

Metabolische Interaktion rund um das Mitochondrium

20. April 2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Vorwort	5
2 Entwicklung des Lebens auf der Erde	6
3 Das Mitochondrium	7
3.1 Die endosymbionten Theorie	7
4 Die Glykolyse	9
4.1 Der Glucosehaushalt des Menschen	11
4.2 Die Regulation der Glykolyse	13
4.3 Die Gluconeogenese	15
4.3.1 Regulation der Gluconeogenese	16
5 Die besondere Rolle des Pyruvat	18
6 Der Citratzyklus	19
6.1 Die Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion	20
6.2 Die Reaktionen des Citratzykluses	22
6.3 Die Regulation des Citratzykluses	23
6.4 Citratzyklus = NADH-Bildung?	24
7 Die Hilfszyklen	26
8 Die β-Oxidation der Fettsäuren	28
8.1 Die β -Oxidation ungesättigter Fettsäuren	31
8.2 Die β -Oxidation ungerader Fettsäuren	32
8.3 Regulation der β -Oxidation	33
9 Der Harnstoffzyklus	34
9.1 Regulation des Harnstoffzyklus	35
9.2 Aminosäureabbau	35

10 Die Atmungskette - Aerobe Bedingungen	37
10.1 Regulation der Atmungskette	38
11 Energiegewinnung unter anaeroben Bedingungen	40
12 Fazit	42
Glossar	43

Abkürzungsverzeichnis

ADP	<u>A</u> denosin <u>d</u> iphosphat
AMP	<u>A</u> denosin <u>m</u> onophosphat
ATP	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat
CoA	<u>C</u> oenzym <u>A</u>
DNA	<u>D</u> esoxyribonucleic <u>a</u> cid
GLUTs	<u>G</u> lucose- <u>T</u> ransporter
H₂O	Wasser
NAD⁺	<u>N</u> icotinamid <u>a</u> denin <u>d</u> inukleotid _(ox.)
NADH	<u>N</u> icotinamid <u>a</u> denin <u>d</u> inukleotid _(red.)
O₂	elementarer Sauerstoff
PFK-1	<u>P</u> hospho <u>f</u> ructo <u>k</u> inase-1
TPP	<u>T</u> hiamin <u>p</u> yro <u>p</u> hosphat

1 Vorwort

Auf den folgenden Seiten sollen weitergehende Informationen gegeben werden, um die Lerntafel **Biochemie Basics** besser verstehen zu können.

Ein Abkürzungsverzeichnis und ein Glossar sollen das schnelle Nachschlagen von Begriffen erlauben.

Auch wenn auf der Lerntafel exemplarisch jeder Stoffwechselweg nur jeweils einmal dargestellt ist, so muss stets im Hinterkopf behalten werden, dass alle Reaktionen mehrmals pro Zelle ablaufen. So liegt in Zellen nicht nur ein Citratmolekül vor, sondern viele. Das gleiche gilt für Enzyme, die alle in vielen hundert Kopien vorliegen und ebenso für die Atmungskette, die an vielen Stellen in der inneren Mitochondrienmembran abläuft.

Bei der Schreibweise von Nicotinamidadenindinukleotid_(red.) (NADH) auf der Lerntafel und im Text wurde die von der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) und der IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology) empfohlene Darstellung verwendet. In älterer Literatur sind weitere Schreibweisen zu finden, so zum Beispiel: Coenzym I, Codehydrogenase I, Diphosphopyridinnucleotid (DPN) sowie NADH₂ und NADH/H⁺.

2 Entwicklung des Lebens auf der Erde

Erst im Lauf der Evolution haben einige Organismen gelernt, mit dem Sauerstoff, der bei der Photosynthese entstand, weitere Energie zu gewinnen. Die Photosynthese entwickelte sich vor ca. 3,5 Mrd. Jahren. Durch ihre Produkte wurde die Atmosphäre der Erde grundlegend verändert. Der Prozess hat sich über einen langen Zeitraum hingezogen. Das lag vor allem daran, dass der molekulare Sauerstoff, der bei der Photosynthese entstand, zuerst mit anderen Substanzen auf der Erde reagierte. Zu sehen ist das unter anderem an Eisenoxidablagerungen (Rost) in 3 Mrd. Jahre altem Gestein, das aufgrund des entstandenen Sauerstoffes oxidiert wurde [7].

Erst nachdem die Reaktionspartner verbraucht waren, trat molekularer Sauerstoff vermehrt in der Atmosphäre auf. Für alle Organismen war molekularer Sauerstoff aufgrund seiner stark oxidierenden Wirkung ein Gift. Noch heute ist für eine Vielzahl an Mikroorganismen die Anwesenheit von Sauerstoff schädlich, so dass sie sich nicht vermehren können oder sterben. Andere Organismen haben sich angepasst und können auch bei Anwesenheit von Sauerstoff überleben. Vor ca. 1,5 Mrd. Jahren entstand die Atmungskette. Hiermit war es den Organismen, in denen die Atmungskette entstand, möglich weit mehr Energie zu gewinnen, als unter anaeroben Bedingungen.

Der Zeitpunkt markiert eine interessante Epoche in der Evolution. Für die ersten Zellen war Sauerstoff ein Gift! Mit dem erhöhten Auftreten von Sauerstoff sind zuerst Organismen entstanden, die tolerant gegenüber der Anwesenheit von Sauerstoff waren. Am Ende der Anpassung ist es einigen Organismen gelungen, das frühere Gift Sauerstoff, zu ihrem Nutzen zu verstoffwechseln! Die ersten Zellen, die Sauerstoff zu ihrem Vorteil nutzen konnten, waren wahrscheinlich Prokaryoten, später wurden sie als Endosymbionten von den Eukaryoten aufgenommen.

Ein schönes Beispiel für die Anpassungsfähigkeit des Lebens an die vorherrschenden Bedingungen.

3 Das Mitochondrium

Mitochondrien bilden einen erheblichen Volumenanteil in der Zelle (ca. 25%). Die Form der Mitochondrien ist variabel. Sie kann je nach Zelltyp und Situation des Organismus unterschiedlich aussehen. Daher ist die Darstellung in Lehrbüchern immer als idealisiert anzusehen. Die Form kann von fast kugelförmig bis zu stäbchenförmig variieren.

Die Anzahl an Mitochondrien je Zelle ist stark vom Zelltyp abhängig. So besitzen Zellen, die viel Energie brauchen, zum Teil mehr als 2.000 Mitochondrien, während in Zellen mit einem geringen Energiebedarf auch weniger als 10 Mitochondrien vorkommen können. Erythrozyten und Nervenzellen enthalten textbfkeine Mitochondrien.

Der Aufbau der zwei Mitochondrienmembranen ist unterschiedlich. So ist die äußere, dem Cytosol zugewandte Membran mit großen Poren versehen. Hierdurch können Moleküle mit einem Gewicht niedriger als 5000 Dalton (= 5 kDa) frei durch diese Membran diffundieren. Die innere besitzt keine Poren, daher können größere Moleküle diese nur mit Hilfe von Transportproteinen durchdringen. [4]

3.1 Die endosymbionten Theorie

Mitochondrien sind Organellen von **eukaryotischen Zellen**. Die Mitochondrien waren früher wahrscheinlich selbständige Organismen, die den heutigen Cyanobakterien ähnelten. Dafür sprechen einige grundlegende Unterschiede im Aufbau der Mitochondrien. Mitochondrien

- ... sind von einer Doppelmembran umgeben,
- ... besitzen eine eigene Ringförmige Desoxyribonucleic acid (DNA),
- ... haben eigene Ribosomen, die im Aufbau denen von Bakterien ähneln.

Geschlussfolgert wurde daraus, dass Mitochondrien früher eigenständige Zellen waren. Sie sahen wahrscheinlich ähnlich aus wie die heute lebenden Cyanobakterien. Eine Möglichkeit für Bakterienzellen in eukaryotische Zellen zu gelangen besteht darin, dass eine eukaryotische Zelle ein Bakterium frisst.

Der Vorgang des „Fressens“ sieht bei Zellen so aus, dass die Zelle ihre Nahrung mit ihrer äußeren Membran einschließt. Der eingeschlossene Nahrungspartikel wird dann als Vesikel in die Zelle aufgenommen und verdaut. Dieser Vorgang erklärt die Entstehung der Doppelmembran, da das aufgenommene Bakterium durch eine Membran der eukaryotischen Wirtszelle eingeschlossen wurde. Bei der Endozytose stülpt die Zelle ihre Zellmembran um den Nahrungspartikel und umschließt diesen mit ihrer Membran. Der Partikel zusammen mit der Membran schnürt sich dann als Vesikel von der Cytoplasmamembran ab. Handelt es sich bei dem Nahrungspartikel um ein Bakterium kommt also eine Doppelmembran zustande, da die Membran des Bakteriums zusätzlich von der Membran der Zelle umschlossen wird.

Im Verlauf der Evolution hat sich hieraus eine dauerhafte **Symbiose** entwickelt. Anstatt die Bakterien zu verdauen, haben sich Eukaryoten den Metabolismus der Bakterien zunutze gemacht, um Energie zu gewinnen. [5]

4 Die Glykolyse

Allgemeine Reaktionsgleichung:



Energiegewinn für die Zelle: 2 NADH sowie 2 Adenosintriphosphat (ATP).

Ziel der Glykolyse ist es NADH sowie ATP zu gewinnen, dafür wird Glucose oxidiert und gespalten. Die Glykolyse läuft auch unter anaeroben Bedingungen ab. Durch den weiteren Abbau von Pyruvat im Citratzyklus kann die Zelle noch einmal Energie in Form von NADH gewinnen. Der finale Abbau ist nur unter aeroben Bedingungen möglich. Hierzu dient der Zelle die Atmungskette. Die Produkte (ATP & Pyruvat) aus der Glykolyse können, anstatt im Citratzyklus abgebaut zu werden, auch als Bausteine für die Synthese von Fettsäuren genutzt werden.

Die Glykolyse läuft im Cytoplasma aller Zellen ab. Da man diesen Stoffwechselweg bei allen Organismen (Pflanzen, Pilze, Bakterien, Tiere) findet, geht man davon aus, dass er sich schon früh im Lauf der Evolution entwickelt hat.

Bevor die Zelle jedoch Energie aus Glucose gewinnen kann, muss sie als erstes die Glucosemoleküle aktivieren. Für diese Schritte verbraucht die Zelle zunächst Energie in Form von zwei ATP-Molekülen. Erst im weiteren Verlauf der Glykolyse gewinnt sie diese Energie zurück. Daher spricht man auch von Aktivierungsphase und Energiegewinnungs-Phase.

Die Aktivierungsphase beginnt sofort nach dem Eintritt der Glucose in die Zelle. Hierbei wird eine Phosphatgruppe von ATP auf ein Glucose-Molekül übertragen. Dabei reagiert Glucose mit ATP zu Glucose-6-phosphat das zwei negative Ladungen besitzt. Durch die Ladungen ist ein erneutes Durchqueren der Membran unmöglich – die Glucose ist in der Zelle gefangen (**Phosphatfalle**) [3].

Mögliche Reaktionswege für das so gebildete Glucose-6-phosphat beim Menschen sind:

- Transport in das endoplasmatische Retikulum (alle Zellen) zur Bildung von Glykoproteinen
- Regeneration freier Glucose in der Gluconeogenese durch Abspaltung der Phosphatgruppe
- Bildung von Glycogen in Leber- und Muskelzellen
- Einschleusung in den Pentosephosphatweg
- Abbau in der Glykolyse

Anschließend wird durch das Enzym Glucose-6-phosphat-Isomerase Fructose-6-phosphat gebildet.

Bei der dritten Reaktion wird (wie schon bei der ersten Reaktion) ein ATP verbraucht. Allerdings wird die Phosphofruktokinase-1 (PFK-1) allosterisch reguliert (Schlüsselreaktion). Dies ist logisch, denn für Zellen ist es wichtig, dass sie einen Glucosevorrat aufrechterhalten. So läuft die erste Phosphorylierung immer ab, um Glucose in der Zelle zu binden. Die zweite Phosphorylierung ist nur nötig, wenn Glucose auch wirklich abgebaut werden soll, daher ist dieser ATP-Verbrauch für die Zellen auch nur dann sinnvoll. Die Isomerase verbraucht keine Energie, also kann diese Reaktion ständig ablaufen.

Durch die zweite Phosphorylierung entsteht Fructose-1,6-bisphosphat, welches von einer Aldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat gespalten wird. Hierdurch sind aus einem Molekül Glucose zwei Moleküle entstanden.

Alle weiteren Reaktionen laufen pro Molekül Glucose doppelt ab. Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat stehen zueinander in einem Fließgleichgewicht. In diesem Gleichgewicht liegt zu 96% Dihydroxyacetonphosphat vor. Da bei dem weiteren Abbau nur die 4% Glycerinaldehyd-3-phosphat verbraucht werden, kann sich das Gleichgewicht nie wirklich einstellen. Um den Verlust an Glycerinaldehyd-3-phosphat auszugleichen, wird erneut Dihydroxyaceton umgewandelt.

Durch den weiteren Abbau von Glycerinaldehyd-3-phosphat ist die Zelle in der Lage Energie zu gewinnen. Mit der Bildung von 1,3-Bisphosphoglycerat entsteht auch $\text{NADH} + \text{H}^+$, das u.a. in die Atmungskette gelangen kann.

Mit der Reaktion zu 3-Phospho-glycerat kommt es zum Ausgleich der am Anfang investierten Energie in Form von ATP. Da die Reaktion zweimal pro Molekül Glucose abläuft, entstehen durch diese Reaktion zwei Moleküle ATP pro Glucose.

In den nächsten Reaktionen wird zuerst die Phosphatgruppe umgelagert, anschließend wird ein Molekül Wasser abgespalten. Durch die beiden Reaktionen entsteht Phosphoenolpyruvat, welches ein hohes Phosphorylgruppenübertragungspotential besitzt. Somit kann es die Phosphorylgruppe auf ADP übertragen um ATP zu bilden. Das Produkt ist Pyruvat.

4.1 Der Glucosehaushalt des Menschen

Der menschliche Körper nimmt Glucose aus der Nahrung über die Enterozyten auf, diese sitzen im Dünndarm. Der Transport von Glucose erfolgt über einen Symport mit Na^+ -Ionen. Dabei wird das Na^+ nicht wieder in das Dünndarlumen zurück transportiert, sondern an der basalen Membran der Epithelzellen (die dem Körper zugewandte Membran) aktiv aus den Zellen transportiert (Na^+/K^+ -ATPase).

Man spricht von einem sekundäraktiven Transport, da die Glucose ohne ATP-Verbrauch in die Zelle gelangt. Die Aufrechterhaltung des Na^+ -Gradienten verbraucht sehr wohl Energie.

An der basalen Membran wird die Glucose von den Enterozyten abgegeben und im Blut gelöst zu den Zielzellen transportiert. Die Glucose gelangt über Glucose-Transporter (GLUTs) in die Zielzellen. Insgesamt gibt es beim Menschen vier verschiedene, dabei ist vor allem die Unterscheidung in insulinabhängige und insulinunabhängige wichtig[3].

Die insulinunabhängigen GLUTs sind GLUT 1 und 3. Sie befinden sich in den Nervenzellen des Gehirns, sowie in Erythrozyten. Diese sind auf eine ständige Versorgung mit Glucose angewiesen, da für sie die Glykolyse die

einzigste Möglichkeit zur Energiegewinnung darstellt.

Der GLUT 2 ist ebenfalls insulinunabhängig, hat aber eine andere Aufgabe. Er befindet sich in der Membran von β -Zellen und Hepatozyten. Beide Zelltypen befinden sich im Pankreas und regulieren die Reaktion dieses Organs auf einen wechselnden Blutzuckerspiegel. Der dritte Zelltyp, der diesen Transporter exprimiert, ist auf der intestinalen Mukosa lokalisiert. Hier schleust er Glucose aus den Zellen in das Pfortaderblut.

GLUT 4 wirkt regulierend auf den Blutzuckerspiegel. Er befindet sich in Fett- und Muskelzellen. Diese speichern einen ständigen Vorrat an GLUT 4 in Vesikelmembranen im Cytoplasma. Steigt der Glucosespiegel im Blut, wird verstärkt Insulin von den β -Zellen produziert und in das Blut abgegeben. Die erhöhte Insulinkonzentration wird über den Insulinrezeptor von den Fett- und Muskelzellen wahrgenommen.

Über eine Phosphorylierungs-Kaskade bewirkt der Rezeptor, dass die Vesikel, die GLUT 4 beherbergen mit der Cytoplasmamembran verschmelzen. Dies bewirkt, dass die Fett- und Muskelzellmembran für Glucose durchlässig wird und Glucose aus dem Blut entfernt sowie den Glucosespiegel senkt. In den Zellen wird die Glucose dann als Glykogen (Muskelzellen) oder als Triacylglycerin (Leber- und Fettzellen) gespeichert. Weil GLUT 4 nur bei Anwesenheit von Insulin aktiv ist, spricht man bei ihm auch von einem insulinabhängigen GLUT.

Sinkt die Insulinkonzentration mit sinkendem Blutzuckerspiegel ab, wird der GLUT 4 wieder aus der Membran entfernt, indem sich Vesikel von der Membran abschnüren, die GLUT 4 enthalten.

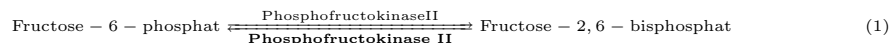
Zusätzlich zu diesem Regulationsweg, der dazu dient den Blutzuckerspiegel konstant zu halten, wird die Glykolyse in den einzelnen Zellen zusätzlich streng reguliert.

4.2 Die Regulation der Glykolyse

Bei der Glykolyse wird nicht jedes Enzym von der Zelle reguliert, sondern nur die drei Schlüsselenzyme. Die unumkehrbaren Reaktionen sind:

- Die Reaktion von Glucose zu Glucose-6-phosphat (Hexokinase).
- Die Reaktion von Fructose-6-phosphat zu Fructose-1,6-bisphosphat (Phosphofruktokinase).
- Die Reaktion von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat (Pyruvatkinase).

Die Phosphofruktokinase ist von diesen drei Enzymen das wichtigste zur Kontrolle der Glykolyse. Sie wird allosterisch durch einen hohen ATP-Spiegel gehemmt. Gleichzeitig wird sie aktiviert durch Fructose-2,6-bisphosphat. Fructose-2,6-bisphosphat wird durch die Phosphofruktokinase II gebildet.



Eine hohe Fructose-2,6-bisphosphat Konzentration wirkt sich aktivierend auf die Phosphofruktokinase aus.

Die Pyruvatkinase wird allosterisch von ATP und Alanin gehemmt, gleichzeitig wird sie von Fructose-1,6-bisphosphat aktiviert. Die Aktivierung dient dazu einen Stau der Glykolyse zu verhindern. Solange eine hohe Konzentration an Edukten vorliegt, läuft die Glykolyse ab. Alanin liegt ähnlich wie Citrat in Zellen in erhöhter Konzentration vor, wenn genügend Substrat für den Citratzyklus vorhanden ist.

Die Hexokinase wird durch Glucose-6-phosphat gehemmt. Damit wird sichergestellt, dass eine Zelle nur dann Glucose aufnimmt, wenn sie auch wirklich Glucose benötigt. Liegt so viel Glucose in der Zelle vor, dass die Zelle nicht mit dem Abbau nachkommt, nimmt sie keine weitere Glucose mehr auf (Phosphatfalle).

Tabelle 2: Enzyme der Glykolyse (*: Nur in der Leber und Pankreas; *2: Nur in der Leber; *3: Nur unter anaeroben Bedingungen) [12]

Enzymname	Synonyme	Repressoren	Aktivatoren	EC Nummer
Hexokinase (Glucokinase*)	Hexokinase Typ IV Hexokinase D Glucose-ATP-phosphotransferase	Glucose-6-Phosphat		2.7.1.1
Glucose-6-phosphat-Isomerase	Phosphohexose-Isomerase Oxoisomerase Phosphohexomutase Hexosephosphate-Isomerase Phosphosaccharomutase Phosphoglucoisomerase Phosphohexoisomerase Phosphoglucose-Isomerase Glucose-phosphate-Isomerase Hexose-Phosphate-Isomerase D-Glucose-6-phosphate-ketol-Isomeras			5.3.1.9
Phosphofruktokinase I	Phosphofruktokinase Phosphohexokinase ATP-abhängige Phosphofruktokinase Phosphofruktokinase (phosphorylierend) 6-Phosphofruktose-1-kinase D-Fruktose-6-Phosphat-1-Phosphotransferase Fructose-6-Phosphatkinase Fructose-6-Phosphokinase Nucleotidtriphosphat-abhängige Phosphofruktokinase Phospho-1,6-Fruktokinase PFK	ATP, Acetyl-CoA, Citrat	AMP, ADP, Fructose-2,6-Bisphosphat*2	2.7.1.11
Aldolase	Fructose-1,6-bisphosphattriosephosphatlyase Fructosediphosphataldolase Diphosphofruktosealdolase Fructose-1,6-diphosphataldolase Ketose-1-phosphataldolase Phosphofruktaldolase Zymohehexase Fructoaldolase Fructose-1-monophosphataldolase 1,6-Diphosphofruktosealdolase SMALDO Fructose-1-phosphataldolase			4.1.2.13
3-Phosphoglyceratkinase	Phosphoglyceratkinase ATP-3-phospho-D-glycerat-1-phosphotransferase 3-Phosphoglycerat-phosphokinase 3-Phosphoglyceridsäure-Kinase 3-Phosphoglyceridsäure-phosphokinase 3-Phosphoglyceridkinase Glycerate-3-phosphate-Kinase Glycerophosphate-Kinase Phosphoglyceridsäure-Kinase Phosphoglycerid Kinase Phosphoglycerokinase ATP:D-3-phosphoglycerate 1-phosphotransferase PGK 3-PGK			2.7.2.3
Phosphoglyceratmutase	Triosephosphatisomerase Phosphotriose-Isomerase Triose-Phosphoisomerase Triosephosphatmutase D-Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Ketol-Isomerase			5.3.1.1
Enolase	Phosphopyruvat Hydratase 2-Phosphoglycerate-Dehydratase 14-3-2-Protein Phosphoenolpyruvat-Hydratase 2-Phosphoglycerate-Dehydratase 2-Phosphoglycerate-Enolase γ -Enolase 2-Phosphoglyceric-Dehydratase 2-Phospho-D-glycerate-hydro-Lyase Nervensystem spezifische Enolase			4.2.1.11
Pyruvatkinase	Phosphoenolpyruvat-Kinase Phosphoenol-Transphosphorylase Pyruvatkinase (phosphorylierend) Fluorokinase Fluorokinase (phosphorylierend) Pyruvat-phosphotransferase	ATP, Alanin	Fructose-2,6-Bisphosphat*2	2.7.1.40
Lactatdehydrogenase*3	Milchsäuredehydrogenase L-(+)-Lactatdehydrogenase L-Milchsäuredehydrogenase Lactatdehydrogenase NAD-abhängig NAD-Lactatdehydrogenase L(+)-nLDH			1.1.1.27

4.3 Die Gluconeogenese

Da Glucose ständig verbraucht wird, muss die Zelle in der Lage sein, neue Glucose zu bilden, diesen Vorgang nennt man Gluconeogenese. Einen Großteil der Enzyme hierfür sind schon von der Glykolyse bekannt, weil viele Reaktionen lediglich ein Fließgleichgewicht darstellen. Zellen sind in der Lage das Gleichgewicht so zu beeinflussen, dass die Reaktionsrichtung, die sie gerade benötigen, bevorzugt wird. Für reversible Reaktionen benötigen Zellen also keine neuen Enzyme, lediglich für irreversible Reaktionen verfügen Zellen über Enzyme, die diese Reaktionen umgehen.

Bei der Gluconeogenese tritt das Problem auf, dass die Reaktion von Pyruvat zu Acetyl-CoA irreversibel ist. Das heißt, die Zelle kann diese Reaktion nicht umkehren. Daraus folgt, dass sie Glucose nicht aus dem Citratzyklus gewinnen kann. Also sind die ersten Reaktionen der Gluconeogenese grundverschieden gegenüber den entsprechenden Reaktionen der Glykolyse.

Eine Bildung neuer Glucose aus Acetyl-CoA ist für die Zelle unmöglich, allerdings kann die Zelle diverse Abbauprodukte anderer Kohlenstoffverbindungen hierfür nutzen. Die Abbauprodukte sind: Laktat, Glycerin und diverse Kohlenstoffskelette der Aminosäuren. Ebenso ist die Zelle in der Lage, aus ungeradzahligen Fettsäuren Glucose neu zu bilden (siehe Seite 32).

Die Gluconeogenese ist ein endothermer Vorgang, was bedeutet, dass die Zelle Energie für die Neubildung von Glucose aus Körpersubstanz verbraucht. Vor allem Erythrozyten und die Nervenzellen im Gehirn sind auf eine ständige Versorgung mit Glucose angewiesen. Die Gluconeogenese ist für den Körper unverzichtbar! Das Gehirn alleine verbraucht pro Tag ca. 140 g Glucose (0,78 mol/d) [3].

Die Gluconeogenese läuft in der Leber, den Nieren und den Epithelzellen des Dünndarms ab, wobei der Leber die wichtigste Rolle bei der Gluconeogenese zukommt.

- Die Aminosäuren zur Gluconeogenese werden vor allem aus der Skelettmuskulatur gewonnen, wenn ein Mensch über längere Zeit hungert. Eine besondere Rolle kommt dem Alanin zu, das direkt zu Pyruvat abgebaut werden kann. Soll Glucose aus einer Aminosäure gebildet werden,

so muss die entsprechende Aminosäure glucogen sein (siehe Seite 36).

- Bei dem Abbau von Fetten gewinnt die Zelle ATP, das für die Neusynthese von Glucose verwendet werden kann (β -Oxidation \rightarrow Acetyl-CoA \rightarrow Citratzyklus \rightarrow Atmungskette). Aus dem Glycerin, das bei dem Abbau der Fette frei wird (Fett = drei Fettsäuren + Glycerin), kann die Zelle neue Glucose bilden. Eine Ausnahme beim Abbau von Fettsäuren stellt der Abbau ungerader Fettsäuren dar, aus deren Abbauprodukten eine Neusynthese von Glucose möglich ist.
- Ein letztes Substrat für die Gluconeogenese ist Lactat, das vor allem bei der anaeroben Glykolyse anfällt. Anaerobe Glykolyse wird immer von den Erythrozyten betrieben, weil sie keine Mitochondrien besitzen. Unter körperlicher Belastung kommt das Lactat aus der Muskulatur hinzu.

4.3.1 Regulation der Gluconeogenese

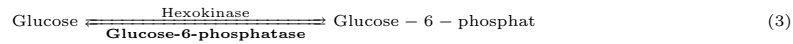
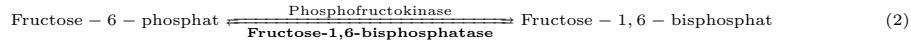
Wie schon bei der Glykolyse beschrieben, sind drei Reaktionen der Glykolyse nicht umkehrbar. Das bedeutet für die Gluconeogenese, dass hierfür andere Enzyme vorhanden sein müssen. Die drei Reaktionen der Glykolyse waren:

- Die Reaktion von Glucose zu Glucose-6-phosphat (Hexokinase).
- Die Reaktion von Fructose-6-phosphat zu Fructose-1,6-bisphosphat (Phosphofruktokinase).
- Die Reaktion von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat (Pyruvatkinase).

Für die Gluconeogenese gibt es bei drei der Rückreaktionen spezielle Enzyme, welche es der Zelle ermöglichen, die Reaktionen umzukehren [3]. Diese drei Enzyme heißen Pyruvatcarboxylase, Fructose-1,6-bisphosphatase und die Glucose-6-Phosphatase.

Zwei dieser Reaktionen sind nicht umkehrbar, weil der chemische Mechanismus, der den katalysierenden Enzymen zugrunde liegt, dies nicht zulässt.

Durch die anderen Enzyme in der Gluconeogenese ist für die Zelle eine Umkehrung allerdings möglich.



Für die dritte Reaktion, die Umkehrung von Pyruvat zu Phosphoenolpyruvat, ist im Menschen eine Gemeinschaftsleistung mehrerer Enzyme notwendig. Zunächst wird Pyruvat durch die Pyruvat-Carboxylase zu Oxalacetat umgewandelt, dies geschieht im Mitochondrium. Oxalacetat wird zu L-Malat, Aspartat oder Citrat umgebaut, die drei Moleküle werden in das Cytoplasma transportiert. Im Cytoplasma wird aus diesen wieder Oxalacetat, das von der Phosphoenolpyruvat-Carboxylase zu Phosphoenolpyruvat umgebaut werden kann.

Die drei Enzyme werden reguliert, damit nicht Gluconeogenese und Glykolyse gleichzeitig stattfinden. Pyruvat-Carboxylase wird von Acetyl-CoA allosterisch aktiviert, die Phosphoenolpyruvat-Carboxylase wird nicht reguliert. Die Fruktose-1,6-Bisphosphatase wird über Fructose-2,6-bisphosphat geregelt, indem das Molekül das Enzym hemmt.

5 Die besondere Rolle des Pyruvat

Pyruvat ist ein zentrales Molekül im Stoffkreislauf der Zelle. Es ist an einer Vielzahl von Reaktionen beteiligt und kann von der Zelle je nach Situation zu verschiedenen Zwecken herangezogen werden.

- Pyruvat ist an der Gluconeogenese beteiligt, sie ist die Umkehrreaktion der Glykolyse.
- Zusammen mit CoA ist es an der Bildung von Acetyl-CoA beteiligt. Die Reaktion wird von der Pyruvat-Dehydrogenase katalysiert, dabei entsteht zusätzlich CO_2 und NADH.
- Unter anaeroben Bedingungen kann Pyruvat von der Zelle zu Lactat umgewandelt werden.
- Pyruvat ist nicht nur das Endprodukt der Glykolyse, sondern es steht auch am Ende des Abbaus der Aminosäuren: Serin, Glycin, Cystein, Alanin, Threonin und ist Teil des Abbaus von Tryptophan.

Das Coenzym A (CoA) kommt sowohl im Cytoplasma der Zellen als auch in Mitochondrien vor. Soll Pyruvat in den Citratzyklus eingehen, geschieht dies als Acetyl-CoA. Die Zelle transportiert allerdings nicht Acetyl-CoA in das Mitochondrium, sondern das Pyruvat selbst. Die Reaktion zu Acetyl-CoA findet im Mitochondrium statt. Der Transport von Pyruvat in das Mitochondrium läuft durch die äußere Membran problemlos ab. Das Molekül Pyruvat ist so klein, dass es durch die Poren diffundieren kann [2].

Die innere Mitochondrienmembran besitzt keine Poren, allerdings besitzt sie für Pyruvat Carrierproteine. Der Transport von Pyruvat erfolgt gekoppelt mit H^+ -Ionen (Symport). Der Pyruvattransport verbraucht Energie, weil die Mitochondrienmatrix (genau wie Pyruvat) negativ geladen ist. Dies liegt an der Atmungskette, bei der ständig H^+ -Ionen heraustransportiert werden. Genau wie dieser Gradient zur ATP-Bildung genutzt wird, kann er auch für den aktiven Transport von Pyruvat in das Mitochondrium verbraucht werden.

Tabelle 3: Enzyme des Citratzyklus [12]

Enzymname	Synonyme	Repressoren	Aktivatoren	EC-Nummer
Citrat-Synthase	Citrat-Oxalacetatlyase Citrat-Synthetase (R)-Citrat-Synthase Citrat (Si)-Synthase Oxaloacetat Transacetase	Citrat NADH Succinyl-CoA		2.7.1.2
Aconitase	cis-Aconitase Aconitat-Dehydrogenase Aconitat-Hydratase			4.2.1.3
Isocitrat-Dehydrogenase		NADH ATP	Ca ²⁺ ADP	1.1.1.41
α -Ketoglutarat-Dehydrogenase	Oxoglutarat-Dehydrogenase	NADH Succinyl-CoA	Ca ²⁺	1.2.4.2
Succinyl-CoA-Synthetase	Succinat-Thiokinase			
Succinat-Dehydrogenase	Komplex II Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase Succinat-Coenzym Q Oxidoreduktase	Malonat	Mg ²⁺	1.3.5.1
Fumarase	Fumarat-Hydratase			4.2.1.2
Malat-Dehydrogenase	Pyruvat-Malat Carboxylase			1.1.1.38

6 Der Citratzyklus

Ziel des Citratzyklus ist es, Kohlenstoffverbindungen zu oxidieren, um mit deren Elektronen NADH & FADH₂ zu reduzieren - dabei entsteht CO₂. Zudem können die Zwischenprodukte des Citratzyklus als Grundbausteine für andere Moleküle genutzt werden.[10]

Aufgedeckt wurden die Reaktionen des Citratzyklus von Hans Adolf Krebs (*25. August 1900 in Hildesheim; †22. November 1981 in Oxford). Krebs erhielt im Jahr 1953 einen halben Medizin-Nobelpreis „für die Aufdeckung der Reaktionen des Citratzyklus“. Den Nobelpreis teilt er sich zur Hälfte mit Fritz Albert Lipmann (*12. Juni 1899 in Königsberg; †24. Juli 1986 in Poughkeepsie, New York, USA), der diesen „für die Entdeckung des Coenzym A und seine Bedeutung im Zwischenstoffwechsel“ verliehen bekam[11].

Schon die Anzahl der verschiedenen Namen für den Citratzyklus lässt erahnen, wie wichtig diese Reaktionen für das grundlegende Verständnis der Biochemie sind. So wird je nach Lehrbuch der Citratzyklus auch als Zitratzyklus, Zitronensäurezyklus, Tricarbonsäurezyklus oder Krebs-Zyklus bezeichnet.

Die Reaktionen des Citratzyklus finden bei Prokaryoten (z.B.: *Escherichia coli*) im Cytoplasma, bei Eukaryoten (z.B.: *Saccharomyces cerevisiae*) in der Matrix der Mitochondrien statt. (Alle Tiere sowie Menschen sind Eu-

karyoten.) Auf die Reaktionen, die bei Prokaryoten vorkommen, wird im Folgenden allerdings weitestgehend verzichtet, da es bei ihnen (neben den vorgestellten Reaktionswegen) eine Vielzahl verschiedener und zum Teil alternativer Stoffwechsele gibt [1].

Aerobe Zellen gewinnen über die Atmungskette zusätzlich zu der Glykolyse weitere Energie. Dazu nutzen sie die reduzierende Wirkung von FADH_2 und NADH , um ATP zu synthetisieren. Die Atmungskette läuft ebenfalls im Mitochondrium ab, allerdings nicht in der Matrix, sondern an der inneren Mitochondrienmembran.

6.1 Die Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion

Vor dem eigentlichen Citratzyklus steht die Decarboxylierung von Pyruvat und die damit verbundene Synthese von Acetyl-CoA durch den **Pyruvat-Dehydrogenase-Multienzym-Komplex**. Bei diesem ersten Schritt gewinnt die Zelle durch die Oxidation der abgespaltenen Carboxyl-Gruppe (COO^- -Gruppe) ein Molekül NADH sowie CO_2 . Bei CO_2 besitzt der Kohlenstoff die höchste Oxidationszahl, die für ihn möglich ist. Das bedeutet, dass er keine weiteren Elektronen Energie liefern kann. Das CO_2 ist also für die Zelle nutzlos und wird abgegeben.

Der Pyruvat-Dehydrogenase-Multienzymkomplex besteht aus verschiedenen Untereinheiten. Jede Untereinheit katalysiert einen Teilschritt bei der Dehydrogenierung von Pyruvat[1]:

- **Pyruvat-Dehydrogenase:**
 $\text{Pyruvat} + \text{Thiaminpyrophosphat (TPP)} \rightarrow \text{Hydroxyethyl-TPP} + \text{CO}_2$
- **Dihydrolipoamid-Transacetylase:**
 $\text{Hydroxyethyl-TPP} + \text{Liponat} \rightarrow \text{6-S-Acetyldihydroliponat} + \text{TPP}$
- **Dihydrolipoamid-Transacetylase:**
 $\text{Acetyldihydroliponat} + \text{CoA} \rightarrow \text{Acetyl-CoA} + \text{Dihydroliponat}$
- **Dihydrolipoamid-Dehydrogenase:**
 $\text{Dihydroliponat} + \text{Nicotinamidadenindinukleotid}_{(\text{ox.})} (\text{NAD}^+) \rightarrow \text{Liponat} + \text{NADH}$

Andeutungsweise ist zu sehen, dass eine biochemische Reaktion in Wirklichkeit noch viel komplizierter sein kann, als sie ohnehin schon auf dem Papier erscheint.

Die Reaktion von Pyruvat zu Acetyl-CoA ist für den menschlichen Organismus irreversibel. So ist eine Synthese von neuer Glucose über diesen Weg nicht möglich. Hierzu müssen andere Stoffwechselwege herangezogen werden. Das bedeutet aber auch, dass aus Fettsäuren und vielen Aminosäuren keine Glucose gebildet werden kann (siehe Seiten 15, 31).

Die Hauptaufgabe von CoA besteht darin, dass es an ein anderes Molekül gebunden werden kann. Dabei geht es eine energiereiche Thioesterbindung ein. Man spricht davon, dass es in der Lage ist, ein Molekül zu aktivieren, da durch die Spaltung dieser Bindung Energie frei wird und das so aktivierte Molekül mit einem zweiten Molekül reagieren kann.

Acetyl-CoA bildet (wie Pyruvat) einen Dreh- und Angelpunkt im Stoffwechsel. Alle energieliefernden Nährstoffe werden, zu Acetyl-CoA abgebaut. Ausgenommen sind die Aminosäuren, die nicht von der Zelle zu Acetyl-CoA abgebaut werden sondern zu Zwischenprodukten des Zitratzyklus (siehe **Biochemie Basics**).

- Acetyl-CoA entsteht bei dem Abbau folgender Aminosäuren: Methionin, Alanin, Threonin, Serin, Aspartat, Glycin, Cystein, Tryptophan, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin und Lysin
- Acetyl-CoA ist ein Endprodukt der β -Oxidation.
- Acetyl-CoA ist Ausgangsstoff zur Synthese von Fettsäuren
- Acetyl-CoA entsteht am Ende des Alkoholabbaus. Ethanol wird über mehrere Zwischenreaktionen zu Acetyl-CoA abgebaut.
- Acetyl-CoA ist einer der Ausgangsstoffe zur Cholesterinbiosynthese. Da die Cholesterinbiosynthese im Cytosol stattfindet, muss Acetyl-CoA aus dem Mitochondrium in das Cytosol gelangen. Hierzu wird Citrat aus dem Mitochondrium transportiert. Im Cytosol wird Citrat zu Oxalacetat und Acetyl-CoA verstoffwechselt. [3]

6.2 Die Reaktionen des Citratzykluses

Der Zitratzyklus beginnt mit der Kondensation des Acetyl-Restes von Acetyl-CoA an Oxalacetat, es entsteht der für den Citratzyklus namensgebende Stoff Citrat. Bei Citrat handelt es sich um einen tertiären Alkohol. Als tertiäre Alkohole bezeichnet man Alkohole, bei denen das C-Atom, welches die OH-Gruppe trägt, noch mit drei weiteren C-Atomen verbunden ist. Ein sekundärer Alkohol ist also ein Alkohol, der an dem C-Atom mit der OH-Gruppe noch zwei weitere C-Atome gebunden hat.

Die Umwandlung von Citrat zu Isocitrat geschieht in der Zelle mit Hilfe des Enzyms Aconitase. Die Reaktion geschieht mit Hilfe eines Zwischenschrittes, bei dem Wasser abgespalten wird. Direkt im Anschluss wird das Wasser wieder angelagert, allerdings so, dass die OH-Gruppe am zweiten C-Atom sitzt. Aus diesem Grund handelt es sich bei Isocitrat um einen sekundären Alkohol. Je nach Lehrbuch wird das Zwischenprodukt cis-Aconitat nicht dargestellt. Das liegt daran, dass cis-Aconitat nicht den Enzym-Substrat-Komplex verlässt, sondern direkt zu Isocitrat weiter reagiert. Hier spricht man auch von einem „instabilen Zwischenprodukt“, da es nur für wenige Millisekunden existiert.

Bei den beiden folgenden Reaktionen wird Isocitrat oxidiert. Hierbei entstehen die gleichen Produkte wie bei der Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion – nämlich ein CO_2 sowie ein NADH. Allerdings ist der zugrunde liegende Mechanismus ein anderer. Die Oxidation des Isocitrats läuft über ein Zwischenprodukt ab, wobei zuerst das Isocitrat mit Hilfe von NAD^+ oxidiert wird. Von dem so entstandenen Oxalsuccinat wird dann über eine oxidative Decarboxylierung CO_2 abgespalten.

Die oxidative Decarboxylierung von α -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA ist eine Schlüsselreaktion im Citratzyklus (Nicht umkehrbar). Der Enzymkomplex, der die Reaktion zu Succinyl-CoA katalysiert, ähnelt dem Pyruvat-Dehydrogenase-Multienzymkomplex. Bei beiden Reaktionen sind die gleichen Coenzyme beteiligt.

Die Reaktion von Succinyl-CoA zu Succinat liefert der Zelle ein GTP-Molekül. Demnach spricht man bei dieser Reaktion auch von einer **Substrat-**

kettenphosphorylierung. Der Substratkettenphosphorylierung gegenüber steht die **oxidativen Phosphorylierung**, die bei der Atmungskette stattfindet. Das GTP ist für die Zelle äquivalent zu ATP da: $\text{GTP} + \text{ADP} \rightarrow \text{GDP} + \text{ATP}$ reagieren kann.

Die Reaktion von Succinat zu Fumarat ist interessant, weil sie sowohl zu dem Citratzyklus als auch zur Atmungskette gehört. Je nachdem welchen Aspekt man betrachtet, heißt das Enzym, das die Reaktion katalysiert, entweder Komplex II oder Succinat-Dehydrogenase. Das Enzym selbst sitzt in der inneren Mitochondrienmembran. Als Coenzym dient FAD^+ , das zwei Elektronen aufnimmt und in der Atmungskette auf Ubichinon überträgt. Als Produkt entsteht Fumarat (siehe Atmungskette Seite 37).

Durch die Fumarase wird an Fumarat ein Wassermolekül addiert, es entsteht L-Malat. Das L-Malat wird, wie der Enzymname Malat-Dehydrogenase verrät, dehydrogenisiert, wobei das dritte NADH aus dem Citratzyklus entsteht. Als Produkt entsteht Oxalacetat, das erneut mit Acetyl-CoA zu Citrat reagieren kann.

6.3 Die Regulation des Citratzykluses

Der Citratzyklus wird reguliert, indem ihn seine Endprodukte hemmen. Wenn NADH, ATP und Citrat sich in der Zelle anhäufen, steht ihr genügend Energie zur Verfügung. Es ist in diesem Fall für die Zelle nicht sinnvoll, den Citratzyklus in hohem Maße aufrechtzuerhalten. Erst wenn die Konzentration der Moleküle wieder abfällt, steigt auch die Aktivität der regulierten Enzyme. Allerdings sind nicht alle Enzyme reguliert. Der Citratzyklus wird durch drei Schlüsselenzyme kontrolliert, dies sind die **Citrat-Synthase**, **Isocitrat-Dehydrogenase** sowie die **Succinat-Dehydrogenase**.

Besonders wichtig ist jedoch (wie oben erwähnt) der Nachschub an Acetyl-CoA. Er wird durch die Pyruvat-Dehydrogenase gewährleistet (siehe Seite 20). Reguliert wird die PDH über eine Proteinkinase (**PDH-Kinase**). Die Kinase wird aktiviert durch die Anwesenheit von ATP, NADH und Acetyl-CoA und reprimiert durch Pyruvat. Mit einer Phosphorylierung wird die PDH gehemmt und damit die Aktivität des Citratzyklus reduziert.

Durch die Dephosphorylierung wird die PDH aktiviert. Ein zweiter Regulationsmechanismus wirkt darüber hinaus bei der Anwesenheit von den zweiwertigen Ionen Mg^{2+} und Ca^{2+} . Sind sie vorhanden wird die **PDH-Phosphatase** aktiviert. In diesem Fall kommt es zur Dephosphorylierung der PDH und so zu einer Aktivierung. Diese Regulation ist vor allem bei der Muskelaktivität wichtig.

6.4 Citratzyklus = NADH-Bildung?

Wie die Überschrift schon andeutet, dient der Citratzyklus der Zelle nicht allein der Bildung von NADH. So bilden: Citrat, α -Ketoglutarat, Succinyl-CoA, L-Malat und Oxalacetat wichtige Vorstufen für weitere biochemische Reaktionen [3].

- **Citrat** : Wie oben schon beschrieben, wird nicht Acetyl-CoA aus dem Mitochondrium transportiert, sondern Citrat. Citrat wird dem Citratzyklus demzufolge entzogen, wenn die Zelle Acetyl-CoA für andere Reaktionen braucht. Hier handelt es sich insbesondere um die Cholesterin- und Fettsäuresynthese.
- **α -Ketoglutarat** ist an der Biosynthese von Aminosäuren beteiligt, wie: Glutamat, Glutamin, Prolin, Ornithin, Citrullin und Arginin.
- **Succinyl-CoA** ist an der Bildung von Porphyrin beteiligt. Die Porphyrinderivate sind Bestandteil vieler Farbstoffe (z.B.: Chlorophyll, Häm-Gruppen und Cytochrome). So bildet ein Porphyrinderivat zusammen mit Fe^{2+} die prosthetische Gruppe im Hämoglobin.
- **L-Malat** kann über Oxalacetat zur Gluconeogenese genutzt werden. Das L-Malat wird mit Hilfe des Malat-Shuttles aus der Mitochondrienmatrix geschleust. Im Cytoplasma wird es dann über Oxalacetat zur Gluconeogenese genutzt.
- **Oxalacetat** : Die Synthese von Aspartat und Asparagin geschieht aus Oxalacetat.

Da es sich bei dem Citratzyklus um einen Kreislauf handelt, ist es nicht möglich, Moleküle für andere Reaktionen zu verwenden, ohne den Kreislauf auch wieder aufzufüllen. Also muss die Zelle jedes Molekül, das sie für einen anderen Weg nutzt, wieder in den Citratzyklus einschleusen. Um dies zu gewährleisten haben sich im Laufe der Evolution mehrere sogenannte Hilfszyklen entwickelt, auch Auffüllreaktionen (**anaplerotische Reaktionen**) genannt.

7 Die Hilfszyklen

Ziel der Hilfszyklen ist es, aus dem Citratzyklus entnommene Substanzen zu ersetzen. Da es sich bei dem Citratzyklus um einen Kreislauf handelt, würde durch die Entnahme von Stoffen der Kreislauf zum Erliegen kommen. Daher muß die Zelle für jedes entnommene Molekül ein neues Molekül in den Kreislauf einbringen. Hierzu kann sie mehrere Hilfszyklen aktivieren.

Besonders wichtige anaplerotische Reaktionen sind [1]:

- **Pyruvat-Carboxylase:** Durch das Enzym Pyruvat-Carboxylase mit Hilfe des Coenzym Biotin (Vitamin B₇ oder Vitamin H) + ATP Oxalacetat gebildet.



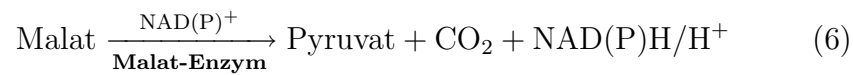
Die Reaktion läuft vor allem in Leber- und Nierenzellen, da diese so Oxalacetat regenerieren können, das durch die Gluconeogenese verbraucht wird.

- **Glutamat-Dehydrogenase:** Die Glutamat-Dehydrogenase (Glutamat-DH) regeneriert α -Ketoglutarat. Hierzu desaminiert sie Glutamat, wobei ein NAD(P)H entsteht.



Die Reaktion kommt in allen menschlichen Organen vor. Jedoch läuft sie genau wie die Pyruvat-Carboxylase-Reaktion verstärkt in der Leber ab.

- **anaplerotische Reaktionen über Malat:** Um Malat zu regenerieren, gibt es in der Zelle mehrere Reaktionen. Diese finden zum Teil im Cytoplasma statt:



Malat kann über das Malat-Shuttle in das Mitochondrium transportiert werden. Pyruvat gelangt (siehe Seite 18) über einen Symport mit H^+ in das Mitochondrium. Hier kann dann Pyruvat (wie in Gleichung (4) beschrieben) zu Oxalacetat reagieren. Wurde das Malat in das Mitochondrium transportiert, kann es direkt in den Citratzyklus gelangen.

- **Weitere Auffüllreaktionen:** An zwei weiteren Stellen kann der Citratzyklus aufgefüllt werden. So entsteht Succinyl-CoA bei dem Abbau der Aminosäuren Asparagin, Phenylalanin und Thyrosin. Fumarat entsteht beim Abbau von Valin, Isoleucin, Methionin und am Ende der β -Oxidation ungerader Fettsäuren (siehe Seite 31).

8 Die β -Oxidation

Ziel der β -Oxidation ist es Fettsäuren abzubauen, um ATP zu erzeugen. Das ATP gewinnt die Zelle indem sie das bei der β -Oxidation entstandene Acetyl-CoA in den Citratzyklus überführt. Die dort gewonnenen Reduktionsäquivalente können dann in der Atmungskette zu ATP umgesetzt werden.

Namensgebend für die β -Oxidation sind die Reaktionen bei denen das $^{\beta}\text{C}$ -Atom der Fettsäuren oxidiert wird. Streng genommen bezieht sich also der Name des „Kreislaufes“ nicht auf alle beteiligten Reaktionen, sondern nur auf die drei Reaktionen von Acyl-CoA zu Ketoacyl-CoA. Bei diesen Reaktionen wird das $^{\beta}\text{C}$ -Atom nach und nach oxidiert.

Das β kommt aus einer veralteten Nomenklatur der C-Atome einer Verbindung. Dabei wird mit dem Zählen bei dem C-Atom angefangen, das direkt an der namensgebenden Gruppe sitzt, bei Fettsäuren also $\text{R-}\gamma\text{CH}_2\text{-}\beta\text{CH=}\alpha\text{CH-COO}^-$ bzw. $\text{R-}\gamma\text{CH}_2\text{-}\beta\text{CH}_2\text{-}\alpha\text{CH}_2\text{-COO}^-$. Bei der Fettsäure ist die namensgebende Gruppe die Carboxyl-Gruppe (COO^-) [2].

Nach der neuen Nomenklatur würde das C-Atom mit der namensgebenden Gruppe mit C^1 bezeichnen, die folgenden C-Atome mit aufsteigenden Zahlen. Demnach entspricht das $^{\alpha}\text{C}$ -Atom nach der neuen Nomenklatur dem C^2 .

Die Orte der β -Oxidation sind bei Säugetieren (also auch beim Menschen) die Mitochondrienmatrix und Peroxisomen. Bei Pflanzen findet sie nur in Peroxisomen statt.[4]

Die β -Oxidation dient als anaplerotische Reaktion zur Bildung von Acetyl-CoA das am Ende des Fettsäureabbaus entsteht. Demnach bilden Fettsäuren einen wichtigen Energiespeicher für den Menschen. *Bei dem Abbau der langen Kohlenwasserstoffketten (Fettsäuren) kann das Mitochondrium pro Acetyl-Rest bis zu 24 ATP gewinnen.* Diese entstehen aus dem NADH sowie dem FADH_2 aus der β -Oxidation und dem Abbau von Acetyl-CoA über den Citratzyklus und die Atmungskette.

Damit die Fettsäuren zur β -Oxidation in das Mitochondrium gelangen

Tabelle 4: Enzyme der β -Oxidation [12]

Enzymname	Synonyme	Repressoren	Aktivatoren	EC-Nummer
Acyl-CoA-Synthetase	Fettsäure-Thiokinase Fettsäure-CoA-Ligase Fettsäure-Thiokinase Acyl-aktivierendes Enzym Palmitoyl-CoA Synthase Lignoceroyl-CoA Synthase Arachidonyl-CoA Synthetase Acyl-Coenzym A Synthetase Acyl-CoA Ligase Palmitoyl-Coenzym A Synthetase Thiokinase Palmitoyl-CoA Ligase Acyl-Coenzym A Ligase Fettsäure-CoA Ligase FAA1 ACS3			6.2.1.3
Carnitin-Acyltransferase I (für Acyl-Reste der Größe: C ₈ - C ₁₈) Weitere Carnitin- Acyltransferasen: EC 2.3.1.137 EC 2.3.1.7	Carnitine O-Palmitoyltransferase Carnitin Palmitoyltransferase I Carnitin Palmitoyltransferase II Acylcarnitine Transferase Carnitin Palmitoyltransferase Carnitin Palmitoyltransferase-A L-Carnitine Palmitoyltransferase Palmitoylcarnitine Transferase CPT, CPT _o , CPT _i , CPT I CPT-A, CPT-B	Malonyl-CoA		2.3.1.21
Carnitin-Acyltransferase II	siehe oben			2.3.1.21
Acyl-CoA-Dehydrogenase	Acyl-Dehydrogenase Acyl-Coenzyme A-Dehydrogenase Acyl-CoA:(Akzeptor) 2,3-Oxidoreduktase			1.3.99.3
Enoyl-CoA-Hydratase	Enoyl-Hydrase ungesättigtes Acyl-CoA-Hydratase β -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrase β -hydroxysäure-Dehydrase Hydratase, Enoyl Coenzyme A Acyl-Coenzyme A-Hydrase Enoyl-Coenzyme A-Hydratase 2-enoil-CoA Hydratase Crotonyl-Hydrase Crotonase <i>trans</i> -2-Enoyl-CoA Hydratase D-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydratase 2-Octenoyl-Coenzyme A-Hydrase ECH			4.2.1.17
L- β -Hydroxyacyl-CoA- Dehydrogenase	3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase β -keto-Reductase 3-keto Reductase 3-Hydroxyacyl Coenzym A Dehydrogenase β -Hydroxyacyl-Coenzym A Synthetase β -Hydroxyacylcoenzym A Dehydrogenase β -Hydroxybutyrylcoenzym A Dehydrogenase 3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase 3-L-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase 3-Hydroxyisobutyryl-CoA Dehydrogenase 3-keto Reductase β -Hydroxybutyrylcoenzym A Dehydrogenase L-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase β -ketoacyl-CoA Reductase			1.1.1.35
Thiolase	β -Ketothiolase 3-ketoacyl-CoA Thiolase β -ketoacyl-Coenzym A Thiolase β -ketoacyl-CoA Thiolase β -ketoacyl-CoA Thiolase 3-ketoacyl-CoA Thiolase 3-ketoacyl Thiolase KAT			2.3.1.16

können, gibt es in der inneren Mitochondrienmembran ein Transportsystem. Es transportiert allerdings nicht Fettsäuren, sondern nur Acyl-Carnitin. Der Entstehung von Acyl-Carnitin geht die Bildung von Acyl-CoA voraus, welches bei der Reaktion von einer Fettsäure mit CoA entsteht. In der Reaktion wird $\text{ATP} \rightarrow \text{Adenosinmonophosphat (AMP)}$ gespalten, um CoA anzulagern, katalysiert durch die **Acyl-CoA-Synthetase**. Es folgt der Austausch von CoA gegen Carnitin durch die **Carnitin-Acyl-Transferase I**, sie ist im Intermembranraum lokalisiert. Das Acyl-Carnitin wird von der **Carnitin-Acylcarnitin-Translokase** durch die innere Mitochondrienmembran transportiert. *Zwischen CoA und Carnitin besteht ein ähnliches Gruppenübertragungspotential, so ist es ohne Energieverbrauch möglich, die beiden Gruppen auszutauschen.* Im Mitochondrium wird das Acyl-Carnitin durch die **Carnitin-Acylcarnitin-Translokase II** wieder mit CoA ausgetauscht. Acyl-CoA kann jetzt im Mitochondrium oxidiert werden, um Acetyl-CoA zu erhalten.

Im folgenden Reaktionsschritt gelangt Acyl-CoA in den „Kreislauf“ der β -Oxidation.

Durch die Acyl-CoA-Dehydrogenase werden zunächst αC -Atom und βC -Atom je ein Wasserstoffatom abgespalten und auf FAD^+ übertragen. Das entstehende FADH_2 kann von der Zelle für andere Reaktionen (z.B. für die Atmungskette) genutzt werden. Beide C-Atome werden oxidiert, da mit jedem H^+ auch ein Elektron abgespalten wurde. Hatten die C-Atome im Acyl-CoA noch die Oxidationsstufe -II, haben sie im Enoyl-CoA die Oxidationszahl -I ($-\text{II} < -\text{I} = \text{Oxidation}$).

Mit der Addition von Wasser an Enoyl-CoA wird das αC -Atom wieder reduziert, das βC -Atom hingegen wird weiter oxidiert, da ihm durch den Sauerstoff aus der OH-Gruppe formal ein weiteres Elektron genommen wird. Das βC -Atom hat im Hydroxyacyl-CoA die Oxidationsstufe ± 0 .

Die L- β -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase führt zu einer weiteren Oxidation am βC -Atom von Hydroxyacyl-CoA. Von dem βC -Atom und seiner OH-Gruppe wird je ein H^+ sowie ein e^- abgespalten. Zur Oxidationsstufe wird also formal zwei addiert, sie beträgt in dem Produkt der Reaktion:

Ketoacyl-CoA letztendlich $+2H^+$. Die beiden H^+ -Ionen mit den zwei Elektronen werden als NADH/ H^+ gespeichert und können unter anderem für die Atmungskette genutzt werden.

Im letzten Schritt der β -Oxidation wird Ketoacyl-CoA in Acyl-CoA und Acetyl-CoA gespalten. Dem Namen der Ausgangsstoffe nach schließt sich hier der „Kreislauf“. Allerdings ist der Begriff Kreislauf für die β -Oxidation missverständlich. Denn das Acetyl-CoA am Ende der β -Oxidation unterscheidet sich in der Länge des Fettsäurerestes um zwei C-Atome vom ursprünglichen Acetyl-CoA. Besser ist die Vorstellung einer Spirale für die β -Oxidation, auch wenn in vielen Lehrbüchern die Darstellung als Kreis gewählt wird.

Da der Acetyl-Rest zwei C-Atome besitzt, bezeichnet man ihn auch als einen C2-Körper. Die finale Oxidation der Kohlenstoffatome geschieht dann im Citratzyklus, genau wie es auch mit dem Acetyl-CoA aus der Glykolyse geschieht.

Wie bereits erwähnt, ist eine Bildung von Glucose aus Fettsäuren nicht möglich, da am Ende der β -Oxidation Acetyl-CoA gebildet wird. Das Acetyl-CoA kann aufgrund der Unumkehrbarkeit der Reaktion von Pyruvat zu Acetyl-CoA nicht in Glucose umgesetzt werden. Wichtig!

8.1 Die β -Oxidation ungesättigter Fettsäuren

Besitzt eine Fettsäure Doppelbindungen zwischen zwei C-Atomen, so spricht man von einer ungesättigten Fettsäure. Besitzt eine Fettsäure mehr als eine Doppelbindung, spricht man von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Der Begriff ungesättigt bezieht sich dabei auf die Sättigung der Kohlenstoffatome mit Wasserstoffatomen [2].

Ein Problem bei dem Abbau von Doppelbindungen stellt die **cis-trans-Isomerie** bei Doppelbindungen dar. Für Enzyme stellen zwei Isomere unterschiedliche Moleküle dar, dementsprechend ist für den Abbau einer cis-Fettsäure ein anderes Enzym nötig, als für den Abbau einer trans-Fettsäure.

Je nach Position der Doppelbindung in der Fettsäuren kann es sein, dass die Zelle zum Abbau der Fettsäure einen speziellen Satz an Reaktionen braucht. Da es bei dem Abbau gesättigter Fettsäuren auch zu der Ausbildung

einer Doppelbindung kommt (Enoyl-CoA), kann eine ungesättigte Fettsäure, deren Doppelbindung während des Abbaus entsprechend liegt über den gleichen Weg abgebaut werden. Es ist offensichtlich, dass die Zelle für diesen Fall keine speziellen Enzyme benötigt. Generell kann man zwei unterschiedliche Abbauprodukte von ungesättigten Fettsäuren unterscheiden:

1. Fettsäuren deren Doppelbindung im Abbauprodukt zwischen dem α C-Atom und dem β C-Atom sitzt...
2. ...sowie Abbauprodukte deren Doppelbindung zwischen dem β C-Atom und dem γ C-Atom lokalisiert ist.

Für den ersten Fall braucht die Zelle (wie oben beschrieben) keine weiteren Umlagerungen, im zweiten Fall sind jedoch weitere Reaktionen und somit andere Enzyme erforderlich.

8.2 Die β -Oxidation ungerader Fettsäuren

Wie schon für den Abbau von ungesättigten Fettsäuren, deren Doppelbindungen beim Abbau zwischen dem β C- und γ C-Atom liegen, so ist auch für den Abbau von ungeradzahligen Fettsäuren ein weiterer Satz spezialisierter Enzyme nötig. Mit geradzahligen Fettsäuren, meint man Fettsäuren, bei denen die Anzahl der C-Atome eine gerade Zahl ergibt. Ist die Rede von ungeradzahligen Fettsäuren ist die Anzahl der C-Atome auch ungerade.

Entsteht während des Abbaus ein Abbauprodukt, das aus nur drei anstatt vier C-Atomen besteht, so kommt es zu speziellen Abbaureaktionen. Bei diesen Reaktionen wird nicht Acetyl-CoA gebildet, sondern der Abbau stoppt bei Propionyl-CoA (C3-Rest), das in mehreren Schritten zu Succinyl-CoA (C4-Rest) umgebaut wird [2].

Hierzu sind die beiden Coenzyme Biotin und Vitamin B₁₂ nötig. Biotin ist, wie oben erwähnt, auch an der Reaktion der Pyruvat-Dehydrogenase beteiligt (siehe Seite 26).

In diesem speziellen Fall kommt es nicht zu einer Bildung von Pyruvat. Demnach kann das aus Succinyl-CoA gewonnene Oxalacetat für die Neusynthese von Glucose genutzt werden.

8.3 Regulation der β -Oxidation

Im Falle eines hohen Blutzuckerspiegels steht viel Glucose als Energielieferant für die Zellen zur Verfügung. Das bedeutet für den Körper, dass er über genügend Energie in Form von Glucose verfügt. Ein Abbau von Fettsäuren ist nicht nötig. Dieser setzt erst ein, wenn der Blutzuckerspiegel sinkt. Die Regulation der β -Oxidation erfolgt über den Transport von Fettsäuren in das Mitochondrium. Aktivierte Fettsäuren, die einmal in das Mitochondrium gelangt sind, werden auch abgebaut.

Die Carnitin-Acyl-Transferase I wird durch Malonyl-CoA gehemmt. Malonyl-CoA ist ein Produkt bei der Fettsäuresynthese, welche abläuft, solange die Zelle genügend Energie in Form von Glucose zur Verfügung hat. Mit sinkender Malonyl-CoA-Konzentration wird die Carnitin-Acyl-Transferase I aktiviert und es kommt zum Transport von aktivierten Fettsäuren in das Mitochondrium [3].

Nach Aufnahme von Fettsäuren über die Nahrung wird ein Teil der Fettsäuren in Peroxisomen abgebaut [2].

Sie stellen einen besonderen Reaktionsraum der Zellen dar. Bei dem Fettsäureabbau in Peroxisomen entsteht kein ATP, sondern es wird Wasserstoffperoxid gebildet, daher auch der Name der Peroxisomen. Wasserstoffperoxid hat die Summenformel H_2O_2 (H-O-O-H) und ist für Zellen gefährlich, da es eine stark oxidierende Wirkung hat. In Peroxisomen wird diese Wirkung von H_2O_2 genutzt um zum Beispiel Alkohol zu oxidieren und abzubauen.

9 Der Harnstoffzyklus

Ziel des Harnstoffzyklus ist es, den für Zellen neurotoxischen Ammoniak (NH_3) aus dem Organismus zu entfernen. Ammoniak fällt bei dem Abbau von Aminosäuren an. Ammoniak wird zu ungiftigem Harnstoff abgebaut und über den Urin ausgeschieden.

Der Harnstoffzyklus besteht aus fünf Reaktionen, die Aminosäuren zu Harnstoff und einem Kohlenstoffskelett abbauen. Dieser Abbau findet in der Leber statt. Mit dem Harnstoffzyklus sind mehrere andere Stoffwechselwege verbunden, die dazu dienen, stickstoffhaltige Moleküle herzustellen [6]. Erst wenn die anabolen Reaktionen in ausreichendem Maße bedient wurden, wird als Endprodukt Harnstoff gebildet. Harnstoff dient dazu, Stickstoff aus dem Stoffwechsel zu entfernen, da dieser sich ansonsten als hochgiftiger Ammoniak (NH_3) in den Zellen anreichern würde. Unter physiologischen Bedingungen liegt Ammoniak als Ammonium-Ion vor (NH_4^+). Der Ammoniak entsteht bei der oxidativen Desaminierung, die Teil des Aminosäureabbaus ist [9].

Der Harnstoff wird über das Blut zu den Nieren transportiert und über den Urin ausgeschieden.

Der Harnstoffzyklus läuft zum Teil in der Matrix der Mitochondrien ab, zum Teil im Cytoplasma. Die innere Membran der Mitochondrien ist nicht permeabel für Citrullin und Ornithin, sie müssen aus den Mitochondrien transportiert werden (Carrier). Die äußere Mitochondrienmembran ist durchlässig für Moleküle kleiner als 5.000 Dalton. Durch die Poren können beide Moleküle also leicht diffundieren.

Die ersten Schritte des Abbaus von Ammoniak finden im Mitochondrium statt, zuerst wird Ammoniak an ein Hydrogencarbonat-Ion (HCO_3^-) gebunden, dieser Schritt verbraucht zwei ATP. Hydrogencarbonat entsteht, bei dem Lösen von CO_2 in Wasser ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CO}_3^{2-} + 2 \text{H}^+$).

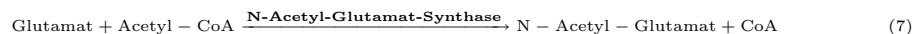
Das aus der Reaktion von Ammoniak mit Hydrogencarbonat entstandene Carbamoylphosphat reagiert mit Ornithin zu Citrullin. Citrullin wird aus der Mitochondrienmatrix in das Cytosol transportiert. Im Cytosol reagiert Citrullin mit Aspartat zu Argininosuccinat.

Die Argininosuccinase spaltet von Argininosuccinat ein Fumarat-Molekül ab, es entsteht Arginin. Durch die Arginase wird von Arginin zu Harnstoff und Ornithin gespalten. Ornithin wird anschließend wieder durch die innere Mitochondrienmembran in die Mitochondrienmatrix geschleust.

Die Leber ist im Menschen der Ort, an dem die Aminosäuren abgebaut, bzw. aufgebaut werden.

9.1 Regulation des Harnstoffzyklus

Der Harnstoffzyklus wird über sein Schlüsselenzym reguliert, die Carbamoylphosphat-Synthase I. Sie wird allosterisch durch **N-Acetyl-Glutamat** aktiviert. Das N-Acetyl-Glutamat ist in Zellen in erhöhter Konzentration vorhanden, solange viel Glutamat und Acetyl-CoA vorliegt. N-Acetyl-Glutamat entsteht bei der Reaktion die von der N-Acetyl-Glutamat-Synthase katalysiert wird. Hierbei reagiert Glutamat mit Acetyl-CoA zu N-Acetyl-Glutamat und CoA.



9.2 Aminosäureabbau

Bei dem Abbau von Aminosäuren unterscheidet man zwischen glucogenen sowie ketogenen. Die Definition bezieht sich darauf, an welcher Stelle die jeweiligen Abbauprodukte der Aminosäuren in den Citratzyklus geschleust werden. Wird das Abbauprodukt einer Aminosäure als Acetyl-CoA bzw. als Acetoacetyl-CoA in den Citratzyklus gebracht, so kann die Zelle aus dieser Aminosäure keine Glucose bilden [2].

Dies liegt daran, dass der Citratzyklus erst bis zu L-Malat/Oxalacetat (siehe Seite 15) ablaufen muss, damit die Zelle aus dem Abbauprodukt neue Glucose bilden kann. In den Zwischenreaktionen von Acetyl-CoA zu Oxalacetat werden jedoch jeweils zwei Carboxylgruppen decarboxyliert und als CO₂ freigesetzt. Was bedeutet, dass die beiden Kohlenstoffatome aus dem Acetyl-

CoA verbraucht werden, um NADH/FADH₂ zu bilden. Die Abbauprodukte der Aminosäuren dürfen also **nicht** als Acetyl-CoA \rightleftharpoons Acetoacetyl-CoA vorliegen, wenn die Zelle aus ihnen neue Glucose bilden will.

Es gibt nur zwei Aminosäuren, die von der Zelle nicht für die Gluconeogenese verwendet werden können: Leucin und Lysin. Sie bezeichnet man auch als vollständig ketogen.

Alle anderen Aminosäuren können je nach Abbauweg auch zur Gluconeogenese verwendet werden. Als teilweise ketogene Aminosäuren bezeichnet man: Isoleucin, Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan, da sie zu Acetyl-CoA/Acetoacetyl-CoA abgebaut werden können. Alle anderen Aminosäuren sind rein glucogen.

Der eigentliche Abbau von Aminosäuren besteht in der Abspaltung der Aminogruppe vom Kohlenstoffskelett. Hierbei unterscheidet man generell zwei Reaktionstypen. Bei einer Transaminierung wird die Aminogruppe auf ein anderes Kohlenstoffskelett übertragen. Dies kann von der Zelle zum Beispiel zur Neusynthese von Aminosäuren genutzt werden.

Bei einer Desaminierung wird die Aminogruppe zu Ammoniak, welcher als Ammoniumion in der Zelle gelöst vorliegt.

Die Aminogruppen der Aminosäuren können per Transaminierung auf α -Ketoglutarat übertragen werden, es entsteht Glutamat. Dieser Vorgang findet vor allem in der Peripherie statt, insbesondere in Muskelzellen. Auf Glutamat wird eine weitere Aminogruppe übertragen, es entsteht Glutamin, das mit dem Blut zur Leber transportiert wird. Hier findet die eigentliche Entgiftung des ansonsten neurotoxisch wirkenden Ammoniaks statt [3].

In der Leber wird die Aminogruppe von Glutamin durch oxidative Desaminierung abgespalten. Oder per Transaminierung auf andere Moleküle übertragen [6]. Das gleiche gilt für das so entstehende Glutamat, das Produkt der oxidativen Desaminierung von Glutamin ist. Vom Glutamat kann erneut eine Aminogruppe durch oxidative Desaminierung abgespalten und wie oben beschrieben, dem Harnstoffzyklus zugeführt werden.

10 Die Atmungskette - Energiegewinnung unter aeroben Bedingungen

Ziel der Atmungskette ist es aus den Reduktionsäquivalenten (NADH & FADH₂) Energie in Form von ATP zu gewinnen. Der gesamte Vorgang findet an der inneren Mitochondrienmembran statt.

Die Atmungskette kann man in zwei Teilreaktionen trennen. In der einen werden die Elektronen von NADH und FADH₂ über eine Reihe von Redoxsystem auf elementaren Sauerstoff (O₂) übertragen. Dabei wird O₂ zu Wasser (H₂O) reduziert. In der anderen wird die freie Energie der einzelnen Redoxreaktionen genutzt, um Protonenpumpen (Komplex I, III und IV) anzutreiben. Hierdurch entsteht entlang der inneren Mitochondrien-Membran ein H⁺-Gradient.

Die ATP-Synthese erfolgt durch den Abbau des H⁺-Gradienten an der ATP-Synthase. Die ATP-Synthase nutzt die Energie des Konzentrationsgradienten, um die Reaktion: Adenosindiphosphat (ADP) + P_i → ATP zu katalysieren. Pro gewonnenem Molekül ATP werden 3-4 H⁺-Ionen benötigt.

Der Name Komplex II ist ein Synonym für die Succinat-Dehydrogenase aus dem Citratzyklus - es handelt sich um das gleiche Protein.

Ubichinon liegt in der Membran gelöst vor und kann sich in ihr relativ frei bewegen. Es ist in der Lage je 2 e⁻ + 2 H⁺ aufzunehmen, wobei es zu Ubichinol reduziert wird. Ubichinon wird durch drei verschiedenen Reaktionen reduziert:

- Durch die Reaktion mit Komplex I und NADH.
- Durch die Reaktion mit Komplex II + FAD⁺ + Succinat.
- Durch freies FADH₂ aus der Matrix der Mitochondrien.

Den gesamten Vorgang der ATP-Gewinnung in der Atmungskette nennt man oxidative Phosphorylierung. Er steht im Gegensatz zu ATP, das aus biochemischen Reaktionen gewonnen wird (Wie zum Beispiel das ATP aus

der Glykolyse). In solchen Fällen spricht man von Substratkettenphosphorylierung.

Für detailliertere Darstellungen siehe entsprechende Lehrbücher!

Über Diffusion innerhalb der Membran kann es die gebundenen Elektronen auf den Komplex III der Atmungskette übertragen. Die Reaktion von Ubichinol mit Komplex drei läuft in Teilschritten ab. Cytochrom C kann jeweils nur ein Elektron aufnehmen und auf Komplex IV übertragen. Komplex IV reduziert mit Hilfe der Elektronen letztendlich O_2 zu H_2O .

Die gesamten Komplexe der Atmungskette sind in der Membran in lipid rafts organisiert [8], welche man sich ähnlich wie ein Floß vorstellen kann, das auf einem See aus Lipidmolekülen schwimmt. Die Enzyme werden durch intermolekulare Wechselwirkungen zusammengehalten. Hierdurch entstehen innerhalb der Membran funktionelle Bereiche, die hoch komplexe Aufgaben wie die Atmungskette effizienter erfüllen können [8].

10.1 Regulation der Atmungskette durch negative Rückkopplung

Die Atmungskette wird über den H^+ -Gradienten an der inneren Mitochondrienmembran reguliert. Ist der Gradient hoch, so wird der Elektronentransport/Protonentransport gehemmt. Der Citratzyklus wird (wie oben beschrieben) ebenfalls über eine negative Rückkopplung reguliert – eine hohe NADH Konzentration wirkt hemmend. Eine Hemmung des Citratzyklus wirkt sich gleichzeitig hemmend auf die Atmungskette aus, da dieser weniger NADH zur Verfügung steht.

Der H^+ -Gradient und der Elektronentransport zum Sauerstoff regulieren sich gegenseitig (**chemiosmotische Theorie**). Wird der Elektronentransport gehemmt, wirkt sich das verlangsamernd auf die ATP-Synthase aus. Im Umkehrschluss wirkt sich eine Hemmung der ATP-Synthase ebenfalls negativ auf den Elektronenfluss zum Sauerstoff aus.

Wie viel Energie in einer Zelle vorhanden ist kann man mit Hilfe der Konzentration an ATP in der Zelle messen. Das Verhältnis von ATP zu ADP schwankt nur gering, selbst unter starker Belastung ist es annähernd konstant, es liegt deutlich auf seiten von ATP. Erhöht man die Konzentration

von ADP durch dessen Zugabe, so beschleunigen sich der Citratzyklus, die Pyruvat-Dehydrogenase und die Glykolyse.

Eine besondere Form der Atmungskette kann im braunen Fettgewebe stattfinden. Sie ist insbesondere für Säuglinge wichtig, die aufgrund ihrer geringen Größe eine entsprechend große Oberfläche besitzen. Bei ihnen besteht eine erhöhte Gefahr für eine Unterkühlung. Im braunen Fettgewebe kann es zu einer Entkopplung der ATP-Synthase und des Elektronentransportes kommen. So wird anstelle von der ATP-Synthase der H^+ -Gradient genutzt um Wärme zu bilden.

11 Energiegewinnung unter anaeroben Bedingungen

Ziel der Zelle unter anaeroben Bedingungen ist es, NAD^+ zu regenerieren, also einen Elektronenakzeptor zu finden. Beim Menschen geschieht dies durch die Reduktion von Pyruvat zu Lactat.

Bei Zellen, die unter anaeroben Bedingungen existieren, kann das Pyruvat aus der Glykolyse reduziert werden, um NAD^+ zu regenerieren. Wozu geht die Zelle diesen Stoffwechselweg, bei dem Lactat entsteht, das für keinen anderen Stoffwechselweg benötigt wird?

Die Antwort ist, dass die Zelle NAD^+ benötigt. NAD^+ ist als Coenzym bei vielen Reaktionen unersetzlich, da es als Akzeptor für die Elektronen dient. Falls NAD^+ fehlt, können alle Reaktionen, an denen dies beteiligt ist nicht ablaufen. Die gesamten Stoffkreisläufe würden zum Erliegen kommen.

Unter anaeroben Bedingungen kann die Atmungskette nicht in genügendem Maß ablaufen, weil Sauerstoff als finaler Elektronenakzeptor in zu geringer Konzentration vorliegt.

Unter anaeroben Bedingungen versteht man streng genommen die Abwesenheit von Sauerstoff. Allerdings ist dies in Bezug auf den menschlichen Organismus missverständlich. Jedem ist bekannt, dass schon nach wenigen Minuten ohne Sauerstoff die meisten Menschen schwere irreparable Schäden erleiden.

In der Regel meint man, wenn man beim Menschen von anaeroben Bedingungen redet, dass Sauerstoff in nicht ausreichendem Maß zur Verfügung steht. Dies passiert zum Beispiel bei starker körperlicher Belastung in Muskelzellen. Bei sportlicher Aktivität läuft die Atmung auf Hochtouren. Die Atmung und der Herzschlag beschleunigen sich, um die Zellen mit genügend Energie und Sauerstoff zu versorgen. Bei länger andauernder Belastung passiert es, dass der Transport von Sauerstoff über das Blut nicht mehr ausreicht. In diesem Fall fehlt den Zellen Sauerstoff, auch wenn der Sauerstoffspiegel im Blut gesättigt ist.

Geschieht dies, spricht man von anaeroben Bedingungen. Für die Zellen

führt das zu gravierenden Problemen, denn der gesamte Stoffwechsel ist auf die Anwesenheit von Sauerstoff angewiesen. Ohne Sauerstoff können die Reduktionsäquivalente nicht mehr oxidiert werden, weil Sauerstoff als finaler Elektronenakzeptor (an Komplex IV) fehlt. Das bedeutet, dass NADH und FADH₂ aus dem Citratzyklus und anderen Stoffwechselwegen in erhöhtem Maße anfallen. Ohne Gegenmaßnahmen würde unter diesen Bedingungen alles in den betroffenen Zellen befindliche NAD⁺ und FAD⁺ zu NADH und FADH₂ reduziert [1].

Die Folgen für die Zelle wäre das oben beschriebene Fehlen von NAD⁺ und FAD⁺. Um dies zu verhindern, nutzen die Zellen den Trick der Lactatbildung. Anstatt Pyruvat direkt zu verstoffwechseln, nutzen sie den alternativen Weg um NAD⁺ zu erzeugen.

Zusätzlich hat die Lactatbildung noch einen weiteren Vorteil für die Zelle. Denn der eigentlich begrenzende Faktor ist (wie oben beschrieben) die Sauerstoffversorgung. Da Muskelzellen, wenn man von anaeroben Bedingungen spricht, aktiv sind verbrauchen sie jede Menge Energie.

Man sollte also unter anaeroben Bedingungen im Hinterkopf behalten, dass die Atmungskette und der Citratzyklus in den Muskelzellen mit ihrer maximalen Geschwindigkeit ablaufen. Der begrenzende Faktor ist lediglich die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff über das Blut.

Weil dies so ist, besteht die einzige Möglichkeit der Zellen noch mehr Energie zu erzeugen darin, Energiegewinnung über Stoffwechselwege zu betreiben, die keinen Sauerstoff verbrauchen. Also betreibt die Zelle unter diesen Bedingungen vermehrt die Glykolyse mit anschließender Lactatbildung.

Unter aeroben Bedingungen ist der Citratzyklus in der Lage das gesamte Pyruvat aus der Glykolyse abzubauen. Unter anaeroben Bedingungen ist er hierzu nicht mehr in der Lage, weil NAD⁺ fehlt. Daher führt unter anaeroben Bedingungen eine Erhöhung der Glykolyse effektiv zu mehr Energie für die Zelle.

Pyruvat ist für die Zelle ein potentieller Energielieferant, wenn es über Acetyl-CoA in den Citratzyklus gelangt. Wird es zu Lactat abgebaut, ist die Energie aus dem Lactat für die Zelle nicht verloren, da das Lactat später wieder zu Pyruvat reagiert.

12 Fazit

Dieser Text stellt für sich eine schriftliche Ausführung der Lerntafel Biochemie Basics dar. Beide zusammen bieten dem Nutzer einen Einblick in die komplexen biochemischen Zusammenhänge der Zelle.

Zellen haben im Lauf der Evolution verschiedene Stoffwechselwege entwickelt, mit deren Hilfe sie Energie aus chemischen Verbindungen gewinnen können. Im Laufe der Jahrmilliarden ist so ein komplexes Netz an Reaktionswegen entstanden, dass die Zelle auf beeindruckende Weise durch Beeinflussung der Schlüsselenzyme steuert.

Ausblick Hormonhaushalt: Der menschliche Organismus, der uns als Vielzeller bekannt ist und auf den wir uns hier in den letzten Seiten verstärkt bezogen haben, bekommt zu der Regulation auf zellulärer Ebene durch Enzyme eine weitere Regulationsebene hinzu – Die Hormone. Sie sind unausweichlich mit der Entstehung von Vielzellern in der Evolution verbunden, in ihrer Hand liegt die Steuerung ganzer Zellverbände und Organe.

Glossar

Acetyl-CoA

Acetyl-CoA ist ein wasserlösliches Molekül. Es besteht aus dem Coenzym A mit einem kovalent gebundenen Acetylrest. Von der Zelle wird es genutzt, da die Thiobindung, die zwischen dem Acetylrest und dem CoA besteht, energiereich ist und so die Übertragung von Acetyl auf andere Moleküle ermöglicht.

Acetyl-Gruppe

Acetyl ist ein Derivat der Essigsäure. Es ist im Stoffkreislauf der Zelle wichtig und wird oft kovalent auf andere Moleküle übertragen.



Acyl-Gruppe

Ähnlich wie die Acetylgruppe, jedoch besitzt sie anstatt einer CH_3 -Gruppe einen langen Kohlenwasserstoffschwanz (R_2). R_1-CO-R_2

aerob

Als aerob bezeichnet man Vorgänge, die Sauerstoff (O_2) benötigen oder Vorgänge, die nicht direkt von Sauerstoff abhängen, aber nur bei Anwesenheit von Sauerstoff stattfinden.

aerobe Glykolyse

Von der aeroben Glykolyse spricht man, wenn das in der Glykolyse anfallende Pyruvat zu Acetyl-CoA umgewandelt wird. Im Gegensatz dazu steht die anaerobe Glykolyse, bei der das Pyruvat zu Lactat weiter reagiert.

Aktiver Transport	Transport von Molekülen unter Energieverbrauch. Meist wird dieser Transport von speziellen Membranmolekülen katalysiert, die spezifisch Enzyme gegen ihren Konzentrationsgradienten transportieren können. Dabei koppeln sie den Transport entweder an den Transport eines zweiten Moleküles, das mit seinem Konzentrationsgradienten transportiert wird, oder an die Hydrolyse von ATP zu ADP.
Aktives Zentrum	Das aktive Zentrum ist der Teil eines Enzymes, an dem dessen Substrat bindet.
Anabolismus	Bezeichnet Vorgänge, bei denen größere Moleküle aus kleineren Molekülen aufgebaut werden. Meist wird bei anabolen Vorgängen Energie verbraucht (siehe Gluconeogenese).
anaerob	Als anaerobe Vorgänge bezeichnet man Reaktionen, die ohne die Anwesenheit von Sauerstoff ablaufen.
anaerobe Glykolyse	Bei der anaeroben Glykolyse fällt Lactat als Produkt an, im Gegensatz zur aeroben Glykolyse, bei der Acetyl-CoA entsteht.
anaplerotische Reaktion	Auch Auffüllreaktionen – Reaktionen, die von der Zelle genutzt werden, um Stoffwechselkreisläufe wieder aufzufüllen.
Coenzym	Coenzyme sind kleine organische Moleküle, die von Enzymen benötigt werden, um spezielle Reaktionen zu katalysieren. Oft werden sie dabei kovalent an das Substrat gebunden. (siehe Coenzym A)

Dalton	Ist die Einheit für die molekulare Masse. Sie entspricht in etwa der Masse eines Wasserstoffatoms ($1,66 * 10^{-24}$ g).
DNA	Desoxyribonucleinsäure ist das Molekül, das die Erbinformationen der Zelle enthält.
Eukaryoten	Eukaryotische Zellen besitzen einen Zellkern. Des Weiteren zeichnen sie sich durch eine Reihe von Organellen aus, die sich bei Prokaryoten nicht finden. Hierzu zählen der Golgi-Apparat sowie das endoplasmatische Retikulum. Alle Tiere und Pflanzen zählen zu den Eukaryoten, aber auch einzellige Organismen (wie Hefebakterien) sind Eukaryoten.
Komplex II	Ist ein Enzym aus der Atmungskette. Gleichzeitig ist er auch die Succinat-Dehydrogenase, die die Reaktion von Succinat zu Fumarat katalysiert.
Oxidation	Bezeichnet chemische Reaktionen bei denen Atome Elektronen abgeben, durch Bindung eines Atomes mit höherer Elektronegativität. Oft wird hierbei Sauerstoff an ein C-Atom gebunden. (In aufsteigender Oxidationsstufe: $\text{CH}_4 < \text{H}_3\text{-COH} < \text{H}_2\text{-CO} < \text{H-COOH} < \text{CO}_2$)

Prokaryoten	Als Prokaryoten bezeichnet man Zellen, die keinen Zellkern besitzen. All diesen Zellen ist gemeinsam, dass sie im Allgemeinen weniger komplex sind als eukaryotische Zellen. Sie besitzen im Gegensatz zu tierischen Zellen eine Zellwand. Aufgrund ihrer großen Diversität bei ihren Stoffwechsellleistungen sind sie für die Forschung hoch interessant
Pyruvat-Dehydrogenase	Das Enzym, das Pyruvat in den Citratzyklus bringt. Kurz PDH genannt.
Reduktion	Aufnahme von Elektronen an einem Atom. An das Atom wird dabei ein Atom gebunden, das eine niedrigere Elektronegativität besitzt, zum Beispiel durch Binden von Wasserstoff an ein Molekül.
Reduktionsäquivalent	Ein Reduktionsäquivalent entspricht einem Mol Elektronen. Die Elektronen kann eine Zelle zur Reduktion von Molekülen einsetzen. Die Elektronen werden in der Zelle in Form von NAD(P)H^+ bzw. FADH_2 gespeichert, bis die Zelle sie braucht. Da in diesen Verbindungen immer zwei Elektronen gespeichert sind, entspricht ein halbes Mol NAD(P)H^+ bzw. FADH_2 einem Reduktionsäquivalent.

Literatur

- [1] Allgemeine Mikrobiologie. 7. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 1992. – ISBN 3-13-444607-3
- [2] Biochemie. 5. überarbeitete Auflage. Spektrum Akademische Verlag GmbH Heidelberg - Berlin, 2003. – ISBN 3-8274-1303-6
- [3] Biochemie des Menschen. 3. grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 2003. – ISBN 3-13-130883-4
- [4] Molekularbiologie der Zelle. 4. Auflage. VCH Verlagsgesellschaft, 2003. – ISBN 978-3527304929
- [5] Biologie. 6. überarbeitete Auflage. Pearson Studium, 2006. – ISBN 978-3827371805
- [6] BROSNAN, JT ; KREBS, HA ; WILLIAMSON, DH.: Removal of ammonia by formation of amino acids in rat liver. In: Biochem J. 104(3) (1967), September, Nr. PMID: 6049873, S. 43P–44P
- [7] CLOUD, PE ; LICARI, GR.: MICROBIOTAS OF THE BANDED IRON FORMATIONS. In: Proc Natl Acad Sci U S A. 61(3) (1968), November, Nr. PMID: 16591707, S. 779–786
- [8] KIM, KB ; LEE, JW ; LEE, CS ; KIM, BW ; CHOO, HJ ; JUNG, SY ; CHI, SG ; YOON, YS ; YOON, G ; KO, YG.: Oxidation-reduction respiratory chains and ATP synthase complex are localized in detergent-resistant lipid rafts. In: Proteomics 6(8) (2006), April, Nr. PMID: 16526083, S. 2444–53
- [9] KREBS, HA: Urea formation in mammalian liver. In: Biochem J. 36(10-12) (1946), Dezember, Nr. PMID: 16747504, S. 758–67
- [10] KREBS, HA ; JOHNSON, WA: Metabolism of ketonic acids in animal tissues. In: BiochemJ. 31(4) (1937), April, Nr. PMID: 16746382, S. 645–660

- [11] NOBEL WEB AG: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953. 2008. – URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1953/index.html. – Es handelt sich um eine elektronische Veröffentlichung. Die Seite wurde am 13. März 2008 besucht.
- [12] NOMENCLATURE COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL UNION OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY (NC-IUBMB) ; IUPAC-IUBMB JOINT COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (JCBN): Enzyme Nomenclature. 2008. – URL <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>. – Es handelt sich um eine elektronische Veröffentlichung. Die Seite wurde am 13. März 2008 besucht.