

Na⁺-K⁺-ATPase (P型ATPase) 1957年 Jens Skouにより発見
1997年にノーベル賞

1) Na⁺-K⁺-ATPase: Na⁺勾配による浸透圧を作り、細胞体積の維持や糖・アミノ酸輸送の駆動力となる。Carbohydrates

55 kDa β subunit with Carbohydrates and Cardiotonic steroid binding sites. Outside: Na⁺: 145 mM, K⁺: 5 mM. Inside: Na⁺: 5-15 mM, K⁺: 140 mM. 110 kDa 触媒サブユニット α subunit with ATP-binding sites.

P型ATPase阻害剤

ジキタリス (ムラサキキツネノテブクロ, ゴマノハグサ科)
ウワバイン=ステロイド配糖体
↓
強心剤として使用
↓
Na⁺濃度が上昇し、Na⁺/Ca²⁺アンチポート系が活性化し、Ca²⁺濃度が上昇し、その結果、筋肉収縮が起こる。

ラクトン (環状エステル)
Digitoxigenin
Oubain (ステロイド糖)

Na⁺/K⁺ ATPaseの能動輸送機構

1. ATP binding: E₁ + 3Na⁺ + ATP → E₁-ATP + 3Na⁺ + ADP (Mg²⁺)
2. formation of "high-energy" aspartyl phosphate intermediate: E₁-ATP + 3Na⁺ → E₁-P + 3Na⁺ + ADP (Mg²⁺)
3. Na⁺ transport: E₁-P → E₂-P + 3Na⁺ (out)
4. K⁺ binding: E₂-P + 2K⁺ → E₂-P + 2K⁺
5. phosphate hydrolysis: E₂-P + 2K⁺ → E₂ + 2K⁺ + P_i + H₂O
6. K⁺ transport and Na⁺ binding: E₂ + 2K⁺ → E₁ + 2K⁺ + 3Na⁺ (in)

K_M(Na⁺)=0.2 mM, K_M(K⁺)=50 mM
1ATPaseあたり毎秒100分子のATPを分解
↓
細胞の作る約1/3(神経では70%?)のATPが消費される

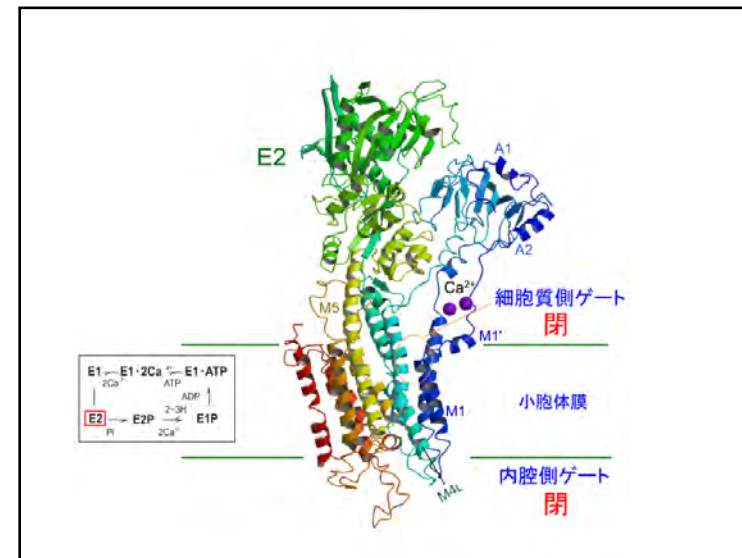
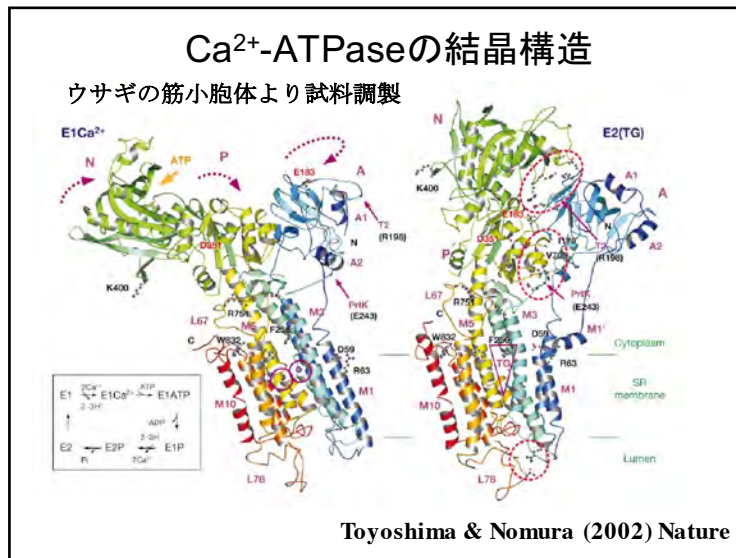
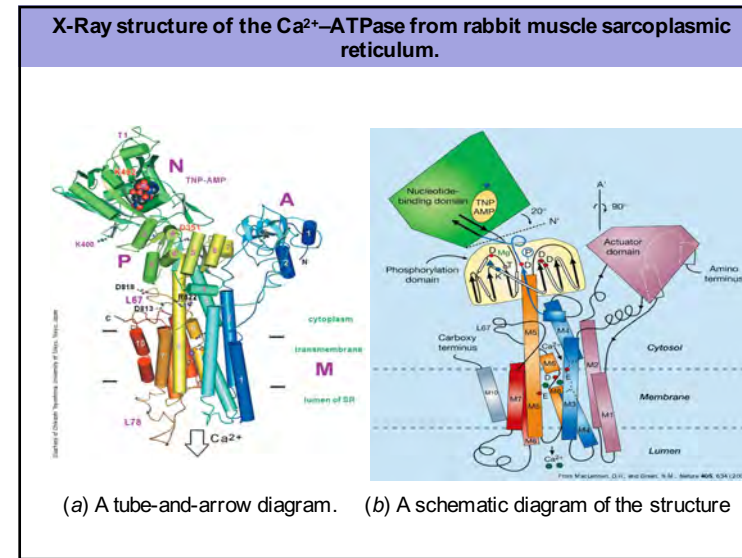
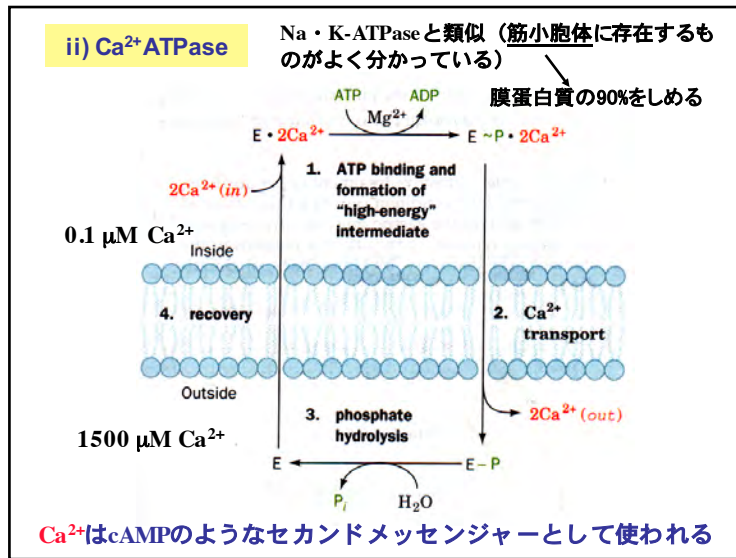
リン酸化アミノ酸の決定

P型ATPase
↓
リン酸化中間体を触媒過程で形成するカチオン輸送ATPase

Aspartyl phosphate residue
↓
acid hydrolysis
Homoserine

バナデイト感受性 似ている

今ならマスで決めるでしょうね



カルモジュリンの構造

カルシウム結合蛋白質
カルモジュリン(CaM)

ヘリクス-ループ-ヘリクス

カルモジュリンによるCa²⁺ATPase の活性制御

$$\text{Ca}^{2+} + \text{CaM} \rightleftharpoons \text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}^* + \text{pump} \quad (\text{不活性})$$

$$\updownarrow$$

$$\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}^* \cdot \text{pump} \quad (\text{活性})$$

iii) H⁺-K⁺-ATPase (P型ATPase)

胃粘膜上皮細胞で特異的に発現して、胃の酸性化を行う。

	胃細胞外	胃細胞内
H ⁺	pH 0.8	pH 7.4

ヒスタミンによって活性化される阻害剤、胃潰瘍の薬(cimetidine)

CN1C=NC=C1CCSCCNC(=O)CNC

Cimetidine

→

CN1C=NC=C1CC[NH3+]

Histamine

ヒスタミンの類似体でヒスタミンと受容体の結合を競合阻害する

胃プロトンポンプのラチェットモデル

N domain (E₁P-ADP)

P domain (E₁P-ADP)

β-subunit

β-subunit N-terminus

Abe et al. 2009 EMBO J