

Wolfgang Junge  
Abt. Biophysik, Universität Osnabrück

## ATP-Synthase: elektrochemischer Wandler mit rotatorischer Mechanik

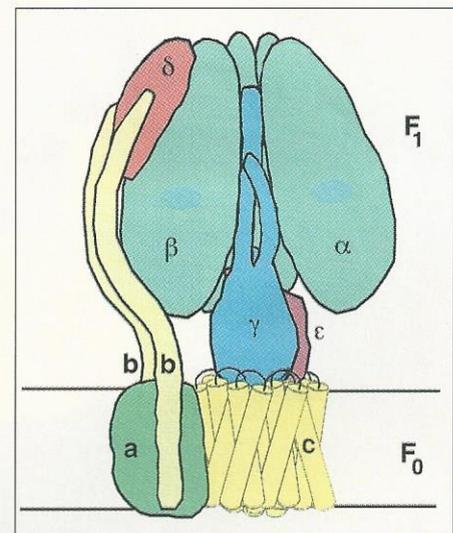
**ATP-Synthase – auch als F-ATPase bekannt – produziert ATP aus ADP und anorganischem Phosphat ( $P_i$ ) auf Kosten einer elektrochemischen Energiedifferenz. Das Enzym befindet sich in den photosynthetischen und respiratorischen Membranen von Bakterien, Mitochondrien und Chloroplasten. In seiner zweiteiligen Struktur sind die Funktionen Ionentransport (Membranteil,  $F_0$ ) und Synthese/Hydrolyse von ATP (Kopfteil,  $F_1$ ) räumlich getrennt und zugleich mechanisch gekoppelt. Das Postulat einer „rotatorischen“ Katalyse unter Beteiligung von drei katalytischen Wirkorten im  $F_1$ -Teil wurde durch die 1994 publizierte  $F_1$ -Kristallstruktur zunächst plausibel gemacht und unlängst von drei Gruppen aus den USA, aus Deutschland und Japan auf unterschiedliche Weise experimentell nachgewiesen. Die Hydrolyse von ATP im isolierten  $F_1$ -Teil treibt die Untereinheit  $\gamma$  tatsächlich wie eine Kurbelwelle innerhalb der trigonalen Struktur der Untereinheiten  $(\alpha\beta)_3$  um. Die molekulare Dynamik dieses elektrochemo-chemischen Wandlers – die Erzeugung von Drehmoment durch Ionenfluß, dessen Übertragung und Nutzung für eine chemische Reaktion – bietet ein faszinierendes Forschungsfeld.**

Die ATP-Synthase nutzt die protonmotorische Kraft [1], in einigen Organismen natriummotorische Kraft [2] als Antrieb für die Synthese von ATP aus ADP und  $P_i$ . In Chloroplasten erfordert die Synthese eines Moleküls ATP im peripheren Teil des Enzyms,  $F_1$ , den Transport von vier Protonen über den membranständigen Teil,  $F_0$ . Das membranständige Holoenzym arbeitet im Prinzip reversibel, es nutzt eine elektrochemische Potentialdifferenz zur Synthese von ATP oder kann umgekehrt eine solche Differenz unter Hydrolyse von ATP erzeugen. Wenn der periphere Teil in Lösung gebracht und damit von der elektrochemischen Triebkraft abgekoppelt wird, läuft allein die stark exergone Hydrolyse ( $\Delta G_0 = -30,5$  kJ/mol).

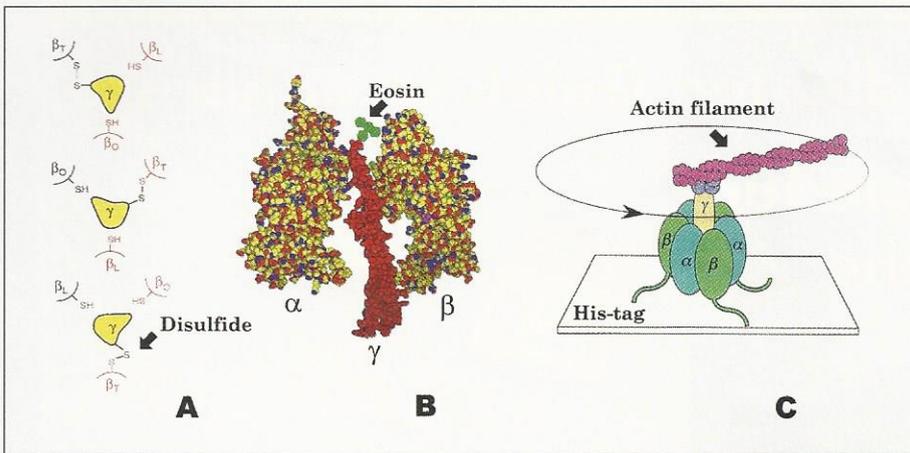
ATP-Synthase kommt in der Plasmamembran evolutionär weit entfernter Bakterien vor, dazu bei Eukaryonten in der Cristamembran von Mitochondrien und der Thylakoidmembran von Chloroplasten. Die evolutionäre Divergenz dieser Linien reicht weit zurück [3] und ist zusätzlich kompliziert durch die Verteilung der Gene für mindestens acht verschiedene Untereinheiten auf den Zellkern und das mitochondriale beziehungsweise plastidäre Genom. Trotzdem blieben wesentliche Strukturmerkmale soweit erhalten, daß sich funktionelle Chimären aus Untereinheiten unterschiedlicher Organismen konstruieren ließen, zum Beispiel aus *E. coli* und *Synechocystis* oder Spinat [4] oder aus dem  $F_1$ -Teil von *E. coli* und dem  $Na^+$ -translozierenden  $F_0$ -Teil von *P. modestum* [5]. Dies gestattet es, an unterschiedlichen Organismen gewonnene Befunde über die ATP-Synthase, unter einheitlichem Blickwinkel zu diskutieren.

### Die Enzymstruktur und die Hypothese eines rotatorischen Mechanismus

ATP-Synthase aus *Escherichia coli* mit einer Untereinheitenstruktur  $(\alpha\beta)_3\gamma\delta\epsilon$  für  $F_1$  und  $ab_2c_9-12$  für  $F_0$  und einer Molmasse von etwa 600 kDa wird hier als Prototyp betrachtet, stellvertretend für die Varianten aus anderen Organismen. Abbildung 1 stellt die Anordnung der mindestens acht verschiedenen Untereinheiten und insgesamt mindestens 20 Polypeptide schematisch dar. Die Kristallstruktur eines großen Teils von  $F_1$  aus Mitochondrien haben J. Walker, A. Lesley und Mitarbeiter (Cambridge) im Jahre 1994 vorgestellt [6]. Die beiden großen Untereinheiten  $\alpha$  und  $\beta$  sind als Hexagon,  $(\alpha\beta)_3$ , angeordnet, in dessen Mitte sich eine verdrehte „Welle“ aus zwei  $\alpha$ -helikalen Segmenten der Untereinheit  $\gamma$  befindet. Auf  $(\alpha\beta)_3$  befinden sich sechs Bindungsplätze für Nukleotide, von denen allerdings nur drei katalytisch aktiv sind. Die Bindung von drei Molekülen  $Mg^{2+}$ -ATP an diese Plätze erfolgt hochkooperativ mit Dissoziationskonstanten von etwa 1, 100 und 10000 nM [7]. Die Hydrolyse von ATP wird auch dann beobachtet, wenn nur eine Bindungsstelle mit ATP beladen ist (uni-site catalysis). Allerdings ist ihre Rate zu vernachlässigen, sie ist um Größenordnungen geringer als die bei der Kooperation aller drei Wirkorte beobachtete (etwa  $300$   $s^{-1}$ ). Diese und



**Abb. 1:** Die vereinfachte Struktur von ATP-Synthase zeigt die zweiteilige Struktur aus dem mit Nukleotiden wechselwirkenden Kopfteil,  $F_1$ , und dem ionenleitenden Membranteil,  $F_0$  [19]. Diese wird durchdrungen von der funktionellen Zweiteilung mit einem Rotorelement, bestehend aus den Untereinheiten  $c_{9-12}$  und einem Statorelement aus  $ab_2\delta(\alpha\beta)_3$ . Teilstrukturen bei angenäherter atomarer Auflösung liegen vom Komplex  $(\alpha\beta)_3$ ,  $\gamma$ , von  $\delta$ , von  $\epsilon$  und von  $c$  vor.



**Abb. 2:** Drei Techniken zum Nachweis der Rotation von  $\gamma$  relativ zu  $(\alpha\beta)_3\gamma$  während der Hydrolyse von ATP durch den isolierten  $F_1$ -Teil [19].

**A.** Spaltbare Quervernetzung zwischen  $\gamma$  und  $\beta$  [9]. **B.** polarisierte Absorptionsspektroskopie in Photoselektion mit einer Sonde auf der Untereinheit  $\gamma$  [10, 11]. **C.** Fluoreszenzvideographie mit einem langen ( $> 2$  mm), fluoreszenten Aktinfilament an der Untereinheit  $\gamma$  [13]. Details im Text.

andere Beobachtungen veranlaßten P. Boyer [8], einen alternierenden oder rotierenden Mechanismus zu postulieren. In dieses Konzept ist eingeflossen, daß die Umwandlung von ADP und  $P_i$  in ATP in einer geschlossenen Bindungstasche spontan erfolgt, während die Austreibung von ATP in die Wasserphase Energiezufuhr erfordert. Die Kristallstruktur von  $(\alpha\beta)_3\gamma$  stützt diese Hypothese. Die Kristalle wurden aus dem  $F_1$ -Teil von Rinderherz-Mitochondrien gezogen. Die dreizählige Symmetrie war durch die gewählte Nucleotidbeladung gebrochen. Ein katalytischer Bindungsplatz war mit dem nicht-hydrolysierbaren ATP-Analogen AMP-PNP besetzt, ein zweiter mit ADP, und der dritte war leer. Die Struktur stellt zwar das inhibierte Enzym dar, suggeriert jedoch eine Momentaufnahme des Arbeitszyklus. Es erschien vorstellbar, daß der Umlauf des gewundenen Helixpaares von  $\gamma$  die katalytischen Bindungstaschen nacheinander öffnen und schließen könnte, vergleichbar dem Zusammenspiel von Kurbelwelle und Kolben in einem Verbrennungsmotor [6].

#### Experimentelle Nachweise der funktionellen Rotation von $\gamma$ relativ zu $(\alpha\beta)_3$

Die beschriebene Kristallstruktur veranlaßte drei Arbeitsgruppen, gezielt nach einer mit der Enzymfunktion verbundenen Drehbewegung von  $\gamma$  zu suchen. Sie verwendeten unterschiedliche Methoden und beschränkten sich zunächst auf die Hydrolyse von ATP im isolierten  $F_1$ -Teil.

► Die Gruppe um R. Cross (Ithaka, USA) stützte sich auf die reversible Spaltung einer Disulfid-Brücke zwischen  $\gamma$  und  $\beta$  [9]. Ihr ex-

perimenteller Ansatz ist in Abbildung 2A dargestellt. Der rekombinante, mit geeigneten Cysteinen versehene  $F_1$ -Teil wurde unter (oxidierenden) Bedingungen zerlegt, bei denen die Disulfidbrücke zwischen einer der drei Kopien der Untereinheit  $\beta$  und  $\gamma$  geschlossen war. Das spezielle  $\beta\gamma$ -Paar wurde danach mit  $\alpha$  und radioaktiv markierten, aber ungepaarten Untereinheiten  $\beta$  zusammengebaut. Danach wurde die Disulfidbrücke reduktiv gespalten. Wenn das Enzym aktiv war, führte die erneute oxidative Verknüpfung von SH-Gruppen zu neuen („heißen“) Paarungen zwischen  $\gamma$  und  $\beta$ , im inaktiven Enzym dagegen nur zur Wiederherstellung der alten („kalten“). Die Autoren quantifizierten diesen Befund und schlossen auf die Rotation von  $\gamma$  relativ zu den drei Untereinheiten  $\beta$  [9]. Offen blieb bei diesem Ansatz, ob es sich um eine Dreh- oder Schwankungsbewegung und eine solche im Takt der Enzymaktivität handelte.

► Der Gruppe des Autors in Osnabrück gelang es, die Drehbewegung in Echtzeit aufzulösen [10, 11]. Eine spektroskopische Sonde, Eosin, wurde (Abb. 2B) über eine Maleimidfunktion kovalent an die vorletzte Aminosäure (Cystein) des C-terminalen Endes von  $\gamma$  gebunden.  $F_1$  wurde auf Anionenaustauschermaterial immobilisiert und die Rotation der Sonde durch polarisierte Spektrophotometrie nach Bleichung mit einem polarisiertem Laserblitz verfolgt. Wenn das Enzym ATP hydrolysierte, relaxierte die photoinduzierte Polarisationsanisotropie in etwa 100 ms. Sie zeigte eine Drehbewegung an, deren Korrelationszeit im Rahmen der Meßgenauigkeit der Wechselzeit des immobilisierten Enzyms entsprach. Wenn das Enzym dagegen durch

AMP-PNP blockiert war, wurde eine konstante Anisotropie, also keine Drehung, beobachtet. Der Drehwinkel von  $\gamma$  wurde zu mindestens  $280^\circ$  abgeschätzt [11]. Diese Daten standen im Widerspruch zu einer akzeptierten Theorie zur Unterscheidung von rotatorischer Diffusion und -Drift in Photoselektionsexperimenten. Danach wurde für eine einsinnig gerichtete Drehung die Oszillation der Anisotropie und nicht, wie beobachtet, eine Relaxation erwartet. Die Osnabrücker Arbeitsgruppe bezweifelte, daß die dieser Theorie zugrundeliegende Annahme einer kontinuierlichen Drehbewegung auf  $F_1$  zutrifft und formulierte eine Theorie molekularer Schrittmotoren [12]. Diese wies einen Weg aus dem Widerspruch. Bei einem Schrittmotor mit nur drei (stochastischen) Schritten – was angesichts der Struktur von  $F_1$  plausibel erscheint – ist die Oszillation der Anisotropie bei einsinnig umlaufender Rotation so stark gedämpft, daß sie sich von einer Relaxation praktisch nicht unterscheidet. Schon vier oder sechs Schritte jedoch hätten eine Oszillation deutlich erkennbar werden lassen.

► Daß  $\gamma$  einsinnig umläuft und nicht nur stochastisch im Winkelraum fluktuiert, wurde von M. Yoshida, K. Kinosita (Kanagawa, Japan) und Mitarbeitern durch Mikrovideographie direkt gezeigt [13]. Sie immobilisierten  $F_1$  durch histidinreiche Domänen kopfüber auf einer mit Nickel dotierten Unterlage (Abb. 2C). An der mittleren, in der Kristallstruktur bisher nicht aufgelösten Schleife von  $\gamma$  hefteten sie über Biotin/Streptavidin ein sehr langes, fluoreszierendes Aktinfilament an. Es war typischerweise  $2,5 \mu\text{m}$  lang, sehr viel länger als der Durchmesser von  $F_1$  ( $0,01 \mu\text{m}$ ). Deshalb konnte seine Position in einem Fluoreszenzmikroskop direkt beobachtet werden. In einer Serie von Videoaufnahmen dokumentierten die Autoren die Rotation dieser langen Sonde unter Bedingungen der Hydrolyse von ATP. Ihre Richtung, von der Membranseite gesehen, entgegen dem Uhrzeigersinn, war mit der Erwartung aufgrund der Kristallstruktur verträglich. Diese ließ einen Umlauf von  $\gamma$  von der mit AMP-PNP (statt ATP) beladenen Bindungstasche über die leere Tasche zur mit ADP besetzten erwarten. Bei der überwiegenden Anzahl angepeilter Einzelmoleküle wurde allerdings keine Drehung beobachtet. Wegen der großen Länge der Sonde, auf menschliches Maß übertragen 250 Meter bei einem Rotor von einem Meter Durchmesser, und ihrer Nähe zum Trägermaterial ist dies nicht verwunderlich. Es ist plausibel, daß die Drehung in der Mehrzahl der Fälle „hängenbleibt“. Die Fluor-

reszenzvideographie lieferte den schlagendsten Beweis für die Rotation von  $\gamma$ . Sie gestattet es, den Betriebszustand großer Last (durch viskosen Reibungswiderstand) zu untersuchen und das maximale Drehmoment (nahe an der Ausbremsung) zu bestimmen (etwa 50 pN [13]). Ihr bleiben jedoch feinere Details der Bewegung verborgen. Schnelle schrittweise Drehbewegungen werden dabei durch das Zusammenspiel von viskoser Reibungskraft auf die Sonde und der Elastizität von  $\gamma$  mit angeheftetem Filament sehr wahrscheinlich ausgedämpft.

Zusammengenommen ist nachgewiesen worden, daß die Hydrolyse von ATP im isolierten  $F_1$ -Teil eine Rotation (wahrscheinlich in drei Schritten) der Untereinheit  $\gamma$  relativ zu  $(\alpha\beta)_3$  antreibt. Es ist eine plausible Annahme, daß diese Drehbewegung im Holoenzym,  $F_0F_1$ , fortbesteht, wo sie die chemische Reaktion mit dem Protonentransport koppelt.

#### Offene Fragen

##### Die Erzeugung von Drehmoment auf Kosten protonmotorischer Kraft

Über die Art und Weise, wie ein Protonenfluß durch den membranständigen  $F_0$ -Teil eine Drehbewegung von  $\gamma$  erzeugt, kann bislang nur spekuliert werden.  $F_0$  ist aus aus den Untereinheiten  $a_2c_{9-12}$  aufgebaut. Die Untereinheit  $c$  ist eine stark hydrophobe, weitgehend  $\alpha$ -helikale Haarnadel, deren 9 bis 12

Kopien sehr wahrscheinlich zu einem Ring angeordnet sind [14, 15]. Sie trägt eine essentielle saure Aminosäure (Glu bzw. Asp), die nur, wenn sie in der Mitte der bimolekularen Lipidmembran angeordnet ist [16], zur Ionenleitung beiträgt. Die Untereinheit  $a$  besitzt mindestens fünf transmembrane Helices,  $b$  dagegen nur eine einzige, die einen ausgedehnten hydrophilen Kopf trägt. Abbildung 3 veranschaulicht ein vom Autor 1993 vorgeschlagenes, hypothetisches Modell von  $F_0$  (s. auch [9, 17]), welches die Erzeugung von Drehmoment erklären könnte. Dieses Modell geht von der *Rotationsdiffusion* des Rings der Untereinheiten  $c$  relativ zu  $a$  aus. Sie ist durch eine *elektrostatistische Randbedingung* eingeschränkt. *Chiralität* wird durch zwei *nicht* kollineare Zugangskanäle für Protonen von den beiden durch die Membran getrennten Wasserphasen erzeugt.

Solange die im Kontakt mit  $a$  stehenden sauren Gruppen auf dem Ring von  $c$ -Untereinheiten unprotoniert und negativ geladen sind, beschränkt sich die Brownsche Bewegung des Rings relativ zu  $a$  auf ein rasches Hin und her in einem engen Winkelbereich. Der Austritt einer negativen Gruppe in den Kontaktbereich mit Lipiden ist elektrostatisch verboten. Erst wenn durch einen der Zugangskanäle eine Protonierung der negativen Gruppe erfolgt, führen die rotatorischen Fluktuationen zu einem Fortschritt, in der Richtung im Uhrzeigersinn (von unten gesehen)

bei Protonierung von unten und in umgekehrter Richtung bei Protonierung von oben. Da die Wahrscheinlichkeiten einer Protonierung von der pH-Differenz über der Membran abhängen, bestimmt die Richtung dieser Differenz die Umlaufrichtung des Ringes von  $c$ . Diese entropische Maschine zählt und vergleicht die Häufigkeit von Protonen auf beiden Seiten der Membran. Sie erzeugt ein Drehmoment auf Kosten einer pH-Differenz, arbeitet also allein mit dem chemischen Teil der elektrochemischen Potentialdifferenz des Protons,  $\Delta RT \ln c = -2,3RT \cdot \Delta pH$ . Durch eine elastische Feder, die den Ring aus den Untereinheiten  $c$  mit  $a$  verbindet, könnte die durch den Transport von  $n$  mol Protonen gewonnene Gibbs-Energie mit dem Betrag  $n \cdot 2,3RT \cdot \Delta pH$  mechanisch zwischengespeichert werden. Da es möglich ist, ATP-Synthase allein durch eine elektrische Potentialdifferenz anzutreiben [18] ist das in Abbildung 3 gezeigte Modell durch das Konzept eines „Proton Well“ von P. Mitchell zu ergänzen. Wenn nämlich jeder der beiden Kanäle nur für Protonen zugänglich ist, wird in ihm die über jeweils die halbe Membrandicke abfallende elektrische Spannung nach der Äquivalenz  $\Delta \Psi = 2,3(RT/F) \cdot \Delta pH$  ( $\approx 60 \text{ mV} \cdot \Delta pH$ ) in eine lokale pH-Differenz umgewandelt. Eine lokale Versäuerung entsteht im Inneren des der positiven Seite der Membran zugekehrten Zugangskanals.

Das oben beschriebene hypothetische Modell hat den Vorteil, mehrere Eigenschaften des realen Moleküls zu erklären.

► Die Umstellung des Antriebs von Protonen auf Natrium-Kationen [2] kann dadurch ermöglicht werden, daß die Selektivität der Zugangskanäle geändert wird.

► Daß Protonen „gepumpt“ werden, wenn zwischen dem Ring und der Untereinheit  $a$  durch äußeren Zwang ein Drehmoment aufgebaut wird, ist unmittelbar evident.

► Es ist vorstellbar, daß die Maschine auch mit einer anderen Ionen/ATP-Stöchiometrie arbeitet, wenn nur die Anzahl der Untereinheiten  $c$  geändert wird, dies entspricht einem Betrieb mit einer anderen Übersetzung. Für das Enzym aus Chloroplasten mit einem  $H^+$ /ATP-Verhältnis von 4 [20] wäre ein Ring aus 12 Untereinheiten  $c$  anzunehmen, bei Mitochondrien, bei denen das  $H^+$ /ATP-Verhältnis eher bei 3 zu liegen scheint, dagegen nur ein Ring aus 9. Nach ersten Hinweisen könnte die verwandte V-ATPase mit der Hälfte der protonierbaren Gruppen auf dem Ring arbeiten. Bei einem  $H^+$ /ATP-Verhältnis von 2 könnte V-ATPase durch die Hydrolyse von ATP in der pflanzlichen Vakuole eine dop-

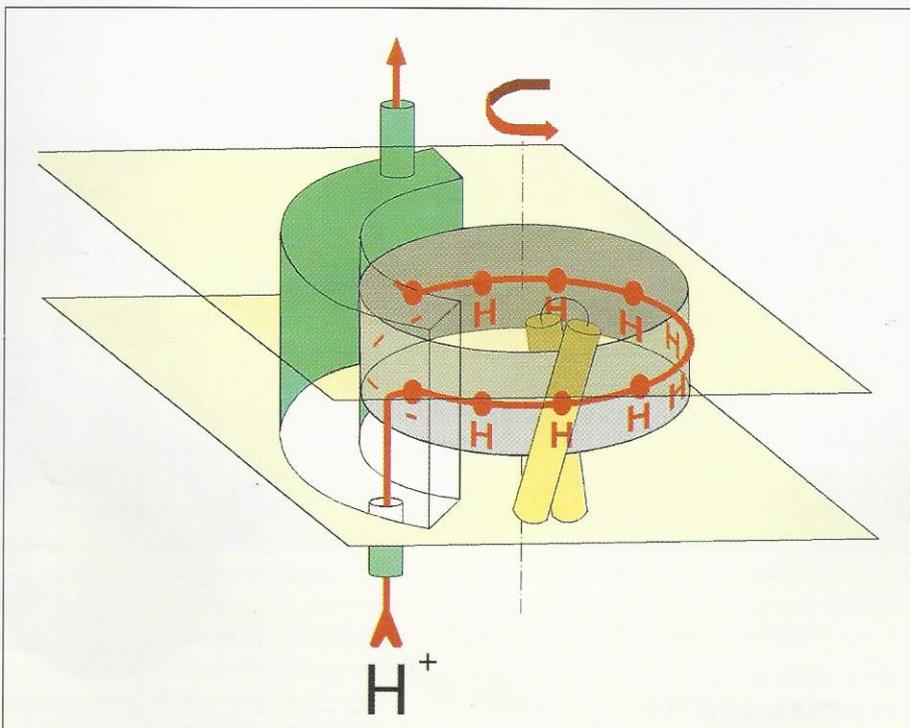


Abb. 3: Modell für die Erzeugung von Drehmoment durch den Transport von Protonen durch den Membranteil  $F_0$  [19] – Details im Text.

pelt so große pH-Differenz erzeugen, als diejenige, die in den Thylakoiden oder Mitochondrien zur Aufrechterhaltung des intrazellulären ATP/ADP-Verhältnisses zur Verfügung steht.

Die linearen Dimensionen der ATP-Synthase sind mehr als zehnmals geringer als die des Flagellenmotors. Deshalb ist der stochastische Charakter der Rotation noch ausgeprägter [12]. In beiden Systemen überwiegt die zähe Reibung gegenüber der Trägheit, und die Haltedistanz liegt bei atomaren Dimensionen. Es besteht daher keine Ähnlichkeit mit makroskopischen Kreiseln, bei denen ein großes Trägheitsmoment, verbunden mit geringen Reibungswiderständen lange Auslaufperioden bedingt.

Ob das oben beschriebene Modell einer entropisch angetriebenen Maschine allein ausreicht, um die Drehmomententwicklung zu beschreiben, oder ob elektrostatische Kräfte einbezogen werden müssen, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden.

#### Stator und Rotor

Die bisherigen Strukturmodelle von ATP-Synthase mit durch einen einzigen dünnen Stiel (stalk) verbundenem Kopf- und Membranteil sind mit dem rotorischen Reaktionsmechanismus nicht verträglich. Um Drehmoment zu übertragen, bedarf es einer zweiten Verbindung. Sie wurde in elektronenmikroskopischen Aufnahmen bisher noch nicht überzeugend dokumentiert. Die in Abbildung 2 dargestellte Konstruktion des Enzyms stützt sich daher auf neue Experimente mit (u.a. photolabilen) Quervernetzern. Die Untereinheit  $\delta$  kann mit der Oberseite von  $(\alpha\beta)_3$  vernetzt werden, ohne die Hydrolyseaktivität zu blockieren. Andererseits wurde die Vernetzung von  $\delta$  mit der Untereinheit  $b$  nachgewiesen. Es ist vorstellbar, daß die Gesamtheit der Untereinheiten  $a_2\delta(\alpha\beta)_3$  den Stator des Enzyms und der Untereinheiten  $c_{9-12}\gamma\epsilon$  den Rotor bildet. Letzteres wird dadurch nahegelegt, daß Quervernetzungen zwischen  $\gamma$  und  $\epsilon$  die Enzymaktivität nicht hemmen (S. Engelbrecht und R. Capaldi, pers. Mitt.).  $\gamma$  und  $\epsilon$  könnten dabei die Funktion einer Speicher auf dem Rad der Untereinheiten  $c$  übernehmen. In diesem Konzept sind die Bezeichnungen Rotor und Stator vertauschbar, da nur die Relativrotation beider Gruppen von Untereinheiten zur Funktion beiträgt, während die ohnehin vorhandene Rotationsdiffusion des gesamten Enzyms in der Membran (Korrelationszeit von etwa 100 ms [11]) ohne Belang ist. Es erscheint als erstaunliche Eigenschaft dieses Enzyms, daß die festen Verbindungen in  $(\alpha\beta)_3\delta$  und wahrscheinlich auch in  $c_{9-12}\gamma\epsilon$  zwar die strukturelle Symmetrie von  $(\alpha\beta)_3$  und von  $c_{9-12}$  brechen, offenbar jedoch nicht deren funktionelle Symmetrie im Zeitmittel. Die in Abbildung 1 dargestellte Struktur weist darauf hin, wie die aus der Translokation von zum Beispiel vier Protonen pro ATP gewonnene Energie elastisch zwischengespeichert werden könnte, durch die verdrehte Doppelhelix von  $\gamma$  als Torsionsfeder und das Parallelogramm  $a_2\delta$ .

Das oben beschriebene Konzept ist in Teilen hypothetisch. Der Nachweis für eine Rotation des Rings der Untereinheiten  $c$  steht bisher aus, und es wird intensiv daran gearbeitet, ihn zu führen. Sollte er gelingen, kann sich die ATP-Synthase zu einem Paradebeispiel für molekulare Mechanik entwickeln. Es ist vorteilhaft, daß die einzelnen Funktionen bestimmten Untereinheiten zuzuordnen sind und daß das Protein weniger komplex aufgebaut ist als der Flagellenmotor. Die Kristallstruktur des gesamten Enzyms kann in den nächsten Jahren erwartet werden. Dies wird den wissenschaftlichen Reiz noch vergrößern, „Filme“ zu den strukturellen „Standbildern“ zu erarbeiten und zu zeigen, wie Drehmoment erzeugt und genutzt wird und wie molekulare Bewegungen eingekoppelt und reguliert werden.

#### Danksagung

Ich danke meinen Kollegen Priv.-Doz. Siegfried Engelbrecht, Priv.-Doz. Holger Lill und Dr. Dirk Sabbert für ihre Beiträge zu dem hier skizzierten Bild. Prof. Rod Capaldi (Oregon) danke ich für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse. Die Arbeiten an diesem Forschungsgegenstand wurden von der DFG (SFB 171, B3), vom Land Niedersachsen und dem Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt.

#### Literatur

Ein vollständiges Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden

- [1] Mitchell, P. (1966) Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. *Physiol. Rev.* 41, 445-502
- [2] Laubinger, W., Dimroth, P. (1989) The sodium ion translocating adenosine triphosphatase of *Propionigenium modestum* pumps protons at low sodium ion concentrations. *Biochemistry* 28, 7194-7198
- [3] Blair, A., Ngo, L., Park, J., Paulsen, I., Tand Saier, M. H. (1996) Phylogenetic analyses of the homologous transmembrane channel-forming proteins of the  $F_1F_0$ -ATPases of bacteria, chloroplasts and mitochondria. *Microbiology* 142, 17-32
- [4] Lill, H., Burkovski, A., Altendorf, K., Junge, W., Engelbrecht, S. (1993) Complementation of *Escherichia coli* unc mutant strains by chloroplast and cyanobacterial  $F_1F_0$ -ATPase subunits. *Biochim. Biophys. Acta* 1144, 278-284
- [5] Kaim, G., Dimroth, P. (1995) Construction, expression and characterization of a plasmid-encoded  $\text{Na}^+$ -specific ATPase hybrid consisting of *Propionigenium modestum*  $F_0$ -ATPase and *Escherichia coli*  $F_1$ -ATPase. *Eur. J. Biochem.* 222, 615-623

- [6] Abrahams, J. P., Leslie, A. G. W., Lutter, R., Walker, J. E. (1994) The structure of  $F_1$ -ATPase from bovine heart mitochondria determined at 2.8 Å resolution. *Nature* 370, 621-628
- [7] Weber, J., Senior, A. E. (1996) Binding and hydrolysis of TNP-ATP by *Escherichia coli*  $F_1F_0$ -ATPase. *J. Biol. Chem.* 271, 3474-3477
- [8] Boyer, P. D. (1993) The binding change mechanism for ATP synthase - Some probabilities and possibilities. *Biochim. Biophys. Acta* 1140, 215-250
- [9] Duncan, T. M., Bulygin, V. V., Zhou, Y., Hutcheon, M. L., and Cross, R. L. (1995) Rotation of subunits during catalysis by *Escherichia coli*  $F_1F_0$ -ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 10964-10968
- [10] Sabbert, D., Engelbrecht, S., Junge, W. (1996) Intersubunit rotation in active  $F_1F_0$ -ATPase. *Nature* 381, 623-626
- [11] Sabbert, D., Engelbrecht, S., Junge, W. (1997) Functional and idling rotatory motion within  $F_1F_0$ -ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 4401-4405
- [12] Sabbert, D., Junge, W. (1997) Stepped versus continuous rotatory motors at the molecular scale. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 2312-2317
- [13] Noji, H., Yasuda, R., Yoshida, M., Kinosita, K. (1997) Direct observation of the rotation of  $F_1F_0$ -ATPase. *Nature* 386, 299-302
- [14] Birkenhäger, R., Deckers-Hebestreit, G., Altendorf, K. (1995) The  $F_0$  complex of the *Escherichia coli* ATP synthase investigated by electron spectroscopic imaging and immunoelectron microscopy. *Eur. J. Biochem.* 230, 58-67
- [15] Singh, S., Turina, P., Bustamante, C. J., Keller, D. J., Capaldi, R. A. (1996) Topographical structure of membrane-bound *Escherichia coli*  $F_1F_0$  ATP synthase in aqueous buffer. *FEBS Lett.* 397, 30-34
- [16] Miller, M. J., Oldenburg, M., Fillingame, R. H. (1990) The essential carboxyl group in subunit  $c$  of the  $F_1F_0$  ATP synthase can be moved and  $\text{H}^+$ -translocating function retained. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 4900-4904
- [17] Vik, S. B., Antonio, B. J. (1994) A mechanism of proton translocation by  $F_1F_0$  ATP synthases suggested by double mutants of the a subunit. *J. Biol. Chem.* 269, 30364-30369
- [18] Witt, H. T., Schlodder, E., Gräber, P. (1976) Membrane-bound ATP synthesis generated by an external electrical field. *FEBS Lett.* 69, 272-276
- [19] Junge, W., Lill, H., Engelbrecht, S. (1997) ATP synthase: an electrochemical transducer with rotatory mechanics. *TIBS - in press*
- [20] van Walraven, H. S., Strotmann, H., Schwarz, O., Rumberg, B. (1996) The  $\text{H}^+$ /ATP coupling ratio of the ATP synthase from thiol-modulated chloroplasts and two cyanobacterial strains is four. *FEBS Lett.* 379, 309-313

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Junge  
Abt. Biophysik – FB Biologie Chemie  
Universität Osnabrück  
D-49069 Osnabrück  
Tel.: 0541-9692872  
Fax: 0541-9692262  
eMail: junge@uni-osnabrueck.de



Wolfgang Junge

studierte Physik an der Freien und an der Technischen Universität Berlin (H. Boersch), promovierte und habilitierte in Physikalischer Chemie (H.T. Witt). Seit 1973 hatte er eine Professur für Physikalische und Biophysikalische Chemie an der TU Berlin inne, unterbrochen von Forschungsaufenthalten an den Universitäten von Pennsylvania und Illinois. 1979 nahm er den Ruf auf eine Professur für Biophysik an der Universität Osnabrück an. Er ist Sprecher des dortigen Sonderforschungsbereichs 171 – Membrantransport.