

KOHLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

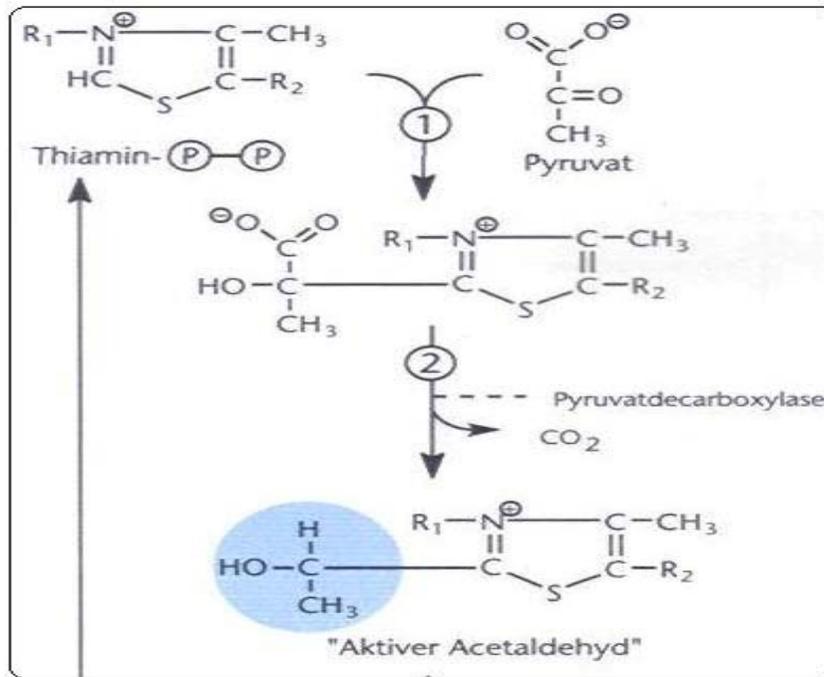
Um ein Optimum Beute garantieren zu können,
Wird das entstandene Pyruvat (bei der aeroben) Glykolyse, durch die PDH in Acetyl-CoA umgewandelt, um dann, Teil des Citratcyklus zu werden.

Die PDH ist ein Multienzymkomplex, lokalisiert in den Mitos.

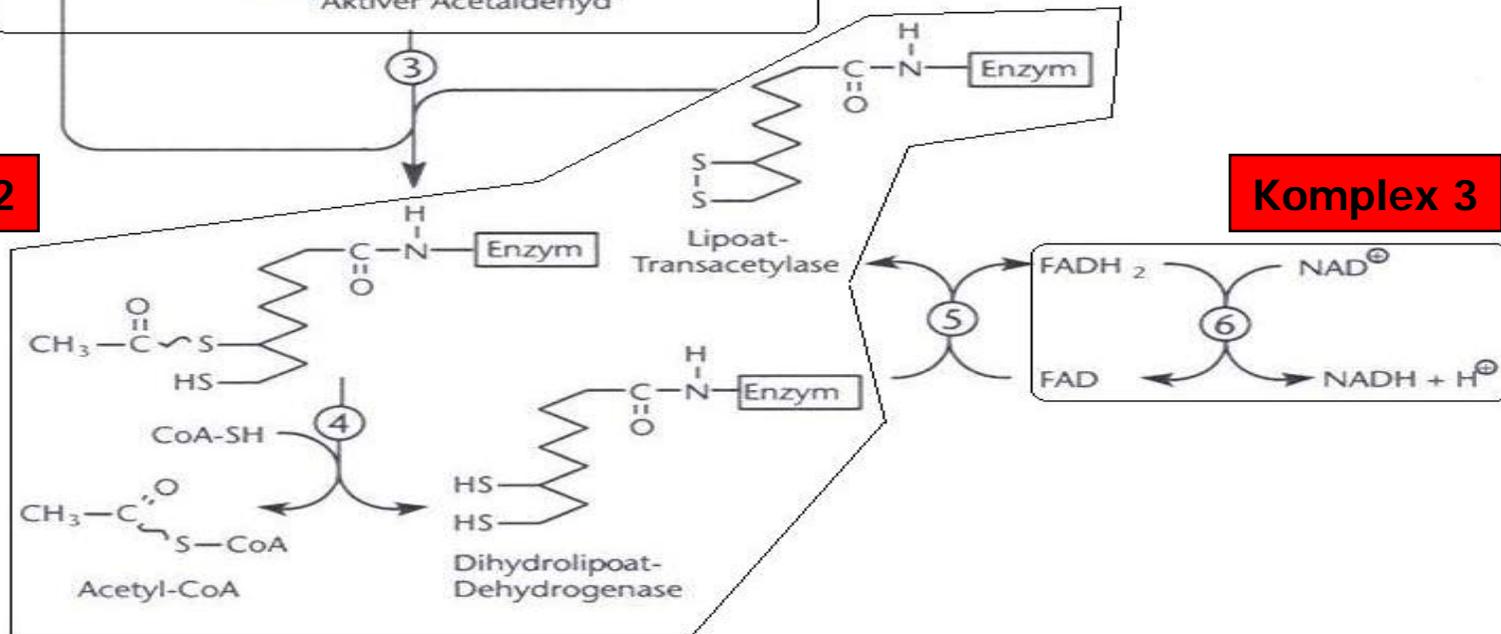
Co-Faktoren, die man auswendig können muß:

- **Thiaminpyrophosphat (TPP)**
- **alpha-Liponsäure**
- **Coenzym A**
- **FAD**
- **NAD**

Komplex 1



Komplex 2



Komplex 3

KOHLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

1. Pyruvat bindet an TPP (Vit. B1).

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

1. Pyruvat bindet an TPP (Vit. B1).
2. Decarboxylase des Pyruvats.

Das Ergebnis heißt Hydroxyethylrest=Aktives Acetaldehyd.

Enzym: Pyruvatdecarboxylase (ab hier ist die PDH irreversibel!)

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

1. Pyruvat bindet an TPP (Vit. B1).
2. Decarboxylase des Pyruvats.

Das Ergebnis heißt Hydroxyethylrest=Aktives Acetaldehyd.

Enzym: Pyruvatdecarboxylase (ab hier ist die PDH irreversibel!)

3. Übertragung des Hydroxyethylrests auf die Liponsäure (unter Regenerierung des TPP).

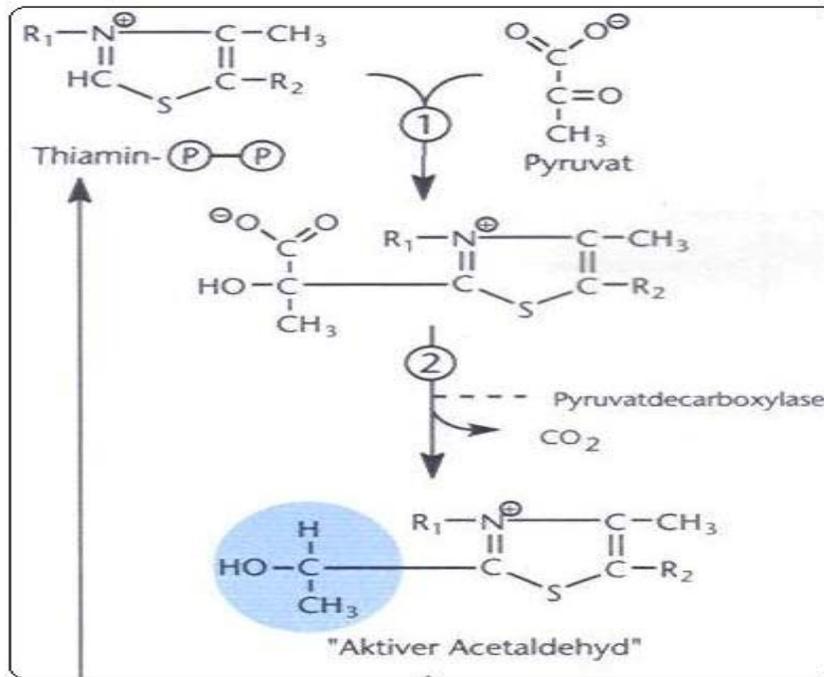
Gleichzeitig wird das Acetaldehyd zu Acetat oxydiert;
H-Donator ist die Liponsäure.

Acetat + Liponsäure + 2H = S-Acetylhydroliponamid.

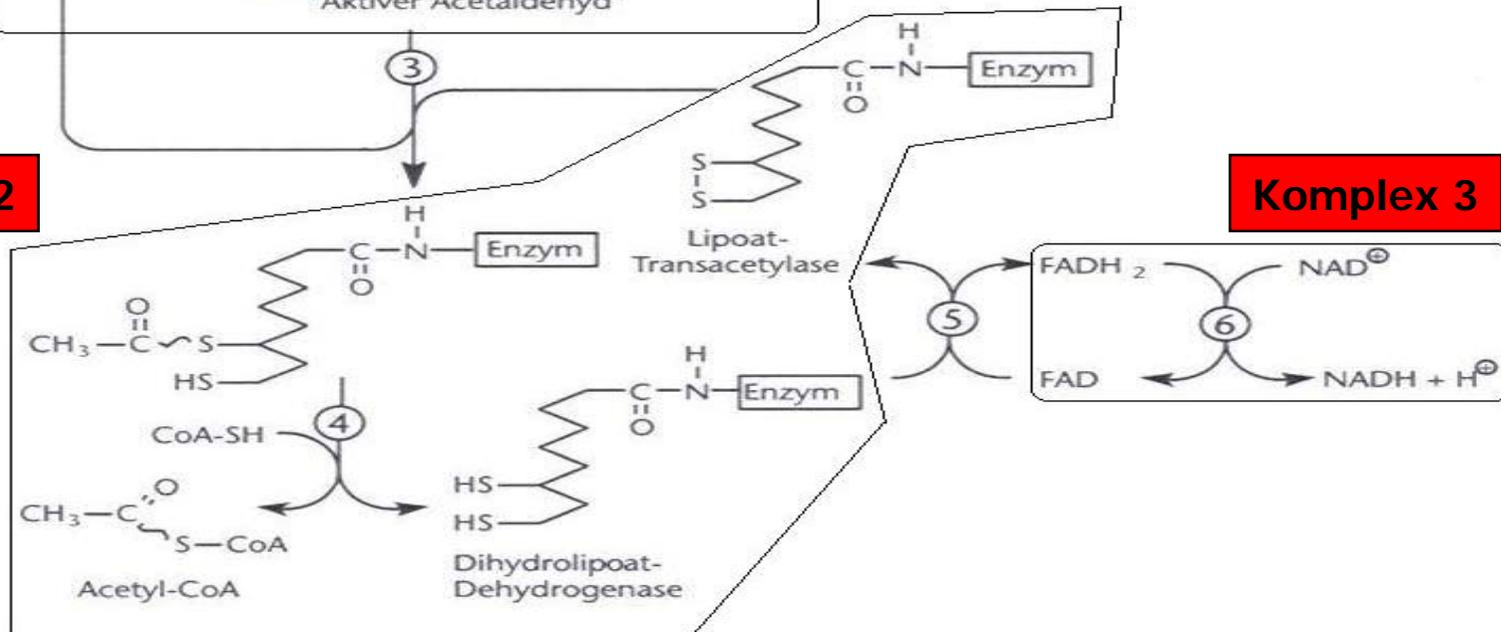
Cave: Thioesterbindung zw. Liponsäure und Acetat!

Enzym: Dihydrolipoyl-Transacetylase

Komplex 1



Komplex 2



Komplex 3

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

1. Pyruvat bindet an TPP (Vit. B1).

2. Decarboxylase des Pyruvats. Das Ergebnis heißt Hydroxyethylrest=Aktives Acetaldehyd.

Enzym: Pyruvatdecarboxylase (ab hier ist die PDH irreversibel!)

3. Übertragung des Hydroxyethylrests auf die Liponsäure (unter Regenerierung des TPP).

Gleichzeitig wird das Acetaldehyd zu Acetat oxydiert; H-Donator ist die Liponsäure.

Acetat + Liponsäure + 2H = S-Acetylhydroliponamid.

Cave: Thioesterbindung zw. Liponsäure und Acetat!

Enzym: Dihydrolipoyl-Transacetylase

4. Die Dihydrolipoyl-Transacetylase überträgt das Acetat auf das CO-A. Das Ergebnis ist Acetyl-CoA und reduziertes Lipoat!!

Diese reduzierte Liponsäure muß wieder oxydiert werden um es für die nächste Reaktion verwertbar zu machen!

Enzym: Lipoatdehydrogenase + Cofaktor: FAD!

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

1. Pyruvat bindet an TPP (Vit. B1).

2. Decarboxylase des Pyruvats. Das Ergebnis heißt Hydroxyethylrest=Aktives Acetaldehyd.

Enzym: Pyruvatdecarboxylase (ab hier ist die PDH irreversibel!)

3. Übertragung des Hydroxyethylrests auf die Liponsäure (unter Regenerierung des TPP).

Gleichzeitig wird das Acetaldehyd zu Acetat oxydiert; H-Donator ist die Liponsäure.

Acetat + Liponsäure + 2H = S-Acetylhydroliponamid.

Cave: Thioesterbindung zw. Liponsäure und Acetat!

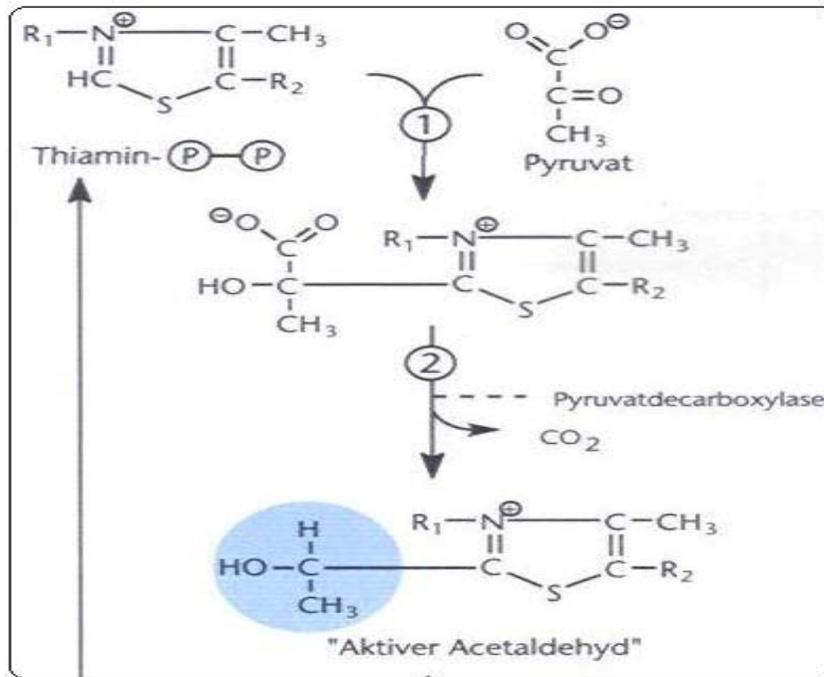
Enzym: Dihydrolipoyl-Transacetylase

4. Die Dihydrolipoyl-Transacetylase überträgt das Acetat auf das CO-A. Das Ergebnis ist Acetyl-CoA und reduziertes Lipoat!!

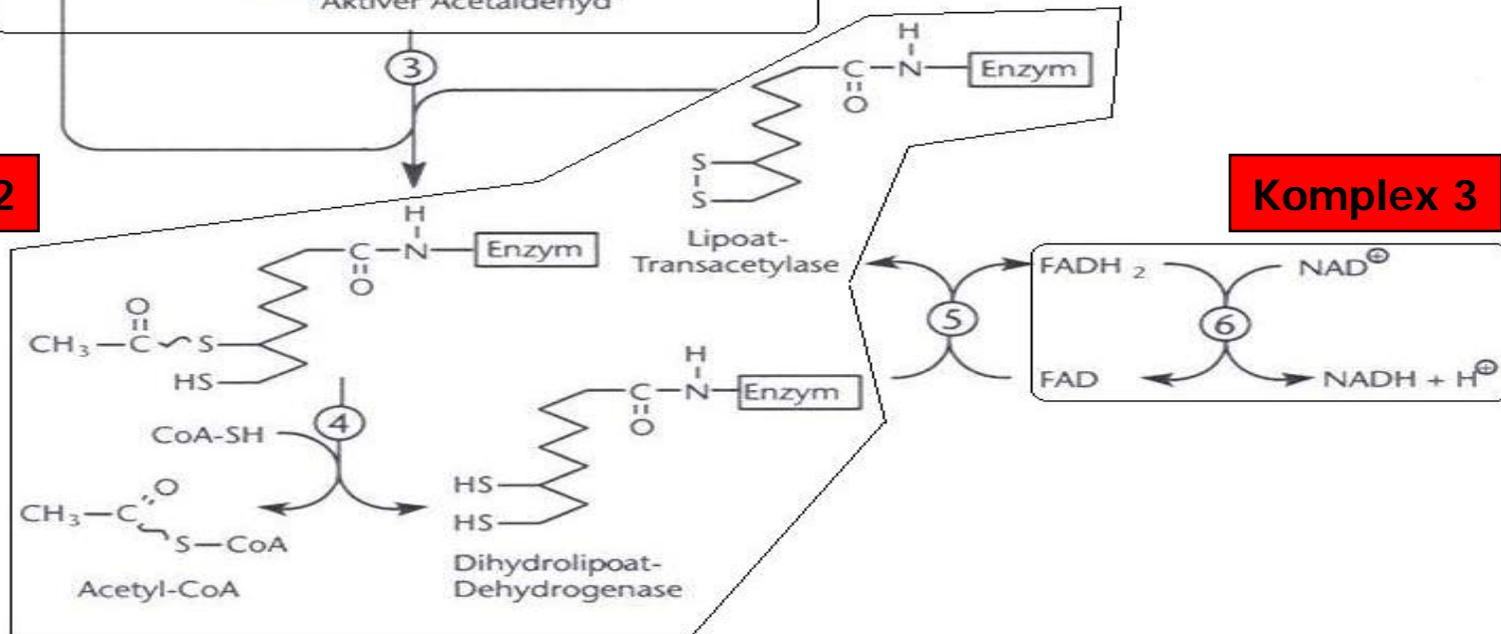
Diese reduzierte Liponsäure muß wieder oxydiert werden um es für die nächste Reaktion verwertbar zu machen!

Enzym: Lipoatdehydrogenase + Cofaktor: FAD!

Komplex 1



Komplex 2



Komplex 3

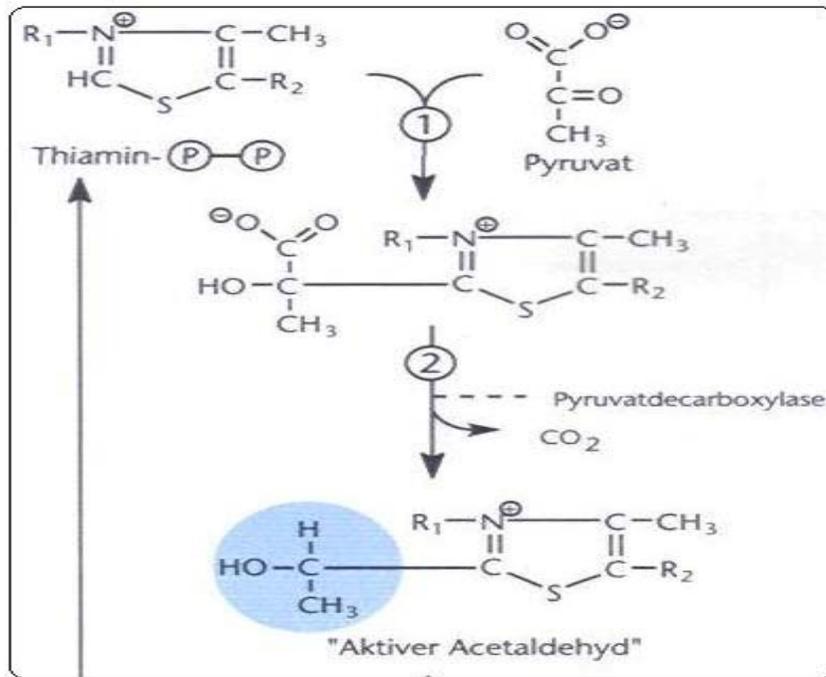
KOHLNHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

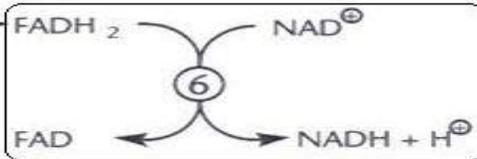
Die nennenswerten Reaktionen sind:

1. die Decarboxylierung des Pyruvats, katalysiert durch die
PYRUVATDECARBOXYLASE
2. die Übertragung des H, von FADH₂ auf NAD...
die hier nur deswegen möglich ist, weil das FADH₂ ein
Redoxpotential besitzt, daß in dieser Reaktion
ausnahmsweise negativer ist als das, von NAD.

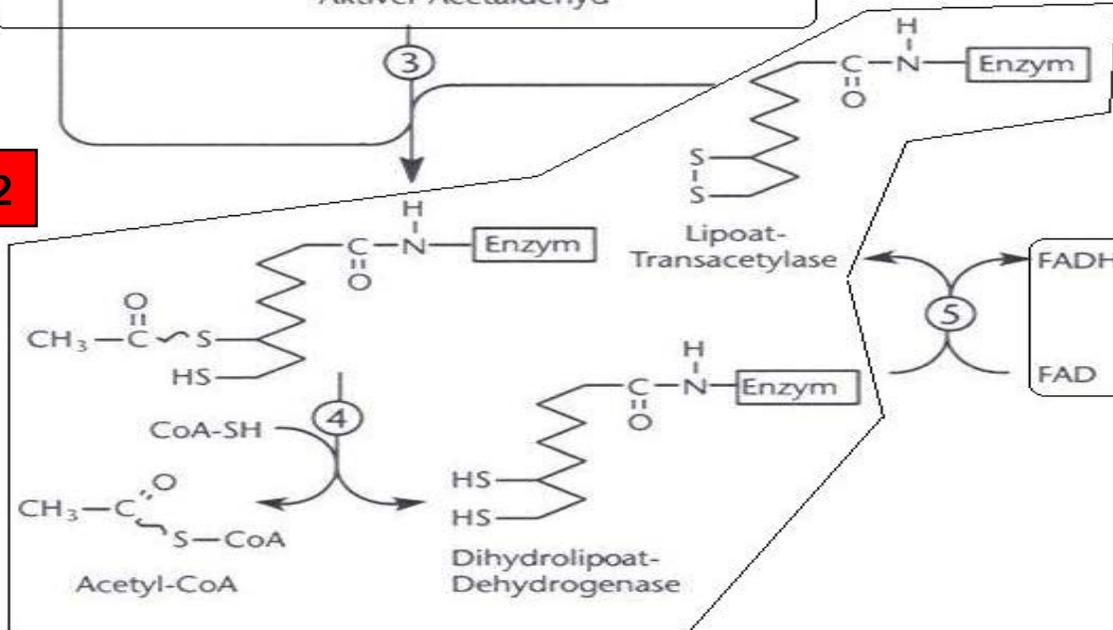
Komplex 1



Komplex 3



Komplex 2



KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

Das Ausmaß der Reduktionskraft einer Substanz wird durch ihr Redoxpotential beschrieben; dies ist die Bereitschaft, Elektronen abzugeben und damit in die oxidierte Form überzugehen=Redox-Paar

Je negativer ein Redoxpotential,
desto stärker die Reduktionskraft.

Elektronen fließen vom Redoxpaar negativeren Potentials zum Redoxpaar weniger negativen Potentials,
also vom Atom, bei dem der Elektronendruck höher ist zu dem Atom, bei dem der Elektronendruck niedriger ist.

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

Selbstverständlich ist auch die PDH einer reversiblen Regulation unterworfen.

Phosphorylierung —————> inaktives Enzym

Dephosphorylierung —————> aktives Enzym

Das Enzym das jeweils phosphoryliert/dephosphoryliert, ist eine Kinase, ein Enzym das im Enzymkomplex enthalten ist.

KOHLNHYDRATE

HUNGER.....!!!?

Also muß neuer Zucker geschaffen werden...

GLUCONEOGENESE!!

KOHLNHYDRATE

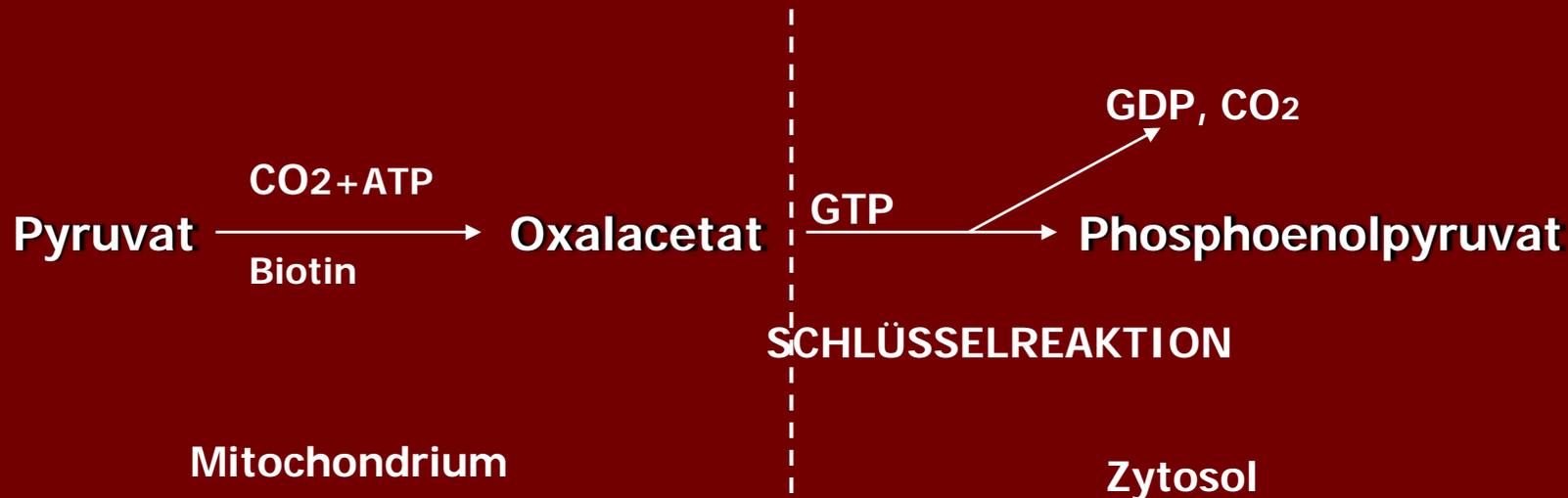
GLUCONEOGENESE!!

Das größte Problem ist diese Reaktionen umzukehren, da sie zu viel Energie kostet, also stark exotherm ist.

Phosphoenolpyruvat \longrightarrow Pyruvat

Deswegen gibt es hier die sogenannten Umgehungsreaktionen... diese kostet allerdings Energie, in Form von GTP.

Dementsprechend ist die Beute kleiner als bei der Glykolyse.



KOHLNHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!

Schlüsselenzyme:

-Pyruvatcarboxylase

-Phosphoenolpyruvatcarboxykinase

-Fructose-1,6-bisphosphatase

-Glucose-6-Phosphatase
(am ER gebunden)

Reaktion:

- Pyruvat \longrightarrow Oxalacetat

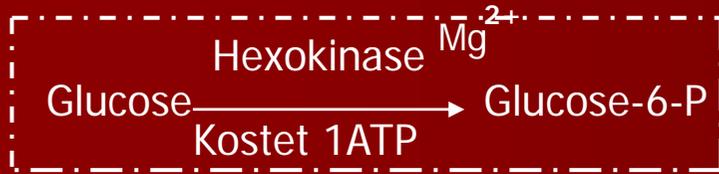
- Oxalacetat \longrightarrow Phosphoenolpyr.

- F-1,6-BP \longrightarrow F-6-P

- Glucose-6-P \longrightarrow Glucose

Welche Substrate induzieren bzw. hemmen die Gluconeogenese?!

KOHLLENHYDRATE



ENDOPLASM.-RETIC.



Kostet 1ATP

Der Schrittmacher: Phosphofruktokinase1



ALDOLASE



3-Phospho Glycerinaldehyd dehydrogenase

Substratketten phosphorylierung



3-Phospho glyceratkinase



Phospho glyceratmutase



Enolase $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O geht ab}}$



Pyruvatkinase



KOHLNHYDRATE

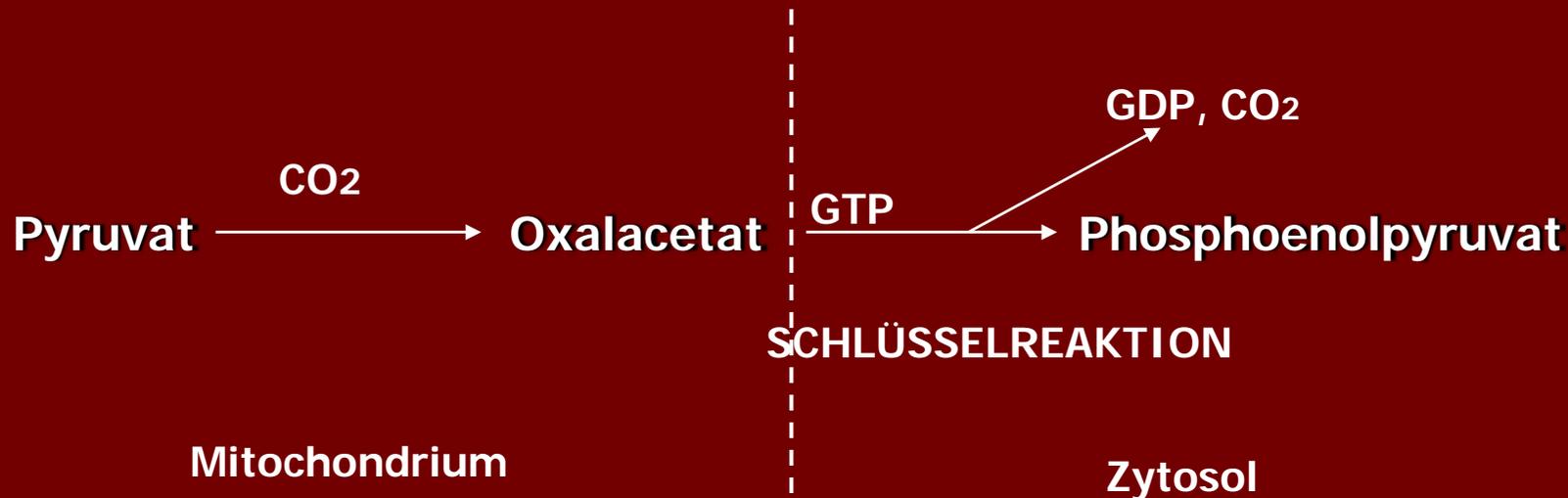
GLUCONEOGENESE!!

Das größte Problem ist diese Reaktionen umzukehren, da sie zu viel Energie kostet, also zu exotherm ist.

Phosphoenolpyruvat \longrightarrow Pyruvat

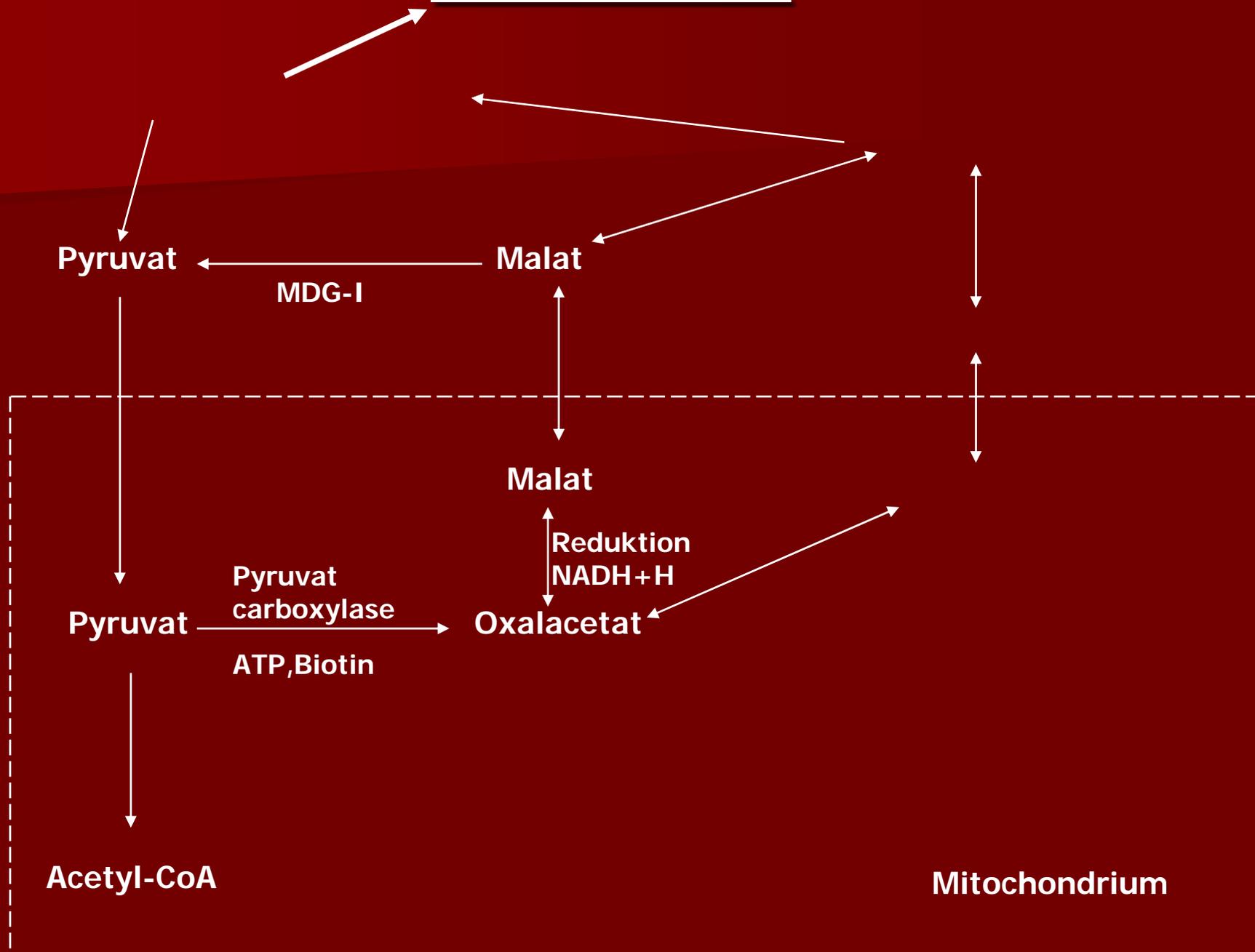
Deswegen gibt es hier die sogenannten Umgehungsreaktionen... diese kostet allerdings Energie, in Form von GTP.

Dementsprechend ist die Beute kleiner als bei der Glykolyse.



KOHLNHYDRATE

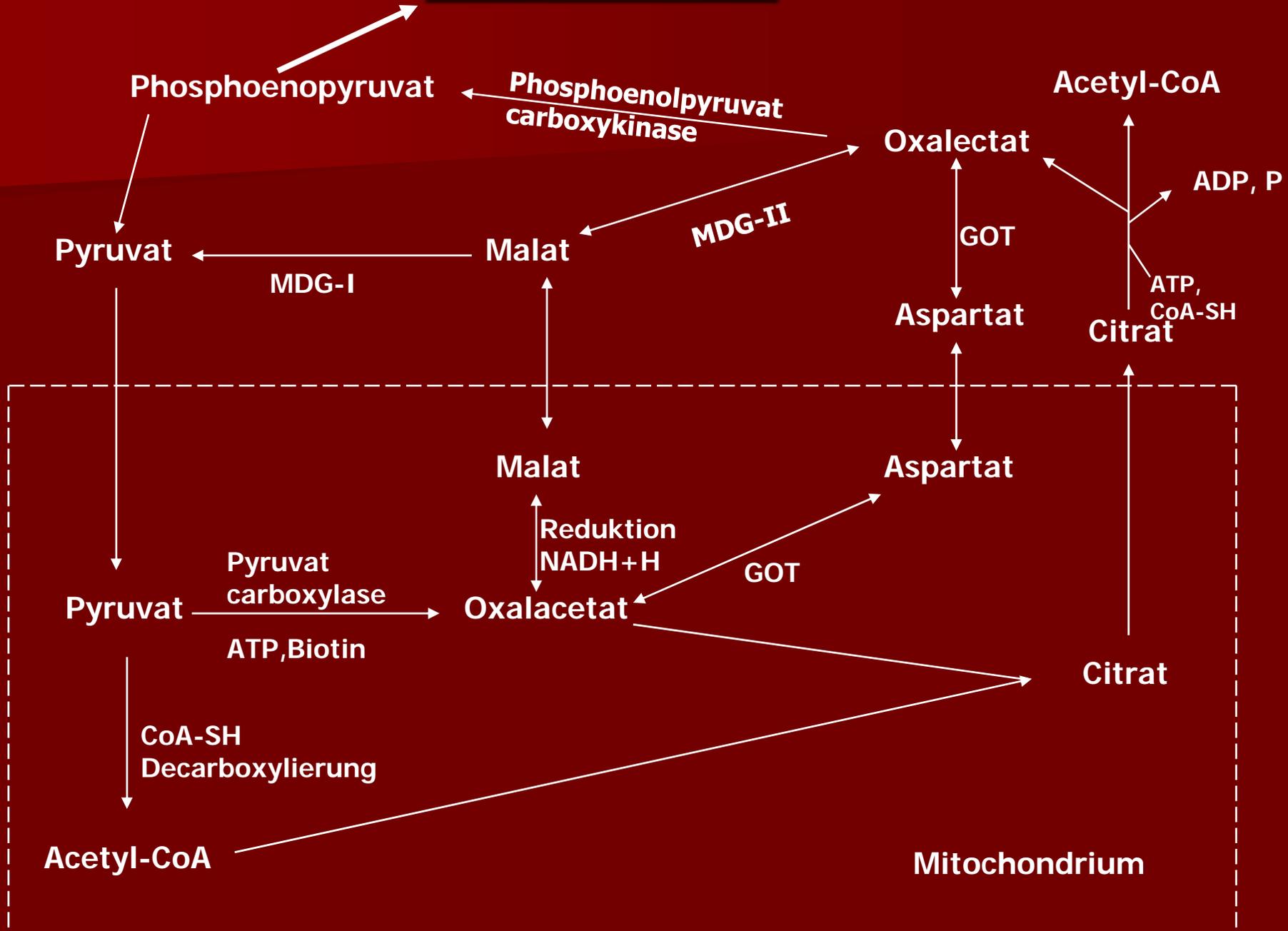
GLUCONEOGENESE!!



KOHLNHYDRATE

(MDG=Malatdehydrogenase)

GLUCONEOGENESE!!



KOHLLENHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!

MDG=Malatdehydrogenase

Oxalacetat

GOT

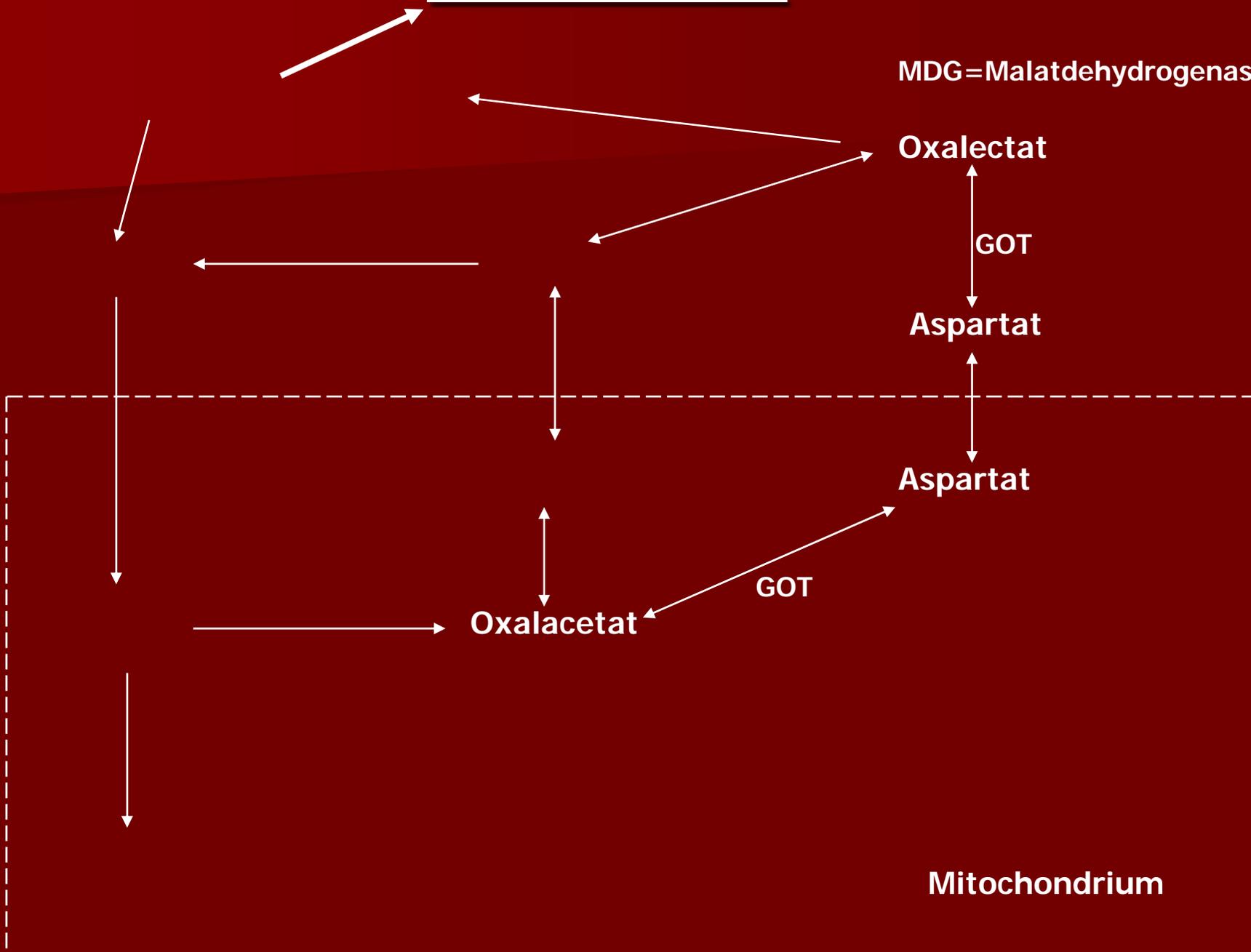
Aspartat

Aspartat

GOT

Oxalacetat

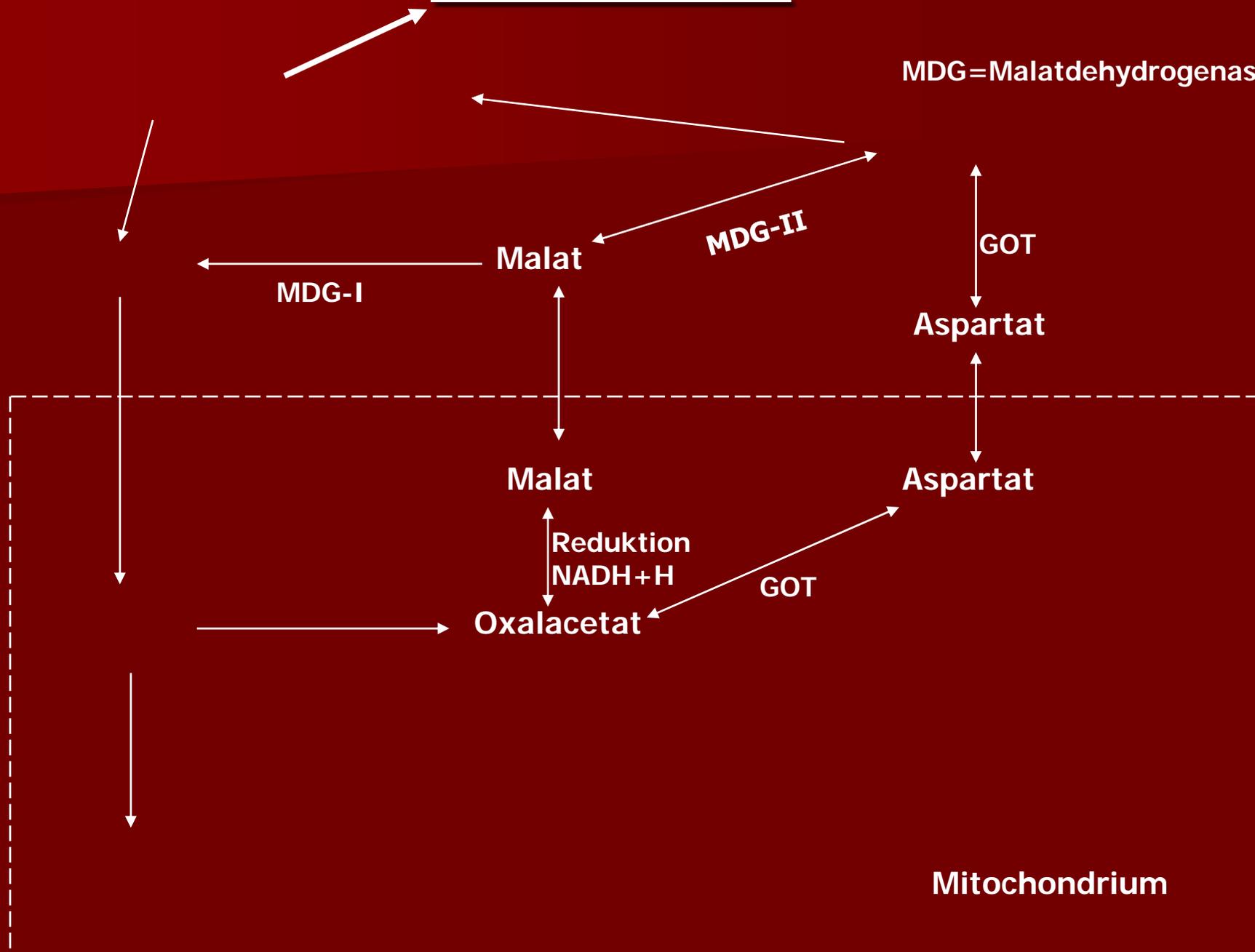
Mitochondrium



KOHLLENHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!

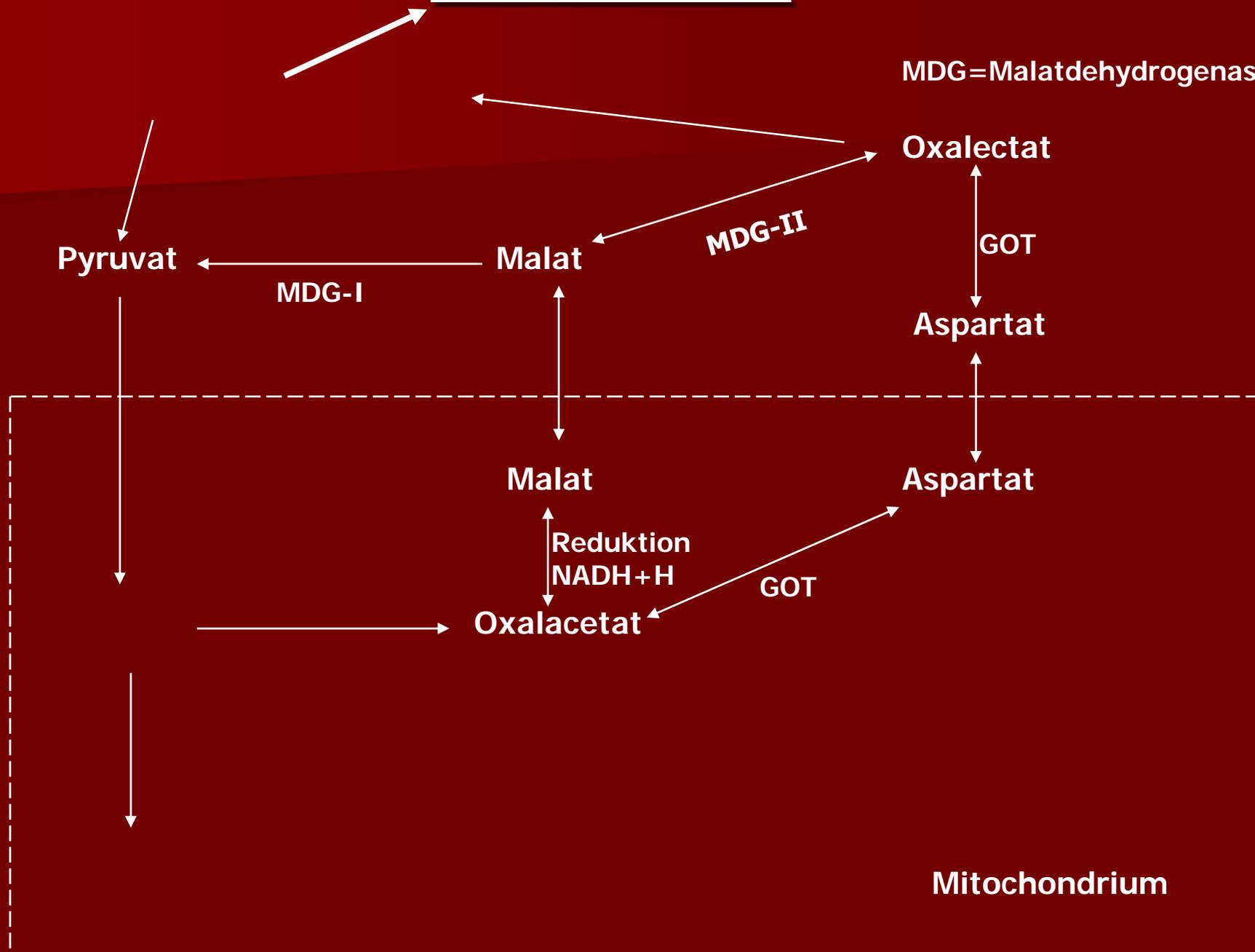
MDG=Malatdehydrogenase



KOHLLENHYDRATE

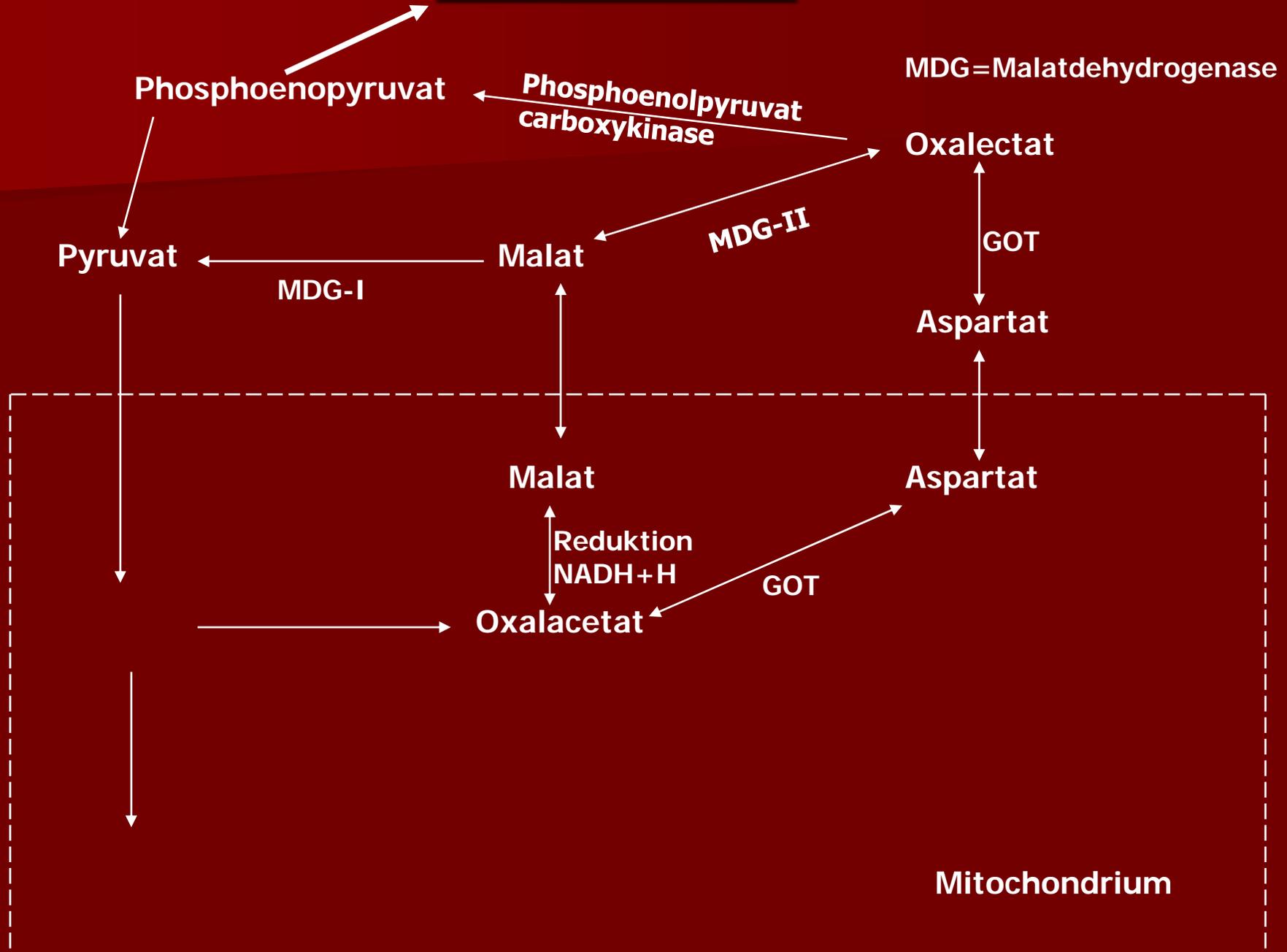
GLUCONEOGENESE!!

MDG=Malatdehydrogenase



KOHLLENHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!



KOHLNHYDRATE

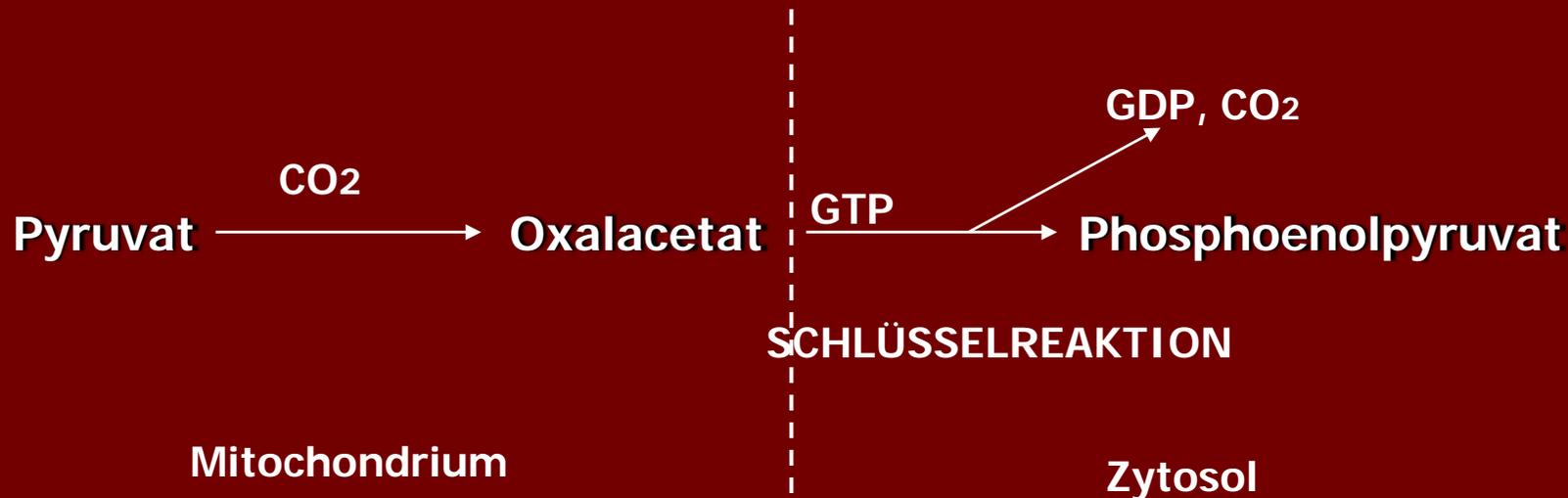
GLUCONEOGENESE!!

Das größte Problem ist diese Reaktionen umzukehren, da sie zu viel Energie kostet, also zu exotherm ist.

Phosphoenolpyruvat \longrightarrow Pyruvat

Deswegen gibt es hier die sogenannten Umgehungsreaktionen... diese kostet allerdings Energie, in Form von GTP.

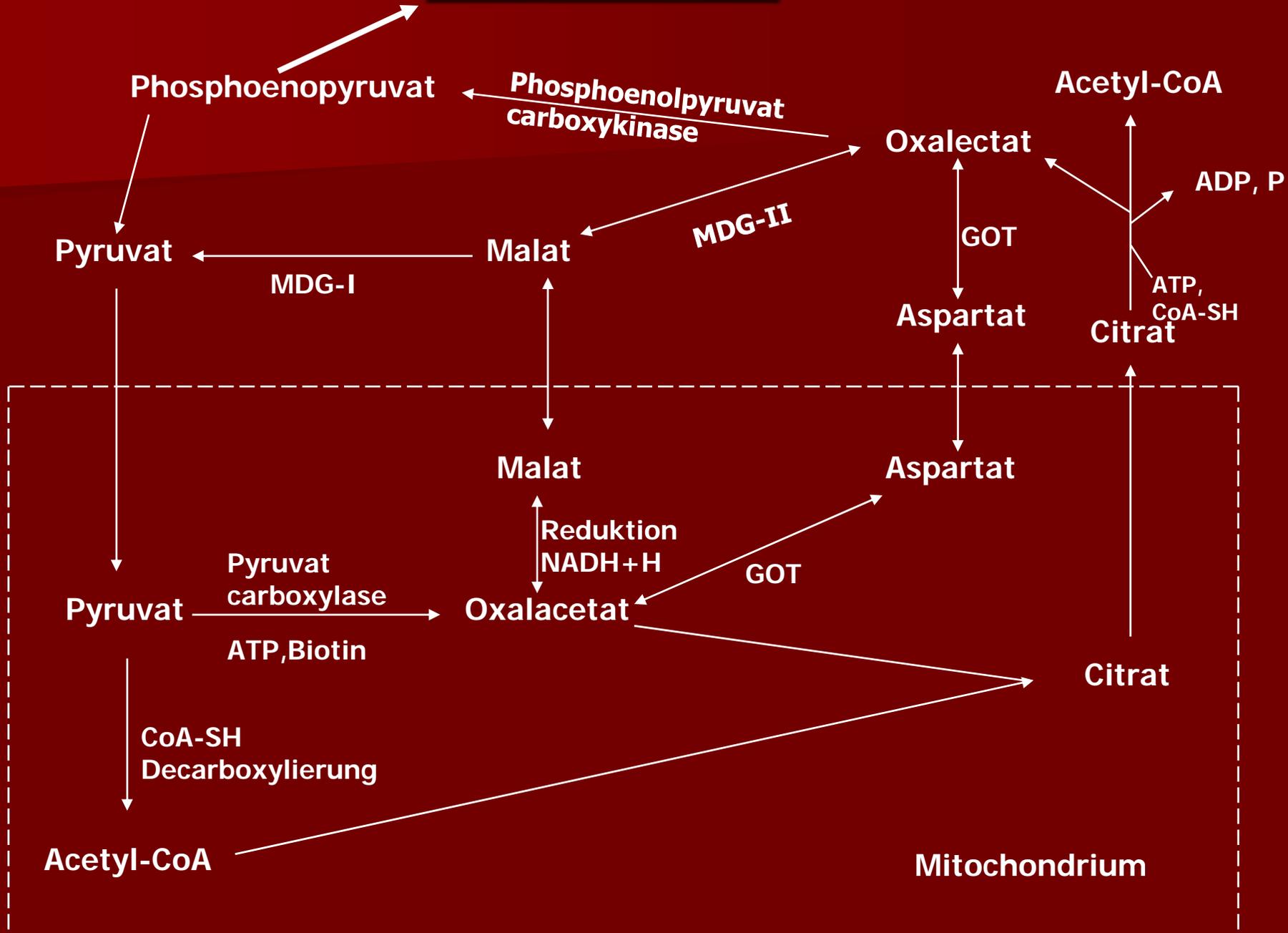
Dementsprechend ist die Beute kleiner als bei der Glykolyse.



KOHLNHYDRATE

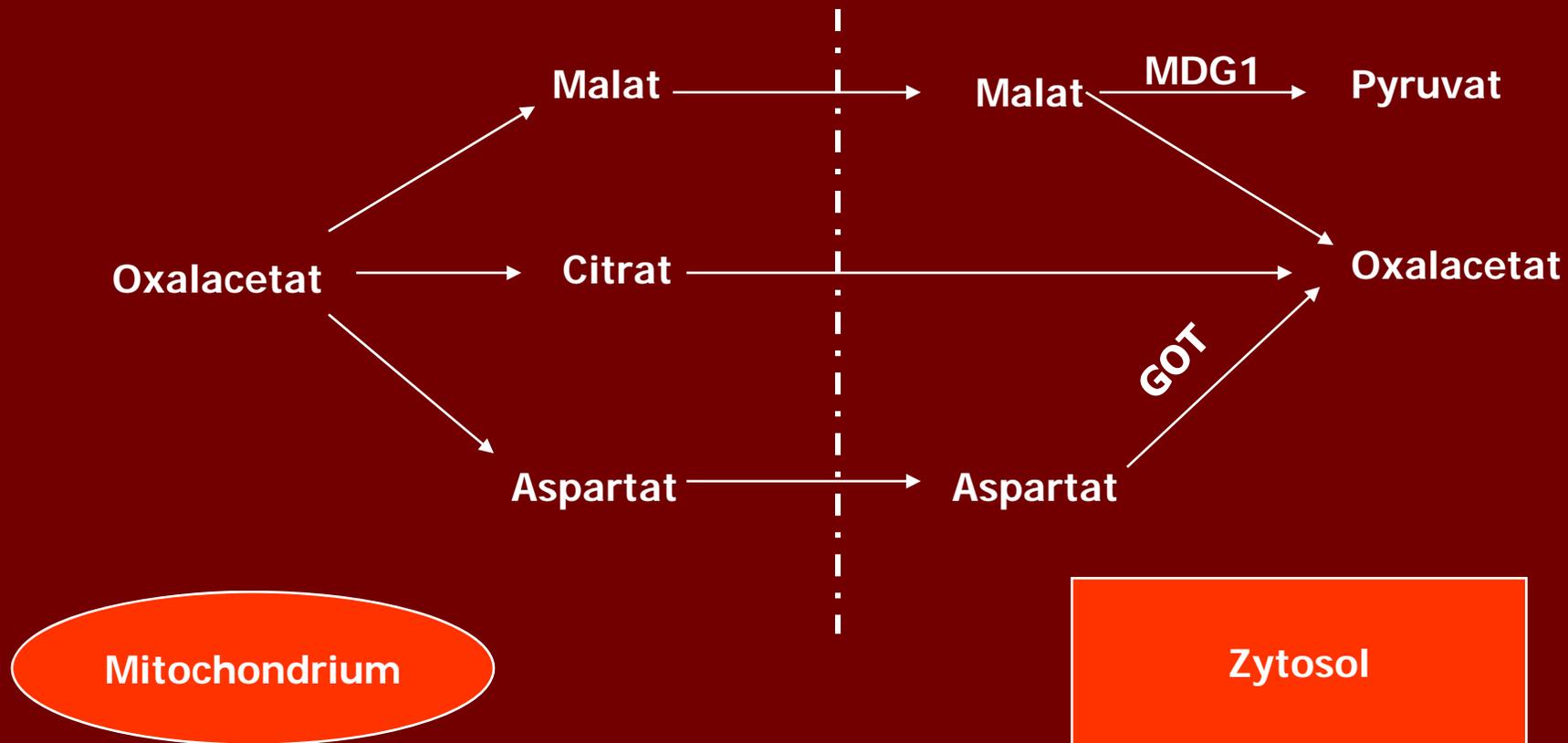
(MDG=Malatdehydrogenase)

GLUCONEOGENESE!!



KOHLLENHYDRATE

Cave: das Oxalacetat kann nicht die Mitochondrienmembran passieren kann, Weshalb es zunächst im Mito umgewandelt werden muß...(siehe Gluconeogenese)



KOHLNHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!

Welche Organe sind zur Gluconeogenese fähig, welche nicht?

Warum??

GLUCONEOGENESE!!

Hier werden pro Mol gebildeter Glucose, 6 Mol ATP verbraucht...

Was bedeutet das für die Regulation der Gluconeogenese...??

Hemmung der Gluconeogenese durch niedrige ATP bzw. hohe AMP-Spiegel.

Welcher der Schritte der Glycolyse ist **nicht** von allen Zellen umkehrbar?

- a) Phosphorylierung von Glucose zu Glucose-6-P.
- b) Die Isomerisierung von Glucose-6-P zu Fructose-6-P.
- c) Die Spaltung von Fructose-1,6-Bisphosphat in Glycerinaldehyd-3-P und Dihydroxyaceton-P.
- d) Die Umwandlung von Dihydroxyaceton-P in Glycerinaldehyd-3-P.
- e) Die Oxidation von Glycerinaldehyd-3-P zu 1,3-Bisphosphoglycerat.

KOHLENHYDRATE

GLUCONEOGENESE!!

Schlüsselenzyme:

-Pyruvatcarboxylase

-Phosphoenolpyruvatcarboxykinase

-Fructose-1,6-bisphosphatase

-Glucose-6-Phosphatase

Reaktion:

- Pyruvat \longrightarrow Oxalacetat

- Oxalacetat \longrightarrow Phosphoenolpyr.

- F-1,6-BP \longrightarrow F-6-P

- Glucose-6-P \longrightarrow Glucose

Welcher der Schritte der Glycolyse ist nicht von allen Zellen umkehrbar?

- a) Phosphorylierung von Glucose zu Glucose-6-P.
- b) Die Isomerisierung von Glucose-6-P zu Fructose-6-P.
- c) Die Spaltung von Fructose-1,6-Bisphosphat in Glycerinaldehyd-3-P und Dihydroxyaceton-P.
- d) Die Umwandlung von Dihydroxyaceton-P in Glycerinaldehyd-3-P.
- e) Die Oxidation von Glycerinaldehyd-3-P zu 1,3-Bisphosphoglycerat.

Antwort: a

KOHLENHYDRATE

GLYKOGEN

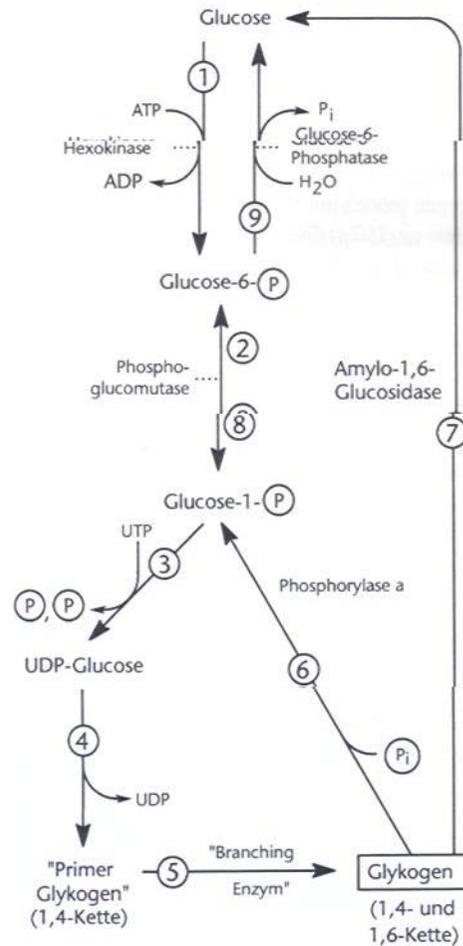


Abb. 6.21: Glykogensynthese und -abbau.

► **Glykogensynthese**

- ① Glucose wird zu Glucose-6-P phosphoryliert. (Gemeinsamer Schritt der Glykogensynthese und Glykolyse.)
Enzym: *Hexokinase*
- ② Glucose-6-P wird in Glucose-1-P umgewandelt.
Enzym: *Phosphoglucomutase*
- ③ Glucose-1-P wird unter Aufspaltung von UTP und Abspaltung des Phosphatrestes zur UDP-Glucose.
Enzym: *UDP-Glucose-Phosphorylase*
- ④ Für den Beginn der eigentlichen Glykogensynthese ist ein Starter-(Primer-)Molekül erforderlich. Dies ist eine Proteinkette, an die durch eine Glykogen-Initiatorsynthese ein Glykogenrest aus fünf bis zehn Glucoseeinheiten gebunden ist (Glykoprotein). An dieses Primerglykogen werden nun die weiteren Glucoseeinheiten gebunden. Die Bindung erfolgt jeweils zwischen dem C₄-Atom der letzten verknüpften Glucose und dem C₁-Atom der zu verknüpfenden UDP-Glucose. Dabei wird UDP abgespalten, das unter ATP-Verbrauch wieder zu UTP regeneriert werden kann. Es entsteht so unverzweigtes, 1,4-glykosidisches Glykogen.
Enzym: *Glykogensynthase* (UDP-Glykogen-Glykosyltransferase).
- ⑤ Ein Teil der 1,4-Kette (sechs bis sieben Einheiten) wird von einem „Branching-Enzym“ 1,6-glykosidisch mit einer anderen 1,4-Kette verknüpft, so dass Verzweigungen entstehen (Transglykosylierung). Es kommt so zur Ausbildung eines großen, verzweigten Glykogenmoleküls.
Enzym: *Amylo-1,4 → 1,6-Transglykosylase* („Branching enzyme“, Verzweigungsenzym, Q-Enzym) ◀
Da Glucose nur mit Hilfe eines Carriers über die Membranen der Muskel- und Fettzellen transportiert werden kann (erleichterte Diffusion), unterliegt der Glucosetransport in diesen Organen einer Sättigungskinetik. Hierdurch wird letztlich auch die Glykogensynthese in der Muskulatur limitiert.
► Insulin führt zu einer 3–10fachen Steigerung der Glucose-Aufnahmegeschwindigkeit in die Zellen, die insulinabhängig sind, v.a. Muskel, Fettgewebe (Kap. 11.6.1). ◀

Glykogenabbau

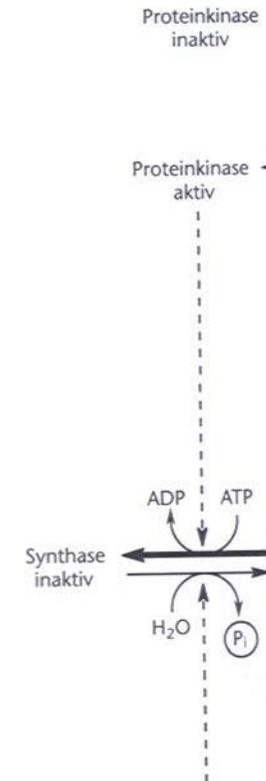
- ⑥ Vom Kettende her werden die 1,4-glykosidischen Bindungen des Glykogens phosphorylytisch (anorganisches Phosphat) abgespalten, so dass bei jeder Spaltung ein Molekül Glucose-1-P entsteht.
Enzym: *Phosphorylase α*
Die Phosphorylase α kann jedoch das Glykogen nur bis vier Glucosereste vor der nächsten 1,6-Verzweigung spalten. Hier greift ein anderes Enzym an, das drei Glucoseeinheiten (Trisaccharid) auf eine andere Glykogenkette in 1,4-Bindung überträgt. Die Verzweigungsstelle ist somit freigelegt.
Enzym: *Transglykosylase* (in der Abbildung nicht dargestellt)
- ⑦ Der an der Verzweigung verbleibende 1,6-verknüpfte Glucoserest wird hydrolytisch abgespalten. Nur hier entsteht direkt bei der Spaltung freie Glucose.
Enzym: *Amylo-1,6-Glucosidase* („Debranching Enzym“)
- ⑧ Glucose-1-P kann in Glucose-6-P umgewandelt werden.
Enzym: *Phosphoglucomutase*

6.5.3 Regulation des Glykogenstoff

Die Regelung des Glykogenkompliziertes System, das der Blutglucose-Konzentration (Abb. 6.21).

► Glykogensynthese und -abbau gleichen Mechanismus gehen auf diese beiden Stoffwechselwege.

Der Aufbau wird durch die *Phosphorylase* Synthase als auch die Ph



KOHLNHYDRATE

GLYKOGEN

...da es osmotisch unwirksam ist, stellt es den idealen Speicher für Glucose dar.

Glykogen ist immer über 0,1%, auch bei langanhaltendem Hunger.

Prinzipiell ist das Glykogen in jeder tierischen Zelle enthalten...

Aber die nennenswerten Speicher werden gestellt von Muskel (10%) und der Leber (90%).

Ihre Funktion ist...

KOHLNHYDRATE

GLYKOGEN

...da es osmotisch unwirksam ist, stellt es den idealen Speicher für Glucose dar.

Glykogen ist immer über 0,1%, auch bei langanhaltendem Hunger.

Prinzipiell ist das Glykogen in jeder tierischen Zelle enthalten...

Aber die nennenswerten Speicher werden gestellt von Muskel (10%) und der Leber (90%).

Ihre Funktion ist es den Blutglucosespeicher aufrecht zu erhalten!!!

KOHLNHYDRATE

GLYKOGEN

Die Regulation des Glykogenaufbaus bzw. der Glykogenolyse:

Eine zentrale Rolle spielt der sec. Messenger cAMP.

Insulin senkt den cAMP-Spiegel in der Zelle



KOHLLENHYDRATE

GLYKOGEN

Die Enzyme der Glykogenolyse werden stimuliert durch:

- cAMP
- Glucagon (A-Zellen des Pankreas)
- Stresshormone / katabol wirkende Hormone
Cortisol - Adrenalin/NA
- durch die Hormone, die der Ca-Mobilisierung dienen

Die Hormone und Messenger, die die Glykogenolyse anwerfen, üben gleichzeitig einen hemmenden Einfluß auf den Glykogenaufbau aus!!!

► Glykogensynthese und -abbau werden über den gleichen Mechanismus gesteuert, der gegenseitig auf diese beiden Stoffwechselfvorgänge wirkt.

Der Aufbau wird durch die *Synthase*, der Abbau durch die *Phosphorylase* beeinflusst. Sowohl die Synthase als auch die Phosphorylase können in

Die Aktivität der Proteinkinase wird hormonell gesteuert, wobei 3'5-cyclo-AMP (cAMP) eine Rolle als „Second messenger“ spielt. Adrenalin oder Glucagon erhöhen beispielsweise die Aktivität der Adenylatzyklase und damit den cAMP-Spiegel. cAMP aktiviert nun seinerseits die Proteinkinase.

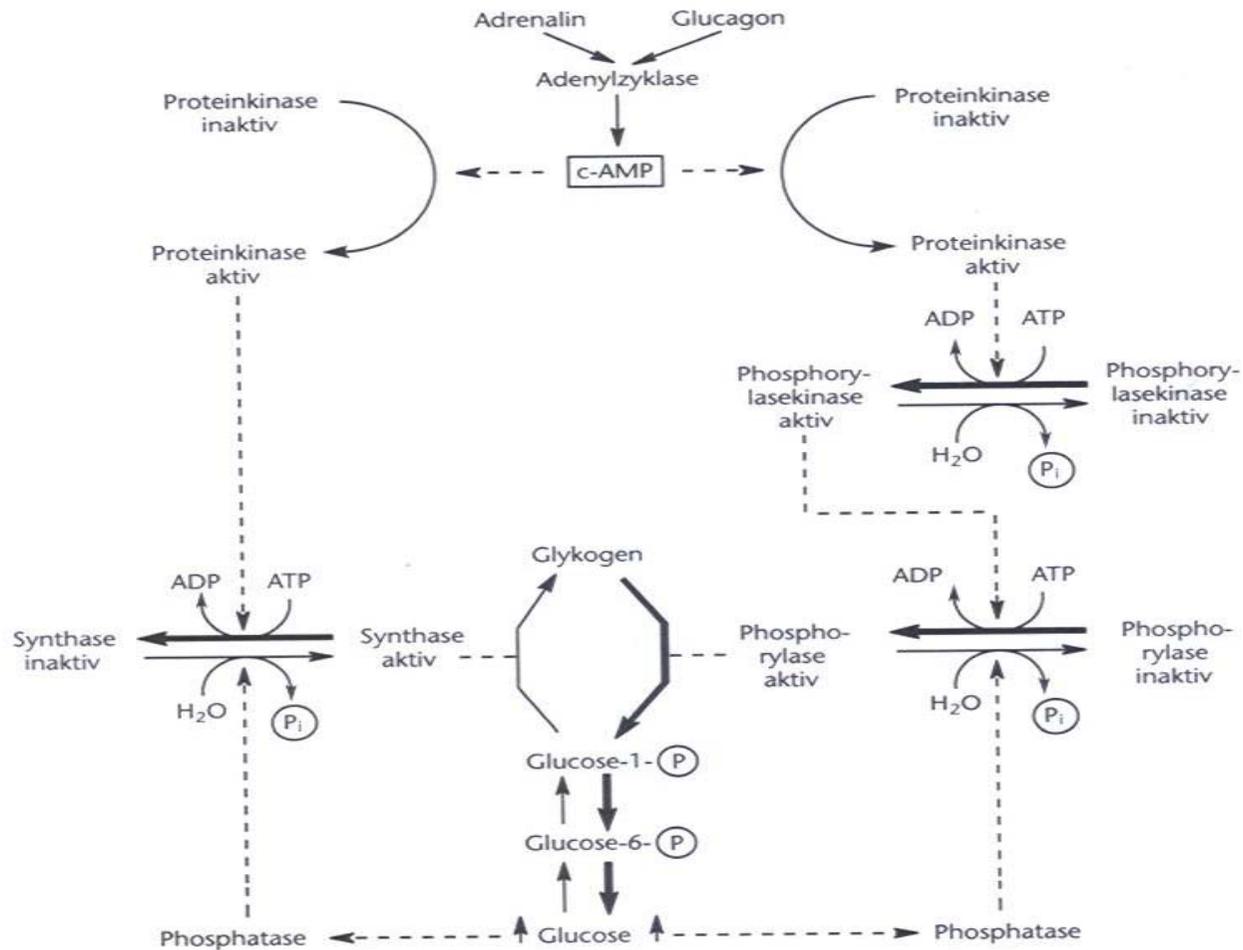


Abb. 6.22: Regulation von Glykogensynthese und -abbau im Überblick. Die verstärkten Pfeile deuten die Reaktionsrichtung bei hohem cAMP-Spiegel an. Ist der Glucosespiegel durch den Abbau hoch genug, wird die Phosphatase aktiviert und so die Abbaureaktion gebremst. Über dieses feine Regelsystem kann der Glykogenstoffwechsel sehr genau eingestellt werden. ◀

Transduktion gewährleistet wird, wurde oben schon eingegangen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß verschiedene Rezeptoren auf den gleichen intrazellulären Botenstoff (**Second messenger**) konvergieren können. Mehr noch: Es kommen zwei Arten von G-Proteinen vor, fördernde, davon war eben die Rede, und hemmende. Man unterscheidet also stimulierende (G_s) und hemmende (inhibierende, G_i) G-Proteine. So kann von fördernden

nismus, der zum Öffnen von Chloridkanälen in der luminalen Membran des Ileums und des Kolons und damit zu Chlorid- und letztlich auch Na⁺- und Wasserverlust (Diarrhö) führt, so erklärt werden, daß das eigentliche Toxin das G_s-α-Untereinheit in der GTP-bindenden Form ribosyliert, so daß keine spontane Inaktivierung mehr eintritt und die Adenylylcyclase maximal aktiviert wird. Im Fall von Pertussis-(Keuchhusten-)Toxin kommt der Effekt da-

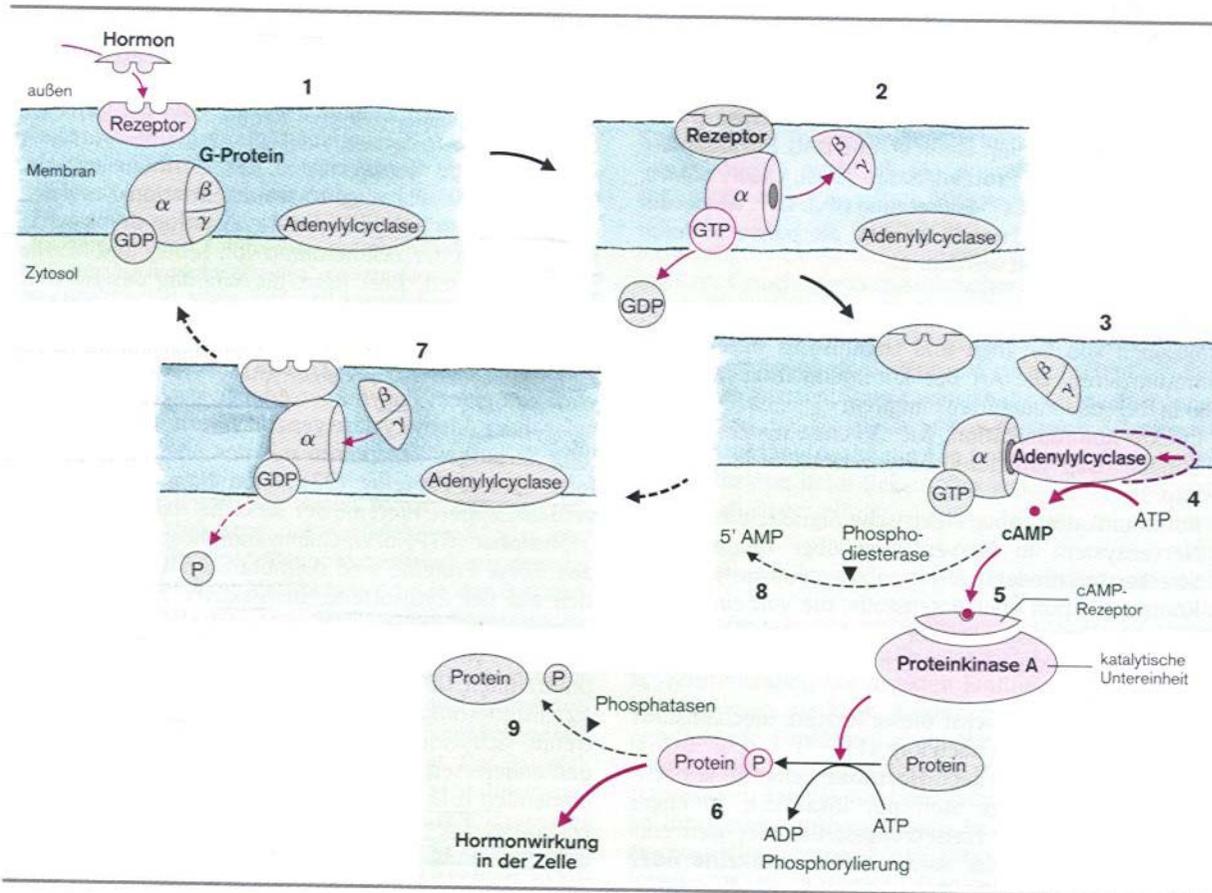


Abb. 2.17 **Hormonale Steuerung über zykliches Adenosinmonophosphat (cAMP).** Die Hormonbindung führt zur Dissoziation des G-Proteins in die α-Untereinheit und die β- und γ-Untereinheiten (1). Hierbei bindet die α-Untereinheit GTP und ersetzt dabei GDP (2). Die GTP-bindende α-Untereinheit reagiert nunmehr mit der eigentlichen Adenylylcyclase (auch Adenyl- oder Adenylatcyclase genannt), wodurch diese aktiviert wird und aus ATP (Mg²⁺-abhängig) cAMP bildet (4).

cAMP seinerseits aktiviert eine Proteinkinase vom Typ A (5), die durch Phosphorylierung eines Proteins die eigentliche Hormonwirkung in der Zelle auslöst (6). Die cAMP-Produktion wird dadurch unterbrochen, daß GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird (7). Darüber hinaus wird cAMP durch Phosphodiesterase zu AMP gespalten (8), und unabhängig davon werden die phosphorylierten Proteine durch Phosphatasen wieder dephosphoryliert (9, Phosphatasen).

(V₂-Rezeptor),
tin, Prostaglan
tor), Dopamin
mone (Kap. 17)
hemmende G-
Dopamin (D₂-R
Acetylcholin (M
jedoch auch B
Hormons nach
Insulin die Bin
Aktivierung vor
S. 35). Durch d
nicht geklärten
Membran z.B.
muskelzellen e
Zelle aufgenom

Die ho

Ein anderer Tra
Hormonen bei
Acetylcholin (1
Rezeptor), Sero
tor) und Angio
toren von den
Dieser zweite T
relle Bedeutung
Botenstoff Ino
Phospholipid P
phodiesterase
neben IP₃ au
(Abb. 2.19). Äh
auch hier G-Pr
Rezeptor-Komp
wirkt in der Z
Ca²⁺-Speicher
der tertiäre B
Sekretvesikeln
IP₃ wird mit e
zu Tetrakispho
wieder in Phos
wird es immer
ten, z.B. IP₃. S
weise die Ca²⁺
regulieren.

Auch das ar
hat die Funkti
liert eine Pro
Kinase phosph

KOHLLENHYDRATE

PYRUVAT-DEHYDROGENASE:

Selbstverständlich ist auch die PDH einer reversiblen Regulation unterworfen.

Phosphorylierung \longrightarrow inaktives Enzym

Dephosphorylierung \longrightarrow aktives Enzym

Das Enzym das jeweils phosphoryliert/dephosphoryliert ist eine Kinase,
ein Enzym das im Enzymkomplex enthalten ist.

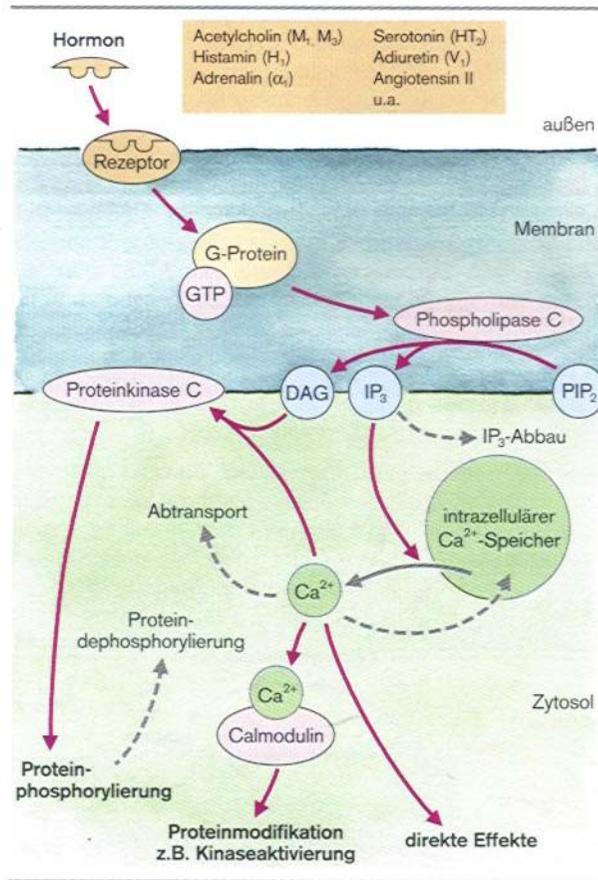


Abb. 2.19 Kaskade der Hormonwirkung über den Phosphatidylinositol-Metabolismus. Rezeptoraktivierung löst über Bindung von GTP die Aktivierung eines G-Proteins aus, das nicht identisch ist mit den G-Proteinen, die die katalytische Untereinheit der Adenylylcyclase regulieren. Das aktive G-Protein aktiviert seinerseits die Phospholipase C (PIP₂-Phosphodiesterase), die Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) spaltet. IP₃ setzt Ca²⁺ aus seinen intrazellulären Speichern frei. Ca²⁺ seinerseits hat zum einen direkte Wirkungen, z.B. die Erhöhung einer K⁺-Leitfähigkeit. Es kann seine Effekte aber auch indirekt dadurch erzielen, daß es an Calmodulin bindet. Der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex gibt das Signal weiter, indem er z.B. calmodulinabhängige Proteinkinasen aktiviert. Schließlich aktivieren DAG und Ca²⁺ gemeinsam eine Proteinkinase C. Die Wirkung des Hormons wird limitiert durch 1. Inaktivierung des G-Proteins, 2. Abbau von IP₃ und Resynthese von PIP₂, 3. Abtransport von Ca²⁺ aus dem Zytosol und 4. Phosphatasen, die Phosphatreste der phosphorylierten Proteine abspalten.

Calcium als Botenstoff

Im vorausgehenden Abschnitt wurde gezeigt, daß Ca²⁺ ein wichtiger Botenstoff für die Übermittlung der IP₃-induzierten Hormonantwort ist. Generell ist Ca²⁺ notwendig für die Sekretion von Vesikeln (28), also auch für die Freisetzung von Neurotransmittern. Ca²⁺ reguliert in vielen Zellen die K⁺-Leitfähigkeit derart, daß eine erhöhte zytosolische Ca²⁺-Aktivität die K⁺-Kanäle öffnet (35). Auf einige Ca²⁺-vermittelte Prozesse und auf die Mechanismen der Ca²⁺-Homöostase wurde schon weiter oben verwiesen. Viele der Ca²⁺-vermittelten Prozesse werden nicht durch das Ca²⁺-Ion selbst, sondern durch ein Ca²⁺-bindendes Protein, **Calmodulin** (13), ausgelöst. Calmodulin ist ein zytosolisches Protein mit 148 Aminosäuren. Es hat vier Bindungsstellen für Ca²⁺ und ändert durch die Ca²⁺-Bindung seine Konfiguration. In dieser geänderten Konfiguration kann der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex dann andere Proteine (Enzyme) binden und deren Aktivität (calmodulinabhängige Kinasen) steuern (Abb. 2.19).

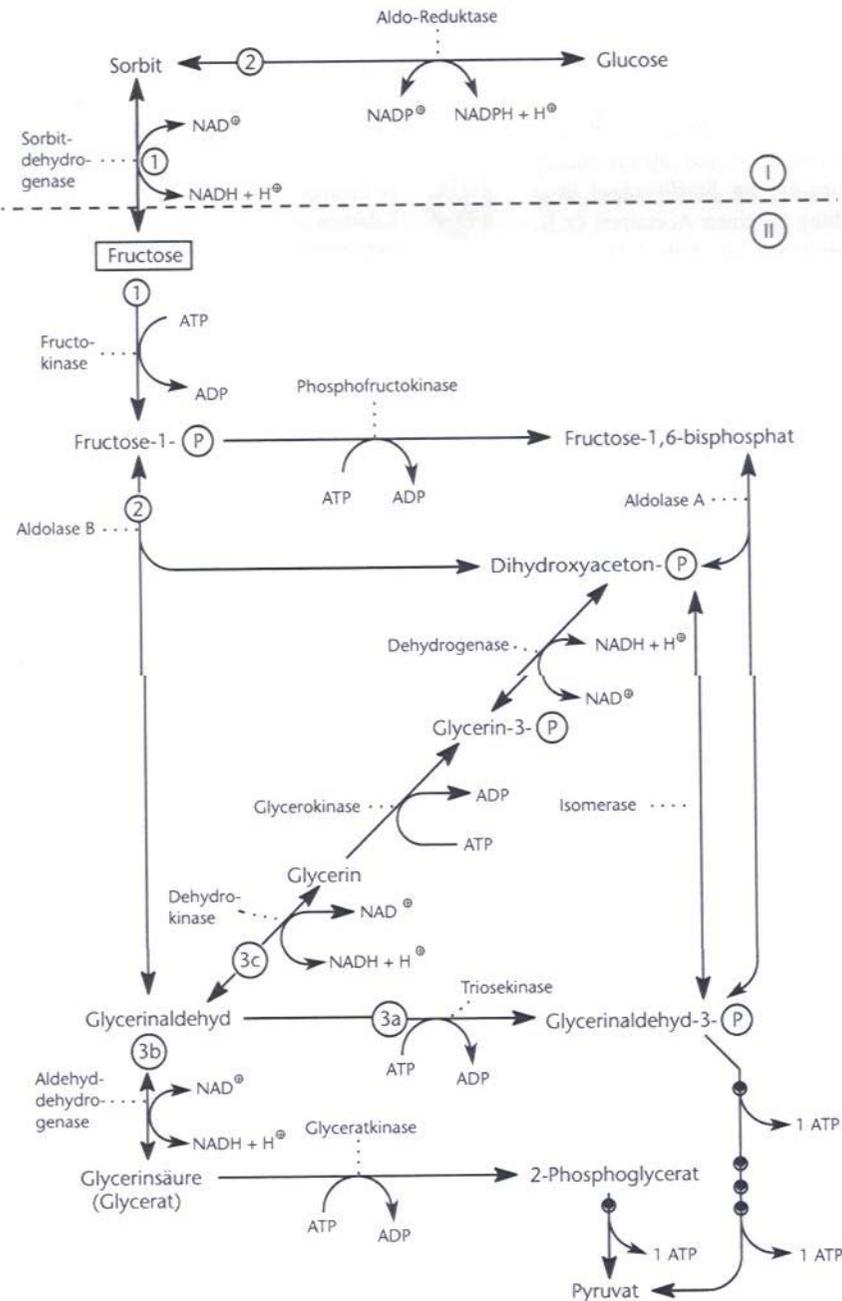
Besondere Transduktionsmechanismen vermitteln die Einflüsse äußerer Reize in dafür spezialisierten Sinnesorganen. Die Energie des Reizes muß letztlich in ein elektrisches Signal umgewandelt werden, das dann an das Zentralnervensystem weitergegeben wird. Große Fortschritte wurden in den vergangenen Jahren im Verständnis des Transduktionsprozesses in den Stäbchen und Zapfen der **Retina** erzielt. Hier konnte gezeigt werden, daß der Lichtreiz zur Konzentrationsabnahme des Botenstoffes **zyklisches GMP** (cGMP) führt. Zyklisches GMP wirkt an der Stäbchenmembran direkt als zweiter Botenstoff und löst dort die Öffnung von cGMP-gesteuerten, nichtselektiven Ionenkanälen und damit eine Depolarisation aus. Der Lichtreiz führt zu einer Abnahme von cGMP und somit zur Hyperpolarisation (37). Dieser Mechanismus und seine Einbindung in den Sehvorgang wird in Kapitel 23 ausführlich besprochen.

Demnach sind Transduktionsprozesse Mechanismen der Verstärkung und der Feinkontrolle. Inzwischen werden immer vielfältigere Mechanismen erkannt. Die zur Zeit bekannten wichtigsten intrazellulären Botenstoffe sind cAMP, cGMP, IP₃, DAG, zyklische ADP-Ribose (cADPR) und Ca²⁺. Häufig bestehen komplexe Wechselbeziehungen derart, daß verschiedene Hormone an einer Zelle auf einen Botenstoff konvergieren, daß sie einen Botenstoff in gegensätzlicher Weise beeinflussen oder daß mehrere Transduktionsmechanismen miteinander interferieren. So ist Ca²⁺ einerseits Botenstoff, modifiziert aber andererseits die DAG-induzierte Kinase-C-Aktivierung und steuert

auch seine Entschlüsselung. So wurde die Natur der Endothelzellen bei der Vasodilatation durch das Endothelzellmetaboliten wie eine besondere Widerstandsfähigkeit bei der Steuerung der Rolle zu spielen. In dieser geänderten Konfiguration kann der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex dann andere Proteine (Enzyme) binden und deren Aktivität (calmodulinabhängige Kinasen) steuern (Abb. 2.19).

Wachstum

Die bisher beschriebenen Funktionensteuerebenen muß durch die Zellwachstum gesteuert werden. Die Zellwachstum steuert, von der zentralen Wachstumsfaktoren: Neurotrophine: „p“ ständig ansteigend für die Reifung sind; Erythropoietin geben werden. auszulösen. dem Überbegriff daß sie Zellen zu Differenzierung und zu Mechanismen spielen sog. Ty



◀ Abb. 6.31: Stoffwechsel der Fructose

- Synthese der Fructose und Abbau der Fructose (II)**
- ① Fructose wird zu Fructose-1-P phosphoryliert
 - ② Fructose-1-P wird in Dihydroxyaceton-P gespalten
 - ③ Das entstandene Glycerinaldehyd-3-P wird zu 2-Phosphoglycerat phosphoryliert

Hinweis

Die Enzyme der oben genannten Synthese der Fructose sind:

- ① Fructose wird zu Fructose-1-P phosphoryliert
Enzym: *Fructokinase* (kommt in geringem Maße vor, da die Hexosephosphatase die Hauptenzyme sind)
- ② Fructose-1-P wird in Dihydroxyaceton-P gespalten
Enzym: *Aldolase B* (Isoenzym *Aldolase A*)
- ③ Das entstandene Glycerinaldehyd-3-P wird zu 2-Phosphoglycerat phosphoryliert
a) Phosphorylierung zu Glycerinaldehyd-3-P
Enzym: *Triosekinase*
Dieser Weg ist der wichtigste für die Oxidation zu Glycerinsäure
b) Oxidation zu Glycerinsäure
Enzym: *Aldehyd-Dehydrogenase*
c) Reduktion zu Glycerin und Oxidation zu Dihydroxyaceton-P
Enzym: *Dehydrokinase, Glycerokinase*

6.7.3 Galaktose

Nahrungsgalaktose (exogene Galaktose) wird im Organismus entweder in Lactose oder über UDP-Galaktose zur Synthese von Lactose oder zur Synthese von Glycerolphospholipiden verwendet (endogene Galaktose).

Alle Stoffwechselwege sind in Abb. 6.32 dargestellt.



Sie sollten an die Bildung von UDP-Galaktose denken, da eine Epimerisierung nicht direkt mit UDP-Galaktose möglich ist.

Klinik!

► **Kongenitale Galaktose**
Ein Enzymdefekt im Galaktosestoffwechsel führt zur Hemmung der Aktivität der Galaktose-4-Epimerase.

von Acetyl-CoA) gebunden, Abb. 6.31.

werden können. Sehr wichtig ist hier, dass Sie die klinischen Aspekte verstehen und erklären können.

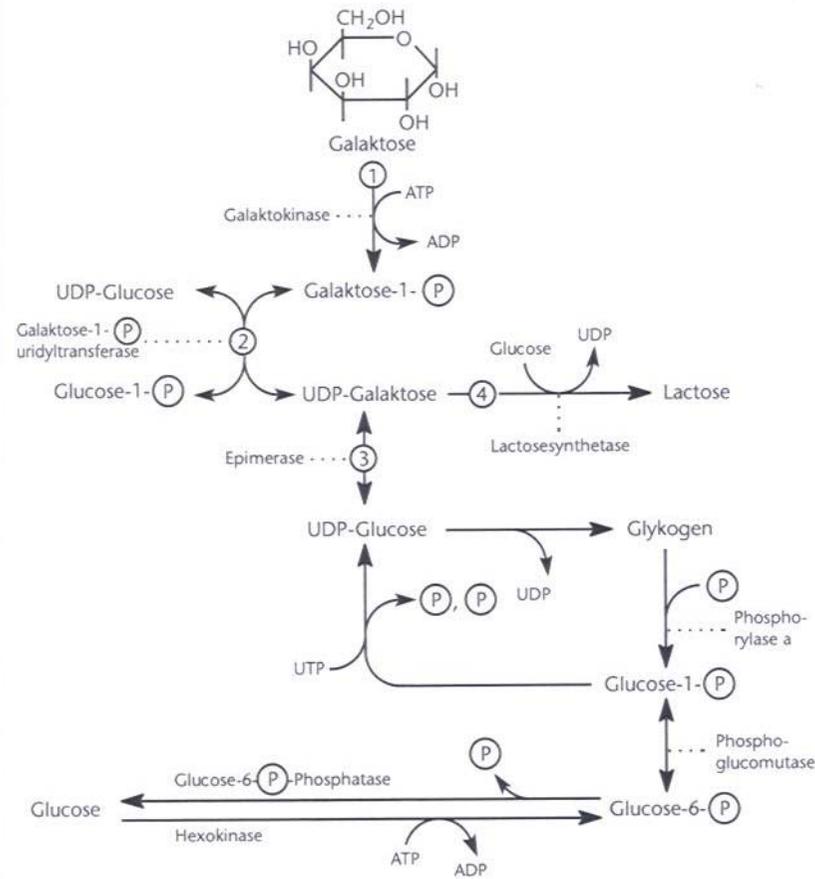


Abb. 6.30: Stoffwechsel der Galaktose.

- ① Galaktose wird zu Galaktose-1-P phosphoryliert.
Enzym: *Galaktokinase*
- ② Galaktose-1-P und UDP-Glucose tauschen ihre Reste aus, wobei Glucose-1-P und UDP-Galaktose entstehen.
Enzym: *Galaktose-1-P-Uridyl-Transferase*
UDP-Galaktose kann auf zwei verschiedenen Wegen weiterreagieren.
- ③ UDP-Galaktose kann direkt zu UDP-Glucose epimerisiert werden.
UDP-Glucose ist ihrerseits Ausgangsstoff für weitere Synthesen und Umwandlungen.
Enzym: *Epimerase* (prothetische Gruppe: NAD^+)
- ④ Aus UDP-Galaktose kann durch Glykosidbindung mit Glucose Lactose (β -Galaktose-1,4-Glucose) entstehen.
Enzym: *Lactose-Synthetase*

er
weitere

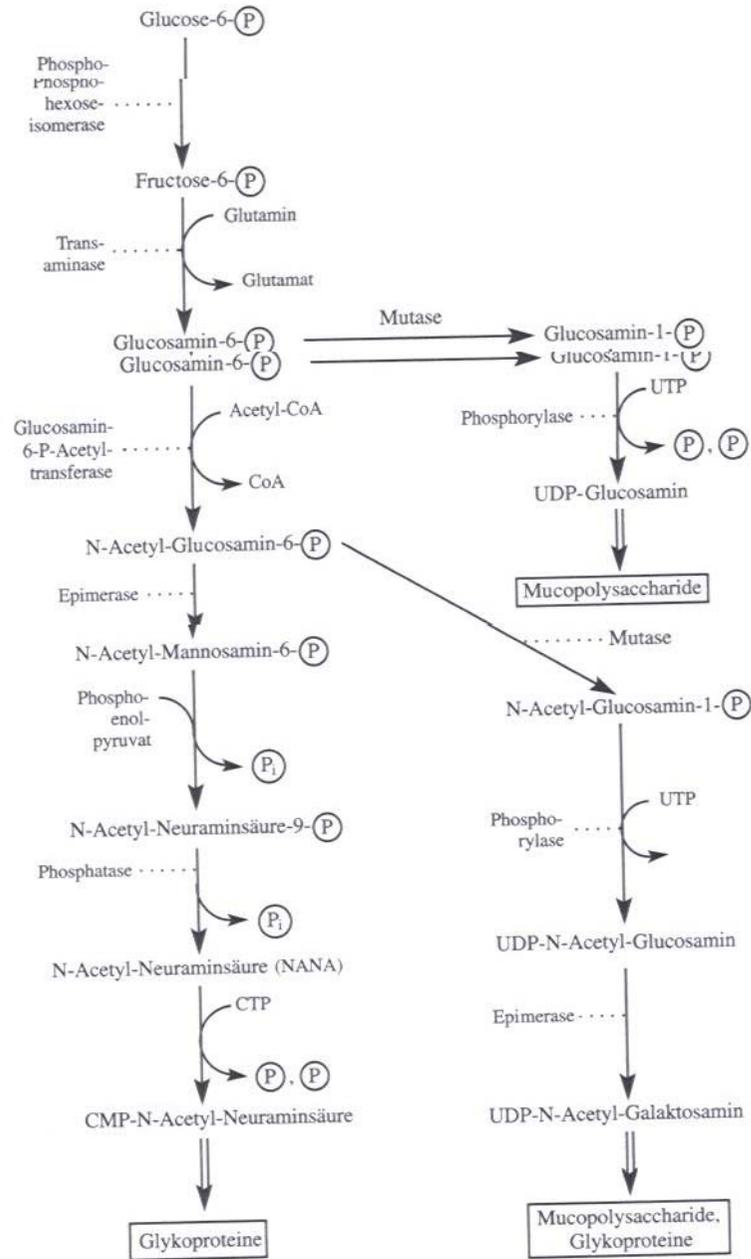


Abb. 6.29: Synthese der Amino-zucker und ihre weitere Verwertung.

von Acetyl-CoA) gebunde

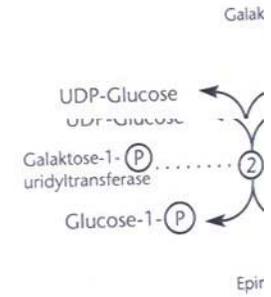


Abb. 6.30: Stoffwechsel der
 ① Galaktose wird zu Galakt
 Enzym: Galaktokinase
 ② Galaktose-1-P und UDP-
 Enzym: Galaktose-1-P-Ur
 UDP-Galaktose kann auf
 ③ UDP-Galaktose kann die
 UDP-Glucose ist ihrerseit
 Enzym: Epimerase (prost
 ④ Aus UDP-Galaktose kan
 Enzym: Lactose-Syntheta