

総 説

酸化ストレス下における糖代謝制御機構

色川 隼人,* 久下 周佐

Regulatory Mechanism of Carbohydrate Metabolism under Oxidative Stress Condition

Hayato IROKAWA* and Shusuke KUGE

Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2020)

Carbohydrate metabolism is the most important energy source for many organisms, and its disorder is involved in a variety of diseases including cancer and diabetes. Glucose is metabolized to pyruvate by glycolytic enzymes to produce various metabolites including ATP. Glycolytic enzymes are regulated by specific metabolite as well as various environmental changes to induce metabolic alteration, which are required for adaptation to environmental changes. For example, under an oxidative stress condition, specific glycolytic enzymes are downregulated to change the metabolic flow from glycolysis to a branching pathway, pentose phosphate pathway (PPP), which is a major source for reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). NADPH is required for antioxidant enzymes as a proton donor. It is well known that inhibition of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and pyruvate kinase (PK) activity via oxidation of specific cysteine residues in the enzymes by reactive oxygen species (ROS) are required to suppress the enzyme activity and the resulting glycolytic flow. Such mechanisms are particularly crucial for cancer cell growth. We elucidated a novel regulatory mechanism of glucose metabolism under oxidative stress. These results indicate that oxidative stress and glucose metabolism are closely related and are important for many organisms, from yeast to human. In this review, we will discuss its relationship and present the latest findings.

Key words — Reactive Oxygen Species (ROS), Metabolism, GAPDH, pyruvate kinase, PKM2, PKL, peroxiredoxin

1. はじめに

グルコースをはじめとする糖類は、環境中に豊富に存在し、多くの生物においてもっとも効率の良いエネルギー源である。細胞内に取り込まれたグルコースは、細胞質に存在する解糖系酵素群によりピルビン酸にまで分解される過程で ATP を合成する。一方で解糖系は、ATP の合成だけではなく、様々な代謝物を合成する経路の出発地点にもなる。ペントースリン酸経路 (pentose phosphate pathway : PPP) は解糖系中間代謝物であるグルコース 6 リン酸およびグリセルアルデヒド 3 リン酸を出発物質として、核酸の原料となるリボースや抗酸化物質であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) などの合成を行う。また、タンパク質の原料であるアミノ酸の一部は、解糖系中間代謝物である 3 ホスホグリセリン酸やホスホエノールピルビン酸、ピルビン酸などから合成される。このことから、解糖系にはエネル

ギーを獲得する異化反応だけでなく、細胞構成成分を合成するための同化反応においても重要な役割がある (Fig. 1)。

がん細胞はグルコースを多量に消費し、酸素の有無にかかわらず、解糖系を中心とした代謝を行うことが知られている。この現象はワールブルク効果と呼ばれ、がん細胞の特徴のひとつとして知られている。¹⁾ ATP 獲得という観点からは非効率であるが、がん細胞などの増殖が活発な細胞では、効率的な ATP の合成よりも、核酸の原料となるリボースなどの細胞構成成分の合成が必要であるため、このような代謝システムを利用すると考えられている。²⁾

モデル真核生物である出芽酵母は、遺伝的解析のしやすさから、生化学、分子生物学分野の基礎研究に大いに貢献してきた。特に糖代謝や酸化ストレス応答研究においては、関連するほとんどの遺伝子が保存されており、強力なモデルとなってきた。また、出芽酵母はがん細胞同様、解糖系を中心とした代謝を行うことが知られており、その制御機構の解析は、がん細胞の代謝を理解する上

で重要な知見を与えることができる。本総説では出芽酵母で得られた知見を基盤とし、ヒト細胞における糖代謝制御の分子メカニズムについて、特に酸化ストレスとの関わりに注目し、著者らの研究成果を含めて紹介したい。

2. 糖代謝のレドックス制御

2-1) 酸化ストレス下における NADPH の合成

酸化ストレスとは、細胞内に活性酸素種 (ROS) レベルが増加した状態を指し、化学物質や紫外線の曝露、低酸素や低栄養状態など様々な環境変化により惹起される。ROS は核酸やタンパク質、脂質などを酸化することで細胞障害、細胞死を惹起し、神経変性疾患や発がんなど様々な病気に関与している。また、がん細胞は腫瘍形成過程において、抗がん剤の曝露や低酸素など過酷な環境下に陥りやすく、正常細胞と比較して細胞内の ROS が過剰に発生しやすい。それにもかかわらず、がん細胞は増殖を続けることが可能なことから、がん細胞特異的な酸化ストレス応答経路が活性化しており、そこを阻害することができれば抗がん剤になり得ると期待されている。^{3,4)} 以上のことから、酸化ストレス応答機構を分子レベルで解析することは、様々な疾患、特にがん細胞の増殖を理解す

る上で重要な知見になる。

細胞は酸化ストレスによる障害を回避するために、様々な抗酸化システムにより蓄積した ROS の除去を行うが、そのひとつであるグルタチオンやチオレドキシンへの還元力供給のため、NADPH の合成が必要となる。⁵⁾ 細胞内における NADPH の合成には主に PPP が関与し、PPP において NADPH 合成を担う酵素であるグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) およびホスホグルコン酸デヒドロゲナーゼ (PGD) を欠損した出芽酵母は、酸化ストレスに対して高い感受性を示す。⁶⁾ また、G6PD を欠損させた培養細胞の実験において、細胞内の NADPH の低下、酸化型グルタチオンの増加が観察され、酸化剤に対しても高い感受性を示した。^{7,8)} トランスジェニックマウスやノックアウトマウスも作製されており、これらの解析結果からも、G6PD による NADPH の合成が酸化ストレス応答に重要であることが示されている。^{9,10)} さらに G6PD 遺伝子に変異を持つヒトが確認されており、G6PD 欠損症患者の赤血球は酸化ストレスに脆弱となり、溶血性貧血を起こしやすいことが知られている。^{11,12)} これらの、*In vitro* から *In vivo* における様々な研究結果から、PPP に由来する NADPH 合成が、細胞内レドックスバランスの維

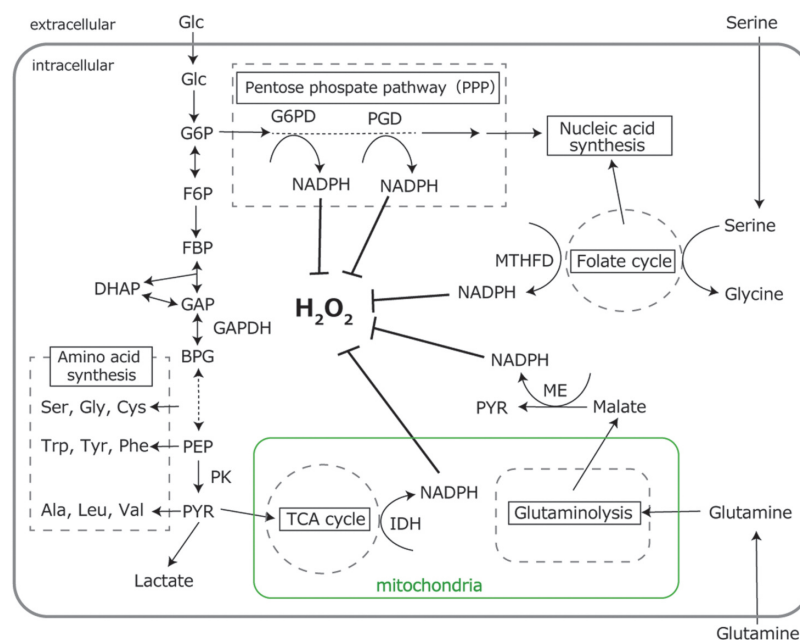


Fig. 1. Schematic representation of glucose metabolism and generation pathway of NADPH (mammalian cell).

Glc, glucose; G6P, glucose-6-phosphate; F6P, fructose-6-phosphate; FBP, fructose-1,6-bisphosphate; DHAP, dihydroxy acetone phosphate; GAP, glyceraldehyde-3-phosphate; BPG, 1,3-bisphosphoglycerate; PEP, phosphoenol pyruvate; PYR, pyruvate; Ser, serine; Gly, glycine; Cys, cysteine; Trp, tryptophane; Tyr, tyrosine; Phe, phenylalanine; Ala, alanine; Leu, leucine; Val, valine; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; PGD, phosphogluconate dehydrogenase; MTHFD, methylenetetrahydrofolate dehydrogenase; ME, malic enzyme; IDH, isocitrate dehydrogenase; NADPH, nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate.

持における重要性を示している。

酸化ストレス下において、PPPへの代謝の流入が重要になるが、このとき、解糖系酵素であるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) やピルビン酸キナーゼ (PK) の酵素活性が抑制されることで、解糖系中間代謝物を蓄積、PPPからのNADPH増加に寄与することがわかっている。^{13,14)} GAPDHやPKは多くの細胞や組織に多量に発現し、その酵素活性の制御は翻訳後修飾やアロステリック制御により行われる。酸化ストレス負荷時には、ROSによる特定のシステイン (Cys) 残基の酸化による酵素活性の抑制が、効率的なPPPへの代謝流入に寄与している。

これまで、酸化ストレス下におけるNADPHの合成は、グルコースを炭素源としたPPPのG6PDを中心に議論されてきたが、最近、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (MTHFD)、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ (ME1) も重要であることがわかってきた。¹⁵⁾ MTHFDは、セリンを炭素源とした葉酸代謝経路の過程でNADPHを合成する酵素であり、ME1はグルタミンを炭素源とした代謝経路においてリンゴ酸をピルビン酸に変換する際にNADPHの合成を行う。MTHFDを欠損した培養細胞において、NADPHの低下、酸化ストレス感受性の増大が観察され、細胞内の葉酸代謝経路が酸化ストレス応答に寄与することが示された。¹⁵⁾ 以上のことから、細胞は栄養環境の違いにより様々なNADPH合成経路が、細胞内レドックスバランスの維持に重要である可能性が考えられ、グルコースを炭素源としたPPP由来NADPHだけでなく、セリンやグルタミンといったアミノ酸の代謝過程にも注目が集まっている (Fig. 1)。

2-2) ROSによるGAPDHの制御機構

過酸化水素 (H_2O_2) は、細胞内において最も濃度が高いROSのひとつであり、様々なタンパク質と反応し、標的タンパク質の酵素活性や局在を制御する。^{16,17)} このような酸化還元による制御はレドックス制御と呼ばれ、様々なタンパク質に起こるレドックス制御のメカニズムや生理的意義の解析が行われている。^{18,19)} H_2O_2 は、タンパク質中Cys残基のチオール基 (-SH) と反応し、スルフェン酸 (-SOH) を形成、その後ジスルフィド結合 (-S-S-) やスルフィン酸 (-SOOH)、スルホン酸化 (-SO₃H) へと導く。Cys残基のチオール基が、チオレートアニオン (-S⁻) になると求核性が上昇し、 H_2O_2 を含

む様々な化合物と反応しやすくなる。このような、Cys残基を持つタンパク質は H_2O_2 の標的になり、ヒトタンパク質中の全Cys残基のうち約10%がチオレートアニオンになりやすい (レドックスアクティブな) Cys残基と見積もられている。²⁰⁾

GAPDHは、グリセルアルデヒド-3-リン酸 (GAP) と酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) から1,3ビスホスホグリセリン酸 (BPG) と還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) を合成する反応を触媒する解糖系の酵素である。GAPDHの152番目のCys残基 (Cys152) は、チオレートアニオン化されやすく、 H_2O_2 との反応性は $500 M^{-1}S^{-1}$ であり、KEAP1 ($140 M^{-1}S^{-1}$) やPTP1B ($20 M^{-1}S^{-1}$)、還元型グルタチオン ($0.87 M^{-1}S^{-1}$) など H_2O_2 と反応することが報告されている他のタンパク質よりも比較的高い。²¹⁾ またCys152は、補酵素であるNAD⁺ と相互作用するために必要な残基であり、酵素活性の中心に存在する残基である。Cys152のチオール基が酸化されることでNAD⁺ との親和性が低下し、酵素活性が抑制される。 H_2O_2 は、Cys152付近のポケットに入り込み、近傍に存在するThr153やTyr314が関与する連続的なプロトン移動反応の結果、Cys152がスルフェン酸化されることが示されている。²²⁾ さらにCys152には、 H_2O_2 による酸化以外にも、親電子性物質の付加など様々な修飾が存在することも知られている。²³⁻²⁵⁾ Cys152の酸化の細胞内での機能を解析するために、PeraltaらはCys152が酸化されず、かつ酵素活性を維持しているGAPDH変異体を発現させた酵母細胞を作製した。この変異体を発現する酵母細胞は、野生型GAPDHを発現する酵母細胞よりもNADPH合成が低下し、酸化ストレスに対して高い感受性を示した。²⁶⁾ このことから、GAPDHのCys152の酸化による酵素活性の抑制は、解糖系の流れを遅延させ、PPPへの代謝の流れを増加させる役割がある (Fig. 2)。すなわち、GAPDHのCys152には、酸化ストレス負荷時、細胞内の H_2O_2 上昇を感知し、代謝の流れを変えるセンサーのような役割があると考えられる。

2-3) ROSによるPKの制御機構

酸化ストレスによる解糖系の抑制には、GAPDH以外にもピルビン酸キナーゼ (PK) の抑制が重要である (Fig. 2)。 H_2O_2 の添加によりPK活性が抑制されるという現象は古くから知られていたが、

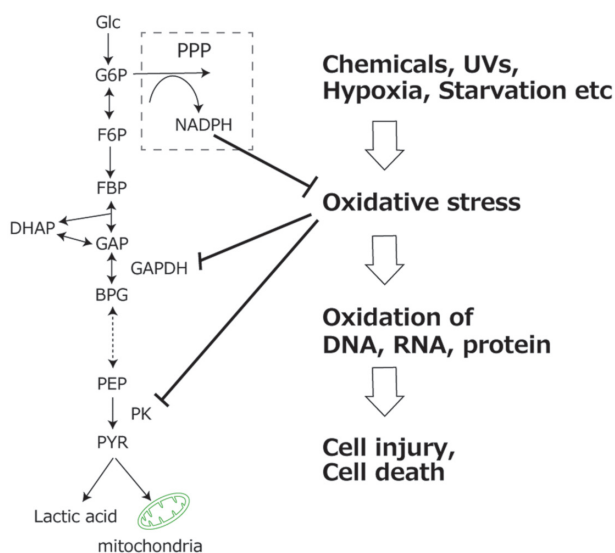


Fig. 2. Oxidative stress-induced changes of glucose metabolism can mitigate oxidative stress (mammalian cell and yeast).

Oxidative stress inhibits activities of the glycolytic enzyme glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and pyruvate kinase (PK) via oxidation of cysteine residues.

その意義やメカニズムは不明な点が多かった。Gruningらは、PKの発現量を制御した出芽酵母を作製し、酸化ストレス感受性を比較した結果、PK高発現株はPK低発現株よりも様々な酸化剤に対して高い感受性を示すことを明らかにした。²⁷⁾ PK活性が低い方が、基質であるホスホエノールピルビン酸が蓄積し、解糖系が停滞、炭素源であるグルコースの代謝がPPPへと流入しやすくなったと考えられる。それでは酸化ストレス下におけるPK活性抑制はどのようにして起きているのだろうか？ GAPDH同様、PKのCys残基の酸化を介した制御の解析が進んでいる。

ヒトのPKには、PKLR遺伝子にコードされるPKLおよびPLR、PKM遺伝子にコードされるPKM1、PKM2の4つのアイソフォームが存在する。PKL（肝臓や腎臓）およびPLR（赤血球）、PKM1（骨格筋など）は組織特異的に発現するのに対して、PKM2は多くの細胞や組織に発現する主要なアイソフォームである。²⁸⁾ 近年、Christofkらにより、PKM2のリン酸化による酵素活性の抑制が、がん細胞の増殖に重要であることが示された。^{29,30)} これを契機に、PKM2の活性制御とがん細胞の代謝、増殖の関係が盛んに解析され、様々な翻訳後修飾やアロステリック制御機構が明らかにされた。多くの研究において共通していることは、PKM2の

活性抑制が、がん細胞の増殖を亢進するという結果である。がん細胞は、PKM2活性の抑制により解糖系を停滞させ、PPPなど様々な代謝経路を活性化し、核酸などの増殖に必須な細胞構成成分の合成を有利に進めることができるようになる。PKM2活性を抑制する翻訳後修飾としては、リン酸化以外にもアセチル化や糖鎖付加、ユビキチン化などが知られており、Cys残基の酸化修飾も報告されている。³¹⁻³³⁾ Anastasiouらは、PKM2の358番目のCys残基がチオール基の酸化剤であるdiamideによって酸化され、酵素活性が抑制されることでROSの除去に貢献することを示し、さらに、酸化を受けない変異体 (PKM2 C358S) を発現させた細胞は、ヌードマウスを用いた異種移植アッセイ (Xenograftモデル) における腫瘍形成を著しく阻害することを明らかにした。³⁴⁾ これはPKM2のCys358を介したレドックス制御が、酸化ストレスの除去に貢献し、これががん細胞の増殖に重要であることを示した非常に説得力のある報告であった。その後、Qiらにより、PKM2のレドックス制御と糖尿病性腎症の関係が報告された。高血糖下で発生するROSがPKM2のCys358を酸化し、酵素活性を抑制する。その結果、グルコース代謝が抑制され、糖尿病性腎症が悪化することが示された。³⁵⁾ この研究は、PKM2のレドックス制御ががん細胞以外でも重要であることを初めて示した研究である。

ところでPKM2のレドックス制御は、Cys358の関与のみで説明がつくのだろうか。PKM2には10個のCys残基が存在するが、GAPDHとは異なり活性中心付近にCys残基は存在せず、またアロステリック物質 (フルクトース 1,6-ビスリン酸 (FBP) やセリン) が結合するサイトにもCys残基は存在せず (Fig. 3)。H₂O₂がどのようにしてPKM2酵素活性を抑制しているのか、そのメカニズムは明確に示されていない。また、様々な研究によりCys358以外の残基の関与も報告されており、著者らもCys358以外の残基の酸化を明らかにし、現在解析を行っている (投稿準備中)。Reestらが培養細胞を用いて行った、ROSによって酸化修飾を受けるCys残基の網羅的な解析の結果によれば、Cys358以外にもCys423やCys424らも標的として同定されている。³⁶⁾ 2020年に発表されたXiaoらのマウス個体を用いた網羅的な解析データ (OxiMouse) においては、マウスPKは臓器によ

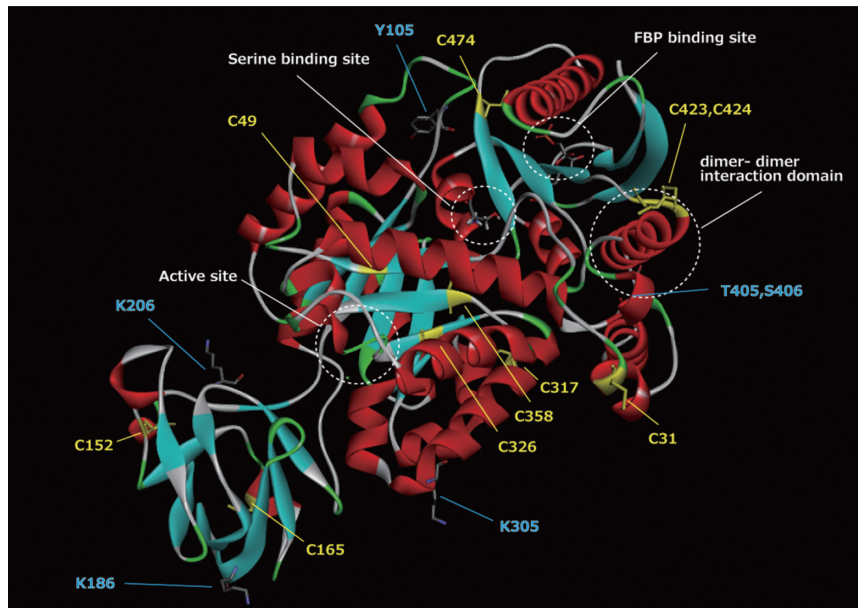


Fig. 3. 3D structure of PKM2 (PDB ID: 4B2D).

Yellow arrows indicate PKM2 cysteine residues. Cyan arrows indicate amino acids that undergo post-translational modifications (PTMs). Y105, phosphorylation; K186 and K206, Ubiquitination; K305, Acetylation; T405 and S406, Glycosylation. The active site indicates binding sites for substrate as well as Mg^{2+} and K^+ .

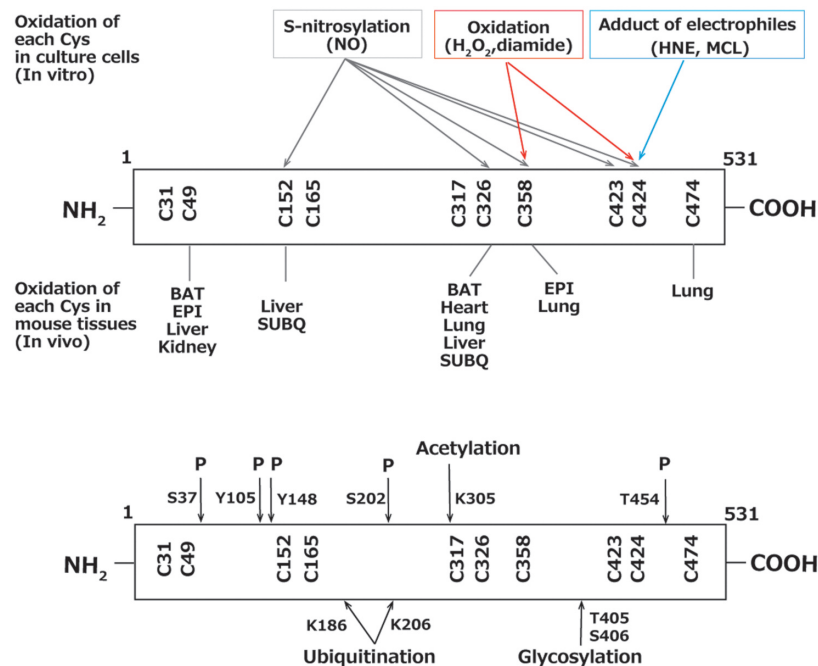


Fig. 4. Oxidation site of PKM2 cysteine residues.

Upper panel; Gray, red, and blue arrows indicate modification sites for S-nitrosylation, H_2O_2 and diamide (oxidation), and HNE (4-hydroxy-2-nonenal) and micheliolide (MCL) (adduct of electrophiles), respectively. NO, nitric oxide. Tissue specific oxidation of PKM2 cysteine residues was identified in mice (OxiMouse). We extracted PKM2 cysteine residues of which oxidation is more than 10% of total PKM2, from the OxiMouse database (<https://oximouse.hms.harvard.edu/sites.html>). BAT, brown adipose tissue; EPI, epididymal fat; SUBQ, subcutaneous fat. Lower panel; Other PTM site of PKM2. P, phosphorylation.

て、Cys358 よりも Cys49 や Cys152, Cys326 の酸化が顕著であった。³⁷⁾ さらに最近、Mitchell らや Zhou らは、Cys152, 326, 358, 423, 424 が一酸化窒素 (NO) により修飾されること、^{38,39)} Camarillo らは Cys424 が親電子性物質の付加を受けることを

明らかにしている。⁴⁰⁾ 以上のように PKM2 に 10 個存在する Cys 残基は、基質の違いによって様々な修飾を受ける可能性が示唆されており、Cys358 以外の残基にも注目してその制御メカニズムや生理的意義の解析が必要である (Fig. 4)。

3. グルコース枯渇下における糖代謝のレドックス制御 (糖新生のレドックス制御)

多くの糖代謝のレドックス制御に関する研究は、グルコース存在下における解糖系酵素の制御に注目して解析されている。一方でグルコースが枯渇した場合、アミノ酸などを炭素源としてグルコースの合成が行われるが、この経路は糖新生と呼ばれ、一部の酵素反応を除き、解糖系の逆経路を利用する。糖新生はヒトの場合、主に肝臓で行われ、血糖値の維持に寄与すると同時に、解糖系同様、核酸などの細胞構成成分合成のための同化反応において重要な役割を果たす。糖新生の起点となる反応はオキサロ酢酸からホスホエノールピルビン酸 (PEP) の合成であり、合成された PEP を出発物質として、グルコースの合成やペントースリン酸経路 (PPP) の活性化が行われる。効率的な糖新生を行うには、PEP の蓄積が重要であるため、解糖系酵素で不可逆的な反応を触媒するピルビン酸キナーゼ (PK) は不活性化される必要がある。しかしながら、糖新生条件下における PK 抑制機構の解析はそれほど行われていない。

出芽酵母はグルコース枯渇後、発酵により合成

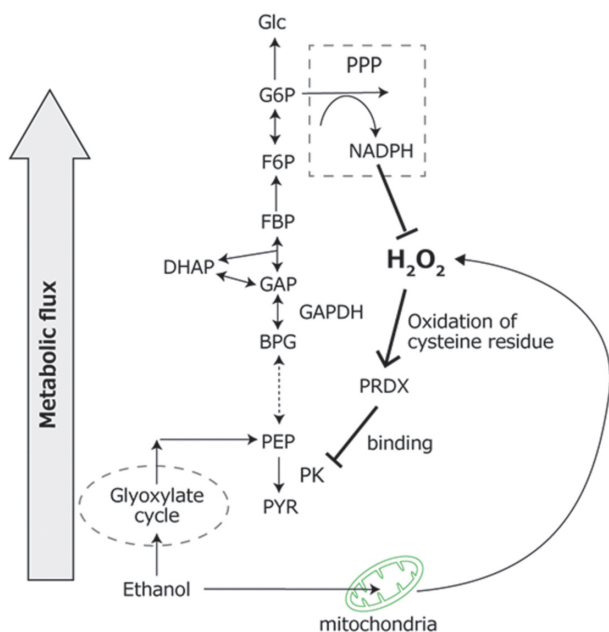


Fig. 5. PK inhibition by PRDX (yeast model).

Carbon metabolism of yeast cells flows to the opposite side of the glycolysis (gluconeogenesis) in a medium containing ethanol as a major carbon source (indicated as a bold arrow, 'Metabolic flux'). Glyoxylate cycle is yeast-specific anabolic pathway for synthesis of PEP from ethanol. Under this condition, due to upregulation of ATP production in the mitochondrial respiratory chain and intracellular ROS level. Elevated H_2O_2 oxidizes peroxiredoxin (PRDX, Tsa1) and oxidized Tsa1 directly interacts with PK to inhibit its enzyme activity.

したエタノールを炭素源として、ミトコンドリア呼吸鎖の活性化と糖新生を亢進して増殖を続ける。著者らは、出芽酵母を用いた解析の結果、抗酸化酵素であるペルオキシレドキシシン (Prdx; 出芽酵母の主要分子 Tsa1) が PK と結合し、その活性を抑制することで糖新生の亢進に寄与することを明らかにした。⁴¹⁾ Prdx は、 H_2O_2 との反応性が非常に高く、 $10^5 \sim 10^7 M^{-1}S^{-1}$ にも及ぶことから、Prdx が細胞内の H_2O_2 の受容体 (センサー) として機能し、PK に直接結合、その活性を抑制するという新しいモデルを提唱している。グルコース枯渇後や非発酵性の炭素源 (エタノールなど) による培養条件下では、解糖系が使用できないため、ミトコンドリア呼吸鎖が活性化され、細胞内 ROS レベルが上昇する。また、この条件下で増殖するには、糖新生 \rightarrow PPP の経路を促進する必要がある。著者らは、Prdx による PK の抑制は解糖系の抑制ではなく、むしろ糖新生の促進に寄与し、糖新生 \rightarrow PPP の代謝経路活性化に重要であることを示した。以上のように著者らによる糖新生のレドックス制御は、これまでに注目されていなかったグルコース枯渇後の PK 制御の新しい知見である (Fig. 5)。一方で糖新生条件下における GAPDH の制御に関してはほとんどわかっていない。GAPDH は可逆的な反応を触媒するため、糖新生条件下における酵素活性 (BPG \rightarrow GAP) の抑制は糖新生を阻害する可能性がある。すなわち、糖新生条件下において、GAPDH の活性を維持する機構が存在する可能性が考えられ、今後解析が望まれる。

ヒトの場合、糖新生を行う臓器は主に肝臓であり、ピルビン酸キナーゼとして PKL が優位に発現している。PKL の翻訳後修飾の報告は、セリン残基のリン酸化と Cys 残基の酸化が報告されており、これらの制御が効率的な糖新生に重要である可能性が示されている。⁴²⁾ しかしながら、PKM2 と比較すると活性制御機構を解析した報告数は少なく、不明な点が多く存在する。著者らが出芽酵母で明らかにした Prdx による制御がヒトにも存在するか、現在解析中である。糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) において、肝臓における糖新生の亢進が認められており、治療薬の標的として期待されている。⁴³⁾ 特に NAFLD の病態進行には酸化ストレスの関与が指摘されており、糖新生のレドックス制御機構の解明は、NAFLD の病態を理解するために重要な知見になることが期待できる。

4. おわりに

糖代謝（解糖系，糖新生）は，大腸菌からヒトまで多くの生物が利用する最も重要な代謝経路である．その研究の歴史は古く，アーサー・ハーデンやオットー・マイヤーホッフなどが糖代謝や発酵の研究で，オットー・ワールブルグが呼吸や代謝に関わる酵素の研究でノーベル賞を受賞したのは1920-30年代のことである．そこから1世紀近くたった現在もその研究は盛んに行われており，糖代謝経路の単純そうで複雑な制御機構が明らかになりつつある．PKM2やPKLのレドックス制御はまだ未解明な点も存在し，Cys残基酸化の分子機構の解明は，生理的な意義や病気との関わりを明らかにするために重要な課題である．今後，さらなる解析が望まれる．

謝辞 本研究の一部は，科研費17K15030の助成を受けて行った．

利益相反

開示すべき利益相反はありません．

REFERENCES

- 1) Warburg O., Wind F., Negelein E., *J. Gen. Physiol.*, **8**, 519-530 (1927).
- 2) Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B., *Science*, **324**, 1029-1033 (2009).
- 3) Liou G.Y., Storz P., *Free Radical Res.*, **44**, 479-496 (2010).
- 4) Galadari S., Rahman A., Pallichankandy S., Thayyullathil F., *Free Radical Biol. Med.*, **104**, 144-164 (2017).
- 5) Hamanaka R.B., Chandel N.S., *Science*, **334**, 1219-1220 (2011).
- 6) Minard K.I., McAlister-Henn L., *J. Biol. Chem.*, **280**, 39890-39896 (2005).
- 7) Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T., *Redox Rep.*, **12**, 109-118 (2007).
- 8) Pandolfi P.P., Sonati F., Rivi R., Mason P., Grosveld F., Luzzatto L., *EMBO J.*, **14**, 5209-5215 (1995).
- 9) Nóbrega-Pereira S., Fernandez-Marcos P.J., Brioché T., Gomez-Cabrera M.C., Salvador-Pascual A., Flores J.M., Viña J., Serrano M., *Nat. Commun.*, **7**, 10894 (2016).
- 10) Xu Y., Zhang Z., Hu J., Stillman I.E., Leopold J.A., Handy D.E., Loscalzo J., Stanton R.C., *FASEB J.*, **24**, 609-616 (2010).
- 11) Frank J.E., *Am. Fam. Physician.*, **72**, 1277-1282 (2005).
- 12) Cappellini M.D., Fiorelli G., *Lancet*, **371**, 64-74 (2008).
- 13) Mullarky E., Cantley L.C., Diverting Glycolysis to Combat Oxidative Stress. In: Nakao K., Minato N., Uemoto S. (eds) *Innovative Medicine*. Springer, Tokyo, 2015, pp.3-23.
- 14) Bhardwaj V., He J., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 3412 (2020).
- 15) Fan J., Ye J., Kamphorst J.J., Shlomi T., Thompson C.B., Rabinowitz J.D., *Nature*, **510**, 298-302 (2014).
- 16) Okazaki S., Tachibana T., Naganuma A., Mano N., Kuge S., *Mol. Cell*, **27**, 675-688 (2007).
- 17) Veal E.A., Day A.M., Morgan B.A., *Mol. Cell*, **26**, 1-14 (2007).
- 18) Sies H., *Redox Biol.*, **11**, 613-619 (2016).
- 19) Giorgio M., Trinei M., Migliaccio E., Pelicci P.G., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 722-728 (2007).
- 20) Young-Mi Go, Joshua D., Chandler, Dean P. Jones, *Free Radical Biol. Med.*, **84**, 227-245 (2015).
- 21) Marinho H.S., Real C., Cyrne L., Soares H., Antunes F., *Redox Biol.*, **2**, 535-562 (2014).
- 22) Hildebrandt T., Knuesting J., Berndt C., Morgan B., Scheibe R. *Biol. Chem.*, **396**, 523-537 (2015).
- 23) Miura T., Shinkai Y., Hirose R., Iwamoto N., Cho A.K., Kumagai Y., *Free Radical Biol. Med.*, **51**, 2082-2089 (2011).
- 24) Lee P.Y., Bae K.H., Jeong D.G., Chi S.W., Moon J.H., Kang S., Cho S., Lee S.C., Park B.C., Park S.G., *Mol. Cells*, **31**, 255-259 (2011).
- 25) Kornberg M.D., Bhargava P., Kim P.M., Putluri V., Snowman A.M., Putluri N., Calabresi P.A., Snyder S.H., *Science*, **360**, 449-453 (2018).
- 26) Peralta D., Bronowska A.K., Morgan B., Dóka É., Van Laer K., Nagy P., Gräter F., Dick T.P. A., *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 156-163 (2015).
- 27) Grüning N.M., Rinnerthaler M., Bluemlein K., Mülleder M., Wamelink M.M., Lehrach H., Jakobs C., Breitenbach M., Ralser M., *Cell Metab.*, **14**, 415-427 (2011).
- 28) Chaneton B., Gottlieb E., *Trends Biochem. Sci.*, **37**, 309-316 (2012).

- 29) Christofk H.R., Vander Heiden M.G., Harris M.H., Ramanathan A., Gerszten R.E., Wei R., Fleming M.D., Schreiber S.L., Cantley L.C., *Nature*, **452**, 230–233 (2008).
- 30) Christofk H.R., Vander Heiden M.G., Wu N., Asara J.M., Cantley L.C., *Nature*, **452**, 181–186 (2008).
- 31) Lv L., Li D., Zhao D., Lin R., Chu Y., Zhang H., Zha Z., Liu Y., Li Z., Xu Y., Wang G., Huang Y., Xiong Y., Guan K.L., Lei Q.Y., *Mol. Cell*, **42**, 719–730 (2011).
- 32) Wang Y., Liu J., Jin X., Zhang D., Li D., Hao F., Feng Y., Gu S., Meng F., Tian M., Zheng Y., Xin L., Zhang X., Han X., Aravind L., Wei M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **114**, 13732–13737 (2017).
- 33) An S., Huang L., Miao P., Shi L., Shen M., Zhao X., Liu J., Huang G., *Onco. Targets Ther.*, **11**, 2097–2109 (2018).
- 34) Anastasiou D., Poulogiannis G., Asara J.M., Boxer M.B., Jiang J.K., Shen M., Bellinger G., Sasaki A.T., Locasale J.W., Auld D.S., Thomas C.J., Vander Heiden M.G., Cantley L.C., *Science*, **334**, 1278–1283 (2011).
- 35) Qi W., Keenan H.A., Li Q., Ishikado A., Kannt A., Sadowski T., Yorek M.A., Wu I.H., Lockhart S., Coppey L.J., Pfenninger A., Liew C.W., Qiang G., Burkart A.M., Hastings S., Pober D., Cahill C., Niewczasz M.A., Israelsen W.J., Tinsley L., Stillman I.E., Amenta P.S., Feener E.P., Vander Heiden M.G., Stanton R.C., King G.L., *Nat. Med.*, **23**, 753–762 (2017).
- 36) van der Reest J., Lilla S., Zheng L., Zanivan S., Gottlieb E., *Nat. Commun.*, **9**, 1581 (2018).
- 37) Xiao H., Jedrychowski M.P., Schweppe D.K., Huttlin E.L., Yu Q., Heppner D.E., Li J., Long J., Mills E.L., Szpyt J., He Z., Du G., Garrity R., Reddy A., Vaites L.P., Paulo J.A., Zhang T., Gray N.S., Gygi S.P., Chouchani E.T., *Cell*, **180**, 968–983 (2020).
- 38) Mitchell A.R., Yuan M., Morgan H.P., McNae I.W., Blackburn E.A., Le Bihan T., Homem R.A., Yu M., Loake G.J., Michels P.A., Wear M.A., Walkinshaw M.D., *Biochem. J.*, **475**, 3275–3291 (2018).
- 39) Zhou H.L., Zhang R., Anand P., Stomberski C.T., Qian Z., Hausladen A., Wang L., Rhee E.P., Parikh S.M., Karumanchi S.A., Stamler J.S., *Nature*, **565**, 96–100 (2019).
- 40) Camarillo J.M., Ullery J.C., Rose K.L., Marnett L.J., *Chem. Res. Toxicol.*, **30**, 635–641 (2017).
- 41) Irokawa H., Tachibana T., Watanabe T., Matsuyama Y., Motohashi H., Ogasawara A., Iwai K., Naganuma A., Kuge S., *Sci. Rep.*, **6**, 33536 (2016).
- 42) Holyoak T., Zhang B., Deng J., Tang Q., Prasannan C.B., Fenton A.W., *Biochemistry*, **52**, 466–476 (2013).
- 43) Sunny N.E., Parks E.J., Browning J.D., Burgess S.C., *Cell Metab.*, **14**, 804–810 (2011).