

Der Energiehaushalt der Zellen*

Von Privatdozent Dr. med. HUGO AEBI

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern

Alle Gewebe, welche den tierischen wie auch den pflanzlichen Organismus aufbauen, bestehen teilweise oder ausschließlich aus Zellen. Als wichtigste Bausteine der lebenden Materie sind diese die eigentlichen Träger des Lebens. Sie stellen nicht nur in morphologischer, sondern auch in funktioneller Hinsicht eine in sich abgeschlossene Einheit dar. Eines der auffallendsten Merkmale der lebenden Zellen ist neben der Teilungsfähigkeit die Eigenschaft, sich selbst zu erhalten. Zur Erreichung dieses Hauptzieles sind sie befähigt, Energieumwandlungen derart vorzunehmen, daß sie die dabei umgesetzte Energie für ihren eigenen Bedarf dienstbar machen können. Als bedeutendste Energiequelle dient den Pflanzenzellen das Sonnenlicht und den tierischen Zellen die in den Nahrungsstoffen enthaltene chemische Energie. Während die Pflanzen unter Verwendung von Lichtenergie und der Kohlensäure der Luft imstande sind, energiereiche Stoffe selbst herzustellen (z. B. Stärke, Eiweiß), müssen diese den tierischen Organismen in irgendeiner Form zugeführt werden¹. Es stammen daher alle Bauelemente, aus denen sich die Nahrungsstoffe für Mensch und Tier zusammensetzen, entweder direkt oder auf Umwegen von Pflanzenzellen her. Daraus folgt, daß alle chemische Energie, welche wir mit unserer Ernährung zuführen, letzten Endes umgewandelte Sonnenenergie darstellt. Obwohl grundsätzlich alle Zellen denselben Gesetzen gehorchen, soll hier die Warmblüterzelle – das Bauelement unseres Körpers – in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt werden.

Die chemischen Umsetzungen, welche die Nahrungsstoffe in den Zellen erleiden, sind vorwiegend exergonische Reaktionen. Da nun nicht alle Energieformen einander gleichwertig sind, kommt der Art, auf welche diese Energie freigesetzt wird, entscheidende Bedeutung zu. Während z. B. Dampfmaschine und Benzinmotor nach dem «thermodynamischen Prinzip» arbeiten, bei welchem die umgesetzte Energie zunächst vollständig in Wärme umgewandelt wird, folgt die lebende Zelle einem ganz andern Grundsatz, dem sogenannten «chemo-dynamischen Prinzip».² Auf diesem Wege gelingt es der Zelle, die chemische Energie der Nahrungsstoffe direkt in sogenannte frei verfügbare Energie überzuführen. Dabei erleidet die Ausnützbarekeit der Energie selbst nach er-

folgter Umwandlung keine wesentliche Einbuße. Dem in der Natur allgemein beobachteten Streben der Entropie nach einem maximalen Grenzwert vermag somit die lebende Zelle – wenigstens vorübergehend – Einhalt zu gebieten.

Aus der Tatsache, daß die Zellen zur Deckung ihres Energiebedarfes auf eine stetige Zufuhr von energiereichen Stoffen angewiesen sind, geht bereits hervor, daß zwischen ihnen und ihrer Umgebung ein reger Austausch von Materie bestehen muß. Man bezeichnet diesen Vorgang, der allen lebenden Geweben eigen ist, als den «Stoffwechsel», und unterscheidet hierbei zwischen dem Stoffwechsel der Betriebsstoffe und einem Stoffwechsel der Baustoffe. Eine scharfe Grenzziehung zwischen diesen beiden Gruppen ist indessen nicht möglich, denn viele von ihnen (z. B. Eiweiße) dienen beiden Zwecken zugleich. Diese kontinuierlich erfolgende Auswechslung von Material bei gleichbleibender Form und Struktur stellt ein Charakteristikum des Lebens dar. Die Verwendung von Isotopen hat zur Erforschung dieser Stoffwechselvorgänge in reichem Maße beigetragen (besonders ¹⁴C, ¹⁵N und ³²P).^{3,4} Die erhaltenen Resultate führen zu einer Vorstellung, wie sie in Abb. 1 zum Aus-

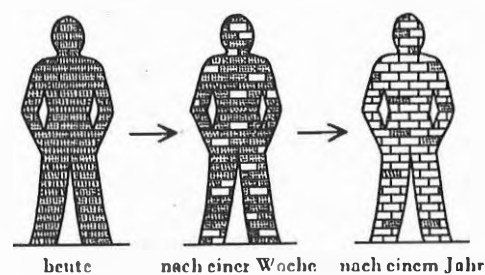


Abb. 1. Der Aufbau unseres Körpers

druck kommt. Dieser liegt die Annahme zugrunde, daß die aus «schwarzen» Molekülen aufgebaute Person, von dem mit «heute» bezeichneten Moment an ausschließlich «weiß» markierte Nahrungsstoffe zu sich nimmt. Die hieraus gewonnene Erkenntnis hat zum Ausspruch geführt, daß wir uns buchstäblich «durch die Materie hindurchessen» und man bezeichnet dieses Geschehen, dem Vorschlag von SCHOENHEIMER folgend, als den «dynamischen Zustand der Körperbestandteile».⁵

* Gekürzte Fassung der am 30. Mai 1953 an der Universität Bern gehaltenen Antrittsvorlesung.

¹ Das Problem der Photosynthese und des Lichtquantenbedarfes ist besonders von O. WARBURG studiert worden; vgl. Z. physik. Chem. 102, 236 (1922), 106, 191 (1923); Science 110, 225 (1949); Biochim. Biophys. Acta 12, 356 (1953).

² S. EDLBACHER, a) Chemische Grundprinzipien des Lebens, Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft in Basel 53, 285 (1942); b) Das Ganzheitsproblem in der Biochemie, Experientia 2, 7 (1946).

³ G. HEVESY, *Radioactive Indicators*, Interscience Publishers, New York 1948.

⁴ F. LEUTHARDT, *Die Methoden zur Erforschung des Intermediärstoffwechsels*, in S. EDLBACHER und F. LEUTHARDT, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, 10. Auflage, S. 230–43; Verlag de Gruyter, Berlin 1952.

⁵ R. SCHOENHEIMER, *The Dynamic State of Body Constituents*, Harvard University Press, Cambridge (Mass.) 1942.

Der Stoffwechsel von Mensch und Tier lässt sich mit Hilfe verschiedener Methoden verfolgen: Die am häufigsten angewandte Methode der indirekten Kalorimetrie besteht in einer Bestimmung der Atmung, d. h. des Gaswechsels. Die Größe des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung ermöglicht dann einen Rückschluss auf die Menge der insgesamt umgesetzten Energie. Um den Atmungsvorgang eines kleinen Zellverbandes zu verfolgen, bedarf es besonderer Mikromethoden, welche vor allem von WARBURG in den Jahren 1920–1930 ausgearbeitet worden sind.^{6,7} Mit deren Hilfe kann die Atmung von 0,2 bis 0,6 mm dicken überlebenden Gewebsschnitten mit erstaunlicher Genauigkeit verfolgt werden. Die in Abb. 2 schematisch dargestellte «Gewebsatmung» umfaßt die folgenden Vorgänge: 1. die aktive Aufnahme von Substraten, wie z. B. von Glucose, Fettsäuren und Aminosäuren, aus dem Blutplasma, welches in den Kapillargefäßen an den Zellen vorbeiströmt, 2. die Aufnahme von Sauerstoff, welcher in den roten Blutkörperchen (an Hämoglobin gebunden) auf dem gleichen Wege herantransportiert wird, 3. die Abgabe der Kohlensäure, das Endprodukt der Gewebsatmung, und 4. die Wegschaffung weiterer Stoffwechselprodukte (wie z. B. Harnstoff und dessen Vorstufen; Harnsäure). Trotz diesem ständigen Stoffaustausch weist die einzelne Zelle eine

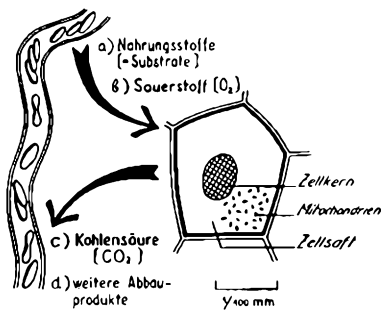


Abb. 2. Die Atmung der Zellen

ziemlich konstant bleibende chemische Zusammensetzung auf. Da sich die einander entgegengesetzt gerichteten Austauschvorgänge die Waage halten, verharrt die Zelle in einem Zustand scheinbarer Ruhe. Man bezeichnet dies als ein Fließgleichgewicht oder als stationären Zustand. In thermodynamischer Hinsicht stellt die Zelle nach BERTALANFFY⁸ ein sogenanntes «offenes System» dar, welches zu seiner Bewahrung einer ständigen Energiezufuhr bedarf.

Bei den sich im Zellinnern abspielenden Oxydationsvorgängen handelt es sich vor allem um eine Dehydrierung der relativ H₂-reichen Substrate. Daher ist der «kalorische Brennwert», der ein leicht bestimmbares Maß

für den Energiegehalt eines Nahrungsstoffes darstellt, in erster Linie durch den Wasserstoffgehalt bestimmt, und nicht – wie oft angenommen wird – durch den Gehalt an Kohlenstoff. Der in Abb. 3 dargestellte Vergleich zwischen Kohlehydrat, Fett und Eiweiß bezüglich Nährwert und H-Gehalt bekräftigt diese Anschauung. So sind die Fette eben gerade wegen ihres hohen Wasserstoffgehaltes zu den energiereichsten, d. h. kalorienreichsten Nahrungsmitteln zu zählen.

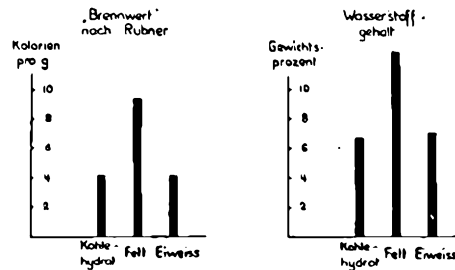


Abb. 3. Nährwert und Wasserstoffgehalt verschiedener Nahrungsstoffe

Bei der Dehydrierung des in der Nahrung in gebundener Form vorliegenden Wasserstoffes durch die lebende Zelle kommt es zwar wie bei der Knallgasreaktion zu einer Vereinigung von Wasserstoff mit dem Sauerstoff. Der große, dabei umgesetzte Energiebetrag wird indessen nicht auf einmal frei, sondern allmählich in kleinen Portionen. Dieser serpentinartig gewundene Reaktionsablauf, bei welchem viele Zwischenstufen durchschritten werden müssen, erfordert einerseits kompliziert gebaute Regulationsmechanismen; er ermöglicht andererseits den Zellen, die dabei nach und nach freiwerdende Energie rationeller auszunützen, als die modernsten Maschinen dazu in der Lage sind.

Zu dieser wunderbaren Leistung wird die Zelle durch das harmonische Zusammenspiel einer großen Zahl von Fermenten befähigt. Die Wirkungsweise dieser Biokatalysatoren muß man sich so vorstellen, daß sich diese mit der zu spaltenden Verbindung, dem sogenannten Substrat, zu äußerst labilen Gefügen, dem sogenannten Enzymsubstratkomplex, verbinden^{9,10}. In manchen Fällen wird eine Vereinigung an je zwei Haftstellen, d. h. die Bildung eines Ringschlusses¹¹, angenommen. Dadurch erfährt das Substratmolekül eine Auflockerung seines Gerüsts und zerfällt in zwei oder mehr Teile. Das Ferment trennt sich nun von den entstandenen Spaltprodukten; es ist frei und kann sich wiederum mit einem noch ungespalteten Substratmolekül vereinigen. Die Geschwindigkeit, mit der dieser Kreisprozeß abläuft, ist sehr groß. Die «Umsatzzahl» – ein Maß hierfür – beträgt z. B. bei der Cytochromoxydase 2300000 min⁻¹.¹² Dies

⁶ O. WARBURG, *Über den Stoffwechsel der Tumoren*. Springer-Verlag, Berlin 1926.

⁷ W. W. UMBREIT, R. H. BURRIS und J. F. STAUFFER, *Manometric Techniques and Tissue Metabolism*, 2. Auflage, Burgess Publishing Co., Minneapolis 1949.

⁸ L. v. BERTALANFFY, *The Theory of Open Systems in Physics and Biology*, Science 111, 23 (1950).

⁹ J. B. S. HALDANE, *Enzymes*, Longmans, London 1930.

¹⁰ B. CHANCE, *Enzyme-Substrate Compounds*, Advances Enzymol. 12, 153 (1951).

¹¹ Vgl. z. B. H. AEDI, Helv. Chim. Acta 32, 464, 2273 (1949).

¹² M. R. EVERETT, *Medical Biochemistry*, 2. Auflage, Hoeber, Philadelphia, 1948 (Tab. S. 81).

erklärt die erstaunlich große Wirksamkeit der Fermente, welche in den einzelnen Zellen in nur verschwindend kleiner Menge vorkommen.

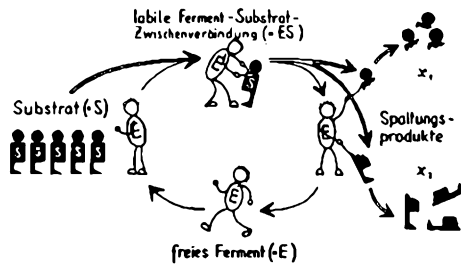


Abb. 4. Wirkungsweise eines Fermentes (nach HALDANE)

Welches ist nun die Wirkungsweise der Dehydrasen, welche für die Zellatmung von besonderer Bedeutung sind? Diese lösen den Wasserstoff von den Substraten ab und übernehmen ihn selbst. Sie behalten den Wasserstoff jedoch nicht, sondern geben ihn an andere Dehydrasen weiter. Es sind vor allem drei solcher Systeme, welche den vom Substrat abgelösten Wasserstoff weitertransportieren. Das Pyridin-Nucleotid-Enzym, welches als Wirkungsgruppe die Codehydrase enthält, übernimmt als erstes den Wasserstoff vom Substrat und überträgt ihn auf das Alloxazin-Nucleotid-Enzym, das alte «gelbe» Atmungsferment; von diesem wird der Wasserstoff schließlich auf die Cytochromreductase, das neue «gelbe» Atmungsferment, übertragen. Ein jedes dieser Fermente kann sowohl in der oxydierten wasserstoffarmen Form als auch in der reduzierten Form, d. h. mit angehängtem Wasserstoffballast, vorkommen.

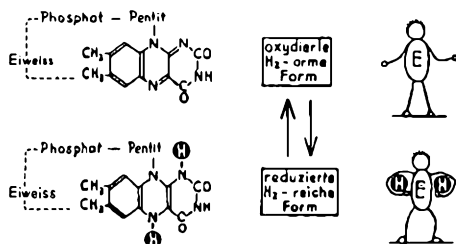


Abb. 5. Struktur der Dehydrasen (Beispiel: altes «gelbes» Atmungsferment von WARBURG)

Vor der Verfolgung des weiteren Schicksals des Wasserstoffs soll kurz erörtert werden, auf welche Weise und wo dieser von den Substraten abgelöst wird. Die Übertragung des Wasserstoffes von den energieliefernden Substraten, wie Zucker und Fettsäuren, auf die Dehydrasen geschieht vorwiegend im sogenannten Tricarbonsäurezyklus oder dem KREBS-Zyklus, wie er meist – seinem Entdecker zu Ehren – genannt wird^{13,14,15}.

¹³ H. A. KREBS, *The Intermediary Stages in the Biological Oxidation of Carbohydrate*, *Advances Enzymol.* 3, 191 (1943).

¹⁴ M. MARTIUS und F. LYNEN, *Probleme des Citronensäurecyclus*, *Advances Enzymol.* 10, 167 (1950).

¹⁵ *Symposium sur le cycle tricarboxylique*, 2^e Congrès International de Biochimie, Edition Sedes, Paris 1952.

Dieser in sich geschlossene Kreisprozeß besteht aus mindestens neun hintereinandergeschalteten, aber gleichzeitig ablaufenden Teilreaktionen. Er ist vergleichbar mit einem Mühlrad, welches gespeisen wird von einem kontinuierlich zufließenden Strom von nur «grob zerkleinerten» Substratmolekülen, in Form der in Abb. 6 oben links dargestellten Brenztraubensäure und der «aktivierten» Essigsäure. Die Brenztraubensäure – als

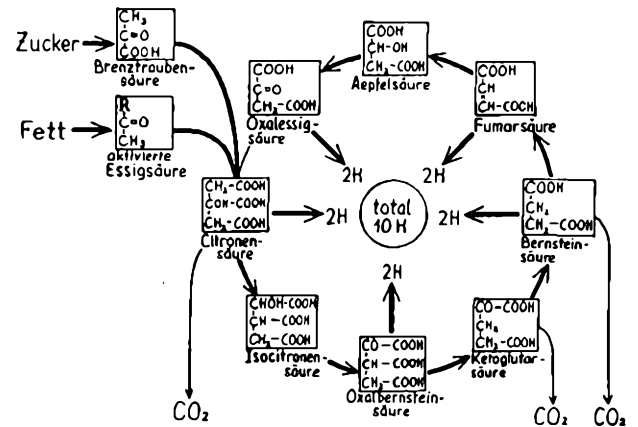


Abb. 6. Der Tricarbonsäurezyklus

Zwischenprodukt des Kohlehydratstoffwechsels – darf zu Recht als halbiertes Zuckerteilchen, die Essigsäure als Bruchstück eines Fettsäuremoleküls angesehen werden. Die letztere kommt allerdings nicht frei, sondern in gebundener Form als acetyliertes Co-Enzym A vor. Eines dieser Bruchstücke kann sich mit einem Molekül Oxallessigsäure vereinigen, wobei Citronensäure entsteht. Diese wird nun in zahlreichen Zwischenstufen oxydiert, bis wieder Oxallessigsäure daraus entstanden ist. Auf diesem Weg kommt es zur stufenweisen Ablösung von total zehn Wasserstoffatomen. Ferner entstehen dabei zwei bzw. drei Moleküle Kohlensäure, das gleichsam wertlos gewordene Endprodukt der zugeführten Energieträger.

Der weitere Weg, den der Wasserstoff nach Ablösung vom Substrat beschreitet, ist in Abb. 7 schematisch dargestellt. Durch Vermittlung der Dehydrasen wird dieser in den Reaktionen A und B dem Sauerstoff entgegengeführt. Dabei wird der Wasserstoff bei jedem Schritt etwas energieärmer, erkennbar am graduellen Absinken des Redoxpotentials. Schließlich reagiert der Wasserstoff mit dem Cytochrom-Cytochromoxydase-System, wobei er diesem ein Elektron abgibt. Einen analogen Weg legt der vom Hämoglobin in die Gewebe transportierte Luftsauerstoff zurück. Er gelangt durch freie Diffusion von den Kapillaren aus in die umliegenden Zellen und wird dort (in Reaktion E) gleichfalls vom Cytochrom-Cytochromoxydase-System aufgenommen. Durch Elektronenverschiebungen in diesem System werden Wasserstoff und Sauerstoff in Ionen umgewandelt. Da dem Wasserstoff in den vielen vorangehenden Stufen bereits ein beträchtlicher Teil der ihm innewohnenden Energie entzogen worden ist, verläuft diese Vereinigung von

Wasserstoffionen und Sauerstoffion ohne große Freisetzung von Energie. Die beiden sauerstoffübertragenden Fermente Cytochrom und Cytochromoxydase sind wie

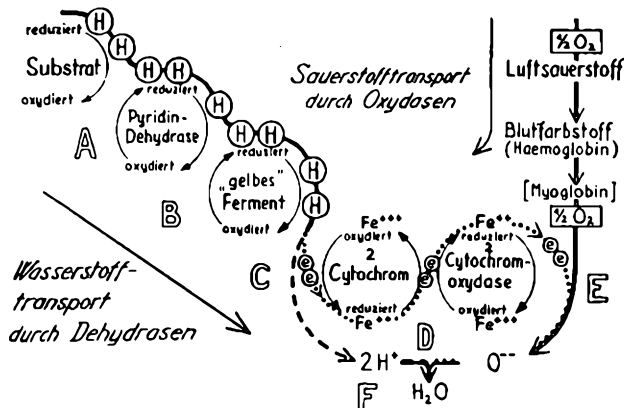


Abb. 7. Das Zusammenspiel von wasserstoffübertragenden und sauerstoffübertragenden Fermenten

das Hämoglobin eisenhaltig und rot gefärbt. Ihnen und dem Myoglobin verdankt das vom Blut befreite Muskelfleisch seine zart rosarote Farbe.

Wie aus Abb. 7 weiter hervorgeht, kommen auch diese Oxydasen in je einer reduzierten und oxydierten Form vor. Bei jedem durchschrittenen Kreisprozeß ändert das Eisen dieser Fermente infolge Elektronenaufnahme bzw. -abgabe von der reduzierten zweiwertigen in die oxydierte dreiwertige Stufe. Zunächst reagiert die oxydierte Form des Cytochroms mit dem reduzierten, d. h. mit Wasserstoff beladenen «gelben Ferment» gemäß Reaktion C. Das «gelbe» Ferment gibt dabei den Wasserstoff an das Cytochrom ab, welches seinerseits durch diese Wasserstoffaufnahme reduziert wird. Das Cytochrom behält aber vom Wasserstoffatom lediglich ein Elektron für sich, während der Rest als freies Wasserstoffion zurückbleibt. Vom Cytochrom auf die Cytochromoxydase wird nun nicht mehr Wasserstoff, sondern lediglich ein Elektron verschoben. Das «rote» Atmungsferment, die Cytochromoxydase, ist das letzte Glied in dieser langen Kette von Atmungsfermenten. Es ist das einzige von allen, welches autoxydabel ist, d. h. das mit dem Luftsauerstoff direkt reagieren kann. Dabei kommt es, wie in Reaktion E dargestellt ist, zu einer Ionisierung des Sauerstoffs als Folge der Elektronenverschiebung vom roten Atmungsferment auf den Sauerstoff. Als Endprodukt tritt schließlich in Reaktion F Wasser auf, welches durch Vereinigung zweier Wasserstoffionen mit einem Sauerstoffion entsteht. Dieses harmonische Zusammenspiel vieler Fermentensysteme, welches mit einem komplizierten Uhrwerk verglichen werden kann, läuft praktisch ohne Unterbruch in jeder lebenden Zelle ab.

Die im zusammenfassenden Schema zum Ausdruck gebrachte Auffassung von der Zellatmung ist in dieser Form erst vor ungefähr zwanzig Jahren angenommen

worden. Entscheidendes dazu haben vor allem vier Forscher beigetragen: WIELAND¹⁶ und THUNBERG¹⁷ erkannten die Bedeutung der Dehydrierungsvorgänge bei der Zellatmung, während WARBURG¹⁸ das nach ihm benannte eisenhaltige «rote Atmungsferment» und KEILIN¹⁹ die Cytochrome entdeckt und erforscht hat. Diese beiden Forscherpaare und deren Mitarbeiter haben einander zwar längere Zeit bekämpft, weil jede Gruppe den von ihnen untersuchten Fermenten allgemeine und ausschließliche Bedeutung beimessen und die Thesen der andern nicht wahrhaben wollte²⁰. So stritt THUNBERG zunächst das allgemeine Vorkommen sauerstoffübertragender Fermente in den Zellen ab, während WARBURG – einer der größten Biochemiker unserer Zeit – diesem mit seinem bekannten Ausspruch entgegnete: «Im Leben siegt das Eisen.» Es entbehrt nicht einer gewissen Ironie des Schicksals, daß es ausgerechnet WARBURG selbst gewesen ist, der durch die Entdeckung des wasserstoffübertragenden gelben Fermentes²¹ seinem Widersacher THUNBERG ein gewichtiges Argument in die Hände gespielt hat. Man weiß heute, daß beide bis zu einem gewissen Grad recht hatten und daß die Lehren heider durchaus miteinander vereinbar sind: sowohl die Dehydrasen WIELANDS und THUNBERGS als auch die Oxydasen WARBURGS und KEILINS haben ihren Platz im heute akzeptierten Schema gefunden²².

Auf welche Weise verwerten nun die Zellen die Energie, welche bei der stufenweise erfolgenden Dehydrierung der Nahrungsstoffe frei wird? Dieses Problem ist selbst heute noch nicht völlig geklärt. Man weiß lediglich, daß die Energie zunächst in eine einheitliche und allgemein verwertbare Energieform umgewandelt werden muß, bevor sie von den Zellen für Leistungen irgendwelcher Art verwendet werden kann. Die großen Vorteile, welche der Besitz einer einzigen, überall unwechselbaren und gerne akzeptierten «Währung» mit sich bringt, bedürfen wohl keiner weiteren Erklärung. Die Energieform, welche für alle Bedürfnisse der Zelle direkt verwendbar ist, wird dargestellt durch die energiereiche Phosphatbindung (= ~ P)^{23,24}. Es gibt eine ganze Anzahl von Phosphorsäureverbindungen, welche diese Bindungsform aufweisen. Ihren beträchtlichen Ener-

¹⁶ H. WIELAND, *Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge*, *Ergebn. Physiol.* 20, 477 (1922).

¹⁷ T. THUNBERG, *Biologische Aktivierung, Übertragung und endgültige Oxydation des Wasserstoffs*, *Ergebn. Physiol.* 39, 76 (1937).

¹⁸ O. WARBURG, *Über Eisen, den sauerstoffübertragenden Bestandteil des Atmungsferments*, *Biochem. Z.* 152, 479 (1924).

¹⁹ D. KEILIN, *Proc. Roy. Soc. Series B*, 98, 312 (1925), 100, 129 (1926), 106, 418 (1930).

²⁰ Siehe z. B. O. WARBURG und W. CHRISTIAN, *Biochem. Z.* 266, 377 (1933), bes. S. 404/5.

²¹ O. WARBURG und W. CHRISTIAN, *Biochem. Z.* 242, 206 (1931), 254, 438 (1932).

²² Zusammenfassende Darstellung: H. A. LARDY, *Respiratory Enzymes*, Burgess Publishing Co., Minneapolis 1949.

²³ F. LIPMANN, *Metabolic Generation and Utilisation of Phosphate Bond Energy*, *Advances Enzymol.* 1, 99 (1941).

²⁴ N. O. KAPLAN, *Thermodynamics and Mechanism of the Phosphate Bond*, in J. B. SUMNER und K. MYRBAEK, *The Enzymes*, Academic Press, New York 1951, Bd. 2, S. 55.

giechalt verdanken diese Stoffe dem Umstand, daß dem in ihnen vorkommenden Phosphat eine Bindungsart aufgezwungen worden ist, welche sich nur unter Aufwendung großer Energiebeträge erzielen läßt. Je ausgeprägter die Säurenatur des mit dem Phosphat verbundenen Partners, desto größer ist in der Regel der Energiebetrag, der bei der Spaltung dieser Bindung freigesetzt wird.

Mit Abstand die bedeutendste dieser Verbindungen ist die Adenosintriphosphorsäure (= ATP). Diese verdankt ihren hohen Energiegehalt von ca. 12 000 cal/Mol dem Umstand, daß die endständige Phosphatgruppe an die saure OH-Gruppe eines zweiten (bzw. dritten) Phosphatrestes gebunden ist. Da das Anhängen dieses endständigen Phosphatrestes viel Energie erfordert, dessen Abspaltung aber auch viel Energie freisetzt, kann diese Bindung wohl mit der Spannung bzw. Entspannung einer Feder verglichen werden. Die der ATP inwohnende Energie hat nun den Vorteil, wegen ihrer Konzentrierung allgemein und momentan verfügbar zu sein. Im Gegensatz zur ATP ist z. B. Glucose-6-phosphat – stets im Hinblick auf die Phosphatbindung – als energiearm zu bezeichnen (ca. 3000 cal/Mol).

Der oxydative Abbau der Nahrungsstoffe wie auch die Bildung energiereicher Phosphatverbindungen geschieht nicht überall im Zellinnern. Diese Vorgänge, welche für die Lebensfähigkeit der Zellen von zentraler Bedeutung sind, werden von Spezialisten besorgt, welche im Protoplasma der meisten Zellen – allerdings in verschiedener Gestalt und Menge – vorkommen. In den Leber- und Nierenzellen finden sie sich als Mitochondrien, kleine Gebilde von länglicher Gestalt, deren Durchmesser etwa 0,5 bis 2 μ beträgt. Diese sind somit im Mikroskop bei starker Vergrößerung eben noch gut erkennbar. Die Mitochondrien müssen wegen ihres großen Reichtums an Fermenten und energiereichem Phosphat als die eigentlichen Brennpunkte des Stoffwechsels angesehen werden²⁵. Mit Hilfe der in den letzten Jahren entwickelten Methoden der fraktionierten Zentrifugierung ist es möglich geworden, die Mitochondrien aus dem Gesamtgewebe zu isolieren und das Verhalten dieser Stoffwechselspezialisten im Reagensglas zu studieren²⁶. Dabei hat es sich gezeigt, daß jene Gebilde bei der Transformierung der Energie von Wasserstoff in die Phosphatbindung äußerst haushälterisch zu Werke gehen. Obwohl die Mitochondrien durch die Isolierungsprozedur und die Aufbewahrung außerhalb der Zellen zweifellos geschädigt werden, ergeben die auf Grund solcher Experimente angestellten Berechnungen eine relativ geringe Verlustmarge. So werden z. B. bei der Verbrennung von 1 Mol Brenztraubensäure 280 kcal frei. Die isolierten

²⁵ Mikroskopische und chemische Organisation der Zelle (Referate, gehalten am 2. Colloquium der deutschen Gesellschaft für physiologische Chemie), Springer-Verlag, Berlin 1952.

²⁶ W. C. SCHNEIDER und G. H. HOCEBOOM, *Cytochemical Studies of Mammalian Tissues: The Isolation of Cell Components by Differential Centrifugation*, A Review, *Cancer Res.* 11, 1 (1951).

Mitochondrien sind demgegenüber beim oxydativen Abbau dieser Verbindung in der Lage mindestens 15 Mol einer energiereichen Phosphatverbindung daraus herzustellen. Da deren Energiegehalt 12–16 kcal/Mol beträgt, beläuft sich die Ausbeute an frei verfügbarer Energie auf das Fünzfach, somit auf mindestens 180 bis 240 kcal, d. h. auf rund 70–90%, was im Vergleich zu technischen Energietransformationen als recht gut bezeichnet werden darf.

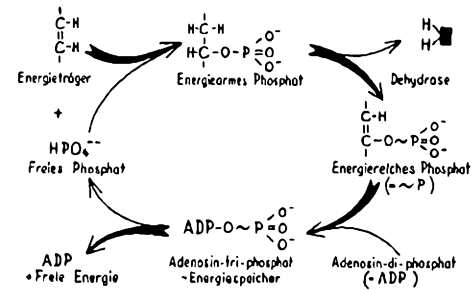


Abb. 8. Energieübertragung von Wasserstoff auf Phosphat (oxydative Phosphorylierung, nach LIPMANN)

Auf die Frage, wie die Mitochondrien diese Transformation zustande bringen, kann noch keine klare Antwort gegeben werden. Auf Grund seiner Forschungen hat LIPMANN das in Abb. 8 wiedergegebene hypothetische Schema aufgestellt²⁷. Aus dieser Reaktionsfolge kann entnommen werden, daß es dann zur Umwandlung der energiearmen Phosphatbindung in eine energiereiche kommt, wenn dem Kohlenstoffgerüst des Partners zwei Wasserstoffatome entzogen werden. Diese Dehydrierung bewirkt gleichsam eine Aufladung der Phosphatbindung mit Energie bzw. eine Spannung der Feder. Die dabei entstandene energiereiche Bindungsart kann durch den Vorgang der Transphosphorylierung ohne weiteres auf andere Verbindungen, z. B. die ATP, übertragen werden. Wenn nun irgendwo in einem Gewebe eine Arbeit verrichtet werden muß, dann wird die Energie dadurch beschafft, daß eine entsprechende Menge dieser Substanz gespalten wird. Die dabei freigewordenen Spaltprodukte, das sogenannte Adenosin-di-Phosphat, und das freie Phosphat können nun von neuem in diese Reaktionen eingreifen. Damit wird diese Reaktionsfolge in sich zu einem Kreisprozeß, dem sogenannten Phosphatzyklus, geschlossen.

Für die Energie, welche bei der Spaltung jener Phosphatbindungen frei verfügbar wird, bestehen zahlreiche Verwendungsmöglichkeiten. Die Zellen benötigen sie einerseits für die Synthese von Bau- und Reservestoffen. Synthetische Prozesse dieser Art, welche Energie verbrauchen, sind z. B. die Bildung des Glykogens aus Zucker in den Leberzellen oder die Fettsynthese aus Acetatradikalen, zu welcher die meisten Gewebe befähigt sind. Andererseits wird diese Substanz von den

²⁷ F. LIPMANN, *Metabolic Process Patterns*, in *Currents in Biochemical Research*, Interscience Publishers, New York 1946.

Zellen zur Ausführung ihrer spezifischen Leistungen verbraucht. Die ATP ist z. B. diejenige Verbindung, welche die Muskelfasern in die Lage versetzt, vom erschlafften Zustand in den kontrahierten überzugehen. Sie ist gleichsam der Treibstoff der Muskelmaschine. Auch die von den Belegzellen der Magenschleimhaut abgesonderte Salzsäure, welche für die Verdauung der Eiweiße von großer Bedeutung ist, verdankt ihre Entstehung mit großer Wahrscheinlichkeit dem Zerfall energiereicher Phosphatverbindungen²⁸.

Schließlich muß noch ein dritter, ebenso wichtiger Verwendungszweck der ATP erwähnt werden. Kleine Mengen dieser Verbindung werden nämlich in fast allen Geweben ununterbrochen gespalten und die dabei freiwerdende Energie dazu verwendet, um die äußerst labile Struktur der lebenden Zellen vor einem Zerfall zu schützen. Auch die zwischen dem Zellinneren und der umgebenden Zwischenzellflüssigkeit bestehenden Konzentrationsunterschiede, welche für ein gesundes Gewebe typisch sind, können nur durch energieverbrauchende «Pumpenmechanismen» aufrechterhalten werden. Eine besonders wichtige Rolle spielt die Natriumpumpe bei der Erregungsleitung im Nerven²⁹. Die für alle diese Zwecke verausgabte Energie dient letzten Endes als Wärme zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur. Die für diesen dritten Aufgabenkreis aufzuwendenden Energiebeträge sind recht beträchtlich – größer, als allgemein angenommen; sie müssen sowohl bei Arbeit als auch bei völliger Ruhe dafür ausgegeben werden, das Leben jeder einzelnen Zelle zu erhalten.

Zum Schluß sei der Organismus als Ganzes betrachtet. Dabei dürfte es von Interesse sein, den Energieumsatz der einzelnen Zellen, d. h. die Gewebsatmung, demjenigen des intakten Organismus, d. h. dem sogenannten Grundumsatz, gegenüberzustellen. Beide Größen lassen sich durch Ermittlung des Sauerstoffverbrauches gut erfassen. Dabei zeigt sich zunächst, daß die einzelnen Gewebsarten, entsprechend ihrer unterschiedlichen Funktion, einen Energieumsatz aufweisen, der in außerordentlich weiten Grenzen schwankt^{30,31}. In Abb. 9 sind die wichtigsten Gewebsarten aufgeführt, und zwar ranglistenartig nach abnehmender Gewebsatmung geordnet. Es ist daraus zu ersehen, daß die inneren Organe den intensivsten Stoffwechsel aufweisen; vor allem Nieren und Leber, welche man mit Recht als das chemische Laboratorium unseres Körpers bezeichnen darf. Auch Herz und Gehirn weisen einen überdurchschnittlich großen Sauerstoffverbrauch auf, was angesichts der lebenswichtigen Funktion dieser Organe verständlich ist.

²⁸ R. E. DAVIES, *The Mechanism of Hydrochloric Acid Production by the Stomach*, *Biolog. Rev.* 26, 87 (1951).

²⁹ Vgl. R. STÄMPFLI, *Bau und Funktion isolierter markhaltiger Nervenfasern*, *Ergebn. Physiol.* 47, 71 (1952).

³⁰ J. FIELD jun., S. BELDING und A. MARTIN, *An Analysis of the Relation between BMR and Summated Tissue Respiration in the Rat*, *J. Cell. Comp. Physiol.* 14, 143 (1939).

³¹ H. A. KRENS, *Body Size and Tissue Respiration*, *Biochim. Biophys. Acta* 4, 249 (1950).

An letzter Stelle dieser Aufzählung figuriert das Blut, gleichsam als Symbol der Selbstlosigkeit. Allen andern Geweben führt es den zum Leben erforderlichen Sauerstoff durch die Schlagadern und Haargefäße zu; es selbst behält dagegen praktisch nichts für seinen eigenen Bedarf zurück.

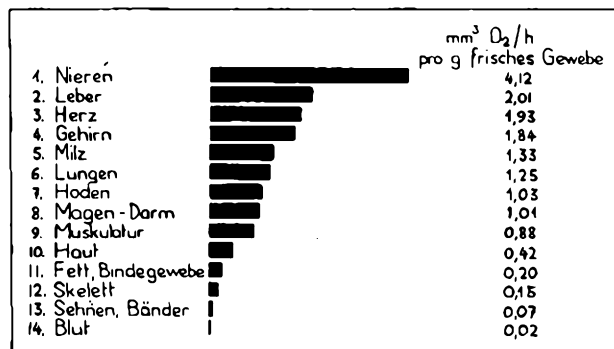


Abb. 9. Die Gewebsatmung der einzelnen Organe (Ratte; nach FIELD, BELDING und MARTIN)

Wird die unterschiedliche Größe der Organe mitberücksichtigt, dann bekommt diese Reihenfolge ein völlig anderes Aussehen. Mit Abstand an erster Stelle steht dann die Muskulatur, welche beim Menschen mehr als ein Drittel des Körpergewichtes ausmacht (Abb. 10). Ihr Sauerstoffverbrauch beläuft sich selbst im Zustand relativer Ruhe auf ungefähr 50% des Gesamtenergieumsatzes. An zweiter Stelle folgt die Leber, auf welche rund 15% entfallen. Diesen überraschend großen Anteil am Gesamtenergieumsatz verdankt die Leber, deren Gewicht nur rund 2% des Körpergewichtes ausmacht, ihrem äußerst intensiven Stoffwechsel. Zählt man schließlich die für die einzelnen Organe berechneten absoluten Atmungsgrößen zusammen, dann ergibt sich als Summe ein Sauerstoffverbrauch, der mit dem am Lebenden bestimmten Ruheumsatz in befriedigender Weise, d. h. innerhalb 10–20%, übereinstimmt³⁰.

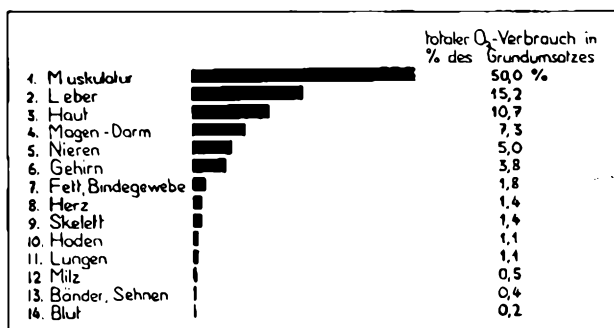


Abb. 10. Der Anteil der einzelnen Organsysteme am Gesamtumsatz

Angenommen, der tägliche Energieumsatz betrage 2800 kcal, was für einen geistig arbeitenden Menschen von mittlerer Größe zutreffen dürfte³², dann entspräche

³² K. LANG und O. F. RANKE, *Stoffwechsel und Ernährung*, Springer-Verlag, Berlin 1950.

dieser Umsatz einem täglichen Sauerstoffverbrauch von etwa 600 l oder der Oxydation von etwa 40 Gramm-Atomen Wasserstoff, einer Menge, welche beispielsweise in 300 g Fett oder 680 g Zucker enthalten ist. Bei Umwandlung dieses Energiebetrages in energiereiches Phosphat resultieren insgesamt 60 Mol einer solchen Verbindung. Im menschlichen Körper läßt sich jedoch gleichzeitig nur ein minimaler Bruchteil dieser berechneten Menge finden, nämlich etwa 0,15 Grammoleküle (entsprechend einer ATP-Menge von ca. 80 g).³³ Davon entfällt der größte Teil auf das ATP-reichste Organ, den quergestreiften Muskel, der einen ATP-Gehalt von 2–3 g

³³ Berechnet auf Grund von Angaben aus HOPPE-SEYLER/TIERFELDER. *Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse*, Bd. 5, 10. Auflage (Tab. S. 497 und 549), Springer-Verlag, Berlin 1953.

pro kg Frischgewebe aufweist³⁴. Daraus muß geschlossen werden, daß der Organismus ein und dasselbe Teilchen wiederholt zur Energieumwandlung und Energiespeicherung benützt. Auf Grund dieser Daten läßt sich schätzen, daß die «Feder» der in den Zellen vorhandenen ATP ohne jeden Unterbruch durchschnittlich alle drei bis vier Minuten gespannt und wieder entladen wird. Dieser Vergleich vermittelt eine anschauliche Vorstellung von der Intensität des Phosphatumsatzes im intermediären Stoffwechsel der Warmblüterzelle. Er unterstreicht aber auch die zentrale Stellung, welche der energiereichen Phosphatbindung bei der Transformierung der chemischen Energie in die vielfältigen Lebensäußerungen zukommt.

³⁴ K. LOHMANN und PH. SCHUBERT, *Biochem. Z.* 272, 24 (1934), 282, 104 (1935), 294, 183 (1937).