

The Functional Role of Phospholipase D Isozymes in Apoptosis

Do Sik Min

Department of Molecular Biology, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Received August 27, 2014 / Revised September 12, 2014 / Accepted September 24, 2014

Phospholipase D (PLD) catalyzes the hydrolysis of phospholipid to phosphatidic acid (PA), a lipid secondary messenger. Two forms of PLD isozymes, phosphatidylcholine-specific PLD1 and PLD2, have been identified. PLD has emerged as a critical regulator of cell proliferation and survival signaling, and dysregulation of PLD occurs in a various illnesses, including cancer. PLD activity is essential for cell survival and protection from apoptosis. Overexpression of PLD isozymes or PLD-generated PA attenuates the expression of apoptotic genes and confers resistance to apoptosis. The apoptosis-related molecular mechanisms of PLD remain largely unknown. Recently, the dynamics of PLD turnover during apoptosis have been reported. The cleavage of PLD isozymes as specific substrates of caspase differentially regulates apoptosis. PLD1 is cleaved at one internal site, and PLD2 is cleaved two sites at the front of the N-terminus. The cleavage of PLD1 reduces its enzymatic activity, probably via the dissociation of two catalytic motifs, whereas the cleavage of PLD2 does not affect the catalytic motifs and its activity. Thus, PLD2 maintains antiapoptotic capacity, despite its cleavage. Therefore, the differential cleavage pattern of PLD isozymes by caspase affects its enzymatic activity and antiapoptotic function. Thus, PLD is considered a potential target for cancer therapy. We summarize recent studies regarding the functional role of PLD in apoptosis.

Key words : Apoptosis, caspase, cleavage, expression, phospholipase D

서 론

포스포리파제 D (Phospholipase D, PLD)는 인지질을 가수 분해 시켜 phosphatidic acid (PA)라는 이차신호전달 물질을 생성하는 효소이다[3, 10]. PLD는 세포의 증식, 생존, 분화, 세포골격조절등의 다양한 생리현상을 조절하는 것으로 알려져 있다[3, 10]. PLD는 미생물, 식물, 바이러스, 효모, 그리고 동물에 모두 존재하며, 보존된 효소활성부위를 가지고 있다[3]. 포유동물의 경우 두 종류의 PLD 동위효소, PLD1, PLD2가 존재하며, 아미노산 유사성은 50%를 보여주고 있다. 이들 PLD 동위효소는 인지질중에서 가장 많이 존재하는 phosphatidylcholine (PC)을 특이적인 기질로 이용하며, 효소활성부위에 두군데의 HKD 영역을 가지고 있으며 이들 두 개의 HKD 영역이 하나의 효소활성 부위를 형성하고 있다[3]. PLD1과 PLD2는 단백질-단백질 상호결합에 관여하는 pleckstrin homology (PH) 영역, Phox (PX) 영역과 인지질인 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate와 결합하는 영역을 가지고 있어 세포신호전달에 중요한 조절을 하는 것으로 알려져 있다[2].

PLD는 다양한 암조직에서 과발현되어 있으며[3-8], 암세포에서 PLD의 과발현은, 항암제에 의한 세포사멸을 억제함으로써 항암제 내성을 나타내며[23, 2, 21]. 세포사멸과정중에 PLD 동위효소는 caspase에 의해 분해되면서 효소활성과 세포사멸이 조절된다.

세포증식과 항암제 내성에서 PLD의 역할

PLD의 발현과 효소활성이 유방암[22], 대장암[35], 신장암[37], 뇌종양[24] 등의 다양한 암조직에서 증가됨이 보고 되었으며, 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 조건에서 PLD의 과발현은 세포사멸을 억제한다[17, 38]. 또한, PLD효소활성은 마우스에서 암유전자 Ras에 의해 매개되는 암화과정에 필요한 것으로 알려져 있다[3]. PLD는 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor) [29]와 세포외기질분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)의 발현[14], p53 [12], mTOR (mammalian target of rapamycin) 그리고 Ras를 포함하는 암화신호전달 경로에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. PLD와 Ras 신호전달간 경로간에는 일련의 복잡한 신호전달 네트워크가 존재한다. PLD의 생성산물인 PA는 Raf-1 kinase와 직접 결합하여 세포막으로의 이동을 유도함으로써 Raf-1을 활성화시키거나[26], Ras의 활성단백질인 SOS에 결합하여 SOS를 활성화시켜 Ras-Raf 신호전달 경로를 활성화시키는 네트워크가 작동한다[36]. PLD효소활성은 세포 성장신호전달, 세포사멸 억제 및 전이과정을 포함하는 암화과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[8]. PLD동

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-3682, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : minds@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

위효소를 과발현시킨 세포주에 항암제인 etoposide를 처리시 세포사멸을 억제하는 반면, 효소활성이 결여된 PLD동위효소를 과발현시켰을때에는 항암제에 의해 유도되는 세포사멸을 억제하지 않는 것으로 보아 PLD 효소활성이 항암제에 대한 저항성에 관여함을 알 수 있다[21]. Etoposide등의 항암제는 세포사멸유도 단백질이나 암억제 단백질의 발현을 증가시켜 항암활성을 보여주고 있는데, PLD가 과발현된 세포에서는 Egr-1이라는 암억제 전사단백질의 발현이 감소되어 etoposide에 의한 Egr-1의 transactivation이 억제됨으로써 Egr-1의 표적 유전자인 PTEN이라는 암억제 유전자의 발현이 감소되어 있다. PLD에 의한 Egr-1 발현의 억제는 PI3K/Akt 세포 생존 신호전달 경로를 통하여 이루어 지며, PLD 효소활성이 Egr-1 및 PTEN의 발현을 억제함으로써 항암제에 의한 세포사멸에 대한 내성인자로 작용한다[21]. 따라서, 암억제 단백질인 Egr-1과 PTEN이 PLD 신호전달의 표적분자임을 시사하고 있다. 또한, PLD는 암억제단백질인 p53을 분해시키는 MDM2 단백질의 발현을 증가시켜서 항암제에 의한 세포사멸 과정에서 p53의 단백질 안정성을 감소시킴으로써 항암제에 의한 세포사멸에 대한 내성을 유도한다[11]. 또한, PLD 효소활성 산물인 PA가 p53의 발현을 억제하는 것으로 보고 되었다[16]. 이와 같이 PLD는 다양한 세포사멸유도 및 암억제단백질의 발현을 조절함으로써 세포사멸 억제기능을 나타내고 있다(Fig. 1).

세포증식을 촉진시키는 다양한 세포성장인자들(PDGF, FGF, EGF)과 돌연변이에 의해 활성화된 암유전자들(v-Ras, v-Raf)이 PLD 효소활성을 증가시키며, PLD가 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호전달 경로를 활성화시킴으로써 세포증식을 매개하고 있다[27]. PLD활성이, 암미세환경의 저산소 조건에서 발현되어 암세포의 성장을 자극하는 hypoxia inducible factor (HIF)라는 전사단백질의 발현을 증가시켜 신생혈관 생성에 관여하는 VEGF의 발현을 증가시키고 혐기적 대사과정으로 변화시켜서 암세포의 생존을 유리하게 도와주는데 관여하고 있다[26].

Wnt 신호전달은 세포증식의 핵심조절인자로 알려져 있으며 Wnt 신호전달경로의 비정상적인 활성화는 암화과정을 유

도하는 것으로 잘 알려져 있다[5]. Wnt 신호전달이 활성화되면, β -catenin단백질이 안정화되어 핵내로 이동하여 전사인자인 TCF와 결합하여 표적유전자들의 발현을 증가시켜 세포증식을 촉진하게 된다, 최근에, PLD1과 PLD2가 Wnt 신호전달의 새로운 표적유전자로서 발현이 증가되고 PLD효소활성이 β -catenin과 TCF와의 상호결합을 증가시켜 Wnt 신호전달을 활성화시킨다는 사실이 보고되었다[18, 19, 20]. PLD가 Wnt에 의해 매개되는 암세포의 증식에 관여하고 있어 PLD와 Wnt 경로는 서로 활성화시키는 신호전달 네트워크로 암화과정을 촉진시키는데 중요한 역할을 한다. mTOR는 세포성장을 조절하는 핵심단백질로서 serine/threonine kinase 활성을 지니고 있으며, PLD에 의해 생성된 PA가 mTOR에 결합하여 mTOR를 활성화시켜 세포의 증식을 촉진하는 것으로 알려져 있다[7, 32]. PLD동위효소 특이적인 억제제는 mTOR의 활성을 저해시켜 암세포의 증식을 억제한다[34]. 그래서 PLD의 효소활성과 발현은 세포의 증식과 세포사멸 억제기능에 중요한 역할을 함으로써 암화과정에 기여할 것으로 여겨진다.

세포사멸에서 PLD의 활성화와 발현

프로그래밍 되어있는 세포사멸인 apoptosis과정중에 PLD의 활성화와 발현에 대한 결과들에 대한 보고가 다소 논쟁의 여지가 있었지만[23], 최근에 세포사멸중에 PLD의 발현조절에 관하여 분자수준에 대한 기전이 규명되었다[16, 13, 25, 33]. PLD1과 PLD2동위효소가 세포사멸 과정중에 활성화되는 단백질 분해효소인 caspase의 기질로 작용하여 잘려진다 [13, 25, 33]. 다양한 항암제를 처리하여 세포사멸을 유도하였을 때 PLD1은 caspase-1,-3, -8에 의해 64 kDa의 N-말단 fragment (NF-PLD1)와 56 kDa의 C-말단 fragment (CF-PLD1)로 잘려졌으며, calpain이나 cathepsin등의 다른 단백질 분해효소에 의해서는 잘려지지 않았다[25]. Caspase에 의해 잘려지는 보존된 DXXD부위를 돌연변이시켜 확인한 결과, PLD1의 D545를 Ala으로 치환하였을 때 caspase에 의해 잘려지지 않은 것으로 보아 caspase에 잘려지는 부위가 DDVD545이라는 사실이 규명되었다(Fig. 2A) [25]. 또한, etoposide를 처리시 PLD1 효소활성이 감소되었으며, caspase-3 억제제를 처리시 etoposide에 의해 감소된 PLD1 효소활성이 회복되었다. 그러나, caspase에 의해 잘려지지 않는 D545A-PLD1은 etoposide에 의한 PLD1효소활성의 감소를 보여주지 않기 때문에, 세포사멸과정중에 PLD1은 caspase에 의해 절단됨으로써 PLD1 효소활성이 감소된다는 사실을 제시하고 있다[16]. 흥미롭게도 NF-PLD1 단독으로는 세포사멸을 유도하였으며, endogenous PLD1과 결합하여 PLD1효소활성을 억제하여 암억제단백질인 p53의존적인 경로를 통하여 세포사멸을 촉진한다는 분자기전이 규명되었다(Fig. 2B) [16]. PLD효소활성의 억제는, p53 단백질을 분해시키는 E3 ligase인 MDM2의 발현을 증가시킴으로써 p53의 발현이 증가되어 세포사멸을 유도하

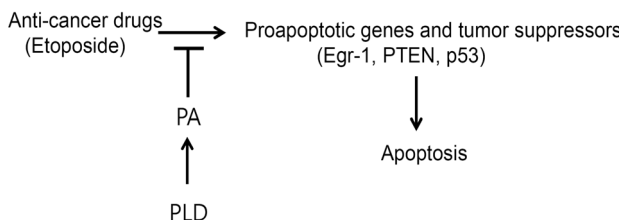


Fig. 1. PLD isozymes protects anticancer-induced apoptosis. Overexpression of PLD shows resistance to apoptosis via PLD-generated PA which suppresses expression of anticancer-induced proapoptotic genes and tumor suppressors.

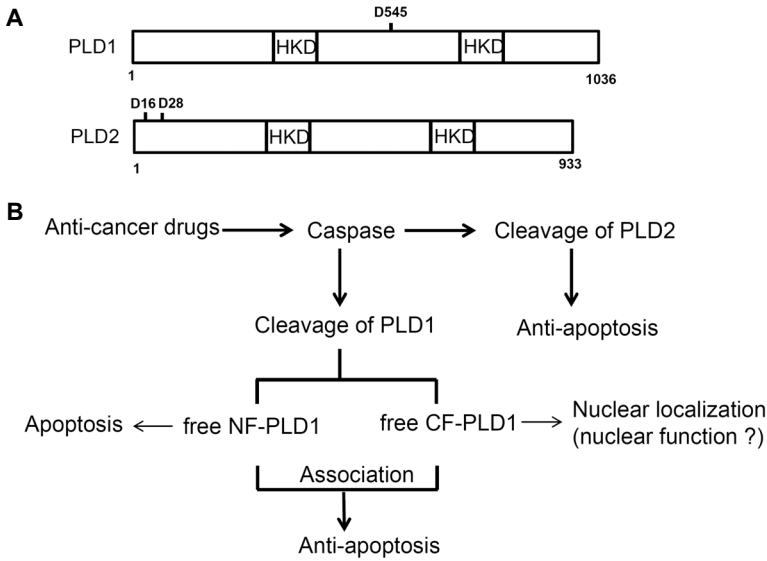


Fig. 2. Caspase-3-mediated cleavage sites and role of PLD isozymes during apoptosis. (A) Schematic diagrams for putative caspase-3-cleavage sites of PLD isozymes (B) During apoptosis, association of a considerable portion of the cleaved fragments of PLD1 contributes to resistance to anti-cancer drug-induced apoptosis via recovery of its enzymatic activity although a minor portion of free NF-PLD1 can induce apoptosis. Free CF-PLD1 localizes into nucleus but its function remains unknown in the nucleus. Cleavage of PLD2 induced by apoptosis still show antiapoptotic function.

게 된다[13]. 세포사멸을 유도시켰을 때 PLD2 또한 caspase에 의해 절단되지만, PLD2의 N-말단의 맨 앞쪽부위에 존재하는 DELD16의 D (Asp)부위에서 먼저 절단된후에 DEVD28부위가 분해되어, 효소활성을 나타내는 두 개의 HKD영역에는 영향을 주지 않아 PLD2효소활성에는 영향을 주지 않는 것으로 보고되었다(Fig. 2A) [13]. 그래서, PLD동위효소의 절단부위의 차이가 이들 동위효소의 활성에 차이를 보여주고 있음을 의미한다. Caspase에 저항성을 나타내는 PLD1은 세포사멸 억제 효과를 보여주고 있는 반면, PLD2는 세포사멸중에 절단되어도 세포사멸을 억제하였으며(Fig. 2B), PLD2가 PLD1보다 세포사멸에 대한 높은 억제효과를 보여주었다. 그래서 caspase에 의한 PLD동위효소의 차별적인 분해가, 효소활성과 세포사멸억제기능에 영향을 주고 있음을 시사하고 있다. 흥미롭게도 CF-PLD1의 nuclear localization sequence (NLS)에 β -importin단백질의 결합을 통하여 핵으로 이동한다는 사실이 규명되었지만 핵내에서 어떤 역할을 하는지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다[14]. 또한, caspase에 의해 절단되어 생기는 NF-PLD1과 CF-PLD1에는 효소활성을 나타내는 HKD 영역을 각각 한 개씩 함유하고 있으며 이들 HKD 영역안에 존재하는 hydrophobic amino acids를 통하여 NF-PLD1과 CF-PLD1이 서로 결합을 하고 있다[15]. 이들의 PLD1 fragment간의 결합은 PLD1의 효소활성을 회복하였으며 세포사멸에 대한 억제효과를 보여주고 있다[15]. 그러나 이들 fragments 간의 결합은, CF-PLD1의 핵내로의 이동을 억제하였는데, 이는 아마도 CF-PLD1에 존재하는 NLS가 masking되어 β -importin등이 핵내로 이동에 필요한 단백질들의 결합이 저해됨으로써 일어나는 현상으로 여겨진다[15]. 세포사멸 과정에서 PLD동위효소가 caspase의 새로운 기질로 작용하여 차별적으로 절단됨으로써 PLD효소활성과 세포사멸이 조절되는 분자기전을 보여주고 있다.

결론

PLD는 다양한 암조직에서 과발현 되어있고 항암제에 대한 세포사멸에 대한 저항성을 보여주고 있으며, 세포사멸과정중에 PLD의 효소활성과 발현이 세포사멸을 정교하게 조절하기 때문에 항암제의 새로운 표적단백질로서의 가능성이 제기되고 있다. PLD효소활성과 발현에 대한 특이적 억제제는 암억제 효능을 나타낼 수 있을 것으로 전망된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

- Ahn, M. J., Park, S. Y., Kim, W. K., Cho, J. H., Chang, B. J., Kim, D. J., Ahn, J. S., Park, K. and Han, J. S. 2012. A single nucleotide polymorphism in the phospholipase D1 gene is associated with risk of non-small cell lung cancer. *Int J Biomed Sci* **8**, 121-128.
- Bruntz, R. C., Taylor, H. E., Lindsley, C. W. and Brown, H. A. 2014. Phospholipase D2 mediates survival signaling through direct regulation of Akt in glioblastoma cells. *J Biol Chem* **289**, 600-616.
- Buchanan, F. G., McReynolds, M., Couvillon, A., Kam, Y., Holla, V. R., Dubois, R. N. and Exton, J. H. 2005. Requirement of phospholipase D1 activity in H-RasV12-induced transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**, 1638-1645.
- Chen, Y., Rodrik, V. and Foster, D. A. 2005. Alternative phospholipase D/mTOR survival signal in human breast cancer cells. *Oncogene* **24**, 672-680.

5. Clevers, H. 2006. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* **127**, 469-474.
6. Dhingra, S., Rodriguez, M. E., Shen, Q., Duan, X., Stanton, M. L., Chen, L., Zhang, R. and Brown, R. E. 2011. Constitutive activation with overexpression of the mTORC2-phospholipase D1 pathway in uterine leiomyosarcoma and STUMP: morphoproteomic analysis with therapeutic implications. *Int J Clin Exp Pathol* **4**, 134-146.
7. Foster, D. A. 2009. Phosphatidic acid signaling to mTOR: signals for the survival of human cancer cells. *Biochim Biophys Acta* **1791**, 949-955.
8. Foster, D. A. and Xu, L. 2003. Phospholipase D in cell proliferation and cancer. *Mol Cancer Res* **1**, 789-797.
9. Gozgit, J. M., Pentecost, B. T., Marconi, S. A., Ricketts-Loriaux, R. S., Otis, C. N. and Arcaro, K. F. 2007. PLD1 is overexpressed in an ER-negative MCF-7 cell line variant and a subset of phospho-Akt-negative breast carcinomas. *Br J Cancer* **97**, 809-817.
10. Huang, P. and Frohman, M. A. 2007. The potential for phospholipase D as a new therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* **11**, 707-716.
11. Hui, L., Abbas, T., Pielak, R., Joseph, M. T., Bargonetti, J. and Foster, D. A. 2004. Phospholipase D elevates the level of MDM2 and suppresses DNA damage-induced increases in p53. *Mol Cell Biol* **24**, 5677-5686.
12. Hui, L., Zheng, Y., Yan, Y., Bargonetti, J. and Foster, D. A. 2006. Mutant p53 in MDA-MB-231 breast cancer cells is stabilized by elevated phospholipase D activity and contributes to survival signals generated by phospholipase D. *Oncogene* **25**, 7305-7313.
13. Jang, Y. H., Ahn, B. H., Namkoong, S., Kim, Y. M., Jin, J. K., Kim, Y. S. and Min, D. S. 2008. Differential regulation of apoptosis by caspase-mediated cleavage of phospholipase D isozymes. *Cell Signal* **20**, 2198-2207.
14. Jang, Y. H. and Min, D. S. 2011. Nuclear localization of phospholipase D1 mediates the activation of nuclear protein kinase C (alpha) and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *J Biol Chem* **286**, 4680-4689.
15. Jang, Y. H. and Min, D. S. 2012. Intramolecular association between caspase-mediated cleavage fragments of phospholipase D1 protects against apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol* **44**, 358-365.
16. Jang, Y. H., Namkoong, S., Kim, Y. M., Lee, S. J., Park, B. J. and Min, D. S. 2008. Cleavage of phospholipase D1 by caspase promotes apoptosis via modulation of the p53-dependent cell death pathway. *Cell Death Differ* **15**, 782-791.
17. Joseph, T., Bryant, A., Frankel, P., Wooden, R., Kerkhoff, E., Rapp, U. R. and Foster, D. A. 2002. Phospholipase D overcomes cell cycle arrest induced by high-intensity Raf signaling. *Oncogene* **21**, 3651-3657.
18. Kang, D. W., Choi, K. Y. and Min, D. S. 2011. Phospholipase D meets Wnt signaling: a new target for cancer therapy. *Cancer Res* **71**, 293-302.
19. Kang, D. W., Lee, S. H., Yoon, J. W., Park, W. S., Choi, K. Y. and Min, D. S. 2010. Phospholipase D1 drives a positive feedback loop to reinforce the Wnt/beta-catenin/TCF signaling axis. *Cancer Res* **70**, 4233-4241.
20. Kang, D. W. and Min, D. S. 2010. Positive feedback regulation between phospholipase D and Wnt signaling promotes Wnt-driven anchorage-independent growth of colorectal cancer cells. *PLoS One* **5**, e12109.
21. Kim, J., Lee, Y. H., Kwon, T. K., Chang, J. S., Chung, K. C. and Min, D. S. 2006. Phospholipase D prevents etoposide-induced apoptosis by inhibiting the expression of early growth response-1 and phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10. *Cancer Res* **66**, 784-93.
22. Noh, D. Y., Ahn, S. J., Lee, R. A., Park, I. A., Kim, J. H., Suh, P. G., Ryu, S. H., Lee, K. H. and Han, J. S. 2000. Overexpression of phospholipase D1 in human breast cancer tissues. *Cancer Lett* **161**, 207-214.
23. Nozawa, Y. 2002. Roles of phospholipase D in apoptosis and pro-survival. *Biochim Biophys Acta* **1585**, 77-86.
24. Park, M. H., Ahn, B. H., Hong, Y. K. and Min, D. S. 2009. Overexpression of phospholipase D enhances matrix metalloproteinase-2 expression and glioma cell invasion via protein kinase C and protein kinase A/NF-kappaB/Sp1-mediated signaling pathways. *Carcinogenesis* **30**, 356-362.
25. Riebeling, C., Bourgoin, S. and Shields, D. 2008. Caspase cleavage of phospholipase D1 in vitro alters its regulation and reveals a novel property of the "loop" region. *Biochim Biophys Acta* **1781**, 376-382.
26. Rizzo, M. A., Shome, K., Watkins, S. C. and Romero, G. 2000. The recruitment of Raf-1 to membranes is mediated by direct interaction with phosphatidic acid and is independent of association with Ras. *J Biol Chem* **275**, 23911-23911.
27. Selvy, P. E., Lavieri, R. R., Lindsley, C. W. and Brown, H. A. 2011. Phospholipase D: enzymology, functionality, and chemical modulation. *Chem Rev* **111**, 6064-6119.
28. Shen, Q., Stanton, M. L., Feng, W., Rodriguez, M. E., Ramondetta, L., Chen, L., Brown, R. E. and Duan, X. 2010. Morphoproteomic analysis reveals an overexpressed and constitutively activated phospholipase D1-mTORC2 pathway in endometrial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* **4**, 13-21.
29. Snider, A. J., Zhang, Z., Xie, Y. and Meier, K. E. 2010. Epidermal growth factor increases lysophosphatidic acid production in human ovarian cancer cells: roles for phospholipase D2 and receptor transactivation. *Am J Physiol Cell Physiol* **298**, C163-170.
30. Toschi, A., Edelstein, J., Rockwell, P., Ohh, M. and Foster, D. A. 2008. HIF alpha expression in VHL-deficient renal cancer cells is dependent on phospholipase D. *Oncogene* **27**, 2746-2756.
31. Vaarala, M. H., Porvari, K., Kyllönen, A. and Vihko, P. 2000. Differentially expressed genes in two LNCaP prostate cancer cell lines reflecting changes during prostate cancer progression. *Lab Invest* **80**, 1259-1268.
32. Veverka, V., Crabbe, T., Bird, I., Lennie, G., Muskett, F. W., Taylor, R. J. and Carr, M. D. 2008. Structural characterization of the interaction of mTOR with phosphatidic acid and a novel class of inhibitor: compelling evidence for a

- central role of the FRB domain in small molecule-mediated regulation of mTOR. *Oncogene* **27**, 585-593.
33. Wright, M. H., Farquhar, M. J., Aletrari, M. O., Ladds, G. and Hodgkin, M. N. 2008. Identification of caspase 3 motifs and critical aspartate residues in human phospholipase D1b and phospholipase D2a. *Biochem Biophys Res Commun* **369**, 478-484.
 34. Xu, L., Salloum, D., Medlin, P. S., Saqcena, M., Yellen, P., Perrella, B. and Foster, D. A. 2011. Phospholipase D mediates nutrient input to mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1). *J Biol Chem* **286**, 25477-25484.
 35. Yamada, Y., Hamajima, N., Kato, T., Iwata, H., Yamamura, Y., Shinoda, M., Suyama, M., Mitsudomi, T., Tajima, K., Kusakabe, S., Yoshida, H., Banno, Y., Akao, Y., Tanaka, M. and Nozawa, Y. J. 2003. Association of a polymorphism of the phospholipase D2 gene with the prevalence of colorectal cancer. *J Mol Med* **81**, 126-136.
 36. Zhao, C., Du, G., Skowronek, K., Frohman, M. A. and Barsagi, D. 2007. Phospholipase D2-generated phosphatidic acid couples EGFR stimulation to Ras activation by Sos. *Nat Cell Biol* **9**, 706-713.
 37. Zhao, Y., Ehara, H., Akao, Y., Shamoto, M., Nakagawa, Y., Banno, Y., Deguchi, T., Ohishi, N., Yagi, K. and Nozawa, Y. 2000. Increased activity and intranuclear expression of phospholipase D2 in human renal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* **278**, 140-145.
 38. Zhong, M., Shen, Y., Zheng, Y., Joseph, T., Jackson, D. and Foster, D. A. 2003. Phospholipase D prevents apoptosis in v-Src-transformed rat fibroblasts and MDA-MB-231 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* **302**, 615-622.

초록 : 세포사멸에서 Phospholipase D 동위효소의 기능적 역할

민도식

(부산대학교 자연과학대학 분자생물학과)

Phospholipase D (PLD)는 세포막을 구성하는 주요지질인 인지질을 분해하여, 이차신호전달물질인 phosphatidic acid (PA)를 생성함으로써 세포의 성장 및 증식, 생존신호전달 등 세포내 다양한 생리현상을 조절하는 중요한 신호전달 핵심단백질로 대두되고 있다. PLD의 비정상적인 발현과 활성화는 다양한 암을 비롯한 여러 질환에서 나타난다. PLD에 의해 생성된 PA는 세포사멸 유전자의 발현을 감소시켜서 세포사멸에 대한 내성을 나타내고 있다. 최근에, 세포사멸과정에서 PLD 단백질의 turnover dynamics에 관한 분자수준에서의 연구가 규명되었다. PLD는, 세포사멸시 활성화되는 단백질 분해효소인 caspases의 새로운 기질로 작용하여 세포사멸을 차별적으로 조절한다. Caspase에 의한 PLD동위효소의 차별적인 분해양상이 PLD의 효소활성과 세포사멸억제 기능을 조절한다. 그래서 PLD는 암치료의 표적분자로서의 가능성이 제시된다. 본 리뷰논문에서, 세포사멸조절 PLD의 기능적 역할에 대해 서술하고자 한다.