

형질전환 초파리에서 Heterocyclic Amines와 Aflatoxin B₁에 의한 체세포 돌연변이 유발의 고감수성에 관한 연구Hypersensitivity of Somatic Mutations and Mitotic Recombinations Induced by Heterocyclic amines and Aflatoxin B₁ in Transgenic *Drosophila*최영현¹ · 유미애² · 이원호³Yung Hyun CHOI¹, Mi Ae YOO² and Won Ho LEE³

ABSTRACT The effects of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinoline (IQ), 2-amino-6-dimethyl-dipyrido[1,2-a;3',2'-d] imidazole (Glu-P-1) and aflatoxin B₁ (AFB₁) on the mitotic recombinations and somatic chromosome mutations were investigated using the transgenic *Drosophila* bearing a chimeric gene consisting of a promoter region of *Drosophila* actin 5C gene and rat DNA polymerase β . For investigating mitotic recombinations and the somatic chromosome mutations, the heterozygous (*mwh*+) strain possessing or lacking transgene pol β was used. The spontaneous frequency of small *mwh* spots, due to deletion or nondisjunction etc., in the non-transgenic *w* strain and the transgenic p[pol β]-130 strain was 0.351 and 0.606, respectively. The spontaneous frequency (0.063) of large *mwh* spots, arising mostly from somatic recombination between the centromere and the locus *mwh*, in the transgenic p[pol β]-130 strain, was about three times higher than that (0.021) of the non-transgenic *w* strain. The mutant clone frequencies of two types induced by two heterocyclic amines (IQ and Glu-P-1) and AFB₁ in the transformant p[pol β]-130 were two or three times higher than those in the host strain *w*. These mean that rat DNA polymerase β participates at least in the somatic chromosome mutations and mitotic recombination processes. And the present results suggest that the transgenic *Drosophila* used in this study can be used as a hypersensitive, *in vivo* short-term assaying system for various environmental mutagens.

KEY WORDS transgenic *Drosophila*, heterocyclic amines, aflatoxin B₁, somatic mutation, mitotic recombination.

초 록 *Drosophila*의 actin 5C 유전자 promoter에 쥐의 DNA polymerase β cDNA를 도입시킨 형질전환 초파리가 고감수성 환경성 변이원 검출제로 사용할 수 있는지를 조사하였다. 체세포 염색체 재조합과 체세포 염색체 돌연변이의 검출을 위해서는 heterozygous(*mwh*+) 계통을 사용하였다. 염색체상의 결실이나 비분리 등에 의한 small *mwh* spot의 자연 발생적 빈도는 non-transgenic *w* 계통과 transgenic p[pol β]-130 계통에서 각각 0.351 및 0.606 정도였다. 체세포 염색체 재조합에 의한 large *mwh* spot의 자연 발생적 빈도의 경우는 transgenic p[pol β]-130 계통(0.063)이 non-transgenic *w* 계통(0.021)에 비해 약 3배 정도 높게 나타났다. IQ, Glu-P-1 및 AFB₁ 등의 돌연변이원의 처리에 의한 경우, 두 종류의 mutant clone의 발생 빈도는 쥐의 DNA polymerase β 가 도입된 transgenic p[pol β]-130 계통이 non-transgenic *w* 계통에 비하여 모두 약 2-3배 정도 높게 나타났다. 본 연구의 결과는 쥐의 DNA polymerase β 가 최소한 체세포 염색체 돌연변이 유발이나 체세포 염색체 재조합의 생성 과정에 관여함을 의미하며, 형질전환 초파리 계통이 환경성 변이원 검출제로서 충분한 응용가능성이 있음을 보여 주었다.

검색어 형질전환초파리, heterocyclic 아민류, 아플라톡신 B₁, 체세포돌연변이, 체세포염색체재조합

진핵생물의 DNA polymerase는 그들의 크기나 세포 등에 따라 여러 종류가 알려져 있으며, 그중 포유동물 내 위치, 기질 특이성 및 특정 저해제에 대한 감수성의 DNA polymerase β 는 분자량이 약 40 kD 정도로

¹미국국립암연구소 (Medical Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda MD 20892, USA)

²부산대학교 자연과학대학 분자생물학과 (Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea)

³부산대학교 자연과학대학 생물학과 (Department of Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea)

DNA polymerases 중에서 가장 적고 여러 조직에 골고루 분포하고 있는 것으로 알려져 있다(Perrino & Loeb 1990). DNA polymerase β 는 발생과정에서 각 개체의 증식 또는 비증식 중인 세포에 모두 비교적 적은 양으로 존재하고 세포주기 동안 약간의 양적변화가 있으며(Kornberg 1992), 그의 효소학적 특성과 세포분화 후에도 존재한다는 점 등으로 DNA 회복, 특히 제거회복에 관여할 것으로 알려져 왔다(Kornberg 1992; Wang *et al.* 1992). 또한 생쥐와 쥐 등의 생식세포내 감수분열과정 동안 발현의 양적변화 해석에서 DNA polymerase β 가 DNA 재조환에 관여할 가능성이 있을 것으로 추정되어지고 있다(Hirose *et al.* 1989). 특히 핵산 저해제의 처리농도에 따라 polymerase β 의 전사량이 증가되었다는 보고는 이 효소가 돌연변이 유발과도 밀접한 관계를 가지고 있음을 시사한다(Kornberg 1992).

최근까지 효모에서의 DNA polymerase는 3가지가 보고되어 왔으나, Shimizu 등(1993)은 포유동물의 DNA polymerase β 와 유사한 새로운 DNA polymerase를 분리하여 이를 polymerase IV라 명명하였으며, 이 polymerase IV의 생화학적 특성을 분석한 결과, 효모의 제3염색체상의 *POLK* 유전자에 의해 encode됨을 밝혔으며, 역시 세포 주기에 따른 양적 변화를 관찰한 바 있다. Leem 등(1994)은 이 polymerase IV가 부분적으로 결손된 돌연변이체들을 이용하여 돌연변이원들에 대한 감수성과 염색체 재조환 및 감수분열 동안의 양적 변화 등의 조사에서 DNA 이중 나선의 절단을 회복하는데 관여한다고 한 바 있다. 이와 같은 여러가지 선행 연구들에서 포유동물의 DNA polymerase 및 이와 유사한 효모의 polymerase IV는 DNA 회복, 재조환 및 돌연변이 유발과 밀접한 관계가 있을 것으로 추정되지만, 정확한 생리적인 기능은 아직까지 알려진 바 없다.

*Drosophila*는 분자생물학의 발전과 더불어 특정 유전자의 기능해석을 위한 모델계로 유전자 조작이 비교적 용이하고, 풍부한 유전학적, 발생학적 및 분자생물학적 연구의 축적뿐 만 아니라 P-element에 의한 형질전환 초파리의 제작법이 확립되어 있으며(Rubin & Spradling 1982), DNA 회복(Barker *et al.* 1978; Smith *et al.* 1980)과 DNA 재조환(Garcia-Bellido & Merriam 1974; Becker 1976; Graf *et al.* 1984)에 관한 돌연변이체가 많이 알려져 있어 형질전환 초파리의 제작에 관한 연구가 많은 분야에서 성공적인 진전을 보이고 있다(Yoo *et al.* 1994a,b). Yoo 등(1994a,b)은 쥐의 DNA

polymerase β cDNA가 도입된 형질전환 초파리를 만들어 DNA polymerase β 의 기능해석을 개체 수준에서 시도한 바 있다. 이를 위하여 *Drosophila*의 actin 5C 유전자의 promoter에 쥐의 DNA polymerase β cDNA를 연결시킨 chimeric 유전자를 도입한 형질전환 초파리 4계통을 얻은 결과, 도입된 DNA polymerase β 가 형질전환 개체에서 모두 발현되었고, 그 산물은 DNA polymerase β 로서의 활성도 가지고 있음을 *in situ* hybridization으로 확인하였다(Yoo *et al.* 1994a). 또한 DNA 회복과 염색체 재조환에 미치는 DNA polymerase β 의 영향을 보고하면서 형질전환 초파리가 고감수성 환경성 돌연변이원 검출계로서의 응용 가능성에 대하여 논한 바 있다(Yoo *et al.* 1994a,b; Choi 1994).

본 실험에서는 Yoo 등(1994a,b)에 의해 제작된 형질전환 초파리를 이용하여 돌연변이원에 의한 염색체 돌연변이 유발과 체세포 염색체 재조환에 미치는 DNA polymerase β 의 영향을 정상계통과 비교하여 조사하였으며, 이 형질전환 초파리가 환경성 변이원 검출을 위한 고감수성 환경성 돌연변이원 검출계로서 응용 가능성이 있는지의 여부를 조사하였다.

재료 및 방법

본 실험을 위한 형질전환 초파리 계통은 Yoo 등(1994a,b)에 의해 제작된 쥐의 DNA polymerase β cDNA가 도입된 *w* p[pol β]-130 계통이었으며, 그외 비형질전환 계통의 *w* 및 *w*; *mwh* 계통을 사용하였다.

비형질전환 계통의 *w*; *mwh*/+ 유충을 얻기 위하여 미교배의 *w* 계통 암컷(*w/w*; +/+)과 *mwh* 계통의 수컷(*w/Y*; *mwh/mwh*)을 교배시켰으며(Fig. 1A), 쥐의 DNA polymerase β 가 발현하는 형질전환 된 p[*w*+; pol β]; *mwh*/+ 유충을 얻기 위해서는 형질전환 계통 *w* p[pol β]-130의 암컷(p[*w*+; pol β]/p[*w*+; pol β]; +/+)과 *mwh*의 수컷(*w/Y*; *mwh/mwh*)을 교배시켰다(Fig. 1B).

돌연변이 유발원으로는 heterocyclic amines에 속하는 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinoline(IQ, Wako Pure Chem. Co., Japan)과 2-amino-6-dimethyl-dipyrido[1,2-a; 3',2'-d] imidazole(Glu-P-1, Wako Pure Chem. Co., Japan) 및 aflatoxin B1(AFB1, Sigma Chem. Co., USA)을 사용하였으며, 이들을 dimethyl sulfoxide(Sigma Chem. Co., USA)에 녹이거나 증류수에 희석하여 사용하였다.

돌연변이원의 처리를 위해 상기의 방법으로 얻은 transgenic p[pol β]-130 계통과 non-transgenic *w* 계통의 3령기 이형접합체(*mwh/+*) 유충들(72±4hr)을 모아 IQ, Glu-P-1 및 AFB1의 회색액이 일정량 들어있는 사육병에 옮겨 우화 때까지 25°C 암하에서 사육하였다. 여기에서 얻어진 성체들의 날개 표면에 조사될 수

있는 변이 세포군의 종류는 small *mwh* spot과 large *mwh* spot이다(Graf *et al.* 1984).

결과 및 고찰

DNA polymerase β는 DNA 회복, 특히 제거 회복과 DNA 재조환에 관여할 가능성이 있을 것으로 추정되어 지고 있으나 아직 정확한 기작은 밝혀진 바 없다(Kornberg 1992; Wang *et al.* 1992; Hirose *et al.* 1989). 본 실험에서는 포유동물의 DNA polymerase β의 기능 해석을 위한 일환으로, 쥐의 DNA polymerase β가 도입된 형질전환초파리의 염색체 돌연변이 유발과 체세포 염색체 재조환 형성의 정도를 정상 계통과 비교조사 하였다.

Table 1과 2는 쥐의 DNA polymerase β가 삽입된 transgenic p[pol β]-130 계통과 non-transgenic *w* 계통의 3령기 heterozygous 유충(*mwh/+*)에 두 종류의 heterocyclic amines IQ와 Glu-P-1을 처리한 결과이다. 여기서 1개 또는 2개의 *mwh* 세포로 구성된 small *mwh*

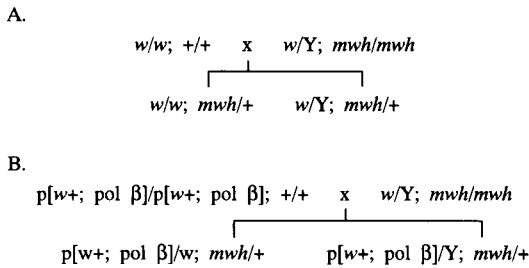


Fig. 1. Mating scheme for the heterozygous (*mwh/+*) larvae. A; for non-transgenic flies with genotypes[*w/w; mwh/+*], B; for transgenic *pol β* flies with genotypes [*pol β/w; mwh/+*] or [*pol β/Y; mwh/+*]

Table 1. Somatic mutation and recombination detected as mutant spots in a non-transgenic *w* strain and a transgenic *pol β* strain induced by treatment with 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinoline at the third instar larval stage

Strain	Exposure dose(mg)	Frequency per wing(number) of		No. of wings scored	Frequency ¹ of wings with spots
		small <i>mwh</i> spots	large <i>mwh</i> spots		
<i>w</i> *	0.0	0.351(151)	0.021(9)	429	0.322(138)
	0.25	0.471(57)	0.033(4)	121	0.347(42)
	0.5	0.572(83)	0.076(11)	145	0.448(65)
<i>pol β</i> **	0.0	0.606(300)	0.063(31)	495	0.489(242)
	0.25	1.023(90)	0.159(14)	88	0.705(62)
	0.5	1.211(138)	0.158(18)	114	0.737(84)

*Non-transgenic flies with genotypes[*w/w; mwh/+*], **Transgenic *pol β* flies with genotypes[*pol β/w; mwh/+*] or [*pol β/Y; mwh/+*], ¹Frequency (number) of wings possessing at least one spot

Table 2. Somatic mutation and recombination detected as mutant spots in a non-transgenic *w* strain and a transgenic *pol β* strain induced by treatment with 2-amino-6-dimethyl-dipyrido[1,2-a;3',2'-d] imidazole at the third instar larval stage

Strain	Exposure dose(mg)	Frequency per wing(number) of		No. of wings scored	Frequency ¹ of wings with spots
		small <i>mwh</i> spots	large <i>mwh</i> spots		
<i>w</i> *	0.0	0.351(151)	0.021(9)	429	0.322(138)
	0.25	0.463(37)	0.038(3)	80	0.413(33)
	0.5	0.488(60)	0.049(6)	123	0.455(56)
<i>pol β</i> **	0.0	0.606(300)	0.063(31)	495	0.489(242)
	0.25	0.792(76)	0.052(5)	96	0.573(55)
	0.5	0.831(69)	0.072(6)	83	0.602(50)

*, ** and ¹; see Table 1

spot은 염색체상의 결실이나 불분리 등에 의한 경우이고, *mwh*가 3개 이상으로 구성된 *large mwh* spot은 체세포 염색체 재조합에 의한 경우이다(Graf *et al.* 1984). 먼저 *small mwh* spot의 경우 non-transgenic *w* 계통의 대조군에 비하여 transgenic p[pol β]-130 계통은 약 2배 정도 높은 빈도로 나타났다. 두 계통 모두에서 IQ 및 Glu-P-1의 처리 농도에 따라 변이 유발 빈도도 증가되었는데, 0.25 mg/ml와 0.5 mg/ml의 IQ 처리군에서 non-transgenic *w* 계통은 0.471 및 0.572 정도였으나, 쥐의 DNA polymerase β가 삽입된 transgenic p[pol β]-130 계통에서는 이보다 평균 2배 이상 높게 나타났다. Glu-P-1의 처리군에서도 조사된 두 농도에서 이와 비슷하게 transgenic p[pol β]-130 계통이 non-transgenic *w* 계통보다 평균 2-3배 이상 높은 빈도를 보였다.

대조군에서 체세포 염색체 재조합에 의한 *large mwh* spot 유발의 경우에서도 transgenic p[pol β]-130 계통은 non-transgenic *w* 계통에 비하여 약 3배 이상 높게 나왔으며, IQ 처리군의 경우 조사된 2가지 실험군에서 모두 형질전환 계통이 약 2-3배 이상 높은 빈도를 보였다(Table 1). Glu-P-1의 경우 IQ에 비하여는 다소 낮지만 전체적으로 쥐의 DNA polymerase β가 삽입된 형질전환 계통이 높은 감수성을 보였다. 따라서 최소한 한개 이상의 mutant spot를 가지는 개체의 빈도도 IQ 및 Glu-P-1 처리군 모두에서 전체적으로 transgenic p[pol β]-130 계통이 non-transgenic *w* 계통보다 매우 높았음을 알 수 있었고, IQ가 Glu-P-1에 비하여 다소 강한 돌연변이원성을 지니고 있음은 선행연구의 결과들과 유사하였다(Choi 1994; Yoo *et al.* 1992).

Table 3은 AFB1을 heterocyclic amines의 처리에서와 동일한 방법에 의한 결과로서, 조사된 AFB1의 농도에서 *small mwh* spot의 유발 빈도는 non-transgenic *w* 계통이 약 1.636이었음에 비해 transgenic p[pol β]-130

계통에서는 이보다 약 1.3배 높게 나타났고, *large mwh* spot의 경우는 transgenic p[pol β]-130 계통이 약 2.7배 이상의 높은 빈도를 보였다. 따라서 조사된 3가지의 돌연변이원에 대하여 전체적으로 non-transgenic *w* 계통에 비하여 DNA polymerase β가 도입된 transgenic p[pol β]-130 계통에서 결실이나 불분리 등에 의한 염색체 돌연변이나 체세포 염색체 재조합 등의 유발에 감수성이 매우 높음을 알 수 있었다.

이상의 결과들에서 알 수 있는 바와 같이 쥐의 DNA polymerase β가 도입된 transgenic p[pol β]-130 계통에서 대조군에서나 돌연변이원이 처리된 실험군 모두에서 비형질전환 계통에 비하여 변이 유발에 있어서 고감수성을 나타내었는데, 체세포 돌연변이에 의하여 정상세포로부터 종양 세포가 생겨날 수 있다는 Boveri의 암에 있어서의 체세포 돌연변이설이나 암 발생 초기 단계에서 체세포 염색체 재조합의 역할이 크다는 Miller와 Miller의 견해 등을 고려해 볼 때 (Biswas 1990), 특히 체세포 염색체 재조합에 의한 mutant clone의 비율이 증가되었음에 더 큰 의의를 부여할 수 있겠다.

본 실험의 결과는 Yoo 등(1994a,b)과 Choi(1994)에 의한 다양한 변이 유발원들을 처리한 경우와 유사한 경향이었으며, 쥐의 DNA polymerase β가 삽입된 형질전환 초파리는 생식세포 염색체 재조합 생성에서도 정상 계통에 비하여 높게 나타남이 보고된 바 있다. 그리고 DNA 회복에 미치는 쥐의 DNA polymerase β의 영향을 알아보기 위하여 형질전환 계통과 회복이 정상인 비형질전환 계통으로서 MMC, MMS 및 UV 등의 killing effect에 대한 감수성을 비교하였으나 두 계통 간에 큰 차이가 없었다(Ha *et al.* 1993). 또한 Yoo 등(1994a)은 제거 회복과 복제후 회복이 전혀되지 않는 DNA 회복 이중 결손 돌연변이체 계통과 여기에 쥐의 DNA polymerase β를 삽입하여 만든 형질전환 계통과

Table 3. Somatic mutation and recombination detected as mutant spots in a non-transgenic *w* strain and a transgenic *pol β* strain induced by treatment with aflatoxin B₁ at the third instar larval stage

Strain	Exposure dose(mg)	Frequency per wing(number) of		No. of wings scored	Frequency ¹ of wings with spots
		<i>small mwh</i> spots	<i>large mwh</i> spots		
<i>w</i> *	0.0	0.351(151)	0.021(9)	429	0.322(138)
	0.25	1.636(18)	0.955(21)	22	0.636(14)
<i>pol β</i> **	0.0	0.606(300)	0.063(31)	495	0.489(242)
	0.25	2.188(70)	2.594(83)	32	1.000(32)

*, ** and ¹; see Table 1

의 감수성을 비교한 결과에서도 유의적인 차이를 발견하지 못하였다. Kornberg(1992)는 DNA-damaging agents의 처리 농도에 따라 polymerase β 의 전사량도 증가되었다고 한 바 있으므로, 본 실험의 결과는 쥐의 DNA polymerase β 가 염색체 재조합 형성이나 체세포 돌연변이 유발에 어느 정도 관여하고 있음을 시사하고 있다고 하겠다.

Shimizu 등(1993)과 Leem 등(1994)에 의해 효모에서 분리된 DNA polymerase IV가 그 생화학적인 성질로 보아 포유동물의 DNA polymerase β 와 아주 유사하다는 점과, 이 polymerase IV가 결손된 돌연변이체에서 DNA 이중 나선 구조중의 절단이 높은 빈도로 유발된다는 점으로 미루어 DNA polymerase IV가 DNA 절단의 회복에 크게 관여한다고 하였다. 따라서 포유동물의 DNA polymerase β 는 그 자체가 체세포 염색체 재조합을 높게 유도할 것으로 추정할 수도 있으며, *Drosophila*와 포유동물의 polymerase β 의 분자량에서 매우 큰 차이가 난다는 점 등을 고려하면, *Drosophila*의 DNA polymerase β 의 작용이 새롭게 삽입된 쥐의 DNA polymerase β 에 의해 억제되었다고 할 수도 있다. 즉 쥐의 DNA polymerase β 가 삽입된 형질전환 계통이 *Drosophila*의 DNA polymerase β 가 결손된 돌연변이체로서 작용할 수도 있음을 의미하며, 이는 쥐의 DNA polymerase β 가 삽입된 형질전환 계통에서 염색체상의 결실 등에 의한 small *mwh* spot가 고빈도로 유발되었다는 점을 잘 지지하여 준다. 이상의 결과들은 쥐의 DNA polymerase β 가 삽입된 형질전환 초파리가 각종 환경성 변이원 검출을 위한 고감수성 검출계로서 충분히 사용될 수 있음을 시사하여 준다.

인용문헌

- Baker, B. S., A. T. C. Carpenter and P. Ripoll. 1978.** The utilization during mitotic cell divisions of loci controlling meiotic recombination and disjunction in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **90**: 531-578.
- Becker, H. J. 1976.** Mitotic recombination, In: *The Genetics and Biology of Drosophila*, Vol. 1C(M. Ashburner and E. Novitski, eds). pp.1019-1087. Academic Press. New York.
- Biswas D. 1990.** Chemical carcinogens and oncogenes. In: *Biochemistry of Chemical Carcinogenesis*(R.C. Garner and J. Hradec, eds). pp.125-134. Plenum Press. New York.
- Choi, Y. H. 1994.** Studies on the principle and application of *Drosophila* somatic mutation assaying systems for environmental mutagens. Ph.D. thesis, Pusan Nat'l Univ. Korea. p.1-176.
- Garcia-Bellido, A. and J. Merriam. 1974.** Induction, detection, and characterization of cell differentiation mutations in *Drosophila*. *Mol. Gen. Genet.* **128**: 117-130.
- Graf, U., F. E. Würgler, A. J. Katz, H. Frei, H. Joun, C. B. Hall and P. G. Kale. 1984.** Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environ. Mutag.* **6**: 153-188.
- Ha, H. Y., D. K. Yoon, W. H. Lee, H. S. An and M. A. Yoo. 1993.** Studies on the function of murine DNA polymerase β using transgenic *Drosophila*. *PNU. J. Mol. Biol.* **9**: 54-63.
- Hirose, F., Y. Hotta, M. Yamaguchi and A. Matsukage. 1989.** Difference in the expression level of DNA polymerase β among mouse tissue; High expression in the pachytene spermatocyte. *Exp. Cell Res.* **181**: 169-180.
- Kornberg, A. 1992.** DNA Replication, 2nd ed. W.H. Freeman Co. New York.
- Leem, S. H., P. A. Ropp and A. Sugino. 1994.** The *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerase IV: Possible involvement in double strand break DNA repair. *Nucleic Acids Res.* **22**: 3001-3017.
- Perrino, F. W., and L. A. Loeb. 1990.** Animal cell DNA polymerase in DNA repair. *Mut. Res.* **236**: 289-300.
- Rubin, G. M. and A. C. Spradling. 1982.** Genetic transformation of *Drosophila* with transposable element vectors. *Science* **218**: 348-353.
- Shimizu, K., C. Santocanale, P. A. Ropp, M. P. Longhess, P. Plevani, G. Lucchini and A. Sugino. 1993.** Purification and characterization of a new DNA polymerase from budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*: A probable homolog of mammalian DNA polymerase β . *J. Biol. Chem.* **268**: 27148-27153.
- Smith, P. D., R. D. Snyder and R. L. Dusenbery. 1980.** Isolation and characterization of repair-deficient mutants of *Drosophila melanogaster*, In: *DNA Repair and Mutagenesis in Eukaryotes*(W.M. Generoso et al., eds). pp.175-188. Plenum Press. New York.
- Wang, L., U. Patel, L. Ghosh and S. Banerjee. 1992.** DNA polymerase β mutations in human colorectal cancer. *Chromosoma* **98**: 81-85.
- Yoo, M. A., H. Ryo, T. Todo and S. Kondo. 1992.**

Mutagenic potency of heterocyclic amines in the *Drosophila* wing spot test and its correlation to carcinogenic potency. *Japan J. Cancer Res.* **76**: 468-473.

Yoo, M. A., W. H. Lee, H. Y. Ha, J. R. Ryu, M. Yamaguchi, K. Fujikawa, A. Matsukage, S. Kondo and Y. Nishida. 1994a. Effects of DNA polymerase

β gene over-expressed in transgenic *Drosophila* on DNA repair and recombination. *Japan J. Genet.* **69**: 21-33.

Yoo, M. A., J. R. Ryu, H. Y. Ha and W. H. Lee. 1994b. Studies on the function of polymerase β using transgenic *Drosophila*. *Kor. J. Genet.* **16**: 197-208.

(1996년 3월 28일 접수)