탄수화물 대사에서의 저장 메커니즘과 조절

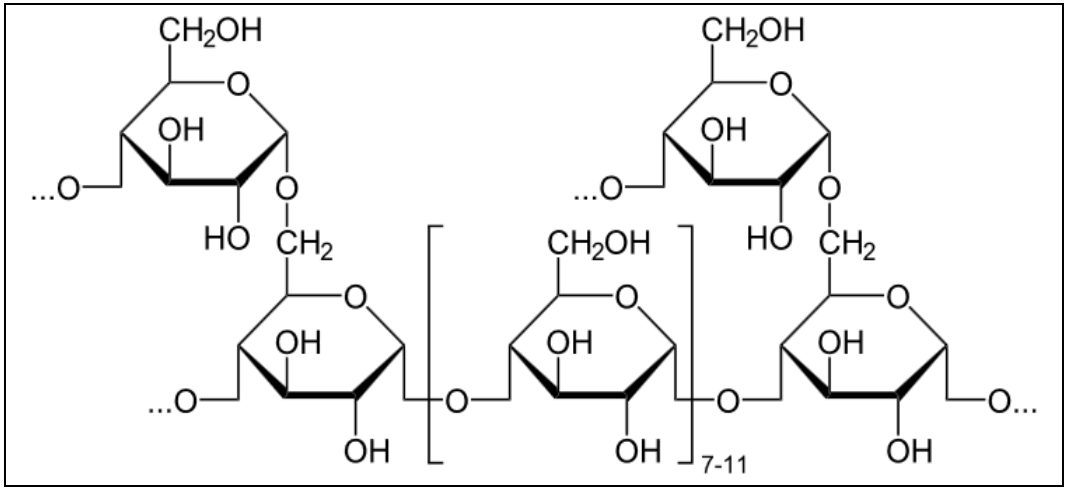
18

강의 순서

- 글리코겐의 합성과 분해
- 당신생과 Cori cycle
- 글리코겐 대사의 조절
- 오탄당 인산경로

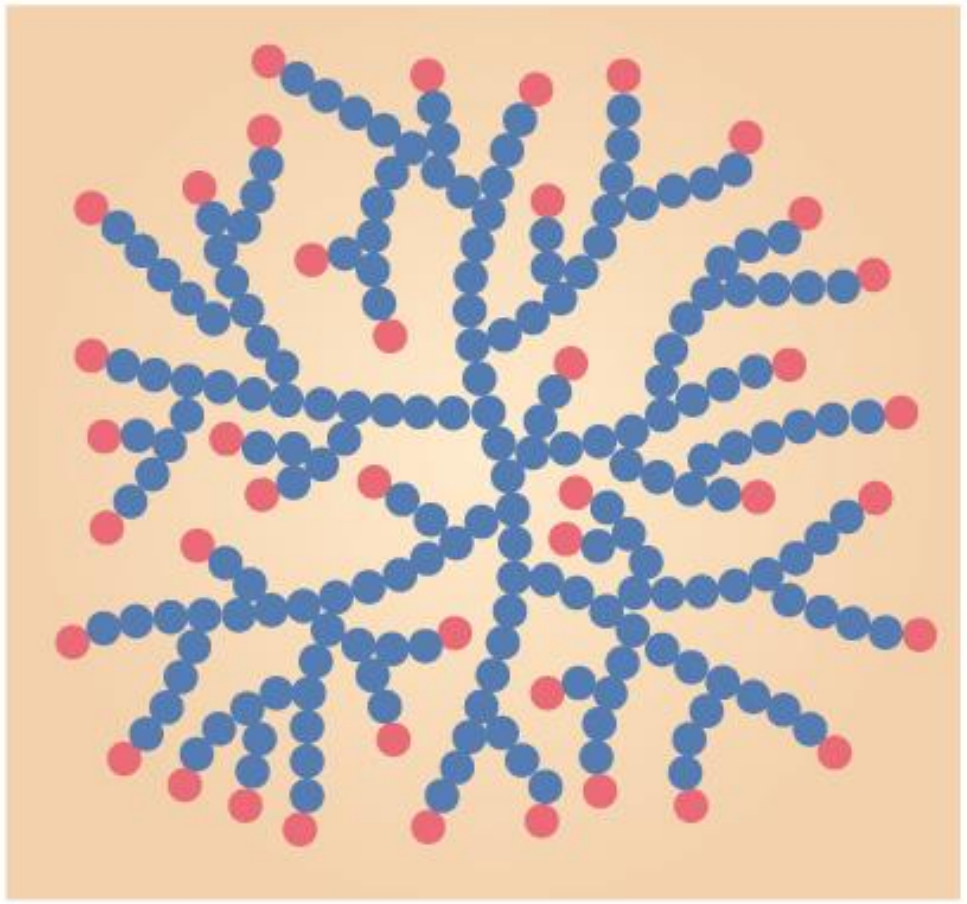
글리코겐이란?

1) 글루코오스의 저장형 (간, 근육에 저장)
2) 세포질에 저장
3) α-1,4, α-1,6 glycosidic bond로
   이루어진 포도당의 중합체
4) 혈당과 에너지의 공급원



글리코겐 branch의 역할

그림 18.1 글리코겐의 분지 구조. 글리코겐의 구조는 가지가 많이 달려 있어서 에너지 요구에 맞추어 한 번에 여러 개의 글루코오스 잔기가 방출될 수 있다. 직선형 중합체라면 이것은 불가능하다. 적색 점은 글리코겐에서 방출되는 말단 글루코오스 잔기를 나타낸다. 분지점이 많을수록 한 번에 유리될 수 있는 말단 잔기가 더 많다.



글리코겐

글리코겐의 분해 (Glycogenolysis)

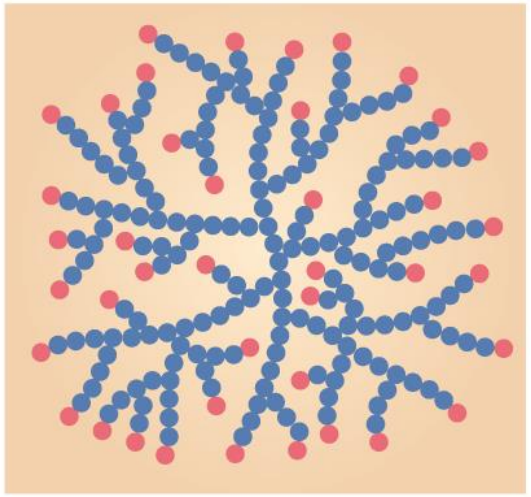
글리코겐 ----> 글루코오스

1) 글리코겐 가인산분해효소

2) Phosphoglucomutase

3) Glucan transferase

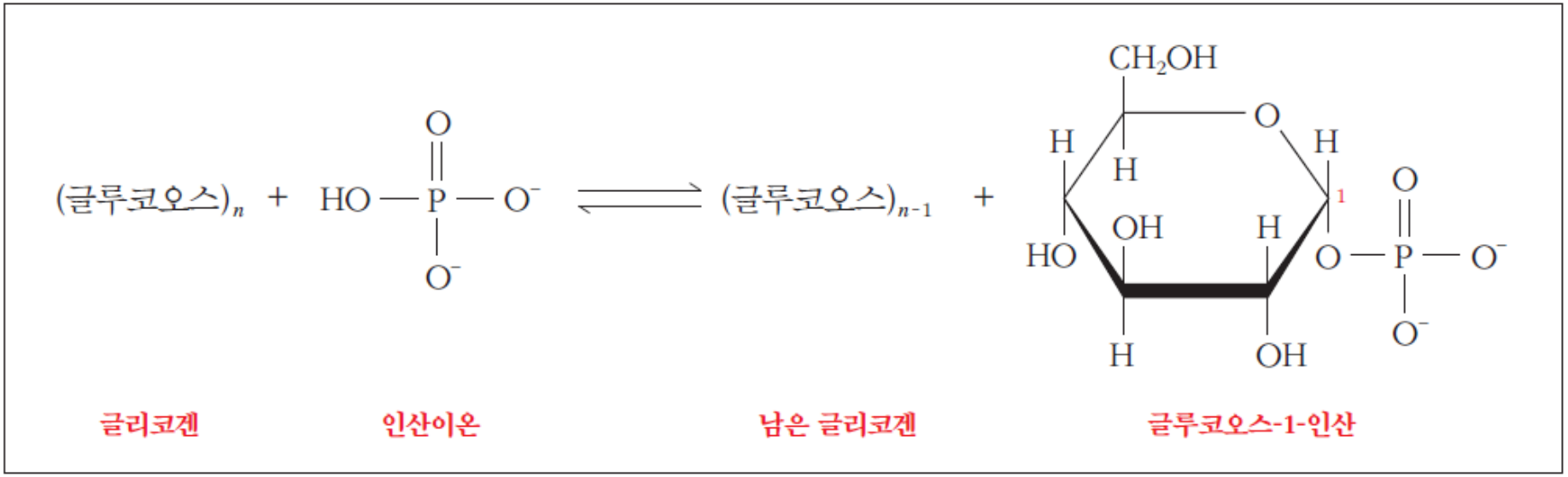
4) 분지제거효소 (α-1,6-glucosidase)



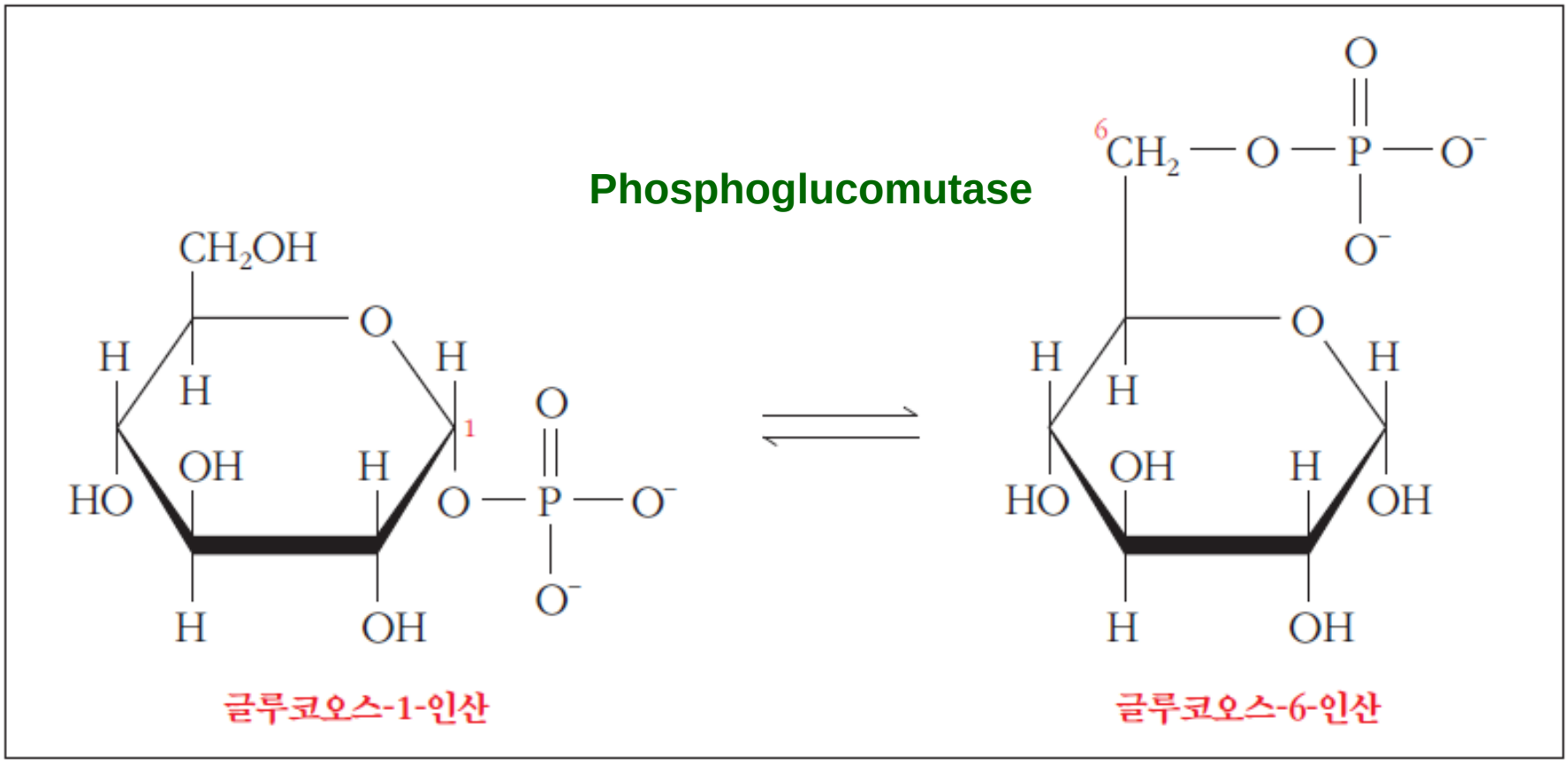
글리코겐

글리코겐의 분해 1

글리코겐 가인산분해효소

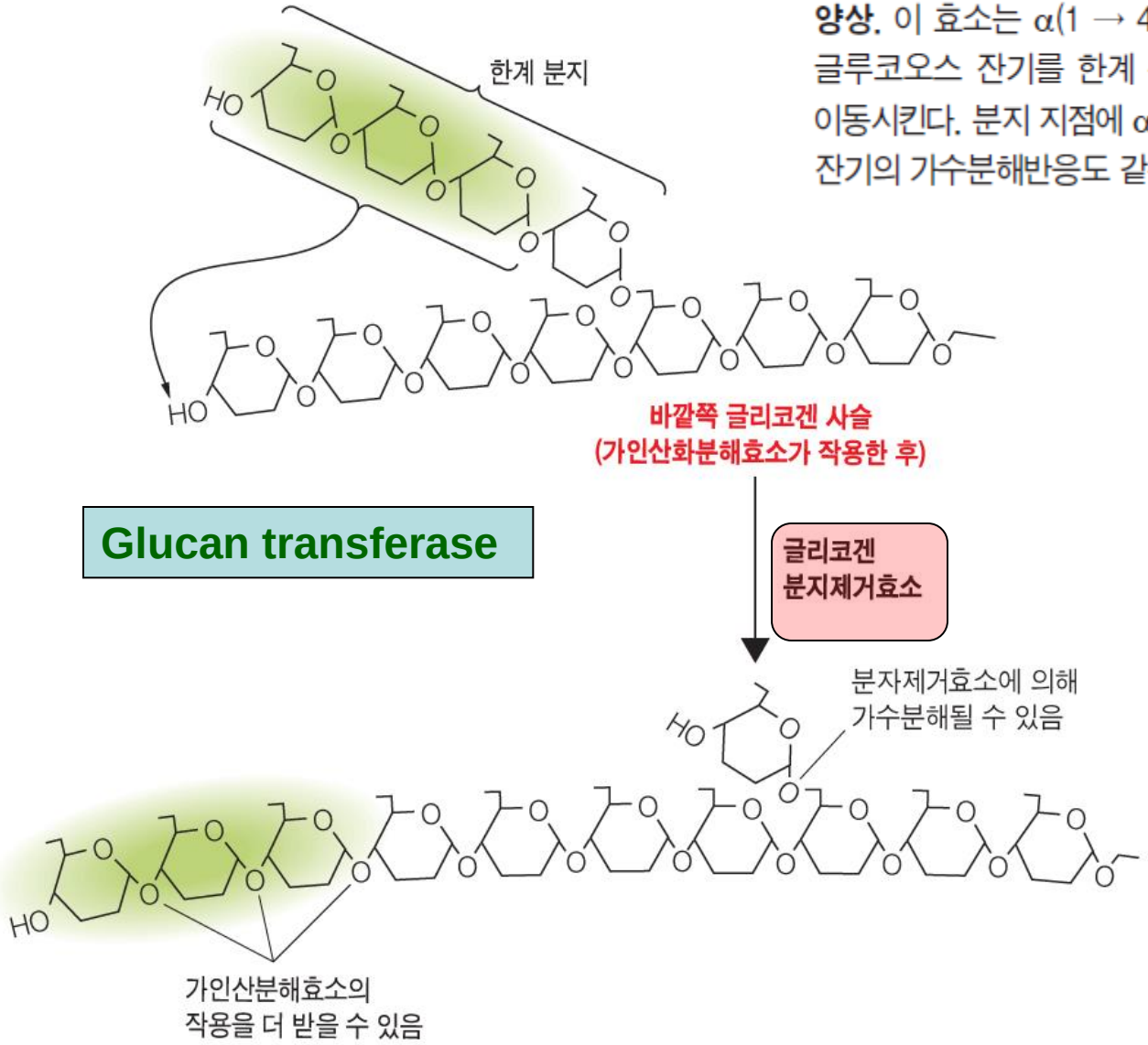


글리코겐의 분해 2



글리코겐의 분해 3

그림 18.2 글리코겐이 분해될 때에 분지제거효소의 작용 양상. 이 효소는 α(1 → 4) 결합으로 연결되어 있는 3개의 글루코오스 잔기를 한계 분지에서 다른 분지의 말단으로 이동시킨다. 분지 지점에 α(1 → 6) 결합으로 연결되어 있는 잔기의 가수분해반응도 같은 효소가 촉매한다.



운동선수가 글리코겐을 비축하는 이유

강도가 높은 운동일수록 효과적인 에너지원이므로

글리코겐 비축 방법

1. 고단백식사와 운동으로
   체내 글리코겐 고갈시킴

2. 고당질식사와 휴식으로
   효과적으로 비축 가능

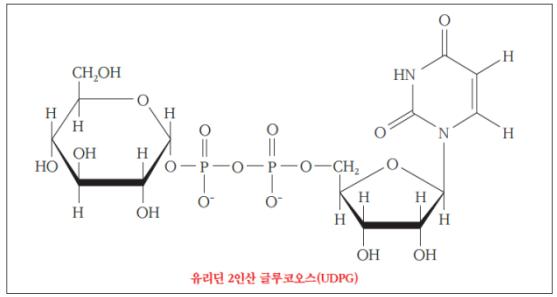
글리코겐 합성

합성반응은 분해반응의 역반응이 아니다

1단계: UDP-글루코오스 형성

UTP + 글루코오스-1-P → UDP-글루코오스 + PPi

PPi → 2Pi (ΔG° = - 7.3 kcal)



	$\Delta G^{\circ\prime}$	
	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
글루코오스-1-인산 + UTP ⇄ UDPG + PP_i	~0	~0
H_2O + PP_i → 2 P_i	−30.5	−7.3
전체 반응: 글루코오스-1-인산 + UTP → UDPG + 2 P_i	−30.5	−7.3

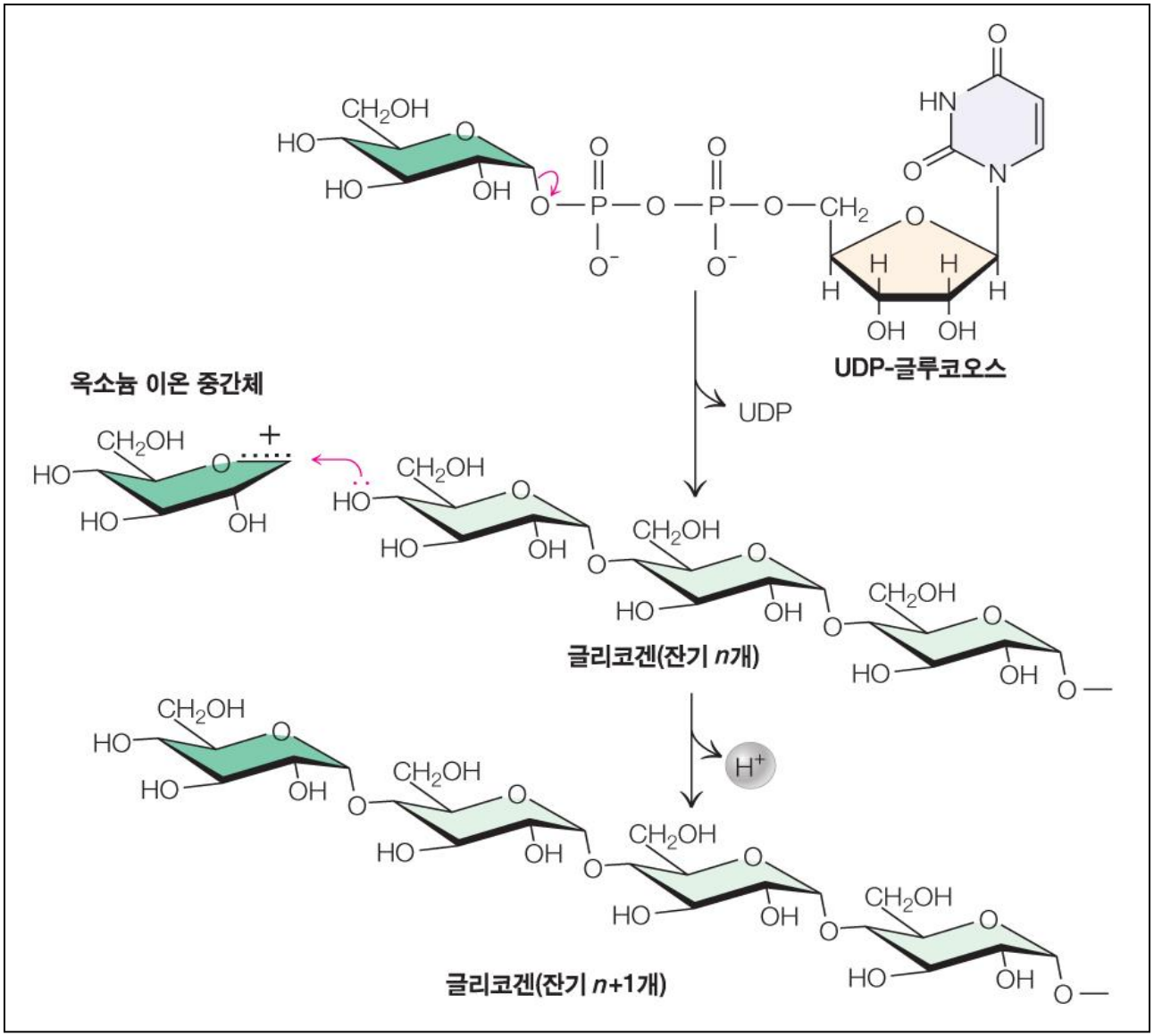
글리코겐 합성

2단계: 글리코겐 생성효소

- UDP-글루코오스는 글리코겐 생성효소에 의해 primer에 α-1,4 결합으로 연결
- Primer 의 비환원성 말단에 글루코오스를 붙여준다.

- Primer는 글라이코제닌이라는 단백질에 의해 합성

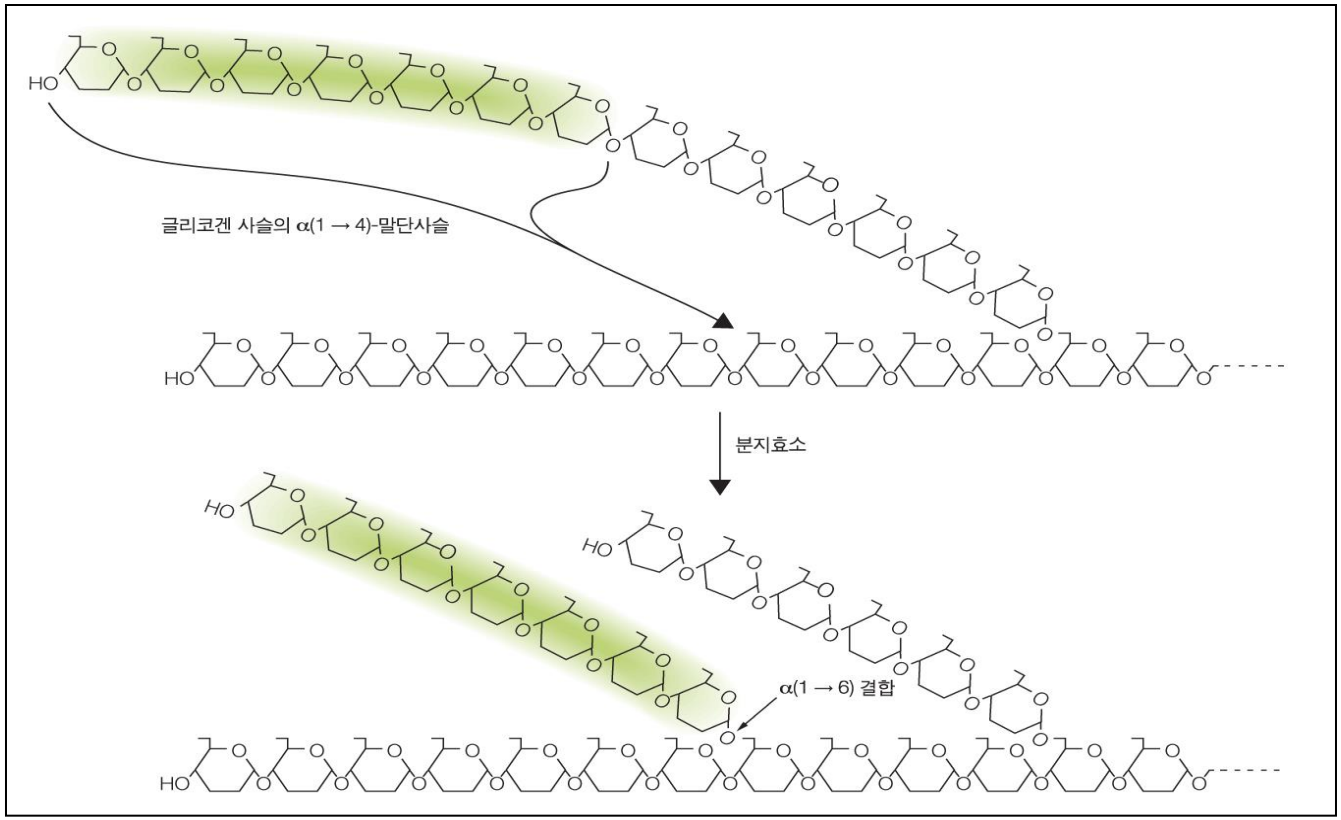
글리코겐 합성



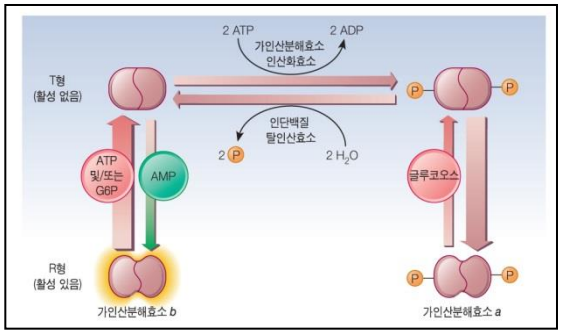
글리코겐 합성

3단계 : 분지효소에 의해 ∝1,6 결합이 만들어진다.

가지가 생길 때마다 비환원성 말단이 하나 늘어난다.
새로운 분지점은 포도당 4개 정도의 거리를 두고
만들어진다

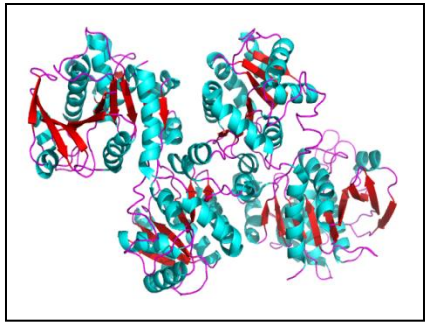


글리코겐 분해속도를 조절하는 효소



- 글리코겐 가인산분해효소
  - 2량체
  - 가인산분해효소 a : 인산화된 형태, 간에 존재
    혈당 생성이 주목적
  - 가인산분해효소 b : 탈인산화된 형태, 근육에 존재
    에너지 ATP 생산이 주목적
  - 활성이 없는 T형(긴장형), 활성이 있는 R형(이완형)

- 글리코겐 생성효소
  - 4량체
  - 글리코겐 생성효소 a (활성형) : 탈인산화된 형태
  - 글리코겐 생성효소 b (불활성형) : 인산화된 형태



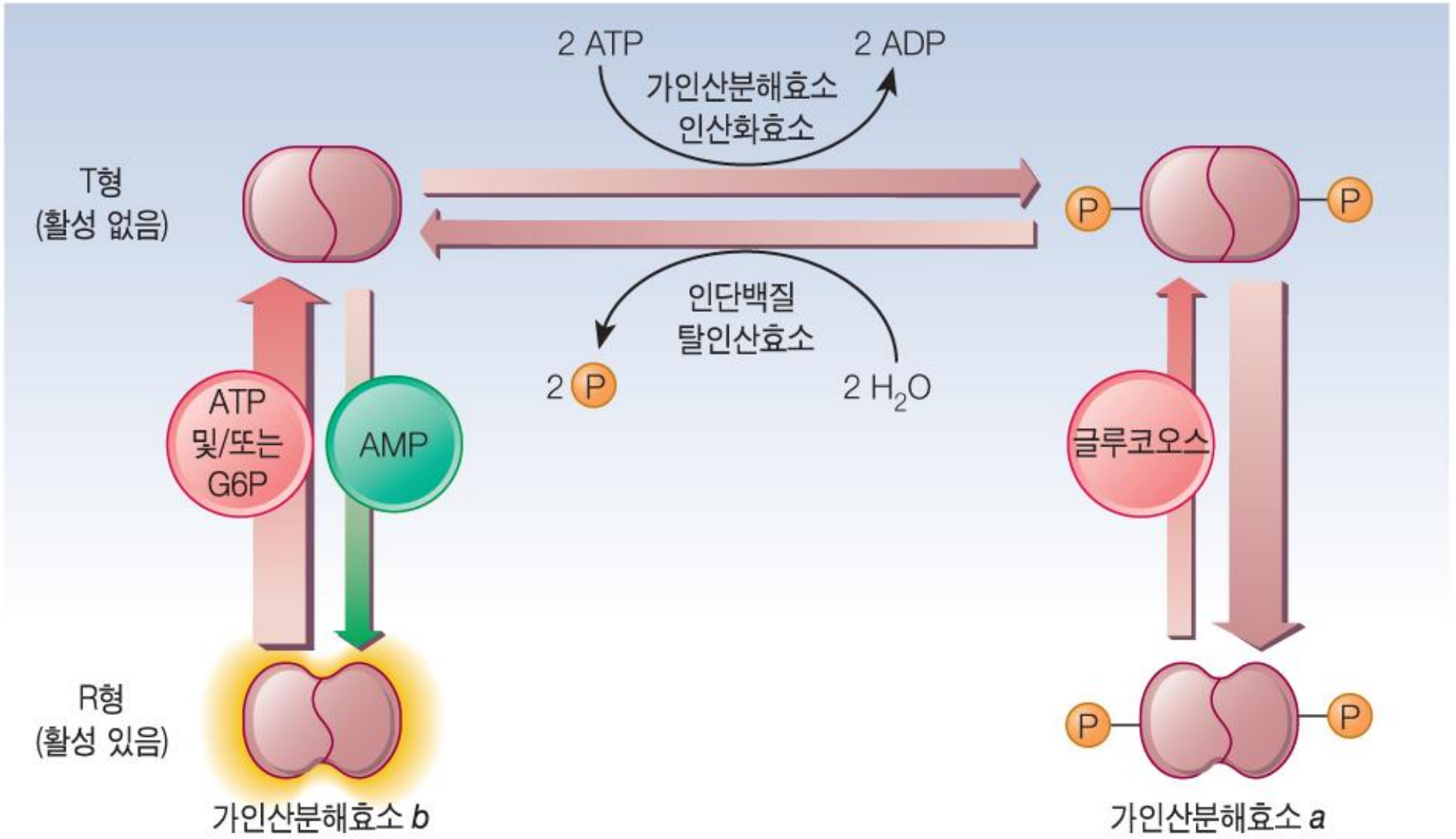
글리코겐 분해속도 조절 기전

- 공유결합적 변형 (인산화, 탈인산화)

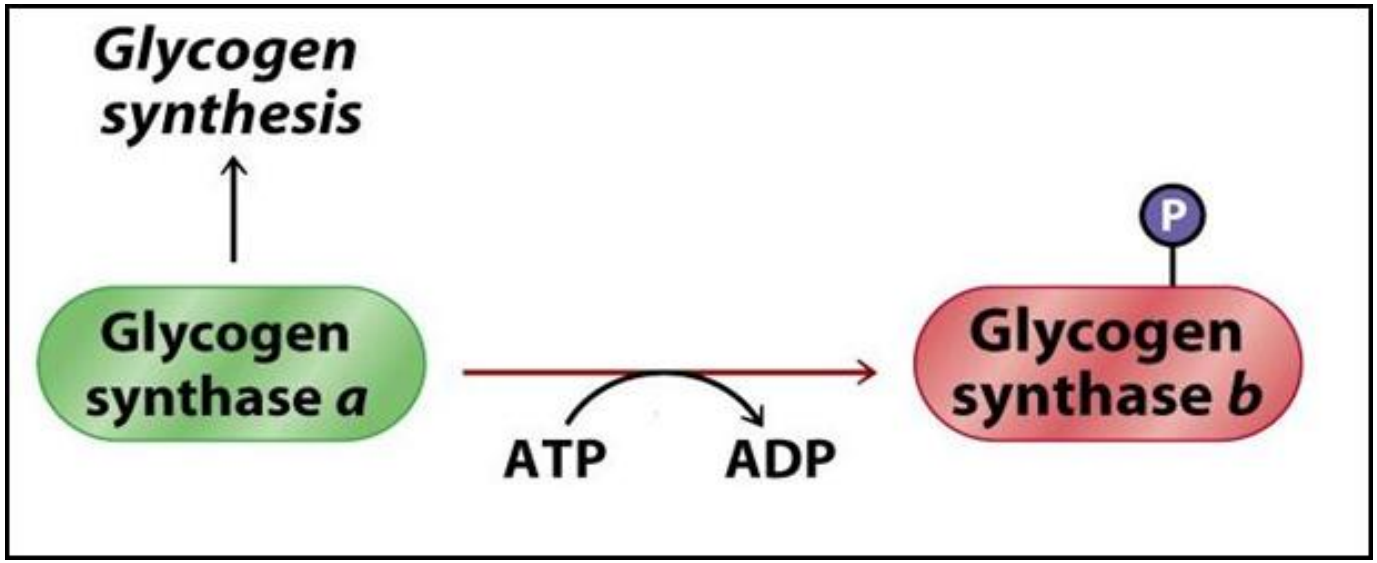
- 알로스테릭 조절

- 호르몬에 의한 조절 (글루카곤, 에피네프린)

글리코겐 가인산분해효소 활성 조절 기전

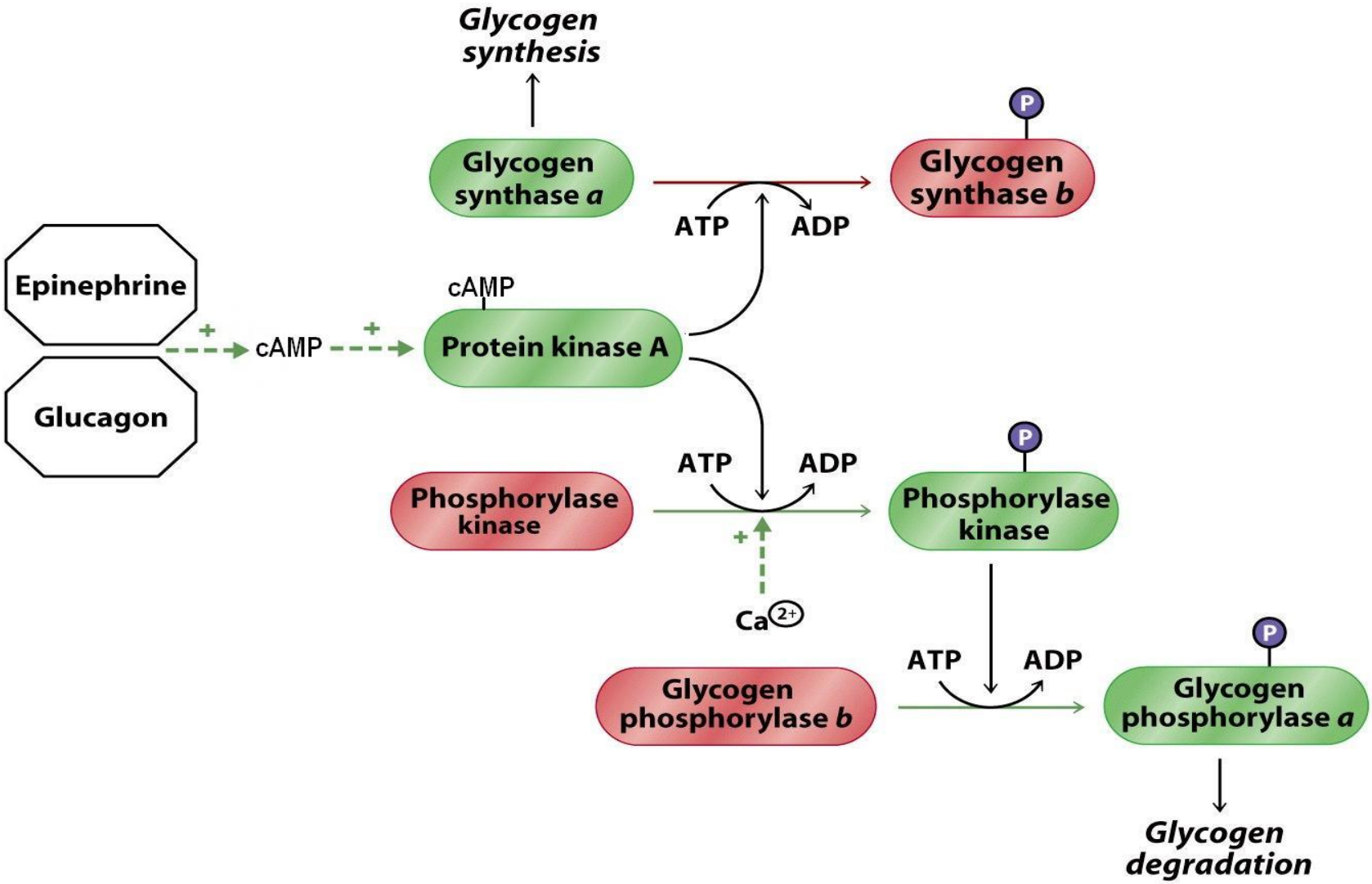


글리코겐 생성효소의 활성 조절 방법



- 글리코겐 생성효소 a (활성형) : 탈인산화된 형태
- 글리코겐 생성효소 b (불활성형) : 인산화된 형태

호르몬에 의한 글리코겐 분해속도 조절 기전



Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

글리코겐 가인산분해효소 활성 조절 기전

① 공유결합적 변형

가인산분해효소 a (인산화형, 간에서 작용)

가인산분해효소 b (탈인산화형, 근육에서 작용)

② 알로스테릭 조절

글루코오스: 가인산분해효소 a 저해제

ATP, 글루코오스-6-인산: 가인산분해효소 b 저해제

AMP: 가인산분해효소 b 활성제

③ 호르몬에 의한 조절

c-AMP를 통해 가인산분해효소를 인산화시켜 활성 촉진

→ 포도당 생성 촉진

글리코겐 생성효소 활성 조절 기전

① 공유결합적 변형

인산화 → 생성효소 불활성화

탈인산화 → 생성효소 활성화

② 알로스테릭 조절

ATP : 생성효소 저해제

글루코오스-6-인산: 생성효소 활성제

③ 호르몬에 의한 조절

c-AMP를 통해 글리코겐 생성효소를 인산화시켜

활성 저해 → 글리코겐 합성 방해

Gluconeogenesis (당 신생)

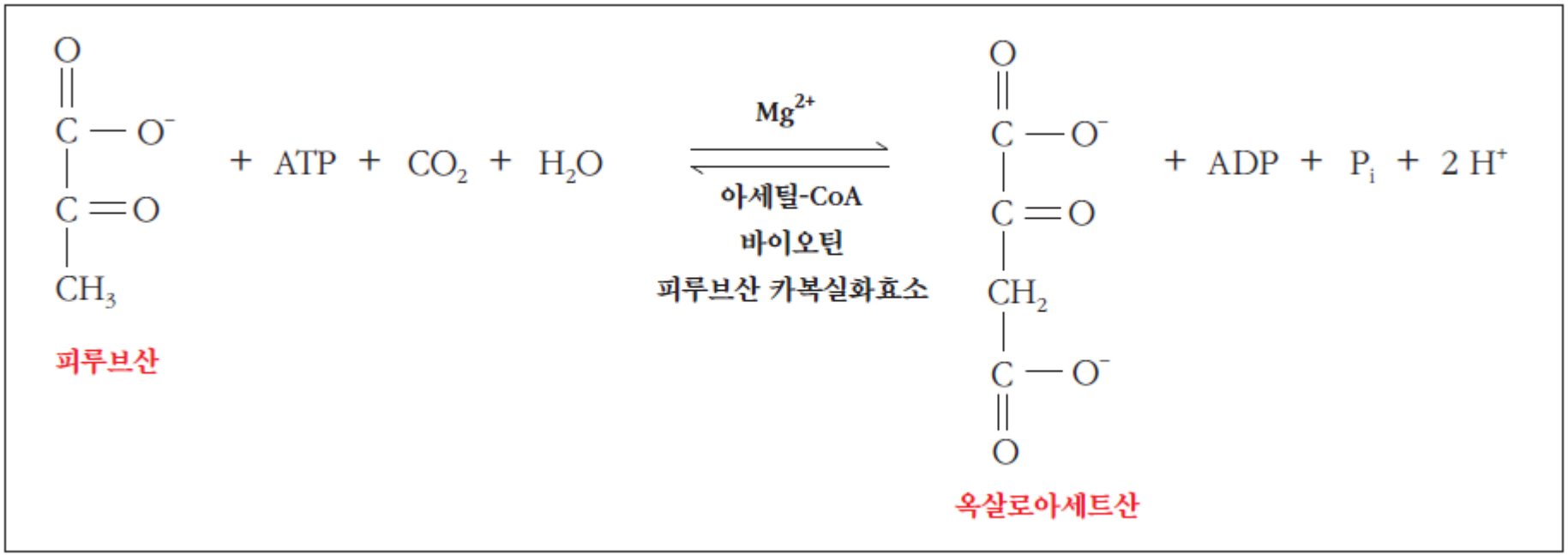
1) 비당질성 물질로부터 글루코오스의 생성
   Pyruvate → 글루코오스

2) 해당과정의 역반응은 아니다

3) 간에서 주로 일어나며 신장에서도 일어난다

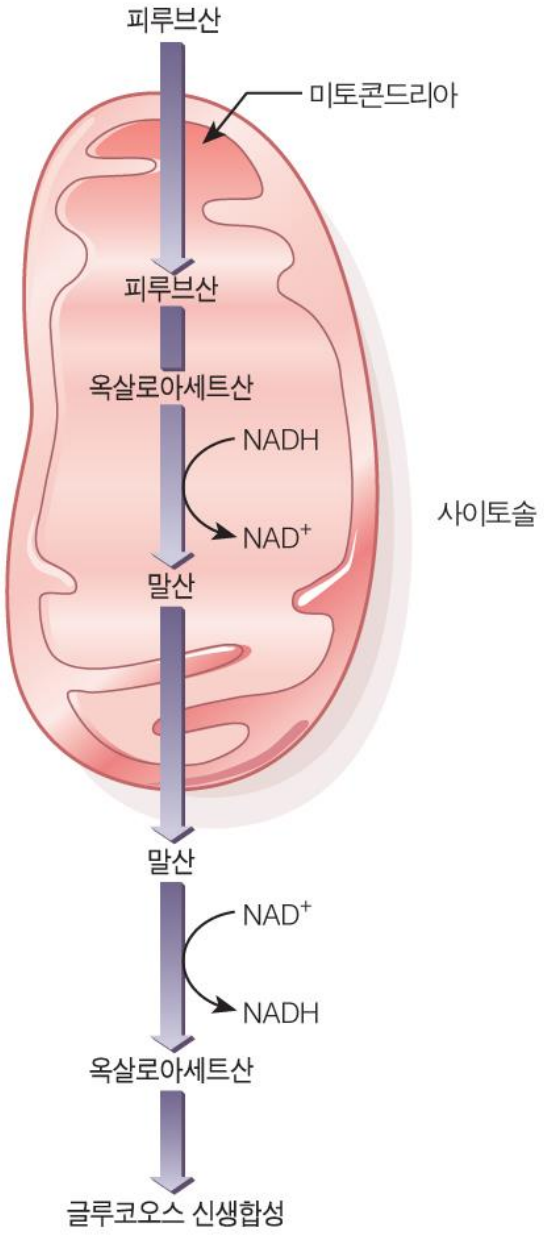
4) 관여 효소는 대부분 세포질에 있으며
   pyruvate carboxylase만 미토콘드리아에 존재

당 신생



미토콘드리아에서 일어난다

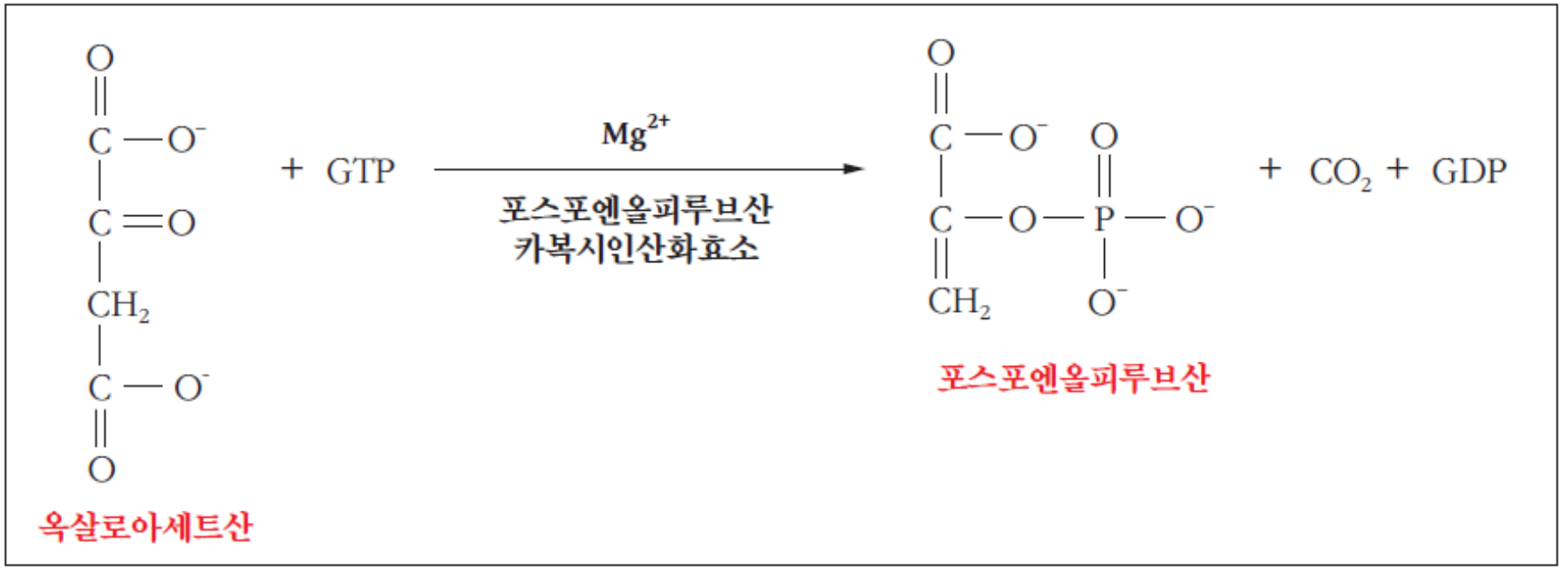
당 신생



옥살로아세트산 (OAA) 는 미토콘드리아 막을 통과할 수 없다.

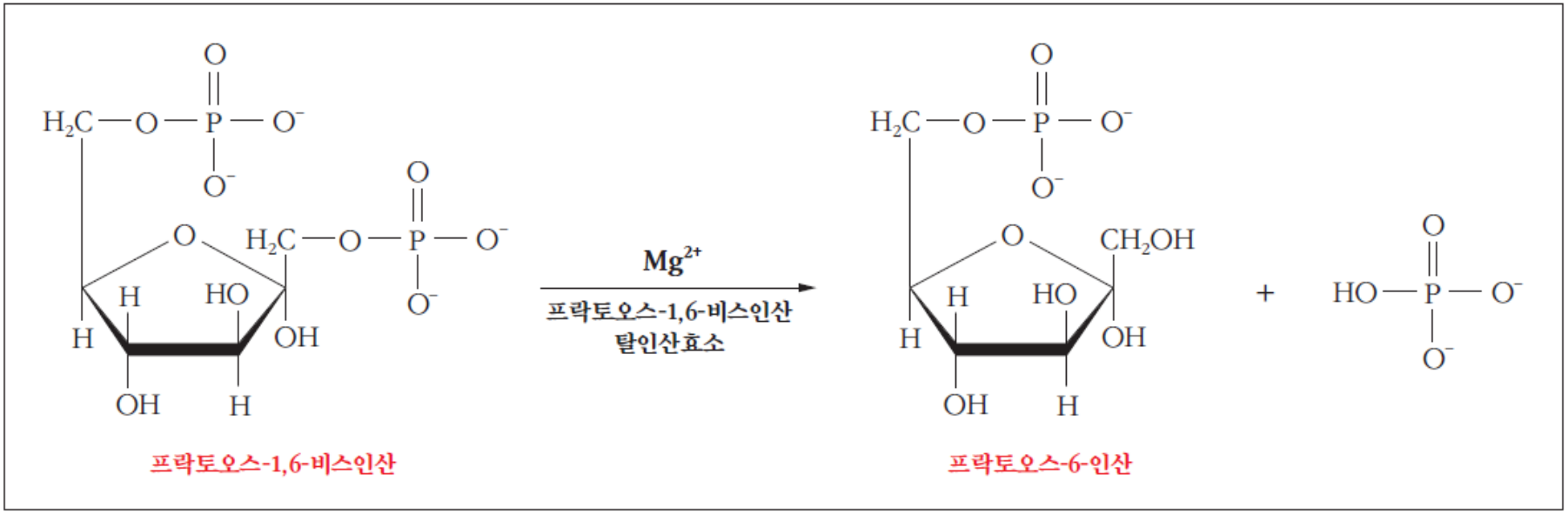
말산 형태로 미토콘드리아를 빠져나가 세포질에서 OAA로 전환되어 당신생 과정을 계속한다.

당 신생



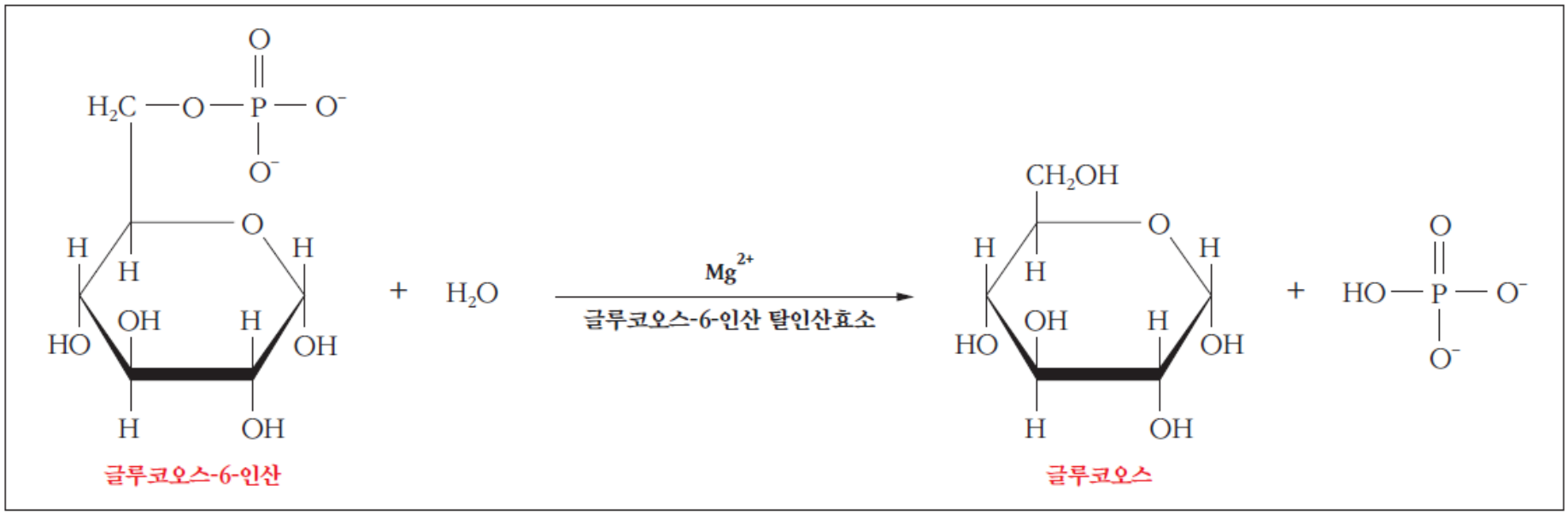
세포질에서 일어난다

당 신생



세포질에서 일어난다

당 신생



세포질에서 일어난다

당 신생과 해당과정

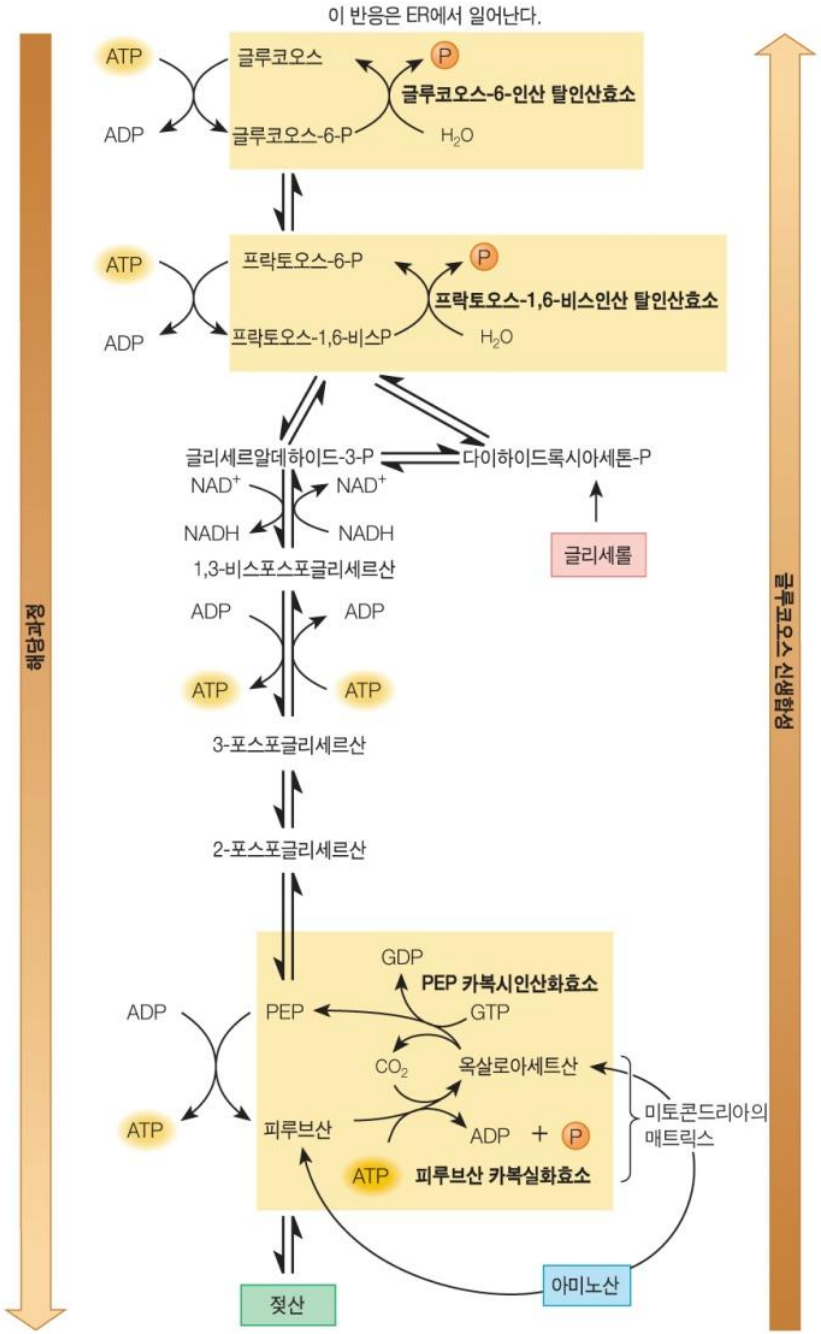


그림 18.6 글루코오스 신생합성과 해당과정의 경로. 청색, 초록색, 분홍색 사각형으로 표시한 물질들은 글루코오스 신생합성으로 들어갈 수 있는 피루브산 이외의 또 다른 진입로이다.

당 신생과정의 에너지론

- 2 Pyruvate + 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH + 2 H_2O
  -----> 글루코오스 + 4 ADP + 2GDP + 6 Pi + 2 NAD+

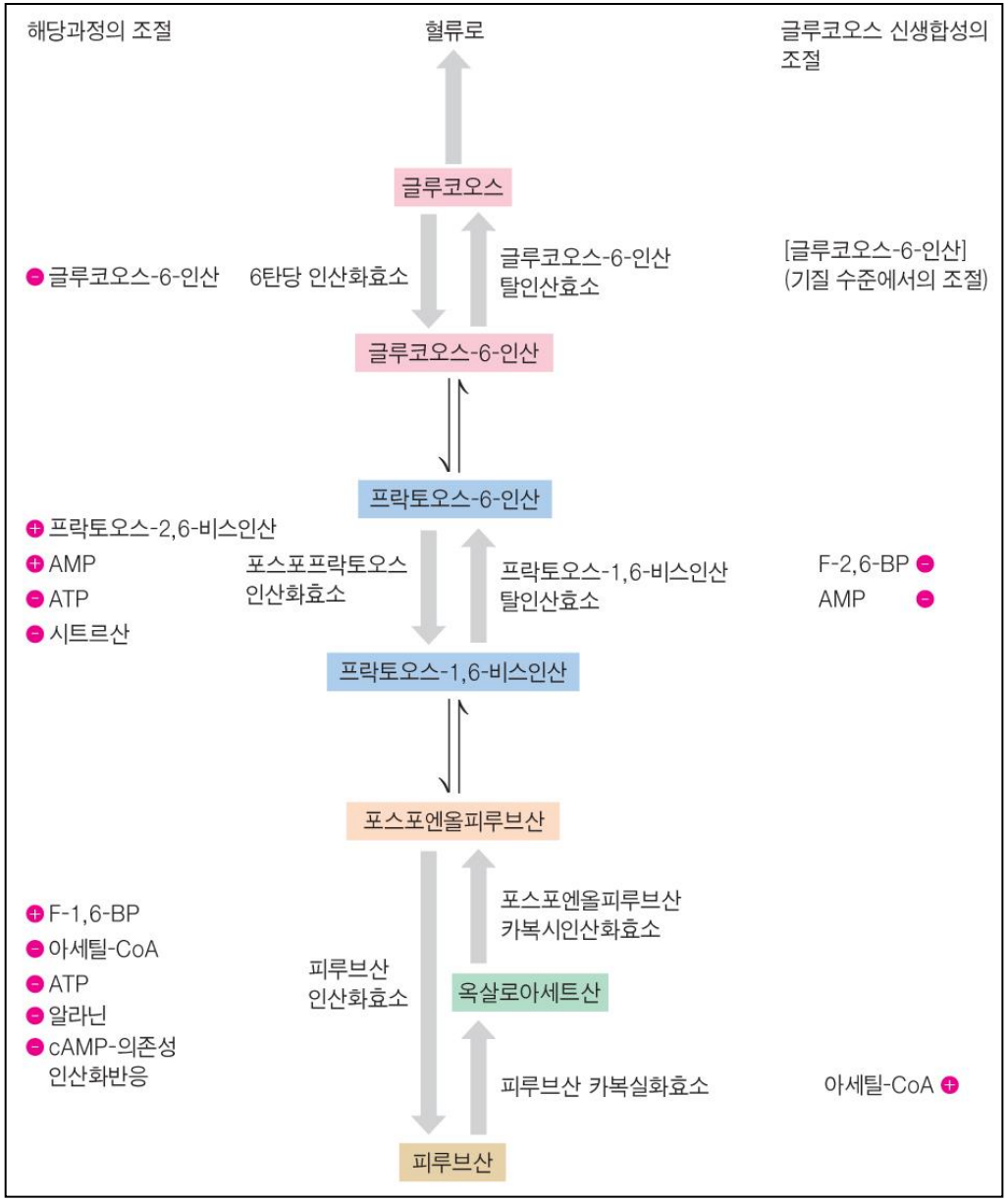
- 6 분자의 고에너지 화합물 사용
  △G°'= -37.7 kj/mol

당 신생과정의 중요성

1) 적혈구와 뇌세포는
ATP 생산을 위해 글루코오스를 필요로 한다

2) 기아 시 글루코오스가 고갈되면
비당성 물질로부터 글루코오스를 생산하여
적혈구와 뇌세포에 에너지원을 공급한다

해당과 당 신생과정의 조절



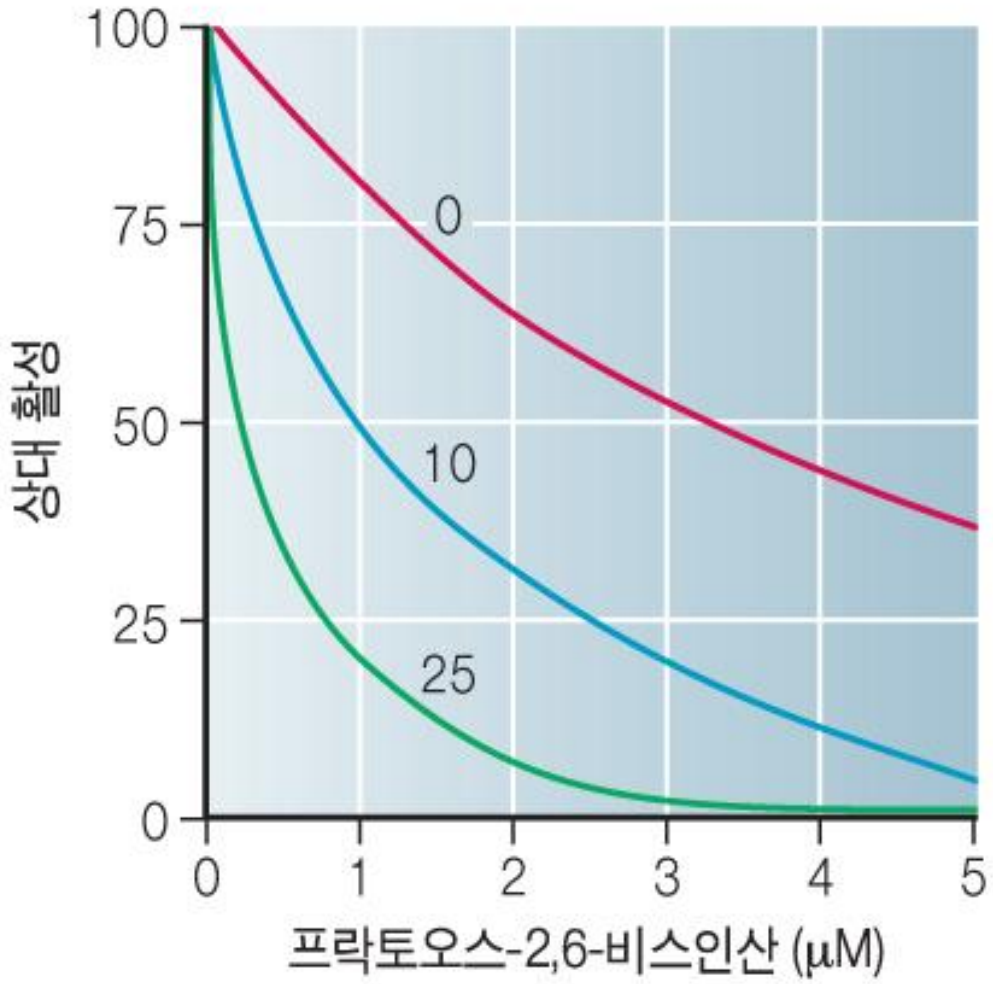
당 신생과정의 조절

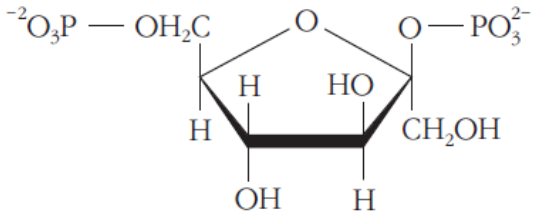
1) 당신생은 해당과정과 상반되게 조절된다.
즉 해당과정이 활발하면 당신생과정은 상대적으로 불활성화된다. (기질 순환: substrate cycle)

2) 조절되는 자리는 불가역적반응이 일어나며 작용하는 효소가 다르다.

3) F-1,6-BPase 는 AMP, F-2,6-BP에 의해 방해되고 Citrate에 의해 활성화된다.

4) Pyruvate carboxylase는 ADP에 의해 방해되고 Acetyl CoA에 의해 활성화된다.





프락토오스-2,6-비스인산
(F2,6P)

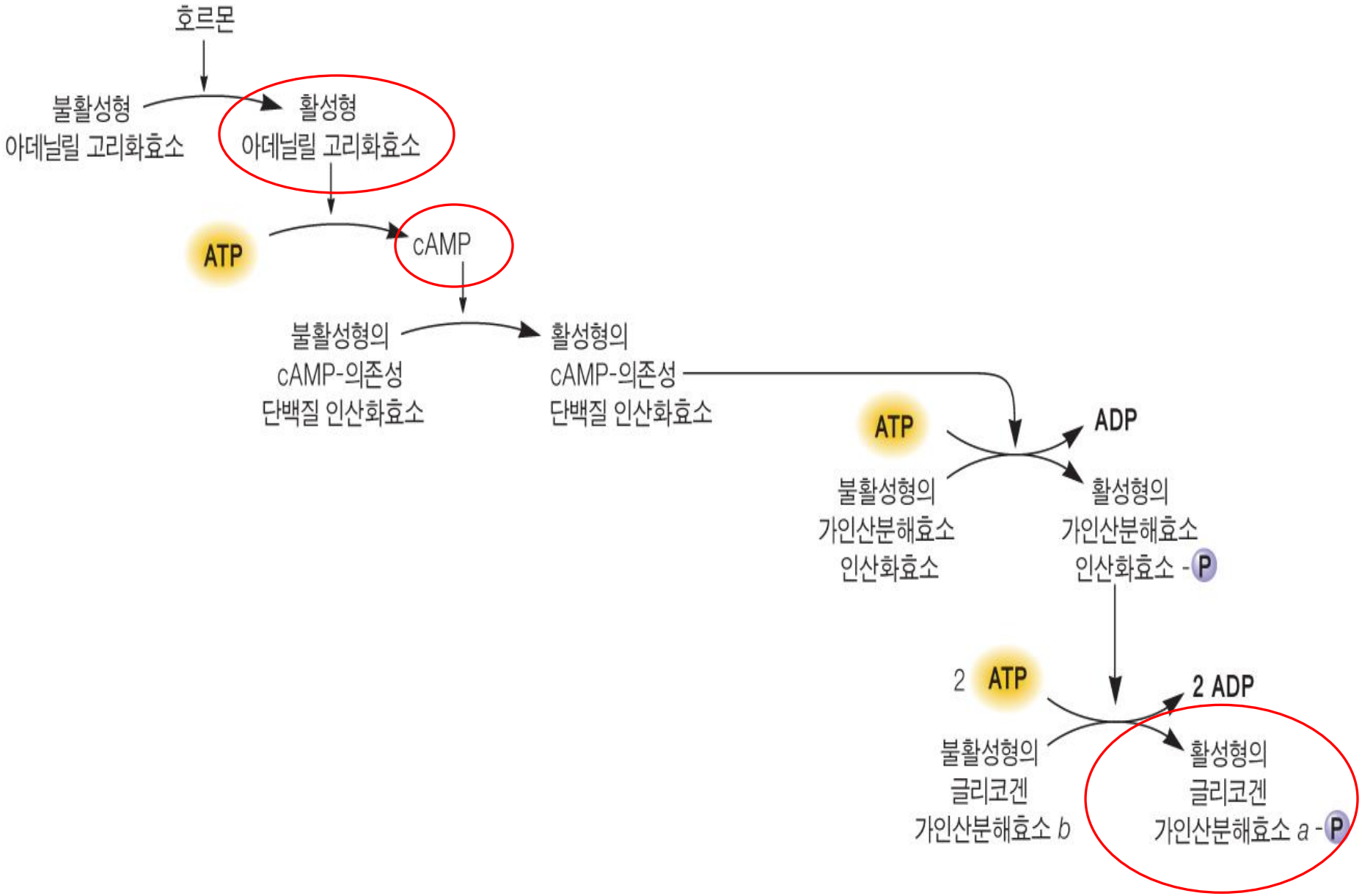
탄수화물 대사 조절 호르몬

① 글루카곤

② 에피네프린

③ 인슐린

계단식 다단계반응에 의한 글리코겐 가인산분해효소의 활성화



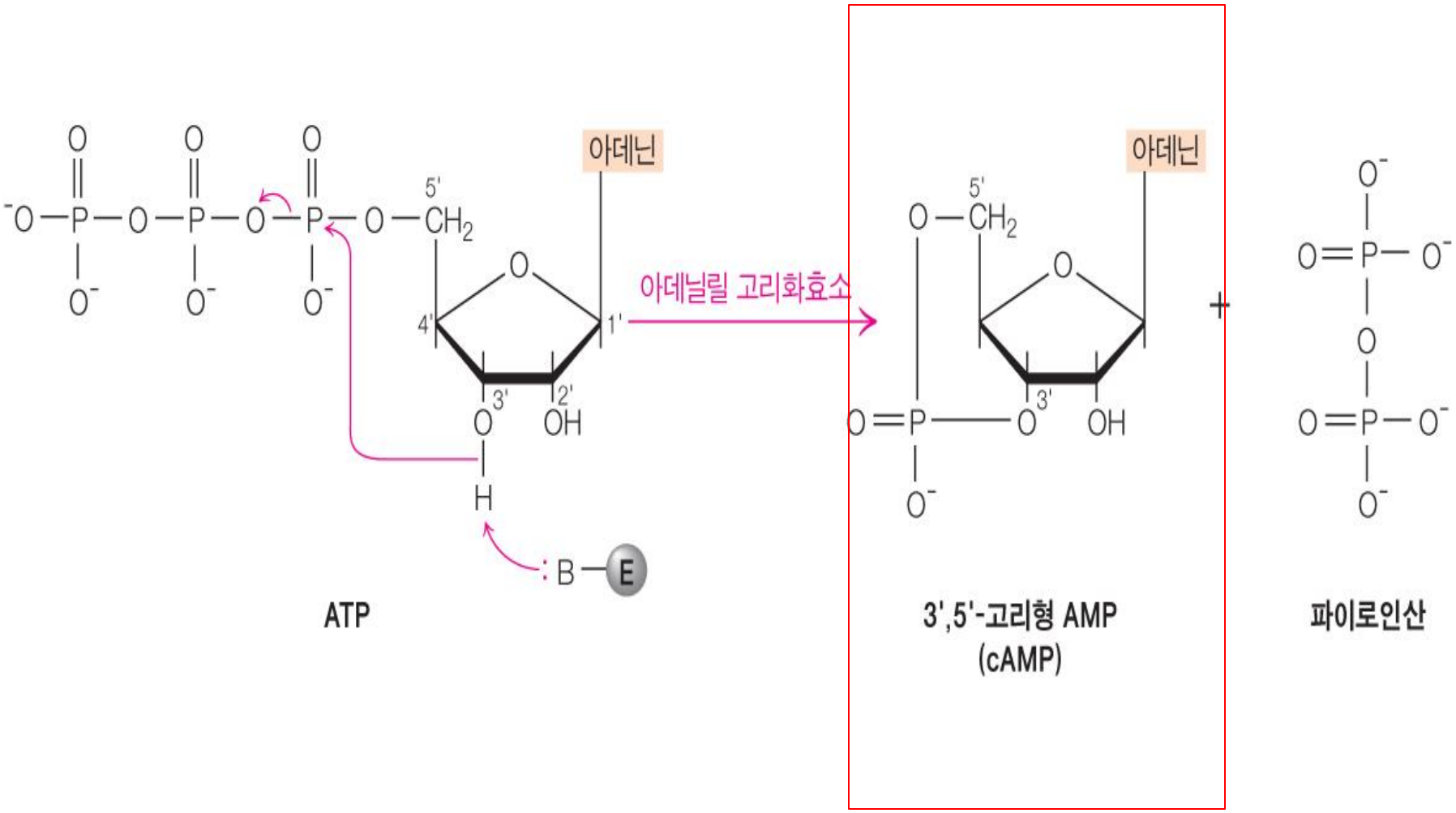


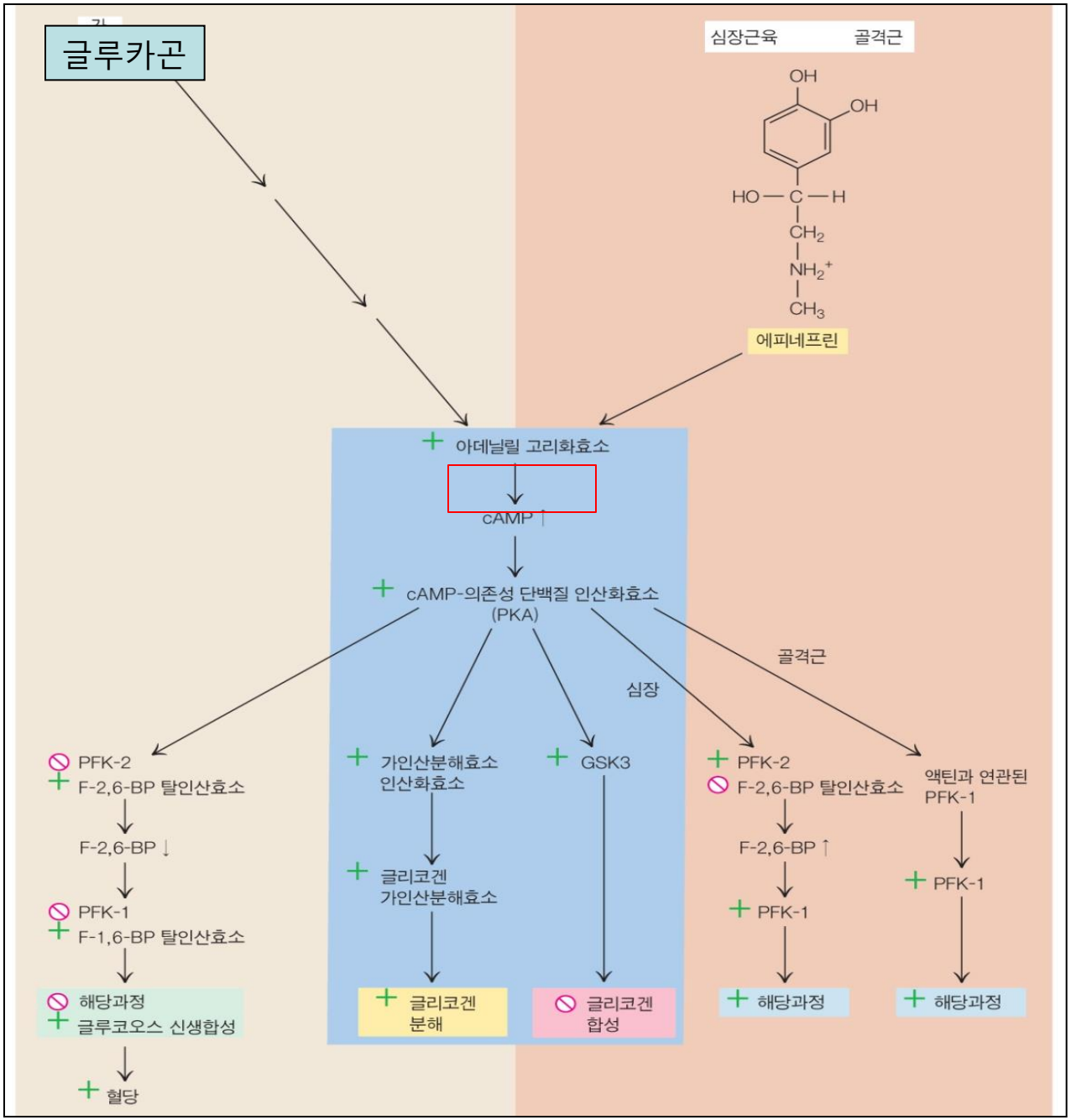
그림 18.14 아데닐릴 고리화효소의 반응. 이 반응은 생성된 파이로인산이 곧이어 무기물 파이로인산 탈인산효소에 의해 분해됨에 따라 정반응 쪽으로 추진된다. (인용 : GARRETT/GRISHANM, Biochemistry, 4E. © 2009 Cengage Learning.)

탄수화물 대사 조절 호르몬의 작용기전

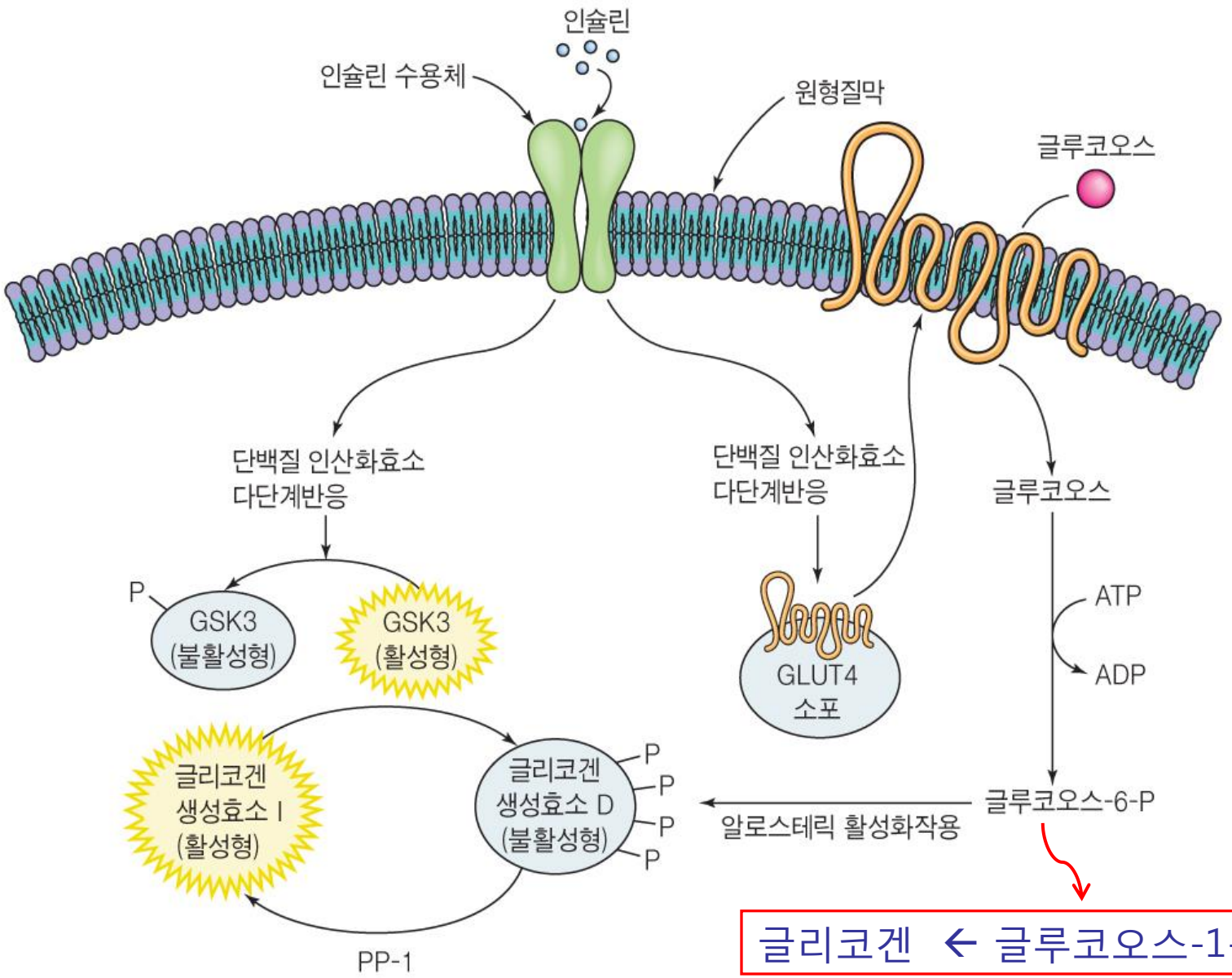
글루카곤
- 췌장에서 합성
- 펩타이드호르몬
- 간에서 작용
- 혈당 공급이 주목적

에피네프린
- 부신에서 합성
- 타이로신 유도체
- 근육에서 작용
- 에너지 공급이 주목적

인슐린
- 췌장에서 합성
- 단백질
- 지방, 근육에서 작용
- 글리코겐 합성



인슐린의 글리코겐 합성 촉진 기전



인슐린의 글리코겐 합성 촉진 기전

① 인슐린은 수용체에 결합하여 계단식 다단계반응으로 글리코겐 생성효소를 인산화시킨다. (글리코겐 생성효소 D: 불활성형)

② 인슐린은 수용체에 결합하여 GLUT4 활동을 촉진한다
→ GLUT는 세포표면으로 이동하여 글루코오스를 세포 내로 이동

GLUT 4 : Glucose Transporter 4

③ 글루코오스는 글루코오스-6-P → G-1-P → → 글리코겐으로 합성

④ 글루코오스-6-P 는 글리코겐 생성효소 D를 활성화하여 글리코겐 생성효소 I로 전환시킨다.

대사 조절의 기전

표 18.1 대사 조절의 메커니즘

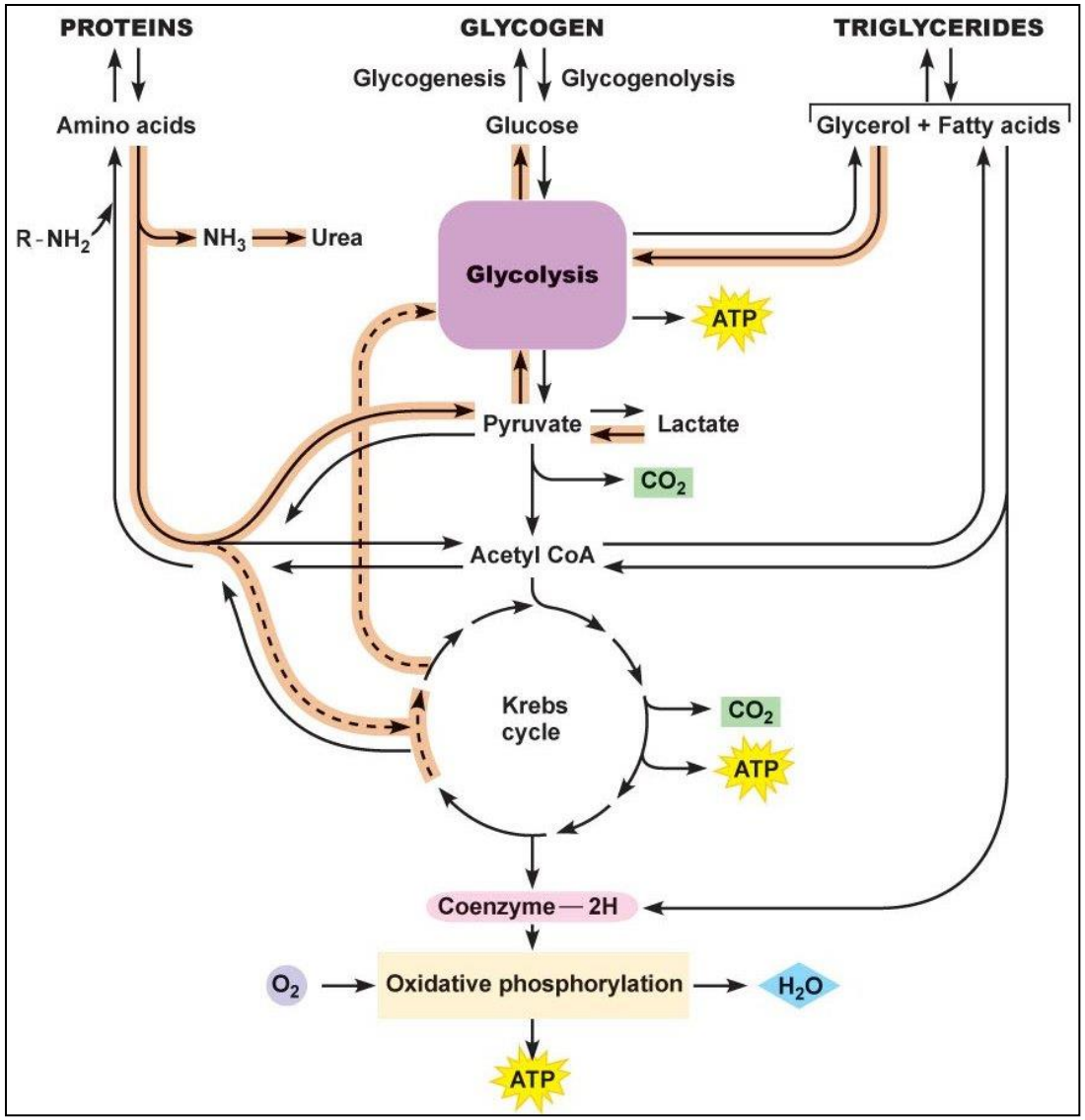
조절 유형	작동 원리	예
알로스테릭	경로의 영향인자들(반응물, 생성물 또는 보조효소)이 효소를 저해하거나 활성화한다. (외부 자극에 대해 신속히 반응한다.)	ATCase(7-1절), 포스포프락토오스 인산화효소(17-2절)
공유결합성 변형	결합이 형성되는지 절단되는지에 따라 효소의 저해나 활성화가 결정된다. 대개 인산화나 탈인산화에 의해 이루어진다. (외부 자극에 대해 신속히 반응한다.)	Na^+-K^+ 펌프(8-6절), 글리코겐 가인산 분해효소, 글리코겐 생성효소(18-1절)
기질 순환	어떤 주어진 물질의 생성과 분해 등의 두 가지 상반되는 반응들이 서로 다른 효소에 의해 촉매되며, 이 효소들은 독립적으로 활성화되거나 저해된다. (외부 자극에 대해 신속히 반응한다.)	해당과정(17장)과 글루코오스 신생합성(18-2절)
유전자 조절	존재하는 효소의 양이 단백질 합성에 의해 증가된다. (다른 메커니즘들보다 장기적인 조절메커니즘이다.)	β-갈락토시데이스의 유도작용 (11-3절)

다양한 당신생과정

비당질성 물질로부터 글루코오스의 생성

① 젖산 → 피루브산
② 글리세롤 → DHAP → 피루브산
③ 알라닌 → 피루브산
④ 아스파트산 → OAA → 피루브산

당신생에 이용되는 물질


PROTEINS
GLYCOGEN
TRIGLYCERIDES
Glycogenesis
Glycogenolysis
Amino acids
Glucose
Glycerol + Fatty acids
R - NH2
NH3
Urea
Glycolysis
ATP
Pyruvate
Lactate
CO2
Acetyl CoA
Krebs cycle
CO2
ATP
Coenzyme — 2H
O2
Oxidative phosphorylation
H2O
ATP

코리회로 (Cori cycle)

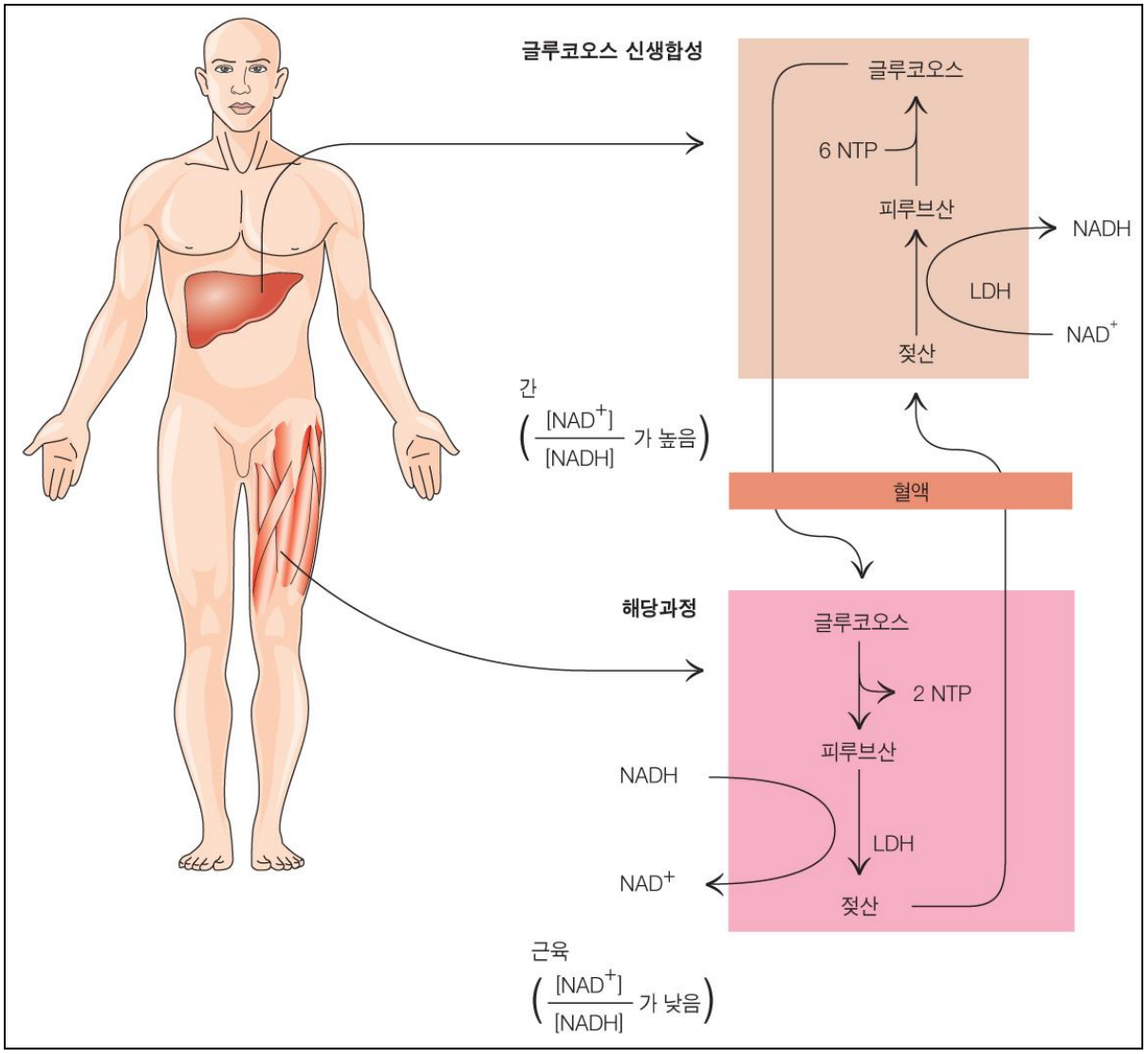
젖산 → 피루브산

① 근육에서 형성된 젖산을 간으로
보내어 포도당으로 전환한다

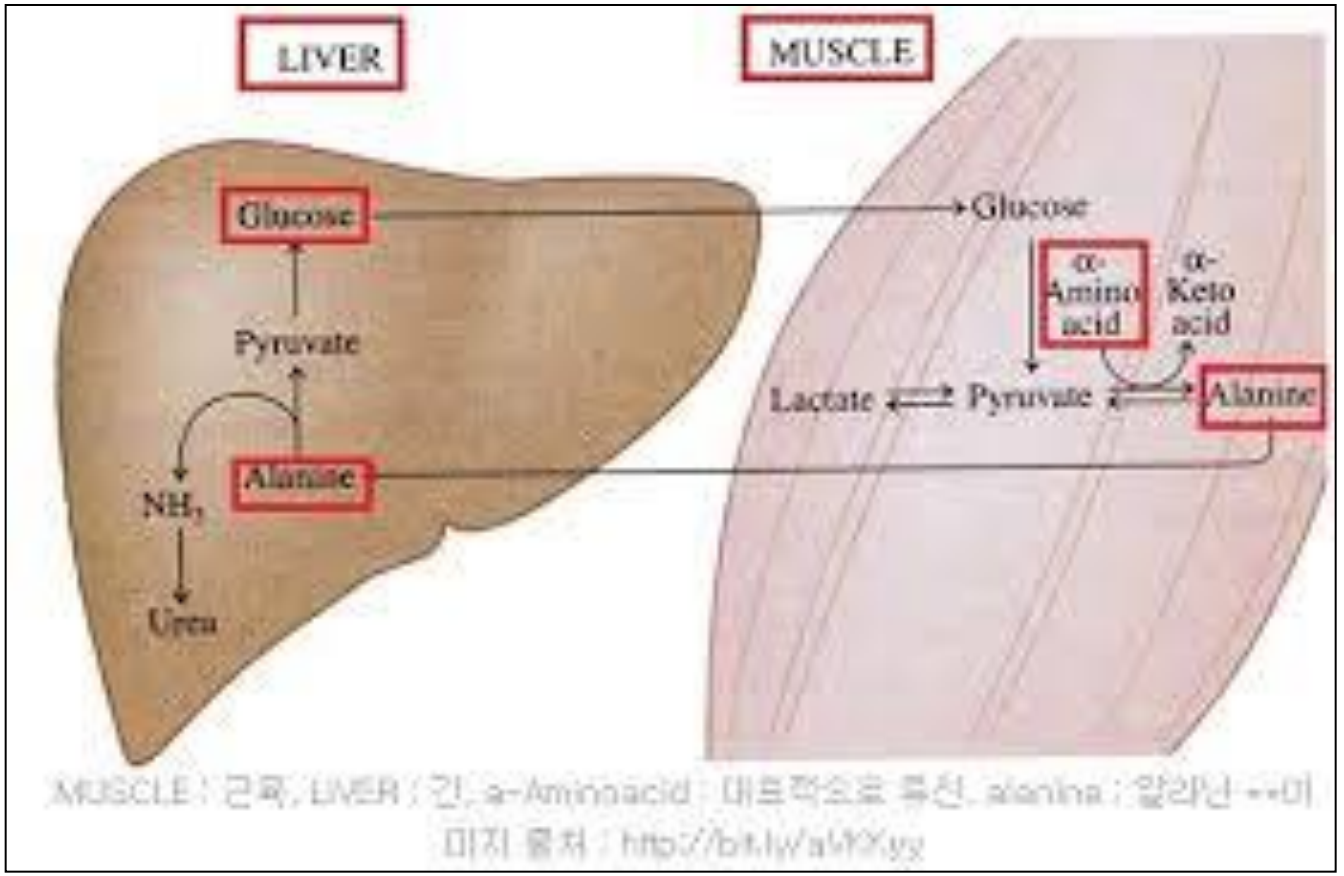
② 근육의 대사적 부담을 간으로 전가한다

코리회로 (Cori cycle)

- 격렬한 운동 시 골격근에 생성되는 젖산은 통증을 유발 (혐기적 해당)
- 마사지를 통해 젖산을 혈액으로 이동시키면 간으로 이동되어 글루코오스로 전환 (당신생)
- 글루코오스는 혈액으로 나가 다시 근육으로 이동되어 에너지원으로 사용된다.



알라닌-포도당회로



- 근육에서 생성된 암모니아를 알라닌으로 바꾸어 간으로 이동
- 간에서는 알라닌이 암모니아를 방출하고 피루브산으로 전환되어 포도당으로 신생한다.
- 방출된 암모니아는 우레아회로를 통해 우레아로 전환되어 배설된다.

오탄당 인산경로
(Pentose phosphate pathway:PPP)

- Hexose monophosphate pathway
- Pentose shunt
- Phosphogluconate oxidative pathway

오탄당 인산경로의 기능

1) NADPH 생성

2) 리보오스 5-인산
   - ATP, CoA, RNA, DNA의 구성성분

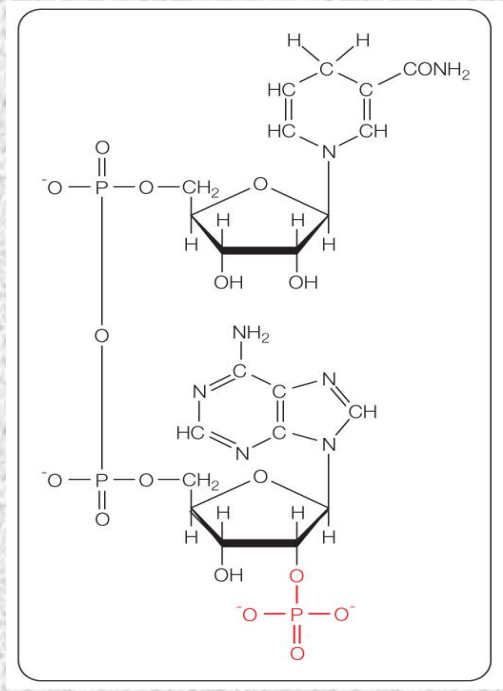


그림 18.18 환원형 아데닌 다이뉴클레오타이드 인산(NADPH)의 구조.

오탄당 인산경로의 반응

① 산화반응

글루코오스-6-phosphate + 2 $NADP^+$ + H_2O

---> Ribose-5-phosphate + 2 NADPH + $2H^+$ + CO_2

② 비산화반응

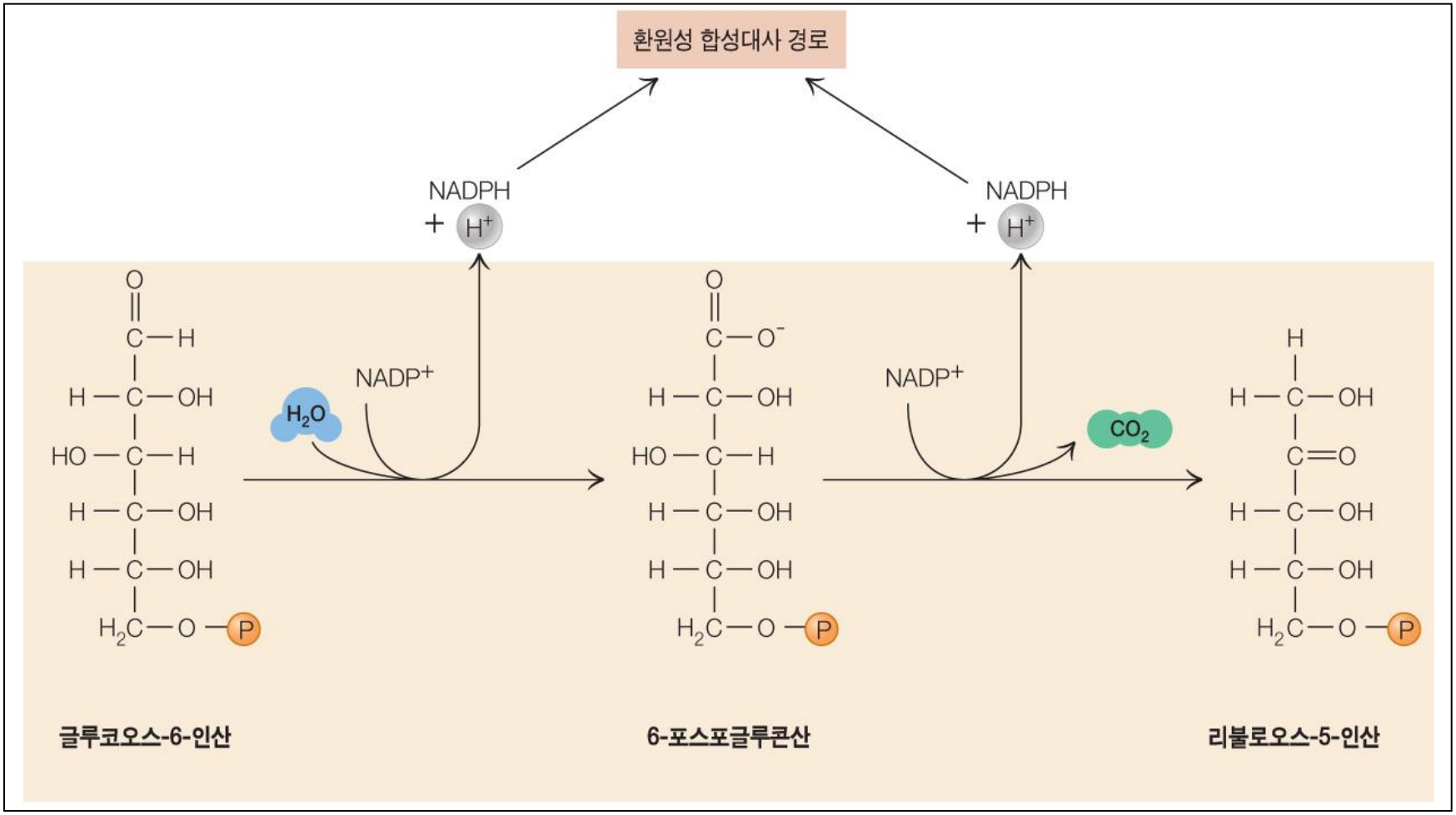
- 삼탄당, 사탄당, 오탄당, 육탄당, 칠탄당들의 상호전환을 촉매한다 (케톨전이효소, 알돌전이효소)

③ 6 글루코오스-6-인산 + 12 $NADP^+$ + 6 H_2O

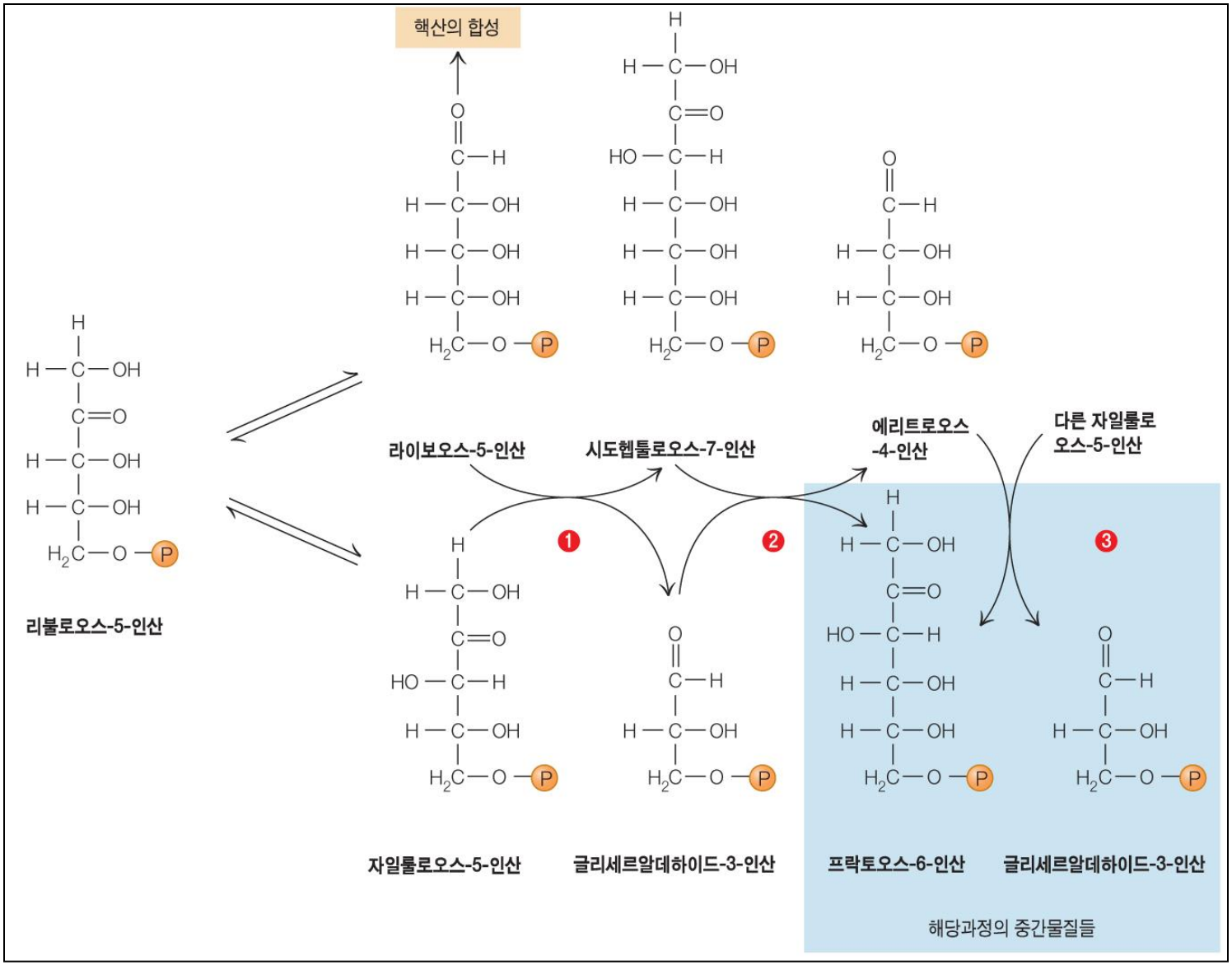
→ 6 라이보오스-5-인산 + 6 CO_2 + 12 NADPH + $12H^+$

④ 세포질에서 일어난다.

오탄당 인산경로의 산화반응



오탄당 인산경로의 비산화반응



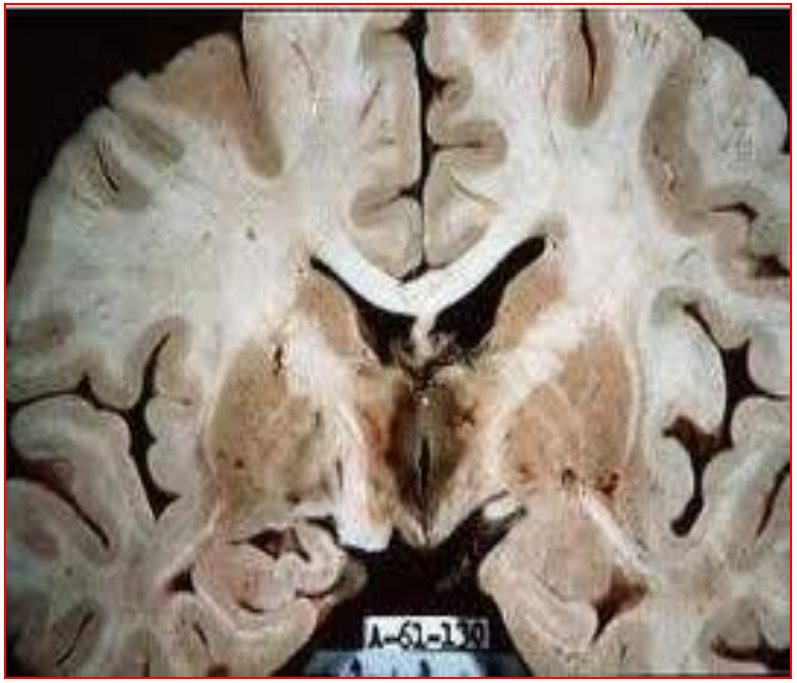
오탄당 인산경로의 작용기 전달반응

표 18.2 5탄당 인산 경로에서의 작용기 전달반응

	반응물	효소	생성물
탄소 2개 이동	$C_5 + C_5$	케톨전이효소 ⇌	$C_7 + C_3$
탄소 3개 이동	$C_7 + C_3$	알돌전이효소 ⇌	$C_6 + C_4$
탄소 2개 이동	$C_5 + C_4$	케톨전이효소 ⇌	$C_6 + C_3$
알짜반응	$3\ C_5$	⇌	$2\ C_6 + C_3$

Wernicke-Korsakoff syndrome (W-K-S)

① 티아민 결핍에 의한
케톨전이효소 작용 정지
(+ alcohol abuse)
② 뇌기능 장애, 정신기능장애
③ 신경정신장애, 눈 운동 마비,
비정상적인 걸음, 기억력 감퇴,



글루코오스-6-인산의 운명

① NADPH와 ribose-5-p의 필요량이 균형을 이루고 있을 때
글루코오스-6-p + 2NADP+ + H_2O
-----> Ribose-5-p + 2 NADPH + 2H+ + CO_2

② NADPH보다 ribose-5-p가 많이 필요할 때
5 글루코오스-6-P + ATP ----> 6 Ribose-5-P + ADP + Pi

③ Ribose-5-P 보다 NADPH가 많이 필요할 때 (대부분의 세포)
생산된 ribose-5-p는 해당과정의 중간물질로 전환된다.

오탄당 인산경로 의 조절

① NADP+의 농도가 관건

$NADP^+/NADPH = 0.014$

$NAD^+/NADH = 500\text{-}1000$

세포 내에는 NAD^+ 와 NADPH가 풍부하다.

② 글루코오스-6-인산 탈수소효소 (불가역적)

NADPH의 기능

① 지방 생합성에 이용

PPP는 근육에서보다 지방조직에서 더욱 더 활발하다

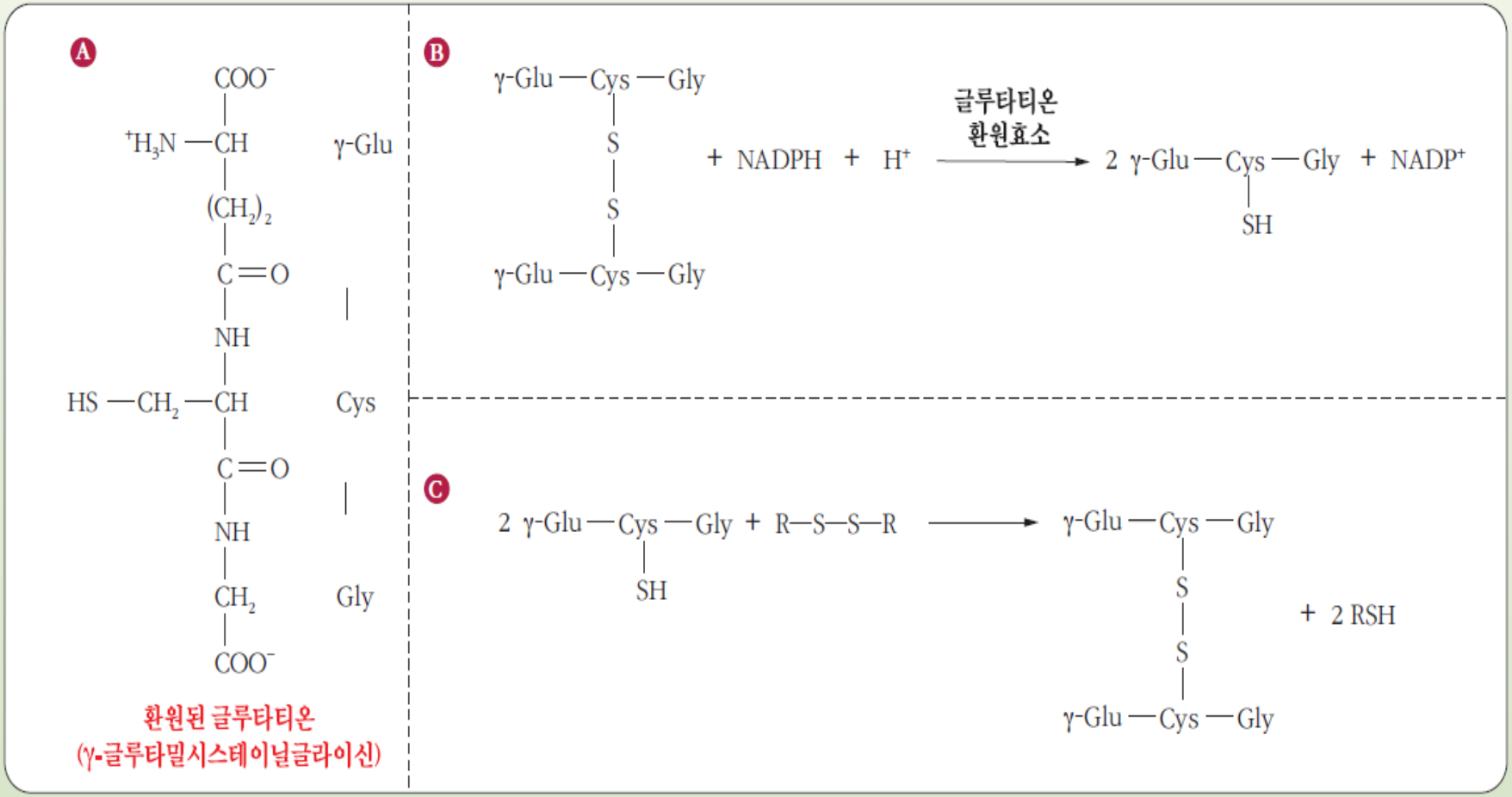
② 적혈구의 세포막을 온전하게 유지 (항산화기능)

용혈성빈혈 예방

빈혈과 간접적 관계가 있다

적혈구에서 NADPH는 글루타티온(GSH)을 환원된 상태로 유지해준다

글루타티온의 구조와 항산화기능



글루타티온과 그 반응. (A) 글루타티온의 구조, (B) 글루타티온 생산에서의 NADPH의 역할, (C) 단백질의 -SH 작용기를 환원형으로 유지하는 데 필요한 글루타티온의 역할.

NADPH의 항산화작용

① 적혈구에서 NADPH는 글루타티온(GSH)을 환원된 상태로 유지해준다

산화된 글루타치온 → 환원된 GSH

NADPH, glutathione reductase

② 환원된 글루타티온은 헤모글로빈과 다른 단백질의 시스틴 잔기를 환원형으로 존재하게 해준다

③ 환원된 글루타티온은 적혈구의 세포구조를 정상으로 유지하게 한다

④ 환원된 글루타티온의 농도가 낮아지면 적혈구가 용혈되기 쉽다.