

相同蛋白質における 種間差異について

* 名古屋大・理, 物理 宮 沢 三 造 *
**九州大・理, 生物学 石 井 一 成 **
宮 田 隆 **
松 田 博 嗣 **

§ 1. 序

分子進化に関して、木村資生¹⁾、King and Jukes²⁾ は中立説なる考えを提唱した。この考えは、一言で言うと、「分子レベルにおいては、突然変異は、中立か致死性的変異であって adaptive mutation は無視できる」というものである。中立説の一つの根拠として、「蛋白質におけるアミノ酸置換率の一定性」³⁾ なる解析がある。この解析には以下に示すような二つの欠点がある。

(1) 種に分岐点の絶対時間（古生物学からのデータ）を必要とする。

(2) 突然変異率は時間によらず一定との仮定

我々は、(1) (2) によらず、アミノ酸置換に関して中立説から導かれる結果がデータ解析から裏付けられるか否かを以下の立場から解析した。

§ 2. 方 法

$D_A(t_0, t_1)$; A-蛋白質において t_0 に分岐し、 t_1 後の種間における unit of accepted mutation で測った site 当りの距離。⁴⁾

相同蛋白質における種間差異について

$v(t)$; site 当りの突然変異率

μ_A ; A-蛋白質における site 当りの, 全突然変異に対する中立突然変異の比。

$N(t)$; 集団の大きさ

L_A ; A-蛋白質の site 数 (アミノ酸個数)

二倍体の生物を考え, 中立な突然変異以外はすべて致死変異だとすると, 固定確率は $1/2N(t)$ となり, 平均値 $\bar{D}_A(t_0, t_1)$ は,

$$\bar{D}_A(t_0, t_1) = 2 \int_{t_0}^{t_1} \mu_A v(t) \cdot 2 \cdot N(t) \cdot \frac{1}{2N(t)} dt \quad (1)$$

Poisson 分布に従うことから, site 当りの標準偏差を σ_A とすると,

$$\sigma_A = \sqrt{\bar{D}_A(t_0, t_1)/L_A} \approx \sqrt{D_A(t_0, t_1)/L_A} \quad (2)$$

よって,

$$\bar{D}_A(t_0, t_1)/\bar{D}_B(t_0, t_1) = \mu_A/\mu_B \quad (3)$$

となり, 時間によらず一定となる。

分散を考慮すると,

$$\frac{D_A(t_0, t_1) - \sigma_A}{D_B(t_0, t_1) + \sigma_B} \lesssim \frac{\bar{D}_A(t_0, t_1)}{\bar{D}_B(t_0, t_1)} \lesssim \frac{D_A(t_0, t_1) + \sigma_A}{D_B(t_0, t_1) - \sigma_B} \quad (4)$$

(4) 式が, 相同蛋白質の種間差異の比較において成立しているか否かを解析する。

相同蛋白質としては, Cytochrome C, Hemoglobin α , β , Fibrinopeptide (A, B) の4種を使用した。又用いた7種の動物を以下に示す。後獣下綱 — 有袋目 — カンガルー, 正獣下綱 — 霊長目 — 人, サル, 兔形目 — ウサギ, 食肉目 — イヌ, 奇蹄目 — ブタ。アミノ酸配列に関するデータは, Dayhoff⁴⁾ によった。

図1は Cytochrome C と Fibrinopeptide を用いて \bar{D} Cytochrome C / \bar{D} Fibrinopeptide をある値 (横軸) においた時, (4) の関係式を満足しないデータ数の全データ数に対する比 (ambiguity) を縦軸に示した図である。図中の実線は正獣下綱に属

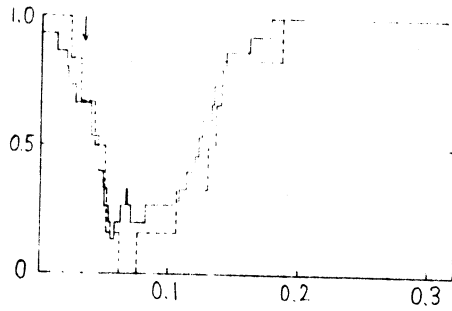


図 1. Ambiguity vs. \bar{D}_C / \bar{D}_F

する動物を使用して描いたものであり、破線は後獣下綱と正獣下綱の対を用いて描いたものであり、又矢印は Dickerson³⁾ が求めた置換率から計算した \bar{D}_A / \bar{D}_B の値を示す。
 図 2 に, Hemoglobin α と β , 図 3 に Cytochrome C と Hemoglobin β の結果を示す。

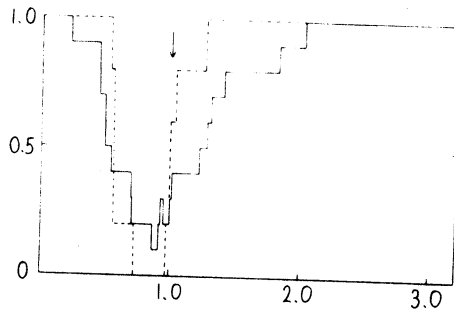


図 2. Ambiguity vs. $\bar{D}_{H\alpha} / \bar{D}_{H\beta}$

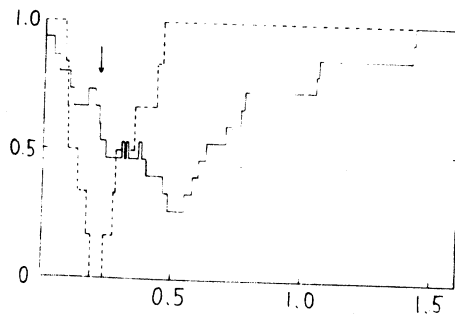


図 3. Ambiguity vs. $\bar{D}_C / \bar{D}_\beta$

§ 3. 結果

図 1, 2 では, 破線と実線で示される ambiguity の最低値に対応する \bar{D}/\bar{D} は一致し, かつ最低値は 20% 以下である。このデータのみから考えると, (4) 式は成立し中立説を支持しているように思える。しかし図 3 では, 破線と実線で最低値に対応する \bar{D}_c/\bar{D}_β は大きく異っている。この二つ事実を合せ考えると, “アミノ酸置換率一定”なる説は, どの蛋白質においても成立するというわけではなく, 少なくとも Cytochrome C Fibrinopeptide のグループと Hemoglobin α, β のグループではアミノ酸置換に関して異なる機構が存在すると考えざるを得ない。我々は, Hemoglobin α, β については相互に関係の深い蛋白質であることから, 置換が同期して生じることは考え易く, そのため, 図 2 のように見かけ上 ⁴(3) 式を満足する結果になったと考えている。Hemoglobin において置換率が一定でないのではないかと考えるのは, この蛋白質が比較的新しいものであるという事実によっている。それに比べ, Cytochrome C と Fibrinopeptide は全く関係のない蛋白質であるか, 前者は比較的古い蛋白質であり, 又後者は, 機能的面から, 置換に関し制約がほとんどなく, その点で図 1 の結果は両蛋白質においては置換率一定ということを示唆するものと考えている。以上のような考えは, 野口玉治⁵⁾の指摘とも一致しているように思う。

更に我々は, 蛋白質は機能上置換不能な部位 (non-variable part) と可能な部位 (variable part) があり, variable part は rigid であって, その上での突然変異はすべて中立だとのモデルをたて, 類似の解析を試みた。その結果は, 中立説の主張する置換率一定なる事柄を, 上記のモデルで考えることは, 思わしくないことを示した。

以上我々の解析では, 蛋白質におけるアミノ酸置換は, 一概には, “置換率一定”とは言いきれないこと, 又, variable part, non-variable part といった区分を安易に採用することは, 無意味である。との結果になった。

蛋白質の一次構造の比較を通じて, 進化を考える研究のスタートとなった Zucker Kandl and Panling⁶⁾の論文で, 彼等は, アミノ酸置換の機構に関してくわしく論じている。我々の解析は彼等の考えを, 具体的にデータ解析を通じて裏付けたと考えられる。

文責 宮 沢

参 考 文 献

- 1) 木村賢生 Nature 217, 624 (1968)
- 2) J. L. King and T. H. Jukes Science 164, 788 (1969)
中立説に関する最近の議論は
Proceeding of Sirth Ber Keley Symposium on Mathematical Statistics and Probability Vol. 5 にくわしい。
- 3) R. E. Dickerson J. nol. Evol. Vol. 1, 26-45 (1971)
- 4) M. O. Dayhoff Atlas of Protein Sequence and Structure Vol. 5 Silver Spring, Md., National Biomedical Research Foundation, 1972
- 5) 野口玉治 東京経済大学, 人文自然科学論集第 34 号 (1973)
物性研究 「分子進化」研究会報告
- 6) E. Zuckerkandl and L. Panling Evolving Genes and Proteins (edited by V. Bryson and H. J. Vogel), New York, Academic Press 1965, 97-166