

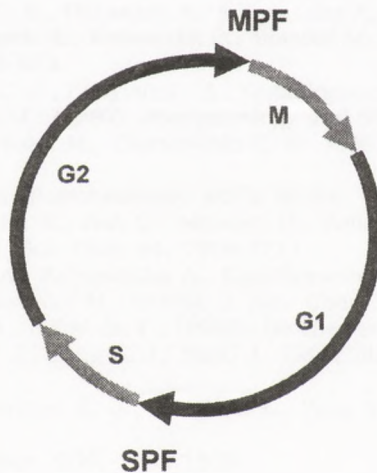
Cykliny i kinazy CDK — białka regulujące podziały komórkowe u *Eucaryota*

Joanna Jeleńska
Instytut Chemii Bioorganicznej
Polska Akademia Nauk
Poznań

1. Cykl komórkowy

Każda komórka po osiągnięciu dojrzałości anatomicznej i fizjologicznej albo przestaje rosnać, albo zaczyna się dzielić. Czas między jednym a drugim podziałem nosi nazwę cyklu komórkowego (1). Typowy cykl (rys. 1) obejmuje podział mitotyczny (faza M) oraz interfazę (fazy G₁, S i G₂).

Do najważniejszych procesów w cyklu komórkowym, których rozpoczęcie jest ściśle kontrolowane, należy replikacja DNA podczas fazy S oraz segregacja chromosomów w trakcie mitozy (2). Przed rozpoczęciem syntezy DNA konieczne jest zakończenie poprzedniego podziału mitotycznego, a ponadto komórki powinny osiągnąć określone rozmiary i mieć zapewniony odpowiedni



Rys. 1. Schemat przebiegu cyklu komórkowego u *Eucaryota*. Kompleks SPF reguluje przejście z fazy G₁ do S (punkt startu), natomiast kompleks MPF kontroluje rozpoczęcie mitozy (M).

poziom składników odżywczych. System kontroli wewnętrznej komórki, uwzględniający program rozwojowy oraz warunki otoczenia decyduje, czy komórka wejdzie w kolejny cykl podziałowy czy też rozpocznie różnicowanie (3). U drożdży punkt kontrolny rozdzielający fazy G1 i S, w którym dokonywany jest wybór między podziałem a różnicowaniem, nosi nazwę punktu startu (4), w komórkach ssaków punktu restrykcyjnego (5), zaś u roślin jest to główny punkt kontrolny (6). Regulacja rozpoczęcia mitozy jest bardziej konserwatywna filogenetycznie i dzięki temu lepiej poznana. W przejściu między fazą G2 a fazą M, system kontroli sprawdza zakończenie replikacji materiału genetycznego oraz naprawę ewentualnych uszkodzeń DNA.

W regulacji cyklu komórkowego główną rolę odgrywają kompleksy cyklin i kinaz CDK (7,8). Kompleks białkowy kontrolujący wejście komórki w mitozę określane jest jako **MPF** (*maturation promoting factor*), natomiast czynnik decydujący o rozpoczęciu fazy replikacji DNA to **SPF** (*S-phase promoting factor*) (9,10). Cykliny — nazwane tak ze względu na cykliczną akumulację i degradację w dzielących się komórkach (11) — pełnią funkcję podjednostki regulatorowej w tych kompleksach. U wszystkich organizmów eukariotycznych dwa główne przejścia w cyklu komórkowym: między fazą G1 i S oraz fazą G2 i M, są kontrolowane przez cykliny należące do różnych klas. Wyższe *Eukaryota* mają znacznie rozbudowaną sieć elementów regulacyjnych. U ssaków znaleziono do tej pory aż 10 typów cyklin, sklasyfikowanych jako białka klasy A-J (12). Rośliny mają ich jeszcze więcej, przy czym poszczególne warianty cząsteczek znajdujące w jednym organizmie, często niewiele się od siebie różnią (13). Ogólnie cykliny można podzielić na białka fazy G1 oraz mitotyczne. Do cyklin fazy G1 zalicza się białka CLN u *Saccharomyces cerevisiae*, cykliny C, D i E u ssaków oraz D u roślin wyższych. Mitotyczne cykliny drożdżowe, zwierzęce i roślinne należą natomiast do typu B i A.

Kinazy zależne od cyklin (**CDK*** — *cyclin-dependent kinases*, często określane jako białka p34 lub p34^{cdc2}) stanowią podjednostki katalityczne w kompleksach regulujących indukcję replikacji oraz wejście w mitozę (7). U ssaków występuje przynajmniej 8 kinaz typu CDK (14), a rośliny posiadają szczególnie dużą rodzinę białek homologicznych do p34^{cdc2}, wśród nich niektóre charakterystyczne jedynie dla tej grupy organizmów (15). Wyjątek stanowią drożdże, u których jedna kinaza p34: cdc2 u *Schizosaccharomyces pombe* (7) i cdc28 u *Saccharomyces cerevisiae* (16) — pełni funkcję katalityczną w obu punktach kontrolnych cyklu komórkowego. Prawdopodobnie w prymitywnych komórkach eukariotycznych prototypowy kompleks cykliny z kinazą jednocześnie inicjował replikację DNA i mitozę (17).

Kinazy CDK mogą wiązać się nie tylko z czynnikami pozytywnej kontroli — cyklinami, lecz również z niedawno odkrytymi negatywnymi regulatorami — inhibitorami kinaz zależnych od cyklin (**CKI** — *cyclin dependent kinases*

* Nomenklatura genów i białek biorących udział w regulacji cyklu komórkowego nie jest jednoznacznie określona ani konsekwentnie używana. W tym opracowaniu zastosowano najczęściej przyjęte oznaczenia.

inhibitors) (18,19). Przejścia z fazy G1 do S i z G2 do M są regulowane na poziomie transkrypcji i posttranslacyjnych modyfikacji elementów kontrolnych oraz poprzez oddziaływania konformacyjne białek i kierowanie ich do odpowiednich przedziałów komórki (3).

2. Kinazy cdk (kinazy zależne od cyklin)

Białko **p34^{cdc2}** jest kinazą serynowo-treoninową o masie 34 kDa, wykazującą stosunkowo niską specyficzność: fosforyluje sekwencję (K/R)(S/T)P-K* (8). Kinazy CDK posiadają wszystkie motywy typowe dla kinaz zależnych od ATP. Porównanie struktury krystalicznej *cdc2* (20) i kinazy białek zależnej od cAMP (21) wskazuje na bardzo podobne pofałdowanie białka i znaczną homologię strukturalną. Podstawowe aminokwasy, zaangażowane w wiązanie ATP i katalizę, położone są w obrębie konserwatywnych sekwencji i prawdopodobnie odgrywają podobną rolę u wszystkich członków tej rodziny. Bogate w glicynę miejsce wiążące ATP ma najczęściej sekwencję GEGTYG (lub G-G--G). Znajduje się ono przy aminowym końcu domeny katalitycznej, w bliskim sąsiedztwie zachowawczego miejsca zajmowanego zwykle przez lizynę, która tworzy wiązania wodorowe z jedną lub dwoma (α i γ) grupami fosforanowymi ATP. Odpowiednio usytuowane dwie reszty glutaminianu stabilizują kluczową lizynę oraz wiążą niezbędny w reakcji fosforylacji jon magnezu. Wysoce zachowawcze jest również otoczenie asparaginianu, pełniącego ważną rolę w mechanizmie katalizy. Kinazy CDK zawierają ponadto kilka ewolucyjnie konserwatywnych regionów, które są odpowiedzialne za funkcje tych białek w cyklu komórkowym (22). Za domeną katalityczną zlokalizowany jest element FLG, poprzedzony lizyną i drugim zachowawczym asparaginianem. 12 aminokwasów dalej (w stronę końca karboksylowego) znajduje się zwykle tryptofan. Tak jak wszystkie CDK, *cdc2* jest nieaktywna w formie monomeru i do indukcji wymaga przyłączenia cykliny, regulującej specyficzność substratową, czas i miejsce aktywności podjednostki katalitycznej (23). CDK posiadają bardzo zachowawczy motyw **PSTAIRE**, położony w części N-końcowej białka oddziałującej z cyklinami, jednak nie każda kinaza zawierająca tę sekwencję współdziała z cykliną. Konserwatywne również są miejsca ulegające fosforylacji. Treonina 161 (lub 167) jest fosforylowana przez kinazę aktywującą *cdc2*, zwaną CAK, co odsłania szczelinę wiążącą ATP, indukując w ten sposób aktywność enzymatyczną. W obrębie bogatej w glicynę domeny wiążącej ATP leżą kolejne dwa aminokwasy ulegające fosforylacji: treonina 14 i tyrozyna 15. Ich modyfikacja inhibuje kinazę CDK, a aktywacja enzymu wymaga defosforylacji obu reszt przez fosfatazę *cdc25*. Fosforylowana może być również seryna 277. Kinazy CAK, aktywujące białka typu *cdc2*, same należą do rodziny CDK, gdyż działają w kompleksach z cyklinami.

* W opisie wszystkich motywów zastosowano jednoliterowe symbole aminokwasów. Kreska (-) oznacza dowolny aminokwas.

Spośród innych kinaz występujących u eukariontów, najbardziej do CDK podobne są kinazy MAP (kinazy białek aktywowane mitogenami) tworzące kaskadę pośredniczącą w przekazywaniu sygnałów (24). W dzielących się komórkach białko p34 występuje w podobnej ilości podczas całego cyklu, chociaż zmienia się cyklicznie poziom mRNA *cdc2*, jednak zmiany te są kompensowane zróżnicowaną trwałością białka. W dojrzałych i starzejących się komórkach zaobserwowano znacznie niższy poziom kinaz CDK, ale jest on konsekwencją, a nie przyczyną ich stanu, a ilość białka p34^{*cdc2*} jest stosunkowo niewrażliwa na czynniki wzrostu.

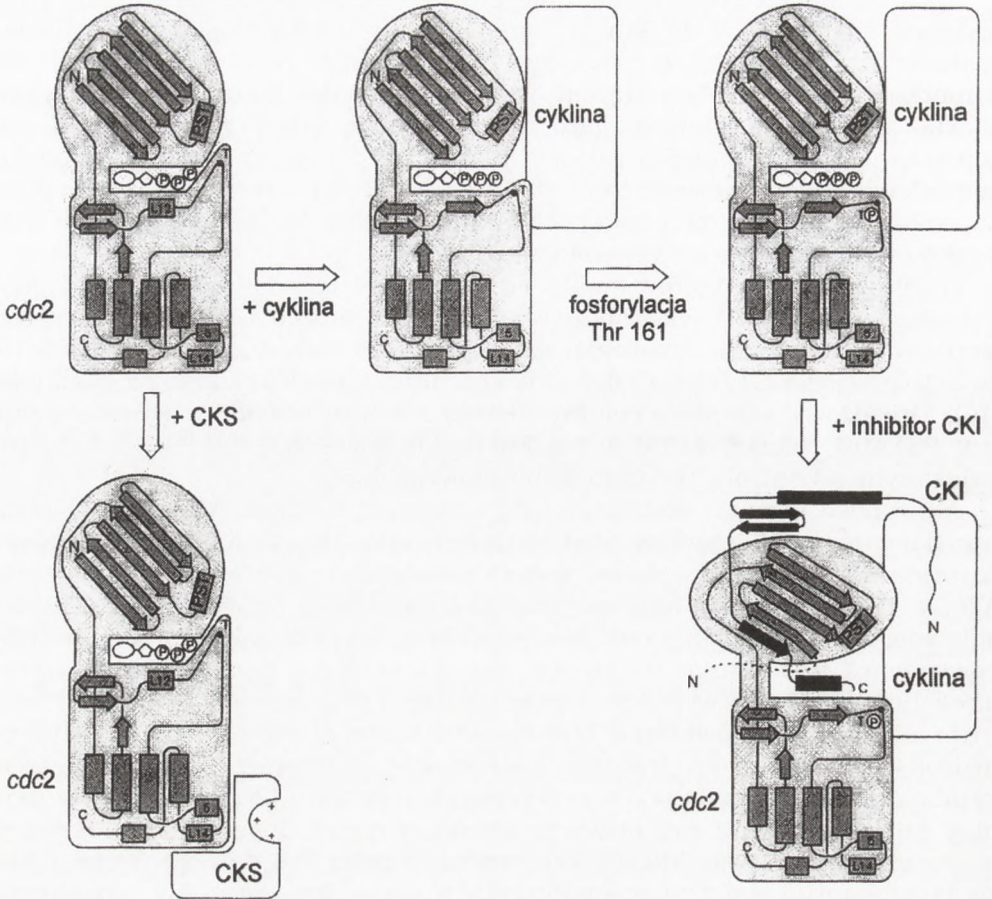
U wyższych eukariontów kinaza *cdc2* (p34, określana czasem jako CDK1) wchodzi w skład MPF (czynnika wywołującego mitozę), CDK2 (p33) jest elementem SPF (czynnika wywołującego fazę S), CDC3-6 są zaangażowane w regulację przejścia G1/S, a CDK7 aktywuje inne kompleksy kinaz z cyklinami (14). Drożdżowy kompleks cykliny PHO80 z kinazą PHO85 zawierającą motyw PSTAIRE bierze udział w szlaku regulującym gospodarkę fosforu, nie związanym z kontrolą podziału komórkowego (25).

Aktywność enzymu podlega ścisłej i złożonej kontroli na poziomie post-translacyjnym. W badaniach nad strukturą krystaliczną p34 (20) wykazano, że forma nie związana z cykliną zawiera niewłaściwie zorientowaną cząsteczkę ATP, a pętla T, zwana aktywacyjną, blokuje dostęp substratu do centrum aktywnego (rys. 2). Cyklina wiąże się z kinazą, kontaktując się z nią na dużej powierzchni i powodując drastyczne zmiany konformacyjne. Obrót i przesunięcie helisy PSTAIRE wywołuje zmianę położenia reszt aminokwasowych w centrum aktywnym, umożliwiając liniowe przeniesienie fosforanu z ATP na grupę hydroksylową seryny lub treoniny w substracie, a odsunięcie pętli T z kieszeni katalitycznej udostępnia ją dla peptydowego substratu (26). Fosforylacja treoniny 161 (przez CAK) zagnieżdża ją wśród grupy zasadowych aminokwasów w C-końcowym rejonie kinazy, zakotwicząc pętlę T z dala od miejsca wiązania substratu i stabilizując konformację miejsca aktywnego (27) oraz wzmacniając oddziaływanie obu podjednostek. Zmiany te są subtelniejsze niż znaczna rearanżacja po związaniu cykliny, lecz zapewniają pełną aktywację *cdc2*. Oddziaływanie inhibitora CKI z kompleksem p34-cyklina przypomina interakcję z substratem i sugeruje hamowanie enzymu przez kompetycję. Ponadto zmienia się konformacja centrum aktywnego i miejsca wiązania ATP (14).

Kinazy CDK silnie oddziałują z małymi białkami zwanymi *sucl* (u drożdży) lub **CKS** (u organizmów wyższych). Wiadomo, że *sucl* jest potrzebne do prawidłowego funkcjonowania enzymu, ale biochemiczne podstawy jego działania nie zostały wyjaśnione (28). Prawdopodobnie CKS nie wpływa bezpośrednio na aktywność kinazy, lecz ułatwia oddziaływanie kompleksu z czynnikami regulującymi CDK lub substratami (29).

3. Cykliny

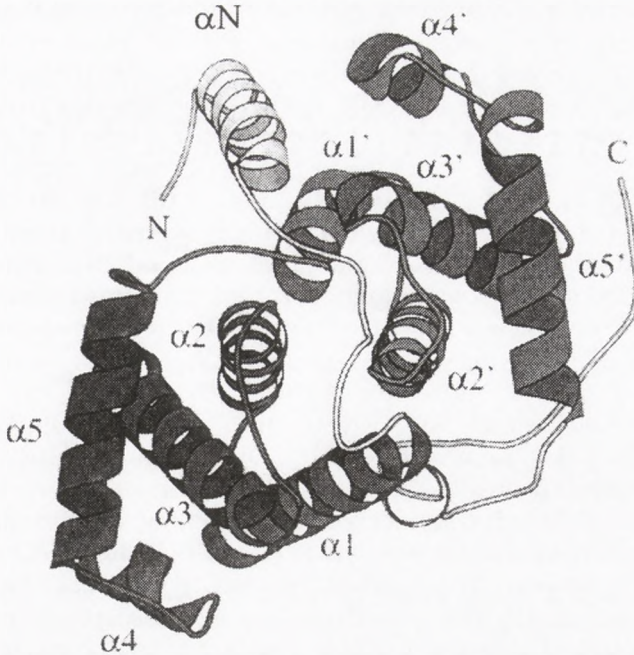
Cykliny początkowo definiowano jako białka ulegające cyklicznej syntezie i degradacji w dzielących się komórkach (11), jednak w miarę odkrywania



Rys. 2. Regulacja aktywności kinaz typu *cdc2*. Kinaza *cdc2* jest indukowana w wyniku przyłączenia cyklina oraz fosforylacji treoniny 161. Białko CKS prawdopodobnie ułatwia oddziaływanie z czynnikami regulatorowymi lub substratami. Przyłączenie inhibitora CKI hamuje aktywność kompleksu kinazy *cdc2* z cykliną. Prostokąty oznaczają helisy α (PST — helisa PSTAIRE), strzałki — struktury β , T- treoninę 161, P — reszty fosforanowe. Rysunek wg (23), zmodyfikowany.

rosnącej liczby kodujących je genów, zaczęto zaliczać do nich białka o masie cząsteczkowej około 50 kDa, zawierające konserwatywny rdzeń 150 aminokwasów, zwany **cyclin box**. Region ten, jak się później okazało, odpowiada za oddziaływanie z kinazami CDK (30) i jest szczególnie dobrze zachowany wśród cyklin mitotycznych, a bardziej zmienny w cyklinach G1.

W badaniach nad strukturą krystaliczną wołowej cykliny A (31) oraz ludzkiej A (26) i H (32) pokazano, że białka te mają w centralnej części dwie tandemowo ułożone domeny o uderzająco podobnej konformacji, nazwanej układem cyklinowym (**cyclin fold**) (rys. 3). Co ciekawe, sekwencja drugiej



Rys. 3. Struktura cykliny A (bez rejonu N-końca). Helisy 1-5 tworzą pierwszą domenę konserwatywnego rdzenia cykliny (*cyclin box*), helisy 1'-5' stanowią drugi układ cyklinowy (*cyclin fold*). Rysunek wg (26).

domeny obejmującej *cyclin fold* nie jest konserwatywna. W strukturze cyklin przeważają helisy α — jest ich aż 12, przy czym obie helisy końcowe, N i C, przybierają różne położenie w poszczególnych cyklinach, a pozostałe 10 jest ułożone w dwa symetryczne układy cyklinowe. W każdej domenie centralna helisa $\alpha 3$ jest otoczona przez pozostałe cztery. *Cyclin box*, miejsce wiązania CDK, znajduje się w pierwszej domenie, chociaż helisa C także kontaktuje się z kinazą. Struktura białka jest sztywna i nie zmienia się po połączeniu z CDK ani w wyniku oddziaływania kompleksu z inhibitorami CKI (26). Przewidywane struktury cyklin innych typów wskazują na identyczne rozmieszczenie helis w dwóch domenach. Część białka poprzedzająca układy cyklinowe nie zawiera wielu elementów helikalnych, jest mniej sztywne i nie bierze udziału w oddziaływaniach z innymi czynnikami.

Cykliny uczestniczą także w regulacji procesów nie związanych z cyklem komórkowym. W drożdżach zidentyfikowano kompleks CDK z cykliną, regulujący metabolizm fosforu (25), a w mózgu człowieka niedawno odkryty układ cyklina-CDK jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania neuronów (zaburzenia w jego aktywności występują w chorobie Alzheimera). Cyklina H wchodzi w skład wielopodjednostkowego czynnika TFIIH zaangażowanego w replikację DNA (33). Konformację bardzo podobną do układu cyklinowego znaleziono w innych białkach, których sekwencja jest odległa od sekwencji cy-

klin. *Cyclin fold* jest charakterystyczny dla struktury czynnika transkrypcyjnego TFIIB i kieszeni A białka retinoblastomy (33). Układ cyklinowy, jak się wydaje, jest motywem zaangażowanym w rozpoznawanie różnych białek i DNA w czynnikach związanych z kontrolą cyklu komórkowego i regulacją transkrypcji. Jedna domena zapewnia oddziaływania z więcej niż jednym partnerem: w przypadku cykliny — z kinazą i inhibitorem, w przypadku TFIIB — z białkiem wiążącym TATA (TBP) i z DNA, inaczej niż w wielu zachowawczych motywach zaangażowanych w przekazywanie sygnału, stosujących się do zasady: jedna domena — jedna funkcja. Prawdopodobnie *cyclin fold* w różnych białkach pochodzi od wspólnego przodka, a niedawno rozwiązana struktura czynnika transkrypcyjnego TFB z archebakterii *Pyrococcus woesei*, zawierającego ten motyw, sugeruje, że układ cyklinowy jest ewolucyjnie wcześniejszy niż eukariotyczne jądro komórkowe (33).

W obrębie domeny *cyclin box* wszystkich cyklin występują konserwatywne sekwencje, takie jak motyw MR-IL(I/V)DW, zlokalizowany w helisie α_1 , KYEE---P w helisie α_3 oraz ME(...)L---L (22). Niektóre z tych elementów nie są zachowane w cyklinach C, znacznie różniących się od pozostałych. Cykliny B posiadają charakterystyczną sekwencję (H/Q)-(K/R/Q)-(F/L) oraz FLRR-SK, w obrębie której element RR-S- jest potencjalnym miejscem fosforylacji przez kinazę zależną od cAMP. Ten ostatni motyw jest częściowo zmieniony w cyklinach roślinnych (15), gdzie brakuje reszty seryny, co może być związane z niezwykle niskim poziomem cAMP u roślin wyższych. Zwierzęce i drożdżowe cykliny B posiadają również element AKYL. Sekwencja LVEV-EEY jest charakterystyczna dla cyklin A. Skład aminokwasowy części N-końcowej decyduje o charakterze całego białka: zwierzęce cykliny B oraz roślinne A i B1 są zasadowe, natomiast zwierzęce A i roślinne B2 — kwasowe (13).

W rejonie końca aminowego cyklin mitotycznych znajduje się sekwencja **destruction box** odpowiedzialna za degradację białka pod koniec mitozy. Motyw niszczący obejmuje 9 aminokwasów: R-ALG(V w cyklinach A; D/E/N w cyklinach B)I-N i decyduje o skierowaniu cykliny do dużych, multibiałkowych kompleksów zwanych proteasomami (34). N-koniec jest bogaty w reszty lizyny, do których prawdopodobnie przyłączana jest ubiquityna. U zwierząt proteoliza cykliny A i B2 wymaga ich uprzedniego związania z kinazą CDK.

Cykliny fazy G1, takie jak D u zwierząt i roślin oraz CLN u drożdży, zamiast domeny *destruction box* mają element **PEST** w pobliżu C-końca, również zapewniający szybką degradację, jednak w innym momencie cyklu (35). Cyklina F człowieka, będąca największym białkiem tego typu (masa cząsteczkowa 87 kDa), mimo rdzenia zbliżonego do cyklin mitotycznych A i B, nie posiada *destruction box*, a jej karboksylowy koniec obejmuje rozległą sekwencję PEST, podobnie jak u cyklin D.

Cykliny B w N-końcowej części *cyclin box* zawierają 34-aminokwasową sekwencję P (**P box**) niezbędną do aktywacji fosfatazy cdc25, która indukuje kompleks MPF przy przejściu G1/S (36). Motyw ten jest homologiczny do elementu występującego w fosfatazach tyrozynowych, a nieobecny w cdc25. Poprzez międzycząsteczkowe interakcje z cykliną B, *P box* staje się funkcjonalną częścią fosfatazy.

Większość cyklin jest białkami jądrowymi. Roślinne cykliny mitotyczne często zawierają sygnał lokalizacji jądrowej (**NLS** — *nuclear localization signal*), złożony z dwóch sekwencji bogatych w lizynę (37). Ciekawa jest regulacja lokalizacji cykliny B, początkowo akumulowanej w cytoplazmie i przechodzącej do jądra w momencie rozpoczęcia mitozy. Sekwencja zwierzęcej cykliny B nie posiada typowego NLS, zawiera natomiast sygnał pozostawiania w cytoplazmie (**CRS** — *cytoplasmic retention signal*), położony między *destruction box* i *cyclin box* (38). Pod koniec fazy G1 cyklina B ulega fosforylacji na kilku resztach seryny zlokalizowanych w obrębie CRS, co umożliwia przejście białka do jądra (39). Modyfikacja ta może wynikać z autofosforylacji podjednostki cyklinowej przez kompleks MPF, albo być przeprowadzana przez kinazy MAP lub kinazę kazeinową II. Sam ufosforylowany motyw CRS nie działa jak sygnał lokalizacji jądrowej, lecz współdziała z innymi sekwencjami w obrębie cykliny B lub pozwala na przyłączenie hipotetycznego białka przenoszącego kompleks MPF do jądra. Roślinne cykliny B zawierają sekwencje bogate w lizynę, mogące służyć jako NLS, położone wewnątrz motywu CRS (40).

Wiele cyklin innych typów również posiada sekwencje potencjalnie fosforylowane przez kinazy serynowo-treoninowe (np. kinazę zależną od cAMP), jednak nie wiadomo czy takie modyfikacje zachodzą *in vivo* i jakie jest ich znaczenie.

Cykliny D w pobliżu końca aminowego zawierają motyw L-C-E, odpowiedzialny za oddziaływanie z białkiem RB (retinoblastomą) i charakterystyczny także dla innych czynników łączących się z retinoblastomą, takich jak antygen T wirusa SV40, białko adenowirusa E1A czy wirusa Papilloma E7 (41, 42). Fosforylacja RB powoduje uwolnienie związanych dotąd z retinoblastomą czynników transkrypcyjnych, które indukują geny fazy S. Kompleksy cykliny D z CDK4 i CDK6 oraz cykliny E z CDK2 aktywują czynnik transkrypcyjny E2F, co jest bezpośrednim sygnałem rozpoczęcia fazy replikacji DNA (43).

Wspomniano, że początkowym kryterium definiowania białka jako cykliny była jego okresowa akumulacja podczas cyklu komórkowego (11). Tymczasem poziom cykliny CLN3 drożdży *Saccharomyces cerevisiae* i cykliny C muszki owocowej jest stały. Cykliny te oraz białka cyklinopodobne CLN1 i CLN2 myszy nie zawierają ani *destruction box* ani elementu PEST, sugerując istnienie innego mechanizmu degradacji. Występowanie cyklin jest regulowane na poziomie transkrypcji, chociaż dla drożdżowej CLN3 proponowana jest regulacja posttranslacyjna. Białko to nie posiada elementu niszczącego prawdopodobnie dlatego, że funkcjonuje jako aktywator transkrypcji innych cyklin (44).

U większości zbadanych dotychczas organizmów, zarówno cykliny jak i kinazy CDK są kodowane przez rodziny wielogenowe. Sugeruje się, że poszczególne produkty tych genów mogą uczestniczyć w odmiennych fazach cyklu komórkowego, w różnych stadiach rozwojowych, jak również mogą być indukowane przez specyficzne czynniki endo- lub egzogenne. Identyfikacja kolejnych cząsteczek związanych z regulacją podziału komórkowego u zwierząt i roślin, wskazuje, jak się wydaje na to, że większość mechanizmów jest

powielona, a funkcje elementów kontrolnych częściowo się pokrywają. Poziom poszczególnych cyklin, kinaz i inhibitorów determinowany jest wzajemną relacją syntezy i proteolizy. Pozorny nadmiar elementów kontrolnych oraz rozbudowana sieć regulacyjna zapewniają prawidłowy przebieg podziałów komórkowych i odpowiednią elastyczność reakcji na sygnały płynące z wnętrza organizmu i bodźce zewnętrzne.

Słosowane skróty:

- MPF — czynnik wywołujący mitozę (*M-phase promoting factor, maturation promoting factor*)
 SPF — czynnik wywołujący fazę S (*S-phase promoting factor*)
 CDK — kinaza białek zależna od cykliny (*cyclin dependent kinase*)
 CKI — inhibitor kinazy zależnej od cykliny (*cyclin dependent kinase inhibitor*)
cdc (*cdc*)- geny i białka związane z cyklem komórkowym (*cell division cycle*)
 kinazy MAP — kinazy białek aktywowane mitogenami (*mitogen activated protein kinases*)
 NLS — sygnał lokalizacji jądrowej (*nuclear localization signal*)
 CRS — sygnał pozostawiania w cytoplazmie (*cytoplasmic retention signal*)

Literatura

- Howard A., Pelc S. R., (1953), *Heredity*, 6, 216-273.
- Hartwell L. H., Weinert T. A. (1989), *Science*, 246, 629-634.
- Jacobs T., (1992), *Develop. Biol.*, 153, 1-15.
- Hartwell L., (1974), *Bacteriol. Rev.*, 38, 164-198.
- Pardee A., (1989), *Science*, 246, 603-608.
- van't Hof J., (1985), *The Cell Division Cycle in Plants*, Ed. Bryant JA i Francis D, 1-13, Cambridge University Press, Cambridge.
- Nurse P., Bisset Y., (1981), *Nature*, 292, 558-560.
- Pines J., (1995), *Biochem. J.*, 308, 697-711.
- Rao P. N., Johnson R. T., (1970), *Nature*, 225, 159-164.
- Johnson R. T., Rao P. N., (1971), *Biol. Rev.*, 46, 97-155.
- Evans T., Rosenthal E. T., Youngblum J., Distel D., Hunt T., (1983), *Cell*, 33, 389-396.
- Pines J., (1996), *Biochem. Soc. Trans.*, 24, 15-33.
- Renaudin J. P., Doonan J. H., Freeman D., Hashimoto J., Hirt H., Inzé D., Jacobs T., Kouchi H., Rouzé P., Sauter M., Savouré A., Sorrell D. A., Sundaresan V., Murray A. H., (1996), *Plant Mol. Biol.*, 32, 1003-1018.
- Fisher F. P., (1997), *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 7, 32-38.
- Doonan J., Fobert P., (1997), *Curr. Opin. Cell Biol.*, 9, 824-830.
- Reed S. I., Hadwiger J. A., Lornicz A. T., (1985), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4055-4057.
- Stern B., Nurse P., (1996), *Trends Genet.*, 12, 345-350.
- Harper J., Elledge S., (1996), *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 6, 56-64.
- Wang H., Fowke L. C., Crosby W. L., (1997), *Nature*, 386, 451-452.
- de Bondt H. L., Rosenblatt J., Jancarik J., Jones H. D., Morgan D. O., Kim S. H., (1993), *Nature*, 363, 595-602.
- Knighton D. R., Zheng J., Ten Eyck L. F., Ashford V. A., Xuoang N., Taylor S. S., Sowadsky J. M., (1991), *Science*, 253, 407-414.
- Eckstein J. W., (1993), *Cell cycle — materials and methods*, Ed. Pagano M., 186-199, Springer.
- Morgan D. O., (1996), *Curr. Opin. Cell Biol.*, 8, 767-772.
- Jonak C., Heberle-Bors E., Hirt H., (1994), *Plant Mol. Biol.*, 24, 407-416.
- Kaffman A., Herskowitz J., Tjian R., O'Shea E. K., (1994), *Science*, 263, 1152-1156.

26. Jeffrey P. D., Russo A. A., Polyak K., Gibbs E., Hurwitz J., Massagué J., Pavletich N. P., (1995), *Nature*, 376, 313-320.
27. Jeffrey P. D., Russo A. A., Pavletich N. P., (1996), *Nat. Struct. Biol.*, 3, 696-700.
28. Endicott J. A., Nurse P., (1995), *Structure*, 3, 321-325.
29. Bourne Y., Watson M. H., Hickey M. J., Holmes W., Rocque W., Reed S. I., Tainer J. A., (1996), *Cell*, 84, 863-874.
30. Kobayashi H., Stewart E., Poon R., Adamczewski J. P., Gannon J., Hunt, T., (1992), *Mol. Biol. Cell*, 3, 1279-1294.
31. Brown N. R., Noble M. E. M., Endicott J. A., Garman E. F., Wakatsuki S., Mitchell E., Rasmussen B., Hunt T., Johnson L. N., (1995), *Structure*, 3, 1235-1247.
32. Kim K. K., Chamberlin H. M., Morgan D. O., Kim S. H., (1996), *Nat. Struct. Biol.*, 3, 849-855.
33. Noble M. E. M., Endicott J. A., Brown N. R., Johnson L. N., (1997), *Trends Biochem. Sci.*, 22, 482-487.
34. Glotzer M., Murray A. W., Kirschner M. W., (1991), *Nature*, 349, 132-138.
35. Reed S. I., Wittenberg C., Lew D. J., Dulic V., Henze M., (1991), *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol. LVI, 61-67, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
36. Zheng W. F., Ruderman J. V., (1993), *Cell*, 75, 155-164.
37. Dingwall C., Laskey R. A., (1991), *Trends Biochem. Sci.*, 16, 478-481.
38. Pines J., Hunter T., (1994), *EMBO J.*, 13, 3772-3781.
39. Li J., Meyer A. N., Donoghue D. J., (1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 502-507.
40. Mews M., Sek F. J., Moore R., Volkmann D., Gunning B. E. S., John P. C. L., (1997), *Protoplasma*, 200, 128-145.
41. Wiman K. G., (1993), *FASEB J.*, 7, 841-845.
42. Sherr C. J., (1995), *Trends Biochem. Sci.*, 20, 187-190.
43. La Thangue N. B., (1994), *Curr. Opin. Cell Biol.*, 6, 443-450.
44. Tyers M., Tokiwa G., Futcher A. B., (1993), *EMBO J.*, 12, 1955-1968.

Cyclins and CDK kinases — proteins regulating eukaryotic cell division

Summary

The cell division in *Eucaryota* is regulated by a protein complex consisting of p34^{cdc2} protein kinase (or related CDK) and cyclin. The p34^{cdc2} protein kinase plays a catalytic role, whereas the cyclin moiety is a regulatory subunit. The p34^{cdc2}/cyclin complex is required at two control points of the cell cycle: between G1 and S phase and between G2 and mitosis. This paper presents characterization of the key molecules regulating progression throughout the cell division cycle.

Key words:

cyclins, CDK kinases, cell cycle, mitosis.

Adres do korespondencji:

Joanna Jeleńska, Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań e-mail: jelenska@ibch.poznan.pl