

시트르산 회로

19

단 원 개 요

19-1 대사에서 시트르산 회로의 중심 역할

19-2 시트르산 회로의 전체 경로

- 세포 안에서 시트르산 회로가 일어나는 곳은 어디인가?
- 시트르산 회로의 주요 특징은 무엇인가?

19-3 피루브산은 어떻게 아세틸-CoA로 전환되는가?

- 피루브산을 아세틸-CoA로 전환하는 데에는 몇 가지 효소가 필요할까?

19-4 시트르산 회로의 각 반응들

19.1 생화학과의 접목 | 독성학
불소 화합물과 탄수화물 대사

19.2 생화학과의 접목 | 표지 방법
시트르산에서 방출되는 CO₂는 어디에서 나온 것일까?

19-5 시트르산 회로의 에너지론과 조절

- 피루브산 탈수소효소 반응은 어떻게 시트르산 회로를 조절하는가?

- 시트르산 회로 내에서는 조절 작용이 어떻게 일어나는가?

19-6 글라이옥실산 회로: 시트르산 회로와 친척 관계인 경로

19-7 분해대사에서의 시트르산 회로

19-8 합성대사에서의 시트르산 회로

19.3 생화학과의 접목 | 진화
왜 동물들은 식물이나 박테리아가 사용하는 에너지원들을 모두 다 똑같이 사용하지 못하는 걸까?

- 지질 합성대사는 시트르산 회로와 어떻게 연관되어 있는가?

19.4 생화학과의 접목 | 영양학
체중 감량이 힘든 이유는 무엇인가?

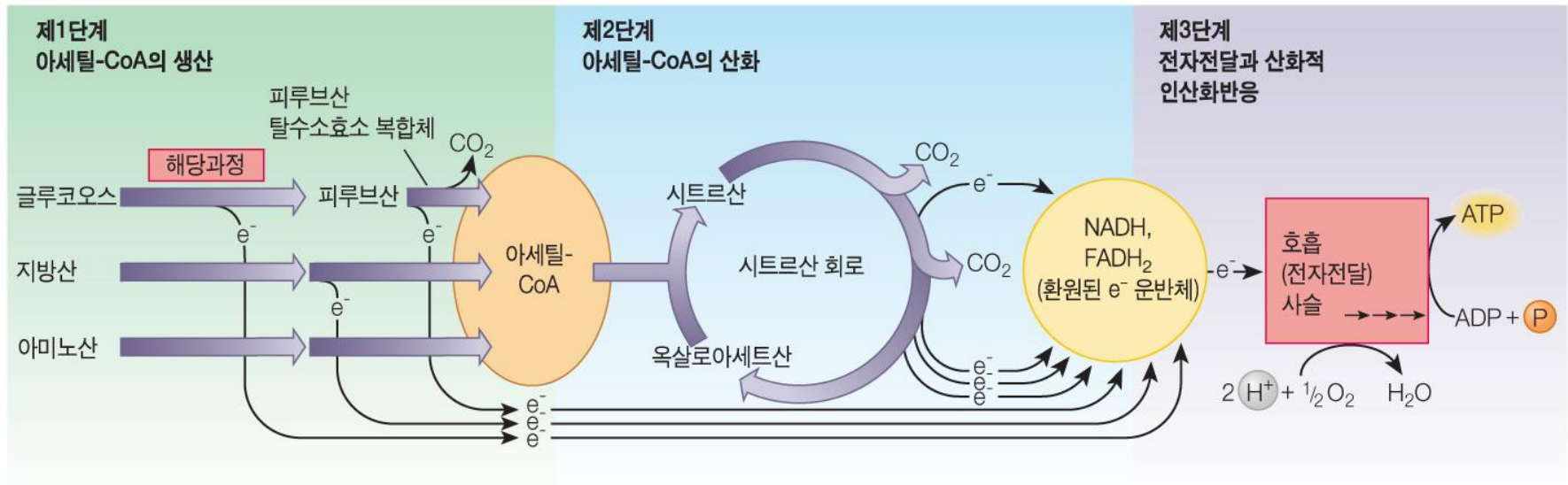
- 아미노산 대사는 시트르산 회로와 어떻게 연관되어 있는가?

19-9 산소와의 연결

시트르산 회로

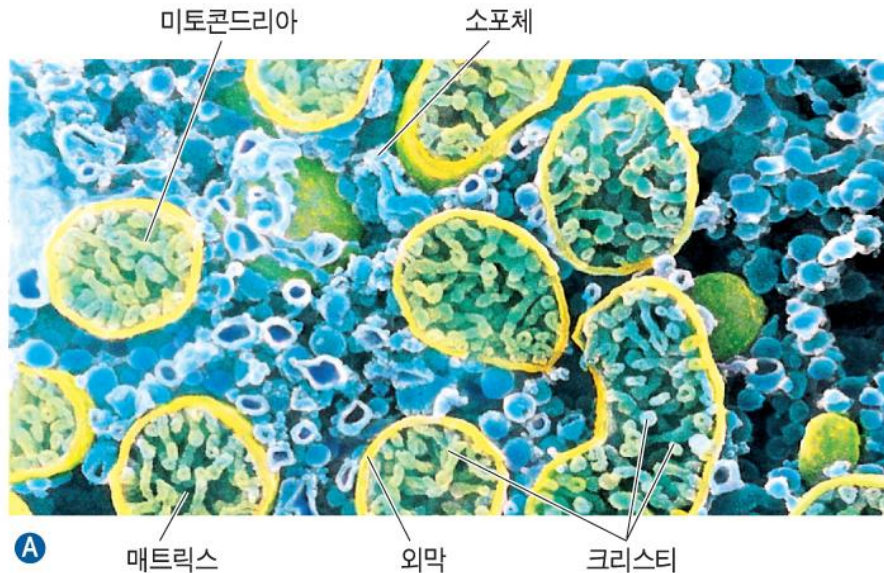
- 구연산회로
- Kreb's cycle
- TCA cycle (Tricarboxylic acid cycle)

대사에서 시트르산 회로의 중심역할



- ① 해당과 산화적 인산화 반응의 중간 단계
- ② 아세틸 CoA로부터 탄소 2개를 받아 시트르산 생성
- ③ 생성된 NADH를 전자전달계로 연결되어 ATP 생성

시트르산 회로가 일어나는 곳은 어디인가?



A 미토콘드리아의 내부 구조를 보여주는 색을 입힌 주사전자현미경 사진(초록, 19,200×).

B 주사된 이미지를 알아보기 쉽게 그린 그림.

C 미토콘드리아의 투시도.

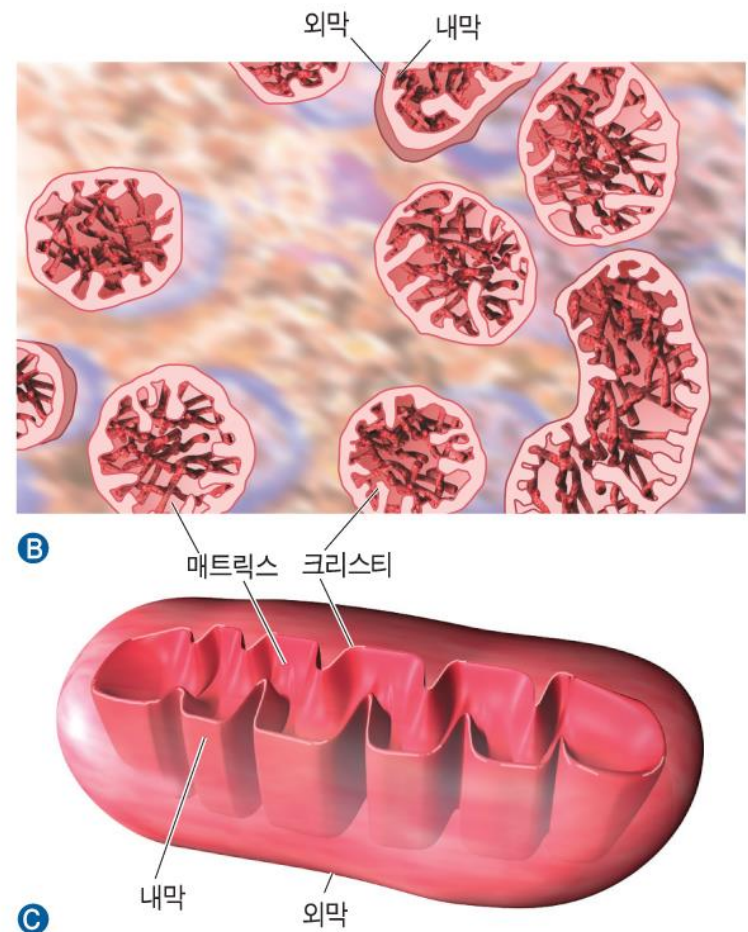
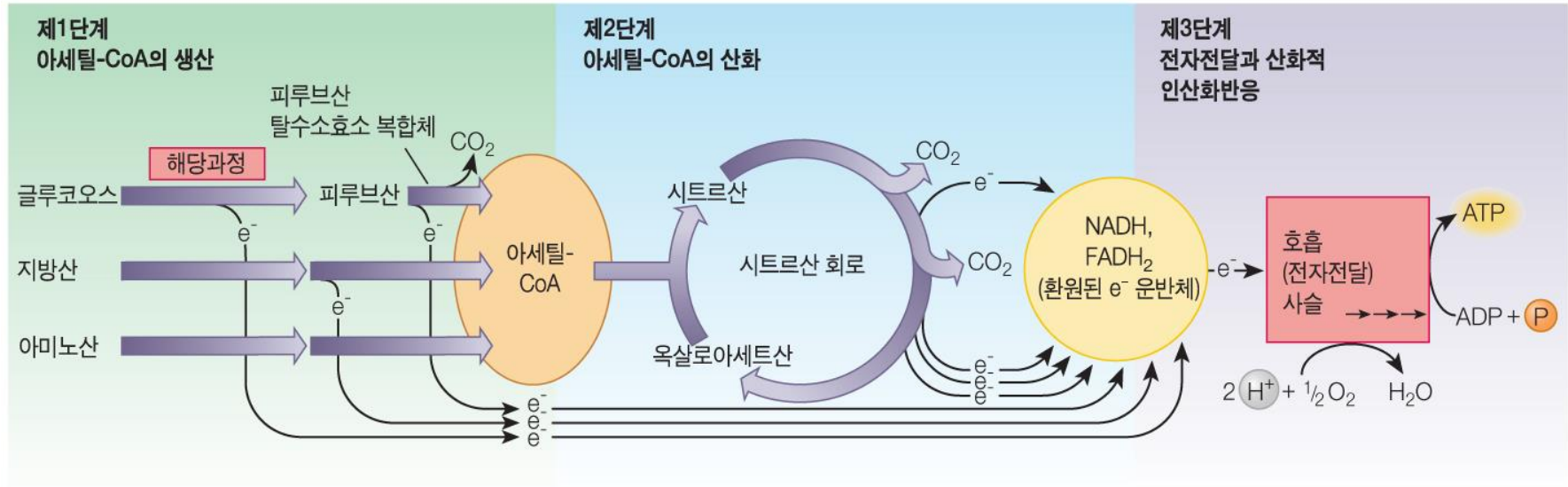


그림 19.2 미토콘드리아의 구조. (미토콘드리아 구조의 주사전자현미경

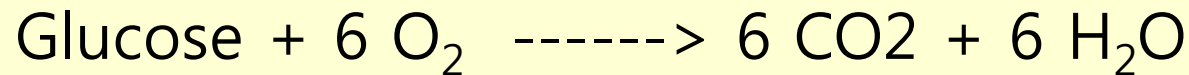
대사에서 시트르산 회로의 중심역할



시트르산 회로의 주요 특징

① Series of oxidation → NADH, FADH₂ 생성 (완전한 산화)

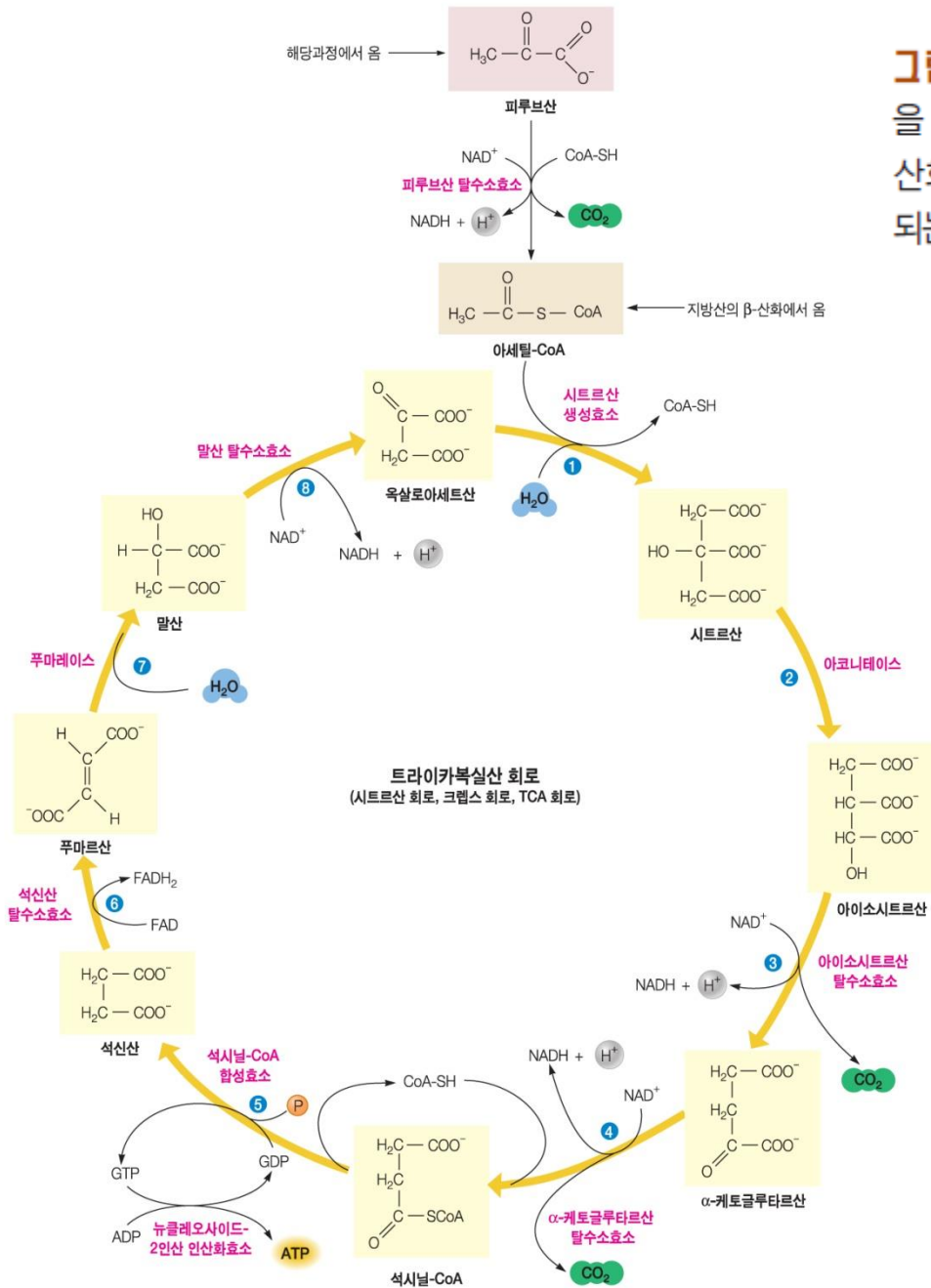
② 호기적 조건 필요



시트르산 회로의 주요 특징

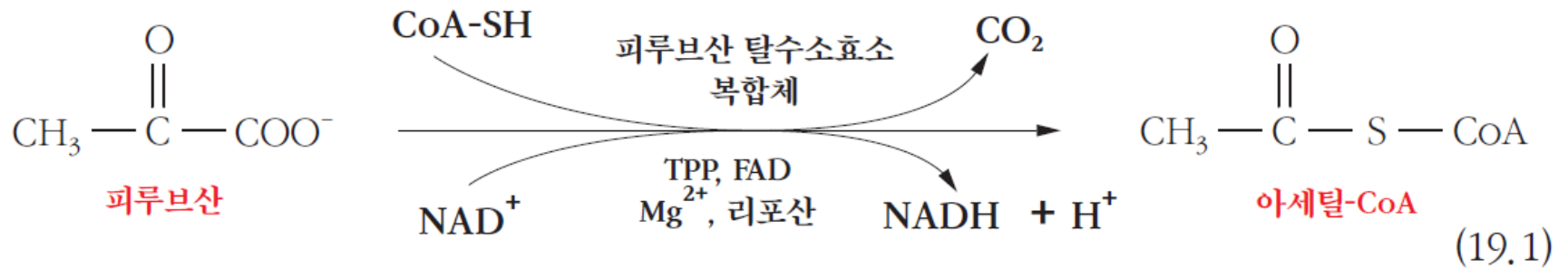
1. 에너지 생산 : 30 ATP 생산
생명체의 생존에 절대적으로 필요한 과정
2. 생합성에 필요한 중간물질 공급
예) 케토글루타르산 <-----> 글루탐산
옥살로아세트산 <-----> 아스파르트산
석시닐 CoA <-----> 포로토포르피린
3. 회로가 계속되기 위해서는 중간물질들이 계속적으로 보충되어야 한다 (예: 옥살로아세트산 등)

그림 19.3 시트르산 회로의 전체 개요도. 효소의 이름들을 주목하라. CO_2 가 빠져나오는 지점과 GDP가 GTP로 인산화되는 지점을 표시해두었다. NADH와 FADH_2 가 생산되는 지점도 표시해두었다.



19-3 피루브산은 어떻게 아세틸-CoA로 전환되는가? 551

피루브산 탈수소효소 복합체의 전체 반응



산화적 탈카복실화 반응

아세틸 CoA의 생성에 관련된 효소와 보조효소

피루브산 탈수소효소 복합체
(Pyruvate dehydrogenase complexes)

1. 피루브산 탈수소효소 (TPP)
2. 디하이드로리포일 아세틸전이효소 (lipoamide)
3. 디하이드로리포일 탈수소효소 (FAD)

- 1 피루브산이 CO_2 를 잃고 HETPP가 형성된다.
- 2 하이드록시에틸작용기가 리포산으로 이동되고 산화되어 아세틸 다이하이드로리포아마이드가 생성된다.
- 3 아세틸작용기가 CoA로 이동된다.
- 4 다이하이드로리포아마이드가 재산화된다.

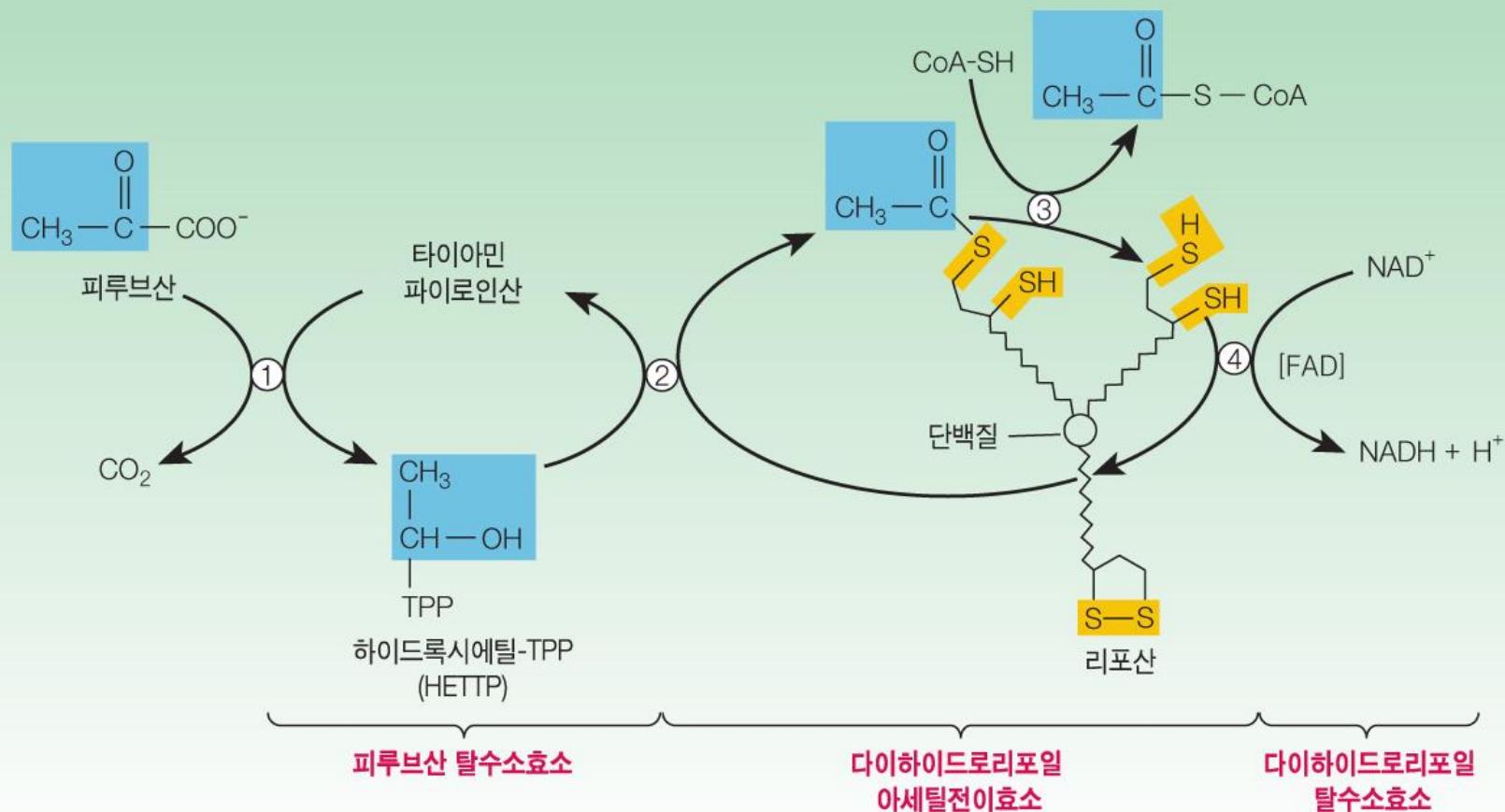


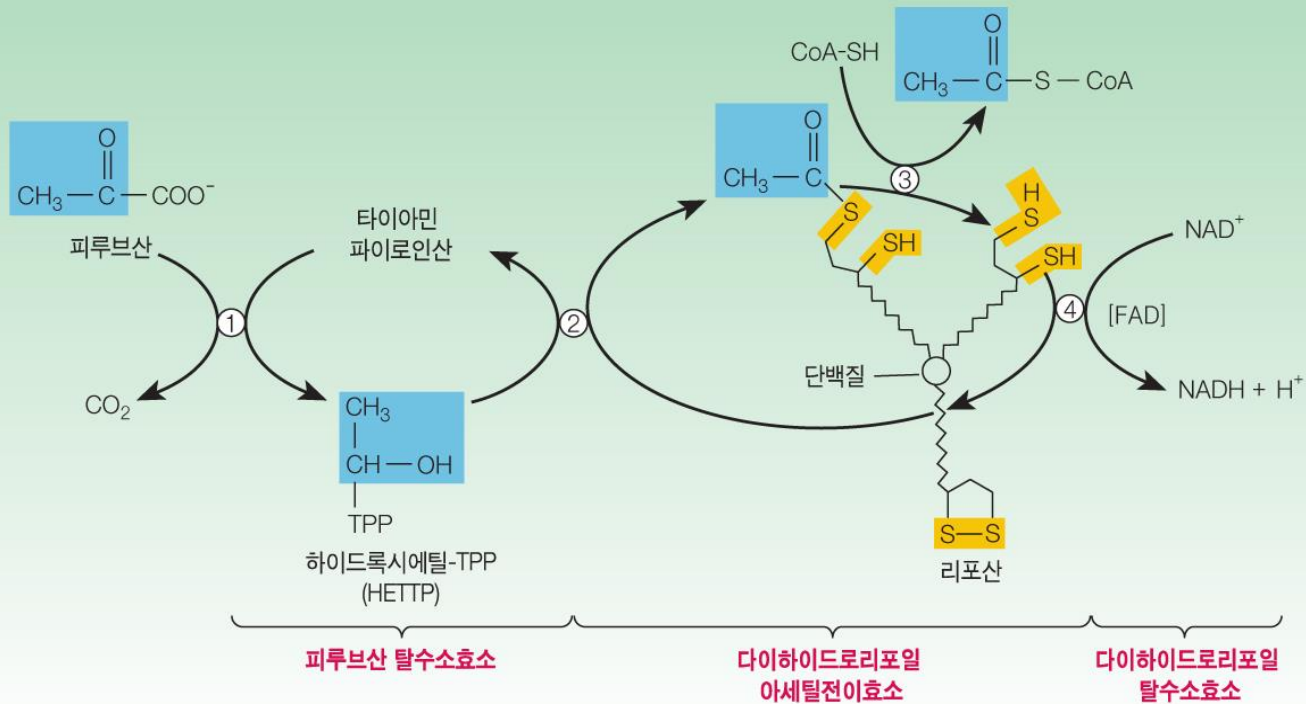
그림 19.4 피루브산 탈수소효소 반응의 메커니즘. 피루브산의 탈카복실화 반응이 일어나면 하이드록시에틸-TPP(제1단계)가 형성된다. 제2단계에서는 2-탄소 단위체가 리포산으로 이동하고, 제3단계에서는 아세틸-CoA가 형성된다. 리포산은 반응의 제4단계에서 다시 산화된다.

① 피루브산이 CO_2 를 잃고 HETPP가 형성된다.

② 하이드록시에틸작용기가 리포산으로 이동되고 산화되어 아세틸 다이하이드로리포아미드가 생성된다.

③ 아세틸작용기가 CoA로 이동된다.

④ 다이하이드로리포아미드가 재산화된다.



리포산의 역할 : 효소의 중심부에서 흔들리는 팔로 작용하여 옮겨 다니면서 아세틸기를 전달받기도 하고 CoA를 결합할 수 있다.

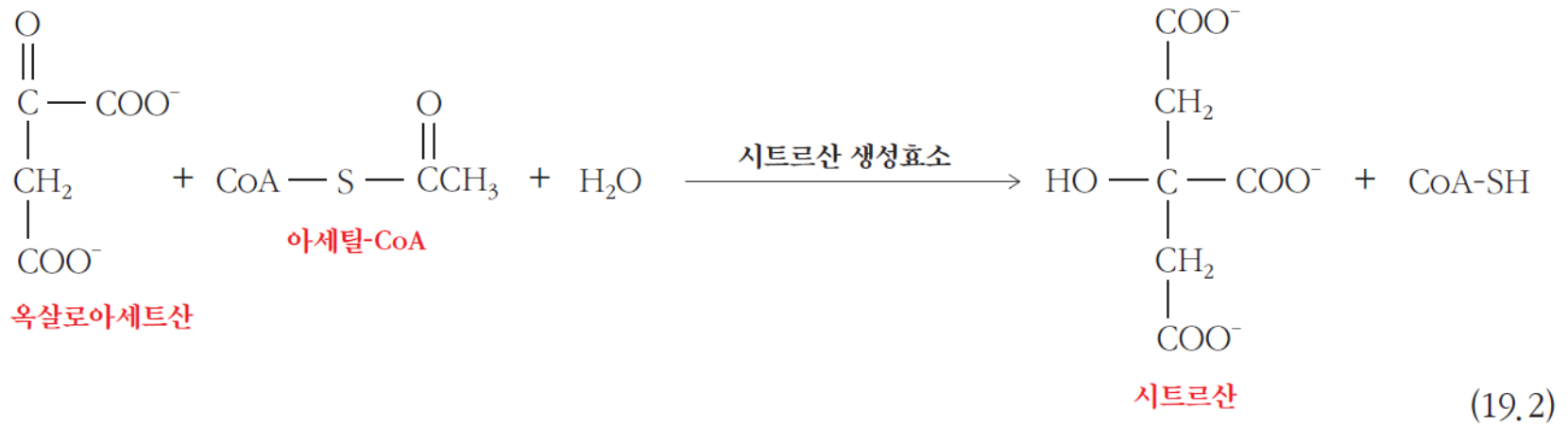
표 19.1 시트르산 회로의 반응들

단계	반응	효소
1	아세틸-CoA + 옥살로아세트산 + H ₂ O → 시트르산 + CoA-SH	시트르산 생성효소
2	시트르산 → 아이소시트르산	아코니테이스
3	아이소시트르산 + NAD ⁺ → α-케토글루타르산 + NADH + CO ₂ + H ⁺	아이소시트르산 탈수소효소
4	α-케토글루타르산 + NAD ⁺ + CoA-SH → 석시닐-CoA + NADH + CO ₂ + H ⁺	α-케토글루타르산 탈수소효소
5	석시닐-CoA + GDP + P _i → 석신산 + GTP + CoA-SH	석시닐-CoA 합성효소
6	석신산 + FAD → 푸마르산 + FADH ₂	석신산 탈수소효소
7	푸마르산 + H ₂ O → L-말산	푸마레이스
8	L-말산 + NAD ⁺ → 옥살로아세트산 + NADH + H ⁺	말산 탈수소효소

1단계: 시트르산의 형성

아세틸-CoA와 옥살로아세트산이 시트르산을 형성하는 축합반응

전체반응

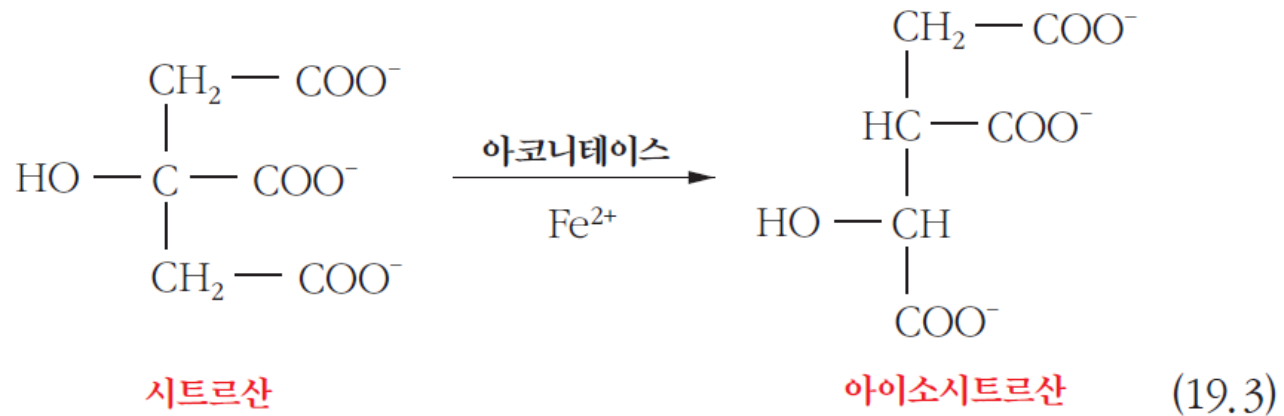


옥살로아세트산의 생성

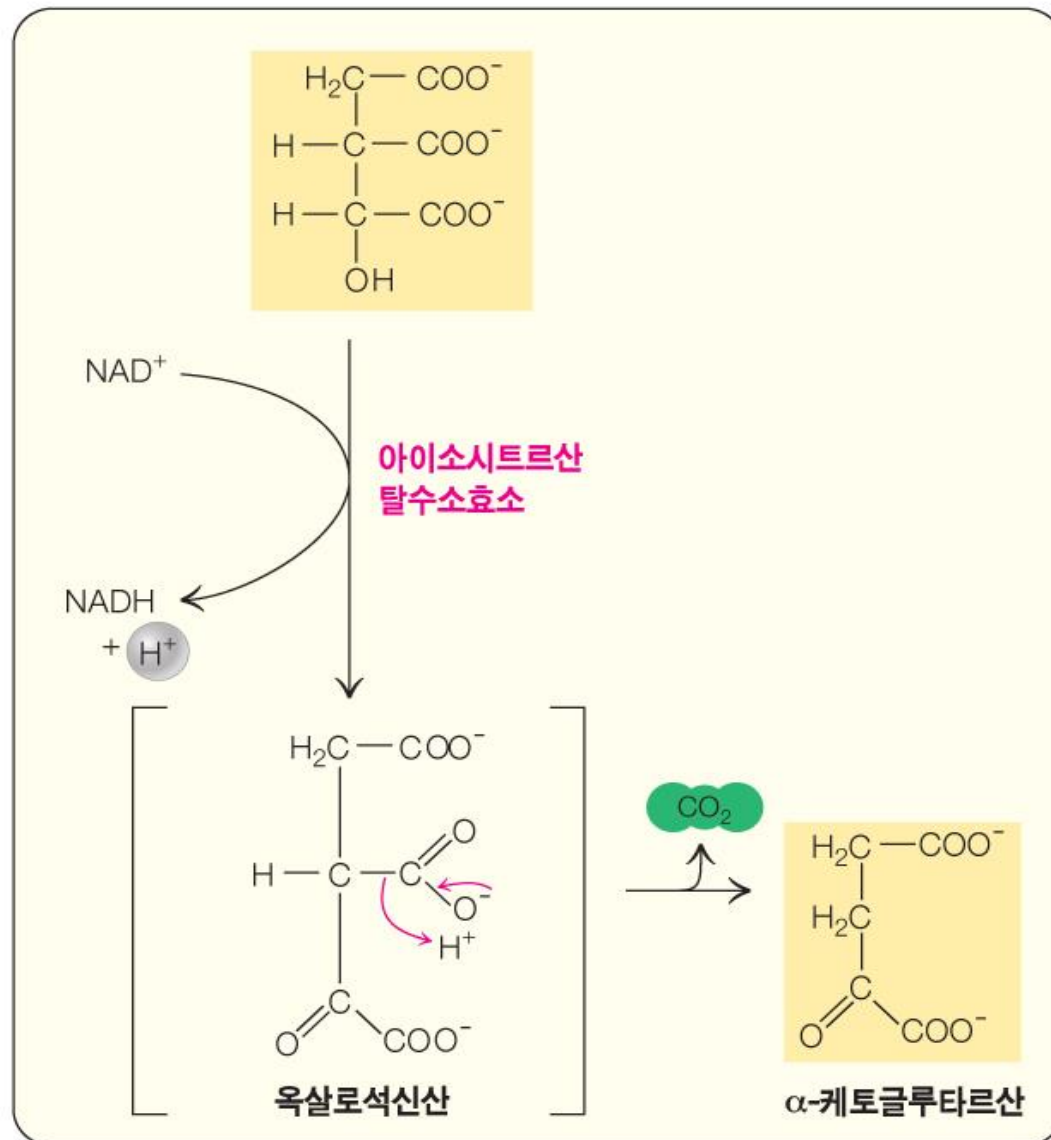


2단계: 아이소시트르산으로의 이성화반응

시트르산(카이랄성 화합물이 아님)에서
아이소시트르산(카이랄성 화합물임)의 형성

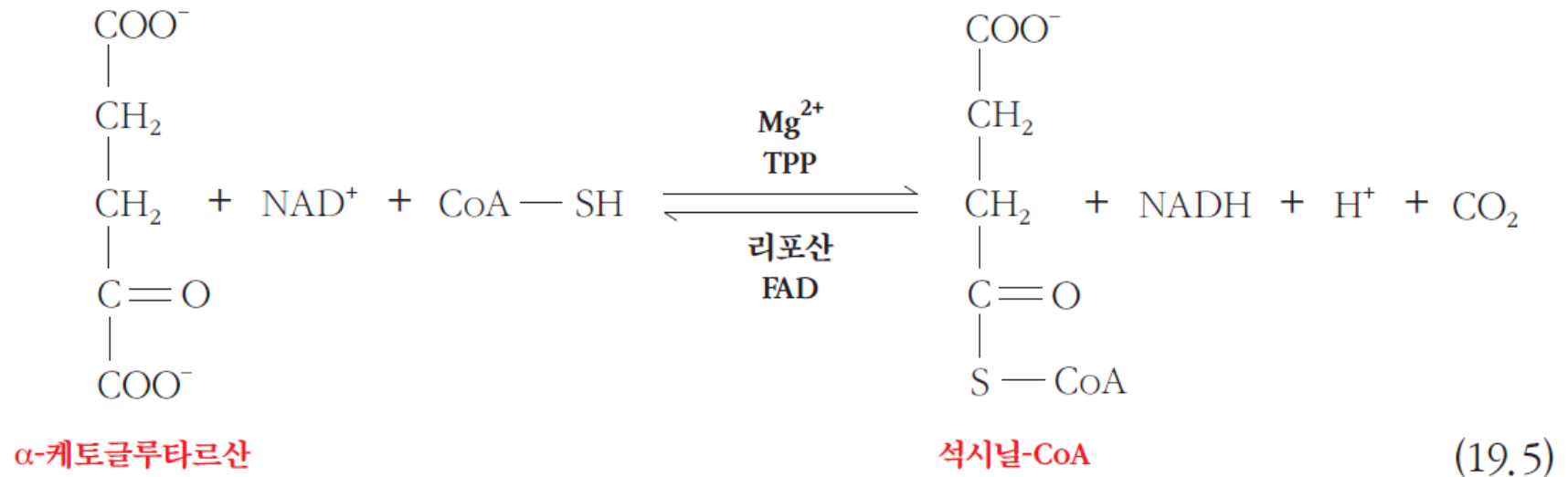


3단계: α 케토글루타르산과 CO_2 의 형성:산화반응



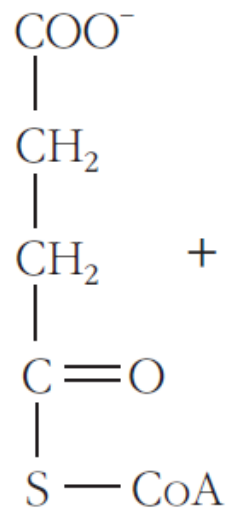
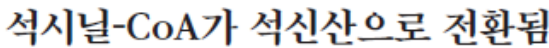
4단계: 석시닐 CoA와 CO₂의 형성: 산화반응

α-케토글루타르산이 석시닐-CoA로 전환됨

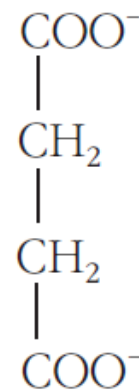


α-케토글루타르산 탈수소효소 복합체
(α ketoglutarate dehydrogenase complexes)

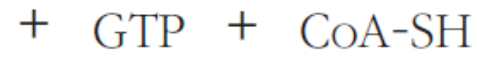
5단계: 석신산의 형성



석시닐-CoA



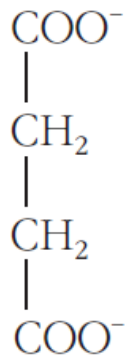
석신산



(19.6)

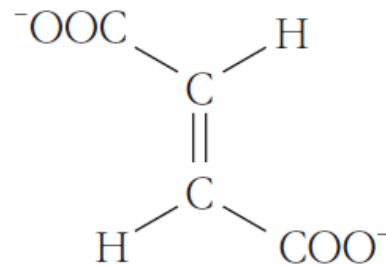
6단계: 푸마르산의 형성

석신산이 푸마르산으로 전환됨



석신산

+ FAD



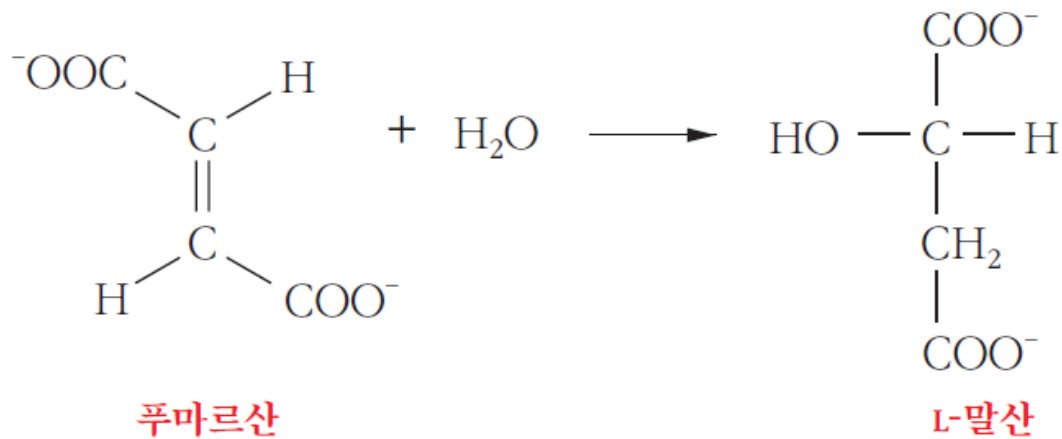
푸마르산

+ FADH₂

(19.8)

7단계: 말산의 형성

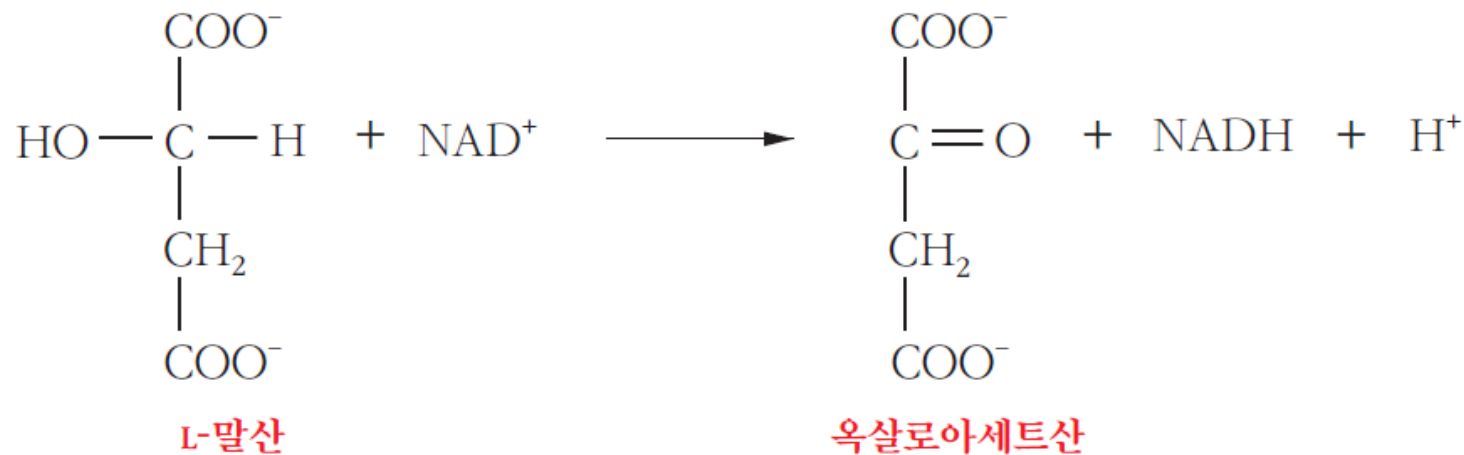
푸마르산이 L-말산으로 전환됨



(19.9)

8단계: 옥살로아세트산의 재생

L-말산이 옥살로아세트산으로 전환됨



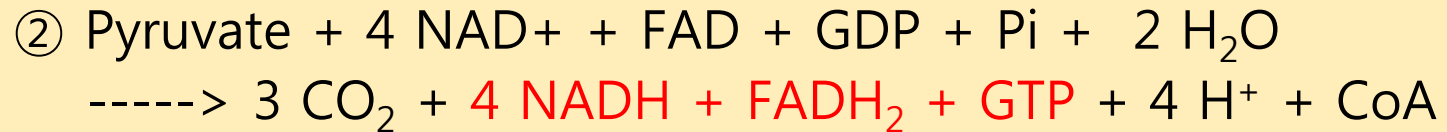
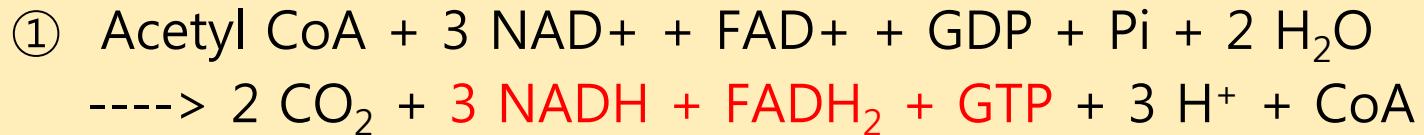
(19.10)

시트르산 회로의 자유에너지 변화

표 19.2 피루브산이 CO₂ 로 전환되는 반응의 에너지론

단계	반응	$\Delta G^{\circ'}$	
		kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
	피루브산 + CoA-SH + NAD ⁺ → 아세틸-CoA + NADH + CO ₂	-33.4	-8.0
1	아세틸-CoA + 옥살로아세트산 + H ₂ O → 시트르산 + CoA-SH + H ⁺	-32.2	-7.7
2	시트르산 → 아이소시트르산	+6.3	+1.5
3	아이소시트르산 + NAD ⁺ → α-케토글루타르산 + NADH + CO ₂ + H ⁺	-7.1	-1.7
4	α-케토글루타르산 + NAD ⁺ + CoA-SH → 석시닐-CoA + NADH + CO ₂ + H	-33.4	-8.0
5	석시닐-CoA + GDP + P _i → 석신산 + GTP + CoA-SH	-3.3	-0.8
6	석신산 + FAD → 푸마르산 + FADH ₂	~0	~0
7	푸마르산 + H ₂ O → L-말산	-3.8	-0.9
8	L-말산 + NAD ⁺ → 옥살로아세트산 + NADH + H ⁺	+29.2	+7.0
전체:	피루브산 + 4 NAD ⁺ + FAD + GDP + P _i + 2 H ₂ O → CO ₂ + 4 NADH + FADH ₂ + GTP + 4 H ⁺	-77.7	-18.6

시트르산회로의 에너지 수득율



시트르산 회로 요약 1

- 아세틸 CoA는 oxaloacetate와 결합하여 citrate로 된다.
- 회로가 한번 끝나면 OAA는 재생되고 탄소 2개는 CO_2 의 형태로 떠난다 .
- 포도당 한 분자는 TCA에서 30 ATP 생성
- 아세틸 CoA는 지방산 합성에 이용되기도 한다 .
- 아세틸 CoA는 동물에서 글루코오즈 합성에 이용될 수 없다

시트르산 회로 요약 2

NADH 생성효소:

pyruvate dehydrogenase complex

Isocitrate dehydrogenase

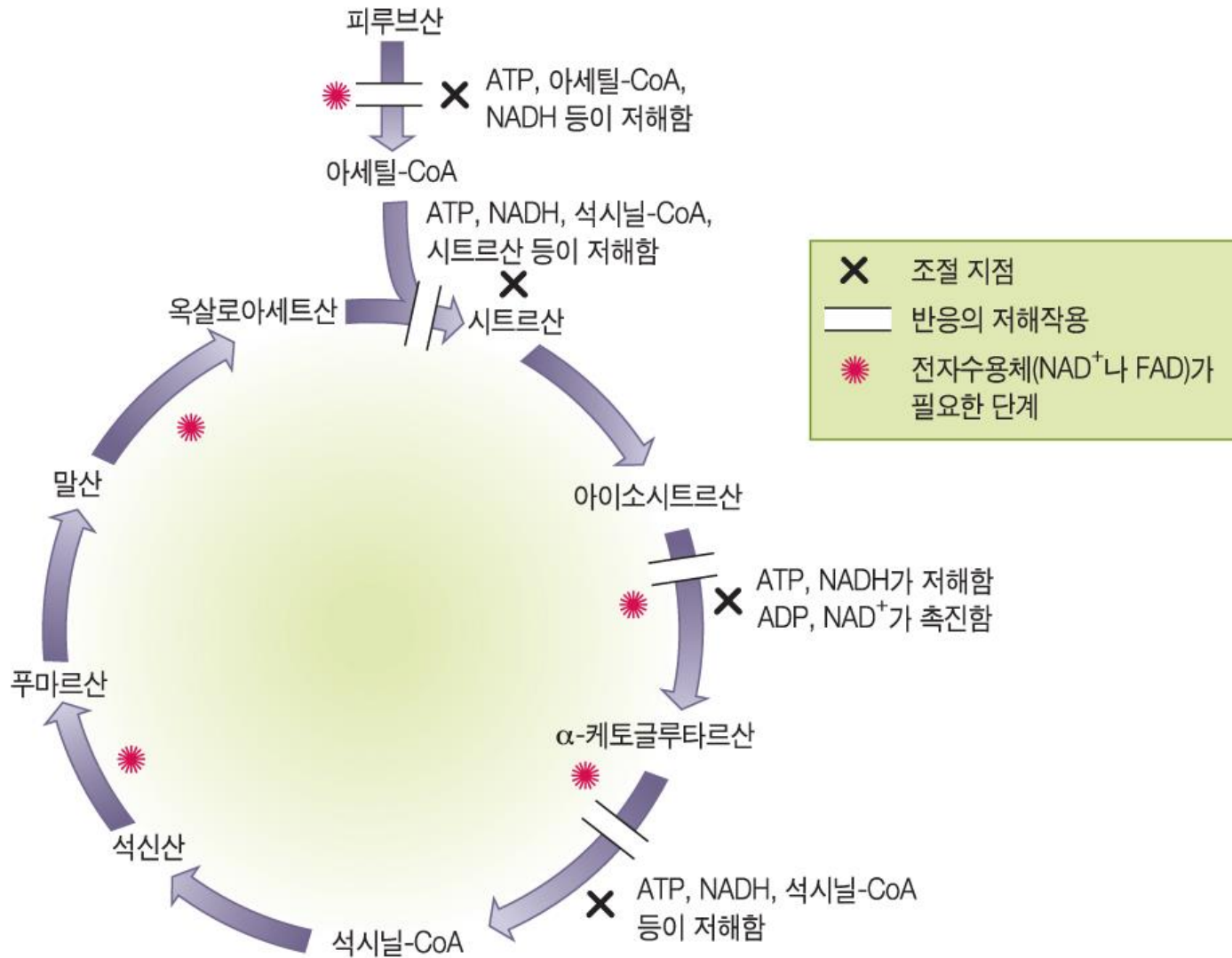
α -ketoglutarate dehydrogenase complex

malate dehydrogenase

GTP 생성효소: Succinyl CoA synthetase

FADH₂ 생성효소: Succinate dehydrogenase

시트르산 회로의 조절



시트르산 회로의 조절

- ① 생성물에 의한 방해 ... 아세틸 CoA
NADH
석시닐 CoA
시트르산
- ② 에너지 부하에 의한 방해 ATP

표 19.3 ATP/ADP 비 및 NADH/NAD⁺ 비와 세포 대사상태 사이의 상관관계

대사상태가 휴식 중일 때의 세포

비교적 에너지가 필요 없으며, 에너지를 거의 사용하지 않음.

ATP 농도는 높고, ADP 농도는 낮아서 ATP/ADP 비가 높게 나타남.

NADH 농도는 높고, NAD⁺ 농도는 낮아서 NADH/NAD⁺ 비가 높게 나타남.

대사상태가 활발할 때의 세포

휴식 중인 세포보다 더 많은 에너지가 필요하며, 에너지를 사용함.

ATP 농도는 낮고, ADP 농도는 높아서 ATP/ADP 비가 낮게 나타남.

NADH 농도는 낮고, NAD⁺ 농도는 높아서 NADH/NAD⁺ 비가 낮게 나타남.

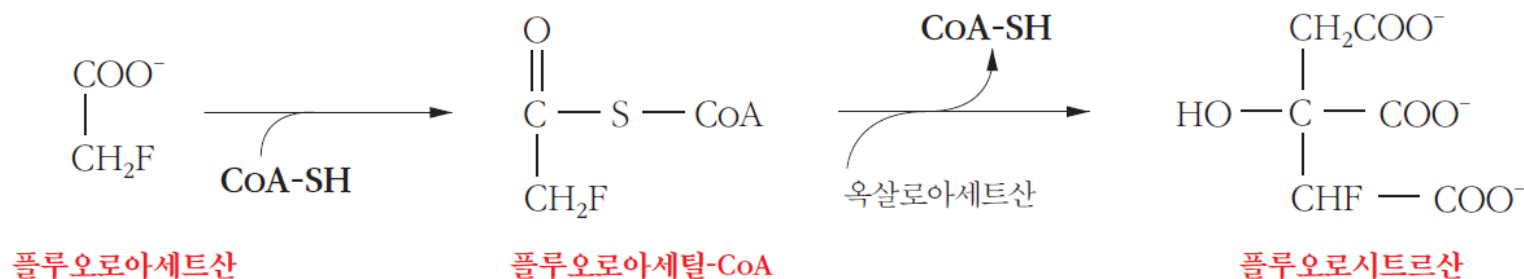
TCA 회로의 방해제

- ① malonate
(succinate와
구조적으로 유사)
- ② 플루오르아세트산
(FCH₂COOH)
로코초라는 식물의 독소



© 2006 Brooks/Cole - Thomson

플루오로아세트산으로부터 플루오로시트르산의 형성



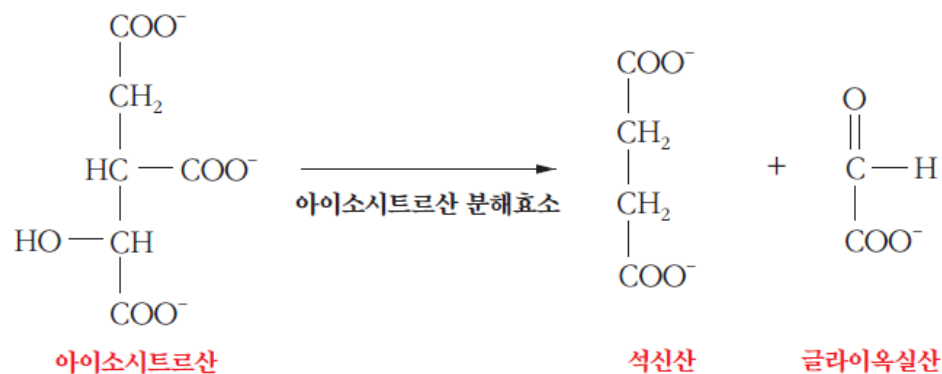
글라이옥실산 회로: Glyoxylate cycle

- 식물체와 박테리아에서 일어난다
- 식물과 박테리아가 아세테이트를 영양분으로 살수 있게 한다
- 지질을 분해하여 당질로 합성
- glyoxy**some**에서 일어난다
- TCA와 연계하여 일어난다.

19-6 글라이옥실산 회로: 시트르산 회로와 친척 관계인 경로 565

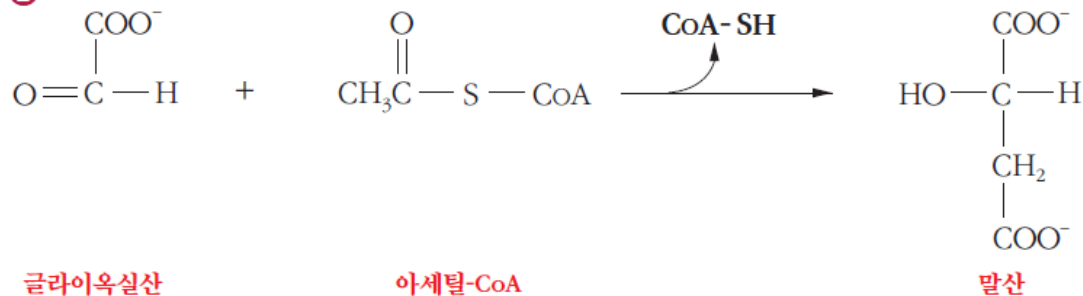
A

글라이옥실산 회로의 독특한 반응



아이소시트르산이 글라이옥실산과 석신산으로 전환됨

B



글라이옥실산이 아세틸-CoA와 반응하여 말산이 생성됨

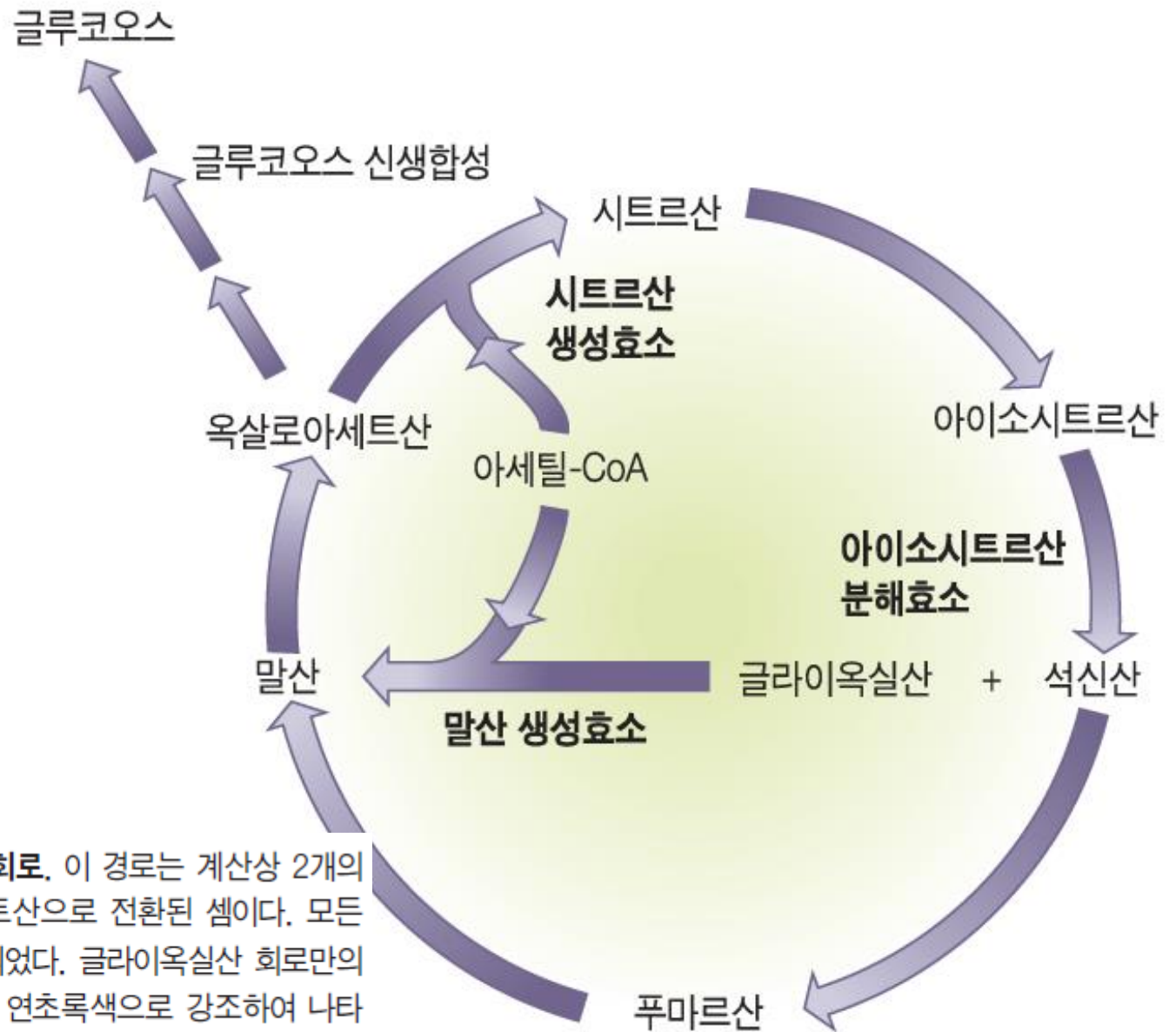
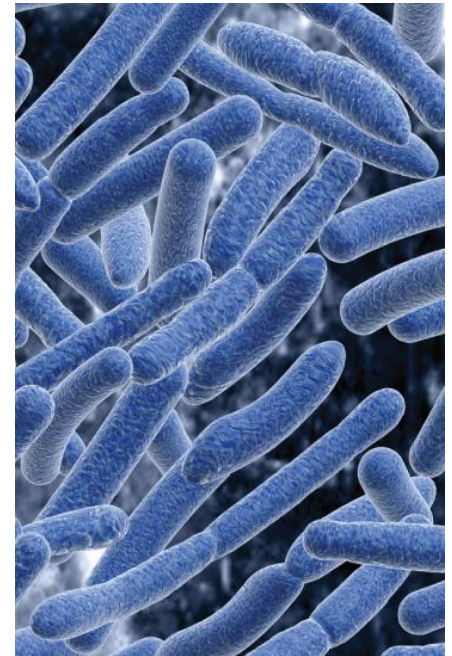


그림 19.8 글라이옥실산 회로. 이 경로는 계산상 2개의 아세틸-CoA가 옥살로아세트산으로 전환된 셈이다. 모든 반응들은 보라색으로 표시되었다. 글라이옥실산 회로만의 독특한 반응은 회로 중앙에 연초록색으로 강조하여 나타냈다.

동물과 식물의 에너지원은 동일하지 않다.



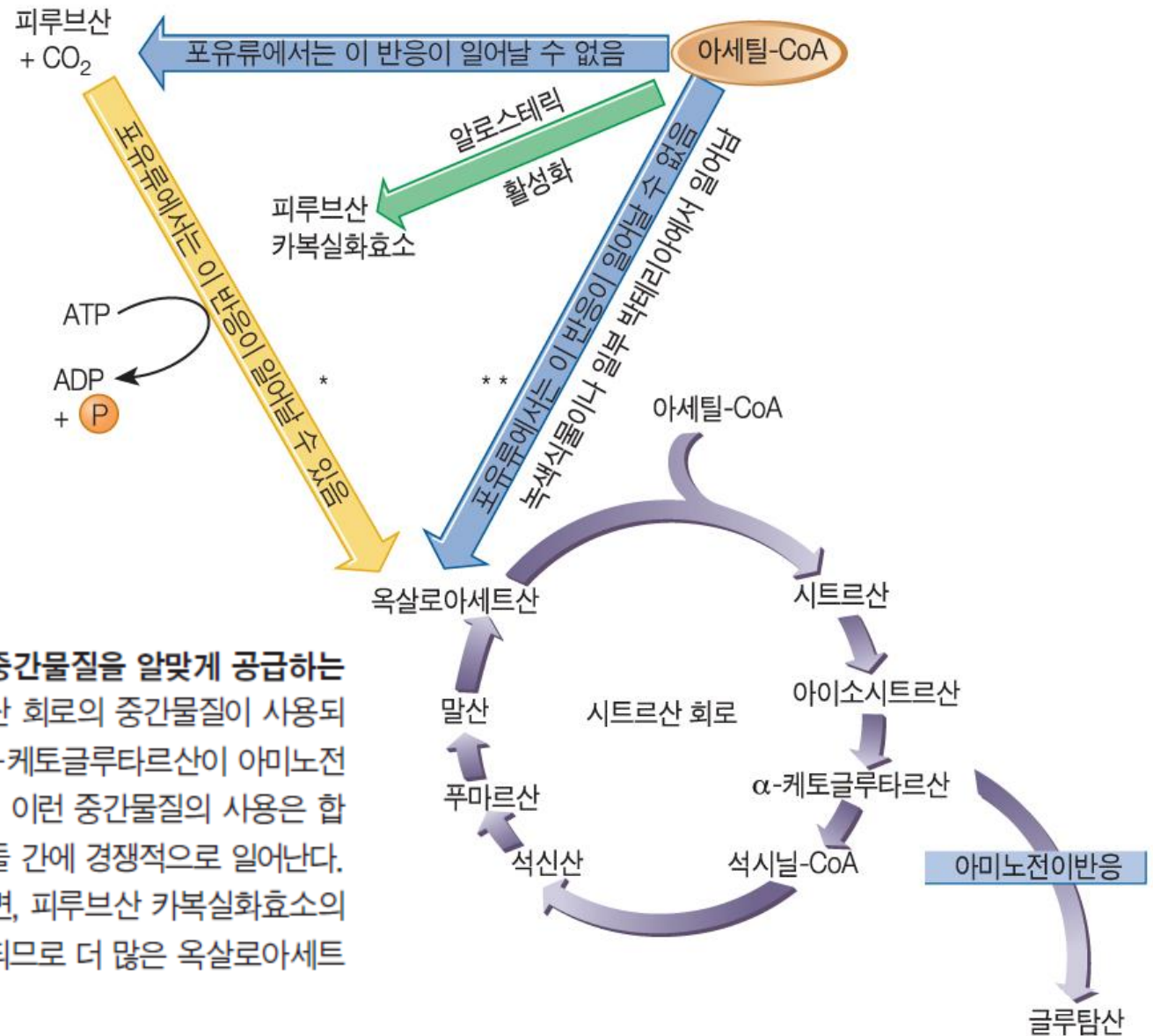


그림 19.10 포유류가 대사 중간물질을 알맞게 공급하는 방법. 합성반응에서는 시트르산 회로의 중간물질이 사용되는데(이 그림 안의 예에서는 α-케토글루타르산이 아미노전이반응으로 글루탐산이 된다.), 이런 중간물질의 사용은 합성반응과 회로의 나머지 반응들 간에 경쟁적으로 일어난다. 아세틸-CoA의 농도가 증가하면, 피루브산 카복실화효소의 알로스테릭 활성화의 신호가 되므로 더 많은 옥살로아세트산이 생성된다.

* 보충반응

** 글라이옥실산 회로의 일부임

시트르산 회로의 중요성

① 이화 작용에서의 역할

- 효과적인 에너지 생산 체계

② 동화작용에서의 역할

- 지질대사

- 아미노산 대사

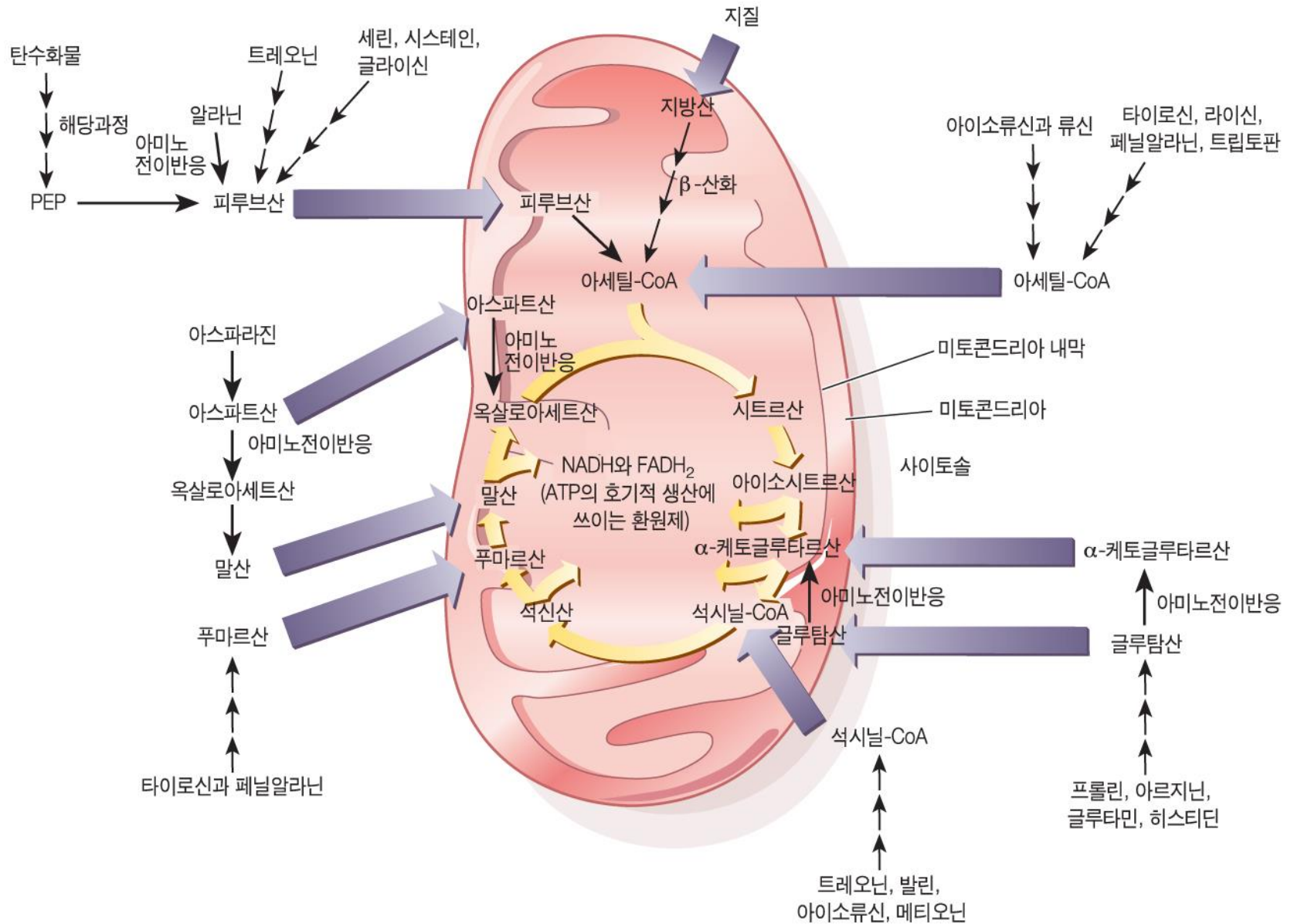


그림 19.9 분해대사의 요약. 시트르산 회로가 가장 중심적인 역할을 하고 있음을 알 수 있다. 탄수화물, 지질, 아미노산 등의 분해대사 최종 생성물들이 모두 나타나 있음을 주목하라. (PEP는 포스포엔올피루브산을 나타냄. $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$ 는 여러 단계의 경로임을 나타낸다.)

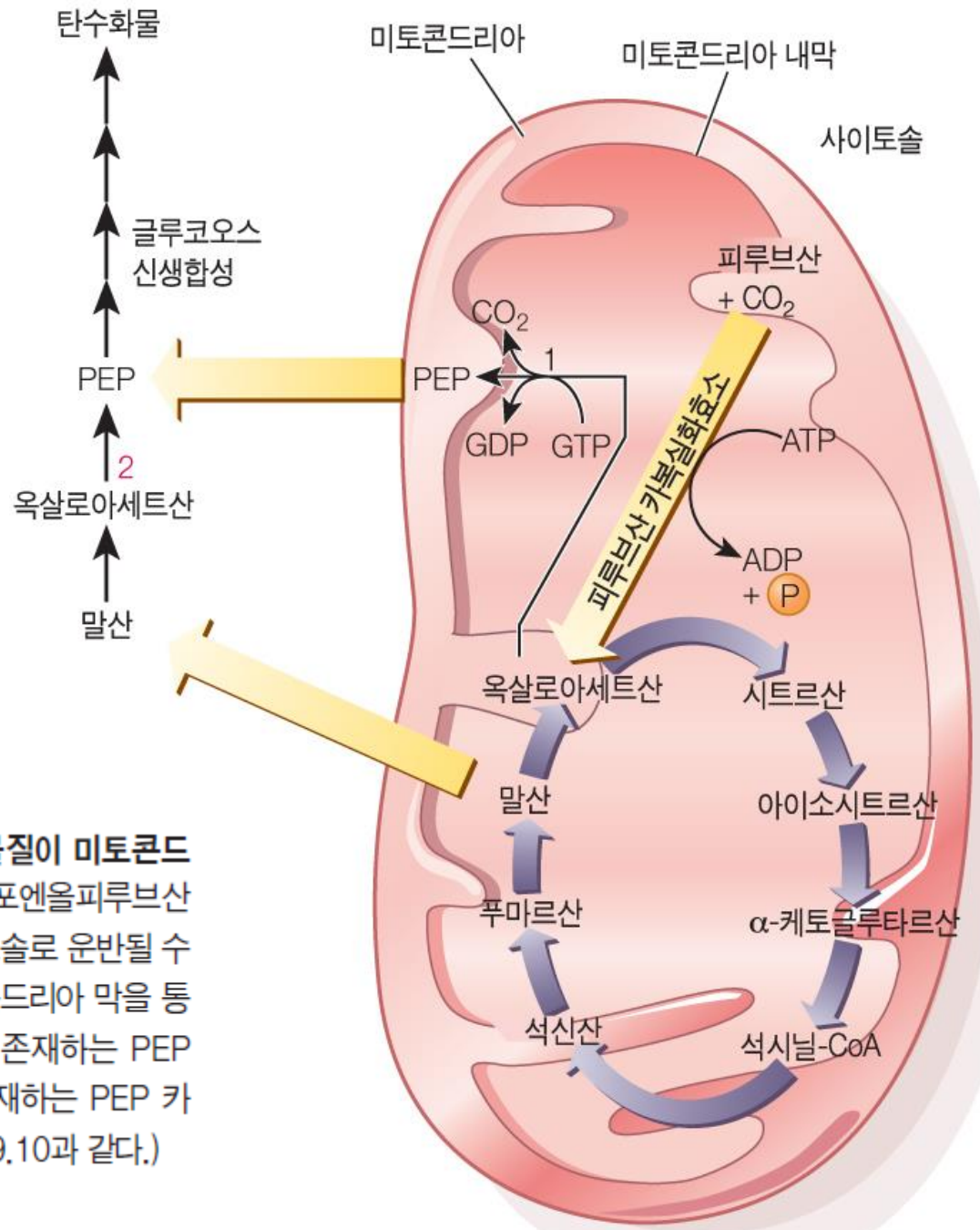
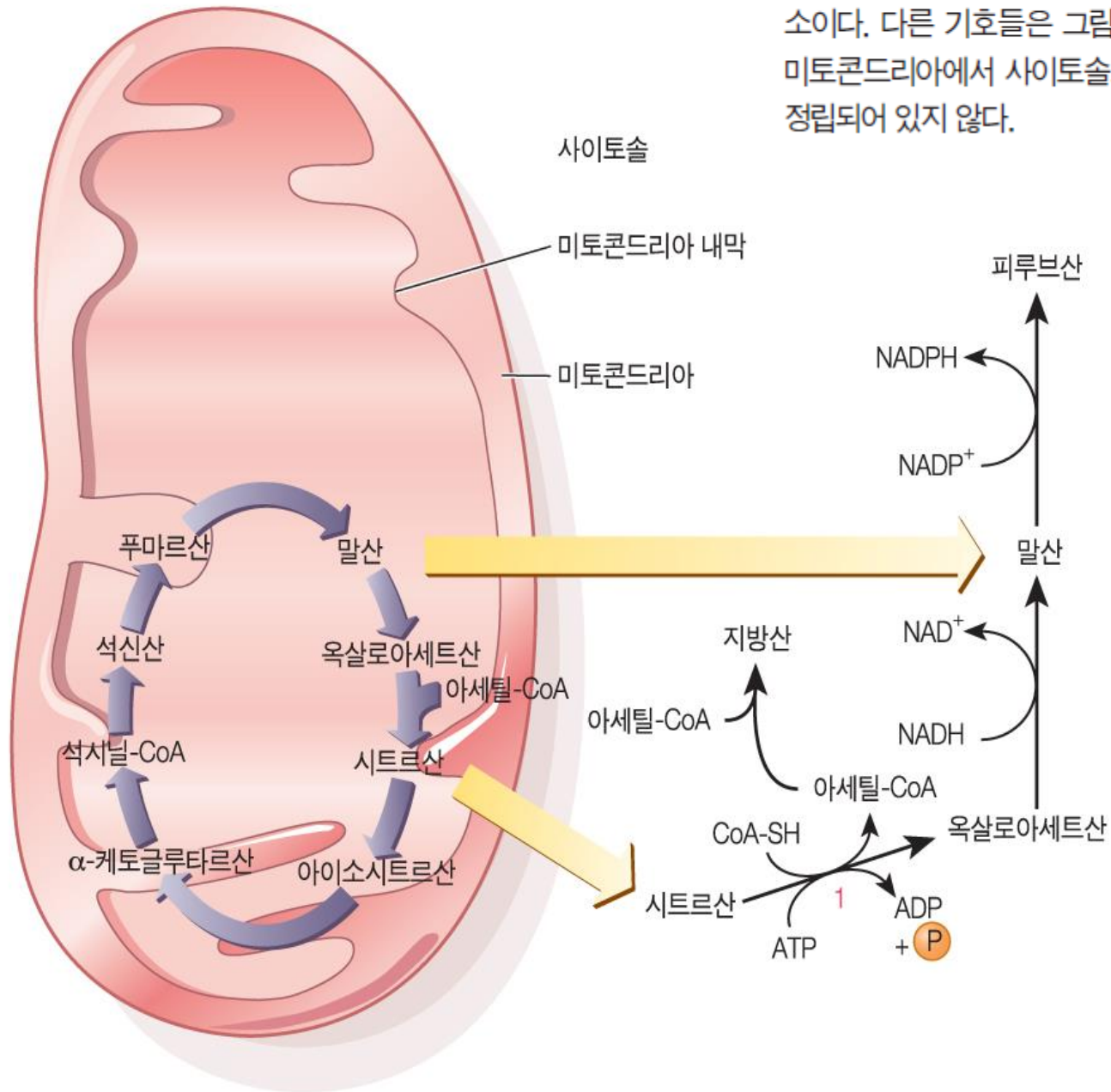


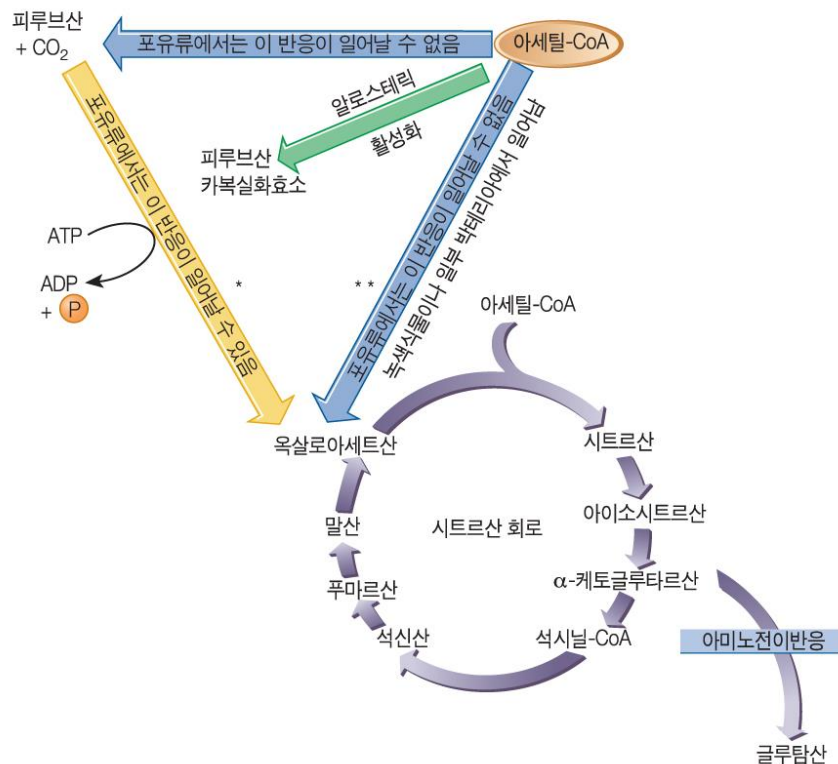
그림 19.11 글루코오스 신생합성 출발물질이 미토콘드리아에서 사이토솔로 운반되는 과정. 포스포엔일피루브산 (PEP)은 말산처럼 미토콘드리아에서 사이토솔로 운반될 수 있음을 주목하라. 옥살로아세트산은 미토콘드리아 막을 통해 수송되지 못한다. (1은 미토콘드리아에 존재하는 PEP 카복시인산화효소이다. 2는 사이토솔에 존재하는 PEP 카복시인산화효소이다. 다른 기호들은 그림 19.10과 같다.)

그림 19.12 지질 합성대사의 출발물질이 미토콘드리아에서 사이토솔로 운반되는 과정. (1은 ATP-시트르산 분해효소이다. 다른 기호들은 그림 19.10과 같다). 아세탈-CoA가 미토콘드리아에서 사이토솔로 수송되는지 아닌지는 완전히 정립되어 있지 않다.



Why is it hard to lose weight?

- All roads lead to fat
- Fat cannot back to carbohydrates



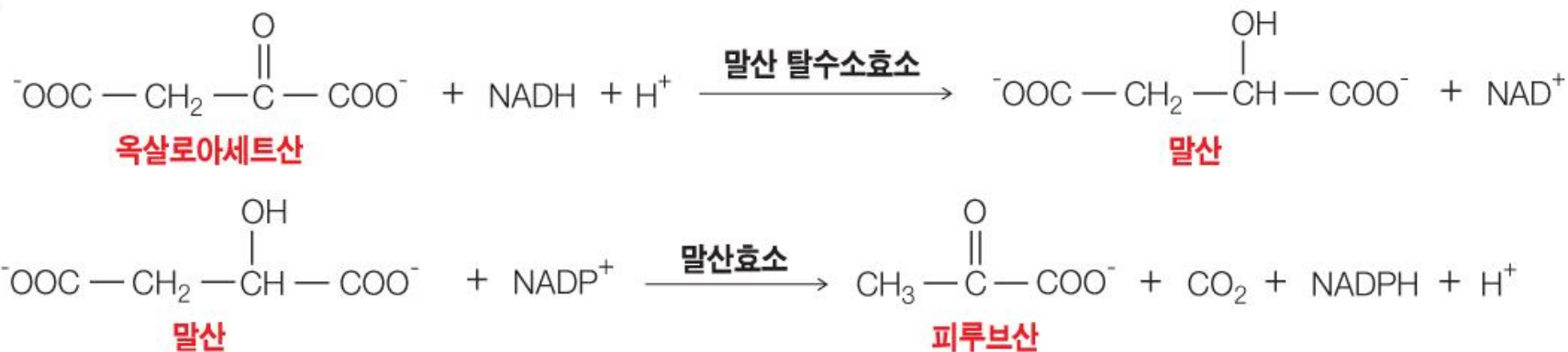
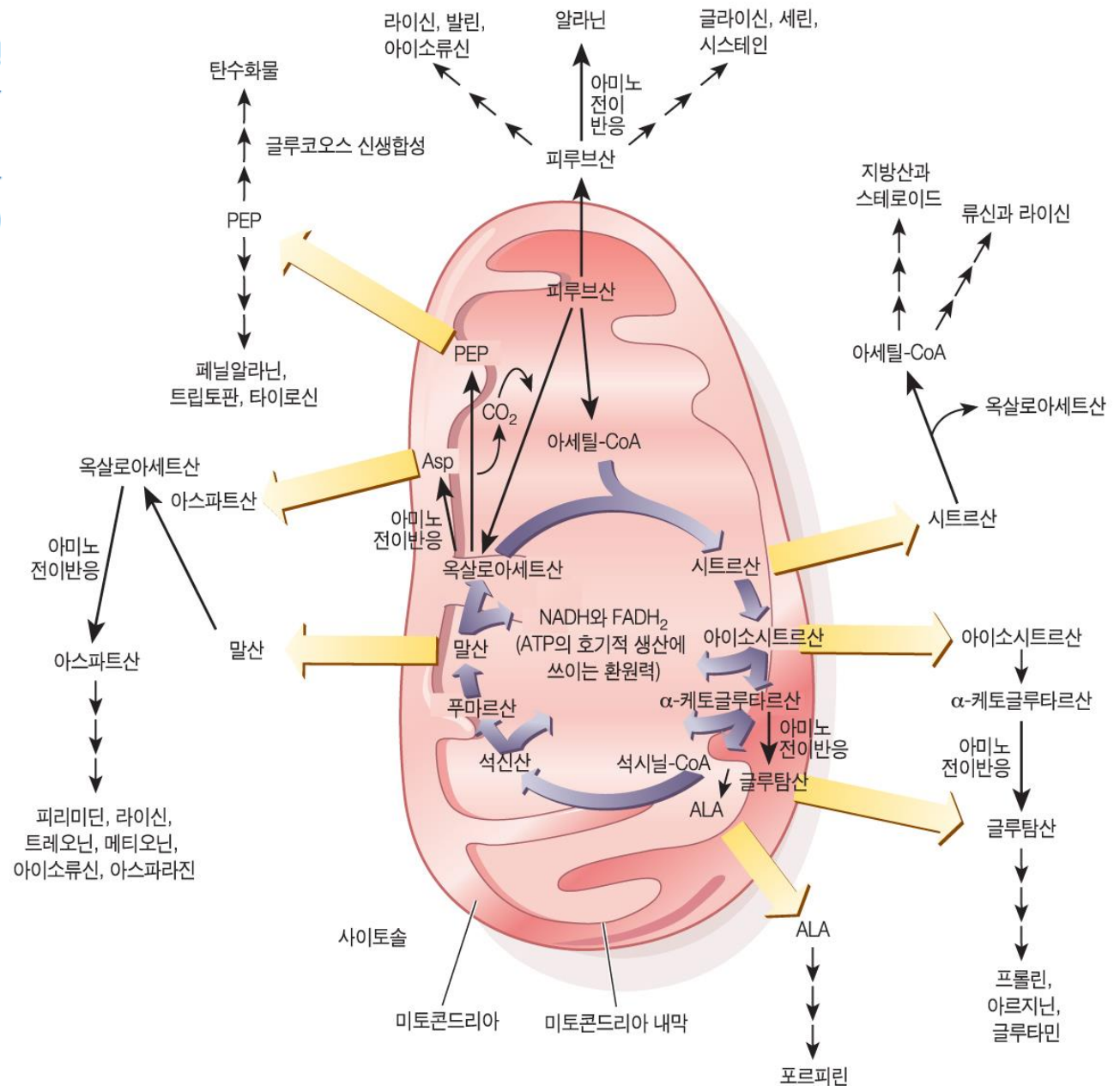


그림 19.13 지방산 합성대사에 필요한 NADPH를 생산하는 반응들. 이 반응들은 시트르산 회로 중간물질이 관여되어 있으며, 사이토솔에서 일어난다는 점에 유의하라.

산 회로의 중심적인 역할이 나타나 있다. 탄수화물, 지질, 아미노산 등의 생합성 경로들이 있음을 주목하라. OAA는 옥살로아세트산, ALA는 δ -아미노레불린산, PEP는 포스포엔올피루브산, Asp는 아스파르트산을 나타냄. 기호들은 그림 19.9와 같다.



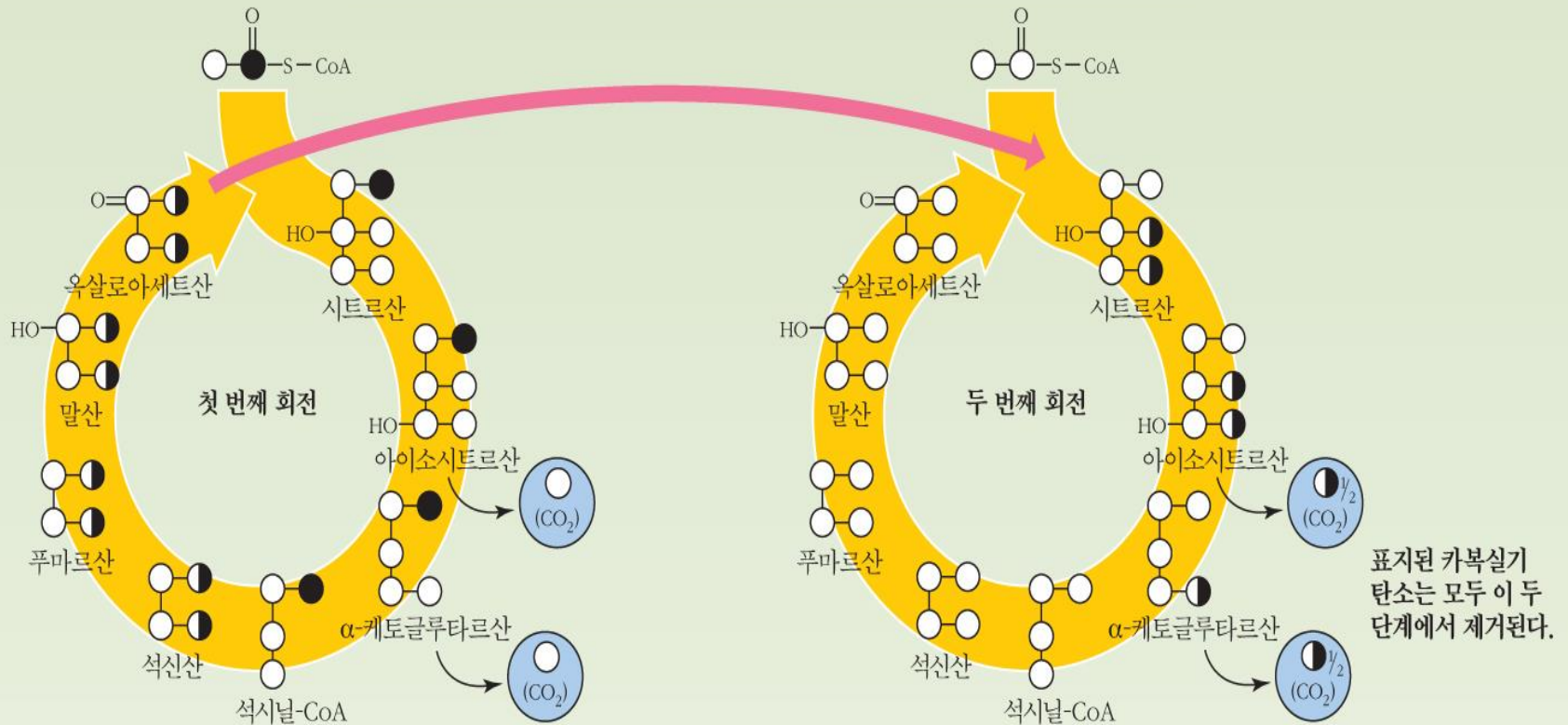
시트르산 회로는 에너지 대사의 핵심이다.

그러므로 열심히 공부할 필요가 있다.

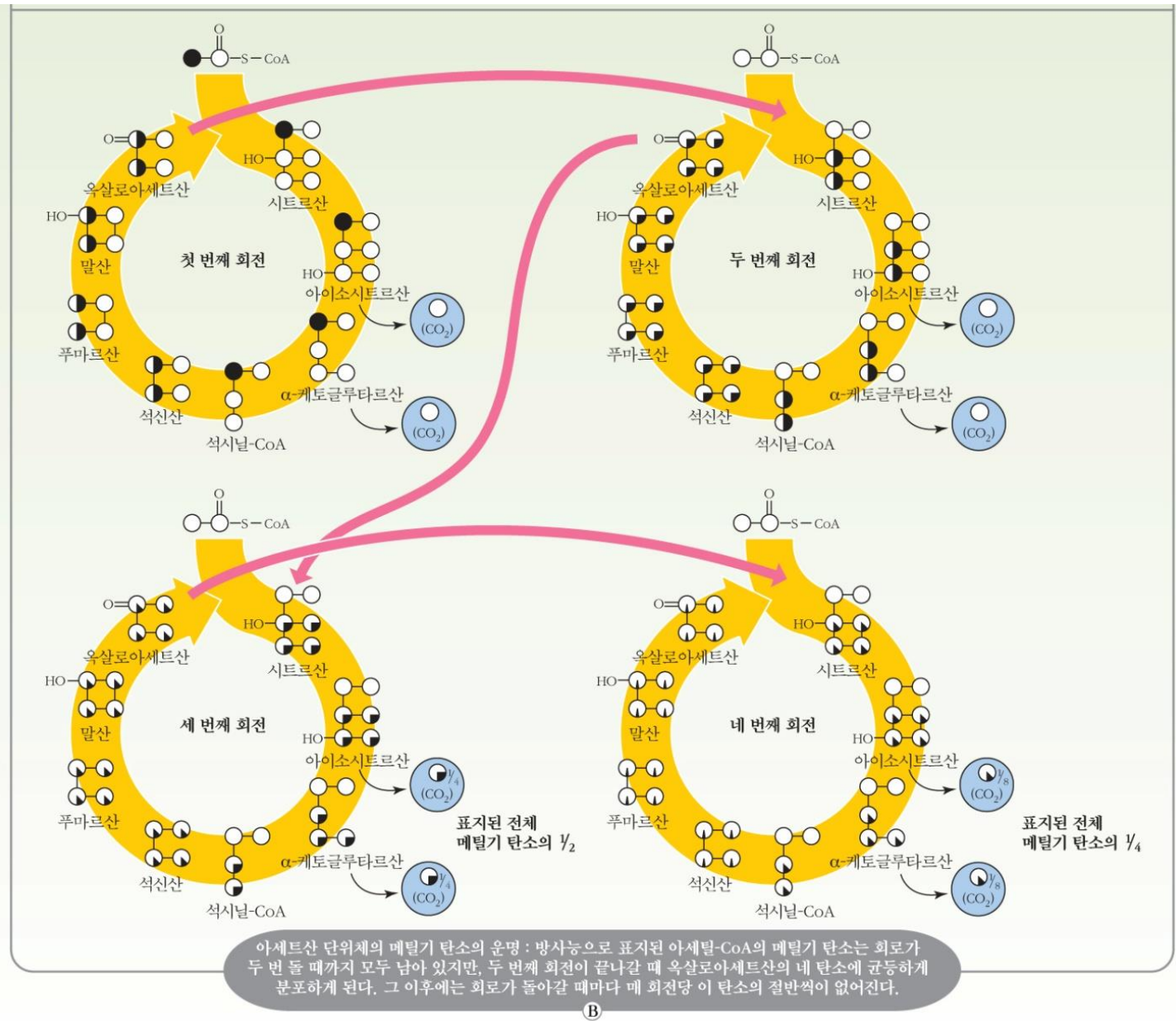


A

아세트산 단위체의 카보닐기 탄소의 운명 : 아세틸-CoA의 카보닐기 탄소는 회로가 한 바퀴 돌아가는 동안 고스란히 다 남아 있지만 두 바퀴째 돌아갈 때 완전히 없어진다.



TCA 회로가 연속적으로 돌아갈 때 아세트산의 탄소 원자들의 운명. 회로가 시작될 때, 표지되지 않은 대사물질을 포함하고 있는 세포에 표지된 아세트산을 가해주었다고 가정하라. (인용: GARRETT/GRISHAM, Biochemistry, 4E. © 2009 Cengage Learning.)



TCA 회로가 연속적으로 돌아갈 때 아세트산의 탄소 원자들의 운명. 회로가 시작될 때, 표지되지 않은 대사물질을 포함하고 있는 세포에 표지된 아세트산을 가해주었다고 가정하라. (인용: GARRETT/GRISHAM, Biochemistry, 4E. © 2009 Cengage Learning.)