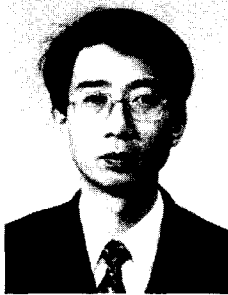


## 동물학 논문

### Microsatellite 불안정성과 암 발생과의 관계



이 정 섭

- 1979 3.~1983 2. 조선대학교 사범대학 생물교육과 (이학사)
- 1983 3.~1985 2. 서울대학교 대학원 동물학과 (이학석사)
- 1985 3.~1991 8. 서울대학교 대학원 분자생물학과 (이학박사)
- 1997 1.~1998 1. 미국 The University of North Carolina at Chapel Hill (Post-Doc)
- 1998 10.~현재 조선대학교 자연과학대학 생물과학부 (부교수)
- 2000 8.~현재 조선대학교 단백질소재 연구센터(ERC) (학술부장)

#### 1. Microsatellite란 무엇인가?

Microsatellite는 진핵세포 유전자들 사이에 1~ 5 개의 nucleotide가 8번 또는 그 이상 반복적으로 존재하는 짧은 DNA 염기서열이다. 가장 대표적인 microsatellite 서열은 poly(CA)이며, 이 서열은 효모의 경우 수백 copy, 포유류 세포의 경우 10,000 copy 이상의 multicopy로 존재한다. 인간의 게놈(genome)에는 CA/TA repeat가 약 10만개 정도 존재하며, 그 길이는 24개 이상이다 (Weber *et al.*, 1989).

Microsatellite의 길이 다양성 (length polymorphism)은 인간게놈에서 일반적으로 나타나며, 이러한 길이의 다양성은 특정 microsatellite 유전자좌에서 대립 유전자들간의 고유의 반복 단위수 (repeat unit number)를 반영하는 것이기 때문에 simple sequence tract내에서 발생하는 삽입 또는 결실에 의한 frameshift 돌연변이의 결과로써 길이의 다양성이 발생한 것으로 생각되고

있다. 따라서 microsatellite는 non-repetitive DNA 염기서열보다 훨씬 큰 돌연변이율을 보이는 불안정한 게놈부위라고 할 수 있다 (Hästbacka *et al.*, 1992; Weber and Wong, 1993; Talbot *et al.*, 1995; Lee *et al.*, 1999).

게놈에서 길이가 달라지는 microsatellite의 불안정성은 DNA 복제과정에서 primer와 주형사 DNA 사이에 미끄러짐 (slippage)이 발생하여 DNA 중합효소에 의해 고정된 결과이거나 (Streisinger *et al.*, 1966; Henderson and Petes, 1992a), 상동염색체 사이에 발생하는 부동성 재조합 (unequal recombination)에 의해 초래되는 것으로 생각되고 있다 (Petrukhin *et al.*, 1993; Straub *et al.*, 1993). 전자의 경우 그림 1에서 보여주고 있는 바와 같이 primer가 주형사 DNA에 결합할 때 미끄러짐이 발생하여 primer에 고리가 형성되면 DNA 복제에 의해 TA 반복서열이 삽입된다. 반대로 주형사 DNA에 고리가 형성되면 TA 반복서열의 결실을 초래하게 된다. 그림 2는 상동염색체 사이에 발생할 수 있는 부동성 재조합에 의한 GT 반복서열의 결실 또는 삽입 가능성을 설명하는 모델이다. 즉, 2개의 상동염색체 사이에 부동성 재조합이 GT 반복서열 사이에서 일어나면 교차 (crossing over)에 의해 GT 반복서열의 결실 또는 삽입이 초래된다.

이러한 microsatellite의 불안정성 모델을 특히 진핵세포에서 실험적으로 증명하기는 쉽지 않지만 1989년 Coggins와 O'Prey (1989)는 VNTR (variable number of tandem repeat; 30-100 bp 길이의 반복서열)을 지닌 DNA 조각을 시험관에서 변성시킨 후 재결합시키면 stripped strand mispairing이 발생한다는 사실을 전자현미경으로 증명하였다. 이는 시험관내에서 다양한 종류의 DNA 중합효소와 단순반복 서열을 지닌 M13 phage DNA나 oligonucleotide를 이용한 실험에서도 증명되었다. 대장균 *E. coli* 내에서도 microsatellite 불안정성이 RecA 단백질의 존재와 무관하게 발생하기 때문에 재조합에 의해

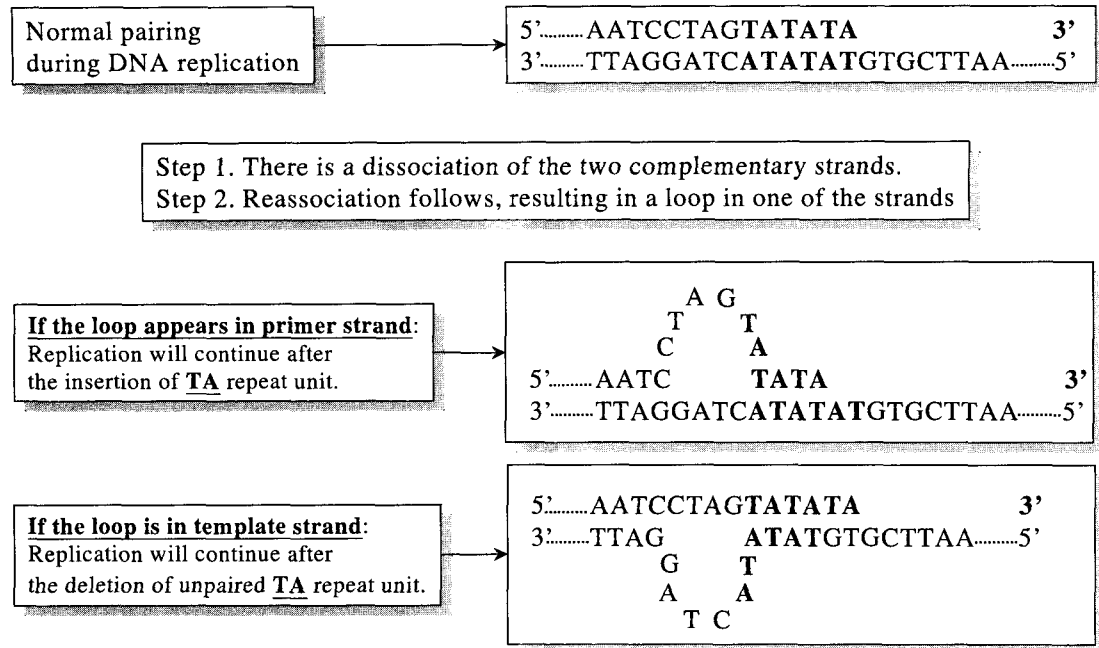


Fig. 1. Microsatellite instability by slipped-strand mispairing during DNA replication.

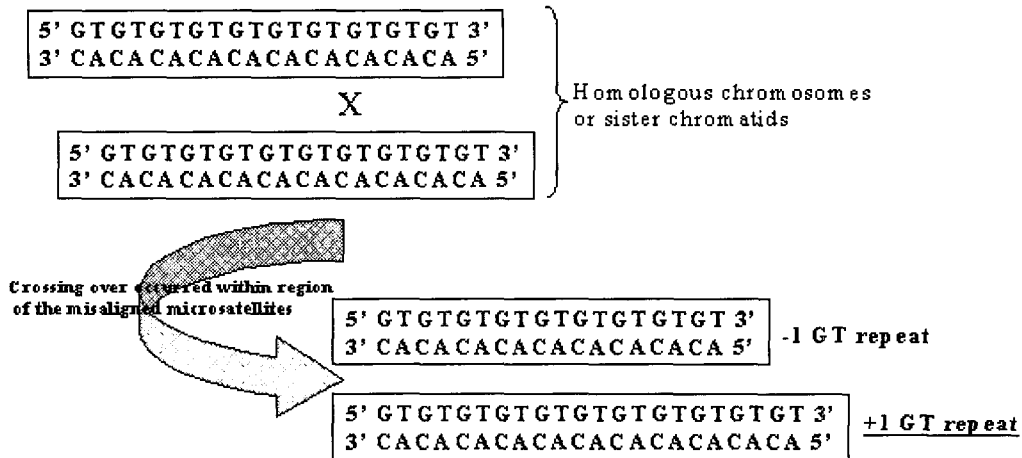
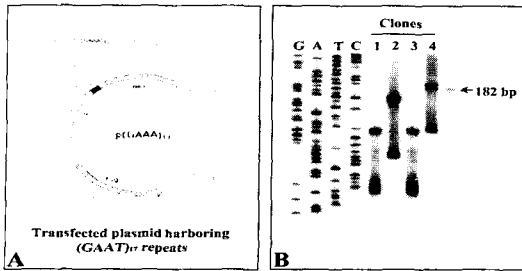


Fig. 2. Microsatellite instability by unequal recombination.

서 보다는 slippage에 의해 발생한다는 사실이 밝혀 지기도 하였다 (Freund *et al.*, 1989). 그러나 대장균 에는 RecA 단백질 이외에 재조합에 관여하는 단백 질이 존재하기 때문에 재조합에 의한 microsatellite 의 불안정성이 발생할 가능성을 배제할 수는 없을 것이다.

단순 반복서열을 지닌 plasmid를 이용한 microsatellite의 불안정성이 효모세포에서도 연구되었는 데, DNA mismatch 회복에 관여하는 *MLH1*, *MLH2*, *PMS1* 등과 같은 유전자에 돌연변이가 발생하면 microsatellite의 불안정성이 100~700배 증가한다 (Strand *et al.*, 1993). *PMS1* 유전자에 돌연변이가 발



**Fig. 3.** Microsatellite instability in mouse CAK cells. (A) Diagram of p(GAAA)<sub>17</sub> plasmid containing a p(GAAA)<sub>17</sub> repeat. *neo*, bacterial neomycin resistance gene; *tk*, herpes virus thymidine kinase gene; *hyg*, bacterial hygromycin resistance gene. (B) Autoradiogram of PCR products from G418-resistant revertants, illustrating the sizes of insertions or deletions. a~d, G418-resistant revertants; e, original (GAAA)<sub>17</sub> repeat size (Farber et al., 1994; Lee et al., 1999).

생하면 감수분열 과정에서 발생하는 재조합 빈도가 약 5배 증가한다 (Williamson et al., 1985). 그러나 재조합 DNA 회복에 관여하는 *RAD52* 유전자에 돌연변이가 발생하여도 microsatellite 불안정성에는 영향이 없다 (Henderson and Petes, 1992b). 그림 3에서 보는 바와 같이, 최근에는 특정 microsatellite의 불안정성을 plasmid에 삽입시킨 후 vector DNA를 세포에 형질전환시켜 염색체 DNA내에 삽입된 microsatellite의 불안정성을 모니터링하는 연구도 수행되고 있다 (Farber et al., 1994; Lee et al., 1999).

## 2. Microsatellite의 생체 내 기능

Microsatellite의 정확한 생체 내 기능은 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 유전자의 재조합 또는 유전자 발현을 조절하는 역할을 그 기능으로써 생각해 볼 수 있다. 초파리에서는 microsatellite가 진정염색질 (euchromatin)에만 존재하며, 이질염색질 (heterochromatin)에는 존재하지 않는다 (Lowenhaupt et al., 1989). 또한 *Neisseria gonorrhoeae*에서의 phase variation은 pentanucleotide 반복서열의 변화에 의해 이루어진다 (Murphy et al., 1989).

Microsatellite 불안정성과 유전자 발현과의 관련

성은 주로 reporter 유전자의 전사에 미치는 CA 반복서열의 불안정성을 연구함으로써 수행되었다. 어떤 경우 CA 반복서열은 유전자 발현에서 enhancer로서의 역할을 하기도 한다 (Berg et al., 1989; Hamada et al., 1984). 실제로 poly(dG-dT)·poly(dA-dC)는 GT-특이 전사인자의 결합자리이다 (Berg et al., 1989). 반대로 microsatellite가 불안정해지면 유전자의 전사가 억제되기도 한다 (Naylor and Clark, 1990; Santoro et al., 1984). 그러나 유전자 전사를 억제하는 microsatellite 불안정성의 경우 계놈에 일반적으로 분포하고 있는 일반적인 다른 microsatellite보다 그 길이가 훨씬 긴 것으로 Z-DNA를 형성하는 경우가 대부분이다 (Nordheim and Rich, 1983; Naylor and Clark, 1990). 따라서 특정 유전자 주위에 분포하고 있는 microsatellite는 전사인자가 결합하는 자리를 제공하거나 Z-DNA 형성을 유도함으로써 3차원적 계놈의 복잡성 (genome complexity)에 영향을 미치고 이에 따라 유전자의 발현이 상승 혹은 저해될 수 있음을 알 수 있다.

Microsatellite는 또한 유전자의 재조합 빈도에도 영향을 미친다. microsatellite중에서도 특히 CA 반복서열은 효모의 감수분열 과정에서 일어나는 재조합 빈도를 비정상적으로 증가시킨다 (Trecó and Arnheim, 1986). CA 반복서열은 SV40 계놈 사이뿐만 아니라 (Stringer, 1985), 배양 포유동물 세포에 형질전환시킨 plasmid 사이의 재조합 빈도를 증가시킨다 (Wahls et al., 1990). 이러한 연구에 사용된 microsatellite의 길이는 비교적 긴 60~150 bp로 모두 진핵세포 계놈 내에 일반적으로 분포하는 microsatellite보다 길기 때문에 이러한 재조합 빈도의 증가가 보다 짧은 microsatellite에 의해서도 발생하는지의 여부는 미지수이다.

## 3. Microsatellite와 암 발생과의 관련성

어떤 종류의 암세포에서는 microsatellite 길이가 변화되는 돌연변이 빈도가 매우 높게 나타난다. Microsatellite 불안정과 관련이 있는 가장 대표적인 암으로는 HNPCC (유전성 비(非)폴리포시스 대장암, Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer)이며 (Aaltonen et al., 1993; Lindblom et al., 1993), 산발성 대장암의 일부 (Ionov et al., 1993; Thibodeau et

al., 1993), 자궁내막암 (Risinger *et al.*, 1993), 위암 및 췌장암 (Han *et al.*, 1993; Mironov *et al.*, 1994) 등이다. HNPCC는 CA 반복서열이 암 조직에서 매우 큰 불안정성을 보이며, mismatch DNA 회복에 관여하는 유전자에 돌연변이가 발생한 결과이다.

Mismatch DNA 회복에 관여하는 유전자는 대장균과 같은 원핵세포에서 뿐만 아니라 효모 그리고 인간의 유전자에서도 클로닝되어 그 구조와 기능이 밝혀졌다. 사람의 유전자는 2번 염색체의 단완 (short arm) 위에 존재하는 *hMSH2* (Kolodner *et al.*, 1993; Peltomäki *et al.*, 1993), 3번 염색체 상에 존재하는 *hMSH1* (Bronner *et al.*, 1994; Lindblom *et al.*, 1993; Papadopoulos *et al.*, 1994), 2번 염색체의 장완 (long arm)에 존재하는 *hPMS1* 및 7번 염색체 상에 존재하는 *hPMS2*이다 (Nicolaidis *et al.*, 1994).

어떤 microsatellite의 돌연변이는 암의 발생과 진행에 직접적인 역할을 한다. 대장암 세포주 가운데 약 20%는 DCC (deleted in colorectal carcinoma) 종양억제 유전자의 intron 내에 120~300 bp의 삽입 돌연변이가 발견된다 (Fearson *et al.*, 1990). 장상세포의 이 유전자 내에는 TA 반복서열을 지닌 푸린과 피리미딘 염기가 반복되는 약 130 bp 길이의 염기서열이 존재하고 있다. 일반적으로 이 부위는 길이의 다양성을 보이는 곳이지만 정상세포에서는 암세포의 것보다 평균 120 bp 정도 짧다. 암세포에서 TA 반복서열이 존재하는 이러한 커다란 염기서열의 intron 내 삽입은 정상적인 RNA processing을 방해하여 DCC 종양억제 단백질의 기능을 억제함으로써 암이 발생한 것으로 생각되고 있다. 유사한 결과가 자궁내막암의 DCC 유전자의 intron 내에서도 발견되었다. 이러한 실험결과들은 커다란 dinucleotide 반복서열의 확장에 의한 체세포 돌연변이의 발생이 암 유발과 직접적인 연관성이 있다는 최초의 *in vivo* 결과이다.

세포의 성장을 조절하는 유전자의 내부 또는 근처에 존재하는 microsatellite의 돌연변이는 정상적인 세포기능과 성장에 큰 영향을 줄 수 있다. 선종성 폴립오시스증 (adenomatous polyposis coli, APC)에서는 15% 이상의 암종에서 APC 유전자의 2개의 5 bp 반복서열이 결실되어 있다 (Gorden *et al.*, 1993). 비록 이러한 결실 돌연변이가 microsatellite에서 일어난 것은 아니지만 반복되고 있는 결실 돌연변이

중의 하나는 5 bp 서열의 직렬 중복 (tandem duplication)으로부터 생겨난 것이며, 같은 형태의 돌연변이가 기작이 보다 더 긴 단순 반복서열에서도 발생할 수 있다. APC 유전자의 경우에는 결실 돌연변이가 단백질을 합성하는데 필요한 구조유전자에 발생되어 판독틀 (reading frame)이 바뀌기 때문에 온전한 길이의 단백질이 만들어지지 않는다. 이와 유사하게 다양한 사람 암세포의 TP53 (p53) 유전자 돌연변이가 가운데 10%가 결실 또는 삽입 돌연변이이다. 많은 경우 2개의 뉴클레오티드 혹은 통상적인 microsatellite의 길이 보다 짧은 단순반복 서열의 결실 돌연변이가 발생된다 (Jego *et al.*, 1993).

이렇게 종양억제 유전자의 판독틀을 바꾸는 돌연변이와 직렬배열 (tandem array)의 반복서열에 발생하는 뉴클레오티드 수 및 염기서열의 변화로 초래되는 돌연변이도 암 유발 유전자 (oncogene)의 발현과 관련된 enhancer의 활성을 변화시킬 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이, 예컨대 방광암 세포는 *HRAS1* 유전자의 하류 (downstream)에 존재하는 VNTR에 돌연변이를 갖고 있다 (Green and Krontiris, 1993).

일반적으로 정상세포가 암세포로 전환될 때 유전자의 안정성이 붕괴되어 핵형이 불안정해지고 유전자들의 증폭이 수반되는 현상을 볼 수 있다 (Nowell, 1976; Heim and Mitelman, 1987). 따라서 정상세포가 암세포로의 형질전환 초기단계에서 일어나는 유전자의 증폭현상은 (Tlsty, 1990), 유전자의 불안정을 반영하는 초기 징조라 할 수 있다 (Smith *et al.*, 1992; Toledo *et al.*, 1992; Traski and Hamlin, 1989). 그러나 핵형의 불안정성과 유전자 증폭을 보이는 종양 가운데에서 어떤 것은 HNPCC 관련 종양에서 볼 수 있는 높은 수준의 microsatellite 불안정성을 보이지 않는 것도 있다 (Barrett *et al.*, 1990). Microsatellite 불안정성 정도가 HNPCC 관련 암보다 더 낮은 종류의 종양에는 유방암, 뇌종양, 난소암, 근육종 (Wooster *et al.*, 1994), 방광암 (Gonzalez-Auluetal *et al.*, 1993; Mao *et al.*, 1994) 및 후두암 (Mao *et al.*, 1994) 등이 있다. 폐암도 또한 이러한 범주의 암에 속하며 microsatellite 불안정성 정도에 따라 상·중·하로 나눌 수 있는 돌연변이 빈도를 보인다 (Merlo *et al.*, 1994; Petomaki *et al.*, 1993; Mao *et al.*, 1994). 거의 모든 형태의 암은

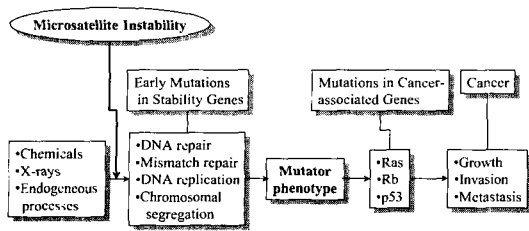


Fig. 4. Relationship of microsatellite instability and cancer.

microsatellite 불안정이 한가지 종류의 microsatellite에 국한되어 나타나지만, 어떤 암에서는 몇 가지 형태의 microsatellite에서 불안정성이 나타나기도 한다 (Mao *et al.*, 1994).

결론적으로 세포의 내적요인과 외적요인에 의한 microsatellite의 불안정성은 유전자의 구조적 결함을 유도하고, 이 구조적 결함을 회복시키는 DNA 회복 유전자에 문제가 있을 경우 다양한 종류의 암을 발생될 수 있음을 시사하고 있다 (Leob, 1994; Eshleman *et al.*, 1995; Fig. 4. 참조).

#### 4. Microsatellite 불안정성의 이용

Microsatellite가 지닌 구조적 특성과 기능을 이용한 유용성을 다음과 같이 요약할 수 있다. 첫째, 복제된 유전자에 발생한 microsatellite의 불안정성은 사람과 고등진핵세포의 유전자 지도 작성에 매우 유용한 지표로 이용될 수 있다 (Dib *et al.*, 1996). 둘째, 유전자 내 또는 유전자 근처에 존재하는 microsatellite의 불안정성은 유전자의 발현 또는 그 기능을 변화시킬 수 있기 때문에 유전자 구조의 변화와 발현양상의 변화를 규명할 수 있다 (Nordheim and Rich, 1983; Hamada *et al.*, 1984; Santoro *et al.*, 1984; Stringer, 1985; Treco and Arnheim, 1986; Berg *et al.*, 1989; Naylor and Clark, 1990; Wahls; *et al.*, 1990; Lee *et al.*, 1999). 셋째, mismatch 회복능의 결핍과 관련된 사람의 암세포에서는 microsatellite 불안정성이 빈번히 관찰되기 때문에 정상세포의 암세포로의 진행과정을 microsatellite 불안정성의 정도와 종류를 파악함으로써 확인할 수 있다 (Aaltonen *et al.*, 1993; Han *et al.*, 1993; Ionov *et al.*, 1993; Lindblom *et al.*, 1993; Risinger *et al.*, 1993; Thibodeau *et al.*, 1993; Mironov *et al.*, 1994). 넷째,

개인간, 인종간의 특정 microsatellite 길이 다양성을 이용한 genetic finger printing에 이용할 수 있다 (Beckman and Weber, 1992). 다섯째, 유전질환별 특정 microsatellite 불안정성을 이용한 질환 발병의 예측 및 탐지에 이용할 수 있다 (Weber and May, 1989).

#### 참고 문헌

Aaltonen, L. A., Peltomäki, P., Leach, F. S., Sistonen, P., Pylkkänen, L., Mecklin, J.-P., Järvinen, H., Powell, S.M., Jen, J., Hamilton, S.R., Peterson, G.M., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., and de la Chapelle, A. 1993. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* **253**: 821-816.

Barrett, J. C., Tsutsui, T., Tlsty, T., and Oshimure, M. 1990. Role of genetic instability in carcinogenesis, in(ed), Genetic Mechanisms in Carcinogenesis and Tumor Progression, Wiley-Liss, Inc., pp 97-114.

Beckman, J. S., and Weber, J. L. 1992. Survey of human and rat microsatellite. *Genomics* **12**: 627-631.

Berg, D.T., Walls, J. D., Reifel-Miller, A. E., and Grinnell, B. W. 1989. E1A-induced enhancer activity of the poly(dG-dT) · poly(dA-dC) element (GT element) and interaction with a GT-specific nuclear factor. *Mol. Cell. Biol.* **9**: 5248-5253.

Bronner, C. E., Baker, S. M., Morrison, P. T., Warren, G., Smith, L. G., Lescoe, M. K., Kane, M., Earabino, C., Lipford, J., Lindblom, A., Boolag, J. R., Godwin, A. R., Ward, D. C., Nordenskjöld, M., Fishel, R., Kolodner, R., and Liskay, R. M. 1994. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polypoid colon cancer. *Nature* **368**: 258-261.

Coggins, L.W., and O'Prey, M. 1989. DNA tertiary structures formed in vitro by hybridization of multiple tandem repeat sequences. *Nucleic Acids Res.* **17**: 7417-7426.

- Dib, C., Faure, S., Fizames, C., Samson, D., Drouot, N., Vignal, A., Millasseau, P., Marc, S., Hazan, J., Seboun, E., Lathrop, M., Gyapay, G., Morissette, J., and Weissenbach, J. 1996. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* **380**: 152-154.
- Eshleman, J. R., and Markowitz, S. D. 1995. Microsatellite instability in inherited and sporadic neoplasms. *Curr. opin. Oncology* **7**: 83-89.
- Farber, R. A., Petes, T. D., Dominska, M., Hudgens, S.S., and Liskay, R.M. 1994. Instability of simple sequence repeats in a mammalian cell line. *Human Mol. Genet.* **3**: 253-256.
- Fearson, E. R., Cho, K. R., Nigro, J. M., Hern, S. E., Simons, J. W., Ruppert, J. M., Hamilto, S. R., Preisinger, A. C., Thomas, G., Kinzler, K. W., Vogelstein, B. 1990. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancer. *Science* **247**: 49-56.
- Freund, A., Bichara, M., and Fuchs, R. P. 1989. Z-DNA-forming sequences are spontaneous deletion hot spots. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**: 7465-7470.
- Gonzalez-Auluetal, M., Ruppert, J. M., Tokino, K., Tsai, Y. C., Spruck, S. H., III, Miyao, N., Nicols, P.W., Hermann, G. G., Horn, T., Steven, K., Summerhayes, I. C., Sidransky, D., and Jones, P.A. 1993. Microsatellite instability in bladder cancer. *Cancer Res.* **53**: 5620-5623.
- Gorden, J., Gelbert, L., Thliveris, A., Nelson, L., Robertson, M., Joslyn, G., Samawitz, W., Spirio, L., Carlson, M., Burt, R., Leppert, M., and White, R. 1993. Mutational analysis of patients with adenomatous polyposis: Identical inactivating mutations in unrelated individuals. *Am. J. Hum. Genet.* **52**: 263-272.
- Green, M., and Krontiris, A. 1993. Allelic variation of reporter gene activation by the HRAS1 minisatellite. *Genomics* **17**: 429-434.
- Hamada, H., Seidman, M., Howard, B. H., and Gorman, C.M. 1984. Enhanced gene expression by poly(dG-dT) · poly(dC-dA) sequence. *Mol. Cell. Biol.* **4**: 2622-2630.
- Han, H.-J., Yanagisawa, A., Kato, Y., Park, J.-G., and Nakamura, Y. 1993. Genetic instability in pancreatic cancer and poorly differentiated type of gastric cancer. *Cancer Res.* **53**: 5087-5089.
- Heim, S., and Mitelman, F. 1987. *Cancer Cytogenesis*, New York, Alan R. Inc.
- Henderson, S. T. and Petes, T. D. 1992a. Instability of simple sequence DNA in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* **12**: 2749-2757.
- Henderson, S. T., and Petes, T. D. 1992b. Instability of a plasmid-borne inverted repeat in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* **133**: 57-62.
- Hästbacka, J., de la Chapelle, A., Kaitila, I., Sistonen, P., Weaver, A., and Lander, E. 1992. Linkage disequilibrium mapping in isolated founder populations: diastrophic dysplasia in Finland. *Nature Genet.* **2**: 204-211.
- Ionov, Y., Peinado, M.A., Malkhosyan, S., Shobata, D., and Perucho, M. 1993. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* **363**: 558-561.
- Jego, N., Thomas, G., and Hamelin, R. 1993. Short direct repeats flanking deletions and duplicating insertions in p53 gene in human cancers. *Oncogene* **8**: 209-213.
- Kolodner, R., Fishel, R., Lescoe, M.K., Tao, M.R.S., Copeland, N.G., Jenkins, N.A., Garber, J., Kane, M., and Kolodner, R. 1993. The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary non-polyposis colon cancer. *Cell* **75**: 1027-1038.
- Lee, J. S., Hanford, M. G., Genova, J. L., and Farber, R. A. 1999. Relative stabilities of dinucleotide and tetranucleotide repeats in cultured mammalian cells. *Hum. Mol. Genet.* **8**: 2567-2572.
- Leob, L. A. 1994. Microsatellite instability: Marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res.* **54**: 5059-5063.
- Lindblom, A., Tannergard, P., Werelius, B., and

- Nordenskjöld, M. 1993. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature Genet.* **5**: 279-282.
- Lowenhaupt, K., Rich, A., and Pardue, M. L. 1989. Nonrandom distribution of long mono- and dinucleotide repeats in *Drosophila* chromosomes. Correlations with dosage compensation, heterochromatin, and recombination. *Mol. Cell. Biol.* **9**: 1173-1182.
- Mao, L., Lee, D.J., Tockman, M. S., Erozan, Y.S., Askin, F., and Sidransky, D. 1994. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**: 9871-9875.
- Merlo, A., Mabry, M., Gabrielson, E., Vollmer, R., Baylin, S. B., and Sidransky, D. 1994. Frequent microsatellite instability in primary small cell lung cancer. *Cancer Res.* **54**: 2098-2101.
- Mironov, N. M., Aguelon, M. A.-M., Potapova, G. I., Omori, Y., Gorbunov, O.V., Klimenkov, A.A., and Yamasaki, H., 1994. Alternation of (CA)<sub>n</sub> DNA repeats and tumor suppressor genes in human gastric cancer. *Cancer Res.* **54**: 41-44.
- Murphy, G. L., Conell, T. D., Barritt, D. S., Koomey, M., and Cannon, J. G. 1989. Phase variation of gonococcal protein II: regulation of gene expression by slipped-strand mispairing of a repetitive DNA sequence. *Cell* **56**: 539-547.
- Naylor, L. H. and Clark, E. M. 1990. d(TG)<sub>n</sub> · d(DA)<sub>n</sub> sequences upstream of the rat prolactin gene form Z-DNA and inhibit gene transcription. *Nucleic Acids Res.* **18**: 1595-1601.
- Nicolaidis, N. C., Papadopoulos, N., Liu, B., Carter, K. C., Ruben, S. M., Rosen, C. A., Haseltine, W. A., Fleischmann, R. D., Fraser, C. M., Adams, M. D., Venter, J. C., Dunlop, M. G., Hamilton, S. R., Petersen, G. M., de la Chapelle, A., and Vogelstein, B. 1994. Mutation of two *PMS* homologues in hereditary colon cancer. *Nature* **371**: 75-80.
- Nordheim, A., and Rich, A. 1983. The sequence (dC-dA)<sub>n</sub> · (dT-dG)<sub>n</sub> forms left-handed Z-DNA in negatively supercoiled plasmids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**: 1821-1825.
- Nowell, P. C. 1976. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* **194**: 23-28.
- Papadopoulos, N., Nicolaidis, N. C., Wei, Y.-F., Ruben, S. M., Carter, K. C., Rosen, C. A., Haseltine, W. A., Fleischmann, R. D., Fraser, C. M., Adams, M. D., Venter, J. C., Hamilton, S. R., Peterson, G. M., Watson, P., Lynch, H. T., Peltomäki, P., Mecklin, J.-P., de la Chapelle, A., Kinzler, K. W., and Vogelstein, B. 1994. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* **263**: 1625-1629.
- Peltomäki, P., Aaltonen, L. A., Sistonen, P., Pylkkänen, L., Mecklin, J.-P., Järvinen, H., Green, J. S., Jass, J. R., Weber, J. L., Leach, F. S., Peterson, G. M., Hamilton, S. R., de la Chapelle, A., and Vogelstein, B. 1993. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* **260**: 810-812.
- Peltomäki, P., Lothe, R. A., Aaltonen, L. A., Pylkkänen, L., Nyström-Lahti, M., Seruca, R., David, L., Holm, R., Ryberg, D., Haugen, A., Brøgger, A., Børresen, A.-L., and de la Chapelle, A. 1993. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res.* **53**: 5853-5855.
- Petrukhin, K. E., Speer, M. C., Cayanis, E., Bondaldo, M. S. F., Tantravahi, U., Soares, M. B., Fischer, S. G., Warburton, D., Gilliam, T. C., and Ott, J. A. 1993. A microsatellite genetic linkage map of human chromosome 13. *Genomics* **15**: 76-85.
- Risinger, J. I., Berchuck, A., Kohler, M. G., Watson, P., Lynch, H. T., and Boyd, J. 1993. Genetic instability of microsatellite in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* **53**: 5100-5103.
- Santoro, C., Costanzo, G., and Ciliberto, G. 1984. Inhibition of eukaryotic tRNA transcription by potential Z-DNA sequences. *EMBO J.* **3**: 1553-1559.
- Smith, K. A., Stark, M. B., Gorman, P. A., and Stark, K.

- G. R. 1992, Fusions near telomeres occur very early in the amplification of *CAD* genes in Syrian hamster cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **89**: 5427-5431.
- Strand, M., Prolla, T. A., Liskay, R. M., Petes, T. D. 1993. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutation affecting DNA mismatch repair. *Nature* **365**: 274-276.
- Straub, R. E., Speer, M. C., Luo, Y., Rojas, K., Overhauser, J., Ott, J., and Gilliam, T.C. 1993. A microsatellite genetic linkage map of human chromosome 18. *Genomics* **15**: 48-56.
- Streisinger, G., Okada, Y., Emrich, J., Newton J., Tsugita, A., Terzaghi, E., and Inouye, M. 1996; Frameshift mutations and the genetic code. *Cold Spring harbor Symp. Quant. Biol.* **31**: 77-84.
- Stringer, J. R. 1985. Recombination between poly [(dGT) · d(CA)] sequences in Simian Virus 40-infected cultured cells. *Mol. Cell. Biol.* **5**: 1247-1259.
- Talbot, C. C. Jr, Avramopoulos, D., Gerken, S., Chakravarti, A., Armour, J. A., Matsunami, N., White, R., and Antonarakis, S.E. 1995. The tetranucleotide repeats polymorphism *D21S1245* demonstrates hypermutability in germline and somatic cells. *Hum. Mol. Genet.* **4**: 1193-1199.
- Thibodeau, S. N., Bren, G., and Schaid, D. 1993. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* **260**: 816-819.
- Tlsty, T. D. 1990. Normal diploid human and rodent cells lack a detectable frequency of gene amplification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**: 3132-3136.
- Toledo, F., Le Rescouet, D., Buttin, G., and Debatisse, M. 1992, Co-amplified markers alternate in megabase long chromosomal inverted repeats and cluster independently in interphase nuclei at early steps of mammalian gene amplification. *EMBO J.* **11**: 2665-2673.
- Traski, B, J and Hamlin, J. L. 1989, Early dihydrofolate reductase gene amplification events in CHO cells usually occur on the same chromosome arm as the original locus. *Develop.* **3**: 1913-1925.
- Treco, D., and Arnheim, N. 1986. The evolutionarily conserved d(TG · AC)<sub>n</sub> promotes reciprocal exchange and generates unusual recombinant tetrads during yeast meiosis. *Mol. Cell. Biol.* **6**: 3934-3947.
- Wahls, W. P., Wallace, L. J., Moore, P. D. 1990. The Z-DNA motif d(TG)<sub>30</sub> promotes reception of information during gene conversion events while stimulating homologous recombination in human cells in culture. *Mol. Cell. Biol.* **10**: 785-793.
- Weber, J. L. and May, P. E. 1989. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am. Hum. Genet.* **44**: 338-396.
- Weber, J. L. and Wong, C. 1993. Mutation of short tandem repeats. *Hum. Mol. Genet.* **2**: 1123-1128.
- Williamson, M. S., Game, J. C., and Fogel, S. 1985. Meiotic gene conversion mutants in *Saccharomyces cerevisiae*. I. Isolation and characterization of *pms1-1* and *pms1-2*. *Genetics* **110**: 609-646.
- Wooster, R., Cleton-Jansen, A.-M., Collins, N., Mangion, J., Cornelis, R. S., Cooper, C. S., Gusterson, B. A., Ponder, B. A. J., von Deimling, A., Wiestler, O. D., Cornelisse, C. J., Devilee, P., and Stratton, M. R. 1994, Instability of short tandem repeats(microsatellites) in human cancers. *Nature Genet.* **6**: 152-156.