



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | F0F1-ATPaseのルースカップリングモデル  |
| Author(s)    | 林, 茂  |
| Citation     | 大阪大学, 1986, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35171">https://hdl.handle.net/11094/35171</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|         |  |           |
|---------|--|-----------|
| 氏名・（本籍） | はやし 林  | しげる 茂     |
| 学位の種類   | 工  | 学 博 士     |
| 学位記番号   | 第  | 7 3 0 2 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 61 年 3 月 25 日   |           |
| 学位授与の要件 | 基礎工学研究科 物理系専攻<br>学位規則第 5 条第 1 項該当                          |           |
| 学位論文題目  | F <sub>0</sub> F <sub>1</sub> -ATPase のルースカップリングモデル        |           |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 大沢 文夫<br>(副査)<br>教 授 三井 利夫 教 授 葛西 道生 授 教 二井 将光 |           |

### 論 文 内 容 の 要 旨

この論文の目的は、生物の持つ柔らかさを考慮にいれ、変換に際してのエネルギー散逸を定量化したエネルギー変換機構の取り扱い方の例を示すことである。この取扱は筋収縮に対して提唱されていたものである。筋収縮は Mechano-Chemical coupling であるが、これを F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase の Chemical-Electrochemical coupling 反応に援用する為に ATP 合成反応と H<sup>+</sup> Flux のカップリングの間にサブユニットの回転、乃至トルクを挟み、二つの Mechano-Chemical coupling 反応に分ける。それぞれを F<sub>0</sub> subunit と F<sub>1</sub> subunit が担うものとする。回転、乃至トルクという連続な力学量を媒介させた為、これまで整数比と考えられてきた化学量比は環境の関数として可変且つ連続となる。このモデルでは挿入する力学量は具体的に、F<sub>0</sub> では a 又は b-subunit, F<sub>1</sub> では γ-subunit の、膜に垂直な軸の回りの回転運動と考えている。カップリングした状態では両者が結合し内筒を成し、F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> の残りのサブユニットが結合して外筒を形作る。F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase が ATP synthase として働く場合、F<sub>0</sub> での H<sup>+</sup> Flux によって内筒に生じたトルクが γ-subunit を回す。この時なされる仕事が F<sub>1</sub> subunit で ATP 合成に使われる。F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase が H<sup>+</sup> translocater として働く場合はこれと逆の過程を辿る。

さて、Mechano-Chemical Transducer としての両サブユニットのモデルは次のように考える。酵素の状態は基質との相互作用により幾つかの状態をサイクリックに変化する。それらの化学的状态或はコンホメーションに対応してサブユニット間の配置に関する座標の関数としてポテンシャルを仮定する。F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase の場合外筒に対する内筒の相対角に依存した周期ポテンシャルをそれぞれの状態に対応させる。それらのポテンシャルの極小値を与える角度が対応する化学的状态の辿る順序に並ぶ。

このような構造に加え、Loose coupling としての取り扱い上重要な仮定を置く。活性部位の化学的状態の変化、蛋白のコンホメーション変化、サブユニットの配置の変化、ここでは回転、のそれぞれの速さを段階的にオーダーの異なるものとする。この結果、力が熱力学的平均として定義出来る。この要請は熱揺らぎと大差のない自由エネルギー（エネルギー +  $T \times \text{マイナス} \cdot \text{エントロピー}$ ）をスムーズに変換するという目的から要求されたものであり生体のエネルギー変換系のモデルを考えるとき一般性を持つと考えている。以上の仮定の下に化学反応の平衡定数及びコンホメーション変化の速度定数を設定すれば任意の回転速度について定常状態での各状態の存在確率が時間に関して数値的に解ける。トルク及び  $H^+$  flux 又は ATP 分解（合成）速度は期待値として得られる。 $F_0 F_1$  - ATPase が couple した状態で実現される回転速度は  $F_0$  ,  $F_1$  両者のトルクが釣り合う速度であり、先の両者のトルクの計算値から任意の  $H^+$  Potential に対して求められる。その速度での  $H^+$  flux 及び ATP 分解（合成）速度を読み取る事により、任意の  $H^+$  potential での  $F_0 F_1$  - ATPase の振舞いを読むことが出来る。そのようにして  $H^+$  potential に対する  $H^+$  flux 及び ATP 分解（合成）速度が計算出来る。又その関係から  $F_0 F_1$  - ATPase の両反応でのエネルギー効率及び化学量比（ $H^+ / \text{ATP}$ ）は直接得られる。化学量比は環境に依存して変化し特に整数比に限らない。この計算例では  $H^+$  potential が  $-5.13$  ( $-5.25$ ) kT に満たないとき、 $F_0 F_1$  - ATPase は  $H^+$  pump として機能し、 $-5.74$  ( $-5.76$ ) kT を越すと ATP synthase として働く。その間の領域では potential 勾配を下る  $H^+$  の流入と ATP 分解が起こるという結果である。この様に Loose な振舞いの定量化が Loose coupling の研究の第一歩である。最近筋収縮の分野で更に進んだ Loose さを示唆する実験がなされた。この系でもそのような Loose さがあるとするとその効果は  $F_0 F_1$  - ATPase の機能の生理的条件下での高効率化をもたらす筈である。

## 論文の審査結果の要旨

$F_0 F_1$  ATPase はミトコンドリアやバクテリアなどの膜に存在する蛋白質分子複合体で、プロトンの電気化学ポテンシャル勾配による流れによって ATP を合成するはたらきをもつ。また、逆に ATP を分解することによって、プロトンをそのポテンシャル勾配に逆らって輸送することができる。これは  $F_0$  ,  $F_1$  とよばれる 2 つの部分からなり、 $F_0$  は膜を貫通する複合体でプロトンを透過し、 $F_1$  は  $F_0$  の上に結合する複合体で ATP の合成、分解反応を触媒する。

本論文はこの  $F_0 F_1$  ATPase のメカニズムについてプロトンの流れと ATP の合成、分解とのカップリングがルースであるとの考えにもとづき、一つのモデルを提出し、入出力の関係の計算を行ったものである。このモデルによれば  $F_0 F_1$  ATPase を流れるプロトンの数と合成または分解される ATP 分子の数との比は非整数で条件によって可変となる。これは従来のプロトン 2 ケまたは 3 ケで ATP 分子 1 ケが合成されるとするタイトカップリング型のモデルとは全く異なる結果である。

本論文ではプロトンの電気化学ポテンシャルエネルギーと ATP の化学エネルギーとの変換が 2 段階におけるとしている。すなわち、 $F_0$  ではプロトンの流れによってその内部構造に回転運動がおり、そ

の回転が $F_1$  の内部構造に伝わり、 $F_1$  ではこの回転運動によってATPの合成が行われるとする。このような回転運動は、まだ実証されていない。

以上、本論文は $F_0F_1$  ATPase のメカニズムについて興味深いモデルを提出し、これからの実験に多くの示唆を与えるとともに、生物のもつエネルギー変換の分子機構の特徴について新しい考え方を示したものであって博士論文として価値あるものと認める。