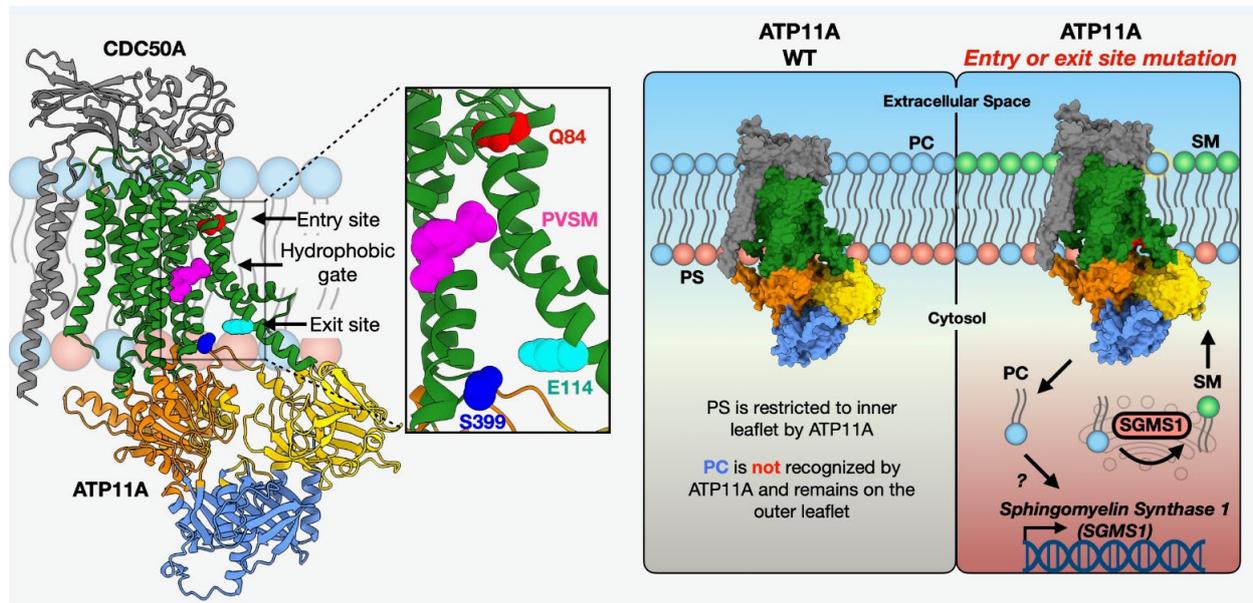


ヒト神経脳疾患の患者のリン脂質フリッパーゼの出口近傍に基質特異性を变化させる点変異の同定

P4 タイプ ATPase である ATP11A は、細胞膜でホスファチジルセリンを外層から内層に特異的に転移させるフリッパーゼとして作用します。長田重一教授らの研究グループは、これまでにこの分子の細胞外部位の点変異がホスファチジルコリン (PC) の異常転移を引き起こし、スフィンゴミエリン (SM) 合成酵素遺伝子の発現増強を通して SM が細胞膜の外層に蓄積されることを報告しています。

本論文で同グループは、USA, カナダ, ベルギーの研究者と共同で神経疾患の患者 3 人が ATP11A の基質出口部位に点変異を持っていることを発見しました。これらの変異も細胞膜で PC の内層への異常転移を引き起こしました。研究グループは分子動力学シミュレーションによって、これらの変異体がフリッパーゼの出口ゲートで PC に強く結合し、入口ゲートの構造変化を引き起こすことで基質特異性を変える可能性があることを指摘しました。12 種類存在する P4-ATPase において、同等の点変異が運動障害、知覚障害、癲癇発作、記憶障害などさまざまな脳疾患を起こすことが知られており、これら変異が ATP11A と同様に基質特異性の变化をもたらすかどうか興味もたれます。



図：神経疾患患者で特定された機能獲得型 ATP11A の新規変異

(左): AlphaFold3 が予測した ATP11A-CDC50A 複合体の構造から、基質であるリン脂質の入口/出口部位や疎水性ゲートなどの特徴が見て取れる。拡大図では、PVSM 残基 (マゼンタ) が、リン脂質が通過するチャンネルの中央部で疎水性のゲートを形成していることを示している。機能獲得型変異 Q84E, E114G, および S399L は、神経疾患患者で特定されたもので、Q84 残基 (赤) はリン脂質の入口部位、E114 (シアン) と S399 (青) は出口部位に位置している。

(右): ATP11A は通常、ホスファチジルセリン (PS) とホスファチジルエタノールアミンを細胞膜外層から内層へ転移させ、それらの分布を内層に維持している。しかし、Q84(E), E114(G), または S399(L) の変異は酵素の基質特異性を变化させ、PSに加えて、ホスファチジルコリン (PC) の内層への転移も可能にする。この異常な転移によって PC は細胞内に運ばれ、スフィンゴミエリン合成酵素 (SGMS1) 遺伝子の発現を増強する。SGMS1 はゴルジ体で PC をスフィンゴミエリン (SM) に変換、合成された SM は細胞膜外層に移動する。その結果、本来、細胞膜外層に SM と等量存在すべき PC が減少、ほぼ全てが SM となる。このような細胞膜外層のリン脂質分布の変化、SM の蓄積は細胞の脆弱

性に寄与する可能性があり、関連する神経疾患の根底にある分子メカニズムへの洞察を提供する。

Calianease et al.

Substrate specificity controlled by the exit site of human P4-ATPases, revealed by de novo point mutations in neurological disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024.

DOI:

10.1073/pnas.2415755121

長田研

https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/shigekazu_nagata/index.htm