

지질대사

21

단 원 개 요

21-1 지질은 에너지 생성과 저장에 관여되어 있다

21-2 지질의 분해대사

- 지방산은 산화되기 위해서 어떻게 미토콘드리아로 수송되는가?
- 지방산 산화는 어떻게 일어나는가?

21-3 지방산 산화로 생기는 에너지 생산량

21-4 불포화지방산과 홀수-탄소 지방산의 분해 대사

- 불포화지방산의 산화는 포화지방산의 산화와 어떻게 다른가?

21-5 케톤체

- 지질대사에서 아세톤과 아세틸-CoA는 연관성이 있는가?

21-6 지방산 생합성

21.1 생화학과의 접목 | 유전자 발현
지질 생합성에서의 전사 활성인자

- 지방산 합성의 첫 단계는 어떻게 일어나는가?
- 지방산 생성효소의 작용양상은 어떠한가?

21.2 생화학과의 접목 | 영양학

아세틸-CoA 카복실화효소-비만과의 전쟁에서
새로운 표적?

21.3 생화학과의 접목 | 유전학

비만 유전자

21-7 아실글리세롤과 복합지질의 합성

- 포스포아실글리세롤의 생합성은 어떻게 일어나는가?
- 스핑고지질의 생합성은 어떻게 일어나는가?

21-8 콜레스테롤 생합성

- 콜레스테롤 생합성에서는 HMG-CoA가 왜 그렇게 중요한가?
- 콜레스테롤은 어떻게 다른 스테로이드들의 전구체로 작용하는가?
- 콜레스테롤은 심장질환에 어떤 역할을 하는가?

21.4 생화학과의 접목 | 건강과 관련된 이야기
아테롬성 동맥경화증

21-9 식욕의 호르몬적 조절

- 어떤 호르몬이 식욕 조절의 역할을 하는가?

강의 내용

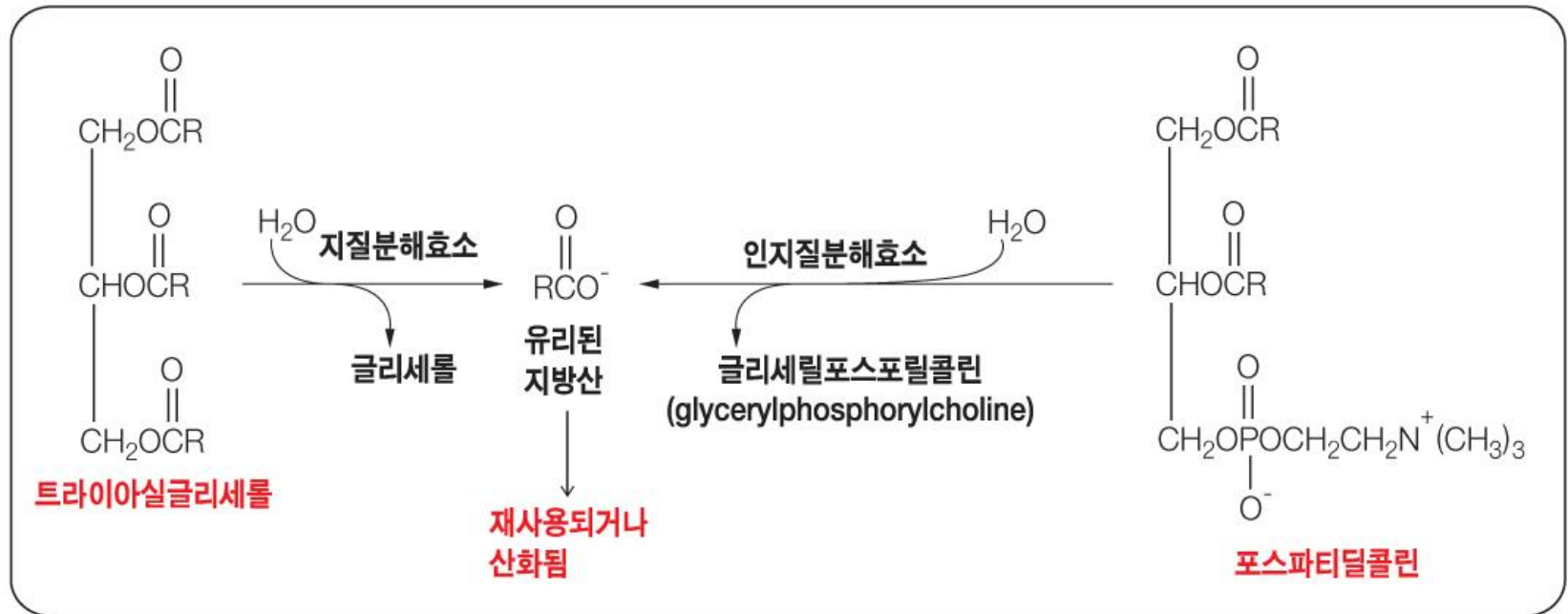
1. 지질의 분해과정
 - 중성지방
 - 인지질
2. 지질의 합성과정
 - 지방산의 합성
 - 복합지방의 합성
 - 콜레스테롤의 합성
3. 지질의 운반
4. 식욕 조절

지질 가수분해효소

- 지질분해효소 (Lipases)
 - 췌장 지질분해효소 (pancreatic lipase)
 - 호르몬 민감성 지질분해효소 (hormone sensitive lipase)
- 인지질분해효소 (Phospholipase)
- 콜레스테릴 에스테레이즈 (Cholesteryl esterase)

지질의 분해

- TG → Glycerol + 3 Fatty acids
- 인지질 → glycerol + 지방산 + 인산 + 알콜



인지질분해효소 (Phospholipase)

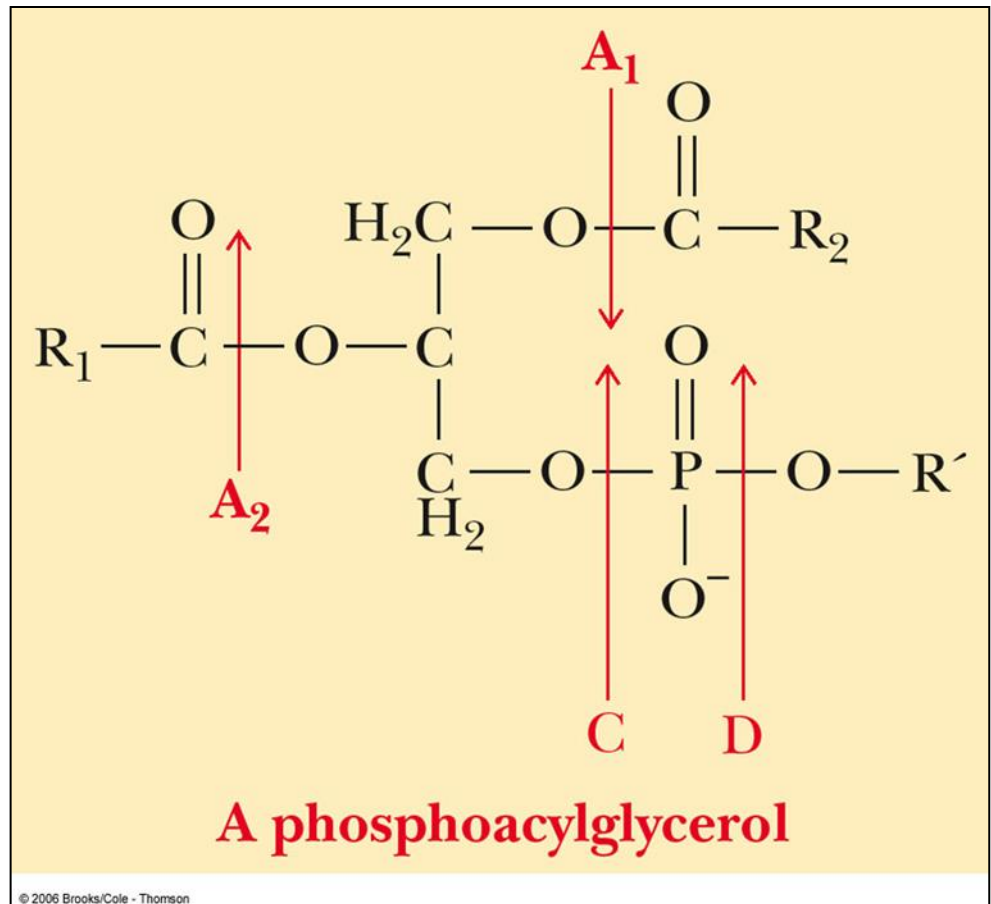
Phospholipases

A_1

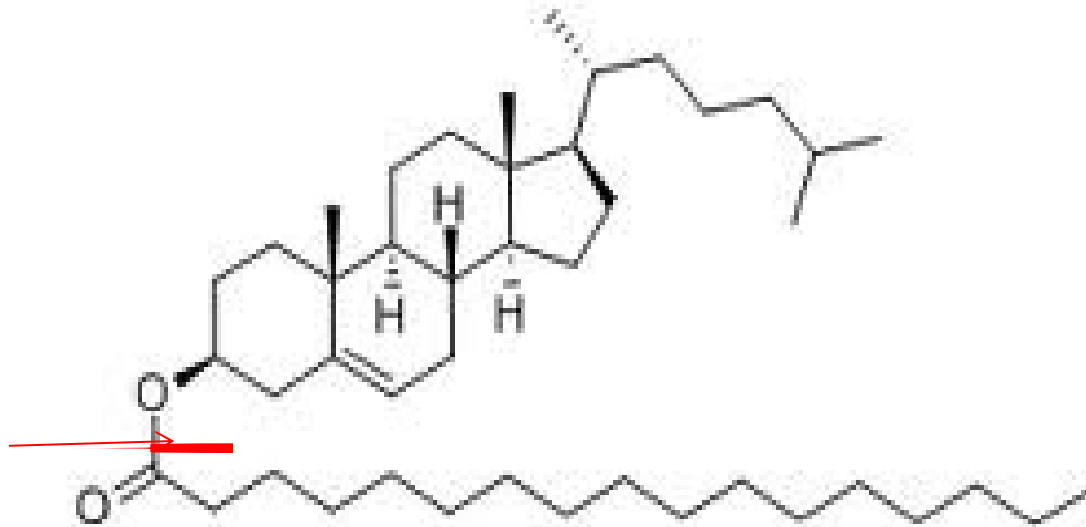
A_2

C

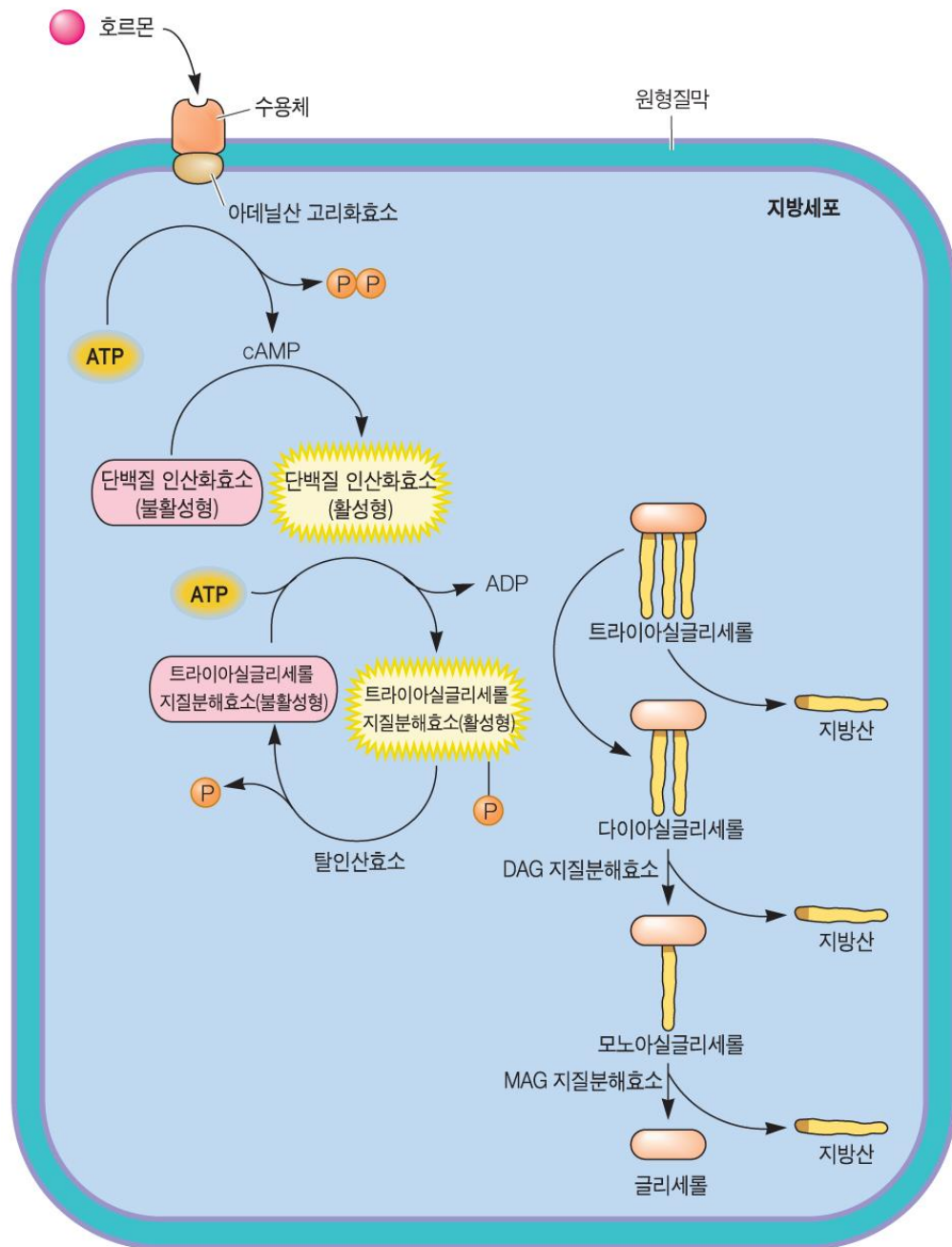
D



콜레스테릴 에스테라이즈



콜레스테롤 + 지방산



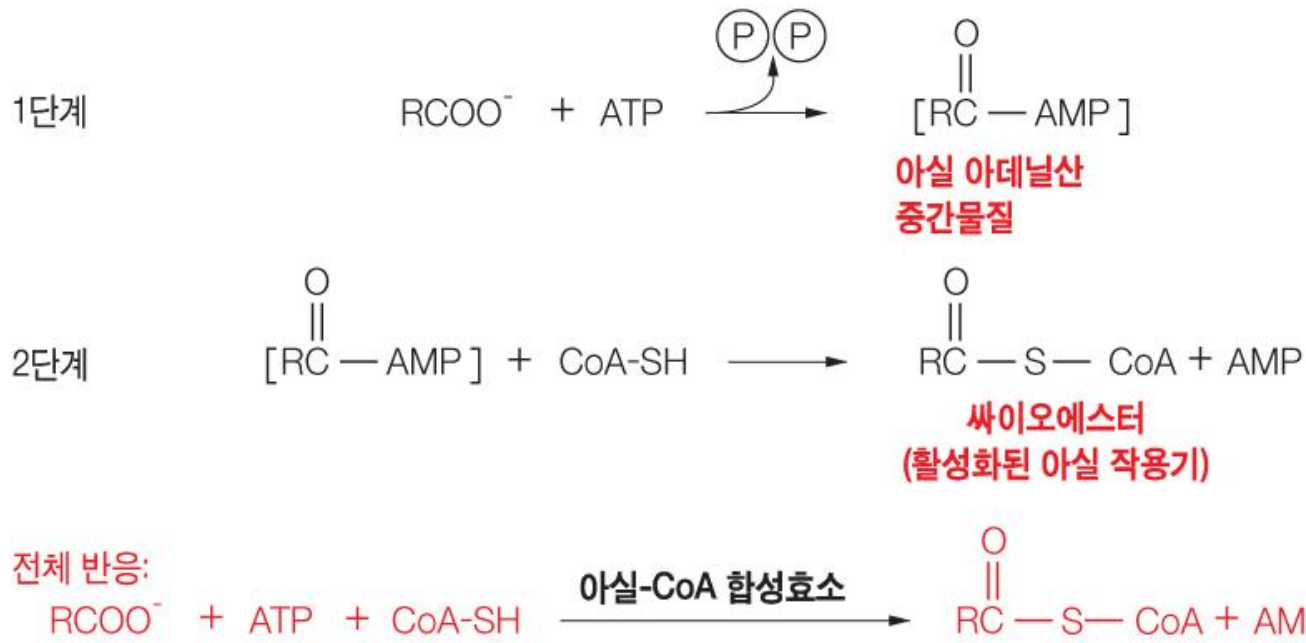
호르몬 민감성 지질분해효소

- 에피네프린의 자극에 의해 cAMP의 생성
- cAMP는 지질가수분해효소 활성화
- 지질가수분해효소는 지방조직에 저장된 지방을 분해한다.
- 호르몬 의존성 효소라 한다.

그림 21.3 지방조직에서 트리아실글리세롤로부터 지방산이 방출되는 과정은 호르몬 의존성이다.

지방산의 분해

① 첫 단계 (Activation 단계): 아실 CoA의 형성

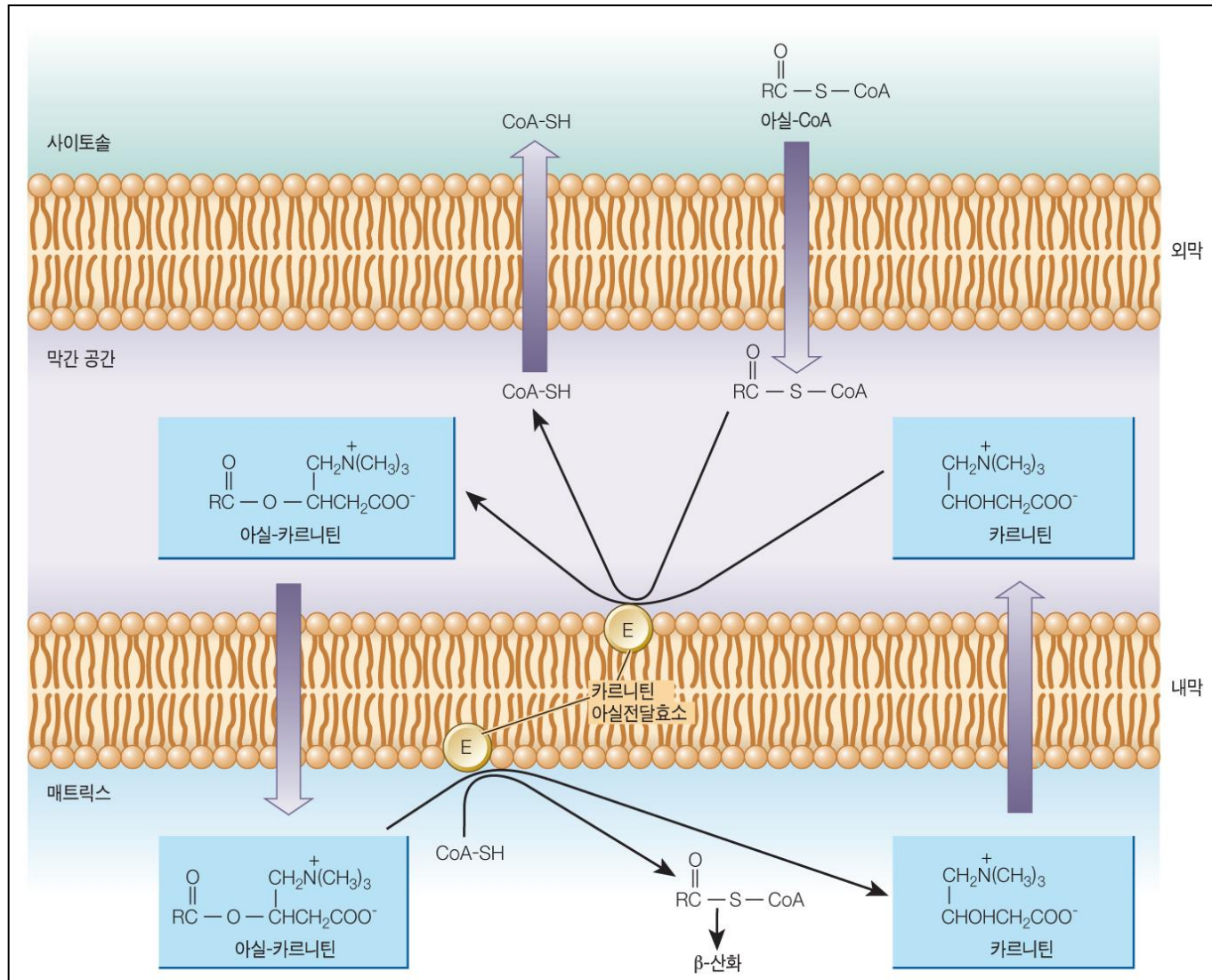


지방산의 분해

- ② 2단계: 아실 CoA를 미토콘드리아 기질 내로 이동
- 카르니틴이 도우미 역할

Acyl CoA + carnitine-----> acylcarnitine---> 미토콘드리아---> Acyl CoA + Carnitine

② 2단계: 아실 CoA를 미토콘드리아 기질 내로 전달하는 카르니틴의 역할

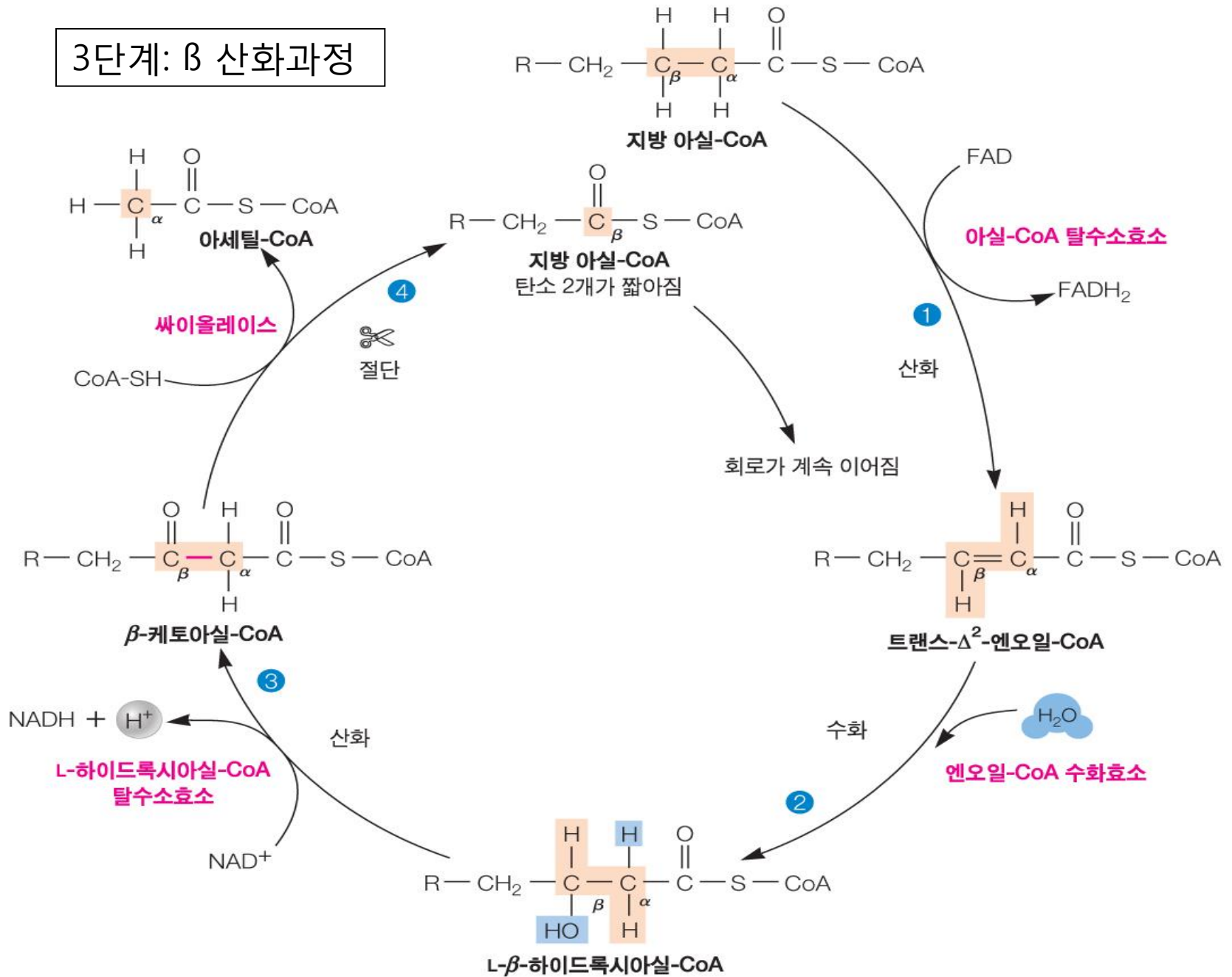


지방산의 분해

③ 3단계: β 산화과정 :4가지의 효소가 관여

- ① 아실 CoA 탈수소효소
- ② 엔오일 CoA 수화효소
- ③ 1,3-하이드록시 아실 CoA 탈수소효소
- ④ 싸이올레이스

3단계: β 산화과정



연속적인 β 산화과정

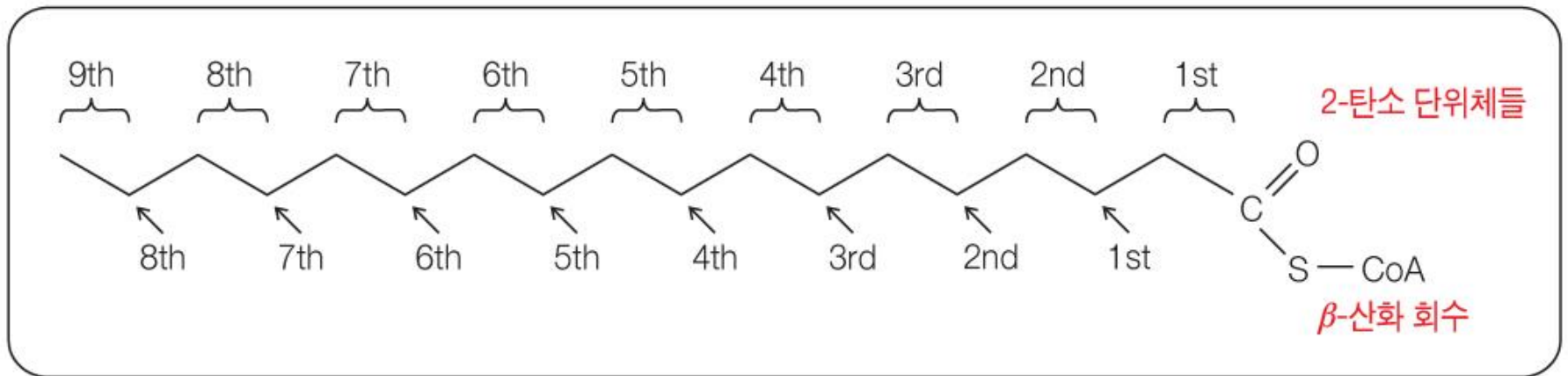
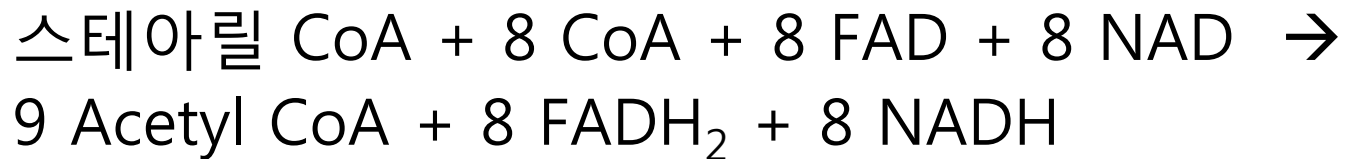
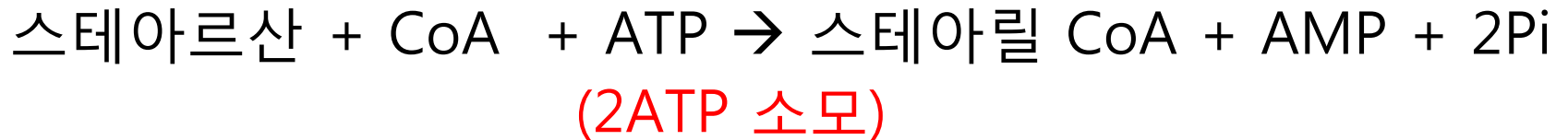


그림 21.7 스테아르산(탄소 18개)은 β -산화가 8번 일어나서 2-탄소 단위체 9개가 만들어진다. 오른쪽의 카복실 말단부터 시작하여 β -산화가 8번 일어나면서 연속적으로 2-탄소 단위체 8개가 떨어져 나오면, 9번째의 2-탄소 단위체가 CoA에 에스터화되어 있는 상태로 남는다.

지방산 산화의 에너지론




$$\text{총 ATP} = 9 \times 12 + 8 \times 2 + 8 \times 3 = 148 \text{ ATP}$$

$$\text{Net ATP} = 148 \text{ ATP} - 2 \text{ ATP} = 146 \text{ ATP}$$

표 21.1 한 분자의 스테아르산이 산화될 때의 대차대조표

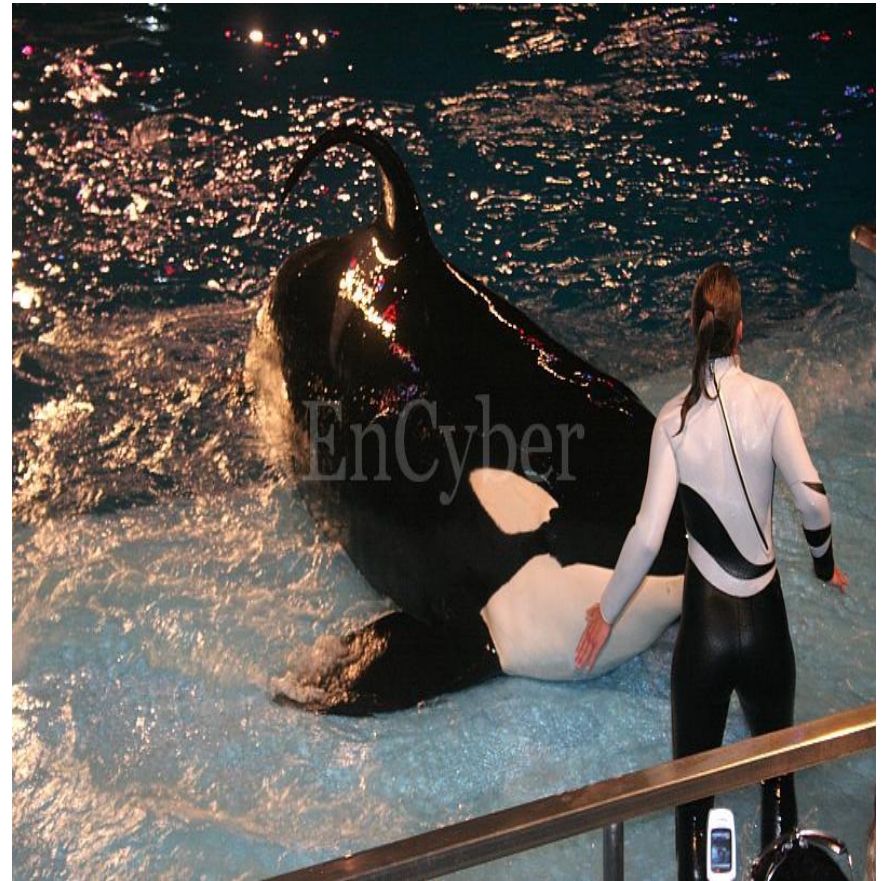
반응	NADH 분자	FADH ₂ 분자	ATP 분자
1. 스테아르산 → 스테아릴-CoA (활성화 단계)			-2
2. 스테아릴-CoA → 9 아세틸-CoA (8차례의 β -산화)	+8	+8	
3. 9 아세틸-CoA → 18 CO ₂ (시트르산 회로); GDP → GTP (9분자)	+27	+9	+9
4. β -산화 회로로부터 생성된 NADH의 재산화	-8		+20
5. 시트르산 회로로부터 생성된 NADH의 재산화	-27		+67.5
6. β -산화 회로로부터 생성된 FADH ₂ 의 재산화		-8	+12
7. 시트르산 회로로부터 생성된 FADH ₂ 의 재산화	—	-9	+13.5
	0	0	+120

NADH 혹은 FADH₂ 분자 수에는 결국 변화가 없다는 점을 주목하라.

지방산 산화과정은 대사수의 공급원이다



범고래

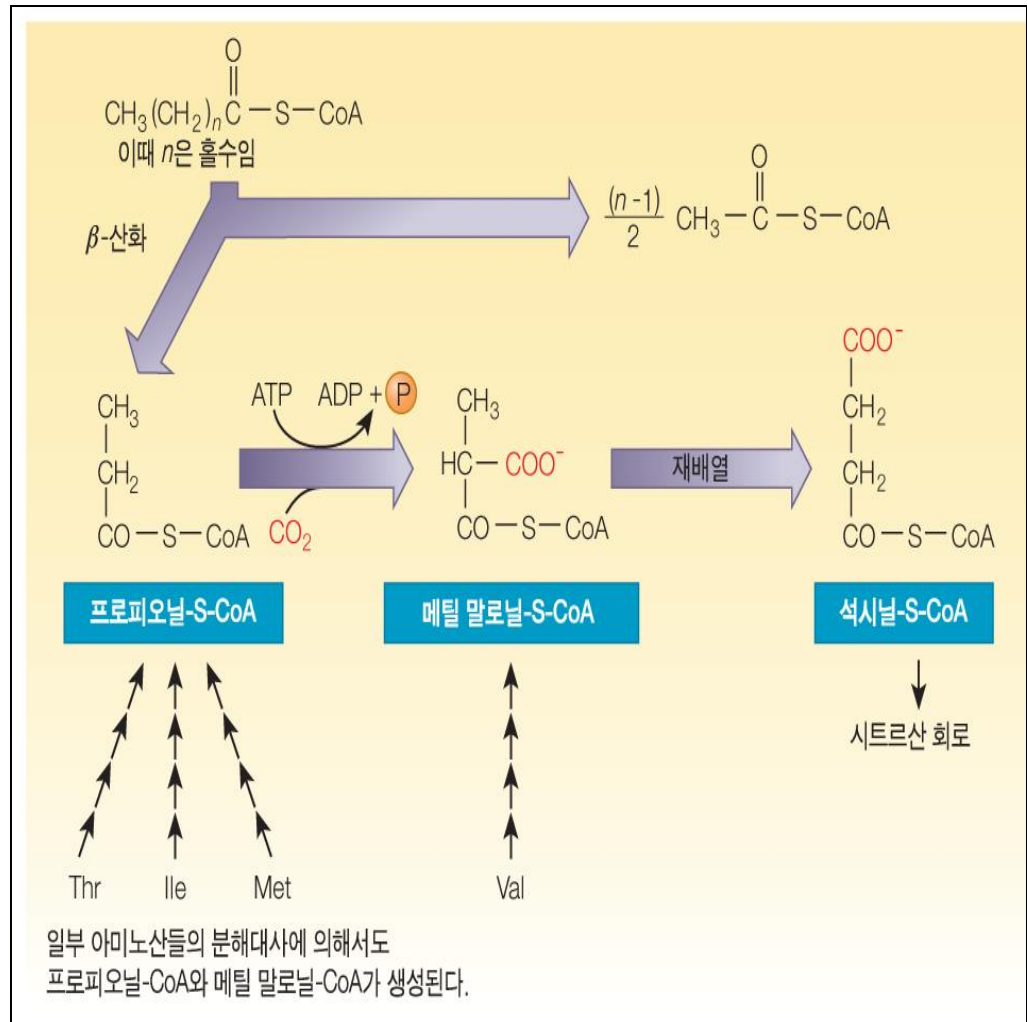


홀수지방산의 분해 최종산물

최종산물:프로피오닐 CoA
탄소수 3개의 화합물

프로피오닐 CoA는 탄소수 4개의 석시닐 CoA로 전환되어 시트르산 회로로 들어간다.

에너지로 전환된다.



불포화지방산의 β 산화

포화지방산 산화와 차이점은 무엇인가?

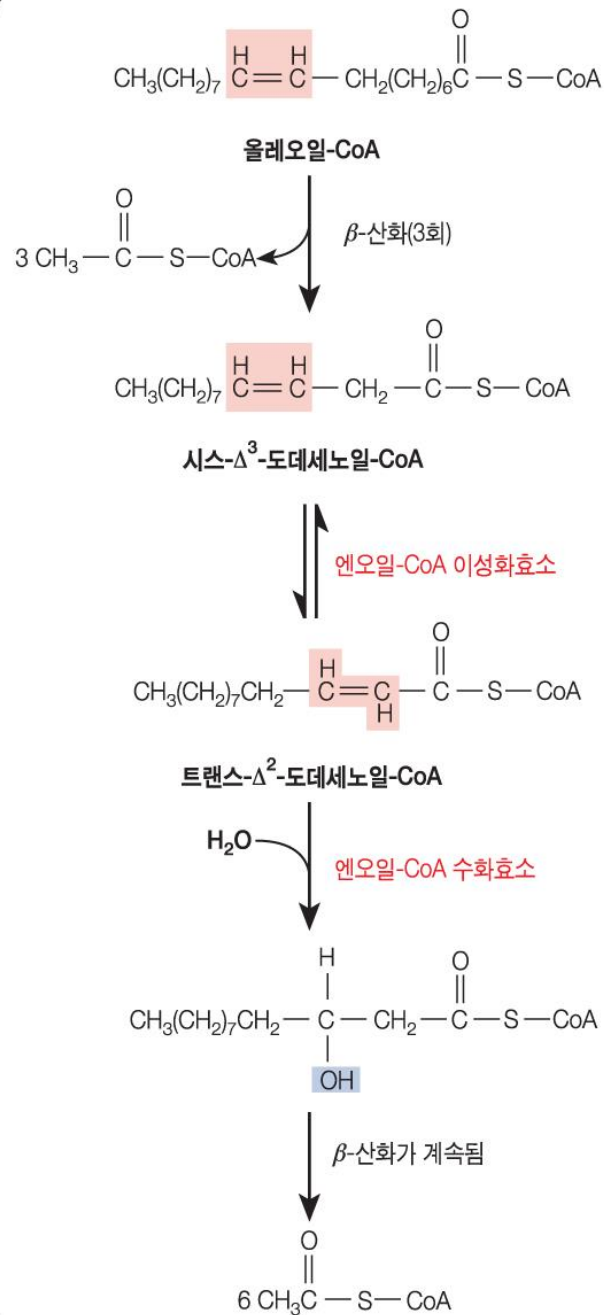
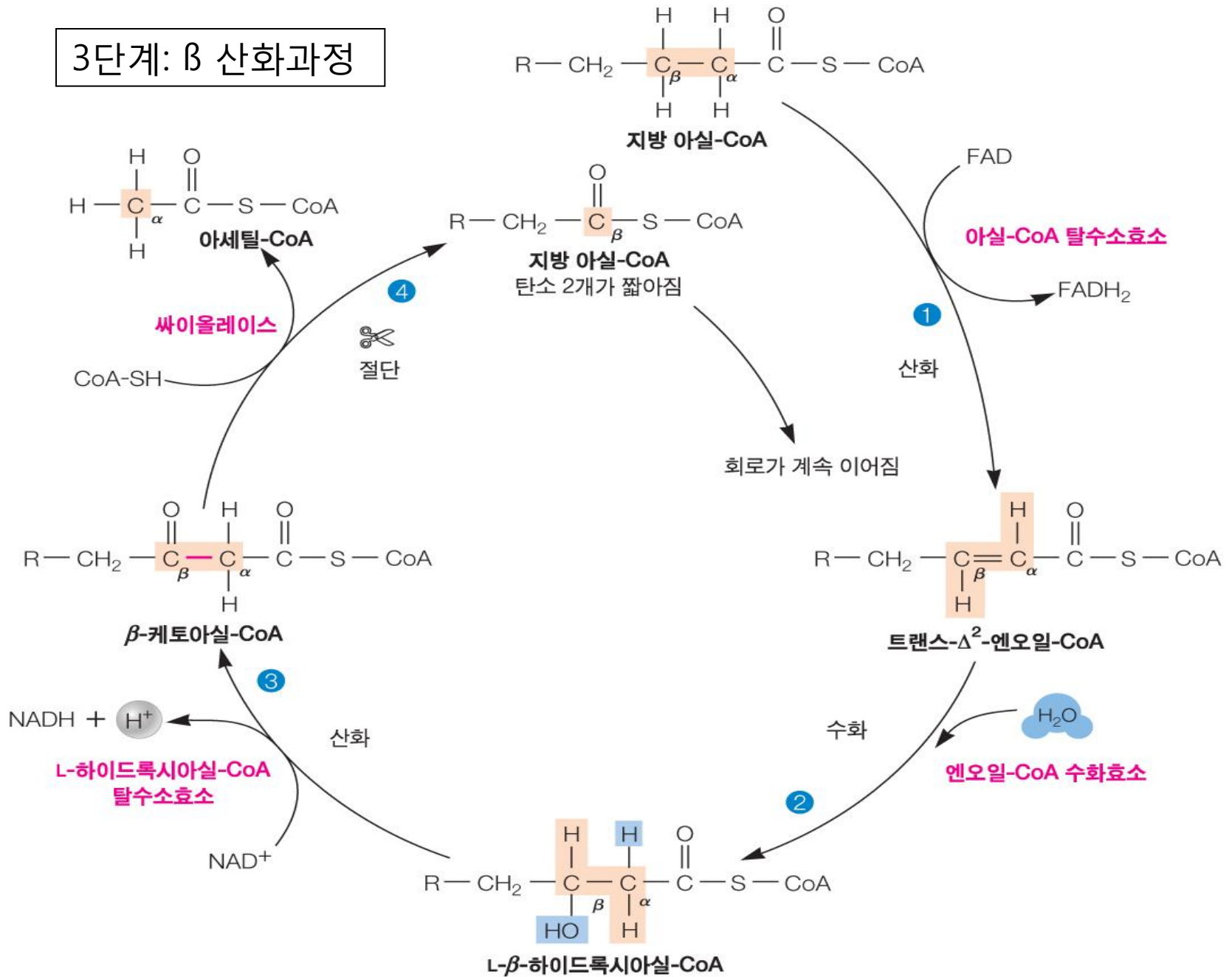


그림 21.9 불포화지방산의 β -산화. 올레오일-CoA의 경우에는, β -산화가 3회 일어나서 3분자의 아세탈-CoA가 만들어지고, 시스- Δ^3 -도데세노일-CoA(cis- Δ^3 -dodecenoyl-CoA)가 남게 된다. 엔오일-CoA 이성화효소에 의해 재배열이 일어나서 트랜스- Δ^2 형태의 물질이 만들어지는데, 그래야 이것이 다시 β -산화 경로를 통해 정상적으로 진행된다.

3단계: β 산화과정



불포화지방산의 β 산화

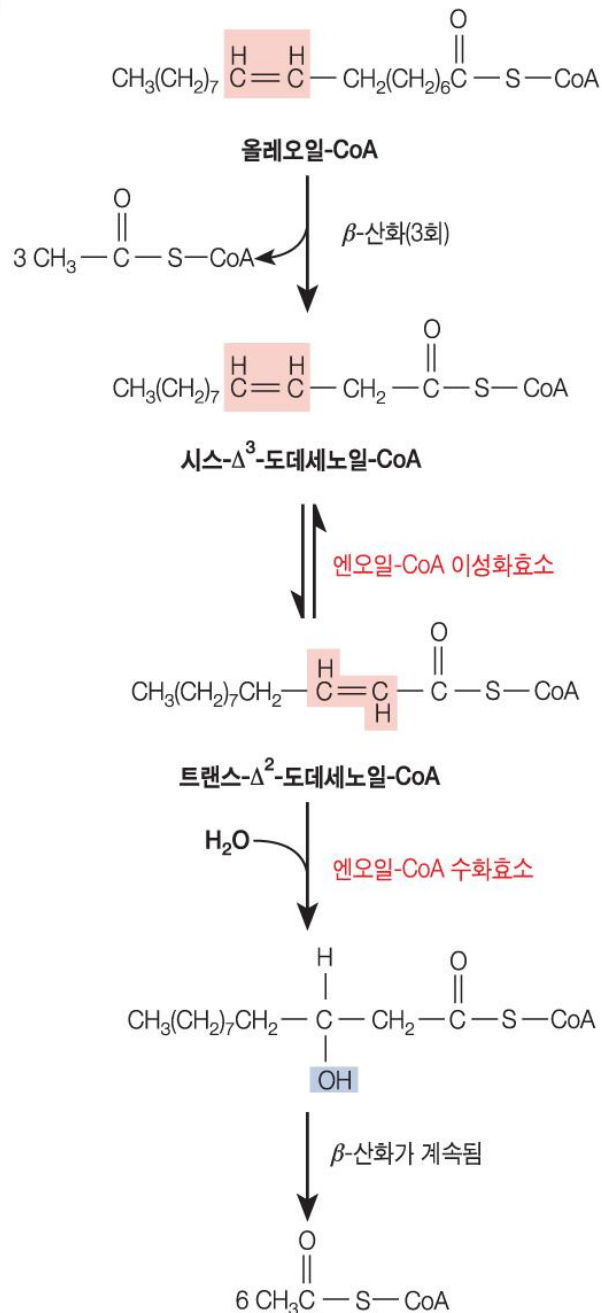
포화지방산 산화와 차이점은 무엇인가?

이중결합을 만들면서 FADH_2 를 생산하는 탈수소화과정이 필요하지 않다.

따라서 이중결합이 존재하면 FADH_2 가 하나 적게 만들어진다.

시스이중결합을 트랜스로 만드는 엔오일-CoA 이성화효소 필요

그림 21.9 불포화지방산의 β -산화. 올레오일-CoA의 경우에는, β -산화가 3회 일어나서 3분자의 아세틸-CoA가 만들어지고, 시스- Δ^3 -도데세노일-CoA(cis- Δ^3 -dodecenoyl-CoA)가 남게 된다. 엔오일-CoA 이성화효소에 의해 재배열이 일어나서 트랜스- Δ^2 형태의 물질이 만들어지는데, 그래야 이것이 다시 β -산화 경로를 통해 정상적으로 진행된다.



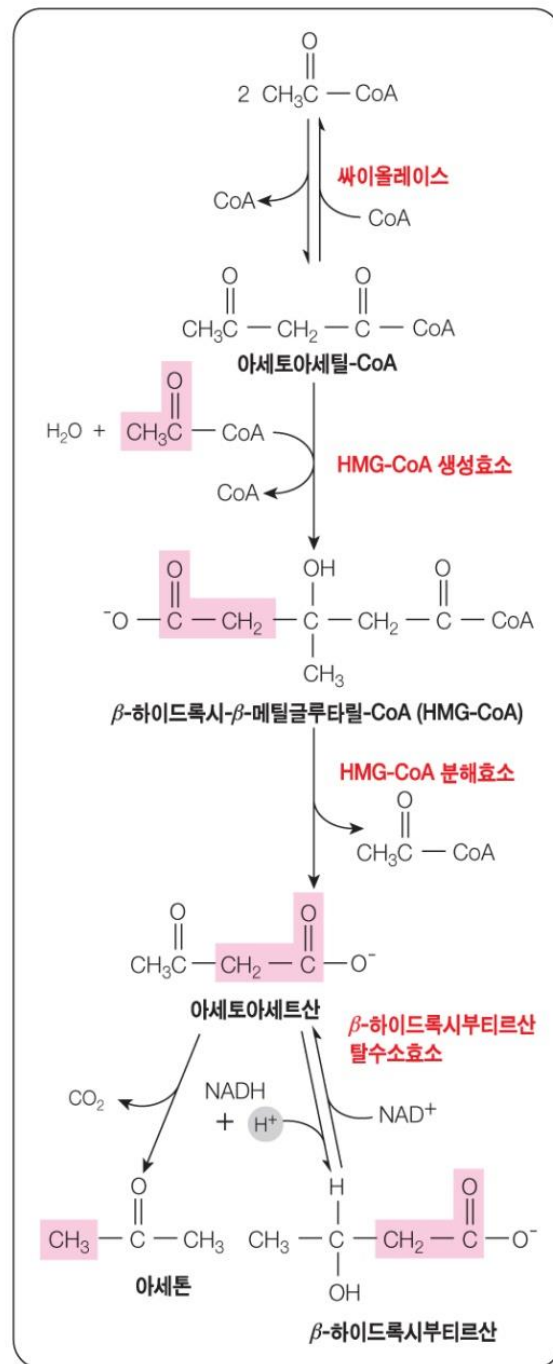
글리세롤의 분해

글리세롤 + ATP → 글리세롤 3-인산
→ DHAP → → → 해당과정

케톤체의 생성

- 아세틸 CoA가 많고 옥살로아세트산이 충분치 못할 때 시트르산 회로로 들어가지 못해 일어난다.
- 당뇨, 단식, 탄수화물을 적게 먹고 지질을 많이 섭취할 때 발생가능하다.
- 간 미토콘드리아에서 아세틸 CoA로부터 생성한다.
- 아세토아세트산, β -하이드록시 뷰티르산, 아세톤
- 수용성이므로 혈류를 통해 이동된다.
- 뇌세포, 심장 근육, 신장에서는 아세토아세트산을 아세트산으로 분해하여 에너지를 얻는다.
- 케톤체의 과잉생성은 산독증을 유발한다.

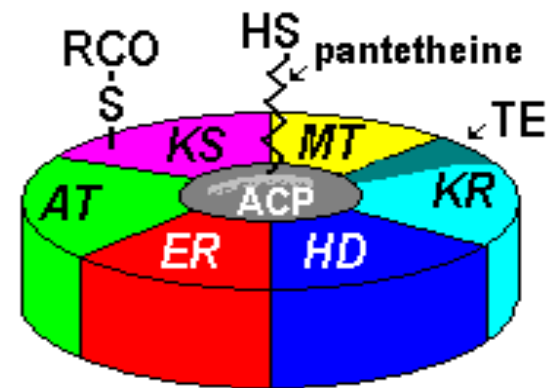
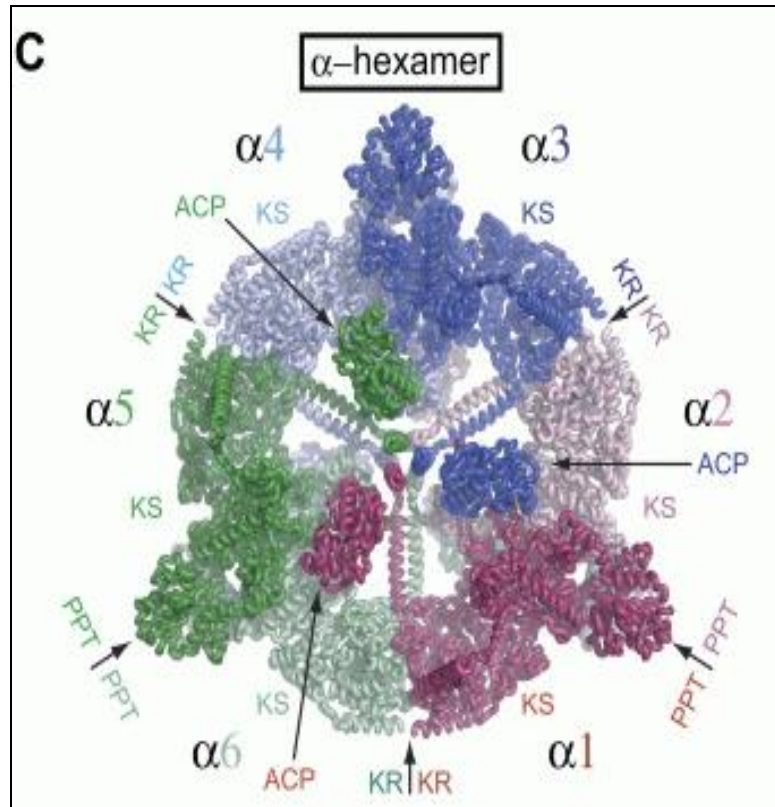
케톤체의 생성과정



지방산 합성

- 세포질에서 일어난다.
- ACP-결합된 지방산의 형태로 반응
(Acyl carrier protein: 아실 운반체 단백질)
- NADPH 필요
- 지방산 생성효소
(Fatty acid synthase complex : FAS)
- FAS는 ACP와 6개의 효소로 구성됨

지방산 생성효소 (FAS)의 구조

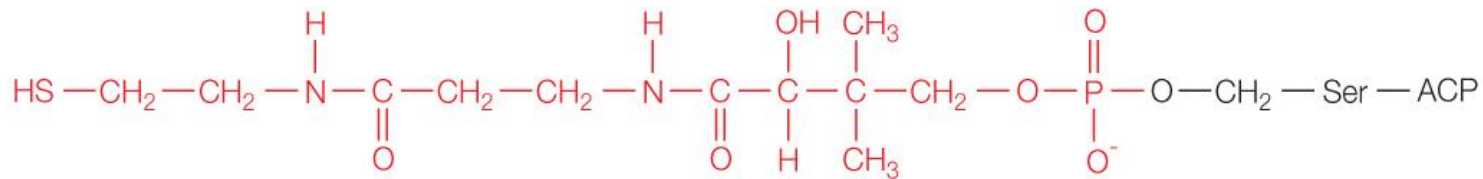


지방산 생성효소 (FAS)의 구성효소

- malonyl CoA transferase (MT)
- Ketoacyl ACP synthase (KS)
- ketoacyl ACP reductase (KR)
- hydroxyacyl ACP dehydratase (HD)
- enoyl ACP reductase (ER)
- acyl transferase (AT)
- acyl carrier protein (ACP)

ACP와 코엔자임 A의 구조적 유사성

포스포판토테인 작용기

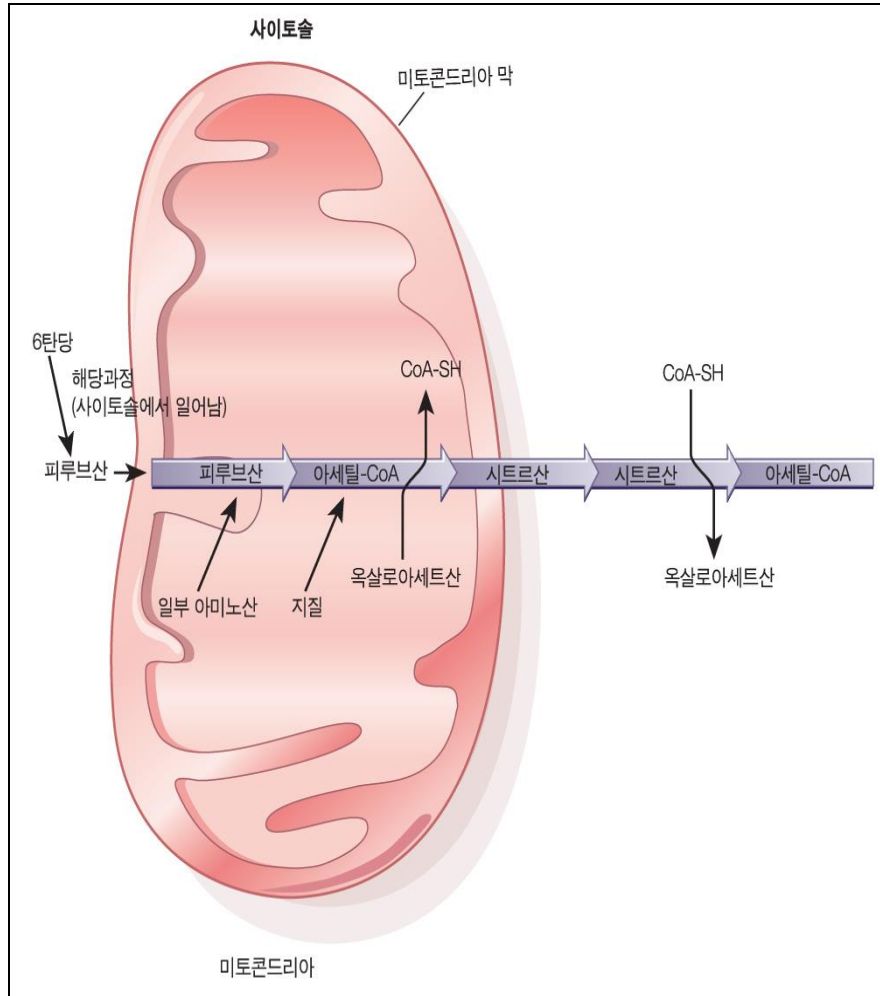


ACP의 포스포판토테인 작용기



보조효소 A의 포스포판토테인 작용기

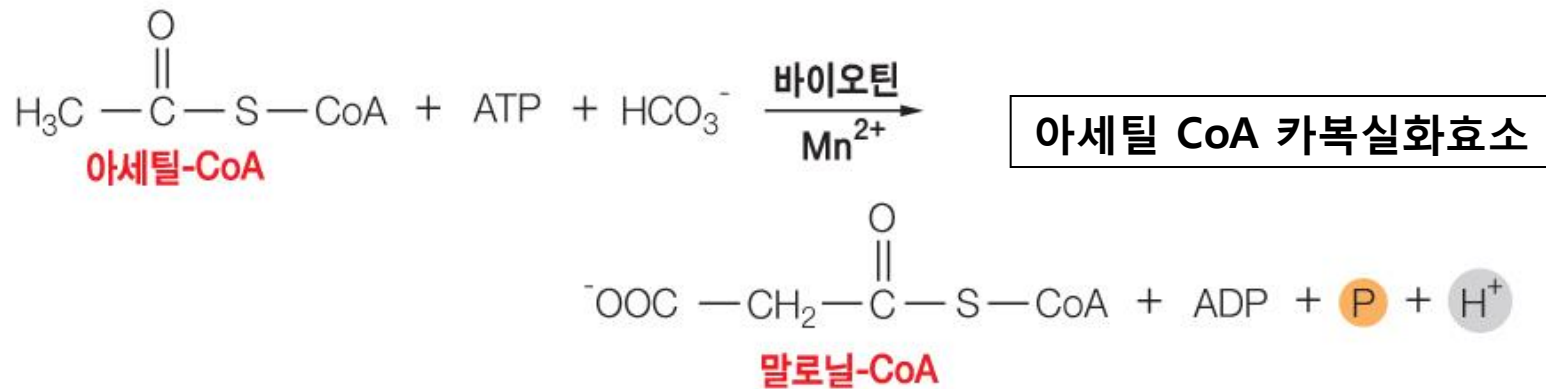
지방산 합성 1단계



아세틸 CoA의 이동

미토콘드리아 → 세포질로 이동
시트르산으로 막을 통과하여
세포질로 나온 후
다시 아세틸 CoA로 전환된다.

지방산 합성 2단계



아세틸 CoA 카복실화효소: 지방산 합성의 속도 조절효소

비만의 새로운 표적 -아세틸CoA 카복실화효소 (ACC)

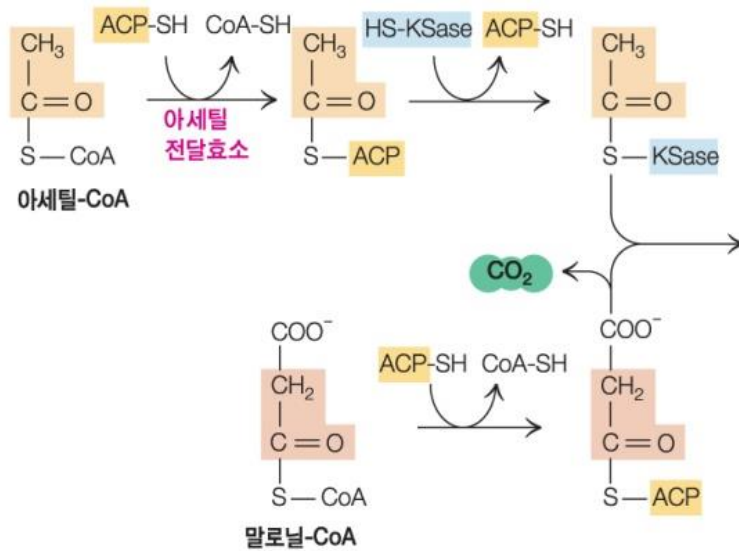


왼쪽 생쥐는 ACC2 유전자가 없는 쥐이고, 오른쪽 생쥐는 이 유전자를 가지고 있는 쥐이다. 피부 밑의 백색지방의 양이 왼쪽 생쥐가 오른쪽 생쥐보다 적다.

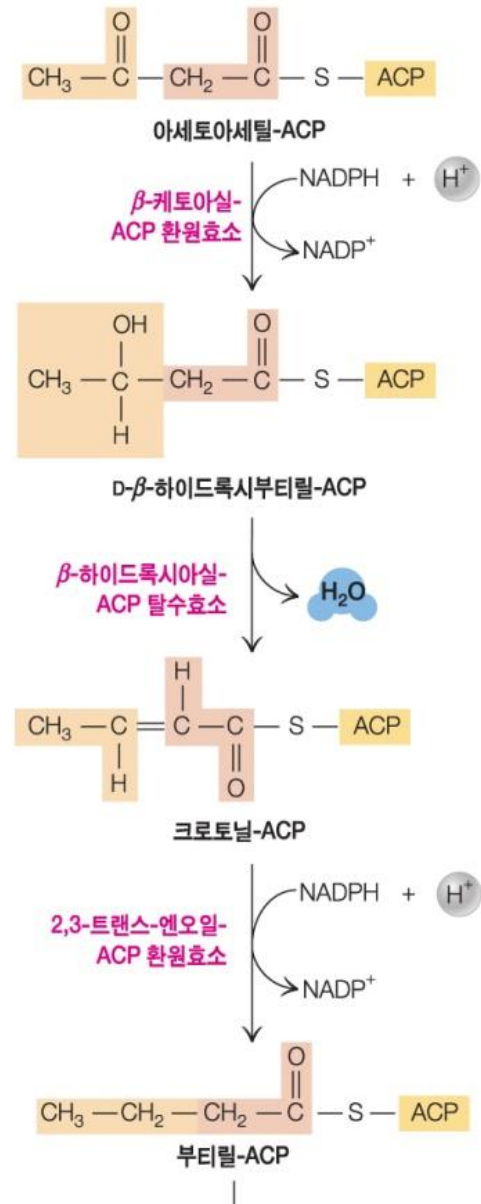
글루코오스와 인슐린 농도가 높으면
ACC 활성은 증진되고
운동을 하면 ACC가 불활성화

지방산 합성 3단계

- 지방산 생성효소를 이용하여 합성됨
- 지방산 생성효소는 여러 개의 효소가 결합된 복합효소임
- 지방산 생성효소는 C_{16} 인 팔미트산까지만 합성함



이 세 단계는 β -산화의 역반응임을 주목하라.



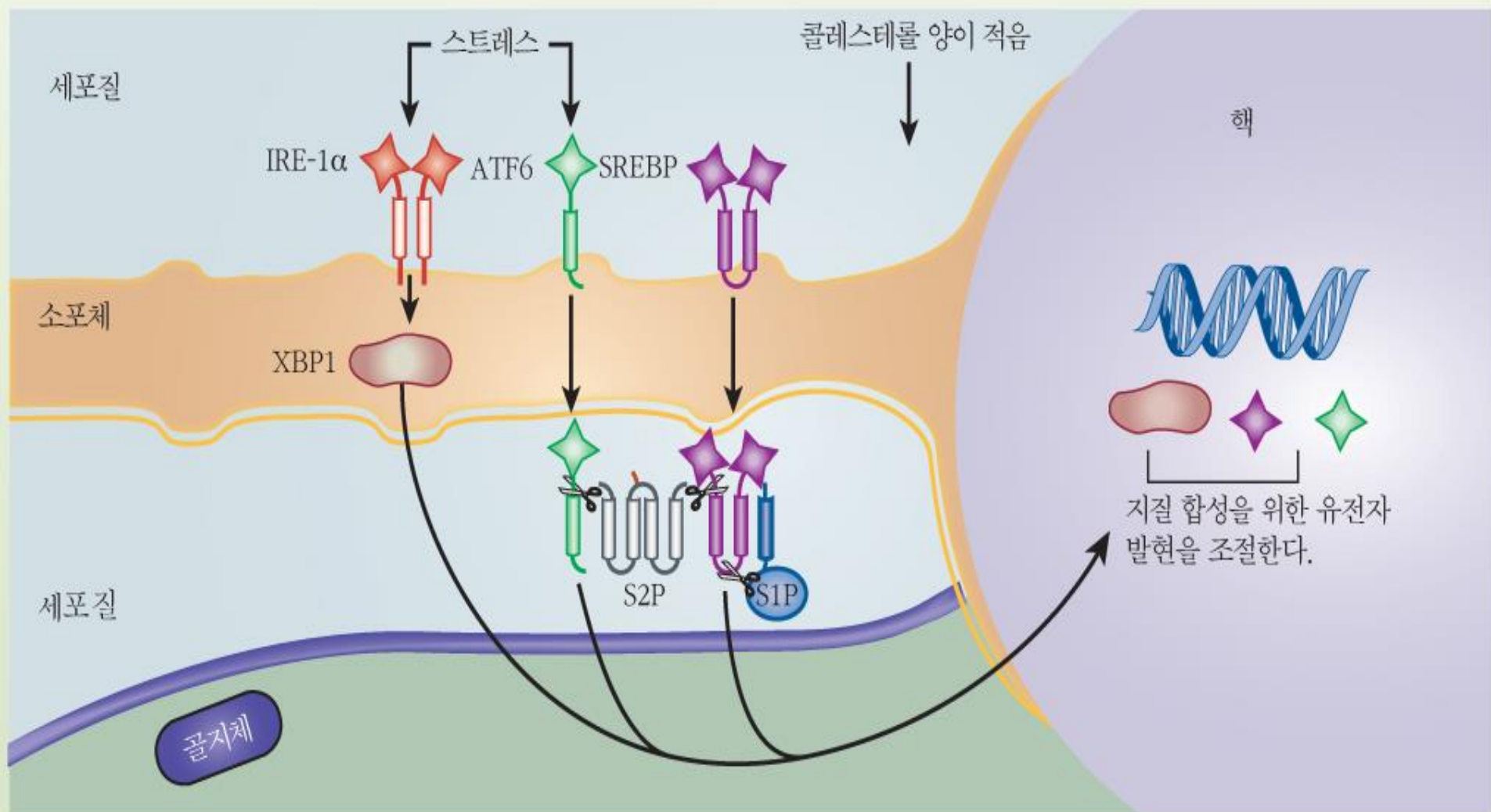
지방산 합성 과정

FAS에 의한 지방산 합성식

- 아세틸-CoA + 7 말로닐-CoA + 14 NADPH →

팔미트산 + 7 CO₂ + 8 HSCoA + 14 NADP⁺ +
14 H⁺ + 6 H₂O

지질 합성의 전사 인자



지방산 합성과 분해과정의 비교

표 21.2 지방산 분해와 생합성의 비교

분해	생합성
1. 생성물이 아세틸-CoA이다.	전구체가 아세틸-CoA이다.
2. 말로닐-CoA가 관여되지 않음. 바이오틴이 필요하지 않음.	말로닐-CoA가 2-탄소 단위체의 공급원이다. 바이오틴이 필요함.
3. 산화 과정. NAD^+ 와 FAD가 필요하며 ATP가 생성됨.	환원 과정. NADPH와 ATP가 필요함.
4. 지방산이 CoA-SH와 싸이오에스터를 형성한다.	지방산이 아실 운반체 단백질(ACP-SH)과 싸이오에스터를 형성한다.
5. 카복실 말단(CH_3CH_2-)에서 시작함.	메틸 말단(CH_3CH_2-)에서 시작함.
6. 미토콘드리아 매트릭스에서 반응이 일어남. 조직적인 효소 집합체가 존재하지 않음.	사이토솔에서 일어남. 조직적인 다중효소 복합체에 의해 촉매됨.
7. β -하이드록시아실 중간물질은 L 입체배치를 가진다.	β -하이드록시아실 중간물질은 D 입체배치를 가진다.

지방산의 연장 (elongation)

- 팔미트산 (C_{16}) $\rightarrow$ 스테아르산 (C_{18}) $\rightarrow C_{20} \rightarrow$
- 아실 CoA의 형태로 탄소 길이가 연장된다.
- 아세틸 CoA (미토콘드리아)
혹은 말로닐 coA (소포체:ER)의 형태로 관여한다.
- 미토콘드리아와 소포체에서 일어난다
- 효소도 지방산 합성효소가 아닌 단일효소가 관여한다.

지방산의 불포화 (unsaturation)

- 소포체막에 결합되어있는 세 가지 단백질이 관여
 - desaturase
 - cytochrome *b5* reductase
 - cytochrome *b5*

지방산 대사가 일어나는 세포 내 위치

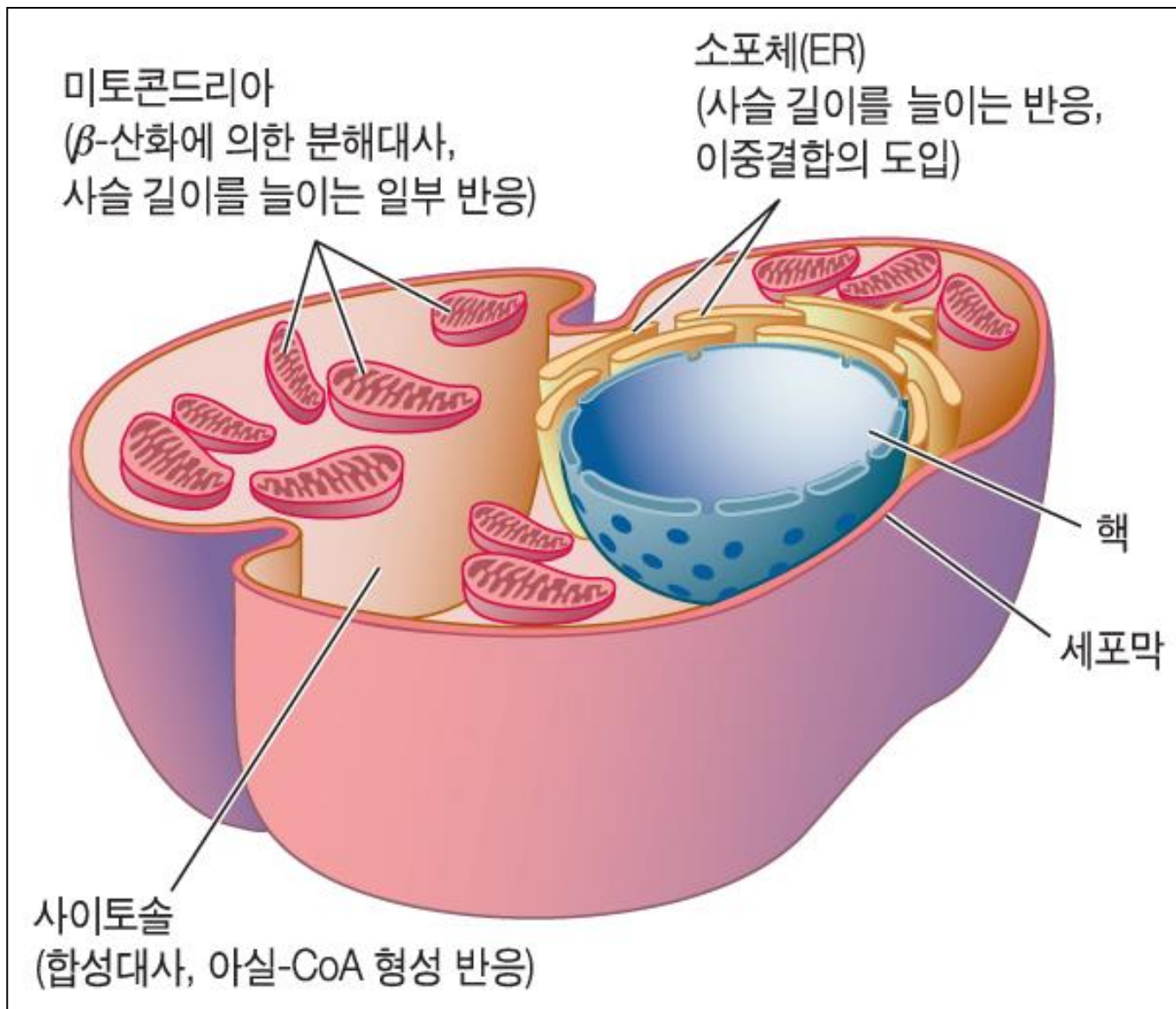
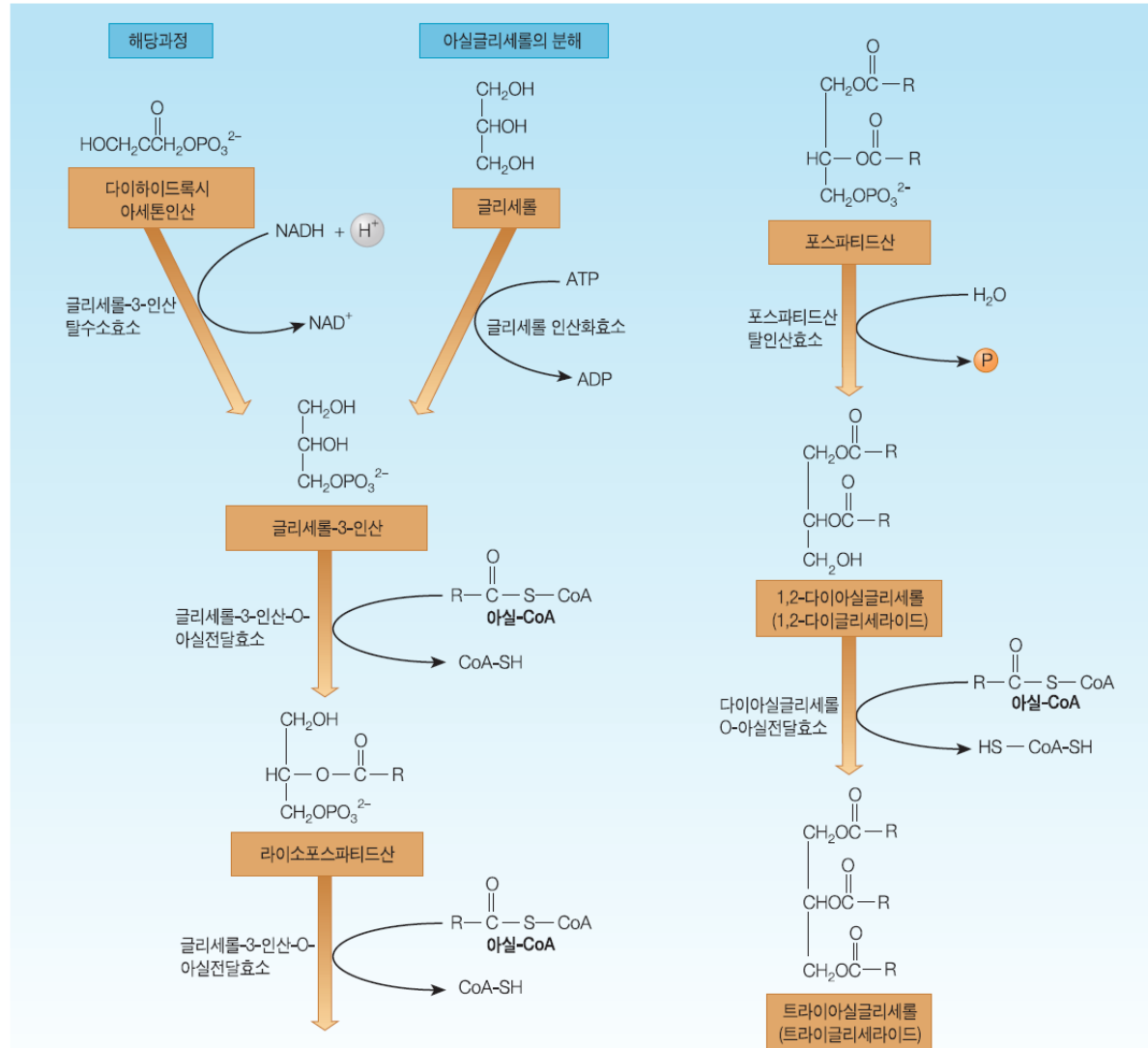


그림 21.18 트라이아실글리세롤의 생합성 경로.



인지 질: 포스파티딜아민의 합성

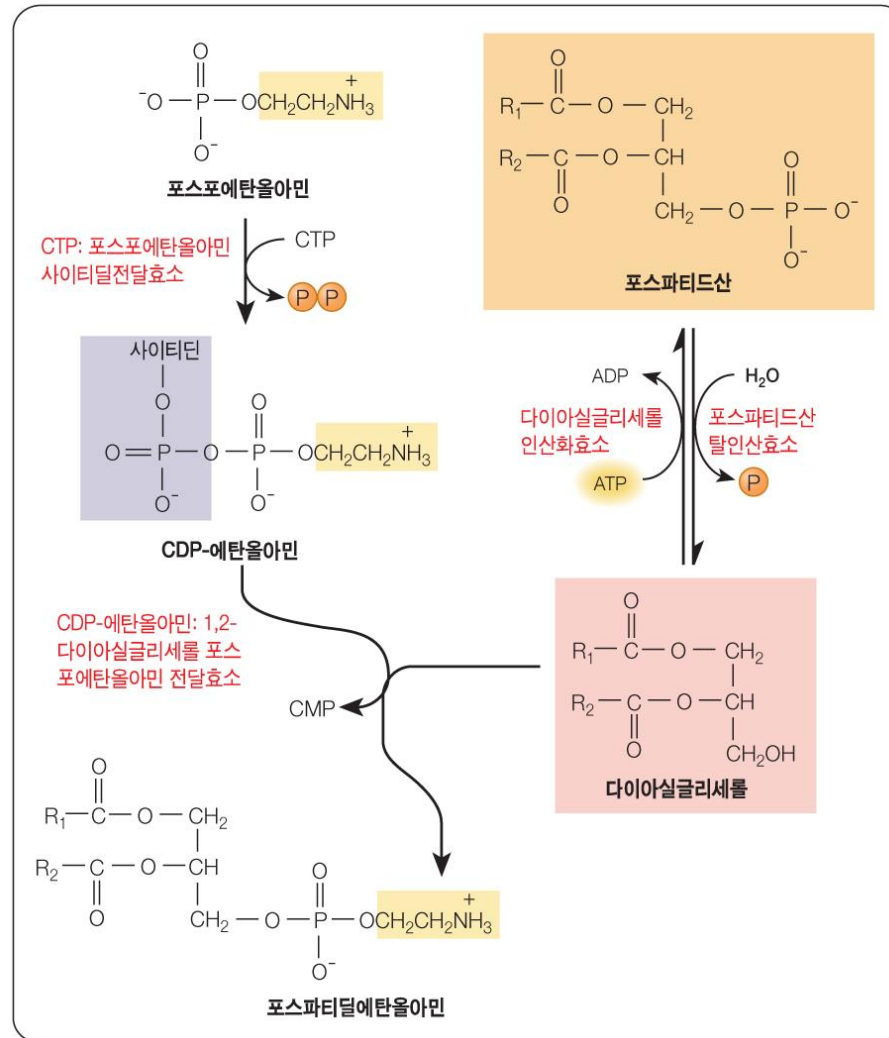
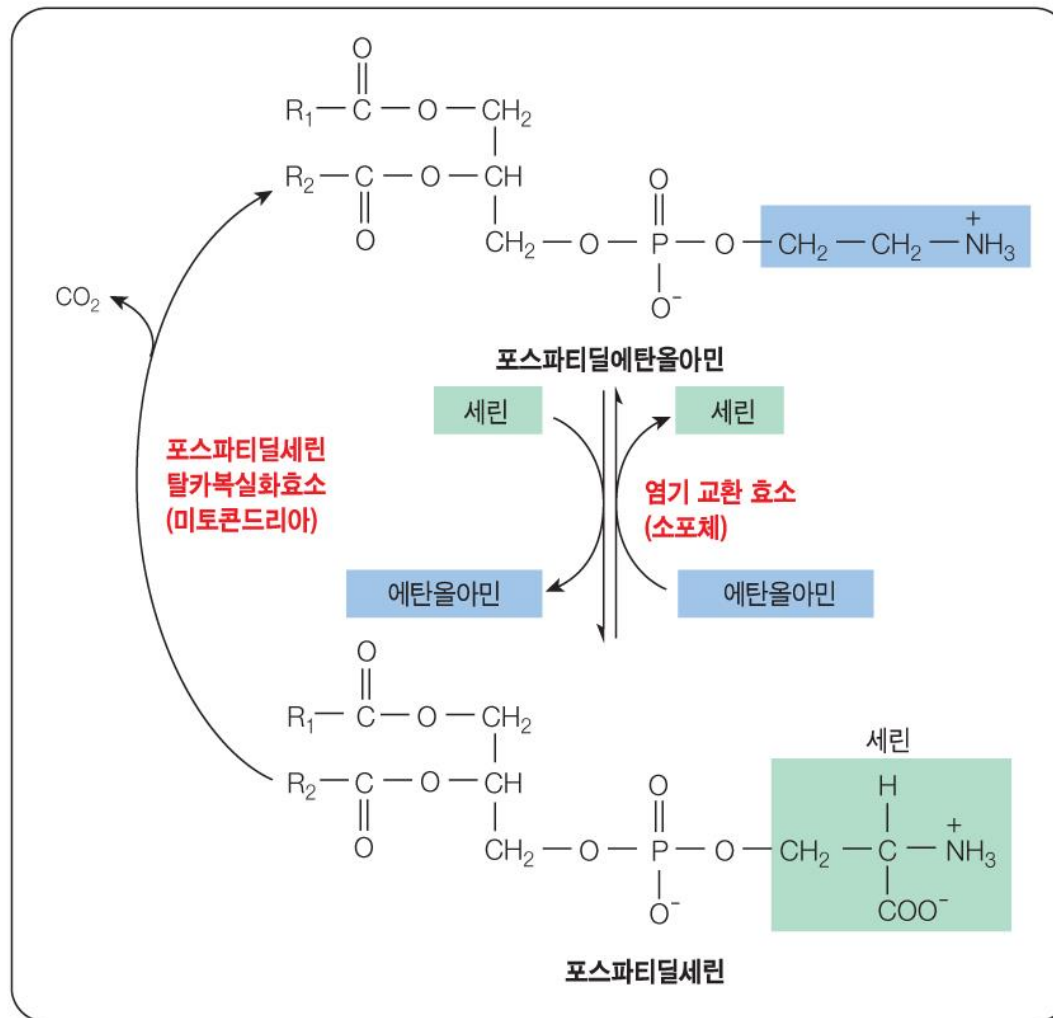


그림 21.21 포유류에서 포스파티딜에탄올아민과 포스파티딜세린의 상호전환.



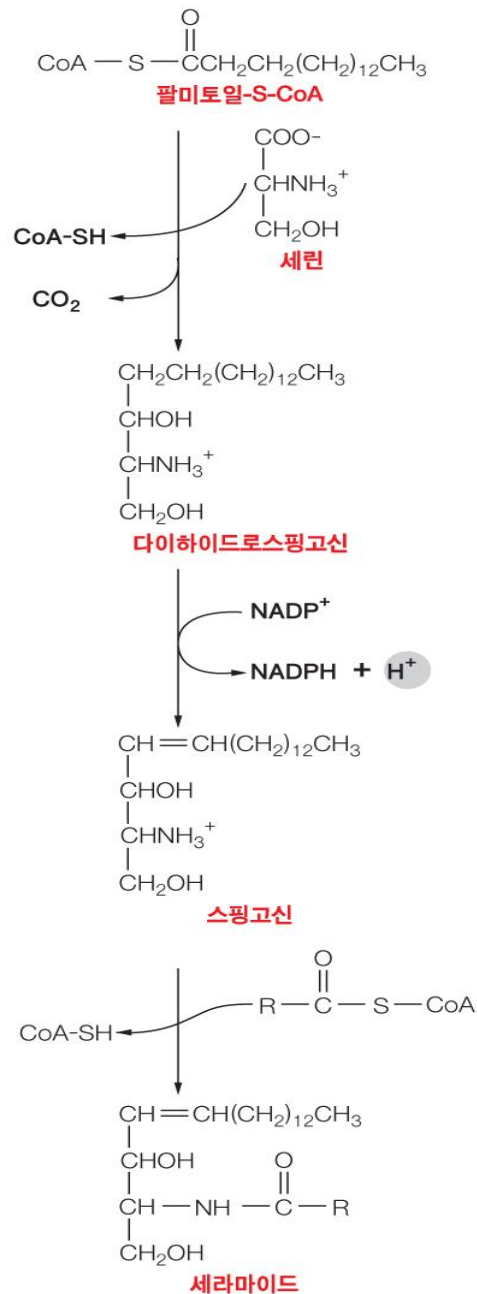
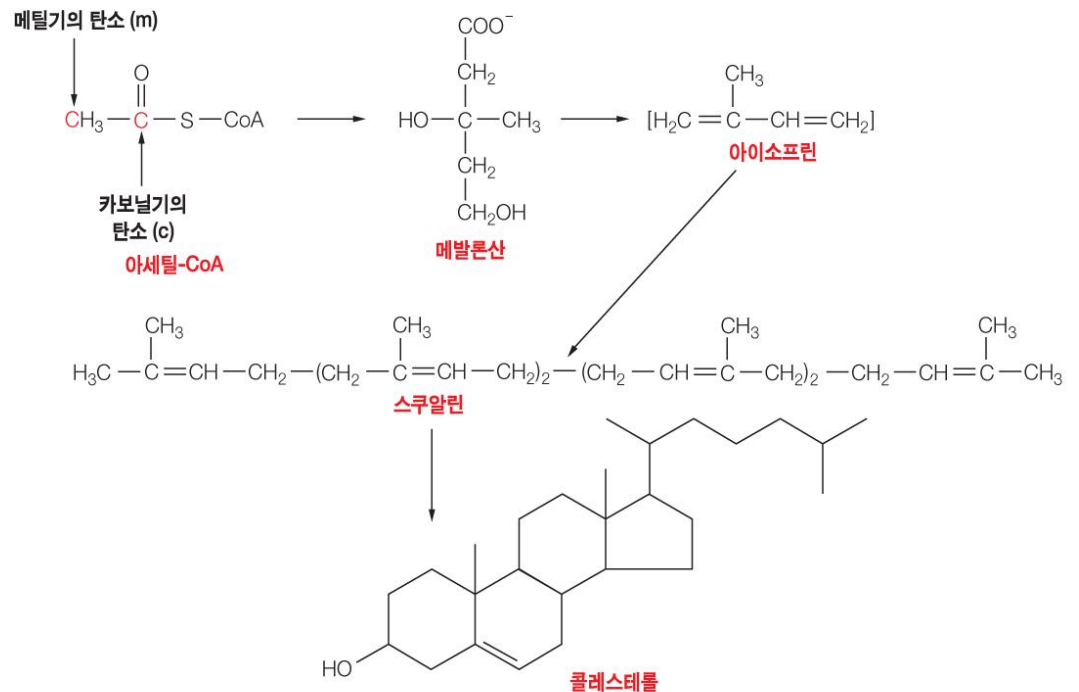
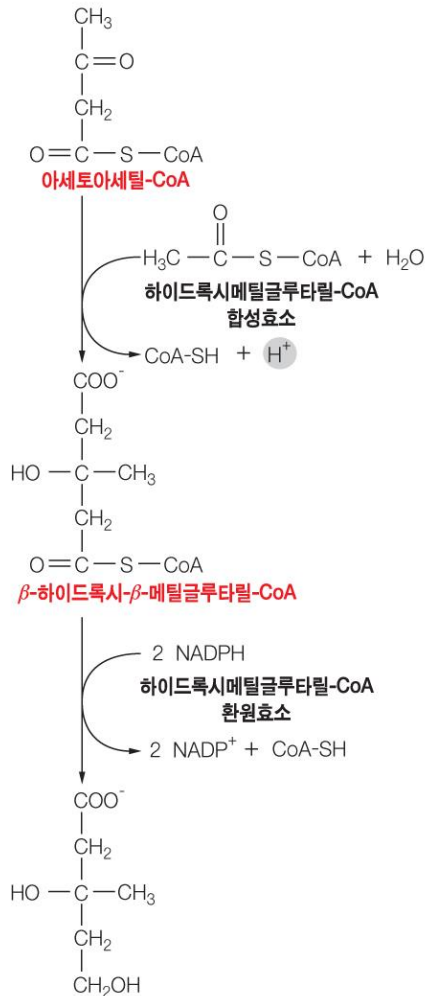


그림 21.22 스핑고지질의 생합성. 세라마이드가 형성되면, 이것들은 (A) 콜린과 반응하여 스핑고마이엘린이 만들어지거나, (B) 당과 반응하여 세레브로사이드가 만들어지거나, 아니면 (C) 당 및 사이알산과 반응하여 갱글리오사이드가 만들어질 수 있다.

그림 21.23 콜레스테롤 생합성의 개요.

스테로이드 화합물의 전구체



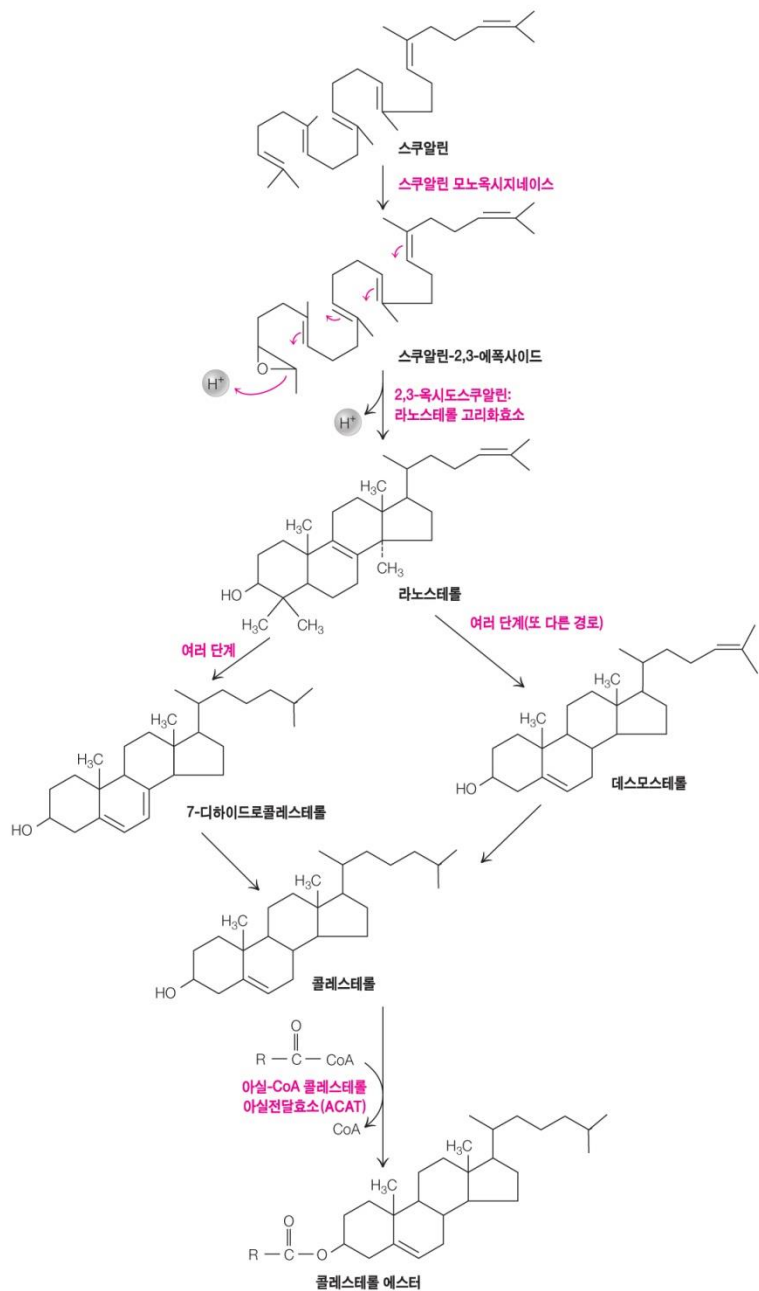


그림 21.28 콜레스테롤은 스쿠알린에서부터 라노스테롤을 거쳐 합성된다. 라노스테롤에서부터의 주요 경로는 20단계로 되어 있는데, 그중 마지막 단계에서 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)이 콜레스테롤로 전환된다. 또 다른 경로도 있는데, 이 경로에서는 데스모스테롤(desmosterol)이 만들어지며, 이 물질은 이 경로에서 끝에서부터 두 번째의 중간물질이다.

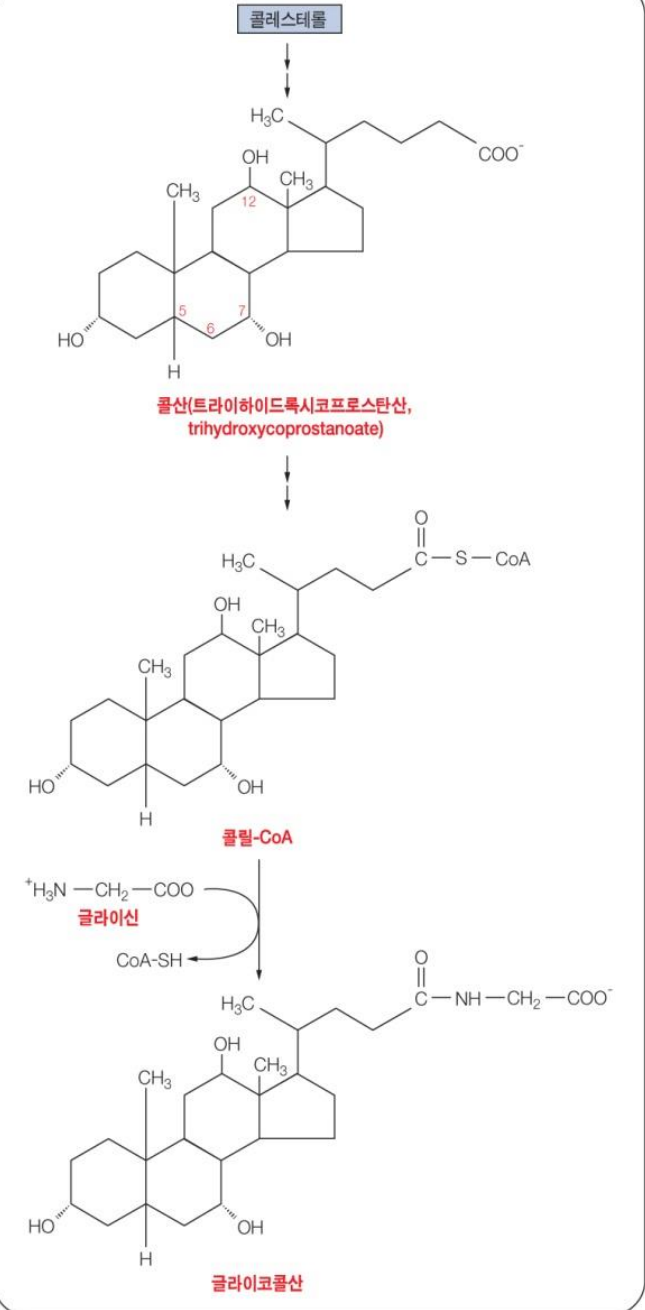
콜레스테롤의 생합성

- 아세틸 CoA로부터 합성 시작
- 하이드록시메틸글루타릴-CoA 환원효소 (HMG CoA reductase)
콜레스테롤 합성속도를 조절하는 효소
- 스쿠알렌: 중간생성물

콜레스테롤에서부터 담즙산의 합성.

담즙산:

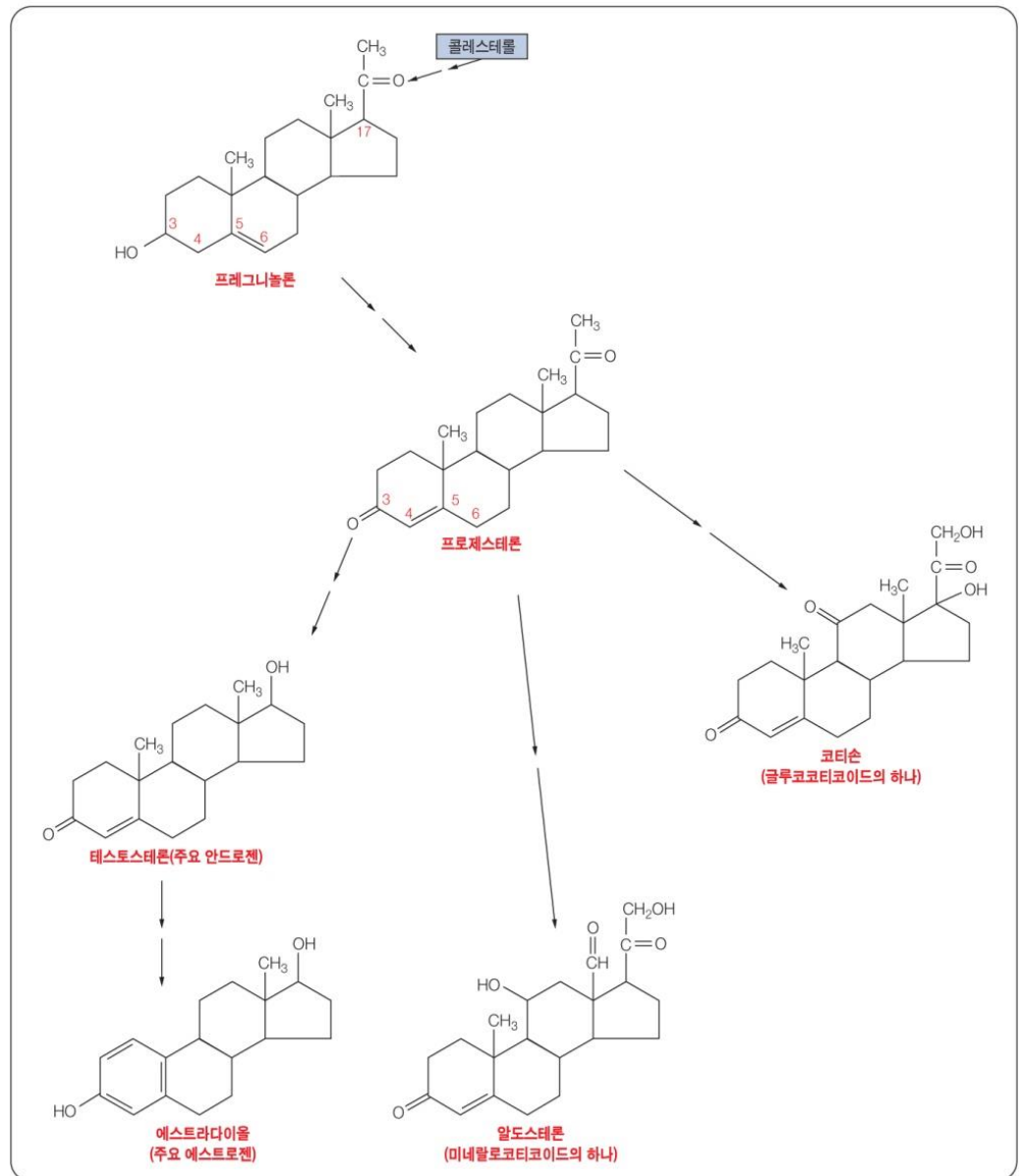
- 글라이코콜산
- 타우로콜산
- 지질 유화제



콜레스테롤에서 스테로이드 호르몬의 합성.

스테로이드 호르몬

- ① 여성호르몬
에스트로겐
- ② 남성호르몬
테스토스테론
- ③ 코티코이드
코티손
알도스테론



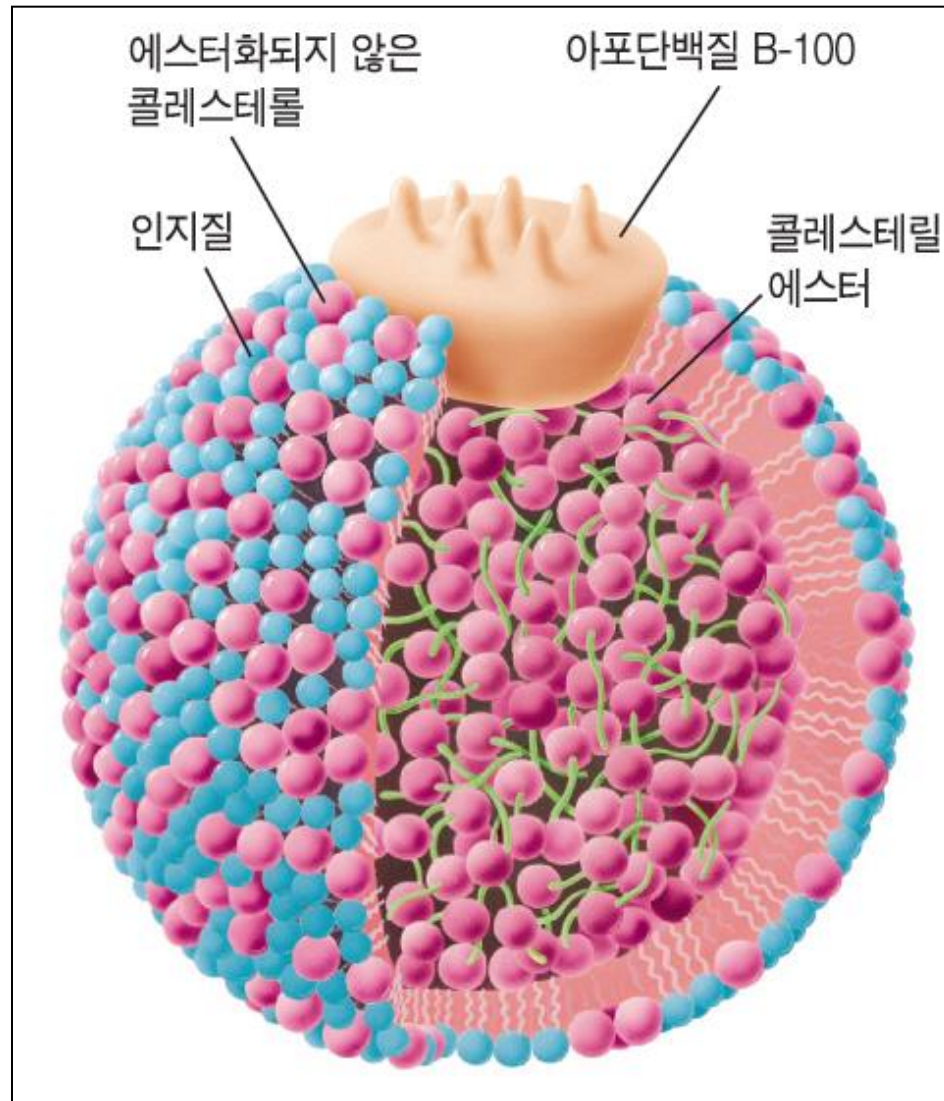
지질의 운반체 (지단백)

표 21.3 인간의 원형질 내에 있는 주요 부류의 지단백질

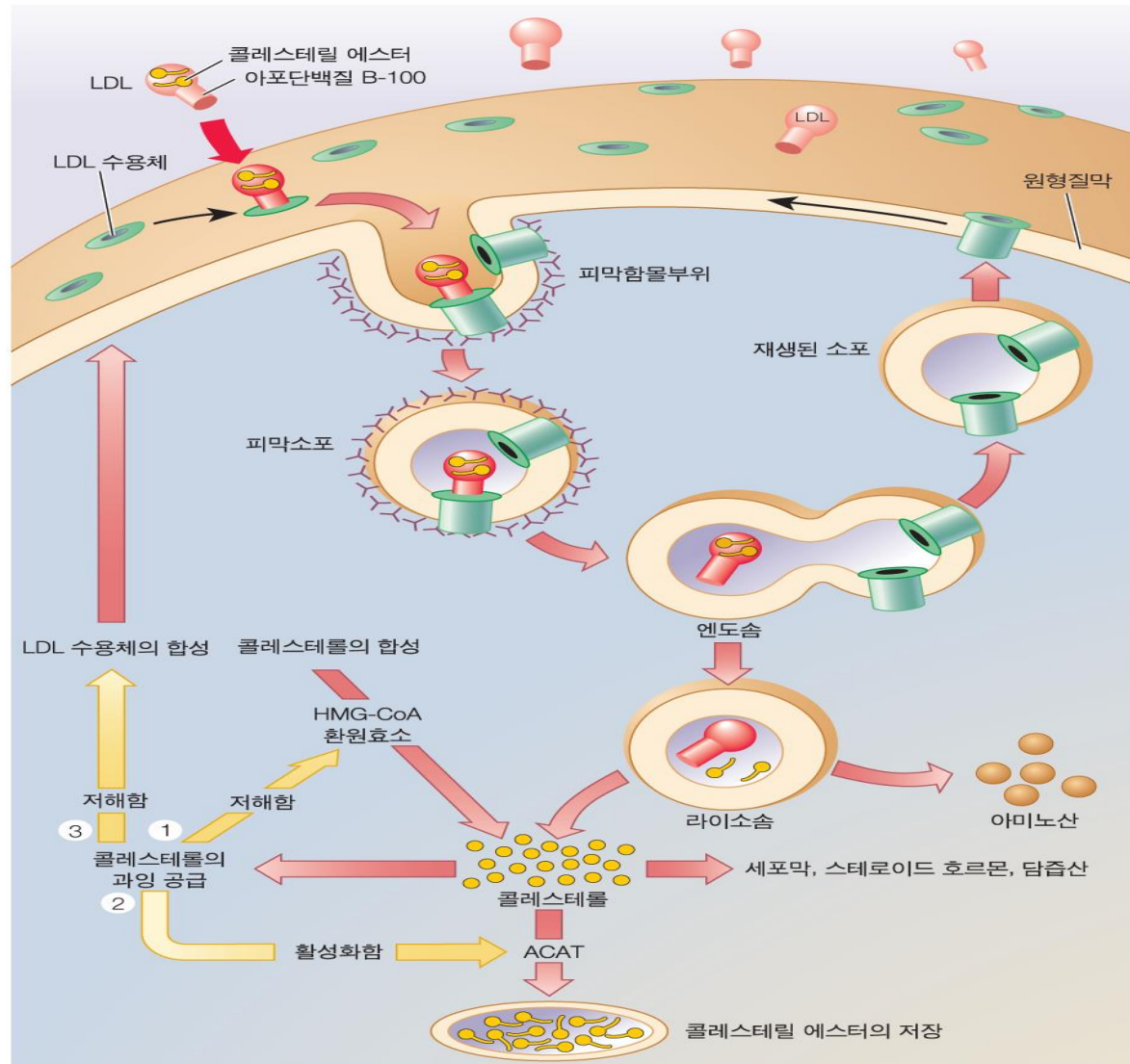
지단백질의 종류	밀도(g mL^{-1})
카일로마이크론	< 0.95
VLDL	$0.95 \sim 1.006$
IDL	$1.006 \sim 1.019$
LDL	$1.019 \sim 1.063$
HDL	$1.063 \sim 1.210$

- 단백질, 콜레스테롤, 중성지방, 인지질로 구성된 운반체
- 밀도차이에 따라 분류
- 단백질의 비율이 높을수록 밀도가 커짐

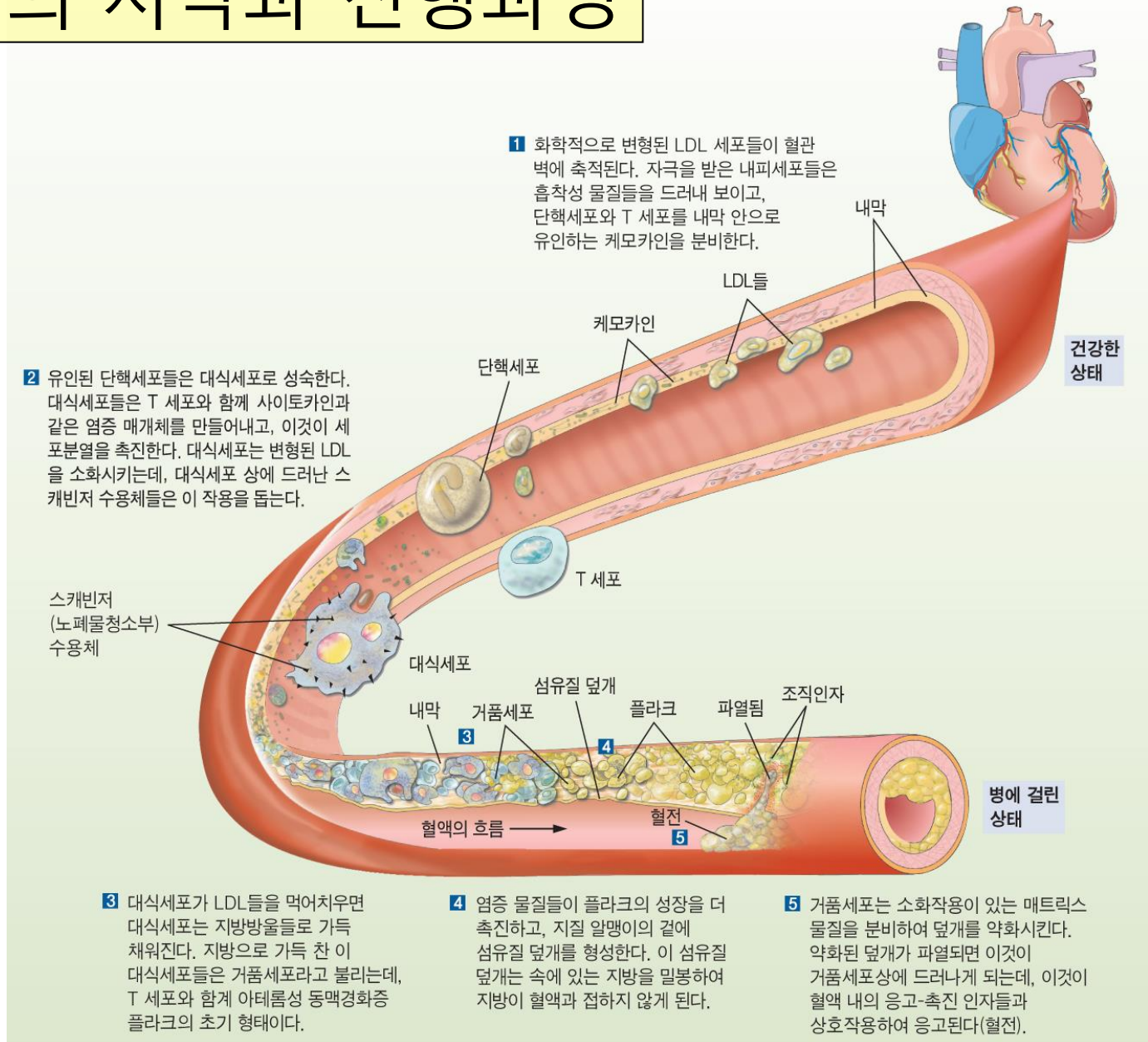
저밀도지단백 (LDL) 입자



저밀도지단백이 콜레스테롤을 운반하는 기전



동맥경화의 시작과 진행과정



식욕의 조절 경로

식욕조절 호르몬

① 식욕증진 호르몬

- 뉴로펩타이드 Y (NYP)
- 그렐린 (공복 시)

② 식욕억제 호르몬

- 멜라노코틴
- 콜레시스토키닌 (CCK)
- 렙틴
- 인슐린

