岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

Evolution of the periodicity and the self-similarity in DNA sequence: a Fourier transform analysis

メタデータ	言語: eng
	出版者:
	公開日: 2008-02-22
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 永井, 直樹
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14985

氏名　（本籍）	永　井　直　樹（愛知県）
学位の種類	博　士（医学）
学位授与番号	乙第　1289　号
学位授与日付	平成　13　年　11　月　21　日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Evolution of the periodicity and the self-similarity in DNA sequence: a Fourier transform analysis
審査委員	（主査）教授　恵　良　聖　一 （副査）教授　近　藤　直　実　　教授　岡　野　幸　雄

論文内容の要旨

近年DNAの塩基配列は，インターネットを介して容易に入手できるようになったことから，DNAの塩基配列に内在する規則性をその統計学的な性質から発見することに関心が高まっている。またヒトゲノムの全塩基配列が最近解読され，今後解明が進むであろう未知のDNA塩基配列に対しても，複雑な実験系を用いずに，塩基配列自身から必要な情報を取り出すことができるような理論的な方法が必須となるものと考えられる。DNA塩基配列は，タンパク質やRNAをコードする領域であるエクソンと，非コード領域であるイントロンとに分けられる。エクソンは全体の2～3 %といわれており，DNA塩基配列のほとんどの部分はイントロンである。このイントロンの役割は現時点においても十分に解明されておらず，この中に遺伝情報とは異なる何らかの規則性が存在する可能性を完全に否定することはできない。

本研究では，「GeneMap」プログラム（自作）による新しいDNA塩基配列マッピング法を用いて，種々の生物種の様々なDNA塩基配列から，エクソンとイントロンの特徴的な配列パターンを抽出した。そしてフーリエ解析を用いて，生物の分子進化における塩基出現の周期の変化を解析した。

対象と方法

1）対象: 本研究では解析の性質上，対象を大きく2つの群に分けた。①短い配列の群として15生物種のβグロビン，12生物種のαグロビン，11生物種の血清アルブミン，11生物種のプレプロインシュリン，そしてヒトのハンチンチンのDNA塩基配列を，②長い配列の群として5生物種のグロビン遺伝子ファミリーのDNA塩基配列をGenBank（NCBI, U.S.A.）より検索し，対象として用いた。分子進化の尺度としてaligned scoreを用いた（ヒトのアミノ酸配列を100%としたときの他の生物種のアミノ酸配列の相同性を%で示したもの)。

2）マップパターン解析: DNA塩基配列をx-y平面上に軌跡として表す方法として，新たにx軸とy軸にそれぞれ，A，GとT，Cを割り当てる方法を考案し，この方法で実行するプログラムである「GeneMap」を用いて，DNA塩基配列を2次元のマップパターンとして表し，エクソン部分とイントロン部分それぞれの配列の比較を行った。

3）パワースペクトルによる周期性の解析: モノマー解析においては，DNA塩基配列を4つの塩基（A, G, C, T），ダイマー解析においては16のダイマー（AA，AG，AC，AT…）ごとの数列に変換した後，これらの数列をフーリエ変換すると，それぞれ4つの塩基と16のダイマーについてのパワースペクトルが得られる。以上の方法で実行するプログラム（自作）により，短い配列と長い配列の群のモノマー解析，そして長い配列の群のダイマー解析により，DNA塩基配列の周期性を検出し，aligned score（%）に対する変化を調べた。

4）パワースペクトルによる自己相似性の解析: 周波数（Hz）に対するパワースペクトル密度の値を両対数で表し，得られたパワースペクトルの傾き，$1/f^{\alpha}$のαの値が1に近づくほど自己相似性が強いとされている。長い配列の群に対して，1～100 Hz（160～16000 bp）におけるαの値を求め，aligned score（%）に対する変化を調べた。

結果と考察

1）マップパターン解析:「GeneMap」によって得られたマップパターンは，特にβグロビン遺伝子塩基配列において，エクソン部分では1点に凝集し，逆にイントロン部分では伸張している傾向が認められた。さらにこれらの部分について，1 bpにおける平均移動距離を算出したところ，エクソン部分の方が有意に短いという結果が得られた（$P<0.05$）。また各生物種間におけるマップパターンの変化については，特にイントロン部分において，生物進化の順に，一定の方向へ急激に伸びている様子が観測された。これらのことから，分子進化においてエクソンでは主に自然選択が，イントロンではまだ知られていない内部の規則性が働いている可能性が考えられた。

2）パワースペクトルによる周期性の解析: モノマー解析によるβグロビン遺伝子塩基配列のエクソン部分におけるパワースペクトルは，コドンの周期に一致した3 bpに顕著な周期性を示し，aligned score（%）値に対して増加する傾向が認められた。αグロビン，血清アルブミン，プレプロインシュリン遺伝子塩基配列においても同様の結果が得られた。これらの傾向は，エクソンの長さや占める塩基の割合によらず，同義置換にもよらないことから，分子進化においては，3 bpの周期性を増加させる内部の規則性が存在する可能性が示唆された。さらにCAGリピート病であるハンチントン舞踏病の原因となるハンチンチンの遺伝子塩基配列においても3 bpの周期性が確認されたことから，分子進化におけるDNA塩基配列の内部規則性の変化と，CAGリピートの発生の過程には何らかの関連がある可能性が示唆された。

モノマー解析によるβグロビン遺伝子塩基配列のエクソン部分におけるパワースペクトルは，10.6 bpの2倍である21.3 bpにも周期性を示し，aligned score（%）に対して増加する傾向が認められた。10.6 bpの周期性はフリーのDNA二重らせんの1周期分の長さに相当することから，エクソン部分におけるDNAとヒストンの相互作用は，分子進化に伴って非安定化の方向に向かっていると考えられた。一方ほとんどがイントロンで占められる長い配列の群のダイマー解析によるパワースペクトルは，特にTTダイマーにおいて，約10 bpの周期性を示し，aligned score（%）に対して増加する傾向が認められた。従って，イントロン部分におけるDNAとヒストンの相互作用は，分子進化に伴って安定化の方向に向かっていると考えられた。

さらにモノマー解析では100 bpや200 bp付近に周期性が認められ，aligned score（%）に対して増加する傾向を示した。これらの周期性はヌクレオソームの繰り返し単位に一致することから，分子進化に伴ってクロマチン構造を安定化していると考えられた。

3）パワースペクトルによる自己相似性の解析: 長い配列の群において，特にAとTのαの値がaligned score（%）に対して増加する傾向が認められた。従って，イントロンでは分子進化に伴って自己相似性が強くなっていると考えられた。

以上のように，フーリエ変換によるDNA塩基配列の解析は，DNA塩基配列から種々の規則性を見いだすための一つの手段として非常に適していると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者　永井直樹は，現在GenBankに登録されている種々の生物種の，主にグロビン遺伝子塩基配列を対象とし，それらのフーリエ解析を行った。その結果，遺伝子塩基配列のなかに周期性や自己相似性が内在していることを明らかにし，かつそれらは生物種の分子進化に伴って変化していることを明らかにした。

これらの研究成果は，特段の複雑な実験系を用いずに，塩基配列情報のみからその中に内在する種々の規則性を見いだすことを可能にしたものであり，分子生理学や生物物理学，とくにゲノム生物学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Evolution of the periodicity and the self-similarity in DNA sequence: a Fourier transform analysis
Japanese Journal of Physiology 2001; 51: 159-168