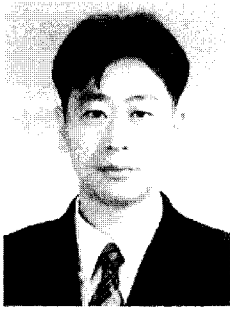


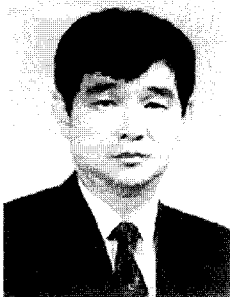
동물학 논문

곤충 미토콘드리아 유전체의 유전자 구성 및 특성



이진성

1988~1992년 경기대학교 생물학과 (이학사)
 1992~1994년 성균관대학교 유전공학과 (이학석사)
 1995~1999년 성균관대학교 생물학과 (이학박사)
 1994~1995년 농촌진흥청 잠사곤충연구소 연구원
 1997~1999년 생명공학연구소 유전체사업단 연구원
 2000년 1월 현재 성균관대학교 생명공학연구소 선임연구원



서동상

1972~1976년 성균관대학교 생물학과 (이학석사)
 1976~1982년 성균관대학교 생물학과 (이학석사)
 1984~1987년 일본 구주대학교 생물학과 (이학박사)
 1987~1988년 일본 국립 유전학연구소 박사후연구원
 1988~1989년 생명공학연구소 선임연구원
 1989~현재 성균관대학교 유전공학과 조교수, 부교수, 교수

1. 서론

미토콘드리아 유전체는 핵 DNA보다 작고 그 구성이 단순하며 모계로만 유전하는 유전특성을 갖는다. 예를 들어, 인간의 단일 미토콘드리아 유전체는 평균적인 핵 DNA (one chromosome)의 1/8000

정도이며 하나의 체세포 전체 염색체의 0.5%의 비율을 차지한다. 전사되는 유전자 (transcribed gene) 사이의 intervening sequence와 유전자 사이의 spacer sequence는 미토콘드리아 유전체에서는 일반적으로 발견되지 않는다. 또한, 진핵생물의 미토콘드리아 유전체는 다양하고 복잡하게 재배열되는 핵 DNA와는 다르게 유전자간의 재배열은 거의 발견되지 않는다 (Strachan, 1996; Nei, 1983; Cann, 1987).

이처럼 미토콘드리아 유전체는 단순한 유전체 구성을 가지며 핵 DNA의 영향이 배제된 훨씬 직선적인 유전양식을 갖는다. 따라서, 생물의 분자진화를 연구하는데 있어 유용한 재료가 된다. 게다가 미토콘드리아 유전체가 세포질로 유전되기 때문에 핵-세포질 간의 상호 진화 및 기원에 관한 연구에도 유용한 장점이 있다 (Wolstenholmn, 1992; Clayton, 1975; Brown, 1985). Table 1은 인간의 핵 DNA와 미토콘드리아 유전체의 특징을 비교한 것이다.

Table 2에 제시한 것과 같이 현재까지 곤충강 내 4목 7종 [Hymenoptera; *Apis mellifera* (GenBank Accession. L06178), Diptera; *Anopheles gambiae* (L20934), *Anopheles quadrimaculatus* (L04272), *Drosophila melanogaster* (U37541), *Drosophila yakuba* (X03240), Orthoptera; *Locusta migratoria* (X80245), Lepidoptera; *Bombyx mori* (AF149768)]에서 전체 미토콘드리아 유전체의 염기서열이 보고되고 있다 (Clary, 1985; Garesse, 1985; Crozier, 1993; Michell, 1993; Beard, 1993; Flook, 1995; Lee, 1999). 이것은 GOBASE (<http://megasun.bch.umontreal.ca>)에 등록된 135종류의 미토콘드리아 유전체 중에서 4.4%를 차지하는 것으로 상대적으로 타 분류군에 비해서 곤충 미토콘드리아 유전체의 광범위한 분석이 이루어지지 않고 있음을 알 수 있다.

본 논의에서는 현재까지 전체 염기서열이 결정된 곤충 미토콘드리아 유전체의 몇 가지 특성을 기술하고자 한다.

Table 1. Comparison of human nuclear and mitochondrial genome

	Nuclear genome	Mitochondrial genome
Total size	3,000 Mbp	16.6 kbp
Total no. of DNA molecule per one cell	23 in haploid cell; 46 in diploid cell	Several × 10 ³
Associated protein	Several classes of histon and non-histone protein	Largely free of protein
Repetitive DNA	Large fraction	Very little
Intron	Found in most genes	Absent
% of coding DNA	About 3%	About 93%
Recombination	At least once for each pair of homologs at meiosis	None
Inheritance	Mendelian mode	Exclusively maternal mode

Table 2. Comparative analysis of A+T-rich region, two rRNA genes and protein-coding genes of insect mitochondrial genomes

Organism	Accession No.	Total size (bp)	Total A+T (%)	No. of codons	A+T content of PCG* (%)	LrRNA gene		SrRNA gene		A+T-rich region	
						Size (bp)	A+T (%)	Size (bp)	A+T (%)	Size (bp)	A+T (%)
<i>B. mori</i>	AF149768	15,643	81.3	3,714	79.5	1,375	84.4	783	85.6	499	95.4
<i>A. gambiae</i>	L20934	15,363	77.6	3,733	75.9	1,325	82.5	800	79.6	519	94.2
<i>A. quadrima.</i>	L04272	15,455	77.4	3,728	75.4	1,321	82.2	794	80.5	625	93.5
<i>D. yakuba</i>	X03240	16,019	78.6	3,727	76.7	1,326	83.4	789	79.3	1,077	92.9
<i>L. migratoria</i>	X80245	15,722	75.3	3,713	74.1	1,314	78.9	829	76.0	875	86.2
<i>A. mellifera</i>	L06178	16,343	84.9	3,675	83.2	1,371	85.3	786	81.4	827	96.1

* PCG indicates thirteen protein-coding gene of mitochondrial genome.

2. 곤충 미토콘드리아 유전체의 크기

곤충 미토콘드리아 유전체는 15 kb에서 20 kb로 일반적으로 알려진 포유동물을 포함한 진핵생물의 것과 비슷한 크기인 것으로 보고된다. 따라서 이러한 크기의 유사성은 다세포성 생물에서 미토콘드리아 유전체가 그 기능을 갖기 위한 적절한 크기로 대별될 수 있다.

미토콘드리아 유전체 크기에 대한 분류군과의 진화적, 계통학적 연관성은 없는 것으로 볼 수 있다. 이것은 다른 분류군 간에서의 크기의 변이보다 같은 종간에서 미토콘드리아 유전체의 크기가 현저한 차이를 보이는 *Drosophila melanogaster* (19,517 bp)와 *Drosophila yakuba* (16,019 bp)에서 극적으로 조명될 수 있다.

곤충 미토콘드리아 유전체 크기의 미묘한 차이는 일반적으로 deletion, addition 및 직렬반복 부위에 의해서 발생하는 것으로 특히, 포유동물의 복제 개시점인 Displacement Loop (D-loop)와 유사한

기능을 하는 A+T-rich region의 tandem repeat sequence (TRS)의 유무에 의해서 대규모 크기의 차이가 유도된다 (Moritz, 1987; Clary, 1987; Cornuet, 1993). Fig. 1에서처럼 *Drosophila melanogaster*의 A+T-rich region은 tandem repeat sequence (TRS)가 10개 존재하며 *Drosophila yakuba*는 2개가 존재하여 4,584 bp 및 1,077 bp로 구성되며 이것은 전체 크기 (*Drosophila melanogaster*; 19,517 bp, *Drosophila yakuba*; 16,019 bp)의 변이에 반영 되는 것으로 여겨진다. 그러나, *Bombyx mori* 등 4종에서는 어떠한 TRS도 발견되지 않는다.

3. 곤충 미토콘드리아 유전체의 염기조성 및 A+T-rich region

곤충 미토콘드리아 유전체의 가장 현저한 특징은 adenine (A)과 thymine (T)의 함량이 타 분류군의 것보다 훨씬 높다는데 있다. *Anopheles mellifera* (84.9%) 및 *Bombyx mori* (81.3%)는 지금까지 보고

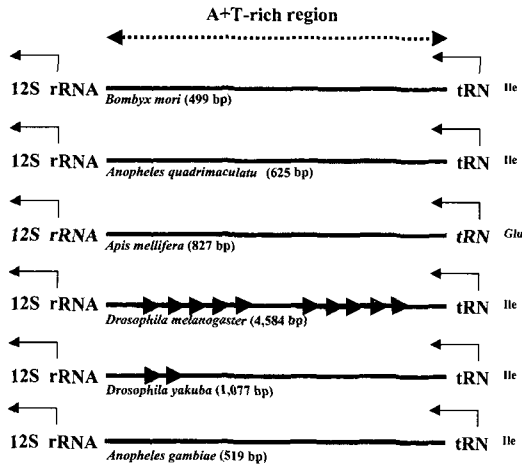


Fig. 1. Comparison of A+T-rich region of insect mitochondrial genome. The arrow heads indicate tandem repetitive sequences. The bent arrows indicate transcriptional direction of flanking mitochondrial genes of A+T-rich region.

된 것들 중에서 가장 편중된 A+T 함량을 가지며 이것은 포유동물의 55%에서 60%인 것과 비교할 때 극단적인 함량인 것으로 알려지고 있다. 미토콘드리아 유전체내에 내재 되어 있는 유전자 별로 분석하면 A+T-rich region, 두 개의 rRNA 유전자 (16S rRNA, 12S rRNA) 그리고 단백질을 지령하는 유전자 순으로 A+T 조성의 차이를 보인다. *Anopheles gambiae*의 경우 A+T-rich region은 93.5%의 A+T 함량을 갖고 있으며 이는 전체 유전체의 A+T 함량(77.6%)과 비교할 때 가장 편중된 A+T 조성을 함유함을 알 수 있다 (Table 2). 결국, 곤충 미토콘드리아 유전체의 복제를 담당하는 부위인 A+T-rich region은 가장 강한 A와 T의 selection이 작용한 부위로 분석된다. 이와 같은 이유로 인해 곤충에서의 복제 부위를 D-loop (포유동물의 경우)라 하지 않고 A+T-rich region이라고 일컫는다 (Fauron, 1980; Debruijn, 1983).

A+T-rich region의 고도로 편중된 A+T의 조성은 포유동물 등에서 발견되는 복제시작 부위 등 일련의 motif (H-strand promoter; HSP, L-strand promoter; LSP, Conserved Sequence Block (CSB) I-III; CSB I-III) (Clayton, 1984, 1991; Fisher, 1992; Parisi,

1991; Dairaghi, 1995; Kruse, 1989) 분석을 어렵게 한다. 왜냐하면, 이들 부위 대부분이 A와 T로 구성되어 진화적으로 가장 보존된 부위 즉, DNA 복제 부위의 비교 분석 (특히, 상동성 분석에 의한 1차구조 분석)이 어렵기 때문이다. 예를 들면 *Anopheles gambiae*의 A+T-rich region에서는 10 bp loop와 20 bp의 stem 구조를 갖는 잠정적으로 인정되는 복제 관련 부위가 동정되었지만 다른 곤충에서는 이와 같은 고도로 보존된 서열이 존재하지 않는다. 따라서, 곤충 미토콘드리아 유전체의 복제 기작 및 이와 관련된 부위에 관한 연구는 아직 많은 부분에서 이해되지 못하고 있다.

4. 곤충 미토콘드리아 유전체의 유전자 구성 및 배열

진핵생물의 미토콘드리아 유전체는 산화적 인산화 과정 (OXPHOS)에 필수적인 5개의 효소 복합군을 가지고 있으며 핵 DNA에서 발현되어 homodimer로 존재하는 Adenine Nucleotide Translocator (ANT)를 포함하여 90여 개의 단백질들이 다섯 개의 complex를 이루어 ATP 합성 즉, 호흡 과정을 수행한다 (Anderson, 1981, 1982). Complex I은 39개의 subunit중에서 7개인 ND1, ND2, ND3, ND4, ND5, ND6 및 ND4L이 미토콘드리아 유전체에 내재되어 있으며, 나머지는 핵 DNA에 존재한다. Complex II는 4개의 subunit가 핵 DNA에 존재하며, complex III는 모두 10개의 subunit로 구성되며 미토콘드리아 유전체는 cytochrome B만을 암호화한다. Complex IV는 전체 13개의 subunit로 구성되며 세 개의 유전자 (COI, II, III) 만이 미토콘드리아 유전체에 존재한다. 마지막으로, Complex V는 12개의 subunit로 구성되며 이중 ATPase6과 ATPase8 만이 미토콘드리아 유전체에서 발견된다. 또한, 미토콘드리아 유전체에서 유래하는 단백질의 번역단계에 22개의 tRNA 유전자와 2개의 rRNA (12SrRNA, 16SrRNA)가 있다 (Strachan, 1996; Clayton, 1975).

곤충 미토콘드리아 유전체도 상기의 37개의 유전자들을 포함하고 있다. 따라서, 고등 진핵생물의 미토콘드리아 유전체에 내재되어 있는 유전자의 구성과 기능은 다양한 분류군에 걸쳐 공통적

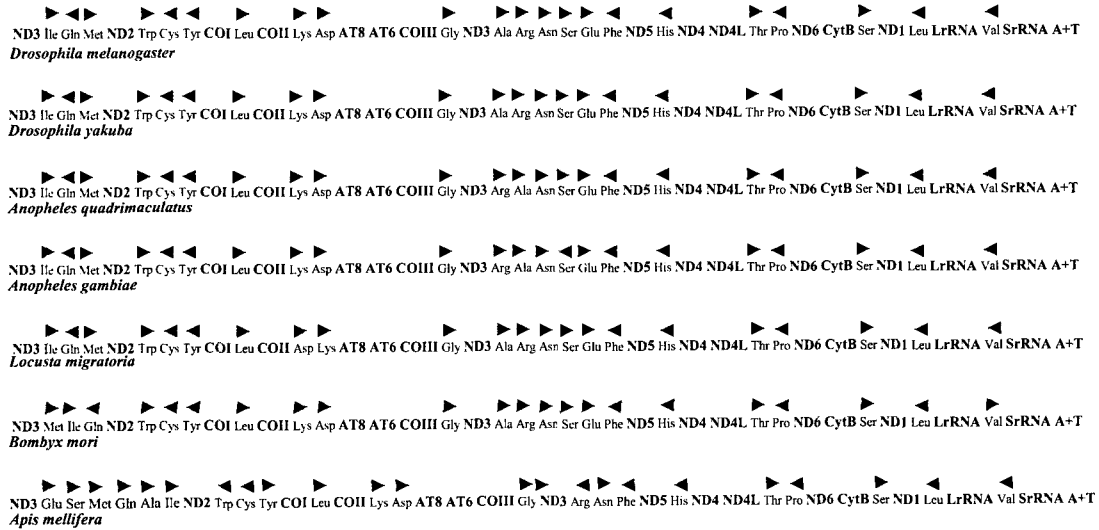


Fig. 2. Comparative analysis of arrangement of insect mitochondrial genes. The arrow heads indicate transcriptional direction of 22 mitochondrial tRNA genes.

으로 발견된다. 그러나 유전자의 배열은 많은 차이점을 가진다. 곤충에서 미토콘드리아 유전자의 배열은 공통배열과 비 공통배열 두 가지로 나눌 수 있다. 공통배열은 13개의 protein-coding 유전자들로 상대적으로 모든 곤충에서 같은 배열을 갖는다. 비 공통배열은 22개의 tRNA 유전자와 2개의 rRNA 유전자이다.

곤충 미토콘드리아 유전자 배열의 특징은 *Anopheles gambiae*와 *Anopheles quadrimaculatus*의 tRNA^{Ser}유전자의 역위 된 배열만을 제외하면 종간에 있어서는 똑같은 배열을 가진다는 것을 알 수 있다. 그러나 목간에서는 상당히 다양한 유전자의 재배열이 일어난다 (Fig. 2). 특히, *Apis mellifera*와 *Bombyx mori*의 미토콘드리아 유전자는 지금까지 알려진 곤충의 것과 비교했을 때 그 배열의 변화가 inversion이 아닌 translocation에 의한 배열이 많다는 데 주목할 만하다. 예를 들면, tRNA 유전자군 중에서도 가장 큰 유전자 군으로 구성된 tRNA^{Ala}-tRNA^{Arg}-tRNA^{Asn}-tRNA^{Ser}-tRNA^{Glu}-tRNA^{Phe}의 배열은 *Apis mellifera*를 제외하고는 거의 같은 유전자 배열을 가진다. 또한, 12S rRNA와 16S rRNA 유전자 사이에 위치한 tRNA^{Val} 유전자는 5종의 곤충에서는 모두 같은 배열과 방향성을 갖으나 *Bombyx mori*에서는 반대 방향으로

inversion되어 있다. 따라서, *Apis mellifera*와 *Bombyx mori*의 미토콘드리아 유전자 배열은 상당히 이질적인 것으로 보고있다. 그러나 이와 같은 곤충 미토콘드리아 유전자의 재배열, 특히, tRNA 유전자군의 재배열에 관한 분자적 모델이나 재배열과 연관된 특정 부위에 대한 연구는 아직 보고되고 있지 않다.

5. 곤충 미토콘드리아 유전자의 해독개시 및 해독종결 코돈

다른 동물 미토콘드리아 유전자에서처럼, triplet ATN이 곤충의 해독 개시 코돈으로 이용된다. 이 중에서 *Drosophila* 종 대부분은 ATN 뿐만 아니라, TTG, GTG가 사용되며, 특히 *Drosophila yakuba*의 COI은 개시코돈으로 ATAA라는 quadruplet 코돈이 메티오닌을 암호화하는 대안적인 개시코돈을 사용한다. 또한, *Bombyx mori*는 COI 유전자에서 CGA를 대안적인 개시코돈으로 사용하며 *Anopheles gambiae*의 ND5는 GTG를 개시코돈으로 사용함을 알 수 있다 (Table 3). 이처럼 곤충 미토콘드리아의 protein coding 유전자들 중에서 COI 및 ND5는 종간에 특이한 코돈을 사용하는 듯하다. 그렇지만 이들에 관한 분자적 연구는

Table 3. Comparison of initiation and termination signals in protein-coding genes of insect mitochondrial genomes

PCG	Initiation					Termination				
	Bmo	Aga	Aqu	Dya	Ame	Bmo	Aga	Aqu	Dya	Ame
ATPase6	ATG	ATG	ATG	ATG	ATG	TAA	TAA	TAA	TAA	TAA
ATPase8	ATA	ATC	ATC	ATT	ATT	TAA	TAA	TAA	TAA	TAA
COI	CGA*	TCG*	TCG*	ATAA*	ATA	Taa	Taa	Taa	TAA	Taa
COII	ATG	ATG	ATG	ATG	ATT	Taa	Taa	Taa	Taa	Taa
COIII	ATG	ATG	ATG	ATG	ATG	TAA	Taa	Taa	TAA	TAA
CytB	ATA	ATG	ATG	ATG	ATG	TAA	Taa	TAA	TAA	TAA
ND1	ATT	ATA	ATT	ATA	ATT	TAA	TAA	TAA	TAA	TAA
ND2	ACA	ATC	ATT	ATT	ATC	TAA	Taa	Taa	Taa	TAA
ND3	ATA	ATA	ATA	ATT	ATA	TAA	Taa	Taa	TAA	TAA
ND4	ATG	ATG	ATG	ATG	ATA	TAA	Taa	Taa	Taa	TAA
ND4L	ATG	ATA	ATG	ATG	ATT	Taa	TAA	TAA	TAA	TAA
ND5	ATT	GTG*	ATT	ATT	ATT	TAA	TAA	Taa	Taa	TAA
ND6	ATT	ATT	ATT	ATT	ATT	TAA	TAA	TAA	TAA	TAA

TAA and Taa signify incomplete termination codons. Bmo, Aga, Aqu, Dya and Ame indicate *Bombyx*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Drosophila yakuba* and *Apis mellifera*, respectively. * indicates incomplete or unusual termination codon.

아직 보고되어 있지 않다. 종결코돈의 경우는 타 분류군의 미토콘드리아 유전체에서처럼 모든 유전자들이 TAA 코돈을 사용한다. 그러나 일부 불안정한 종결 코돈(T, TA)들은 전사과정 후 전사체의 polyadenylation 과정에 의해서 전사적으로 재구성되어 완전한 TAA를 형성한다 (Clayton; 1984, 1991; Ojala, 1980, 1981; Shadel, 1993)(Table 3)

6. 곤충 미토콘드리아 rRNA 유전자의 전사 종결 신호

일반적으로 포유동물의 미토콘드리아 유전자는 replication origin 근처의 D-loop에 위치한 LSP (L-strand promoter)와 HSP (H-strand promoter)에서 여러 개의 유전자가 한번에 전사되는 polycistronic process 단계를 거쳐 발현된다 (Chang, 1987; Doda, 1981). 따라서, 곤충의 경우도 이와 유사한 과정으로 유전자의 전사 및 발현이 이뤄질 것으로 보이지만, 아직까지 이 부분에 대한 연구는 미미하다. 그러나 인간 미토콘드리아 유전체의 rRNA 유전자의 전사 종결부위의 1차 구조분석으로부터 곤충 미토콘드리아 유전체의 16S rRNA 유전자의 종결 부위가 확인되었다. Fig. 3에서 보듯이 곤충

미토콘드리아 16S rRNA 유전자의 전사 종결 부위 (heptamer motif; TGGCAGA)가 고등동물에서처럼 16S rRNA 유전자 하류에 위치한 tRNA^{Leu} 유전자 안에 강하게 보존되어 있는 것을 알 수 있다.

타 분류군과의 비교 분석으로부터 16S rRNA 유전자의 전사 종결 신호는 16S rRNA 유전자 하류에 위치한 tRNA 위치 및 구조적 보존성보다는 전사 종결 신호 자체의 보존성과 더 관련이 있는 것으로 보인다. 왜냐하면, 이것은 중간에 보존된 heptamer motif가 여러 종류의 유전자 (COI, ND3, Non-coding region) 안에 폭넓게 존재하기 때문이다.

7. 결론

상기에서 논의한 것 외에도 곤충 미토콘드리아 유전체에서만 보이는 많은 특성들을 분석 할 수 있다. 그러면서도 이와 같은 특성은 많은 부분에서 아직 깊이 있는 연구가 미미한 실정이다. 이것은 대부분의 미토콘드리아 유전자를 대상으로 한 연구에서처럼 곤충 미토콘드리아 유전체 분석도 분자 진화 및 계통학적 연구에 초점을 맞추었기 때문으로 여겨진다. 하나의 예로 말라리아 병을 옮기는 숙주 곤충인 모기의 분류학적 분석 및

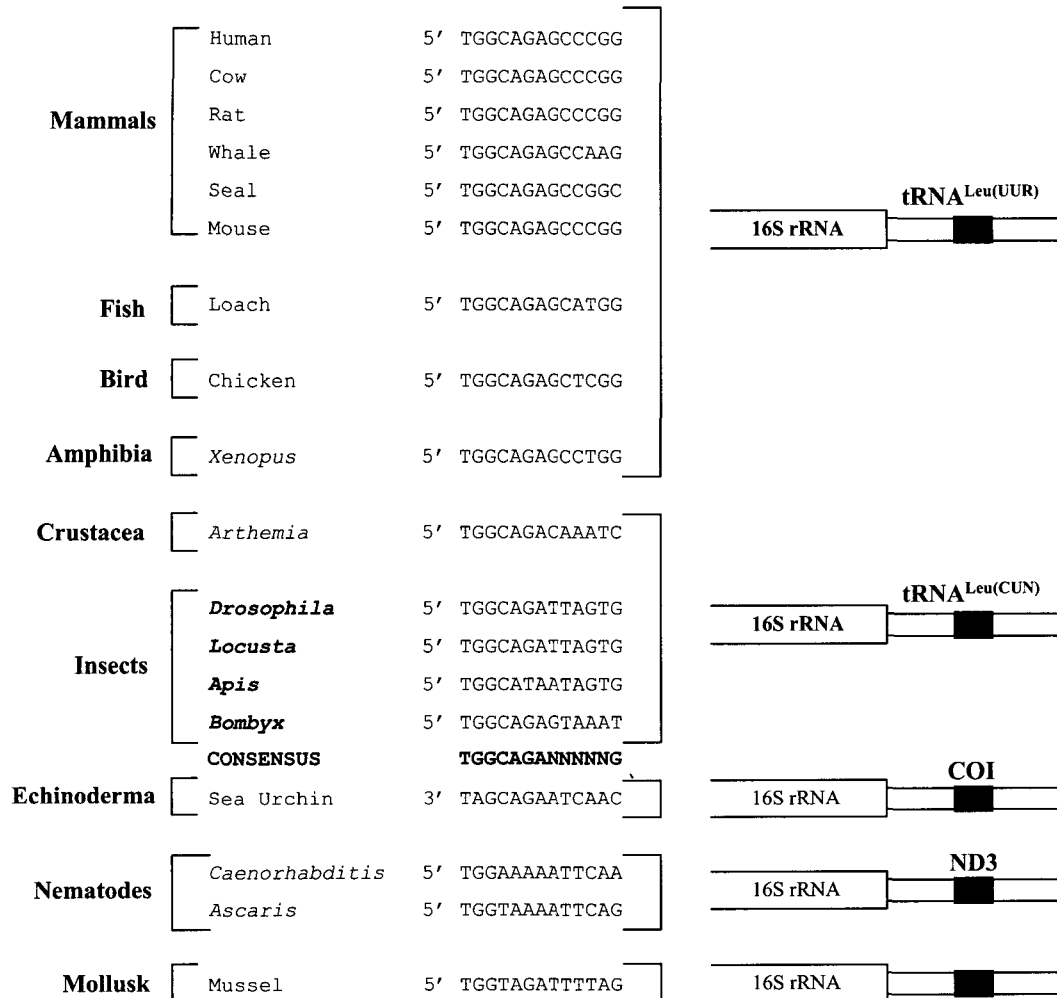


Fig. 3. Conservation of the termination signal of 16S rRNA genes in insect mitochondrial genomes. A heptanucleotide sequence with high similarity to the first seven nucleotide of the insect transcriptional signal can be found 3' downstream of 16S rRNA genes in a variety of mitochondrial genomes representing different phyla. The gene or region of the mitochondrial genome 3' adjacent to the large rRNA(16S rRNA) is schematically shown at right; the position of the conserved sequence is boxed hatched. A consensus sequence has been deduced for vertebrates, arthropod, and echinoderm; the first seven nucleotides are maintained in other phyla with one to three mismatches.

근연 관계를 위해 *Anophele gambia*와 *Anopheles quadrimaculatus*의 미토콘드리아 전체 염기서열이 결정되었다는 데에서도 알 수 있다. 따라서, 곤충의 진화와 계통발생을 이해하는 측면에서 미토콘드리아 유전체 전체의 광범위한 분석은 많은 계통학적 자료를 제시 할 것으로 생각한다. 이것은 각각의 유전자 별로 이해되는 차원을 넘어서 미

토콘드리아 유전체 전체를 대상으로 더 깊은 분석할 수 있다는 점과 다각적인 분석을 할 수 있다는 장점으로 생물의 분자 진화의 이해의 폭을 넓힐 수 있기 때문이다. 그러나 현존하는 생물종의 대부분을 차지하는 곤충이라는 거대한 분류군을 생각할 때 지금까지 분석된 7종의 곤충 미토콘드리아 유전체에 대한 유용성이나 적용성은

아직 미미하다고 생각한다.

참 고 문 헌

- Anderson, S., Bruijn, M. H. L., Clulson, A. R., Eperon, I. C., Sanfer, F. Young, I. G. 1982. Complete sequence of bovine mitochondrial DNA: conserved features of the mammalian mitochondrial genome. *J. Mol. Biol.* **156**: 683-717.
- Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., Bruijn, M. H. L. Coulson, A. R., Drouin, J., Eperon, I. C., Nierlich, D. P., Roe, B. A., Sanger, F., Schreier, P. H., Smith, A. J. H., Staden, R. Young, I. G. 1981. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* **290**: 457-465.
- Beard, C. B., Mills Hamm, D. Collins, F. H. 1993. The mitochondrial genome of the mosquito *Anopheles gambiae*: DNA sequence, genome organization, and comparisons with mitochondrial sequence of other insects. *Insect Mol. Biol.* **2**: 103-124.
- Brown, W. M. 1985. The mitochondrial genome of animals. In : MacIntyre, R. J. ed., *Molecular evolutionary genetics*, Plenum Press, New York, pp. 95-130.
- Cann, R. L., Stoneking, M. Wilson, A. C. 1987. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* **325**: 31-36.
- Chang, D. D. Clayton, D. A. 1987. A mammalian mitochondrial RNA processing activity contains nucleus encoded RNA. *Science* **235**: 1178-1184.
- Clayton, D. A. 1984. Transcription of the mammalian mitochondrial genome. *Annu. Rev. Biochem.* **53**: 573-594.
- Clayton, D. A. 1991. Replication and transcription of vertebrate mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Cell Biol.* **7**: 453-478.
- Clayton, D. A., Smith, C. A. 1975. Complex mitochondrial DNA. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **14**: 1-67.
- Clary, D. O. Wolstenholmn, D. R. 1985. The mitochondrial DNA molecule of *Drosophila yakuba*: nucleotide sequence, gene organization, and genetic code. *J. Mol. Evol.* **22**: 252-271.
- Dairaghi, D. J., Shadel, G. S. Clayton, D. A. 1995. Addition of a 29 residue carboxyl terminal tail converts a simple HMG box containing protein into a transcriptional activator. *J. Mol. Biol.* **249**: 11-28.
- Clary, D. O. Wolstenholmn, D. R. 1987. *Drosophila* mitochondrial DNA: conserved sequences in the A+T-rich region and supporting evidence for a secondary structure model of the small ribosomal RNA. *J. Mol. Evol.* **22**: 116-125.
- Cornuet, J. M., Garnery, L. Solignac, M. 1991. Putative origin and function of the intergenic region between COI and COII of *Apis mellifera* L. mitochondrial DNA. *Genetics* **128**: 393-403.
- Crozier, R. H. Crozier, Y. C. 1993. The mitochondrial genome of the honey bee *Apis mellifera* complete sequence and genome organization. *Genetics* **133**: 97-117.
- Debruijn, M. H. L. 1983. *Drosophila melanogaster* mitochondrial DNA, a novel organization and genetic code. *Nature* **304**: 234-241.
- Doda, J. N., Wright, C. T. Clayton, D. A. 1981. Elongation of displacement loop strands in human and mouse mitochondrial DNA is arrested near specific template sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**: 6116-6120.
- Fauron, C. M. R. Wolstenholmn, D. R. 1980. Extensive diversity among *Drosophila* species with respect to nucleotide sequences within the adenine+thymine rich region of mitochondrial DNA molecules. *Nucleic Acids Res.* **8**: 2439-2452.
- Fisher, R. P., Lisowsky, T., Parisi, M. A. Clayton, D. A. 1992. DNA wrapping and bending by a mitochondrial high mobility group like transcriptional activator protein. *J. Biol. Chem.* **267**: 3358-3367.
- Flook, P. I., Rowell, C. H. Gellissen, G. 1995. The

- sequence, organization, and evolution of the *Locusta migratoria* mitochondrial genome. *J. Mol. Evol.* **41**: 928-941.
- Garesse, R. 1988. *Drosophila melanogaster* mitochondrial DNA: gene organization and evolutionary considerations. *Genetics* **118**: 649-663.
- Kruse, B., Narasimhan, N., Attardi, G. 1989. Termination of transcription in human mitochondria: identification and purification of a DNA binding protein factor that promotes termination. *Cell* **58**: 391-397.
- Michell, S. E., Cockburn, A. F., Seawright, J. A. 1993. The mitochondrial genome of *Anopheles quadrimaculatus* species : A complete nucleotide sequence and gene organization. *Genome* **36**: 1058-1073.
- Moritz, C., Brown, W. M. 1987. Tandem duplication in animal mitochondrial DNAs: variation in incidence and gene content among lizards. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **84**: 7183- 7187.
- Nei, M., Kohen, R. K. 1983. Evolution of genes and proteins. In chapter 4 (Evolution of animal mitochondrial DNA), Sinauer Associates, Sunderland, MA., USA.
- Ojala, D., Merkel, C., Gelfand, R., Attardi, G. 1980. The tRNA genes punctuate the reading of genetic information in human mitochondrial DNA. *Cell* **22**: 393-403.
- Ojala, D., Montoya, J., Attardi, G. 1981. tRNA punctuation model of RNA processing in human mitochondria. *Nature* **290**: 470-474.
- Parisi, M. A., Clayton, D. A. 1991. Similarity of human mitochondrial transcription factor 1 to high mobility group proteins. *Science* **252**: 965-969.
- Rand, D. M. 1993. Endoderms, ectotherms, and mitochondrial genome size variation. *J. Mol. Evol.* **37**: 281-295.
- Shadel, G. S., Clayton, D. A. 1993. Mitochondrial transcription initiation. Variation and conservation. *J. Biol. Chem.* **268**: 16083-16086.
- Strachan, O., Read, A. P. 1996. Human Molecular Genetics, In chapter 7, BIOS Scientific Publisher Ltd., Magdalen Road, Oxford, UK.
- Wolstenholmn, D. R. 1992. Animal mitochondrial DNA: structure and evolution. *Int. Rev. Cytol.* **141**: 173-216.