

IL-2 Dependent Induction of G1 Cyclins in Primary T-Cells is Not Blocked by Rapamycin or Cyclosporin A

Julia M. Turner · International Immunology · 1993

IL-2가 원발 인간 T세포에서 G1 단계 사이클린(D2, D3, E)을 시간 의존적으로 유도하며, 이 과정이 cyclosporin A나 rapamycin에 의해 차단되지 않음을 보여준 고전 논문으로, IL-2가 G1 진행의 핵심 조절자임을 분자 수준에서 명확히 제시했다.

1. 논문의 배경과 저자

이 논문은 1993년 10월 **International Immunology**에 발표된 단독 저자 논문으로, 저자는 **Julia M. Turner**입니다.

단독 저자 논문이라는 형식 자체가 이 연구에 대한 저자의 문제의식과 실험적 완결성을 잘 보여 줍니다.

Julia Turner는 영국 **케임브리지 대학교**(University of Cambridge)에서 **Tim Hunt**의 지도를 받은 연구자입니다. Tim Hunt는 성체 난자를 이용한 세포주기 연구를 통해 사이클린(cyclin)이라는 개념을 처음 제시한 인물로, 이 업적으로 2001년 노벨 생리의학상을 수상했습니다. Turner의 연구는 바로 이 세포주기 생화학 전통과 면역학적 T세포 시스템을 연결하려는 시도 위에 놓여 있습니다.

2. IL-2-T세포 시스템 위에 세워진 질문

논문 서론에서 Turner는 1980년대 중반 제시된 한 가지 핵심 개념에서 출발합니다. 즉, **T세포 수용체 (TCR) 자극은 T세포를 '준비 상태(competent)'로 만들지만**, 실제 DNA 복제와 분열을 위해서는 추가적인 '**진행 신호(progression signal)**'가 필요하며, 그 신호가 **IL-2**라는 점입니다.

이 과정은 연속적인 확률적 사건이 아니라, 일정 임계값에 도달했을 때 일어나는 "**all-or-none**" 커밋먼트로 이해됩니다. 이는 Arthur Pardee가 제시한 **restriction point** 개념과 본질적으로 동일합니다.

Turner는 이 커밋먼트가 다음 세 가지 변수의 함수라고 정리합니다.

- IL-2의 농도
- 세포 표면 IL-2 수용체의 밀도
- IL-2-수용체 상호작용이 유지되는 시간

이 틀 안에서 그녀는 질문을 명확히 설정합니다. **“IL-2 신호는 G1 단계에서 어떤 사이클린들을, 어떤 순서로 유도하는가?”**

3. 실험 시스템: 원발 인간 T세포

이 논문의 중요한 특징은 **세포주(cell line)**가 아닌 **원발 인간 T세포(primary T cells)**를 사용했다는 점입니다. Turner는 변형된 Cantrell-Smith 시스템을 사용하여 다음과 같은 절차로 세포를 준비합니다.

먼저 말초혈 단핵세포(PBMC)를 분리한 뒤 **PHA**(phytohemagglutinin)로 3일간 자극하고, IL-2와 함께 약 10일간 배양합니다. 이 과정에서 T세포는 IL-2 수용체를 발현하며 IL-2 의존적으로 증식합니다.

이후 IL-2를 제거해 세포를 다시 G1 초기 상태로 되돌린 뒤, **4 β -phorbol dibutyrate**(4-BDB)로 IL-2 수용체 α 사슬 재발현을 유도하고 실험을 시작합니다.

이렇게 준비된 세포는 **“G1에 머물러 있으나 다시 증식할 준비가 된 상태”**입니다.

4. IL-2 자극 후 G1 단계의 변화

IL-2를 다시 처리한 뒤, Turner는 유세포 분석을 통해 세포 크기와 세포주기 분포를 추적합니다.

IL-2 자극 후 약 20시간 동안 세포들은 여전히 G1에 머물러 있지만, 이 기간 동안 세포 크기가 증가하고 대사적 활성화가 진행됩니다. 이후 약 24시간 전후부터 S phase로의 진입이 본격화됩니다.

이 결과는 중요한 사실을 시사합니다. **IL-2는 즉각적으로 S phase를 유도하지 않으며, G1 단계에서 장시간에 걸친 분자적 준비 과정을 거친 뒤 세포주기 전환이 일어난다는 점**입니다.

5. G1 사이클린의 시간적 유도

Turner는 Northern blot을 이용해 G1 관련 사이클린들의 mRNA 발현을 분석합니다. 그 결과는 매우 명확한 시간적 순서를 보여 줍니다.

- **Cyclin D2**: IL-2 처리 후 약 3시간부터 발현되며, 6시간 전후에서 정점을 이룹니다.
- **Cyclin D3**: D2보다 늦게 유도되며, G1 후기부터 S phase 진입 시점까지 지속적으로 발현됩니다.
- **Cyclin E**: G1/S 경계에서 비교적 낮지만 분명하게 유도됩니다.
- **Cyclin A**: S phase에 진입한 이후 나타납니다.

이 결과는 G1 단계가 단일한 상태가 아니라, **초기-후기로 세분화된 조절 단계**임을 분자 수준에서 보여 줍니다.

6. 단백질 수준에서의 검증

Turner는 cyclin D3 단백질에 대한 항체를 직접 제작해 Western blot 분석을 수행합니다. 그 결과, mRNA 발현 변화와 일치하는 방식으로 **cyclin D3 단백질 역시 IL-2 의존적으로 유도됨**을 확인합니다. 이는 IL-2 신호가 전사 수준에 그치지 않고, 실제 세포주기 조절 단백질의 축적으로 이어진다는 점을 뒷받침합니다.

7. 면역억제제 실험의 의미

논문의 제목이 암시하듯, Turner는 **cyclosporin A**와 **rapamycin**의 효과도 분석합니다. 그 결과는 다음과 같이 정리됩니다.

- Cyclosporin A는 IL-2에 의한 G1 사이클린 유도와 세포주기 진행을 차단하지 못합니다.
- Rapamycin은 cyclin D의 유도 자체는 막지 못하지만, **G1에서 S phase로의 전환은 효과적으로 억제**합니다.

이는 rapamycin이 G1 초기 사건이 아니라, **G1/S 전환 이후 단계**를 선택적으로 차단한다는 점을 분명히 보여 줍니다.

8. 논문의 의의

이 논문은 IL-2가 단순한 성장 인자가 아니라, **원발 T세포에서 G1 사이클린 프로그램을 시간적으로 조절하는 핵심 신호**임을 처음으로 명확히 제시했습니다. 또한 IL-2-T세포 시스템이 세포주기 생물학의 정교한 질문을 다루기에 매우 강력한 모델임을 입증한 연구이기도 합니다.

IL-2에 의해 유도되는 immediate-early genes, G1 cyclins, 그리고 이후 밝혀진 JAK-STAT 경로는 모두 이 흐름 위에서 연결됩니다. 이 논문은 정상 세포가 어떻게 성장 신호를 해석하고 세포주기 결정을 내리는지를 이해하는 데 중요한 이정표로 남아 있습니다.

관련 글

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

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

IL-2 신호는 RAF1을 어떻게 깨우는가: 정상 T세포에서 본 온코진의 세포주기 역할

IL-2 T 세포 시스템: 면역계를 호르몬 시스템으로 재정의한 새로운 세포 성장 모델

관련문헌

Turner, J. M. (1993). IL-2 dependent induction of G1 cyclins in primary T-cells is not blocked by rapamycin or cyclosporin A. *International Immunology*, 5(10), 1199–1209.

Cantrell, D. A., & Smith, K. A. (1984). The interleukin-2 T-cell system: A new cell growth model. *Science*, 224(4655), 1312–1316.

Hunt, T. (1991). Cyclins and their partners: From a simple idea to complex reality. *Nature*, 350, 462–463.

