

モデルチャネルにおけるイオン透過機構の理論的研究

(名大院理¹、分子研²) ○炭竈 享司¹、齊藤 真司²、大峰 巖¹

イオンチャネルとはイオンを透過させることにより電気的シグナルを発生させる膜タンパク質であり、電気的シグナルの実体は膜電位により引き起こされるイオンの受動輸送である。イオンチャネルは神経、筋肉、シナプスなどにおけるシグナル伝達の役割を果たすため、これまで様々な研究がなされてきている。特に 1998 年に K^+ チャネルの X 線結晶構造解析がなされて以降、様々な理論的研究が行われてきた。これらの研究はイオン透過過程におけるイオン間反発の重要性を明らかにしており、チャネルに近づいてきたイオンがチャネル内のイオンをイオン間反発で弾き出すイオン透過機構(ノックオン機構)が提案されているが、イオン透過過程の完全な理解からはほど遠い。特に K^+ チャネルを通るイオンのダイナミクスについてはほとんど理解されていない。

我々は K^+ チャネルの選択性フィルターを負電荷を付加したカーボンナノチューブ(CNT)で近似した。この近似により、チャネル・コンダクタンスを計算できるほどの長時間の計算が可能になり、実際、多数のイオン透過を観測することが出来た。水、電場をあらわに扱った分子動力計算を行い、イオン透過に関する自由エネルギー面、ダイナミクスの解析を行った。

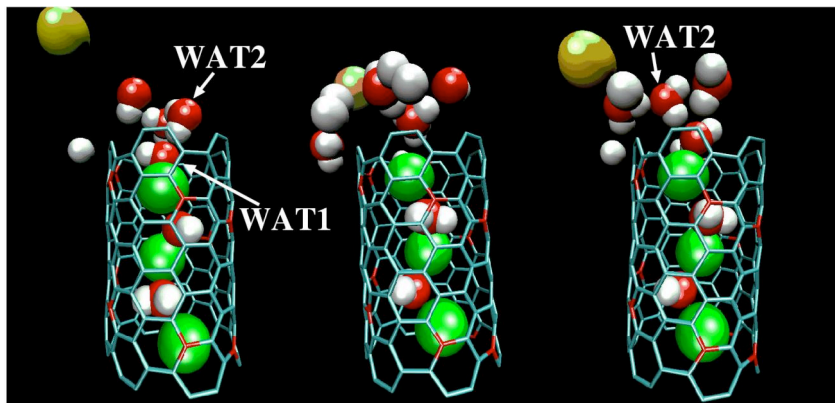


図 1 : チャネル近傍のイオン、水分子

その結果、イオン透過における主な律速段階は、イオンがチャネルにどのように入るか?であることを明らかにした。チャネル入口に近づくイオンのスナップショットを図 1 に示す。

K^+ チャネルにおけるイオン透過と同様、イオンと水分子が交互にチャネルを透過するため、チャネルに近づいたイオンが透過するには、まずチャネル内のイオンに配位した水分子(WAT1)に配位しなければならない(図 1 左)。ところが、通常 WAT1 は他の水分子(WAT2)に配位されているため、イオンのチャネルへの侵入は WAT2 に邪魔され、近づいて来たほとんどのイオンはチャネルの入口近傍を数 ps さまよひ(図 1 中)、再びバルクに戻っていく(図 1 右)。実際、チャネルの入口近傍に近づいてきたイオンのうち、わずかに約 10%

が透過することが出来た。また、イオンが透過する場合でも、イオンが WAT1 へ配位してから移動が完了するのに数 ps から数 10ps を要し、ビリヤードの玉突きのようなイオン透過は起きなかった。これは従来の「ロックオン機構」とは大きく異なる。すなわち、イオン透過過程はロックオン機構のような速い弾性的な過程ではなく、遅い非弾性的な過程であることを明らかにした。

イオンの透過できる割合は WAT2 の位置(図2)に敏感であり、

これはチャンネル上の電荷(Q_{CNT})の大きさにより容易に制御できることが分かった。具体的には、 $Q_{CNT} = -5.0e$ から $-6.0e$ まで $0.1e$ ずつチャンネル上の電荷を変化させて調べたところ、 $Q_{CNT} = -5.4e$ で最大チャンネル・コンダクタンスを示した。チャンネルの中に入るイオンの個数は $Q_{CNT} = -5.0e$ で 2 個、 $Q_{CNT} = -6.0e$ で 3 個であり、 $Q_{CNT} = -5.4e$ では 2 個と 3 個の状態間を遷移した。 $Q_{CNT} = -5.0e$ では、チャンネル内にイオンが 2 個存在するため、WAT2 の位置が奥まっている。この位置は自由エネルギー障壁の頂上であるため、イオンが WAT2 を押しつけて WAT1 に配位することは困難である。一方、 $Q_{CNT} = -6.0e$ では、チャンネル内にイオンが 3 個存在するため、WAT2 は比較的バルクの水と接している。このため近づいてきたイオンが WAT2 とその位置を交換し、WAT1 に配位することは難しくはないが、その位置ではイオンは完全には脱水和していないため、透過頻度は高くない。 $Q_{CNT} = -5.4e$ についてはその間であり、チャンネル内のイオンの個数の揺らぎがチャンネル内でのイオンの移動を容易にしていることが分かった。

我々は現在、この自由エネルギー障壁の起源を調べている。また、 $Q_{CNT} = -5.4e$ において最大チャンネル・コンダクタンスを示す理由、チャンネル内、チャンネル近傍の水分子の役割について詳細な解析を進めている。

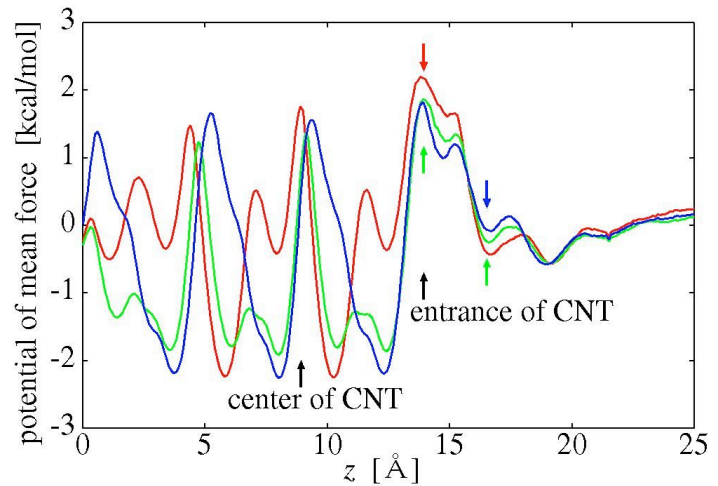


図2：イオン透過に関する自由エネルギー
赤： $Q_{CNT} = -5.0e$ 、緑： $-5.4e$ 、青： $-6.0e$
矢印はそれぞれの電荷における WAT2 の位置