

Beckers Welt der Zelle

8., aktualisierte Auflage

**Jeff Hardin
Gregory Bertoni
Lewis Kleinsmith**

**EXTRAS
ONLINE**

Im Fall von Gly-1 und Gly-3 wäre für die exakte Umkehrreaktion die Synthese von ATP erforderlich, stattdessen wird dieses Problem durch eine einfache hydrolytische Reaktion umgangen, bei der ein anorganisches Phosphat freigesetzt wird (Abbildung 9.11). Beachten Sie, wie diese einfache metabolische Strategie die thermodynamische Hürde nimmt. Im Fall der Umwandlung von Glucose zu Glucose-6-Phosphat in der Glykolyse verläuft die Reaktion exergonisch, was auf den Energieaufwand eines Moleküls ATP zurückgeht. Bei dem Reaktionsverlauf in Richtung der Gluconeogenese handelt es sich um eine exergonische Reaktion, was auf die Hydrolyse der Phosphoesterbindung zurückzuführen ist, die einen Wert von $\Delta G'$ von $-3,3 \text{ kcal/mol}$ hat.

Die dritte irreversible Reaktion der Glykolyse, die Reaktion Gly-10, wird bei der Gluconeogenese durch eine Sequenz aus zwei Reaktionen umgangen (Abbildung 9.11). Diese beiden Reaktionen werden durch die Hydrolyse einer Phosphoanhydridbindung angetrieben, in einem Fall durch ATP und im anderen Fall durch die verwandte Verbindung GTP. (GTP ist die Abkürzung für Guanosintriphosphat; siehe Abbildung 3.15 für die Struktur von Guanin.) Zuerst wird CO_2 in einer Carboxylreaktion an Pyruvat angefügt, woraus eine Verbindung mit vier Kohlenstoffatomen hervorgeht, das sogenannte *Oxalacetat*. Dann wird die Carboxylgruppe durch eine Decarboxylierungsre-

aktion entfernt und es entsteht Phosphoenolpyruvat (PEP). In diesem Fall werden sowohl die Phosphatgruppe als auch die Energie von GTP geliefert, dem energetischen Äquivalent von ATP.

Was diese Bypass-Reaktionen leisten, wird klar, wenn man die Stoffwechselwege der Glykolyse und der Gluconeogenese miteinander vergleicht (Abbildung 9.11). Als katabolischer Stoffwechselweg ist die Glykolyse an sich exergonisch, wobei zwei ATP-Moleküle pro Glucose entstehen. Die Gluconeogenese ist andererseits ein anabolischer Stoffwechselweg, der das Äquivalent von sechs ATP-Molekülen pro abgebautem Molekül synthetisierter Glucose benötigt. Die Differenz von vier ATP-Molekülen pro Glucose stellt ausreichend Energie dar, um sicherzustellen, dass die Gluconeogenese exergonisch in Richtung der Glucosesynthese fortschreitet.

Zwar ist es durchaus wichtig, ein akademisches Verständnis von Vorgängen wie Glykolyse und Gluconeogenese zu erlangen, aber ebenso wichtig ist die Erkenntnis, was dieses Wissen für Sie als Menschen bedeutet. *Exkurs 9A* erläutert, was gerade jetzt mit den Zuckern geschieht, die Sie heute Morgen zum Frühstück verspeist haben, wenn Sie einen Teller Müsli mit Milch gegessen haben, und diese Ausführungen werden Ihnen helfen, zu verstehen, was in den Zellen Ihres Körpers nach Ihrer nächsten Mahlzeit geschehen wird.

9A ▶ Näher betrachtet

„Was passiert mit dem Zucker?“

Nachdem Sie sich nun genauestens mit den Stoffwechselwegen der Glykolyse und der Gluconeogenese beschäftigt haben, hoffen wir, dass Sie diese Information nutzen können, um zu verstehen, wie Ihr Körper seine Energiebedürfnisse wahnimmt und was er mit den Nährstoffen, die Sie aufnehmen, macht.

Können Sie den bisherigen Lerninhalt des Kapitels mit dem, was die Zellen in Ihrem Körper mit der von Ihnen zum Frühstück aufgenommenen Nahrung machen, verknüpfen? Wenn Sie Zucker in Ihren Kaffee geben oder ihr Müsli zuckern, was passiert dann mit dem Zucker? In dieser Box werden wir uns genau mit diesen Fragen auseinandersetzen, und so könnte Ihnen

das helfen, die Bedeutung dieses Kapitels zu verstehen, denn der Inhalt dieses Kapitels steht in direktem Bezug zu Ihrem Alltag.

Wir möchten das Thema appetitlich verpacken und bleiben daher bei dem Teller Müsli (Abbildung 9A-1). Wir befassen uns mit dem Disaccharid Saccharose (aus der Zuckerdose), dem Disaccharid Lactose (aus der Milch) und dem Polysaccharid Stärke (aus den Frühstücks-Cerealien). Zuerst verfolgen wir die verschiedenen Zucker und die Stärke auf ihrem Weg durch den Verdauungstrakt, dann die Glucose in Ihrem Blut und die verschiedenen Mechanismen, mit denen die Zellen an verschiedenen Orten Ihres Körpers davon profitieren.



Abbildung 9A-1: Was passiert mit dem Zucker? In dieser kurzen Abhandlung beschäftigen wir uns damit, was an verschiedenen Orten Ihres Körpers mit den Zuckern und der Stärke geschieht, die in einem Frühstück aus Milch und Müsli enthalten sind.

Beginnen wir mit einem Löffel Müsli, den Sie gerade gegessen haben. Die Saccharose und die Lactose bleiben unverdaut bis sie im Dünndarm angelangt sind, aber die Verdauung der Stärke beginnt bereits in Ihrem Mund, denn der Speichel enthält Speichelamylase, ein Enzym, das Stärke in kleinere Polysaccharide spaltet. Die weitere Verdauung erfolgt im Darm, wo die Bauchspeicheldrüsenamylase den Abbau von Stärke zu dem Disaccharid Maltose weiterführt.

Die aus der Stärke gewonnene Maltose wird in Ihrem Darm von dem Enzym Maltase zu Glucose hydrolysiert. Maltase gehört zur Familie der Darmdisaccharidasen (Enzyme, die Disaccharide in Monosaccharide spalten), von denen jede für ein anderes Disaccharid spezifisch ist. Die in der Milch enthaltene Lactose und die Saccharose, die Sie über Ihre Getreideflocken aufgenommen haben, werden von anderen Mitgliedern dieser Familie hydrolysiert – Lactase bzw. Saccharase-Isomaltase. Aus der Lactose werden ein Molekül Glucose und ein Molekül Galactose gewonnen, während die Saccharose zu einem Molekül Glucose und einem Molekül Fructose hydrolysiert wird (siehe Abbildung 9.9). Bei einigen Menschen geht die Produktion von Darmlactase ab einem Alter von ungefähr vier Jahren allmählich zurück, was durch einen geringeren Konsum von

Milch hervorgerufen wird. Wenn Menschen ohne ausreichende Darmlactase dann Milch oder Milchprodukte zu sich nehmen, dann kann es zu Krämpfen und Diarröh kommen, ein Zustand, den man als *Lactoseintoleranz* bezeichnet.

Die Glucose-, Galactose- und Fructosemoleküle werden von den Epithelzellen des Darms absorbiert. Diese Zellen besitzen auf der apikalen (dem Lumen zugewandten) Seite der Membran zahlreiche Mikrovilli, die in das Lumen des Darms hineinragen, wodurch sie die Absorptionsfläche der Zelle erheblich vergrößern (siehe Abbildung 1.1g und Abbildung 4.2). Des Weiteren trennen nur zwei Schichten von Epithelzellen die Nährstoffe im Lumen Ihres Darms vom Blut in den Kapillaren. Einige Zucker, beispielsweise Fructose, passieren mittels erleichterter Diffusion die Plasmamembran einer Epithelzelle, denn die Konzentrationen dieser Zucker sind im Kapillarblut geringer als im Lumen des Darms. Die Glucose wird allerdings durch sekundär aktiven Transport auf Grund ihrer höheren Konzentration im Blut transportiert.

Die Fructose und die Galactose werden durch den Blutkreislauf zu den verschiedenen Geweben Ihres Körpers transportiert. Diese Zucker werden schließlich von den Körperzellen absorbiert und durch die Glykolyse in Zwischenprodukte umgewandelt, wie in der Abbildung 9.9 dargestellt. Der Stoffwechselweg für den Galactoseabbau ist komplexer als der Stoffwechselweg der meisten anderen einfachen Zucker, denn es sind fünf Reaktionen erforderlich, um ein Molekül Galactose in Glucose-6-Phosphat umzuwandeln. Ein genetischer Defekt auf diesem Stoffwechselweg kann dazu führen, dass ein Mensch nicht in der Lage ist, Galactose zu metabolisieren, was zu erhöhten Werten von Galactose im Blut und zu hoher Konzentration von Galactose-1-Phosphat in den Geweben führt. Diese Erkrankung, die sogenannte Galaktosämie, hat schwerwiegende Folgen, unter anderem mentale Retardierung. Es überrascht keineswegs, dass Kleinkinder am häufigsten erkranken, denn die wichtigste Quelle, aus der sie mit Galactose versorgt werden, ist Milch. Vorausgesetzt, dass man die Erkrankung früh genug diagnostiziert, können die Symptome vermieden oder gelindert werden, indem Milch und Milchprodukte aus dem Speiseplan gestrichen werden.

Der wichtigste Zucker im Blut ist natürlich Glucose. Wenige Stunden nach einer Mahlzeit liegt die Glucosekonzentration im Blut meist bei ungefähr 80 mg/dl (80 mg pro Deziliter (100 ml) oder ungefähr 4,4 mM). Die Konzentration kann kurz nach Beendigung der Mahlzeit auf 120 mg/dl (6,6 mM) ansteigen. Im Allgemeinen wird der Blutglucosespiegel jedoch innerhalb eines recht begrenzten Bereichs gehalten. Die Konstanthal tung der Glucosekonzentration gehört zu den wichtigsten regulatorischen Funktionen in Ihrem Körper. Sie ist vor allem für das richtige Funktionieren Ihres Gehirns und Ihres Nervensystems von Bedeutung. Der Blutglucosespiegel wird von mehreren Hormonen gesteuert, darunter Insulin, Glucagon, Adrenalin (Epinephrin) und Noradrenalin (Norepinephrin) (siehe Kapitel 14).

Nachdem die Glucose in Ihren Blutkreislauf gelangt ist, wird sie zu den Zellen in allen Teilen Ihres Körpers transportiert, wo sie vier Hauptaufgaben erfüllt: Sie kann durch aerobe Atmung vollständig zu CO₂ oxidiert werden, sie kann anaerob zu Lactat fermentiert werden, sie kann zur Synthese des Polysaccharids Glykogen dienen oder sie kann in Körperfett umgewandelt werden.

Die *aerobe Atmung* ist der häufigste Stoffwechselweg der im Blut enthaltenen Glucose, denn die meisten Gewebe Ihres Körpers funktionieren vorrangig aerob. Ihr Gehirn muss unter den aeroben Organen besonders hervorgehoben werden. Es benötigt große Mengen von Energie, um die Membranpotenziale der Nervenzellen aufrechtzuerhalten, die für die Übertragung von Nervenimpulsen unabdingbar sind, und es hängt normalerweise zur Energieversorgung ausschließlich von Glucose ab. Tatsächlich benötigt Ihr Gehirn ungefähr 120 g Glucose am Tag, was circa 15 % Ihres Gesamtenergieverbrauchs bedeutet. Wenn Sie ruhen, verbraucht Ihr Gehirn ungefähr 60 % der Glucose. Das Gehirn ist auch für circa 20 % Ihres gesamten Sauerstoffverbrauchs verantwortlich. Da das Gehirn keine nennenswerten Mengen von Glykogen speichert, muss es kontinuierlich mit Sauerstoff und Glucose versorgt werden. Nur eine kurze Unterversorgung hat schwerwiegende Folgen. Ihr Herz stellt ähnliche Anforderungen, weil es ein vollständig aerobes Organ ist und nur über geringe oder gar keine Energiereserven verfügt. Die Versorgung mit Sauerstoff und Energiemolekülen muss

daher konstant gehalten werden, obwohl das Herz – im Gegensatz zum Gehirn – eine Vielzahl von Energielieferanten verwerten kann, dazu gehören Glucose, Lactat und Fettsäuren.

Abgesehen von der Verwertung von Glucose bei der aeroben Atmung in vielen Geweben kann Glucose *anaerob katabolisiert* werden (zu Lactat fermentiert werden), was vor allem in den roten Blutkörperchen und Skelettmuskelzellen abläuft. Die roten Blutkörperchen haben keine Mitochondrien und sind ausschließlich von der Glykolyse abhängig, um ihre Energiebedürfnisse zu stillen. Der Skelettmuskel kann seine Funktion in der Gegenwart von Sauerstoff oder ohne Sauerstoff ausführen. Wenn Sie sich körperlich anstrengen, dann wird die Versorgung mit Sauerstoff knapp, sodass die Glykolyse schneller abläuft als die aerobe Atmung und das überschüssige Pyruvat in Lactat umgewandelt wird. Das Lactat wird in das Blut abgegeben und nicht nur von Ihrem Herzen aufgenommen und dort als Energie genutzt, sondern auch von den Geweben, in denen die Gluconeogenese stattfindet, vor allem von der Leber. Wenn die Lactatmoleküle in die Leberzellen gelangen, werden sie zu Pyruvat oxidiert, das dann mittels der Gluconeogenese zu Glucose synthetisiert wird (siehe Abbildung 9.11). Die Glucose kehrt in den Blutkreislauf zurück, wo sie von den Muskelzellen (oder allen anderen Zellen) wieder aufgenommen werden kann.

Der Skelettmuskel ist die Hauptquelle zur Versorgung mit Blut-Lactat und die Leber steht an erster Stelle der Gluconeogenese, sodass ein Kreislauf aufgebaut wird, wie in Abbildung 9A-2 dargestellt. Das durch Glykolyse gebildete Lactat aus den hypoxischen (nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgten) Muskelzellen wird durch das Blut in die Leber transportiert. Dort wird mittels Gluconeogenese das Lactat in Glucose umgewandelt, die in das Blut freigesetzt wird. Diesen Vorgang bezeichnet man als Cori-Zyklus, benannt nach Carl und Gerti Cori, die in Untersuchungen aus den 1930er und 1940er Jahren diesen Kreislauf beschrieben. Das nächste Mal, wenn Sie sich nach körperlicher Anstrengung ausruhen, mögen Sie bitte an folgendes denken: Das Lactat, das Ihre Muskelzellen gerade in den Blutkreislauf freigesetzt haben, wird von den Leberzellen aufgenommen und in Glucose zurückverwandelt. Der Grund

ihres schnellen Atmens liegt darin, Ihren Körper mit dem Sauerstoff zu versorgen, den er benötigt, um für Ihre Muskelzellen wieder aerobe Bedingungen herzustellen und ATP sowie GTP zu erzeugen, die in Ihrer Leber für die Gluconeogenese sowie den Wiederaufbau der Glykogenvorräte benötigt werden.

Die Speicherung von Glykogen ist die dritte höchst wichtige Aufgabe der im Blut enthaltenen Glucose. Glykogen wird vor allem in Ihren Leberzellen und Skelettmuskelzellen gespeichert. Das Muskel-Glykogen sorgt für den nötigen Nachschub an Glucose, wenn Sie sich körperlich anstrengen. Das Leber-Glykogen dient der Leber als Glucosequelle, wenn sie hormonell zur Freisetzung von Glucose in den Blutstrom angeregt wird, um den Blutglucosespiegel konstant zu halten.

Der vierte mögliche Stoffwechselweg der Blutglucose ist ihr Einsatz bei der Synthese von Körperfett. Die Fettproduktion verläuft über Pyruvat zu Acetyl-CoA, genauso wie in der Anfangsphase der aeroben Atmung. Wenn Sie mehr Nahrung zu sich nehmen als Ihr Körper an Energie und für die Biosynthese anderer Moleküle benötigt, dann wird die überschüssige Glucose zu Acetyl-CoA oxidiert, das für die Synthese von Triglyceriden benötigt wird und dann als Körperfett gespeichert, vor allem im Fettgewebe, das auf diese Aufgabe spezialisiert ist. Somit verfügt Ihr Körper zu jeder Zeit über drei Energiequellen: die Glucose in Ihrem Blut, das Glykogen in Ihrer Leber und in den Muskelzellen und schließlich die im Fettgewebe gespeicherten Triglyceride.

Kommen wir zum Schluss auf unsere Ausgangsfrage zurück: „Was passiert mit dem Zucker?“ Die gesamte Glucose und alle Zucker stammen ursprünglich aus der Nahrung, die Sie aufnehmen – entweder direkt als Monosaccharide oder aus dem Abbau von Disacchariden und Polysacchariden in Ihrem Darm. Letztendlich besteht das

Schicksal von Glucose in der Oxidation zu CO_2 und Wasser, die sie dann ausatmen und ausscheiden. In der Zwischenzeit können die Glucosemoleküle in ihrem Blutkreislauf zirkulieren oder als Glykogen in den Leber- und Muskelzellen gespeichert werden. In der Form, in der Glucose durch Ihren Blutkreislauf zirkuliert, kann sie sofort von aeroben Geweben wie beispielsweise dem Gehirn oxidiert werden, sie kann zu Lactat umgewandelt werden und Teil des Cori-Zyklus werden oder sie kann zur Synthese von Glykogen dienen oder als Fett gespeichert werden.

Das mag zuerst nur wie ein kleiner Löffel Zucker aussehen, den Sie über Ihr Müsli streuen oder in Ihren Kaffee rühren, doch spielt er in allen Zellen Ihres Körpers eine wichtige Rolle im Energiemetabolismus.

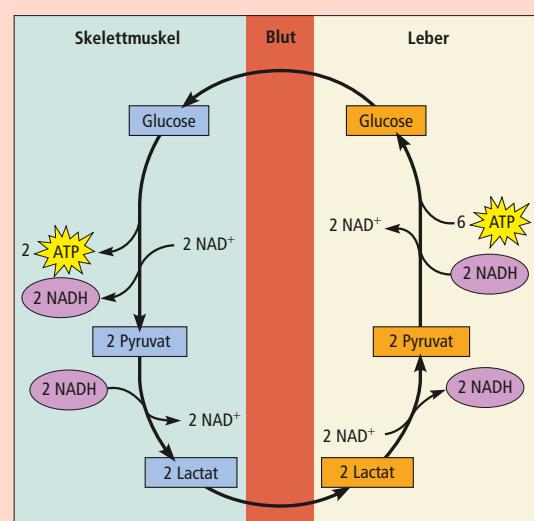


Abbildung 9A-2: Der Cori-Zyklus: die Verbindung zwischen Glykolyse in den Muskelzellen und Gluconeogenese in der Leber. Die Skelettmuskelzellen beziehen einen Großteil ihrer Energie aus der Glykolyse, vor allem während der anaeroben Phasen körperlicher Anstrengung. Das auf diesem Wege gebildete Lactat wird vom Blutkreislauf zur Leber transportiert, wo es zu Pyruvat reoxidiert wird. Das Pyruvat dient als Substrat für die Gluconeogenese in der Leber, wo Glucose gebildet wird, die an das Blut abgegeben wird.

Die Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese

9.7

Da Zellen Enzyme besitzen, die sowohl die Glykolyse als auch die Gluconeogenese katalysieren können, ist es von zentraler Bedeutung, dass diese beiden Stoffwechselwege nicht gleichzeitig in der gleichen Zelle in einem dann vollkommen zwecklosen Kreislauf ablaufen. Wie können Synthese und Abbau von Glucose so gesteuert werden, dass dieser Fall nicht eintritt? Eine Lösung in unseren Körpern ist die räumliche Separation – die beiden Stoffwechselwege laufen in getrennten Zellen ab, beispielweise in unseren Muskelzellen (Glykolyse) und in unseren Leberzellen (Gluconeogenese) (Abbildung 9A-2). Später werden wir uns mit einem anderen Lösungsweg beschäftigen – der zeitlichen Trennung, bei der Glykolyse und Gluconeogenese zu unterschiedlichen Zeiten innerhalb einer einzigen Zelle ablaufen.

Ebenso wie alle metabolischen Stoffwechselwege sind Glykolyse und Gluconeogenese so reguliert, dass sie mit Geschwindigkeiten ablaufen, die auf die zellulären und organischen Bedürfnisse ihrer Endprodukte abgestimmt sind, also ATP bzw. Glucose. Es verwundert also nicht, dass Glykolyse und Gluconeogenese auf umgekehrte Art und Weise reguliert werden: Intrazelluläre Bedingungen, die einen Stoffwechselweg anregen, wirken sich im Allgemeinen hemmend auf den anderen Stoffwechselweg aus. Hinzu kommt, dass die Glykolyse in enger Koordination mit anderen wichtigen Stoffwechselwegen zur Energiegewinnung und Nutzung in der Zelle abläuft – dies betrifft vor allem die Stoffwechselwege, die an der aeroben Atmung mitwirken, auf die wir in Kapitel 10 näher eingehen werden.

9.7.1 Schlüsselenzyme der Glykolyse und der Gluconeogenese sind von der allosterischen Regulation abhängig

Rufen Sie sich aus Kapitel 6 in Erinnerung, dass die **allosterische Regulation** der Enzymaktivität mit der Umwandlung von einer in die andere Konformation einhergeht, dem Wechsel zwischen zwei Formen, von denen eine katalytisch aktiv ist (oder aktiver),

während die andere inaktiv ist (oder weniger aktiv). Die Aktivität oder Inaktivität eines Enzymmoleküls hängt davon ab, ob ein spezifischer allosterischer Effektor an die allosterische Stelle gebunden ist, und davon, ob dieser allosterische Effektor ein allosterischer Aktivator oder ein allosterischer Inhibitor ist (siehe Abbildung 6.16).

In der ►Abbildung 9.12 sind die regulatorischen Schlüsselenzyme des glykolytischen Stoffwechselwegs und der Gluconeogenese dargestellt sowie die allosterischen Effektoren, die die einzelnen Enzyme regulieren. Die Schlüsselenzyme der Glykolyse sind Hexokinase, Phosphofructokinase-1 (PFK-1) und Pyruvatkinese. Die Schlüsselenzyme der Gluconeogenese sind Fructose-1,6-Bisphosphatase und Pyruvatcarboxylase. Jeder allosterische Effektor in Abbildung 9.12 wurde auf Grundlage von Untersuchungen, die vor allem bei Leberzellen durchgeführt wurden, als Aktivator (+) oder als Inhibitor (-) des Enzyms/der Enzyme identifiziert, an die er bindet. Aus dieser Abbildung gehen mehrere Aspekte klar hervor: Beachten Sie zum Beispiel, dass jedes regulatorische Enzym nur auf einen Stoffwechselweg wirkt, sodass jeder Stoffwechselweg unabhängig von dem anderen reguliert werden kann. Beachten Sie außerdem die reziproke Natur der Regulation der beiden Stoffwechselwege: AMP und Acetyl-CoA, die Effektoren, für die beide Stoffwechselwege sensitiv sind, erzielen in beiden Richtungen entgegengesetzte Wirkungen. AMP, zum Beispiel, aktiviert die Glykolyse, hemmt aber die Gluconeogenese. Acetyl-CoA aktiviert die Gluconeogenese, hemmt aber die Glykolyse.

Die Wirkungen der Regulatoren sind durchaus sinnvoll – das heißt, sie verlaufen stets in die Richtung, die man voraussagen würde, wenn man die Rolle eines jeden Stoffwechselwegs in der Zelle verstanden hat. So betrachten Sie beispielsweise die Wirkungen von ATP und AMP. Bei niedriger Konzentration von ATP und hoher Konzentration von AMP steht der Zelle ganz eindeutig wenig Energie zur Verfügung, somit ist es nur vernünftig, dass AMP die Glykolyse aktiviert. Umgekehrt bedeutet dies: wenn die Konzentration von ATP steigt und die von AMP sinkt, so lassen die stimulatorischen Effekte von AMP auf die Glykolyse nach. Dann tritt der hemmende Effekt von ATP sowohl auf PFK-1 als auch auf die Pyruvatkinese ein und die Geschwindigkeit der Glykolyse wird verringert.

Vielleicht sind Sie überrascht zu erfahren, dass ATP ein allosterischer Inhibitor von PFK-1 ist, weil dieses ATP als Substrat nutzt. Scheinbar liegt ein Widerspruch vor, denn eine Zunahme der Substratkonzentration sollte zu höherer Geschwindigkeit einer von einem Enzym katalysierten Reaktion führen. Dieser scheinbare Widerspruch kann allerdings leicht aufgeklärt werden. In seiner Eigenschaft als allosterisches Enzym besitzt PFK-1 sowohl ein aktives Zentrum als auch eine allosterische Stelle. Das aktive Zentrum von PFK-1 hat eine große Affinität für ATP, während die allosterische Stelle nur eine geringe Affinität für ATP hat. Somit erfolgt bei niedrigen ATP-Konzentrationen die Bindung an der katalytischen Stelle, aber nicht an der allosterischen Stelle. Daher verbleiben die meisten PFK-1-Moleküle in ihrer aktiven Form und die Glykolyse läuft weiter. Wenn die ATP-Konzentration steigt, wird jedoch die Bindung an der allosterischen Stelle verstärkt, wodurch die inaktive Form von PFK-1 stabilisiert wird, und dies hat wiederum zur Folge, dass die gesamte Reaktionsabfolge der Glykolyse verlangsamt wird.

Die Stoffwechselwege der Glykolyse und der Gluconeogenese (Abbildung 9.12) sind außerdem beide von der allosterischen Regulation durch Verbindungen abhängig, die an der Atmung beteiligt sind. Im nächsten Kapitel werden Sie erfahren, dass Acetyl-CoA und Citrat Schlüsselzwischenprodukte des aeroben Stoffwechselweges sind, des sogenannten *Tricarbonsäurezyklus*.

Hohe Konzentrationen von Acetyl-CoA und Citrat zeigen an, dass eine Zelle gut mit Pyruvat für die nächste Phase des Atmungsmetabolismus versorgt ist. Somit wundert es nicht, dass Acetyl-CoA und Citrat eine hemmende Wirkung auf die Glykolyse ausüben, wodurch die Geschwindigkeit der Pyruatabbildung gesenkt wird. Genauso verhält es sich mit der anregenden Wirkung von Acetyl-CoA auf die Gluconeogenese, die mit der Verfügbarkeit von Pyruvat für die Umwandlung in Glucose gekoppelt ist.

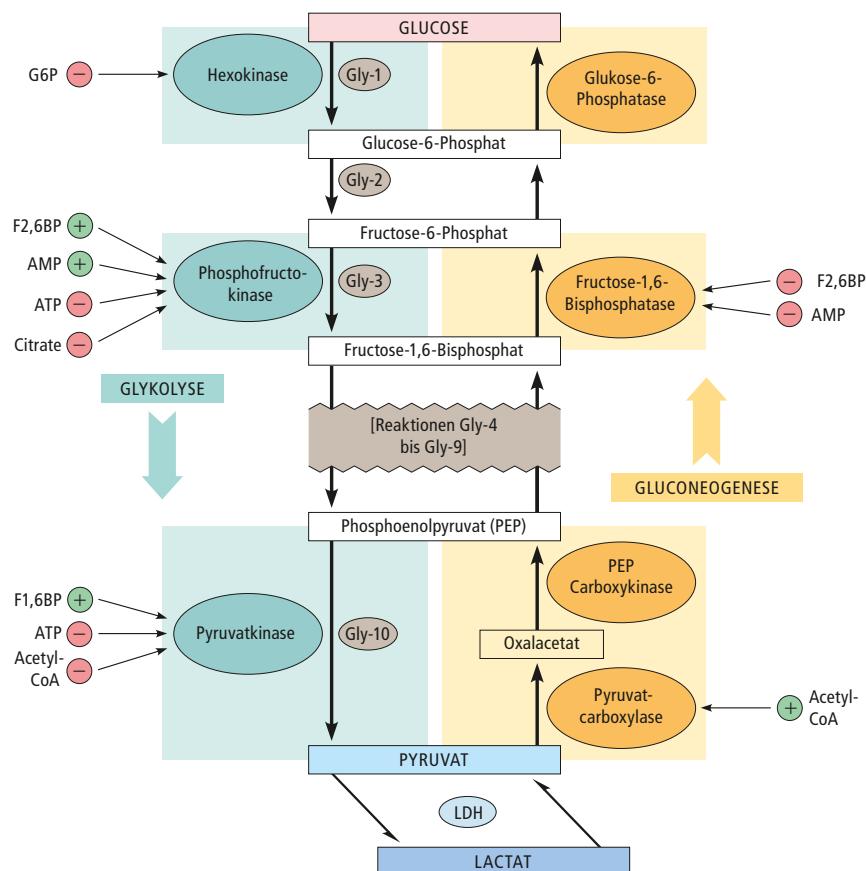


Abbildung 9.12: Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese. Die Glykolyse und die Gluconeogenese werden auf reziproke Weise reguliert. In beiden Fällen erfolgt die Regulation über allosterische Aktivierung (+) bzw. allosterische Hemmung (-) von Enzymen, die nur für den jeweiligen Stoffwechselweg spezifische Reaktionen katalysieren. Bei der Glykolyse katalysieren die regulatorischen Schlüsselenzyme während des Stoffwechselwegs drei irreversible Reaktionen (grün). Bei der Gluconeogenese sind zwei der vier Bypass-Enzyme (gold), die nur auf diesem Stoffwechselweg wirken, die Hauptorte der allosterischen Regulation. Zu den allosterischen Regulatoren gehören Acetyl-CoA, AMP, ATP, Citrat, Fructose-1,6-Bisphosphat (F1,6BP), Fructose-2,6-Bisphosphat (F2,6BP) und Glukose-6-Phosphat (G6P). Acetyl-CoA und Citrat sind Zwischenprodukte der aeroben Atmung, F2,6BP wird von der Phosphofructokinase-2 (PFK-2) synthetisiert, wie in Abbildung 9.13b dargestellt.

9.7.2 Fructose-2,6-Bisphosphat ist ein wichtiger Regulator der Glykolyse und der Gluconeogenese

Obwohl jeder der zuvor dargestellten Mechanismen eine sehr wichtige Rolle bei der Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese spielt, ist letztendlich doch **Fructose-2,6-Bisphosphat (F2,6BP)** der wichtigste Regulator beider Stoffwechselwege. F2,6BP wird durch die von ATP abhängige Phosphorylierung von Fructose-6-Phosphat an Kohlenstoffatom 2 synthetisiert. Das ist der gleiche Reaktionstyp, aus dem Fructose-1,6-Bisphosphat in der Reaktion Gly-3 der Glykolyse durch Phosphorylierung von Fructose-6-Phosphat an Kohlenstoffatom 1 hervorgeht. Die Synthese von F2,6BP wird jedoch von einer anderen Form der Phosphofructokinase katalysiert, der **Phosphofructokinase-2 (PFK-2)**. Diese Bezeichnung dient zur Unterscheidung von der PFK-1, dem glykolytischen Enzym. Wie Sie der Abbildung 9.12 entnehmen können, aktiviert F2,6BP das glykolytische Enzym (PFK-1), das Fructose-6-Phosphat phosphoryliert und hemmt das Enzym FBPase (Fructose-1,6-Bisphosphatase) der Gluconeogenese, das die Umkehrreaktion katalysiert.

In der Abbildung 9.13 werden die regulatorischen Aufgaben von PFK-2 und F2,6BP im menschlichen Körper genauer dargestellt. Die Aktivität von PFK-2 hängt von dem Phosphorylierungsstatus einer ihrer Untereinheiten ab. Die Kinaseaktivität des Enzyms ist hoch, wenn diese Untereinheit in der nicht-phosphorylierten Form vorliegt und niedrig, wenn diese in der phosphorylierten Form vorliegt. Die Phosphorylierung von PFK-1 durch ATP wird von einer Proteinkinase katalysiert (►Abbildung 9.13b). Die Aktivität dieses Enzyms hängt wiederum vom zyklischen AMP (cAMP) ab, einem Schlüsselzusammenprodukt vieler zellulärer Signaltransduktionswege (siehe Abbildung 14.6).

Neben der Phosphofructokinase-Aktivität, die für die Synthese von F2,6BP verantwortlich ist, besitzt PFK-2 eine *Fructose-2,6-Bisphosphatase*-Aktivität, wodurch die Phosphatgruppe von F2,6BP entfernt wird und die Verbindung wieder zu Fructose-6-Phosphat umgewandelt wird (Abbildung 9.13). Die Aktivität wird auch von einer durch cAMP stimulierten Phosphorylierung reguliert, in diesem Fall führt die Phosphorylierung jedoch zu erhöhter Aktivität des Enzyms. Da PFK-2 zwei getrennte katalytische

Aktivitäten besitzt, wird sie auch als *bifunktionales Enzym* bezeichnet.

Wie bereits zuvor angemerkt, aktiviert F2,6BP das glykolytische Enzym PFK-1 (►Abbildung 9.13d) und hemmt das Enzym FBPase der Gluconeogenese (►Abbildung 9.13e). cAMP wiederum wirkt auf zwei Arten auf die Konzentration von F2,6BP: es aktiviert die Aktivität der PFK-2-Kinase und stimuliert die Phosphataseaktivität von F2,6BP. Beide Mechanismen führen zu einer Abnahme der Konzentration von F2,6BP in der Zelle. In Folge dieser Veränderung nimmt die Wirkung von PFK-1 sowie die Hemmung der Fructose-1,6-Bisphosphatase ab, wodurch die glykolytische Aktivität gesenkt und die Aktivität der Gluconeogenese gesteigert wird.

Die Wirkungsweisen von cAMP, die in der Abbildung 9.13 dargestellt werden, sind wichtig für die hormonelle Regulation, denn die cAMP-Konzentration in den Leberzellen wird in erster Linie von den Hormonen Glucagon und Adrenalin (Epinephrin) gesteuert. Diese Hormone führen zu einem Anstieg der cAMP-Konzentration, wodurch die Gluconeogenese angeregt wird, wenn der Bedarf an Glucose steigt. Des Weiteren löst der Anstieg der cAMP-Konzentration eine regulatorische Kaskade aus, in deren Folge die Geschwindigkeit des Glucogenabbaus steigt (siehe Abbildung 14.22). Es ist also nicht verwunderlich, dass der Effekt von cAMP auf die Glykogensynthese genau das Gegenteil bewirkt: Wenn die Zunahme der cAMP-Konzentration durch Glucagon oder Adrenalin ausgelöst wird, wird die Geschwindigkeit der Glykogenbildung gemindert. Möchten Sie noch weitere Information über die hormonelle Regulation und die Rolle von cAMP bei der Verstärkung hormoneller Signale haben, so lesen Sie bitte unsere Darstellung der hormonellen Signaltransduktion in Kapitel 14.

Neue Aufgaben für glykolytische Enzyme

9.8

Sehr leicht kann der Eindruck erweckt werden, dass man nach der eingehenden Darstellung der einzelnen Schritte eines fundamentalen und für alle Organismen essenziellen Stoffwechselweges „alles“ über die Enzyme gelernt hat, „was man wissen muss“. Allerdings ist es in der Biologie oftmals so, dass ein Thema noch einige Überraschungen in petto hat.

Eine dieser Überraschungen ist die Entdeckung, dass mehrere glykolytische Enzyme eine regulatorische Funktion übernehmen, die auf den ersten Blick nicht mit ihrer Rolle als Katalysatoren spezifischer Reaktionen der Glykolyse in Zusammenhang zu stehen scheint. Zu diesen Funktionen gehören die Regulation der Transkription, die Anregung der Zellmotilität und die Regulation der *Apoptose* – des programmierten Zelltods.

Beispielsweise hat man nachgewiesen, dass das Enzym Hexokinase, das die ATP-abhängige Phosphorylierung von Glucose katalysiert, um die glykolytische Reaktionsfolge einzuleiten (Gly-1 in Abbildung 9.7), als Transkriptionsregulator in Hefezellen dient. Eine Isoform mit der Bezeichnung Hexokinase 2 wird als Antwort auf hohe Glucosekonzentrationen in den Zellkern transportiert. Im Zellkern wirkt diese als Transkriptionsrepressor, um die Expression von Genen, die für den Katabolismus von anderen Zuckern außer Glucose benötigt werden, zu senken. Bei Säugetieren hat man vier Isoformen der Hexokinase nachgewiesen. Eine Isoform wird in Tumorzellen verstärkt exprimiert, in denen sogar in Gegenwart von Sauerstoff die Glykolyseaktivität intensiviert ist. Eine andere Isoform bindet an Mitochondrien, und man nimmt an, dass es die Glykolyse mit der mitochondrialen Atmung koordiniert. Es scheint zudem als Inhibitor der Apoptose von Zellen mit einem Übermaß an Glucose zu wirken. Wie Sie sehen, gibt es viel mehr über ein Enzym zu lernen, von dem man einst annahm, dass es lediglich die Funktion eines „Hausmeisters“ innehat, der die Verteilung der zellulären Energie steuern soll.

Andere glykolytische Enzyme, darunter Glycerinaldehyd-3-Phosphatdehydrogenase (GAPDH; Gly-6) und Enolase (Gly-9) binden auch an die DNA und können als Transkriptionsregulatoren wirken. GAPDH kann – im Verbund mit der Lactatdehydrogenase, dem Enzym, das durch Fermentation Pyruvat zu Lactat umwandelt – als Transkriptionsaktivator während der Zellteilung wirken. Die Aktivität von GAPDH wird bei dieser Aufgabe von NAD⁺ stimuliert und von NADH gehemmt. Daher nimmt man an, dass GAPDH als Bindeglied zwischen dem Energiemetabolismus und der Regulation der Zellteilung dient, ein Vorgang, für den sehr viel ATP aufgebracht werden muss. GAPDH wird in Zellen überexprimiert, die einen programmierten Zelltod als Antwort auf eine zelluläre Verletzung durchlaufen und häuft sich im Kern dieser Zellen an. Man geht davon aus,

dass GAPDH ein intrazellulärer Sensor für oxidativen Stress mit möglicher Verbindung zu neurodegenerativen Erkrankungen ist.

Andere Untersuchungen neueren Datums ergaben, dass die Enolase (Gly-9) auch als Transkriptionsrepressor wirken kann. Sie hemmt die Expression des krebsinduzierenden *MYC*-Onkogens, das ein Protein kodiert, das in einer Vielzahl von Tumorzellen überexprimiert wird. Die Expression der Enolase wird in Lungenkrebszellen herabreguliert und die geringe Expression von Enolase korreliert mit der geringen Überlebensfähigkeit von Lungenkrebspatienten.

Eine weitere überraschende Funktion eines glykolytischen Enzyms wurde bei der Untersuchung der Rolle der Phosphoglucoisomerase (PGI; Gly-2) bei der Zellmotilität und der Migration während der *Metastasis* (*Metastasierung*) der Krebszellen aufgedeckt (unter Metastasis versteht man die Freisetzung von Zellen aus bösartigen Tumoren in den Blutkreislauf, der sie durch den Körper transportiert, sodass Sekundärtumore gebildet werden). Als Enzym des Cytoplasmas katalysiert PGI die Umwandlung von Glucose-6-Phosphat zu Fructose-6-Phosphat. Man hat allerdings auch zeigen können, dass PGI von Tumorzellen ausgeschieden wird, und diese ausgeschiedene Form stimuliert in hohem Maße Zellmigration und Zellproliferation. Des Weiteren fördert PGI das Wachstum von Fibroblasten (Zellen des Bindegewebes) und die Überexpression von PGI induziert die Transformation von Fibroblasten zu Krebszellen.

Ganz eindeutig gibt es also noch viel mehr über glykolytische Enzyme zu lernen, von denen man über viele Jahre annahm, dass sie eine relativ profane Rolle als Katalysatoren energieliefernder Reaktionen spielen. Jetzt wissen wir, dass mehrere dieser Enzyme auch regulatorische Aufgaben übernehmen. Sie können dazu beitragen, metabolische Stoffwechselwege mit energieabhängigen Zellfunktionen wie Zellteilung, Apoptose und Zellmotilität zu verknüpfen. Wenn Sie in den nächsten beiden Kapiteln mehr über aerobe Atmung und Photosynthese lernen, dann werden Sie hoffentlich nicht der Versuchung erliegen, zu glauben, dass Sie ganz einfach alles im Gedächtnis haben können, „was man über diese gut charakterisierten biochemischen Stoffwechselwege wissen muss“, sondern daran denken, dass einige der daran beteiligten Enzyme noch überraschende Geheimnisse bergen.

(a) Regulation der PFK-2-Aktivität durch reversible Phosphorylierung. Als Reaktion auf Glucagon und Adrenalin (Epinephrin) steigen die Konzentrationen von cAMP und PFK-2 wird von einer cAMP-aktivierten Proteinkinase phosphoryliert. Ohne cAMP wird PFK-2 von einer Phosphatase dephosphoryliert. Der Phosphorylierungsstatus von PFK-2 bestimmt, welche der beiden katalytischen Aktivitäten PFK-2 besitzen wird.

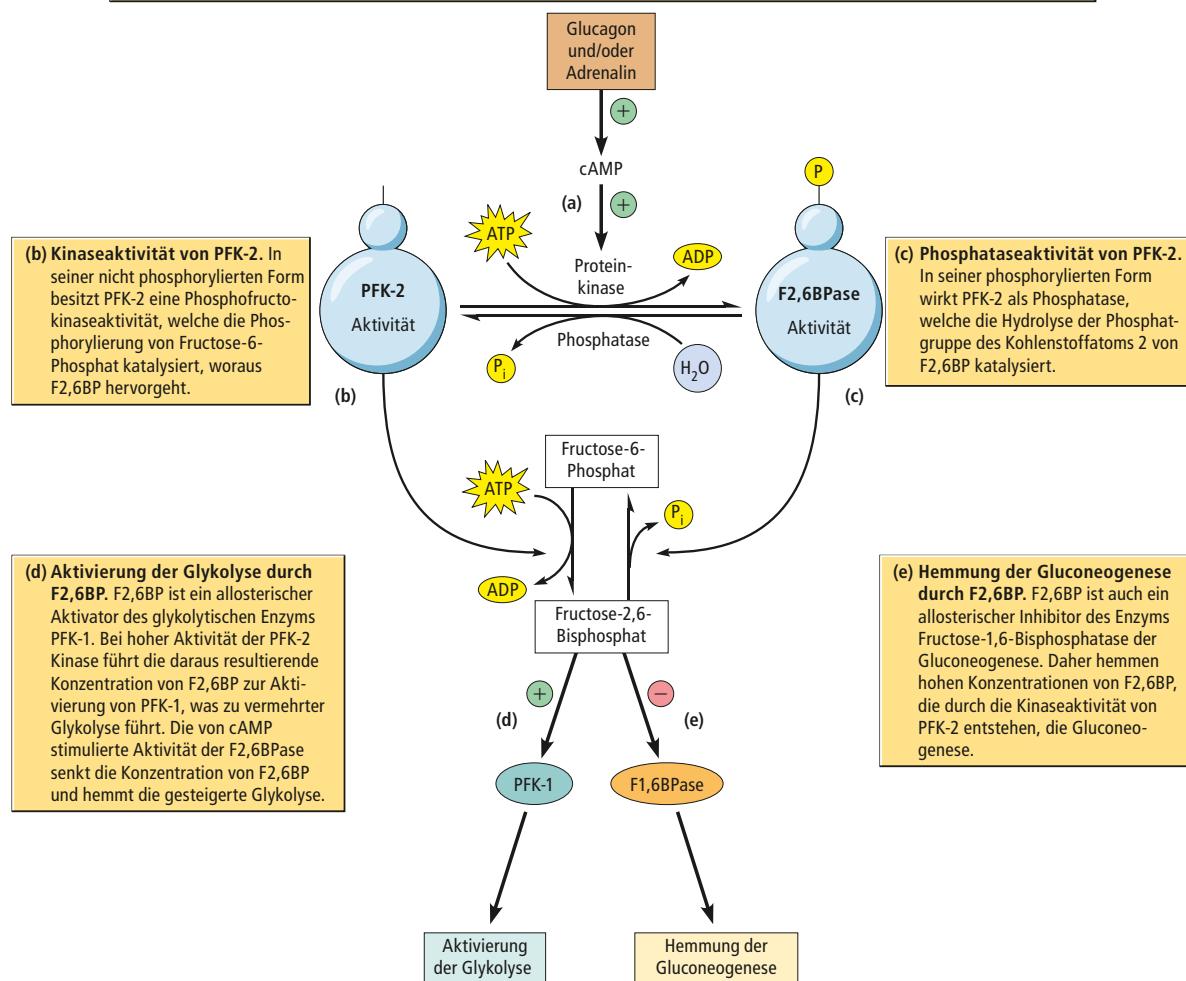


Abbildung 9.13: Die regulatorischen Aufgaben von PFK-2 und F2,6BP. Phosphofructokinase-2 (PFK-2) ist ein bifunktionales Enzym mit entgegengesetzten katalytischen Aktivitäten, die von seinem Phosphorylierungszustand abhängen (a – c). Der jeweilige Phosphorylierungszustand hängt von der Gegenwart hormoneller Signale ab und bestimmt die Konzentration von Fructose-2,6-Bisphosphat (F2,6BP), einem Aktivator der Glykolyse (d) und Inhibitor der Gluconeogenese (e).

► ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN INHALTE ◀

Metabolische Wege

- Metabolische Wege in Zellen sind im Allgemeinen entweder anabolisch (synthetisierend) oder katabolisch (abbauend). Katabolische Reaktionen liefern die Energie, die erforderlich ist, um anabolische Reaktionen anzutreiben.

ATP: Der universelle Energiekoppler

- ATP dient zur Speicherung chemischer Energie in Zellen, weil die terminale Anhydridbindung von ATP eine intermediäre freie Energie der Hydrolyse hat. Daher kann ATP für eine Reihe biologisch wichtiger Moleküle, wie z. B. Glucose, als Donor von Phosphatgruppen fungieren, zudem dient ADP als Akzeptor von Phosphatgruppen aus Molekülen wie beispielsweise PEP.

Chemotropher Energiemetabolismus

- Die meisten Chemotrophen beziehen die für die Bildung von ATP benötigte Energie aus dem Katabolismus organischer Nährstoffe wie Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen. Diese geschieht mittels Fermentation ohne Sauerstoff oder durch aerobe Atmung in der Gegenwart von Sauerstoff.
- Obwohl der Vorgang der Glykolyse höchst komplex erscheinen mag, handelt es sich um einen Mechanismus, durch den Glucose in verdünnter Lösung bei lebensfreundlichen Temperaturen abgebaut werden kann, wobei die große Menge freigesetzter Energie als ATP gespeichert wird.

Glykolyse und Fermentation: ATP-Bildung ohne Sauerstoff

- Mit Glucose als Hauptsubstrat beginnt der Katabolismus unter anaeroben und aeroben Bedingungen mit der Glykolyse. Dies ist ein Stoffwechselweg aus zehn Schritten, der Glucose zu Pyruvat umwandelt. In den meisten Fällen führt dies netto zur Bildung von zwei Molekülen ATP pro Molekül Glucose.
- Ohne Sauerstoff muss das reduzierte Coenzym NADH, das während der Glykolyse gebildet wurde, zu Lasten von Pyruvat reoxidiert werden, woraus Fermentationsendprodukte wie Lactat oder Ethanol plus Kohlendioxid hervorgehen.

Alternative Substrate der Glykolyse

- Obwohl die Glykolyse im Allgemeinen mit dem Ausgangssubstrat Glucose dargestellt wird, ist die glykolytische Reaktionsfolge auch der häufigste Stoffwechselweg zur Katabolisierung einer Vielzahl verwandter Zucker wie Fructose, Galactose und Mannose.

- Die Glykolyse dient außerdem zur Umsetzung von Glucose-1-Phosphat, das durch phospholytische Spaltung von Speicherpolysacchariden wie Stärke oder Glykogen gewonnen wird.

Gluconeogenese

- Die Gluconeogenese ist in gewisser Weise das Gegenteil der Glykolyse, denn dieser Stoffwechselweg wird von einigen Zellen genutzt, um Glucose aus Ausgangssubstraten mit drei oder vier Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Pyruvat zu gewinnen. Allerdings ist die Gluconeogenese nicht einfach der Umkehrprozess der Glykolyse.
- Die beiden Stoffwechselwege haben sieben von Enzymen katalysierte gemeinsame Reaktionen, aber die am stärksten exergonischen Reaktionen der Glykolyse werden von der Gluconeogenese durch Reaktionen umgangen, sodass der Stoffwechselweg auf Grund der Energie von ATP und GTP in der Richtung der Gluconeogenese exergisch wird.

Die Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese

- Glykolyse und Gluconeogenese werden durch Veränderung der Aktivität von Enzymen reguliert, die für den jeweiligen Stoffwechselweg spezifisch sind. Diese Enzyme werden von einem oder mehreren Schlüsselzwischenprodukten der aeroben Atmung reguliert, darunter ATP, ADP, AMP, Acetyl-CoA und Citrat.
- Fructose-2,6-Bisphosphat ist ein wichtiger allosterischer Regulator sowohl der Glykolyse als auch der Gluconeogenese. Seine Konzentration hängt von der jeweiligen Kinase- oder Phosphataseaktivität des bifunktionalen Enzyms PFK-2 ab.

- PFK-2 wird wiederum von den Hormonen Glucagon und Adrenalin (Epinephrin) über deren Einfluss auf die Konzentration von zyklischem AMP in Zellen reguliert.

Neue Aufgaben für glykolytische Enzyme

- Abgesehen von ihrer Aufgabe als Katalysatoren hat man vor Kurzem nachgewiesen, dass mehrere gut charakterisierte glykolytische Enzyme auch regulatorische Funktionen in Zellen übernehmen und damit Vorgänge wie Zellteilung, programmierten Zelltod und Migration von Krebszellen beeinflussen.

ZUSAMMENHÄNGE HERSTELLEN

In diesem Kapitel haben Sie gelernt, wie Zellen durch Glykolyse Energie aus der teilweisen Oxidation von Glucose gewinnen und diese Energie als ATP speichern. Diese Vorgänge sind nur durch die konzertierte Aktion verschiedener stark regulierter Enzyme möglich, die gemäß den Prinzipien der Bioenergetik, die wir in den *Kapiteln 5 und 6* darstellten, ablaufen. In *Kapitel 10* werden Sie sehen, wie das Produkt der Glykolyse, Brenztraubensäure (Pyruvat), weiter während der aeroben Atmung in den Mitochondrien der eukaryotischen Zellen zu CO₂ oxidiert wird, wodurch erheblich mehr ATP gewonnen wird. Die ATP-Bildung in den Mitochondrien hängt von mehreren integralen Membranproteinen ab, die wir in den *Kapiteln 7 und 8* vorstellten. In späteren Kapiteln dieses Buches werden Sie erfahren, wie mit Hilfe der in

der DNA der Zelle enthaltenen Information Enzyme gebildet und prozessiert werden und wie sie zu den richtigen Orten in der Zelle transportiert werden (*Kapitel 12, 21 und 22*). Vielleicht stellen Sie sich folgende Frage: Woher stammt eigentlich die Glucose? In *Kapitel 11* werden Sie eine Antwort erhalten. Während der Photosynthese wird die von der Sonne aufgefangene Energie zum Antrieb der endergonischen Reaktion von CO₂ und H₂O zu Glucose und anderen Kohlenhydraten genutzt. Ebenso wie bei allen anderen zellulären Vorgängen, mit denen wir uns beschäftigen, werden Ihnen solide Kenntnisse der makromolekularen Biochemie (*Kapitel 2 und 3*) und der zellulären Organellen (*Kapitel 4*) helfen zu verstehen, wie die Zelle als einzelne biologische Einheit funktioniert.

ÜBUNGSAUFGABEN

Schwierigere Aufgaben sind mit einem • gekennzeichnet.

9-1 Energiereiche Bindungen. Als Fritz Lipmann im Jahr 1941 zum ersten Mal den Begriff *energiereiche Bindung* verwendete, galt dieser Begriff als nützliches Konzept zur Beschreibung der Energetik biochemischer Moleküle und Reaktionen. Allerdings kann dieser Begriff Verwirrung stiften, wenn man Überlegungen in Zusammenhang mit dem zellulären Energiemetabolismus mit Überlegungen zur physikalischen Chemie verknüpft. Zur Überprüfung Ihres Verständnisses geben Sie bitte an, ob die folgenden Behauptungen richtig (R) oder falsch (F) sind. Sollten Sie falsch sein, so formulieren Sie die Behauptung so um, dass sie richtig ist.

- A** Energie wird in besonderen hochenergetischen Bindungen in Molekülen wie ATP gespeichert und bei der Spaltung dieser Bindungen freigesetzt.
- B** Energie wird immer freigesetzt, wenn eine kovalente Bindung gebildet wird und stets zur Spaltung dieser kovalenten Bindung benötigt.
- C** Ein physikalischer Chemiker versteht unter einer *energiereichen Bindung* eine sehr stabile Bindung, für deren Spaltung viel Energie aufgewendet werden muss, während ein Biochemiker unter diesem Begriff eher eine Bindung versteht, nach deren Hydrolyse viel Energie freigesetzt 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 Passwort- und DRM-Schutzes 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 oder ein Zugangscode zu einer eLearning Plattform bei. Die Zurverfügungstellung dieser Daten auf unseren Websites ist eine freiwillige Leistung des Verlags. **Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.** Zugangscodes können Sie darüberhinaus auf unserer Website käuflich erwerben.

Hinweis

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

<https://www.pearson-studium.de>



Pearson