

Energetische Kopplung

Unter energetischer Kopplung versteht man einen Mechanismus, bei dem ein energieabhängiger (endergoner) Vorgang funktionell so an einen zweiten, Energie liefernden (exergonen) Prozess gekoppelt wird, dass der Gesamtvorgang freiwillig abläuft (S.26). So ist z.B. in einer Taschenlampe die endergone Erzeugung von Licht an eine exergone chemische Reaktion gekoppelt, während ein Elektromotor den exergonen Fluss von Elektronen zu endergoner mechanischer Arbeit nutzt.

A. Energetische Kopplung

Lebende Zellen koppeln endergone Vorgänge aller Art an eine bestimmte chemische Reaktion, nämlich die Spaltung von **Adenosintriphosphat (ATP)** (S.114) in ADP und Phosphat bzw. AMP und Diphosphat. ATP und ähnliche Moleküle werden deshalb oft als „energiereiche“ Verbindungen bezeichnet. Dieser Ausdruck ist allerdings missverständlich: Die Bindungsenergien zwischen den Atomen im ATP sind nicht größer als in anderen Molekülen, wohl aber die Energiemengen (S.28) (gemessen als ΔG), die bei der Phosphat-Übertragung von ATP auf andere Moleküle umgesetzt werden.

Um die Gruppenübertragungspotenziale „energiereicher“ Verbindungen einschätzen zu können, vergleicht man willkürlich die Änderung der freien Enthalpie ΔG^0 (S.28) bei ihrer Hydrolyse (S.114). Dies bedeutet jedoch nicht, dass ATP bei energetisch gekoppelten Reaktionen tatsächlich hydrolysiert wird. Würde man die ATP-Hydrolyse und einen endergonen Prozess einfach nebeneinander ablaufen lassen, würde die Hydrolyse lediglich Wärme liefern, ohne den endergonen Vorgang zu beeinflussen. Zur chemischen Kopplung müssen beide Reaktionen so verzahnt werden, dass ein **gemeinsames Zwischenprodukt** entsteht. Dieser Zusammenhang ist hier am Beispiel der **Glutamin-Synthetase-Reaktion** dargestellt.

Die direkte Übertragung von NH_4^+ auf Glutamat ist endergon ($\Delta G^0 = +14 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), kann also unter Standardbedingungen nicht spontan ablaufen (S.28). In der Zelle wird die Reaktion in zwei exergone Schritte zerlegt: Zunächst wird der γ -Phosphat-Rest von ATP auf Glutamat übertragen. Dabei entsteht ein „energiereiches“ **gemischtes Säureanhydrid**. Im zweiten Schritt wird der Phosphat-Rest des Zwischen-

produkts durch NH_3 substituiert, und es entstehen Glutamin und freies Phosphat. Die Energiebilanz der Gesamtreaktion ($\Delta G^0 = -17 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) entspricht der Summe der freien Enthalpieänderungen der direkten Glutaminbildung ($\Delta G^0 = +14 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) und der ATP-Hydrolyse ($\Delta G^0 = -31 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), obwohl ATP in Wirklichkeit gar nicht hydrolysiert wurde.

B. Substratketten-Phosphorylierung

In der Zelle gibt es nur einige wenige Metabolite, die Phosphat in einer exergonen Reaktion auf ADP übertragen und damit ATP (S.114) bilden können. Bei ihrer Synthese wird anorganisches Phosphat oder esterartig gebundenes Phosphat in Bindungen mit hohem Phosphat-übertragungspotenzial überführt. Reaktionen dieser Art bezeichnet man als „**Substratketten-Phosphorylierungen**“, weil sie Teilschritte von Stoffwechselwegen („Substratketten“) sind.

In der **Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase**-Reaktion, einem Teilschritt der Glycolyse (links), wird die Aldehyd-Gruppe von Glycerinaldehyd-3-phosphat zur Carboxy-Gruppe oxidiert. Im Laufe der Reaktion wird zusätzlich ein anorganisches Phosphat in das Produkt eingeführt, sodass ein gemischtes Säureanhydrid (1,3-Bisphosphoglycerat) entsteht. Die **Phosphopyruvat-Hydratase** (Enolase, Mitte) katalysiert die Abspaltung von Wasser aus 2-Phosphoglycerat. Im gebildeten **Enolphosphat** (Phosphoenolpyruvat) befindet sich der Phosphat-Rest – im Gegensatz zum 2-Phosphoglycerat – auf extrem hohem Potenzial (ΔG^0 der Hydrolyse: $-62 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Eine dritte Reaktion dieses Typs ist die Bildung von **Succinylphosphat**, die als Teilschritt der **Succinyl-CoA-Ligase** (Thiokinase)-Reaktion im Citratzyklus vorkommt. Hier wird wieder anorganisches Phosphat in eine gemischte Säureanhydrid-Bindung eingeführt und von dort aus auf GDP oder ADP übertragen. Succinylphosphat ist dabei nur Zwischenprodukt, das vom Enzym nicht freigesetzt wird.

In der Literatur wird der Begriff „Substratketten-Phosphorylierung“ uneinheitlich gebraucht. Manche Autoren (auch wir) verstehen darunter die Reaktionen, bei denen Phosphat auf hohes Potenzial gebracht wird, andere verwenden ihn für die nachfolgenden Reaktionen, in denen aus den energiereichen Zwischenprodukten ATP oder GTP gebildet wird.

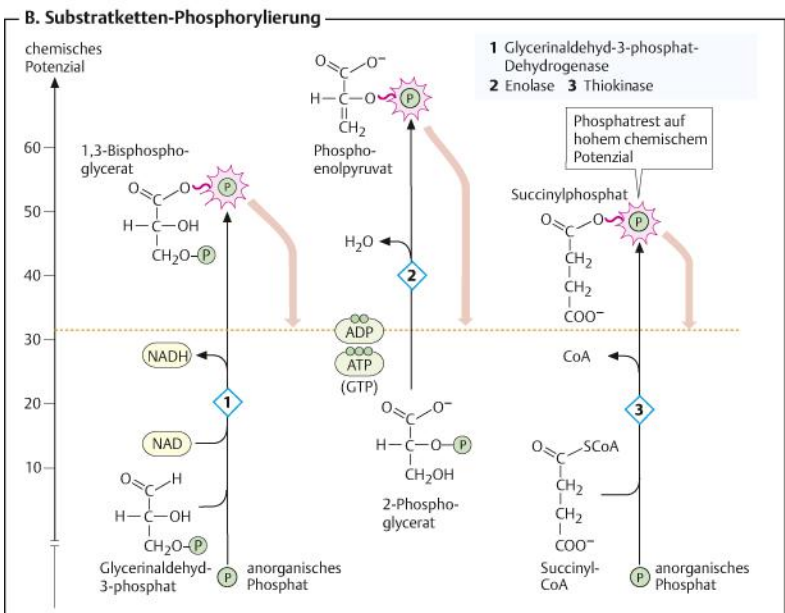
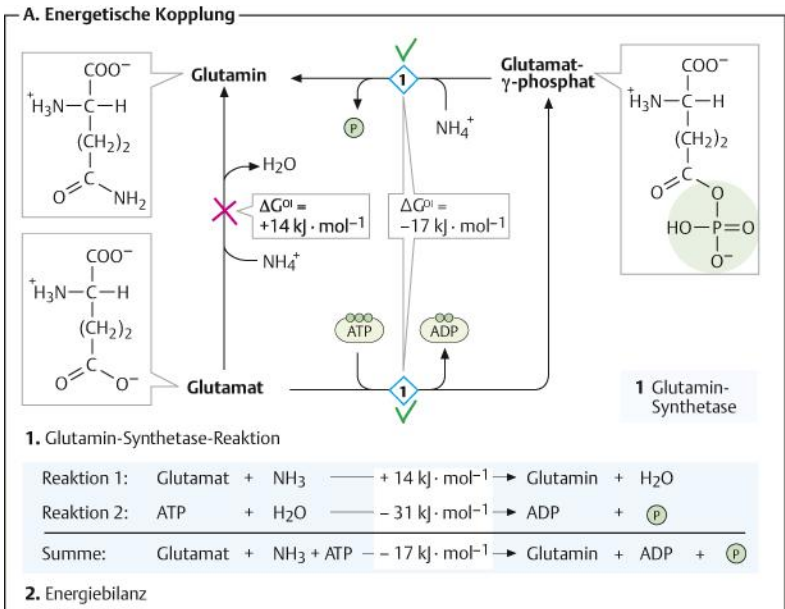


Abb. 3.18 Energetische Kopplung

Energiekonservierung an Membranen

Stoffwechsellenergie lässt sich nicht nur in Form „energiereicher“ Verbindungen speichern (S.116), sondern auch dadurch, dass elektrische Ladungen unter Energieaufwand voneinander getrennt und durch eine isolierende Schicht daran gehindert werden, sich wieder gleichmäßig zu verteilen. In der Technik bezeichnet man ein solches System als *Kondensator*. Nach dem gleichen Prinzip wird auch an biologischen Membranen Energie gespeichert („konserviert“). Die Membran wirkt als Isolator, als Ladungen fungieren elektrisch geladene Atome und Moleküle (*Ionen*).

A. Elektrochemischer Gradient

Innerhalb und außerhalb lebender Zellen sind viele Ionen (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- u. a.) ungleich verteilt (1). Dies beruht auf aktiven Transportprozessen (B) und auf der Tatsache, dass biologische Membranen selektive, teilweise gesteuerte **Ionenkanäle** (S.418) enthalten, die den Durchtritt einzelner Ionenarten kontrollieren. Ob und in welcher Richtung ein gegebenes Ion eine Membran passiert, hängt vom **elektrochemischen Gradienten** ab, d. h. von den Konzentrationen des Ions auf beiden Seiten der Membran (dem **Konzentrationsgradienten**) und von der elektrischen **Potenzialdifferenz** zwischen Innen- und Außenraum, dem **Membranpotenzial**.

Quantitativ wird das Verhalten einer gegebenen Ionenart durch die **Nernst-Gleichung** $\Delta\psi_G = (R \cdot T/F \cdot n) \cdot \ln (c_{\text{außen}}/c_{\text{innen}})$ beschrieben. Dabei ist $\Delta\psi_G$ das Membranpotenzial (in Millivolt, mV), bei dem *kein* Nettotransport des betreffenden Ions durch die Membran stattfindet (**Gleichgewichtspotenzial**). Der Faktor $R \cdot T/F \cdot n$ hat für einwertige Ionen bei 25 °C den Wert 26 mV. Damit ergibt sich z. B. aus Tabelle (2) für K^+ ein Gleichgewichtspotenzial von etwa -90 mV, d. h. ein Wert in der gleichen Größe wie das Ruhepotenzial. Für Na^+ -Ionen dagegen ist $\Delta\psi_G$ mit $+70$ mV weit höher als das Ruhepotenzial. Na^+ -Ionen strömen deshalb sofort in die Zelle ein, wenn sich Na^+ -Kanäle öffnen (S.374).

Das Membranpotenzial ruhender Zellen (**Ruhepotenzial**) beträgt -50 bis -90 mV, d. h. auf der Innenseite der Plasmamembran herrscht ein Überschuss an negativen Ladungen. Zum Ruhepotenzial tragen vor allem die Kationen Na^+ und K^+ sowie Cl^- und organische

Anionen bei (1). Daten zu den Konzentrationen dieser Ionen außerhalb und innerhalb tierischer Zellen und den entsprechenden Permeabilitätskoeffizienten sind in der Tabelle (2) zusammengestellt.

B. Na^+/K^+ -ATPase

Die Hauptursache für die ungleiche Verteilung von Na^+ - und K^+ -Ionen innerhalb und außerhalb lebender Zellen und damit für ihr Membranpotenzial ist eine aktive *Natrium-Kalium-Pumpe* in der Plasmamembran, die unter ATP-Verbrauch ständig 3 Na^+ -Ionen im Tausch gegen 2 K^+ -Ionen nach außen transportiert. Diese sogenannte **Na^+/K^+ -ATPase** [1] kommt in allen Zellen vor und ist für einen erheblichen Teil des gesamten ATP-Verbrauchs des Körpers verantwortlich. Die leistungssteigernde Wirkung des Herzglycosids **Digitoxin** aus dem roten Fingerhut (*Digitalis purpurea*) beruht auf einer Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase.

Der katalytische Zyklus der Na^+/K^+ -Pumpe (2) umfasst mehrere Stadien. Zunächst bindet sie auf der Innenseite der Membran 3 Na^+ -Ionen (oben rechts). Die Phosphorylierung eines Aspartat-Restes in der α -Untereinheit führt daraufhin zu einer Konformationsänderung und zur Freisetzung der Na^+ -Ionen auf der Außenseite. Im nächsten Schritt werden dort 2 K^+ -Ionen gebunden. Durch Hydrolyse des Aspartylphosphats kehrt das Enzym in seine Ausgangskonformation zurück und ist nach Freisetzung der K^+ -Ionen auf der Innenseite bereit, einen neuen Zyklus zu beginnen.

C. Protonengradienten

Auch Oxonium-Ionen (S.24) (H_3O^+ , „ H^+ -Ionen“) können elektrochemische Gradienten bilden. Solche **Protonengradienten** sind im Rahmen der *oxidativen Phosphorylierung* entscheidend an der zellulären ATP-Synthese beteiligt (S.130). Wie bei allen Ionen hängt ihr Energieinhalt vom Konzentrationsgradienten ab, d. h. von der **pH-Differenz ΔpH** zwischen beiden Seiten der Membran. Außerdem leistet das **Membranpotenzial $\Delta\psi$** einen Beitrag. Aus beiden Größen ergibt sich die **protonenmotorische Kraft Δp** , ein Maß für die chemische Arbeit, die der H^+ -Gradient leisten kann. So liefert z. B. der Protonengradient über der inneren Mitochondrienmembran (S.132) etwa 24 kJ pro mol H^+ .

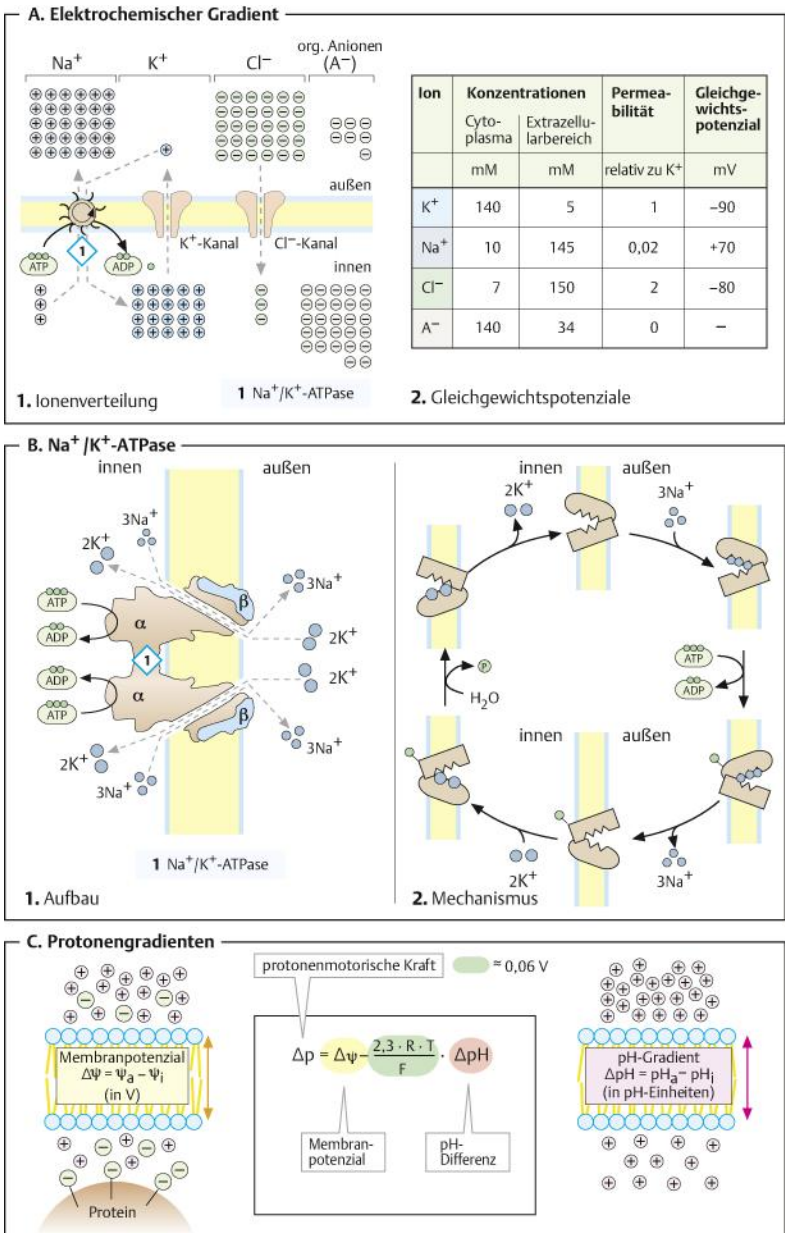


Abb. 3.19 Energiekonservierung an Membranen

Übersicht

Als Energiestoffwechsel bezeichnet man die Gesamtheit aller Stoffwechselwege und Reaktionen, die in der Zelle der Bereitstellung chemischer Energie in Form von ATP (S. 114) dienen. Während der Evolution haben sich sehr unterschiedliche Ernährungsformen (S. 106) herausgebildet. Die Tiere und damit auch der Mensch betreiben einen rein *chemoheterotrophen* Stoffwechsel. Zur ATP-Bildung sind sie auf organische Verbindungen angewiesen, die mit der Nahrung aufgenommen und dann über *katabole* Stoffwechselwege oxidativ abgebaut werden. Welche Moleküle abgebaut werden können und ob der Abbau partiell oder vollständig verläuft, hängt davon ab, ob *molekularer Sauerstoff* (O_2) verfügbar ist oder nicht.

In Gegenwart ausreichender Mengen von O_2 (**aerobere Zustand, 1**) können alle Arten von Metaboliten zur Energiegewinnung herangezogen werden. Dazu gehören Glucose, Fettsäuren, Aminosäuren und alle anderen Verbindungen, die sich über katabole Wege in den Citratzyklus einschleusen lassen. In Abwesenheit von O_2 (**anaerober Zustand, 2**) oder bei vorübergehendem Sauerstoffmangel (Hypoxie) bleibt im Stoffwechsel der Säugetiere als einzige Möglichkeit zur ATP-Bildung der Abbau von *Glucose* über die anaerobe Glycolyse (**1a, 1b**).

Unter **aeroben Bedingungen** (links) wird ATP fast ausschließlich durch oxidative Phosphorylierung gewonnen (**6**). **Fettsäuren** gelangen nach Aktivierung zu *Acyl-Co* (**2**) über den Carnitin-Shuttle (S. 156) in die Mitochondrien und werden dort durch die β -Oxidation (**4**) in CoA-gebundene Acetyl-Reste zerlegt. **Glucose** wird im Cytoplasma durch die Glycolyse (S. 140) in Pyruvat umgewandelt, welches in der Mitochondrien-Matrix durch oxidative Decarboxylierung (**3**) weiter zu Acetyl-CoA abgebaut wird. Das im Cytoplasma gebildete NADH erreicht die Mitochondrien-Matrix über den Malat-Shuttle (S. 128). Die gebildeten Acetyl-Reste werden im Citratzyklus (**5**) zu CO_2 oxidiert. Auch der Abbau von **Aminosäuren** (S. 178) erzeugt Acetyl-Reste oder Produkte, die direkt in den Zyklus einfließen können. Die reduzierten Coenzyme (NADH, QH_2) werden über die Atmungskette auf Sauerstoff übertragen. Dabei wird chemische Energie frei, die über einen Protonengradienten zur ATP-Bildung genutzt wird (**6**).

Im **anaeroben Zustand** (rechts oben) können NADH und QH_2 nicht mehr durch die

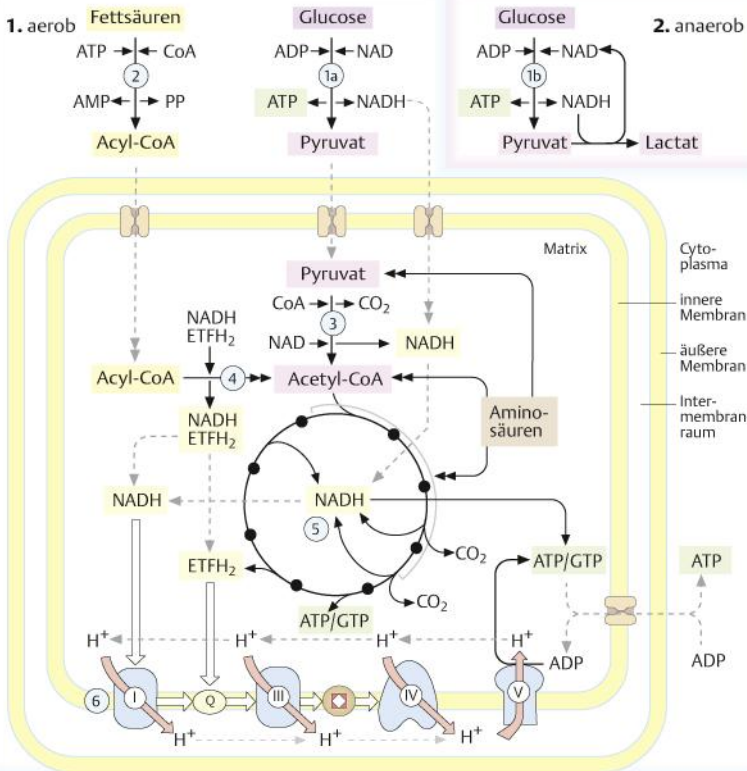
Atmungskette reoxidiert werden. Dadurch kommt nicht nur die mitochondriale ATP-Synthese zum Erliegen, sondern fast der gesamte Stoffwechsel der Mitochondrien-Matrix. Dann ist die Zelle völlig auf die ATP-Bildung durch die anaerobe **Glycolyse** angewiesen. Soll dieser Prozess kontinuierlich ablaufen, muss das im Cytoplasma gebildete NADH ständig wieder reoxidiert werden. Dazu reduzieren tierische Zellen unter anaeroben Bedingungen Pyruvat zu Lactat und geben dieses ans Blut ab. Prozesse dieser Art nennt man **Gärungen**. Ihre ATP-Ausbeute ist gering, so entstehen bei der Lactatbildung nur 2 ATP pro Glucose.

Will man die Zahl der im aeroben Zustand gebildeten ATP-Moleküle abschätzen, muss man den sog. **P/O-Quotienten** kennen, d. h. das molare Verhältnis von gebildetem ATP („P“) zu gebildetem Wasser („O“). Während des Transports von zwei Elektronen von NADH über die Atmungskette auf O_2 werden nach heutiger Kenntnis etwa 10 Protonen in den Intermembran-Raum transportiert, von Ubichinol (QH_2) aus sind es nur 6. Die ATP-Synthase (S. 132) benötigt zur Synthese eines ATP etwa drei H^+ , sodass maximal P/O-Quotienten von etwa **3 bzw. 2** möglich sind.

Letzt man diese P/O-Quotienten zugrunde, ergibt sich eine Ausbeute von bis zu 38 ATP pro mol Glucose. Die tatsächliche Ausbeute ist jedoch deutlich niedriger da auch der Transport einiger Metabolite (S. 128) in die Mitochondrien-Matrix und der Austausch von ATP^{4-} gegen ADP^{3-} vom H^+ -Gradienten angetrieben werden. Die tatsächlichen P/O-Quotienten für die Oxidation von NADH und QH_2 liegen daher eher bei **2,5 bzw. 1,5**. Mit diesen Zahlen erhält man eine Ausbeute von etwa **32 ATP pro Glucose**. Auch dieser Wert ist jedoch nicht konstant, sondern kann durch Entkopppler (UCPs) (S. 134) und andere Mechanismen dem Bedarf angepasst werden.

► **Weitere Informationen.** Die in der Tabelle genannten Regulationseffekte im Energiestoffwechsel betreffen vor allem reversible Wirkungen von Liganden auf Schlüsselenzyme der einzelnen Wege. In letzter Zeit zeigte es sich, dass darüber hinaus NAD^+ -abhängige Protein-Deacetylasen, sog. **Sirtuine**, eine zentrale Rolle als Regulatoren des Intermediärstoffwechsels spielen. Der Reaktionsmechanismus dieser Enzyme und wichtige Angriffspunkte im Stoffwechsel werden an anderer Stelle besprochen (S. 386).

A. Energiestoffwechsel: Übersicht



Prozess	Name	Edukt(e)/Produkt(e)	Schlüssel-enzym(e)	reguliert durch
1a	aerobe Glycolyse (CP)	Glucose \rightarrow 2 Pyruvat	Hexokinase PFK Pyruvatkinase	G6P \downarrow ATP \downarrow Citrat \downarrow ATP \downarrow , Acetyl-CoA
1b	anaerobe Glycolyse (CP)	Glucose \rightarrow 2 Lactat	Pyruvatkinase	ATP \downarrow , Acetyl-CoA
2	Fettsäure-Aktivierung (ÄMM)	Fettsäure \rightarrow Acyl-CoA	CPT 1	Malonyl-CoA \downarrow
3	Oxidative Decarboxylierung (MM)	Pyruvat \rightarrow Acetyl-CoA	Pyruvat-DH	Pyruvat \uparrow , NADH \downarrow
4	β -Oxidation (MM)	Acyl-CoA \rightarrow n Acetyl-CoA	-	[NAD ⁺]/[NADH]
5	Citratzyklus (MM)	Acetyl-CoA \rightarrow 2 CO ₂	Citrat-Synthase Iso-citrat-DH Oxoglutarat-DH	Citrat \downarrow , NADH \uparrow Succinyl-CoA \downarrow ADP \uparrow , Ca ²⁺ \uparrow ATP \downarrow , NADH \downarrow Succinyl-CoA \downarrow NADH \downarrow
6	Oxidative Phosphorylierung (IMM)	NADH, ETFH ₂ , O ₂ , ADP \rightarrow NAD ⁺ , ETF, H ₂ O, ATP	-	[NAD ⁺]/[NADH] [ADP]/[ATP]

ÄMM: Äußere Mitochondrienmembran, CP: Cytoplasma, DH: Dehydrogenase, IMM: Innere Mitochondrienmembran, MM: Mitochondrien-Matrix

Abb. 3.20 Energiestoffwechsel: Übersicht

Oxosäure-Dehydrogenasen

Im Intermediärstoffwechsel gibt es *Multi-Enzym-Komplexe*, welche die **oxidative Decarboxylierung** von 2-Oxosäuren und die Übertragung des gebildeten Acyl-Restes auf Coenzym A katalysieren. Als Elektronen-Akzeptor fungiert dabei NAD^+ . Weitere Coenzyme der Reaktion sind Thiamindiphosphat, Liponamid und FAD. Zu den *Oxosäure-Dehydrogenasen* gehören a) der *Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex* (PDH, Pyruvat \rightarrow Acetyl-CoA), b) der *2-Oxoglutarat-Dehydrogenase-Komplex* im Citratzyklus (ODH, 2-Oxoglutarat \rightarrow Succinyl-CoA) und c) Enzyme aus dem Katabolismus von Aminosäuren, z. B. der am Abbau von Valin, Leucin und Isoleucin beteiligte *Verzweigtenketten-Dehydrogenase-Komplex* (S. 180).

A. Pyruvat-Dehydrogenase: Reaktionen

Die Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion findet in der Mitochondrien-Matrix statt. Drei verschiedene Enzyme (E1 bis E3) bilden den PDH-Multi-enzymkomplex (B).

- [1] Im ersten Schritt katalysiert die *Pyruvat-Dehydrogenase* [E1] die Decarboxylierung von Pyruvat und die Übertragung des gebildeten Hydroxyethyl-Restes auf Thiamindiphosphat (TPP). Das gleiche Enzym katalysiert dann die Oxidation der TPP-gebundenen Hydroxyethyl-Gruppe zum Acetyl-Rest. Dieser und die gewonnenen Reduktionsäquivalente werden auf Liponamid übertragen.
- [2] Das zweite Enzym, die *Dihydroliponamid-Acetyltransferase* [E2], verschiebt den Acetyl-Rest von Liponamid auf Coenzym A, wobei reduziertes Dihydroliponamid zurückbleibt.
- [3] Das dritte Enzym, die *Dihydroliponamid-Dehydrogenase* [E3], reoxidiert Dihydroliponamid unter Bildung von NADH. Die Elektronen werden zunächst von enzymgebundenem FAD übernommen und von diesem dann über eine katalytisch wirkende Disulfidbrücke der E3-Untereinheit (nicht gezeigt) auf gelöstes NAD^+ übertragen. Dieser Reaktionsweg ist nur möglich, weil sich das beteiligte FAD im Inneren des E3-Proteins in einer Umgebung befindet, die ihm ein ungewöhnlich niedriges Redox-Potenzial verleiht (S. 23).

Die fünf beteiligten **Coenzyme** sind mit den Enzym-Komponenten in unterschiedlicher Weise assoziiert. Thiamindiphosphat ist nicht-kovalent an E1 gebunden, Liponamid ist kovalent mit einem Lysin-Rest von E2 verknüpft, und FAD ist als *prothetische Gruppe* an E3 gebunden. NAD^+ und Coenzym A sind als lösliche Coenzyme nur vorübergehend mit dem Komplex assoziiert.

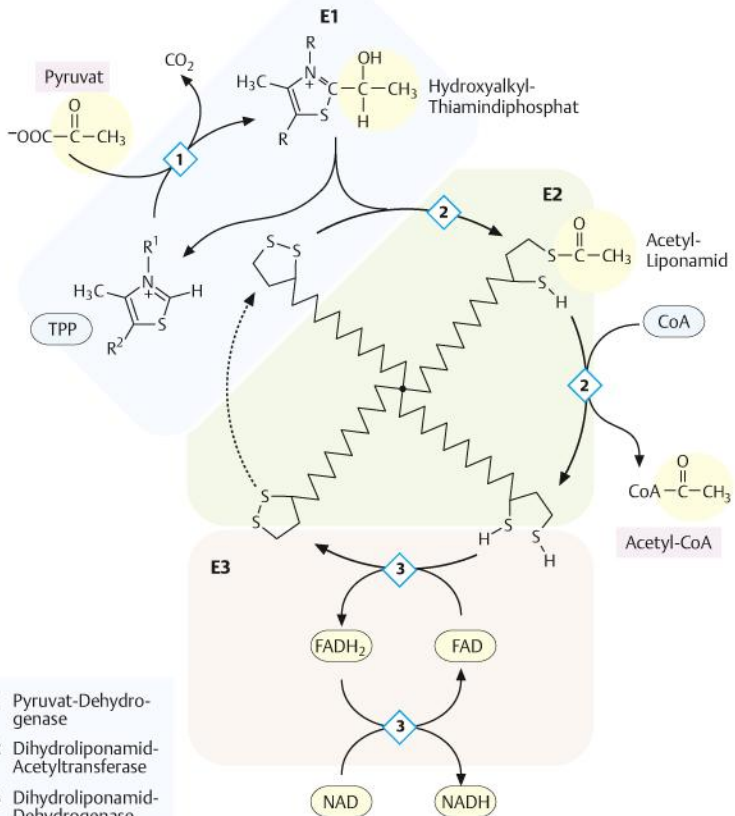
Wichtig für die PDH-Katalyse sind die räumlichen Beziehungen zwischen den Bestandteilen des Komplexes. Das kovalent gebundene Liponamid-Coenzym ist Teil einer mobilen Domäne von E2 und deshalb sehr beweglich. Dieser sog. *Liponamid-Arm* schwingt während der Katalyse zwischen E1 und E3 hin und her. Auf diese Weise kann Liponamid sowohl mit dem an E1 gebundenen TPP als auch mit gelöstem Coenzym A und dem als Elektronen-Akzeptor dienenden FAD in E3 in Wechselwirkung treten.

B. PDH-Komplex von *Escherichia coli*

Der *PDH-Komplex des Bakteriums Escherichia coli* ist besonders gut untersucht. Er hat eine Masse von $5,3 \cdot 10^6$ Da und ist mit einem Durchmesser von über 30 nm größer als ein Ribosom. Der Komplex besteht aus insgesamt 60 Polypeptiden (1, 2): 24 Moleküle E2 (8 Trimere) bilden den würfelförmigen Kern des Komplexes. Jede der 6 Flächen dieses Würfels ist von einem Dimeren aus E3-Komponenten besetzt, während den 12 Kanten des Würfels dimere E1-Moleküle aufliegen. Die tierischen Oxosäure-Dehydrogenasen sind ähnlich aufgebaut, unterscheiden sich aber in der Zahl der Untereinheiten und deren Massen.

► **Weitere Informationen.** Die praktisch irreversible PDH-Reaktion hat eine strategische Position an der Schnittstelle zwischen Kohlenhydrat- und Fettsäurestoffwechsel und liefert zudem Acetyl-Reste für den Citratzyklus. Die Aktivität der PDH wird deshalb streng reguliert. In tierischen Zellen ist die **Interkonversion** (S. 112) besonders wichtig. Mehrere PDH-spezifische *Protein-Kinasen* inaktivieren die E1-Komponente durch Phosphorylierung, während *Protein-Phosphatasen* sie wieder reaktivieren. Die Bindung der Kinasen und Phosphatasen an den Komplex wiederum wird durch Substrate und Produkte reguliert.

A. Pyruvat-Dehydrogenase: Reaktionen



- 1 Pyruvat-Dehydrogenase
- 2 Dihydroliponamid-Acetyltransferase
- 3 Dihydroliponamid-Dehydrogenase

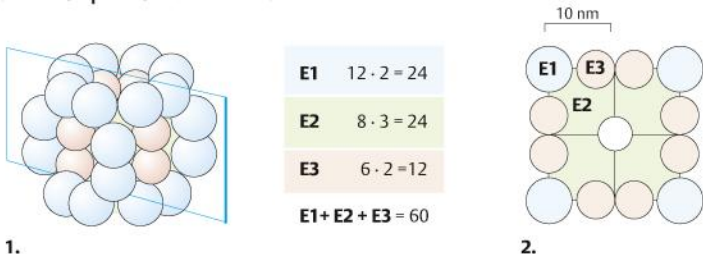
B. PDH-Komplex von *Escherichia coli*

Abb. 3.21 Oxosäure-Dehydrogenasen

Citratzyklus

Der **Citratzyklus** ist ein zyklischer Stoffwechselweg in der Mitochondrien-Matrix. In acht Schritten oxidiert er Acetyl-Reste ($\text{CH}_3\text{-CO-}$) zu Kohlendioxid (CO_2). Die dabei gewonnenen Reduktionsäquivalente werden auf NAD^+ und Ubichinon übertragen und von diesen an die Atmungskette (S. 130) weitergegeben. Weitere Funktionen des Zyklus im Stoffwechsel werden bei den Funktionen des Citratzyklus (S. 126) besprochen.

A. Reaktionen

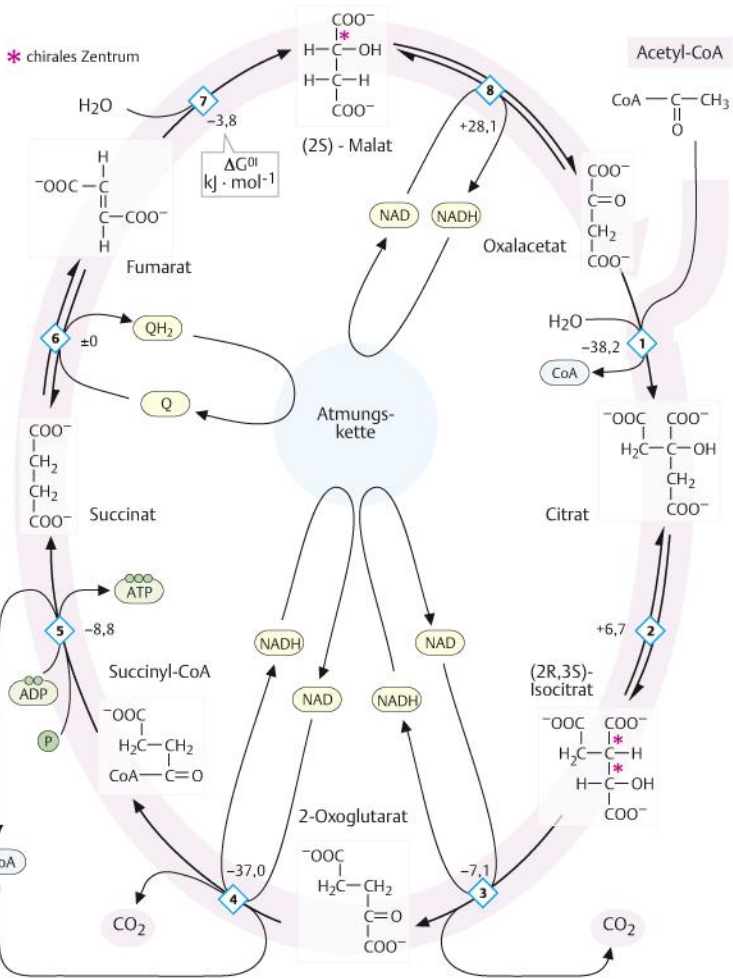
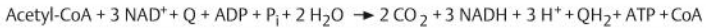
Das Acetyl-CoA, das den Zyklus mit Acetyl-Resten speist, stammt vor allem aus der β -Oxidation (S. 156) der Fettsäuren und aus der *Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion* (S. 122). Beide Prozesse finden ebenfalls in der Mitochondrien-Matrix statt.

- [1] Im ersten Schritt des Zyklus katalysiert die *Citrat-Synthase* [1] die Übertragung eines Acetyl-Restes von **Acetyl-CoA** (S. 54) auf das Trägermolekül Oxalacetat. Vom Produkt dieser exergonen Reaktion, der Tricarbonsäure **Citrat**, hat der Zyklus seinen Namen.
- [2] In der nächsten Reaktion wird Citrat zu **Isocitrat** isomerisiert. Dabei wird lediglich die Hydroxy-Gruppe innerhalb des Moleküls verschoben. Das entsprechende Enzym heisst *Aconitat-Hydratase* („Aconitase“, [2]), weil während der Reaktion als enzymgebundenes Zwischenprodukt das ungesättigte Aconitat auftritt (nicht gezeigt). Die Isomerisierung verläuft stereospezifisch und liefert ausschließlich (2R,3S)-Isocitrat. Eisenfreie Aconitase ist als Fe-Sensor auch an der Regulation des Eisenstoffwechsels (S. 404) beteiligt.
- [3] Nun folgt der erste Oxidationsschritt: Die *Isocitrat-Dehydrogenase* [3] oxidiert die Hydroxy-Gruppe des Isocitrats zur Keto-Gruppe. Gleichzeitig wird eine der Carboxy-Gruppen als CO_2 abgespalten, und es entstehen **2-Oxoglutarat** (alter Name: α -Ketoglutarat) und NADH .
- [4] Auch der nächste Schritt zum **Succinyl-CoA** umfasst eine Oxidation und eine Decarboxylierung. Er wird von der *2-Oxoglutarat-Dehydrogenase* [4] katalysiert, einen Multienzym-Komplex, der dem PDH-Komplex (S. 122) sehr ähnlich ist. Bei dieser Reaktion wird erneut NADH gebildet.

- [5] Die nachfolgende Spaltung des Thioesters Succinyl-CoA in **Succinat** und Coenzym A durch die sog. *Thiokinase* [5] ist stark exergon und wird zur Synthese von **ATP** (S. 114) genutzt (*Substratketten-Phosphorylierung*). Gewebe mit vorwiegend anaboler Funktion enthalten ein Isoenzym der Thiokinase, das nicht ATP, sondern GTP bildet, welches als Coenzym für die Gluconeogenese und die Proteinsynthese dienen kann.
- [6] Durch die bisher beschriebenen Reaktionen wird der Acetyl-Rest vollständig zu CO_2 oxidiert. Gleichzeitig wird aber auch das Trägermolekül Oxalacetat zu Succinat reduziert. Drei weitere Reaktionen des Zyklus regenerieren nun aus Succinat wieder Oxalacetat: Zunächst oxidiert die *Succinat-Dehydrogenase* [6] Succinat zu **Fumarat**. Im Gegensatz zu den anderen Enzymen des Zyklus ist die Succinat-Dehydrogenase ein integrales Protein der inneren Mitochondrienmembran. Sie wird deshalb als Komplex II auch der Atmungskette zugeordnet. Die Succinat-Dehydrogenase enthält FAD als prosthetische Gruppe, eigentlicher Elektronen-Akzeptor der Reaktion ist aber das **Ubichinon**.
- [7] An die Doppelbindung des Fumarats wird nun durch die *Fumarase* [7] Wasser addiert und es entsteht das chirale (2S)-**Malat**.
- [8] Im letzten Schritt des Zyklus wird Malat durch die *Malat-Dehydrogenase* [8] wieder zu **Oxalacetat** oxidiert, wobei noch einmal NADH entsteht. Damit ist der Kreis geschlossen, und der Zyklus kann erneut beginnen. Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf Seiten des Malats liegt, hängt die Bildung von Oxalacetat durch [8] von der stark exergonen Reaktion [1] ab, die es sofort wieder aus dem Gleichgewicht entfernt.

In der **Bilanz** wandelt der Citratzyklus pro Umlauf einen Acetyl-Rest und $2 \text{H}_2\text{O}$ in 2CO_2 um. Gleichzeitig entstehen 1 ATP, 3 $\text{NADH} + \text{H}^+$ und 1 reduziertes Ubichinon (QH_2). Durch oxidative Phosphorylierung gewinnt die Zelle aus diesen reduzierten Coenzymen etwa 9 Moleküle ATP (S. 132), zusammen mit dem direkt gebildeten ATP also 10 ATP pro Acetyl-Gruppe.

A. Citratzyklus



- | | | |
|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 1 Citrat-Synthase | 4 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase-Komplex | 6 Succinat-Dehydrogenase |
| 2 Aconitat-Hydratase | | 7 Fumarase |
| 3 Isocitrat-Dehydrogenase | 5 Thiokinase | 8 Malat-Dehydrogenase |

Abb. 3.22 Citratzyklus: Reaktionen