

Grundlagen des Stoffwechsels

Grundlagenkenntnisse für den Unterrichtsblock „Kohlenhydratbiochemie“

Internetadresse: www.mh-hannover.de/institute/clinbiochemistry

I. Grundprinzipien des Stoffwechsels

1. Im Stoffwechsel laufen Umwandlungen von Substraten ab

Unter dem Begriff „**Stoffwechsel**“ faßt man chemische Prozesse zusammen, die in allen Zellen und Geweben als essentieller Teil des Lebens ablaufen. Der Stoffwechsel umfaßt die Synthese und die Degradation (Abbau) von chemischen Verbindungen. Es werden zwei Phasen unterschieden:

Der **Katabolismus** stellt die Phase des Abbaus im Stoffwechsel dar, in der komplexe Verbindungen mit Nährstoffcharakter wie Kohlenhydrate, Fette und Proteine zu einfacheren Verbindungen abgebaut werden wie CO_2 , NH_3 und H_2O . Dieser chemische Abbau liefert die Energie, die für die verschiedenen zellulären Prozesse und Aktivitäten erforderlich ist und er liefert die Ausgangsverbindungen sowie Bausteine für die Biosynthese.

Der **Anabolismus** stellt die Phase des Aufbaus (Biosynthese) im Stoffwechsel dar und umfaßt den Aufbau von komplexen, für das Leben wichtigen Verbindungen wie Nukleinsäuren, Proteinen, Polysacchariden und Lipiden.

Die chemischen Umwandlungsprozesse (Interkonversionen), die im Katabolismus und Anabolismus stattfinden, laufen schnell und bei konstanter Temperatur ab. Sie werden durch spezifische Enzyme katalysiert.

Zwei Aspekte des Stoffwechsels sind besonders bemerkenswert. Zum einen ist dies die außerordentliche Vielfalt chemischer Reaktionen. Es handelt sich dabei um viele hundert von individuellen und spezifischen chemischen Reaktionen, die gleichzeitig in einer Zelle ablaufen. Zum anderen laufen diese Reaktionen außerordentlich schnell ab, trotz der für chemische Reaktionen relativ niedrigen Körpertemperatur, die bei Menschen und anderen Säugetieren vorherrscht. Die meisten dieser chemischen Umwandlungen (z. B. von Glucose zu Pyruvat oder Lactat) laufen nicht in Form einer einzelnen Reaktion innerhalb der Zelle ab. Vielmehr haben sich im Laufe der Evolution Mechanismen entwickelt, welche auf einer schrittweisen Veränderung der chemischen Struktur eines Moleküls beruhen durch eine ganze Serie von definierten Reaktionen, wobei jede dieser einzelnen Reaktionen durch ein hochspezifisches Enzym in der Zelle katalysiert wird.

Gesamtheit aller chemischen Reaktionen: $\text{A} \rightarrow \text{Z}$

Reaktionsfolge in der Zelle: $\text{A} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{X} \rightarrow \text{Z}$

(dabei wird jede Reaktion durch ein anderes Enzym vermittelt)

Solche Reaktionsketten, bei denen das Produkt der einen Reaktion zugleich das Substrat für die nächstfolgende Reaktion ist, bezeichnet man als einen **Stoffwechselweg**. Die einzelnen Verbindungen eines solchen Stoffwechselweges, die der Veränderung unterliegen, während sie durch diesen Stoffwechselweg geschleust werden, bezeichnet man als Metabolite. Enzyme sind lediglich in der Lage, eine kleine, aber hochspezifische chemische Veränderung eines Moleküls zu katalysieren. Dies erlaubt auch die kontrollierte Freisetzung der Energie, die mit dieser chemischen Veränderung verbunden ist, und zwar in kleinen Einheiten („Paketen“), die die Zelle effizient handhaben kann.

Durch die Abfolge einer Vielzahl von Schritten im Verlauf der chemischen Umwandlungen in einem Stoffwechselweg erlangt das System ein großes Maß an Vielseitigkeit und Flexibilität. Die produzierten Metabolite (Stoffwechselprodukte) ermöglichen häufig auch Querverbindungen zu anderen Stoffwechselwegen. Daraus resultiert letztlich ein ganzes Netz von chemischen Wechselbeziehungen. In Verbindung mit den entsprechenden Kontrollmechanismen ermöglicht es dieses System, daß Moleküle in unterschiedliche Stoffwechselwege geleitet werden, abhängig von den jeweiligen Bedürfnissen der Zelle und den physiologischen Bedingungen des Gesamtorganismus.

Lebende Organismen sind in der Lage, eine große Zahl von Nährstoffen und Speicherstoffen (Zucker, Aminosäuren, Fette) zu nutzen, um Energie zu erzeugen und Vorläuferprodukte für Biosynthesen herzustellen, die sie für ihr Funktionieren brauchen. Dennoch hat dies die Komplexität des Stoffwechsels nicht wesentlich erhöht. Die Prozesse, die der Energiefreisetzung während des Katabolismus dieser Verbindungen dienen und die Vorgänge, durch die die Endprodukte anschließend wieder zu makromolekularen Bausteinen der Zellen zusammengefügt werden, basieren auf relativ wenigen zusätzlichen Stoffwechselschritten, die allen Organismen gemeinsam sind. Das ergibt sich daraus, daß sich die Stoffwechselwege des Katabolismus vereinen und in zentrale Stoffwechselwege münden, von denen verschiedene anabole Stoffwechselwege ihren Ursprung nehmen und verzweigen.

Diese zentralen Stoffwechselwege sind verantwortlich für die Neubildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, welche es möglich machen, Produkte des Katabolismus in anabole Vorläufersubstanzen umzuwandeln. Von diesen zentralen Stoffwechselwegen nehmen auch Stoffwechselwege ihren Ausgang, in denen Energie dadurch freigesetzt wird, daß Organismen ihre Nahrung zu CO_2 und H_2O oxidieren. Ein besonders wichtiger Stoffwechselweg in diesem Zusammenhang ist der Tricarbonsäurezyklus (Citratzyklus; Krebs-Zyklus).

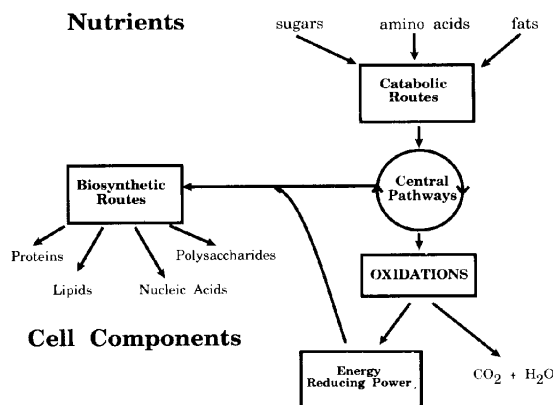


Fig. 1 The main types of metabolic route in cells

2. Energieaustausch zwischen Katabolismus und Anabolismus

Die Oxidation von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten setzt während des **Katabolismus** (Abbaus) große Mengen von Energie frei. Die direkte Oxidation dieser Verbindungen durch Reaktion mit Sauerstoff würde die Energie nur als Hitze freisetzen, welche von den Zellen nicht genutzt werden kann. Deshalb besteht das Grundprinzip der Energieumverteilung im Abbau von großen, komplexen chemischen Verbindungen über eine Vielzahl von Abbauschritten. Einige dieser Schritte erfordern anorganisches Phosphat (P_i) und die Phosphorylierung von ADP zu ATP. Dadurch wird ein wesentlicher Teil der Energie in einer Form gespeichert, aus der sie in einer kontrollierten Weise freigesetzt werden kann, um energieverbrauchende Prozesse wie Wachstum, Biosynthesen, aktiven Transport und mechanische Arbeit daraus zu speisen. ATP ist damit der Vermittler zwischen katabolen und anabolen Stoffwechselprozessen.

Der Abbau von Glucose im Stoffwechsel der Zelle ist ein Beispiel für einen **katabolen** Prozeß, in dem ATP entsteht. Das dabei entstehende Endprodukt ist jedoch abhängig von der Verfügbarkeit molekularen Sauerstoffs. Gewebe und Zellen, die Sauerstoff nutzen können, um Glucose zu oxidieren, nennt man **aerobe** Gewebe und der Prozeß als solcher ist bekannt als **Atmung**. Praktisch alle Säugetierzellen können in Abwesenheit von Sauerstoff Glucose in Lactat (Milchsäure) umwandeln, während Hefezellen (Pilze) in Abwesenheit von Sauerstoff Glucose in Ethanol (Ethylalkohol) umwandeln. Diese Art des Stoffwechsels nennt man **anaerob** und der Abbau der Glucose ohne Verbrauch von Sauerstoff wird als **Fermentation** bezeichnet (sowohl zu Lactat als auch zu Ethanol). Die Oxidation von Glucose zu Pyruvat bezeichnet man als **Glykolyse**. Die Glykolyse ist ein Bestandteil sowohl der Fermentation als auch der **Respiration** (Atmung). Die Glykolyse umfaßt viele individuelle Stoffwechselschritte, wobei jeder einzelne durch ein spezifisches Enzym katalysiert wird und nur die weitere Verstoffwechselung von Glucose (ab Pyruvat) hängt davon ab, ob Sauerstoff verfügbar ist oder nicht.

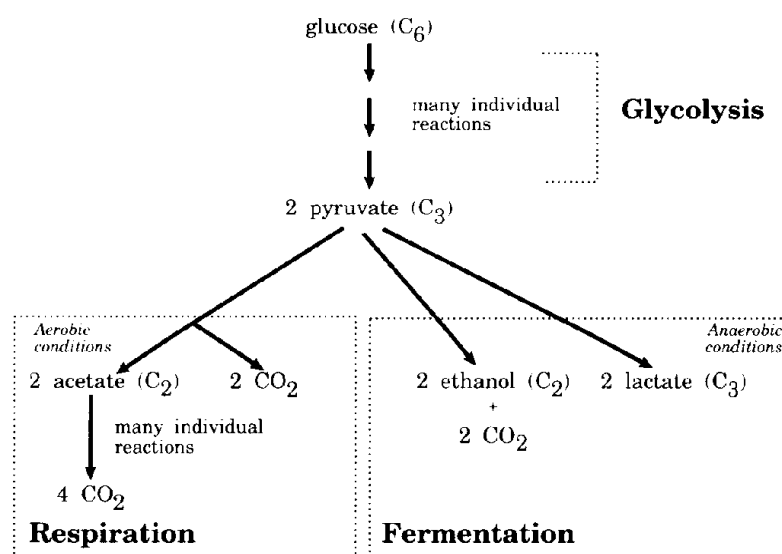


Fig. 2 A basic outline of glucose catabolism

Die tägliche Produktion von Lactat beim Erwachsenen wird auf ca. 150 g geschätzt. Auch in der Abwesenheit von Sauerstoff können Zellen Lactat bilden, wobei die Produktionsrate von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich ist. Ein gesunder Erwachsener, der schwere körperliche Arbeit leistet, kann mehr als 30 g Lactat innerhalb von Minuten produzieren, weil der Skelettmuskel in dieser Situation nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird, um die komplette Oxidation der Glucose zu bewerkstelligen. Sowohl die Haut als auch das Blut produzieren zudem jeweils ca. 30 g Lactat pro Tag.

Auch gewisse Bakterien sind in der Lage, Glucose zu Lactat zu fermentieren (vergären). Diese Organismen werden bei der Herstellung von Joghurt eingesetzt, wenn Lactose (ein Zucker in der Milch = Disaccharid aus Glucose und Galactose) durch Milchsäurebakterien zu Lactat fermentiert wird. Dies gibt Joghurt den charakteristischen Geschmack. Auch verschiedene andere Milchprodukte erfordern Milchsäurebakterien bei ihrer Herstellung, z. B. saure Sahne und Buttermilch.

Hefen sind fakultative Anaerobier, welche in der Lage sind, ihren Stoffwechsel bei Bedarf (fakultativ) von aerober Atmung auf anaerobe Fermentation umzuschalten. Der französische Biochemiker Pasteur entdeckte vor über 100 Jahren, daß die Fermentation von Glucose zu Ethanol durch Hefezellen reduziert wurde, wenn der Kultur Sauerstoff zugeführt wurde. Unter anaeroben Bedingungen (Sauerstoffmangel) war der Glucoseverbrauch durch die Hefezellen

6-8 mal größer als unter aeroben Bedingungen. Den verminderten Glucoseverbrauch in der Gegenwart von Sauerstoff nennt man Pasteur-Effekt. Er erklärt sich aus der Energieproduktion (d. h. der Zahl der produzierten ATP-Moleküle) während der Fermentation im Vergleich zu derjenigen während der Atmung. Die anaerobe Glykolyse nutzt die Energie für die ATP-Produktion, die in der Glucose steckt, nicht vollkommen aus. Die Endprodukte der Fermentation (Lactat bzw. Ethanol) stellen für den betreffenden Organismus somit eine Verschwendung von chemischer Energie dar. Denn im Prinzip könnten diese Endprodukte ja weiter oxidiert werden zu CO_2 und H_2O . In der aeroben Atmung wird Glucose hingegen vollkommen oxidiert mit einer maximalen Ausbeute von ATP pro verbrauchtem Glucosemolekül. Unter dieser letzteren Bedingung wird die Zelle daher zwangsläufig weniger Glucose verbrauchen, als dies der Fall wäre bei der Fermentation (Gärung), um ihren Energiebedarf zu decken. Das im Glucosestoffwechsel produzierte ATP wird in der Folge in vielen anabolen Stoffwechselprozessen eingesetzt. Es stellt dabei die erforderliche chemische Energie zur Verfügung unter gleichzeitiger Bildung von ADP.

Ein Beispiel dafür ist ein wichtiger energieverbrauchender Prozeß, die Harnstoffsynthese in der Leber. Diese Synthese stellt für den Organismus eine Möglichkeit dar, überschüssige Mengen von Ammoniak zu beseitigen, was sehr wichtig ist wegen der Toxizität des Ammoniaks für das zentrale Nervensystem. Der Organismus muß in der Tat Energie einsetzen, um Ammoniak (NH_3) und Kohlendioxid (CO_2) umzuwandeln in ein neutrales, sehr gut wasserlösliches und nicht toxisches Molekül, den Harnstoff ($\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$). Dieser wird anschließend aus der Leber über das Blut in die Nieren transportiert und im Harn ausgeschieden. Ein Erwachsener produziert 30 g Harnstoff pro Tag und für diese Produktionsleistung sind im Prinzip 10 g Glucose erforderlich, um daraus das für diese Syntheseleistung erforderliche ATP zu gewinnen.

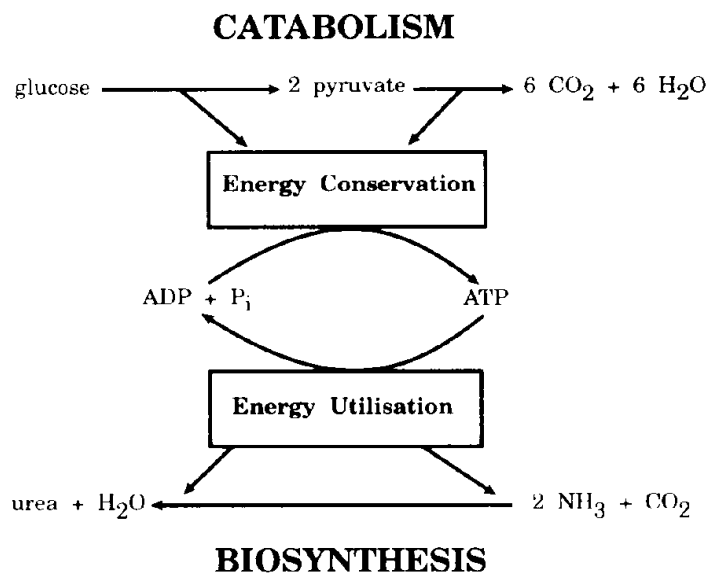


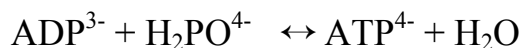
Fig. 3 The coupling of biosynthetic with catabolic pathways

3. ATP und NAD^+ sind erforderlich für die Speicherung von Energie

ATP (Adenosintriphosphat) ist ein Nucleotid, welches in allen Zellen vorkommt. Die Konzentrationen liegen bei $1\text{-}5 \times 10^{-3}$ mol. ATP ist ein stark geladenes Molekül, wobei die lineare Triphosphatstruktur vier negative Ladungen trägt. NAD^+ (Nikotin-Adenin-Dinucleotid) ist das andere wichtige Molekül für die Energiespeicherung. Die reduzierenden Äquivalente, konkret Elektronen, entstehen im Stoffwechsel und dem NAD^+ kommt dabei die Funktion eines universellen Elektronentransporters in den Zellen zu. Der Baustein des NAD^+ -Moleküls, der die Elektronen aufnimmt und dabei reduziert wird, wobei $\text{NADH} + \text{H}^+$ entsteht, ist das

Nikotinamid. Nikotinamid gehört zur Gruppe der B-Vitamine und ist ein essentieller Bestandteil der menschlichen Nahrung. Ein Mangel an Nikotinamid führt zu einer Erkrankung, die man Pellagra nennt. Die betroffenen Patienten zeigen insbesondere eine Funktionsstörung des ZNS als Folge einer Schädigung der Energieversorgung des Gehirns.

Darüber hinaus besitzen die Zellen noch einen weiteren Elektronentransporter (Carrier), das NADP^+ . Die chemische Struktur ist der des NAD^+ ähnlich, es besitzt jedoch eine zusätzliche Phosphatgruppe. Dennoch haben diese beiden Verbindungen sehr unterschiedliche biochemische Aufgaben. NAD^+ ist verantwortlich für den Transport von Elektronen zum Sauerstoff. Dies geschieht in den Mitochondrien während der Atmung beim Abbau von Substraten. NADP^+ hingegen stellt Elektronen für Reaktionsprozesse im Rahmen von Biosynthesen zur Verfügung. Dabei handelt es sich um anabole Prozesse. Die ATP-Synthese läuft ab durch Phosphorylierung von ADP:



Im chemischen Gleichgewicht ist die Konzentration des ATP in diesem Syntheseschritt ganz außerordentlich gering, weil die Reaktion im Gleichgewicht die Hydrolyse von ATP favorisiert. Um die Synthese von ATP in Gang zu halten, ist daher eine stetige Energiezufuhr bei konstanter Temperatur erforderlich.

Wenn bei chemischen Reaktionen die Reaktionspartner und Reaktionsprodukte ein neues Gleichgewicht erlangen, kommt es zu Änderungen der freien Energie (ΔG°). Reaktionen, bei denen freie Energie freigesetzt wird, bezeichnet man als **exergon** und der ΔG° -Wert hat entsprechend ein negatives Vorzeichen. Im Gegensatz dazu können **endergone** Reaktionen nicht ablaufen, ohne daß genügend freie Energie zugeführt wird und in diesem Fall hat der ΔG° -Wert ein positives Vorzeichen. Das genaue Ausmaß der freien Energieänderung in einer chemischen Reaktion kann unterschiedlich sein, abhängig von den Ausgangskonzentrationen der Reaktionspartner und Reaktionsprodukte sowie der Gleichgewichtskonstante. Um die Energiebilanzen verschiedener chemischer Reaktionen zu vergleichen, betrachtet man sie jeweils unter Standardbedingungen. Die Änderung der freien Energie unter Standardbedingungen (ΔG°) bezieht sich auf eine chemische Reaktion bei 25°C und einer Atmosphäre Druck sowie einem pH von 7, wobei alle Reaktionspartner in einer Konzentration von 1 M eingesetzt werden. Obwohl diese Konzentration unphysiologisch ist, erlaubt es diese doch, einer jeden chemischen Reaktion einen charakteristischen ΔG° -Wert zuzuordnen. Die ΔG° -Werte für einige zelluläre Reaktionen sind im folgenden angegeben:

<i>Reaction</i>	<i>Nature</i>	ΔG° <i>kJ mole⁻¹</i>
glucose + 6O ₂ → 6CO ₂ + 6H ₂ O	respiration	-2860
glucose → 2 lactate	fermentation	-200
NADH + H ⁺ + ½ O ₂ → NAD ⁺ + H ₂ O	electron transport	-220
ADP + P _i → ATP + H ₂ O	ATP synthesis	+30

Die Tabelle zeigt, dass im chemischen Prozess der Fermentation von Glucose nur ein geringer Teil (7 %) der möglichen Gesamtenergie freigesetzt wird, die bei der Oxidation der Glucose freigesetzt werden kann.

Exergone Prozesse können gekoppelt sein an eine Vielzahl von endergonen Prozessen und über diesen Weg kann freie Energie zwischen verschiedenen Reaktionen transferiert werden. In jeder Abfolge von Stoffwechselreaktionen addieren sich die ΔG° -Werte für die einzelnen Stoffwechselschritte, wobei die Gesamtstandard-freie Energie die arithmetische Summe der

einzelnen ΔG° -Werte darstellt. So ist z. B. unter Standardbedingungen die Menge Energie, die erforderlich ist, um 2 Mol ATP aus 2 ADP und 2 P_i zu synthetisieren, $30 + 30 = 60$ kJoules.

Der Abbau von Glucose zu Lactat stellt theoretisch genügend Energie für die Phosphorylierung von mindestens 6 Molekülen ADP zur Verfügung. Die speziellen chemischen Reaktionsmechanismen in der Fermentation (Gärung) begrenzen jedoch die Nettoproduktion von ATP auf 2 Moleküle:

Exergon: Glucose \rightarrow 2 Lactat ($\Delta G^\circ = - 200$ kJ/mol)

Endergon: 2 ADP + 2 $P_i \rightarrow$ 2 ATP + 2 H_2O ($\Delta G^\circ = + 60$ kJ/mol)

Auch unter Berücksichtigung der gekoppelten Synthese von ATP entsteht im Prozess der Fermentierung zusätzlich noch eine große Menge von freier Energie, $(-200 + 60) = -140$ kJ/mol. Dementsprechend ist der Wirkungsgrad der Energiekonservierung in diesem Reaktionsprozess 30 %.

Während der **Atmung** werden 38 Moleküle ATP synthetisiert, wenn Glucose komplett oxidiert wird. Dementsprechend beträgt der Anteil der Energie, die in ATP in der gesamten Reaktionskette konserviert wird, 40 %. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, daß solche Berechnungen nur von begrenztem Wert sind, da die Energieänderungen in diesen Berechnungen auf Standardmetabolitkonzentrationen von 1M basieren und nicht auf den wirklichen intrazellulär im jeweiligen Moment vorliegenden Konzentrationen.

Es ist auch wichtig, sich darüber im Klaren zu sein, daß, wenn ATP im Rahmen der Fermentation (Gärung) von Glucose entsteht, die Zellen diese beiden obigen Reaktionen nicht getrennt ausführen. Eine unverzichtbare Voraussetzung für den Ablauf von gekoppelten Reaktionen ist die Voraussetzung, daß ein gemeinsames Intermediat existiert, um die verschiedenen Reaktionen chemisch zu koppeln, so daß ein Energietransfer ablaufen kann. Während der Fermentation sind die entscheidenden exergonen Reaktionen mit der Reaktion spezifischer phosphorylierter Intermediate befasst, in welchen die Energie konserviert wird. Diese Intermediate fließen anschließend in Reaktionen ein, in denen eine Phosphatgruppe auf ADP transferiert wird, wobei ATP entsteht.

In den vorliegenden Beispielen wird die gesamte Energie, die nicht in Form von ATP konserviert werden kann, in Form von Wärme freigesetzt und trägt damit zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei. Das braune Fettgewebe, welches man bei Winterschläfern und neugeborenen Kindern und Tieren findet, besitzt im Gegensatz zu allen anderen Geweben die einzigartige Fähigkeit, die gesamte Energie des oxidativen Stoffwechsels fast ausschließlich in Form von Wärme und nicht als ATP abzugeben. Dieses sich auf den ersten Blick stoffwechselfähig unsinnig und ineffizient. Das braune Fettgewebe ist ein wichtiges thermoregulatorisches Organ, welches den Neugeborenen die Möglichkeit eröffnet, Wärme zu produzieren, ohne zu zittern. Es erlaubt auch Winterschläfern am Ende der Winterschlafphase, ihre Körpertemperatur schnell zu erhöhen trotz einer niedrigen Umgebungstemperatur. Es gibt offenbar auch erwachsene Menschen, die noch über braunes Fettgewebe verfügen. Dadurch sind diese Menschen in der Lage, Nahrungsenergie als Wärme zu „vergeuden“ und dadurch reduzieren sie die Gefahr, übergewichtig zu werden, was normalerweise die Folge übermäßiger Nahrungszufuhr ist.

II. Stoffwechselprofile von menschlichen Zellen

1. Menschliche Zellen haben eine regulierte Energieversorgung

Menschen wie Tiere sind sogenannte chemoorganotrophe Organismen, welche einer Nahrung aus Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen bedürfen. Bei **Omnivoren** (Allesfressern) sind die Bestandteile der Nahrung als Energiequelle zum großen Teil untereinander austauschbar, wo-

bei die Quellen der Nahrung sehr unterschiedlich sein können. Ein gesunder Erwachsener nimmt eine Nahrung zu sich, durch die er seinen Energiebedarf zu 47 % aus Kohlenhydraten, zu 38 % aus Fett und zu 15 % aus Protein deckt. Im Hungerzustand wird der Energiebedarf des Körpers durch den Abbau (Katabolismus) von Speichermolekülen im Organismus gedeckt. Dies sind insbesondere Glykogen, Fett und letztlich ein Teil des Proteins, auf das der Organismus verzichten kann (z. B. durch Muskelabbau). Glykogen wird in besonders großer Menge in der Leber gespeichert, wo es die Funktion einer begrenzten Reserve für Glucose hat. Während der ersten 24 Stunden einer Hungerperiode wird Glykogen zu Glucose abgebaut (Glykogenolyse) und dabei werden die Speicher in der Leber um mehr als 90 % verringert. Bei längeren Fastenperioden nimmt der Anteil der Kohlenhydrate an der Energieversorgung des Organismus ab und dies wird ausgeglichen durch eine Zunahme der Energiegewinnung aus Fettspeichern.

Die Energieversorgung des Organismus kann entsprechend eingeteilt werden in die Quellen Kohlenhydrate, Fette und Proteine. Verschiedene Organe haben unterschiedliche Bedürfnisse. Diese organischen Verbindungen, die der Energieversorgung des Organismus dienen, nennt man auch Stoffwechselfsubstrate. Sie entstammen entweder der Verdauung und der Absorption von Nahrung oder der Mobilisierung von Speichern im Organismus. Grundsätzlich ist die Leber in jeder Stoffwechselsituation das entscheidende Organ für den Auf-, Ab- und Umbau und für die Verteilung dieser Nährstoffe an die anderen Organe des Körpers. Die wichtigsten Nährstoffe sind:

Glucose:	aus Kohlenhydraten der Nahrung und aus Organspeichern
Fettsäuren:	aus dem Fettstoffwechsel
Ketonkörper:	aus dem Fettsäureabbau
Aminosäuren:	aus Proteinen der Nahrung und nach längerem Hungern aus körpereigenen Reserven
Lactat:	aus dem Kohlenhydratstoffwechsel

Andere Energiequellen von geringerer Bedeutung sind Fructose und Galactose, aus der Hydrolyse von Saccharose bzw. von Lactose, Fruchtsäuren wie z. B. Citrat, Alkohol, Glycerin und Ribose.

Bei **Herbivoren** (Pflanzenfressern) ist die wichtigste Energiequelle der Abbau von Pflanzen. Alle Wirbeltiere können das Enzym Cellulase nicht selbst bilden, Wiederkäuer wie Schaf und Kuh besitzen in ihrem Verdauungstrakt jedoch Bakterien, die Cellulose zu Glucose hydrolysieren können und es durch weiteren fermentativen Abbau (Gärung) in kurzkettige Fettsäuren umwandeln (z. B. Acetat, Propionat, Butyrat). Diese Verbindungen werden bei Wiederkäuern aus dem Verdauungstrakt absorbiert und stellen für diese Tierspezies die entscheidende Energiequelle dar.

2. Stoffwechselfsubstrate werden selektiv verstoffwechselt

Die verschiedenen Organe des Organismus unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer Fähigkeit, verschiedene Nährstoffe zu metabolisieren. Glucose ist ein essentieller Nährstoff für einige Organe, aber nicht alle Organe und Zellen sind unbedingt darauf angewiesen, wie die folgende Aufstellung zeigt:

Gewebe, die Glucose als Energiequelle benutzen:

Erythrozyten, Lymphozyten, Gehirn, Skelettmuskel (bei schwerer Arbeit)

Gewebe, die Fettsäuren als Energiequelle benutzen:

Leber, Nierenrinde, Herzmuskel, Skelettmuskel (außer bei schwerer Arbeit)

Gewebe, die Ketonkörper als Energiequelle benutzen:

Herzmuskel, Nierenrinde, Gehirn (während längerer Hungerperioden), Skelettmuskel

Die Erythrozyten sind zwingend auf Glucose angewiesen, können die Glucose jedoch nur bis zum Lactat abbauen, weil sie keine Mitochondrien besitzen und somit unfähig zur Atmung sind. Glucose ist auch für das **Gehirn** der entscheidende Nährstoff (täglich Bedarf 100 – 150 g). Wenn sich der Körper im Ruhezustand befindet, verbraucht das Gehirn etwa 2/3 der gesamten im Blutkreislauf zirkulierenden Glucose. Das andere Drittel wird hauptsächlich von Erythrozyten und dem Skelettmuskel verbraucht. Die Oxidation von Glucose in der **Muskulatur** steigt bei Arbeit an, wobei bereits bei leichter Arbeit 50 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs auf dieses Organ entfallen. Auch die Leber metabolisiert Glucose, jedoch ist Glucose für dieses Organ keine entscheidende Energiequelle. Den Energiebedarf deckt die Leber zum größten Teil durch Oxidation von Fettsäuren und Aminosäuren.

Das im **Fettgewebe** gespeicherte Fett ist die wichtigste Energiereserve beim Menschen und bei den meisten Säugetieren. Den Organen wird es in zwei leicht verfügbaren und leicht oxidierbaren Formen angeboten, als **freie Fettsäuren** und als **Ketonkörper**. Die Leber nimmt freie Fettsäuren auf und oxidiert sie, wobei sie zum einen Energie daraus gewinnt und zum anderen daraus einen C₂-Körper produziert (Acetyl-CoA), aus dem sie Ketonkörper synthetisieren kann (C₄-Körper). Die Ketonkörper werden danach aus der Leber in den Blutkreislauf freigesetzt und stellen Energie zur Versorgung anderer Organe dar, welche sich aus Fetten herleitet, aber den entscheidenden Vorteil hat, daß sie in der Form der Ketonkörper sehr viel besser wasserlöslich ist. Die Ketonkörperkonzentration im Blut kann so stark ansteigen, daß auch Gewebe, die normalerweise keine Fettsäuren verstoffwechseln, dazu übergehen, Ketonkörper als Energiequelle zu nutzen. Insbesondere ist das Gehirn nach längerem Glucosemangel in der Lage, zum Verbrauch von Ketonkörpern überzugehen. Andere Gewebe wie der Herzmuskel und die Nierenrinde bevorzugen Ketonkörper sogar stets gegenüber der Glucose.

3. „Kalorische Homöostase“

Die Konzentrationen der verschiedenen Nährstoffe im Blut sind nicht gleichbleibend. Sie ändern sich unter dem Einfluß von Ernährung und hormonellem Status. Im Hungerzustand ist die Glucosekonzentration im Blut relativ niedrig (3 – 4 mM), andererseits steigt die Konzentration von freien Fettsäuren und auch die Konzentration von Ketonkörpern. Dieser Ketonkörperanstieg wird auch als **Ketose** bezeichnet und stellt beim Gesunden einen physiologischen Mechanismus dar, um eine mehr oder weniger konstante Energieversorgung der verschiedenen Organe sicherzustellen. „**Kalorische Homöostase**“ ist der Begriff, den man benutzt, um das Zusammenspiel von Fettsäuren, Ketonkörpern und Glucose bei der Energieversorgung der Organe zu bezeichnen.

Konzentrationen von Stoffwechselsubstraten im Blut des Menschen:

<u>Ernährungsstatus</u>	<u>Glucose</u>	<u>Ketonkörper</u>	<u>Fettsäuren</u>
Gefüttert	5,5 mM	0,01 mM	0,30 mM
Hunger (40 Stunden)	3,6 mM	2,9 mM	1,15 mM
Hunger (7 Tage)	3,5 mM	4,5 mM	1,19 mM

Die Konzentration dieser Stoffwechselsubstrate (Nährstoffe für die verschiedenen Organe) im Blut spiegelt nicht nur die Rate wieder, mit der sie in den Blutkreislauf gegeben werden (z. B. durch Resorption aus dem Darm oder durch Freisetzung aus der Leber), sondern sie hängt auch von der Rate ab, mit der sie aus dem Blutkreislauf in die einzelnen Organe transportiert werden. Während der Hungerphase sind die freien Fettsäuren die Hauptquelle für die Bildung der Ketonkörper. Die Hydrolyse von Fett im Fettgewebe (= **Lipolyse**) führt zur Freisetzung von freien Fettsäuren in den Blutkreislauf. Die Rate, mit der die Leber die freien Fettsäuren aus dem Blut extrahiert und oxidiert werden im Rahmen eines Stoffwechselprozesses, den man **β-Oxidation** nennt, wird bestimmt von ihrer Konzentration im Blut. Die β-Oxidation der

freien Fettsäuren versorgt die Leber mit Stoffwechselenergie. In diesem Prozess entsteht ein C₂-Körper als Produkt, das **Acetyl-CoA** (Acetyl-Coenzym A) genannt wird. Das Ausmaß, in dem Acetyl-CoA in Ketonkörper überführt wird (**Ketogenese**), hängt vom Ausmaß der β -Oxidation in der Leber ab. Erwähnt werden muß jedoch, daß eine Zunahme der Freisetzung der Ketonkörper aus der Leber nicht unmittelbar zu einer hohen Ketonkörperkonzentration im Blut führen muß, denn ein Teil wird sofort von anderen Organen im Stoffwechsel verbraucht. So kann im Hungerzustand die gesteigerte Ketonkörperproduktion in der Leber zum größten Teil ausgeglichen werden durch einen vermehrten Verbrauch in Gehirn und Muskulatur, wobei der Anstieg der Ketonkörperkonzentration im Plasma entsprechend relativ gering sein kann. Weil sowohl die Synthese als auch der Verbrauch von Ketonkörpern im Hungerzustand gesteigert ist, ist der **Umsatz** von Ketonkörpern im Organismus bei Nahrungskarrenz stark gesteigert. Dies geht aus der Abbildung hervor.

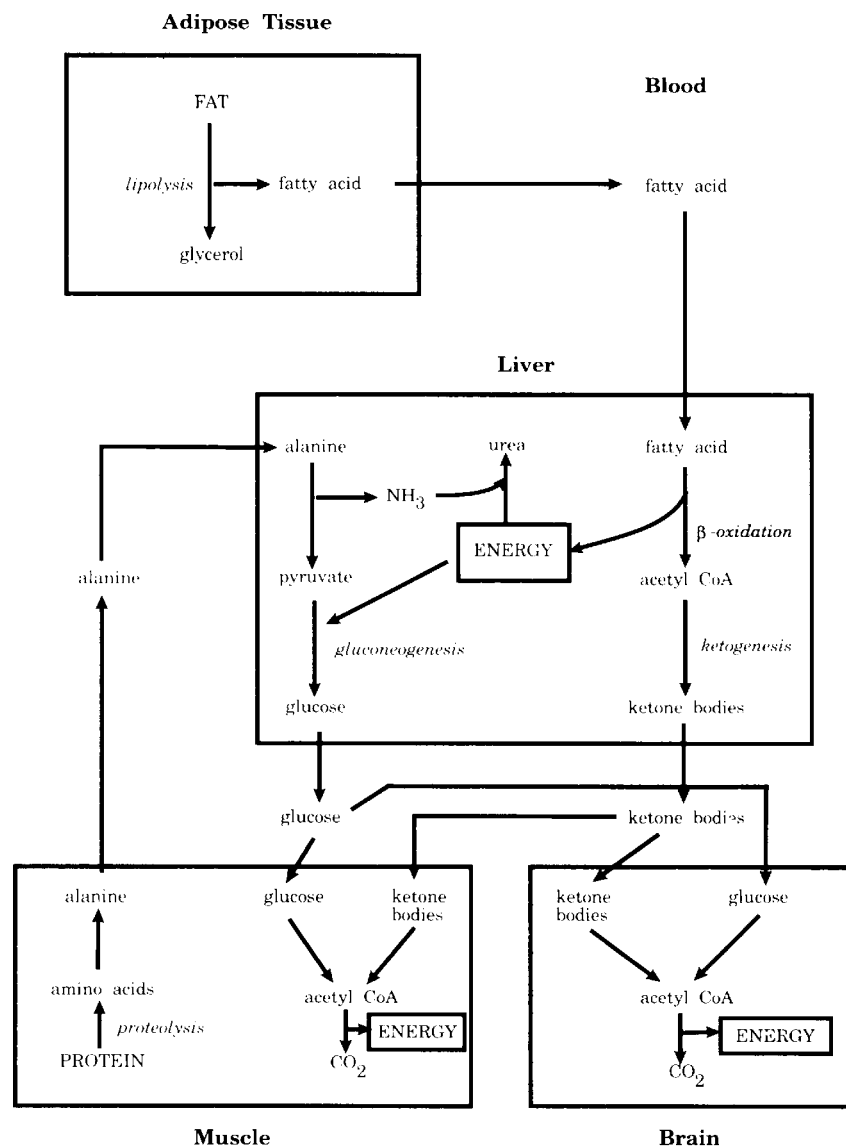


Fig. 4 The metabolic interactions occurring within and between tissues during starvation to ensure caloric homeostasis

Im Hungerzustand werden freie Fettsäuren und Ketonkörper im Organismus mobilisiert, weil die Glucose als alleinige Energiequelle nicht in der Lage ist, den Energiebedarf des Organismus zu decken. Bei fehlender Nahrungszufuhr synthetisiert die Leber jedoch auch zusätzlich Glucose aus Vorstufen, welche ihren Ursprung **nicht** in Kohlenhydraten haben. Diesen Stoff-

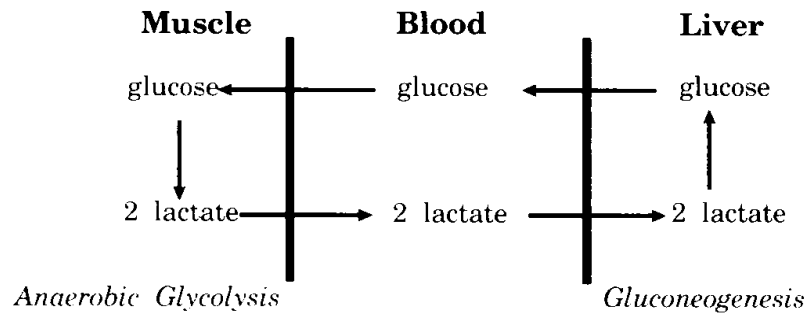
wechselprozess nennt man **Gluconeogenese**. Die Gluconeogenese dient der Sicherstellung der Energieversorgung derjenigen Gewebe, die nur Glucose als Energiequelle nutzen können. Während der frühen Phase des Hungerns kann der Körper eines gesunden Erwachsenen ca. 150 g Glucose/Tag synthetisieren. Während die Gluconeogenese normalerweise nur in der Leber abläuft, sind auch die Nieren während längerer Hungerphasen in der Lage, einen wesentlichen Beitrag zur Glucose-Neusynthese zu liefern. Hungern führt auch zu einem Abbau von Proteinreserven des Körpers zu Aminosäuren. In Folge des großen Anteils an der Gesamtkörpermasse ist die Muskulatur der wichtigste Ort des Proteinabbaus (**Proteolyse**) und die Muskulatur setzt die Aminosäure L-Alanin als Substrat für die Gluconeogenese frei. Wenn der Proteinabbau während langer Hungerperioden jedoch immer weiter fortschreitet, kann dies für den Organismus lebensbedrohlich werden. Daher haben der Mensch wie auch die Tiere Anpassungsmechanismen entwickelt, um mit dieser potentiell lebensbedrohlichen Situation fertig zu werden. Dazu gehört insbesondere ein reduzierter Energieverbrauch durch das Gehirn, welches sich, wie oben dargestellt, auf die Oxidation von Ketonkörpern umstellt, um seinen Energiebedarf zu decken. Übergewichtige Menschen, die z. B. 5 – 6 Wochen gehungert haben, produzieren nur noch 25 g Glucose/Tag durch Gluconeogenese in Leber und Niere, wobei praktisch die gesamte produzierte Glucosemenge vom Gehirn verbraucht wird. Das durch die lange Hungerperiode entstandene Energiedefizit wird durch Ketonkörper ausgeglichen, welche das Gehirn anstelle der Glucose oxidiert. Wegen dieser Stoffwechsellumstellung im Gehirn nimmt auch der Bedarf an Glucose-Neubildung (Gluconeogenese) ab und hilft dadurch dem Organismus, wertvolle Proteinreserven zu erhalten (d. h., es wird z.B. nicht weiter unnötig viel Muskelmasse aufgebaut). Als Ergebnis dieser Stoffwechsellumstellung sind Verbrauch und Produktion von Glucose deutlich vermindert, und die Ausscheidung von Stickstoff im Harn ist ebenfalls drastisch reduziert.

4. Das Zusammenwirken von Stoffwechselprozessen zwischen den verschiedenen Organen ist sehr wichtig

Wie die oben beschriebenen Stoffwechselmechanismen zeigen, ist ein Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Organen eine wichtige Eigenschaft des Stoffwechsels bei Mensch und Tieren. Dies bezeichnet man auch als **Interorganstoffwechsel**, wobei jedes Organ für spezielle Stoffwechselschritte verantwortlich ist. Die dabei entstehenden jeweiligen Endprodukte können in den Blutkreislauf freigesetzt werden, mit dem sie für eine weitere Verstoffwechslung zu anderen Organen transportiert werden. Der letzte Abbauschritt ist in der Regel die Ausscheidung des Endprodukts durch die Nieren. Wie die obige Abbildung zeigt, erfordert die Oxidation von Fett während der Hungerphase eine Koordination des Stoffwechsels von mindestens vier Organen: Fettgewebe, Leber, Muskel und Gehirn.

In unterschiedlichen Stoffwechselsituationen läuft zwischen verschiedenen Organen ein konstantes Recycling von organischen Stoffwechselprodukten ab. Der Forscher Carl Cori fand heraus, daß der Muskel bei Muskelarbeit Energie für die Muskelkontraktion durch anaerobe Glykolyse gewinnt, wobei Lactat angehäuft wird. Dieses Lactat in der Muskulatur dient nicht als Energiequelle in der Atmung. Vielmehr wird es über den Blutkreislauf in die Leber transportiert und dort zu Glucose resynthetisiert. Diese Glucose kann dann dazu genutzt werden, um die Glykogenspeicher in der Muskulatur wieder aufzufüllen. Somit ergibt sich z. B. für die Muskelglykogenspeicher die Situation, daß diese durch einen Austausch von Glucose und Lactat zwischen Leber und Muskel kontinuierlich umgesetzt werden. Dies bezeichnet man als **Cori-Zyklus**.

The **Cori Cycle** is outlined below:



III. Allgemeine Eigenschaften von Stoffwechsellenzymen und Stoffwechselintermediaten

1. Stoffwechsellenzyme

Stoffwechsellenzyme sind in der Regel hochspezifisch hinsichtlich der Art der Reaktion, die sie katalysieren und der chemischen Struktur ihrer Substrate. Ebenso unterliegen sie einer vielfältigen Kontrolle in der Zelle. Ihre Syntheserate sowie ihre Konzentration in der Zelle unterliegen genetischer Kontrolle und ihre Aktivität wird beeinflusst durch eine Vielzahl von kleinen Molekülen. Bei diesen kann es sich sowohl um Substrate als auch Produkte der Reaktionen handeln, die sie katalysieren. Sie können sowohl in inaktiver als auch aktiver Form vorliegen und die Rate und das Ausmaß der Umwandlung zwischen inaktiven und aktiven Formen hängt von einer Vielzahl von physiologischen Faktoren ab.

Dies ist notwendig, um dem Stoffwechsel der Zellen eine Anpassung an Veränderungen in der Umwelt zu ermöglichen, so z. B. Veränderungen in der Menge und Zusammensetzung der Nahrung. Die verschiedenen Bestandteile der Nahrung werden von verschiedenen Enzymen verstoffwechselt. Sowohl die Synthese von Glykogen aus Glucose, die Synthese von Fett aus Glucose und die Synthese von Glucose aus Aminosäuren sowie die Entstehung von Harnstoff aus Aminosäuren laufen allesamt in der Leber ab. Jedoch können diese Reaktionen große Unterschiede hinsichtlich ihres Ausmaßes und ihrer Enzymspezifität zeigen. Dabei ist es der Leber nicht möglich, jedes Enzym zu jedem Zeitpunkt in Maximalmengen vorrätig zu halten. Daher synthetisiert die Leber die verschiedenen Enzyme jeweils in Abhängigkeit von den momentanen Erfordernissen. Obwohl das Spektrum der möglichen enzymatischen Reaktionen außerordentlich breit ist, kann man doch die Enzyme in verschiedene Klassen einteilen, abhängig von den durch sie katalysierten Reaktionen. So sind an der Umwandlung von Glucose zu Lactat z. B. 11 Enzyme beteiligt. Diese gehören jedoch nur 5 verschiedenen Enzymklassen an. Diese sind:

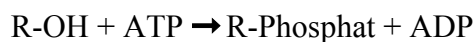
1. **Kinasen** (Phosphotransferasen) katalysieren den Transfer von Phosphat von ATP auf ihr Substrat
2. **Dehydrogenasen** katalysieren den Transfer von Wasserstoff von ihrem Substrat auf NAD^+ oder auf FMN oder FAD
3. **Isomerasen** katalysieren eine Isomerisierung
4. **Mutasen** katalysieren den Transfer eines Phosphatrestes von einer Hydroxylgruppe auf eine andere innerhalb des gleichen Moleküls
5. **Lyasen** katalysieren die Addition von chemischen Resten zu Doppelbindungen

6. **Synthetasen** (Ligasen) katalysieren die Kondensation von 2 Molekülen, gekoppelt an die Spaltung einer Pyrophosphatbindung des ATPs

2. Die chemischen Eigenschaften von Stoffwechselintermediaten (Stoffwechselzwischenprodukten)

Die chemische Struktur einiger wichtiger Metabolite ist in der folgenden Tabelle aufgeführt, wobei die Klassifikation sich an der Zahl der Kohlenstoffatome orientiert. Alle sind lösliche, polare Verbindungen und dabei sind Glucose, Glycerin, Ethanol und Ethanal nicht-ionischen Charakters. Die meisten Stoffwechselintermediate sind jedoch ionale Verbindungen bei physiologischem pH 7,4. Dies hat zur Folge, daß diese Intermediate nicht aus der Zelle hinaus diffundieren können, weil die Zellmembran normalerweise undurchlässig für geladene Moleküle ist. Ihr anionischer Charakter resultiert aus den Carbonsäureresten (COO^-). Alanin z. B. ist ein Zwitterion, also ein Molekül, welches eine gleiche Anzahl von positiv und negativ geladenen Gruppen besitzt und somit ist die Nettoladung 0. Wenn man die chemischen Strukturen vergleicht, so stellt man fest, daß einigen der Verbindungen verschiedene strukturelle Eigenschaften gemeinsam sind. Dieses ist bedeutsam für den Stoffwechsel.

Glucose und Glycerin besitzen OH-Gruppen und jeweils eine kann durch eine Kinase phosphoryliert werden unter Einsatz von ATP und dabei entsteht ein Phosphatester.

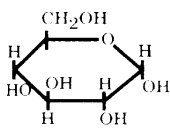
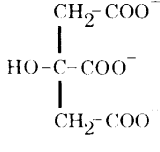
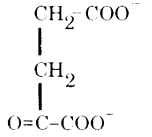
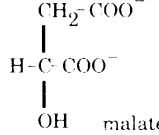
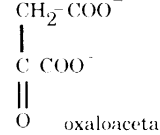
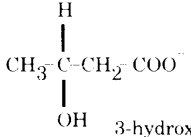
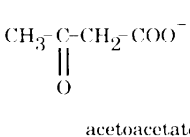
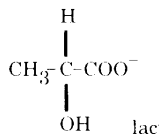
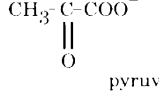
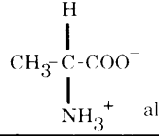
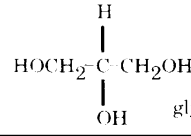
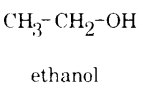
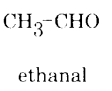
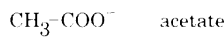


(dabei kann R-OH sowohl Glucose als auch Glycerin sein)

Phosphorylierte Stoffwechselintermediate sind häufig. So sind z. B. alle Metabolite der Glykolyse zwischen Glucose und Pyruvat **Phosphatester**. Die negativ geladenen Phosphatreste sind verantwortlich dafür, daß diese Verbindungen nicht in der Lage sind, Membranen zu passieren (sowohl die Zellmembran als auch z.B. die Mitochondrienmembran), so daß sie für den weiteren Stoffwechsel in ihrem subzellulären Kompartiment (dem Zytosol) nicht verloren gehen. Somit ist der Erhalt der Energie in der Zelle sichergestellt. Analoges gilt auch für andere Stoffwechselwege.

Pyruvat, welches die mitochondriale Membran passieren kann, wird in den Mitochondrien durch die Pyruvatdehydrogenase in Acetyl-CoA umgewandelt. Durch diesen Reaktionsschritt werden die Kohlenhydratverbindungen unwiederbringlich der vollständigen Oxidation im Tricarbonsäurezyklus (Citratzyklus; Krebs-Zyklus) zugeführt oder dienen der Produktion von Vorstufen für verschiedene Stoffwechselwege zu Biosynthesen.

Table III The structures of some important cell metabolites

Six-carbon compounds	 <p style="text-align: center;">α-D-glucose</p>	 <p style="text-align: right;">citrate</p>
Five-carbon compounds	 <p style="text-align: right;">2-oxoglutarate (α-ketoglutarate)</p>	
Four-carbon compounds	 <p style="text-align: center;">malate</p>	 <p style="text-align: center;">oxaloacetate</p>
	$\xrightleftharpoons[\text{reduction}]{\text{oxidation}}$	
	 <p style="text-align: center;">3-hydroxybutyrate</p>	 <p style="text-align: center;">acetoacetate</p>
	$\xrightleftharpoons[\text{reduction}]{\text{oxidation}}$	
Three-carbon compounds	 <p style="text-align: center;">lactate</p>	 <p style="text-align: center;">pyruvate</p>
	$\xrightleftharpoons[\text{reduction}]{\text{oxidation}}$	
	 <p style="text-align: center;">alanine</p>	 <p style="text-align: center;">glycerol</p>
Two-carbon compounds	 <p style="text-align: center;">ethanol</p>	 <p style="text-align: center;">ethanal</p>
	$\xrightleftharpoons[\text{reduction}]{\text{oxidation}}$	
	 <p style="text-align: center;">acetate</p>	

IV. Glykolyse und Gluconeogenese

1. Die Bedeutung der Glykolyse

Die Glykolyse, der Abbau von Glucose zu Pyruvat, ist ein Stoffwechselprozess, der praktisch in allen lebenden Zellen abläuft. Die Glykolyse ist der erste Abschnitt des Glucoseabbaus und der einzige Stoffwechselabschnitt, der auch in Abwesenheit von Sauerstoff abläuft. Unter aeroben Bedingungen kann der Glucoseabbau weiter fortschreiten bis zu den Endprodukten CO_2 und H_2O . Obwohl die Glykolyse in den meisten Organen vorrangig der Energiegewinnung dient, ist die ATP-Ausbeute sehr gering. Nur 2 ATP-Moleküle werden produziert für jedes Glucosemolekül, das gestoffwechselt wird. Im Gegensatz dazu ergibt die komplette Oxidation der Glucose in Citratzyklus und Atmungskette 38 ATP-Moleküle.

In den meisten Organen ist die Glykolyse somit eine Energiequelle von geringer, aber dennoch oft von überlebenswichtiger Bedeutung. Für die Erythrozyten stellt sie sogar die einzige

Möglichkeit der ATP-Bildung dar. Während der Arbeit, wenn der Skelettmuskel nur unzureichende Sauerstoffmengen erhält, die nicht in der Lage sind, den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu decken, wird die aerobe ATP-Bildung reduziert, während andererseits die Glykolyse rate ansteigt, um in dieser Situation den Energiebedarf für die Muskelkontraktion zu decken.

Eine andere Aufgabe der Glykolyse besteht darin, die Zelle mit Vorstufen für bestimmte Biosynthesen von für den Körper wichtigen Produkten zu versorgen. In der Leber dient die Glykolyse dem Zweck, Vorstufen für eine große Zahl von chemischen Verbindungen zu bilden, aus denen die Leber Lipide, Cholesterin, Gallensäuren und Plasmaproteine bilden kann. In der Situation des Nahrungsüberschusses werden Kohlenhydrate in Fett umgewandelt, sobald die Leberglykogenspeicher aufgefüllt sind. Dann dient die Glykolyse in der Leber überwiegend dem Zweck, die Lipidsynthese mit den Ausgangsprodukten für die Lipidbiosynthese zu versorgen und sie dient daher nicht der Versorgung mit ATP.

Für Mikroorganismen wie Coli-Bakterien und Hefen, die ihre Energie aus Kohlehydratquellen beziehen, dient die Glykolyse sowohl der Energieversorgung als auch der Versorgung mit Vorstufen für Biosynthesen.

2. Der Mechanismus der Glykolyse

Die Glykolyse läuft im **Zytosol** ab und man kann sie drei Stufen aufteilen.

Stufe 1: Glucose-Phosphorylierung und Glucosespaltung

Glucose wird durch Phosphorylierung in Glucose-6-Phosphat (= Neuberger-Ester) umgewandelt und sodann zu Fructose-6-Phosphat isomerisiert. In einem zweiten Phosphorylierungsschritt erfolgt die Phosphorylierung zu Fructose-1,6-Bisphosphat. Dazu sind in zwei aufeinanderfolgenden Schritten zwei Kinasen erforderlich, eine Energiezufuhr in Form von 2 Molekülen ATP und eine Isomerase. Die Spaltung des phosphorylierten C₆-Zuckers (Fructose-1,6-Bisphosphat) wird katalysiert durch eine Lyase (Aldolase), wobei zwei phosphorylierte Triosen entstehen (Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyaceton-Phosphat). Eine spezielle Isomerase ermöglicht die gegenseitige Umwandlung dieser beiden Isomere mit dem Ergebnis, daß die Zahl der Moleküle in jedem der folgenden Schritte verdoppelt ist.

Stufe 2: Substratketten-Phosphorylierung

Die Aldehydgruppe von Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird phosphoryliert zu einer Carbonsäure, nämlich 3-Phospho-Glycerat (3-Phospho-Glycerinsäure). Dies wird erreicht durch eine Dehydrogenase, welche anorganisches Phosphat (P_i) als eines ihrer Substrate benötigt und NADH + H⁺ produziert wird zusammen mit einem Intermediat, welches eine sehr labile Phosphatgruppe enthält. Die Dehydrogenase ist wiederum gekoppelt an die Aktivität einer Kinase, so daß in dem Maße, wie die Oxidation der Aldehydgruppe fortschreitet, Energie durch die Phosphorylierung von ADP zu ATP konserviert wird, wobei das Phosphat von dem oben erwähnten Intermediat stammt. Dieser Abschnitt der Glykolyse ist von entscheidender Bedeutung für den Stoffwechsel. Abgesehen davon, daß dieser Schritt der zentrale Schritt der Energiekonservierung in der Glykolyse ist, kann er auch gut rückwärts laufen, wenn genügend NADH + H⁺ sowie ATP aus mitochondrialer Produktion während der Gluconeogenese verfügbar ist.

Stufe 3: Pyruvat-Produktion

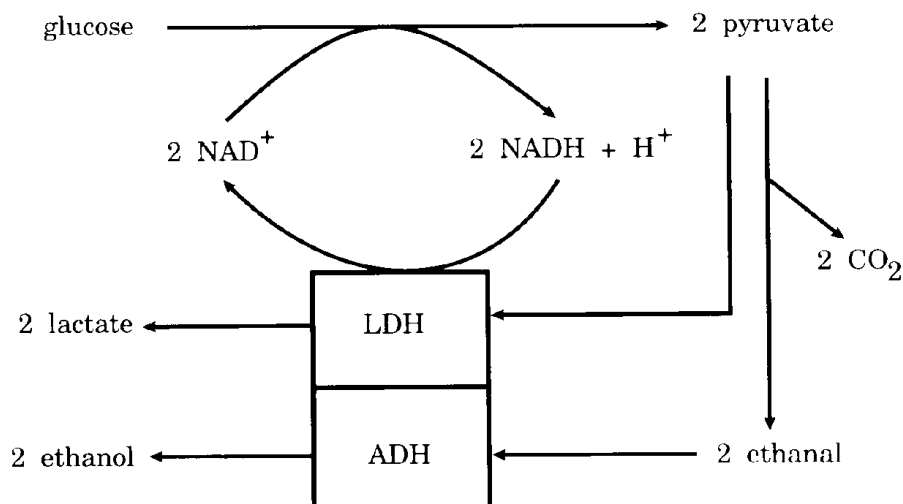
Die Phosphatgruppe von 3-Phospho-Glycerat wird durch eine Kinase auf ADP übertragen und dabei entsteht ein Intermediat, das Phosphoenol-Pyruvat (PEP). Als Ergebnis dieser Reaktion entsteht ATP, so daß die ursprüngliche Investition von Energie in Form von ATP in den ersten beiden Reaktionen der Glykolyse zum Zwecke der Aktivierung der Glucose (siehe Stufe 1) in diesem Glykolyse-schritt wieder rückerstattet wird. Die Endprodukte in dieser Stufe des

Glucosestoffwechsels sind somit 2 Moleküle Pyruvat, bei einem Nettogewinn von jeweils 2 Molekülen ATP und $\text{NADH} + \text{H}^+$. Dies ergibt sich auch aus der Abbildung.

3. Anaerober Glucoseverbrauch

Um einen Stoffwechselfluß durch die Glykolyse über längere Zeit sicherzustellen, muß das $\text{NADH} + \text{H}^+$, welches in der Stufe 2 der Glykolyse entstanden ist, kontinuierlich zu NAD^+ re-oxidiert werden. Aerob (unter Sauerstoffzufuhr) wird dies bewerkstelligt durch den Transfer von reduzierenden Äquivalenten, zusammen mit Pyruvat, in die Mitochondrien und dabei wird die Oxidation letztlich unter Sauerstoffverbrauch komplett zu Ende geführt (zu CO_2 und H_2O).

Unter anaeroben Bedingungen wird NAD^+ unter Ausschluss von Sauerstoff durch ein bestimmtes Enzym regeneriert. In Säugetiergeweben ist dies die **Lactatdehydrogenase (LDH)**, welche **Pyruvat** (Brenztraubensäure) zu **Lactat** (Milchsäure) reduziert. Das Lactat wird dann durch die Zellmembran in den Extrazellulärraum und sodann über den Blutweg von typischerweise peripheren Geweben (Skelettmuskel) zur Leber transportiert. Neben Säugetierzellen gibt es auch Mikroorganismen, die, ebenfalls unter Einsatz von LDH, Lactat produzieren können. Hefe (Hefe-Pilze) andererseits decarboxyliert Pyruvat zu Ethanal und dieses Zwischenprodukt wird dann durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Ethanol reduziert. Dies ist im folgenden Schema dargestellt.



4. Gluconeogenese

Die Gluconeogenese ist die **Neusynthese** („neo“) von Glucose aus nicht-Kohlenhydratquellen. Bei Säugetieren läuft sie nur in der Leber und in der Nierenrinde ab. Im Gegensatz zur Glykolyse läuft sie nicht ausschließlich im Zytosol ab, sondern zum Teil auch in den Mitochondrien und dem Endoplasmatischen Retikulum. Glucose-Neubildung ist nicht einfach möglich durch Umkehr aller Reaktionen der Glykolyse, weil drei Schritte der Glykolyse in der Zelle faktisch irreversibel sind. Dies sind die Reaktionsschritte, die in der Stufe 1 durch die beiden Kinasen, Hexokinase/Glucokinase und Phospho-Fructokinase, vermittelt werden sowie in der Stufe 3 die abschließende Kinasereaktion durch die Pyruvatkinase (siehe Abbildung). Im Gegensatz dazu kann die vierte Kinasereaktion in der Glykolyse, die durch die 3-Phospho-Glyceratkinase vermittelt wird und mit einer Substratketten-Phosphorylierung verbunden ist, auch in Gegenrichtung ablaufen. Daher muß diese Reaktion bei der Gluconeogenese nicht umgangen werden. Somit benutzt die Neu-Synthese von Glucose aus Pyruvat und Lactat zum einen die reversiblen Glykolysereaktionsschritte und zusätzlich drei Enzymsysteme, welche die drei irreversiblen Schritte der Glykolyse überbrücken. Für diese Schritte spielen in der Stufe 1 der

Glykolyse zwei Phosphatasen eine besondere Rolle, welche die hydrolytische Spaltung der Phosphatester vermitteln. Die Gluconeogenese benötigt ATP (6 Mol pro neugebildetes Mol Glucose) und dieses ATP wird von den Mitochondrien zur Verfügung gestellt.