

Roles of Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKinases) in H-ras-induced Invasiveness and Motility of MCF10A Cells

Eun-Jung Lee, Mi-Sung Kim and Aree Moon

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714

Ras는 세포의 성장과 분화 등 여러 필수적인 세포기능에 없어서는 안될 중요한 역할을 담당하며 Ras가 mutation되면 암 등의 치명적인 결과를 초래한다. Ras 발현은 유방암에서 tumor aggressiveness의 지표로 간주되고 있으며 유방세포의 침습성과 연관이 있다고 알려져 있으므로 ras가 전이과정에 미치는 영향에 관한 연구는 중요한 의미를 갖는다. 본 연구의 선행연구결과, H-ras와 N-ras 모두 transformed phenotype을 나타내지만 H-ras만이 암전이에 있어서 중요한 침윤성을 유도하는 것을 밝혔다. 이 결과는 MCF10A 세포에서 H-ras와 N-ras에 의한 신호전달경로가 각각 다른 생물학적 전이활성을 나타냄을 시사한다. 세포의 이동성은 침습성에 있어서 결정적인 역할을 하므로, 본 연구에서 H-ras와 N-ras로 형질전환된 MCF10A세포에서 이동성을 시험한 결과, 세포의 이동성이 N-ras가 아닌 H-ras MCF10A 세포에서만 크게 증가된다는 것을 보았다. 이는 침습성을 나타내는 H-ras가 세포의 이동성을 증가시키는데 작용한다는 것을 말한다. H-ras에 의해 유도된 침습성과 이동성에 대한 분자적 기전에 관하여 연구하기 위하여 H-ras MCF10A와 N-ras MCF10A 세포에서 Ras의 downstream effector들, 특히 mitogen-activated protein kinases (MAPKinases)들인 JNK1, ERK, p38의 활성화를 살펴본 결과 p38 MAPKinase가 H-ras MCF10A 세포에서 현저하게 활성화됨을 보았다. p38 MAPKinase 저해제인 SB203580를 처리하던지 dominant negative p38 (DN p38) transfectant로 p38을 불활성화시켰을 때 세포침습성 및 이동성이 저해되는 결과를 얻었다. SB203580 처리한 H-ras MCF10A 세포에서 전이에 관여하는 효소인 MMP-2 분비가 감소되었다. H-ras에 의해 유도된 침습성과 이동성은 DN JNK1 transfectant에서는 변화가 없었으나 DN MEK transfectants에서는 유의성있게 감소되었다. 이상의 결과를 종합하면, MCF10A 세포의 침윤성과 이동성에는 p38 MAPKinase 활성이 중심적인 역할을 하며, JNK 활성은 영향을 미치지 않고, ERK-1/2 활성은 충분하지는 않으나 필요하다는 것을 알 수 있었다.