

CDK2在肿瘤中的非细胞周期功能

凌能 刘妍 叶茂*

(湖南大学生物学院, 长沙 410082)

摘要 细胞周期依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases, CDKs)是真核生物细胞周期有序驱动的核心调控子, CDK2作为CDK家族成员, 调控细胞周期G₁-S期和S-G₂期的转变。近年来研究表明, CDK2在哺乳动物细胞周期调控中的作用不是必需的, 但与肿瘤发生发展密切相关。CDK2参与调节多种致癌信号通路, 其含量或活性失调常常导致肿瘤细胞失控性增殖, 影响肿瘤细胞分化、衰老、凋亡、染色体不稳定等多种生物学功能。该文综述了CDK2在肿瘤中的非细胞周期功能。

关键词 CDK2; 肿瘤; 非细胞周期功能

The Non-Cell Cycle Regulating Function of CDK2 in Tumor

LING Neng, LIU Yan, YE Mao*

(College of Biology, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract CDK2 (Cyclin-dependent kinase 2), a member of Cyclin-dependent kinase family, acts as the core regulator of eukaryotic cell cycle progression and drives G₁-S and S-G₂ transition. Emerging evidence indicates that the role of CDK2 is not necessary for mammalian cell cycle regulation. However, CDK2 is involved in various oncogenic signaling pathways. Its dysregulation causes uncontrolled proliferation of tumor cells. In addition to the cell cycle regulation, CDK2 plays a key role in a variety of biological functions including cell differentiation, senescence, apoptosis, and chromosome instability, which contributes to tumor formation and progression. This review summarizes the recent advances in the non-cell cycle regulating function of CDK2 in tumors.

Keywords CDK2; tumor; non-cell cycle regulating function

细胞周期依赖性激酶2(Cyclin-dependent kinase 2, CDK2)为丝氨酸/苏氨酸激酶, 属于CDKs家族, 以细胞周期素CyclinA、CyclinE为正调控因子, 以细胞周期素依赖性激酶抑制子(Cyclin-dependent kinase inhibitors, CKIs)如P21(cip1)、P27(kip1)和P57(kip2)为负调控因子, 实现自身活性的周期性变化进而调节细胞周期的有序演进。CDK2基因敲除小鼠的正常存活, 表明CDK2在细胞周期调控中的作用不是必需的^[1]。除磷酸化Rb蛋白和E2F转录因子参与细胞

周期调控外^[2-3], CDK2还能磷酸化大量转录因子^[4], 参与调控多种致癌信号通路^[5], 促进肿瘤的发生和恶性进程^[6]。明确CDK2在肿瘤中的非细胞周期功能并阐明其参与调控肿瘤发生发展的作用机制, 将为靶向性抗肿瘤治疗提供新的靶标和切入点。

1 CDK2的结构和活性调节方式

1.1 CDK2的分子结构

人CDK2基因位于12号染色体长臂13区2带,

收稿日期: 2020-05-19

接受日期: 2020-10-13

国家自然科学基金(批准号: 81672760)和湖南省重点研发计划(批准号: 2018SK2128)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0731-88821834, E-mail: yemaocsu@hotmail.com

Received: May 19, 2020

Accepted: October 13, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81672760) and Hunan Provincial Key Research and Development Program (Grant No.2018SK2128)

*Corresponding author. Tel: +86-731-88821834, E-mail: yemaocsu@hotmail.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5444>

CDK2蛋白包含300个氨基酸残基, 分子量为33 kDa。CDK2在结构上与其他真核蛋白激酶类似, 呈典型的双叶状(图1), 较小的N瓣由5个反向平行的 β 片层和一个 α C-螺旋组成, α C-螺旋包含PSTAIRE序列, 直接与周期素Cyclin结合。较大的C瓣主要由 α 螺旋组成, 包含活化区T-loop, T-loop是磷酸化底物丝氨酸/苏氨酸残基结合CDK2的部位。抑制性磷酸化位点为Thr14、Tyr15, 活化磷酸化位点为Thr160^[7-8]。

1.2 CDK2的含量与活性调节方式

1.2.1 转录及转录后调控 CDK2转录水平有2种调控方式。一是影响转录本稳定性, 如核蛋白WTAP(Wilms'tumor 1-associating protein)与CDK2转录本结合, 以稳定CDK2 mRNA的方式促进CDK2表达^[9]; 二是调控启动子活性, 在细胞进入增殖状态时, c-ETS1(transcription factor E-26 transforming sequence-1)能响应表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)刺激, 通过染色质重塑和相关辅助因子共同作用, 增强CDK2启动子活性, 上调CDK2基因表达^[10]。Toll样受体9(Toll like receptor 9, TLR9)信号能增加CDK2启动子活性, 激活剂CPG ODNs能选择性上调CDK2表达^[12]。而细胞髓样发生因子(Pokemon, POK)能直接结合并抑制CDK2启动子活性, 下调CDK2表达^[11]。

1.2.2 亚细胞定位调控 CDK2在G₁晚期从胞质转移到细胞核, CDK2的核输入对于其活性调控十

分重要。CDK2不包含经典的核定位序列, 转位入核的机制目前仍不明确。有研究表明, 可能通过其N-端1~97及202~298肽段范围部分氨基酸形成的高级结构, 与其他含有入核信号的蛋白形成复合体, 进而被带入核内^[13]。例如, CDK2-CyclinE复合体依靠CyclinE上的核定位序列直接与输入蛋白 α/β 异源二聚体中的 α 亚基结合, 通过核孔复合体进入核内^[14]。研究发现, MAPK(mitogen activated protein kinase)与CDK2相互作用, 促进CDK2-CyclinE的核转位, 其中胞外信号调节激酶(extracellular regulated kinase, ERK)的活性是至关重要的, ERK激酶抑制剂PD98059可以抑制CDK2-CyclinE的核转位^[15]。此外有研究发现抑制p53活性时, 引起CDK2在胞质中明显积累^[16]。AKT可以通过磷酸化CDK2第39位苏氨酸残基, 导致CDK2/CyclinA复合体短暂的胞质定位。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)亚家族成员Nodal能促进CDK2向胞质转位^[17]。

1.2.3 CDK2的活性调控 作为CDK家族的一员, CDK2单体没有活性, CDK2蛋白含量在整个细胞周期中维持稳定, 依赖Cyclin蛋白含量的周期性变化来调控自身活性。CDK2结合CyclinE, 促进细胞G₁-S期的转化, CDK2结合CyclinA, 促使细胞顺利进入G₂期^[18]。除经典的Cyclin激活子外, CDK2还能与非Cyclin激活子如Ringo A结合调控端粒的形成, 参与减数分裂^[19]。

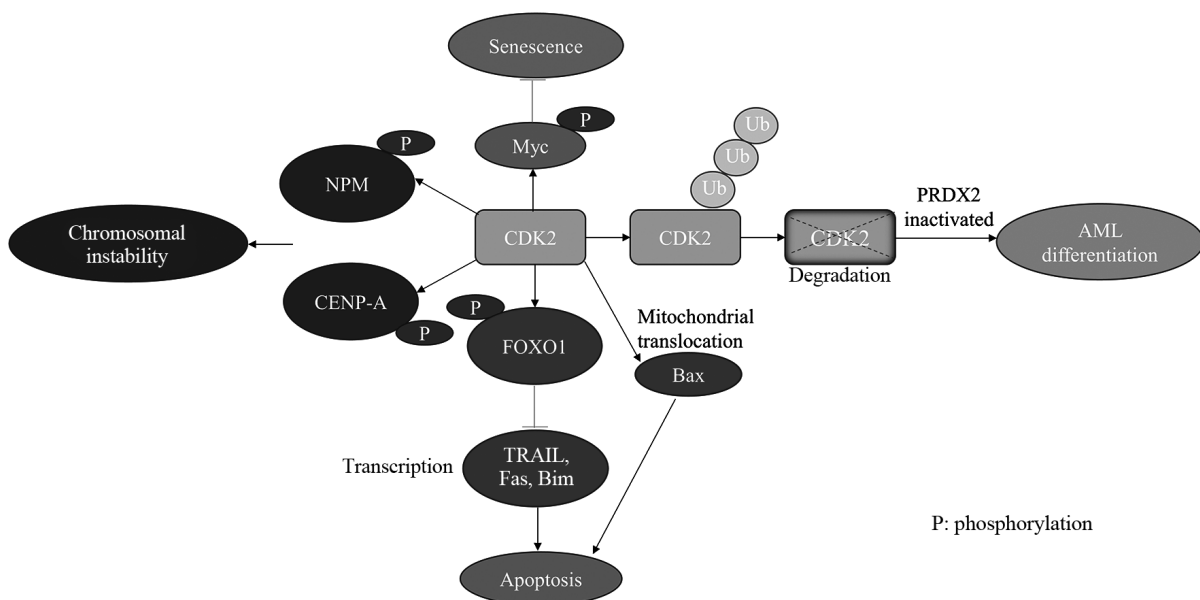


图1 CDK2非细胞周期调控功能

Fig.1 The non-cell cycle regulating function of CDK2

CDK2的激活需要在其特定位点发生磷酸化。这些磷酸化由一种被称为CDK活化激酶(CDK-activating kinase, CAK)的CDK7-Cyclin H-MAT1三元复合物所执行。CDK2与Cyclin结合后T-loop移向C-端, Thr160由封闭变为打开, Thr160才能被磷酸化。CDK2的抑制性磷酸化位点为14位苏氨酸和15位酪氨酸, 分别能被Weel激酶和Myt1激酶磷酸化, CDK2-Cyclin复合物只有在这两个抑制性磷酸化位点发生去磷酸化后才具有激酶活性, 而这一过程由CDC25家族蛋白催化^[18]。

CKIs家族成员p21Cip1、p27Kip1能抑制CDK2活性。p21、p27与CDK2/Cyclin复合物结合后, 在催化单元内插入一个类似于ATP的小螺旋结构, 改变CDK2催化裂口的形状来抑制CDK2激酶活性^[20]。KLHL(Kelch-like)家族成员KLHL6可以催化CDK2第129、142位赖氨酸发生泛素化修饰, 促进其进入蛋白酶体途径发生降解^[21]。

2 CDK2的非细胞周期功能

2.1 CDK2与分化

干细胞分化与细胞周期的延长尤其是G₁期有关。基于分化因子需要一定时间才能触发分化, 有假设认为, G₁期延长是哺乳动物胚胎干细胞、神经干细胞、造血干细胞分化的原因^[22]。因此, CDK2作为G₁期特异性细胞周期蛋白依赖性激酶, 在调控细胞自我更新、细胞分化等生理过程中发挥关键作用^[22]。CDK2蛋白活性的抑制能诱导鼠神经母细胞瘤发生分化^[23]。在人胚胎干细胞中CDK2活性降低可诱导分化相关标记物的表达, 预示CDK2在细胞命运决定中发挥作用^[24]。急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)是一种以造血干/祖细胞获得性突变为特征的恶性克隆性疾病。研究发现, 在诱导AML细胞分化的过程中, CDK2发生泛素化修饰并通过蛋白酶体降解, 导致过氧化物酶PRDX2的活性被抑制, 引起活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)水平累积并激活分化相关信号网络, 进而触发AML的分化^[21]。此外, CDK2还能参与神经元细胞和T细胞的诱导分化过程^[25-27]。

2.2 CDK2与染色体不稳定

染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)是肿瘤细胞的重要标志, 主要指与正常细胞相比染色体结构与数目不稳定的现象, 与肿瘤恶化、肿瘤异

质性和耐药有关。有丝分裂前期, 两个中心体向细胞的两极移动, 中心体之间形成有丝分裂纺锤体, 通过微管与染色体的着丝粒连接, 实现染色体的正确排列和准确分离。中心体或着丝粒功能异常引发染色体分离异常导致染色体不稳定^[28]。CDK2主要通过两种方式调控染色体不稳定。一是参与着丝粒稳定性调节。CENP-A(CENTromere protein A)组装到着丝粒核小体是着丝粒在分裂期维持结构稳定的关键, CENP-A非着丝粒染色质的错误定位可能导致异位着丝点和片段化的染色质。CDK2能磷酸化CENP-A及其关键装配因子MIS18BP1(Mis18-binding protein 1)影响其着丝粒定位能力。CDK2的过度活化引起着丝粒功能障碍, 促进染色体不稳定^[29]。二是参与中心体复制。中心体复制异常与多极有丝分裂、非整倍体和染色体不稳定有关。CDK2磷酸化NPM(nucleophosmin)起始中心体复制, 并且磷酸化CP110促进中心体复制, CDK2活性升高造成中心体过度复制, 导致染色体不稳定^[30]。

2.3 CDK2与衰老

细胞衰老是指一种稳定的细胞生长阻滞状态, 除细胞复制导致的端粒缩短外, 大量应激因子如DNA损伤、ROS、抑癌基因的失活、原癌基因的激活等都能诱导细胞衰老。目前已明确的引起衰老的效应途径主要分为两类: 一是激活DNA损伤反应(DNA damage response, DDR), 促进p53稳定, 从而激活p21转录, 后者抑制CyclinE/CDK2引起复制停滞; 二是激活p16INK4a, 通过竞争性结合CDK4/6, 进入衰老相关生长阻滞状态^[31]。

CDK2除在DDR相关衰老中作为p21下游分子参与衰老调控外, 还能作为原癌基因上游分子阻断原癌基因诱导的细胞衰老促进肿瘤发展。在过表达癌基因*c-Myc*的细胞系中敲除或抑制CDK2能显著增加衰老细胞比例。CDK2能磷酸化Myc第62位丝氨酸, 并且发挥转录辅助因子的功能促进Myc靶基因转录, 抑制癌蛋白Ras诱导的细胞衰老^[32]。CDK2也可能具有促衰老活性, 研究表明, 在细胞周期阻滞引起的细胞衰老过程中CDK2仍保持一定活性, 能通过促进周期素CyclinB1的核定位, 诱导细胞周期的退出和细胞衰老^[33]。

2.4 CDK2与代谢

CDK2作为一种与细胞生命活动密切相关的激酶, 不仅调控细胞增殖和分化, 而且在细胞代谢的调

节中可能也具有重要作用。肿瘤细胞通过异常的糖酵解代谢方式应对缺氧的肿瘤微环境。敲低CDK2增加糖酵解的负调节因子SIRT5的表达, 导致有氧糖酵解基因GLUT1、HK2和PDK1的表达降低, 抑制胃癌细胞系的有氧糖酵解能力^[34]。

2.5 CDK2与凋亡

CDK2可促进细胞凋亡。在用人参皂甙Rh2诱导的人肝癌细胞SK-HEP1凋亡模型中发现CDK2活性上调, 过表达CDK2酶活缺失突变体抑制CDK2活性能有效减少凋亡细胞比例^[35]。在小鼠和人成纤维细胞中过表达CDK2抑制子p27或敲低CDK2表达均能抑制由Myc引起的细胞凋亡^[36]。CDK2也能抑制细胞凋亡, 在前列腺癌细胞中过表达CDK2可抑制细胞凋亡^[37]。CDK2既有促进细胞凋亡的作用, 又能抑制细胞凋亡, 可能是由于调控细胞凋亡机制的不同。CDK2调控凋亡的机制主要分为两大类。一是Fas-FasL死亡受体途径。CDK2能磷酸化转录因子叉头蛋白(forkhead box protein O1, FOXO1), 促进其胞质定位, 抑制其转录活性, 进而抑制下游凋亡促进基因Fas、TRAIL和Bim(Bcl-2 interacting mediator)的表达, 抑制由DNA损伤引起的细胞凋亡^[38]。二是线粒体途径。CDK2活性上调与肿瘤细胞凋亡进展和线粒体通透性转换密切相关, CDK2在HeLa细胞中能促进Bcl-2家族的促细胞凋亡成员——Bax的线粒体转位以及线粒体跨膜电位丧失, 促进凋亡进程^[35]。

3 CDK2与肿瘤

3.1 CDK2与肺癌

通过切片和组织染色的方式分析肺癌不同组织学类型中CyclinA、CyclinE、CDK2的蛋白含量, 发现三者在肺癌肿瘤组织中的蛋白水平均高于正常组织。CyclinE/CDK2在肺腺癌中的高表达与侵袭性和不良预后相关, 而在肺鳞癌中却与较好的预后相关, 可能是由于CDK2在肺鳞癌中处于失活状态^[39]。而CyclinA/CDK2在非小细胞肺癌中均表达升高, 且与不良预后相关^[40]。在293种肿瘤细胞系中检测CDK2抑制剂seliciclib的效果, 发现非小细胞肺癌细胞系较为敏感, 且与活化的K-RAS相关, 而在临床上K-RAS活化的肺癌病例常表现出化疗耐受和较差的预后, 预示化疗耐受和预后较差的肿瘤对CDK2抑制的敏感性更高。而第二代CDK2/9抑制剂CCT68127的使用表明, 抑制CDK2的活性, 通过降低CP110磷酸

化水平的方式引发细胞多极分裂, 不仅能抑制携带K-RAS突变的非小细胞肺癌细胞增殖, 还能减少循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的产生, 提示CDK2可能与非小细胞肺癌的转移有关^[40]。此外, 研究也发现, CDK2抑制剂可增加肿瘤细胞对CDK4/6抑制剂的敏感性, 通过激活RB通路抑制肺癌生长和转移^[41]。因此, 抑制CDK2活性对非小细胞肺癌的治疗可能具有重要意义。

3.2 CDK2与结肠癌

CDK2表达异常可以通过调控肿瘤抑制因子Cdx2(caudal type homeobox 2)参与结肠癌的演变。CDK2蛋白在结肠癌组织中较正常组织明显升高, 其表达水平与结肠癌的肿瘤分级、临床分级、淋巴结转移密切相关, 抑制CDK2活性能阻滞结肠癌细胞的增殖。因此, 进一步研究CDK2在结肠癌中的功能、参与的信号通路及作用机制对结肠癌的治疗有重要的作用^[42-43]。

3.3 CDK2与肝癌

在肝癌形成阶段, CyclinE1和CDK2的高表达以及维持高活性的CDK2, 促进肝癌的形成。CyclinE1的表达与病人较短的生存期有显著的相关性, CDK2的表达与肝癌肿瘤大小、肿瘤TNM分期、原发性肝癌血清标志物甲胎蛋白水平有关, 其在原发性肝癌组织中的表达高于癌旁组织。在肝癌发展阶段, CDK2的激酶活性与肿瘤进展和不良预后无关^[43]。CDK2在肝癌形成和发展过程中的功能差异机制, 目前仍不清楚, 因此, 进一步深入研究CDK2与肝癌之间的关系对肝癌的防治有重要意义。

3.4 CDK2与黑色素瘤

CDK2的mRNA和蛋白水平在黑色素瘤中上调, 可能是CDK2的高表达促进了黑色素瘤细胞的生长、增殖, 导致黑色素瘤的形成和发展^[44]。最新研究表明, CDK2与黑色素瘤的耐药有关, 能促进黑色素瘤对BRAF抑制剂和HSP90抑制剂的抵抗。CDK2抑制剂Dinaciclib能减轻黑色素瘤对两者的耐药性^[45], 提示CDK2抑制剂与BRAF抑制剂或HSP90抑制剂联合使用在黑色素瘤的临床治疗中具有潜力。

3.5 CDK2与胶质瘤

研究发现, CDK2能促进胶质瘤侵袭和化疗抵抗。CDK2以Rb-E2F-CDC2依赖途径促进胶质瘤侵袭^[46]。经辐射照射后的胶质瘤细胞CDK2表达大幅上升, 上调的CDK2能维持胶质瘤细胞的放疗抵抗。

表1 CDK2在不同肿瘤中的功能
Table 1 The function of CDK2 in various tumors

肿瘤	生物学功能	病理变化	分子机制	参考文献
Tumor	Biological function	Pathological change	Molecular mechanism	References
Non-small cell lung cancer	Maintaining aneuploidy, inhibiting apoptosis and promoting cell cycle progression	High expression	Inactivating of RB	[37-40]
Colorectal cancer	Inhibiting differentiation, promoting proliferation in intestinal cell	High expression	Mediating phosphorylation of Cdx2 and its polyubiquitination and degradation	[41-42]
Hepatocellular carcinoma	Inducing initiation of hepatocellular carcinoma	High activity	Not known	[43]
Melanoma	Promoting proliferation and cell cycle progression	High expression	Not known	[44-45]
Glioblastoma	Inducing radio resistance, promoting proliferation and invasion	High expression	Upregulation of CDC2 expression	[46-47]
Breast	Promoting hyperproliferation	High activity	Enhancement of ER and PR transcriptional activation by phosphorylation	[48-50]

在4种亚型的胶质瘤中均有较高的CDK2 mRNA和蛋白质水平, 且与病理分级相关, 高级别胶质瘤中CDK2表达高于低级别胶质瘤。较高的CDK2水平和较差的预后显著相关。敲低*CDK2*或使用CDK2抑制剂可以增加放疗敏感性抑制肿瘤生长, 提示CDK2抑制剂与放疗联合治疗对胶质瘤的临床治疗有重要应用前景^[47]。

3.6 CDK2与乳腺癌

CDK2通过介导雌激素^[48]、孕激素受体^[49]的磷酸化, 增加其转录激活, 促进激素依赖型乳腺癌的进展。激素依赖性乳腺癌通常采用内分泌治疗, 但部分患者会产生内分泌治疗抵抗, 导致病情进展。内分泌治疗的抵抗机制涉及c-Myc、CyclinE和CyclinD1的过表达, Rb的失活, p21或p27表达降低等, 这些都与CDK2活性调节有关。实验表明, 抑制CDK2可以阻止他莫昔芬耐药细胞的增殖, 恢复其对抗雌激素治疗的敏感性^[50], 表明CDK2是克服激素依赖型乳腺癌患者抗内分泌治疗的重要靶点。

4 结语

大量研究报道, CDK2在多种肿瘤中高表达(表1), 并发现CDK2的异常表达可能是癌变过程中的早期事件, 在癌症的形成、发展过程中起重要的作用。抑制CDK2阻滞细胞周期的抑癌策略受到限制, 原因在于CDK1可代偿性弥补其他CDK蛋白的细胞周期调控功能, 而CDK2可能在调控分化、衰老、染色体不稳定、肿瘤耐药等过程中功能独特(图1), 是有希

望的治疗靶点。例如, 采用基因调控或小分子抑制剂抑制CDK2活性能促进AML的分化, 并且在非M3亚型AML细胞系及临床样本中展现良好的诱导分化效果, 与ATRA联用能协同诱导分化, 具有临床应用前景。CDK2抑制剂与现有治疗方案联用有助于提高治疗效果及克服肿瘤耐药。鉴于CDK2与肿瘤细胞发生发展的相关性和重要性, 进一步研究CDK2对肿瘤发生发展的影响以及调控机制, 将为肿瘤靶向性的治疗提供有价值的工具和治疗策略。CDK2抑制剂选择性不够限制了临床应用, 开发高度选择性的抑制剂或对CDK2参与信号通路的其他蛋白分子进行调控进而间接调控CDK2, 是未来CDK2靶向治疗的研究方向。

参考文献 (References)

[1] BERTHET C, ALEEM E, COPPOLA V, et al. Cdk2 knockout mice are viable [J]. Curr Biol, 2003, 13(20): 1775-85.

[2] HARTWELL L H, WEINERT T A. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events [J]. Science, 1989, 246(4930): 629-34.

[3] PAGANO M, PEPPERKOK R, LUKAS J, et al. Regulation of the cell cycle by the cdk2 protein kinase in cultured human fibroblasts [J]. J Cell Biol, 1993, 121(1): 101-11.

[4] MATSUURA I, DENISSOVA N G, WANG G, et al. Cyclin-dependent kinases regulate the antiproliferative function of Smads [J]. Nature, 2004, 430(6996): 226-31.

[5] HORIUCHI D, HUSKEY N E, KUSDRA L, et al. Chemical-genetic analysis of cyclin dependent kinase 2 function reveals an important role in cellular transformation by multiple oncogenic pathways [J]. Proc Natl Acade Sci, 2012, 109(17): E1019-27.

[6] TADESSE S, CALDON E C, TILLEY W, et al. Cyclin-depen-

- dent kinase 2 inhibitors in cancer therapy: an update [J]. *J Med Chem*, 2018, 62(9): 4233-51.
- [7] PAVLETICH N P. Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdk2s, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors [J]. *J Mol Biol*, 1999, 287(5): 821-8.
 - [8] ANDZELM E R, LEW J, TAYLOR S. Bound to activate: conformational consequences of cyclin binding to CDK2 [J]. *Structure*, 1995, 3(11): 1135-41.
 - [9] TANG J, WANG F, CHENG G, et al. Wilms' tumor 1-associated protein promotes renal cell carcinoma proliferation by regulating CDK2 mRNA stability [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 1-12.
 - [10] SINGH A K, SWARNALATHA M, KUMAR V. c-ETS1 facilitates G₁/S-phase transition by up-regulating cyclin E and CDK2 genes and cooperates with hepatitis B virus X protein for their deregulation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(25): 21961-70.
 - [11] YANG X, ZU X, TANG J, et al. Zbtb7 suppresses the expression of CDK2 and E2F4 in liver cancer cells: implications for the role of Zbtb7 in cell cycle regulation [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(6): 1475-80.
 - [12] XU L, WANG C, WEN Z, et al. Selective up-regulation of CDK2 is critical for TLR9 signaling stimulated proliferation of human lung cancer cell [J]. *Immunol Lett*, 2010, 127(2): 93-9.
 - [13] 刘琦, 罗阳, 姜莉, 等. CDK2 蛋白质分子结构与其入核转运过程关系的初步分析[J]. *遗传学报*(LIU Q, LUO Y, JIANG L, et al. Preliminary analysis of CDK2 sequence and its nuclear import [J]. *Acta Genetica Sinica*), 2004, 31(5): 444-8.
 - [14] MOORE J D, YANG J, TRUANT R, et al. Nuclear import of Cdk/cyclin complexes: identification of distinct mechanisms for import of Cdk2/cyclin E and Cdc2/cyclin B1 [J]. *J Cell Biol*, 1999, 144(2): 213-24.
 - [15] LENTS N H, KEENAN S M, BELLONE C, et al. Stimulation of the Raf/MEK/ERK cascade is necessary and sufficient for activation and Thr-160 phosphorylation of a nuclear-targeted CDK2 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(49): 47469-75.
 - [16] WIERØD L, ROSSELAND C M, LINDEMAN B, et al. Activation of the p53-p21 Cip1 pathway is required for CDK2 activation and S-phase entry in primary rat hepatocytes [J]. *Oncogene*, 2008, 27(19): 2763-71.
 - [17] MADDIKA S, ANDE S R, WIECHEC E, et al. Akt-mediated phosphorylation of CDK2 regulates its dual role in cell cycle progression and apoptosis [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(7): 979-88.
 - [18] PAVLETICH N P. Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdk2s, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors [J]. *J Mol Biol*, 1999, 287(5): 821-8.
 - [19] CHAUHAN S, DIRIL M K, LEE J H S, et al. Cdk2 catalytic activity is essential for meiotic cell division *in vivo* [J]. *Biochem J*, 2016, 473(18): 2783-98.
 - [20] WIERØD L, ROSSELAND C M, LINDEMAN B, et al. Activation of the p53-p21 Cip1 pathway is required for CDK2 activation and S-phase entry in primary rat hepatocytes [J]. *Oncogene*, 2008, 27(19): 2763-71.
 - [21] YING M, SHAO X, JING H, et al. Ubiquitin-dependent degradation of CDK2 drives the therapeutic differentiation of AML by targeting PRDX2 [J]. *J Hematol*, 2018, 131(24): 2698-711.
 - [22] LANGE C, CALEGARI F. Cdk2s and cyclins link G₁ length and differentiation of embryonic, neural and hematopoietic stem cells [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(10): 1893-900.
 - [23] KRANENBURG O, SCHARNHORST V, VAN DER EB A J, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase activity triggers neuronal differentiation of mouse neuroblastoma cells [J]. *J Cell Biol*, 1995, 131(1): 227-34.
 - [24] JABLONSKA B, AGUIRRE A, VANDENBOSCH R, et al. Cdk2 is critical for proliferation and self-renewal of neural progenitor cells in the adult subventricular zone [J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(6): 1231-45.
 - [25] DOBASHI Y, KUDOH T, MATSUMINE A, et al. Constitutive overexpression of CDK2 inhibits neuronal differentiation of rat pheochromocytoma PC12 cells [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(39): 23031-7.
 - [26] LIM S, KALDIS P. Loss of Cdk2 and Cdk4 induces a switch from proliferation to differentiation in neural stem cells [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(7): 1509-20.
 - [27] GU H, DING L, XIONG S, et al. Inhibition of CDK2 promotes inducible regulatory T-cell differentiation through TGFβ-Smad3 signaling pathway [J]. *Cell Immunol*, 2014, 290(1): 138-44.
 - [28] MIKOLCEVIC P, ISODA M, SHIBUYA H, et al. Essential role of the Cdk2 activator RingoA in meiotic telomere tethering to the nuclear envelope [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 1-13.
 - [29] SILVA M C C, BODOR D L, STELLFOX M E, et al. Cdk activity couples epigenetic centromere inheritance to cell cycle progression [J]. *Dev Cell*, 2012, 22(1): 52-63.
 - [30] HU S, DANILOV A V, GODEK K, et al. CDK2 inhibition causes anaphase catastrophe in lung cancer through the centrosomal protein CP110 [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(10): 2029-38.
 - [31] HYDBRING P, LARSSON L G. Tipping the balance: Cdk2 enables Myc to suppress senescence [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(17): 6687-91.
 - [32] HYDBRING P, LARSSON L G. Cdk2: a key regulator of the senescence control function of Myc [J]. *Aging*, 2010, 2(4): 244.
 - [33] GAVET O, PINES J. Progressive activation of CyclinB1-Cdk1 coordinates entry to mitosis [J]. *Dev Cell*, 2010, 18(4): 533-43.
 - [34] TANG Z, LI L, TANG Y, et al. CDK 2 positively regulates aerobic glycolysis by suppressing SIRT 5 in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2590-8.
 - [35] CHOI J S, SHIN S, JIN Y H, et al. Cyclin-dependent protein kinase 2 activity is required for mitochondrial translocation of Bax and disruption of mitochondrial transmembrane potential during etoposide-induced apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2007, 12(7): 1229-41.
 - [36] JIN Y H, YOO K J, LEE Y H, et al. Caspase 3-mediated cleavage of p21 WAF1/CIP1 associated with the cyclin A-cyclin-dependent kinase 2 complex is a prerequisite for apoptosis in SK-HEP-1 cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(39): 30256-63.
 - [37] HUANG H, REGAN K M, LOU Z, et al. CDK2-dependent phosphorylation of FOXO1 as an apoptotic response to DNA damage [J]. *Science*, 2006, 314(5797): 294-7.
 - [38] WANG J, YANG T, XU G, et al. Cyclin-dependent kinase 2 promotes tumor proliferation and induces radio resistance in glioblastoma [J]. *Translat Oncol*, 2016, 9(6): 548-56.
 - [39] BETTICHER D C, HEIGHWAY J, HASLETON P S, et al. Prognostic significance of CCND1 (cyclin D1) overexpression in primary resected non-small-cell lung cancer [J]. *British J Cancer*, 1996, 73(3): 294-300.

- [40] DOBASHI Y, JIANG S X, SHOJI M, et al. Diversity in expression and prognostic significance of G₁/S cyclins in human primary lung carcinomas [J]. *J Pathol*, 2003, 199(2): 208-20.
- [41] KAWAKAMI M, MUSTACHIO L M, RODRIGUEZ-CANALES J, et al. Next-generation CDK2/9 inhibitors and anaphase catastrophe in lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(6): djw297.
- [42] 王赛, 曾亚. CCNG2和CDK2在结肠癌中的表达及意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版)(WANG S, ZENG Y. The significance and the expression of CCNG2 and CDK2 in colon cancer [J]. *Journal of Hunan Normal University, Medical Sciences*), 2015, 12(5): 4-6.
- [43] LIM T G, LEE S Y, HUANG Z, et al. Curcumin suppresses proliferation of colon cancer cells by targeting CDK2 [J]. *Cancer Pre Res*, 2014, 7(4): 466-74.
- [44] DU J, WIDLUND H R, HORSTMANN M A, et al. Critical role of CDK2 for melanoma growth linked to its melanocyte-specific transcriptional regulation by MITF [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 565-76.
- [45] TROWBRIDGE J M, ROGATSKY I, GARABEDIAN M J. Regulation of estrogen receptor transcriptional enhancement by the cyclin A/Cdk2 complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(19): 10132-7.
- [46] PIERSON-MULLANY L K, LANGE C A. Phosphorylation of progesterone receptor serine 400 mediates ligand-independent transcriptional activity in response to activation of cyclin-dependent protein kinase 2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(24): 10542-57.
- [49] FABER A C, CHILES T C. Inhibition of cyclin-dependent kinase-2 induces apoptosis in human diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(23): 2982-9.
- [50] YIN X, YU J, ZHOU Y, et al. Identification of CDK2 as a novel target in treatment of prostate cancer [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(8): 709-18.