19장 글리코겐 대사

- 글리코겐의 구조와 중요성
- 글리코겐의 합성과 분해, 호르몬의 영향
- 글리코겐축적병

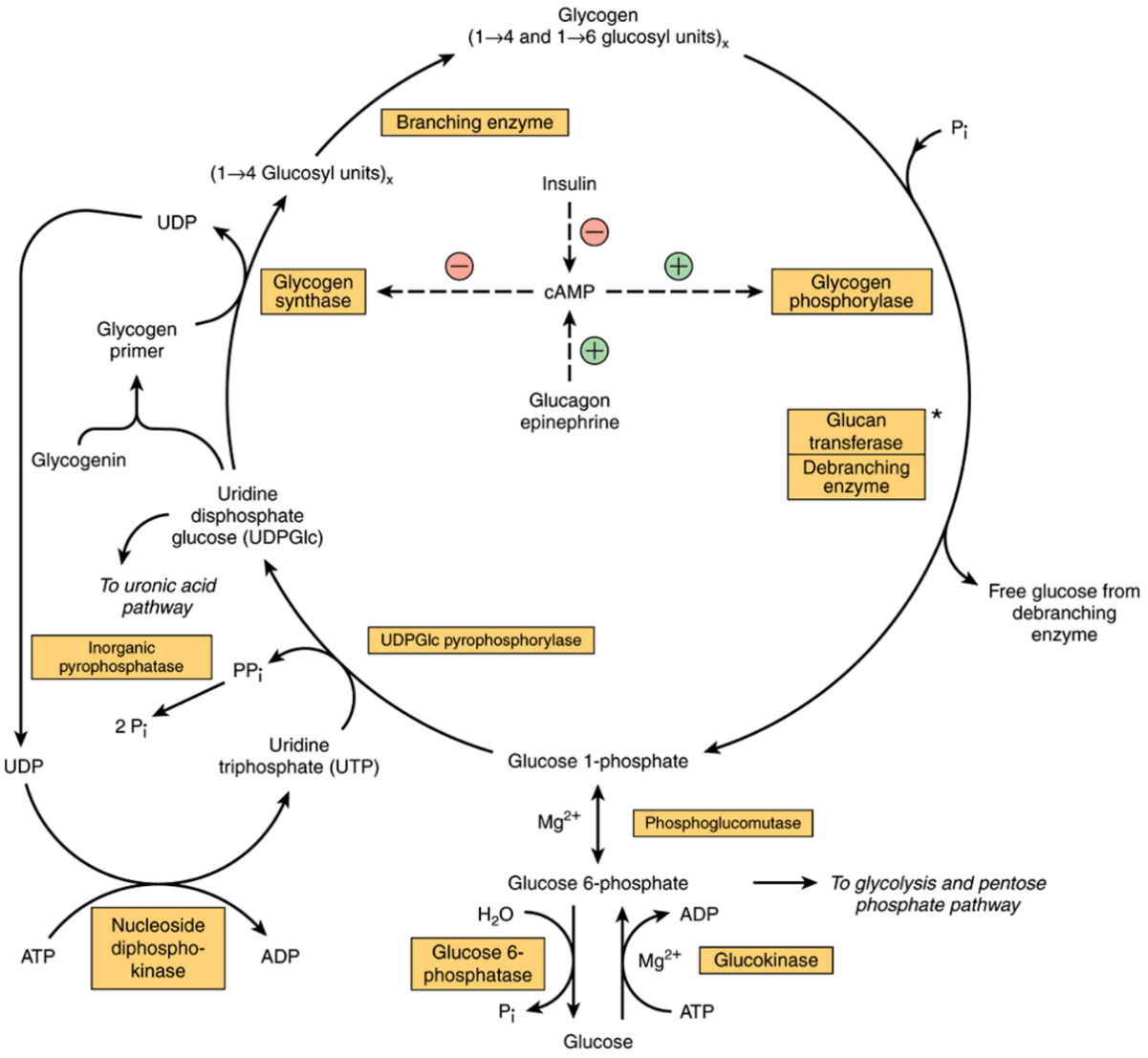
생의학적 중요성

글리코겐: 동물의 주된 저장형 탄수화물

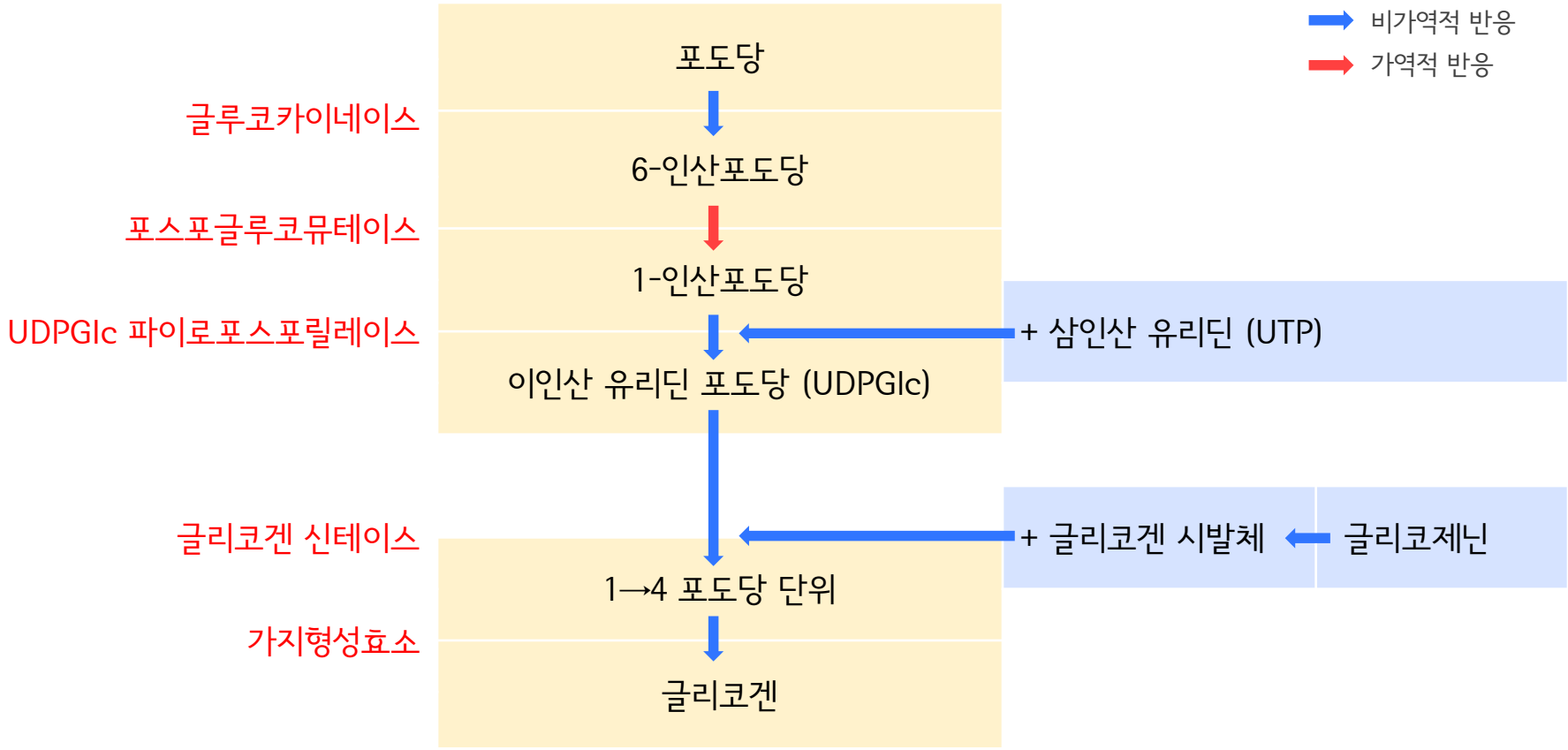
- 주로 간과 근육에 존재
- 몸에 저장된 글리코겐의 ¾은 근육에 존재

- 근육은 글리코겐을 당분해하여 근육에서 필요한 포도당을 즉각적으로 공급
- 간은 식사 사이의 혈당 유지를 위해 글리코겐을 분해

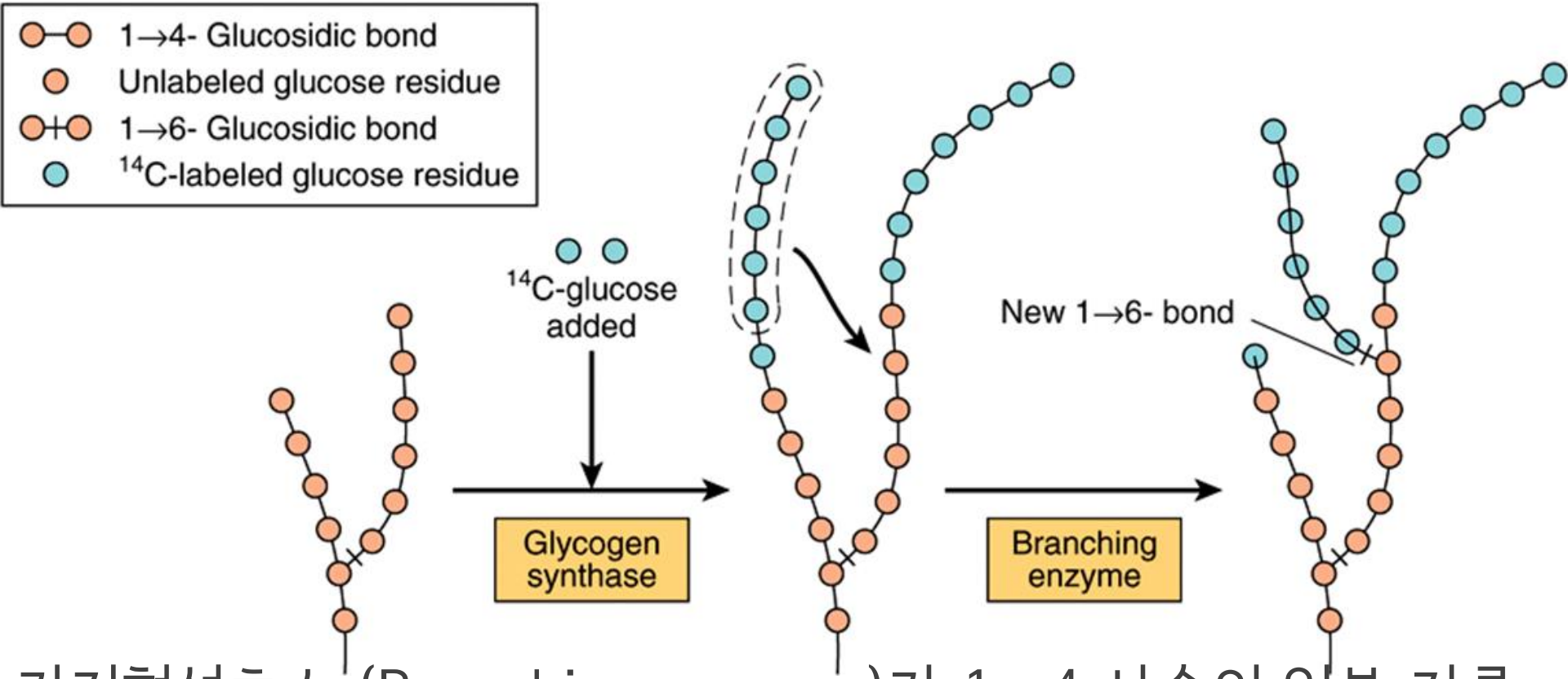
글리코겐 합성은 주로 근육과 간에서 일어난다



글리코겐 합성은 주로 근육과 간에서 일어난다

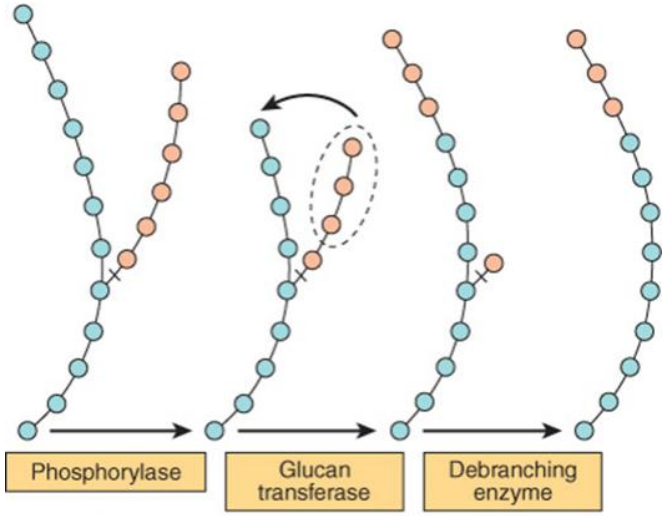


가지치기에는 기존 글리코겐 사슬의 분리가 일어난다



가지형성효소 (Branching enzyme)가 1→4 사슬의 일부 자름
1→6 결합을 만들어 가지 분기점을 형성

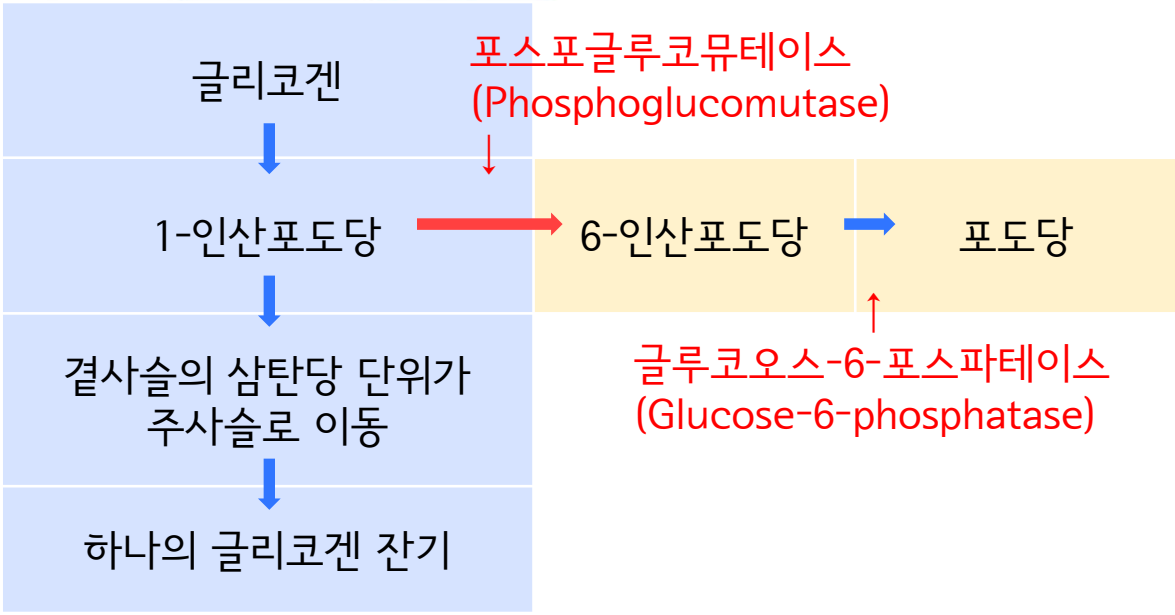
글리코겐 분해는 합성의 역순이 아니라 독립된 경로이다



반응1 1→4 결합 가인수분해
포스포릴레이스 (Phosphorylase)

반응2 글리코겐 재편
글루칸 트랜스퍼레이스
(전이효소, Glucan transferase)

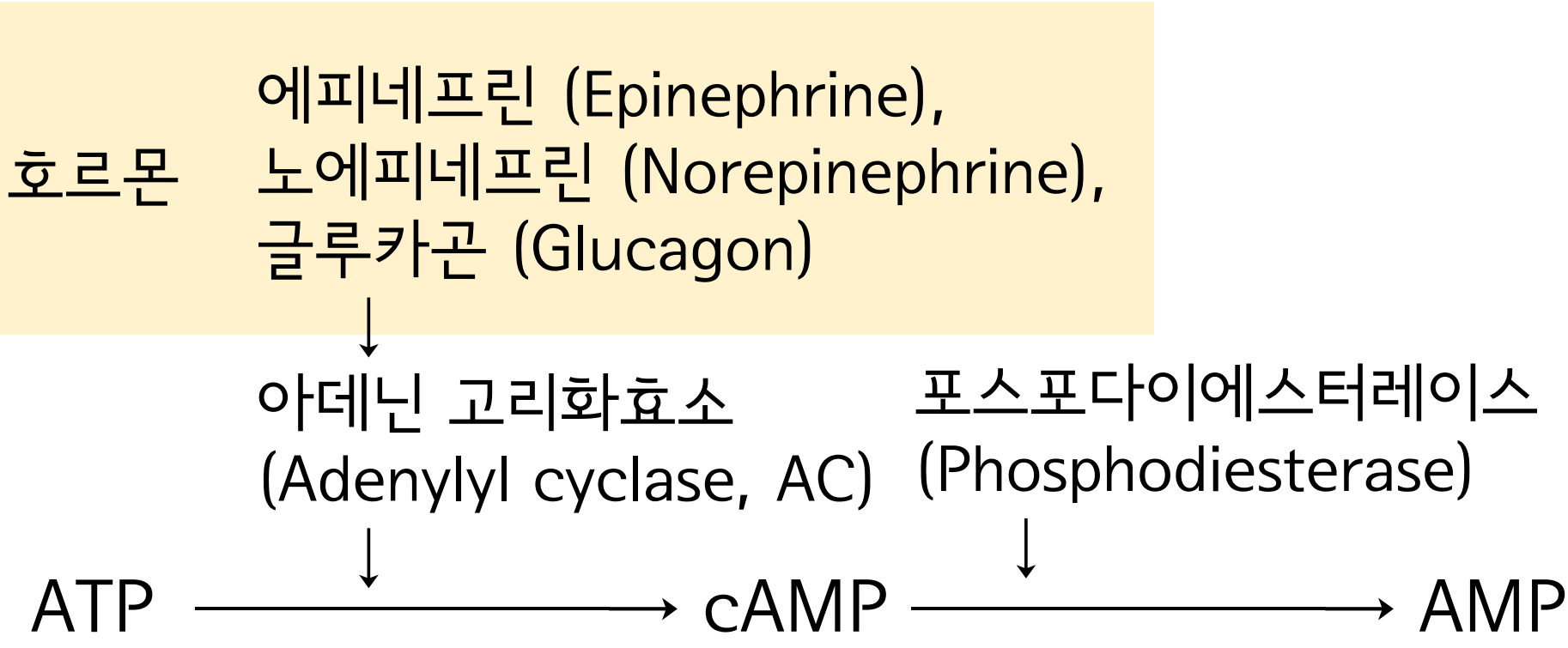
반응3 1→6 결합 제거
가지제거 효소 (Debranching enzyme)
= 1,6-글리코시데이스 (1,6-glycosidase)



글리코겐 합성과 분해는 고리AMP가 통합적으로 조절한다

대사의 조절: 호르몬으로 효소의 인산화/탈인산화 조절

- 글리코겐 포스포릴레이스의 인산화: 활성 증가
- 글리코겐 신테이스의 인산화: 활성 감소



간과 근육에서 포스포릴레이스는 서로 다른 방식으로 조절을 받는다

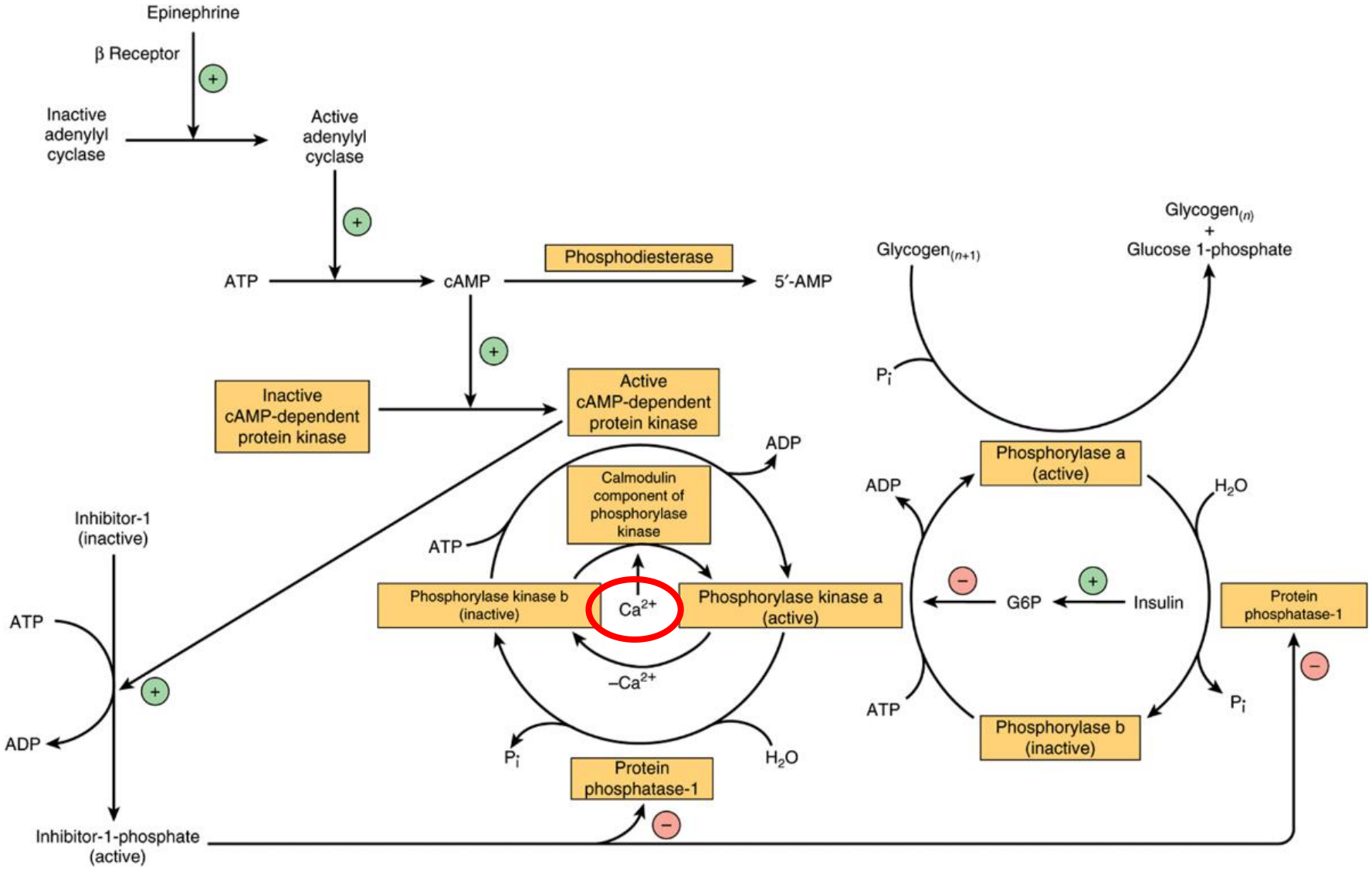
간 글리코겐의 역할: 혈당 유지 혈액속에 포도당 제공

근육 글리코겐의 역할: ATP 생성을 위해 근육에 포도당 제공

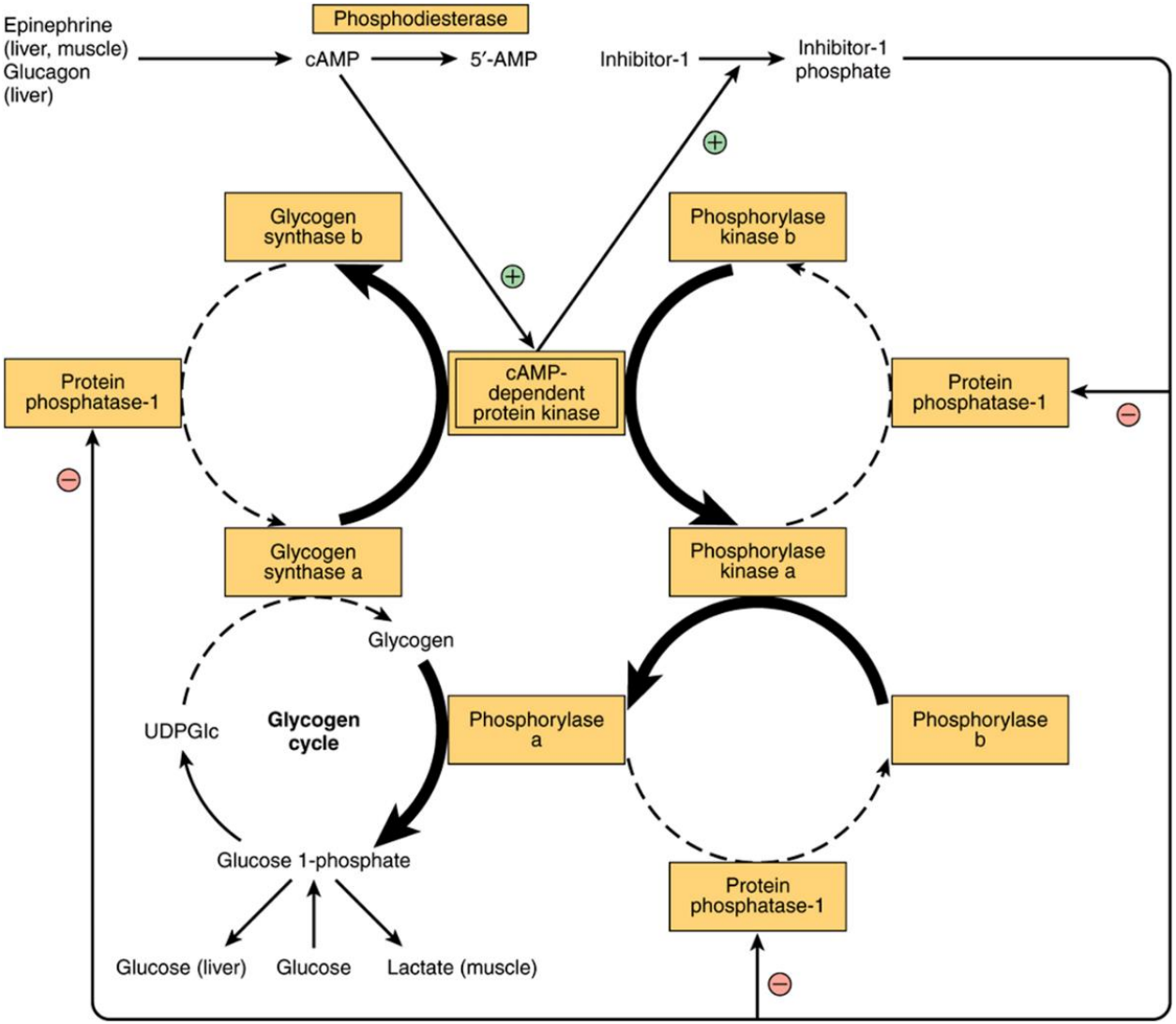
포스포릴레이스

- 포스포릴레이스a: 포스포카이네이스에 의해 인산화 → 활성
- 포스포릴레이스b: 포스파테이스에 의해 탈인산화 → 불활성

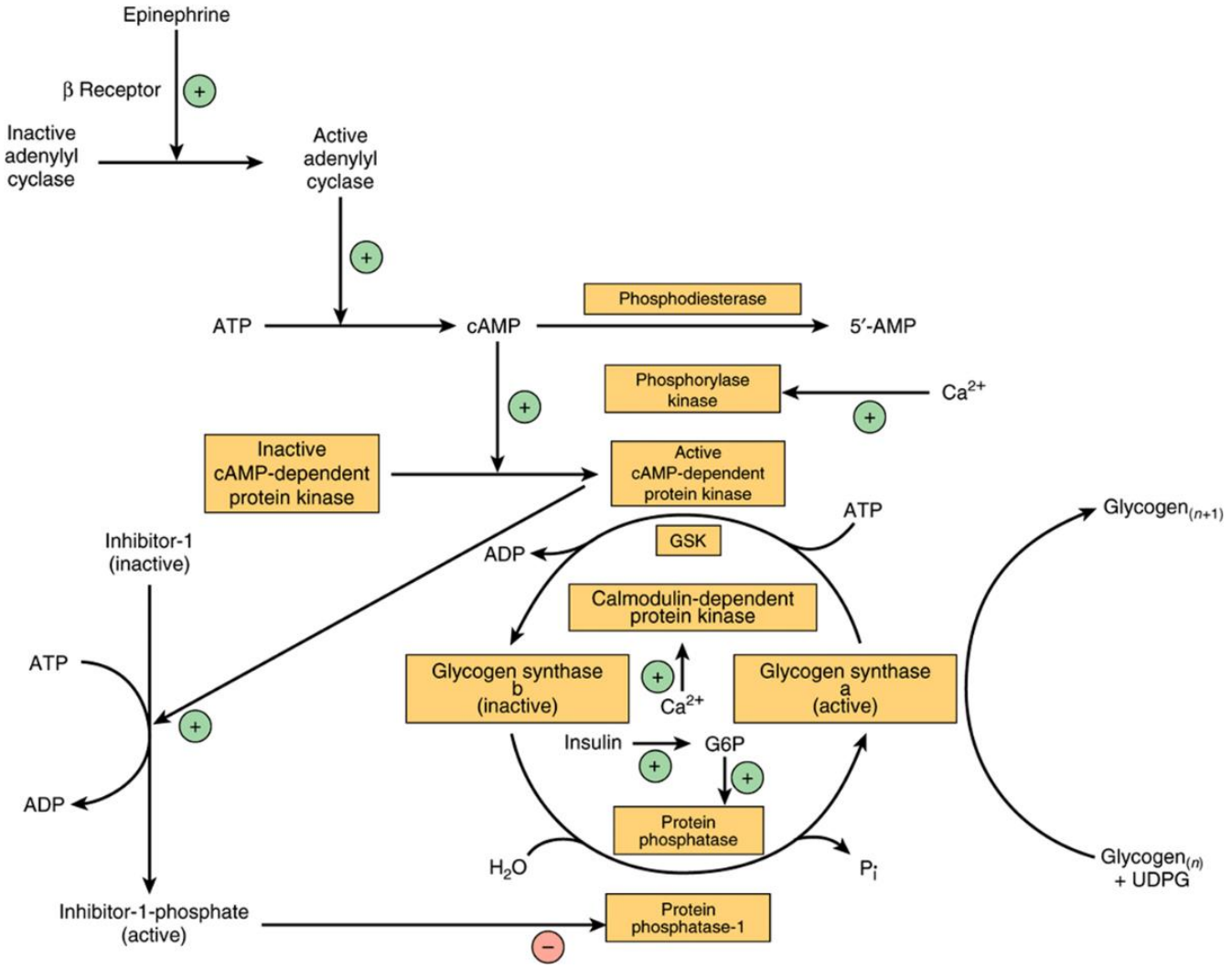
글리코겐 합성과 분해는 고리AMP가 통합적으로 조절한다



글리코겐 합성과 분해는 고리AMP가 통합적으로 조절한다



글리고켄 신테이스와 포스포릴레이스 활성은 서로 반대 방향으로 조절된다



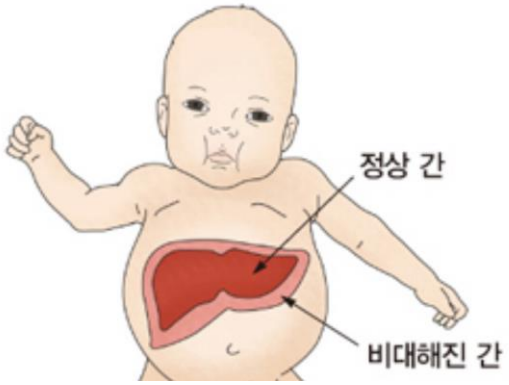
임상적 측면

글리코겐축적병 (glycogen storage disease)

- 글리코겐을 이용하지 못함
- 비정상적인 형태나 양의 글리코겐이 조직내 축적

→ 간세포 손상과 근육의 약화

임상적 측면



글리코겐 축적병 Ia형 (폰 기에르케 병)

- 한국인에게 가장 흔함 (1-3만명 중 1명)
- 상염색체열성유전, 17번 염색체 이상
- 결핍 효소: 글루코스 6-포스파테이스
- 임상 양상

  간과 콩팥 요세관 세포에 글리코겐 축적 → 간, 신장의 비대

  성장 장애, 인형같은 얼굴 (양 볼에 지방 축적)

  저혈당 (심하면 경련), 젖산혈증, 케톤증, 고지혈증
- 진단: 유전자 검사, 간생검 하여 효소 활성 측정

요약

- 글리코겐은 간과 근육에 존재하는 저장형 탄수화물
- 간: 혈당 유지, 근육: ATP 생성 연료 공급
- 글리코겐 합성: 포도당 → 글리코겐
- 글리코겐 분해: 1→4 결합, 1→6 결합이 끊어지며 분해
- cAMP: 포스포릴레이스 활성, 글리코겐 신테이스 억제
- 인슐린: 글리코겐 분해 억제, 합성 촉진
- 글리코겐축적병: 글리코겐 대사 효소 유전적 결손

20장 포도당신생성과 혈당의 조절

- 포도당신생성의 중요성
- 포도당신생성의 경로와 해당작용의 경로
- 혈장 포도당 농도의 유지

생의학적 중요성

포도당신생성 (Gluconeogenesis) ≠ 해당과정의 역반응

- 비탄수화물 전구체에서 포도당/글리코겐을 만드는 과정
- 주된 기질: 아미노산, 젖산, 글리세롤, 프로피온 산 등
- 간과 콩팥에서 반응, 뇌와 근육에선 X
- 야간 금식후엔 글리코겐 분해와 포도당신생성이 비슷한 비율

- 부족하면 저혈당 → 뇌 기능 장애, 혼수
- 과도하면 고혈당 → 면역 및 혈액응고 장애 초래

2형 당뇨병과 생명이 위태로운 환자

비가역적 반응
가역적 반응

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

에너지 투자기

1 인산화
헥소카이네이스

2 이성질체화
인산육탄당아이소머레이스

3 인산화
포스포프럭토카이네이스

4 절단
알돌레이스

6 산화와 인산화
3-인산 글리세르알데하이드 탈수소효소

에너지 회수기

7 기질 수준 인산화
인산글리세르산 카이네이스

8 이성질체화
인산글리세르산 뮤테이스

9 탈수
엔올레이스

10 기질수준 인산화
파이루브산 카이네이스

α-D-포도당
↓
α-D-6인산포도당 (G6P)
↓
D-6-인산과당 (F6P)
↓
D-1,6-이중인산과당(FBP)
↓
인산글리세르산 (GAP) (×2) ⇄ 인산 다이하이드록시아세톤 (DHAP)
↓
1,3-이중인산글리세르산 (BPG) (×2)
↓
3-인산글리세르산염 (3PG) (×2)
↓
2-인산글리세르산 (2PG) (×2)
↓
인산엔올파이루브산 (PEP) (×2)
↓
파이루브산 (×2)

반응 1-3
인산화에 의한 활성화,
2 ATP가 투자됨

반응 4-5
하나의 육탄당 인산이
2개의 삼탄당 인산으로 절단됨

5 이성질체화
인산삼탄당아이소머레이스

반응 6
2 NADH 및 높은 인산기 전달 전위 에너지 화합물 생성

반응 7
2 ATP 생성

반응 8-9
높은 인산기 전달 에너지 전위 화합물 및 물 생성

반응 10
2 ATP 생성

포도당신생성 경로는 당분해, 시트르산 회로와 추가적인 몇가지 반응들로 되어있다

우회 1: 파이루브산에서 인산엔올파이루브산

파이루브산 카이네이스 (PK) (반응 10) 역반응

효소: 파이루브산 카복실레이스 (Pyruvate carboxylase)

반응: 파이루브산을 옥살아세트산으로 카복실화

- ATP 필요, 바이오틴이 보조효소로 참여

효소: 인산엔올파이루브산카이네이스

반응: 옥살아세트산을 탈카복실화하고 인산화

포도당신생성 경로는 당분해, 시트르산 회로와 추가적인 몇가지 반응들로 되어있다

우회 2: 1,6-이중인산과에서 6-인산과당

포스포프럭토카이네이스 (반응 3) 역반응

효소: 프럭토스 1,6-비스포스파테이스

반응: 파이루브산 (or 인산 삼탄당)에서 포도당 합성

- 간, 콩팥, 골격근에는 있지만 심장, 민무늬근에는 없음

포도당신생성 경로는 당분해, 시트르산 회로와 추가적인 몇가지 반응들로 되어있다

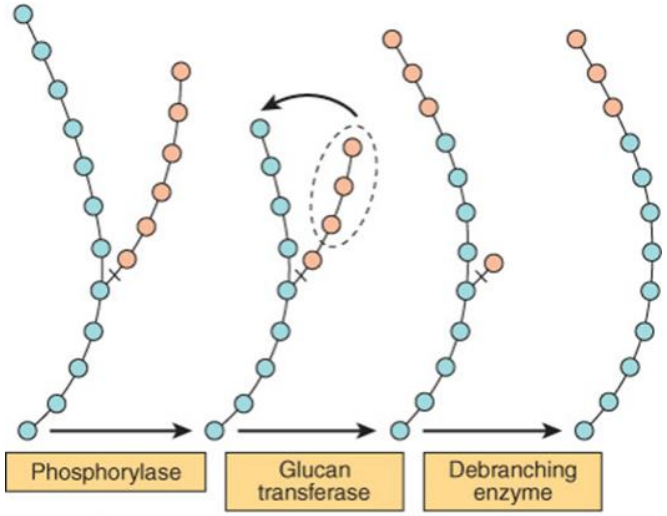
우회 3: 6-인산포도당에서 포도당

헥소카이네이스 (반응 1) 역반응

효소: 글루코스 6-포스파테이스 (Glucose 6-phosphate)

- 간과 콩팥에는 있으나 근육과 지방 조직에는 없는 효소
- 조직에서는 혈중으로 포도당 방출을 할 수 없음

글리코겐 분해는 합성의 역순이 아니라 독립된 경로이다



반응1 1→4 결합 가인수분해
포스포릴레이스 (Phosphorylase)

반응2 글리코겐 재편
글루칸 트랜스퍼레이스
(전이효소, Glucan transferase)

반응3 1→6 결합 제거
가지제거 효소 (Debranching enzyme)
= 1,6-글리코시데이스 (1,6-glycosidase)

글리코겐

포스포글루코뮤테이스
(Phosphoglucomutase)

1-인산포도당 → 6-인산포도당 → 포도당

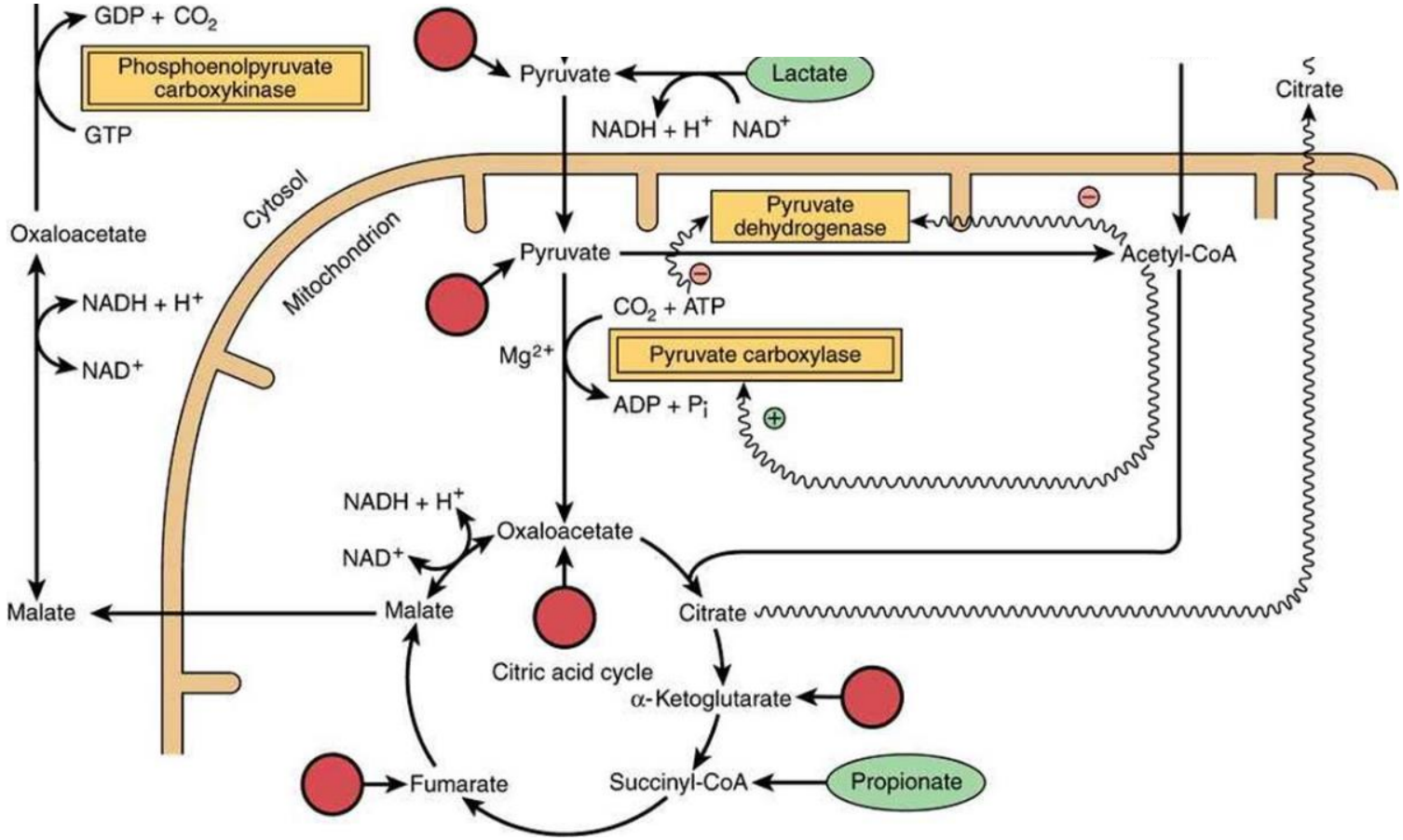
결사슬의 삼탄당 단위가
주사슬로 이동

하나의 글리코겐 잔기

글루코오스-6-포스파테이스
(Glucose-6-phosphatase)

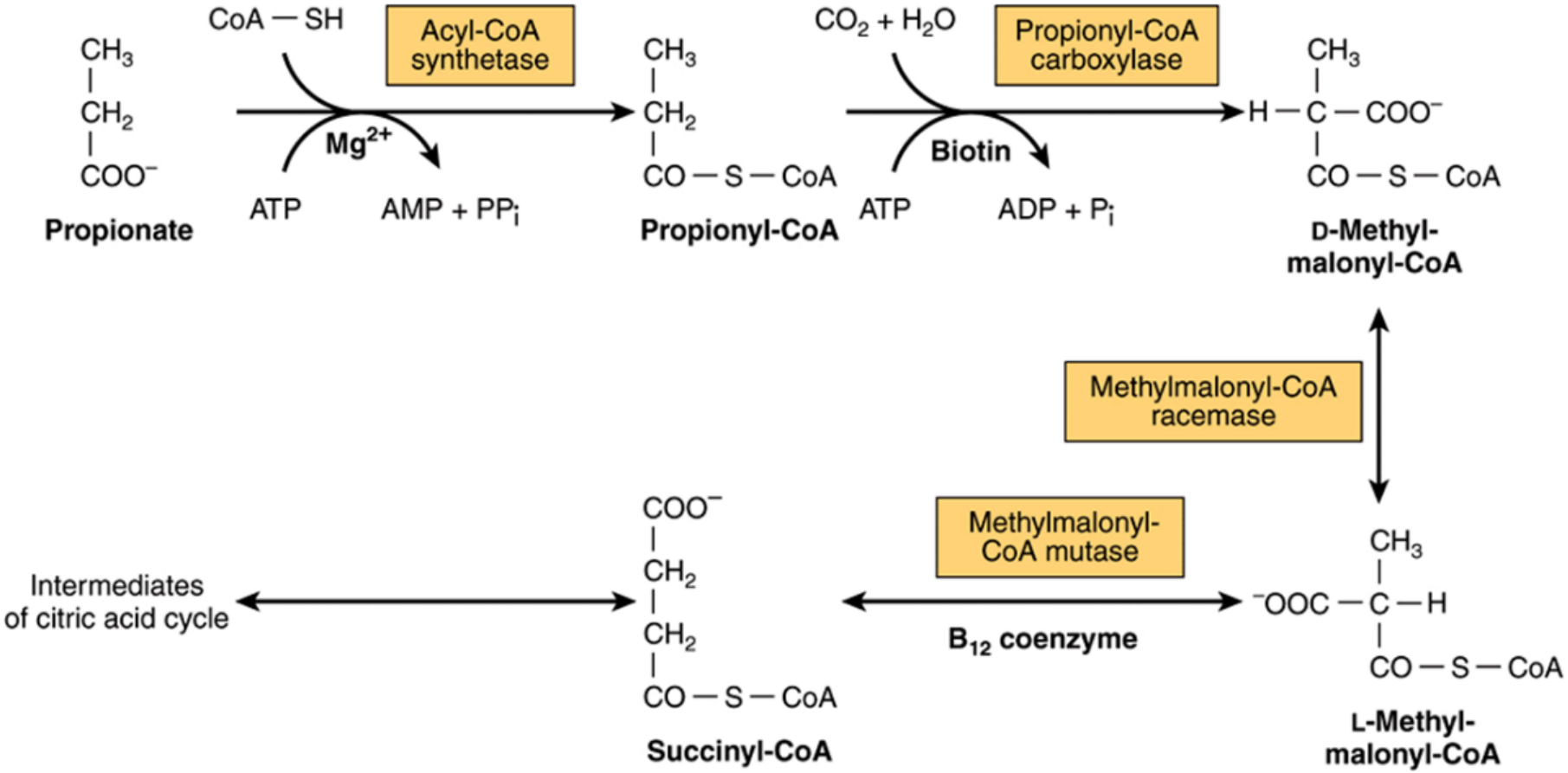
포도당신생성 경로는 당분해, 시트르산 회로와 추가적인 몇가지 반응들로 되어있다

우회 4: 1-인산포도당에서 글리코겐 포스포릴레이스의 역반응



포도당신생성 경로는 당분해, 시트르산 회로와 추가적인 몇가지 반응들로 되어있다

우회 4: 1-인산포도당에서 글리코겐



당분해와 포도당 신생성은 동일한 경로를 공유하고 있지만 방향이 반대이므로, 서로 다르게 조절되어야 한다

- 호르몬에 영향을 받음
- 조절하는 요소
    1. 효소 합성량의 변화
    2. 가역적 인산화를 통한 공유결합 변형
    3. 다른자리조절 효과

주요 효소의 유도와 억제를 통한 조절에는 몇 시간이 걸린다

	Activity in					
	Carbohydrate Feeding	Fasting and Diabetes	Inducer	Repressor	Activator	Inhibitor
Glycogenolysis, glycolysis, and pyruvate oxidation						
Glycogen synthase	↑	↓			Insulin, glucose 6-phosphate	Glucagon
Hexokinase						Glucose 6-phosphate
Glucokinase	↑	↓	Insulin	Glucagon		
Phosphofructokinase-1	↑	↓	Insulin	Glucagon	5′ AMP, fructose 6-phosphate, fructose 2,6-bisphosphate, P_i	Citrate, ATP, glucagon
Pyruvate kinase	↑	↓	Insulin, fructose	Glucagon	Fructose 1,6-bisphosphate, insulin	ATP, alanine, glucagon, norepinephrine
Pyruvate dehydrogenase	↑	↓			CoA, NAD^+, insulin, ADP, pyruvate	Acetyl CoA, NADH, ATP (fatty acids, ketone bodies)
Gluconeogenesis						
Pyruvate carboxylase	↓	↑	Glucocorticoids, glucagon, epinephrine	Insulin	Acetyl CoA	ADP
Phosphoenolpyruvate carboxykinase	↓	↑	Glucocorticoids, glucagon, epinephrine	Insulin	Glucagon?	
Glucose 6-phosphatase	↓	↑	Glucocorticoids, glucagon, epinephrine	Insulin		

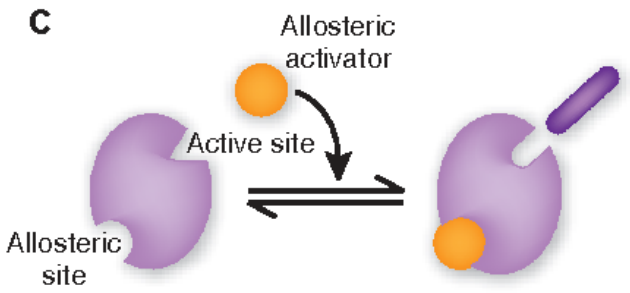
가역적 인산화를 통한 공유결합 변형은 빠르게 일어난다

- 혈당 ↓ → 글루카곤, 에피네프린 ↑ → cAMP ↑
  → 간: 당분해 억제, 포도당신생성 증가
- cAMP-의존단백질 카이네이스가 활성화
  → 파이루브산 카이네이스가 인산화되어 불활성화
  → 반응 10이 억제 (= 당분해가 억제)

다른자리조절 변형은 순간적으로 일어난다

파이루브산 카복실레이스

- 파이루브산을 옥살아세트산으로
- 다른자리 활성자로 아세틸-CoA가 필요



파이루브산에서 아세틸-CoA 생성

(해당 →시트르산 회로 직전, 파이루브산 탈수소효소 관여)

→ 파이루브산 카복실레이스 활성화

→ 옥살아세트산이 공급, 파이루브산 탈수소효소 억제

→ 우회 1의 경로로 포도당신생성으로 갈 수 있도록 함

2,6-이중인산과당은 간에서 당분해와 포도당신생성의 조절에 독특한 역할을 한다

2,6-이중인산과당

- 포스포프럭토카이네이스-1 (반응3) 의 다른자리조절활성자
- 프럭토스 1,6-비스포스파테이스 (우회2) 의 억제자

  = 해당을 촉진
- 포도당 증가 → 2,6-이중인산과당 증가 → 포스포프럭토카이네이스-1 활성 증가, 프럭토스 1,6-비스포스파테이스 억제 → 당분해가 촉진
- 공복 → cAMP 생성 → cAMP-의존 단백질 카이네이스 활성 → 포스포프럭토카이네이스-2 억제, 프럭토스 1,6-비스포스파테이스 활성 → 2,6-이중인산과당 감소 → 포도당신생성

기질 회로가 섬세한 조절과 재빠른 반응을 가능하게 한다

- 당분해와 글리코겐 대사에 관여 효소는 모두 인산화로 조절
- 당분해 효소가 활성화 ⇔ 포도당신생성 효소는 불활성화

- 근육: 포스포프럭토카이네이스 (반응3), 1,6-비스포스파테이스 (우회2) 가 항상 어느정도 활성화 되어 있음
- 순간적으로 당분해를 하여 ATP를 생성 가능

혈당치는 좁은 범위 내에서 조절된다

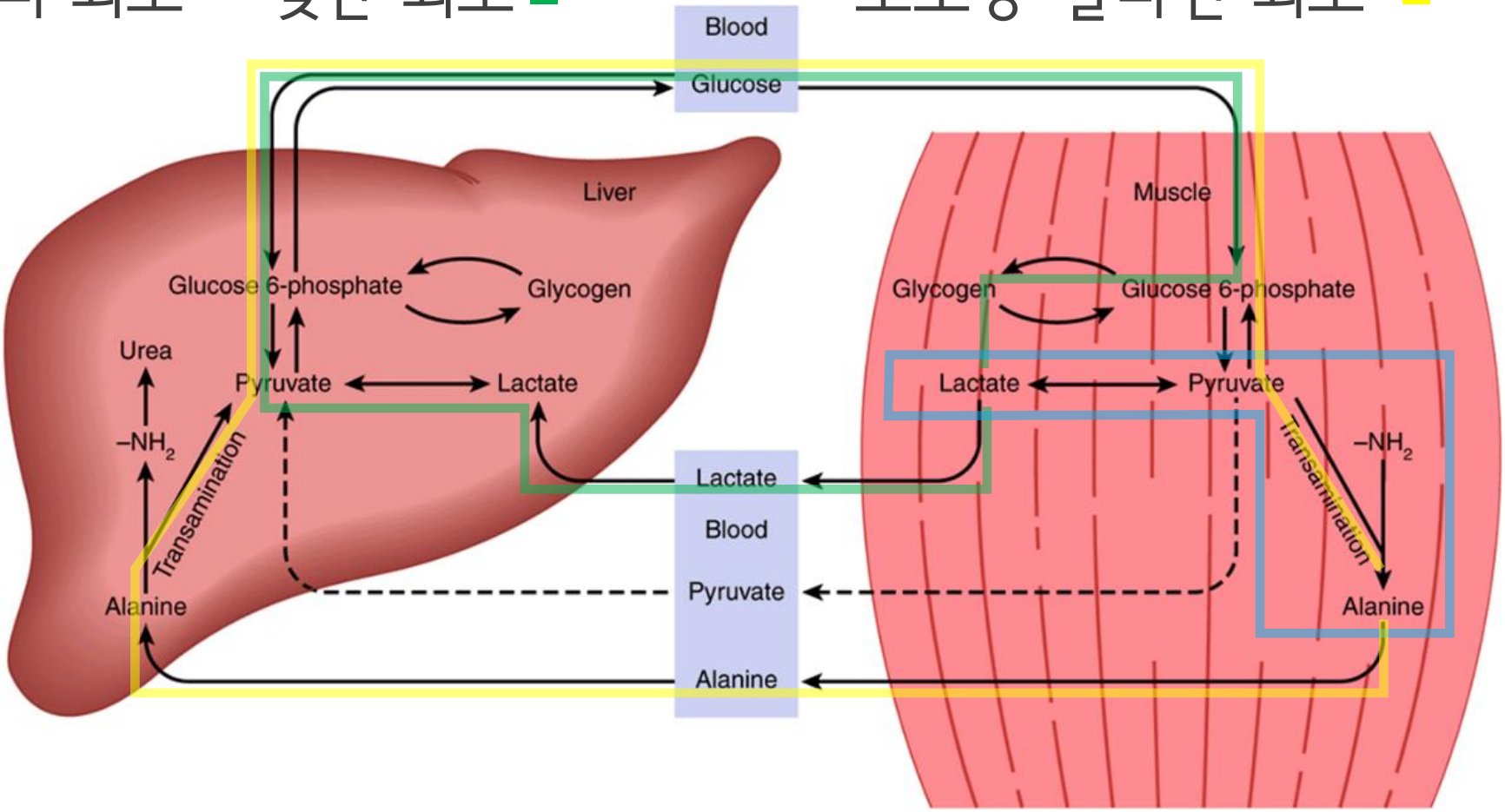
- 대부분의 포유류: 혈중 포도당 4.5-5.5 mmol/L 로 유지
  식후 6.5-7.2mmol/L, 공복 3.3-3.9mmol/L
- 갑자기 혈당이 떨어지면 (인슐린 과량투여): 경련이 발생
  뇌: 포도당만 연료로 사용

혈당조절의 목표(mg/dl)				()괄호는 당뇨와 건강 권장수치입니다.
구분	일반인	당뇨인	임신성	주의
공복	100이하	110이하 (100)	100이하 (90)	140이상
식전	100이하	80~120	100이하	140이상
식후 2시간	140이하	180이하 (140)	140이하 (120)	180이상
취침전	120이하	100~140	120이하	140이상

혈당은 음식물, 포도당신생성, 그리고 글리코겐 분해에서 얻어진다

포도당신생성 통해 포도당은 젖산이나 아미노산을 생성 ■

코리 회로 = 젖산 회로 ■ 포도당-알라닌 회로 ■



혈당은 대사 및 호르몬 기전에 의해 조절된다

	조직 분포	기능
촉진 양방향 수송체		
GLUT 1	뇌, 콩팥, 잘록창자, 태반, 적혈구	포도당 섭취
GLUT 2	간, 췌장 β세포, 작은창자, 콩팥	포도당의 빠른 섭취 및 방출
GLUT 3	뇌, 콩팥, 태반	포도당 섭취
GLUT 4	심장 및 골격근, 지방조직	인슐린-자극 포도당 섭취
GLUT 5	작은 창자	포도당 흡수
나트륨-의존 일방향 수송체		
SGLT 1	작은 창자 및 콩팥	농도 구배에 역행하는 포도당 능동 수송

인슐린은 혈당조절에 중심적 역할을 한다

인슐린: 고혈당에 반응하여 혈당을 낮추는 호르몬
췌장의 랑게르한스 섬 β 세포에서 생성

- 포도당은 GLUT2 수송체를 통해서 세포 안으로 이동
  → 해당과정 촉진 → ATP 생성 → ATP-민감성 K^+통로 억제
  → 인슐린 분비
- GLUT4를 통해 세포가 포도당 섭취 증가 유도 → 혈당 ↓

2형 당뇨병: 톨부타마이드, 글리뷰라이드; ATP-민감성 K^+통로 억제

글루카곤은 인슐린에 길항적으로 작용한다

글루카곤: 췌장 α세포에서 생성, 저혈당일 때 분비 촉진

	간	지방 조직	근육
인슐린에 의해 증가	지방산 합성 글리코겐 합성 단백질 합성	포도당 섭취 지방산 합성	포도당 섭취 글리코겐 합성 단백질 합성
인슐린에 의해 감소	케톤 생성 포도당신생성	지질 분해	
글루카곤에 의해 증가	글리코겐 분해 포도당신생성 케톤생성		

다른 호르몬도 혈당에 영향을 미친다

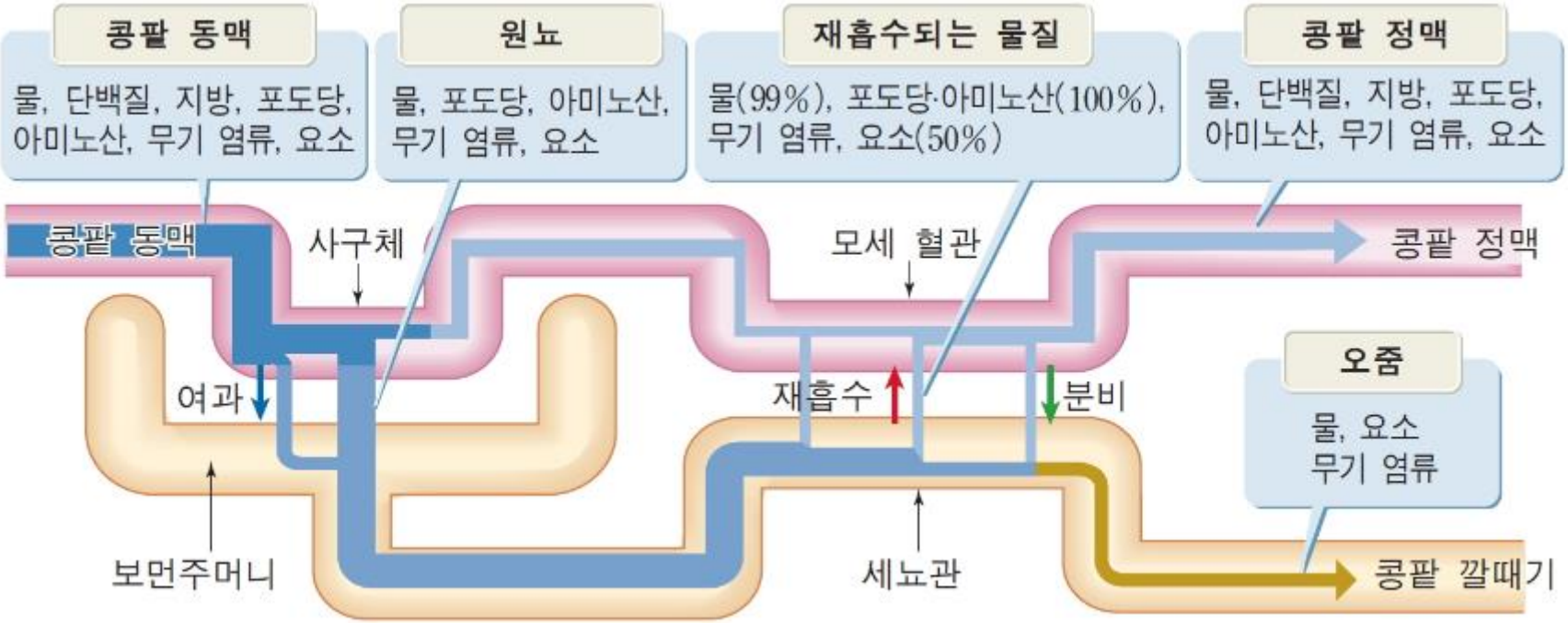
- 혈당 ↓ : 인슐린
- 혈당 ↑

분비 장소	호르몬
뇌하수체 전엽 (Anterior pituitary gland)	- 성장 호르몬 (growth hormone, GH) - ACTH (부신피질자극호르몬, Adrenocorticotropin, 코티코트로핀)
부신 피질 (Adrenal cortex)	- 글루코코티코이드 (당질 코르티코이드, Glucocorticoid, 11-옥시스테로이드): 아미노산 → 포도당신생성
부신 수질 (Adrenal medulla)	- 에피네프린: cAMP 생성 → 글리코겐 분해

추가적인 임상 양상

포도당뇨 (glucosuria)

- 혈당이 세뇨관에서 포도당이 재흡수 되는 양을 넘어설 때
- 재흡수 속도: 2mmol/min
- 정맥혈 >10mmol/L (=콩팥 문턱, renal threshold)



추가적인 임상 양상

임신성 당뇨

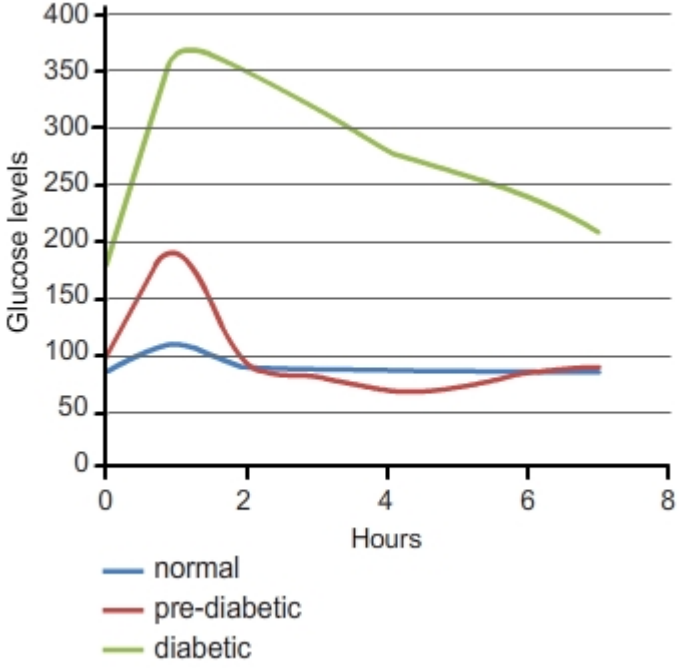
- 태아의 포도당 소모가 증가
- 태아는 포도당신생성 효소가 불완전
- 지방산을 공급하는 지방 조직이 없음

- 신생아 합병증: 거대아(>4.5kg), 신생아 저혈당, 신생아 황달, 호흡 곤란증

추가적인 임상 양상

경구 당부하 검사 (oral glucose tolerance test, OGTT)

- 목적: 당뇨병을 진단하는 가장 명확하고 민감한 검사
- 방법: 당을 복용 시키고 혈당을 측정하여 당 처리 능력을 판단
- 양상: 처음 30분-1시간 후 최고로 올라간 후 하강
- 평가: 공복 >126mg/dL,
  당부하 2시간 후 >200mg/dL
  or 공복 >200mg/dL
  → 당뇨



요약

- 포도당신생성: 아미노산, 젖산 등 → 포도당, 글리코겐 합성
- 당분해 반응 중 비가역적 반응을 우회하는 반응으로 이루어짐
  - 우회 1 (반응 10): 파이루브산 카복실레이스, 인산엔올파이루브산카이네이스
  - 우회 2 (반응 3): 프럭토스 1,6-비스포스파테이스
  - 우회 3 (반응 1): 글루코스 6-포스파테이스
- 혈당은 호르몬에 의해 조절 (인슐린, 글루카곤)