

解糖系(2)

平成24年5月7日

生化学2

(病態生化学分野)教授

山縣 和也

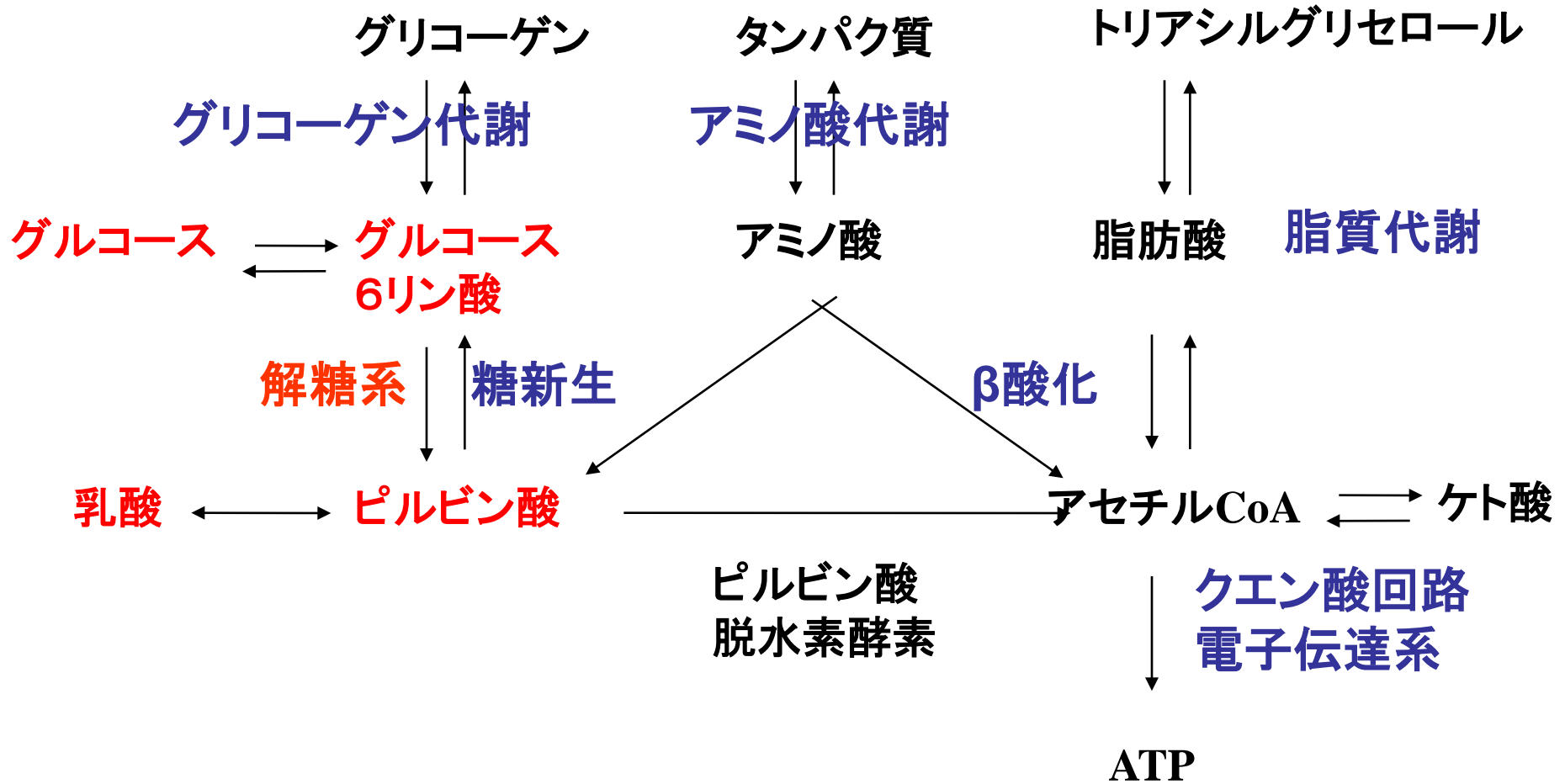
本日の学習の目標

解糖系の制御機構を理解する

2,3-BPGについて理解する

癌と解糖系について理解する

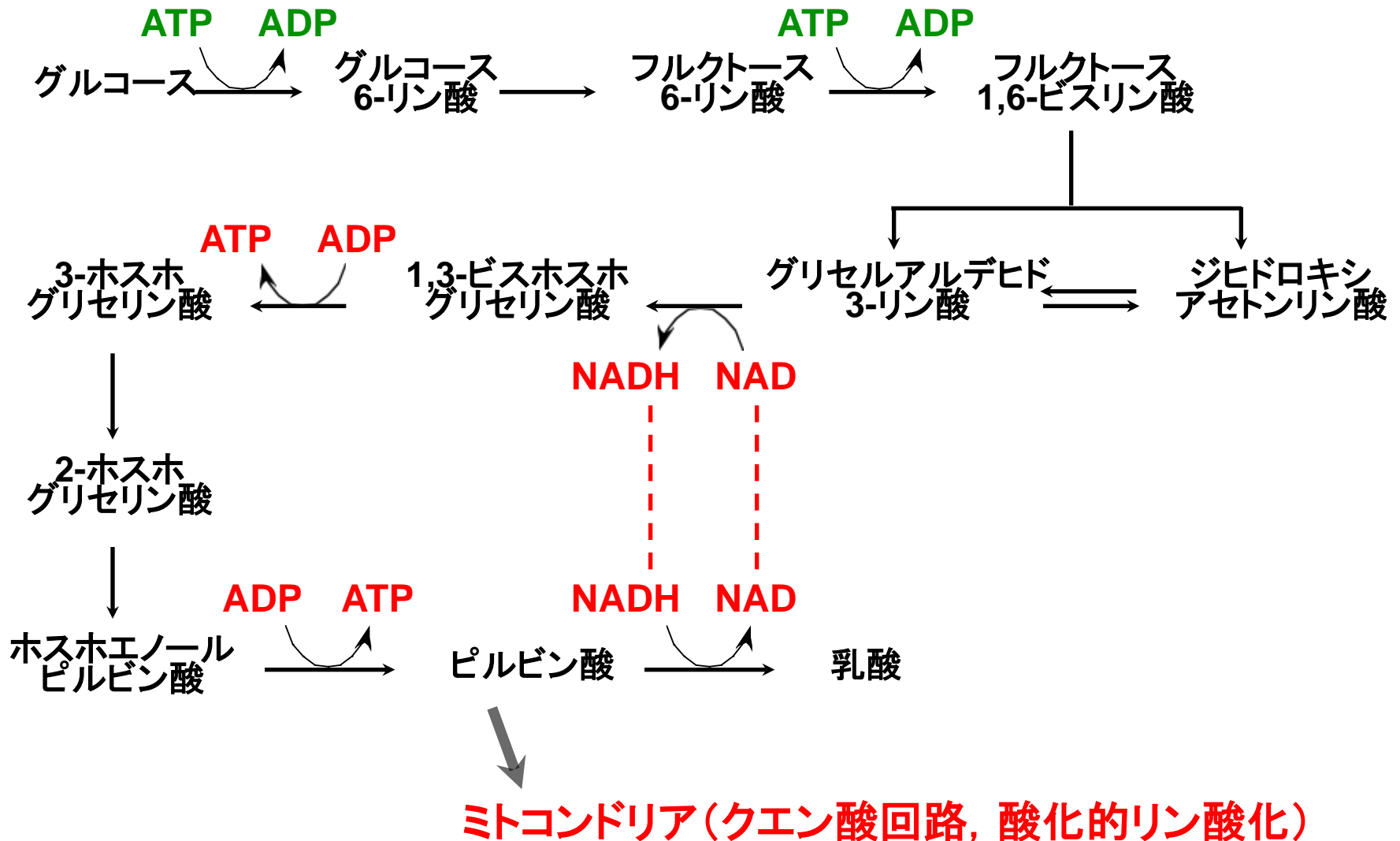
エネルギー代謝経路



解糖 Glycolysis

エムデン・マイヤーホフ経路 Embden-Meyerhof pathway

細胞質



Louis Pasteur (1822-1895)



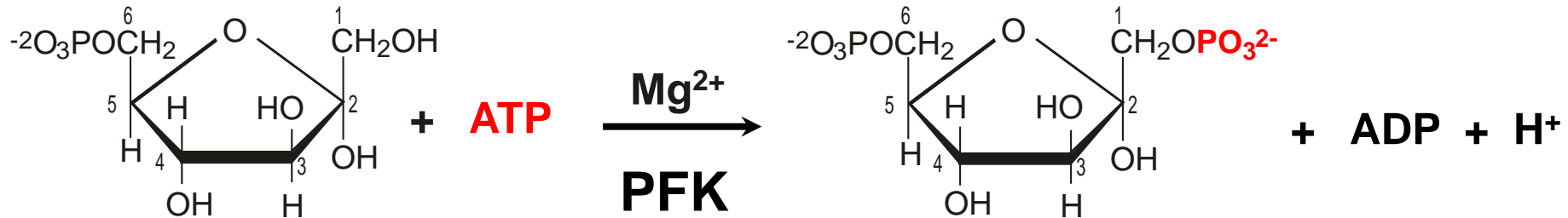
パスツール効果

「酸素がないと酵母はあまり増殖しないが、大量の糖を発酵する。酸素があると増殖はさかんであるが糖の発酵は低下する。」

1861年の観察だが、その仕組みは100年間不明であった。

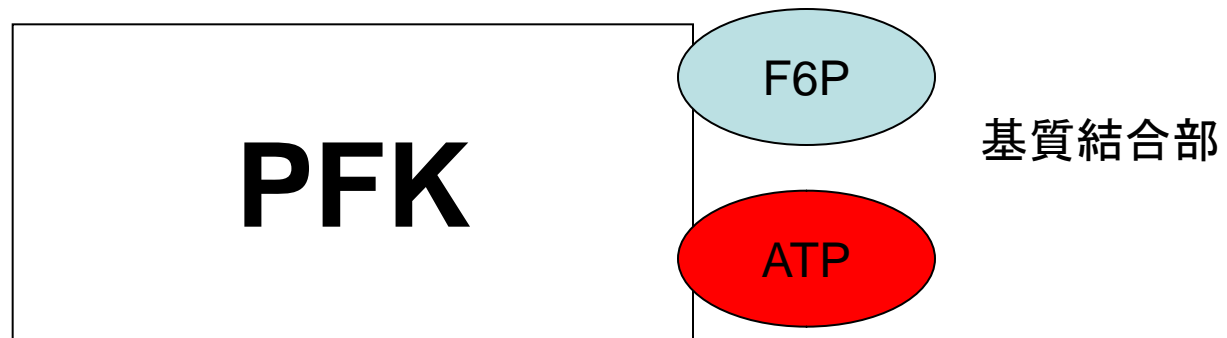
6-ホスホフルクト-1-キナーゼ Phosphofructokinase (PFK, PFK-1)

解糖系の調節酵素(解糖系調節の主役): 律速酵素

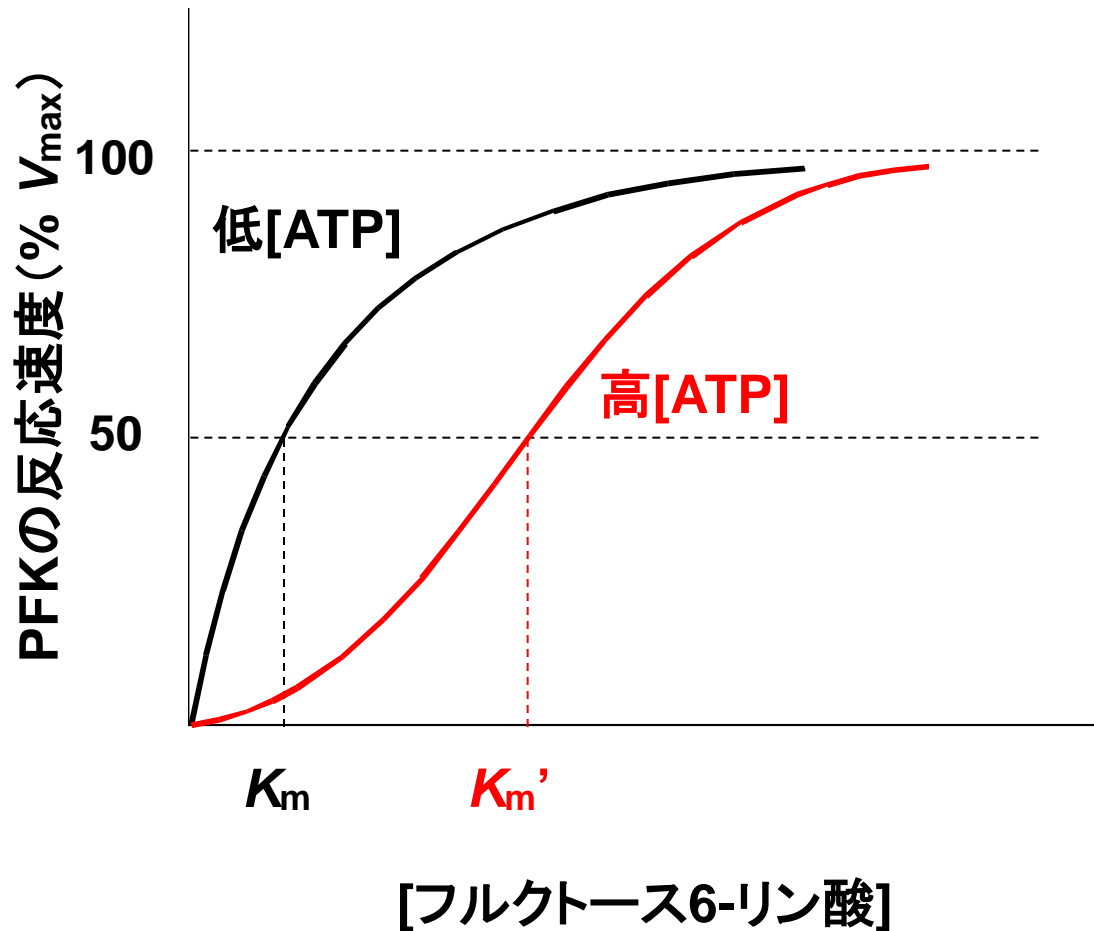


フルクトース6-リン酸
Fructose-6-phosphate (F6P)

フルクトース1,6-ビスリン酸
Fructose-1,6-bisphosphate (FBP)

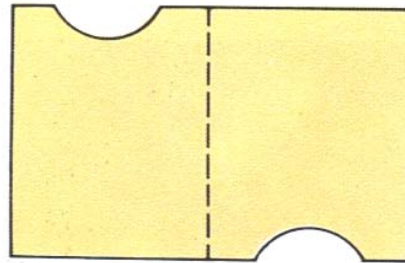


ホスホフルクト-1-キナーゼ (PFK) のATPによるアロステリック制御



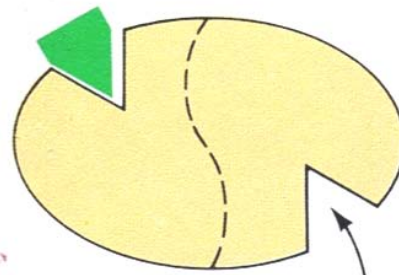
アロステリック酵素: アロステリック部位へ結合するエフェクターによって触媒部位が調節される酵素

アロステリック部位



基質結合部位

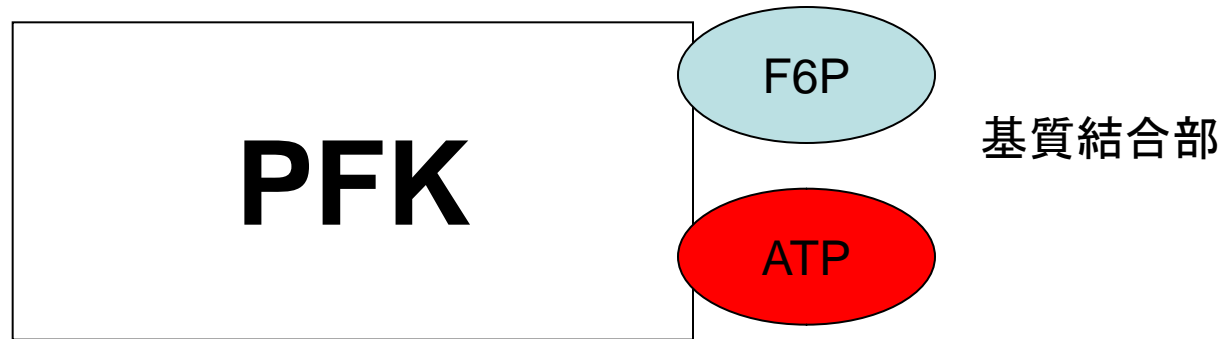
↓
基質または
信号分子の結合



伝達された形態的变化

アロステリック制御：基質結合部位とは異なる別の部位に結合して活性を調節する

ATP濃度が低いときにはF6Pが結合できる



ATP濃度が高いときにはF6Pの親和性を低下させる

アロステリック
結合部位



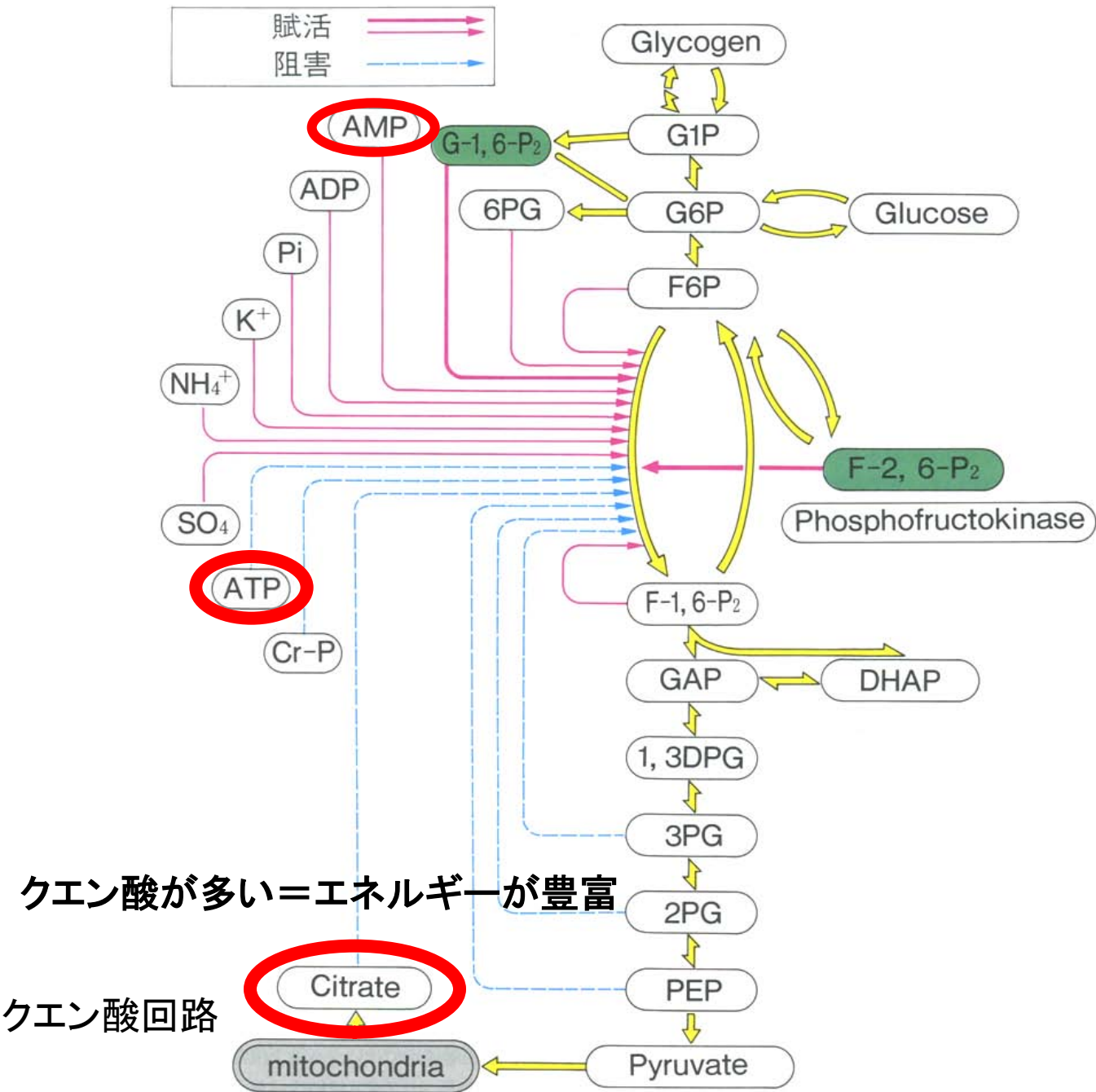
アロステリック制御: 基質結合部位とは異なる別の部位に結合して活性を調節する

アロステリック
結合部位



アロステリック
結合部位





クエン酸が多い=エネルギーが豊富

クエン酸回路

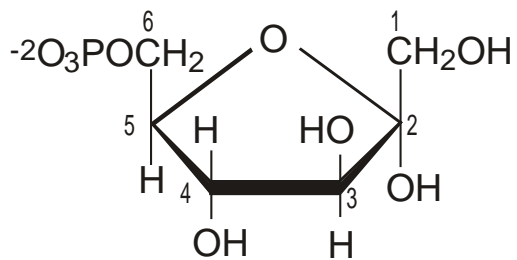
図1 解糖系とその律速酵素 PFK の調節機構

パスツール効果

「酸素がないと酵母はあまり増殖しないが、大量の糖を発酵する。酸素があると増殖はさかんであるが糖の発酵は低下する。」

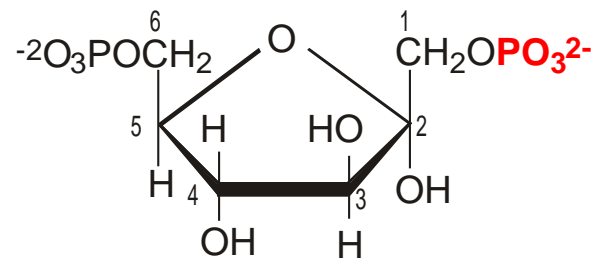
ミトコンドリアで産生

酸素の充分にある条件下では、クエン酸とATPが多量に産生される。そのためにPFKが抑制されてしまう。



フルクトース6-リン酸
Fructose-6-phosphate (F6P)

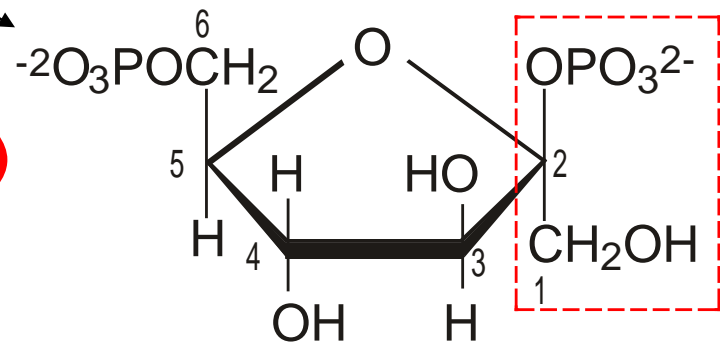
PFK



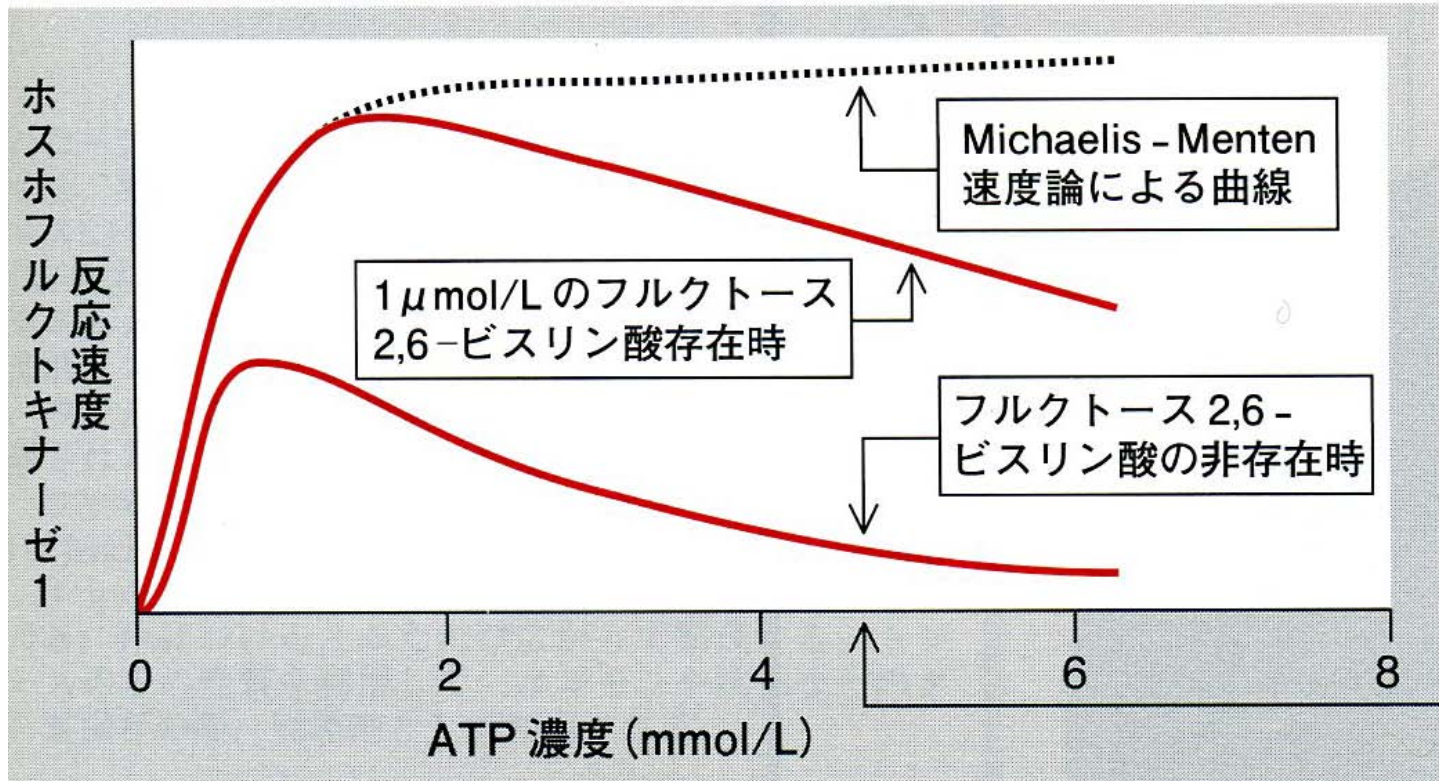
フルクトース1,6-ビスリン酸
Fructose-1,6-bisphosphate (FBP)

PFK2 (phosphofructokinase-2)

フルクトース2,6-ビスリン酸
Fructose 2,6-bisphosphate (F2,6P)

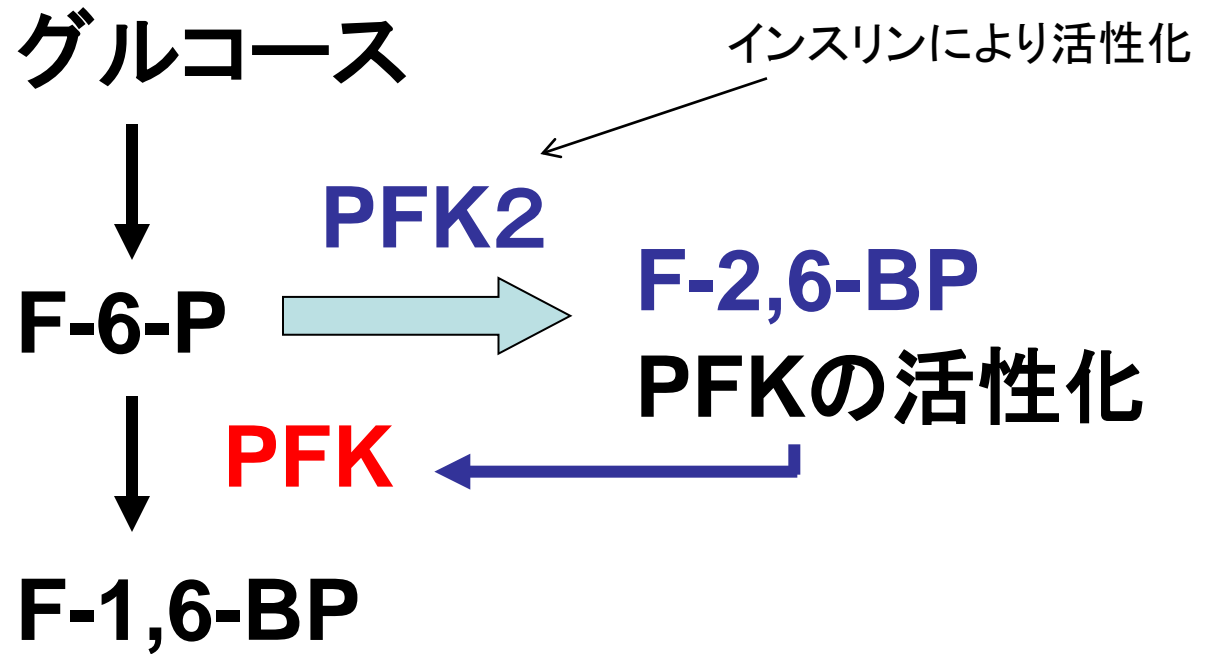


解糖系 (PFK) の促進
因子



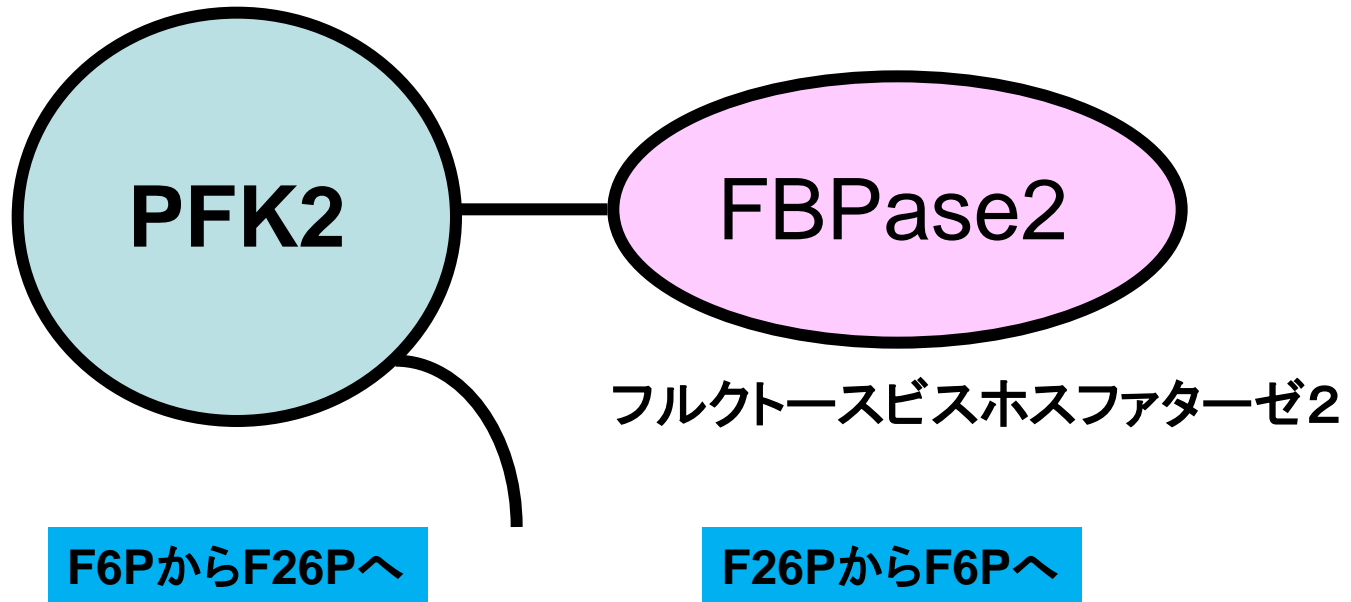
F26Pは強力なアロステリック活性促進作用をもち、ATPによる抑制を解除する

肝臓における調節機構



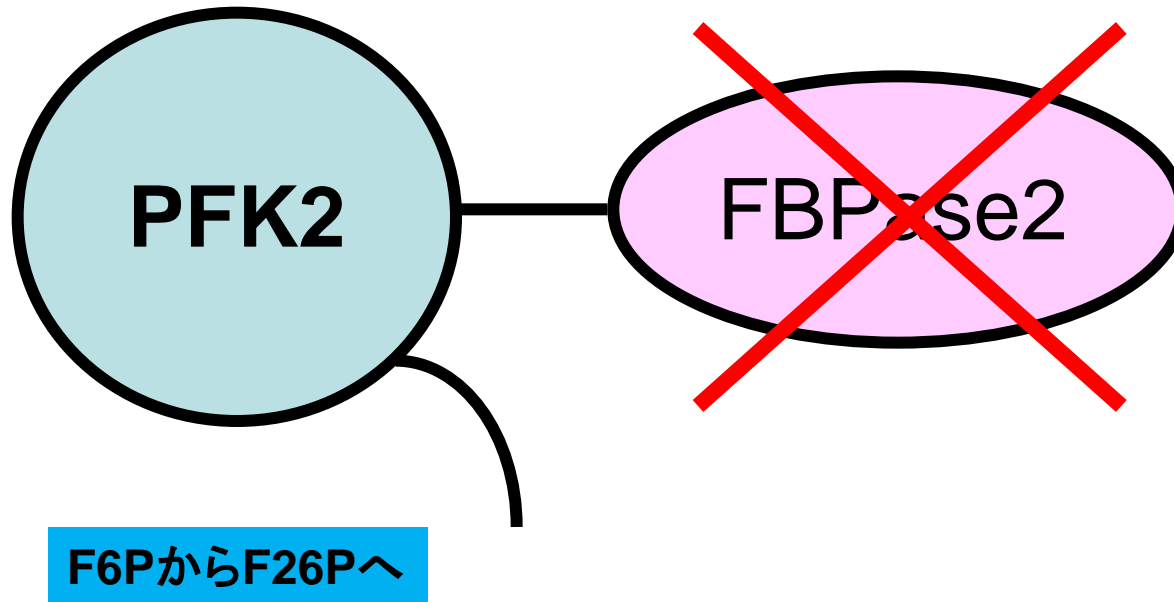
肝臓ではグルコースが豊富にある(インスリンが高値)と解糖系が加速される(Feedforward反応)

二機能酵素 (bi-functional enzyme)



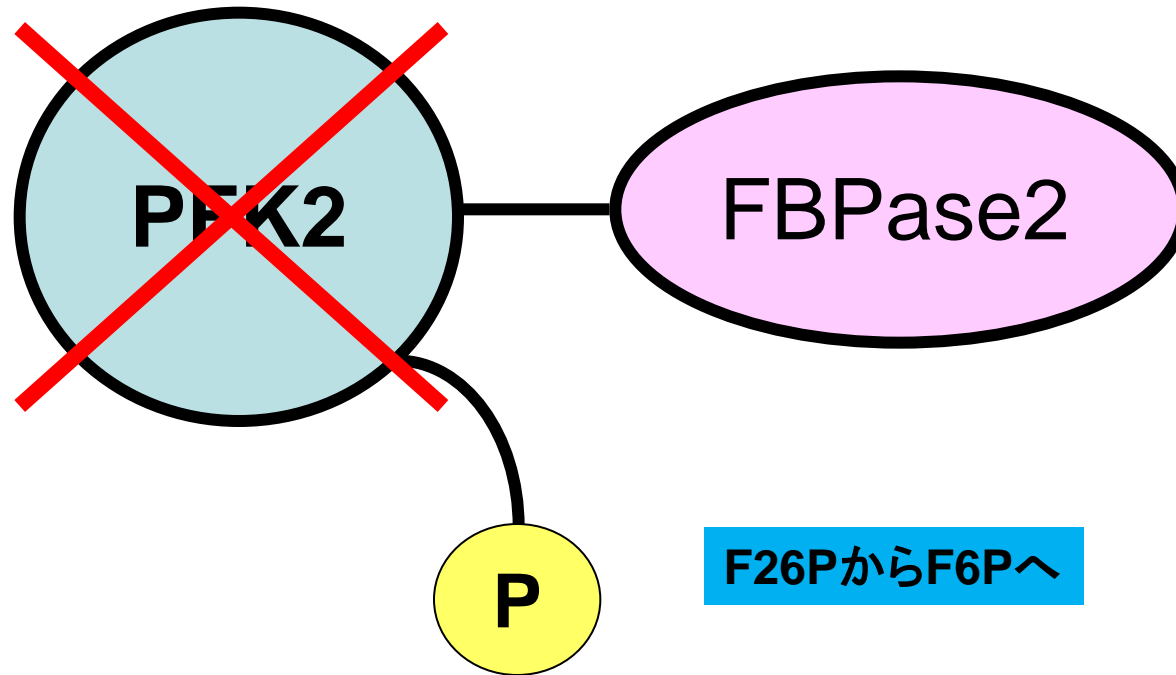
PFK2はF6PをF26Pにする作用以外にもF26PをF6Pにもどす働きも行うことができる (**fructose-2, 6-bisphosphatase活性をもつ**) (bi-functional enzyme)。

二機能酵素 (bi-functional enzyme)



血糖が高いときにはフォスファターゼ活性は抑制されており、PFK2の部分が活性化されている

二機能酵素 (bi-functional enzyme)



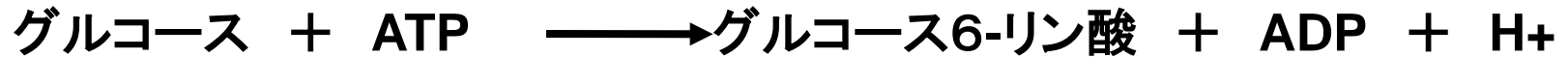
血糖が低いときには、膵臓の α 細胞から分泌されるグルカゴンにより、リン酸化されることでPFK2の部分が抑制され、**F26BPの濃度が減少する**。血糖が低いときには解糖系は阻害される。

PFKによる解糖系制御のまとめ

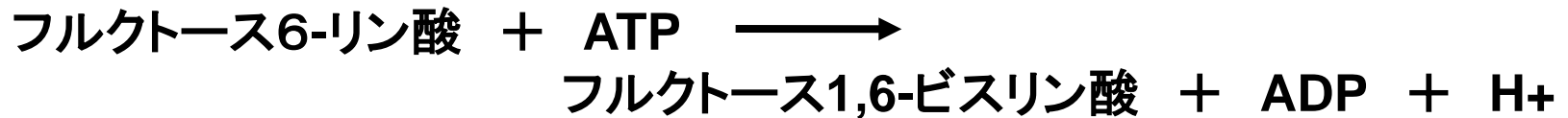
- PFKはアロステリック効果によりATPによって阻害される。逆にAMPによって活性化される。つまりエネルギー状態が高いときは解糖を抑制し、エネルギーが低いときは促進する。
- PFKはTCAサイクルの中間体であるクエン酸によっても抑制される。TCAサイクルの素材が十分あるときには貴重なグルコースをそれ以上分解しないようにする。
- 肝PFKはF26Pによって活性化される。
- 空腹時にはグルカゴンによってF26Pが減少するように流れる。そのため肝の解糖系は抑制され、逆に糖新生(グルコースをつくる)が増加する。

解糖系の制御段階

ヘキソキナーゼ



ホスホフルクトキナーゼ



ピルビン酸キナーゼ



抑制

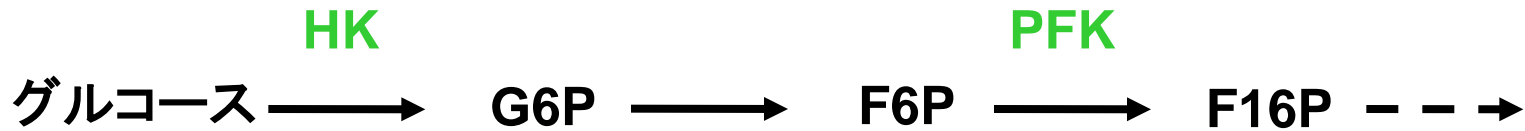
ヘキソキナーゼ



ヘキソキナーゼはG6Pによってフィードバック阻害を受ける。
G6Pがたくさんできると、ヘキソキナーゼが抑制され、解糖系は抑制される。

しかし、β細胞に発現するグルコキナーゼはG6Pで阻害されない。
(細胞により解糖系の制御が異なる)

PFKが抑制されるとF6Pが増加する。そうするとG6Pも増加し、ヘキソキナーゼも抑制されてしまう。



--- \rightarrow (解糖系) --- \rightarrow

促進
(フィードフォワード刺激)

ピルビン酸キナーゼ



抑制

抑制

グルカゴン

アラニン

(肝臓のPKはグルカゴンでリン酸化され、抑制される)

(ピルビン酸に変換される)

赤血球における2,3-BPGの産生

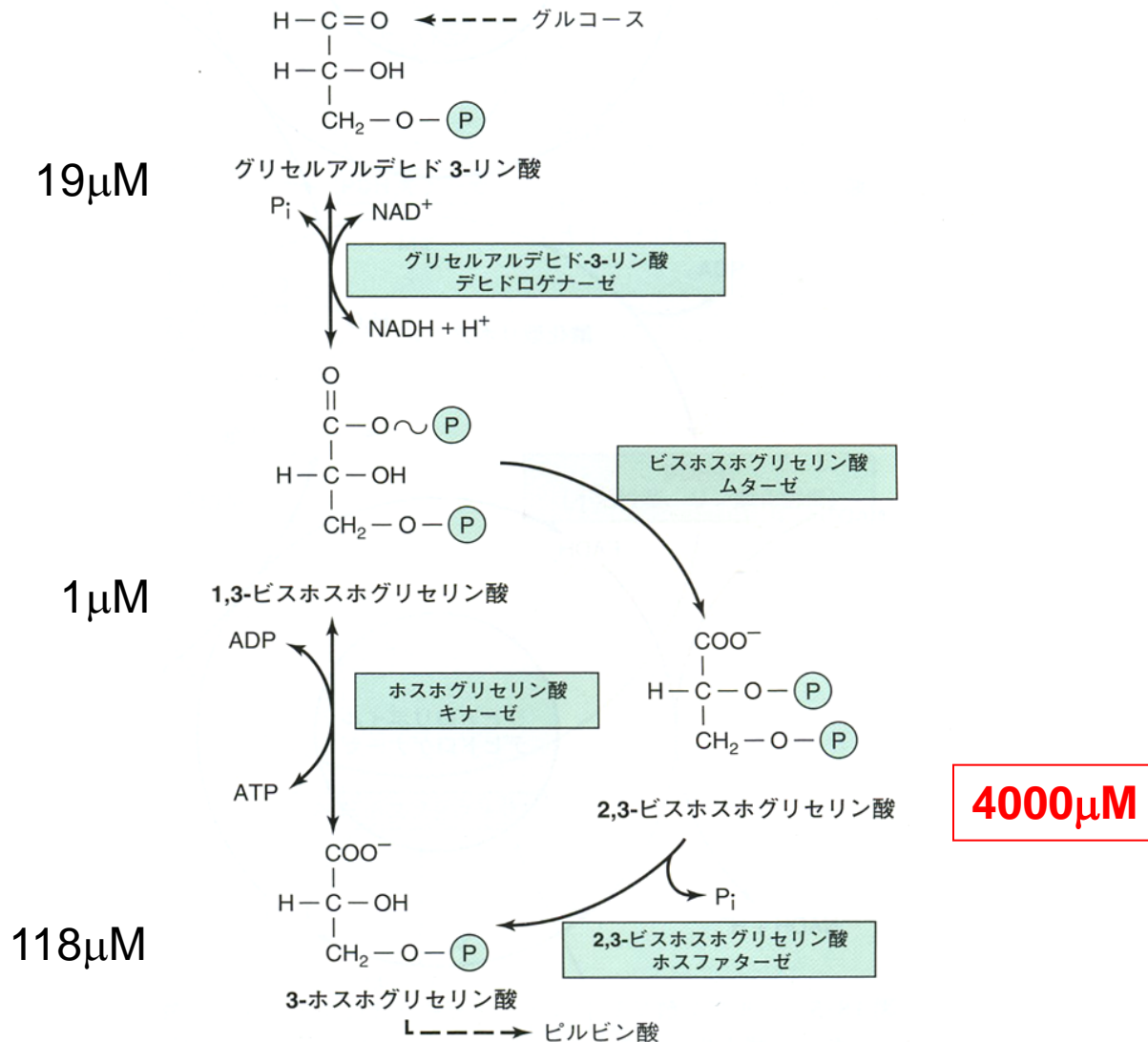
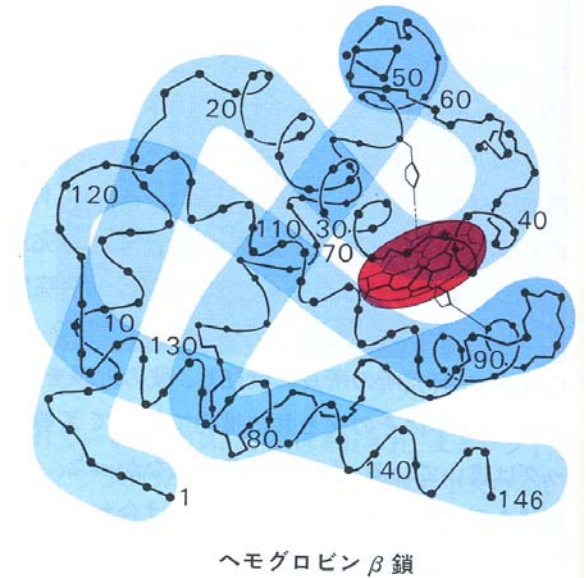


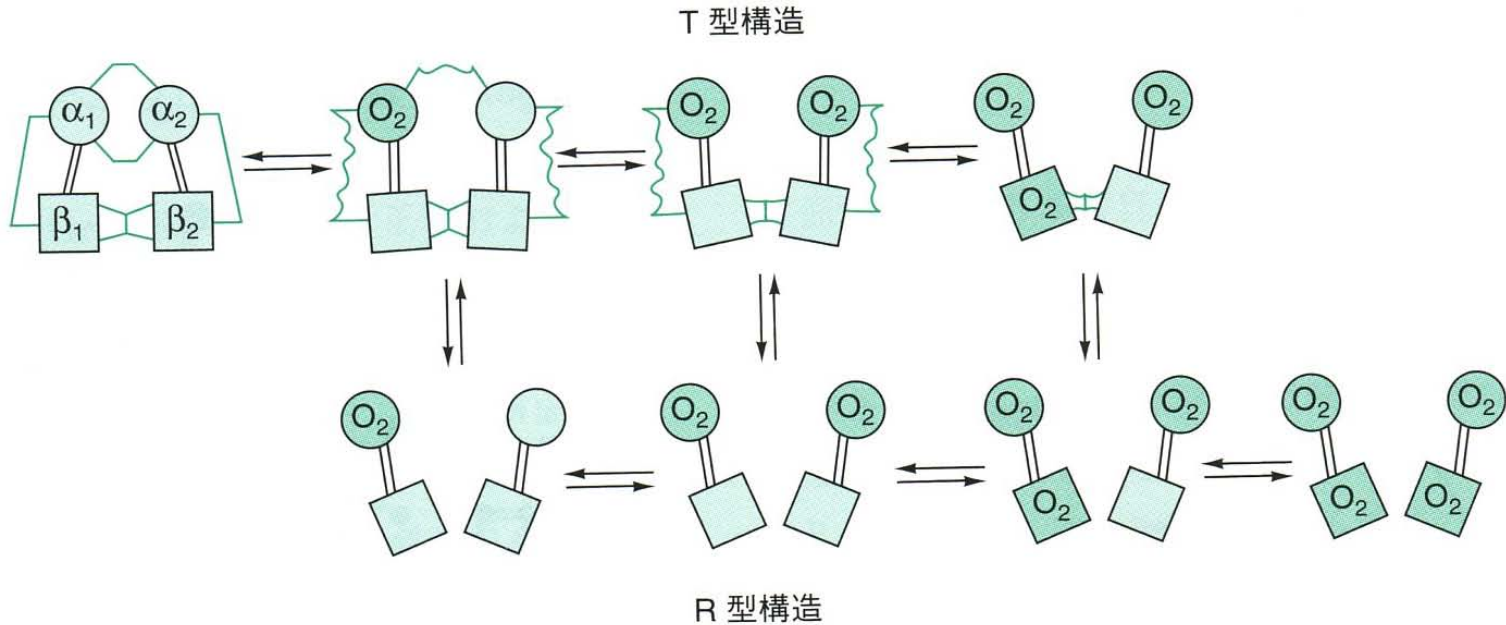
図 18-4. 赤血球における 2,3-ビスホスホグリセリン酸経路

赤血球：酸素を豊富に含み、全身の細胞に酸素を運搬する

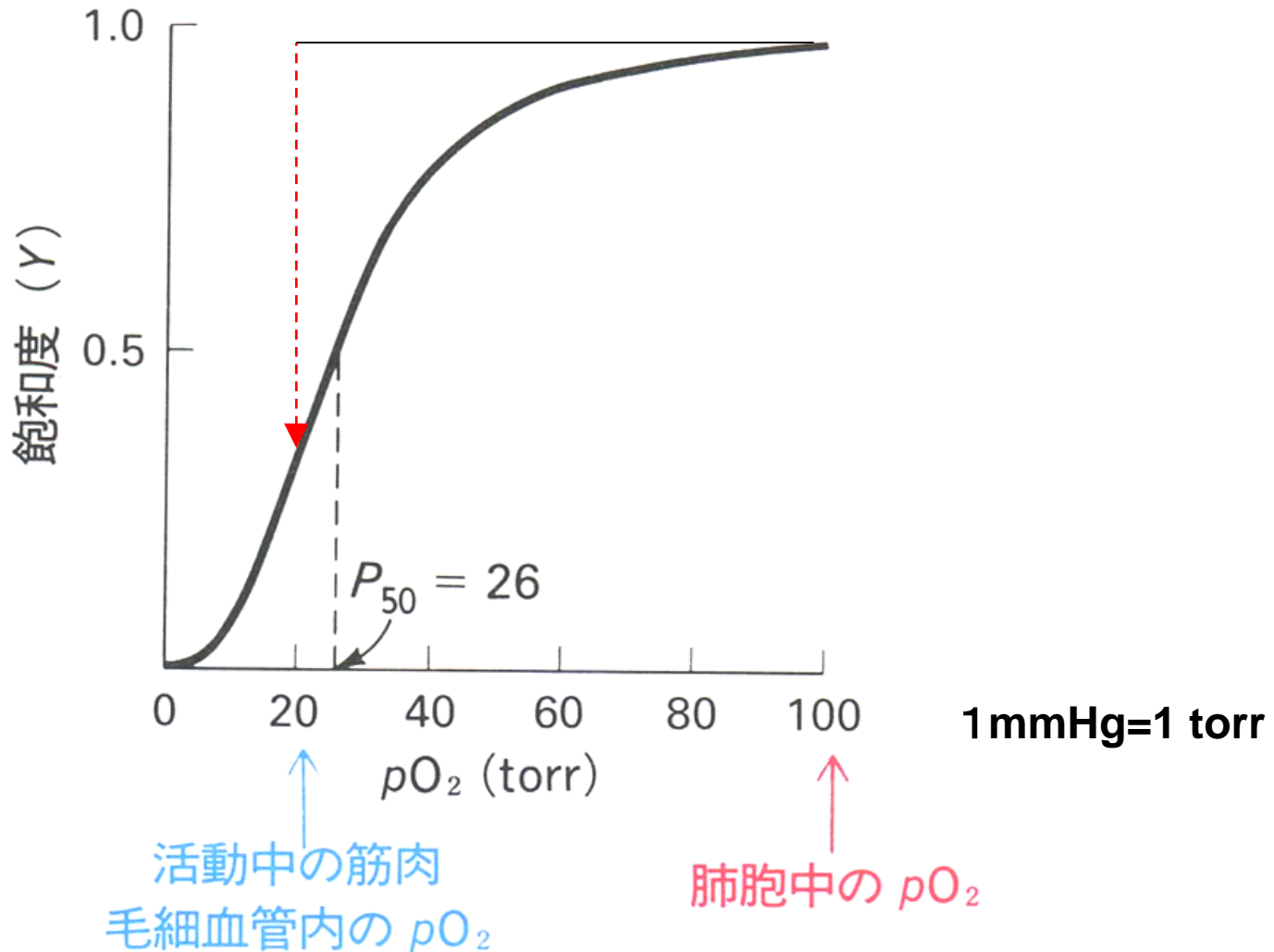


酸素は水にとけにくい。ヘモグロビンは赤血球に含まれるタンパク質であり、血液中の酸素担体として働く。ヘモグロビンは α 鎖2本と β 鎖2本からなり4量体を形成している。ヘモグロビンによって酸素の運搬が容易になる。

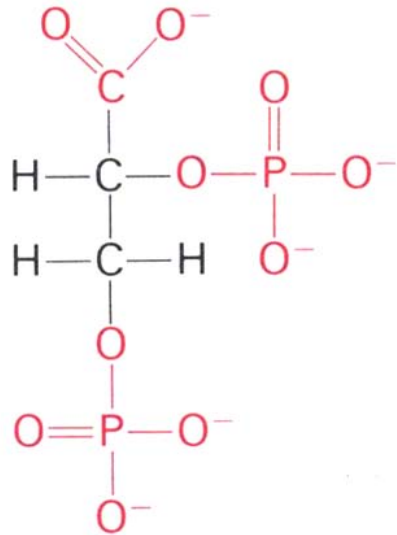
酸素が結合するにつれてサブユニット間をつないでいる静電的結合(塩橋)は弱くなるか壊れる。酸素が次々に結合することでヘモグロビンは低親和性(T型)から高親和性(R型)に変換する。



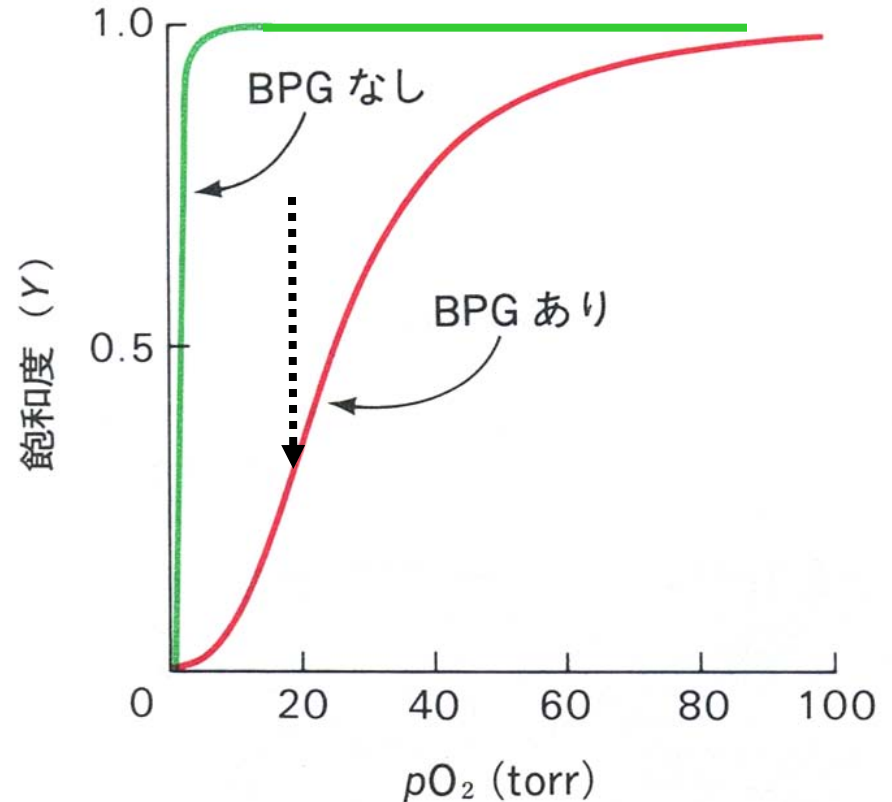
ヘモグロビンの酸素結合部位のうち酸素と結合しているものの割合を飽和度 Y で示す。酸素分圧 pO_2 と Y をプロットしたものを酸素解離曲線という。酸素結合部位の半分が酸素と結合している時、つまり $Y=0.5$ のときの酸素分圧を P_{50} と呼ぶ。



BPGはヘモグロビンの酸素親和性を低下させる

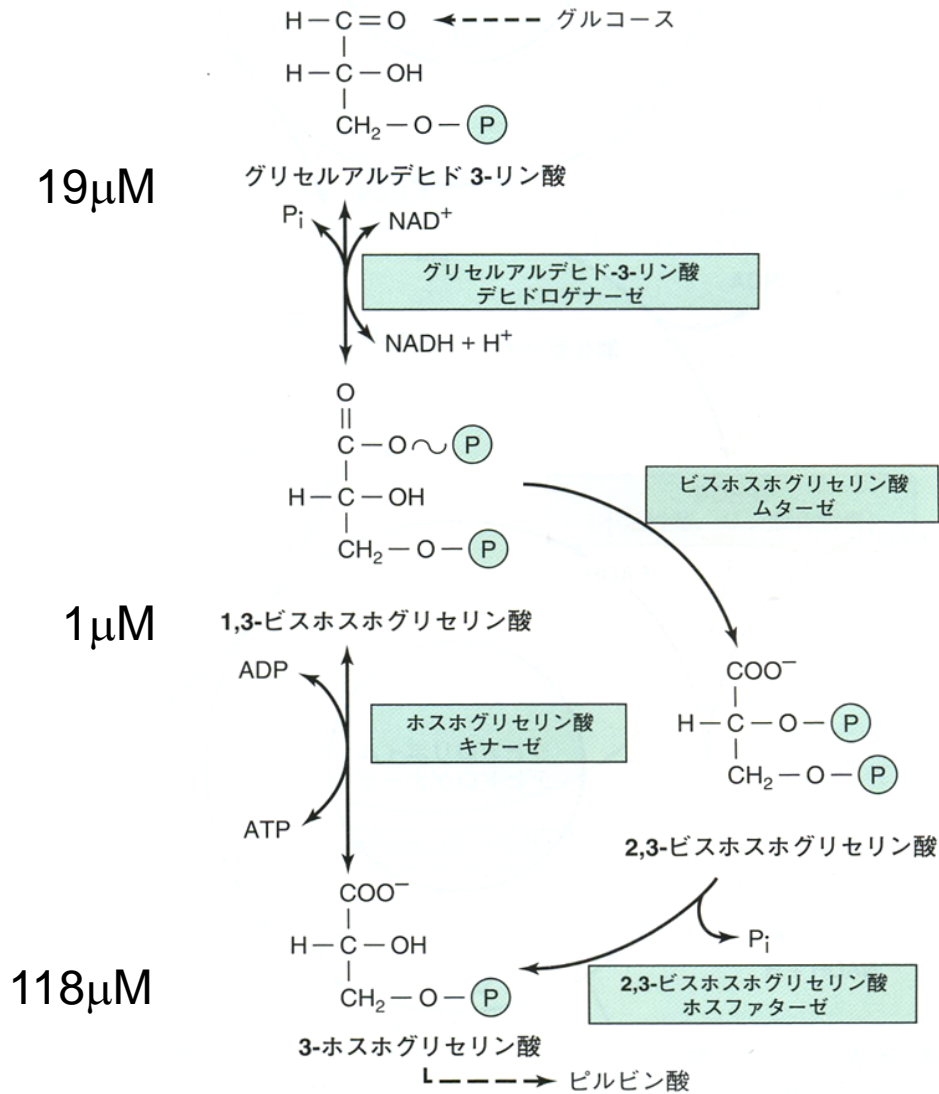


2,3-ビスホスホグリセリン酸
(2,3-ジホスホグリセリン酸, DPG)



BPGは2つのβサブユニットを架橋することで**酸素と結合していないヘモグロビンの4次構造を安定化させる**。したがって近くの酸素をうばってヘモグロビンに結合させることがない(**酸素飽和度を減少**)。➡ 組織がより容易に酸素を利用できるようにしている

赤血球における2,3-BPGの産生

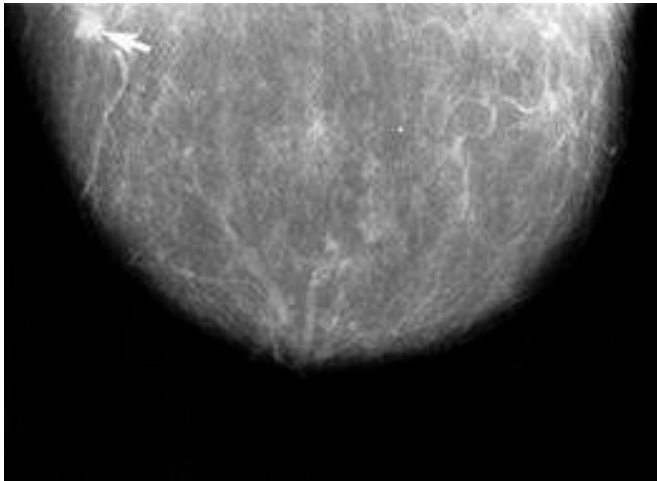


23-BPGによる高地順応

低地から高地へ移動すると、酸素がうすいために容易に息切れする。しかし、数日すると適応現象で23BPGの濃度が上昇し、空気がうすいにもかかわらず、十分な酸素を組織にわたすことができるようになる。

図 18-4. 赤血球における 2,3-ビスホスホグリセリン酸経路

癌と解糖系



がん細胞は増殖が速いため、血管からの酸素供給が追いつかない（低酸素になっている）。

癌と解糖系

癌細胞



低酸素



HIF1 (hypoxia inducible factor)



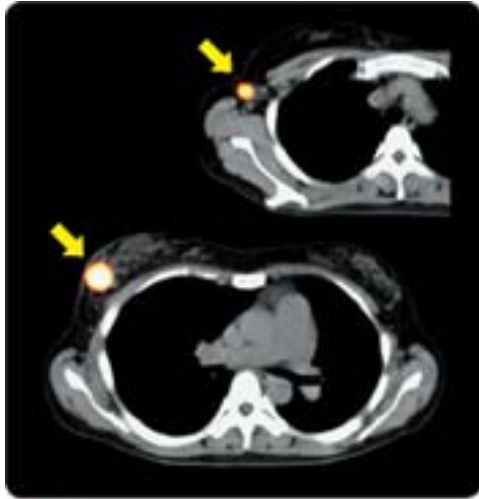
解糖系酵素の遺伝子発現を増加



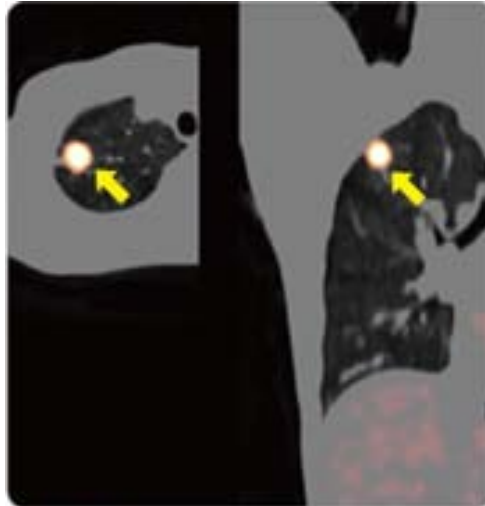
解糖系が亢進

転写因子: 特定の遺伝子のプロモーターに結合して、その遺伝子の発現をふやす。

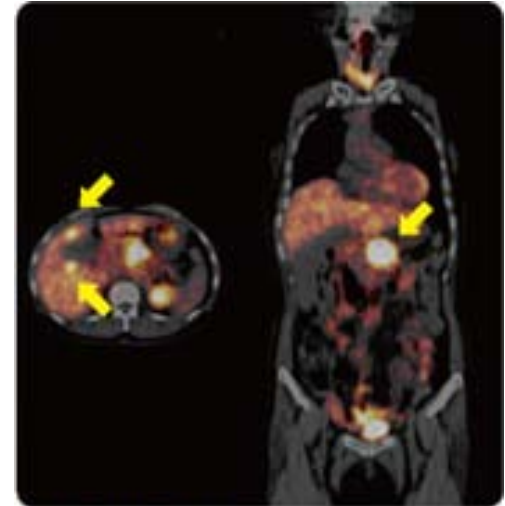
ポジトロン断層撮影法 (PET)



●乳癌



●肺癌



●膵臓癌 肝転移



●悪性リンパ腫

がん細胞で解糖の亢進とそれに伴うグルコースの取り込み増加が起きていることを利用して、新しい診断法が開発されている。

グルコースをF-18という放射性同位元素でラベルしたFDG(フルオロデオキシグルコース)を注射するとがんの場所にとりこまれる。

理解の確認のために

1. 酸素が多量にあると増殖も解糖も促進する 「 」
2. 多量のATPはPFKの活性を抑制する 「 」
3. アロステリック結合部位は基質結合部位と一致する 「 」
4. クエン酸はPFKの活性を促進する 「 」
5. F26PはPFKの強力な抑制因子である 「 」
6. グルカゴンは肝においてF26Pを増加させる 「 」
7. ヘキソキナーゼはG6Pにより抑制される 「 」
8. ピルビン酸キナーゼはATPで抑制される 「 」
9. ヘモグロビンは酸素と結合し、肺から組織に酸素を運ぶ 「 」
10. 23BPGの存在下ではヘモグロビンの酸素親和性は低下する 「 」
11. がん細胞では解糖系が亢進していることが多い 「 」