

Nach dem heutigen Stand der Technik scheint eine ausreichende Energieversorgung der Gesellschaft stets mit Risiken verbunden zu sein. Wir gehen in dem Artikel der Frage nach, ob auch biologische Systeme bei der Nutzung von Energie Risiken in Kauf nehmen. Zur effizienten Energiegewinnung nutzen Organismen meist Sauerstoff zur Oxidation energiereicher Substrate. In Eukaryonten erfolgt die Energiegewinnung vor allem an der inneren Membran von Mitochondrien. Etwa 1 % des verbrauchten Sauerstoffs wird dabei nicht zu Wasser, sondern zu ROS (reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies) reduziert, die unter anderem die mitochondriale DNA schädigen und Mutationen hervorrufen. Diese akkumulieren auf Dauer und führen zu einer Störung der Energiegewinnung, in deren Folge Degenerations- und Alterungsphänomene auftreten.

The energy supplies of modern society seem to be necessarily associated with risks. In this paper, we address the question as to whether the efficient utilization of energy in biological systems is also coupled to hazards. Most organisms oxidise highly reduced substrates with molecular oxygen in order to gain energy. In eukaryotes, this process takes place at the inner membrane of specialised organelles, the mitochondria. Interestingly, about 1% of the consumed oxygen molecules are reduced not to water, but to ROS (reactive oxygen species), which are deleterious to many macromolecules, including mitochondrial DNA. As a result, mitochondrial DNA mutations accumulate, in turn affecting the energy supply and inducing degeneration and ageing.

Kai Ostermann und Gerhard Rödel

Die Zellatmung: ein effizienter biologischer Prozess nicht ohne Risiken

1 Einleitung

Die Bereitstellung von leicht verfügbarer und überall einsetzbarer Energie ist für unsere moderne Gesellschaft essenziell. Jedoch sind zahlreiche Formen der Energiegewinnung risikobehaftet. Seit Jahrzehnten umstritten ist zum Beispiel die Nutzung der Kernenergie aufgrund ihres immanenten Gefahrenpotenzials und der ungeklärten Frage der Endlagerung radioaktiver Materials. Aber auch der Verbrauch fossiler und zahlreicher regenerierbarer Energieträger birgt aufgrund der entstehenden Abgase und deren Auswirkungen auf das Weltklima ein bedeutendes Gefahrenpotenzial in sich. Selbst abgasfreie, erneuerbare Energien wie Wasser-, Solar- oder Windkraft, die den Energiebedarf zurzeit allein nicht decken können, haben negative Auswirkungen auf ökologische Systeme. Insgesamt scheint es also so zu sein, dass nach heutigem Stand der Technik eine ausreichende Energieversorgung der Gesellschaft nicht ohne jedes Risiko möglich ist. Da alle Lebensvorgänge von der Verfügbarkeit von Energie abhängen, stellt sich die Frage, ob auch biologische Systeme bei der Nutzung von Energie Risiken in Kauf nehmen.

2 Bereitstellung von Energie in Zellen

Für alle Lebewesen – vom Bakterium bis zum vielzelligen komplexen Organismus wie dem Menschen – ist es essenziell, zur Aufrechterhaltung der vielfältigen Stoffwechsellvorgänge genügend Energie in nutzbarer Form zur Verfügung zu haben. Als Energiequellen werden energiereiche chemische Verbindungen genutzt. Dabei han-

delt es sich im einfachsten Fall um anorganische Verbindungen, die jedoch nur von einigen spezialisierten Bakterien genutzt werden können. Die meisten anderen Organismen nutzen organische Substanzen wie Zucker, Fette oder Proteine, die letztendlich durch photosynthetisch aktive Organismen (Bakterien, Algen, Pflanzen) unter Ausnutzung der Sonnenenergie gebildet werden. Besonders effizient – und darauf soll sich der Artikel im Weiteren konzentrieren – ist die Verwertung organischer Substanzen dann, wenn den Organismen Sauerstoff zur Oxidation der verschiedenen Substrate zur Verfügung steht. In diesem Fall spricht man von aeroben Organismen¹. So kann zum Beispiel Glucose, einer der wichtigsten biologischen Energieträger, durch Oxidation mittels Sauerstoff vollständig zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut werden. Dabei werden schrittweise durch gekoppelte Redoxreaktionen reduzierte Zwischenprodukte, die so genannten Reduktionsäquivalente, gebildet, die anschließend zur Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) genutzt werden. ATP kommt in allen bekannten biologischen Systemen als ubiquitäres Energiespeichermolekül vor. Bei der Hydrolyse von einem Mol ATP zu Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat werden unter Standardbedingungen 7,3 kcal, je nach physiologischem Status der Zelle jedoch bis zu ca. 12 kcal frei. Diese Energie wird für die verschiedensten Reaktionen im Stoffwechsel, zum Beispiel für Enzymreaktionen, Molekültransporte,

¹ Vor über 1,6 Milliarden Jahren, als Sauerstoff zu einer wichtigen Komponente der Atmosphäre der Erde wurde, entwickelte die Natur ausgeklügelte Mechanismen, mit Sauerstoff umzugehen.

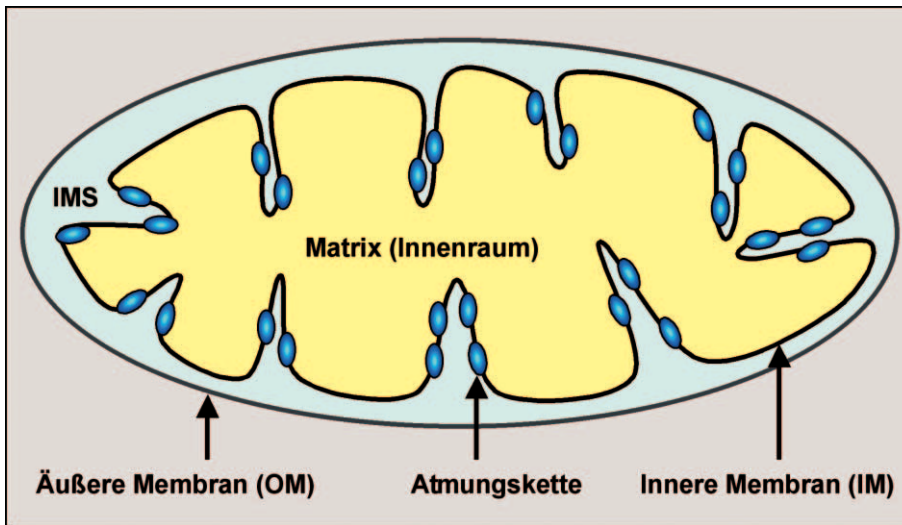


Bild 1. Mitochondrien: die Kraftwerke der Zelle

Der Aufbau eines Mitochondriums ist schematisch gezeigt. Der mitochondriale Innenraum, die so genannte Matrix (gelb), wird von der inneren Mitochondrienmembran (IM) und der äußeren Mitochondrienmembran (OM) umhüllt. Zwischen den beiden Membranen befindet sich der Intermembranraum (IMS, blau). Die Energiegewinnung findet mit Hilfe der mitochondrialen Atmungskette (dunkelblau) statt, welche in den Ausstülpungen der IM, den so genannten Cristae, eingelagert ist.

Bewegungen etc. verwendet. Bei der Oxidation von einem Mol Glucose werden 36 Mol ATP gebildet. Die Reduktionsäquivalente werden zum größten Teil an Membranstrukturen unter Bildung eines Ionengradienten oxidiert. Dabei werden Elektronen der Reduktionsäquivalente an Proteine, die sich auf und in der Membran befinden – die so genannte Atmungskette – abgegeben. Die Proteine übertragen die Elektronen etappenweise auf molekularen Sauerstoff und transportieren dabei Protonen durch die ansonsten protonenundurchlässige Membran. Dadurch entsteht ein Protonengradient über der Membran, aus dem ein elektrisches Membranpotenzial und die so genannte protonenmotorische Kraft resultieren [1]. Diese wird schließlich durch ein spezifisches Enzym, die so genannte ATP-Synthase, zur Bildung von ATP genutzt (siehe auch Bild 3). Die mit der Atmungskette gekoppelte Synthese von ATP wird als „oxidative Phosphorylierung“ bezeichnet.

3 Mitochondrien als spezialisierte Zellorganelle der Energiegewinnung

Während bei Bakterien die oxidative Phosphorylierung durch Enzymkomplexe in der Plasmamembran sichergestellt wird, erfolgt sie in eukaryontischen Zellen² in spezialisierten Zellkörperchen, den so genannten Mitochondrien (Bild 1). Diese häufig stark vereinfachend als Kraftwerke der Zellen bezeichneten Zellorganellen bestehen im Wesentlichen aus zwei membranumhüllten Kompartimenten: dem inneren Raum („Matrix“), der von der inneren Mitochondrienmembran (IM) umgeben ist, und dem zwischen der IM und der äußeren Mitochondrienmembran (OM) gelegenen Zwischenmembranraum. Lange Zeit ging man davon aus, dass jede Zelle mehrere autarke Mitochondrien enthält. Neuere Untersuchungen lassen jedoch darauf schließen, dass es sich um ein die Zelle durchziehendes mitochondriales Netzwerk handelt (*mitos* bedeutet im Griechischen Faden). Dieses ist hoch dynamisch und passt sich dem jeweiligen physiologischen Status der Zelle an. Störungen der Dynamik von Fusion und Spaltung des mitochondrialen Netzwerks können im Menschen zu Krankheiten führen [2, 3].

Die in der IM lokalisierten Enzyme der Atmungskette (Bilder 2 und 3) transferieren zum Aufbau eines Ionengradienten Protonen in den Zwischenmembranraum, der wie oben beschrieben zur ATP-Synthese verwendet wird.

Die mitochondriale Atmungskette besteht aus insgesamt vier Enzymkomplexen (Komplex I – IV). Komplex I³ transferiert Elektronen von NADH, einem Reduktionsäquivalent, auf Ubiquinon, einen kleinen, fettlöslichen und daher in der Membran beweglichen Elektronentransporter. Auch Komplex II⁴ überträgt Elektronen aus der Oxidation von Succinat, einem energiereichen Stoffwechselprodukt, auf Ubiquinon. Ubiquinol, die reduzierte Form des Ubiquinon, gibt die Elektronen über Komplex III⁵ an Cytochrom *c*, ein kleines Elektronentransportprotein, weiter. Die Elektronen werden vom reduzierten Cytochrom *c* in einem abschließenden Schritt durch Komplex IV⁶ auf molekularen Sauerstoff unter Bildung von Wasser übertragen. Der Vorgang des Sauerstoffverbrauchs durch die mitochondriale Atmungskette wird vereinfacht als zelluläre Atmung bezeichnet. Die Elektronentransferreaktionen von Komplex I, III und IV sind jeweils mit einem Protonentransport durch die IM gekoppelt (siehe Bild 3).

Lange Zeit wurde angenommen, dass sich die Komplexe der Atmungskette zufällig und unabhängig voneinander in der IM verteilen und sich auf Grund ihrer lateralen Beweglichkeit zufällig treffen [4]. In eleganten Experimenten konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die einzelnen Enzymkomplexe zu Superkomplexen, den so genannten Respirasomen, zusammenlagern [5]. Der Vorteil von Respirasomen liegt zum einen in der direkten und daher effizienten Kanalisierung der Elektronentransporter (Ubiquinol und Cytochrom *c*), zum anderen in der Stabilisierung der einzelnen Subkomplexe. Die Bedeutung der Respirasomen für eine effiziente Energieversorgung wird daran deutlich, dass bei einigen Patienten mit eingeschränkter Aktivität der Atmungskette die Zusammenlagerung zu Superkomplexen gestört ist [6].

² Als Eukaryonten bezeichnet man im Gegensatz zu den Prokaryonten alle Lebewesen, die einen Zellkern besitzen.

³ Die biochemisch korrekte Bezeichnung ist NADH-Ubiquinon-Oxidoreduktase.

⁴ Die genaue Bezeichnung lautet Succinat-Ubiquinon-Oxidoreduktase.

⁵ Es handelt sich im biochemischen Sinn um die Cytochrom-*c*-Reduktase.

⁶ Die korrekte biochemische Bezeichnung lautet Cytochrom-*c*-Oxidase.

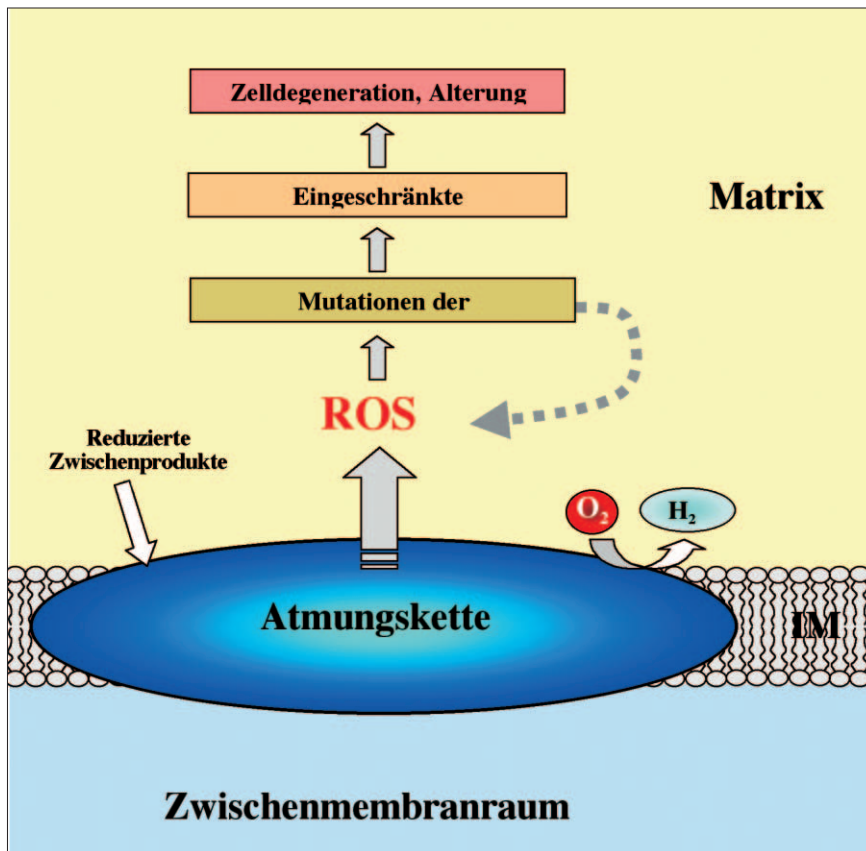


Bild 2. Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und deren Auswirkungen
 Die in die innere Mitochondrienmembran (IM) eingelagerte Atmungskette (blau), welche aus mehreren Enzymkomplexen besteht (siehe Bild 3), ist schematisch dargestellt. Ausgehend von reduzierten Zwischenprodukten werden Elektronen auf die Atmungskette übertragen, die schlussendlich unter Verbrauch von molekularem Sauerstoff (O_2 , rot) zur Bildung von Wasser (H_2O , hellblau) verwendet werden. An der mitochondrialen Atmungskette werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS, rot) gebildet. Wichtige Auswirkungen der ROS auf die Zelle sind angegeben. Die gestrichelte Linie deutet die sich selbst verstärkende Bildung von ROS an, wie sie von einigen Autoren postuliert wird.

4 Gefahrenpotenzial der zellulären Atmung

Ein Risiko der mitochondrialen Atmung liegt in der Bildung reaktiver Sauerstoffradikale („reactive oxygen species“, ROS). Etwa ein Prozent des mit der mitochondrialen Atmungskette reagierenden Sauerstoffs wird nicht vollständig zu Wasser, sondern unvollständig zu ROS reduziert. Welche gewaltige Menge an ROS sich hinter dieser Zahl verbirgt, wird deutlich, wenn man bedenkt, dass pro Gramm Gewebe des Menschen pro Tag etwa 2×10^{20} Moleküle Sauerstoff reduziert werden [7]. Insbesondere an Komplex I, daneben in geringerem Maße an Komplex III, können Elektronen aus der Elektronentransportkette direkt auf molekularen Sauerstoff übertragen werden. Dabei entsteht das Superoxidradikal (O_2^-), das zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und weiter zu dem extrem reaktiven Hydroxylradikal (OH^-) umgewandelt werden kann. Die zuletzt genannte Reaktion (die so genannte Fentonreaktion) wird durch Eisen katalysiert und findet besonders effizient in den eisenreichen Mitochondrien statt.

Alle ROS sind äußerst reaktiv und können sich wegen ihrer ungerichteten Reaktionen mit Proteinen, Lipiden und Nucleinsäuren schädlich auf die Zelle auswirken. Obwohl schützend wirkende Antioxidantien⁷ und Enzyme⁸ vorhanden sind, beobachtet man in Mitochondrien eine Vielzahl ROS-induzierter Schäden, die im Extremfall zum gerichteten Zelltod (Apoptose) führen können [8]. Insbesondere die Schädigung der mitochondrieneigenen DNA kann für die Zelle fatale Auswirkungen haben. Mitochondriale DNA weist im Vergleich zur im Zellkern lokalisierten chromoso-

malen DNA etwa zwanzigmal mehr oxidative Schäden auf [9]. Studien in jüngerer Zeit zeigen, dass Mitochondrien durchaus DNA-Reparatursysteme besitzen, diese aber offenbar das vielfältige Spektrum oxidativer DNA-Schäden nicht abdecken können [10]. Im Vergleich zu der in den Chromosomen verpackten DNA führt das zu deutlich mehr Mutationen, die mit der Zeit wiederum neue Mutationen hervorrufen (siehe Bild 2). Die Zelle bezahlt also die effiziente Energiegewinnung durch die Atmungskette mit dem Risiko einer andauernden Schädigung zellulärer Komponenten auf molekularem Niveau.

5 Auswirkungen der Schädigungen der mitochondrialen DNA

Welche Konsequenzen ergeben sich für die Zelle, wenn sich Mutationen der mitochondrialen DNA anhäufen? Mitochondriale DNA kodiert für einige wenige essenzielle Bausteine der Mitochondrien, insbesondere für Proteine der Atmungskette. Schädliche Mutationen können daher unmittelbar den Elektronentransport der Atmungskette beeinträchtigen und damit die Zellatmung und oxidative Energiegewinnung negativ beeinflussen. Aus Untersuchungen genetisch bedingter Erkrankungen der Mitochondrien („Mitochondriopathien“) ist bekannt, dass weniger ATP vor allem für Zellen mit hohem Energiebedarf nachteilige Effekte bis hin zur Gewebedegeneration haben kann. Besonders gefährdet sind Zellen der Netzhaut, Nervenzellen, Gefäßzellen, Zellen des Herzmuskels und Pankreaszellen.

Wenn sich Mutationen der mitochondrialen DNA mit der Zeit anreichern, so sollte die oxidative Energiegewinnung mit zunehmendem Alter geringer werden. Tatsächlich beobachtet man, dass die Aktivität einiger Atmungskettenenzyme bei älteren Personen gegenüber der von jüngeren

⁷ Antioxidantien sind Substanzen, die ROS inaktivieren, wie zum Beispiel Vitamin C, Vitamin E oder β -Carotin.

⁸ Als wichtigste antioxidativ wirkende Enzyme sind zu nennen: Superoxid-Dismutasen (SOD), Katalasen und Peroxidasen.

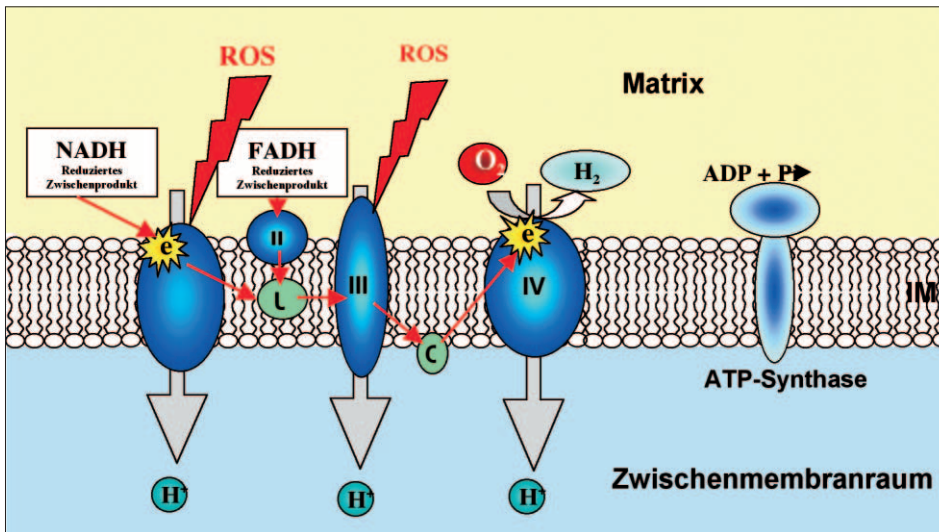


Bild 3. Die Enzymkomplexe der mitochondrialen Atmungskette als Quelle reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Der Aufbau der Atmungskette in der mitochondrialen Innenmembran (IM) aus vier Enzymkomplexen (I – IV, dunkelblau) sowie den beiden Elektronentransportmolekülen Ubiquinol (U, grün) und Cytochrom *c* (C, grün) sowie der angegliederten ATP-Synthase (hellblau, Reaktion: $\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$) ist schematisch dargestellt. Die notwendigen Elektronen stammen von den reduzierten Zwischenprodukten NADH und FADH. Der Weg der Elektronen (e^- , gelb) zu Komplex IV ist durch rote Pfeile gekennzeichnet. Dort findet die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser statt. Während des Elektronentransports werden von drei Enzymkomplexen (I, II und IV) Protonen (H^+) durch die Innenmembran transportiert (graue Pfeile), die zum Aufbau eines Protonengradienten führen.

verringert ist. Ist die verringerte Energieversorgung die molekulare Grundlage des Alterns?

Die Schlüsselrolle von Mitochondrien beim Alterungsprozess wurde bereits 1956 von HARMAN postuliert. Anders als eben dargelegt, sah dieser jedoch nicht die mangelnde Energiebereitstellung, sondern freie Radikale als hauptverantwortlich für Alterungsprozesse an und legte den Grundstein der so genannten „free radical theory of aging“ [11]. Im Wesentlichen basiert diese Theorie auf der Annahme, dass sich Schädigungen durch freie Radikale über die Zeit in den Zellen akkumulieren. Da Mitochondrien eine wesentliche Quelle freier Radikale sind, bilden sie auch deren Hauptangriffspunkt und spielen somit eine zentrale Rolle für Alterungsprozesse [12]. HARMAN postulierte einen Teufelskreis, wonach die fortwährende Schädigung mitochondrialer Proteine und vor allem der mitochondrialen DNA zu einer kontinuierlichen Erhöhung der ROS-Bildung führt, also zu vermehrten Schäden, die ihrerseits wiederum eine vermehrte ROS-Bildung bedingen. Nach HARMAN ergibt sich also zwangsläufig eine Selbstverstärkung der Schädigungen. Allerdings sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass in verschiedenen Untersuchungen die Produktion von ROS an isolierten Mitochondrien bestimmt wurde. Ob diese Befunde tatsächlich den Gegebenheiten in der intakten Zelle entsprechen, ist nicht abschließend geklärt [13].

Dass der primäre Effekt, der Degenerations- und Alterungsphänomene bedingt, in den mitochondrialen Mutationen liegt, konnte kürzlich an Mäusen gezeigt werden. Transgene Mäuse mit einem ausgeschalteten mitochondrialen Reparaturenzym reichern wie erwartet Mutationen in der mitochondrialen DNA an, bilden aber überraschenderweise nicht vermehrt ROS. Trotzdem zeigen die Tiere alle Zeichen vorzeitigen Alterns [14, 15]. Entscheidend für die Alte-

rungsphänomene und pathologischen Effekte scheinen also Mutationen der mitochondrialen DNA zu sein, die zu einer mangelhaften Energieversorgung führen können. Unter normalen Wachstumsbedingungen werden die Mutationen vor allem durch ROS verursacht, man kann sie also als Beiprodukte einer nicht perfekten Energiegewinnung in der Atmungskette ansehen.

Die Beobachtung, dass die meisten der an der oxidativen Energiegewinnung beteiligten Proteine in den meisten Organismen sehr ähnlich sind, zeigt, dass es sich um ein evolutionär betrachtet altes, aber erfolgreiches System handelt, das ganz offensichtlich die Reproduktion von Zellen nicht nachhaltig beeinträchtigt. Der Mehraufwand, der nötig wäre, um diese Art der Energiegewinnung risikofreier zu machen, etwa durch die Bereitstellung weiterer DNA-Reparaturenzyme und/oder Antioxidantien, scheint sich für die Zelle nicht auszuzahlen.

6 Fazit

Ein Blick in die Natur zeigt, dass die effiziente Energiegewinnung unter Verwendung von Sauerstoff in biologischen Systemen mit Risiken behaftet ist. Daraus abzuleiten, dass auch unsere moderne Gesellschaft zwangsweise ein Risiko bei der Energiebereitstellung in Kauf nehmen muss, ist allerdings nicht zulässig. Die oben formulierten Überlegungen lassen sich nur bedingt übertragen, da es hier nicht primär um die Reproduktion geht, sondern vielmehr um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen wirtschaftlichen Notwendigkeiten und dem damit verbundenen Streben nach Lebensqualität einerseits und andererseits der Verantwortung gegenüber nachfolgenden Generationen und der Natur insgesamt.

Literatur

- [1] *Mitchell, P.*: Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. In: *Nature* **191** (1961), S. 144 – 148
- [2] *Rube, D. A.; van der Bliek, A. M.*: Mitochondrial morphology is dynamic and varied. In: *Mol. Cell. Biochem.* **256/257** (2004), S. 331 – 339
- [3] *Chen, H.; Chan, D. C.*: Emerging functions of mammalian mitochondrial fusion and fission. In: *Hum. Mol. Genetics* **14** (2005), S. R383 – R289
- [4] *Rich, P. R.*: Electron and proton transfer through quinones and cytochrome bc complexes. In: *Biochim. Biophys. Acta* **768** (1984), S. 53 – 79
- [5] *Schägger, H.; Pfeiffer, K.*: Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria. In: *EMBO J.* **19** (2000), S. 1777 – 1783
- [6] *Schägger, H.; de Coo, R.; Bauer, M. F.; Hofmann, S.; Godinot, C.; Brandt, U.*: Significance of respirasomes for the assembly/stability of human respiratory chain complex I. In: *J. Biol. Chem.* **279** (2004), S. 36349 – 36353
- [7] *Richter, C.*: Do mitochondrial DNA fragments promote cancer and aging? In: *FEBS Lett.* **241** (1988), S. 1 – 5
- [8] *Duchen, M. R.*: Roles of mitochondria in health and disease. In: *Diabetes* **53** (2004), S. S96 – SS102
- [9] *Richter, C.; Park, J. W.; Ames, B. N.*: Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85** (1988), S. 6465 – 6467
- [10] *Wei, Y.-H.; Lee, H.-C.*: Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation and impairment of antioxidant enzymes in aging. In: *Exp. Biol. Med.* **227** (2002), S. 671 – 682
- [11] *Harman, D.*: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. In: *J. Gerontol.* **11** (1956), S. 298 – 300
- [12] *Harman, D.*: The biological clock: the mitochondria? In: *J. Am. Geriatr. Soc.* **20** (1972), S. 145 – 147
- [13] *Nohl, H.; Gille, L.; Staniek, K.*: Intracellular generation of reactive oxygen species by mitochondria. In: *Biochem. Pharmacol.* **69** (2005), S. 719 – 723
- [14] *Kujoth, G. C. et al.*: Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. In: *Science* **309** (2005), S. 481 – 484
- [15] *Trifunovic, A. et al.*: Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. In: *Nature* **429** (2004), S. 417 – 423



Ostermann, Kai

Dr. rer. nat.

Studium Biologie von 1985 bis 1992 an der TU Braunschweig ♦ 1996 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ seit 1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Genetik, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der TU Dresden



Rödel, Gerhard

Prof. Dr. rer. nat. habil.

Studium Biologie von 1971 bis 1977 an der Ludwig-Maximilians-Universität München ♦ 1981 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ 1987 Habilitation zum Dr. rer. nat. habil. ♦ von 1987 bis 1994 Professor für Molekulare Biologie und Allgemeine Pathologie an der Universität Ulm ♦ seit 1995 Professor für Allgemeine Genetik und Direktor des Instituts für Genetik, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der TU Dresden