

電位依存性ホスファターゼ（VSP）は電位センサードメインと酵素ドメイン間の直接相互作用により電気信号を化学信号に変換する

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

119(26): e2200364119, 2022

水谷夏希、川鍋陽、神野有香、成田宏隆、米澤智子、中川敦史、岡村康司

私たちが手を動かしたいと思ったとき、脳から出された電気信号（細胞膜の膜電位変化）は神経を通り手の筋肉まで高速で伝達されます。このとき一つ一つの神経細胞では、その表面（細胞膜）に存在する電位依存性イオンチャネルというタンパク質分子によって電気信号がナトリウムイオンやカリウムイオンなど特定のイオンの流れに変換されています。一方、精子や腸上皮では電位依存性ホスファターゼ（VSP）というタンパク質分子が電気信号を酵素のはたらき（化学信号：ホスホイノシチドPI(4,5)P₂の脱リン酸化酵素反応）に変換しており、これが精子の運動制御や腸での栄養吸収に重要であることが報告されてきました。しかしながら、「どのように電気信号が化学信号に変換されるのか」という根本的な分子のメカニズムは明らかにされてきませんでした。

本研究では、Anap [3-(6-acetylnaphthalen-2-ylamino)-2-aminopropanoic acid]という蛍光を発する人工アミノ酸を用いて、電気信号を感知する部位（電位センサードメイン）の電位依存的な構造変化を解析しました。これにより、電位センサードメインのうち電気信号の感知に重要なS4と、Hydrophobic spineと呼ばれる酵素ドメインの信号変換に重要な場所とが直接相互作用することを発見し、この構造変化によって電気信号が化学信号に変換されることを解明しました。さらに、VSPの立体構造を予測したところ、電位センサードメインのS4とHydrophobic spineが相互作用する位置関係にあることも明らかとなりました。本知見は、種々の疾患に関連する電位依存性イオンチャネルにおいて電位センサードメインがイオンの流れを制御する原理の理解に繋がると期待されます。

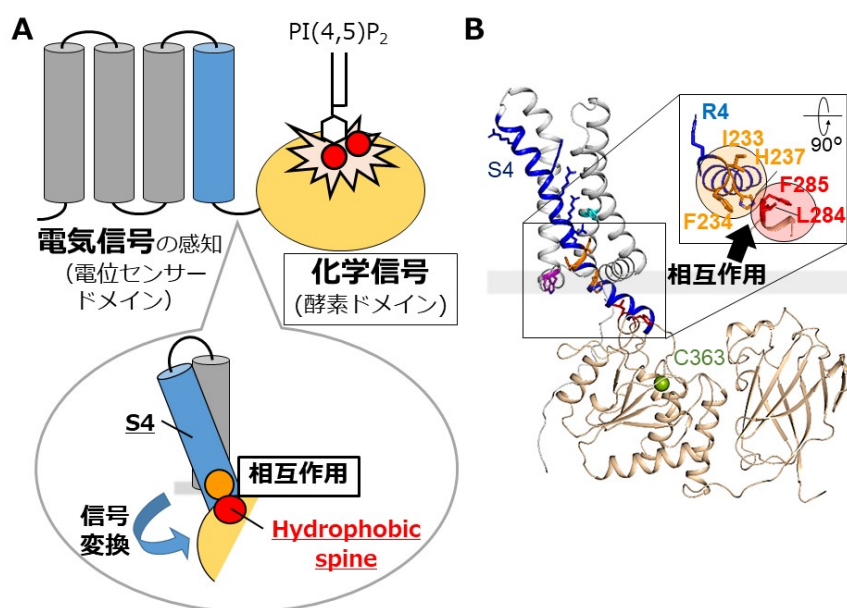


図 VSPが電気信号を化学信号に変換するメカニズム

(A) VSPの構造と相互作用の概略 (B) カタユレイボヤ由来VSPの全長予測構造における相互作用部位