9장 효소: 활성 조절

- 대사물 흐름
- 효소의 양과 활성

속도-제한 반응을 촉매하는 효소의 조절을 통해 전체 대사 경로를 제어하게 된다

- 대사물 흐름의 조절은 능동적이거나 수동적일 수 있음
- 대사물 흐름은 한 방향으로 진행
- 구획화는 대사의 효율성을 증가, 조절을 단순화

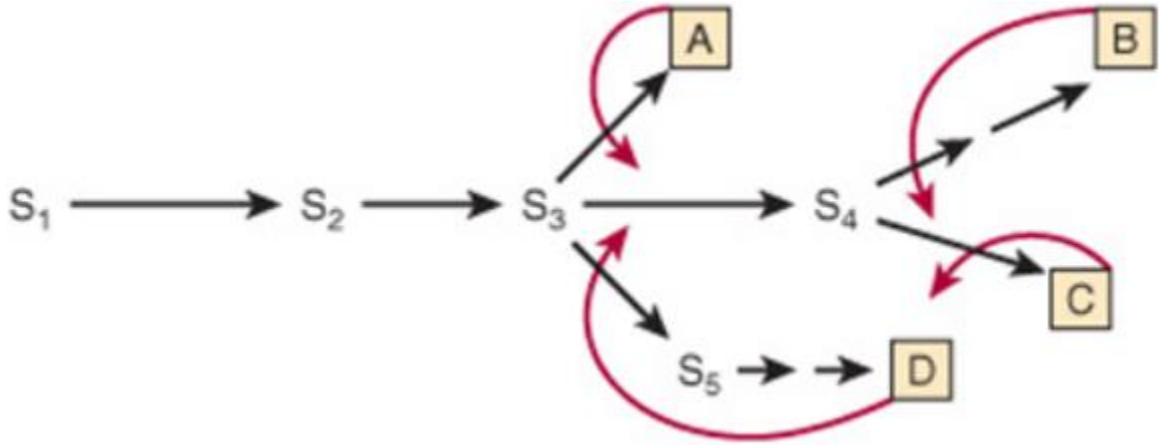
- 대사경로를 통한 대사물 흐름은 많은 수의 효소를 포함
- 항상성에 대한 적극적인 조절은 몇몇 효소에 의해 통제
- 다른 효소에 비해 상대적으로 촉매 속도가 느린 반응 단계를 촉매하는 효소
- 병목현상, 속도-제한 반응

예) 아세틸-CoA 카복실레이스, HMG-CoA 리덕테이스

효소 양에 대한 제어기전

- 촉매의 역량은 효소 농도와 효소의 효율성에 영향을 받음
- 효소의 절대량은 합성속도와 분해속도의 전체 균형상태에서 반영
- 유도자에 의해 효소의 합성이 촉진: 트립토판 피롤레이스, 트레오닌 데하이드라테이스, 요소회로의 효소들, HMG-CoA 리덕테이스, 사이토크롬 P450 등
- 유비퀴틴-프로테아솜에 의해 분해

입체다른자리 작동자들은 어떤 효소들을 조절한다



- 음성 입체다른자리 작동자: 반응 효소와 결과물의 결합
- 입체다른자리(allosteric site)에 결합하여 억제
- 수 초 안에 효소 활성을 조절 → 대사 흐름을 빠르고, 일시적으로 변화

많은 호르몬은 입체다른자리 이차전령을 통하여 작용한다

- 수용체에 호르몬의 결합은 이차전령의 유리를 유도하여 속도 변화 유도
- cAMP: 에피네프린 호르몬에 반응하여 아데닌 고리화효소에 의해 ATP로부터 합성
- Ca^{2+}: 신경전도에 의한 막의 탈분극으로, 막의 통로를 열어 칼슘이 유리 → 글리코겐에 저장된 포도당의 유리, 수축, 조절하는데 관여

조절성 공유결합 변형은 가역적이거나 비가역적일 수 있다

- 효소의 촉매 활성을 조절: 부분단백질 분해, 인산화 등
- 아세틸화, 메틸화, 라이보실화: 히스톤, 염색질, DNA 결합 단백질을 변형시켜 상호작용 방식 조절
- 후생유전학(epigenetics): 뉴클레오타이드 서열 이외의 방법으로 유전적 정보 전달에 대한 학문

단백질분해효소는 촉매활성이 불황성인 상태인 전구효소로서 분비된다

- 전구효소: 어떤 단백질은 전구단백질, 비활성 단백질의 형태로 합성, 분비
- 자르기 과정을 선택적으로 거쳐 성숙한 단백질로 활성

예) 인슐린호르몬(프로인슐린)

펩신, 트립신, 카이모트립신

(펩시노젠, 트립시노젠, 카이모트립시노젠)

혈액-피떡 및 피떡 용해 단계들

콜라겐(프로콜라겐)

가역적인 공유결합 변형은 핵심적인 포유동물 효소들을 조절한다

- 지질화, 당화, 수산화, 지방산화, 인산화는 단백질이 쉽게 갖는 변화
- 한 단백질을 다양하게 사용가능, 효율성 증대

- 단백질 카이네이스: ATP의 마지막 인산기를 전달
- 단백질 포스파테이스: 인산기의 가수분해
- 수천개의 단백질은 인산화-탈인산화 상호전환
- 단백질 표면에 수산화기가 있을 때 주로 인산화
- 세포내 위치 변경, 단백질 분해를 통한 감수성 변화, 입체 다른자리 리간드에 의한 조절 반응성 변화

요약

- 대사물 흐름은 효소에 의해 조절
- 효소는 절대적인 양과 효율성에 의해 영향을 받음
- 효소 활성을 조절하는 방법엔 부분단백질 분해, 인산화

10장 생물정보학과 컴퓨터 생물학

- 유전체학, 생물정보학, 컴퓨터 생물학
- 다양한 데이터베이스

생의학적 중요성

- 과거의 과학자들은 한 질환이 하나의 원인물질의 문제로 생각 → 그 원인 물질을 제거/중화하면 치료
- 현재는 많은 질환은 다인자에 의함
- 개개인의 유전적 구성, 후생유전학적 요소, 식이, 생활습관, 독소, 바이러스, 세균 등 환경요소들 간의 복합적인 상호작용
- 다인자 질병에 대한 연구는 분석되어야 할 정보가 광범위함을 의미
- 인간의 능력을 뛰어 넘어 컴퓨터를 사용하여 자료를 수집하고 평가

유전체학(Genomics): 정보의 눈사태

- 인간 유전체 사업 (Human Genome Project, HGP) 완성
- 병원성/비병원성 균주의 유전체 서열을 비교하여 독성 유전자를 확인
- 맞춤 의학(designer medicine)적 접근
- 엑손 서열결정(exon sequencing)을 통해 질병의 원인이 되는 유전자 동정
- 생명 윤리, 법률과 공중 정책 분야에서의 이슈

생물정보학

- 생물정보학(bioinformatics): 광범위한 수준의 생물학적 자료들에 대한 수집, 대조, 회수 및 분석에 있어서 필요한 도구를 개발하기 위한 컴퓨터의 처리 능력과 정보저장을 이용하는 학문
- 도서관, 자료 은행의 형태로 방대한 양의 정보를 저장, 전세계적으로 인터넷을 통해 접근 가능, 이용 가능
- 일관된 형태로 정리, 컴퓨터 연산을 통해 조작과 분석

생물정보학

- 생의학 및 생물학 연구 분야에 관련된 논문: PubMed
- 화학 연구 분야에 관련된 논문: PubChem
- 특정 효소/단백질 자료은행 (예: RNA 헬리케이스 자료은행)

자료은행 구축의 과제

- 생의학적 정보들은 다양한 형태의 다양성을 갖고 있음
- 사용자들이 자료은행 내에서 정보를 조사하고 분석하는 희망 사항을 미리 예견하고 이를 위한 다양한 변수를 다룰 수 있는 연산 프로그램을 개발

역학은 정보 처리의 의학적 가능성의 기초를 세웠다

- 컴퓨터와 역학이 발달함에 따라, 다양한 건강 관련 척도들이 질환이나 건강상태와의 어떤 관계를 미치는지 분석
- 신장, 체중, 나이, 약물과 음주 또는 흡연, 운동량, 혈압, 거주지, 군대 경력, 혈액형, 혈당, 콜레스테롤 등
- 인종, 사회/경제적 위치, 식이, 환경, 생활형태, 유전적 구성

생물정보학 및 유전체 정보들

유니프로 Uniprot: 단백질 서열 자료은행

- 단백질의 구조와 기능에 대한 가장 광범위한 자료가 저장

진뱅크 Genbank: 미국 국립 보건원(NIH)의 유전자 염기서열 자료 은행

- 국제적인 서열정보 자료은행 집합체
- 이미 알려진 모든 생물학적 뉴클레오타이드 염기서열, 단백질 번역 형태로 수집하고 저장

PDB: 단백질 자료은행

- 단백질과 기질, 기질 유사물, 억제제 또는 다른 단백질과 결합한 단백질 등 삼차원영역 구조 포함

생물정보학 및 유전체 정보들

SNP(single-nucleotide polymorphism, 스닙)

- 인간의 유전체 염기서열은 99.9% 동일
- 1000만개의 유전자의 차이가 개개인의 차이를 나타냄: SNP
- 특정 질환, 증상, 표현형과 SNP가 연관되어 있는지 파악

일배체지도 HapMap

- SNP와 약물에 따른 다양한 반응성에 대한 연구
- 신속정확한 진단, 예방활동
- 유전자에 따른 안전하고 효과적인 약물: 약물유전체학

컴퓨터 생물학(computational biology)

- 생물학적 분자들과 반응과정을 물리적, 화학적, 생물학적 원리를 기반으로 컴퓨터 모델로 개발하는 것
- 생물정보학은 자료의 수집과 평가, 컴퓨터 생물학은 가상 실험, 이론상 실험의 영역
- 효율성과 속도, 안정성를 극대화
- 접근 불가능하거나 위험한 실험도 재현

1차구조로부터 결정된 단백질의 3차구조 예측 → 염기서열과 구조를 통해 모르는 단백질의 기능을 결정 → 이론상 가능성 있는 단백질의 억제제 파악 → 병원체, 식이, 약물에 대한 생체 반응 예측하고 반응 재현하는 가상 세포 구축

상동성을 이용한 단백질 확인

주석(annotation): 새로운 단백질/유전자에 대해서 기존에 알고 있는 구조나 기능을 바탕으로 동정

- 유사한 기능을 수행하는 단백질이 갖고 있는 보존된 영역(conserved domain)이나 염기서열의 특징 및 요소(motif)를 공유

BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)

- 염기서열/단백질서열을 비교, 배열 하면서 유사성을 찾음
- 분산진화: 공통 조상 단백질로부터 내려옴
- 수렴진화: 공통 기전의 독립적 선택

“미지(unknown)” 단백질 확인

- 미지의 단백질의 경우 기존에 기능을 알고있는 상동단백질이 결여되어 있는 경우
- 아미노산 서열만으로 삼차원 구조와 기능을 추정

- 컴퓨터-보조 약물 설계(CADD)
- 미지 단백질에 결합(docking)가능한 리간드 추측

결론

- 생물정보학과 컴퓨터 생물학긔 진화는 기본적인 생물학과 의학에 밝은 전망
- 약물 개발에 필요한 효율성, 효과, 속도를 증강시키는 컴퓨터 도구를 개발
- 아직도 많은 과제가 남아있음

요약

- 유전체학은 엄청난 정보를 만들어냄
- 생물정보학은 생의학 과학자들이 만들어내는 생의학적 자료를 접근하고 분석할 수 있도록 자료은행을 구축하고 연산법을 개발
- 기존의 자료들을 저장하고 체계화하는 도구들이 고안
- 컴퓨터 생물학은 가상 실험을 수행하고 미지의 단백질을 파악