

# Regulationsmechanismen der Glykolyse

## Biochemie verstehen, Glykolyse leicht gemacht

Die Glykolyse wird zur wichtigsten Energiequelle wenn die Mitochondrien versagen. Viele Faktoren greifen in die Regulation ein, wobei das Gewebe, als auch Hormone dabei eine entscheidende Rolle spielen. Die Tumorzelle beispielsweise gewinnt fast ausschließlich ihre Energie über die Glykolyse und lässt sich daher leicht über die PET-CT ausfindig machen.

### Das Zuckermolekül mit seinen 6 Kohlenstoffatomen wird durch die Glykolyse in C3-Körper zerlegt

### Im ersten Abschnitt der Glykolyse wird das C6-Zuckermolekül lediglich zu Gunsten der Energiebereitstellung manipuliert

Ein **Glukose**molekül besitzt **12 H** (Wasserstoffatome), die es zur Energiegewinnung in der Atmungskette bereitstellt. Daher ist der erste Schritt der Glykolyse, nämlich die Aufnahme des Zuckermoleküls in die Zelle ein irreversibler Reaktionsschritt. Somit sichert sich die Zelle diese für die oxydative Phosphorylierung in den Mitochondrien wichtigen H-Atome. Den zur Energiegewinnung ebenso wichtigen Sauerstoff liefern ihr die Erythrozyten (rote Blutkörperchen). Das Festhalten des wasserstoffsreichen Zuckermoleküls in der Zelle wird dadurch möglich, dass dem Glukosemolekül durch die magnesiumabhängige **Hexokinase / Glukokinase** einfach eine Phosphatgruppe angeheftet wird. Der Vorgang ist energieaufwendig, so dass ATP hierbei verbraucht wird. Es ist **Glukose-6-phosphat** entstanden, welches die Zelle nicht mehr verlassen kann.

Ist bereits genügend Glukose-6-phosphat vorhanden, so unterdrückt dies die Hexokinasereaktion, um einen Zuckerstau in der Zelle zu verhindern.

### Bedeutender Nebenweg der Glykolyse, der Penthosephosphatweg

Der erste wichtige Nebenweg der Glykolyse und Zuckerverwertung stellt der **Penthosephosphatweg** dar. Er zweigt direkt vom ersten Schritt der Glykolyse, dem frisch phosphorylierten Glukose-6-phosphat-Molekül ab. Dieser Weg wird durch die **Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase** (G-6-PDH) eröffnet. Er sorgt neben der Gewinnung von Penthosen, wie **Ribosen** zur Nukleinsäuresynthese und damit zur Zellregeneration und Zellneubildung, auch für die Bereitstellung von Reduktantien in Form von **NADPH** z.B. zur Reduktion und damit Wiederherstellung von Glutathion, dem wichtigsten körpereigenen Schutz vor Radikalen. Glutathion ist in dieser Funktion auch als „Notarzt“ zum Schutz des Sauerstofftransportes in den Erythrozyten lebensnotwendig. Auch Vitamin C wird durch Glutathion recycelt und verbraucht dem entsprechend Glutathion. Dieses muss dringend bei der intravenösen Gabe von Hochdosen Vitamin C beachtet werden. Patienten mit einem angeborenen Mangel an Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase dürfen daher keine Vitamin C-Hochdosis-Infusionen erhalten (Kontraindikation).

Die Aldose Glukose-6-phosphat wird im zweiten Schritt der Glykolyse mittels einer Isomerasereaktion in ihre Ketoseform **Fruktose-6-phosphat ( Fru-6-P )** überführt.

### **Über die irreversible Phosphofruktokinase-Reaktion wird die Glykolyse gesteuert**

Der nun folgende 3.Schritt der Glykolyse ist der entscheidende und gleichsam geschwindigkeitsbestimmende.

Das **Schrittmacherenzym Phosphofruktokinase-1 ( PFK-1 )** phosphoryliert durch Anheften einer weiteren Phosphatgruppe an Fruktose-6-phosphat ATP-abhängig **Fruktose-1,6-bisphosphat ( Fru-1,6-BP )**.

Somit ist das Fruktosemolekül mit 6 C-Atomen, welches an beiden Enden mit einer Phosphatgruppe versehen wurde, leichter in zwei C-3-Körper spaltbar geworden, eine wichtige Voraussetzung den 2.Abschnitt der Glykolyse einleiten zu können.

Dieser entscheidende, *irreversible* Schritt wird zur Zentralscheibe der auf die Glykolyse einflussnehmender Hormone. Die Hormone Adrenalin, Glukagon und Insulin sind ganz wesentlich an der Regulation der Glykolyse beteiligt.

Damit ihr Einfluss übergeordnet möglich wird, ist ein integrierter Nebenzweig der Glykolyse notwendig.

Hierzu existiert ein Isoenzym der PFK-1 die **Phosphofruktokinase-2 ( PFK-2 )**, welche Fru-6-P durch Anlagerung einer Phosphatgruppe am C2-Atom der Fruktose in **Fruktose-2,6-bisphosphat ( Fru-2,6-BP )** umzuwandeln vermag. Dieses Fru-2,6-BP aktiviert allosterisch die PFK-1-Reaktion und treibt somit die Glykolyse an.

### **Die Hormone Adrenalin, Glukagon und Insulin greifen regulierend in die Glykolyse ein**

Da **Glukagon** und **Adrenalin** den Blutzuckerspiegel über den Leberstoffwechsel zu erhöhen vermögen, phosphorylieren beide durch Anheften von Phosphat mit Hilfe der **Proteinkinase-A ( PKA )** über **c(yklo)AMP** die PFK-2, die somit nicht mehr in der Lage ist Fru-2,6-BP zu generieren. Dadurch entfällt der stimulierende Effekt auf das Schrittmacherenzym PFK-1 und die Glykolyse kommt in Folge zum Erliegen. Stattdessen wird der Gegenschritt, die Glukoneogenese in der Leber und Niere forciert und Zucker neu generiert. Sport erhöht dem entsprechend den Blutzucker, auch bei Diabetes mellitus.

Die Glykolyse hemmenden Regulationsschritte wirken nicht auf die Zellen der Herz- und Skelettmuskulatur, die auf die ständige Zufuhr von Zucker angewiesen sind.

Um den Zuckerspiegel im Blut nicht unentwegt ansteigen zu lassen, muss die Glukose in die Zelle getrieben werden. Diese Aufgabe übernimmt das **Insulin**, wodurch die Glykolyse angeregt wird.

Insulin hemmt dabei über eine Phosphodiesterase-Reaktion die Generierung vom cAMP und damit die Phosphorylierung und Anheftung des Phosphats an PFK-2 durch PKA, sodass genügend Fru-2,6-BP zur allosterischen Aktivierung der Glykolyse wieder zur Verfügung steht.

Coffein hemmt die Phosphodiesterase und wirkt somit der Insulinwirkung entgegen ( Vorsicht beim Diabetes mit Kaffee und Cola-light ).

Das Schrittmacherenzym PKF-1 wird physiologisch bei zu hohem Spiegel von ATP, Citrat und NADH, also, wenn genügend Energiepotential bereitsteht, aber auch bei Sauerstoffmangel in der Hypoxie gedrosselt.

### **Im zweiten Abschnitt der Glykolyse wird der C6-Zucker in zwei C3-Körper zerlegt**

Der zweite Abschnitt der Glykolyse ist dadurch gekennzeichnet, dass das C6-Molekül Fruktose-1,6-Bisphosphat durch eine Aldolase in zwei C3-Körper gespalten wird, nämlich in einen Ketonteil **Dihydroacetonphosphat oder Glyceron** und einen Aldehydteil **Glycerinaldehyd-3-phosphat ( GAP ) oder Glyceral**, die beide untereinander mittels einer Isomerase in einander überführbar sind.

Beim Abbau von Fetten, wie z.B. beim Fasten, wird der anfallende Glycerin-Anteil der Triglyceride in Dihydroacetonphosphat überführt und kann so der Gluconeogenese zur Neubildung von Zucker zugeführt werden. Die Fettsäuren des Triglycerids können ansonsten nur aerob über die Bereitstellung von Acetyl-Co-A zur Energiegewinnung in den Mitochondrien herangezogen werden. Da Karzinomzellen in aller Regel defekte Mitochondrien besitzen, ist daher die ketogene Ernährungsform eine interessante Option in der Krebsbehandlung.

Die beim Verzehr von Früchten anfallende Fruktose wird über Fru-1-P zum GAP verstoffwechselt und mündet somit in die Glykolyse.

Damit die Glykolyse ihren weiteren Lauf nehmen kann, benötigt das GAP verstoffwechselnde Enzym **Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase ( GAP-DH ) NAD<sup>+</sup>** und Phosphat um durch Anlagerung des Phosphates an Glycerinaldehyd-3-phosphat **1,3-Bisphosphoglycerat ( 1,3-BPG )** bilden zu können, wobei gleichzeitig **NADH** als Wasserstofflieferant generiert wird. Bereits erhöhtes NADH würde diesen Reaktionsschritt blockieren. Man bedenke, dass die Alkoholdehydrogenase beim Abbau von Alkohol eine Menge an NADH bildet.

Der mittels NADH gewonnene Wasserstoff kann ausschließlich über den Malat / Oxalacetat-Shuttle in die Mitochondrien eingeschleust werden, um in der Atmungskette gemeinsam mit Sauerstoff der Energiegewinnung zur Verfügung zu stehen.

### **Sauerstoffverhältnisse im Gewebe regulieren ebenso die Glykolyse**

Herrscht im Gewebe Sauerstoffmangel, also ein pathologisches Ungleichgewicht gegenüber dem Wasserstoff, so wandelt ein regulatorisches Enzym, die **Bisphosphoglyceromutase** im Erythrozyten 1,3-BPG durch Verlagerung der Phosphatgruppe in **2,3-Bisphosphoglycerat ( 2,3-BPG )** um ( **Rapoport-Luebering-Zyklus** ).

2,3-BPG bindet anschließend ans Hämoglobin, worauf das Hämoglobinmolekül den Sauerstoff leichter ans Gewebe abgeben kann. Erst wenn sowohl Sauerstoff als auch Wasserstoff in ausreichender Anzahl in den Mitochondrien zur Verfügung steht, kann die Glykolyse bedenkenlos fortgesetzt werden. Ein Mangel an Sauerstoff würde die Atmungskette zum schädlichen Erliegen bringen.

Erhöhtes 2,3-BPG wirkt sich im Sinne einer Drosselung der Glykolyse auch entsprechend hemmend auf die PKF-1, sowie die Hexokinase aus.

### Insgesamt liefert die Glykolyse nur zwei Moleküle ATP und zwei Moleküle NADH

Erst wenn die Hypoxie im Gewebe beseitigt ist und dem zu Folge genügend Sauerstoff vorhanden ist, kann wieder weiter Energie generiert werden. Dies geschieht mittels des Enzyms **Phosphoglycerokinase**, welches unter **ATP-Bildung** aus 1,3-BPG **3-Phosphoglycerat** bildet.

In der nun folgenden Reaktion wird 3-Phosphoglycerat mittels **Phosphoglyceromutase** in **2-Phosphoglycerat** durch Umlagerung der Phosphatgruppe verstoffwechselt und anschließend 2-Phosphoglycerat durch eine Enolase zum energiereichen **Phosphoenolpyruvat** generiert. Die Phosphoglyceromutase-Aktivität ist in Tumorzellen erhöht.

Diese energiereichste Verbindung der Zelle Phosphoenolpyruvat kann nun leicht durch die **Pyruvatkinase ( PK )** unter **Bildung von ATP** in **Pyruvat** überführt werden. Dementsprechend ist das Isoenzym M2PK beim (Darm)Krebs erhöht.

### Zur Energiegewinnung über die Glykolyse bedarf es keinen Mitochondrien

Die Glykolyse verläuft vollständig im Zytoplasma. Um Pyruvat nun weiter im Sinne der Energiegewinnung aus Glukose bis hin zu Kohlendioxid und Wasser verstoffwechseln zu können, sind jedoch Mitochondrien notwendig.

Die eukaryotische Körperzelle hat somit sämtliche Wasserstoffatome aus der Glukose verbraucht und atmet das „energieunbrauchbare“ Kohlendioxid über die Lungen aus und entledigt sich des bei der Energiegewinnung entstandenen Wassers über die Nieren. Beides nutzen die Pflanzen, um über Photosynthese mit Hilfe der Sonnenenergie erneut Glukose bereit stellen zu können.

Der Einzug des Pyruvats in die Mitochondrien wird über die **Pyruvatdehydrogenase-Reaktion ( PDH-Komplex )** bewerkstelligt. In den Mitochondrien wird Pyruvat zu **Acetyl-Co-A**, der **aktivierten Essigsäure** umgewandelt und kann bei ausreichender Oxalacetat-Menge weiter zum **Citrat** in den Citratzyklus eingeschleust werden.

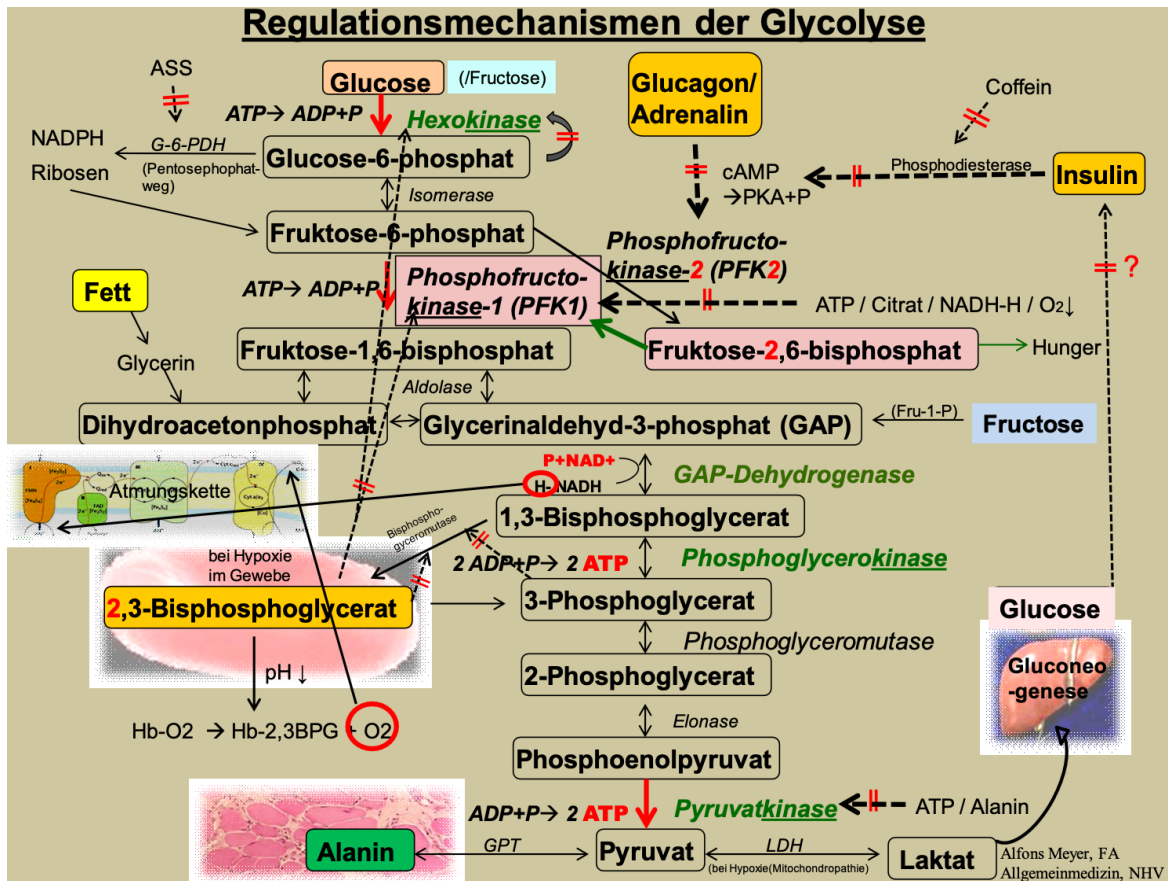
Andererseits kann Pyruvat durch die **Glutamat-Pyruvat-Transaminase ( GPT )** in **Alanin** umberführt werden und steht somit über Glukoneogenese der Energiebereitstellung der Muskulatur zur Verfügung. ( **Cori-Zyklus** )

Sowohl ATP als auch Alanin hemmen rückwirkend die Pyruvatkinase-Reaktion, um einem unnötigen Energieverlust vorzubeugen.

Unter akuten Hypoxie-Zuständen, wie sie beim Leistungssport passager auftreten können, muss vorübergehend Pyruvat durch die Laktatdehydrogenase ( LDH ) in **Laktat** überführt werden, um NAD<sup>+</sup> für die GAP-DH der Glykolysefunktion bereitstellen zu können ( **Pasteur-Effekt** ). ( Laktatmessung beim Leistungssport )

Bei chronischem Sauerstoffmangel oder bereits eingetretener Mitochondropathie, wird diese Reaktion zur Bedingung, da in diesem Falle meist nur noch über die Glykolyse ATP generiert werden kann ( **Warburg-Effekt** ). Infolge übersäuert das Gewebe.

Die Leber überführt unter Hochdruck das anfallende Laktat mittels Gluconeogenese in Blut-Glucose. Schreitet dieser Zustand ununterbrochen fort, ist es denkbar, dass der ständig neu gebildete Zucker eventuell die Insulinwirkung in Richtung Insulinresistenz zu treiben vermag.



Alfons Meyer

Facharzt für Allgemeinmedizin,  
Notfallmedizin, Naturheilverfahren  
und Akupunktur  
65185 Wiesbaden, Kaiser-Friedrich-Ring 77  
Tel.: 0611-2055280 Fax: 0611-2055281