

□ 증 설 □

Cyclin들과 암

한양대학교 의과대학 내과학교실

박 성 수 · 이 정 희

Cyclins and Cancer

Sung Soo Park, M.D. and Jung Hee Lee, M.D.

Division of Pulmonary Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

포유류세포는 휴지거나 증식기 상태로 존재할 수 있으며 성장하는 세포들은 G1기, DNA의 합성기인 S기, G2기, 유사분열을 일으키는 M기의 세포주기를 거쳐서 최종적으로 두개의 낭세포를 형성한다. 세포주기를 통한 진행은 첫째는 G1기에서 S기로의 이행(G1/S) 및 둘째는 G2기에서 M기로의 이행(G2/M)을 지배하는 두가지 주요한 조절단계에 의하며, cyclin-dependent kinase (이하 CDK로 줄임)들과 이와 짝짓는 cyclin의 복합체가 조절단계에 있어서 중요한 역할을 한다. G1과 G2사이의 이동은 G1/S와 G2/M형들 사이의 복합체의 상호교환에 의해 가능하다(Fig. 1).

발암현상과 세포주기를 조절하는 구성요소들과의 사이에 수많은 관계들이 증대되고 있다. 체크포인트(checkpoint)들은 각각의 세포주기 상태의 이행과정들을 조절하며¹⁾, CDK들과 이와 짝짓는 cyclin들은 여러 체크포인트들을 조절한다(Table 1, Fig. 2). 체크포인트들 중 가장 중요한 체크포인트는 포유세포들에서 제한점으로 알려진 G1후기의 START이며, 양성 및 음성신호들이 START에서 통합되어진다. 많은 체크포인트들은 cyclin과 CDK 복합체의 변화들로 인해 발암현상에 있어서 탈조절되고, 또한 START의 탈조절현상이 외부 신호들에 반응치 않는 세포성장과 분열의 결과를 초래한다. 실제 종양세포에 있어서 cyclin들 같은 양성조절자들의 이상 발현 및 cyclin dependent kinase inhibitor protein(이하 CDI로 줄임)들 같은 음성 조절자들의 손실이 증명되었다²⁾. 손상된 DNA에 의한 비정상적인 START 체크포인트

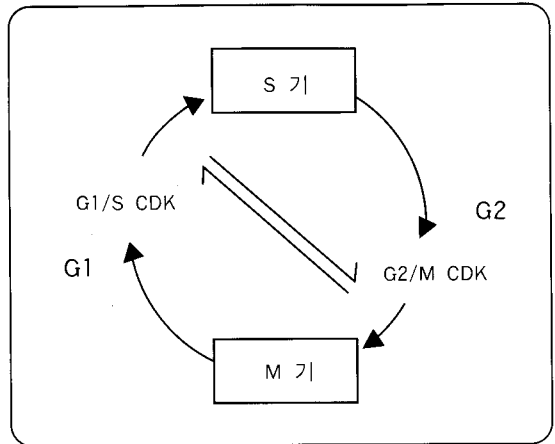


Fig. 1. CDK-Cyclin Complexes and the Cell Cycle: Whether a cell undergoes S phase or M phase depends on the CDK-cyclin complex. Shifting between G1 and G2 is possible by interchanging the complex between the G1/S and G2/M forms.

트 조절이 정상적인 제한을 우회하게되고 S기로 진입되어 세포들이 파손상태의 돌연변이를 복제하게하여 종양 표현형의 유전변화들을 축적케한다²⁾.

START 체크포인트

포유류세포들에 있어서 START를 조절하는 cyclin과 CDK의 복합체는, cyclin D와 여기에 상응하는 CDK들중 특히 CDK4이다. Cyclin D들은 30분내의

Table 1. Cyclin-CDK Complexes and Their Connection with Cancer

Cyclin	Cell Cycle Role	Associated CDK	Associated Proteins	Stability	Degradation	Link to Cancer
A	S plus G ₂ →M	Cdc2 and CDK2	p107 plus E2F, p21, PCNA	Unstable in mitosis	Ubiquitin	Stabilization in hepatocellular carcinoma; complex with E2F disrupted by E1A; p21, PCNA not associated in cancer
B1	G ₂ →M	Cdc2	(p21), (PCNA)	Unstable in mitosis	Ubiquitin	No
B2	G ₂ →M		(p21), (PCNA)	Unstable in mitosis	Ubiquitin	No
C-type	?	CDK X?	ND	ND	PEST	ND
D1	G ₁	CDK4	Rb, p21, p27, PCNA, p16, p15	Rapid turnover	PEST	PRAD1, BCL1 proto-oncogenes
D2	G ₁	CDK4	Rb, p21, p27, PCNA, p16, p15	Rapid turnover	PEST	vin-1 proto-oncogene
D3	G ₁	CDK4	Rb, p21, p27, PCNA, p16, p15	Rapid turnover	PEST	
All D-types						p21, p27, PCNA not associated in cancer
E	G ₁ plus G ₁ →S	CDK2	p107 plus E2F, p21, PCNA p27 after TGFβ treatment	Rapid turnover	PEST	Altered levels and protein in tumors; complex with E2F disrupted by E1A; p21, PCNA not associated in cancer
F			ND	ND		
G			ND	ND		
H	All phases	CDK7	ND	ND	ND	ND

ND, not determined.

짧은 반감기를 갖고, 성장인자의 탐색자들로 작용하며³⁾, START를 통하여 세포를 조정하기 위하여 CDK4 또는 CDK6을 활성화시킨다^{4,5)}. Cyclin D 합성의 탈조절 현상은 성장인자들에 의존치 않는 세포주기진행의 결과를 가져와 발암현상을 유발시킨다. 또한 cyclin D들은 Rb에 의한 세포주기 조절에 필수이다(Fig. 2). Cyclin D는 D1, D2, D3의 세가지형이 존재하며, cyclin D2와 CDK2유전자들은 형질전환동안 폐포상피세포에 있어서 비증식 대증식표현형의 결정에 있어서 중요한 역할을 한다⁶⁾. CDK4 발현의 하향조정은 세포의 분화에 있어서도 중요한 역할을 하며, CDK4나 CDK6의 과다발현이 여러종양 세포계에서 발견된다⁷⁾. CDK4는 어떤 세포에 있어서 TGFβ에 의해 증재되는 성장억제를 목표로 삼는다. 어떤 종양세포에 있어서 CDK4 유

전자가 증폭되는데⁸⁾, CDK4의 발현과다는 TGFβ같은 성장억제인자들에 의한 세포들의 세포정지 현상에 둔 감케한다. 이와같이 CDK4는 G1진행 및 발암과정에 있어서 중요한 역할을 한다.

잠재 암억제인자로서 G1 Cyclin-CDK들의 억제인자들

p15, p15.5, p16, p18, p21 및 p27들은 암억제인자로서 G1 cyclin-CDK의 억제인자과에 속한다⁹⁾(Table 1). p15는 p27^{Kip1}과 함께 G1기에 있어서 TGFβ에 반응하여 세포들을 정지케 한다. P16은 cyclin D에 경쟁적으로 결합하여 CDK4를 억제한다. Rb는 p16을 억제하며, Rb에 의하여 자극되는 cyclin D발현과는 역관계에

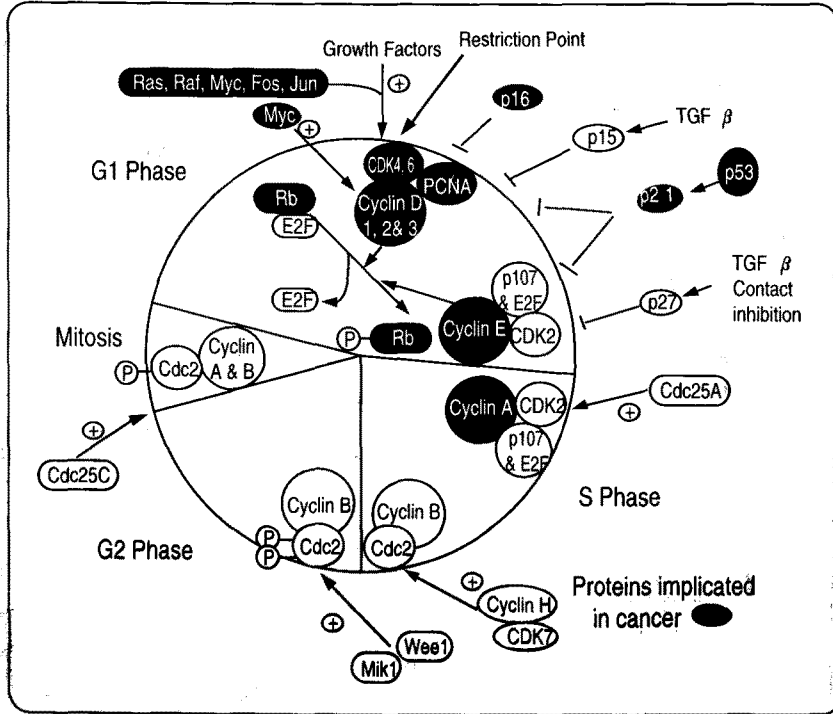


Fig. 2. Cell Cycle Regulators Implicated in Cancer: Shown here is a highly schematic view of points of action of mammalian cyclin-CDK complexes in the cell cycle. Stippled are those components implicated in cancer through mutation or overexpression(e.g., p53 and cyclin D) or through their absence in tumors or transformed cells(e.g., p16 and p21).

있다¹⁰⁾. p21은 G1/S 체크포인트 조절에 관여하는 cyclin D-CDK4와 cyclin E-CDK2⁵⁾ 및 DNA 복제진행에 필요한 cyclin A-CDK2을 억제하고^{11,12)}, DNA polymerase δ 의 subunit인 proliferating cell nuclear antigen에 결합하여 불활성시킴으로써¹³⁾, S기로의 진입을 이 중으로 봉쇄시키는 역할을 한다(Fig. 2, 3). p21 promoter는 p53에 결합하는 부위를 가지며, p21복사는 야생형 p53에서만 활성화된다. p21은 DNA 손상에 대한 p53에 의하여 증대되는 세포주기 중 G1기를 정지시키는데 필수적이다^{14~16)}. 즉 G1기에 DNA 손상 시 p53은 활성화되고 p21이 증가되며 p21은 cyclin D-CDK4와 cyclin E-CDK2를 억제하여 S기로의 진입을 막는다¹⁷⁾(Fig. 3). 세포내 작용하는 p53의 부족시 DNA 손상후 p21의 유발을 못하게되고 손상된 DNA의 복제를 허용하게되어 형질전환된 세포내에서 염색체 이상들과 유전적 불안

정의 빈도를 증가시킨다¹⁸⁾. p21은 세포생존의 필수이며 CDI와 중복기능이 있다. p27은 시험관내에서 CDK2와 CDK4 복합체를 억제하며, 발현증가시 G1을 통한 세포 진행을 봉쇄한다^{19,20)}. P27은 TGF β 에 의하여 증대되는 Rb인산화 및 cyclin E-CDK2를 억제함으로써 G1/S의 이행을 정지시켜 성장정지에 관여한다(Fig. 2).

S기의 체크포인트

G1기에서 S기로의 이행에 cyclin E들은 cyclin D들이 작동한후 작용하고²¹⁾, DNA의 복제 시작에도 중요하다. Cyclin E 발현의 탈조절현상은 형질전환을 초래할 수 있다. 어떤세포에 있어서는 TGF β 가 cyclin E 발현을 감소시키며²²⁾, cyclin E 과다발현은 성장 억제신호들에 듣지 않게된다. Cyclin A의 기능은 S기의 진행

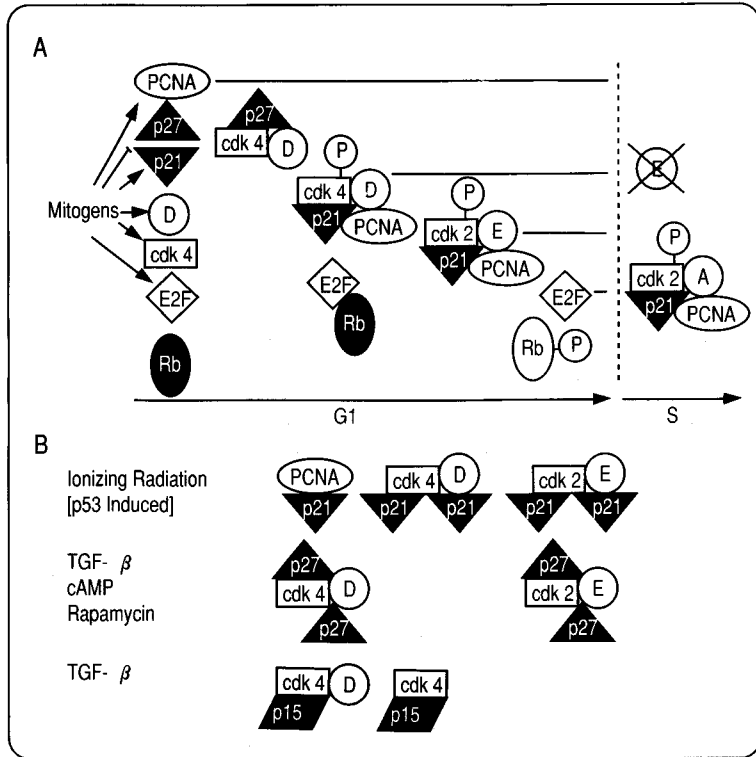


Fig. 3. Mammalian G1 Regulators (A) G1 progression (B) G1 arrest.

및 G2에서 M기로 이행에 필요하다¹²⁾. Cyclin A와 cyclin E는 Rb와 관련된 단백질인 p107과 복사요소인 E2F와 관련이 있어 서로 상호작용한다²³⁾. Cyclin A는 S기 후기 cyclin A-CDK2가 활성화되었을시 이들의 복사를 억제하며²³⁾, cyclin E는 S기에 필요한 E2F에 의존하는 유전자복사를 자극한다²⁴⁾.

유사분열의 체크포인트

암세포들은 G2/M의 체크포인트에 결함들을 나타낸다. Cyclin B와 Cdc2의 복합체의 활성화에 의한 발신에 의하여 유사분열로 진입된다²⁵⁾. Cdc2는 진핵세포주기 중 G1 및 G2기에 핵심적인 조절자로 작용하는 것으로 알려져 있고, 폐암의 발생 및 성장에도 관여한다²⁶⁾. Cyclin B와 Cdc2 복합체는 S기와 G2기 동안은 Wee1/Mik1과 관련된 protein kinase에 의해 Tyr-15(Y15)와 Thr-14(T14)에 대한 Cdc2의 인산화에 의해 불활성 상

태로 축적된다. Cdc25C phosphatase는 T14/Y15의 탈인산화에 작용하여 양성 피드백 고리의 한부분으로 Cdc2를 활성화시킨다. 정상세포에 있어서 기전은 확실치 않지만 손상된 DNA가 T14/Y15탈인산화를 방지하여 세포들을 G2기에 정지시키는 반면 많은 종양세포들은 DNA의 상태와 관계없이 cyclin B와 Cdc2를 활성화시켜 DNA가 손상된체로 유사분열에 진입케 하는데²⁷⁾, 즉 T14/Y15의 조절에 결함이 있음을 암시한다. Cdc25A는 T14/Y15의 인산화에 의하여 음성쪽으로 조절되는 CDK2 복합체들의 탈인산화 및 활성화에 의하여 G1진행을 조절한다^{28,29)}(Fig. 4). Cyclin B들의 파괴를 포함한 수많은 ubiquitin에 의존하는 단백질분해과정은 세포가 말기를 지나 진행과정에 필요한데³⁰⁾, 이러한 단백질분해 과정에 있어서 부적당한 조절이 형질전환의 결과를 초래한다.

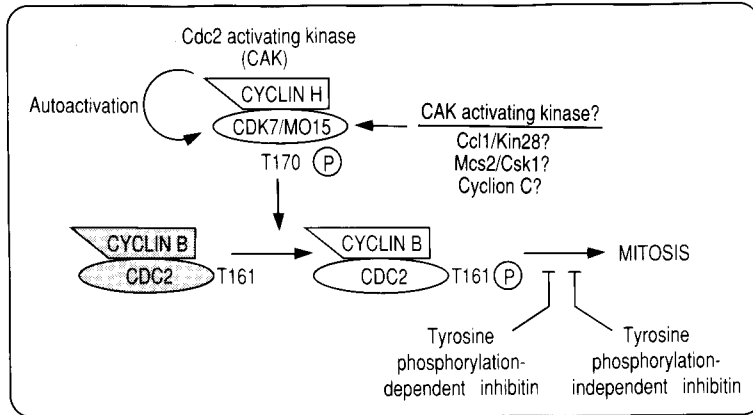


Fig. 4. Positive and negative regulation of Cdc2 activation.

원종양유전자들과 세포주기

많은 원종양유전자들이 세포주기와 관련이 있으며 myc과 ras는 G0에서 G1기로 이행에 관여하며, 형질전환세포에서 cyclin D1과 서로 협동한다. Myc은 유사분열촉진 신호경로와 G1 진행사이클을 연결하는 cyclin D1을 촉진하는 반면 Cyclin D와 CDK의 인산화에 의하여 Rb로부터 유리되는 E2F는 c-Myc의 발현을 증가시켜 cyclin D1의 스위치를 켜준다. E2F는 Myc에 의하여 유발될 수 있는 cyclin E와 cyclin A를 유발시킨다. Cyclin B-Cdc 2는 실험관내에서 비수용체 단백질 tyrosine kinase의 하나인 c-Src의 kinase 활성을 증가시키는 반면³¹⁾ 비수용체 단백질 c-Abl의 DNA 결합능을 파괴한다³²⁾(Fig. 4). G1기동안 Rb의 인산화는 c-Abl kinase 활성을 불활성시키며, c-Abl로부터 분리시킨다³³⁾. c-Mos protein kinase는 감수분열 시작과 관련이 있으며 c-Mos protein kinase의 발현은 마치 성장요소들과 유사하여 신체세포들에서 mitogen activating protein (MAP) kinase 경로를 자극하여 형질전환의 원인이 되며 MAP kinase경로의 활성화는 발암과정에 있어서 중요한 역할을 한다.

요 약

장차 세포증식과 분화의 전환에 있어서 세포주기의

구성요소들과 Rb 사이의 상호관계 및 세포주기의 조절과 DNA 손상에 대한 p53의 역할을 함께 상세하게 밝혀야 한다. 형질전환된 경우에는 p16과 p21을 포함하여 관련된 CDI들에 의한 cyclin과 CDK의 복합체의 조절에 있어서 중요한 변화들을 야기시키므로 CDI들의 불활성과 발암현상과의 정확한 인과관계를 밝혀내야 한다. 발아 또는 분열효모군에서 Sic 1과 Rum 1과 같은 cyclin-CDK의 중요한 조절인자들이 확인되었는데³⁴⁾, 포유동물에 있어서 이러한 단백질들에 대한 대응물들을 기대해보며, 체크포인트와 세포사망기전 및 암세포들에 있어서 탈조절에 대한 이해가 새로운 항암치료제 개발에 중요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Nurse P: Ordering S phase and M phase in the cell cycle. *Cell* **79**:547, 1994
- 2) Hunter T, Pines J: Cyclins and cancer II: Cyclin D and CDK inhibitors come of ages. *Cell* **79**:573, 1994
- 3) Sherr CJ: Mammalian G1 cyclins. *Cell* **73**:1059, 1993
- 4) Meyerson M, Harlow E: Identification of G1 kinase activity for cdk6, a novel cyclin D partner. *Mol Cell Biol* **14**:2077, 1994
- 5) Bates S, Bonetta L, MacAllan D, Parry D, Hol-

- der A, Dickson C, Peters G: CDK6 (PLSTIRE) and CDK4(PSK-J3) are a distinct subset of the cyclin-dependent kinases that associate with cyclin D1. *Oncogene* 9:71, 1994
- 6) Wu F, Buckley S, Bui KC, Warburton D: Differential expression of cyclin D2 and cdc2 genes in proliferating and nonproliferating alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12: 95, 1995
 - 7) Tam SW, Theodoras AM, Shay JW, Draetta GF, Pagano M: Differential expression and regulation of Cyclin D1 protein in normal and tumor human cells: association with Cdk4 is required for Cyclin D1 function in G1 progression. *Oncogene* 9:2663, 1994
 - 8) Khatib ZA, Matsushime H, Valentine M, Shapiro DN, Sherr CJ, Look AT: Coamplification of the CDK4 gene with MDM2 and GLI in human sarcomas. *Cancer Res* 53:5535, 1993
 - 9) Hannon GJ, Beach D: p15^{INK4B} is a potential effector of TGF- β -induced cell cycle arrest. *Nature* 371:257, 1994
 - 10) Li Y, Nichols MA, Shay JW, Xiong Y: Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product, pRb. *Cancer Res*, 54:6078, 1994
 - 11) Fang F, Newport JW: Evidence that G1-S and G2-M transitions are controlled by different cdc2 proteins in higher eukaryotes. *Cell* 66:731, 1991
 - 12) Pagano M, Pepperkok R, Verde F, Ansorge W, Draetta G: Cyclin A is required at two points in human cell cycle. *EMBO J* 11:961, 1992
 - 13) Waga S, Hannon GJ, Beach D, Stillman B: The p21 cyclin-dependent kinase inhibitor directly controls DNA replication via interaction with PCNA. *Nature* 369:574, 1994
 - 14) El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer E, Kinzler KW, Vogelstein B: WAF-1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75: 817, 1993
 - 15) Dulic V, Kaufmann WK, Wilson SJ, Tlsty TD, Lees E, Harper JW, Elledge SJ, Reed SI: p53-dependent inhibition of cyclin-dependent kinase activities in human fibroblasts during radiation-induced G1 arrest. *Cell* 76:1013, 1994
 - 16) Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D: p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature* 366:701, 1993
 - 17) Lu X, Lane DP: Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell* 75:765, 1993
 - 18) Hartwell L: Defects in a cell cycle checkpoint may be responsible for the genomic instability of cancer cells. *Cell* 71:543, 1992
 - 19) Toyoshima H, Hunter T: p27, a novel inhibitor of G1 cyclin-Cdk protein kinase activity, is related to p21. *Cell* 78:67, 1994
 - 20) Polyak K, Lee M-H, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Massague' J: Cloning of p27^{Kip1}, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimutagenic signals. *Cell* 78:59, 1994
 - 21) Heichman KA, Roberts JM: Rules to replicate by. *Cell* 79:557, 1994
 - 22) Geng Y, Weinberg RA: Transforming growth factor β effects on expression of G1 cyclins and cyclin-dependent protein kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10315, 1993
 - 23) Krek W, Ewen ME, Shirodkar S, Arany Z, Kaelin WG, Livingstone DM: Negative regulation of the growth-promoting transcription factor E2F-1 by a stably bound cyclin A-dependent protein kinase. *Cell* 78:161, 1994
 - 24) Lees E, Faha B, Dulic V, Reed SI, Harlow E:

- Cyclin E/cdk2 and cyclin A/cdk2 kinases associate with p107 and E2F in a temporally distinct manner. *Genes Dev* **6**:1874, 1992
- 25) Dunphy WG: The decision to enter mitosis. *Trends Cell Biol* **4**:202, 1994
- 26) 윤호주, 신동호, 박성수, 이동후, 이정희, 이종달: 인체 폐암종의 C-JUN 및 세포주기 조절과 관련된 CDC2의 발현에 관한 면역조직화학적 연구. 대한 내과학회지 **47**(2):225, 1994
- 27) O'Connor PM, Ferris DK, White GA, Pines J, Hunter T, Longo DL, Kohn KW: Relationships between cdc2 kinase, DNA cross-linking, and cell cycle perturbations induced by nitrogen mustard. *Cell Growth Diff* **3**:43, 1992
- 28) Jinno S, Suto K, Nagata A, Igarashi M, Kanaoka Y, Nojima H, Okayama H: Cdc25A is a novel phosphatase functioning early in the cell cycle. *EMBO J* **13**:1549, 1994
- 29) Sebastian B, Kakizuka A, Hunter T: Cdc25M2 activation of cyclin-dependent kinases by dephosphorylation of threonine-14 and tyrosine-15. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**:3521, 1993
- 30) Glotzer M, Murray AW, Kirschner MW: Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. *Nature* **349**:132, 1991
- 31) Shenoy S, Choi J, Bagrodia S, Copeland TD, Maller JL, Shalloway D: Purified maturation promoting factor phosphorylates pp60 c-src at the sites phosphorylated during fibroblast mitosis. *Cell* **57**:763, 1989
- 32) Kipreos ET, Wang JY: Differential phosphorylation of c-Abl in cell cycle determined by cdc2 kinase and phosphatase activity. *Science* **248**:217, 1990
- 33) Welch PJ, Wang JYJ: A C-terminal protein-binding domain in the retinoblastoma protein regulates nuclear c-Abl tyrosine kinase in the cell cycle. *Cell* **75**:779, 1993
- 34) Moreno S, Nurse P: Regulation of progression through the G1 phase of the cell cycle by the rum1+ gene. *Nature* **367**:236, 1994