

eine **N-glykosidische** Bindung zwischen Protein und Oligosaccharid entstehen, wird die Zuckerkette erst an der Innenseite der Membran des ER, am Lipidanker Dolicholphosphat (einem **Polyisoprenoid**) (S.44), aufgebaut. Dabei dienen den Glykosyltransferasen aktivierte Zuckerreste (GDP-Mannose, UDP-Glucose, UDP-GlcNAc) als Substrat. Erst dann wird die Zuckerkette komplett auf das Protein übertragen. Der erste Zuckerrrest der Oligosaccharidkette ist dabei immer ein N-Acetylglucosamin (GlcNAc).

Glykosyliert sind z. B. Zellmembranproteine auf der Zellaussenseite (sog. Glykokalix; Rolle in der Zellerkennung und -kommunikation), Kollagene, verschiedene extrazelluläre Enzyme (z. B. Acetylcholinesterase), Transportproteine (z. B. Transferrin), Proteohormone (z. B. FSH) und Plasmaproteine des Blutes (bis auf Albumin). Bei den **Plasmaproteinen** ist die endständige Monosaccharideinheit der Glykosylierung häufig ein negativ geladenes **N-Acetylneuraminsäuremolekül** (NANA, eine Sialinsäure).

Die **Lebensdauer von Plasmaproteinen** wird von sog. **Neuraminidasen** gesteuert. Sie befinden sich an den Endothelien und spalten im Laufe eines „Plasmaproteinlebens“ immer mehr der endständigen NANA-Einheiten ab. Der dadurch freigelegte folgende Zucker ist eine Galactose. Die Leber kann über einen **Asialoglykoproteinrezeptor** die Galactose erkennen und so die Proteine identifizieren, die sich schon einige Zeit im Blutkreislauf befinden. Nach der Bindung an diesen Rezeptor wird das entsprechende Plasmaprotein internalisiert und lysosomal abgebaut. Endständige NANA schützt das Plasmaprotein also vor dem Abbau. Die Anzahl der endständigen NANA-Einheiten bestimmt die Halbwertszeit des Plasmaproteins in diesem Kreislauf.

#### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- !! Glykogen besteht aus Monosacchariden in **1,4- und 1,6-Verknüpfung**.
- ! Die größte Menge an Glykogen findet sich in der menschlichen Skelettmuskulatur.
- !! **Amylose** besteht aus  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4-glykosidisch miteinander verbundenen Glucosemolekülen.
- ! **Amylose** kann durch Amylase in Maltosemoleküle gespalten werden.
- !! **Glykosaminoglykane** sind lange unverzweigte Ketten aus **Disaccharideinheiten**.
- !! **Hyaluronsäure** ist ein **Heteroglykan** bzw. ein Polysaccharid, das zu den Glykosaminoglykanen gehört.
- !! **Hyaluronsäure** enthält als Bausteine **Glucuronsäure** und N-Acetylglucosamin.
- ! **Chondroitinsulfat** enthält als Baustein eine **Glucuronsäure**.
- !! **Heparin** ist ein Glykosaminoglykan und besitzt negativ geladene Sulfat- und Carboxylgruppen.
- ! Ein Teil der Monosacchariduntereinheiten von **Proteoglykanen** ist **sulfatiert**.
- ! Durch ihre vielen gebundenen **Sulfatgruppen** haben Proteoglykane eine hohe negative Nettoladung.
- ! Die O-Glykosylierung von Proteinen findet im Golgi-Apparat statt.
- !!! Bei der **N-Glykosylierung** von Proteinen wird **im ER** vom Dolicholphosphat eine Kohlenhydratkette auf einen **Asparaginstrest** des Proteins übertragen.
- ! Bei der Synthese der Kohlenhydratseitenketten dient den Glykosyltransferasen u. a. **UDP-Glucose** als Substrat.
- !! Der erste Zuckerrrest der Zuckerkette bei **N-glykosidisch** gebundenen Oligosacchariden ist immer ein **GlcNAc**.
- ! Bei **Plasmaproteinen** ist die endständige Monosaccharideinheit der Glykosylierung häufig **N-Acetylneuraminsäure** (NANA).

- ! **Asialoglykoproteinrezeptoren** erkennen Glykoproteine mit freiliegendem Galactoserest.
- ! Fehlt die endständige **N-Acetylneuraminsäure**, wird das Protein in der Leber endozytiert und abgebaut.

## 1.2 Stoffwechsel der Kohlenhydrate

Unter den Kohlenhydraten, die wir mit der Nahrung aufnehmen, nimmt die Glucose den größten Anteil ein. Sie kann von allen Körperzellen über die **Glykolyse** abgebaut werden. Einige Gewebe bauen Glucose auch über den **Pentosephosphatweg** ab, so kann Ribose für die Nucleotidbiosynthese und NADPH + H<sup>+</sup> für die Fettsäuresynthese hergestellt werden. Leber und Muskel können Glucose als **Glykogen** speichern und bei Bedarf die Glucose aus dem Glykogen wieder freisetzen. Zudem können Leber und Niere im Hungerzustand über die **Gluconeogenese** Glucose neu aufbauen. Außerdem sind **Lactose-, Galactose- und Fructosestoffwechsel** von Bedeutung.

### 1.2.1 Glykolyse

Die Glykolyse ist ein kataboler (abbauender), energieliefernder Stoffwechselweg, dessen Enzyme im **Zytosol** lokalisiert sind und der in allen lebenden Körperzellen vorkommt. Die Funktion ist die Gewinnung von **Energie** in Form von **ATP** durch den Abbau von Glucose zu Pyruvat oder Lactat. Die entscheidende Reaktion hierfür ist die **Substratkettenphosphorylierung**, mit der Oxidationsenergie konserviert wird.

#### Reaktionen der Glykolyse

Die Glykolyse lässt sich in 2 Phasen unterteilen:

1. **Hexosephase:** mit einem C<sub>6</sub>-Körper (Glucose bis Fructose-1,6-bisphosphat)
2. **Triosephase:** mit zwei C<sub>3</sub>-Körpern nach Aufspaltung der Hexose in zwei Triosen (von Glycerinaldehyd-3-phosphat bis Pyruvat oder Lactat).

Abb. 1.12 gibt einen schematischen Überblick über die Reaktionen der Glykolyse.

#### LERNTIPP

Die Glykolyse ist ein zentrales Prüfungsthema. Sie sollten alle Reaktionen, die chemischen Strukturen der Reaktionspartner wie auch die beteiligten Enzyme genau kennen.

**1. Hexokinase-Reaktion.** Glucose wird über die Hexokinase zu **Glucose-6-phosphat** phosphoryliert, indem die Kinase einen Phosphatrest aus ATP abspaltet. Dabei wird zwischen diesem Phosphat und dem C6 der Glucose eine Esterbindung geknüpft. Nach dieser Reaktion kann Glucose die Zelle nicht mehr verlassen, da es für Glucose-6-phosphat keinen Transporter gibt.

Das (Iso-)Enzym der Leber, das der Hexokinase entspricht, wird **Glucokinase** (oder D-Hexose-6-phosphotransferase) genannt. Die Reaktion beider Enzyme ist **exergon** und damit **irreversibel**, weil für die Knüpfung einer Esterbindung eine energiereiche Anhydridbindung des ATP gespalten wird. Die Unterschiede beider Enzyme sind in Tab. 1.4 aufgeführt. Steigt die **Blutglucosekonzentration** deutlich über den üblichen Wert von 5 mM (entspricht 90 mg dl<sup>-1</sup>) an, dann sorgen Glucokinase und GLUT2-Transporter, die beide einen K<sub>M</sub>-Wert von über 10 mM besitzen, für eine glucose-

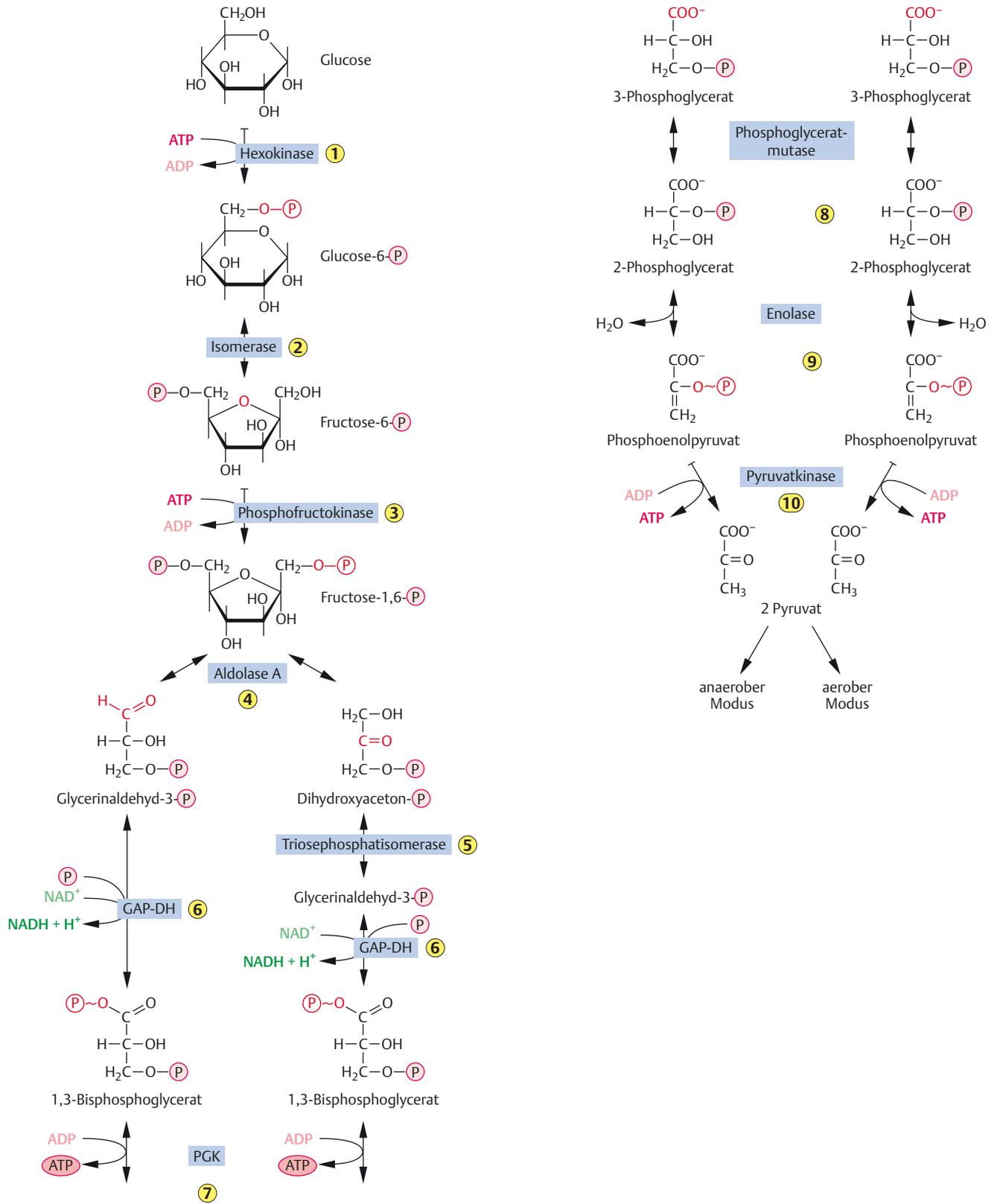


Abb. 1.12 Reaktionsverlauf der Glykolyse. Zu den Schritten 1–10 siehe Text.

Tab. 1.4 Eigenschaften von Hexokinase und Glucokinase.

	Hexokinase	Glucokinase
<b>Spezifität</b>	phosphoryliert außer Glucose auch andere Hexosen	spezifisch für Glucose
<b>Affinität</b>	hohe Affinität zu Glucose/niedriger $K_M$ -Wert	niedrige Affinität zu Glucose/hoher $K_M$ -Wert
<b>Feedback-Hemmung</b>	Feedback-Hemmung durch Glucose-6-phosphat	keine Feedback-Hemmung
<b>Vorkommen</b>	kommt in allen Körperzellen vor	kommt nur in der Leber und den B-Zellen des Pankreas vor

abhängige Insulinfreisetzung. Im Gegenzug induziert **Insulin** wiederum die Genexpression der **Glucokinase**, sodass die **Glucoseaufnahme** der Leber durch Insulin gesteigert wird.

**2. Hexosephosphatisomerase-Reaktion.** Glucose-6-phosphat wird zu **Fructose-6-phosphat** isomerisiert.

**3. Phosphofruktokinase-1-Reaktion.** Die Phosphofruktokinase-1 (PFK-1) phosphoryliert Fructose-6-phosphat, und es entsteht **Fructose-1,6-bisphosphat**. Dazu verbraucht das Enzym ein weiteres ATP und knüpft eine Esterbindung, diesmal am C1 von Fructose-6-phosphat. Auch diese Reaktion ist **exergon** und damit **irreversibel**.

**4. Aldolase-A-Reaktion.** In einer Aldolspaltung spaltet Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (Aldolase A, ist eine Lyase) die Hexose Fructose-1,6-bisphosphat in die Triosen **Dihydroxyacetonphosphat** (DHAP, synonym: Glyceron-3-phosphat) und **Glycerinaldehyd-3-phosphat** (GAP, synonym: Glyceral-3-phosphat). Die beiden Moleküle sind Strukturisomere (Konstitutionsisomere).

**LERNTIPP**

In der Prüfung müssen Sie die Strukturformel von Dihydroxyacetonphosphat erkennen und wissen, dass dieses in der Glykolyse aus Fructose-1,6-bisphosphat entsteht! Es wurde zum Beispiel schon mal danach gefragt, aus welchem Metaboliten der Glykolyse Ketonkörper, wie z. B. Methylglyoxal (2-Oxopropanal), entstehen, die zu Spätfolgen bei Diabetes mellitus führen können.

**5. Triosephosphatisomerase-Reaktion.** Über die Triosephosphatisomerase stehen DHAP und GAP miteinander im Gleichgewicht. Obwohl das Gleichgewicht aufseiten des DHAP liegt, werden die Substrate üblicherweise über GAP weiter abgebaut; ein Molekül Glucose liefert letztlich zwei Moleküle GAP.

**6. Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase-Reaktion.** Die Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase (GAP-DH) katalysiert die Phosphorylierung von Glycerinaldehyd-3-phosphat (synonym: 3-Phosphoglycerinaldehyd) mit anorganischem Phosphat zu dem energiereichen Metaboliten **1,3-Bisphosphoglycerat** (1,3-BPG). Die Phosphorylierung geht mit der Oxidation von Glycerinaldehyd-3-phosphat einher. Dabei wird das Coenzym  $NAD^+$  zu  $NADH + H^+$  reduziert. Das  $NADH + H^+$  kann reoxidiert werden, indem es entweder in der Atmungskette seine Elektronen abgibt oder im anaeroben Modus als Substrat der Lactatdehydrogenase (LDH) dient (s. u.). Ohne das Redoxcoenzym  $NAD^+$  kann die GAP-DH-Reaktion nicht ablaufen; somit hemmt eine erhöhte Konzentration von  $NADH + H^+$  die Glykolyse auf dieser Stufe.

Die **Oxidationsenergie** dieser Reaktion wird über die Bildung eines Thiohalbacetals und einer energiereichen Thioesterbindung schließlich in einer **gemischten Säureanhydridbindung** zwischen der Carbonsäuregruppe und dem Phosphatrest des 1,3-BPG konserviert.

**LERNTIPP**

**Achtung!** In der Prüfung könnten Sie gefragt werden, welche der aufgeführten Reaktionen nicht von einer Kinase katalysiert wird. Eine der angebotenen Antworten ist die Phosphorylierung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 1,3-Bisphosphoglycerat. Obwohl man es wegen der Anlagerung von anorganischem Phosphat an Glycerinaldehyd-3-phosphat vermuten könnte, ist an dieser Reaktion keine Kinase beteiligt, sondern eine Dehydrogenase.

**7. Phosphoglyceratkinase-Reaktion.** Die Phosphoglyceratkinase (PGK) überträgt das energiereiche Phosphat aus dem 1,3-BPG auf ADP, und es entsteht **3-Phosphoglycerat**. Die Energie wird in Form von ATP konserviert. Die Reaktion ist reversibel (s. Gluconogenese) (S. 19).

**LERNTIPP**

Auch hier lauert in der Prüfung ein Fallstrick. Auch wenn die Dephosphorylierung von 1,3-Bisphosphoglycerat zu 3-Phosphoglycerat nicht auf die Katalyse durch eine Kinase hinweist, ist hier tatsächlich eine Kinase beteiligt. Es handelt sich um eine Substratkettenphosphorylierung, bei der die PGK die Phosphorylierung von ADP zu ATP katalysiert.

**APROPOS**

Die Reaktionen der PGK (Reaktion 7) und der PK (Reaktion 10, s. u.) sind sog. **Substratkettenphosphorylierungen**. Bei diesen Reaktionen wird eine energiereiche Bindung geknüpft, durch deren Spaltung (außerhalb der Atmungskette) ATP oder GTP gewonnen werden kann. Der im Examen verwendete Begriff für beide Reaktionen lautet „energieliefernde Reaktion“.

**8. Phosphoglyceratmutase-Reaktion.** Über die Phosphoglyceratmutase wird der verbleibende Phosphatrest von 3-Phosphoglycerat auf das C2 des Glycerats verschoben. Das Produkt ist **2-Phosphoglycerat**.

**9. Enolase-Reaktion.** Die Enolase spaltet vom 2-Phosphoglycerat Wasser ab, es entsteht das energiereiche **Phosphoenolpyruvat** (PEP).

**10. Pyruvatkinase- und Lactatdehydrogenase-Reaktion.** Durch die Pyruvatkinase wird die Phosphatgruppe des PEP auf ADP übertragen und es entstehen **Pyruvat** und **ATP**. Diese Reaktion ist **exergon** und unter physiologischen Bedingungen **irreversibel**. Das entstehende ATP hemmt wiederum die Pyruvatkinase und reguliert so die Glykolyse.

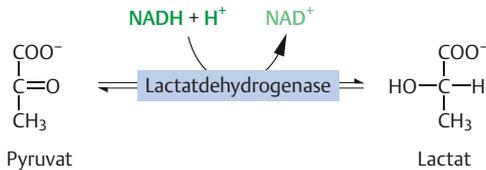


Abb. 1.13 Reduktion von Pyruvat zu Lactat.

**LERNTIPP**

Lassen Sie sich auch hier nicht verwirren. Auf den ersten Blick halten Sie möglicherweise die Dephosphorylierung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat für die Reaktion, an der keine Kinase beteiligt ist. Doch die Pyruvatkinase überträgt das Phosphat auf ADP, und es entsteht ATP.

**APROPOS**

**Hämolytische Anämie.** Diese seltene angeborene Erkrankung kann durch einen Defekt der Pyruvatkinase der Erythrozyten bedingt sein. Die reifen Erythrozyten gewinnen ihre Energie allein durch anaerobe Glykolyse, die durch eine stark verminderte Aktivität der Pyruvatkinase unzureichend abläuft. Durch den Energiemangel kommt es zu Defekten an den Membranen der Erythrozyten und damit zu ihrer Lyse.

Im **anaeroben Modus** der Glykolyse wird Pyruvat durch die **Lactatdehydrogenase (LDH)** zu Lactat reduziert (Abb. 1.13), wodurch  $\text{NADH} + \text{H}^+$  zu  $\text{NAD}^+$  oxidiert wird, welches die GAP-DH benötigt. Hierbei wird ein **Hydrid-Ion** vom NADH auf das C-Atom der **Carbonylverbindung** übertragen. Die Ketogruppe des Pyruvats wird zum sekundären Alkohol (OH-Gruppe) von Lactat reduziert. Die Reaktion ist reversibel.

Lactat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Es kann nur weiterverwertet werden, wenn es wieder in Pyruvat umgewandelt wird. Dies geschieht in der Leber, wo Lactat für die Gluconeogenese genutzt wird (**Cori-Zyklus**) (S.21). Im Muskel entstehendes Pyruvat kann auch zu der Aminosäure Alanin transaminiert werden. Alanin wird zur Leber transportiert und dort wieder in Pyruvat umgewandelt (**Alaninzyklus**) (S.76), das erneut als Substrat für die Gluconeogenese dient.

Im Erythrozyten ist immer Lactat das Endprodukt der Glykolyse, da ihnen die Mitochondrien fehlen, um Glucose komplett zu verbrennen, d. h. aerob abzubauen.

Im **aeroben Modus** der Glykolyse wird das Pyruvat nun mithilfe des **Pyruvatdehydrogenase-Komplexes** oxidativ decarboxyliert und so in Acetyl-CoA umgewandelt.

**FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN**

- ! Der **Nüchternwert der Glucose-Konzentration** im Blut bei einem gesunden Erwachsenen beträgt **5 mM (= 5 mmol/l oder 90 mg/dl)**.
- ! Die **Glucokinase** ist ein Isoenzym der **Hexokinase**.
- ! Die **Glucokinase** hat eine wesentlich **niedrigere Affinität** zu Glucose als die Hexokinase.
- ! Die Umsetzung des **Glucose-6-phosphats** in Fructose-6-phosphat ist eine **Isomerisierungsreaktion**.
- ! Die **Phosphofruktokinase-1** ist ein Enzym der Glykolyse.
- ! Die **Aldolase A** ist eine Lyase. Sie spaltet Fructose-1,6-bisphosphat in Glycerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat.
- ! **Dihydroxyacetonphosphat** und **Glycerinaldehyd-3-phosphat** entstehen aus **Fructose-1,6-bisphosphat**.

- ! **Dihydroxyacetonphosphat** ist ein Metabolit, aus dem **Ketonkörper**, wie z. B. Methylglyoxal (2-Oxopropanal), entstehen, die zu Spätfolgen bei Diabetes mellitus führen können.
- ! Die **Phosphorylierung** von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 1,3-Bisphosphoglycerat ist eine **Oxidation**.
- !! **1,3-Bisphosphoglycerat** ist ein **Säureanhydrid** und Zwischenprodukt der Glykolyse.
- ! Bei der Oxidation von **Glycerinaldehyd-3-phosphat** zu **1,3-Bisphosphoglycerat** entsteht ein  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .
- ! **1,3-Bisphosphoglycerat** wird mithilfe der **Phosphoglyceratkinase (PGK)** zu **3-Phosphoglycerat dephosphoryliert**. Das Phosphat wird auf ADP übertragen.
- ! In der **Phosphoglyceratkinase-Reaktion** entsteht ein **ATP** zur Energiegewinnung.
- !! Die **Phosphoglyceratkinase-Reaktion** (Substratkettenphosphorylierung) ist unter physiologischen Bedingungen in der **Leber reversibel**.
- ! Das bei der Bildung von Pyruvat entstehende **ATP** reguliert die **Glykolyse** über die Hemmung der **Pyruvatkinase**.
- ! Pyruvat wird durch die **Lactatdehydrogenase (LDH)** zu Lactat reduziert.

**Energiebilanz der Glykolyse**

In der Hexosephase werden beim Durchsatz eines Moleküls Glucose 2 ATP „verbraucht“. In der zweimal ablaufenden Triosephase werden pro Glucose 2 ATP in der Phosphoglyceratkinase- und 2 ATP in der Pyruvatkinase-Reaktion gewonnen. Es werden also 2 ATP verbraucht und 4 ATP gewonnen. Insgesamt beträgt der Gewinn **2 ATP**.

Je nachdem, ob ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht, läuft die Glykolyse im aeroben oder im anaeroben Modus ab, wodurch die mögliche Energieausbeute beim Abbau des Glucosemoleküls bestimmt wird.

**Aerobe Glykolyse.** Im aeroben Modus schließen sich an die Glykolyse die Reaktionen der Pyruvatdehydrogenase (PDH), des Citratzyklus (S.28) und der Atmungskette (S.32) an. Dadurch kann der in der GAP-DH-Reaktion anfallende reduzierte Cofaktor  $\text{NADH} + \text{H}^+$  am Komplex I der Atmungskette im Mitochondrium wieder oxidiert werden. Das Pyruvat aus der Glykolyse wird im Citratzyklus weiter umgesetzt. Dabei liefert ein Glucosemolekül insgesamt etwa **32 ATP**.

**Anaerobe Glykolyse.** Besitzen die Zellen (wie z. B. Erythrozyten) keine Mitochondrien oder herrscht wie im arbeitenden Muskel oder einem ausgeprägt ischämischen Myokardbezirk (beim Herzinfarkt) Sauerstoffknappheit, läuft die Glykolyse im anaeroben Modus ab.  $\text{NADH} + \text{H}^+$  aus der GAP-DH-Reaktion kann nicht mehr in der Atmungskette oxidiert werden. **Pyruvat** dient als **Wasserstoffakzeptor** zur Reoxidation des  $\text{NADH} + \text{H}^+$  und wird zu Lactat reduziert. Pyruvat wird „verbraucht“ und steht deshalb nicht mehr zur weiteren Energiegewinnung im Citratzyklus zur Verfügung. Bei der **anaeroben Glykolyse** wird 1 Glucose in 2 Lactat umgewandelt. Aus 2 ADP und 2 anorganischen Phosphaten entstehen **2 ATP** (Tab. 1.5). Unter anaeroben Bedingungen entsteht somit im Vergleich zu aeroben Bedingungen nur etwa 1/16 der Menge an ATP; die Energieausbeute liegt deutlich unter der Ausbeute der aeroben Glykolyse. Unter **O<sub>2</sub>-Mangel** dominiert die **ATP-liefernde Glykolyse**, während andere Stoffwechselwege gehemmt werden.

Tab. 1.5 Energiebilanz für den Abbau eines Glucosemoleküls in der anaeroben Glykolyse.

Enzym	Reaktion	ATP-Gewinn
Hexokinase/Glucokinase	Glucose → Glucose-6-phosphat	- 1 ATP
Phosphofruktokinase	Fructose-6-phosphat → Fructose-1,6-bisphosphat	- 1 ATP
Phosphoglyceratkinase	1,3-Bisphosphoglycerat → 3-Phosphoglycerat	+ 2 ATP
Pyruvatkinase	Phosphoenolpyruvat → Pyruvat	+ 2 ATP
<b>Summe:</b>		<b>+ 2 ATP</b>

#### LERNTIPP

Die anaerobe Glykolyse ist ein wichtiges Prüfungsthema. Schauen Sie sich die Reaktionen, die beteiligten Enzyme und die Bilanz (insbesondere im Vergleich zum aeroben Modus) genau an und machen Sie sich die Bedingungen klar, unter denen dieser Stoffwechselweg abläuft.

#### RECHENBEISPIEL

Kontrahiert ein Muskel stark tetanisch, findet nur noch anaerobe Energiegewinnung aus Glykogen statt. Angenommen, aus dem Glykogenspeicher des Muskels stehen zu Beginn 55 mmol/l Glucoseeinheiten zur Verfügung und das bei der Kontraktion anaerob entstehende Lactat wird nicht abtransportiert, sondern steigt von 0 auf 15 mmol/l an. Wie viele Glucoseeinheiten sind dann noch in Form von Glykogen vorhanden?

**Lösungsweg:** In der Originalaufgabe werden noch Mengenangaben zum Kreatinphosphat und der Gehalt von Glykogen im Gewebe genannt. Lassen Sie sich dadurch nicht verwirren. Wichtig sind ausschließlich die Angaben zur ursprünglich vorhandenen Zahl der Glucoseeinheiten, zur Menge des gebildeten Lactats und die Information, dass das Lactat nicht entfernt werden konnte.

Vor der Belastung sind 55 mmol Glucoseeinheiten · l<sup>-1</sup> vorhanden. Gebildet werden 15 mmol · l<sup>-1</sup> Lactat. Während der anaeroben Glykolyse entstehen aus 1 Glucose etwa 2 Lactat. Die Bildung von 15 mmol · l<sup>-1</sup> Lactat

entspricht also dem Verbrauch von 7,5 mmol · l<sup>-1</sup> Glucose. Die verbleibenden Glucoseeinheiten berechnen sich demnach wie folgt:

$$55 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} - 7,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} = 47,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$$

**Lösung:** 47,5 mmol · l<sup>-1</sup>

#### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- ! **Pyruvat** dient in der **anaeroben Glykolyse** als **Wasserstoffakzeptor**.
- ! Zellen eines **ischämischen Myokardbezirkes** gewinnen ihre Energie durch **anaerobe Glykolyse**.
- ! Aus 1 Glucose, 2 ADP und 2 anorganischen Phosphaten entstehen in der anaeroben Glykolyse **2 Lactat** und **2 ATP**.

#### Regulation der Glykolyse

Die Glykolyse wird durch mehrere Enzyme reguliert. Eine wichtige Rolle spielen vor allem folgende Enzyme:

**Hexokinase.** Sie wird durch **Glucose-6-phosphat** im Sinne einer **Produktthemmung** gehemmt.

Die **Glucokinase** in der Leber wird durch Insulin induziert und unterliegt nicht der Produktthemmung.

**Phosphofruktokinase-1.** Sie ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym und wird sowohl durch Hormone wie Insulin induziert als auch allosterisch reguliert. **Citrat** und **ATP** zeigen der Zelle eine gute Energieladung an und sind **allosterische Inhibitoren** der Phosphofruktokinase-1, während AMP und ADP sowie Fructose-2,6-bisphosphat (s. u.) das Enzym aktivieren.

**Pyruvatkinase.** Sie wird ebenfalls durch Insulin induziert und allosterisch im Sinne einer **Forward Regulation** durch **Fructose-1,6-bisphosphat** aktiviert. Die Pyruvatkinase ist ein interkonvertierbares Enzym, d. h., ihre Aktivität wird durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung reguliert. Sie zeigt im dephosphorylierten Zustand eine erhöhte Affinität zu Fructose-1,6-bisphosphat.

**Phosphofruktokinase-2 in der Leber.** Auch die PFK-2 greift in die Regulation der Glykolyse ein (Abb. 1.14). Die Phosphofruktokinase-2

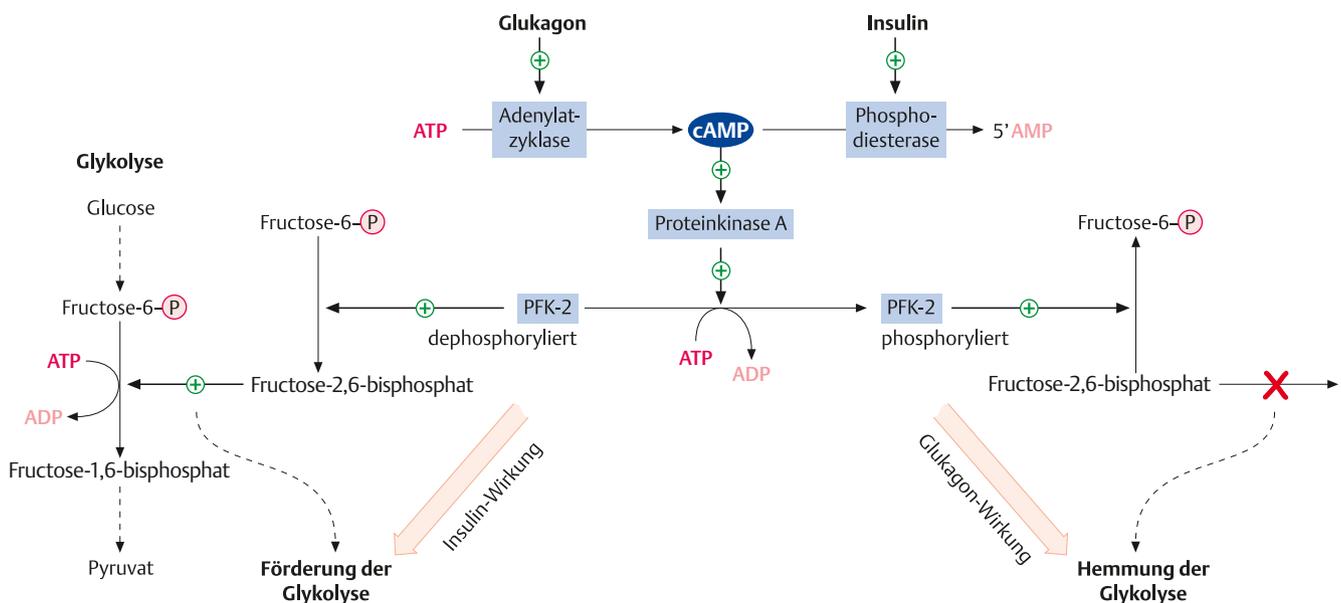


Abb. 1.14 Regulation der Glykolyse über die Phosphofruktokinase-2 in der Leber. Glukagon erhöht über die Adenylatzyklase den cAMP-Spiegel. Dies führt zur Phosphorylierung der PFK-2 und damit zur Hemmung der Glykolyse. Insulin hat genau die entgegengesetzte Wirkung und induziert die Glykolyse.

kinase-2 ist interkonvertierbar und katalysiert sowohl in phosphorylierter als auch in dephosphorylierter Form eine Reaktion (Tandemenzym). Im **dephosphorylierten Zustand** ist die PFK-2 eine **Kinase** und wandelt Fructose-6-phosphat aus der Glykolyse in Fructose-2,6-bisphosphat um. Bei einem **hohen Glucose-Spiegel** entsteht also in den Hepatozyten vermehrt Fructose-2,6-bisphosphat. Dabei wird ATP verbraucht. **Fructose-2,6-bisphosphat** hat wiederum eine rein **regulatorische Funktion** und ist ein allosterischer **Aktivator der Phosphofruktokinase-1**, der Regelstelle der Glykolyse.

Fructose-2,6-bisphosphat wird unter **Insulinwirkung** vermehrt gebildet, da Insulin die **cAMP-Phosphodiesterase** aktiviert und so den cAMP-Spiegel in der Zelle senkt. Ein niedriger cAMP-Spiegel fördert die Dephosphorylierung der PFK-2 und somit die Glykolyse. Da Insulin über diesen Weg die Glykolyse induziert, kann ein **insulinproduzierender Tumor** die Entstehung einer **Hypoglykämie** begünstigen.

Umgekehrt bedeutet ein hoher cAMP-Spiegel, dass die PFK-2 phosphoryliert vorliegt und damit die Glykolyse gehemmt wird.

#### LERNTIPP

Beachten Sie: Die Phosphofruktokinase-2 wird in der Prüfung auch 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Bisphosphatase genannt.

#### APROPOS

Genauso bewirkt natürlich auch eine externe Überdosierung von Insulin beim Diabetiker eine Hypoglykämie.

Im **phosphorylierten Zustand** ist die PFK-2 eine **Phosphatase** und wandelt Fructose-2,6-bisphosphat wieder in **Fructose-6-phosphat** um. So kommt es zum Abbau des allosterischen Aktivators Fructose-2,6-bisphosphat. Ausgelöst wird die Verschiebung der Aktivität der bifunktionellen PFK-2 in Richtung Fructose-2,6-Bisphosphatase vor allem durch **Glukagon**, das die Bildung des intrazellulären Second Messengers **cAMP** steigert. Der erhöhte cAMP-Spiegel induziert die **Proteinkinase A**, diese **phosphoryliert PFK-2**, und die Fructose-2,6-Bisphosphatase-Aktivität wird stimuliert. Fructose-2,6-bisphosphat wird abgebaut oder es wird (durch die fehlende Kinase-Aktivität der PFK-2) von vornherein **weniger Fructose-2,6-bisphosphat** gebildet. **Glukagon** führt so zu einer **Erniedrigung der Fructose-2,6-bisphosphat-Konzentration**, hemmt also die Glykolyse und führt gleichzeitig zu einer Steigerung der Gluconeogenese

**Phosphofruktokinase-2 im Herzmuskel.** Im Herzmuskel erhöhen die **Katecholamine** den **cAMP-Spiegel** und bewirken so die Phosphorylierung des Enzyms. Jedoch wird die Herz-PFK-2 an einer **anderen Stelle** phosphoryliert als die Leber-PFK-2. Dadurch wird die **Kinasefunktion aktiviert**, und es entsteht **Fructose-2,6-bisphosphat**. Die Glykolyse im Herzmuskel wird also durch die Katecholamine gefördert, und eine **Hypoglykämie** löst wiederum eine reaktive **Ausschüttung von Katecholaminen** aus. Auf diese Weise erhöhen die Katecholamine die Leistung des Herzens.

#### LERNTIPP

Die Regulation der Glykolyse in Leber und Herz ist ein zentrales Prüfungsthema, zu dem sehr viele Fragen gestellt werden. Schauen Sie sich an, welches Enzym wie (allosterisch oder durch Produkthemmung) und durch welche Faktoren reguliert wird und wie die Glykolyse dadurch beeinflusst wird. Für die Prüfung ist die Kontrolle der bifunktionellen Phosphofruktokinase-2 besonders wichtig.

#### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- ! Die **Phosphofruktokinase-1 (PFK-1)** wird durch **Citrat** gehemmt.
- ! **Fructose-2,6-bisphosphat** wird bei **hohen Glucose-Spiegeln** unter **Insulinwirkung** in den **Hepatozyten** vermehrt gebildet.
- ! Bei einem **erhöhten cAMP-Spiegel** wird **weniger Fructose-2,6-bisphosphat** gebildet.
- ! Ein hoher **cAMP-Spiegel** **hemmt** die **Glykolyse**.
- ! **Glukagon** stimuliert die Gluconeogenese in Hepatozyten.

### 1.2.2 Pentosephosphatweg (PPW)

Der Pentosephosphatweg (= **Hexosemonophosphatweg**) erfüllt hauptsächlich 2 Funktionen:

- **Oxidative Decarboxylierung von Glucose** und **Synthese von Pentosen**: Die mengenmäßig wichtigste Rolle spielt die **Ribose**, die für den Aufbau von **Nucleotiden** benötigt wird. Daher ist der PPW für die **DNA-Replikation** im Rahmen der **Zellproliferation** (z. B. bei der physiologischen Regeneration der Darmmukosa) von Bedeutung.
- **Synthese von NADPH + H<sup>+</sup>**: Dieses Coenzym ist wesentlich für **anabole** (aufbauende) Stoffwechselwege, z. B. Fettsäurebiosynthese und Steroidsynthese. Es spielt **keine** Rolle bei der Energiegewinnung über die Atmungskette! Der PPW läuft deshalb insbesondere in **Geweben** ab, die einen **hohen Bedarf an NADPH + H<sup>+</sup>** haben: z. B. Leber, **Nebennierenrinde**, Fettgewebe, Gonaden, laktierende Mamma und Erythrozyten.

Die Reaktionen zur Gewinnung der Pentose und von NADPH + H<sup>+</sup> finden im **oxidativen Teil** des PPW statt. Besteht kein akuter Bedarf an Ribose, wird diese durch weitere Schritte im **nicht oxidativen Teil** des PPW zu Substraten der Glykolyse umgebaut; PPW und Glykolyse sind also eng miteinander verbunden. Die Enzyme des Pentosephosphatwegs finden sich besonders im **Zytosol der fettbildenden Organe**.

**Oxidativer Teil.** Der erste (oxidative) Teil des PPW dient zur **Gewinnung von Pentosen** und **NADPH + H<sup>+</sup>**. Dabei wird der C<sub>6</sub>-Körper **Glucose-6-phosphat** oxidiert und zu dem C<sub>5</sub>-Körper **Ribulose-5-phosphat** decarboxyliert. Bei diesen Reaktionen entstehen **2 NADPH + H<sup>+</sup>** (Abb. 1.15).

1. **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Reaktion:** Glucose-6-phosphat wird durch die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase zu **Gluconsäurelacton-6-phosphat** (auch: 6-Phosphogluconolacton) oxidiert. Dabei wird NADP<sup>+</sup> zu NADPH + H<sup>+</sup> reduziert. Die Glucose-6-phosphat-DH ist das Schlüsselenzym des Pentosephosphatwegs. Es wird im Fettgewebe durch **aktivierte Fettsäuren** (Acyl-CoA) **gehemmt**.
2. **Gluconolactonase- und Gluconsäure-6-phosphat-Dehydrogenase-Reaktionen:** Gluconsäurelacton-6-phosphat wird mithilfe von Gluconolactonase zu Gluconsäure-6-phosphat hydratisiert und anschließend durch die Gluconsäure-6-phosphat-Dehydrogenase dehydriert. Dabei entstehen **3-Ketogluconat-6-phosphat** und das zweite **NADPH + H<sup>+</sup>**.
3. **Spontane Decarboxylierung des 3-Ketogluconat-6-phosphats:** Nach den beiden oxidativen Stoffwechselschritten decarboxyliert 3-Ketogluconat-6-phosphat spontan zu **Ribulose-5-phosphat**.

**Nicht oxidativer Teil.** Im zweiten (nicht oxidativen) Teil des PPW wird der entstandene C<sub>5</sub>-Körper weiter in **Substrate der Glykolyse** umgewandelt (Abb. 1.16). Ribulose-5-phosphat wird durch zwei **Isomerasen** entweder in die Aldose **Ribose-5-phosphat**

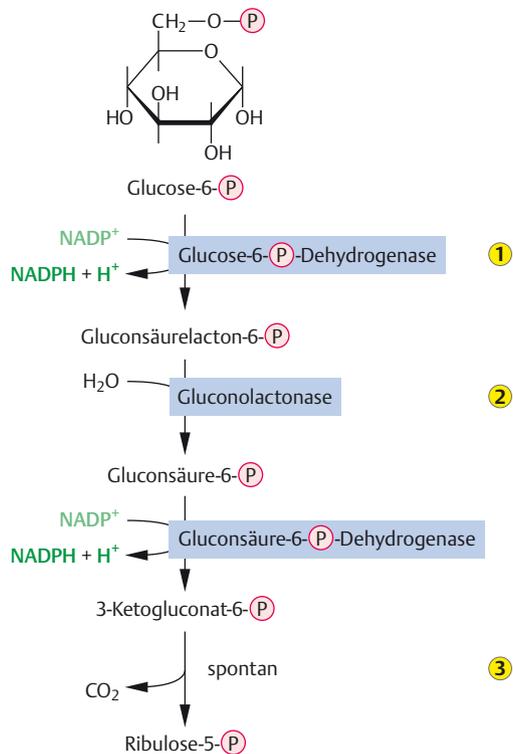


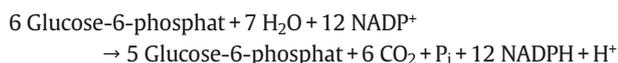
Abb. 1.15 Reaktionen des oxidativen Teils des Pentosephosphatwegs (zu den Schritten 1–3 siehe Text).

phat oder in die Ketose **Xylulose-5-phosphat** umgelagert. Das Ribose-5-phosphat dient dem Aufbau der Nucleotide.

- 1. Transketolase-Reaktion:** Zwischen den beiden Pentosen Ribose-5-phosphat und Xylulose-5-phosphat verschiebt die Transketolase von der Ketose einen C<sub>2</sub>-Körper auf die Aldose. Aus zwei C<sub>5</sub>-Körpern entstehen so ein C<sub>7</sub>-Körper (die Ketose **Sedoheptulose-7-phosphat**) und ein C<sub>3</sub>-Körper (die Aldose **Glycerinaldehyd-3-phosphat**). Die Transketolase ist abhängig von **Thiaminpyrophosphat**.
- 2. Transaldolase-Reaktion:** Die Transaldolase verschiebt einen C<sub>3</sub>-Körper von Sedoheptulose-7-phosphat auf Glycerinaldehyd-3-phosphat. Es bleibt der C<sub>4</sub>-Körper **Erythrose-4-phosphat** übrig, und es entsteht der C<sub>6</sub>-Körper **Fructose-6-phosphat**.

**Bilanz des NADPH + H<sup>+</sup>-Gewinns.** Beim einmaligen Durchlauf des PPW wird aus einem Glucose-6-phosphat durch Oxidation 1 C-Atom als CO<sub>2</sub> freigesetzt. Dabei werden 2 NADPH + H<sup>+</sup> gebildet. Um alle 6 C-Atome aus der Glucose freizusetzen, muss diese den PPW theoretisch sechsmal durchlaufen, und es entstehen 12 NADPH + H<sup>+</sup>. Dabei werden 6 H<sub>2</sub>O verbraucht. Ein weiteres H<sub>2</sub>O wird benötigt, wenn aus 2 Glycerinaldehyd-3-phosphaten unter Abspaltung eines anorganischen Phosphats wieder Glucose-6-phosphat gebildet wird. In Abb. 1.17 ist schematisch gezeigt, wie die 6 Glucose-6-phosphate in die verschiedenen Monophosphate umgewandelt werden.

Die Summenformel für diese Reaktionen lautet also:



oder für die vollständige Oxidation eines Glucose-6-phosphat-Moleküls:

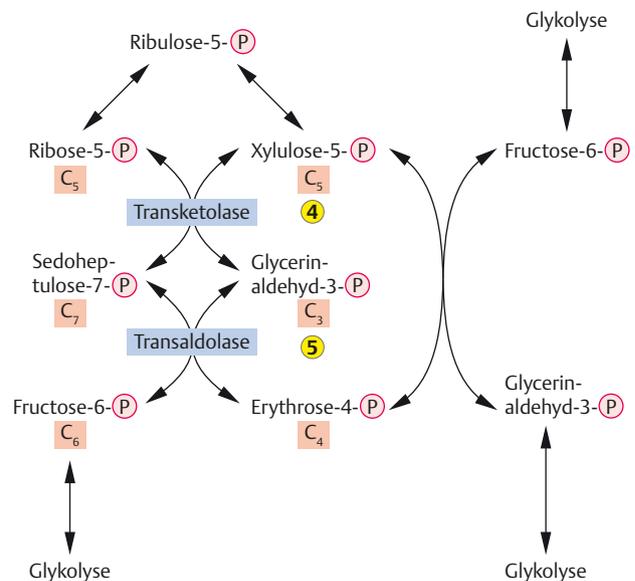
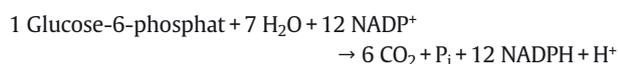


Abb. 1.16 Reaktionen des nicht oxidativen Teils des Pentosephosphatwegs (zu Schritt 4 und 5 siehe Text).

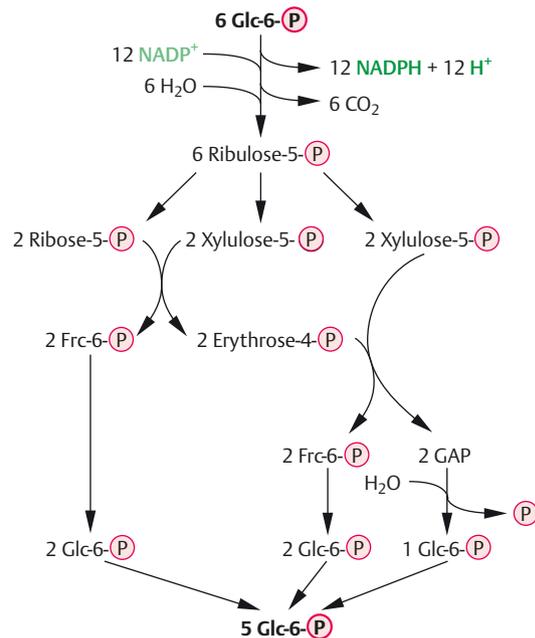


Abb. 1.17 NADPH-Gewinn im Pentosephosphatweg.

**Regulation.** Der Pentosephosphatweg wird über das Schrittmacherenzym **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase** reguliert. Entscheidend für die Geschwindigkeit ist die **NADPH + H<sup>+</sup>-Konzentration**. Ist sie niedrig, erhöht sich die Arbeitsgeschwindigkeit des Enzyms und umgekehrt.

**Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel.** Dies ist der häufigste angeborene Enzymdefekt. In den **Erythrozyten** besteht ein Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, der zu einer zu geringen Produktion von NADPH + H<sup>+</sup> führt. NADPH + H<sup>+</sup> wiederum spielt in Erythrozyten eine wichtige Rolle bei der Reduktion von Glutathion. Erythrozyten mit einem Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase enthalten also weniger reduziertes Glutathion. **Ohne reduziertes Glutathion** fehlt ein wichtiger **Oxidationsschutz**, und es kommt zur **Hämolyse** und Anämien. Häufig treten nach Einnahme von Medikamenten, die oxidative Wirkungen haben (wie z. B. Sulfonamide oder das Antimalariamittel

Primaquin) oder Verzehr bestimmter Lebensmittel (wie z. B. Fava-Bohnen) Symptome auf. Der Auslöser sind Peroxide, die in diesen Substanzen vermehrt enthalten sind. Der sog. **Favismus** äußert sich mit Oberbauchschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Ikterus.

#### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- ! Der **Pentosephosphatweg** dient der Bereitstellung von **Ribose** für die Synthese von Nucleotiden und ist daher für die **Zellproliferation** von Bedeutung.
- ! Der **Pentosephosphatweg** läuft hauptsächlich in Geweben ab, die einen **hohen Bedarf an NADPH + H<sup>+</sup>** haben, z. B. Fettgewebe oder **Nebennierenrinde**.
- ! **Glucose-6-phosphat** ist sowohl Teil des **Pentosephosphatwegs** als auch der **Glykolyse**.
- ! Im oxidativen Teil des Pentosephosphatwegs wird **Glucose-6-phosphat** zu **Ribulose-5-phosphat** decarboxyliert.
- ! Eines der Umlagerungsprodukte im Pentosephosphatweg ist **Ribose-5-phosphat**.
- ! Bei der **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase**-Reaktion wird aus NADP<sup>+</sup> **NADPH** erzeugt.
- !! Dabei wird **Glucose-6-phosphat** zu Gluconsäurelacton-6-phosphat **oxidiert**.
- ! Die **Transketolase** ist abhängig von **Thiaminpyrophosphat**. Sie überträgt **C<sub>2</sub>-Einheiten**.
- !! Bei **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel** fehlt durch den **Mangel an reduziertem Glutathion** ein wichtiger **Oxidationsschutz** und es kommt zu Hämolyse und Anämien.
- ! Bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel treten nach Einnahme von Medikamenten, die **oxidative Wirkungen** haben (wie z. B. Sulfonamide oder das Antimalariamittel Primaquin), häufig **schwerwiegende Nebenwirkungen** auf.

### 1.2.3 Gluconeogenese

Die Gluconeogenese dient der **Bildung von Glucose** aus anderen Substanzen (s. u.). Sie findet überwiegend in **Leber** und **Niere** statt. Nur diese beiden Organe sind mit dem kompletten Satz Enzyme für die Gluconeogenese ausgestattet.

#### Reaktionen der Gluconeogenese

Ausgangsprodukt der Gluconeogenese ist meist **Pyruvat**, das eigentliche Endprodukt der Glykolyse. Wie bei den zwei Triosewegen der Glykolyse werden für den Aufbau eines C<sub>6</sub>-Körpers Glucose **zwei C<sub>3</sub>-Körper** Pyruvat benötigt. Die Gluconeogenese greift größtenteils auf die **Enzyme der Glykolyse** zurück, deren Reaktionen reversibel sind. Die folgenden drei Reaktionen der Glykolyse sind jedoch **nicht umkehrbar** und müssen umgangen werden:

- **Hexokinase-Reaktion:** Glucose → Glucose-6-phosphat
  - **Phosphofruktokinase-Reaktion:** Fructose-6-phosphat → Fructose-1,6-bisphosphat
  - **Pyruvatkinase-Reaktion:** Phosphoenolpyruvat → Pyruvat
- Zur **Umgehung** dieser Reaktionen werden die folgenden 4 Enzyme, die in verschiedenen Kompartimenten vorkommen, benötigt (Abb. 1.18):
- **Pyruvatcarboxylase** (Mitochondrien)
  - **Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase** (PEP-Carboxykinase; Zytosol)
  - **Fructose-1,6-Bisphosphatase** (Zytosol)
  - **Glucose-6-Phosphatase** (endoplasmatisches Retikulum).

**1. Pyruvatcarboxylase-Reaktion.** Hierbei wird **Pyruvat** unter **ATP-Verbrauch** zu **Oxalacetat** carboxyliert (Abb. 1.19). Die Reaktion findet im Mitochondrium statt und ist **biotinabhängig**.

Oxalacetat muss nun für die weiteren Reaktionen ins Zytosol gelangen. Da es die Membran nicht passieren kann, wird es in eine der folgenden membrangängigen Substanzen umgewandelt:

- **Malat** (Malat-DH I aus dem Citratzyklus): Malat gelangt ins Zytosol und wird dort durch die Malat-DH II wieder in Oxalacetat umgewandelt. Malat kann auch durch das Malatenzym in einer reversiblen Reaktion oxidativ in Pyruvat und CO<sub>2</sub> gespalten werden. Dabei entsteht NADPH, das für reduktive Biosynthesen zur Verfügung steht.
- **Aspartat** (Aspartattransaminase, AST; Transaminierung): Aspartat gelangt ins Zytosol und wird dort durch die zytosolische AST wieder in Oxalacetat umgewandelt (vgl. Abb. 1.19).
- **Citrat** (Citratsynthase aus dem Citratzyklus): Umwandlung mit Acetyl-CoA; Citrat gelangt ins Zytosol und wird dort durch die ATP-Citratlyase wieder in Oxalacetat und Acetyl-CoA gespalten. Acetyl-CoA kann im Zytosol für die Fettsäuresynthese (S. 51) genutzt werden.

**2. Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Reaktion.** Die PEP-Carboxykinase (PEP-CK) ist im Zytosol lokalisiert und wandelt Oxalacetat in **Phosphoenolpyruvat** um. Bei dieser Reaktion wird ein **GTP verbraucht** und CO<sub>2</sub> abgespalten.

**Reaktionen der Glykolyse-Enzyme.** Phosphoenolpyruvat ist ein energiereiches Zwischenprodukt aus der Glykolyse und kann jetzt durch die reversiblen Reaktionen der Glykolyse im Zytosol zu **Glycerinaldehyd-3-phosphat** (S. 14) umgesetzt werden. Dabei handelt es sich um die Reaktionen der folgenden Enzyme:

- Enolase
- Phosphoglyceratmutase
- Phosphoglyceratkinase
- Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase.

Für den weiteren Glucoseaufbau benötigt man 2 Glycerinaldehyd-3-phosphat bzw. **1 Glycerinaldehyd-3-phosphat** und **1 Dihydroxyacetonphosphat**, aus denen in einer Aldoladdition Fructose-1,6-bisphosphat entsteht. Die beiden Enzyme, die diese Reaktionen katalysieren, sind die Triosephosphatisomerase und die Aldolase A.

**3. Fructose-1,6-Bisphosphatase-Reaktion.** Die Fructose-1,6-Bisphosphatase umgeht den energieverbrauchenden Schritt der Glykolyse (Phosphofruktokinase-Reaktion) und wandelt Fructose-1,6-bisphosphat in **Fructose-6-phosphat** um. Die chemische Energie der Phosphatbindung geht als Wärme verloren.

**Hexosephosphatisomerase-Reaktion.** Fructose-6-phosphat wird durch das glykolytische Enzym Hexosephosphatisomerase in **Glucose-6-phosphat** umgesetzt.

**4. Glucose-6-Phosphatase-Reaktion.** Die Glucose-6-Phosphatase befindet sich an der luminalen Seite der Membran des endoplasmatischen Retikulums und hydrolysiert Glucose-6-phosphat zu **freier Glucose**, die dann ins Blut abgegeben wird. Dieses Enzym ist in **Leber** und **Niere** vorhanden, nicht dagegen im Muskel.

#### APROPOS

Für das **Glucosegleichgewicht im Körper** spielt das Vorkommen der **Glucose-6-Phosphatase** in Leber und Niere eine wichtige Rolle. Die **Leber**, und in geringerem Maße auch die Nieren, synthetisiert **freie Glucose** und gibt sie an die Blutbahn ab, wodurch sie dem restlichen Organismus zur Verfügung steht. Der **Muskel** wiederum kann nur **Glucose-6-phosphat** herstellen und füllt damit seinen eigenen Glykogenspeicher; so ist bei Bedarf die sofortige Bereitstellung von Energie garantiert.

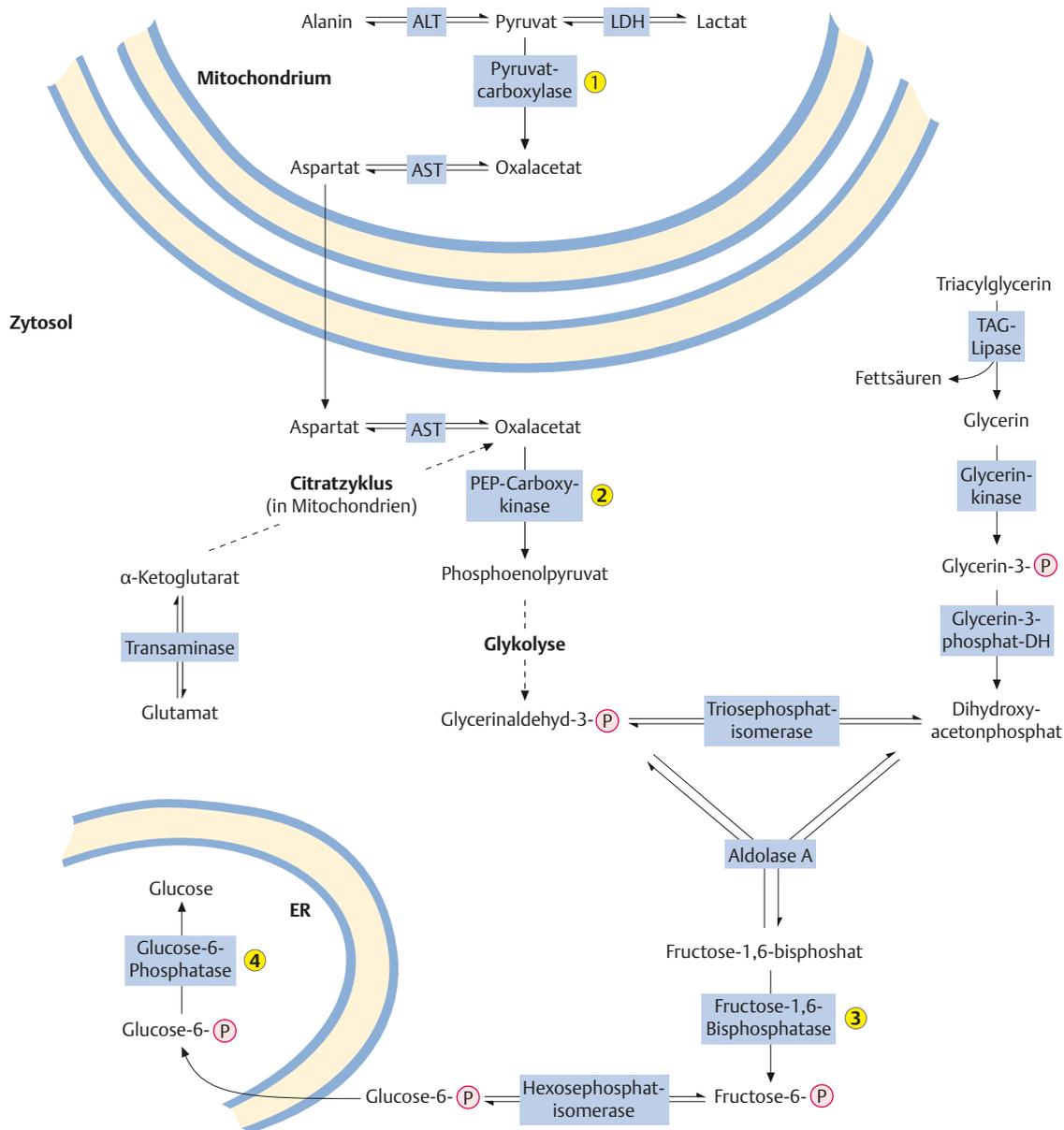


Abb. 1.18 Überblick über die Gluconeogenese. Die vier Ausweichenzyme, die die „Umgehungsreaktionen“ katalysieren (siehe Text), sind mit den Ziffern 1–4 gekennzeichnet (ALT = Alanintransaminase, AST = Aspartattransaminase, LDH = Lactatdehydrogenase).

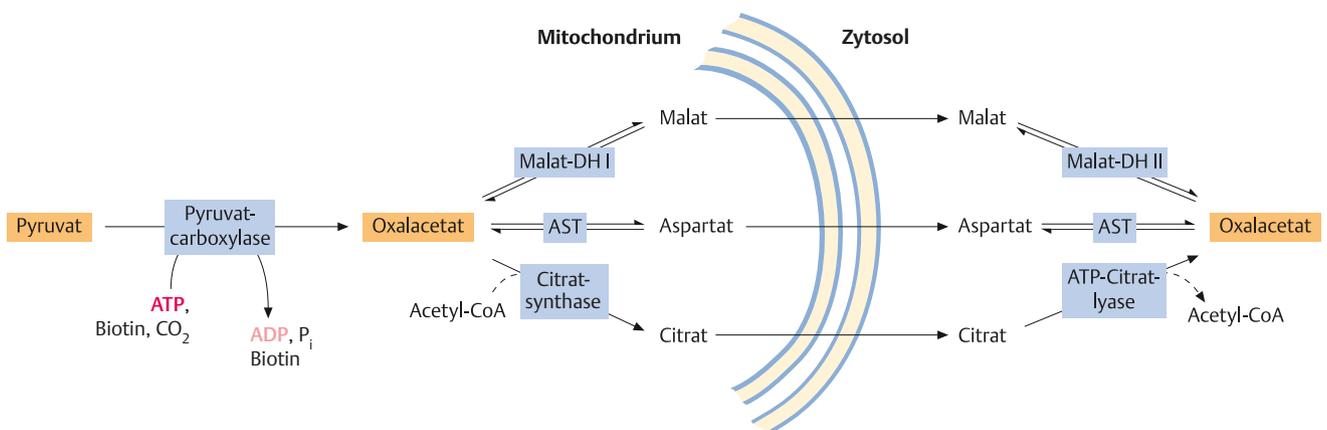


Abb. 1.19 Pyruvatcarboxylase-Reaktion und Transport des Oxalacetats durch die Mitochondrienmembran (AST = Aspartattransaminase; DH = Dehydrogenase).

## Energiebilanz der Gluconeogenese

In der **Gluconeogenese** verbrauchen folgende Reaktionen jeweils **1 Nucleosidtriphosphat** (ATP oder GTP):

- Pyruvatcarboxylase: -1 ATP (2x)
- Phosphoenolpyruvatcarboxykinase: -1 GTP (2x)
- 3-Phosphoglyceratkinase: -1 ATP (2x)

Da die Glucose aus **2 Molekülen Pyruvat** aufgebaut wird, werden **pro mol Glucose 6 mol Nucleosidtriphosphate** benötigt.

### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- ! Die **Fructose-1,6-Bisphosphatase** ist an der Gluconeogenese beteiligt.
- ! Die **Pyruvatcarboxylase** katalysiert den ersten Schritt der **Gluconeogenese**.
- !! Die **Pyruvatcarboxylase** ist **biotinabhängig** und verbraucht bei der Carboxylierung von Pyruvat ein **ATP**.
- ! Die **PEP-Carboxykinase** (PEP-CK) wandelt unter **Verbrauch eines GTP** Oxalacetat in Phosphoenolpyruvat um.
- ! Das **Malatenzym** spaltet Malat in einer oxidativen Decarboxylierung in  $\text{CO}_2$  und **Pyruvat**.
- ! Aus **Glycerinaldehyd-3-phosphat** und **Dihydroxyacetonphosphat** entsteht in einer **Aldoladdition Fructose-1,6-bisphosphat**.
- !! Bei der Gluconeogenese wird **Glucose-6-phosphat** zu **freier Glucose** hydrolysiert und dann freigesetzt. Dies geschieht an der **luminalen Seite** der Membran des **ER**.
- !! Für den Aufbau **eines Moleküls Glucose** werden in der Gluconeogenese **6 Moleküle ATP** verbraucht.

## Substrate der Gluconeogenese

### LERNTIPP

Die Substrate der Gluconeogenese sind ein beliebtes Prüfungsthema. Merken Sie sich die glucogenen Aminosäuren und beachten Sie, dass auch Zwischenprodukte ihres Abbaus, wie Propionyl-CoA, Substrate für die Gluconeogenese sein können.

Die Namen der beiden einzigen rein ketogenen Aminosäuren beginnen übrigens mit einem L: Leucin und Lysin. Weder diese Aminosäuren noch das bei ihrem Abbau entstehende Acetyl-CoA und der Ketonkörper Acetoacetyl-CoA können in die Gluconeogenese einfließen.

**Glucoplastische (glucogene) Aminosäuren.** Sogenannte glucoplastische Aminosäuren können als Ausgangsprodukt für die **Gluconeogenese** dienen. Sie werden mittels **Transaminierungen** (S.70) in die **Ketosäuren** umgewandelt, die wiederum teilweise als Intermediärprodukte in den Citratzyklus eingeschleust und so in Oxalacetat umgewandelt werden. Zum Aufbau von 1 Glucose ( $\text{C}_6$ ) werden 2 Aminosäuren ( $\text{C}_3$ ) benötigt.

Beispiele sind (vgl. Abb. 1.18):

- **Alanin** wird in Pyruvat umgewandelt (ALT, Abb. 5.19). Pyruvat wird von der Pyruvatcarboxylase, dem ersten Enzym der Gluconeogenese, in Oxalacetat umgesetzt. Oxalacetat wird häufig in Malat umgesetzt und gelangt so ins Zytosol. Dort wird das Malat durch eine weitere Malatdehydrogenase wieder in Oxalacetat überführt. Das Oxalacetat wird von der PEP-Carboxykinase zu PEP decarboxyliert und in die Gluconeogenese eingeschleust.
- **Aspartat** wird im Zytosol direkt in Oxalacetat und dieses über die PEP-Carboxykinase in Phosphoenolpyruvat umgewandelt. Es schließen sich die reversiblen Reaktionen der Glykolyse an.

- **Glutamat** wird zu  $\alpha$ -Ketoglutarat, dieses wird im Citratzyklus (S.28) in Oxalacetat umgesetzt. Oxalacetat wird dann über PEP-Carboxykinase in die Gluconeogenese eingeschleust. Aus **2 Molekülen  $\alpha$ -Ketoglutarat** kann so **1 Molekül Glucose** entstehen.

**Lactat (Cori-Zyklus).** Auch Lactat ist ein Substrat der **Gluconeogenese**. Der **Muskel** gibt das unter anaeroben Bedingungen produzierte Lactat in die Blutbahn ab, die **Leber** kann es aufnehmen und mithilfe der Lactat-Dehydrogenase wieder in Pyruvat umwandeln (vgl. Abb. 1.18). Das entstehende  $\text{NADH} + \text{H}^+$  wird in die Atmungskette eingeschleust. Pyruvat wird über die Gluconeogenese in freie Glucose umgewandelt, diese wird von der Leber in die Blutbahn abgegeben und gelangt so wieder zum Muskel. Diesen Kreislauf des Lactats zwischen Muskel und Leber nennt man den Cori-Zyklus (Abb. 1.20). Dabei werden für den Aufbau eines Glucosemoleküls ( $\text{C}_6$ ) 2 Lactatmoleküle ( $\text{C}_3$ ) benötigt. Die **Gluconeogenese aus Lactat** in der Leber wird durch **Glukagon** stimuliert.

**Glycerin.** Hierbei handelt es sich ebenfalls um ein **Gluconeogenese-Substrat**. Es entsteht beim Abbau der Triacylglycerine nach Abspaltung der drei Fettsäuren. Glycerin wird vorwiegend in der **Leber** zunächst unter ATP-Verbrauch durch die Glycerinkinase in Glycerin-3-phosphat umgewandelt und dieses durch die Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase zu Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) oxidiert. DHAP wird in die Gluconeogenese eingeschleust. Dabei werden 2 DHAP ( $\text{C}_3$ ) zu einem  $\text{C}_6$ -Körper zusammengesetzt (Triosephosphatisomerase, Aldolase A). Man braucht 2 Glycerinmoleküle ( $\text{C}_3$ -Körper), um 1 Molekül Glucose ( $\text{C}_6$ -Körper) aufzubauen (vgl. Abb. 1.18).

**Andere Substrate.** Beim **Abbau ungeradzahligter Fettsäuren** (S.47) und auch der **Aminosäuren** Isoleucin, Valin, Methionin und Threonin entsteht Propionyl-CoA, das über Methylmalonyl-CoA in **Succinyl-CoA** umgewandelt werden kann. Dieses wird im Citratzyklus in **Oxalacetat** (S.30) umgesetzt. Oxalacetat wird dann über PEP-Carboxykinase in die Gluconeogenese eingeschleust. Aus 2 Propionyl-CoA ( $\text{C}_3$ ) entsteht so 1 Glucose ( $\text{C}_6$ ).

Das beim Fettsäureabbau entstehende Acetyl-CoA fließt **nicht** in die Gluconeogenese ein, da die Pyruvatdehydrogenase-Reaktion irreversibel ist und Acetyl-CoA nicht direkt in Pyruvat umgewandelt werden kann.

### LERNTIPP

Propionyl-CoA wird in der Prüfung auch oft einfach „Propionat“ oder „Propionsäure“ genannt.

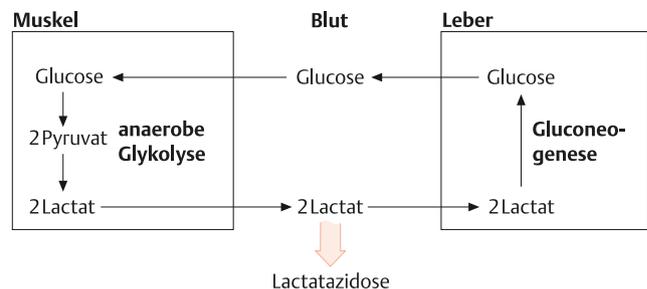


Abb. 1.20 Cori-Zyklus.