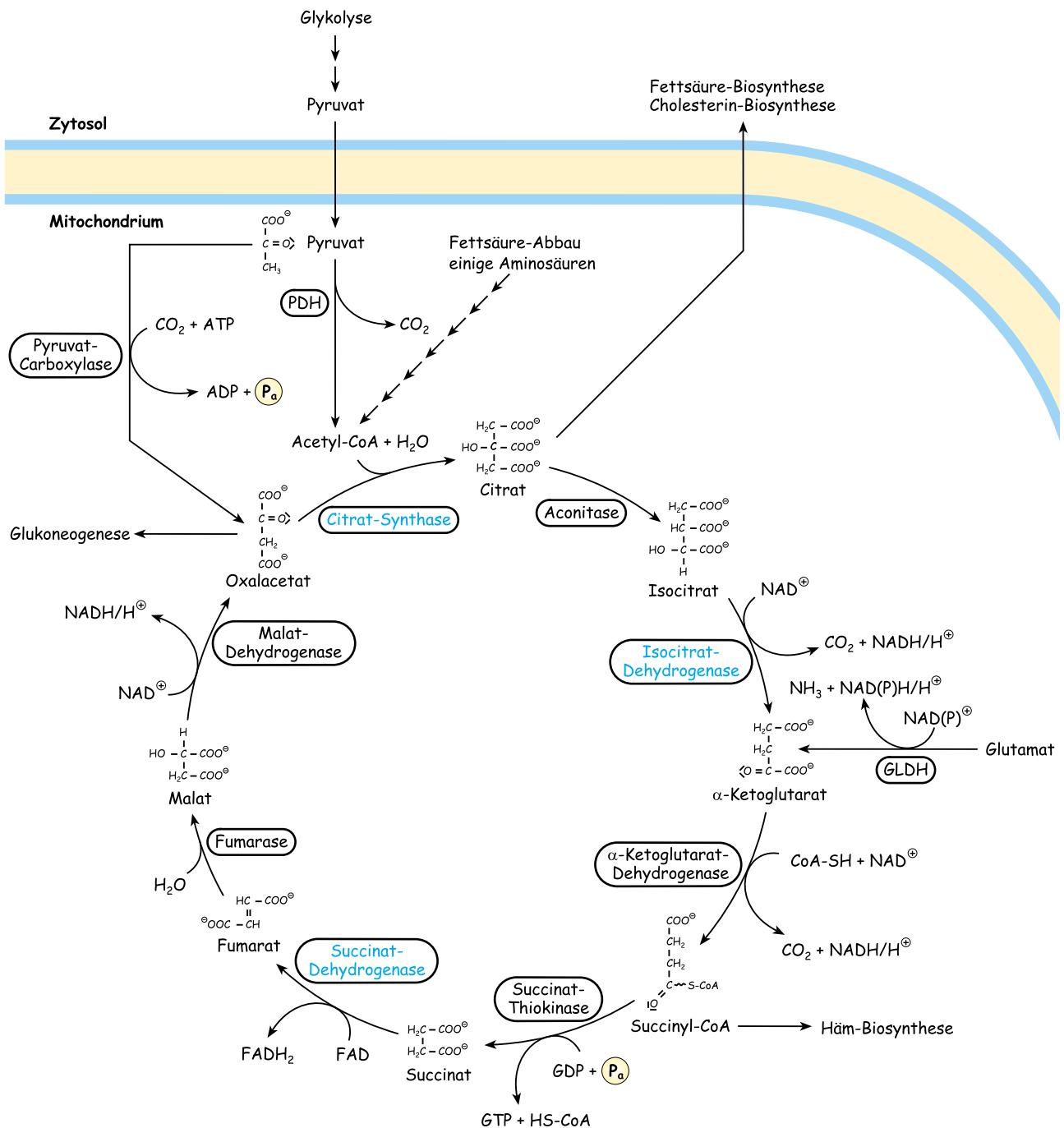


## 9.2 Der Citratzyklus

Im Rahmen des Citratzyklus wird **Acetyl-CoA** zu zwei Molekülen **CO<sub>2</sub>** umgewandelt, wobei zusätzlich noch Energie in Form von ATP und GTP sowie **Reduktionsäquivalente** in Form von NADH/H<sup>+</sup> und FADH<sub>2</sub> entstehen.

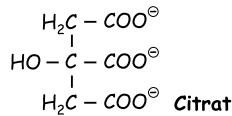
Der Citratzyklus findet vollständig in den **Mitochondrien** statt und kann daher in **allen** unseren **Zellen** – bis auf den Erythrozyten – ablaufen.



Diesem einzigartigen Stoffwechselweg hat man im Laufe der Zeit viele Attribute verpasst. Die einen bezeichnen den Citratzyklus als das Zentrum, die anderen als die Drehscheibe des gesamten Stoffwechsels in einem Organismus. Beides trifft den Nagel auf den Kopf, denn der Citratzyklus verbindet tatsächlich so ziemlich alle Abbau- und auch viele Biosynthesewege von Kohlenhydraten, Aminosäuren, Lipiden und anderen biochemischen Stoffklassen. (Trotzdem wurde die Erstpublikation des Citratzyklus von der renommierten Zeitschrift „Nature“ abgelehnt ...)

Die Abbauprodukte der drei Hauptnährstoffe (v. a. Acetyl-CoA) werden durch den Citratzyklus vollständig verstoffwechselt und danach einer gemeinsamen Endstrecke, der Atmungskette (↗ S. 214), zugeführt. Daraus erklärt sich auch die Lokalisation des Citratzyklus im **Mitochondrium**, in dessen **Matrix** sich alle dazu benötigten Enzyme befinden. Der Citratzyklus liegt also in nächster Nähe zu den Komplexen der Atmungskette, wodurch beide Prozesse optimal aneinander gekoppelt sind. Ein Enzym des Citratzyklus wird (als Komplex II) sogar direkt der Atmungskette zugerechnet.

Seinen Namen hat er übrigens vom Einstiegsmolekül Citrat, einer Tricarbonsäure, die aus der Reaktion von Acetyl-CoA mit Oxalacetat entsteht.



Der Citratzyklus wurde schon 1937 von Hans Krebs (1900–1981) postuliert, weshalb er gelegentlich auch **Krebs-Zyklus** genannt wird. (Die Nationalsozialisten haben Krebs übrigens gezwungen, das Land zu verlassen, weshalb er zum Zeitpunkt der Entdeckung in England lebte. Daher wird der Citratzyklus im anglo-amerikanischen Sprachraum als *Krebs cycle* bezeichnet.)

Zunächst war man sich nicht ganz sicher, ob Citrat oder nicht doch eine andere Tricarbonsäure, z. B. das Isocitrat, das Einstiegsmolekül darstellten. Daher hält sich auch heute noch gelegentlich der anfängliche Name **Tricarbonsäure-Zyklus**.

## Worum geht es beim Citratzyklus?

Die entscheidende Aufgabe des Citratzyklus besteht darin, Acetyl-CoA in einem Kreisprozess zu **CO<sub>2</sub>**, **NADH/H<sup>+</sup>**, **FADH<sub>2</sub>** und **GTP** abzubauen. Die Reduktionsäquivalente NADH/H<sup>+</sup> und FADH<sub>2</sub> liefern dann in der Atmungskette das, wofür die Zelle den ganzen Aufwand eigentlich betreibt, nämlich Energie in Form von ATP. CO<sub>2</sub> ist ein Abfallprodukt und wird abgeatmet.

Um den Acetyl-Rest nur einfach abzubauen, scheint der Citratzyklus reichlich kompliziert geraten. Und in der Tat steckt da noch mehr dahinter: Der Citratzyklus bietet nämlich auch zahlreiche Ein- und Ausgangsmöglichkeiten für **Biosynthesewege**.

Wir beginnen hier mit dem einfachen Abbau des Acetyl-CoA und lüften dann erst später die tieferen Geheimnisse dieser Drehscheibe des Stoffwechsels.

### Katabole Funktionen des Citratzyklus

Chemisch betrachtet sind vier der acht Reaktionen des Citratzyklus Oxidationen, bei denen die Elektronen (zusammen mit Protonen) an NAD<sup>+</sup> oder FAD weitergegeben werden. Bei diesen handelt es sich um spezialisierte Elektronentransporter, die die Elektronen zur Atmungskette transportieren.

Der Citratzyklus ist ein Kreisprozess, da das Eingangsmolekül Oxalacetat nach den acht Reaktionen wieder unversehrt vorliegt. Beim Durchlauf eines Acetyl-Restes entstehen dabei **zwei Moleküle CO<sub>2</sub>, acht Wasserstoffatome**, die an die Elektronentransporter weitergegeben werden, und **ein GTP**.

### Anabole Funktionen des Citratzyklus

Zwischenstufen des Citratzyklus dienen häufig als Biosynthesevorstufen für die folgenden Moleküle:

- Glukose
- Aminosäuren
- Häm
- Fettsäuren

Nach Verbrauch der Zwischenstufen ist es erforderlich, diese wieder nachzuliefern, da der Zyklus sonst unterbrochen und kein Oxalacetat regeneriert würde. Diese auffüllenden Reaktionen werden nach dem griechischen Wort dafür als anaplerotische Reaktionen bezeichnet.

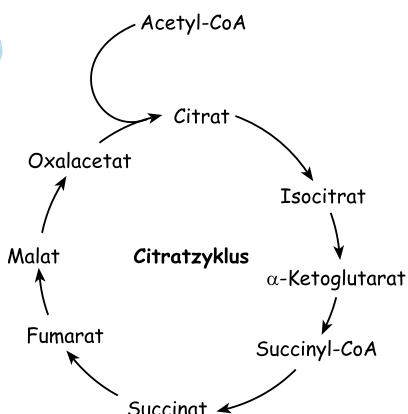
#### 9.2.1 Reaktionen des Citratzyklus

Man kann die Reaktionen des Citratzyklus in zwei große Abschnitte untergliedern:

1. Im ersten Abschnitt erfolgt die Reaktion vom Citrat zum Succinat, was dem Abbau des Acetyl-Restes zu zwei Molekülen CO<sub>2</sub> entspricht.
2. Im zweiten Abschnitt wird das Succinat wieder zu Oxalacetat regeneriert, um eine neue Runde starten zu können.

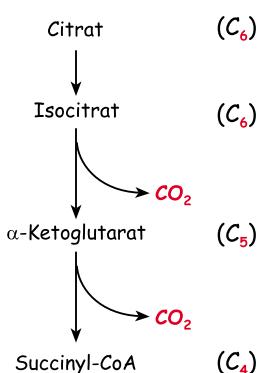
Beide Abschnitte liefern Energie, sowohl als GTP (direkt verwertbar) als auch in Form von NADH/H<sup>+</sup> und FADH<sub>2</sub>, wo die Energie zunächst gespeichert wird.

Da Acetyl-CoA keine vier (wie sie für zwei CO<sub>2</sub> benötigt werden...), sondern nur ein Sauerstoffatom enthält, müssen die restlichen drei aus anderen Quellen stammen. Zwei von ihnen entstammen Wasser, das im Rahmen des Zyklus addiert wird, eines der Reaktion von Succinyl-CoA zum Succinat, bei der durch Bildung von GTP aus GDP und anorganischem Phosphat stöchiometrisch ebenfalls Wasser hinzugefügt wird.



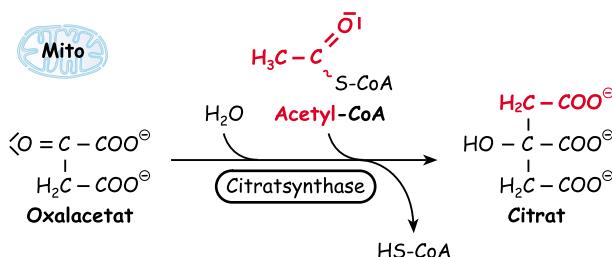
### Zerlegung des Acetyl-CoA in zwei CO<sub>2</sub> und zwei H

Bei der Reaktion vom Isocitrat ( $C_6$ ) zum  $\alpha$ -Ketoglutarat ( $C_5$ ) wird das erste  $CO_2$  abgespalten. Bei der sich anschließenden Reaktion zum Succinyl-CoA ( $C_4$ ) das zweite. Angemerkt sei noch, dass das  $CO_2$  nicht direkt vom Acetyl-CoA stammt. Um genau diese C-Atome abzubauen, sind mehrere Umläufe erforderlich.



### Bildung des Einstiegsmoleküls Citrat

Bei der ersten Reaktion des Citratzyklus handelt es sich um eine **Kondensation**, bei der der Acetyl-Rest des Acetyl-CoA an das „Trägermolekül“ Oxalacetat addiert wird. Diese durch die Citrat-Synthase katalysierte Reaktion ist stark exergon ( $\Delta G^{\text{OI}} = -38 \text{ kJ/mol}$ ), was wichtig ist, da nur wenig Oxalacetat vorhanden ist, und die Reaktion dennoch ablaufen soll.

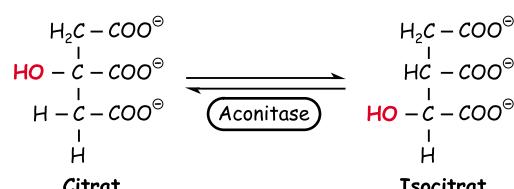


Das Coenzym A hat seine Aufgabe mit der Abgabe des Acetyl-Restes erfüllt und kann sich neuen Aufgaben zuwenden.

### Bildung von Isocitrat

Ziel des Citratzyklus ist es, Moleküle zu oxidieren, um Energie zu erzeugen. Am Citrat kann man jedoch die OH-Gruppe nicht mehr oxidieren, da es sich um einen tertiären Alkohol handelt (↗ S. 8).

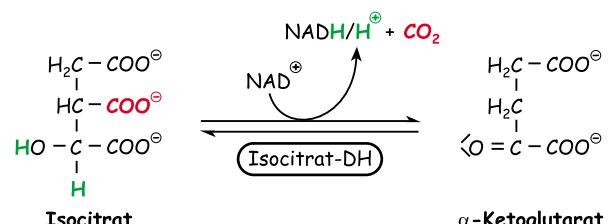
Aber die Zelle weiß sich natürlich zu helfen und lagert die Hydroxyl-Gruppe einfach um. Dadurch entsteht ein sekundärer Alkohol (das Isocitrat), der oxidiert werden kann. Auf molekularer Ebene wird dabei zunächst Wasser vom Citrat abgespalten, um es an anderer Stelle wieder anzulagern. Das dabei entstehende Zwischenprodukt nennt sich cis-Aconitat und das zuständige Enzym daher Aconitase (formaler auch Aconitat-Hydrolase).



Es katalysiert zunächst eine **Dehydratisierung** und gleich anschließend eine **Hydratisierung**. Diese Reaktion ist reversibel, läuft aber gerichtet ab, da das entstehende Isocitrat schnell weiterreagiert.

### Oxidation von Isocitrat zu $\alpha$ -Ketoglutarat

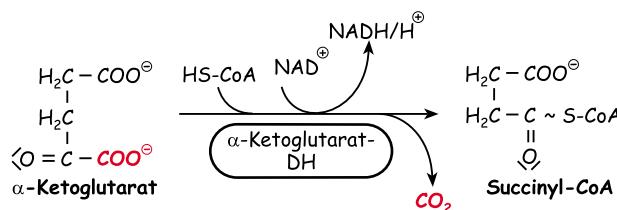
Jetzt kommen wir zur ersten Reaktion, die richtig Energie abwirft. Die Isocitrat-Dehydrogenase katalysiert die **oxidative Decarboxylierung** von Isocitrat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat, wobei das erste Molekül  $CO_2$  und das erste  $NADH/H^+$  entstehen.



### Oxidation von $\alpha$ -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA

Die Reaktion von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA ist wieder eine **oxidative Decarboxylierung** und entspricht im Prinzip der vorangegangenen Reaktion. Bei beiden Reaktionen werden  $\alpha$ -Ketosäuren unter  $CO_2$ -Abspaltung oxidiert. Die Energie aus der Oxidation wird dieses Mal jedoch zusätzlich noch benutzt, um die **Thioesterbindung** von Succinyl-CoA zu bilden. Dadurch wird die Energie also kurze Zeit in einer energiereichen Bindung gespeichert. Elektronenak-

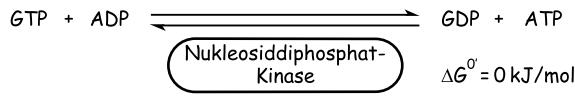
zeptor ist erneut  $\text{NAD}^+$ , das zu  $\text{NADH}/\text{H}^+$  wird ( $\Delta G^\circ = -37 \text{ kJ/mol}$ ).



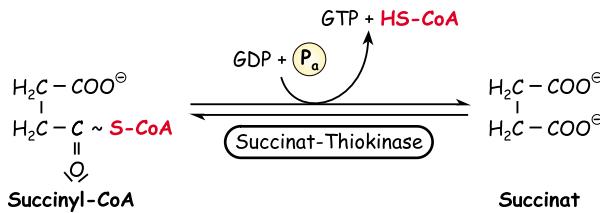
Der  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex gleicht strukturell der Pyruvat-Dehydrogenase (PDH, ↗ S. 86), sie katalysieren auch eine ähnliche Art von Reaktion. Auch die  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase besteht aus **drei Enzymen**, wobei das erste Enzym eine andere Aminosäuresequenz als die PDH aufweist, was zur Substratspezifität der beiden Enzyme führt. Die anderen beiden Enzyme sind sich allerdings sehr ähnlich. Beide enthalten kovalent gebundene Lipoyleinheiten, ferner auch enzymgebundenes TPP, gebundenes Lipoat sowie FAD,  $\text{NAD}^+$  und CoA.

### Reaktion von Succinyl-CoA zu Succinat

Wie beim Acetyl-CoA bringt die Hydrolyse der Thioesterbindung von Succinyl-CoA eine Menge Energie ( $\Delta G^\circ = -36 \text{ kJ/mol}$ ), die für die Herstellung einer Phosphorsäureanhydridbindung im **GTP** genutzt wird. Dies ist rechnerisch mit der Biosynthese eines ATP gleichzusetzen, da beide Nukleotide durch die Nukleosiddiphosphat-Kinase leicht und ohne Energieverlust ineinander umzuwandeln sind.

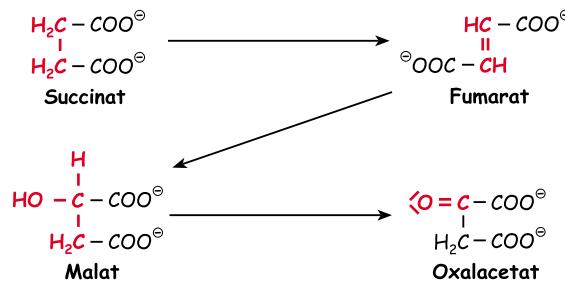


Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine **Substratkettenthephosphorylierung**, wie wir sie ja schon bei der Glykolyse kennen gelernt haben (↗ S. 81). Man nennt das so, um den Unterschied zur oxidativen Phosphorylierung in der Atmungskette (↗ S. 214) zu verdeutlichen. Das Enzym, das diese reversible Reaktion katalysiert, hat den Namen Succinyl-CoA-Synthetase – oder häufig auch Succinat-Thiokinase.



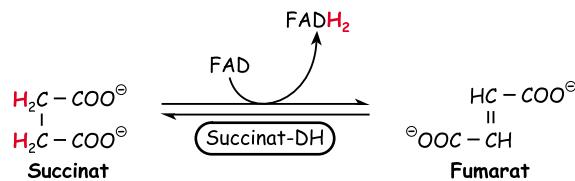
### Regeneration des Oxalacetat

Die folgenden drei Reaktionen dienen dem Wiedereinbau eines Sauerstoffatoms in das Molekül. Die Reaktionsfolge entspricht dabei den ersten drei Schritten der  $\beta$ -Oxidation, bei denen ebenfalls ein Sauerstoffatom neu in ein Molekül eingefügt wird (↗ S. 124). Dieses O-Atom hatte man sich weiter vorne nur geliehen, um ein ganzes Molekül  $\text{CO}_2$  abzuspalten.



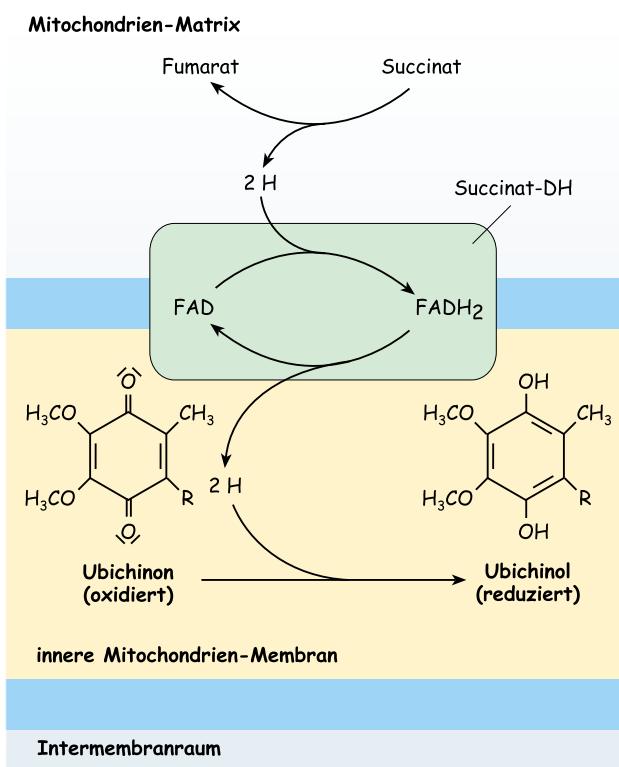
### Oxidation von Succinat zu Fumarat

Bei dieser ersten Reaktion der Regeneration von Oxalacetat nimmt die Succinat-Dehydrogenase die **Dehydrierung** von Succinat zu Fumarat vor. Dabei wird nicht genug Energie frei, um ein  $\text{NAD}^+$  zu reduzieren, so dass die Zelle auf FAD ausweicht, das schon mit niedrigeren Oxidationsenergien zu **FADH<sub>2</sub>** reduziert werden kann (↗ S. 211).



Die Succinat-Dehydrogenase ist das einzige Enzym des Citratzyklus, das nicht in der Mitochondrien-Matrix herumswimmt, sondern fest an die innere Mitochondrienmembran gebunden ist.

Da das FAD im Enzym kovalent gebunden vorliegt, handelt es sich bei der Succinat-Dehydrogenase um ein Flavoprotein. Sie enthält zusätzlich noch Eisen-Schwert-Zentren und wird auch als **Komplex II der Atmungskette** bezeichnet. Die aufgenommenen Elektronen gehen dabei vom Succinat auf das FAD über, das zum  $\text{FADH}_2$  reduziert wird.  $\text{FADH}_2$  überträgt sie auf die Fe-S-Zentren, die sie dann an einen Sammelpunkt in der Atmungskette, dem Ubichinon, weitergeben. Die Succinat-Dehydrogenase reagiert dabei direkt mit dem Ubichinon, das Elektronen von verschiedenen Enzymen aufnehmen kann.



Neben dieser mitochondrialen Malat-Dehydrogenase gibt es noch eine zytosolische, die vor allem für den Malat-Shuttle eine wichtige Rolle spielt (↗ S. 213).

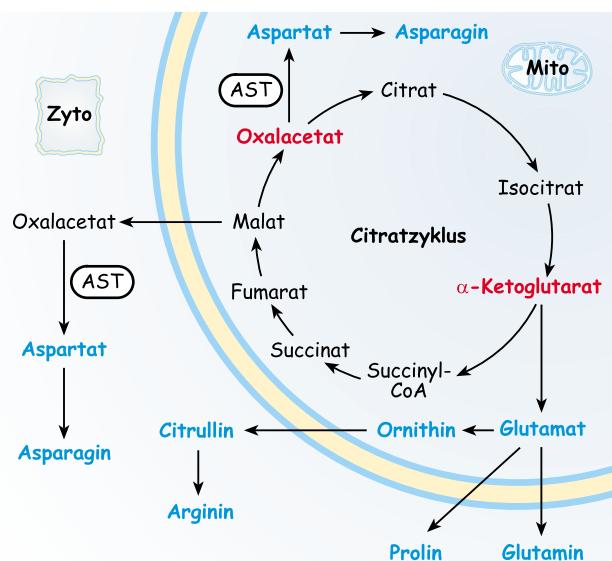
## 9.2.2 Anabole Funktionen – was der Citratzyklus noch alles kann

Der Citratzyklus ist sicher nicht der einfachste Weg vom Acetat zum  $\text{CO}_2$ . Aufgrund seiner zusätzlichen wichtigen Rolle für einige Biosynthesen hat er sich aber wohl in der Evolution als der günstigste für die gesamte Zelle herausgestellt. Wegen der zusätzlich zum katabolen Acetat-Abbau existierenden anabolen Funktion bezeichnet man den Citratzyklus auch als amphibolen Stoffwechselweg.

### Biosynthese der Aminosäuren

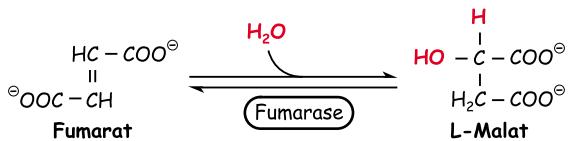
Verschiedene Zwischenprodukte des Citratzyklus dienen der Biosynthese von Aminosäuren. Es handelt sich hier um die entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren. Aus  $\alpha$ -Ketoglutarat kann z. B. durch eine Transaminierung Glutamat entstehen – eine der häufigsten Transaminierungsreaktionen in unseren Zellen. Aus Oxalacetat entsteht entsprechend Aspartat, vor allem durch den Einsatz der Aspartat-Aminotransferase (AST).

Die Biosynthese der Aminosäuren erfolgt dabei sowohl im Zytosol als auch in den Mitochondrien – je nach Aminosäure und eingeschlagenem Biosyntheseweg.



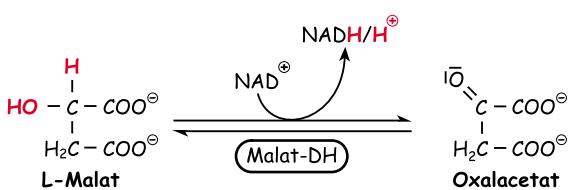
### Hydratisierung von Fumarat zu Malat

Das Enzym Fumarase (oder formaler Fumarat-Hydrolase) lagert an Fumarat reversibel Wasser an, wodurch es zum Malat wird.



### Oxidation von Malat zu Oxalacetat

Durch eine **Dehydrierung** mit der  $\text{NAD}^+$ -abhängigen Malat-Dehydrogenase wird aus Malat Oxalacetat. Die dabei frei werdenden Elektronen werden zusammen mit einem Proton auf den Elektronentransporter  $\text{NAD}^+$  übertragen, das zum  $\text{NADH}/\text{H}^+$  wird.

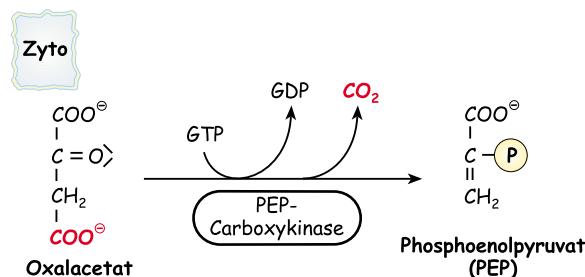


Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite des Malat. Da Oxalacetat jedoch weiter reagiert, läuft die Reaktion trotz eines  $\Delta G^\circ$  von + 28 kJ/mol ab.

### Glukose-Biosynthese

Für die Herstellung von Glukose (Glukoneogenese) eignet sich **Oxalacetat** sehr gut. Die Zelle zieht es im Bedarfsfall aus dem Citratzyklus ab. Das Enzym, das den ersten Schritt katalysiert, ist die Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEP-CK), die in erster Linie **zytosolisch** vorkommt (ist logisch, denn da brauchen wir ja auch die Glukose, die an-

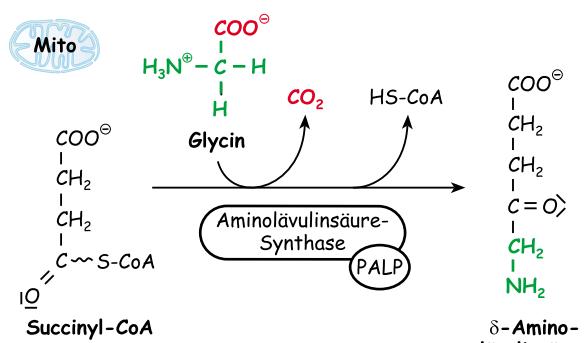
schließend ans Blut abgegeben werden soll). Oxalacetat wird dazu mithilfe des Malat-Shuttles aus den Mitochondrien geschafft (↗ S. 224). Im Zytosol wird es dann von der PEP-CK decarboxyliert und gleichzeitig phosphoryliert, wodurch Phosphoenolphosphat entsteht.



Die Decarboxylierung von Oxalacetat liefert zusammen mit der Hydrolyse eines GTP genug Energie, um eine energiereiche Enolphosphat-Bindung in das Molekül einzubauen. Diese Reaktion läuft natürlich vor allem in der Leber und den Nieren ab, da das die einzigen Organe sind, die ordentlich Glukoneogenese betreiben können (daneben noch ein kleines bisschen der Darm).

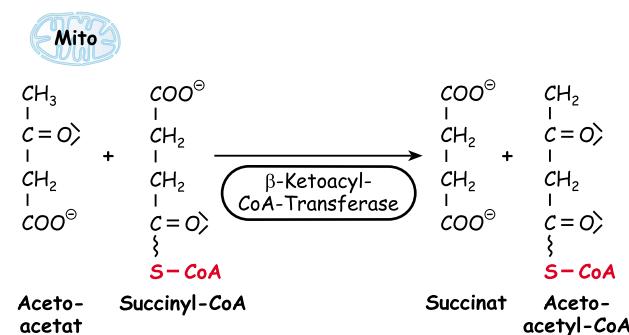
### Häm-Biosynthese und Ketonkörperabbau

Succinyl-CoA ist Ausgangsstoff für die Häm-Biosynthese (↗ S. 496). Häm benötigt der Körper, um es in Hämoglobin (Hb) oder Cytochrome einzubauen, die aufgrund ihres Zentralatoms Eisen in der Lage sind, Sauerstoff (im Hb) oder Elektronen (in den Cytochromen) zu transportieren. In der ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Reaktion reagiert Succinyl-CoA in den Mitochondrien mit der einfachsten Aminosäure Glycin zu  $\delta$ -Aminolävulinsäure ( $\delta$ -ALS).



Das Enzym Aminolävulinsäure-Synthase benötigt dazu das Coenzym **Pyridoxalphosphat** (PALP, ↗ S. 177), das aus Vitamin B<sub>6</sub> entsteht. Genau an dieser Stelle wirkt sich dann auch ein Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel aus, da die entscheidende Reaktion für die Häm-Biosynthese nicht stattfindet. Langfristig führt das zu einer Anämie (↗ S. 510).

Daneben benötigt man Succinyl-CoA noch, um Ketonkörper abzubauen. Diese müssen nämlich zunächst mit Succinyl-CoA aktiviert werden, bevor man sie oxidieren kann (↗ S. 143).



### Fettsäure- und Cholesterin-Biosynthese

Während der Abbau von Fettsäuren, die  $\beta$ -Oxidation, in den Mitochondrien der Zellen stattfindet, läuft die Biosynthese neuer Fettsäuren, wie die meisten Biosynthesen, im Zytosol ab. Diese Trennung des Ab- und Aufbaus gleichartiger Stoffe ist ja eines der Grundprinzipien des Stoffwechsels. Für die Zwischenprodukte des Citratzyklus sind daher Transportsysteme notwendig, die sie aus den Mitochondrien ins Zytosol bringen.

Für die Fettsäure-Biosynthese benötigt die Zelle Acetyl-CoA, das allerdings nur im Mitochondrium entsteht und dieses auch nicht so ohne weiteres verlassen kann. Der Trick des Acetyl-CoA, doch ins Zytosol zu gelangen, liegt darin, sich mit Oxalacetat zu Citrat zu verbinden, das die Mitochondrienmembran (über einen Tricarbonsäuren-Transporter, ↗ S. 225) durchdringen kann. Im Zytosol erfolgt dann durch die ATP-abhängige Citrat-Lyase die Aufspaltung zurück in Acetyl-CoA und Oxalacetat. (Oxalacetat kann zu Malat reduziert werden und so über den Malat-Aspartat-Shuttle wieder ins Mitochondrium gelangen, ↗ S. 224.) Auch für die im Zytosol beginnende Cholesterin-Biosynthese (↗ S. 146) wird Acetyl-CoA benötigt.

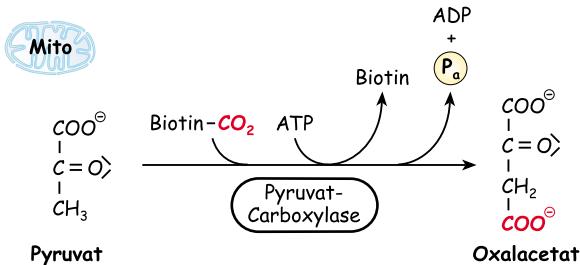
Das Diagramm zeigt den Transport von Citrat und Acetyl-CoA zwischen Zytosol und Mitochondrium (Mito). Citrat wird aus dem Zytosol in das Mitochondrium transportiert und dort wieder in Acetyl-CoA und Oxalacetat aufgespalten. Acetyl-CoA wird aus dem Mitochondrium in das Zytosol transportiert und für die Fettsäure- und Cholesterin-Biosynthese benutzt. Oxalacetat wird ebenfalls aus dem Mitochondrium in das Zytosol transportiert und kann dort zu Malat reduziert werden, um wieder ins Mitochondrium zu gelangen.

### 9.2.3 Anaplerotische Reaktionen – wie der Citratzyklus wieder aufgefüllt wird

Da aus dem Citratzyklus auch Stoffe abgezogen werden, um sie für Biosynthesen zu verwenden, muss man diese hin und wieder nachfüllen, damit der Zyklus nicht stehen bleibt. Diese Auffüll-Aktionen nennt man anaplerotische Reaktionen. Sie sind unbedingt erforderlich, da die Konzentrationen der Zwischenprodukte des Citratzyklus recht gering sind. Entnahme und Nachschub unterliegen dabei einem dynamischen Gleichgewicht, was dazu führt, dass die Konzentrationen der Zwischenprodukte immer annähernd gleich bleiben. Drei anaplerotische Reaktionen spielen eine besonders große Rolle für unsere Zellen und werden daher hier erläutert.

#### Pyruvat-Carboxylase

Dieses Enzym katalysiert die wichtigste anaplerotische Reaktion, bei der Pyruvat biotinabhängig zu Oxalacetat carboxyliert wird. Das Vitamin Biotin (↗ S. 130) fungiert dabei als Coenzym der Pyruvat-Carboxylase.



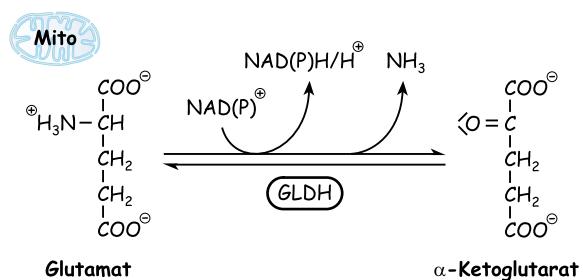
Die Funktion dieser Reaktion ist es, bei Bedarf Oxalacetat in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen, damit der **Citratzyklus schneller** läuft. Staut sich Pyruvat vor dem Citratzyklus an, da dieser nicht mehr hinterher kommt, wird einiges von diesem Pyruvat **intramitochondrial** zu Oxalacetat carboxyliert. Damit kann wieder mehr Acetyl-CoA zu Citrat reagieren und der Stau ist beseitigt.

**Glukoneogenese.** Die Pyruvat-Carboxylase-Reaktion läuft besonders in Leber und Niere ab, den beiden Organen, die Glukoneogenese für den restlichen Organismus betreiben. Die Glukoneogenese verbraucht nämlich Oxalacetat, was über die Pyruvat-Carboxylase wieder nachgeliefert wird.

#### Glutamat-Dehydrogenase

Die Glutamat-Dehydrogenase (in der Klinik kurz GLDH) katalysiert die **Desaminierung** von Glutamat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat, das in den Citratzyklus eingeschleust werden kann.

Die GLDH kommt in allen Organen vor, vor allem aber in den **Mitochondrien der Leber**. Kann man sie im Blut nachweisen, spricht das für eine starke Schädigung der Leber, da die mitochondrialen Enzyme erst freigesetzt werden, wenn selbst die Mitochondrien der Zelle kaputt sind. Die Normalwerte der GLDH liegen bei unter 3 U/l im Blut (↗ S. 558).

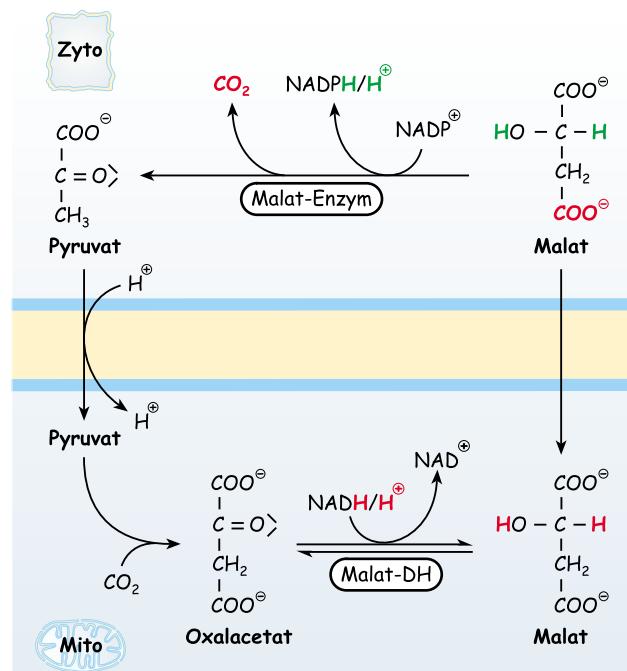


#### Malat-Enzym

Das zytosolische Malat-Enzym katalysiert die Reaktion von Malat zum Pyruvat. Es stellt damit eine weitere Möglichkeit dar, zytosolisches Malat wieder in das Mitochondrium zu schaffen.

Wie schon erwähnt, kann **Citrat** vom Mitochondrium in das Zytosol transportiert werden, um dort in Acetyl-CoA und Oxalacetat zerlegt zu werden. **Acetyl-CoA** kann dann als Ausgangsstoff für die Fettsäure-Biosynthese (↗ S. 128) dienen, das **Oxalacetat** muss wieder in das Mitochondrium gebracht werden.

Dazu wird es zunächst durch die Malat-Dehydrogenase zu **Malat** reduziert (ein Vorgang, der reversibel ist). Malat kann dann entweder selbst durch den Malat-Shuttle (↗ S. 224) in das Mitochondrium gelangen, oder aber es wird durch das **Malat-Enzym** zu **Pyruvat** umgewandelt.

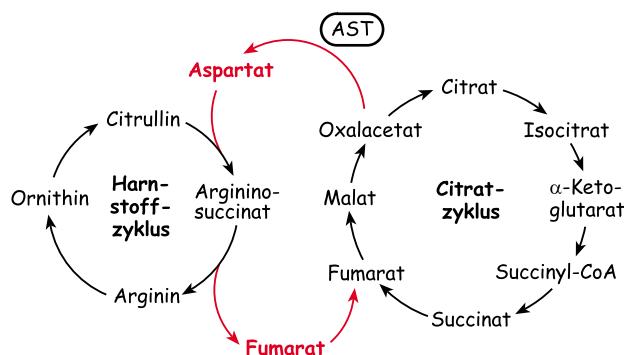


Wie zu erkennen ist, wird bei dieser Reaktion auch noch **NADPH/H<sup>+</sup>** gebildet, das die Zelle für die Fettsäure-Biosynthese gut gebrauchen kann.

Pyruvat kann dann über den Pyruvat/H<sup>+</sup>-Symporter wieder in das Mitochondrium gelangen und verschiedene Reaktionen eingehen – beispielsweise die Decarboxylierung zum Acetyl-CoA, womit der Kreis dann geschlossen wäre.

## Der Zusammenhang mit dem Harnstoffzyklus

Fumarat wird nicht nur im Rahmen des Citratzyklus aus Succinat gebildet, sondern entsteht auch im Harnstoffzyklus als „Abfallprodukt“ aus Argininosuccinat und fließt von dort in den Citratzyklus ein. Nach dem Umbau zu Oxalacetat kann es wieder zu Aspartat (mittels AST) transaminiert werden, das mit Citrullin erneut zu Argininosuccinat reagiert.



Allerdings ist zu beachten, dass die Reaktionen von Fumarat zu Oxalacetat im Zytosol stattfinden und so allenfalls indirekt dem Citratzyklus zugerechnet werden können.

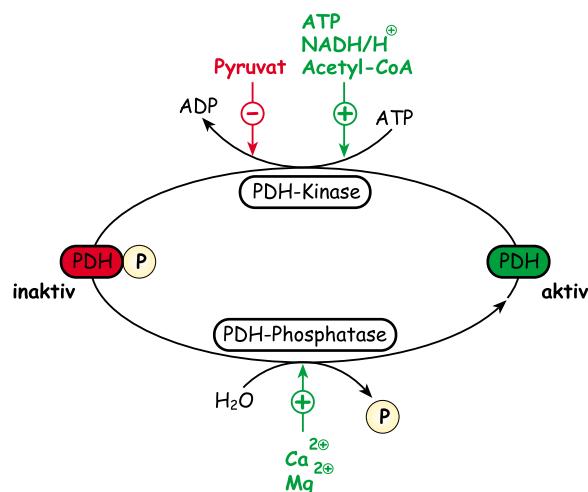
## 9.2.4 Regulation des Citratzyklus

Die Durchsatzgeschwindigkeit des Citratzyklus hängt vom energetischen Zustand der Zelle ab. ATP, Citrat und reduzierte Coenzyme ( $\text{NADH}/\text{H}^+$  u.a.) weisen darauf hin, dass es der Zelle energetisch gut geht, worauf der Citratzyklus gehemmt wird.

Drei Enzyme des Citratzyklus katalysieren besonders exogene Reaktionen. Hier besteht daher die Möglichkeit einer wirkungsvollen Regulation. Es handelt sich dabei um die **Citrat-Synthase**, die den ersten Schritt im Citratzyklus katalysiert, und um die beiden oxidativen Phosphorylierungen, die durch die **Isocitrat-Dehydrogenase** und die **Succinat-Dehydrogenase** katalysiert werden.

Die Regulation des Citratzyklus betrifft vor allem den Stoffwechsel einer Zelle und nur indirekt den Gesamtorganismus. Daher erfolgt die Regulation nur allosterisch. Hormone greifen an dieser Stelle nicht in den Zellstoffwechsel ein.

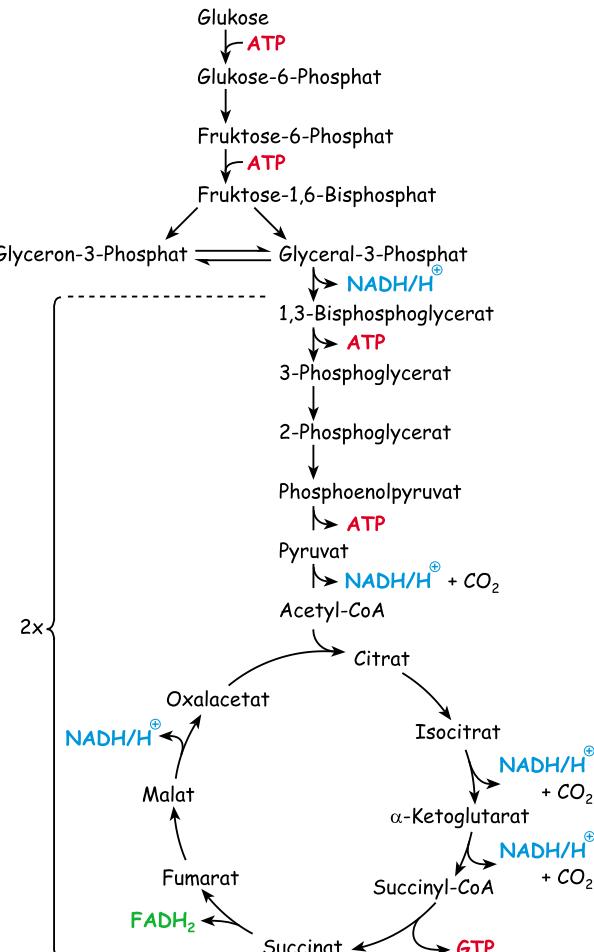
**Steuerung über die Pyruvat-Dehydrogenase.** In erster Linie entscheidend für die Aktivität des Citratzyklus ist jedoch der Nachschub an Acetyl-CoA durch die Pyruvat-Dehydrogenase (PDH), deren Aktivitätszustand durch gezielte Phosphorylierung und Dephosphorylierung verändert werden kann. Die PDH ist im dephosphorylierten Zustand aktiv, phosphoryliert hingegen inaktiv (↗ S. 87).



**Pyruvat-Carboxylase.** Ein erhöhtes Angebot an Acetyl-CoA stimuliert die Pyruvat-Carboxylase. Dadurch wird vermehrt Pyruvat zu Oxalacetat umgebaut (anaplerotische Reaktion) und der Citratzyklus beschleunigt.

## 9.2.5 Zwischenbilanz

Bevor wir weiter zur Atmungskette gehen, ziehen wir eine Zwischenbilanz und schauen, was bisher an Energie in die



Speicherformen ATP, NADH/H<sup>+</sup> oder FADH<sub>2</sub> umgewandelt wurde. Als Beispiel dient die Glukose, mit der sich die Energieausbeute sehr anschaulich zeigen lässt.

Wir haben jetzt – am Ende des Citratzyklus – die Glukose immerhin schon in sechs Moleküle CO<sub>2</sub> und jede Menge Elektronen zerlegt. Um diese Elektronen nicht völlig ihrem Schicksal zu überlassen, haben sich spezialisierte Elektronen-Transporter gefunden, die ihnen den Weg zur Atmungskette weisen. Wie viel Energie kann man damit nun erzeugen?

**ATP.** Pro Molekül Glukose haben wir aus der Glykolyse direkt zwei ATP gewonnen und aus dem Citratzyklus (zwei Durchläufe ...) noch einmal direkt zwei ATP (als energetisch gleichwertiges GTP). Das ist natürlich nicht so üppig. Wichtiger sind die nicht nur zahl-, sondern auch energiereichen Elektronen, die zusammen mit Protonen an NADH/H<sup>+</sup> und FADH<sub>2</sub> gebunden sind.

**Elektronen.** In der Glykolyse haben wir pro Molekül Glukose zwei Moleküle NADH/H<sup>+</sup> gewonnen. Durch die anschließende Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion entstehen noch einmal zwei. Zwei Durchläufe des Citratzyklus produzieren sechs Moleküle NADH/H<sup>+</sup> und zwei Moleküle FADH<sub>2</sub>, die alle jeweils zwei Elektronen an die Atmungskette abgeben können. Macht also insgesamt 24 Elektronen.

**Ausbeute in der Atmungskette.** Wenn wir jetzt schon einmal vorausschicken, dass in der Atmungskette im Mittel pro NADH/H<sup>+</sup> etwa 2,5 und pro FADH<sub>2</sub> etwa 1,5 Moleküle ATP entstehen, ergibt das zusammen 32 ATP.

1 mol Glukose ergibt:

Glukose → 2 Pyruvat	2 NADH/H <sup>+</sup> → 5 ATP 2 ATP
2 Pyruvat → 2 Acetyl-CoA	2 NADH/H <sup>+</sup> → 5 ATP
2 Acetyl-CoA → 4 CO <sub>2</sub>	6 NADH/H <sup>+</sup> → 15 ATP 2 FADH <sub>2</sub> → 3 ATP
Succinyl-CoA → Succinat	2 GTP → 2 ATP <b>= 32 ATP</b>

Während anaerob in der Glykolyse also nur zwei ATP entstehen, werden es im aeroben Zustand immerhin 32 ATP. Es war also durchaus eine schlaue Idee der ersten Eukaryonten, sich Mitochondrien als „Haustiere“ zu halten.

### 9.3 Die Reduktionsäquivalente – NADH und seine Kollegen

Die verschiedenen Elektronen-Transporter (NADH, FADH und NADPH) sind uns nun schon einige Male im Stoffwechsel begegnet. Hier beschäftigen wir uns mit allen Dreien zusammen und zeigen deren Gemeinsamkeiten und Unterschiede auf.

Allen Reduktionsäquivalenten gemeinsam ist, dass sie **Redox-Coenzyme** sind. Sie beteiligen sich an den Elektronen-Verschiebungen bei Redoxreaktionen und besitzen ein Vitamin als Grundgerüst.

Wir verwenden NADH und FADH als Abkürzungen für die Form, bei der nicht zwischen oxidiertem (NAD<sup>+</sup> bzw. FAD) und reduziertem (NADH/H<sup>+</sup> und FADH<sub>2</sub>) Form unterschieden wird.

Bei Redoxreaktionen werden die Elektronen meist zusammen mit Protonen übertragen. Allgemein spricht man daher von **Reduktionsäquivalenten**. Sauerstoff ist nur selten beteiligt.

**Oxidoreduktasen** katalysieren sowohl Oxidationen als auch Reduktionen (↗ S. 63) und benötigen für ihre Arbeit Coenzyme.

- Entweder fallen bei der Oxidation eines Stoffes (z. B. Alkohol zu Aldehyd) Elektronen an, die von jemandem aufgenommen werden müssen.
- Oder es werden für reduktive Reaktionen (z. B. Aldehyd zu Alkohol) Elektronen benötigt, die jemand spenden muss.

Diese „Jemande“ sind spezialisierte Elektronen-Transporter, die reversibel Elektronen aufnehmen und (meist an anderer Stelle) wieder abgeben können.

**Die Coenzyme der Oxidoreduktasen** sind also Elektronen-Transporter. Sie lassen sich noch einmal in **lösliche Coenzyme** und kovalent an die Enzyme gebundene **prosthetische Gruppen** unterteilen.

- NADH und NADPH sind lösliche Coenzyme, die sich reversibel an Oxidoreduktasen (meist Dehydrogenasen) anlagern.
- FADH ist meist kovalent an Oxidoreduktasen gebunden und wird dann als prosthetische Gruppe bezeichnet.

**Katabolismus und Anabolismus.** Man kann die Coenzyme auch nach ihrer Rolle im Stoffwechsel einteilen:

- NADH und FADH sind meist an **katabolen Oxidationen** beteiligt, bei denen sie die frei werdenden Elektronen aufnehmen. Beide liegen daher im Zytosol eher in ihren oxidierten Formen vor (NAD<sup>+</sup> und FAD) – bereit, reduziert zu werden.
- NADPH befindet sich im Zytosol, wo es in seiner reduzierten Form (NADPH/H<sup>+</sup>) vor allem **Biosynthesen** als Spender energiereicher Elektronen dient.

Vorteil dieser funktionellen Spezialisierung der Coenzyme ist, dass im Zytosol einer Zelle zwei verschiedene Elektronen-Transporter mit ganz unterschiedlichen Aufgaben gleichzeitig nebeneinander vorliegen können.

Zurzeit sind übrigens mehr als 200 Enzyme bekannt, die entweder NADH oder NADPH als Coenzym verwenden. Nur sehr wenige Enzyme können mit beiden Coenzymen arbeiten. Zu diesen bemerkenswerten Ausnahmen gehört die mitochondriale Glutamat-Dehydrogenase (↗ S. 558).