

## 5.2.2. Abbauwege im Energiestoffwechsel (Katabolismus)

### 5.2.1. Enzyme

#### 5.2.1.1. Definition der Enzyme

Enzyme sind **Proteine**, die als **Biokatalysatoren** wirken, d.h., Sie beschleunigen bestimmte Reaktionen durch Herabsetzung der Aktivierungsenergie, ohne jedoch die Gleichgewichtslage zu beeinflussen.

Die Tertiärstruktur eines Enzyms bildet eine Tasche (**reaktives Zentrum**), in dem die entsprechenden Edukte (**Substrate**) durch polare Gruppen (vor allem  $-\text{NH}_3^+$ ,  $-\text{SH}$  und  $-\text{COO}^-$ ) in eine günstige Position zueinander gebracht werden. Die polaren Gruppen des Enzyms verschieben außerdem die Elektronen des Substrats in eine die Reaktion begünstigende Richtung.

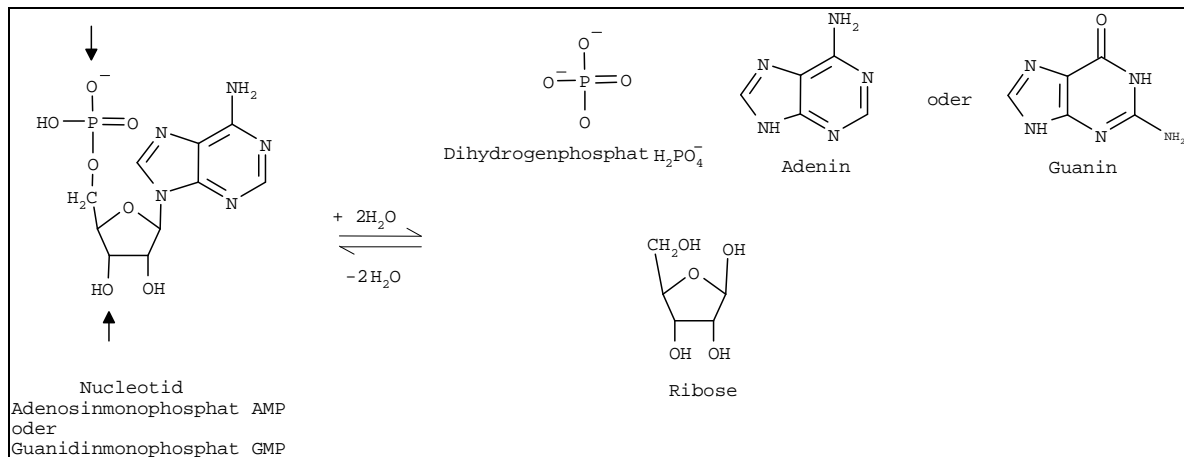
Aus diesem Wirkungsprinzip ergeben sich wesentliche Unterschiede im Vergleich zu technischen Katalysatoren:

1. **Substratspezifität** (Form der Tasche)
2. **Reaktionsspezifität** (Lage der polaren Gruppen)
3. **pH-Abhängigkeit** (Tertiärstruktur)
4. **Temperaturabhängigkeit** (Tertiärstruktur).

#### 5.2.1.2. Cosubstrate

Um Energie oder Stoffe ab- oder zuzuführen, werden viele Stoffwechselreaktionen zusätzlich mit der Umsetzung eines **Cosubstrates** gekoppelt. Viele dieser Cosubstrate werden im Kern aus RNA-Bruchstücken synthetisiert und sind vermutlich aus Abfallprodukten der RNA-Synthese entstanden. Die RNA (Ribonukleinsäuren) sind Polynucleotide, wobei ein Nucleotid aus

- Nucleinbase (am häufigsten sind die **Purinbasen Adenin** und **Guanin** sowie die **Pyrimidinbasen Cytosin** und **Uracil**)
  - Ribose
  - Phosphat
- zusammengesetzt ist:



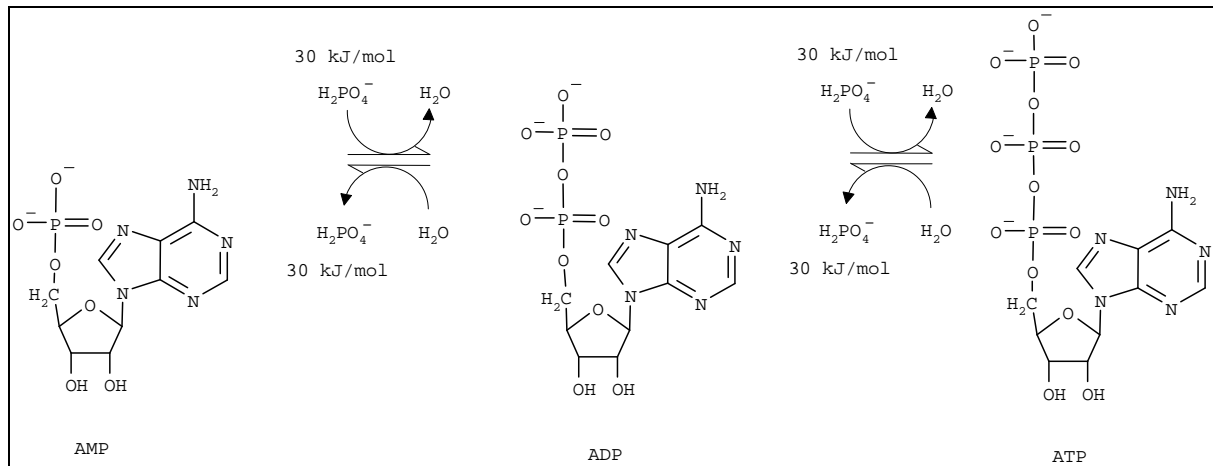
Die Pfeile zeigen die Fortsetzung der Polynucleotidkette durch Esterbrücken an. Es sind nur die beiden wichtigsten Purinbasen Adenin und Guanidin gezeigt, die als Bestandteil der meisten Cosubstrate (s. u.) eine wichtige Rolle spielen und an der Entstehung der Gicht beteiligt sind.

### 5.2.1.3 Die wichtigsten Cosubstrate des Energiestoffwechsels

#### a) Adenosinmonophosphat AMP, -diphosphat ADP und -triphosphat ATP

Beim Abbau von Nährstoffen (**Katabolismus**) werden häufig exergonische Reaktionen mit der **endergonischen Kondensation** von AMP und Dihydrogenphosphat zu ADP und weiter zu ATP (**Phosphorylierung**) gekoppelt, um die freigewordene Energie durch den Aufbau des energiereichen ADP oder ATP zu speichern.

Beim Aufbau von körpereigenen Stoffen (**Anabolismus**) werden die meist endergonische Reaktionen mit der **exergonischen Hydrolyse** von ATP zu ADP und weiter zu AMP und Dihydrogenphosphat (**Dephosphorylierung**) gekoppelt, um die benötigte Energie aus dem Abbau des energiereichen ATP oder ADP zu gewinnen:



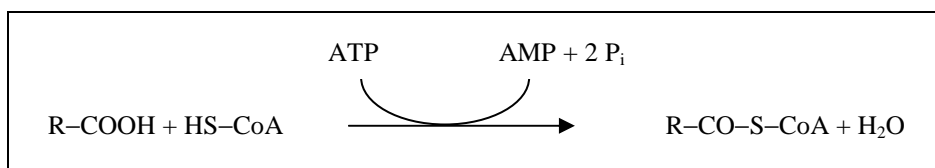
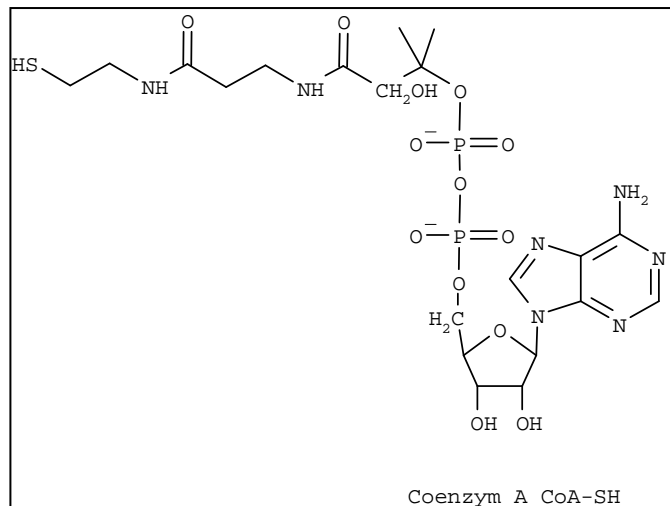
Im **Citratzyklus** wird anstelle von ATP in gleicher Funktion das **Guanidintriphosphat GTP** als Energiespeicher genutzt.

#### b) Coenzym A CoASH

Carbonsäuren (vor allem Ethansäure und Fettsäuren) sind häufige Stoffwechselzwischenprodukte, die in freier Form aber zu einer Übersäuerung führen würden und daher sofort bei ihrer Bildung mit Coenzym A, einem weiteren AMP-Derivat, kondensiert werden.

Der dabei entstehende energiereiche Thioester (**aktivierte Carbonsäure Acyl-S-CoA**) erleichtert außerdem den weiteren Abbau der Carbonsäure zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ .

Die Bildung von aktivierten Carbonsäuren z.B. bei der  **$\beta$ -Oxidation** der Fettsäuren (s. 1.6.) ist **endergonisch** mit  $\Delta G = + 50 \text{ kJ/mol}$  und muß daher mit der zweifachen Hydrolyse von ATP zu AMP gekoppelt werden. Dabei wird häufig  $\text{H}_2\text{O}$  weggelassen und  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  durch  $\text{P}_i$  (für inorganic Phosphate) abgekürzt:

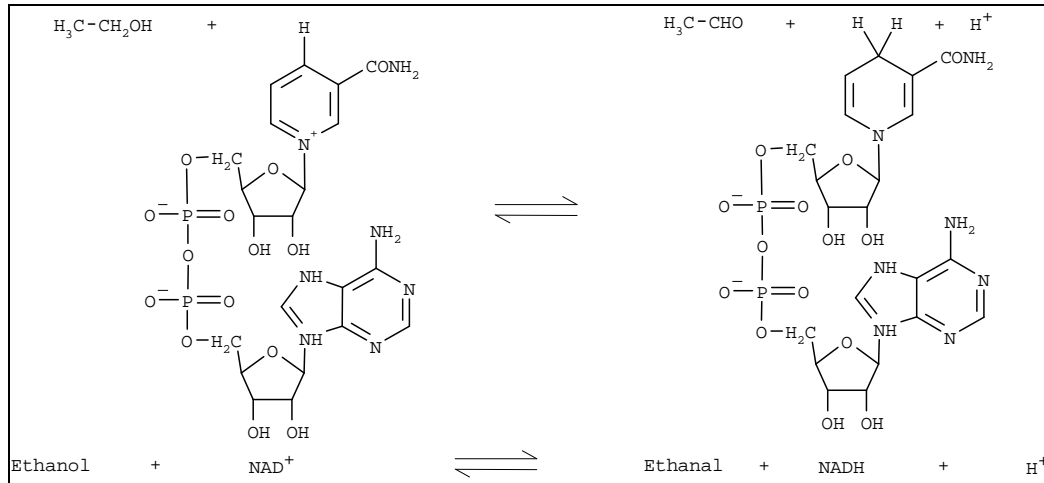


Im Stoffwechsel kann die Bildung von aktivierten Carbonsäuren auch mit anderen exergonischen Reaktionen gekoppelt werden, z.B. mit der oxidativen Decarboxylierung am Ende der **Glykolyse**. (s. 1.5.)

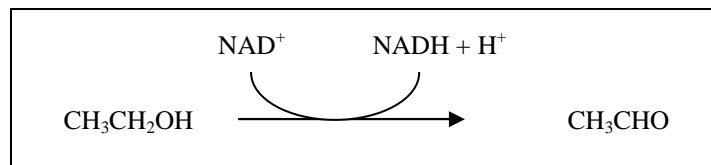
### c) Nicotinadeninucleotid $\text{NAD}^+$

Bei Redoxreaktionen wird häufig das Redoxpaar  $\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$  verwendet.  $\text{NAD}^+$  nimmt ein Wasserstoffatom auf und dient daher als **Oxidationsmittel**;  $\text{NADH} + \text{H}^+$  gibt ein Wasserstoffatom ab und wird als **Reduktionsmittel** verwendet.

Das Beispiel zeigt die Oxidation von Ethanol zu Ethanal durch das Enzym **Alkoholdehydrogenase**.  $\text{NAD}^+$  wird dabei zu  $\text{NADH} + \text{H}^+$  reduziert:



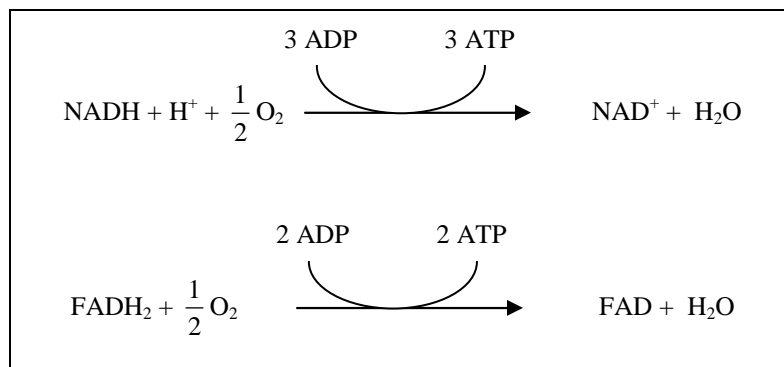
In der Praxis trennt man das eigentliche Substrat und das Cosubstrat voneinander:



Im **Citratzyklus** wird anstelle von  $\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$  in gleicher Funktion das **Flavinadeninphosphat  $\text{FAD}/\text{FADH}_2$**  als Redoxpartner genutzt.

## 5.2.2. Die Atmungskette

In der Atmungskette werden die reduzierten Coenzyme  $\text{NADH}$  und  $\text{FADH}_2$  durch eingeatmeten Sauerstoff zu  $\text{NAD}^+$  und  $\text{FAD}$  oxidiert, wobei aus den abgegebenen H-Atomen und dem Luftsauerstoff Wasser entsteht: Im Gegensatz zur Knallgasreaktion wird dabei der große Energiebetrag der Wasserbildung nicht auf einmal freigesetzt, sondern stufenweise auf eine Kette von Cosubstraten (**Cytochromen**) abgegeben. Alle Cytochrome enthalten im Kern einen **Eisen-Schwefel-Komplex**, dessen Redoxfunktion auf dem Paar  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  beruht. Auf diese Weise kann ein relativ hoher Anteil der freiwerdenden Energie für die **Atmungsketten-Phosphorylierung** von ADP zu ATP genutzt werden. Pro mol  $\text{NADH}$  entstehen in der Atmungskette 3 mol ATP, pro mol  $\text{FADH}_2$  werden 2 mol ATP gebildet:



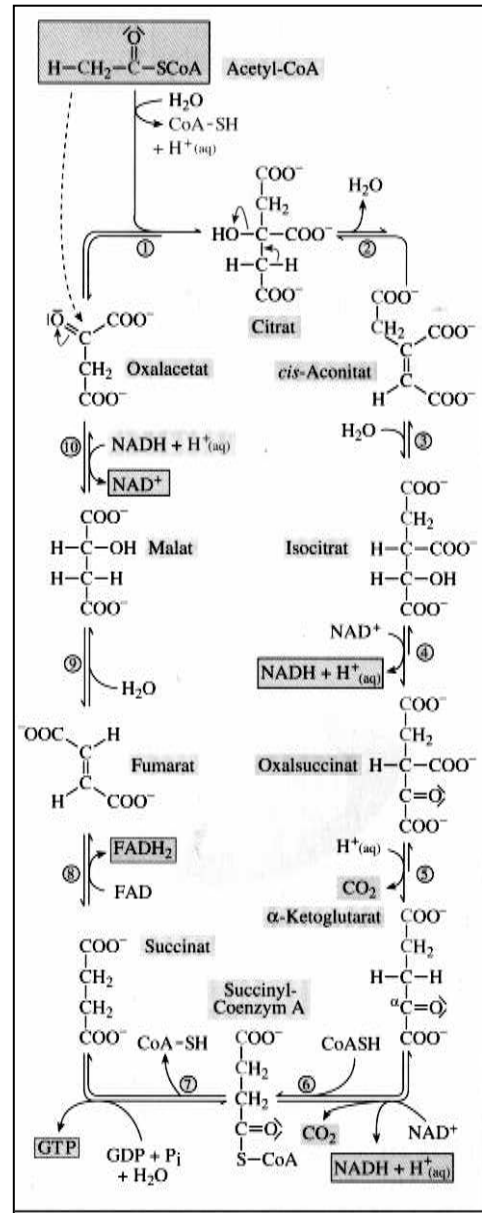
### 5.2.3. Der Abbau von aktivierter Ethansäure zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O (Citratzyklus)

Die Oxidation von aktivierter Ethansäure Acetyl-S-CoA zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O läuft nach den folgenden Schritten in den **Mitochondrien** ab:

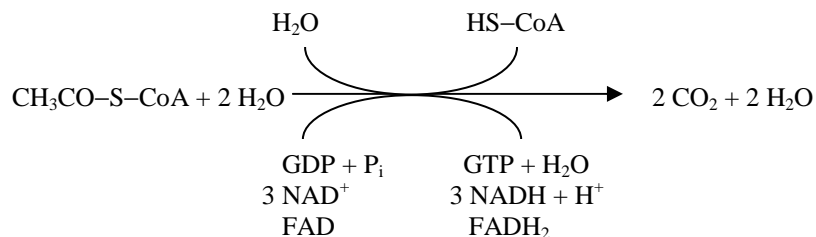
1. Citrat-Synthetase katalysiert die Aldoladdition von Acetyl-S-CoA und Oxalacetat zu Citrat. Die damit gekoppelte exergonische Hydrolyse des Thioesters verschiebt das Gleichgewicht weitgehend auf die Seite des Citrats.
2. und
3. Aconitase isomerisiert durch  $\beta$ -Eliminierung von Wasser und Addition von Wasser Citrat zu Isocitrat.
4. und
5. Die erste Oxidation durch Isocitrat-Dehydrogenase mit NAD<sup>+</sup> liefert NADH und Oxalsuccinat, das noch während der Bindung zum Enzym Kohlenstoffdioxid abspaltet, wobei  $\alpha$ -Ketoglutarat entsteht.
6. Die Abspaltung des zweiten CO<sub>2</sub>-Moleküls erfolgt beim zweiten Oxidationsschritt, der wieder NADH liefert und mit der Bildung eines energiereichen Thioesters, dem Succinyl-S-Coenzym A gekoppelt ist. Die Umsetzung wird durch den  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex katalysiert und ist analog der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat.
7. Durch Succinyl-Coenzym A-Synthetase erfolgt eine Substratketten-Phosphorylierung von GDP zu GTP ( $\cong$ ATP)
8. Im dritten Oxidationsschritt entsteht mit Succinat-Dehydrogenase FADH<sub>2</sub> und Fumarat.
9. Fumarase katalysiert die Addition von Wasser.
10. Im vierten Oxidationsschritt wird durch Malat-Dehydrogenase NADH gebildet und Oxalacetat regeneriert.

Auch der Citratcyclus verläuft wegen der Beteiligung der Redox-Substrate NAD<sup>+</sup> und FAD nur unter **aeroben** Bedingungen.

Im Stoffwechsel besitzt der Citratcyclus eine Schlüsselrolle: In den Cyclus münden nicht nur die **Abbauwege** der Kohlenhydrate (s. 2.4.), Fette (s. 2.5.) und Aminosäuren (s. 2.6.) ein, es werden daraus auch Zwischenprodukte für viele **Aufbauwege** entnommen, zum Beispiel für die Biosynthese der **Aminosäuren** (s. 1.7.), **Fettsäuren** (s. 3.3.), **Purin- und Pyrimidinbasen** sowie den Porphinring des **Hämoglobins**.



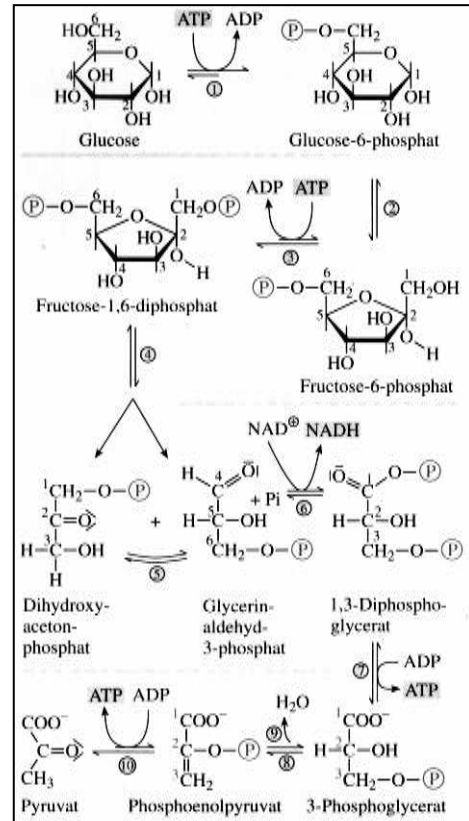
#### Gesamtbilanz des Abbaus von aktivierter Ethansäure zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O:



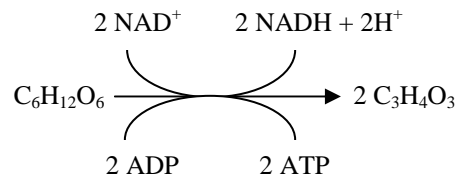
## 5.2.4. Abbau von Glucose zu aktivierter Ethansäure (Glykolyse)

Die **Glucose** wird im **Cytoplasma** zunächst zu **Brenztraubensäure (Pyruvat)** abgebaut, wobei die folgenden Schritte durchlaufen werden:

1. Glucose wird durch ATP und Hexokinase phosphoryliert.
2. Phosphoglucose-Isomerase überführt Glucose-6-phosphat in Fructose-6-phosphat.
3. Eine zweite Phosphorylierung durch ATP und Phosphofruktokinase ergibt Fructose-1,6-diphosphat.
4. Durch Aldolase erfolgt eine Spaltung in zwei C<sub>3</sub>-Bruchstücke; die Reaktion entspricht einer umgekehrten Aldoladdition.
5. Triosephosphat-Isomerase katalysiert die Umwandlung von Dihydroxyacetonphosphat in Glycerinaldehyd-3-phosphat.
6. Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase katalysiert die Oxidation und Phosphorylierung zu 1,3-Diphosphoglycerat, einem gemischten Anhydrid, das ein stärkeres Phosphorylierungsmittel ist als ATP.
7. ADP wird mit 1,3-Diphosphoglycerat und Phosphoglycerat-Kinase zu ATP phosphoryliert. Die ATP-Bildung durch ein energiereiches Stoffwechsel-zwischenprodukt bezeichnet man als **Substratketten-Phosphorylierung**.
8. Phosphoglycerat-Mutase überträgt die Phosphorylgruppe von der 3- in die 2-Stellung.
9. Eliminierung von Wasser durch Enolase.
10. Eine zweite Substratketten-Phosphorylierung von ADP zu ATP erfolgt durch Phosphoenolpyruvat und wird durch Pyruvat-Kinase katalysiert.



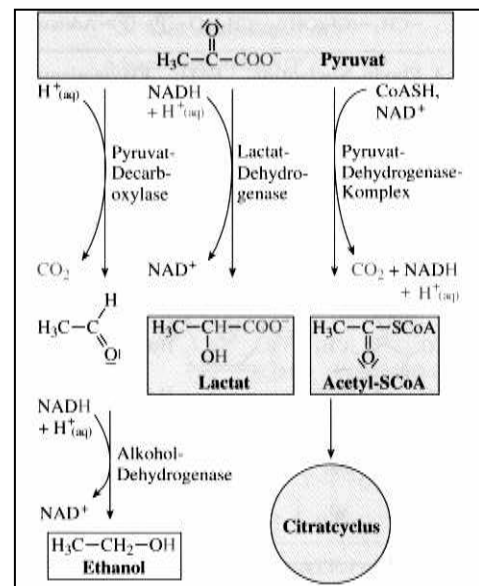
### Gesamtbilanz des Abbaus von Glucose zu Pyruvat:



Die dabei reduzierten 2 Moleküle NADH können nur bei Anwesenheit von Sauerstoff (**aerobe** Bedingungen) in der **Atmungskette** (s. 1.3.) für die Gewinnung von 6 weiteren Molekülen ATP genutzt werden. In diesem Fall wird das Pyruvat durch **oxidative Decarboxylierung** unter Reduktion von 2 weiteren Molekülen NAD<sup>+</sup> zu NADH (= 6 ATP) in **aktivierte Ethansäure** überführt und im **Citratcyclus** (s. 1.4.) endgültig zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut. Der **aerobe** Abbau von Glucose zu aktivierter Ethansäure heißt **Glykolyse**.

Im **anaeroben** Fall muß das gebildete NADH direkt im Cytoplasma wieder zu NAD<sup>+</sup> zurückoxidiert werden, um einen Rückstau zu verhindern. Die geschieht durch **Reduktion** von Pyruvat zu **Milchsäure (Lactat)**. Der **anaerobe** Abbau von Glucose zu Milchsäure wird als **Milchsäuregärung** bezeichnet.

Manche niedere Organismen wie **Hefezellen** können Glucose ebenfalls **anaerob** zu **Ethanol** abbauen (**alkoholischen Gärung**). Dabei wird Pyruvat zunächst ohne Energiegewinn zu Ethanal decarboxyliert und dieser anschließend unter Rückgewinnung von NAD<sup>+</sup> zu Ethanol reduziert.



### 5.2.5. Der Abbau von Fettsäuren zu aktivierter Ethansäure (Lipolyse)

Bei der Verdauung werden Fette durch **Lipasen** zu **Glycerin** und **Fettsäuren** hydrolysiert.

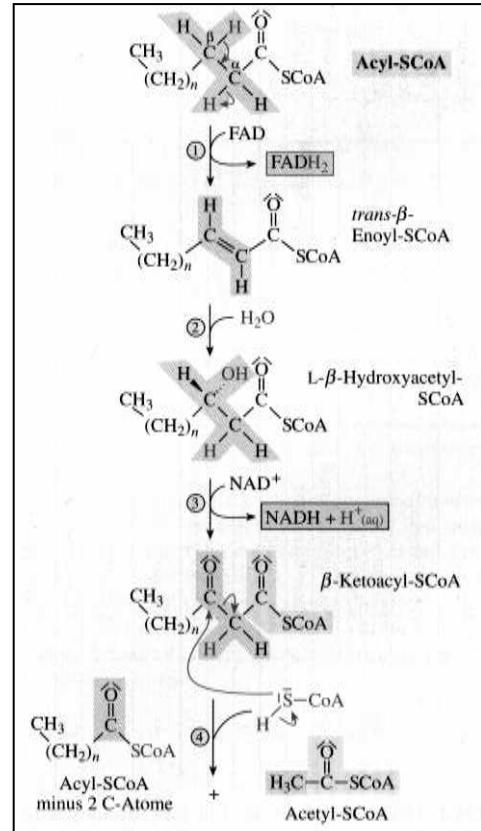
Das Glycerin wird in **Dihydroxyacetonphosphat** überführt und über die **Glykolyse** weiter abgebaut.

Die Fettsäuren werden unter Verbrauch von zwei Molekülen ATP mit Coenzym A zu energiereichen Thioestern Acyl-S-CoA kondensiert (s.1.2.2.b)).

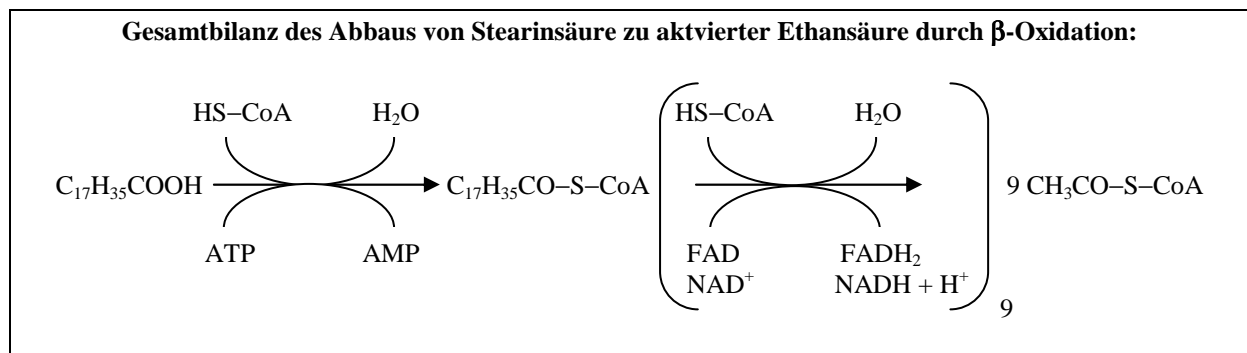
Die aktivierten Fettsäuren werden ebenfalls in den **Mitochondrien** nach folgenden Schritten zu aktivierter Ethansäure abgebaut (**β-Oxidation**):

1. Dehydrierung der aktivierten Fettsäuren an den C-Atomen α und β. Diese Oxidation wird durch Acyl-S-CoA-Dehydrogenase katalysiert, wobei FADH<sub>2</sub> und trans-β-Enoyl-S-CoA entsteht.
2. Das Enzym Enoyl-S-CoA-Hydratase katalysiert die Addition von Wasser an die C=C-Doppelbindung, die zur Bildung von L-β-Hydroxyacyl-S-CoA führt.
3. In einer zweiten Dehydrierung wird die Hydroxylgruppe durch L-β-Hydroxyacyl-S-CoA-Dehydrogenase zur Ketogruppe oxidiert; es entsteht NADH und β-Ketoacyl-S-CoA.
4. letzten Schritt erfolgt durch Coenzym A eine Spaltung von β-Ketoacyl-S-CoA zu Acetyl-S-CoA und einem um zwei C-Atome verkürztem Acyl-S-CoA. Diese thiolytische Spaltung wird von β-Ketothiolase katalysiert.

Das verkürzte Acyl-S-CoA durchläuft erneut den Oxidationscyclus. Dies wiederholt sich so oft, bis schließlich aus Butyryl-S-CoA zwei Moleküle Acetyl-S-CoA entstehen.



Ebenso wie die Glykolyse kann auch die β-Oxidation nur unter **aeroben** Bedingungen stattfinden, da die reduzierten Cosubstrate FADH<sub>2</sub> und NADH nur durch Oxidation mit Luftsauerstoff in der **Atmungskette** (s. 1.3.) wieder regeneriert werden können.



### 5.2.6. Der Abbau von Aminosäuren zu α-Ketosäuren und Harnstoff (Glutamat-Zyklus)

Im **Glutamat-Cyklus** können zwei beliebige Aminosäuren zu zwei α-Ketosäuren und einem Molekül Harnstoff abgebaut werden.

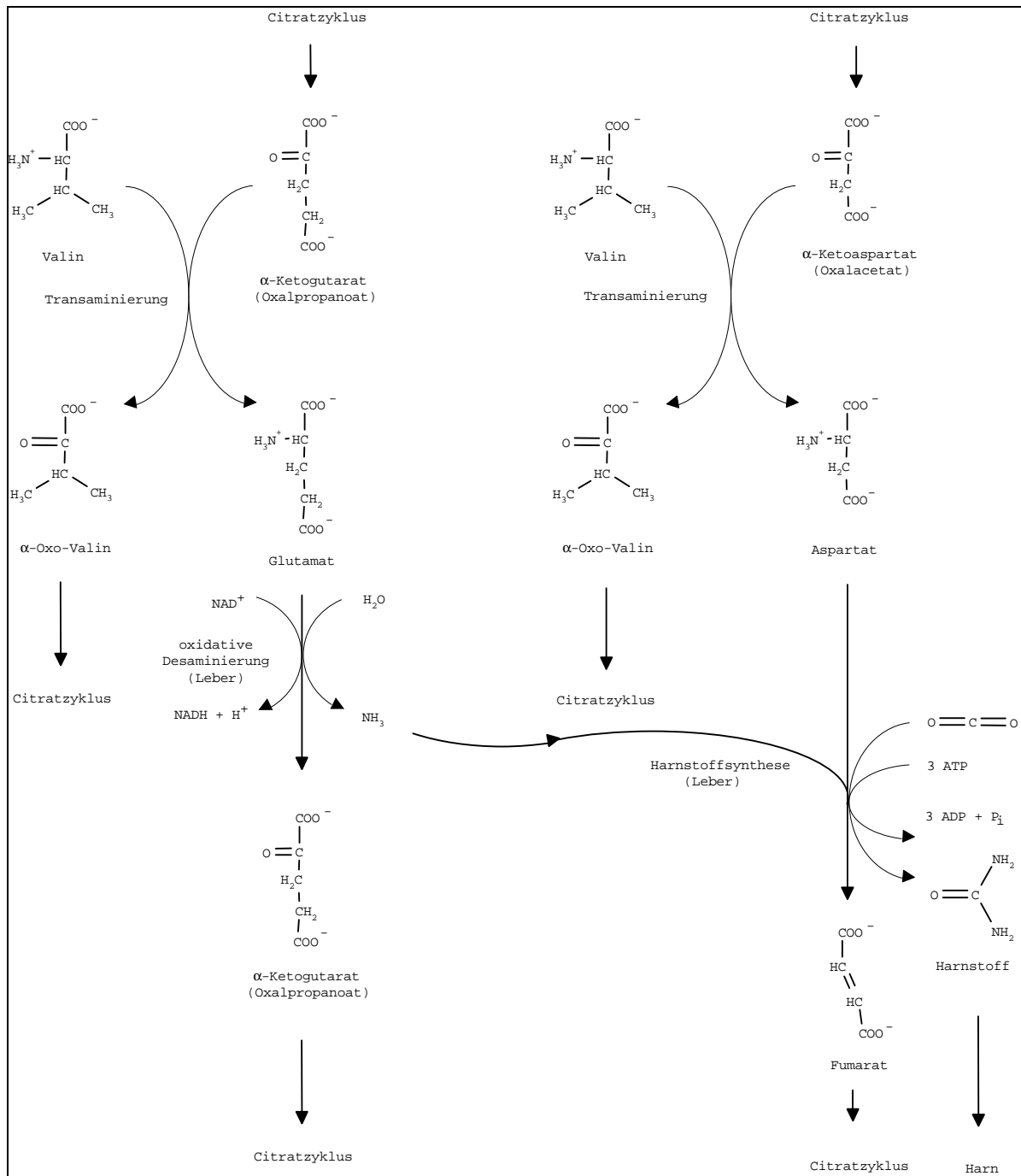
Zunächst werden die Aminogruppen in den **Mitochondrien der Körperzellen** durch **Transaminierung** auf **Oxalacetat** (= α-Ketoaspartat) und **α-Ketoglutarat** übertragen und in Form von **Aspartat** und **Glutamat** zur **Leber** transportiert.

Bei der Transaminierung wird das von **Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)** abgeleitete Cosubstrat **Pyridoxalphosphat** als Zwischenträger für die Aminogruppe benötigt.

Die aus den beiden Aminosäuren hervorgegangenen zwei  **$\alpha$ -Ketosäuren** lassen sich über mehr oder weniger Zwischenschritte zu  $\alpha$ -Ketoglutarat, Succinat, Fumarat, Malat oder Oxalacetat abbauen und können im **Citratzyklus** weiterverwertet werden. Direkt am Citratzyklus beteiligt sind die drei folgenden  $\alpha$ -Ketosäuren:

Alanin	⇔	Pyruvat	⇔	Glykolyse/Gluconeogenese
Asparagin	⇔	Oxalacetat	⇔	Gluconeogenese/Citratzyklus
Glutamat	⇔	$\alpha$ -Ketoglutarat	⇔	Citratzyklus

In den **Mitochondrien der Leber** findet die **oxidative Desaminierung** zu  $\alpha$ -Ketoglutarat und dem Zellgift **Ammoniak** statt, welches sofort anschließend durch **Harnstoffsynthese** mit **Aspartat** entgiftet wird. **Harnstoff** ist im Gegensatz zu Ammoniak nicht toxisch und kann leicht über die **Niere** ausgeschieden werden.



Das Schema zeigt den Abbau von zwei Molekülen **Valin**. Das Abbauprodukt **2-Oxovalin** gelangt über diverse Zwischstufen als **Succinat** zurück in den Citratzyklus.

Anstelle von Glutamat/ $\alpha$ -Ketoglutarat kann auch Alanin/Pyruvat für den Transport der Aminogruppe zur Leber genutzt werden. (**Alanin-Zyklus**)