

飢餓と飽食

余剰エネルギーを蓄え利用する仕組み

飢餓・飽食と脂質代謝

飽食時に余剰のグルコースを脂肪酸に変換し、トリグリセリドとして脂肪組織などに蓄積する仕組み。蓄積した脂肪を飢餓時のエネルギー源として、グルコースの消費を節約する。

飽食状態 (インスリンが働く)

余剰のグルコースを細胞内に取り入れ、解糖系を活性化しアセチルCoAを経て脂肪酸合成に利用する。

飢餓状態 (グルカゴンが働く)

脂肪組織のトリグリセリドが分解され、脂肪酸をエネルギー源として利用する仕組みが活性化される。

糖尿病 (インスリンの働きが弱くなる)

インスリンの働きが弱くなり、グルカゴン優位となる。大量の脂肪が分解され、ケトアシドーシスとなる。

AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK)

AMPKは、細胞の燃料計にたとえられ、エネルギーの充足状況に応じてATP産生経路と同化経路を同時に調節し、ATPを生命維持に必須の過程に回す。エネルギー消費により細胞内AMP/ATPの比率が上昇すると活性化され、エネルギーをATP合成に振り分ける方向に代謝を調節する。(脂肪酸合成抑制、解糖系促進) AMPKキナーゼ (AMPKK) によるリン酸化で活性型となる。AMPKKはPKAのリン酸化で活性型になる。アシルCoAはAMPKKを活性化し、脂肪酸合成を抑制する。

アセチルCoAの由来

1. ピルビン酸デヒドロゲナーゼによる (グルコースの異化、解糖系由来)
2. β 酸化による (脂肪酸の異化)
3. ケトン体由来 (末梢組織)
4. ケト酸性アミノ酸由来 (アミノ酸の異化に伴い生じる)
5. アセチルCoAシンテターゼ (EC6.2.1.1)の反応 (酢酸とCoAの縮合)

1. 脂肪酸の合成

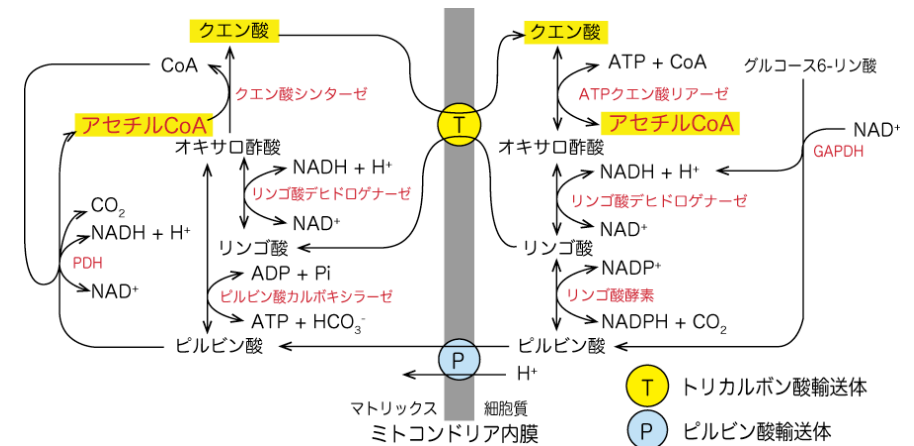
概要

余剰のグルコースは解糖系 (細胞質) でピルビン酸に変換し、ミトコンドリアマトリックスに運び込まれてアセチルCoAに変換され、クエン酸としてトリカルボン酸輸送体で細胞質に運ばれて、脂肪酸合成の素材となる。

- ・ 肝、腎、脳、肺、乳腺、脂肪組織など、多くの組織の細胞質に存在する経路である。
- ・ 脂肪酸の分解 (β 酸化) の逆向きに反応が進むが、逆反応ではない。
- ・ 大量のNADPHを必要とする。
- ・ アセチルCoAカルボキシラーゼによるマロニルCoA供給が律速となる。
- ・ 脂肪酸合成酵素はマロニルCoAの脱炭酸的な縮合を7回繰り返し、 C_{16} 飽和脂肪酸 (パルミチン酸) を生ずる。

トリカルボン酸輸送系

ミトコンドリアマトリックスで、余剰のアセチルCoAをクエン酸に変換し、トリカルボン酸 (TCA) 輸送体によって細胞質に運び出す。細胞質ではATPを消費してアセチルCoAを再生する。クエン酸と交換でリンゴ酸がミトコンドリアに入るため、NADHを1分子ミトコンドリアに運び込むことになる。

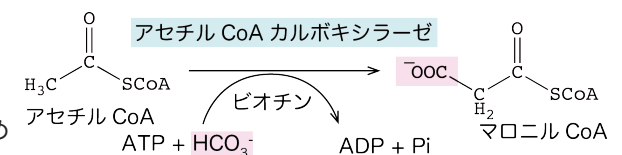


アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC)

アセチルCoAカルボキシラーゼ (EC:6.3.4.14) は、ATPを消費してビオチンをカルボキシル化し、活性化したカルボキシ基をアセチルCoAに転移しマロニルCoAを合成する二段階の反応を触媒する。

ATPを消費し、ビオチンが補酵素となるEC6群、リガーゼ反応である。

脂肪酸合成の律速となるきわめて重要な反応である。



アセチルCoAカルボキシラーゼの調節

脂肪酸合成系路の律速酵素として、過剰な摂取エネルギーを脂肪として貯蔵する反応の調節点となる。

アロステリックな調節

クエン酸：ACCを活性の高い多量体に変換する促進因子である。

アシルCoA：ネガティブフィードバック調節、およびトリカルボン酸輸送系を阻害することで、マロニルCoA合成の抑制因子となる。

共有結合性調節機構

AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) は、AMPKキナーゼ (AMPKK)によるリン酸化を受けて活性型となり、ACCを不活性型なリン酸化型に変換する。(脂肪酸合成を抑制的に調節する)

・AMPKKはPKAのリン酸化で活性化されるため、AMPKおよびACCは間接的にPKAの制御を受けている。AMPKKはアシルCoAにより活性型となる。

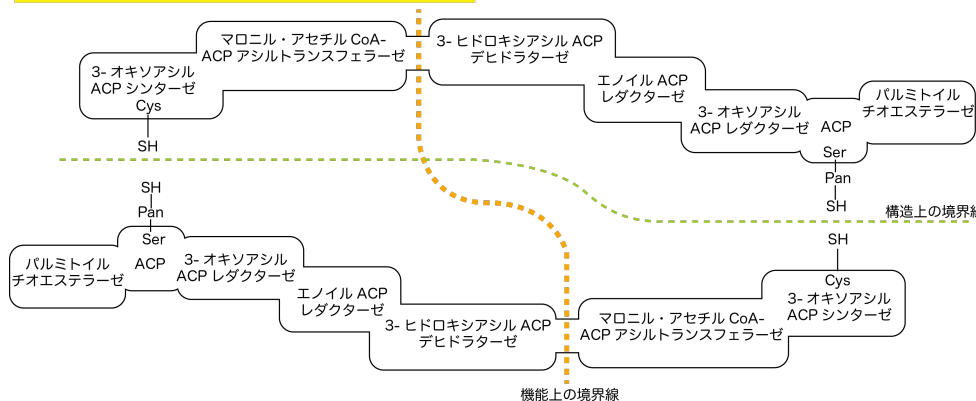
インスリン刺激は、プロテインホスファターゼの活性化によりアセチルCoAカルボキシラーゼを脱リン酸化し、活性型に変換する。

遺伝子発現レベルの調節

インスリンは脂肪酸合成酵素、アセチルCoAカルボキシラーゼの遺伝子発現を増加させ、酵素量を増加させることで促進的な調節をおこなう。

脂肪酸合成酵素とその反応

脂肪酸合成酵素は7つの機能的ドメインをもつ二量体である



概要

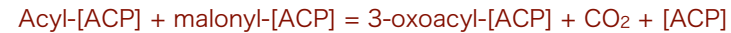
アセチルCoA、マロニルCoA、NADPHを基質として長鎖脂肪酸を合成する。細胞質に局在し、8つのドメインそれぞれに7通りの触媒活性とアシルキャリアタンパク質 (ACP) を含む多機能タンパク質が二量体を形成し活性を示す。

1. マロニル・アセチルCoA-ACPアシルトランスフェラーゼ



ACP (アシルキャリアタンパク) の4'-ホスホパンテティンにアセチル基(1a)またはマロニル基(1b)を転移する。触媒ドメインが[ACP] S-acetyltransferase (EC:2.3.1.38) [ACP] S-malonyltransferase (EC:2.3.1.39)二通りの反応を触媒する。

2. 3-オキソアシルACPシンターゼ (EC:2.3.1.41)



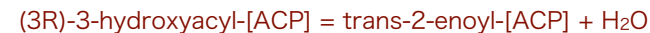
(ACPに結合したアセチル (アシル) 基を活性中心のCysのSH基に渡し、空いたACPのSH基に結合したマロニル基を脱炭酸して転移する)

3. 3-オキソアシルACPレダクターゼ (EC:1.1.1.100)

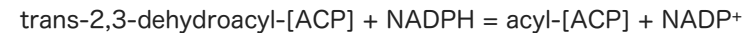


(NADPHを補酵素とした還元反応)

4. 3-ヒドロキシアシルACPデヒドラターゼ (EC:4.2.1.59)



5. エノイルACPレダクターゼ (EC:1.3.1.39)



(NADPHを補酵素とした還元反応)

6. パルミトイルチオエステラーゼ (EC:3.1.2.14)

(完成したパルミチン酸を切り出し、酵素を再生する)

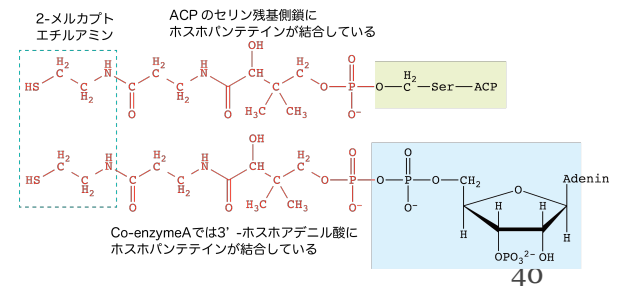


7. アシルキャリアタンパク (ACP)

脂肪酸合成酵素の反応中間体は、常にACPのセリン残基に結合したホスホパンテティンのSH基にチオエステル結合しており、遊離の状態で存在することは無い。

(ホスホパンテティンのSH基に合成途上の脂肪酸中間体をぶら下げておく)

アシルキャリアタンパク (ACP) の構造



脂肪酸合成のまとめ

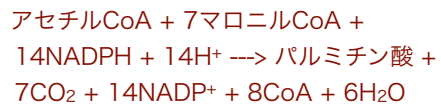
マロニルCoAの脱炭酸反応を駆動力にして、アシル基とマロニル基が脱炭酸的に縮合し、生じる3位のケト基が還元・脱水・還元により水素で飽和する。

- マロニルCoA 1分子、NADPH 2分子を消費して炭素鎖を二つつつ延長し、7回の縮合反応で炭素数16のパルミトイルACPとなって、チオエステラーゼによりパルミチン酸が遊離する。

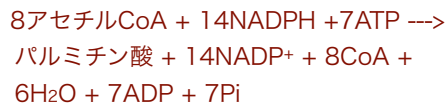
マロニルCoA 7分子の合成



脂肪酸合成酵素によるパルミチン酸の合成



合計



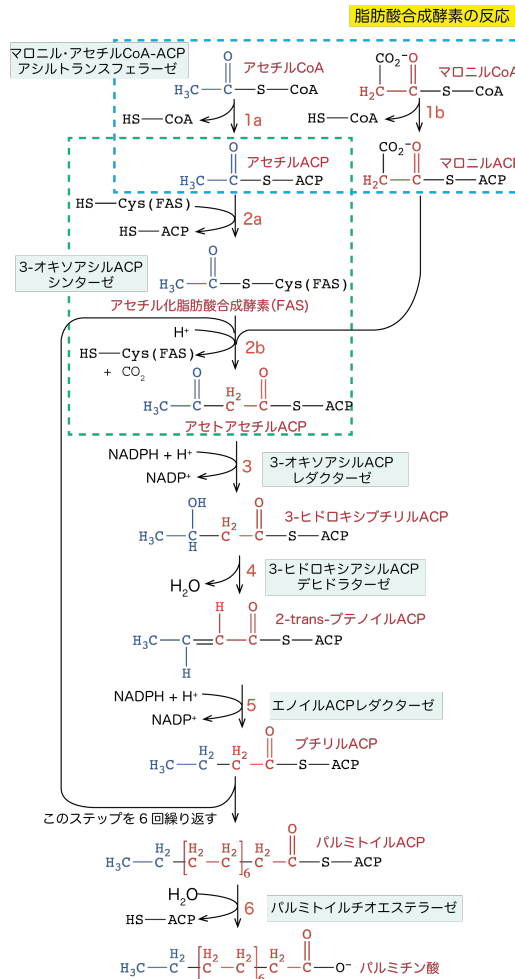
脂肪酸鎖延長系

C₁₆よりも長い脂肪酸の合成はパルミチン酸 (C₁₆) をもとに、ミクロゾーム、またはミトコンドリアの鎖長延長系でC₂単位を縮合して作る。

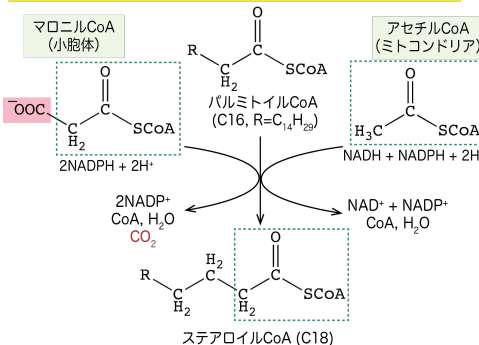
ミクロゾーム脂肪酸鎖長延長系

- 3-ケトアシル合成酵素がマロニルCoAを脱炭酸的に縮合させる。
- 3-ケトアシルCoA還元酵素
- 3-ヒドロキシアシルCoA脱水酵素
- 2-トランス-エノイルCoA還元酵素

- ミトコンドリアではチオラーゼがアセチルCoAを縮合させ、β酸化を逆行させる。但し、FADH₂の代わりにNADHを還元剤に用いる。



長鎖脂肪酸の延長は小胞体またはミトコンドリアで進む



不飽和結合の導入

ミクロゾームのデサチュラーゼ・エンロンガーゼ系による。

末端デサチュラーゼ

動物はΔ^{9,6,5,4}デサチュラーゼをもつ



動物ではxは5より大きな数で、二重結合を含むことが出来る。yは飽和であること。

例：パルミトイルCoAをΔ⁹デサチュラーゼで酸化する。

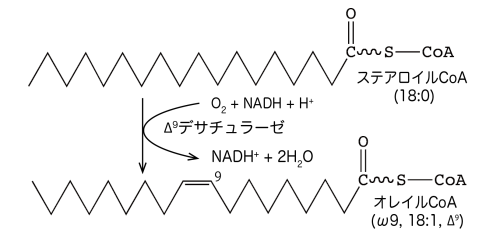


追加の二重結合は既存の二重結合とCoAの間で3つ番号の若い炭素に導入される

Δ⁹より末端側に不飽和結合をもつ脂肪酸 (リノール酸ω6系列、α-リノレン酸ω3系列) は食事から摂取する必要がある。(必須脂肪酸)

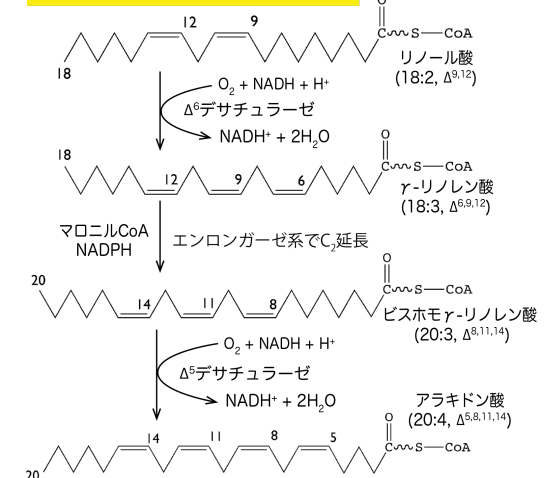
アラキドン酸の合成 (例)

リノール酸 (必須脂肪酸、18:2, Δ^{9,12}) から、デサチュラーゼとエンロンガーゼを組み合わせて、アラキドン酸 (20:4, Δ^{5,8,11,14}) を合成することができる。



ヒトのデサチュラーゼはn-9に不飽和結合を作る

デサチュラーゼとエンロンガーゼでリノール酸からアラキドン酸を生じる



2. グリセロリン脂質とトリアシルグリセロールの合成

遊離脂肪酸は界面活性作用のため細胞毒性があり、エステルとして貯蔵される。アシルCoAとして活性化され、アシルトランスフェラーゼによりグリセロール3-リン酸に転移される。トリアシルグリセロールとグリセロリン脂質は、途中まで共通の経路である。

反応経路

共通の経路

肝臓ではグリセロールキナーゼにより、脂肪組織や骨格筋では解糖系のジヒドロキシアセトンリン酸の還元により、グリセロール3-リン酸が作られる。

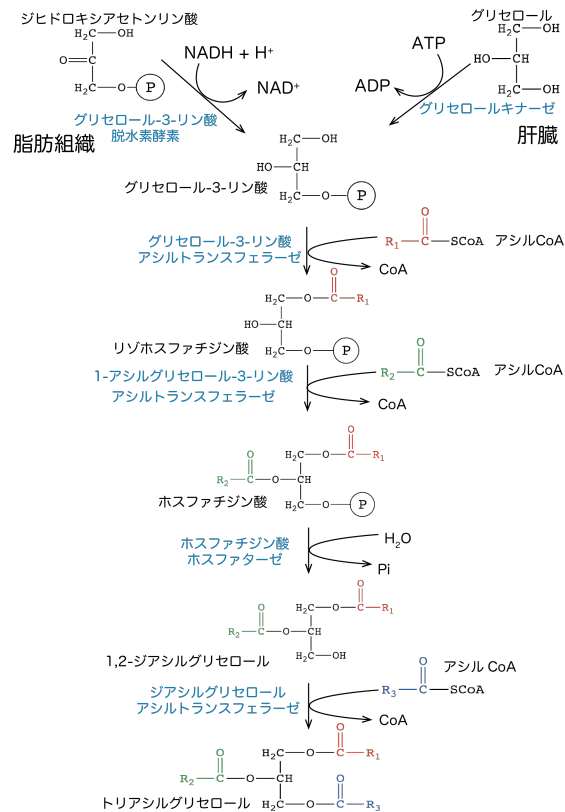
グリセロール3-リン酸のsn-1位、sn-2位に順にアシル基を転移してホスファチジン酸が生じる

ホスファターゼがリン酸基を外し、ジアシルグリセロールを生じる。

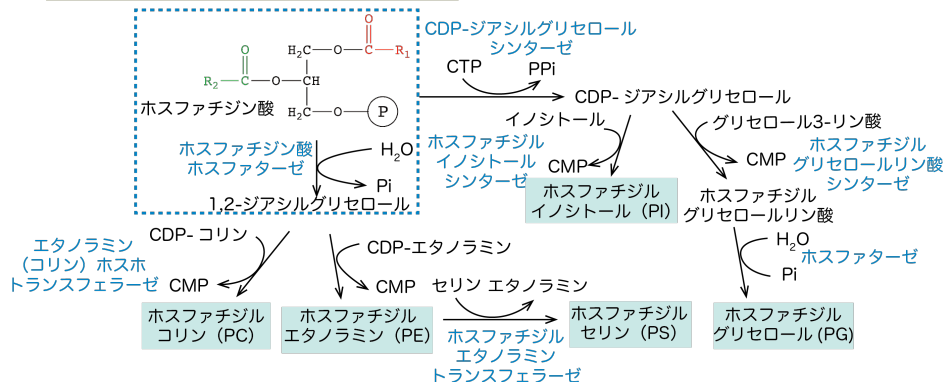
トリアシルグリセロールの合成

ジアシルグリセロールにアシル基を転移して作られる。

トリアシルグリセロールの生成過程



グリセロリン脂質はホスファチジン酸またはジアシルグリセロールから合成される



グリセロリン脂質の合成

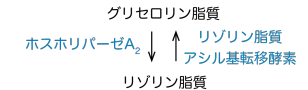
ジアシルグリセロールにCDP-コリン、CDP-エタノラミンからコリン、エタノラミンが転移されホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノラミンを生じる。ホスファチジルセリンはホスファチジルエタノラミンから生じる。ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロールは、CDP-ジアシルグリセロールから生じる。

グリセロリン脂質のリモデリング

sn-2を不飽和脂肪酸に置き換えるために、リモデリングが行われる。

- ・ホスホリパーゼA₂により2位の脂肪酸が外され、リゾリン脂質アシル基転移酵素により2位に不飽和脂肪酸が導入される。

グリセロリン脂質の2位は不飽和脂肪酸に付け替える



3. スフィンゴリン脂質とスフィンゴ糖脂質の合成

反応経路

パルミチン酸とセリンの縮合、還元、脂肪酸の縮合、酸化により生じたセラミドにアルコール、糖を転移する。

反応中間体はスフィンガニンであり、長鎖脂肪酸が転移された後に酸化されてセラミドが作られる。スフィンゴシンは反応の中間体では無い。

スフィンゴリン脂質の合成

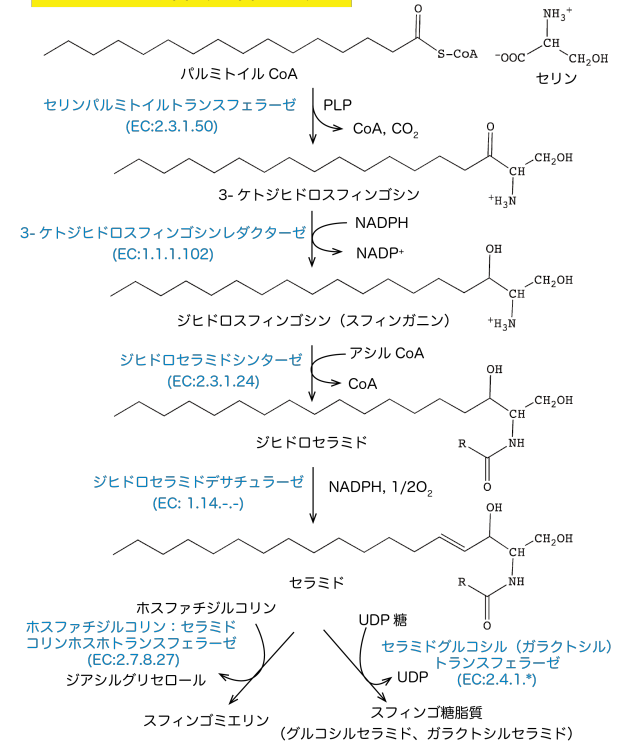
ホスファチジルコリンからリン酸化コリンが転移され、スフィンゴミエリン（とジアシルグリセロール）を生じる。

糖脂質の合成

セラミドにヌクレオチド糖として活性化されたグルコース、ガラクトースが転移される。

以下、ゴルジ体で糖転移酵素が順序よく働き、特定の糖鎖構造をもった糖脂質（ガングリオシドなど）が作られる。

スフィンゴリン脂質・糖脂質の合成経路





1. アセチルCoAを原料にメバロン酸を合成
2. イソプレノイド単位を合成
3. 6分子の重合でスクアレンの生成
4. 閉環によるラノステロールの生成
5. コレステロールの生成



HMG-CoAレダクターゼ (EC:1.1.1.34)

小胞体に局在するコレステロール合成の律速酵素。NADPHを補酵素とする。コレステロール摂取、グルカゴン、糖質コルチコイドはHMG-CoAレダクターゼの遺伝子発現を抑制する。胆汁酸、メバロン酸で抑制。インスリンは促進する。スタチン薬が阻害する。（高脂血症治療）

イソプレノイドからコレステロール合成

メバロン酸からスクアレン生成

スクアレン生成 (C30) : ファルネシルニリン酸2分子がスクアレンシンターゼにより還元的にhead to headで縮合する。

閉環によるラノステロール生成

コレステロール生成

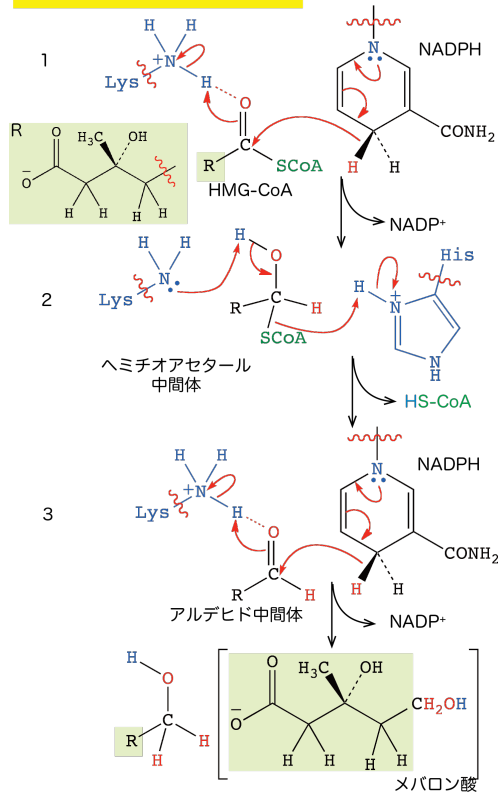
コレステロールエステル生成

43

食餌由来と内因性が1 : 1 程度である。HMG-CoAレダクターゼが律速で、調節点。

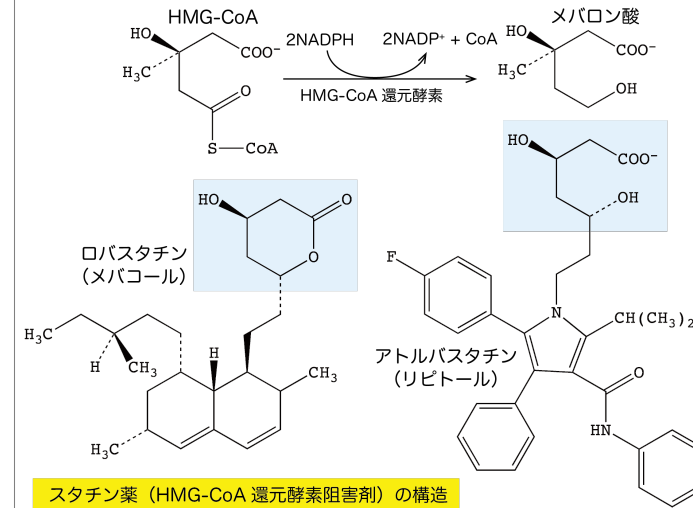
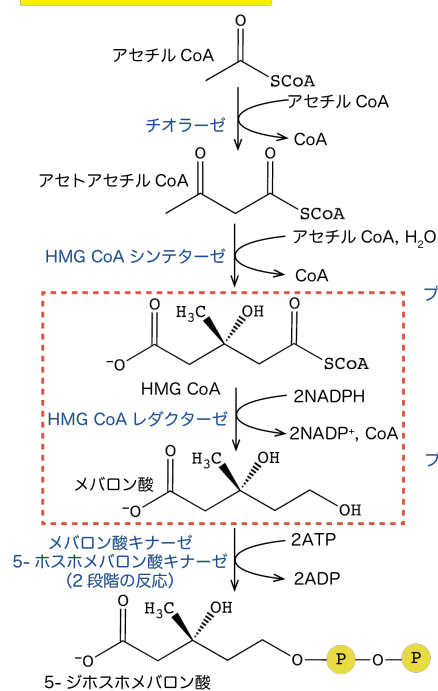
1. スタチン薬により競合的に阻害される。
2. ステロールおよびメバロン酸誘導体により負のフィードバックを受け阻害される。
3. 共有結合性の調節機構として、AMP活性化プロテインキナーゼによるリン酸化で低活性型になる。
4. HMG-CoA還元酵素遺伝子はステロール調節エレメント（SRE）により制御され、SRE結合タンパク（SREBP）が作用することで転写レベルが上昇し酵素量が増加する。SREBPが前駆体から活性化されるのに細胞内コレステロール濃度の低下が必要である。

HMG-CoA 還元酵素の反応機構

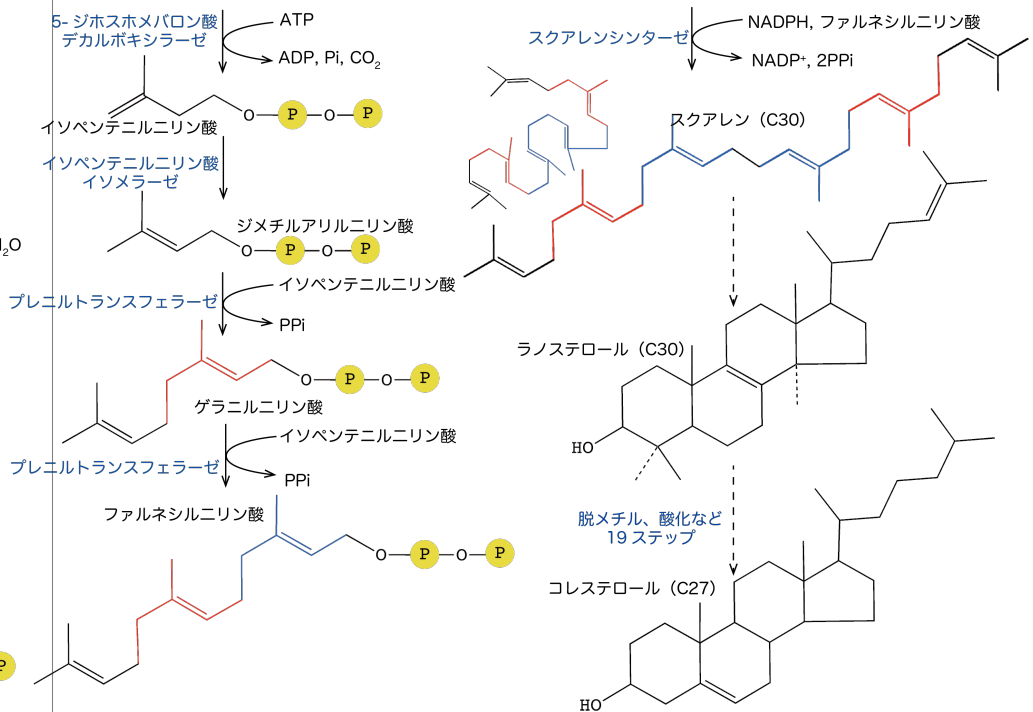


1. プロトン化されたリシン残基側鎖を酸触媒としたチオエステルのカルボニルへのヒドリド移動が関わる求核的アルキル置換
2. ヘミチオアセタール中間体から補酵素 A の解離
3. プロトン化とヒドリド移動付加

コレステロール生合成経路



スタチン薬（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）の構造



5. 脂質の異化

概要

アドレナリン、グルカゴンなどの刺激で脂肪組織に蓄積されたトリグリセリドがホルモン感受性リパーゼの働きで分解され利用される。脂肪酸は肝臓に運ばれてβ酸化を受けて多数のアセチルCoAを生じ点。肝臓はアセチルCoAからケトン体を合成し、末梢組織のエネルギー源として配る。

脂肪酸の異化は、血中脂肪酸濃度で調節されるので、ホルモン感受性リパーゼ活性が調節となる。

ホルモン感受性リパーゼ (EC:3.1.1.79)

脂肪組織でホルモン感受性リパーゼが活性化され、脂肪酸が遊離する。

トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、モノアシルグリセロールのエステル結合を加水分解し、脂肪酸とグリセロール（エステル）を遊離させる。

セリン残基がcAMP依存性プロテインキナーゼ（PKA）にリン酸化を受けて活性化される。（アドレナリン、ノルアドレナリン、グルカゴンの刺激）AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）によるリン酸化はホルモン感受性リパーゼを抑制的に調節する。（有毒な細胞内脂肪酸の蓄積を抑えるためと考えられている）

アドレナリン、グルカゴン、ノルアドレナリンなどはPKAを介して促進し、インスリンはそれに拮抗する形で抑制的にはたらく。

脂肪酸の輸送

脂肪組織から血流中を肝臓に運ばれ、活性化ののちミトコンドリアマトリックスに取り込まれて異化を受ける。

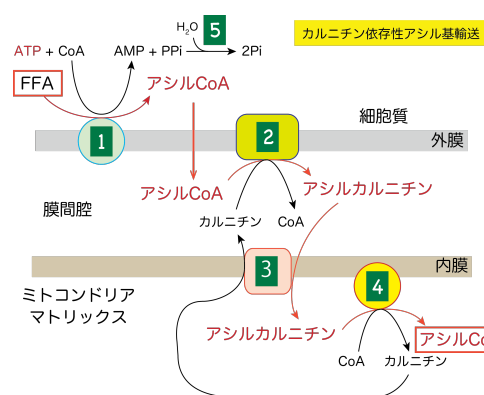
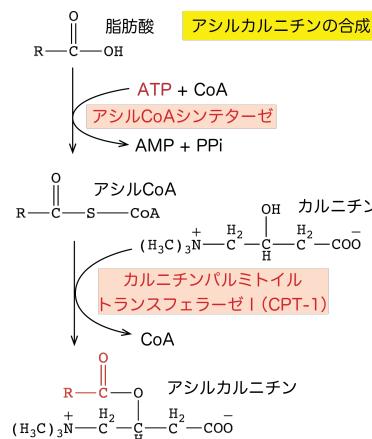
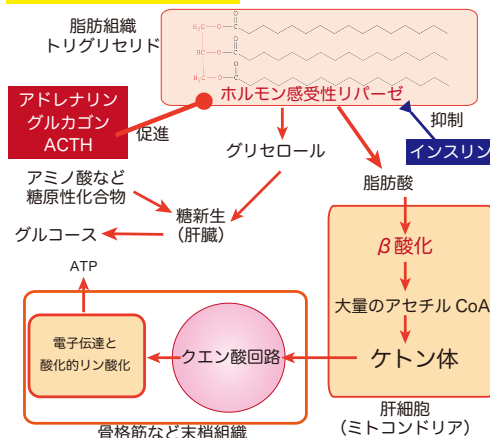
血中遊離脂肪酸

脂肪組織から遊離された遊離脂肪酸（Free Fatty Acid; FFA）は、アルブミンに結合し肝臓に運び込まれる。

脂肪酸の活性化

アシルCoAシンターゼ(EC:6.2.1.3)が触媒するATPを消費する活性化反応によって、アシルCoAとなる。以降反応はアシルCoAの形で進む。

貯蔵脂肪の異化経路の概念図



カルニチン依存性アシル基輸送

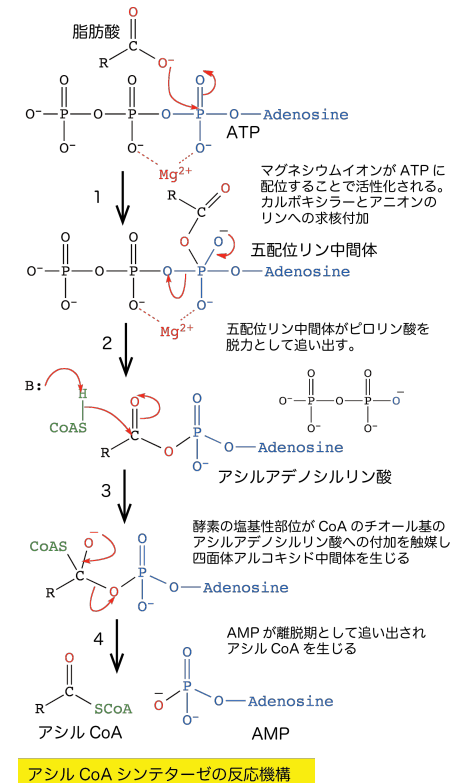
アシルCoAはカルニチン依存性にミトコンドリアマトリックスに入り、β酸化を受ける。

1. アシルCoAシンターゼ
2. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I (CPT-I)：飢餓状態で活性化、飽食状態で不活性。マロニルCoAにより阻害される。外膜酵素 (EC:2.3.1.21)
3. カルニチン-アシルカルニチン輸送タンパク質（カルニチン-アシルカルニチントランスロカーゼ）：アシルカルニチンをカルニチンと交換でマトリックスに移す。
4. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-II)：アシルカルニチンからAcyl-CoAを再生する。内膜酵素。(EC:2.3.1.21)
5. 無機ピロホスファターゼ。

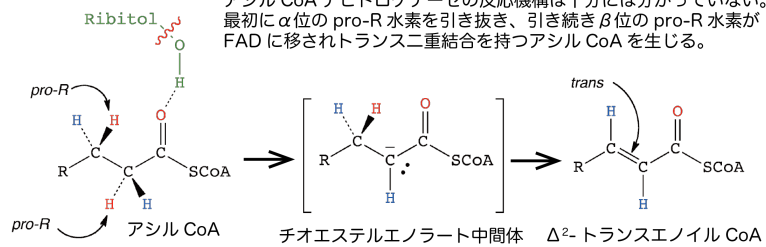
β酸化による長鎖アシルCoAの分解

ミトコンドリアマトリックスで進む4段階の反応で、アシルCoA（活性化された長鎖脂肪酸）を根元から二炭素単位ずつ酸化的に分解し、多数のアセチルCoAと還元型の補酵素（FADH₂、NADH）を生じる。関与する酵素は以下4つ。

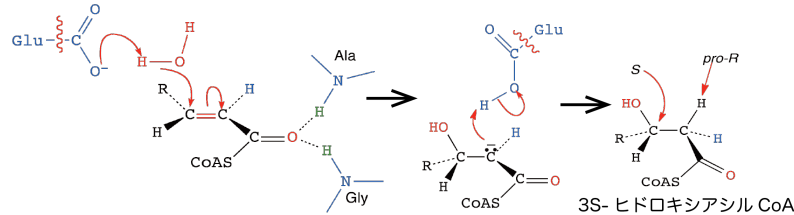
1. アシルCoAデヒドロゲナーゼ (EC:1.3.8.7)：FADを補酵素とする。アシル基の鎖長によって複数のアイソマーが作用する。
2. エノイル-CoAヒドラターゼ(EC:4.2.1.17)：不飽和化アシルCoAを水和し、3位(β)に水酸基を導入する。
3. 3-ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ（脱水素）：NAD⁺を補酵素とする脱水素反応で3位水酸基を酸化しケトン基を生じる。
4. 3-ヒドロキシアシルCoAチオラーゼ(EC:2.3.1.16)：C₂分短いアシル基をCoAに移す。



1. 二重結合の導入：

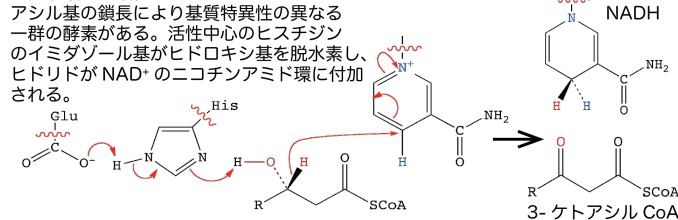


2. 水の共役付加：

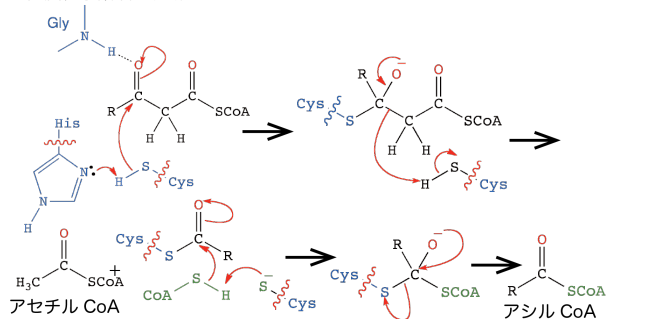


不飽和アシル CoA に水分子が「共役付加」する。水分子が酵素のグルタミン酸側鎖により脱プロトン化され、 β 位の炭素に付加する。酵素のアラニン・グリシン残基のアミド NH とアシル CoA のカルボニル炭素原子の水素結合で反応性が増加し、酸性型 Glu 側鎖のプロトンがエノラートイオンの α 位に pro-R 水素として付加する。

3. 水酸基の酸化：

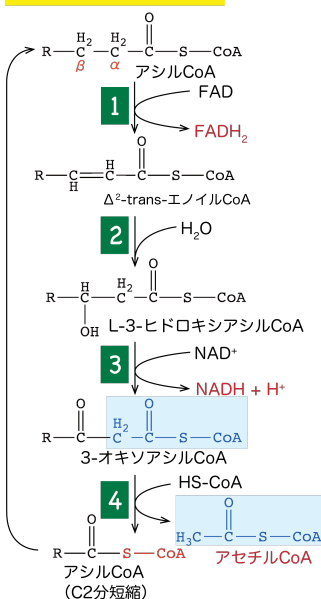


4. 炭化水素鎖の切断：



酵素活性中心のシステインのチオール基がアシル CoA 3 位のケト基に求核付加し、次いで逆 Claisen 反応により 2-3 位間が開裂し、アセチル CoA エノラートイオンが遊離する。C2 短縮されたアシル基はチオエステルにより酵素に結合している。別のシステインチオール基によりプロトン化されアセチル CoA が生成し、CoA とアシル基の間で求核アシル置換が進む。

アシル CoA の β 酸化経路



β 酸化によるエネルギー収支

パルミチン酸 (C_{16}) 1 分子を β 酸化を経て水と二酸化炭素に完全に酸化した場合、 β 酸化が一回転することにより、アセチル CoA が 1 分子ずつ遊離し、FAD と NAD^+ が 1 分子ずつ還元され、アシル CoA の鎖長が炭素 2 つずつ短くなる。パルミチン酸では、7 回転の β 酸化で FADH_2 と NADH が 7 分子ずつ生じ、8 分子のアセチル CoA が得られる。

1. 脂肪酸の活性化 (アシル CoA シンターゼ) : 2 モル当量の ATP 消費。
2. 7 回転の β 酸化で 7 分子ずつの FADH_2 、 NADH (各々の P/O 比を 1.5、2.5 として 28 ATP) とアセチル CoA 8 分子を生ずる。
3. アセチル CoA 1 分子をクエン酸回路で酸化すると 10 モル当量の ATP を生じる。 (8 分子 \times 10 = 80 mol)

完全酸化で計 106 分子 (= 28 + 80 - 2) の ATP を生ずる。

β 酸化 (補遺)

アシル基の炭素数が奇数の場合

β 酸化の最後にプロピオニル CoA (炭素数 3) が残る。

ATP を消費してカルボキシル化し、メチルマロニル CoA 経路でスクシニル CoA (炭素数 4) に変換し、クエン酸回路に入れる。

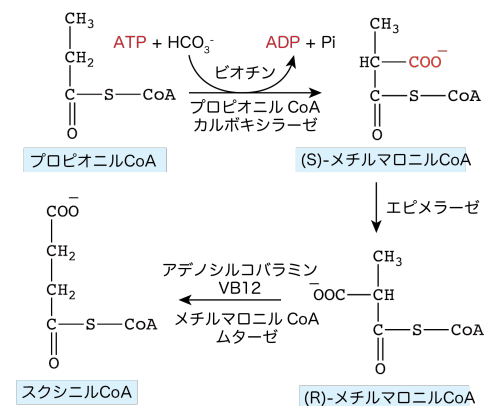
不飽和脂肪酸の場合

二重結合の手前まで β 酸化が進行 (Δ^3 -エノイル CoA を生ずる)

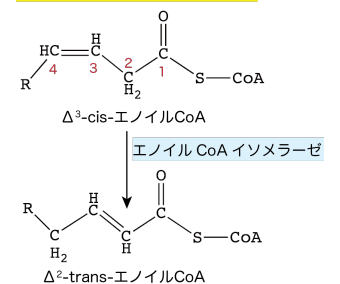
イソメラーゼによりトランス Δ^2 -エノイル化 (二重結合の位置を 1 つ手前に動かしてトランス配置にする)

以下、ヒドラターゼ、デヒドロゲナーゼ、チオラーゼと反応が進み、 β 酸化が完成する。

プロピオニル CoA の代謝



エノイル CoA の代謝



6. 飢餓状態の代謝（貯蔵エネルギーの利用）

動物の貯蔵エネルギー

貯蔵エネルギーの主要なものは、グリコーゲン（肝臓・骨格筋）、トリアシルグリセロール（脂肪組織）とタンパク質（骨格筋）である。飢餓状態の動物は、消費エネルギーの大部分を脂肪組織に蓄積したトリアシルグリセロール（TG）に依存する。グリコーゲンの蓄えは、一日分の必要量に満たず、貯蔵糖質のみでは飢餓に対応できない。

	グリコーゲン	中性脂肪	タンパク質
乾燥重量エネルギー効率 (kcal/g)	4	9	4
湿重量エネルギー効率 (kcal/g)	1.3	9	1.3
貯蔵湿重量 (kg)	1.8	15	18
総貯蔵エネルギー量 (kcal)	2,400	135,000	24,000

脂肪組織のTGから遊離した脂肪酸はそのまま末梢組織で代謝するのは困難である。まず、アルブミンに結合して肝臓に運ばれミトコンドリアでβ酸化を受ける。肝臓は、生じた大量のアセチルCoAを原料に水溶性で運搬しやすいケトン体を合成し、末梢組織に配る。最も大量にケトン体を消費するのは骨格筋であり、クエン酸回路の燃料としてエネルギーを獲得に利用する。

脳、赤血球はグルコースが必須

脳は神経細胞の膜電位を維持する為に大量のATPを消費し、酸素消費全体の20%を占める。脳は通常の条件ではケトン体を消費できず、血糖が主な燃料である。

赤血球はミトコンドリアを持たず、ATP合成をすべて解糖系に依存している。

脳と赤血球の機能を保つために、血糖を維持する必要がある、飢餓時には骨格筋の糖原性アミノ酸を消費して糖新生が行われ、血糖が維持される。

ケトン体の合成

飢餓時に脂肪組織から遊離した脂肪酸は肝臓に運ばれ、β酸化で生じたアセチルCoAをケトン体に変換し血流を介して組織に供給しATP合成に用いられる。

HMG-CoAの合成

肝臓のミトコンドリアで、β酸化で得られた大量のアセチルCoAを三分子分を組み合わせるHMG-CoAを合成する。（コレステロール合成と共通の経路、アセチルCoAアセチルトランスフェラーゼ、HMG-CoAシンターゼによる二段階の反応：既出）

HMG-CoAリアーゼ (EC:4.1.3.4)

肝臓のミトコンドリアに局在し、HMG-CoAをアセト酢酸とアセチルCoAに開裂する（アルドール・クライゼン混合開裂反応）。

3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ (EC 1.1.1.30)

細胞内の酸化還元状態が酸化側に片寄っていると、NADHの酸化を伴って3-ヒドロキシ酪酸を生ずる。アセト酢酸は非酵素的な脱炭酸反応でアセトンを生ずる。

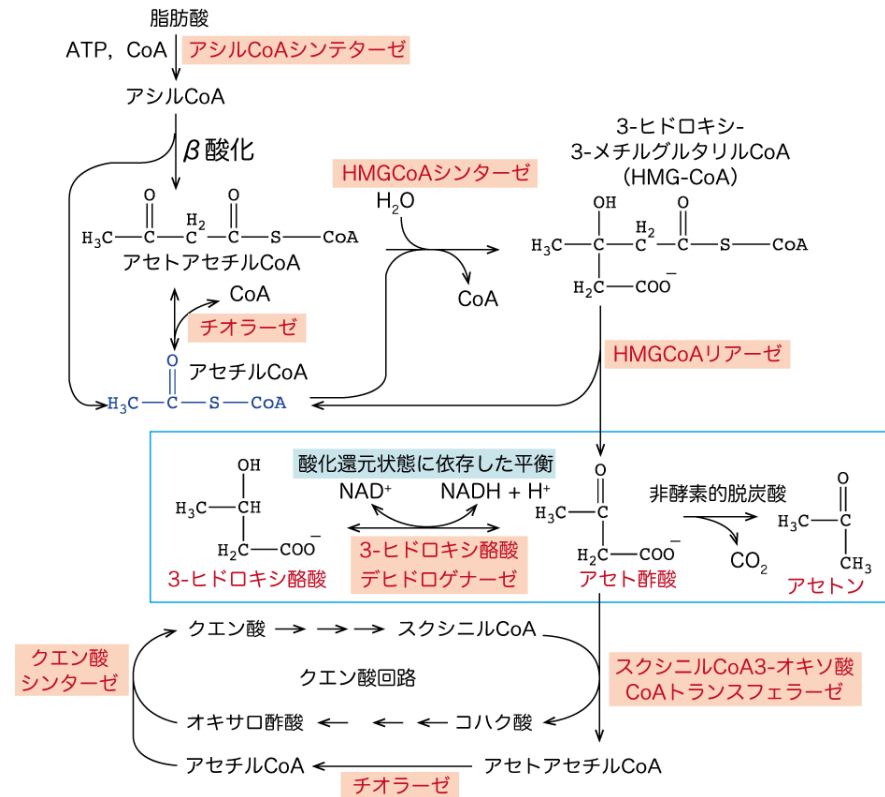
ケトン体とは

アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセトンの3つをまとめてケトン体と呼ぶ。

- ・アセトンは体内で代謝されないで尿中、呼気中に排泄される。（アセトン臭と呼ばれる甘い匂いのもとになる）

パルミチン酸をケトン体に組み換える反応

パルミチン酸の活性化、β酸化により4分子のアセト酢酸が得られる。



脂肪分解の調節

ホルモン感受性リパーゼ

脂肪組織からの遊離脂肪酸の供給量をコントロールする。

- ・グルカゴン、アドレナリンなどホルモン刺激によるPKA活性化でリン酸化を受けて促進され、AMPKによるリン酸化で抑制される。

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT-I)

- ・CPT-I活性は飽食状態で低く、飢餓状態で高い。

- ・マロニルCoAはCPT-Iの強力な阻害剤である。マロニルCoA濃度は、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACAC）活性を反映する。クエン酸はACACの活性化因子、長鎖脂肪酸は抑制因子。AMPK活性はACACを抑制的に調節しマロニルCoA合成を阻害することで間接的に β 酸化を促進しケトン体合成を増加させる。グルカゴンとインスリンによる調節を受ける。

細胞内酸化還元状態

NADH/NAD⁺の比率が低いほど反応は進む。（脂肪を利用するには大量の酸素が必要であり、細胞内を還元状態に維持する必要がある）

ケトン体の利用

飢餓時に血糖の代替エネルギー源として肝外組織（心筋、骨格筋、脳）で利用される。飢餓状態が続くと脳もケトン体利用に適応する。

代謝経路

アセト酢酸がスクシニルCoAからCoAを転移され（スクシニルCoA 3-オキシ酸CoAトランスフェラーゼの反応）アセトアセチルCoAを生じる。チオラーゼにより2分子のアセチルCoAとなり、クエン酸回路で酸化される。

- ・スクシニルCoAの高エネルギー結合を消費するため、基質レベルのリン酸化によるGTP 1分子の合成がロスとなる。

1分子のパルミチン酸（C₁₆）の酸化によるエネルギー収支

β 酸化で生じたアセチルCoAをクエン酸回路で完全酸化した場合：合計106ATP

パルミチン酸 1分子をケトン体経由で完全に酸化した場合：102ATP

- ・ β 酸化を経て4分子のアセト酢酸に変換する：26ATP
- ・4分子の3-ヒドロキシ酪酸に変換する：16ATP（アセト酢酸を還元する際にNADHを消費：-2.5 x 4 = -10ATP）
- ・1分子のアセト酢酸を完全酸化：19ATP（2分子のアセチルCoAを生じる際にGTP 1分子分消費する。10x2 -1）

ケト-シス

ケトン体の量が正常より多いもの。高脂肪食、激しい運動後、飢餓で見られる。 β 酸化の亢進に引き続き、ケトン血症、ケトン尿症（ケトン症）を呈する。

ケトン体（アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸）は中程度の酸であるため、ケト-シスが持続するとアルカリの予備が欠乏し、ケトアシドーシスとなる。

糖代謝に障害がある場合（特に1型の糖尿病）重症となる。ケト-シスではアセト酢酸からアセトンが生じ、呼気中、尿中に排泄され、アセトン臭（甘い匂い）がする。