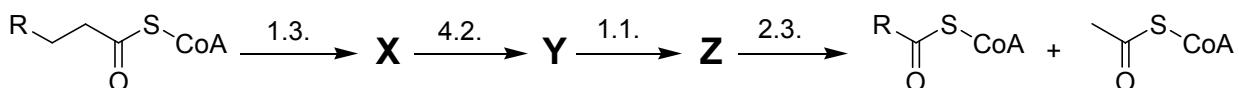


問題 2 1 : 脂肪酸の異常な酸化 :  $\alpha$  - 酸化

脂肪酸の酸化的な分解は全ての生物に生来備わった普遍的な生化学的プロセスである。いわゆる  $\beta$  - 酸化は、ミトコンドリアにおける脂肪酸分解の主な経路である。それは以下の式のように表すことができる。



$\beta$  - 酸化の全ての段階で、アシル基は補酵素 A とチオエステル結合を介して連結している。上の式では、矢印の上にそれぞれの反応を触媒する酵素の分類とサブ分類（矢印の上の数字）が国際生化学連合の分類規則(\*)に従って示されている。置換基 R は一回のサイクルの前後で変化がないことに注意せよ。

[\* 訳者註：国際生化学連合（現在の国際生化学分子生物学連合）によって定められた酵素の分類について酵素は EC X.Y.Z.W の形で示される。ここで X,Y,Z,W は規則に従って決められている数字であり、この問題にある 1.3 は EC 1.3.Z.W という酵素を指している。分類の規則に関しては、

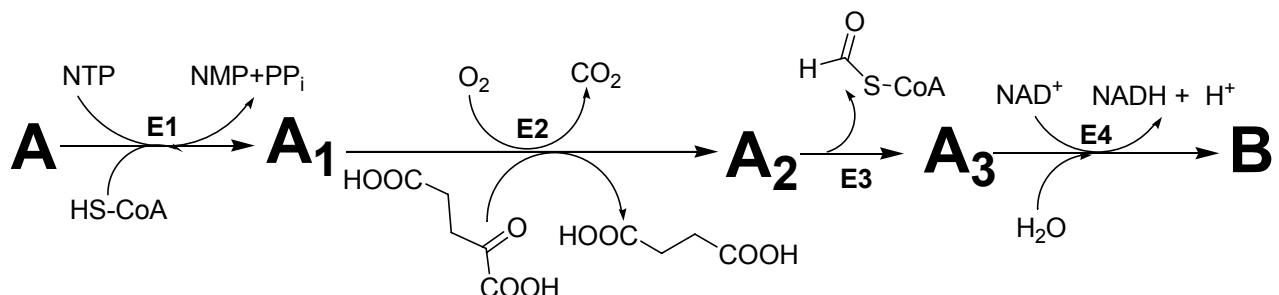
<http://encyclopedia-ja.snyke.com/articles/%E9%85%B5%E7%B4%A0.html#.E9.85.B5.E7.B4.A0.E3.81.AE.E5.88.86.E9.A1.9E.E6.B3.95>

ならびに

<http://encyclopedia-ja.snyke.com/articles/%45%43%E7%95%AA%E5%8F%B7.html> を参照されたい。]

1. 代謝生成物 **X**, **Y** それに **Z** の構造を、アシル基の不变な部分を表す記号 **R** を用いてあらわせ。化合物の立体化学については考慮する必要はない。

フィタン酸 **A** は飽和脂肪酸の一種であり、天然には 2 つのジアステレオマーの混合物として存在している。この化合物は特異な構造をしているために  $\beta$  - 酸化による分解は受けない。しかしながら哺乳類の体内では、この化合物は不斉炭素の立体化学を保持したままでプリスタン酸 **B** へと代謝される。この過程（通常  $\alpha$  - 酸化と呼ばれる）はペルオキシソームとよばれる特別な細胞器官の中で起こる。下に示す式は **A** の代謝経路を表している。



NMP と NTP はそれぞれリボヌクレオシド N (A (アデニン), C (シトシン), G (グアニン) または U (ウラシル))の一および三リン酸エステルのことであり, PP<sub>i</sub> は無機二リン酸, CoA-SH は補酵素 A, NAD<sup>+</sup>ならび NADH は, ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの酸化型ならびに還元型を表す。そして, **E1-E4** はそれぞれの反応を触媒する酵素を表している。

酵素 **E1** の作用により **A<sub>1</sub>** が生成する反応は二段階からなる。その中間体 (訳者註: 一段階目の反応の生成物のこと) のリンと酸素の原子数の比率は 1 : 8 である。

2. 以下に示す反応のタイプの中から, **E1** ならびに **E3** によって触媒される反応をそれぞれ選び出せ。

- a) リン酸化リボヌクレオシドとカルボン酸の間でのエステル形成
- b) 他の基質の高エネルギー結合の切断によるリン酸残基の基質への転移(キナーゼ反応)
- c) エステル結合の加水分解
- d) カルボン酸のチオエステルの生成
- e) 酸化的脱炭酸
- f) 炭素-炭素結合の切断

3. フィタン酸の構造式を R-COOH (R は炭化水素基を表す) として **E1** によって触媒される反応の反応中間体の構造を描け。

**B** は一連の  $\beta$ -酸化のサイクルによってさらに代謝を受ける。プリスタン酸の酸化的分解に関するデータを下の表に示す。

段階	切断反応の生成物
pristanoyl CoA の生成	なし
一回目の $\beta$ - 酸化	プロピオニル CoA
二回目の $\beta$ - 酸化	アセチル CoA
三回目の $\beta$ - 酸化	プロピオニル CoA
四回目の $\beta$ - 酸化	アセチル CoA
五回目の $\beta$ - 酸化	プロピオニル CoA
六回目の $\beta$ - 酸化	アセチル CoA
七回目の $\beta$ - 酸化	プロピオニル CoA + ホルミル CoA (分解の最終生成物)

4.  $\alpha$  - 酸化のサイクルやプリスタン酸の構造式について考慮することなしに、フィタン酸 **A** の組成式ならびに分子式を決定せよ。

5. **A** および **B** の構造を、立体化学の詳細を含めて描け。その際、これら脂肪酸の分子中にある不斉炭素の立体配置は、もっともカルボキシル基に近いものを除いては全て **R** の立体配置をもつことを考慮に入れること。

6. フィタン酸がなぜ  $\beta$  - 酸化を受けないのか説明せよ。

$\beta$  - 酸化サイクルの最初の反応を触媒する酵素は立体特異性をもつ。この酵素によるアシル CoA の分解は、 $\omega$  - 炭素 [訳者註：カルボキシル基から一番遠い炭素のこと] からもっとも離れた不斉炭素が **S** の立体配置を持つときにだけ進行する。特殊な酵素であるラセマーゼ **AMCAR** (ある種のがん病理のマーカー<sup>(\*)</sup>) は、プリスタン酸やそれに由来するいくつかの  $\beta$  - 酸化代謝生成物について、 $\omega$  - 炭素からもっとも離れた不斉炭素の立体配置を **R** から **S** へと変換する触媒能をもつ。

[\*訳者註：この酵素は前立腺がんの患者では盛んに合成されることが分かっており、このため、この病気のマーカー (診断時に検出の対象となる物質) として用いられる]

7. pristanoyl CoA のラセミ化の反応機構を示せ。

8. **AMCAR** の基質であるプリスタン酸が酸化的代謝を受けた時の生成物の構造式を(立体構造も含めて)描け。

哺乳類における **A** の  $\alpha$ -酸化において、**E2** によって触媒される反応では一組のジアステレオマーのペアだけが生じる。

9. ジアステレオマーの組 **A2** の不斉炭素の立体配置 (R か S か)を立体化学的な考察に基づいて述べよ。