# 20

# 전자전달과 산화적 인산화반응

# 에너지 생성과정

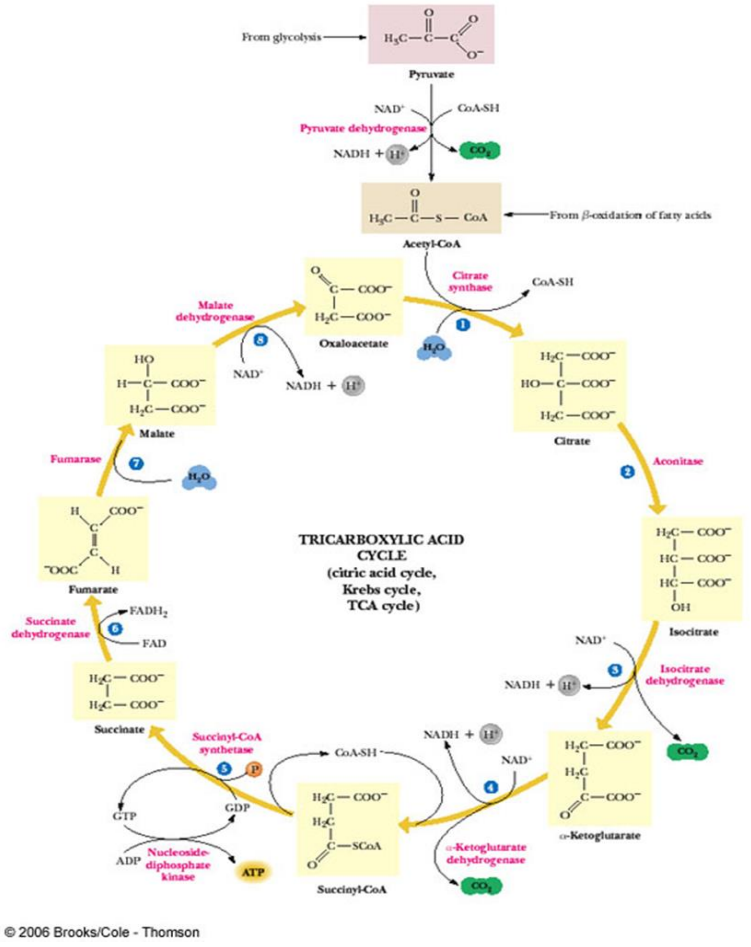
해당 → 시트르산회로 → 산화적 인산화

# 시트르산 회로와 산화적 인산화의 관계

시트르산 회로에서
생성된 환원력
4 NADH
1 $FADH_2$

**산화적 인산화**

ATP로 전환




© 2006 Brooks/Cole - Thomson

# 산화적 인산화
# (Oxidative phosphorylation)

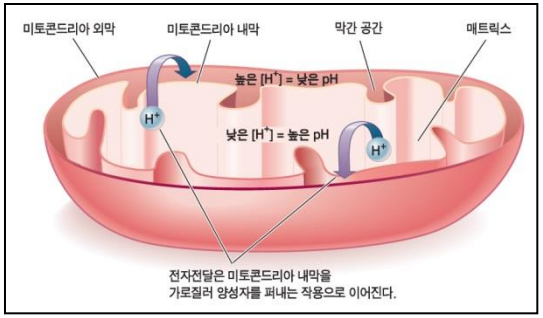
① 전자 운반체에 의하여 전자들이 NADH 또는 $FADH_2$로부터 $O_2$로 전달될 때 (산화반응) ATP가 형성되는 과정 (인산화반응)

NADH: 3 ATP 생성  $FADH_2$: 2 ATP 생성

② 산화반응과 인산화 반응이 짝 (couple)지어져 있다.

③ 산화반응은 미토콘드리아의 내막에 있는 전자전달체를 통하여 일어난다

④ 인산화반응은 미토콘드리아의 기질에서 완료된다.



# 산화적 인산화
# (Oxidative phosphorylation)

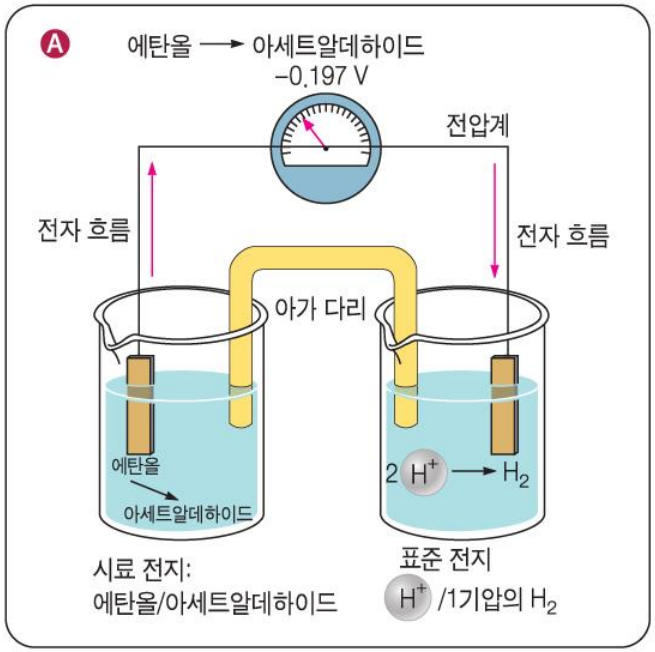
- 산소성 생물에 있어 ATP를 공급하는 주된 회로이다.
- 포도당 한 분자의 연소 시 산화적 인산화에서 얻어지는 ATP는 32(혹은 34)분자이며 기질수준 인산화를 통해 얻어지는 인산화 에너지는 4분자 (2ATP + 2 GTP)이다.

산화적 인산화 반응 : 전자 운반체에 의하여 전자들이 NADH 또는 $FADH_2$로부터 $O_2$로 전달될 때 ATP가 형성되는 과정

## 왜 NADH와 $FADH_2$는 산소에게로 전자를 전달하는가?

- Think about which likes electron better?
- 산화 환원반응

# 전자의 흐르는 방향을 측정하는 실험



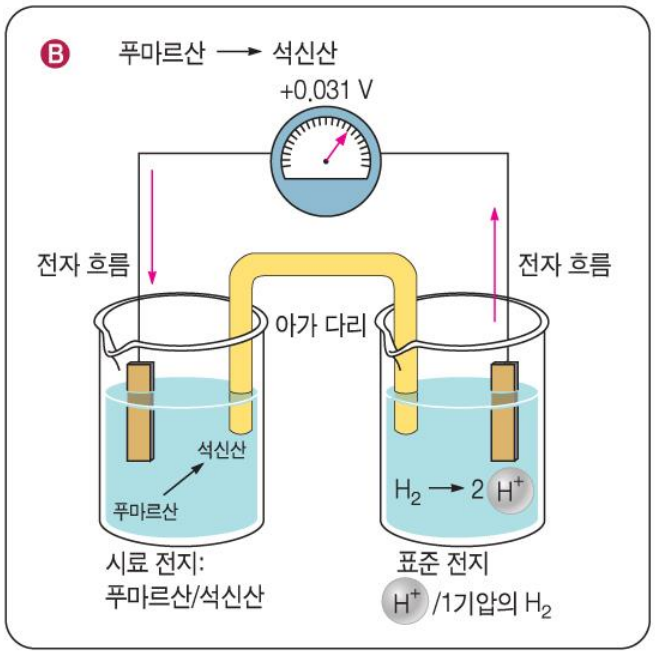




**그림 20.3 예로 들은 산화환원 쌍의 표준 환원 전위를 측정하는 데 사용된 실험 기구.** (A) 에탄올/아세트알데하이드 쌍, (B) 푸마르산/석신산 쌍. (A) 그림은 에탄올/아세트알데하이드 쌍의 표준 환원 전위를 측정하기 위한 시료 반쪽전지/표준 반쪽전지의 쌍을 나타낸 것이다. 전자가 시료 반쪽전지에서 표준 반쪽전지 쪽으로 흐르기 때문에 표준 환원 전위는 음의 값이며 정확하게 −0.197 V이다. 반면 푸마르산/석신산 쌍(B)은 표준 반쪽전지에서 나온 전자를 받아들인다. 즉, 이 시스템에서는 환원이 자발적으로 일어나므로, 환원 전위는 양의 값이다. 반쪽전지 반응(half-cell reaction)은 각각의 반쪽전지에서 일어나는 반응을 나타낸다. 푸마르산/석신산 반쪽전지가 $H^+/H_2$의 표준 반쪽전지와 짝을 이루면(B), 일어나는 반응은 정말로 푸마르산의 환원 반응이다.

$$\text{푸마르산} + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow \text{석신산}$$
$$E^{\circ\prime} = +0.031\ \text{V}$$

그러나 에탄올/아세트알데하이드 반쪽전지(A)에서 일어나는 반응은 에탄올의 산화반응으로서, 표 20.1에 열거된 반응의 역반응이다.

$$\text{에탄올} \rightarrow \text{아세트알데하이드} + 2\,H^+ + 2\,e^-$$
$$E^{\circ\prime} = -0.197\ \text{V}$$

# 산화환원전위 (Redox potential)

산화 혹은 환원되려는 경향의 강도를 나타난다.

① 한 물질의 전자에 대한 친화력이 $H_2$보다 강하면
(+) 환원전위

② 한 물질의 전자에 대한 친화력이 $H_2$보다 약하면
(-) 환원전위

③ 강한 환원제 (NADH)는 (-) 환원전위를 갖고
강한 산화제 ($O_2$)는 (+) 환원전위를 갖는다.

**표 20.1 여러 가지 생물학적인 환원형 반쪽반응의 표준 환원 전위**

| 환원형 반쪽반응 | $E^{\circ\prime}$ (V) |
|---|---|
| $\frac{1}{2}O_2 + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow H_2O$ | 0.816 |
| $Fe^{3+} + e^- \rightarrow Fe^{2+}$ | 0.771 |
| 사이토크롬 $a_3(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ 사이토크롬 $a_3(Fe^{2+})$ | 0.350 |
| 사이토크롬 $a(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ 사이토크롬 $a(Fe^{2+})$ | 0.290 |
| 사이토크롬 $c(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ 사이토크롬 $c(Fe^{2+})$ | 0.254 |
| 사이토크롬 $c_1(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ 사이토크롬 $c_1(Fe^{2+})$ | 0.220 |
| $CoQH^{\bullet} + H^+ + e^- \rightarrow CoQH_2$(보조효소 Q) | 0.190 |
| $CoQ + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow CoQH_2$ | 0.060 |
| 사이토크롬 $b_H(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ 사이토크롬 $b_H(Fe^{2+})$ | 0.050 |
| 푸마르산 + $2\,H^+ + 2\,e^-$ → 석신산 | 0.031 |
| $CoQ + H^+ + e^- \rightarrow CoQH^{\bullet}$ | 0.030 |
| $[FAD] + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow [FADH_2]$ | 0.003~0.091* |
| 사이토크롬 $b_L(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ 사이토크롬 $b_L(Fe^{2+})$ | −0.100 |
| 옥살로아세트산 + $2\,H^+ + e^-$ → 말산 | −0.166 |
| 피루브산 + $2\,H^+ + 2\,e^-$ → 젖산 | −0.185 |
| 아세트알데하이드 + $2\,H^+ + 2\,e^-$ → 에탄올 | −0.197 |
| $FMN + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow FMNH_2$ | −0.219 |
| $FAD + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow FADH_2$ | −0.219 |
| 1,3-비스포스포글리세르산 + $2\,H^+ + 2\,e^-$ → 글리세르알데하이드-3-인산 + $P_i$ | −0.290 |
| $NAD^+ + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow NADH + H^+$ | −0.320 |
| $NADP^+ + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightarrow NADPH + H^+$ | −0.320 |
| α-케토글루타르산 + $CO_2 + 2\,H^+ + 2\,e^-$ → 아이소시트르산 | −0.380 |
| 석신산 + $CO_2 + 2\,H^+ + 2\,e^-$ → α-케토글루타르산 + $H_2O$ | −0.670 |

* 석신산 탈수소효소와 같은 플라보단백질에 결합된 FAD가 환원될 때의 전형적인 값.
전자전달사슬의 여러 구성성분들을 각각 따로 나타냈음에 유의하라. 이 구성성분들은 복합체의 일부로 다시 접하게 될 것이다. 또한 앞의 단원에서 배웠던 여러 반응들에 대한 값도 포함시켰다.

# 전자전달 복합체의 구성

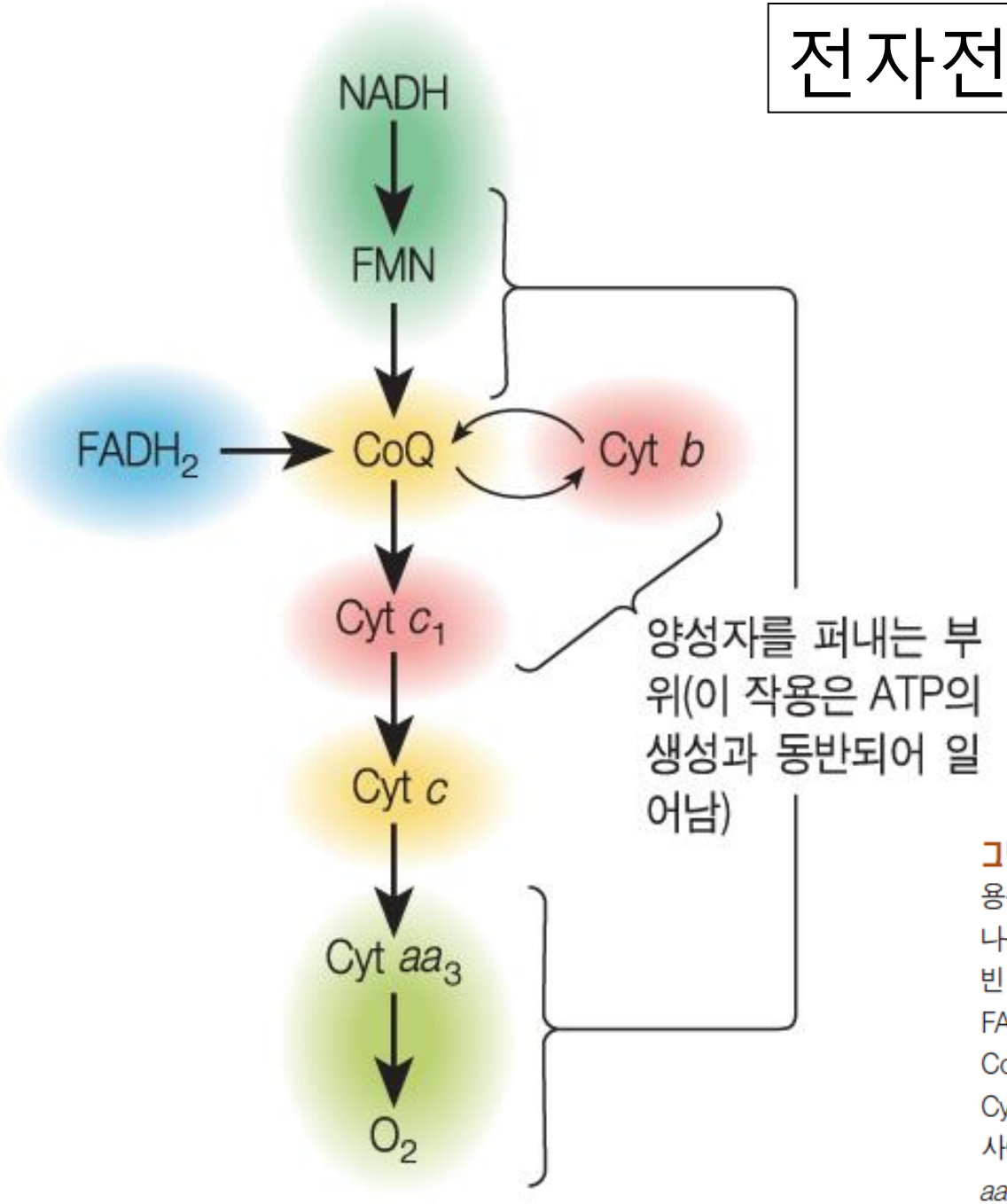



**그림 20.2 전자전달사슬의 개요도.** 양성자를 퍼내는 작용은 산화적 인산화반응과 동반되어 일어나는데, 그 일어나는 장소를 표시하였다. FMN은 플라빈 보조효소인 플라빈 모노뉴클레오타이드(flavin mononucleotide)의 약자로 FAD와는 달리 아데닌 뉴클레오타이드를 가지고 있지 않다. CoQ는 보조효소 Q(그림 20.5 참조)이다. Cyt *b*, Cyt $c_1$, Cyt *c*, Cyt $aa_3$ 등은 헴을 포함하고 있는 단백질이며, 각각 사이토크롬 *b*, 사이토크롬 $c_1$, 사이토크롬 *c*, 사이토크롬 $aa_3$를 나타낸다.

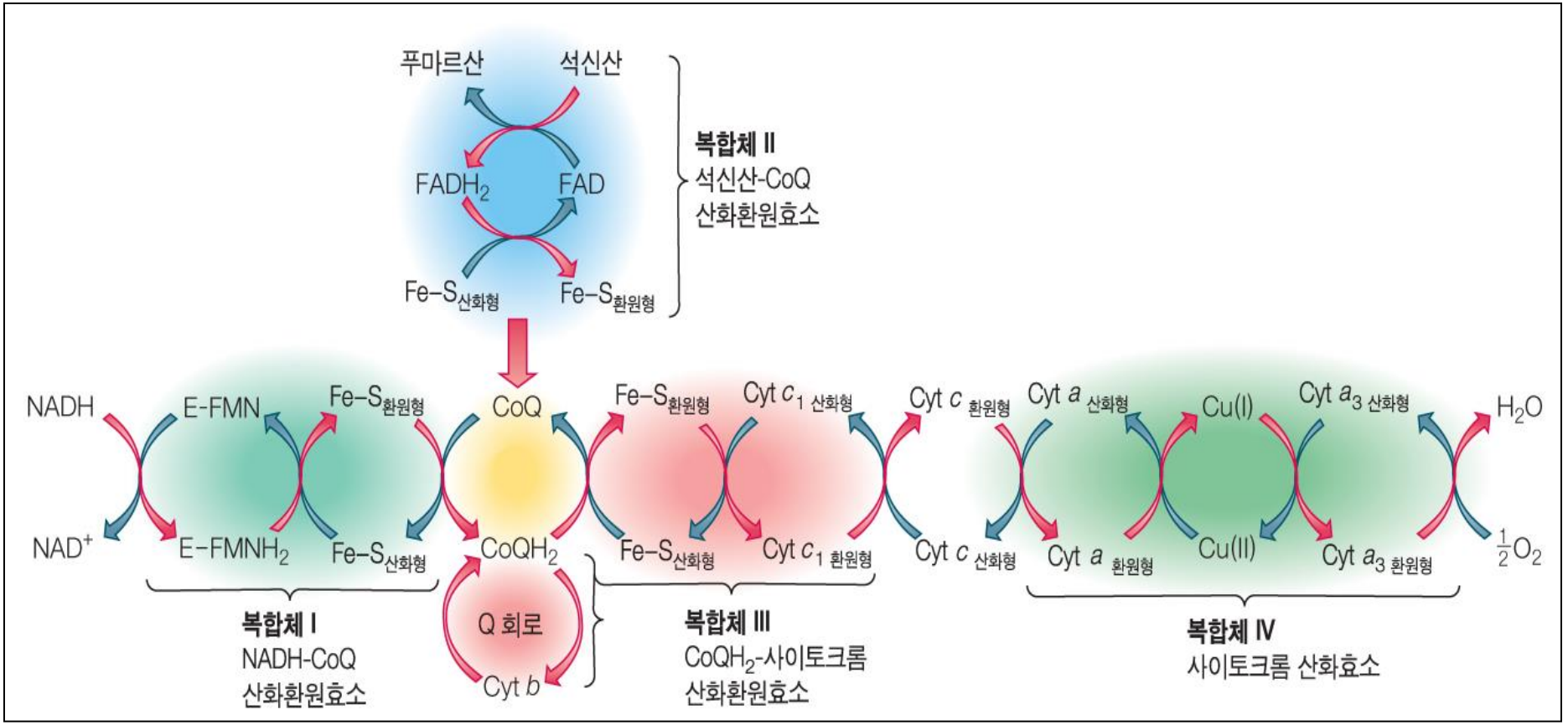



**그림 20.6 호흡 복합체를 나타내고 있는 전자전달사슬.** 환원형 사이토크롬에서는 철이 Fe(II)의 산화 상태이고, 산화형 사이토크롬에서는 Fe(III)의 산화 상태이다.

# 산화적 인산화의 전자전달체

- Flavins (FMN/FMNH2,  FAD/FADH2)
- Iron-sulfur proteins
- 퀴논 (Coenzyme Q = 유비퀴논)
- 사이토크롬 a, $a_3$, b, c, $c_1$
- 단백질 결합 구리

* Cytochromes을 제외하고 모든 전자전달체는 미토콘드리아 내막에 결합되어있다.
* Cytochromes은 움직이는 전자운반체이다.

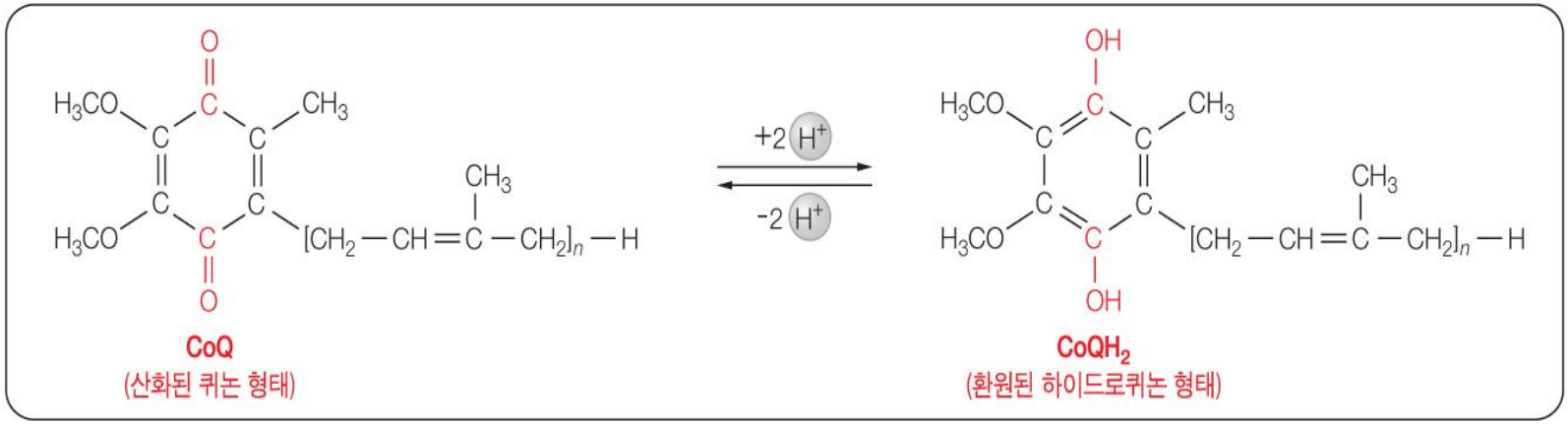
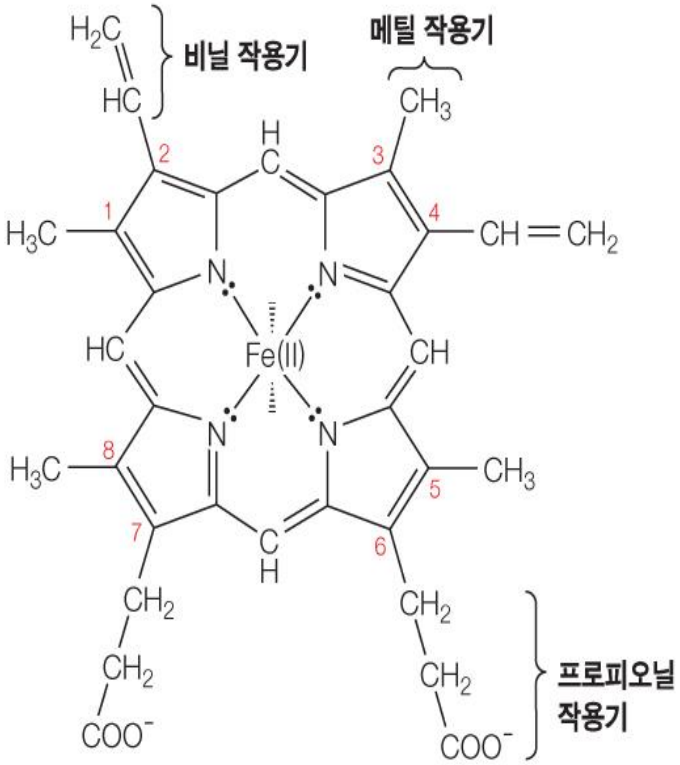



**그림 20.5 보조효소 Q의 산화형과 환원형.** 보조효소 Q는 유비퀴논이라고 부르기도 한다.

# 그림 20.10 사이토크롬의 헴 작용기.




| 위 치 | a형 사이토크롬 | c형 사이토크롬 |
|---|---|---|
| 1 | 같음 | 같음 |
| 2 (*a* 형) | $-CH(OH)-CH_2-(CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2)_3H$ | |
| 2 (*c* 형) | | $-CHCH_3$ (S— 단백질, 공유결합) |
| 3 | 같음 | 같음 |
| 4 | 같음 | $-CHCH_3$ (S— 단백질) |
| 5 | 같음 | 같음 |
| 6 | 같음 | 같음 |
| 7 | 같음 | 같음 |
| 8 | $-C(=O)H$ (포밀 작용기) | 같음 |

Ⓐ 모든 *b*형 사이토크롬과 헤모글로빈 및 마이오글로빈의 헴 구조. 쐐기 모양의 결합은 철 원자의 다섯 번째와 여섯 번째 배위결합 부위를 나타낸다.

Ⓑ *a*형과 *c*형 사이토크롬의 곁사슬을 *b*형 사이토크롬의 곁사슬과 비교한 것.

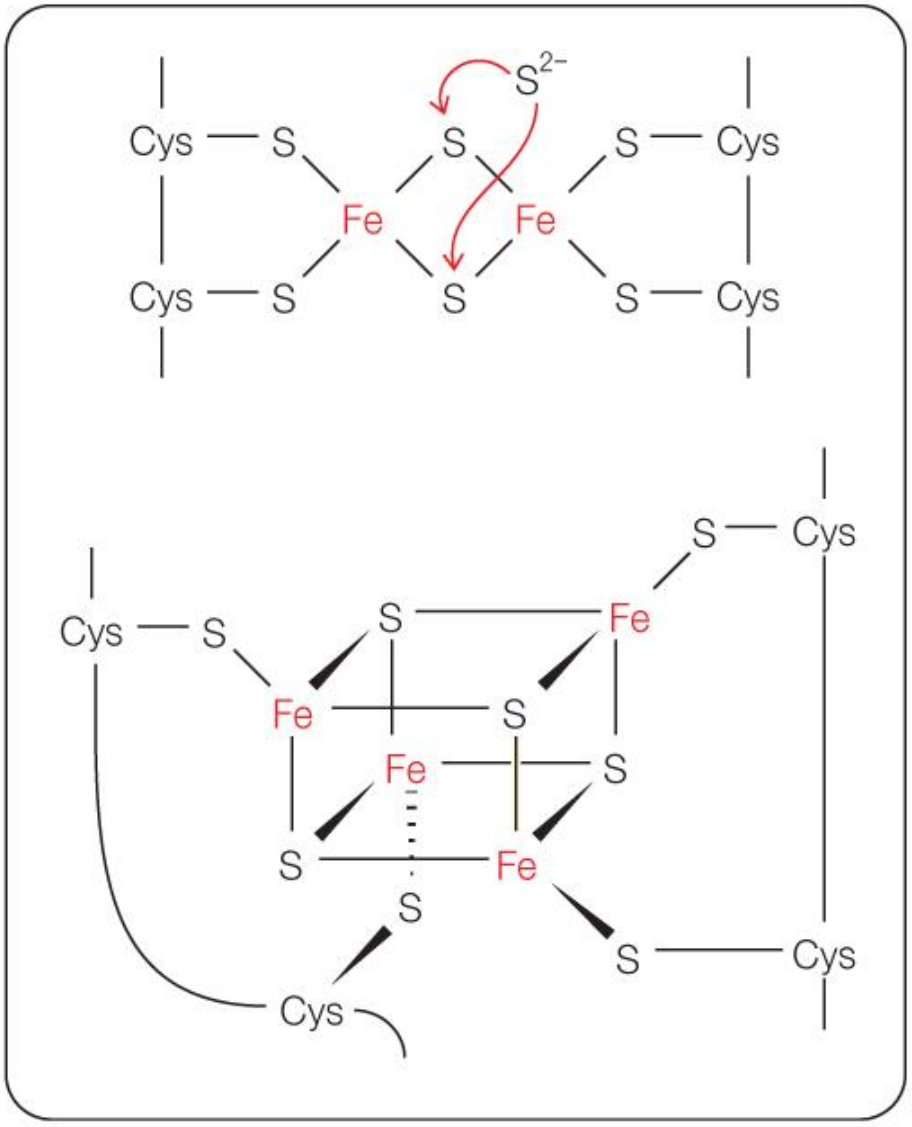
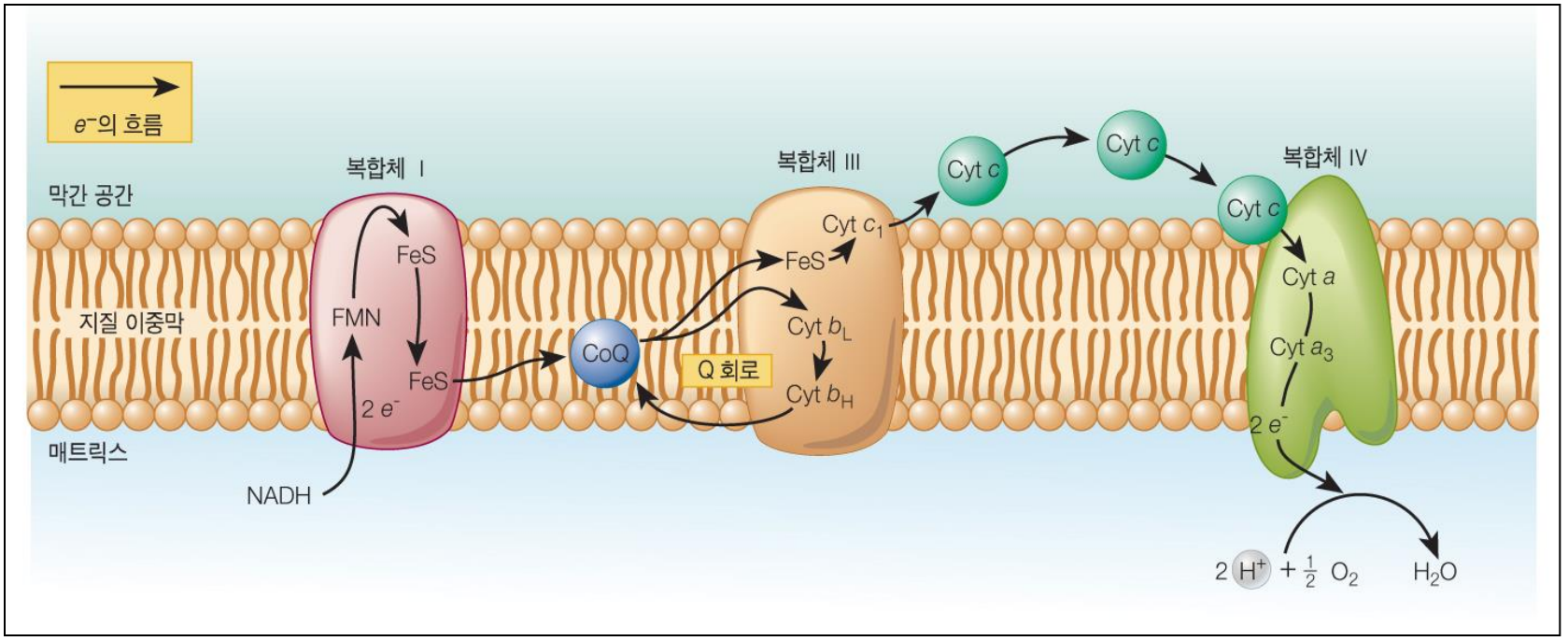



**그림 20.11** 비헴형 철 단백질에서의 철-황 결합.

**▼ 그림 20.8 미토콘드리아 내막에 있는 호흡계 복합체의 구성과 위치.** NADH에서 $O_2$로의 전자의 흐름을 나타내고 있음. 복합체 II는 관여되어 있지 않으므로 나타내지 않았다. NADH는 피루브산, 아이소시트르산, α-케토글루타르산, 말산 등과 같은 기질에서 전자를 받았다. NADH의 결합부위가 막의 매트릭스 쪽에 있음을 주목하라. 보조효소 Q는 지질 이중막에 용해되어 있다. 복합체 III은 2개의 *b*형 사이토크롬을 가지고 있는데, 이것들은 Q 회로에 관여되어 있다. 사이토크롬 *c*는 막에 약하게 결합되어 있으며 막간 공간을 향하고 있다. 복합체 IV는 산소 결합부위가 매트릭스 쪽에 놓여 있다.



# 전자전달 복합체는 양성자 전달도 한다

1. NADH-보조효소 Q 환원효소
   - 양성자 전달

2. 석신산-보조효소Q 환원효소
   - 자유에너지 변화가 너무 작아 양성자전달을 추진 못함

3. 보조효소 Q-사이토크롬 c 환원효소
   - 양성자  전달

4. 사이토크롬 c 산화효소 - 양성자 전달

**표 20.2** 전자전달 반응의 에너지론

| 반응 | $\Delta G^{\circ\prime}$ | |
|---|---|---|
| | kJ (mol NADH)$^{-1}$ | kcal (mol NADH)$^{-1}$ |
| $NADH + H^+ + E{-}FMN \rightarrow NAD^+ + E{-}FMNH_2$ | −38.6 | −9.2 |
| $E{-}FMNH_2 + CoQ \rightarrow E{-}FMN + CoQH_2$ | −42.5 | −10.2 |
| $CoQH_2 + 2\ Cyt\ b[Fe(III)] \rightarrow CoQ + 2\ H^+ + 2\ Cyt\ b[Fe(II)]$ | +11.6 | +2.8 |
| $2\ Cyt\ b[Fe(II)] + 2\ Cyt\ c_1[Fe(III)] \rightarrow 2\ Cyt\ c_1[Fe(II)] + 2\ Cyt\ b[Fe(III)]$ | −34.7 | −8.3 |
| $2\ Cyt\ c_1[Fe(II)] + 2\ Cyt\ c[Fe(III)] \rightarrow 2\ Cyt\ c[Fe(II)] + 2\ Cyt\ c_1[Fe(III)]$ | −5.8 | −1.4 |
| $2\ Cyt\ c[Fe(II)] + 2\ Cyt(aa_3)\ [Fe(III)] \rightarrow 2\ Cyt(aa_3)\ [Fe(II)] + 2\ Cyt\ c[Fe(III)]$ | −7.7 | −1.8 |
| $2\ Cyt\ (aa_3)[Fe(II)] + \frac{1}{2}O_2 + 2\ H^+ \rightarrow 2\ Cyt(aa_3)\ [Fe(III)] + H_2O$ | −102.3 | −24.5 |
| 전체 반응: $NADH + H^+ + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$ | −220 | −52.6 |

전기적 에너지를 화학적 에너지로 변환

$\triangle G = - n \mathcal{F} \triangle \mathcal{E}$

(n=전자수, $\mathcal{F}$:faraday 상수 96,485kJ/V.mol, V: 환원전위)

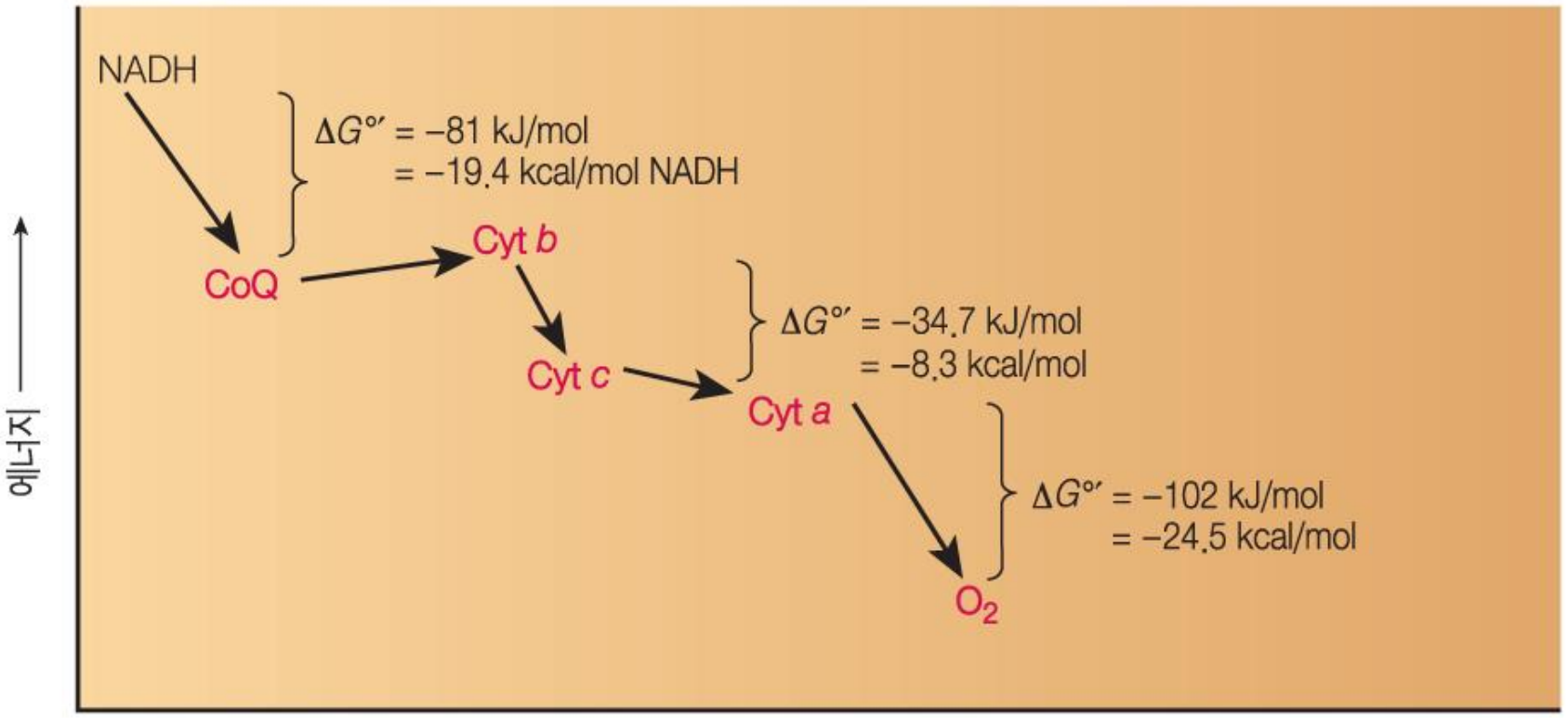



그림 20.7 전자전달의 에너지론.

# NADH의 산화는 어떻게 ADP의 인산화와 연결되어 있는가 ?

## The "chemiosmotic theory" (화학삼투이론)

**by Peter Mitchell**

**(1978, 노벨 화학상)**

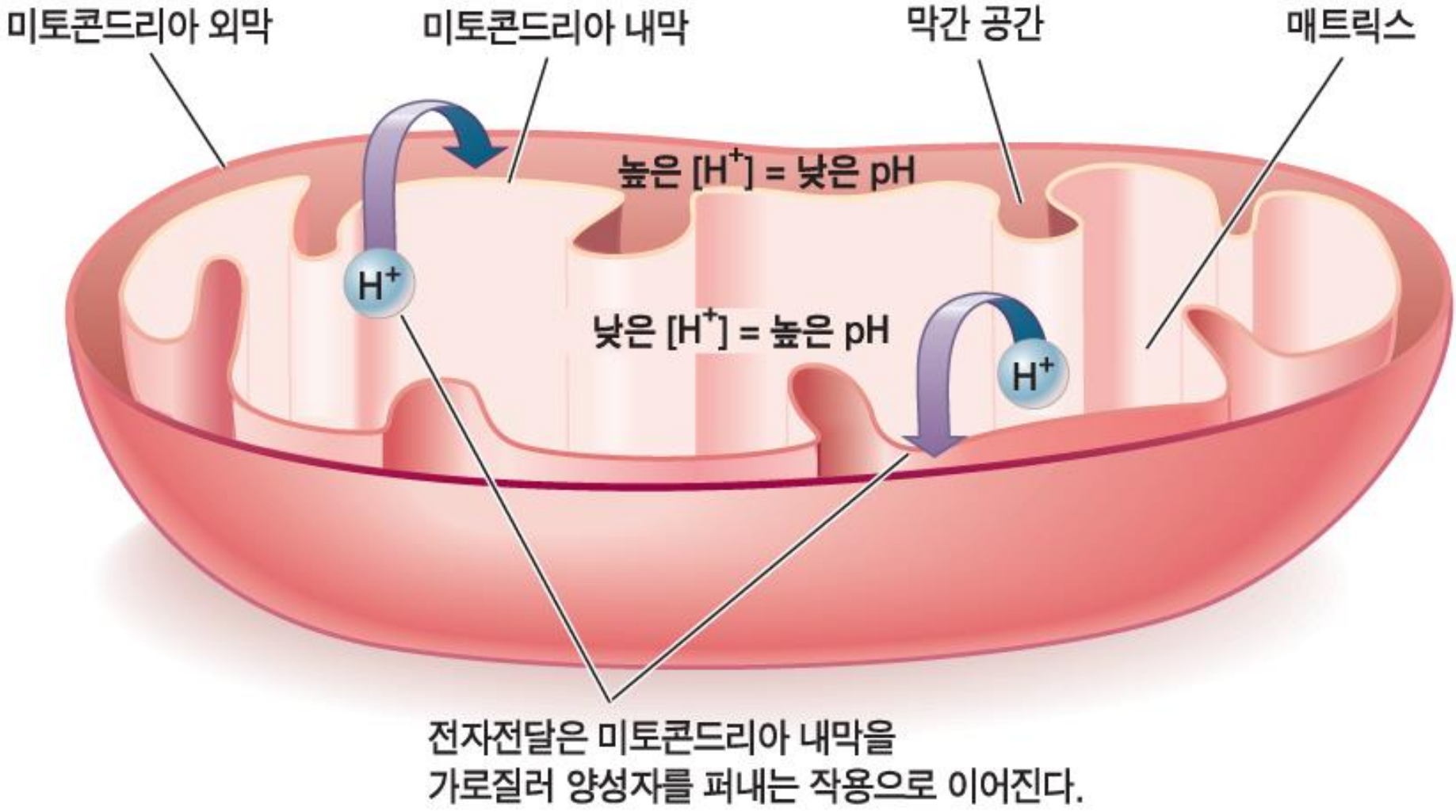
<핵심용어>

proton gradient (양성자 농도경사)

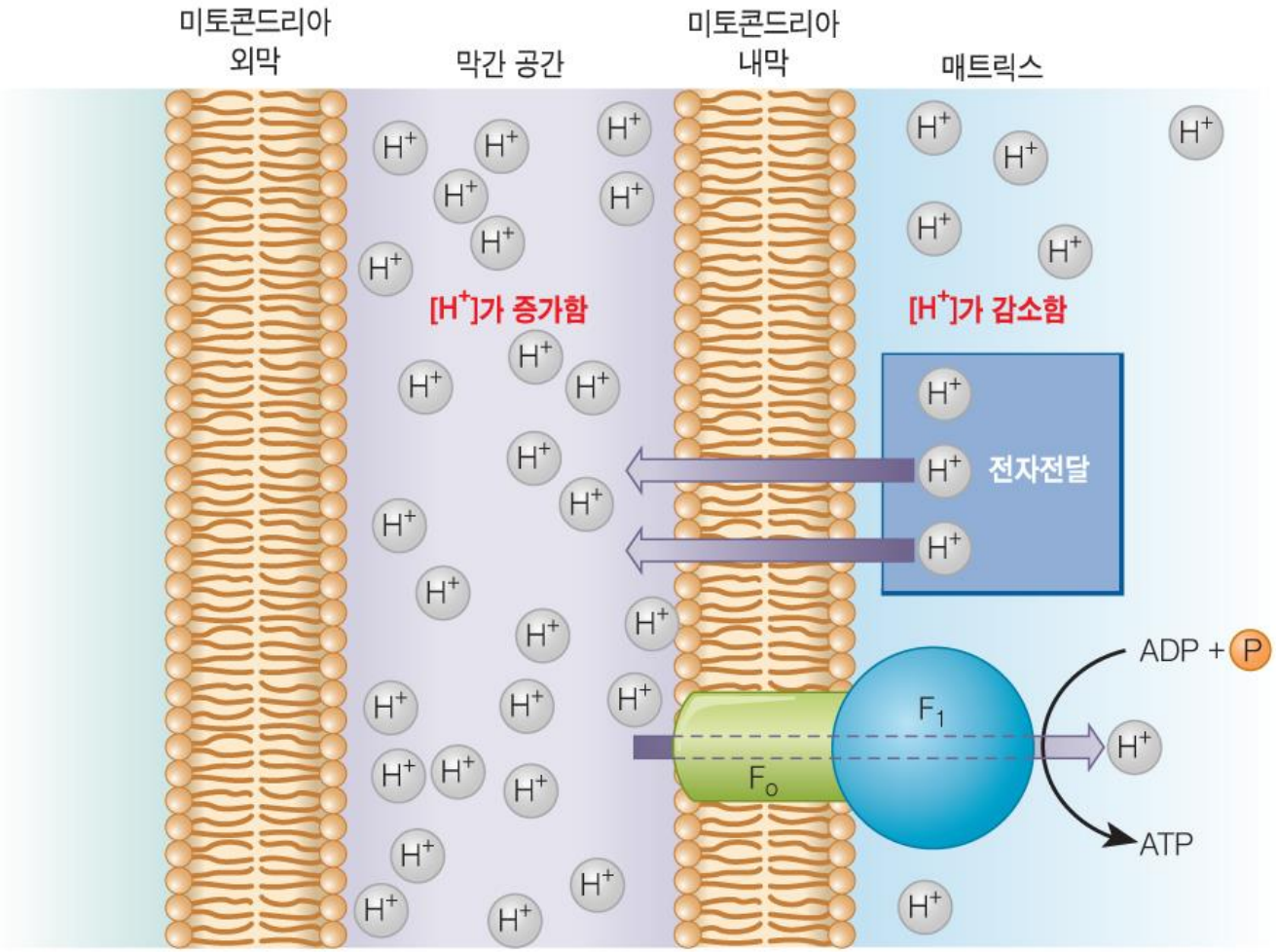
pH gradient (pH 농도경사)

proton motive force: 양성자의 흐름

# 막간 공간으로의 양성자의 전달

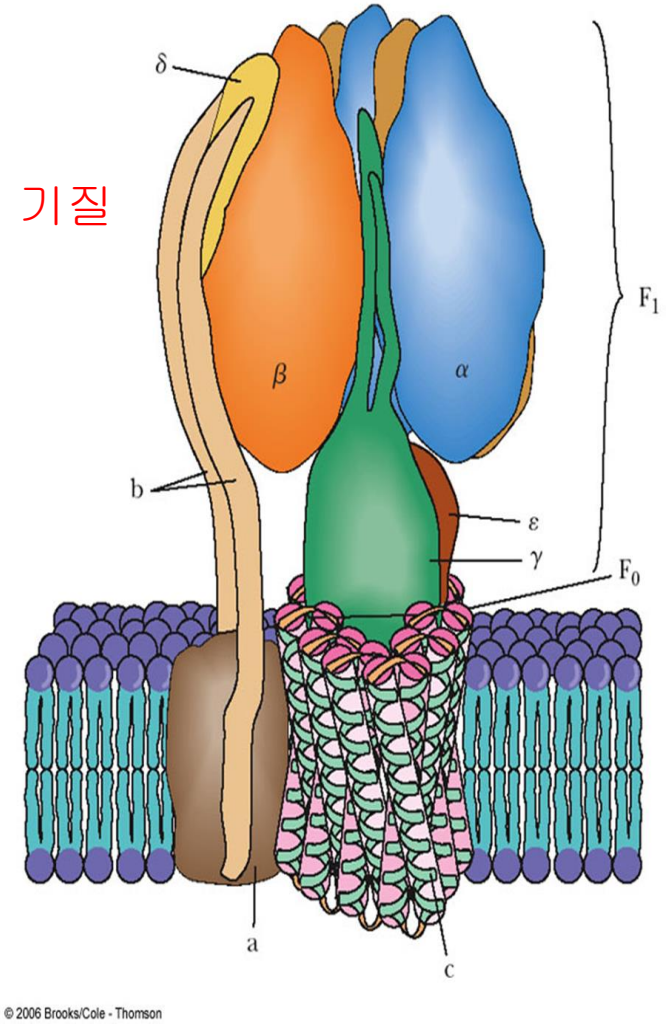


- NADH로부터 두 개의 전자가 산소로 전달되는 과정에서 전달되는 양성자의 수는 10개로 추정되고 있다.
- 내막을 사이에 두고 양성자 농도 경사(기울기)가 발생한다.
- 기울기를 해소하려는 힘이 발생한다 → proton motive force → ATP 합성효소를 통해 소멸된다 → ATP가 합성된다
- 양성자 3개가 전달될 때마다 ATP 한 분자가 생긴다.



# ATP 합성효소에서 양성자 흐름에 의한 ATP 생성은 어떻게 일어나는가 ?

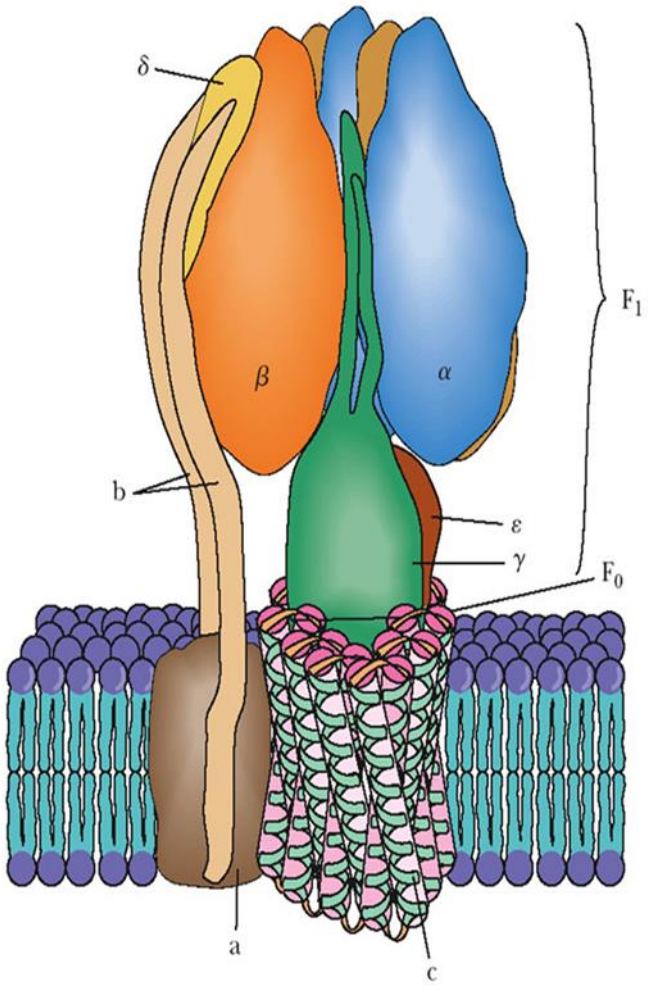
양성자흐름에 의한 에너지는 ATP 합성효소의 구조적 변화를 유발하여 ATP의 방출에 관여한다.



# ATP synthetase = $F_1F_0$ ATPase

- F1 복합체는 αβγδε의 다섯 가지 단위체로 구성되며, αβ는 3개씩 돌기부분을 형성하고, γδε는 줄기부분을 형성한다. δε는 $F_1$과 Fo의 상호작용을 조절하고, γ는 양성자출입을 조절하는 문으로 작용한다.
  → ATP 합성되어 미토콘드리아 기질에 있다.

- Fo 복합체는 a b c의 3가지 단위체로 구성되며 (ab2c), 막에 파묻혀 있고 c는 통로를 형성하는 역할을 맡고 있다.
  → 양성자 이동



© 2006 Brooks/Cole - Thomson

# ADP와 ATP의 이동

- ADP와 ATP는 미토콘드리아 내막을 자유롭게 통과하는 것이 아니라 ATP-ADP translocase라는 운반단백질을 통해 이동한다.

- ATP와 ADP의 이동은 반대방향으로 일어난다. (antiport)
- 이 단백질은 내막 단백질의 약 14%를 차지하고 있다.

# 산화적 인산화의 조절

- 산화적 인산화에 필요한 것들은 NADH, $O_2$, ADP, Pi 인데, 그 중에서도 ADP가 가장 중요하다.
- 따라서 ADP를 주어야만 산소 소모가 진행된다.
- 그런데 ADP의 농도 증가는 ATP 소모로 부터 비롯되므로 ATP가 사용되지 않는 한 산화적 인산화는 진행되지 않는다

# 산화적 인산화를 방해하는 물질

1. 짝풀림제 (uncoupler)
   동반작용 억제제

2. 전자전달 방해제

# 짝풀림제의 작용기전

① NADH로부터 산소에로의 전자전달은 계속되나 ATP합성 정지

② proton-motive force가 ATP 합성이 아닌 다른 것에 소모됨

③ 산화반응은 계속 일어난다(산소 소모, NADH의 산화 증가)

# 짝풀림제

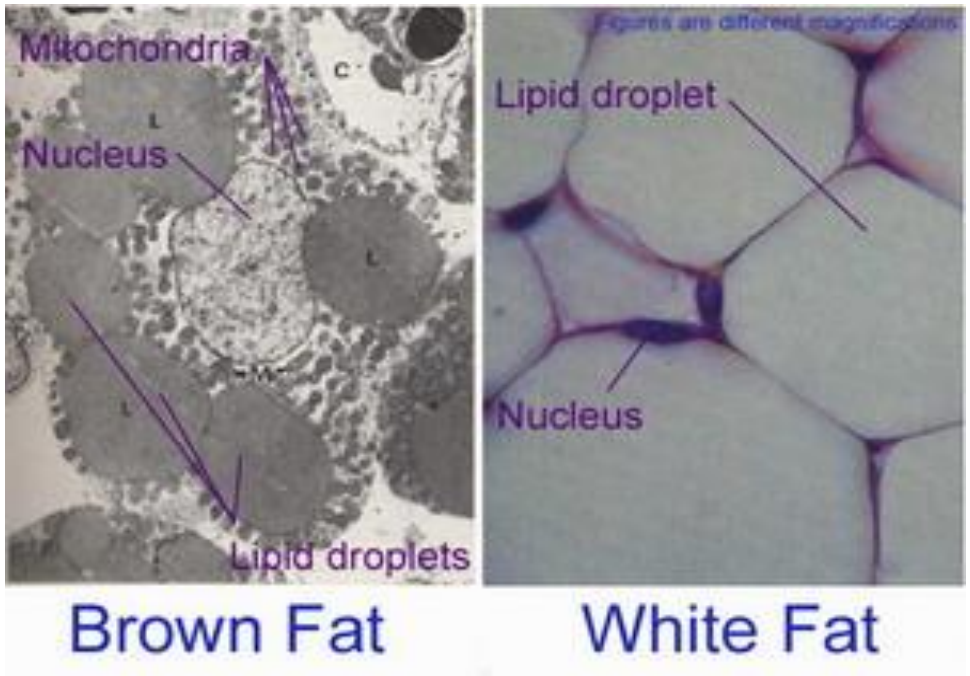
① Thermogenin= uncoupling protein-1 (UCP-1)

열생산 단백질, 체온 유지와 관련된 단백질

갈색지방조직의 미토콘드리아에 존재

동면하는 동물의 체온 조절 단백질

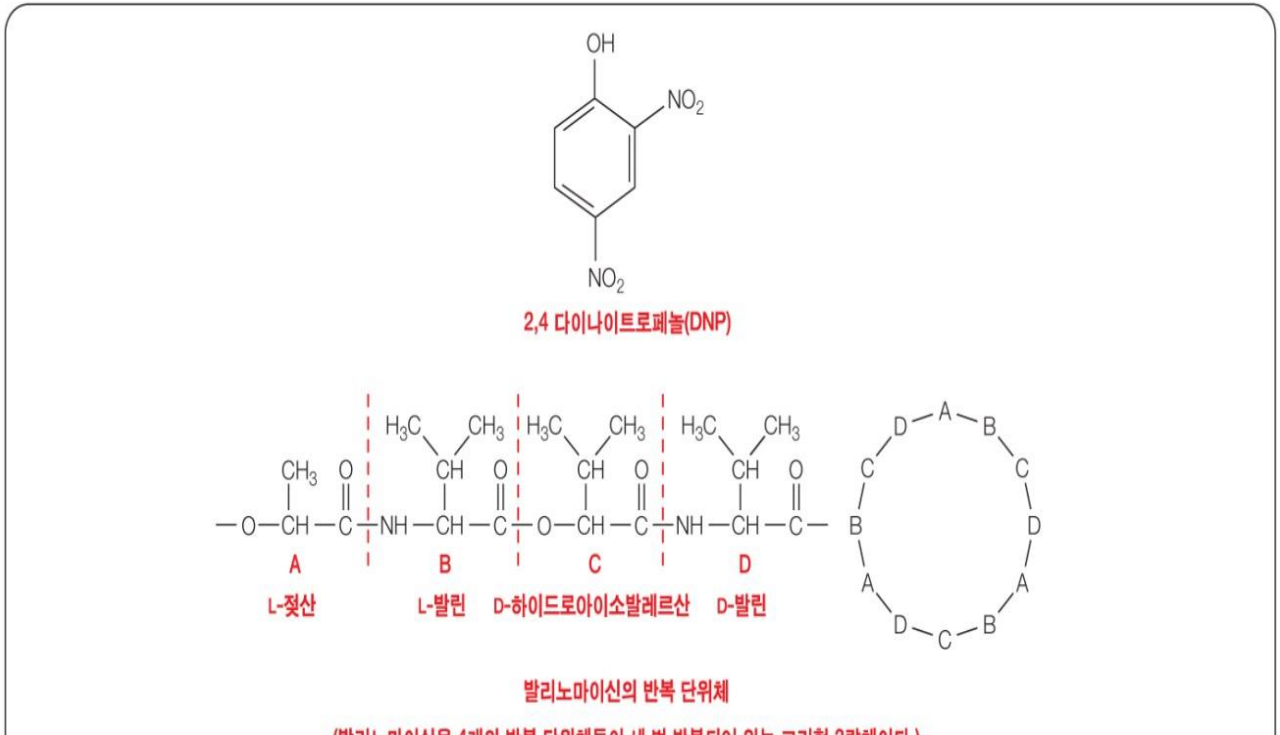
사람에게서 이 단백질 발현이 되지 않으면 비만 가능성



# 짝풀림제

## ② 2,4-dinitrophenol (2,4-DNP):

proton을 결합하여 막간공간의 수소이온 농도를 낮춘다.



# Miracle diet pill: 2,4-DNP

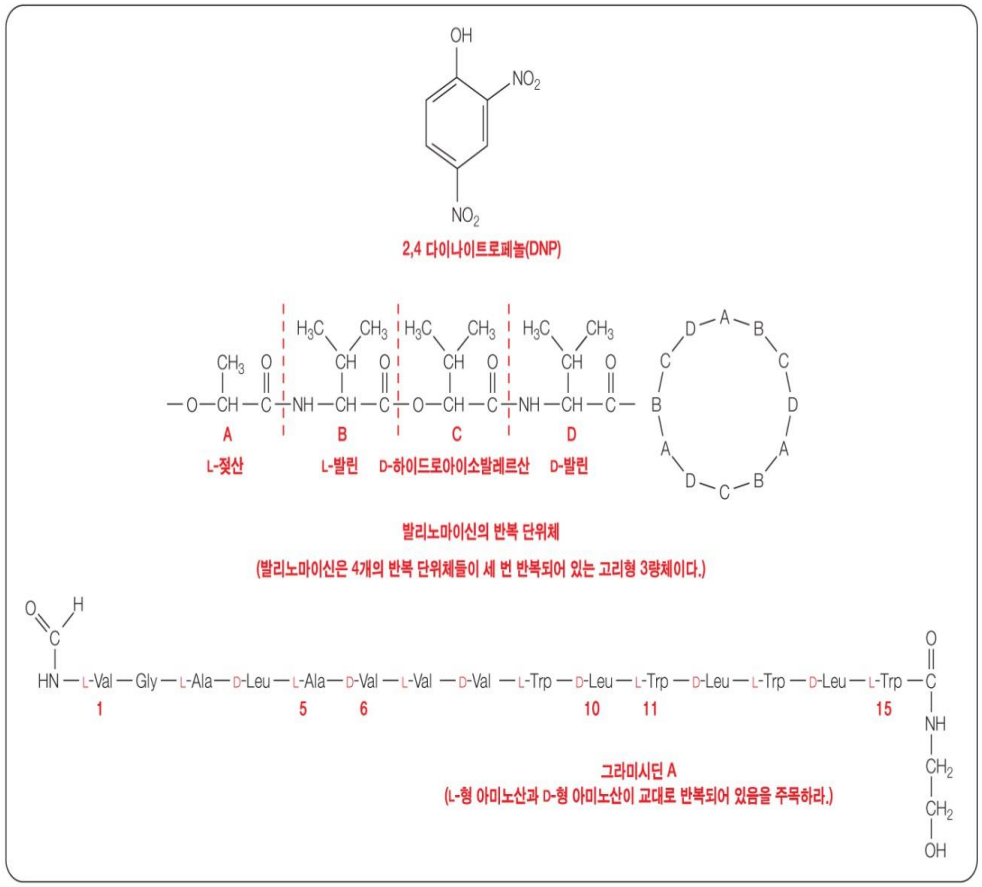
Chapter 17 opener Concepts in Biochemistry, 3/e

- 체중조절 효과
  - 230 g 감량 /8일
- 작용기전
  - 산소소모 증가
  - ATP 생산 대신 열 발생

# 짝풀림제

## ③ ionophore(이오노포어): 발리노마이신, 그라미시딘 A

막에 통로를 만들어 proton을 내막을 건너 기질 쪽으로 이동



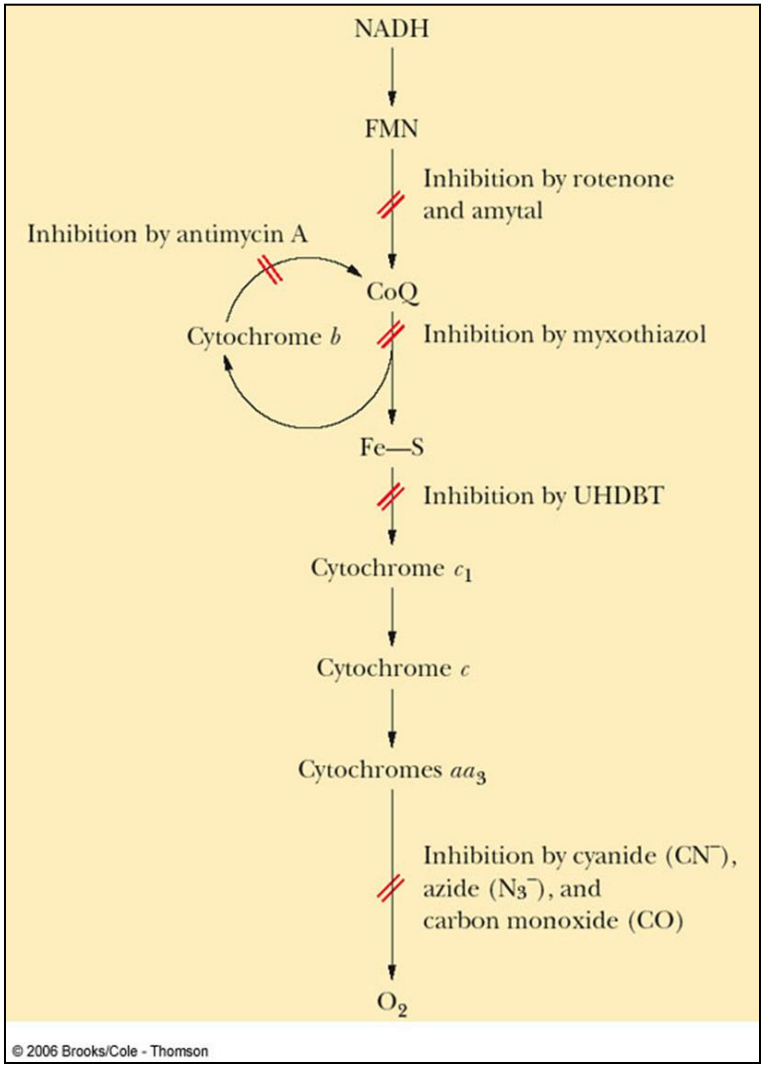
# 전자 전달 방해 물질

① Cyanide :
cytochrome oxidase-oxygen

② Azide:
cytochrome oxidase-oxygen

③ Antimycin A:
cytochrome b-cytochrome C1

전자전달이 방해되어
인산화반응은 일어나지 않는다



# ATP 합성효소 방해제

① Oligomycin, DCCD:

ATP 합성효소 방해제.

$F_0$를 통한 양성자의 이동을 막는다

# 미토콘드리아 내막과 외막의 차이점

- 외막-- 대부분의 작은 분자들과 이온을 투과한다
  Why: porin이라는 막단백질을 많이 함유하기 때문
  지방 60%, 단백질 40%

- 내막-- 거의 모든 극성 분자와 이온에 대하여 투과성이 없다. 그러므로 운반 단백질이 필요하다.
  내막의 80%가 단백질, 지질 20%

# 미토콘드리아 내막의 transport system

① Dicarboxylate carrier --- exchange diffusion of malate, succinate, fumarate and Pi

② puruvate carrier -- exchange pyruvate for OH-

③ glutamate carrier -- exchange glutamate and asparte for OH-

④ tricarboxylate carrier -- citrate diffusion

⑤ Pi transport system : transport pi with H+ symport

# 미토콘드리아의 transport system

⑦ Glycerol phosphate shuttle

⑧ Malate-aspartate shuttle

세포질에서 (해당과정을 통해) 생성된 NADH를 미토콘드리아로 이동하는 운반체

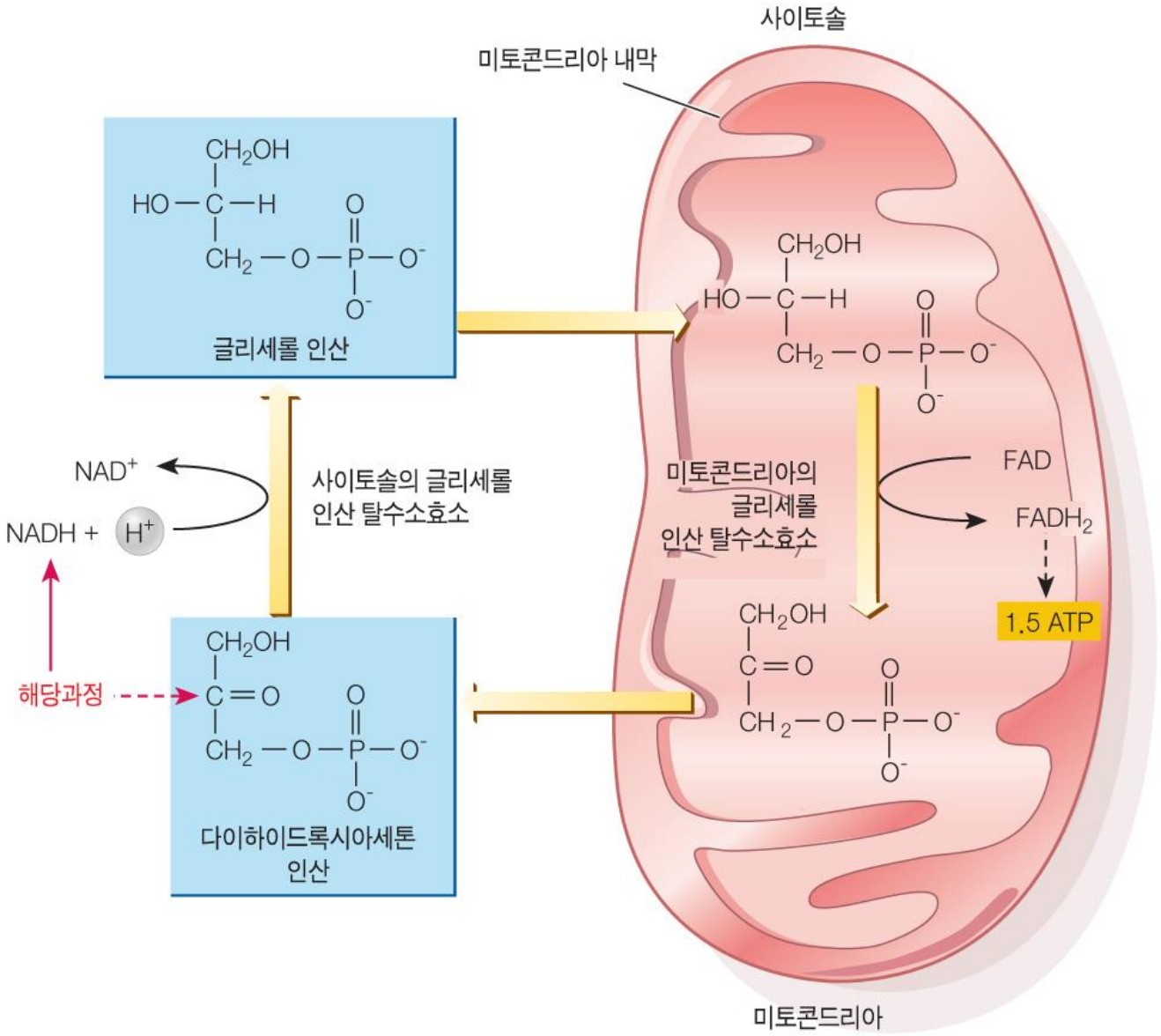



**그림 20.20 글리세롤-인산 셔틀.**

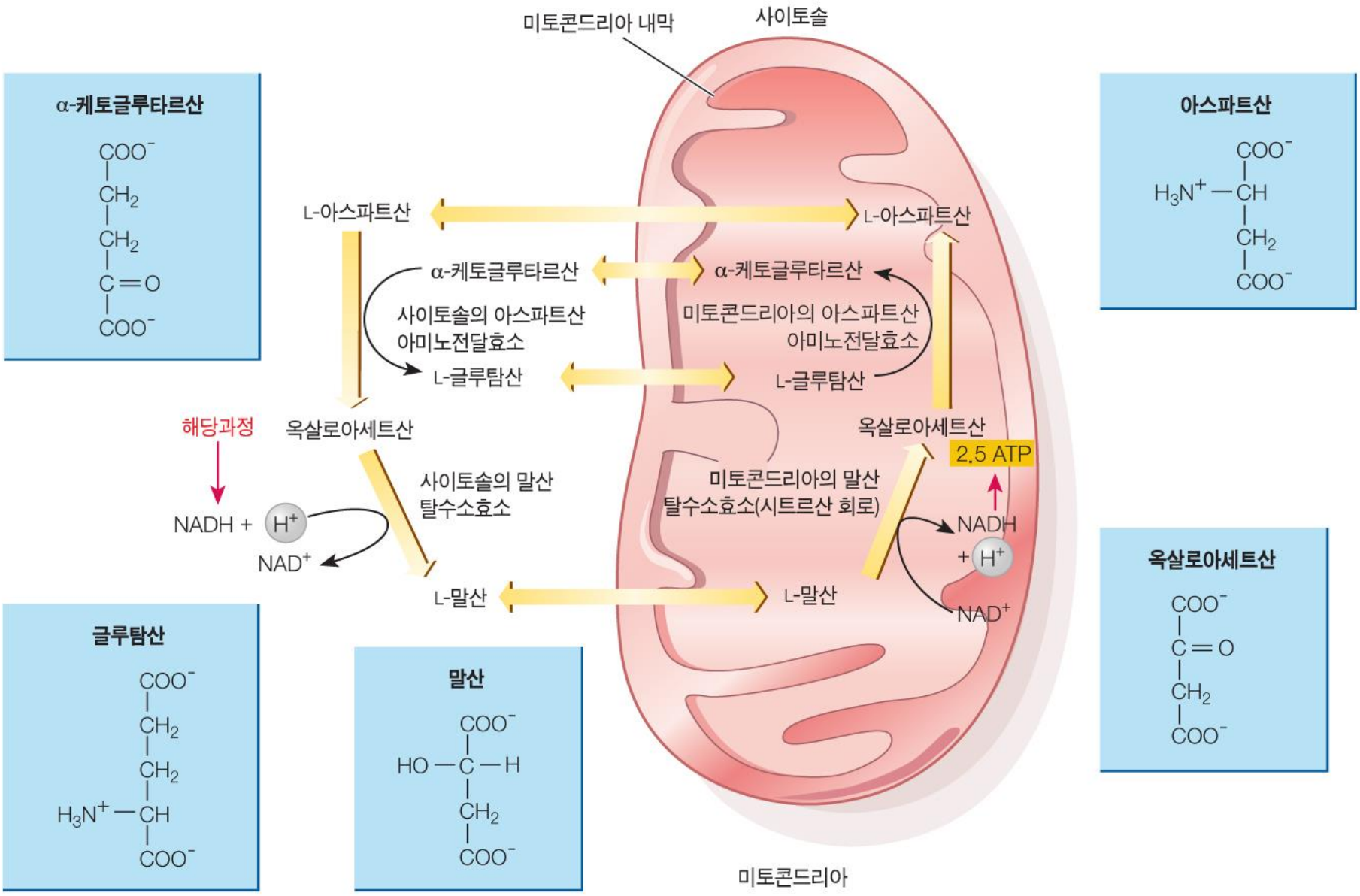



**그림 20.21 말산-아스파트산 셔틀.**

# 포도당 산화의 에너지론

① 포도당 + 36 ADP + 36 Pi + 36 $H^+$ + 6$O_2$ → 6 $CO_2$ + 36 ATP + 42 $H_2O$

② 사용되는 운반계 종류에 따라 포도당의 에너지 생산량은 다르다.
36 or 38 ATP (글리세롤인산 운반계 혹은 말산-아스파트산 운반계)

③ 열역학적 효율 = $\frac{263}{686}$ x 100= 38%

④ 호흡상 Respiratory quotient (RQ)= $\frac{\text{moles of } CO_2 \text{ produced}}{\text{moles of } O_2 \text{ consumed}}$

RQ for glucose = 1, RQ for protein = 0.80, RQ for fat = 0.71

# P/O (Phosphate/oxygen) ratio

- NADH---3 ATP (2.5 ATP) 생성
- $FADH_2$---2 ATP (1.5 ATP) 생성
- 소모되는 산소원자당 유기인산으로 전환되는 무기인산의 분자 수
- 소모되는 산소원자당 생성되는 ATP 분자수의 비율

# 운동의 종류에 따라 사용하는 에너지 형태가 다르다

© 2006 Brooks/Cole - Thomson

# 운동의 지속성에 따라 사용하는 에너지 형태가 다르다

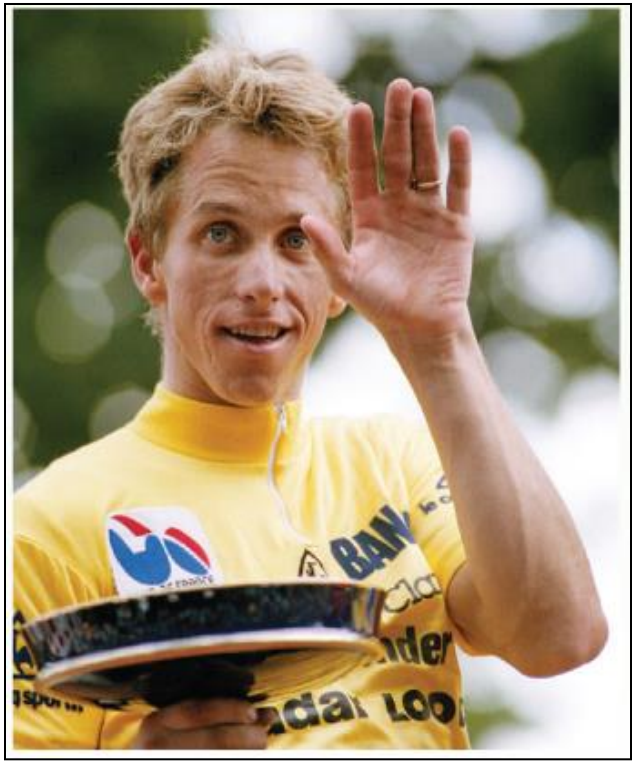
1. 크레아틴 인산, which reacts directly with ADP in substrate-level phophorylation to produce ATP

2. 근육에 저장된 글리코겐으로부터 분해된 글루코오즈, initially consumed by anaerobic metabolism

3. 간의 글루코오즈, both from glycogen stores and gluconeogenesis from lactic acid in the muscle, initially consumed by anaerobic metabolism

4. 근육 미토콘드리아의 호기적 산화

# 미토콘드리아성 근장애



- 그레그 르몽드
- 자전거 경주 선수
- 미토콘드리아 장애로 비효율적인 에너지 생산으로 운동 포기
- 심한 운동을 하면 미토콘드리아가 줄어드는 질병