

2P097

## 非平衡効果が引き起こす $F_1$ 分子モーターの非アレニウス型温度依存性

(1. 北大・理, 2. 北大・電子研, 3. 東大・工)  
○田宮裕治<sup>1,2</sup>・Chun-Biu Li<sup>1,2</sup>・渡邊力也<sup>3</sup>・野地博行<sup>3</sup>・小松崎民樹<sup>2</sup>

### Non-Arrhenius type temperature dependence of $F_1$ molecular motor induced by non-equilibrium effects

(1. Graduate School of Science, Hokkaido Univ., 2. Research Institute for Electronic Science, Hokkaido Univ., 3. Faculty of Engineering, Univ. Tokyo)  
○Yuji Tamiya, Chun-Biu Li, Rikiya Watanabe, Hiroyuki Noji, Tamiki Komatsuzaki

#### 【序】

$F_1$ -ATPase( $F_1$ )は、ATPの加水分解エネルギーにより駆動される回転分子モーターであり、化学エネルギー・力学エネルギー間の変換効率が100%と見積もられている[1]。その化学-力学共役反応機構はこれまで詳しく調べられてきているが、その高効率性を産み出す分子作用機序はいまだ明らかにされていない。本研究では、 $F_1$ の温度依存性の一分子計測実験データを通して、Sumi-Marcus理論等の化学反応モデルを拡張し、ATP加水分解・リン酸解離過程における熱揺らぎの役割を明らかにすることを目的とする。

$F_1$ の中心軸  $\gamma$  サブユニットの回転は、それを取り囲むリング状の $(\alpha\beta)_3$ サブユニット上で数段階に渡り起きる化学反応のエネルギーにより引き起こされる。このとき特にATP高濃度下ではATP結合過程が十分に速いため、ATP加水分解とリン酸解離の2つの連続反応過程[2]の待ち時間に回転が停止し、 $120^\circ$ ごとのステップ状の回転が観測される。この様子は”2つのポテンシャルの飛び移り”として考えられ、さらに反応速度定数が回転角度に依存する性質を持つ[3]ことから、回転自由度と反応座標の二次元ポテンシャル面に拡張して表したSumi-Marcus[4]型のモデルが導入されている[5]。本研究では、最近の我々のグループでの研究により得られた反応スキームを元に立てた同様のポテンシャルモデル(図2)を用いて、温度を変化させたときポテンシャル内での回転角度揺らぎの変化が反応速度定数にどう影響するかを調べた。

#### 【解析と結果】

まず、温度の異なる $F_1$ の一分子計測データ[6]を解析し、回転停止時間分布の持つ指数から得られる反応速度定数(図1○)を始めとして、ポテンシャルパラメータの設定に必要な物理量を得た。これらと実験結果を用いて構築したポテンシャルモデルから擬似回転時系列を生成し、高温・低温域における反応速度定数の振る舞いをシミュレートした(図1実線)。さらに、回転停止中は回転角度 $\theta$ の拡散が十分速く常に平衡分布が実現されると仮定して反応速度定数を理論的に計算した(図1点線)。その結果、ATP加水分解過程(図1青)では局所平衡近似による反応速度定数の見積もりと実データとの間には良好な一致が確認できた一方で、リン酸解離過程(図1赤)では局所平衡近似との差異が温度上昇とともに顕著になり、非Arrhenius的な温度依存性が現れた。

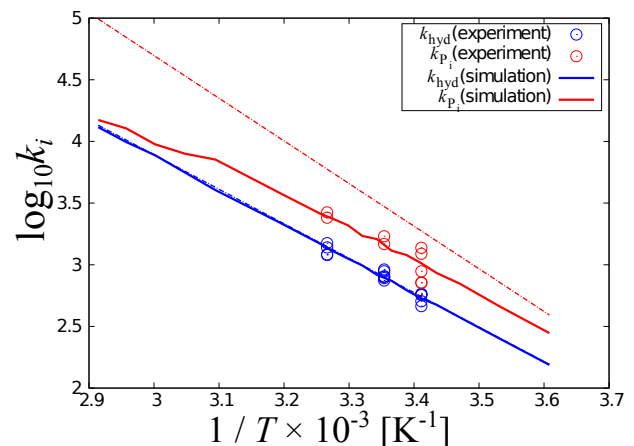


図1：  
 $F_1$ の反応速度定数のArrhenius plot。  
○は実データ、実線はシミュレーション結果を表す。破線は回転角度が常に平衡分布にあると仮定して計算した仮想値。(青：加水分解、赤：リン酸解離)

## 【考察】

温度上昇に伴い、回転角度の拡散の時間スケールと化学反応の時間スケールがともに短くなる。これら 2 つの時間スケールが拮抗すると、回転角度が十分緩和しきる前に化学反応が進行し、回転角度分布に非平衡性がもたらされる。特に、リン酸解離過程では反応活性障壁の高さが回転自由度に大きく依存するため、角度分布の変化により反応は強く抑制され反応速度定数が局所平衡近似からずれる。さらに温度上昇とともに化学反応時間スケールが拡散時間スケールを上回り減少することで、局所平衡緩和がより遅れ反応速度定数の抑制が増大し、非 Arrhenius 的な振る舞いが生じ得ることが示唆された。講演では、その生物学的な意味も含めて議論する。

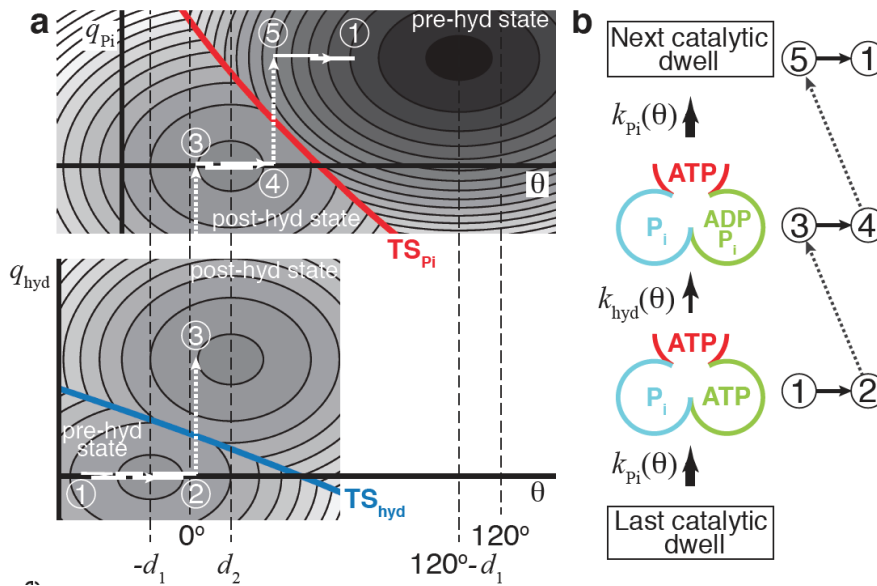


図 2 :

a. 二次元ポテンシャルモデル。横軸に回転自由度  $\theta$ ，縦軸に仮想的な反応座標  $q$  をとった。自由エネルギーの大きさは等高線と濃淡で表している。b. 反応スキーム模式図。赤、青、緑の円は三対の  $\alpha\beta$  サブユニットを表す。2 つの中間反応が加水分解→リン酸解離の順で異なるサブユニット上で起きる。

$\gamma$  サブユニットの回転停止中の角度揺らぎを  $\theta$  方向のポテンシャル中でのトラッピング (①～②, ③～④) として、化学反応の進行は隣のポテンシャルへの遷移 (②～③, ④～⑤) として表す (この際の遷移過程は、反応座標の時間スケールが回転自由度よりも短いため、瞬間的に起きる)。ポテンシャル遷移後、新たな平衡点へ滑り降りる (⑤～①) ことで、 $\gamma$  サブユニットに対するトルクが発生する。また、反応活性障壁の高さは  $\theta$  に依存するため、各  $\theta$  ごとに反応速度定数が異なる。

加水分解 (①～③) とリン酸解離 (③～⑤) の連続する 2 つの反応過程は別々のポテンシャル面で表しているが、本来は三次元のポテンシャルに相当する。加水分解反応後には約  $20^\circ$  の回転角度変化が生じるほか、ATP 合成反応 (逆反応) 速度は無視できるほど小さい。(C.-B. Li et al., unpublished)

計算では、 $\theta$  方向の運動にはブラウンシミュレーションを、ポテンシャル面の遷移にはモンテカルロ法を用いている。

## 【参考文献】

- [1] R. Yasuda et al., *Cell* **93**, 1117 (1998)
- [2] R. Watanabe et al. *Nat. Chem. Biol.* **6**, 814 (2010)
- [3] R. Watanabe et al., *Nat. Chem. Biol.* **8**, 86 (2012)
- [4] H. Sumi and R. Marcus, *J. Chem. Phys.* **84**, 4894 (1986)
- [5] R. Watanabe et al., *Biophys. J.* **105**, 2385 (2013)
- [6] R. Watanabe et al., *Protein Science* **23**, 1773 (2014)