

The Role of Ubiquitin-conjugating Enzymes as Therapeutic Targets in Cancer

Seon Min Woo¹ and Taeg Kyu Kwon^{1,2*}¹Department of Immunology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu 42601, Korea²Center for Forensic Pharmaceutical Science, Keimyung University, Daegu 42601, Korea

Received May 3, 2023 /Revised May 24, 2023 /Accepted May 30, 2023

Ubiquitination is a post-translational modification that is involved in the quality control of proteins and responsible for modulating a variety of cellular physiological processes. Protein ubiquitination and deubiquitination are reversible processes that regulate the stability of target substrates. The ubiquitin proteasome system (UPS) helps regulate tumor-promoting processes, such as DNA repair, cell cycle, apoptosis, metastasis, and angiogenesis. The UPS comprises a combination of ubiquitin, ubiquitin-activating enzymes (E1), ubiquitin-conjugating enzymes (E2), and ubiquitin-ligase enzymes (E3), which complete the degradation of target proteins. Ubiquitin-conjugating enzymes (UBE2s) play an intermediate role in the UPS process by moving activated ubiquitin to target proteins through E3 ligases. UBE2s consist of 40 members and are classified according to conserved catalytic ubiquitin-conjugating (UBC) domain-flanking extensions in humans. Since UBE2s have specificity to substrates like E3 ligase, the significance of UBE2 has been accentuated in tumorigenesis. The dysregulation of multiple E2 enzymes and their critical roles in modulating oncogenic signaling pathways have been reported in several types of cancer. The elevation of UBE2 expression is correlated with a worse prognosis in cancer patients. In this review, we summarize the basic functions and regulatory mechanisms of UBE2s and suggest the possibility of their use as therapeutic targets for cancer.

Key words : Cancer, protein stability, therapeutic target, UBE2, ubiquitin-proteasome system

서 론

단백질은 세포와 조직의 항상성을 유지하기 위해 변형 또는 분해 과정을 통해 발현이 조절되며, 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(ubiquitin-proteasome system, UPS)과 오토파지/리소좀 경로(autophagic/lysosomal pathway)의 활성화에 의해 분해된다[6, 7]. 이 중 UPS는 단백질 항상성을 제어하고 진핵생물의 다양한 신호 경로를 조절하는 가장 중요한 세포 내 번역 후 메커니즘 중 하나이다[11]. 유비퀴틴화 과정(ubiquitination)은 UPS를 구성하는 세 가지 효소인 유비퀴틴-활성 효소(ubiquitin-activating enzyme, E1), 유비퀴틴-접합 효소(ubiquitin-conjugating enzyme, E2), 유비퀴틴 리가아제(ubiquitin ligase, E3)에 의해 일어난다[8]. E1에 의해 활성화된 ubiquitin은 E2로 이동하여 티오에스테르 결합을 통해 E2-ubiquitin 접합체를 형성하고, E3가 E2-ubiquitin 접합체를 인식하여 기질과 함께 결합한 뒤

타깃 단백질에 ubiquitin을 부착한다. 1개의 ubiquitin이 부착되는 모노유비퀴틴화는 DNA 복구 및 내포작용을 제어하며, lysine 잔기에 4개 이상의 ubiquitin이 사슬형태로 부착되는 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀 활성화에 의해 타깃 단백질을 분해한다(Fig. 1).

지금까지 UPS에서 E2는 단순히 ubiquitin을 기질로 이동시키는 수송체 역할을 한다고 생각되어져 타깃 단백질에 대한 특이성을 가지는 E3에 대한 연구가 더 중점적으로 이루어졌다. 하지만 최근 단백질의 유비퀴틴화 과정에서 E2가 기질 특이성을 지닌다는 보고가 증가하는 추세이며, 특히 DNA 복구, 세포 사멸, 세포 주기 조절과 같은 다양한 종양 발달 과정에 관여한다고 알려지면서 관심을 받고 있다[33, 44]. 본 총설에서는 종양의 다양한 신호전달 경로에서 E2의 역할 및 암 치료 타깃으로써 E2의 가능성에 대해 기술하고자 한다.

본 론

Ubiquitin conjugating enzyme E2 (UBE2)의 분류

동물세포에는 40개의 ubiquitin conjugating enzyme E2 (UBE2) 있으며 다양한 접합 경로를 통해 타깃 단백질에 ubiquitin을 이동시키는 역할을 한다[32]. UBE2는 ATP에 의해 활성화된 ubiquitin이 결합할 수 있는 촉매 핵심 도메

*Corresponding author

Tel : +82-53-258-7358, Fax : +82-53-258-7355

E-mail : kwontk@dsmc.or.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.

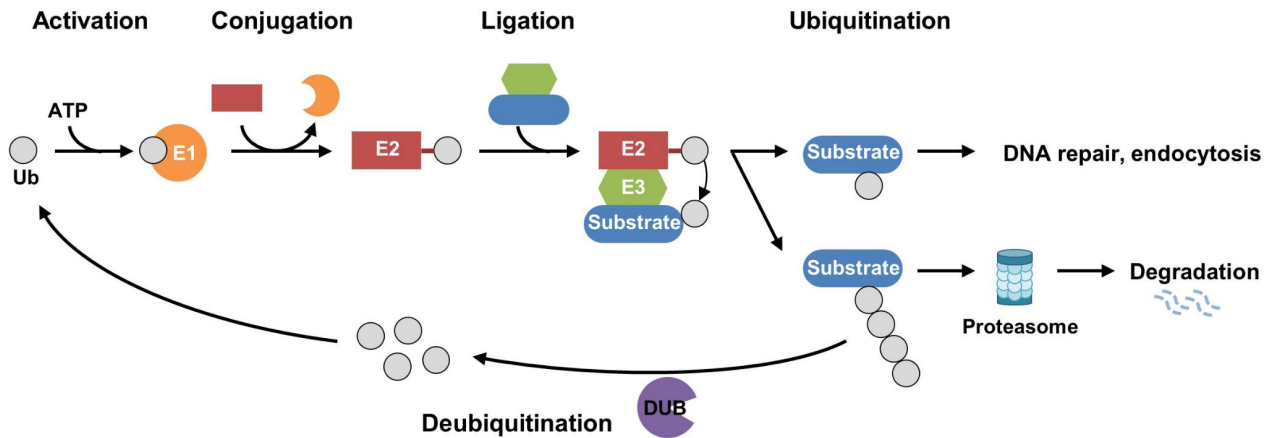


Fig. 1. Process of ubiquitin-proteasome system.

인인 ubiquitin-conjugating (UBC) 도메인을 가지며 확장되는 위치에 따라 class I부터 class IV까지 총 4개로 분류된다[9]. UBC 도메인은 4개의 α -helix를 가진 α/β fold와 ubiquitin과 티오에스테르 결합할 수 있는 cysteine 활성부위를 가진 β -sheet로 구성되어 있으며, class I은 오직 UBC 도메인만 가지며 class II는 N 말단의 확장, class III는 C 말단의 확장, class IV는 N과 C 말단으로 확장된 형태이다(Fig. 2) [26]. N 또는 C 말단으로 확장된 추가 도메인은 UBE2의 크기뿐만 아니라 세포 내 국소화(localization) 및 특정 E3

와 결합에 관여한다[14]. 많은 종류의 암에서 과발현된 UBE2는 환자의 생존율에 있어 나쁜 예후를 보이며 다양한 UBE2의 조절장애는 종양성 신호 경로를 조절할 수 있다.

DNA 복구과정에서 UBE2의 기능

DNA 손상에 관련된 단백질은 방사선이나 DNA 손상 유도 물질에 의해 유비퀴틴화되며 UBE2에 의해 조절되는 DNA 손상 복구 과정에는 DNA 트랜스레시온 합성

Table 1. Target substrates and biological roles of UBE2s in cancer

E2s	Target	Biological process	References
UBE2A	PCNA monoubiquitination	DNA repair	[25]
	H2B monoubiquitination	Cell cycle S phase	[4]
UBE2B	MGMT ubiquitination	DNA repair	[16]
UBE2C	Cyclin A degradation	S phase arrest	[3, 38]
UBE2D	Cyclin D1 ubiquitination	Cell cycle G1 phase	[23]
	p27 ubiquitination	Cell cycle S phase	[23]
	p53 ubiquitination	Proliferation	[34, 46]
UBE2I	PCNA SUMOylation	DNA repair	[13]
	Bcl-2 accumulation	Proliferation	[20, 24]
UBE2L3	p27 and p53 ubiquitination	Cell cycle	[41]
UBE2M	Wnt/ β -catenin activation	Apoptosis	[2]
UBE2N	PCNA polyubiquitination	DNA repair	[25].
UBE2O	c-Maf ubiquitination	Apoptosis	[42]
UBE2R1	Cyclin E-ubiquitin conjugation	Cell cycle G1 phase	[29]
	p27 ubiquitination	Cell cycle S phase	[12]
UBE2S	Cyclin B1 ubiquitination	Cell cycle G2 phase	[3]
	-	Cell cycle S phase	[40]
	p53 degradation	Proliferation	[1, 28]
UBE2T	FANCD2-FANCI monoubiquitination	DNA repair	[22, 31]
		Cell cycle G2/M phase	[10]
UBE2V2	PCNA polyubiquitination	DNA repair	[35]

(translesion synthesis, TLS) 경로와 판코니(fanconi, FA) 경로가 존재한다[15]. DNA가 손상되었을 때 UBE2A가 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)의 lysine164 잔기의 모노유비퀴틴화를 통해 TLS 경로를 활성화시키며, UBE2N은 UBE2V2와 함께 PCNA의 폴리유비퀴틴화를 통해 손상된 DNA를 복구한다[25, 35]. UBE2I는 PCNA의 lysine164 잔기의 수모화(SUMOylation)를 유도하여 세포 분열 주기 중 S기에서 정상적인 DNA의 합성을 유도한다[13]. 다양한 UBE2가 PCNA 단백질의 동일한 아미노산 잔기에 작용하지만 각기 다른 형태의 변역 후 조절(post-translational modification) 기전을 유도하기 때문에 DNA 손상에 대한 반응 정도가 상이하다[13].

UBE2T는 FA 경로에서 처음 발견되었고, 모노유비퀴틴화를 통해 활성화된 FANCD2-FANCI 복합체가 손상된 DNA 위치로 이동하여 복구 과정을 진행한다[22, 31]. UBE2T의 결손은 손상된 DNA를 복구하지 못하고 결국 DNA 합성 저해 물질에 대한 민감성을 증가시킨다. 이 외에도 UBE2B는 DNA 복구에 관여하는 효소인 MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase)의 유비퀴틴화를 통해 DNA 알킬화제인 carmustine에 대한 민감화를 증진시킬 수 있으며, 이와 반대로 UBE2D3의 결손은 DNA 복구의 활성화로 인해 방사선에 대한 저항성이 생긴다 (Table 1) [16, 43].

세포 분열 주기에서 UBE2의 기능

세포 분열은 연속적으로 일어나는 매우 조직적인 생물학적 현상으로 간기(interphase)와 분열기(mitosis)로 나뉘며, 간기는 다시 G1, S, G2기로 세분화된다. Cyclin은 cyclin-dependent kinase (CDK)의 활성화를 통해 세포 분열 과정을 유도하며, 세포 주기에 따라 발현 양이 달라지기 때문에 UPS 과정은 cyclin의 발현 조절에 필수적이다[48]. UBE2D3는 G1기의 cyclin D1을, UBE2R1과 UBE2R2는 S기의 cyclin E의 폴리유비퀴틴화 유도한다[23, 29]. UBE2C는 cyclin A의 분해를 통해 DNA 복제를 진행하는 S기의 진행을 늦추며, UBE2S는 cyclin B1의 유비퀴틴화를 증가시킨다[3, 38]. 세포 분열을 조절하는 대표적인 키나아제인 CDK는 p27에 의해 억제될 경우 정상적인 세포 분열 주기를 진행할 수 없다[45]. UBE2D와 UBE2R1은 p27을 유비퀴틴화시켜 S기에 관여하는 CDK4-CDK6 복합체를 유지시킨다[12, 21]. UBE2A는 histone H2B의 모노유비퀴틴화를 통해 CDK1의 전사 단계에 영향을 주고, G1/S기의 분열을 증가시켜 세포 증식을 유도한다[4]. 세포 분열 주기의 비정상적인 조절은 암 형성 및 발달에 중요한 역할을 한다. UBE2S와 UBE2T의 결손은 각각 G1/S기, G2/M기의 세포 주기 정지(cell cycle arrest)를 통해 종양 성장을 저해한다(Table 1) [10, 40].

세포 사멸에서 UBE2의 기능

UPS 과정은 Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) 또는 IAP (inhibitor of apoptosis) 부류 단백질 및 p53의 단백질 안정화를 통해 세포사멸을 조절한다[17]. UBE2I는 단백질 수모화에 관련된 E2 접합효소로 종양 조직에서 발현이 높아 종양의 발달을 촉진한다[20]. 유방암 세포의 마이크로레이 분석을 통한 유전자 프로파일링 결과에서 UBE2I는 특이적으로 Bcl-2와 양의 상관관계를 나타내며, UBE2I 과발현은 사멸을 억제하고 유방암 환자의 생존율을 높인다[24]. 또한 UBE2I는 폐암 조직과 전이성이 높은 폐 결절에서 발현이 높기 때문에 폐암의 전이를 촉진하고 종양 형성을 용이하게 한다[19].

종양 유전자로 알려진 p53은 많은 사멸 관련 유전자를 조절하는 전사 인자 중 하나로, 다양한 UBE2가 p53을 타깃 기질로 하여 세포 사멸을 조절한다고 보고되었다. UBE2D는 p53의 유비퀴틴화를 통해 이를 분해하고 간암포의 성장을 촉진하며, UBE2D의 결손은 MDM2 매개 p53의 유비퀴틴화를 억제하고 폐암 세포의 사멸을 유도한다[34, 46]. UBE2S는 프로테아좀 활성을 통한 p53의 감소로 종양의 발달을 촉진하며, 다양한 종류의 종양에서 UBE2S의 발현이 높기 때문에 암환자의 예후가 좋지 않다. 또한 UBE2S의 결손은 암세포의 증식을 막고 사멸을 촉진한다[1, 28]. 이 외에도 UBE2M은 Wnt/ β -catenin 경로를 활성화를 통해, UBE2O는 c-Maf의 유비퀴틴화 매개 단백질 분해를 통해 암세포의 사멸을 유도한다(Table 1) [2, 42]. 이러한 결과는 UBE2의 발현 억제가 다양한 세포 및 동물 모델에서 종양 유전자인 p53의 단백질 안정화 유지 및 다른 타깃 단백질의 조절을 통해 사멸을 증진할 수 있음을 제시하였고, 이는 UBE2 타깃 저해제가 뛰어난 항암 효과를 지니고 있으며 나아가 항암제 내성 극복 가능성이 있음을 시사한다.

종양 치료를 위한 UBE2 타깃 저해제의 개발

프로테아좀의 비활성화는 암세포의 빠른 분열과 결합이 있는 신호 전달 경로를 더욱 취약하게 만들기 때문에 종양 치료에 있어 프로테아좀 저해제는 뛰어난 화학 치료 약물로 여겨져 왔다. 하지만 프로테아좀 저해제는 유비퀴틴화된 모든 단백질을 축적시켜 심각한 결과를 초래할 수 있기 때문에 광범위한 사용을 제한하고 있다. 따라서, UPS 과정에 필수적인 특정 효소를 타깃으로 한 저해제 개발은 종양 치료에 있어 더 나은 전략이 될 수 있다. 현재까지 알려진 UBE2 저해제는 UBE2의 활성 위치, 알로스테릭 위치 또는 타깃 단백질 결합 위치에 부착하여 UBE2의 활성을 억제한다(Table 2).

UBE2R1의 활성을 억제하는 저분자 저해 물질인 CC0651은 p27의 축적을 통해 암세포의 증식을 억제할 수 있다. CC0651은 UBE2R1의 촉매 위치가 아닌 다른 포켓에 부착

Table 2. UBE2s targeting small-molecule inhibitors

E2s	Target	Mechanisms	Efficiency	References
CCI-779	UBE2C	Inactivation of mTOR signaling	Decrease of UBE2C mRNA	[39]
CC0651	UBE2R1	p27 accumulation by binding to non-catalytic site	Allosteric inhibition	[5]
NSC697923		Inhibition of UBE2N-ubiquitin conjugation	Orthosteric	[30]
leucettamol A	UBE2N	Prevention of UBE2N-UBE2V1 complex	Increased hydrogenation	[36]
manadosterols A/B		Prevention of UBE2N-UBE2V1 complex	more potent than leucettamol A	[37]
IJ-5	UBE2D3	p53 accumulation by binding to Cys85	Orthosteric	[47]
Compound 6d			Orthosteric, more potent than IJ-5	

되어 구조적 변화를 유도하고 타깃 기질의 ubiquitin 이동을 막는다[5]. NSC697923은 UBE2N과 ubiquitin 사이의 티오에스테르 접합체 형성을 방해하여 타깃 기질로 ubiquitin의 이동을 방해한다[30]. UBE2N 저해제로 알려진 leucettamol A와 manadosterols A/B는 해면동물(marine sponge)에서 추출한 펩타이드 화합물로 UBE2N-UBE2V1 복합체 형성을 억제한다[36, 37]. 또한 UBE2의 촉매 부위에 직접적으로 결합하여 활성을 억제하는 약물은 UBE2D3 저해제인 IJ-5와 compound 6d, UBE2B 저해제인 triazine drugs (6a-c)가 존재한다[18, 47]. IJ-5와 compound 6d는 UBE2D3의 Cys85 잔기에 부착하여 NF- κ B 경로를 억제함으로써 암세포의 증식을 저해하고, p53 단백질 안정성 유지를 통해 암세포의 사멸을 증진한다[47]. E3와 탈유비퀴틴화 효소 저해제의 경우, 암 치료를 위한 임상 시험에 사용되고 있으나 UBE2를 타깃으로 하는 특정 저해제 개발은 매우 기초적인 단계에 머물러 있다[27]. 아직까지 실제로 종양 치료를 위해 사용되는 UBE2 저해제는 없지만 많은 기초 연구 결과로 유추해 볼 때 UBE2가 종양 치료를 위한 뛰어난 타깃임은 틀림없다.

결론

유비퀴틴화 과정은 단백질 변형의 핵심적인 과정으로 DNA 복구, 내포작용, 혈관형성, 염증반응 등 다양한 세포 내 신호 전달 경로를 조절한다. 특히 다양한 종류의 암에서 UBE2의 발현이 높기 때문에 종양 성장을 촉진하고 환자의 생존율을 감소시킨다. UBE2는 타깃 기질에 ubiquitin의 결합 및 사슬의 길이를 조절하고 타깃 단백질의 세포 내 위치와 운명을 결정한다. 특히 종양에서 UBE2가 가지는 기질 특이성에 따라 다양한 단백질의 변형을 통해 많은 생물학적 과정을 조절하며 UBE2의 발현 유무에 따라 종양 발생에 영향을 미친다. 따라서 유비퀴틴화 과정에서 UBE2의 기능과 종양에 대한 임상적 관련성에 비추어 볼 때, UBE2를 표적으로 하는 것은 종양 치료를 위한 새로운 전략이 될 수 있다. 비록 UBE2 타깃 저분자 화합

물의 동물 수준에서의 적용 및 임상적인 결과는 아직 미흡하지만 UBE2 타깃 저해제의 작용 원리 및 기질을 규명한 기초 연구 결과가 임상 적용 가능한 혁신적인 신규 치료제 개발에 기여할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단(NRF-2019R1A2C2005921)의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Ayesha, A. K., Hyodo, T., Asano, E., Sato, N., Mansour, M. A., Ito, S., Hamaguchi, M. and Senga, T. 2016. UBE2S is associated with malignant characteristics of breast cancer cells. *Tumour Biol.* **37**, 763-772.
- Ba, C., Ni, X., Yu, J., Zou, G. and Zhu, H. 2020. Ubiquitin conjugating enzyme E2 M promotes apoptosis in osteoarthritis chondrocytes via Wnt/beta-catenin signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **529**, 970-976.
- Ben-Eliezer, I., Pomerantz, Y., Galiani, D., Nevo, N. and Dekel, N. 2015. Appropriate expression of Ube2C and Ube2S controls the progression of the first meiotic division. *FASEB J.* **29**, 4670-4681.
- Cai, F., Chen, P., Chen, L., Biskup, E., Liu, Y., Chen, P. C., Chang, J. F., Jiang, W., Jing, Y., Chen, Y., Jin, H. and Chen, S. 2014. Human RAD6 promotes G1-S transition and cell proliferation through upregulation of cyclin D1 expression. *PLoS One* **9**, e113727.
- Ceccarelli, D. F., Tang, X., Pelletier, B., Orlicky, S., Xie, W., Plantevin, V., Neculai, D., Chou, Y. C., Ogunjimi, A., Al-Hakim, A., Varelas, X., Koszela, J., Wasney, G. A., Vedadi, M., Dhe-Paganon, S., Cox, S., Xu, S., Lopez-

- Girona, A., Mercurio, F., Wrana, J., Durocher, D., Meloche, S., Webb, D. R., Tyers, M. and Sicheri, F. 2011. An allosteric inhibitor of the human Cdc34 ubiquitin-conjugating enzyme. *Cell* **145**, 1075-1087.
6. Chondrogianni, N., Petropoulos, I., Grimm, S., Georgila, K., Catalgol, B., Friguet, B., Grune, T. and Gonos, E. S. 2014. Protein damage, repair and proteolysis. *Mol. Aspects Med.* **35**, 1-71.
 7. Ciechanover, A. 2013. Intracellular protein degradation: from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Bioorg. Med. Chem.* **21**, 3400-3410.
 8. Della Sala, G., Agriesti, F., Mazzoccoli, C., Tataranni, T., Costantino, V. and Piccoli, C. 2018. Clogging the ubiquitin-proteasome machinery with marine natural products: last decade update. *Mar. Drugs* **16**, 467.
 9. Dikic, I., Wakatsuki, S. and Walters, K. J. 2009. Ubiquitin-binding domains - from structures to functions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10**, 659-671.
 10. Gong, Y. Q., Peng, D., Ning, X. H., Yang, X. Y., Li, X. S., Zhou, L. Q. and Guo, Y. L. 2016. UBE2T silencing suppresses proliferation and induces cell cycle arrest and apoptosis in bladder cancer cells. *Oncol. Lett.* **12**, 4485-4492.
 11. Grabbe, C., Husnjak, K. and Dikic, I. 2011. The spatial and temporal organization of ubiquitin networks. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 295-307.
 12. Hattori, T., Isobe, T., Abe, K., Kikuchi, H., Kitagawa, K., Oda, T., Uchida, C. and Kitagawa, M. 2007. Pirh2 promotes ubiquitin-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1. *Cancer Res.* **67**, 10789-10795.
 13. Hoege, C., Pfander, B., Moldovan, G. L., Pyrowolakis, G. and Jentsch, S. 2002. RAD6-dependent DNA repair is linked to modification of PCNA by ubiquitin and SUMO. *Nature* **419**, 135-141.
 14. Hormaechea-Agulla, D., Kim, Y., Song, M. S. and Song, S. J. 2018. New insights into the role of E2s in the pathogenesis of diseases: lessons learned from UBE2O. *Mol. Cells* **41**, 168-178.
 15. Hosseini, S. M., Okoye, I., Chaleshtari, M. G., Hazhirkarzar, B., Mohamadnejad, J., Azizi, G., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Shotorbani, S. S. and Jadidi-Niaragh, F. 2019. E2 ubiquitin-conjugating enzymes in cancer: Implications for immunotherapeutic interventions. *Clin. Chim. Acta* **498**, 126-134.
 16. Hsu, S. H., Chen, S. H., Kuo, C. C. and Chang, J. Y. 2018. Ubiquitin-conjugating enzyme E2 B regulates the ubiquitination of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase and BCNU sensitivity in human nasopharyngeal carcinoma cells. *Biochem. Pharmacol.* **158**, 327-338.
 17. Jesenberger, V. and Jentsch, S. 2002. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 112-121.
 18. Kothayer, H., Spencer, S. M., Tripathi, K., Westwell, A. D. and Palle, K. 2016. Synthesis and *in vitro* anticancer evaluation of some 4,6-diamino-1,3,5-triazine-2-carbohydrazides as Rad6 ubiquitin conjugating enzyme inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **26**, 2030-2034.
 19. Li, H., Niu, H., Peng, Y., Wang, J. and He, P. 2013. Ubc9 promotes invasion and metastasis of lung cancer cells. *Oncol. Rep.* **29**, 1588-1594.
 20. Lin, D., Tatham, M. H., Yu, B., Kim, S., Hay, R. T. and Chen, Y. 2002. Identification of a substrate recognition site on Ubc9. *J. Biol. Chem.* **277**, 21740-21748.
 21. Liu, Q., Shang, F., Whitcomb, E., Guo, W., Li, W. and Taylor, A. 2006. Ubiquitin-conjugating enzyme 3 delays human lens epithelial cells in metaphase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 1302-1309.
 22. Machida, Y. J., Machida, Y., Chen, Y., Gurtan, A. M., Kupfer, G. M., D'Andrea, A. D. and Dutta, A. 2006. UBE2T is the E2 in the Fanconi anemia pathway and undergoes negative autoregulation. *Mol. Cell* **23**, 589-596.
 23. Mittal, M. K., Singh, K., Misra, S. and Chaudhuri, G. 2011. SLUG-induced elevation of D1 cyclin in breast cancer cells through the inhibition of its ubiquitination. *J. Biol. Chem.* **286**, 469-479.
 24. Mo, Y. Y., Yu, Y., Theodosiou, E., Ee, P. L. and Beck, W. T. 2005. A role for Ubc9 in tumorigenesis. *Oncogene* **24**, 2677-2683.
 25. Notenboom, V., Hibbert, R. G., van Rossum-Fikkert, S. E., Olsen, J. V., Mann, M. and Sixma, T. K. 2007. Functional characterization of Rad18 domains for Rad6, ubiquitin, DNA binding and PCNA modification. *Nucleic Acids Res.* **35**, 5819-5830.
 26. Osborne, H. C., Irving, E., Forment, J. V. and Schmidt, C. K. 2021. E2 enzymes in genome stability: pulling the strings behind the scenes. *Trends Cell Biol.* **31**, 628-643.
 27. Pal, A., Young, M. A. and Donato, N. J. 2014. Emerging potential of therapeutic targeting of ubiquitin-specific proteases in the treatment of cancer. *Cancer Res.* **74**, 4955-4966.
 28. Pan, Y. H., Yang, M., Liu, L. P., Wu, D. C., Li, M. Y. and Su, S. G. 2018. UBE2S enhances the ubiquitination of p53 and exerts oncogenic activities in hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **503**, 895-902.
 29. Pierce, N. W., Lee, J. E., Liu, X., Sweredoski, M. J., Graham, R. L., Larimore, E. A., Rome, M., Zheng, N., Clurman, B. E., Hess, S., Shan, S. O. and Deshaies, R. J. 2013. Cnd1 promotes assembly of new SCF complexes through dynamic exchange of F box proteins. *Cell* **153**, 206-215.
 30. Pulvino, M., Liang, Y., Oleksyn, D., DeRan, M., Van Pelt, E., Shapiro, J., Sanz, I., Chen, L. and Zhao, J. 2012. Inhibition of proliferation and survival of diffuse large B-cell lymphoma cells by a small-molecule inhibitor of the ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13-Uev1A. *Blood* **120**, 1668-1677.
 31. Rickman, K. A., Lach, F. P., Abhyankar, A., Donovan, F. X., Sanborn, E. M., Kennedy, J. A., Sougnez, C., Gabriel, S. B., Elemento, O., Chandrasekharappa, S. C., Schindler,

- D., Auerbach, A. D. and Smogorzewska, A. 2015. Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of fanconi anemia. *Cell Rep.* **12**, 35-41.
32. Stewart, M. D., Ritterhoff, T., Klevit, R. E. and Brzovic, P. S. 2016. E2 enzymes: more than just middle men. *Cell Res.* **26**, 423-440.
33. Streich, F. C. Jr. and Lima, C. D. 2014. Structural and functional insights to ubiquitin-like protein conjugation. *Annu. Rev. Biophys.* **43**, 357-379.
34. Sun, X. X., Challagundla, K. B. and Dai, M. S. 2012. Positive regulation of p53 stability and activity by the deubiquitinating enzyme Otubain 1. *EMBO J.* **31**, 576-592.
35. Torres-Ramos, C. A., Prakash, S. and Prakash, L. 2002. Requirement of RAD5 and MMS2 for postreplication repair of UV-damaged DNA in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell Biol.* **22**, 2419-2426.
36. Tsukamoto, S., Takeuchi, T., Rotinsulu, H., Mangindaan, R. E., van Soest, R. W., Ukai, K., Kobayashi, H., Nami-koshi, M., Ohta, T. and Yokosawa, H. 2008. Leucettamol A: a new inhibitor of Ubc13-Uev1A interaction isolated from a marine sponge, *Leucetta aff. microrhaphis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 6319-6320.
37. Ushiyama, S., Umaoka, H., Kato, H., Suwa, Y., Morioka, H., Rotinsulu, H., Losung, F., Mangindaan, R. E., de Voogd, N. J., Yokosawa, H. and Tsukamoto, S. 2012. Manadosterols A and B, sulfonated sterol dimers inhibiting the Ubc13-Uev1A interaction, isolated from the marine sponge *Lissodendryx fibrosa*. *J. Nat. Prod.* **75**, 1495-1499.
38. Walker, A., Acquaviva, C., Matsusaka, T., Koop, L. and Pines, J. 2008. UbcH10 has a rate-limiting role in G1 phase but might not act in the spindle checkpoint or as part of an autonomous oscillator. *J. Cell Sci.* **121**, 2319-2326.
39. Wang, H., Zhang, C., Rorick, A., Wu, D., Chiu, M., Thomas-Ahner, J., Chen, Z., Chen, H., Clinton, S. K., Chan, K. K. and Wang, Q. 2011. CCI-779 inhibits cell-cycle G2-M progression and invasion of castration-resistant prostate cancer via attenuation of UBE2C transcription and mRNA stability. *Cancer Res.* **71**, 4866-4876.
40. Wang, P., Li, Y., Ma, Y., Zhang, X., Li, Z., Yu, W., Zhu, M., Wang, J., Xu, Y. and Xu, A. 2021. Comprehensive investigation into the role of ubiquitin-conjugating enzyme E2S in melanoma development. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 374-384.
41. Whitcomb, E. A., Tsai, Y. C., Basappa, J., Liu, K., Le Feuvre, A. K., Weissman, A. M. and Taylor, A. 2019. Stabilization of p27(Kip1)/CDKN1B by UBCH7/UBE2L3 catalyzed ubiquitylation: a new paradigm in cell-cycle control. *FASEB J.* **33**, 1235-1247.
42. Xu, Y., Zhang, Z., Li, J., Tong, J., Cao, B., Taylor, P., Tang, X., Wu, D., Moran, M. F., Zeng, Y. and Mao, X. 2017. The ubiquitin-conjugating enzyme UBE2O modulates c-Maf stability and induces myeloma cell apoptosis. *J. Hematol. Oncol.* **10**, 132.
43. Yang, H., Wu, L., Ke, S., Wang, W., Yang, L., Gao, X., Fang, H., Yu, H., Zhong, Y., Xie, C., Zhou, F. and Zhou, Y. 2016. Downregulation of ubiquitin-conjugating enzyme UBE2D3 promotes telomere maintenance and radioresistance of Eca-109 human esophageal carcinoma cells. *J. Cancer* **7**, 1152-1162.
44. Ye, Y. and Rape, M. 2009. Building ubiquitin chains: E2 enzymes at work. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10**, 755-764.
45. Yoon, H., Kim, M., Jang, K., Shin, M., Besser, A., Xiao, X., Zhao, D., Wander, S. A., Briegel, K., Morey, L., Minn, A. and Slingerland, J. M. 2019. p27 transcriptionally coregulates cJun to drive programs of tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **116**, 7005-7014.
46. Zhou, C., Bi, F., Yuan, J., Yang, F. and Sun, S. 2018. Gain of UBE2D1 facilitates hepatocellular carcinoma progression and is associated with DNA damage caused by continuous IL-6. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **37**, 290.
47. Zhou, Y., Chen, R., Luo, X., Zhang, W. D. and Qin, J. J. 2020. The E2 ubiquitin-conjugating enzyme UbcH5c: an emerging target in cancer and immune disorders. *Drug Discov. Today* **25**, 1988-1997.
48. Zou, T. and Lin, Z. 2021. The involvement of ubiquitination machinery in cell cycle regulation and cancer progression. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 5754.

초록 : 암 치료 표적으로서 유비퀴틴 접합 효소 UBE2의 기능

우선민¹ · 권택규^{1,2*}

(계명대학교 의과대학 면역학교실)

유비퀴틴-프로테아좀 시스템은 E1-E2-E3 효소의 작용으로 단백질 안정성을 조절하며 이를 통해 진행 세포 내 광범위한 과정을 조절한다. 특히 DNA 수리, 세포 주기, 전이, 혈관형성 및 사멸과 같은 종양의 성장 과정에서 주요한 역할을 하는데 이 과정에서 유비퀴틴 접합 효소인 UBE2는 활성화된 유비퀴틴을 타겟 단백질에 이동시켜주는 중간 매개체 역할을 한다. UBE2는 인간에게서 40개가 존재하며 이는 촉매 도메인의 확장 유무에 따라 4개의 그룹으로 분류된다. 최근 UBE2의 타겟 단백질의 특정 위치를 인식하는 기질 특이성에 대한 연구가 증가하는 추세이다. 특히 암에서 발현이 높은 UBE2는 암 환자의 나쁜 예후와 상관관계가 있어 종양 형성에서 UBE2의 중요성이 강조되고 있다. 본 총설에서는 암에서 UBE2의 역할에 대한 최신 연구 결과 및 동향에 대해 기술하였다. 또한 UBE2에 관한 기초 지식 및 분자적 메커니즘을 제공함으로써 궁극적으로는 UBE2가 종양 치료의 새로운 타겟이 될 수 있음을 시사한다.