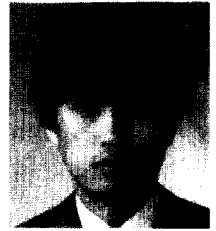


Schizosaccharomyces pombe의 연구 동향



고려대학교 생물공학과 김형배

1. 서론

yeast(효모)는 약 6,000년 전부터 포도주와 빵의 생산을 위시한 여러 분야에 걸쳐 인류와 연관을 맺어오고 있다. 특히, *Saccharomyces cerevisiae*는 오래전부터 산업적, 생화학적, 유전학적인 면에서의 연구가 활발히 진행되어 왔었으며 분자생물학의 발전과 더불어 여러가지 생명현상에 관한 분자적인 이해가 급성장을 하여왔다. 근래에 와서는 *S. cerevisiae*와 더불어 *Schizosaccharomyces pombe*에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. *S. pombe*는 East African millet beer로부터 분리되었으며 *S. cerevisiae*와 동일한 yeast로 분류되긴 하지만 분류학상으로 볼 때 포유류와 조류가 분리되기 이전에 분리되었으며 *S. pombe*가 *S. cerevisiae*보다 훨씬 더 고등 세포에 가깝다고 알려져 있다 (Kurtzman and Robnett, 1991). *S. pombe*는 protein transport, replication, transcription, protein processing과 sorting, genetic recombination, cellular signaling, cell cycle 등 전 분야에 대한 연구가 급속도로 발전하고 있고, 이로부터 얻어진 결과를 *Drosophila*, *Xenopus*, Human 등 보다 차원이 높은 진핵세포에 손쉽게 응용하고 있으나, 아직 많은 분야에서 미개척인 상태로 남아있다.

이에 본인은 *S. pombe*의 특징과 연구방법에 대하여 전반적인 검토를 하고, human 등 고등생물의 연구에 대한 model system으로의 *S. pombe*에 대한 연구를 살펴보고자 한다. 특히 많은 연구분야중 현재

가장 활발히 연구되고 있는 분야인 cell cycle에 대한 연구와 oncogene에 대한 연구, 그리고 이를 이용한 차원높은 진핵 세포에서의 연구에 대하여 논하고자 한다.

2. *S. pombe*의 overview

*S. pombe*의 genome은 haploid가 갖고 있는 DNA의 양이 1.5×10^{-14} g이고, 전체 genome이 15,000 kilobase이며 map의 길이가 2100 cM이다. 크기로 보면 *S. cerevisiae*의 genome과 크기와 비슷하며 *E. coli*의 약 3~4배이고 5,000~6,000개의 유전자가 3.500 kb에서 5,700 kb에 이르는 3개의 염색체에 존재하고 있다. 1987년 당시 469 유전자만이 밝혀졌으며, 그 중에 239개만이 3개의 chromosome에 mapping되어 있는 실정이었다(Kohli, 1987). 최근에 와서 그 수가 빠르게 증가 되긴 하나 *S. cerevisiae*의 절반에도 못미치는 형편이다. *S. pombe*는 *S. cerevisiae*와 매우 유사한 life cycle을 갖고 있으며, 주로 haploid life cycle을 갖고 있다. Haploid cell은 길이가 약 12~14 μ m이고, 폭이 3~4 μ m이며, diploid cell은 약간 길고 폭이 넓으나 haploid cell보다 덜 viable한 상태이다. *S. cerevisiae*는 출아법(budding)으로 분열하지만, *S. pombe*는 *E. coli*처럼 이분법(fission)으로 분열을 하며 haploid cell이 반대되는 mating type을 만나면 diploid zygote를 형성한다. Zygote는 meiosis를 통하여 4개의 haploid spore를 형성하게 된다. *S. pombe*는 h⁺와 h⁻의 두

가지의 mating type이 존재하는데 heterothallic strain인 h^{+N} 와 h^{-S} (N =normal, S =stable)으로서 서로 mate를 할 수 있으나 homothallic strain인 h^{90} 은 h^{+} 와 h^{-} 모두와 mate를 할 수 있다. Homothallic strain은 mating type을 수시로 전환하기 때문에 h^{90} ($h^{+} \leftrightarrow h^{-}$)은 h^{+} 와 h^{-} cell을 동시에 갖고 있다. Heterothallic h^{+N} 은 매우 약한 빈도로 h^{90} 으로 전환되나 h^{-S} strain은 매우 안정되어 h^{90} 로 전환되지 않는다. 이들 mating type이 전환되는 기작은 *S. cerevisiae*의 cassette mechanism과 유사한 기작을 이용하여 전환을 한다.

*S. cerevisiae*의 genome은 intron을 포함하고 있는 경우가 별로 알려지지 않았지만, *S. pombe*는 훨씬 많은 유전자가 intron을 포함하고 있다. 약 30%의 유전자가 intron을 갖고 있으며 *nda3⁺* 유전자의 경우에는 5개의 intron을 포함하고 있으며(Hiraoka *et al.*, 1984) *cdc2⁺*의 경우에는 3개의 intron(Hindley and Phear, 1984), *ras1⁺*은 1개의 intron(Fukui and Kaziro, 1985)을 포함하고 있는 등 intron을 포함하는 유전자가 많이 발견되었다. 그러나, 이들 intron은 36~129 nucleotide의 길이로 매우 짧으며 5'과 3' 지역에 metazoan이나 다른 fungi에서 발견되는 것과 유사한 consensus sequence를 포함하고 있다(Mount, 1982; Guthrie, 1986). 또한 *S. pombe* intron은 CTPuAPy인 짧은 internal consensus sequence를 갖고 있으며 이는 다른 여러가지 진핵 세포에서 발견되는 internal sequence와 매우 유사하다(Guthrie, 1986). 이러한 이유로 인하여 *S. pombe*는 intron splicing의 중요한 모델로 사용되기도 한다.

Schizosaccharomyces pombe 유전자는 여러가지 방법에 의하여 clone되었다. 가장 먼저 이용된 방법은 다른 종의 유전자나 단백질로부터 합성한 nucleotide를 probe로 이용한 DNA hybridization 방법이다. 이러한 방법으로 clone된 유전자로는 tRNA(Mao *et al.*, 1980), rRNA 유전자(Tabata, 1981), cytochrome C(Russell and Hall, 1982), topoisomerase I과 II(Uemura *et al.*, 1986) 등이 있다. 다른 clone 방법으로는 *S. cerevisiae*의 mutant에 *S. pombe*의 library를 transformation시켜서 이들 mutant를 complement시키는 *S. pombe*의 유전자를 clone한다. *S. cerevisiae*와 *S. pombe*는 유사한 점이

많기 때문에 서로 complementation을 할 수 있는 유전자가 상당히 존재하며 이를 이용하여 clone된 유전자로는 alcohol dehydrogenase(Russell and Hall, 1983)와 triose-phosphate isomerase(Russell, 1985) 등이 있다. 또한 많이 쓰이는 방법 중의 하나가 *S. pombe*의 mutant를 만들어서 이들 mutant를 complementation하는 유전자를 clone하는 방법이다. 그러나, 이들 유전자들은 extragenic suppressor 유전자일 가능성이 있으므로 주의할 하여야 한다. 이러한 방법으로 clone된 유전자로는 *cdc2⁺*를 위시한 대부분의 *cdc* 유전자들을 들 수 있다(Hindley and Phear, 1984). clone된 *S. pombe* 유전자들은 *S. cerevisiae*와 매우 유사한 것들이 多數 있다. Histon H4는 91%의 유사성(Matsumoto and Yanagida, 1985)이 있고, β -tubulin은 73%(Hiraoka *et al.*, 1984), cytochrome C는 70%의 유사성(Russell and Hall, 1982)이 있다. 또한 *S. pombe* 유전자는 포유동물 유전자와 매우 유사성이 높아 Histon H4는 91%이며 Histon H2A는 79%(Matsumoto and Yanagida, 1985)의 유사성이 있으며 일부 유전자는 *S. cerevisiae*보다 포유동물 유전자에 더욱 가까운 것들이 있다. 예를 들어 calmodulin 유전자는 *S. cerevisiae*와는 63%의 유사성이 있으나 포유동물 유전자와는 74%의 유사성이 있다.(Takeda and Yamamoto, 1987).

분자생물의 연구는 유용한 vector의 개발에 있으며 *S. pombe*에서도 여러가지 vector가 개발되고 이들은 gene의 clone, gene library의 건설과 expression 등의 용도로 사용되며, 일부 vector는 *S. cerevisiae*와 *S. pombe* 모두에서 공용으로 사용되기도 한다. *S. pombe* vector의 selecton marker로는 *S. cerevisiae*의 *LEU2*가 많이 쓰이며, 이는 *S. pombe*의 *leu 1-32*를 complementation할 수 있기 때문에 두 strain 모두에서 사용될 수 있다. 그 외에 *S. pombe* *ura4⁻*를 complementation할 수 있는 *S. cerevisiae*의 *URA3*도 많이 쓰이는 selecton marker이며 *S. pombe*의 *leu1⁺*와 *ura4⁺*를 직접 사용하기도 한다. Cloning vector에 많이 쓰이는 *ars*는 *S. cerevisiae*의 2- μ m circle plasmid로부터 유래된 것이며 또한 *S. pombe*의 특유의 *ars* sequence를 사용하기도 한다. 일반적인 cloning vector에는 pDB248X와 YEpl3 등을 들 수 있으며 이들은 모두 pBR322 vector를 모체로 이용

하여 *LEU2* 혹은 다른 marker를 selection marker로 이용하였으며 2- μ m를 *ars*로 사용하고 *EcoRI*, *BamHI*, *SalI* 등의 unique restriction enzyme site를 포함하고 있다 (Beach and Nurse, 1981; Broach et al., 1979). 1 μ g의 DNA당 약 1×10^4 transformants가 생겨나나 분열시에 쉽게 plasmid를 잃어버린다. Gene library를 만드는 vector로는 pDB20과 pWH5를 많이 사용하며 (Wright et al., 1986), 이들은 *LEU2*와 2 μ m를 포함하는 vector로 λ *CI* repressor와 λ *Pr* promotor와 fusion된 tetracycline resistance 유전자를 포함한다. λ *CI* 유전자에 있는 부위로 DNA를 넣었을 때 tetracycline resistance 유전자가 발현되어 recombinant plasmid를 쉽게 구할 수 있다. 이들 이외에는 *S. pombe*의 *adh* promotor를 갖고 있는 pART1같은 expression vector도 존재한다 (McLeod et al., 1987). *S. pombe*의 *adh* 유전자는 매우 잘 발현되어서 glucose에 키운 *S. pombe*에서는 전체 soluble protein의 0.5~2%가 alcohol dehydrogenase이다. 그러나 아직 *S. pombe*에서는 expression system이 많이 연구되어 있지 않은 실정이다.

Clone된 유전자들은 gene disruption이나 gene replacement를 이용하여 *in vitro*에서 null mutation 등 특별한 돌연변이를 만들 수 있다. 가장 많이 쓰이는 방법 중의 하나는 clone 내부에 marker 유전자를 넣은 후에 linear DNA fragment를 만들어 yeast내로 transformation시키면 gene conversion에 의하여 replacement되어 wild type 유전자와 치환하게 된다. 보통 diploid 상태에서 gene disruption이나 replacement를 한 후에 haploid로 sporulation시켜서 그 결과를 조사한다. 그러나, h^+/h^- diploid는 쉽게 자동적으로 최소 배지하에서 haploid로 sporulation하기 때문에 보통 h^-/h^+ 나 h^-/h^- diploid를 많이 사용하거나 (Russel and Nurse, 1986) *ade6-210/ade6-216* diploid를 사용한다 (Fukui et al., 1986). 이들 *ade6* 돌연변이는 diploid에서 서로 complement하며 거의 recombination이 일어나지 않기 때문에 *ade-* 배지에서 diploid를 키우면 손쉽게 자동적으로 생겨나는 haploid를 제거할 수 있다.

*S. pombe*에서 쓸 수 있는 여러가지 유전학적 방법은 *S. pombe*를 이용해서 다양하고 광범위한 세포생물학, 분자생물학적인 문제점까지 조사할 수 있어 많은 유용 유전자를 발견하게끔 하여준다. 그

러나 이러한 다양한 방법은 mammalian cell에서 사용하기에는 시간이 오래 걸리고 사용하기에 불가능한 점이 많다. mammalian cell에서 recessive mutant는 diploid cell line으로부터 쉽게 분리가 안되고 이들에 대한 genetic analysis는 상당한 시간의 소요와 somatic cell genetics의 한정으로 매우 어렵다. 또한 mammalian chromosome의 gene에 대한 site specific mutation은 상당히 어려운 것으로 알려졌다. 그러나 yeast와 mammalian cell 사이의 유사한 gene의 발견과 gene transfer technigue은 강력한 yeast genetic procedure를 mammalian cell에서도 이용할 수 있게 하였다. 단순한 진핵세포인 *S. pombe*를 이용하여 기능상 유사한 gene을 mammalian cell에서 찾아 연구하는 것은 mammalian cell의 연구에 새로운 장을 시작하는 것이다. 일단, 기능상 유사한 gene을 mammalian cell에서 찾으면 *S. pombe*는 mammalian gene의 연구를 위한 대행자로 쓰여질 수 있으며 이를 이용하여 mammalian cell의 genetic analysis에 연관된 어려운 문제들을 보다 손쉽게 해결할 수 있다. 이러한 연구의 대표적인 예로는 많은 연구분야 중 cdc gene에 대한 연구와 ras oncogene에 대한 연구를 들 수 있다.

3. Yeast의 cell cycle에 대한 연구

Cell cycle에 대한 연구는 진핵 세포 cell cycle의 control에 관계되는 많은 유전자들을 찾아내게 하였으며 이들 유전자들의 기작과 기능이 mammalian cell에서도 매우 유사하다는 것이 밝혀지고 있다. *S. pombe*에서는 약 50여 가지의 cdc mutant가 발견되었고 *S. cerevisiae*에서는 약 70여 가지가 발견되어 그에 대한 연구가 진행되고 있다. (Pringle and Hartwell, 1981; Kim et al., 1991; Kim, 1993). 밝혀진 cell cycle에 관계되는 유전자들 가운데에 *S. pombe*와 *S. cerevisiae* 및 human에서 유사성이 있는 gene의 대표적인 것은 cell cycle 중 start에 관계되는 유전자이다. cell cycle 과정 중 cell cycle을 control하는 부위가 두군데 존재하며 하나는 늦은 G1(바로 S phase 전)이며 start point라 부른다. 이 point를 지나면 세포는 mitotic cell cycle을 수행하게 된다. 다른 하나는 늦은 G2로서 언제 mitosis가 시작되는가를 결정하는 부위이며 이 두 부위에서 *S.*

*pombe*의 *cdc2+*가 중요한 역할을 한다. *cdc2+*는 cell cycle control의 start와 mitotic control point에 중요한 역할을 하며 4개의 intron을 갖고 (Hindley and Phear, 1984), 34 kd 단백질을 나타내며 protein kinase의 역할을 한다(Simians and Nurse, 1986). *S. pombe*의 *cdc2+*와 동일한 *S. cerevisiae*의 유전자는 *CDC28*이며 이 gene 역시 G1에서의 start control과 mitosis를 위해서 필요하다. *cdc2+*와 *CDC28* gene은 기능상으로 서로 교환 가능하며 길이는 단 하나의 아미노산의 차이가 나고 아미노산 서열에 62%의 유사성이 있다. *CDC28* 유전자 역시 protein kinase activity가 있고(Wittenberg and Reed, 1988), 또한 *S. cerevisiae* *CDC28* 유전자는 *S. pombe*의 *cdc2* mutant를 complement한다. Lee와 Nurse(1987)는 *S. pombe*의 *cdc2* mutant를 complement하는 cDNA를 human cDNA library를 이용하여 찾아내었다. 이를 *CDC2Hs*라 하였으며 *cdc2+*와 *CDC28*과 62~63%의 유사성을 갖고 있으며 protein kinase의 기능을 갖고 있다. 그 외에도 *Xenopus*에서 분리된 MPF(maturation-promoting factor)는 32 kd과 45 kd의 두가지 단백질을 갖고며 이들 모두 protein kinase의 활성을 갖고 있고, 이 들중 32 kd 구성분이 *S. pombe*의 *p34* (*cdc2*)와 immune-reaction을 갖는다는 것이 밝혀졌다 (Gautier *et al.*, 1988). 이와 같이 human의 cell cycle에 관계되는 유전자와 유사한 유전자를 *S. cerevisiae*와 *S. pombe*에서 연구함으로써 human의 cell cycle 기작에 대한 원리를 이해할 수 있으리라 기대한다.

4. Oncogene에 관한 연구

현대 생물학에서 cancer의 분자 생물학적인 원인과 기작 등을 밝히기 위하여 다방면으로 노력해 왔으며, 특히 recombinant DNA technology를 이용한 결과 oncogene에 대한 발견을 하게 되었다. 현재까지 약 40여개의 oncogene이 발견 되었으며(Bishop, 1987) 그들의 protooncogene은 cell growth, cell division, differentiation에 중요한 역할을 한다고 알려지고 있다. oncogene과 유사한 유전자가 *S. pombe*와 *S. cerevisiae*에서 발견 되었으며 이들 두 단순한 진핵세포는 생화학적이고, 유전학적인 gene manipulation이 용이하기 때문에 이들을 이용하여

oncogene homologue에 대한 기능을 살피는 것이 훨씬 용이한 일로 간주된다. 현재 가장 많이 알려진 것이 ras gene에 연관된 연구이다. ras gene은 여러가지 다른 생물체에 두루 있는 것으로 알려졌으며 사람에게는 *Ha-ras1*, *Ki-ras2*, *N-ras* 등 3개의 ras gene이 밝혀졌으며(Shimizu *et al.*, 1983) rat와 mouse는 2개의 ha-ras와 2개의 Ki-ras 등 4개의 ras gene이 있다(DeFeo *et al.*, 1981; Ellis *et al.*, 1982). 또한 *Drosophilla*나 Gold fish 등에서 ras gene이 존재한다고 알려졌다. *S. cerevisiae*에서는 *RAS1*, *RAS2* 등 2개의 ras oncogene이 밝혀졌으며(Power *et al.*, 1984), *S. pombe*에서는 단한개의 *ras1+* gene만이 밝혀졌다(Fukui *et al.*, 1986). 이들 진핵 생물에서의 ras gene들은 구조적으로 매우 conservation되었고, 기능상으로도 매우 유사하리라 생각 된다. human ras gene은 188개와 189개의 아미노산으로 되었고, 분자량이 21,000이며 *S. cerevisiae*는 309와 322개의 아미노산으로 구성되었으며, *S. pombe* ras는 219개의 아미노산으로 되어있다. 이들의 amino-terminal 쪽에 있는 80개의 아미노산은 매우 유사하며 그 뒤의 80개는 약간의 유사성을 보였고, carboxyl-terminal쪽에 있는 아미노산은 매우 다양하다. Human ras gene의 p21 단백질은 plasma membrane의 cytoplasmic side에 존재하며 guanine nucleotide 결합단백질로 signal transduction pathway에 관계된다고 여겨지며 많은 돌연변이 ras gene이 mamalian tumor에서 발견되나 확실한 기능은 알려지지 않은 상태이다. *S. cerevisiae*의 *RAS2* gene은 adenylate cyclase에 연관되어 있으며 second messenger cAMP의 세포내 농도를 변화시키는 것으로 알려졌다. *RAS1* gene은 adenylate cyclase를 조절하는 역할을 하리라 생각된다(Marshall *et al.*, 1987). 이들 이외에도 *S. cerevisiae*에서는 ras-related gene으로서 *YPT1* gene (Wagner *et al.*, 1987), *RHO* gene(Madaule *et al.*, 1987), *RSR1* gene (Ruggier *et al.*, 1992) 등이 있으며 이들 모두 GTP 결합단백질로서 ras gene과 amino 말단기가 매우 유사하다. *S. pombe*는 하나의 *ras1+* gene을 갖고 있으며 *S. cerevisiae* ras나 viral ras sequence의 hybridization을 통하여 발견되었다. 이러한 *ras1+* gene은 essential gene은 아니며 conjugation과 normal shape, sporulation에 연관이 되어 있다고 보고

있다(Fukui *et al.*, 1986). *S. pombe*의 *rasI*⁺ gene이 human의 *ras* gene을 연구하는데 유용할 수 있는지 알기 위해서 human *ras* sequence가 fission yeast의 *rasI*⁻을 complement할 수 있는가를 조사하였다. 그 결과 human *ras*가 fission yeast *rasI*⁻ strain의 세포모양과 conjugation defect를 약간 보완하고, 특히 sporulation defect를 보완하는 것을 발견하였다(Nadin-Davis *et al.*, 1986). human *ras*는 또한 *S. cerevisiae*의 *ras*⁻ strain을 complement 하였으며 이러한 *S. cerevisiae*와 *S. pombe*와 human에서의 *ras* gene의 관계는 *ras*의 기능을 밝혀내기 위한 청신호이며 고등생물에서의 *ras*의 진화를 알아볼 수 있는 예가 된다.

5. 결 언

위에서 간단히 살펴본 것처럼 *S. pombe*는 *S. cerevisiae*와 매우 유사한 성질이 많으면서도 특이한 나름대로의 특징을 갖고 있다. 또한 *S. cerevisiae*보다 더 진화한 것으로 간주되며 얻어진 결과를 쉽게 human 등 고등 진핵 세포의 연구에 응용할 수 있으리라 여겨진다. 이러한 장점을 갖고 있으며 유전학적인 방법과 분자생물학적, 세포생물학적인 방법이 많이 발달되었으며 미개척 분야인 *S. pombe*에 대한 연구는 앞 날이 매우 밝으리라 확신한다.

참고문헌

- Beach, D. and P. Nurse (1981). High frequency transformation of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature(London)* **290**, 140-142.
- Broach, J.R., J.N. Strathern, and J.B. Hicks. (1979). Transformation in yeast: Development of a hybrid cloning vector and isolation of the *CAN1* gene. *Gene* **8**: 121-131.
- Bishop, J.M. (1987) The molecular genetics of cancer. *Science* **235**: 305-311.
- DeFeo, D., M.A. Gonda, H.A. Young, E.H. Chang, D.R. Lowy, E.M. Scolnick, and R.W. Ellis (1981) Analysis of two divergent rat genomic clones homologous to the transforming genes of Harvey murine sarcoma virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**: 3328-3332.
- Ellis, R.W., D. Defeo, M.E. Funth, and E.M. Scolnick (1982) Mouse cells contain two distinct *ras* gene mRNA species that can be translated into a p21 onc protein. *Mol. Cell. Biol.* **2**: 1339-1345.
- Fukui, Y., T. Kazasa, Y. Kuziro, T. Takeda, and M. Yamamoto (1986) Role of a *ras* homolog in the life cycle of *Schizosaccharomyces pombe*. *Cell* **44**: 329-336.
- Fukui, Y. and Kaziro, Y. (1985) Molecular cloning and sequence analysis of a *ras* gene from *Schizosaccharomyces pombe*. *EMBO J.* **4**: 687-691.
- Gautier, J., C. Norbury, M. Lohka, P. Nurse, and J. Maller (1988) Purified maturation-promoting factor contains the product of a *Xenopus* homolog of the fission yeast cell cycle control gene *cdc2*⁺. *Cell* **54**: 433-439.
- Guthrie, C. (1986) Finding functions for small nuclear RNAs in yeast. *Trends Biol. Sci.* **11**: 430-434.
- Hindley, J., and G. Phear (1984) Sequence of the cell division gene *cdc2* from *Schizosaccharomyces pombe*; patterns of splicing and homology to protein kinases. *Gene* **31**: 129-134.
- Hiraoka, Y., Toda, T. and Yanagida, M. (1984) The *NDA3* gene of fission yeast encodes β -tubulin: A cold-sensitive *nda3* mutation reversibly blocks spindle formation and chromosome movement in mitosis. *Cell.* **39**: 349-358.
- Hindley, J., and Phear, G.A. (1984). Sequence of the cell division gene *CDC2* from *Schizosaccharomyces pombe*: patterns of splicing and homology to protein kinases. *Gene* **31**: 129-134.
- Niraoka, Y., Toda, T., and Yamagida, M. (1984) The *NDA3* gene of fission yeast encodes β -tubulin: A cold-sensitive *nda3* mutation reversibly blocks spindle formation and chromosome movement in mitosis. *Cell* **39**, 349-358.
- Kim, H.B, B.Haarer, and J.R. Pringle. (1991) Cellular morphogenesis in the *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle: Localization of the *CDC3* gene product and the timing of event at the budding site. *J. Cell Biol.* **112**: 535-544.

- Kim, H.B. (1993) Molecular cloning of the gene in *Schizosaccharomyces pombe* related to the *CDC3* gene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Kor. Jour. Microbiol.* **31**: 197-202.
- Kohli, J. (1987) Genetic nomenclature and gene list of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Curr. Genet.* **11**: 575-589.
- Kurtzman, C.P., and C.J. Robnett, (1991) Physiological relationship among species *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Debaromyces*, *Schwanniomyces* determined from partial ribosomal RNA sequences. *Yeast.* **7**: 61-72.
- Lee, M.G., and P. Nurse (1987) Complementation used to clone a human homologue of the fission yeast cell cycle control gene *cdc2*. *Nature* **32**.
- Madaule, P., R. Axel, and A. M. Myers (1987) Characterization of two members of the *rho* gene family from the yeast *S. cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**: 779-783.
- Marshall, M.S., J.B. Gibbs, F.M. Scolnick, and I.S. Sigal (1987) Regulatory function of the *Saccharomyces cerevisiae* RAS C-terminus. *Mol. Cell. Biol.* **7**: 2309-2315.
- Mount, S. (1982) A catalogue of splice junction sequences. *Nucleic Acids Res.* **10**: 459-472.
- McLeod, M., Stein, M., and Beach, D. (1987) The product of the *mei3'* gene, expressed under control of the mating-type locus, induces meiosis and sporulation in fission yeast. *EMBO J.* **6**, 729-736.
- Mao, J., Schmit, O., and Soll, D. (1980). Dimeric transfer RNA precursors in *S. pombe*. *Cell* **21**: 509-516.
- Matsumoto, S. and Yanagida, M. (1985). Histone gene organization of fission yeast: A common upstream sequence. *EMBO J.* **4**, 3531-3538.
- Nadin-Davis, S.A., A. Nasim, and D. Beach (1986) Involvement of ras in sexual differentiation but not in growth control in fission yeast. *EMBO J.* **6**: 2963-2971.
- Pringle, J.R. and L.H. Hartwell (1981) The *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. In "The Molecular Biology of the Yeast *Saccharomyces* (J. N. Strathern, E.W. Jones, and J.R. Broach, eds.), pp97-142. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.
- Power, S., T. Kataoka, O. Fasano, M. Goldfarb, J. Strathern, J. Broach, and M. Wigler (1984) Genes in *S. cerevisiae* encoding proteins with domains homologous to the mammalian ras proteins. *Cell* **36**: 607-612.
- Rugier, R., A. Bender, Y. Matsui, S. Powers, Y. Takai, J.R. Pringle, and K. Matsumoto (1992) *RSR1*, a ras-like gene homologous to *krev-1* (*smg21A1rap1A*): role in the development of cell polarity and interactions with the ras pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* **12**: 758-766.
- Russel, P.R. (1985). Transcription of the triosephosphate isomerase gene of *Schizosaccharomyces pombe* initiates from a short point different from that in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene* **40**, 125-130.
- Russel, P.R. and Hall, B.D. (1982). Structure of the *Schizosaccharomyces pombe* cytochrome C gene. *Mol. Cell. Biol.* **2**, 106-116.
- Russel, P.R. and Hall, B.D. (1983). The primary structure of the alcohol dehydrogenase gene from the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol.Chem.* **258**, 143-149.
- Russel, P. and Nurse, P. (1986). *cdc25*⁺ functions as an inducer in the mitotic control of fission yeast. *Cell* **45**, 145-153.
- Shimizu, K., M. Goldfarb, Y. Snard, M. Perucho, Y. Li, T. Kamata, J. Feramisco, E. Staunezer, J. Fogh, and M.H. Wigler (1983) Three human transforming genes are related to the viral *ras* oncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**: 2112-2116.
- Simanis, V. and P. Nurse (1986) The cell cycle control gene *cdc2*⁺ of fission yeast encodes a protein kinase potentially regulated by phosphorylation. *Cell* **45**: 261-268.
- Tabata, S. (1981). Nucleotide sequences of the 5S ribosomal RNA genes and their adjacent region in *Schizosaccharomyces pombe*. *Nucleic Acid Res.* **9**, 6429-6437.
- Takeda, T. and Yamamoto, M. (1987). Analysis and *in vivo* disruption of the gene coding for calmodulin in *Schizosaccharomyces pombe*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **84**, 3580-3584.

- Uemura, T., Morikawa, K. and Yanagida, M. (1986) . The nucleotide sequence of the fission yeast DNA topoisomerase II structural gene: Structural and functional relationship to other DNA topoisomerases. *EMBO J.* **5**: 2355-2362.
- Wagner, P., C.M.T. Molenaar, A.J.G. Rauh, R. Brokel, H.D. Schmitt and D. Gallwitz (1987) Biochemical properties of the ras-related *YPT* protein in yeast: a mutational analysis. *EMBO J.* **6**: 2373-2379.
- Wright, A., Maundrell, K., Heyer, W. D., Beach, D. and Nurse. P. (1986). Vectors for the construction of the gene banks and the integration of cloned genes in *Schizosaccharomyces pombe* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Plasmid* **16**: 156-158.
- Witterbeg, C. and S.I. Reed. (1988). Control of the yeast cell cycle is associated with assembly /disassembly of the *cdc28* protein kinase complex. *Cell* **54**: 1061-1072.