

トランスポーター研究の温故知新

木村 泰久

すべての生物は細胞から構成されており、一つひとつの細胞は脂質2重膜によって外界と隔離されている。脂質2重膜は水溶性の物質を透過しないため、細胞の内部を外部と異なった状態に維持できる。一方、生命活動を継続するためには栄養素の補給や老廃物の排出などの外界との物質交換が必要である。これらの物質交換は脂質2重膜中に存在するチャンネルやトランスポーターといった膜タンパク質によって行われる。チャンネルがイオンを受動的に輸送するのに対し、トランスポーターは受動輸送のほか、エネルギーを使った能動的な輸送も行う。近年、立体構造解析研究の進展によりトランスポーターがさまざまなメカニズムで能動輸送を達成し、洗練された分子機械として働くメカニズムが明らかになりつつある。トランスポーターは交互アクセス機構と言う古くから提唱されていた概念に整合するさまざまな機構を進展させていた。

交互アクセス機構はトランスポーターに必須の機構として約50年前に提唱された¹⁾。この定義に従えばトランスポーターは膜を貫通し、内側だけ、あるいは外側だけに開いた構造を一つずつ持つとされる。この構造を順番に繰り返すことで片方からもう片方へ物質を輸送することが可能になる(図1)。近年膜タンパク質の立体構造研究が大きく発展し、トランスポーターについてもさまざまなファミリーのタンパク質の構造が解かれるようになった。その結果、トランスポーターは交互アクセスを達成するためにさまざまな分子機構を進化させてきたことが明らかになってきた。

交互アクセス機構をもっともよく体現しているのがMFS (Major Facilitator Superfamily) 輸送体であろう。MFS輸送体は糖などの栄養素の取込みを行うトランスポーターで大腸菌のラクトースパーミアアーゼ (LacY)

やヒトのグルコーストランスポーター (GLUT1) などはこのファミリーに属する²⁻⁴⁾。MFS型輸送体では細胞の外向きと内向きの構造が解かれているが、いずれの構造もV字型の骨格を持ち、輸送基質結合部位は膜の片側からしかアクセスできない。LacYなどはプロトン濃度勾配にしたがって輸送基質を能動輸送するが、これはプロトンの移動に従って構造が内向き外向きを繰り返すためである。

ABC (ATP Binding Cassette) タンパク質はATPの結合・加水分解に伴って能動輸送を行う。ABCタンパク質は細胞内に開いた状態で輸送基質を結合し、細胞外に開いた状態に構造変化することで基質を排出する。輸送サイクルにおいて特筆すべきはATPの使われ方である(図1)。ABCタンパク質は細胞内側に2つのATP結合領域を持ち、2分子のATPが結合することでATP結合領域同士が2量体構造を形成する⁵⁾。この2量体化に伴って輸送基質を結合した膜ドメインは内向きから外向きへと構造変化し、輸送基質が排出される。最後にATPが加水分解されATP結合領域の2量体構造が解消されることで待機状態へとリセットされる。すなわち、ATPの結合と加水分解の2つのステップのうち、結合のステップが輸送に必要な構造変化と関係している。ABCタンパク質の交互アクセス機構は能動輸送を行う人工分子機械の開発に重要な知見となるのではないかと考えている。

上記の他にも機能的な回転運動によって交互アクセスを達成する大腸菌多剤排出トランスポーター (AcrB) や、ヌンチャク型のヘリックス2本を使って膜の片側から基質結合部位をブロックして交互アクセスを行うアミノ酸トランスポーター (Glt_{ph}) などが報告されており、トランスポーターが交互アクセスを達成するための機構は千差万別であることが明らかになりつつある。膜タンパク質の立体構造研究はまさに高度成長期にあり、今後の研究によって交互アクセスを達成するためのユニークな機構がさらに数多く発見されることを期待したい。

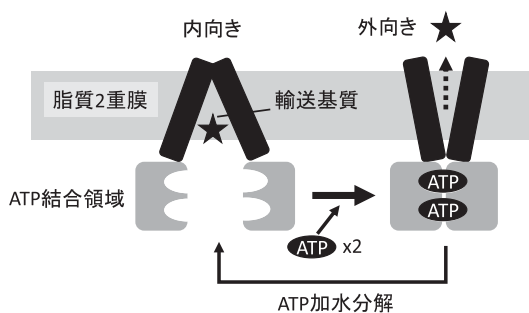


図1. ABCタンパク質の交互アクセス機構

- 1) Jardetzky, O.: *Nature*, **211**, 969 (1966).
- 2) Abramson, J. *et al.*: *Science*, **301**, 610 (2003).
- 3) Deng, D. *et al.*: *Nature*, **510**, 121 (2014).
- 4) 個々の膜タンパク質の立体構造については下記サイト (Membrane Proteins of Known 3D Structure) を参照されたい。 <http://blanco.biomol.uci.edu/mpstruc/>
- 5) ter Beek, J. *et al.*: *J. Gen. Physiol.*, **143**, 419 (2014).