

인삼의 polyacetylene계 성분이 Ras 단백질 변형 효소의 활성화에 미치는 영향과 인삼의 석유에텔 추출물이 세포주기에 미치는 영향

김동청 · 이지영¹ · 인만진² · 채희정³ · 황윤경⁴ · 황우익^{1#}

순천제일대학 식생활학부, ¹고려대학교 의과대학 생화학교실, ²청운대학교 식품영양학과,
³호서대학교 식품가공학 전공, ⁴수원여자대학 식품과학부
(2001년 8월 6일 접수)

Effects of Polyacetylenes in Ginseng on Activity of Enzymes Related to Post-translational Modification of Ras Protein and Effects of Petroleum Ether Extract of Ginseng on Progression of Cell Cycle

Dong Chung Kim, Ji Young Lee¹, Man-Jin In², Hee Jeong Chae³,
Yoon Kyung Hwang⁴ and Woo Ik Hwang^{1,#}

Dept. of Food Science, Suncheon First College, Suncheon 540-744, Korea

¹Dept. of Biochemistry, College of Medicine, Korea University, Seoul 136-701, Korea

²Dept. of Human Nutrition and Food Science, Chungwoon University, Hongsung 350-701, Korea

³Dept. of Food Science and Technology, Hoseo University, Asan 336-795, Korea

⁴Dept. of Food and Culinary Art, Suwon Women's College, Suwon 441-748, Korea

(Received August 6, 2001)

Abstract : We investigated the effects of polyacetylenes of ginseng on farnesyl protein transferase (FPTase) and carboxyl methyl transferase (CMTase) activities related to post-translational modification of Ras protein. We also investigated the effect of petroleum ether extract (PEE) of ginseng on progression of cell cycle. FPTase activity was respectively inhibited 16.2% by 10 mM panaxynol and 21.3% by 10 mM panaxydol, whereas CMTase activity was not inhibited by panaxynol or panaxydol. Treatment of PEE significantly reduced the numbers and size of human colon cancer cell (HT-29) and human liver cancer cell (HepG2) cultured, respectively. To investigate the mechanism of growth inhibition by PEE of ginseng, we analyzed the cell cycle progressions of HT-29 and HepG2 cells, respectively. We found that PEE significantly inhibited progression of cell cycle from G1 to S phase. These results suggest that anticancer effects of PEE were derived from the arrest of G1 phase in cell cycle progression.

Key words : ginseng polyacetylenes, petroleum ether extract, FPTase, CMTase, G1 arrest

서 론

인삼은 동양에서 예로부터 신비의 영약으로 알려져 왔는데,¹⁾ 사포닌계 성분의 약리작용²⁻⁵⁾과 더불어 인삼의 지용성 성분이 암세포 증식을 현저히 억제하거나 사멸시키는 작용이 있음이 보고되었다.⁶⁻⁸⁾ 이를 근거로 인삼의 지용성 성분으로부터 유효성분으로서 polyacetylene계 화합물을 인정하게 되었고, 현재까지 9종의 polyacetylene계 성분을 분리 동정하였는데,⁹⁻

¹¹⁾ 그 중에서 panaxynol과 panaxydol이 총 polyacetylene 량의 90% 이상을 차지하는 것으로 나타났다. 그리고, 인삼 중 지용성 성분의 항암성은 주로 panaxynol과 panaxydol에 기인된 것으로 알려졌다.¹²⁻¹³⁾

최근, 천연물의 항암 효과 탐색은 세포주기에 미치는 영향 및 세포 내에 있는 특이한 단백질을 표적으로 하고 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 이에 따라 세포주기의 진행을 억제하는 물질이 항암효과를 인정받고 있다. 특히 인체 내에서 발생하는 암중에 20~30% 정도에서 ras oncogene의 변형이 발견되고 있으며 특히 췌장암이나 결장암의 경우는 50% 이상이 이 유전자의 변이와 관계있는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 이때 Ras 단백질이 세포

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-400-0870; (팩스) 02-6412-6184
(E-mail) wihwang@hananet.net

분열 신호체계(mitogenic signal)로써 암을 유발하려면 post-translational modification에 의해 원형질에서 세포막으로 이동하여 세포막에 결합해야한다. 이 과정에서 중요한 역할을 하는 효소가 farnesyl protein transferase(FPTase)와 carboxyl methyl transferase(CMTase)이며, 이 효소들의 활성 저해물질을 항암제로 개발하려는 연구가 수행되고 있다.^{14,18)}

이러한 연구의 일환으로 인삼의 polyacetylene계 성분과 인삼 석유에텔 추출물이 Ras 단백질의 post-translational modification에 관여하는 효소인 FPTase와 CMTase의 활성 및 세포주기에 미치는 영향을 확인함으로써 인삼의 polyacetylene계 성분과 지용성 성분이 안전하고 효과적인 항암제로 검증받고 사용될 수 있도록 하며, 인삼의 부가가치 및 국제경쟁력을 높이는데 기여하고자 하였다.

실험방법

1. 재료 및 시약

Farnesyl transferase [³H]SPA enzyme assay kit와 S-adenosyl-L-[methyl-³H]methionine은 Amersham Life Science(Buckinghamshire, England)사 제품을, HEPES, Tris · HCl, PMSF, Leupeptin, CHAPS, GTPγS, Dithiothreitol, β-mercaptoethanol, RNase, Propidium iodide, Ammonium sulfate는 Sigma(St. Louis, MO)사 제품을 사용하였다. Fetal bovine serum, Dulbeccos modified eagles medium, Trypsin-EDTA는 Gibco(Grand Island, NY)사 제품을, DEAE-Sepharose CL-6B, Sephacryl S-100은 Pharmacia(Uppsala, Sweden)사 제품을 사용하였다.

2. FPTase 및 CMTase의 부분 정제

FPTase의 부분정제는 Gibbs 등의 방법¹⁴⁾을 변형하여 사용하였다. 소의 대뇌 10 g을 완충용액(50 mM Tris, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.2 mM PMSF, 0.1 mM leupeptin) 40 ml에 넣고 호모게나이저로 파쇄하고 거어즈로 거른 용액을 고속원심분리(13,500×g, 30분)하여 상등액을 얻었다. 상등액에 50% ammonium sulfate를 처리하고 1시간 동안 포화시킨 후, 고속원심분리(13,500×g, 10분)하여 침전을 얻었다. 침전을 완충용액(50 mM Tris, pH 7.5, 1 mM DTT, 50 μM ZnCl₂)에 녹인 후 충분히 투석하여 조효소액을 얻었고, DEAE-Sepharose 이온교환 크로마토그래피에 적용시킨 후 0~0.5 M NaCl 선형농도구배로 효소를 용출하였다. 활성 분획을 모아 Prep-10(MWCO 10,000)으로 농축하고 투석하여 실험에 사용하였다.

CMTase의 부분정제는 Yoo 등의 방법²¹⁾을 변형하여 사용하였다. 소의 뇌 10 g을 완충용액(20 mM Tris, pH 7.5, 1

mM EDTA, 5 mM MgCl₂, 0.2 mM PMSF, 0.1 mM leupeptin, 0.1% β-mercaptoethanol) 40 ml에 넣고 호모게나이저로 파쇄하고 거어즈로 거른 용액을 고속원심분리(13,500×g, 30분)하여 침전을 얻었다. 침전을 동일 완충용액으로 현탁하고 고속원심분리하는 과정을 두번 반복하여 원형질에 있는 단백질을 제거하였다. 이렇게 얻어진 침전을 0.4% CHAPS를 포함하는 동일 완충용액에 넣고 저온실에서 12시간 교반으로 세포막 단백질을 추출한 용액을 초고속원심분리(100,000×g, 40분)하여 추출되지 않은 침전이 제거된 조효소액을 얻었다. 여기에 50% ammonium sulfate를 처리하고 1시간 동안 포화시킨 후, 고속원심분리(13,500 g, 10분)하여 침전을 얻었다. 침전을 완충용액(20 mM Tris, pH 7.5, 1 mM β-mercaptoethanol, 0.1% CHAPS, 5% glycerol, 0.1 mM PMSF)에 녹인 후, Sephacryl S-100 gel filtration chromatography에 적용시켜 효소를 용출하였다. 활성분획을 모아 Prep-10(MWCO 10,000)으로 농축하여 실험에 사용하였다.

3. 인삼의 석유에텔 추출물 제조

10 g의 인삼분말(고려인삼, 6년근)을 Soxhlet 장치에 넣고, 석유에텔을 용매로 12시간 추출하였다. 추출된 용액은 여과지와 filter membrane(pore size: 0.22 μm)을 통과시키고, 다시 진공회전농축기에서 용매를 증류시켜 석유에텔 추출물을 얻었다. 여기에 질소가스로 충전한 후, 4°C에 보관하였다. 또한, 실험에 사용할 panaxynol과 panaxydol은 인삼연초연구소에서 각각 30 mg씩 공급받아 석유에텔에 녹이고, 질소가스로 충전 후 -70°C에 보관하였다. 인삼의 석유에텔 추출물 및 panaxynol과 panaxydol은 사용 전에 석유에텔을 질소가스로 제거한 후 농도에 따라 에탄올에 용해하여 사용하였다.

4. 인삼의 석유에텔 추출물 및 panaxynol과 panaxydol이 FPTase 활성에 미치는 영향

Farnesyl transferase [³H]SPA enzyme assay kit를 사용하여 FPTase의 활성을 측정하였다. 완충용액(50 mM HEPES, pH 7.5, 20 mM KCl, 5 mM DTT, 30 mM MgCl₂, 0.01% Triton X-100) 10 μl에 0.5 μM biotin-YRASNRS-CAIM peptide를 20 μl 넣고 부분정제한 조효소액을 2 unit 정도가 되게 첨가한 후, 증류수로 최종 부피가 78 μl 되게 하였다. 여기에 인삼의 석유에텔 추출물은 0~2 mg/ml의 농도가 되도록, panaxynol과 panaxydol은 각각 0~10 mM의 농도가 되도록 반응액에 2 μl 첨가하여 37°C에서 5분 pre-incubation 시킨 후, 12 pmol 3H-FPP를 20 μl 넣고 37°C에서 1시간 반응시켰다. Blank는 시료 대신에 반응액에 에탄올 2 μl를 첨가하여 반응시켰다. Streptoavidin-linked SPA bead 용액을 150 μl 첨가하여 반응을 정지시키고, 상온에서

30분 동안 정치하여 bead에 결합한 반응산물을 scintillation counter로 측정하였다. 비활성도(unit/mg)는 pmol of farnesyl group transferred/hr/mg-protein으로 정의하였다.

5. 인삼의 석유에텔 추출물 및 panxynol과 panaxydol이 CMTase 활성에 미치는 영향

반응완충용액(100 mM HEPES, pH 7.4, 200 mM NaCl, 5 mM MgCl₂) 10 μl에 10 mM GTPγS 5 μl와 부분정제한 조효소액 20 μl를 넣고 증류수로 최종 부피가 78 μl 되게 하였다. 여기에 인삼의 석유에텔 추출물은 0~2 mg/ml의 농도로, panaxynol과 panaxydol은 각각 0~10 mM의 농도로 반응액에 2 μl 첨가하여 37°C에서 5분 pre-incubation 시킨 후, 40 μmol S-adenosyl-L-[methyl-³H] methionine을 20 μl 넣고 37°C에서 1시간 반응시켰다. Blank는 시료 대신에 반응액에 에탄올 2 μl를 첨가하여 반응시켰다. 1 ml cold ethyl acetate를 첨가하여 반응을 정지시킨 후, microcentrifuge(7,000 rpm, 5분)하여 상등액을 조심스럽게 얻고, 증류수 0.5 ml을 넣고 섞은 뒤 재원심분리하였다. 이 과정을 2회 반복한 후 최종 ethyl acetate층을 0.5 ml 취해 cocktail solution을 3 ml 넣은 뒤, scintillation counter로 측정하였다. 비활성도(unit/mg)는 pmol of methyl group transferred/hr/mg-protein으로 정의하였다.

6. 암세포 배양 및 형태 관찰

본 실험에 사용한 암세포는 인체 결장암 세포인 HT-29와 인체 간암 세포인 HepG2를 대상으로 하였고 암세포 배양은 본 연구실에서 실행하는 방법에 따라 시행하였다.¹³⁾ 즉, HT-29 및 HepG2는 10% fetal bovine serum, 100 units/ml penicillin, 10 μg/ml streptomycin이 함유된 DMEM으로 T-75 flask에 이식한 후 5% CO₂가 유지되는 37°C incubator에서 계대배양 중인 HT-29와 HepG2 암세포를 35 mm dish에 암세포 수가 4×10⁴ cells/dish가 되도록 이식하고, 배양액에 인삼의 석유에텔 추출물을 0~150 μg/ml 첨가하여 48시간 배양 후 첨가군과 대조군의 모양 변화를 inverted microscope로 관찰하여 세포증식 억제현상을 비교하였다.

7. 인삼의 석유에텔 추출물이 세포주기에 미치는 영향

인삼의 석유에텔 추출물이 100 μg/ml 첨가된 배양액에서 48시간 배양한 HT-29 및 HepG2 암세포를 trypsin 처리하여 수집한 후 세포주기를 분석하였다. Cell suspension(2.5 × 10⁶ cells/ml) 200 μl에 1.8 ml trypsin 용액을 넣고 실온에서 10분간 방치한 후 RNase와 trypsin inhibitor가 포함된 용액을 최종 농도 0.1 mg/ml로 첨가하여 다시 10분간 상온

에서 반응시켰다. 그리고, propidium iodide 염색용액을 최종 농도 50 μg/ml이 되도록 처리하고 어두운 곳에서 10분간 반응시키고 cell cycle analyzer로 세포당 DNA 함량을 585 nm에서 나오는 형광을 측정하여 세포의 DNA 함량에 따라 세포주기 각 단계의 분포를 분석하였다.

결 과

1. 인삼의 석유에텔 추출물 및 panxynol과 panaxydol이 FPTase 활성에 미치는 영향

소의 뇌로부터 FPTase를 황산암모늄 분별침전과 DEAE-

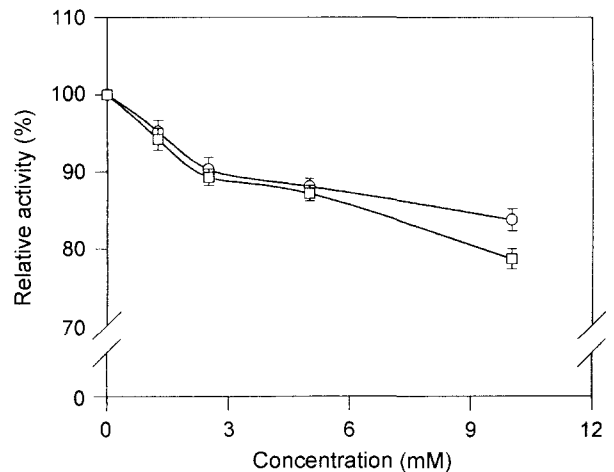


Fig. 1. Effects of panaxynol or panaxydol on FPTase activity. After enzyme was preincubated with panaxynol (circle) or panaxydol (square) for 5 min, the FPTase activity was measured, respectively. Data were presented as means ± SD (n=3).

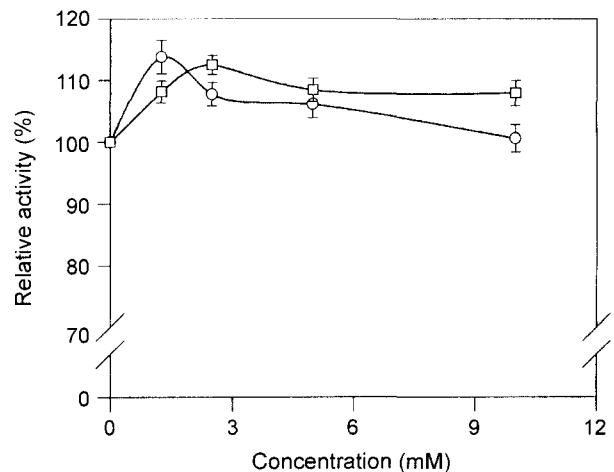


Fig. 2. Effects of panaxynol or panaxydol on CMTase activity. After enzyme was preincubated with panaxynol (circle) or panaxydol (square) for 5 min, the CMTase activity was measured, respectively. Data were presented as means ± SD (n=3).

Sepharose 이온교환 크로마토그래피를 통하여 부분정제하였다. DEAE-Sepharose chromatography에서 활성분획을 농축하고 투석한 결과, FPTase는 31배 정제되었고, 수율은 68%, 비활성도는 317 U/mg으로 나타났다. 인삼의 석유에틸 추출물은 2 mg/ml의 농도까지 반응액에 첨가한 결과, FPTase 효소활성에 거의 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 인삼의 polyacetylene계 성분들 중 주요성분인 panaxynol과 panaxy-

dol이 FPTase 효소활성에 미치는 영향을 확인한 결과는 Fig. 1에 나타내었다. 10 mM panaxynol과 10 mM panaxydol 첨가시 FPTase 활성이 대조군(100%)에 비해 각각 $83.8 \pm 1.41\%$ 와 $78.7 \pm 1.33\%$ 로 나타나 효소활성이 16.2%와 21.3% 저해받는 것으로 나타났다. 즉, FPTase 효소활성은 panaxynol과 panaxydol에 의해 mM의 농도단위에서 약 10~20% 저해받는 것으로 나타났다.

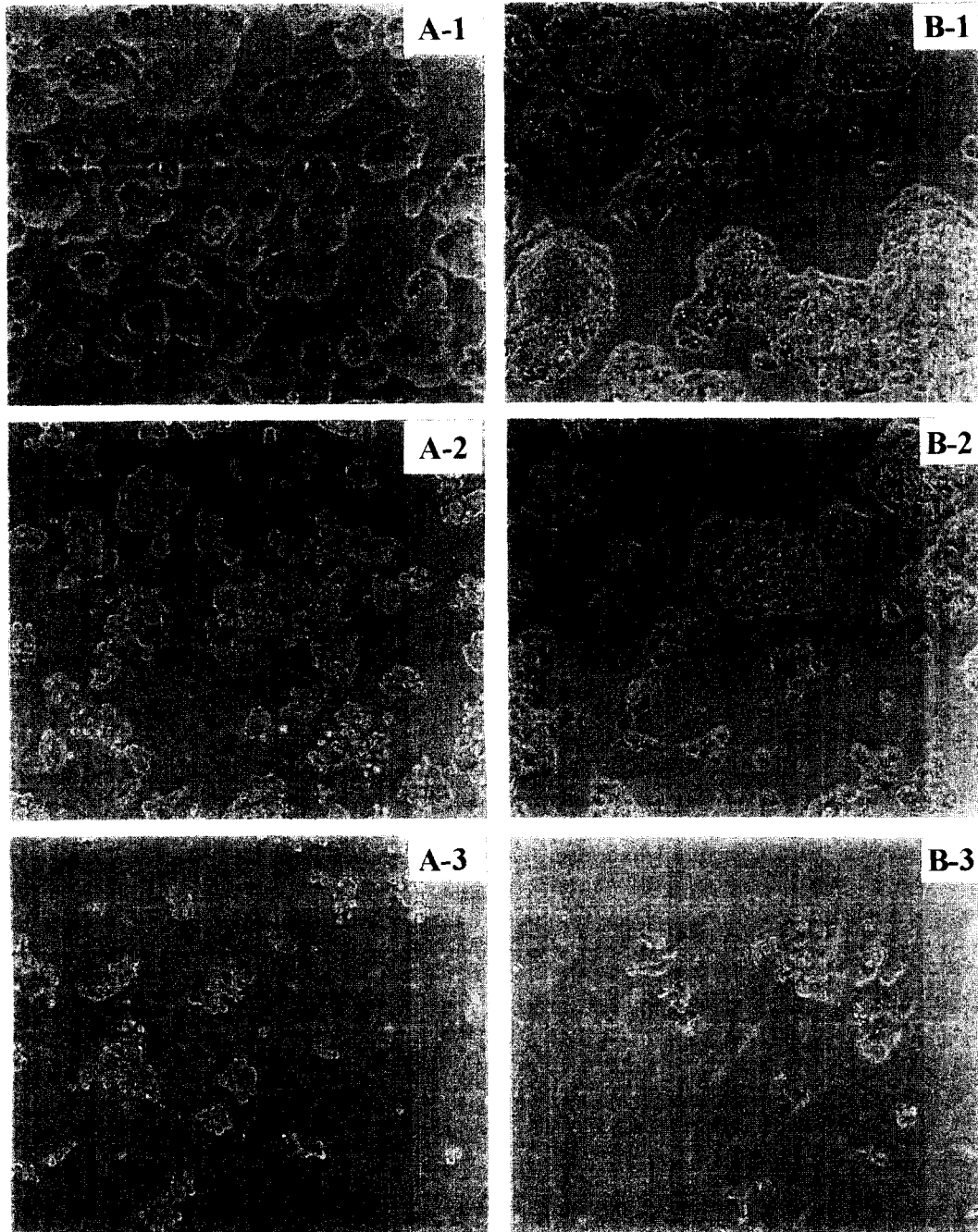


Fig. 3. Photomicrographs(x100) of HT-29 cells and HepG2 cells without (control) or with the PEE for 48 hrs. Panel A : HT-29 (A-1 : control, A-2 : PEE 100 µg/ml, A-3 : PEE 150 µg/ml), Panel B : HepG2 (B-1 : control, B-2 : PEE 100 µg/ml, B-3 : PEE 150 µg/ml)

2. 인삼의 석유에텔 추출물 및 panxynol과 panaxydol이 CMTase 활성에 미치는 영향

소의 뇌로부터 CMTase를 초고속원심분리, detergent를 사용한 추출, 황산암모늄분별침전 및 Sephacryl S-100 gel filtration 크로마토그래피를 통하여 부분정제하였다. Sephacryl S-100 gel filtration chromatography에서 활성분획을 농축한 결과, CMTase는 11.5배 정제되었고, 수율은 15.7%, 비활성도는 187 U/mg으로 나타났다. 부분정제된 CMTase를 사용하여 인삼의 polyacetylene계 성분들 중 주요성분인 panaxynol과 panaxydol이 CMTase 효소활성에 미치는 영향을 확인한 결과는 Fig. 2에 나타내었다. CMTase 효소활성은 panaxynol과 panaxydol에 의해 저해받지 않았으며, 오히려 활성을 다소 증가시키는 것으로 나타났다. 인삼의 석유에텔 추출물을 2 mg/ml의 농도까지 반응액에 첨가한 결과, CMTase 효소활성을 미미하게 증가시키는 것으로 나타났다.

3. 인삼의 석유에텔 추출물이 암세포 증식에 미치는 영향

본 실험에 사용한 HT-29와 HepG2의 배가시간은 각각 20시간과 40시간으로 나타나 세포가 정상적으로 증식되고 있음을 알 수 있어 실험에 사용하였다. HT-29와 HepG2 세포배양액에 석유에텔 추출물을 각각 100 µg/ml과 150 µg/ml 첨가하고 48시간 배양하면서 세포의 형태변화를 inverted microscope로 관찰한 결과는 Fig. 3에 나타내었다. 대조군에 비해 석유에텔 추출물 첨가군은 48시간 배양 후 세포수의 감소가 현저하며 세포 크기가 상당히 위축되었을 뿐만 아니라 세포가 겨우 바닥에 붙어있을 정도로 심하게 사멸되었음을 볼 수 있었다.

4. 인삼의 석유에텔 추출물이 암세포의 세포주기에 미치는 영향

인체 결장암세포인 HT-29와 인체 간암세포인 HepG2를 인삼의 석유에텔 추출물을 첨가한 배양액에서 48시간 배양시 세포주기의 변화는 Table 1에 나타내었다. HT-29의 경우, G1 단계 세포는 대조군 75.46%에서 석유에텔 추출물을 100 µg/ml 첨가 배양시 76.66%로 증가하였고, S 단계 세포는 대

조군 17.02%에서 첨가군 12.81%로 현저히 감소하였다. HepG2의 경우, G1 단계 세포는 대조군 72.59%에서 석유에텔 추출물을 100 µg/ml 첨가 배양시 84.32%로 현저히 증가하였고, S 단계 세포는 대조군 11.57%에서 첨가군 0%로 현저히 감소하였다. 이 결과는 인삼의 석유에텔 추출물이 세포주기 중 G1 단계에서 S 단계로의 진행을 지체시킴으로써 HT-29 및 HepG2 암세포 증식 억제 효과를 나타내는 것으로 여겨진다.

고 찰

국내외에서 인삼의 여러가지 약리 작용에 대한 실험적 연구결과가 많이 보고되어왔다. 그런데 1960년대까지만 해도 인삼의 여러가지 약리작용은 주로 saponin으로부터 유래되는 것으로 인정되어왔다. 그러나, 1976년 황⁸⁾에 의해 인삼의 항암성은 수용성 성분보다 지용성 성분이 더 강하다고 발표된 이래 인삼중 지용성 성분에 많은 연구가 이루어 졌다. 인삼의 지용성 성분 중 polyacetylene계 성분은 panaxynol, panaxydol, panaxytriol 등을 포함하고 있다. 그러나, 이러한 화합물들이 항암효과를 나타내는 분자적 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구는 인삼의 지용성 성분인 polyacetylene계 성분에 의한 항암효과와 분자적 기전을 암에 관련된 것으로 알려진 Ras 단백질의 post-translational modification에 관여하는 효소인 FPTase와 CMTase의 활성과의 관계를 통하여 규명하고자 하였다. 또한, 암세포의 세포주기 분석을 통하여 인삼의 지용성 성분이 어느 단계의 세포주기 진행을 억제하는 지를 확인함으로써 항암효과와 분자적 기전을 규명하기 위한 토대를 제공하고자 하였다.

FPTase는 mM 단위의 농도에서 polyacetylene계 성분인 panaxynol과 panaxydol에 의해 효소활성이 약 10~20% 저해받는 것으로 나타났다. 이것은 panaxynol과 panaxydol이 FPTase의 기질중 하나인 farnesyl pyrophosphate와 경쟁적으로 효소에 작용하여 효소활성을 다소 저해하는 것으로 여겨진다. 그러나, 최근에 보고된 화합물들이 µM 단위의 농도에서 FPTase의 활성을 저해²²⁻²³⁾하는 것에 비해서 panaxynol과 panaxydol은 비교적 높은 농도에서 활성을 저해하기 때문에 생리, 약리학적으로 크게 의미를 부여하기는 어렵다. CMTase 효소활성은 PEE 및 polyacetylene계 성분인 panaxynol과 panaxydol에 의해 활성을 저해받지 않았으며, 오히려 활성을 다소 증가시키는 것으로 나타났다. 이것은 CMTase가 membrane protein으로써 구조가 매우 불안정한데 지질성분인 polyacetylene계 성분에 의해 구조가 안정화되어 불활성화를 방지하는데 기인한 것으로 여겨진다. 이상의 결과에서 인삼의 polyacetylene계 성분이 Ras 단백질의

Table 1. Effects of petroleum ether extract of ginseng on the cycle distribution of cells in different stages of cell cycle

Cell line	Petroleum ether extract (µg/ml)	Cycle distribution (%)		G1 : S ratio
		G1	S	
HT-29	0	75.46	17.02	4.43
	100	76.66	12.81	5.98
HepG2	0	72.59	11.57	6.27
	100	84.32	0.00	-

post-translational modification에 관여하는 효소인 FPTase의 활성에 다소 영향을 주지만 CMTase의 활성에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

이에 따라 인삼 지용성 성분의 항암효과의 분자적 기전을 규명하기 위하여 암세포종식 실험과 세포주기 분석을 수행하였다. 인체 결장암세포인 HT-29와 인체 간암세포인 HepG2를 대상으로 실험을 한 결과, 인삼의 지용성 성분의 HT-29와 HepG2 암세포에 대한 IC₅₀은 각각 50 µg/ml 및 50~100 µg/ml 이었고, 100 µg/ml 이상의 농도로 배양액에 처리시 암세포종식이 현저히 억제됨을 볼 수 있었고, 남아있는 세포도 기형적으로 변형되었으며 사멸한 세포들이 배양용기에서 떨어져 배지 중에 부유하는 것을 관찰할 수 있었다. 세포주기 분석을 통하여 인삼 지용성 성분에 의한 암세포 증식억제 작용이 세포주기 진행에 있어 G1 단계의 정지 유발에 의한 것임을 확인하였다.

이로써 인삼 지용성 성분의 항암효과의 분자적 기전의 규명은 세포주기 조절인자들의 발현변화 및 세포주기의 진행에 관여하는 단백질의 활성억제에 초점을 두고 향후 연구가 진행되어야 할 것이다.

요 약

인삼의 항암효과의 분자적 기전을 규명하기 위하여 인삼의 성분 중 강력한 항암효과를 가지는 것으로 보고된 polyacetylene계 성분이 Ras 단백질의 post-translational modification에 관여하는 효소인 farnesyl protein transferase(FPTase)와 carboxyl methyl transferase(CMTase)의 활성에 미치는 영향을 확인하였고, 인삼의 지용성 성분(PEE)이 세포주기에 미치는 영향을 확인하였다. 소의 뇌로부터 FPTase와 CMTase를 부분정제하여 인삼의 polyacetylene계 성분이 두 효소의 활성에 미치는 영향을 확인한 결과, FPTase는 10 mM panaxynol과 10 mM panaxydol에 의해서 효소활성이 각각 16.2%와 21.3% 저해받았고, CMTase 효소활성은 polyacetylene계 성분인 panaxynol과 panaxydol에 의해서 활성을 저해받지 않는 것으로 나타났다. 인체 결장암세포인 HT-29와 인체 간암세포인 HepG2의 배양액에 인삼의 PEE 성분의 첨가 배양시 세포 크기가 상당히 위축되며 사멸되었음을 볼 수 있었고, 세포주기 분석 결과 인삼의 PEE 성분의 첨가배양시 G1 단계 세포가 증가하고, S 단계 세포가 감소하여 세포주기의 진행이 G1-S 단계에서 현저히 억제됨을 나타내었다. 이상의 결과로 보아 인삼의 지용성 성분에 의한 항암효과는 Ras의 post-translational modification에 관여하는 효소의 활성저해에 기인하기보다는 세포주기 진행 과정에서 세포주기 조절인자들의 발현변화 및 세포주기의

진행에 관여하는 단백질의 활성억제와 관련이 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 1998년도 (주)한국인삼공사에서 지원한 연구비로 수행한 연구결과와 일부로 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. 조항영 : *생약학회지* **3**, 81 (1972).
2. 주충노, 김재원 : *고려인삼학회지* **8**, 75 (1984).
3. 안미라, 김태우, 조영동, 강두희 : *고려인삼학회지* **9**, 86 (1985).
4. 원광애, 정노팔 : *고려인삼학회지* **9**, 119 (1985).
5. 강방희, 주충노 : *한국생화학회지* **18**, 285 (1985).
6. 황우익, 오수경 : *고려인삼학회지* **8**, 153 (1984).
7. Hwang, W. I. and Cha, S. M. : *Proceeding of the 3th international Ginseng Symposium*, Seoul, Korea, 43 (1978).
8. Hwang, W. I. : *Korean J. Biochem.* **8**, 1 (1976).
9. 김혜영, 김신일 : *고려인삼학회지* **4**, 373 (1990).
10. 노길봉, 손현주 : *고려인삼학회지* **13**, 198 (1989).
11. 박진규, 진승하 : *고려인삼학회지* **13**, 49 (1989).
12. Ahn, B. Z., kim, S. I., Lee, Y. H., Kang, K. S., Kim, Y. S. : *Proceeding of the 5th International Ginseng Symposium*, Seoul, Korea, 19 (1988).
13. 황우익, 백나경 : *고려대학교 의과대학논문집* **28**, 481 (1991).
14. Gibbs, J. B., Oliff, A., Kohl, N. E. : *Cell* **77**, 175 (1994).
15. Herron, G. S., Werb, Z., Dwyer, K., Banda, M. J. : *J. Biol. Chem.* **261**, 2814 (1986).
16. Tamanoi, F. : *Trends Biochem. Sci.* **18**, 349 (1993).
17. Fridman, R., Bird, R. E., Hoyhtya M., Oelkuct, M., Komarek, D., Liang, C. M., Berman, M. L., Liotta, L. A., Stetler-Stevenson, W. G., Fuerst, T. R. : *Biochem. J.* **289**, 411 (1993).
18. Gibbs, J. B. : *Cell* **65**, 1 (1991).
19. Barbacid, M. : *Ann. Rev. Biochem.* **56**, 779 (1987).
20. Gibbs, J. B., Pompiliano, D. L., Mosser, S. D., Rands, E., Lingham, R. B., Singh, S. B., Scolnick, E. M., Kohl, N. E., Oliff, A. : *J. Biol. Chem.* **268**, 7617 (1993).
21. Yoo, B. C., Kang, M. S., Kim, S., Lee, Y. S., Choi, S. Y., Ryou, C. K., Park, G. H., Han, J. S. : *Experimental and Molecular Medicine* **30**, 227 (1998).
22. Donaldson, M. J., Skoumas, V., Watson, M., Ashworth, P. A., Ryder, H., Moore, M., Coombes, R. C. : *Eur. J. Cancer* **35**, 1014 (1999).
23. Jayasuriya, H., Silverman, K. C., Zink, D. L., Jenkins, R. G., Sanchez, M., Pelaez, M., Pelaez, F., Villela, D., Lingham, R. B., Singh, S. B. : *J. Nat. Prod.* **61**, 1568 (1998).