

第4回 炭水化物の消化吸収と 代謝(1)

日紫喜 光良

テーマ

- (1) 炭水化物の消化吸収、肝細胞などによる血糖の取り込み、細胞内での代謝の第一段階－解糖系－。
- (2) 解糖系に接続したグリコーゲン合成系－エネルギー貯蔵形態のひとつ－について。

項目

- ①炭水化物の消化
- ②吸収と肝臓への輸送
- ③血糖の細胞への取り込み
- ④解糖系とその調節
- ⑤グリコーゲン合成

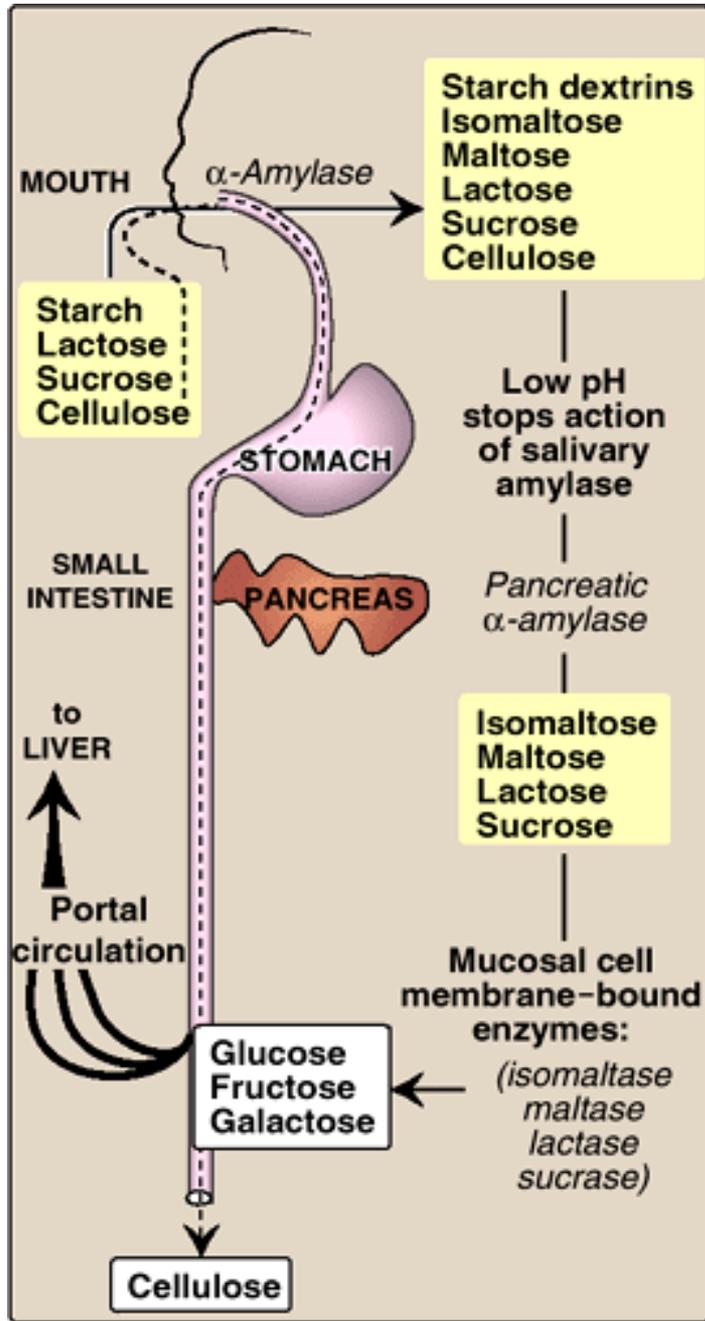
項目の詳細

- ①関係する臓器と酵素、ならびに産物について解説する。単糖分子どうしの結合の種類によって切る酵素が違うことを説明する。乳糖不耐症について説明する。
- ②小腸粘膜細胞が単糖を取り込む方法について解説する。門脈について解説する。
- ③細胞への糖の取り込み機構について解説する。肝細胞と他の細胞との糖取り込み機構の違いについて解説する。
- ④解糖系は、簡単にいえば6炭糖を2分子の3炭糖(ピルビン酸)に分割する過程であること、その過程で1分子から2分子のATPと2分子のNADHを生じることを解説する。ピルビン酸をこれからどう処理することになるかについての概略を説明する。解糖系の調節について、フルクトース2,6-ビスリン酸などのはたらきを解説する。
- ⑤エネルギーの貯蔵のために肝・筋ではたらくグリコーゲン合成と解糖系の関係を解説する。

炭水化物の消化

- 口腔
 - 唾液中の酵素
- 胃
 - 低pHにより唾液アミラーゼの活性を停止
- 小腸
 - 膵液中の酵素：多糖の消化
 - 粘膜細胞表面の酵素：単糖に消化
 - 腸管粘膜細胞が単糖を吸収する
 - 特異的な輸送体(トランスポーター)

でんぷん
乳糖
ショ糖
セルロース



肝臓へ
↑
門脈から吸収
↑
小腸粘膜細胞から吸収

セルロース: 糞便に排出

α-アミラーゼによって:
でんぷんをデキストリン、イソマルトース、マルトース(麦芽糖)に分解

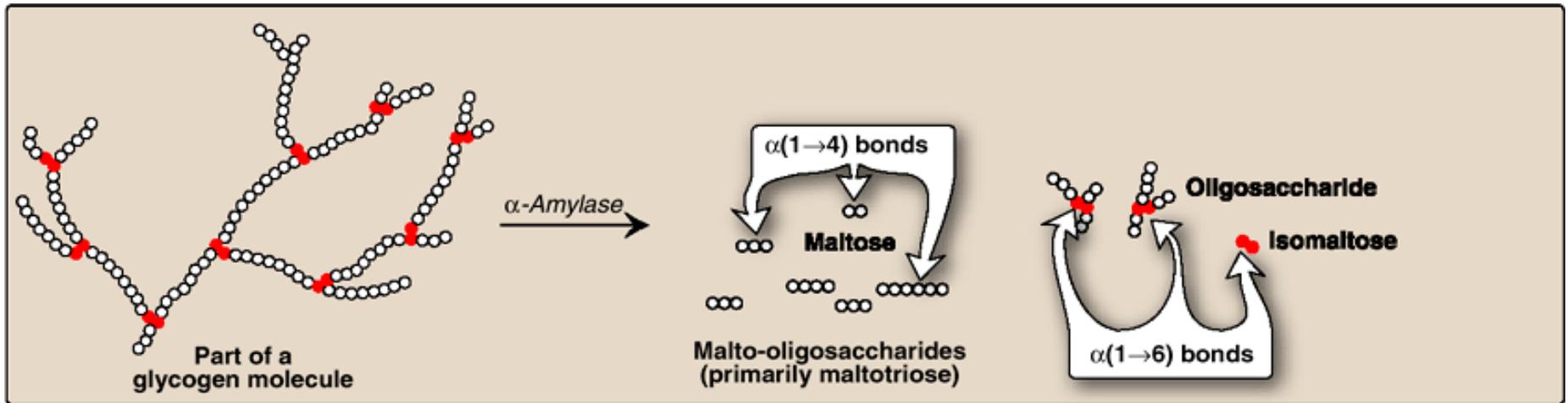
膵臓のα-アミラーゼによって:
デキストリンはさらにイソマルトース、マルトースに分解

小腸粘膜細胞の膜結合酵素(イソマルターゼ、マルターゼ、ラクターゼ、スクラーゼ)によって:

2糖を単糖(グルコース、フルクトース、ガラクトース)に分解

イラストレイテッド生化学 図7. 10

α -アミラーゼによる多糖の分解



グリコーゲン

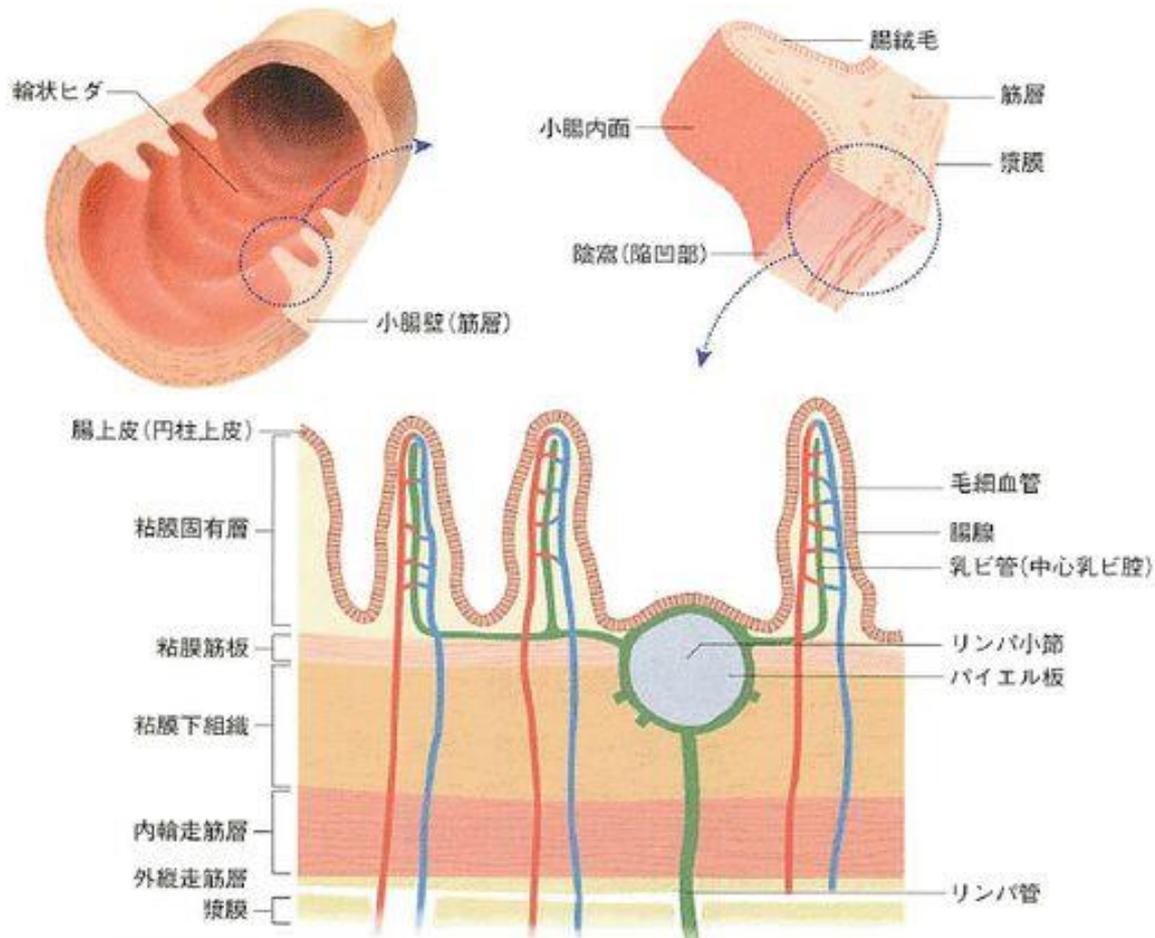
マルトース
とオリゴ糖

$\alpha(1 \rightarrow 6)$ 結合をもつ
2糖やオリゴ糖

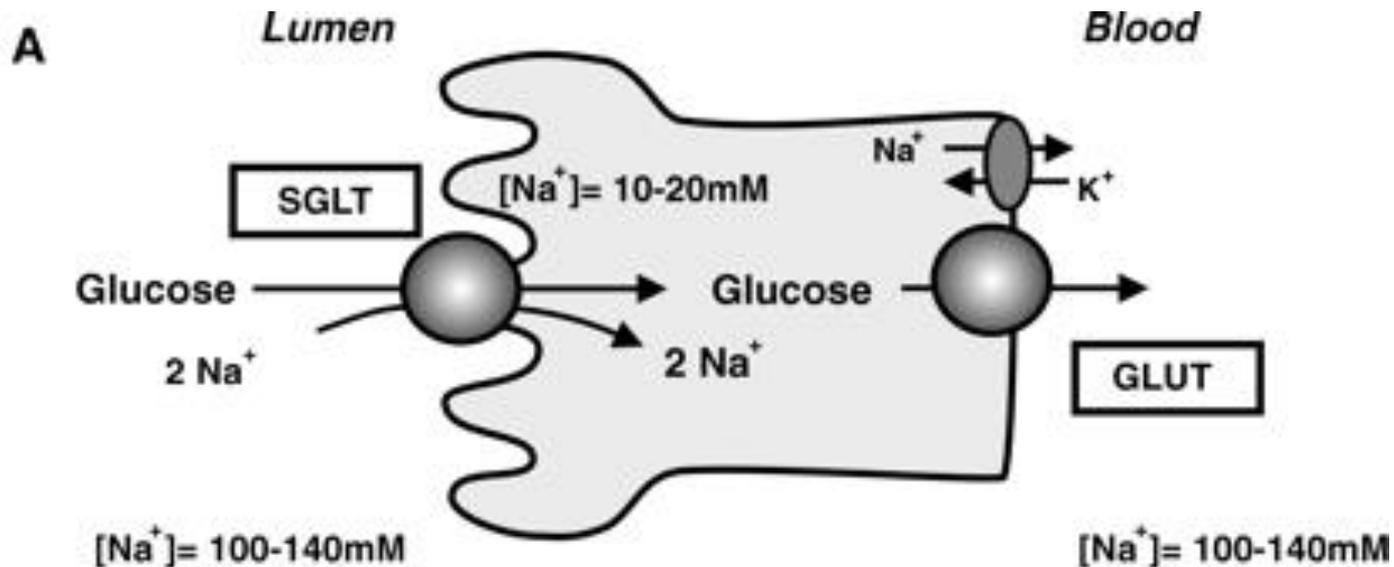
イラストレイテッド生化学 図7.9

α -アミラーゼは $\alpha(1 \rightarrow 4)$ 結合だけを切る。糖鎖の分岐をつくる $\alpha(1 \rightarrow 6)$ 結合は切れない。

小腸の構造



小腸上皮細胞からのグルコースの吸収



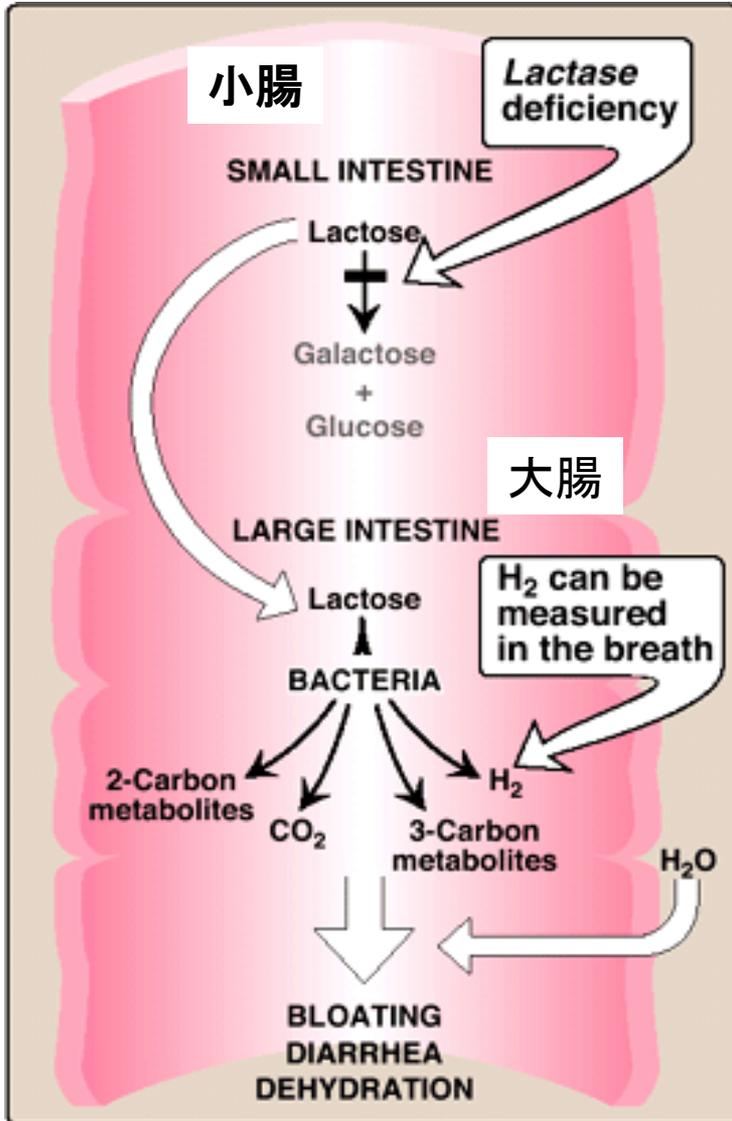
ナトリウムイオンとともにグルコーストランスポーター(SGLUT)を通じて管腔から吸収される(共輸送)

糖質の消化についてのまとめ(1)

- 唾液中の α -アミラーゼが食餌中の多糖に作用してオリゴ糖が生じる。
- 膵臓の α -アミラーゼが多糖の消化をおこなう。
- 最終的な糖質消化は小腸の粘膜細胞でおこなわれる。
- いくつかのジサッカリダーゼにより単糖が生じる。
- これらの酵素は腸管粘膜細胞の刷毛縁膜から分泌されそこにとどまる。
- 糖質の吸収には特異的な輸送体(トランスポーター)が必要である。

乳糖不耐症

図7. 11



ラクターゼ
欠損

乳糖
✕
ガラクトース
グルコース

大腸で乳糖は
細菌のえさに。

乳糖
↓
水素 二酸化炭素

3炭糖 2炭糖 ← 水分を吸収

↓
鼓腸、下痢、脱水

- ラクターゼの欠損または活性が不十分

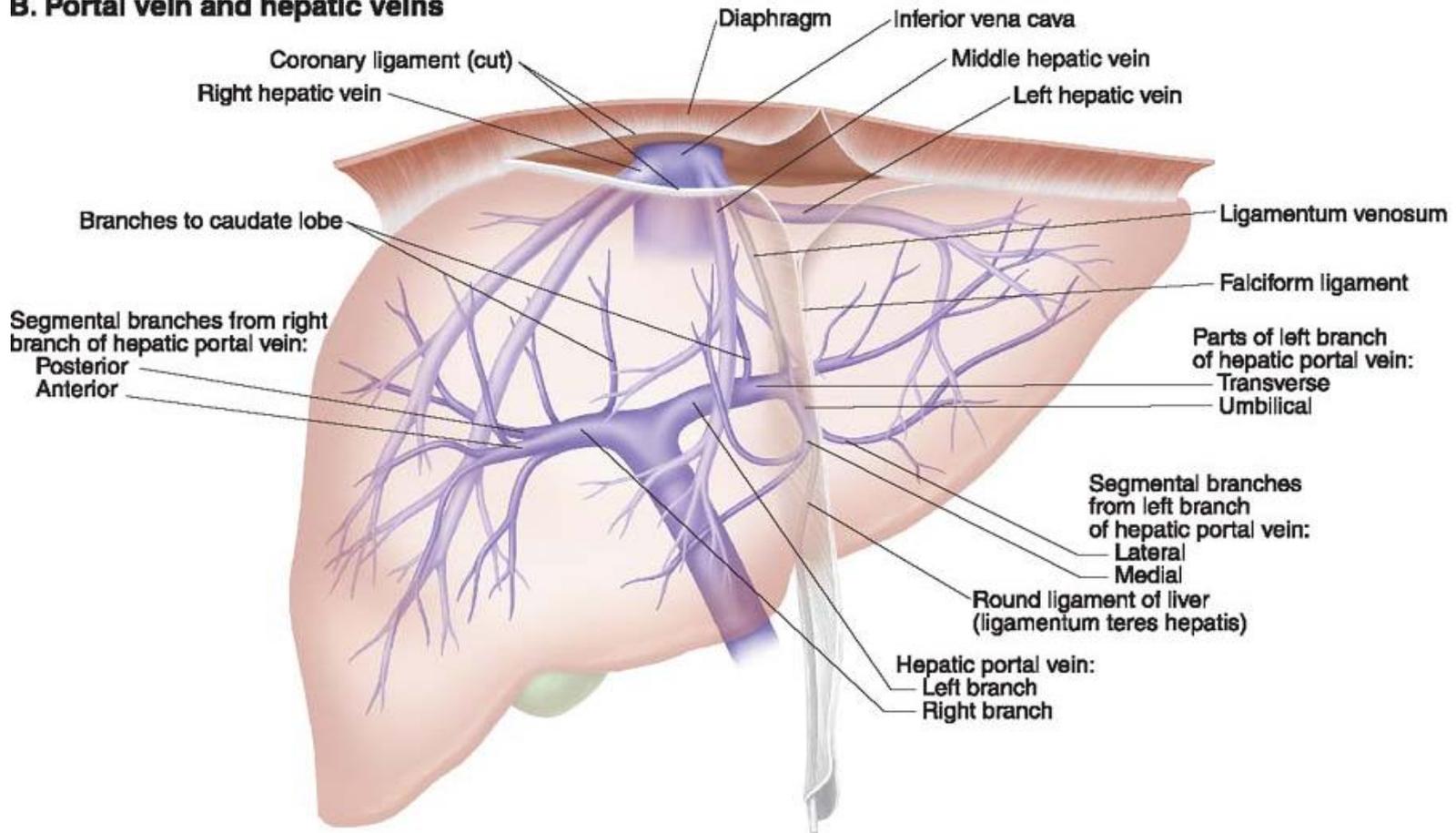
浸透圧性下痢₁₁

糖質不耐症について

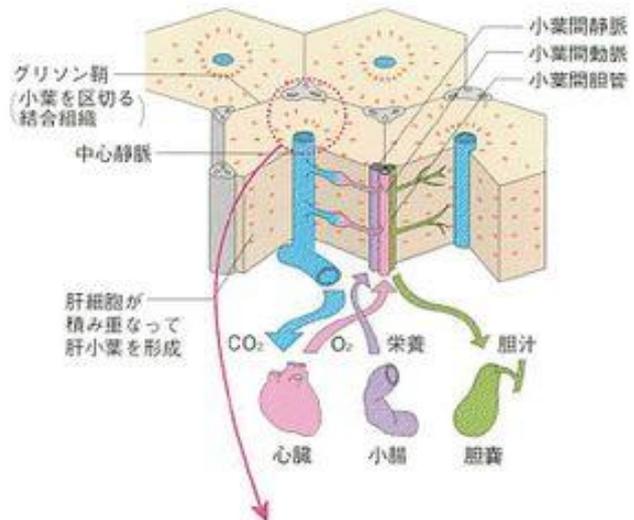
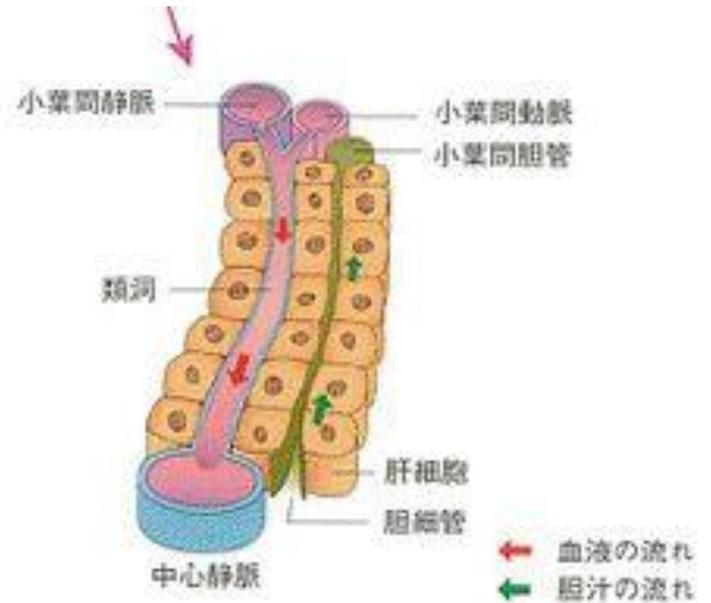
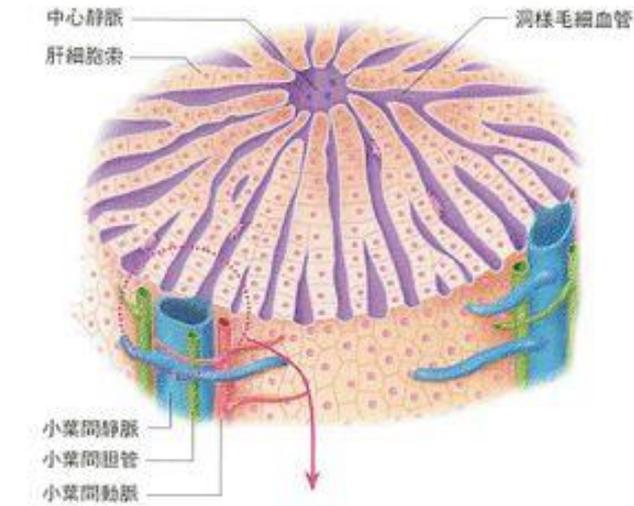
- 糖質の吸収に欠陥（遺伝性、腸疾患、栄養失調、腸管粘膜細胞を傷害する薬物などで）があると、未消化の糖質が大腸に入り、浸透圧性下痢が生じる。
 - 未消化の糖質を細菌が発酵させて大量のCO₂ガス、H₂ガスが生じ、急激な腹痛、下痢、腹部膨満が起きる
- ラクターゼ欠損によるラクトース不耐症が、糖質消化の欠陥の中では最も多く見られる。

肝の構造： 門脈と肝静脈

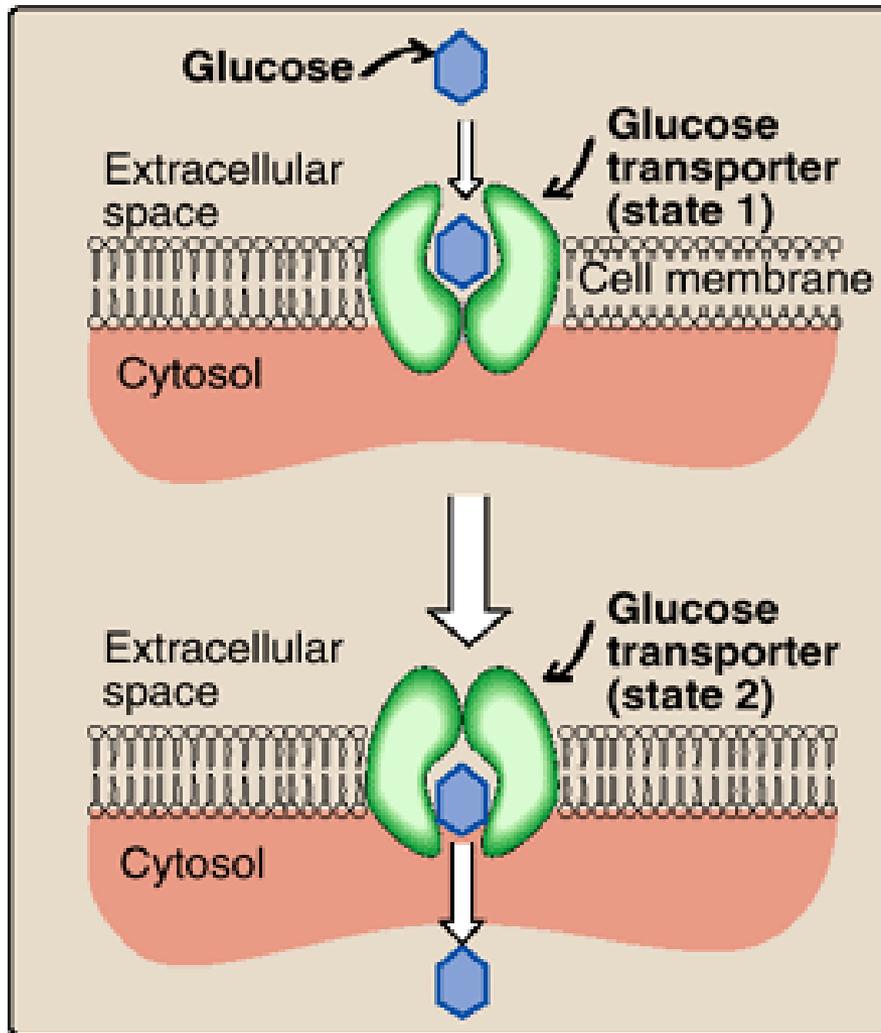
B. Portal vein and hepatic veins



肝の小葉構造



細胞へのグルコースの取り込み



グルコーストランスポーター

GLUT-1: 赤血球と脳

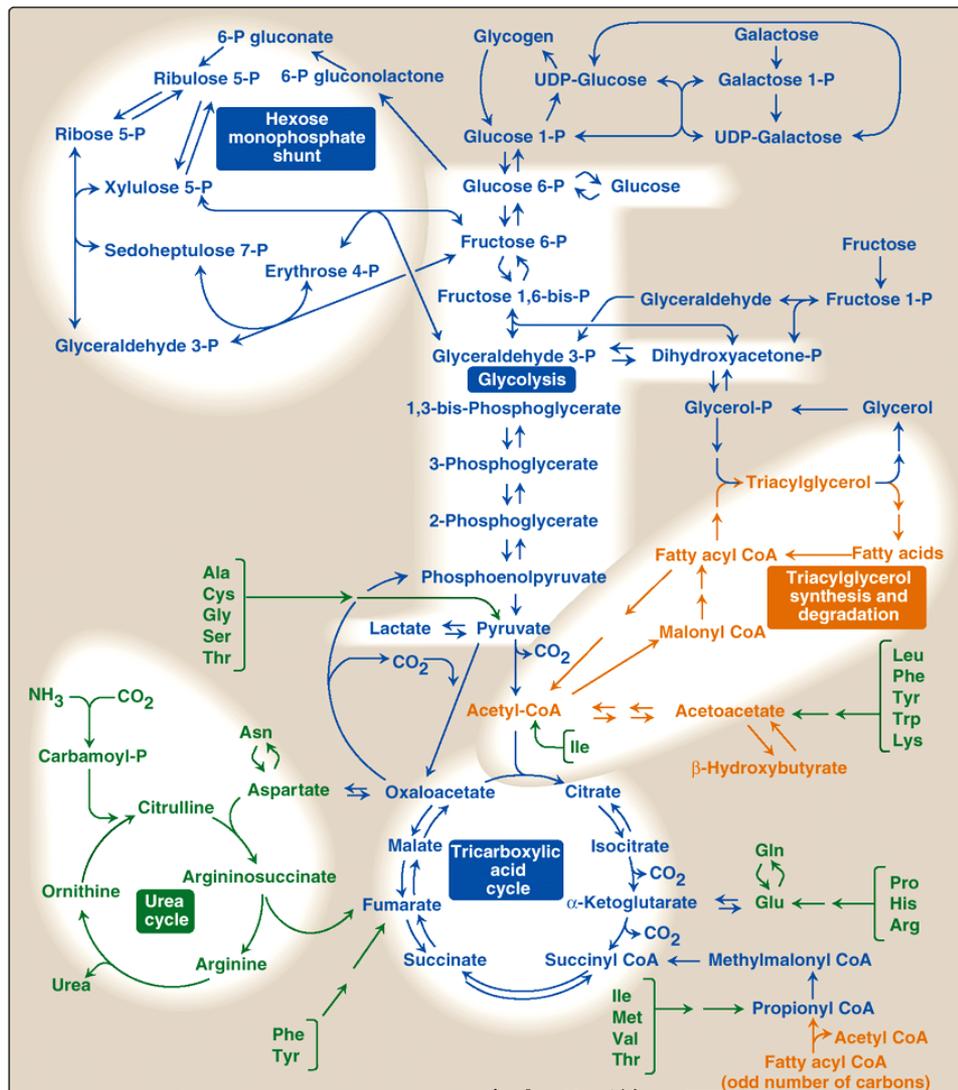
GLUT-2: 肝臓、腎臓、膵臓

GLUT-3: 神経細胞

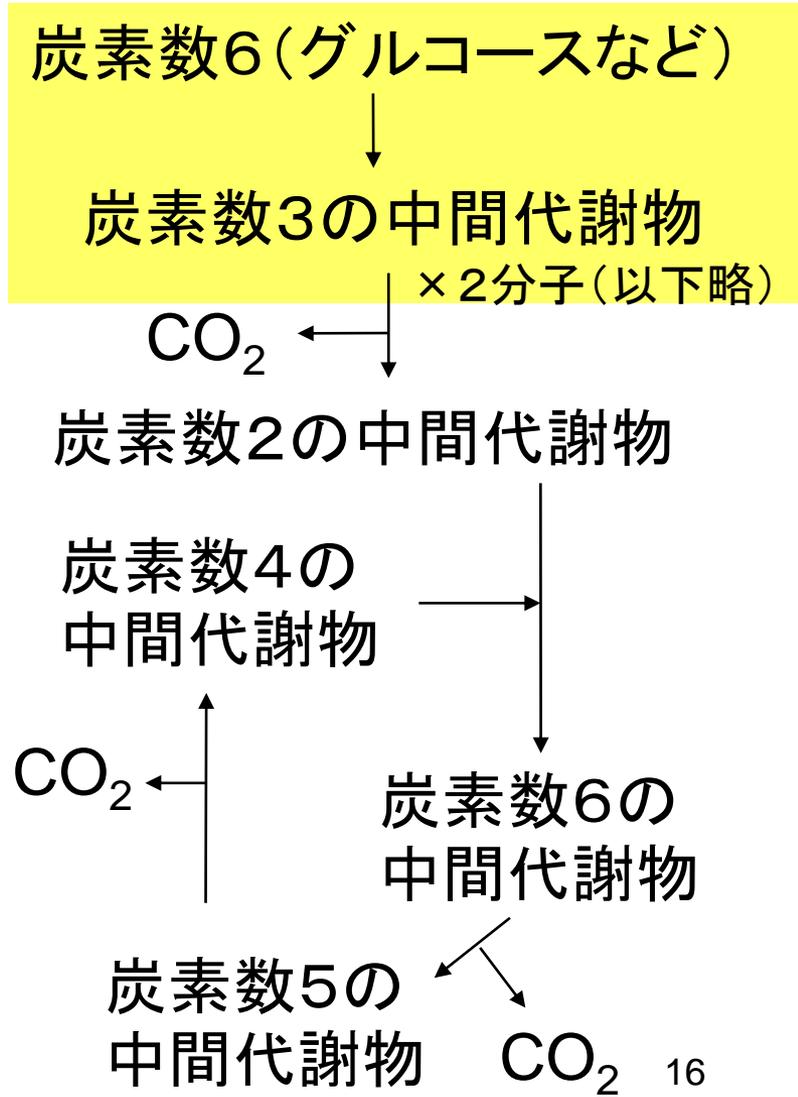
GLUT-4: 筋肉

GLUT-5: グルコースでなくフルクトースを輸送

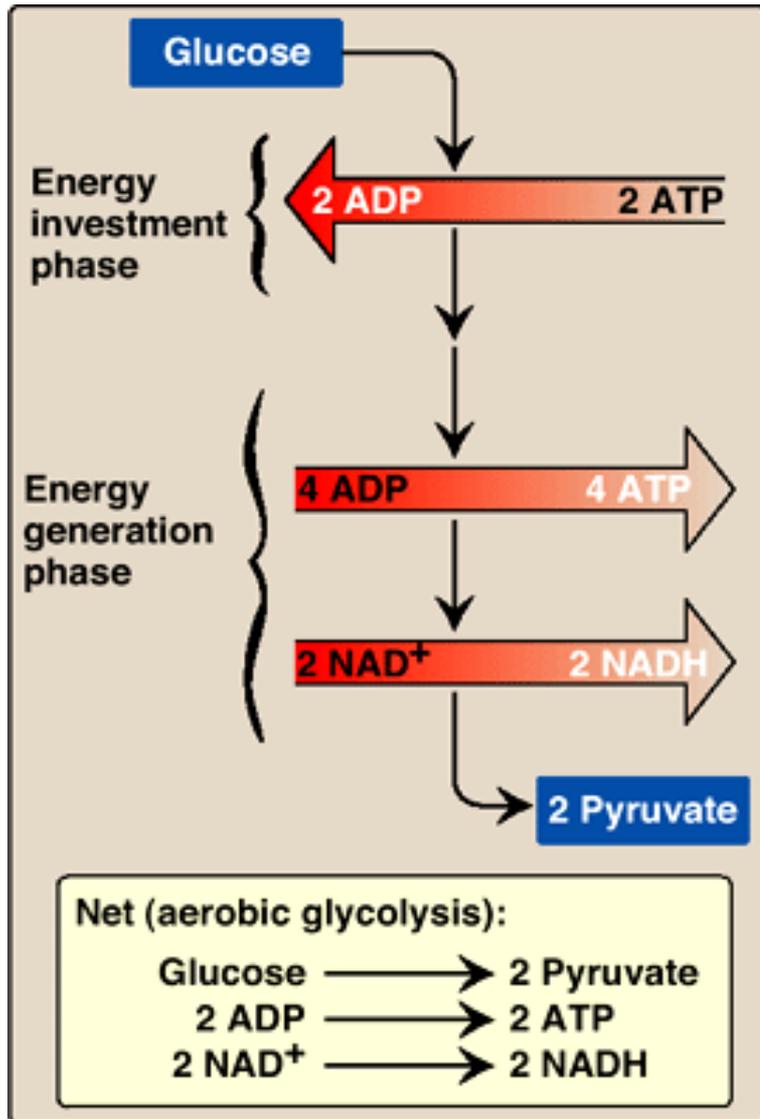
解糖系のはたらき



イラストレーテッド生化学 図8. 2



解糖系でのエネルギー発生



グルコース

2分子のATPを使う(エネルギー投資段階)

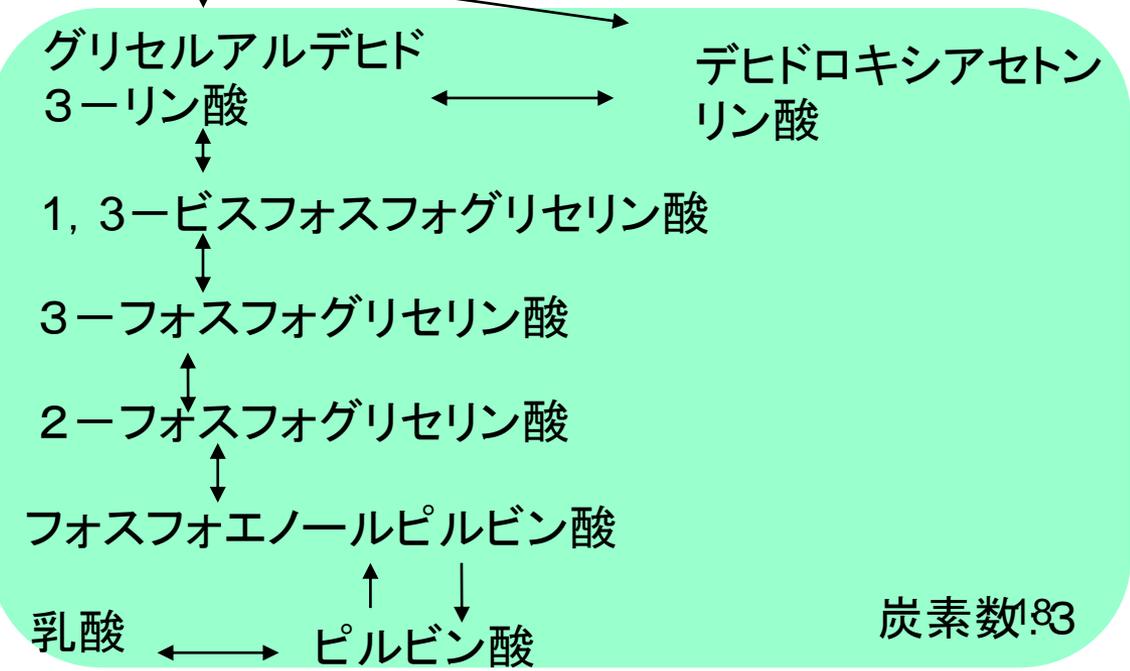
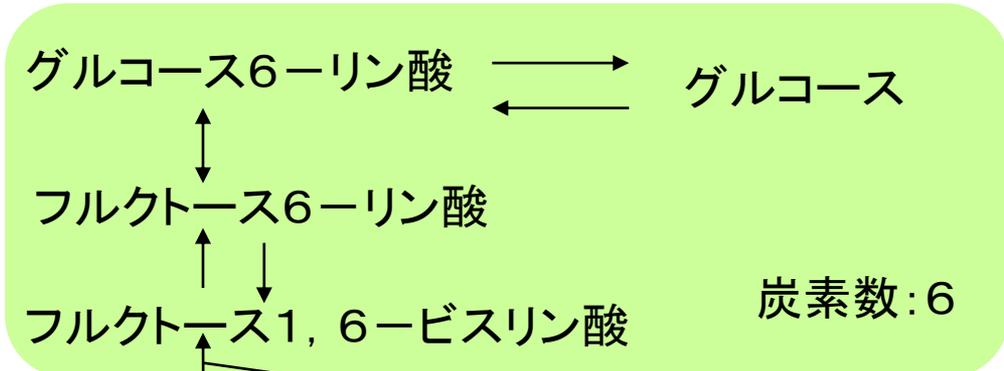
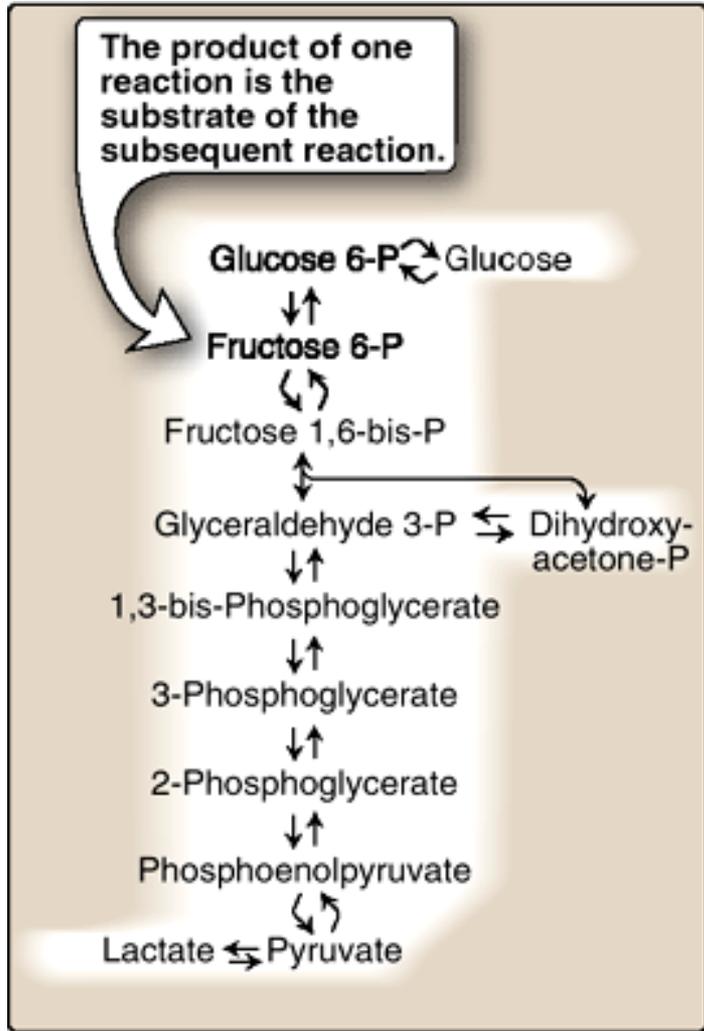
4分子のATP、2分子のNADHを生成する(エネルギー生成段階)

2分子のピルビン酸

収支

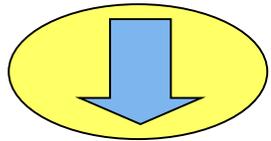
グルコース	→	2	ピルビン酸
2 ADP	→	2	ATP
2 NAD ⁺	→	2	NADH

解糖系：中間代謝物



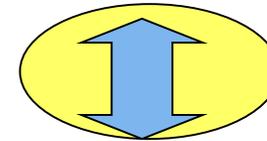
解糖系：酵素からみて(1)

細胞外グルコース



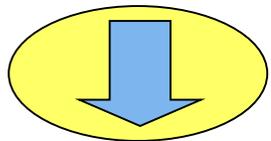
グルコーストランスポーター

フルクトース1, 6-ビスリン酸



アルドラーゼ

細胞内グルコース



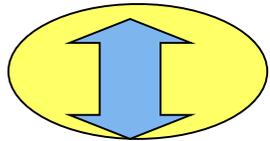
グルコキナーゼ
・ヘキソキナーゼ

グリセルアルデヒド3-リン酸

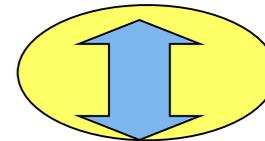


ジヒドロキシアセトンリン酸

グルコース6-リン酸



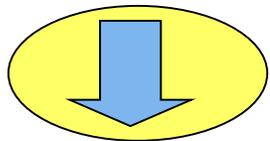
フォスフォグルコースイソメラーゼ



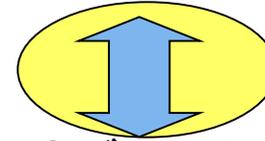
1,3ビスホスホグリセリン酸

グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ

フルクトース6-リン酸



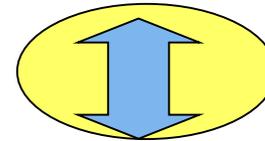
フォスフォフルクトキナーゼ-1



3-ホスホグリセリン酸

ホスホグリセリン酸キナーゼ

フルクトース1, 6-ビスリン酸

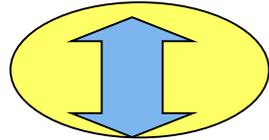


2-ホスホグリセリン酸

ホスホグリセリン酸ムターゼ

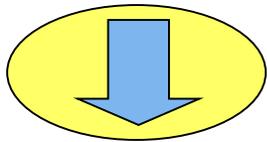
解糖系：酵素からみて(2)

2-ホスホグリセリン酸



エノラーゼ

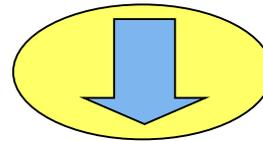
ホスホエノールピルビン酸



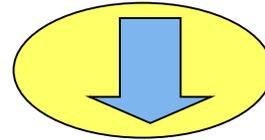
ピルビン酸
キナーゼ

ピルビン酸

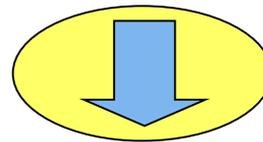
反応が「一方通行」の酵素は？



グルコキナーゼ
・ヘキソキナーゼ



フォスフォフルク
トキナーゼー1

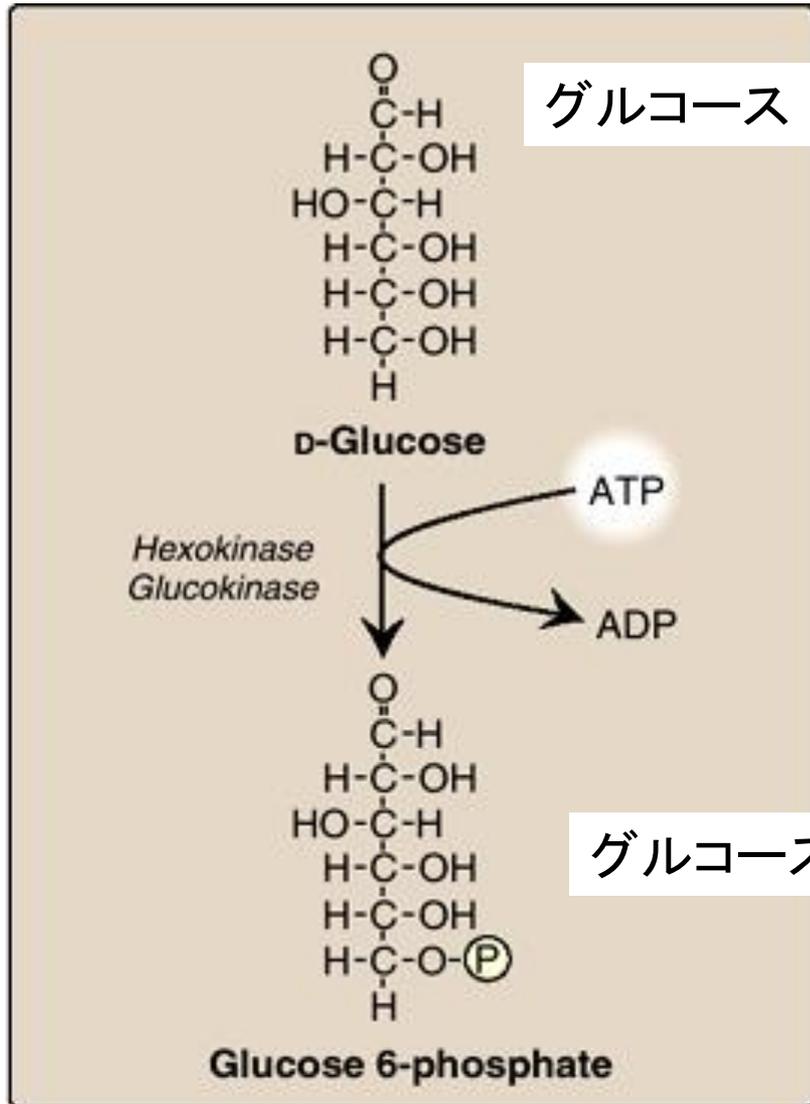


ピルビン酸
キナーゼ

チェック項目

- 細胞に、グルコースはどのようにして取り込まれるか？
 - 肝臓と他の細胞との違い
- どの中間代謝物までが炭素数6で、どこからどこまでが炭素数3か？
- どの中間代謝物どうしの中で、エネルギーの出し入れが起こるか？
- 解糖系はどのようにしてコントロールされるか？

グルコースのリン酸化

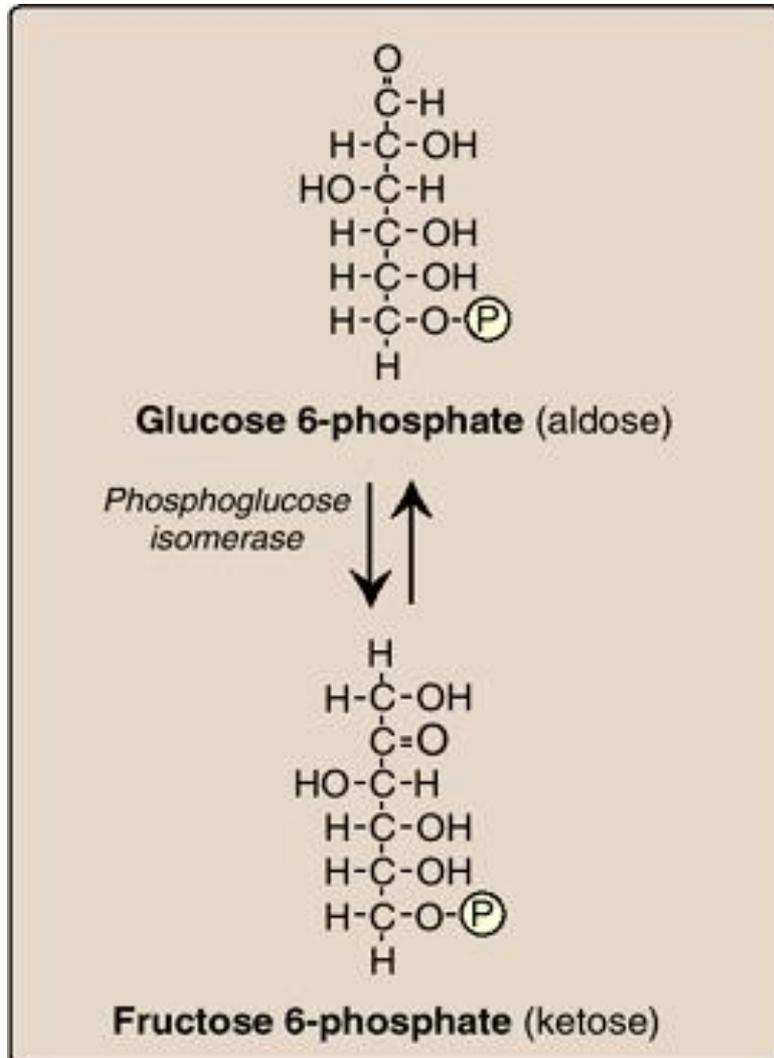


リン酸化によって、(1)グルコースが反応しやすい(高エネルギー)になる。また、(2)細胞膜を通過できなくなり、取り込んだグルコースをとどめておける

ATPを消費

ヘキソキナーゼ(HK) または
グルコキナーゼ(GK)

アルドースからケトースへ

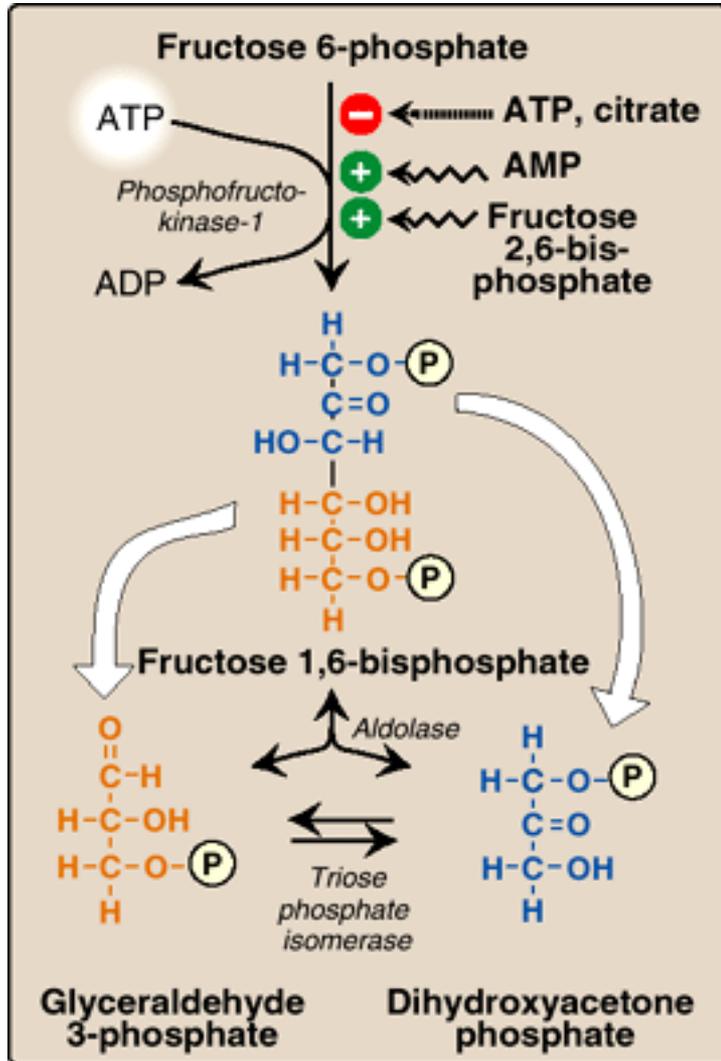


グルコース6-リン酸(アルドース)

フォスフォグルコースイソメラーゼ

フルクトース6-リン酸(ケトース)

フルクトース6-リン酸から2分子のトリオース (炭素3つの糖)リン酸への分裂



フルクトース6リン酸

ATP ATPを消費

フォスフォフルクト
キナーゼー1

ADP

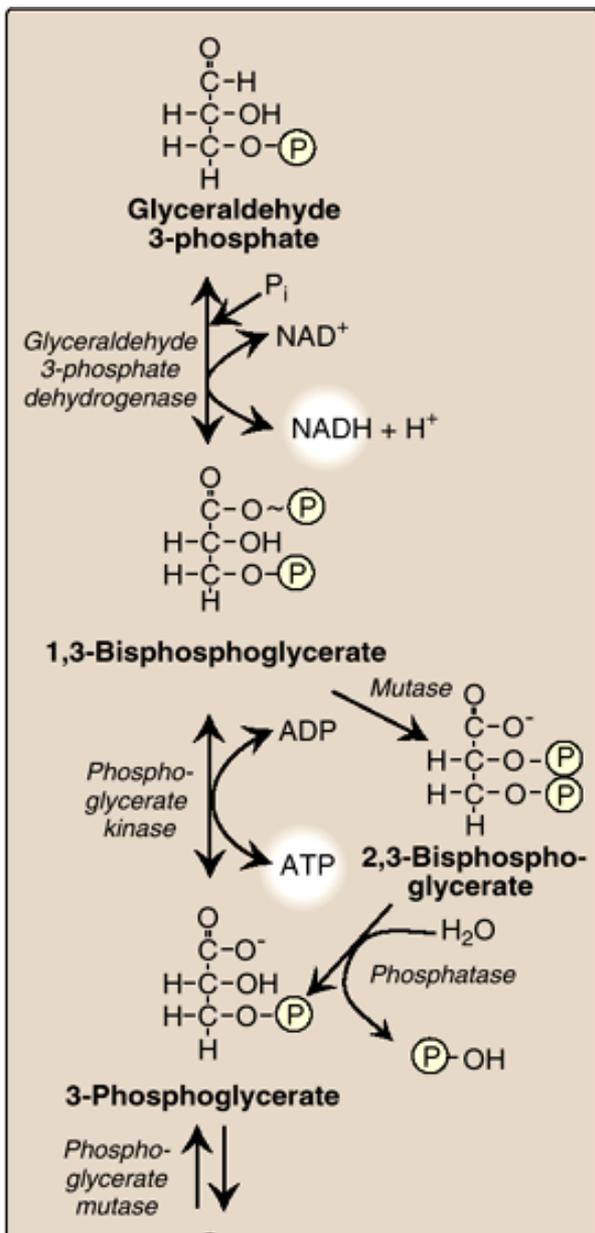
抑制: ATP, クエン酸
亢進: AMP
亢進: フルクトース2,6ビスリン酸

フルクトース1,6ビスリン酸

ジヒドロキシアセトンリン酸

グリセルアルデヒド3リン酸

ピルビン酸の生成(1)



グルセルアルデヒド3リン酸



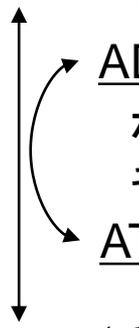
P_i

NAD

グルセルアルデヒド3リン酸デヒドロゲナーゼ

NADH + H⁺

1,3ビスホスホグリセリン酸



ADP

ホスホグリセリン酸
キナーゼ

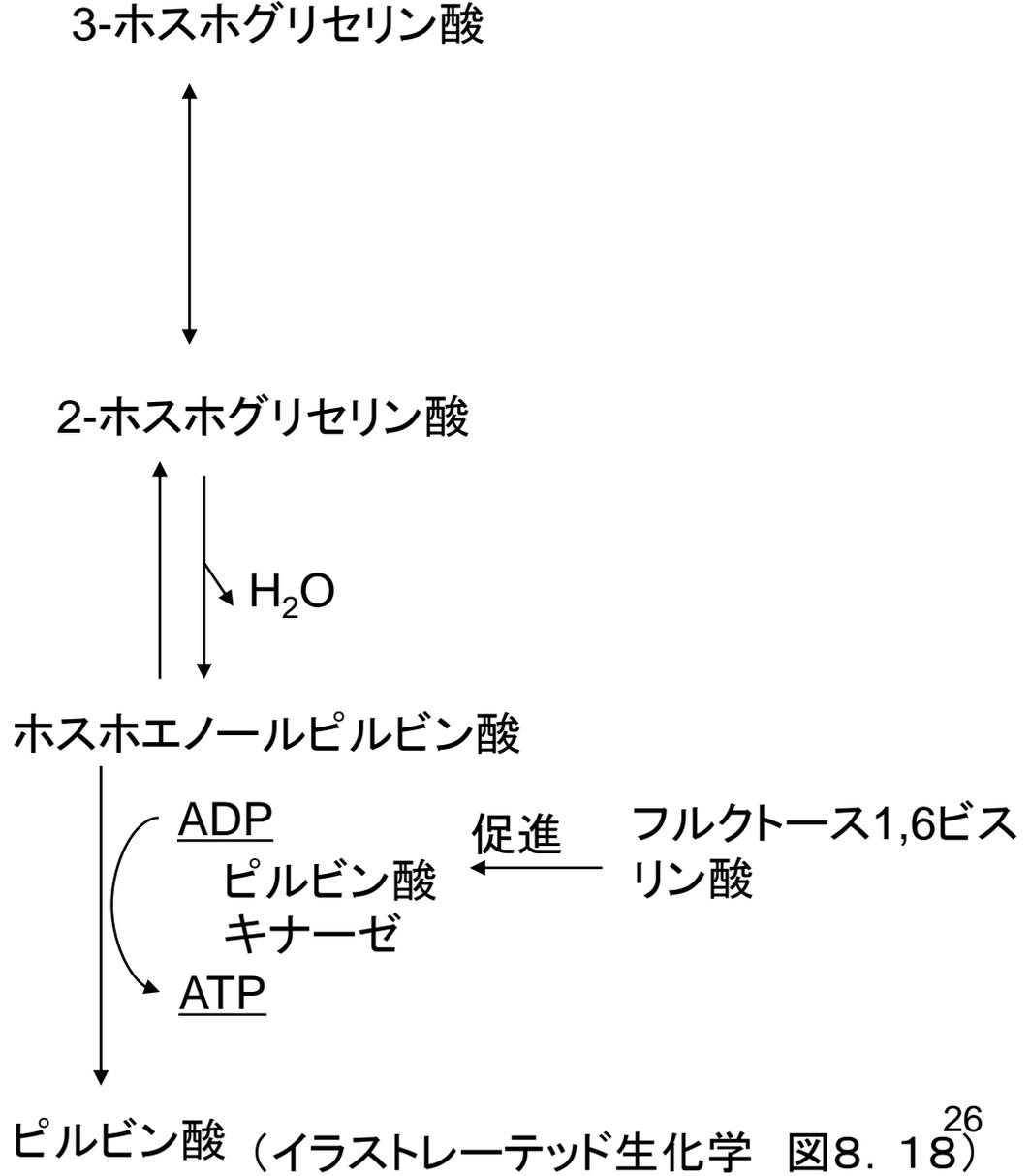
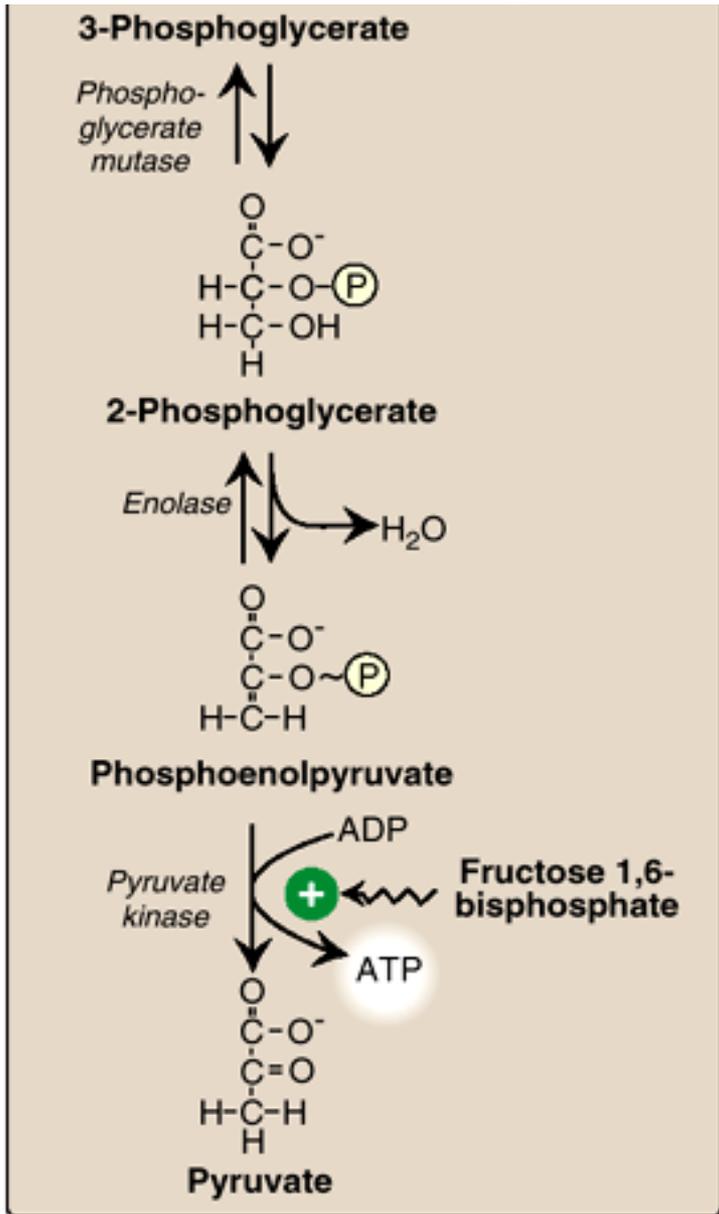
ATP

2,3ビスホスホ
グリセリン酸

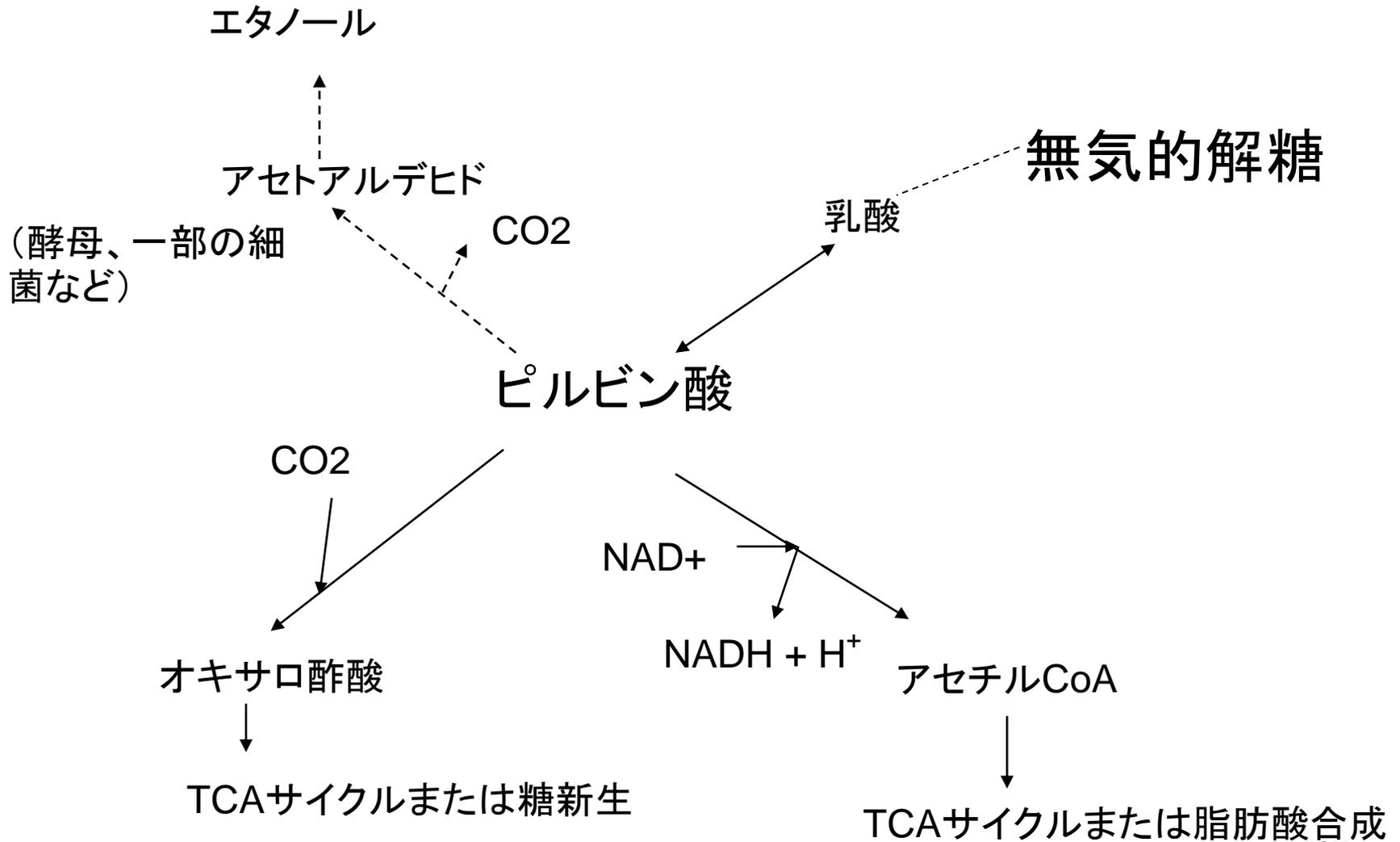
3-ホスホグリセリン酸



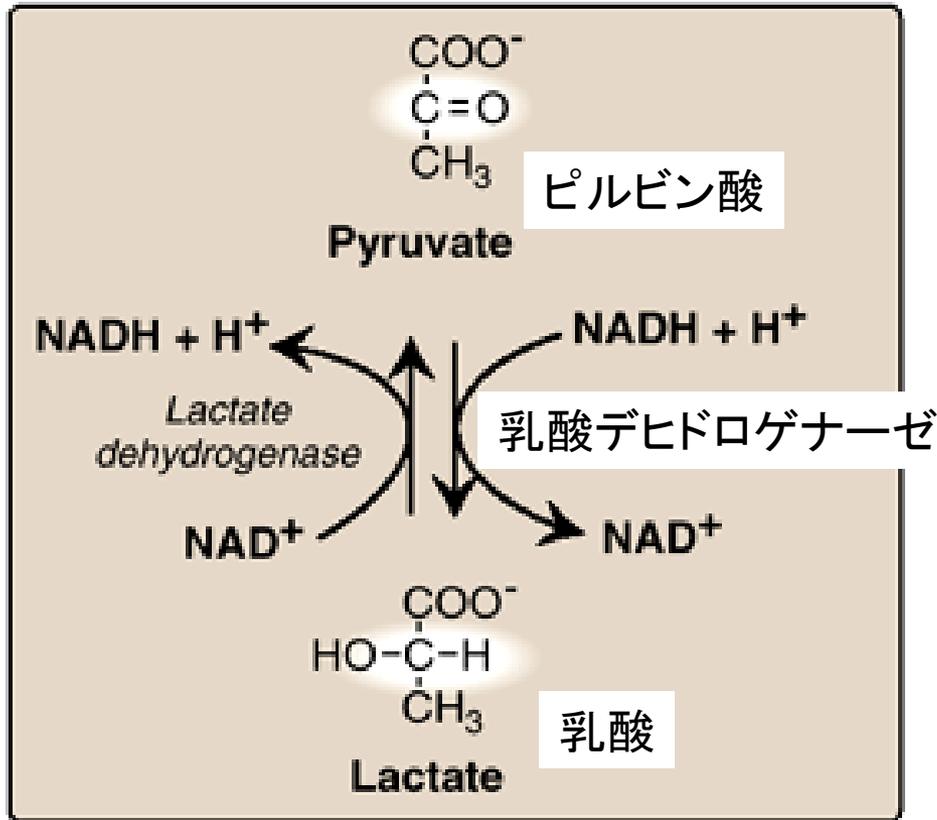
ピルビン酸の生成(2)



ピルビン酸の処理



無氣的解糖の終点：乳酸の生成



血管に乏しい、あるいはミトコンドリアを欠く組織では、ピルビン酸の多くは最終的に乳酸になる。たとえば、眼のレンズと角膜、腎臓の髄質、精巣、白血球、赤血球など。

運動時の筋肉では、解糖によるNADHの産生が酸化リン酸化による処理よりも早いので、反応の平衡が乳酸生成のほうに偏る。→細胞内環境が酸性化→けいれん

イラストレーテッド生化学 図8. 21

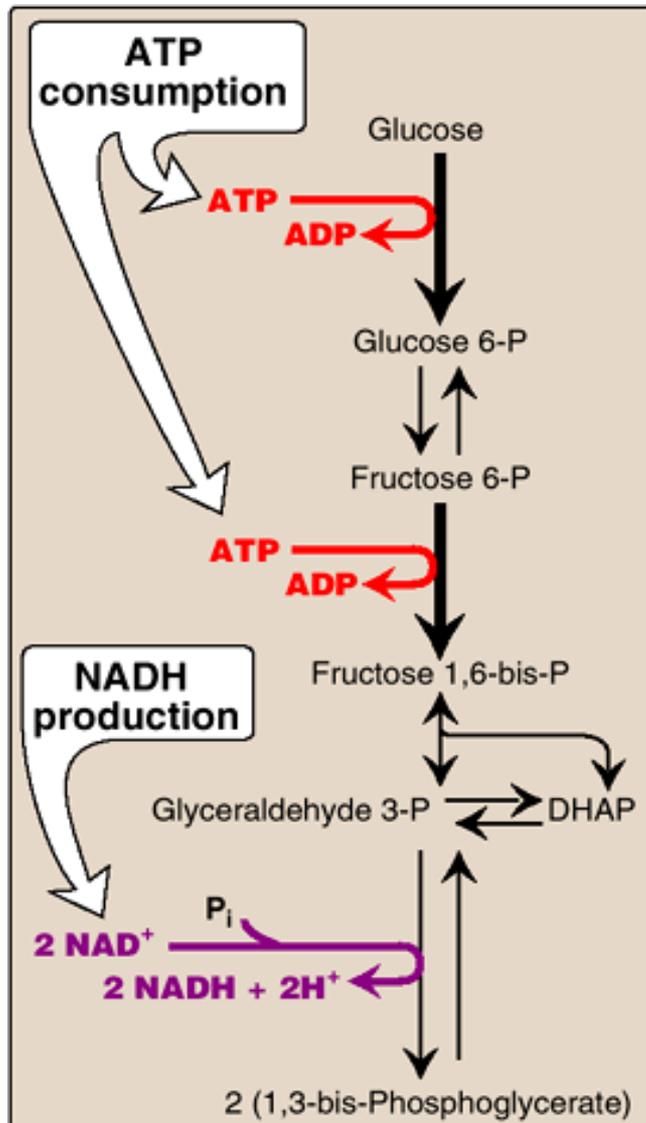
上の反応の平衡は、 NADH/NAD^+ 比で決まる

肝臓と心臓では NADH/NAD^+ 比は運動時の筋肉よりも低い

乳酸アシドーシス

- 血漿中の乳酸濃度が上昇した状態
 - 心筋梗塞、肺塞栓、大量の出血、ショック状態などで循環系が虚脱した場合におこる。
- 酸素不足→酸化的リン酸化障害→ATP合成の減少→嫌氣的解糖の利用→乳酸の生成
- 酸素負債： 酸素の利用可能性が不十分な時期から回復するために必要な余分の酸素
 - 血中乳酸濃度でモニターする。
 - ショックの有無・重症度
 - 患者の回復度

無氣的解糖のまとめ(1)



グルコース

ATPを消費

グルコース6リン酸

フルクトース6リン酸

ATPを消費

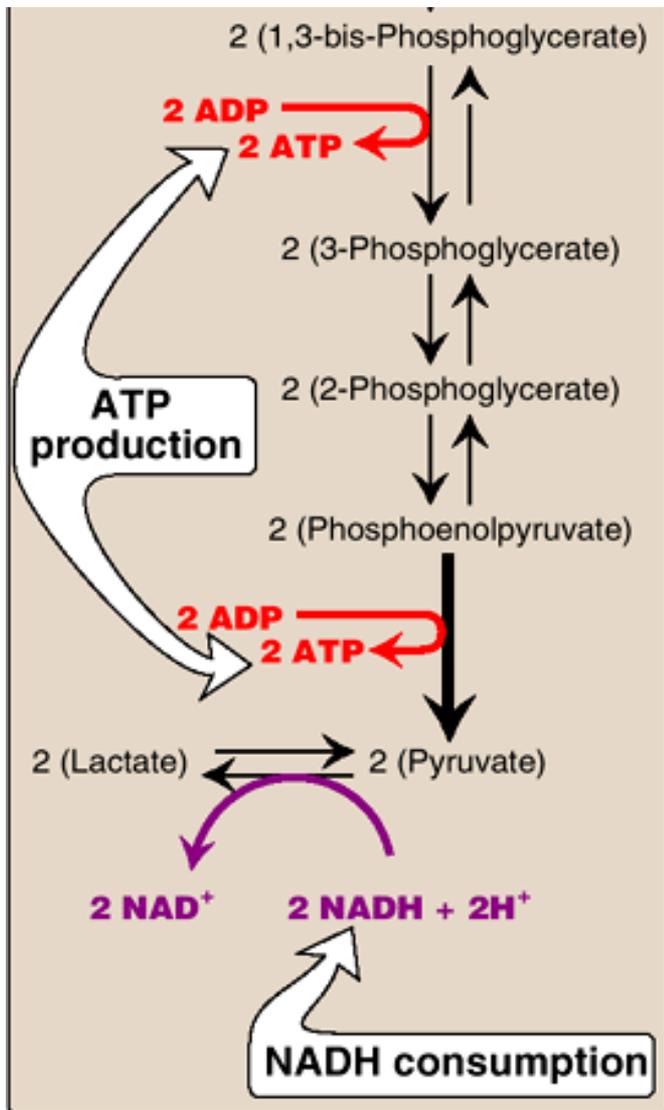
フルクトース1,6ビスリン酸

グリセルアルデヒド3リン酸

2分子のNADHを生成

2分子の1,3ビスホスホグリセリン酸

無氣的解糖のまとめ(2)



2分子の1,3-ビスホスホグリセリン酸

2分子のATPを生成

2分子の3-ホスホグリセリン酸

2分子の2-ホスホグリセリン酸

2分子のホスホエノールピルビン酸

2分子のATPを生成

2分子の乳酸

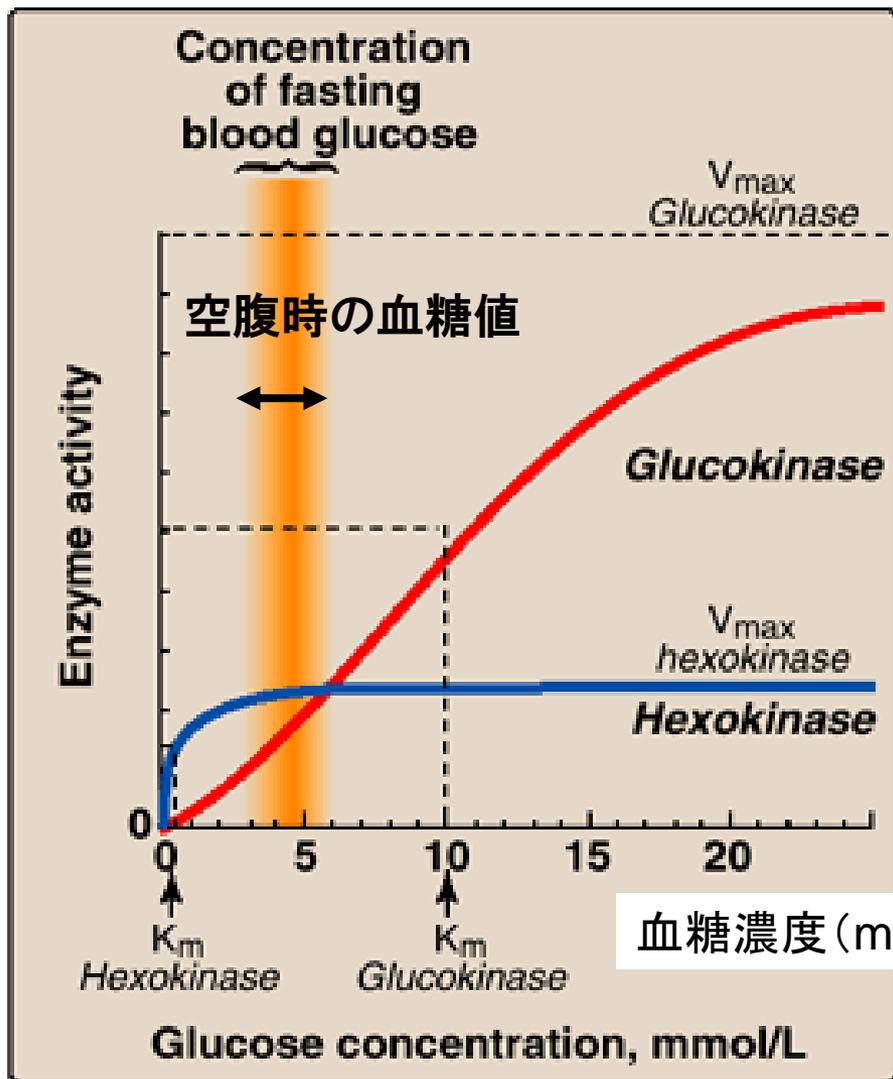
2分子のピルビン酸

2分子のNADHを消費

解糖系の調節機構

- グルコキナーゼ（肝臓）
- フォスホフルクトキナーゼ1
- ピルビン酸キナーゼ

ヘキソキナーゼとグルコキナーゼ： 活性の濃度依存性



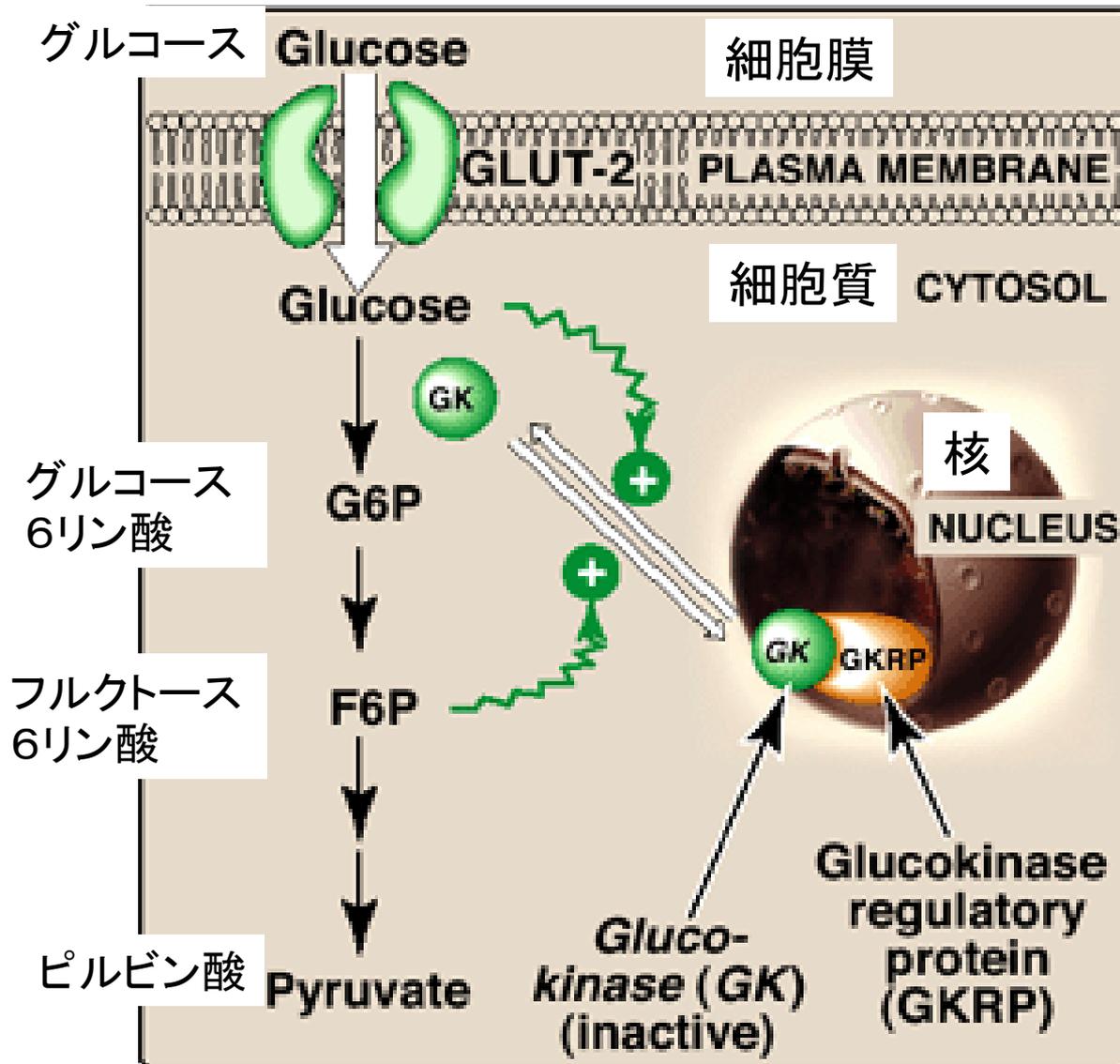
グルコキナーゼの V_{max}
肝臓

グルコキナーゼ(GK)

ヘキソキナーゼの V_{max}

ヘキソキナーゼ(HK)

肝臓でのグルコキナーゼ(GK)の活性調節



GLUT-2: グルコース
トランスポーター

グルコースは核の
GKRPがGKを細胞
質に放出すること(活
性化)を促進する

F6PはGKの核への
移転(非活性化)を
促進する

グルコキナーゼ調節
タンパク(GKRP)

図8. 14

ホスホフルクトキナーゼー1 (PFK-1)

- 不可逆的リン酸化反応
- 解糖系でもっとも重要な調節ポイントであり、一方向性の律速段階である。
- 基質 (ATP, フルクトース6-リン酸) の濃度による調節
- 調節物質による調節
 - 細胞内エネルギーレベル (ATP, AMP, クエン酸)
 - フルクトース2, 6-ビスリン酸

エネルギーレベルによる調節

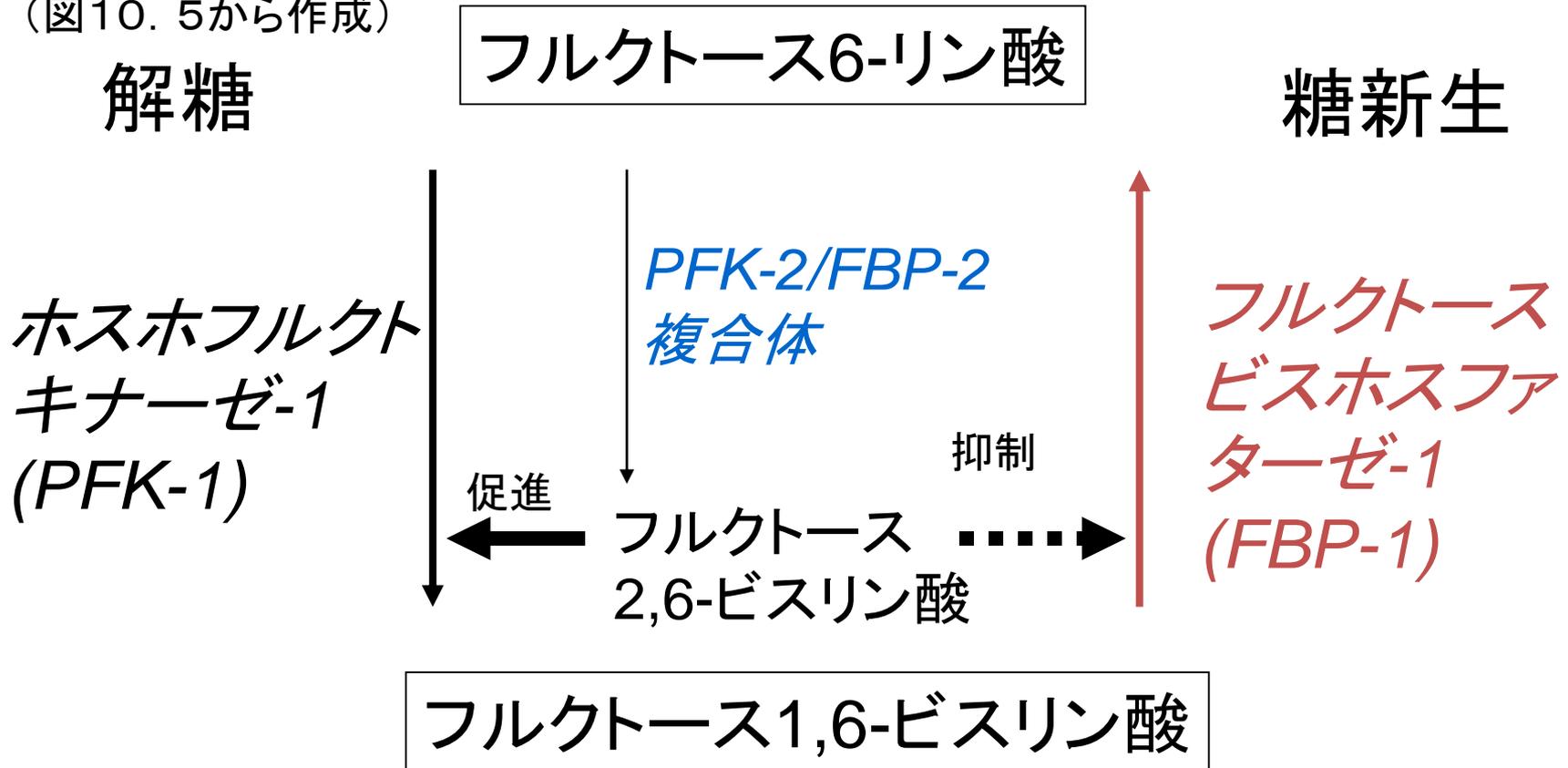
- 高エネルギー時: ATP、クエン酸が高濃度
- 低エネルギー時: AMPが高濃度
- ホスホフルクトキナーゼー1はATPとクエン酸によってアロステリックに阻害され、
- AMPによってアロステリックに活性化される

フルクトース2, 6-ビスリン酸

- フルクトース6-リン酸からできる(ホスホフルクトキナーゼ-2 (PFK-2)によって)。
 - フルクトースビスフォスファターゼ-2 (FBP-2)によって分解される。
- PFK-1を活性化する。
 - フルクトース1, 6-ビスホスファターゼ (FBP-1)を阻害する。

③ フルクトース2,6-ビスリン酸による調節

(図10. 5から作成)



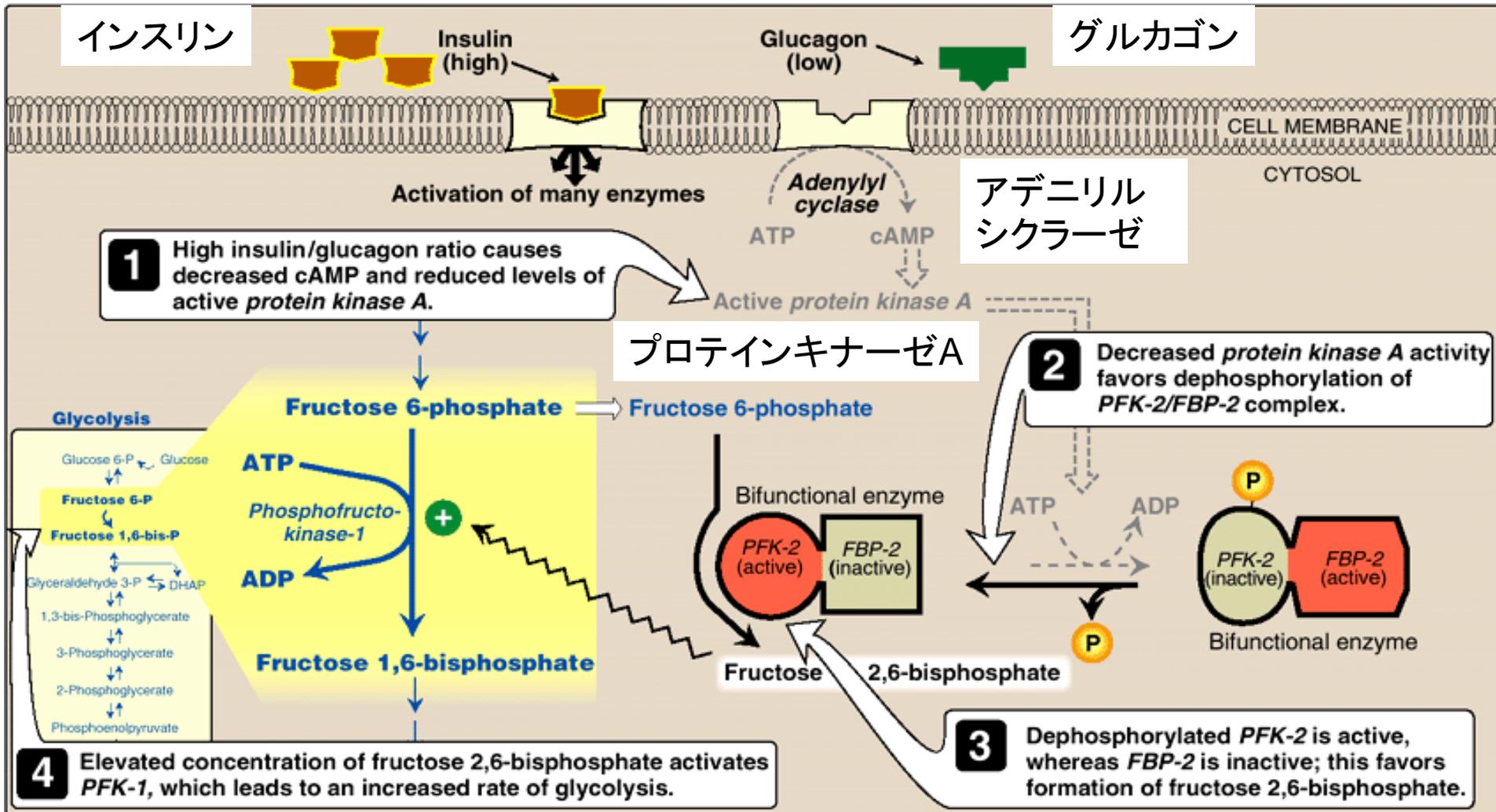
フルクトースビスホスファターゼ-2 (FBP-2)の活性低下

→フルクトース2,6-ビスリン酸の濃度低下

→フルクトースビスホスファターゼ-1 (FBP-1)の活性上昇

→フルクトース1,6ビスリン酸からフルクトース6-リン酸への反応がすすむ。³⁸

インスリンによる調節

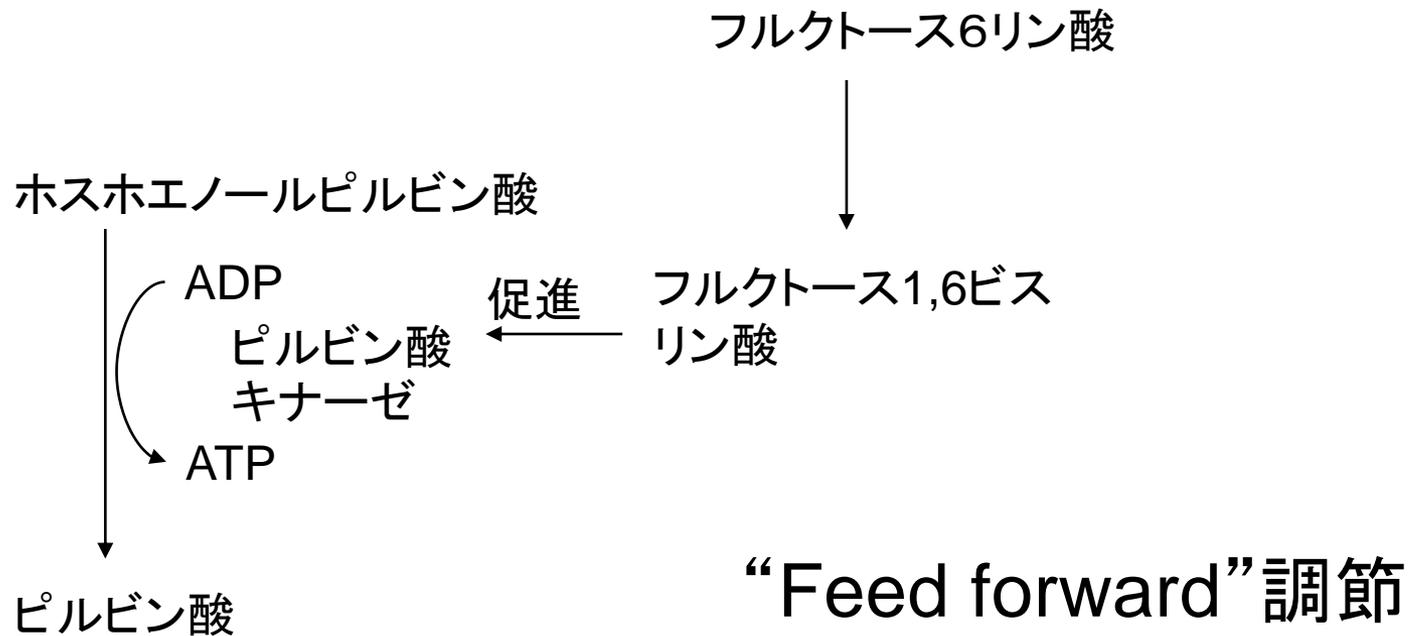


イラストレーテッド生化学 図8. 17

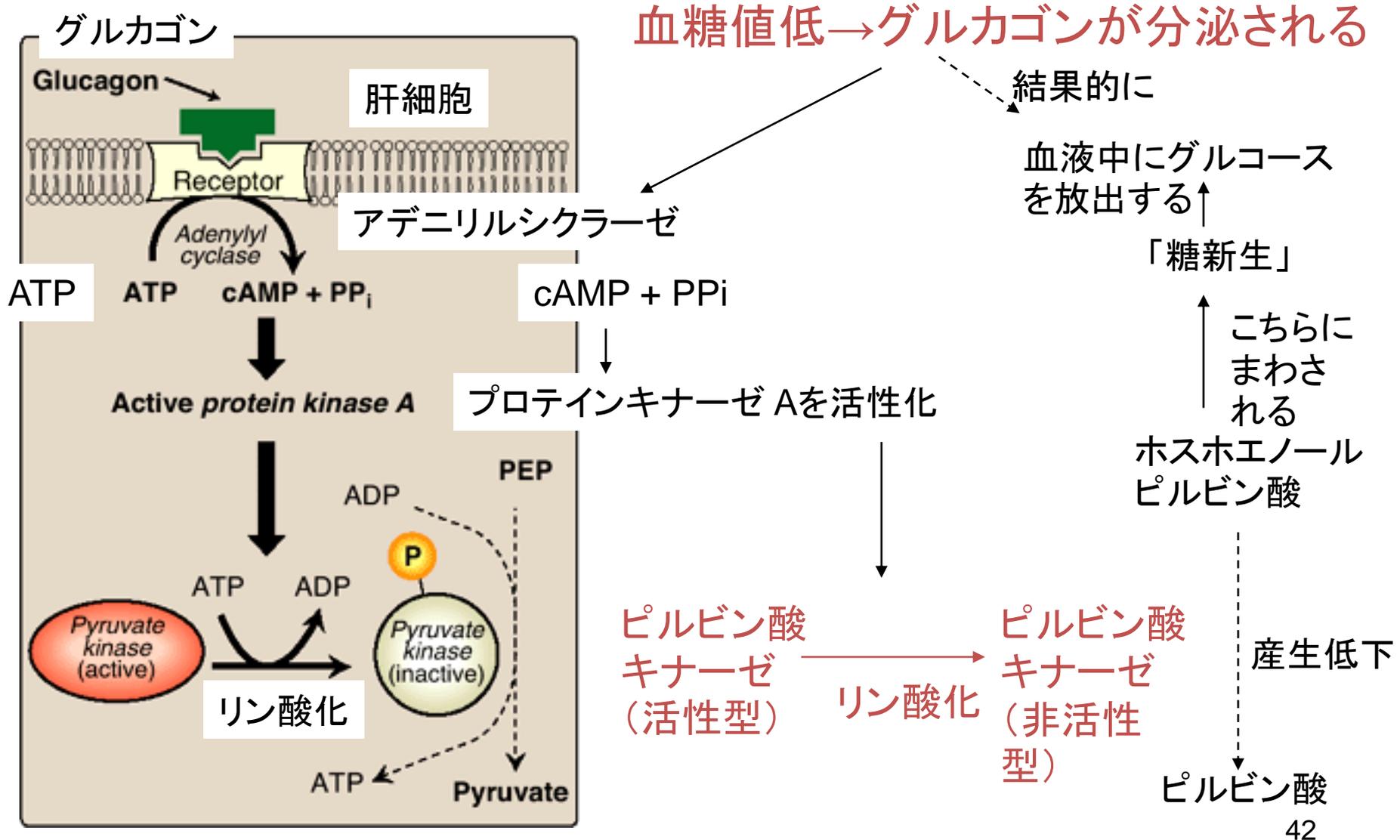
血中のインスリン濃度が高まると 肝細胞内フルクトース2,6ビスリン酸濃度が高まる

- 1. 細胞内cAMP濃度の低下→活性化されたプロテインキナーゼAの濃度の低下
- 2. PFK-2/FBP-2複合体のリン酸化反応は脱リン酸化されるほうに平衡が移動する
- 3. 脱リン酸化されたPFK-2は活性化されるが、FBP-2は不活性化される。それで、フルクトース2,6ビスリン酸が生成される
- 4. フルクトース2,6ビスリン酸はPFK-1を活性化するので、解糖が促進される。

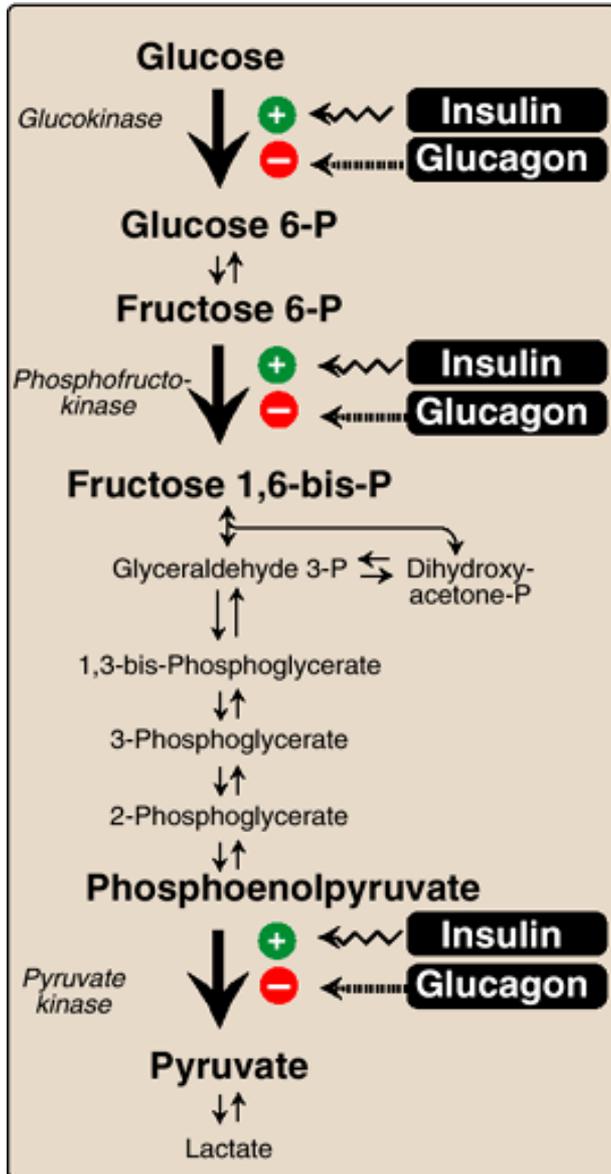
ピルビン酸キナーゼの調節(1)



ピルビン酸キナーゼの調節(2)



インスリンとグルカゴンが 解糖系の酵素の量をどのように変えるか



グルコキナーゼ インスリンで増大
 グルカゴンで減少

ホスホフルクトキナーゼ インスリンで増大
 グルカゴンで減少

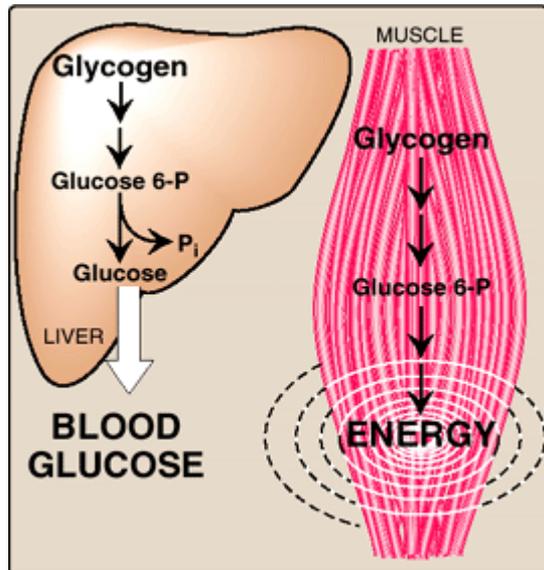
ピルビン酸キナーゼ インスリンで増大
 グルカゴンで減少

ピルビン酸キナーゼの欠損症

- 赤血球においてピルビン酸産生低下
 - 赤血球において、ATP産生低下、乳酸産生低下
- 赤血球が壊れやすくなる：溶血
 - 赤血球はミトコンドリアがないので、解糖だけがエネルギー(ATP)源
 - ATP不足→形の維持に必要な膜のポンプが機能しない→赤血球の形が変化→マクロファージに貪食される。
- 溶血性貧血：赤血球の未熟な段階での細胞死と溶解によりおこる

グリコーゲン代謝

- 血糖値の維持: グリコーゲンをグルコースに分解して血中に放出
- グリコーゲン貯蔵場所: 肝と筋
 - 肝: およそ100g含有。血糖になる
 - 筋: およそ400g含有。エネルギー源



イラストレーテッド生化学 図11. 2

グリコーゲン代謝パスウェイの概要

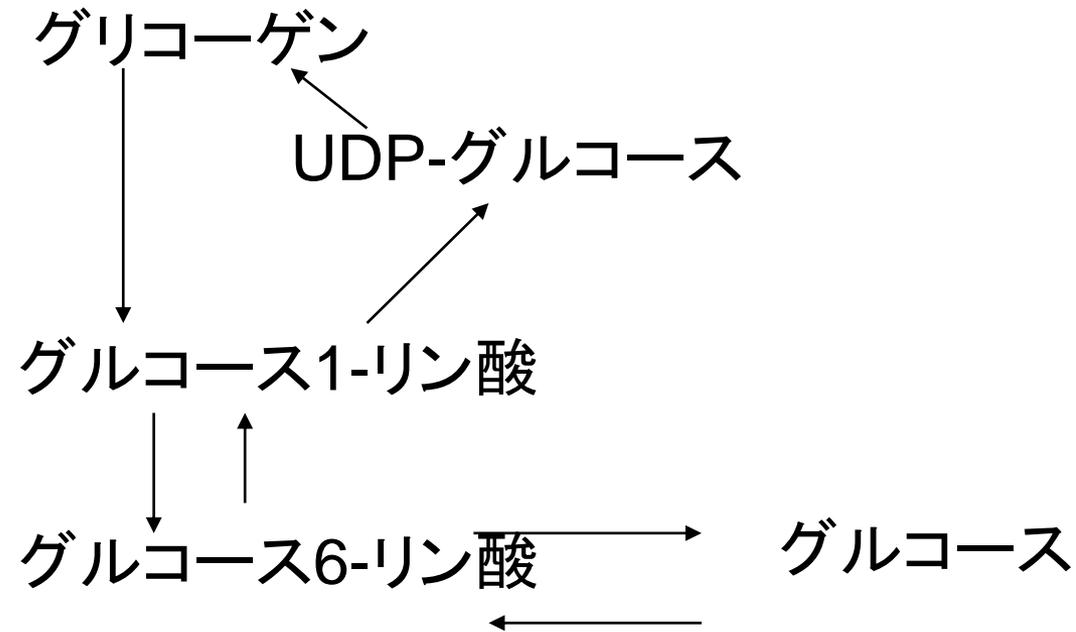


図11.1より作成

グリコーゲンの構造

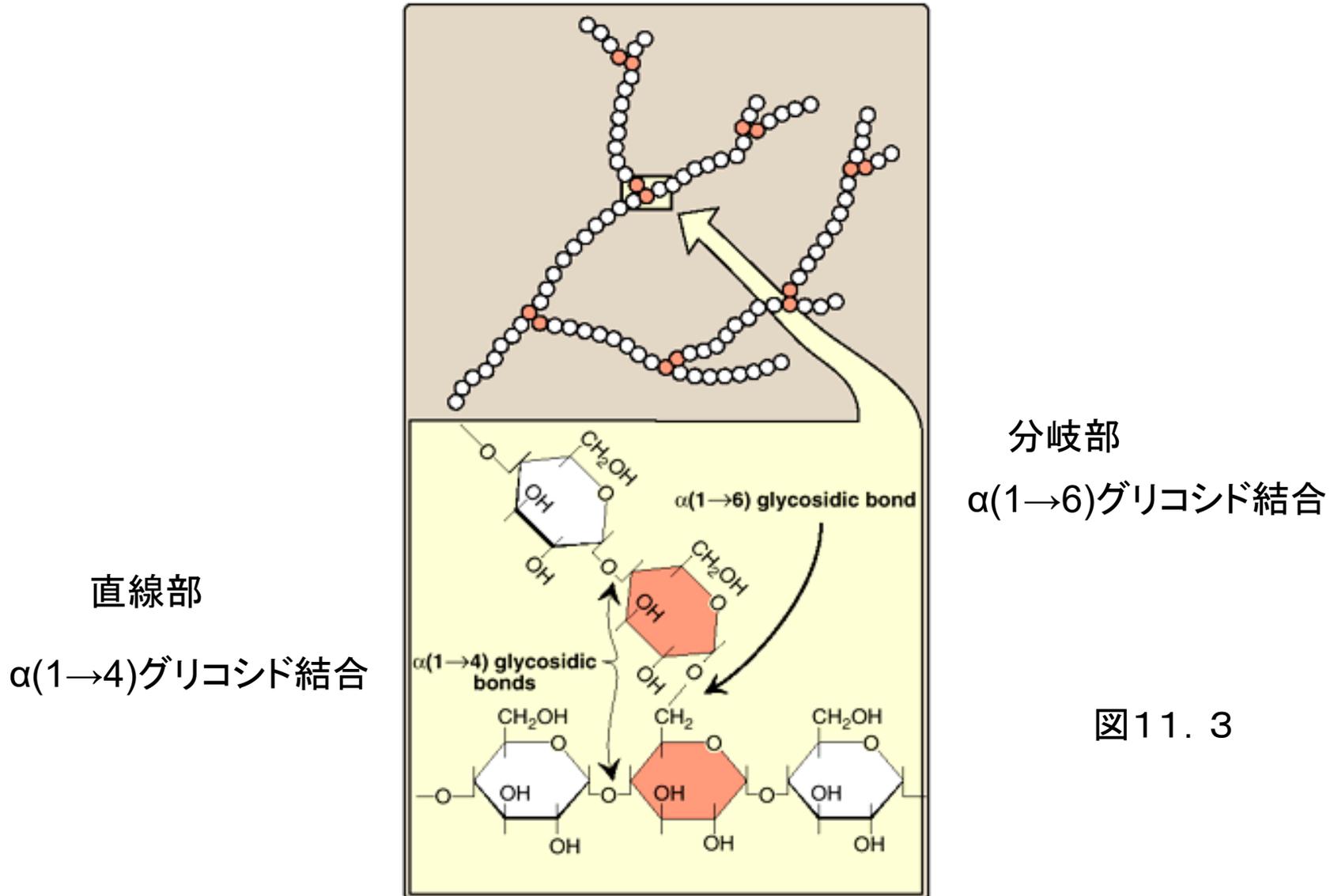
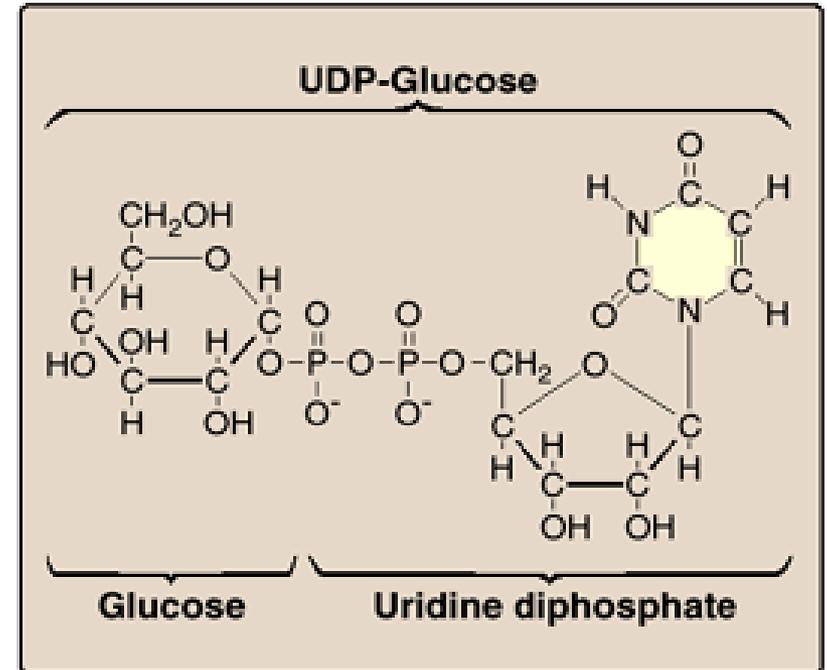
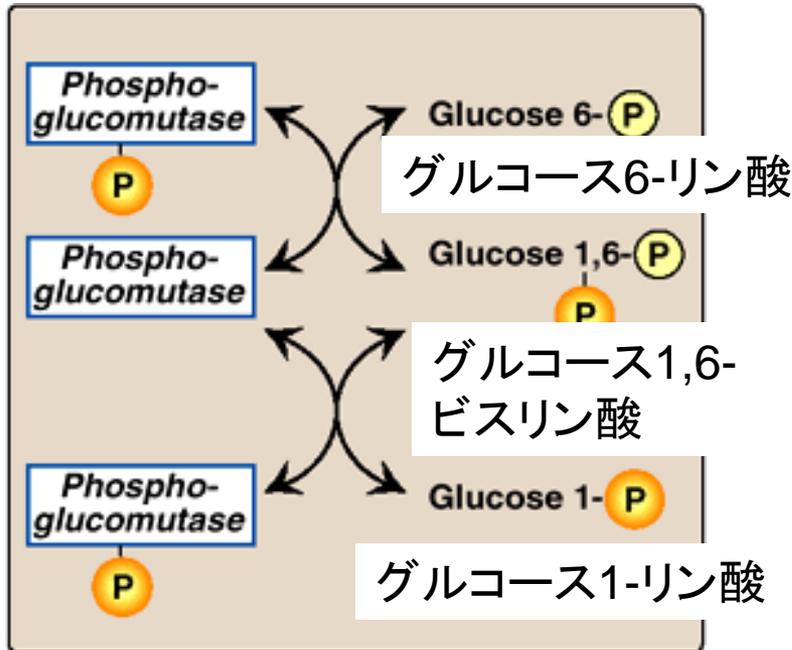


図11.3

グリコーゲンの合成

1. UDP-グルコースの合成



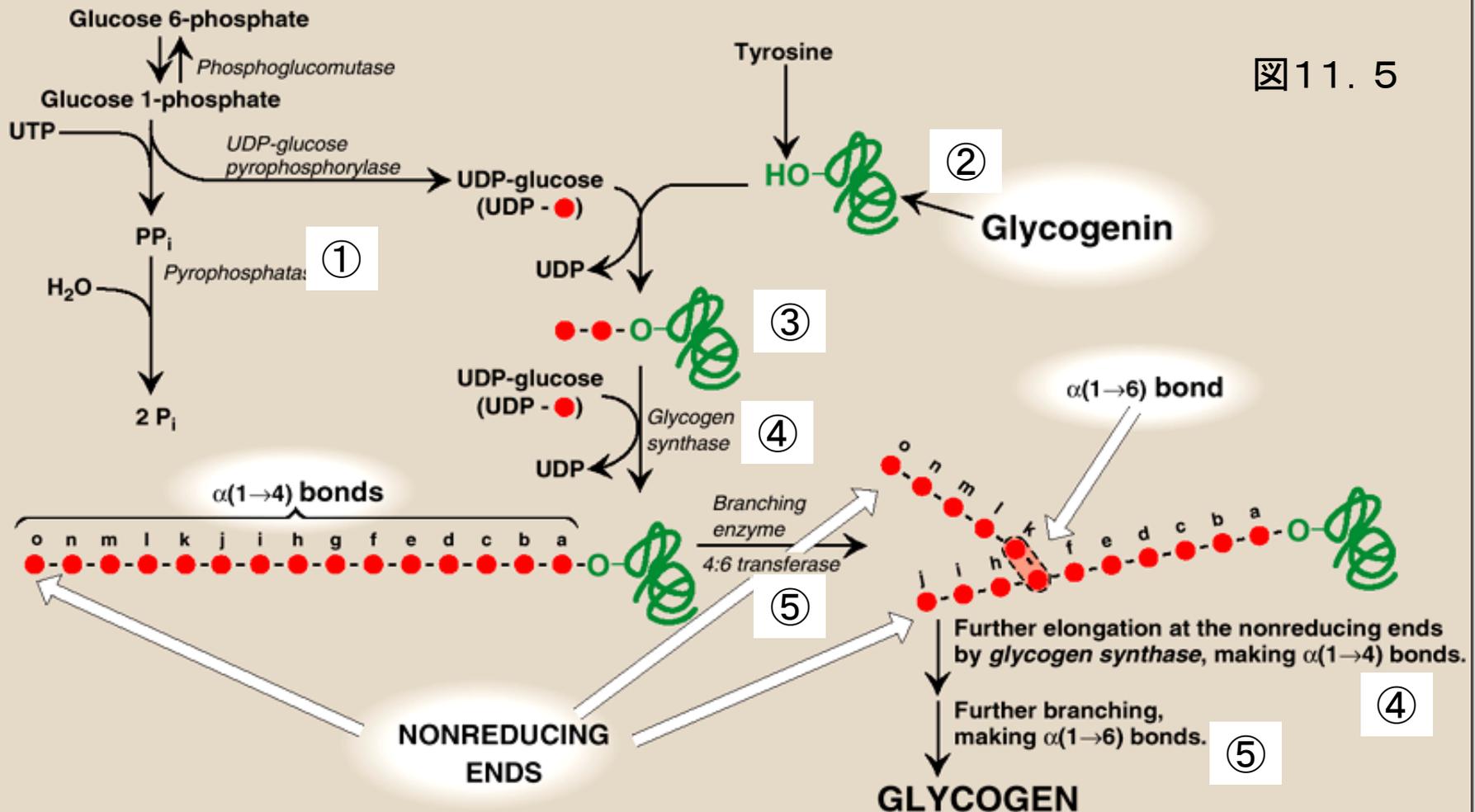
グルコース ウリジンニリン酸

図11.6

ホスホグルコムターゼによるグルコース6-リン酸からグルコース1-リン酸の生成

図11.4

グルコース1-リン酸とUTPから、UDP-グルコースピロフオスファターゼによってUDP-グルコースを生成



- ①UDP-グルコース生成
- ②UDP-グルコースからグルコースを受け取るためのプライマーとして、既存のグリコーゲンまたはグリコゲニンタンパクを利用
- ③グリコゲニン自身によって最初の数分子のグルコース鎖延長がおこなわれる
- ④グリコーゲンシンターゼによるα(1→4)グリコシド結合による鎖の延長
- ⑤分岐酵素(4:6トランスフェラーゼ)によって鎖の末端が鎖の途中にα(1→6)結合される⁴⁹