グリコーゲン、ペントースリン酸、NADPH、統合

グリコーゲンの構造と合成
- アルファー・四鎖とアルファー・六分枝
- グリコゲニンが合成を開始
- 分枝が多数の非還元末端を作る
  - 同時合成・分解が可能
  - 溶解性が高まる
- 肝は血糖緩衝、筋は局所収縮
- ホスホグルコムターゼで一リン酸へ
- UTPでUDPブドウ糖へ活性化
- 合成酵素がアルファー・四結合を付加
- 分枝酵素がアルファー・六結合を作る

ペントースリン酸経路
- 細胞質で酸化相と非酸化相
- 酸化相はG6PDで始まる
  - NADPH二、CO2、リブロース五リン酸
  - 不可逆、NADPプラスで加速
- 非酸化相は糖を可逆変換
  - トランスケトラーゼは二炭素単位
  - トランスアルドラーゼは三炭素単位
  - リボース五リン酸はヌクレオチドへ
- NADPHとリボースの需要に適応
  - NADPH需要時はペントース再循環

摂食、絶食、運動
- 摂食時の肝はグリコーゲン、NADPH、脂肪酸
- 脂肪はグリセロール三リン酸を得る
- 絶食初期は肝グリコーゲン分解
- 後に糖新生優位、腎寄与増加
  - 脳はケトン体へ移行
  - 赤血球は解糖を続ける
- 運動時はインスリン非依存的取込み
- 運動後はグリコーゲン補充

時間尺度と解釈
- アロステリックは即時、リン酸化は秒から分
- 転写は時間から日単位
- 一時点は複数の履歴を反映
- 濃度と流量は区別する
- 分枝が応答不能で疾患

グリコーゲン分解
- ホスホリラーゼは無機リン酸を使う
  - 加水分解よりエネルギー保存
- 分枝近くで停止
  - 脱分枝酵素が短鎖移動後に加水分解
  - 少量の遊離ブドウ糖
- 肝ホスファターゼが遊離糖を輸出
- 筋は欠き解糖へ送る
- 水を伴い貯蔵、枯渇で体重変化

ホルモンとアロステリック制御
- 合成酵素は脱リン酸化時に活性
  - ブドウ糖六リン酸が促進
  - インスリンがホスファターゼ活性化
- グルカゴンは肝に作用し筋に直接作用せず
  - 環状AMP経路でホスホリラーゼ活性化
  - 合成酵素を阻害
- アドレナリンは肝・筋に作用
- 収縮時カルシウムとカルモジュリン
  - ホスホリラーゼキナーゼを活性化
- 筋ホスホリラーゼはAMPで促進
- 肝ホスホリラーゼはブドウ糖に応答
- 相反的リン酸化が同時進行を制限

グリコーゲン蓄積症
- 肝型は絶食低血糖と肝腫大
- リソソーム型は心筋症・筋症
- 筋型は運動不耐、痙攣
  - 横紋筋融解
- 異常分枝は不溶性重合体

NADPHの役割と欠損
- グルタチオン、脂質合成、P四五〇、NO
- エネルギー移動用NADHと区別
- 赤血球はグルタチオン維持に依存
  - G6PD欠損で発作性溶血
  - 感染、特定薬、酸化食品が誘因
  - X連鎖、重症度は多様
- 食細胞NADPH酸化酵素がスーパーオキシド
  - 欠損は慢性肉芽腫症
- グルクロン酸は抱合を支える
  - ヒトはビタミンCを作れない

高血糖による傷害
- インスリン作用不足で傷害性流量増加
- ポリオール経路はNADPHでソルビトール
  - 浸透圧・酸化還元ストレス
  - 水晶体、末梢神経、網膜、腎
- 終末糖化が架橋産物を作る
  - 基質硬化と炎症信号
- 糖化ヘモグロビンは統合曝露を示す
  - 赤血球回転と変異に影響される