

Title	バクテリアゲノムにおける複製開始地点のコンピュータ解析
Sub Title	
Author	坂井, 寛章(Sakai, Hiroaki) 富田, 勝(Tomita, Masaru)
Publisher	慶應義塾大学湘南藤沢学会
Publication year	1998-11
Jtitle	研究会優秀論文
JaLC DOI	
Abstract	本書は、DNA複製を開始する地点の前後には塩基配列に偏りがみられることに着目し、逆にこの偏りをコンピュータ分析することによって複製開始地点の予測を試みたものである。
Notes	富田勝研究会 1998年春学期 共同研究者: 鷺尾尊規
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=0302-0000-0348

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究会優秀論文

バクテリアゲノムにおける複製開始地点
のコンピュータ解析

坂井 寛章
環境情報学部4年

富田勝研究会

1998年春学期

慶應義塾大学 湘南藤沢学会
Keio University Shonan Fujisawa Academic Society

バクテリアゲノムにおける複製開始地点 のコンピュータ解析

慶応義塾大学環境情報学部富田研究会

坂井 寛章

Abstract

生物の DNA はアデニン (A)、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) の 4 つの塩基の文字列で表すことができる。生物は次世代に遺伝情報を伝えるために DNA の複製を行う。バクテリアの DNA は環状であり、複製はある特定のポイント (複製開始地点) から両方向に進む。*Escherichia coli* K-12(大腸菌)[1] においては、DNA の複製開始地点を境に塩基配列に大きな偏りがあり、グアニンとシトシンの偏りであることから GCskew と言われている。この GCskew について調べることで DNA の複製開始地点を予測することが出来ないかと考え、大腸菌を含め、11 種類のバクテリアについて様々な方法で GCskew の解析を行なった。その結果、多くのバクテリアで大腸菌と同じような GCskew の傾向が見られることが分かり、複製開始地点を推測することが出来た。

生物がタンパク質を作り出すには、まずタンパク質の設計図である遺伝子が読み込まれなければならない。これを転写という。遺伝子は一本の塩基配列であるので一方の端から他方の端に向かって転写される。バクテリアにおいては複製と転写の方向は一致する傾向が強いことから、遺伝子の向きの偏りを調べることで複製開始地点を推測することを試みた。その結果、GCskew の傾向が見られるバクテリア全てについて遺伝子の向きにも同じような偏りが見られ、その傾向が GCskew と対応していることが分かった。

共同研究者
指導教官

政策・メディア研究科
環境情報学部

鷲尾 尊規
富田 勝教授

1 はじめに

生物が生きていくのに必要な情報の1セットをゲノムと呼ぶ。ゲノムはDNAに遺伝情報として保存されている。DNAは1回の細胞周期の間に一度だけ複製を行い、娘細胞に自分と全く同じ情報を伝えていく。複製は必ずDNA中の特定のポイント(origin)から始まることが分かっており、既に複製開始地点が分かっている種も多く存在する。複製が開始されるためには、複製開始点にはたらくさまざまな複製調節因子が必要だが、それらの因子がどのようにして開始点を見分けているのかということはまだはっきりしていない。

最近の研究によって、バクテリアの複製開始点において、そのDNA配列にある傾向があることが分かった。それがGCskewである。GCskewとは、DNA配列中のシトシンとグアニンの含有量の偏りのことで、あるウィンドウ幅を設けてDNA配列中のC含有量、G含有量を計算し、 $(C-G)/(C+G)$ の値を求めることによって得られる。GCskewの傾向を見ることによって、11種のバクテリアのゲノムについて複製開始地点の推測を行なった。

また、バクテリアにおいては複製の方向と遺伝子の向きが同じである傾向が強いことが知られているので、遺伝子の向きを解析することによって複製開始地点を探ることも試みた。

2 バクテリアにおける GCskew について

Escherichia coli K-12、*Haemophilus influenzae* Rd[2]、*Bacillus subtilis*[3]の3つのバクテリアにおいては、GCskewの値がプラスからマイナスへ大きくシフトするポイントが見つかっており、これが複製開始地点ではないかと言われている[4]。一方GCskewの値がマイナスからプラスへシフトするポイントは複製終結地点であると推測されている[4]。この3つのバクテリアを含め、現在DNA全配列が分かっている11種類のバクテリアについてGCskewを求め、同じような傾向が他の種についても現れるのかどうか調べてみることにした。

2.1 方法

GCskewの値は、C含有量の方が多い場合はプラスとなり、G含有量の方が多い場合はマイナスとなる。このようにして、各ウィンドウにおけるGCskewの値をグラフにプロットしていくことによって、G含有量とC含有量の偏り具合を分かりやすく表示しようというものである。

ウィンドウ幅は、全ての種において10kbpに設定し、重ならないように移動してGCskewを求めた。しかし、ゲノムサイズの比較的小さい、*Methanobacterium thermoautotrophicum*[5]、*Mycoplasma genitalium*[6]、*Mycoplasma pneumoniae*[9]の3種については、変化を細かく見るためにウィンドウを1kbpずつ移動し、ウィンドウに重なりを持たせた。

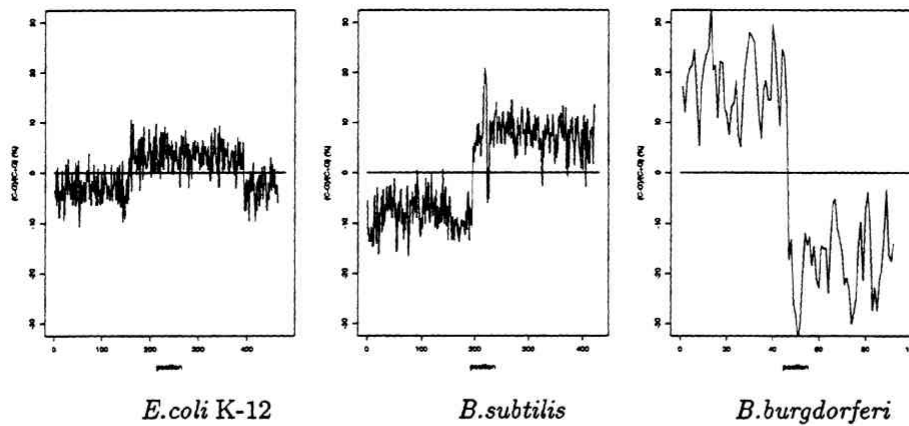
解析に用いたバクテリアのデータは以下の通りである。

Genome	分類	塩基数 (bp)	G + C(%)
<i>Bacillus subtilis</i>	真正細菌	4214814	43.52
<i>Borrelia burgdorferi</i>	真正細菌	910725	28.60
<i>Escherichia coli</i> K-12	真正細菌	4638858	50.78
<i>Mycoplasma genitalium</i>	真正細菌	580073	31.69
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	真正細菌	816394	40.01
<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	真正細菌	1830140	38.15
<i>Helicobacter pylori</i>	真正細菌	1667877	38.87
<i>Synechocystis</i> sp.	真正細菌	3573470	47.72
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	古細菌	2178400	48.58
<i>Methanococcus jannaschii</i>	古細菌	1664977	31.42
<i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i>	古細菌	1751377	49.54

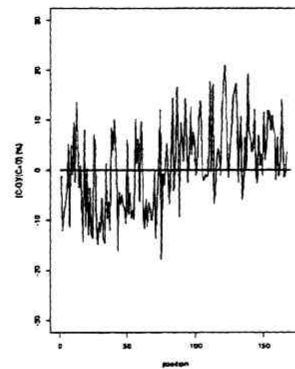
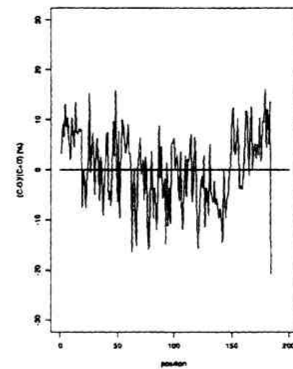
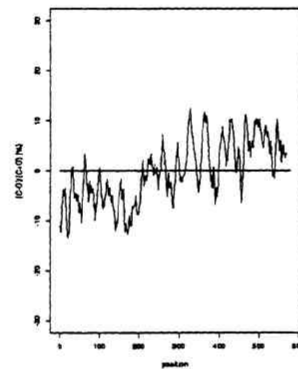
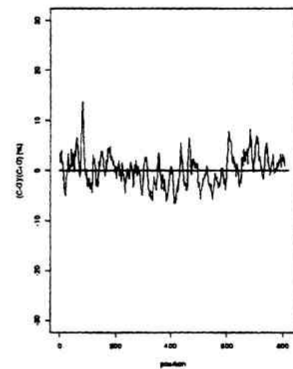
2.2 結果・考察

E.coli K-12、*B.subtilis*、*Borrelia burgdorferi*[10] について、はっきりと GCskew にシフトポイントが見られる。

これら3種のバクテリアについては、J.R.Lobry、Ogasawara、Fraser らの研究により既に GCskew の解析が行なわれており、同様の結果が出ている [4][7][8][10]。

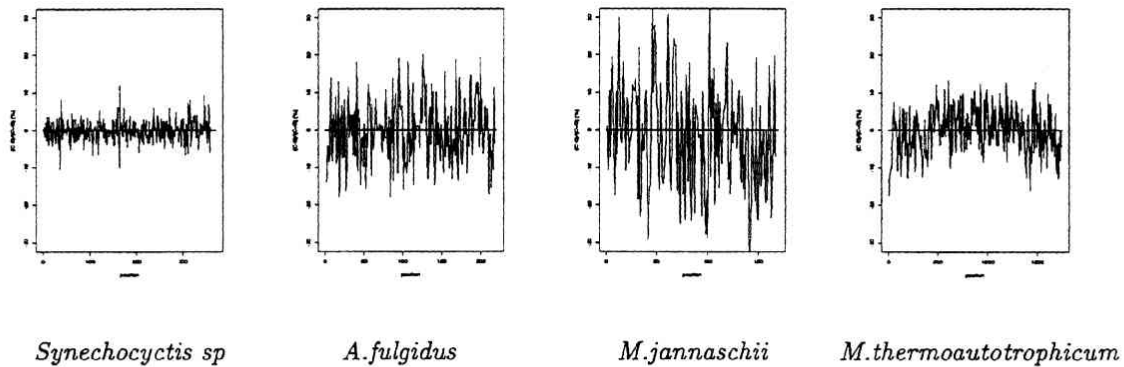


H.pylori、*H.influenzae* Rd、*M.genitalium*、*M.pneumoniae* に関しては、シフトポイントがはっきりしないが全体的に GCskew の傾向が見られる。出力結果は次項を参照。

*H. pylori**H. influenzae* Rd*M. genitalium**M. pneumoniae*

Helicobacter pylori[11] に関しては複製開始地点はまだ特定されていない。グラフのほぼ中央 750kb～800kb(グラフ中では 75～80) にかけてははっきりとはしないもののシフトしているようなポイントが見られる。マイナスからプラスへのシフトであることから、他の種の結果を考えるとこの辺りに複製終結地点がある可能性がある。*Mycoplasma genitalium* でも 200kb よりやや上流にマイナスからプラスへのシフトが見られる。このポイントも複製終結地点である可能性がある。*H. influenzae* Rd の GCskew に関しては、Fleischmann らの研究により 600kb(グラフ中では 60) と 1500kb(グラフ中では 150) の近辺にそれぞれ複製開始点と終結点があるということが既に分かっている [2]。

真正細菌である *Synechocystis* sp と、3 種の古細菌 *Archaeoglobus fulgidus*[12]、*Methanococcus jannaschii*[14]、*Methanobacterium thermoautotrophicum* については、シフトポイントは見られなかった。出力結果は次項を参照。



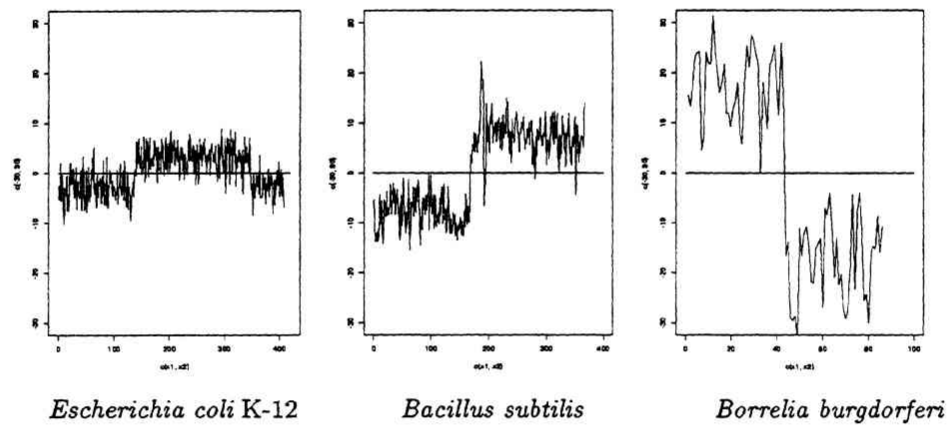
3 CDS 領域内、外での GCskew の傾向

多くの種について、複製開始地点を境に DNA 配列に大きな偏りがあることが分かったが、それがゲノム中のどういった箇所に偏っているのかということは分からない。そこで、全ての種について、遺伝子をコードしている CDS 領域内と CDS 領域外について GCskew の傾向を見ることで、全 DNA 配列の時と変化があるかどうか調べた。

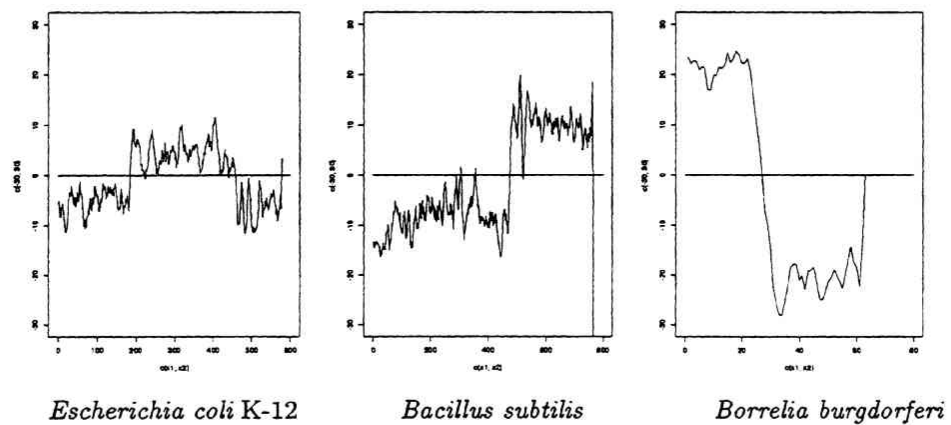
3.1 結果

全 DNA 配列で GCskew に顕著な傾向が見られた *E.coli*、*B.subtilis*、*B.burgdorferi* については、CDS 領域内、外共に GCskew の顕著な傾向が見られた。このことから、GCskew が遺伝子内のアミノ酸のコードンバイアスだけでなくゲノム全体としてバイアスがかかっているということが考えられる。結果は次項を参照。

in coding sequences: window size 10kb, non-overlapping moving



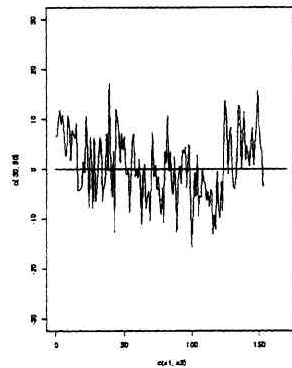
non coding sequences: window size 10kb, step 1kb



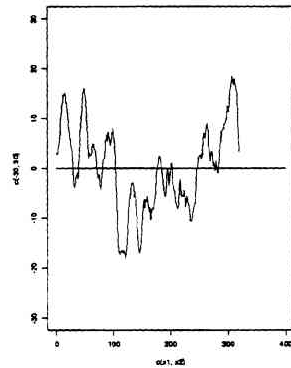
H. influenzae では、CDS 領域外で調べた時に顕著なシフトポイントが2箇所で見られた。*H. pylori* は、CDS 領域内、外共にはっきりとした傾向は見られなかった。しかしグラフの形から、GCskew の傾向がないわけではないと思われる。結果は次項を参照。

バクテリアゲノムにおける複製開始地点のコンピュータ解析7

Haemophilus influenzae Rd

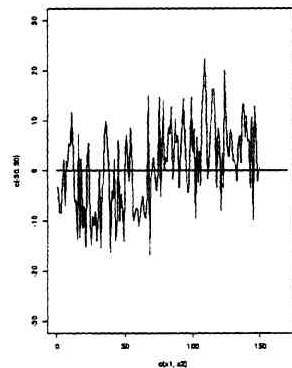


in coding sequences
window size 10kb, non-overlapping moving

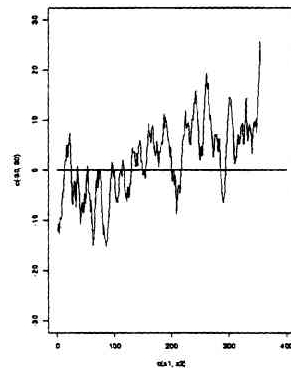


non coding sequences
window size 10kb, step 1kb

Helicobacter pylori



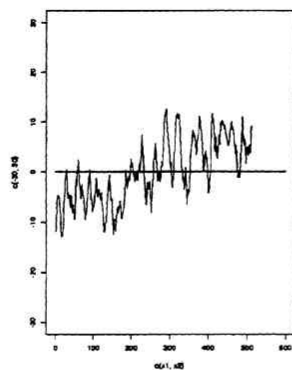
in coding sequences
window size 10kb, non-overlapping moving



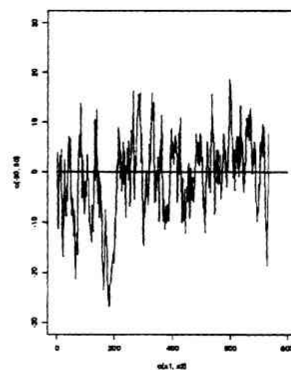
non coding sequences
window size 5kb, step 0.5kb

M.genitalium、*M.pneumoniae*については、CDS 領域内について調べた時にはっきりとはしないが傾向が見られる。一方 CDS 領域外においては GCskew の傾向は全く見られなかった。

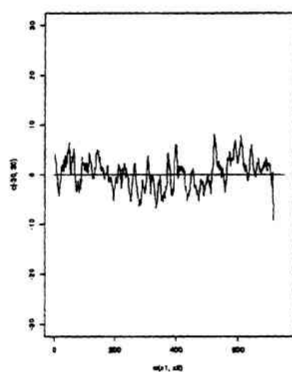
全 DNA 配列においては GCskew の現れなかった *Synechocystis* sp.、*A.fulgidus*、*M.jannaschii* については、CDS 領域内、外でも GCskew の傾向は見られなかった。ただ、*M.thermoautotrophicum* については、CDS 領域外で GCskew に 2 箇所シフトポイントが見られた。結果は次項を参照。

Mycoplasma genitalium

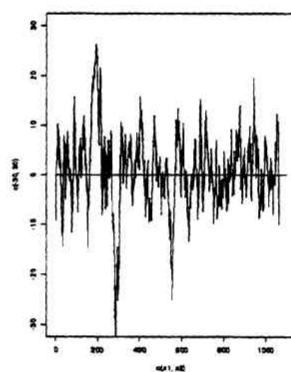
in coding sequences
window size 10kb, step 1kb



non coding sequences
window size 1kb, step 0.1kb

Mycoplasma pneumoniae

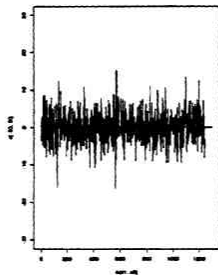
in coding sequences
window size 10kb, step 1kb



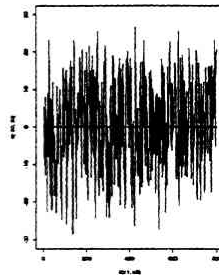
non coding sequences
window size 1kb, step 0.1kb

バクテリアゲノムにおける複製開始地点のコンピュータ解析9

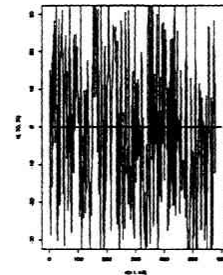
in coding sequences:window size 5kb, step 2.5kb



Synechocystis sp.

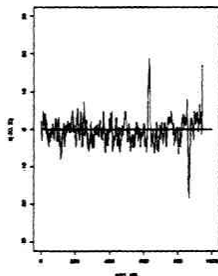


Archaeoglobus fulgidus

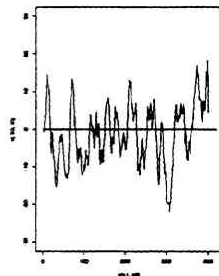


Methanococcus jannaschi

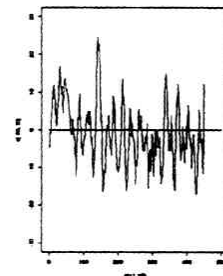
non coding sequences:window size 5kb, step 0.5kb



Synechocystis sp.

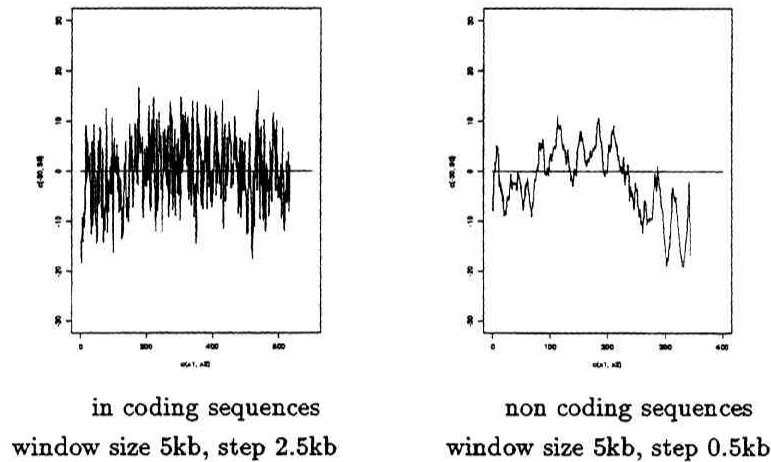


Archaeoglobus fulgidus



Methanococcus jannaschi

Methanobacterium thermoautotrophicum



4 遺伝子の向きによる複製開始地点の推測

バクテリアのゲノムは複製開始地点から両方向に複製が進むことが知られている。また、ゲノム中の遺伝子の向きは複製の方向と同じである傾向が強いということも分かっている。このことを利用して、遺伝子の向きから複製開始地点を推測できないかと考えた。

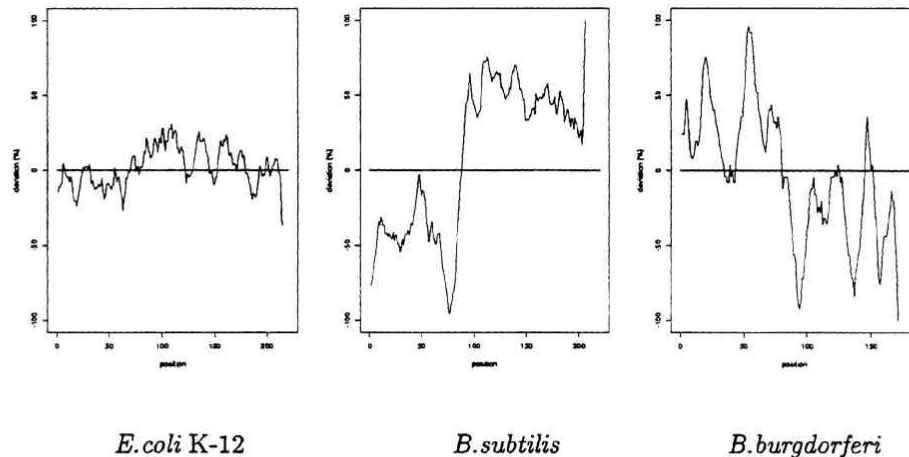
4.1 方法

まず、コンプリートゲノム内の ORF を探し、complement とそうでないものに分類した。そして、complement を「left」、そうでないものを「right」とし、GCskew と同様に、 $(\text{left} - \text{right}) / (\text{left} + \text{right})$ の値を計算しグラフにプロットした。この方法により、式の値は complement の遺伝子が多い領域ではプラスとなり、逆に complement の遺伝子の方が少ない領域ではマイナスとなる。つまり、プラスからマイナスへシフトするポイントがあった場合、そのポイントから遺伝子の向きが外側へ向かって逆方向になるということであり、そこはすなわち複製開始地点であると推測できる。

4.2 結果

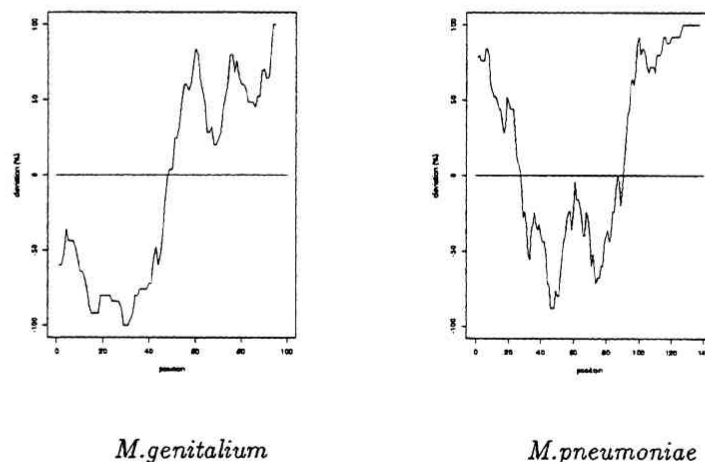
E.coli K12、*B.subtilis*、*B.burgdorferi*については、Brewer、French、Ogasawara、Fraser らの研究により、複製と転写の方向が一致する傾向が強いことが知られている [16][17][7][10]。

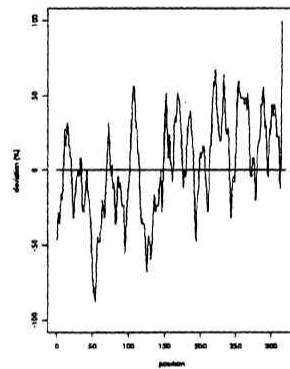
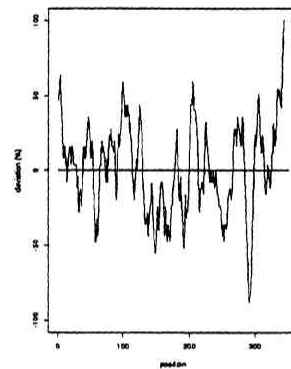
グラフを見ても分かるように、はっきりとシフトポイントが見られる。しかも GCskew による解析でのシフトポイントと位置的に対応している。遺伝子の向きに関しては、個数で計算しているためにゲノム中での位置は特定するのが難しいが、コンプリートゲノムの配列においては遺伝子の並びは塩基数に沿っているので、相対的な位置関係を読みとることは可能である。結果は次項を参照。



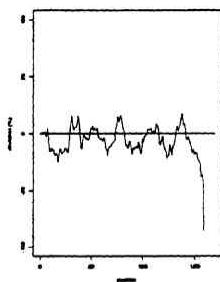
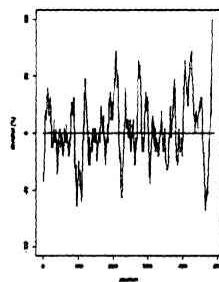
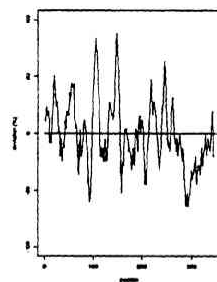
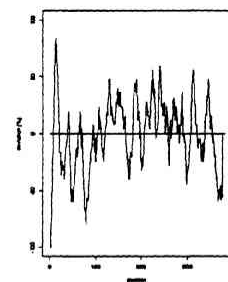
M. genitalium と *M. pneumoniae* については、はっきりとシフトポイントが見られるが、前の3つのバクテリアと違うのは、GCskew での解析結果ではシフトポイントがはっきりしなかったということである。しかし、両者を見比べてみると、目測ではあるが確かに位置関係が対応しているようである。2種の *Mycoplasma* の遺伝子の向きに関する考察は論文でも発表されている [15]。GCskew でははっきりと傾向が現れなかった理由としては、ゲノム中に散在するリピート領域においてリコンビネーションを起こしているために GCskew が平均化されているということが考えられる。

H. influenzae Rd に関しては、GCskew の結果は J.R.Lobry らの解析の結果 [4] と一致したのだが、遺伝子の向きに関する解析でははっきりとした傾向はつかめなかった。*H. pylori* では、700 付近にシフトポイントが見られるが、GCskew の結果にしても他のバクテリアほどはっきりとは出ていない。(結果は次項を参照)



*H. pylori**H. influenzae* Rd

真正細菌の *Synechocystis* sp と、残りの *A. fulgidus*、*M. jannaschii*、*M. thermoautotrophicum* は遺伝子の向きに関しても顕著なシフトポイントは見られなかった。*A. fulgidus*、*M. jannaschii*、*M. thermoautotrophicum* については Klenk、Bult、Smith らの研究で複製開始地点及び遺伝子の向きに関して解析がなされているが、複製開始地点の位置は分かっていない。しかし、真核生物の複製開始に関係していると言われているタンパク質が存在しており [5][14]、このことから、これら3種の古細菌が真正細菌よりも真核生物に近い複製開始機構を持っているということが考えられる。

*Synechocystis* sp*A. fulgidus**M. jannaschii**M. thermoautotrophicum*

5 種ごとの、各 GCskew の傾向と遺伝子の向きの偏り

これまでに得られた種ごとの GCskew と遺伝子の向きの偏りに関するデータを表にまとめた。

Genome	分類	全 DNA 配列	CDS 領域内	CDS 領域外	遺伝子の向き
<i>B.subtilis</i>	真正細菌	○	○	○	○
<i>B.burgdorferi</i>	真正細菌	○	○	○	○
<i>E.coli</i> K-12	真正細菌	○	○	○	○
<i>M.genitalium</i>	真正細菌	△	△	×	○
<i>M.pneumoniae</i>	真正細菌	△	△	×	○
<i>H.influenzae</i> Rd	真正細菌	△	△	○	×
<i>H.pylori</i>	真正細菌	△	△	△	△
<i>Synechocystis</i> sp.	真正細菌	×	×	×	×
<i>A.fulgidus</i>	古細菌	×	×	×	×
<i>M.jannaschii</i>	古細菌	×	×	×	×
<i>M.thermoautotrophicum</i>	古細菌	×	×	△	×

6 2 文字配列の分布の偏りの解析

これまでの解析で、真正細菌については GCskew や遺伝子の向きの偏りに顕著な傾向が見られることが分かった。しかし、古細菌については、GCskew、遺伝子の向きの偏りの傾向も見られなかった。そのため、古細菌の複製開始地点を予測するためには別の方法をとる必要がある。そこで DNA の 2 文字配列の分布を解析することで、ゲノムに大きな特徴的な傾向が現れるかどうかを調べた。

6.1 方法

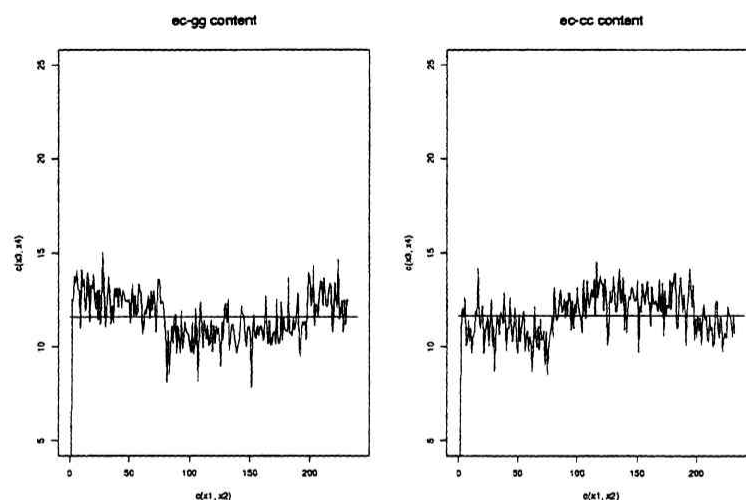
ゲノム中の 2 文字配列のパターンは全部で 16 通り存在する。この 16 パターンがゲノム中にどのように分布しているのかを調べた。

まずウィンドウ幅を設定し、そのウィンドウの中に 2 文字配列が何個存在するのかを 16 パターン全てにおいてカウントする。そして、ウィンドウ内に占めるそれぞれの 2 文字配列の割合を計算する。この時、カウントされた 2 文字配列の個数を 2 倍することで、その 2 文字配列が合計何 bp 分に相当するのかということを計算している。塩基を 1 文字ずつずらしてカウントしているため、同じ塩基が繰り返し存在している領域では、例えば「aaa」という配列があった場合は「aa」というユニットを 2 つとしてカウントしているため、実際は 3 塩基分でも 4 塩基と計算している。しかし、「aaa...」が 100 文字続いている場合でも、多くカウントされる塩基は 98bp であり、ウィンドウ幅を 10kbp に設定した場合は割合にして 0.01% と非常に小さいので影響はないと考えた。

6.2 結果

まず、GCskew や遺伝子の向きの偏りで顕著な傾向が見られた *E.coli* K-12 について解析を行った。

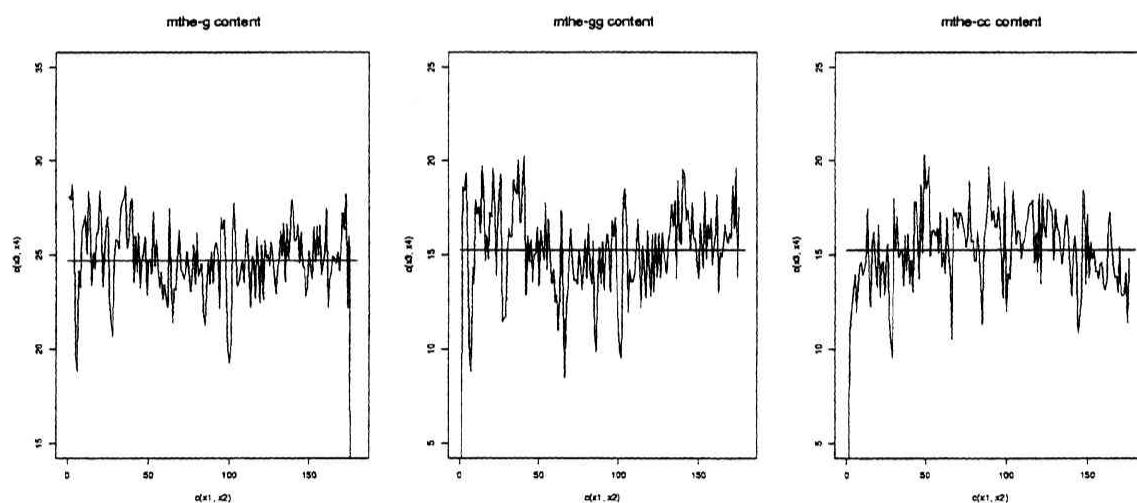
E.coli K-12 は GCskew に特徴的な傾向を見せることが分かっているため [1][4]、2 文字配列の中にグアニン・シトシンが含まれる場合には、GCskew の場合ほど顕著ではないが、GCskew と同じような傾向を見せた。そして、「gg」「cc」という 2 文字配列についてはさらに顕著な傾向が見られた。結果は以下を参照。



「gc」「cg」については、GCskewの結果からも、グアニンとシトシンの含有量の偏りは相殺されるために特徴的な傾向は見られなかった。

次に *M.thermoautotrophicum* について解析を行った。

M.thermoautotrophicum は GCskew でも顕著な傾向は見られなかったこともあり、2文字配列にグアニンとシトシンが含まれていても顕著な傾向は見られなかったが、「gg」と「cc」については、はっきりとはしないものの GCskew のような傾向が見られた。一番左のグラフは、ゲノム中のグアニン含有量の推移を表したものである。結果は以下を参照。



7 コドンポジション 別の GCskew

M.thermoautotrophicum について2文字配列の分布に GCskew に見られるような傾向が現れたことから、GCskew の顕著な傾向が見られない種について、解析方法を変えることで傾向が現れる種が存在する可能性があると考えた。そこで、全ての種について、コドンポジション別に GCskew の解析を行った。

7.1 方法

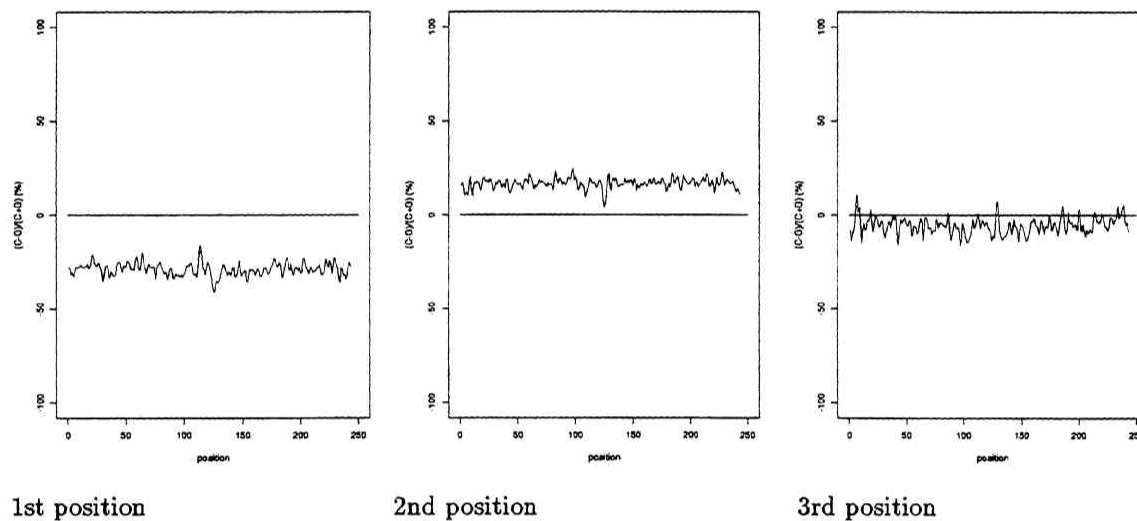
まず、CDS 領域のみの配列を、1 文字目から 3 文字おき、2 文字目から 3 文字おき、3 文字目から 3 文字おきに塩基を取り出してそれぞれ一本の配列にした。そしてそれぞれの配列について、先学期までと同じ方法で GCskew の解析を行った。式は $(C-G)/(C+G)$ である。ウィンドウ幅は 1kbp で重なりは持たせていない。

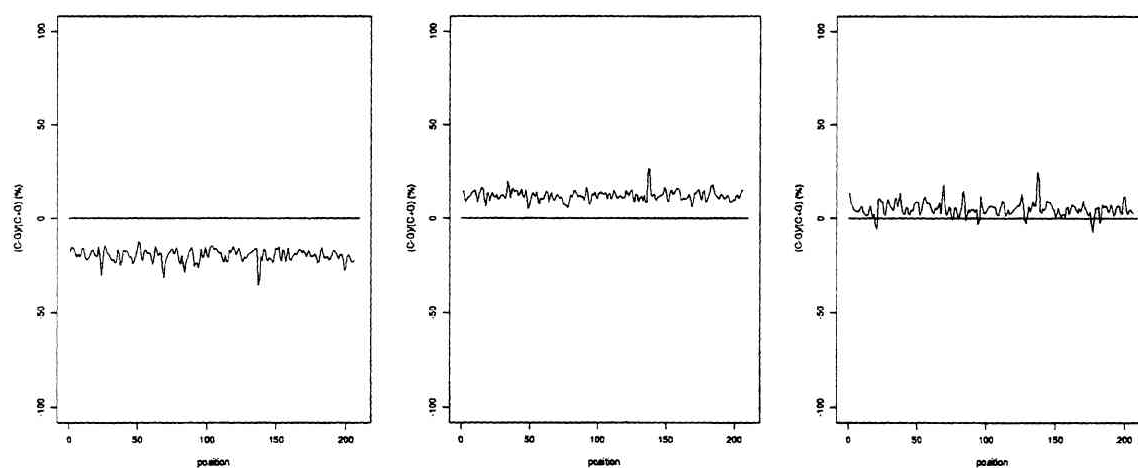
GCskew の解析では、ストランドバイアスを見るために片方のストランドのみを用いるが、今回の解析では、アミノ酸をコードしている配列中のバイアスを見るために、各ストランドからコード領域の配列をとってきて一本の配列にして GCskew の解析を行っている。

7.2 結果

多くの種について、1st position では GCskew の値が全てマイナス、つまりグアニンに偏る傾向が見られた。これとは反対に、2nd position では値が全てプラス、つまりシトシンに偏る傾向が見られた。3rd position については、グアニンに偏る種とシトシンに偏る種に分かれた。結果の一部を以下に紹介する。

B.subtilis



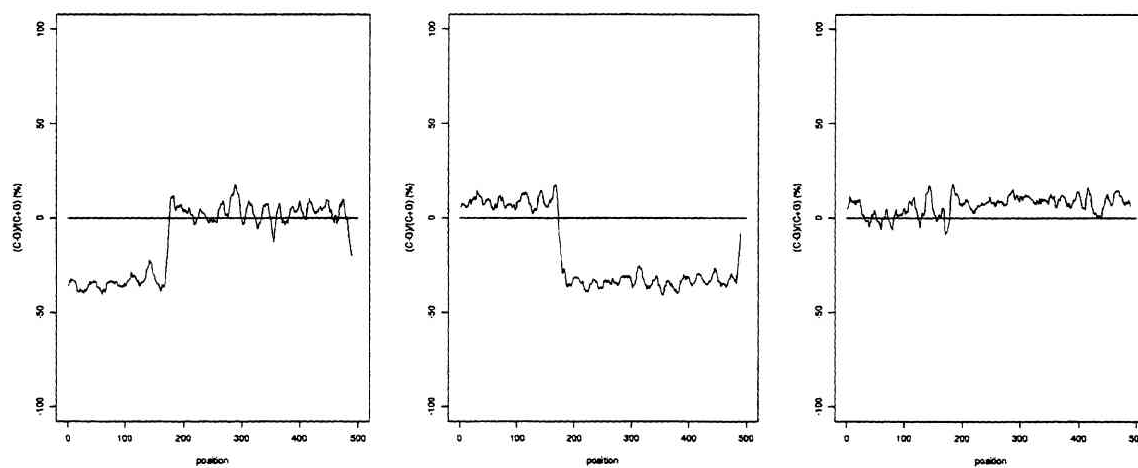
Synechocystis sp.

1st position

2nd position

3rd position

*H. pylori*については、1st position と 2nd position でシフトポイントが現れ位置も一致している。

H. pylori

1st position

2nd position

3rd position

結果を一覧表にまとめた。

種	1st position	2nd position	3rd position
<i>Aquifex aeolicus</i>	グアニン	シトシン	シトシン
<i>Bacillus subtilis</i>	グアニン	シトシン	グアニン
<i>Borrelia burgdorferi</i>	-	-	-
<i>Escherichia coli</i> K-12	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	-	-	-
<i>Helicobacter pylori</i>	シフトポイント	シフトポイント	シトシン
<i>Mycoplasma genitalium</i>	グアニン	シトシン	シトシン
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	グアニン	シトシン	シトシン
<i>Synechocystis</i> sp.	グアニン	シトシン	シトシン
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	グアニン	シトシン	グアニン
<i>Methanococcus jannaschii</i>	-	-	-
<i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i>	グアニン	シトシン	シトシン

8 考察

GCskew の解析で、真正細菌の多くに顕著な傾向が見られたことから、GCskew は真正細菌の大きな特徴と言える。そして、GCskew に顕著な傾向が見られた種については遺伝子の向きにも偏りがあり、遺伝子の向きが変化するポイントが GCskew のシフトポイントと一致することが分かった。このことから、GCskew や遺伝子の向きの偏りの解析が、バクテリアの複製開始地点を予測する手段として有用であるということが確かめられた。

M.thermoautotrophicum について、2 文字配列の分布に偏りがあることから、GCskew の傾向が存在すると思われることができる。このことから、GCskew の偏りが一概に真正細菌に特有の特徴であるとは言いきれない。

コドンポジション別の GCskew の解析で、真正細菌と古細菌の多くの種に共通の傾向が見られたことから、これはバクテリアの大きな特徴と考えることができる。ポジション別のグアニン含量とシトシン含量を調べてみたところ、実際に 1st position のグアニン含量はシトシン含量に比べて異常に多いことも分かった。GCskew と遺伝子の向きの偏りの解析から、コード領域にグアニンが偏っているということは分かっているが、コード領域でも特に 1st position にグアニンが偏っているというのは興味深い事実である。

GCskew の偏りがどのような過程で生まれ、何のために存在するのかということについてはまだ明らかにされていない。しかし、複製開始地点を境にゲノムを 2 分するような大きな傾向であること、そして、コード領域、非コード領域共に顕著な傾向が見られることから、GCskew がリーディング鎖、ラギング鎖の複製機構の違いに関与している可能性も考えられるのではないかと。

9 今後の展望

GCskew の顕著な傾向が見られた種について複製機構の共通点などをまとめていく必要がある。また、GCskew、遺伝子の向きの偏りの解析で顕著な傾向が見られなかった種については、バクテリアの基本的な複製機構をもう一度調べ直し新たな解析方法を考えていくつもりである。

謝辞

秋学期の解析を行なうに当たって、政策・メディア研究科の鷲尾尊規さんには研究の方針について様々な御意見をいただき、慶應義塾大学環境情報学部の富田勝教授には、研究を進める上で多くの助言を頂きました。また、奈良先端科学技術大学院大学の小笠原直毅教授、森浩禎教授には、考察をする上で様々なアドバイスを頂きました。この場をお借りして厚くお礼申し上げます。

Bibliography

- [1] Blattner, F. R., G. Plunkett, 3rd, C. A. Bloch, N. T. Perna, V. Burland, M. Riley, J. Collado-Vides, J. D. Glasner, C. K. Rode, G. F. Mayhew, J. Gregor, N. W. Davis, H. A. Kirkpatrick, M. A. Goeden, D. J. Rose, B. Mau, and Y. Shao.; **The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12.**, 1997.Science 277: 1453-74.
- [2] ;Fleischmann, R. D., M. D. Adams, O. White, R. A. Clayton, E. F. Kirkness, A. R. Kerlavage, C. J. Bult, J. F. Tomb, B. A. Dougherty, J. M. Merrick, and et al. **Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd.**, 1995.Science 269: 496-512.
- [3] Kunst, F., N. Ogasawara, I. Moszer, A. M. Albertini, G. Alloni, V. Azevedo, M. G. Bertero, P. Bessieres, A. Bolotin, S. Borchert, R. Borriss, L. Boursier, A. Brans, M. Braun, S. C. Brignell, S. Bron, S. Brouillet, C. V. Bruschi, B. Caldwell, V. Capuano, N. M. Carter, S. K. Choi, J. J. Codani, I. F. Connerton, A. Danchin, and et al.; **The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*.**, 1997.Nature 390: 249-56.
- [4] J.R.Lobry; **Asymmetric Substitution Patterns in the Two DNA Strands of Bacteria**, 1996 by the Society for Molecular Biology and Evolution. ISSN:0737-4038
- [5] Smith, D. R., L. A. Doucette-Stamm, C. Deloughery, H. Lee, J. Dubois, T. Aldredge, R. Bashirzadeh, D. Blakely, R. Cook, K. Gilbert, D. Harrison, L. Hoang, P. Keagle, W. Lumm, B. Pothier, D. Qiu, R. Spadafora, R. Vicaire, Y. Wang, J. Wierzbowski, R. Gibson, N. Jiwani, A. Caruso, D. Bush, J. N. Reeve, and et al.; **Complete genome sequence of *Methanobacterium thermoautotrophicum* deltaH: functional analysis and comparative genomics.**, 1997.J Bacteriol 179: 7135-55.
- [6] Fraser, C. M., J. D. Gocayne, O. White, M. D. Adams, R. A. Clayton, R. D. Fleischmann, C. J. Bult, A. R. Kerlavage, G. Sutton, J. M. Kelley, and et al.; **The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium* .**, 1995.Science 270: 397-403.
- [7] Ogasawara, N., S. Moriya, and H. Yoshikawa.**Initiation of chromosome replication: structure and function of oriC and DnaA protein in eubacteria.**, 1991.Res Microbiol 142: 851-9.
- [8] Ogasawara, N., and H. Yoshikawa. **Genes and their organization in the replication origin region of the bacterial chromosome.**, 1992.Mol Microbiol 6: 629-34.
- [9] Himmelreich, R., H. Hilbert, H. Plagens, E. Pirkel, B. C. Li, and R. Herrmann.; **Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*.**, 1996.Nucleic Acids Res 24: 4420-49.

- [10] Fraser, C. M., S. Casjens, W. M. Huang, G. G. Sutton, R. Clayton, R. Lathigra, O. White, K. A. Ketchum, R. Dodson, E. K. Hickey, M. Gwinn, B. Dougherty, J. F. Tomb, R. D. Fleischmann, D. Richardson, J. Peterson, A. R. Kerlavage, J. Quackenbush, S. Salzberg, M. Hanson, R. van Vugt, N. Palmer, M. D. Adams, J. Gocayne, J. C. Venter, and et al.; **Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*.**, 1997.Nature 390: 580-6.
- [11] Tomb, J. F., O. White, A. R. Kerlavage, R. A. Clayton, G. G. Sutton, R. D. Fleischmann, K. A. Ketchum, H. P. Klenk, S. Gill, B. A. Dougherty, K. Nelson, J. Quackenbush, L. Zhou, E. F. Kirkness, S. Peterson, B. Loftus, D. Richardson, R. Dodson, H. G. Khalak, A. Glodek, K. McKenney, L. M. Fitzgerald, N. Lee, M. D. Adams, J. C. Venter, and et al.; **The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*.**, 1997.Nature 388: 539-47.
- [12] Klenk, H. P., R. A. Clayton, J. F. Tomb, O. White, K. E. Nelson, K. A. Ketchum, R. J. Dodson, M. Gwinn, E. K. Hickey, J. D. Peterson, D. L. Richardson, A. R. Kerlavage, D. E. Graham, N. C. Kyrpides, R. D. Fleischmann, J. Quackenbush, N. H. Lee, G. G. Sutton, S. Gill, E. F. Kirkness, B. A. Dougherty, K. McKenney, M. D. Adams, B. Loftus, J. C. Venter, and et al.; **The complete genome sequence of the hyperthermophilic, sulphate- reducing archaeon *Archaeoglobus fulgidus*.**, 1997.Nature 390: 364-70.
- [13] Kaneko, T., S. Sato, H. Kotani, A. Tanaka, E. Asamizu, Y. Nakamura, N. Miyajima, M. Hirose, M. Sugiura, S. Sasamoto, T. Kimura, T. Hosouchi, A. Matsuno, A. Muraki, N. Nakazaki, K. Naruo, S. Okumura, S. Shimpo, C. Takeuchi, T. Wada, A. Watanabe, M. Yamada, M. Yasuda, and S. Tabata.; **Sequence analysis of the genome of the unicellular cyanobacterium *Synechocystis* sp. strain PCC6803. II. Sequence determination of the entire genome and assignment of potential protein-coding regions.**, 1996.DNA Res 3: 109-36.
- [14] Bult, C. J., O. White, G. J. Olsen, L. Zhou, R. D. Fleischmann, G. G. Sutton, J. A. Blake, L. M. Fitzgerald, R. A. Clayton, J. D. Gocayne, A. R. Kerlavage, B. A. Dougherty, J. F. Tomb, M. D. Adams, C. I. Reich, R. Overbeek, E. F. Kirkness, K. G. Weinstock, J. M. Merrick, A. Glodek, J. L. Scott, N. S. M. Geoghagen, J. F. Weidman, J. L. Fuhrmann, J. C. Venter, and et al.; **Complete genome sequence of the methanogenic archaeon, *Methanococcus jannaschii*.**, 1996.Science 273: 1058-73.
- [15] Himmelreich, R., H. Plagens, H. Hilbert, B. Reiner, and R. Herrmann. **Comparative analysis of the genomes of the bacteria *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*.**, 1997.Nucleic Acids Res 25: 701-12.
- [16] Brewer, B. J. **When polymerases collide: replication and the transcriptional organization of the *E.coli* chromosome.**, 1988.Cell 53: 679-86.
- [17] French, S. **Consequences of replication fork movement through transcription units in vivo.**, 1992.Science 258: 1362-5.

バクテリアゲノムにおける複製開始地点のコンピュータ解析

1998年11月15日 初版発行

著者 坂井寛章

監修 富田勝

発行 湘南藤沢学会
〒252-8520 神奈川県藤沢市遠藤5322
TEL: 0466-47-4111(代)

Printed in Japan 印刷・製本 湘南藤沢学会

SFC-SWP 98-S-003

本論文は研究会において優秀と認められ、出版されたものです。