

イオン輸送で回転するナノマシン

岩本（木原）昌子

とてもよく知られたことだが、ATP（アデノシン三リン酸）は「細胞のエネルギー通貨」と呼ばれ、能動輸送や、その他のさまざまな過程を進行させるのに必須な活性運搬体である。細菌の原形質膜やミトコンドリアの内膜に見られるATP合成酵素は、直径が10 nmほどの膜酵素であり、生体膜の内外にH⁺の電気化学的ポテンシャル差（プロトン駆動力）が形成されていると、その勾配に従ってH⁺を輸送する（図1A）。このイオン輸送が酵素の回転子を連続回転させてADPと無機リン酸からATPを合成すると考えられており、いわば、ATP合成酵素は、H⁺による電気化学的ポテンシャル差をATPの化学エネルギーに変換する「エネルギー変換酵素」である。また酵素を水車のように連続回転させながら触媒反応を行うナノマシンでもある。このような酵素は他に類を見ないものであるが、もっとも単純な細菌の酵素でも8種類のサブユニットが複合体を形成しており、また、膜酵素であることも高次構造の解析を難しくしている。イオンの輸送がどのようにして酵素の回転を引き起こすのか、それが疑問である。

H⁺の輸送路は、*a*サブユニットと、リング状に9–15個（種によって異なる）集合した*c*サブユニット複合体（*c*リング）から構成されていて、*c*リングと $\gamma\epsilon$ サブユニットが回転子複合体を形成している（図1A）。H⁺輸送に伴って $\gamma\epsilon c_{9-15}$ 複合体が残りのサブユニット複合体（固定子）に対して回転すると、回転子のシャフト部分（ γ サブユニット）が固定子側の β サブユニットの構造変化を促すのでATP合成が起こると考えられている。酵素複合体の回転を引き起こすのは*a*サブユニットと*c*リング

の関わるイオン輸送と考えられ、膜の半分の深さに届く2つのチャネルが存在すると予想されている²⁾（図1A）。また、各*c*サブユニットにはイオン輸送に必須なGluまたはAsp残基が1個ずつあり、そのカルボキシル側鎖は、H⁺結合による中性化とH⁺遊離による帯電化をするらしい（図1B）。このカルボキシル側鎖のpKaは約7であると示唆されており、生体内の環境でH⁺を遊離または結合することができる。

最近、*c*リングの結晶構造と、それらを元にした分子動力的シミュレーションによって、Glu (Asp) 残基のカルボキシル側鎖の構造変化が明らかになってきた。好アルカリ性細菌の*c*リング構造では、H⁺結合で中性化したGlu側鎖がリング構造の内側に折りたたまれて安定化していた³⁾。しかし、実験条件を変えて結晶化されたパン酵母の*c*リング構造では、側鎖は、リングの外側に向かって伸びていた⁴⁾。また、水のある環境では、中性化した側鎖がエネルギー的に無理なく“折りたたみ”と“伸び”をすることも示唆された⁴⁾。

すると、H⁺輸送機構とそれによる酵素の回転機構は、以下のように考えられる（図1B）。細胞質側に開口したH⁺輸送路の付近に（たまたま）位置していた*c*サブユニットのGlu (Asp) 側鎖が外向きの構造に変化してH⁺を遊離すると、負に帯電した側鎖と*a*サブユニットのArg残基が静電的相互作用をするように*c*リングが少し回転する。さらに（たまたま）回転がもう少し前進すると、もう一方の輸送路からH⁺が結合して側鎖は*c*リングの内側に折りたたまれる。すると、この*c*サブユニットがさらに前進してリン脂質の疎水性環境へ入っていくことは容易になるが、後退しても電荷による相互作用はもはや安定ではない。したがって、エネルギー的に進行しやすい方向への回転が起こるのではないかと考えられる。

ATP合成酵素は、イオン輸送と触媒作用の共役が酵素内の回転で実現されているというユニークな酵素である。本酵素の分子メカニズムが明らかになることで、我々は、自然が作り出した巧妙なナノマシンを目の当たりにすることになるのであろう。

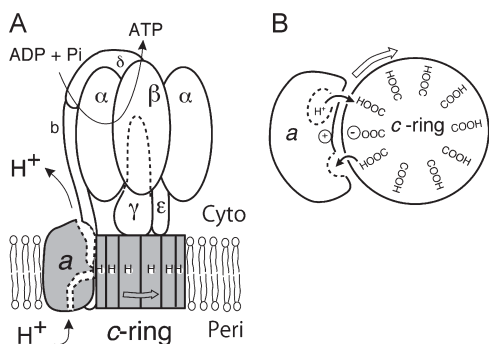


図1. ATP合成酵素の模式図 (A) と予想されるH⁺輸送の機構 (B)。+はArg残基、-は電離したGlu（またはAsp）残基の位置を示す。

- 1) <http://www.pdbj.org/mom/index.php?l=ja&p=072>
- 2) Dong, H. and Fillingame, R. H.: *J. Biol. Chem.*, **285**, 39811 (2010).
- 3) Ppgoryelov, D. et al.: *Nat. Chem. Biol.*, **6**, 891 (2010).
- 4) Symersky, J. et al.: *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 485 (2012).