Regulationsmechanismen der Glykolyse und Tumorstoffwechsel

Glykolyse leicht gemacht

1.Frankfurter Consilium in 2015

Alfons Meyer
Facharzt f. Allgemeinmedizin
Notfallmedizin, Naturheilverfahren,
Akupunktur, Orthomolekuarmedizin,
Dozent für ärztl. Weiterbildung

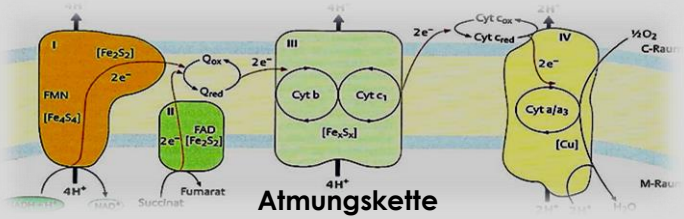
Regulationsmechanismen der Glycolyse

Alfons Meyer, Facharzt für Allgemeinmedizin, NHV

Nukleotiden (DNA, RNA) /ATP, Coenzym A, NAD, FAD

(Zell-Proliferation)

- **Glutamin** (N 9/3)
- Aspartat (N 1)
- Glycin (N 7+C 4/5)
- THF (C 2)
- HCO_3^- (C 6)



Ribose-5-phosphat

Apoptose

Ribulose-5-phosphat — **TKTL-1** (Vit.B1) — Glycerin-aldehyd-3-phosphat —(Transaldolase)→ Fructose-6-Phosphat

Nicht Oxidativer Teil

Pentose-Phosphat-Weg

NADPH
Acetyl-CoA
ASS

Glucose ($C_6H_{12}O_6$)

ATP → ADP+P — ***Hexokinase*** *(Mg)*

Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH)

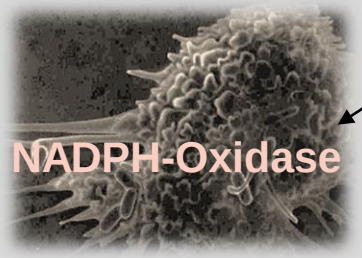
6-P-Gluconolacton ← **Glucose-6-phosphat**

Fettsäure-,Steroidsynthese ← NADPH

Oxidativer Teil

GSH ↔ GSSH

Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP)



ROS ↑↑ → Cyt c (ox) ↑↑ → **Apoptose**

Glykolyse

Regulationsmechanismen der Glykolyse

Alfons Meyer, Facharzt für Allgemeinmedizin, NHV

ASS

H_2 **Glucose** (/Fructose)

ATP → ADP+P *Hexokinase(Mg)*

NADPH

Ribosen

G-6-PDH (Pentosephophat -weg)

Glucose-6-phosphat

Isomerase

Fruktose-6-phosphat

ATP → ADP+P **Phosphofructo-kinase-1 (PFK1)**

Fruktose-1,6-bisphosphat

Aldolase

Dihydroacetonphosphat ⟷ **Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP)** ← (Fru-1-P) Fructose

P+ NAD+ / H- NADH *GAP-Dehydrogenase*

1,3-Bisphosphoglycerat

2 ADP+P → 2 ATP *Phosphoglycerokinase*

3-Phosphoglycerat

Phosphoglyceromutase

2-Phosphoglycerat

Elonase(Mg)

Phosphoenolpyruvat

2 ADP+P → 2 ATP *Pyruvatkinase* ← ATP / Alanin

Pyruvat — GPT (Cori-Zyklus) — **Alanin**

Pyruvat — LDH (NADH → NAD+) (bei Hypoxie, Mitochondropathie) — **Laktat**

Glucagon/ Adrenalin

cAMP → PKA+P

Phosphodiesterase ← **Insulin**

Coffein

Phosphofructo-kinase-2 (PFK2)

ATP / Citrat / NADH-H / O_2↓

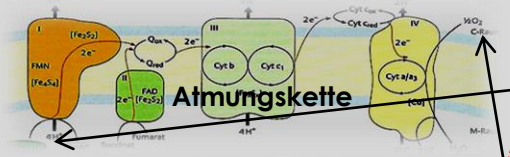
Fruktose-2,6-bisphosphat → Hunger

?

Glucose

Glycerin

Fett



Bisphospho-gyceromutase

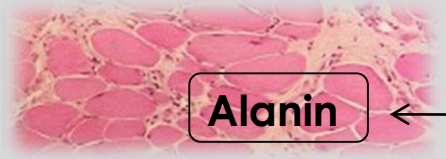
bei Hypoxie im Gewebe

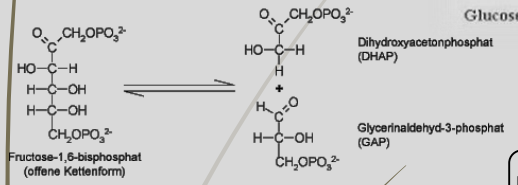
2,3-Bisphosphoglycerat

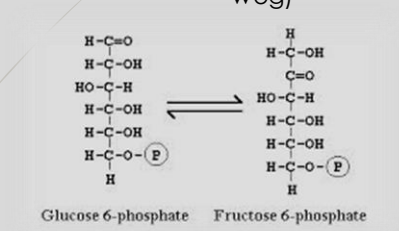
O_2 pH ↓

Hb-O_2 → Hb-2,3BPG + O_2

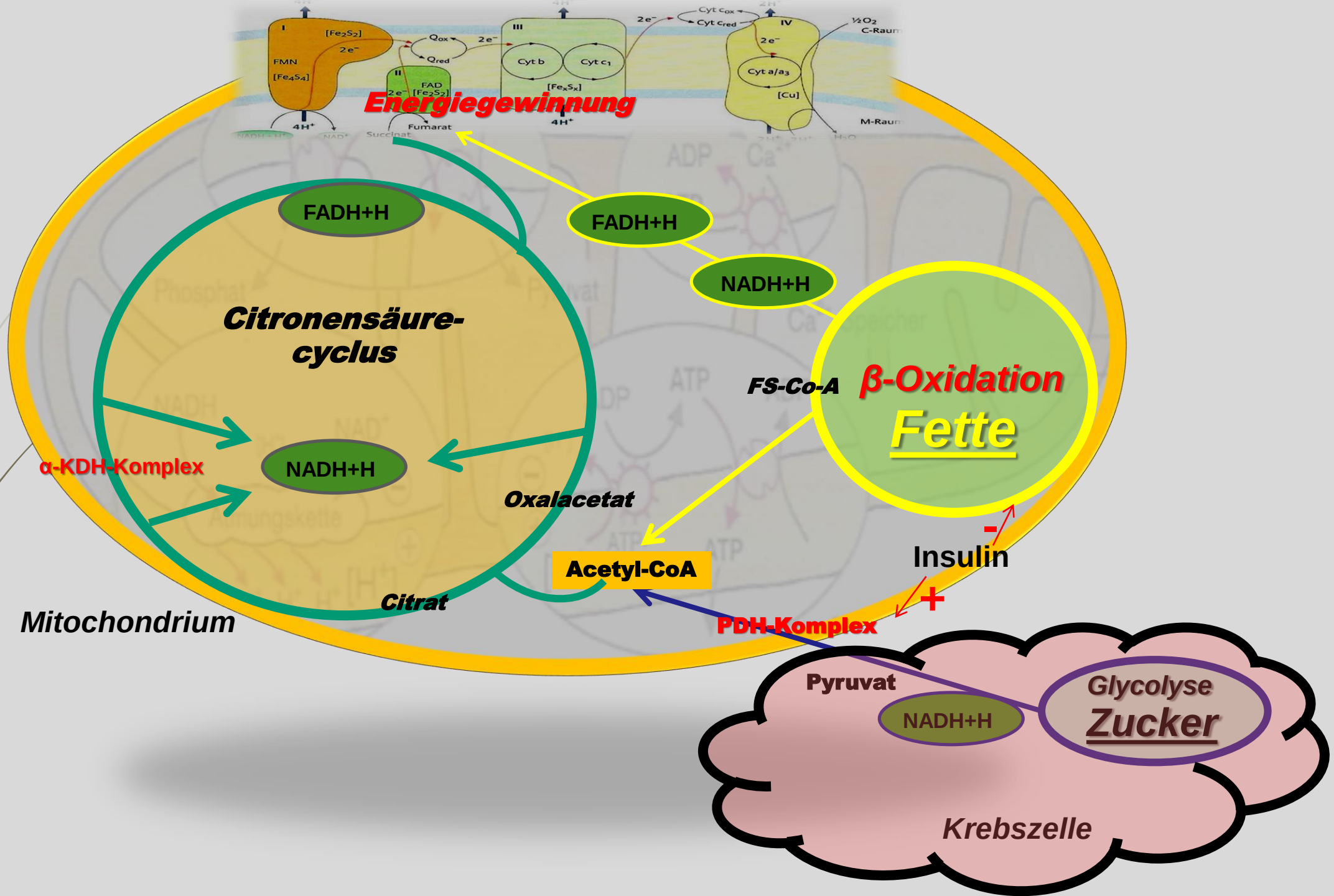
(Rapoport-Luebering-Zyklus)





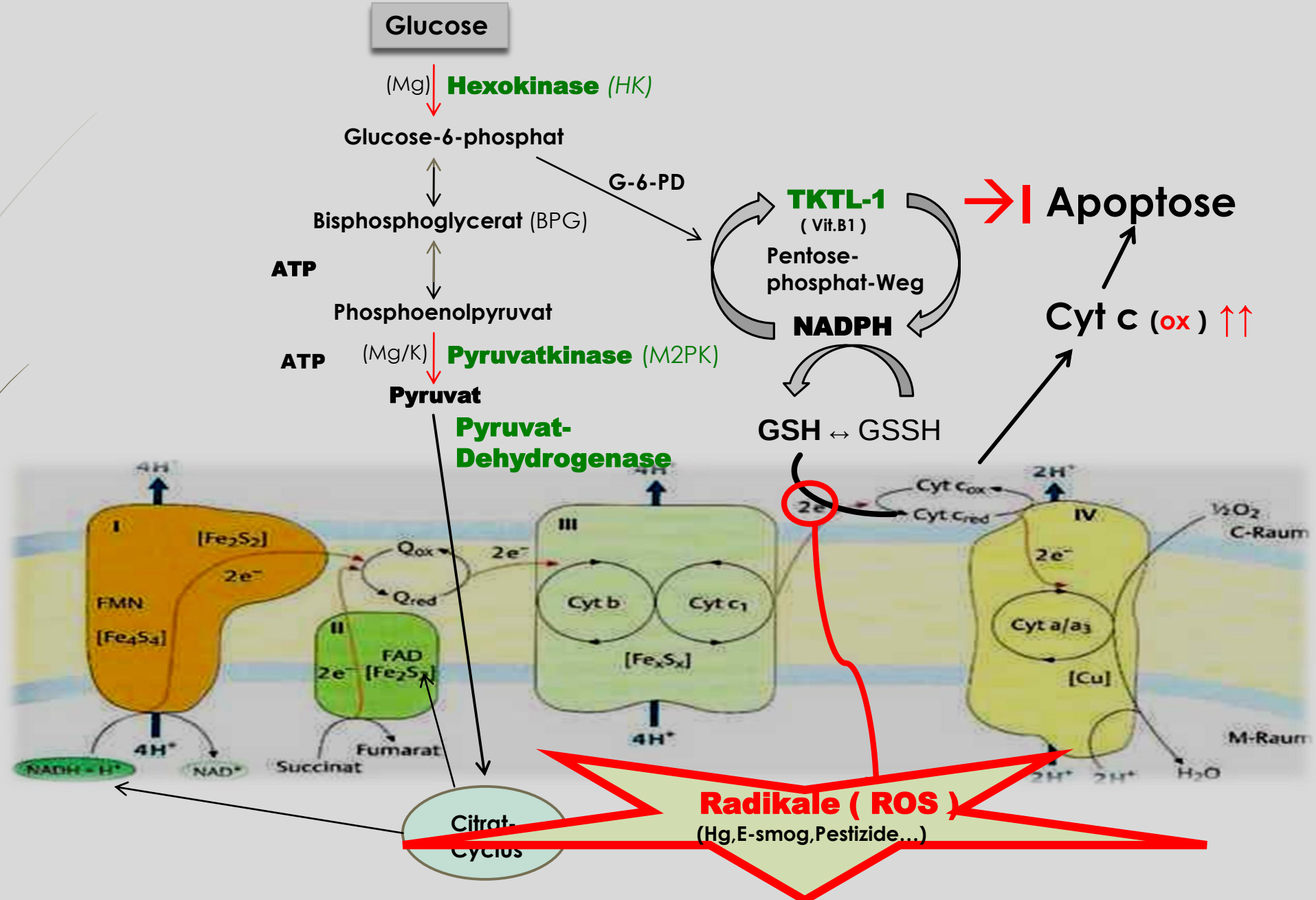


Alfons Meyer, Facharzt für Allgemeinmedizin, NHV



Der Pentose-Phosphat-Weg kann die Apoptose verhindern

Alfons Meyer, Facharzt für Allgemeinmedizin, NHV



Tumorstoffwechsel

Alfons Meyer, Facharzt für Allgemeinmedizin, NHV

Apoptose↓ ← GSH↑ ← NADPH

TKTL1 ← G-6-PDH

(Pentosephophat-weg)

Ribosen

Proteine → Glutamin (N 9/3)
Aspartat (N 1)
Glycin (N 7+C 4/5)
THF (C 2)
HCO_3^- (C 6)

Tumorproliferation

Glucose

Glut 1

ß-Oxidation

pAKT(PKB) ← IGF

Coffein

Insulin

Angioneogenese

ATP → ADP+P Hexokinase

Glucose-6-phosphat

Isomerase

Fruktose-6-phosphat

Phosphofructo-kinase-2 (PFK2)

Glucagon/ Adrenalin

TIGAR (Fru-2,6-BPase) ← ROS↑↑

Fruktose-2,6-bisphosphat

ATP → ADP+P

Phosphofructo-kinase-1 (PFK1)

Fruktose-1,6-bisphosphat

Dihydroacetonphosphat

Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP)

P+ NAD+
H- NADH

GAP-Dehydrogenase

1,3-Bisphosphoglycerat

Bisphospho-gyceromutase

bei **Hypoxie** im Gewebe

2,3-Bisphosphoglycerat

O_2 pH ↓

Hb-O_2 → Hb-2,3BPG + O_2
(Rapoport-Luebering-Zyklus)

ATP Phosphoglycerokinase

3-Phosphoglycerat

Serin / Glycin / Cystein

Phosphoglyceromutase

2-Phosphoglycerat

Serin

Elonase

Phosphoenolpyruvat

2 ADP+P → 2 ATP Pyruvatkinase ← M2PK ← FS / AS

Proteine → Pyruvat

LDH (NADH → NAD+)

Laktat

(**TIGAR**: T**p53** Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator)

Einige Stoffwechselzwischenprodukte regulieren die Konformation der **M2-PK**. Beispielsweise führt eine hohe **Fruktose-1,6-Bisphosphatkonzentrationen** zur Umwandlung des Dimers ins Tetramer und umgekehrt.

L-Serin führt zur allosterischen Affinitätserhöhung der M2-PK und erniedrigt die Fruktose-1,6-Bisphosphat-konzentration.

Andere **Aminosäuren** haben gegenteiligen Effekt. Auch gesättigte und einfach ungesättigte **Fettsäuren** hemmen die M2-PK (Mazurek et al. 2005). Die Konzentration der Nukleinsäuretriphosphate hängt mit der jeweils vorhandenen M2-PK zusammen.

Die Expression der **Transketolase-Like-1** (TKTL-1), eines Isoenzym der Transketolase im Pentose-Phosphat-Weg, ist in vielen Tumoren hochreguliert.
Es wurde spekuliert, dass TKTL-1 Zellschutz vor oxidativem Zellstress vermitteln kann.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass TKTL-1 ein indirektes **p53-Zielgen** ist, welches über **TIGAR** (TP53-induzierbare Glykolyse u. Apoptose Regler) reguliert werden kann.

(Diss.“Zelltodresistenz maligner Gliomzellen-Die Bedeutung p53-abhängiger Prozesse“ 2010 Uni Frankfurt)

Maligne Zellen mit konstitutiv aktiviertem Akt sind zwingend abhängig von Glukose als Energiequelle und sterben bei Glukoseentzug.

Dies geschieht, weil Akt die **ß-Oxidation der Fettsäuren verhindert**, die in normalen Zellen bei Abwesenheit von Glukose Energie liefert

(Elstrom et al. 2004, Majewski et al. 2004a).

Der Dimer Tumor-M2-PK in malignen Zellen führt zur **Anhäufung von Glykolysemetaboliten** in proliferierenden Zellen, die dann der **Nukleinsäure-, Aminosäure- und Phospholipidherstellung** zur Verfügung stehen. (Eigenbrodt et al. 1992, Mazurek et al. 1997, Mazurek und Eigenbrodt 2003).
Einer der Phosphometaboliten, das Glukose-6-Phosphat, wird dazu in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust, um über mehrere Zwischenschritte Nukleotide zu synthetisieren.

Akt-Kinasen stellen zentrale Knotenpunkte in verschiedenen Signalkaskaden dar, die unterschiedlichste zelluläre Vorgänge regulieren.
Hierzu zählen Zellwachstum, -proliferation, -überleben, der Glukosemetabolismus, die Genomstabilität und die Neovaskularisierung (Bellacosa et al. 2004).

Die Aktivierung des Onkoproteins Akt führt zu einem hochgradig glykolytischen Phänotyp von Krebszellen (Elstrom et al. 2004), das heißt, dass die Akt-Aktivierung direkt an der erhöhten Glykolyserate in Tumorzellen unter aeroben Bedingungen, also dem sogenannten Warburg-Effekt beteiligt ist (Elstrom et al. 2004).

Da Glukoseaufnahme und -verstoffwechslung in Krebszellen im Vergleich zum zellulären Bedarf normaler Zellen exzessiv erhöht sind, kommt es in entarteten Zellen zu vermehrter Laktatproduktion (Elstrom et al. 2004). Durch die erhöhte Glukoseaufnahme stimuliert **pAkt** die aerobe Glykolyse in Krebszellen (Elstrom et al. 2004). Glukose-6-Phosphat wird entweder via Fruktose-6-Phosphat zu Phosphoenolpyruvat metabolisiert oder in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust.
Maligne Zellen mit konstitutiv aktiviertem Akt sind zwingend abhängig von Glukose als Energiequelle und sterben bei Glukoseentzug. Dies geschieht, weil Akt die **ß-Oxidation der Fettsäuren verhindert**, die in normalen Zellen bei Abwesenheit von Glukose Energie liefert (Elstrom et al. 2004, Majewski et al. 2004a).