

ADP/ATP 透過担体の大規模構造変化に 関する理論的研究

(京大院理) ○田村 康一、林 重彦

A theoretical study on the large conformational change of ADP/ATP carrier
(Grad. Sch. Sci., Kyoto Univ.) ○Koichi Tamura, Shigehiko Hayashi

【序】

ADP/ATP 透過担体 (ADP/ATP carrier, **AAC**) は、ミトコンドリアの内膜に存在する膜タンパク質であり、ADP または ATP の 1:1 交換輸送を行うことが実験により明らかにされている。AAC は、それぞれ特定の基質に阻害される 2 種類の状態を持つ。すなわち、細胞質側に開いた状態 (c 状態) と、マトリクス側に開いた状態 (m 状態) である。これらの状態間の遷移過程を分子レベルで明らかにすることが、1:1 交換輸送メカニズムの理解に必要である。c 状態に関しては、X 線結晶構造が得られている^[1]が、m 状態の構造は知られていない。

発表者らは、タンパク質の遅い構造変化を分子動力学法 (molecular dynamics, **MD**) によって再現する方法 (**LRPF 法**) を既に開発し、カルモジュリン N 末端ドメインの構造変化を再現することに成功している。この方法は、タンパク質が緩和しようとする方向に外力をかけることで、その構造変化を加速する。ここで外力は線型応答理論^[2]に基づいて決める。こうして、タンパク質のある状態から出発して、次々に中間状態を発生させつつ、最終的に目的構造まで辿りつく。この方法の利点の 1 つは、構造変化を誘導するときに、目的構造の情報を必要としないという点である。つまり、予測能力が備わっているということであり、今回のように (m 状態に対応する) 目的構造が知られていない場合に最適な方法である。

【計算方法】

All atom 力場: CHARMM22/CMAP, CHARMM27, CHARMM36, TIP3P

二重膜: POPC, 100 * 100 Å²

総原子数: 80,000 程度

外力: リガンド (ADP) から PX(D/E)XX(K/R)モチーフ内の(D/E)に向かうベクトルを、共分散行列で変換した線型応答ベクトル。

共分散行列のサンプリング: 10 ns

【結果】

Figure 1. に、リガンドから(D/E)に向かうベクトルと、それを変換した線型応答力を示す。AACは、リガンドからの摂動によって、開口部を閉じ、閉鎖部を広げる方向に緩和しようとしていることがわかった。この線型応答ベクトルを外力として、3つのLRPFシミュレーションを開始した。詳細は当日報告する。

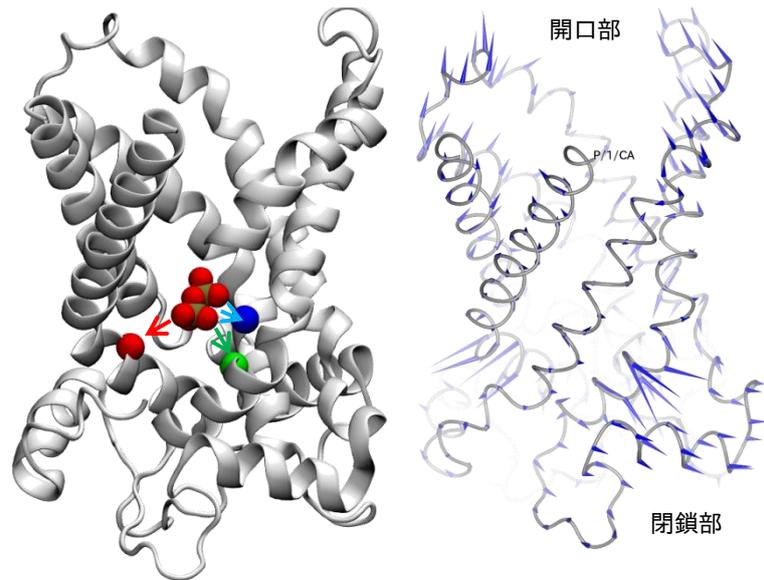


Figure 1. AACのX線結晶構造 (左) リガンドから (D/E) に向かうリガンド力。(右) 線型応答ベクトル。

【参考文献】

- [1] Pebay-Peyroula et al. 2003, *Nature*, **426**: 39-44.
- [2] Ikeguchi et al. 2005, *Phys. Rev. Lett.* **94**: 078102.