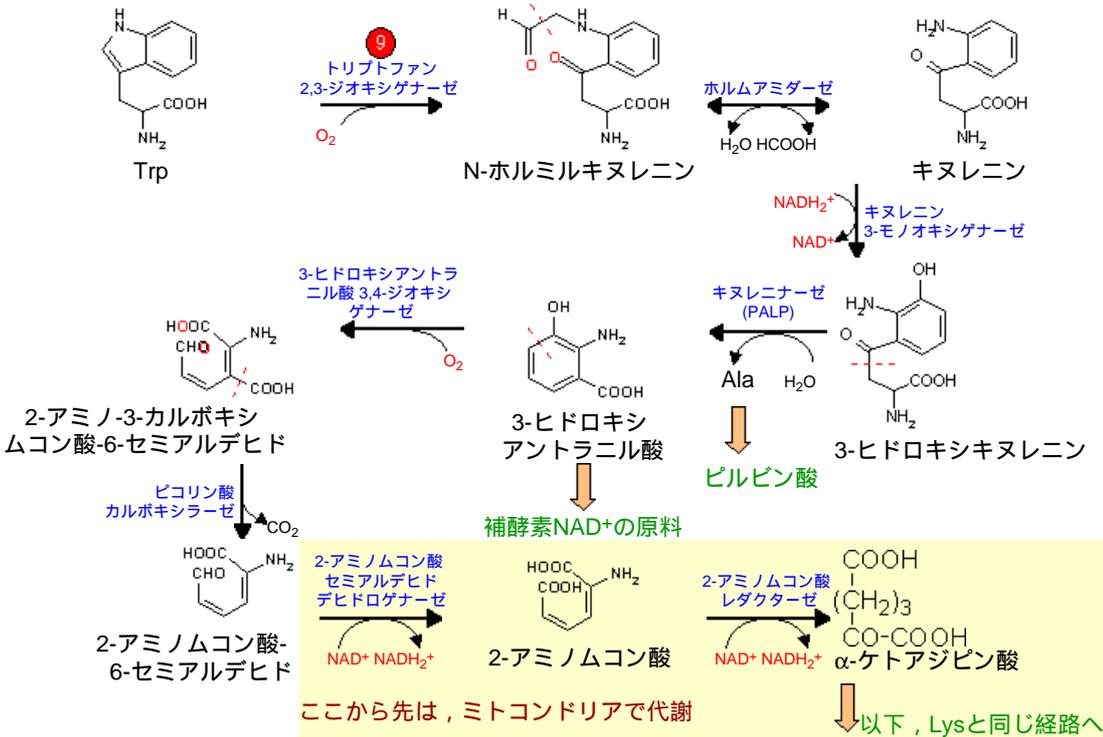
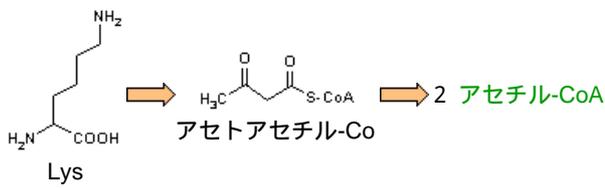
オキサロ酢酸群   ピルビン酸群    $\alpha$ -ケトグルタル酸群   スクシニル-CoA群   アセチル-CoA群   フマル酸群

アミノ酸骨格の代謝は個々のアミノ酸で異なり、分解と合成は互いに関連している。

## ●Asp, Asnの代謝 (オキサロ酢酸群)

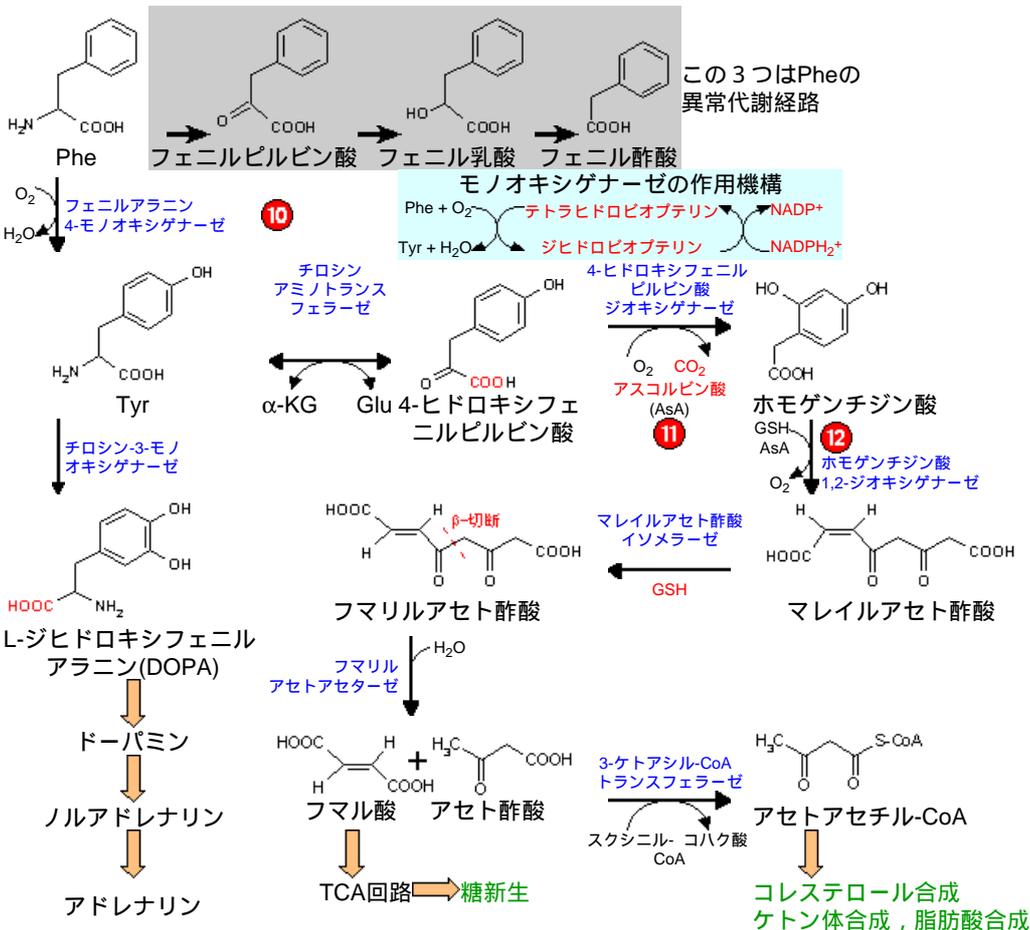






●Tyr, Pheの代謝 (フマル酸群)

Pheは必須アミノ酸である。Pheは酸化されてTyrになる。以後は、同一の代謝経路をたどり、フマル酸 (TCA回路に入る) とアセト酢酸になる。アセト酢酸はケトン体であるが、これはさらにアセトアセチル-CoA ( $\rightarrow$  2 アセチル-CoA) になり、脂肪酸、コレステロールなどの合成に利用される。



## アミノ酸代謝の臓器特異性

小腸から門脈を通して吸収されたアミノ酸は多くの臓器に分配される。しかしながら、分布は均等ではなく、組織に固有の代謝の様子をみせる。

筋肉： 分岐鎖アミノ酸であるVal, Ile, Leuは門脈から肝臓を素通りして大半は筋肉で代謝される。筋肉と肝臓の間にはアミノ酸と糖のやり取りがある（**グルコース-アラニン回路**）。

小腸： 血中のグルタミン代謝を主として行う。グルタミンはアラニンとNH<sub>3</sub>に分解される。グルタチオン合成能も高い。

肝臓： アミノ酸代謝で生じるNH<sub>3</sub>の処理は、ほとんどこの臓器で行われる（**尿素回路**）。また、分岐鎖アミノ酸以外のほとんどのアミノ酸の代謝を行う。糖新生、脂質代謝との関連も密接である。脱炭酸による生理活性物質合成、胆汁酸合成、毒物代謝も肝臓の役割である。

腎臓： アミノ酸の再吸収や、血中からのグルタミンをグルタミン酸とNH<sub>3</sub>に分解する。セリンを合成し、血中に送り出す。また、シトルリン以降の尿素回路の経路をもつので、血中のシトルリンから尿素を合成する。

脳： 神経活動に関連したアミノ酸代謝を行う。例えば、チロシンの**脱炭酸**によるドーパミン合成や、トリプトファンからのセロトニン合成など。脳で生じたNH<sub>3</sub>は大部分がグルタミン、一部はアラニンとして血中に放出される。

## アミノ酸代謝酵素の欠損症

現在、多くのアミノ酸代謝異常症が知られている。下に挙げたのは特定の酵素の欠損や活性低下によるもので、他にアミノ酸輸送の障害によるものもある。

酵素	疾病	症状
①	高グリシン血症	脳脊髄液や尿中のグリシン濃度が上昇。重症の精神身体発育障害、発作がみられ、小児期に死亡。
②	シスタチオンin-シンターゼ欠損症	血中メチオニンの上昇とホモシスチン尿症がみられる。精神発達障害、水晶体転位、骨格異常など。
③	高プロリン血症	血中プロリン濃度が上昇。
④	高アルギニン血症	<a href="#">尿素回路</a> を参照
⑤	ヒスチジン血症	血中ヒスチジンの上昇。発育障害を起こす。精神発達障害や言語障害がみられることもある。
⑥	メーブルシロップ尿症	尿がメーブル（楓）シロップ様の匂いを発し、低分岐アミノ酸食治療をしないと、生後間もなく死亡する。
⑦	イソ吉草酸血症	ロイシンの中間代謝物が蓄積する。
⑧	高リシン血症	血中リシン濃度が上昇。
⑨	先天性トリプトファン尿症	尿中トリプトファン濃度の上昇。
⑩	フェニルケトン尿症	チロシンへの変換が行えないため、血中のフェニルアラニン濃度が上昇し、尿にフェニルピルビン酸が排泄される。知能低下、メラニン色素欠乏などを引き起こす。
⑪	チロシン症	尿に4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄される。肝臓や腎臓の不全を引き起こす。
⑫	アルカプトン尿症	尿に大量のホモゲンチジン酸が排泄され、空気酸化で黒変する。症状は晩年に関節炎がでる程度。

# アミノ酸の合成

[目次へ戻る](#)

アミノ酸はタンパク質合成の素材としてだけでなく、糖新生におけるグルコース合成、脂肪酸、ケトン体、コレステロールの合成、ヘムやプリンやピリミジンヌクレオチド合成の原料としても利用される。

次の8種のアミノ酸はヒト体内で合成できないが、されても必要量だけまかなえないので食物から摂取する必要がある。これらを必須アミノ酸 (essential amino acids) という。[ " トロリーパス不明 " と憶える ]。幼児ではこれにHisとArgが加わる。

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

Trp, Phe.....芳香属アミノ酸

	糖原性	糖原性およびケト原性	ケト原性
非必須	アラニン, アルギニン アスパラギン酸, アスパラギン システイン, グルタミン酸 グルタミン, グリシン ヒスチジン, プロリン, セリン	チロシン	
必須	メチオニン トレオニン バリン	イソロイシン フェニルアラニン トリプトファン	ロイシン リシン

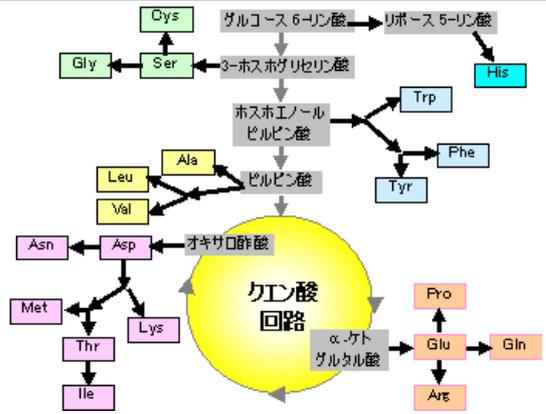
これらのアミノ酸はいずれも生合成過程が長いものばかりで、食物から摂取することができる環境にある高等動物は、それらの合成からの負担を回避するようになったものである。アミノ酸合成はアミノ酸の分解経路と関連している。

一方、動物では、非必須アミノ酸はチロシンを除き、次の4つの中間体から合成される。

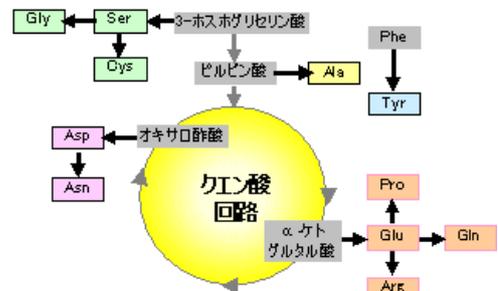
1. オキサロ酢酸 Asp, Asn
2. ピルビン酸 Ala
3. -ケトグルタル酸 Glu, Gln, Pro, Arg
4. 3-ホスホグリセリン酸 Ser, Cys, Gly

植物や微生物におけるアミノ酸の合成経路は次の5つの群に分けられる。

1. アスパラギン酸ファミリー: Asp, Asn, Thr, Ile, Met, Lys
2. ピルビン酸ファミリー: Ala, Leu, Val
3. -ケトグルタル酸ファミリー: Glu, Gln, Pro, Arg
4. ホスホエノールピルビン酸ファミリー: Trp, Tyr, Phe
5. 3-ホスホグリセリン酸ファミリー: Ser, Cys, Gly
6. PRPP由来: His

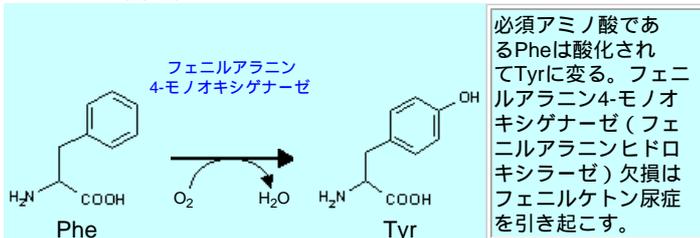


[植物のアミノ酸生合成] 動物にはない経路も含む

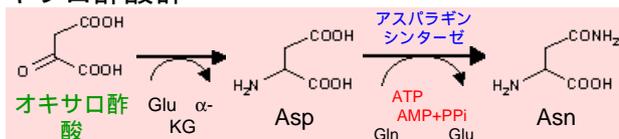


[非必須アミノ酸の生合成]

## ● チロシンの合成



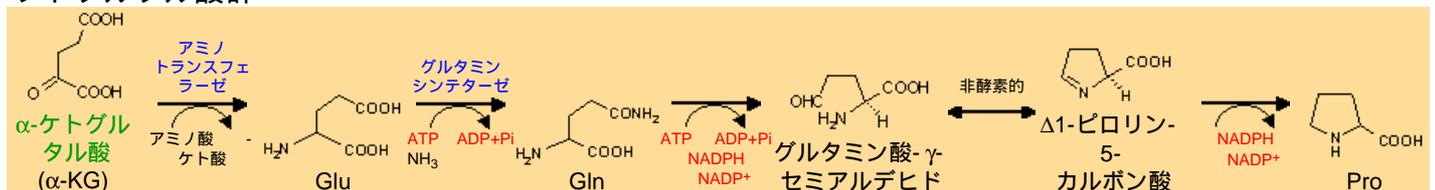
## ● オキサロ酢酸群



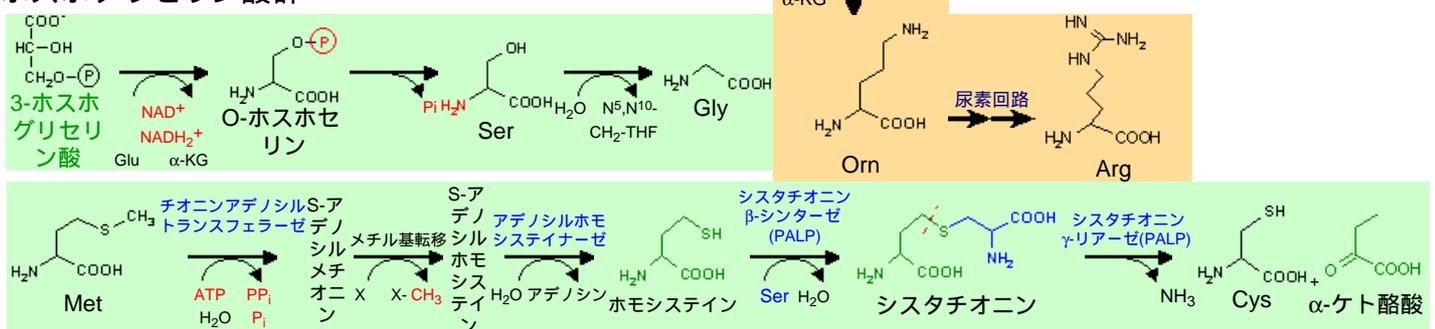
## ● ピルビン酸群



## ● -ケトグルタル酸群



## ● 3-ホスホグリセリン酸群

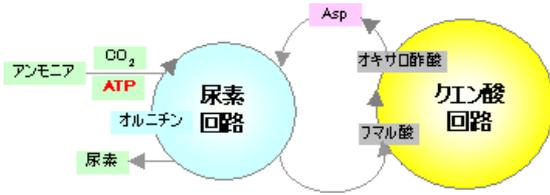


# ● 尿素回路

[目次へ戻る](#)

## ▲ アミノ酸の分解 尿素回路の反応 その他のアンモニア除去経路 アンモニアの毒性

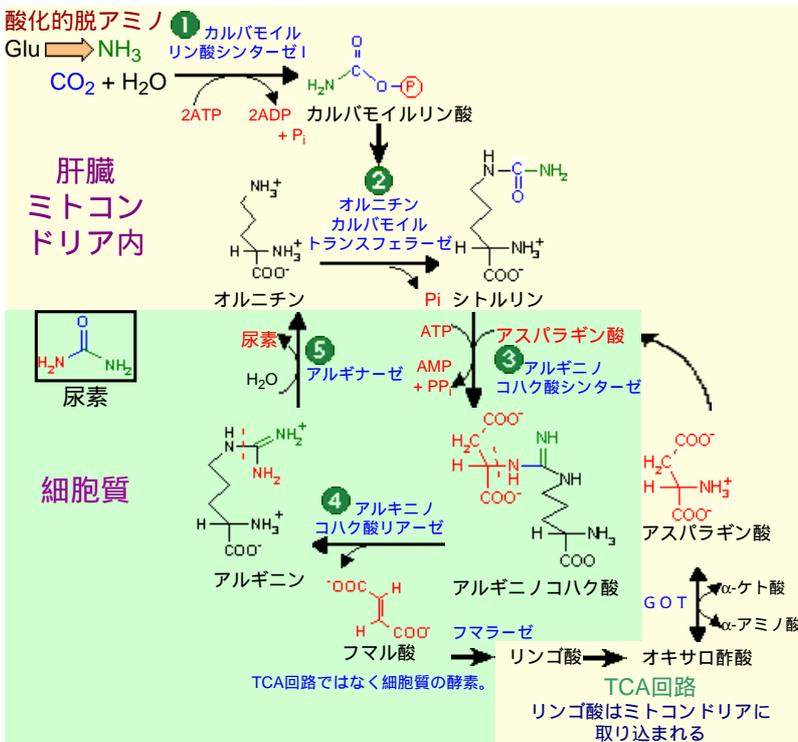
アンモニアは生体にとって有毒である。このアンモニアを尿素に変えて無毒化する経路が尿素回路 (Urea cycle、次の②~⑤は環状の経路だから回路という) またはオルニチン回路とも呼ばれる代謝経路である。



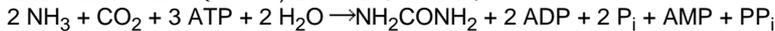
各組織で生成したアンモニアの窒素はグルタミンまたはアラニンとして血流で肝臓に運ばれる。肝臓において、これらのアミノ酸はアミノ基転移でグルタミン酸に変換された後、酸化脱アミノでアンモニアが遊離される。アンモニアはこの尿素回路で尿素に変えられる。なお、腎臓は③~⑤の酵素をもつので、血中のシトルリンを尿素に変換できる。アンモニア 尿素変換には実に3 ATPを必要とする。ミトコンドリアでつくられるATPの10数%が尿素回路で消費される。尿素回路の酵素群の活性は、高タンパク食摂取時や飢餓時(筋肉タンパク質の分解が起こる)に、一斉に上昇する。また、①のカルバモイルリン酸シンターゼ活性はミトコンドリア内のN-アセチルグルタミン酸でアロステリックに促進される。

アンモニアの除去系としては尿素回路以外にもいくつかの経路がある(その他のアンモニア除去経路を参照)。

## 尿素回路の反応



尿素回路の全体の反応(①~⑤)は次のようになる。



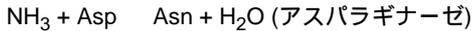
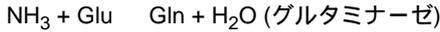
図から分かるように、尿素の2つのNH<sub>2</sub>基のうち、1つはアンモニア由来、もう1つはアスパラギン酸由来である。また、カルボニル基は段階(1)で結合した二酸化炭素(正しくはHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)に由来している。

1. アンモニアは先ず、2 ATPの加水分解と共役してHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>と反応し、カルバモイル化される。この反応はミトコンドリア内のカルバモイルリン酸シンターゼIで触媒される。(cf. 同名の酵素カルバモイルリン酸シンターゼIIはグルタミン酸を窒素供与体とし、ピリミジン合成に参与)
2. カルバモイルリン酸はオルニチン(Ornithine)と縮合し、シトルリン(Citrulline)に変えられる。オルニチンとシトルリンは特異的な輸送系でミトコンドリア内膜を通過できる。
3. シトルリンは細胞質に運ばれ、アスパラギン酸と縮合し(ATPが必要)、アルギニノコハク酸に変えられる。
4. リアーゼによって、アルギニノコハク酸のC-N間が切断され、アルギニンとフマル酸になる。アルギニンは次の段階5に回される。一方、フマル酸はリンゴ酸 オキサロ酢酸を経てアスパラギン酸に戻され、段階3で再利用される。細胞質のリンゴ酸は速やかにミトコンドリアに取り込まれ、これらの変化はミトコンドリア内で起こる。
5. アルギニンはアルギナーゼによって加水分解され、尿素を生成すると同時にオルニチンに戻り、段階2に利用される。

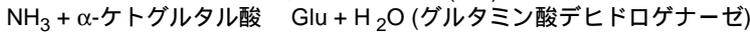
## その他のアンモニア除去経路

アンモニアの除去系としては肝臓の尿素回路以外に、次のような経路もある。

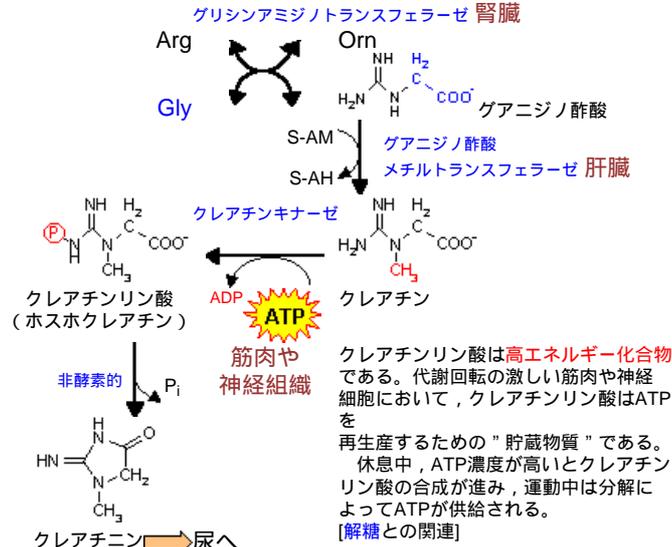
酸アミド生成.....全組織。主としてグルタミン(Gln)を生成する。



ケト酸との反応.....肝臓が主。グルタミン酸(Glu)を生成する。



クレアチンの生成.....最初は腎臓。次いで肝臓。



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。

## アンモニアの毒性 尿素回路の代謝異常

アンモニアが高濃度になると脳のアンモニア除去系 [ グルタミン酸デヒドロゲナーゼ ( 逆行 ) とグルタミンシンターゼの 2 つ ] に負担がかかる ( 尿素回路の酵素の不足は知能障害や無気力、無感覚などの症状を呈する ) 。また、グルタミン酸やその脱炭酸で生じる  $\gamma$ -アミノ酪酸 は神経伝達物質であり、脳はその影響を受けやすい。

アンモニアはグルタミン酸デヒドロゲナーゼ ( アミノ酸の酸化的脱アミノを参照 ) の平衡をGluの方へ移行し、その結果、 $\alpha$ -ケトグルタル酸量が低下してTCA回路や呼吸鎖を低下させる。

尿素回路の代謝異常 ( 肝機能不全 )

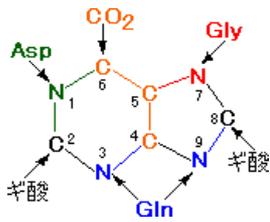
酵素	疾病	症状
①	高アンモニア血症I型	血中アンモニアとオルニチン濃度の上昇。脳症と知能発達不全。
②	高アンモニア血症II型	オルニチン値は正常。脳症と知能発達不全。
③	シトルリン血症	血中シトルリン濃度の上昇。
④	アルギノコハク酸尿症	尿、血液、脳脊髄液のアルギノコハク酸が著しく上昇。
⑤	アルギニン血症	血液、脳脊髄液のアルギニン濃度が著しく上昇。

# ヌクレオチドの合成

[目次へ戻る](#)

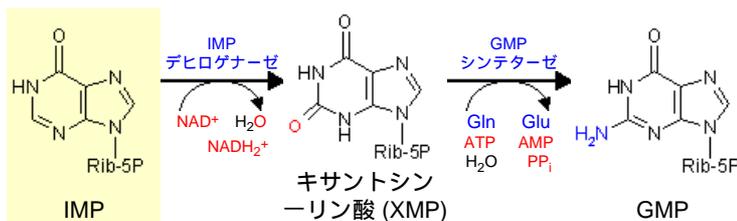
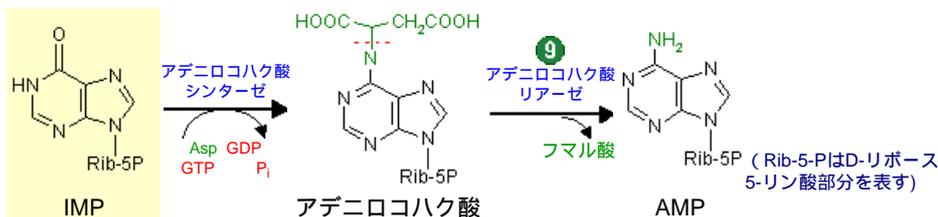
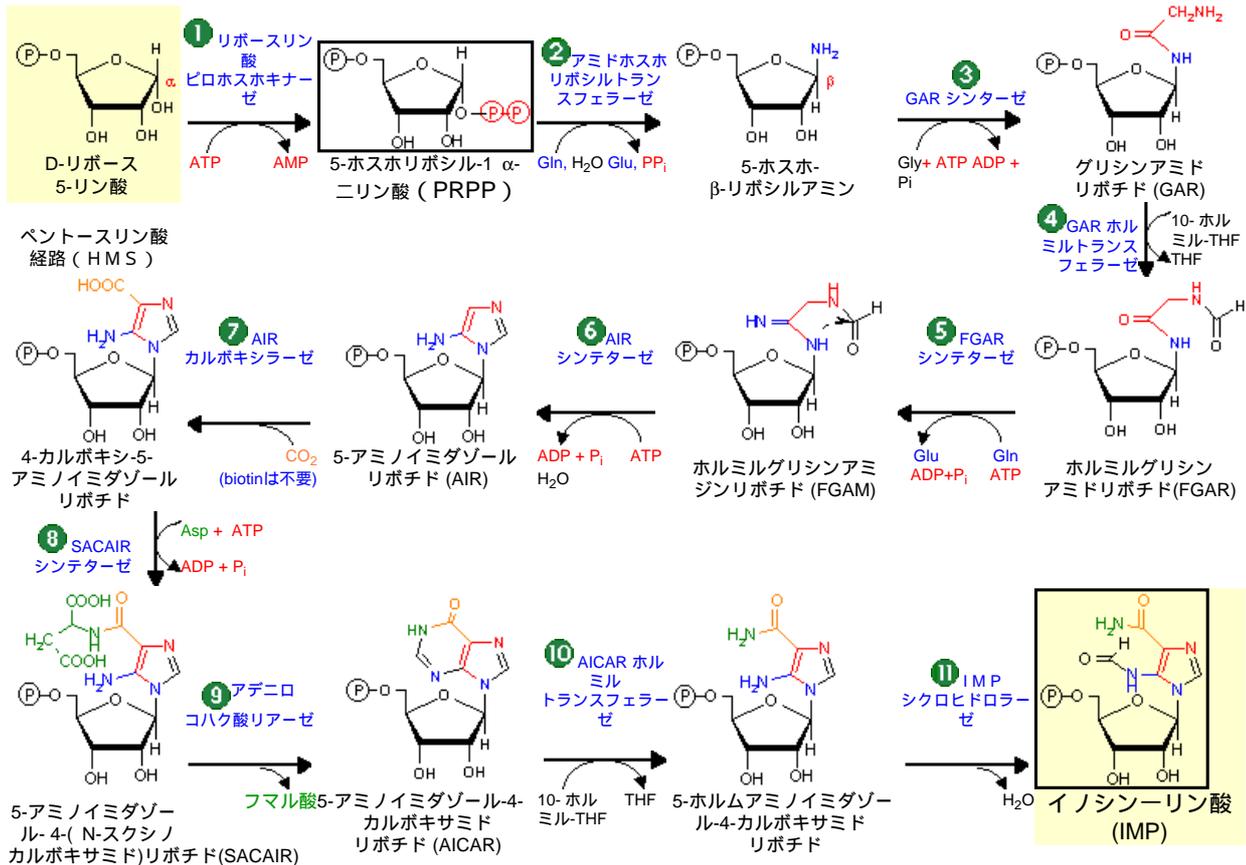
## ピリミジンヌクレオチドの合成    ヌクレオチドのsalvage合成

### プリンヌクレオチドの合成

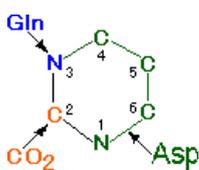


ペントースリン酸経路 (HMS) から供給されるD-リボース-5-リン酸は1'-OH基がピロリン酸化され、5-ホスホリボシル-1- $\alpha$ -ニリン酸 (PRPP) になる。プリンヌクレオチドはPRPPを土台に、プリン骨格を次々と組み立てていく方法によってつくられる。これをヌクレオチドのde novo合成とよぶ。プリン骨格は、左の図のように、Gln, Gly, Asp, ギ酸 (N<sup>10</sup>-ホルミル-THF) およびCO<sub>2</sub>からつくられる。

この経路の最終産物はイノシンーリン酸 (IMP) であるが、AMPやGMPはこのIMPからつくられる。下の合成経路は全ての生物に共通である。食品の分解によって得られる遊離塩基をもとに、salvage合成によってもプリンヌクレオチドをつくることができる。



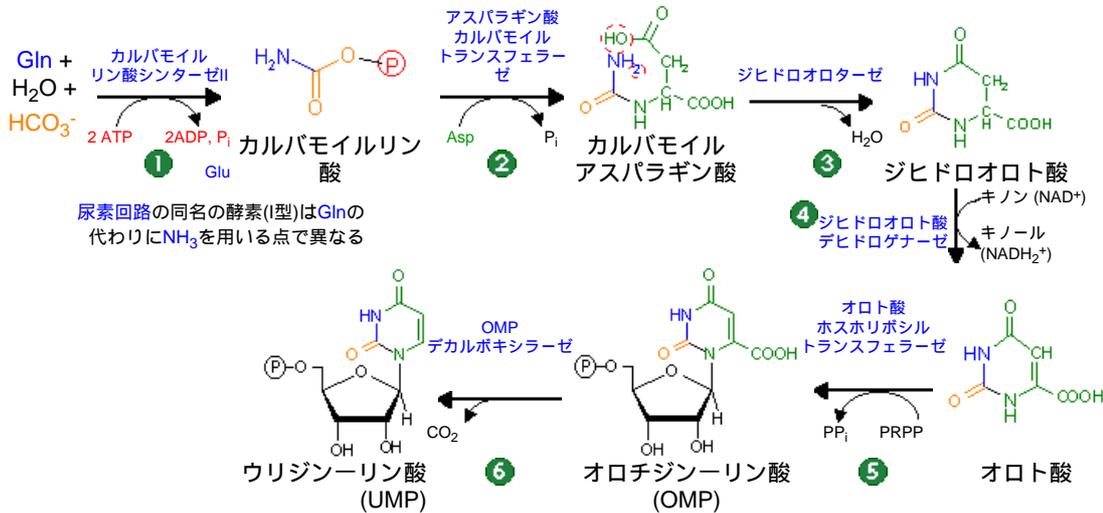
## ピリミジンヌクレオチドの合成



プリンヌクレオチドと異なり、ピリミジンヌクレオチドのde novo合成は先にピリミジン環を完成させてからリボース-5-リン酸部分 (PRPP) を結合させる方法をとる。ピリミジン骨格は、左の図のように、Gln, AspおよびCO<sub>2</sub>からつくられる。

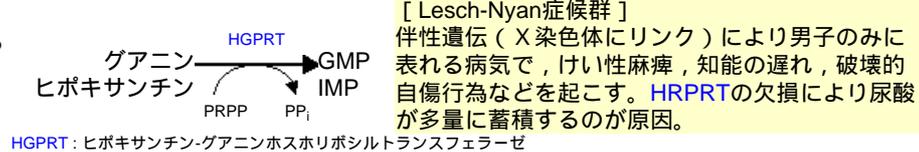
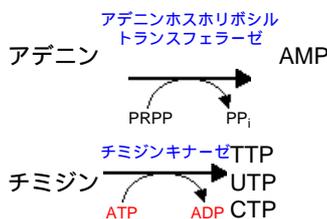
この経路の最終産物はウリジン-リン酸 (UMP)であるが、UMPはさらにUDP, UTPへと変化する。CTPIはUTPからつくられる。一方、DNAの合成に必要なdTTPはUTPを素材としてつくられる。

食品の分解によって得られる遊離塩基をもとに、salvage合成によってもピリミジンヌクレオチドをつくることができる。



## ヌクレオチドの salvage 合成

核酸は最終的にリボースと遊離塩基へと分解される (核酸の異化代謝)。遊離塩基の大半は排泄されるが、一部は再利用され、核酸のサルベージ(salvage)合成経路でヌクレオチドへと変換される。

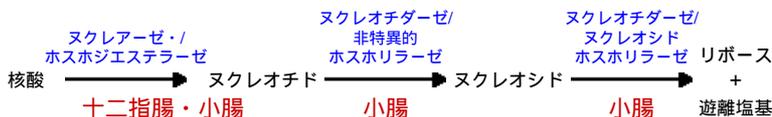


## ヌクレオチドの分解

[目次へ戻る](#)

### ピリミジンヌクレオチドの分解

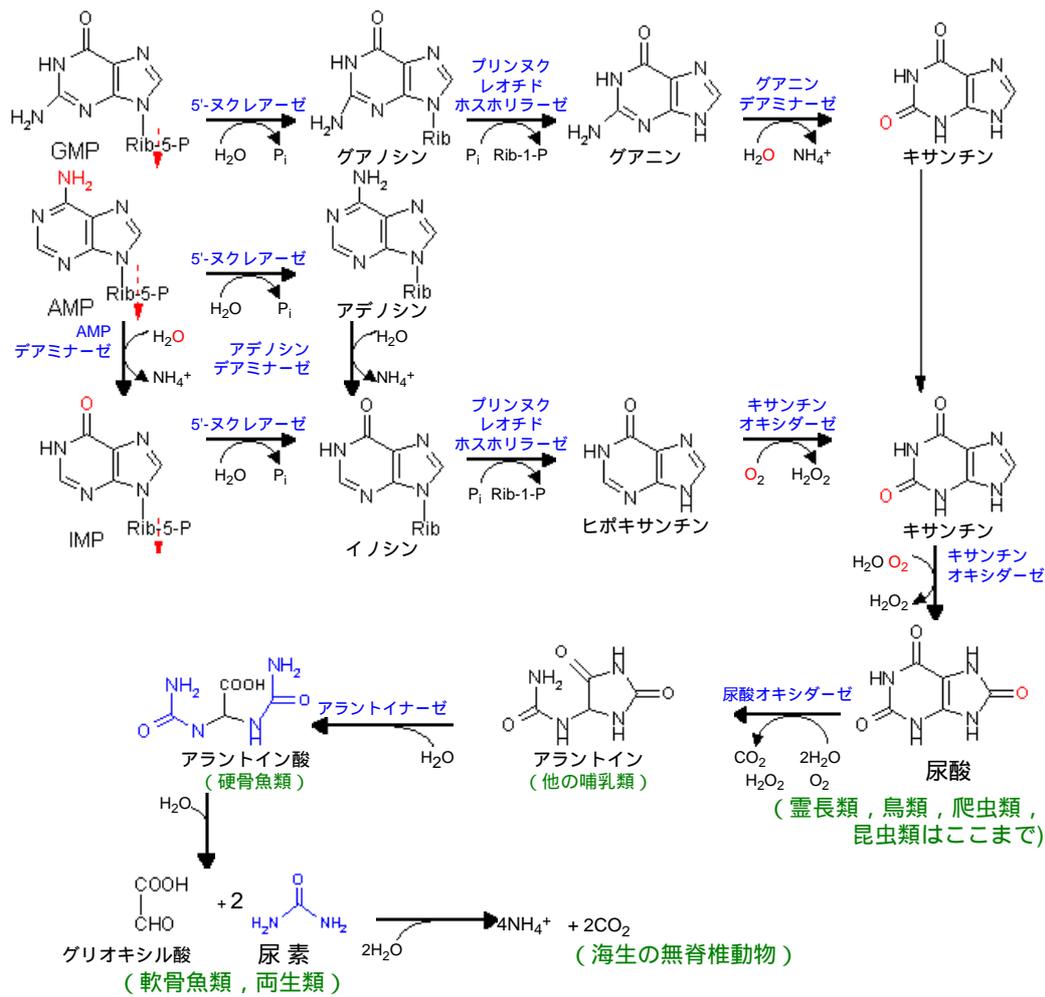
食品中の核酸は体内でヌクレオチド → ニュクレオシド → 遊離塩基へと分解される。遊離塩基の大半は排泄されるが、一部はsalvage合成で再利用され、核酸合成の素材を提供する。一方、リボース部分は糖の代謝経路に入り利用される。



### プリンヌクレオチドの分解

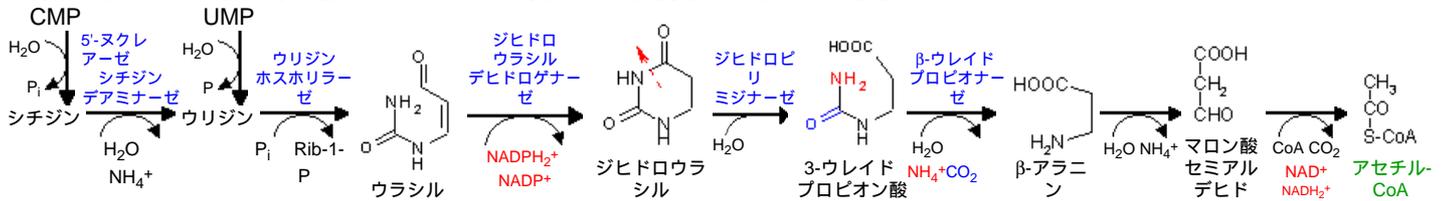
プリンヌクレオチドは、まず、リボース部分が切り離されて遊離塩基とされた後、すべてキサンチン (xanthine)に変えられる。キサンチンは更にキサンチンオキシダーゼによって、尿酸 (uric acid)に変えられる。霊長類ではこの尿酸で代謝は終わる。尿酸は還元作用をもつ物質で、水に難溶である。これが関節に結晶として蓄積される病気を痛風という。

マウスなど他の哺乳類では、尿酸のプリン骨格が壊され、アラントインになる。更に、アラントイン酸, 尿素, アンモニアにまで代謝が進む動物もある (下の図を参照)。



### ピリミジンヌクレオチドの分解

ピリミジンヌクレオチドは、プリンヌクレオチドと同様に、脱リン酸化、脱アミノ化、脱リボシル化を経て塩基に分解される。ピリミジン塩基の分解は肝において生合成の逆反応に似た経路で分解され、脂肪酸の合成などに利用される。

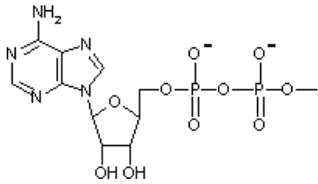


# 補酵素

目次へ戻る

- ATP
- NAD<sup>+</sup>
- NADP<sup>+</sup>
- FAD
- CoA
- リボ酸
- TPP
- PALP
- THF
- UDPG
- CoQ
- Biotin
- Coenzyme B<sub>12</sub>

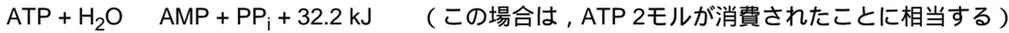
## S-Adenosyl-methionine



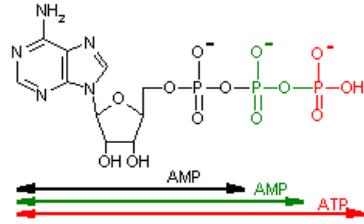
複合タンパク質型酵素の非タンパク質部分を**補酵素**(Coenzymes)という。補酵素を必要とする酵素において、補酵素は触媒する反応の重要な部分を担う。補酵素の分子中には左のようなアデニンヌクレオチド(ADP)を含むものが多い。この部分は「ヌクレオチドハンドル」と呼ばれ、一般に補酵素の機能には関与しない。ヌクレオチドハンドルは酵素分子に補酵素を認識させる役割をもつ。

### ● アデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate, ATP)

高エネルギー化合物の代表である。吸エルゴン反応と共役してエネルギーを供給する。



また基質としても働き、キナーゼの補酵素としてリン酸基転移やAMP基転移に関与する。

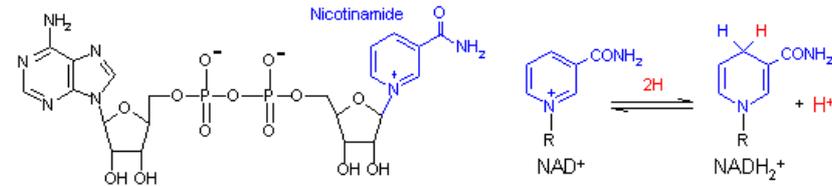


ATPは次のようにしてつくられる。

1. 基質レベルのリン酸化 (解糖)
2. 酸化的リン酸化 (呼吸鎖)
3. 光リン酸化 (光合成)

### ● ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)

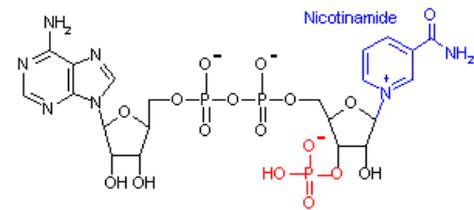
デヒドロゲナーゼの補酵素の代表である。アルコール、アルデヒドなどの酸化還元反応の際の**水素の授受**に広く関与する(下図を参照)。異種原子間の2つの水素を同時に引きぬく点がFADと異なる。NADH + H<sup>+</sup>をNADH<sub>2</sub><sup>+</sup>と表すことがある(本サイトではスペースの関係でこの表記法をとっている)。NADH<sub>2</sub><sup>+</sup>は**呼吸鎖**に入り、3 ATPを生成する。



特殊な例として、NAD<sup>+</sup>のニコチンアミド部分が切り離され、残りのADP-リボースがタンパク質のArg残基に結合する反応(ADP-リボシル化)の基質となることがある。

### ● ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP<sup>+</sup>)

NADPH<sub>2</sub>は**脂肪酸合成**、**コレステロール合成**、**光合成**などに必須の補酵素であり、生体内での需要が多い。動物では**ホスホグルコン酸回路**で大部分が合成される。

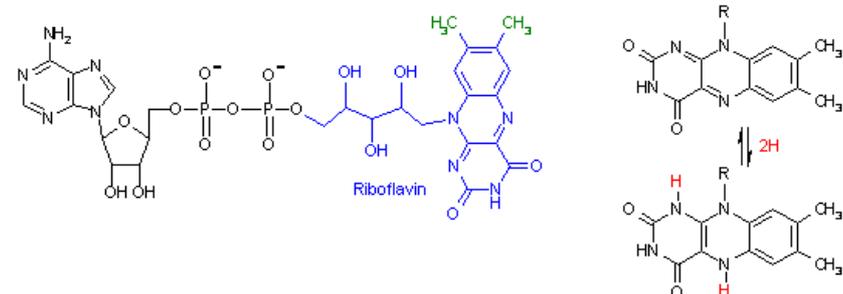


酸化還元反応において**水素の授受**に関与する。構造的にはNAD<sup>+</sup>とはリン酸基が付いただけの違いで、ともにデヒドロゲナーゼの補酵素となる。しかし、NAD<sup>+</sup>とは異なり、異化代謝ではなく、通常、脂肪酸合成や光合成のような**同化代謝**で利用される。

### ● フラビンアデニンジヌクレオチド (Flavin adenine dinucleotide, FAD)

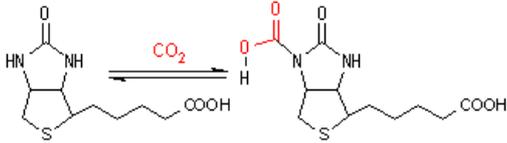
酸化還元反応の際の水素の授受に関与する(下図を参照)。NAD<sup>+</sup>と共に、デヒドロゲナーゼの補酵素として働くが、**炭素原子上の2つの水素を1つずつ引きぬく点でNAD<sup>+</sup>と異なる**。酵素結合型の場合もあり、フラビン環のCH<sub>3</sub>基がCH<sub>2</sub>になって、酵素のHisやCys残基に共有結合する。

(例) コハク酸 + FAD → フマル酸 + FADH<sub>2</sub>; アシル-CoA + FAD → 2,3-トランスエノイル-CoA + FADH<sub>2</sub>





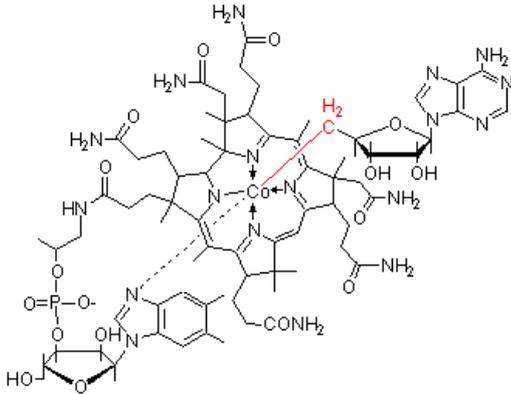
## ●ビオチン (Biotin, Coenzyme R)



酵素のリシン(Lys)残基に共有結合し、CO<sub>2</sub>の転移反応に関与する。CO<sub>2</sub>の低い反応性を高める役割をもつ。カルボキシラーゼの補酵素である。糖新生の第1段階のCO<sub>2</sub>の転移反応に利用例を見る事ができる。

ピルビン酸 オキサロ酢酸

## ●補酵素 B<sub>12</sub> (Cobamide, Coenzyme B<sub>12</sub>)



5'-デオキシアデノシルコパラミンともいう。D. Hodgkinによって1956年に構造決定された。ヘムに似たコリン(corrin)環の中心に6配位のCo(III)イオンをもつ。そのうち4つはコリン環のピロールNに、1つは5,6-ジメチルベンズイミダゾール、もう1つは5'-デオキシアデノシル基に配位している。

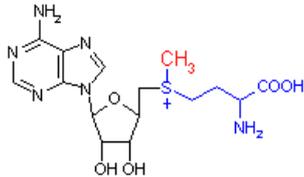
機能は

1. 隣接炭素原子間でHと他の原子団の交換
2. 2分子間のメチル基転移

の2つである。

メチルマロニル-CoAムターゼ (脂肪酸のβ-酸化(奇数炭素)) とメチオニンの生合成酵素に例がある。

## ●S-アデノシルメチオニン (S-Adenosyl-L-methionine)



テトラヒドロ葉酸と同様、メチル基の転移反応に関与する補酵素である。

アミノ酸の代謝やホスファチジルコリンのde novo合成などに利用例を見る事ができる。