

## 2P102

KcsA カリウムチャンネルのキャビティーにおける  
金属イオン移動に関する密度汎関数計算  
(三重大院工) ○伊藤 瑞紀, 三谷 昌輝, 吉岡 泰規  
A Density Functional Study on Translocation of Metal Ions  
in the Cavity of the KcsA Potassium Channel  
(Mie Univ.) ○Mizuki Itoh, Masaki Mitani, Yasunori Yoshioka

【序】カリウムチャンネルは、イオン半径の大きい  $K^+$  イオンを選択的に透過させるが、イオン半径の小さい  $Na^+$  イオンはほとんど透過させない。チャンネル蛋白質は、図 1 に示すように、ゲート、キャビティー、選択フィルターの領域に区分される。金属イオンは、ゲートからチャンネル内に入り、キャビティーで水和により安定化し、脱水和して選択フィルターを通り抜け、細胞外へ出ていく。

これまでに、放線菌由来の KcsA カリウムチャンネルに対して、 $K^+$  イオン及び  $Na^+$  イオンを含む X 線構造が報告されている(図 2) [1, 2]。1K4C, 1K4D, 2ITC の構造は、それぞれ、 $K^+$  イオンのみ、 $[K^+] < [Na^+]$ 、 $Na^+$  イオンのみの溶液から得られた結晶構造である。これらの X 線構造において、キャビティーの Center 位置と Top 位置に金属イオンが観測されているが、Upper 位置も金属イオンの安定位置の可能性があると示唆される。Center 位置の金属イオンは、上と下の 4 個ずつの水分子(W1 と W2)により取り囲まれている。

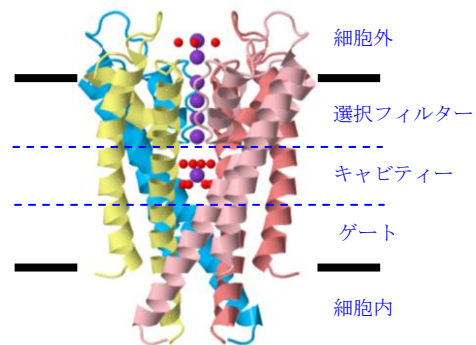


図 1. KcsA カリウムチャンネルの X 線構造 (PDB ID: 1K4C)

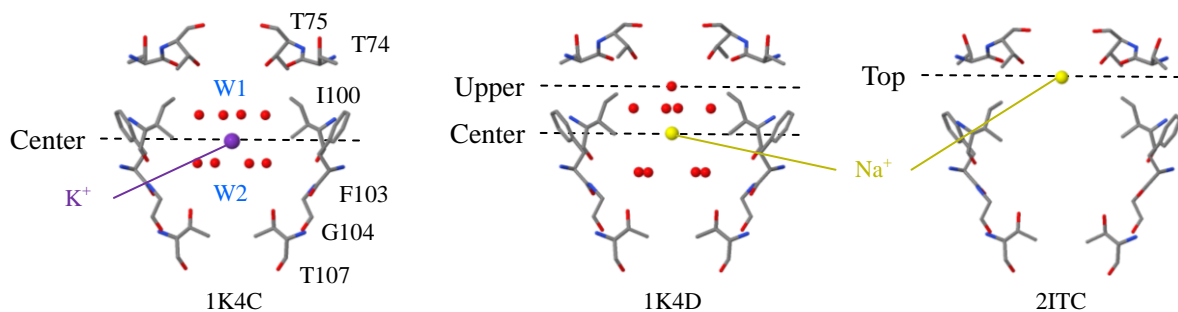


図 2. KcsA カリウムチャンネルのキャビティーの X 線構造 (PDB ID: 1K4C, 1K4D, 2ITC)

KcsA カリウムチャンネルは、分子動力学計算による研究がほとんどであり、量子化学計算による検討はあまり行われていない。近年、Hartree-Fock 計算により決定した金属イオンの水和構造が報告された[3]。 $K^+$  イオンは Center 位置と Top 位置で安定構造が得られており X 線構造と対応しているが、 $Na^+$  イオンはチャンネル軸からずれた Top 位置のみで安定構造が得られており X 線構造と対応していない。また、この研究では金属イオンの移動過程については検討されていない。本研究では、密度汎関数計算により、 $K^+$  イオン及び  $Na^+$  イオンの水和構造と Center 位置から Top 位置までの移動過程を検討した。

【計算】キャビティーのモデル分子は、1K4C の X 線構造から取り出した T74, T75, I100, F103, G104, T107 のアミノ酸 4 量体で構成し、水素原子を追加した。金属イオンに配位する下部の 4 個の水分子

子(W2)は周囲のアミノ酸と直接水素結合できない位置にあるため、第二水和殻として8個の水分子を考慮し、キャビティー内の水分子は16個とした。金属イオンがCenter, Upper, Top位置にある安定構造を検討し、Center位置→Upper位置→Top位置の金属イオン移動に対する遷移状態を探索している。密度汎関数計算にはB3LYP法を適用し、6-31G\*(K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, O)と3-21G(C, N, H)の基底関数を用いて構造最適化を行い、6-31+G\*(O)と6-31G\*(K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, C, N, H)の基底関数を用いて相対エネルギーを評価した。ペプチド結合の切断部位に追加した水素原子(図3に水色で示す)は固定し、他の全ての原子に対して構造最適化を実行した。

【結果と考察】K<sup>+</sup>イオン及びNa<sup>+</sup>イオンの両方に対して、Center, Upper, Top位置の安定構造が得られた(図3)。Center, Upper, Top位置は、1K4CのX線構造で観測されたK<sup>+</sup>イオンのチャンネル軸方向の位置を基準として、-0.497, 3.517, 4.300 Å(K<sup>+</sup>イオン)及び-0.490, 2.889, 5.014 Å(Na<sup>+</sup>イオン)である。

水分子は、上から4個、8個、4個の水分子同士で水素結合して環構造を形成し、第一水和殻の水分子はアミノ酸でなく水分子と水素結合する。

安定構造における金属イオンの配位距離を表1に示す。K<sup>+</sup>イオンは、Center位置で水分

子による8配位、Top位置で水分子による4配位、Upper位置で水分子とT75の水酸基による8配位となる。Na<sup>+</sup>イオンは、Center位置で水分子による6配位、Top位置で水分子による4配位、Upper位置でT75の水酸基による4配位となる。

Center, Upper, Top位置の相対エネルギー

(kcal/mol)は、K<sup>+</sup>イオンでは0.0(Center) < 10.4(Upper) > 9.7(Top)、Na<sup>+</sup>イオンでは0.0(Center) < 17.4(Upper) < 21.0(Top)である。K<sup>+</sup>イオンとNa<sup>+</sup>イオンで、Top位置の安定性に違いが生じ、エネルギー障壁はNa<sup>+</sup>イオン移動がK<sup>+</sup>イオン移動より大きくなると予測される。

発表当日は、遷移状態とエネルギー障壁についても報告する予定である。

#### 【参考文献】

- [1] Y. Zhou, J. H. Morais-Cabral, A. Kaufman, R. MacKinnon, *Nature*, **414**, 43-48 (2001).
- [2] S. W. Lockless, M. Zhou, R. MacKinnon, *Plos Biol.*, **5**, 1079-1088 (2007).
- [3] A. Kariev, M. E. Green, *J. Phys. Chem. B*, **112**, 1293-1298 (2008).

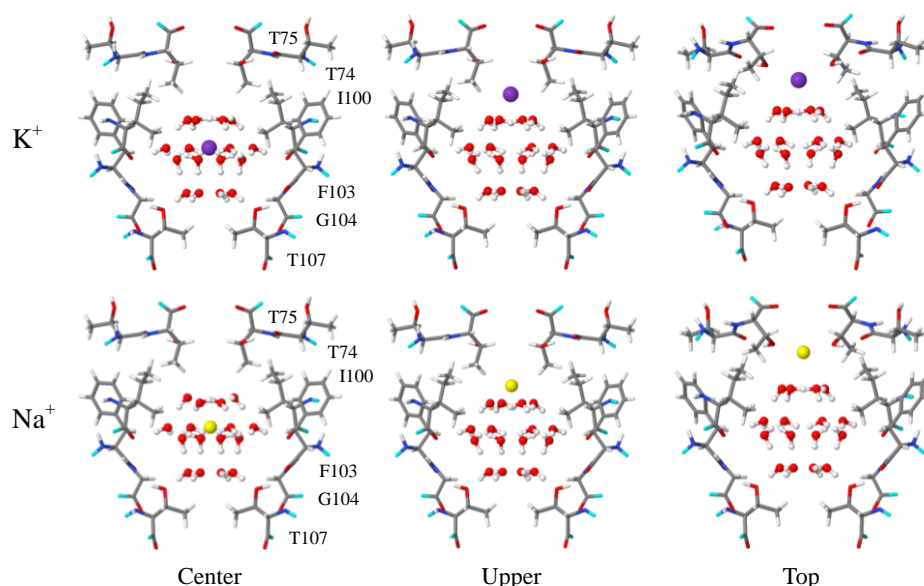


図3. 金属イオンがCenter, Upper, Top位置にある安定構造

表1. K<sup>+</sup>イオン及びNa<sup>+</sup>イオンと水分子またはT75の水酸基との配位距離(Å)

金属イオン位置	配位結合	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>
Center	M <sup>+</sup> -W1	2.841	2.516
	M <sup>+</sup> -W2	2.940	2.495
Upper	M <sup>+</sup> -W1	2.755	2.360
Top	M <sup>+</sup> -W1	2.850	3.399
	M <sup>+</sup> -OH	3.037	2.425