

ドイツ生まれのイギリス人生化学者である Hans Krebs (1900~1981)は、クエン酸回路の発見で非常に有名であり、おそらくこの発見は、20世紀の生化学に対する最も重要な貢献の一つである。さまざまなファクターが、酸化代謝(栄養素をエネルギーへ変換する手段)の詳細を解明しようとする Krebs の努力を可能とした。科学研究の多くがそうであるように、Krebs もさまざまな科学者の発見から多くの恩恵を受けていた。たとえば、細胞の呼吸に関与することが知られていた基質(コハク酸、フマル酸、リンゴ酸など)や反応(脱水素、水和、脱水など)に関する情報などである。彼に恩恵を与えた科学者のなかで最も有名なのは、Otto Warburg (1883~1970)と Albert Szent-Györgyi (1893~1986)である。また Krebs は幸運なことに、研究生活の最初の数年を、ベルリンにある Kaiser Wilhelm Institut の Otto Warburg の研究室で過ごした。そこで Krebs は、その後の彼の研究プロジェクトにおいて非常に重要となった Warburg の開発によるさまざまな技術を学んだ。彼が学んだ技術のなかには、検圧法( $O_2$ の吸収や  $CO_2$ の放出を測定する装置を用いて、特定の物質の濃度を測定する方法)、分光測光法(特定の波長において、ある物質が吸収した入射光の比率を測定することによりその物質の濃度を測定する方法、光については p. 387 を参照のこと)、実験用組織切片の調製方法などがあった。1933年から数年をかけて、学生であった William A. Johnson の並はずれた努力に助けられて、Krebs は酸化経路の要素を徐々につなぎ合わせていき、ついにはそれが回路であることを発見した。しかし、クエン酸回路こそが生きている細胞が糖質を酸化する主たる手段であると認識されたのは、1937年に Krebs と Johnson が彼らの研究を発表してから数年後のことであった。認識が遅れたのは、彼らの研究が論議を呼ぶ内容であったことに加えて(たとえば Szent-Györgyi は、コハク酸やフマル酸のような分子は  $O_2$ へ水素原子を運ぶシャトルとして機能すると考えていた)、ピルビン酸からクエン酸への変換を仲介する“活性酢酸”の同定という問題のためであった。Krebs は、ピルビン酸を組織切片に与えると大量のクエン酸が生成すること

を観察していた。しかし、この反応の生成物と考えられる酢酸を与えても何も起こらなかった。この問題は、後になって Fritz Lipmann と Nathan Kaplan がアセチル CoA を発見し(1945年)、Severo Ochoa と Feodor Lynen がアセチル CoA とオキサロ酢酸とが反応してクエン酸が生成することを明らかにして(1951年)、ようやく解決した。この努力が報われて、Krebs は爵位を与えられ、1953年にはノーベル医学生理学賞を受賞した(Fritz Lipmann と共同受賞)。Hans Krebs によるその他の重要な発見としては、尿素回路やグリオキシル酸回路の発見がある。尿素回路(15.1節参照)は、ある種の動物が有毒な窒素廃棄物を尿素(排泄可能な水溶性生成物)へ変換する機構であり、Krebs と医学生であった Kurt Henseleit により 1932年に発見された。1957年には共著の出版物のなかで、Hans Kornberg と Hans Krebs がグリオキシル酸回路の発見を報告した。

クエン酸回路の発見からかなりの年月がたった後、多くの優秀な科学者がその機構の解明に失敗した一方で彼が成功した理由について尋ねられたとき、Krebs は次のように答えた、

「私は、生きている細胞で起こっている化学的な事柄を解明しようという、一人の生物学者の見識に立っていました。だから、生物における化学反応と細胞の活動とを総合的に関連づけることに慣れていたので。細切れの情報をジグソーパズルのように組み合わせ、欠けているつながりを探すことにより、筋の通った代謝過程像にたどり着こうとしたのです。だから、食物の燃焼の中間段階に関与しようとするどんな小さな情報も見逃さなかったのです。トリカルボン酸回路の概念を最初に発見するのは誰か、の決め手となった重要なファクターは、多分、この見識の違いだったと思います」\*

\* Krebs, H. A., "The History of the Tricarboxylic Acid Cycle," *Perspect. Biol. Med.*, 14, 166~167 (1970).

フルオロ酢酸  $F-CH_2-COO^-$  は、オーストラリアと南アフリカに生えているある種の植物に含まれる毒物であり、その植物を食べた動物は死ぬ。しかし研究によれば、フルオロ酢酸自体が毒性をもっているのではなく、冒された細胞にクエン酸が蓄積するということがわかった。フルオロ酢酸がどのようにしてフルオロクエン酸へ変換されるかを述べよ。植物がフルオロ酢酸の影響を受けないのに、なぜ動物は死ぬのか、その理由を述べよ。

問題 9.7

グリオキシル酸回路

植物とある種の菌類、藻類、原生動物、および細菌は、二炭素化合物を利用して成長することができる(たとえば、エタノール、酢酸、脂肪酸由来のアセチル CoA などが一般的な基質である)。この能力のもとである一連の反応はグリオキシル酸回路と呼ばれ、クエン酸回路が変形したものである。植物では、グリオキシル酸回路はグリオキシソーム(p. 45)と呼ばれる細胞小器官内に存在する。光合成が行われない場合、たとえば発芽中の種子においては、貯蔵され

