

## Glucose als Signalgeber

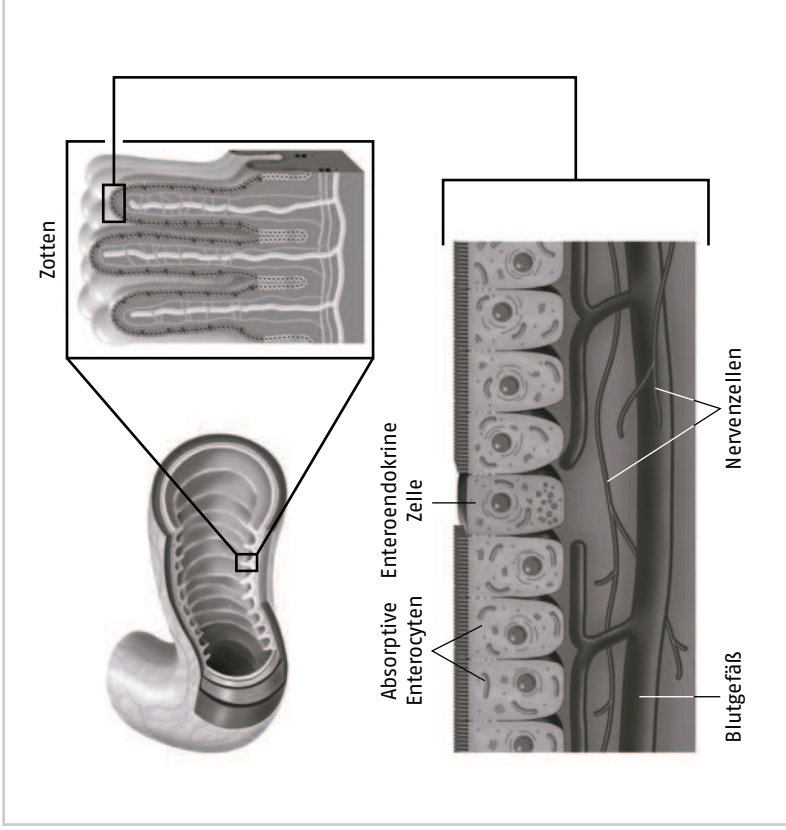
Glucose ist eines der häufigsten Biomoleküle auf diesem Planeten. Während der Photosynthese binden Pflanzen Kohlendioxidmoleküle der Luft und bilden daraus Glucosemoleküle. Mit nur wenigen Ausnahmen haben alle Organismen im Lauf der Evolution zahlreiche Mechanismen entwickelt, diesen Zucker für eine Vielzahl von Auf- und Abbauprozessen zu verwenden. Glucose dient sowohl als Baumaterial als auch ganz besonders als Energielieferant. Tiere sind dabei auf externe Ressourcen angewiesen, da sie nicht in der Lage sind, Glucosemoleküle vollständig selbst herzustellen. Bei den Organismen entstanden zahlreiche Anpassungen sowohl an äußere Zuckerquellen als auch an inneren Signalwegen unter den verschiedenen Organen und Geweben. Vermenschlicht formuliert war es eine geniale Idee, die Glucose selbst als Signalgeber für zahlreiche Glucose-verarbeitende Prozesse einzusetzen. Sie fungiert als Signal für die Aufrechterhaltung des Glucose- und Energiehaushaltes, sie kann die Transkription bestimmter Gene regulieren, die Ausschüttung von Hormonen beeinflussen und sie wirkt auf bestimmte Neurone, die an der Regulation des Glucosehaushalts beteiligt sind.

## Glucosetransporter im Dünndarm

Unser Dünndarm ist mit zahlreichen verschiedenen Zelltypen ausgekleidet, die jeweils auf bestimmte Prozesse spezialisiert sind. Eine Gruppe, die absorptiven Enterocyten, nehmen Zucker wie Glucose, Fructose und Galactose aus dem Darminhalt auf, schleusen sie durch sich hindurch und reichen sie auf der gegenüberliegenden Seite weiter in die Blutbahn. Da Zucker die Zellmembranen nicht so ohne weiteres durchqueren können, produzieren die Zellen spezielle Transportproteine, die sie zum einen in die Membranen der Mikrovilli einbauen, die in den Darmraum hineinreichenden Ausstülpungen, und zum anderen in die Membran der gegenüberliegenden Seite, dort, wo Blutgefäße, Lymphgefäße und Nervenbahnen verlaufen.

Das für den Glucose- und den Galactosetransport zuständige Protein trägt den etwas umständlichen Namen Natrium/Glucose Cotransporter 1 oder kurz SGLT1. Es transportiert gleichzeitig Natrium (engl. Sodium) und ein Zuckermolekül aus dem Darminhalt in die Zelle hinein. Für den Import von Fructose ist das Protein GLUT-5 zuständig. In der gegenüberliegenden Membranseite befinden sich zahlreiche GLUT-2, eine andere Gruppe von Transportern, die alle drei Zuckersorten wieder aus der Zelle hinausbefördern.

Man hat festgestellt, dass durch die Aufnahme größerer Zuckermengen, beispielsweise durch stark gesüßte Getränke, die Anzahl der Glucosetrans-



**Abbildung 16:** Aufbau des Dünndarms

porter SGLT1 in den absorptiven Enterocyten verdoppelt wird. Das setzt voraus, dass der Darm in der Lage sein muss, Zuckersignale zu empfangen und in die Produktion von Transportproteinen umzusetzen.

### Süßrezeptoren im Dünndarm

In den Geschmacksknospen unserer Zunge liegen Sinneszellen, die spezielle Süßrezeptoren bilden. Sie bestehen aus jeweils zwei Proteinen, die die Bezeichnung T1R2 und T1R3 (*Taste Receptor*) tragen. Substanzen, die aufgrund ihrer Form und der Ladungsverteilung auf ihrer Oberfläche dort andocken können, stimulieren diesen Rezeptor, wodurch ein zellinternes Signalmoleküle namens Gustducin aktiviert wird, das dann seinerseits eine Reaktionskaskade in Gang setzt, an deren Ende das Signal auf eine Nervenzelle übertragen wird.

Eine weitere Familie von Darmzellen, die enteroendokrinen Zellen, produzieren dieselben Süßrezeptoren wie die Geschmackssinneszellen der Zun-

ge, und die Rezeptoren aktivieren dasselbe Signalmolekül, nämlich Gustudin. Zellen der Zunge und Zellen des Dünndarms besitzen also dasselbe Starterset für die Verarbeitung der Information „süß“. Die enteroendokrinen Zellen verarbeiten dieses Signal jedoch nicht zu einem Nervensignal, sondern zu einem Hormonsignal. Sie schütten als Antwort auf ein Süß-Signal zahlreiche endokrine Hormone aus, u. a.:

- Serotonin (5-HT), stimuliert die Darmbewegung und reguliert die Weitung der Blutgefäße,
- Cholecystokinin (CCK), löst das Sättigungsgefühl aus, stimuliert die Darmbewegung, aktiviert den Gallenfluss und die Sekretion des Pankreasreasaftes,
- Neurotensin, hemmt die Magensäuresekretion und stimuliert die Darmbewegung,
- Glucoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP), stimuliert in den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse die Insulinfreisetzung,
- Glucagonähnliches Peptid 1 (GLP-1), stimuliert in den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse die Insulinfreisetzung, hemmt in den Alpha-Zellen der Bauchspeicheldrüse die Produktion von Glucagon (das Glykogen abbaut und dadurch den Blutzuckerspiegel hebt), löst das Sättigungsgefühl aus,
- Glucagonähnliches Peptid 2 (GLP-2), reguliert das Wachstum des Darms, aktiviert enterische (zum Darmsystem gehörende) Nerven und
- PYY (Peptid Tyrosyl-Tyrosin), löst letztlich ein Sättigungsgefühl aus.

Dies ist eines der Beispiele, bei denen man erleichtert zur Kenntnis nimmt, dass solche Prozesse auch ohne unser aktives Zutun korrekt ablaufen. Es ist erstaunlich, wie viele verschiedene Prozesse allein dadurch in Gang gesetzt werden, dass bestimmte Zellen des Dünndarms süß „schmecken“ können.

### **GLP-2 aktiviert die Transporter-Produktion**

Die Suche nach dem Signalgeber, der die absorptiven Enterocyten dazu veranlasst, mehr SGLT1 zu produzieren, scheint noch nicht vollkommen abgeschlossen zu sein. Es spricht aber eine Menge dafür, dass das Hormon GLP-2 eine entscheidende Rolle dabei spielt. Da auf Nerven des Darms Rezeptoren für dieses Hormon gefunden wurden, liegt die Vermutung sehr nahe, dass GLP-2 dort andocken und die Neurone aktivieren kann.

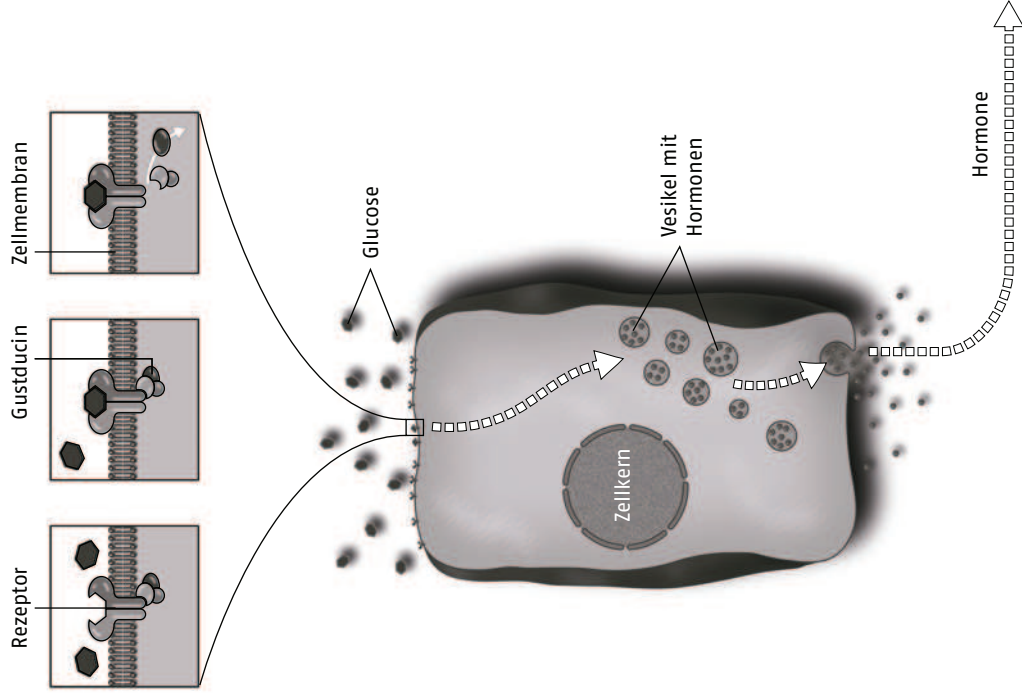
Die Modellvorstellung der Signalkette sieht folgendermaßen aus: Enteroendokrine Darmzellen können über Süßrezeptoren Zuckermoleküle im Dünndarm wahrnehmen. Ab einer bestimmten Schwellenkonzentration set-

zen sie in Reaktion auf die Zuckermenge verschiedener Hormone frei, die den Organismus auf die Aufnahme und Weiterverarbeitung neuer Zuckermoleküle vorbereiten. Eines der Hormone, GLP-2, bindet an die Rezeptoren enterischer Nervenzellen, die das Signal den Darm entlang weiterleiten und dann ihrerseits Signalmoleküle ausschütten. Letztlich sind es diese Moleküle, die an die absorptiven Enterocyten andocken und die Zellen dazu veranlassen, ihre SGLT1-Produktion zu erhöhen. Die Transportproteine werden dann in die Mikrovilli der Zellmembran eingebaut, und die Darmzellen können wesentlich schneller die Zuckermoleküle aus dem Darminhalt aufnehmen und an die Blutbahn weiterreichen.

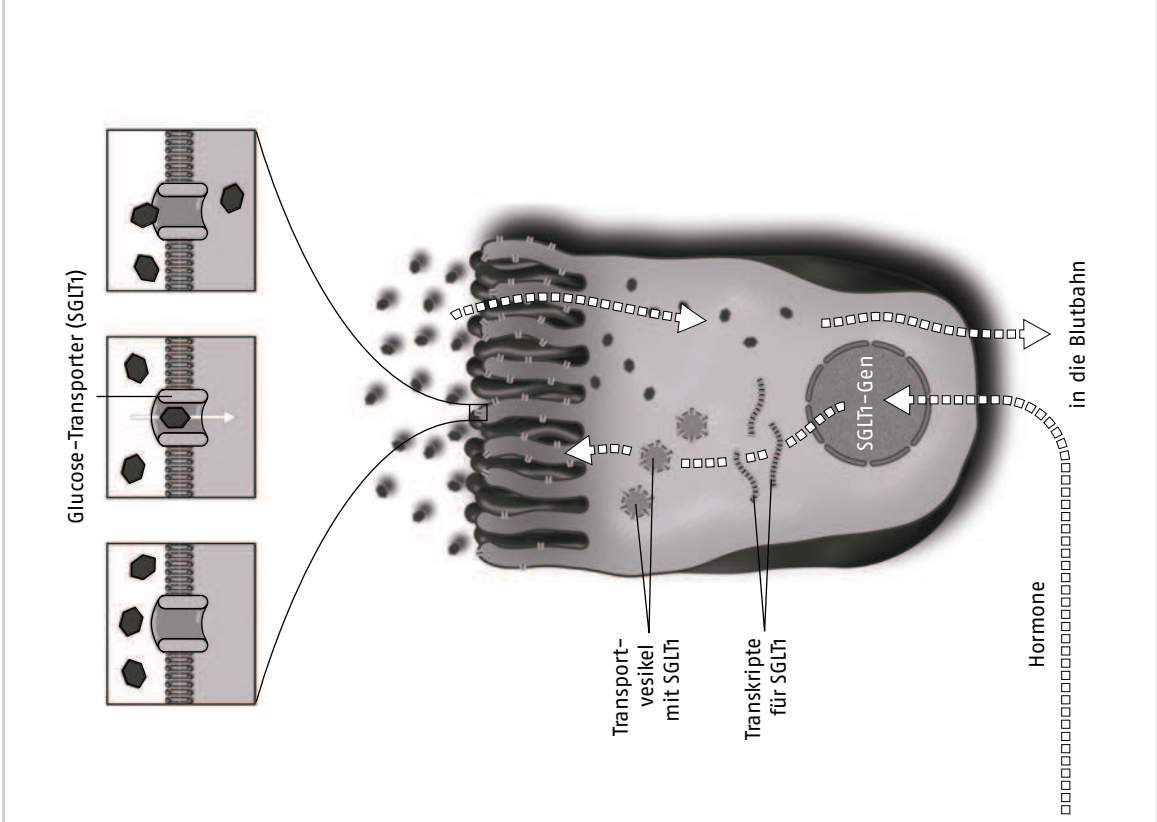
Nicht nur beim Menschen, auch bei Tieren erforscht man derartige Prozessabläufe. Interessanterweise hat man bei Hühnern und Katzen festgestellt, dass nach Aufnahme größerer Zuckermengen die Darmzellen nicht mehr SGLT1 produzieren. Die Erklärung dafür findet sich in der genetischen Ausstattung der Tiere. Bei Katzen ist das Gen für einen der beiden Süßrezeptoren, T1R2, defekt und wird nicht abgelesen. Und Hühner besitzen erst gar kein Gen für diesen Rezeptor. Das bedeutet, dass weder Hühner noch Katzen süß als Geschmacksqualität wahrnehmen können – weder auf der Zunge noch im Dünndarm. Und wenn die Darmzellen Zuckermoleküle nicht wahrnehmen können, können sie auch nicht darauf reagieren. Anfang 2012 wurden die Geschmacksrezeptor-Gene verschiedener Raubtiere analysiert, und man erkannte, dass die Reduktion von Geschmackswahrnehmungen Anpassungen an die Ernährungsweisen darstellen. Seelöwe, Seebär, Zwergotter, Großer Tümmler, Fossa (Frettkatze), Tüpfelhäne und Bänderlinsang (verwandt mit Schleichkatzen) verfügen über keine funktionsfähigen Gene für Süßrezeptoren. Bei diesen Tieren, die sich von Fleisch und Fisch ernähren und teilweise ihre Beute auch noch unzerkaut verschlingen, gibt es nichts Süßes, was es sich zu schmecken lohnen würde. Es liegt hier also kein Selektionsdruck auf der Fähigkeit, Süßes wahrnehmen zu können. Und da Sparsamkeit eines der Grundprinzipien in der Organisation von Lebewesen ist, wird nicht Benötigtes auch nicht mehr hergestellt – ähnlich den Lactasen, deren Produktion bei Säugetieren eingestellt wird, wenn nach der Stillzeit für den Rest des Lebens keine Lactose mehr zu erwarten ist.

### **Süßstoffe, Zuckertransporter und Hormone**

Kaum ein Säugetier ist so gut untersucht wie die Labormaus. Daher weiß man auch, dass Mäuse, im Gegensatz zu uns, Aspartam nicht wahrnehmen können. Der synthetische Süßstoff schmeckt für uns 180-mal süßer als Saccharose und wird besonders in der Getränke-, aber auch in der Kaugummi-



**Abbildung 17:** Glucosetransport im Dünndarm, enteroendokrine Zelle. Glucosemoleküle binden an den Süßrezeptor, Gustducin wird aktiviert und setzt eine Reaktionskaskade in Gang, die zur Ausschüttung zahlreicher Hormone führt. Eines davon ist GLP-2, das bestimmte Nervenzellen des Darms aktiviert.



**Abbildung 18:** Glucosetransport im Dünndarm, absorptive Enterocyte. Die Nervensignale werden auf die Enterocyten übertragen und führen zum Ablesen des SGLT-Gen. Transportvesikel bringen die Glucosetransporter zur Zelloberfläche. Glucose kann nun aufgenommen, durch die Zelle geschleust und in die Blutbahn gebracht werden.

Industrie eingesetzt. Wenn die Süßrezeptoren der Mäusezunge dieses Molekül nicht binden können, können es die Rezeptoren der Dünndarmzellen logischerweise ebenso wenig; folglich schmeckt der Darm diese Substanz nicht und erhöht auch die Produktionsrate der Zuckertransporter nicht.

Ansonsten gilt für die Maus dasselbe wie für uns: Süßstoffe, die auf der Zunge süß schmecken, bewirken im Dünndarm dasselbe wie Zuckermoleküle. Es konnte nachgewiesen werden, dass zahlreiche Süßstoffe ebenso die Verdopplung der Produktionsrate von SGLT1-Proteinen bewirken wie Glucose und dass Süßstoffe wie Zucker die Ausschüttung endokriner Hormone veranlassen.

Wer Süßstoffe regelmäßig als Zuckersatz verwendet, läuft Gefahr, ein komplexes System durcheinanderzubringen. Wie eingangs erwähnt, nimmt die Verarbeitung von Glucose eine zentrale Stellung innerhalb unseres Stoffwechselgefüges ein. Werden die Süßrezeptoren im Darm aktiviert, werden u. a. Hormone freigesetzt, die ein Sättigungsgefühl auslösen – auch wenn wir keine weiteren Nährstoffe aufgenommen haben. Allerdings befinden sich in unseren Blutgefäßen und in vielen Organen eine Art Zuckersensoren, die permanent die Glucosekonzentration im Körper messen. Sinkt diese Konzentration unter einen bestimmten Schwellenwert, wird ein Hungergefühl ausgelöst. So entstehen beim Verzehr von Süßstoffen zwei sich widersprechende Signale: Der Darm sendet ein Sättigungsgefühl, die Zuckersensoren in den Blutgefäßen ein Hungergefühl (denn es sind ja aus dem Darm keine Zuckermoleküle in die Blutbahn gelangt). Schließlich siegt das Hungergefühl, denn die Glucosekonzentration im Blut wird im Rahmen der autonomen, nicht beeinflussbaren Informationsverrechnung stärker gewichtet als der Darminhalt. Die vermehrte Produktion von Zuckertransportern in den Darmzellen kann ebenfalls nicht beeinflusst werden und führt dazu, dass die Kalorienausbeute aus dem Darminhalt noch vergrößert wird.

Über die meisten Süßstoffen wird gesagt, dass sie im Gegensatz zur Glucose keinen Einfluss auf die Insulinwerte nehmen können, da sie gar nicht erst in die Blutbahn gelangen und daher auch nicht die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse zur Insulinsekretion anregen können. Allerdings werden die Beta-Zellen nicht nur direkt durch Glucose aktiviert, sondern auch indirekt über Inkretine. Die Bezeichnung dieser Hormone leitet sich aus ihrer Wirkung ab: *Intestinal Secretion of Insulin*. Zu den Inkretinen gehören das Glucagonähnliche Peptid 1 (GLP-1) und das Glucoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP), die beide als Antwort auf die Aktivierung der Süßrezeptoren im Darm von den enteroendokrinen Zellen ausgeschüttet werden. Unter anderem fördern GLP-1 und GIP die Synthese und Freisetzung von



Insulin aus den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse. Über diesen Weg nehmen Süßstoffe denn doch einen Einfluss auf den Insulinwert. Inzwischen sehen zahlreiche Forscher auch einen sehr deutlichen Zusammenhang zwischen regelmäßigem Süßstoffverzehr, Diabetes-2 und Übergewicht.

### **Glucose und die Expression von Genen**

Die Leber ist das wichtigste Organ für den Kohlehydratstoffwechsel und für die Neusynthese von Fetten. In ihren Zellen finden u. a. die Gluconeogenese (bei der beispielsweise das in den Muskeln entstandene Lactat wieder in Glucose überführt wird), die Glykogenese (bei der aus Glucosemolekülen die „tierische Stärke“ Glykogen synthetisiert wird), die Glykolyse (bei der Glucose zu Pyruvat abgebaut wird) sowie die Lipogenese (bei der aus Zwischenprodukten des Glucoseabbaus Fette synthetisiert werden). Bei diesen Prozessen sind viele verschiedene Proteine und Enzyme beteiligt, deren Gene in den Leberzellen je nach Bedarf abgelesen werden. An der Regulation einiger Gene ist ein Protein mit der Bezeichnung *Carbohydrate Response Element Binding Protein* (abgekürzt ChREBP) beteiligt. Es handelt sich dabei um einen Transkriptionsfaktor, also ein Protein, das den Ableseprozess von Genen reguliert. Wie jeder Transkriptionsfaktor bindet ChREBP nur an eine ganz bestimmte Nukleotidsequenz der DNA; in diesem Fall wird sie *Carbohydrate Responsive Element* (ChoRE) genannt und hat Einfluss auf über 20 Gene, darunter solche für Enzyme des Glucose- und Fructoseabbaus, der Fettsäure- und Triglyceridsynthese, der Glykogensynthese, einige Regulatorproteine und nicht zuletzt auf den Glucosetransporter GLUT-2, der Glucosemoleküle aus dem Blut in die Leberzellen hinein transportiert.

Das Gen für ChREBP liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 7 und wird in geringen Mengen in verschiedenen Organen wie Darm, Niere, Hypothalamus, aber auch im Fettgewebe und in Zellen der Skelettmuskulatur abgelesen. Der wichtigste Wirkort für ChREBP ist jedoch die Leber, in der es einen zentralen Regulationsfaktor für die Lipogenese darstellt. Es reguliert die Produktion der Leber-Pyruvatkinase (entscheidend für die Energiegewinnung durch die Glykolyse), der Acetyl-CoA-Carboxylase (katalysiert den ersten Schritt der Fettsäuresynthese) und der Fettsäure-Synthase (katalysiert den Hauptprozess der Lipogenese). Indem dieser Transkriptionsfaktor durch Glucose bzw. seine Abbauderivate aktiviert wird, wird sichergestellt, dass die Leberzellen erst bei einem ausreichend großen Glucoseangebot den Zucker in Fettsäuren und Triglyceriden umwandeln.

Zahlreiche ChREBP-Moleküle liegen als inaktive Vorstufen im Plasma der Leberzellen. Die Funktionsweise des Proteins ist ebenso komplex wie