

# 제7장

## 단백질의 작용 양상: 효소, 메커니즘, 조절

신호등은 화학반응에서의 조절 메커니즘과 같은 방식으로 교통의 흐름을 조절한다.



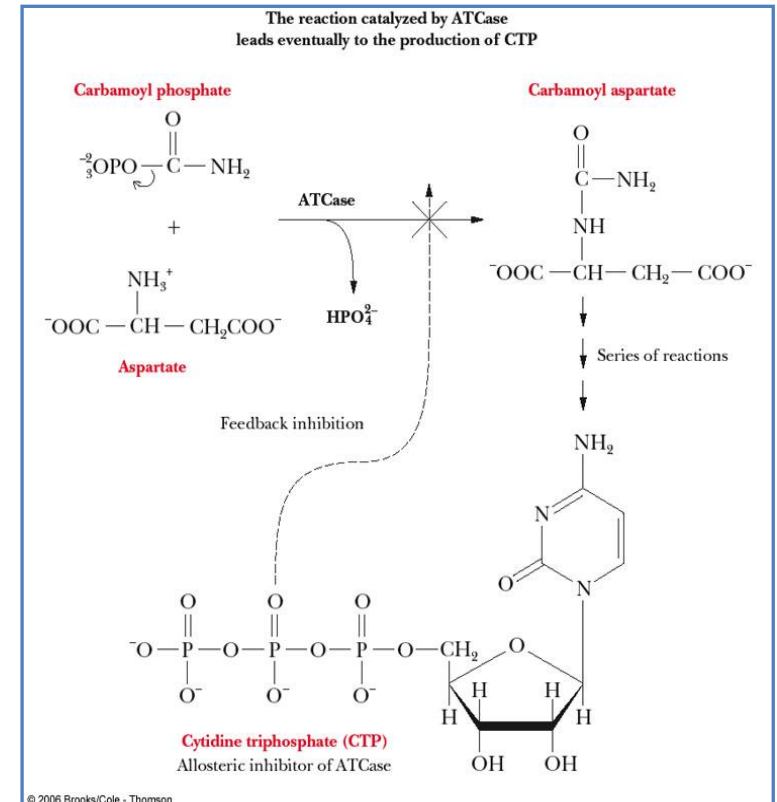
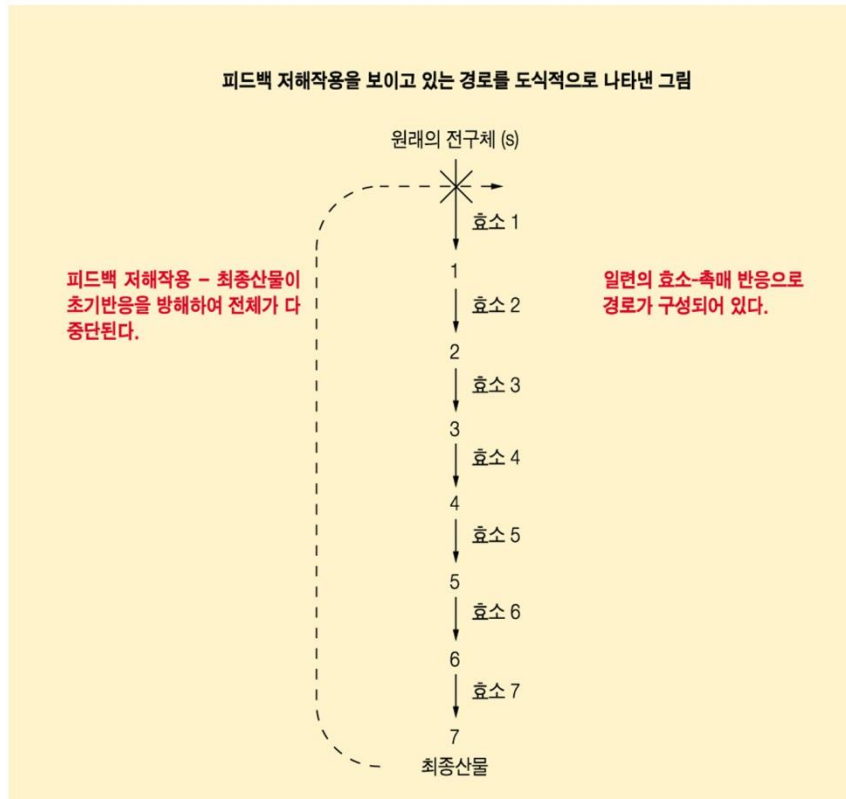
# 효소 활성 조정 mechanism

- ① Feedback inhibition (End product inhibition)
- ② **Allosteric** activation or inhibition
- ③ Covalent modification (공유결합적 변형)
- ④ Activation of **zymogens** to active enzymes

# 효소 활성 조정 mechanism

## ① Feedback inhibition (End product inhibition)

종말물질이 가역적인 결합에 의해 효소를 방해하는 기작

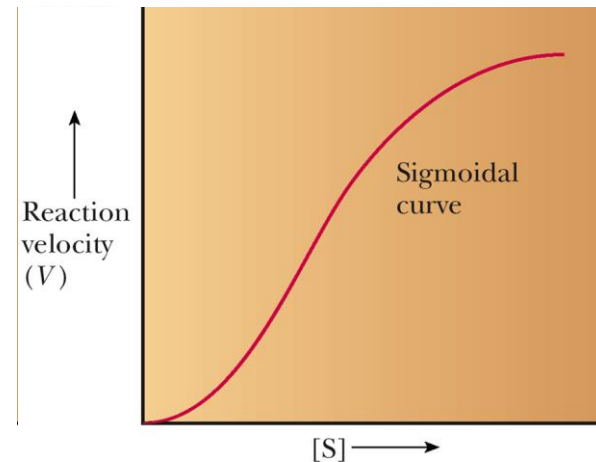
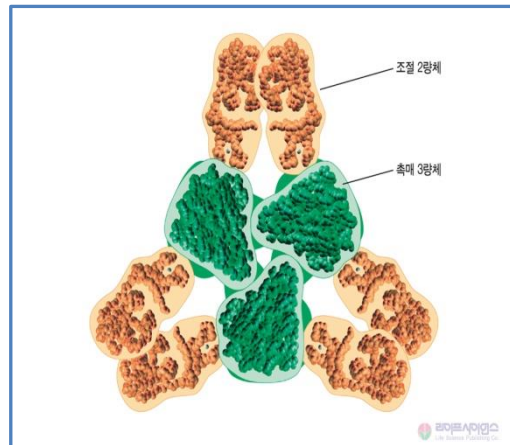


# 효소 활성 조정 mechanism

## ② **Allosteric** activation or inhibition

- Oligomeric enzyme에서 효소의 한 활성자리가 같은 효소 분자 내에 있는 다른 활성자리에 영향을 미칠 수 있다.
- 즉 방해제의 결합이 협동적이다.
- Michaelis Menten 방정식을 따르지 않는다.
- 4차구조를 가진 단백질에서 일어난다.

예: ATCase (Aspartate transcarbamoylase) --**12 subunit**로 구성



# ATCase (Aspartate transcarbamoylase)의 allosteric 영향인자

1. 활성인자 (ATP)
2. 저해제 (CTP)

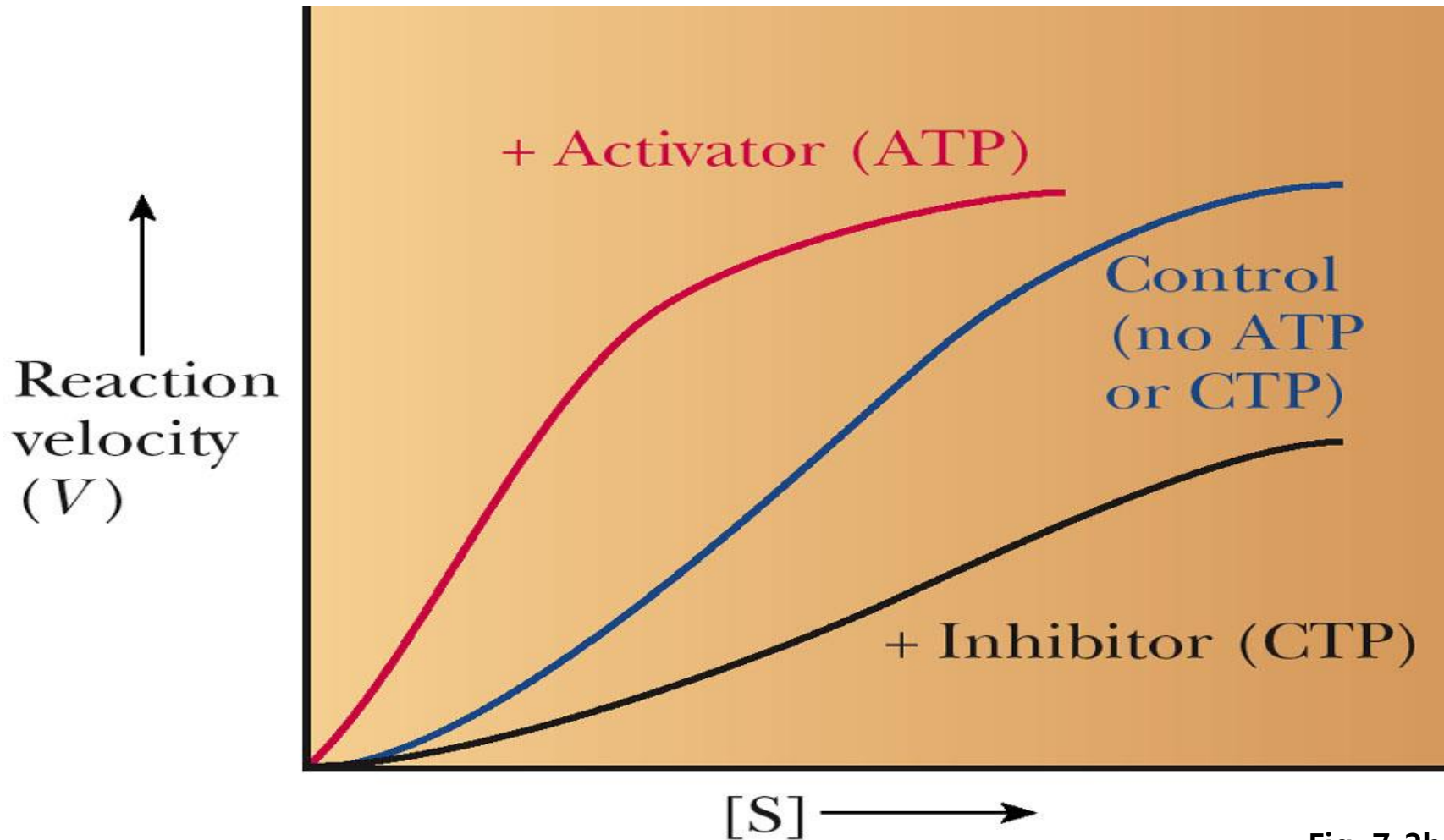


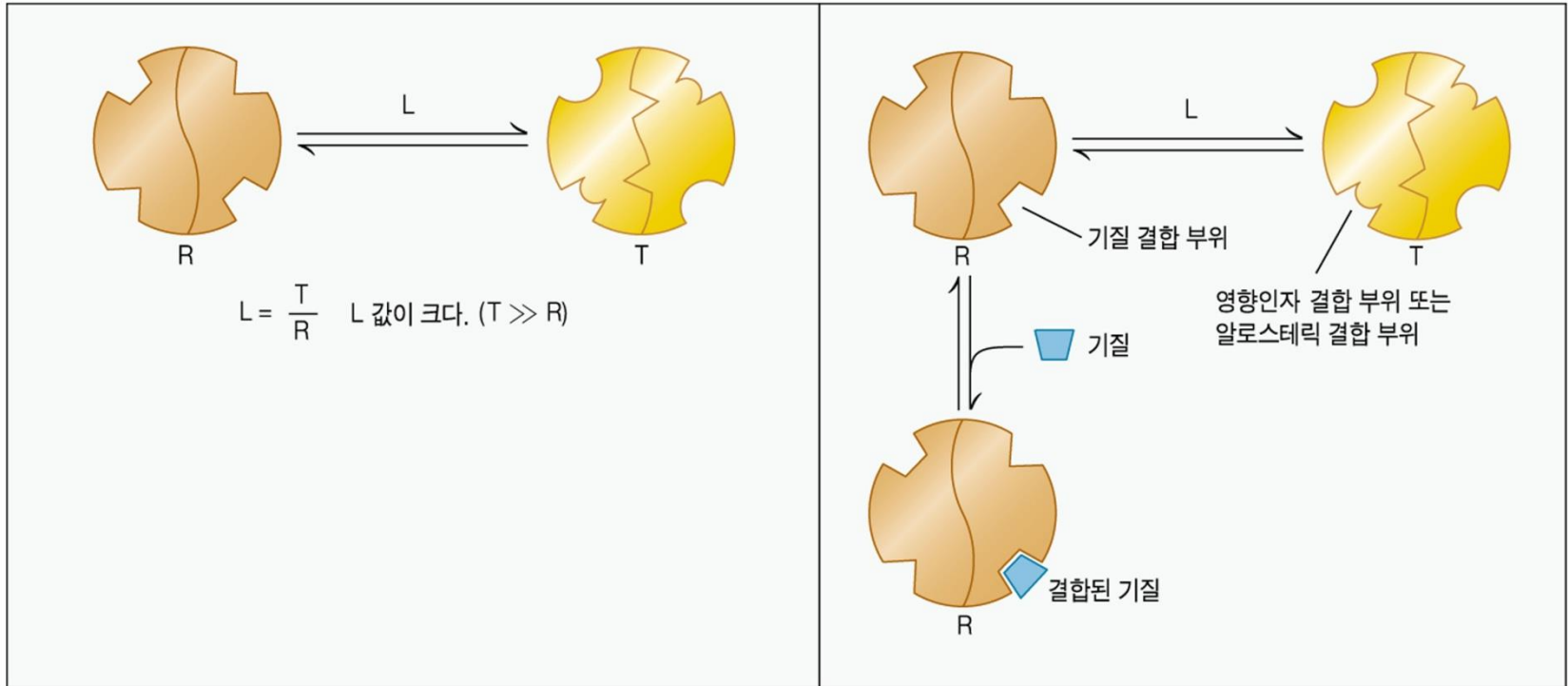
Fig. 7-2b, p.158

# Allosteric enzyme의 기질 결합방법

- Concerted model (일치형)
- Sequential model (순차형)

# 일치형 모델

## 소단위체의 입체구조가 동시에 변한다



A 2량체 단백질은 평형 상태에서 두 가지 입체구조 중 하나의 상태로 존재할 수 있다. 즉, T형(taut, 긴장형)과 R형(relaxed, 이완형)이다. L은 T형과 R형의 비율이다. 대부분의 알로스테릭 시스템에서는 L이 크므로 효소는 R형보다는 T형으로 더 많이 존재한다.

B 르 샤틀리에(Le Chatelier) 원리를 바탕으로, 기질이 결합하면 기질에 결합되지 않은 R형이 줄어들어 이완형(R) 쪽으로 평형이 이동된다. 효소-기질 복합체의 해리상수는 이완형의 경우  $K_R$ 이고 긴장형의 경우  $K_T$ 이다.  $K_R < K_T$ 이므로 기질은 이완형에 더 잘 결합한다.  $K_R/K_T$ 의 비는 c라고 부르기도 한다. 이 그림은 긴장형이 기질과 전혀 결합하지 않는 한정된 경우를 나타낸 것이며, 이 경우에서의  $K_T$ 는 무한대이며  $c = 0$ 이다.

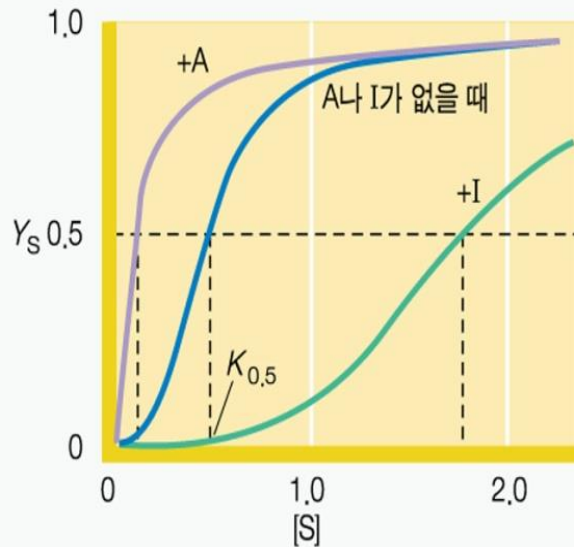
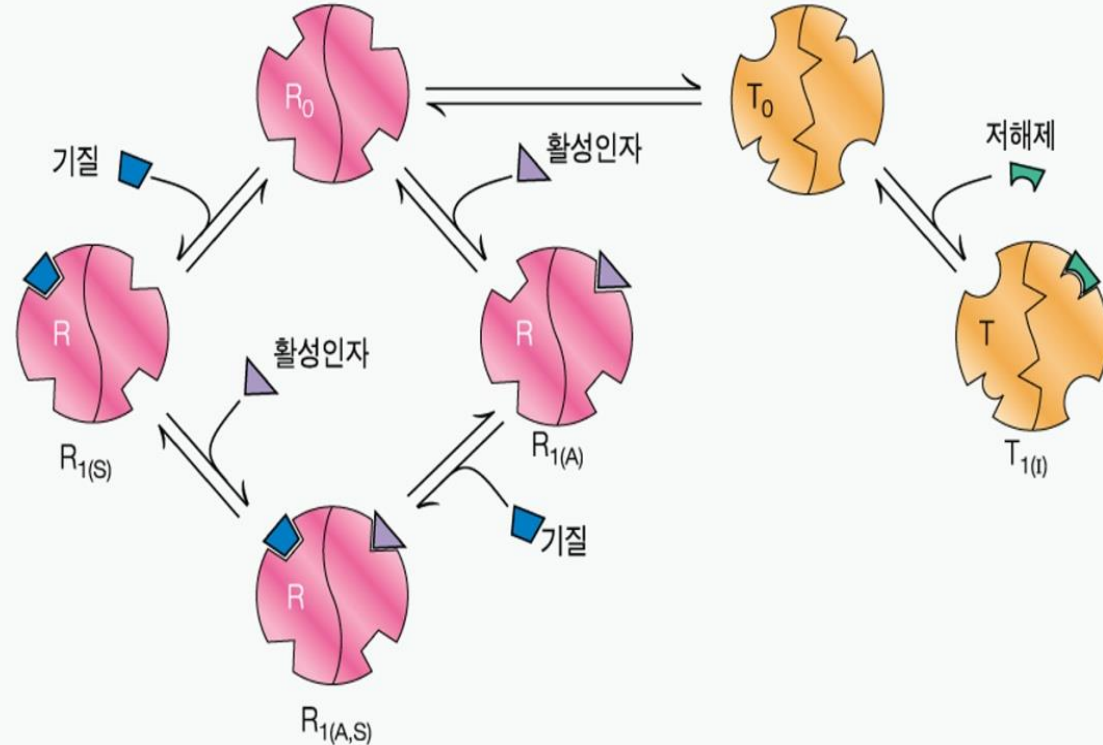
그림 7.4 알로스테릭 전이에 대한 모노-와이만-상첸(MWC) 모델.



# 일치형 모델에서 활성인자와 저해제의 결합이 미치는 영향.

2량체 단백질은 두 상태( $R_0$ 나  $T_0$ ) 중 하나로 존재할 수 있다.  
이 단백질은 3개의 리간드와 결합할 수 있다.

- 1) 기질 (S)  : 오직 R형의 S 부위에만 결합하는 양성적 동종성 영향인자 (positive homotropic)
- 2) 활성인자 (A)  : 오직 R형의 F 부위에만 결합하는 양성적 이종성 영향인자 (positive heterotropic)
- 3) 저해제 (I)  : 오직 T형의 F 부위에만 결합하는 음성적 이종성 영향인자 (negative heterotropic)



## A의 효과:

$A + R_0 \rightarrow R_{1(A)}$   
R-형태의 수가 증가하면  $R_0 \rightleftharpoons T_0$  평형이 이동하여,  $T_0 \rightarrow R_0$ 로 된다.

- (1) S가 결합할 수 있는 결합부위가 더 많아짐
- (2) 기질 포화곡선의 협동성이 감소됨. 영향인자 A는 겉보기  $L$  값을 낮춘다.

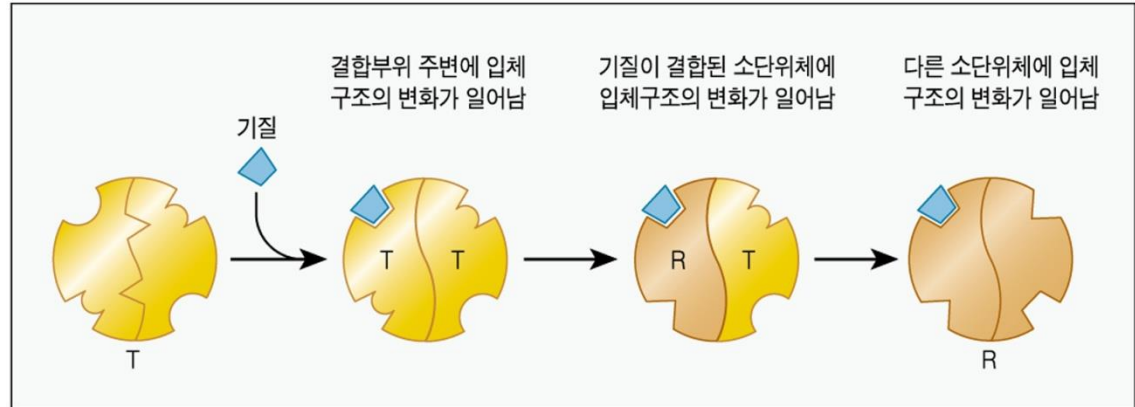
## I의 효과:

$I + T_0 \rightarrow T_{1(I)}$   
T-형태의 수가 증가함 (평형을 회복하기 위해  $R_0 \rightarrow T_0$ 로 될수록  $R_0$ 가 감소함)

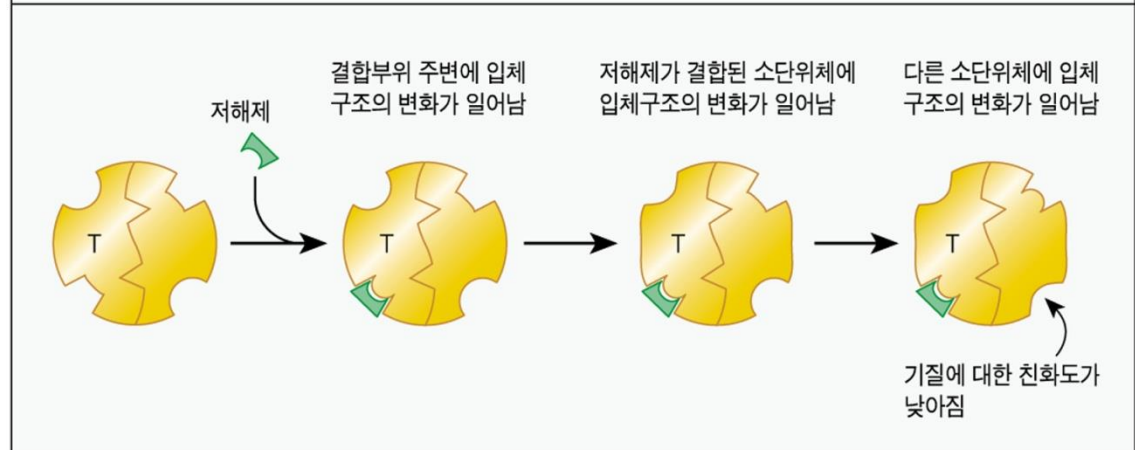
따라서 I는  $R_0$  농도를 낮춤으로써 S와 A가 R에 결합하는 것을 저해한다. I는 기질포화곡선의 협동성을 증가시키고 겉보기  $L$  값을 높인다.

# 순차적 모델 : 다니엘 코쉬랜드

**A** 알로스테릭 효소에 기질(S)이 협동적으로 결합하는 것에 대한 순차적 모델. 기질이 한 소단위체에 결합하면, 다른 소단위체가 R 형태(기질에 대한 친화도가 높은 상태)를 취하도록 유도된다.



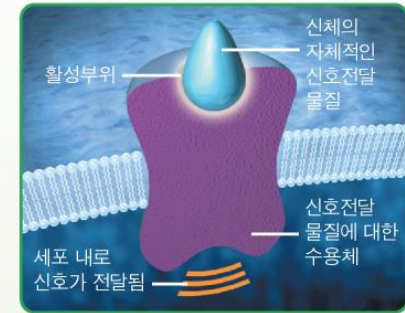
**B** 알로스테릭 효소에 저해제(I)가 협동적으로 결합하는 것에 대한 순차적 모델. 저해제가 한 소단위체에 결합하면 다른 소단위체에 변화가 유발되어 기질에 대해 친화도가 낮은 형태로 된다.



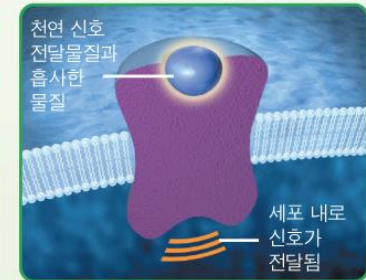
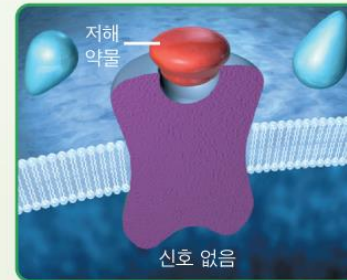
# 알로스테리즘:약물개발에 활용

신경전달물질처럼 신체 내에 자체적으로 있던 물질이 세포 상에 있는 소위 자신의 수용체의 활성부위에 붙으면(우측)—마치 자물쇠에 열쇠가 꼭 들어맞는 것처럼—수용체는 세포 내의 다단계식 신호전달 체계를 가동시켜 세포의 활성이 바뀌게 한다. 그러한 신호전달을 저해하거나 증가시키는 약물들이 많이 있다.

## 정상적인 세포 활성

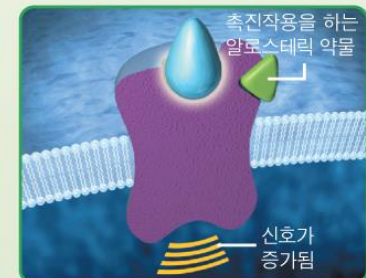
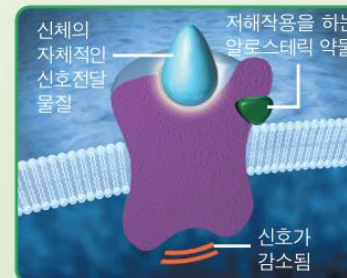


## 전통적인 약물의 작용 방식



일반적인 약은 천연물질 대신 활성부위에 결합하여 자체적으로 가지고 있는 내부물질의 신호전달을 차단하거나(좌측) 그 효과를 흉내 내거나 한다(우측).

## 알로스테릭 약물의 작용 방식

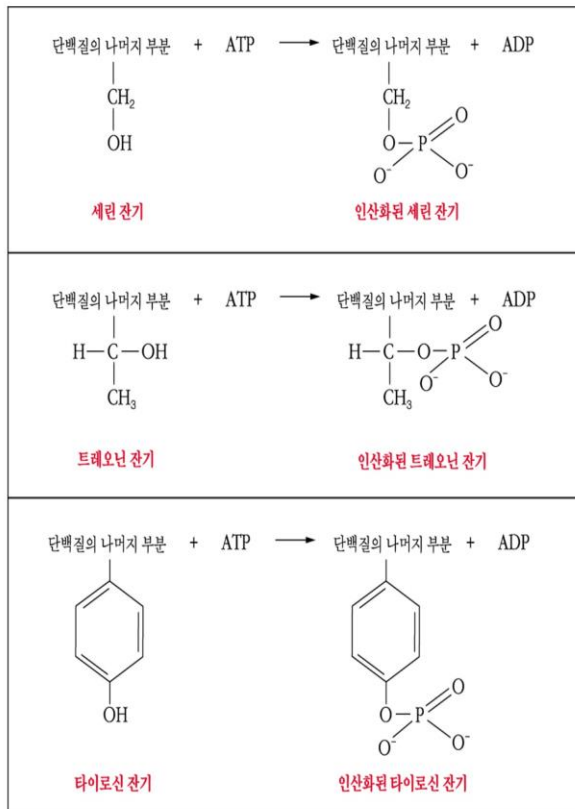


알로스테릭 약물들은 활성부위로 가지 않고 다른 지역에 결합하여 수용체의 모양을 바꾸는데, 모양을 바꾸는 방식은 천연물질에 대한 수용체의 반응을 감소시키는 모양이 되도록 하거나(좌측) 증가시키는 모양이 되도록 한다(우측). 예를 들면, 알로스테릭 제제들로 인해 활성부위가 신호전달물질을 평소보다 더 효과적으로 붙잡게 되던가 아니면 덜 효과적으로 붙잡게 되는 것 같다.

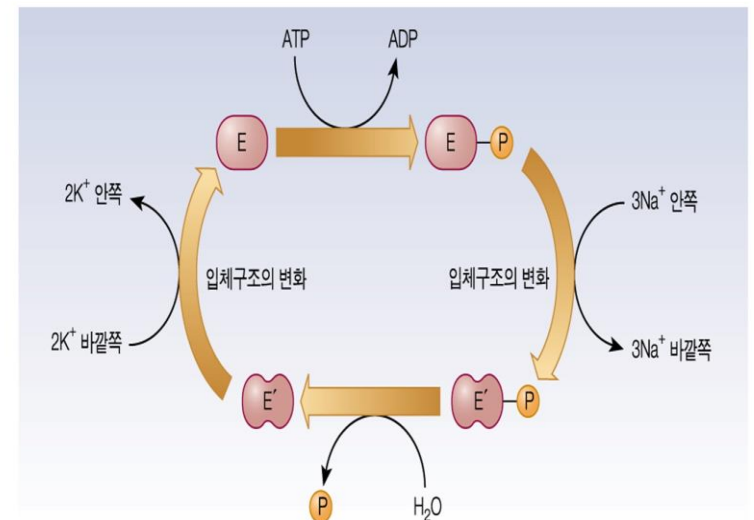
# 효소 활성화 조정 mechanism

## ③ 공유결합적 변형

효소의 특정 잔기에 인산이 공유결합으로 결합하면서 효소의 활성을 조절하는 방법



### 예: Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump



### ③ 공유결합적 변형

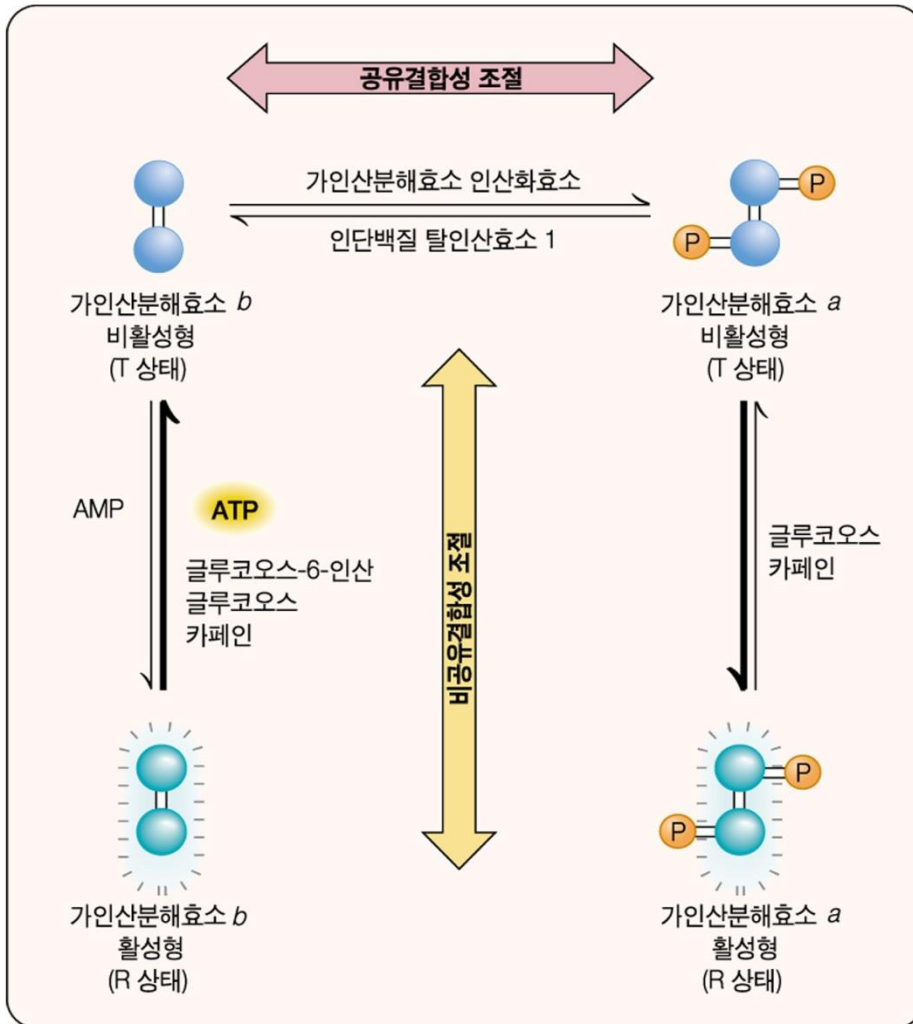
#### (예)글리코겐 가인산분해효소

- 글리코겐 → 포도당으로 분해하는 효소
- 근육과 간에 존재한다.  
(글리코겐은 근육과 간에 저장되므로)

혈중 포도당의 농도가 낮아질 때 이 효소는 활성화된다.  
공유결합적 변형에 의해 활성화된다.

4차구조를 가진 효소이다. --> 알로스테릭하게 조절된다.

# 글리코겐 가인산분해효소의 조절기전



- 글리코겐 가인산분해효소는 글리코겐을 포도당으로 분해하는 효소이다.
- 가인산분해효소 a 형은 b형보다 더 활발하다.
- 포도당은 간에 존재하는 가인산분해효소 a의 방해제이며 효소를 T 상태로 만든다.
- 근육이 ATP를 소모하여 AMP가 상승하면 가인산분해효소 b를 R 상태로 만든다.
- ATP, G6P가 많으면 phosphorylase b는 T형으로 전환된다



# 효소 활성 조정 mechanism

## ④ Activation of **zymogens** to active enzymes

(예) Trypsinogen---->trypsin

Proinsulin-----> insulin

혈액응고 관련 효소

Prothrombin→Thrombin

Fibrinogen→ fibrin

**zymogens** : 효소의 전구체 (불활성형)

# 효소 활성화 조정 mechanism

## ④ 단백질 절단에 의한 자이모겐(카이모트립시노젠)의 활성화

카이모트립시노젠 (불활성 자이모젠)



트립신에 의해 Arg<sup>15</sup>  
에서 절단됨



π-카이모트립신 (활성형 효소)



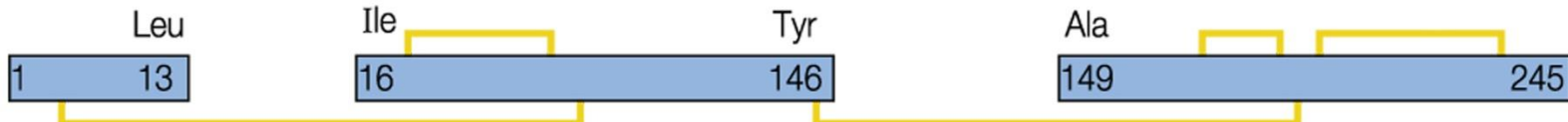
π-카이모트립신에 의해 Leu<sup>13</sup>,  
Tyr<sup>146</sup>, Asn<sup>148</sup>에서 자가 절단됨



14 15  
Ser Arg

147 148  
Thr Asn

α-카이모트립신 (활성형 효소)



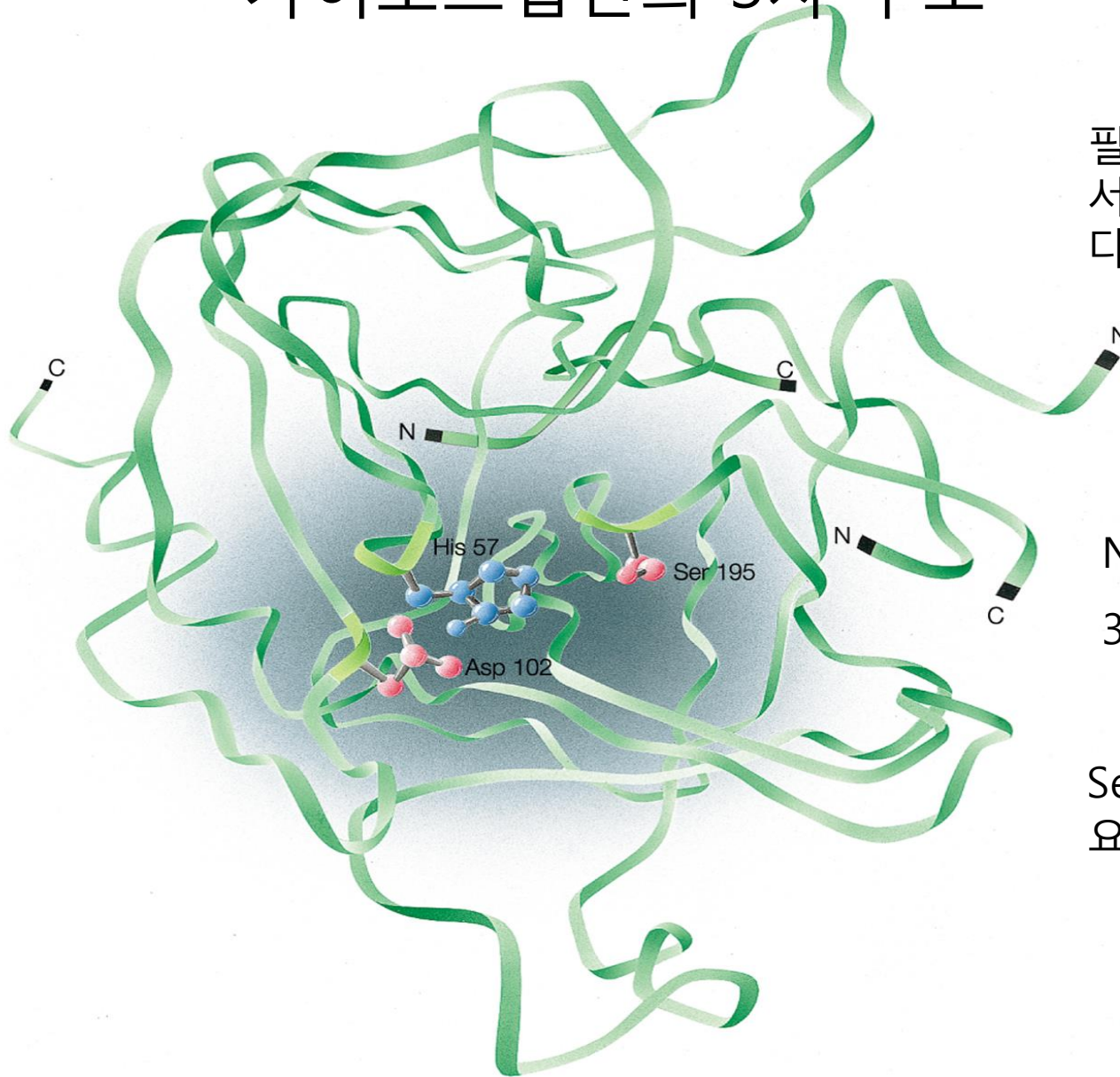


# 단백분해효소의 분류

활성부위에서 중요한 역할을 하는 아미노산의 종류에 따라 분류

- 세린 protease
- 아스파르트산 protease
- 시스테인 protease

# 카이모트립신의 3차 구조

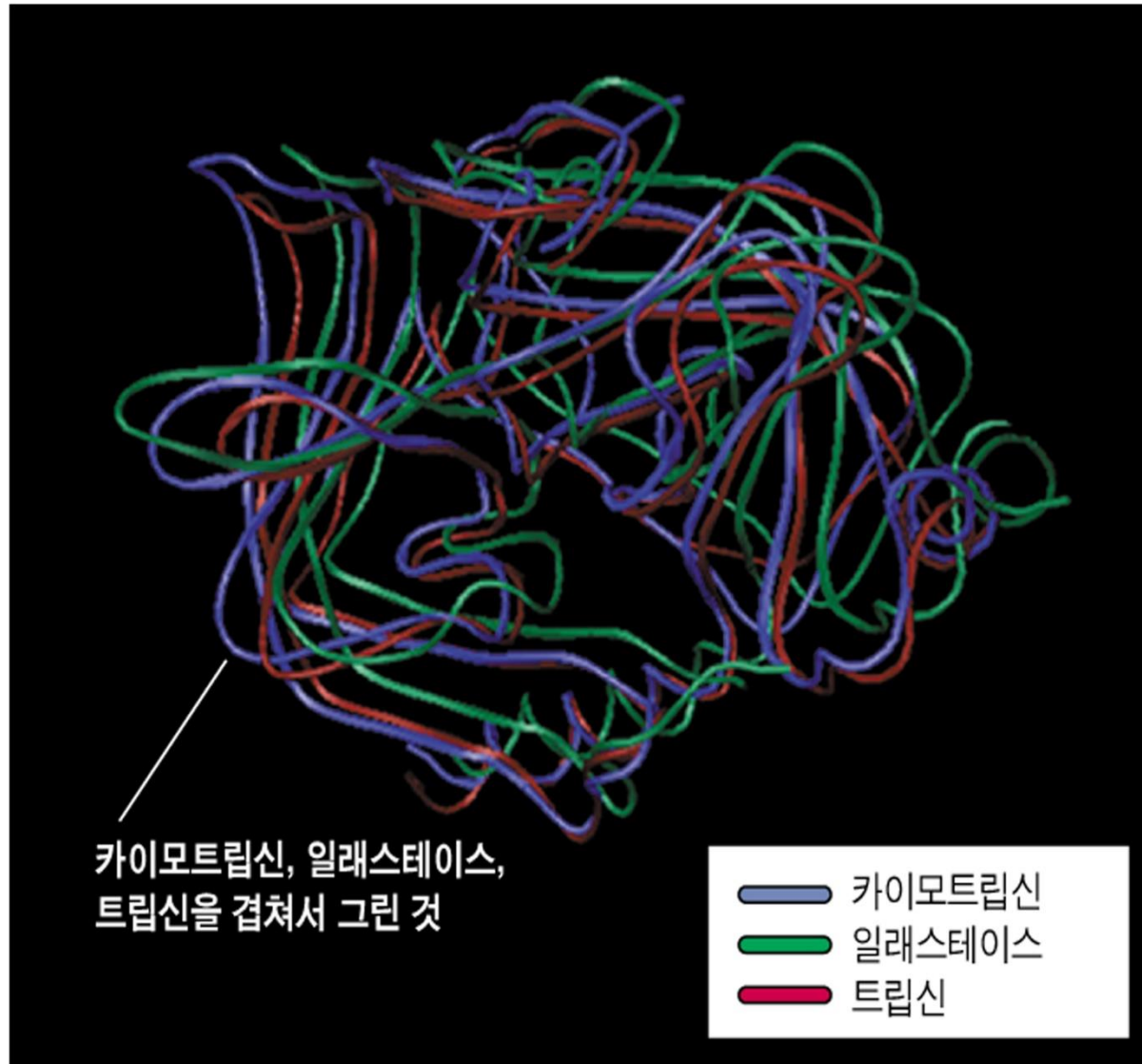


필수아미노산 잔기들이 서로 가까이 위치하고 있다.

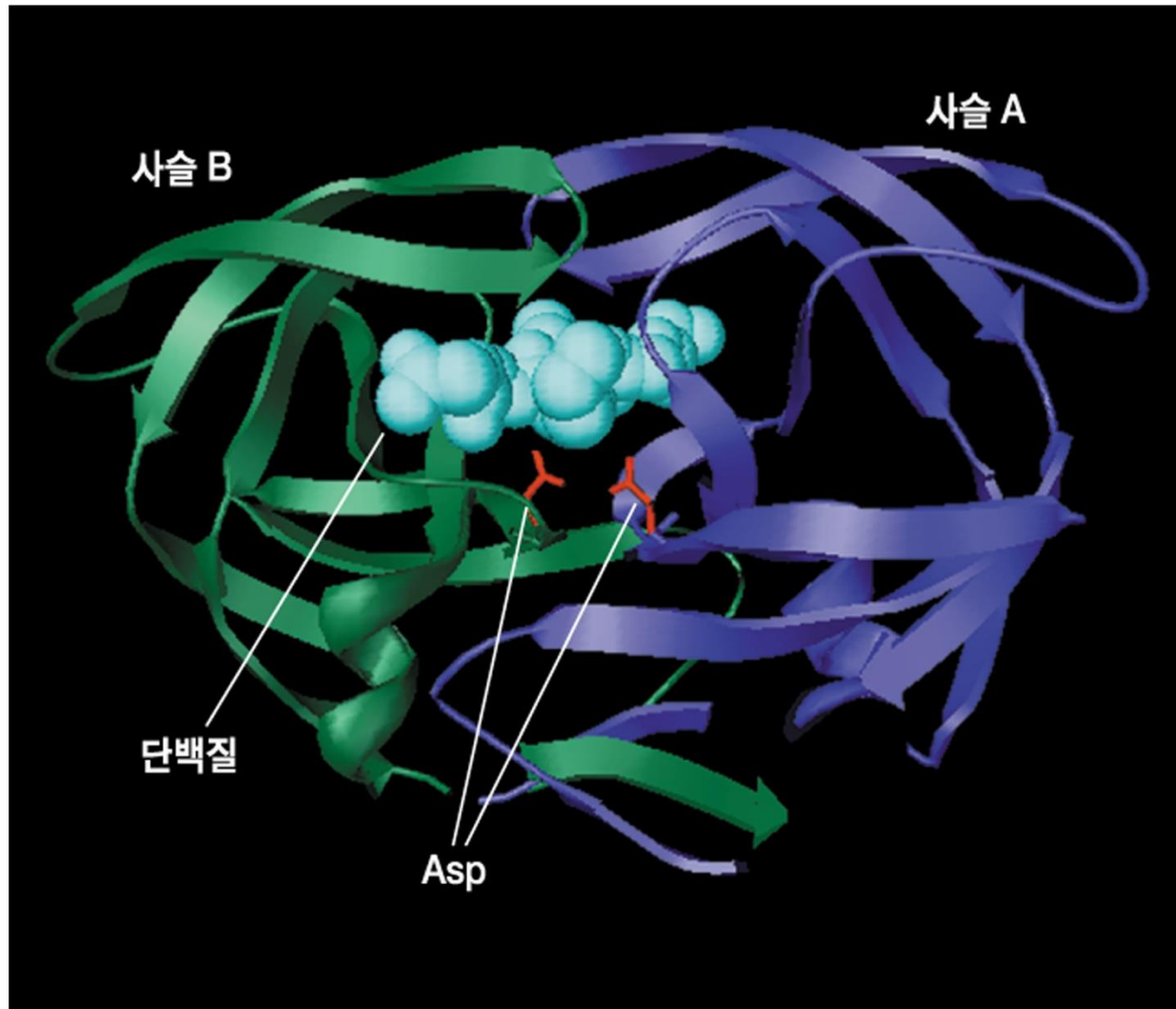
N 말단과 C 말단이 각각 3개씩 있다.

Ser195가 효소활성에 중요 역할

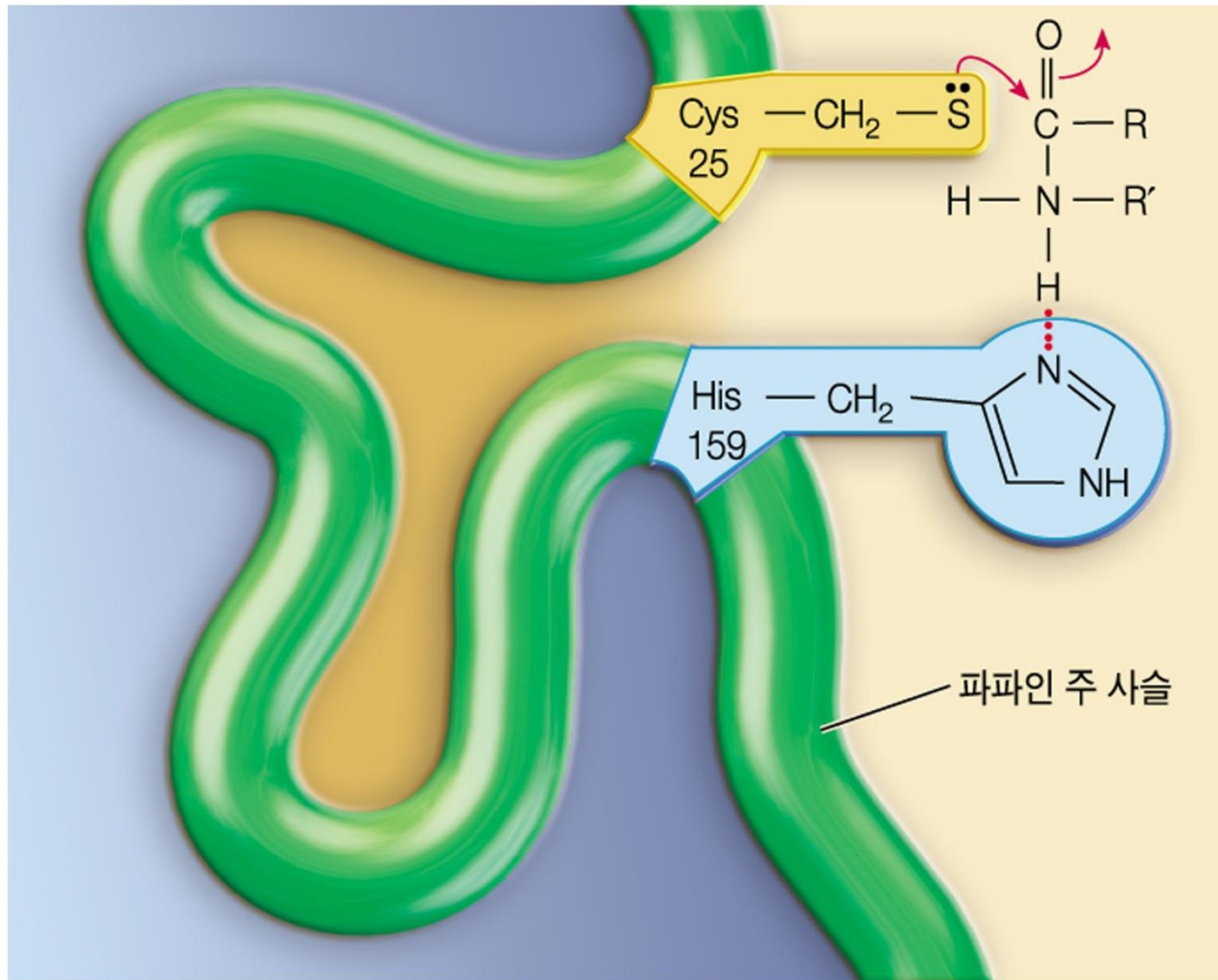
카이모트립신, 일래스테이스, 트립신은  
세린 단백질분해효소이며 3차구조가 유사하다



HIV-1 단백질분해효소는 아스파르트산 단백질분해효소이다.  
2개의 아스파르트산이 반응에 관여되어 있다.



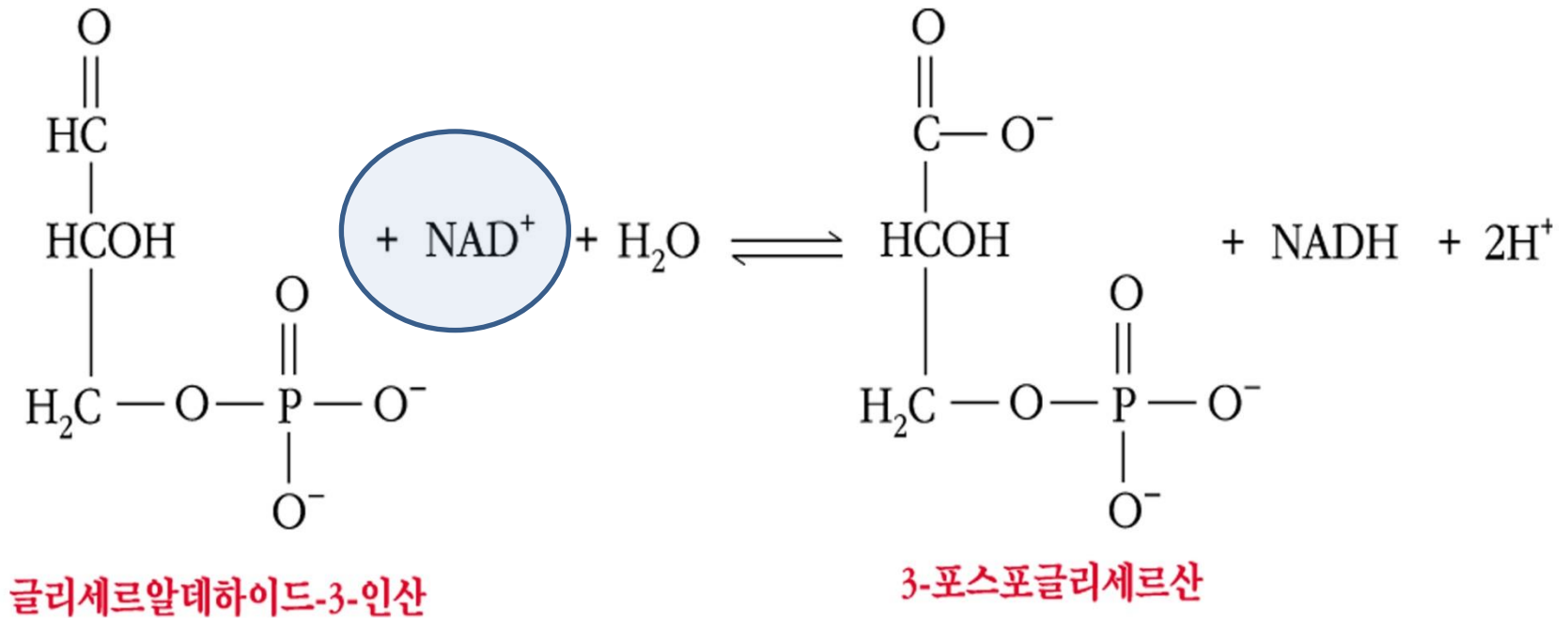
# 파파인은 시스테인 단백질분해효소이다



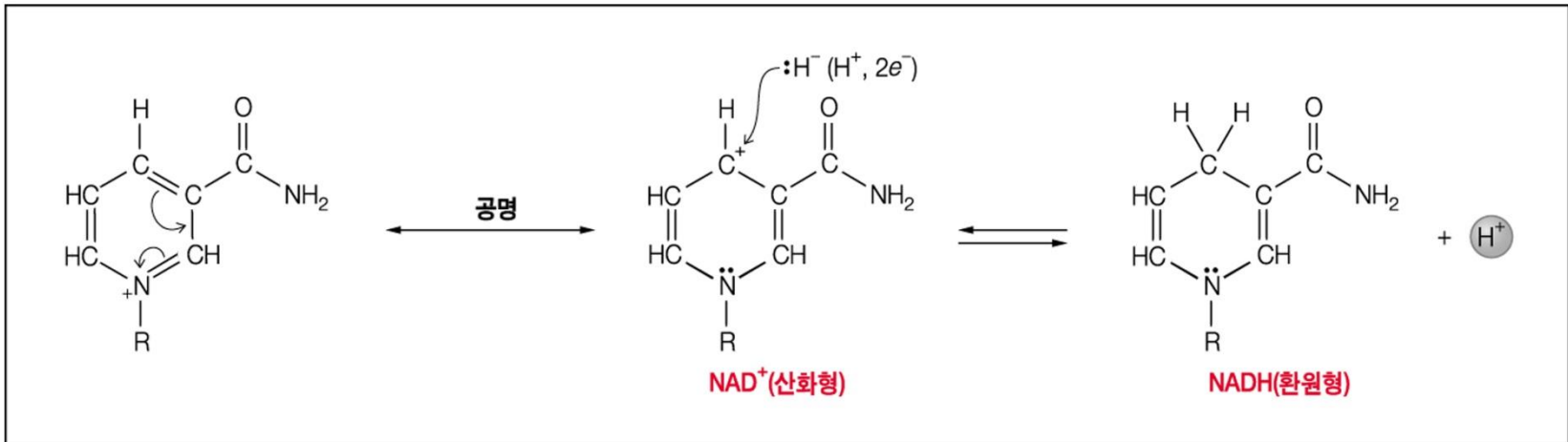
가수분해되는 펩타이드 결합에 대한 친핵성 공격에는 중요한 시스테인 잔기가 관여되어 있다.

# 생명현상에서 자주 일어나는 효소반응의 보조효소

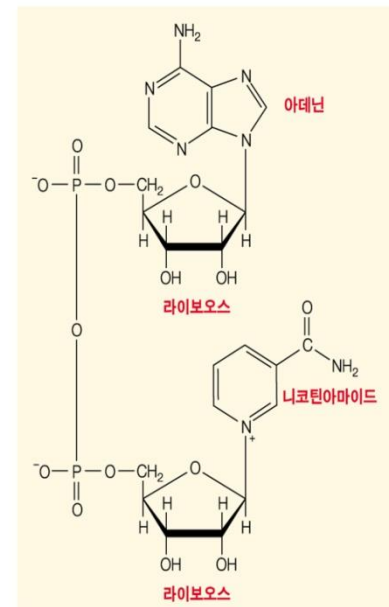
## 산화환원효소



## 산화-환원반응에서 니코틴아마이드 고리의 역할.



니코틴아마이드는 보조효소이며  
비타민이다.



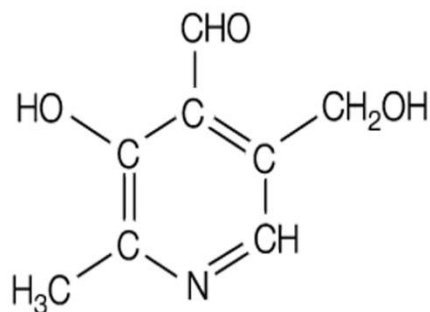


## 효소반응에 필요한 비타민 (보조효소)

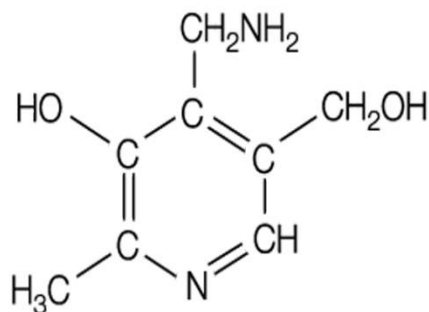
표 7.1 보조효소들과 그 반응 그리고 이 보조효소들의 비타민 전구체

| 보조효소             | 반응 유형         | 비타민 전구체                 | 참조할 곳             |
|------------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| 바이오틴             | 카복실화반응        | 바이오틴                    | 18.2, 21.6절       |
| 보조효소 A           | 아실기 전달반응      | 판토텐산                    | 15.7, 19.3, 21.6절 |
| 플라빈 보조효소         | 산화-환원 반응      | 라이보플라빈(B <sub>2</sub> ) | 15.7, 19.3절       |
| 리포산              | 아실기 전달반응      | —                       | 19.3절             |
| 니코틴아마이드 아데닌 보조효소 | 산화-환원 반응      | 나이아신                    | 15.7, 17.3, 19.3절 |
| 피리독살 인산          | 아미노전이반응       | 피리독신(B <sub>6</sub> )   | 23.4절             |
| 테트라하이드로폴산        | 1-탄소 단위체 전달반응 | 폴산                      | 23.4절             |
| 타이아민 파이로인산       | 알데하이드 전달반응    | 타이아민(B <sub>1</sub> )   | 17.4, 18.4절       |

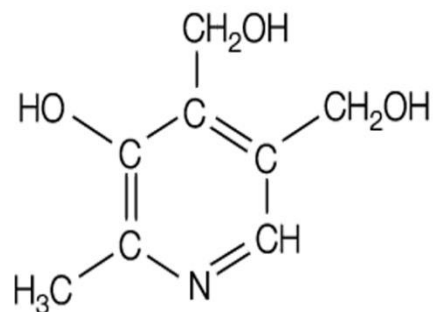
## 그림 7.20 비타민 B<sub>6</sub>의 형태.



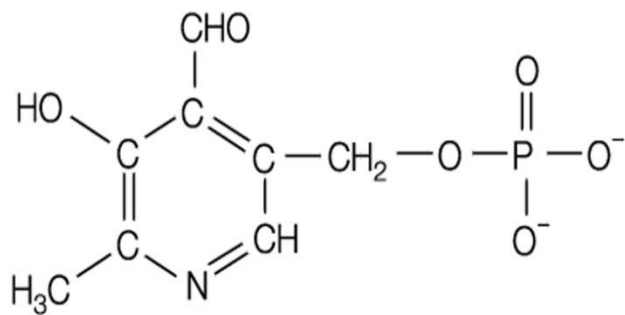
피리독살



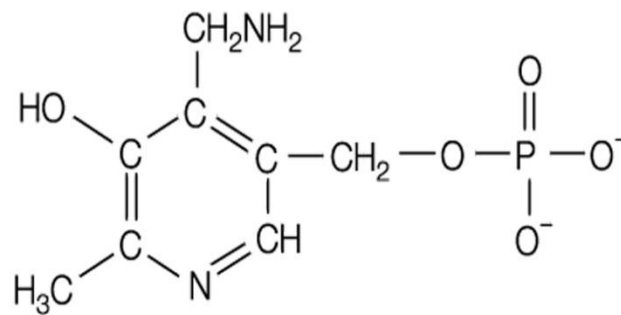
피리독사민



피리독신



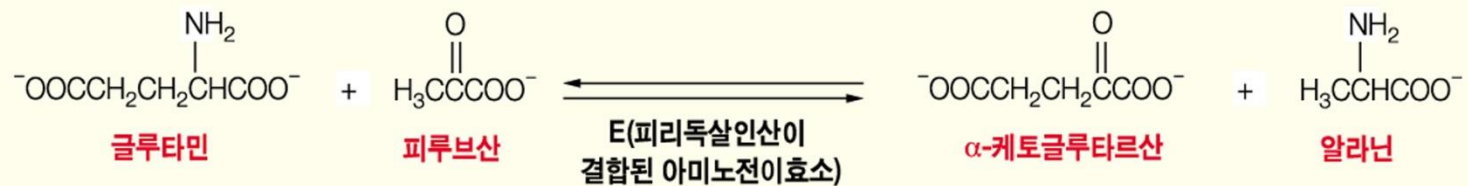
피리독살 인산



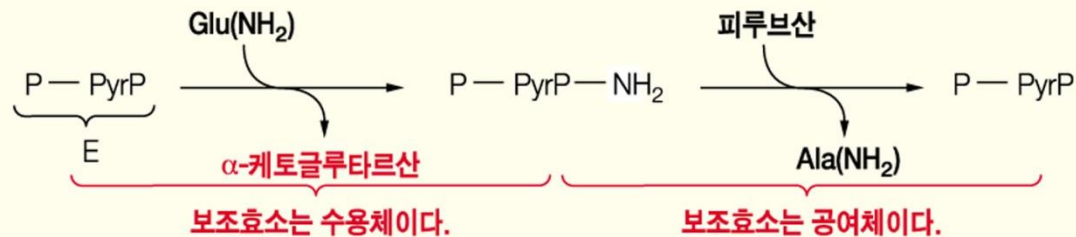
피리독사민 인산

# 아미노기 전이반응에서 피리독살인산의 보조효소로서의 역할.

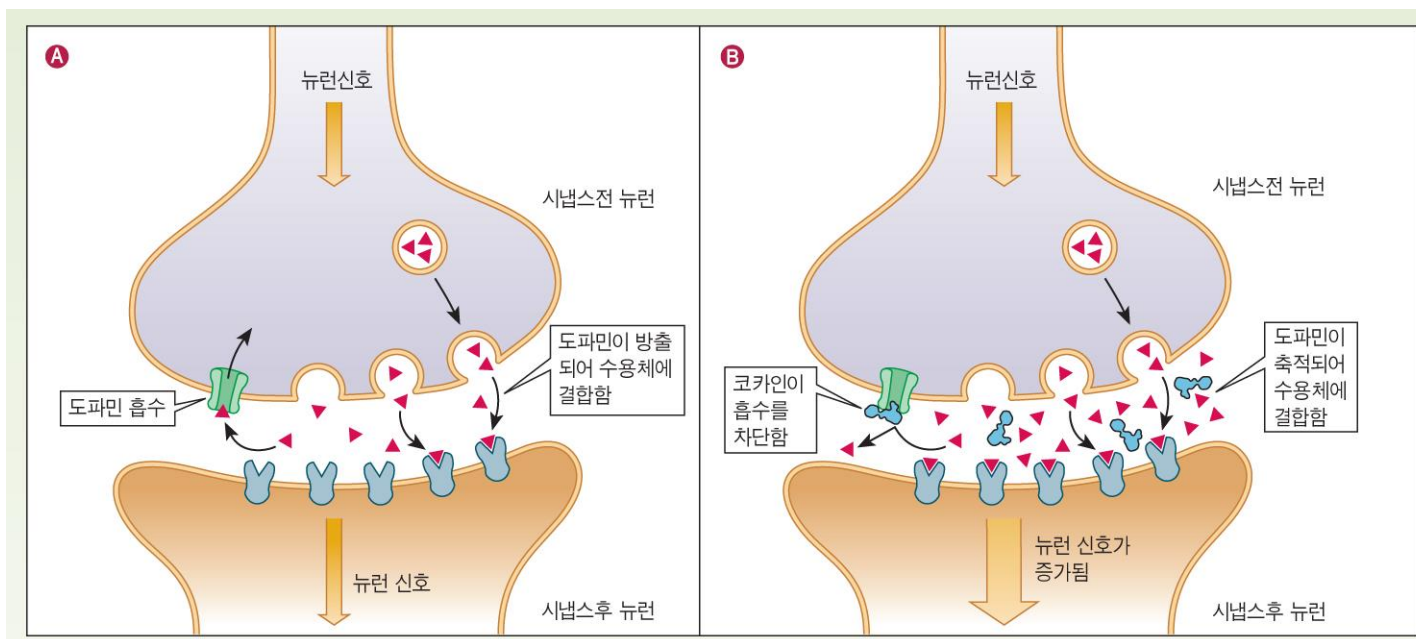
단백질 대사 혹은 아미노산 대사에서 중요한 비타민



이 아미노기(NH<sub>2</sub>) 전달반응은 두 단계로 일어난다.

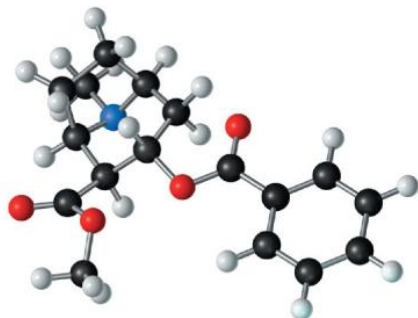


코카인의 작용 : 도파민의 재흡수를 차단하여 작용시간을 증가시킴

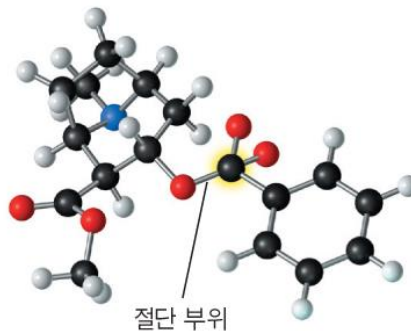


## 코카인의 분해

**A** 코카인



**B** 전이상태



**C**

