

総説

Na⁺/K⁺-ATPase によるシグナル伝達

大西素子, 桂川美咲

中部大学 応用生物学研究科

要 旨

Na⁺/K⁺-ATPase は、すべての動物細胞の細胞膜に普遍的に存在する能動輸送を行う輸送体であり、ATP の加水分解と組み合わせて、電気化学的勾配に逆らって Na⁺を細胞内から細胞外に輸送するとともに、K⁺を細胞外から細胞内に取込み、細胞膜を隔てて Na⁺と K⁺の濃度勾配を作り出している。このような従来からよく知られている膜輸送タンパクとしての作用以外に、近年、Na⁺/K⁺-ATPase の細胞接着や細胞内情報伝達における機能の詳細が新たに明らかにされつつある。本稿ではシグナル因子としての Na⁺/K⁺-ATPase の機能に着目して紹介する。

1. はじめに

Na⁺/K⁺-ATPase はヘテロ二量体の膜貫通タンパク質として、最初に Skou らによって発見された (1)。筋小胞体 Ca²⁺/ATP アーゼ (SERCA) や H⁺/K⁺-ATPase と高い相同性を示し、これらと同様にリン酸化反応中間体を形成する P 型 ATPase ファミリーに属しているが (2, 3), ウワバインなどの強心配糖体によって阻害される点で、他の P 型 ATPase と異なっている。Na⁺/K⁺-ATPase はすべての動物細胞に見られる ATP 駆動ポンプであり、細胞内から 3 分子の Na⁺を汲み出すと同時に、細胞外から 2 分子の K⁺の取込むことによって、細胞膜を横断する Na⁺と K⁺の濃度勾配を作り出す (4-6)。このようにして作られた Na⁺の電気化学的勾配は、神経細胞における活動電位の産生を始め、グルコースやアミノ酸など多くの分子の細胞内への輸送に必要不可欠である (7)。また Na⁺/K⁺-ATPase は浸透圧の平衡状態の維持にも関わり、静止状態の動物細胞では通常、全 ATP の 30%以上を消費する。小腸や腎臓などの臓器の Na⁺/K⁺-ATPase は、上皮細胞の細胞膜をはさんで構築した電気化学的勾配によって、液体の再吸収や電解質の移動を調節する (8)。

強心ステロイド類は Na⁺/K⁺-ATPase に結合し、

特異的にその発現や活性を阻害することが知られている (9)。ウワバインを始めこれらの化合物が、Na⁺/K⁺-ATPase を阻害すると、Na⁺が細胞外に排出されず、細胞内の Na⁺濃度が上昇する。Na⁺/Ca²⁺交換輸送体 (NCX) は、通常、Na⁺の細胞内への輸送と共役して細胞内の Ca²⁺の細胞外への排出を行っているが、ウワバインによって心筋細胞内の Na⁺濃度が上昇して電気化学的勾配が減少すると、Ca²⁺の排出が遅れる結果、細胞内の Ca²⁺濃度が上昇し、心筋の収縮力が増強されると考えられている (10)。しかしながら近年、天然の Na⁺/K⁺-ATPase に対するリガンドであるこれらの化合物は、これまで考えられていたような Na⁺/K⁺-ATPase の阻害剤として作用するだけでなく、輸送体としての Na⁺/K⁺-ATPase の活性を阻害しない低濃度では、Na⁺/K⁺-ATPase を介したシグナル伝達経路を活性化することが明らかにされてきた (11)。ここでは Na⁺/K⁺-ATPase を介したシグナル伝達経路について概説するとともに、細胞接着における Na⁺/K⁺-ATPase の機能について最近の知見を紹介する。

2. Na⁺/K⁺-ATPase の構造

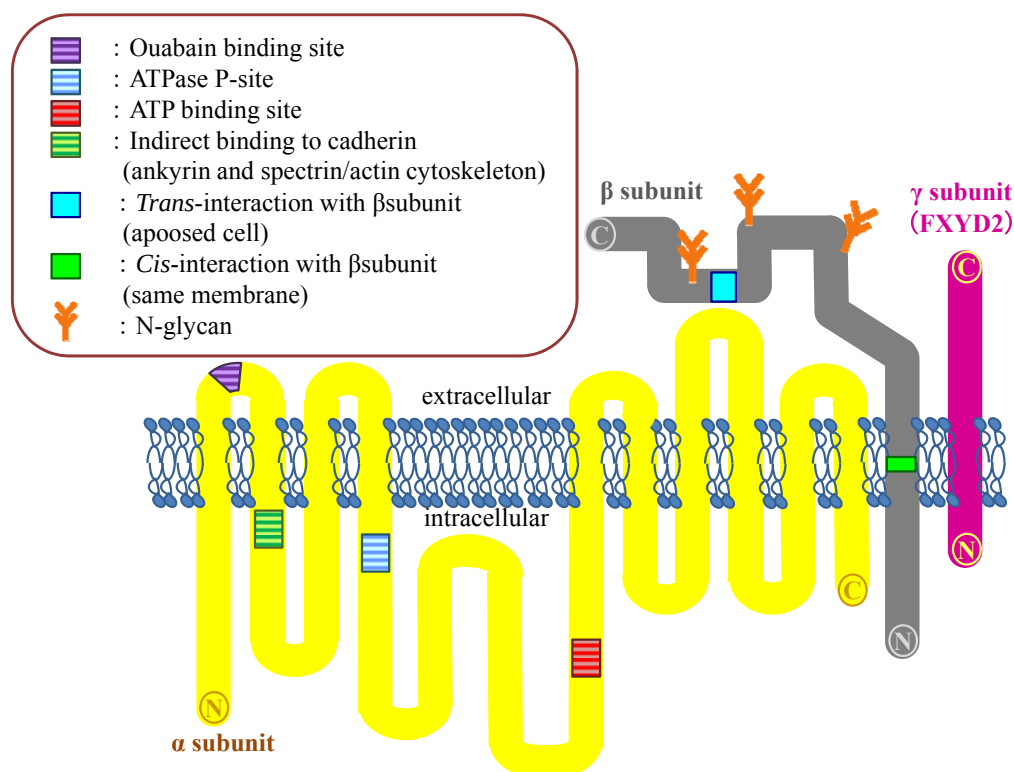
Na⁺/K⁺-ATPase の結晶構造は、最初にブタの腎

臓由来の酵素で明らかにされ、次いでヒトの酵素と高い相同性を持つサメの直腸腺由来の酵素で解析された (12, 13). $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の基本構造は、分子量約 113kDa の α および約 55kDa の β サブユニットから構成される (8). α サブユニットは、H7 と H8 の膜貫通領域に挟まれた細胞外ドメインで、 β サブユニットと結合している (図 1).

触媒サブユニットである α サブユニットには、 Na^+ , K^+ , ATP および強心ステロイドの結合部位が存在し、3 分子の細胞内 Na^+ を 2 分子の細胞外 K^+ と交換する. ヒトの $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の α サブユニットには $\alpha 1$ から $\alpha 4$ まで 4 種類のアイソフォームが知られており、最も普遍的に発現しているのは $\alpha 1$ で、ほとんどの臓器で検出される. 一方、 $\alpha 2$ は、主に骨格筋で発現し、脳や心臓でも検出され、 $\alpha 3$ は主に脳で、 $\alpha 4$ は精巣で発現がみとめられている (14). $\alpha 2$ および $\alpha 3$ の発現は比較的少量であり、種によって発現する組織が大きく異なっている (15). 例えばヒトの心臓では $\alpha 1$, $\alpha 2$ および $\alpha 3$ の 3 種類がすべて発現しているが、ラットでは $\alpha 1$ と $\alpha 2$, イヌやサルでは $\alpha 2$ の発現がみとめられない.

β サブユニットは 1 回膜貫通型糖タンパク質で、 $\alpha \beta$ ヘテロ二量体の会合と、細胞膜への輸送を制御している (16). β サブユニットには、 $\beta 1$ から $\beta 3$ まで 3 種類のアイソフォームが知られており、 $\beta 1$ は $\alpha 1$ 同様に普遍的な発現を示し、 $\beta 2$ は主に脳と筋肉で発現が見られ (17, 18), $\beta 3$ はラットでは肺と精巣で最も高く発現している (19). $\beta 1$ は 3 つの N-結合型糖鎖を持つが、これらの糖鎖の有無は $\alpha 1$ サブユニットとの結合や細胞膜への輸送、 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の活性には影響を与えないことが報告されているが、細胞接着には重要であることが明らかになっている (19, 20).

さらにこれら 2 つのサブユニットに加え、細胞や組織によっては第 3 の補足的なサブユニットである γ サブユニットが存在する (21). γ サブユニットは約 7 kDa の小さな 1 回膜貫通タンパク質で、FXYD ファミリーに属し、膜貫通ドメインに FXYD から始まる共通配列を持つ. ほ乳類では 7 種類のアイソフォームが知られており、腎臓や神経など組織特異的および細胞特異的に発現し、 $\alpha \beta$ ヘテロ二量体と結合して酵素の活性調節に関わると考えられている (22).



3. 強心ステロイドによる Na⁺/K⁺-ATPase の情報伝達機構

P 型 ATPase の多くは細胞特異的に、様々な膜タンパク質や水溶性タンパク質と結合して大きなタンパク質複合体を形成している。リガンドが結合するとその立体構造が変化することによって、結合タンパク質の機能を変化し、イオンの輸送に関係無く、細胞活動に影響を与えるため、細胞膜の受容体と共通する性質を持つのではないかと考えられてきた。実際、最近の研究によって Na⁺/K⁺-ATPase はプロテインキナーゼ、プロテインホスファターゼ、膜輸送タンパク質、細胞骨格のタンパク質等と結合し、シグナル伝達因子として機能すると考えられている。

Na⁺/K⁺-ATPase の天然のリガンドであり阻害物質として知られるウワバインは、 α サブユニットの H1 と H2 の間の細胞外ドメインに結合し (23, 24)、酵素をリン酸化反応中間体構造である E2P 状態に保って脱リン酸化を阻害することにより、イオンポンプとしての Na⁺/K⁺-ATPase の活性を阻害すると考えられている (25)。これまでウワバインや強心ステロイド類は、あくまでも植物由来の化合物として認識されることが多かったが、最近になって副腎皮質刺激ホルモンやアンジオテンシン II など様々な生理的な刺激によって、ほ乳動物で誘導、調節される内因性のステロイドとみなされるようになった (26)。古典的なナトリウムポンプの阻害作用とは別に、ウワバインやこれらの内因性強心ステロイドは様々な増殖シグナル伝達経路を活性化し、分化／アポトーシスもしくは増殖のどちらかを細胞特異的に促進することが報告されている (27-31)。このような細胞増殖を始め細胞に対する様々な作用は、nM レベルかそれ以下でみとめられるのに対し、同じ濃度のウワバインでは Na⁺/K⁺-ATPase のポンプ活性が阻害されないことから、これらの化合物は Na⁺/K⁺-ATPase の阻害物質としてではなく、細胞外シグナル因子として細胞増殖を制御していることが示唆されている (32)。

ウワバインが細胞増殖促進効果を持つことは 1970 年代よりわかっていたため (27)、様々なタンパク質のチロシンのリン酸化に対する、Na⁺/K⁺-ATPase を阻害しない濃度のウワバインや強心ステロイド類の影響が検討された。その結果、これらの化合物によってチロシンのリン酸化レベルが上昇し、さらにこれらのリン酸化が genistein や herbimycin A のような非特異的なチロシンキナーゼ阻害剤によって阻害されること、その結果、ウワバインなどにより促進される培養細胞の増殖促進効果が阻害されることが明らかにされた (32)。一般的にチロシンのリン酸化レベルの上昇は、プロテインキナーゼの活性化かプロテインチロシンホスファターゼの阻害によってもたらされる。しかしながら Na⁺/K⁺-ATPase はプロテインチロシンキナーゼ活性もホスファターゼ活性も有しない。そこでウワバインによるシグナルを仲介するチロシンキナーゼの同定が行われた結果、G タンパク共役型受容体 (GPCR) に結合してシグナルを増幅することが知られていた Src が、ウワバインによって活性化され、細胞質から膜画分に移行することが示された (33)。さらにその後の研究により、Na⁺/K⁺-ATPase の $\alpha 1$ サブユニットと Src は少なくとも 2 カ所で、常時、結合していることが明らかとなった (34)。1 カ所は $\alpha 1$ の細胞内ドメイン CD2 と Src の SH2 ドメインとの間の結合であり、もう 1 カ所は $\alpha 1$ の CD3 と Src のキナーゼドメインとの間の結合だったが、この 2 カ所に結合した状態の Src は不活性であった。そこで GST-CD3 と Src の複合体の Src のキナーゼ活性を調べたところ、Src は不活性化だったことから、この $\alpha 1$ サブユニットの CD3 と Src のキナーゼドメインの結合が、Src の不活性化に必要であることが示された。一方、ウワバインが Na⁺/K⁺-ATPase に結合すると、CD2 と Src の SH2 ドメインの結合には影響が無いが、Src のキナーゼドメインと Na⁺/K⁺-ATPase の CD3 結合が抑制される結果、

Src が活性化し、それに従って自己リン酸化部位である Y418 がリン酸化されて安定な活性化状態をとることがわかった (図 2). すなわちリガンドである強心ステロイド類の結合により, Na^+/K^+ -ATPase に結合した Src はシグナル変換器として機能し, リガンドの結合によるシグナルをチロシンのリン酸化の増加へと変換し, 増幅することが明らかとなった.

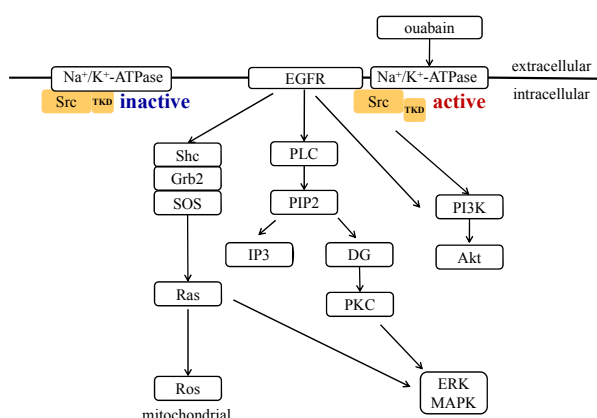


図 2. Na^+/K^+ -ATPase シグナル伝達経路
TKD: チロシンキナーゼドメイン

ウバインが Ras や p42/44MAP キナーゼ (ERK) の活性化および ROS の産生を誘導することは, 以前より知られていたが (35, 36), Src の欠損細胞ではウバインによる ERK の活性化がみとめられないことから, これらの現象は Src を介しておきていることが示された (37). さらに Ras や ERK の上流に位置することが知られている上皮成長因子受容体 (EGFR) は, ウバインによってチロシンのリン酸化を増加するが, Src 欠損細胞や Src の特異的阻害物質である PP2 や herbimycin を添加した際には, EGFR のチロシンリン酸化が消失したことから, ウバインによる EGFR のチロシンリン酸化は Src を介していること, およびウバインは Na^+/K^+ -ATPase/Src 複合体と EGFR との会合を促進する可能性が示唆された (図 2). EGFR の下流では, Ras や ERK の活性化, ミトコンドリアによる ROS の産生を始め, イノシトール 3 リ

ン酸 (IP3) の産生とプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化が Src 依存的に誘導される. さらに PI3 キナーゼ (PI3K) が活性化されて, Na^+/K^+ -ATPase/Src 複合体のエンドサイトーシスを引き起こすことによって, シグナルを終わらせると考えられている (38).

4. 細胞接着における Na^+/K^+ -ATPase の機能

Na^+/K^+ -ATPase の輸送機能は細胞接着に大きく関わっている. 上皮細胞における Na^+/K^+ -ATPase の活性をウバインで阻害すると, 密着結合の形成の阻害や, すでに存在している結合の分解, 透過性の上昇等がおきる (39, 40). これらの効果は, 細胞内の Na^+ 濃度の上昇や K^+ 濃度の低下によるものだと考えられていたが, 最近, Na^+/K^+ -ATPase の輸送活性を阻害しない低濃度のウバインが密着結合のバリア機能に影響し, 密着結合の主要接着分子であるクローデインのレベルや分布のパターンを変えることが報告された (41). またその際, これらの変化が ERK や Src を含むシグナル伝達系を介することも明らかとなった. これまでに Src, ERK, EGFR や PI3K などを含む Na^+/K^+ -ATPase によるシグナル伝達経路が, 細胞間結合の調節に関わっていることが示唆されており (42), おそらく輸送体としての活性とシグナル因子としての機能の両方が, 細胞接着を制御していると考えられる.

上皮細胞において Na^+/K^+ -ATPase は様々な接着分子と共局在していることが, 多くの研究によって示されている (42). Na^+/K^+ -ATPase の $\alpha 1$ サブユニットと接着分子の E-カドヘリンは, 連結タンパクであるアンキリンによって, スペクトリン/アクチン骨格に結合しており, その結合部位は CD2 に存在する (図 1). $\beta 1$ サブユニットは E-カドヘリンや密着結合の接着分子であるオクルーデインとは直接結合しないが, $\beta 1$ の細胞外ドメインの N-結合型糖鎖を介した相互作用によって, $\alpha 1$ と細胞骨格や E-カドヘリンとの結合を促進する. さらに $\beta 1$ サブユニットは隣り合う細胞

の $\beta 1$ サブユニットと複合体を形成することにより、細胞間の結合に寄与していることが明らかとなった(43)。この時、 $\beta 1$ の細胞外ドメインに結合しているN-結合型糖鎖を取り除くと、 $\beta 1$ - $\beta 1$ 結合が抑制されることから、 $\beta 1$ - $\beta 1$ 結合にはそのN-結合型糖鎖の存在が必要であると考えられている。このNa⁺/K⁺-ATPaseの $\beta 1$ - $\beta 1$ 結合は、接着結合複合体の安定性や傍細胞の非透過性、そして細胞間接着の開始にも非常に重要であることが報告された。

5. 今後の展望

Na⁺/K⁺-ATPase は今から半世紀も前に発見された古典的な輸送体であり、ウワバインやジゴキシンなどの強心配糖体を含む植物は、200年以上前から治療薬に用いられてきた。しかしながらこれほど身近な酵素にも関わらず、未だ不明な点も多く、 $\alpha\beta$ 複合体の構成に関しても、今年になってようやく $\alpha 1$ - $\beta 1$ または $\alpha 2$ - $\beta 2$ が選択的に形成されることが報告された(44)。Na⁺/K⁺-ATPase によるシグナル伝達経路の解析が、精力的に行われるようになったのはこの10年ほどのことであり、例えば α サブユニットとSrcとの結合に関しても、Src以外のSrcファミリーのキナーゼやSrcの各アイソフォームと、 α サブユニットのアイソフォームとの組合わせの存在と、それらの機能の違いなどはほとんど解明されていない。

近年、様々な内因性強心ステロイドの同定により、もとは植物由来のウワバイン等の化合物が、ほ乳類のステロイドホルモンとしてみとめられつつある。しかしながらこれらの物質の生理作用はほとんど解明されていない。内因性強心ステロイド類が細胞外シグナル因子として、Na⁺/K⁺-ATPase を介してどのように生理的に機能しているのか、またNa⁺/K⁺-ATPase の細胞接着における機能とどのように関係するのか、今後の解明が待ち望まれる。

引用文献

1. Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta*. 23: 394-401. 1957
2. Sweadner KJ and Donnet C. Structural similarities of Na,K-ATPase and SERCA, the Ca(2+)-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem J*. 356: 685-704. 2001
3. Lutsenko S and Kaplan JH. Organization of P-type ATPases: significance of structural diversity. *Biochemistry*. 34: 15607-13. 1995
4. Scheiner-Bobis G. The sodium pump. Its molecular properties and mechanics. *Eur J Biochem*. 269: 2424-2433. 2000
5. Alvers RW. Biochemical aspects of active transport. *Annu Rev Biochem*. 36: 727-756. 1967
6. Post RL, Hegyvary C and Kume S. Activation by adenosine triphosphate in the phosphorylation kinetics of sodium and potassium ion transport adenosine triphosphatase. *J Biol Chem*. 247: 6530-6540. 1972
7. Feraille E and Doucet A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev*. 81: 345-418. 2001
8. Jerry BL and Theresa K. Na⁺/K⁺-ATPase. *The Journal of Biological Chemistry*. 269: 19659-19662. 1994
9. Dmitrieva RI and Doris PA. Cardiotonic steroids: potential endogenous sodium pump ligands with diverse function. *Exp Biol Med*. 227: 561-569. 2002
10. Kita S and Iwamoto T. Mechanisms for linking high salt intake to vascular tone: role of Na⁺ pump and Na⁺/Ca²⁺ exchanger coupling. *Yakugaku Zasshi*. 130: 1399-405. 2010
11. Peter JG, Klaus R and Igor BD. A nervous system-specific isotype of the β subunit of Na⁺/K⁺-ATPase expressed during early development

of *Xenopus laevis*. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America. 87: 9088-9092. 1990

12. Morth JP, Pedersen BP, Toustrup-Jensen MS, Sørensen TL, Petersen J, Andersen JP, Vilsen B and Nissen P. Crystal structure of the sodium-potassium pump. Nature. 450: 1043-9. 2007

13. Shinoda T, Ogawa H, Cornelius F and Toyoshima C. Crystal structure of the sodium-potassium pump at 2.4 Å resolution. Nature. 459: 446-50. 2009

14. Dobretsov M and Stimers JR. Neuronal function and $\alpha 3$ isoform of the Na/K-ATPase. Front Biosci. 1: 2373-96. 2005

15. McDonough AA, Zhang Y, Shin V and Frank JS. Subcellular distribution of Na pump isoform subunits in mammalian cardiac myocytes. Am J Physiol Cell Physiol 270: C1221–C1227. 1996

16. Vagin O, Tokhtaeva E and Sachs G. The role of the $\beta 1$ subunit of the Na^+/K^+ -ATPase and its glycosylation in cell-cell adhesion. J Biol Chem. 281: 39573-39587. 2006

17. Martin-Vasallo P, Dackowski W, Emanuel J. R and Levenson R. Identification of a putative isoform of the Na,K-ATPase β subunit. Primary structure and tissue-specific expression. J. Biol. Chem. 264: 4613–4618. 1989

18. Blanco G. The Na/K-ATPase and its isozymes: what we have learned using the baculovirus expression system. Front Biosci. 10: 2397-411. 2005

19. Arystarkhova E and Sweadner KJ. Tissue expression of the Na,K-ATPase $\beta 3$ subunit. The presence of $\beta 3$ in lung and liver addresses the problem of the missing subunit. J. Biol. Chem. 272: 22405-22408. 1997

20. Vagin O, Dada LA, Tokhtaeva E and Sachs G. The Na-K-ATPase $\alpha_1 \beta_1$ heterodimer as a cell adhesion molecule in epithelia. Am J Physiol Cell Physiol. 302: C1271-81. 2012

21. Mercer RW, Biemesderfer D, Bliss Jr DP, Collins

JH, and Forbush 3rd B. Molecular cloning and immunological characterization of the gamma polypeptide, a small protein associated with the Na,K-ATPase. J. Cell Biol. 121: 579–586. 1993

22. Jones DH, Li TY, Arystarkhova E, Barr KJ, Wetzel RK, Peng J, Markham K, Sweadner KJ, Fong GH and Kidder GM. Na,K-ATPase from mice lacking the gamma subunit (FXVD2) exhibits altered Na^+ affinity and decreased thermal stability. J Biol Chem. 280: 19003-11. 2005

23. Price EM and Lingrel JB. Structure-function relationships in the Na,K-ATPase alpha subunit: site-directed mutagenesis of glutamine-111 to arginine and asparagine-122 to aspartic acid generates a ouabain-resistant enzyme. Biochemistry. 27: 8400-8. 1988

24. Dostanic-Larson I, Van Huysse JW, Lorenz JN and Lingrel JB. The highly conserved cardiac glycoside binding site of Na,K-ATPase plays a role in blood pressure regulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 102: 15845-50. 2005

25. Suzuki K, Taniguchi K and Iida S. Ouabain binding and the conformational change in Na^+ , K^+ -ATPase. Nihon Yakurigaku Zasshi. 86: 181-8. 1985

26. Schoner W and Scheiner-Bobis G. Role of endogenous cardiotonic steroids in sodium homeostasis. Nephrol Dial Transplant. 23: 2723-9. 2008

27. Cuff JM and Lichtman A. The early effects of ouabain on potassium metabolism and rate of proliferation of mouse lymphoblasts. J Cell Physiol. 85: 209-15. 1975

28. Kulikov A, Eva A, Kirch U, Boldyrev A and Scheiner-Bobis G. Ouabain activates signaling pathways associated with cell death in human neuroblastoma. Biochim Biophys Acta. 1768: 1691-702. 2007

29. Li M, Wang Q and Guan L. Effects of ouabain on proliferation, intracellular free calcium and c-myc

- mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *J Comp Physiol B*. 177: 589-95. 2007
30. Dvela M, Rosen H, Ben-Ami HC and Lichtstein D. Endogenous ouabain regulates cell viability. *Am J Physiol Cell Physiol*. 302: C442-52. 2012
31. Riganti C, Campia I, Kopecka J, Gazzano E, Doublier S, Aldieri E, Bosia A, and Ghigo D. Pleiotropic effects of cardioactive glycosides. *Curr Med Chem*. 18: 872-85. 2011
32. Aydemir-Koksoy A, Abramowitz J and Allen JC. Ouabain-induced signaling and vascular smooth muscle cell proliferation. *J Biol Chem*. 276: 46605-11. 2001
33. Haas M, Askari A and Xie Z. Involvement of Src and epidermal growth factor receptor in the signal-transducing function of Na⁺/K⁺-ATPase. *J Biol Chem*. 275: 27832-7. 2000
34. Tian J, Cai T, Yuan Z, Wang H, Liu L, Haas M, Maksimova E, Huang XY and Xie ZJ. Binding of Src to Na⁺/K⁺-ATPase forms a functional signaling complex. *Mol Biol Cell*. 17: 317-26. 2006
35. Kometiani P, Li J, Gnudi L, Kahn BB, Askari A and Xie Z. Multiple signal transduction pathways link Na⁺/K⁺-ATPase to growth-related genes in cardiac myocytes. The roles of Ras and mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*. 273: 15249-56. 1998
36. Xie Z, Kometiani P, Liu J, Li J, Shapiro JJ and Askari A. Intracellular reactive oxygen species mediate the linkage of Na⁺/K⁺-ATPase to hypertrophy and its marker genes in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 274: 19323-8. 1999
37. Haas M, Wang H, Tian J and Xie Z. Src-mediated inter-receptor cross-talk between the Na⁺/K⁺-ATPase and the epidermal growth factor receptor relays the signal from ouabain to mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*. 277: 18694-702. 2002
38. Liu J, Kesiry R, Periyasamy SM, Malhotra D, Xie Z and Shapiro JJ. Ouabain induces endocytosis of plasmalemmal Na/K-ATPase in LLC-PK1 cells by a clathrin-dependent mechanism. *Kidney Int*. 66: 227-41. 2004
39. Rajasekaran SA, Palmer LG, Moon SY, Peralta Soler A, Apodaca GL, Harper JF, Zheng Y and Rajasekaran AK. Na,K-ATPase activity is required for formation of tight junctions, desmosomes, and induction of polarity in epithelial cells. *Mol Biol Cell*. 12: 3717-32. 2001
40. Contreras RG, Shoshani L, Flores-Maldonado C, Lázaro A and Cerejido M. Relationship between Na(+),K(+)-ATPase and cell attachment. *J Cell Sci*. 112: 4223-32. 1999
41. Larre I, Lazaro A, Contreras RG, Balda MS, Matter K, Flores-Maldonado C, Ponce A, Flores-Benitez D, Rincon-Heredia R, Padilla-Benavides T, Castillo A, Shoshani L and Cerejido M. Ouabain modulates epithelial cell tight junction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107: 11387-92. 2010
42. Rajasekaran SA, Rajasekaran AK. Na,K-ATPase and epithelial tight junctions. *Front Biosci*. 14: 2130-48. 2009
43. Tokhtaeva E, Sachs G, Souda P, Bassilian S, Whitelegge JP, Shoshani L, Vagin O. Epithelial junctions depend on intercellular trans-interactions between the Na,K-ATPase β_1 subunits. *J Biol Chem*. 286(29):25801-12. 2011
44. Tokhtaeva E, Clifford RJ, Kaplan JH, Sachs G, Vagin O. Subunit isoform selectivity in assembly of Na,K-ATPase α - β heterodimers. *J Biol Chem*. 2012
- Title** : Signal transduction on Na⁺/K⁺-ATPase
- Authors** : Motoko Ohnishi, Misaki Katuragawa
- Addresses** : Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Chubu university, 1200 Matsumoto-Towm, Kasugai-City, Aichi, 487-8501, Japan
- Keywords** : Na⁺/K⁺-ATPase, Ouabain, Src