

G 脂肪酸と脂肪の生合成

SBO 脂肪酸および脂肪の生合成と、その調節機構を説明できる。

1. 脂肪酸の生合成

脂肪酸は、主に、肝臓の細胞質で、グルコース由来のアセチル CoA から合成される。その過程は、大きく4つに分けることができる。

(1) アセチル CoA の細胞質への移動(図4-19)

アセチル CoA は、解糖系由来のピルビン酸からミトコンドリア内で合成される。脂肪酸合成に利用されるには、まず細胞質に移動しなくてはならないが、アセチル CoA はミトコンドリア内膜を通過できない。そこでまず、アセチル CoA はオキサロ酢酸と縮合してクエン酸となり(①)、シャトル機構(図4-19)を利用してミトコンドリア外へと輸送される。

そこで再びオキサロ酢酸とアセチル CoA に戻り(②)、脂肪酸合成に使われる。一方、オキサロ酢酸は、リンゴ酸やピルビン酸となりミトコンドリア内へ戻る(③④)。この過程で、1分子の NADPH+H⁺ を生成し(⑤)、脂肪酸合成時の還元剤として用いられる。

(2) マロニル CoA の形成

脂肪酸合成は、アセチル CoA が ATP の存在下、炭酸(CO₂由来)でカルボキシ化されてマロニル CoA になる反応で始まる。本反応は、アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACA)によって触媒され、補酵素としてビオチンを必要とする2段階の反応で進む。

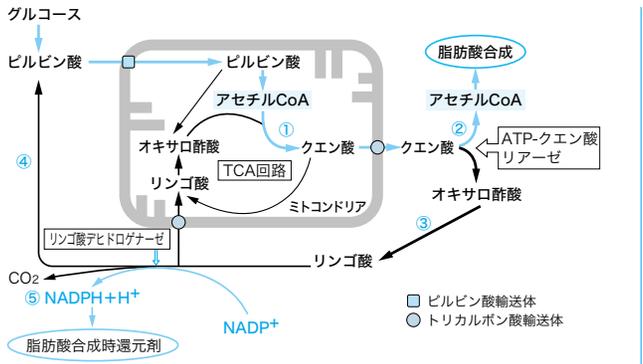
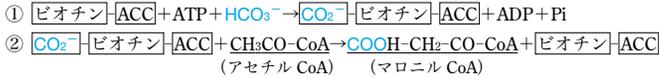


図4-19 ミトコンドリアからのアセチル CoA の搬出と NADPH 産生

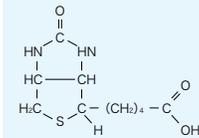
Support

トリカルボン酸輸送体
tricarboxylic acid transporter
ミトコンドリア内膜に局在し、クエン酸などのトリカルボン酸の輸送を行っているタンパク質

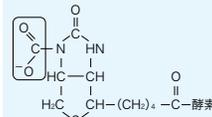
アセチル CoA カルボキシラーゼ
acetyl-CoA carboxylase

マロニル CoA malonyl-CoA

ビオチン biotin



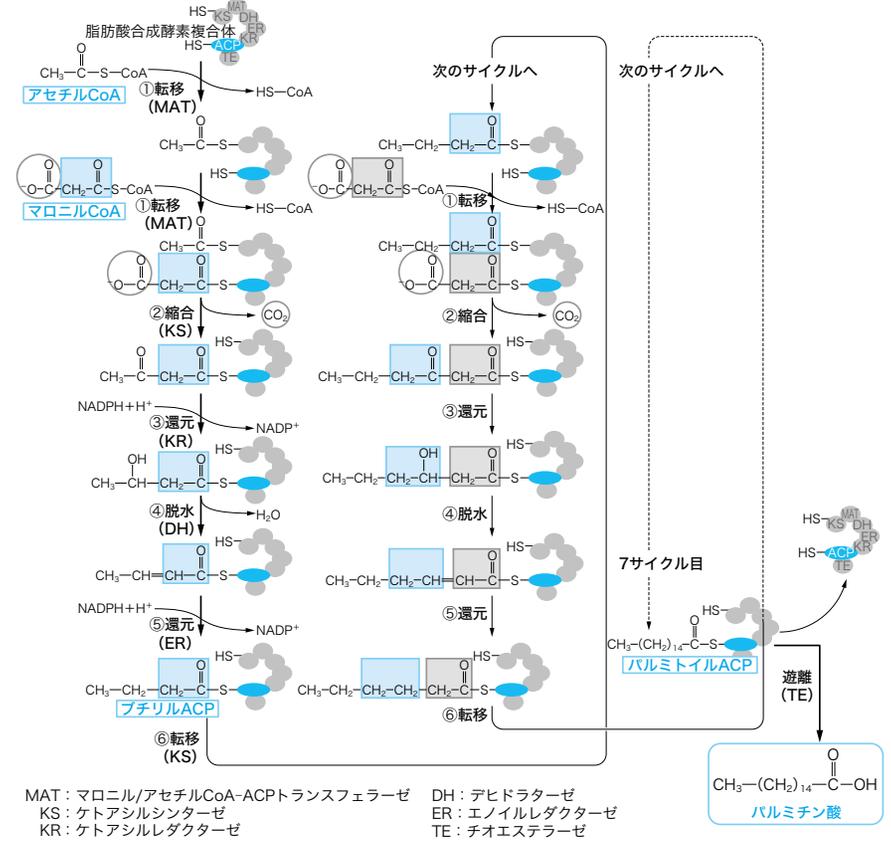
カルボキシビオチン
carboxybiotin



カルボキシビオチン-酵素中間体

ATP-クエン酸リアーゼ

ATP-citrate lyase
クエン酸を ATP と CoA により開裂してアセチル CoA、オキサロ酢酸、ADP、リン酸を生成する反応を触媒する酵素。栄養状態がよいと活性が亢進する。



MAT: マロニル/アセチルCoA-ACPトランスフェラーゼ DH: デヒドラターゼ
KS: ケトアシルシンターゼ ER: エノイルレダクターゼ
KR: ケトアシルレダクターゼ TE: チオエステラーゼ

図4-20 脂肪酸の生合成における鎖長伸長反応

アセチル CoA カルボキシラーゼは、脂肪酸合成における最も重要な律速酵素で、厳密な調節を受けている。本酵素の作用でいったんマロニル CoA ができると、脂肪酸合成酵素へ転移し、脂肪酸の鎖長伸長反応が進行する。

(3) 脂肪酸合成酵素複合体(図4-20)

脂肪酸合成には、図4-20に示す6つの酵素が関与する。脊椎動物の脂肪酸合成酵素複合体は、これら6つの酵素活性をもつ領域と、合成中の脂肪酸鎖の担体となるアシルキャリアータンパク質(ACP)様部位をもつ1つのポリペプチド内にもつ巨大酵素で、同一のペプチド2本で二量体を形成している。

最初に、アセチル CoA がケトアシルシンターゼ部位(KS)のチオール基(SH基)に、マロニル CoA がACPのホスホパンテインのSH基にそれぞれ転移する(①)。次に、

アシルキャリアータンパク質
acyl carrier protein: ACP
アシル基を運ぶポリペプチド。補欠分子に4ホスホパンテインをもち、ACPのセリン残基のOH基に結合させている。