

Abb. 5.3 Regulation des Pyruvatdehydrogenase-Multienzymkomplexes

### 5.2.4 Die Regulation

Der PDH-Multienzymkomplex kann durch zwei verschiedene Mechanismen reguliert werden:

- Durch **Produktthemmung**: Hohe Konzentrationen an Acetyl-CoA und  $\text{NADH} + \text{H}^+$  führen als Endprodukte zu einer Abnahme der PDH-Aktivität.
- Durch **Phosphorylierung bzw. Dephosphorylierung** (Interkonvertierung, s.S.168): Zwei Enzyme sind in der Lage, die Aktivität der PDH zu beeinflussen. Durch die **PDH-Kinase** wird der Komplex phosphoryliert und damit inaktiviert. Durch Dephosphorylierung wird die PDH aktiviert; das entscheidende Enzym ist hier die **PDH-Phosphatase**.
- Stärkste Aktivatoren der PDH-Kinase sind Acetyl-CoA und  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , die den Komplex somit zusätzlich hemmen. Unterdrückt wird die PDH-Kinase-Aktivität in erster Linie durch Pyruvat, ADP und  $\text{Ca}^{2+}$ . Fördernden Einfluss auf die PDH-Phosphatase haben  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$ .
- Auch Hormone nehmen Einfluss auf den PDH-Multienzymkomplex. Vasopressin und  $\alpha$ -adrenerge Agonisten stimulieren die PDH, indem sie eine Steigerung des Calciumspiegels hervorrufen. Insulin aktiviert die PDH, indem es die Dephosphorylierung des Komplexes stimuliert.
- Der second messenger cAMP hat keinen Einfluss auf die PDH.

#### MERKE

In phosphoryliertem Zustand ist der PDH-Komplex inaktiv, in dephosphoryliertem Zustand ist er aktiv.



#### Check-up

- ✓ **Rekapitulieren Sie die fünf Reaktionsschritte des Pyruvatdehydrogenase-Multienzymkomplexes und die Funktionen der beteiligten Coenzyme.**

## 5.3 Der Citratzyklus



### Lerncoach

Die zentrale Bedeutung des Citratzyklus als Drehscheibe des Intermediärstoffwechsels können Sie sich anhand des „Black Box“-Modells (Abb. 5.5) klarmachen. Achten Sie darauf, dass der Citratzyklus sowohl für den Katabolismus (Abbau) als auch für den Anabolismus (Aufbau) eine wichtige Rolle spielt.

### 5.3.1 Überblick und Funktion

Der Citratzyklus steht im Zentrum des Intermediärstoffwechsels. Seine wichtigste Funktion besteht in der Umwandlung von **Acetyl-CoA** in  $2 \text{CO}_2$ . Die dabei frei werdende Energie wird in Form von  **$\text{NADH} + \text{H}^+$**  und  **$\text{FADH}_2$**  fixiert und in der Atmungskette zur ATP-Synthese verwendet. Die Enzyme des Citratzyklus befinden sich, wie die der Atmungskette auch, im **Mitochondrium**. Diese lokale Nähe erleichtert den Übergang der reduzierten Coenzyme vom Citratzyklus in die Atmungskette. Acetyl-CoA entsteht beim Abbau von Glucose, Fettsäuren und einiger Aminosäuren (Abb. 5.4). Damit ist der Zyklus die **zentrale Anlaufstelle** des Katabolismus dieser drei Stoffgruppen. Andererseits entstehen einige seiner Metaboliten im Aminosäureabbau oder als Ausgangsverbindungen der Biosynthese vieler Verbindungen. Die Drehscheibe Citratzyklus ist also auch ein **zentraler Ausgangspunkt** des Anabolismus.

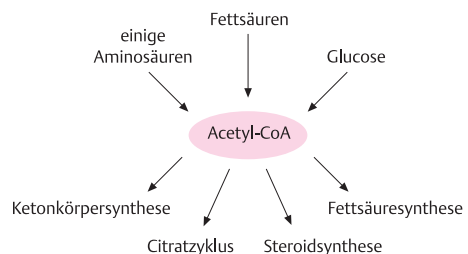


Abb. 5.4 Zentrale Stellung des Acetyl-CoA als Sammelbecken des Kohlenhydrat-, Fett- und Aminosäureabbaus

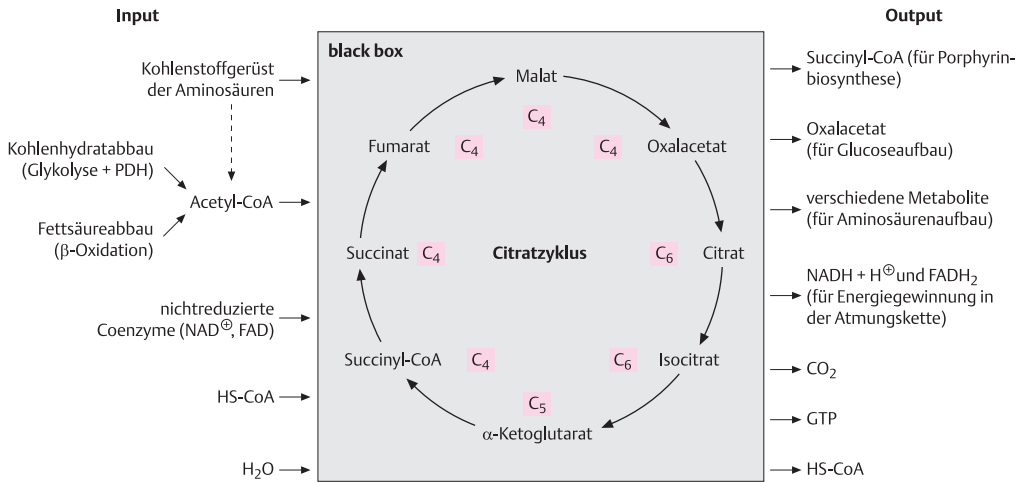


Abb. 5.5 „Black Box“-Modell des Citratzyklus

### 5.3.2 Das „Black Box“-Modell des Citratzyklus

Um die wichtige Stellung des Citratzyklus im Intermediärstoffwechsel besser zu verstehen, kann man ihn sich wie eine schwarze Kiste vorstellen („Black Box“). Dabei interessiert zunächst nicht, was in der Kiste passiert, sondern nur, was auf der einen Seite in die Kiste eingeführt (Input) und auf der anderen Seite ausgeführt wird (Output). In **Abb. 5.5** ist dies schematisch dargestellt. Im Zentrum des **Input** steht Acetyl-CoA. Aber auch die Kohlenstoffgerüste der Aminosäuren, die direkt in Zwischenprodukte des Citratzyklus umgewandelt werden, sind wichtige Eingangssubstrate. Ebenso wichtig auf der Seite des Input sind die Coenzyme  $\text{NAD}^+$  und  $\text{FAD}$ , ohne die eine Konservierung der Energie, die beim Acetyl-CoA-Abbau frei wird, nicht möglich wäre.

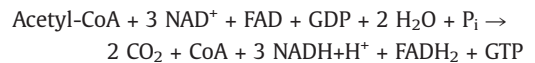
Auf der Seite des **Output** stehen dann die reduzierten Coenzyme  $\text{NADH} + \text{H}^+$  und  $\text{FADH}_2$ , die die aus dem Acetyl-CoA freigesetzte Energie gespeichert haben und weiter in die Atmungskette eingehen (s. S. 129). Ebenso zeigt der Output, dass der Zyklus auch wichtige Ausgangssubstanzen diverser Biosynthesen liefert. ATP selbst wird jedoch im Citratzyklus nicht gebildet, es entsteht lediglich ein GTP, das mit ADP zu ATP und GDP umgewandelt wird.

### 5.3.3 Die einzelnen Reaktionen



**Lernen Sie die Formeln der Intermediärprodukte des Citratzyklus nicht einfach auswendig. Beginnen Sie den Zyklus beim Oxalacetat und folgen Sie den Verbindungen immer im Zusammenhang mit den Reaktionen, die sie eingehen.**

Der Citratzyklus (**Abb. 5.6**) dient vor allem dem Abbau von Acetyl-CoA und der damit verbundenen Bereitstellung von  $\text{NADH} + \text{H}^+$  und  $\text{FADH}_2$  für die Atmungskette. Wird das Acetyl-CoA vollständig zu zwei  $\text{CO}_2$  abgebaut, so lässt sich für den Umsatz im Citratzyklus folgende Reaktionsgleichung formulieren:



#### 5.3.3.1 Die Citratsynthase-Reaktion

Die **Citratsynthase** katalysiert die Übertragung von Acetyl-CoA auf Oxalacetat unter Bildung von **Citrat**. Bei dieser Reaktion wird Wasser eingeführt, das abgespaltene Coenzym A verlässt den Zyklus.

#### 5.3.3.2 Die Aconitathydratase-Reaktion

Durch die **Aconitathydratase**, auch **Aconitase** genannt, wird der tertiäre Alkohol Citrat über das instabile Zwischenprodukt cis-Aconitat in den leicht-

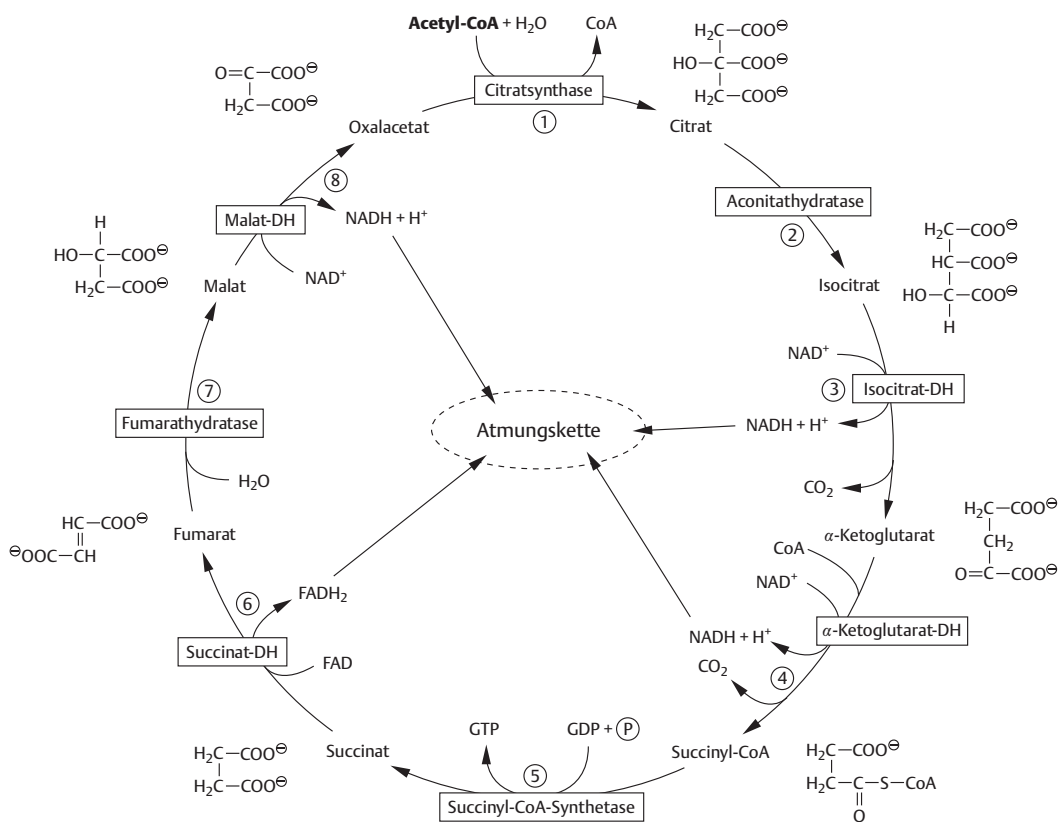


Abb. 5.6 Übersicht über die einzelnen Reaktionen des Citratzyklus (DH = Dehydrogenase; zu den Schritten 1–8 siehe Text)

ter oxidierbaren sekundären Alkohol **Isocitrat** verwandelt.

### 5.3.3.3 Die Isocitratdehydrogenase-Reaktion

Durch Decarboxylierung (Freisetzung von  $\text{CO}_2$ ) von Isocitrat durch die **Isocitratdehydrogenase** entsteht  **$\alpha$ -Ketoglutarat**. In dieser Reaktion entsteht **erstmalig  $\text{NADH}+\text{H}^+$** .

### 5.3.3.4 Die $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Reaktion

Auch  $\alpha$ -Ketoglutarat wird decarboxyliert. Enzym dieser Reaktion ist die  **$\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase**. Als Produkt entsteht **Succinyl-CoA**. In diesem Schritt wird das **zweite** reduzierte  **$\text{NADH}+\text{H}^+$**  gebildet. Die  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase ist wie der PDH-Komplex ein Multienzymkomplex (s. S. 121). Er funktioniert nach demselben Mechanismus wie die

PDH über ein intermediäres Liponsäureamid. Es entsteht zuerst ein  $\text{FADH}_2$ , von dem dann die Wasserstoffatome auf  $\text{NAD}^+$  übertragen werden.

### 5.3.3.5 Die Succinyl-CoA-Synthetase-Reaktion

Durch das Enzym **Succinyl-CoA-Synthetase** wird Succinyl-CoA in **Succinat** überführt. Die Energie, die bei der Spaltung der Thioesterbindung zwischen Succinylrest und CoA besteht, wird auf GDP übertragen. Es entsteht dadurch das energiereiche Triphosphat **GTP**, das energetisch einem ATP entspricht und in dieses umgewandelt werden kann.

### 5.3.3.6 Die Succinatdehydrogenase-Reaktion

Durch die **Succinatdehydrogenase** wird die zentrale Einfachbindung im Succinat in eine trans-Doppelbindung umgewandelt. Es entsteht dadurch Fumarat und ein reduziertes  $\text{FADH}_2$ .

5.3.3.7 Die Fumarathydratase-Reaktion

Die **Fumarathydratase**, auch **Fumarase** genannt, katalysiert die Hydratisierung von Fumarat zu **Malat**.

5.3.3.8 Die Malatdehydrogenase-Reaktion

Durch Umwandlung des sekundären Alkohols Malat durch die **Malatdehydrogenase** entsteht schließlich wieder **Oxalacetat**, das für eine neue Runde des Citratzyklus bereit ist. In diesem letzten Schritt entsteht das **dritte NADH+H<sup>+</sup>**.

5.3.4 Die Energiebilanz

Sowohl aus der Reaktionsgleichung für den Citratzyklus (s.S.125) als auch aus **Abb. 5.6** geht hervor, dass beim kompletten Abbau von einem Acetyl-CoA im Citratzyklus **3 NADH+H<sup>+</sup>** und ein **FADH<sub>2</sub>** entstehen. Diese werden in der Atmungskette in ATP verwandelt (vgl. S. 137). Dabei gilt:

- 1 NADH+H<sup>+</sup> liefert in der Atmungskette ~ 2,5 ATP.
- 1 FADH<sub>2</sub> liefert in der Atmungskette ~ 1,5 ATP.

Aus 3 NADH+H<sup>+</sup> und 1 FADH<sub>2</sub> erhält man in der Atmungskette also ~ 9 ATP.

Zusätzlich entsteht im Citratzyklus ein **GTP**, das energetisch einem ATP entspricht.

**MERKE**

Beim kompletten Abbau eines Moleküls Acetyl-CoA im Citratzyklus und der Atmungskette entstehen insgesamt ~ 10 ATP.

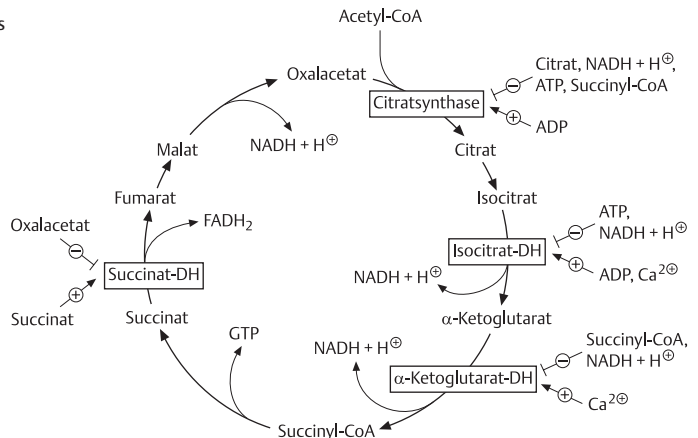
5.3.5 Die Regulation

Da Zwischenprodukte des Citratzyklus auch Bedeutung für andere Stoffwechselwege besitzen, müssen Einzelreaktionen auch ablaufen, wenn der Gesamtzyklus gehemmt ist. Es gibt daher kein Schlüsselenzym für die Regulation, wie es die Phosphofruktokinase in der Glykolyse darstellt. Die Regulation des Citratzyklus beruht vor allem auf einer **Aktivierung** und **Hemmung** durch **Substrate** und **Metabolite**, die im Verlauf des Zyklus selbst entstehen (**Abb. 5.7**). Dabei ist es besonders wichtig, dass die Aktivität des Citratzyklus eng mit dem **Energiehaushalt** der jeweils betrachteten Zelle korreliert ist. Wenn es der Zelle energetisch gut geht, sie also viel NADH+H<sup>+</sup> und ATP zur Verfügung hat, ist die Aktivität des Zyklus gering. Andererseits ist die Aktivität des Zyklus besonders hoch, wenn es der Zelle energetisch schlecht geht, sie also einen hohen Gehalt an ADP und NAD<sup>+</sup> aufweist.

Im Vergleich zur Glykolyse ist die Regulation des Citratzyklus viel stärker von den Substraten, die er selbst bildet, abhängig. Umgekehrt haben **Hormone**, wie z.B. Insulin oder Glukagon, **keinen direkten Einfluss** auf die Aktivität der Citratzyklus-Enzyme. Drei Faktoren kontrollieren somit in erster Linie den Citratzyklus:

- **Das Substratangebot:** Vor allem ein hoher Gehalt an Acetyl-CoA und Oxalacetat beschleunigt den Citratzyklus.
- **Die Produkthemmung:** Im Zyklus entstandene Produkte hemmen das Enzym, durch das sie

Abb. 5.7 Übersicht über die Regulation des Citratzyklus



selbst gebildet wurden. So führt Citrat selbst zu einer Aktivitätsminderung der Citratsynthase. Gleiches gilt auch für NADH+H<sup>+</sup>: Es hemmt die Citratsynthase, die Isocitrat-DH, die α-Ketoglutarat-Dehydrogenase und die Malatdehydrogenase.

- Die Rückkopplungshemmung durch später im Zyklus entstandene Produkte: Oxalacetat hemmt zum Beispiel die Succinatdehydrogenase.

Neben diesen drei Regulationsmechanismen sind ATP, ADP und Ca<sup>2+</sup> in der Lage, die Aktivität des Citratzyklus zu modifizieren. Dabei übt ATP als Endprodukt der Atmungskette einen hemmenden Einfluss aus, während ADP und Ca<sup>2+</sup> eine aktivierende Wirkung haben.

5

### 5.3.6 Der Citratzyklus als das amphibole Zentrum des Intermediärstoffwechsels

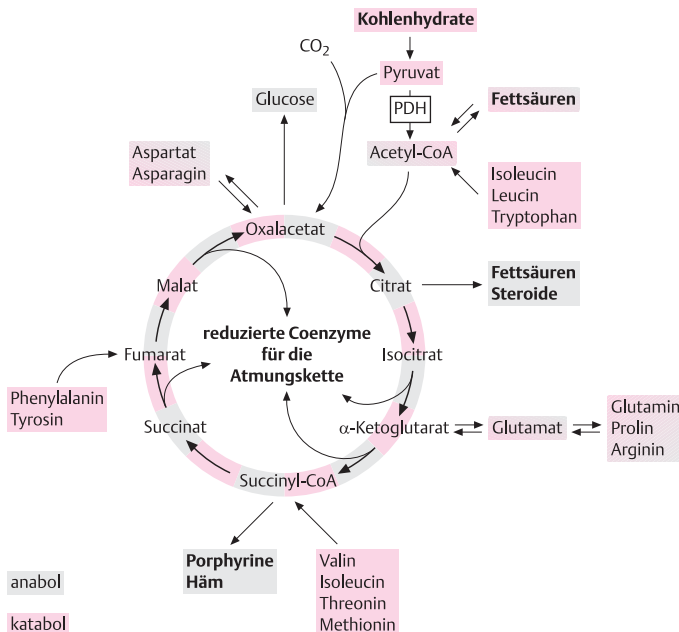


Anhand der Stoffwechselübersichten am Ende des Buches können Sie die Rolle des Citratzyklus als amphiboles Zentrum des Intermediärstoffwechsels gut erkennen und sich den Zusammenhang zwischen den Stoffwechselwegen klarmachen.

Wie im Black Box-Modell bereits angedeutet (s.S.125), steht der Citratzyklus im Zentrum des Intermediärstoffwechsels. Er ist **amphibol**, hat also sowohl für den Abbau (Katabolismus) als auch für den Aufbau (Anabolismus) eine entscheidende Bedeutung (Abb. 5.8). Viele **Aminosäuren** werden zu Intermediaten des Citratzyklus abgebaut. Gleichzeitig können aus einigen dieser Intermediate wieder Aminosäuren synthetisiert werden. Das gleiche Prinzip gilt für den **Kohlenhydratstoffwechsel**: Die Glykolyse mündet in den Citratzyklus, gleichzeitig dient der Citratzyklus aber auch als Ausgangspunkt für die Gluconeogenese. Auch für andere Biosynthesen (**Fettsäuren, Steroide, Porphyrine, Häm**) können Intermediate aus dem Citratzyklus abgezweigt werden.

Die Intermediate des Citratzyklus haben katalytische Funktion, d.h. sie werden regeneriert bzw. „wieder benutzt“. Damit der Citratzyklus effektiv ablaufen kann, müssen die Intermediate, die für den anabolen Stoffwechsel aus dem Zyklus entfernt werden, wieder ersetzt werden. Dies geschieht durch die **anaplerotischen Reaktionen** (sog. „Auffüllreaktionen“), die zur Bildung dieser Intermediate führen. Dazu gehört z.B. die Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat durch die Pyruvatcarboxylase (s.S. 35).

Abb. 5.8 Citratzyklus als das amphibole Zentrum des Intermediärstoffwechsels





### Check-up

- ✓ Wiederholen Sie die Reaktionen des Citratzyklus.
- ✓ Machen Sie sich klar, an welchen Stellen  $\text{NADH}+\text{H}^+$  bzw.  $\text{FADH}_2$  und an welcher Stelle GTP gebildet wird.
- ✓ Schauen Sie sich auch noch einmal die Regulation des Citratzyklus an. Beachten Sie, welche Rolle dabei der Energiehaushalt der Zelle spielt.

## 5.4 Die Atmungskette (oxidative Phosphorylierung)



### Lerncoach

Der folgende Abschnitt verdeutlicht Ihnen Schritt für Schritt das Prinzip der Atmungskette: Mit Hilfe eines Protonengradienten wird Energie in Form von ATP zur Verfügung gestellt.

Versuchen Sie zunächst, einen Überblick über die fünf Komplexe der Atmungskette zu gewinnen. Verfolgen Sie dann den Fluss der Elektronen und Protonen durch die Atmungskette.

### 5.4.1 Überblick und Funktion

Die Funktion der Atmungskette besteht darin, ATP zu erzeugen, das dann energetisch ungünstige Reaktionen antreiben kann. Die **chemiosmotische Hypothese** von Mitchell aus dem Jahr 1961 besagt, dass Energie in einem Protonengradienten ( $\text{H}^+$ -Gradient) gespeichert wird, der über die innere Mitochondrienmembran aufgebaut wird. Die Energie zum Aufbau dieses Gradienten stammt von den reduzierten Coenzymen aus dem Citratzyklus und anderen katabolen Stoffwechselwegen. Freigesetzt wird die Energie dadurch, dass die Wasserstoffatome unter Bildung von  $\text{H}_2\text{O}$  auf Sauerstoff übertragen werden. Der Protonengradient dient dazu, um mit Hilfe einer ATP-Synthase die „Energiewährung“ des Körpers, nämlich ATP, zu bilden.

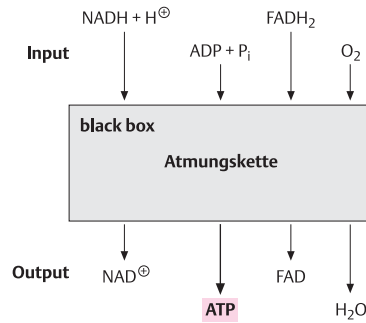


Abb. 5.9 „Black Box“-Modell der Atmungskette

### 5.4.2 Das „Black Box“-Modell der Atmungskette

Um das Prinzip der Atmungskette zu verstehen, kann man wiederum das „Black Box“-Modell zu Hilfe nehmen (Abb. 5.9). Auf der Seite des Input stehen hier die reduzierten Coenzyme  $\text{NADH}+\text{H}^+$  und  $\text{FADH}_2$ ,  $\text{ADP}$ ,  $\text{P}_i$  und  $\text{O}_2$ . Der Output der Atmungskette sind nichtreduzierte (oxidierte) Coenzyme  $\text{NAD}^+$  und  $\text{FAD}$ ,  $\text{ATP}$  und  $\text{H}_2\text{O}$ . Die Atmungskette produziert also ATP unter Reduktion von Sauerstoff zu Wasser.

#### 5.4.2.1 Die Herkunft der reduzierten Coenzyme (Abb. 5.10)

Die wichtigsten Lieferanten von Reduktionsäquivalenten für die Atmungskette sind vor allem  $\text{NADH}+\text{H}^+$  und  $\text{FADH}_2$ . Diese reduzierten Coenzyme entstehen hauptsächlich im Citratzyklus (s. o.) und bei der  $\beta$ -Oxidation (s. S. 55). Zwei  $\text{NADH}+\text{H}^+$  liefert die Glykolyse beim Abbau eines Hexosemoleküls zu Pyruvat (s. S. 24).

### 5.4.3 Die Atmungskette als Elektronentransportkette

In der Atmungskette wird letztlich aus den Wasserstoffatomen der reduzierten Coenzyme und dem Sauerstoff, den wir durch die Atmung aufnehmen,  $\text{H}_2\text{O}$  gebildet. Dabei wird Energie frei, die zur Bildung von ATP genutzt wird.

Die chemische Reaktion, die der Wasserbildung in der Atmungskette zugrunde liegt, ist die **Knallgasreaktion**:

