

C-4 蛋白質の内側と外側に於けるアミノ酸置換の相違

(Spatial Distribution of Invariant Amino Acids in the Three Dimensional Structure of Homogeneous Protein)

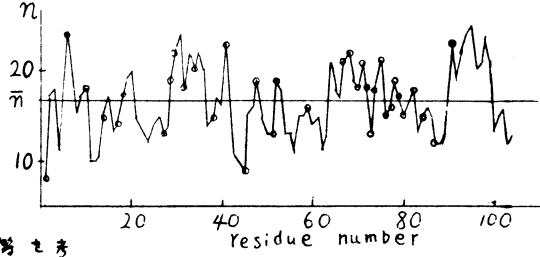
宮澤三造・野通子 (九大理・生物)

相同蛋白質のアミノ酸配列の比較によって分子進化に関して多くの情報が得られた。その一つに、アミノ酸置換率一定の原理がある。この原理は、二つの問題を含んでいる。

1) 何故 rate が一定か? 2) 何故 rate が異なる蛋白質では、異なるか?
前者は、Kimura 等により進化の「中立説」という方向へ発展した。後者については、通常、蛋白質の機能の差異によるものと説明されている。しかし、蛋白質の機能の重要性について、定量的な考察はなされておらず、この説明では不十分のように思われる。

一方、最近、蛋白質の X 線解析が進み、相同蛋白質において、アミノ酸配列の差異にもかかわらず、その立体構造は一般に極めてよく保存されている。(例えば、Cyt-C, globin 族)¹⁾ このことは、立体構造の保存が、蛋白質が機能を果たす上で、本質的に重要であることを意味している。そうだとすると、蛋白質の内側の方が外側と比べ、アミノ酸置換は生じにくいように思われる。何故なら、内側の残基は外側より、より多くの残基と相互作用をもち、そのため、内側での置換は、外側と比べ、蛋白質の立体構造に及ぼす影響は、より大きいであろう。今回の報告では、蛋白質の外側では内側より、置換率が大きいことを示し、ある残基の置換の生じ易さは、蛋白質の立体構造上でのその残基の占める位置により決定されることを示す。残基が内側に属するか外側に属するかは、次のように定める。その残基の C^α から、半径 r 以内の距離にある他の C^α 原子の数を n とし、 $(n^{max} + n^{min})/2 = \bar{n}$ とし、 $n > \bar{n}$ ならば、内側、 $n \leq \bar{n}$ ならば外側に属するとする。(図参照) この量は、残基の周囲を取り囲んでいるアミノ酸との相互作用 (Van der Waals energy を調べたもの) をよく近似していることが、大井²⁾ の結果より確かめられた。内側、外側での置換の生じ易さを調べるため、不変残基 (相同蛋白質間で置換が全く生じていないアミノ酸残基) の内側、外側の分布をみた。(図参照) 表は、隣接 C^α 原子数を計算するために用いる半径 r を、5, 7, 10, 15, 20 Å の 5 通りとし、内側と外側に属する各アミノ酸残基中の不変残基の割合の比 (内側/外側) を求めた。いずれの蛋白質についても、半径 r によらず、不変残基は内側の方がより高い割合で存在する。よって、多くの残基と相互作用している残基は置換しにくいことが明らかである。このことを考えると、個々の蛋白質分子の置換率の違いも、その蛋白質と相互作用する他の分子等を考慮の上で、内、外を定義するることにより、説明され得るように思われる。

[図] Interior-exterior profile of horse ferricytochrome c for r=10Å. The circles represent the amino acids invariant among 36 species.



更に講演では、内、外の rate 値の違いをもたず零因 (残基間相互作用) が一律どのようなものであるかを、考えよため、内、外に於ける 20 種のアミノ酸毎の mutability の比較、又内、外に於ける、置換による物理化学的性質の変化について、作極、polarity の側面からの分析も合わせ報告する予定である。

- M. Go & S. Miyazawa, J. Molecular evolution 投稿中
- 1) Perutz et al., J. mol. Biol. 42 (1969) 65-86
- 2) 大井, 他 「蛋白質とポリペプチドのコンフォメーション」 文部省科学研究費総合研究, 研究報告論文集 (1976)

[表]	半径 r (Å)				
	5	7	10	15	20
Cytochrome C	2.2	1.7	1.7	1.9	2.2
lysozyme	1.1	1.5	1.5	1.3	1.4
lysozyme ^{co}	1.3	2.0	2.4	2.1	2.4
ribonuclease S	1.1	1.4	1.9	1.9	1.6
myoglobin	1.1	1.2	1.1	1.4	1.2
subtilisin	1.3	1.5	1.6	1.7	1.6
α-chymotrypsin	2.2	5.5 ^{b)}	5.5	4.7	4.4
hemoglobin	1.1	1.0 ^{b)}	1.3	1.1	1.4

a) lactalbumin を含む b) r=7.5 Å