

第6回 糖新生とグリコーゲン分解

日紫喜 光良

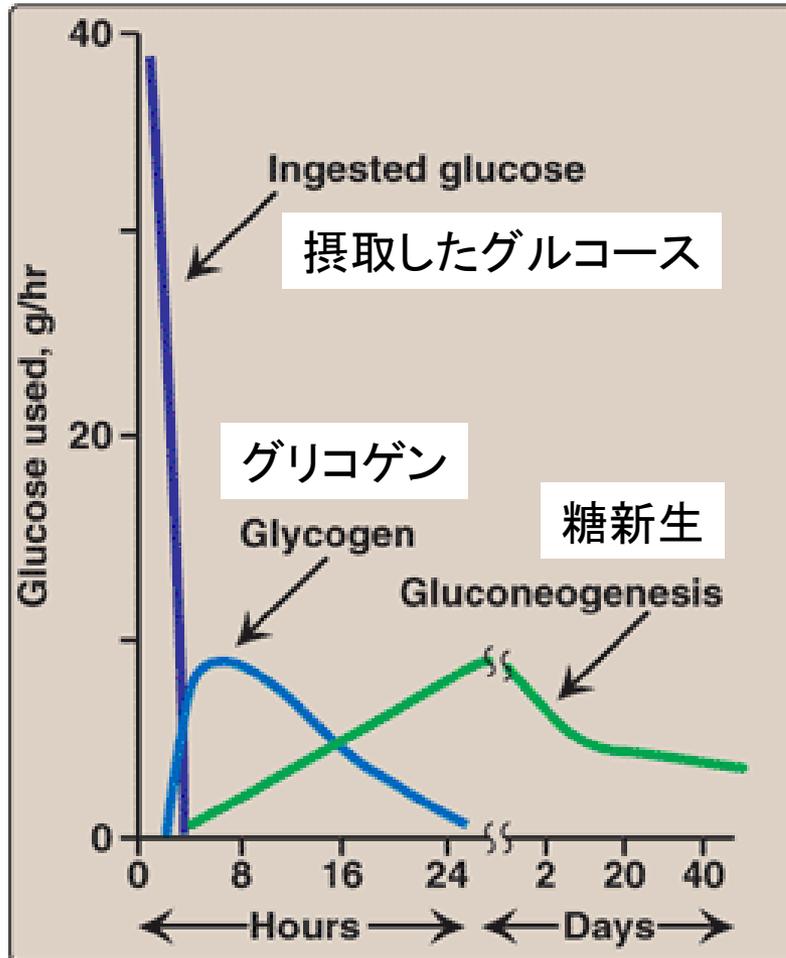
主な項目

- I. 糖新生と解糖系とで異なる酵素
- II. 糖新生とグリコーゲン分解の調節
- III. アミノ酸代謝と糖新生の関係
- IV. 乳酸、脂質代謝と糖新生の関係

糖新生とは

- グルコースを新たに作るプロセス
- グルコースが栄養源として必要な臓器にグルコースを供給するため
 - 脳、赤血球、腎髄質、レンズ、角膜、精巣、運動時の筋肉
- グルコースは肝臓にグリコーゲンとして貯蔵されるが、炭水化物を摂取しないと10-18時間後には、不足するようになる。
- 糖新生をおこなう臓器：肝臓、腎臓

食後時間と血糖源



100gのグルコースを
摂取した後、血糖が
どこから来たかを調
べた結果

グリコゲンはおよそ24
時間で枯渇する。

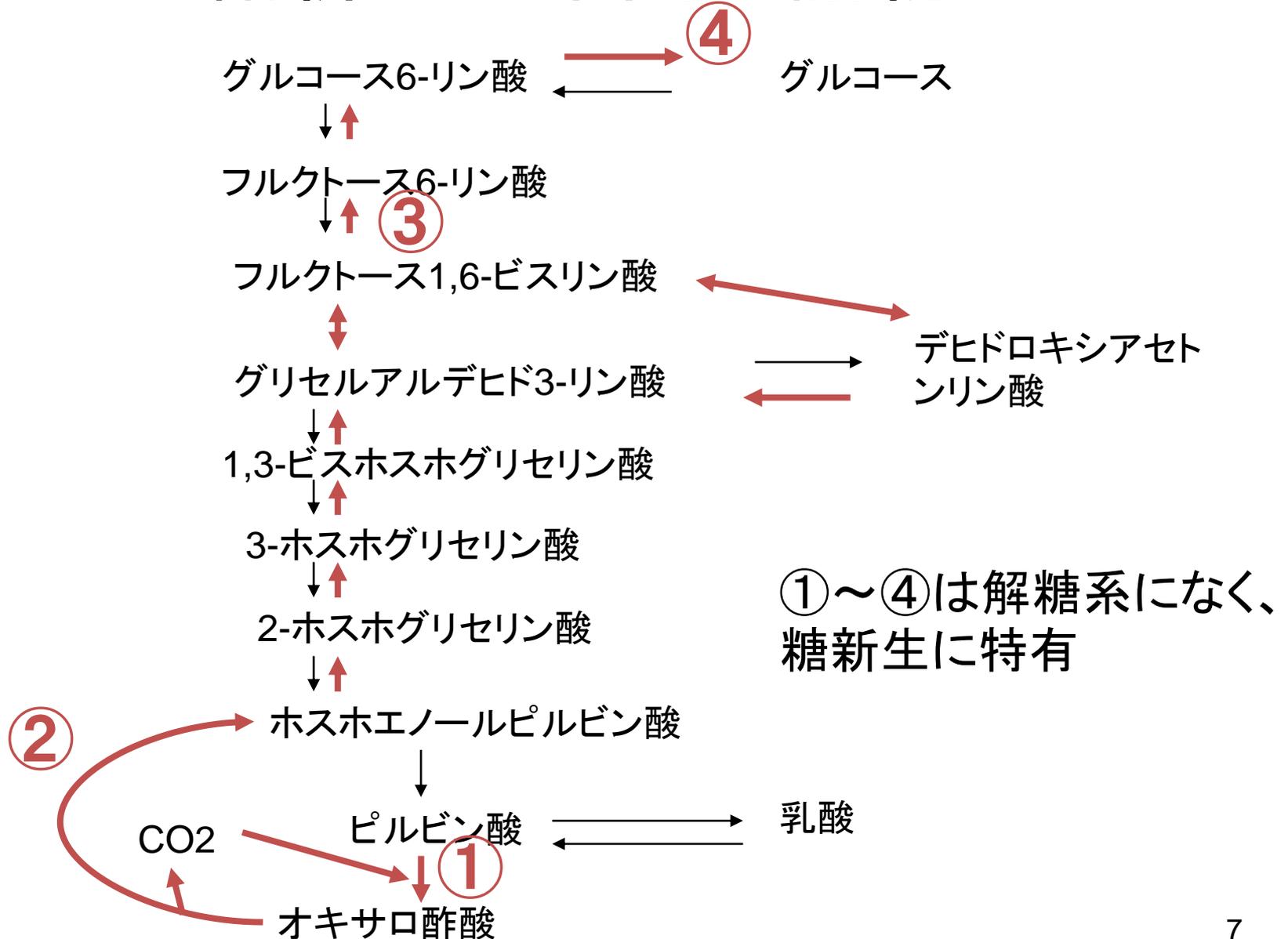
糖新生の原料

- グリセロール
 - 脂肪組織でトリアシルグリセロールが分解されてできる
 - 肝臓に運ばれて糖新生の原料になる
- 乳酸
 - 運動時の筋肉、赤血球など
 - 肝臓に運ばれて糖新生の原料になる (Coriサイクル)
- アミノ酸
 - 体の組織をつくるタンパク質が分解されてできる
 - 分解されてオキサロ酢酸あるいは α -ケトグルタル酸になる一部の種類のアミノ酸から糖新生が可能

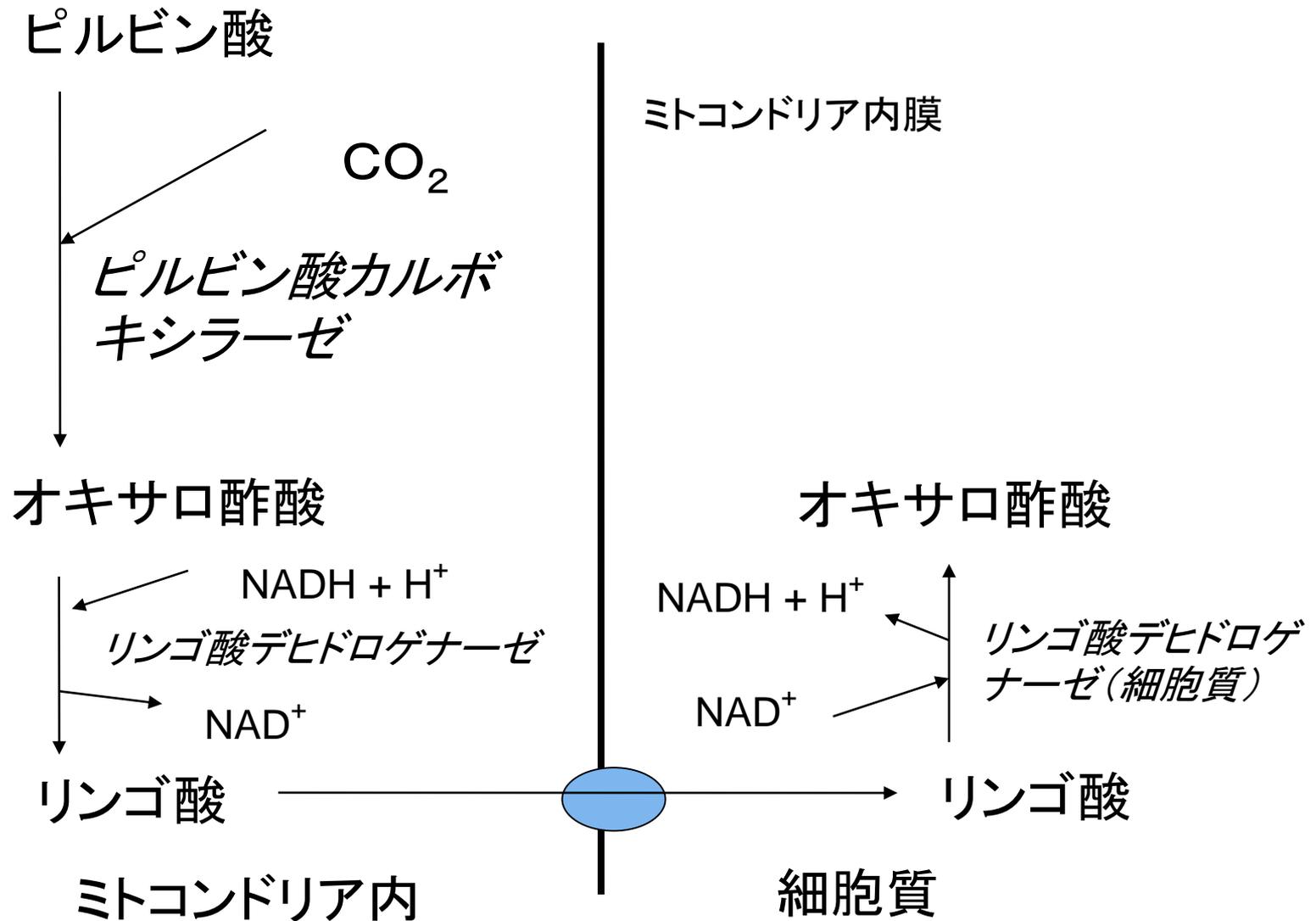
I. 糖新生と解糖系とで異なる酵素

- だいたい解糖系と同じ酵素の逆反応
- 専用の酵素：
 - ピルビン酸カルボキシラーゼ
 - ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ
 - フルクトース1,6-ビスホスファターゼ
 - グルコース6-フォスファターゼ（肝臓と腎臓）

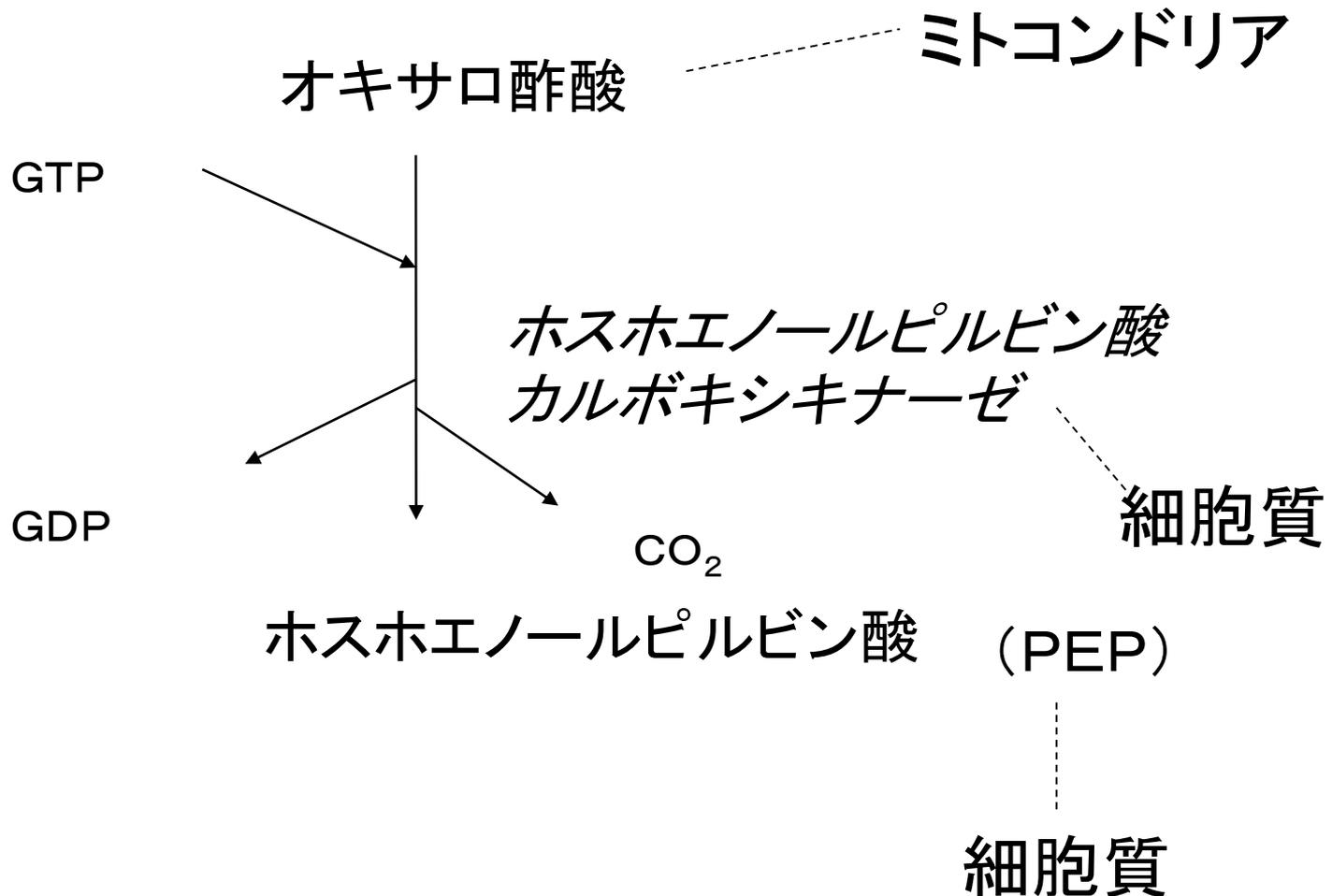
糖新生の中間代謝物



①ピルビン酸のカルボキシル化



②ホスホエノールピルビン酸の生成



①、②ピルビン酸→PEP

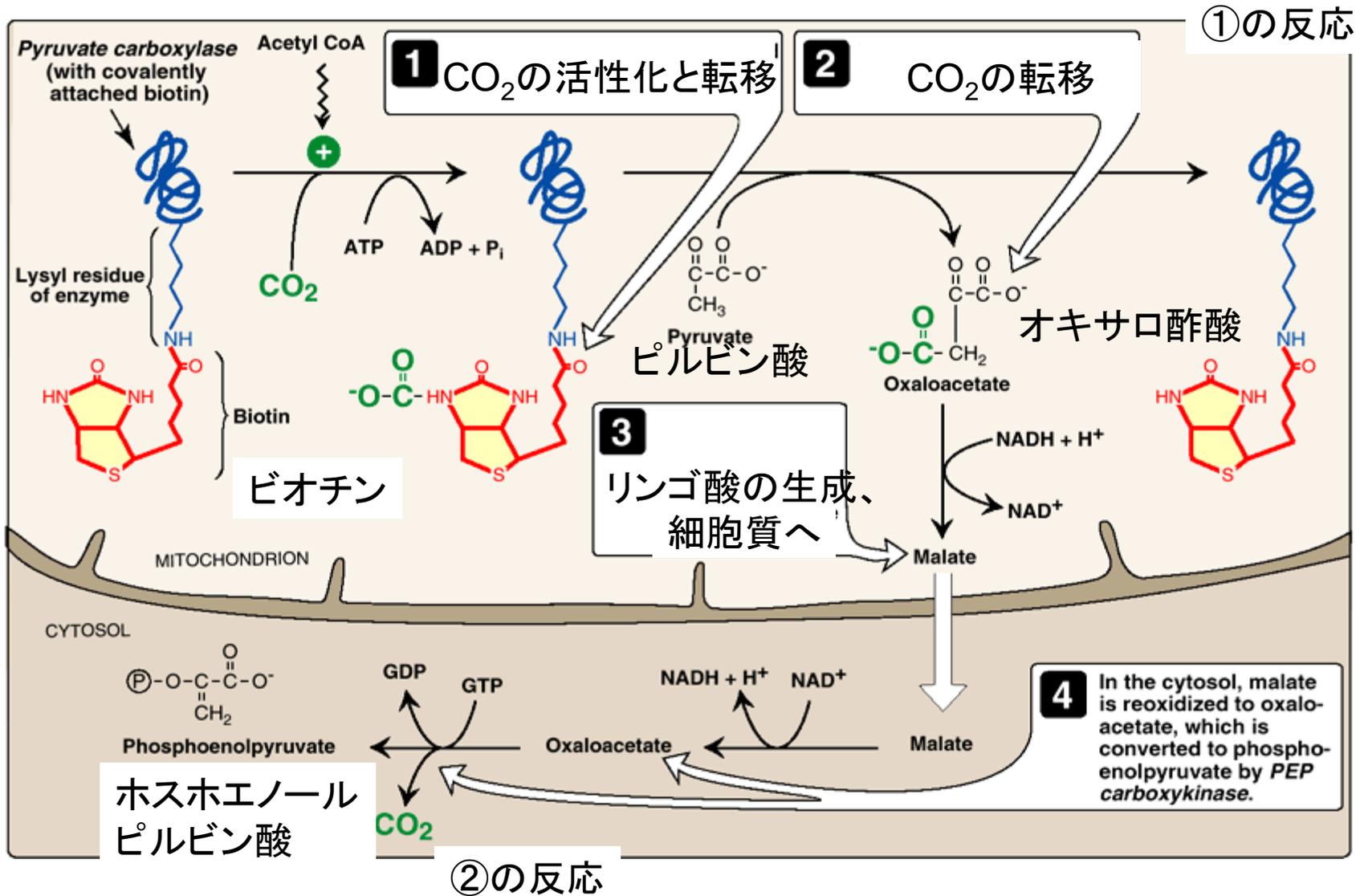
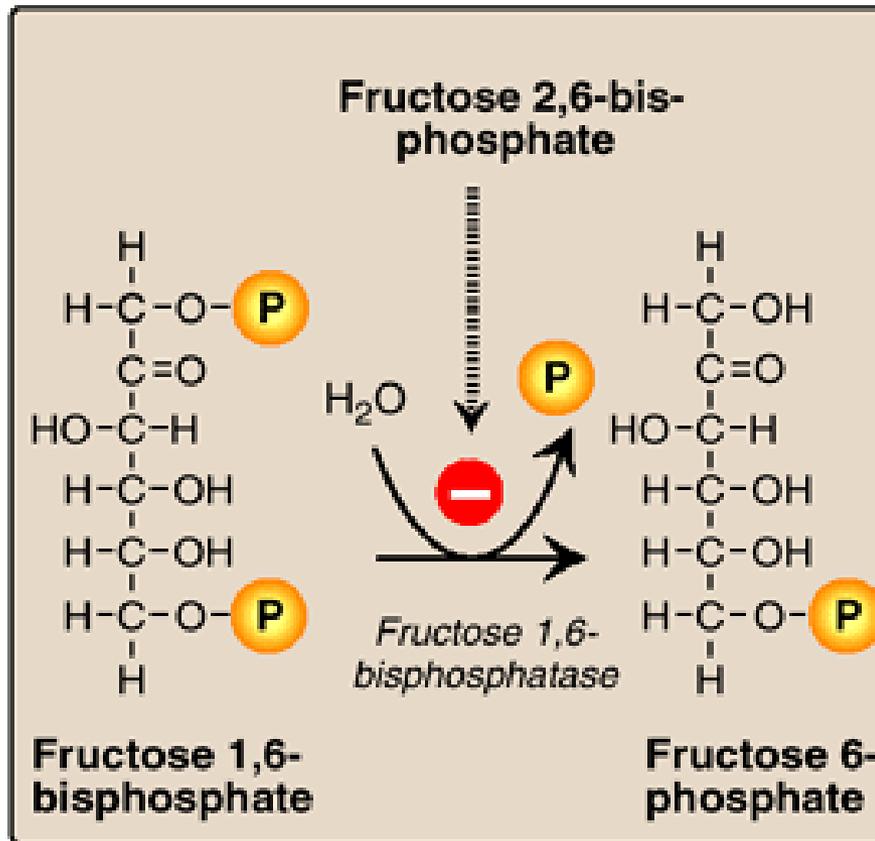


図10.3

③フルクトース1,6-ビスリン酸の脱リン酸化

図10.4

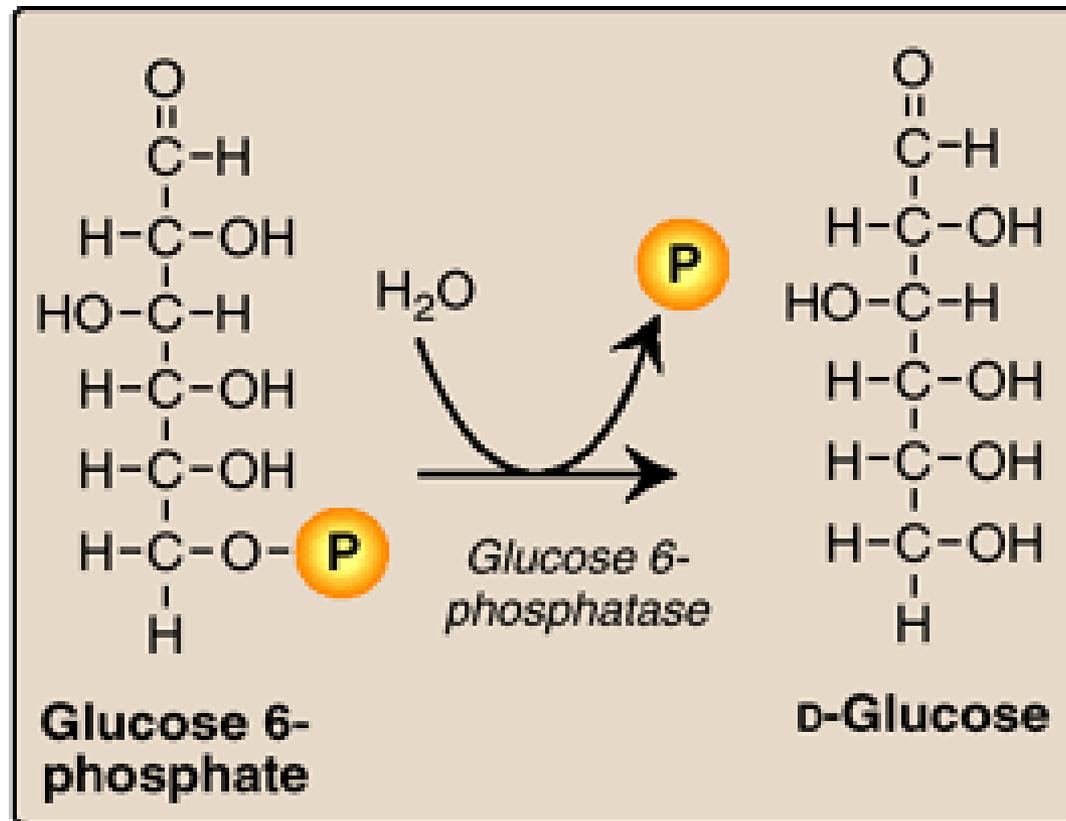


フルクトース
1,6-ビスリン
酸

フルクトース6-リン酸

フルクトース1,6-ビスフォスファターゼ

④ グルコース6-リン酸の脱リン酸化



グルコース6-ホスファターゼ

肝臓と腎臓だけ

糖新生に必要なエネルギー

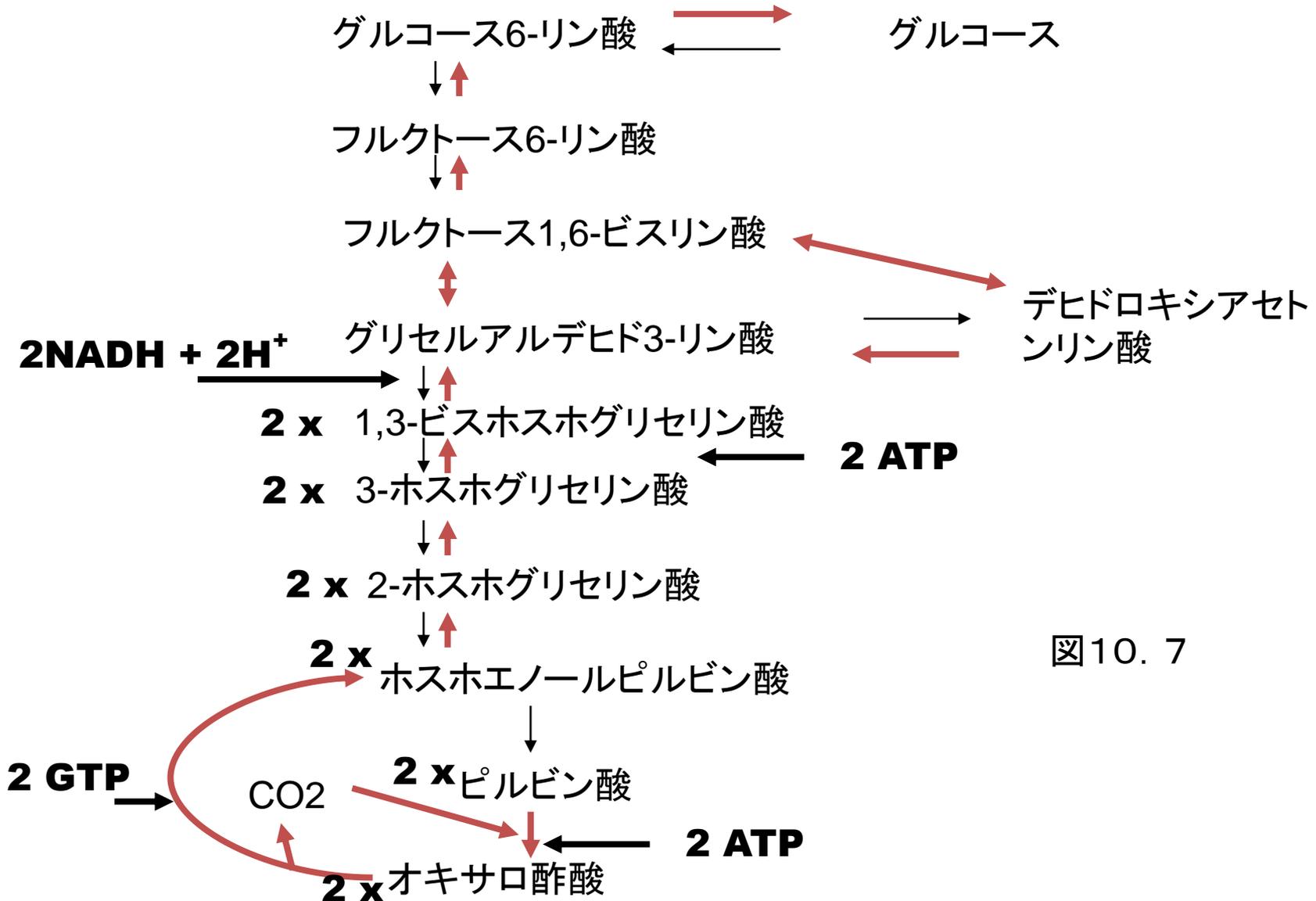
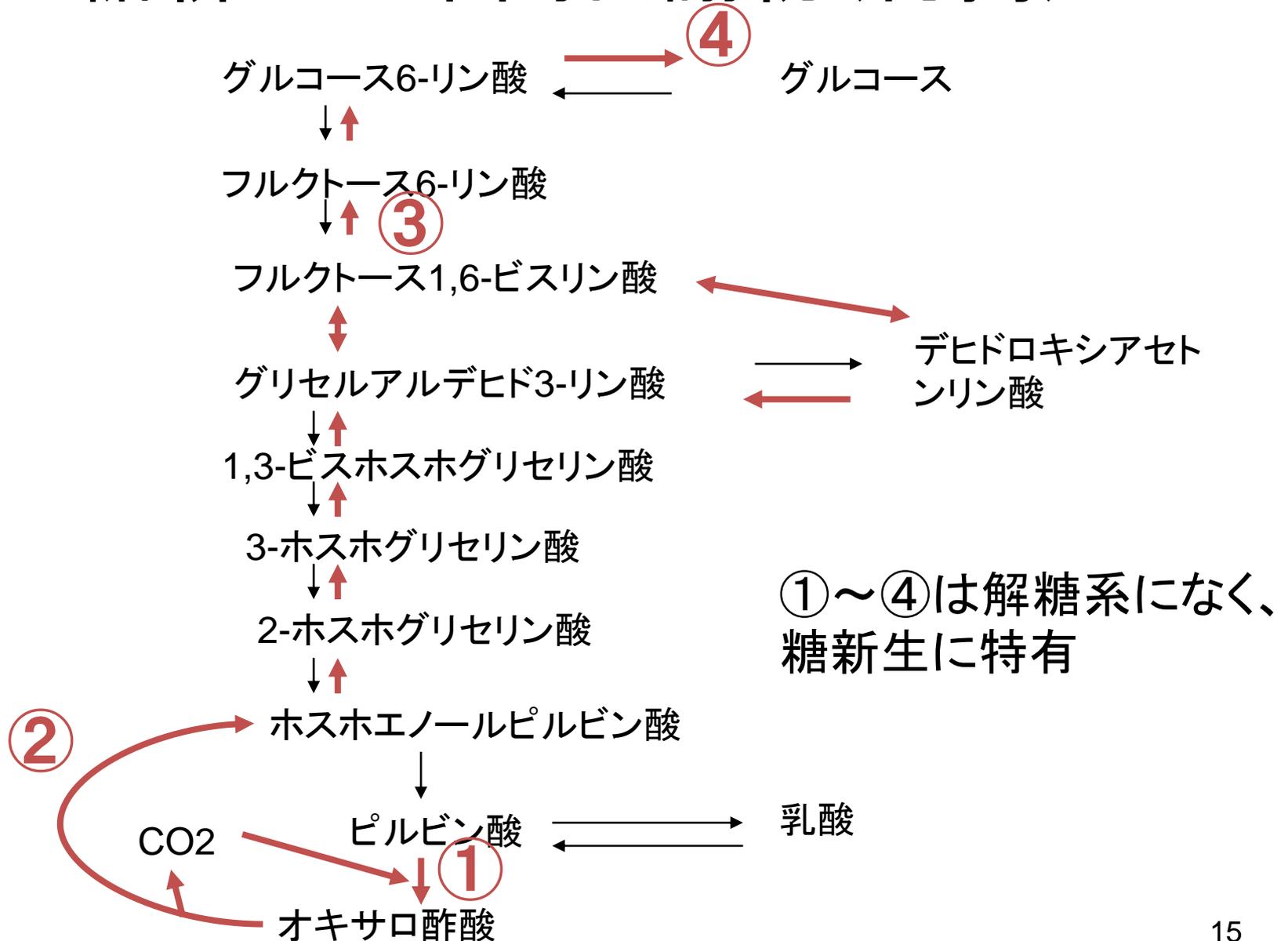


図10.7

II.糖新生とグリコーゲン分解の調節

糖新生の中間代謝物(再掲)

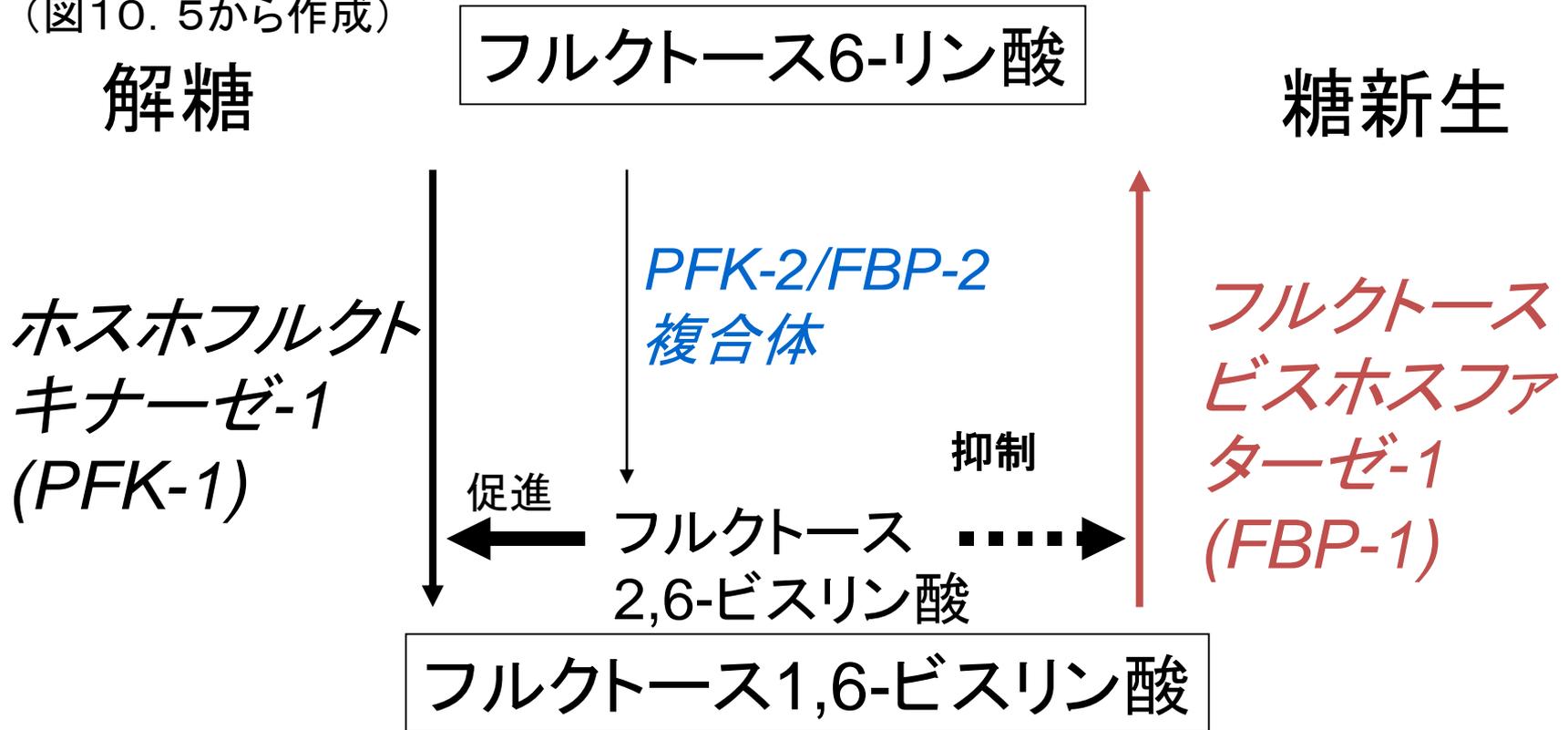


③ フルクトース1,6-ビスフォスファターゼを調節する要因

- エネルギーレベルの高低
 - AMP増加→エネルギーレベル低→フルクトース1,6ビスリン酸を阻害→糖新生を阻害
- フルクトース2,6-ビスリン酸
 - 解糖系の副産物(フルクトース6-リン酸から)
 - フルクトース2,6-ビスリン酸増加→フルクトース1,6ビスフォスファターゼを阻害→糖新生を阻害
 - 逆に、濃度が減ると糖新生を促進。
 - グルカゴン刺激により濃度低下

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

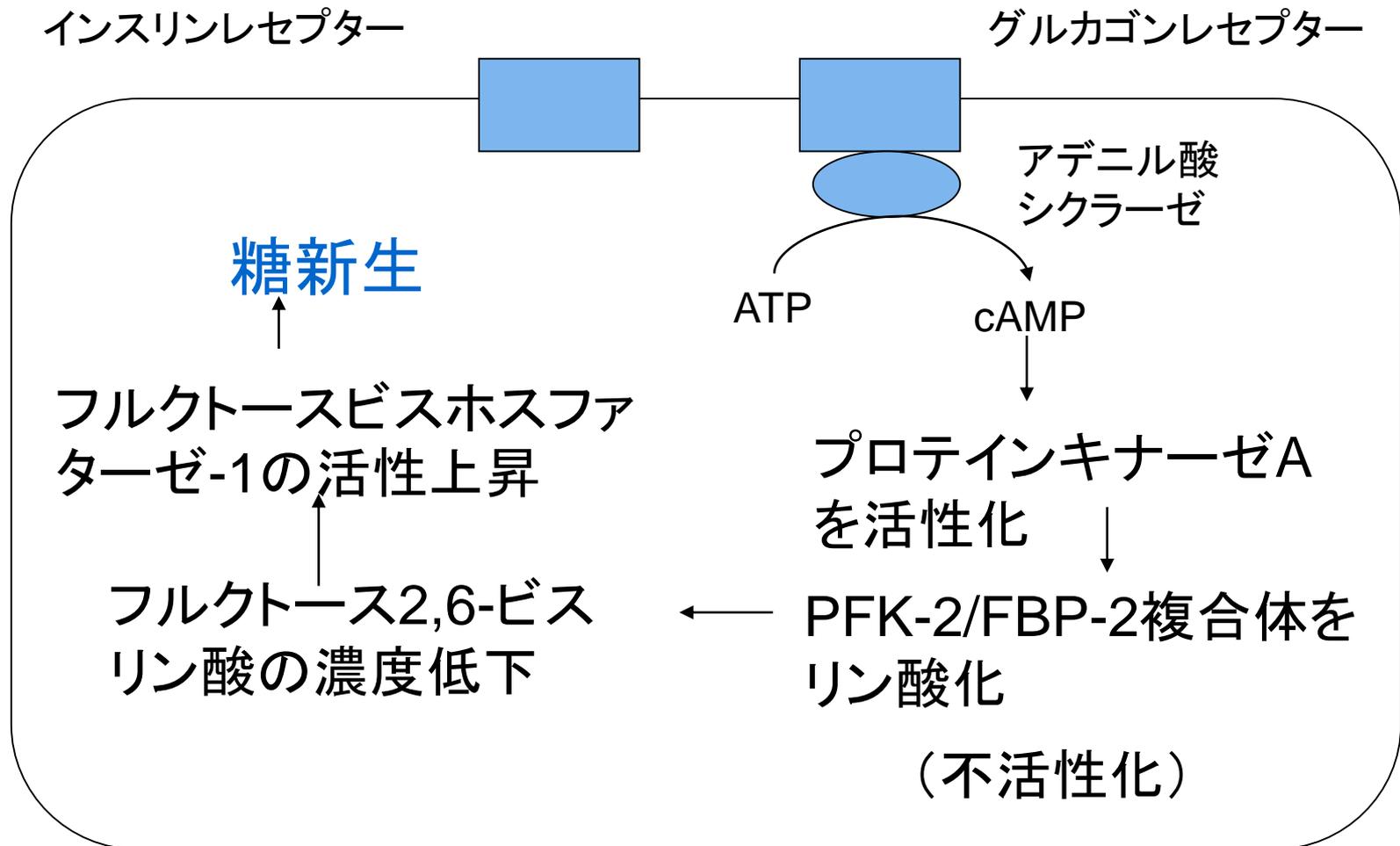
→フルクトースビスホスファターゼ-1 (FBP-1)の活性上昇

→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。17

→糖新生が亢進する。

糖新生のホルモンによる調節(1)

グルカゴン/インスリン比の上昇



②ホスホエノールピルビン酸 カルボキシラーゼの活性化

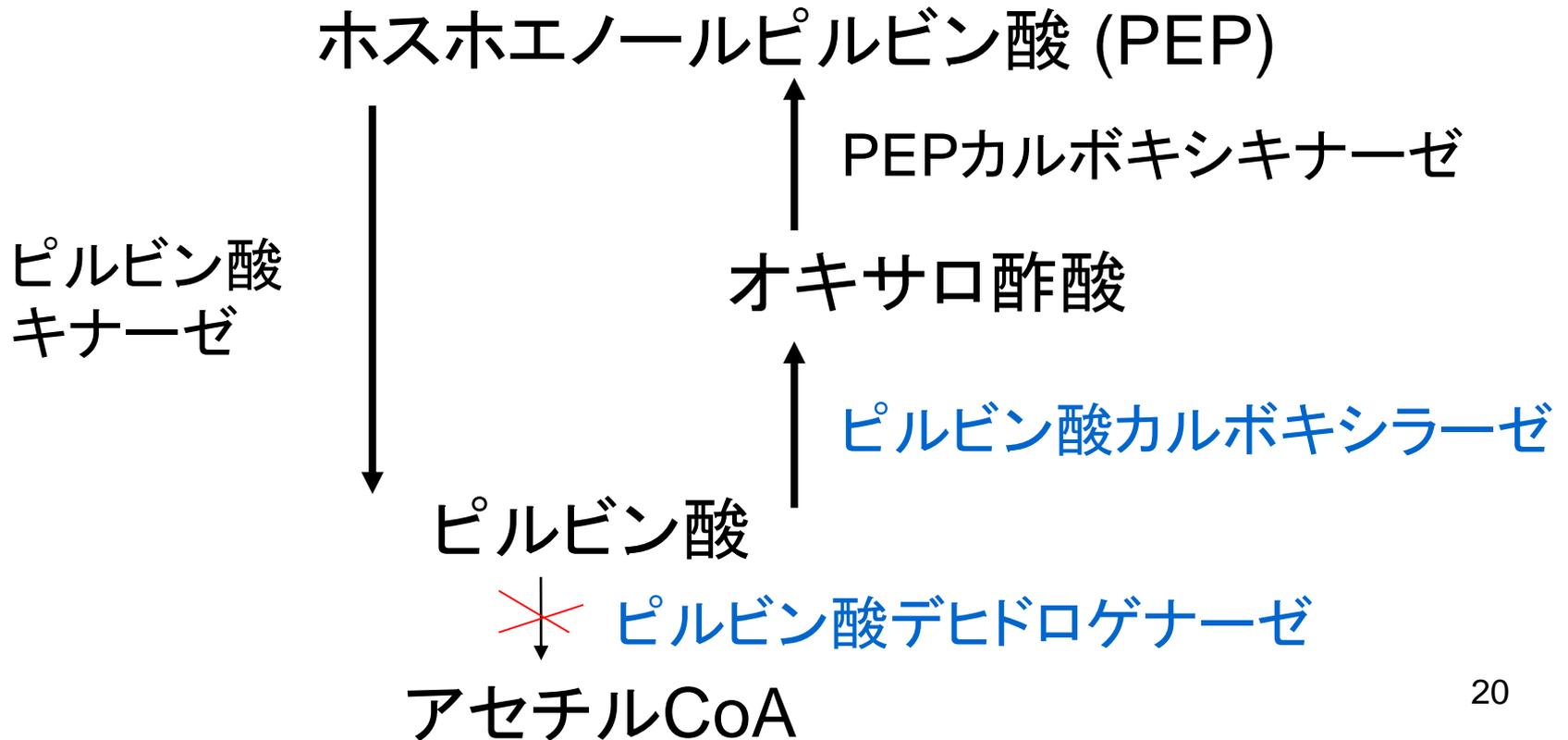
- オキサロ酢酸の濃度が増加
 - ←ピルビン酸カルボキシラーゼの活性化
- GTPの濃度が増加
 - ←クエン酸回路の活動

アセチルCoAによる糖新生の促進

絶食時→過剰な脂肪分解→肝臓で脂肪酸の β 酸化亢進

ーピルビン酸カルボキシラーゼの活性化

ーピルビン酸デヒドロゲナーゼの抑制



糖新生のホルモンによる調節(2)ー②ピルビン酸からホスホエノールピルビン酸へ

解糖での、ホスホエノールピルビン酸からピルビン酸への反応を阻害する必要がある

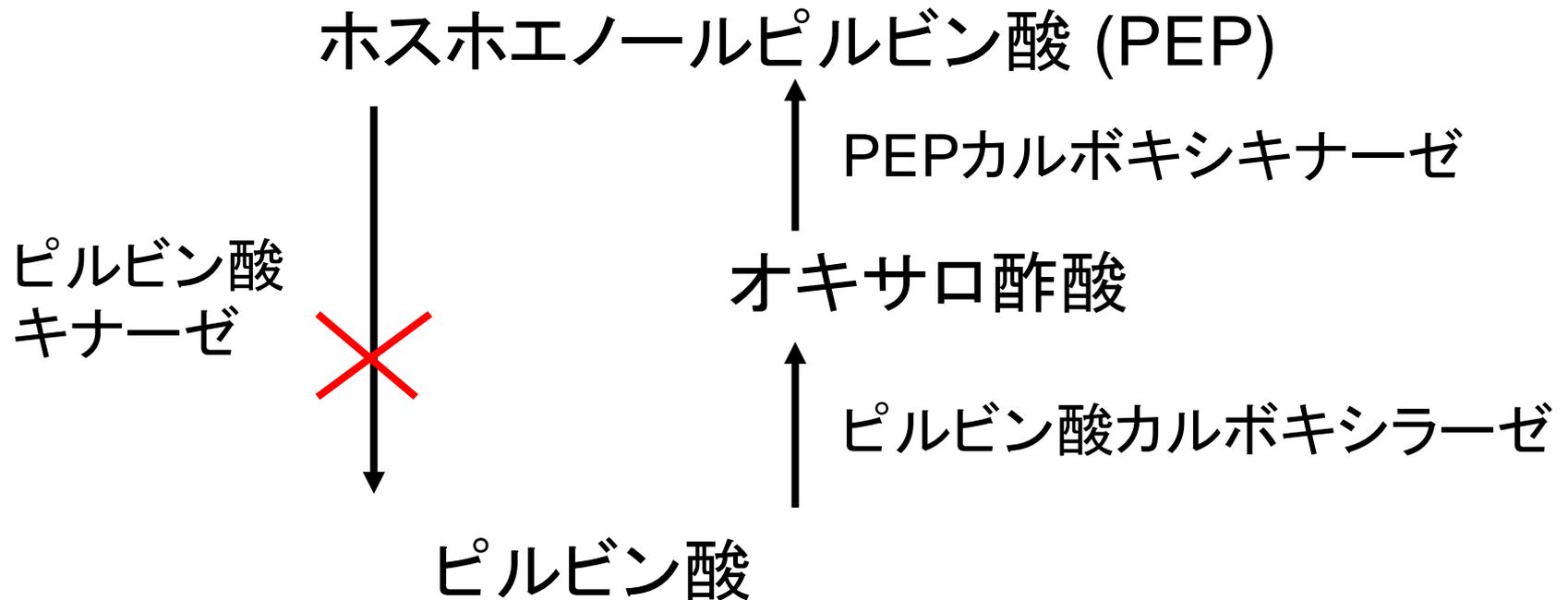
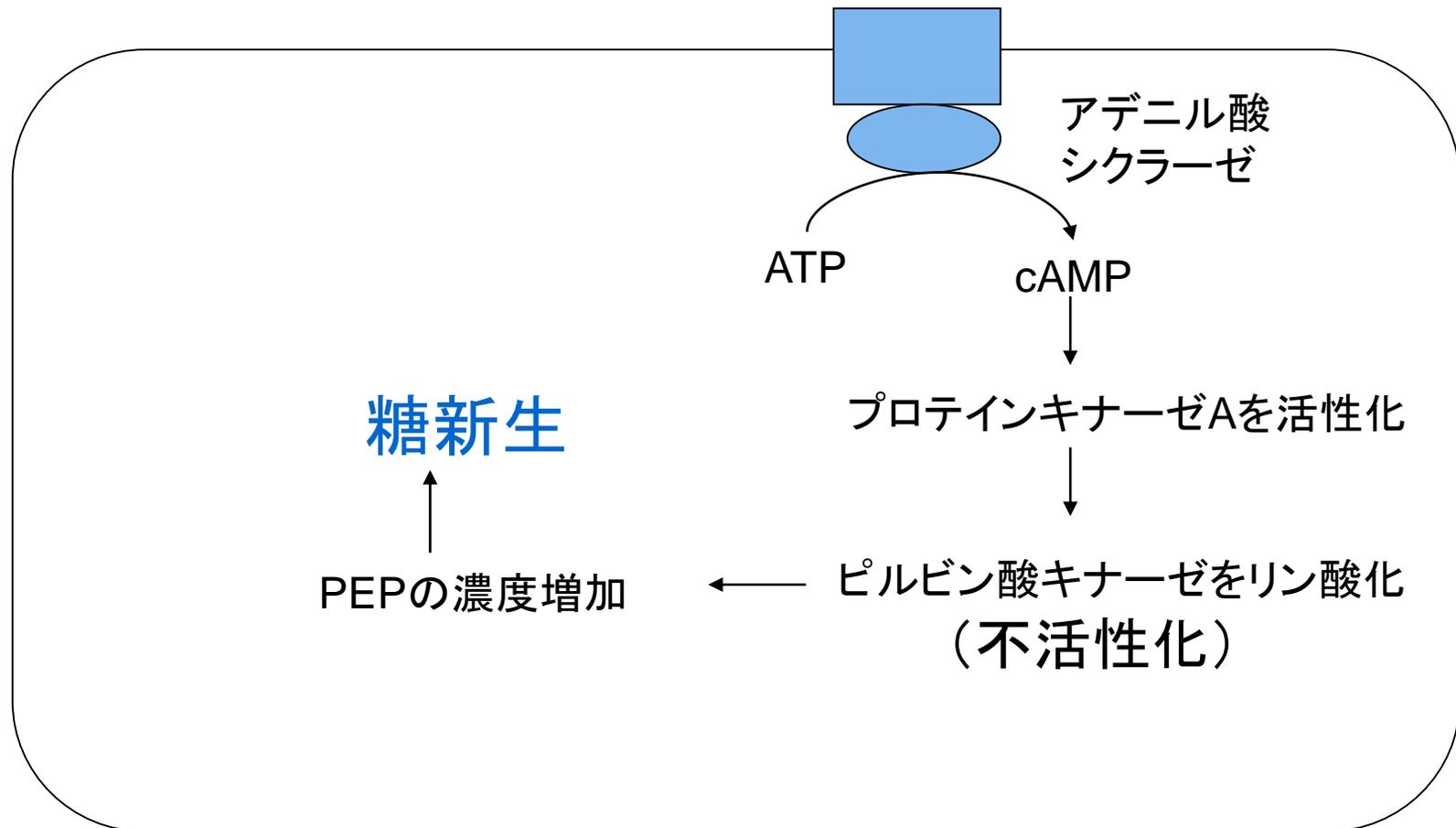


図10. 8から作成

糖新生のホルモンによる調節(2)ー②ピルビン酸からホスホエノールピルビン酸へ

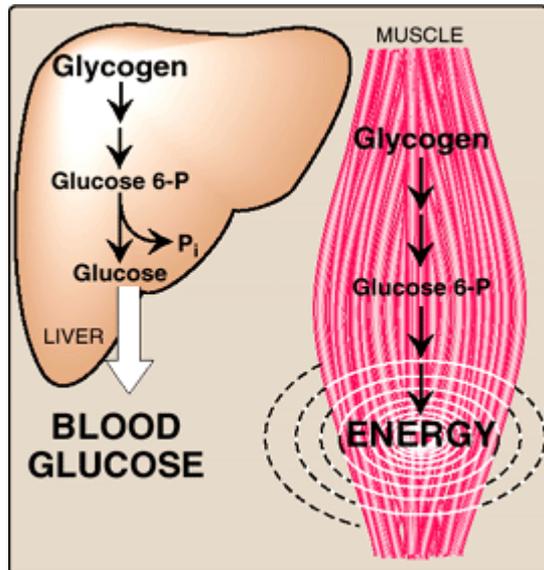
グルカゴン値の上昇

グルカゴンレセプター



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

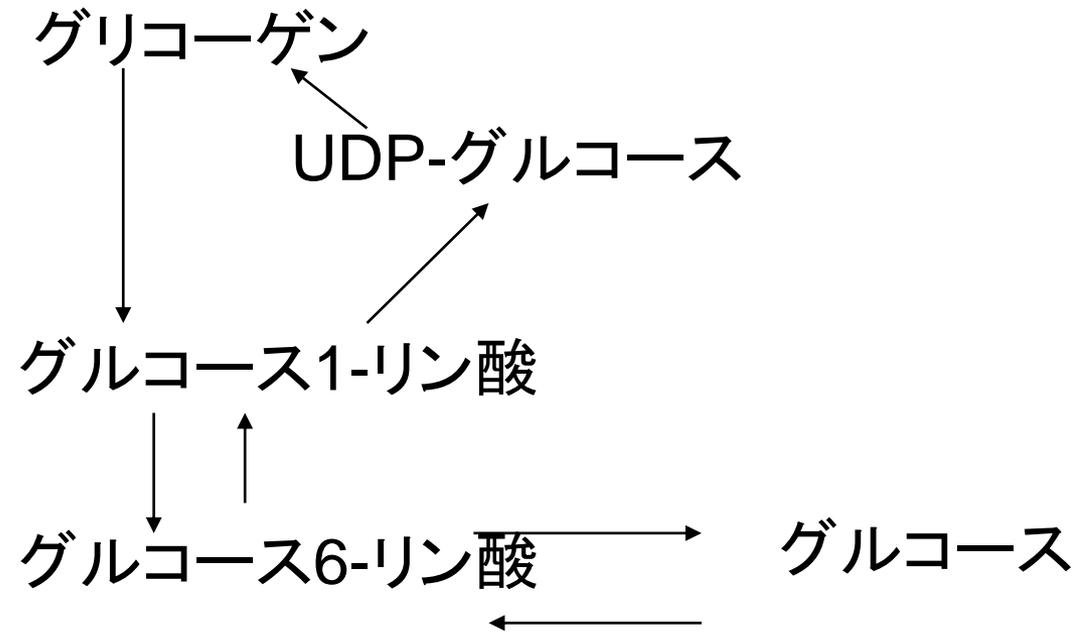
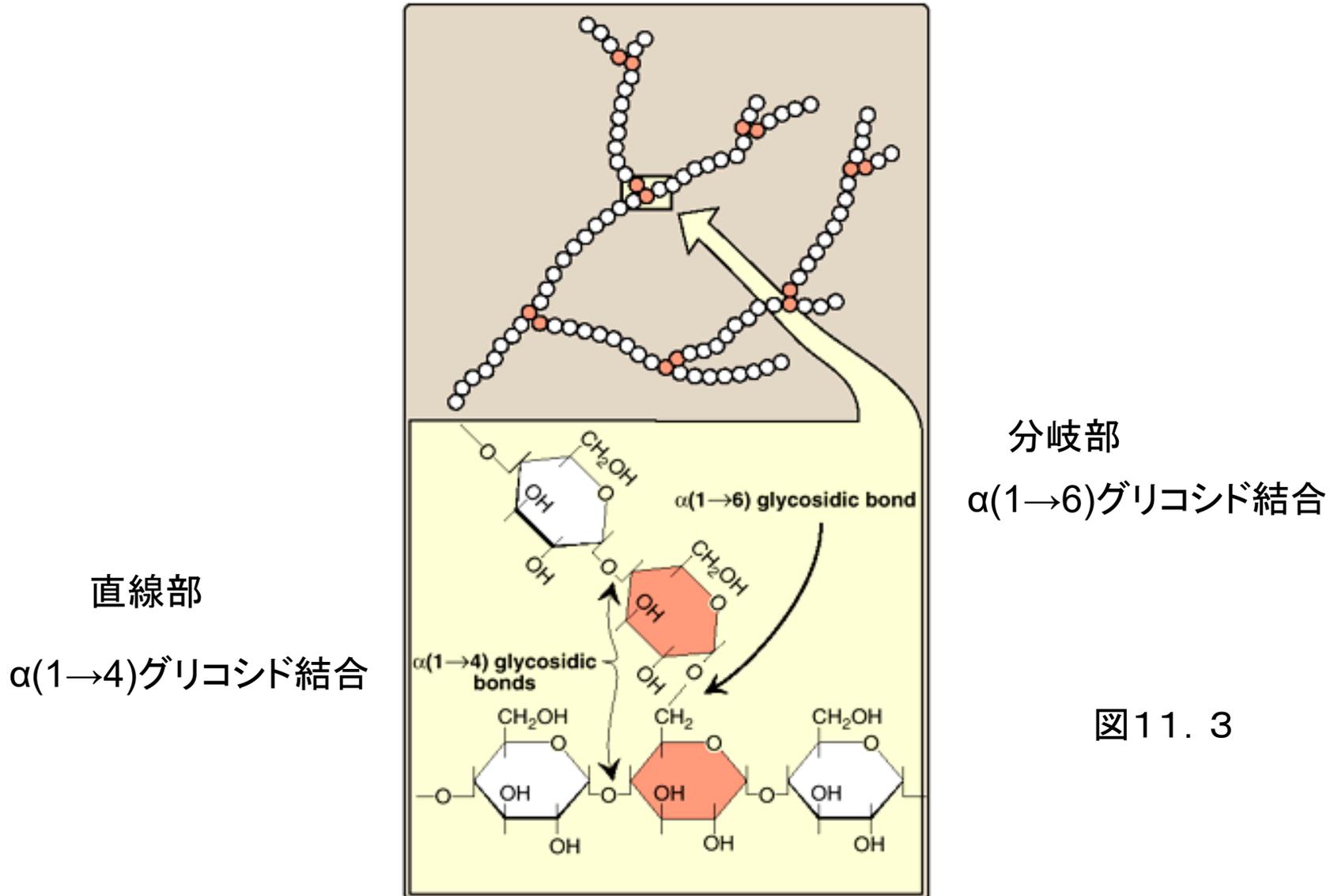


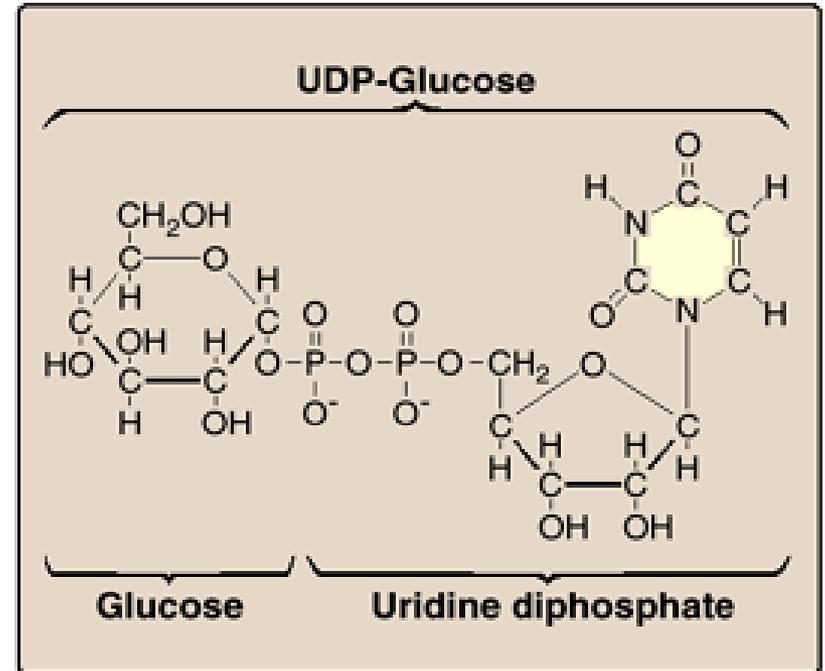
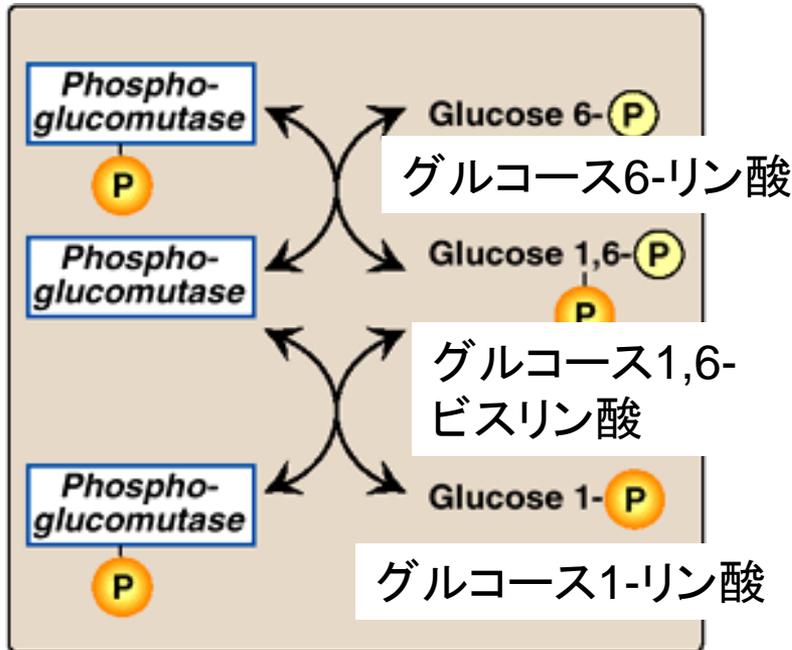
図11.1より作成

グリコーゲンの構造



グリコーゲンの合成

1. UDP-グルコースの合成



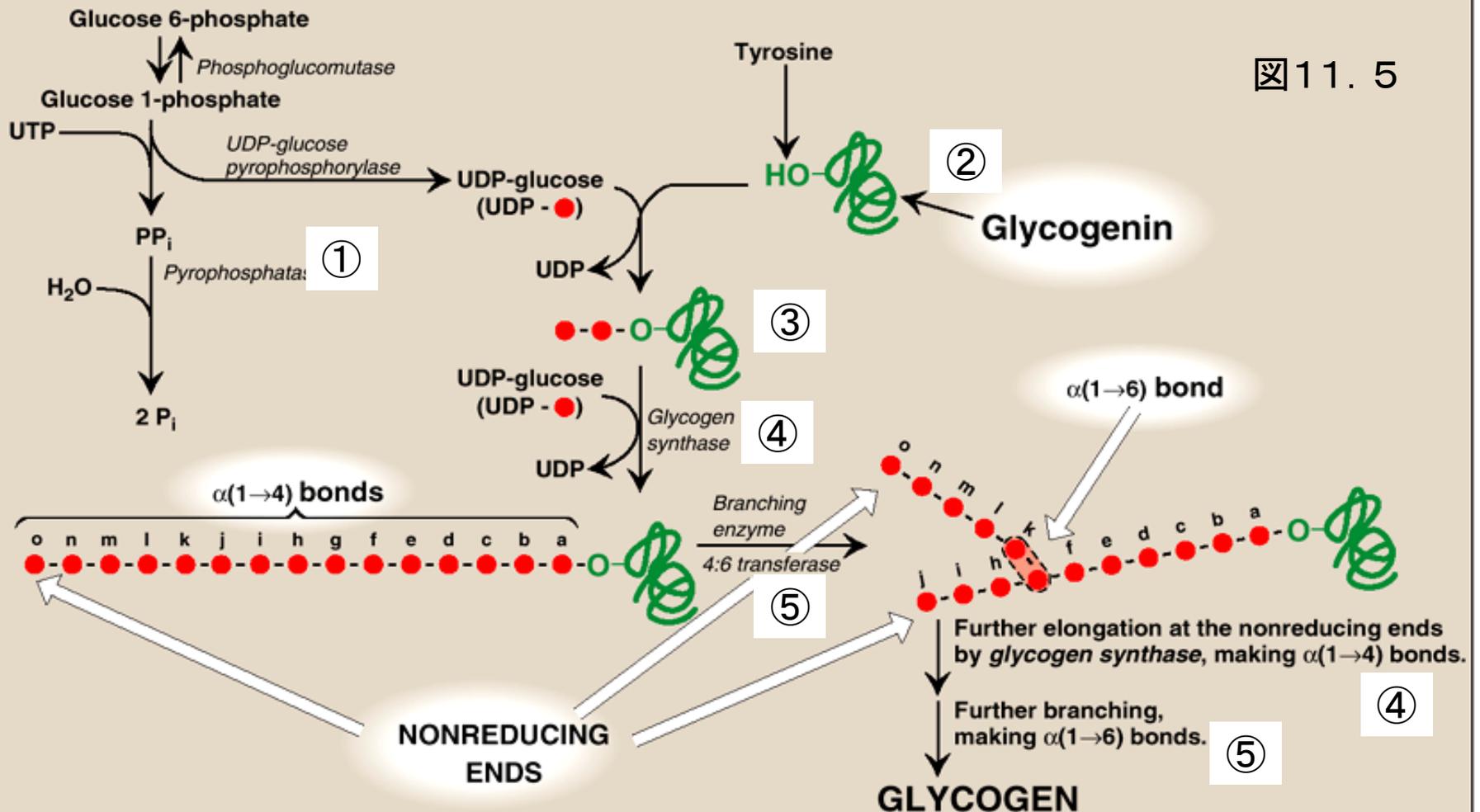
グルコース ウリジンニリン酸

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

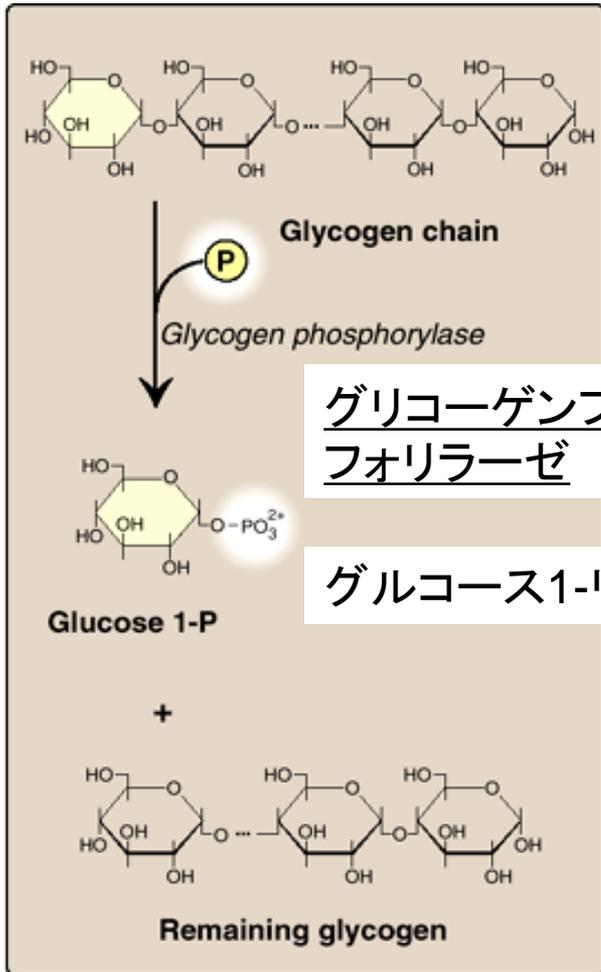
図11.4

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

グリコーゲンの分解



グリコーゲン鎖

グリコーゲンフォス
フォリラーゼ

グルコース1-リン酸

残りのグリコーゲン鎖

$\alpha(1\rightarrow4)$ 結合の切断とグル
コース1-リン酸の生成

分岐部は分岐切断酵素
(debranching enzyme)によ
って切断され、グルコースを
生じる

グルコース1-リン酸はフ
ォスフォグルコムターゼ
でグルコース6-リン酸に
なる。

肝臓では、グルコース6-
リン酸はグルコース6-フ
ォスファターゼによってグ
ルコースになり、血中に
放出される

グリコーゲン代謝パスウェイの酵素

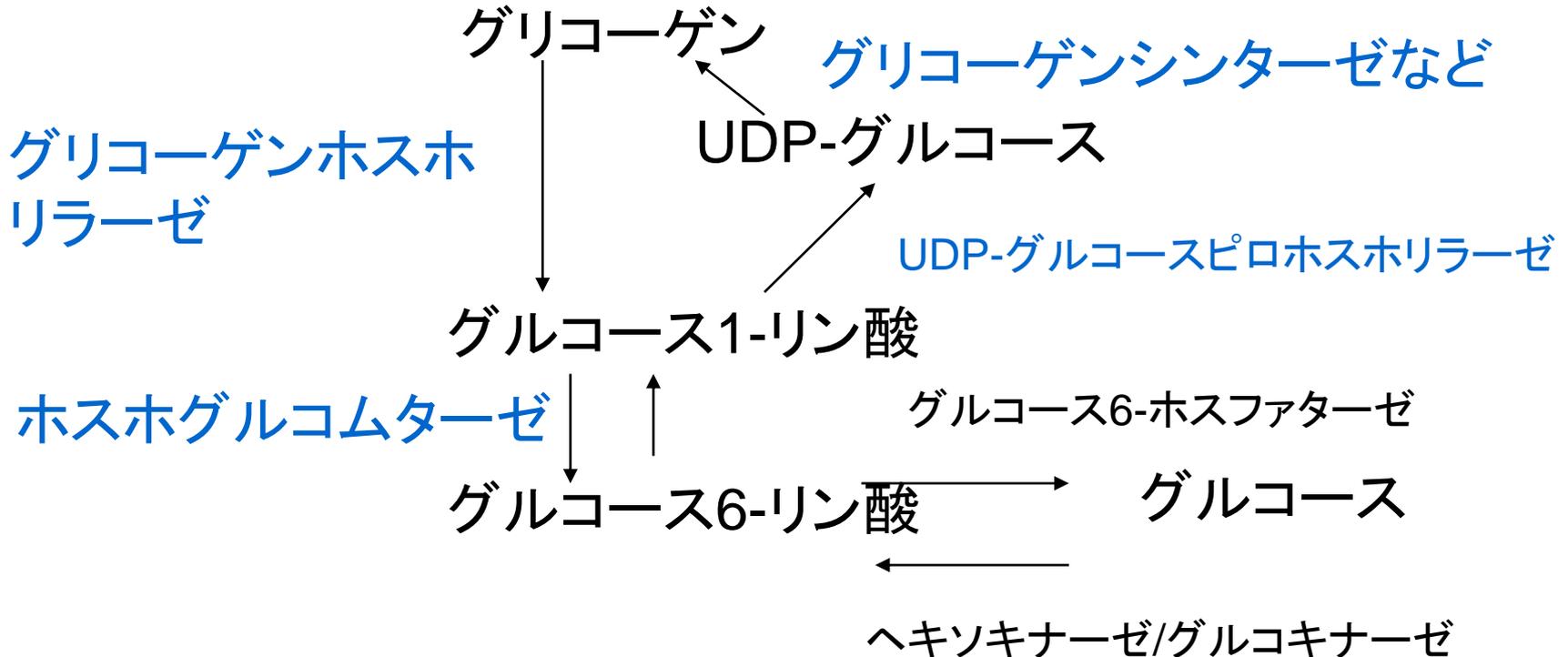
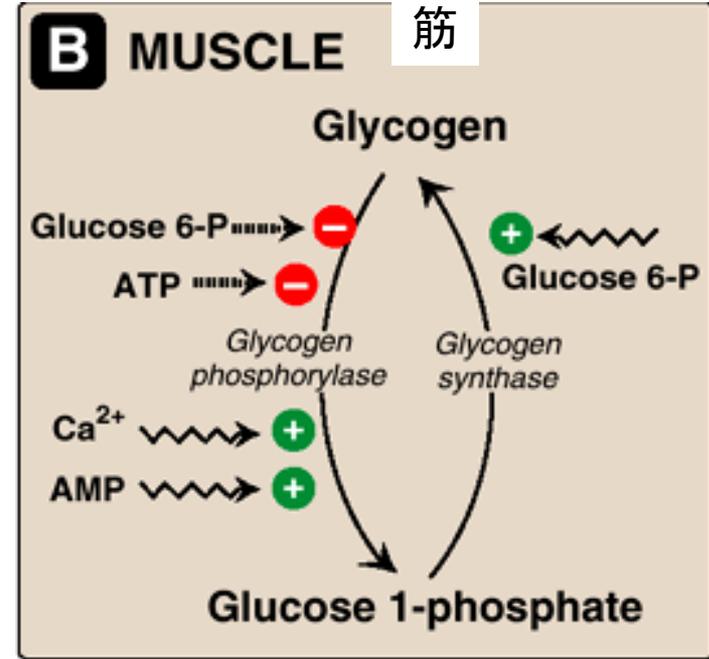
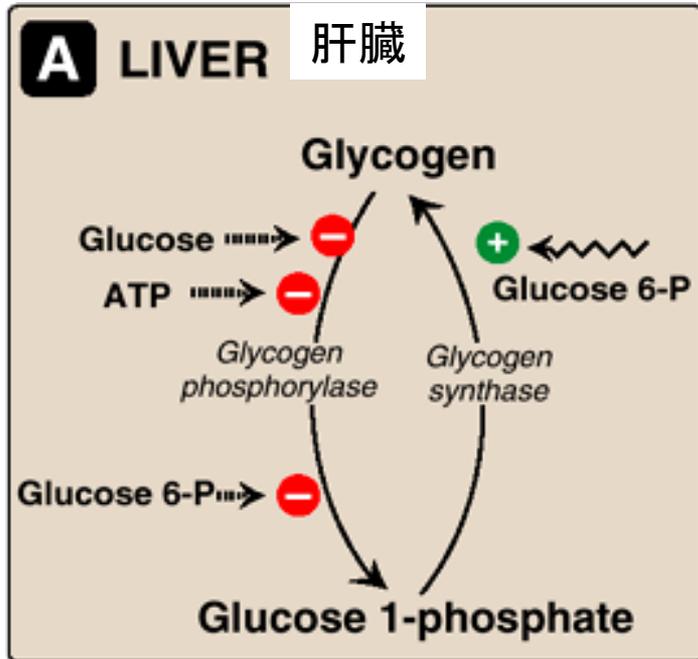


図11. 1より作成

グリコーゲンの生成・分解の調節(1)

図11.9



グリコーゲンフォスホオリラーゼ(分解酵素)を抑制: グルコース、ATP、グルコース6-リン酸

グリコーゲンフォスホオリラーゼ(分解酵素)を抑制: ATP、グルコース6-リン酸

グリコーゲンフォスホオリラーゼ(分解酵素)を促進: カルシウムイオン、AMP

グリコーゲンシンターゼ(合成酵素)を促進: グルコース6-リン酸

グリコーゲンシンターゼ(合成酵素)を促進: グルコース6-リン酸

グリコーゲンの生成・分解の調節(2)

- 筋肉でのカルシウムによるグリコーゲン分解の活性化
 - 小胞体からカルシウムイオンが放出
 - カルモジュリンに結合
 - カルモジュリン- Ca^{2+} 複合体
 - 酵素に結合して活性化
- (例)ホスホリラーゼキナーゼ

図11. 10も参照

グリコーゲンの生成・分解の調節(3)

- cAMP依存性経路によるグリコーゲン分解の活性化
 - グルカゴンやアドレナリンが細胞膜のレセプターに結合
 - cAMP依存性プロテインキナーゼの活性化
 - ホスホリラーゼキナーゼの活性化
 - グリコーゲンホスホリラーゼのリン酸化→活性化
 - グリコーゲンの分解

グリコーゲンの生成・分解の調節(4)

- cAMP依存性経路によるグリコーゲン合成の抑制
 - (途中まで前スライドと同じ)
 - グリコーゲンシンターゼのリン酸化→不活性化
 - グリコーゲン合成の抑制

図11. 12も参照

III. アミノ酸代謝と糖新生

- アミノ酸→アンモニアと炭素骨格
 - アンモニアは尿素回路で尿素になる。
- 炭素骨格→あるものはクエン酸回路の中間代謝物に、あるものはアセチルCoAになる。
 - 前者を糖原性、後者をケト原性という。
 - クエン酸回路に投入されたものは糖新生に利用できる。
 - アセチルCoAは糖新生に利用できない。

アミノ酸代謝：代謝系の中での位置

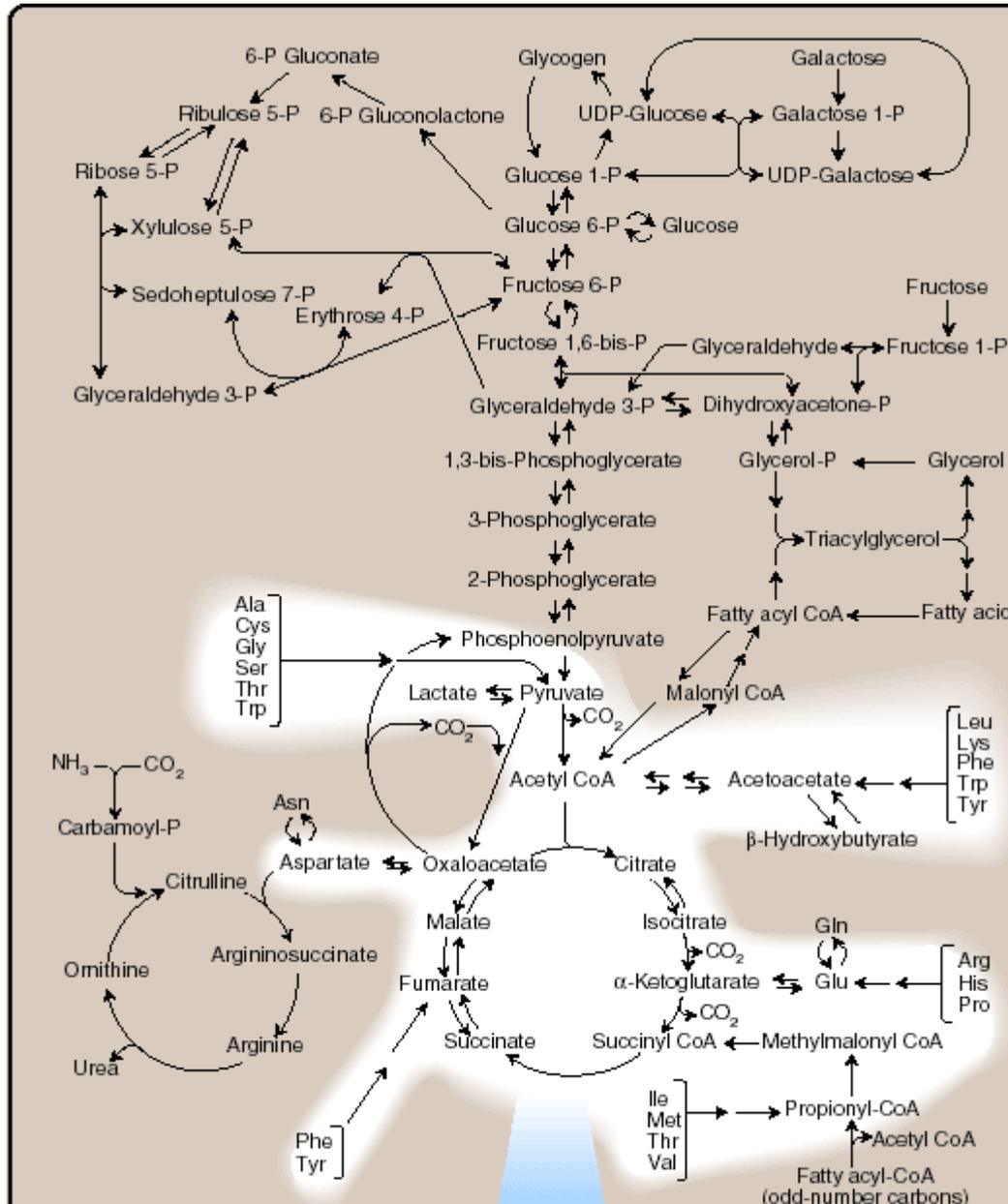


図20.1

アミノ酸の代謝:クエン酸回路との関係

アミノ酸の炭素骨格はクエン酸回路で処理される

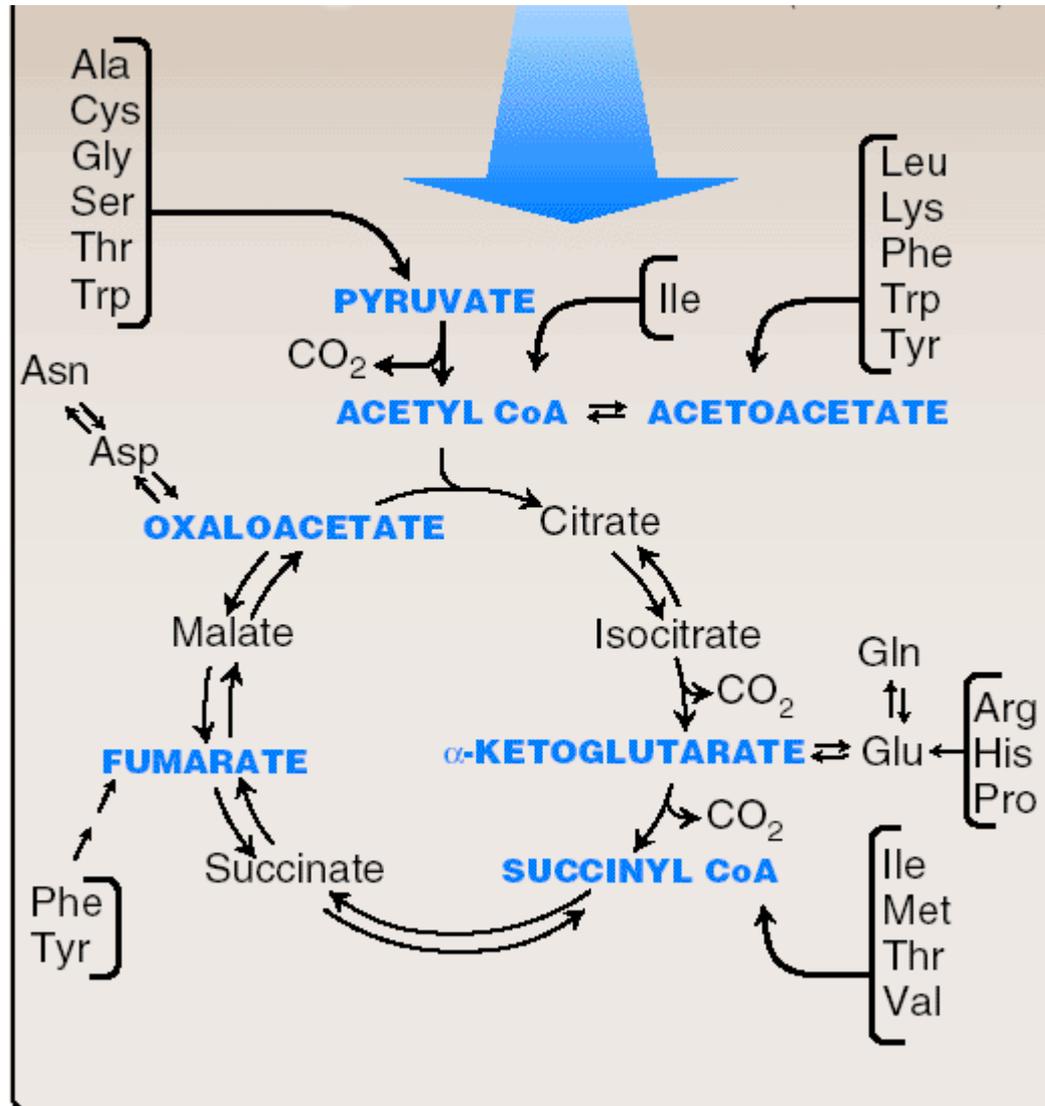


図20.1 拡大

アミノ酸の分類

非必須アミノ酸

必須アミノ酸

	Glucogenic	Glucogenic and Ketogenic	Ketogenic
Nonessential	Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine	Tyrosine	
Essential	Histidine Methionine Threonine Valine	Isoleucine Phenylalanine Tryptophan	Leucine Lysine

炭素骨格の処理のされかたからの分類

Glucogenic (糖原性): 糖新生の原料になるアミノ酸

Ketogenic (ケト原性): アセト酢酸またはアセチルCoAの原料になるアミノ酸

図20. 2

アミノ酸の分類

	糖原性	糖原性かつ ケト原性	ケト原性
非必須	アラニン、アルギニン アスパラギン、 アスパラギン酸、 システイン、グルタミン酸、 グルタミン、グリシン、 セリン	チロシン	
必須	ヒスチジン メチオニン トレオニン バリン	イソロイシン フェニルアラニン トリプトファン	ロイシン リシン

図20. 2

IV. 乳酸、脂質代謝と糖新生の関係

- 筋で乳酸発生→肝臓に運ばれる→糖新生 (Coriサイクル)
- 脂肪組織にて脂肪→脂肪酸とグリセロール→肝臓に運ばれる
 - グリセロールは糖新生の原料になる。
 - 脂肪酸はアセチルCoAになる→糖新生を促進する。
 - アセチルCoAそのものは糖新生に利用できない。

Coriサイクル

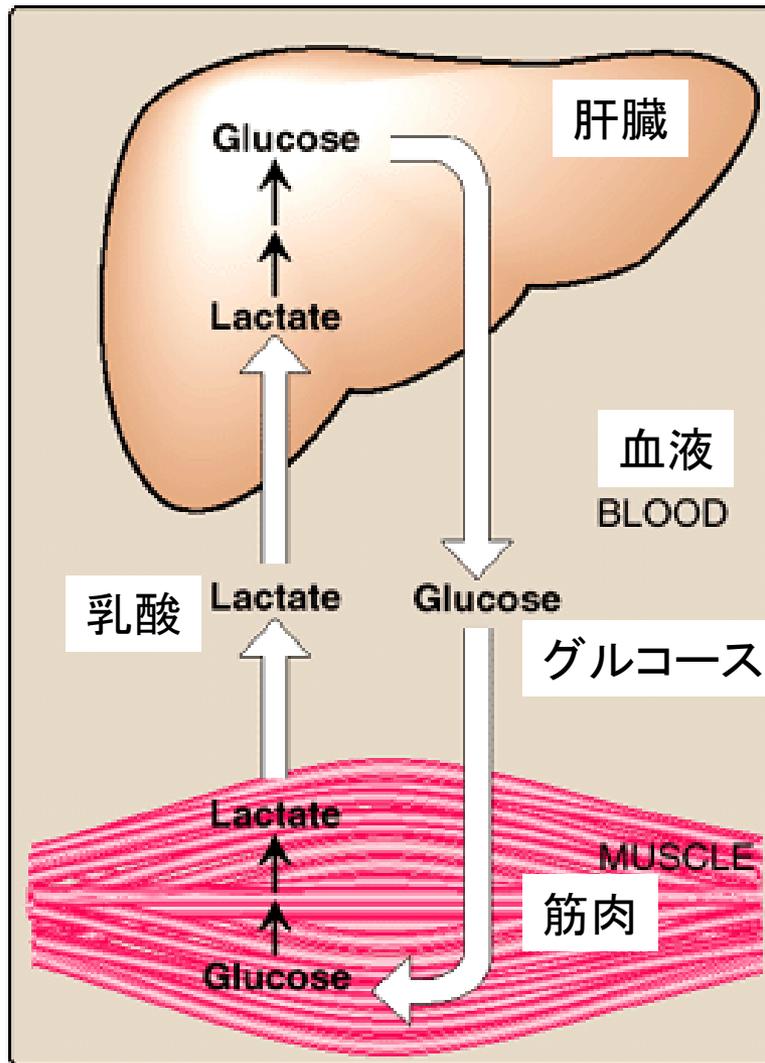
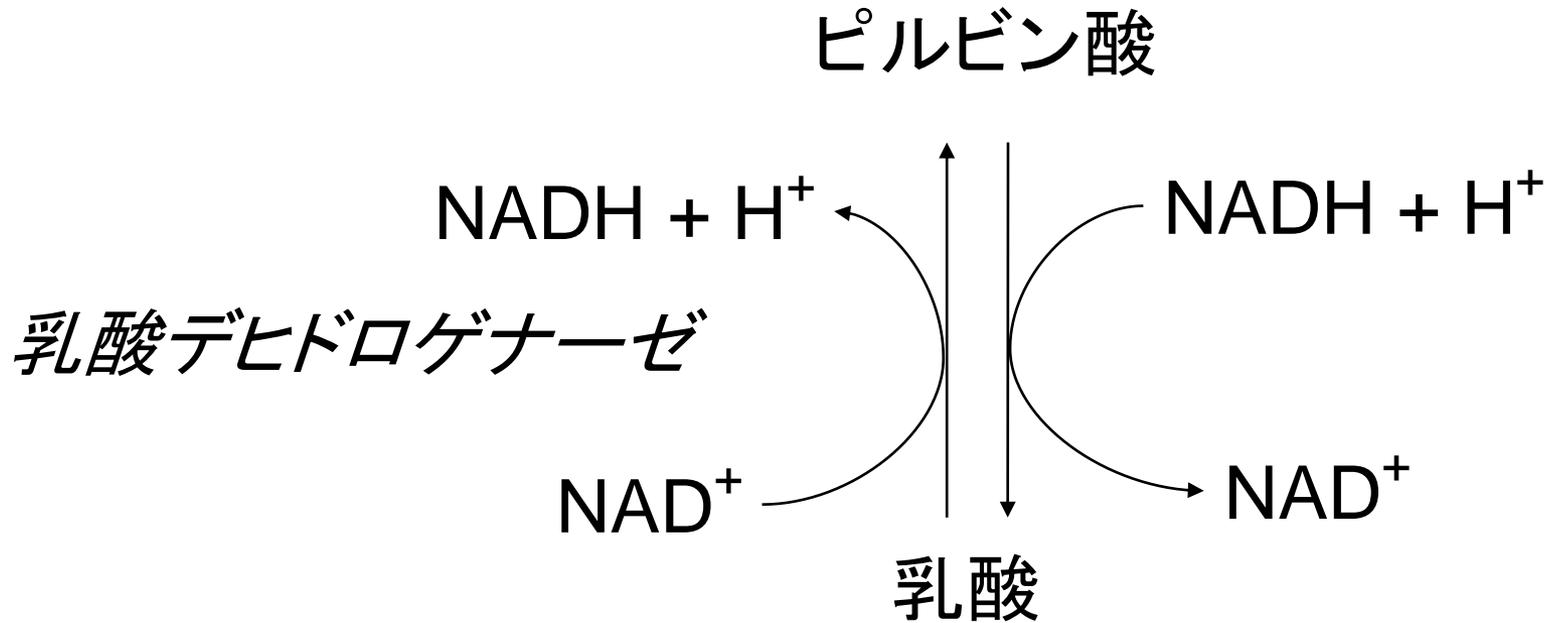


図10.2

乳酸⇌ピルビン酸



NADH/NAD⁺比によって反応方向が変わる

活動中の筋肉：高い

肝臓：低い