

遺伝コードとアミノ酸置換

Genetic Code and Amine acid substitution

宮沢 三造・宮田 隆 (九大・理・生)

本講演で尚題にする分子進化とは、ある蛋白質が獲得した機能を保持しながら、アミノ酸置換をくりかえし進化する場合に限定する。この称に蛋白質としての機能を失なうことなく進化する場合のアミノ酸置換の称式と置換により生ずるアミノ酸の物理・化学的性質の差(Distance)との関係を述べる。又このDistanceと蛋白質の立体構造変化との関係をもとに人類集団で観測される異常ハモグロビンのアミノ酸置換の称式を解析した。

アミノ酸置換と塩基置換との関係について

- 1) アミノ酸置換は minimum base 置換の意味で、one base の置換 (one step) の置換を指している。
- 2) Two base (Two step) 以上の置換に対応するアミノ酸置換は途中 one base 置換に対応するアミノ酸置換を経由する。と仮定し、one step と two step とに分けて解析を行う。

Dayhoff らに倣って、蛋白質の一次構造から Accepted point mutation matrix A_{ij} 及びアミノ酸出現頻度 f_i を示め、実際に観測されるアミノ酸置換頻度と、ランダムに置換が起こったと仮定したときの頻度との比 (Odds matrix) R_{ij} を、One step の場合

$$R_{ij} = A_{ij} / (N f_i f_j / \sum_k f_k f_k) \quad \dots (1)$$

から計算する。ここに N は one step の全アミノ酸対をあらわし、和 \sum はすべての one step についてとす。

次にアミノ酸の物理・化学的性質を示す index として Gramtham が採用した index を採用する。ここでは蛋白質の立体構造を決定する上で最も重要な量と考えられているアミノ酸の Polarity: P と Volume: V の index だけでアミノ酸の物理・化学的性質を代表する。アミノ酸 $A_i(P_i, V_i)$ からアミノ酸 $A_j(P_j, V_j)$ への置換に対応する Distance D_{ij} を、

$$D_{ij} = \sqrt{V_{ij}^2 / \sigma_v^2 + P_{ij}^2 / \sigma_p^2} \quad \dots (2)$$

で定義する。ここに V_{ij}, P_{ij} は $A_i \rightarrow A_j$ なる置換による Volume 及び Polarity 変化を示し、 σ_v^2, σ_p^2 は Volume 及び Polarity 変化の分散をあらわす。

Dayhoff らによつて集められた 11 の Protein family から (1) 式より求められた odds matrix を値の大きい順に +, +, 0, -, X の 5 段階に分け、 $\{(i,j) | R_{ij} > +, 0; D_{ij} < D_c\} / \{(i,j) | D_{ij} < D_c\}$ 、すなわちコード表から決定される (i,j) pair で、それらの Distance, D 内に

あるすべての pair のうちで「良く置換が観測されている pair」の割合を Distance に対して図示すると図-1 の称になる。Distance の小さいところでほぼほとんどの pair は良く置換が起つていゝが、ある Distance ($D_{ij} \sim 2.5$) を境にして之に置換が起りにくくなつていゝ。すなわち置換に対して critical な Distance (D_c) が存在する。さらに Distance と蛋白質の立体構造変化との関係をみるため、異常ハモグロビンの置換パターンの変化を伴ふ置換は Distance が 2.5 附近から多数観測される。異常ハモグロビンの観測手段が電気泳動法によることを考慮すると、電荷の変化を伴ふ置換が観測されることとは、置換によつて全体の電荷分布が変化することと大きな立体構造の変化が起つていゝと考えられる。又、その Distance がほぼ D_c に一致していゝ。すなわちアミノ酸置換に対して critical な Distance D_c が存在し、 $D_c > X$ に対応する置換は蛋白質の立体構造を変化させるため、置換が起りにくくなつていゝと思われる。

