

アミノ酸置換による立体構造不安定化に基づくアミノ酸置換確率行列の評価とホモロジーサーチへのその応用

宮澤三造  
国立遺伝学研究所  
遺伝情報研究センター  
遺伝情報分析研究室

要 旨

蛋白質のホモロジー検索では近縁の相同蛋白質間で生じたアミノ酸置換のデータから M. O. Dayhoff 等が計算したアミノ酸置換確率行列がアミノ酸の match, mismatch の評価によく使用されている。今回、アミノ酸置換確率行列をアミノ酸置換による蛋白質立体構造不安定化の考察から評価し、ホモロジー検索へのその応用をテストしたので報告する。蛋白質においては、疎水性残基と親水性残基が立体構造上分離しがちである。よって平均的状況では、アミノ酸置換は不適なアミノ酸間相互作用を生じ蛋白質構造を不安定化すると考えられる。我々は、42 の蛋白質立体構造の解析から各種アミノ酸間の接触頻度をもとめその分布から各種アミノ酸間での接触エネルギーを評価<sup>1)</sup>した。この接触頻度と計算された接触エネルギーから、アミノ酸置換による立体構造の不安定化の程度を平均として評価できる。このような評価はアミノ酸の物理化学的性質をよく反映していた。一方、立体構造の不安定化は蛋白質の機能の喪失につながるので、立体構造の不安定化の程度はアミノ酸置換による average fitness の低下と見なすことができる。このような考察から、簡単な DNA 塩基置換率を仮定しコドン表に従ってアミノ酸が変異し fitness の低下による淘汰を受けるというモデルによりアミノ酸置換確率行列を計算した。250PAM に対応するアミノ酸置換確率行列をホモロジー検索に使用した結果、Dayhoff 等により評価されたものとほぼ同じ程度の検出力を示しその有効性が確認された。

文 献

- 1) Miyazawa, S. and Jernigan, R. L., *Macromolecules* 18, 534-552, 1985.