

BAKTÉRIUM ATPÁZOK

DEÁK TIBOR és TÖRÖK TAMÁS

Kertészeti Egyetem Mikrobiológiai Tanszéki Csoport, Budapest

A citoplazmamembrán a prokariota baktériumsejteknek az az egyetlen része, amely a baktériumoknál jellegzetes feladatok (flagellamozgás, DNS rögzítés) és az eukariota sejtekkel közös membránfunkciók (transzport, ozmotikus szabályozás, bioszintézis) ellátásán kívül egymagában megfelel azoknak a funkcióknak is (légzés és oxidatív foszforiláció, ill. fotoszintézis és fotofoszforiláció), amelyeket az eukariota sejtekben speciális sejtorganellumok (mitokondriumok, ill. kloroplasztok) végeznek el. Mindebből következik, hogy a baktériumok és az említett eukariota sejtorganellumok közötti nyilvánvaló és lényeges különbségek ellenére — de lásd a biológiai evolúció endoszimbiózis hipotézisét —, ezek membránjaiban a szerkezeti és a funkcionális egységet biztosító legalapvetőbb elemek közösek lehetnek. Minden jel arra mutat, hogy az egyik ilyen alapvető és közös elemet az ATPázok képviselik.

1. *A baktérium ATPázok jellemzése*

1.1. *Morfológiai háttér*

Elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint a baktériumok citoplazmamembránjának közös jellemzője, hogy belső felszínét nagyszámú, rendezetlenül szétszórta, mintegy 9 nm átmérőjű, gömbölyű partikulum borítja [1, 2, 7, 9, 19, 74, 75, 92, 93]. A mitokondrium belső membrán partikulumaihoz feltűnő hasonlóságot mutatva e gömböcskék is a legtöbb esetben nyelek (pl. *Escherichia coli*, *Alcaligenes faecalis*, *Micrococcus lysodeikticus*, *Bacillus stearothermophilus*), de az egyik legjobban tanulmányozott baktériumnál (*Streptococcus faecalis*) nyél nélküliek. Viszont éppen itt mutatták ki, hogy a partikulumnak a membránhoz való kötődésében egy nektinnek nevezett protein szerepel [19].

1.2. *Molekuláris szerkezet*

Igen sokféle baktériumból készítettek már foszforilációra képes membránpreparátumokat. Ezek azonban csak jórészt oldható, ún. „coupling factors” hozzáadásával működtek. A baktériumfajtól, a preparálás módjától függően a coupling factors természete sokféleképpen bizonyult [8, 9, 10, 22, 23, 24, 52],

de valamennyi közös tulajdonsága volt az ATPáz aktivitás. Ez az aktivitás az esetek többségében latens volt és csak hő- vagy tripszines kezelés után szabadult fel [8, 23, 56]. Sok preparátum viszont jelentős szabad aktivitást mutatott kezelés nélkül is [5, 38, 39, 42, 43, 50, 72, 100].

Néhány baktériumfaj — *E. coli* [28, 30, 39, 46, 62], *Str. faecalis* [2, 3, 4, 5, 19, 92, 93], *M. lysodeikticus* [75, 88, 89], *B. megatherium* [72], *Rhodospirillum rubrum* [16, 58, 59] — membrán ATPázát már annyira tiszta állapotban állították elő, hogy subunit szerkezetük vizsgálatát is megkezdhatték. A homogén preparátumok molekulásúlya 350 000—385 000 volt, az alegységek száma 2—6, ezek molekulásúlya 10 000—60 000 közt váltakozott. Érdekes a rendelkezésre álló adatokat egyéb ATPáz preparátumokkal összevetni (I. táblázat). A hasonlóság szembetűnő. Meg kell azonban jegyezni, hogy az F_1 és CF_1 faktorokhoz további, kiegészítő fehérjekomponensek is tartoznak. Ilyenek az oligomicinre-érzékenyítő fehérje, valamint az ATPáz-gátló fehérje (cf. 16). Ez utóbbi maga tripszin érzékeny és feltehetően a latens baktérium ATPázoknál is megtalálható, míg a szabad aktivitású preparátumokból hiányzik.

I. táblázat

Prokariota és eukariota sejtek ATPázainak összehasonlítása

ATPáz típusa	Mol súly ($\times 1000$)	Alegységek száma és mol súlya ($\times 1000$)				
T_1 marhaszív mitokondrium	360	53	50	25	13	7
F_1 patkánymáj mitokondrium	384	62	57	36	12	7
CF_1 spenót kloroplast	325	59	56	37	17	13
F_1 <i>Sacch. cerevisiae</i> mitokondrium	340	58	54	38	31	12
ATPáz <i>E. coli</i>	360	57	52	31	21	12

Táblázat [16] után, [30] és [101] adataival kiegészítve.

1.3. Biokémiai jellemzők

A különböző baktérium membránokból izolált ATPázok tulajdonságai hasonlóknak bizonyultak nemcsak egymáshoz, hanem — sok szempontból — az eukariota F_1 , CF_1 faktorokhoz is. A baktérium ATPázok egyik közös jellemzője, hogy oldott állapotban hideg-labilisak [23, 24, 38, 39, 72, 75]. Ugyancsak közös tulajdonságuk, hogy a hidrolitikus reakció aktiválásához Mg^{2+} szükséges. Számos esetben azonban Ca^{2+} éppúgy hatásos volt, sőt a *Rh. rubrum* fotoszintetizáló baktérium kromatoforáiból nyert ATPáz aktivitásához Ca^{2+} kellett Mg^{2+} helyett [58]. Különösen tisztázatlan az egyértékű kationok (Na^+ , K^+) aktiváló hatása. Egyes preparátumoknál teljesen hatástalannak bizonyultak [38, 75], másoknál nagy koncentrációban gyenge hatást mutattak [2, 92, 93], az *Alcaligenes faecalis* ATPázát viszont K^+ és Na^+ éppúgy aktiválta mint

Mg^{2+} . K^+ hiányában a Ca^{2+} aktiváló hatása azonos volt a Mg^{2+} -ével, K^+ jelenlétében viszont megszűnt [6, 8, 59].

Igen sok adat vonatkozik a baktérium ATPázok gátlószer-érzékenységre. Általános gátló hatásúnak bizonyult a DCCD, Dio 9, gyakran az azid is, viszont hatástalannak az oligomicin, rutamicin, továbbá az ouabain [3, 50, 56, 74, 75, 51]. Érdekes azonban, hogy a kromatofora ATPáz oligomicin is gátolta [17]. Mindezek a tulajdonságok feltűnő hasonlóságot mutatnak a baktérium ATPázok és az eukariota sejtek mitokondrium és kloroplaszt membránjainak ATPázai között. Ugyanakkor mindezek az enzimek lényegesen különböznek az emlős plazmamembrán Na^+ , K^+ transzport ATPázától [35, 55, 95]. E hasonlóságokat és különbségeket összefoglalóan a II. táblázat mutatja.

1.4. Genetikai adatok

Mint a biokémia sok más területén, az ATPázok vonatkozásában is, a baktérium mutánsok vizsgálata jelentős eredményekkel járt. Az *E. coli*-nak már több mint 10 ATPáz-mutánsa ismert [11, 31, 32, 44, 61, 62, 85, 90, 91-94, 102]. Ezek a mutánsok elsősorban az ATPáz működésére vonatkozó kísérleti bizonyítékokat szolgáltatottak (lásd alább), de ugyanakkor az ATPáz komplex voltát is igazolták, különösképpen azt, hogy a DCCD érzékenységet az ATPáz aktivitástól elválasztható fehérjekomponens okozza [44, 85, 102]. A mitokondrium F_1 faktoráról is ismeretes, hogy sem az oligomicin, sem a DCCD nem közvetlenül az ATPáz-hoz, hanem a rendszer más komponenséhez kötődik [16, 47].

2. A baktérium ATPázok működése

A baktérium membrán ATPáz multifunkcionális enzim. Az eddigi kísérleti adatok szerint szerepet játszik az oxidatív foszforilációban, a fotoszintetikus foszforilációban, az elektron transzportlánc megfordított reakciójában, a transzshidrogenálási reakcióban, az iontranszportban és általában az aktív transzport energiakapcsolásában. A flagellamozgás energiakapcsolatára nem térünk ki [99], a továbbiakban csak az aktív transzport kérdését részletezzük.

2.1. Oxidatív foszforiláció

A mitokondrium F_1 komplexéhez való hasonlóság alapján a baktérium membrán ATPáz is nyilvánvalóan közreműködik az elektrontranszport és az oxidatív foszforiláció összekapcsolásában. Ennek közvetlen bizonyítékát azok az ATPáz deficiens mutánsok szolgáltatották, amelyeknek egyúttal az oxidatív foszforilációs képessége is megszűnt [31, 61, 62]. Az ATPáz szerepe az oxidatív foszforiláció terminális lépésénél ma még épp annyira rejtélyes a baktérium membránban mint a mitokondriumban. Érdekes, hogy e kétféle coupling factor közt nemcsak egyszerű analógia, hanem tényleges azonosság is van,

II. táblázat
ATPázok tulajdonságainak összefoglalása

Tulajdonság	Str. faecalis	E. coli	M. lysodeikticus	Patkánymáj mitokondrium	Na ⁺ , K ⁺ ATPáz emlős plazmamembrán
Morfológia	hexagonális 10 nm átm. nyél nincs	nyeles gömb 9 nm átm.	nyeles gömb	nyeles gömb 10 nm átm.	pálcák 8 nm átm.
Mol súly	385 000	360 000		384 000	250 000 – 300 000
Alegységek száma	6	5		5	2
Stabilitás	kötődve stabilis oldva hideg-labilis	kötődve stabilis oldva hideg-labilis	oldva hideg-labilis	oldva hideg-labilis	
Aktivitás	aktiválás nem kell	aktiválás nem kell	tripszin aktiválja	tripszin aktiválja	aktiváshoz foszfolipid kell
Kation aktiválás	Mg ²⁺ Na ⁺ , K ⁺ gyengén nagy konc.-ban	Mg ²⁺ , Ca ²⁺ Na ⁺ , K ⁺ hatástalan	Mg ²⁺ , Ca ²⁺ Na ⁺ , K ⁺ alig hatásos	Mg ²⁺ Na ⁺ , K ⁺ alig hatásos	Mg ²⁺ , Na ⁺ , K ⁺ kell a max. aktivitáshoz
Gátlószerek hatásos hatástalan hatástalan	DCCD, Dio 9 oligomicin ouabain	DCCD, azid oligomicin ouabain	azid oligomicin ouabain	DCCD, Dio 9, azid oligomicin ouabain	ouabain nagyon erősen oligomicin nagy konc.-ban DCCD alig

Táblázat [47] után, [30], [35], [55] adatai szerint módosítva.

amit igazol, hogy rekonstitúciós kísérletekben egymást kölcsönösen helyettesítették [21].

2.2. Fotoszintetikus foszforiláció

A fotoszintetikus foszforiláció és az oxidatív foszforiláció alapján meg-egyező folyamatok. A redox reakciók sorozatában felszabaduló energia rögzítése mindkét esetben coupling factors közreműködésével történik. E faktoroknak bizonyítottan fő komponense a baktériumok fotoszintetikus foszforilációjában is egy ATPáz [15, 26, 40, 67, 71]. Ez, mint fentebb már láttuk, oligomicinre és Dio 9-re egyaránt érzékeny [17].

2.3. Megfordított elektron transzport

Egyes baktériumok különleges anyagcsere utakat követnek anaerob körülmények között (fotoszintézis, kemoszintézis). A redukált nikotin-adenin-nukleotidák ilyenkor főleg a NAD redukálásából keletkeznek, szerves vagy szervetlen hidrogén donorral, ATP (vagy fényenergia) felhasználásával, egy, az oxidatív elektrontranszport megfordított reakciójához hasonló úton. Az energia kapcsolást itt is ATPáz végzi [12, 57, 64, 68, 97]. Valószínűleg hasonló típusú, Mg^{2+} függő ATPáz által közvetített reakció játszódik le a baktériumok nitrogén megkötésénél is [36].

2.4. Transzshidrogenálás

Baktérium membránpreparátumok szubsztrát oxidáció vagy ATP hidrolízis energiájával képesek az $NADH \rightarrow NADP$ transzshidrogenálást elvégezni [13, 27, 33, 41, 98]. Az ATP hidrolízisben ATPáz szerepel, amit DCCD gátol. ATPáz hiányos mutánsoknál csak szukcinát oxidációval megy végbe a reakció [29, 33, 44]. A rendszer világosan igazolja az energiakapcsolásban feltételezett, vitatott természetű, közös energiadús intermedier létezését, amely mind oxidációval, mind ATP hidrolízissel képződhet [34, 44].

2.5. Aktív transzport

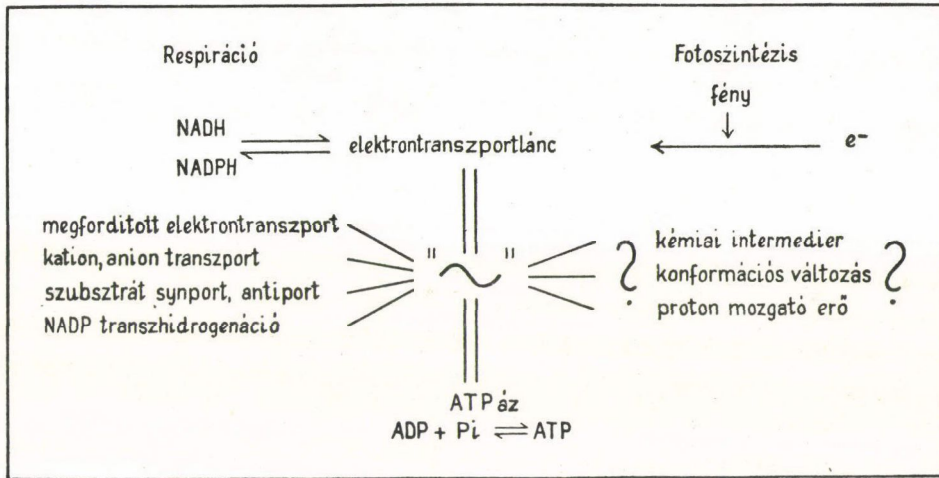
Baktériumoknál többféle típusú aktív transzport-folyamat ismert [cf. 37]. Az elsődleges aktív transzport csoport-transzlokációs típusának ma már részleteiben feltárt példája a PEP-foszfofotranszferáz rendszer [25, 37, 77, 84], míg az enzimhez kapcsolt transzlokációs típus jellegzetes képviselője az emlőssejtek Na^+ , K^+ transzport ATPáz-a [35, 55, 95]. Utóbbi a baktériumoknál nem ismert, bár egyrészt az ouabain szenzitív, Na^+ , K^+ aktivált ATPáz-t az összes ATPáz aktivitás 10%-ában kimutatták *E. coli*-nál [45], másrészt a Ca^{2+} , Mg^{2+} aktivált ATPáz-nak közvetlen szerepet tulajdonítanak a kation transzportban [9, 87]. A másodlagos aktív transzport a baktériumoknál általánosan elterjedt, példája az *E. coli* béta-galaktozid rendszere [25, 37, 78].

Ezeknél az aktív transzport-folyamatoknál a központi probléma az energia-kapcsolás módja.

Ebben a kérdésben jelenleg két fő modell a vita tárgya. Az egyik a légzési lánc modell, amelynek lényege, hogy a transzport karrier, mint a légzési lánc tagja, reverzibilis redox változásokon megy át, miközben a szubsztrátot a membránon átjuttatja [37, 60, 70]. A másik modell, a mitokondriális oxidatív foszforilációval kapcsolatban kialakított kemiozmotikus teoria kiterjesztése a membrántranszportra. Lényegében az oxidációs lánc működése közben felépülő proton mozgató erőt kapcsolja a transzportéhoz [14, 37, 47, 73]. Ugyanez a proton mozgató erő létrejöhet a membrán Mg^{2+} , Ca^{2+} ATPáz által végzett ATP hidrolízissel is (az oxidatív foszforilációban megfordítva, ATP szintézis megy végbe). Megemlítjük, hogy e két elképzelésen kívül az anyagcsere-energia kapcsolásának más formáját, nagy energiájú intermedieren keresztül az ATP közvetlen felhasználását feltételező vélemények is vannak [20, 66, 102, 103]. Bár az oxidációs energia közvetlen transzport kapcsolására épülő modell sok kísérleti eredménnyel összhangban van, két jelentős érv szól ellene. Az egyik, hogy aktív transzport végbemegy anaerob körülmények között is [47, 63, 69, 80], a másik, hogy uncouplerek hatására a transzport gátlódik a légzés befolyásolása nélkül [18, 49, 53, 65]. Nyilvánvaló, hogy a légzés egyedül nem biztosítja az aktív transzport energia kapcsolatát. A másik modell esetén a proton mozgató erőt felépítő pH gradiens vagy elektrokémiai potenciál, vagy mindkettő igazolása hiányzik egyes transzport-folyamatoknál [60, 70], és ha egyik vagy másik vagy mindkettő megléte bizonyított is [5, 47, 82], eddig csak kevés — bár egyre több — esetben igazolt a proton-szubsztrát symport (vagy proton-kation antiport) transzport kapcsolat [54, 76, 96, 104, 105]. A proton mozgató erő összeomlásával azonban igen jól magyarázható az uncouplerek transzportgátló hatása [25, 47, 49, 80], valamint az aktív transzport energiakapcsolata, mind a légzéssel, mind a Mg^{2+} , K^{2+} ATPáz általi ATP hidrolízissel [20, 81, 83, 91]. Az ATP deficiens mutánsok vizsgálata egyrészt igazolja, hogy az ATPáz egyes esetekben valóban a transzport energiakapcsoló része [11, 48, 86, 94], másrészt viszont arra is rámutat, hogy energiakapcsolásnak ez sem az egyedüli módja [20, 25, 79].

Összefoglalás

A fentiekből kitűnik, hogy a baktérium ATPázok két irányú kapcsolatot teljesítenek a membrán funkcióinál: egyrészt a membránban lokalizált oxidatív foszforilációs (ill. fotofoszforilációs) rendszer oxidációs (ill. fény) energiáját az ATP szintézishez kötik, másrészt lehetővé teszik e rendszerek, ill. az ATP hidrolízis energiájának felhasználását a membrán energiaigényes funkcióihoz (pl. az aktív transzportéhoz). A baktérium ATPázok és az eukariota sejtorganellumok analóg faktorainak (F_1 , CF_1) nyilvánvaló hasonlósága az



1. ábra. Az energia megkötésének, átalakításának és felhasználásának általános, közös sémája a mitokondrium, kloroplast és baktérium membránban ([47] után, módosítva)

energiakapcsolás mechanizmusának valamilyen alapvető közös voltát sejteti a különböző energiamegkötési, átalakítási és felhasználási módoknál (1. ábra). Az energiakapcsolás molekuláris mechanizmusának mibenléte azonban egyértelműen még nem világos. Ennek valószínű formája ma még akár a kémiai intermedier, akár a protein konformációs, akár a kemiozmotikus hipotézis alapján magyarázható. A probléma megoldása a közeljövő biokémiai kutatásának legizgalmasabb feladata.

IRODALOM

1. ABRAM, D.: *J. Bacteriol.* **89**, 855 (1965).
2. ABRAMS, A., BARON, C.: *Biochemistry* **6**, 225 (1967).
3. ABRAMS, A., BARON, C.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **41**, 858 (1970).
4. ABRAMS, A., NOLAN, E. A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **48**, 982 (1972).
5. ABRAMS, A. et al.: *J. Biol. Chem.* **247**, 1484 (1972).
6. ADOLFSEN, R., MOUDRIANAKIS, E. N.: *Biochemistry* **10**, 434 (1971).
7. ADOLFSEN, R., MOUDRIANAKIS, E. N.: *Biochemistry* **10**, 440 (1971).
8. ADOLFSEN, R., MOUDRIANAKIS, B. N.: *Biochemistry* **10**, 2247 (1971).
9. ADOLFSEN, R., MOUDRIANAKIS, E. N.: *Biochemistry* **12**, 2926 (1973).
10. AITHAL, H. N. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **43**, 550 (1971).
11. ALTENDORF, K., HAROLD, F. M.: *J. Biol. Chem.* **249**, 4587 (1974).
12. ASANO, A. et al.: *J. Biochem. (Tokyo)* **62**, 210 (1967).
13. ASANO, A. et al.: *Biochim. Biophys. Acta* **143**, 477 (1967).
14. ASGHAR, S. S. et al.: *J. Biol. Chem.* **248**, 5225 (1973).
15. BACCARINI-MELANDRI, A. et al.: *J. Biol. Chem.* **245**, 1224 (1970).
16. BALTSCHJEFFSKY, H., BALTSCHJEFFSKY, M.: *Ann. Rev. Biochem.* **43**, 871 (1974).
17. BALTSCHJEFFSKY, H. et al.: *Curr. Top. Bioenerg.* **4**, 273 (1971).
18. BARNES, E. M. Jr., KABACK, H. R.: *J. Biol. Chem.* **246**, 5518 (1971).
19. BARON, C., ABRAMS, A.: *J. Biol. Chem.* **246**, 1542 (1971).
20. BERGER, E. A.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **70**, 1514 (1973).
21. BOGIN, E. T. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **38**, 478 (1970).

22. BOGIN, E. T. et al.: Arch. Biochem. Biophys. **136**, 337 (1970).
23. BOGIN, E. T. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. **41**, 995 (1970).
24. BOGIN, E. T. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **67**, 1 (1970).
25. BOOS, W.: Ann. Rev. Biochem. **43**, 123 (1974).
26. BOSE, S. K., GEST, M.: Biochim. Biophys. Acta **96**, 159 (1965).
27. BRAGG, P. D., HOU, C.: Can. J. Biochem. **46**, 631 (1968).
28. BRAGG, P. D., HOU, C.: FEBS Lett. **28**, 309 (1972).
29. BRAGG, P. D., HOU, C.: Biochem. Biophys. Res. Commun. **50**, 729 (1973).
30. BRAGG, P. D. et al.: Arch. Biochem. Biophys. **159**, 664 (1973).
31. BUTLIN, J. D. et al.: Biochem. J. **124**, 75 (1971).
32. BUTLIN, J. D. et al.: Biochim. Biophys. Acta **292**, 366 (1973).
33. COX, G. B. et al.: Biochem. J. **125**, 489 (1971).
34. COX, G. B. et al.: Biochem. J. **132**, 689 (1973).
35. DAHL, J. L., HOKIN, L. E.: Ann. Rev. Biochem. **43**, 327 (1974).
36. DALTON, H., MORTENSON, L. E.: Bacteriol. Rev. **36**, 231 (1972).
37. DEÁK, T., NOVÁK, E. K.: MTA Biol. Oszt. Közl. **18**, 95 (1975).
38. EVANS, D. J. Jr.: J. Bacteriol. **100**, 914 (1969).
39. EVANS, D. J. Jr.: J. Bacteriol. **104**, 1203 (1970).
40. FISHER, R. R., GULLORY, R. J.: Biochim. Biophys. Acta **143**, 654 (1967).
41. FISHER, R. J., SANADI, D. R.: Biochim. Biophys. Acta **245**, 34 (1971).
42. GROSS, R., COLES, N. W.: J. Bacteriol. **95**, 1322 (1968).
43. GUARRARIA, L. J., PECK, H. D. Jr.: J. Bacteriol. **106**, 890 (1971).
44. GUTNICK, D. L. et al.: Biochim. Biophys. Acta **283**, 217 (1972).
45. HAFKENSCHIED, J. C. M., BONTING, S. L.: Biochim. Biophys. Acta **178**, 128 (1969).
46. HANSON, R. L., KENNEDY, E. P.: J. Bacteriol. **114**, 772 (1973).
47. HAROLD, F. M.: Bacteriol. Rev. **36**, 172 (1972).
48. HAROLD, F. M.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **227**, 445 (1974).
49. HAROLD, F. M., BAARDA, J. R.: J. Bacteriol. **96**, 2025 (1968).
50. HAROLD, F. M. et al.: J. Biol. Chem. **244**, 2261 (1969).
51. HENDERSON, P. J. F.: Ann. Rev. Microbiol. **25**, 393 (1971).
52. HIGASHI, T. et al.: Arch. Biochem. Biophys. **136**, 331 (1970).
53. HIRATA, H. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. **44**, 368 (1971).
54. HIRATA, H. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **70**, 1804 (1973).
55. HOKIN, L. E., DAHL, J. L.: in Metabolic Pathway ed. Hokin, L. E. vol. VI. p. 269. Academic New York (1972).
56. ISHIKAWA, S.: J. Biochem. (Tokyo) **67**, 297 (1970).
57. JACKSON, J. B., CRAFTS, A. R.: Biochem. Biophys. Res Commun. **32**, 908 (1968).
58. JOHANSSON, B. C. et al.: Europ. J. Biochem. **40**, 109 (1973).
59. JOHANSSON, B. C. et al.: FEBS Lett. **20**, 339 (1972).
60. KABACK, H. R.: Biochim. Biophys. Acta **265**, 367 (1972).
61. KANNER, B. L., GUTNICK, D. L.: FEBS Lett. **22**, 197 (1972).
62. KANNER, B. L., GUTNICK, D. L.: J. Bacteriol. **111**, 287 (1972).
63. KASHKET, E. R., WILSON, T. H.: J. Bacteriol. **109**, 784 (1972).
64. KEISTER, D. L., YIKE, N. J.: Arch. Biochem. Biophys. **122**, 415 (1967).
65. KERWAR, G. K. et al.: J. Biol. Chem. **247**, 291 (1972).
66. KLEIN, W. L., BOYER, P. D.: J. Biol. Chem. **247**, 7257 (1972).
67. KLEMMER, B. et al.: Arch. Biochem. Biophys. **144**, 339 (1971).
68. KNOBLOCK, K. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. **43**, 834 (1971).
69. KONINGS, W. R., KABACK, M. R.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **70**, 3376 (1973).
70. LOMBARDI, F. J. et al.: J. Biol. Chem. **248**, 3551 (1973).
71. MELANDRI, B. A. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **67**, 477 (1970).
72. MIRSKY, R., BARLOW, V.: Biochim. Biophys. Acta **241**, 835 (1971).
73. MITCHELL, P.: Fed. Proc. **26**, 1370 (1967).
74. MUNOZ, E. et al.: Biochim. Biophys. Acta **150**, 531 (1968).
75. MUNOZ, E. et al.: Europ. J. Biochem. **7**, 490 (1969).
76. NIVEN, D. F. et al.: FEBS Lett. **29**, 248 (1973).
77. OXENDER, D. L.: Ann. Rev. Biochem. **41**, 777 (1972).
78. OXENDER, D. L.: 8n Metabolic Pathways ed. Hokin, L. E. vol. VI. p. 133. Academic, New York (1972).
79. PARNES, J. R., BOOS, W.: J. Biol. Chem. **248**, 4429 (1973).
80. PAVLASOVA, E., HAROLD, F. M.: J. Bacteriol. **98**, 198 (1969).
81. PREZIOSO, G. et al.: Arch. Biochem. Biophys. **154**, 575 (1973).
82. REEVES, J. P.: Biochem. Biophys. Res. Commun. **45**, 931 (1971).

83. REST, R. F., ROBERTSON, D. C.: *J. Bacteriol.* **118**, 250 (1974).
84. ROSEMAN, S.: in *Metabolic Pathways* ed Hokin, L. E. vol. VI. p. 41. Academic, New York (1972).
85. ROSEN, B. P.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **53**, 1289 (1973).
86. ROSEN, B. P.: *J. Bacteriol.* **116**, 1124 (1974).
87. ROTHSTEIN, A.: in *Metabolic Pathways* ed. Hokin, L. E. vol. VI. p. 17. Academic, New York (1972).
88. SALTON, M. R. J.: *Crit. Rev. Microbiol.* **1**, 161 (1971).
89. SALTON, M. R. J., SHOR, M. T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **49**, 350 (1972).
90. SCHAIRER, H. V., GRUBER, D.: *Europ. J. Biochem.* **27**, 282 (1973).
91. SCHAIRER, H. V., HADDOCK, B. A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **48**, 544 (1972).
92. SCHNEBLI, H. P., ABRAMS, A.: *J. Biol. Chem.* **245**, 1915 (1970).
93. SCHNEBLI, H. P. et al.: *J. Biol. Chem.* **245**, 1112 (1970).
94. SIMONI, R. D., SHALLENBERGER, M. K.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **69**, 2663 (1972).
95. SKOU, J. C.: *J. Bioenerg.* **4**, 1 (1973).
96. STOCK, J., ROSEMAN, S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **44**, 132 (1971).
97. SWEETMAN, A. J., GRIFFITHS, D. E.: *Biochem. J.* **121**, 117 (1971).
98. SWEETMAN, A. J., GRIFFITHS, D. E.: *Biochem. J.* **121**, 125 (1971).
99. THIPAYATHASANA, P., VALENTINE, R. C.: *Biochim. Biophys. Acta* **347**, 464 (1974).
100. THOMPSON, J. et al.: *J. Bacteriol.* **99**, 834 (1969).
101. TZAGALOFF, A., MEACHER, P.: *J. Biol. Chem.* **246**, 7328 (1971).
102. VAN THIENEN, G., POSTMA, P. W.: *Biochim. Biophys. Acta* **323**, 429 (1973).
103. WEST, I. C.: *FEBS Lett.* **4**, 69 (1969).
104. WEST, I. C., MITCHELL, P.: *J. Bioenerg.* **3**, 445 (1972).
105. WEST, I. C., MITCHELL, P.: *Biochem. J.* **132**, 587 (1973).