

# アクアポリンの水透過過程の比較分子シミュレーション

木 寺 詔 紀, 池 口 満 徳

アクアポリンは細胞の水分量を調節するチャンネルタンパク質である。透過速度の決定因子を見つけ出すために、AQP1, AQP4, AQP0, AQPZ, GlpFの5種類のアクアポリンについて脂質二重膜中での分子動力学シミュレーションを行った。シミュレーションで得られたトラジェクトリーを解析した結果、水透過係数 $p_f$ について実験値を妥当なレベルで再現することに成功した。 $p_f$ をチャンネル半径、チャンネル内の水の密度分布、その配向と比較することで透過効率との相関を議論した。また、 $p_f$  matrix と呼ぶ解析方法を開発し、水透過に水分子のチャンネル内での運動の相関が重要な役割を担っていることを示し、高速な水透過の仕組み、5種類のアクアポリンにおける透過係数の違いを明らかにした。

## 1. はじめに

細胞膜は、細胞内外の境界を形成することで、細胞内のシステムの自律的活動を保証する。同時に、主に膜タンパク質を介して細胞内外の物質・情報伝達の間となることで、外部とのコミュニケーションを行う。そのような膜タンパク質を介した物質・情報の伝達の実像は、細胞内システムのネットワークのありかたとは大きく異なるものであることが予想される。膜タンパク質は、細胞膜という特異な環境にあるうえに、細胞内システムと同様なタンパク質-タンパク質相互作用に加えて、例えば、細胞膜内外の環境変数（物質濃度、電位、など）の差などのメソスコピックな物理量によっても制御を受けることがある。

この項では、膜タンパク質である水輸送チャンネルアクアポリン（AQP）を取り上げ、細胞膜を越えた水分子の輸送の特質を、分子動力学計算を用いた理論的方法によって研究した結果を紹介する。アクアポリンは、細胞膜内外の浸透圧差によって受動的にタンパク質内部にあるチャン

ネル領域を通して水もしくはグリセロールなどの低分子化合物を輸送するチャンネルタンパク質である<sup>1)</sup>。原核生物から、植物、高等動物まで極めて広く遍在し、哺乳類では知られている限りAQP0からAQP12までの13種類が、脳、眼から腎臓に至るまでの全身の臓器で発現し、膜を越える物質輸送を基本とした重要な役割を果たしている。従って、それらのタンパク質の異常は、様々な病気を引き起こすこととなる。配列解析によれば、アクアポリンはmajor intrinsic proteinファミリーに分類され、さらに水を選択的に透過するアクアポリン、水とグリセロールなどの低分子化合物を透過するアクアグリセロポリンに分けられる（図1a）。その構造は、三つの膜貫通ヘリックスを持つユニットが遺伝子重複により膜面に対して擬似対称なタンデム様構造をとり、計6本の膜貫通ヘリックスからなる。それがさらにホモ四量体を形成し、四つのチャンネル部分を持つ水透過チャンネルを形成している（図2）。

アクアポリンの水輸送の特質は、第一に、ナノ秒に1個程度といわれるその透過速度の大きさにある。チャンネルのサイズは、かろうじて水1分子が縦に並ぶことのできる程度の大きさであるにもかかわらず、このように大量の水を透過することを可能にする機構の理解がこの研究の目的である。またこの大きな速度は、目的であるばかりでなく、分子シミュレーションという方法論のこのタンパク質の研究における実効性を保証している。通常タンパク質の機能発現は、マイクロ秒から時には秒を上まわる時間領域

横浜市立大学大学院国際総合科学研究科（〒230-0045  
横浜市鶴見区末広町1-7-29 A414）

Comparative molecular simulations of water permeation in aquaporins

Akinori Kidera and Mitsunori Ikeguchi (Department of Supramolecular Biology, Yokohama City University, 1-7-29 Suehiro-cho, Tsurumi, Yokohama 230-0045, Japan)

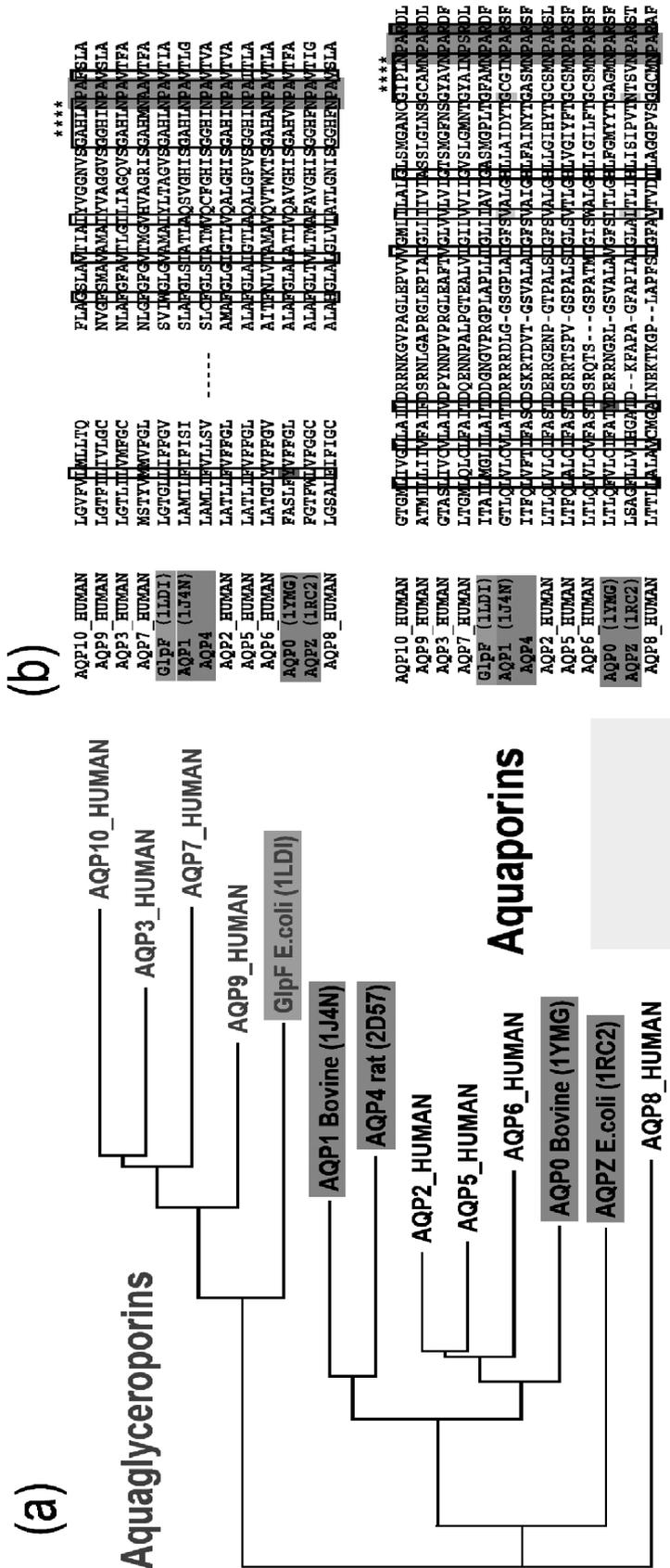


図1 アクアポリンの配列解析  
 (a) アクアポリンの系統樹。哺乳類の AQP0-AQP10 と大腸菌の AQPZ, GlpF を含めた、網掛けしているもの（ここでは、シミュレーションを行ったものを示している。括弧内は PDB ID. (b) アクアポリンファミリーのマルチプルアライメント。チャンネル表面にあるアミノ酸は枠で囲った。NPA モチーフと ar/R 領域は網掛けをした。アミノ酸の上の星印は、主鎖 CO がチャンネル領域に突きだし、水との水素結合を作ることによって水の滞留サイトとなったことを示している。この図は、Biophysical Society の許可のもと文献 3 より転載した。

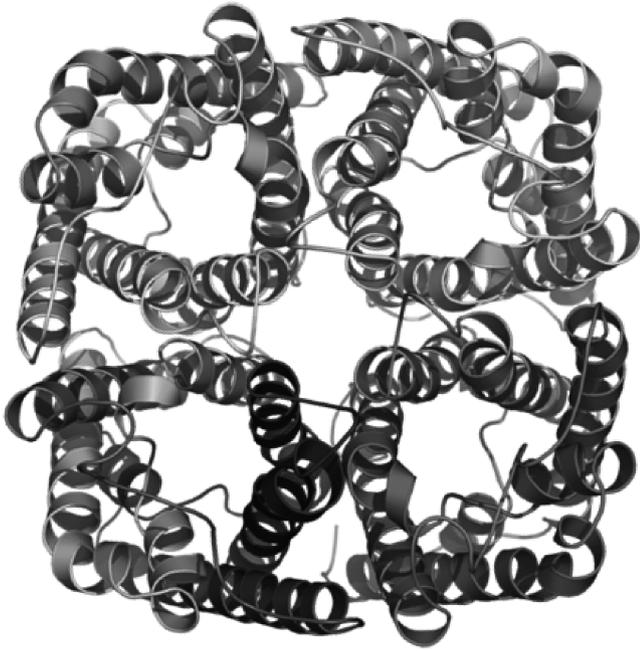


図2 アクアポリン (AQP1, PDBID: 1J4N) 四量体の立体構造膜面の上から見た図。

の確率的な緩和過程の中に実現され、分子動力学計算が到達できる領域 (例えば数10ナノ秒を10回程度) をはるかに超えるため、その研究方法の適用を困難にしている。しかし、アクアポリンにおける機能発現は、水分子の高速な定常輸送過程であり、到達可能な (ナノ秒オーダー) の定常状態のシミュレーションによって、機能発現過程を計算機中に実現すること、即ち、まさにシミュレートすることが可能となる。

もう一つの重要な特質は、水分子を透過するにもかかわらず、水素イオンの透過を一切許さないところにある。これによって、細胞内外の水素イオン濃度分布に影響を及ぼさずに水分子の輸送を実現することができる。この問題については、この項の中心的な課題とはしないが、原子レベルで相互作用を見ることのできる分子シミュレーションによる手法のみが、解答を与え得る有効な研究手段であるということから、これまでに多くの研究がなされてきている。

ここでの研究は、比較分子動力学シミュレーションを用いたものである<sup>2,3)</sup>。図1aに示したように、ここでは、major intrinsic protein ファミリーに属するアクアポリンで立体構造が解かれている5種類、bovine AQP0 (lens fiber major intrinsic protein), bovine AQP1 (aquaporin-1), rat AQP4 (aquaporin-4), *E. coli* AQPZ (bacterial nodulin-like intrinsic protein), *E. coli* GlpF (glycerol uptake facilitator protein) を取り上げ、それらの比較に基づいて透過機構を明らかにしようというものである。これらのアクアポリンは、配列の類似性 (チャンネル領域の配列一致度が45-60%)、立体

構造の類似性 (膜貫通ヘリックス部位のRMSD ( $C\alpha$ ) が0.6-1.3Å) にもかかわらず、実験によれば、10倍を超える透過係数の違いがあると言われている。従って、微細な構造の違いが水透過の効率の違いを生むこととなり、これら5種類のシミュレーション結果の比較から、絶対値の議論の困難さを避け、構造とそのゆらぎの比較による相対値の議論にすることで、立体構造→水透過の相関の決定因子を明らかにすることができる。

## 2. 水透過のシミュレーションの結果

アクアポリンの分子動力学計算は、あらゆる水分子、脂質二重膜中 (POPC) で行っている。生体膜の主成分は、親水性頭部と疎水性脂肪鎖からなる両親媒性の脂質分子であり、脂肪鎖部分が疎水性相互作用によって集合し脂質二重膜を形成している。水環境と比べれば、上下を水によって囲まれ、中心部に疎水領域を持ち二次元上に広がる生体膜は、極めて異方的な環境であり、その緩和時間は水のそれと比べてはるかに遅い運動によって特徴づけられる。従って、その中に存在する膜タンパク質も水溶性タンパク質と比較すれば、その立体構造、環境との相互作用など著しく異なるものとなっている。そのような特徴を正しく再現するために、膜環境を正しく導入したシミュレーションを行う必要がある。そこで、1辺100Åを越える大きさのシミュレーションボックス ( $128.2\text{Å} \times 128.2\text{Å} \times 94.85\text{Å}$ ) を周期境界条件で接続し、その中に事前に平衡化した水中 (30,000分子) のPOPC二重膜 (390分子) を置き、さらに膜中にアクアポリン四量体を埋め込むことで、シミュレーションシステムを計算機上に構築する。そのため、全原子数が15万を越える巨大系の分子動力学シミュレーションをすることになるが、近年の計算機、ソフトウェアの進歩によって可能性がひらけた<sup>4)</sup>。すべてのアクアポリンのシミュレーションは、平衡化の後5ナノ秒のシミュレーションを2回繰り返している。

水分子のアクアポリン分子中を透過する効率を定量化する1分子あたりの水透過係数 (osmotic water permeability)  $p_f$  [ $\text{cm}^3/\text{s}$ ] は、以下のように水の流量  $j_w$  [ $\text{mol}/\text{s}$ ] と浸透圧を生じる溶質分子の膜内外の濃度差  $\Delta C_s$  [ $\text{mol}/\text{cm}^3$ ] の比として以下のように定義される。

$$p_f = j_w / \Delta C_s \quad [1]$$

これは、 $\Delta C_s$  に比例する浸透圧差によって細胞の容量が増大することを測定するという実験に対応した表式である。しかし、これを実際にシミュレーションで実現するには極めて微小な浸透圧差による輸送を再現する必要があり、そのような非平衡系の分子シミュレーションを実行することは現実的に困難である。この問題を回避し平衡シミュレーションで水透過係数を求めるために、線形応答理論によって得られる以下の表式を用いる<sup>5)</sup>。実際に、浸透圧差は線

形性を十分に保証する程度に小さいことから、この近似は十分に妥当であると考えられている。

$$p_t = v_w D_n \quad [2]$$

ここで、 $v_w$  は水のもル体積 [ $\text{cm}^3/\text{mol}$ ],  $D_n$  は平衡状態における (輸送は方向性を持たないときの) チャンネルの中の水の拡散係数 [ $\text{mol/s}$ ] である。拡散係数を測る変数  $n$  は、チャンネル内にある水分子全体の平均化した移動量を表現するものであり、微分形で以下のように表現される。

$$dn = \sum_k dz_k/L \quad [3]$$

$z_k$  は水分子  $k$  のチャンネル方向の座標値であり、またチャンネルの長さ  $L$  によって規格化されている。この量は、チャンネル内に水分子が一列に整列しているとき、水分子が一つチャンネルの片側から入り、とてろてん式に (シングルファイルと呼ばれる輸送のあり方; 後述), 反対側から水分子が追い出される時、 $n$  は1だけ変化する、という意味を持っている。シミュレーションでは、水の拡散係数  $D_n$  は、

$$\langle n^2(t) \rangle \sim 2D_n t \quad [4]$$

として、 $n$  の二次モーメント (平衡状態では、一次モーメント  $\langle n(t) \rangle = 0$  である) の時間変化の傾きから容易に求められる。シミュレーションでは、チャンネル内にある水分子の各時間での座標値を記録し、その長時間の移動量から [4] 式によって拡散係数を求め、さらに [2] 式によって  $p_t$  を求めるという操作を行う。

表1に、シミュレーションからそのようにして求められた5種類のアクアポリンの水透過係数  $p_t$  と実験値とを比較した。計算値は、実験値とのほぼ良好な一致を示している。GlpFのみは一桁の過大評価となっている。これについては、他のシミュレーションによる値 ( $14 \times 10^{-14} \text{cm}^3/\text{s}$ ; <sup>13)</sup>) とよい一致を示していることから、むしろ実験条件にシミュレーション系とは異なる状況をもたらす何らかの原因があることが想像される。

実験値との一致という意味で、妥当な透過係数という平均量を与えるシミュレーション結果が前提となって、シミュレーションが与える原子レベルの運動の詳細を信頼することのできる情報として議論することができる。図3にシミュレーションから求められたチャンネル半径  $r_c$ 、チャンネル中の水分子の数  $m_w$ 、水分子の配向係数  $P_1 [=$

$\langle \cos\theta \rangle$ ];  $\theta$  はチャンネル方向 (膜にほぼ垂直な向き) と水分子の双極子モーメントとのなす角] の時間平均をチャンネルの  $z$  座標に対してプロットした。これらの数値から理解できることを以下に挙げよう。チャンネル半径は、ar/Rモチーフ (図1bに示したアルギニンと芳香族アミノ酸によって、図3aにシアンで示したようにチャンネルを狭窄している領域) と呼ばれる部分で著しく狭くなっている。この部分は下に挙げるNPAモチーフとあわせて狭窄 (constriction) サイトと呼ばれ、特にここでは最も狭い部分であることとアルギニンの静電相互作用によって、水分子以外の分子種を排除するフィルターであると考えられている。 $m_w$  のプロファイルから見られるように、水分子が滞在しやすい場所は離散的に存在し、水分子はそれらの間をジャンプすることで移動する。これらのサイトは図1bの配列に示したように、NPAモチーフを除き、主鎖のカルボニル基がチャンネル部分に突きだすようにして形成されている。これらのサイトはチャンネルに対して片側に一列に配列していることから、イオンチャンネルに見られるような多数の極性基が囲むようにして形成する結合サイトと比較すると、イオンを中和して安定的に結合することは困難であることが想像される。これがイオンを透過しないことの一つの理由であると考えられている。水分子の向きは、 $P_1$  に見られるように、NPA領域 (Asn-Pro-Alaからなるモチーフ: 図1bにある二つのNPAモチーフからなり図3aにその位置を示してある) を挟んで反転し、水分子間の水素結合のありかたをNPA領域で変化させることで、プロトンリレーによるプロトン移動を防いでいる (Grothussメカニズム; 図4)。この水の反転は、第一にNPAモチーフによる水素結合、そして第二に、NPAモチーフを挟む膜の半分の長さで、チャンネルに平行にそれぞれ反対方向を向いた二つの $\alpha$ ヘリックスがNPA領域に作り出すマクロダイポール (図3a; 内から外へ向いている) の二つが原因として考えられている。今回のAQP0のシミュレーションでは、NPAモチーフと水との間の水素結合が、Tyr23の立体障害で妨げられているにもかかわらず、図3dの水の配向が他のアクアポリンと類似したプロファイルを示していることから、マクロダイポールが主要な原因であることが示唆された。プロトン移動を妨げている原因はそればかりでなく、上述のように水分子の停留サイトに十分な数の極性基が存在しないことから、プロトンイオンを脱水和するだけのエネルギーとなり得ないこと、さらに局所的なアミノ酸側鎖とカチオンとの不利な相互作用などが複合的に原因となっていると言われている<sup>14)</sup>。

五つのアクアポリンの水透過係数  $p_t$  とシミュレーションによって得られたそれらの構造と物性の平均値とを比較することで、透過効率の決定因子を考察した (図5)。ここで、 $r_c$  と  $m_w$  の平均値は高い相関を示したため (即ち  $r_c$ )

表1 シミュレーションと実験による水透過係数  $p_t$  の比較

$p_t$	シミュレーション	実験	参考文献
AQP1	10 ± 4	4.6 ~ 11.7	6-9
AQP4	7.5 ± 3	3.5 ~ 9 (推定値)	10
AQPZ	16 ± 5	> 10	11
AQP0	0.2 ± 0.2	0.25	8
GlpF	16 ± 3	2 (推定値)	12

単位は  $10^{-14} \text{cm}^3/\text{s}$

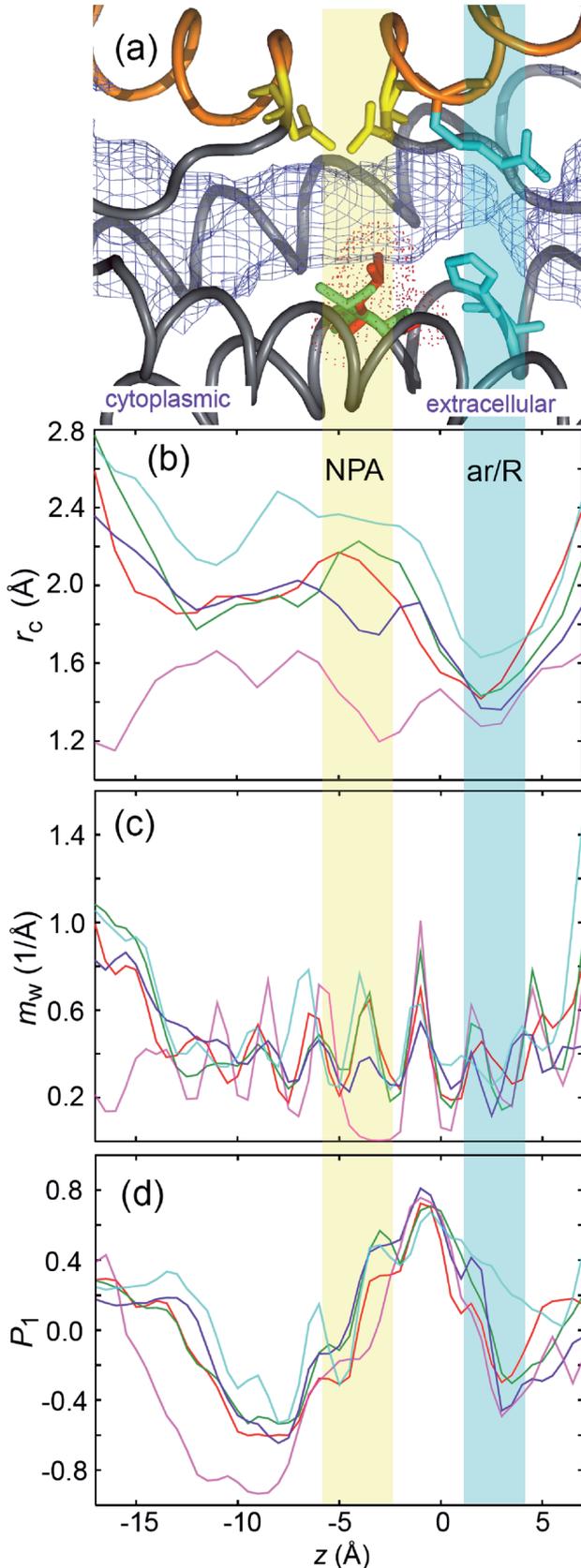


図3 シミュレーションによるアキアポリンの平均構造の解析

(a) アキアポリン単量体 (AQP1) を膜面と水平な視点から見た図。チャンネルはメッシュで表現している。NPA モチーフ (黄) と ar/R モチーフ (シアン) は、側鎖をスティックモデルで表記した。Val178 (AQP1; 緑) と Leu170 (AQPZ; 赤) も側鎖を表示してある。水の配向に関わる二つの反対向きのヘリックスはオレンジ色で示してある。

(b) チャンネル半径  $r_c$ 。5 種類のアキアポリンのシミュレーションの平均半径を記述している。AQP1 (赤), AQP4 (緑), AQPZ (青), GlpF (シアン), AQP0 (マゼンタ)。 (c) チャンネル中の水分子の数  $m_w$ 。 (d) チャンネル中の水の配向を  $P_1 = \langle \cos \theta \rangle$  で表した。NPA モチーフの位置 (黄) と ar/R モチーフ (シアン) の位置には網掛けをした。この図は、Biophysical Society の許可のもと文献 3 より転載した。

$\sim \langle m_w \rangle$ ,  $\langle m_w \rangle$  についてはプロットしていない。チャンネルが広いほど透過効率は高いことが予想される。その傾向は大まかに正しいが、しかしよく見れば、AQP1, AQP4, AQPZ はほぼ同一のチャンネル半径を有しているにもかかわらず、大きく  $p_1$  値は異なっている (図 4a)。さらに、AQPZ と GlpF は大きく半径が異なっているにもかかわらず、ほぼ同一の  $p_1$  値を与えている。次に、水分子が結合サイト間をジャンプする頻度を決定する因子として、 $\Delta E_s$  を計算した。これは以下のように定義される。

$$\Delta E_s = \log(m_{\max}/m_{\min}) \quad [5]$$

ここで、 $m_{\max}$  と  $m_{\min}$  はそれぞれ、結合部位における  $m_w$  の極大値と結合部位間における  $m_w$  の極小値を表す。 $\Delta E_s$  はジャンプ運動の障壁の高さを意味するので、 $p_1$  と反比例することが予想される。これもまた、全体的な傾向として正しいが、AQP0 と他が大きく異なった  $\Delta E_s$  の値を示しているのみで、それ以外の 4 種類については  $p_1$  を表現する適切な量であるとすることはできない。

### 3. $p_1$ 行列による解析

チャンネル半径とサイト間障壁の平均値では十分に説明することができない、各種アキアポリンの水透過効率の相違を理解し、また高速な水透過が実現する理由を解明するために、ここで新たな物理量を提案する。水透過係数  $p_1$  は、一つのアキアポリン分子の値であり、チャンネル各部位がどのように水透過に寄与しているのかをそこからでは知ることができない。そのため、チャンネルを  $N$  個のサブチャンネルに分割する。即ち、全長  $L$  を  $N$  個に分割し、長さ  $L/N$  のサブチャンネルを考え、[3]式のかわりに、以下の定義を考える。

$$dn_i = \sum_{k \in i} dz_k / (L/N) \quad [6]$$

ここで  $dz_k$  は、サブチャンネル  $i$  の領域のみの和とする。従って、

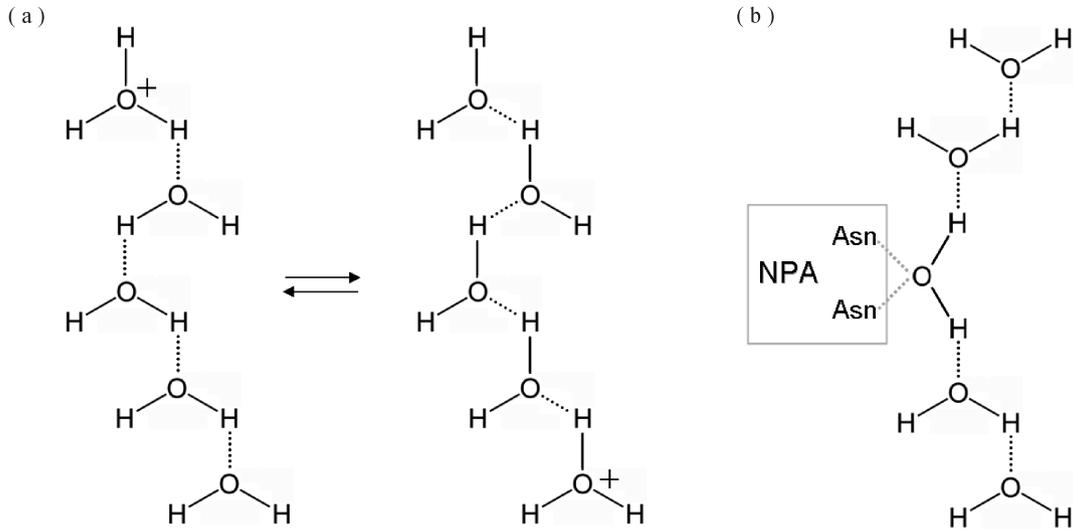


図4 (a)Grotthuss メカニズムによるプロトン移動. 点線が水素結合を実線が共有結合を表す. 左右二つの構造の水素結合と共有結合のつなぎ換えで, プロトン移動は実際にイオンの移動がなくとも上下方向に高速に起こり得る. (b)水分子が反転した, アクアポリン中にある水の構造をスキマティックに表現した. 中央のNPAモチーフによる水素結合部位を中心として水の向きが反転している. Grotthuss メカニズムが起こるためには, O—H…O—H…Oのような水素結合と共有結合が交互に繰り返す構造が重要であるが, NPA と結合している水分子周辺では, O…H—O—H…O という構造となっているため, つなぎ換えによるプロトン移動は起こりにくい.

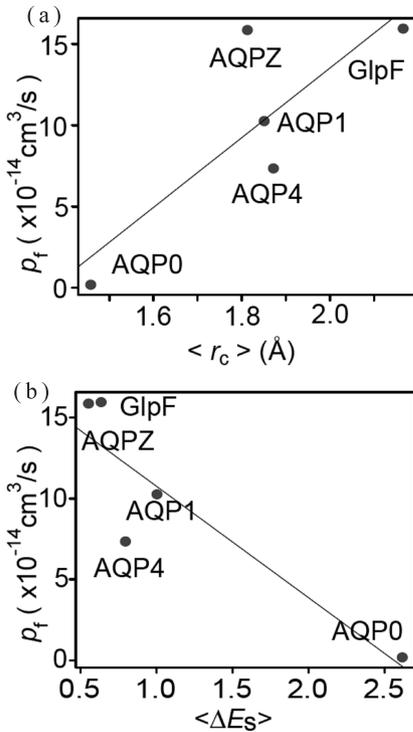


図5 水透過係数  $p_f$  とチャンネル半径  $r_c$  (図4), サイト間のポテンシャル障壁  $\Delta E_s$  のチャンネル全体にわたる平均値との相関

$$dn = \sum_{i=1}^N dn_i / N$$

[7]

[7]式の関係をも [4]式に代入すれば,

$$\langle n^2(t) \rangle = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j} \langle n_i(t) n_j(t) \rangle \sim \frac{1}{N^2} \sum_{i,j} 2D_{ij}t \quad [8]$$

ここで, [4]式の類比から,  $\langle n_i(t) n_j(t) \rangle \sim 2D_{ij}t$  として, 拡散係数  $D_n$  の  $(i, j)$  成分  $D_{ij}$  を定義した. 従って最終的に, [2]式は,

$$p_f = \sum_{i,j} p_{ij} / N^2 \quad [9]$$

ここで,  $p_{ij} = v_w D_{ij}$  として定義される.  $p_{ij}$  のセットを  $p_i$  行列と呼んでいる. 従って,  $p_i$  行列は, 対角要素 ( $i=j$ ) はサブチャンネル  $i$  の透過係数となり, 非対角要素 ( $i \neq j$ ) はサブチャンネル  $i, j$  間の水の運動の相関を表す量となっている. [9]式は,  $p_i$  行列の要素すべての和がもともとの水透過係数  $p_f$  になっていることを示し, 透過係数には, サブチャンネルの透過係数の和ばかりでなく, チャンネル全体にわたる水分子の運動の相関が大きく寄与していることを意味している. 水分子のチャンネル内の運動の相関こそが, 透過効率の解釈においてこれまで見過ごされてきた大きな要因であったと言える.

図6に,  $p_i$  行列の例を挙げる. ここでは,  $L/N = 2\text{\AA}$  とするサブチャンネルを採用した. まず, AQPZ と GlpF とを比較しよう. 表1, 図5に示したように, ほぼ同じ透過係数 ( $p_f = 16 \times 10^{-14} \text{cm}^3/\text{s}$ ) を持つ. しかしながら, チャンネルは直径にして  $0.7\text{\AA}$  も AQPZ の方が小さい. この理由を  $p_i$  行列を用いて説明しよう. 図6a, bに明らかなように, AQPZ では全長にわたって強い運動の相関を維持していることがわかる. 一方, GlpF では, NPA モチーフを越

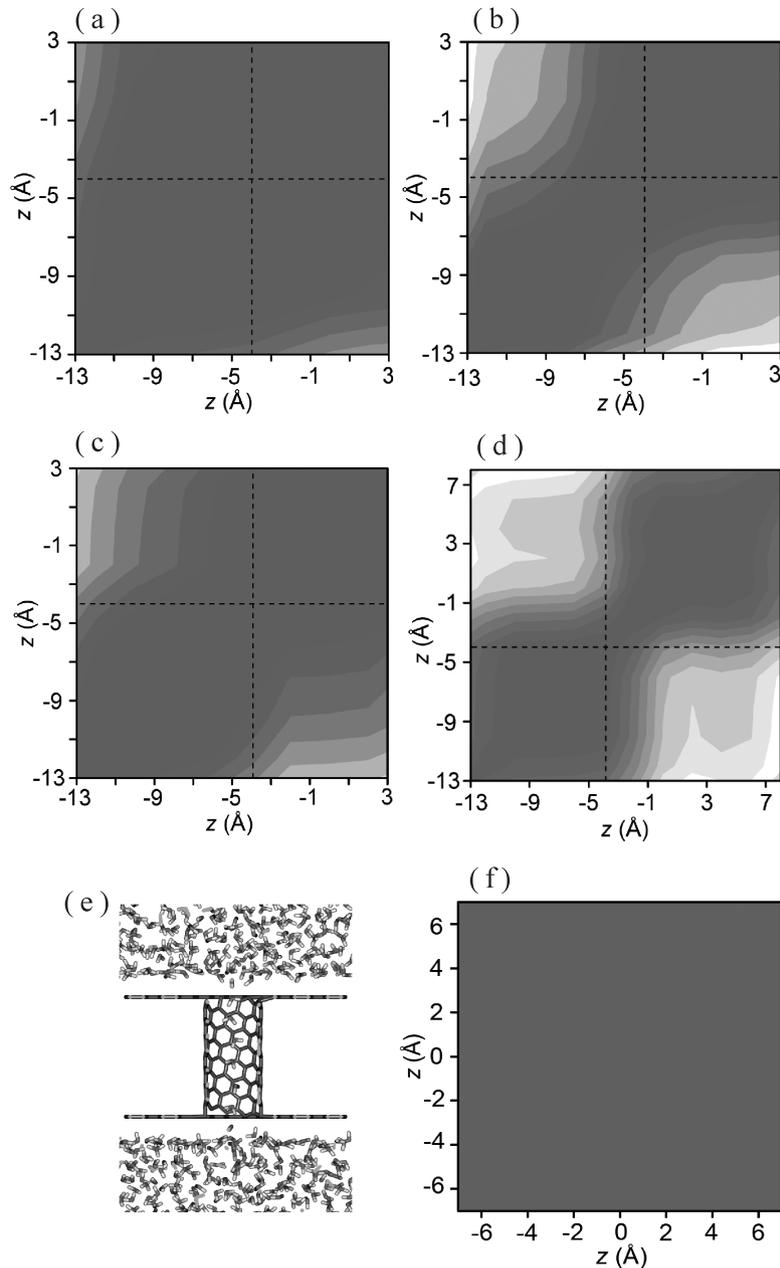


図6  $p_i$  行列を相関係数の形に正規化して表示した。即ち  $p_{ij}/\sqrt{p_{ii}p_{jj}}$  (a)AQPZ, (b)GlpF, (c)AQP1, (d)AQPZ/L170V, (e)カーボンナノチューブのシミュレーションシステム, (f)カーボンナノチューブの  $p_i$  行列。シングルファイル性は、カーボンナノチューブ>>AQPZ>AQP1>GlpF>AQPZ (L170V) の順になる。

える水分子の運動の相関が弱くなっていることが、小さな非対角成分から見て取ることができるだろう。従って、[9]式に従えば、同じ  $p_i$  の値を与える AQPZ と GlpF でも、前者が強い運動の相関による非対角項の寄与によって、後者ではチャンネルの広さにもなう大きな対角項が  $p_i$  に寄与したためであると結論される。

参照として、水分子の運動の相関を極限まで高くする輸

送をカーボンナノチューブの輸送 (図 6e, f) に見よう。カーボンナノチューブの輸送効率は極めて高く、ひと桁ほど大きな  $p_i$  値を与える。その理由は、シミュレーションによる  $p_i$  行列によれば、ほぼすべての  $p_i$  行列の要素が一定という結果となり、チューブの入口と出口の両端でもほぼ完璧な運動の相関が得られており、そのことが大きな透過効率の原因となっている。このような「ところてん式」

の透過をシングルファイルと呼び、大きな運動の相関が高い水透過効率を与えていることが分かる。その意味で、AQPZはチャンネル半径が小さいにもかかわらず、シングルファイル性が高いために透過効率がよくなっていると結論することができる。

それでは、どのような理由でAQPZのシングルファイル性が高くなっているのだろうか。その間に答えるために、AQPZとAQP1との比較を見てみよう。AQPZとAQP1はほぼ同じチャンネル半径を持っているにもかかわらず(図3b, 図5a),  $p_t$  行列を比較してみると,  $p_t$  値はそれぞれ  $16 \times 10^{-14}$  と  $10 \times 10^{-14} \text{ cm}^3/\text{s}$  (表1) と大きな差を示している。さらに、図3bを詳細に見ると決定的な違いがNPA領域にあることが分かる。図3aに示したように、AQPZのLeu170はNPA領域に突き出ている、NPA領域を狭める役割をしている。一方、AQP1ではそれに対応するアミノ酸がVal178に置き換えられている。その結果として、NPA領域の半径がAQP1のほうがAQPZより広がっている(図3b)。チャンネルサイズの拡大によって逆に透過効率が低下するのは、水が占有できる空間が広がったことにより、運動の相関が低くなったことを示唆している。

このNPA領域のチャンネル半径の違いが原因であるかどうかの検証のために、AQPZのLeu170をValに変異させた変異体(L170V)についてのシミュレーションを行った。その結果、 $p_t$  値はL170Vは  $16 \times 10^{-14} \text{ cm}^3/\text{s}$  から  $13 \times 10^{-14} \text{ cm}^3/\text{s}$  にまで低下し、図6dに示した  $p_t$  行列に見られるように、NPAモチーフを越える水分子の運動の相関が弱くなり、シングルファイル性は著しく低下した。AQPZ(L170V)がAQP1の状態を厳密に再現しているわけではないのだが、NPA領域の空隙のわずかな変化、むしろ拡大がこのように運動の相関を介して大きく水透過の様相を変化させることが明らかとなった。

#### 4. おわりに

浸透圧は、通常は巨視的な数の分子の平均として表現される熱力学量の一つである。原理的には、溶媒の2相間の数(厳密には活量)の差による透過確率のわずかな違いを

反映したものである。そのような巨視的とも言える熱力学的平均量のそれも極めて微小な変化に、アクアポリンが分子レベルでナノ秒という極めて短い時間を単位として、敏感に応答し、細胞の恒常性を維持している。その水透過の効率、また水素イオンを透過しない仕組みは、進化の過程で遺伝子重複によってもたらされたと考えられている膜面に対する擬対称な構造によって生み出されている。これらの振る舞いが、高速な定常輸送過程という現象故に、分子シミュレーションによって、その詳細な議論が可能となった。

#### 文 献

- 1) Hohmann, S., Nielsen, S., & Agre, P. (2001) Aquaporins, Academic Press, San Diego.
- 2) Hashido, M., Ikeguchi, M., & Kidera, A. (2005) *FEBS Lett.*, **579**, 5549–5552.
- 3) Hashido, M., Kidera, A., & Ikeguchi, M. (2007) *Biophys. J.*, **93**, 373–385.
- 4) Ikeguchi, M. (2004) *J. Comput. Chem.*, **25**, 529–541.
- 5) Zhu, F., Tajkhorshid, E., & Schulten, K. (2004) *Phys. Rev. Lett.*, **93**, 224501.
- 6) Zeidel, M.L., Nielsen, S., Smith, B.L., Ambudkar, S.V., Maunsbach, A.B., & Agre, P. (1994) *Biochemistry*, **33**, 1606–1615.
- 7) Walz, T., Smith, B.L., Zeidel, M.L., Engel, A., & Agre, P. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 1583–1586.
- 8) Yang, B. & Verkman, A.S. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 16140–16146.
- 9) Zeidel, M.L., Ambudkar, S.V., Smith, B.L., & Agre, P. (1992) *Biochemistry*, **31**, 7436–7440.
- 10) Jung, J.S., Bhat, R.V., Preston, G.M., Guggino, W.B., Baraban, J.M., & Agre, P. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 13052–13056.
- 11) Borgnia, M.J., Kozono, D., Calamita, G., Maloney, P.C., & Agre, P. (1999) *J. Mol. Biol.*, **291**, 1169–1179.
- 12) Borgnia, M.J. & Agre, P. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 2888–2893.
- 13) Zhu, F., Tajkhorshid, E., & Schulten, K. (2002) *Biophys. J.*, **83**, 154–160.
- 14) Swanson, J.M.J., Maupin, C.M., Chen, H., Petersen, M.K., Xu, J., Wu, Y., & Voth, G.A. (2007) *J. Phys. Chem. B*, **111**, 4300–4314.