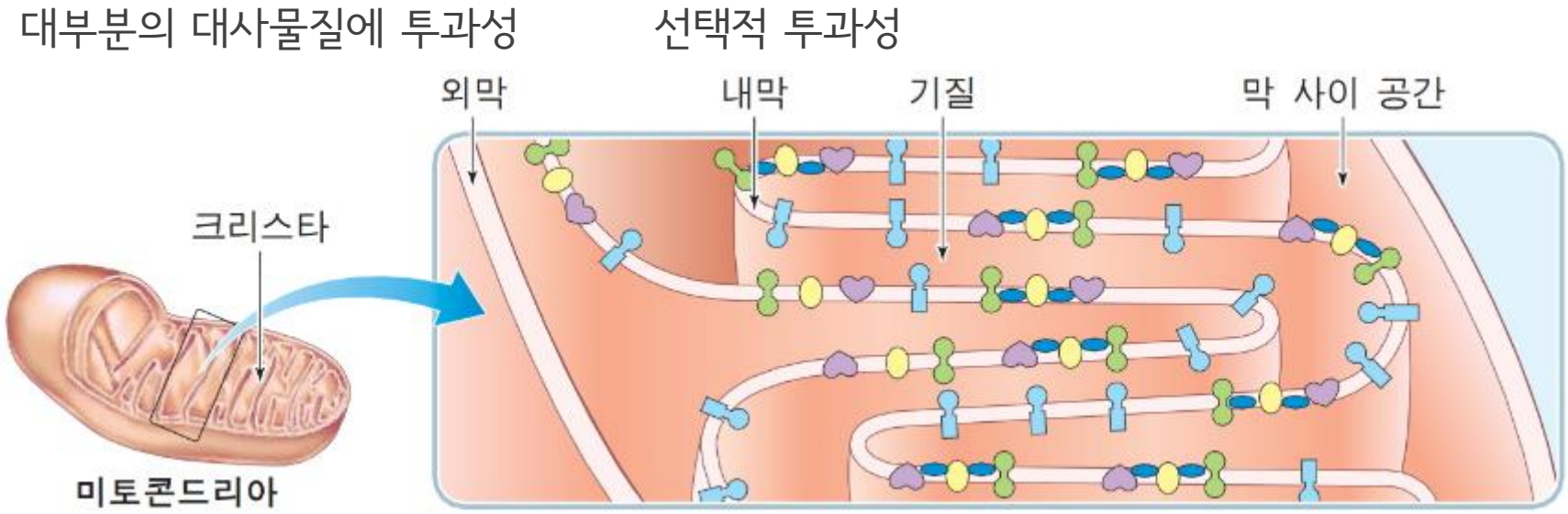
13장 호흡사슬과 산화인산화

- 사립체 구조와 효소 위치
- 호흡사슬의 단백질 복합체
- 산화인산화와 ATP 신테이스

생의학적 중요성

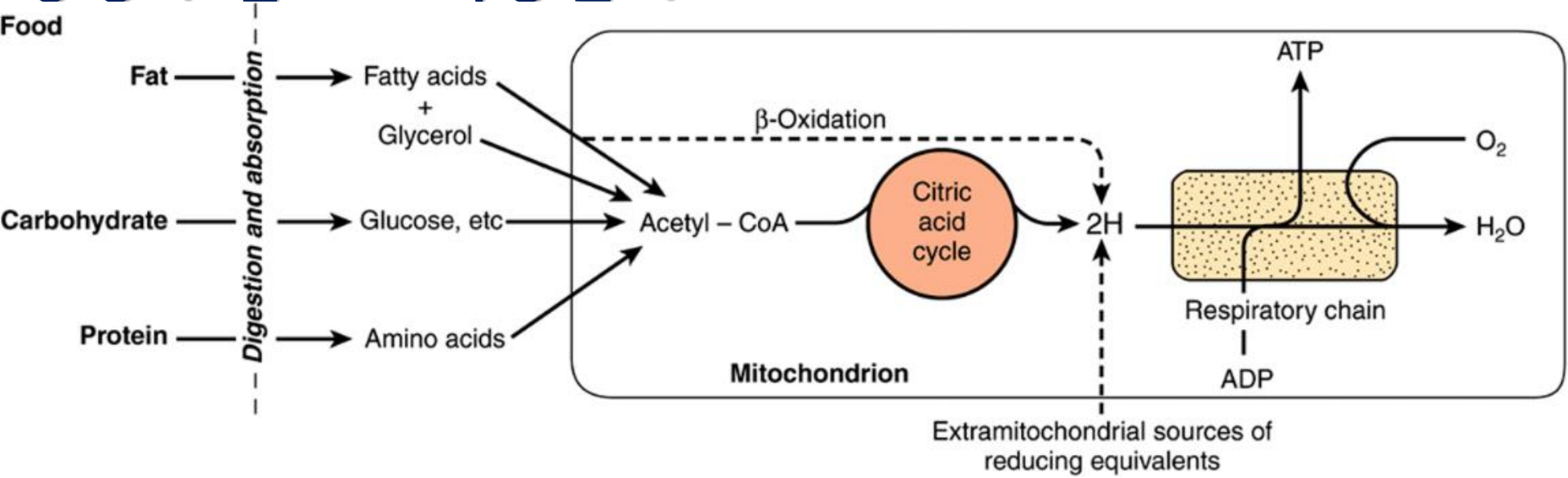
- 호기성 생물은 혐기성 생물에 비해 호흡기질로부터 더 많은 자유에너지 포착
- 사립체 내부에서 산화 인산화(oxidative phosphorylation)로 고에너지 매개물인 ATP 생성
- 약물 (아모바비탈), 독(사이안화물, 일산화탄소): 산화인산화 억제 → 치명적인 결과 초래
- 사립체의 호흡사슬과 산화인산화의 성분에 대해 여러 가지 유전적인 결함 보고
- 근병증(myopathy), 뇌병증(encephalopathy), 젖산 산증(lactic acidosis)

사립체 막에 의해서 구분된 각 구획에 대해서 특이적 효소가 표지자 역할을 한다



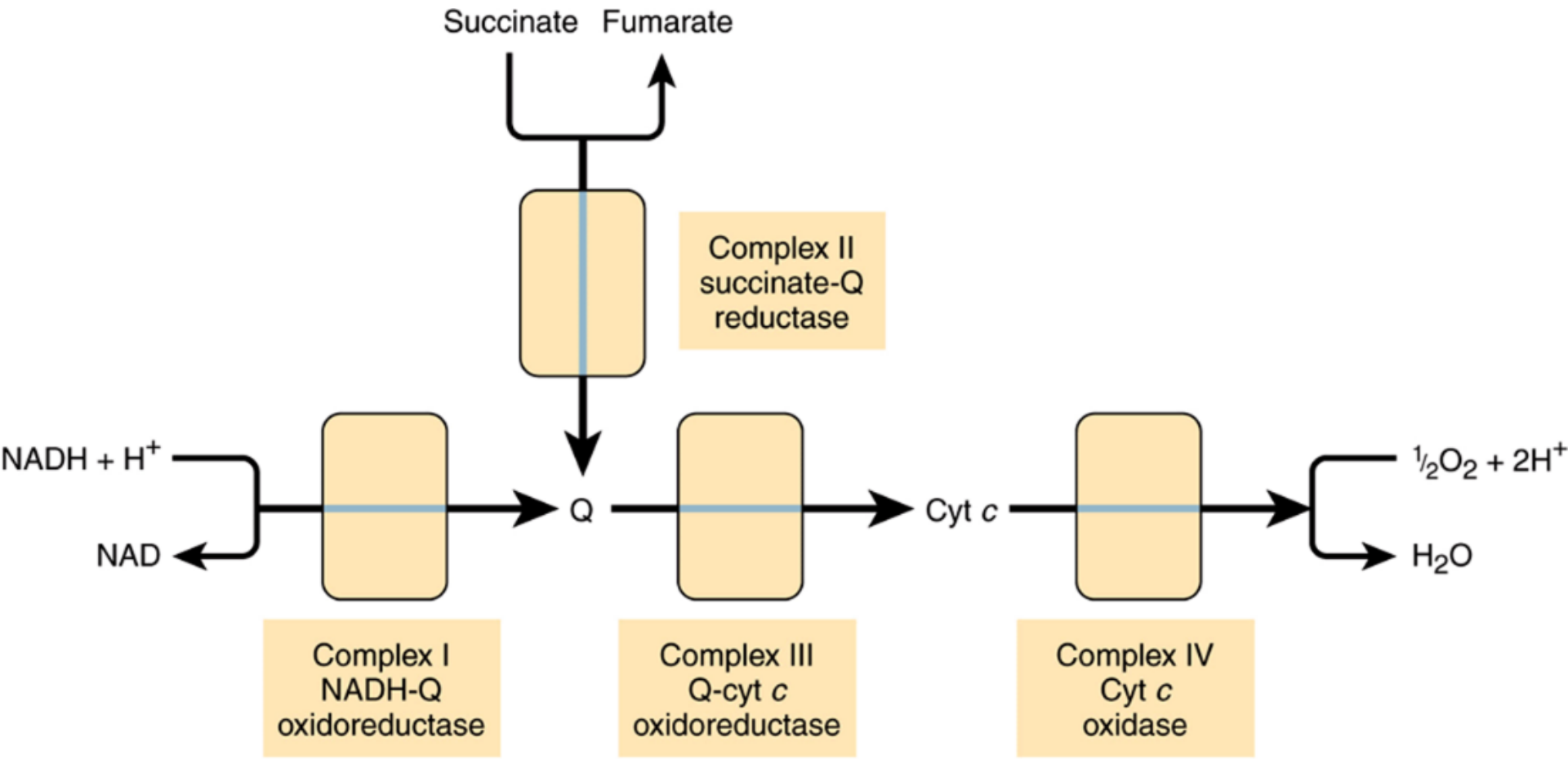
위치	효소
외막 Outer membrane	아실-CoA 신테이스, 인산글리세롤 아실트랜스퍼레이스
막사이공간 Intermembrane space	아데닌 카이네이스, 라에틴 카이네이스
바탕질 Matrix	구연산회로 효소들, β-산화 효소들, 파이루브산 탈수소효소
내막 Inner membrane	전자 운반체(복합체 I-IV) ATP 신테이스, 막수송체들

호흡사슬은 환원당량 물질들을 산화시키고 양성자 펌프로 작용한다

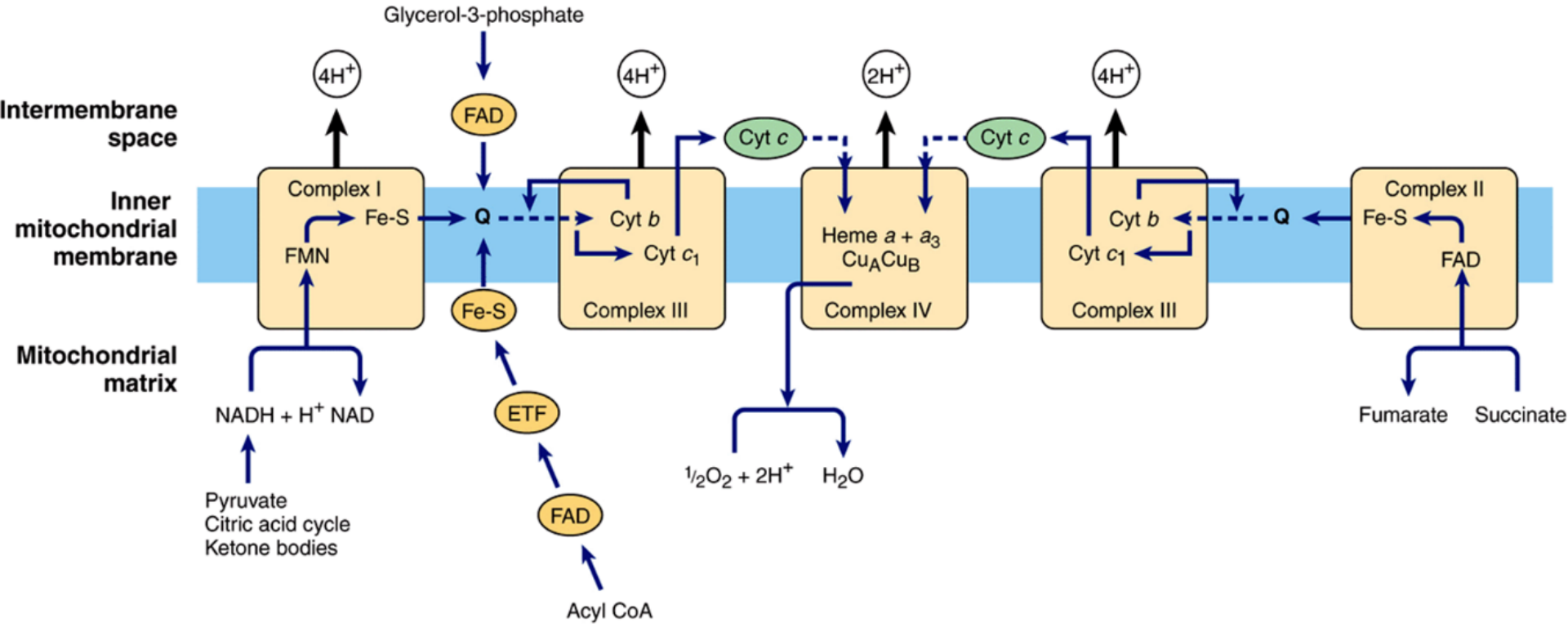


- 시트르산 회로와 β-산화의 효소들: 사립체 안에 존재
- 호흡사슬: 환원당량 물질을 모아서 최종적인 반응물인 산소에 전달하여 물을 형성
- 산화인산화: 유리에너지가 고에너지 인산의 형태로 포착

호흡사슬의 성분들은 네 개의 커다란 단백질 복합체로 사립체의 내막에 박혀 있다



Q는 복합체 I과 II를 통해서 전자를 받는다



Q는 복합체 I과 II를 통해서 전자를 받는다

복합체 I : NADH-Q 옥시도리덕테이스

세포 내 탈수소효소가 NAD^+를 전자받개로 이용하여 산화를 촉진

$$NAD^+ \longleftrightarrow NADH + H^+$$

- 탈수소효소에 의해 생성된 NADH가 복합체 I에 의한 전자전달 첫 단계에서 산화되면서 다음 반응이 일어남

$$NADH + Q + 5H^+_{\text{바탕질}} \rightarrow NAD^+ + QH_2 + 4H^+_{\text{막사이공간}}$$

- 전자는 FMN (보조인자)를 거쳐서 Q로 전달됨 (QH_2)

- 복합체 II: 석신산-Q 리덕테이스 : $FADH_2$ 가 복합체II와 결합

Q회로는 전자전달을 복합체 III에서의 양성자 수송과 짝짓기 한다

복합체 III : Q-cyt*c* 옥시도리덕테이스

- 전자들은 복합체III를 통하여 QH_2로부터 사이토크롬 c로 전달됨
- Q는 전자 2개를 운반, 사이토크롬c는 전자 1개를 운반 (일종의 변압기)

Q cycle (퀴논 회로)

$$QH_2 + 2\ \text{cyt}c_{\text{산화형}} + 2H^+_{\text{바탕질}} \rightarrow Q + 2\ \text{cyt}c_{\text{환원형}} + 4H^+_{\text{막사이공간}}$$

분자산소는 복합체 IV를 통해서 물로 환원된다

복합체 IV : cyto*c* 옥시데이스

- 환원된 사이토크롬 c는 복합체 IV에서 산화됨
- 동반된 O_2는 물로 환원됨

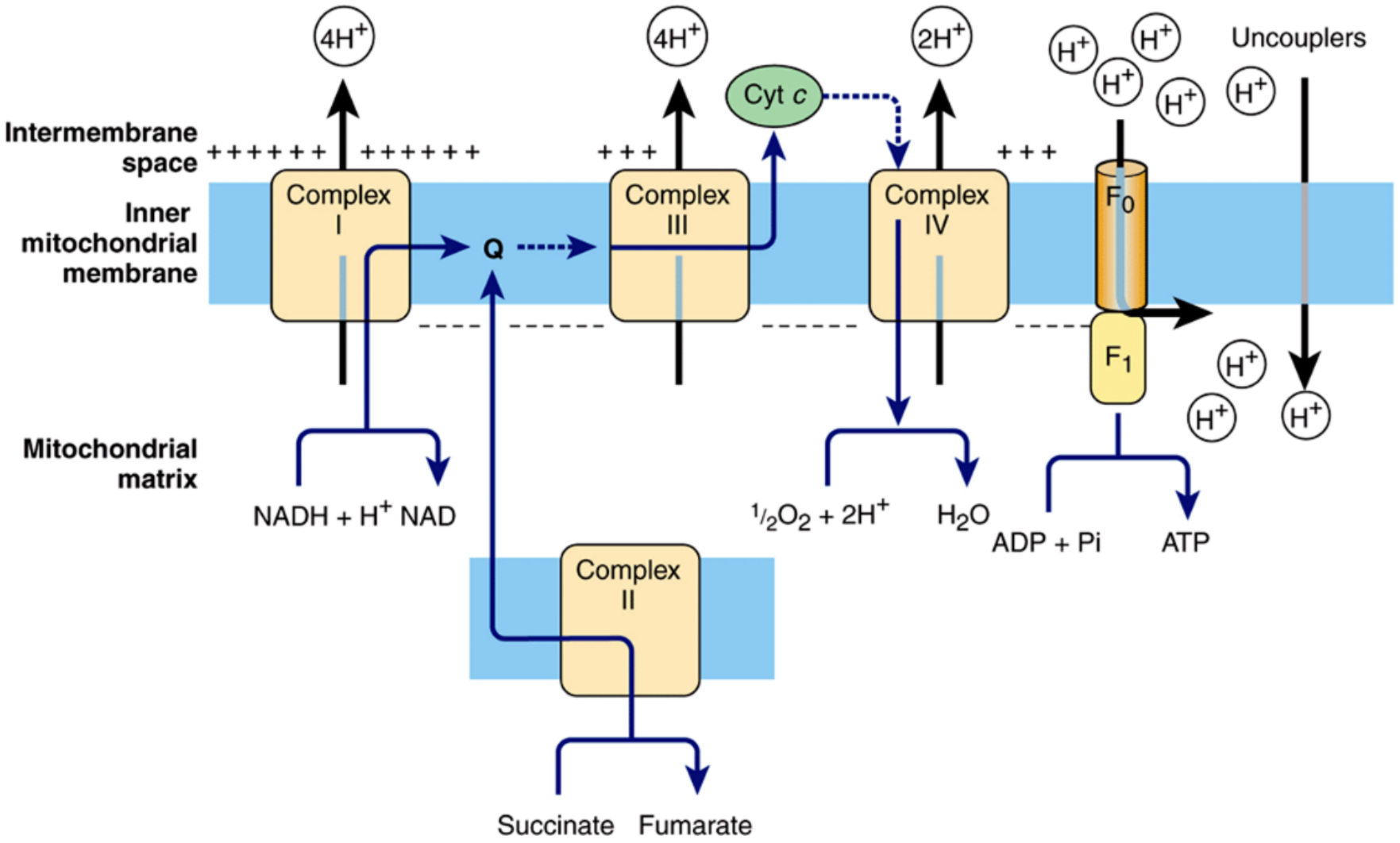
$$4\ \text{cyt}\ c_{\text{환원형}} + O_2 + 8H^+_{\text{바탕질}} \longrightarrow 4\ \text{cyt}\,c_{\text{산화형}} + 2\ H_2O + 4H^+_{\text{막 사이공간}}$$

호흡사슬을 통한 전자 전달은 ATP 합성을 추진하는 양성자 기울기를 만든다

- 산화인산화: 미토콘드리아 내막에서 NADH, $FADH_2$와 같은 환원당량 물질을 고에너지 인산 (ATP) 형태로 바꾸는 과정
- 호흡사슬을 통한 전자의 이동과, 미토콘드리아 내막을 경계로 형성된 H^+ 농도 기울기에 의해 ATP가 합성되는 화학 삼투의 과정

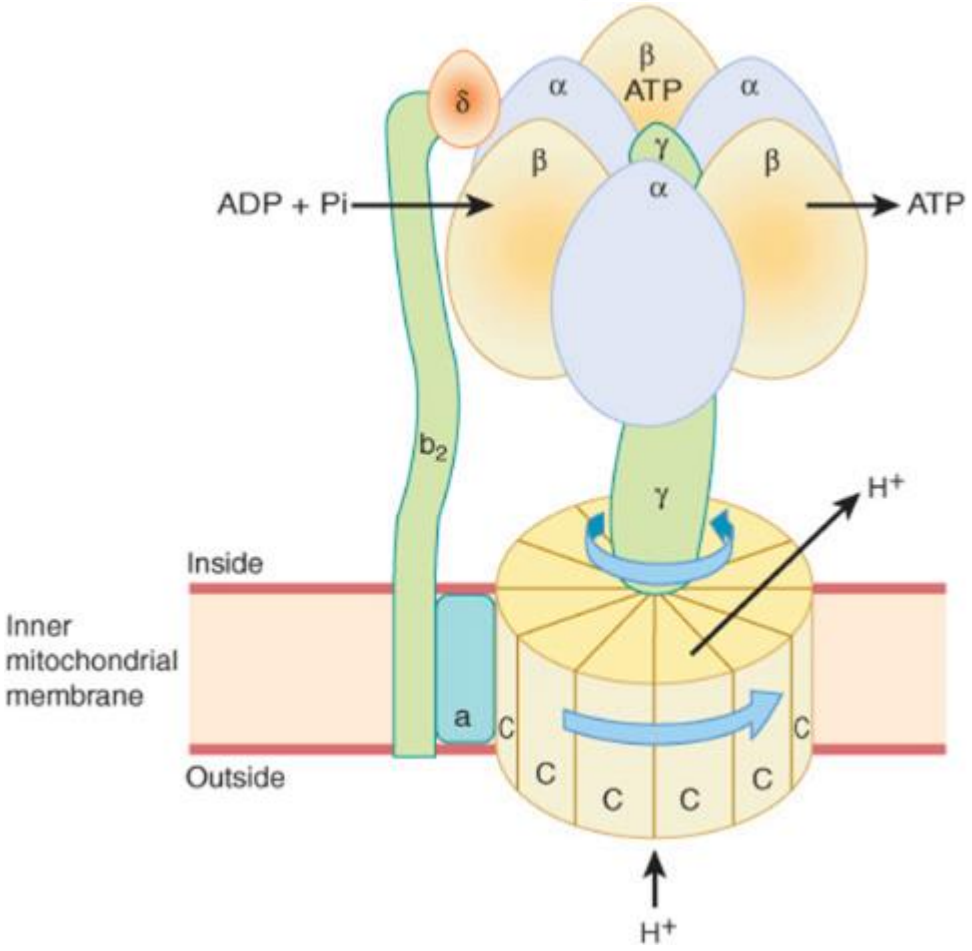
- 복합체 I, III, IV가 양성자 펌프로 작용
- 사립체 내막을 기준으로 양성자 기울기를 형성

막에 위치한 ATP 신테이스는 회전 모터로 작용하여 ATP를 형성한다



막에 위치한 ATP 신테이스는 회전 모터로 작용하여 ATP를 형성한다

- 화학삼투: 사립체 내막을 경계로 형성된 H^+ 농도 기울기에 의해 H+가 내막을 통과하면서 ATP가 합성되는 과정
- 막에 위치한 ATP 신테이스(합성효소)가 회전 모터로 작용하여 ATP 형성
- 한바퀴 회전 시 3 ATP 형성



막에 위치한 ATP 신테이스는 회전 모터로 작용하여 ATP를 형성한다

- 산화적인산화
- 호흡사슬: NADH, FADH2의 전자를 전달하여 양성자를 퍼냄으로써 막을 경계로 양성자 농도 기울기가 형성
- 1 NADH는 2.5 ATP, 1 FADH2는 1.5 ATP 를 합성하는 기울기를 형성

- 화학삼투: 막 사이 공간에서 기질로 확산되는 양성자로부터 에너지를 공급받아 ATP를 합성
- 최종적으로 전자는 H+와 함께 산소에 전달되어 물 분자를 합성
- 산소가 없으면 전자의 전달이 진행되지 않음

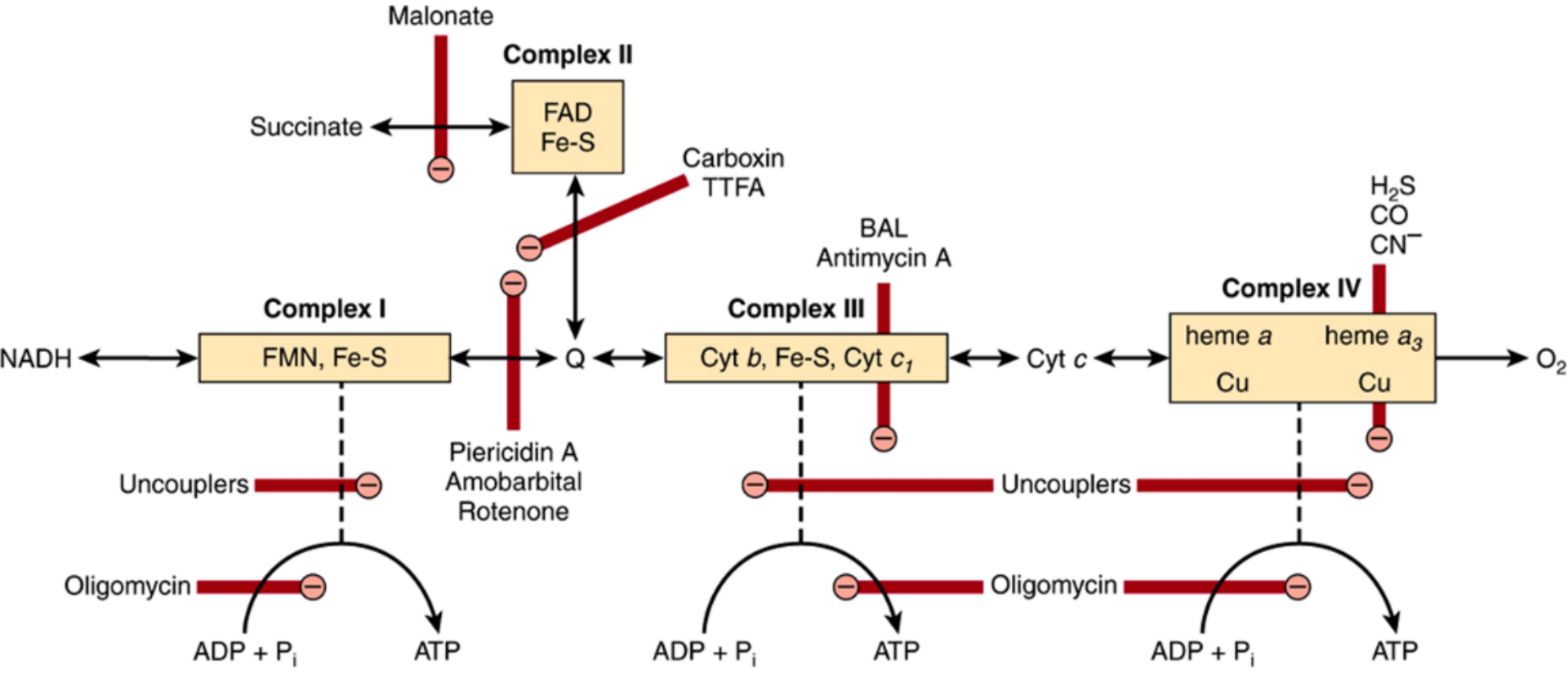
포도당 분해시 ATP의 생성

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

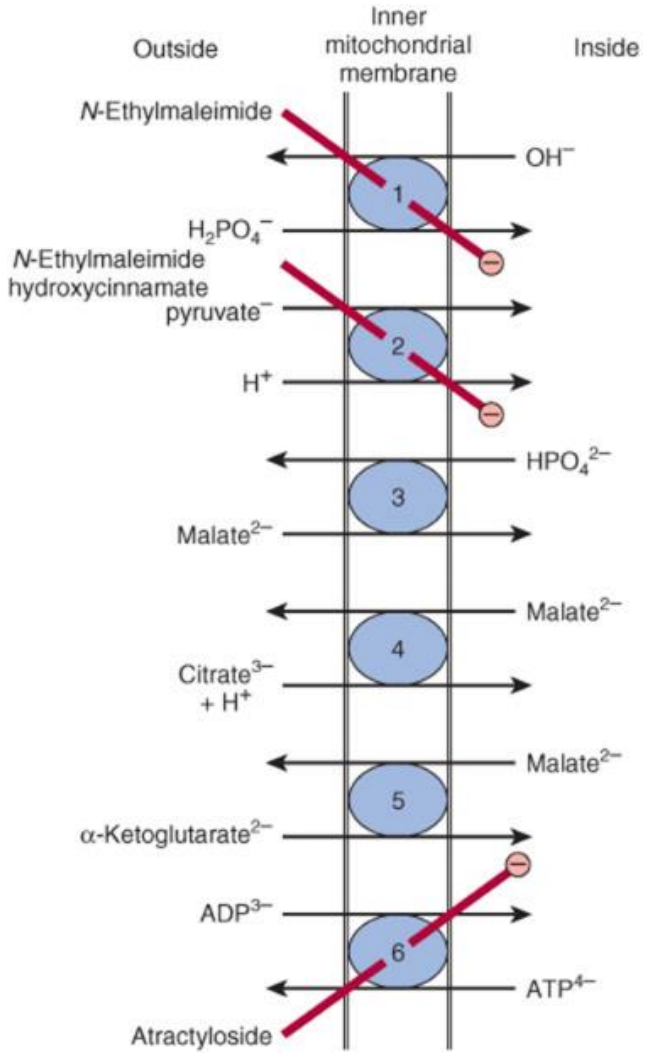
호흡의 조절은 ATP의 일정한 공급을 보장한다

	호흡 속도를 제한하는 조건들
상태1	ADP와 기질의 이용도
상태2	기질만의 이용도
상태3	모든 기질과 성분이 포화되어 있을 때 호흡사슬 자체의 용량
상태4	ADP만의 이용도
상태5	산소만의 이용도

많은 독(poison)들이 호흡사슬을 억제한다



사립체 내막의 상대적 비투과성 때문에 교환 수송체들이 필요하다



몇 가지 이온운반체들은 특이한 양이온들이 막을 뚫고 지나가도록 한다

- 이온운반체: 양이온들과 복합체를 이루어 막을 통한 수송을 촉진하는 친지질성 분자
- 예) 발리노마이신은 K^+의 수송을 촉진

사립체에서 이온 수송은 에너지에 연결되어 있다

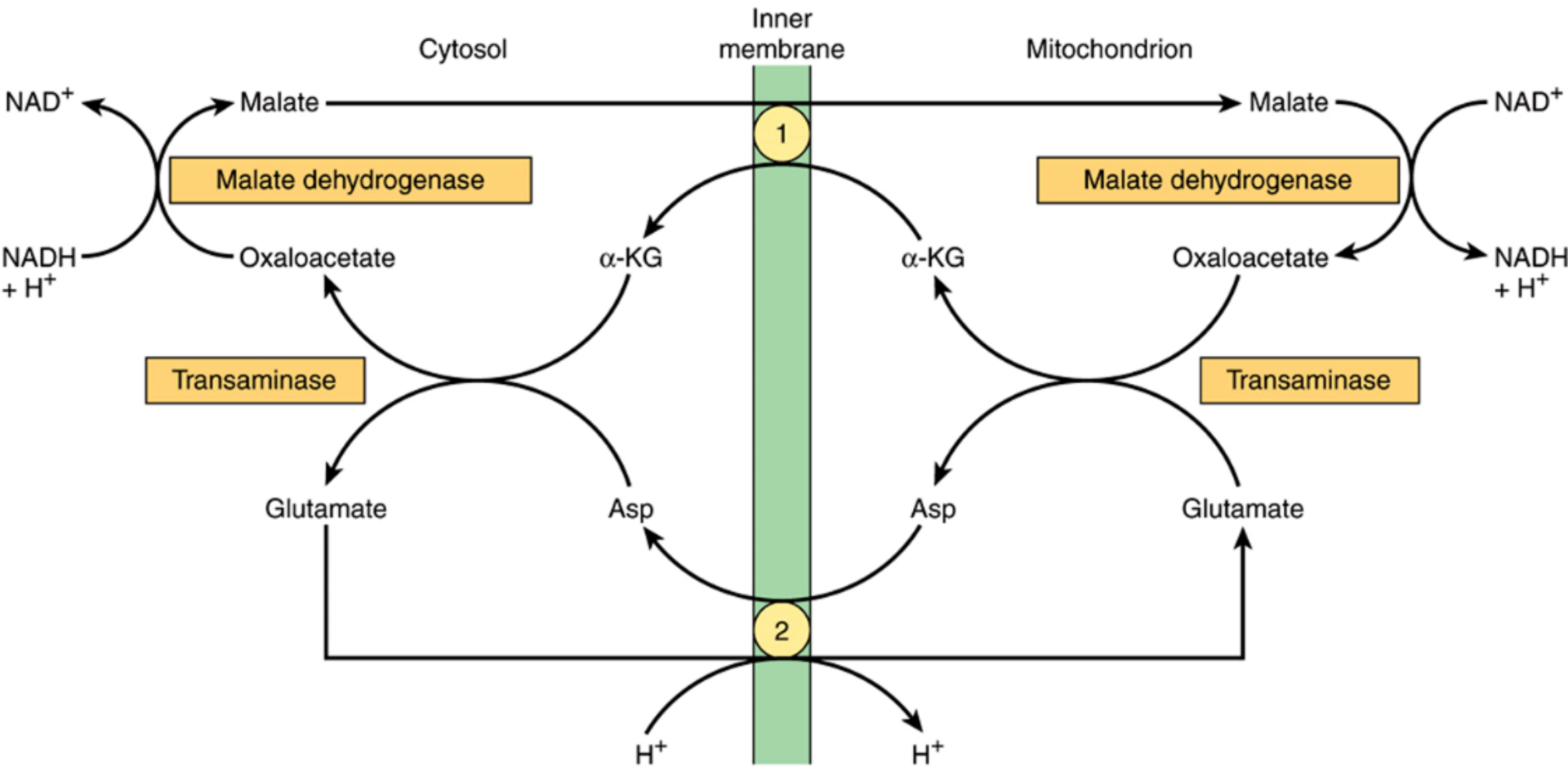
사립체는 K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}과 같은 양이온들과 P_i를 유지하고 축적

주된 양성자 펌프가 양이온의 교환에 동력을 제공

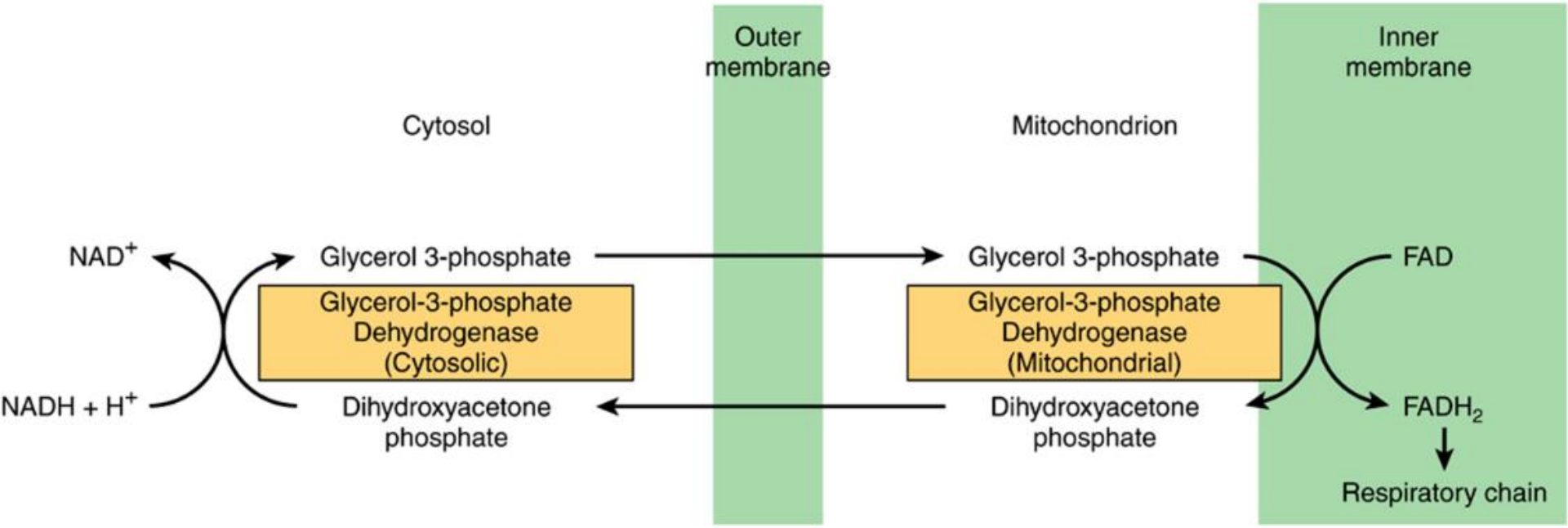
사립체 외 NADH의 산화는 기질 왕복에 의해서 매개된다

- NADH는 사립체 막을 통과할 수 없지만 당분해과정의 효소의 하나인 3-인산글레세르알데하이드 탈수소효소에 의하여 세포질에서 연속적으로 생산됨
- 유산소 조건하에서는 NADH는 축적되지 않음, 호흡사슬에 의해서 산화
- 사립체 막을 통한 환원당량의 전달은 사립체 막 양쪽에 존재하는 적절한 탈수소효소에 관련된 한쌍 의 기질을 필요로 한다.
- 말산왕복이 보다 일반적으로 사용

사립체 외 NADH의 산화는 기질 왕복에 의해서 매개된다



사립체 외 NADH의 산화는 기질 왕복에 의해서 매개된다

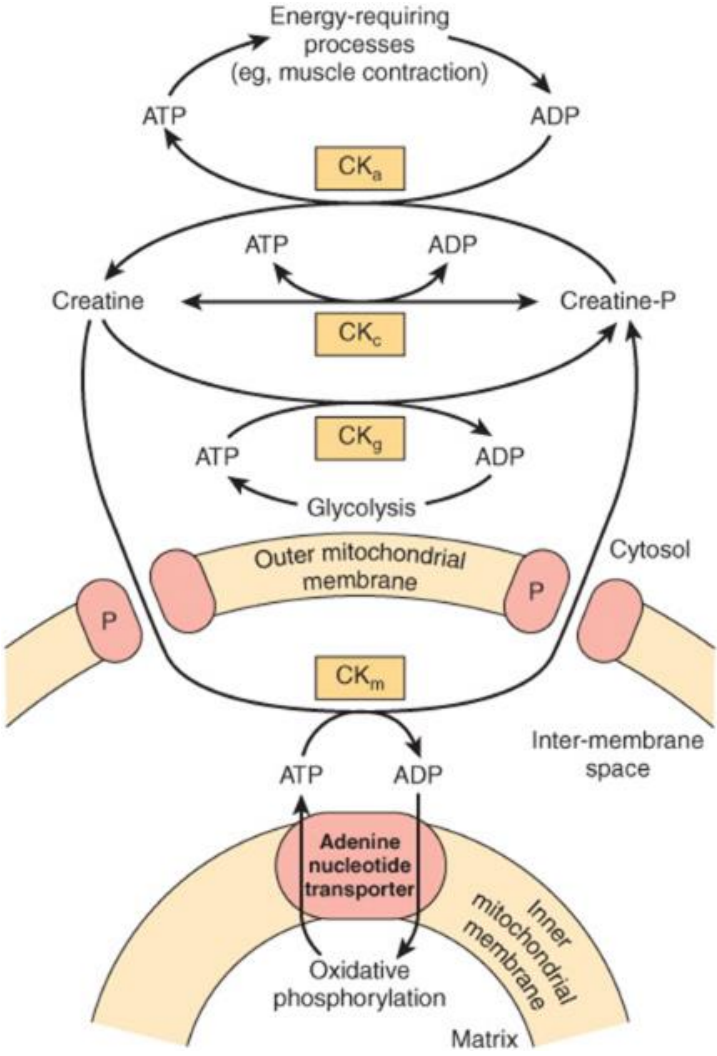


인산글리세롤 왕복을 이용한 전달의 기전

- NAD가 아닌 한 종류의 플라빈 단백질을 통하여 호흡사슬과 연결되어 있어서 2.5몰이 아닌 1.5몰의 ATP 생성
- 어떤 조직 (뇌, 백색근육)에 존재하지만 심근에는 결핍

인산크레아틴 왕복이 사립체로부터 고에너지 인산의 수송을 촉진한다

- 심근과 골격근에서 고에너지인산을 전달하기 위한 계
- 인산크레아틴이 에너지완충제 역할
- 크레아데닌 카이네이스(CK_m): 뉴클레오타이드 수용체로부터 나타나는 ATP 크레아틴 고에너지 인산을 전달



임상적 측면

치명적 영아 사립체 근육병증, 신기능 장애(renal dysfunction)

- 대부분의 호흡사슬 옥시도리덕테이스가 심하게 감소되어 있거나 결핍

사립체성 뇌병증 (MELAS, mitochondrial encephalopathy), 젖산 산증, 뇌졸증 (stroke)

- NADH-Q 옥시도리덕테이스 (복합체I)나 사이토크롬 옥시데이스 (복합체IV)가 결핍된 상태가 유전
- DNA의 돌연변이에 의해서 유발되는 것으로 알츠하이머병이나 당뇨병에도 관련

많은 약물이나 독들이 산화인산화의 억제제로 작용한다