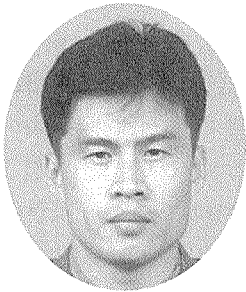


동

향

방사선 감수성 유전자 연구

방사선 생물학에 관한
분자생물학적 흐름에 대하여



김희선

(주)한국수력원자력, 방사선보건연구원
(방사선 생물학, 수의학박사)

방사선이 무서운 것이라는 관념은 과거 2차대전 말기 일본 히로시마와 나카사키에 투하된 원폭의 경험과 방사선의 안정성에 대한 오해가 증폭되어 고착화되었다고 할 수 있다. 그러나 군사적인 동서 냉전관계가 종식되고, 핵 실험 및 체르노빌 원자력 발전소 폭발 같은 사고가 예측되지 않는 현 시점에서 고선량 방사선에 대하여 이루어져 왔던 과거의 각종 연구들을 바탕으로 저선량 영역 방사선의 인체영향을 설명하고자 하는 시도가 이루어지고 있다(1-8). 이 가운데 방사선의 영향을 유전학적인 측면에서 해석하고 결과를 다양하게 활용하고자 하는 최근의 흐름을 간략하게 기술함으로써 우리나라의 연구현황을 이해하는데 도움을 드리고자 한다. 그러나 방사선의 생물학적 효과를 설명하기 위해서는 물리, 화학, 유전학적 용어가 필수적이고 이것만을 이해하는데도 많은 시간이 필요하나, 앞서 방사선 생물학 관련 용어에 중점하여 투고를 한 바 있기 때문에 여기에서는 전문적 용어의 해설은 가능한 생략하려고 한다.

1. 방사선 감수성 유전자 연구에 대한 고찰

사람의 유전자(유전정보의 총칭, 사람은 24쌍의 염색체위에 대부분의 유전정보가 있다)는 3~4만 종류로 추정되고 있다.

현재 사람 유전자의 적어도 95% 이상이 해석되었지만, 빠른 시일에 가능한 전체 염기배열이 결정될 것이라고 한다. 이 염기배열 결정에는 다수의 사람으로부터 채취된 혈액 DNA가 사용되고 있지만, 개인간의 DNA배열을 비교하면 예상했던 것보다 높은 빈도로서 배열에서 차이가 있음이 보고되고 있다. 이와 같은 DNA배열의 차이를 다형

(Polymorphism)이라고 부르는데, 한 개에서부터 수천 염기까지의 손실, 삽입 형태, 염기 재배열 시 배열 복사수가 다른 형태 또는 한 개의 염기가 다른 염기에 잘못 교환되어 끼워져 있는 형태 (SNP, single nucleotide polymorphism) 등이 포함된다. SNP는 평균 500-1,000염기에 한 개의 비율로서 존재한다고 보고되고 있다. 사람의 유전자는 약 30억 염기배열을 가지고 있고, SNP는 적어도 300만-600만 종류가 있는 것으로 예상된다.

지금까지 밝혀진 다형 마커 수는 수천에서 수만 종류라고 예상되고 있지만, 이것의 100배에서 1,000배 이상의 다형 마커가 정보해석에 이용될 수 있을 것으로 추측하고 있다. 다시 말해서, 이런 다형정보를 이용하면 개인을 DNA배열 차이로 구분할 수 있고, 이런 다형정보를 다각적으로 분석함으로써 집단을 그룹화할 수 있다는 가설이 된다.

그렇다면, 사람의 질병상태등을 고려하여 그룹화 한 다음, 각종 다형정보를 해석하여 보면 어떻게 될까? 특정 질병에 걸려있거나 걸리기 쉬운 사람(감수성 그룹)에게서 공통의 다형 지표계가 검출되고, 이런 다형정보가 이 질병에 걸리기 어려운 사람 그룹(저항성 그룹)에서는 관찰되지 않을 것이라고 추측해 보자. 이런 경우에 특정 질병에 대한 저항성의 원인이 되는 유전자는 감수성 그룹이 가진 다형 마커와 밀접하게 관련되어 염색체위에 존재하고 있다고 생각할 수 있다.

또한, 여기에 반대의 입장에 있는 사람이 이 질병에 대하여 감수성을 보일까? 그렇지 않을까?를 다형 마커를 사용해서 질병의 증상이 관찰되기 전에 파악하는 것이 가능하다. 이와 같은 접근을 가능하게 하기 위해서는, 공통의 본질을 가지고 있는 집단을 어느정도 많이 모을 수 있을까가 중요한 사항이 된다고 할 수 있다. 이런 관점에서 볼 때, 방사

선 피폭에 동반된 위험도 평가에 있어서, 비록 연령이나 성이 혼란변수로 작용은 하지만 이를 별개로 할 경우에 사람을 완전하게 같은 체질을 갖는 하나의 집단으로 포함시킬 수 있다.

그렇지만, 동일한 연령, 성으로 구분된 건강한 개체라고 할 지라도 차이를 보일 수 밖에 없다. 예를 들어, 계절성 꽃가루에 과민한 사람이 있는가 하면 절대로 반응을 보이지 않는 사람도 있기도 하고, 술이 한 방울만 들어가도 빨갛게 되어 행동이 부자연스럽게 되는 사람이 있는가 하면 얼마든지 마셔도 평사시와 다름없는 사람이 있는 것과 같이 체외(환경)로부터의 자극에 대하여 사람의 반응은 다양하다. 이것을 개인의 체질차이로 인식 할 수 있지만, 한편으로 체질을 개인적 유전자배열의 차이로도 이해할 수도 있다. 앞에서 설명한 것처럼 사람의 유전자 배열은 개인간 차이를 보이고 있는데, 하나의 예로서 모세혈관 확장성 운동 실조증이라고 하는 유전병이 있다. 질병명만을 보고는 무슨 질병인지 예상이 안되겠지만, 염색체성 유전병으로서 이 질병에 걸린 환자의 세포에 방사선을 조사하고 손상정도를 측정하면, 일반인보다도 손상을 받는 정도가 훨씬 높다.

또한, 유전적으로 반수의 유전자를 보유하는 사람(保因者)의 경우에 외관적으로는 알 수 없으나, 채취한 세포에 방사선을 조사하면 환자와 일반인의 중간 정도의 손상도를 나타낸다. 여기에서는 세포가 방사선에 피폭될 때 많은 유전자적 움직임이 관찰되는 모세혈관 확장성 운동 실조증을 예로 들어가면서 설명을 하고 있지만, 비교적 안정된 염기 배열을 가지고 있는 사람들도 방사선을 받는 순간의 응답성에서 차이를 보일지는 알 수 없다(그림1). 그렇지만, 이런 염기배열의 차이를 분석하고 개인의 체질적 차이를 예측할 수 있다면, 암 환자에 대

한 방사선 치료의 효율화, 부작용의 감소, 피폭자의 치료 그리고 방사선 방호기준 설정 등에 있어서 유익한 정보를 제공할 수 있을 것이라고 생각한다.

이런 이유에서 일본, 미국 등과 같은 방사선관련 연구 선진국에서는 단독 또는 공동으로 사람의 방사선응답 유전자를 체계적으로 해석함으로써, 응답 유전자배열의 다형과 개인적 방사선 감수성 차이에서 상관관계를 밝히고자 하는 연구를 수행하고 있다. 또한 이런 다형정보를 간단하게 검출할 수 있는 검사 시스템을 개발할 수만 있다면, 방사선 치료환자의 진단등에 응용할 수 있을 것으로 생각된다. 이런 국내·외 연구흐름을 기초로 앞으로 나아가야 할 방향을 간략하게 요약하면 다음과 같다.

- 1) 우선, 방사선 감수성(DNA 손상·수복능력 차이 등)에 관련되는 개인차를 정량적으로 표시할 수 있는 생물학적 분석체계를 확립하고, 사람 집단을 방사선 감수성에 맞추어 그룹화할 필요가 있다고 본다. 또한, 개인에 있어서 미묘한 방사선 감수성의 차이를 전체적으로 밝히는 것 뿐만 아니라, 방사선에 피폭되었거나 또는 피폭 순간에 일반인 보다도 주의를 필요로 하는 높은 위험군을 유전자배열에 의해서 예측함으로써, 방사선치료에 있어서, 최적 치료방법 및 조건의 선택을 위한 새로운 정보체계를 구축할 필요가 있다고 생각된다.
- 2) 현재 단계에서는 유전자 폭이나 타입분석이 매우 곤란하기 때문에 방사선 감수성에 관련된 유전자군을 mRNA 및 프로테오믹스 해석(단백질의 발현 및 조절)에 의해서 동정하고, 유전자의 다형배열과 방사선 감수성의 개인차가 어느 정도 상관관계가 있는지를 통계적

으로 해석할 필요가 있다고 생각된다.

- 3) 또한, 방사선 치료를 받는 암 환자에게서 발현되는 유전자 해석을 수행하여, 종양 특이적 발현 유전자군과 치료효과의 상관관계를 해석할 필요가 있다고 생각한다.
- 4) 이런 해석에 의해서 방사선 감수성 또는 저항성에 관련하는 유전자 군의 발현양상, 유전자 다형 정보를 미량의 시료로서 신속하게 검출할 수 있는 기법의 개발을 수행할 필요가 있다고 본다.
- 5) 유전자 다형에 의해서 생기는 유전자 산물의 기능을 해석함으로써, 유전자배열의 차이가 방사선 감수성에 어느 정도 영향을 주는가를 밝힐 필요가 있다고 생각한다.

이런 일련의 연구에 의해서, 방사선 환경이라는 특수 상황에서 작업하는 종사자 개개인의 선량에 따른 방사선 감수성 차이를 규명할 수 있다면, 최저 피폭선량 기준치를 재 정립할 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 개인의 방사선 감수성을 예측할 수 있는 유전자(군)의 배열이 밝혀진다면, 방사선 치료 전에, 환자 개개인의 방사선 감수성에 관한 체질적 및 종양의 특성을 치료 전에 진단 될 수 있게 되어, 최적한 치료, 다시 말해서 주문제작 치료를 할 수 있게 될 수 있을 것이다. 즉, 개인의 방사선 감수성을 파악해 어느 정도 유전자가 관련되어 있을까를 사전에 알아 놓는다는 것은 개인의 건강을 유지한다든지, 치료의 질을 높이는 측면에서 중요한 요소가 될 것으로 생각된다.

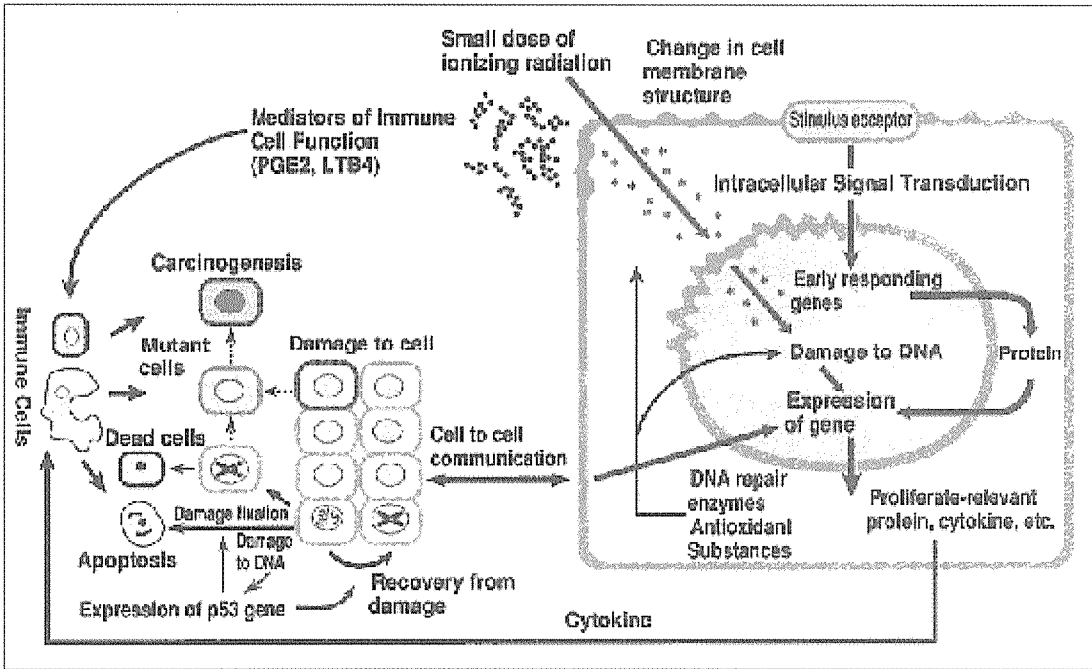


그림1. 방사선 적응응답 및 호메시스 가설 (일본 중앙전력연구소, 저선량방사선연구센터 자료 인용)

2. 방사선 감수성 유전자들에 대한 최신 고찰

생물에 대한 방사선 조사는 많은 유전자 발현을 억제 하거나 촉진한다. 예를 들어서, 방사선에 의한 DNA 손상은 직접 또는 간접적으로 유전자 발현에 영향을 주는데, 세포막의 손상은 세포내 정보전달계를 거쳐서 핵에 신호를 전달해 유전자 발현에 영향을 준다. 방사선조사에 의해서 P53활성화, 세포내 세라미드 증가, Fas증가, RB활성화 등이 일어나고, 그 결과는 세포주기의 정지, DNA 수복, 돌연변이, 유전자불안정성, 아포토시스 등으로 표현된다. 또한 저선량 방사선에 의한 세포의 반응은 호메시스 및 적응응답에 관련되는 단백

질의 폴리-ADP-리보스화나 방사선 고감수성 유전병 관련 유전자의 해석이 진행되고 있다. 금번에는 유전자 발현, 세포내 정보전달, 아포토시스, 방사선 감수성 그리고 DNA수복기전 관련 유전자 대해서만 간단히 설명을 하고자 한다.

1. 유전자 발현 : 최근 cDNA microarray법이 이용되면서 유전자 발현의 변화가 신속하게 분석되고 있고, 올리고뉴클레오티드 어레이법에 의해서 6,000유전자를 조사된 바 있는데, 활성화 p53의 표적유전자 가운데 107개가 유도되었고, 54개가 억제되었다⁹⁾. 방사선에 의해서 p53의 표적유전자인 Bax, Fas,

MDM2, WAF1, 리보아이소메라제 및 TNF α 가 유도되었다. 중추신경계의 손상결과로서 TNF α 와 IL-1 β 가 유도되며 ICAM-1 또는 NF κ B활성이 증가한다. 방사선 조사 후, 사람내피세포에서 IL-6와 IL-8의 생산 및 ICAM-1발현이 일어나고, 랫트 심장에서는 TGF- β 1, 프로콜라겐 I형과 III형의 mRNA가 증가한다. 또한, 조사 후에 TNF- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 의 발현과 TGF- β 의 유도가 관찰된다. 일산화질소는 DNA 회복관련 효소들(프로테인키나제, PKcs)의 발현을 증가시키고 X선으로부터 세포를 보호한다¹⁰⁾. X선, 핵분열중성자 또는 1GeV 철이온에 의한 hpS2와 CIP1/WAF1/SD11의 발현이 있고, α 입자선은 사람 세포의 IL-8생산을 유도시키고, 탄소이온빔과 α 입자는 WAF1을 축적하게 한다¹¹⁾.

2. 세포내 정보전달 : 방사선에 의한 DNA손상의 감지는 히스톤디아세틸아제와 ATM의 결합을 중계로 ATM키나제를 활성화시키며, c-Abl과 만나서, p53의 인산화를 촉매하여 DNA손상신호를 전달한다. 아울러, c-Abl은 p53와 trkA(NGF 수용체)의 만남에 관여한다¹²⁾. 텔로미어와 핵 매트릭스의 상호작용에 ATM기능이 관여하면, Wip1포스파타제 유전자는 p53의존성으로 방사선에 의해 유도된다. DNA-PKcs는 DNA손상시 연속되는 p53의 인산화나 전사활동에 관계하지 않는다. 스트레스 감수성 PYK2/RAFTK는 p38 MAPK를 활성화해, TNF- α 와 혈청 p38 MAPK의존성 경로에 의해서 SKALP/elafin 유전자 발현을 유도한다. DNA손상응답억제 경로로서

LynRMEKK1RSAPK아폽토시스가 있다¹³⁾. Rb단백질은 JNK/SAPK를 저해하여 스트레스신호를 아래방향으로 제어한다. 방사선은 EGF수용체를 활성화하고 ERBB-3과 PLC γ 의 인산화와 결합을 촉진해, IP3생산 증가를 매개로 세포내 칼슘을 증가시킨다. 방사선 피폭에 의한 TGF α 의 유발 및 방출은 세포의 EGF수용체와 MAPK경로를 활성화시키면서 증식을 일으켜, 방사선에 의한 죽음으로부터 세포를 보호한다. 최근, 세라미드와 관련된 스핑고지질이 관여하는 정보전달경로도 보고되고 있어서 흥미롭다.

3. 아폽토시스 : 방사선에 의해서 유도되는 아폽토시스 분자구조로서, DNA손상RPARP, ATM, p53, DNA-PK의 경로와 형질막RSAPK/ JNK, PKC, 세라미드, 활성산소의 경로가 있다(그림2). 또한, DNA손상R미토콘드리아변화R카스파제활성화R세라미드형성R아폽토시스, 방사선손상R막손상R세라미드 증가R아폽토시스 경로도 보고되고 있다^{14,15)}. DNA손상에 응답하여 SAPK/JNK는 미토콘드리아로 이동하여, Bcl과 상호작용을 한다. 카스파제-3의존성 Bcl-2의 절단은 시토크롬c방출을 촉진한다. 시토크롬c가 중계하는 세포사망 경로의 활성화에는 JNK가 필요하다. 손상응답 카스파제-8활성화와 치료신키나제Lck가 아폽토시스에 필요하다. 카스파제-8과 BID는 미토콘드리아 손상의 하부방향으로 활성화된다. 카스파제-3에 의해서 매개되는 Rad51절단은 세포사에 기여한다. Atm과 Bax는 아폽토시스에 협력해, 방사선 유발 Bax중개 세포사는 각 중 프로테아제의

활성화 정도에 의존한다. DNA손상 과정중에 NF-(B의 지속적인 활성화에는 ATM이 필요하다. ATM은 방사선유발 아폽토시스의 미토콘드리아 붕괴보다 먼저 작용하고, 카스파제-3에 의해서 절단되며, 키나제활성을 소실시켜, DNA결합활성만을 남긴다. p53의 존성 아폽토시스보다 TRAIL(TNF-related apoptosis inducing ligand)의 수용체 KILLER/DR5는 유도되지만, 증식정지 단계에서는 유도되지 않는다. 항아폽토시스 수용체TRID/TRAIL-R3는 p53제어하에서 방사선 손상에 의해서 유발되는 유전자로 알려져 있다. DNA-PKcs결손 마우스에서는 방사선 조사 후 p53의존성 아폽토시스는 제어되지만, 세포주기정지는 정상으로 일어난다. 방사선 손상에 의한 p53세린 20의 인산화는 p53을 분해하도록 유도하고 Mdm2과 결합해 없어진다. Gadd45을 세포내로 주입하면 G2세포주기 정지가 일어나지만, 세포사는 일어나지 않는다. DNA손상응답 아폽토시스에는 p300(히스톤아세틸트랜스페라제)는 관여하지만, CBP는 관여하지 않는다. 조사 후, 사이클린B1가 증가하면 아폽토시스가 유발된다. 핵클라스타틴/XIP8은 X선 유발 Ku70결합단백질로서 세포사 관련 신호를 낸다. DNA손상에 응답해서 c-AbI치로신키나제를 매개로 MEK키나제1의 활성화가 일어난다. HL-60세포의 세라미드를 중계하여 일어나는 아폽토시스는 p27(kip1)이 매개하며, 이것의 발현은 Bax와 Bcl-2에 의해 촉진적 또는 억제적으로 제어된다. 아폽토시스를 제어해서 세포생존을 유지시키기 위해서는, ATM에 의한 세라

미드신타제활성화의 억제, PKC에 의한 세라미드 경로의 저해, hGM-CSF의 존재, E1A의 pRb에의 결합에 의한 폴리(ADP-리보스)폴리메라제 발현저하, 항산화물 투여, 글루코스-6-인산디하이드로게나제와 산화적 펜토스린산 회로의 저선량 방사선에 의한 유발, 안지오펜티아제-1, HGF/분산인자, bFGF투여 또는 스팅고미에리나제결손, 아스코르빈산, 조혈세포키나제Pim-1, 사람 Mn-SOD의 도입 그리고 Evi-1에 의한 c-Jun N말단 키나제의 저해 등의 방법이 이용되고 있다^{16,17)}.

4. 방사선 감수성 : 염색체의 말단부에 위치하는 텔로메어 기능이상은 DNA수복을 방해하지는 않지만, 방사선 감수성을 증가시킨다¹⁸⁾. DNA수복 단백질(ATM, Rad1, Hus1, DNA-PKcs, Ku70, Ku80, 리가제 IV, Rad51)의 발현과 방사선 감수성에는 개인차를 보이지 않지만, 반드시 상관관계를 갖지는 않는다. 방사선 조사 후, p53는 WAF1을 유도해, G2/M세포주기 저해에 필요한 사이클린A2와 B1의 수준을 낮춘다. P53의존성 아폽토시스에는 NFκB의 아랫방향 억제가 필요하고, p53변이는 방사선 감수성을 낮춘다. P21 WAF1의 과다발현은 세포를 방사선 저항성으로 유도한다. G2세포주기 방사선 감수성에는 cdk1/cycline-B활성 수준이 관계한다. p53, myc, ras, raf 수준과 방사선 감수성은 관계가 없다. 증식관련인자(Ki-67, PCNA, Li, Tpot) 및 p53의 발현과 방사선 감수성은 상관관계를 갖지 않는다. 방사선에 의해서 유도되는 아폽토시스는 p53비의존성

카스파제-3를 매개한다. 방사선 감수성은 Mre11, BRCA1 또는 BRCA2결손에 의해서도 발생한다. DNA-PK(세린/썬레오닌키나제, DNA-PKcs, Ku-70, Ku-86)의 결손은 방사선 세포를 방사선 감수성으로 표현되게 한다. Ku-80결손의 경우에는 이중나선 절단 수복이 되지않고, 방사선 감수성으로 된다. Ku-70/Ku-80과다발현은 이중나선 절단 수복을 감소시켜, 방사선감수성을 높힌다. 최근 발견된 유전자 SCIDA는 사람의 염색체10p에 위치하며, 손상된 이중나선 수복에 중요한 역할을 한다. TGF- β 1도입 마우스는 조절기능 저하와 방사선 감수성 상승을 나타낸다. CSF-1수용체의 인산화에 의하여 제어되는 정보전달경로가 유선상피세포의 방사선 감수성을 결정한다. CaMKII는 S세포주기에 관련되지만 p53의존성 G1/S 세포주기에는 관여하지 않는다. Bax/Bcl2의 비율이 방사선 감수성 정도를 반영한다 할지라도, BclxL의 발현도가 방사선 감수성차를 나타내지 못한다¹⁹⁾.

5. DNA수복기전 : 포유류세포 DNA 이중나선 절단의 수복에는 ①상동교환수복, ②비상동 DNA-PK의존성 말단연결 및 ③반복배열 말단연결이 있다²⁰⁾. mRad50파괴는 배아간 세포사, 이상발생 및 방사선 감수성을 일으킨다. RhRAD51과다발현세포에서는 상동배열과 나선사이의 교환이 촉진된다. UBL1은 RAD51, RAD52의 복합체가 형성되어 이중나선절단유발 상동교환 및 전사를 활성화한다. 방사선 손상에 의한 Rad52는 핵에 국한되어 존재한다. Rad55는 DNA손상과

관련한 기질인데, 교환수복에 관여한다. 도 포아이스오메라제II α 와 β 는 p53의 c말단영역과 결합한다. p53결손세포의 ATM을 파괴하면 세포증식의 지연, G2/M세포주기 조절 결손 및 방사선 감수성이 일어난다. DNA-PK, DNA리가제IV, XRCC4 관여하는 비상동 말단연결경로는 유전자 안정성과 전좌제어에 필요하다. 방사선 조사는 p53/ATM 의존성기구를 매개로 Ku-70을 상방향으로 제어한다²¹⁾. Ku의 기능 도메인은 DNA말단에 결합해, 방사선 조사 후 생존을 위하여 활동하고, DNA-PKcs를 이중나선절단부위에 동원한다. Ku결손 마우스는 크기가 작고, 조기노화를 나타낸다. Ku86 DNA의 도입은 방사선 저항성을 감소시킨다. BRCA1 또는 BRCA2변이는 헤테로결합에서도 세포를 방사선 감수성으로 유도한다. DNA손상에 의한 ATM은 BRCA1을 인산화해서 인산화BRCA1은 유전적 안정성, G2/M세포주기 조절 및 상동교환에 관여한다. XRCC2와 XRCC3수복유전자는 염색체 안정성을 유지하기 위해서 필요하고, XRCC3는 상동교환에 필요하다. X선에 의해서 XRCC4에 절단과 인산화가 일어난다. 폴리(ADP-리보스) 폴리메라제는 DNA나선구조의 절단에 응답하여 핵단백질을 전사 후에 조절하고, 수복 및 죽음에 관여한다. 사람46BR세포는 DNA리가제 (뉴클레오티드 제거 및 수복에 관련), EM9세포주와 EM-C11세포주는 DNA리가제III (XRCC1, 염기제거수복 관련), XR-1주는 XRCC4결손되어 있으며, DNA리가제IV 활성이 자극되지 않는다²²⁾. 사람180BR세포는 DNA리가제IV가 결손되

어 있어서, 방사선 감수성으로 표현된다. DNA손상에 응답하여 사람Cdc25A(포스파타제, G1RS기에 필요)에 급속한 파괴가 일어나는데, 여기에는 활성Chk1에 의한 Cdk2의 인산화와 불활화가 관여한다. 미토콘드리아 DNA회복에는 염기제거 및 수복, 부적절한 조합 수복, 뉴클레오티드제거 및 수복은 없다²³⁾.

금번 내용이 방사선 조사 후 발현되는 유전자적 움직임에 중점을 둘 수 밖에 없었기 때문에 단편적인 지식의 정리였다고 자책하며,

아울러 당분간 방사선에 의한 인체영향 연구가 저선량 영역에 치중하여 이루어 질 수 밖에 없다고 생각되며 공동연구에 관심있는 분들의 연락을 바랍니다 (hskimdvm@hotmail.com). **KRIA**

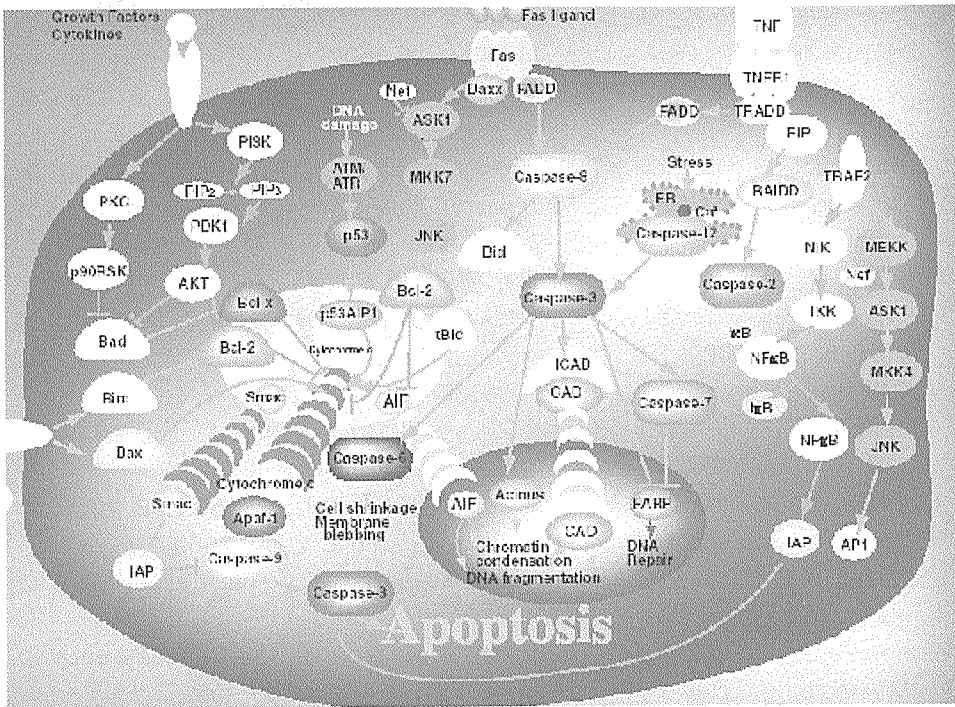


그림2. 아포토시스 경로와 관련 유전자 및 단백질 (http://www.mbl.co.jp 자료 인용)

참고자료 및 문헌

1. <http://www.taishitsu.or.jp>
2. <http://www.nirs.go.jp>
3. <http://www.rerf.re.jp>
4. <http://hsp.org/newandevents/newsarchive>
5. <http://criepi.denken.or.jp>
6. <http://www.mext.go.jp>
7. <http://www.lowdose.com>
8. <http://www.mbl.co.jp>
9. Zhao, R.B., Gish, K., Murphy, M., Yin, Y.X., Notterman, W.H., Tom, E., Mack, D.H., Levine, A.J., *Genes Dev.*, 14, 981-993, 2000.
10. Xu, W.M., Liu, L.Z., Smith, G.C.M., Charles, I.G., *Nature Cell Biol.*, 2, 339-345, 2000.
11. Takahashi, A., Ohnishi, K., Tsuji, K., Matsumoto, H., Aoki, H., Wang, X., Tamamoto, T., Yukawa, O., Furusawa, Y., Ejima, Y., Tachibana, A., Ohinishi, T., *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 335-341, 2000.
12. Shaul, Y., *Cell Death Differentiation*, 7, 10-16, 2000.
13. Yoshida, K., Weichselbaum, R., Kharbands, S., Kufe, D., *Mol. Cell Biol.*, 20, 5370-5380, 2000.
14. Watter, D., *Immunol. Cell Biol.*, 77, 263-271, 1999.
15. Tepper, A.D., de Vries, E., van Blitterswijk, W.J., Borst, J., *J. Clin. Invest.*, 103, 971-978, 1999.
16. Chan, C., Goldkorn, T., *Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol.*, 22, 460-468, 2000.
17. Porter, L.A., Singth, G., Lee, J.M., *Blood*, 95, 2645-2650, 2000.
18. Wong, K.K., Chang, S., Weiler, S.R., Ganesan, S., Chauduri, J., Zhu, C., *Nature Genet.*, 26, 85-88, 2000.
19. Lee, J.U., Hosotani, R., Wada, M., Doi, R., Koshihara, T., Fujimoto, K., Miyamoto, Y., Tsuji, S., *Europ. J. Cancer*, 35, 1374-1380, 1999.
20. Thacker, J., *Comptes Rendus Acad. Sci. Ser. III*, 322, 103-108, 1999.
21. Brown, K.D., Lataxes, T.A., Shangry, S., Mannino, J.L., Giardina, J.F., *J. Biol. Chem.*, 275, 6651-6656, 2000.
22. Nocentini, S., *Radiat. Res.*, 151, 123-132, 1999.
23. Croteau, D.I., Stierum, R.H., Bohr, V.A., *Mutation Res.*, 434, 137-148, 1999.