

Interleukin-2 Triggered RAF1 Expression, Phosphorylation, and Associated Kinase Activity Increased through G1 and S in Anti-CD3 Stimulated Primary Human T Cells

Antonina Zmadzinas, Harvey Mamon, Thomas M. Roberts, Kendall A. Smith · Molecular and Cellular Biology · 1991

정상 인간 1차 T세포에서 IL-2 신호가 RAF1의 전사, 단백질 축적, 인산화 및 키나아제 활성을 단계적으로 증가시켜 G1→S 세포주기 진행과 직접 연결됨을 처음으로 체계적으로 입증한 연구.

1. 왜 굳이 RAF1을 정상 T세포에서 보려 했을까

RAF1은 1980년대에 이미 잘 알려진 원암유전자(proto-oncogene)였습니다.

그러나 그 연구 대부분은 장기 배양된 암세포주나 변형된 세포주를 대상으로 이루어졌습니다. 이런 시스템에서는 RAF1이 “활성화되어 있다”는 사실은 알 수 있었지만, 그 활성화가 언제, 어떤 생리적 신호에 의해 일어나는지를 분리해서 분석하기는 거의 불가능했습니다.

당시 세포주기 연구의 가장 큰 한계는 이것이었습니다.

이미 증식 중인 세포에서는 “무엇이 증식을 시작시켰는지”를 알 수 없다는 점입니다.

이 논문이 던진 질문은 그래서 매우 정제되어 있습니다.

“RAF1은 암에서 우연히 활성화된 분자인가,
아니면 정상 세포에서도 정상적인 세포주기 진행에 필수적인 구성 요소인가?”

이 질문에 답하기 위해서는,

완전히 정지된 상태(G0)에서 출발해 단계적으로 세포주기에 진입하는 시스템이 필요했습니다.

2. T세포는 왜 이상적인 세포주기 모델이었는가

정상 인간 말초혈 T세포는 생리적으로 **G0 휴지기 상태**에 머물러 있습니다.

이 점이 섬유아세포나 암세포주와 결정적으로 다른 부분입니다.

더 중요한 점은, T세포에서는 다음 두 신호를 **실험적으로 분리**할 수 있다는 사실입니다.

- **TCR/CD3 자극**
→ 세포를 G0에서 G1 초입으로 밀어 넣는 신호
- **IL-2 수용체 자극**
→ G1을 통과해 S기로 진입시키는 신호

즉,

“증식을 시작하게 만드는 신호”와

“증식을 실제로 진행시키는 신호”를

서로 다른 자극으로 나눌 수 있는 거의 유일한 정상 세포 모델이었습니다.

이 논문은 바로 이 구조를 활용합니다.

3. TCR 자극만으로는 RAF1 이야기를 할 수 없었다

연구자들은 먼저 anti-CD3 항체로 TCR을 자극했습니다.

그 결과는 이전 연구들과 크게 다르지 않았습니다.

- IL-2 mRNA는 자극 후 빠르게 증가했다가 감소
- IL-2 수용체 α 사슬 발현은 조금 늦게 증가
- RAF1 mRNA 역시 어느 정도 증가

하지만 여기에는 중요한 문제가 있었습니다.

이 변화들이 TCR 신호의 직접적인 결과인지,

아니면 **그 뒤에 분비된 IL-2가 만든 2차 효과인지**를 구분할 수 없었다는 점입니다.

이 시점에서 RAF1의 역할을 논하는 것은 의미가 없었습니다.

연구자들은 한 단계 더 정교한 실험 설계를 선택합니다.

4. IL-2만 단독으로 RAF1을 자극하다

이 논문의 핵심은 **IL-2 단독 자극 실험입니다.**

연구자들은 다음과 같은 순서를 따랐습니다.

1. T세포를 anti-CD3 + IL-2 조건에서 증식시킴
2. 이후 IL-2를 완전히 제거하고 48시간 이상 배양
→ 세포를 **초기 G1 상태로 재동기화**
3. 이 상태에서 **IL-2만 다시 추가**

이렇게 하면,

TCR 신호의 영향 없이 **순수한 IL-2 신호의 결과만을 관찰할 수 있습니다.**

결과는 매우 명확했습니다.

- IL-2를 넣지 않으면 RAF1 mRNA, 단백질, 키나아제 활성 모두 거의 변화 없음
- IL-2를 넣으면
 - RAF1 mRNA가 수 시간 내 증가
 - RAF1 단백질이 점진적으로 축적
 - 인산화와 키나아제 활성도 함께 증가

즉, RAF1은 **TCR 신호의 즉각 반응 유전자**가 아니라,

IL-2 의존적 세포주기 진행 프로그램의 일부였습니다.

5. RAF1은 언제 작동하는 분자인가

이 논문의 중요한 기여 중 하나는 **시간 축(time axis)**을 명확히 제시했다는 점입니다.

RAF1 활성의 특징은 다음과 같습니다.

- G1 초기에 갑자기 튀어 오르지 않음
- G1 전체에 걸쳐 점진적으로 증가
- DNA 합성(S기)이 시작되기 직전에 가장 높은 수준 도달

이는 RAF1이

- 세포를 “깨우는” 분자가 아니라
- 세포가 S기로 넘어갈 준비를 완성하는 분자

임을 강하게 시사합니다.

이 해석은 이후 RAF–MEK–ERK 경로가 세포주기 조절과 어떻게 연결되는지 이해하는 데 중요한 단서가 됩니다.

6. PKC 경로와 IL-2 경로의 미묘한 관계

연구자들은 RAF1 활성화에 두 개의 경로가 존재할 가능성도 제시합니다.

- PMA로 PKC를 직접 활성화하면 RAF 인산화가 빠르게 일어남
- 그러나 IL-2만으로도, 시간이 지나면 RAF 인산화와 활성 증가가 관찰됨

이는 RAF1이

- PKC 의존적 경로
- PKC 비의존적, IL-2 수용체 연계 경로

양쪽 모두에서 조절될 수 있음을 시사합니다.

당시는 JAK–STAT 경로가 아직 정립되기 전이었기 때문에

이 논문은 메커니즘의 끝을 보여주지는 못합니다.

그러나 “IL-2 신호가 단순한 생존 신호가 아니라,

온코진 수준의 세포주기 분자를 직접 조절한다”는 점을 처음으로 분명히 했다는 데 의미가 있습니다.

7. 이 논문의 진짜 위치

이 논문은 면역학보다는 오히려

세포주기·암 생물학 연구자들에게 더 큰 울림을 주었습니다.

그 이유는 명확합니다.

- 정상 인간 1차 세포에서
- 사이토카인 하나가
- 온코진의 전사, 단백질 축적, 인산화, 기능 활성까지
- **세포주기 진행과 시간적으로 연결됨을 보여주었기 때문입니다.**

이는 “온코진은 비정상 세포에서만 의미가 있다”는 생각을 조용히 뒤집는 결과였습니다.

8. 정리하며

1991년 이 연구는 RAF1을
“암의 표지자”가 아니라
정상 세포주기 프로그램의 일부로 다시 보게 만든 논문이었습니다.

또한 IL-2를
“증식을 허락하는 사이토카인”이 아니라
구체적인 세포주기 유전자 네트워크를 단계적으로 가동하는 신호로
정의하게 만든 연구이기도 합니다.

이 논문 이후,
IL-2-세포주기-온코진이라는 연결 고리는
면역학과 세포생물학을 잇는 중요한 축으로 자리 잡게 됩니다.

관련 글

IL-2가 직접 켜는 유전자들: T세포 세포주기 진행의 분자적 출발점

IL-2는 언제 T세포를 증식시키는가: G1 진행과 c-Myb의 발견

IL-2 의존적 G1 사이클린 유도: 원발 T세포에서 본 세포주기 진행의 분자적 증거

3T3 세포를 떠나 T세포로: IL-2와 세포주기 연구의 전환점

관련문헌

1. Zmadzinas, Antonina, et al. "Interleukin-2 Triggered RAF1 Expression, Phosphorylation, and Associated Kinase Activity Increased through G1 and S in Anti-CD3 Stimulated Primary Human T Cells." *Molecular and Cellular Biology*, 1991.
2. Cantrell, D. A., and K. A. Smith. "The interleukin-2 T-cell system." *Science*, 1984.
3. Pardee, A. B. "G1 events and regulation of cell proliferation." *Science*, 1989.

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.