

# H<sup>+</sup>-ATP 合成酵素膜内在 F<sub>0</sub> の機能構造と不正規構造の固体 NMR による解明

(新課題名) ATP 生産関連膜蛋白質系の構造と機能解析

代表機関：大阪大学蛋白質研究所

代表研究者：阿久津秀雄

## 背景

- 生物が生きるためには、取り込んだエネルギーの ATP への変換が必要
- ほとんどの生物で、ATP をつくる H<sup>+</sup>-ATP 合成酵素がエネルギー変換システムの主役
- しかし、そのうちの F<sub>0</sub> という部分の構造はまだ不明
- 近年、急速な発展を遂げている固体 NMR を膜タンパク質の解析に適用

## 成果

- 大腸菌の c-リングを用いて、H<sup>+</sup>-ATP 合成酵素の高いエネルギー変換効率が、c-リングの滑らかな回転によることを解明
- 大腸菌 c-リングでのサブユニットパッキングモデルを提出
- 好熱菌 c-リングの精密解析により立体構造モデルを得た

生物は生きるために外からエネルギー源を取り込みます。しかし、こうしたエネルギー源をそのまま使うことはできないので、細胞内では ATP と呼ばれる物質に変換して流通させています。

私たちが研究している H<sup>+</sup>-ATP 合成酵素は、細菌が ATP をつくる酵素です。細胞膜に埋め込まれている F<sub>0</sub> と細胞膜の内側に出ている F<sub>1</sub> に分けられ、プロトン (H<sup>+</sup>) が F<sub>0</sub> を通って細胞の中流れ込むと F<sub>1</sub> の軸が回転し、ATP をつくります。F<sub>1</sub> の構造と機能は詳細に解明されていますが、F<sub>0</sub>

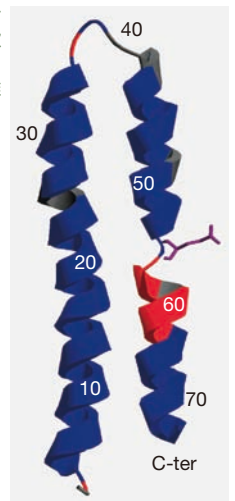
の構造は解析されておらず、機能のメカニズムも解明されていません。

そこで私たちは、F<sub>0</sub> の c-リングと呼ばれる部分について研究しています。c-リングは 10~15 個程度のサブユニット c という部品が集まってできており、プロトンの流れによって回転し、その回転のエネルギーを F<sub>1</sub> に伝える大切なはたらきをしています。

私たちは、大腸菌と好熱菌のサブユニット c を大量につくり、人工脂質膜の中で c-リングを再構成させることに成功しました。固体 NMR を使ってデータを測定し、

好熱菌の c-リング中のサブユニット c の主鎖二次構造。

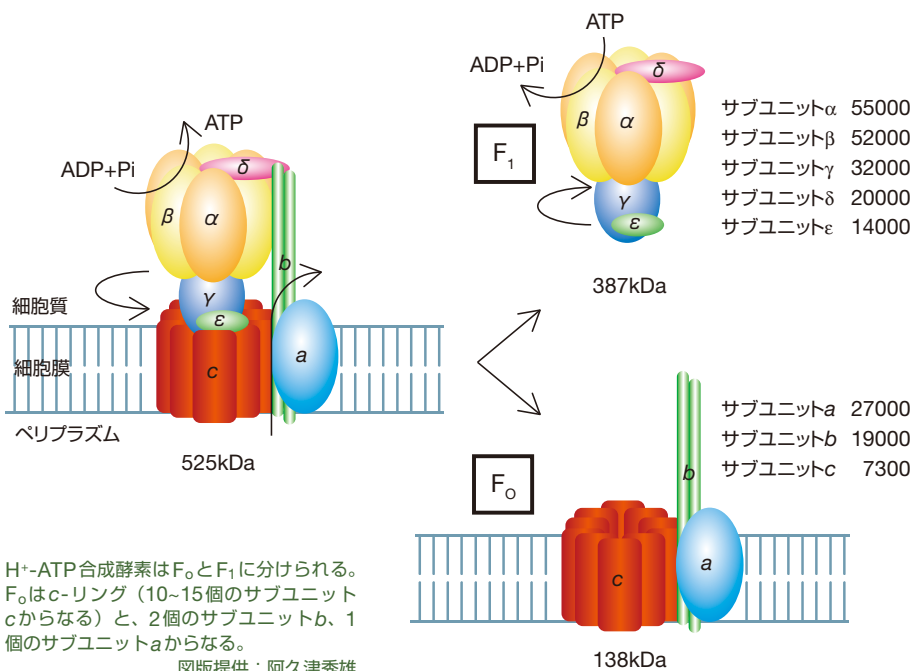
図版提供：阿久津秀雄



立体構造を解析しています。その結果、1つのサブユニットはヘアピン状に曲がっており、αヘリックスと呼ばれる構造がかなりの部分を占めていることがわかりました。αヘリックスを主とする膜タンパク質を NMR で構造決定した例はないので、世界初を目指し、c-リング全体の構造解析に向けてがんばっています。

また、大腸菌の c-リングを再構成した試料を用いて、脂質膜の状態によって c-リングの回転がどのように変わるかを調べました。温度を下げて脂質膜を本来の液晶状態からゲル状態まで変化させて NMR を測定したところ、液晶状態ではサブユニット c が脂質の仲間であるかのように存在していることがわかりました。そのおかげで、c-リングが回転するとき、細胞膜との摩擦が少なく、エネルギーロスが少なくてすみます。このことが、非常に高いエネルギー変換効率につながっているのです。

さらに、ヒトにも H<sup>+</sup>-ATP 合成酵素と似た F<sub>1</sub>-F<sub>0</sub> ATP 合成酵素があるので、これに含まれるサブユニット c の構造解析に向けて、合成に取り組んでいます。パッテン病という遺伝子病では、サブユニット c が脳神経細胞に蓄積されることが知られているので、その病気の研究にも役立てばと考えています。



H<sup>+</sup>-ATP 合成酵素は F<sub>0</sub> と F<sub>1</sub> に分けられる。F<sub>0</sub> は c-リング (10~15 個のサブユニット c からなる) と、2 個のサブユニット b、1 個のサブユニット a からなる。

図版提供：阿久津秀雄