



Tobias J. Erb
 Jahrgang 1979. 1999–2004 Biologie- und Chemiestudium in Freiburg. 2005–2009 Promotion bei Prof. Dr. Fuchs an der Universität Freiburg mit Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. Dr. Alber an der Ohio State University, USA. Seit 2009 am Institute for Genomic Biology, University of Illinois bei Prof. Dr. Gerlt; Forschungsgebiet: RubisCO-ähnliche Proteine.

VAAM-Promotionspreis 2010

Kleine Bausteine ganz groß: ein neuer Weg zur Assimilierung von Acetyl-CoA

TOBIAS J. ERB
 INSTITUTE FOR GENOMIC BIOLOGY, UNIVERSITY OF ILLINOIS, URBANA, USA

■ Viele organische Verbindungen werden zu Acetyl-Coenzym A (CoA) abgebaut, bevor sie in den bakteriellen Kohlenstoffwechsel münden. Neben kurz- und langkettigen Fettsäuren werden Alkohole und Alkane, aber auch Ester und Wachse sowie das bakterielle Speicherpolymer Polyhydroxybutyrat zuerst zu Acetyl-CoA metabolisiert. Bislang kannte man nur einen einzigen Stoffwechselweg, der es Bakterien ermöglicht, aus diesem Acetyl-CoA Zellbausteine zu synthetisieren, den Glyoxylat-Zyklus. In meiner Doktorarbeit konnte ich einen alternativen Acetyl-CoA-Assimilationsweg aufklären, durch den drei Moleküle Acetyl-CoA und zwei Kohlendioxid-Moleküle zu Malat und Succinyl-CoA umgewan-

delt werden, die als Grundbausteine für Biosynthesen dienen (**Abb. 1A**).

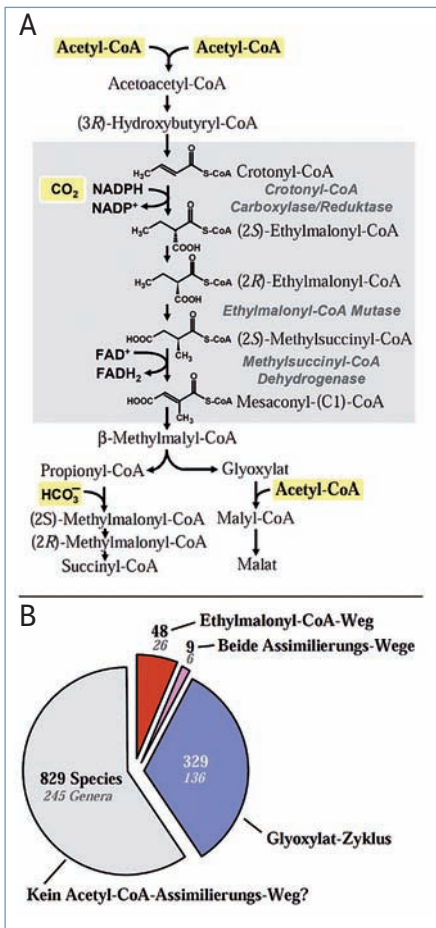
Ein Patchwork-Stoffwechselweg

Der von uns in *Rhodobacter sphaeroides* entdeckte Ethylmalonyl-CoA-Weg ist insofern ungewöhnlich, als er eng mit dem peripheren Metabolismus verknüpft ist und sich aus altbekannten und neuen Reaktionen zusammensetzt. So greifen die einleitenden wie auch die ausleitenden Schritte auf bereits bekannte Enzyme anderer Stoffwechselwege zurück, während die zentrale Reaktionssequenz drei neuartige Enzyme umfasst: Crotonyl-CoA-Carboxylase/Reduktase [1], Ethylmalonyl-CoA-Mutase [2] und Methylsuccinyl-CoA-Dehydrogenase [3]. Das interessanteste dieser drei Schlüsselenzyme ist die Crotonyl-CoA-Carboxylase/Reduktase, die Crotonyl-CoA unter Verbrauch von NADPH zum charakteristischen Intermediat (2S)-Ethylmalonyl-CoA carboxyliert, ohne dabei weitere komplexe Kofaktoren oder Metall-Ionen zu benötigen [1, 4]. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus und zur Phylogenie lassen vermuten, dass sich dieses Enzym aus einer einfachen Enoyl-CoA-Reduktase entwickelt hat, und könnten die Möglichkeit eröffnen, auch andere Reduktasen für biotechnologische Anwendungen gezielt zu Carboxylasen umzuwandeln [4].

so namhafte Vertreter wie *Streptomyces coelicolor*, *Methylobacterium extorquens*, *Magnetospirillum magnetotacticum*, *Caulobacter crescentus* und das Humanpathogen *Leptospira interrogans* [3]. Dies zeigt, dass der Ethylmalonyl-CoA-Weg keine unbedeutende Ausnahme zum Glyoxylat-Zyklus darstellt, sondern als zweite Acetyl-CoA-Assimilierungs-Strategie in der Natur eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Zukünftige Forschungsansätze werden sich damit beschäftigen, wie viel der Ethylmalonyl-CoA-Weg zum globalen Kohlenstoffkreislauf beiträgt und welche Faktoren entscheiden, ob ein Organismus den Glyoxylat-Zyklus oder den Ethylmalonyl-CoA-Weg zur Assimilierung von Acetyl-CoA verwendet. ■

Literatur

- [1] Erb TJ, Berg IA, Brecht V et al. (2007) Synthesis of C₅-dicarboxylic acids from C₂-units involving crotonyl-CoA carboxylase/reductase: the ethylmalonyl-CoA pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10631–10636
- [2] Erb TJ, Rétey J, Fuchs G et al. (2008) Ethylmalonyl-CoA mutase from *Rhodobacter sphaeroides* defines a new subclass of coenzyme B₁₂-dependent acyl-CoA mutases. *J Biol Chem* 283:32283–32293
- [3] Erb TJ, Fuchs G, Alber BE (2009) (2S)-Methylsuccinyl-CoA dehydrogenase closes the ethylmalonyl-CoA pathway for acetyl-CoA assimilation. *Mol Microbiol* 73:992–1008
- [4] Erb TJ, Brecht V, Müller M et al. (2009) Carboxylation mechanism and stereochemistry of crotonyl-CoA carboxylase/reductase, a carboxylating enoyl-thioester reductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:8871–8876



Wie verbreitet ist der Ethylmalonyl-CoA-Weg?

Ungefähr fünf bis acht Prozent aller sequenzierten Bakteriengenome besitzen Gene für die drei Schlüsselenzyme des Ethylmalonyl-CoA-Wegs (**Abb. 1B**). Darunter befinden sich

◀ **Abb. 1:** A, Der Ethylmalonyl-CoA-Weg zur Assimilierung von Acetyl-CoA. Die charakteristische zentrale Reaktionssequenz und deren drei Schlüsselenzyme sind grau hervorgehoben. B, Verbreitung der Schlüsselenzyme des Ethylmalonyl-CoA-Wegs und des Glyoxylat-Zyklus. Insgesamt wurden 1.215 bakterielle Genome aus 413 Genera analysiert.

Korrespondenzadresse:
 Dr. Tobias J. Erb
 Institute for Genomic Biology
 1206 West Gregory Drive
 University of Illinois
 Urbana, IL 61801, USA
 wyatt.erb@gmx.de