18장 당분해와 파이루브산 산화

- 해당과정의 경로
- 혐기성 상황
- 파이루브산 탈수소효소
- 파이루브산 대사와 젖산 산증

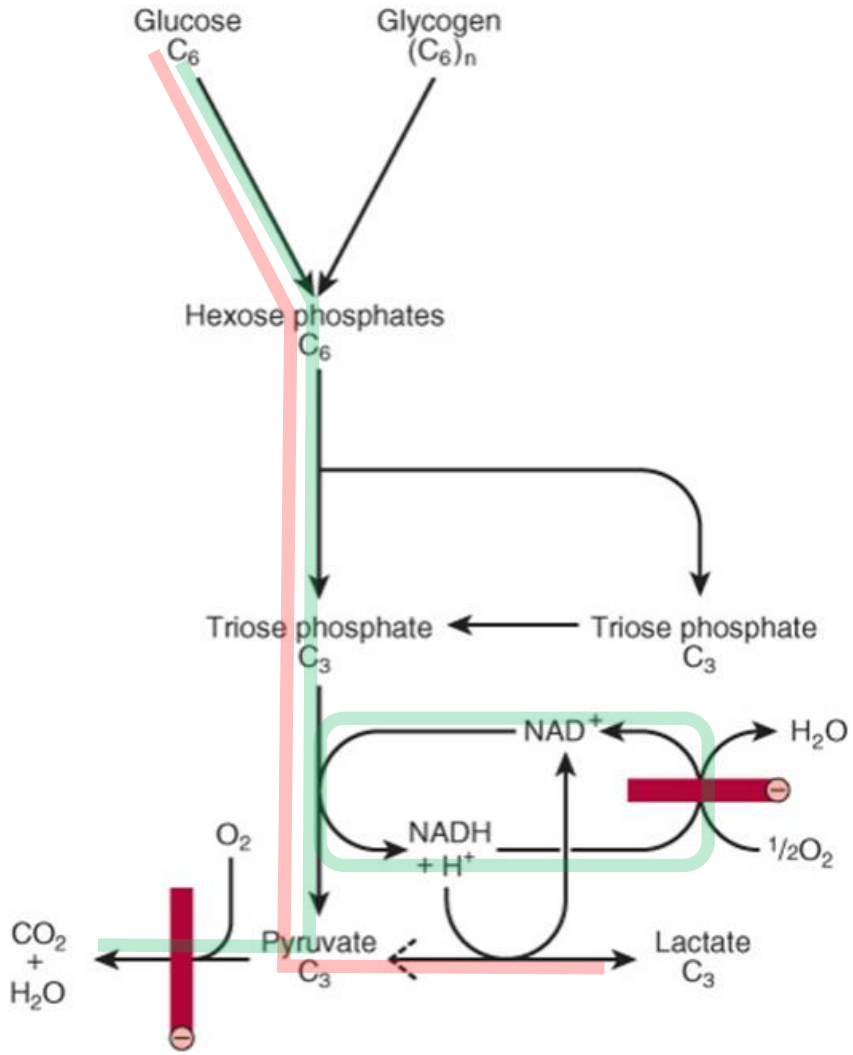
생의학적 중요성

당분해 (해당, glycolysis)

- 산소의 유무와 상관없이 포도당에서 에너지를 얻는 방법
- 시트르산 회로 (TCA 회로)와 호흡사슬로 이어지는 호흡 과정 중 첫 단계

- 살아있는 대부분의 세포에서 보편적으로 일어남
- 조절 경로가 잘 알려져 있음
- 에너지와 대사 중간체 생성에 중요한 역할

당분해는 무산소 상태에서도 작동될 수 있다



산소가 충분한 환경 ■ :

미토콘드리아 안에서 NADH의 재산화가 정상적으로 이루어짐 →

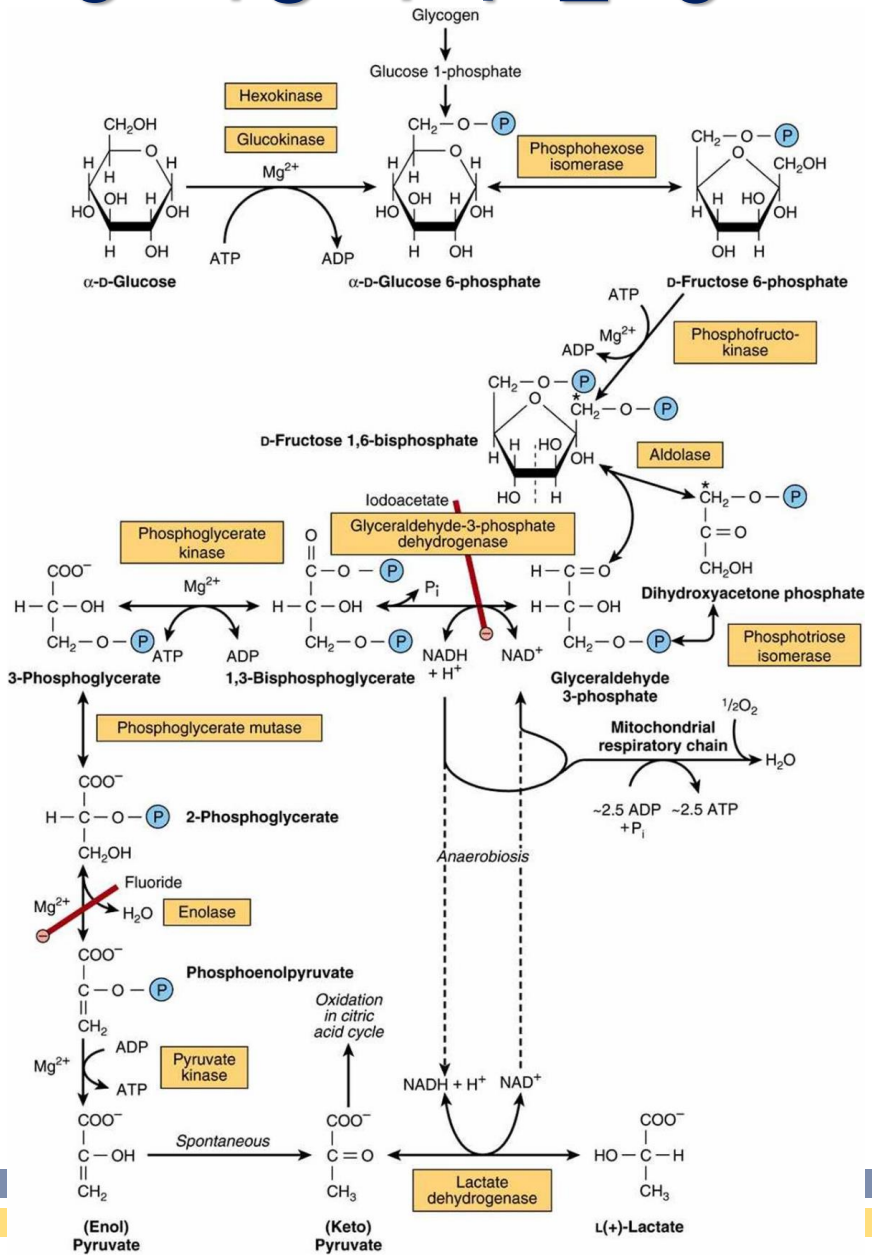
포도당이 파이루브산 (Pyruvate)으로 분해

산소가 충분하지 않은 환경 ■ :

NADH의 재산화가 파이루브산이 젖산으로 환원될 때 일어남

ATP 생성 효율이 떨어짐

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다



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

7 기질 수준 인산화
인산글리세르산 카이네이스

8 이성질체화
인산글리세르산 뮤테이스

9 탈수
엔올레이스

10 기질수준 인산화
파이루브산 카이네이스

에너지 회수기

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

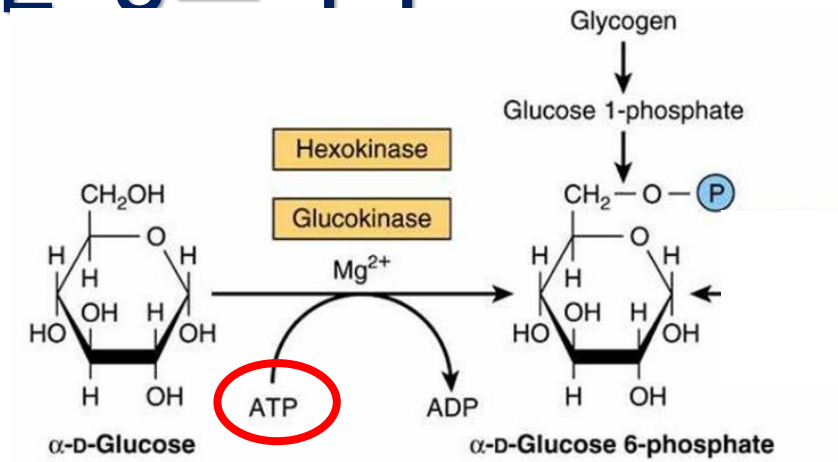
반응 10
2 ATP 생성

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 1: 첫 ATP 투자기

효소: 헥소카이네이스

(간에서의 효소: 글루코카이네이스)



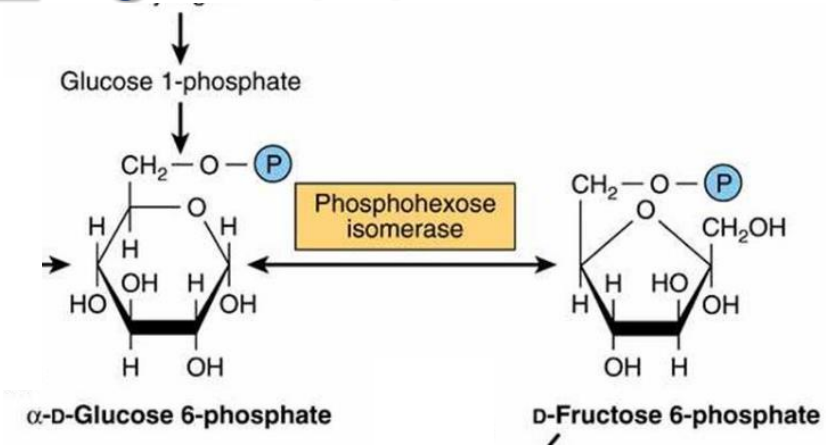
- 6-인산포도당 (glucose-6-phosphate, G6P)을 생성하기 위한 포도당의 ATP 의존성 인산화
- G6P: 당분해, 포도당신생성, 인산오탄당 경로, 글리코겐 합성 및 분해 같은 여러 대사경로에 관여

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 2: 6-인산포도당의 이성질체화

효소: 인산육탄당아이소머레이스

(G6P 이성질체화 효소)

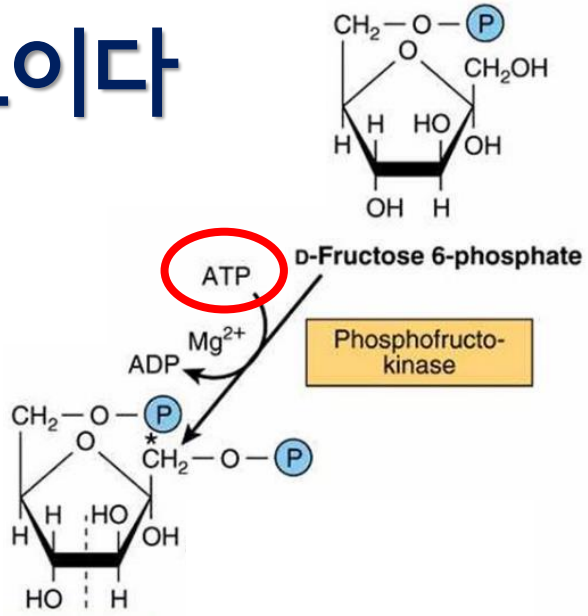


- 알도스인 6-인산포도당이 케토스인 6-인산과당(fructose-6-phosphate, F6P)로 가역적 이성체화

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 3: 두 번째 ATP 투자기

효소: 포스포프럭토카이네이스 (FPK)



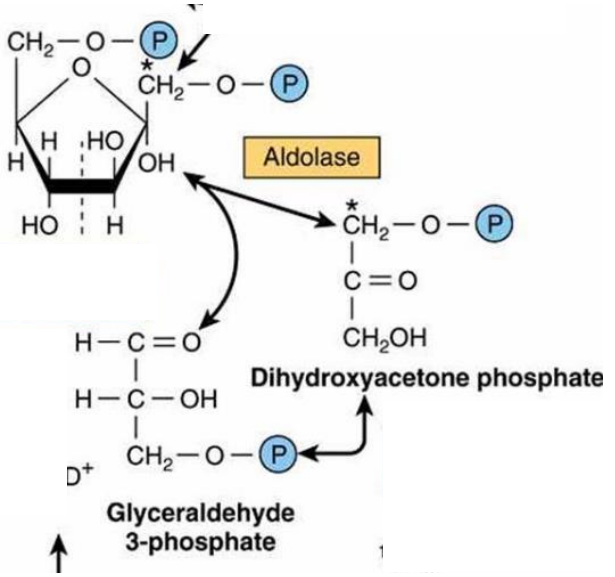
- F6P가 1,6-이중인산과당 (fructose-1,6-bisphosphate, FBP)으로 비가역적 인산화
- FPK는 당분해를 조절하는 효소
- ATP를 더 생산 해야할 때는 당분해 과정을 증가

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 4: 두 삼탄당 인산으로의 절단

효소: 알돌레이스

(1,6-이중인산과당 알돌레이스)



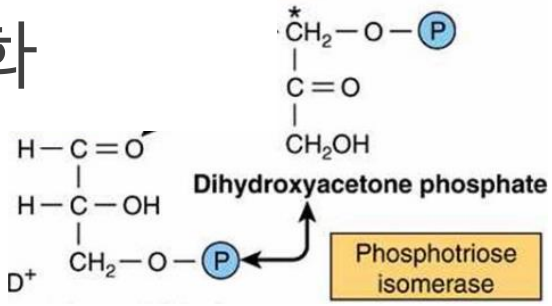
- FBP가 3-인산 글리세르알데하이드 (glyceraldehyde-3-phosphate, GAP) 와 인산 다이하이드록시아세톤 (DHAP) 으로 분해

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 5: 디히드록시아세톤 인산의 이성질체화

효소: 인산삼탄당아이소머레이스

(Triose phosphate isomerase, TPI)

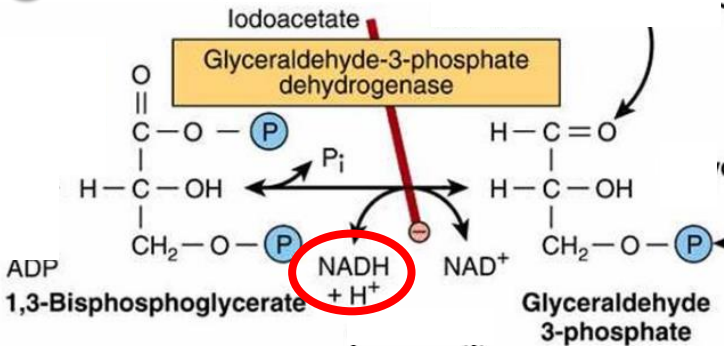


- 인산 다이하이드록시아세톤 (DHAP) 과 3-인산 글리세르알데하이드 (GAP)가 TPI에 의해 서로 전환

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 6: 고에너지 화합물의 생성

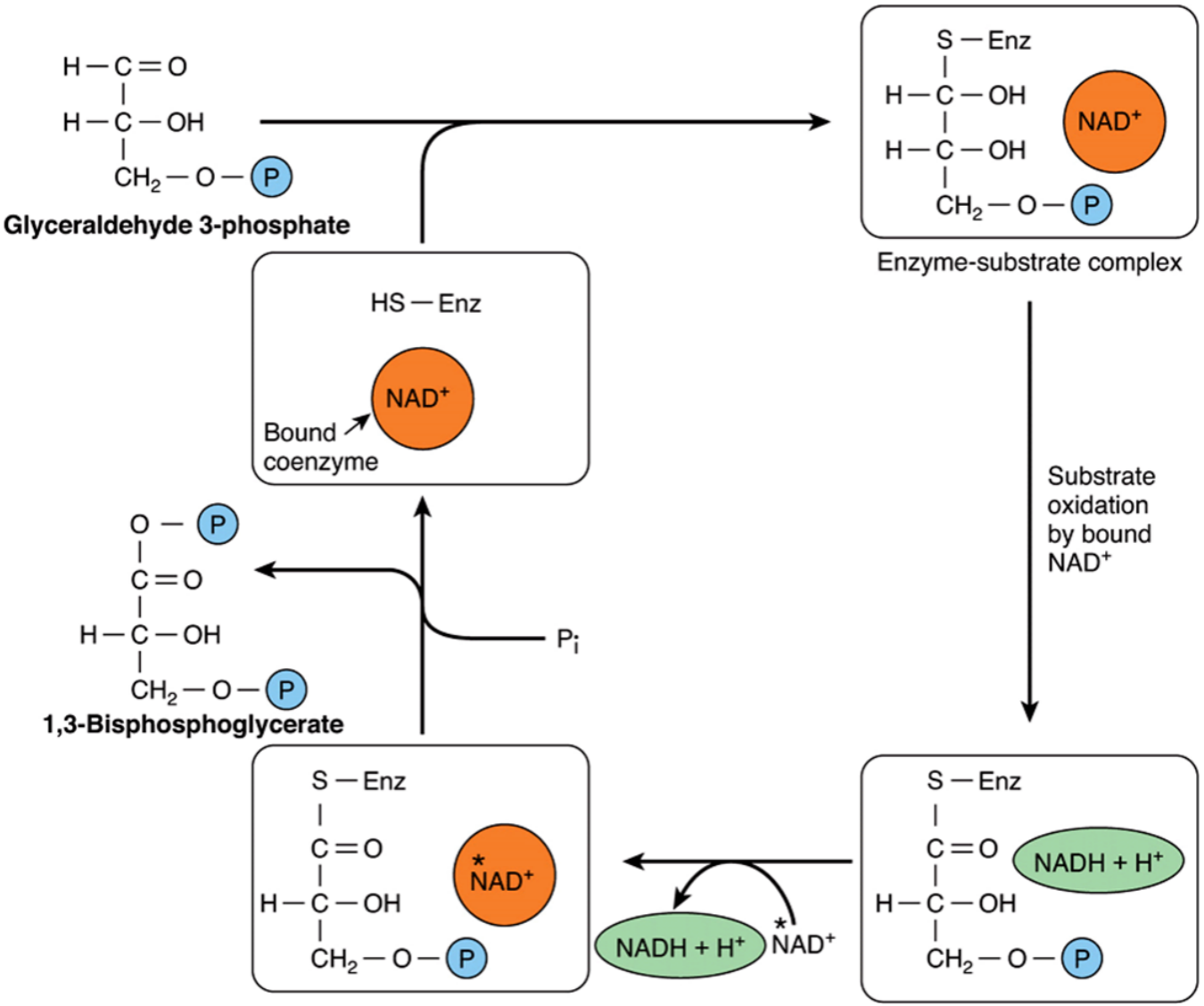
효소: 3-인산 글리세르알데하이드 탈수소효소



(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)

- 반응 6부터는 포도당 한 분자당 2개의 분자가 생성
- GAP가 1,3-이중인산글리세르산 (1,3-bisphosphoglycerate, BPG) 으로 산화
- NAD-의존형, 2NADH 생성

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

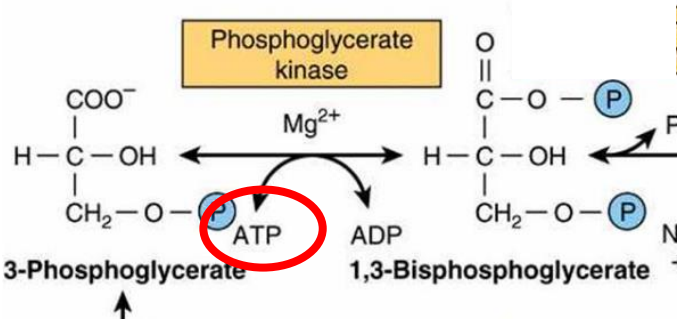


당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

반응 7: 첫 번째 기질 수준의 인산화

효소: 인산글리세르산 카이네이스

(Phosphoglycerate kinase, PGK)

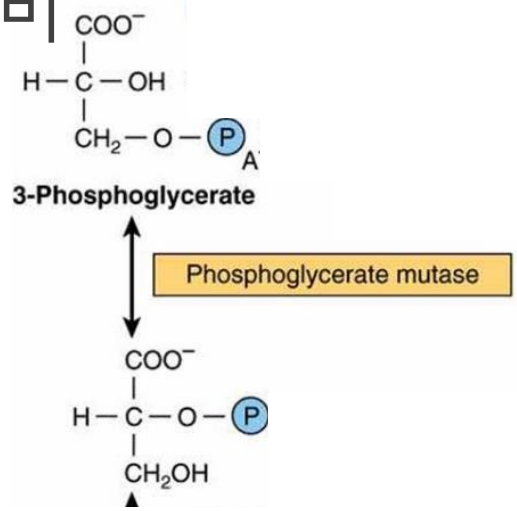


- BPG가 3-인산글리세르산 (3-phosphoglycerate, 3PG) 생성
- 3PG이 인산기가 ADP로 옮겨가 ATP 생성 (1포도당 당 총 2ATP 생성)

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

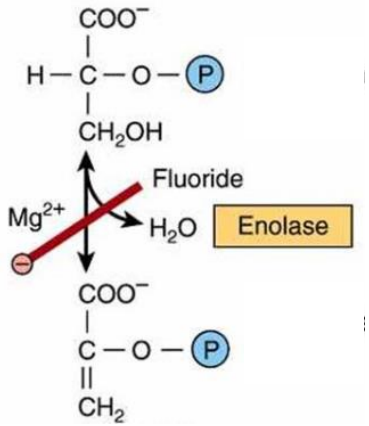
반응 8: 다음 고에너지 화합물 생성을 위한 준비

효소: 인산글리세르산 뮤테이스



- 3PG는 2-인산글리세르산 (2-phosphoglycerate, 2PG) 으로 이성체화

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

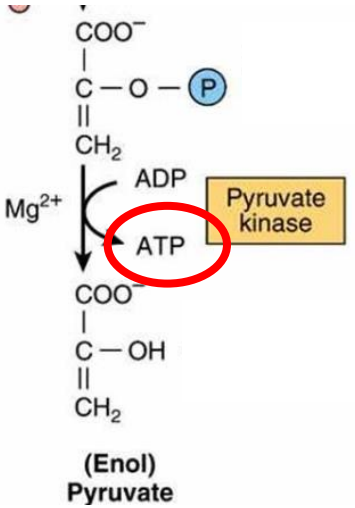


반응 9: 두 번째 고에너지 화합물의 생성

효소: 엔올레이스

- 2PG가 탈수로 인산엔올파이루브산 (phosphoenolpyruvate, PEP) 이 생성
- 엔올레이스는 불화물 (Fluroide)에 의해 억제
- 효소 활성을 위해 Mg^{2+}이나 Mn^{2+}가 필요

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다



반응 10: 두 번째 기질 수준 인산화

효소: 파이루브산 카이네이스

(Pyruvate kinase, PK)

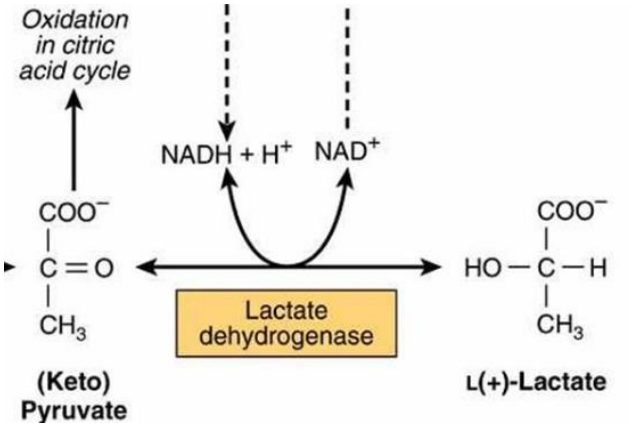
- PEP의 인산기가 ADP로 옮겨지며 ATP 생성 (총 2ATP 생성)
- 에너지변화가 크기 때문에 비가역적 반응
- 알코올의 형태인 엔올이 알데하이드의 케토형으로 변화
- 해당과정의 최종 산물은 파이루브산 (케토형) (Pyruvate)

당분해는 포도당 이용의 주된 경로이다

(반응 11: 당분해 후 무산소 상태일 때)

효소: 젖산 탈수소효소

(Lactate dehydrogenase, LDH)



- 무산소일 땐, NADH가 산화될 수 없음
- 파이루브산 (케토)가 젖산 (Lactate) 으로 환원

유산소 상태에선 파이루브산이 미토콘드리아 안으로 들어가 탈카복실화 되며 아세틸-CoA가 됨

저산소 상태의 조직에서는 젖산이 만들어진다

- 저산소 상태: ATP 합성 요구도가 산소를 사용하는 속도를 넘기는 경우 (= ATP 생성 속도를 넘는 경우)
- 격심한 운동 후 골격근에서 자주 발생

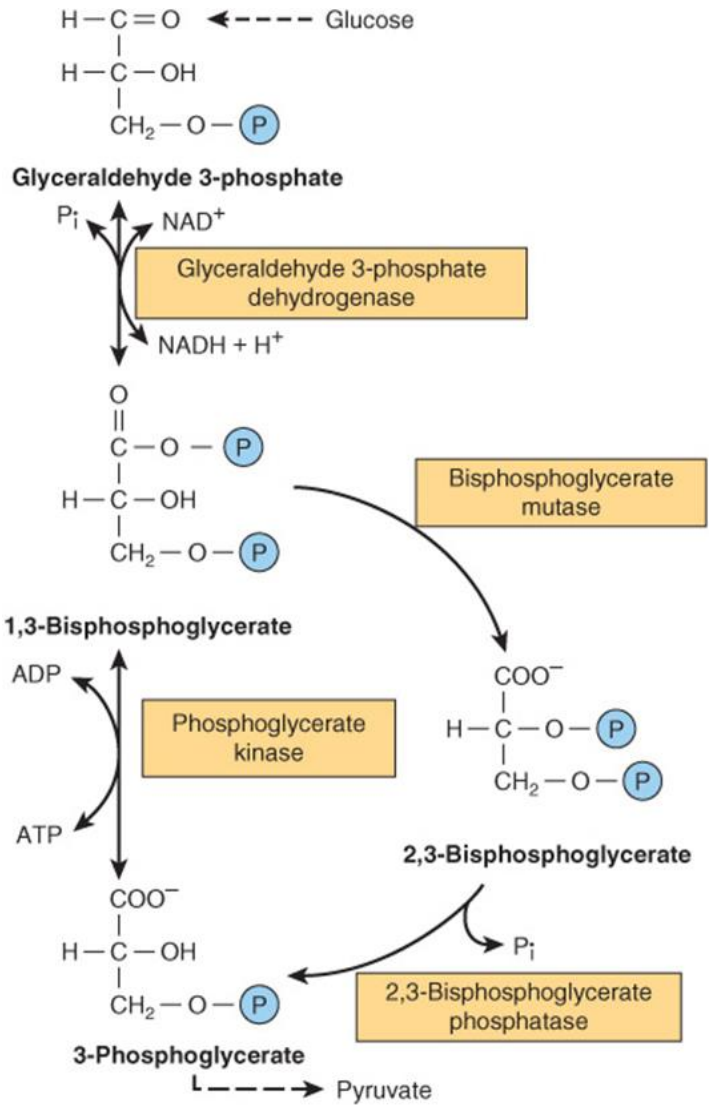
- 미토콘드리아가 없는 세포 (ex:적혈구) 는 항상 젖산을 생성
- 패혈성 쇼크, 종양, 저산소 상태에선 젖산이 생성

당분해는 비평형반응인 세 단계에서 조절된다

대부분 가역적이지만, 3개의 반응은 비가역 반응

- 1: 첫 ATP 투자기 (헥소카이네이스)
- 3: 두 번째 ATP 투자기 (포스포프럭토카이네이스, FPK)
- 10: 두 번째 기질 수준 인산화 (파이루브산 카이네이스, PK)

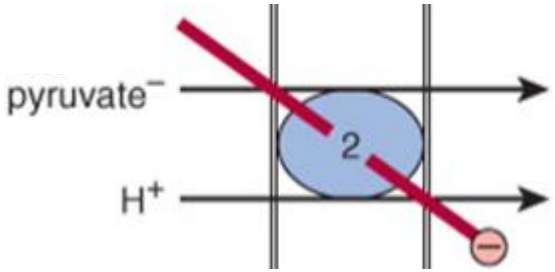
적혈구는 당분해에서 첫 번째 ATP 합성 반응을 우회할 수 있다



반응 7을 우회

- 효소: 이중인산 글리세르산 뮤테이스, 2,3-이중인산글리세르산 포스파테이스
- ATP를 생성하지 않음
- 헤모글로빈에 결합하여 산소 친화력을 낮추어 조직에 산소를 공급

파이루브산이 아세틸-CoA로 산화되면 비가역적으로 시트르산 회로에 들어간다



- 세포액에서 만들어진 파이루브산은 양성자 공동수송체에 의해 사립체 안으로 들어감

반응: 파이루브산의 산화탈카복실화

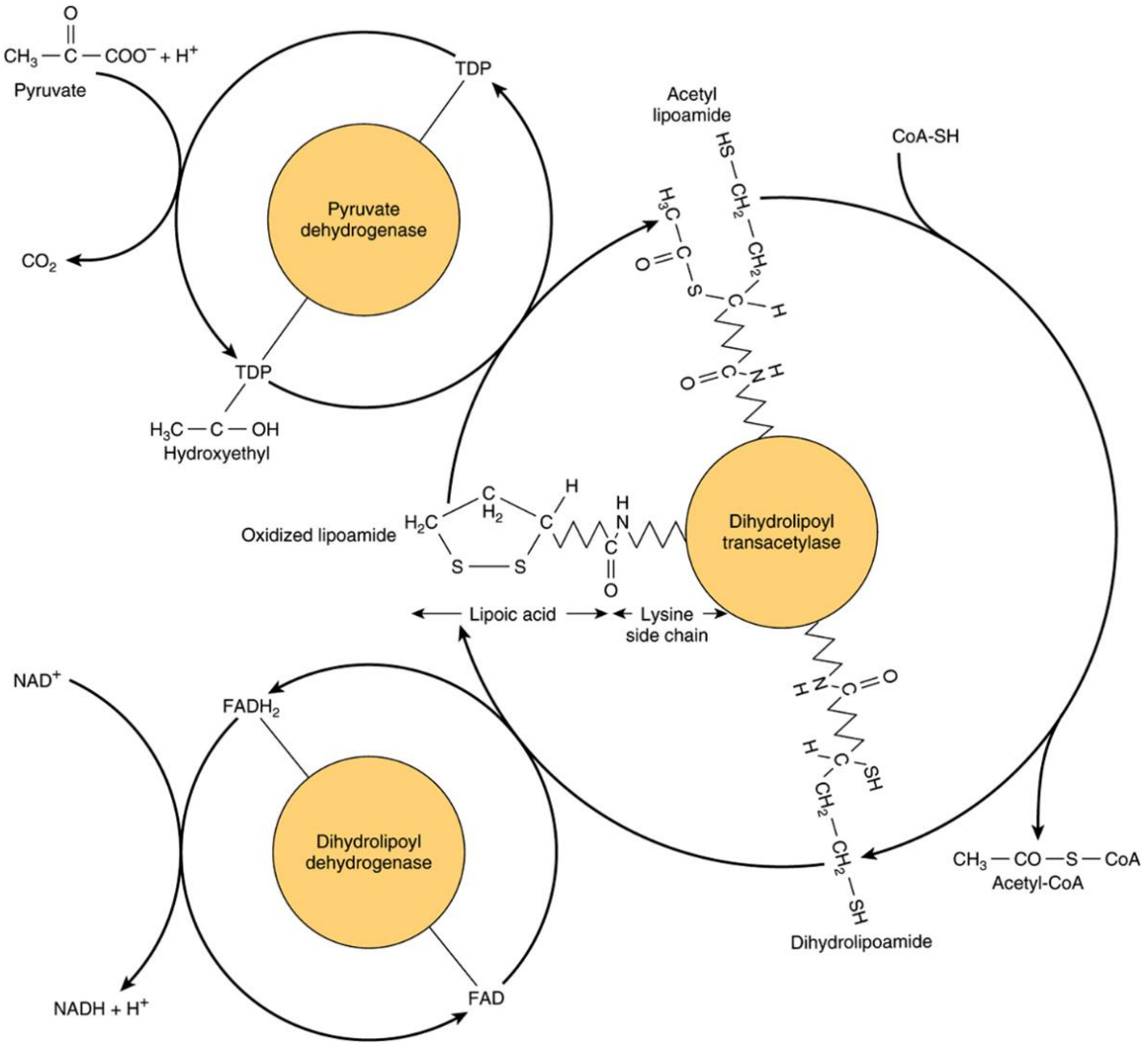
효소: 파이루브산 탈수소효소 복합체

생성물: 파이루브산이 아세틸-CoA로 탈카복실화

전체 반응:

파이루브산 $+NAD^+ +CoA \rightarrow$ 아세틸-CoA $+NADH +H^+ +CO_2$

파이루브산이 아세틸-CoA로 산화되면 비가역적으로 시트르산 회로에 들어간다



임상적 측면

파이루브산 대사가 억제되면 젖산 산증이 발생

- 수은, 아비산염 섭취 시 파이루브산 탈수소효소 억제
- 알코올 중독
- 유전적 파이루브산 데하이드로제네이스 결핍

→ 모두 젖산 산증, 포도당을 섭취하면 악화됨

→ 신경 장애를 동반

알돌레이스 A, 파이루브산 카이네이스 결핍: 용혈성 빈혈

요약

- 당분해: 포도당을 대사하여 파이루브산과 젖산 생성 과정
- 무산소 상태에서는 파이루브산을 젖산(최종 산물)으로 환원
- 당분해 조절 효소 3개: 헥소카이네이스, 포스포프럭토카이네이스, 파이루브산 카이네이스
- 파이루브산 탈수소효소가 파이루브산을 아세틸-CoA로 산화
- 파이루브산 대사에 이상이 생기면 젖산 산증 발생

17장 시트르산 회로: 아세틸-CoA의 분해대사

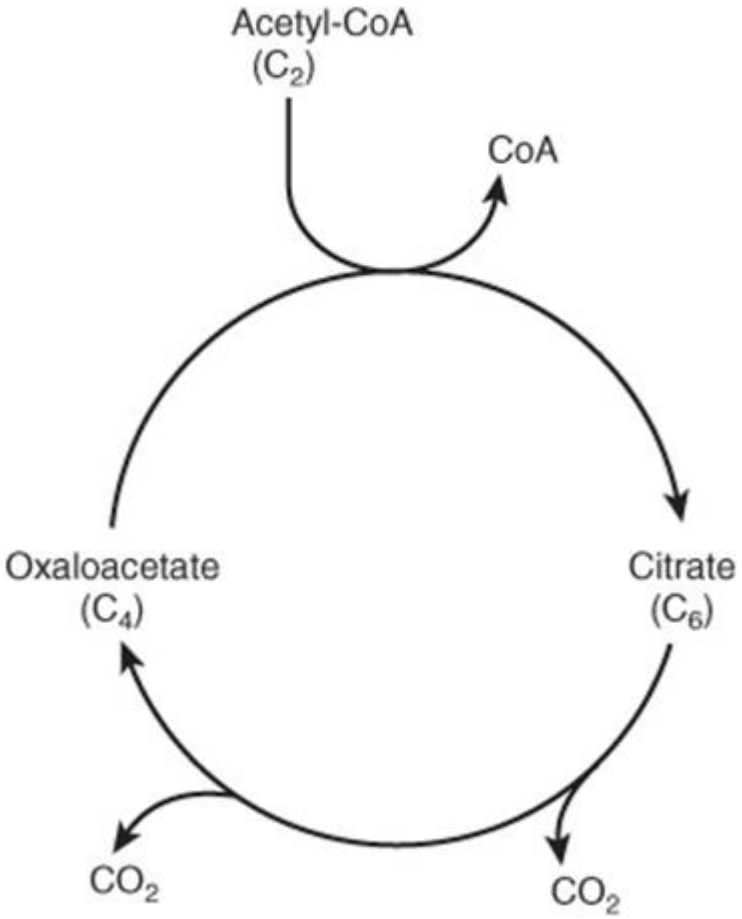
- 시트르산 회로 반응과 ATP
- 비타민의 역할
- 시트르산 회로의역할

생의학적 중요성

시트르산 회로(크렙스 회로, TCA 회로)

- 사립체(미토콘드리아)에서 일어나는 반응
- 아세틸-CoA의 아세틸기를 산화시키면서 보조효소를 환원
- 환원된 보조효소는 ATP 생성하는 전자전달계에서 재산화
- 탄수화물, 지방, 단백질 산화의 공통 경로
- 포도당, 지방산, 아미노산 대사의 아세틸-CoA가 중간체

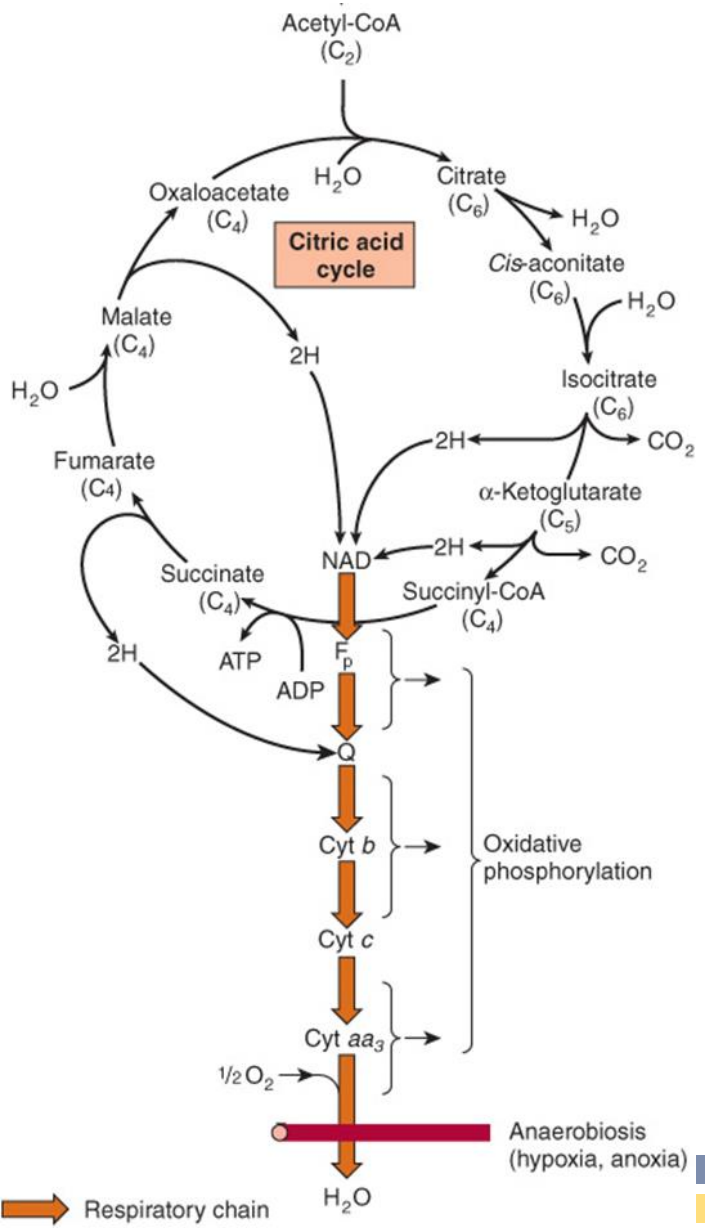
시트르산 회로는 호흡사슬에 기질을 제공한다



- 아세틸-CoA (C2) + 옥살아세트산 (C4) → 시트르산 (C6)
- 옥살아세트산은 소량만 필요 → 촉매적 역할

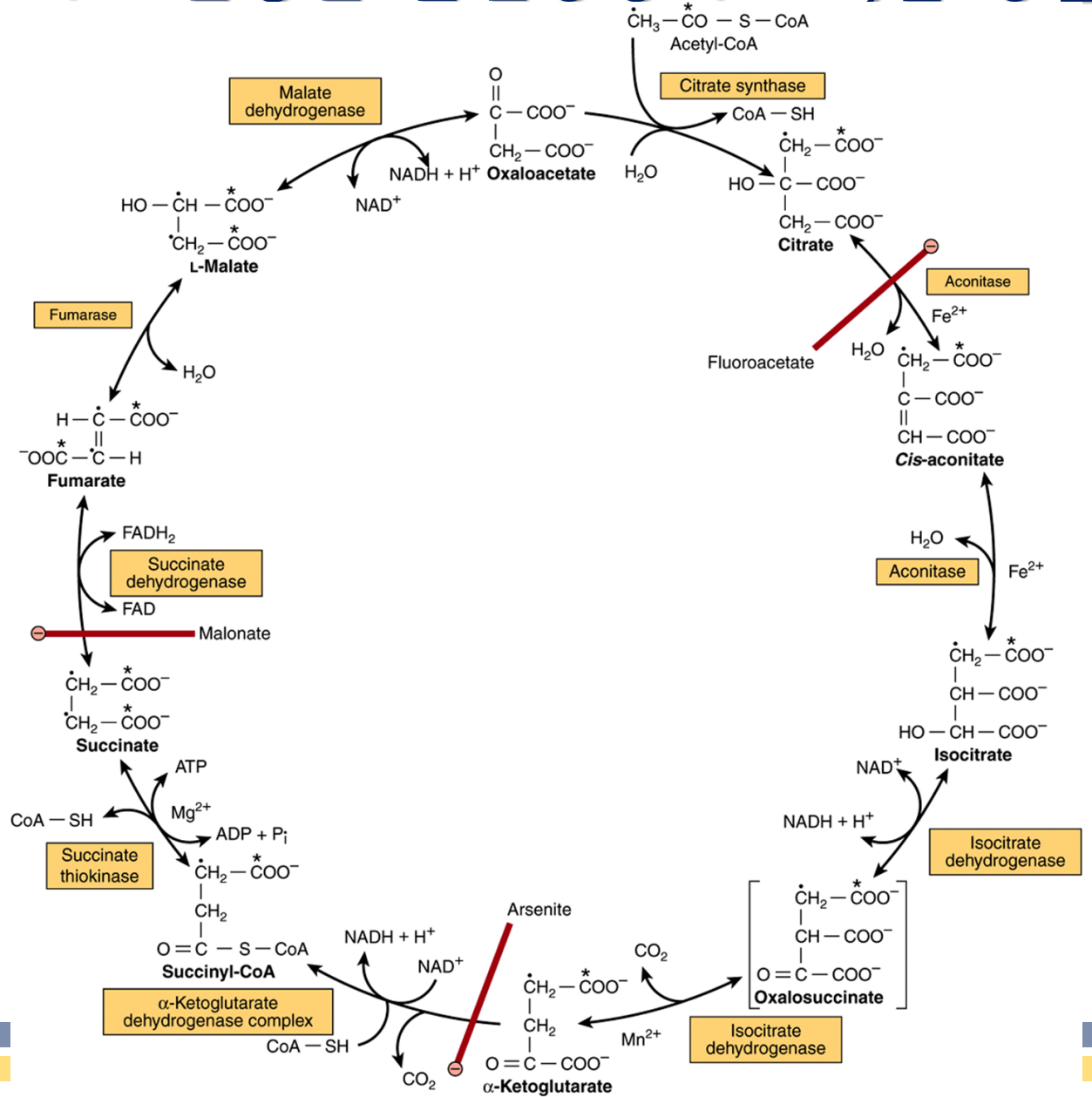
- 연료가 산화되는 과정에서 방출되는 자유에너지를 잡고있음
- 시트르산 회로의 효소는 사립체 바탕질에 존재

시트르산 회로는 호흡사슬에 기질을 제공한다



- 보조효소가 환원되고, 전자전달계에서 ATP를 생성 (유산소성)

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다



시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다



1 알돌 축합
시트르산 신테이스

2 탈수
아코니데이스

3 재수화
아코니테이스

4 산화
아이소시트르산 탈수수효소

5 탈카복실화
아이소시트르산 탈수소효소

6 산화적 탈카복실화
α-케토글루타르산 탈수소효소 복합체

7 기질수준의 인산화
석신산 싸이오카이네이스

8 산화
석신산 탈수소효소

9 수화
퓨마레이스

10 산화
말산 탈수소효소

비가역적 반응

가역적 반응

옥살아세트산 (C4) + 아세틸기 (C2) = 시트르산(C6)

NADH 생성

속도제한 단계, α-케토글루타르산(C5) 생성

NADH 생성, (C4) 생성

ADP → ATP (or GDP → GTP)

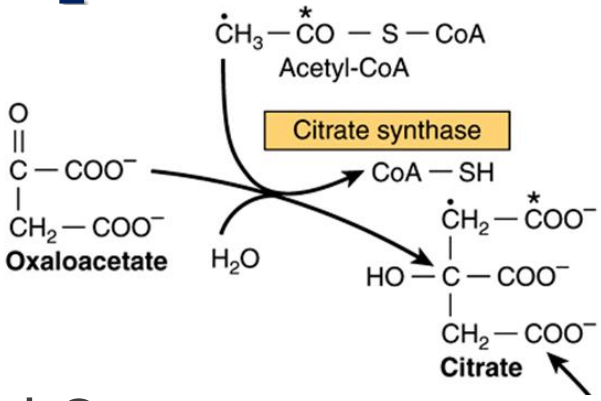
$FADH_2$ 생성

NADH 생성

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

단계 1: 비가역적 알돌 축합반응

효소: 시트르산 신테이스



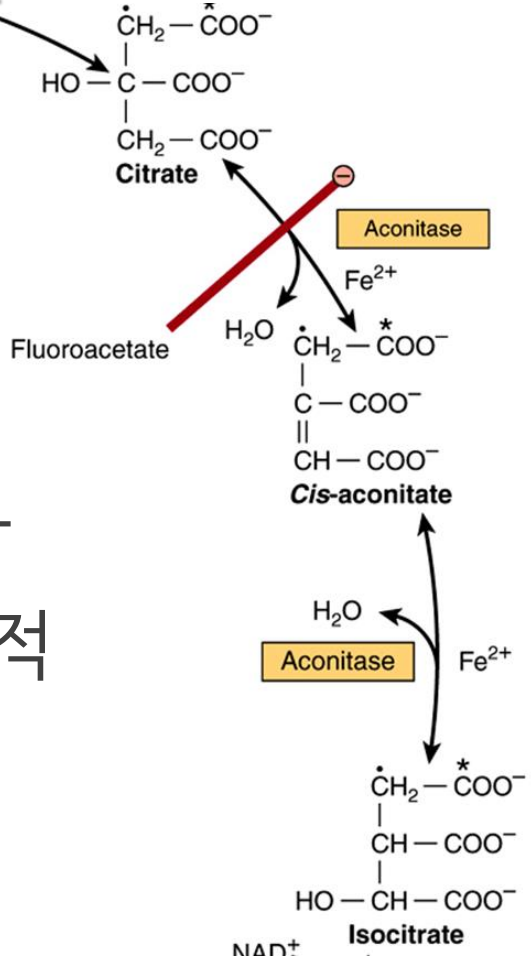
- 옥살아세트산과 아세틸-CoA와 H^2O가 반응
- 최초의 생성물: 시트르산
- 시트릴-CoA 싸이오에스터 결합이 가수분해, 발열반응

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

단계 2, 3: 이성체화 (탈수 및 재수화)

효소: 아코니테이스

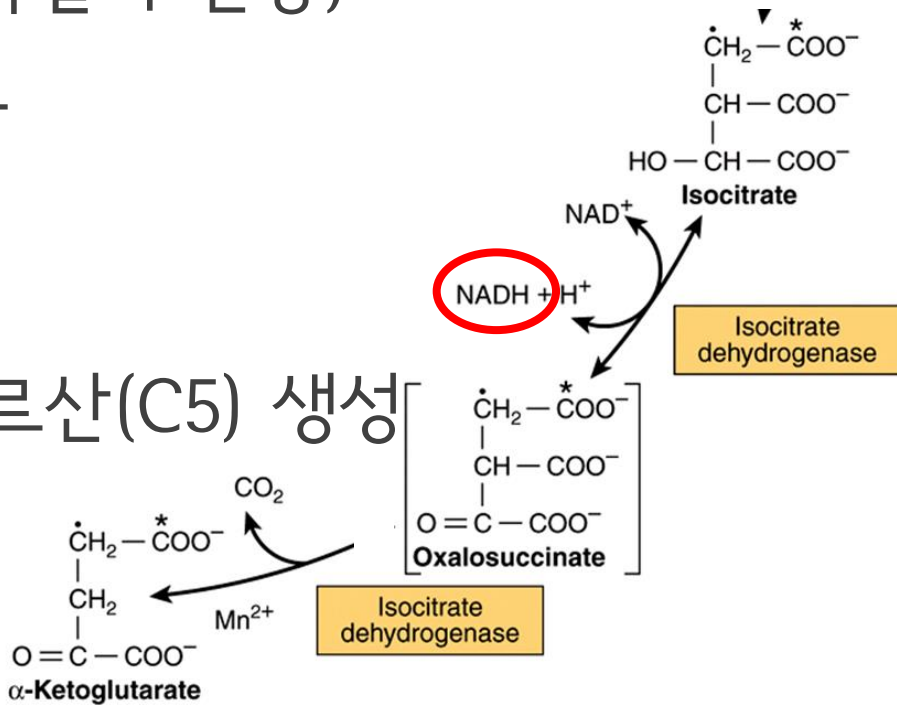
- 탈수: 시트르산 → *Cis*-아코니틴산
- 재수화: *Cis*-아코니틴산 → 아이소시트르산
- 시트르산: 대칭적, 아이소시트르산: 비대칭적
- 풀루오로아세트산: 아코니테이스 억제
  → 시트르산의 축적하여 독성을 나타냄



시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

단계 4, 5: 산화 (탈수소 및 탈카복실화 반응)

효소: 아이소시트르산 탈수소효소



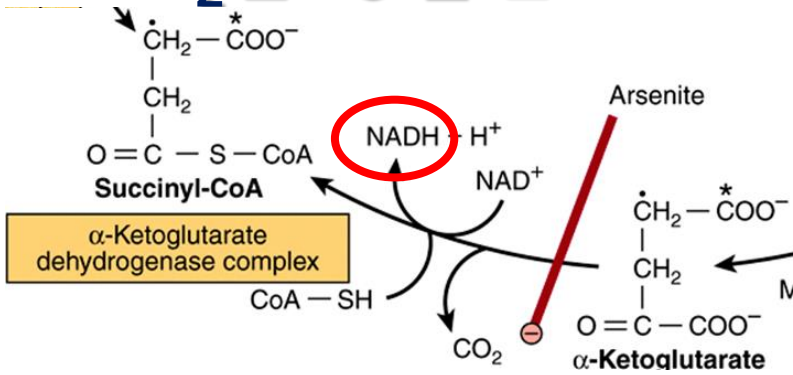
- 탈수소반응: 옥살석신산 형성
- 탈카복실화반응: α-케토글루타르산(C5) 생성 (속도 제한 단계, 비가역적)

- Mg^{2+} 또는 Mn^{2+} 필요
- NAD^+-의존효소: NAD^+이용(사립체), $NADP^+$이용(사립체와 세포질)

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

단계 6: 산화적 탈카복실화

효소: α-케토글루타르산 탈수소효소 복합체

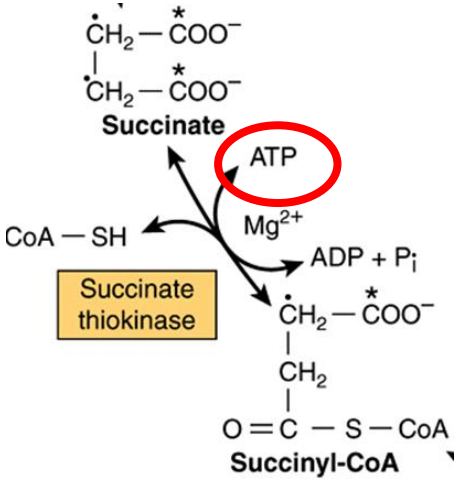


- 단일효소가 아닌 다중효소복합체
- 보조인자: 이인산 타이아민, 리포산, NAD^+, FAD, CoA
- 반응의 평형이 치우쳐진 비가역적 반응
- NADH 생성
- 아비산염: 반응을 억제 → α-케토글루타르산 축적
- 높은 농도의 암모니아: α-케토글루타르산 탈수소효소 억제

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

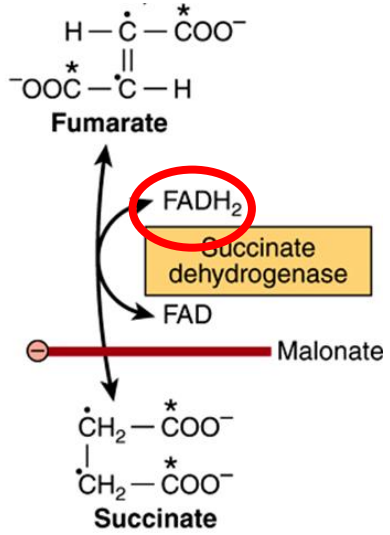
단계 7: 기질 수준의 인산화

효소: 석신산 싸이오카이네이스



- 시트르산 회로에서 유일하게 기질수준 인산화
- 포도당신생성이 일어나는 간과 콩팥: GTP 또는 ATP 생성
  → 생성된 GTP는 인산엔올파이루브산 생성
- 그 외 조직: ATP만 생성

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다



단계 8: 산화

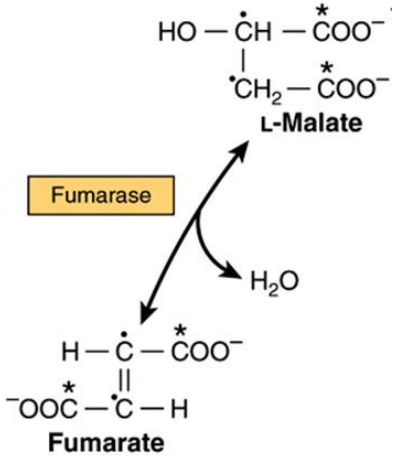
효소: 석신산 탈수소효소

- 사립체 내막 안쪽벽에 촉매 존재
- FAD, Fe:S 단백질 포함, $FADH_2$ 생성
- 전자전달계에서 유비퀴논 직접 환원

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

단계 9: 수화

효소: 퓨마레이스

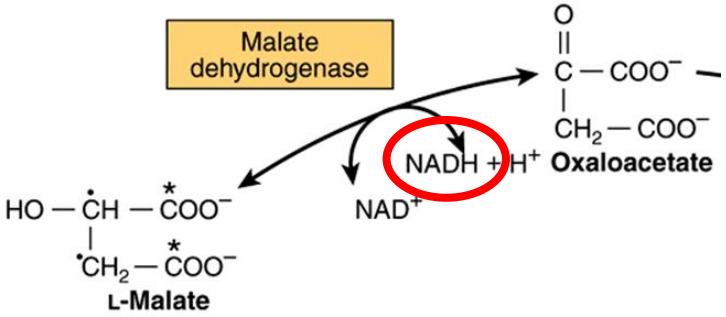


- 퓨마르산 하이드라테이스
- 퓨마르산 이중결합에 물을 첨가 → 말산 생성

시트르산 회로 반응은 환원당량과 CO_2를 방출한다

단계 10: 산화

효소: 말산 탈수소효소



- NAD^+ 의존 반응, NADH 생성
- 가역적인 반응
- 평형이 말산으로 기울어졌지만 전체적 흐름은 옥살아세트산 쪽으로 진행
- 옥살아세트산은 계속 소모되고 NADH도 계속 산화되기 때문
- 옥살아세트산은 다시 단계 1로 돌아가 시트르산을 생성

시트르산 회로가 한 바퀴 돌면 10개의 ATP가 만들어진다

아세틸-CoA가 시트르산 회로 한 바퀴 돌 때의 생성물

- 3 NADH, 1 $FADH_2$
- 1 NADH 당 2.5ATP, 1 $FADH_2$ 당 1.5ATP 생성
- 석신산 싸이오카이네이스 (7) 1ATP 생성

$\therefore\ 3 \times 2.5 + 1 \times 1.5 + 1 = 10$ ATP

포도당 분해시 ATP의 생성

경로	해당반응의 촉매	ATP 생성방법	ATP 수
당분해	3-인산 글리세르알데하이드 탈수소효소(6)	2 NADH의 호흡사슬 산화	5
	인산글리세르산 카이네이스(7)	기질단계 인산화	2
	파이루브산 카이네이스(10)	기질단계 인산화	2
	헥소카이네이스(1)와 포스포프럭토카이네이스(3) 반응에서 사용되는 ATP		-2
			총 7
시트르산 회로	파이르부산 탈수소효소(Pyr→Acetyl-CoA)	2 NADH의 호흡사슬 산화	5
	아이소시트르산 탈수소효소(4)	2 NADH의 호흡사슬 산화	5
	α-케토글루타르산 탈수소효소(6)	2 NADH의 호흡사슬 산화	5
	석신산 싸이오카이네이스(7)	기질단계 인산화	2
	석신산 탈수소효소(8)	2 $FADDH_2$의 호흡사슬 산화	3
	말산 탈수소효소(10)	2 NADH의 호흡사슬 산화	5
			총 25
	유산소 상태에서 포도당 몰 당 생성 수		32
	무산소 상태에서 포도당 몰 당 생성 수		2

시트르산 회로에서 비타민은 중요한 역할을 한다

- 라이보플라빈: FAD 형태, 석신산 탈수소효소의 보조인자
- 나이아신: NAD 형태, 아이소시트르산 탈수소효소, α-케토글루타르산 탈수소효소, 말산 탈수소효소의 전자 받개
- 타이아민: α-케토글루타르산 탈수소효소의 보조효소
- 판토텐산: CoA의 일부 구성

시트르산 회로는 대사에서 중심적 역할을 한다

시트르산 회로의 역할

- 탄소(C2) 대사
- 아미노산의 아미노기 전달, 탈아민화 반응, 아미노산 합성
- 포도당신생성(gluconeogenesis)
- 지방산 합성

시트르산 회로는 대사에서 중심적 역할을 한다

회로의 모든 중간체들은 잠재적으로 포도당 생성 가능

인산엔올파이루브산 카복시카이네이스
- 탈카복실화: 옥살아세트산 → 인산엔올파이루브산
- 옥살아세트산이 포도당신생성쪽으로 가는 것을 방지

파이루브산 카복실레이스
- 카복실화: 파이루브산 → 옥살아세트산
- 아세틸-CoA와 옥살아세트산의 적절한 농도 유지

시트르산 회로는 대사에서 중심적 역할을 한다

글루타미네이스, 글루탐산 탈수소효소

- 글루탐산, 글루타민 → α-케토글루타르산
- 아미노전달: 아스파탐산 → 옥살아세트산

(→ 석시닐-CoA → 프로피오닐-CoA)

아미노트랜스퍼레이스

- 알라닌 → 파이루브산, 아스파트산 → 옥살아세트산, 글루탐산 → α-케토글루타르산
- 아미노산 합성에 필요한 탄소골격 제공

시트르산 회로는 대사에서 중심적 역할을 한다

ATP-시트르산 라이에이스

- 분해: 시트르산 → 아세틸-CoA → 사립체에서 세포질로 이동
- 긴사슬 지방산 합성

요약

- 시트르산 회로: 탄수화물과 지방, 단백질 산화의 최종적인 공통 경로
- 환원된 보조효소는 ATP를 생성하는 반응(전자전달계)과 연결
- 시트르산 회로는 포도당신생성, 지방산 합성, 아미노산의 탄소 골격 제공