

7

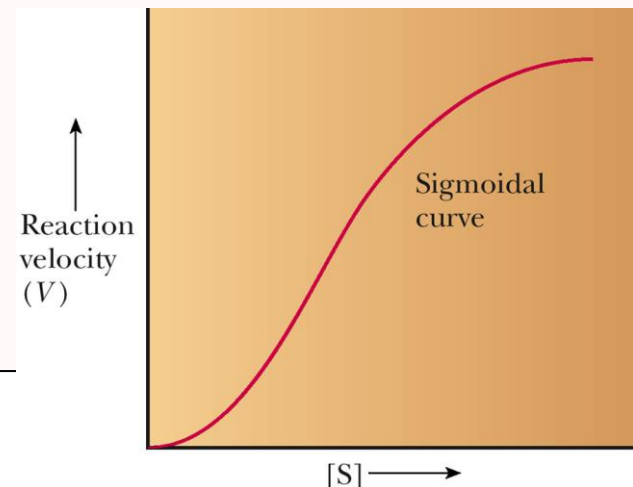
단백질의 작용 양상:
효소, 메커니즘, 조절

강의 내용

1. 알로스테릭 효소와 비알로스테릭 효소
2. 알로스테릭 효소 활성 조절 기전
3. 알로스테릭 효소의 작용 양상
4. 단백질 분해효소의 분류
5. 효소작용에 관여하는 화학반응
6. 보조효소란 무엇인가?

1. 알로스테릭 효소와 비알로스테릭 효소

- 알로스테릭 효소 : 4차 구조를 갖는 효소
- 비알로스테릭 효소 : 3차 구조를 갖는 효소
- 헤모글로빈 (4차 구조)과 미오글로빈 (3차 구조)의 차이를 생각해보자.
- 알로스테릭 효소는 협동성을 보인다.



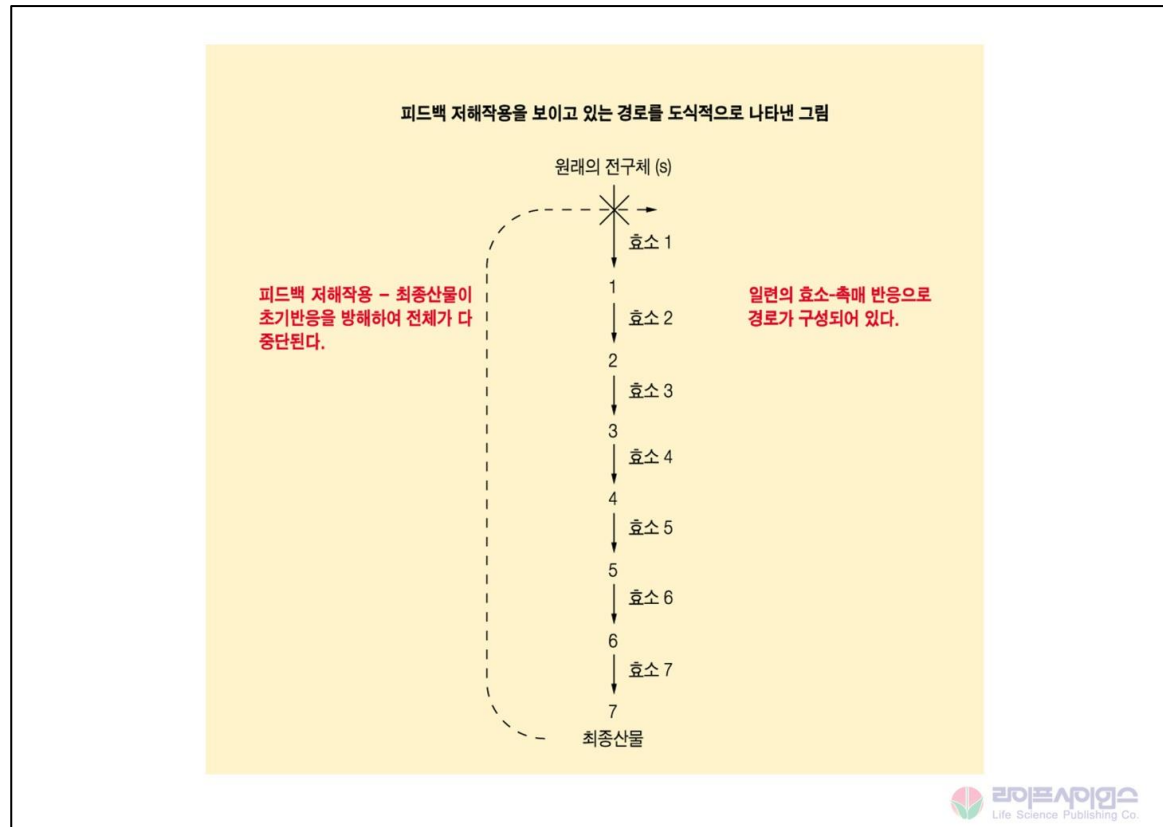
2. 알로스테릭 효소 활성 조절 기전

- ① 피드백 저해작용 (Feedback inhibition)
- ② 공유결합적 변형에 의한 입체구조 변화
 - 인산화와 탈인산화
 - 공유결합의 절단 (자이모겐의 활성화)

2. 알로스테릭 효소의 활성 조절 기전

① 피드백 저해작용

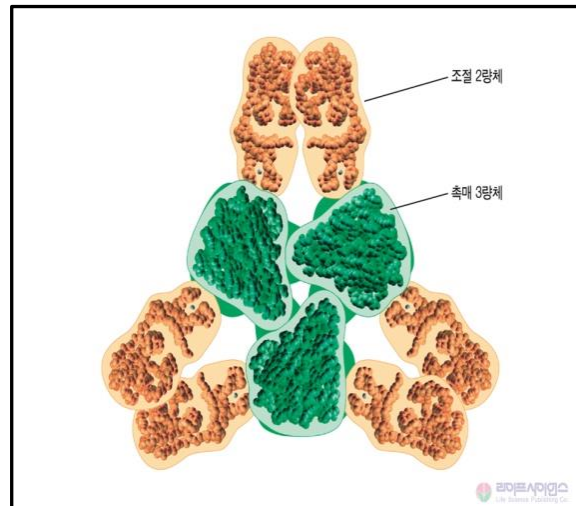
- 최종산물이 반응경로의 첫 번째 반응을 저해하는 것
- 최종산물이 많을 때 반응을 정지시켜 중간물질의 축적을 방지



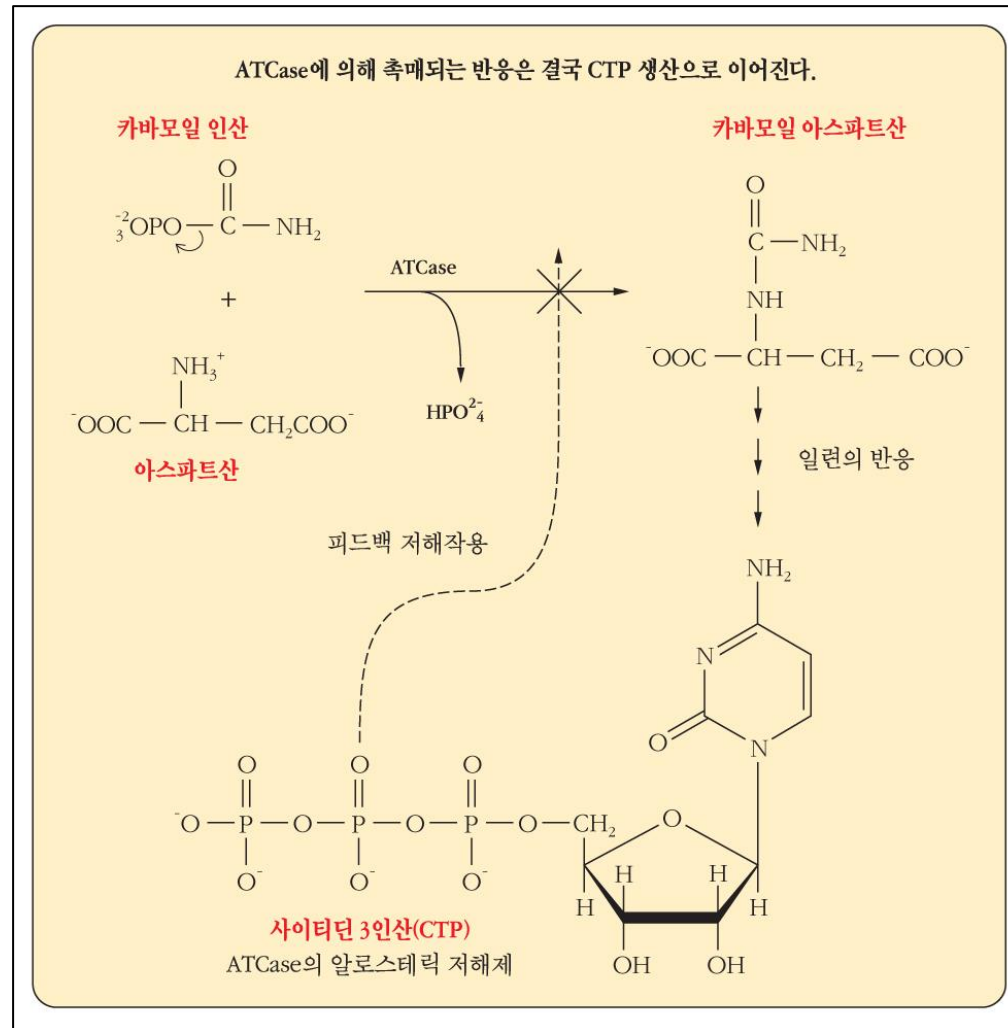
① 알로스테릭 효소에서의 피드백 저해작용

- 알로스테릭 효소에서 효소의 한 활성자리가 같은 효소 분자 내에 있는 다른 활성자리에 영향을 미친다.
- 즉 방해제의 결합이 협동적이다.
- Michaelis Menten 식을 따르지 않는다.

예: ATCase (Aspartate transcarbamoylase) --12 subunit로 구성

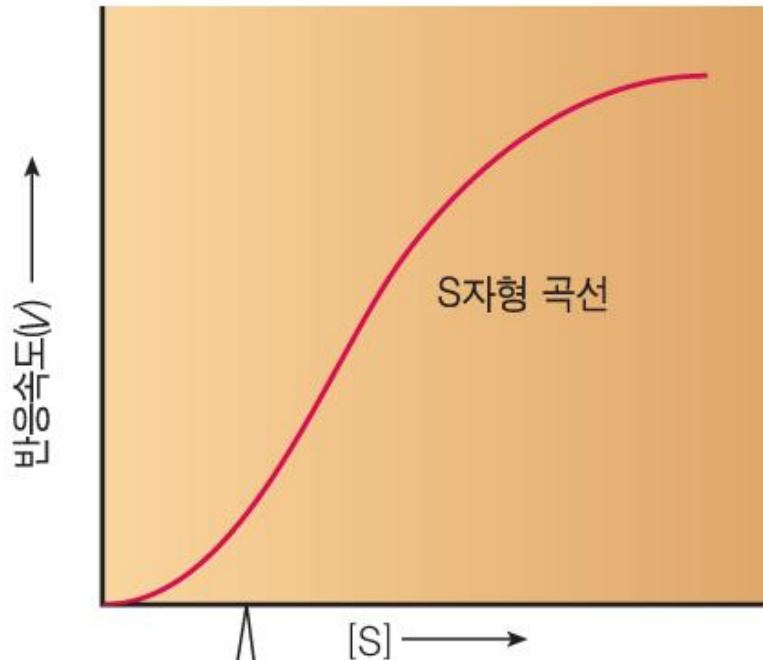


알로스테릭 효소인 ATCase 의 반응 (Aspartate transcarbamoylase)

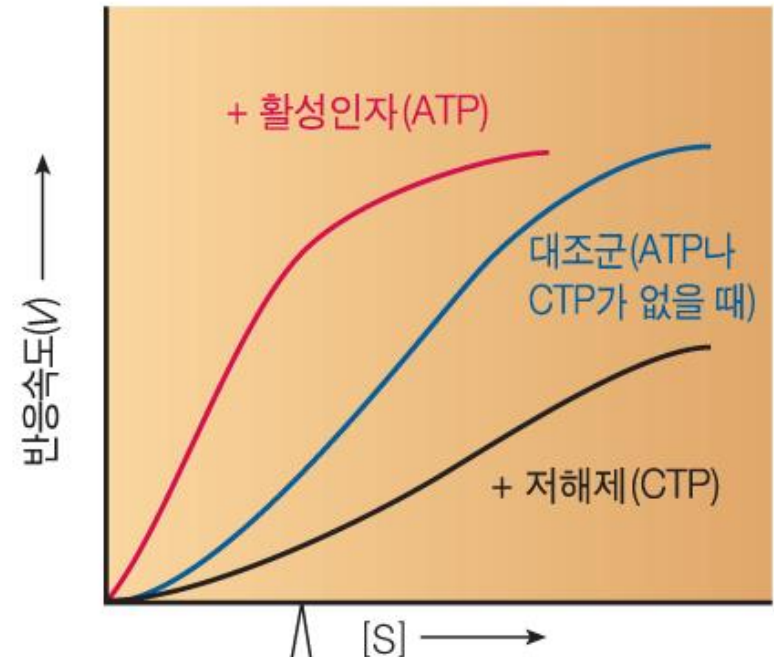


① 알로스테릭 효소에서의 피드백 저해작용

- 저해제 존재 시 V_{max} 가 낮아진다.
- S형 곡선은 유지된다.



A 아스파르트산 카바모일전이효소의 속도 대 기질(아스파르트산) 농도의 도표.



B 저해제와 활성인자가 알로스테릭 효소에 미치는 영향.

2. 알로스테릭 효소 활성 조절 기전

② 공유결합적 변형에 의한 입체구조 변화

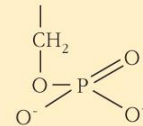
인산화와 탈인산화 : 효소의 특정 잔기에 인산이 공유결합으로 결합하면서 효소의 활성을 조절하는 방법

인산화 반응이 일어나는 아미노산 모두 OH 작용기를 지닌다.

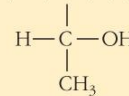
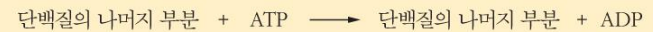
- 세린
- 트레오닌
- 타이로신



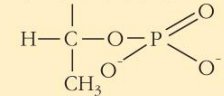
세린 잔기



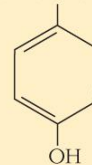
인산화된 세린 잔기



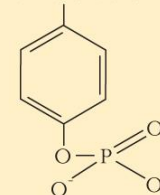
트레오닌 잔기



인산화된 트레오닌 잔기



타이로신 잔기

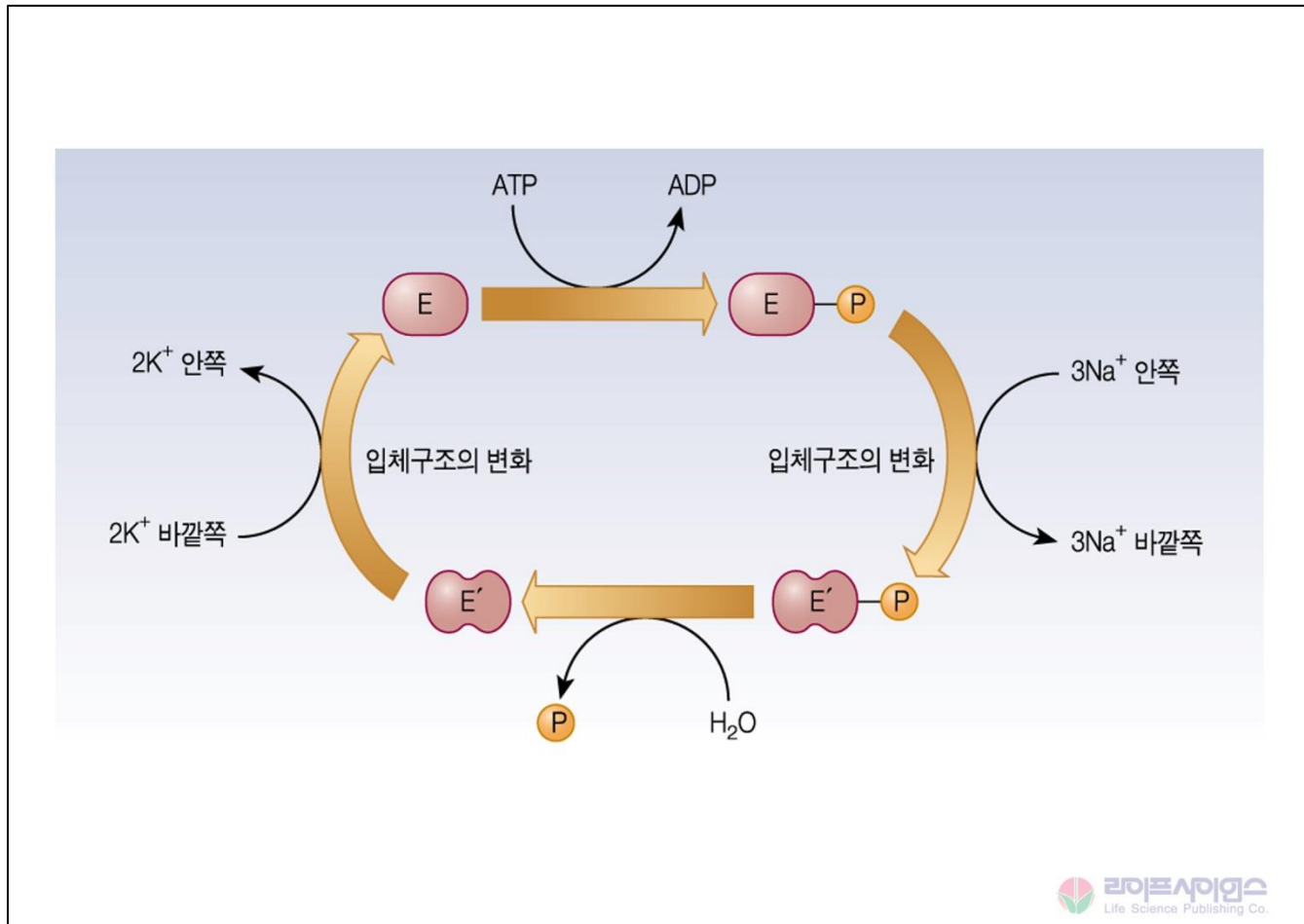


인산화된 타이로신 잔기

소듐 포타슘 이온 펌프 (Na⁺-K⁺ pump)

인산화와 탈인산화에 의한 효소 활성이 조절된다.

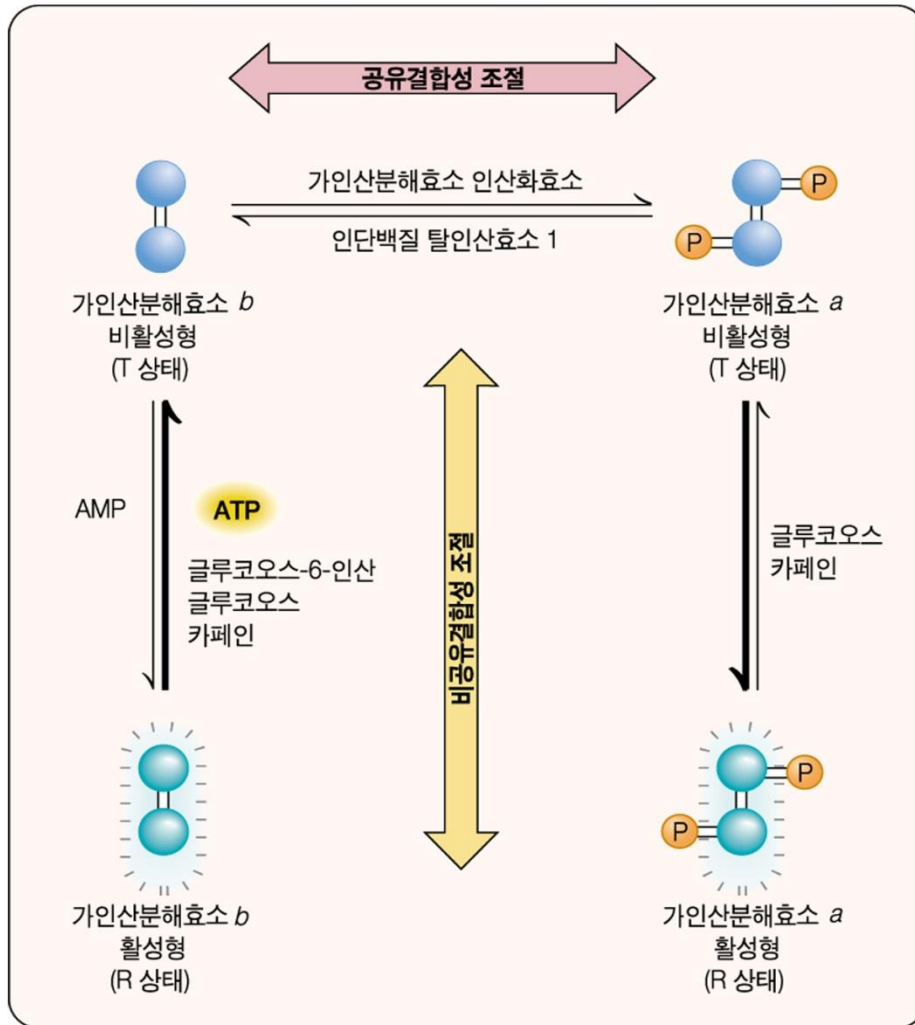
단백질 인산화효소에 의해 ATP의 인산이 효소로 이동된다.



글리코겐 가인산분해효소

- 글리코겐 → 포도당으로 분해하는 효소
- 근육과 간에 존재한다.
(글리코겐은 근육과 간에 저장되므로)
- 가인산분해효소 a형: 인산화되어 있다.
- 가인산분해효소 b형: 탈인산화되어 있다.
- a형이 b형보다 활성이 강하다.
- 혈중 포도당의 농도가 낮아질 때, 혹은 에너지가 부족할 때 이 효소는 활성화된다.

글리코겐 가인산분해효소의 조절 기전



- 가인산분해효소는 글리코겐을 포도당으로 분해하는 효소이다.
- 가인산분해효소 a 형은 b형보다 더 활발하다.
- 포도당은 간에 존재하는 가인산분해효소 a의 저해제이며 효소를 T 상태로 만든다.
- 근육이 ATP를 소모하여 AMP가 상승하면 가인산분해효소 b를 R 상태로 만든다.
- ATP, G6P 가 많으면 근육의 phosphorylase b는 T형으로 전환된다

② 공유결합적 변형에 의한 입체구조 변화

공유결합의 절단에 의한 자이모겐의 활성화

Trypsinogen---->trypsin

Proinsulin-----> insulin

혈액응고 관련 효소

Prothrombin→Thrombin

Fibrinogen→ fibrin

zymogens : 효소의 전구체 (불활성형)

단백질 절단에 의한 자이모겐(카이모트립시노젠)의 활성화

카이모트립시노젠 (불활성 자이모겐)



트립신에 의해 Arg¹⁵
에서 절단됨

π -카이모트립신 (활성형 효소)

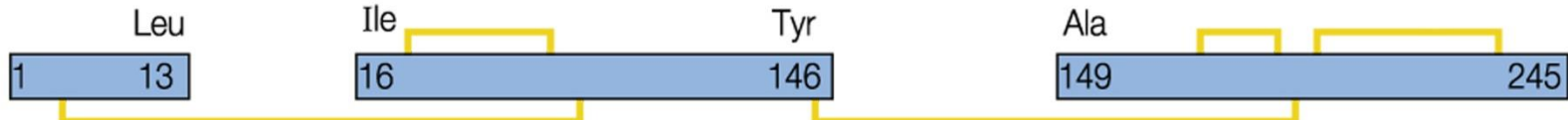


π -카이모트립신에 의해 Leu¹³,
Tyr¹⁴⁶, Asn¹⁴⁸에서 자가 절단됨

14 15
Ser Arg

147 148
Thr Asn

α -카이모트립신 (활성형 효소)



3. 알로스테릭 효소의 작용 양상

효소는 어떻게 기질에 결합하는가?

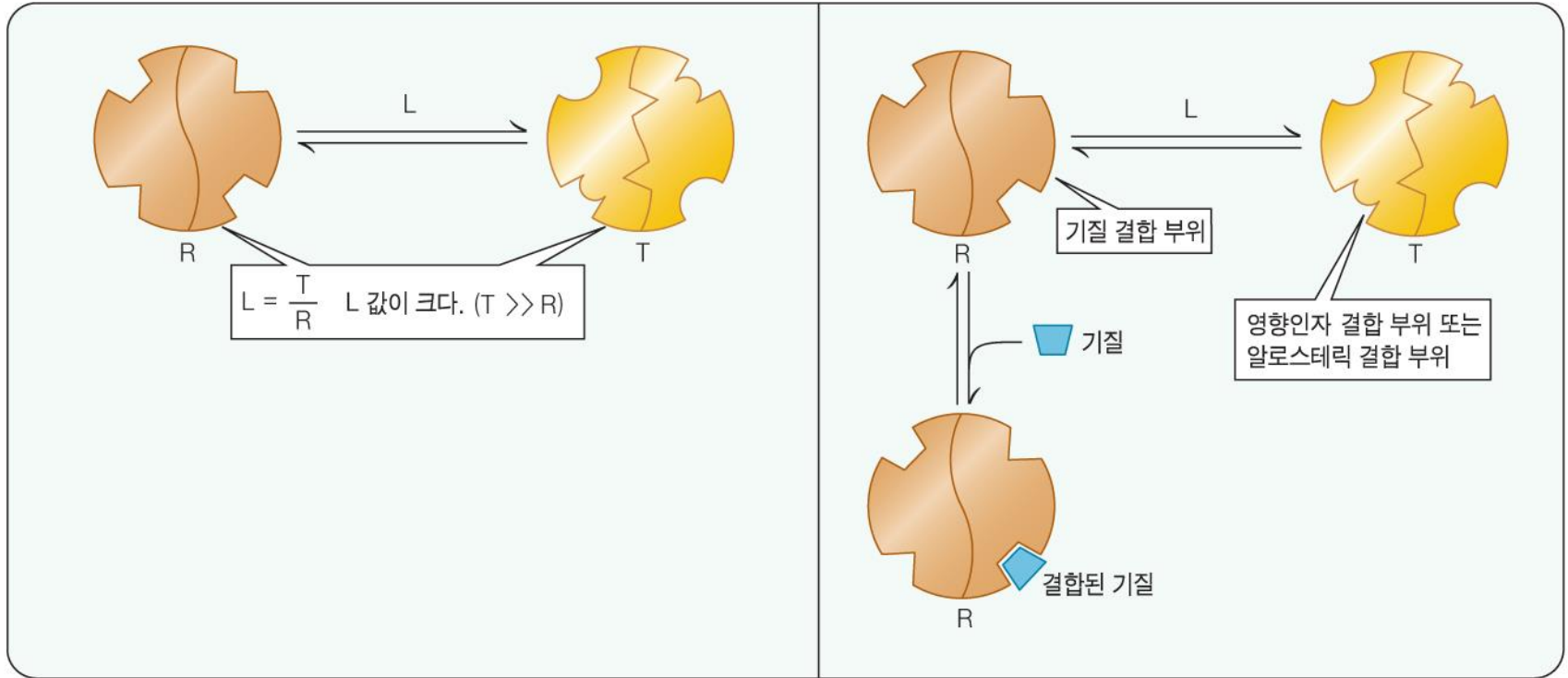
- Concerted model (일치형)
- Sequential model (순차형)

단백질의 구조를 두 가지 유형으로 가정한다.

- R 형 : relaxed 활성형, 이완형
기질과 단단히 결합한다.
- T 형 : tight 비활성형, 긴장형
기질과 약하게 결합한다.

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.

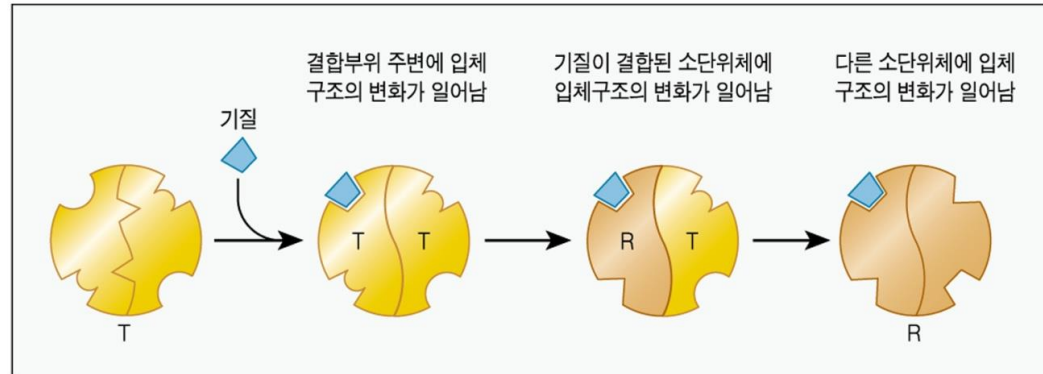
B 르 샤틀리에(Le Chatelier) 원리를 바탕으로, 기질이 결합하면 기질에 결합되지 않은 R형이 줄어들어 이완형(R) 쪽으로 평형이 이동된다. 효소-기질 복합체의 해리상수는 이완형의 경우 K_R 이고 긴장형의 경우 K_T 이다. $K_R < K_T$ 이므로 기질은 이완형에 더 잘 결합한다. K_R/K_T 의 비는 c 라고 부르기도 한다. 이 그림은 긴장형이 기질과 전혀 결합하지 않는 한정된 경우를 나타낸 것이며, 이 경우에서의 K_T 는 무한대이며 $c = 0$ 이다.

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

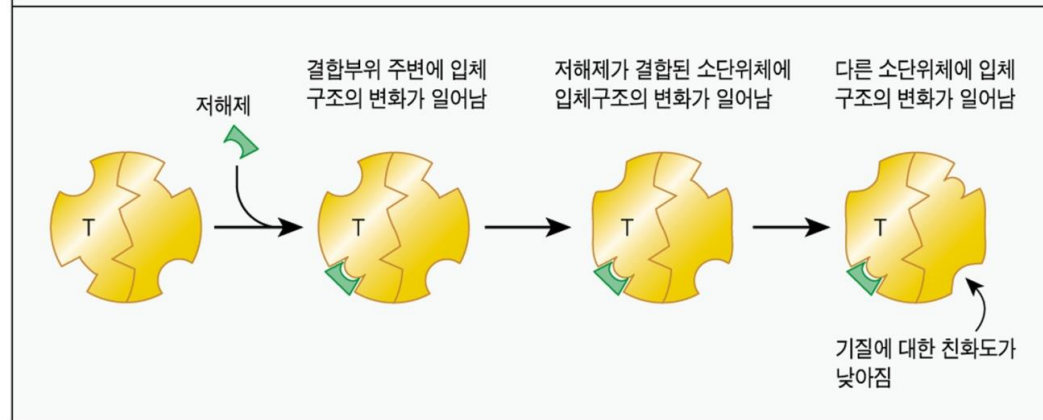
순차적 모델 : 다니엘 코쉬랜드

기질이 결합되면 T형에서 R형으로 입체구조의 변화가 유도된다. 효소와 기질의 결합을 설명하는 유도적합모델과 유사하다.

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.



활성인자가 존재하면 R형이 선호되고 저해제가 존재하면 T형이 선호된다. 저해제가 결합하면 입체구조가 변화하여 기질을 결합하려는 힘이 약해진다.

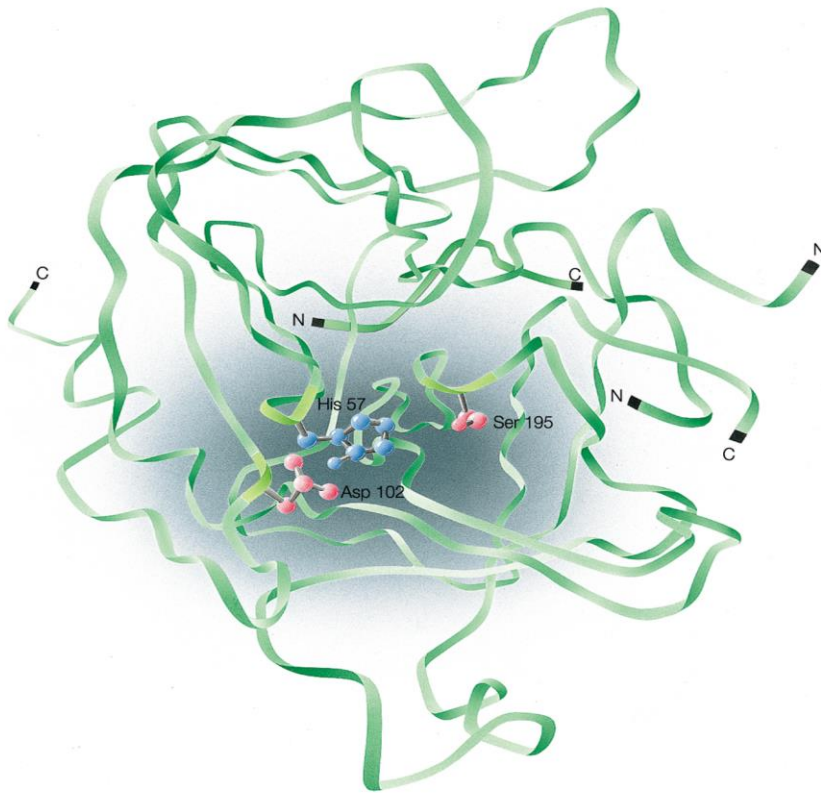
4. 단백질 분해효소의 분류

활성부위에서 중요한 역할을 하는 아미노산의 종류에 따라 분류

- ① 세린 단백질 분해효소
- ② 아스파르트산 단백질 분해효소
- ③ 시스테인 단백질 분해효소

① 세린 단백질 분해효소

카이모트립신의 3차 구조와 활성 부위



필수아미노산 잔기들이 서로 가까이 위치하고 있다.

N 말단과 C 말단이 각각 3개씩 있다.

Ser195가 효소활성에 중요 역할
→ 세린 단백질분해효소

카이모트립신 활성 부위의 역할

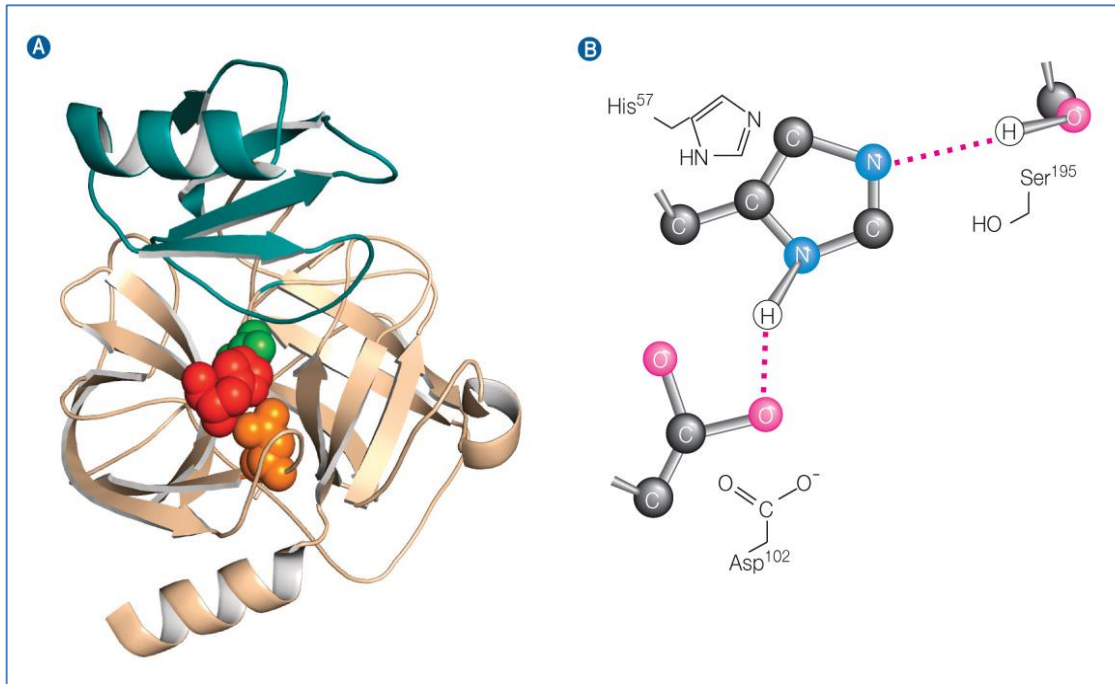
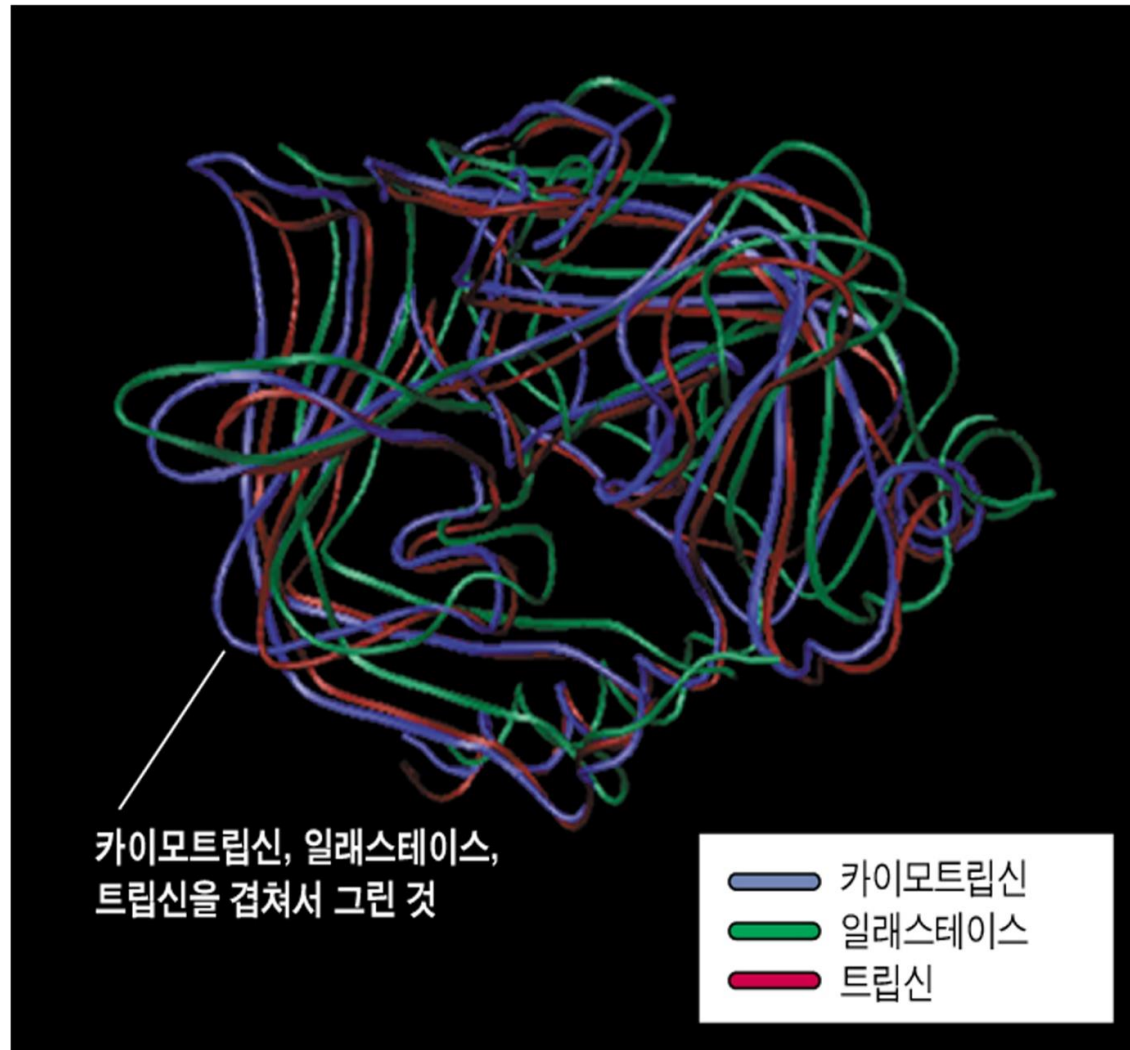


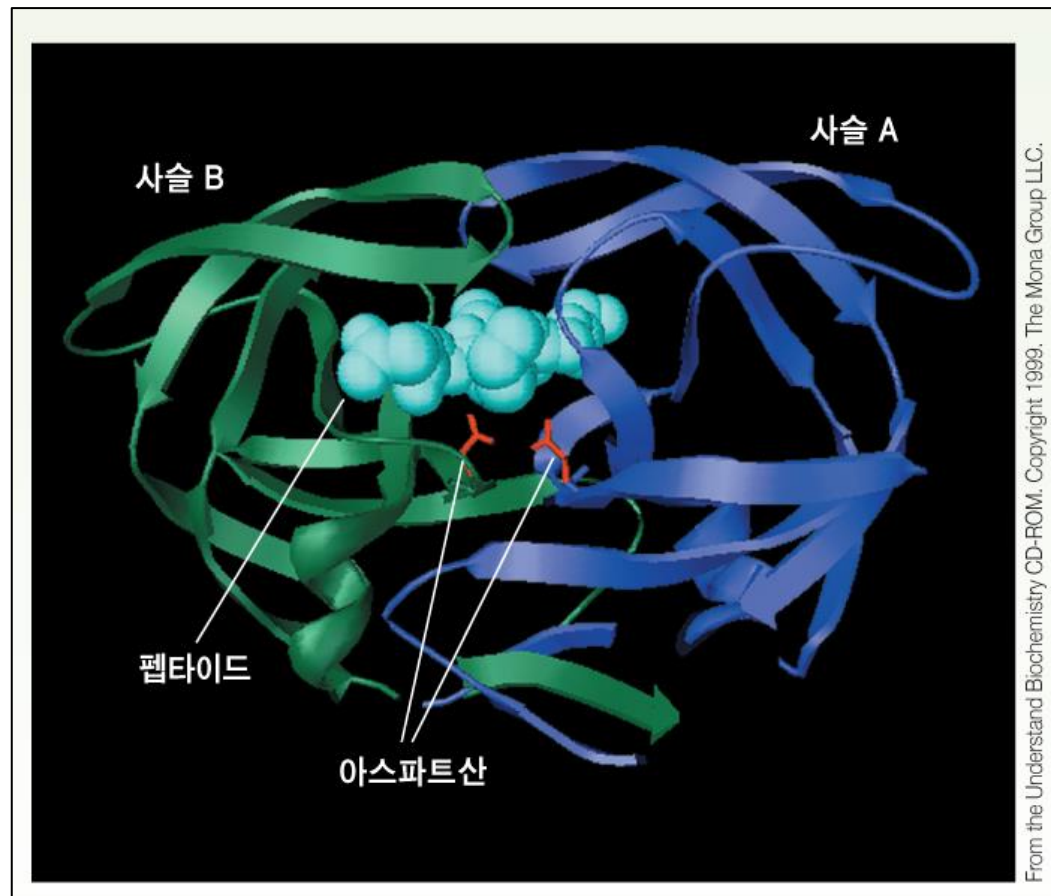
그림 7.13 (A) 카이모트립신(백색)이 표적 단백질인 에글린 C(eglin C, 청색 리본 구조)와 복합체를 형성하고 있는 구조. 촉매작용을 하는 잔기 3인방(His⁵⁷, Asp¹⁰², Ser¹⁹⁵)을 표시해 놓았다. His⁵⁷ (적색)의 옆에 Asp¹⁰² (금색)와 Ser¹⁹⁵ (녹색)가 위치하고 있다. 촉매부위는 에글린의 펩타이드 마디로 채워져 있다. 카이모트립신 반응에서 잘려나갈 펩타이드에 Ser¹⁹⁵가 얼마나 가까이 있는지를 주목하라. Asp¹⁰²도 역할을 한다는 점을 주목하라. (B) 카이모트립신의 촉매작용 3인방. (인용: GARRETT/GRISHAM, Biochemistry, 4e. © 2009 Cengage Learning.)

카이모트립신, 일래스테이스, 트립신은
세린 단백질분해효소이며 3차구조가 유사하다



② 아스파르트산 단백질 분해효소

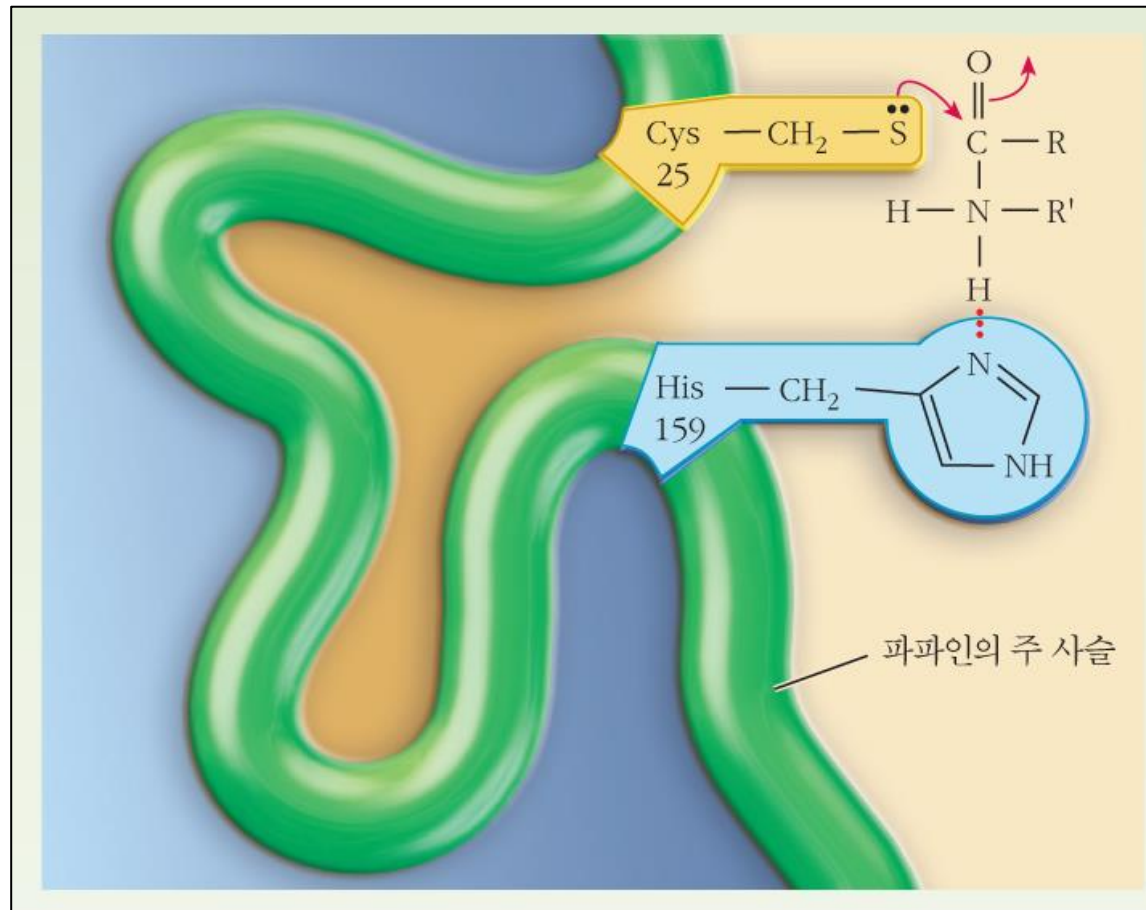
HIV-1 단백질분해효소는 아스파르트산 단백질분해효소이다.
2개의 아스파르트산이 반응에 관여되어 있다.



③ 시스테인 단백질 분해효소

파파인은 시스테인 단백질분해효소이다.

가수분해되는 펩타이드 결합에 대한 친핵성 공격에 시스테인 잔기가 관여되어 있다.



5. 효소작용에 관여하는 화학반응

- 친핵성 공격

전자가 풍부한 원자가 전자가 부족한 원자를 공격

- 산염기 촉매작용

양성자를 주고 받음으로써 결합이 절단되거나 형성되는데 관여

- 금속이온 촉매작용

전자를 수용할 수 있는 양이온의 금속들(Zn^{++} , Mn^{++} , Mg^{++})이 반응에 관여

6. 보조효소란 무엇인가?

- 단백질이 아닌 물질로 효소의 반응에 관여하는 유기화합물
- 비타민 혹은 비타민 대사 관련물질로 구성
- 대부분 비타민 B 계열이다.

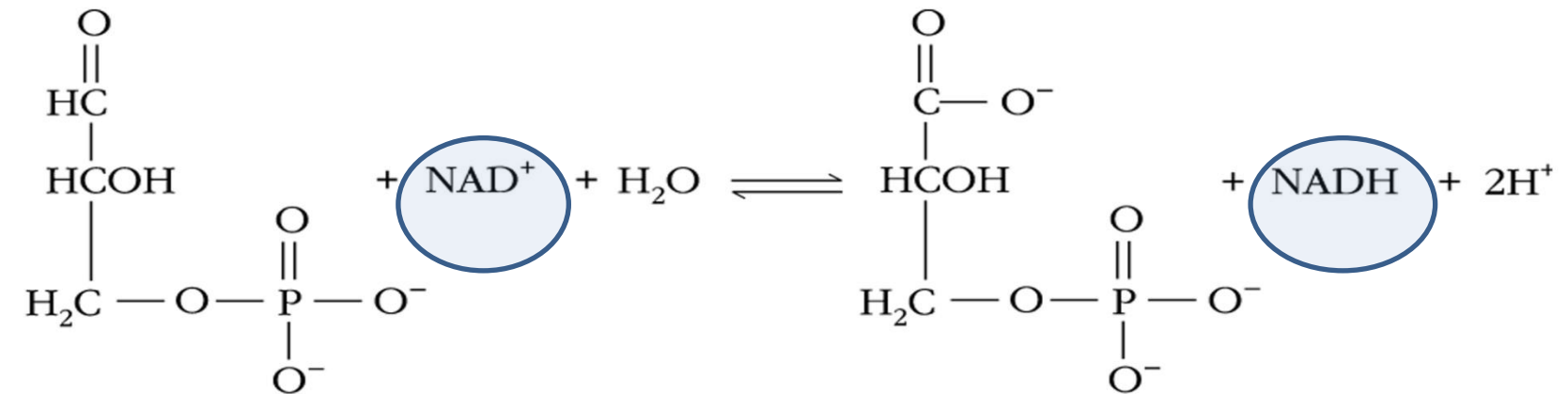
효소반응에 필요한 비타민 (보조효소)

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 ₂)	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 ₆)	23.4절
테트라하이드로폴산	1-탄소 단위체 전달반응	폴산	23.4절
타이아민 파이로인산	알데하이드 전달반응	타이아민(B ₁)	17.4, 18.4절

생명현상에서 자주 일어나는 효소반응의 보조효소

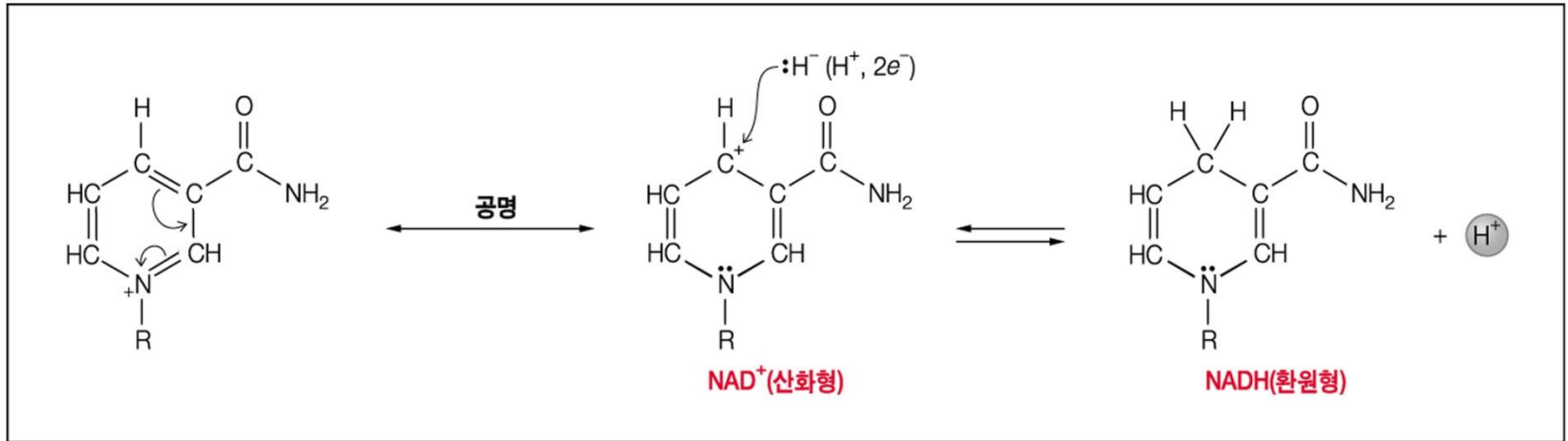
산화환원효소



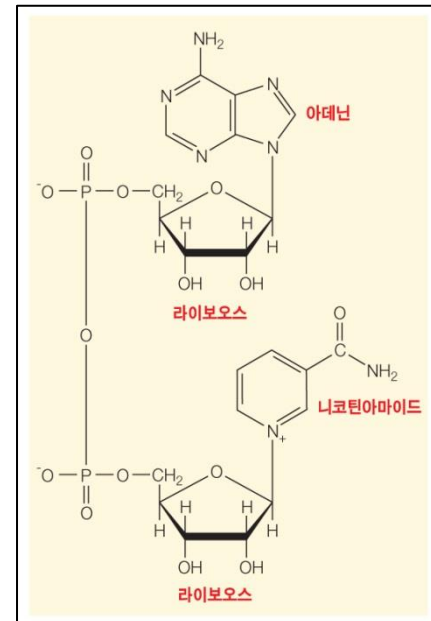
글리세르알데하이드-3-인산

3-포스포글리세르산

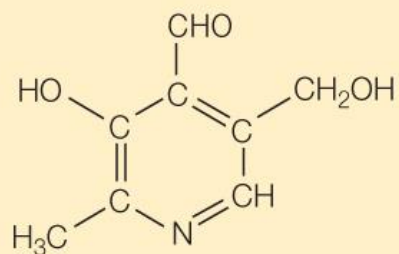
산화-환원반응에서 니코틴아마이드 고리의 역할.



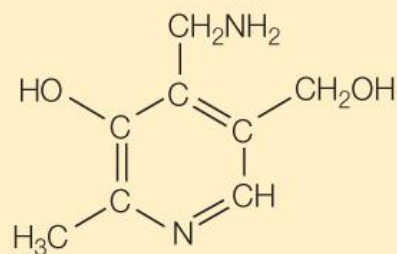
니코틴아마이드는 보조효소이며
비타민이다.



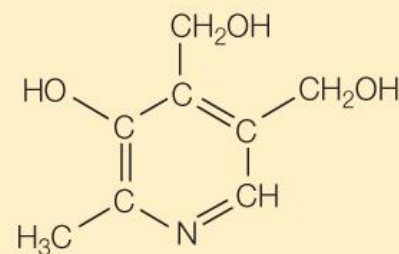
NAD (Niacinamide adenine dinucleotide)



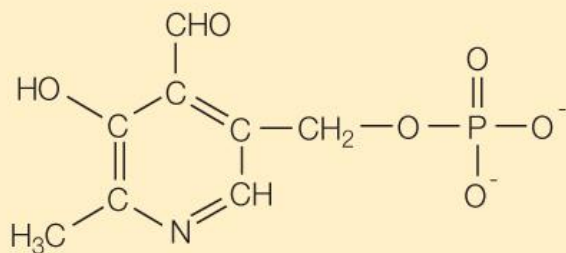
피리독살



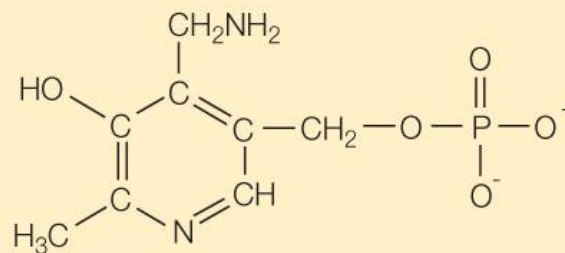
피리독사민



피리독신



피리독살 인산

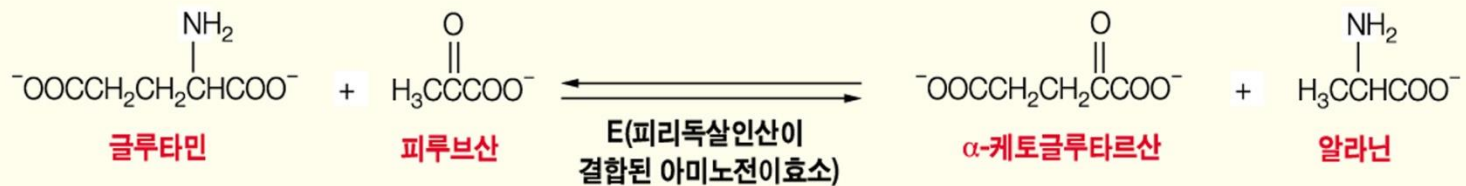


피리독사민 인산

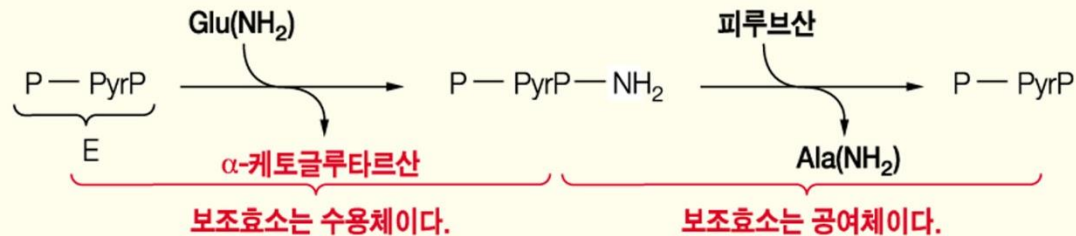
그림 7.20 비타민 B₆의 형태. 상단의 세 가지 구조는 비타민 B₆ 그 자체이고, 하단의 두 가지 구조는 대사적으로 활성이 있는 보조효소를 만들어내는 변형작용을 나타낸 것이다.

아미노기 전이반응에서 피리독살인산의 역할

단백질 대사 혹은 아미노산 대사에서 중요한 비타민



이 아미노기(NH₂) 전달반응은 두 단계로 일어난다.

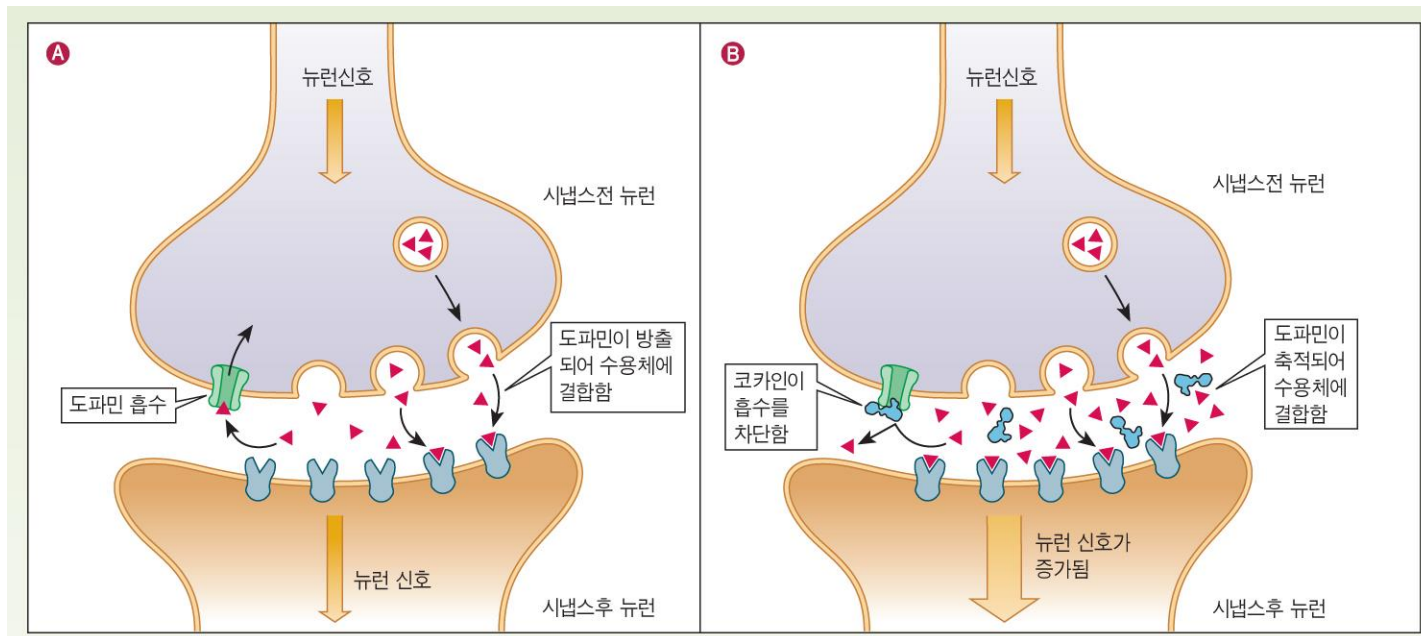


도파민

- 신경전달물질 , 호르몬
- 심장 박동수와 혈압을 증가시키는 효과
- 학습, 강화, 보상 행동
 - 동기를 유발함으로써 즐거움과 재강화의 기분을 제공하는 뇌의 보상 시스템과 관련
- 분비가 줄어들거나 재흡수 되어 부족할 경우 우울증 일으킴
- 도파민 생성 신경세포의 손상 시 운동기능 장애
 - 파킨슨병

코카인의 작용 기전 :

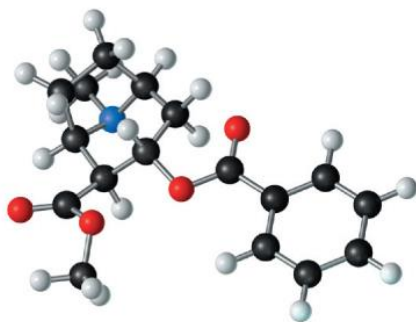
- 도파민의 재흡수를 차단하여 작용시간을 증가시킴
- 도파민 뉴런을 과다하게 자극하여 뇌에 보상신호가 생겨 중독을 일으킨다.



코카인을 분해하는 효소의 작용

- 코케인은 에스터레이스에 의해 분해된다.
- 코케인은 분해되면 더 이상 신경자극을 일으키지 않는다.

A 코카인



B 전이상태



C

