

SL07 P型ATPaseによるイオン輸送とその制御機構 Mechanism of ion transport by P-type ATPases and its regulation

豊島 近 (Chikashi TOYOSHIMA)

東京大学・定量生命科学研究所 (Institute for Quantitative Biosciences, The University of Tokyo)

過去25年間、筋小胞体Ca²⁺-ATPase (SERCA)とすべての動物細胞に発現しているNa⁺,K⁺-ATPase (NKA)の2つのP型ATPaseの構造研究を推進してきた(1)。この二つのATPaseは、膜を隔ててイオンの濃度勾配を確立する極めて重要なイオンポンプであり、多くの疾病に関係している。2000年にSERCA1aの結晶構造の決定に初めて成功して以来(2)、反応サイクル全体をほぼカバーする10以上の中間体の構造決定に成功し(図1)、イオンのポンプ機構の概略は理解できるようになったといえる。しかし、目指すところはメカニズムの完全な理解、「どうして構造はそうでなければならないのか」を理解することである。その目的に向けて、技術開発を行ないながらより深い理解を試みている。例えば、アデノウイルス・高等動物培養細胞による大量生産系を確立し、SERCA1aの変異体(3)や他のisoformの構造を決定し、天然の制御蛋白質であるphospholambanやsarcolipinによる制御メカニズム(4)の解明に取り組んでいる。さらには、結晶中の脂質二重膜を可視化する技術を開発し、Ca²⁺-ATPaseがどのように燐脂質と相互作用し、脂質二重膜をもポンプ機能を果たすためのメカニズムの一部として組み込んでいるかを理解できた(5)。

高親和性の阻害剤としては、SERCAに対しthapsigarginが、NKAに対しouabainがよく知られている。一方、SERCAのV_{max}を増大させる薬剤(6)やNKAの活性化抗体(7)の存在は驚きかもしれない。この講演では、SERCAのイオンポンプ機構とその制御について、原子構造に基づく現在の理解を概観してみたい。

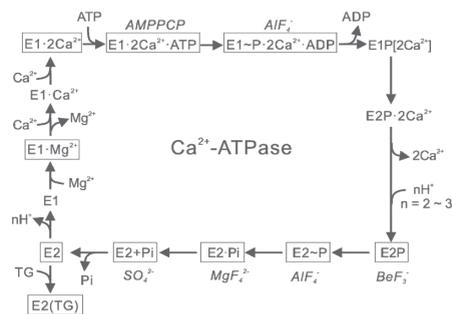


図1. 筋小胞体Ca²⁺-ATPase(SERCA1a)の反応ダイアグラム。□は構造決定済みの状態。

1. C. Toyoshima: The road to understanding an ion pump. *Physica Scripta* **91**, 042501 (2016).
2. C. Toyoshima, M. Nakasako, H. Nomura & H. Ogawa: Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature* **405**, 647-655 (2000).
3. N. Tsunekawa, H. Ogawa, J. Tsueda, T. Akiba & C. Toyoshima: Mechanism of the E2 to E1 transition in Ca²⁺-pump revealed by crystal structures of gating residue mutants. *PNAS*. In press.
4. C. Toyoshima, S. Iwasawa, H. Ogawa, A. Hirata, J. Tsueda & G. Inesi: Crystal structure of the calcium pump in the Mg²⁺-bound E1 state. *Nature* **495**, 260-264 (2013).
5. Y. Norimatsu, K. Hasegawa, N. Shimizu & C. Toyoshima: Protein-phospholipid interplay revealed with crystals of a calcium pump. *Nature* **545**, 193-198 (2017).
6. L.R. Cornea *et al.*: High-throughput FRET assay yields allosteric SERCA activators. *J. Biomol. Screen.* **18**, 97-107 (2013).
7. K. Y. Xu: Activation of (Na⁺,K⁺)-ATPase. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **338** 1669-1677 (2005).