

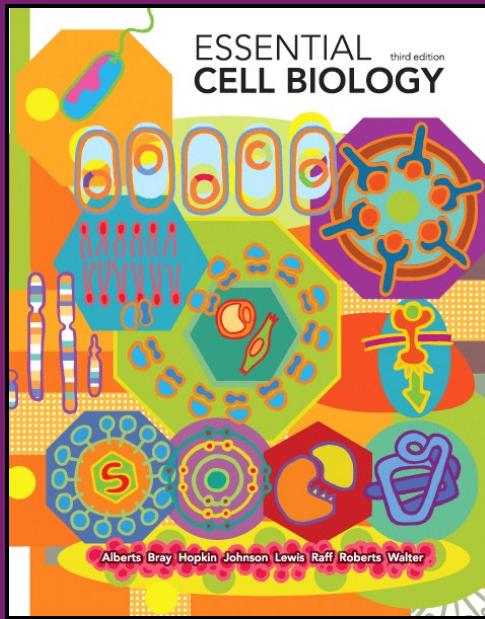
3rd report: What is the difference between apoptosis and necrosis?

*Hint: it should include the perspective of cell signaling...

Due date: Nov, 13

apoptosis	-
necrosis	-

<http://terms.naver.com/entry.nhn?docId=1224688&cid=40942&categoryId=32322>



Essential Cell Biology

Third Edition

Chapter 16

Cell Communication

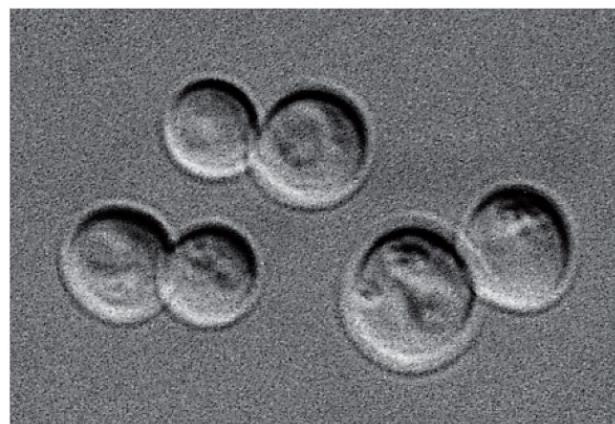
세포의 정보교환

단세포생물

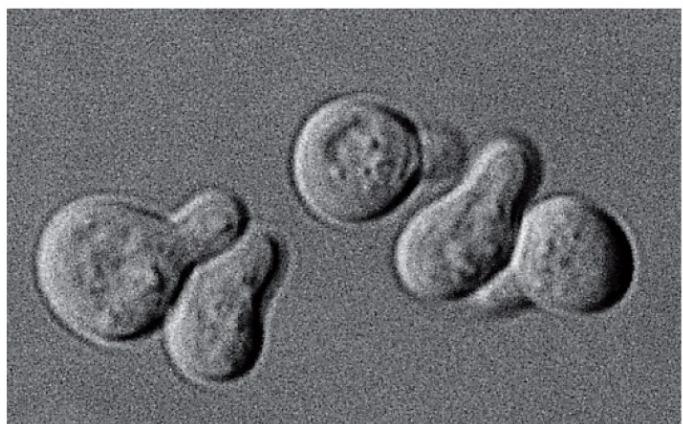
- 각각의 세포는 주어진 환경에서 자극을 감지하고 반응함
→ 영양분탐지, 명암구별, 독성물질 및 포식자 감지, 다른 세포와 교신

다세포생물

- 다른 세포들로부터의 다양한 신호들을 해석하여 자신의 반응을 조절
동물의 발생과정, 성장, 매일의 생리 및 행동방식
식물의 명암, 온도, 성장주기, 개화, 결실조건



(A)



(B)

세포 신호전달의 일반원리

- 신호전달세포(signaling cell)에서 만들어진 특정한 신호분자(signal molecule)는 표적세포에서 인지됨
- 표적세포는 신호분자를 인지하고 반응하는 수용체단백질(receptor protein)을 가지고 있음
- 수용체 단백질은 세포외 신호를 받아 세포 내부의 신호로 전환함

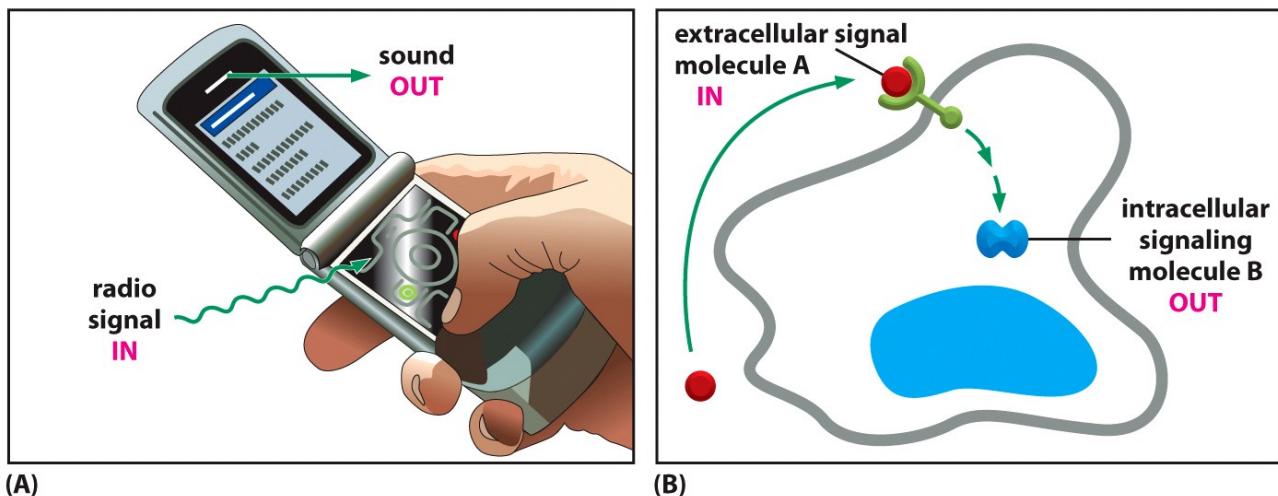


Figure 16-2 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

신호는 원거리와 근거리에 모두 전달된다.

-다세포생물의 세포는 다른 세포들에 신호를 보내기 위해 수백종류의 물질을 분비한다.

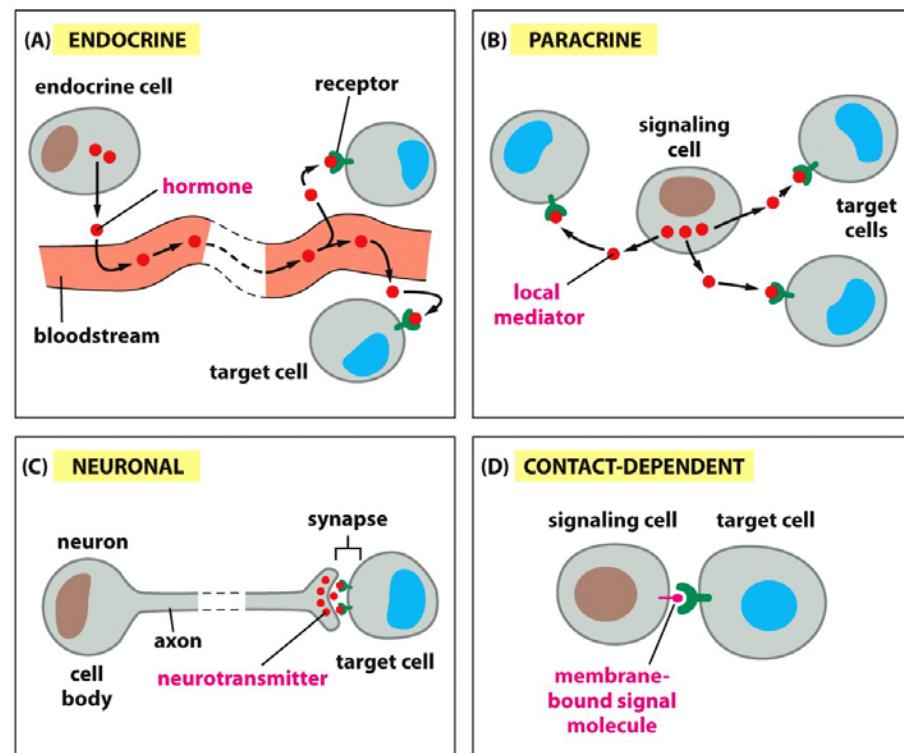
→ 단백질, 펩티드, 아미노산, 핵산, 스테로이드, 지방산유도체

신호전달방식

내분비(endocrine), 국소분비(paracrine), 신경계(neuronal), 접촉의존성(contact-dependent)

1. 내분비

- 혈액을 통한 호르몬이동으로 몸전체에 정보를 전달하는 방식
→ 가장 많이 이용됨
- 호르몬은 내분비세포(endocrine cell)에서 만듬



신호는 원거리와 근거리에 모두 전달된다.

2. 국소분비

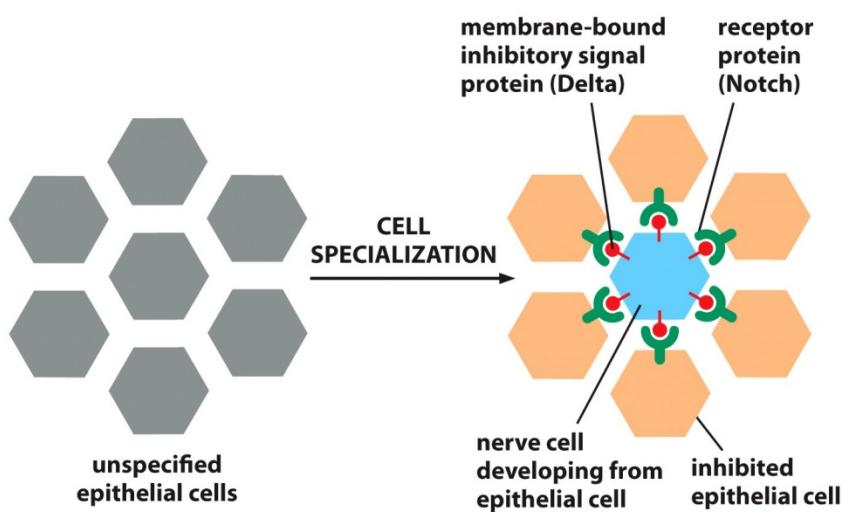
- 신호분자가 세포외액을 통하여 국소적으로만 확산되어 국소매개체 (local mediator) 형태의 근접 세포에만 작용함
→ 감염부위의 염증, 상처치유 시 세포증식조절

3. 신경신호전달

- 뉴런을 통하여 원거리까지 신호전달
- 넓게 확산되지 않고 전용경로를 통해 표적세포에 빠르고 정확하게 전달

4. 접촉

- 전달범위가 가장 짧고 물질분비가 필요 없음
- 신호전달세포의 세포막의 신호분자와 표적세포의 세포막의 수용체 단백질의 직접 접촉에 의해 신호전달
→ 초기배아의 발생과정에 중요



신호전달물질의 몇가지 예

TABLE 16-1 SOME EXAMPLES OF SIGNAL MOLECULES

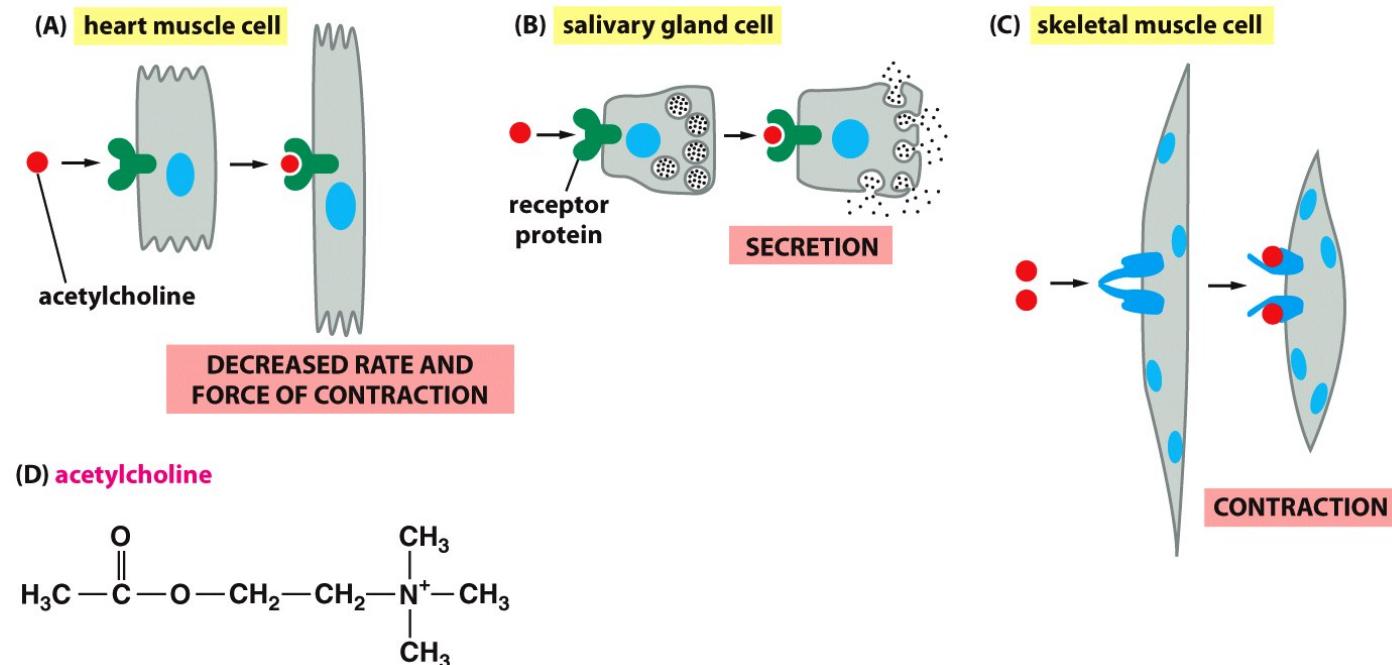
SIGNAL MOLECULE	SITE OF ORIGIN	CHEMICAL NATURE	SOME ACTIONS
Hormones			
Adrenaline (epinephrine)	adrenal gland	derivative of the amino acid tyrosine	increases blood pressure, heart rate, and metabolism
Cortisol	adrenal gland	steroid (derivative of cholesterol)	affects metabolism of proteins, carbohydrates, and lipids in most tissues
Estradiol	ovary	steroid (derivative of cholesterol)	induces and maintains secondary female sexual characteristics
Glucagon	α cells of pancreas	peptide	stimulates glucose synthesis, glycogen breakdown, and lipid breakdown, e.g., in liver and fat cells
Insulin	β cells of pancreas	protein	stimulates glucose uptake, protein synthesis, and lipid synthesis, e.g., in liver cells
Testosterone	testis	steroid (derivative of cholesterol)	induces and maintains secondary male sexual characteristics
Thyroid hormone (thyroxine)	thyroid gland	derivative of the amino acid tyrosine	stimulates metabolism of many cell types

TABLE 16–1 SOME EXAMPLES OF SIGNAL MOLECULES

SIGNAL MOLECULE	SITE OF ORIGIN	CHEMICAL NATURE	SOME ACTIONS
Local Mediators			
Epidermal growth factor (EGF)	various cells	protein	stimulates epidermal and many other cell types to proliferate
Platelet-derived growth factor (PDGF)	various cells, including blood platelets	protein	stimulates many cell types to proliferate
Nerve growth factor (NGF)	various innervated tissues	protein	promotes survival of certain classes of neurons; promotes growth of their axons
Transforming growth factor- β (TGF- β)	many cell types	protein	inhibits cell proliferation; stimulates extracellular matrix production
Histamine	mast cells	derivative of the amino acid histidine	causes blood vessels to dilate and become leaky, helping to cause inflammation
Nitric oxide (NO)	nerve cells; endothelial cells lining blood vessels	dissolved gas	causes smooth muscle cells to relax; regulates nerve cell activity
Neurotransmitters			
Acetylcholine	nerve terminals	derivative of choline	excitatory neurotransmitter at many nerve-muscle synapses and in central nervous system
γ -Aminobutyric acid (GABA)	nerve terminals	derivative of the amino acid glutamic acid	inhibitory neurotransmitter in central nervous system
Contact-dependent Signal Molecules			
Delta	prospective neurons; various other developing cell types	transmembrane protein	inhibits neighboring cells from becoming specialized in same way as the signaling cell

각 세포는 과거와 현재의 상태에 따라 제한된 종류의 신호에 반응한다.

- 다세포생명체의 세포는 주변에 수백가지에 달하는 신호분자의 자극을 받음
- 한 세포가 어느 신호에 반응하는가는 **신호분자 수용체단백질을 가지고 있느냐에 따라 결정됨**
- 같은 신호를 받더라도 신호를 수용하는 세포특성이 다를 경우 그 반응도 다르게 나타남 (예: 아세틸콜린)
→ 같은 신호분자라 하더라도 표적세포가 그 신호를 어떻게 받고 어떻게 해석하느냐에 따라 정보가 다르게 전달됨

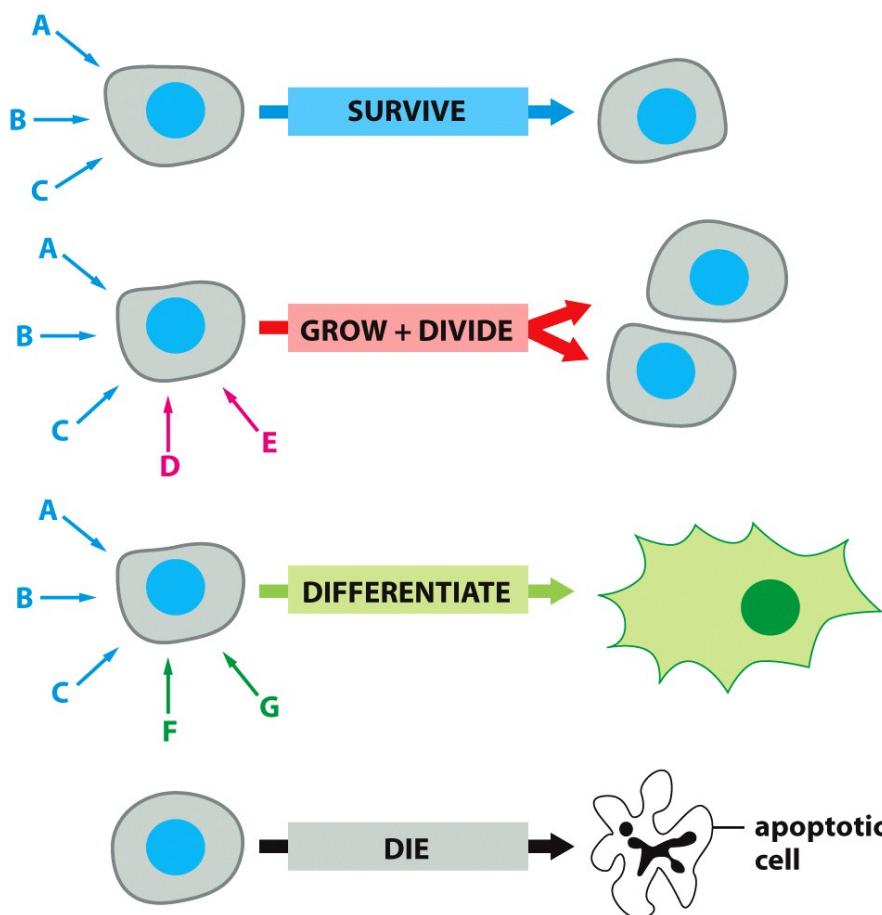


각 세포는 과거와 현재의 상태에 따라 제한된 종류의 신호에 반응한다.

- 전형적인 세포는 표면에 수많은 종류의 수용체를 수 천개씩 보유함

→ 세포외 신호에 민감하게 반응

→ 여러 가지 다른 신호분자의 서로 다른 조합에 의해 미묘하고 복잡한 세포반응을 조절함



신호에 대한 세포의 반응은 빠를 수도 느릴 수도 있다.

- 세포가 세포외 신호에 반응하는데 걸리는 시간은 매우 다양하다

빠른경우

표적세포 안에 이미 존재하면서 신호를 기다리는 단백질이나 분자가 활성화 됨 → 아세틸콜린에 의한 근수축 및 침샘세포의 침분비

느린경우

신호에 의해 나타나는 반응이 유전자발현으로 새로운 단백질을 만드는 경우
→ 세포성장, 세포분열

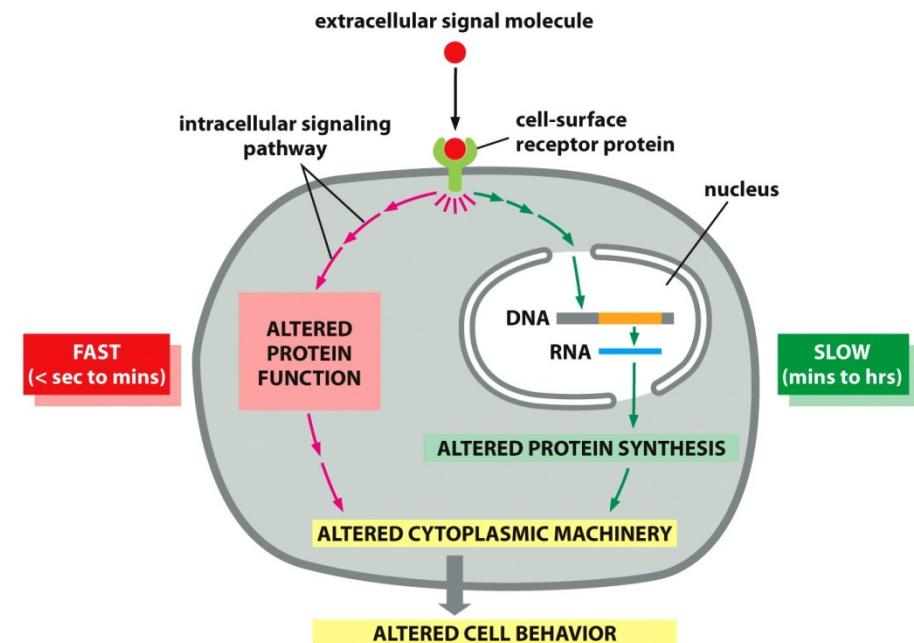


Figure 16-7 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

일부 호르몬은 원형질막을 통하여 세포내 수용체에 결합한다.

세포외 신호분자의 분류

1. 친수성이고 큰 신호분자

- 표적세포의 원형질막을 투과못함.

→ 세포막 표면의 수용체에 결합 세포막 안쪽으로 신호를 전달

2. 소수성이거나 작은 신호분자

- 표적세포의 원형질막을 투과함

→ 세포 내로 들어가 효소를 활성화시키거나 유전자발현을 조절하는 수용체에 결합함

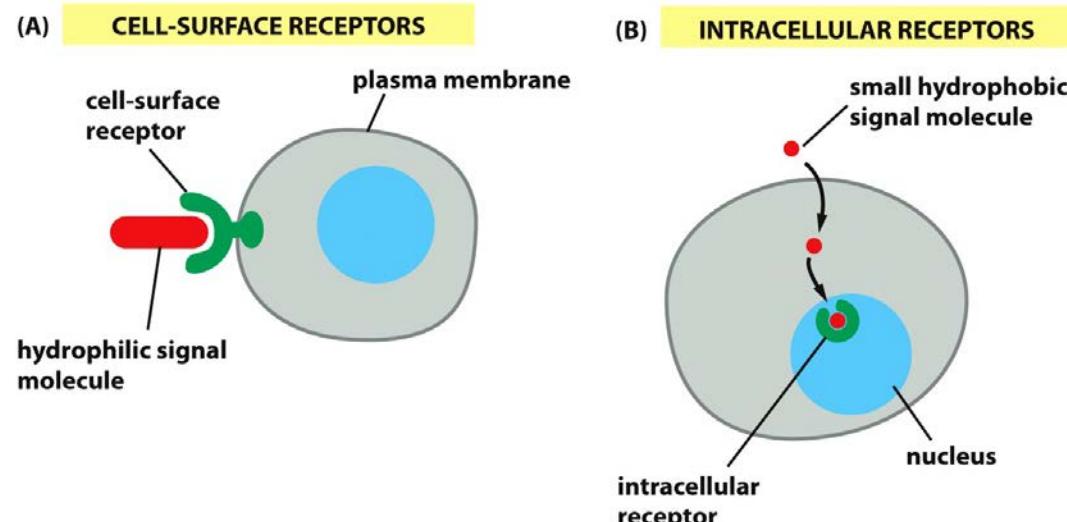
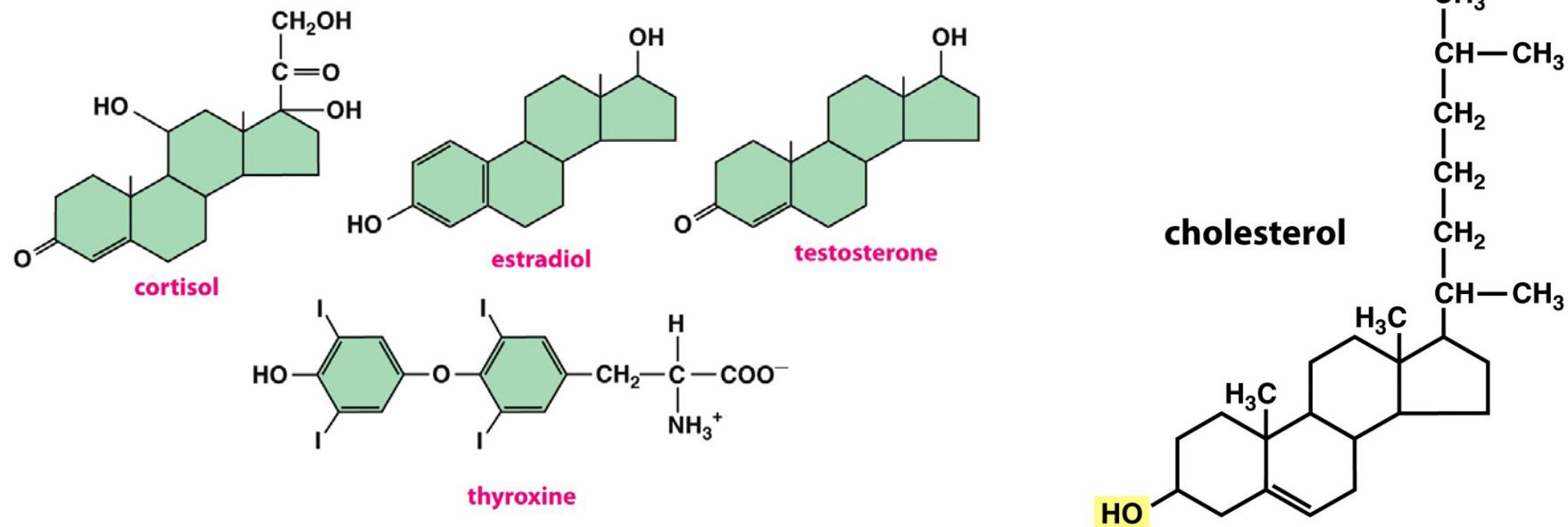


Figure 16-8 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

예: 스테로이드호르몬 (코르티솔, 에스트라디올, 테스토스테론 등)
 갑상선호르몬(ти록신)
 → 핵수용체(nuclear receptor) 와 결합하여 전사조절인자로
 작용함

핵수용체: 세포질과 핵에 있는 수용체



- 자극 받지 않은 세포는 수용체가 비활성 상태이다.
- 호르몬과 결합하면 수용체는 많은 구조변화를 통하여 활성화되고

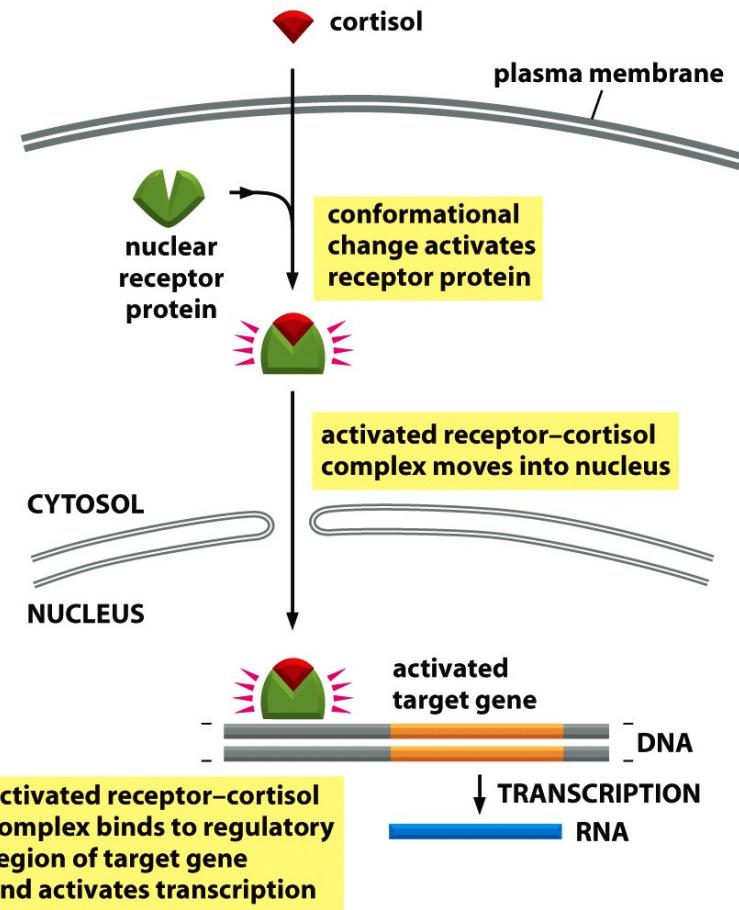


Figure 16-10 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

일부 용해된 기체가 원형질 막을 통하여 세포내 효소를 활성화함

- 몇 가지 용해된 기체는 세포안쪽으로 들어가 직접 특정세포 내 효소의 활성을 직접 조절함 (수초, 수분 안에 세포반응)

예: 일산화질소 (NO)

- 아르기닌에서 합성이되며, 다양한 조직에서 국소매개체로 활용됨
- 세포 외부에서 산소와 물과 반응 아질산염, 질산염으로 변함
(매우 짧은 반감기 → 작용범위가 국소적)

예: 혈관 내피세포의 경우 : 신경말단의 자극을 받아 NO를 분비하고 혈관벽의 평활근을 이완시킴 → 혈관이 확장되고 혈액순환이 원활해짐
협심증 치료제 : 니트로글리세린

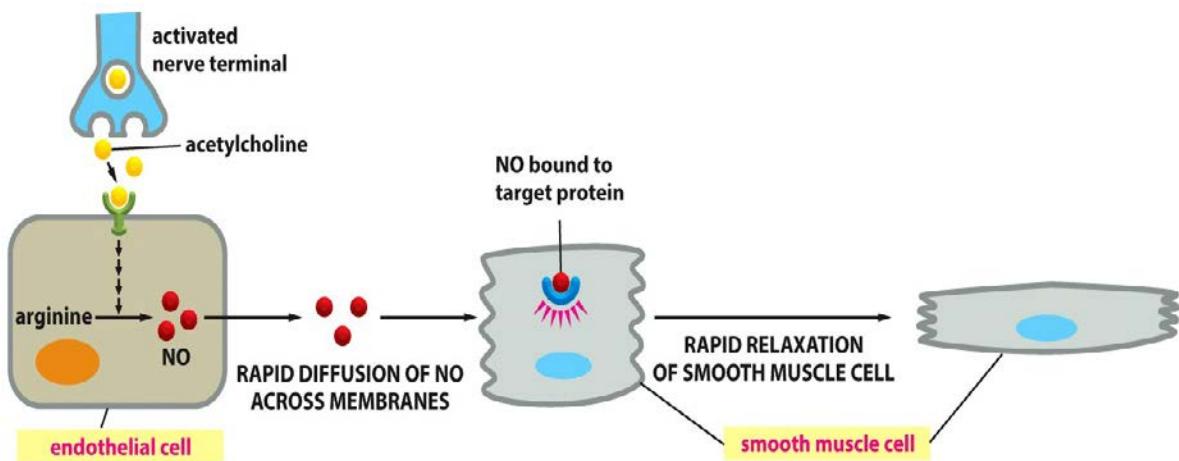
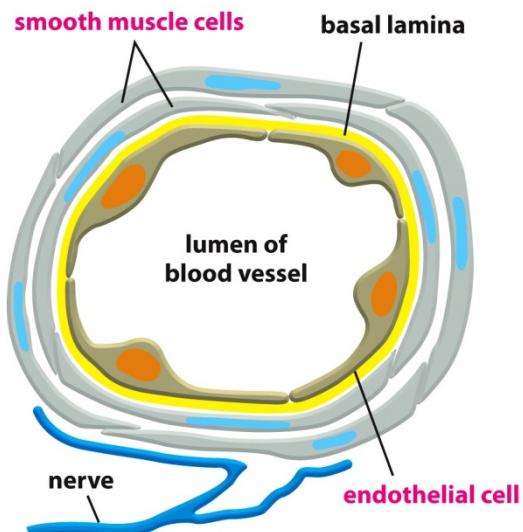
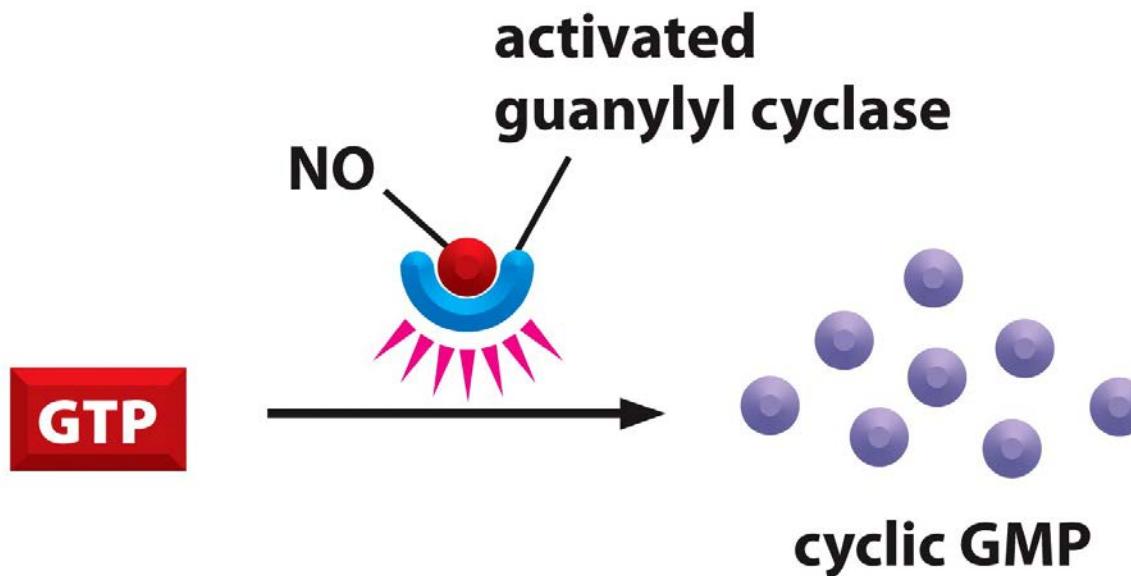


Figure 16-11a Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

일부 용해된 기체가 원형질 막을 통하여 세포내 효소를 활성화함

- 표적세포를 투과한 NO는 구아닐산 고리화효소(guanylyl cyclase)에 결합하여 활성화시킴으로써 GTP 뉴클레오티드로부터 고리형GMP(cyclic GMP, cGMP)의 생성을 촉매함
- cGMP가 세포내 NO신호전달경로에서 최종적으로 세포의 반응을 일으킴
- 비아그라는 cGMP의 분해를 억제 NO신호를 지속시키는 역할을 수행



세포표면 수용체는 세포내 신호전달경로를 통해 세포외 신호를 중계함

- 대부분의 신호분자는 크기가 크거나 친수성이므로 세포막을 통과하지 못함
→ 세포막의 수용체단백질과 결합
- 수용체단백질은 세포외부 신호를 감지, 새로운 형태의 신호로 변환하여 세포 내부로 전달함
- 세포내부의 신호전달은 여러 단계의 세포 내 신호전달분자 (intracellular signaling molecule)의 단계적인 전달에 의해 이루어짐
- 최종적으로 대사효소활성화, 세포골격변형, 유전자조절과 같은 세포의 반응(response)를 이끌어 냄

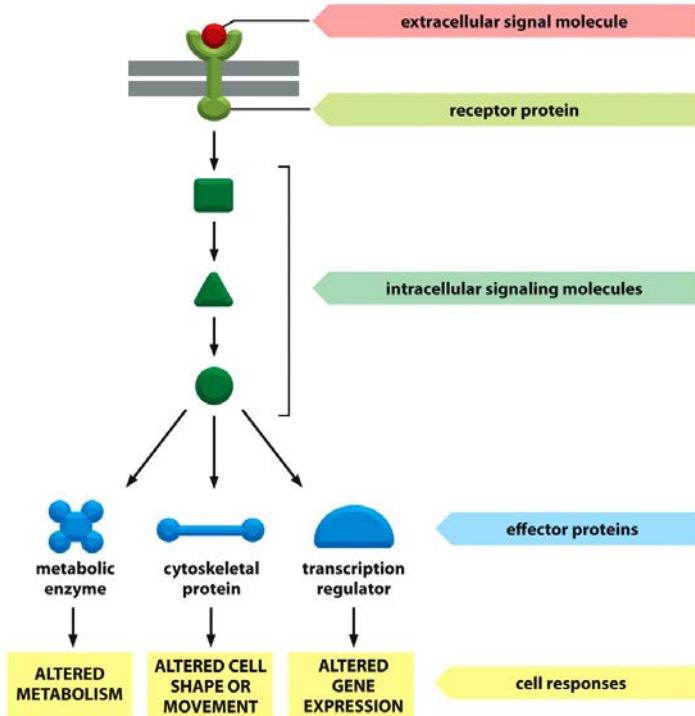


Figure 16-12 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

세포표면 수용체는 세포내 신호전달경로를 통해 세포외 신호를 중계함

세포내 신호전달 단백질의 역할

1. 신호를 전달(relay)하여 세포 안으로 퍼트림
2. 받아들인 신호를 증폭하여 적은 외부신호로 큰 반응을 유발함
3. 여러 세포 내 신호전달경로의 신호들을 통합할 수 있음
4. 하나 이상의 신호전달경로 혹은 타겟단백질에
신호를 분배할 수 있음

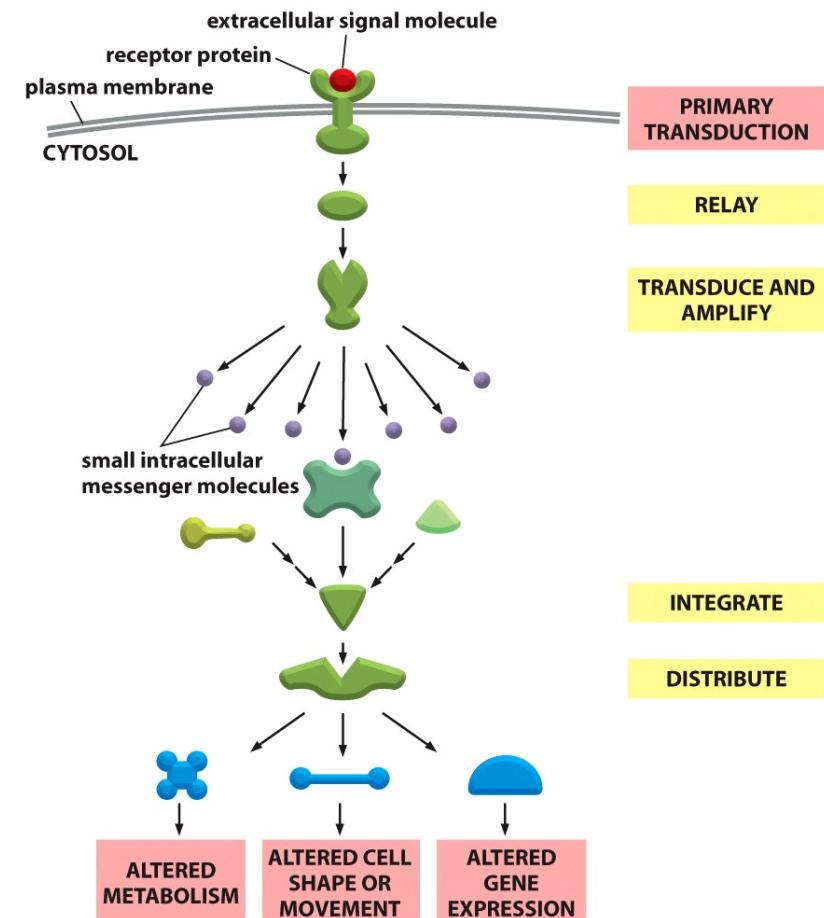
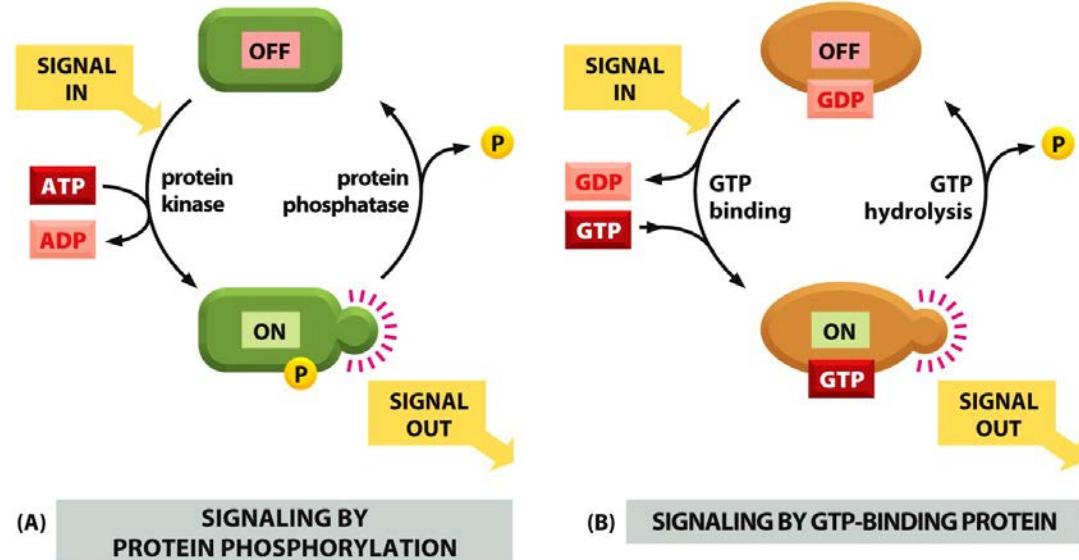


Figure 16-13 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

일부 세포 내 신호전달 단백질은 분자스위치로 작용한다.

- 많은 핵심적인 세포내 신호단백질은 분자스위치(molecular switch)로 작동한다.
- 신호가 전달되면 분자스위치는 비활성화 상태에서 활성화 상태로 전환됨
- 활성화된 단백질은 신호전달경로의 다른 단백질을 활성화함
- 활성화상태는 스위치를 끄는 다른 작용이 있을 때까지 지속됨
- 이후 비활성화상태로 복귀하여 이후의 신호를 받을 준비를 함



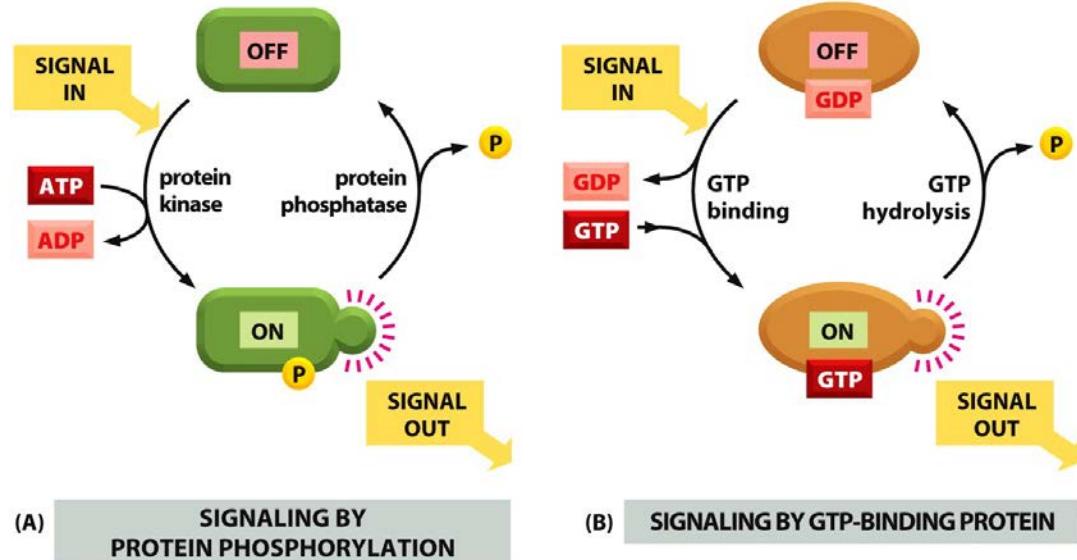
일부 세포 내 신호전달 단백질은 문자스위치로 작용한다.

분자 스위치의 두 부류

1. 단백질인산화에 의한 신호전달

단백질인산화효소(protein kinase)에 의한 단백질에 인산기가 결합하는 방식과 단백질탈인산화효소(protein phosphatase)에 의해 인산기가 떨어져 나오는 방식에 의해 조절됨

- 스위치 자신이 단백질인산화효소인 경우가 많음
- 인산화연쇄반응(phosphorylation cascade)을 구성함
- 단백질인산화효소의 종류: 세린/트레오닌 인산화효소(serine/threonine kinase), 티로신 인산화효소(tyrosine kinases)



일부 세포 내 신호전달 단백질은 문자스위치로 작용한다.

분자 스위치의 두 부류

2. GTP-결합단백질 (GTP-binding proteins)

- 단백질에 GTP 혹은 GDP가 결합했느냐에 따라 활성화/비활성화가 결정됨
- 스스로 GTP가수분해효소 기능을 하여 GTP를 가수분해하여 GDP로 바뀌면서 비활성화 상태에 도달함
- G-단백질연계수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)에 의한 신호전달 체계에서 핵심적인 역할

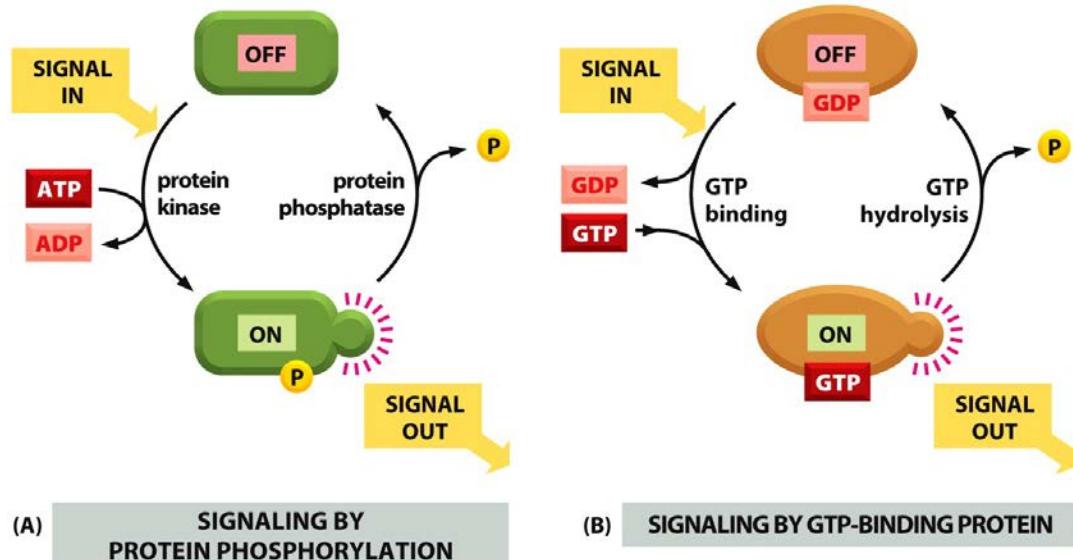


Figure 16-14 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

세가지 부류의 세포표면 수용체

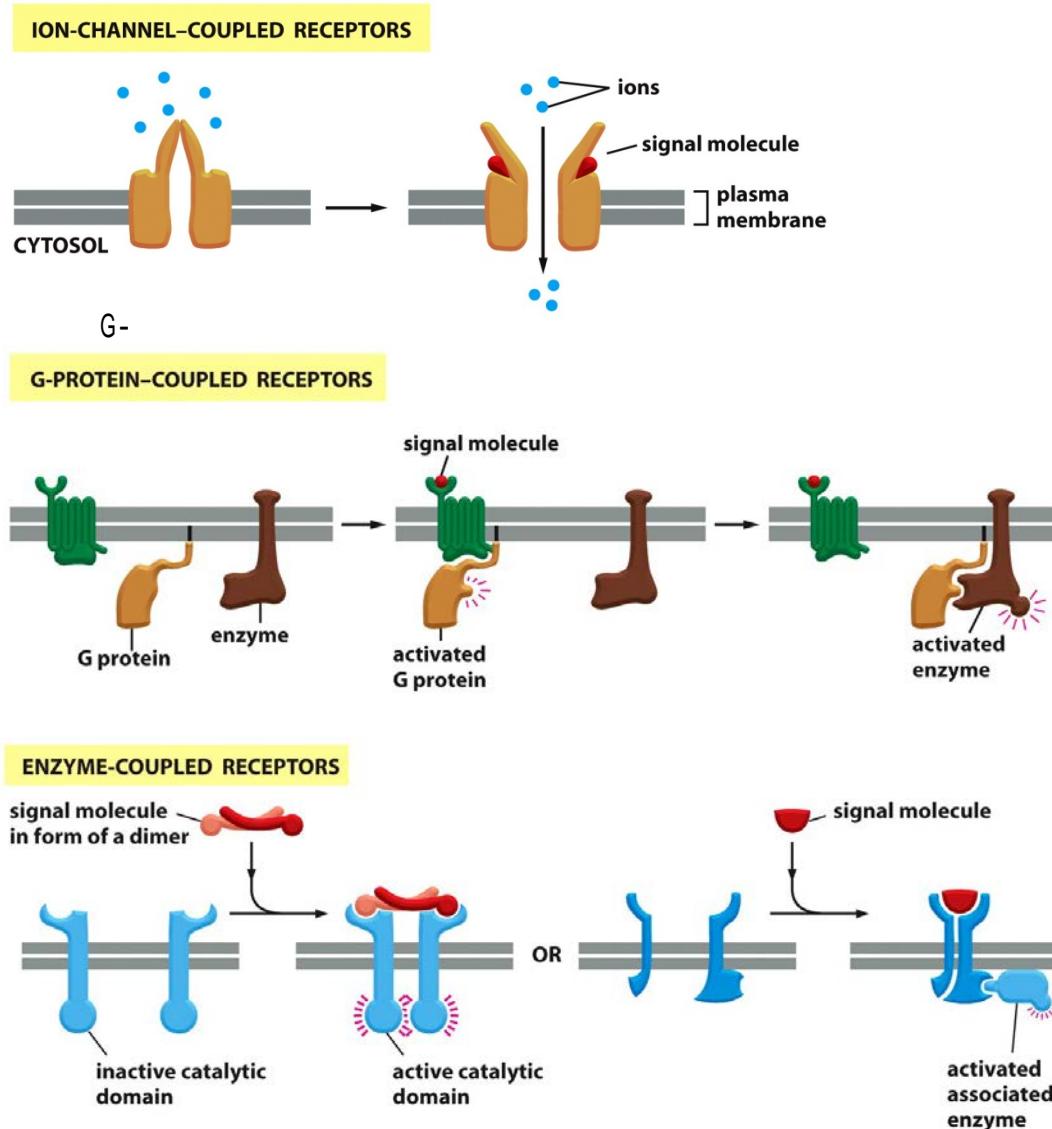


Figure 16-15c Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

세포표면의 수용체에 작용하는 물질들

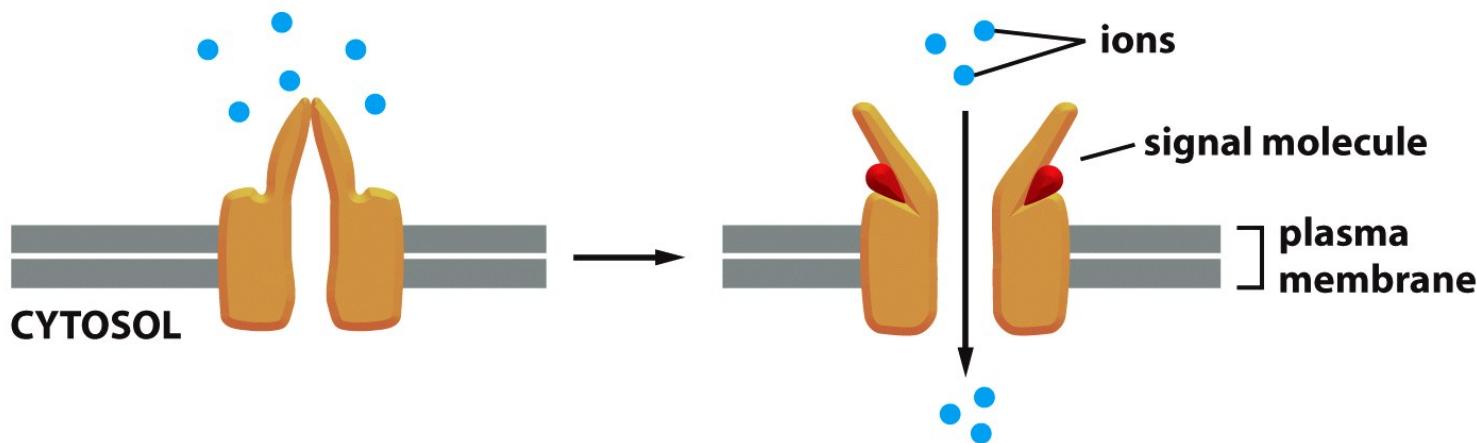
TABLE 16-2 SOME FOREIGN SUBSTANCES THAT ACT ON CELL-SURFACE RECEPTORS

SUBSTANCE	SIGNAL MOLECULE	RECEPTOR ACTION	EFFECT
Valium and barbiturates	γ -aminobutyric acid (GABA)	stimulate GABA-activated ion-channel-coupled receptors	relief of anxiety; sedation
Nicotine	acetylcholine	stimulates acetylcholine-activated ion-channel-coupled receptors	constriction of blood vessels; elevation of blood pressure
Morphine and heroin	endorphins and enkephalins	stimulate G-protein-coupled opiate receptors	analgesia (relief of pain); euphoria
Curare	acetylcholine	blocks acetylcholine-activated ion-channel-coupled receptors	blockage of neuromuscular transmission, resulting in paralysis
Strychnine	glycine	blocks glycine-activated ion-channel-coupled receptors	blockage of inhibitory synapses in spinal cord and brain, resulting in seizures and muscle spasm

이온통로연계수용체는 화학신호를 전기신호로 바꾼다.

- 전달물질의존적 이온통로라고도 함
- 신경계에서 시냅스를 통한 빠른 신호전달을 담당함
- 표적세포의 외부에 신경전달물질의 형태로 도달한 화학신호에 의해 이온통로가 개방되며, 세포막에 전위차구배를 형성함
→ 화학신호를 적접적으로 전기신호로 전환함

ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS



G-단백질연계 수용체 (G-protein coupled receptor, GPCR)

- 세포표면 수용체 중에서 종류가 가장 많은 수용체로, 인간에서는 700 가지 이상의 GPCR이 있음
 - 이 수용체는 호르몬, 국소매개체, 신경전달물질 등 다양한 세포외 신호분자에 대하여 반응을 매개함
- GPCR은 다양한 세포반응과정에 관여하기 때문에 질병치료를 위한 신약개발의 타깃으로 중요시됨

GPCR의 구조

- 신호분자의 종류는 다르지만 이들이 결합하는 GPCR들의 구조는 매우 유사함
- 세포막을 7회 왕복하여 통과하는 하나의 폴리펩티드 사슬로 이루어짐

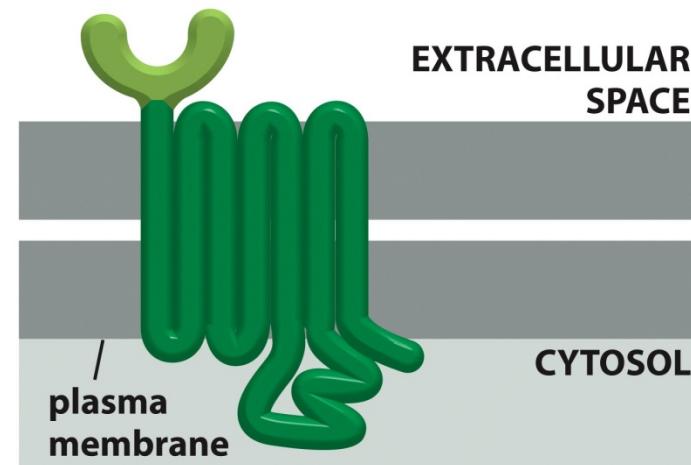


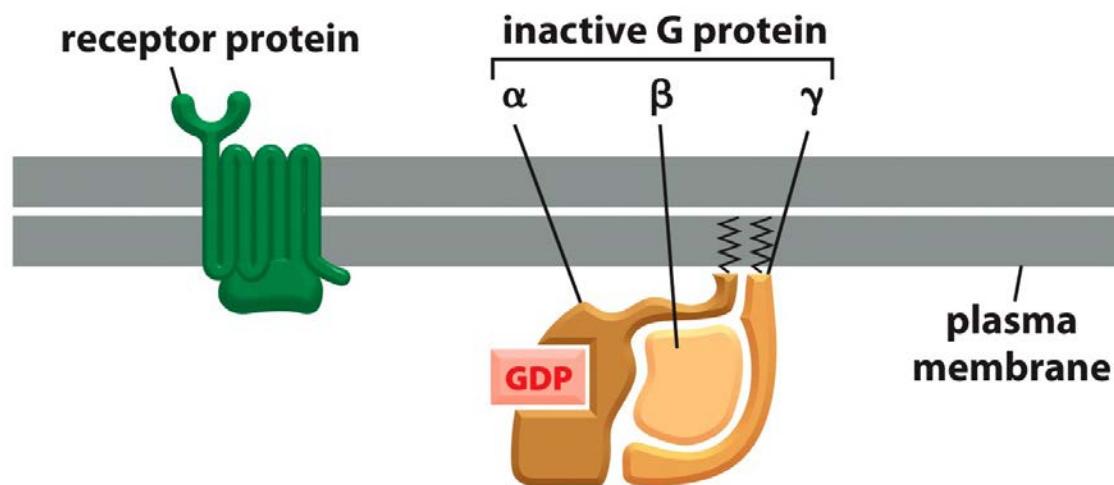
Figure 16-16 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

GPCR에 대한 자극은 G-단백질의 소단위체를 활성화시킨다

- 세포외 신호분자가 GPCR에 결합하면 수용체단백질의 구조변화가 일어나 원형질막 아래에 위치한 G-단백질을 활성화시킨다.

G-단백질의 구조

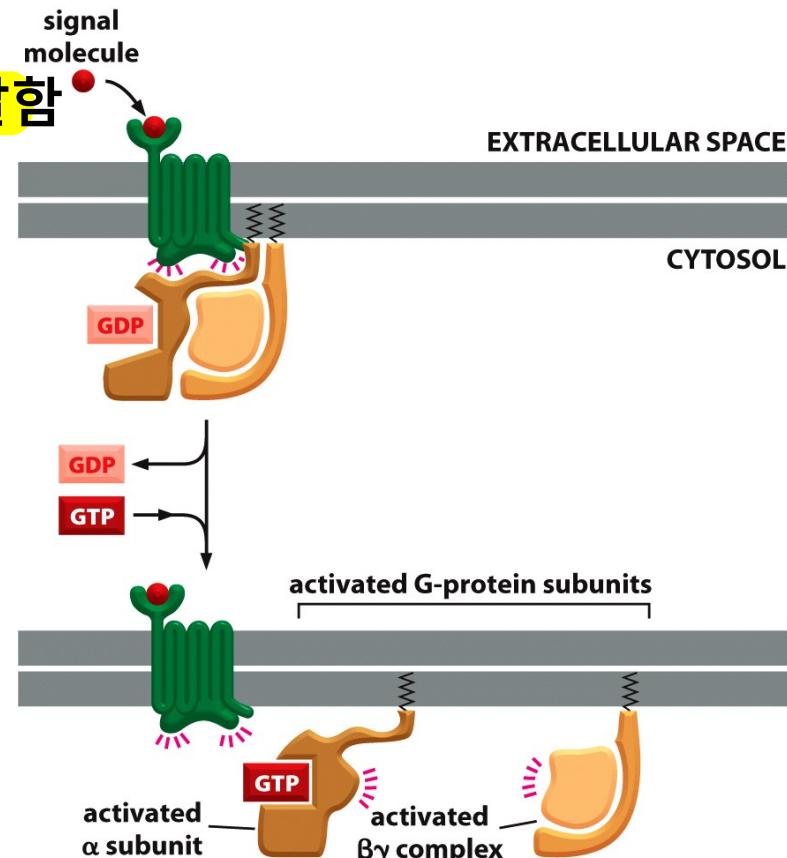
- 모든 G-단백질은 공통적인 구조를 갖으며 작동방식이 유사함
- α , β , γ 의 세 가지 구조로 구성됨
- α , γ 소단위체는 짧은 지질꼬리에 의해 세포막에 연결됨
- 자극을 받지 않은 상태에서 소단위체는 GDP와 결합하고 있고, 이 상태에서 G-단백질은 활성을 띠지 않는다.



GPCR에 대한 자극은 G-단백질의 소단위체를 활성화시킨다

G-단백질 활성화과정

- 세포외 신호물질이 결합하면 수용체가 활성화됨
- 수용체와 G-단백질이 결합하여 α 소단위체에서 GDP가 유리되고 대신 GTP가 결합하여 G-단백질이 활성화됨
- 활성화된 α 소단위체는 $\beta\gamma$ 복합체로부터 분리되고 $\beta\gamma$ 복합체도 활성화됨
- α 소단위체와 $\beta\gamma$ 복합체는 세포막으로 확산하여 각각 표적단백질에 신호를 전달함

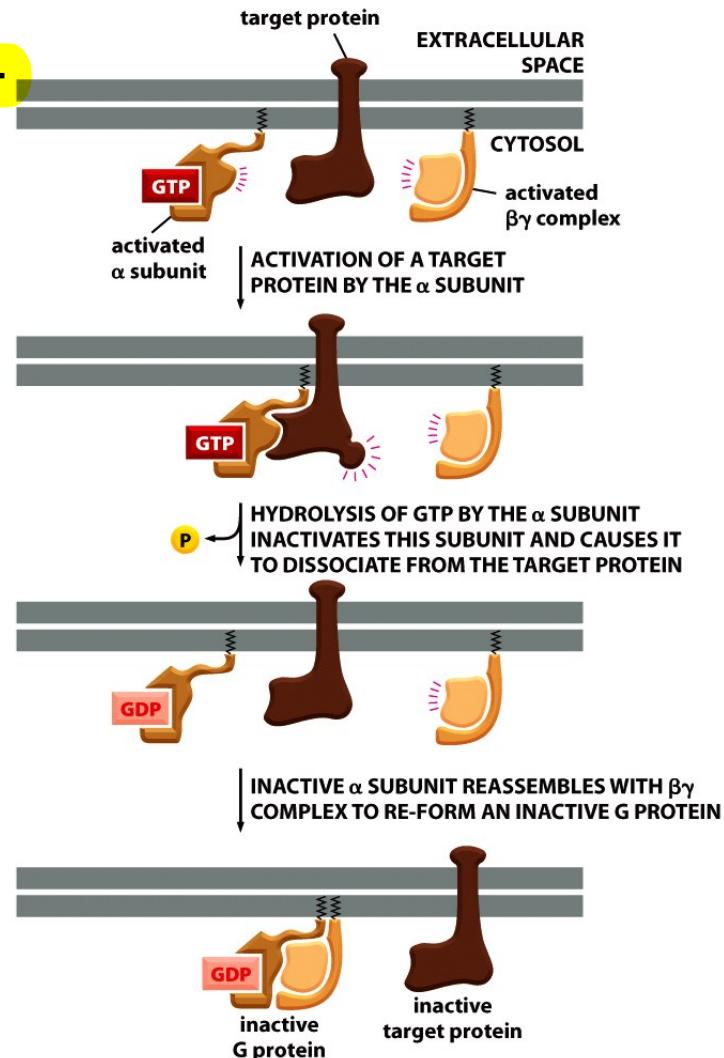


GPCR에 대한 자극은 G-단백질의 소단위체를 활성화시킨다

G-단백질 비활성화과정

- **α소단위체는 그 자체가 GTP가수분해효소의 활성을 가지고 있어 수초 후 GTP를 GDP로 가수분해 함**
- **GDP로의 가수분해가 일어나면 소단위체는 복합체와 결합하여 비활성 G-단백질 상태가 되며 신호전달은 중단됨**

콜레라와 백일해는 이러한 G-단백질의 신호전달기작을 방해함으로서 질병이 발현



일부 G-단백질은 이온통로를 직접 조절한다.

- G-단백질 소단위체에 의하여 인지되는 표적단백질은 세포막에 붙어 있는 이온통로이거나 효소들이다.
- 동물세포에는 20여종의 G-단백질이 존재하여, 서로 다른 수용체에 의해서 활성화되며, 표적단백질도 각기 다름

G-단백질이 이온통로를 직접 조절하는 경우 → 반응이 신속함

예) 심장박동 조절 신경섬유

- 심장박동을 늦추는 신경섬유는 아세틸콜린을 분비

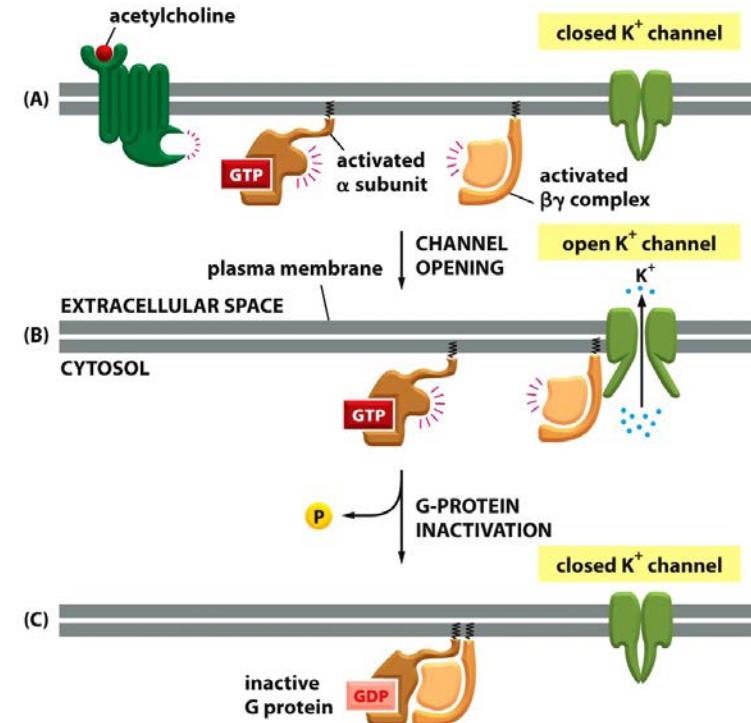
- 아세틸콜린이 심근세포 표면의 G-단백질 연계수용체에 결합

- G-단백질이 활성화되어 α 소단위체, $\beta\gamma$ 복합체로 분리됨

- $\beta\gamma$ 복합체가 확산하여 세포막의 K이온통로와 결합하여 통로가 열리도록 구조를 변화시킴

- K이온이 세포밖으로 나와 심근세포의 전기적 흥분을 억제함

- 이후 다시 소단위체와 복합체가 결합하여 비활성화 상태로 복귀



일부 G-단백질은 이온통로를 직접 조절한다.

- G-단백질이 막결합효소에 작용하면 세포 내 신호전달 분자가 생성되고 세포 내부로 빠르게 확산됨

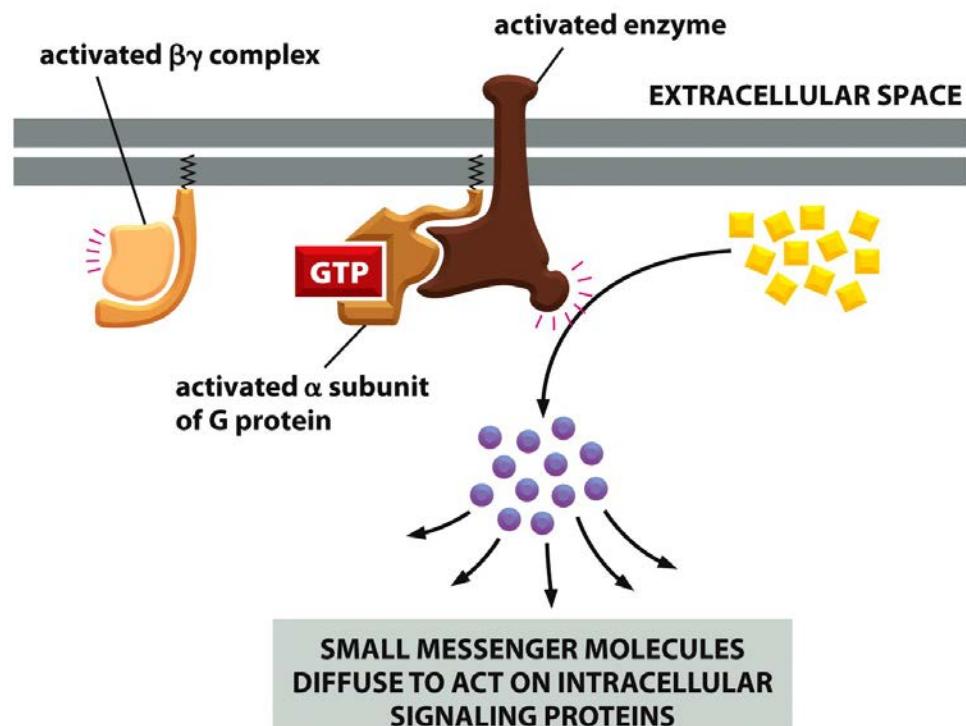
G-단백질 표적효소 두 가지

1. 아데닐산 고리화효소(adenylyl cyclase)

→ 내부 신호전달물질인 고리형 AMP (cyclic AMP, cAMP)를 형성

2. 인지질 가수분해효소 C(phospholipase C)

→ 내부신호전달물질인 삼인산이노시톨 및 디아실글리세롤을 형성



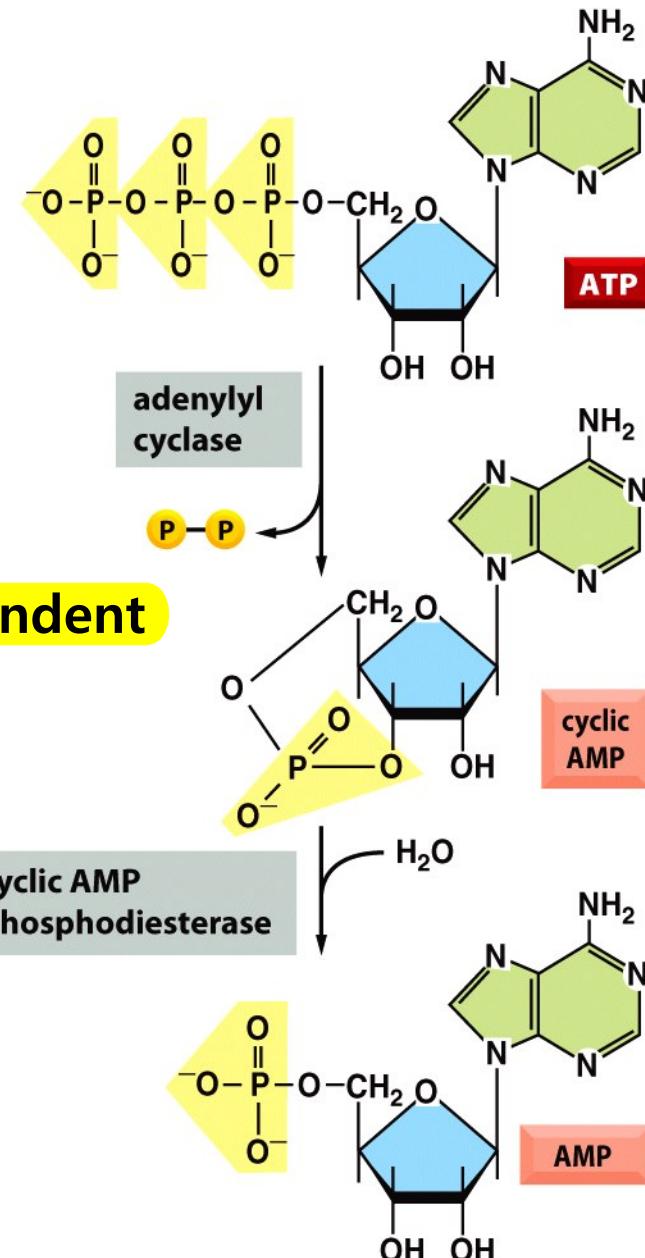
고리형 AMP 경로는 여러 효소를 활성화시키고 유전자를 발현시킨다.

cAMP 형성 및 제거과정

- ATP가 아데닐산 고리화효소에 의해서 cAMP로 합성됨
- cAMP가 세포내로 확산됨
- cAMP가 인산이에스테르 가수분해효소 (cAMP phosphodiesterase)에 의해서 AMP로 전환되므로서 신호전달이 종료됨

cAMP의 주요역할

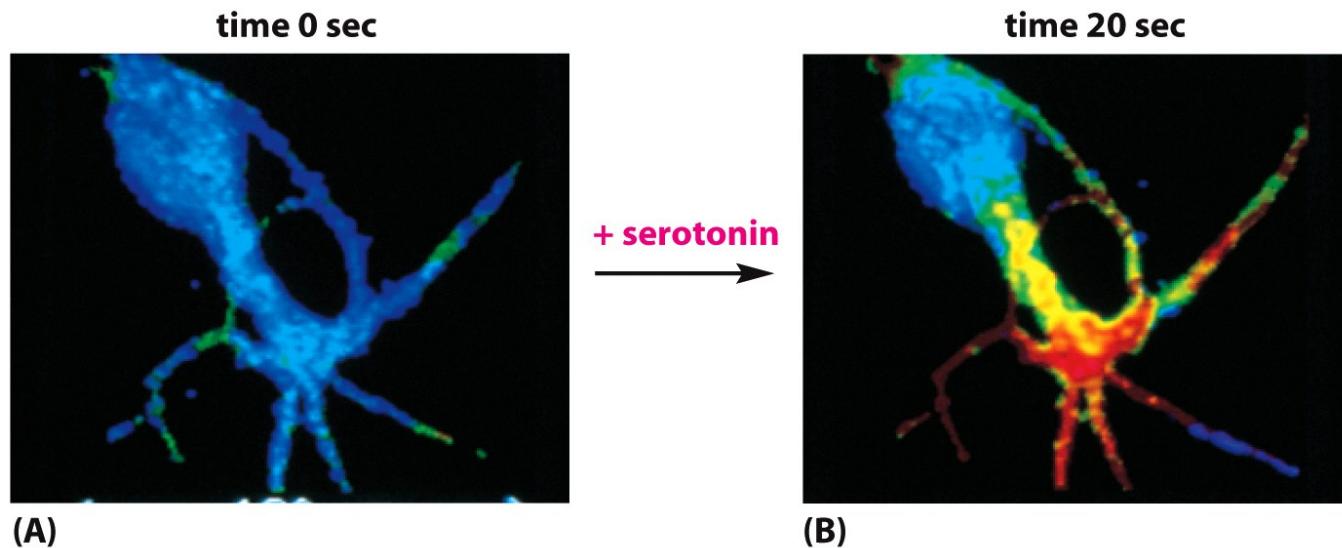
- cAMP의 존성 단백질인산화효소(cAMP-dependent protein kinase, PKA)를 활성화시킴
- 활성화된 단백질인산화효소는 세포내 특정 단백질의 세린 혹은 트레오닌 잔기를 인산화시킴
→ 이후 여러가지 세포반응을 유발함



고리형 AMP 경로는 여러 효소를 활성화시키고 유전자를 발현시킨다.

cAMP의 농도는 세포 외 신호에 따라 빠르게 증가한다

→ 외부 신호전달물질인 세로토닌 첨가 후 20초 뒤에 세포내
농도가 20배 증가함



Images of cAMP transients in cultured *Aplysia* sensory neurons

cAMP에 의해 매개되는 세포 반응

TABLE 16–3 SOME CELL RESPONSES MEDIATED BY CYCLIC AMP

EXTRACELLULAR SIGNAL MOLECULE*	TARGET TISSUE	MAJOR RESPONSE
Adrenaline	heart	increase in heart rate and force of contraction
Adrenaline	skeletal muscle	glycogen breakdown
Adrenaline, ACTH, glucagon	fat	fat breakdown
ACTH	adrenal gland	cortisol secretion

***Although all of the signal molecules listed here are hormones, some responses to local mediators and to neurotransmitters are also mediated by cyclic AMP.**

고리형 AMP 경로는 여러 효소를 활성화시키고 유전자를 발현시킨다.

cAMP의 작용의 예 1: 골격근의 글리코겐 분해

아드레날린은 G-단백질과 아데닐 고리화효소를 순차적으로 활성화하여 cAMP를 형성

→ PKA를 활성화하여 골격근에서 글리코겐 분해를 촉진한다.

효소에 의한 글리코겐분해는 유전자 발현에 비해 비교적 빠르다.

→ 수초 이내

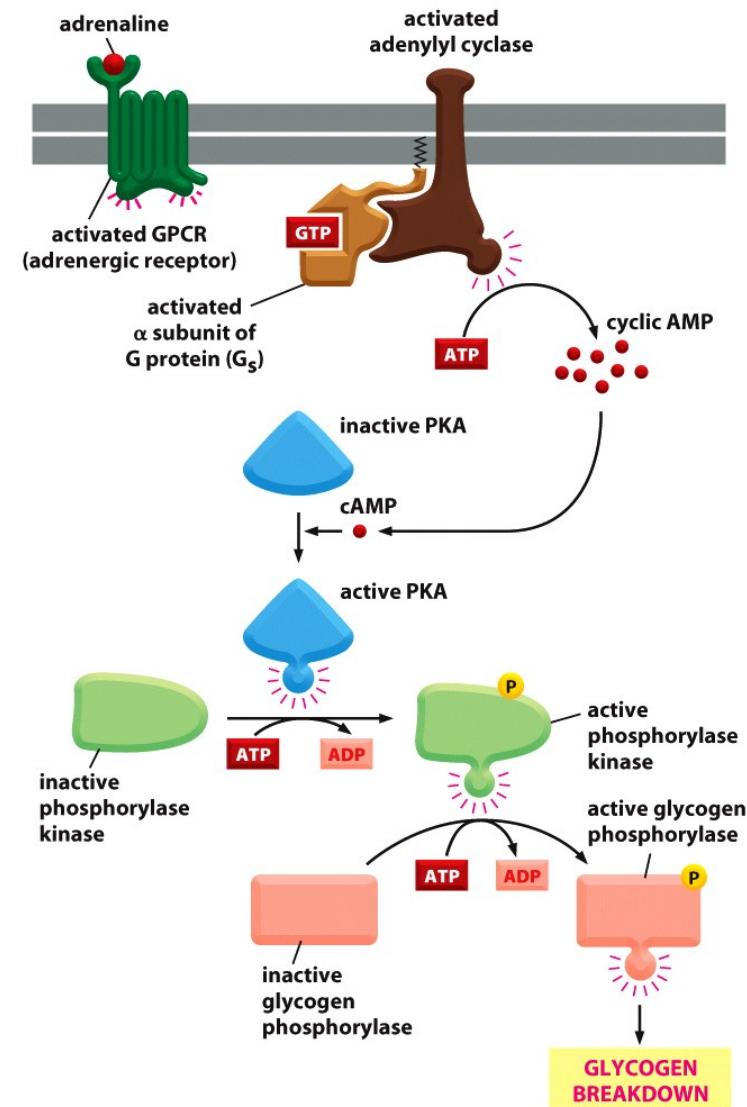


Figure 16-23 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

고리형 AMP 경로는 여러 효소를 활성화시키고 유전자를 발현시킨다.

cAMP의 작용의 예 2: 유전자전사를 활성화함

cAMP에서 활성화된 PKA는 핵막을 투과하여 침투

특정유전자를 활성화하는 전사인자를 인산화하여 활성화시킴

→ 다양한 표적유전자의 전사발현 촉진

→ 느린 신호전달 반응

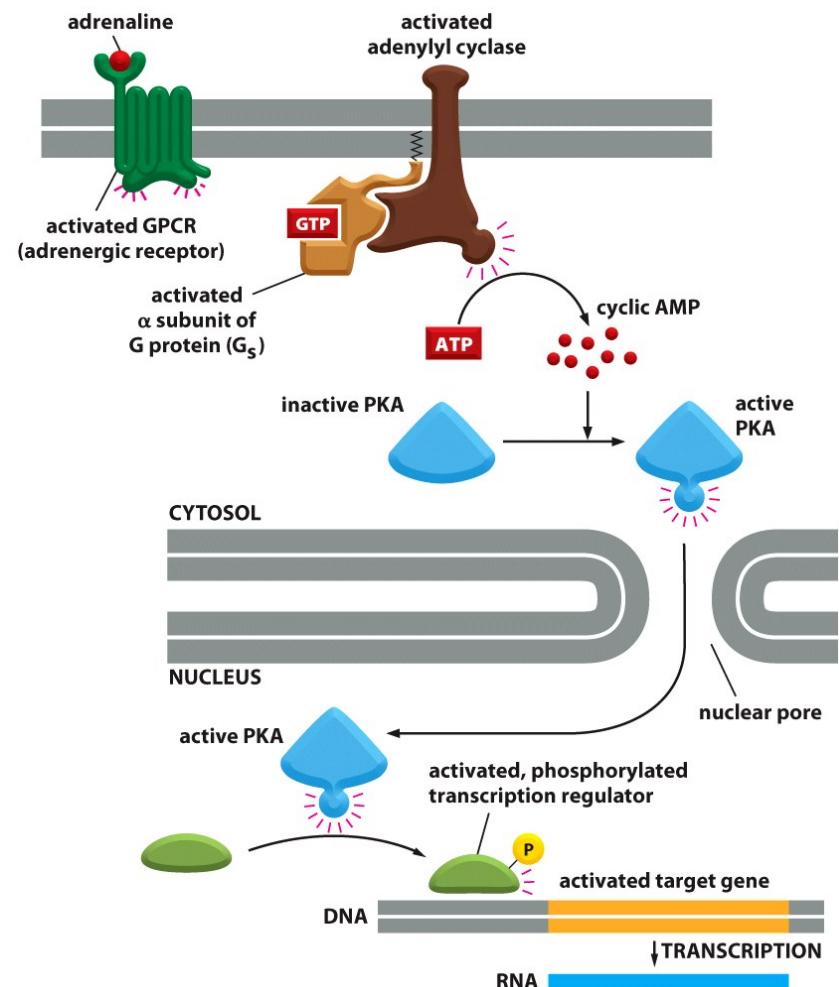


Figure 16-24 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

이노시톨인지질 경로는 세포 내 Ca^{2+} 증가를 촉발한다.

GPCR에 의해 시작되는 또 다른 신호전달 체계

GPCR → 인지질가수분해효소 C (phospholipase C) 활성화 →
삼인산 이노시톨과 디아실글리세롤 생성

인지질 가수분해효소 C의 활성으로 매개되는 반응들

TABLE 16-4 SOME CELL RESPONSES MEDIATED BY PHOSPHOLIPASE C ACTIVATION

SIGNAL MOLECULE	TARGET TISSUE	MAJOR RESPONSE
Vasopressin (a peptide hormone)	liver	glycogen breakdown
Acetylcholine	pancreas	secretion of amylase (a digestive enzyme)
Acetylcholine	smooth muscle	contraction
Thrombin (a proteolytic enzyme)	blood platelets	aggregation

이노시톨인지질 경로는 세포 내 Ca^{2+} 증가를 촉발한다.

이노시톨인지질경로 (inositol phospholipid pathway)

GPCR → 인지질가수분해효소 C (phospholipase C) 활성화 →

삼인산 이노시톨(IP3)과 디아실글리세롤 생성

IP3 → 소포체표면의 Ca^{2+} 이온채널 자극 → 세포질 내의 Ca^{2+} 농도 급증
디아실글리세롤 → 단백질인산화효소 C (protein kinase C, PKC) 활성화
(Ca^{2+} 과의 결합필수)

- 최종적으로 PKC는 세포 내 표적단백질을 인산화하여 신호를 전달함

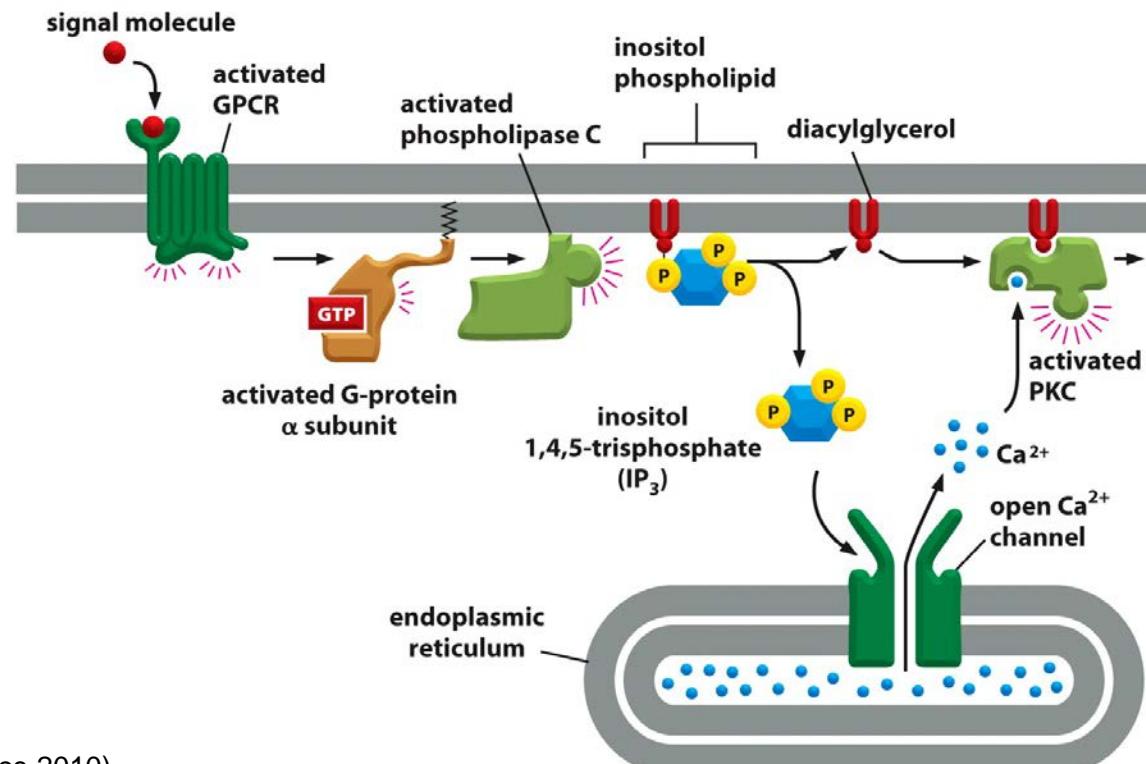


Figure 16-25 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

Ca^{2+} 신호는 다양한 생물학적 반응을 촉발한다.

- 세포내의 Ca^{2+} 증가는 다양한 종류의 신호에 의해서 나타날 수 있다.

Ca^{2+} 증가의 역할

1. 난자수정의 경우

- 난자의 경우 정자에 의해 수정이 이루어질 때 소포체에서 Ca^{2+} 를 방출하여 세포막을 변화시켜 다른 정자의 침입을 막고 발생과정을 개시함

2. 골격근세포의 경우

- 신경신호가 세포 내 Ca^{2+} 를 증가시켜 근육을 수축시킴

3. 신경세포 및 분비성세포

- 세포 내 Ca^{2+} 를 증가는 물질의 분비를 유도함
- 여러 가지 Ca^{2+} 반응단백질과 결합하여 그 활성에 영향을 미침

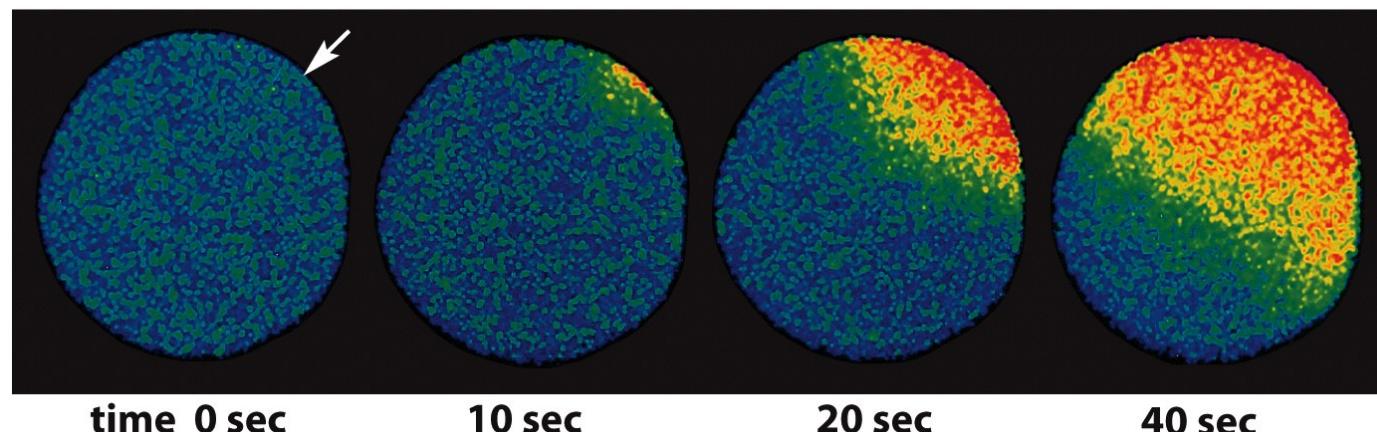


Figure 16-26 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

Ca^{2+} 신호는 다양한 생물학적 반응을 촉발한다.

- 세포질 내의 Ca^{2+} 영향은 대체로 Ca^{2+} 과 반응하는 단백질과의 작용이 매개되어 대개 간접적으로 이루어진다.

대표적인 Ca^{2+} 에 반응하는 단백질 (responsive protein) :

칼모듈린 (calmodulin)

- Ca^{2+} 와 결합하면 그 구조가 변하여 세포 내의 다양한 단백질들과 결합이 가능해지고 이를 통해 단백질의 활성을 변화시킴
- 중요한 표적단백질의 예:

Ca^{2+} /칼모듈린 의존성 단백질인 산화효소 (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase)

칼모듈린과 복합체를 형성 활성화되어 특정 단백질을 인산화시켜 세포 내 다른 반응을 유발시킴

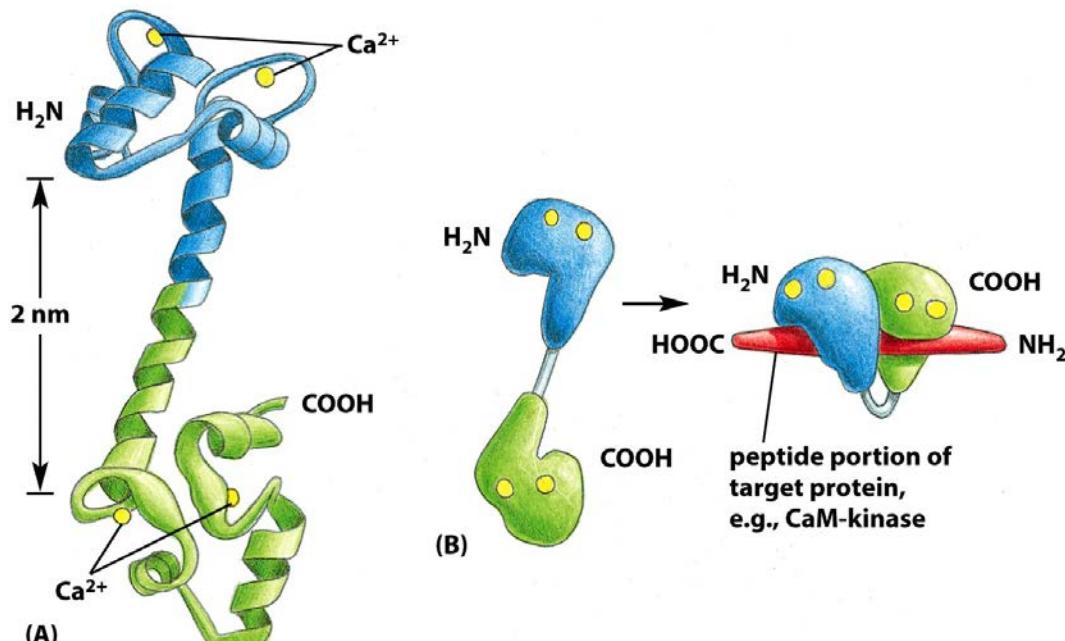


Figure 16-27 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

세포 내 신호전달 연쇄반응은 놀랄만한 속도, 민감성 및 적응성을 갖는다.

G-단백질연계수용체를 통한 신호전달 연쇄반응(signaling cascade)은 매우 많은 단계를 거치나 수초 내에 반응이 나타난다.

공포 → 아드레날린 분비 → 심근세포의 GPCR결합
→ 심장박동이 빨라짐

음식냄새 → 후각세포자극 → 아세틸콜린 분비
→ 침샘세포의 GPCR결합 → 침을 흘림

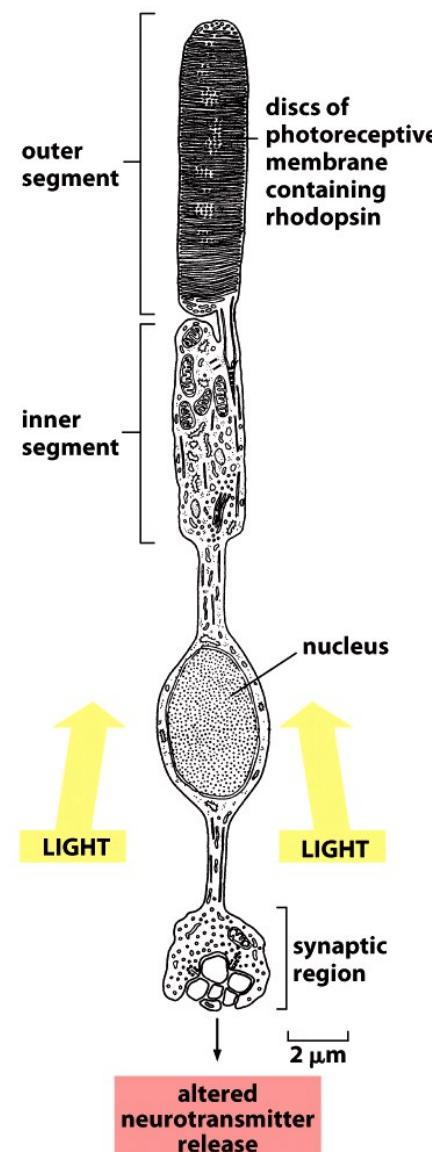


Figure 16-28 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

효소연계수용체

- 세포막관통단백질로서 세포 외부에 리간드결합부위 존재
 - 세포질 부분이 효소활성을 갖거나 다른 효소와 결합할 수 있는 아미노산서열을 가지고 있음
 - 효소연계수용체의 세포질부분은 티로신 단백질인산화효소의 활성을 가지고 있어 세포내 특정단백질의 티로신 잔기를 인산화함
수용체 티로신인산화효소(receptor tyrosine kinase, RTK)
- 효소연계수용체는 세포의 성장, 증식, 분화 및 생존을 조절하는 세포외 단백질 즉 성장인자에 반응함
- 성장인자는 주로 국소매개체로 작용함
- 성장인자에 대한 반응은 대개 수 시간 단위로 천천히 일어나며 유전자발현을 조절하기 까지 많은 세포내 전달과정을 거침
- 효소연계수용체를 통한 세포의 성장, 증식, 분화 및 생존을 조절하는 신호전달과정의 이상은 암발현과 밀접한 관련이 있음

비교: PKA, PKC, CaM인산화효소 → 세린/트레오닌을 인산화시킴

활성화된 수용체 티로신인산화효소(RTK)는 세포 내 신호전달단백질 복합체를 불러들인다.

효소연계수용체의 구조 및 활성화방식

- 보통 하나의 세포막 통과부위를 갖음
- 효소연계수용체는 신호분자가 결합하면, 두 개의 수용체가 모여 이량체를 형성함 → 수용체가 서로를 티로신부분을 인산화시킴
- 세포내의 신호전달을 위한 복합체들이 수용체 말단에 모여듬
- 수용체 세포질부분에 형성된 복합체들은 몇 가지 경로를 통하여 세포내로 신호를 전달함
- 세포 내의 단백질 티로신탈인산화효소(protein tyrosine phosphatase)가 수용체의 인산화부분의 인산기를 빼어냄으로서 신호전달이 종결됨

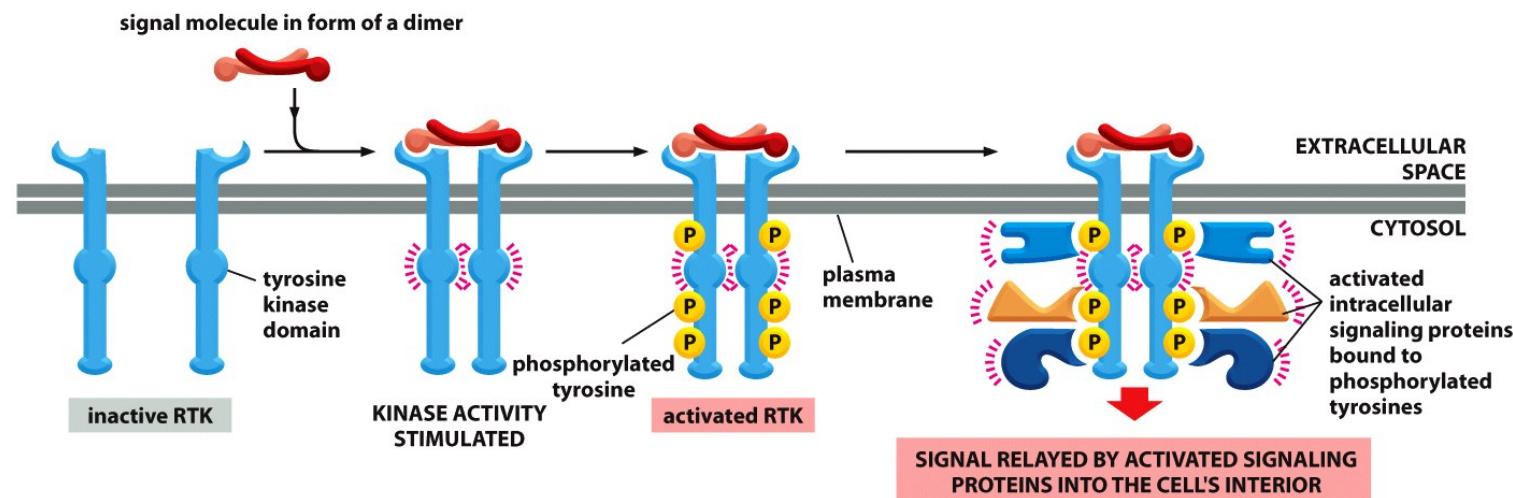


Figure 16-30 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

대부분의 수용체 티로신인산화효소(RTK)는 단량체 GTP가수분해효소인 Ras를 활성화시킨다.

Ras 단백질 활성화과정

- 수용체가 활성화되면 어댑터단백질이 활성화부위에 결합
- 어댑터단백질은 Ras활성화단백질을 끌어들임
- Ras활성화 단백질이 Ras 단백질을 자극하여 GDP를 GTP로 교체시킴
- 활성화된 Ras 단백질은 신호전달 다음 단계를 진행함

Ras단백질

- 단량체 GTP가수분해효소로, G단백질의 알파소단위체와 유사
- 분자스위치의 역할(GTP에 의해 활성화, GDP전환으로 비활성화)

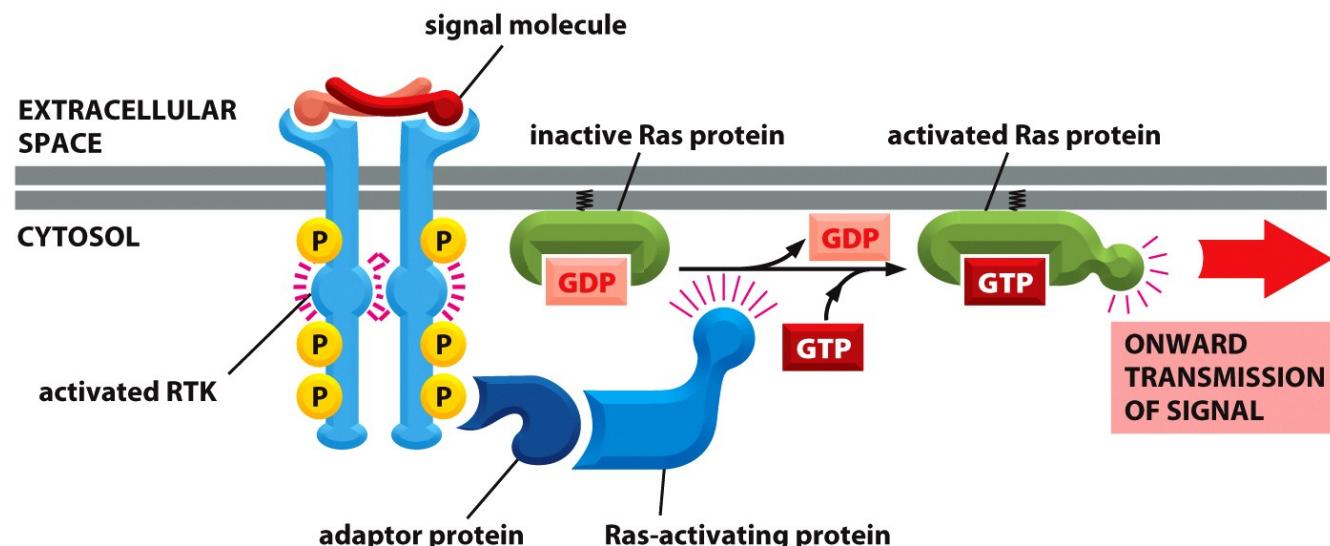


Figure 16-31 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

대부분의 수용체 티로신인산화효소(RTK)는 단량체 GTP가수분해효소인 Ras를 활성화시킨다.

활성화된 Ras 단백질 이후 신호전달과정:

MAP-인산화효소 연쇄체계(MAP kinase cascade)

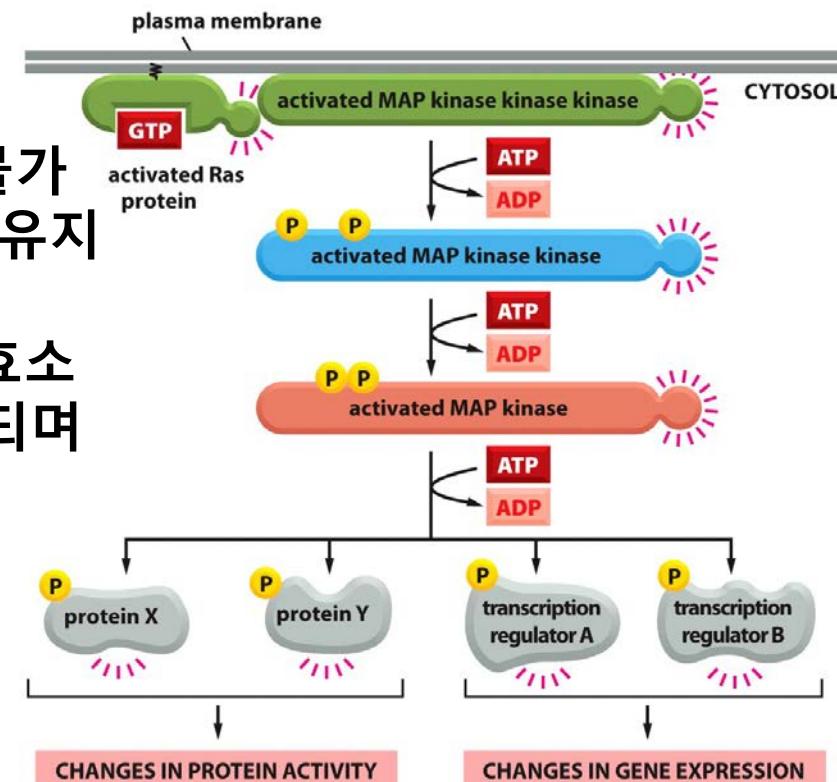
활성화된 Ras단백질 → MAP kinase kinase kinase 활성화 →

MAP kinase kinase 활성화 → MAP kinase 활성화

활성화된 MAP kinase는 유전자 조절단백질을 인산화하여
특정 유전자의 발현을 조절함

Ras단백질의 중요성

- 항체로 Ras단백질을 억제하면 신호전달 불가
- Ras단백질의 활성을 지속시키면 신호전달유지
- 인간의 암세포에서 돌연변이 Ras단백질이 발견됨 → 돌연변이 Ras는 GTP가수분해효소 기능이 비활성화되어 Ras가 계속 활성화되며 지속적인 세포분열과 암발생을 촉진함



수용체 티로신인산화효소(RTK)는 인산이노시타이드 3-인산화효소(PI3-kinase)를 활성화시켜 원형질막에 지방결합 자리를 만든다.

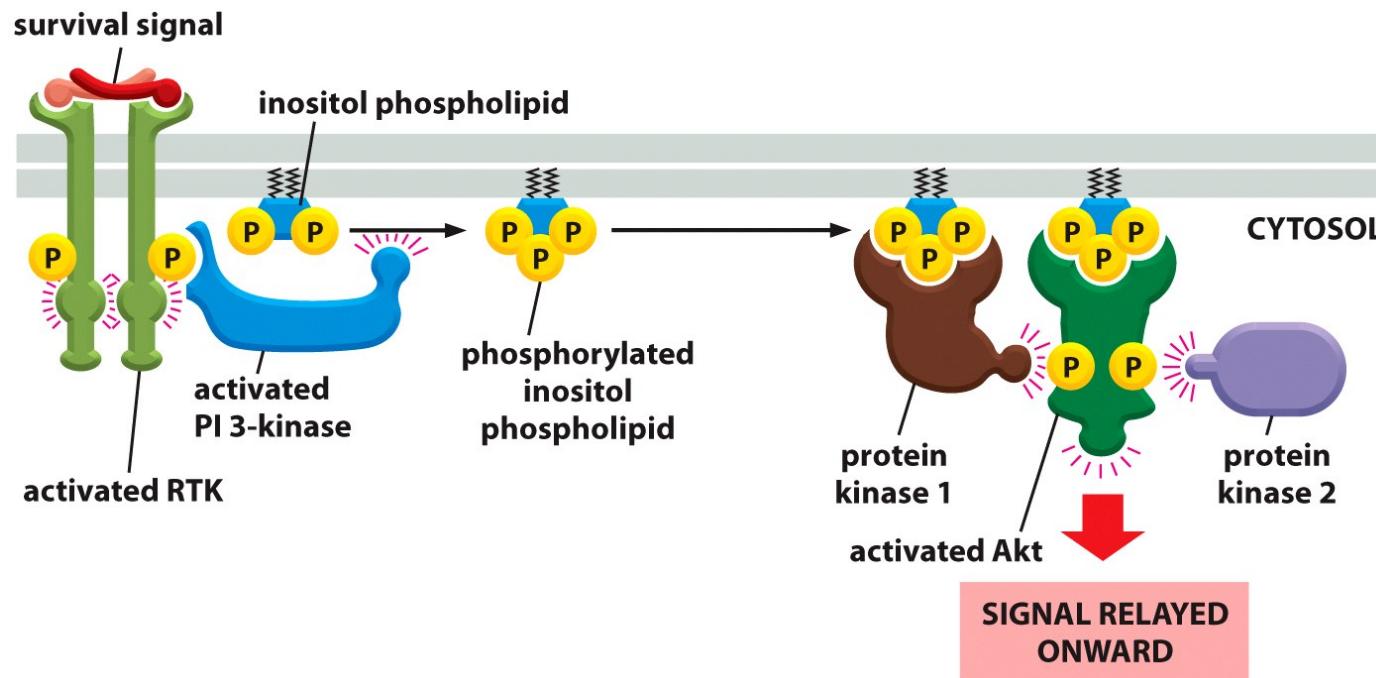
활성화된 PI3-kinase 이후 신호전달과정:

PI3-kinase – Akt 신호전달경로(PI3-kinase – Akt signaling pathway)

외부생존신호 → RTK 활성화 → PI3-kinase 활성화 →

이노시톨인지질인산화 → 세포내 신호단백질(Akt 혹은 PKB)과

인산화이노시톨인지질의 결합 → 활성화된 Akt가 하위단계로 신호전달



수용체 티로신인산화효소(RTK)는 인산이노시타이드 3-인산화효소(PI3-kinase)를 활성화시켜 원형질막에 지방결합 자리를 만든다.

Akt의 역할

- Akt는 주로 인산화를 통해 신호전달단백질의 활성을 억제하여 세포의 성장과 생존을 촉진
예) Bad가 Akt에 의해 인산화 → Bad의 비활성화 → 세포생존
Bad의 활성화 → 세포사멸
- Akt는 Tor단백질을 활성화하여 세포의 성장을 촉진함

항암제 라파마이신은 암세포의 Tor를 억제하는 효과

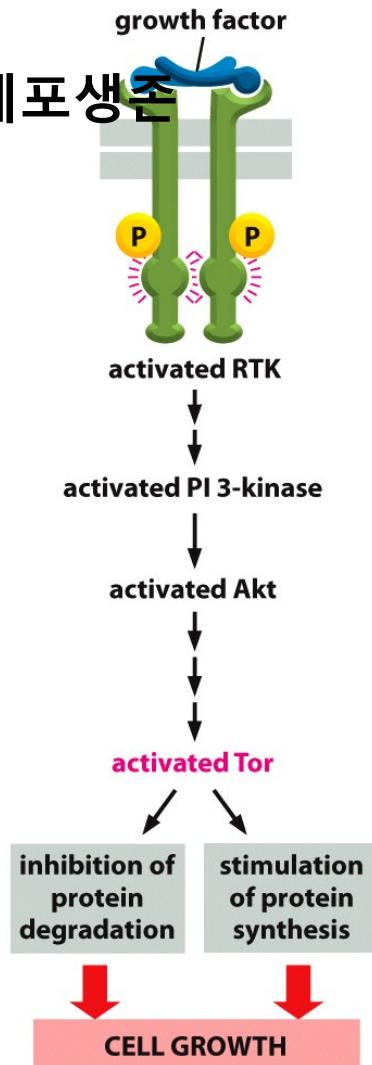
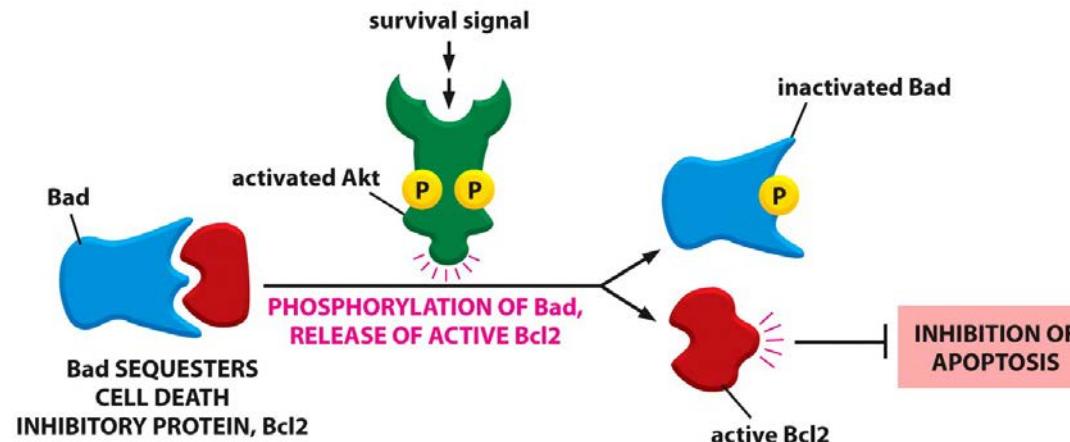


Figure 16-34 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

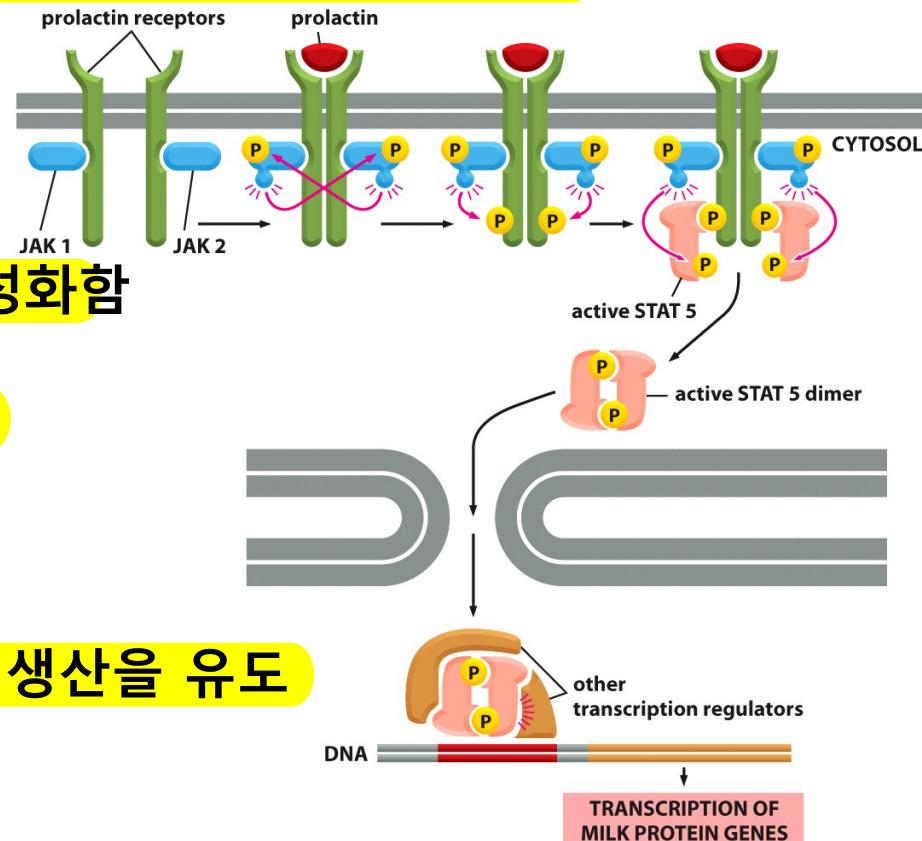
일부 효소연계수용체는 핵으로 가는 빠른 길을 활성화시킨다.

- 모든 효소연계수용체가 신호를 핵까지 전달하는데 단백질인산화효소 연쇄반응을 이용하지 않는다. → 일부는 직접적인 방법을 이용
- 소수 호르몬과 사이토카인들은 JAK-STAT 신호전달경로를 따른다

JAK-STAT 신호전달경로(JAK-STAT signaling pathway)

호르몬 혹은 사이토카인수용체활성화 → JAK1, JAK2 교차인산화

- JAK이 수용체단백질 인산화
- STAT의 수용체인산화부분 결합
- JAK에 의한 STAT 인산화
- 활성화된 STAT은 이량체를 형성
- 핵으로 이동 표적유전자의 전사를 활성화함



위 신호전달경로는 단백질 탈인산화효소 (phosphatase)에 의해 정지됨

대표적인 호르몬, 사이토카인
인터페론 → 바이러스에 저항하는 단백질생산을 유도
프로락틴 → 모유 단백질생산을 유도

일부 효소연계수용체는 핵으로 가는 빠른 길을 활성화시킨다.

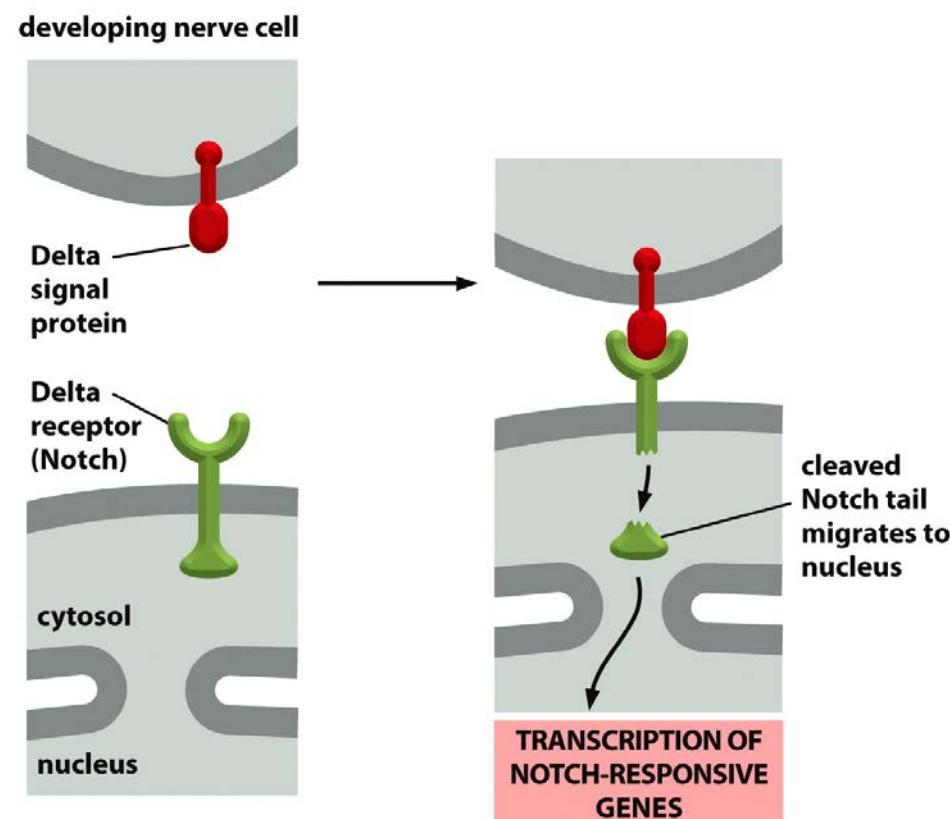
노치에 의한 신호전달:

- 수용체단백질 노치(Notch)는 초파리에서 신경세포의 발달을 조절
- 수용체 자체가 전사조절인자로 작용함

노치에 의한 신호전달과정

인접세포의 델타신호단백질 인식 → 수용체분리 → 수용체꼬리부분 핵으로 이동 → 표적유전자를 활성화

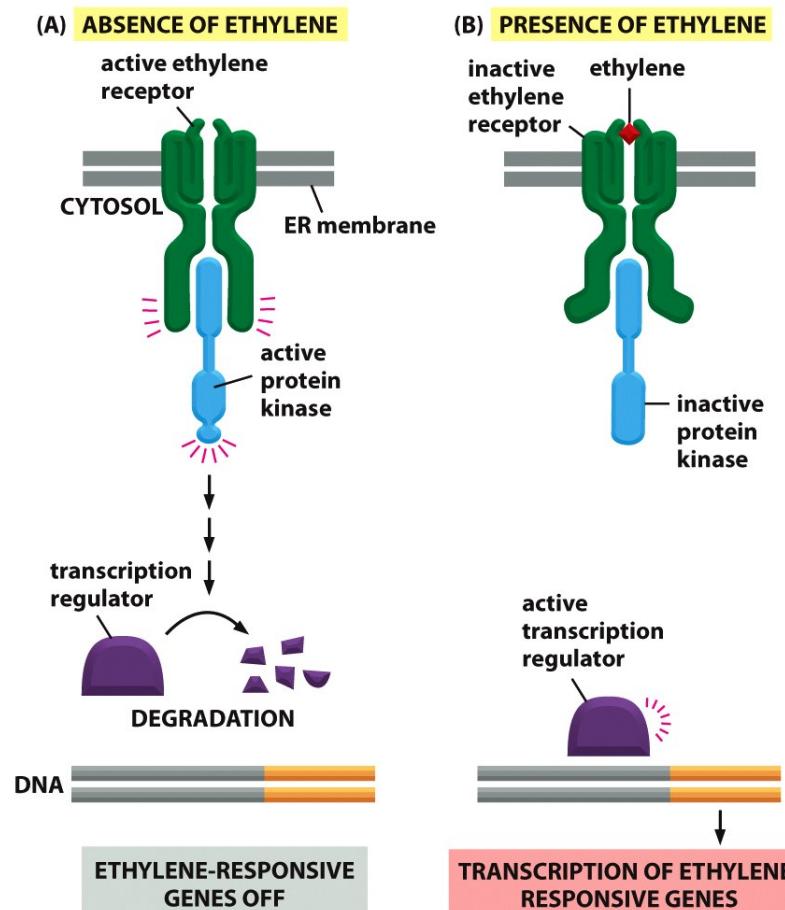
세포막 수용체에서 핵으로 신호를 전달하는 가장 단순하면서도 직접적인 방법



세포정보교환은 동물과 식물에서 각각 독립적으로 진화하였다.

식물의 경우

- 신호전달을 위해 세포표면 수용체 특히 효소연계수용체를 널리 이용함
- 식물의 경우 수용체 티로신인산화효소, 스테로이드호르몬 수용체, cAMP 등을 이용하지 않음
- 식물은 G-단백질 연계수용체를 거의 이용하지 않음



단백질 인산화효소의 네트워크는 정보를 통합하여 복잡한 세포행동을 조절한다.

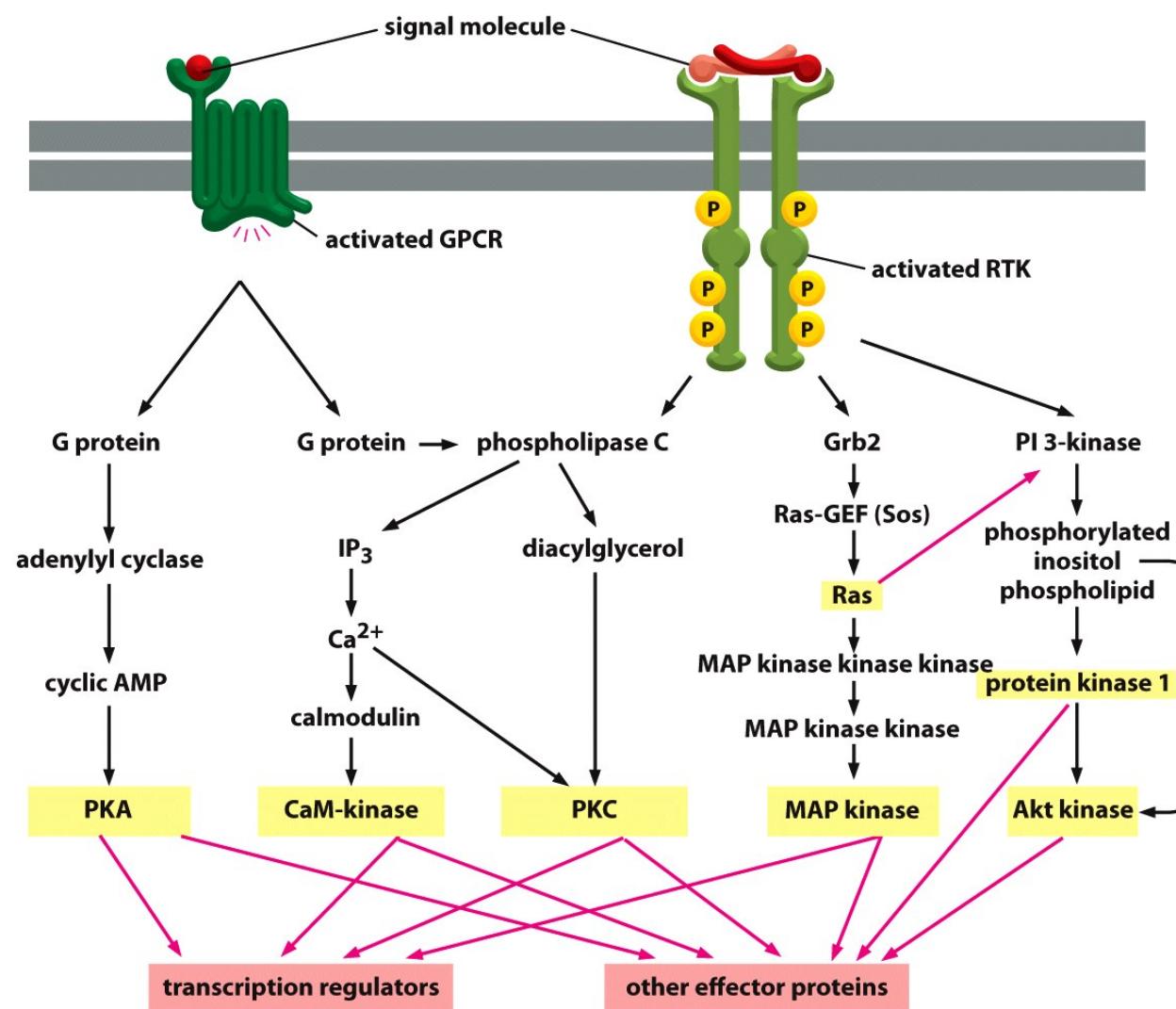


Figure 16-42 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

어떤 세포 내 신호전달단백질은 주어진 여러 신호를 통합하는 역할을 한다.

- 세포는 수많은 경로로 얻어진 정보를 종합하여, 생존여부, 분열, 분화, 모양변화, 이동, 물질분비 등 다양한 반응을 나타냄
- 따라서 신호전달경로 사이의 교신에 의해 정보를 조합함
- 세포 내 일부 신호전달단백질은 여러 신호를 통합하는 역할을 수행함

