

Uni St.Gallen

23. Oktober 2024

Vortragsreihe «Was die Welt bewegt: Von Stoff- und Energieflüssen»

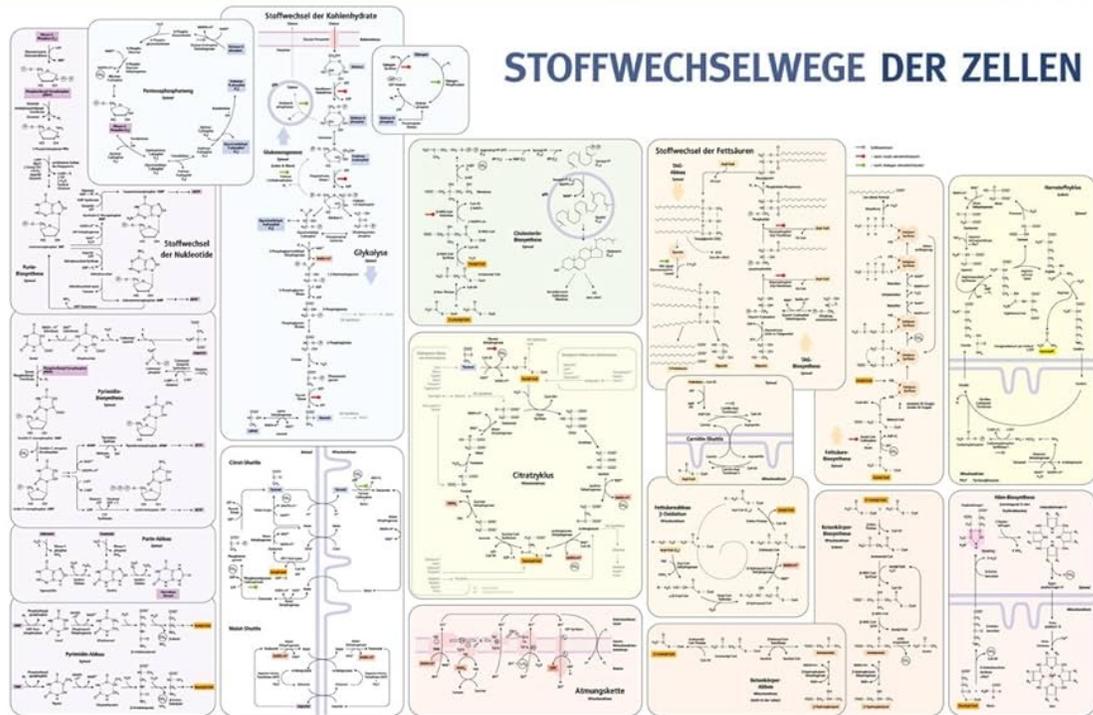
Heute: *Treiber des Lebens: Energieflüsse in den Zellen*

Prof. Dr. med. Markus Stoffel

ETH zürich



Stoffwechsel ist der Schlüssel zum Verständnis des Lebens



Sir Hans Krebs (1931)

Das Endziel der physiologischen Chemie/(Stoffwechsel)

„ist ,die Darstellung einer ununterbrochenen

Gleichungsreihe aller Reaktionen von den

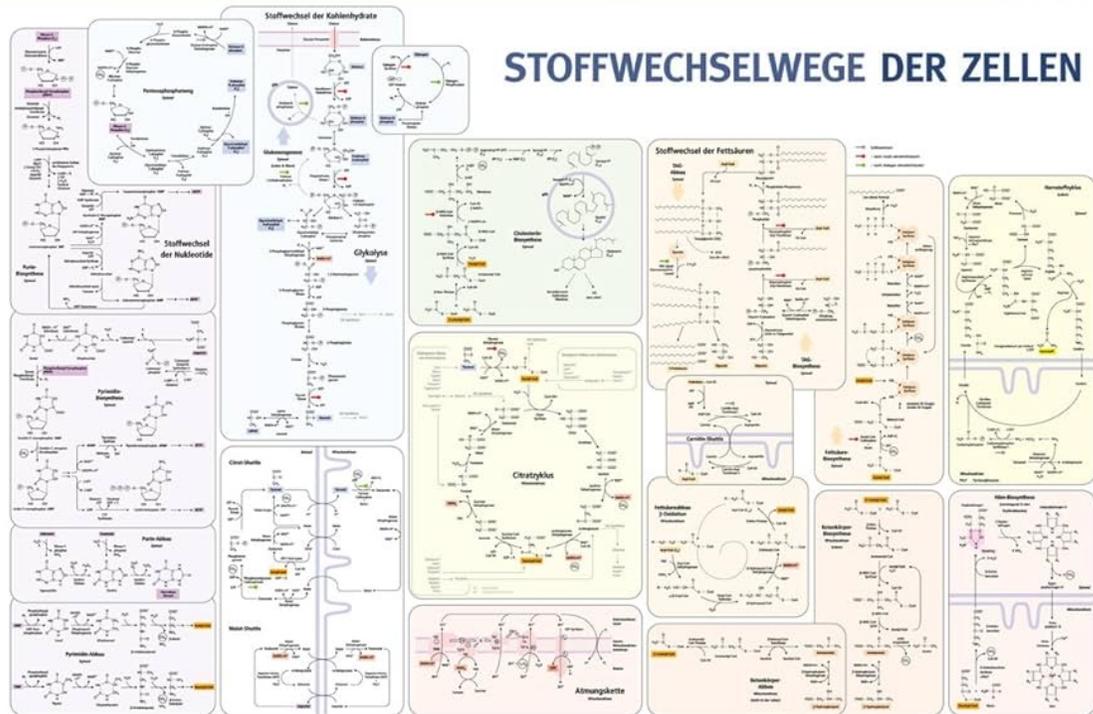
Nahrungsmitteln, die dem Organismus kontinuierlich

seinen Energiebedarf liefern, bis hin zu den Schlacken,

die den Organismus als energielose Endoxidationsprodukte

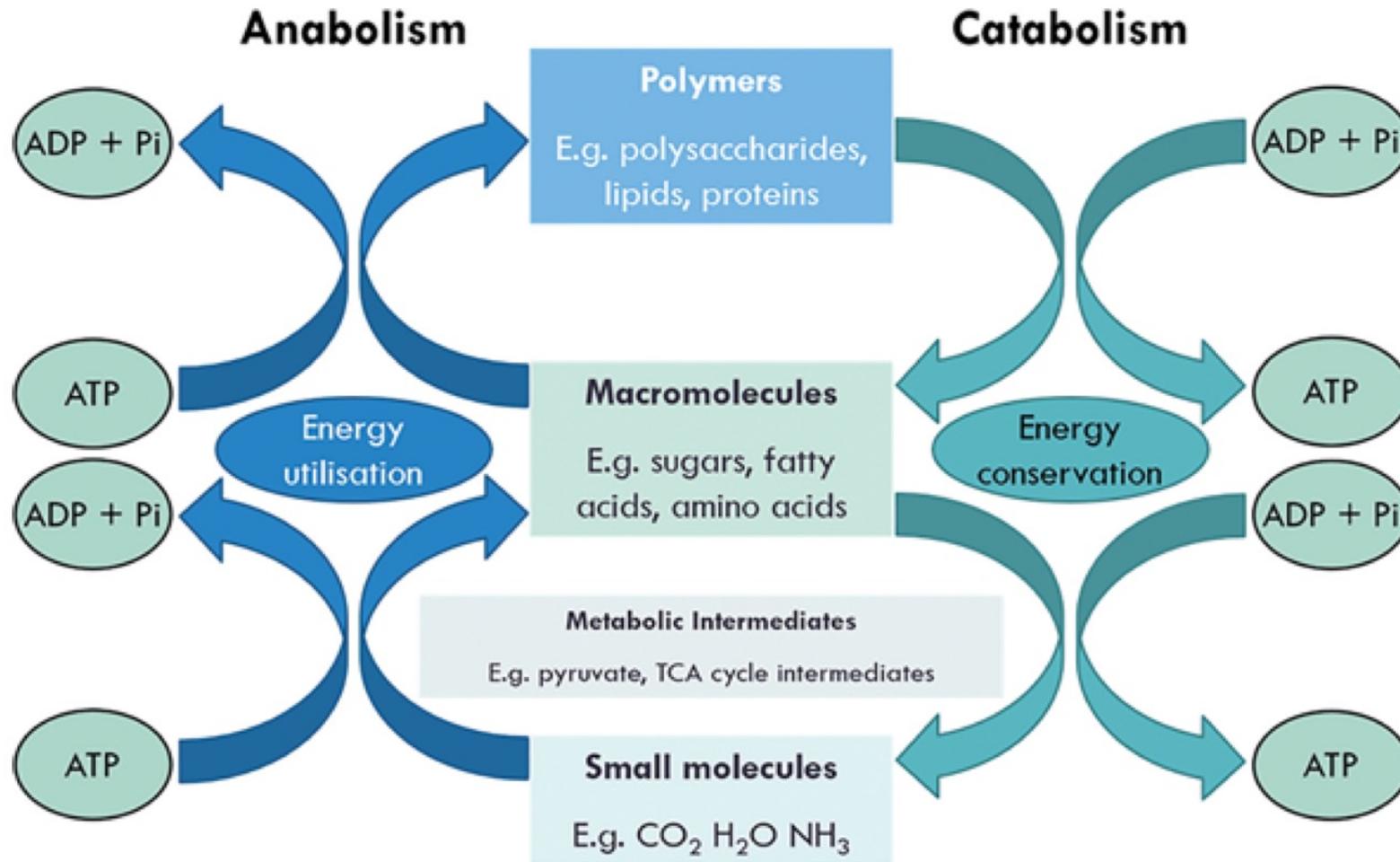
wieder verlassen‘

Themen



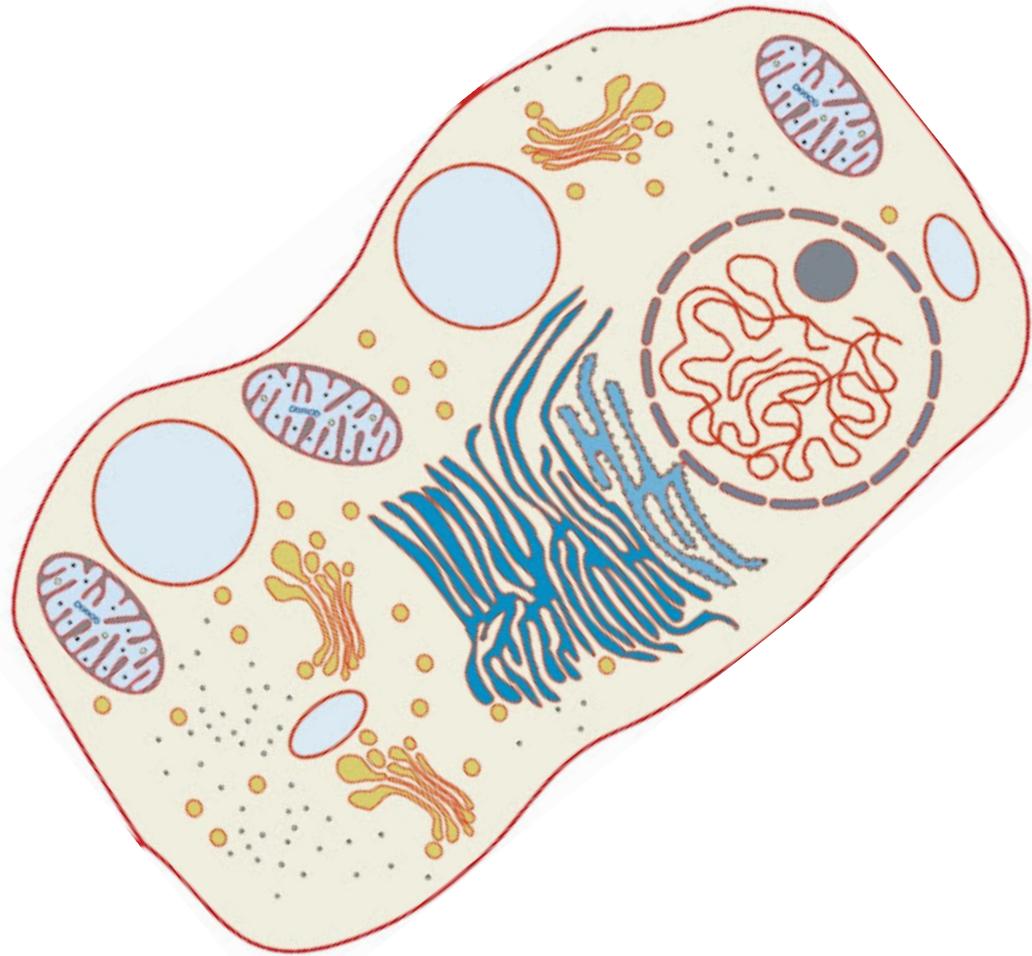
- **Anaboler und kataboler Stoffwechsel**
- **Fundamentale Stoffwechselwege in Zellen zur Erzeugung chemischer Energie**
- **Prinzipien der Stoffwechselregulation in Mamalia**
- **Energiestoffwechsel in spezialisierten Zellen**
 - **Stoffwechseldefekte**
 - **Modellierung und Reprogrammierung**
 - **Tumormetabolismus**

Kopplung von anabolen und katabolen Stoffwechselweg



- Beim Anabolismus wird Energie zur Herstellung von Makromolekülen und biomolekularen Polymeren verwendet.
- Der Katabolismus setzt Energie frei, wenn diese in einfachere Moleküle zerlegt werden.

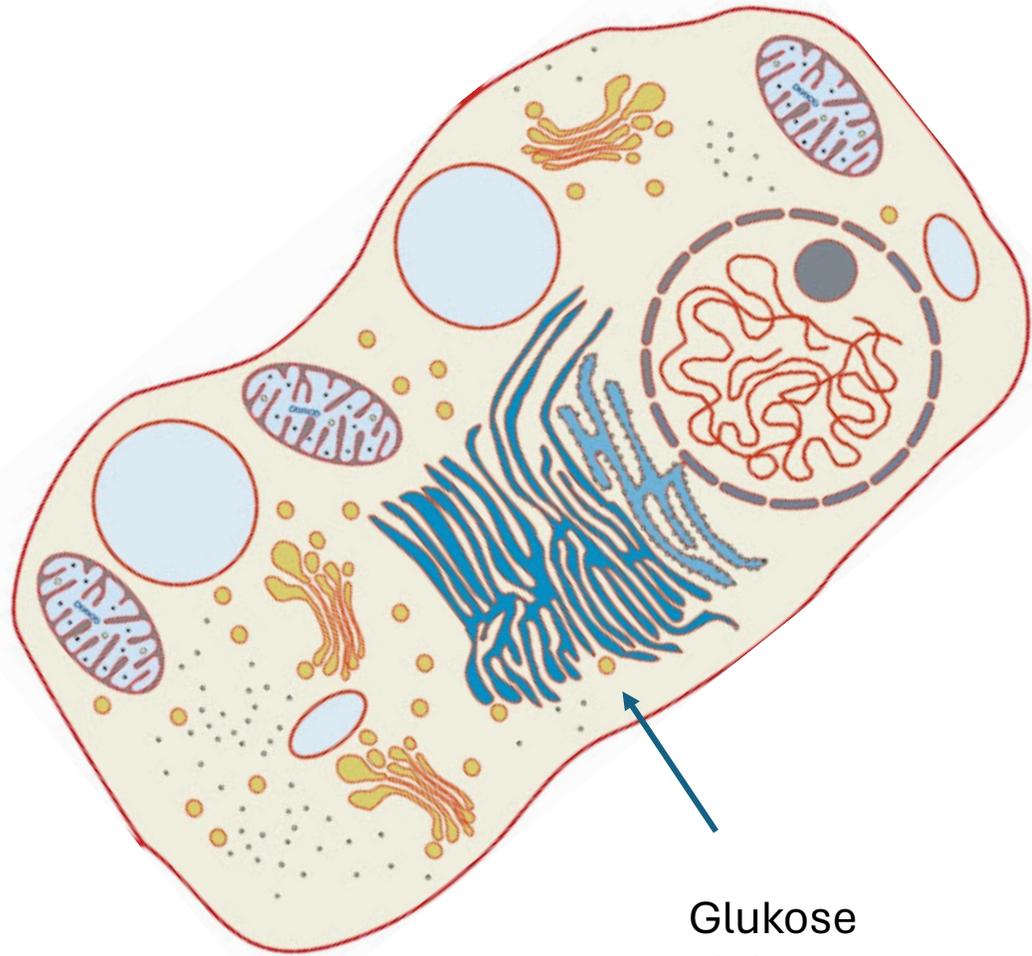
Kompartimentalisierung von Stoffwechselwegen



Die Kompartimentierung der Reaktionen auf verschiedene Organellen und die Kopplung von Reaktionen ermöglicht eine kontrollierte Verbrennung von Stoffwechselprodukten.

Mitochondrien sind die wesentlichen Verbrennungsanlagen zur Energiegewinnung in Zellen.

Kompartimentalisierung von Stoffwechselwegen

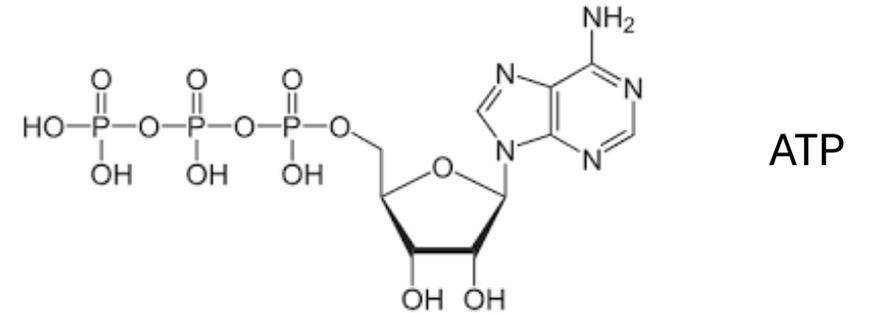


Glukose
Lipide
Aminosäuren

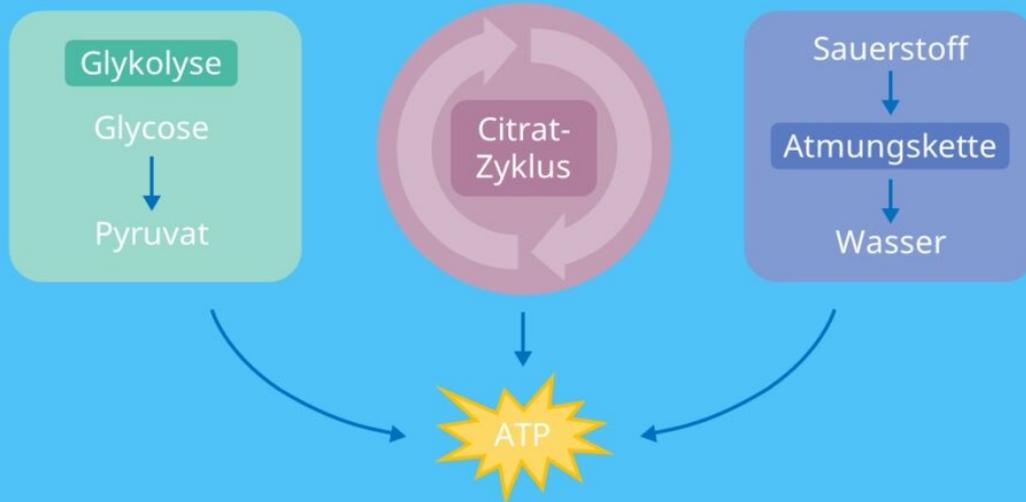
Die Kompartimentierung der Reaktionen auf verschiedene Organellen und die Kopplung von Reaktionen ermöglicht eine kontrollierte Verbrennung von Stoffwechselprodukten.

Mitochondrien sind die wesentlichen Verbrennungsanlagen zur Energiegewinnung in Zellen.

ATP Gewinnung der Zelle



ATP-Gewinnung bei der Zellatmung



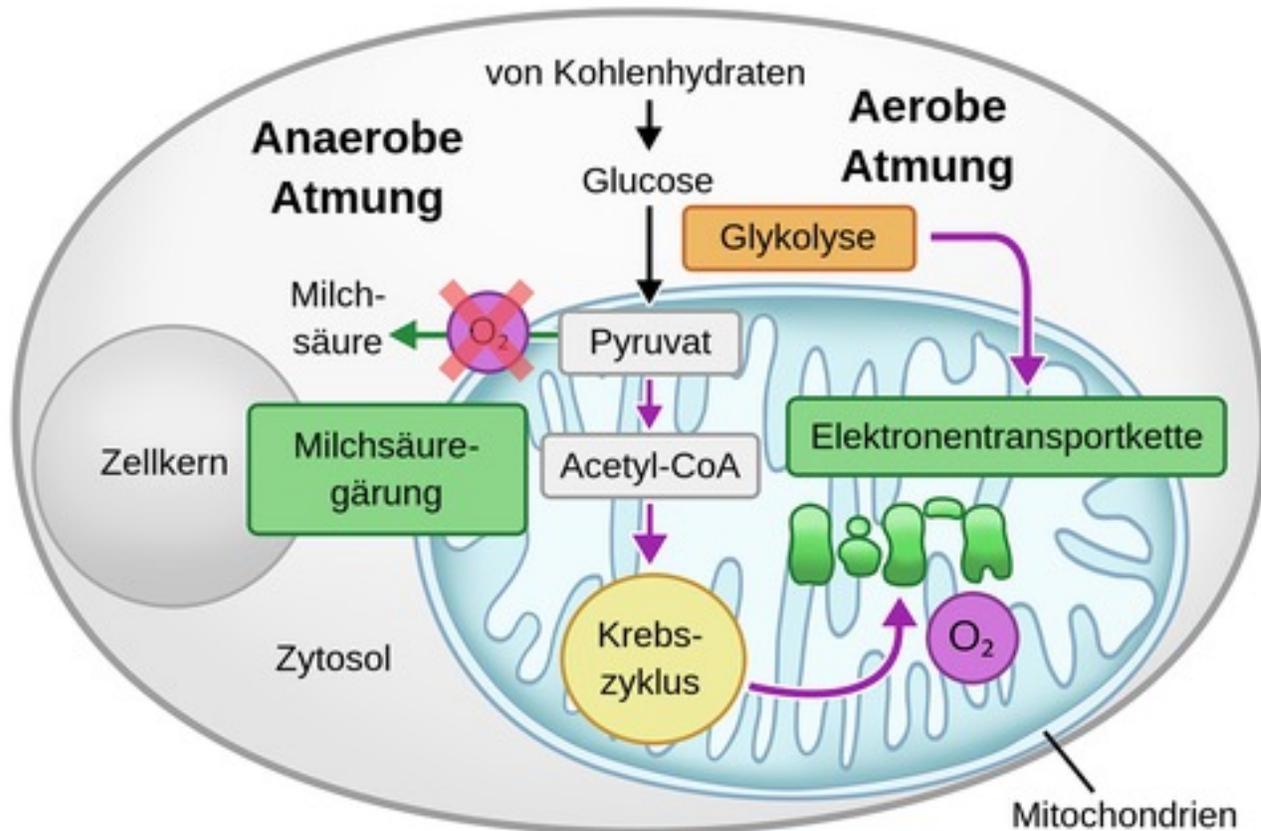
Adenosintriphosphat ist die Energiewährung in allen Zellen

Es liefert die Energie für hunderte von chemische Reaktionen in Zellen

ATP wird in 3 biochemischen Prozessen hergestellt:

- Glykolyse
- Citratzyklus
- Atmungskette (oxidative Phosphorylierung)

Aerobe und anaerobe Glykolyse



Endprodukt der anaeroben Glykolyse: Milchsäure

Endprodukt der aeroben Glykolyse: Pyruvat

Citratzyklus

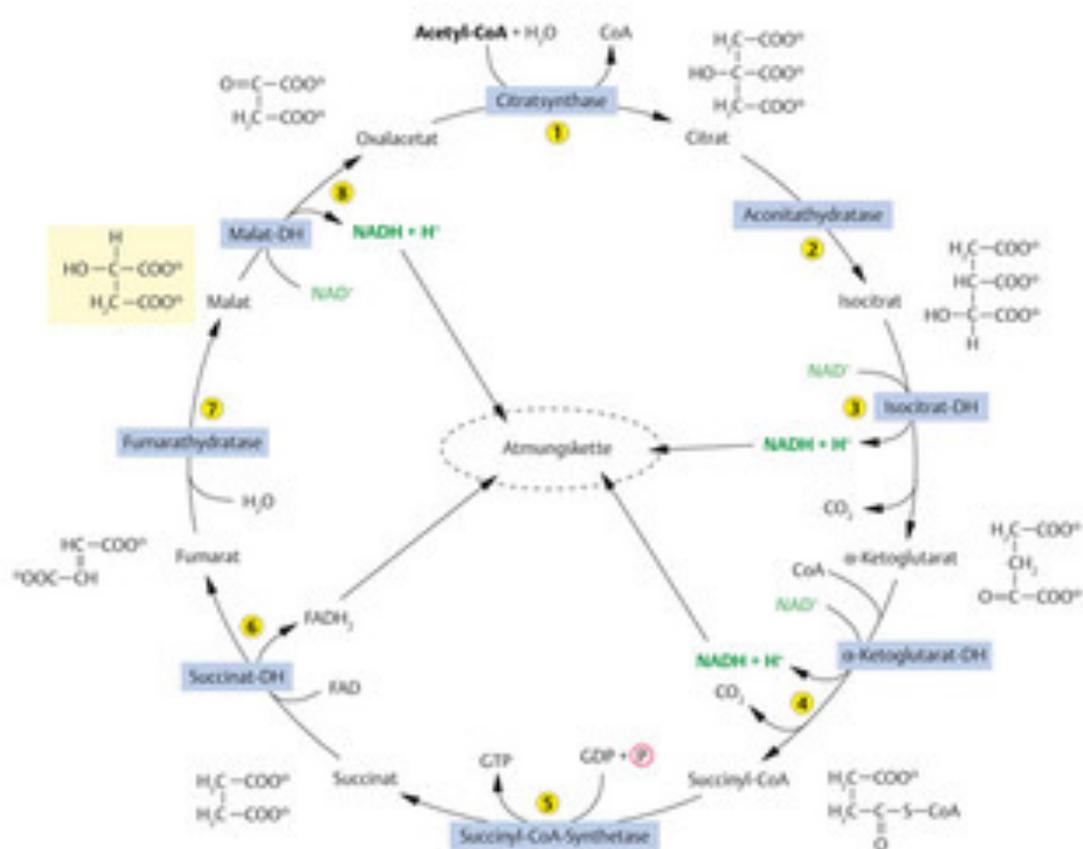
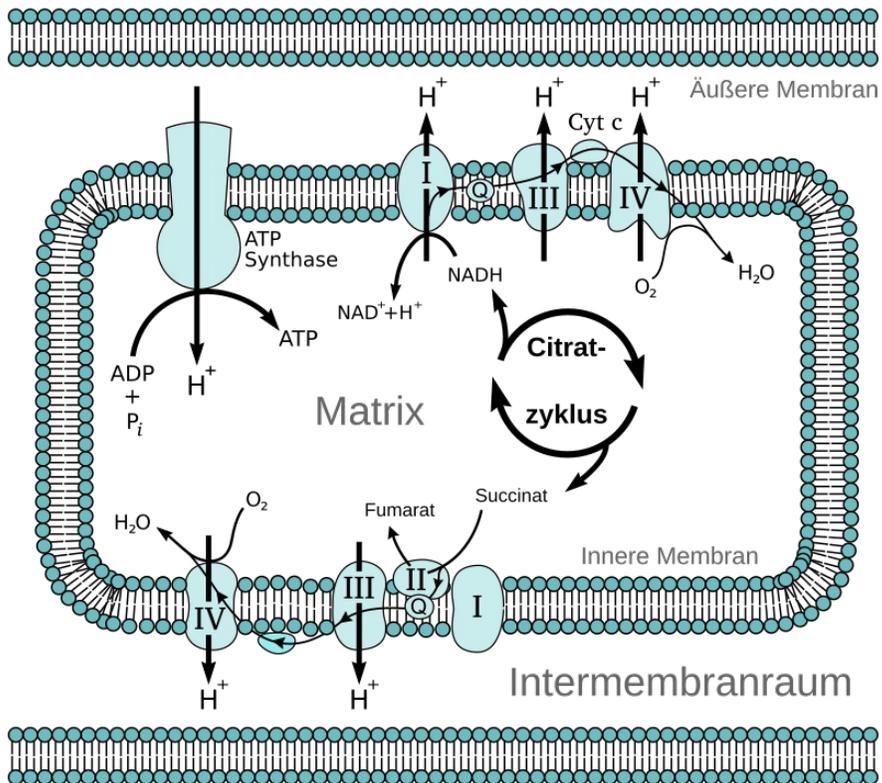


Abb. 2.3 Übersicht über die einzelnen Reaktionen des Citratzyklus (DH = Dehydrogenase; zu den Schritten 1-8 siehe Text).

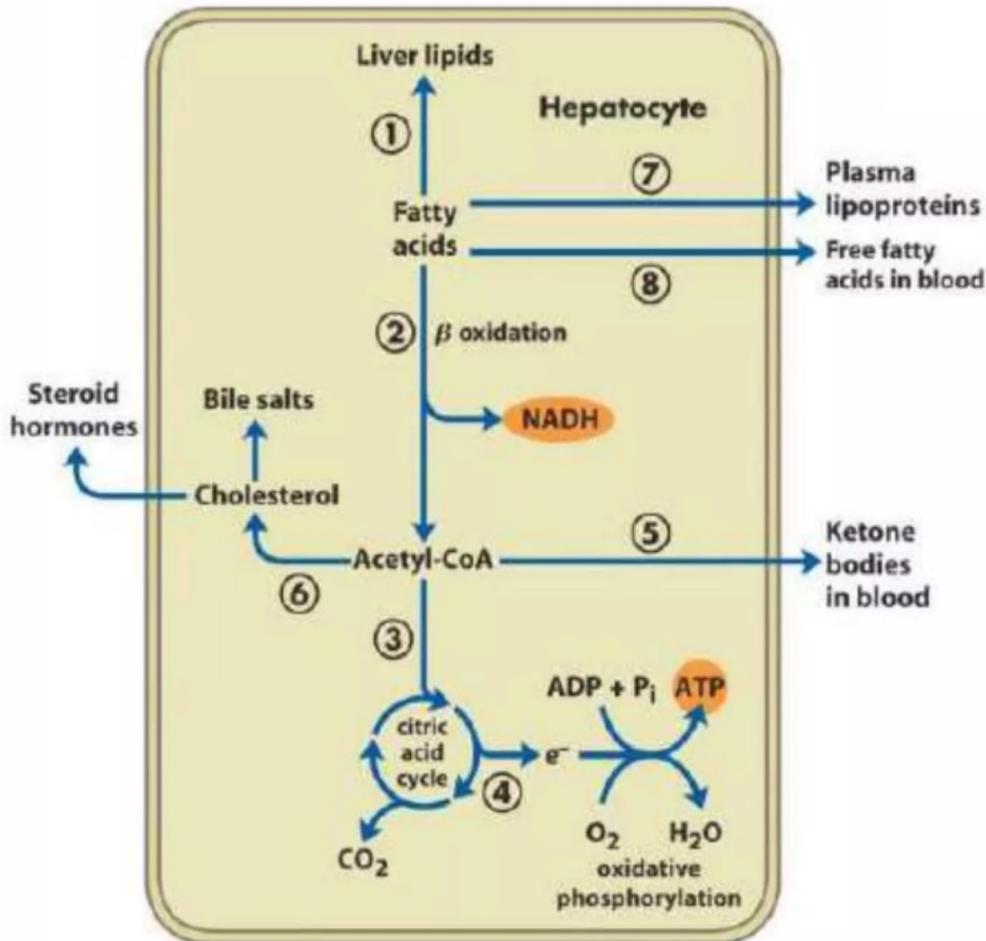
- Trägt zur Energiegewinnung bei (GTP)
- Indirekte Energiegewinnung: Bereitstellung von Oxidationsmitteln (Elektronencarrier) und Transport.
- Bereitstellung von Molekülen für die Synthese von Aminosäuren, Nukleotiden, etc

Atmungskette



- Teil des aeroben Energiestoffwechsels in eukaryotischen und prokaryotischen Zellen
- Elektronentransportkette, bestehend aus einer Reihe hintereinander geschalteter Redox-Moleküle
- ermöglicht den stufenweise ablaufenden Transfer von Elektronen und Protonen auf O₂ bei gleichzeitiger Gewinnung von ATP
- schafft einen elektrochemischen Protonengradienten“, der von einer ATP-Synthase durch Rückdiffusion von Protonen in der inneren Mitochondrienmembran für ATP Gewinnung genutzt wird

Fettstoffwechsel in Zellen



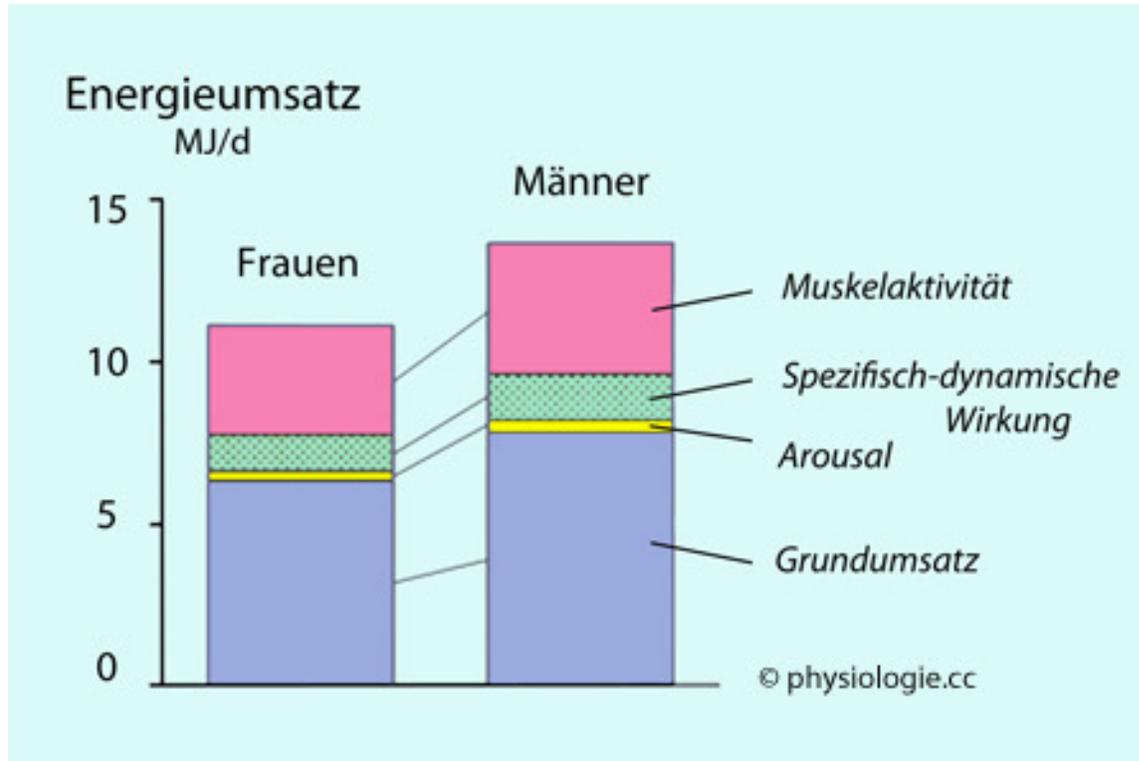
Die Verbrennung von Fett ist ein oxidativer Abbau in Mitochondrien

Das zunächst entstehende Acetyl-CoA wird weiter im Citratzyklus und der Atmungskette für die Synthese von ATP verwendet.

Fettsäuren haben einen doppelt so hohen Brennwert als Kohlenhydrate und Eiweisse

Energieumsatz

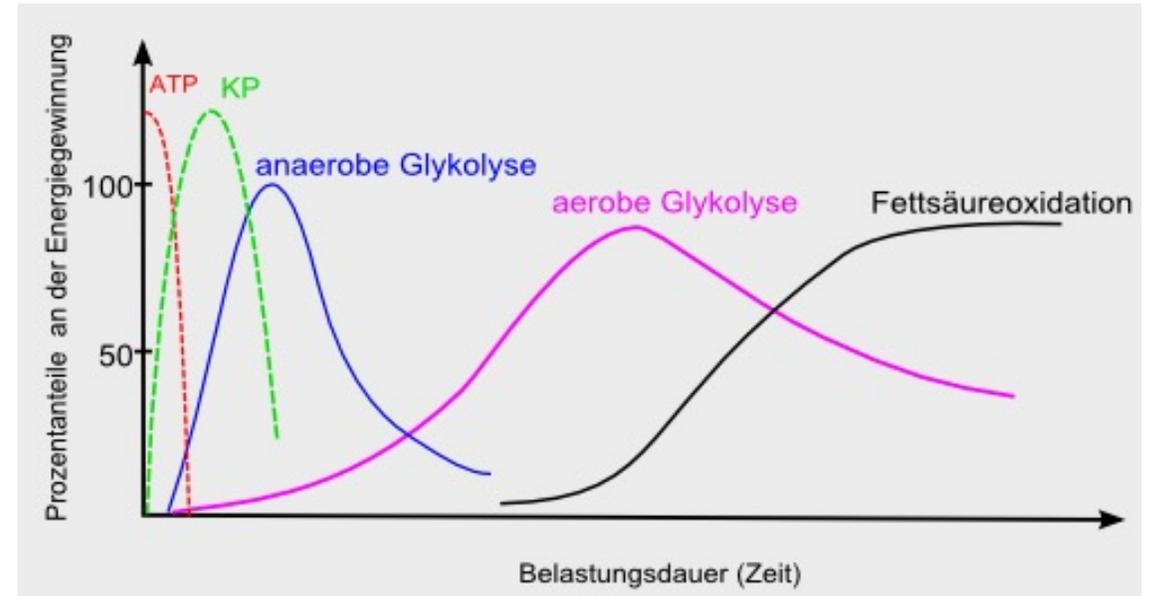
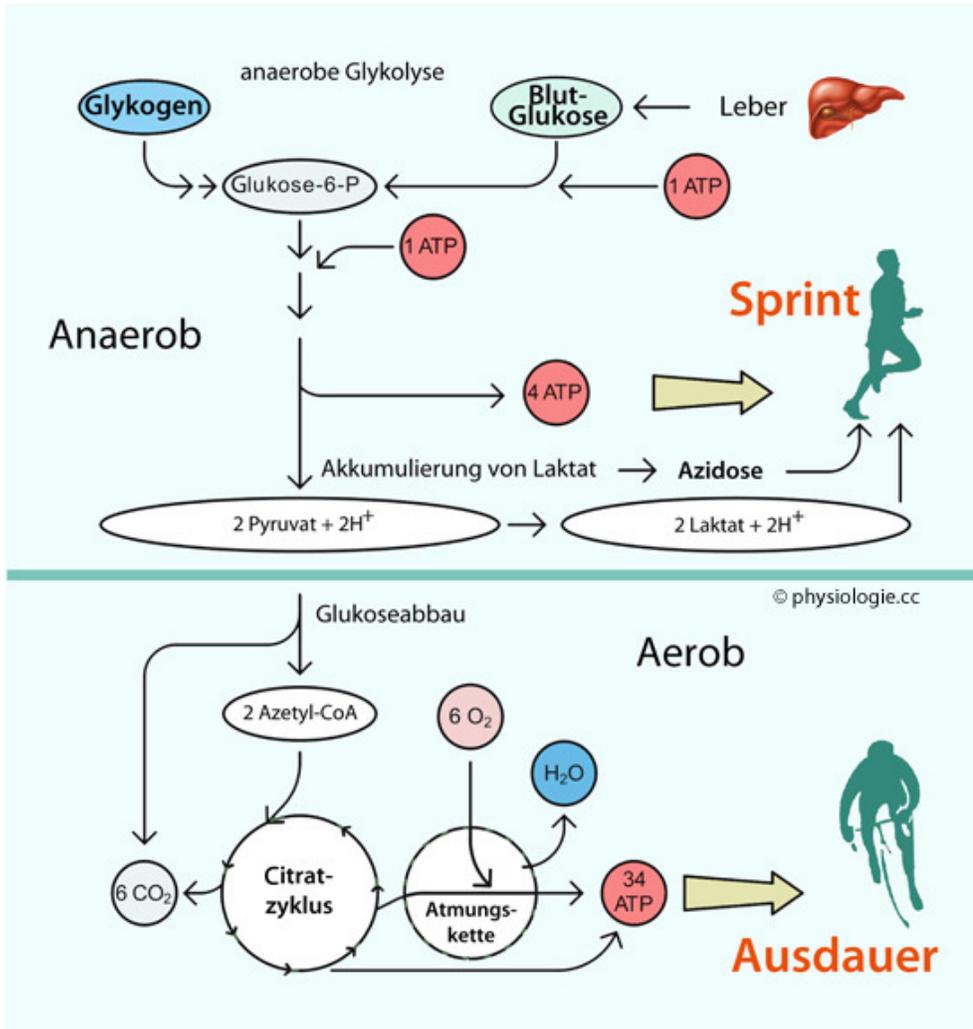
Wofür brauchen wir chemische Energie?



Organ	Gewicht (Kg)	spez Grundumsatz (Kcal/Kg/Tag)	Grundumsatz ges. Organ (Kcal/Tag)
Leber	1,39	200	278
Gehirn	1,33	240	319
Herz	0,39	440	136
Nieren	0,29	440	127
Skelettmuskel	26,3	13	342
Fettgewebe	19,4	4,5	87
Sonstiges Gewebe	25	12	300
Σ alle Organe	74		1590

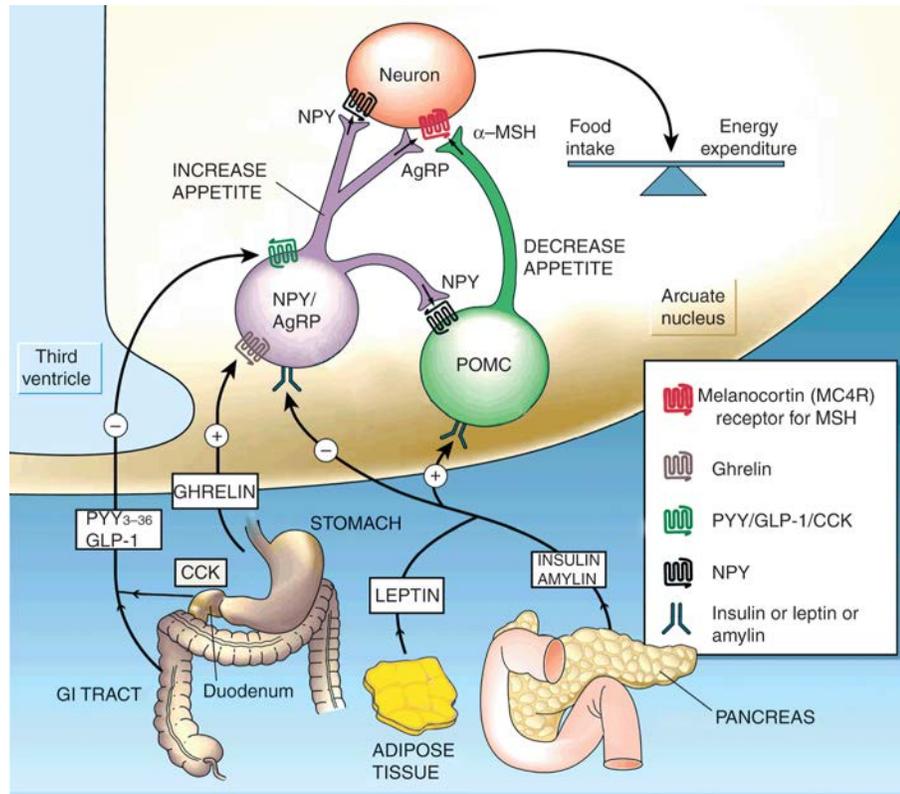
Energiestoffwechsel während Muskelbelastung

Anaerobe vs. aerobe Energiegewinnung



Organismische Regulation des Energiehaushalts

Regulation des Energiehaushalts



Die Energiehomeostase wird durch ein neuronales Netzwerk im Hypothalamus des ZNS gesteuert.

Das ZNS empfängt hormonelle Signale aus der Peripherie des Körpers, die den Energiestatus des Körpers zum Gehirn kommunizieren.

Spezialisierte Nervenzellgruppen verändern daraufhin ihre Aktivität und steuern so die Nahrungsaufnahme.

Leptin ist ein Masterregulator des Energiehaushalts



Mutationen im Leptin Gen verursachen extreme Fettleibigkeit

Leptin ist ein Hormon, dass in Fettzellen produziert wird

Es reguliert im ZNS das Hungergefühl



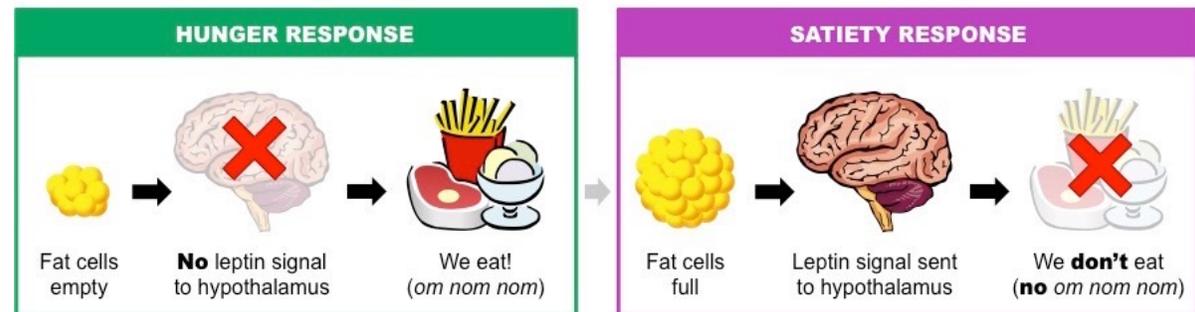
weight = 40kg, age 3yrs

BEFORE LEPTIN

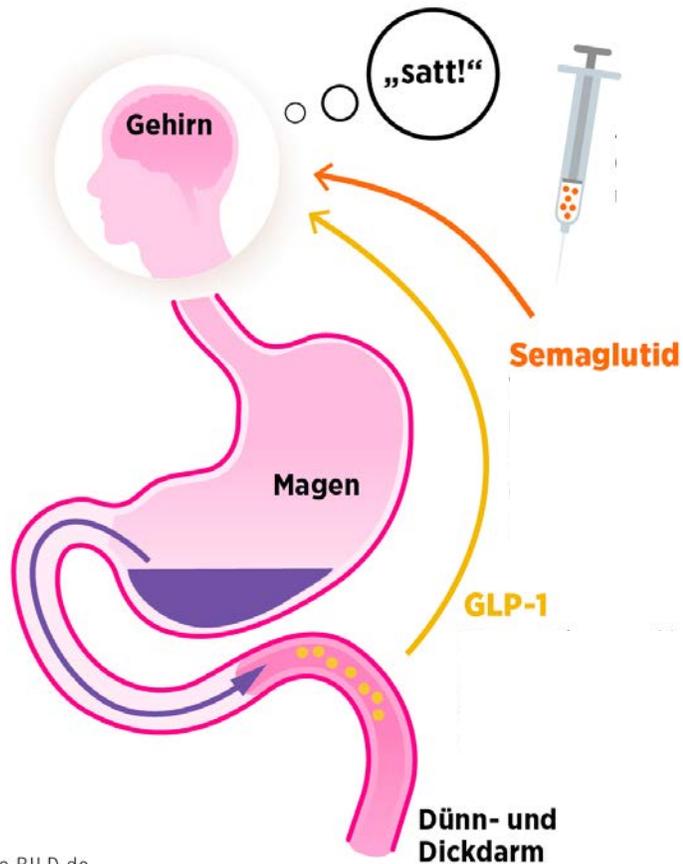


weight = 29kg, age 6yrs

AFTER LEPTIN

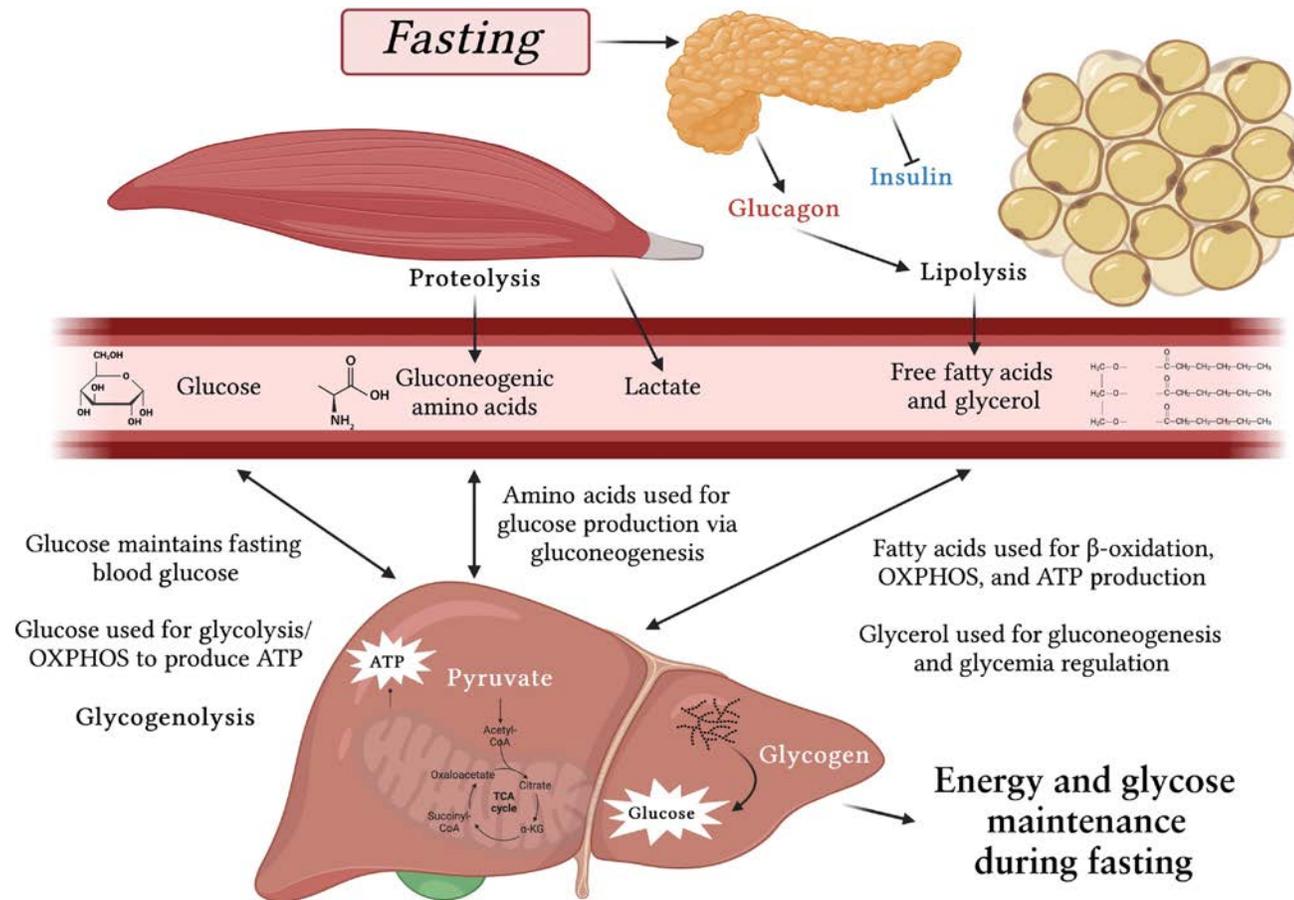


Abnehmspritze Ozempic



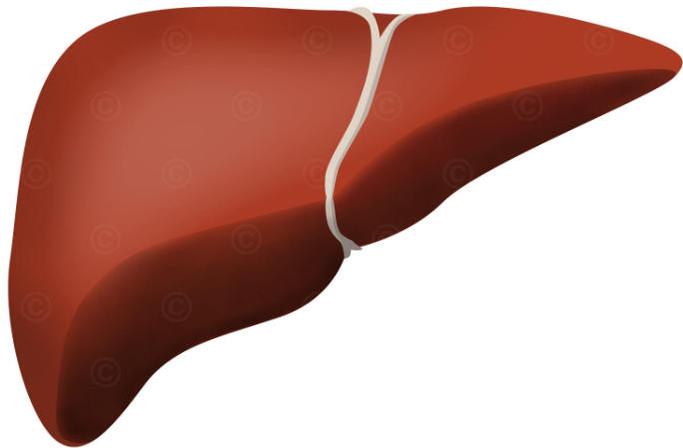
- Abnehmspritze Ozempic (Semaglutid) wirkt wie das körpereigene Hormon GLP1
- Wird nach Nahrungsaufnahme aus dem Darm ausgeschüttet
- Verzögert die Magenentleerung
- Fördert die Ausschüttung von Insulin
- Unterdrückt das Hungergefühl im Gehirn

Mobilisierung von Energie im Nüchternzustand



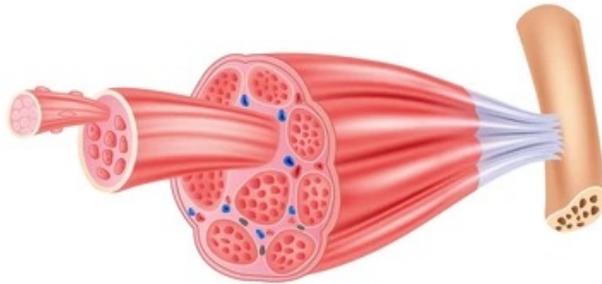
Energiespeicher

Leber



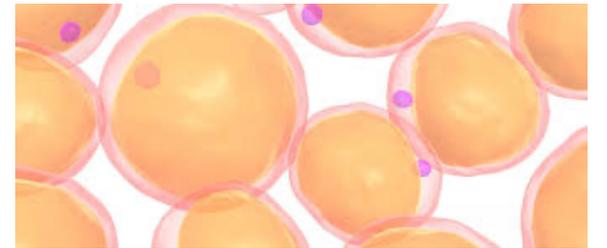
Glykogen
Fett

Muskel



Glykogen

Fett

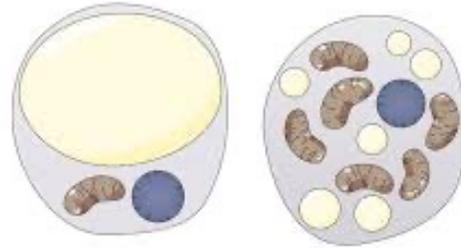


Lipide

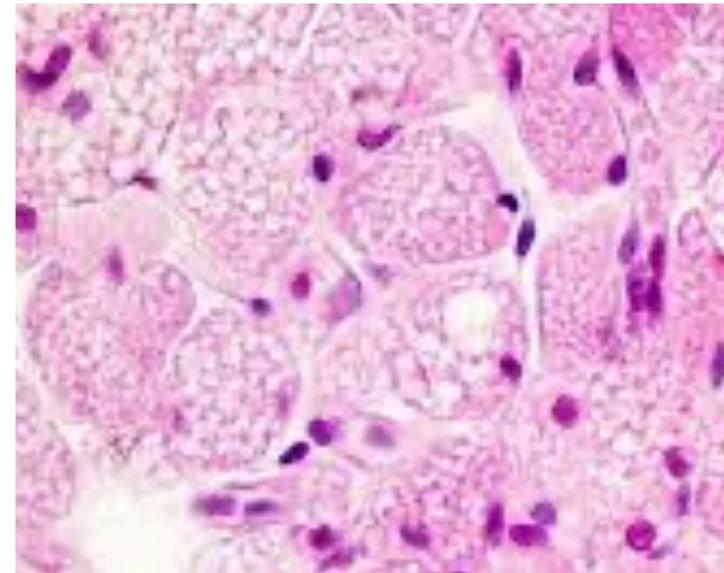
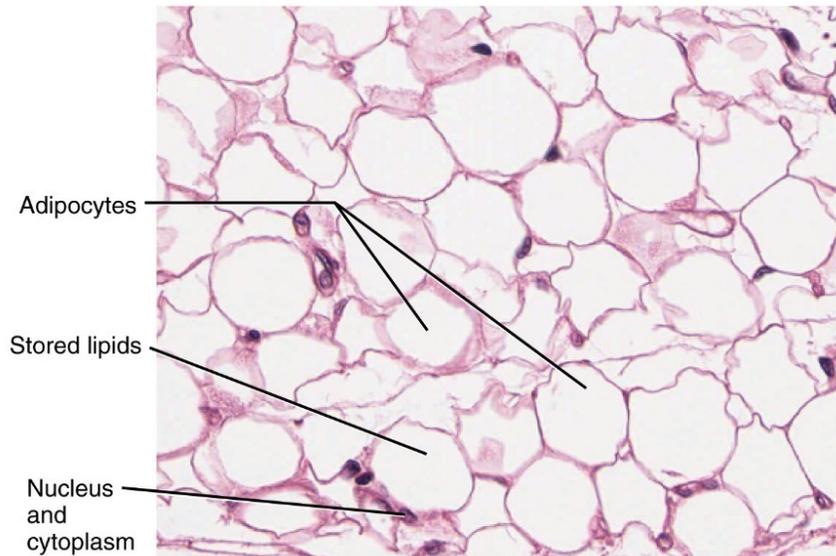
Energiestoffwechsel in spezialisierten Zellen

Adipozyten sind Energiespeicher und Wärmeerzeuger

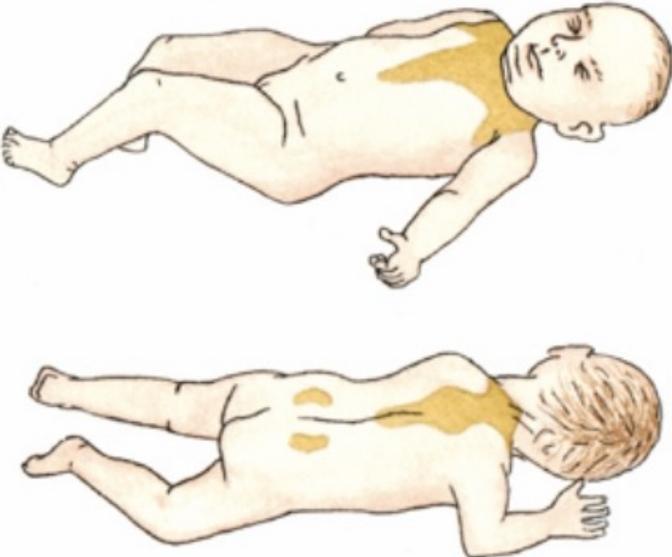
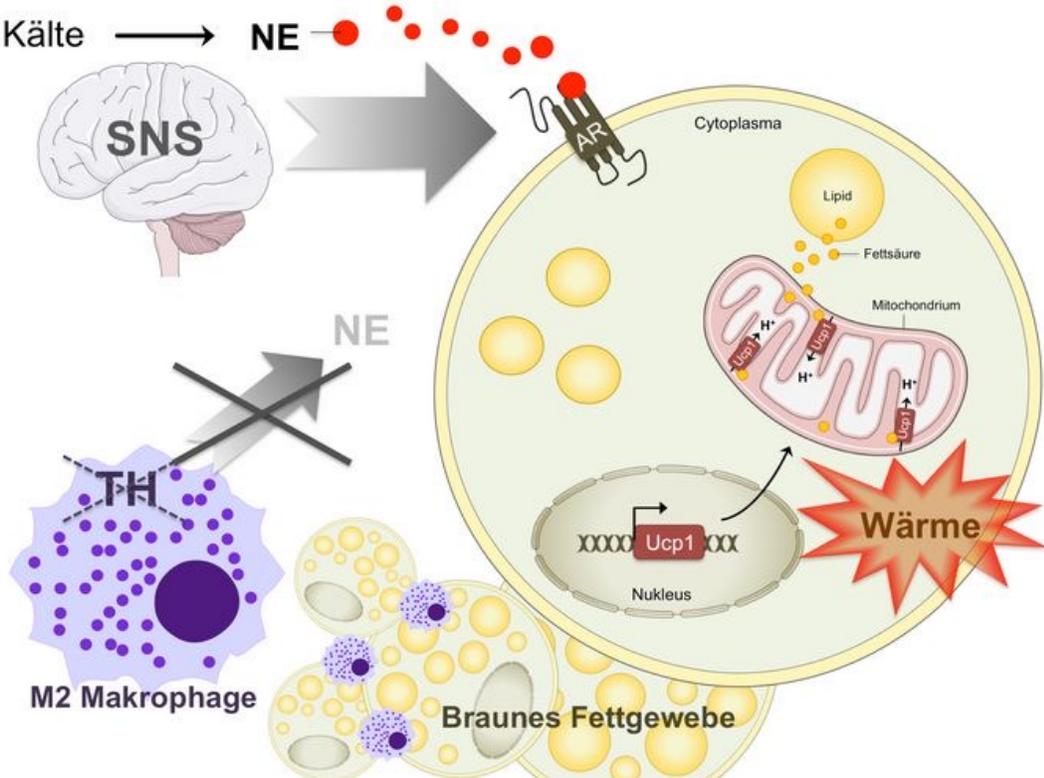
Weisses Fett



Braunes Fett



Adipozyten sind Energiespeicher



Braunes Fett durch Kälte aktivieren



Brown Adipose Tissue Activity (PET-CT with ^{18}F -FDG)

**Lean,
Thermoneutral**



**Lean,
Cold Exposure**



**Overweight,
Cold Exposure**



Braunes Fett durch Ernährung aktivieren



Chilischoten (Capsaicin)



Grüner Tee (Catechinen)

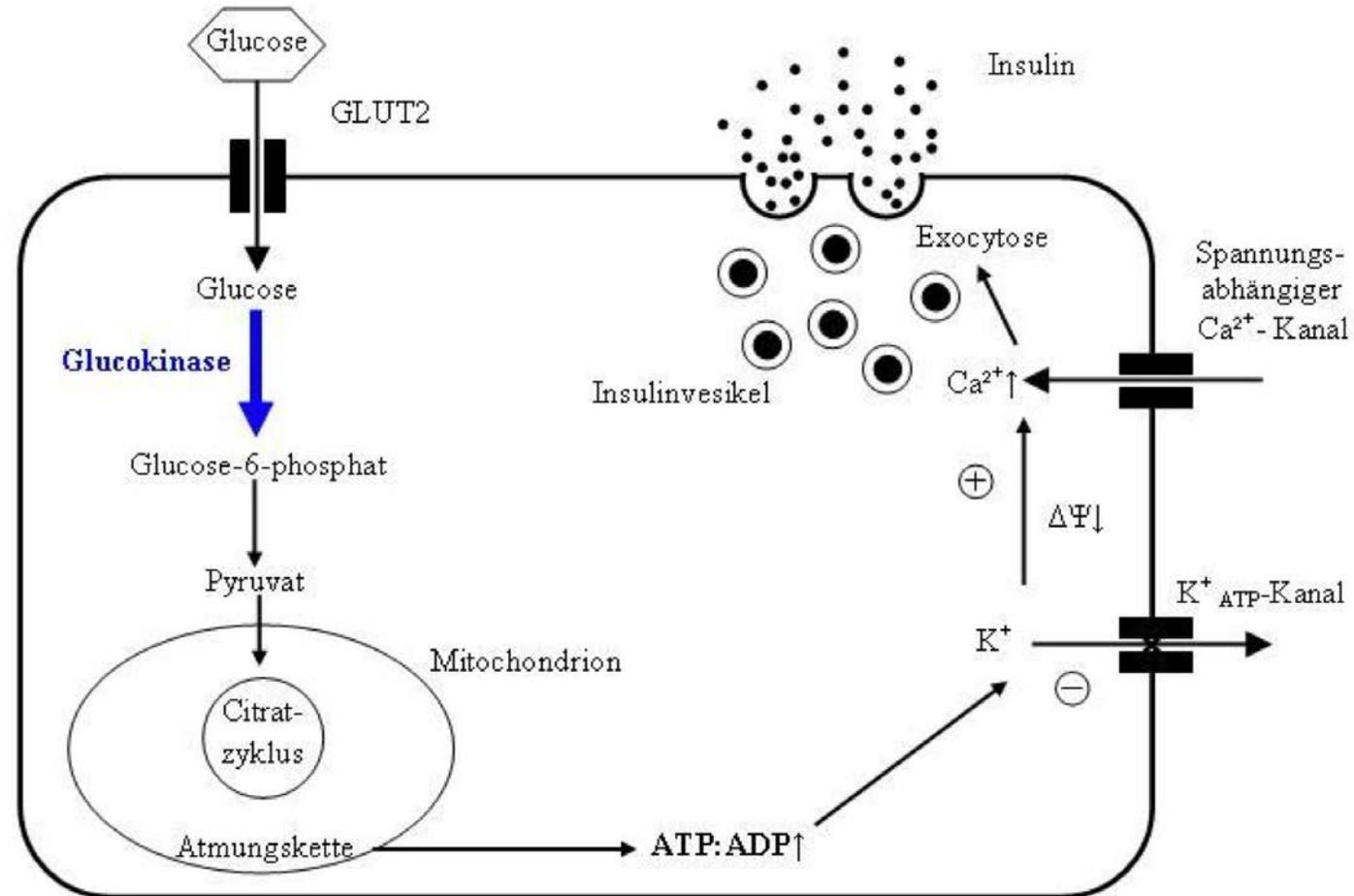


Ginger



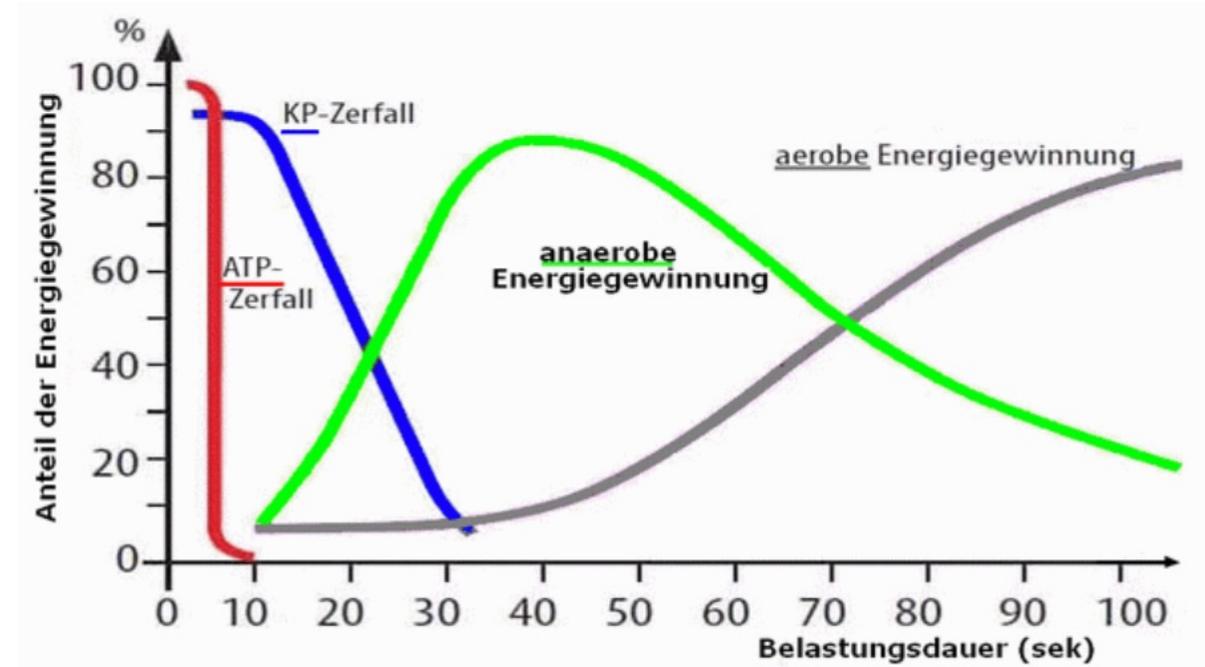
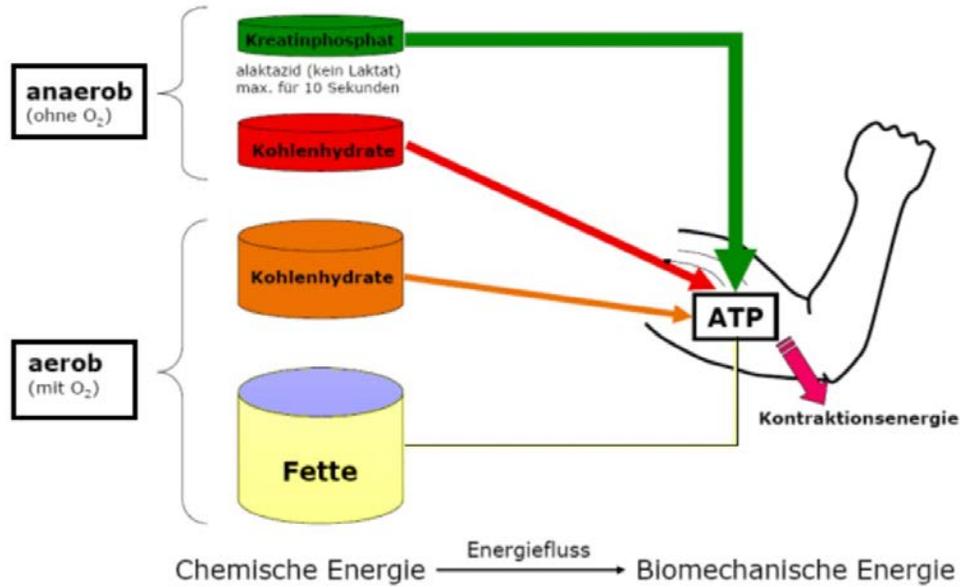
Omega-3-Fettsäuren (Fisch)

Das Blutzucker-Sensorsystem des Pankreas

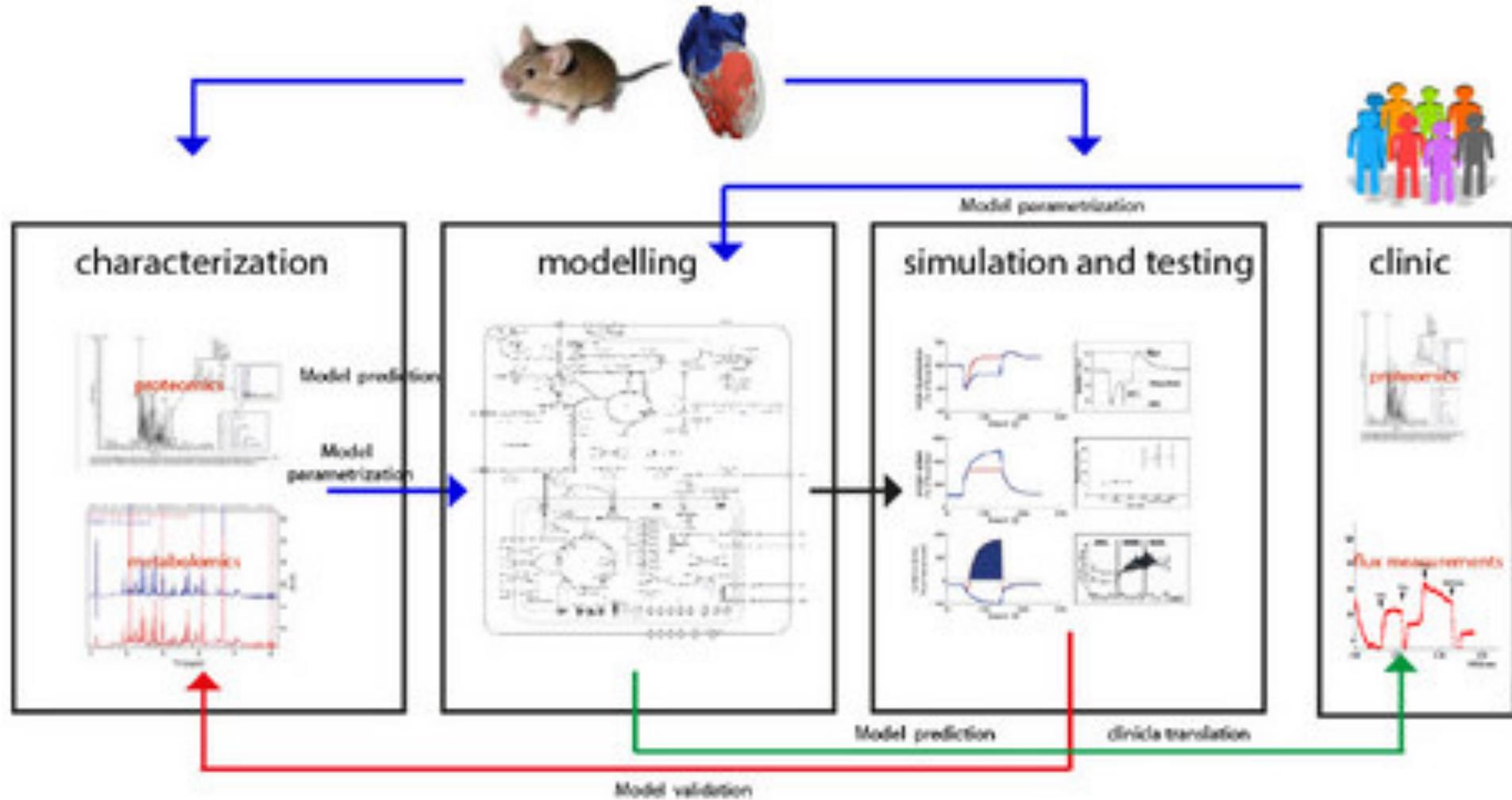


Energiegewinnung im Muskel

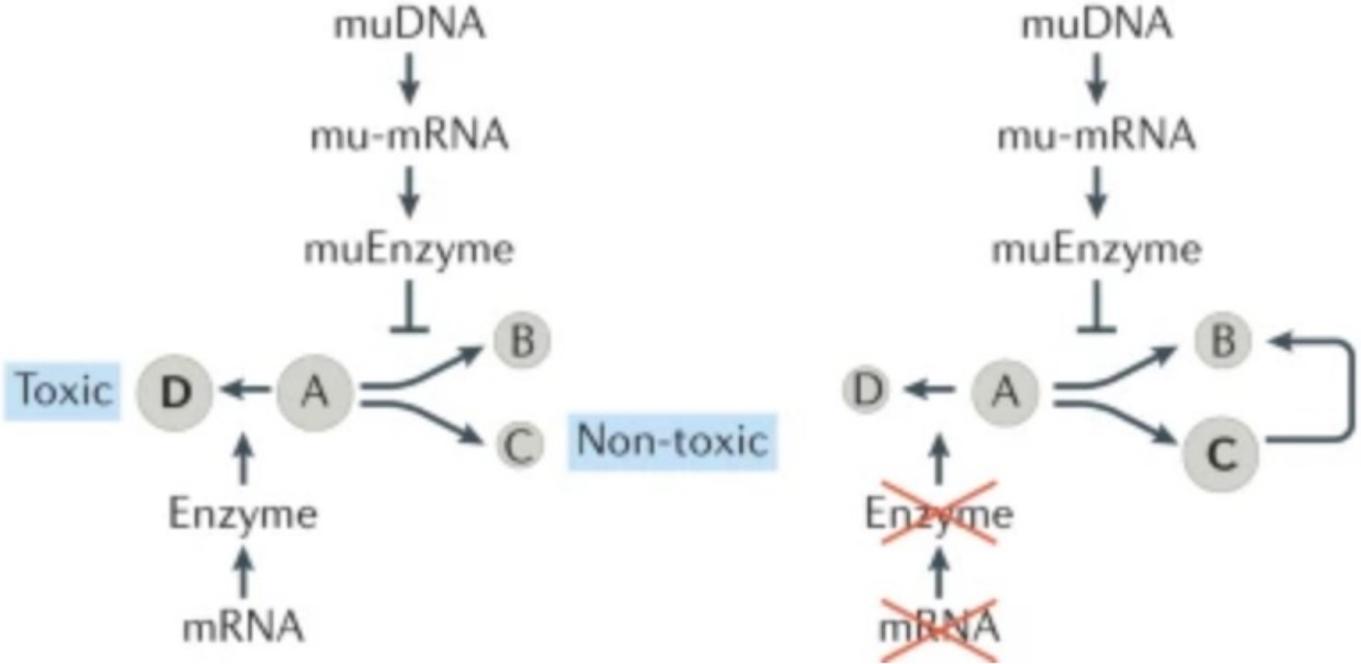
Energiebereitstellung im Muskel



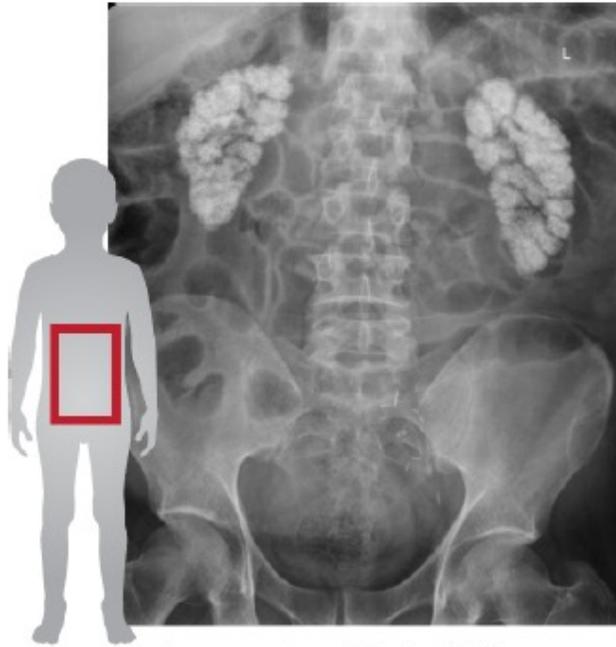
Modellierung von Stoffwechsel



Können wir den Stoffwechsel therapeutisch reprogrammieren?

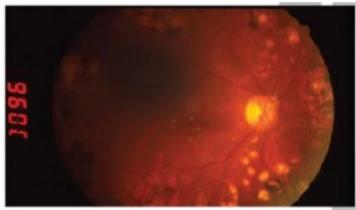


Primäre Hyperoxalurie



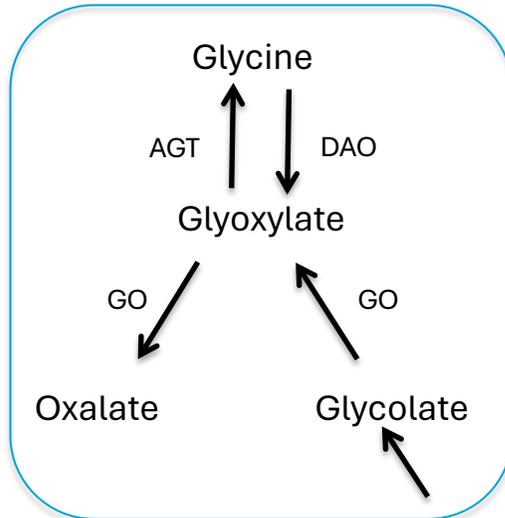
Case courtesy of Dr Ian Bickle,
Radiopaedia.org, rID: 45927.

- Genetische Erkrankung
- Systemische Oxalose (Überproduktion von Oxalat)
- Multisystemische Ablagerung of Ca-Oxalate Kristallen
- Nierensteine, Verkalkung der Nieren
- Ca-Oxalate Ablagerungen auch in anderen Organen

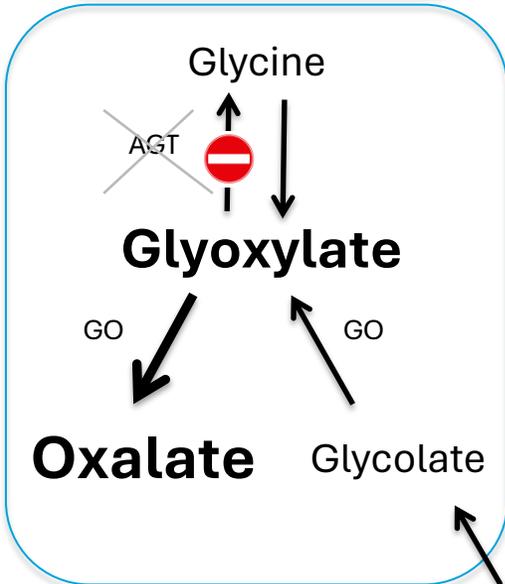


Primäre Hyperoxaluria: Metabolische Reprogrammierung durch Lumasiran

Gesund



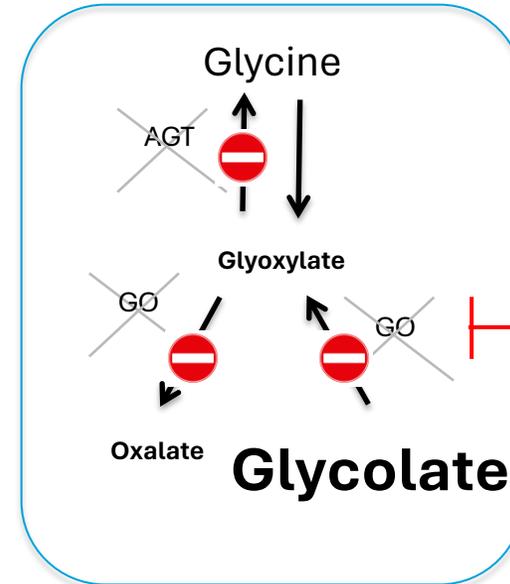
Primäre Hyperoxalurie



ALN-GO1 siRNA



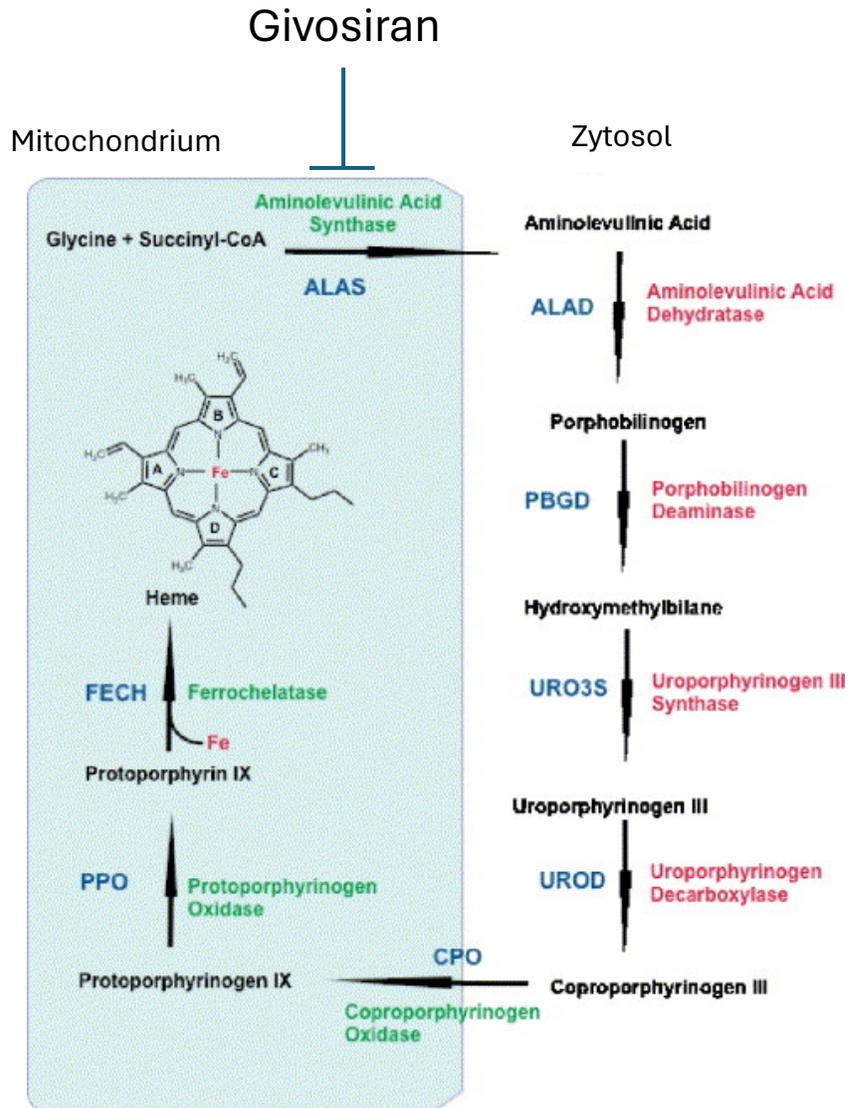
Therapie mit Lumasiran



Lumasiran

Citratzyklus → ATP

Akute Porphyrien



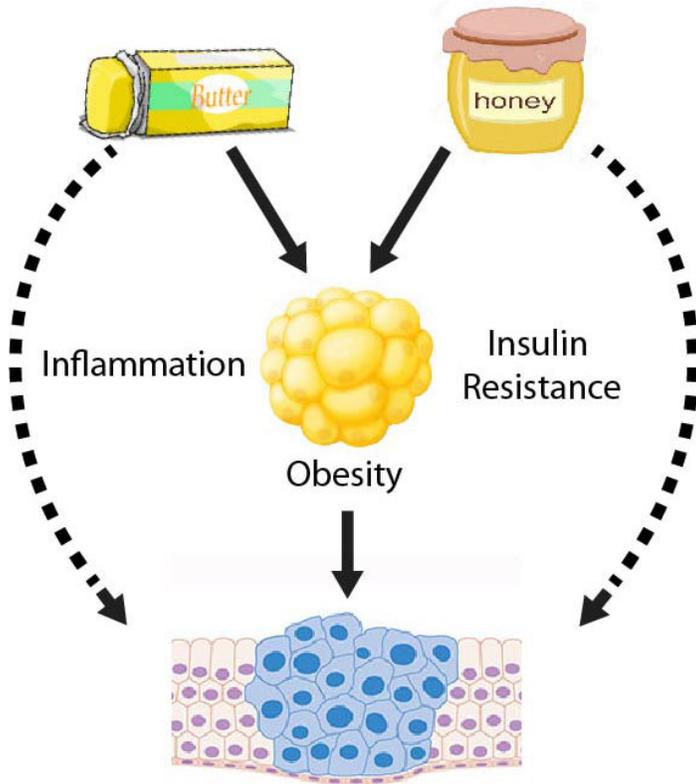
Genetische Erkrankungen in der Heme Biosynthese

Mutationen in PBGD Gene führt zu toxischen Anreicherung von Porphobilinogen, was neurotoxisch ist und zu stärksten abdominalen Krämpfen führt.

Verlangsamung der Biosynthese schritte oberhalb des Gendefektes verhindert die Anreicherung toxischer Metabolite

Metabolismus von Tumorzellen

Reprogrammierter Stoffwechsel von Krebszellen fördert das Tumorwachstum



Verstärkte Glykolyse erzeugten Bausteine, die die unkontrollierte Vermehrung von Krebszellen unterstützen

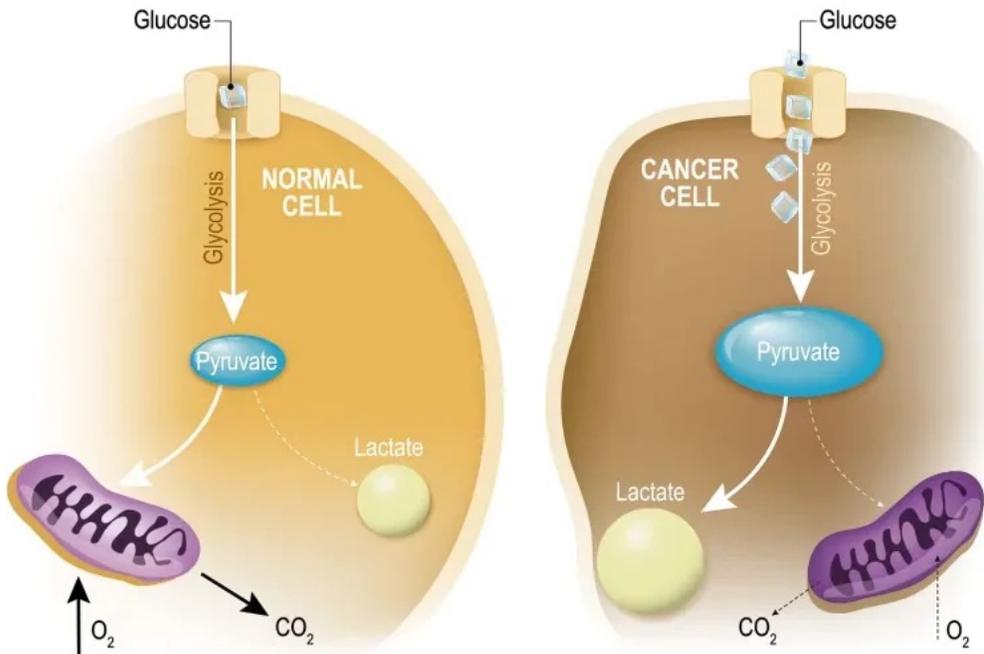
Kohlenhydrate können die Mikroumgebung des Tumors modulieren, was die Krebsinvasion und Metastasierung erleichtert

Metabolische Interventionen sind neue Ansätze für die Krebsbehandlung

Der Warburg Effekt

Normale Zelle

Tumor Zelle

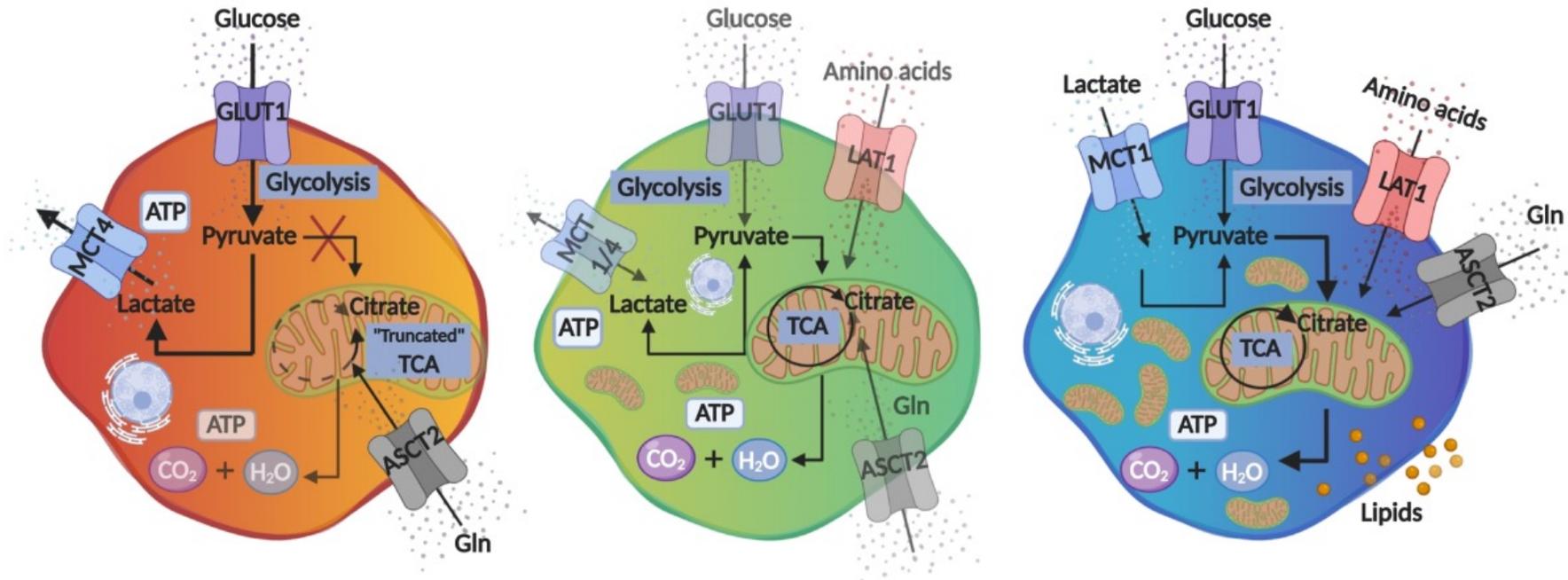


Warburg effect

- ist ein Kennzeichen des Stoffwechsels von Krebszellen.
- bezeichnet die Verlagerung der Energieproduktion vom effizienten Weg der oxidativen Phosphorylierung zur Glykolyse.
- erlaubt grössere Verfügbarkeit von Aminosäuren
- verschafft Krebszellen in hypoxischen Umgebungen Vorteile, die sich aus ihrem schnellen und unbegrenzten Wachstum ergeben.

Metabolische Abhängigkeiten von Tumoren

Continuous metabolic transition



Warburg (glycolytic) phenotype

- high proliferation
- increased glycolysis
- high lactate production, low O₂ consumption
- low mitochondrial mass/ROS

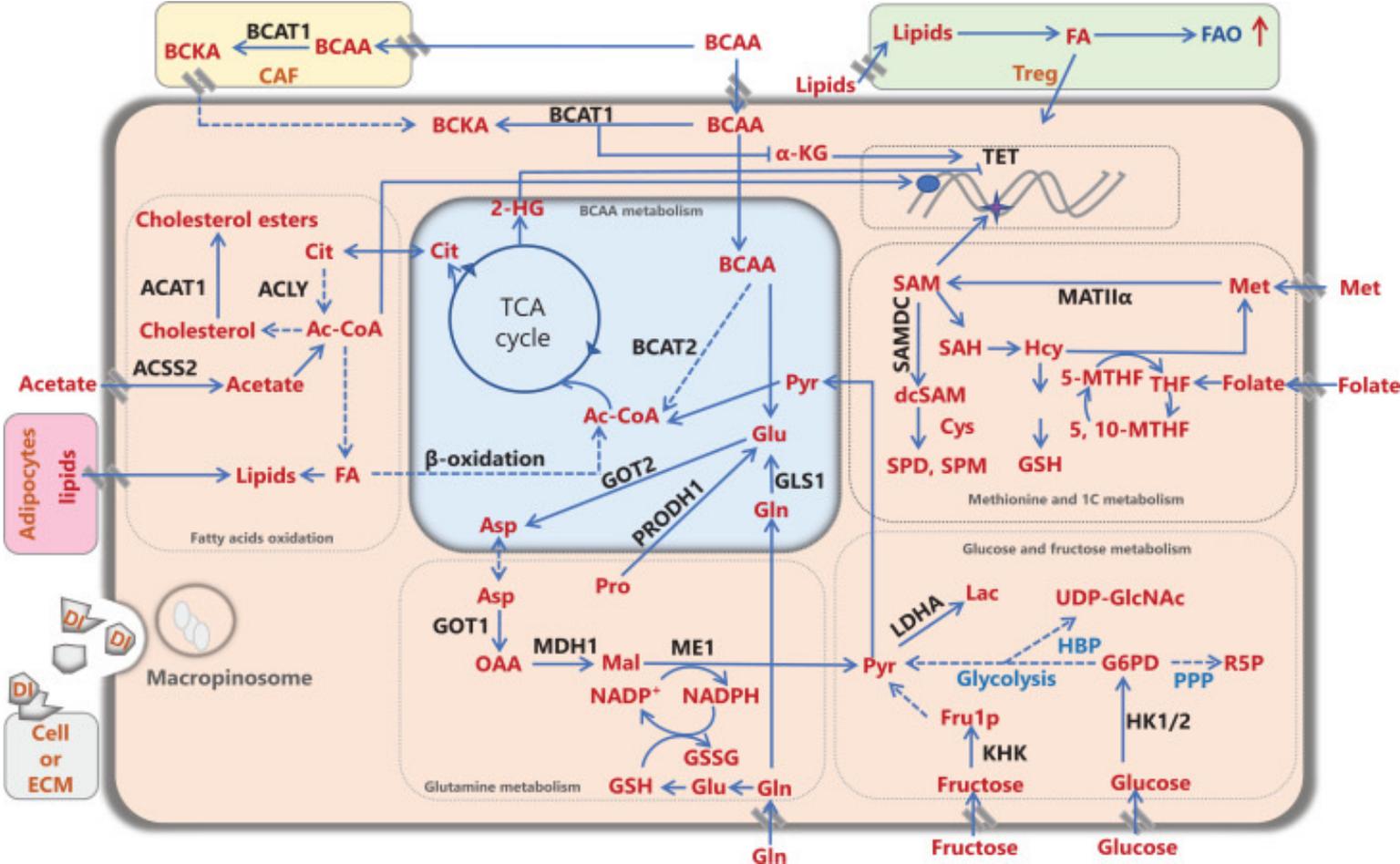
Hybrid phenotype

- increased glycolysis and OXPHOS
- high metastatic potential
- resistant to therapy
- high flexibility and plasticity

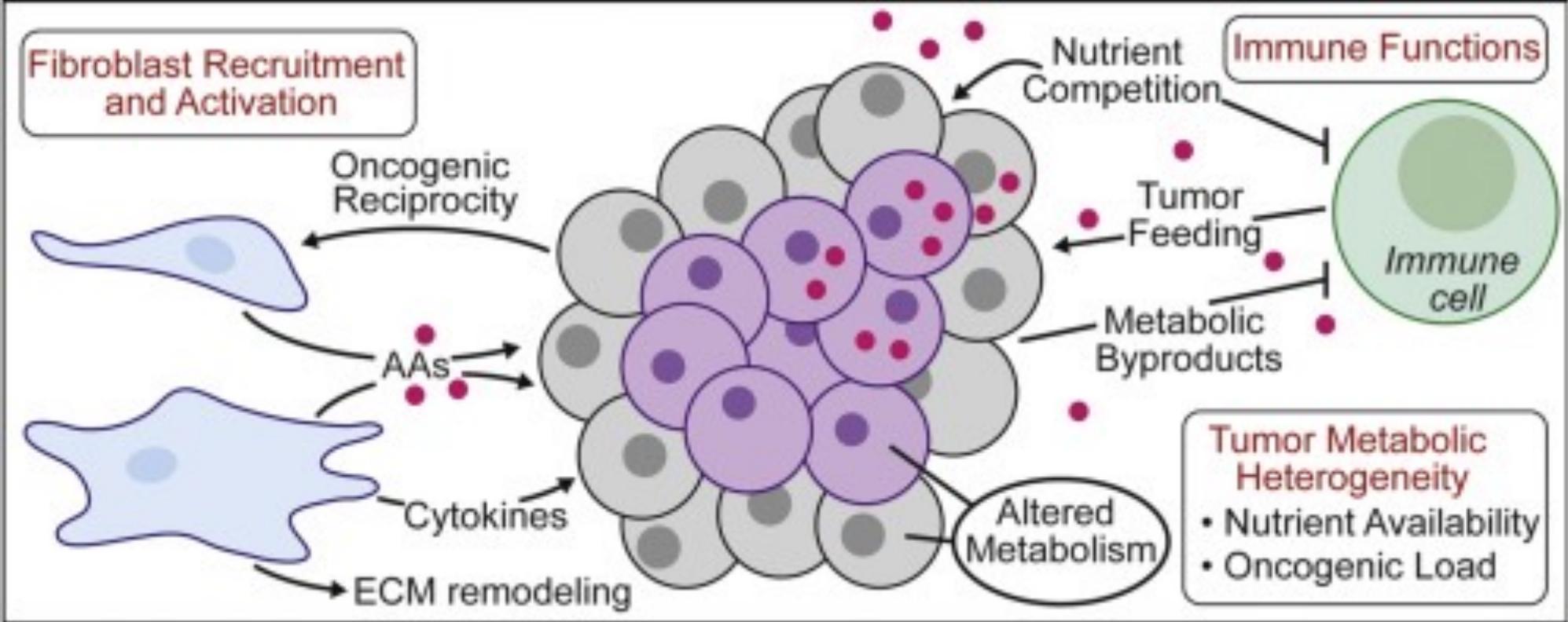
OXPHOS phenotype

- slow proliferation
- high OXPHOS
- high O₂ consumption, low lactate production
- high mitochondrial mass/ROS
- possible lactate and other alternative nutrient utilization

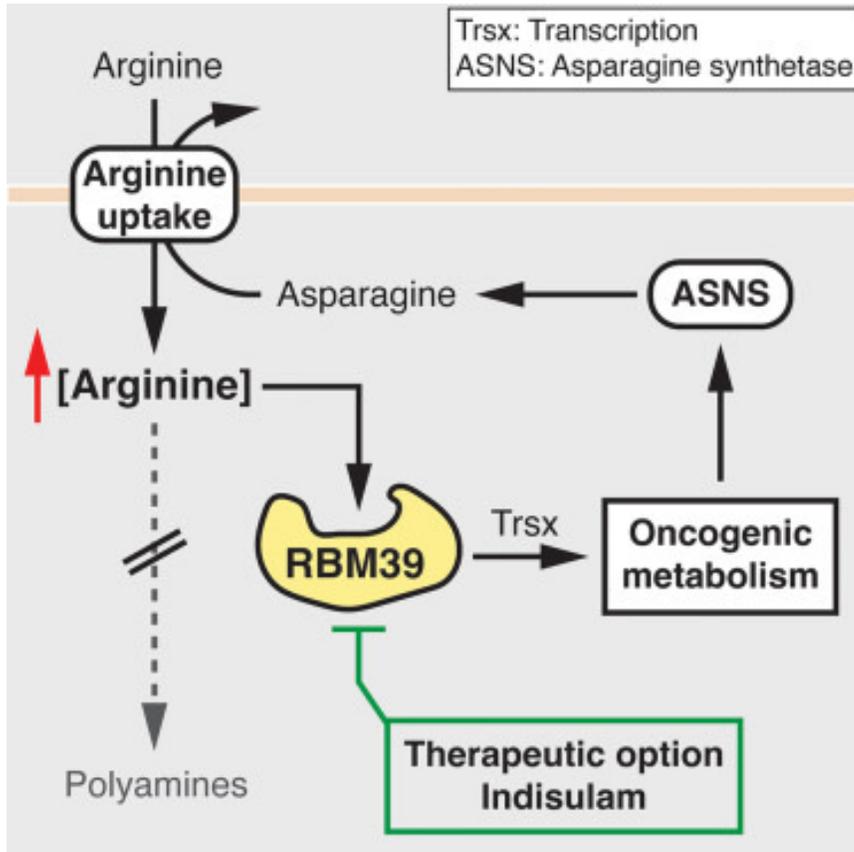
Zielgerichtet den Krebsstoffwechsel beeinflussen



Zielgerichtet den Krebsstoffwechsel beeinflussen



Aminosäure Metabolismus bei Lebertumoren



Arginin ist in Lebertumoren angereichert.

Die hauptsächliche Funktion von L-Arginin liegt in der Verwendung zum Aufbau von Proteinen.

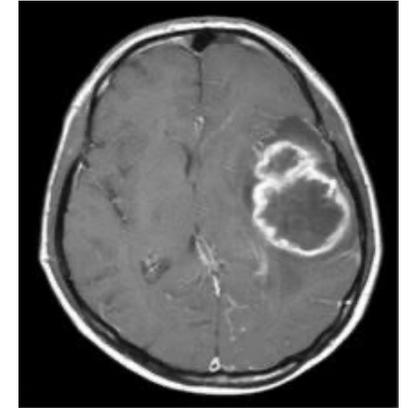
L-Arginin dient als Vorläufer bei der Synthese von Kreatin, das in Form von Kreatinphosphat ein wichtiger Energiespeicher ist.

Arginin aktiviert das onkogene Protein RBM39, das die Transkription von vielen onkogenen metabolischen Genen aktiviert.

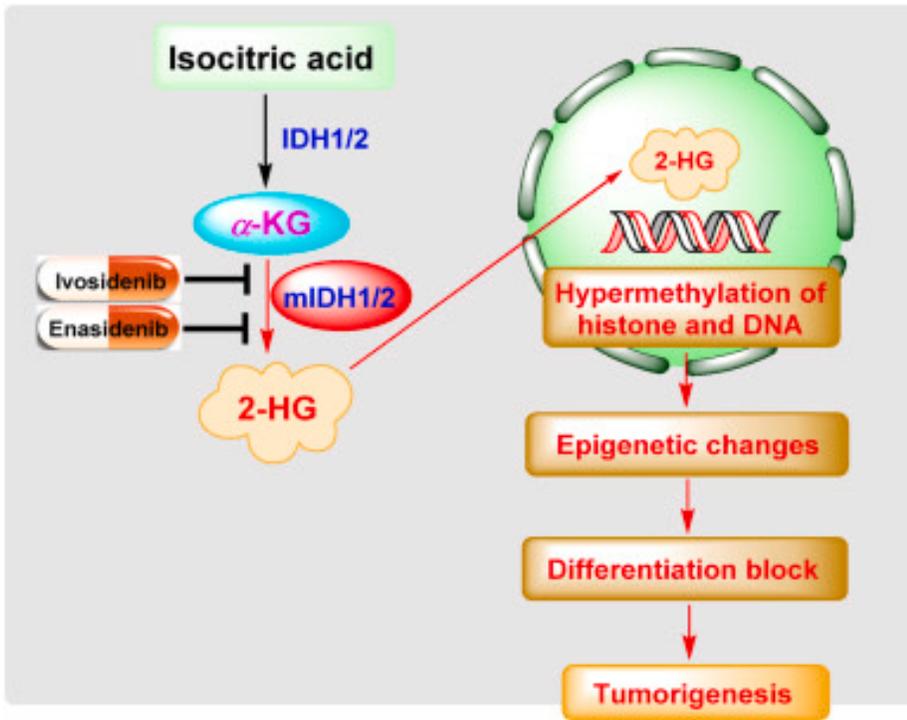
Eine Hemmung von RBM39 durch Indisulam vermindert die Aufnahme von Arginin und das Tumorstadium.

Metabolismus bei Gliomen

MRI



Gliom Grad 4



Mutationen in IDH, einem Enzym des Citratzyklus, erzeugen neue enzymatische Aktivitäten, die Onkometabolite herstellen, die das Tumorstadium beschleunigen

The end

Danke für Ihr Interesse