

Beckers Welt der Zelle

kompakt

Jeff Hardin
Gregory Bertoni
Lewis J. Kleinsmith

EXTRAS
ONLINE

Deutsche Bearbeitung von Wolf-Michael Weber

ALWAYS LEARNING

PEARSON

Beckers Welt der Zelle

kompakt

Jeff Hardin
Gregory Bertoni
Lewis J. Kleinsmith

Deutsche Bearbeitung von Wolf-Michael Weber

Der Anteil der inneren Membran, der an den Inter-membranraum grenzt, wird als *innere Begrenzungsmembran* bezeichnet. Des Weiteren besitzt die Innenmembran der meisten Mitochondrien viele deutlich erkennbare Einstülpungen, die **Cristae** (Singular **Crista**), die erheblich zur Vergrößerung der Oberfläche beitragen. So wird die Fläche der Innenmembran eines typischen Lebermitochondriums (einschließlich der Cristae) im Verhältnis zur Außenmembran etwa verfünffacht. Aufgrund der großen Oberfläche kann die Innenmembran große Mengen von Proteinkomplexen aufnehmen, die für den Elektronentransport und die ATP-Synthese benötigt werden, wodurch die mitochondriale Kapazität zur ATP-Bildung verbessert wird. Die Innenmembran besteht zu etwa 75 % aus Protein, womit der Proteinanteil über dem vieler anderer zellulärer Membranen liegt. Zu diesen Innenmembranproteinen gehören die Transmembrananteile von Proteinen, die am Transport gelöster Substanzen, dem Elektronentransport und der ATP-Synthese mitwirken. Die Cristae bilden zudem zahlreiche spezielle Regionen, die intracristalen Räume, in denen sich während des Elektronentransportvorgangs Protonen zwischen den gefalteten Innenmembranen ansammeln können, worauf wir später in diesem Kapitel eingehen werden.

Lange ging man davon aus, dass es sich bei den Cristae um breite flache Strukturen mit breiten Verbindungen zur inneren Begrenzungsmembran handelt. Auf dieser Grundlage beruht das in ▶ *Abbildung 9.2b* dargestellte Modell der Cristae-Struktur. Diese Ansicht wurde durch die elektronenmikroskopische Tomographie in Frage gestellt, eine mikroskopische Technik, die – ebenso wie eine CT (Computerunterstützte Tomographie; engl.: *CAT, computer-aided tomography*) – genaue dreidimensionale Abbilder von Zellstrukturen liefert, indem aufeinander folgende Bilder dicker (1 µm) Schnitte kombiniert werden. Man geht jetzt davon aus, dass es sich bei den Cristae in vielen Geweben um röhrenförmige Strukturen handelt, die sich in Schichten zusammenlagern und lamellare Cristae unregelmäßiger Größe und Form bilden. In einigen Aspekten ähneln sie den Grana-Stapeln der Thylakoiden, die ein drittes Kompartiment in den Chloroplasten bilden. Anscheinend habe die Cristae nur über wenige kleine röhrenförmige Öffnungen, die sogenannten *Crista Junctions*, Verbindung mit der inneren Begrenzungsmembran. Man nimmt an, dass die Öffnungen so winzig klein sind, um die Diffusion von Substanzen zwischen dem intracristalen Raum und dem Inter-membranraum streng zu regulieren, sodass eine dritte, fast abgeschlossene Region innerhalb des Mitochondriums entsteht.

Die relative Häufigkeit der Cristae innerhalb des Mitochondriums spiegelt die metabolische Aktivität der Zelle oder des Gewebes wider, in dem das Organell lokalisiert ist. Herz-, Nieren- und Muskelzellen besitzen große Zellatmungsaktivität und daher haben ihre Mitochondrien entsprechend viele Cristae. Die Flugmuskeln der Vögel verfügen über eine besonders hohe Zellatmungsaktivität und ihre Mitochondrien sind außerordentlich reich mit Cristae ausgestattet. Pflanzenzellen üben im Gegensatz zu den meisten tierischen Zellen eine geringere Atmungsaktivität aus und besitzen dementsprechend weniger Cristae in ihren Mitochondrien.

Der Innenraum des Mitochondriums wird von einer halbflüssigen Matrix ausgefüllt. Innerhalb dieser Matrix finden sich viele Enzyme, die an der mitochondrialen Funktion beteiligt sind, als auch DNA-Moleküle und Ribosomen. Bei den meisten Säugetieren befindet sich das mitochondriale Genom auf einem ringförmigen DNA-Molekül mit ungefähr 15.000 bis 20.000 Basenpaaren, die ribosomale RNAs, t-RNAs und circa ein Dutzend Polypeptiduntereinheiten der Proteine der

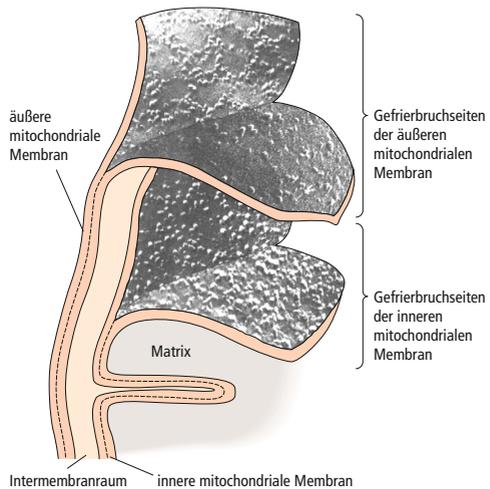


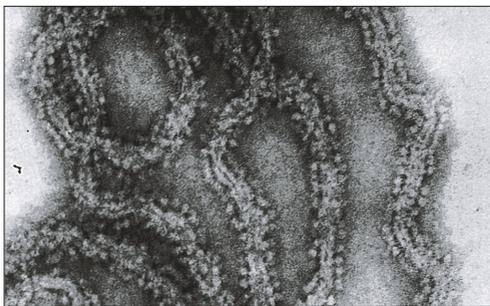
Abbildung 9.3: Struktur der Innen- und der Außenmembran des Mitochondriums. Wenn man die inneren und äußeren mitochondrialen Membranen einer Gefrierätzung unterzieht, spaltet sich jede Membran entlang ihres hydrophoben Inneren auf, wodurch die Membran in zwei Bruchseiten aufgeteilt wird. Hier wurden Segmente gefriergeätzter elektronenmikroskopischer Aufnahmen der beiden Bruchseiten der inneren und der äußeren Membran über eine schematische Darstellung der Membranen gelegt, um die Dichte der Proteinpunkte in den beiden Membranen zu veranschaulichen.

Innenmembran kodieren. Außer den Proteinen, die von dem mitochondrialen Genom kodiert werden, enthalten Mitochondrien zahlreiche im Zellkern kodierte Proteine, die an cytoplasmatischen Ribosomen synthetisiert und anschließend in das Mitochondrium transportiert werden.

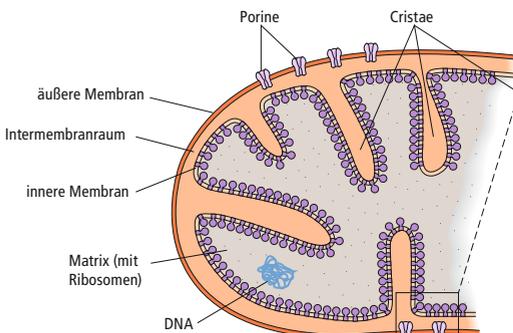
9.2.4 Das Mitochondrium führt seine Aufgaben an spezifischen Membranen oder in spezifischen Kompartimenten durch

Durch Aufschluss von Mitochondrien und Fraktionierung der verschiedenen Kompartimente hat man innerhalb des Mitochondriums spezifische Funktionen und Stoffwechselwege lokalisiert.

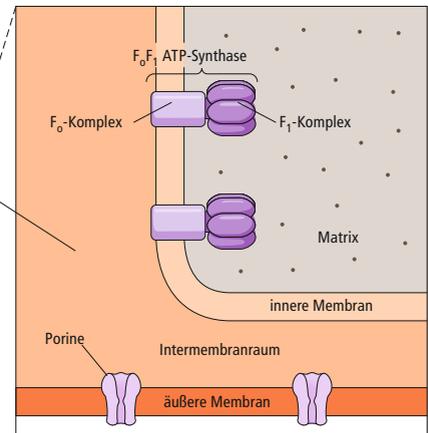
Die meisten mitochondrialen Enzyme, die an der Pyruvatoxidation, dem TCA-Zyklus und dem Katabolismus von Fettsäuren mitwirken, sind Matrixenzyme. Wenn man Mitochondrien vorsichtig aufschließt, werden sechs der insgesamt acht Enzyme des TCA-Zyklus als einzelner großer Multiproteinkomplex freigesetzt, woraus man schließen kann, dass das Produkt eines Enzyms direkt zum nächsten Enzym gelangt, ohne durch die Matrix diffundieren zu müssen.



(a) innere mitochondriale Membran



(b) Querschnittzeichnung eines Mitochondriums



(c) Querschnittzeichnung eines Teils einer Crista mit den F_0F_1 -Komplexen

Abbildung 9.4: Die F_1 - und F_0 -Komplexe der inneren mitochondrialen Membran. (a) Diese elektronenmikroskopische Aufnahme wurde durch Negativfärbung angefertigt, um die runden F_1 -Komplexe hervorzuheben, welche die Matrixseite der inneren Membran des Mitochondriums eines Rinderherzens auskleiden (TEM). (b) Querschnitt eines Mitochondriums und Darstellung der wichtigsten Strukturmerkmale. (c) Vergrößerung eines kleinen Teils einer Crista, wobei die F_1 -Komplexe zu erkennen sind, die aus der Innenmembran auf der Matrixseite herausragen und die in die innere Membran eingebetteten F_0 -Komplexe. Jeder F_1 -Komplex ist über einen kurzen Proteinsteil mit einem F_0 -Komplex verbunden. Gemeinsam bildet ein F_0F_1 -Paar eine funktionale ATP-Synthase.

Andererseits handelt es sich bei den meisten Zwischenprodukten des Elektronentransportsystems um integrale Komponenten der inneren Membran, wo sie in großen Komplexen angeordnet sind. Die sogenannten **F_1 -Komplexe** ragen wie runde Türgriffe von der inneren Membran in die Matrix

hinein und wirken an der ATP-Synthese mit (► *Abbildung 9.4*). Jeder Komplex stellt eine Anhäufung mehrerer verschiedener Polypeptide dar. In der ► *Abbildung 9.4a* sind einzelne F_1 -Komplexe dargestellt. Bei dieser Abbildung handelt es sich um eine elektronenmikroskopische Aufnahme mit hoher Vergrößerung, die mit einer speziellen Technik, der sogenannten Negativfärbung, angefertigt wurde, bei der ein helles Bild vor einem dunklen Hintergrund erzeugt wird. Die F_1 -Komplexe haben einen Durchmesser von ungefähr 9 nm und kommen besonders häufig entlang der Cristae vor (► *Abbildung 9.4b*).

Jeder F_1 -Komplex ist über einen kurzen Proteinstiel mit einem **F_0 -Komplex** verbunden. Der F_0 -Komplex ist eine Anhäufung hydrophober Polypeptide, die in die mitochondriale Innenmembran (► *Abbildung 9.4c*) oder in die Plasmamembran der Bakterien eingebettet sind. (Beachten Sie, dass es sich bei dem Index um den tiefgestellten Buchstaben „o“ handelt und nicht um eine null. Dies hat historische Gründe, denn der F_0 -Komplex war der Angriffsort des Antibiotikums Oligomycin.) Die Kombination, die durch Verknüpfung eines F_1 -Komplexes mit dem F_0 -Komplex entsteht, wird als **F_0F_1 -Komplex** bezeichnet und gilt als ATP-Synthase, denn hier läuft die ATP-Synthese ab. Tatsächlich ist der F_0F_1 -Komplex für den größten Teil der ATP-Produktion verantwortlich, die im Mitochondrium oder den bakteriellen Zellen stattfindet und auch in den Chloroplasten. Die ATP-Bildung wird immer über einen elektrochemischen Protonengradienten über der Membran von F_0F_1 -Komplexen angetrieben, die in dieser Membran verankert sind. Mit diesem Thema werden wir uns später im Kapitel eingehender beschäftigen.

9.2.5 Bei Bakterien sind die Funktionen der Zellatmung in der Plasmamembran und im Cytoplasma lokalisiert

Bakterien besitzen keine Mitochondrien, trotzdem sind die meisten bakteriellen Zellen zu aerober Atmung fähig. Wo befinden sich in einer bakteriellen Zelle die verschiedenen Komponenten der Zellatmung? Im Grunde führen das Cytoplasma und die Plasmamembran in einer bakteriellen Zelle die gleichen Funktionen aus wie die mitochondriale Matrix bzw. die Innenmembran. Daher befinden sich bei den Bakterien die meisten Enzyme des TCA-Zyklus im Cytoplasma, während die Elektronentransportproteine in der Plasmamembran lokalisiert sind. Auch der F_0F_1 -Komplex liegt in der Plasmamembran der Bakterien, wobei die F_0 -Komponente in die Membran eingebettet ist und die F_1 -Komponente aus der Membran heraus in das Cytoplasma ragt.

9.3 Der Tricarbonsäurezyklus: Die zyklische Oxidation

Nachdem wir die Lokalisierung der Atmungsfunktionen in Mitochondrien und Bakterienzellen betrachtet haben, kehren wir jetzt zu den Eukaryoten zurück und folgen einem Molekül Pyruvat auf seiner Reise durch die innere Membran des Mitochondriums, um zu sehen, was mit diesem Molekül passiert.

In der Gegenwart von Sauerstoff wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid oxidiert und die bei diesem Vorgang freigesetzte Energie treibt die ATP-Synthese an. Die Pyruvatoxidation wirkt an einem zyklischen Stoffwechselweg mit, der in fast allen aeroben Chemotrophen ein zentrales Merkmal des Energiemetabolismus ist. Ein wichtiges Zwischenprodukt dieser zyklischen Reaktionsfolge ist Citrat, das drei Carboxylsäuregruppen besitzt und daher eine Tricarbonsäure (auch Tricarboxylsäure) ist. Aus diesem Grund wird der Stoffwechselweg im Allgemeinen als **Tricarbonsäurezyklus (TCA-Zyklus)**, engl.: *tricarboxylic acid cycle* bezeichnet. Sehr häufig findet man auch die Bezeichnungen Citratzyklus, Zitronensäurezyklus oder Krebs-Zyklus, wobei letztere Bezeichnung zu Ehren von Hans Krebs gewählt wurde, dessen Labor in den 1930er Jahren eine Schlüsselrolle bei der Aufklärung dieser metabolischen Reaktionsfolge spielte.

Der TCA-Zyklus metabolisiert Acetylcoenzym A (im Allgemeinen wird dies mit Acetyl-CoA abgekürzt), eine Verbindung, die aus der Pyruvatdecarboxylierung hervorgeht. Acetyl-CoA besteht aus einer Acetatgruppe mit zwei Kohlenstoffatomen des Pyruvat, die an einen Carrier mit der Bezeichnung *Coenzym A* gebunden sind. (Fritz Lipmann hat das Coenzym A entdeckt, der gemeinsam mit

Bei CoA handelt es sich um ein kompliziertes Molekül, welches das B-Vitamin Pantothenensäure enthält. Ebenso wie das Nicotinamid von NAD^+ wird die Pantothenensäure als Vitamin klassifiziert, denn Menschen und andere Wirbeltiere benötigen dieses Vitamin als Teil eines essenziellen Coenzym, sind aber nicht in der Lage, dies selbst zu synthetisieren. Die freie Sulfhydryl- oder *Thiolgruppe* am Ende des CoA-Moleküls kann mit organischen Säuren wie Acetat eine Thioesterbindung eingehen. Die Thiolgruppe ist so wichtig, dass wir das Coenzym A nicht einfach mit CoA abkürzen, sondern mit CoA-SH. Verglichen mit einer Esterbindung ist eine Thioesterbindung energiereicher, denn nach der Hydrolyse wird wesentlich mehr Energie freigesetzt. Ebenso wie NAD^+ sich für den Elektronentransfer eignet, so eignet sich das Coenzym A als Acetatträger (daher das „A“ in CoA). Daher liegt die Acetylgruppe, die vom Pyruvat zum Coenzym A transferiert wird, in einer energiereicheren oder aktivierten Form vor.

9.3.2 Der TCA-Zyklus beginnt mit dem Eintritt von Acetat als Acetyl-CoA

Der TCA-Zyklus (► *Abbildung 9.5*) beginnt mit dem Eintritt von Acetat in Form von Acetyl-CoA. Bei jedem Durchlauf des TCA-Zyklus treten zwei Kohlenstoffatome in organischer Form (als Acetat) in den Kreislauf ein und zwei Kohlenstoffatome verlassen den Kreislauf in anorganischer Form (als Kohlendioxid). Bei der ersten Reaktion (TCA-1) wird die Acetatgruppe mit zwei Kohlenstoffatomen von Acetyl-CoA an die Verbindung Oxalacetat mit vier Kohlenstoffatomen angefügt und es entsteht Citrat (Zitronensäure), ein Molekül mit sechs Kohlenstoffatomen. Diese Kondensation wird durch die freie Energie der Hydrolyse der Thioesterbindung angetrieben und von dem Enzym Citratsynthase katalysiert. Beachten Sie, dass Citrat eine Tricarbonsäure ist – die Klasse von Verbindungen, von denen die Bezeichnung TCA-Zyklus abgeleitet wurde. (Die beiden aufgenommenen Kohlenstoffatome sind in der *Abbildung 9.5* rosa unterlegt, damit Sie diese beiden leichter in den folgenden Reaktionen verfolgen können.) In der sich anschließenden Reaktion (TCA-2) wird Citrat in die verwandte Verbindung Isocitrat umgewandelt, was mittels des Enzyms Aconitase geschieht. Isocitrat besitzt eine Hydroxylgruppe, die recht leicht oxidiert werden kann. Diese Hydroxylgruppe von Isocitrat ist nun das Ziel der ersten Oxidation oder Dehydrogenierung des Kreislaufs (TCA-3).

9.3.3 Durch zwei oxidative Decarboxylierungen entsteht NADH und CO_2 wird freigesetzt

Im Folgenden werden wir sehen, dass vier der acht Schritte des TCA-Zyklus Oxidationen sind. Dies wird aus der *Abbildung 9.5* ersichtlich, denn an den vier Schritten (TCA-3, TCA-4, TCA-6 und TCA-8) wirken Coenzyme mit, die in oxidiert Form in den Zyklus eintreten und ihn in reduzierter Form verlassen. Die ersten beiden Reaktionen, TCA-3 und TCA-4, sind zugleich Decarboxylierungen. Ein Molekül Kohlendioxid wird jeweils abgegeben, wodurch die Anzahl der Kohlenstoffatome von sechs auf fünf und dann auf vier sinkt.

Das aus Citrat in Schritt TCA-2 gebildete Isocitrat wird von dem Enzym Isocitratdehydrogenase zu einer Verbindung mit sechs Kohlenstoffatomen oxidiert, dem Oxalsuccinat (nicht abgebildet), wobei NAD^+ als Elektronenakzeptor dient. Oxalsuccinat ist instabil und durchläuft sofort eine Decarboxylierung zur Verbindung mit fünf Kohlenstoffatomen, dem α -Ketoglutarat. Diese Reaktion (TCA-3) ist der erste von zwei oxidativen Decarboxylierungsschritten des Kreislaufs.

Das zweite oxidative Decarboxylierungsereignis läuft in der nächsten Reaktion ab (TCA-4) und nutzt gleichfalls NAD^+ als Elektronenakzeptor. Diese Reaktion ähnelt der zuvor dargestellten oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat. Sowohl α -Ketoglutarat als auch Pyruvat sind α -Ketosäuren, sodass es nicht weiter überraschen sollte, dass der Mechanismus der Oxidation der gleiche ist, er schließt jeweils mit der Decarboxylierung und der Verknüpfung des oxidierten Produktes an das Coenzym A als Thioester ab. Somit wird ein α -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA oxidiert, wobei die Reaktion von dem Enzym α -Ketoglutaratdehydrogenase katalysiert wird.

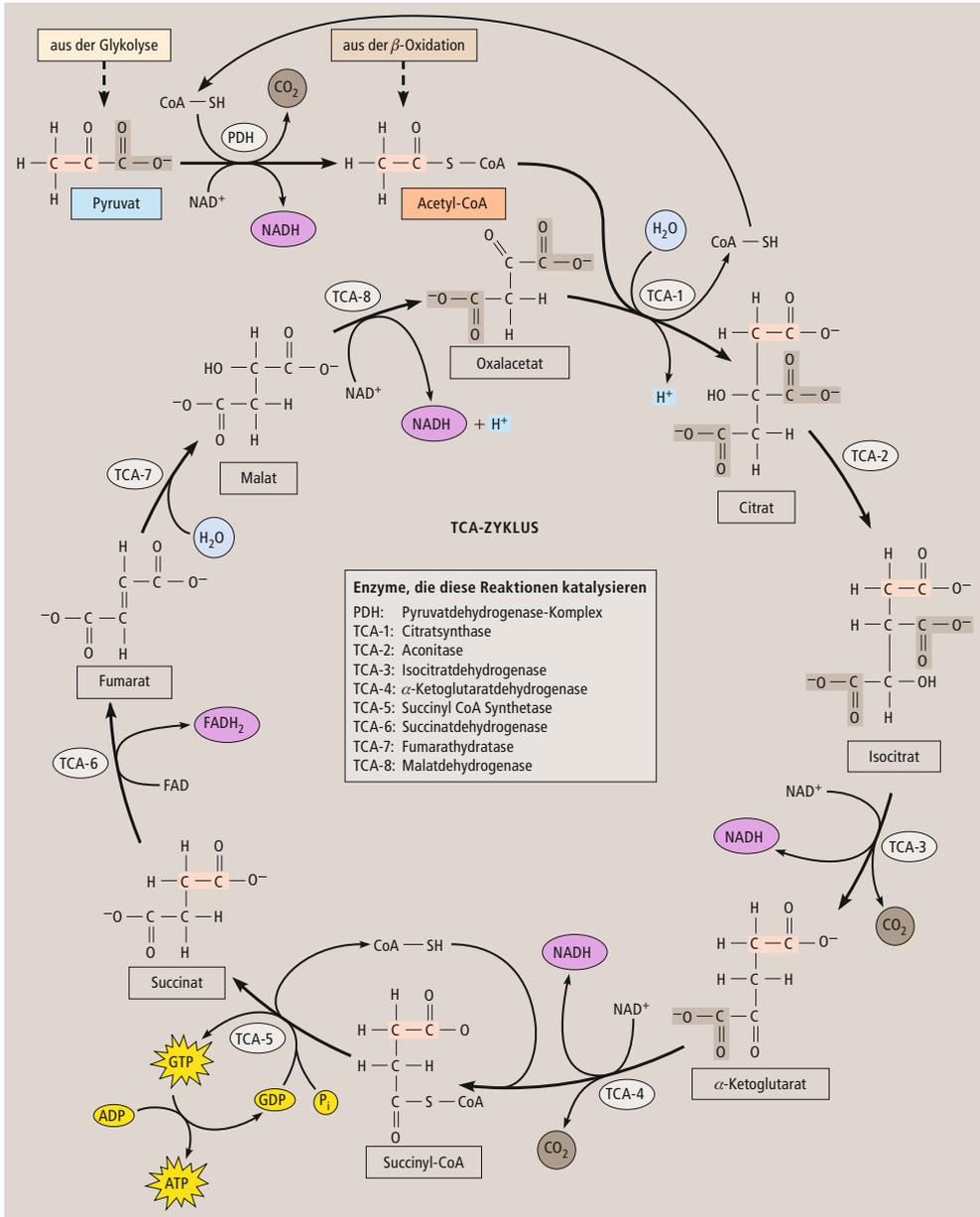


Abbildung 9.5: Der Tricarbonsäurezyklus (TCA-Zyklus). Die beiden Kohlenstoffatome des Pyruvats, die über Acetyl-CoA in den Kreislauf eintreten (sie sind im Citrat und den folgenden Molekülen rosa unterlegt) werden schließlich durch die Symmetrie des Fumaratmoleküls zufällig verteilt. Das Kohlenstoffatom des Pyruvats, das als CO_2 abgegeben wird, ist grau unterlegt ebenso wie die beiden Carboxylgruppen des Oxalacetats, aus denen in den Reaktionen TCA-3 und TCA-4 CO_2 entsteht. Fünf dieser Reaktionen sind Oxidationen, wobei NAD^+ in vier Reaktionen als Elektronenakzeptor auftritt (PDH, TCA-3, TCA-4 und TCA-8) und in einem Fall ist FAD der Elektronenakzeptor (TCA-6). Die reduzierte Form des Coenzyms ist stets violett unterlegt. Beachten Sie, dass nach der Freisetzung von CO_2 während der Reduktion von NAD^+ kein H^+ abgegeben wird, wodurch das Ladungsgleichgewicht dieser Reaktionen aufrechterhalten wird. Die in der Reaktion TCA-5 dargestellte Bildung von GTP ist für tierische Mitochondrien charakteristisch. In bakteriellen Zellen und pflanzlichen Mitochondrien wird ATP direkt gebildet.

9.3.4 Die direkte Bildung von GTP (oder ATP) erfolgt in einem Schritt des TCA-Zyklus

Zu diesem Zeitpunkt ist die Kohlenstoffbilanz des Kreislaufs bereits ausgeglichen: zwei Kohlenstoffatome treten als Acetyl-CoA in den Kreislauf ein und zwei Kohlenstoffatome wurden als Kohlendioxid freigesetzt. (Bitte beachten Sie in *Abbildung 9.5*, dass die beiden Kohlenstoffatome, die in dem Kreislauf freigesetzt werden, *nicht die gleichen beiden* Kohlenstoffatome sind, die in der Reaktion TCA-1 in den Kreislauf eintraten). Wir haben außerdem zwei von vier Oxidationsreaktionen des TCA-Zyklus kennengelernt, bei denen zwei Moleküle NADH gebildet werden. Des Weiteren ist uns Succinyl-CoA als eine aktivierte Verbindung bekannt, die ebenso wie Acetyl-CoA, eine energiereiche Thioesterbindung besitzt.

Die Energie dieser Thioesterbindung wird entweder zur Erzeugung eines Moleküls ATP (bei bakteriellen Zellen und in pflanzlichen Mitochondrien) oder eines Moleküls GTP (in tierischen Mitochondrien) genutzt. GTP und ATP sind energetisch äquivalent, denn ihre terminalen Phosphoanhydridbindungen haben identische freie Energien der Hydrolyse. Somit ist das Nettoergebnis der Hydrolyse von Succinyl-CoA die Entstehung eines Moleküls ATP, sei es direkt oder über GTP, wie in der *Abbildung 9.5* dargestellt.

9.3.5 Die letzten oxidativen Reaktionen des TCA-Zyklus führen zur Bildung von FADH₂ und NADH

Von den drei noch verbleibenden Schritten des TCA-Zyklus sind zwei Oxidationsreaktionen. In der Reaktion TCA-6 wird das im vorhergehenden Schritt gebildete Succinat (Bernsteinsäure) zu Fumarat oxidiert. Diese Reaktion ist insofern einzigartig als beide Elektronen von benachbarten Kohlenstoffatomen stammen und eine C=C-Doppelbindung eingehen. Bei anderen Oxidationen, denen wir bisher begegnet sind, werden Elektronen entweder von benachbarten Kohlenstoffatomen oder Sauerstoffatomen abgegeben (TCA-3) oder es werden ein Kohlenstoffatom und ein Schwefelatom einzelner Moleküle (PDH, TCA-4) abgegeben, woraus entweder eine C=O-Doppelbindung oder eine C-S-Bindung hervorgehen. Die Oxidation einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung setzt weniger Energie frei als die Oxidation einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung – die Energie genügt nicht, um Elektronen exergonisch zu NAD⁺ zu transferieren. Entsprechend ist nicht NAD⁺ der Elektronenakzeptor dieser Dehydrogenierung, sondern ein Coenzym mit niedrigerer Energie, **Flavinadenindinucleotid (FAD)**. Ebenso wie NAD⁺ und das Coenzym A enthält FAD als Teil seiner Struktur ein B-Vitamin – Riboflavin (► *Abbildung 9.6*). FAD nimmt zwei Protonen und zwei Elektronen auf, sodass die reduzierte Form folgendermaßen geschrieben wird: FADH₂. Schon bald werden Sie sehen, dass der maximale ATP-Ertrag nach der Oxidation des Coenzym bei ungefähr drei ATP für NADH und bei nur circa zwei ATP für FADH₂ liegt.

Im nächsten Schritt des Kreislaufs wird die Doppelbindung von Fumarat hydratisiert, woraus Malat (Äpfelsäure) resultiert (Reaktion TCA-7, wird von dem Enzym Fumarathydratase katalysiert). Da Fumarat ein asymmetrisches Molekül ist, besteht für die Hydroxylgruppe des Wassers eine ebenso große Chance, eines der inneren Kohlenstoffatome aufzunehmen. Daraus folgt, dass die in der *Abbildung 9.5* rosa unterlegten Kohlenstoffatome (damit man die Acetatgruppe gut verfolgen kann, die zuletzt in den Kreislauf eintrat) bei diesem Schritt zufällig verteilt werden und daher ab diesem Reaktionsschritt nicht farbig unterlegt sind. In der Reaktion TCA-8 wird die Hydroxylgruppe des Malats das Ziel der letzten Oxidation des Kreislaufs. Wenn die Elektronen von den benachbarten Kohlenstoff- und Sauerstoffatomen abgegeben werden und eine C=O-Doppelbindung eingehen, dient NAD⁺ als Elektronenakzeptor, woraus NADH entsteht, während Malat zu Oxalacetat umgewandelt wird.

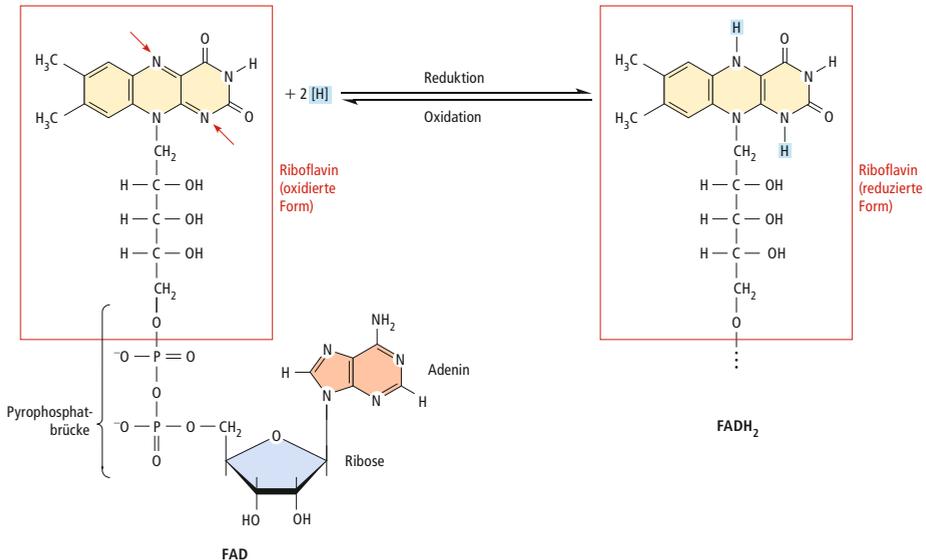


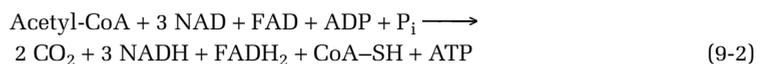
Abbildung 9.6: Struktur von FAD und dessen Oxidation und Reduktion. Der in dem roten Kasten abgebildete Teil des Coenzym ist Riboflavin, ein B-Vitamin. Die Pfeile zeigen auf die beiden Stickstoffatome des Riboflavins, die jeweils ein Proton und ein Elektron aufnehmen, wenn FAD zu FADH_2 reduziert wird. Die Hälfte des Moleküls, zu dem Riboflavin gehört und eine Phosphatgruppe repräsentieren die Struktur von Flavinmononucleotid (FMN), einem engverwandten Coenzym.

9.3.6 Zusammenfassung: Die Produkte des TCA-Zyklus sind CO_2 , ATP, NADH und FADH_2

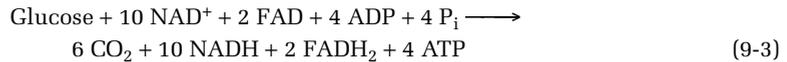
Nach der Regeneration von Oxalacetat ist ein Durchgang des Kreislaufs abgeschlossen. Wir können das Ganze zusammenfassen, indem wir die folgenden Merkmale des TCA-Zyklus festhalten:

1. Zwei Kohlenstoffatome treten in den Zyklus als Acetyl-CoA ein, das an das Akzeptormolekül Oxalacetat mit vier Kohlenstoffatomen gebunden wird, woraus Citrat entsteht, eine Verbindung mit sechs Kohlenstoffatomen.
2. An zwei Schritten des Kreislaufs findet eine Decarboxylierung statt, sodass der Input von zwei Kohlenstoffatomen als Acetyl-CoA durch die Abgabe von zwei Kohlenstoffatomen als Kohlendioxid ausgeglichen wird.
3. Die Oxidation findet an vier Schritten statt, wobei NAD^+ dreimal als Elektronenakzeptor und FAD einmal als Elektronenakzeptor dienen.
4. An einer Stelle wird ATP erzeugt; in tierischen Zellen ist GTP ein Zwischenprodukt.
5. Ein Umlauf des Kreislaufs ist nach Regeneration von Oxalacetat, dem ursprünglichen Akzeptor mit vier Kohlenstoffatomen, abgeschlossen.

Indem wir die acht Reaktionen summieren, aus denen sich der in *Abbildung 9.5* dargestellte TCA-Zyklus zusammensetzt, kommen wir zu einer Gesamtreaktion (In dieser und in den folgenden Reaktionen werden die Protonen und Wassermoleküle nur dann dargestellt, wenn sie für eine Veränderung oder für das chemische Gleichgewicht von Bedeutung sind.) Diese Reaktion wird folgendermaßen geschrieben:



Da der Kreislauf tatsächlich zweimal ablaufen muss, um beide CoA-Moleküle zu metabolisieren, die aus einem einzigen Glucosemolekül hervorgingen, kann man die zusammenfassende Reaktion pro Glucose aus der Darstellung erhalten, indem man die Reaktion 9-2 verdoppelt. Wenn wir zu dieser Reaktion die Gesamtreaktion der Glykolyse zum Pyruvat hinzufügen (Reaktion 8-16) und für die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA (Reaktion 9-1, gleichfalls mit zwei multipliziert), erhalten wir folgende Gesamtreaktion für die gesamte Reaktionsfolge von der Glucose bis zum TCA-Zyklus:



Wenn Sie sich diese zusammenfassende Reaktion anschauen, könnten Ihnen zwei Aspekte ganz besonders auffallen: der bislang geringe ATP-Gewinn und die Menge von Coenzymmolekülen, die während der Oxidation von Glucose reduziert werden. Trotz des geringen ATP-Ertrags müssen wir die reduzierten Coenzyme NADH und FADH₂ als hoch energetische Verbindungen ansehen. Später werden wir in diesem Kapitel darstellen, dass der Transfer von Elektronen von diesen Coenzymen zum Sauerstoff stark exergonisch abläuft. Somit liefert die Reoxidation der zwölf reduzierten Coenzymmoleküle, die auf der rechten Seite der Reaktion 9-3 stehen, die Energie, die benötigt wird, um die Synthese des größten Teils der 38 ATP-Moleküle anzutreiben, die während der vollständigen Oxidation von Glucose gebildet werden können.

Im Hinblick auf die Freisetzung dieser Energie müssen wir uns mit den noch verbleibenden Schritten der Zellatmung beschäftigen – Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung. Vorher schauen wir uns aber noch weitere Merkmale des TCA-Zyklus an: dessen Regulierung, dessen zentrale Position im Energiemetabolismus und dessen Rolle in anderen metabolischen Stoffwechselwegen.

9.3.7 Mehrere TCA-Enzyme unterliegen der allosterischen Regulation

Ebenso wie alle metabolischen Stoffwechselwege muss auch der TCA-Zyklus sorgfältig reguliert werden, um sicherzustellen, dass der Aktivitätsgrad das Bedürfnis der Zelle nach dessen Produkten widerspiegelt. Die wichtigsten regulatorischen Stellen sind in der ► *Abbildung 9.7* dargestellt. Die Kontrolle erfolgt vor allem durch die **allosterische Regulation** von vier Schlüsselenzymen durch spezifische *Effektormoleküle*, die reversibel an die Schlüsselenzyme binden. Bestimmt erinnern Sie sich noch daran, dass wir in *Kapitel 5* festgestellt haben, dass Effektormoleküle entweder als Inhibitoren oder Aktivatoren wirken können, was wir in der *Abbildung 9.7* als rote Minus- bzw. grüne Pluszeichen gekennzeichnet haben. Außer der allosterischen Regulation wird der Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDH) reversibel durch Phosphorylierung inaktiviert und durch Dephosphorylierung von einer Proteinkomponente aktiviert.

Der Regulation des TCA-Zyklus liegt eine zentrale Logik zugrunde. Es werden Acetyl-CoA, NAD⁺, FAD und ADP als Substrate verwendet und die Produkte NADH, FADH₂, CO₂ und ATP gebildet (siehe Reaktionen 9-3 und 9-4). Drei dieser Produkte – NADH, ATP und Acetyl-CoA – sind wichtige allosterische Effektoren von einem oder von mehreren Enzymen, wie Sie der *Abbildung 9.7* entnehmen können. Außerdem aktivieren NAD⁺, ADP und AMP jeweils mindestens eines der regulatorischen Enzyme. Daher ist der Kreislauf höchst empfindlich für den Redox- und Energiestatus der Zelle, der sowohl von dem Verhältnis von NADH/NAD⁺ und den relativen Konzentrationen von ATP, ADP und AMP bestimmt wird.

Die vier in der *Abbildung 9.7* aufgeführten NADH erzeugenden Dehydrogenasen werden von NADH gehemmt. Daher senkt eine Steigerung der NADH-Konzentration des Mitochondriums die Aktivitäten dieser Dehydrogenasen, was zur Minderung der Aktivität des TCA-Zyklus führt. Des Weiteren wird PDH von ATP gehemmt, das in größerer Menge vorliegt, wenn viel Energie vorhanden ist. Und sowohl PDH als auch Isocitratdehydrogenase werden durch AMP und ADP aktiviert, die in größerer Konzentration vorliegen, wenn Energie benötigt wird.

Die Verfügbarkeit von Acetyl-CoA wird in erster Linie von der Aktivität des PDH-Komplexes bestimmt (siehe Reaktion 9-1), der von NADH, ATP und Acetyl-CoA allosterisch gehemmt und von NAD⁺, AMP und freiem CoA (*Abbildung 9.7*) aktiviert wird. Außerdem wird der Enzymkomplex durch Phosphorylierung einer Proteinkomponente inaktiviert, wenn das Verhältnis [ATP]/

[ADP] im Mitochondrium hoch ist und durch Entfernen der Phosphatgruppe aktiviert, wenn das Verhältnis $[ATP]/[ADP]$ niedrig ist. Diese Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen werden von der *PDH-Kinase* bzw. von der *PDH-Phosphatase* katalysiert. So ist es keineswegs überraschend, dass ATP als Aktivator der Kinase und als Inhibitor der Phosphatase wirkt.

Dank dieser vielen Kontrollmechanismen ist der Vorgang der Acetyl-CoA-Bildung hoch empfindlich gegenüber den Verhältnissen von $[Acetyl-CoA]/[CoA]$ und $[NADH]/[NAD^+]$ im Mitochondrium und auch gegenüber dem mitochondrialen ATP-Status. Neben diesen regulatorischen Auswirkungen auf die Reaktionen des TCA-Zyklus erfolgt durch die hemmende Wirkung von Citrat und Acetyl-CoA auf die Phosphofruktokinase bzw. die Pyruvatkinase eine Rückkopplungskontrolle vom TCA-Zyklus auf die Glykolyse (siehe *Abbildung 8.8* und *Abbildung 9.7*).

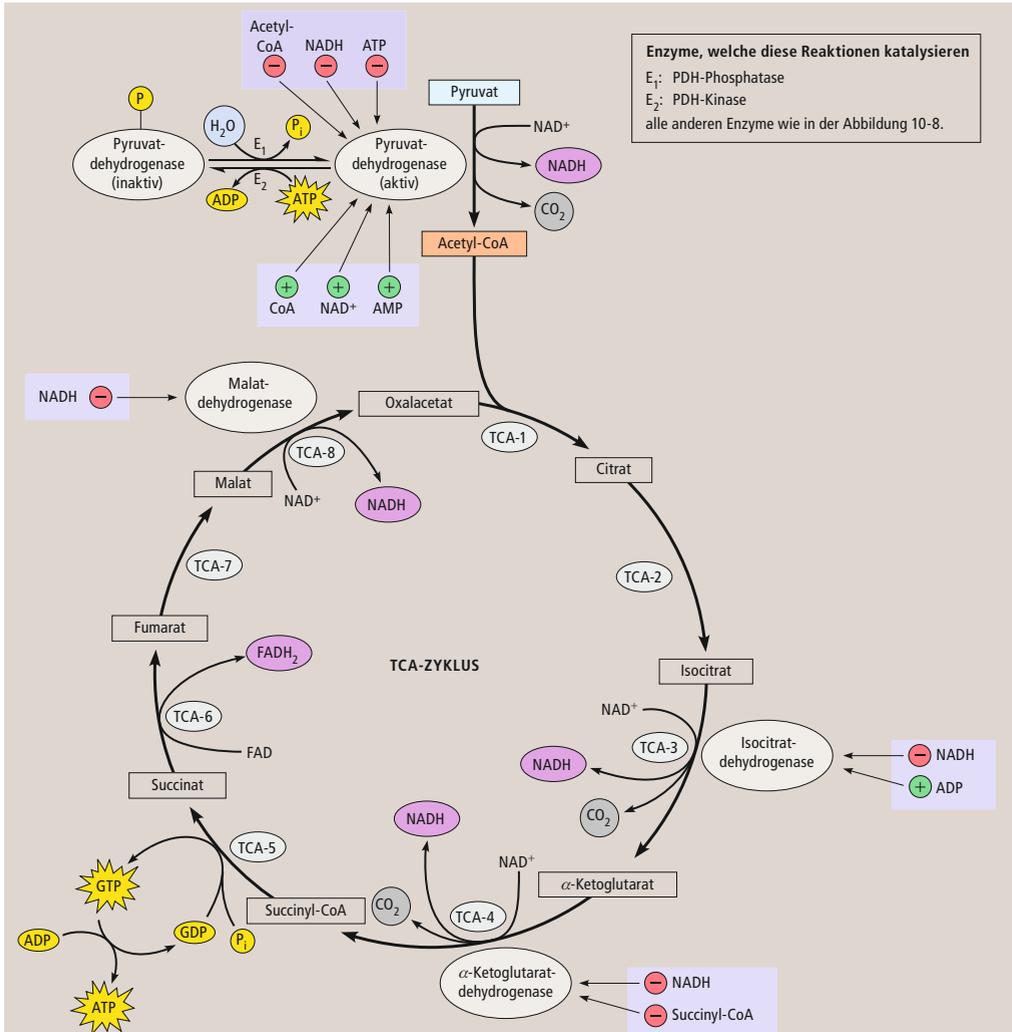


Abbildung 9.7: Die Regulation des TCA-Zyklus. Die Reaktion der Pyruvatdehydrogenase und der TCA-Zyklus sind hier skizziert. Die Bezeichnungen der regulatorischen Enzyme sind voll ausgeschrieben. Die wichtigsten regulatorischen Effekte sind entweder als Aktivierung (+) oder Hemmung (–) gekennzeichnet. Zu den allosterischen Regulatoren gehören CoA, NAD^+ , AMP und ADP als Aktivatoren und Acetyl-CoA, NADH, ATP und Succinyl-CoA als Inhibitoren. Abgesehen von dem allosterischen Effekt auf die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase aktiviert ATP zudem die PDH-Kinase (E₂), das Enzym, das eine Komponente des PDH-Komplexes phosphoryliert, wodurch er in seine inaktive Form umgewandelt wird. Das Enzym PDH-Phosphatase (E₁) entfernt die Phosphatgruppe, wodurch das Enzym in seine aktive Form konvertiert wird.

Copyright

Daten, Texte, Design und Grafiken dieses eBooks, sowie die eventuell angebotenen eBook-Zusatzdaten sind urheberrechtlich geschützt. Dieses eBook stellen wir lediglich als **persönliche Einzelplatz-Lizenz** zur Verfügung!

Jede andere Verwendung dieses eBooks oder zugehöriger Materialien und Informationen, einschließlich

- der Reproduktion,
- der Weitergabe,
- des Weitervertriebs,
- der Platzierung im Internet, in Intranets, in Extranets,
- der Veränderung,
- des Weiterverkaufs und
- der Veröffentlichung

bedarf der **schriftlichen Genehmigung** des Verlags. Insbesondere ist die Entfernung oder Änderung des vom Verlag vergebenen Passwortschutzes ausdrücklich untersagt!

Bei Fragen zu diesem Thema wenden Sie sich bitte an: info@pearson.de

Zusatzdaten

Möglicherweise liegt dem gedruckten Buch eine CD-ROM mit Zusatzdaten bei. Die Zurverfügungstellung dieser Daten auf unseren Websites ist eine freiwillige Leistung des Verlags. **Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.**

Hinweis

Dieses und viele weitere eBooks können Sie rund um die Uhr und legal auf unserer Website herunterladen:

<http://ebooks.pearson.de>