

钙离子泵

Calcium Pump

译者：李志（郑州果树所）

关键词：ATP；离子通道；

一、介绍

钙泵(calcium pump) 亦称为 Ca^{2+} -ATP 酶，存在于肌质网上。通过分解 ATP，钙泵驱动细胞内的钙离子泵出细胞或者泵入内质网腔中储存起来，以维持细胞内低浓度的游离 Ca^{2+} ，调节肌肉的收缩和放松状态。

二、钙离子泵的结构

Ca^{2+} -ATP 酶是一种 P 型的 ATP 酶，跨膜运输 Ca^{2+} 。ATP 酶上的位于不变序列 DKTGT(I/L)T 上的 ASP 残基发生磷酸化，破坏电学能，分解出 ADP 和 P_i ，放出能量用于运输阳离子。SERCA1 基因编码肌质网上的 Ca^{2+} -ATP 酶，且多在快速运动的骨骼肌中表达。另外通过 X-Ray 晶体结构衍射可更多的了解 Ca^{2+} -ATP 酶的代谢机制。

Ca^{2+} -ATP 酶的二级结构包含由 α 螺旋茎段连接的三个球状胞质域且他们与 10 个跨膜 α 螺旋相连（如图 1）。钙离子泵由几个可移动的部分组成，在肌质网外部伸出的部位有一个大的域，同时有部分嵌在膜上（如图 2），形成了可以运输离子的“通道”（通道不明显）。每分解 1 个 ATP，钙离子泵通过泵循环过程，运输两个 Ca^{2+} 至膜上，反方向 2 或 3 个 H^+ 运回肌质网上。

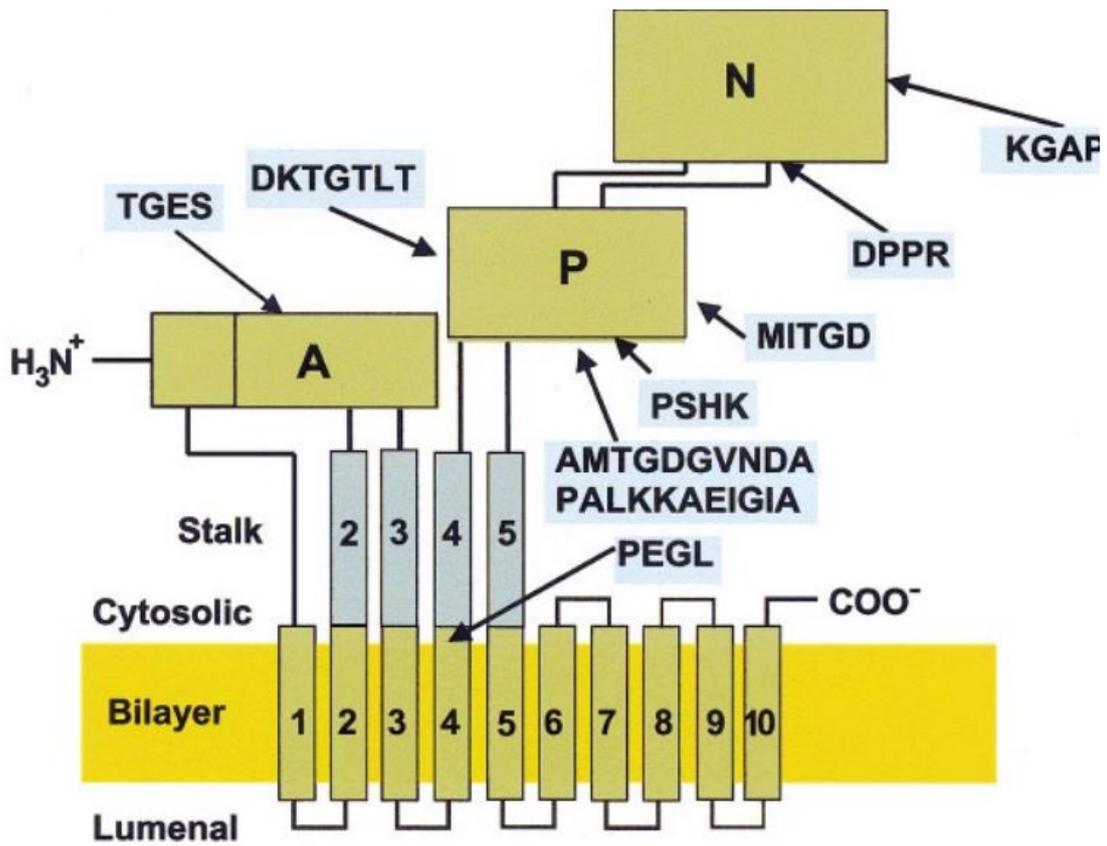


图 1. Toyoshima 等发现的晶体结构基础上的 Ca²⁺-ATP 酶的二级模式结构

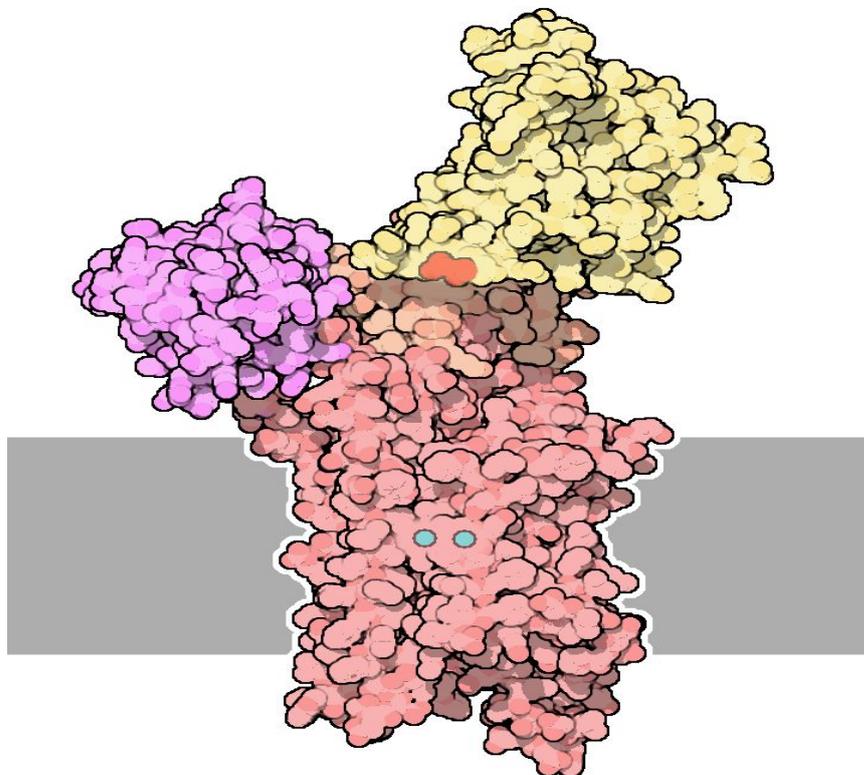


图 2. Ca^{2+} -ATP 酶的结构（蓝色的为 Ca^{2+} ）

三、作用机理

泵循环中，钙离子泵经过系列的循环变化，大致分为四步差异明显的步骤。初始当钙离子泵处于空载状态时，应有 H^+ 结合在转运位点上（晶体结构下未显示）。下一步 Ca^{2+} 从泵顶端进入并取代 H^+ ， H^+ 被运至细胞质。后两步，钙离子泵通过分解 ATP 改变形态，将 Ca^{2+} 释放至下游。在这个过程中，ATP 的一个磷酸基团转移到泵上的一个特殊的天冬氨酸上。通过观察发现，该天冬氨酸和假定的 ATP 结合位点与 Ca^{2+} 运输通道有一定距离。ATP 结合域通过改变通道附近蛋白质的形态变化，根据信号调节通道正确的开关(如图 3)。

Ca^{2+} -ATP 酶运输两个钙离子，需对跨膜的 α 螺旋进行包装。钙泵通过明显的构象变化才能运输钙离子，所以一般钙离子运输速度比离子通道运输离子的速度要慢。在真实的肌质网钙通道中， Ca^{2+} 处于蛋白质空穴中，为氨基酸残基所包围；而当其经由 Ca^{2+} 释放通道进入内腔时，内腔中的水分子会部分或全部代替原来的氨基酸残基。

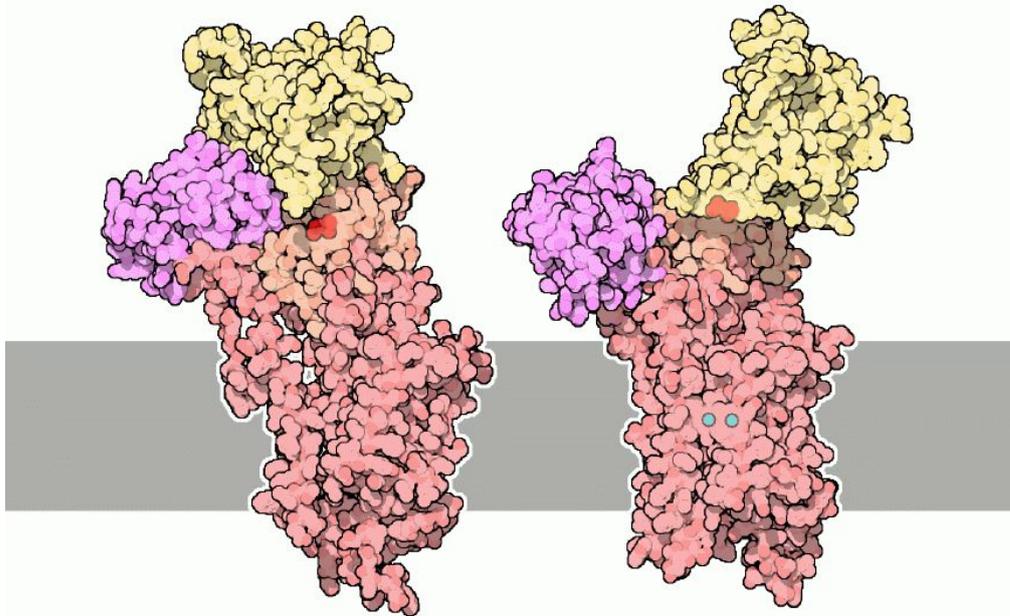


图 3. 钙离子泵泵循环示意图

Ca^{2+} 通道（蛋白质的 N 端）由 4 个跨膜的 α 螺旋形成。通道中 Ca^{2+} 周围的氨基酸使 Ca^{2+} 稳定存在。当 Ca^{2+} 被运出后，组成钙离子泵的蛋白质是不稳定的。通过设计药物分子与 Ca^{2+} 结合位点结合，蛋白质处于稳定但无功能的形态（如图 4）。酸性氨基酸与钙离子的耦合特征及其生物意义 Ca^{2+} -ATP 酶中的酸性氨基酸在 Ca^{2+} 跨膜传输过程中有重要的作用，它们既可以作为耦合配体直接参与反应，又可作为探测 Ca^{2+} 结合与否的“探测器”。

参考文献：

A. G. Lee and J. M. East (2001) What the structure of a calcium pump tells us about its mechanism. *Biochemical Journal* 356, 665-683.

D. H. MacLennan, W. J. Rice and N. M. Green (1997) The mechanism of Ca^{2+} transport by sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases. *Journal of Biological Chemistry* 272, 28815-28818.

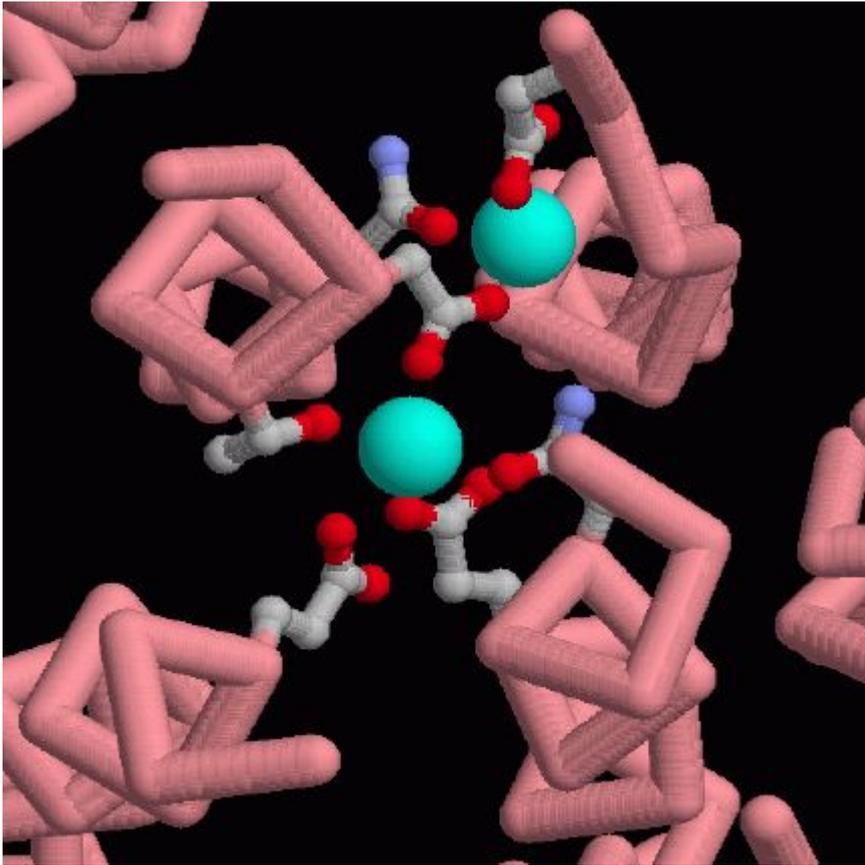


图 4. Ca²⁺-ATP 酶的结构（蓝绿色的为 Ca²⁺，红色的球状和灰色棍状体为氨基酸）