

問題 2 2 脂肪酸の異常な酸化： ω および (ω -1) 酸化

問題 2 1 の後に解答すること。

ω 酸化は脂肪酸の代謝経路の一つであるが、 β 酸化に比べて一般的ではない。この通常とは異なる経路は、脂肪酸のメチル基の酸化による新しいカルボキシル基の生成から始まる。生成するジカルボン酸については、さらに最初から脂肪酸についていたカルボキシル基の方向へのいくつかの β 酸化サイクルが引き続き起こる。全ての ω 酸化反応は非立体特異的である。

合成飽和脂肪酸である **D** は、その構造の特異性のために、哺乳動物内においては ω 酸化のみを受ける (α および β 酸化は起こらない)。生成したジカルボン酸 **E** は代謝によって対応するアシル CoA (アシル補酵素 A) となり、さらに連続する 7 回の β 酸化サイクルを経て 7 つのアセチル CoA (アセチル補酵素 A) 分子を生成する。この経路で最終的に残る代謝物 **F1** の化学式は $C_{27}H_{39}N_7P_3SO_{19}^{5-}$ である。**F1** は生理的な pH 値においては、アニオン (陰イオン) として存在する。その加水分解によって二つの化合物が生成し、その一つは不斉炭素原子をもたない **F2** である。



1、化合物 **D**、**E**、**F2** および pH7 におけるアニオン **F1** の構造をかけ。その答えが正しいと考えられる証拠を示せ。

2、脂肪酸 **D** が α および β 酸化を受けない理由を述べよ。

3、化合物 **D** の異性体である合成脂肪酸 **G** の構造を示せ (詳細な立体化学は描かなくてよい)。ただし、**G** は **D** と同じ数の炭素原子を主鎖にもち、構造上の理由から α および β 酸化を受けない。

ω -1 酸化は哺乳類における脂肪酸分解のもう一つの経路である。この経路はプロスタグランジンの代謝やいくつかの遺伝病の進行において重要な役割を担っている。1 回の ω -1 酸化のサイクルには脂肪酸の二電子酸化反応が 5 つ含まれている。

脂肪酸モノカルボン酸 **H** は重量分率が C 75.97%、H 12.78%、O 11.25% であり、自然界に広く存在する。**H** は ω -1 酸化サイクルによって最終的に化合物 **J** を与える。化合物 **I** (重量分率 C 72.42%、H 11.50%、O 16.08%) は **H** から **J** に至る経路の中間体である。**I** の $^1\text{H NMR}$ においては、積分強度の異なる 2 本のシングレット (一本線) と多数のマルチプレット (多重線) [訳者註: この問題では一本線ではないピークのことを指していると思われる] が観測された。マルチプレットの積分強度はいずれもシングレットの積分強度と異なっていた。シングレットの一つはこのスペクトルのシグナルの中で最も積分強度が大きかった。

4、**H** および **I** の構造を描け。その答えが正しいと考えられる証拠を示せ。

5、 ω -1 経路の中に ω 経路の全ての反応が含まれているという前提のもとで、**H** から **I** を生成するために何段階の二電子酸化を行う必要があるか述べよ。

6、**J** の構造を描け。

遺伝性の病気である成人レフサム病 (Adult Refsum Disease (ARD)) の患者は、遺伝的に α 酸化経路の酵素を持っていないために α 酸化を行うことができない。ARD の患者の体内では、フィタン酸 **A** (二つのジアステレオマーの混合物であり、**R** 体のエピマーが多い (すなわち $\text{R} > \text{S}$ である。問題 2 1 を参照のこと)) の代謝によってジカルボン酸 **C** (二つのエナンチオマーの混合物であり、 $\text{R} > \text{S}$ である。) が生成する。

7、マロニル CoA が最初の β 酸化サイクルにおいて放出されないとして、ARD の患者の体内で **A** から **C** を得るためには、以下に示した酸化反応の過程はそれぞれ何段階必要か述べよ

β 酸化 _____

ω 酸化 _____

(ω -1) 酸化 _____

AMCAR は **A** から **C** へと酸化する際に含まれる唯一のエピメラーゼである (AMCAR の詳細については問題 2 1 を参照のこと)。

8、ARD の患者の体内において、AMCAR の基質である **A** の酸化分解における中間体の構造を (立体化学の詳細も含めて) 描け。