

# Gluconeogenese – Neusynthese von Glucose aus Pyruvat

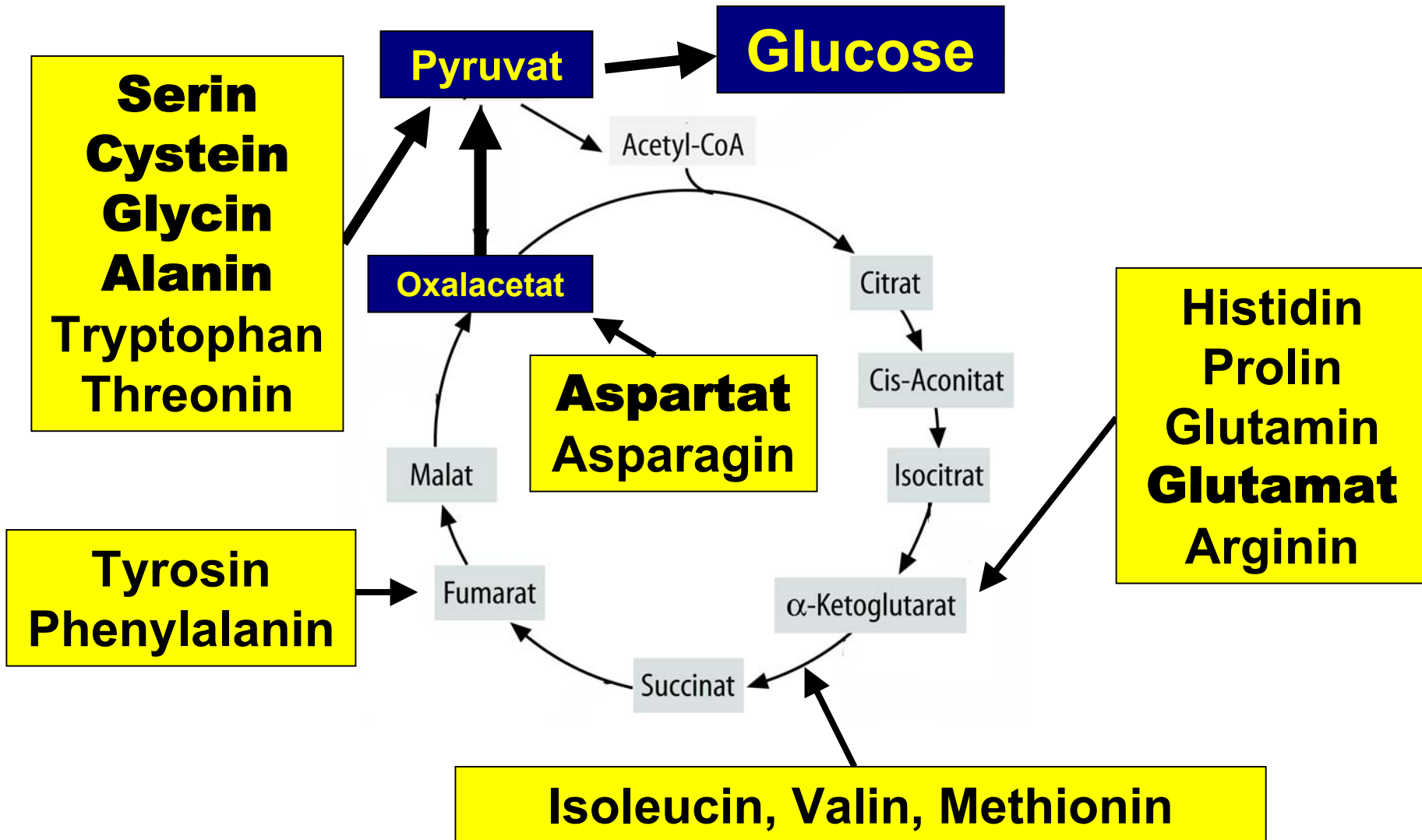
- Warum notwendig?  
Das Gehirn ist auf eine konstante Versorgung mit Glucose angewiesen. Eine Unterzuckerung ( $< 3 - 4$  mmol/l) führt unweigerlich zur Bewußtlosigkeit und Schädigungen der Nervenzellen (Hirnödem!), die ohne Glucosezufuhr tödlich enden.
- Der Glucosebedarf des Gehirns beträgt ca. 140 g/Tag. Da die Glykogenspeicher der Leber schon nach 24 h erschöpft sind, muss der Körper Glucose neu generieren. Die Kapazität der Leber zur Glucoseneubildung beträgt 180 – 200 g/24 h.
- Dies geschieht in der Leber (und zu einem kleinen Teil in der Niere) aus Pyruvat. Nur Stoffwechselfsubstanzen, die zu Pyruvat metabolisiert werden können, sind in der Lage Glucose neu zu bilden (z.B. Aminosäuren wie Alanin).
- Weitere Gewebe sind aufgrund eines bevorzugt anaeroben Stoffwechsels ebenfalls auf Glucose angewiesen: Erythrozyten, Zellen der Retina und der Medulla der Niere.

# Substrate für die Gluconeogenese

- Lactat  
*Erythrozyten, Muskel*
- Aminosäuren  
*insbes. Alanin, Glycin, Cystein, Serin*
- Glycerin  
*Triacylglycerinabbau im Fettgewebe*

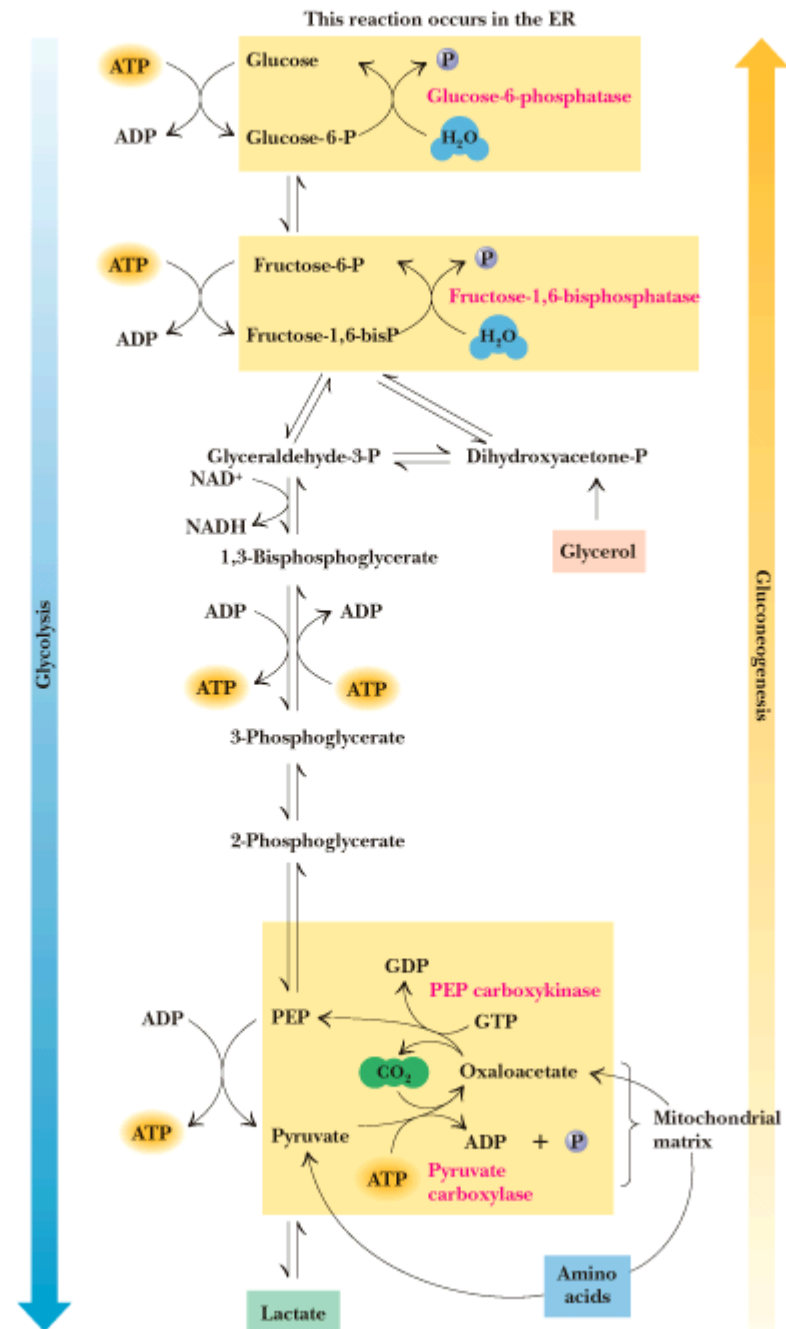
**Merke: Fettsäuren** wie z.B. Palmitinsäure sind **keine Substrate** für die Gluconeogenese, da aus ihrem Abbauprodukt Acetyl-Co A kein Pyruvat gebildet werden kann!

# Glucogene Aminosäuren



# Substrate der Gluconeogenese treten in den Stoffwechselweg ein als

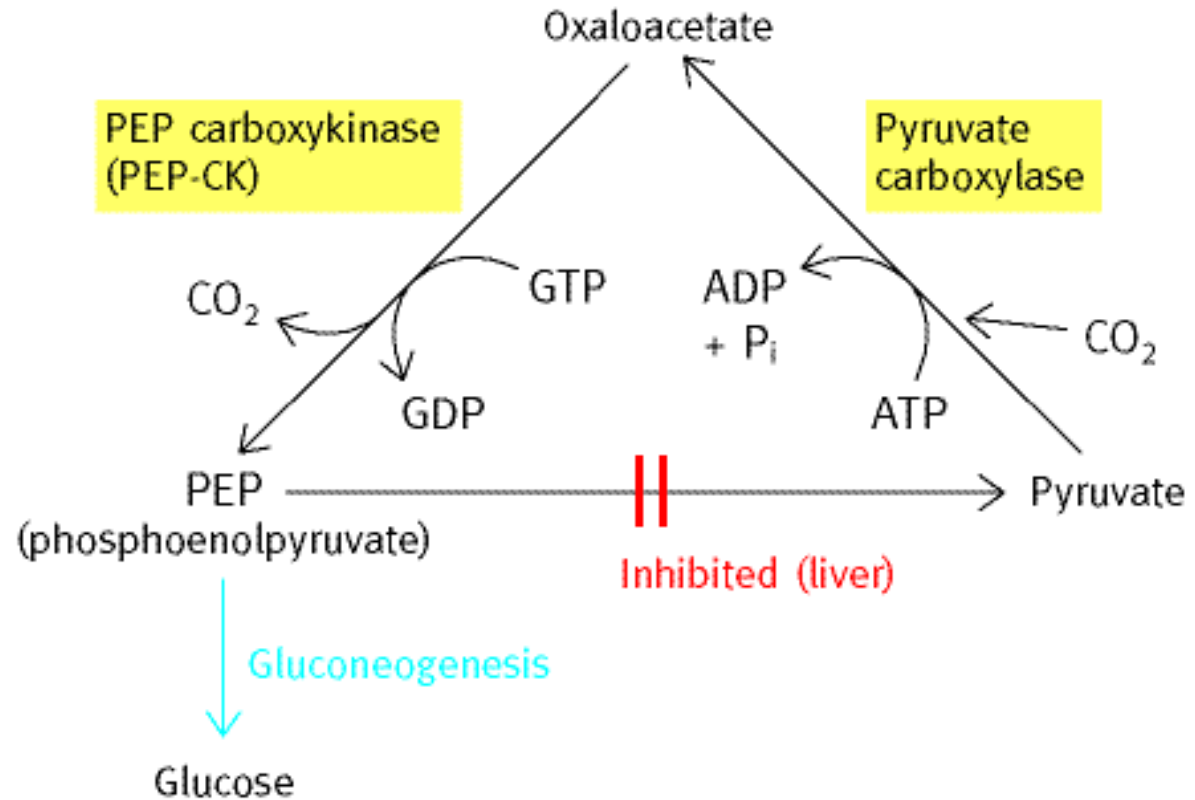
- Lactat (Cori Zyklus)
- Glycerol vom Triacylglycerol Abbau
- Pyruvat und Oxalacetat vom Aminosäureabbau (Transaminierungsreaktionen)



# Gluconeogenese - Glykolyse

- 3 Reaktionen der Glykolyse sind aus thermodynamischen Gründen irreversibel:
  1. Phosphorylierung der Glucose durch die Hexokinase/Glucokinase
  2. Phosphorylierung von Fructose-6-phosphat durch die Phosphofructokinase
  3. Bildung von Pyruvat aus Phosphoenolpyruvat
- Diese 3 Reaktionen müssen bei der Gluconeogenese umgangen werden.

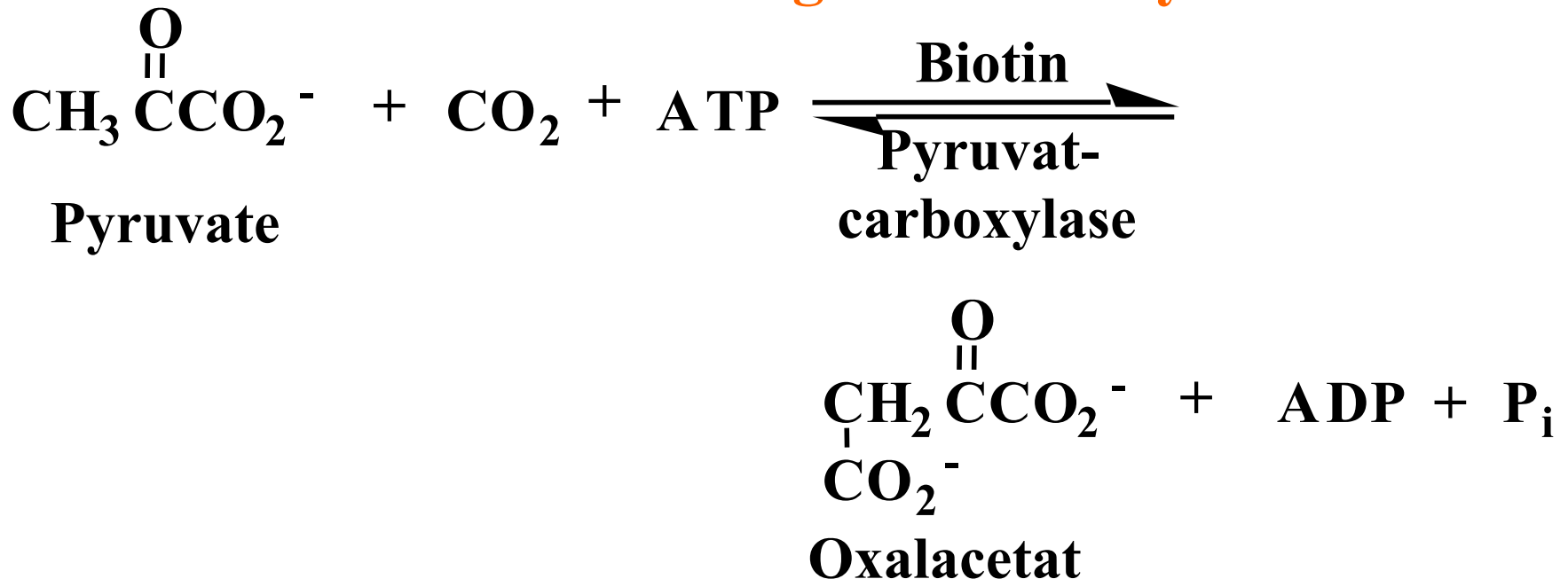
# Gluconeogenese – Bildung von Phosphoenolpyruvat aus Pyruvat



Diese Reaktion verbraucht 1 ATP und 1 GTP Molekül

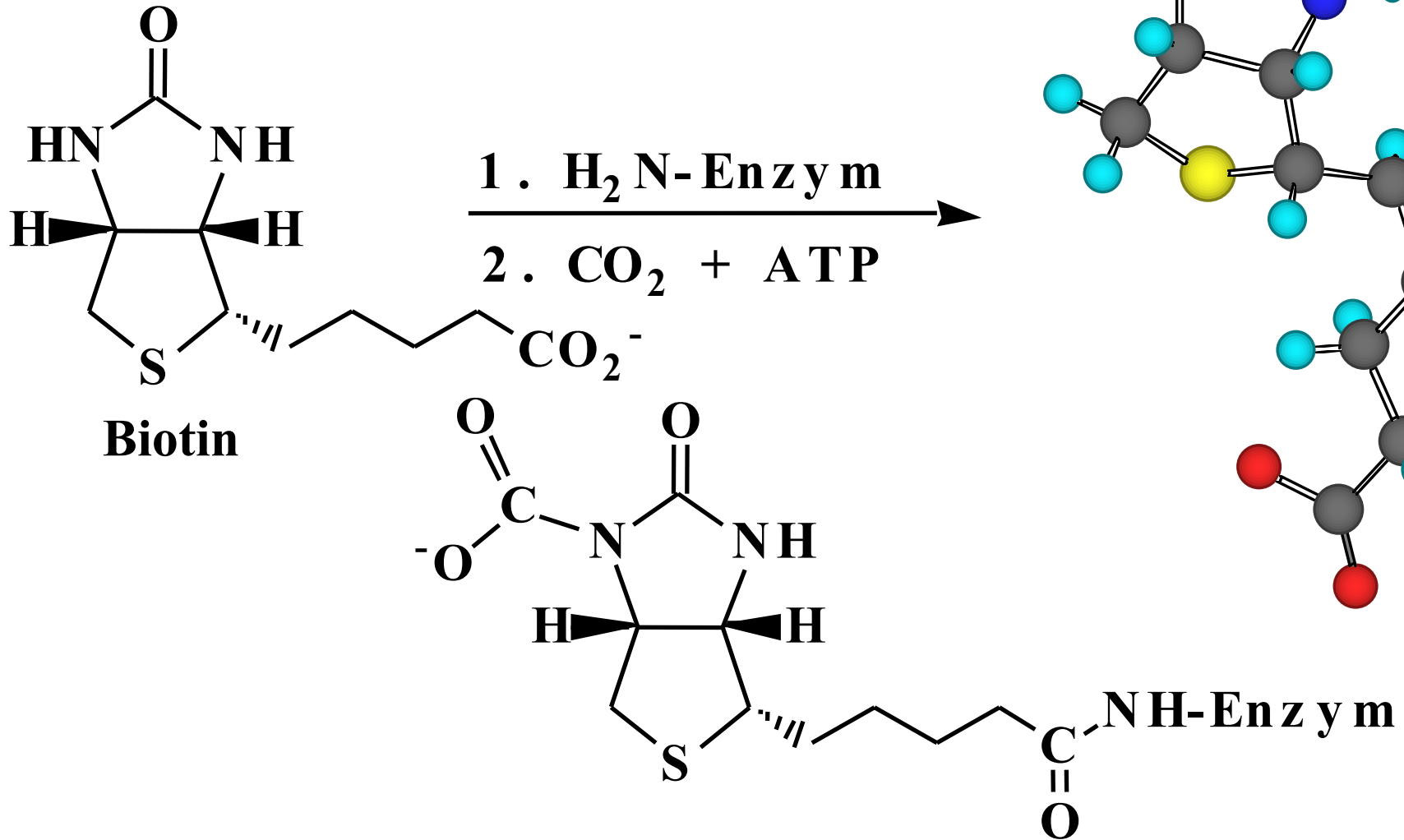
# Pyruvat → PEP

- Schritt 1: Carboxylierung von Pyruvat
  - erfordert Biotin als Cofaktor
  - **Die Pyruvatcarboxylase wird allosterisch kontrolliert: Aktivierung durch Acetyl-CoA !!**



# Biotin

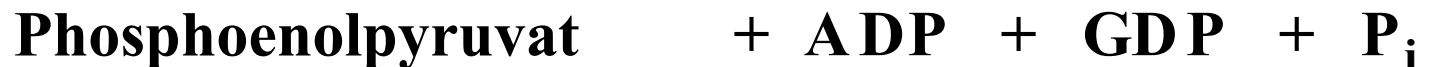
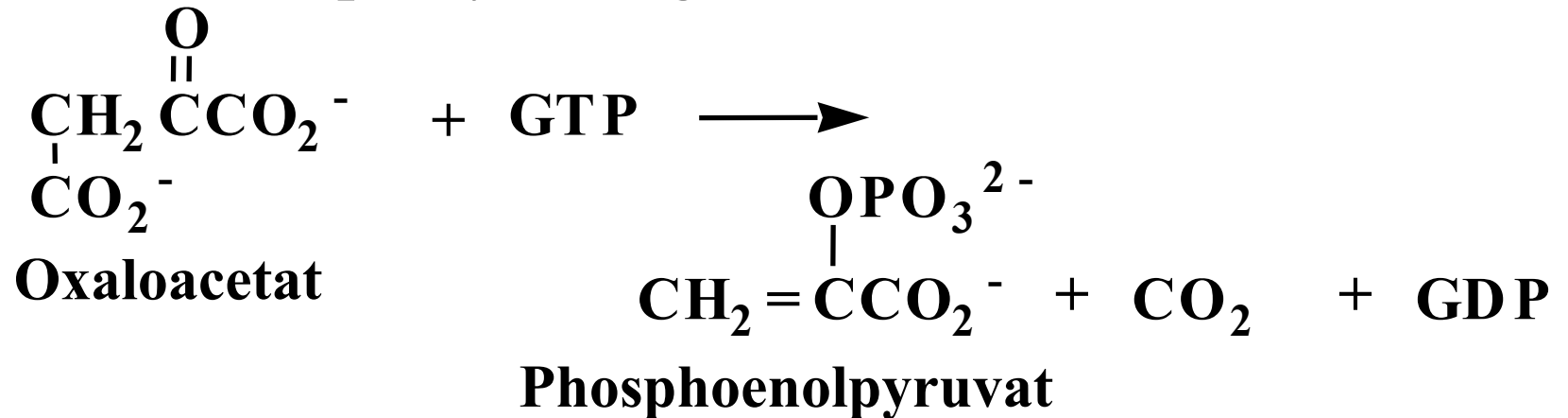
- Biotin ist ein Carrier von  $\text{CO}_2$





# Pyruvat → PEP

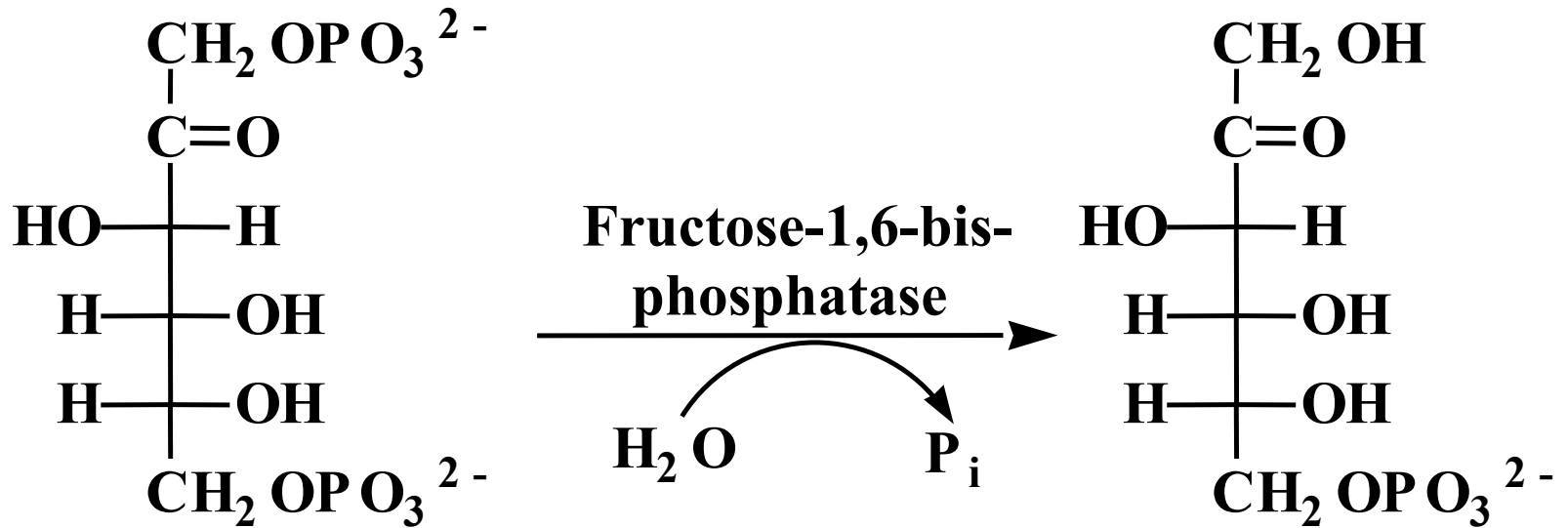
- Die Decarboxylierung von Oxalacetat ist gekoppelt mit einer Phosphorylierung durch GTP



- Nettoreaktion aus Decarboxylierung/Phosphorylierung

# Gluconeogenese

- Die 2. Reaktion, die sich von der Glykolyse unterscheidet ist die Dephosphorylierung von Fructose-1,6-bisphosphat



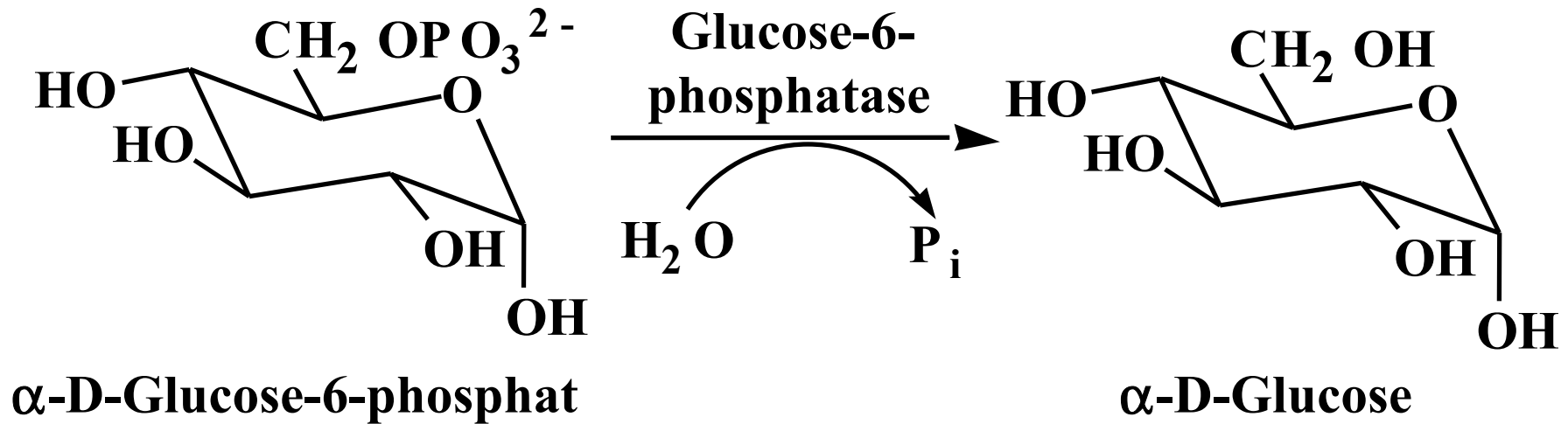
Fructose-1,6-bisphosphat

Fructose-6-phosphat

**Die Fructose-1,6-bisphosphatase wird allosterisch durch AMP gehemmt und durch ATP aktiviert!**

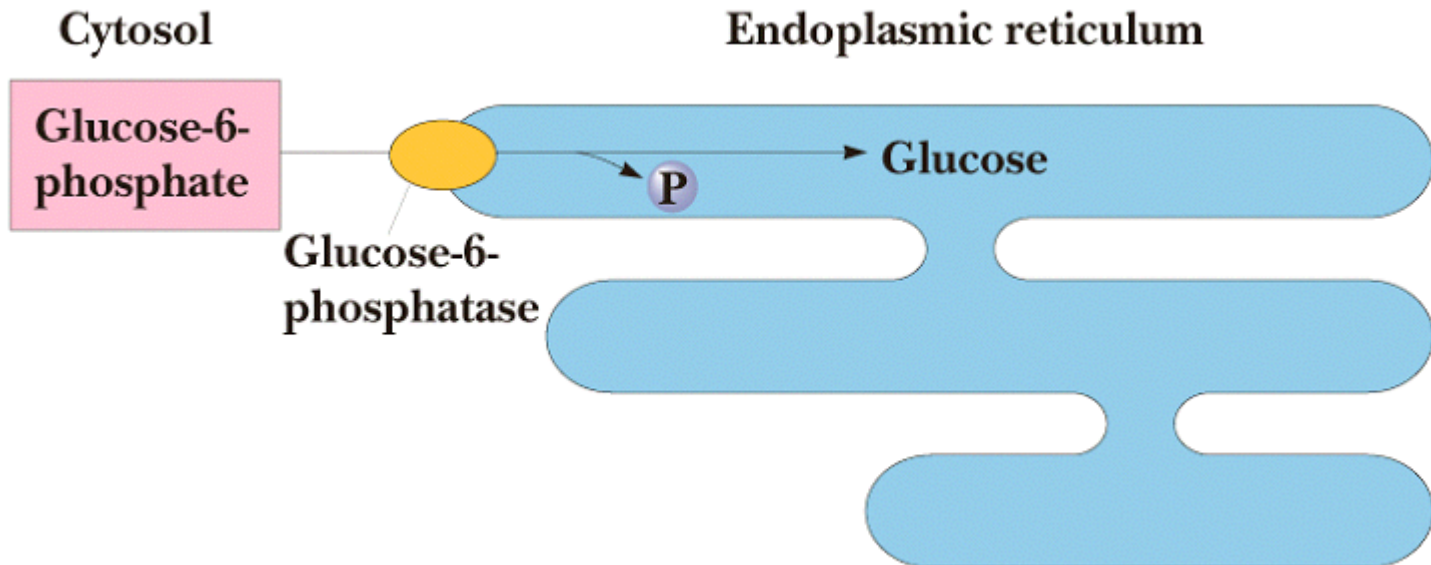
# Gluconeogenese

- Die 3. Reaktion, die sich von der Glykolyse unterscheidet ist die Dephosphorylierung von Glucose-6-phosphat



# Glucose-6-Phosphatase

- Das Vorhandensein der G-6-Phosphatase im endoplasmatischen Retikulum (ER) von Leber und Niere macht die Gluconeogenese erst möglich.
- Die Muskulatur kann G-6-P nicht zu Glucose abbauen.
- G-6-P wird mit dem Transport in das ER hydrolysiert.
- ER Vesikel, die mit Glucose gefüllt sind, fusionieren mit der Plasmamembran und setzen Glucose in die Blutbahn frei.



# Energiebedarf der Gluconeogenese aus Pyruvat

- Pyruvat-Carboxylase                      1 ATP
- Phosphoenolpyruvat-  
Carboxykinase                              1 ATP (GTP)
- Phosphoglycerat-  
kinase    1 ATP
- Summe pro C3 Körper :              3 ATP
- **Summe pro Glucose:              6 ATP**

# Allosterische Regulation der Gluconeogenese

## 1. Pyruvat-Carboxylase

***Aktivierung durch Acetyl-CoA und ATP***

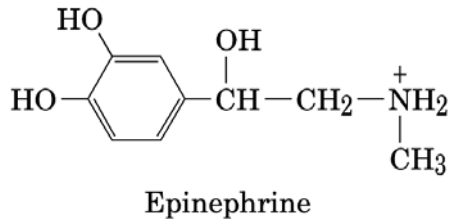
d.h. die Gluconeogenese findet nur dann statt wenn genügend Energie in Form von ATP bzw. Stoffwechselintermediaten, die zur ATP Gewinnung eingesetzt werden (Acetyl-CoA), in der Zelle vorhanden ist.

## 2. Fructose-1,6-bisphosphatase

***Hemmung durch Fructose-2,6-bisphosphat***

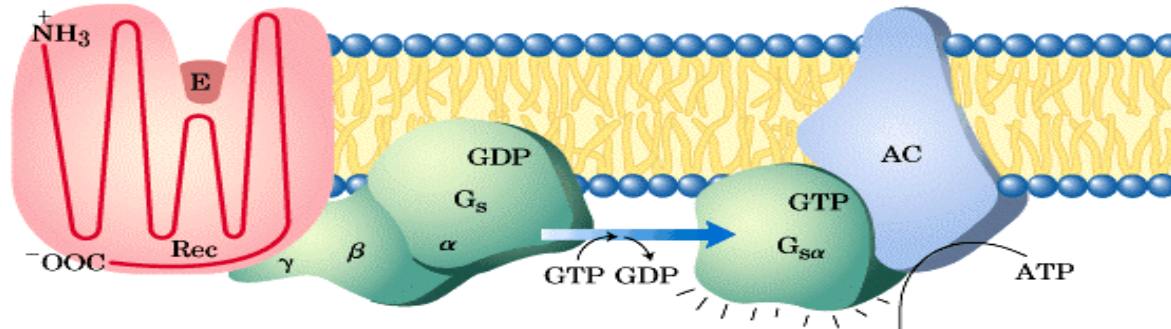
# Die Gluconeogenese wird durch Hormone und Neurotransmitter reguliert

- Glucagon und Adrenalin **stimulieren** die Gluconeogenese über cAMP und Proteinkinase A-abhängige Interkonversion der Phosphofruktokinase Typ II (PFK2)
- Glucocorticoide **stimulieren** die Gluconeogenese durch die Induktion von Schlüsselenzymen wie der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK)



# Signalwege des Adrenalin (engl. Epinephrine)

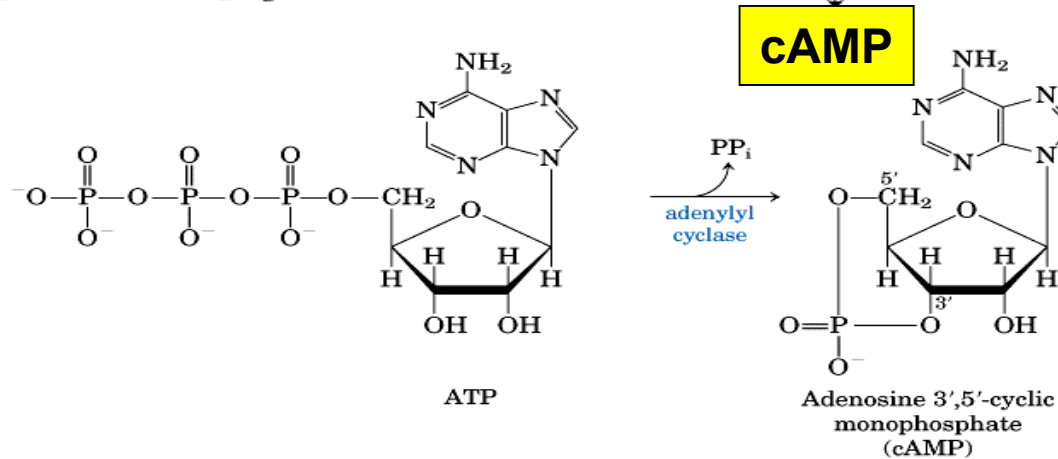
① Epinephrine binds to its specific receptor.



② The occupied receptor causes replacement of the GDP bound to  $G_s$  by GTP, activating  $G_s$ .

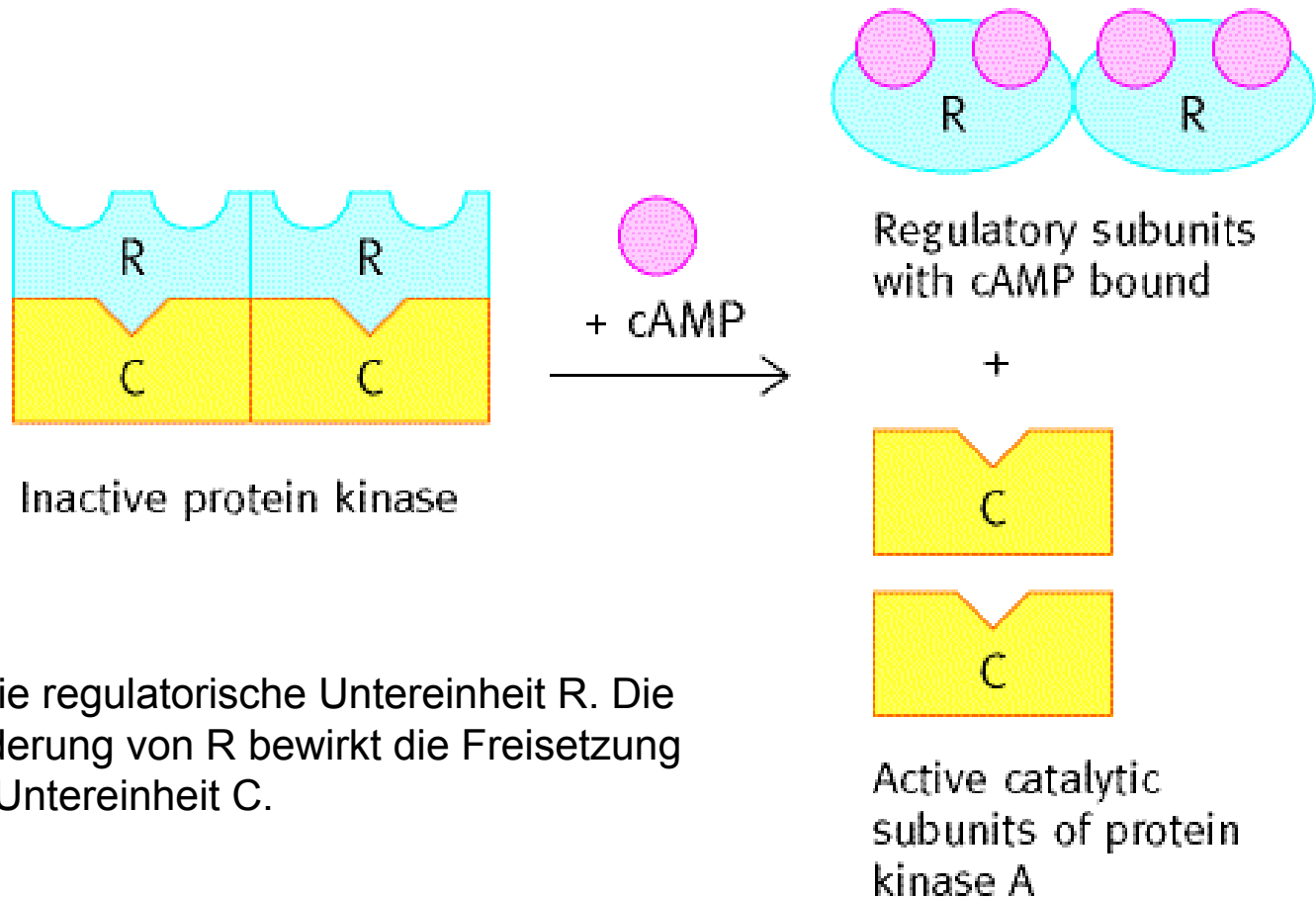
③  $G_s$  ( $\alpha$  subunit) moves to adenylyl cyclase and activates it.

④ Adenylyl cyclase catalyzes the formation of cAMP.





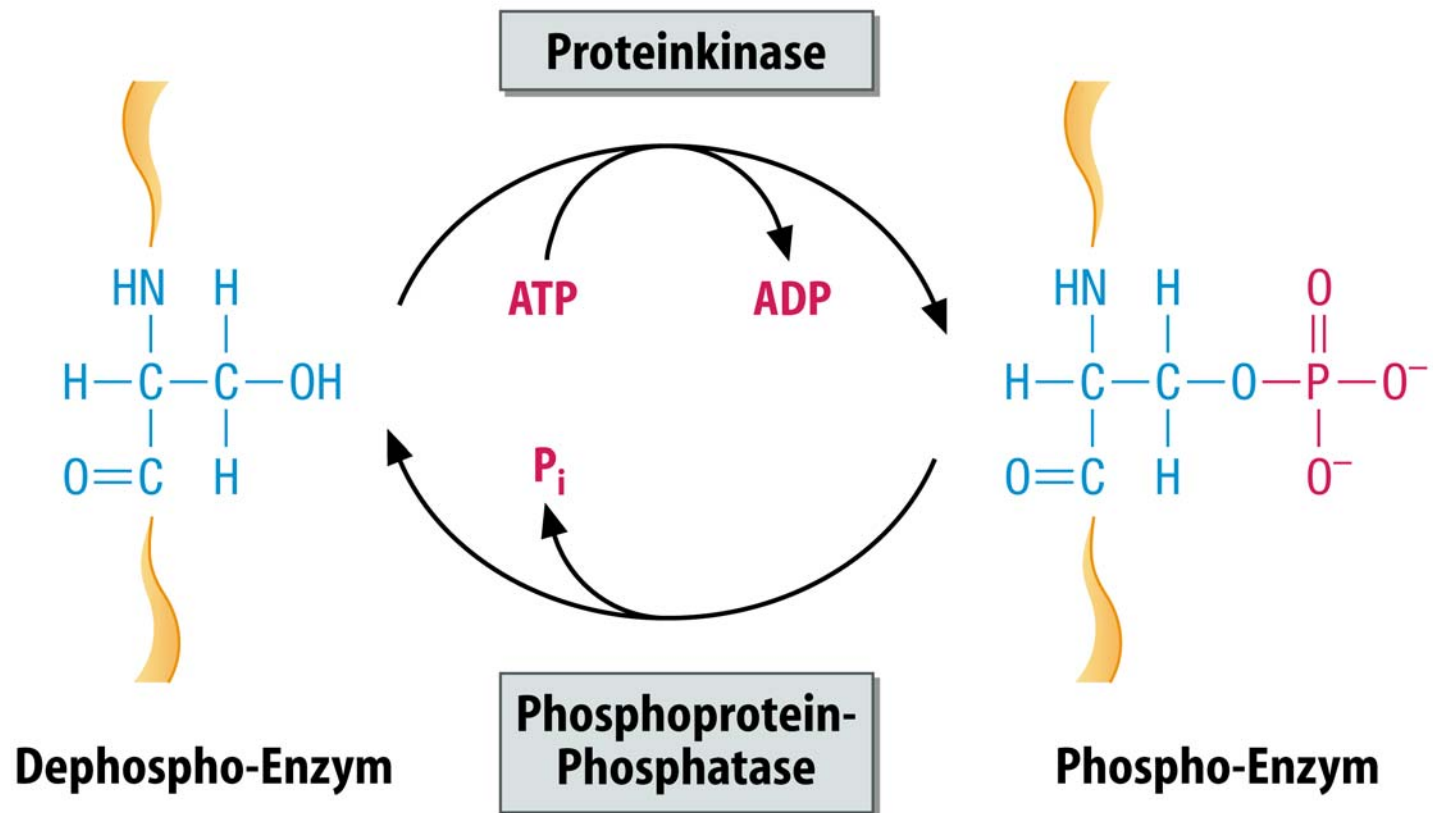
# Aktivierung der Proteinkinase A durch cAMP



cAMP bindet an die regulatorische Untereinheit R. Die Konformationsänderung von R bewirkt die Freisetzung der katalytischen Untereinheit C.

# Prinzipien der Stoffwechselregulation

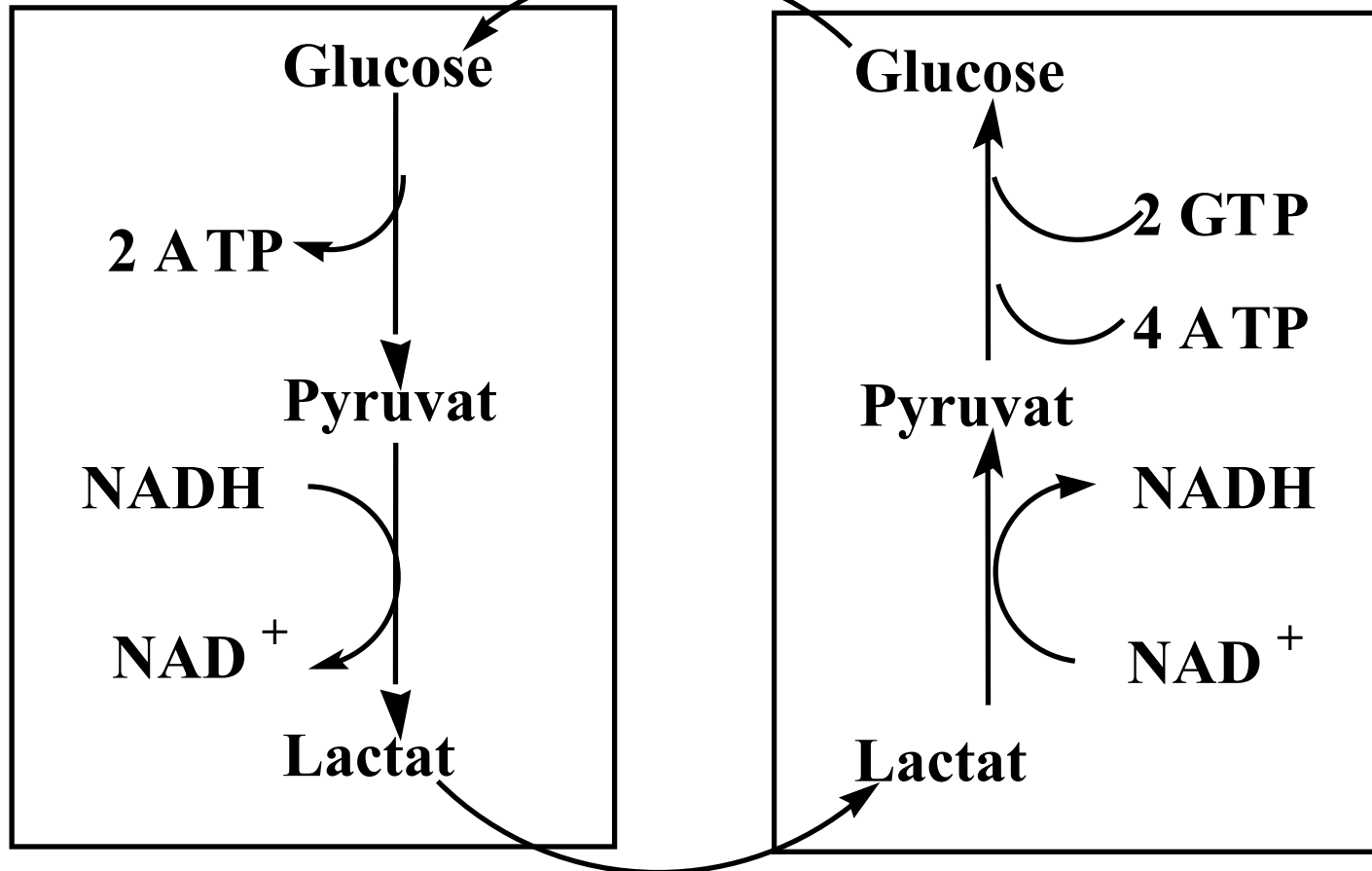
## Enzymkonversion durch Phosphorylierung



# Der Cori Zyklus

Glykolyse  
im Muskel

Gluconeogenese  
in der Leber



Bei diesem Zyklus wird netto ATP verbraucht, alle anderen Metaboliten werden regeneriert !

# Gluconeogenese - Beteiligung verschiedener zellulärer Kompartimente

1. Pyruvatcarboxylase:  
**Mitochondrium**
2. Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase  
bis zur Phosphohexoseisomerase  
(Glucose-6-phosphat):  
**Zytoplasma**
3. Glucose-6-phosphatase:  
**endoplasmatisches Retikulum**

# Allosterische Kontrolle

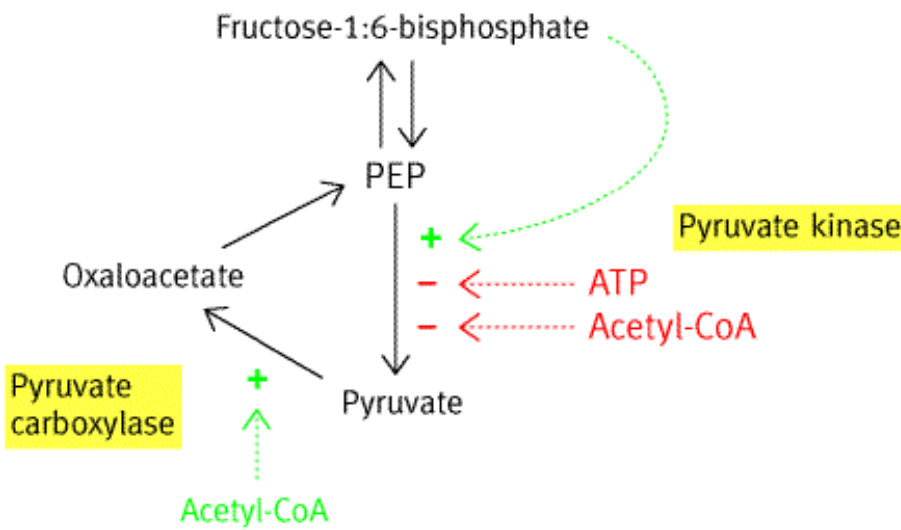
## Glykogenmetabolismus



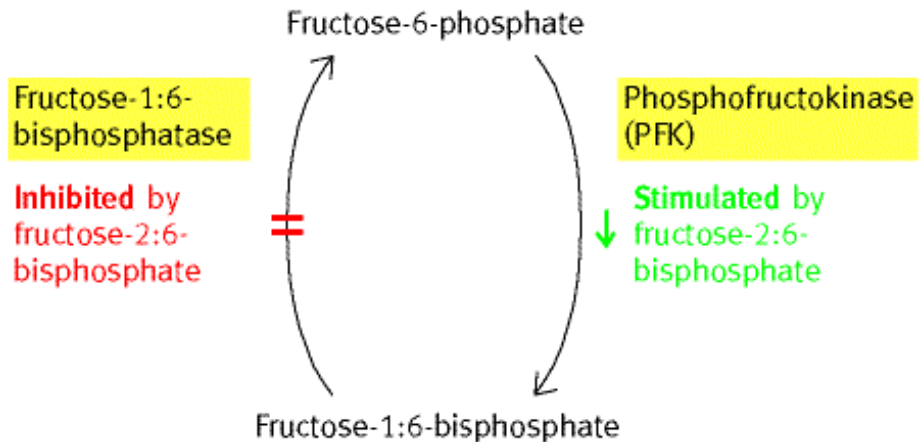
## Glykolyse



## Gluconeogenese

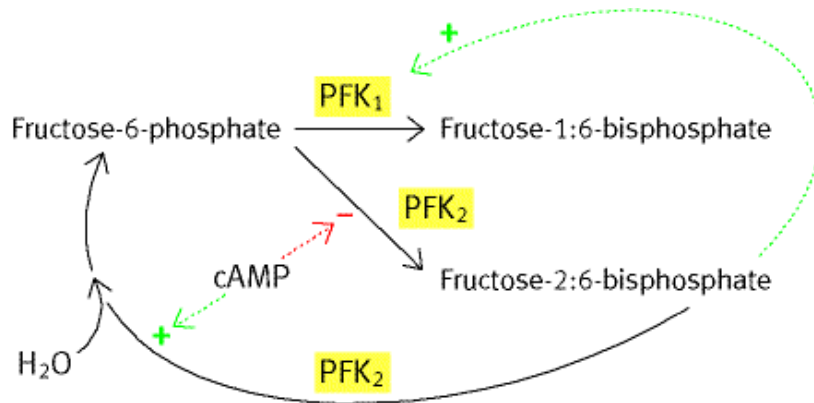


# Fructose-2,6-bisphosphat ist ein wichtiger allosterischer Regulator der Glykolyse und Gluconeogenese



- ## Fructose-2,6-bisphosphat
- **stimuliert** die Phosphofruktokinase und somit die Glykolyse
  - **hemmt** die Fructose-1,6-bisphosphatase und somit die Gluconeogenese

# Der intrazelluläre Gehalt an Fructose-2,6-bisphosphat wird durch die Phosphofructokinase Typ 2 (PFK-2) reguliert



- Die PFK-2 ist ein bifunktionelles Enzym, das zwei gegenläufige Reaktionen katalysiert:
  - 1) Die Bildung von Fru-2,6-P aus F-6-P = Kinase-Aktivität
  - 2) Die Bildung von Fru-6-P aus F-2,6-P = Phosphatase-Aktivität
- Im phosphorylierten Zustand überwiegt die Phosphatase-Aktivität der PFK-2.
- Glucagon und Adrenalin (cAMP) stimulieren die Phosphorylierung der PFK-2 und bewirken eine Absenkung der Fru-2,6-P Spiegel in der Zelle.
- Insulin stimuliert die Dephosphorylierung der PFK-2 und bewirkt eine Erhöhung der Fru-2,6-P Spiegel in der Zelle.

