

세포막의 정보전달 (Signal Transduction)

영남대학교 의과대학 생화학교실
김 정 희

서 론

세포막은 생명체의 기본단위인 세포의 내환경과 외환경을 분리시키는 생체막으로서 그 역할은 보호역 외에도 막의 pore를 통해 전해질이나 아주 작은 물질들의 이동을 도와주며 세포막에 존재하는 수용체(receptor)가 세포외부에서 전달된 정보를 세포내로 전달하여 준다고 알려져 있다(1-3).

세포막의 정보전달에는 현재 알려진 두가지 중요한 신호 전달 경로가 있고 외부에서 정보가 오면 이차 전령물질(second messenger)에 의해 세포내의 대사경로나 반응이 다르며 세포성장(cell growth), 대사(metabolism), 흥분(excitation), 분비(secretion), 수축(contraction) 같은 cellular process에 영향을 준다.

하나의 수용체에 전달된 정보가 G protein에 전달되고 세포막의 효소인 adenylyl cyclase가 활성화 되어 세포질의 ATP를 cyclic AMP로 바꾸며 이 cyclic AMP가 이차전령물질로서 protein kinase A를 자극함으로써 세포반응이 일어나게 된다⁴⁾. Acetylcholine같은 neurotransmitter들의 receptor들이 알려지고 그 기전을 연구하면서 adenylyl cyclase의 정체가 오래전부터 시도되었으나 아직 성공하지 못함으로써 정보전달후의 상세한 기전

이 밝혀져 있지 않으며 다만 관여하는 G protein이 Go, Gs, Gi등 여러 subtype이 존재함으로써 각각의 type에 따라 역할이 다르므로 더욱더 복잡한 것으로 연구되고 있다⁵⁻⁸⁾.

다른 하나는 최근에 밝혀진 것으로 여러 호르몬이나 growth factor등의 정보가 전달시 역시 세포막의 수용체가 전달받아 G protein에 전도 되면 phospholipase가 활성화 되면 막물질인 phosphoinositol bisphosphate(PIP2)를 분해시켜 diacylglycerol(DG)과 inositol triphosphate(IP3)를 만든다^{9,10)}. 이 두물질이 이차전령 물질이며 diacylglycerol은 protein kinase C를 자극함으로써 세포의 성장을 조절하는데 관여하고^{11,12)}, inositol triphosphate는 endoplasmic reticulum을 자극하여 세포질내로 Ca^{2+} 을 유출케하여 세포내 Ca^{2+} 을 증가시킴으로써 대사기능을 자극하게 된다^{1-3,13,14)}. Fig. 1.에서 소개한 도표는 Ca^{2+} -mobilizing agonist에 의한 receptor-G protein-phospholipase C와의 관계를 나타내었으며 Ino(1,4,5)P3는 다시 3-kinase에 의해 Ins(1,3,4,5)P4로되고 이것은 이용된 세포내 Ca^{2+} 을 보강하기 위하여 세포밖의 Ca^{2+} 을 세포내로 들어오게 하는 역할을 한다. Ino(1,4,5)P3의 일부는 5-phosphatase에 의해 분해되어 Ins(1,4)P2, Ino(1)P, Inositol로 분해되면서 lipid cycle을 거쳐 막 PIP2 생성에 관여할 수 있다^{15,16)}.

약자요약 : Ino(1)P; inositol 1-phosphate, Ino(1,4)P2; inositol 1,4-bisphosphate, Ino(1,4,5)P3; inositol 1,4,5-triphosphate, Ino(1,3,4,5)P4; inositol, 1,3,4,5-tetraphosphate, 3-kinase; Ino 1,4,5-triphosphate kinase DG; diacylglycerol, PIP2; phosphoinositol bisphosphate, PKC; protein kinase C, PLC; phospholipase C.

후자에 대한 기전이 알려지고 최근에 bovine brain에서 phospholipase C(PLC)가 순수 분리되고 그 효소의 성질이나 특성이 monoclonal antibody를 만들므로써 밝혀지고 PLC의 gene을 알게 되었으며¹⁷⁾, signal transduction에 의한 세포내의 반응과 새로운 대사경로를 밝혀서 앞으로 호르몬에 의한 세포내 대사과정의 변화등을 많은 연구를 통하여 밝혀질 수 있을 것으로 본다. 아울러 후자의 신호전달에는 두가지의 pathway가 있으며 DG에 의한 전달로 세포의 성장이 조절됨으로서 암의 유발기전과 관계가 있는 것으로 연구되고 있으며 PLC에 의한 정보전달 역시 Ca^{2+} 과 관계가 있는 대사에 영향을 미침으로서 새로운 연구분야에 접근하게 되고 Ca^{2+} 과 직접관계되는 심장병등의 기전도 밝혀질 것으로 기대된다¹⁸⁻²⁰⁾.

본 논문은 세포막 정보전달을 소개하고 최근에 밝혀진 phospholipase C를 중심으로 그 중요특성들을 소개하고자 한다.

Table 1. Hormones using cyclic AMP as a second messenger

Calcitonin
Chorionic gonadotropin
Corticotropin
Epinephrine
Follicle-stimulating hormone
Glucagon
Luteinizing hormone
Lipotropin
Melanocyte-stimulating hormone
Norepinephrine
Parathyroid hormone
Thyroid-stimulating hormone
Vasopressin

1. 아데닐 사이클레이즈(Adenyl Cyclase) System

Acetylcholine이나 norepinephrine같은 neurotransmitter들의 receptor가 알려지고 그 기전의 연구에서 receptor-G protein complex가 adenylylase를 활성화 시키고 cytosol의 ATP를 c-AMP로 바꿈으로서 c-AMP는 이차전령물로서 세포내 중요 전달물로 작용한다. 그의 많은 hormone들 역시 c-AMP에 의한 정보전달 system으로 세포내로 전달된다(Table 1)²¹⁾.

Adenylylase의 활성화의 전달기전을 도시하여 보면(Fig. 2)hormone이 세포막에 전도시 receptor에 전도 받아 G protein이 자극된다. G protein은 membrane-associated이고 GTP-binding regulatory protein으로서 막의 정보전달의 중간물질이다. G protein은 세가지의 subunit α, β, γ 로 이루어져 있으며 이 중 α -subunit가 GTP와 binding함으로서 active 상태로 된다. G protein중 G_s 와 G_i 는 그 조절작용이 상이하며 G_s protein은 c-AMP의 생성을 촉진하는 stimulatory protein이며 α 는 분자량이 45,000이고 β 는 35,000이며 γ 는 10,000dalton이다. 그러나 G_i 는 G_s 와 반대이나 분자적인 특성은 유사하여 α 는 31,000 β 는 45,000 γ 는 10,000dal의 분자량이다. G_s 와 G_i 각각에 대해서는 특이 receptor가 존재한다²¹⁾.

그림에서와 같이 hormone등의 receptor와 결합하면 adenylylase에 직접 작용하지 않고 activated receptor가 G protein을 활성화 시키며 G protein은 GTP와 결합하면서 α 와 $\beta\gamma$ 가 떨어져 나간다. G protein의 α -에 결합된 $G\alpha$ -ATP가 adenylylase에 diffusion하여 adenylylase를 활성화 시킨다고 하며 이때 활성화 시키는 G protein을 stimulatory라 한다(Fig. 3)²²⁻²⁴⁾. G protein의 type에 G_o, G_s, G_i 등이 존재하지만 hormone signal이나 regulatory system에 따라 작용이 다르며 adenylylase system에서는 G protein이 관여 한다는 것이 여러 연구자들에 의해

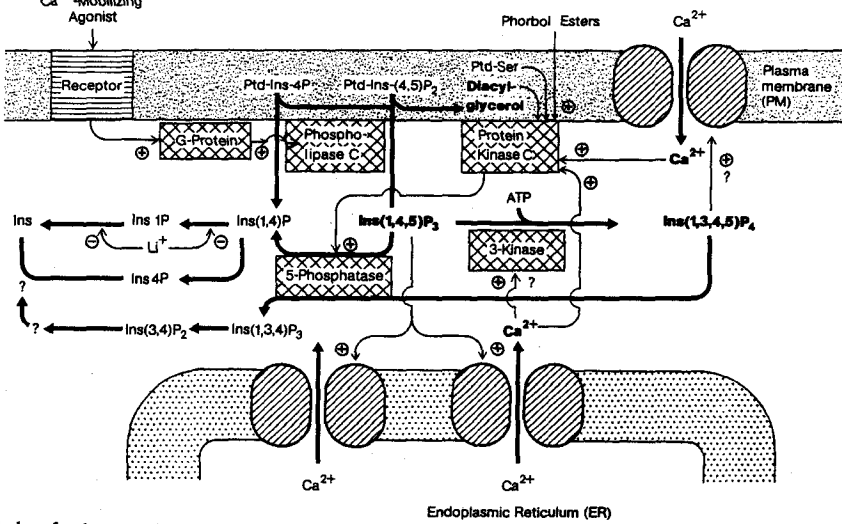


Fig. 1. Model of the cellular effects of calcium-mobilizing agonists¹⁵⁾.

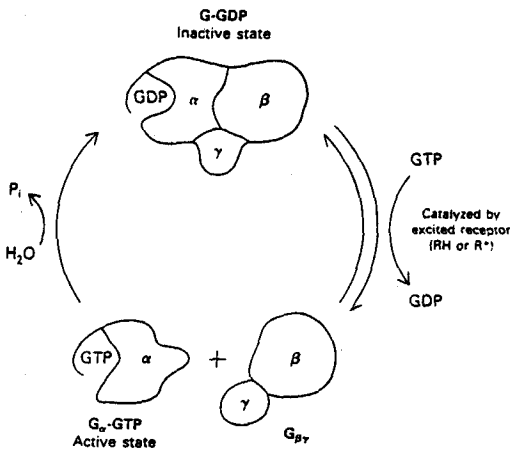


Fig. 2. G proteins interconvert between an inactive GDP form and an active GTP form. The exchange of GTP for bound GDP is catalyzed by the hormone-receptor complex. $G\alpha$ -GTP activates the effector protein. Hydrolysis of bound GTP brings the G protein back to the inactive state. The cycle is driven by the phosphoryl potential of GTP.

밝혀져 있다. 그러나 아직 G protein의 각 type에 대한 정확한 작용기전은 잘 모른다. Second messenger로 작용하는 c-AMP는 몇몇 cellular process에 참여한다. Kреб과 Walsh는 c-AMP는

protein kinase를 활성화 시킨다고 하였다^{25,26)}.

한 예로 protein kinase는 skeletal muscle에서 glycogen synthase와 phosphorylase kinase 들 다를 phosphorylate시키며 c-AMP는 glycogen을 분해시키며 합성을 정지 시킨다.

C-AMP의 직접적인 참여로 cholera에서 분명히 정립 되었는데 *Vibrio cholerae*라는 G(-) 균에 의해 치명적인 병으로서 분자량 87kdal의 단백질인 cholera toxin이 분비되어 diarrhea가 문제가 되어 치명적이 된다. Toxin은 한개의 A subunit(A1,A2)와 5개의 B subunit가 있고 이것은 세포막의 GM1 ganglioside와 작용하여 intestinal mucosa로 들어가고 toxin의 B chain에 의해 carbohydrate rich sphingolipid를 인지한다. A1 chain은 Gs를 modify하여 adenylyclase를 활성화 시키고 G protein은 active 상태에서 멈추어 지속적으로 adenylyclase의 활성화가 hormone없이도 이루어진다. 그리하여 c-AMP level은 높아져 ion의 active transport가 이루어지고 Na^+ 과 물이 장으로 빠져 나간다. 이와는 달리 백일해(pertussis) toxin의 경우는 G_i 단백질에 같은 작용을 일으켜 G_i protein의 저해(inhibitory)기능을 막는다. 그러나 백일해의 증상이 G_i protein기능 정지와 어떻게 관련이 되

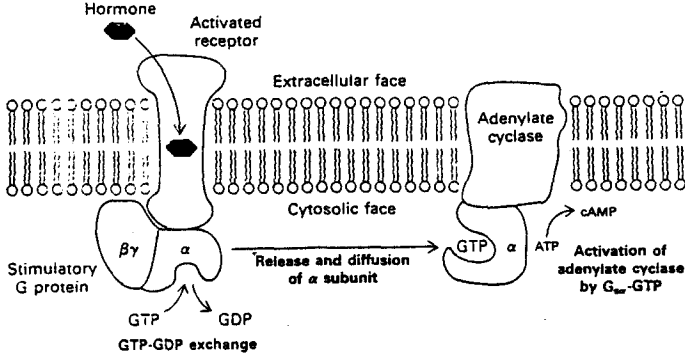


Fig. 3. The activation of adenylate cyclase by the binding of a hormone to its specific receptor is mediated by Gs, the stimulatory G protein. A single hormone-receptor complex catalyzes the formation of many molecules of Gs. Hydrolysis of GTP bound to the α subunit of Gs terminates the activation of adenylate cyclase.²¹⁾

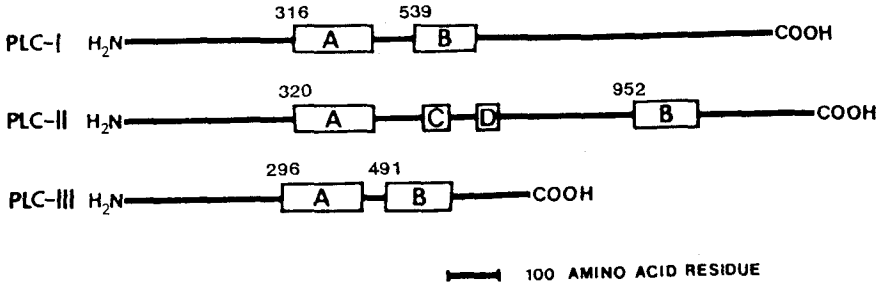


Fig. 4. Comparison of the structure of phospholipase C isoforms from bovine brain: Linear representation of PLC-I, II and III. Open boxes A and B denote the regions of ~150 and ~120 amino acids, respectively, of similar sequence. The regions that exhibit similarity to the nonreceptor tyrosine kinases are represented by open boxes C and D in PLC-II. Numbers above each box refer to initial amino acid of homology box.

는지는 아직 밝혀지지 않았다. 이와 관련되는 연구로 빛의 자극을 전달하는 retina의 transducin의 구조 역시 Gi나 Gs와 거의 유사한 GTP분해효소이며 ras 암유전자의 산물이 GTP-binding protein과 관계가 있다는 것등도 앞으로의 중요한 연구과제라 할수 있다^{21,27)}.

2. Inositol phosphate system의 정보전달 기전

Phosphoinositol이 cellular Ca²⁺의 증가와 관계가 있고 phospholipase C가 관여 한다는 것이 70년대 후반에 와서야 알려지고 1980년 Mitchell등이 phospholipase C(PLC)에 의해 Ino(1,4,5) P3가 생겨 Ca²⁺ level을 증가시킨다는 것이

밝혀짐으로서 많은 사람들이 경쟁적으로 이 방면의 연구를 하게 되었다. 더우기나 1981년 Nishizuka는 protein kinase C를 확인하고 diacylglycerol과 phosphatidyl serine에 의해 활성화 되며 protein kinase C가 세포정보에 긴밀한 관계가 있다는 것을 확인하게 되었다^{28,29)}.

Hormone이나 growth factor, 신경전달체들이 세포막을 자극하여 signal이 세포막의 수용체에 전달되면 phospholipase C가 활성화 되어 세포막의 phosphatidyl inositol diphosphate(PIP2)를 분해시켜 inositol triphosphate(IP3)와 diacylglycerol(DG)의 두가지 이차전령물을 낸다^{9,10)}. DG은 protein kinase C를 활성화 시켜 많은 cellular protein을 phosphorylate 시키며 세포성장애

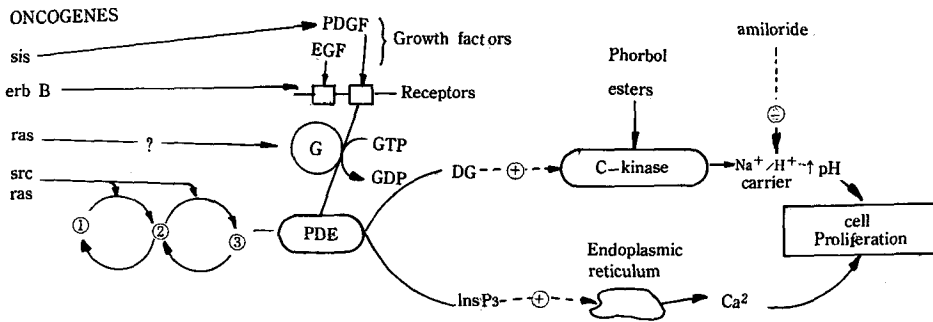


Fig. 5. The proposed role of diacylglycerol and Ino P 3 as intracellular second messengers in regulating cell proliferation. Oncogenes appear to code for various aspects of the signal pathway such as growth factors (sis) and the kinases (src and ros) responsible for forming the substrate (PtdIns (4,5) P 3) used by the receptor mechanism.

관여하며 IP3는 세포내 Ca²⁺을 증가 시킨다. IP3은 IP3 kinase에 의해 IP4로 되고 IP4 역시 이차전령물(second messenger)로서 작용하게 된다. IP4는 세포내의 Ca²⁺ mobilizing agonist에 의해 receptor가 활성화 되고 활성화된 PLC는 세포의 Ptd-Ino-4P, Ptd-Ino-(4,5)P2에 작용하여 Ino(1,4,5)P3나 Ino(1,4)P2와 diacylglycerol로 분해하며 Ins(1,4,5)P3는 5'-phosphatase에 의해 Ino(1,4)P2, Ino(1)P, Inositol로 되면서 lipid cycle을 돈다(Fig. 1)^{15,16}.

그림에서와 같이 receptor에서 signal을 받으면 G protein으로 전도되고 PLC가 활성화 되어 PIP2를 분해시켜 second messenger인 DG과 IP3를 만들므로 PLC는 key enzyme으로 작용한다. PLC와 G protein과의 관계는 Berridge등 여러 연구자들이 관여할 것 이라고 하였으나 아직 실험적으로 증명되진 않았다⁴⁾. 다만 PLC가 GTP에 의해 활성화 된다는 것이 밝혀져서 G protein이 간접적으로 작용할 것이라는 의견이었으나 직접 정제된 G protein들의 subtype과는 연관성을 찾지 못하고 있다.

Ca²⁺-mobilizing agonist로 signal을 전달하여 inositol phosphate system에 관여하는 hormone들을 table 2에 도시하였다. 많은 호르몬이 이 system에 참여하고 특히 peptide hormone, growth factor등이 이 system에 관여한다는 것이

보고 되었다. Table에서와 같이 adenylyclase system에 관여하는 adrenergic receptor, vasopressin도 몇몇 장기와 세포들에서 inositol phosphate system에 관여한다고 한다.

Phospholipase C가 여러 장기등에서 정제 됨으로서 그 특성이 하나하나 밝혀지고 있으며 PLC에 의한 대사 과정이나 조절기전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Table 3에서 몇몇 장기들에서 현재까지 정제된 PLC를 소개하고 그들의 분자량과 isozyme들을 열거하였다. 특히 Ryu등에 의해 정제된 bovine brain에서의 PLC 세가지 isozyme을 소개하고 그들은 각 isozyme에 대한 monoclonal antibody를 만들었으며 각 enzyme들의 특성을 관찰하였다. Bovine brain의 PLC I isozyme은 분자량 150,000으로 native 상태에선 dimer이며 PLC II는 Mr 145,000으로 monomer이며 PLC III는 Mr 85,000으로 dimer 형태로 존재한다. Table 3에서와 같이 여러 장기들에서 PLC를 정제하여 그 특성을 밝히고 있으나 아직 isozyme들의 type도 발견자 마다 임의로 붙여서 상호끼리의 비교도 필요할것이다^{18-20, 30,31}. 특히 소의 뇌 isozyme들에 대한 PLC I, II, III 각각에 대한 monoclonal antibody를 이용하여 radiolabeling 시켜 소의 각 장기에 분포도를 radioimmunoassay를 통해 관찰하였으며 PLC I은 brain외에는 거의 분포되어 있지 않으며 PLC

Tabel 2. Inositol polyhosphate-mobilizing receptors

Agonist stimulus/ receptor type	Target tissue/cell type
Muscarinic-cholinergic	CNS, Exocrine glands, Smooth muscle, Pancreatic islet, Sympathetic ganglia, Chromaffine cells, Avian salt glands
Adrenergic(al)	Astrocytoma cell, Hepatocytes, CNS, Smooth muscle, Cardiac muscle, Brown adipocyte
Serotonergic(S2)	Insert salivary gland, CNS, Platelets
Histaminergic(H1)	CNS, Chromaffin cells, Astrocytoma cell
Glutaminergic(QA)	Rat brain injected oocytes
PAF	Platelets, Exocrine glands, hepatocytes
Glucose	Pancreatic islets, Yeast
Purinergetic/ATP(P2)	Hepatocytes, Ehrlich ascites tumor cells, H35-hepatoma cells, Endothelial cells
Peptidergic :	
Vasopressin(VI)	Hepatocytes, Vascular smooth muscle cell, sympathetic ganglia, WRK1-mammarcarcinoma
Angiotensin II	Hepatocytes, Adrenal glomerulosa cells, vascular smooth muscle cells, anterior pituitary cells
Bradykinin	Neuroblastoma hybrid cells, Fibroblast, A431 carcinoma cells
Substance P	Smooth muscle, Parotid gland cells, Nervous system
f-met-leu-phe	Neutrophils
Hypothalamic releasing factors	
TRH	GH3-pituitary cells
GnRH	anterior pituitary cells
Intestinal peptide hormone	
Pancreozymin/caerulein/ Cholecystokinin	Pancreatic-acini

II는 장기 전체에 고루 분포 되어 있다. PLC III는 stomach, adrenal gland, urinary bladder 및 aorta에 많으며 다른 장기에는 분포도가 낮다.

Suh등에 의해 PLC I, II 및 III에 대한 각각의 gene을 찾아 DNA sequencing을 하였으며 그 결과를 Fig. 4에서 비교하였다.

그림에서와 같이 PLC I, II, III 각각에는 A와 B라는 중복된 common sequence를 볼 수 있으며 PLC II에만 C, D의 상이한 gene이 존재한다¹⁷⁾. 여기서 재미있는 것은 이러한 C, D gene이 바로 최근에 발견된 oncogene v-crk와 non-receptor kinase의 domain과 일치한다는 것이다³³⁾. 또한 조직과 비교해 볼때 PLC II는 여러장기에 분포되어 있는 것으로 보아 PLC II의 역할이 catalytic function에서 보다는 cell growth나 differentiaion의 조절(regulatory) 역할을 한다고 볼 수 있으며 oncogene과 common site가 있다는 것을 Stahod등도 동시에 증명함으로써 PLC의 역할이 암의 기전에 관여할 것이라고 추정하고 있으며 앞으로 이 방면에 연구가 더욱 활발할 것으로 본다¹⁹⁾.

그 외에도 여러 장기들에서 PLC를 정제하여 isozyme들을 보고 하였으나 그 enzyme들의 특성이나 hormone specificity 등에 대해선 많은 연구가 필요하다. PLC에 의해 생긴 second messenger중 inositol triphosphate(IP3)는 IP3 kinase에 의해 inositol tetraphosphate(IP4)로 된

다. IP3는 세포내에서 ER막을 자극하여 Ca²⁺을 방출케 하고 IP4는 세포내 Ca²⁺의 부족을 보충하기 위해 세포 밖으로 부터의 Ca²⁺을 세포내로 influx시킨다^{21,22)}.

Ino(1,3,4,5)P4는 5' phosphatase에 의해 곧 분해되어 Ino(1,3,4)P3로 되고 Ino(3,4)P2, Inositol로 대사된다. Inositol triphosphate kinase는 IP3를 IP4로 전환시키는데 관여하는 효소로서 calmodulin에 의해 활성화 된다.

Calmodulin(CaM)은 Ca²⁺을 modulation시키며 Ca²⁺/CaM에 의해 효소가 활성화되므로 Ca²⁺의 cytosolic level과 관계가 있다.

Diacylglycerol은 PIP2를 분해시켜 나오는 또 다른 second messenger로 protein kinase C(PKC)를 활성화 시키며 PKC중 77-kdal enzyme는 많은 target protein에서 seine이나 threonine residues를 phosphorylate시킨다. 예로 PKC에 의한 glycogen synthase의 phosphorylation은 glycogen합성을 멈추게 한다. 이러한 PKC의 작용은 IP3에 의해 Ca²⁺ level이 cytosolic에서 증가함으로써 glycogen phosphorylase의

Tabel 3. Summary about Purification of Phospholipase C from Various Organs

Animal& Organ	MW	Type	Reference
Rat Liver	68K		Takenawa& Nagai, 1981 ³⁹⁾
Bovine Platelet	143K		Hakata 등, 1982 ⁴⁰⁾
Seep Seminal vesicle	65K 85K	I II	Hofman & 등 Majerus, 1982 ³⁰⁾
Bovine Brain	150K 145K 85K	I II III	Ryu 등, 1986 ³⁶⁾ Ryu 등, 1987 ²⁰⁾
Human Platelet	67K		Banno 등, 1986
Guniea Pig	62K	I	Bennett & Crook, 1987 ²⁹⁾
Rat Brain	85K	II III	Hirasawa, 1982

activity가 증가되는 것을 보완하게 된다^{32,33}) DG와 IP3의 대부분의 작용은 두가지가 상승작용(synergistic)을 가진다. Y. Nishizuka³⁴)는 PLC가 Ca^{2+} 이 있는 상태에서 phosphatidyl serine에 단지 효소학적으로 active하다고 하였다. DG은 Ca^{2+} 에 대한 PKC의 친화성을 크게 증가시킨다. 그래서 Ca^{2+} 이온이 physiological level에서 PKC가 active form이다. PKC는 catalytic domain과 regulatory domain을 가지고 있으며 DG는 regulatory portion에 작용하여 효소의 inhibition을 전환시켜서 cell의 분열(division)과 증식(proliferation)을 조절하는데 중요하다^{30,35,36}). DG와 구조적으로 유사한 phorbol ester라는 물질은 croton oil로부터 polycyclic alcohol 유도체로서 carcinogenic이며 tumor promotor역을 한다. 이 phorbol ester가 PKC를 활성화 시켜 세포의 분열 및 증식이 일어나게 된다. 이것은 phorbol ester가 쉽게 분해되지고 지속적으로 PKC를 활성화 시키기에 조절이 되지않고 계속적인 세포분열로 암이 된다. DG에 의한 PKC효소는 세포가 암화하는데 중요한 조절효소임을 알수 있다^{36,37}).

그러므로 DG와 IP3는 세포증식에 아주 중요하며 oncogene들과 second messenger의 기전관계를 Fig. 5에서 도시하였다. oncogene중 sis는 PDGF(platelet derived growth factor)에 작용하며 erb B gene은 receptor에 ras gene은 G protein에 작용한다고 하며 src, ras gene은 아올리 PDE(phosphodiesterase : PLC)효소에 관여하여 결국 세포 증식의 조절과 암과는 상당히 밀접한 관계에 있다³⁸).

결 론

Hormone에 의한 세포막의 전달경로로 두가지 system을 들었으며 그중 하나는 adenylyclase 효소의 활성화로 c-AMP의 생성으로 G protein이 관여하며 $G\alpha$ subunit가 catalytic function에 중요한 역할을 하고 c-AMP에 의한 protein kinase

A가 활성화 되어 중요대사를 일어나게 한다²⁻⁵). 다른 하나는 inositol phosphate system으로 전자와 같이 많은 hormone이나 growth factor 등에 의해 receptor가 활성화 되고 G protein이 관여할 것이라는 많은 연구가 이루어 졌으나 아직 G protein이 직접 관여 한다는 보고는 없다^{7,8}). 본 저자 역시 정제된 G protein으로 phospholipase(PLC)의 monoclonal antibody를 이용하여 PLC와의 상관관계를 연구하였으나 확실한 결론을 얻지 못하였다. 다만 PLC가 GTP에 의해서 활성화 되는것이 증명되어 있다^{6,27}).

PLC에 의해 생성된 이차전령물질중 Ino(1,4,5)P3는 Ca^{2+} level을 증가시킨다. Ino(1,4,5)P3는 cyclic form인 Ino(c1:2,4,5)P3 형태로 존재하며 Ino(1,4)P2도 Ino(c1:2,4)P2가 존재하며 이들도 역시 Ca^{2+} 방출기전에 관여한다고 한다¹⁵).

후자의 Inositol phosphate system에 대한 signal transduction의 연구는 현재 top issue로 특히 이 system으로 전달된 정보가 PKC를 자극하여 세포성장 조절이 일어나며 조절이 안될 경우 곧바로 암으로 넘어갈 수 있으며 소의 brain PLC II type의 gene의 어떤부분은 암 유전자의 일부와 동일한 부분이 발견된 것을 보아도 암의 기전과 상당히 깊은 관계가 있을것으로 본다³⁶⁻³⁸).

현재까지 hormone에 의한 많은 질병들이 해결되지 않고 그 기전에 대해서도 잘 밝혀지지 않을뿐 아니라 세포막을 통과 할 수 없는 hormone이나 large molecule들이 기전이 과연 어떤작용으로 세포내 영향을 미치는지 또한 hormone은 대개 우리몸의 많은 세포에 영향을 미치므로 그 증상도 다양하였다.

세포막 정보전달(signal transduction)의 연구 분야는 암의 기전을 연구함에 있어서 세포내 변화와 상관관계가 있는것으로 현재알려진 암유전자 erb B gene이 signal transduction receptor에 관여하고 ras gene은 PLC의 활성화에 연관이 있다는 연구들이 나오고 있으며 특히 diacylglycerol 유사물질인 phorbol ester는 PKC를 지속적으로

활성화시켜 암세포로 변화하는 것은 암의 기전과 signal transduction의 조절기전과는 상당히 밀접한 관계라는 것은 알려진 사실이다³⁸⁾. 아울러 각 hormone에 의한 세포의 변화와 반응들은 우리 임상의학에서도 상당한 미지수로 남아 있고 그 분야의 연구는 필수적인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Irvine, R. F. : The metabolism and function of inositol phosphates. *Biochem. Society Transduction*, 15 : 122-123, 1987.
2. Kikkawa, U. and Nishizuka, Y. : Inositol phospholipid turnover and protein kinase C in stimulus-response coupling. *Biochem. Society Transduction*, 15:124-125, 1987.
3. Newell, P.C., Europe-Finner, G. N., Small, N. V. and Liu, G. : Inositol phosphates, G proteins and ras genes involved in chemotactic signal transduction of dictyoteliium. *J. Cell Sci.*, 89 : 123-127, 1988.
4. Berridge, M. : Signal transduction : The metabolism of phosphoinositide-derived messenger molecules. *Sci.Am.*(October), 124 - 129, 1985.
5. Aub, D. L., Frey, E. A., Sekura, R.D. and Cote, T. E. : Coupling of the thyrotropin releasing hormone receptor to PLC by a GTP-binding protein distinct from the inhibitory or stimulatory GTP-binding protein. *J. Biol. Chem.*, 261 : 9333-9340, 1986.
6. Sternweis, P. C. and Robinshaw, J. D. : Isolation of two proteins with high affinity for GNT from membranes of bovine brain. *J. Biol. Chem.*, 259 : 13806-13813, 1984.
7. Northup, J. K., Sternweis, P. C. and Bilman, A.G. : The subunit of the stimulatory regulatory component of adenylyl cyclase. *J. Biol.*

- Chem.*, 259 : 3568-3577, 1984.
8. Sternweis, P. C. : The purified alpha subunit of Go and Gi from bovine require β r for association with phospholipid vesicles. *J. Biol. Chem.*, 261 : 631-637, 1986.
9. Hawthorne, J. N. : Does receptor-linked phosphoinositide metabolism provide messengers mobilizing calcium in nervous tissue ? *J. Biol. Chem.*, 261 : 631-637, 1986.
10. Lirosh, I. and Fain, J. N. : Regulation of phosphoinositide breakdown by Guanine nucleotides. *Life Sciences*, 39 : 187-194, 1986.
11. Nishizuka, Y. : The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature*, 308: 693-698, 1984
12. Bocckino, S. B., Blackmore. and Exton, J. H. : Stimulation of 1,2-diacylglycerol accumulation in hepatocytes by vasopressin, epinephrine and angiotensin II. *J. Biol. Chem.*, 260 : 14201-14207, 1985.
13. Agranoff, B. W. : Inositol triphosphate and related metabolism. *FASEB*, 2627-2628, 1986.
14. Putney, J. W., Debra, J. R., Taylor, C. W. and Merrit, J. E. : Formation and biological action of IP3(1,4,5). *Fed. Proc.*, 45 : 2634-2638, 1986.
15. Mayr, G. W. : Inositol phosphates : Structural components, regulators and signal transducers of the cell—a review. *Topics in Biochem.* 1-18, Boehringer.
16. Fisher, S. K. and Agranoff, B. W. : Receptor activation and Inositol lipid hydrolysis in neutrol tissues. *J. Neurochem.* 999-1017, 1987.
17. Suh, P. G., Ryu, S. H., Moon, K. H., Suh, H. W. and Rhee, S. G. : Cloning and sequence of multiple forms of phospholipase C. *Cell*,

- 54 : 161-169, 1988.
18. Rebecchi, M. J. and Rosen, O. M. : Purification of a PI-specific PLC from bovine brain. *J. Biol. Chem.*, 262 : 12526-12532, 1987.
 19. Ryu, S. H., Lee, K. Y., Suh, P. G., Choi, W. C. and Rhee, S. G. : PLC associated with particulate fractions of bovine brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 5540-5544, 1987.
 20. Ryu, S. H., Cho, K. S., Lee, K. Y., Suh, P. G. and Rhee, S. G. : Purification and characterization of two immunologically distinct PI-specific PLC from bovine brain. *J. Biol. Chem.* 262 : 12511-12518, 1987.
 21. Stryer, L. : Hormone action : Cyclic AMP activates a protein kinase by releasing its regulatory subunits. *Biochemistry* 3rd edition., 975-988, 1988.
 22. Gilman, A. G. : G protein. : Transduces of receptor controlled adenylate cyclase system. *Science*, 225 : 1350-1356, 1984.
 23. Schramm, M. and Selinger, Z. : Message transmission : receptor controlled adenylate cyclase system. *Science*, 225 : 1350-1356, 1984.
 24. Feder, D., Im, M. J., Klein, H. W., Hekman, M., Holzhofer, A., Dees, C., Leevitzki, A., Helmreich, E. J. M. and Pfeuffer, T. : Reconstitution of beta I-adenoreceptor depend adenylate cyclase from purified components. *EMBO J.*, 5 : 1509-1514, 1986.
 25. Berridge, M. J. : The molecular basis of communication within the cell. *Sci. Amer.*, 253 (4) : 142-152, 1985.
 26. Nishizuka, Y. : Studies and perspectives of protein kinase C. *Science*, 233 : 305-312, 1986.
 27. Brandt, D. R., Asano, T., Pedersen, S. E. and Ross, E. M. : Reconstitution of catecholamine-stimulated GTPase activity. *Biochemistry*, 22 : 4357-4362, 1983.
 28. Berridge, M. J. : Oncogenes Inositol lipids and cellular proliferation. *Biotechnology*, 541-546, 1984.
 29. Bennett, C. F. and Crooke, S. T. : Purification and characterization of a PI-specific phospholipase C from Guinea pig uterus. *J. Biol. Chem.*, 262 : 13789-13797, 1987.
 30. Hofmann, S. and Majerus, P. W. : Identification and properties of two distinct PI specific phospholipase C from sheep seminal vesicular glands. *J. Biol. Chem.*, 257 : 6461-6469, 1982.
 31. Irvine, R. F., Ånggard, E. E., Letcher, A. J. and Downes, C. P. : Metabolism of inositol 1,4,5-triphosphate and inositol 1,3,4-triphosphate in rat parotid gland. *Biochem. J.* 229 : 505-511, 1985.
 32. Roth, B. L. : Modulation of PIP₂ hydrolysis in chemoattractant stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 144 : 262-270, 1987.
 33. Nishizuka, Y. : Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science*, 225 : 1365-1370, 1984.
 34. Cohen, C. M. and Foley, S. F. : Phorbol ester- and Ca²⁺-depend phosphorylation of human red cell membrane skeletal proteins. *J. Biol. Chem.*, 261 : 7701-7709, 1986.
 35. Palfrey, H. C. and Waseem A : Protein kinase C in the human erythrocyte. *J. Biol. Chem.*, 260 : 16021-16029, 1985.
 36. Ryu, S. H., Cho, K. S., Lee, K. Y., Suh, P. G. and Rhee, S. G. : Two forms of PI-specific PLC from bovine brain. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 141 : 137-144, 1986.
 37. Katan, M, Kriz, R. W., Totty, N., Philp, R.

- Meldrum, E., Aldape, R. A., Knopf, J. L. and Parker, P. J. : Determination of the primary structure of PLC-154 demonstrates diversity of phosphoinositide-specific phospholipase C activities. *Cell*, 54 : 171-177, 1988.
38. Berridge, M. J. and Irvine, R. F. : Inositol triphosphate, a novel messenger in cellular signal transduction. *Nature*, 312 : 315-320, 1984.
39. Takenawa, T. and Nagai, Y. : Purification of phosphatidylinositol-specific phospholipase C from rat liver. *J. Biol. Chem.* 256 : 6769-6775, 1981.
40. Hakata, H., Kambayashi, Jun-ichi. and Kosaki, G. : Purification and characterization of phosphatidylinositol-specific phospholipase C from bovine platelets. *J. Biochem.*, 92 : 929-935, 1982.