

CITRATCYKLUS!!



CITRATCYKLUS!!

Die Aufgabe des Citratcyklus ist:

- der oxidative Abbau von Acetyl-CoA
(und die somit gebildeten
Reduktionsäquivalente)
- Lieferung von Substraten für verschiedene Synthesen

CITRATCYKLUS!!

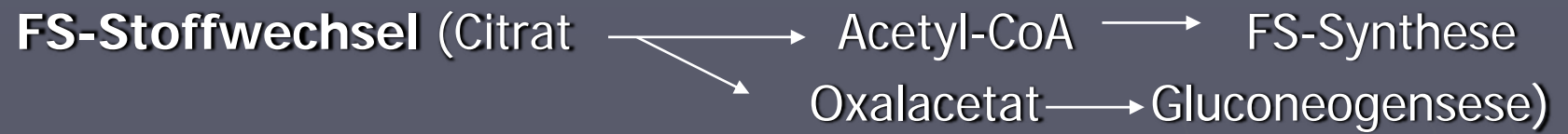
Die Aufgabe des Citratcyklus ist es

Lieferung von Substraten für verschiedene Synthesen
d.h.,

der Citratcyklus stellt nicht den katabolen Endpunkt des
oxidativen Abbaus,
sondern seine Zwischenprodukte sind die Ausgangssubstrate
vieler anaboler Reaktionen.

CITRATCYKLUS!!

Die Verknüpfungen des Citratcyklus sind:



CITRATCYKLUS!!

Die Verknüpfungen des Citratcyklus sind:

- **FS-Stoffwechsel** (Citrat \longrightarrow Acetyl-CoA \longrightarrow FS-Synthese
Oxalacetat \longrightarrow Gluconeogenese)

- **AS-Stoffwechsel (GOT)**

- **Porphyrinstoffwechsel**

Succinyl-Co-A bildet mit Glycin die S-Aminolävulinsäure,
außerdem entsteht es beim Abbau von **Valin, Propionyl-CoA**

Das **Propionyl-CoA** seinerseits
entsteht durch den **Isoleucin-Abbau** und dem
Abbau durch **ungeradzahliges FS!!**

Glykolyse

Glykoneogenese (Oxalacetat-Phosphoenolpyruvat)

Aus Malat entsteht Pyruvat, das Ausgangssubstrat für Alanin, Serin,
Glycin und Acetyl-CoA.

1. TRANSAMINIERUNG
PALP-abhängig

2. OXIDATIVE
DECARBOXYLIERUNG
TPP+Liponsäure abhängig

3. BETA-OXIDATION
FAD-abhängig

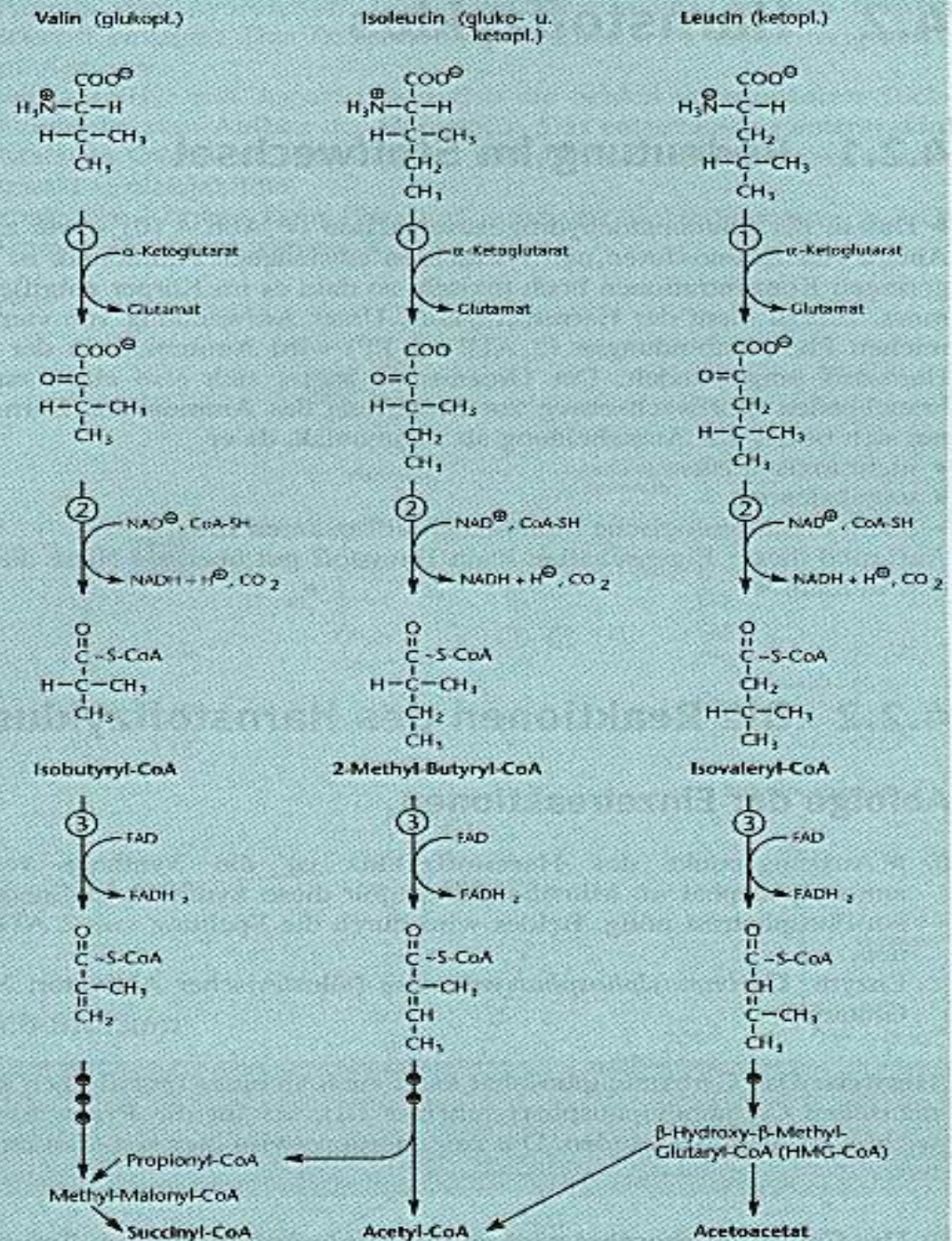


Abb. 4.13: Abbau von Valin, Isoleucin und Leucin

CITRATCYKLUS!!

Die Verknüpfungen des Citratcyklus sind:

- **FS-Stoffwechsel** (Citrat $\begin{matrix} \longrightarrow & \text{Acetyl-CoA} & \longrightarrow & \text{FS-Synthese} \\ & \searrow & & \text{Oxalacetat} \longrightarrow & \text{Gluconeogenese} \end{matrix}$)

- **AS-Stoffwechsel (GOT)**

- **Porphyrinstoffwechsel**

Succinyl-Co-A bildet mit Glycin die S-Aminolävulinsäure,
außerdem entsteht es beim Abbau von **Valin, Propionyl-CoA**

Das **Propionyl-CoA** seinerseits
entsteht durch den **Isoleucin-Abbau** und dem
Abbau durch **ungeradzahliger FS!!**

Glykolyse

Glykoneogenese (Oxalacetat-Phosphoenolpyruvat)

Aus Malat entsteht Pyruvat, das Ausgangssubstrat für Alanin, Serin,
Glycin und Acetyl-CoA.

DIE AMPHIBOLE NATUR DES CITRATCYKLUS!!!

CITRATCYKLUS!!

Anaplerotische Reaktionen???



CITRATCYKLUS!!

Anaplerotische Reaktionen:

- Carboxylierung von Pyruvat zu Oxalacetat
- Bildung von α -Ketoglutarat aus Glutamat
- Abbau ungeradzahliger FS \rightarrow Methyl-Malonyl-CoA \rightarrow Succinyl-CoA
- Phenylalanin, Tyrosin \rightarrow Fumarat

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

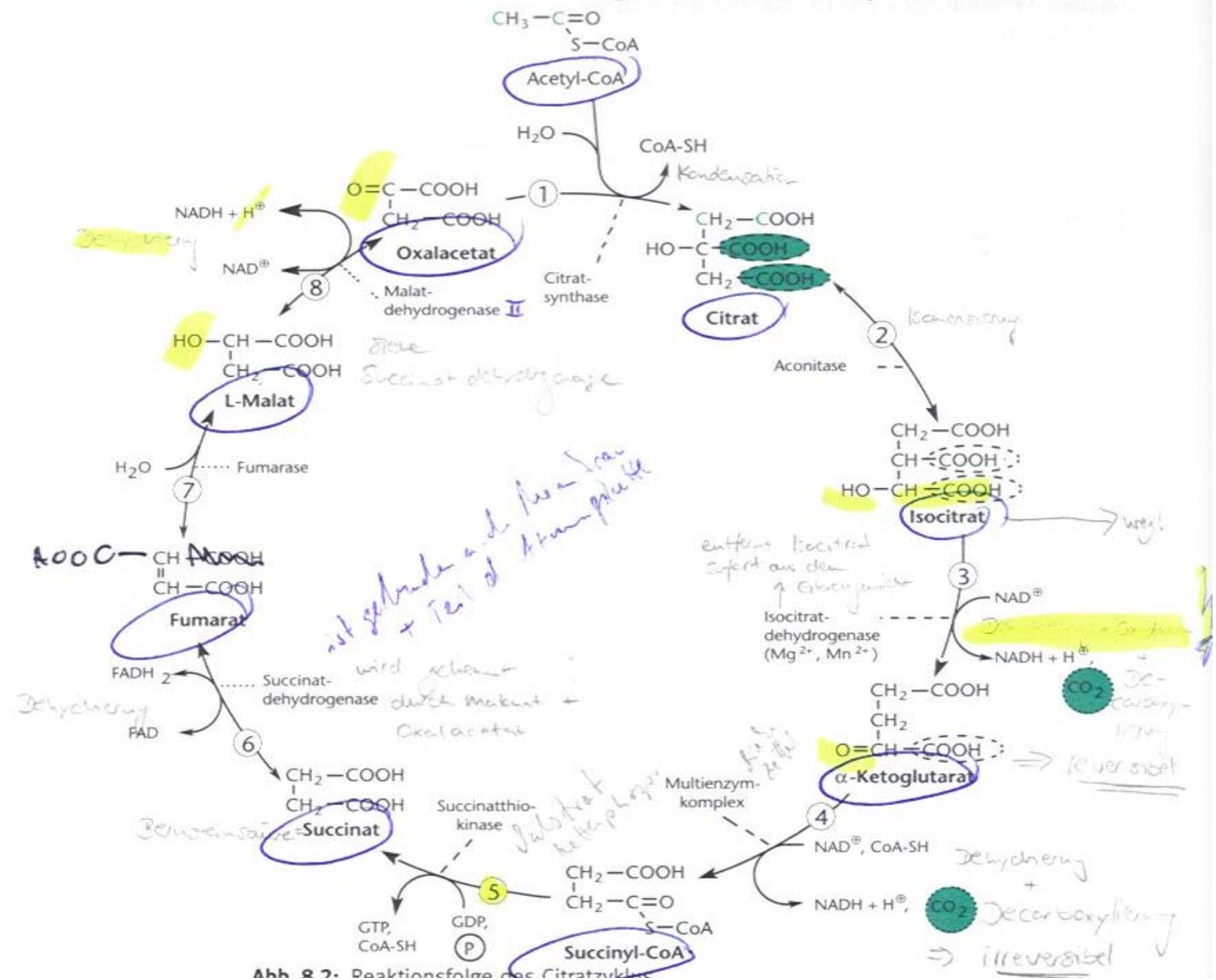


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Das Grundprinzip ist

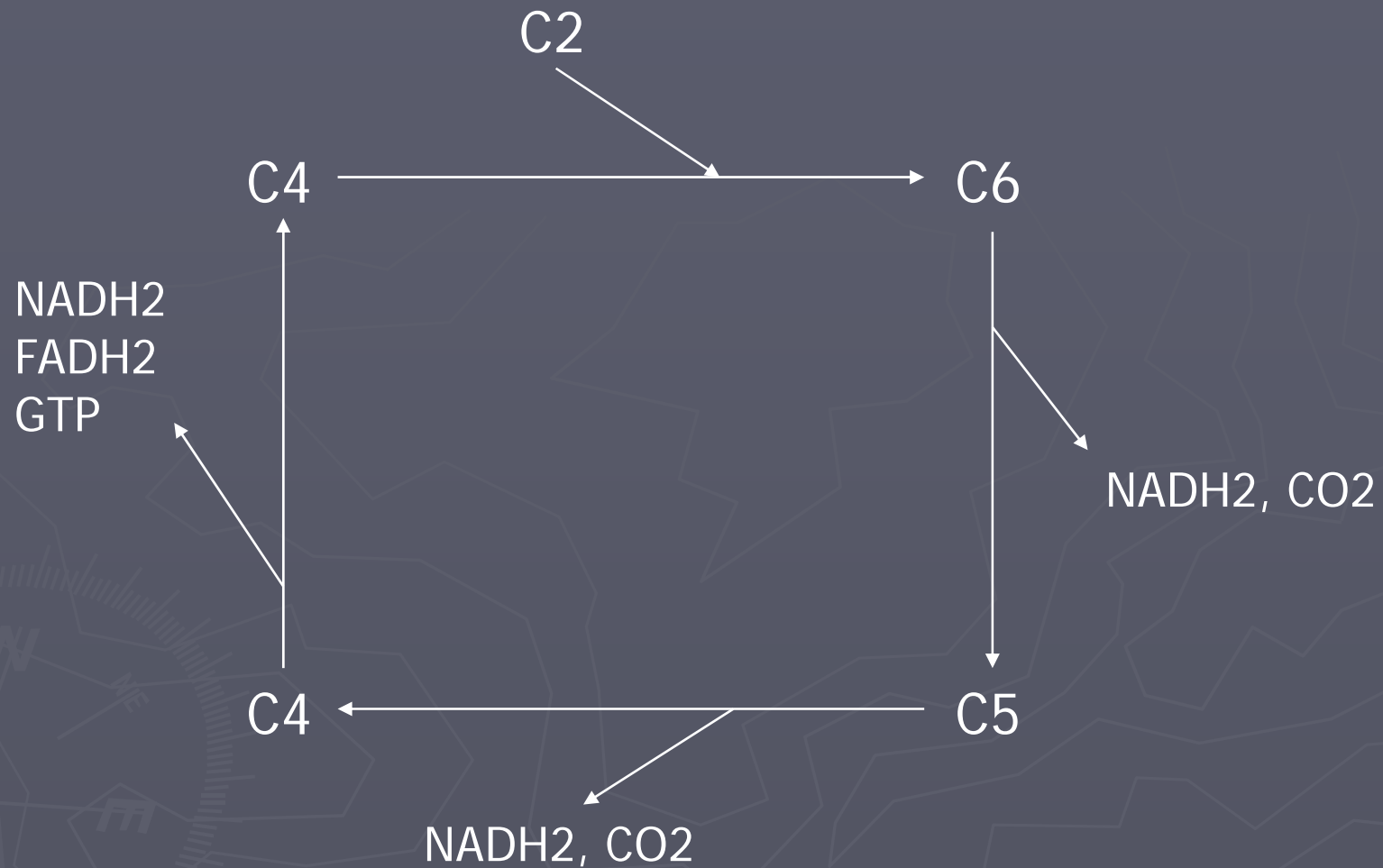
eine eingeschleuste **C2-Einheit**, hier also **Acetyl-CoA**,

unter **Kondensation** mit einer **C4-Einheit**, **Oxalacetat...**

das Ergebnis: eine **C6-Einheit=CITRAT!!**

Ab dem Citrat kommt es zu einer
schrittweisen **DECARBOXYLIERUNG**,
bis wieder **Oxalacetat** entstanden ist
Und wieder den „Anfang“ stellen kann.

CITRATCYKLUS!!



0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

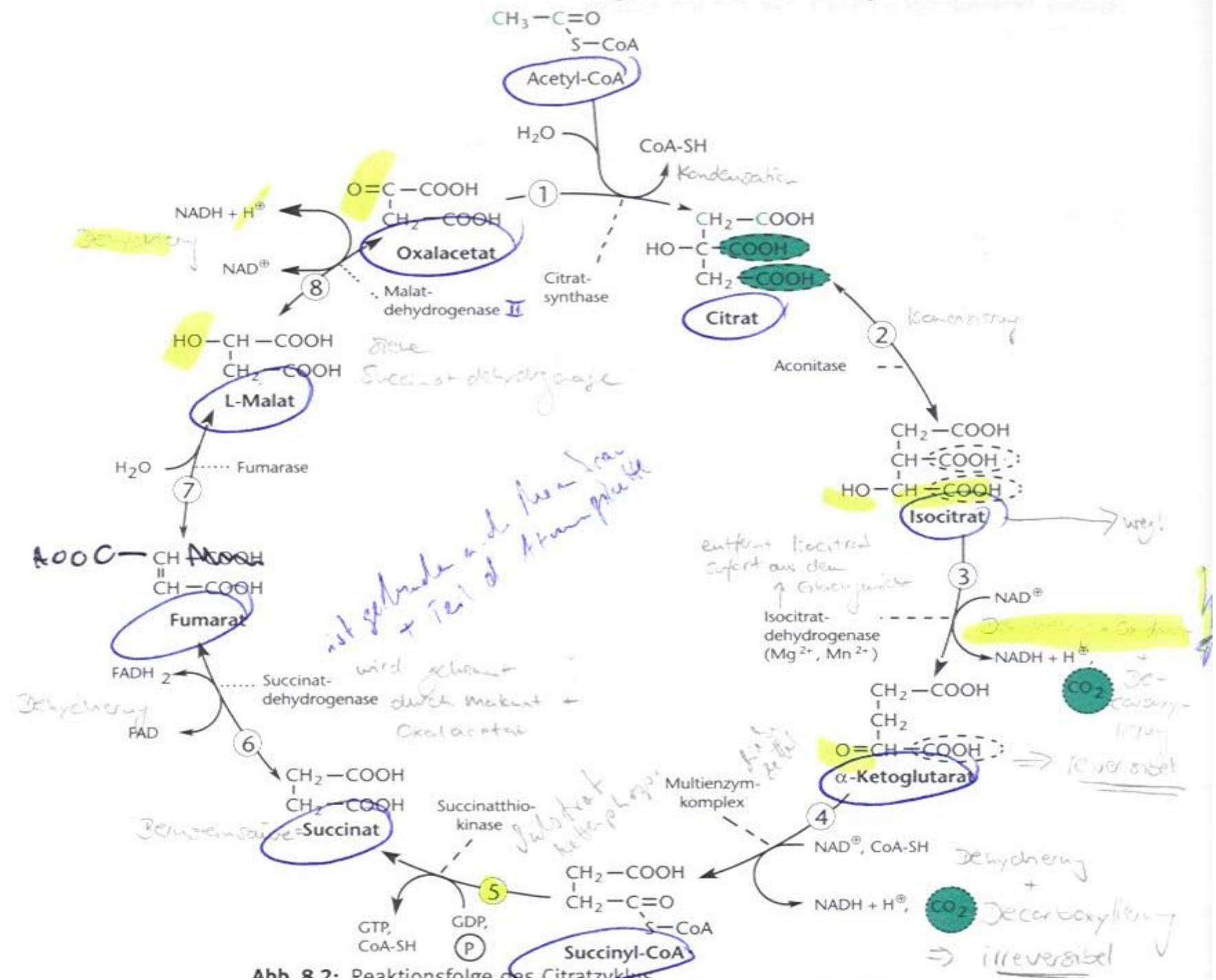


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Das Grundprinzip ist

eine eingeschleuste **C2-Einheit**, hier also **Acetyl-CoA**,

unter **Kondensation** mit einer **C4-Einheit**, **Oxalacetat...**

das Ergebnis: eine **C6-Einheit=CITRAT!!**

das Enzym: **Citratsynthase**

reguliert durch mitochondriales **ATP**, **NADH₂**

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

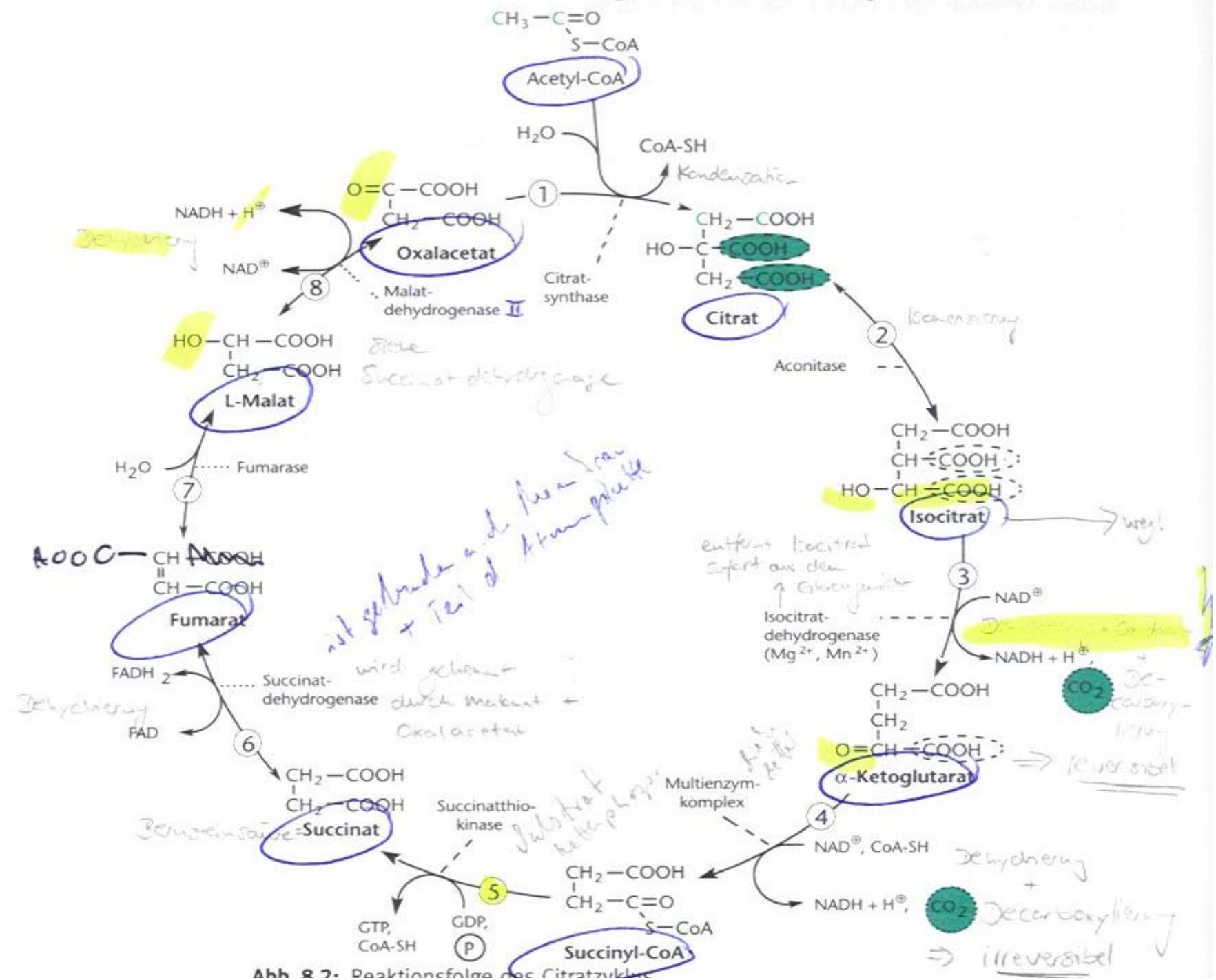


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Das entstandene Citrat wird jetzt zu Isocitrat isomerisiert

Enzym: Aconitase

Hemmung bei ATP-Überschuß

und kompetitive Hemmung durch Fluoracetat

Dieser Schritt dient der Umlagerung der Hydroxylgruppe von dem C2 auf das C3.

Von hier kann diese Hydroxylgruppe leicht oxidiert werden.

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

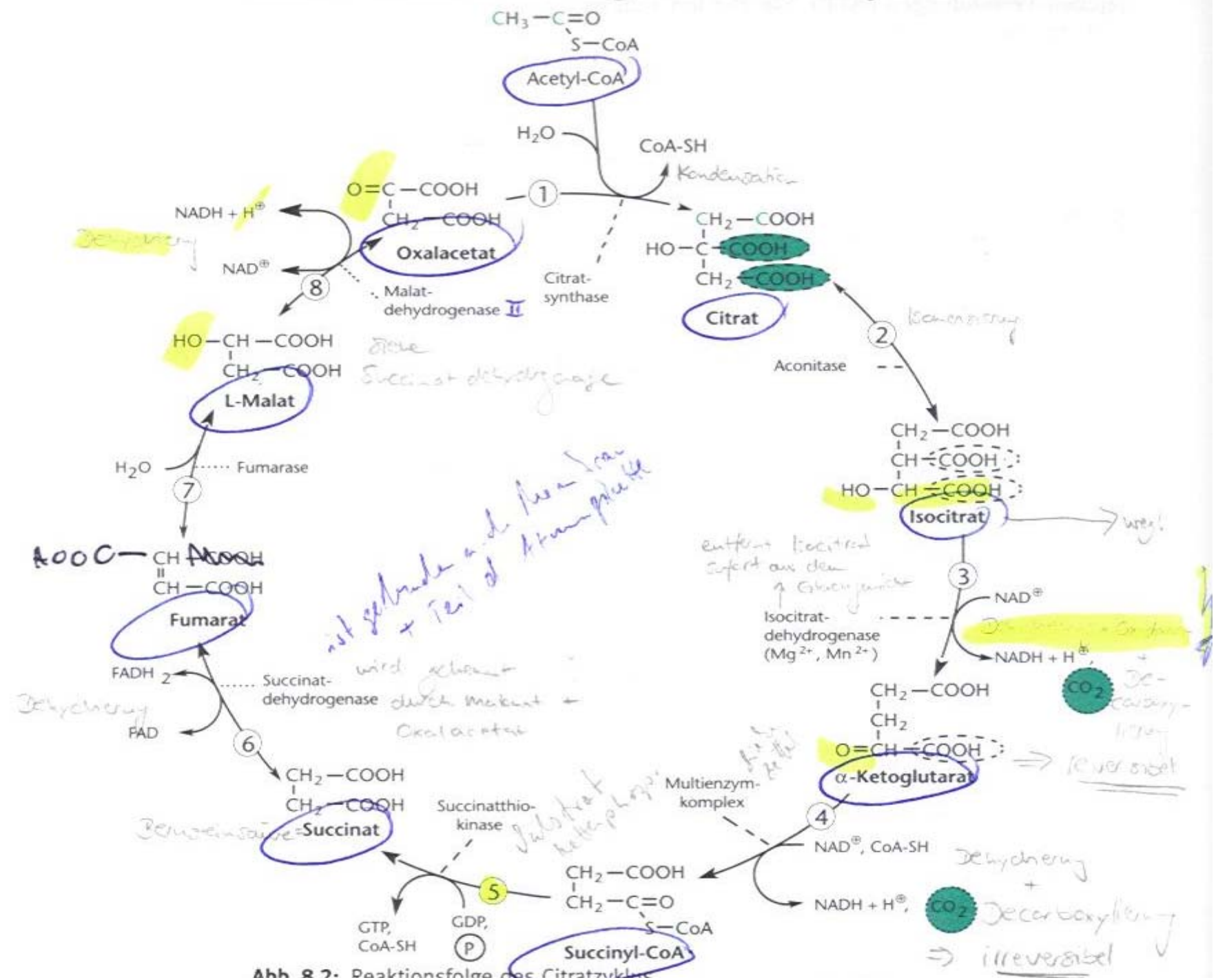


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Dieser Schritt dient der Umlagerung der Hydroxylgruppe von dem C2 auf das C3 woraus das **Isocitrat** entsteht.

Von hier kann diese Hydroxylgruppe leicht oxidiert werden.

Enzym: **Isocitratdehydrogenase (Mg,Mn)**

Außerdem kommt es ebenfalls zu einer Decarboxylierung

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

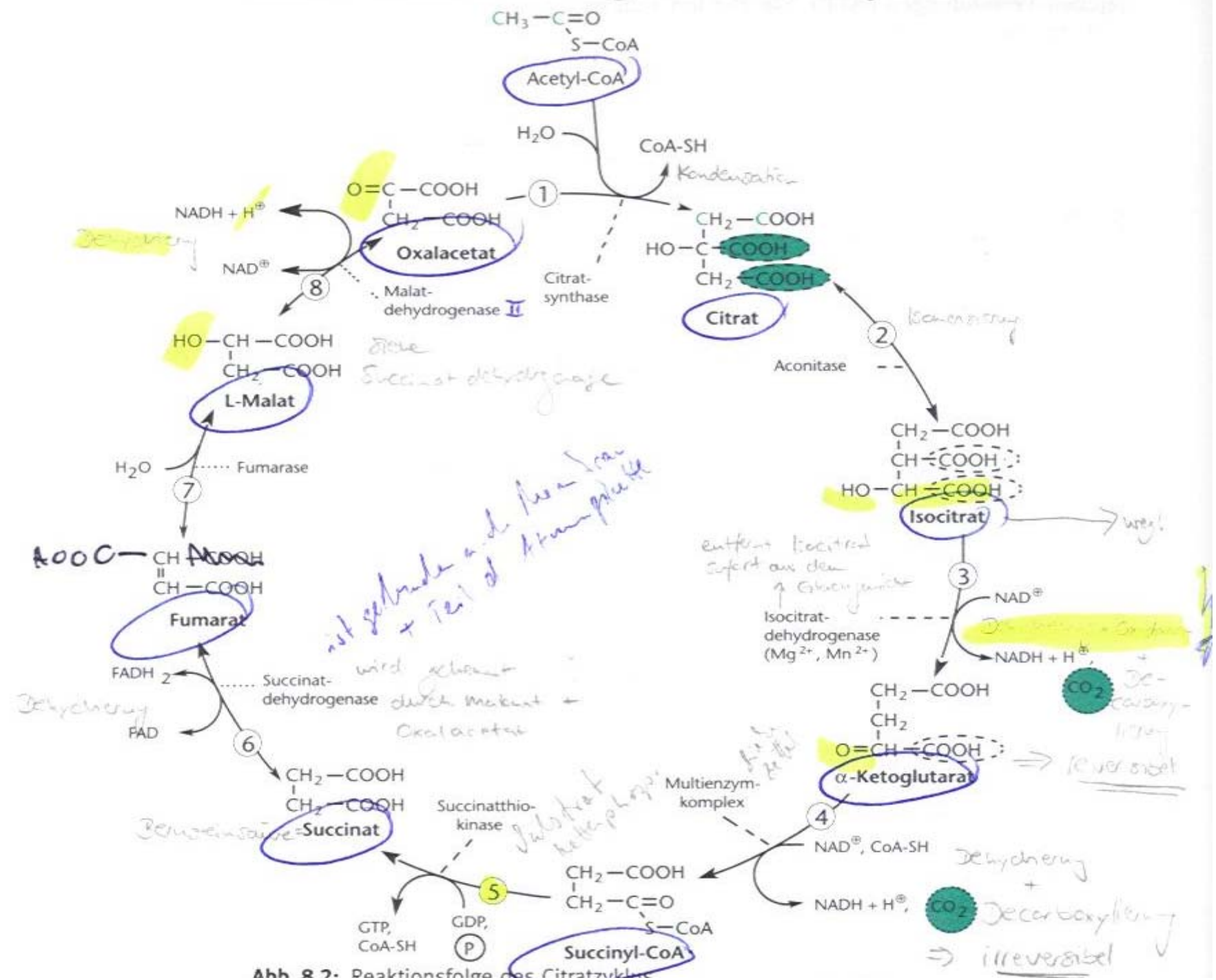


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Dieser Schritt dient der Umlagerung der Hydroxylgruppe von dem C2 auf das C3 woraus das **Isocitrat** entsteht.

Von hier kann diese Hydroxylgruppe leicht oxidiert werden.

Enzym: **Isocitratdehydrogenase (Mg,Mn)**

Außerdem kommt es ebenfalls zu einer Decarboxylierung

Bei diesen Dehydrierungs.- und Decarboxylierungsreaktionen werden **2Hs** frei, die direkt auf das **NAD** übertragen werden und in die Atmungskette eingespeist werden können.

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

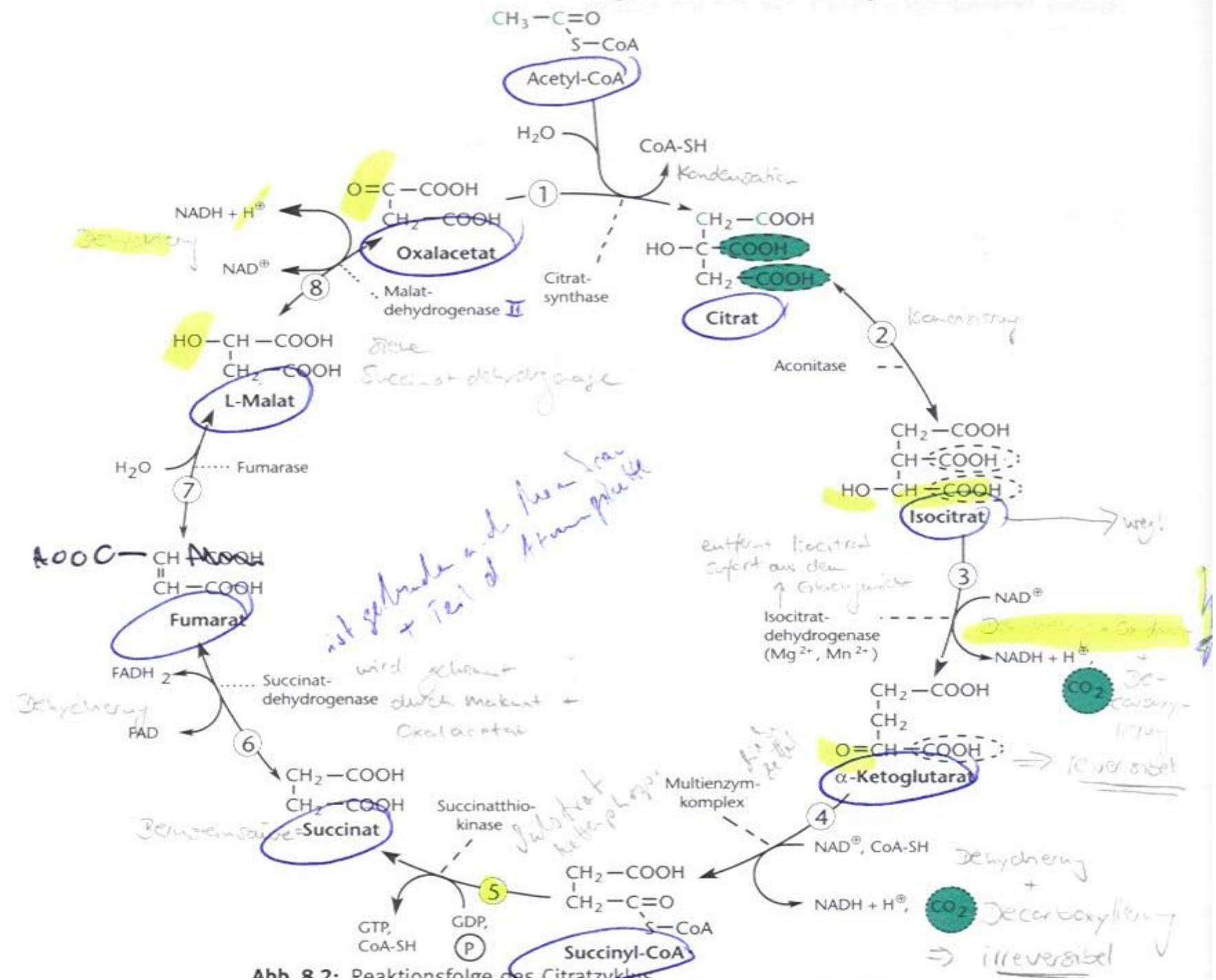


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Dieser Schritt dient der Umlagerung der Hydroxylgruppe von dem C2 auf das C3 woraus das **Isocitrat** entsteht.

Von hier kann diese Hydroxylgruppe leicht oxidiert werden.

Enzym: **Isocitratdehydrogenase (Mg,Mn)**

Außerdem kommt es ebenfalls zu einer Decarboxylierung

Durch diese beiden Reaktionsschritte entsteht
das **α -Ketoglutarat.**

Zwischenschritt?!

CITRATCYKLUS!!

Dieser Schritt dient der Umlagerung der Hydroxylgruppe von dem C2 auf das C3 woraus das **Isocitrat** entsteht.

Von hier kann diese Hydroxylgruppe leicht oxidiert werden.

Enzym: **Isocitratdehydrogenase (Mg,Mn)**

Außerdem kommt es ebenfalls zu einer Decarboxylierung

Durch diese beiden Reaktionsschritte entsteht das **α -Ketoglutarat**.

Zwischenschritt: Citrat \rightarrow Oxalsuccinat \rightarrow α -Ketoglutarat

Das Oxalsuccinat ist eine instabile β -Ketosäure, die noch während der Bindung am Enzym eine Carboxylgruppe verliert und zu α -Ketoglutarat wird!!

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

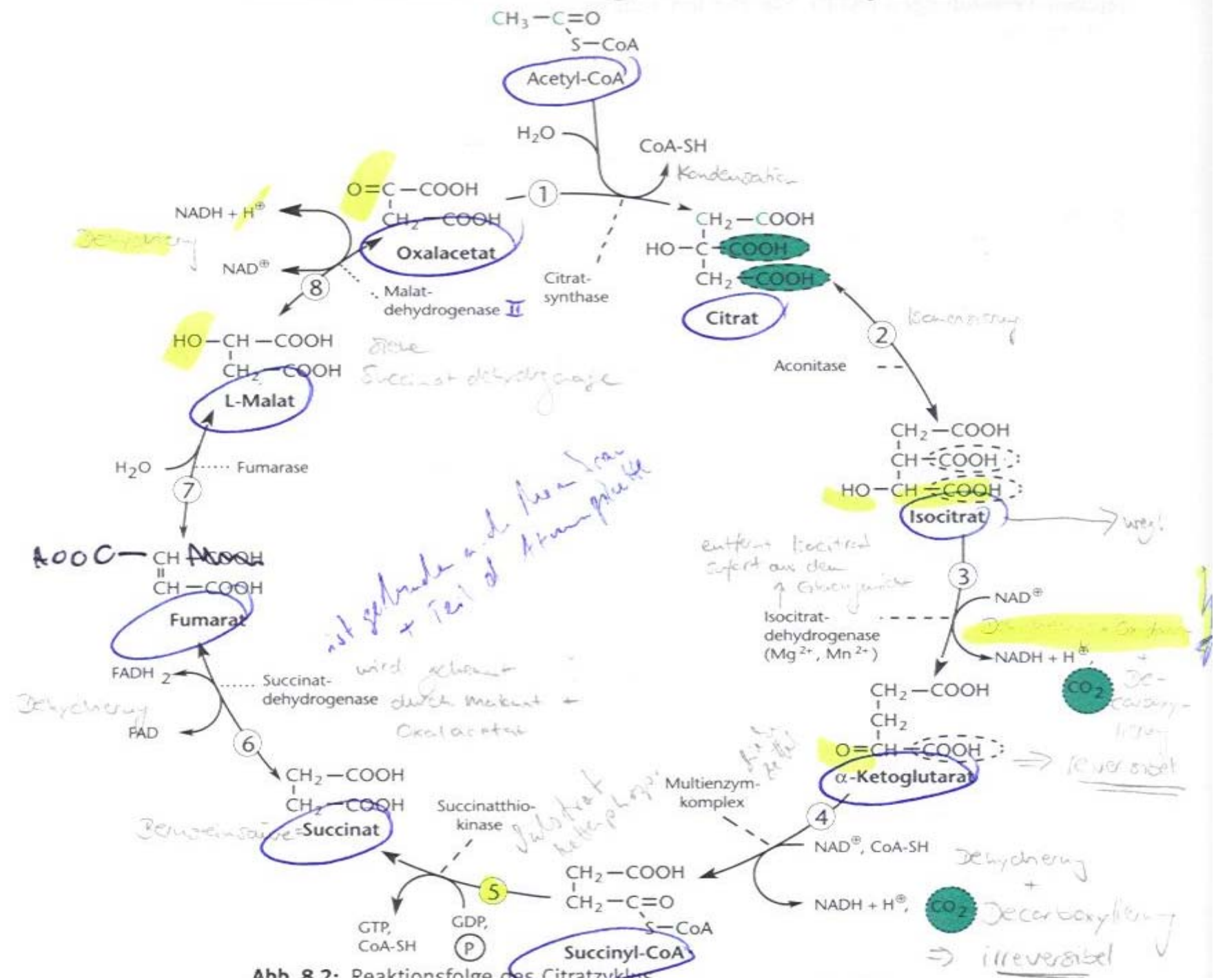


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Durch diese beiden Reaktionsschritte entsteht das **α -Ketoglutarat**.

Diese beiden Schritte sind reversibel.

Der kommende ist irreversibel...

An einem Multienzymkomplex kommt es zu einer Oxidation und zu einer Dehydrierung.

Dieser Komplex besitzt als Co-Enzyme:

TPP

Liponsäure

NAD

FAD

CoA

(Vergleiche die Pyruvat-Dehydrogenase)

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

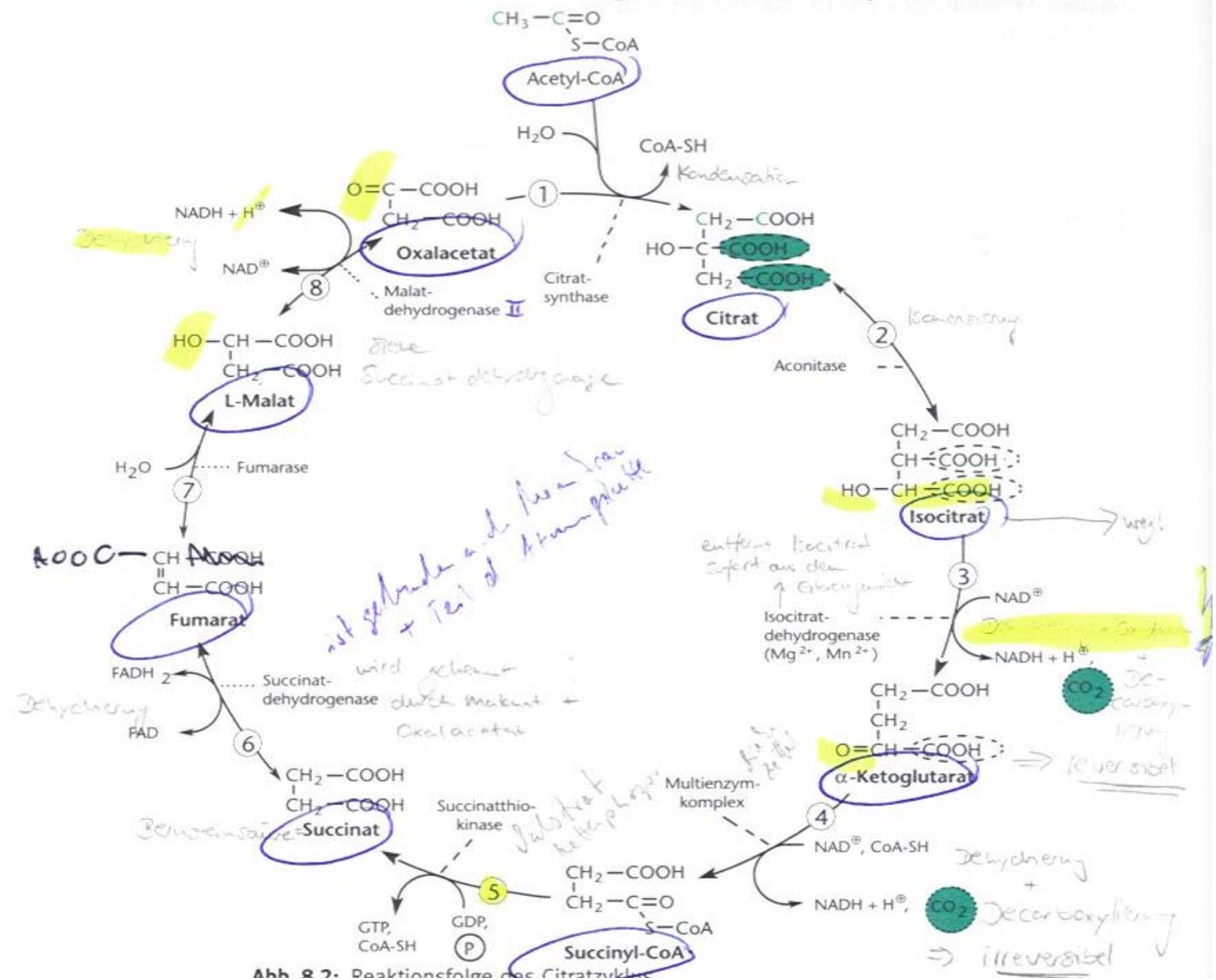


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Welche Aussage über den Citratcyklus trifft nicht zu?

Bei Durchsatz einer Acetylgruppe

- a) werden auf 3 NAD Hydridionen übertragen
- b) werden Reduktionsäquivalente auf FAD übertragen
- c) wird intermediär ein Molekül Liponsäureamid reduziert
- d) wird ein Molekül cis-Aconitat unter NAD-Verbrauch zu Isocitrat oxidiert
- e) entsteht bei der Oxidation eines Moleküls α -Ketoglutarat ein energiereicher Thioester.

CITRATCYKLUS!!

Welche Aussage über den Citratcyklus trifft nicht zu?
Bei Durchsatz einer Acetylgruppe

- a) wird auf 3 NAD jeweils ein Hydridion übertragen
- b) werden Reduktionsäquivalente auf FAD übertragen
- c) wird intermediär ein Molekül Liponsäureamid reduziert
- d) wird ein Molekül cis-Aconitat unter NAD-Verbrauch zu Isocitrat oxidiert
- e) entsteht bei der Oxidation eines Moleküls α -Ketoglutarat ein energiereicher Thioester.

d)

CITRATCYKLUS!!

Zu d):

Um eine oxidative Decarboxylierung zu ermöglichen muß das Citrat zu Isocitrat isomerisiert werden.

Die ACONITASE dehydratisiert das Citrat zunächst zu cis-Aconitat und hydratisiert es dann zu Isocitrat.

Eine Oxidation findet nicht statt.

(Bei der Umwandlung von Citrat in cis-Aconitat und dann in Isocitrat wird erst Wasser abgespalten und einer 2. Reaktion wieder angelagert.)

Die **Oxidation** ist eine chemische Reaktion.

Bei diesem Vorgang gibt der zu oxidierende Stoff (Elektronendonator) Elektronen an das Oxidationsmittel (Elektronenakzeptor) ab.

Dieses wird durch die Elektronenaufnahme reduziert (Reduktion).

Mit der Oxidation ist also immer auch eine Reduktion verbunden.

Beide Reaktionen zusammen werden als Teilreaktionen einer Redoxreaktion betrachtet.

Oxidation: Stoff A gibt ein Elektron ab.



Reduktion: Das Elektron wird von Stoff B aufgenommen.



Redoxreaktion: Stoff A gibt ein Elektron an Stoff B ab.



1. Reduktion: Abgabe von Sauerstoff

Im einfachsten Sinne ist eine Reduktion die *Abgabe von*

Sauerstoff: $2\text{HgO} \rightarrow 2\text{Hg} + \text{O}_2$

2. Reduktion: Aufnahme von Wasserstoff

Auf einer höheren Ebene definiert man Reduktion als Aufnahme von Wasserstoff (und Oxidation als Abgabe von Wasserstoff).

Anmerkung: Auch hier werden Elektronen aufgenommen. Das heißt, es wird ein Proton sowie ein Elektron aufgenommen. Weil Wasserstoff jedoch wenig elektronegativer ist, zieht jedes andere Atom das Wasserstoffelektron zu sich hin, wenn es eine Verbindung mit „H“ eingeht. (Es ist also eher eine Aufnahme von Elektronen als eine Aufnahme von Wasserstoff)

2. Reduktion: Aufnahme von Wasserstoff

Auf einer höheren Ebene definiert man Reduktion als Aufnahme von Wasserstoff (und Oxidation als Abgabe von Wasserstoff).

Auch hier werden Elektronen aufgenommen.

Das heißt, es wird ein Proton sowie ein Elektron aufgenommen. Weil Wasserstoff jedoch wenig elektronegativer ist, zieht jedes andere Atom das Wasserstoffelektron zu sich hin, wenn es eine Verbindung mit „H“ eingeht. (Es ist also eher eine Aufnahme von Elektronen als eine Aufnahme von Wasserstoff)

Dieser Reduktionsbegriff ist vor allem für biologische Vorgänge wichtig. In vielen Stoffwechselwegen einer Zelle findet eine Reduktion durch Übertragung von Wasserstoff statt.

Coenzyme z. B.: NAD, NADP oder FAD, welche in der Lage sind, Wasserstoff von einer Verbindung auf eine andere zu übertragen.

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

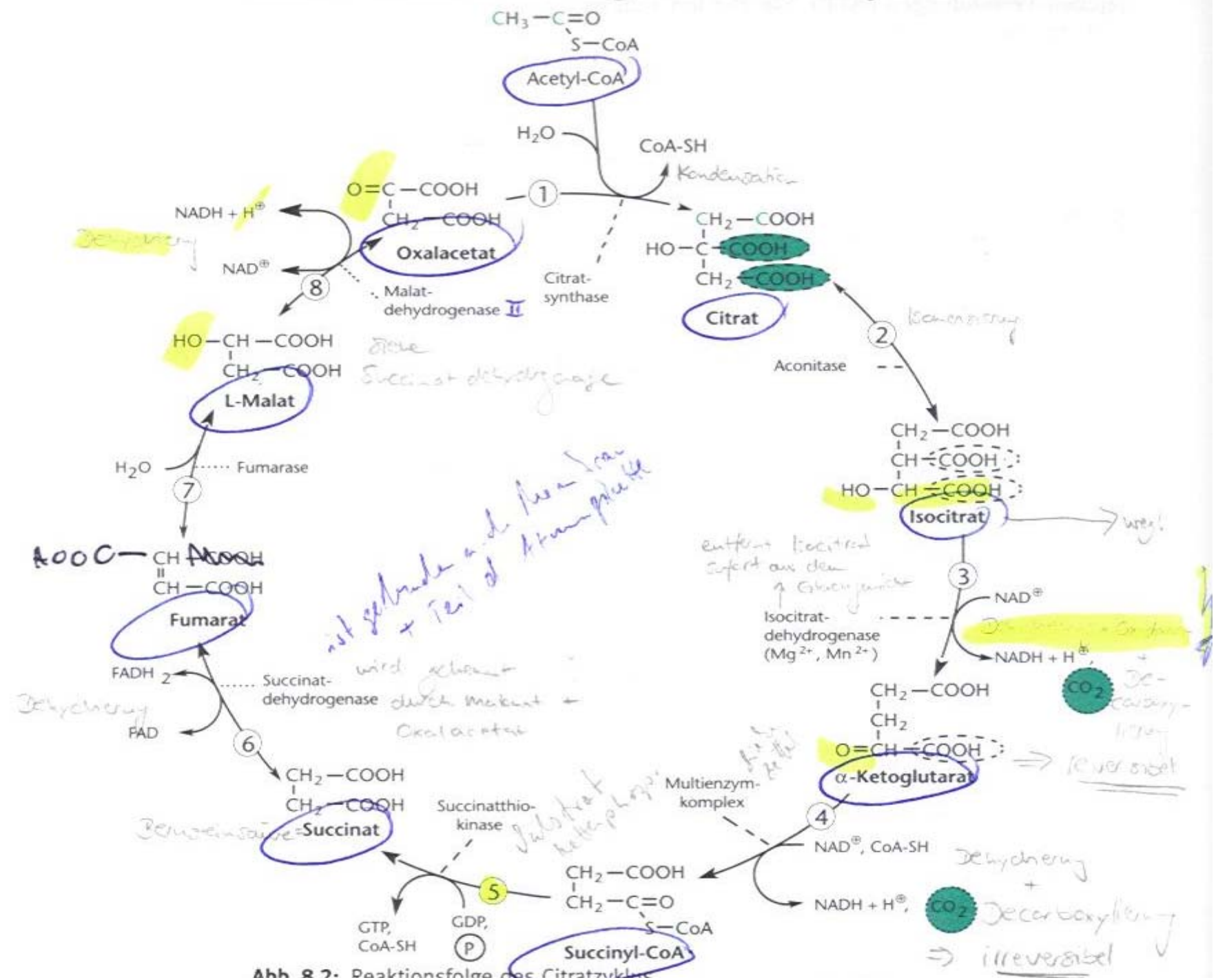


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Der kommende ist irreversibel...

An einem Multienzymkomplex kommt es zu einer Oxidation und zu einer Dehydrierung des α -Ketoglutarats. Irreversibel ist der Schritt, da hier Energie übertragen wird.

(CoA!!)

Das Ergebnis ist das **Succinyl-CoA**.

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

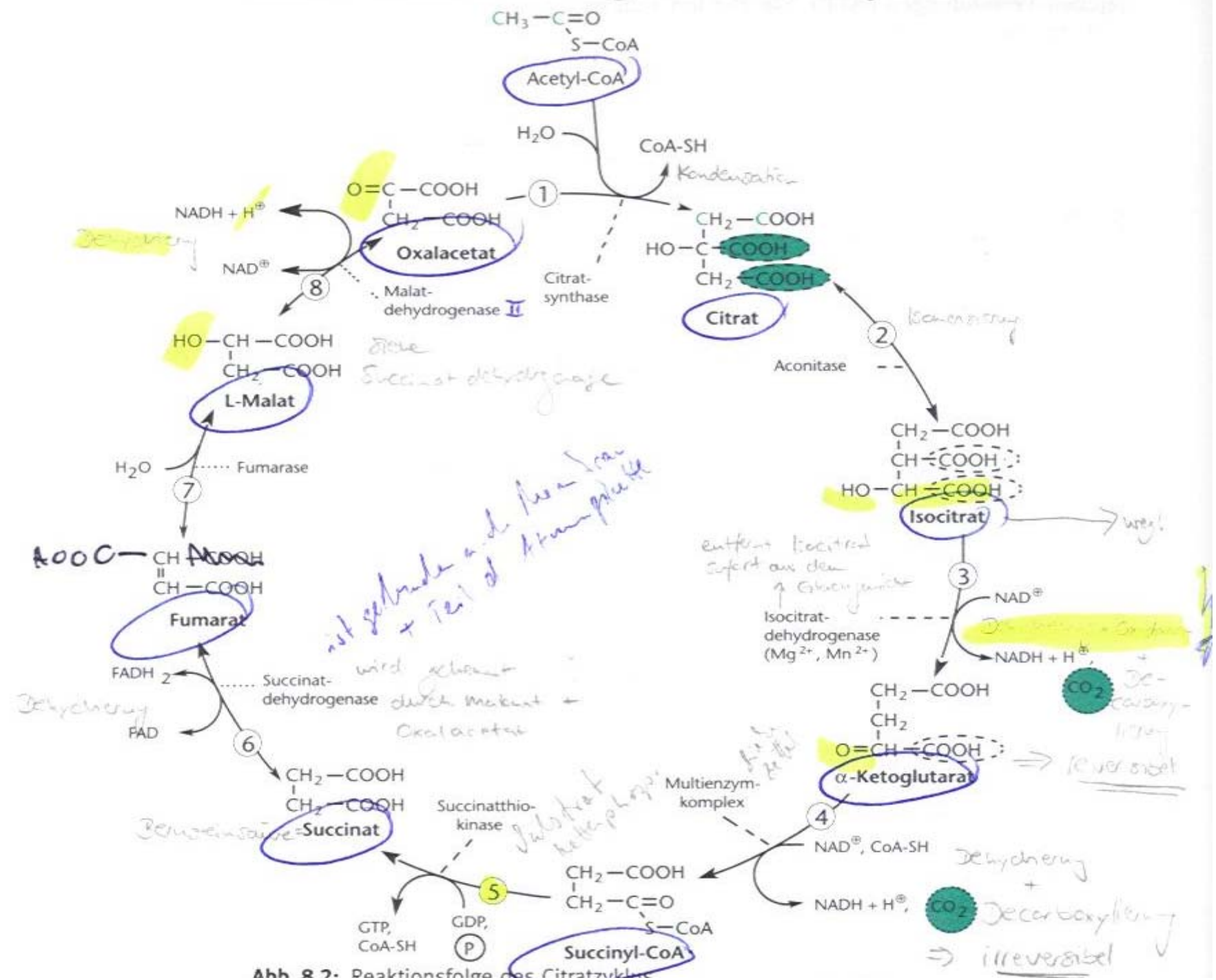


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Der kommende ist irreversibel...

An einem Multienzymkomplex kommt es zu einer Oxidation und zu einer Dehydrierung des α -Ketoglutarats.

Irreversibel ist der Schritt deswegen, da hier Energie übertragen wird.

(CoA!!)

Das Ergebnis ist das **Succinyl-CoA**.

Dieses wird durch die **Succinatthiokinase** gespalten,
in **Succinat**
und **CoA**.

Hierbei wird Energie frei!!,
die durch die Substratkettenphosphorylierung konserviert wird,
bis das GDP kommt, dem ja ein energiereiches Phosphat zum GTP fehlt,
und überträgt es darauf...

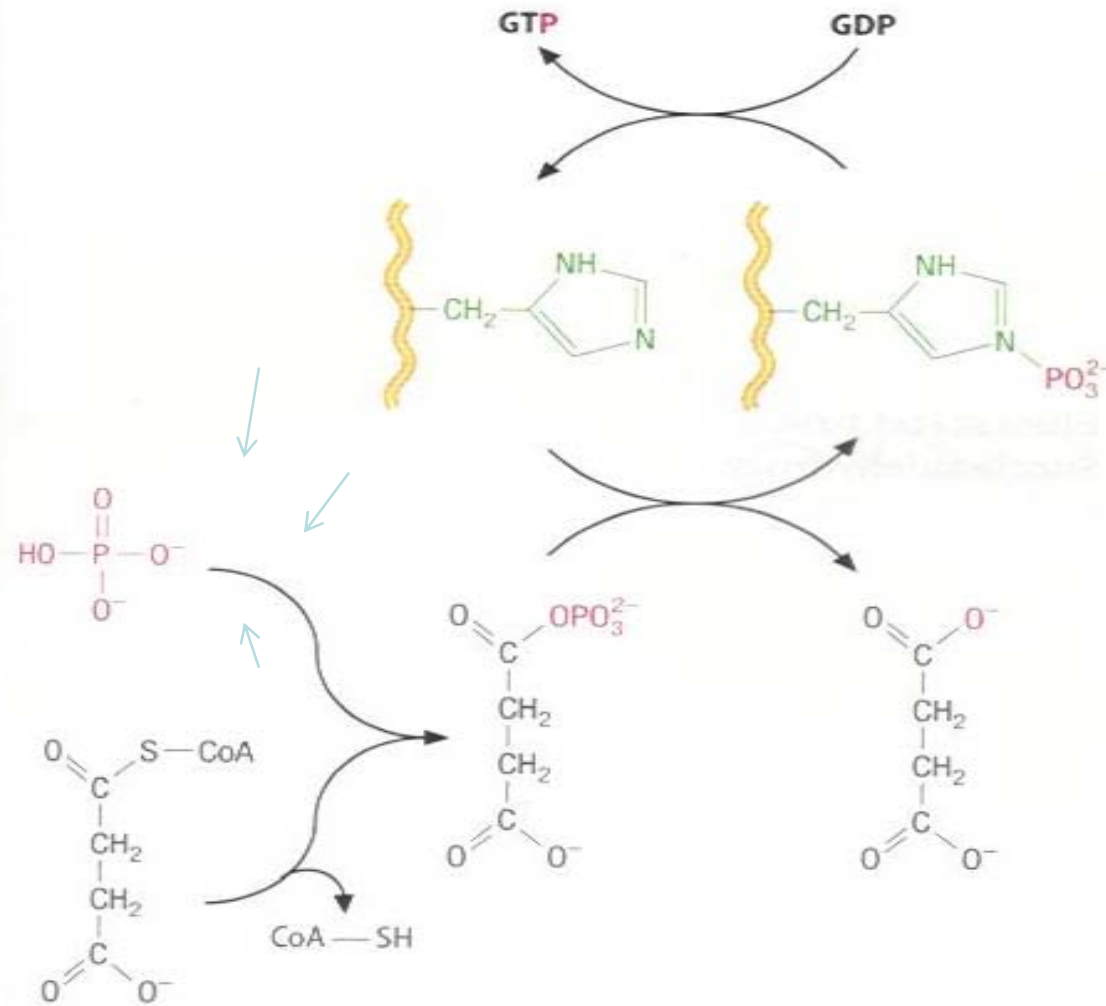


Abb. 17.6 Reaktionsmechanismus der Succinat-Thiokinase. Aus Succinyl-CoA wird zunächst durch Abspaltung von CoA mit Phosphat das energiereiche Succinylphosphat gebildet. Dieses wird anschließend unter Erhaltung einer energiereichen Bindung auf einen spezifischen Histidylrest des Enzyms übertragen und anschließend von hier aus zur Bildung eines ATP aus ADP verwendet

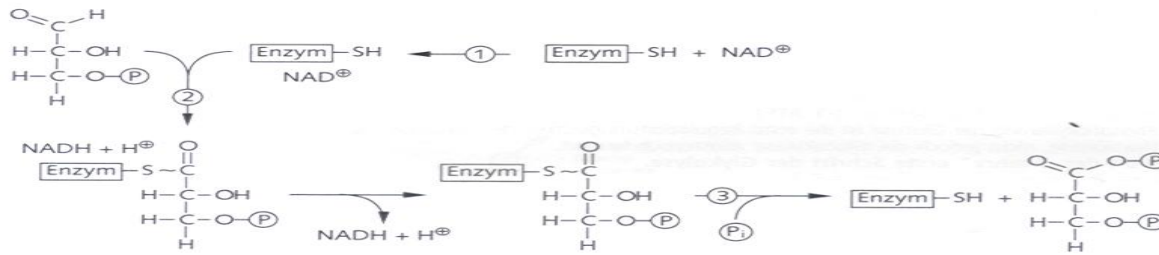


Abb. 6.12: Mechanismus der Substratkettenphosphorylierung.

- ① Zunächst lagert sich das Enzym mit NAD⁺ zu einem Enzym-NAD⁺-Komplex zusammen.
- ② Das Substrat (hier: Glycerinaldehyd-3-Ⓟ) bildet mit der SH-Gruppe des Enzyms einen Thioester, wobei NAD⁺ zu NADH+H⁺ reduziert wird.
- ③ Anschließend erfolgt eine *phosphorylytische Abspaltung* des Enzyms vom Substrat. Es entsteht 1,3-Bisphosphoglycerat, das eine energiereiche Säureanhydridbindung enthält und einen Phosphorsäurerest an ADP abgeben und somit ATP bilden kann.

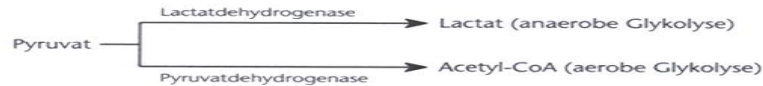


Abb. 6.13: Weiterverwertung des Pyruvats unter anaeroben und aeroben Bedingungen.

6.2.4 Besonderheiten der Glykolyse

Im Skelettmuskel

Bei guter Sauerstoffversorgung baut die Skelettmuskelzelle Glucose-6-Ⓟ zu Pyruvat ab, das durch die Pyruvat-Dehydrogenase zu Acetyl-CoA oxidiert und im Citratzyklus zu CO₂ abgebaut wird.

Bei schlechter Sauerstoffversorgung oder erhöhtem Energiebedarf wird im Zuge der anaeroben Glykolyse vermehrt Lactat gebildet. Durch die Lactatbildung wird NADH+H⁺ verbraucht, das sonst den Glykolyseablauf behindern würde, da es die 3-Phosphoglycerinaldehyd-Dehydrogenase hemmt.

Klinik!

Lange Zeit machte man eine Anhäufung von Lactat im anaeroben Muskelstoffwechsel auch für die Entstehung des Muskelkaters verantwortlich. Inzwischen gilt als erwiesen, dass Muskelkater durch eine Muskelüberanstrengung und dadurch verursachte Einrisse kleinster Muskelfasern (Mikrofilamentrisse) entsteht. Die Schmerzen werden durch lokale Entzündungen und Ödeme erklärt.

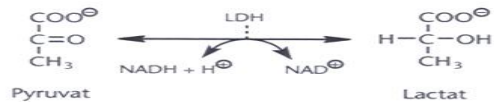


Abb. 6.14: Lactatdehydrogenase-Reaktion.

Die Lactatbildung ist eine „Sackgasse des Stoffwechsels“. Die Wiederverwertung des Lactats ist nur über die Oxidation zu Pyruvat möglich. Diese Aufgabe wird von der Leber übernommen.

Merke!

Wiederverwertung des Lactats

Muskelarbeit → Lactat ↑ → Abgabe an das Blut → Aufnahme durch die Leber → Abbau zu Pyruvat → Wiederaufbau von Glucose (Cori- Zyklus) oder → Endoxidation in den Mitochondrien.

In den Erythrozyten

Da Erythrozyten keine Mitochondrien besitzen, können sie Glucose *nur* über die anaerobe Glykolyse abbauen. Dabei entstehen 2 Mol ATP/Mol Glucose, da ein Mol Glucose zu 2 Mol Phosphoglycerat unter Verlust von 2 Mol H₂O zu 1,3-Bisphosphoglycerat umgewandelt wird. Diese Reaktion wird durch die Phosphoglyceratmutase katalysiert. Eine dieser Phosphoglyceratmutasen wird durch 2,3-Bisphosphoglycerat allosterisch reguliert.

Erythrozyten produzieren 2,3-Bisphosphoglycerat in größeren Mengen, da es ein allosterischer Effektor für die Phosphoglyceratmutase ist. Diese Enzymaktivität dient der Förderung der Produktion von 2,3-Bisphosphoglycerat zur Höhenadaptation.

6.2.5 Energiebilanz der Glykolyse

Pro Mol Glucose werden zunächst 2 Mol ATP benötigt, um Fructose-1,6-bisphosphat zu bilden (Reaktionen ① + ③).

Die Bildung von 1,3-Bisphosphoglycerat aus Phosphoglycerat durch dessen Umwandlung zu 3-Phosphoglycerat unter gleichzeitiger ATP-Bildung (Reaktion ④) liefert 1 Mol ATP/Mol Glucose (Reaktion ⑥ + ⑦).

Über die Bildung von Phosphoenolpyruvat aus Phosphoglycerat durch dessen Umwandlung zu Pyruvat unter gleichzeitiger ATP-Bildung wird ein weiteres Mol ATP/Mol Triose bzw. 2 Mol ATP/Mol Glucose gebildet. (Reaktionen ⑧ + ⑨).

Bilanz:

Merke!

Bei **anaerober Glykolyse** werden 2 Mol ATP/Mol Glucose gewonnen. Bei **aerober Glykolyse** ist die Energiebilanz durch die Gewinnung von genügend O₂ für den Ablauf der Citratzyklusreaktionen positiv. Das NADH+H⁺ aus der Phosphoglyceratmutase-Reaktion wird für die Oxidation von NAD⁺ zu NADH+H⁺ verwendet.

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

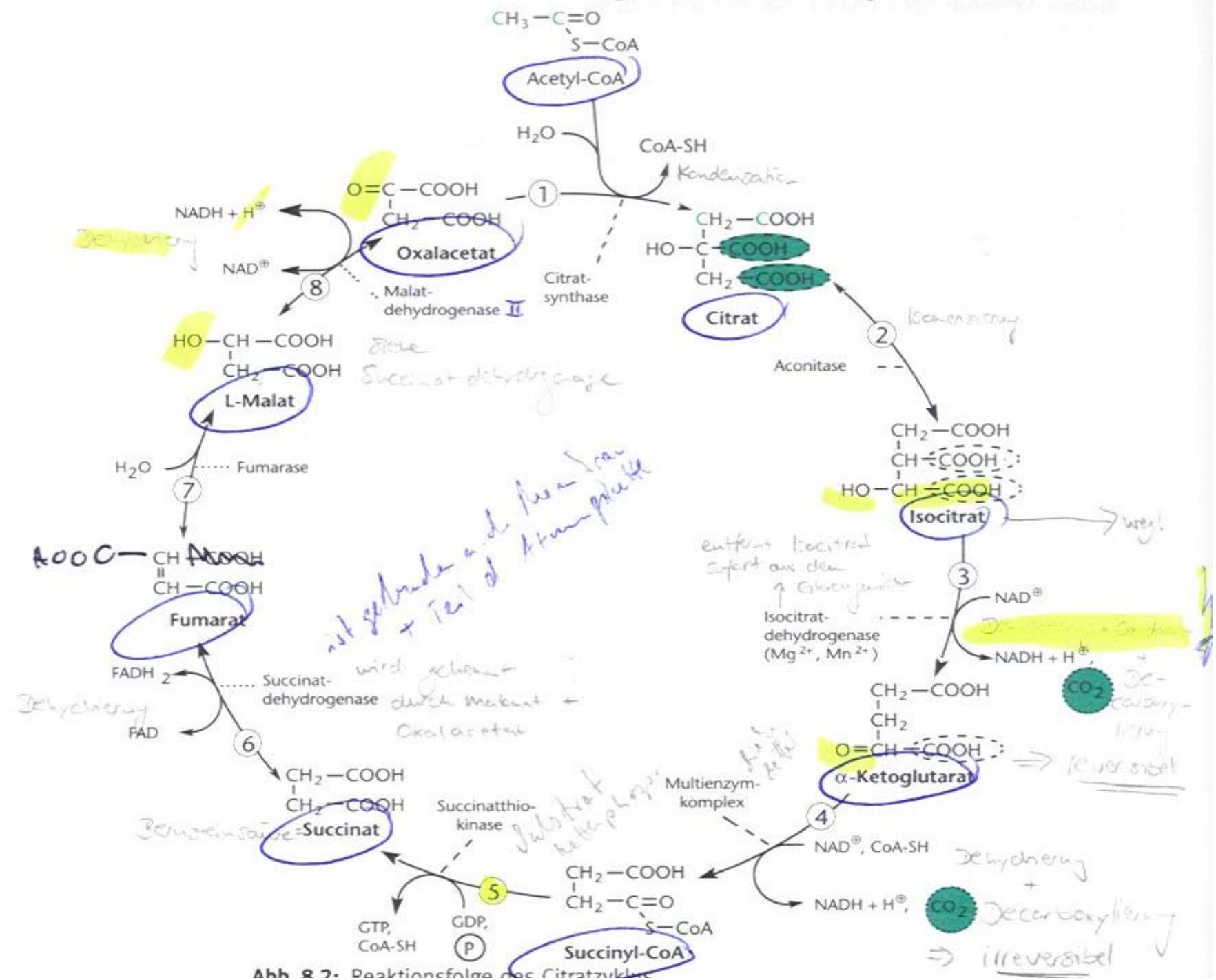


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

Beim Abbau von 1 Acetyl-CoA kommt es v.a. zur Bildung der Reduktionsäquivalente NADH₂ und FADH₂

Gerade diese Wasserstoffe sind es, die letztendlich verantwortlich für die Bildung von ATP sind.

Ein **Cyklus** stellt : in der **Atmungskette** entspricht das:

3 NADH₂

9 ATP

1 FADH₂

2 ATP

1 GTP

entspricht

1 ATP

Gesamt:

12 ATP

CITRATCYKLUS!!

Die Fließgeschwindigkeit wird bestimmt durch die Notwendigkeit des Körpers an ATP.

Dabei findet die Regulation dieser Geschwindigkeit im wesentlichen durch die Regulation der Enzymaktivität statt.

Enzym	Aktivator	Inhibitor
Citrat-Synthase	-	mitochondriales ATP, NADH ₂ ,
Isocitrat-Dehydrogenase	ADP	ATP, NADH ₂
Malat-Dehydrogenase Succinat-Dehydrogenase	Succinat	Oxalacetat

CITRATCYKLUS!!

Was trifft nicht zu?

Die Succinat-Dehydrogenase

- a) ist ein membrangebundenes Enzym des Citratcyklus
- b) enthält kovalent gebundenes FAD als prosthetische Gruppe
- c) enthält Eisen-Schwefel-Komplexe, die Elektronen auf die Atmungskette übertragen.
- d) ist Teil des Komplexes II der Atmungskette (Succinat-Ubichinon-Reduktase)
- e) wird durch Malonat aktiviert

CITRATCYKLUS!!

Was trifft nicht zu?

Die Succinat-Dehydrogenase

- a) ist ein membrangebundenes Enzym des Citratcyklus
- b) enthält kovalent gebundenes FAD als prosthetische Gruppe
- c) enthält Eisen-Schwefel-Komplexe, die Elektronen auf die Atmungskette übertragen.
- d) ist Teil des Komplexes II der Atmungskette (Succinat-Ubichinon-Reduktase)
- e) wird durch Malonat aktiviert
- e)

0.1.2 Reaktionsfolge des Citratzyklus

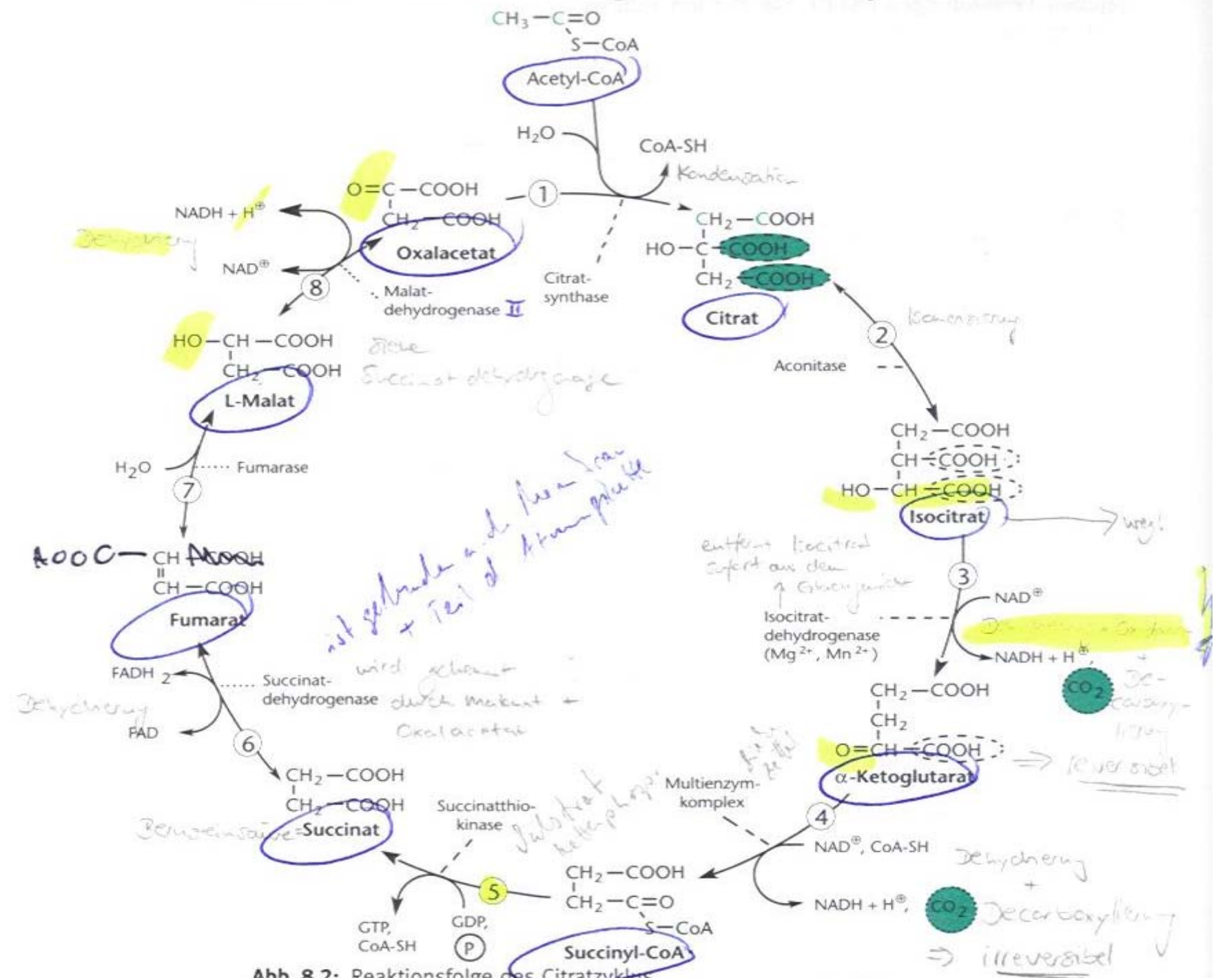


Abb. 8.2: Reaktionsfolge des Citratzyklus

CITRATCYKLUS!!

Die Succinat-Dehydrogenase wird aktiviert durch Succinat.

Durch Malonat wird er gehemmt (Substratähnlichkeit).