

임상적으로 연관된 유전 독성 스트레스에 대한 DNA 복제분기점의 가소성

김 은 경

서울대학교

E-mail: eunko52@snu.ac.kr

요약문

DNA를 완전하고 정밀하게 복제하기 위해서 복제분기점은 DNA 병변, 활발한 전사 지역 등을 지나가야만 한다. 최근의 연구는 이러한 장애물을 해결하기 위해 복제기점 시작과 복제분기점의 구조를 변형하는 것을 포함한 복제 과정에서의 두드러진 가소성을 밝혔다. 그러나 이 특별한 기전은 세포가 DNA를 복제하는 동안 잠재적인 위험에 노출시킬 수도 있다. 본 논문에서는 복제 분기점이 어떻게 특정 스트레스에 반응하여 능동적으로 멈추고, 개조 및 처리되고 보호받아 다시 시작하게 되는지 논의할 것이다. 또한 이 과정 중에 발생하는 염색질 변형의 역할과 복제 기구의 적응을 살펴보고, 마지막으로 복제분기점 가소성이 종양 형성 과정에서 가지는 역할과 선천면역과의 상호관계를 다루고 항암 치료 표적으로의 가능성을 논하고자 한다.

Key Words: DNA 복제, 복제분기점, 복제 스트레스, 복제분기점 가소성, 항암 치료

본 자료는 The plasticity of DNA replication forks in response to clinically relevant genotoxic stress. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 21, 633–651 (2020).의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 서론
2. 복제분기점 가소성
 - 2.1. 복제분기점 분리와 반전
 - 2.2. 복원 또는 재-프라이밍을 통한 복제분기점 재시작
 - 2.3. 지연된 복제분기점에서 새로 합성된 DNA의 붕괴
 - 2.4. 복제분기점 절단과 복구
 - 2.5. 복제분기점 횡단

3. 레플리좀 가소성
 - 3.1. 수렴하거나 망가진 복제분기점에서의 레플리좀 제거
 - 3.2. 단일 분기점 정지 동안의 레플리좀 재구성
 - 3.3 복제분기점 재시작 중 레플리좀 재활성화
 - 3.4. 복제 스트레스 상황에서 레플리좀 구성요소의 모듈성
4. 복제분기점 가소성에서 염색질의 기능
 - 4.1. 히스톤 PTM
 - 4.2. 변형 히스톤과 염색질 역학
5. 질병과 치료에서 복제분기점 가소성
 - 5.1. 복제분기점 복제, 보호, 복구 결함으로 인한 질병
 - 5.2. 합성 치사율(Synthetic lethality)을 통한 암 치료
 - 5.3. 복제 스트레스, 면역 반응과 암
6. 결론

1. 서론

DNA 복제는 DNA 2차 구조 등 내외부의 유전 독성 스트레스에 의해 끊임없이 문제에 부딪히며 적절하게 해결되지 않을 경우 종양 형성에 기여하기도 한다. 반면, 항암치료에도 복제를 방해하는 전략은 흔히 사용되었다. 임상적으로 복제 저해에 대항하는 세포 반응이 발전해왔으며, 대개 단일 가닥 DNA에 결합하는 단백질인 ATR에 의해 조절된다. ATR은 다양한 하위 인자를 인산화함으로써 세포 주기와 복제 개시, 복제분기점 안정성을 조절한다. 또한, 복제 기구는 다양한 종류의 DNA 병변을 견디고 복구하도록 매개하는 효소 활성을 갖추고 있다.

본 논문에서는 복제 스트레스 반응 중에서도 특히 복제 과정 중 방해를 맞닥뜨렸을 때 보이는 놀라운 가소성에 대해 최근 보고된 바에 대해 집중하고자 한다. 복제 중간 생성물이 복제 스트레스를 견디기 위해 어떻게 비관습적인 구조로 형태를 바꾸게 되는지, 복제분기점이 가공되는 것이 어떻게 스트레스가 해소된 후 DNA 합성을 다시 시작하게 하는지 설명하고, 이 과정에서 복제 기구가 특정 염색질 변형에 의해 어떻게 통제되고 재구성되는지에 대해 논할 것이다. 마지막으로 병리학적인 복제분기점 가공을 면역 반응, 종양 형성, 항암 치료 등과 같은 인간 건강의 다양한 관점에서 논할 것이다.

2. 복제분기점 가소성

유전체 복제는 대부분 표준적인 세 방향 교차점을 가진 복제분기점을 가지는 규정된 기전에 의해 수행되지만, 다양한 복제 중간 생성물을 포함한 복제 과정의 가소성을 밝히는 구조적, 유전적 증거의 숫자가 증가하고 있다. 보조 복제 인자는 DNA 합성 방해물에 반응하여 복제분기점에 합류 또는 활성화되며, 일반적이지 않은 DNA 합성을 유도한다. 이 과정에는 DNA 가닥 어닐링(annealing)

및 풀기, 핵산 분해와 DNA 합성 재-프라이밍(repriming)이 포함되어 복제분기점이 복제 스트레스를 견디고 스트레스가 해소되면 복제를 계속하도록 돕는다. 이러한 발견의 일부는 DNA 복제 기전의 정론에 부합하지 않고 복제 장애물에 직면한 세포가 완전하고 정확한 유전체 복제를 성취하도록 하는 새롭고 예상치 못한 방법을 제시한다.

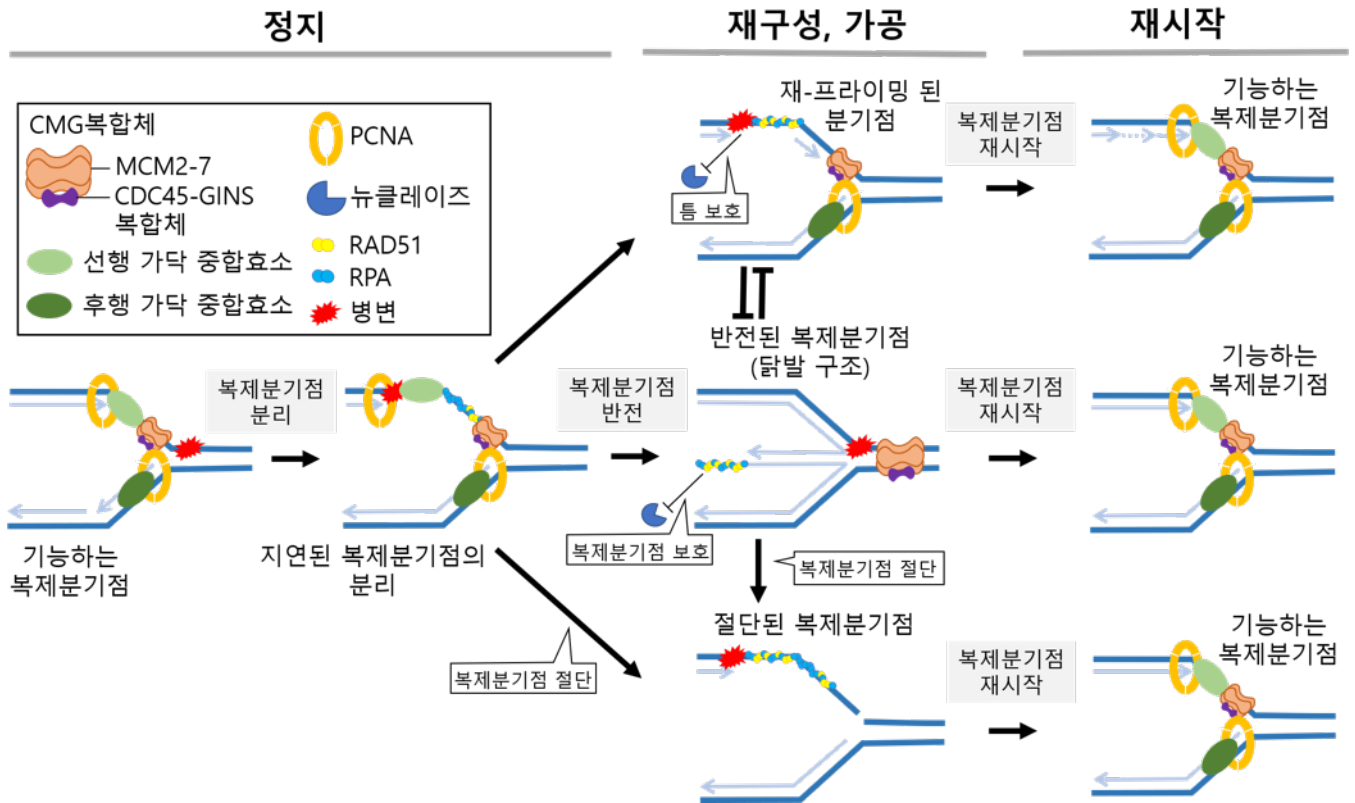


그림 1. 복제분기점 가소성의 개요.

2.1. 복제분기점 분리와 반전

레플리좀(replisome)은 구성 요소들이 '완전효소(holoenzyme)'로서 물리적으로 협동함에도 불구하고 중합효소가 손상된 주형을 만나거나, 억제될 때 선행 가닥과 후행 가닥 사이의 연결이 끊어지며 복제분기점 분리를 유발한다. 후행 가닥 합성은 본질적으로 불연속적이므로 주형의 병변을 효과적으로 우회할 수 있지만, 선행 가닥 합성이 비정상적으로 멈추면 단일 가닥 DNA가 축적되고 RPA에 의해 코팅되어 복제분기점의 취약성을 제한하고 ATR로 매개되는 신호전달을 활성화한다. 또한 복제분기점 분리는 유전 독성 스트레스를 극복하는 것을 돕는 과정을 유발하는데, 이는 복제분기점 반전을 통해 표준 세 방향 복제분기점이 네 방향 교차로 전환되는 것을 포함한다. 최근 전자 현미경으로 인간의 복제분기점 구조를 검사한 결과 복제분기점 반전은 다양한 종류의 유전독성 처리나 발암 유전자 활성화, 내재적인 장애물 등에 반응하는 빈번하고 통제된 과정이라는 것이 밝혀졌다. 복제분기점 반전은 불리한 조건에서 DNA 합성을 능동적으로 중단하여 복제 속도를 미세하게 조정한다.

복제분기점 분리는 분기점 재구성의 전제조건으로 보인다. 단일 가닥 DNA의 축적은 복제분기점이 반전되는 정도와 긴밀하게 연관되어 있으며, 이로 인해 촉발되는 과정이 복제분기점 재구성을 매개하는 것으로 나타났다. 효율적인 복제분기점 반전은 단일 가닥 DNA에 결합하여 상동재조합 과정에서 가닥 침입(strand invasion)을 촉진하는 RAD51이 필요하다. 반전된 복제분기점이 형성되기 위해서는 안정적인 RAD51 필라멘트가 아닌 불연속적인 RAD51 필라멘트에 의존할 수 있지만, 분기점 반전이 누적되기 위해서는 핵산 분해 처리로부터 보호하기 위하여 BRCA2가 매개하는 안정적인 RAD51 필라멘트의 형성이 필수적이다. FBH1, RECQ5, RADX와 같이 복제분기점에 RAD51 로딩을 조절하거나, 억제하는 인자들이 RAD51에 의한 분기점 재구성을 미세 조정한다고 제안된다. 그러나, RAD51이 정확히 어떻게 조절되며 복제분기점 반전을 촉진하는지 알려지지 않았다.

손상된 복제분기점에서 단일 가닥 DNA의 축적과 연결된 두 번째 과정은 DNA 중합 효소 클램프인 PCNA의 폴리유비퀴틴화 이다. 이것은 DNA 손상 시 주형 전환을 통해 오류를 방지하는데, 이중 가닥 DNA 트랜스로케이즈인 ZRANB3를 직접 모집하여 손상된 복제분기점의 반전에 기여한다는 것이 최근에 인간 세포에서 밝혀졌다. 연관된 트랜스로케이즈인 SMARCAL1은 RPA로 코팅된 단일 가닥 DNA와 상호작용하여 복제분기점에 모집되고, 멈춘 선행 가닥의 복제분기점에서 반전을 매개하여 분기점의 분리와 반전 간의 연관을 강화한다. 세 번째로 보존된 DNA 트랜스로케이즈인 HLTf는 PCNA의 폴리유비퀴틴화에 기여하고 시험관에서 HIRAN 도메인을 통해 멈춘 3'-OH 말단에 결합하여 복제분기점 반전을 매개한다는 것이 나타났다. 또한 인간세포에서 복제분기점의 감속과 재구성을 매개한다. 이 트랜스로케이즈들은 복제분기점 반전을 촉진하는 데에 서로 중복되지 않는 기능을 가지므로 다른 맥락에서 작동하거나, 동일한 복제분기점 재구성 과정의 서로 다른 단계에서 작용하며 협력할 수 있다.

흥미롭게도 복제분기점 반전은 유전독성 치료 과정 중에 자주 관찰된다. 최근 인간 세포 연구에 따르면 복제분기점의 감속과 재구성의 대부분은 DNA 병변에 직접적으로 영향을 받지 않는 분기점에서 발생한다. 이 전체적인 반응은 ATR 활성이 필요하지만 분자적 기반은 아직 불분명하다. 사실 고전적인 ATR 신호전달이 복제분기점 반전을 일으키는 모든 화학적, 유전적 요인에서 반드시 감지되지 않으며, 심지어 ATR 활성이 SMARCAL1에 의한 복제분기점 재구성을 제한하여 지나친 반전을 방지하는 것으로 나타났다. 또한, 장기간의 유전독성 치료 후에 ATR이 DNA 합성의 재-프라이밍을 촉진하여 복제분기점 반전을 방해한다는 것이 밝혀졌다. 전반적으로 ATR이 매개하는 복잡한 신호전달이 지엽적인 분기점 정지를 전체적인 반응으로 올바르게 변환하는 방식을 조절하여 대안적인 복제 과정 선택을 미세 조정하는 것으로 보인다.

2.2. 복원 또는 재-프라이밍을 통한 복제분기점 재시작

자연된 복제분기점은 분리되고 때로는 재구성과 핵산 분해처리를 겪게 되지만, 일반적으로 복제 스트레스의 원인이 제거되면 다시 DNA 합성을 시작할 수 있다. 복제 재시작은 손상의 종류와 복제 저해의 기간, 복제분기점 반전의 발생, 분기점의 절단 유무에 따라 특정 부속 인자가 필요할 수 있다. TLS (translesion synthesis) 중합효소는 특히 DNA 병변 반대 가닥의 뉴클레오티드에 결합하여 복제가 빠르게 재시작 되도록 한다. 고전적인 상동재조합 인자인 RAD51, RAD52, BRCA1, BRCA2는 특정 위치에 반응하여 복제 재시작을 돕는다.

스트레스가 해소될 때 복제를 재시작하기 위해 복제분기점 반전이 필수적인 것은 아니지만 반전된 분기점이 효율적으로 재시작되기 위해 특수한 인자들이 참여한다. 복제가 저해되는 동안 PARP1에 의해 억제되어 있던 RECQ1이 반전된 분기점의 재시작에 주요하게 기여한다. RECQ1은 방해가 사라지고 PARP1이 비활성화되면 반전된 분기점을 이동시키고 표준적인 세 방향 교차로 복원되는 것을 촉진한다. 두 번째로 중요한 경로는 WRN과 DNA2에 의한 반전된 부분의 처리로, 닭발(chicken-foot) 구조 처리와 복제분기점 구조 복원을 도울 수 있다.

최근 인간 세포에서 DNA-지향 프라이메이즈/중합효소(DNA-directed primase/polymerase, PrimPol)에 의한 특수한 프라이메이즈 활성이 확인되어 선행 가닥 손상 이후에 효율적으로 복제가 재시작되는 대체 기전이 밝혀졌다. PrimPol에 의한 재-프라이밍은 선행 가닥 주형에 단일 가닥 DNA가 축적되는 것을 막고, 복제 후 단일 가닥 DNA 틈을 생성한다. 이러한 틈을 효과적으로 채우기 위해서 TLS 중합효소나 복잡한 가닥 교환 및 주형 전환 기전이 필요하다.

최근의 증거에 따르면 인간 세포에서 PrimPol에 의한 복제분기점 재-프라이밍은 복제분기점 반전과 경쟁한다. 복제분기점 반전을 제한하거나, PrimPol의 재-프라이밍을 촉진하여 DNA 합성을 빠르게 완료하는 것은 유전독성 치료에 대한 저항성을 개선한다고 밝혀졌다. 특정 암세포에서 분기점 반전보다 재-프라이밍을 통해 복제분기점을 재시작하는 것이 반복적인 치료 이후 발생하는 화학저항성을 매개한다고 밝혀졌다. 재-프라이밍에 의한 복제 재시작은 단일 가닥 DNA 틈을 남겨 결국 복구가 필요하기 때문에, 인간 세포에서 PrimPol 기능의 우세와 중요성은 복제 후 복구의 생리적, 임상적인 타당성을 뒷받침한다. 재-프라이밍이 복제분기점 반전만 제한하는지, 또는 이전에 반전되었던 분기점을 재시작하는 데에도 기여하는지는 여전히 중요한 질문이다.

2.3. 지연된 복제분기점에서 새로 합성된 DNA의 붕괴

새로 합성된 DNA가 EXO1 또는 MRE11과 같은 뉴클레아제에 의해 잘리는 것이 지연된 복제분기점의 효율적인 재시작을 매개한다고 알려져 있다. 이 과정에서 복제분기점이 과도하게 분해되지 않도록 보호하기 위해 주로 RAD51가 안정적인 필라멘트를 형성하거나, 뉴클레아제의 접근과 활성을 조절하지만, 염색질 도메인과 복잡한 핵 재조직을 포함한 통합 신호전달 경로에 의존하기도 한다. DNA2, EXO1, MRE11 중 어느 것이 새로 합성된 DNA에 접근하는지는 유전적 배경에 따라 다르며, 복제분기점 구조나 뉴클레아제 조절의 미묘한 분자적 차이를 반영할 것이다. 새로 합성된 DNA가 뉴클레아제에 의해 처리되는 것은 장기간 고정된 복제분기점뿐만 아니라 가벼운 복제 스트레스나 방해 받지 않은 S기에서의 복제분기점 연장에도 기여한다는 것이 알려졌다.

흥미롭게도 복제분기점이 보호를 상실한 대부분의 경우에 분기점 붕괴를 위해 복제분기점 반전이 필요하지만, 후퇴된 가닥이 붕괴 인자가 진입하기 위해 필수인지는 확실하지 않다. 최근의 증거를 고려하면 새로 합성된 가닥의 붕괴는 후퇴된 가닥에서 시작될 가능성이 높으며, 뉴클레아제가 관여하고 복제분기점이 보호를 잃으면서 복제 후 구조로 이어질 것이다. PrimPol에 의한 복제 후 단일 가닥 DNA 틈을 전자현미경으로 관찰하기 위해서 MRE11이 필요하다는 것이 이것을 뒷받침하며, MRE11은 이전에 복제분기점 뒤에서 새로 합성된 가닥의 붕괴를 매개한다고 밝혀졌다.

2.4. 복제분기점 절단과 복구

구조 특이적인 뉴클레오타이드들이 장기간 지연됐던 복제분기점의 접합지점을 절단함으로써 지연된 분기점을 처리할 수 있다. 지연된 복제분기점의 절단은 분리됐거나, 재구성된 복제분기점 모두에서 복제를 다시 시작하기 위해 일어난다. 그러나, 다른 맥락에서 분기점 절단은 복제 과정에서 발생하는 유전체 불안정성의 원인이 되기도 한다. 특히, 구조 특이적인 엔도뉴클레오타이드 MUS81은 EME1, SLX4과 함께 세 방향 교차 및 흠이 있는 네 방향 교차에서 높은 활성을 가진다. MUS81은 지속적으로 뉴클레오타이드가 부족하거나, ICL (inter-strand crosslink)가 형성될 시 복제 의존적인 이중 나선 단절과 내재적으로 복제가 어려워져 단절되기 쉬운 취약 부위(fragile site)의 발현을 유발한다. 세포 주기 동안 MUS81의 활성은 EME1에 의해 조절 받아 G2/M기에 가장 높으며 세포 분열 동안 일반적인 취약 부위(common fragile site)의 복제, 세포주기 체크포인트와 복제의 통제를 동시에 상실하는 병리학적인 복제분기점 처리와 연관되어 있다. 그러나, MUS81의 다른 파트너인 EME2는 S기에 MUS81을 활성화시킬 수 있고, 특히 최근의 증거는 BRCA2 결핍 세포에서 MUS81이 정상적인 복제 과정이나 가벼운 유전독성 치료 후에 복제분기점의 진행과 재시작을 촉진한다고 제안한다.

엔도뉴클레오타이드 절단에 의한 활발한 복제분기점 처리는 단방향 이중 나선 단절 형태의 분기점을 생산하는데 DNA 합성을 지속하기 위해서 복제분기점의 완전성을 회복해야만 하지만, 반대편 말단이 없기 때문에 일반적인 이중 나선 단절 복구는 가능하지 않다. 단방향 이중 나선 단절을 복구하는 비표준적 전략이 최근 알려졌는데, BIR (break-induced replication, 단절 유도 복제)은 가닥 침입이 일어나 DNA 이동 기포(DNA migrating bubble)가 염색체 끝까지 수 킬로베이스 연장되는 일반적이지 않은 보존적 DNA 합성을 통해 복제분기점을 복원한다. BIR은 돌연변이를 유발하기 쉬우며 DNA 헬리케이스 PIF1과 중합효소 부속인자 POLD3가 필요하다고 효모에서 보고되었다. 최근 인간 세포에서 BIR이 일반적인 취약 부위와 텔로미어의 복제, 발암 유전자 과발현 시의 유전체 복제 완료에 기여한다고 밝혀졌다. 또한 단방향 이중 나선 단절의 복구는 단일 가닥 3' 말단이 짧은 서열 상동을 이용하여 가닥 침입을 여러 번 시도하여 제한된 DNA 합성을 하는 미세상동 매개 주형 전환(microhomology-mediated template switching)에 의해 처리 될 수 있다. 기능을 가진 복제분기점을 복원하거나 DNA합성을 연장하지는 못하지만, 인간 암 세포에서 관찰되는 복잡한 염색체 재배열을 이 기전으로 설명할 수 있다.

가장 최근에는 MUS81에 의한 복제분기점 절단이 약물로 유발된 전사-복제 충돌에서 복제 재시작을 매개한다고 밝혀졌다. 흥미롭게도 이러한 복제분기점 처리는 고전적인 상동재조합의 가닥 침입을 유발하지 않고 RAD52, LIG3, XRCC4가 끊어진 분기점을 재결합하여 반보존적인 DNA 합성을 복원한다. 이 절단-재결합 주기는 전사-복제 충돌 지역에서 새로운 형태의 복제분기점 가소성을 시사한다.

2.5. 복제분기점 횡단

복제분기점 가소성의 가장 극단적인 경우, 복제분기점 횡단을 통해 물리적인 경로 폐쇄가 발생했을 때 조차 복제를 다시 시작할 수 있다. 이것은 복제 주형이 풀리는 것을 막는 ICL에 대한 반응을 통해 주로 연구되었으며, 레플리좀의 기능적 재구성과 심오한 분기점 가소성을 포함한다. 흥미롭게도 효율적으로 ICL을 횡단하는 것은 다시 복제분기점 반전이 필요하며, 이것은 아직 알려지지 않은 여러 형태의 복제분기점 가소성 간 중요한 연결을 의미한다.

3. 레플리좀 가소성

복제 기구의 핵심은 CDC45-MCM2-7-GINS (CMG) 복합체이다. MCM2-7은 이중 가닥 DNA를 감싸는 비활성 구조로 복제 기점에 위치하고, 이것을 DNA 복제의 '허가' 단계라 한다. CMG가 활성화된 완전효소로 조립되면 고리를 열어 중간 통로에 단일 가닥 DNA를 수용하고('개시'), 3'-5' 방향으로 거슬러 올라가며 DNA를 풀기 시작한다('신장'). 인접한 복제기점에서 모인 레플리좀은 ATPase p97 (VCP)에 의해 폴리우비퀴틴화 되어 염색체로부터 분리된다('종결'). 복제 과정 중의 특정 문제를 해결하기 위해 레플리좀의 기능적인 구조와 구성 요소는 완전히 재구성될 수 있다.

3.1. 수렴하거나 망가진 복제분기점에서의 레플리좀 제거

S기가 시작된 이후엔 새로운 헬리케이스가 DNA에 로딩될 수 없기 때문에 복제 스트레스 동안 레플리좀이 사라지는 것은 복제분기점의 종결을 의미해왔다. 최근의 단백질체 연구에 따르면 포유류 세포에서 뉴클레오티드가 고갈되면 PCNA를 포함한 레플리좀 서브유닛들이 합성된 DNA로부터 빠르게 분리되었다. 그러나, CMG 복합체는 종결이 발생하는 늦은 시점까지 분리되지 않았다.

Xenopus laevis 난자 추출물을 이용한 연구에서는 복제 연관 E3 라이게이스 TRAIP가 ICL을 만난 레플리좀에 유비퀴틴 사슬을 달아 NEIL3 또는 Fanconi anemia (FA) 경로를 통해 복구하도록 한다는 것이 밝혀졌다. 이 중, 복제분기점 반전 및 복제 후 복구를 포함하는 FA 경로에서만 레플리좀이 제거된다. TRAIP에 의한 레플리좀 조절은 DNA-단백질 교차결합(crosslink)을 가로지르는 복제와 CMG 소실 등 다른 종류의 복제 스트레스를 처리하는데도 관련이 있다.

3.2. 단일 분기점 정지 동안의 레플리좀 재구성

포유류 세포의 연구에서 복제분기점이 ICL을 횡단하고 DNA 합성을 지속할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이 과정은 FANCM, 분기점 리모델링, PrimPol에 의한 재-프라이밍, ATR에 의한 레플리좀 재구성을 필요로 한다. ICL은 원리적으로 CMG의 이동을 원천 봉쇄하기 때문에 CMG가 ICL을 횡단하기 위해서는 단일 가닥 DNA를 감싸는 형태에서 이중 가닥 DNA를 감싸는 형태로 구조를 바꿔야만 한다. 최근 *Saccharomyces cerevisiae*에서 저온전자현미경을 이용하여 복제분기점에 결합한 레플리좀을 3D로 재구성하여 MCM2-7 복합체가 분리된 극성을 가진 이중 고리 모양을 가지고 있으며, C-말단 고리는 ATPase 로 기능하여 N-말단을 복제 진행 방향의 단일 가닥 DNA-이중 가닥 DNA 교차점으로 밀어낸다는 것을 보였다. 이중 구조 덕분에 CMG는 단일 가닥 결합에서 이중 가닥 결합으로 N-말단과 C-말단의 형태를 연속적으로 바꿔 방해물을 지나칠 수 있다. RTEL1이나 FANCM의 헬리케이스 활성을 통해 N-말단은 단 한 번만 병변 하위의 단일 가닥 DNA를 감쌀 수 있기 때문에 우회하는 동안 레플리좀을 잃지 않도록 방지한다. CMG가 중합효소와 분리되면 엄청난 가소성을 보이는데, 한 방향으로 이동하면서 DNA를 푸는 단일 가닥 DNA 결합 상태와 임의로 움직이는 이중 가닥 DNA 결합 상태를 오가는 역동적인 구조 변화를 겪는다. 이 과정은 레플리좀의 부속 요소인 MCM10 의존

적인 것으로 보이며, 복제 기점 허가 시 CDT1를 통해 이중 가닥 DNA에 결합하는 MCM2-5 입구는 포함되지 않는다. 대신 ATP가 결합된 CMG 복합체에서 열려 있던 MCM2-5 입구는 CDC45 및 GINS에 의해 닫혀 복제 중에 레플리좀이 분리되는 것을 막는다. *S. cerevisiae*의 연구에서 DNA 중합효소 엡실론(Pol ϵ)이 CMG에 결합하는 것이 복제 진행 구조를 안정화 한다는 것을 보였다. 따라서 지연된 레플리좀에서 GINS와 중합효소가 분리되면 CMG의 단일 가닥 DNA 입구를 열어 불활성화된 이중 가닥 DNA 결합 상태로 바뀌기 쉬워진다. 복제 스트레스 조건에서 레플리좀의 일시적인 상태 변화는 ATR에 의한 CMG와 MCM10의 인산화를 통해 엄격하게 조절되어야 할 것이다.

3.3. 복제분기점 재시작 중 레플리좀의 재활성화

레플리좀은 위치 상 복제분기점 반전을 방해할 수 있지만, 앞서 설명한 새로운 발견은 정지된 CMG가 형태를 바꾸어 단일 가닥-이중 가닥 교차점을 지나 이중 가닥 DNA로 이동하여 분기점이 반전될 수 있다는 것을 시사한다. 반대로, 주형 DNA의 병변이 복구되고 세 방향 분기점 구조가 복원되면 CMG가 다시 활성화되어 단일 가닥 DNA 형태로 전환될 수 있다. 분기점 반전이 일어날 때 MCM10이 CMG의 이중 가닥 DNA 결합을 유도할 것으로 예상됐지만, 생화학적 실험에서 MCM10이 새로 합성된 가닥을 주형 가닥에 다시 결합시켜 SMARCAL1에 의한 분기점 반전을 억제한다는 것이 밝혀졌다. 이는 복제분기점 반전 및 복제 재시작과 함께 CMG에서 MCM10이 일시적으로 방출된다는 것을 시사한다. 복제분기점이 반전된 이후, 교차점 앞의 이중 가닥 DNA에 있던 CMG는 부속 헬리케이스의 도움으로 단일 가닥 DNA에 다시 결합하고 기능적인 레플리좀을 조립하여 복원되지 않은 구조를 그대로 뒤에 둔 채 복제를 재개할 수 있다.

CMG의 이동 속도는 주로 선행 가닥의 합성에 달려 있어 선행 가닥 중합효소가 멈추었을 때 중합효소가 헬리케이스와 분리되어 단일 가닥 DNA가 연장되는 것을 방지한다. 게다가 선행 가닥 CMG의 C-말단 뒤에 위치한 Pol ϵ 은 CMG 고리로 나온 풀린 DNA에서 바로 새로운 가닥을 합성하도록 하여 단일 가닥 DNA 노출을 최소화한다. Pol ϵ 은 두 개의 독립적인 도메인, 효소활성없이 CMG와 단단히 결합한 C-말단 도메인과 선행 가닥의 3' 말단에 위치하여 효소활성을 가지는 N-말단 도메인이 연결되어 있다. 이 구조의 유연성은 DNA 합성이 일시적으로 막힌 상황에서도 헬리케이스와 중합효소가 C-말단 도메인을 통해 지속적으로 결합하게 하며, 선행 가닥의 3' 말단과 N-말단 도메인의 역동적인 결합이 일어나도록 한다. 게다가 중합효소가 분리되지 않고도 멈춘 레플리좀 바로 뒤에 재-프라이밍할 수 있도록 도와 아주 짧은 틈만 남기고 헬리케이스 이동과 DNA 합성이 즉각적으로 재결합하도록 한다. 뉴클레아제에 의해 단일 가닥 DNA가 처리 및 분리된 정도를 통해 서로 다른 단일 가닥 DNA 결합 단백질이 지연된 분기점에 관여하는 것을 미세 조정하며 지연적으로 ATR 활성 정도와 특정 복구 경로를 결정한다. 이 맥락에서 MCM10은 복제분기점의 앞에 위치하여 재-어닐링을 통해 과도한 분리와 체크포인트 활성화를 억제한다. 게다가 지연된 복제분기점에서 MCM10에 의한 CMG의 DNA 결합 상태 변경은 분기점 재-프라이밍 또는 재구성 사이의 선택을 좌우할 수 있다.

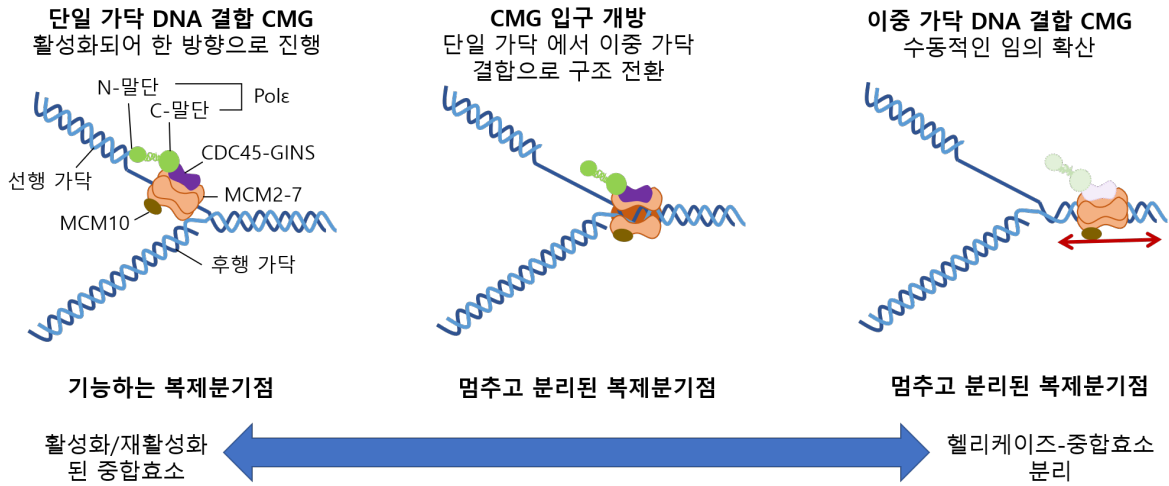


그림 2. 복제 스트레스 상황에서의 레플리좀 가소성.

3.4. 복제 스트레스 상황에서 레플리좀 구성요소의 모듈성

레플리좀의 구조적 가소성 외에도 헬리케이스와 부속 인자가 스트레스 상황에서 방출되거나, 재구성되는 등 레플리좀 구성요소의 역동성 또한 배제할 수 없다. 실제로 *X. laevis* 추출물에서 GINS 복합체는 복제분기점이 부러졌을 때 CMG와 가역적으로 분리되었으며, ICL 횡단을 위해서는 GINS가 필수적으로 방출되어야 하므로 CMG의 구성요소는 ICL과의 거리에 따라 적극적으로 조절되었다. GINS이 없을 시에는 CDC45가 MCM2-7 입구의 개방을 조절하여 레플리좀이 선행 가닥에서 분리되는 것을 막고 장애물을 우회하도록 한다.

다른 레플리좀 구성요소는 복제 스트레스 상황에서 레플리좀의 운명을 조절한다. *S. cerevisiae* 레플리좀은 PCNA가 이미 알려진 후행 가닥에서의 기능뿐만 아니라 선행 가닥의 3' 말단에서 CMG-Polε 결합을 안정화 함으로써 분기점 분리를 방지하여 선행 가닥의 중합작용이 최대로 처리되는데 필수적이라는 것이 나타났다. PCNA는 지연된 분기점의 후행 가닥에서 특이적으로 제거되지만 선행 가닥에서는 제거되지 않았다. 또 다른 레플리좀 부속 인자인 timeless-tipin-claspin 복합체가 복제되는 DNA와 CMG, 다른 부속 인자에 결합하는 것이 최근 저온 전자 현미경으로 밝혀졌다. 활성산소가 증가하면 산화환원 감지체인 PRDX2가 timeless-tipin을 레플리좀에서 분리시켜 복제속도를 늦추고 복제 스트레스를 방지한다. 이것은 레플리좀의 구성요소가 복제 진행 속도를 조절함으로써 대사 변동에 대비하여 복제 정확도를 강화한다는 것을 시사한다.

4. 복제분기점 가소성에서 염색질의 기능

DNA는 히스톤 H3-H4 이합체와 히스톤 H2A-H2B 이합체로 구성된 뉴클레오솜에 의해 포장되어 있다. 히스톤의 번역 후 변조(posttranslational modification, PTM)와 특정한 변형 히스톤을 포함한 다양한 뉴클레오솜 구성요소는 후성 유전적 기전으로 유전자 발현 패턴과 DNA 손상 반응에 깊게 영향을 미친다. 세포 분열 시 유전 물질뿐만 아니라 후성 유전 정보 또한 딸 세포에 정확하게 전

달되어야 한다. 레플리좀은 새로 합성된 DNA에 위치한 부모 히스톤을 정확하게 제거한다. 이 작업은 FACT 복합체와 CAF1과 같은 히스톤 샤페론에 의해 매개된다. 부모 히스톤과 새로 합성된 히스톤의 특정 PTM은 복제 중인 염색질에서 DNA 복구 경로와 연관되어 복구 인자의 접근을 조절한다. 또한 변형 히스톤의 합류와 변조는 복제분기점의 부속 인자를 데려오고 염색질 도메인을 통해 신호를 전달하여 복제 스트레스 반응을 조정한다. 마지막으로 핵 내의 염색질 3D 구조화와 복제 스트레스 반응의 관련성이 아직 명확하지 않지만, 새롭게 부상하고 있다.

4.1. 히스톤 PTM

염색질 변조와 복제 스트레스 관리 사이의 관계는 이제 막 드러나고 있다. 예를 들어, 최근 RNF168에 의한 H2A의 Lys13과 Lys15 잔기의 유비퀴틴화가 반전된 복제분기점이 MRE11에 의해 잘리는 것을 조절하여 정상 상황에서의 복제분기점 속도와 재구성을 조절한다고 밝혀졌다. 반전된 분기점이 빠르게 염색질화되는 것과 단방향 이중 가닥 단절 구조와 닮았다는 것을 고려할 때, DNA 손상 인자를 모집하고 활성화할 것이라 제안되었다. 여러 연구들은 복제분기점의 관리에 53BP1, XLF를 포함한 DNA 손상 인자가 관여한다고 보고했다.

히스톤 PTM 중 라이신(Lys, K) 메틸화는 특히 임상적 맥락에서 BRCA 결핍 세포의 복제 스트레스 반응의 주요 조절자로 떠오르고 있다. 예를 들어 지연된 복제분기점에서 SETD1A-BOD1L에 의한 H3K4메틸화는 FANCD2의 히스톤 보호 활성을 조절하고, 결과적으로 RAD52을 통해 복제분기점을 DNA2에 의한 분해로부터 보호한다. 반전된 분기점은 뉴클레아제에 의한 분해의 주요 진입점이며 FANCD2는 후퇴한 가닥의 RAD51 필라멘트를 안정화하기 위해 뉴클레오솜 점유를 재구성할 것이다. SETD1A와 BRCA2에 의한 복제분기점 보호 경로는 DNA 손상 복구 인자와 염색질 재구성인자 CHD4의 절제 활성을 제한한다.

대조적으로, BRCA 결핍 세포에서 복제분기점 붕괴는 BRCA2에 의한 CHD4 억제 부족과 MLL3, MLL4, PTIP로 구성된 또 다른 H3K4 메틸트랜스퍼레이스 복합체의 활성화에 의해 촉진된다. MLL3-MLL4 복합체는 지연된 분기점에 MRE11을 모집하여 복제의 재시작을 막고 붕괴를 촉진한다. 따라서 H3K4메틸화는 BRCA 발현 상태와 어떤 뉴클레아제가 관여하는지에 따라 복제분기점의 보호 또는 붕괴를 일으킨다. 이 대조적인 결과는 염색질 변조를 통한 위치 및 맥락 특이적인 복제분기점 조절이 존재한다는 것을 의미한다. 히스톤 PTM과 신호전달의 조합은 염색질 재구성인자나 뉴클레아제의 접근을 조절하여 H3K4메틸화가 복제분기점 안정성에 미치는 맥락 특이적인 효과에 기여할 것이다. 마지막으로 DNA 손상 내성 인자와 E3 유비퀴틴 단백질 라이게이즈 RAD18은 CHD4 및 SETD1A와 상호작용하여 TSL와 복제분기점 보호 기전 사이의 연결을 강화한다.

EZH2는 PTIP-MLL3-MLL4 복합체와 유사하게 BRCA2 결핍 세포에서 복제분기점 불안정성을 촉진한다. 지연된 복제분기점에서 EZH2에 의해 생긴 H3K27me3는 직접적으로 MUS81을 데려와 복제 재시작 효율을 강화하지만, 궁극적으로 MRE11에 의한 복제분기점 붕괴를 초래한다. EZH2-MUS81 축은 BRCA2 결핍 종양에서 이중 가닥 단절 복구는 복원하지 않으면서 화학저항성을 부여한다. 이 결과는 복제분기점 안정성의 결함이 화학반응성의 주요 결정요인이라는 점을 시사한다. 복제 스트레스는 H3K9me1을 뉴클레오솜에 많이 합류시키는데, 이는 이질염색질에 축적되는 H3K9me3로 촉진되어 유전자 억제 염색질 지역 형성을 유도한다. 게다가 효모에서 복제 스트레스 발생 시 H2BK33 아세틸화를 상실하고 H3K9me3가 많아지면서 체크포인트에 의한 염색질 압축을 이끌어 레플리좀의 분리를 방지하고 복제분기점의 안정성을 촉진시킨다.

4.2. 변형 히스톤과 염색질 역학

후성 유전 지형의 또 다른 결정요인은 뉴클레오솜에 특정 변형 히스톤이 합류하는 것이다. 변형 히스톤인 H2AX는 전체 H2A 히스톤의 10-25%에 불과하지만, ATR과 같은 DNA 복구 반응 인산화효소에 의해 Ser139 잔기가 인산화(γ H2AX) 되면서 DNA 복구 반응에서 핵심 역할을 한다. 새로 합성된 H2AX는 즉시 새로운 염색질에 합류하고 FACT에 의해 DNA 손상 지역에 더욱 축적된다. 변형 히스톤 mH2A1.2도 이와 유사하게 복제 스트레스로 유발된 DNA 손상 반응 후에 FACT에 의해 γ H2AX를 일부 대체하며 CFS에 축적된다. mH2A1.2는 지연된 복제분기점을 DNA손상으로부터 보호하기 위해 BRCA1을 모집한다. γ H2AX와 mH2A1.2의 축적은 수 킬로베이스에 걸쳐 존재하며 복제 스트레스 반응이 일어난 염색질 영역을 정의한다.

위상적으로 연관된 염색질 도메인 사이의 장거리 상호작용이 복제 스트레스 반응에 전반적인 영향을 끼치기 때문에 핵의 구조 역학 또한 중요하다. 실제로 복제 시점을 조절하고 염색질 고리 구조에 기여하는 RIF1은 지연된 복제분기점에 축적되어 반전된 분기점의 붕괴를 적극적으로 막고 재시작이 실패하지 않도록 한다. RIF1은 공통적인 유전 및 후성 유전적 특성을 가진 복제 영역을 무리 짓고, 특정 핵 구획의 지연된 복제분기점 관리를 조화롭게 함으로써 복제 스트레스 반응의 공간적 '절연체'로 기능한다.

새로 합성된 염색체의 가소성을 고려하면 DNA 복제는 분화나 재프로그래밍과 같이 세포의 운명을 조절하는 중요한 기회이면서 동시에 복제 스트레스는 정확한 후성 유전 전달을 위협한다. 복구하려면 복잡한 염색질 수정이 필요한 복제 후 병변은 염색질이 적절하게 조립되고 성숙하는 과정을 위협하는 위기이다. 원칙적으로 DNA 복구를 복제분기점과 같이 조정하는 기전은 복제 스트레스 관리와 후성 유전 전파를 정확하게 통합할 수 있다. 복제분기점의 통제된 역추적은 일시적으로 뉴클레오솜이 없는 영역을 형성하고 부모 히스톤이 잠시 제거되며 병변 복구를 촉진한다. 그러나 종양과 연관된 유전적 배경에서 반전된 복제분기점의 보호를 실패하는 것은 심각한 분기점 붕괴와 역추적을 유발하여 후성 유전의 불안정성을 야기한다. 복제 스트레스를 잘 처리하지 못해 발생하는 후성 유전의 실패는 전반적인 전사 변화와 세포 이질성을 유발하고 종양의 공격성과 화학저항성을 결정할 수 있다. 따라서 복제 스트레스를 직면했을 때 후성 유전의 안정성을 조절하는 분자적 기전을 밝히는 것은 임상적으로 큰 의미를 가질 것이다.

5. 질병과 치료에서 복제분기점 가소성

복제, 복제분기점 재구성, 분기점 보호에 기능하는 단백질에 발생한 돌연변이가 유전되면 왜소증, 소두증, 조로증, 빈혈, 면역 결핍 등의 발달 질환이 발생할 수 있다. 이러한 질병의 원인은 DNA 복제의 결함으로 발생하는 유전적 불안정성이 세포의 기능을 감소시키고 세포사멸을 일으키기 때문인 것으로 생각된다.

5.1. 복제분기점 재구성, 보호, 복구 결함으로 인한 질병

여러 유전성 발달 증후군은 복제 개시, 복제분기점 재구성 및 안정성, 세포 주기 조절의 결함과 관련이 있다. 복제분기점 보호의 결함과 유전 질환 간의 직접적인 연결에 대해서는 현재 논의 중이지만, 분기점 보호 결함과 질환 유발 돌연변이를 잇는 상관 데이터가 있다. 예를 들어 상동재조합 활성화는 정상적인 BRCA2와 RAD51 저형성 돌연변이는 복제분기점 보호 기능을 잃어 FA를 유발한다. 게다가 분기점 보호가 망가지는 DONSON 돌연변이는 소두증과 왜소증을 유발한다. 그러나 이러한 돌연변이의 증상은 추가적인 DNA 복구 결함 때문일 수 있다.

아직 논란의 여지가 있으나 분기점 보호 결함은 종양 형성도 촉진한다고 제안된다. BRCA1과 BRCA2 돌연변이의 대부분은 상동재조합과 분기점 보호 기능을 둘 다 상실하기 때문에 이 중 어떤 결함이 종양 형성을 일으키는지 아직 밝혀지지 않았다. BARD1에 돌연변이가 발생하면 BRCA1가 지연된 복제분기점에 오지 않아 상동재조합의 상실 없이도 새로운 가닥의 분해와 염색체 불안정성을 야기한다. 그러나, 이 돌연변이를 가진 생쥐에서 종양이 잘 형성되는 것은 아니다. 게다가 BRCA2의 상동재조합 기능은 유방 상피세포의 복제 스트레스 억제에 중요하다. 이는 복제분기점 상실만으로는 종양 형성을 촉진하는데 충분하지 않다는 것을 보여준다. 반대로 BRCA1과 BRCA2의 이형 접합 돌연변이는 복제 오류로 인한 유전체 불안정성을 보인다. BRCA1 이형 접합 세포는 상동재조합은 정상적이지만, 복제분기점 불안정성과 복제 문제가 증가한다. BRCA2의 단일 대립 유전자(allele) 비활성화 또한 복제와 관련한 유전체 불안정성을 만든다. 따라서 BRCA1과 BRCA2의 반수체부족(haploinsufficiency)은 복제 스트레스에 의한 유전적 불안정성을 유발하고 이것이 TP53과 같은 다른 유전자에 돌연변이를 유발하여 세포의 완전한 변형을 촉진할 수 있다.

5.2. 합성 치사율(synthetic lethality)을 통한 암 치료

하나 이상의 복제 조절 경로의 비활성화가 암에서 흔하기 때문에 합성 치사율을 통해 이 결함을 치료 표적으로 삼는 것은 효율적이고 선택적인 접근이 될 수 있다. 상동재조합의 결함과 PARP 억제 사이의 유전적 관계는 합성 치사율 접근법의 도전에 교훈적이다. 이 임상적 전략의 주요 특징은 잘 알려진 약물 민감도에 대한 생물지표를 포함하여 치료가 효과적일 환자를 식별하는 기반을 제공한다. 이는 BRCA 결핍 종양 세포가 대조군에 비해 PARP 억제에 50-1,000배 더 민감한 것과 같이 생물지표와 약물 표적 사이의 강력한 합성 치사율 관계를 조합한다.

위에서 설명한 바와 같이 복제 개시의 조절 장애, 복제-전사 충돌의 증가, 복제 단백질의 불균형을 포함한 여러 기전이 암 세포에서 복제 문제를 증가시킨다. ATR, WEE1 G2 체크포인트 인산화 효소, PARG의 억제제를 포함하여 복제 스트레스를 증가시키고 지연된 복제분기점의 회복을 감소시킬 수 있는 표적 제제와 DNA 손상 화학 치료는 암과 정상 세포 사이의 차이점을 활용할 수 있다. 이 전략은 이미 스트레스를 받은 암 세포를 위기로 이끌어 동일하게 처리된 정상 세포보다 우선적으로 죽게 만든다.

암세포에서 복제 역학의 변화는 같은 치료 제제에 대한 저항성을 만들기도 한다. 예를 들어 상동재조합을 복원하지 않고도 복제분기점 보호를 회복한 BRCA2 결핍 세포와 생쥐 모델은 PARP 억제제 내성을 획득했다. 그러나, 복제분기점 보호가 회복된 경우에도 약물 내성 정도가 다양했으며

내성이 발생하지 않기도 하여 복제분기점 보호가 합성 치사율에 다양하게 영향을 끼친다는 것을 알 수 있다. 게다가 상동재조합은 정상적이거나 복제분기점 보호는 비활성화된 세포는 일반적으로 cisplatin과 PARP 억제제에 저항을 가져 상동재조합 결함이 치료 반응의 주요 동력이라는 것을 나타낸다. 임상적으로 가장 잘 알려진 암 저항 기전은 BRCA1 또는 BRCA2의 회귀 돌연변이로 상동재조합과 복제분기점 보호를 모두 회복한다. 실제로 순환하고 있는 종양 DNA를 분석하면 동일 환자에서도 상동재조합 활성을 복원한 아주 많은 회귀 돌연변이가 관찰된다. 따라서 복제분기점 보호 상태 그 자체가 환자의 약물 반응을 결정하는지는 명확하지 않다.

5.3. 복제 스트레스, 면역 반응과 암

PARP 억제제의 잠재력을 고려하면 복제를 표적으로 하는 약물과 조합하는 식으로 그 효능을 발전시키는 방법을 찾는 것이 임상적으로 이상적이다. 또 다른 유망한 전략은 DNA 손상을 유발하는 치료 제제나 PARP 억제제를 면역치료와 조합하는 것이다.

종양의 돌연변이가 새로운 항원으로 작동하여 면역 반응을 일으킬 수 있기 때문에 암 면역 치료의 효능은 세포가 지니고 있는 돌연변이 부담과 비례한다. 그러므로 유전적으로 불안정한 종양은 특히 면역 체크포인트 억제제에 민감하다. 면역 반응이 낮은 종양 또한 화학요법을 통해 면역 반응이 높은 종양으로 바뀔 수 있다. 따라서 DNA 손상 화학요법이나 DNA 복구와 복제 스트레스 반응 억제제를 면역 치료와 함께 하는 것은 유망한 치료 전략이다.

복제 스트레스를 선천 면역 및 종양 미세환경 변화와 관련 지은 새로운 데이터는 이 조합이 유용한 이유에 대한 추가적인 이론을 제공한다. 선천 면역 반응은 세포질의 DNA에 결합하여 활성화되는 cGAS(cyclic GMP-AMP synthase)에 의해 조절된다. 생산된 cGMP-AMP는 인터페론 유전자와 사이토카인의 발현을 촉진하는 STING 단백질을 활성화시킨다. 암 세포의 세포질 DNA의 주요 출처는 복제분기점 처리 및 DNA 복구의 부산물이다. 반전된 분기점 절단 등으로 발생한 짧은 DNA 조각은 세포질로 새어 나가 cGAS-STING 반응을 유발할 수 있다. 게다가 암에서 흔히 발견되면서, 때로는 치료의 표적이 되기도 하는 DNA 손상 내성 및 복구 단백질의 결함은 이러한 선천 면역 반응을 증가시킨다. 예를 들어 BRCA1, BRCA2, REV1, PARP1, SAMHD1, ERCC1 등 다양한 단백질을 비활성화시키면 세포질 DNA 조각의 생산이 강화된다. DNA 조각의 배출이 증가하면 선천 면역 반응을 억제하는 세포 기전을 압도하게 된다. 세포질에 들어온 DNA를 분해하는 TREX1과 자유로운 단일 가닥 DNA를 뭉쳐 세포질로 새지 않도록 방지하는 RPA, RAD51이 선천 면역 반응을 억제하고 있다.

세포 내재적인 면역 경로에 의해 인터페론과 사이토카인이 증가하면 면역세포가 종양으로 침투하도록 한다. 따라서 PARP 억제제에 의한 효능의 일부는 면역 감시가 증가했기 때문일 수 있으며, 면역치료로 이 반응을 가속화시킬 수 있다. 일부의 경우에, 선천 면역 반응이 증가하면 BRCA2 결핍 종양에서 종양 사멸 인자의 민감도가 증가하는 등의 취약성을 강화한다. 이러한 취약성을 확인하고 개발하는 것은 공통적으로 DNA 복제 조절에 결함을 가진 다양한 범위의 암에 치료 선택권을 증가시킬 것이다.

6. 결론

복제분기점이 복제 중간체의 처리와 분해 등 구조적 변형을 포함한 다양한 과정을 겪을 수 있다는 증거가 증가하고 있다. 복제 기구의 구성요소와 구조 또한 일반적인 모습에서 변형되어 DNA 합성의 진행과 정확도를 조율할 수 있다. 이러한 기전은 복제 과정의 가소성을 제공하여 내외부의 장애물을 극복하도록 돕는 반면, 유전체 안정성을 유지하는 주요 인자가 없을 시 합성된 DNA의 예상치 못한 분해를 일으킨다. 따라서 복제분기점 가소성과 관련된 유전적 결함이 종양 형성의 위험도를 높이는 동시에 암 치료에서 이용될 수 있는 취약점이 되기도 한다.

우리는 복제분기점의 특정 염색질 변조가 어떻게 임상적으로 관련된 과정들을 조절하는지 이제 막 이해하고 있다. 향후 연구의 주요 도전은 이러한 복제 과정 변조가 핵 내의 다른 구획에서 어떻게 다를지 이해하기 위해 복제 스트레스 신호를 핵 구조 역학과 연결하는 것이다. 앞으로의 조사는 환자에서 관찰된 암의 민감도와 치료 반응 차이에 기초가 되는 주요한 분자적 기전을 명확히 할 것이며, 이는 맞춤형 암 치료 전략을 개선하는데 큰 도움이 될 것이다. DNA 복구 결함과 마찬가지로 복제분기점 안정성 및 회복에 대한 특정 유전적 결함이 인간의 암에서 특이한 체세포 돌연변이 특징을 유발하는지 확인하는 것도 중요하며, 이것을 통해 복제 간섭 치료에 반응성이 좋은 암 환자를 식별할 수 있을 것이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

김은경 (2020). 임상적으로 연관된 유전 독성 스트레스에 대한 DNA 복제분기점의 가소성. BRIC View 2020-R38
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3635> (Nov. 19, 2020)

Email: member@ibric.org