

5.3. Aufbauwege im Energiestoffwechsel (Anabolismus)

5.3.1. Aufbau von Glucose (Gluconeogenese)

5.3.1.1 Gluconeogenese aus Lactat

Das bei der anaeroben Glykolyse gebildete Lactat kann in den gewöhnlichen Körperzellen nicht weiter abgebaut werden. Zur weiteren Verwertung wird das Lactat über den Blutkreislauf zu Herz, Leber und Niere transportiert, wo es in den Mitochondrien durch die Lactat-Dehydrogenase mit NAD^+ zunächst wieder in **Pyruvat** zurückoxidiert wird.

Im **Herzmuskel** wird Pyruvat über den **Citratzyklus** und die Atmungskette unter ATP-Gewinn oxidiert.

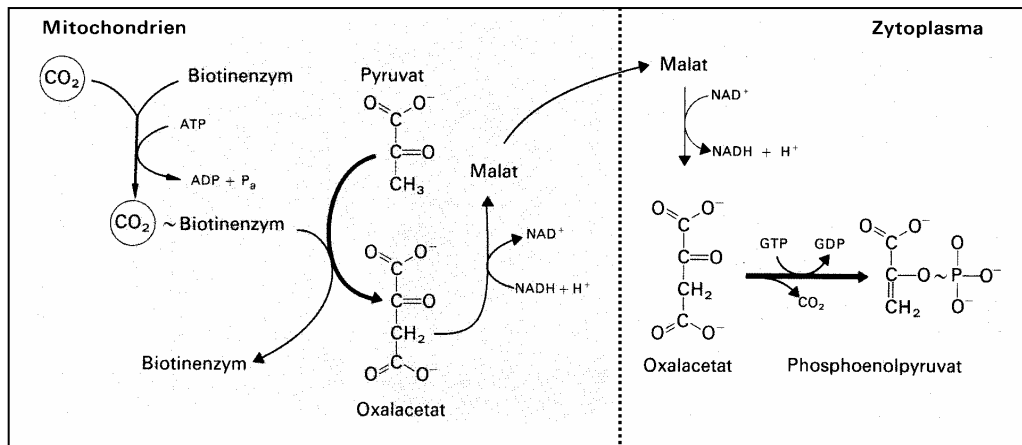
In **Leber** und **Niere** dient es dem Aufbau von Glucose (**Gluconeogenese**), wobei pro Molekül Pyruvat 3 ATP verbraucht werden.

Die Gluconeogenese aus Lactat stellt im wesentlichen eine **Umkehrung der Glykolyse** dar. Drei Reaktionsschritte sind allerdings irreversibel, sie müssen durch spezielle Stoffwechselwege umgangen oder durch andere Enzyme katalysiert werden:

1. Pyruvat → Phosphoenolpyruvat

Da die Reduktion von Pyruvat zu Phosphoenolpyruvat stark endergonisch ist, wird ein Umweg eingeschlagen:

- Unter Verbrauch von 1 ATP wird CO_2 an das Cosubstrat Biotinenzym gebunden, welches dann mit der Pyruvat -Carboxylase Pyruvat zu Oxalacetat carboxyliert.
- Das in den Mitochondrien gebildete Oxalacetat wird zu Malat reduziert, gelangt in das Zytoplasma und wird zu Oxalacetat reoxidiert.
- Oxalacetat wird unter Verbrauch von 1 GTP in Phosphoenolpyruvat decarboxyliert:



Für die Phosphorylierung von Pyruvat zu Phosphoenolpyruvat werden also 1 ATP und 1 GTP verbraucht. Beim Abbau wurde nur 1 ATP gewonnen.

Für die Carboxylierung von Pyruvat zu Oxalacetat wird neben Energie das **Vitamin Biotin** benötigt.

2. Fructose-1,6-bisphosphat → Fructose-6-phosphat

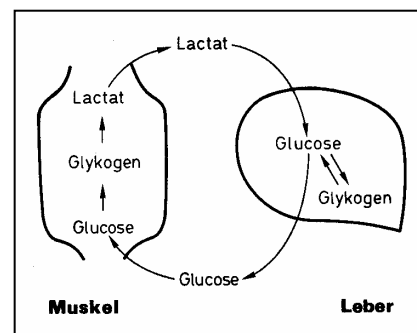
3. Glucose-6-phosphat → Glucose

In diesen beiden Reaktionsschritten wird anorganisches Phosphat hydrolytisch abgespalten, ohne daß dabei ATP aus ADP zurückgewonnen werden kann, es geht also Energie verloren.

Für die Gluconeogenese aus Lactat werden pro Molekül Glucose 4 ATP und 2 GTP verbraucht, während beim Abbau zu Lactat nur 2 ATP gewonnen werden.

5.3.1.2 Cori-Zyklus

Im Skelettmuskel fehlen die Enzyme der Gluconeogenese. Dieses Gewebe ist deshalb auch bei Sauerstoff-Zufuhr nicht in der Lage, aus Lactat wieder Glucose aufzubauen. Das Lactat wird daher an das Blut abgegeben und in der Leber zur Gluconeogenese verwendet. Bei anhaltender Arbeit der Skelettmuskeln kommt es somit zu einer Verschiebung von Glykogen vom Muskel zur Leber, von dort während der Erholungsphase in Form von Glucose wieder zum Muskel, der seine Glykogen-Reserven daraus aufbaut.



5.3.1.3 Gluconeogenese aus Aminosäuren und Fetten.

1. **Aminosäuren** können Glucose liefern, wenn ihr C-Gerüst zu **Pyruvat** oder über den Citratzyklus zu **Oxalacetat** abgebaut werden kann.
2. Glycerin aus dem Abbau der **Fette** wird mit ATP zu Glycerin-3-phosphat phosphoryliert und anschließend mit NAD^+ zu **Dihydroxyacetonphosphat** oxidiert.

Alle drei Stoffwechselprodukte können

- bei **ausreichender Kohlenhydratversorgung** zur ATP-Gewinnung durch **Glykolyse** und **Citratzyklus** zur ATP-Gewinnung
- Bei **Kohlenhydratmangel** im **Hungerzustand** durch **Gluconeogenese** zur Glucosegewinnung verwendet werden.

5.3.2. Aufbau von Ketonkörpern (Ketogenese)

Als **Ketonkörper** werden (historisch bedingt) die drei Stoffwechselprodukte **Acetacetat**, **β -Hydroxybutyrat** und **Aceton** bezeichnet, die bei un behandelter Diabetes im Blut verstärkt auftreten.

Sie werden als Alternative zum Citratzyklus aus **Acetyl-S-CoA** gebildet, wenn

1. bei **Überangebot von Acetyl-S-CoA** infolge eines verstärkten **Alkoholkonsums** oder einer **fettreichen Ernährung**
2. bei **Glucosemangel** infolge z.B. **Diabetes mellitus** oder einer **kohlenhydratarmen Diät** durch verstärkte **Gluconeogenese Oxalacetat** verbraucht und damit der **Citratzyklus** gehemmt wird.

Das angestaute Acetyl-S-CoA wird in diesen Fällen über die Blutbahn zur **Leber** transportiert und dort zu **Acetacetat** und **β -Hydroxybutyrat** weiterverarbeitet

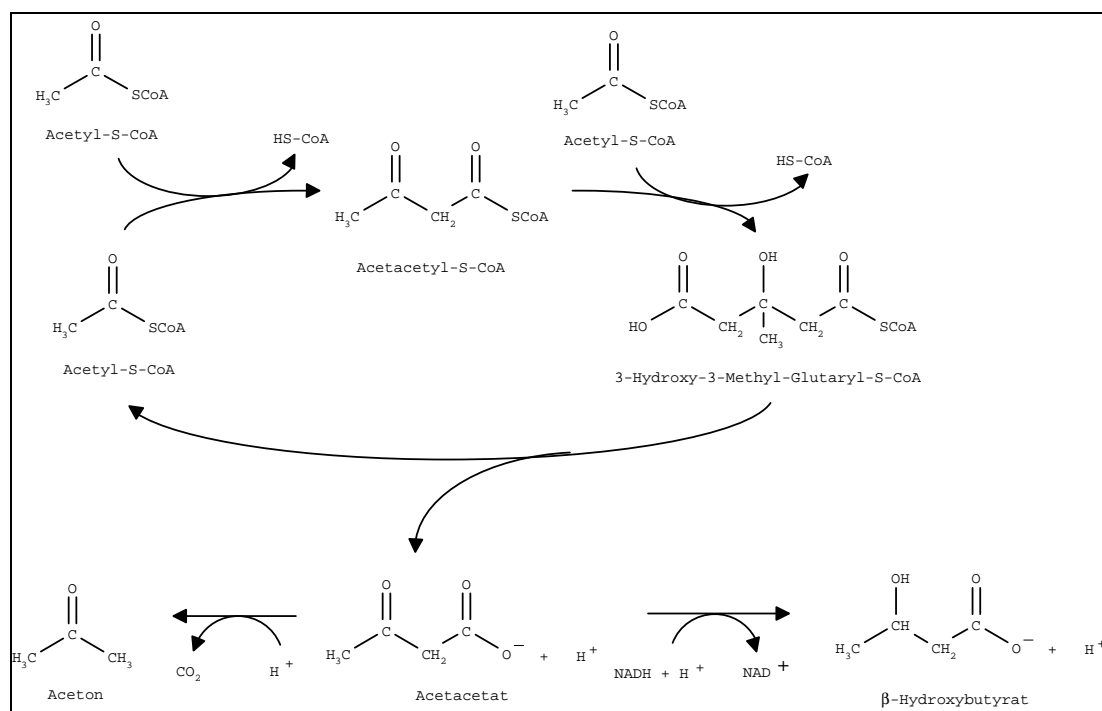
Reaktionsschritte der Ketonkörperbildung

Zwei Moleküle Acetyl-S-CoA kondensieren zu Acetacetyl-S-CoA unter Abspaltung von HSCoA. Acetacetyl-S-CoA reagiert mit einem weiteren Molekül Acetyl-S-CoA, es entsteht β -Hydroxy- β -methylglutaryl-S-CoA. Diese Verbindung wird in Acetacetat (β -Oxybutyrat) und Acetyl-S-CoA gespalten. Acetacetat wird größtenteils zu **β -Hydroxybutyrat** reduziert und über die Blutbahn an Organe und Gewebe abgegeben.

Dort kann β -Hydroxybutyrat wieder zu **Acetacetat** oxidiert werden, welches in zwei Moleküle Acetyl-S-CoA gespalten und in den **Citratzyklus** eingespeist werden kann.

Bei stark erhöhter Ketonkörperbildung kann allerdings eine metabolische **Acidose** und schließlich ein **diabetisches Koma** hervorgerufen werden.

Daher kann überschüssiges Acetacetat auch zu **Aceton** decarboxyliert und über **Harn** und **Atemluft** abgeführt werden.



5.3.3. Aufbau von Fetten (Lipogenese)

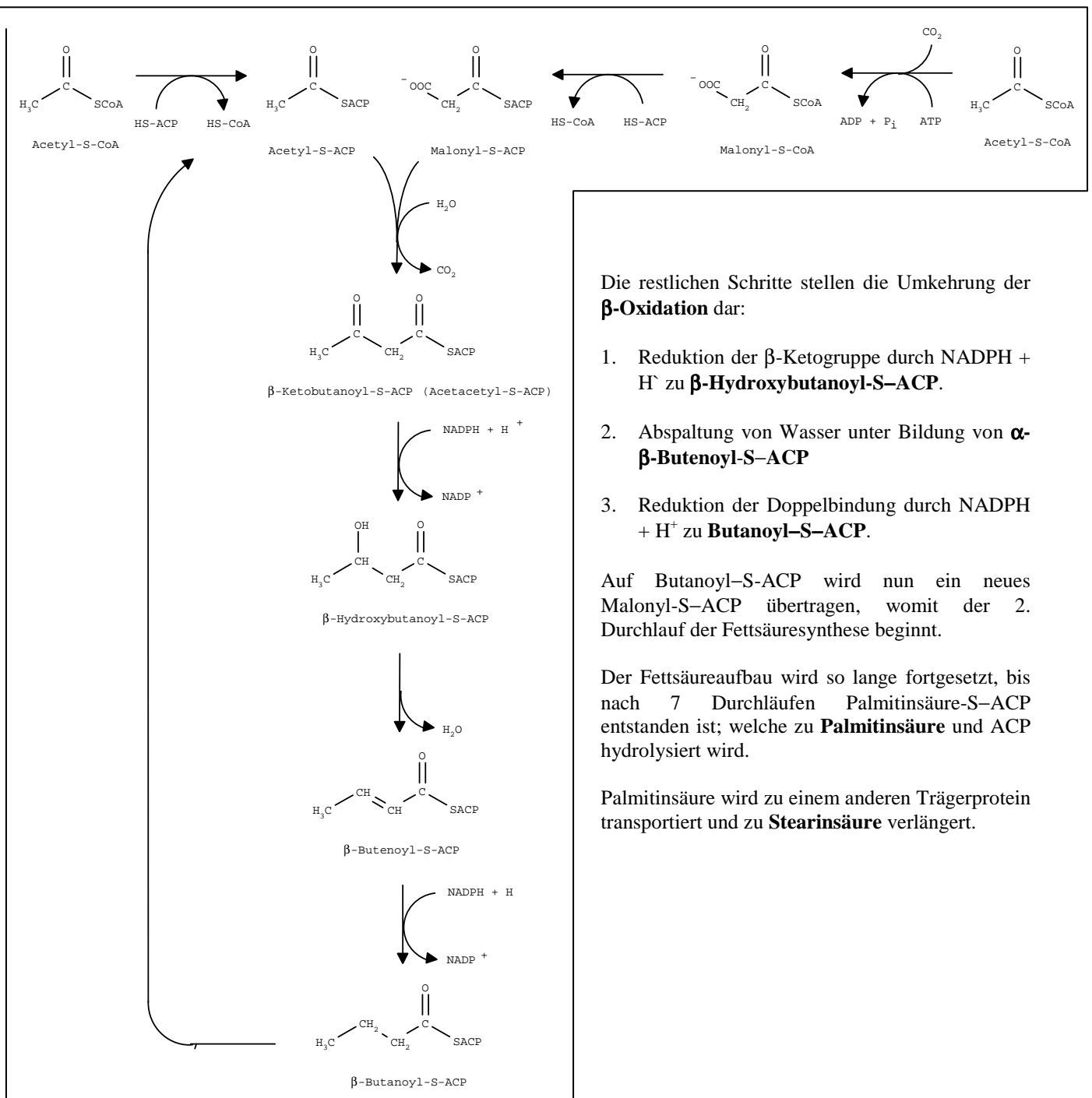
Alle Körperzellen sind in der Lage, überschüssige Acetyl-S-CoA im **Zytoplasma** zu **Stearinsäure** zu verketten, welche in Form von Lipoproteinen (HDL) zur **Leber** transportiert und dort mit Glycerin verestert werden. Das so gebildete **Depotfett** gelangt durch andere Lipoproteine (VLDL) zum **Fettgewebe**, wo es als Langzeit-Energiereserve gespeichert wird.

Im Gegensatz zum Abbau über den **Citratzyklus (normale Stoffwechselsituation)** oder **Ketogenese (Hungerstoffwechsel)** findet die **Lipogenese** nur bei ATP-Überschuß (**Regenerationsphase**) statt.

5.3.3.1. Reaktionsschritte der Fettsäuresynthese

Acetyl-S-CoA wird zunächst durch die Acetyl-S-CoA-Carboxylase zu **Malonyl-S-CoA** carboxyliert. Das Enzym enthält wie die Pyruvat-Carboxylase in der Gluconeogenese das Vitamin **Biotin** als Cosubstrat, welches CO_2 unter Energieverbrauch auf Acetyl-S-CoA überträgt

Der Acetylrest von Acetyl-S-CoA und der Malonylrest von Malonyl-S-CoA werden auf ein **Acyl-Carrier-Protein (ACP)** übertragen, und unter Abspaltung von CO_2 zu **Acetacetyl-ACP (β -Ketobutansäure-ACP)** zusammengesetzt.



5.3.3.2. Aufbau von Glycerin

Für die Lipogenese wird **Glycerin-3-Phosphat** benötigt, welches durch Umkehrung des entsprechenden Abbauvorgangs bei der Lipolyse aus **Dihydroxyacetonphosphat** gewonnen werden kann. Dihydroxyacetonphosphat kann wiederum aus **Glykolyse** oder **Gluconeogenese** entnommen werden (vgl. 3.4.)

5.3.3.3. Aufbau von Fetten

1. Auf Glycerin-3-Phosphat werden nacheinander zwei Moleküle Fettsäure-SCoA übertragen, es entsteht zunächst Monoglyceridphosphat, dann Diglyceridphosphat (Phosphatidsäure).
2. Unter Wasseranlagerung wird der Phosphatrest vom dritten C-Atom abgespalten.
3. Eine dritte Fettsäure-SCoA wird auf das Diglycerid übertragen, es entsteht ein Triglycerid.

5.3.4. Wechselbeziehungen zwischen dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

