

Chemiosmotischer Mechanismus der mitochondrialen ATP-Synthese

Die Suche nach dem Mechanismus, welcher die Redoxreaktionen energetisch mit der ATP-Synthese koppelt, erwies sich als äußerst schwierig. Der Hauptgrund hierfür lag wohl darin, dass nach einem chemisch fassbaren energiereichen Zwischenprodukt gesucht wurde, welches die Synthese von ATP ermöglichen würde. Mehrere Beispiele für einen solchen Mechanismus waren bekannt: 3-Phosphoglyceroylphosphat (ein Säureanhydrid) und Phosphoenolpyruvat (ein Enolphosphat) in der Glykolyse sowie Succinyl-CoA (ein Thioester) im Citratzyklus. Diese Art der Synthese von ATP unter Verwendung eines energiereichen Stoffwechselzwischenprodukts wird als **Substratkettenphosphorylierung** bezeichnet. Im Unterschied zur Substratkettenphosphorylierung ist die **oxidative Phosphorylierung** nicht mit der Oxidation eines Substrats aus dem Stoffwechsel, sondern mit der Oxidation des an NADH und FADH₂ gebundenen Wasserstoffs verknüpft. Im Zusammenhang mit diesen Reaktionen konnte nie ein energiereiches Zwischenprodukt gefunden werden.

Die Lösung des Problems, der chemiosmotische Mechanismus der oxidativen Phosphorylierung, ist von Peter Mitchell, einem britischen Biochemiker, vorgeschlagen worden und beruht auf einem völlig neuen Konzept. Der von Mitchell zunächst als Hypothese formulierte Mechanismus berücksichtigt nicht nur molekulare, sondern auch supramolekulare Gegebenheiten: Die mitochondriale Matrix stellt ein geschlossenes Kompartiment dar, das von seiner Umgebung, d.h. vom Intermembranalraum, durch die für Metaboliten und Ionen wenig durchlässige innere Mitochondrienmembran getrennt ist. Dadurch ist es möglich, dass das chemische Milieu auf den zwei Seiten der Membran unterschiedlich sein kann und der Unterschied durch die Redoxreaktionen der Atmungskette beeinflusst wird. Die äußere Membran der Mitochondrien ist praktisch frei durchlässig, die Ionenzusammensetzung des Intermembranalraums entspricht derjenigen des Cytosols.

Der chemiosmotische Mechanismus der oxidativen Phosphorylierung ist heute experimentell gut gestützt. Der Antrieb der ATP-Synthese durch Protonenfluss konnte mit künstlichen Membranvesikeln, die ATP-Synthase enthielten, bestätigt werden. Dabei erwies sich die ATP-Synthese als abhängig von intakten Vesikeln. Mit defekten Vesikeln läßt sich kein elektrochemisches Potential aufbauen und dementsprechend keine Synthese von ATP beobachten. Für den chemiosmotischen Mechanismus spricht auch die Möglichkeit, Atmungskette und Phosphorylierung zu entkoppeln.