

第 10 章 脂質の代謝

10.1 はじめに

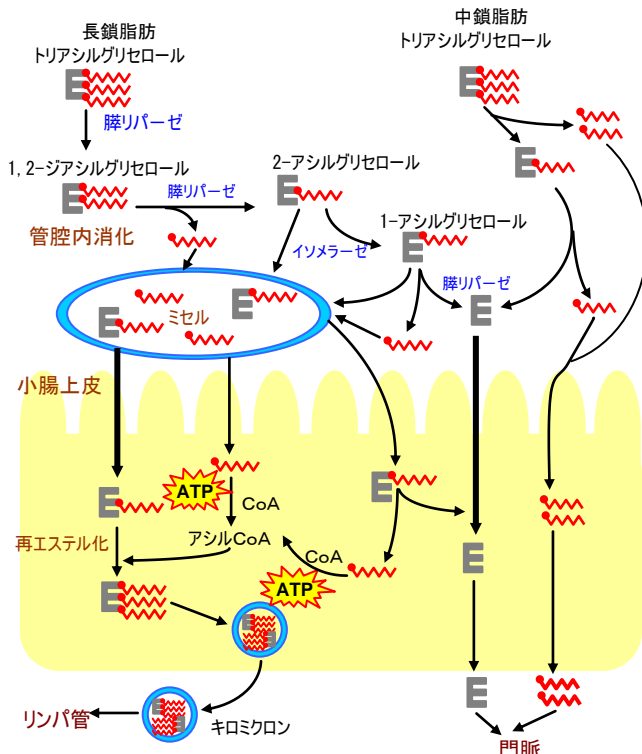
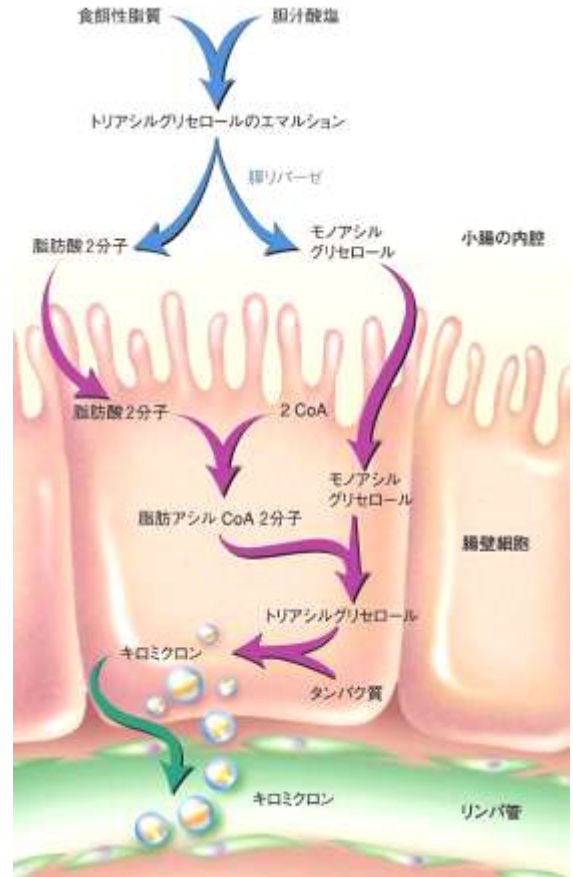


図 1 脂質の消化と取り込み



10.2 脂肪酸の異化代謝

10.2.1 脂肪酸の分解 (β酸化)

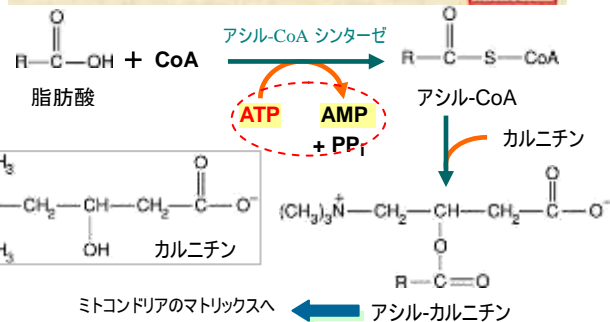
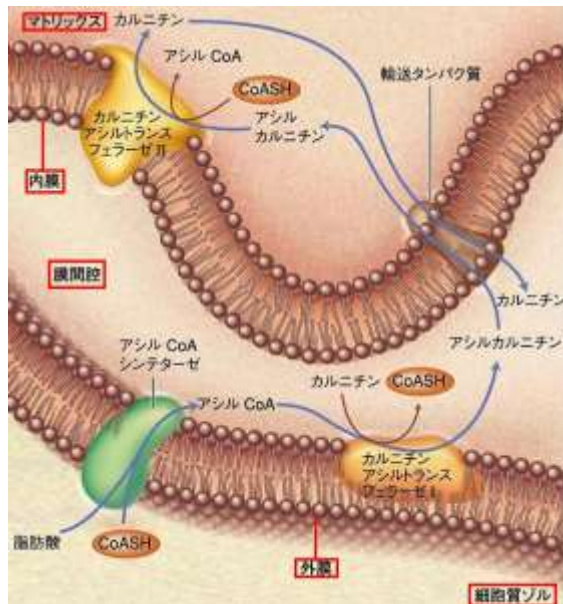


図 2 カルニチンを介する脂肪酸の取り込み

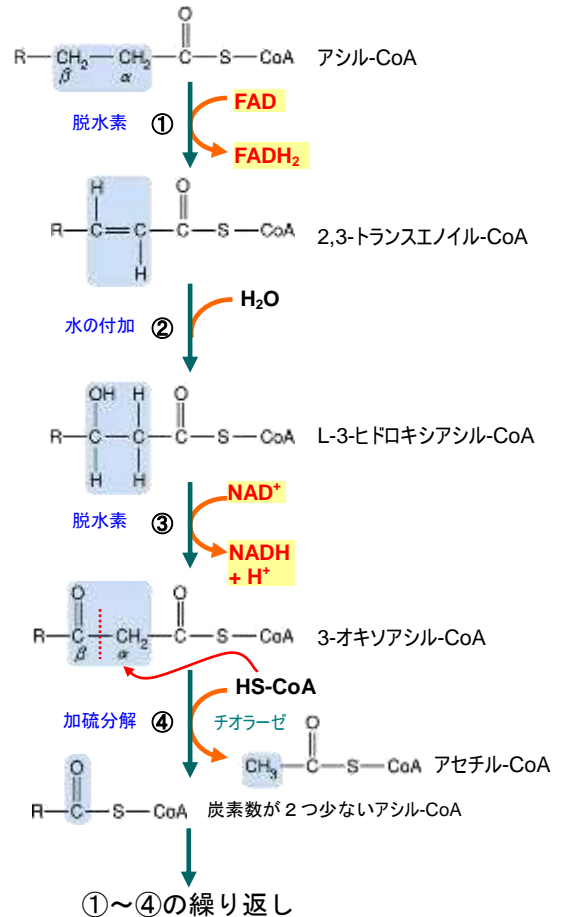


図 3 脂肪酸の分解 (β酸化)

●脂肪酸合成の開始

脂肪酸の合成は_____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 $NADPH_2^+$ の約 40% を供給する (残りの 60% は_____経路から供給される)。



●脂肪酸の生合成

動物の場合、脂肪酸合成はパルミチル (C_{16})-ACP までで終わる。パルミチル-ACP は加水分解されてパルミチン酸が生成する。

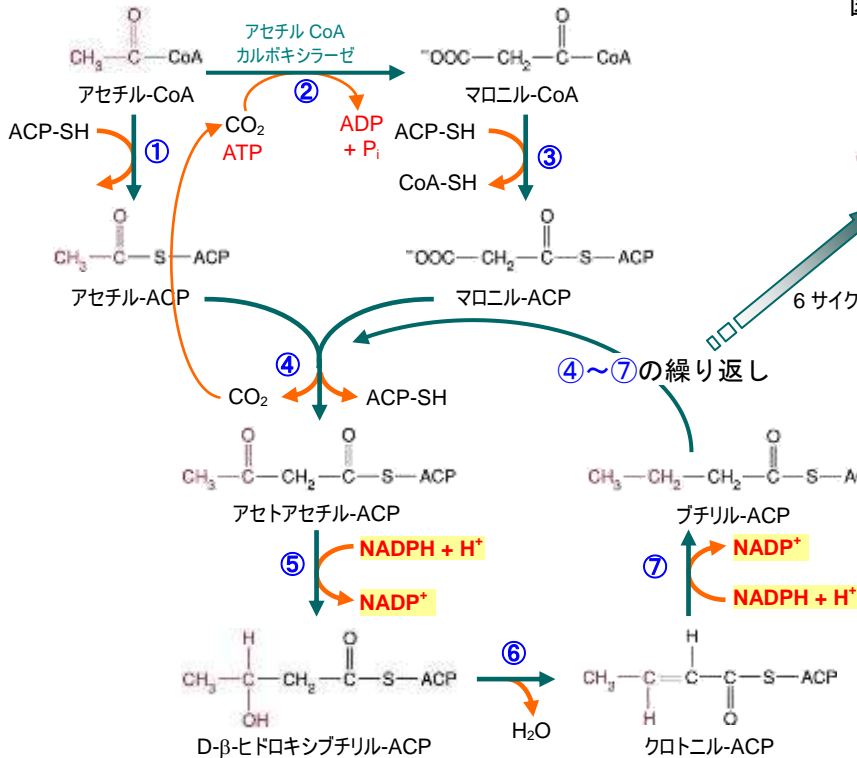


図 7 脂肪酸の生合成

●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。このような酵素を_____ (multi enzyme system) という。

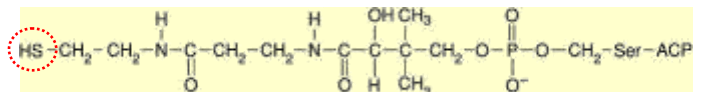


図 8 ACP の 4'-ホスホパンテテイン基
4'-ホスホパンテテイン基はタンパク質に結合している

●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。

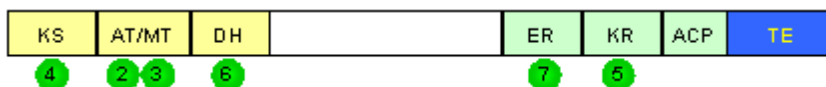


図 10 哺乳類の脂肪酸合成酵素のドメイン構造

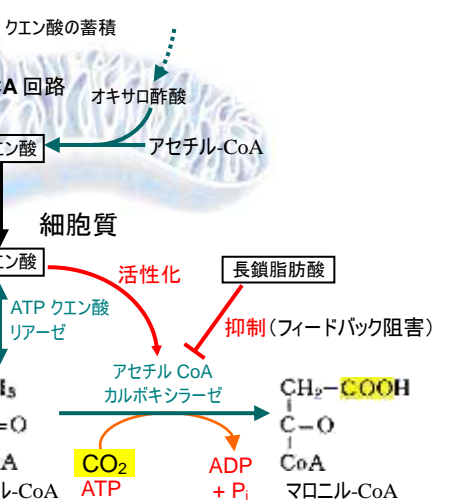


図 6 脂肪酸の生合成の開始

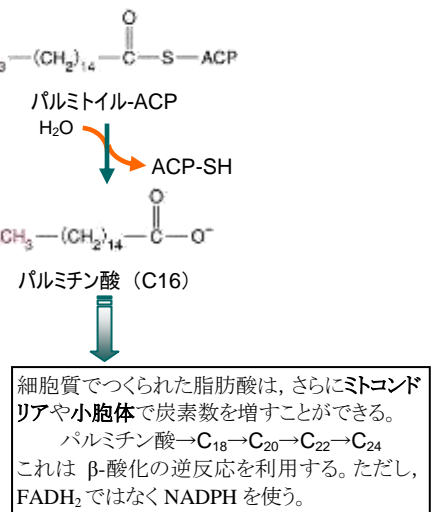


図 9 細菌の脂肪酸合成酵素

●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 O₂ 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。

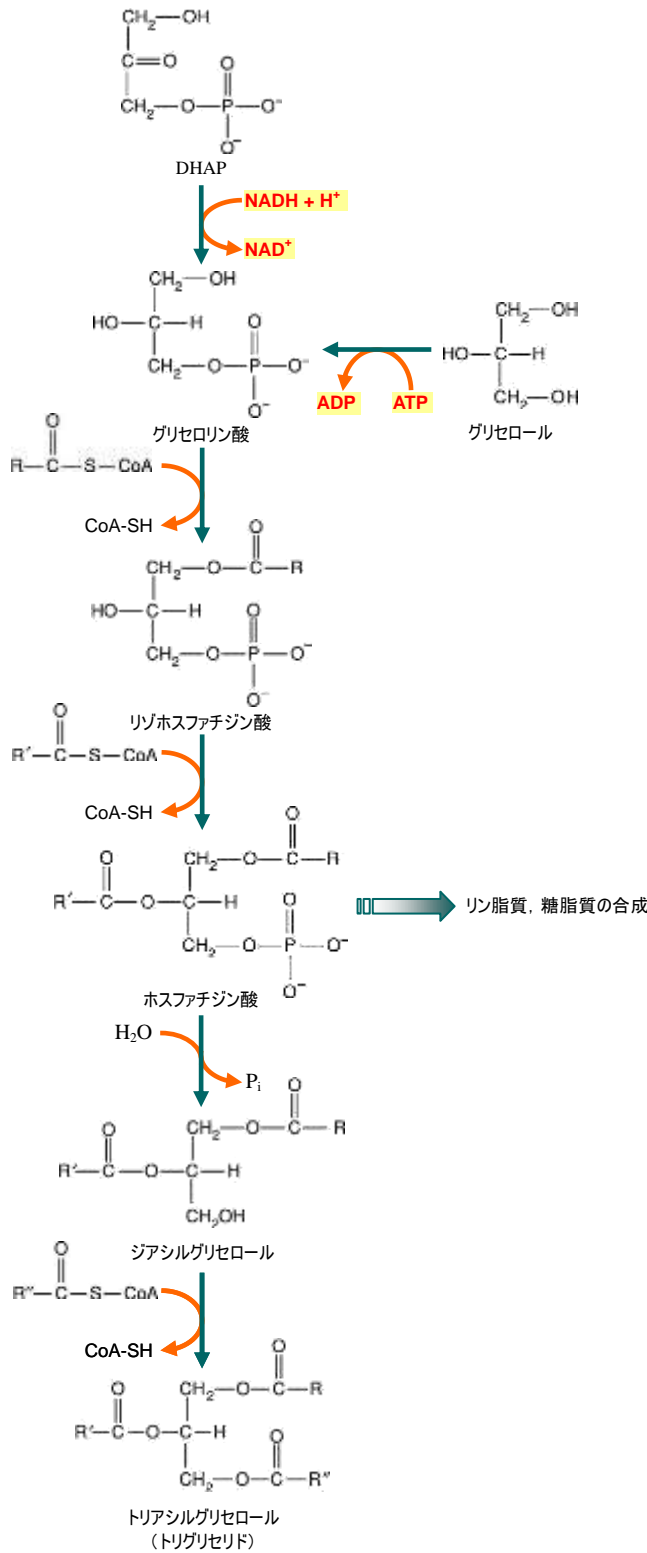
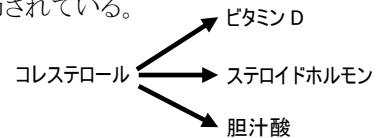


図 11 トリグリセリドの合成

●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-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 _____ 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。

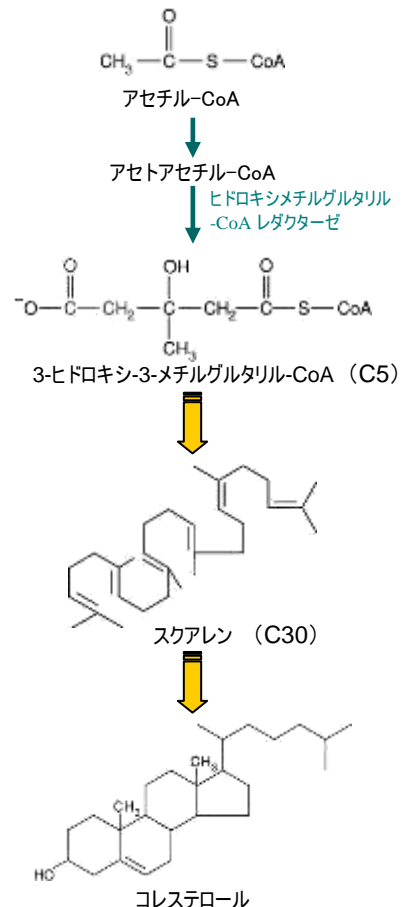


図 12 コレステロールの合成

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。

●糖原性(glycogenic)アミノ酸：主として糖新生による _____ 合成に利用される。

- a) ピ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) α -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

●ケト原性(ketogenic)アミノ酸：主にアセトアセチル-CoA を経て、アセチル-CoA になる。 _____ 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: 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

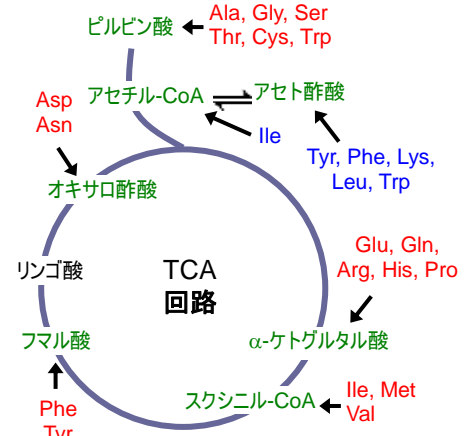


図7 アミノ酸骨格の代謝とTCA回路
赤は糖原性アミノ酸、青はケト原性アミノ酸

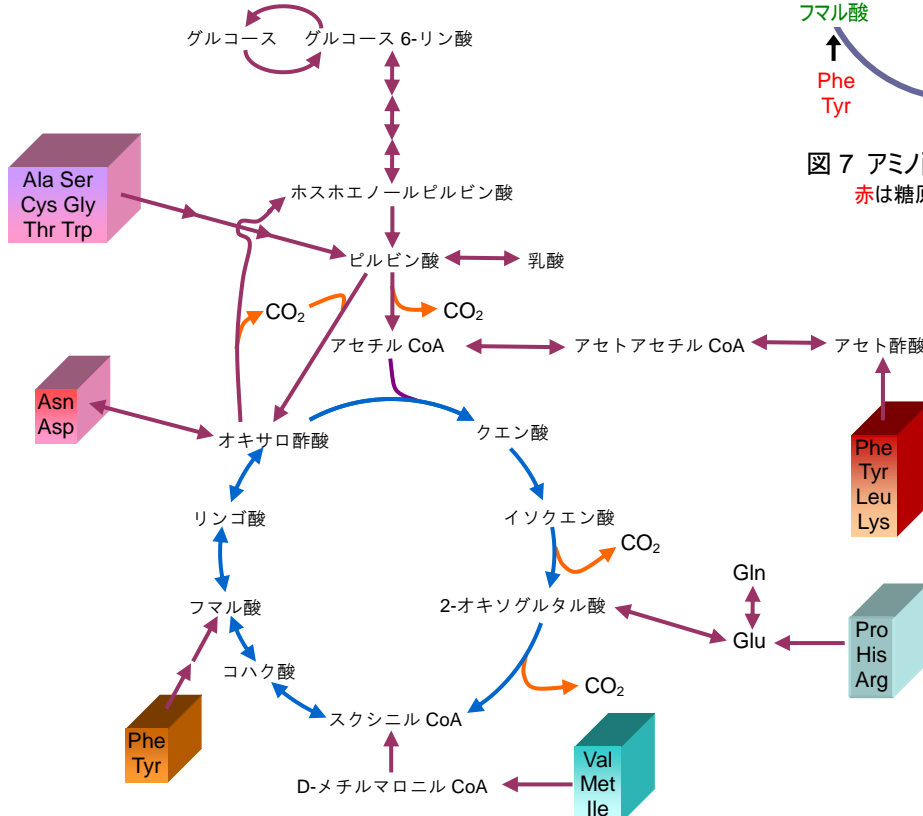


図8 アミノ酸の代謝と糖新生やケトン体合成の関連

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**尿素回路**(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。

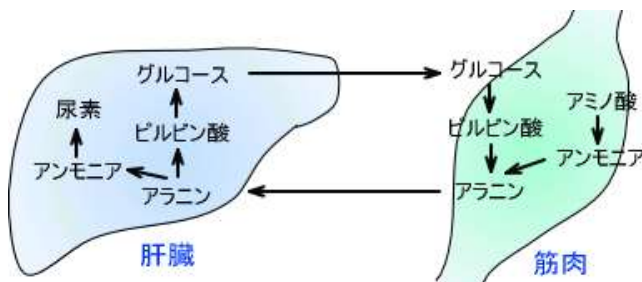


図9 グルコース・アラニン回路

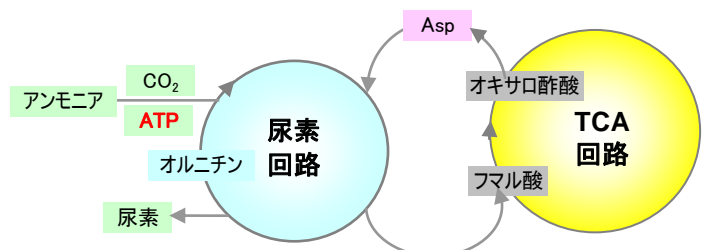


図10 尿素回路とTCA回路のかかわり

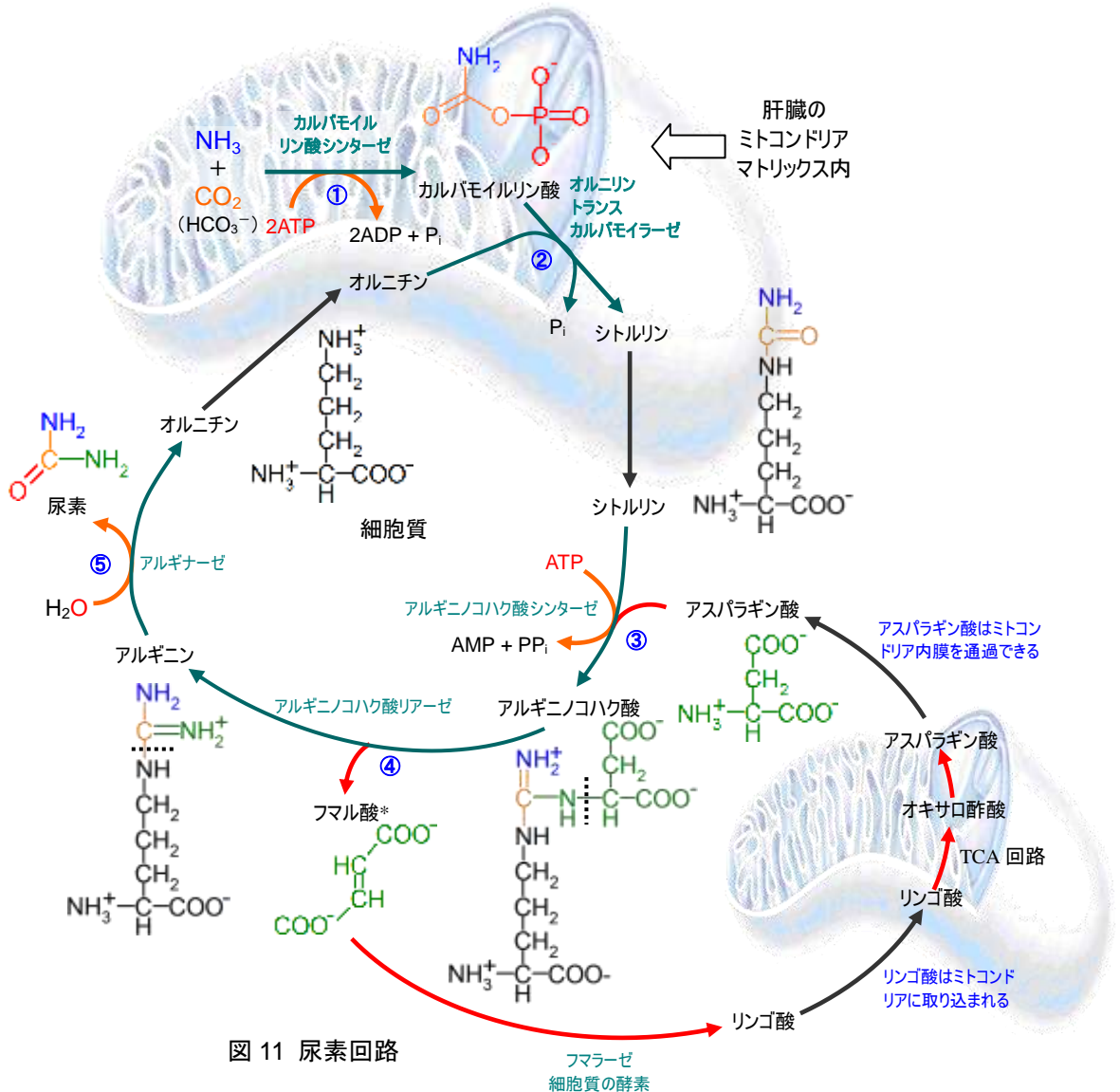
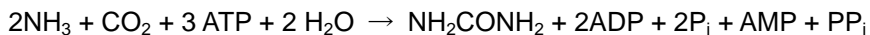


図 11 尿素回路

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。



尿素の2つの NH₂ 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 HCO₃⁻) と水 (H₂O) 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。
 $\text{NH}_3 + \text{Glu} \rightarrow \text{Gln} + \text{H}_2\text{O}$ (グルタミンナーゼ) $\text{NH}_3 + \text{Asp} \rightarrow \text{Asn} + \text{H}_2\text{O}$ (アスパラギナーゼ)
- 2) ケト酸との反応……肝臓が主。グルタミン酸(Glu)を生成する。
 $\text{NH}_3 + \alpha\text{-ケトグルタル酸} \rightarrow \text{Glu} + \text{H}_2\text{O}$ (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。

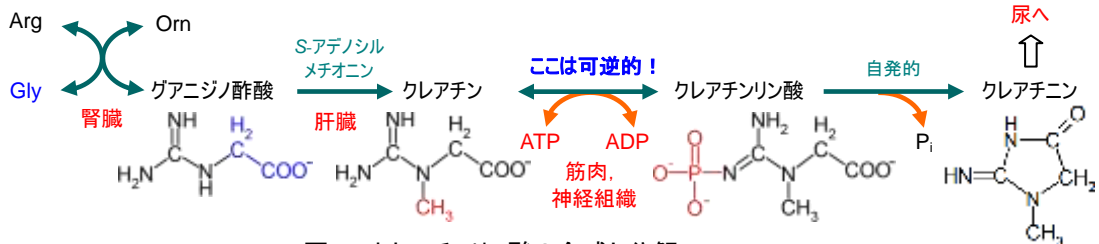


図 12 クレアチンリン酸の合成と分解

- 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。

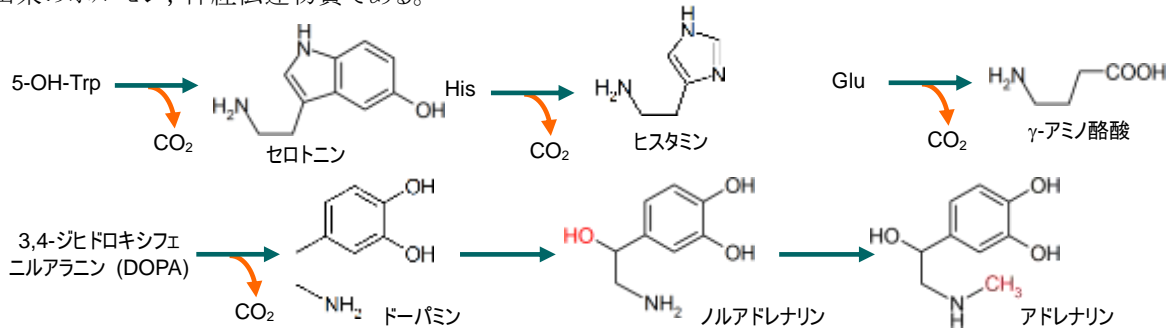


図 13 脱炭酸による生理活性アミンの生成

11.3 アミノ酸の生合成

次の 8 種のアミノ酸はヒト体内で合成できないか、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_____アミノ酸という。[”**トリローパス不明**”と憶える]。幼児ではこれに **His** と **Arg** が加わる。

表 1 必須アミノ酸

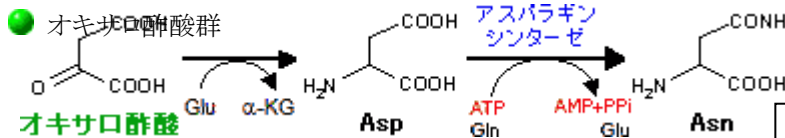
Phe, Trp.....	芳香族アミノ酸
Val, Leu, Ile, Thr.....	分岐鎖アミノ酸
Met.....	含硫アミノ酸
Lys.....	長鎖塩基性アミノ酸

●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も多く、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になる。この酵素の欠損はフェニルケトン尿症を引き起こす。

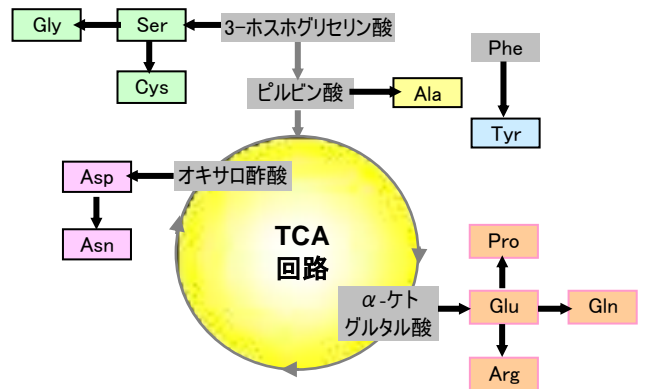
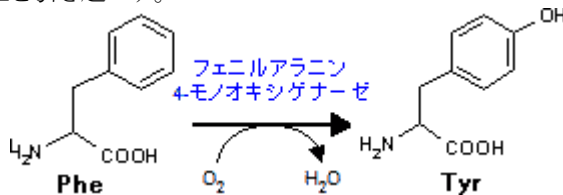
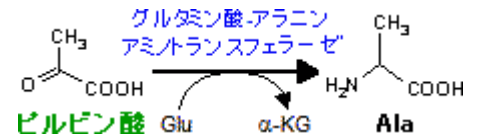


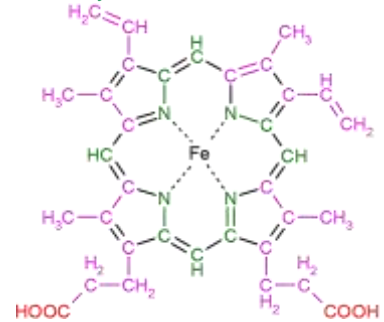
図 14 アミノ酸の生合成

●ピルビン酸群



アミノ酸からつくられる窒素化合物

(1) Heme は Gly とスクシニル-CoA からつくられる。



(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)