18 세포신호전달계

- **특징**
  - 수용체 단백질
    - 세포마다 특이적 수용체 : 특정 리간드에 반응
    - 서로다른 리간드 → 이차전달자에 의해 신호들이 상호작용, 통합 가능
  - 신호증폭
    - 수용체 → 일련의ptn → 이차전달자 → 신호증폭
    - 이차전달자
      - 신호전달 매개 비단백물질
      - 짧은 시간 작용 후 빠르게 사라짐
      - 소수성 : DAG, PIP3
      - 친수성 : cAMP, cGMP, IP3, Ca2+
      - 기체 : NO, CO
  - 세포의 반응
    - 같은 리간드신호에도 분화상태에 따라 다른 신호전달 가능
    - ex) 교감신경 → 소화기관 : 소동맥 수축 / 골격근: 소동맥 이완
  - 불응기
    - 리간드 자극 → 수용체 엔도시토시스되므로 그동안 불응기
    - 리간드 물질의 확산을 용이하게함
    - 한 수용체만 리간드 과다 노출 방지
- **신호전달방법**
  - 원거리신호 : 호르몬, cytokine, NT
  - 접촉신호
    - 당과 셀렉틴
    - 면역글로불린과 인테그린
    - 카드헤린과 카드헤린 : Ca2+ 매개
  - 간극연접 : 심장근 활동전위전도, 각막과 뼈세포의 양분전달
- **원거리신호 종류**
  - 자가분비 : 세포가 분비후 자신의 수용체에 결합 → 스스로 반응
  - 국소분비
    - 신호물질이 간질액으로 분비
    - 구조가 불안정한 신호물질 → 멀리 확산X , 주변세포에 작용
  - 내분비 : 신호물질이 순환계를 통해 멀리 확산 → 표적세포에 작용
  - 시냅스전달 : 신호물질이 축삭말단에서 시냅스틈으로 방출 → 시냅스 후세포 작용

세포신호전달계2 수용체 단백질

- **세포 표면 수용체**
  - 개폐성 이온채널 : 신호물질 결합 →리간드, 전압, 기계적, 온도 구배에 따라 이온 이동
  - 효소 연결 수용체
    - 수용체도메인 + 효소 도메인
    - 세포막을 1번 관통
    - **(i) 구아닐릴 고리화효소(GC) 수용체**
      - 신호전달 과정
        - 리간드 결합 → 수용체 구조변화 → 주변의 카이네이스가 티로신(효소도메인) 인산화
        - 인산화된 효소도메인 : GTP → cGMP (이차전달자) → PKG
      - 구아닐린/장독소 수용체
        - 대장의 술잔세포 : **구아닐린ptn** 분비 → 구/장 수용체 결합 → **cGMP** → **PKG** → **AC**활성화 → **cAMP**합성 → **PKA** → CFTR단백질 인산화 → **Cl-분비↑**
        - 내열성 장독소 : 과도한 구/장 수용체 신호전달 → 이온과 물이 장 내강 과량 배출(설사)
      - NO-활성 구아닐릴 고리화효소
        - Ca2+ ↑ → CaM(칼슘-칼모듈린 복합체) 형성 → NO synthase 장착
        - **아 씨,NO!!**
          - 아르기닌 → 시트룰린 + NO
          - NO 단순확산 → 옆세포의 NO-활성 구아닐릴 고리화효소 결합 → 신호전달
        - 소동맥 평활근 확장, 장기기억, 심장 수축력 감소, 발기 (cGMP-PDE 저해제=신호 지속 전달)
    - **(ii) 티로신 카이네이스 수용체(RTK)**
      - 리간드 결합 X : 수용체 domain이 효소 domain 억제
      - **리간드 결합**
        → **수용체 이량체** 형성
        → **티로신기 자가인산화**
        → 중간 단백질 인산화
        → **GEF** 결합
        → **Ras-GTP**
        → (스캐폴드단백질 + 하위단백질(MAPKKK, MAPKK, MPAK) 인산화
        → 전사조절
        - GEF : Ras-GDP → Ras-GTP
        - GAP : 역반응
    - (iii) 티로신 카이네이스 연관 수용체
      - Src 신호전달
        - 효소도메인이 없는 수용체 → 리간드 결합 → Src가 와서 티로신기 인산화 → 신호전달
      - Src
        - 꼬리에 Pi 있으면 스스로 결합 → 카이네이스 비활성
        - 꼬리에 Pi 없으면 카이네이스 활성화
    - 신호 마무리
      - 수용체 : 엔도시토시스 → 리간드 분리 후 막으로 회수
      - PDE : cGMP → GMP로 분해
      - 포스파테이스 : 인산화된 ptn 인산기 제거
  - **G-단백질 연결 수용체 (GPCR)**
    - 개요
      - 세포막 7번 관통
      - 세포질 도메인이 G-단백질과 결합 (Gs, Gq, Gi, Golf, Ggust, Gt)
      - 세포막 수용체의 대부분을 차지
    - **Gs 신호전달**
      - 리간드 결합 → GEF도메인 활성 → Gs단백질의 α-GDP를 GTP로 치환 → α-GTP가 AC와 결합 → cAMP 생성 → PKA
      - 신호마무리 : GAP 단백질이 GTP → GDP 가수분해 → α-GDP는 다시 βγ과 결합
      - 콜레라 독소
        - A-B외독소 (≠내열성 장독소)
        - B부분이 수용체에 결합후 엔도시토시스
        - A부분이 떨어져서 Gs단백질 ADP-리보실화 → cAMP 계속 합성 → 설사
        - # 응급처치 : 포도당 + NaCl 액 섭취 : 조직액의 삼투압 늘려서 물 배출 막음
    - **Gq 신호전달**
      - 리간드 결합 → **GEF**도메인 활성
        → Gq단백질의 α-GDP를 GTP로 치환 → α-GTP가 **PLC**와 결합
        → PIP2를 **DAG+IP3**로 가수분해
        → IP3가 활면소포체의 Ca2+채널 열어서 세포질로 확산
        → 확산된 Ca2+가 리아노딘수용체 결합 후 더 많은 Ca2+ 세포질로 방출
        - ① **Ca2+**와 **DAG, PKC** 삼합체 형성 → 신호전달
        - ② **Ca2+-칼모듈린 복합체** 형성 → CaM 카이네이스 장착 → 신호전달
      - 신호마무리
        1) 활면소포체 ATP구동펌프가 Ca2+ 회수
        2) 이노시톨 포스파테이스: IP3인산기 제거
        3) DAG는 불안정하므로 세포막에서 분해됨
    - **Gi 신호전달**
      - 리간드 결합 → GEF도메인 활성 → Gi단백질의 α-GDP를 GTP로 치환
        → α-GTP가 AC와 결합 → AC억제 → cAMP감소 → 신호전달 억제
      - Gs신호전달과 길항작용
        - 콜레라 독소(장) → Gs 신호전달 과도 → cAMP 多 → 설사
        - 백일해 독소(기도) → Gi 신호전달 억제 → cAMP 多 → 기침
- **핵수용체 (지용성 물질 리간드)**
  - 동형이합 수용체
    - 리간드 : 코티솔, 에스트로겐
    - 리간드 결합 → 세포막 단순확산 → 세포질 수용체 결합 → 같은 수용체 2개가 핵으로 이동
  - 이형이합 수용체
    - 리간드 : 비타민D, 티록신, 레티노산
    - 평소 : 이형이합수용체가 조절부위에 항상 붙어있음 (억제자 역할) → 전사X
    - 리간드O → 억제자 out → 전사 촉진
  - 비교
    - 동형 이합 수용체 : 수용체 녹아웃시 신호전달 영향X
      - 평상시 전사 O
    - 이형 이합 수용체 : 수용체 녹아웃시, 억제자 제거되므로 신호전달↑
      - 평상시 전사 X

PDI는 조면소포체에서 이황화결합 형성
PDE는 cGMP 분해
PLC는 Gq 신호전달

세포신호전달계3

- **돌연변이**
  - **기능상실 돌연변이(LOF)**
    - 유전자 돌연변이 → 정상 기능X
    - **돌연변이 = 열성**
    - ex) 암억제유전자 돌연변이
  - **기능획득 돌연변이(GOF)**
    - 유전자 돌연변이 → 단백질 계속 활성
    - **돌연변이 = 우성**
    - ex) 원암 유전자 돌연변이
  - **우성-음성 돌연변이**
    - 조건) 다단위 단백질 : 소단위체가 모두 정상일때만 활성O
    - 일부 소단위체 돌연변이 → 단백질 활성X
    - **돌연변이 = 우성** → 기능을 상실했음에도 우성 ∴우성-음성 돌연변이
    - 유전자 산물 발현비율에 따라 단백질 활성정도 차이 발생
    - 예1) 티로신 카이네이스 수용체
      - 이량체 수용체 중 소단위체 1개라도 돌연변이 → 자가인산화 X → 세포신호전달X
  - **신호전달에서 상위성**
    - P → Q → 세포분열
      - Q가 P보다 상위
    - 상위유전 vs 상위신호전달
      - 유전학 : A → B → C (각 과정에 관여하는 효소마다 생성물이 다른 표현형)
      - 신호전달 : 각 단백질들이 같은 신호전달 과정을 통해 최종결과가 하나로 나옴(분열 or not)
- **암**
  - 원암유전자 돌연변이
    - 리간드 수준(PDGF)
      - c-Sis : PDGF 유전정보 담은 유전자
      - v-Sis : PDGF 과량 분비 → 주변세포 분열 유도 = 종양형성
    - 수용체 수준
      - **EGFR**
        - EGFR : 티로신 카이네이스 수용체 → 리간드 결합 시 구조변화
        - c-erbB1 : 정상 티로신카이네이스 수용체 유전정보
        - v-erbB1 : 수용체 도메인 결실 → 항상 티로신 카이네이스 활성 → 계속 분열 = 종양 형성
        - **치료제 : iressa(항암제)** → ATP결합 도메인에 대신 결합해서 종양 발달 억제
      - **HER2**
        - 유방암 환자의 25%이상 발견
        - v-erbB2 : HER2 단백질 과량 발현 → 계속 분열 = 종양형성
        - **치료제 : Herceptin (단일클론항체)** → 수용체에 결합 → 수용체 수 줄이는 효과
      - 수용체의 결실 정리
        - 효소도메인 결실 : 우성-음성 돌연변이
        - 수용체 도메인 결실 : GOF 돌연변이
    - 세포 신호전달자 수준
      - Src
        - c-src : 정상 → C-말단 꼬리 Tyr기 인산화여부에 따라 활성조절됨
        - v-src
          - RSV에서 발견되는 발암유전자
          - C말단 꼬리 결실 단백질 합성 → 계속 활성상태 → 종양 형성
      - Ras
        - c-ras : 정상 → GTP, GDP결합 여부에 따라 활성 조절됨
        - v-ras
          - 염기치환돌연변이 : GAP기능상실 or GEF기능획득 → ras-GTP상태 유지 = 종양형성
    - 전사인자 수준
      - Myc 전사인자
        - v-myc : 과량발현 돌연변이 = 종양형성
  - 염색체 구조 돌연변이
    - 중복 : 유전자수 ↑ → 특정ptn 과량발현
    - 결실 : 조절도메인(유전자) 결실 → 과도한 세포분열
    - 역위 : 역위지점 유전자 파괴, 역위 후 유전자 위치효과로 발현 억제 → 과도한 세포분열
    - **전좌**
      - **만성 골수성 백혈병(CML)**
        - **필라델피아 염색체** : 상호전좌 → 22번ch의 Bcr유전자+ 9번ch의 Abl유전자가 연결 → Bcr-Abl 단백질 발현
        - 융합단백질 : Abl의 티로신카이네이스 활성 유지 → 과도한 세포분열
        - **치료제 : 글리벡**
          - Bcr-Abl 단백질의 ATP결합도메인에 ATP대신 결합 → 활성 억제
      - **버킷 림프종**
        - 8번 ch와 14번 ch 상호전좌
        - c-myc 유전자가 항체 중쇄유전자의 인핸서 서열 근처 이동 → B세포에서 과량발현 → 세포 이상 증식