

**06.10.2021**

„ich war heute morgen bei ihnen in der Vorlesung.

Da sprachen wir über Insulin und dass cAMP ein Gegenspieler des Insulins sei. Gerade lese ich in der dualen Reihe Physiologie, dass cAMP an das Protein epac bindet und so den ryr Rezeptor aktiviert.

Dadurch kann  $Ca^{2+}$  freigesetzt werden aus den IZR speichern, was wiederum die ATP-abhängigen  $K^+$  Kanäle hemmt und so weiter und so fort. Dadurch würde aber doch die Exozytose des Insulins begünstigt oder hab ich da einen Denkfehler?“

Wir müssen zwischen den Zielzellen, wo Insulin seine Wirkung entfaltet und den beta-Zellen des Pankreas, wo Insulin ausgeschüttet wird, unterscheiden. In den Zielzellen sind Insulin und cAMP Antagonisten. In den beta-Zellen des Pankreas stimuliert cAMP sogar die Ausschüttung von Insulin.

**10.04.2021**

„Ich habe mich zum jetzigen Fall schon einmal etwas intensiver mit dem Thema Glykolyse und Ketonkörpersynthese beschäftigt und eine Biochemische Frage an Sie: soweit ich verstanden habe, hat man beim Diabetes Typ 1 kein Oxalacetat im Citratzyklus, weil ich wenig Glykolyse machen kann, weil ich intrazellulär keine Glucose habe und dadurch kein Pyruvat entstehen kann, was zu Oxalacetat umgewandelt werden kann, was Acetyl-CoA abbauen würde. (plus den massiven Katabolismus durch das Fehlen von Insulin, was zur vermehrten Acetyl-CoA - Bildung in der Lipolyse führt) - ich frage mich aber: wäre es nicht theoretisch vom Körper möglich Pyruvat direkt aus z.B. Alanin herzustellen (ALT) oder noch besser: direkt Oxalacetat im Mitochondrium in der Leber oder dem Muskel durch die AST herzustellen und damit den Citratzyklus wieder anzuwerfen? oder können diese Wege nicht gekoppelt werden?“

Das passiert auch tatsächlich. Die Menge an Oxalacetat reicht aber nicht aus. Es handelt sich ja um einen relativen Mangel an Oxalacetat. Und der Citratzyklus steht ja auch nicht. Es reicht halt nur nicht aus, um alles Acetyl-CoA zu verbrennen. Wie im Hungerstoffwechsel auch.

**24.10.2020**

„Ich habe eine Frage zum Ketonkörperstoffwechsel: Bedingung ist ja,

wenn ich das richtig verstanden habe, dass in den Hepatozyten ein relativer Oxalacetatmangel vorliegt (Überangebot von Acetyl-CoA durch beta-Oxidation bei gleichzeitigem Oxalacetatmangel durch herabgesetzte Glykolyse und dementsprechend gering/kaum vorliegendem Pyruvat).

Korrekt, so ist das.

Dies bringt den Citratzyklus in den Hepatozyten zu Erliegen, Folge ist die Ketogenese zur Bereitstellung von Energie für die extrahepatischen Zellen. Ist das soweit korrekt zusammengefasst?

Auch das ist korrekt so.

Ist es daher nicht auch richtig zu sagen, dass die Leber - so wie das Pankreas auch - in der Lage ist einen Glucosemangel zu detektieren?

Ja und nein. Ja, weil sich die Konzentration von Glukose in der Leberzelle, wie auch im Pankreas, in Abhängigkeit vom Blutzucker mit ändert. Nein, weil dadurch keine Stoffwechselwege umgeschaltet werden. Das passiert nur durch Insulin und Glukagon. Die Leber schaut auf den Insulinmangel und denkt fälschlicherweise, der Blutzuckerspiegel ist zu niedrig.

Denn nur durch den Glucosemangel wird die Ketogenese ja erst induziert.

Nein, es herrscht ja gar kein Glukosemangel in der Leber.

Sie macht nur keine Glykolyse.

("Ich bekomme keine Energie aus Zucker, also die anderen Zellen auch nicht. Dann fange ich mal schnell an euch Ketonkörper zu geben, damit ihr gut im Saft bleibt und Energie bekommt.")

Ja, das ist die Situation, wenn wir als nicht-Diabetiker in den Hungerzustand zu kommen.

Fragen:

1) Weshalb liegt bei den extrahepatischen Zellen kein Oxalacetatmangel vor? Sonst könnten sie das aus den Ketonkörpern gewonnene Acetyl-CoA nicht im Citratzyklus energiebringend verwerten.

Auch bei den extrahepatischen Zellen gibt es das Problem. Sie haben sogar im Gegensatz zur Leber einen Glukosemangel, weil sie Glukose aufgrund des Insulinmangels nicht mehr so gut aufnehmen können.

2) Die Leber besitzt keine beta-Ketoacyl-CoA-Transferase, weshalb ihr die Ketolyse nicht möglich ist. Woher kann die Leber ihre notwendige Energie ziehen, wenn schon nicht aus Glucose und dann

auch nicht aus den Ketonkörpern?

Die Leber soll ja auch nicht Ketolyse machen. Acetyl-CoA hat sie ja genug. Sie hat, wie alle anderen Organe auch, ein Problem, ausreichend Energie zu gewinnen. Ein bisschen Citratzyklus läuft vielleicht noch, das reicht aber auf Dauer nicht. Unbehandelt endet eine diabetische Ketoazidose tödlich.

### **17.10.2020**

Ich studiere im zweiten Semester Medizin und hätte zu der Vorlesung zum Thema Diabetes Typ I eine Frage. Sie sagten, dass bei der Insulinsekretion zunächst Glucose über den GLUT2 Transporter in die B-Zellen aufgenommen wird, damit im späteren Verlauf Insulin sekretiert werden kann. Ich habe gelesen, dass es sich dabei wohl um den GLUT1 Transporter handelt, da der GLUT2 Transporter zwar im Pankreas von Nagetieren verantwortlich ist für die Glukoseaufnahme in den B-Zellen, nicht jedoch bei Menschen. Haben sie dazu weitere Informationen? Vielen Dank im Voraus!

Siehe unter 14.10.2020 weiter unten.

### **16.10.2020**

„ich habe zwei Frage zu Ihrem Biochemievideo über den endokrinen Teil der Pancreas.

1. Wenn die B-Zellen bei z.B. Diabetes Typ1 absterben, herrscht dementsprechend ein Insulinmangel. Wenn ich es richtig verstanden habe, denkt dadurch die Leber - einfach ausgedrückt -, der Körper sei in einem Karenzstadium und beginnt damit, Glycogen zu Glucose abzubauen (Glycogenolyse). Da die Leberzellen jedoch wie die B-Zellen und Erythrozyten den GLUT 2 Transporter, der Insulinunabhängig und dementsprechend konstant offen ist haben, müsste die Glucose aus dem Blut doch trotz des Insulinmangels in die Leberzellen gelangen. Wie kommt es, dass die Leber dann denkt, es gäbe einen Glucosemangel und mit Glycogenolyse reagiert?

2. Wenn es einen Insulinmangel gibt, gelangt die Glucose anscheinend nicht mehr in die Leberzellen (s. Frage 1), die Leber stellt auf katabole Stoffwechselforgänge um (Glycogenolyse) und baut Glycogen zu Glucose um. Diese Glucose wird anschließend zu Pyruvat abgebaut. In Ihrem Video habe ich es so verstanden, dass das Pyruvat nun mit dem Enzym Pyruvatdehydrogenase zu Acetyl-CoA abgebaut wird. Da

der Citratzyklus jedoch auf Grund des Oxalacetatmangels nicht in ausreichendem Maße funktioniert, kann das Acetyl-CoA nicht in den Citratzyklus eintreten und wird mittels der Ketogenese zu Ketonkörperchen abgebaut. Pyruvat wird doch sowohl zu Acetyl-CoA als auch zu Oxalacetat abgebaut. Warum funktioniert der Citratzyklus nicht, wenn Glycogen zu Pyruvat abgebaut wird. Er funktioniert doch auch, wenn Glucose zu Pyruvat abgebaut wird.

Ich hoffe, ich konnte die Fragen verständlich formulieren - da ich selber noch stark am Denken bin, fiel mir dies etwas schwer.“

1. Der GLUT2-Transporter ist so „schlecht“=hat einen so hohen  $K_m$ , dass bei niedrigen Glukosekonzentrationen kaum Glukose in die Leberzellen kommt. Die Leber dann denkt, es gäbe einen Glucosemangel, weil kein Insulin da ist. Die Leber kann nur Insulin sehen, nicht aber Glukose. Dafür ist die Bauchspeicheldrüse zuständig.

2. Wie viel Glukose in die Leberzelle kommt, hängt vom Glukosespiegel im Blut ab und nicht vom Insulin. Richtig, fehlendes Insulin veranlasst die Leber zu katabolem und Blutglukosespiegel steigernden Stoffwechsel. Der Citratzyklus funktioniert schlechter, weil Oxalacetat, das Trägermolekül an dem die Chemie statt findet nicht ausreichend vorhanden ist. Oxalacetat fehlt, weil es für die Gluconeogenese gebraucht wird. Die Leber weiß ja nicht, dass genug Glukose da ist.

**14.10.2020**

a) „ich habe gerade Ihre Vorlesung zum Thema Diabetes Mellitus Typ 1 angeguckt. Mir kam eine Frage: Lehrbücher der Biochemie und Physiologie nennen den GLUT 2 als Glucosetransporter in den  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas. In der Physiologie-Vorlesung (Hr.Thévenod, Fr.Wolff,...) wurde jedoch erwähnt, dass es sich dabei um einen GLUT1 Transporter handelt. Ich bin verwirrt, da die Lehrbücher auch klar den GLUT2 erwähnen.“

b) „vielen Dank für das verständliche Video zum POL Fall Jochen Klages. Prof. Dr. Thevenod hat gestern in der Physiologievorlesung darauf bestanden, dass die Glucose für die Insulinsekretion über einen GLUT 1 Transporter in die beta Zelle aufgenommen wird. Sie erzählen in dem Video nun, dass es doch (so wie es auch in meinen Büchern steht) über eine GLUT 2 Transporter geschieht. Ist beides

richtig? Oder eine Aussage möglicherweise einfach überholt?“  
Es ist tatsächlich ein GLUT1-Transporter. Wikipedia: "In vielen Lehrbüchern hat sich bis jetzt die falsche Meinung gehalten, die humanen  $\beta$ -Zellen des Pankreas würden wie die der Ratte oder Maus GLUT2 exprimieren. Tatsächlich ist es der Glucosetransporter GLUT1." Da habe ich mich wohl auch an den falschen Lehrbüchern orientiert.