

カリウムチャンネルのイオン選択フィルターに関する密度汎関数計算

(三重大院工) 三谷 昌輝・吉岡 泰規

【序】KcsAカリウムチャンネルは K^+ イオンの透過性が Na^+ イオンの透過性の10000倍以上であることが知られており、これまでにイオン選択およびイオン透過の機構について主に古典的分子動力学計算により研究されているが、量子化学計算の報告は少ない。本研究では、図1に示すKcsAカリウムチャンネルのX線構造からイオン選択フィルター部分を取り出し、密度汎関数計算により金属結合サイトの電子構造計算を行った。

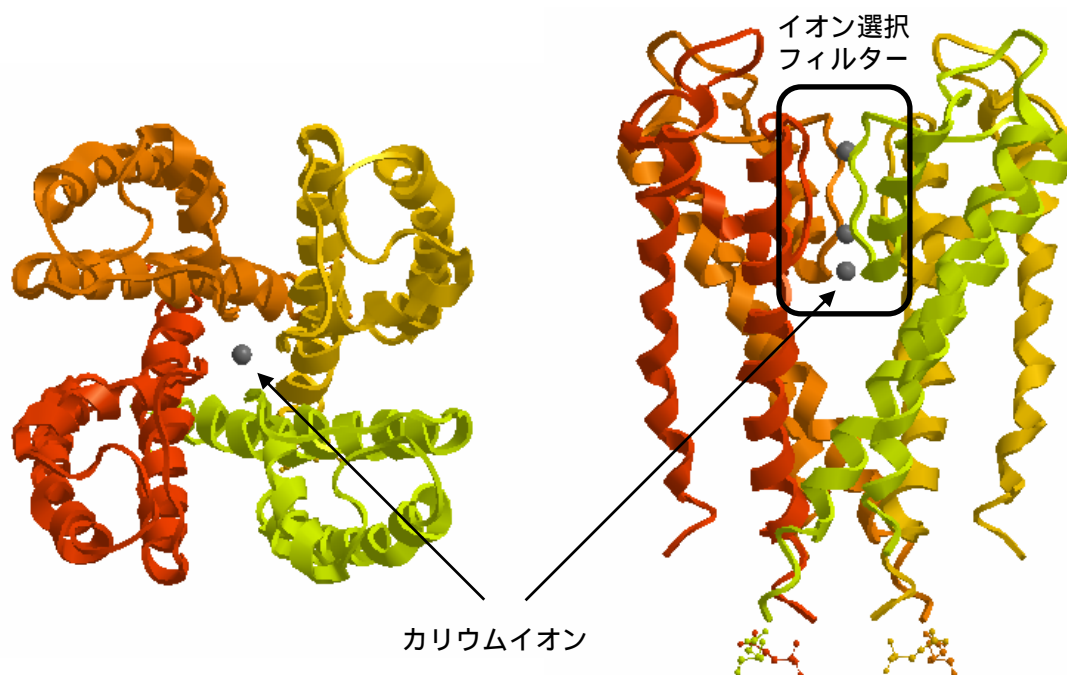


図1 . KcsA カリウムチャンネルのX線構造(PDBID: 1BL8)

【計算】金属イオンは、イオン選択フィルターの入口で脱水和されてフィルターを透過し、イオン選択フィルターの出口で再水和されると考えられている。本研究では、 K^+ イオンと Na^+ イオンの水和構造および水和エネルギーに関して、基底関数依存性と基底関数重ね合わせ誤差を検討した。密度汎関数計算はB3LYP法を適用し、基底関数は6-31G*, 6-31+G*, 6-31++G**を用いた。基底関数重ね合わせ誤差は、counterpoise補正により評価した。

図2に示すKcsAカリウムチャンネルのイオン選択フィルターはThr-Val-Gly-Tyr-Glyのアミノ酸配列をもち、ペプチド主鎖の酸素が金属結合サイトを形成する。Tyrの側鎖の $-C_6H_4OH$ はイオン透過経路と反対方向に配向しており、透過する金属イオンとは直接相互作用しないと考えられる。本研究では、 $-C_6H_4OH$ を $-H$ で置き換えた分子(TyrをAlaで置き換えた分子)をイオン選択フィルターのモデル分子とした。密度汎関数計算はB3LYP法を適用し、基底関数は6-31+G*(K, Na, O), 6-31G*(C, N, H)を用いた。イオン選択フィルターには4つの金属結合サイトがあると考えられており、各結合サイトでの金属イオン(K^+ , Na^+)の位置を部分構造最適化により決定した。

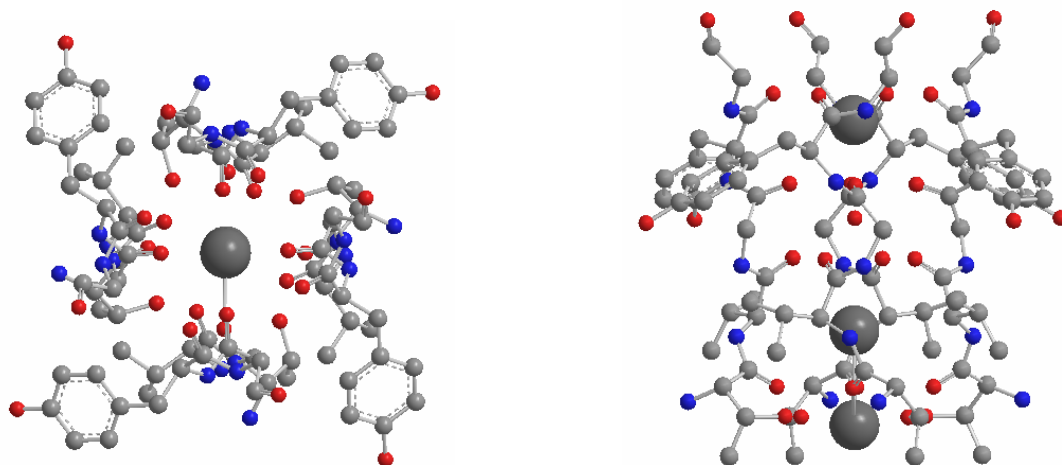


図2 . KcsA カリウムチャンネルのイオン選択フィルターのX線構造(PDBID: 1BL8)

【結果】表1に B3LYP 計算および counterpoise 補正を含めた計算により構造最適化した金属イオンの1水和物から6水和物までの水和エンタルピーを、表2に B3LYP 計算による各水和構造での金属イオンの電荷密度を示す。基底関数は VDZ(d)では不十分であり、diffuse 関数を加える必要がある。また、Mulliken 電荷は、基底関数依存性が顕著である。発表当日は、KcsA カリウムチャンネルのイオン選択フィルターに関する結果も併せて報告する。

表1 . $M^+ + nH_2O \rightarrow [M(H_2O)_n]^+$ に対する水和エンタルピー (kcal/mol)^a

n	M = K				M = Na			
	6-31G*	6-31+G*	6-31++G**	Exp.	6-31G*	6-31+G*	6-31++G**	Exp.
1	-21.5	-18.2	-17.7	-17.9	-30.6	-25.7	-25.1	-24.0
	-18.5	-17.8	-17.4		-27.2	-24.6	-24.3	
2	-40.1	-33.6	-32.7	-34.0	-57.4	-47.9	-46.8	-43.8
	-34.0	-32.8	-32.1		-50.5	-45.4	-44.9	
3	-57.6	-47.9	-46.2	-47.2	-80.0	-66.1	-64.5	-59.6
	-48.2	-45.9	-44.8		-69.3	-62.4	-61.7	
4	-75.9	-60.7	-58.8	-59.0	-98.1	-81.0	-78.6	-73.4
	-61.0	-57.6	-56.3		-83.8	-75.5	-74.7	
5	-93.5	-73.9	-70.6	-69.7	-115.1	-94.4	-91.7	-85.7
	-73.9	-67.8	-66.4		-97.2	-87.5	-86.5	
6	-110.2	-87.1	-83.1	-79.7	-134.1	-107.9	-104.4	-96.4
	-86.8	-79.5	-77.5		-110.1	-99.0	-97.8	

^a上 : B3LYP, 下 : B3LYP + counterpoise

表2 . $[M(H_2O)_n]^+$ での金属イオンの電荷密度^a

n	M = K			M = Na		
	6-31G*	6-31+G*	6-31++G**	6-31G*	6-31+G*	6-31++G**
1	0.926	0.976	0.979	0.869	0.977	0.974
	0.989	0.999	0.999	0.982	0.996	0.996
2	0.854	0.958	0.964	0.751	0.945	0.935
	0.975	0.997	0.996	0.956	0.986	0.986
3	0.838	0.967	0.959	0.647	0.978	0.973
	0.971	0.996	0.995	0.927	0.971	0.971
4	0.773	0.959	0.952	0.556	0.982	1.029
	0.958	0.992	0.990	0.902	0.970	0.955
5	0.734	0.977	0.957	0.531	1.051	1.033
	0.950	0.988	0.987	0.895	0.954	0.954
6	0.695	0.977	0.955	0.501	1.078	1.032
	0.941	0.986	0.984	0.902	0.955	0.954

^a上 : Mulliken population, 下 : natural population