

Biochemie II

LVA 166.163 (WS 2015)

Vortragender:

Ao.Univ.Prof. Dr. Ewald Srebotnik
ewald.srebotnik@tuwien.ac.at

Einheit 16:

Energiegewinnung

Energy generation

Literatur:

Lehrbuch der Biochemie

D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt,
Wiley-VCH



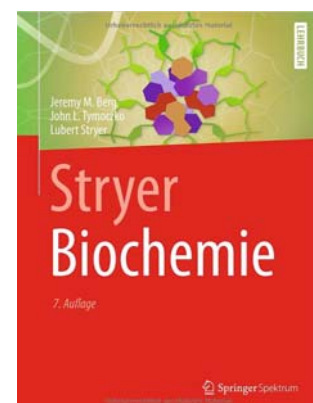
Taschenatlas Biochemie des Menschen

J. Koolman und K-H Röhm,
Thieme



Biochemie

J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L. Stryer
Springer



ΔG (freie Enthalpie) und chemisches Gleichgewicht:



Im chemischen Gleichgewicht gilt:

Massenwirkungsgesetz $K = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$

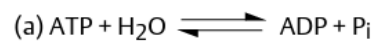
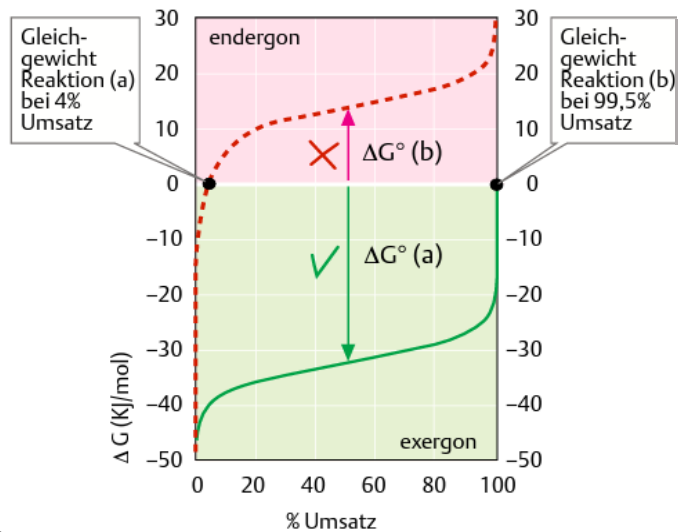
Zusammenhang zwischen K und ΔG° unter Standardbedingungen:

$$\Delta G^{\circ} = -R \cdot T \cdot \ln K$$

Für beliebige Konzentration
der Reaktanden:

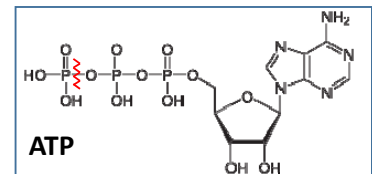
$$\Delta G = \Delta G^\circ + R \cdot T \cdot \ln \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

R = Allg. Gaskonstante ($8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$);
T = absolute Temperatur (in K)



ATP: Hydrolyse zu ADP stark exergonisch $\Delta G^0 = -32 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Glu: Umsetzung zu Gln endergonisch $\Delta G^0 = +14 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

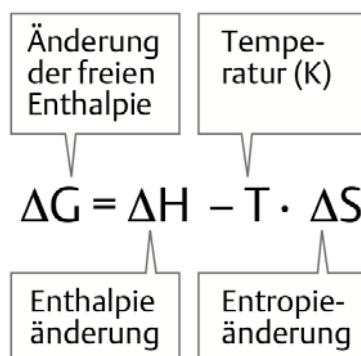


J. Koolman und K-H Röhm, Taschenatlas Biochemie des Menschen, *Thieme*

Energiegewinnung – Thermodynamische Grundlagen

Gibbs-Helmholtz-Gleichung:

Änderung der freien Enthalpie ΔG hängt von drei Größen ab: 1) Reaktionswärme ΔH (=Enthalpie), 2) Temperatur, und 3) Entropie ΔS



→ auch endotherme Reaktionen können spontan ablaufen

J. Koolman und K-H Röhm, Taschenatlas Biochemie des Menschen, *Thieme*

Energetische Kopplung:

Antrieb endergoner Prozesse wird durch Kopplung mit stark exergoner Spaltung von ATP ermöglicht – essentiell für Stoffwechsel!

Beispiel Glutamin-Synthetase-Reaktion:

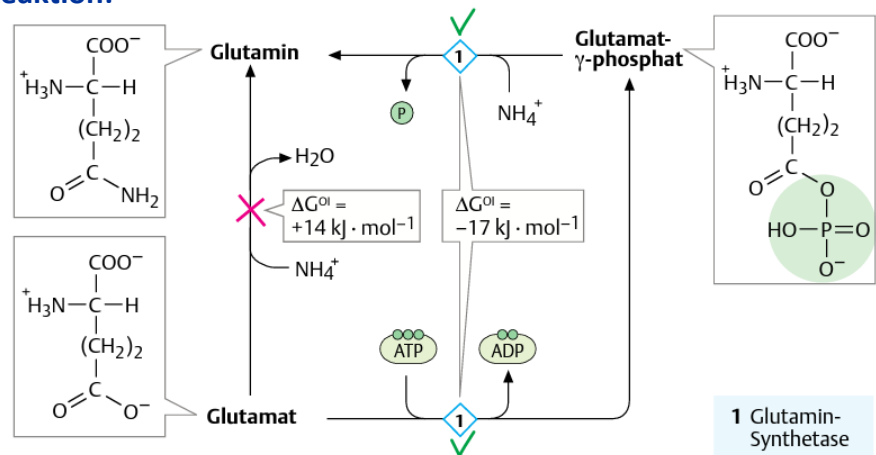
- 1) Endergone Übertragung von NH_4 auf Glutamat
- 2) Exergone Hydrolyse von ATP

Verzahnung beider Reaktionen →

Gemeinsames Zwischenprodukt
(Glu- γ -Phosphat, Säureanhydrid)

- 1) Übertragung von PO_4 auf Glu
- 2) Substitution von PO_4 durch NH_3

Beide Schritte durch Glutaminsynthetase katalysiert



1. Glutamin-Synthetase-Reaktion

Reaktion 1:	Glutamat	+	NH ₃	→	+ 14 kJ · mol ⁻¹	→	Glutamin	+	H ₂ O
Reaktion 2:	ATP	+	H ₂ O	→	- 31 kJ · mol ⁻¹	→	ADP	+	P
Summe:	Glutamat	+	NH ₃ + ATP	→	- 17 kJ · mol ⁻¹	→	Glutamin	+	ADP + P

2. Energiebilanz

J. Koolman und K-H Röhm, Taschenatlas Biochemie des Menschen, Thieme

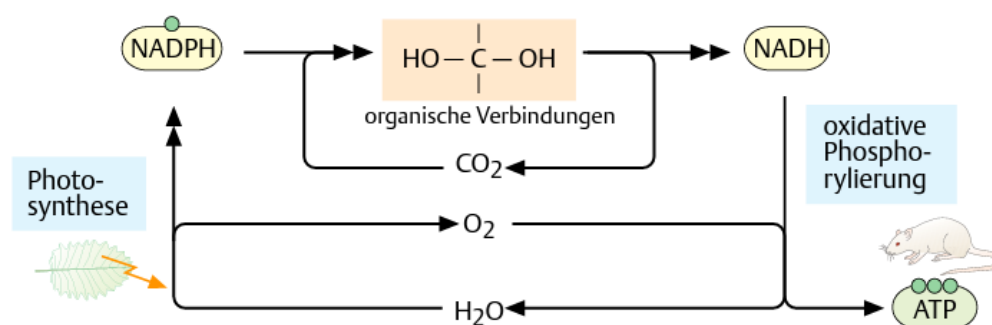
Energiegewinnung – Autotrophe und heterotrophe Organismen

Energiekreislauf:

„Lichtreaktion“ – Umwandlung von Wasser in O_2 und „energiereiche“ Elektronen (NADPH)

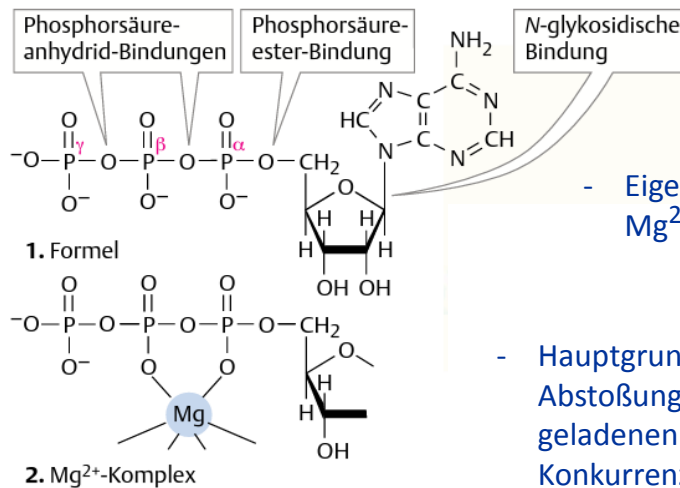
„Dunkelreaktion“ – Aufbau organischer Verbindungen (z.B. Glucose) aus CO_2 mit NADPH

Katabolische Prozesse heterotropher Organismen (z.B. Tiere) liefern NADH zur ATP-Erzeugung



→ Kreislauf der Umwandlung von Lichtenergie in chemische Energie (ATP)

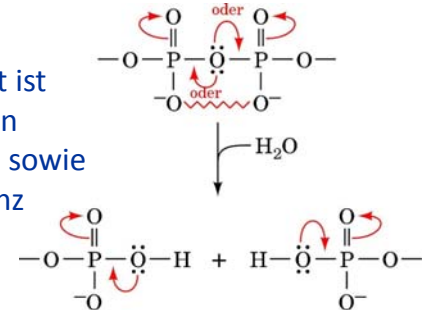
J. Koolman und K-H Röhm, Taschenatlas Biochemie des Menschen, *Thieme*



- Labile Phosphorsäureanhydrid-Bindungen zwischen α - PO_4 und β - PO_4 bzw. β - PO_4 und γ - PO_4

- Eigentlich wirksames Coenzym ist Mg^{2+} -Komplex

- Hauptgrund für Labilität ist Abstoßung zwischen den geladenen O^- -Atomen, sowie Konkurrenz um Resonanz



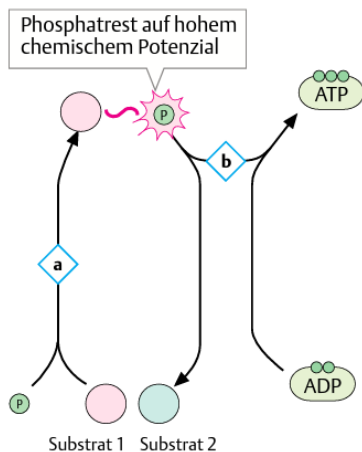
- Effektives $\Delta G^0'$ für $ATP \rightarrow ADP + P_i$ vermutlich ca. $-50 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, da physiol. Konzentrationen niedriger als unter Standardbedingungen sowie ATP im Überschuss

$\Delta G^0'$ ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ bei pH 7)

$ATP \rightarrow ADP + P_i$	- 30,5
$ATP \rightarrow AMP + PP_i$	- 45,6
$PP_i \rightarrow 2 P_i$	- 19,2
$ATP \rightarrow \text{Adenosin} + PP_i$	- 9

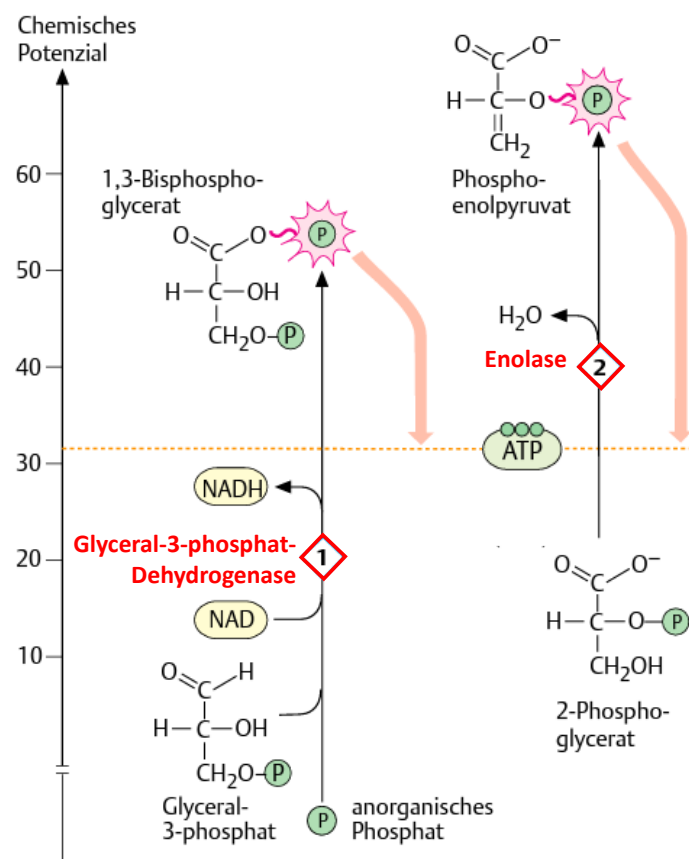
Herkunft von ATP

1. Substratkettenphosphorylierung

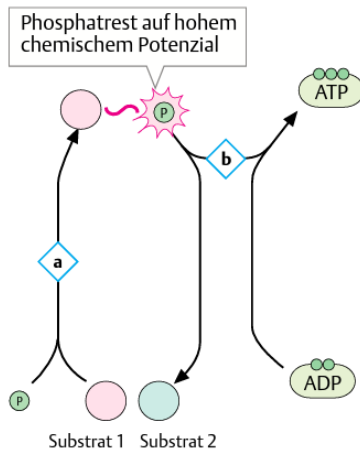


Nur wenige Verbindungen enthalten PO_4 -Reste mit ausreichendem Potenzial zur Übertragung auf ADP zu ATP (kommt nur in **Glykolyse** und **Citratzyklus** vor)

Beispiele aus der Glykolyse:



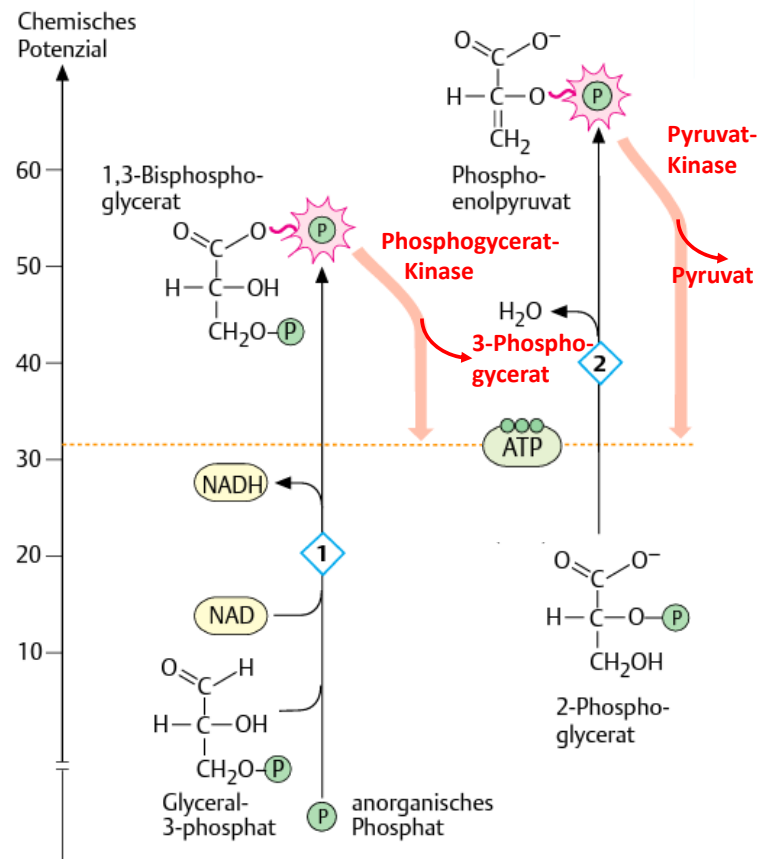
1. Substratkettenphosphorylierung



Nur wenige Verbindungen enthalten PO_4 -Reste mit ausreichendem Potenzial zur Übertragung auf ADP zu ATP (kommt nur in **Glykolyse** und **Citratzyklus** vor)

J. Koolman und K-H Röhm, Taschenatlas Biochemie des Menschen, Thieme

Beispiele aus der Glykolyse:

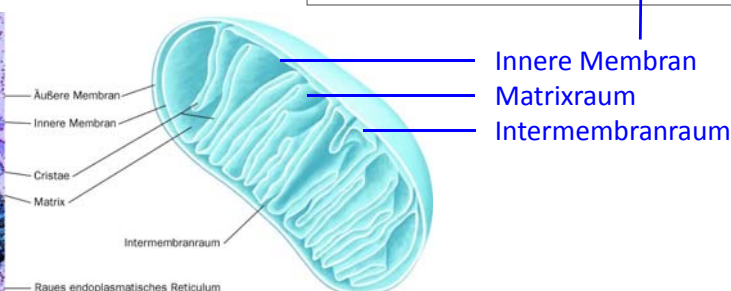
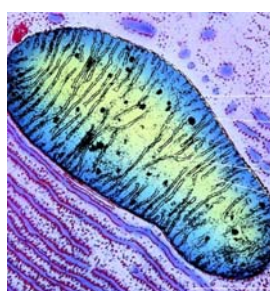
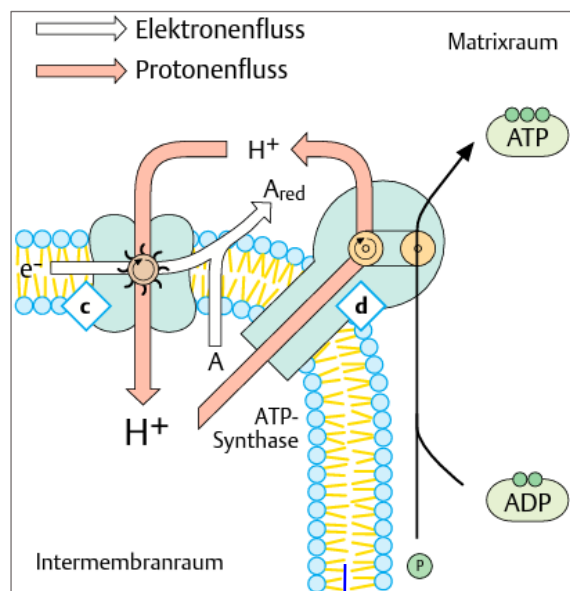


Herkunft von ATP

2. Oxydative Phosphorylierung

= Hauptquelle von zellulärem ATP
(nicht Substratketten-Phosphorylierung)

- Findet in Mitochondrien statt (in Pflanzen auch in Chloroplasten bei Pflanzen)
- Energetisch an Protonen-Gradienten über Membran gebunden (Atmungskette)
- Protonen-Gradient ist Energiequelle für ATP-Synthase für $\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$
- Abhängig von O_2 -Anwesenheit



J. Koolman und K-H Röhm, Taschenatlas Biochemie des Menschen, Thieme

Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Grundlage: Aerobe Organismen erzeugen aus den Brennstoffen des Stoffwechsels unter Sauerstoffverbrauch CO_2 und H_2O :

Vollständige Oxidation von Glucose...



...kann in 2 Teilreaktionen zerlegt werden:

1. C-Atome der Glucose werden oxidiert (Glykolyse, Citratcyclus)



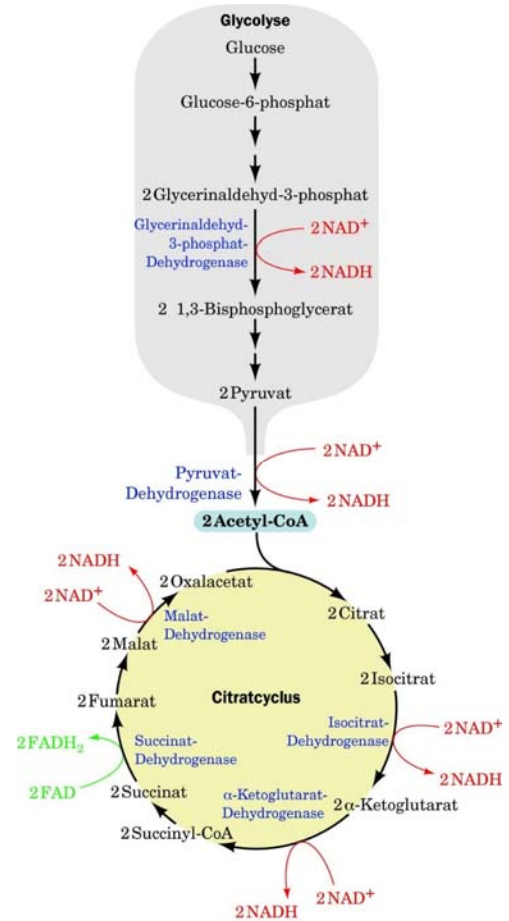
2. Molekularer Sauerstoff wird reduziert



Jedoch: Elektronenpaare werden nicht direkt auf O_2 übertragen sondern zunächst auf Coenzyme NAD^+ und FAD :



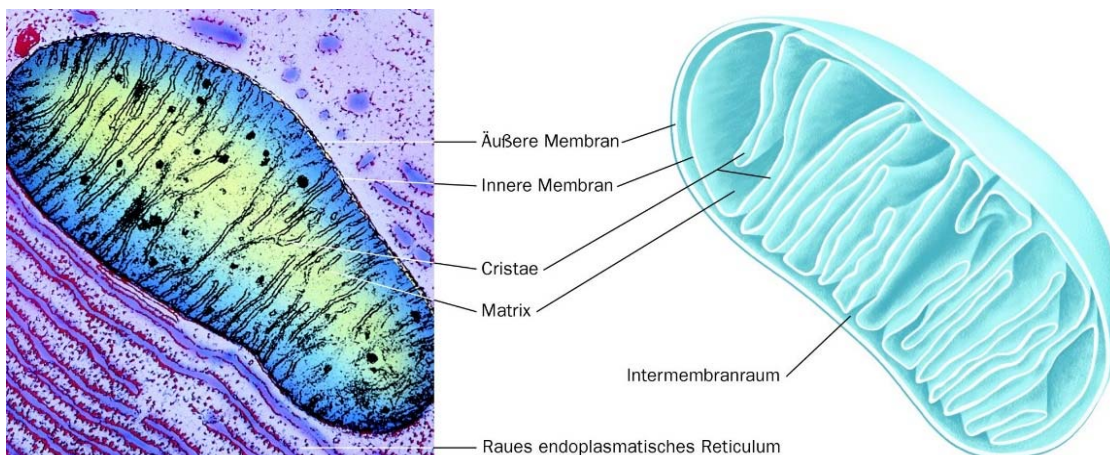
Weitere Übertragungen können anschließend in der mitochondrialen Elektronentransportkette erfolgen



Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Das Mitochondrium – Zentrum des eukaryotischen oxidativen Metabolismus:



Äußere Membran: enthält Porine für freie Diffusion von Molekülen 5-10 kDa
→ Metabolit- und Ionenkonzentration im Intermembranraum = Cytosol

Innere Membran: frei Durchlässig nur für O_2 , CO_2 und H_2O ; regulierte Durchlässigkeit (Transportproteine) für die meisten Substanzen ermöglicht Ionengradienten zwischen Cytosol und Mitochondrium.

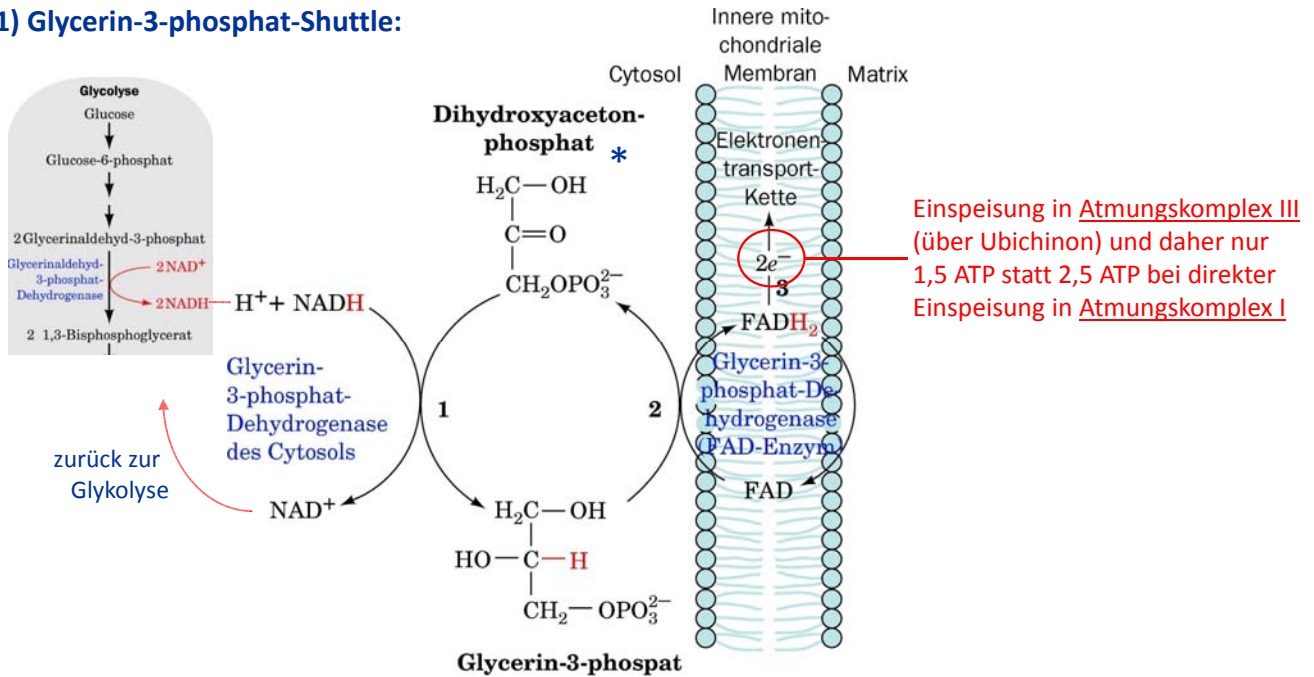
Matrix: Gelartige Lösung mit extrem hohen Konzentrationen an Substanzen (Enzyme, Substrate, Cofaktoren, Nucleotide)

Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Übertragung von NADH aus Cytosol (Glykolyse) ins Mitochondrium:

Innere Membran undurchlässig für NADH/NAD⁺ → Transport nur mittels Shuttle-Systeme!

1) Glycerin-3-phosphat-Shuttle:



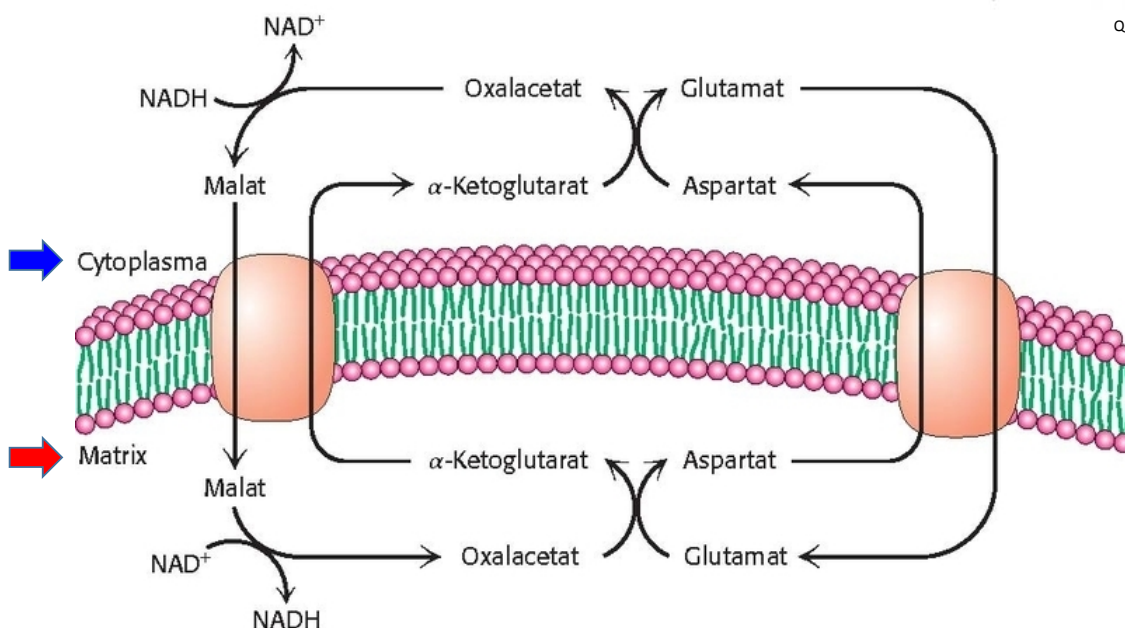
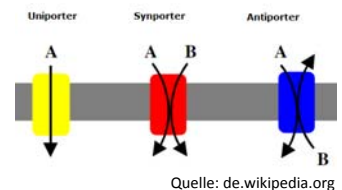
* Zwischenprodukt der Glykolyse

Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

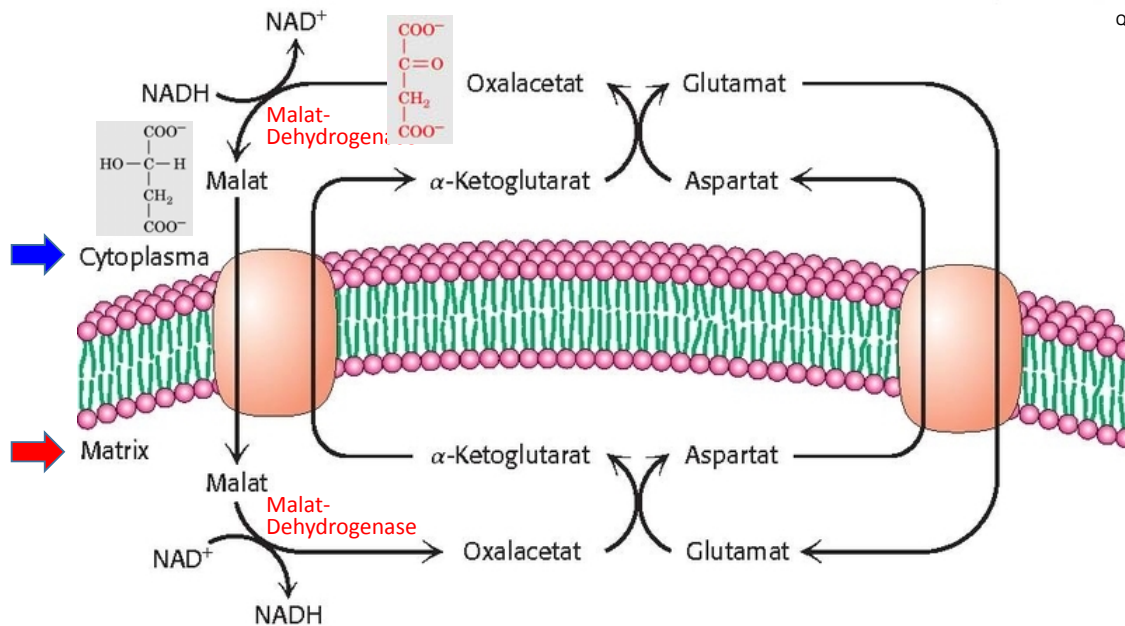
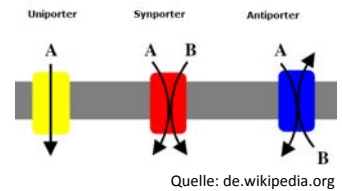
2) Malat-Aspartat-Shuttle:

- 2 Membran-Carrier ("Antiporter") + 4 Enzyme
- kein aktiver Transport, daher können keine Gradienten **aufgebaut** werden



2) Malat-Aspartat-Shuttle:

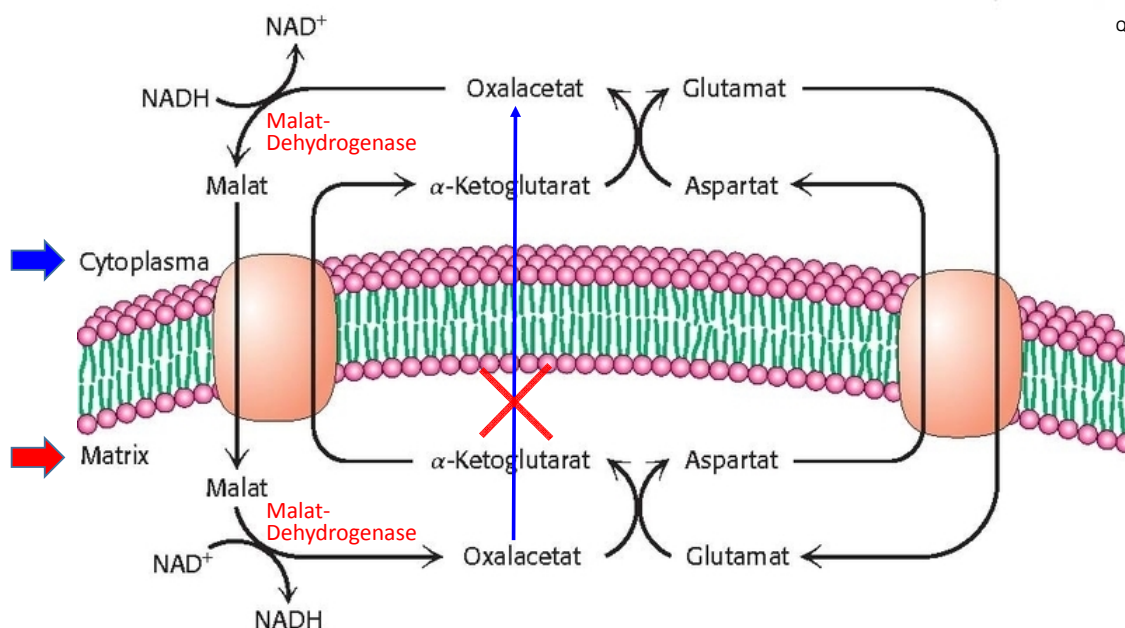
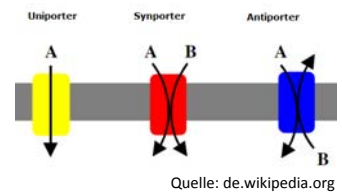
- 2 Membran-Carrier ("Antiporter") + 4 Enzyme
- kein aktiver Transport, daher können keine Gradienten **aufgebaut** werden



Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

2) Malat-Aspartat-Shuttle:

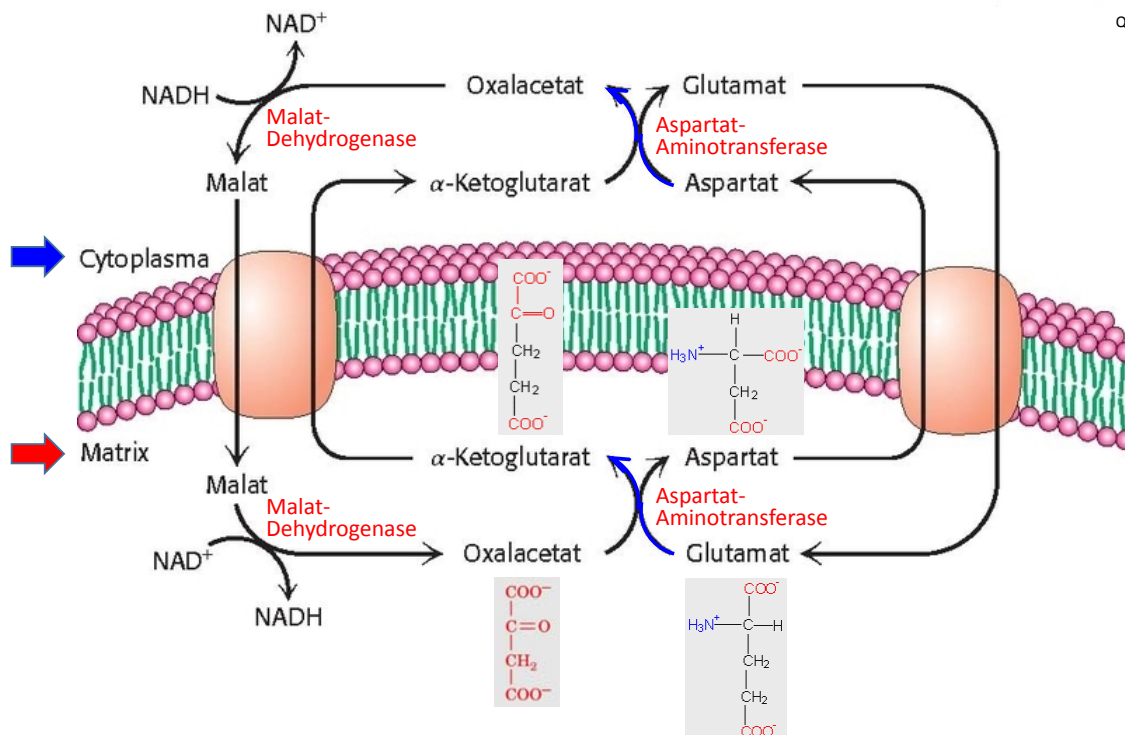
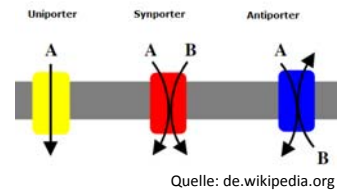
- 2 Membran-Carrier ("Antiporter") + 4 Enzyme
- kein aktiver Transport, daher können keine Gradienten **aufgebaut** werden



Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

2) Malat-Aspartat-Shuttle:

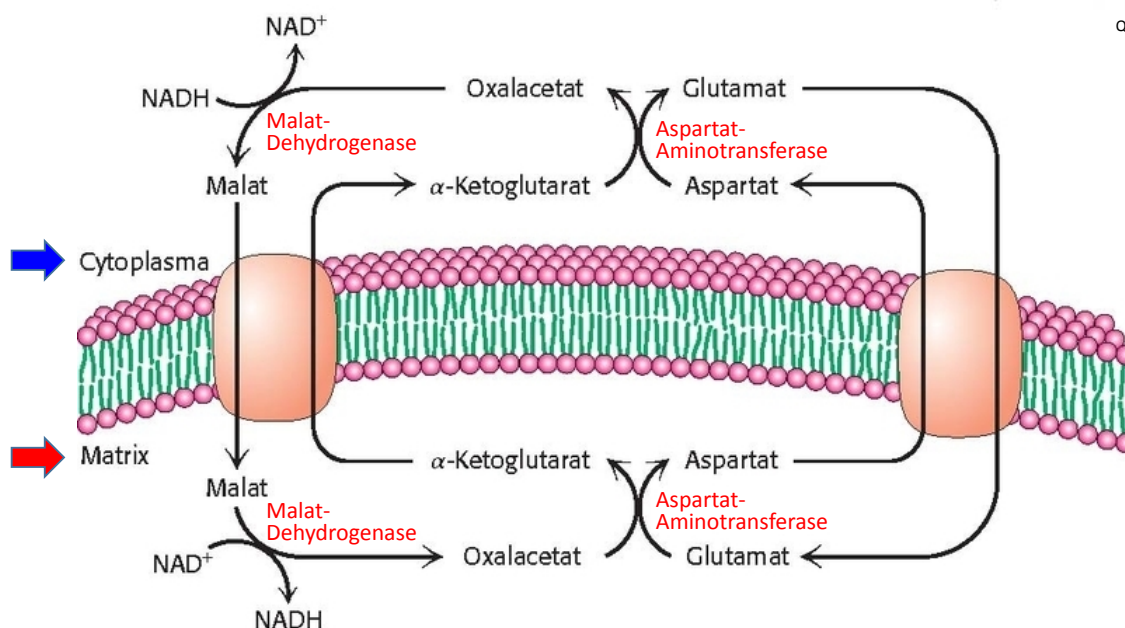
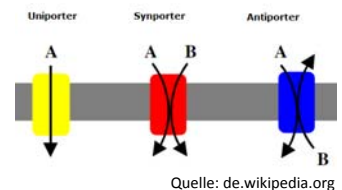
- 2 Membran-Carrier ("Antiporter") + 4 Enzyme
- kein aktiver Transport, daher können keine Gradienten **aufgebaut** werden



Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

2) Malat-Aspartat-Shuttle:

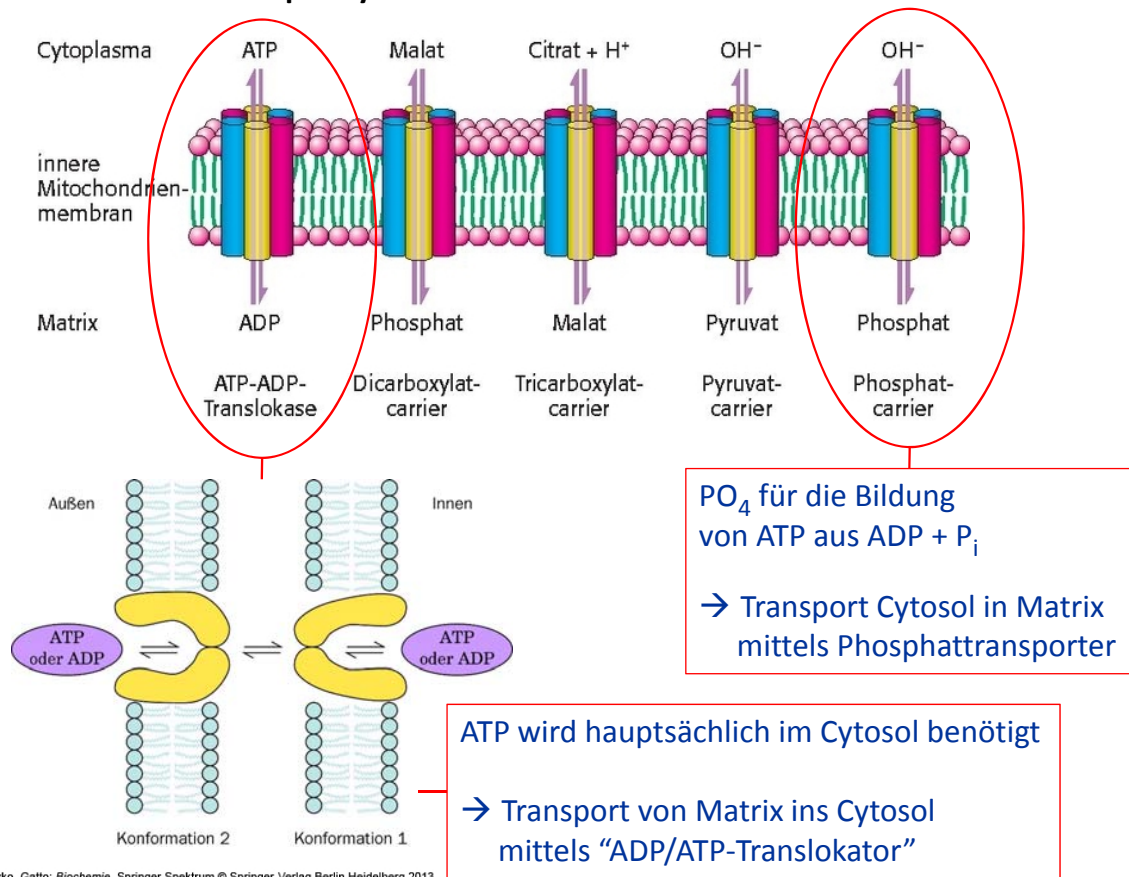
- 2 Membran-Carrier ("Antiporter") + 4 Enzyme
- kein aktiver Transport, daher können keine Gradienten **aufgebaut** werden



Alle Wege sind reversibel, sodass NADH auch vom Mitochondrium ins Cytosol transportiert werden kann (für Gluconeogenese)

Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Weitere mitochondriale Transportsysteme:



Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Übersicht Elektronentransportkette

4 Proteinkomplexe mit Redox-Zentren zur Elektronenübertragung:

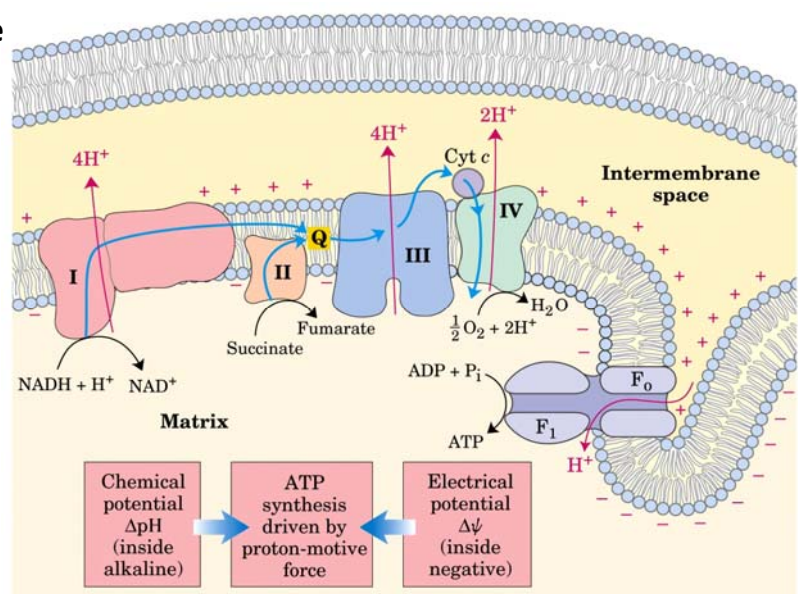
NADH → Komplex I →
Coenzym Q → Komplex III →
Cytochrom c → Komplex IV → O₂

oder

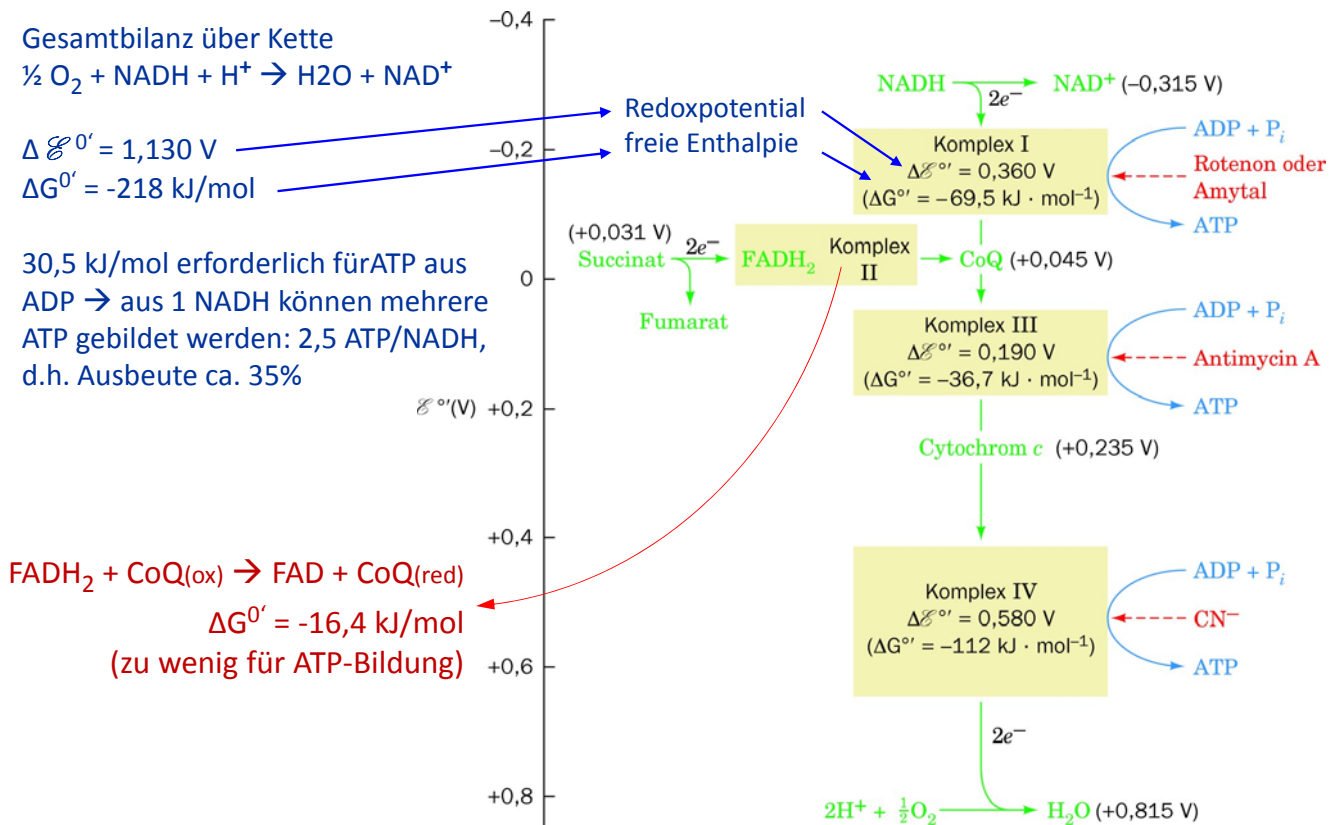
Succinat → Komplex II (FAD) →
Coenzym Q → Komplex III →
Cytochrom c → Komplex IV → O₂

3 der 4 Komplexe sind gleichzeitig Protonenpumpen

→ Elektrochemischer H⁺-Gradient über innere Membran hinweg = Triebkraft für
ADP + P_i = ATP durch ATP-Synthase

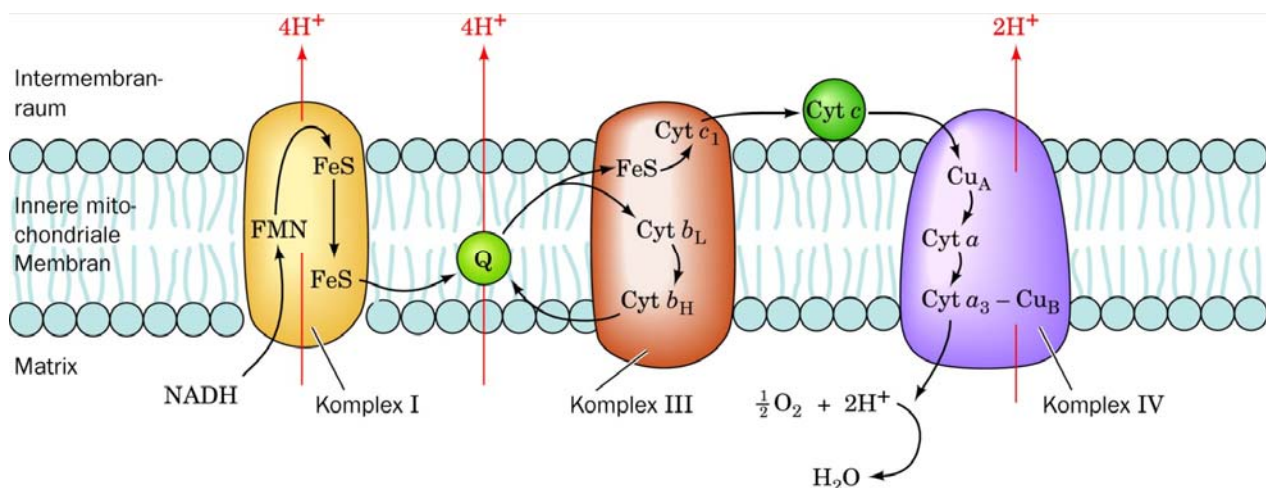


Übersicht Elektronentransportkette



Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Elektronentransport **UND** Aufbau des H^+ -Gradienten über Komplexe I, III und IV

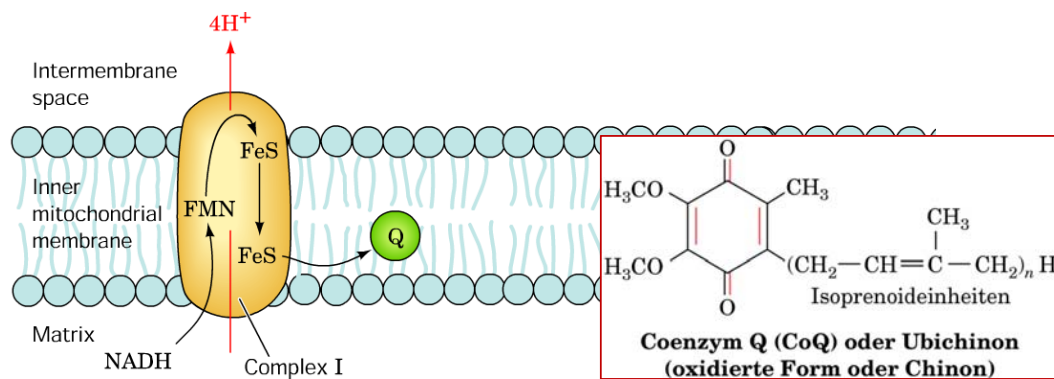


Alle Komplexe sowie Elektronenüberträger (CoQ, Cyt c) sind lateral in der Membran frei beweglich.

Ihre Aufgaben:

1. Elektronentransport
2. H^+ -Transport

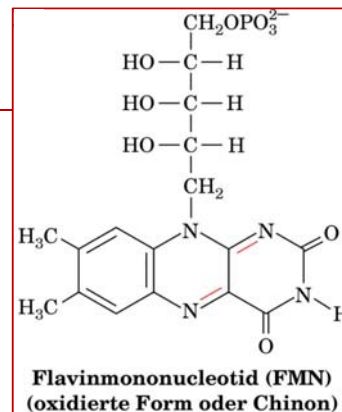
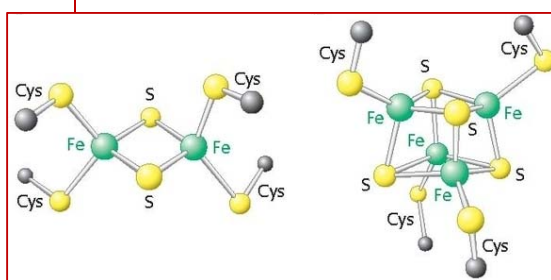
Komplex I: NADH:Coenzym Q-Oxidoreduktase



Funktion: Transfer der Elektronen auf Coenzym Q (=Ubichinon, Q10)

Aufbau: Proteinkomplex mit ca 46 Untereinheiten und 900 kDa

Coenzyme: Fe-S Cluster ([2Fe-2S], [4Fe-4S]), FMN

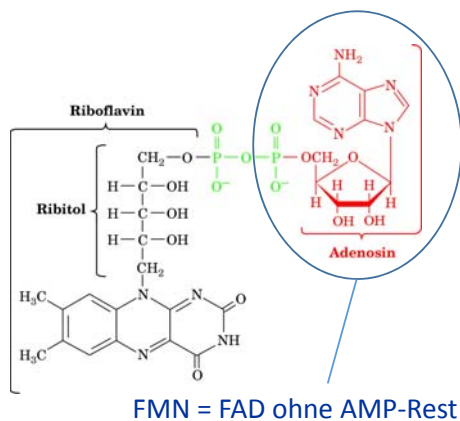


Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Komplex I: FMN und CoQ

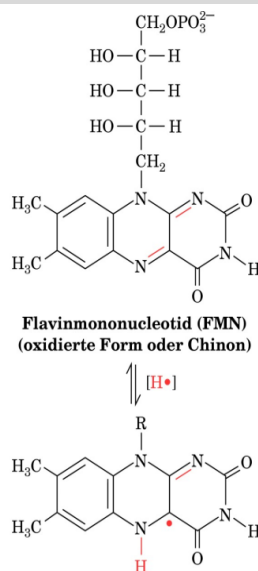


Wichtig:

NADH kann nur 2-Elektronen-Transfer eingehen, FMN sowie CoQ können 1- oder 2-Elektronentransfer

Cytochrome aus Komplex III können nur 1-Elektron-Transfer

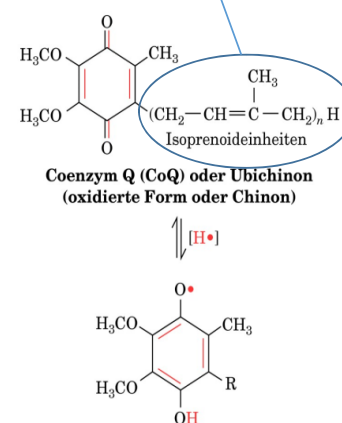
→ FMN und CoQ sind Schnittstelle zwischen 2-Elektronen-Donator NADH und 1-Elektronenakzeptor Cytochrom



FMN• (Radikal-Form oder Semichinon)

FMNH₂ (reduzierte Form oder Hydrochinon)

Hydrophober Rest n=10 bei Säugern ("Q10")

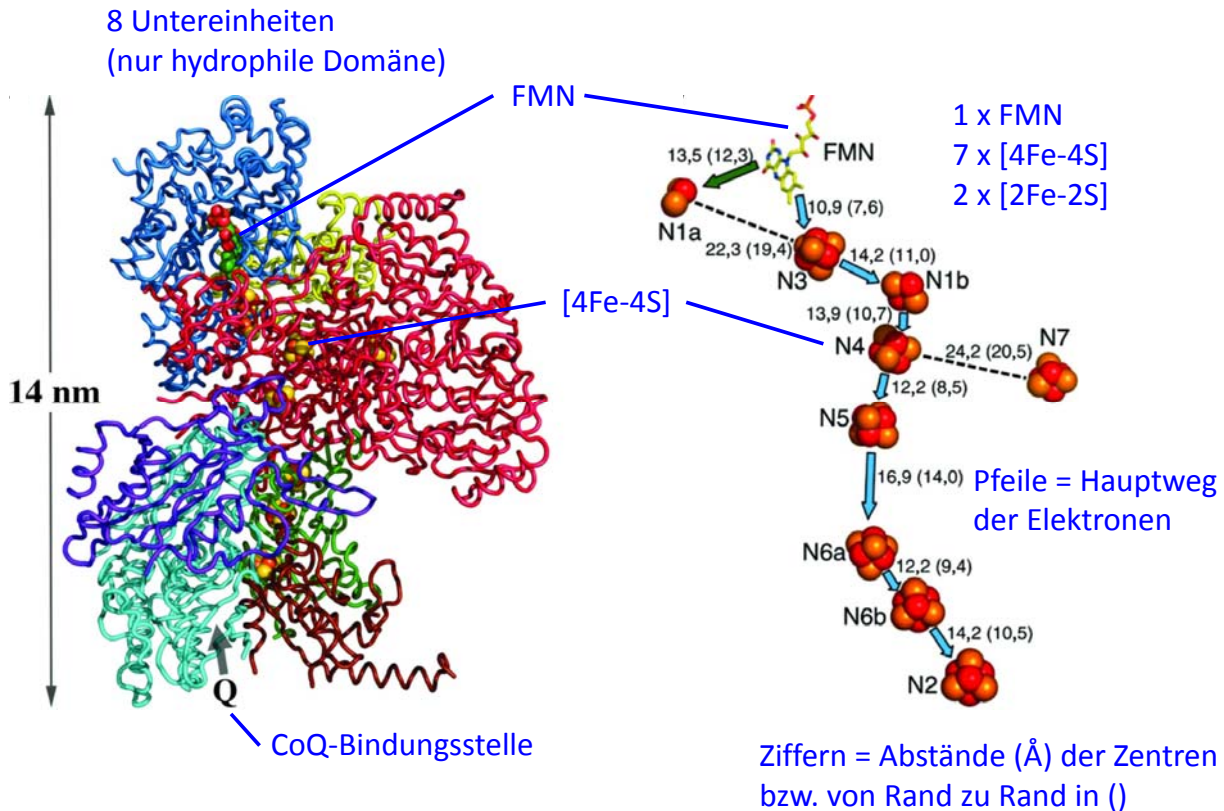


Coenzym QH• oder Ubisemichinon (Radikal-Form oder Semichinon)

Coenzym QH₂ oder Ubichinol (reduzierte Form oder Hydrochinon)

Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Komplex I: Röntgenstruktur und Anordnung der Redoxkette



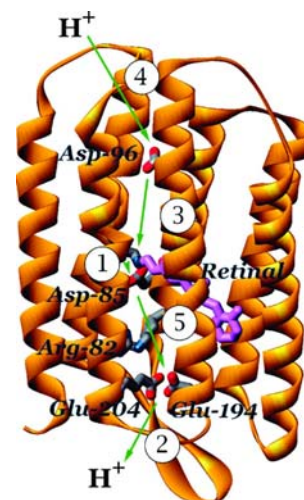
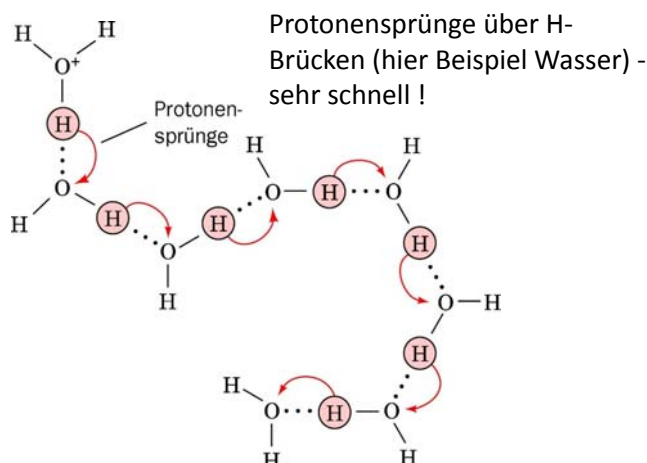
Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Komplex I: Protonenpumpe - Übertragung von 4 H⁺ über einen Protonenleiter

Kopplung von Elektronentransfer und Protonentransfer
ist noch nicht gut verstanden!

Theorie: Veränderung des Redoxzustands bei Elektronenübertragung → Konformationsänderungen im Protein → Änderung von pKa-Werten ionisierbarer AS-Seitenketten → ermöglicht Abgabe- und Aufnahme von Protonen → Konzertierte Übertragung in Protonenleiter mittels „Protonensprünge“

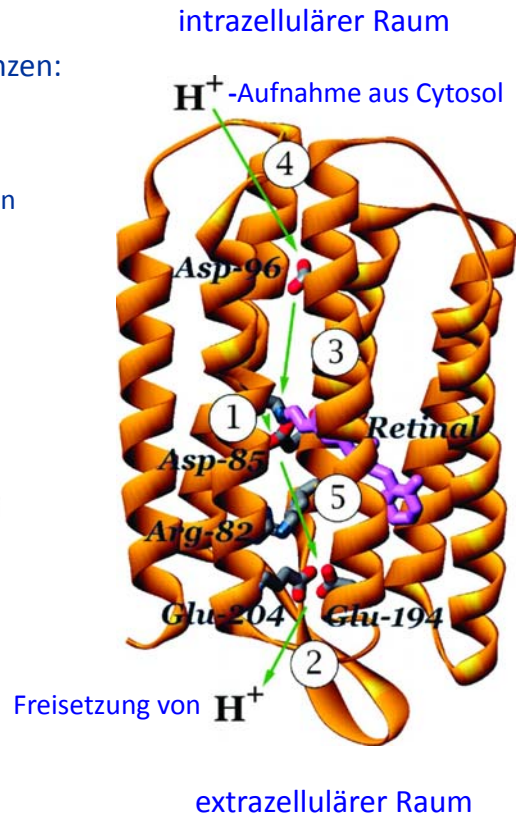
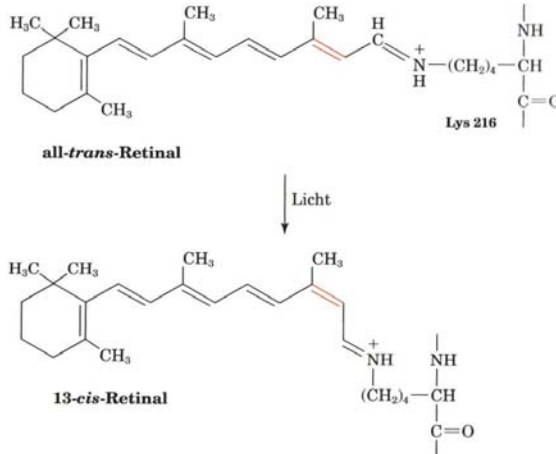


Beispiel Protonenpumpe:
Bacteriorhodopsin

Komplex I: Bacteriorhodopsin als Beispiel für Protonenpumpe

Licht isomerisiert *trans*-Retinal zu *cis*-Retinal →
Konformationsänderungen im Protein. Konsequenzen:

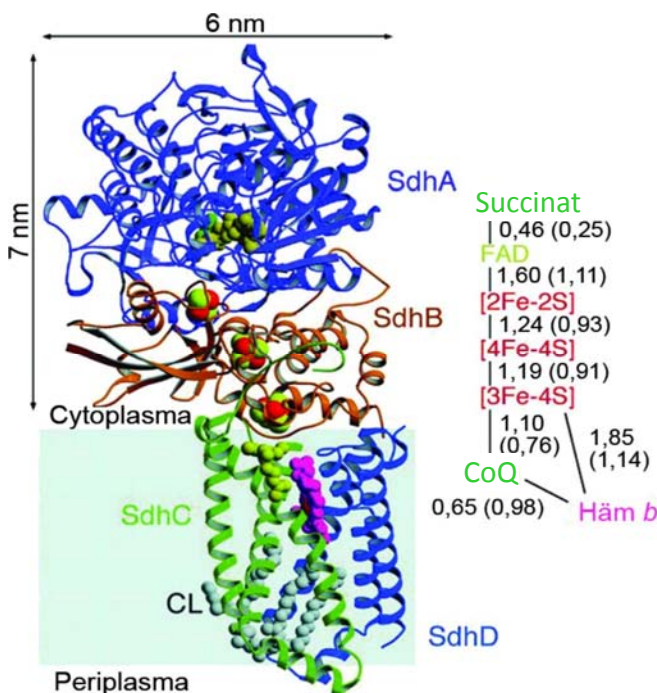
- ① pK-Anstieg von Asp-85 → Asp-85 deprotoniert Schiff'sche Base von Retinal
- ② ⑤ Asp-85 deprotoniert und überträgt Proton auf ein Netzwerk von H-Brücken (Arg-82, Glu-204, Glu-194) wobei H^+ freigesetzt wird
- ③ pK-Abnahme von Asp-96 und Protonierung der Schiff'schen Base, wobei Asp-96 deprotoniert und
- ④ ein Proton aus Cytosol aufnimmt.



Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Komplex II: Succinat:Coenzym Q-Oxidoreductase



Komplex II enthält das Enzym Succinat-Dehydrogenase des Citratcyclus.
Überträgt Elektronen von Succinat auf CoQ

Redoxgruppen: FAD, 2 [4Fe-4S], 2 [2Fe-2S], 1 Cytochrom b_{560}

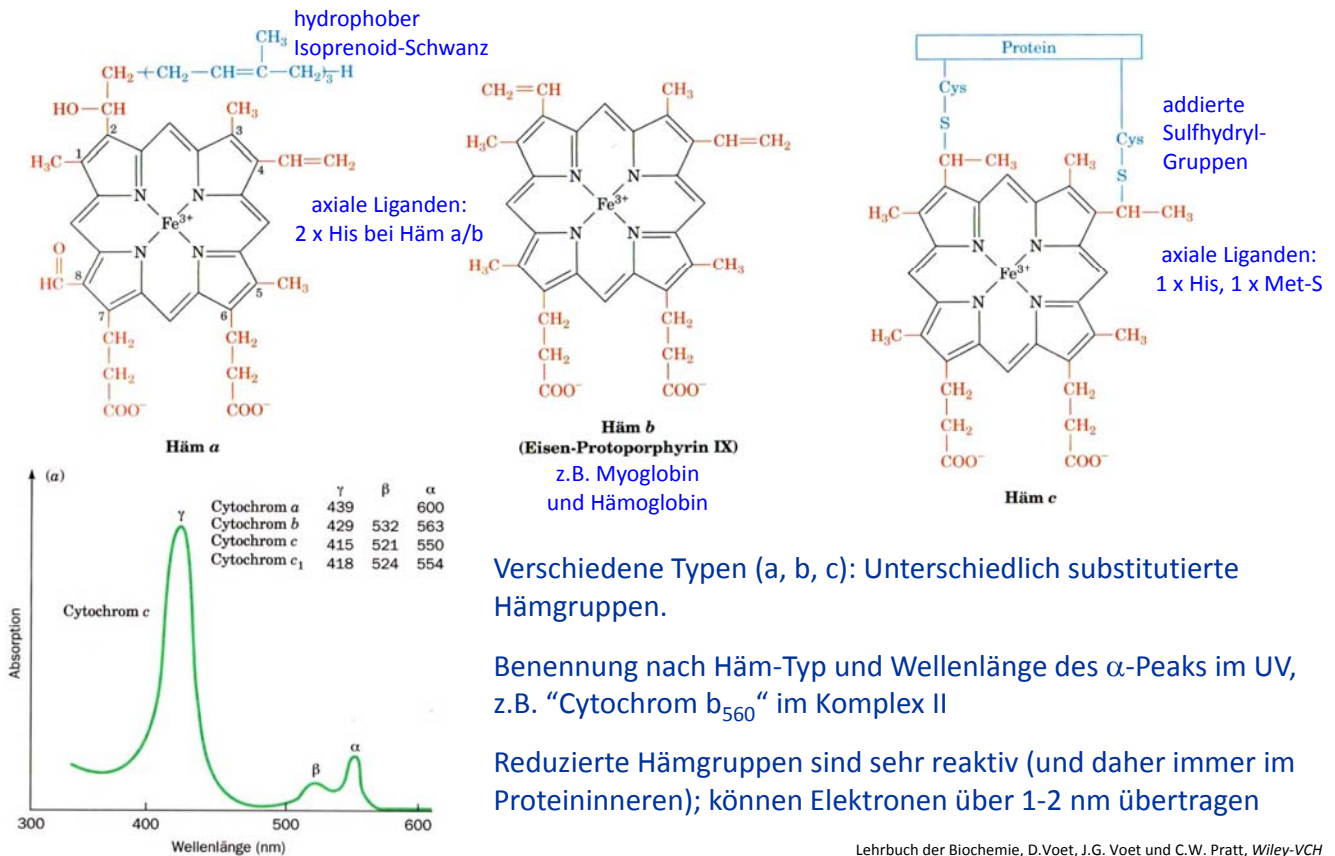
CoQ diffundiert in der Lipiddoppelschicht zw den Atmungskettenkomplexen hin und her und ist damit eine Art **Elektronensammelstelle**.

Cytochrom (Häm b) indirekt beteiligt

SdhA = Flavoprotein-Untereinheit
SdhB = [Fe-S]-Cluster-Untereinheit
SdhC/ShdB = hydrophober Membrananker

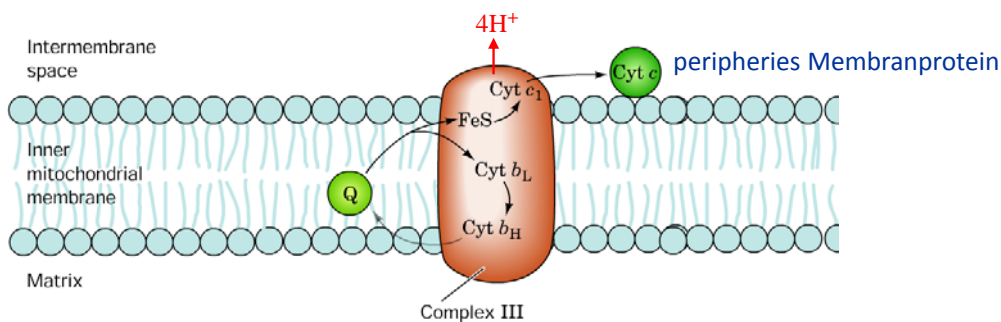
Beispiel: Komplex II aus *E. coli*

Cytochrome: Elektronenübertragende (redoxaktive) Hämproteine (FeII / FeIII)



Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Komplex III: Coenzym Q: Cytochrom c-Oxidoreductase

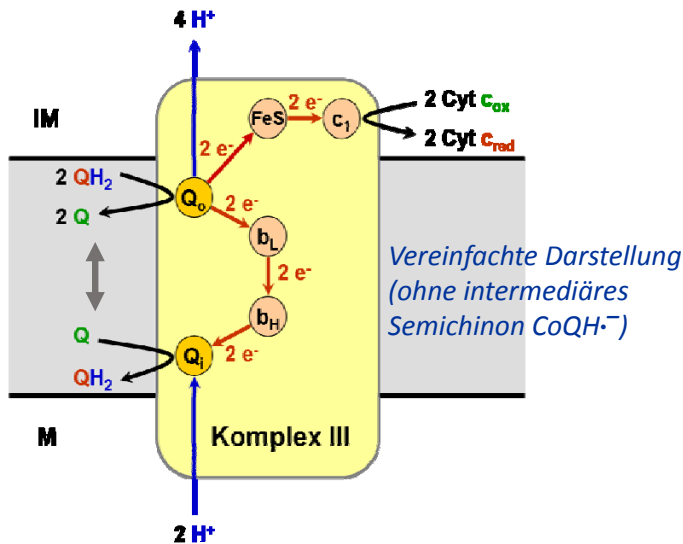


Nettoreaktion: CoQH₂ reduziert 2 Moleküle Cytochrom c (1 Elektron/Cytochrom c), 4 H⁺ werden zur Membranaußenseite transportiert (ohne Protonenpumpe!).

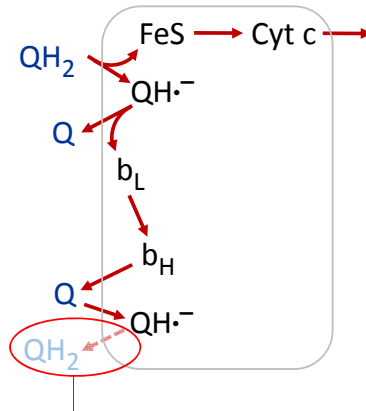
Aufbau: Homodimer aus 11 Proteinuntereinheiten (Rinderherz);

Redoxzentren: 3 Cytochrome (Cytochrom c₁, b_L und b_H), und 1 [2Fe-2S]-Zentrum ("ISP-Protein", "Rieske-Zentrum")

Komplex III: Q-Zyklus



Veranschaulichung der Rolle des Semichinons $\text{CoQH}\cdot^-$ (der erste der beiden 2 Teilzyklen ist dargestellt, ohne H^+ -Transfer):



Schritt erfolgt im 2. Zyklus der Bindung eines weiteren QH_2 an Bindungsstelle Q_0

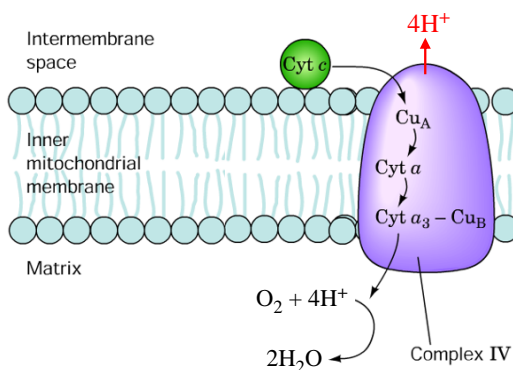
Funktion: ermöglicht die Reduktion von 2 Molekülen des 1-Elektronen-Überträgers Cytochrom c durch 1 Molekül des 2-Elektronenüberträgers CoQ_2

Wichtig: Zwei Bindungsstellen (Q_0 und Q_i) für CoQ erforderlich

Quelle Abbildung: <https://de.wikipedia.org/wiki/Q-Zyklus>

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

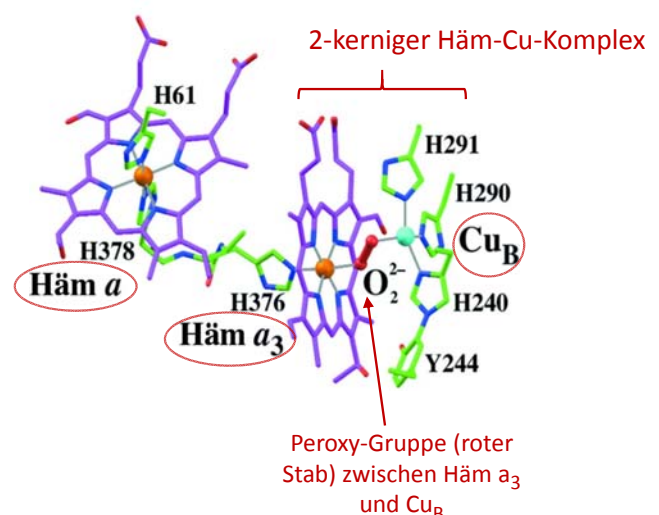
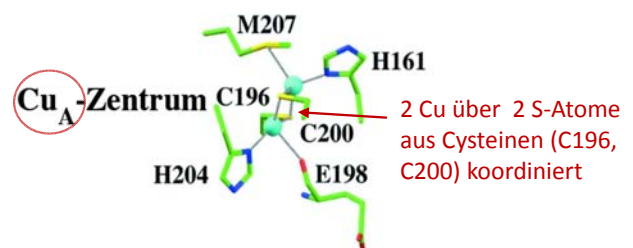
Komplex IV: Cytochrom c-Oxidase



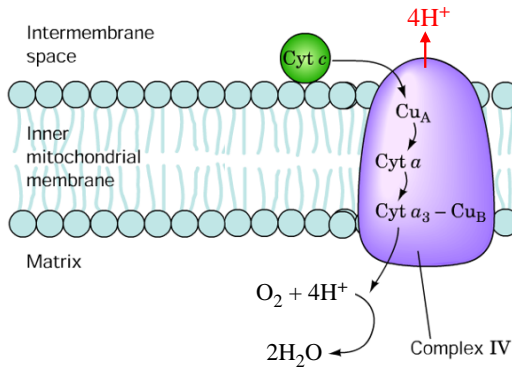
Nettoreaktion: 4-Elektronen-Transfer von Cytochrom c auf O_2 , sowie Transfer von 4 H^+ pro O_2 zum Intermembranraum (Protonenpumpe)

Aufbau: 410 kD-Homodimer aus je 13 Untereinheiten (Rinderherz), 28 Transmembran-Helices

Redoxzentren: Cytochrom a, Cytochrom a_3 , Cu_B , Cu_A -Zentrum



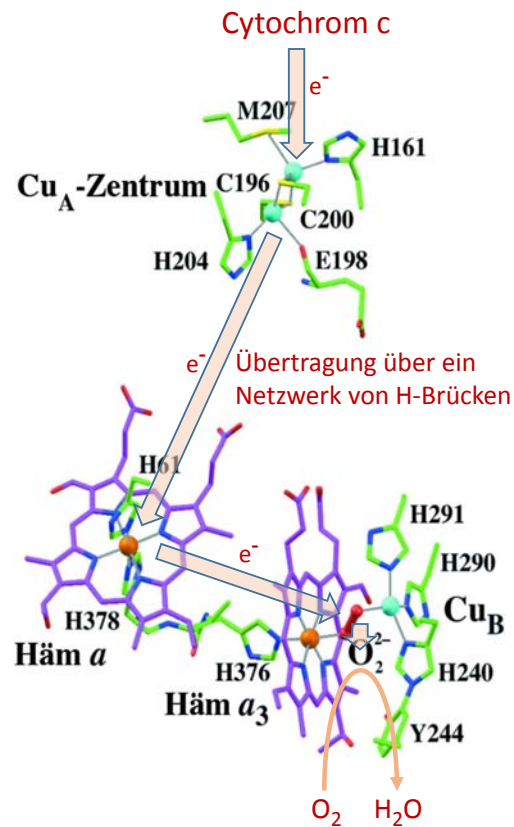
Komplex IV: Cytochrom c-Oxidase



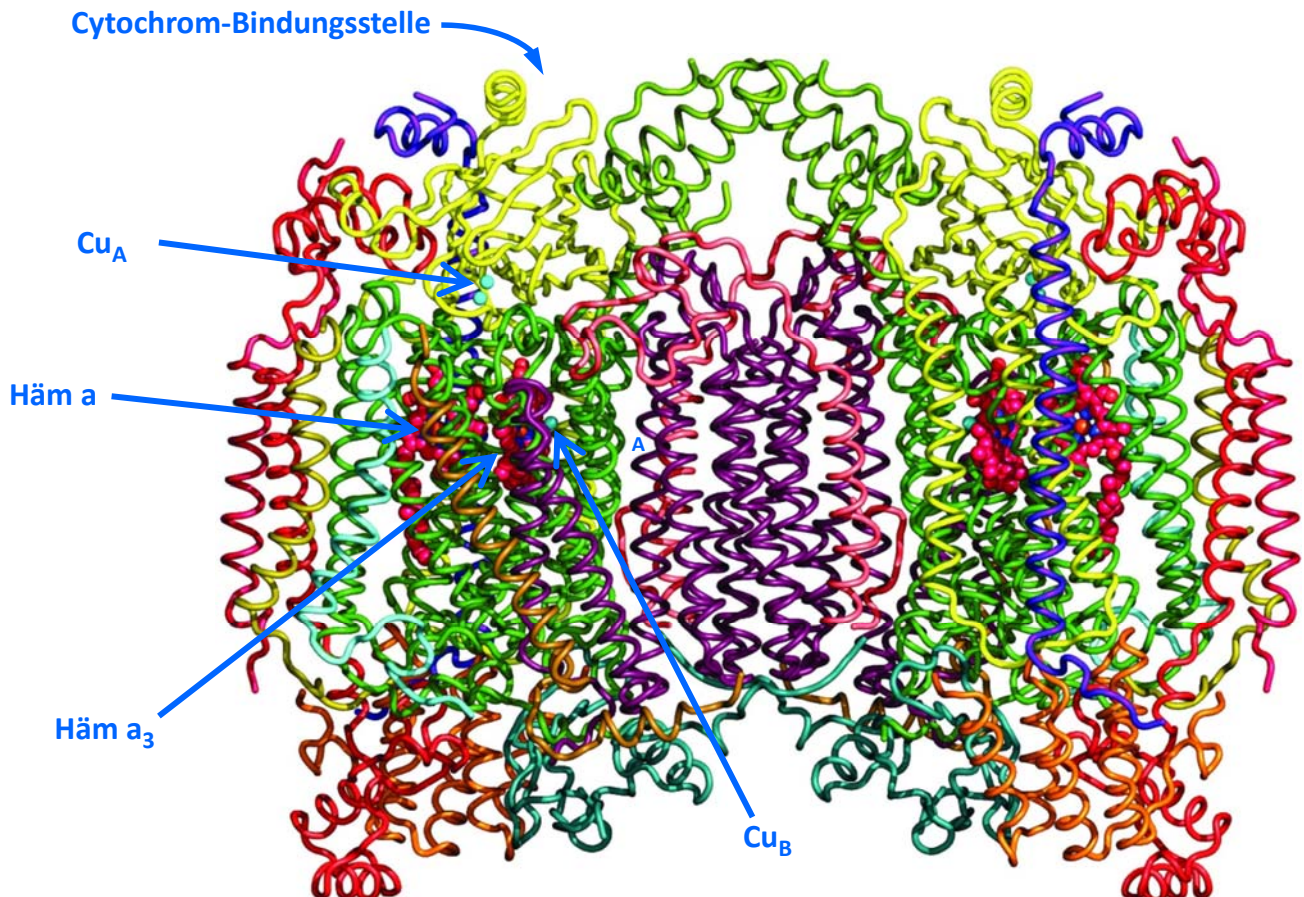
Nettoreaktion: 4-Elektronen-Transfer von Cytochrom c auf O_2 , sowie Transfer von 4 H^+ pro O_2 zum Intermembranraum (Protonenpumpe)

Aufbau: 410 kD-Homodimer aus je 13 Untereinheiten (Rinderherz), 28 Transmembran-Helices

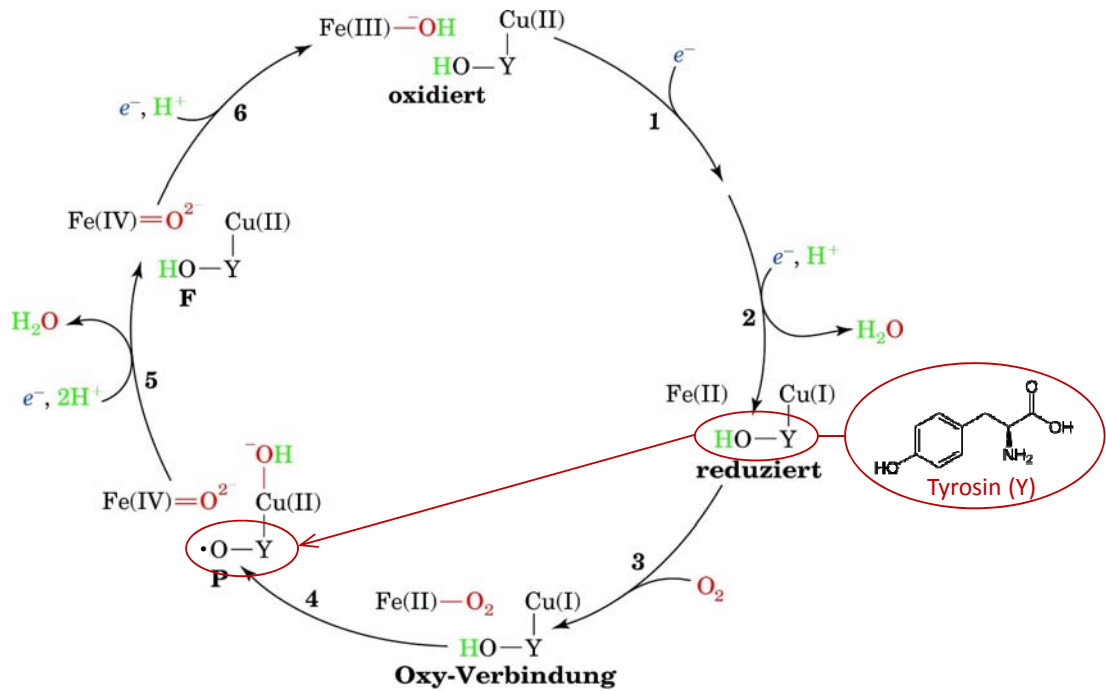
Redoxzentren: Cytochrom a, Cytochrom a_3 , Cu_B , Cu_A -Zentrum



Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

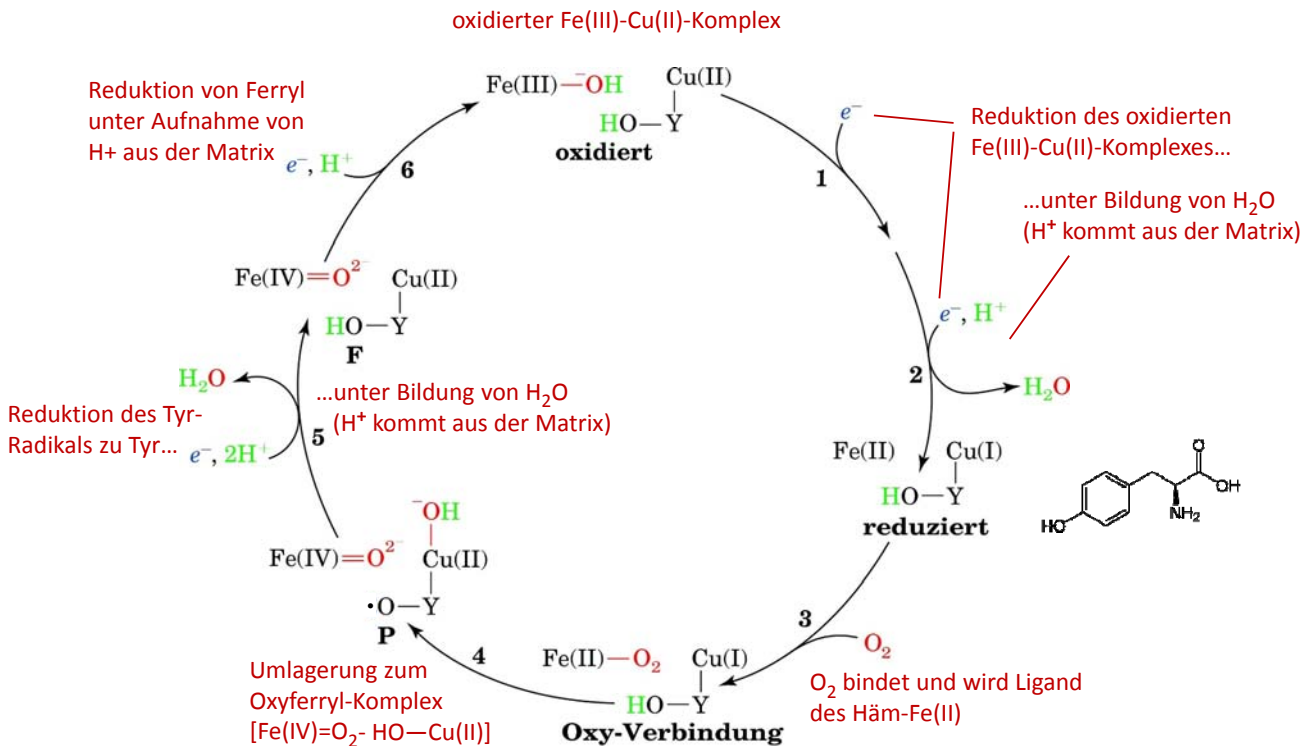


Komplex IV: Reaktionszyklus der Cytochrom c-Oxidase



Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

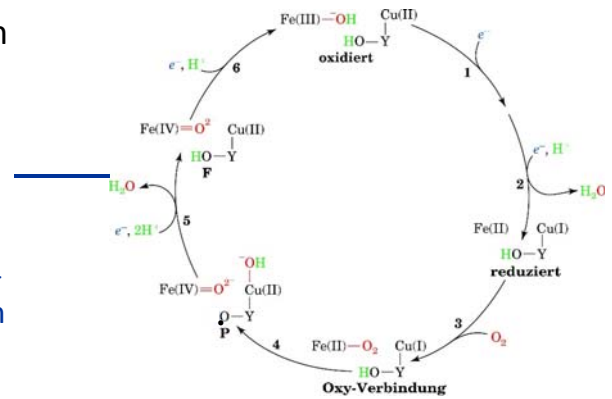
Komplex IV: Reaktionszyklus der Cytochrom c-Oxidase



Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Komplex IV: Erzeugung des Protonengradienten

- 1) Aufnahme von 4 H^+ aus der Matrix im Zuge des Reaktionszyklus (Bildung von 2 H_2O aus $O_2 \rightarrow$ Verringerung der $[H^+]$ in Matrix)
- 2) 4-Elektronen-Reduktion ist an Übertragung von 4 **gepumpten** H^+ von Matrix \rightarrow Intermembranraum gebunden



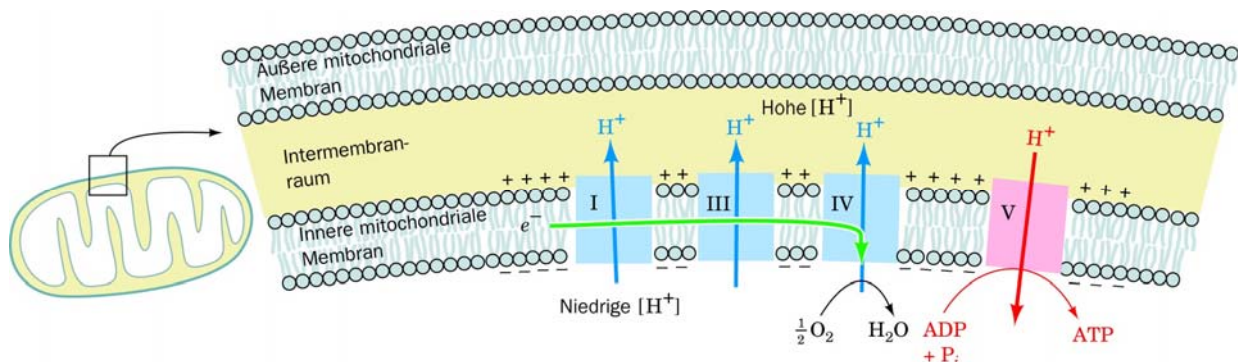
Gesamtreaktion:



Funktionsweise der Protonenpumpe (Kanäle/Protonenleiter, siehe Komplex I)
nicht gut verstanden!

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Elektrochemischer Gradient



Komplexe I, III und IV transferieren Protonen von Matrix in den Intermembranraum, wodurch ein **elektrochemischer Gradient** erzeugt wird.

Energetische Kopplung: Konservierung der freien Enthalpie die während des Elektronentransports freigesetzt wird, um sie für die ATP-Synthese zu nutzen.

→ Chemiosmotische Theorie (Peter Mitchell 1961)

Bei der ATP-Synthese werden die Protonen in die Matrix rückgeführt.

Thermodynamik des Protonentransports – „protonenmotorische Kraft“

$$\bar{G}_A - \bar{G}_A^{\circ'} = RT \ln [A] \quad \text{Freie Enthalpie einer Substanz A ist konzentrationsabhängig} \rightarrow$$

chemische Potentialdifferenz
 Δ Konzentration = Δ freie Enthalpie

bei Ionen zusätzliches ΔG durch
 Membranpotenzial
 (Z, Ladung. \mathcal{F} , Faraday-Konstante)

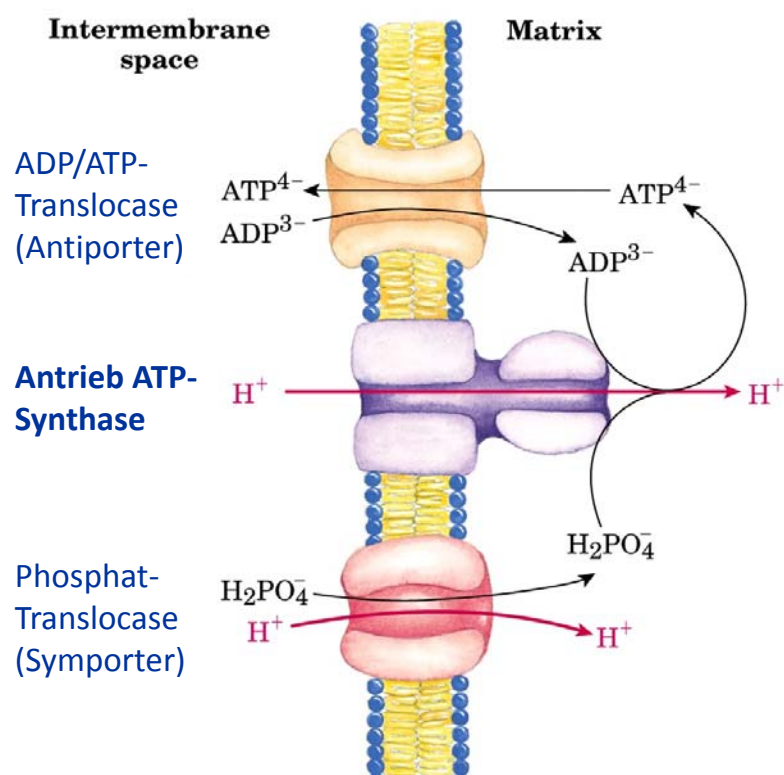
$$\Delta \bar{G}_A = \bar{G}_A(\text{innen}) - \bar{G}_A(\text{außen}) = RT \ln \left(\frac{[A]_{\text{innen}}}{[A]_{\text{außen}}} \right) = RT \ln \left(\frac{[A]_{\text{innen}}}{[A]_{\text{außen}}} \right) + Z_A \mathcal{F} \Delta \Psi$$

elektrochemisches Potential

Lehrbuch der Biochemie, D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt, Wiley-VCH

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Protonenmotorische Kraft erfüllt mehrere Funktionen:



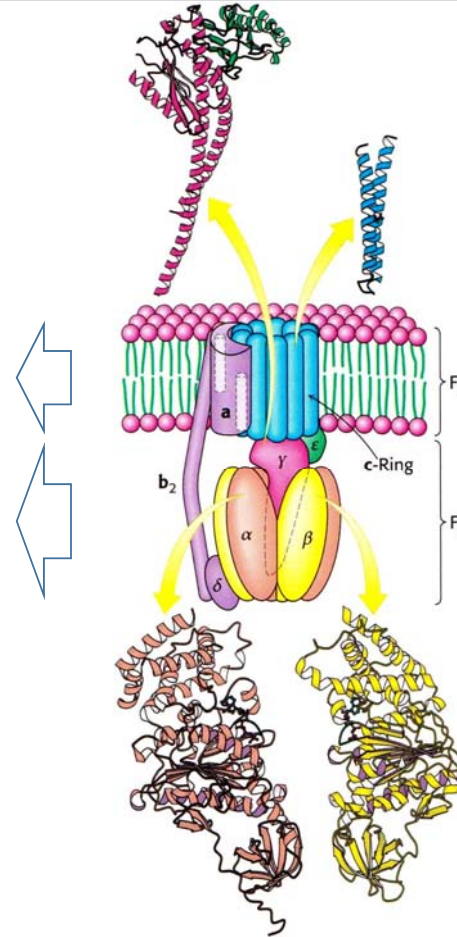
ATP-Synthase (F_1F_0 -ATPase)

Aufbau: Transmembranproteinkomplex mit vielen Untereinheiten mit insgesamt 450 kD

Zwei funktionelle Einheiten:

F_0 = wasserunlöslicher, transmembraner Protonenkanal,
≥3 Typen von Untereinheiten: **a**, **b**, und **c**

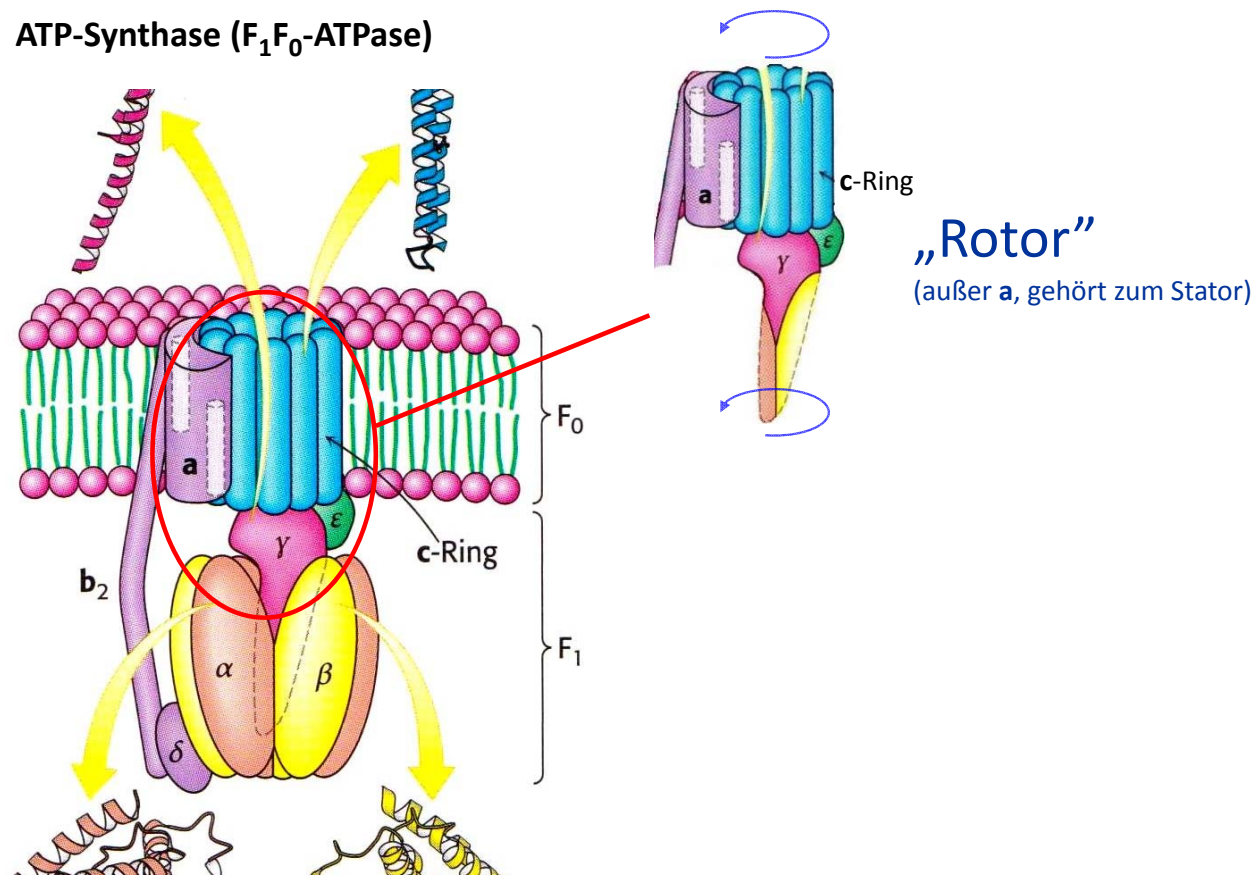
F_1 = wasserlösliches, peripheres Membranprotein, 5 Typen von Untereinheiten: **α** , **β** , **γ** , **δ** , und **ϵ**



Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

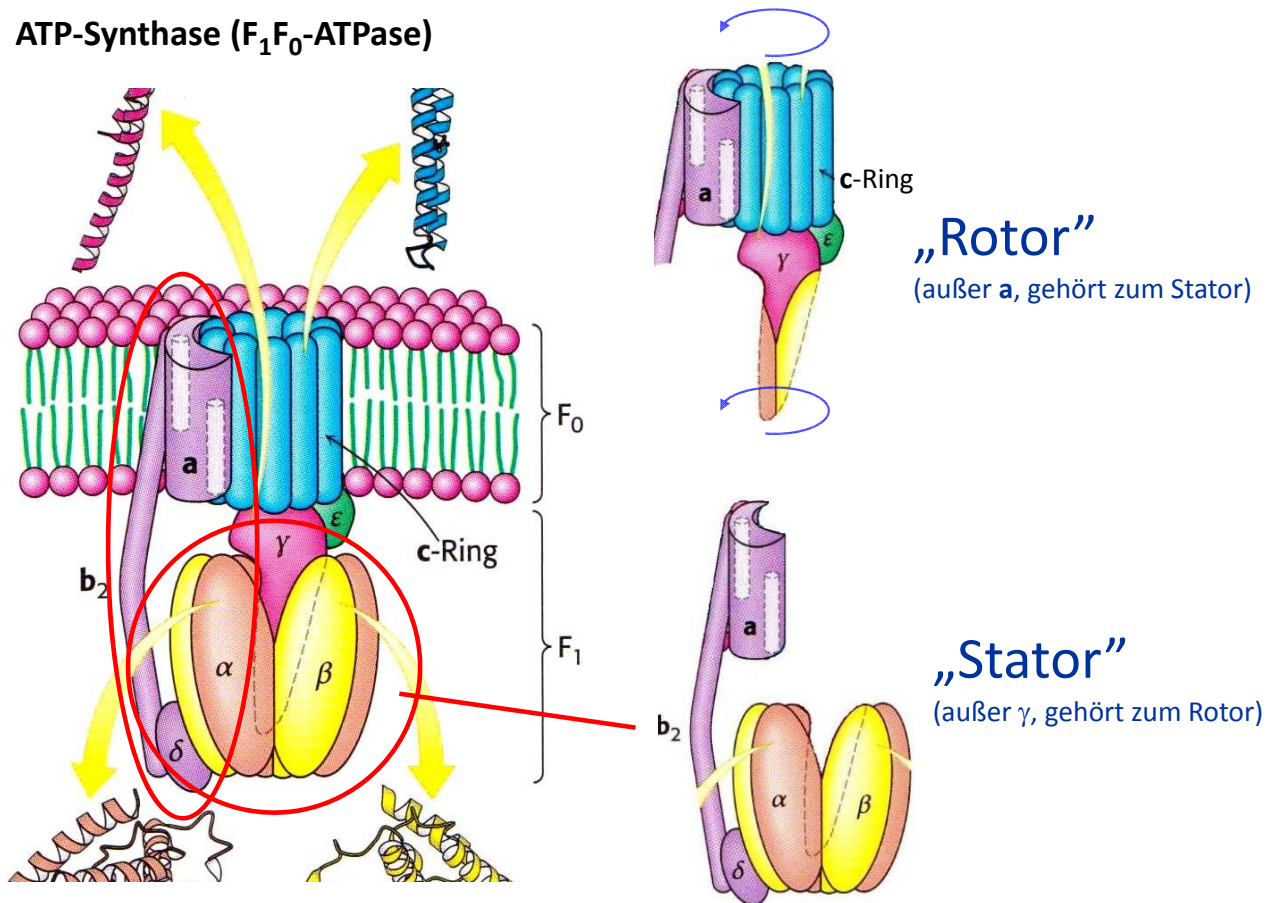
Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

ATP-Synthase (F_1F_0 -ATPase)



Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

ATP-Synthase (F_1F_0 -ATPase)

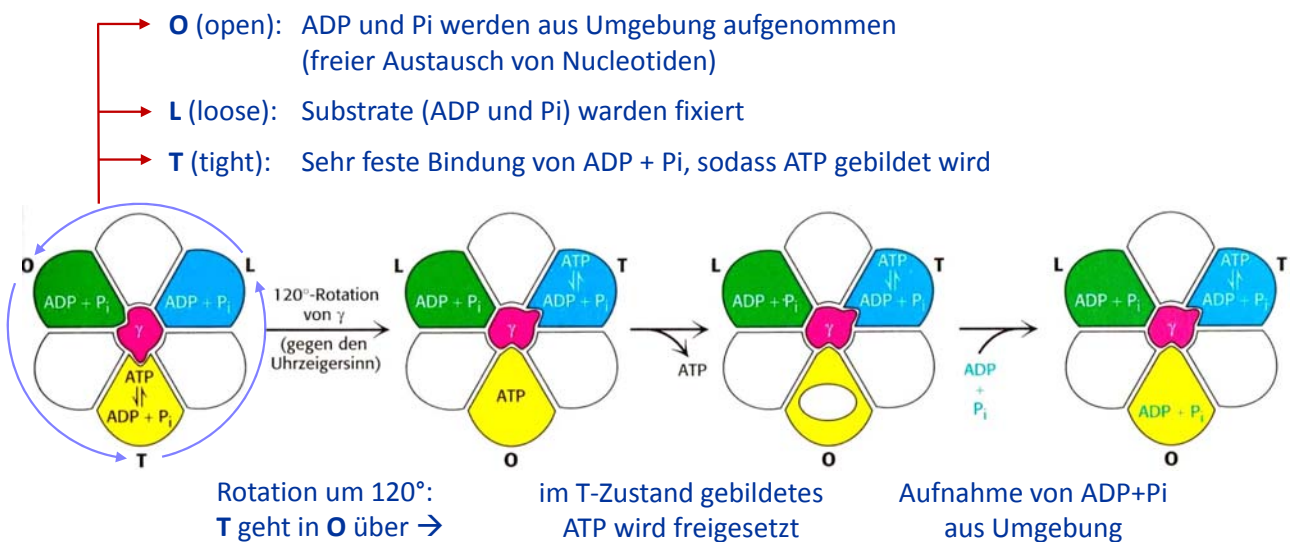


Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

ATP-Synthase (F_1F_0 -ATPase) – der Bindungswechsel-Mechanismus

Bei jeder 120°-Teilrotation der $\alpha_3\beta_3$ -Untereinheit ändert die reaktive β -Untereinheit die Konformation $T \rightarrow O \rightarrow L \rightarrow T \rightarrow O \rightarrow L \dots$



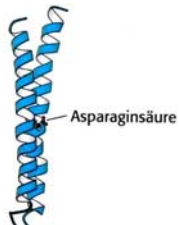
Bei der nächsten 120°-Rotation wird ATP aus der Cyan-färbigen β -Untereinheit freigesetzt, usw.

Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: *Biochemie*, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

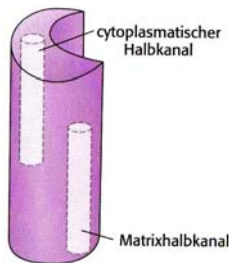
ATP-Synthase (F_1F_0 -ATPase) – Antrieb der c-Ring-Rotation durch Protonen

a-Untereinheit enthält
2 Protonen-Halbkanäle

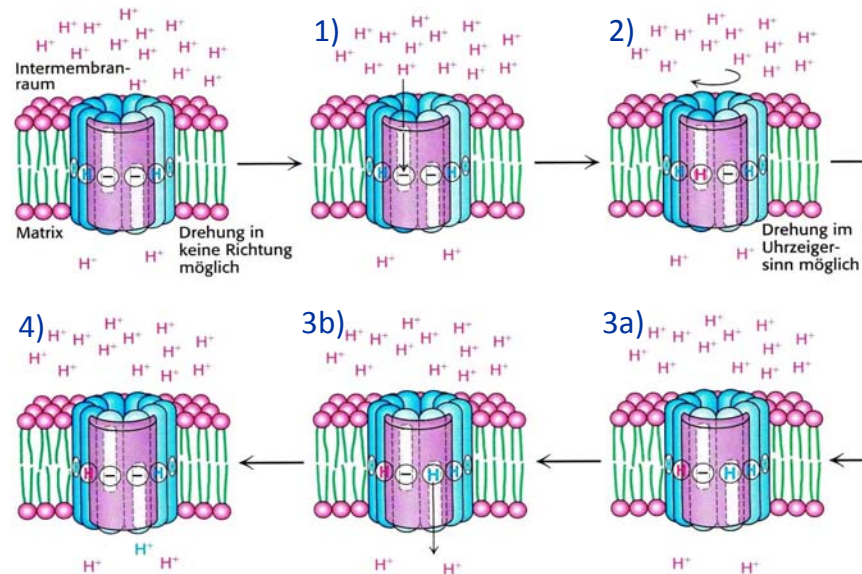
c-Untereinheit enthält
1 protonierbare
Asparaginsäure



c-Untereinheit



a-Untereinheit



- 1) H^+ tritt in Cytosol-Halbkanal (links) der a-UE ein
- 2) Asp der gerade anliegenden a-UE wird protoniert
- 3a) nunmehr nicht-ionisches Asp dreht sich in hydrophobe Lipidschicht
- 3b) gleichzeitig gelangt a-UE mit proton. Asp zum Matrix-Halbkanal (rechts)
- 4) H^+ wird aus Matrix-Halbkanal freigesetzt

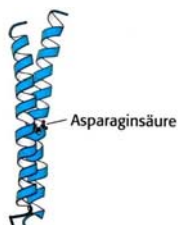
Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: Biochemie, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

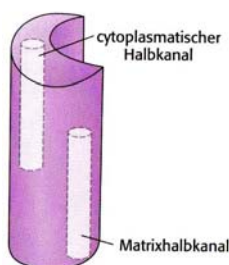
ATP-Synthase (F_1F_0 -ATPase) – Antrieb der c-Ring-Rotation durch Protonen

a-Untereinheit enthält
2 Protonen-Halbkanäle

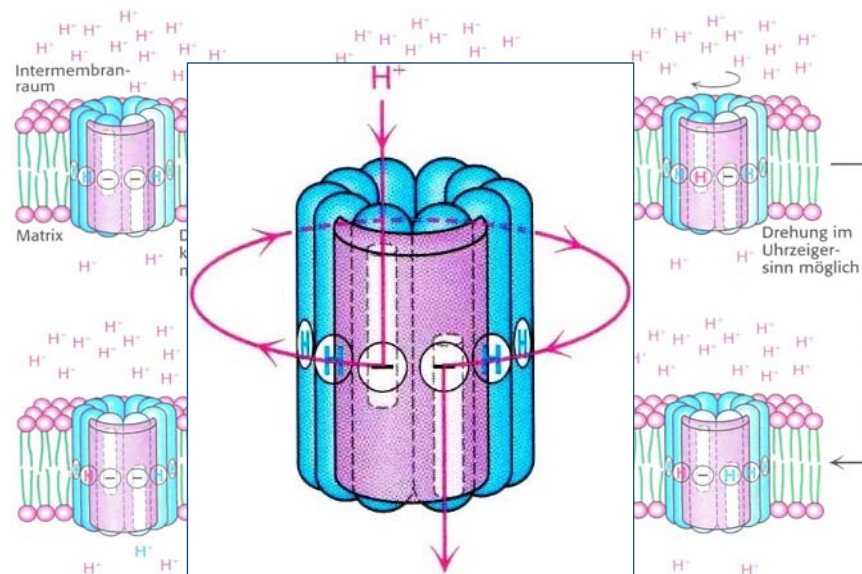
c-Untereinheit enthält
1 protonierbare
Asparaginsäure



c-Untereinheit



a-Untereinheit



- 1) H^+ tritt in Cytosol-Halbkanal (links) der a-UE ein
- 2) Asp der gerade anliegenden a-UE wird protoniert
- 3a) nunmehr nicht-ionisches Asp dreht sich in hydrophobe Lipidschicht
- 3b) gleichzeitig gelangt a-UE mit proton. Asp zum Matrix-Halbkanal (rechts)
- 4) H^+ wird aus Matrix-Halbkanal freigesetzt

→ bei einer 360°-Drehung werden 10 H^+ abgebaut und 3 ATP gebildet

Aus: Berg, Stryer, Tymoczko, Gatto: Biochemie, Springer Spektrum © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Stöchiometrie der ATP-Synthese (P/O-Quotient)



Jedoch: Verluste, da Elektronentransfer und ATP-Synthese nicht direkt gekoppelt
Anderweitiger Verbrauch, z.B. P_i -Transport in die Matrix für $\text{ADP} + \text{P}_i = \text{ATP}$

Tatsächlicher ATP-Gewinn ca. 2,5 ATP/NADH

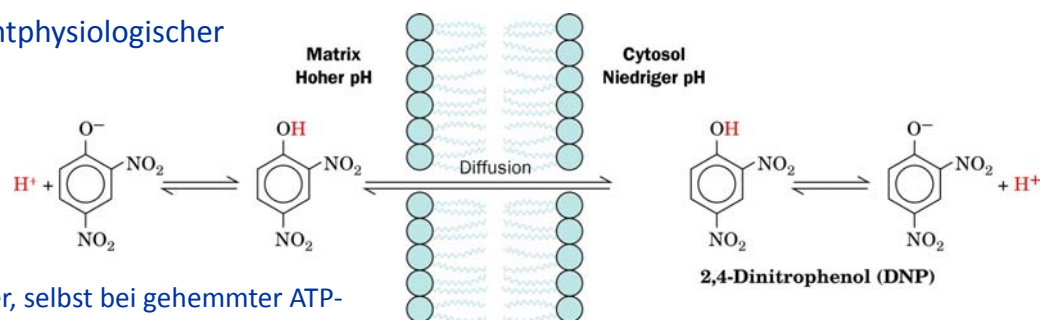
Gesamtbilanz pro Mol Glucose:

2,5 ATP/NADH x 10 NADH/Glucose	25
1,5 ATP/ FADH_2 x 2 FADH_2 /Glucose	3
2 ATP/Glucose direkt aus Citratcyclus	2
2 ATP/Glucose direkt aus Glykolyse	<u>2</u>
	32

Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

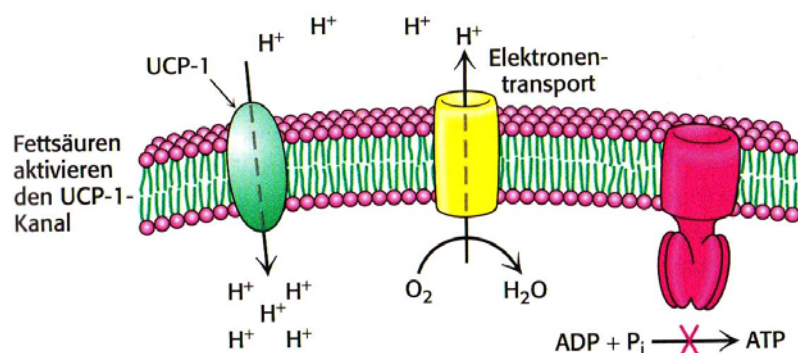
Entkopplung: Entkoppler sind Substanzen („Ionophore“), die den H^+ -gradienten abbauen (ausgleichen) und dadurch der ATP-Synthese entziehen, indem die Permeabilität der inneren Mitochondrien-Membran erhöht wird.

Dinitrophenol (nichtphysiologischer Entkoppler:



Folge: Unkontrollierter, selbst bei gehemmter ATP-Synthese ablaufender Elektronentransport (statt ATP kann Wärme entstehen)

UCP-1 (Uncoupling Protein, physiologischer Entkoppler; wird aktiviert bei Unterkühlung:



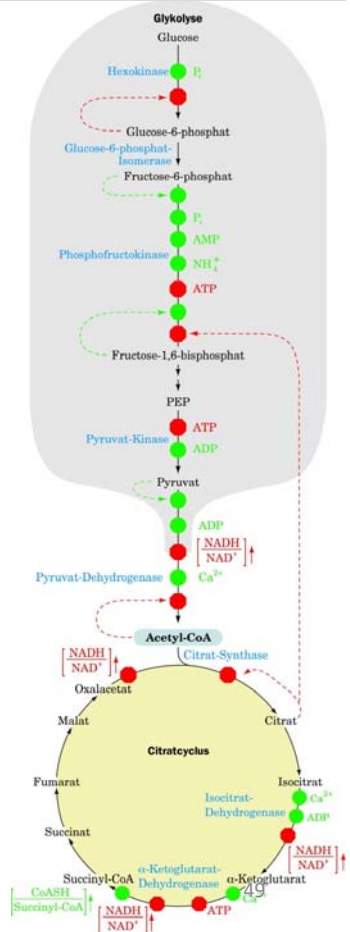
Kontrolle der ATP-Bildung:

Damit ATP nur so schnell wie gerade nötig produziert wird, besteht eine enge Kopplung von Elektronentransfer (Aufbau des H^+ -Gradienten) und ATP-Synthese: Bei geringem ATP-Bedarf baut sich Gradient bis zu einem Maximum auf, der weiteres Protonenpumpen (sowie Elektronentransport) verhindert.

Außerdem unterliegen die Aktivitäten der Stoffwechselwege einer streng koordinierten Kontrolle:

- Hoher ADP-Spiegel (z.B. im aktiven Muskel) → Beschleunigung der oxidativen Phosphorylierung
- Niedriger ADP-Spiegel (ruhender Muskel) → NADH/FADH₂ werden in Elektronentransportkette nicht verbraucht → Citratcyclus wird gebremst
- Anhäufung von Citrat durch Hemmung von Isocitrat-Dehydrogenase (zuwenig ADP) und α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (zuviel ATP) hemmt weiteren Glucoseabbau durch Phosphofructokinase
- u.v.a.m.

→ Elektronen fließen nicht von Brennstoffmolekülen zu O₂, ohne dass ATP-Bedarf vorliegt



Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung

Kontrolle der ATP-Bildung:

Damit ATP nur so schnell wie gerade nötig produziert wird, besteht eine enge Kopplung von Elektronentransfer (Aufbau des H^+ -Gradienten) und ATP-Synthese: Bei geringem ATP-Bedarf baut sich Gradient bis zu einem Maximum auf, der weiteres Protonenpumpen (sowie Elektronentransport) verhindert.

Außerdem unterliegen die Aktivitäten der Stoffwechselwege einer streng koordinierten Kontrolle:

- Hoher ADP-Spiegel (z.B. im aktiven Muskel) → Beschleunigung der oxidativen Phosphorylierung
- Niedriger ADP-Spiegel (ruhender Muskel) → NADH/FADH₂ werden in Elektronentransportkette nicht verbraucht → Citratcyclus wird gebremst
- Anhäufung von Citrat durch Hemmung von Isocitrat-Dehydrogenase (zuwenig ADP) und α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (zuviel ATP) hemmt weiteren Glucoseabbau durch Phosphofructokinase
- u.v.a.m.

→ Elektronen fließen nicht von Brennstoffmolekülen zu O₂, ohne dass ATP-Bedarf vorliegt

