

2P140

KcsA カリウムチャンネルにおける単一金属イオンの透過過程に関する密度汎関数計算

(三重大院工) ○三谷 昌輝・岡田 隆宏・岡本 哲也・吉岡 泰規

【序】 KcsA カリウムチャンネル(図 1)は K^+ イオンを選択的に透過することが知られており、イオン透過及びイオン選択の機能に関して主に古典的分子動力学計算により研究されているが、量子化学計算による研究の報告は少ない。KcsA カリウムチャンネルのX線構造は、高 K^+ イオン濃度及び低 K^+ イオン濃度での構造(PDBID: 1K4C 及び 1K4D)が報告されているが、両X線構造ではイオン選択フィルターの原子配置が異なっており、1K4C の構造が K^+ イオンを選択的に透過する[1]。本研究では、KcsA カリウムチャンネルの 1K4C 及び 1K4D のX線構造からイオン選択フィルター部分を取り出して、密度汎関数計算により単一の金属イオン(K^+ , Na^+)が透過する過程を検討した。

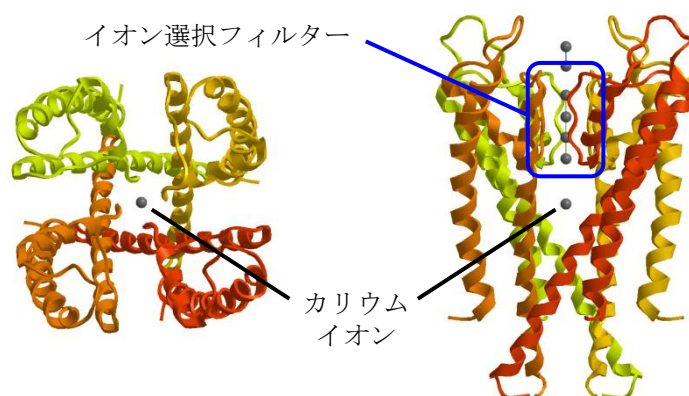


図 1. KcsA カリウムチャンネルのX線構造(PDBID: 1K4C) [1]

【計算】 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)₄のアミノ酸配列をもつ4量体であり、ペプチド主鎖の酸素がイオン結合サイトを形成する。1K4C 及び 1K4D のイオン選択フィルターのX線構造を、図 2 に示す。Tyr 側鎖の-C₆H₄OH 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、-C₆H₄OH を-H で置き換えた(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) と 6-31G* (C, N, H) を用いた。金属イオン及び水素原子の部分構造最適化により、1K4C 及び 1K4D のイオン選択フィルターを金属イオンが透過するポテンシャル曲線を評価した。

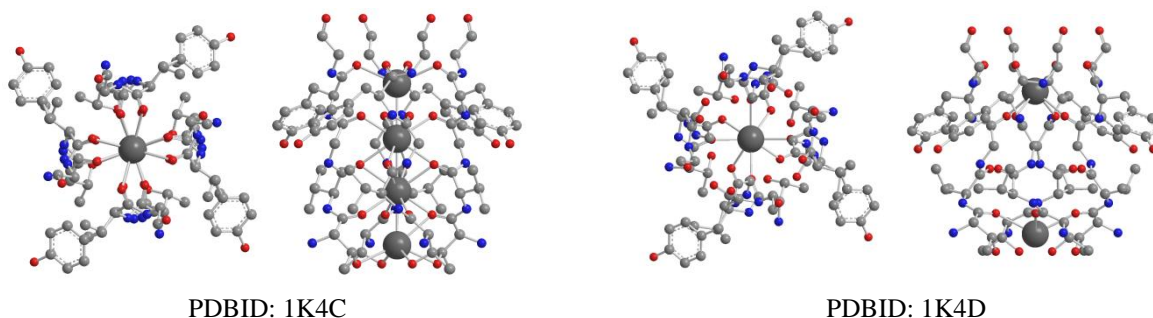


図 2. KcsA カリウムチャンネルのイオン選択フィルターのX線構造[1]

【結果と考察】1K4C のイオン選択フィルターを K^+ イオン及び Na^+ イオンが透過するポテンシャル曲線を、図 3 に示す。縦軸は単独のイオン選択フィルター及び金属イオンの全エネルギーの和を基準とした相対エネルギーを、横軸はチャンネル軸方向の金属イオンの透過位置を表している。 K^+ イオンの透過に関しては、X線構造と対応してエネルギー極小となる配置は4箇所(S4-S1)であるが、 Na^+ イオンの透過に関しては、エネルギー極小となる配置は1箇所(S2)のみである。 K^+ イオンの移動では、各イオン結合サイトの間にエネルギー障壁が見られるが、イオン選択フィルターとの相互作用により大きく安定化されるため、 K^+ イオンは殆ど自由に移動できると考えられる。

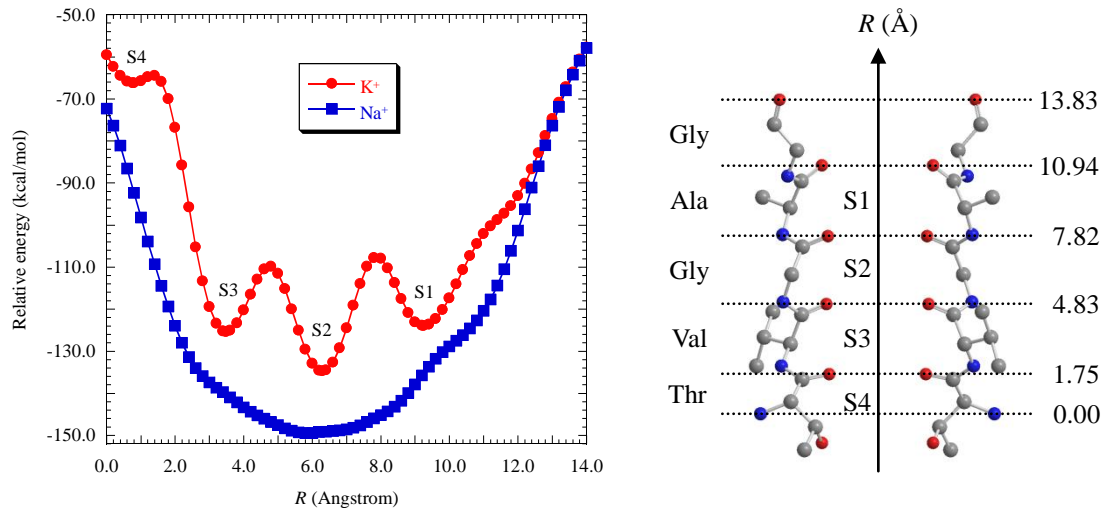


図 3. 1K4C のイオン選択フィルターを単一金属イオンが透過するポテンシャル曲線

1K4C の各イオン結合サイトでの、イオン選択フィルターと K^+ イオンの結合構造を、図 4 に示す。 $M^+-CH_3CONH_2$ 分子の M^+ イオンと酸素原子の最適化距離は、 2.484 \AA ($M = K$) 及び 2.094 \AA ($M = Na$) である。透過経路における金属イオンと酸素原子の最近接距離は、S4 → S3: 2.261 \AA , S3 → S2: 2.338 \AA , S2 → S1: 2.328 \AA である。金属イオンの透過において、 K^+ イオンは各イオン結合サイトの間を移動する際に最安定距離よりも近い位置を移動し、 Na^+ イオンは常に最安定距離よりも遠い位置を移動するため、ポテンシャル曲線に差が生じると考えられる。

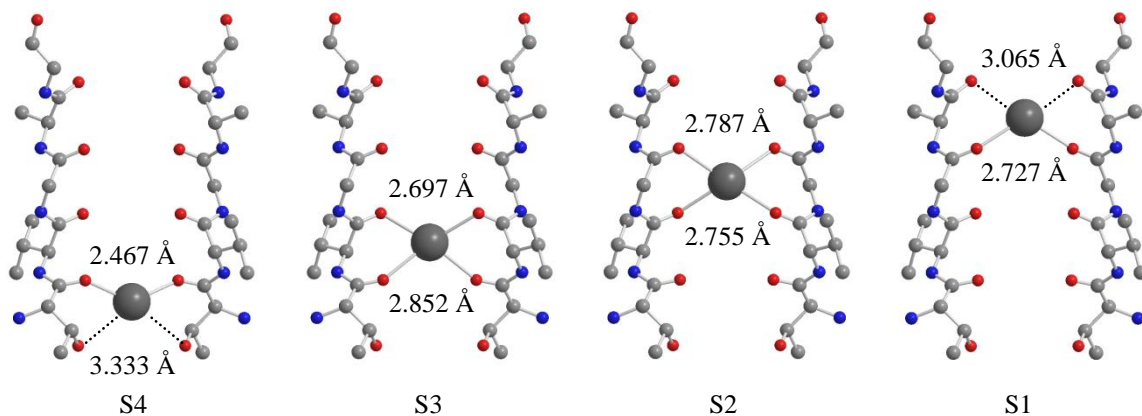


図 4. 1K4C のイオン選択フィルターと K^+ イオンの結合構造

発表当日は、1K4D のイオン選択フィルターに対する結果も併せて報告する。

[1] Y. Zhou, J. H. Morais-Cabral, A. Kaufman, R. MacKinnon, *Nature*, **414**, 43–48 (2001).