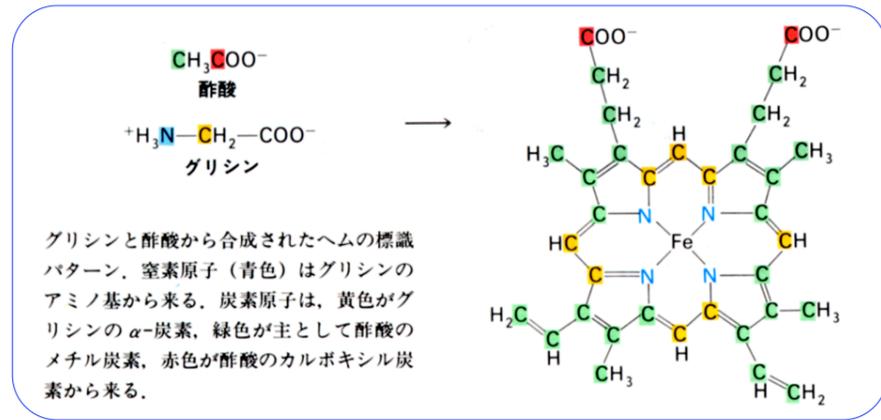
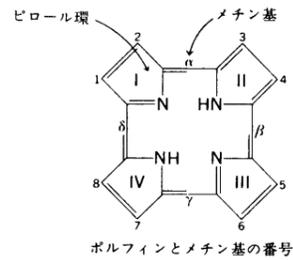


ポルフィリンの話

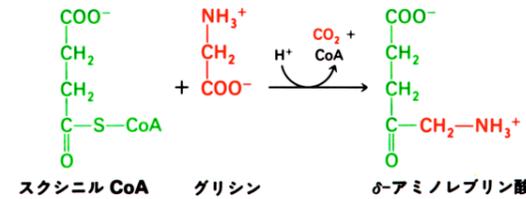
ポルフィリンという環状テトラピロール構造をもつ、生化学的に重要な化合物群がある。基本となるポルフィンには4個のピロールをメチン基(-CH=)で架橋した構造をもつ。これから誘導されて中心に金属を配位した化合物で重要なものは、Mg(クロロフィル)、Fe(ヘム)、Co(コバラミン)の3種だけである。

問1. ポルフィンとは18π系芳香族であることを説明せよ。



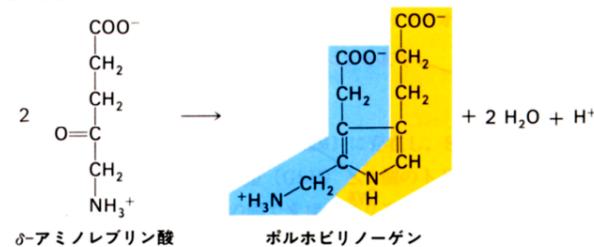
同位体標識実験により、各原子の由来は右上図の通りで、ポルフィリン核の生合成経路は明らかにされている。四つの段階に分けて考える。

第一段階：グリシンとスクシニル CoA (注) からδ-アミノレブリン酸となる。



問2. この反応がグリシン由来のカルバニオンを経由するとして、反応機構を提案せよ。酵素の存在下で進行する反応であるゆえ、少々不自然でも構わない。酵素の関与は略してよい。

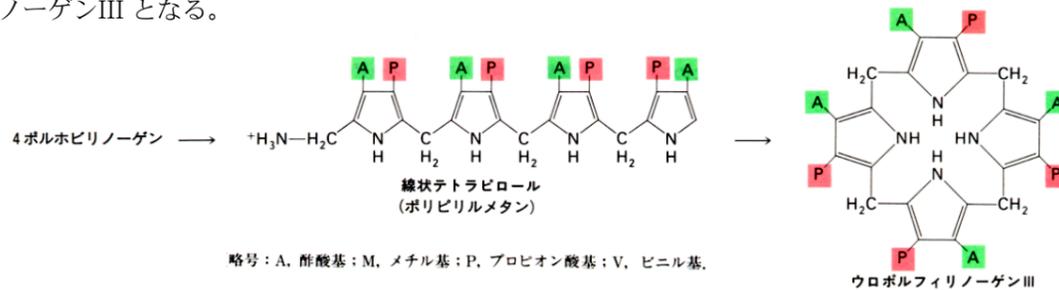
予想されるように、このような不自然な反応では特殊な酵素が必要はなはずである。しかも反応が自発的に進行しないのでは、と心配するかもしれない。事実、この反応はδ-アミノレブリン酸シントラーゼという酵素が、ピリドキサルリン酸をエネルギー源に利用して進むことがわかっている。



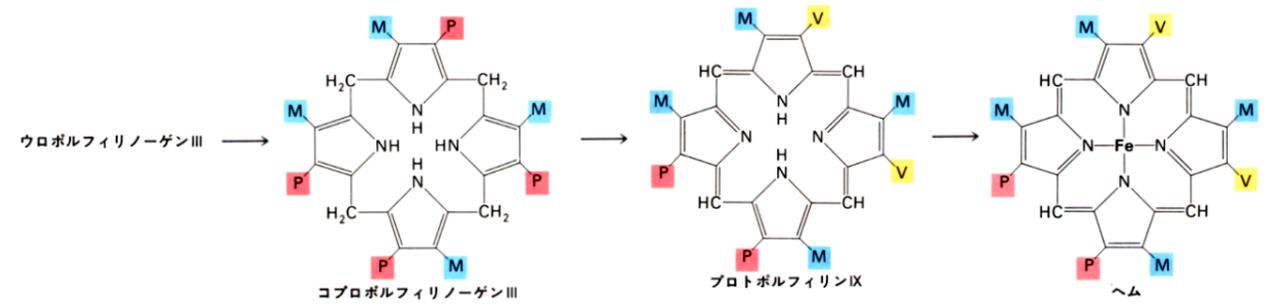
第二段階：2分子のδ-アミノレブリン酸が縮合し、ポルホピリノーゲンというピロール誘導体となる。

問3. この反応機構を提案せよ。

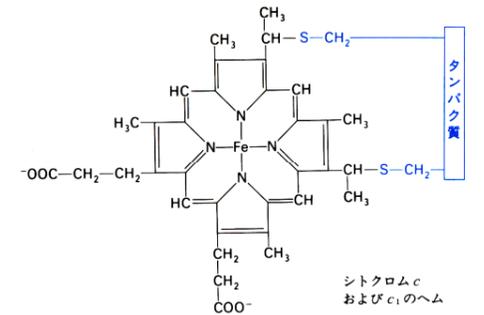
第三段階：ポルフィリンの四量化(ただし一つだけ逆向きになるのは、特殊な酵素による)。環化して、ウロポルフィリノーゲンIIIとなる。



問4. ピロールはベンゼンと比べて、芳香族求電子置換反応に対して、活性化された芳香族か、不活性化された芳香族か。ポルホピリノーゲンの脱NH₃から反応が開始するとして、二量化反応の反応機構を提案せよ。ピロールの向きは考えなくて良い。環化の反応機構についてはどうか(ヒント: マクマリー, p.153)。



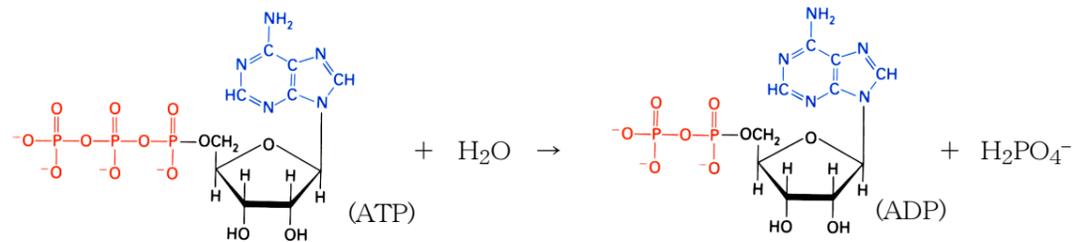
第四段階: 側鎖の官能基変換。まず、酢酸基が脱炭酸してメチル基になる。2つのプロピオン酸基が酸化、脱炭酸してビニル基になる。環骨格も酸化されて共役系となり、ヘムの直接の前駆体、プロトポルフィリンIXとなる。最後にFe(II)がキレートされてヘムが完成する。ヘムはもちろんヘモグロビンで有名だが、細胞がエネルギーを獲得する上で欠かせない「電子伝達系」注)において活躍するシトクロムcという酵素(右図)にも含まれている。



問5. 右図のヘムとタンパク質の結合はどのように行われたか(p.88)。

注と補足)

スクシニルCoAは、クエン酸回路(TCA回路、Krebs回路ともいう)の代謝中間体である。クエン酸回路は、脂肪、糖、アミノ酸の代謝で共通して得られるアセチルCoAを利用する代謝の最終段階である(p.575)。一般に生物はエネルギーの共通「通貨」としてATP(アデノシン三リン酸)を用いている。ATPはRNA合成に必須な4成分の一つであるが、同時に進化の過程で細胞の主たるエネルギー通貨ともなったのである。末端の酸無水物結合がもつ高エネルギー性が利用されている(p.563)。



この反応のΔG = -30.5 kJ mol⁻¹をATPが「蓄えて」、細胞のあちこちへ運ぶことができる。また、重要な使い道として、自然には起こり得ないような(ΔGで吸熱的な)反応については、上式の(ΔGで発熱的な)反応を同時に起こすことにより、(総和でΔGが発熱的になるようにして)反応を無理強いさせることが可能になっている。前述の第一段階はこれに似た手法である。この仕組みは生合成過程や代謝過程で再三現れる。酵素反応の妙というほかない。

少々細かい話になるが、クエン酸回路において、スクシニルCoAを加水分解してコハク酸とCoA-SHにする過程で得られるエネルギーを、この場合には特別にGTP(グアノシン三リン酸)で蓄える。しかし結局、GTPも酵素反応の助けを借りて、GTP + ADP → ATP + GDPのようにATPの生成に充てられる。クエン酸回路から得られるCO₂とCoA以外の重要な生成物である還元型酵素(NADHとFADH₂)は、次のステップであるミトコンドリア内の電子伝達系へ投入され、この過程で11分子のATPを生じる。一つのアセチルCoAから都合12分子のATPが得られる。生物は、いかに効率よくATPを稼ぐかということに腐心する。だから細胞は寄生したミトコンドリアを飼い続けることにしたのだ。例えばグルコースがCO₂とH₂Oになるとき生成するATP36分子のうち32分子が電子伝達系で作られる。

問6. ほとんどの天然脂肪酸は炭素数が偶数である。これは脂肪酸の生合成経路が、アセチルCoAのアセチル基(C₂)によるClaisen縮合を用いているためである。ほぼ逆反応となる脂肪酸の代謝で、アセチルCoAを放出する過程を説明せよ(p.570)。

問7. クエン酸回路(p.575)をよく読んで、この図中にある段階1, 3, および5の反応機構を提案せよ。