

## 특/별/기/고

### G-Protein Coupled Receptor: from Molecular Tinkering to Drug Target



Division of Biology  
California Institute of Technology  
최 상 언  
schoi@caltech.edu

Guanine nucleotide-binding protein (G-protein)-coupled receptor (GPCR)는 호르몬, neurotransmitter 및 chemokine을 비롯한 광범위하고도 다양한 외부 신호 물질에 의한 반응을 매개하며, 지금까지 알려진 세포 표면 receptor family들 중에서 가장 커다란 그룹을 형성하고 있다. 척추 동물의 경우 약 1000-2000개의 GPCR 유전자가 존재하며 C. elegance에서는 1100여개의 GPCR 유전자가 발견되고 있다. 이는 각각 척추 동물 또는 C. elegance 전체 genome의 1-5%를 차지하는 양으로 생명현상에 있어서 GPCR 역할의 중요성을 가히 짐작케 한다.

모든 GPCR들은 공통적으로 7개의  $\alpha$ -helix로 이루어진 transmembrane domain (7TM)이 3개의 extracellular loop들과 3개의 intracellular loop들에 의해 연결되어 있다. Ion channel들과는 달리, N-terminus는 세포 외부에 있고 C-terminus는 세포 내부에 위치한다. 세포 외부에 도착한 자극 또는 신호는 GPCR에 결합 이를 활성화하고, 활성화된 receptor는 세포 내부에 존재하는 heterotrimeric G-protein의  $\alpha$ -subunit를 GDP 결합 형태 (비활성화 상태)에서 GTP 결합 형태 (활성화 상태)로 전환시킴으로써 세포 외부에 도달한 신호를 세포 내부로 전달하게 된다. 시각에 관여하는 GPCR인 rhodopsin의 경우 한 개의 receptor가 G-protein인 transducin을 1초 동안 100여개나 GTP 결합 형태로 전환시킨다. GPCR은 모두 7TM으로 이루어져 있어서 전반적인 구조는 서로 비슷해 보이지만 기능적인 면에서 놀라울 만큼 다양하다.

G-protein은  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $\gamma$  subunit로 이루어진 heterotrimer이며 지금까지 23개의  $\alpha$ , 6개의  $\beta$ , 및 11개의  $\gamma$ 가 알려져 있다.  $\beta$ 와  $\gamma$ 는 밀접하게 결합되어 하나의 기능체처럼 행동하기 때문에,  $\alpha$  유전자 서열의 유사성을 비교하여  $G_{\alpha s}$ ,  $G_{\alpha i}$ ,  $G_{\alpha o}$ ,  $G_{\alpha 12/13}$ 과 같이 4개의 family로 분류한다. 또한 receptor마다 이들 4개  $G_{\alpha}$  family에 대한 coupling specificity가 다르기 때문에 GPCR을  $G_s$ -coupled,  $G_i$ -coupled, 또는  $G_q$ -coupled receptor로 분류할 수 있다.  $G_{12/13}$ 에 특별하게 coupling하는 receptor는 아직 보고된 바가 없다. 흥미로운 점은 1000개 이상 서로 다른 기능을 가진 GPCR들이 어떻게 23 ( $\alpha$ ) x 6 ( $\beta$ ) x 11 ( $\gamma$ )개의 subunit interaction에 의해 특수성이 결정되는가이다. 산술적인 계산으로는 설명하기 어려운 세포들의 복잡하고도 다양한 기작에 의해 수행되는 것으로 보인다.

세포 외부에 도착한 신호는 각각의 receptor를 통하여 해당 G-protein family에 연결된다.  $G_s$  pathway는 대표적인 신호전달 체계로 cAMP와 단백질 인산화 등을 통해 ion channel, transcription 인자 및 신진대사 관련 효소 외에 다양한 세포내 기작들을 조절한다.  $G_i$  pathway는 adenylate cyclase를 억제시키는 능력에 의해 발견된 회로로 dopamine, serotonin, epinephrine, acetylcholine 등과 같이 중요한 neurotransmitter 및 호르몬들이 사용하는 회로이다.  $G_q$  pathway는 칼슘-mobilizing 호르몬에 의해 활성화되어 phospholipase C- $\beta$  (PLC- $\beta$ )를 촉매하고 세포내 신호전달 매체인 inositol triphosphate ( $IP_3$ )와 diacylglycerol (DAG)를 생성한다.  $G_{12/13}$  pathway는 아직 매개체가 확실히 밝혀지지 상태로 lysophosphatidic acid (LPA)와 thrombin receptor가  $G_{13}$ 과 연계되어 p115RhoGEF를 통해 Rho를 활성화하는 등,  $G_{12}$ 와  $G_{13}$ 이 다른 신호전달 시스템을 사용하는 와중에 일부 중복되는 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.

이 pathway들은 서로 network를 형성하여 신진대사 관련 효소, ion channel, transporter, 그밖에 세포내 기작들을 조절함으로써 transcription, 운동성, 신축성, 분비작용을 비롯한 광범위한 세포 기능을 통제한다. 이런

## 특/별/기/고

과정을 거쳐 세포들은 태아의 발달, 생식선 발달, 학습과 기억, 신체내부의 체온이나 화학적 평형 유지 등의 생체 시스템을 조절하게 되는 것이다.

GPCR들은 photon과 같은 작은 입자로부터 시작해서 ion, nucleotide, 아미노산, 펩타이드, 호르몬 등을 포함한 다양한 ligand들에 의해 활성화된다. Ligand 결합, receptor-receptor 상호반응, 또는 receptor의 세포내 단백질과의 반응은 아주 독특하게 진행되고 조절된다. 한편 최근에 밝혀진 rhodopsin의 구조 연구를 바탕으로 아미노산의 서열로부터 G-protein coupled receptor의 3차원적 구조를 예측하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 예를 들면, olfactory나 dopamine receptor를 비롯한 몇몇 receptor들은 돌연변이 연구 결과 부분적으로 receptor의 구조 또는 그 결합 형태의 예측이 가능하다는 것을 보여주고 있다. 하지만, 일반적으로 ligand 결합 부위는 receptor마다 다르고 대부분의 경우 정확한 ligand 결합 기작은 잘 알려져 있지 않다. 세포 외부 또는 transmembrane domain이나 interface에서 ligand들이 결합하는 것으로 추정된다. 이러한 결합은 receptor들간의 dimerization 혹은 생체내 accessory 분자들에 의해 조절되며, 따라서 ligand들의 *in vivo* 및 *in vitro* 효과가 다를 수 있음을 의미한다. Ligand들은 micromolar 범위 (예: taste 또는 olfactory receptor)에서부터 femtomolar 범위 (예: pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)에 이르기까지 다양한 결합 affinity를 가지고 있다.

GPCR들은 신약 개발에서 가장 중요한 표적 대상이다. 전세계 의약품 시장의 40-50%가 GPCR 기능의 변형제로 매년 300억 달러 이상의 매출액을 기록하고 있다. 300여개 이상의 기능이 확인된 GPCR이 알려져 있으나 이중 10% 미만이 현재까지 의약품의 표적으로 이용되고 있다. 인간의 유전자 서열을 조사한 결과 ligand가 밝혀지지 않은 800여개의 orphan GPCR이 추가로 보고되었다. 이중 감각 기능에 관여하는 것들을 제외하면 200-400개의 GPCR이 미래의 신약 표적으로서 가치가 있는 것으로 평가된다. 많은 제약 회사들이 orphan GPCR의 연구에 투자와 노력을 아끼지

않음은 당연한 이치이다.

새로운 orphan GPCR의 연구에서 가장 중요한 것들 중의 하나는 본래의 ligand를 찾아내는 것이다. 이는 receptor의 기능을 이해하는데 중요할 뿐만 아니라 agonist (작용물질) 또는 antagonist (길항제)를 찾아내는데 필요하다. GPCR들은  $G_s$ ,  $G_i$ ,  $G_q$ , 및/또는  $G_{12/13}$ 에 선별적으로 연결되어 adenylate cyclase, PLC- $\beta$  isoform 등을 활성화하고 세포내 cAMP 및/또는  $Ca^{2+}$  농도를 조절한다. 특히 세포내  $Ca^{2+}$  농도의 변화는 형광물질에 의해 추적할 수 있기 때문에 신속한 대규모의 assay 수단으로 사용되어 왔다. 이밖에  $G_s$ ,  $G_i$ , 또는  $G_q$ 에 유일하게 반응하는 promotor에 luciferase reporter 유전자를 접속시켜 receptor의 활성을 조사하거나, complementation 또는  $\beta$ -arrestin recruitment assay를 이용하여 ligand를 검색할 수도 있다.

정상적인 세포조직과 비정상적인 (질병에 걸린) 세포 조직에서 receptor들의 mRNA 발현 양상을 비교 조사함으로써 질병과 연관된 receptor를 찾아내는 것이 가능하다. Quantitative RT-PCR 및 DNA microarray를 통해 광범위하게 연구할 수 있다. 궁극적으로 질병에 관여하는 receptor의 역할은 해당 ligand 또는 그의 antagonist를 질병에 걸린 동물에게 처리하여 연구함으로써 입증할 수 있다. RNA interference, antisense RNA, 또는 유전자 이식 기술들이 세포 수준 또는 실제 동물 실험에서 유익하게 사용되고 있다.

GPCR의 또 하나 흥미로운 특징은 생물 종(種)간에 유사한 기능을 가진 GPCR의 유전자 서열의 유사성이 낮다는 것이다. 시각, 후각, 미각, 통각과 같은 감각 receptor가 이러한 경우에 속하는데 이 특성은 종간에 주변 환경 정보 인식의 정도가 같지 않음을 반영한다. 동물 생리학과 연계된 GPCR들의 연구는 보다 깊이 있는 이해를 도와 줄 것이다.

외부환경으로부터 오는 수많은 신호들과 생명체 내부에서 일어나는 복잡한 변화들의 상호반응은 GPCR의 신호 인지전달 능력에 기인한다. 이 능력은 세포 또는 생명체가 외부환경 변화에 적절히 대응해 방어 및생존할 수 있게 한다. 수많은 신호들이 제한된 수의

## 특/별/기/고

GPCR에 의해 어떻게 인식되고 인지된 신호들이 어떻게 세포내 신호로 전환되어 반응을 유발하는지 신비로운 생명현상은 간단없는 의문을 제기한다. 앞으로 더 많은 orphan GPCR들이 발견됨으로써 이제까지 확인되지 않은 ligand 및 신호 물질들이 등장할 것이다. 이는 곧 새로운 생물학의 도래를 예고하고 인간 생리학의 이해를 도와 차세대의 신약 개발에 지대한 공헌을 할 것으로 믿는다.

### 추천할만한 GPCR review 문헌

1. Bockaert *et al.* (2003) The 'magic tail' of G protein-coupled receptors: an anchorage for functional protein networks. *FEBS Lett.* 546:65-72.
2. Filipek *et al.* (2003) The crystallographic model of rhodopsin and its use in studies of other g protein-coupled receptors. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 32: 375-397.
3. Neves *et al.* (2002) G protein pathways. *Science.* 296:1636-9.
4. Pierce *et al.* (2002) Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 3:639-50.
5. Rockman *et al.* (2002) Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature.* 415:206-12.
6. Firestein (2001) How the olfactory system makes sense of scents. *Nature.* 413:211-8.
7. Lindemann (2001) Receptors and transduction in taste. *Nature.* 413:219-25.
8. Drews (2000) Drug Discovery: A Historical Perspective. *Science* 287:1960-4.
9. Foord and Marshall (1999) RAMPs: accessory proteins for seven transmembrane domain receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 20:184-7.
10. Mombaerts (1999) Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science.* 286:707-11.
11. Wilson *et al.* (1998) Orphan G-protein-coupled receptors: the next generation of drug targets? *Br J Pharmacol.* 125:1387-92.
12. Civelli (1998) Functional genomics: the search for novel neurotransmitters and neuropeptides. *FEBS Lett.* 430:55-8.
13. Gudemann *et al.* (1996) Diversity and selectivity of receptor-G protein interaction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 36:429-59.



### 회원자격

1. 정 회원 : 유전체 연구 및 관련분야에서 박사학위 소지자, 대학 전임강사 이상, 연구소 선임연구원 이상, 또는 이와 동등한 자격을 가진자
2. 일반회원 : 본회의 목적에 뜻을 같이하는 자
3. 학생회원 : 대학 또는 대학원에서 유전체 연구 관련 학문을 수학하고 있는자
4. 특별회원 : 대의원회의 추천을 받고, 특별회비를 납부하는 기관 또는 산업체
5. 단체회원 : 대의원회의 추천을 받고, 단체회비를 납부하는 학교, 도서관, 연구소, 기타 영리를 목적으로 하지 않는 학술단체 및 기관

### 회비

- 정 회원 15,000원
- 일반회원 10,000원
- 학생회원 5,000원
- 특별회원 500,000원
- 단체회원 100,000원

예금주 : 한국유전체학회

농협중앙회 [079-17-038786]