



© 2005/6 Dr. med. habil. Stephan Gromer
Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 504
D-69120 Heidelberg
Stephan@Gromer-Online.de · <http://www.gromer-online.de>



**Namensnennung – Nicht kommerziell – Weitergabe unter gleichen Bedingungen
2.0 Deutschland**

Sie dürfen:

- den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen
- Bearbeitungen anfertigen

Zu den folgenden Bedingungen:



Namensnennung.

Sie müssen den Namen des Autors/Rechtsinhabers nennen.



Keine kommerzielle Nutzung.

Dieser Inhalt darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



Weitergabe unter gleichen Bedingungen.

Wenn Sie diesen Inhalt bearbeiten oder in anderer Weise umgestalten, verändern oder als Grundlage für einen anderen Inhalt verwenden, dann dürfen Sie den neu entstandenen Inhalt nur unter Verwendung identischer Lizenzbedingungen weitergeben.

- Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter die dieser Inhalt fällt, mitteilen.
- Jede dieser Bedingungen kann nach schriftlicher Einwilligung des Rechtsinhabers aufgehoben werden.

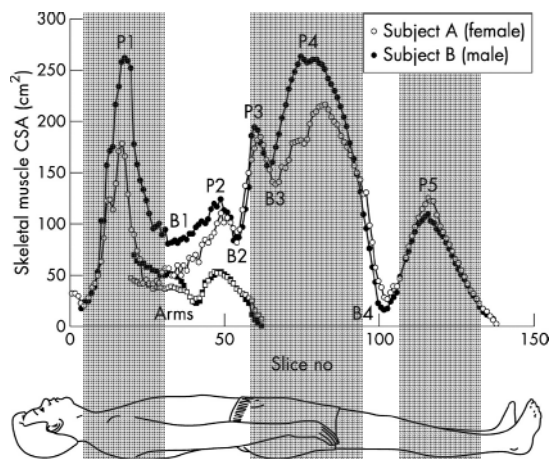
Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts bleiben hiervon unberührt.

Eine Zusammenfassung des Lizenzvertrages in allgemeinverständlicher Sprache finden Sie hier:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/de/legalcode>

Der Skelettmuskel in Zahlen

© 2005 S. Gromer



Die **Skelettmuskelmasse (SM)** beim jungen, sportlichen, *normalgewichtigen* Erwachsenen in Relation

- zum **Gesamtkörpergewicht (SM/BW)**

♂ **35%** ♀ **25%**

- zur fettfreien Körpermasse (SM/FFM)

♂ **40%** ♀ **33%**

- zur Körpergröße (SM/Größe)

♂ **13 kg/m** ♀ **8,5 kg/m**

Der Muskel bildet daher rund 25 kg der Gesamtkörpermasse. Da 1 g Skelettmuskel etwa 0,21 g Protein enthält, stellt der **Skelettmuskel** mit 5,5 kg **etwa die Hälfte** der rund 11 kg **Gesamtkörperprotein** (Zahlen für 75 kg „Standardmensch“).

Frauen haben im Vergleich zu Männern im allgemeinen eine **absolute wie relative geringere Skelettmuskelmasse**.

Die Skelettmuskulatur bildet einen großen Teil unserer Körpermasse. Neueste Untersuchungen (Abe, T. et al. Br J Sports Med 2003; 37:436-440) zeigen, dass der Muskel, je nach Geschlecht 25% bis 35% des Körpergewichtes ausmacht. Diese Werte liegen etwa 10% unter dem, was sich noch in vielen Lehrbüchern findet. Dort wurde oftmals auch das umgebende Fettgewebe mitgerechnet. Um das Problem des individuell stark unterschiedlichen Fettanteils bei dieser Betrachtung zu umgehen, wird heute der Anteil bezogen auf die fettfreie Masse bestimmt. Der Muskelanteil in Relation zur fettfreien Körpermasse kann bis etwa 50% gesteigert werden.

Der Muskel verbraucht bereits in Ruhe etwa 15-20% des aufgenommenen Sauerstoffs. Er enthält 50-60% des Körperwassers und etwa 70% des Kaliums. Bei Ruhe liefert der Muskel 18% der Körperwärme, bei Arbeit bis zu 80% (und 40°C).

Bei längerfristigem Hunger wird Muskelmasse, genauer Muskelprotein, für die Gluconeogenese abgebaut. Dabei gilt als Faustregel:

1 g „Stickstoff“ entspricht ≈ 6,25 g Eiweiß ≈ 30 g Muskulatur

Wobei sich der „Stickstoff“ auf die renale Ausscheidung via Harnstoff (und Ammoniak) bezieht. Maximal 30% der Muskelmasse können wir ohne größere Funktionseinbußen „verheizen“.

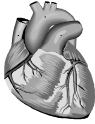
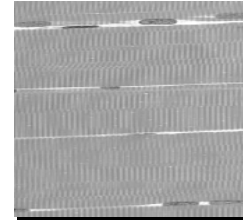
Es sei nebenbei erwähnt, dass ein Absinken des Fettanteils bei Frauen auf unter etwa 12% (normal etwa 26%) eine (reversible) Amenorrhoe wegen insuffizienter Sexualhormonbildung (Estrogene) zur Folge haben kann.

Muskelarten und Funktionen



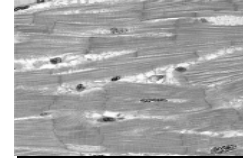
Die Funktionen des **Skelettmuskels** sind insbesondere die

- **Körperbewegung**
- **aktive Sicherung der Körperhaltung**
- Thermogenese



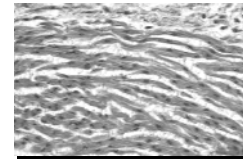
Der **Herzmuskels** dient als

- **Flüssigkeitspumpe** der Aufrechterhaltung von Blutdruck und Blutfluss



Die **glatte Muskulatur** insbesondere dient der

- Engstellung von Hohlorganen und Gefäßen
- gerichtete Peristaltik ...

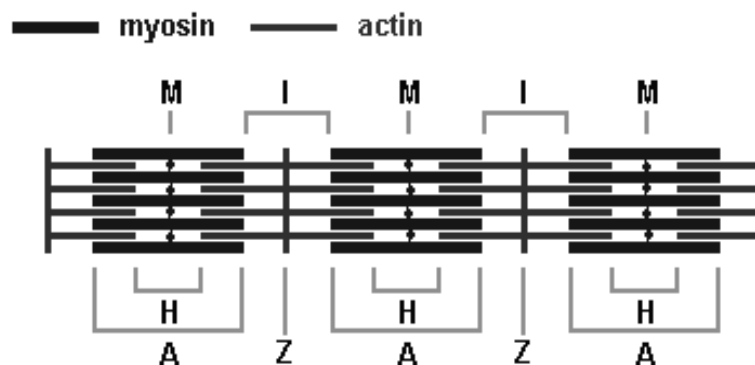


Muskelzellen leisten *mechanische* Arbeit
Die benötigte Energie stammt aus ihrem Energiestoffwechsel
Muskelzellen wandeln chemische Energie in Mechanische

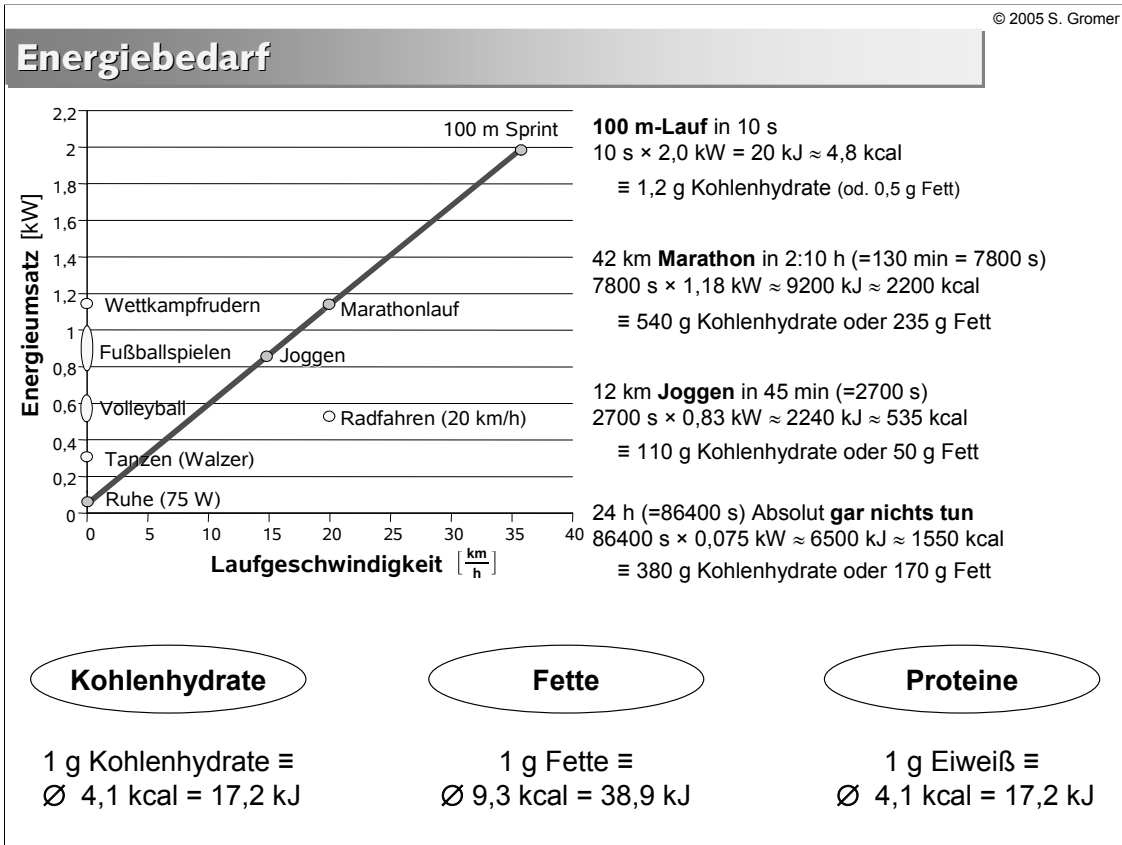
Es gibt verschiedene Arten von Muskulatur:

Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur und glatte Muskulatur. Diese unterscheiden sich in vielen Aspekten. So ist beispielsweise glatte Muskulatur sehr viel effizienter im Umgang mit Energie: Für die selbe Kraftentwicklung benötigt sie nur etwa 1% des ATPs, welches der schnelle Skelettmuskel für die gleiche Kraftentwicklung benötigt. Dafür ist sie aber auch langsamer.

Wir werden im Folgenden praktisch nur den Skelettmuskel und zum Teil den Herzmuskel betrachten. Die Vorgänge die sich bei der Kontraktion des Muskels selbst abspielen werden im Rahmen der Physiologie-Vorlesung erörtert. Die chemische Energie aus dem Muskelmetabolismus wird zur Verschiebung von Myosinfilamenten entlang von Actinfilamenten verwendet.



Bands and lines in the contractile apparatus of skeletal muscle



Bewegung benötigt Energie. Unterschiedliche Tätigkeiten unterscheiden sich dabei stark in dem dafür benötigten Energiebedarf.

Im Diagramm dargestellt ist der Energieumsatz bei verschiedenen Tätigkeiten, sowie bei läuferischer Leistung die zugehörige Geschwindigkeit.

Etwa 6 m/s (~ 20 km/h) stellt eine Laufgeschwindigkeit dar, die wir maximal längere Zeit durchhalten können – beim Marathonlauf etwa (2-3 Stunden). Die benötigte Energie stammt aus dem katabolen Metabolismus der Körpers. Prinzipiell dienen uns 3 Stoffgruppen als potentielle Energielieferanten:

Kohlenhydrate, Fette und Aminosäuren.

Letztere, dass sei hier schon erwähnt, spielen jedoch für den Muskel normalerweise quantitativ keine Rolle.

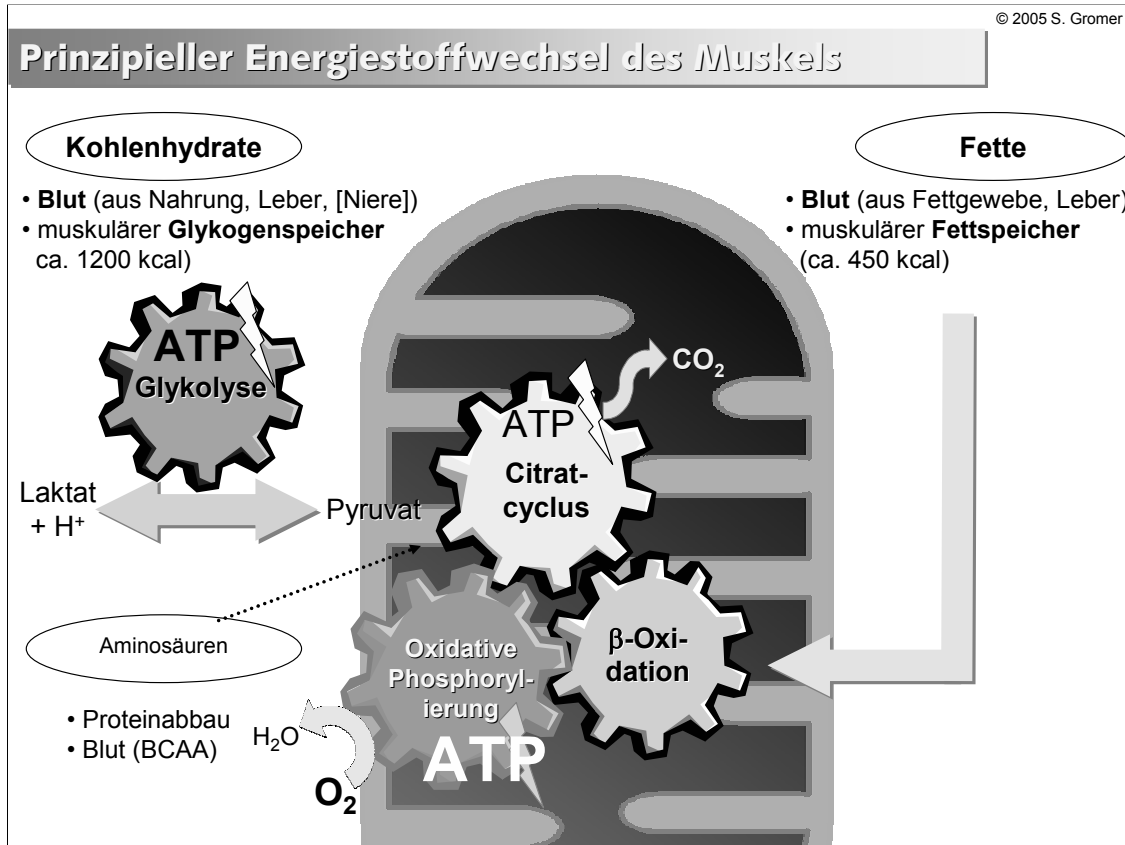
Wenn wir den Energiebedarf einzelner Aktivitäten hier einmal abschätzen stellen wir zunächst fest, das der Energiebedarf eines 100 m Sprints relativ gering ist, der tägliche Ruheenergiebedarf (Grundumsatz) des Menschen im Vergleich jedoch beachtlich ist. Bei normaler körperlicher Aktivität steigt dieser auch nicht dramatisch an. So beträgt der normale Umsatz nur etwa 25-30 kcal/kg Körpergewicht und Tag (d.h. etwa 1800 bis 2000 kcal)

Wenn wir die körperlichen Aktivitäten einmal rein formal über Kohlenhydrate bzw. Fette decken wollen, stellen wir fest, das der Energiegehalt einer 100 g Tafel-Schokolade (etwa 530 kcal) bei uns erst nach 45 min Joggen keinen „Schwimmring“ liefert (Nebenbei Chips: 550 kcal pro 100 g)

Faustformel: gemütliches Gehen mit 5km/h ca. 50 kcal/km

Zur Umrechnung von Joule und Kalorien: 1 J = 1 N·m= 0,239 cal bzw 1 cal = 4,187 J

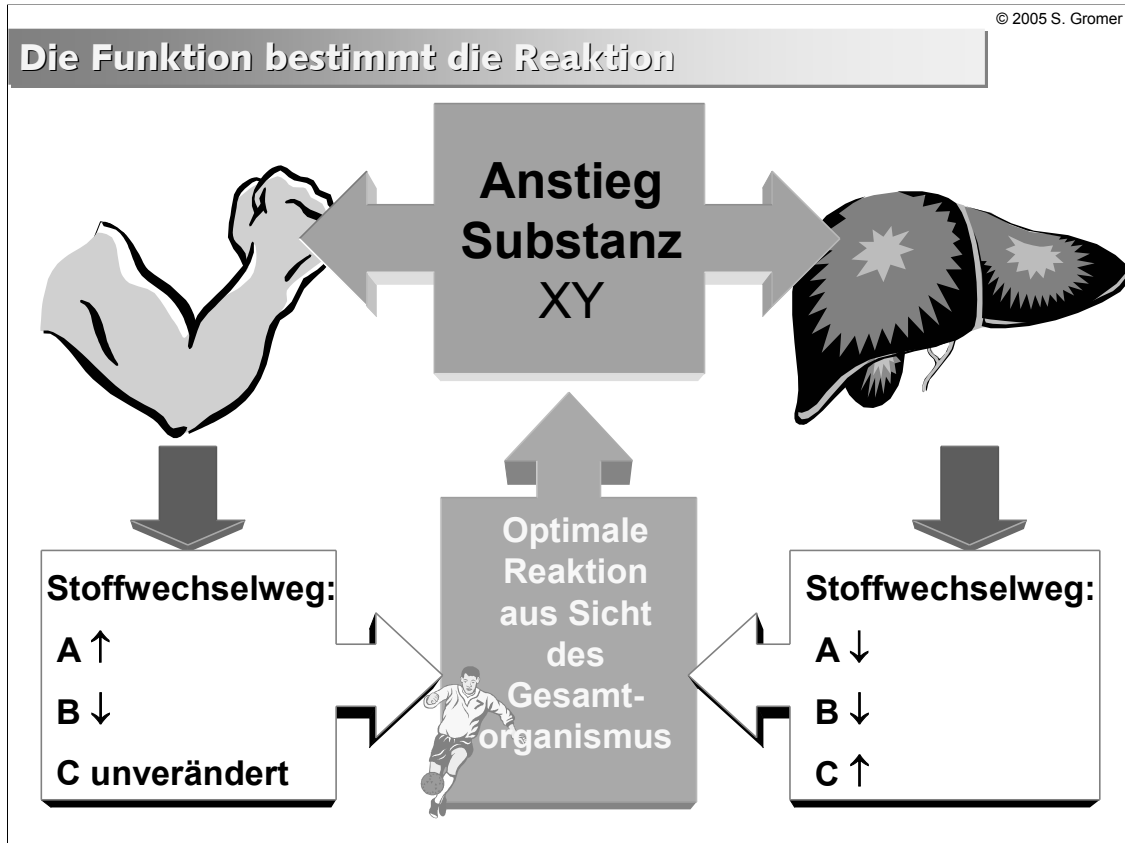
Die Leistung Watt ist definiert als 1 J pro s = 1 W



Die 3 Energieträger werden auf unterschiedliche Weise gespeichert und in den Energiestoffwechsel eingebracht. Kohlenhydrate im Blut (Glucose etwa 5 mM) stammen zumeist aus der Nahrung, dem Leberglykogen oder werden (vorwiegend in der Leber, sowie bei längerem Fasten zunehmend auch durch den Niere und den Darm) durch Gluconeogenese gewonnen. Der Muskel besitzt zudem ein wichtiges Glykogenpolster, wobei es große Unterschiede zwischen den Zellen eines Muskels gibt, wie man mittels eine PAS-Färbung leicht nachweisen kann. Kohlenhydrate werden über die Glykolyse abgebaut und entweder als Laktat abgegeben oder aber als Pyruvat in den Citratcyclus eingespeist und zusammen mit der gekoppelten oxidativen Phosphorylierung aerob abgebaut.

Die Fette werden dem Muskel im Blut zumeist als freie Fettsäuren (Albumin-gebunden) angeboten. Diese stammen entweder aus dem Fettgewebe, der Leber oder der Nahrung (Abspaltung aus TAG in Chylomikronen z.B.). Die Muskelzellen besitzen zudem selbst einen gewissen Vorrat an Fettsäuren in Form von Fetttröpfchen. Die Bedeutung dieses intramyozellulären Fettes wurde erst in den letzten Jahren richtig erkannt.

Aminosäuren spielen – wie bereits erwähnt – quantitativ nur eine untergeordnete Rolle als direkter Energieträger im Muskel (wohl aber indirekt über die Gluconeogenese der Leber). Qualitativ jedoch bedeutsam ist der Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren (Val, Leu, Ile). Diese kann nicht in der Leber beginnen, da ihr die entsprechende Transaminase fehlt.



Eine einfache Bakterienzelle ist noch ein „Allround-Genie“, die alle (Stoffwechsel)funktionen eigenständig leistet. Aber auch in ihrem Cytosol gibt es eine beginnende Kompartimentierung. Je weiter wir die Evolution verfolgen, desto deutlicher wird, dass in komplexeren Organismen eine zunehmende Kompartimentierung stattfindet. Nachdem zunächst innerhalb der Zelle abgetrennte Kompartimente entwickelt wurden, erfolgt in einem nächsten Schritt die Aufgabenverteilung auf verschiedene Zellen bis hin letztlich zu den Organen.

Wie in der menschlichen Gesellschaft auch, gibt es im Körper für bestimmte Aufgaben Spezialisten, die in Ihrer Interaktion im Idealfalle dem Gesamtsystem Vorteile verschaffen.

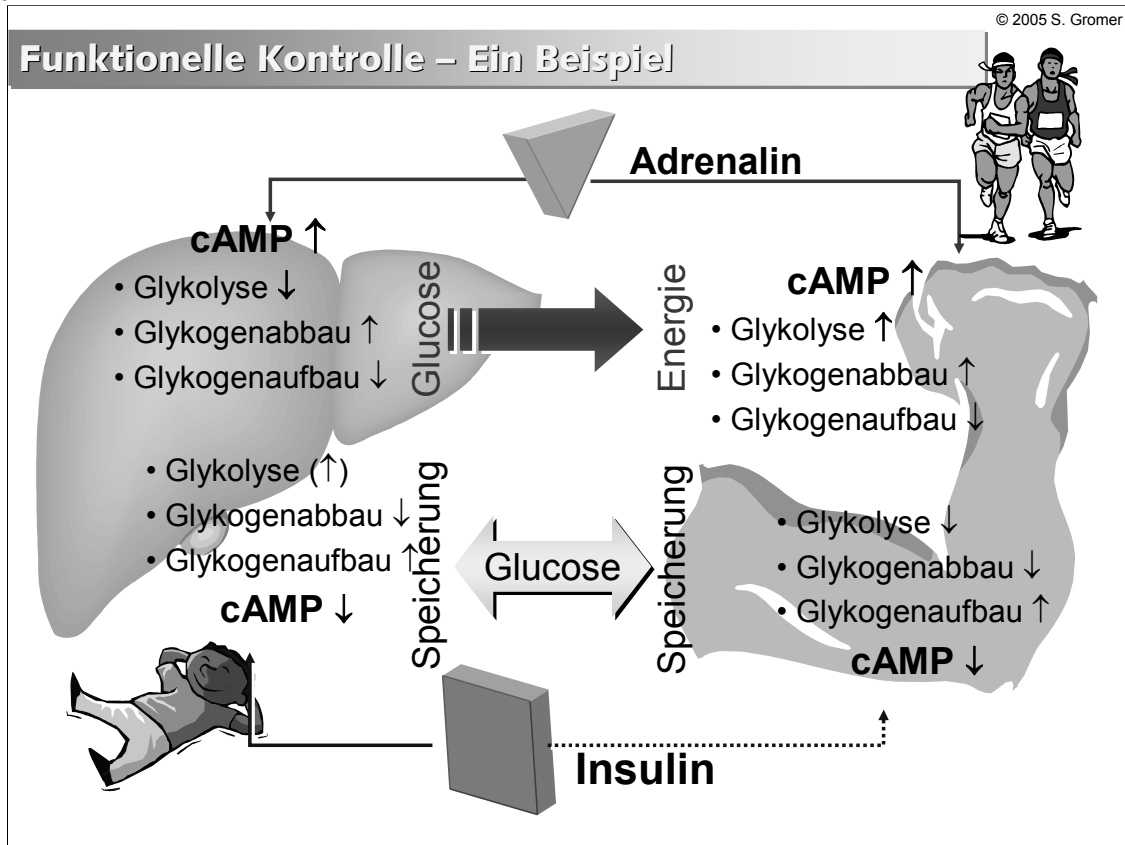
Jedes Organ bzw. Gewebe des Körpers erfüllt bestimmte Aufgaben im Rahmen der Funktionen des Gesamtorganismus.

- So dient z.B. die **Leber** als zentrales Stoffwechselorgan u.a. dazu, die Blutglucose Spiegel konstant zu halten und die **Peripherie bei Bedarf mit verwertbaren Energieträgern zu versorgen**.

- Der **Muskel** hingegen dient der Bewegung des Körpers und **ist bei Aktivität ein reiner Energieverbraucher**.

Hieraus wird klar, dass ein Problem, z.B. Flucht vor Gefahr aus der Sicht der einzelnen Spezialisten unterschiedlich behandelt werden muss. (Scheinbar) egoistische Organe wie der Muskel, produzieren in diesem Szenario Bewegungsenergie unter Aktivierung des eigenen Energiemetabolismus. Die „selbstlose“ Leber hingegen, reduziert ihren Eigenverbrauch um versucht das Verlangen der Muskels nach Energieträgern zustillen.

Auf biochemischem Niveau bedeutet dies, dass die gleiche Information z.B. für Muskel und Leber unterschiedliche metabolische Reaktionen hervorrufen kann.



Verschiedene Organe haben verschiedene Aufgaben. Dies zeigt sich auch in der metabolischen Kontrolle. Hier zum Beispiel Muskel und Leber. Bei körperlicher Arbeit benötigt der **Muskel** „Treibstoff“ in Form von Glucose. Eines der Signale bei körperlicher Aktivität ist **Adrenalin**. Dieses führt dazu, dass der Muskel versucht seine Treibstoffdepots zu mobilisieren (**Glykogenabbau**) und diese rasch einzusetzen (**Glykolyse und sofern möglich Citratcyclus und oxidative Phosphorylierung**, andernfalls Cori-Cyclus werden aktiviert).

Die **Leber** erhält das selbe Signal (**Adrenalin**). Auch sie stimuliert den **Glykogenabbau**. Anders als der Muskel führen jedoch die cAMP-abhängigen Phosphorylierungen zu einer direkten und indirekten **Hemmung der Leberglykolyse**, so dass die gebildete **Glucose** weitestgehend **dem Systemkreislauf** und damit letztlich dem Muskel zur Verfügung gestellt werden kann.

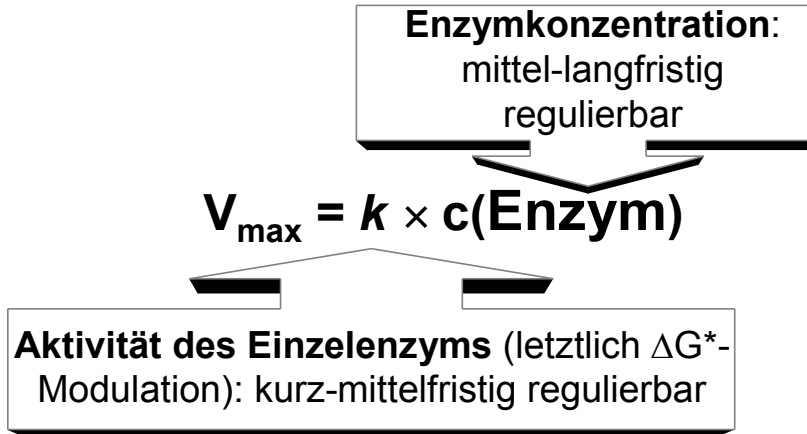
Bei Ruhe hingegen oder nach Nahrungsaufnahme führt Insulin zu einer Stimulation der Speicherung von Glucose in beiden Geweben.

Übrigens kann der Kohlenhydratabbau im Muskel noch über andere Kinasen aktiviert werden: z.B. Die Proteinkinase C (**PKC**). Diese ist u.a. Calciumabhängig, welches bei Muskelkontraktion ja massiv im Cytosol ansteigt. Damit wird dann im Muskel gleichzeitig auch die Glykogenolyse eingeleitet und die Glykolyse verstärkt.

Stoffwechselwege steuern ...

Grundlage:

- Praktisch alle Schritte in einem **Stoffwechselweg** laufen **nur durch die katalytische Wirkung eines Enzyms ab**, da die Aktivierungsenergie (ΔG^*) der unkatalysierten Reaktion zu hoch ist
- Somit **entscheidet** die **Enzymkonzentration** sowie die **Umsetzungsgeschwindigkeit jedes Enzymmoleküls** über die **Geschwindigkeit**, mit der ein **Stoffwechselschritt maximal ablaufen kann**.

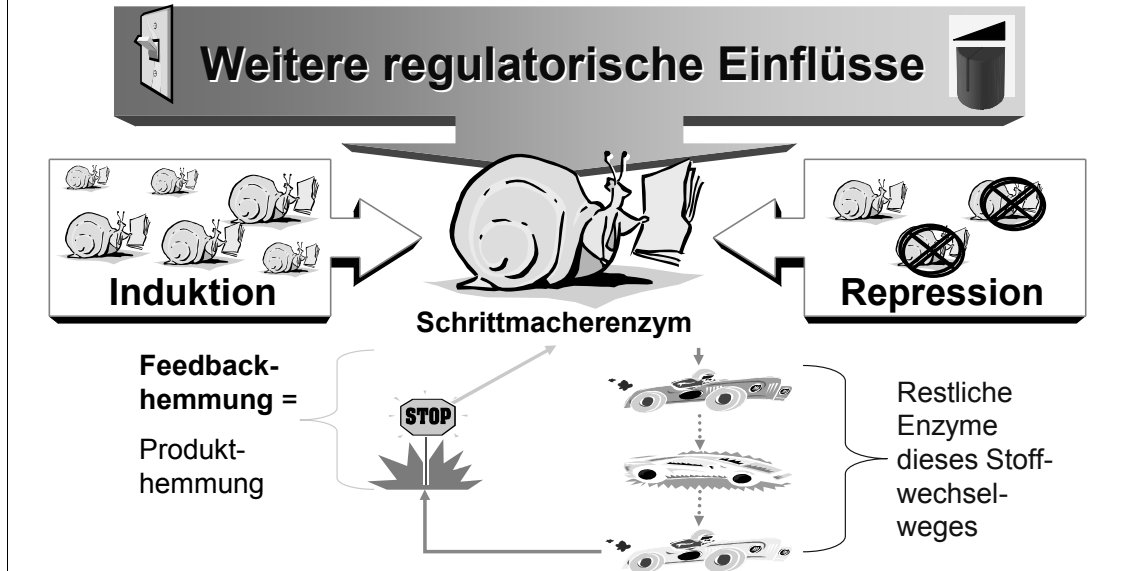


Der Organismus kann sich Anarchie nicht leisten. Stoffwechselwege müssen effizient, bedarfsorientiert u. koordiniert ablaufen. Hierfür setzt er Regulationsmechanismen ein die i.B. gezielt die Aktivität sog. **Schrittmacherenzyme** regulieren. Es handelt sich dabei meist um Enzyme, die den Start zu einem spezifischen Stoffwechselweg darstellen. Diese Enzyme werden *längerfristig* durch *Induktion* und *Repression* in ihrer Konzentration reguliert (DNA), kurz- und mittelfristig wird jedoch das (meist allosterische) Enzym selbst in seiner Aktivität beeinflusst.

Es sei erwähnt, das die Schrittmacherenzyme (die ja Proteine sind) eine erstaunlich kurze Halbwertszeit von Minuten bis Stunden haben (Vergleich Strukturproteine Tage bis Wochen). Dieses auf den ersten Blick verschwenderisch erscheinende Verhalten der Zelle ist der Preis für eine möglichst schnelle Reaktion auf unterschiedliche Stoffwechselsituationen.

Stoffwechselregulation - *Schrittmacherenzyme*

Der Organismus macht von diesen Steuerungsmöglichkeiten intensiv Gebrauch. Praktisch jeder Stoffwechselweg wird an entscheidenden Stellen über fein gesteuerte sog. **Schrittmacherenzyme** (= Schlüsselenzyme) reguliert. Es handelt sich dabei meist um Enzyme, die den Start zu einem spezifischen Stoffwechselweg markieren. Diese Enzyme werden *langfristig* durch **Induktion und Repression** in ihrer Konzentration reguliert (DNA), für die kurz- und mittelfristige Steuerung wird jedoch das (meist allosterische) Enzym selbst in seiner Aktivität beeinflusst.



Die Regulation der Enzymaktivität ist essentiell für das Funktionieren eines Organismus. Der Körper investiert in nicht unerheblichem Umfang Energie um diese Regulation zu ermöglichen.

Zum einen sind viele Stoffwechselwege kompartimentiert. So sind der Aufbau- und der Abbau Stoffwechselweg oftmals nicht im gleichen subzellulären Kompartiment lokalisiert.

Schrittmacherenzyme spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Sie sind in der Regel an Stellen eines Stoffwechselweges lokalisiert, an denen der Stoffwechselweg sich von anderen trennt. Dabei werden sie durch Interkonversion oder allosterische Wechselwirkungen gesteuert (Allosterisch heißt so viel wie „andere Gestalt“).

Induktion und Repression ändern die Enzymkonzentration und damit über $v_{\max} = k \cdot [E_{\text{total}}]$ die Gesamtaktivität eines Stoffwechselschrittes. Die meisten Reaktionen eines Stoffwechselweges sind nicht geschwindigkeitslimitierend für die Gesamtreaktion. Häufig wirkt das Endprodukt eines Stoffwechselweges im Sinne einer Rückkopplung hemmend auf das Schrittmacherenzym (allosterisch siehe nächste Seite).

Induktion und Repression erfolgen auf Transkriptionsebene (vermehrte vs. Verminderte mRNA-Synthese für das Enzym) und Translationsebene (Halbwertszeit der mRNA) statt.

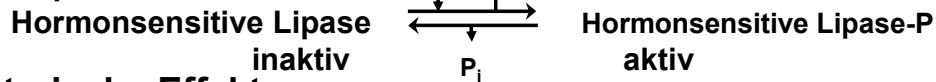
Enzyme des Intermediärstoffwechsels und i.B. die Schrittmacherenzyme haben nur eine kurze Halbwertszeit (min – h).

Wichtige Mechanismen der Enzymregulation

Interkonvertierung:

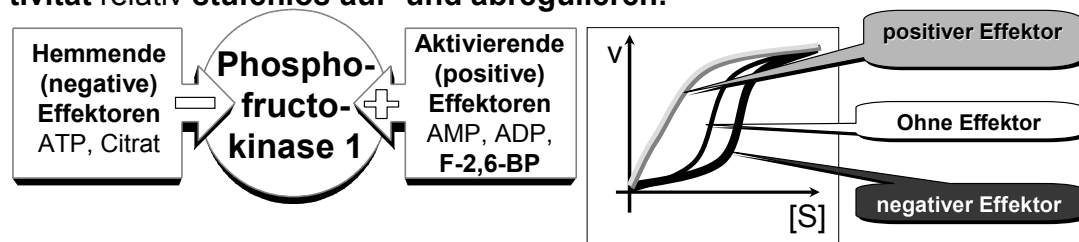
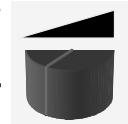
Das Enzym wird durch enzymatische Übertragung bzw. Abspaltung einer **kovalenten Modifikation reversibel** in einem bestimmten Aktivitätszustand **fixiert**, oft sogar **Ein- oder Aus** geschaltet. Überwiegend (aber nicht ausschließlich) handelt es sich um Phosphatgruppen.

Beispiel:



Allosterische Effektoren:

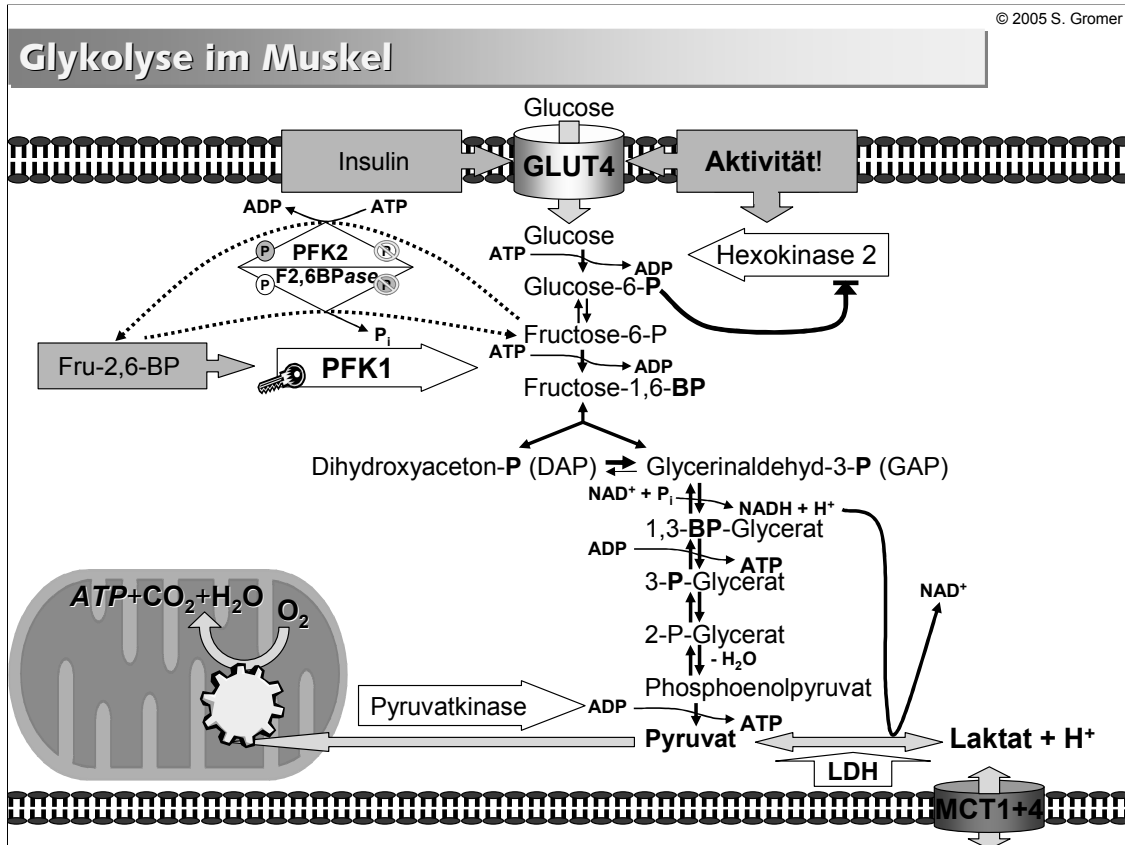
Kleine **Effektormoleküle** (wie z.B. das Endprodukt des zu regulierenden Stoffwechselweges) können durch reversible Anlagerung an das **Enzym** (welches sich dadurch strukturell verändert) dessen **Aktivität** relativ **stufenlos auf- und abregulieren**.



Die **Interkonversion** ist z.B. Bestandteil der cAMP-vermittelten Hormonwirkung. Die Phosphorylierung ist je nach Funktion des Enzyms entweder aktivierend oder inaktivierend. Die Interkonversion ist praktisch ein An/Aus-Schalter z.B. beim Radio. Allerdings gibt es viele Enzyme, bei denen es zahlreiche Phosphorylierungsstellen gibt, so dass jede nur eine gewisse Veränderung und kein völliges Ein/Aus nach sich zieht.

Allosterische heißt so viel wie „andere Gestalt“, bedingt durch die reversible(!) Anlagerung eines Effektormoleküls. Der Clou dieser Regulation ist ihre praktisch stufenlose Veränderung (Verstärkung oder Abschwächung) der Enzymaktivität. Um im Bild des Radios zu bleiben (das wir mit Interkonversion *an* und *aus* schalten können) handelt es sich bei der Allosterie um den Lautstärkereger. Beachte, dass es sich im Graphen nicht um einen Lineweaver-Burk-Plot handelt. (In Klausuren: Wird man gefragt, welche Kurve welche ist, so wählt man eine Substratkonzentration und betrachtet die zugehörigen Geschwindigkeiten. Die höchste (=schnellste) ist die des durch einen positiven Effektor aktivierten Enzyms, die langsamste (=unterste) die des durch einen negativen Effektor beeinflussten Enzyms. Die mittlere ist die des unbeeinflussten Enzyms. Angemerkt sei, dass sich die Michaelis-Menten-Kinetik auf allosterische Enzyme zumeist nicht unmodifiziert anwenden lässt.

Neben den hier genannten „Methoden“ gibt es für extrazelluläre Enzyme (Verdauung i.B. Pankreasproteasen, Blutgerinnungskaskade etc.) noch das Verfahren der **limitierten Proteolyse**. Dabei wird dem inaktiven Vorläuferenzym (Zymogen =Proenzym) spezifisch ein blockierendes Peptid abgeschnitten, worauf das Enzym aktiv ist. Im Gegensatz zur Interkonversion ist ein auf diese Weise aktiviertes Enzym nur noch durch den Abbau oder die Bindung eines irreversiblen Inhibitors zu stoppen.



Die Glykolyse, auch Emben-Meyerhof-Weg genannt, ist der erste Stoffwechselweg zur Energiegewinnung aus Glucose. Die Enzyme der Glykolyse stellen rund 2/3 der löslichen Muskelproteine. Zunächst wird die Glucose durch Muskelhexokinase mit geringem K_M -Wert (Anm.: In Leber und β -Zellen des Pankreas durch Hexokinase D (=Glucokinase) mit rel. hohem K_M -Wert) zu Glucose-6-P phosphoryliert. Nach der Umwandlung in Fructose-6-P erfolgt eine weitere Phosphorylierung zum Fructose-1,6-BP. Das Enzym, die **Phosphofruktokinase-1 ist das Schlüsselenzym der Glykolyse**. Sie wird aktiviert durch Zeichen des zellulären Energiemangels: AMP, ADP sowie i.B. Fructose-2,6-BP und gehemmt durch Zeichen ausreichender Energie wie ATP und Citrat. Bis jetzt wurden 2 ATP investiert. In den nun folgenden Reaktionen werden jedoch nach Spaltung des C_6 -Körpers der Glucose in 2 C_3 -Körper aus jedem dieser Fragmente 2 ATP und 1 NADH gewonnen. Da die ATP-Bildung durch direkte Reaktion mit den energietragenden Fragmenten (energiereiche Phosphatbindung in Form von 1. gemischtem Phosphorsäureanhydrid (1,3-BP-Glycerat) und 2. Enolphosphorsäureester) erfolgt spricht man von **Substratkettenphosphorylierung**.

Das im Laufe der Glykolyse verbrauchte NAD^+ muss unbedingt zurück gewonnen werden, da sonst die Glykolyse wegen Substratmangel der GAP-DH-Reaktion zum Erliegen käme. Dies kann zum einen durch die oxidativen Phosphorylierung geschehen bei der unter Sauerstoffverbrauch 2-3 ATP pro NADH gebildet werden oder aber durch die Reduktion des Pyruvat zu Laktat. Das Gleichgewicht der von der LDH katalysierten Reaktion liegt ganz auf der Seite des Laktats ($K = 3,6 \cdot 10^4 M^{-1}$). Dies bedeutet, dass jede Erhöhung des Fluxes durch die Glykolyse praktisch zwangsläufig eine erhöhte Laktatbildung nach sich zieht. Die Laktatbildung kann nur durch einen effektiven und schnellen Transport und Weiterverstoffwechslung des Pyruvats in den Mitochondrien eingedämmt werden. Es sei schon hier erwähnt, dass Laktat von anderen Zellen wieder zu Pyruvat umgesetzt werden kann, wenn dort Pyruvat durch schnelle Weiterverarbeitung entzogen wird. **Laktat ist kein Abfallprodukt!** (Anm.: MCT = Monocarboxylate Transporter 1 bzw. 4)

Im **Muskel** wird das **Tandemenzym Fructose-2,6-BP/ Phosphofruktokinase-2** anders als in der Leber gesteuert. Die PFK-2 ist im Muskel phosphoryliert aktiv und dephosphoryliert inaktiv, hingegen ist die Fructose-2,6-BP-ase im Muskel phosphoryliert inaktiv und dephosphoryliert aktiv. Jeweils genau umgekehrt verhält es sich in der Leber. Dadurch wird im Muskel bei Aktivität (cAMP hoch) die Glykolyse durch Fructose-2,6-BP (der stärkste Aktivator der PFK-1) aktiviert, in der Leber hingegen gehemmt. Dies führt zur Umverteilung von Glucose von der Leber zum Muskel.

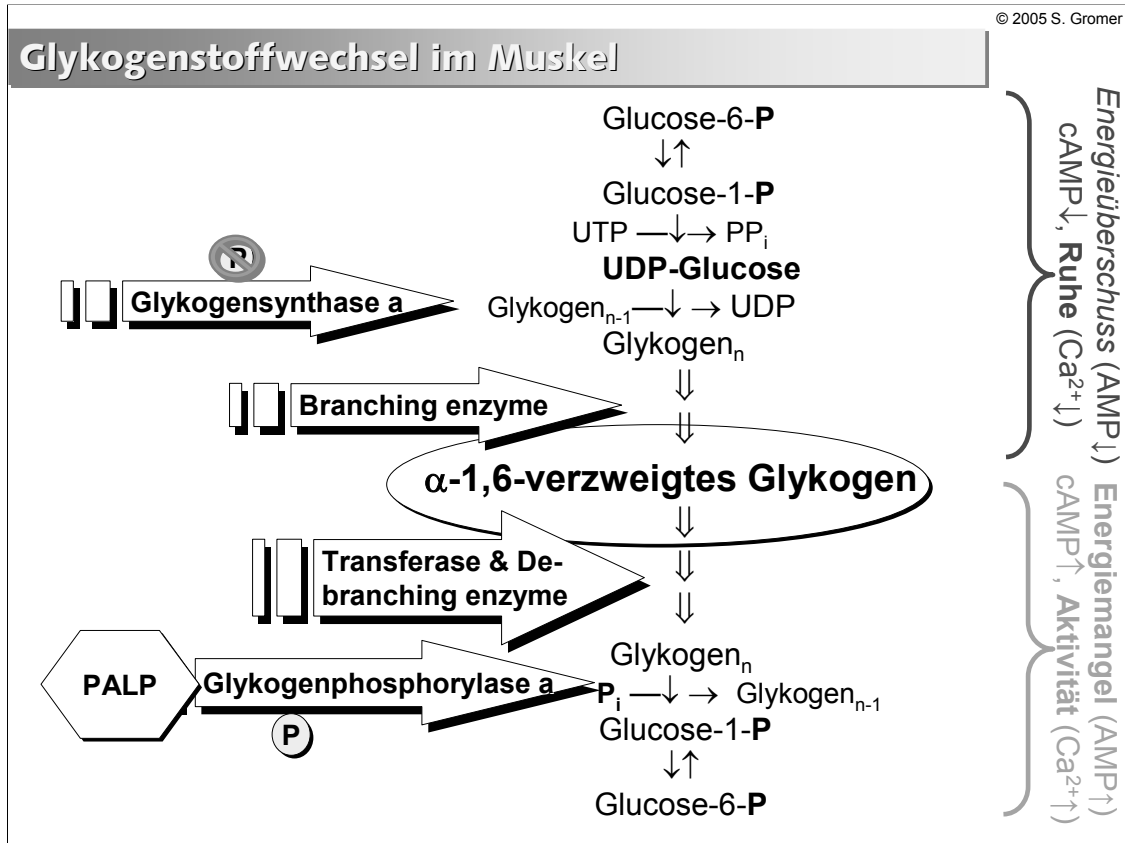
Der Muskel ist neben dem Fettgewebe das zweite große Organ, welches seine Glucoseaufnahme über Insulin steuert. Insulin bewirkt den Einbau von GLUT-4-Transportern in die Membran. Da jedoch während körperl. Arbeit die Insulinspiegel fallen, gibt es zudem einen Stimulus für den Einbau durch Aktivität. Dies ist z.B. für Diabetiker wichtig. GLUT4 sinkt bei Ruhigstellung für 1 Woche um 50%. Neben GLUT4 hat der Muskel auch etwas GLUT1 für den „Basisbedarf“.

• Biochem Soc Trans. 2002;30:264-70

• Different modes of activating phosphofruktokinase, a key regulatory enzyme of glycolysis, in working vertebrate muscle.

• Eur J Biochem, Vol 219, 307-315,

Low-frequency stimulation of rat fast-twitch muscle enhances the expression of hexokinase II and both the translocation and expression of glucose transporter 4 (GLUT-4)



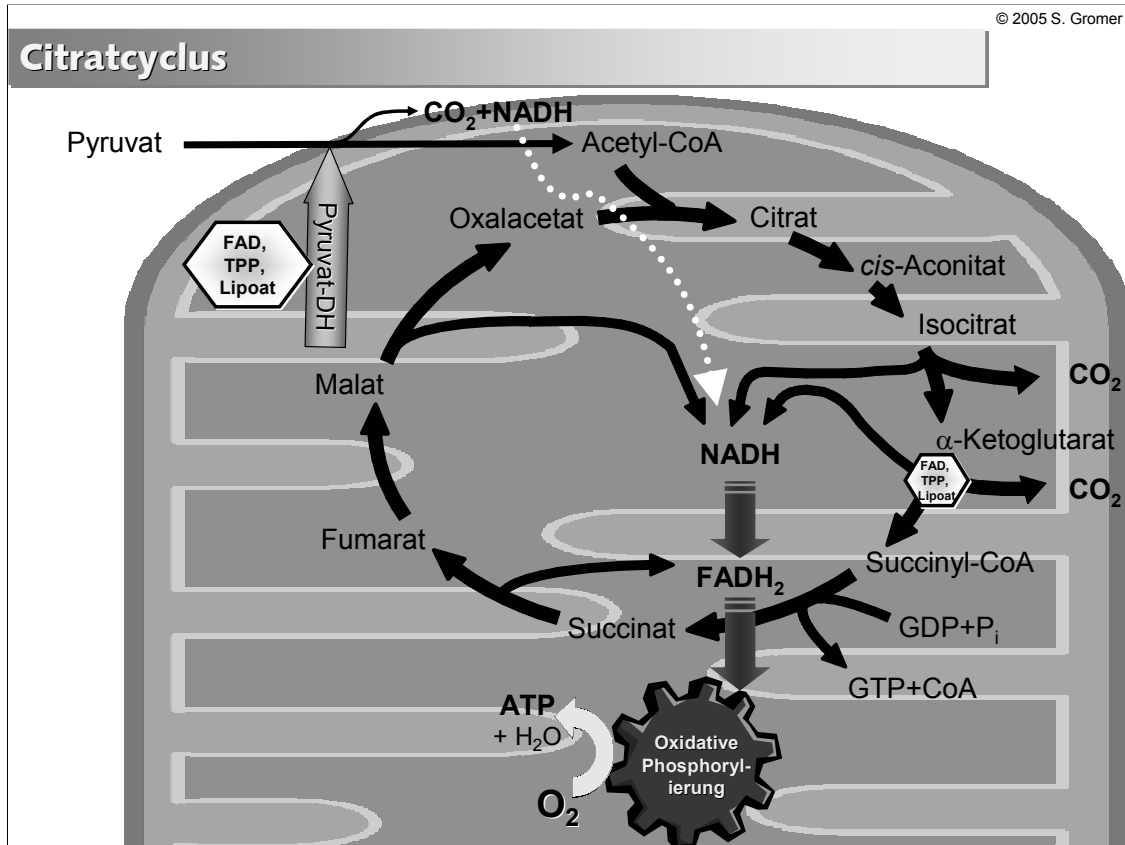
Glykogen bildet normalerweise 0,5-1% der Muskelmasse, dieser Anteil kann jedoch auf bis zu ~4% gesteigert werden. Neben dem dargestellten debranching enzyme wird beim Abbau noch ein weiteres Enzym (Glucosidase) benötigt, welches den einen verbliebenen Glucoserest in 1,6 Stellung abspaltet. In diesem Schritt wird Glucose (und *nicht* Glucose-1 bzw. 6 Phosphat !) frei, so dass theoretisch bis zu 10% „freie“ Glucose gebildet werden könnten (was der Muskel mangels Glukose-6-Pase sonst nicht kann).

Im **Muskel** wird die **Glykogenolyse nicht nur über cAMP sondern vor allem auch über das Ca²⁺ und Zeichen des intrazellulären Energiemangels gesteuert**. So wird die Phosphorylasekinase über Ca²⁺-Calmodulin aktiviert. Ähnliche Effekte hat auch die AMP-aktivierte Proteinkinase. Interessanterweise läuft die Glykogensynthese im Muskel zum Teil während des Abbaus weiter. Dies macht jedoch durchaus Sinn da dadurch der Wiederaufbau raschestmöglich erfolgen kann. Der gegenläufige Prozess ist kein Problem, da der Abbau 5x aktiver ist und die Glykogenolyse im Muskel (solange Glykogen vorhanden ist) nicht limitierend wird, da sie Glucose so rasch bereitstellen kann, das wir die doppelte Menge des maximal aufnehmbaren Sauerstoffs benötigen würden um sie in „Verlegenheit“ zu bringen.

Glykogen ist aber – wie man nun zunehmend erkannt hat - mehr als nur „Objekt“ eines Stoffwechselweges sondern „agiert“ auch selbst. Es hat Kontakt zum sarkoplasmat. Reticulum und beeinflusst die Ca²⁺-Freisetzung von dort (je mehr Glykogen desto mehr Ca²⁺). Auch hat die AMP-aktivierte Proteinkinase eine regulatorische Glykogenbindungsstelle.

Auch im Glykogenstoffwechsel gibt es genetische Störungen z.B. McArdle:

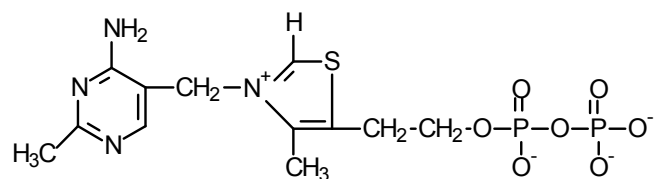
<http://moon.ouhsc.edu/kfung/JTY1/Com04/Com411-1.htm>



Es sei erwähnt, dass die Pyruvat-DH ihre Regulation zu einem großen Teil über eine PDH-Kinase erfährt deren Regulation in verschiedenen Geweben sich etwas unterscheidet.

Der Eintritt in den Citratcyclus (welcher in den Mitochondrien stattfindet) ist die oxidative Decarboxylierung des Pyruvats. Die Pyruvatdehydrogenase (PDH) ist NAD⁺, FAD, Lipoat und Vitamin B₁ (Thiamin) abhängig. Fehlt Thiamin, so kann der Citratcyclus nicht (auch wegen der α -Ketoglutarat-DH) bestritten werden. Ein typisches Krankheitsbild wäre Beri-Beri. Der Begriff „Beri-Beri“ stammt aus Sri Lanka, wo das Sinhalesische-Wort Beri „schwach oder behindert“ bedeutet. Typisch sind Muskelschwäche, sowie GIT und Nervenstörungen als Folge des Vitamin B₁-Mangels, die z.T. irreversibel sind, später Kreislauf- und Herzprobleme und Laktatazidose.

Thiaminpyrophosphat:

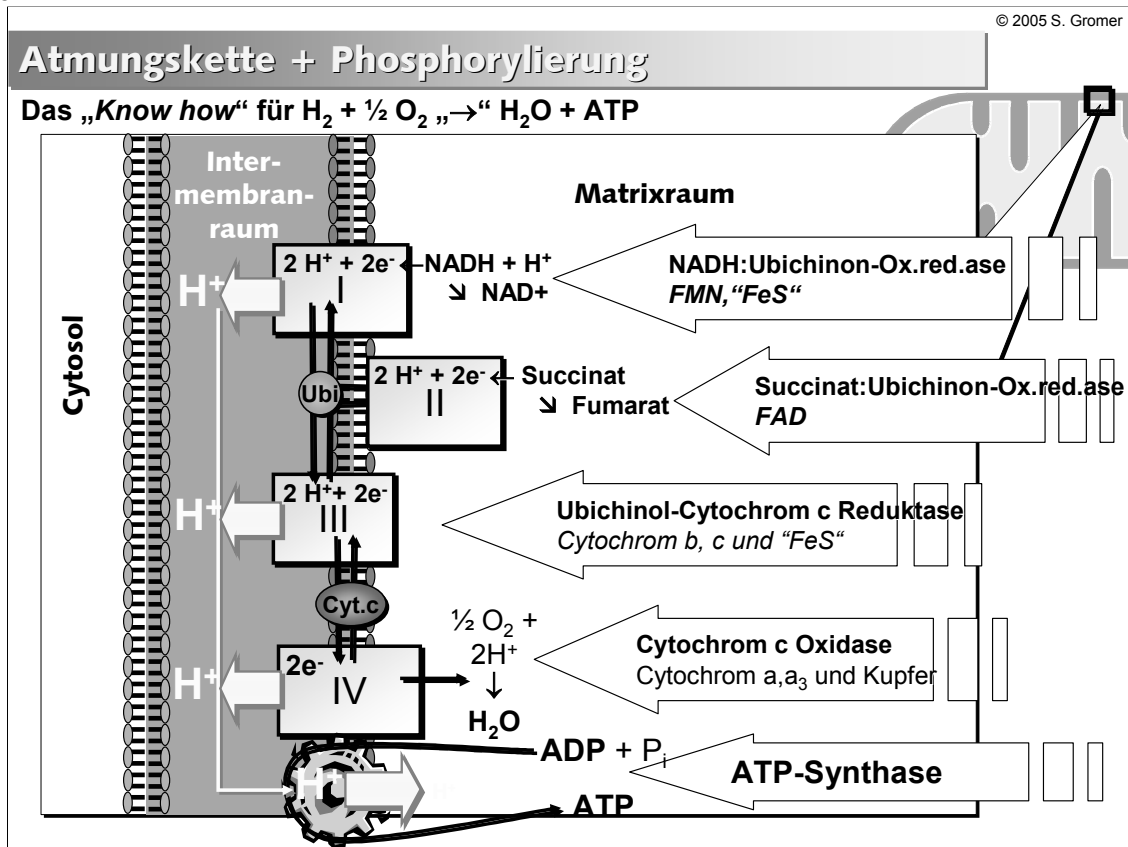


Im eigentlichen Citratcyclus wird nun das eingeschleuste Acetyl-CoA Zug um Zug abgebaut. Dabei entstehen 3 NADH, 1 FADH₂ und durch Substratkettenphosphorylierung ein GTP (welches zu ATP wird: GTP + ADP → ATP + GDP) sowie CO₂. Eine Reihe der Teilprodukte des Citratcyclus sind Endprodukte anderer Stoffwechselwege, so dass auf diese Weise auch diese Stoffe zur Energiegewinnung genutzt werden können. Die in NADH und FADH₂ gespeicherte Energie kann jedoch erst durch die oxidative Phosphorylierung (und damit Sauerstoffabhängig) zur ATP-Gewinnung genutzt werden.

Beachte, dass pro 1 Glucosemolekül 2 Moleküle Pyruvat in den Citratcyclus eintreten können.

Folglich entstehen pro Glucosemolekül 2×4 NADH und 2×1 FADH₂ und 2×1 GTP im Citratcyclus. Hinzu kommen die 2 ATP und die 2 NADH aus der Glykolyse.

Die β -Oxidation liefert Acetyl-CoA, welches ebenfalls im Citratcyclus weiter abgebaut wird.



Dieser Stoffwechselweg ist zweigeteilt. Zum einen in die sogenannte Atmungskette und die eigentliche Phosphorylierung.

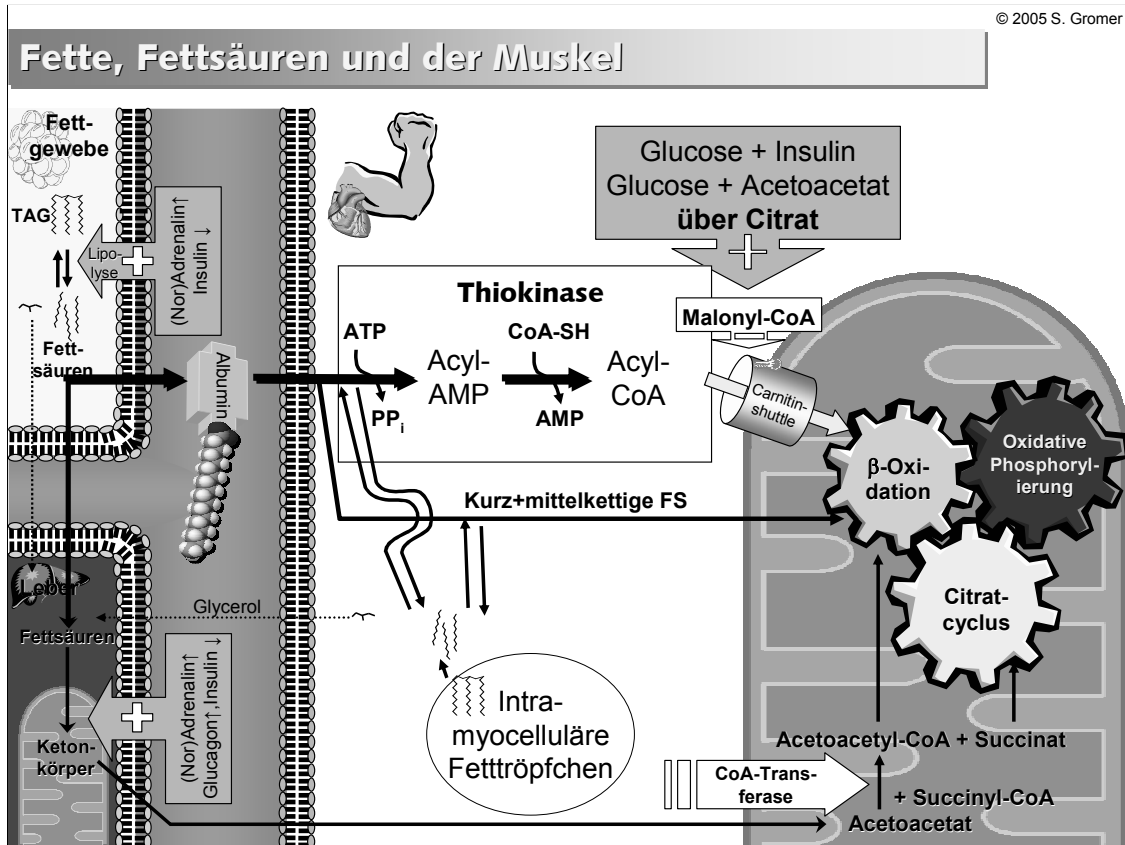
Verfolgen wir zunächst den Weg des NADH. Dieses überträgt seine $2e^- + 2 H^+$ auf den Komplex I der Atmungskette. Von diesem werden sie auf **Ubichinon**, einem Lipid der inneren Mitochondrienmembran übertragen. Gleichzeitig wird mit der dabei freiwerdenden Energie nicht ganz stöchiometrisch Protonen aus der Mitochondrienmatrix in den Intermembranraum gepumpt. Es wird also ein **pH-Gradient** erzeugt und folglich eine Spannung. Ubichinol, das reduzierte Ubichion (auch Coenzym Q) genannt überträgt nun die $2e^- + 2 H^+$ auf den Komplex III der Atmungskette. (Die Nomenklatur hat mal wieder historische Gründe). Auch dieser gibt die Elektronen weiter - diesmal auf das Membranprotein Cytochrom c – und pumpt ebenfalls Protonen in den Intermembranraum. Der Komplex IV – auf den Cytochrom c die Elektronen überträgt – die sog. Cytochrom c Oxidase überträgt nun letztlich die Elektronen auf den Sauerstoff und bildet damit Wasser. Der Komplex II überträgt nun $2e^- + 2 H^+$ vom $FADH_2$ auf Ubichinon. Da hierbei keine Protonen in den Intermembranraum gepumpt werden, liefert $FADH_2$ weniger ATP als NADH (Wobei die genauere Ursache letztlich energetische Gründe (ΔG) hat). NB. Dieser Schritt (Komplex II) kommt fast identisch auch bei der β -Oxidation vor.

Da bei diesen Reaktionen eine Kette von Enzymen dazu dient Sauerstoff zu Wasser zu reduzieren heißt dieser Teilschritt Atmungskette.

So jetzt haben wir Wasser und jede Menge Protonen im Intermembranraum. Erst durch den folgenden Schritt – die Phosphorylierung – erhalten wir ATP. Erinnern wir uns: Wir haben einen pH-Gradienten und wir wollen ATP. Wie bei einer Wassermühle fließen die Protonen durch die **ATP-Synthase** in die Matrix ein und liefern damit die Energie, um aus $ADP + P_i$ schließlich ATP zu gewinnen. Früher ging man davon aus, dass 1 NADH letztlich 3 ATP und 1 $FADH_2$ 2 ATP liefert. Neuere Untersuchungen hingegen zeigen, dass diese Werte etwas zu hoch angesetzt sind (etwa 2,5 pro NADH und 1,5 $FADH_2$).

In O_2 -Aufnahme in Ruhe beträgt etwa 120 ml/min, bei starker Belastung bis 5000 ml/min (=5L).

Allerdings ist echte Anoxie physiologischerweise extrem selten. Die Mitochondrien arbeiten bis zu einem pO_2 von etwa 5 mmHg (entspricht ca. 6 μM), jedoch **benötigen wir bei niedrigen pO_2 -Werten („Dysoxie“) größere $[ADP][P_i]/[ATP]$ bzw. $[NADH]/[NAD^+]$ Quotienten um die Atmungskette zu stimulieren.** Dies stimuliert aber gleichzeitig auch die Glykolyse und hat damit eine vermehrte Laktatbildung zur Folge. Myoglobin bleibt weitgehend O_2 gesättigt. Es ist also KEIN primärer O_2 -Mangel (Nur Dysoxie keine Anoxie). **Die Atmungskette ist O_2 -abhängig aber bis etwa 5 mmHg nicht durch primär O_2 -begrenzt.**



Im Fettgewebe findet ständig Lipolyse statt, jedoch werden die Fettsäuren normalerweise zu 70-80% wieder zu TAG-verestert. Catecholamine und ein Abfall des Insulins können dieses Verhältnis umkehren. Die Fettsäuren werden dann an Blut abgegeben, an Albumin gebunden und (nicht dargestellt) über Transporter (FATP) durch die Membranen aufgenommen. Dabei ist der **Muskel für etwa 80-90% der Fettsäureaufnahme** aus dem Plasma verantwortlich. Die (**langkettigen**) **Fettsäuren** werden zunächst durch die **Thiokinasereaktion** aktiviert und dann **über den Carnitinshuttle** über die innere Mitochondrienmembran **in die Mitochondrien** transportiert, wo sie in der β -Oxidation abgebaut werden. Dieser Transport (Carnitin-Palmitoyltransferase1) wird durch Malonyl-CoA („Fuel-Sensor“) gehemmt. Selbiges wird durch Glucose sowie Citrat (welches Acetyl-CoA liefert und die Acetyl-CoA-Carboxylase (liefert Malonyl-CoA)) oder Acetotacetat vermehrt. **Kurz- und mittelkettige Fettsäuren** werden im Cytosol meist **nicht aktiviert** und gelangen **ohne Carnitinshuttle in die Mitochondrien**.

Es sei erwähnt das Carnitin überwiegend in der **Leber** sowie z.T. in den Nieren und im Gehirn **aus Methionin und Lysin gebildet** (tgl. 15 mg/d, benötigt Vitamin C, B₆, B₁₂, Niacin, Folsäure, Eisen). Mit normaler Mischkost werden tgl. 30 (10-70) mg zugeführt. **Körpercarnitingehalt 20-25 g (i.B. Muskel+Herz)**. Die Ausscheidung erfolgt renal (etwa 20 mg/d). Die Aufnahme in den Muskel unterliegt einer Sättigungskinetik und folgt dem Konzentrationsgradienten (intramuskulär 3-4 mM, extrazellulär: 40-40 μ M). Eine **unphysiologische Mehrzufuhr wird renal ausgeschieden. Carnitin selbst ist nicht der geschwindigkeitslimitierende Faktor beim Fettabbau**. Der Transporter läuft bei physiologischen Konzentrationen bereits mit Maximalgeschwindigkeit. Es gibt **beim Gesunden weder einen Carnitinmangel, noch einen Carnitinverbrauch, noch Netto-Carnitinverluste** (auch nicht bei LeistungssportlerInnen). Selbst bei hochausdauertrainierten AthletInnen ist **immer genügend und bedarfsgerecht Carnitin in der Muskelzelle vorhanden**.

<http://gin.uibk.ac.at/thema/sportundernaehrung/carnitin.html>

Das intramyozelluläre Fett ist zwar im Vergleich zum Gesamtkörperfett gering, jedoch ein wichtiger Energieträger bei Arbeit. Bei seiner Lipolyse fällt wie im Fettgewebe Glycerol an. Diese kann in beiden Geweben nicht verwendet werden (fehlende Glycerokinase) und wird erst in der Leber verarbeitet (Gluconeogenese). Diese bildet im übrigen aus Fettsäuren Ketonkörper, die sie jedoch selbst nicht nutzen kann (fehlende CoA-Transferase) – wohl aber der Muskel. Beim Diabetiker (i.B. Typ I) ist dies insofern problematisch, als dadurch die Glucosennutzung des Muskels sinkt.

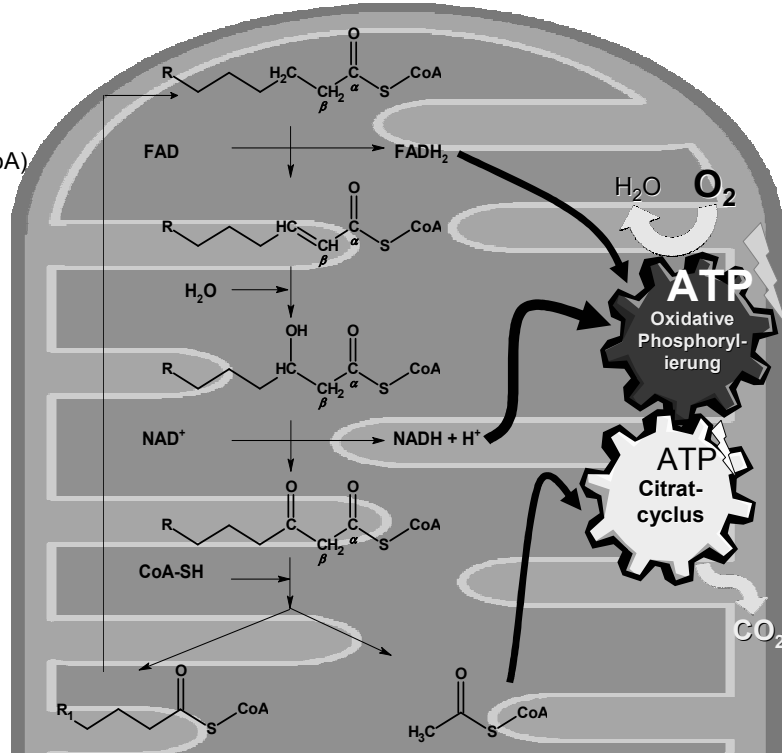
β-Oxidation im Muskel

- **Oxidation am β-C-Atom**
(FAD abhg., → *trans*-Enoyl-CoA)

- **Hydratisierung** (=+H₂O)
(→ Alkohol)

- **Oxidation**
(NAD⁺ abhg., →Keton)

- **Thiolyse**
(→ Acyl_{n-2}-CoA + Acetyl-CoA)

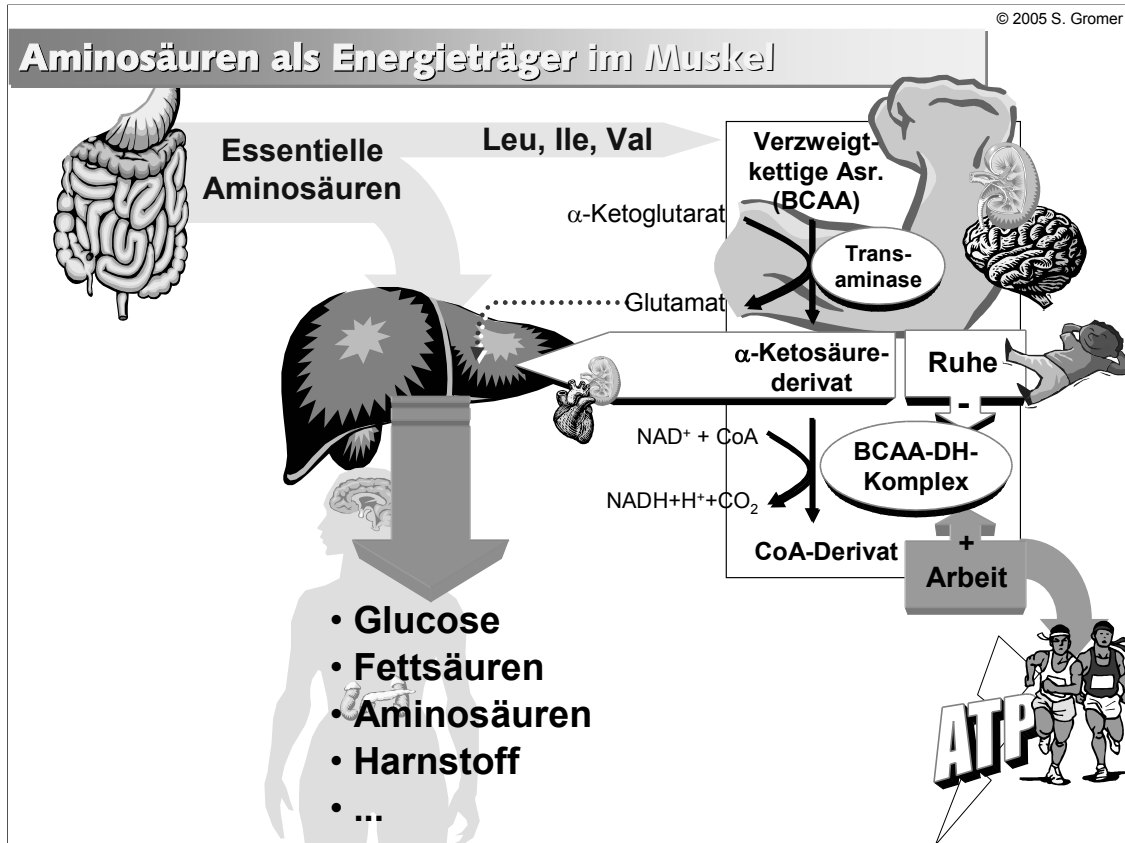


Im Detail ist die β-Oxidation wie die Umkehrung der Synthese. Lediglich wird zunächst FAD zu FADH₂ reduziert, da das Reduktionspotential nicht zur Reduktion von NAD⁺ reicht.

Die Reihenfolge der Vorgänge wurde leider schon gefragt.

Das gebildete Acetyl-CoA hemmt die Pyruvat-DH und das im Citratcyclus gebildete Citrat gelangt z.T. ins Cytosol und hemmt die PFK1. In Summe bedeutet dies eine gewisse Hemmung der Glykolyse durch die Fettverbrennung um so Glucose für das Gehirn (das praktisch keine β-Oxidation hat) einzusparen.

Da die β-Oxidation NAD⁺ bzw. „FAD“ benötigt müssen diese recycled werden. Die gelingt nur durch die Atmungskette, so dass die β-Oxidation indirekt Sauerstoff-abhängig ist.



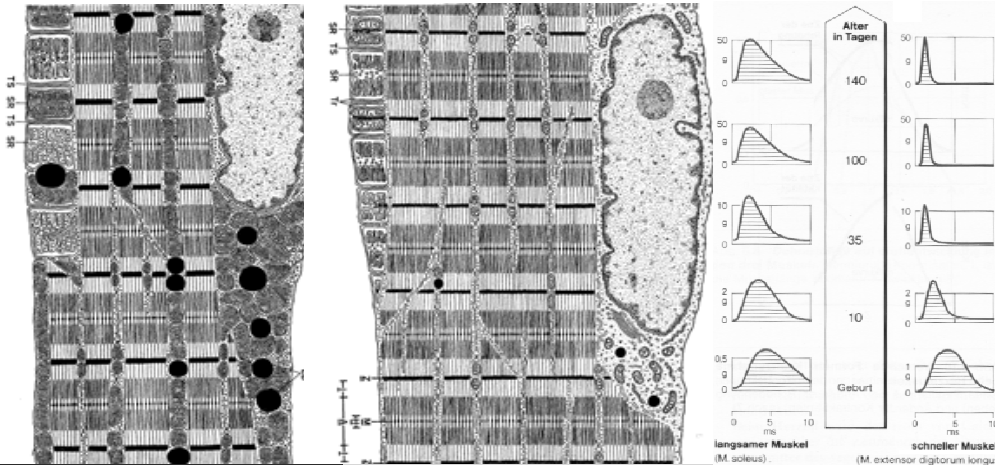
Der Stoffwechsel der meisten essentiellen Aminosäuren findet in der Leber statt. Eine Ausnahme sind die verzweigt-kettigen Aminosäuren (**BCAA**): **Leu, Ile, Val**. Ihr Abbau startet in der Peripherie – i.B. dem Muskel aber auch im Gehirn, Herz und in der Niere. Da diese Aminosäuren essentiell sind und bei der hohen Syntheserate des Muskels (10 kg des BW!!) viel benötigt werden, schützt sich so der Körper davor diese durch den *First-pass* der Leber zu stark im Plasma zu reduzieren.

Die BCAAs werden, wenn Sie beim Proteinabbau freigesetzt werden, zunächst von einer (in der Leber nicht existierenden) Transaminase transaminiert. Die gebildeten Ketoderivate können nun abgebaut werden. Dies erfolgt durch einen Dehydrogenasekomplex (Thiamin, Lipoat, FAD vgl. PDH, α KGDH) unter Bildung von CO_2 und des CoA-Derivates. Diese Dehydrogenase ist aber in seiner Aktivität durch Interkonversion reguliert. In Ruhe ist sie inaktiv. Dann werden die Ketoderivate der Leber (und andern Geweben) zum Abbau geschickt. Bei Muskelarbeit hingegen erfolgt der Abbau weiter im Muskel.

Natürlich gibt es wieder Störungen: Die **Ahornsirup-Krankheit** (wegen des Urin- und Schweißgeruchs, der aber eher an Maggi-Suppenwürze denn an Ahornsirup erinnert) entsteht bei Ausfall der BCAA-DH. Die Folge des gestörten Abbaus sind schwerste Entwicklungsstörungen i.B. des Gehirns, Azidose und ein früher Tod.

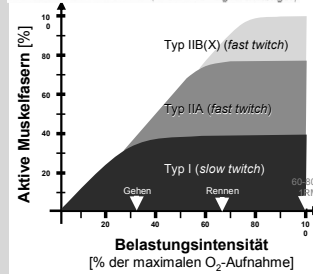
Die Therapie muss rasch einsetzen und lebenslang andauern: Auf ein Mindestmass reduzierte verzweigt-kettige Aminosäuren in der Nahrung. Bisweilen hilft die zusätzliche Gabe von Thiamin etwas.

Muskelfaser ist nicht gleich Muskelfaser



- Typ I Fasern**
- **Langsame** Muskelfasern (*slow twitch*)
 - Hoher **Myoglobin** Gehalt
 - Überwiegend oxidativer Stoffwechsel. Viele **Mitochondrien**
 - viele **Fetttröpfchen**
 - Geringe Ermüdbarkeit

- Typ II Fasern (B=X, [A])**
- **Schnelle** Muskelfasern (*fast twitch*)
 - geringer Myoglobin Gehalt
 - Hohe **Glykolyseaktivität** bei wenigen Mitochondrien
 - relativ hoher **Glykogengehalt**
 - Rasche Ermüdbarkeit

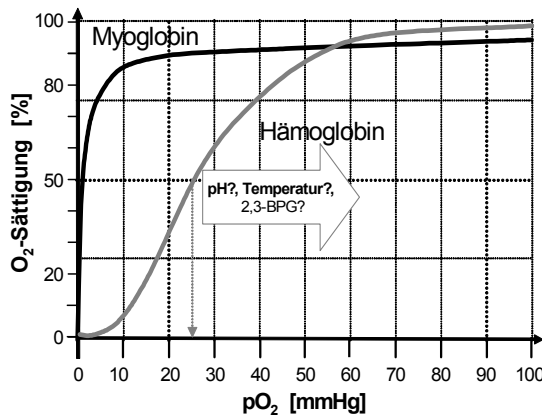


Anm.: *to twitch* = zucken

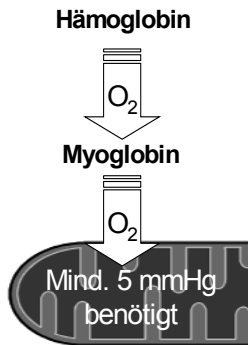
Im Muskel gibt es unterschiedliche Fasern. Man unterscheidet primär Typ I und Typ II-Fasern. Die **Typ I** Fasern sind **langsamer**, aber aufgrund ihres überwiegend aeroben Stoffwechsels effizient im Umgang mit ihren Energieträgern und zeigen kaum Ermüdungszeichen. Sie enthalten viele **Fetttröpfchen**.

[Merksspruch: "1 **lahmer, fetter, roter Ochse**" (Typ 1, langsam, Fetttröpfchen, rot (Myoglobin und enges Kapillarnetz), oxidativer Stoffwechsel (Mitochondrien)). Original: „**One slow fat red ox**“]

Beispiel mit überwiegend Typ I: *M. soleus*.



Im Muskelgewebe:



Hämoglobin: H⁺-Anstieg, verschiebt O₂-Bindungskurve ebenso wie Temperaturanstieg nach rechts. d.h. erleichtert Abgabe in Muskelgewebe.

Typ II Fasern sind allg. dicker als Typ I-Fasern und schneller. Sie nutzen aber eher (insbesondere IIB(=IIX) Fasern) die Glykolyse zur Energiegewinnung. Da sie weniger Mitochondrien haben benötigen sie auch weniger Myoglobin. Sie ermüden rasch. Sie sind jedoch reich an Glykogen, was sie in der PAS-Färbung gut zeigt. Typ IIA ist eine Mischform zwischen Typ I und IIB(X). Beispiel mit überwiegend Typ II: *M. gastrocnemius*

Die Benennung nach Typ I und II sowie deren Unterformen gehen übrigens zurück auf die in ihnen überwiegend enthaltene schwere Myosinkette. Die Typen wurden zuerst im Nager festgelegt. Die funktionell den Nager-Typ IIB entsprechenden Zelle im Menschen haben jedoch kein Typ IIB-Myosin, sondern nur das ihm verwandete Typ X, deswegen oft Typ IIX (Anstelle von IIB). <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Muscle/Muscle.htm>

Die Faserqualität ergibt sich aus dem innervierenden Nerven. Dessen „Feuerfrequenz“ lässt die Muskelzelle sich entsprechend ausbilden. Damit ist die Faserqualität aller Fasern einer motorischen Einheit identisch und genetisch festgelegt. Sie kann künstl. durch Elektrostimulation (nur im Labor „sinnvoll“) oder nach Nervenverletzung und Übernahme durch einen anderen Nerven geändert werden.

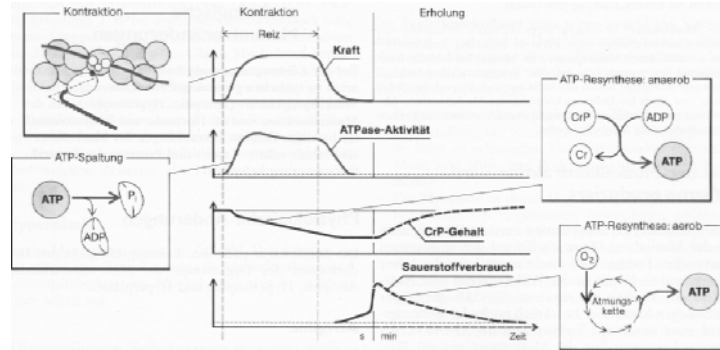
Die Energiequellen des Muskels bei Arbeit I

Probleme für den Skelettmuskel

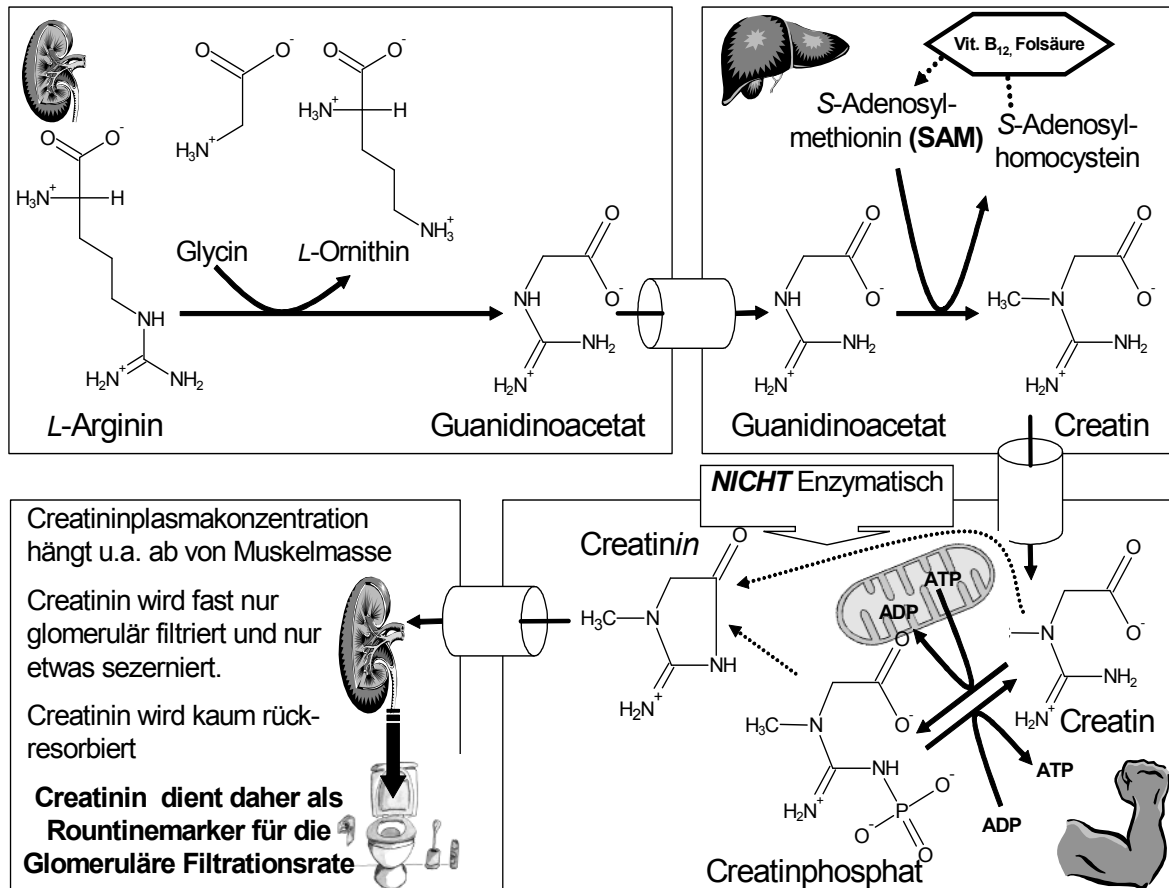
- Die Zeit zwischen Nervenimpuls und Kontraktionsbeginn ist extrem kurz.
- Die Sympathikusaktivität führt zunächst zu einer allg. Vasokonstriktion

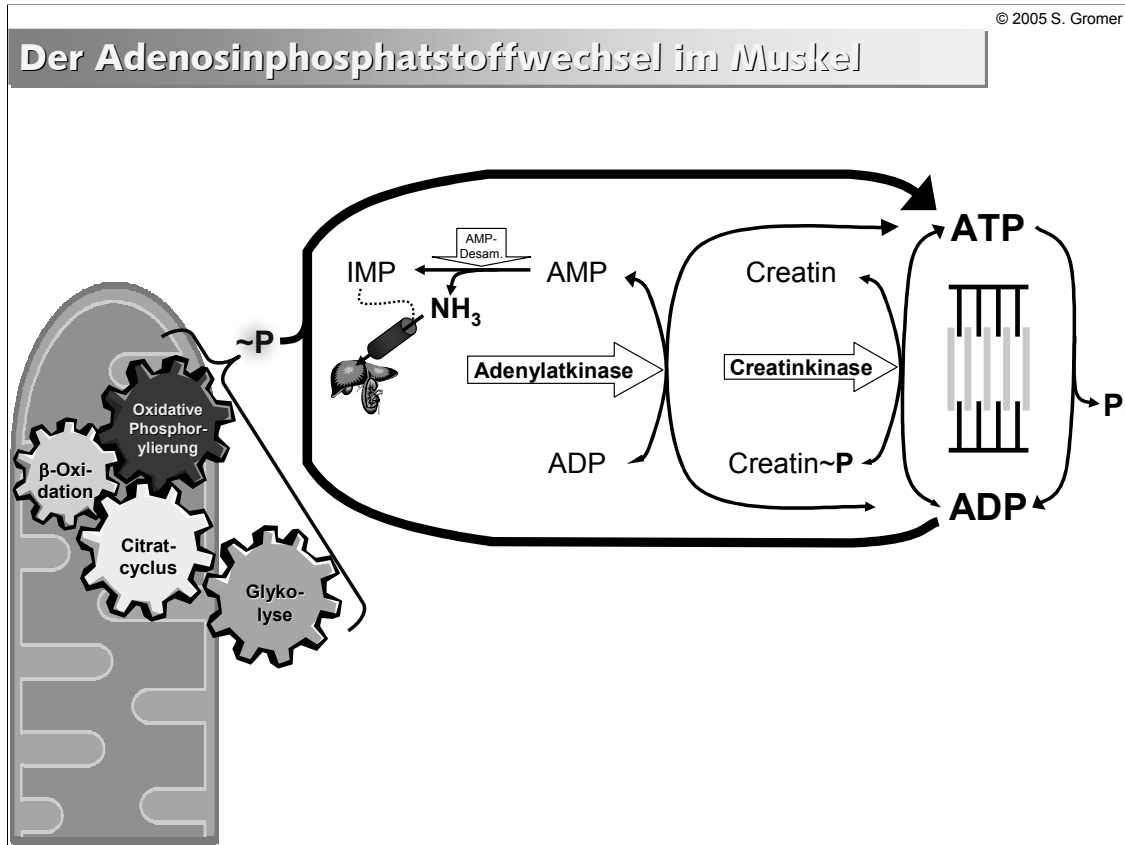
Woher stammt die Energie zu Beginn der Muskelarbeit?

- Die **ATP-Konzentration** im Muskel beträgt etwa 5 mM:
Diese ATP-Menge genügt nur für wenige Kontraktionen (max. 2-3 s)
- Neben ATP gibt es eine weitere energiereiche Verbindung im Muskel:
Das **Creatinphosphat**. Es kann ADP zu ATP phosphorylieren und so den ATP-Spiegel für ein paar weitere Sekunden aufrecht erhalten. Seine Konzentration beträgt etwa 20 mM im Muskel. Spätestens ab jetzt muss ATP im Energiestoffwechsel (aus Glucose bzw. Fettsäuren) gewonnen werden.



Kreatin(phosphat) stammt nicht aus dem Muskel:

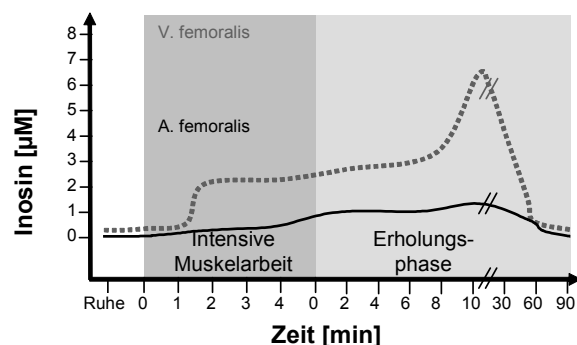
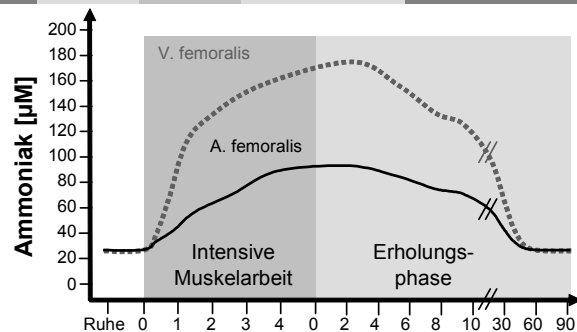
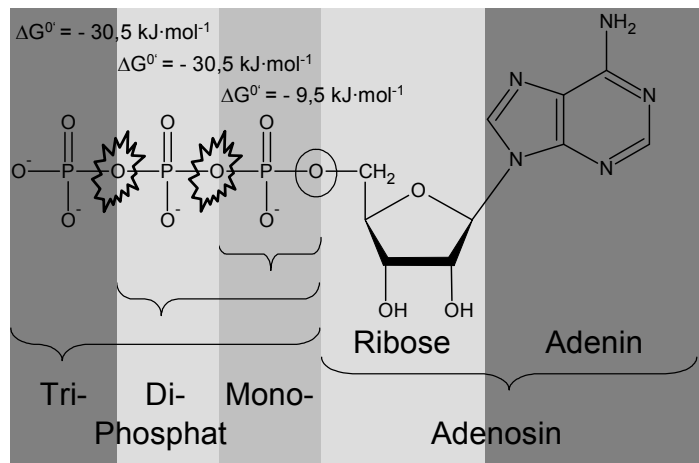


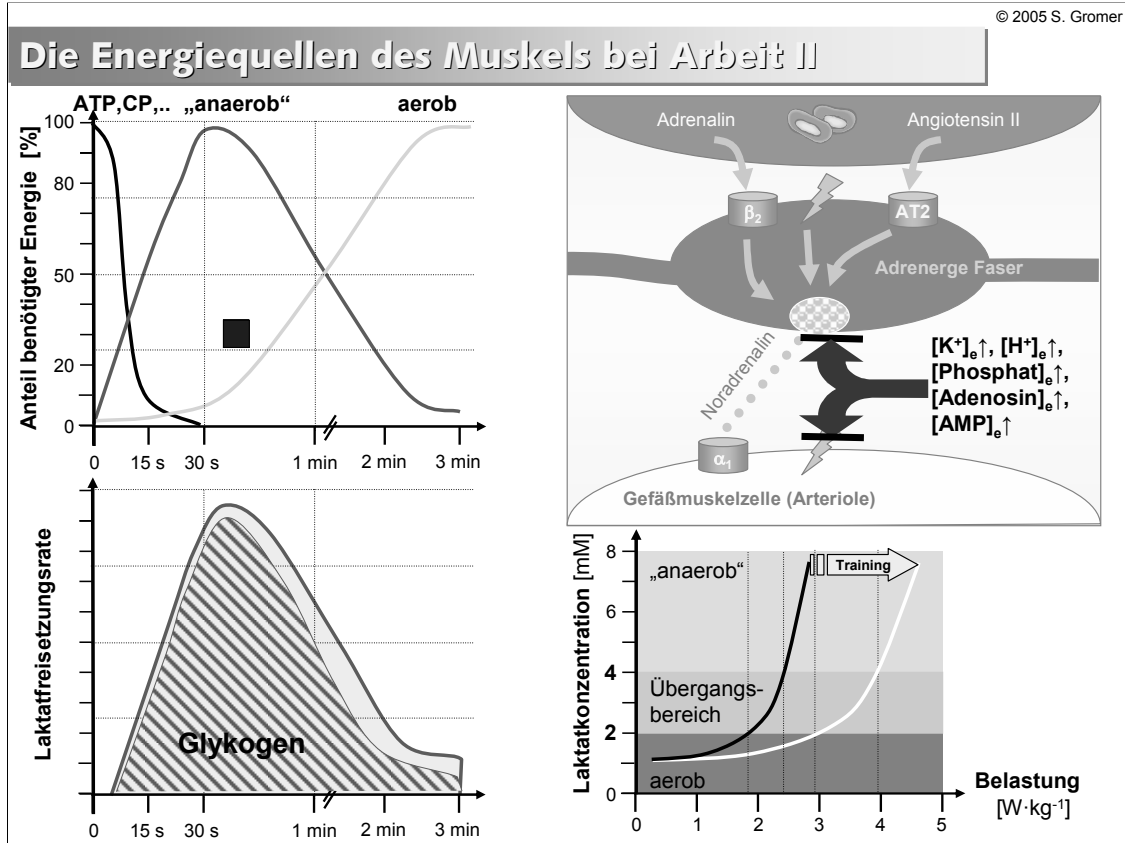


ATP: <http://wine1.sb.fsu.edu/BCH4053/Lecture05/Lecture05.htm>

Die Adenylatkinase dient normalerweise der „Wiedereingliederung“ von AMP in den Stoffwechsel, indem es AMP mit ATP zu 2 ADP umsetzt. In höchster Not dreht der Muskel diese Reaktion um, indem er dem Gleichgewicht durch die AMP-Desaminase AMP entzieht. Dabei entsteht Ammoniak und IMP, die von ihm abgegeben werden

Anm. Bei Ruhe liefert der Muskel 18% der Körperwärme, bei Arbeit bis zu 80% (und 40°C)





Achtung! Die Angaben im Schaubild sind abhängig von der Belastung!! Nur schematische Darstellung

Die Vasokonstriktion ist wichtig!! Nur so wird eine effektive Umverteilung sichergestellt. Muskel kann die lokale Durchblutung metabolisch bis zu verzehnfachen. Das HZV ist jedoch nur auf das 3-4fache steigerbar. Würde der nicht-aktive Muskel und andere Organe unverändert durchblutet, so wäre dies zuviel für den Kreislauf. Es wird sogar gegen die metabolische Vasodilatation gegengesteuert, da sie eine Durchblutung von bis zu 3 Liter pro kg und min ermöglichen kann, was bei großen Muskelmassen ebenfalls zu viel wäre (Reduktion auf 1-2).

Beachte maximales Herz-Zeit-Volumen (HZV) ca. ~25 L/min

Weiteres Problem ist die Hautdurchblutung. Sie dient der Wärmeabgabe, ist aber aus Sicht des aktiven Muskels „verlorene“ Herzleistung.

Alternativ wird nun die Sauerstoffextraktion vermehrt, d.h. die arteriovenöse O₂-Differenz wird größer. Die O₂-Menge wird durch Hb-Anstieg langfristig verbessert.

Die Kommunikation der Metabolite und dem Sympathicus der Arteriole erfolgt durch venösen Abstrom und parazelluläre Nähe.

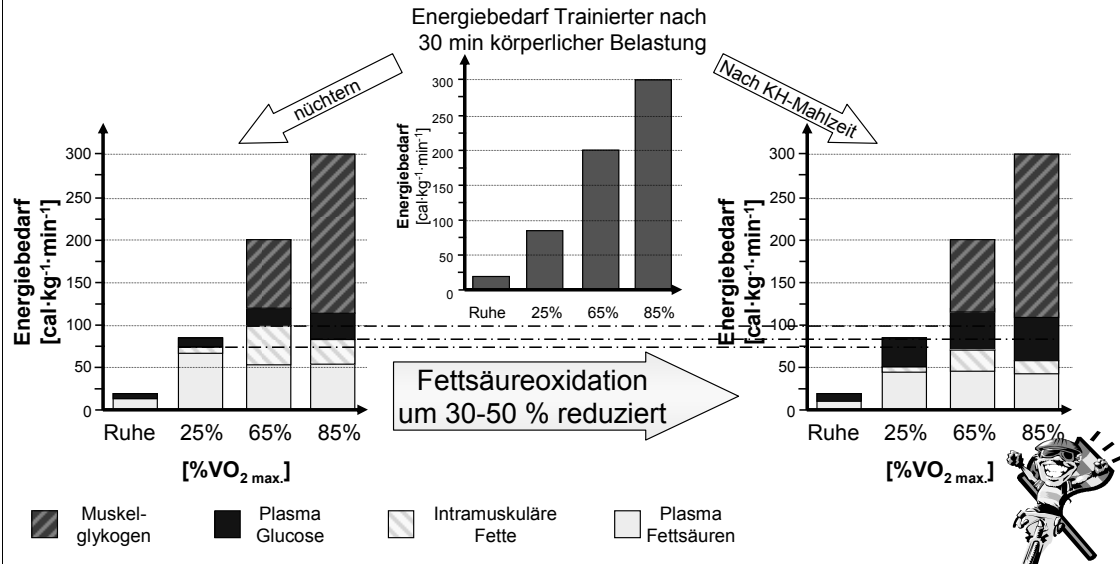
Glykogenolyse ist bis zu 2x schneller als für V_{O₂max} maximal nötig. Es ist die Hauptkohlenhydratquelle bei Arbeit. Wenn es weniger wird zunehmend mehr Glc aus dem Blut entnommen und die Nachprod. in der Leber gesteigert. Aufnahme Glc bis 1g/min bzw. mit Insulin+Glc bis 2.5 g/min

Das Glykogen wird im Bedarfsfalle sehr rasch bereitgestellt. Im Muskel wird der Abbau – neben Adrenalin/Noradrenalin - u.a. durch die für die Muskelkontraktion erforderliche Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration getriggert. Zwar wird gleichzeitig auch der Abbau von Fett stimuliert, jedoch kommt dieses später ans Ziel und wird auch langsamer mobilisiert. Auch ist der Abbau von Glucose in der Glykolyse auch anaerob möglich, so dass bis zur besseren Versorgung des Muskels mit Energieträgern und Sauerstoff schon Glykogen abgebaut werden kann. Dies geht natürlich nur solange, wie Glykogen vorhanden ist. Dies ist der Grund warum Sportler oftmals vor einem Wettkampf viele Kohlenhydrate zu sich nehmen: Sie füllen ihre Glykogenreserven auf. Diese werden dann, wenn schnell viel Leistung erforderlich ist, abgebaut. In Abhängigkeit von der geforderten Leistung wird unterschiedlich viel Glykogen abgebaut. Kommt es nicht rechtzeitig zur Versorgung mit alternativen Energieträgern und können diese nicht effektiv eingesetzt werden, kommt es zur Erschöpfung. In Ruhe werden sowohl im Muskel auch in der Leber die Glykogenreserven wieder aufgebaut (sofern möglich).

Die Energiequellen des Muskels bei Arbeit III



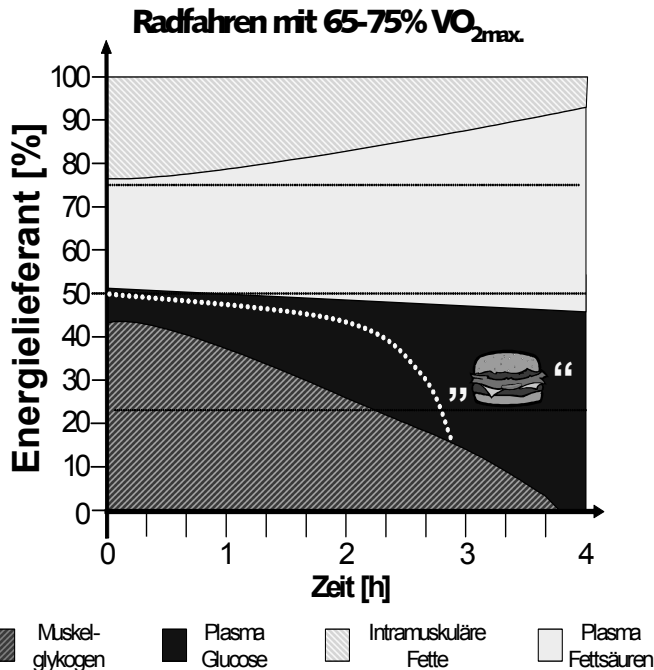
- ATP-Reserven + Creatinphosphat (wenige Sekunden)
- Glykogenolyse + Glykolyse (autonom bis max. 60 s, wg. Laktatazidose(?))
- Metabolisch induzierte, lokale Vasodilatation
- Substratbereitstellung: Lipolyse im Fettgewebe und hepatische Gluconeogenese werden aktiviert
- O₂ und Substratversorgung werden verbessert



http://www.gssiweb.com/reflib/refs/32/alt_000000020000036f.pdf

Minimale Unterschiede zw. Mann und Frau, relativ große jedoch zwischen Trainiert und Untrainiert.

Orientierende Abschätzung des hepatischen Glucoseangebots bei Radfahren mit 65-75% V_{O2Max}:

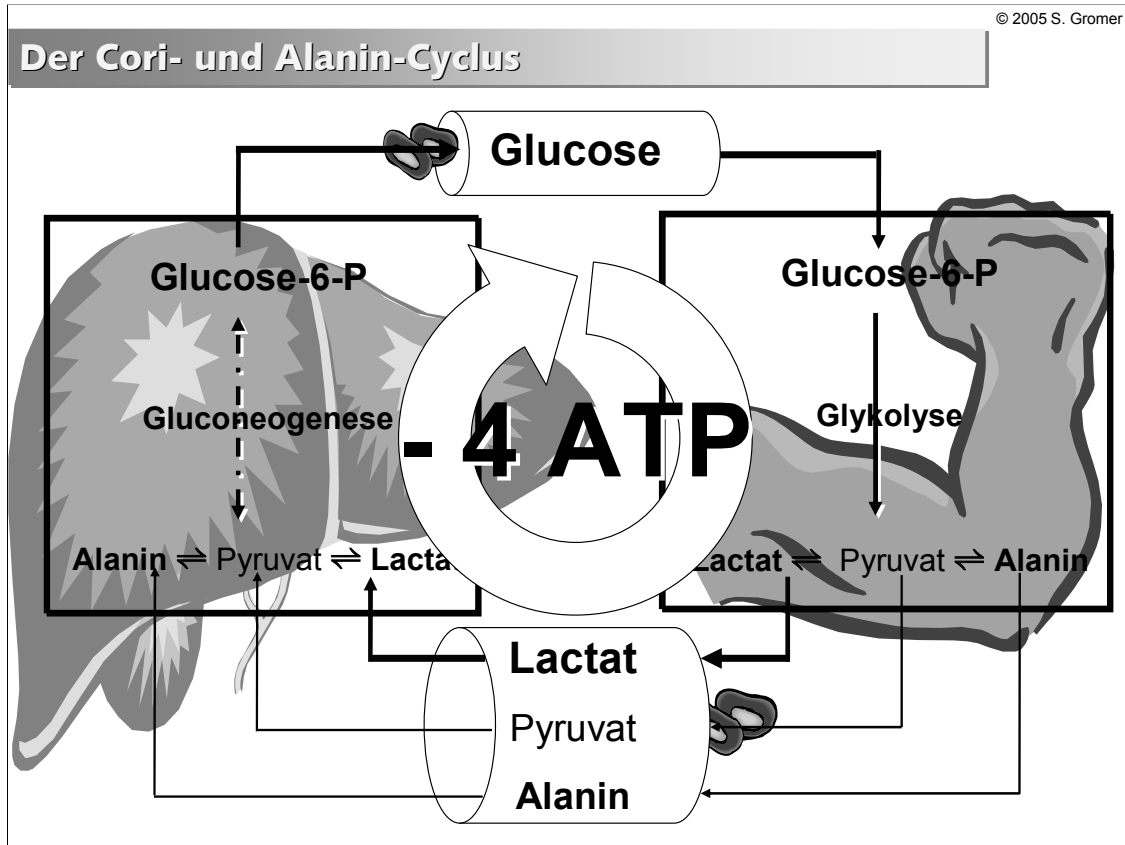


Bedarf: 200 cal/kg/min x 70 kg x 4 h = 3360 kcal. Davon etwa 50% als Kohlenhydrate, wovon wiederum 50% exogener Herkunft sind. Dies sind etwa 840 kcal. Die **Leber hat aber nur rund 150 g Glykogen d.h. etwa 600 kcal anzubieten. Die Gluconeogenese kann die Differenz nicht einfach kompensieren. D.h. nach etwa 3h ist Glucosezufuhr erforderlich oder die Leistung kann nicht aufrecht erhalten werden: Bei Ausdauersport etwa 30-60 g KH pro Stunde, daneben Flüssigkeit (keine Excesse!+ E'lyte iB Na*) Kein Glycerol, AA, Creatin, Carnitin, Q10, NAD etc.(Anm.: H₂O Verlust bis 2% unter 21°C kein Problem)**

Resynthese von Glykogen durch Gabe von rasch resorbierbaren KH (Insulinpush) 25g/70 kg/h (d.h. 7-9 g/kg/24h). Hemmt aber auch FFA Oxidation bis zu 12h

Bei Erschöpfung wird massiv Cortisolfreigesetzt → Immunsuppression (obere Atemwegserkr.) bei Leistungssportlern häufig.

Zeigt, das Skelettmuskel Kohlenhydrate vor Fetten bevorzugt



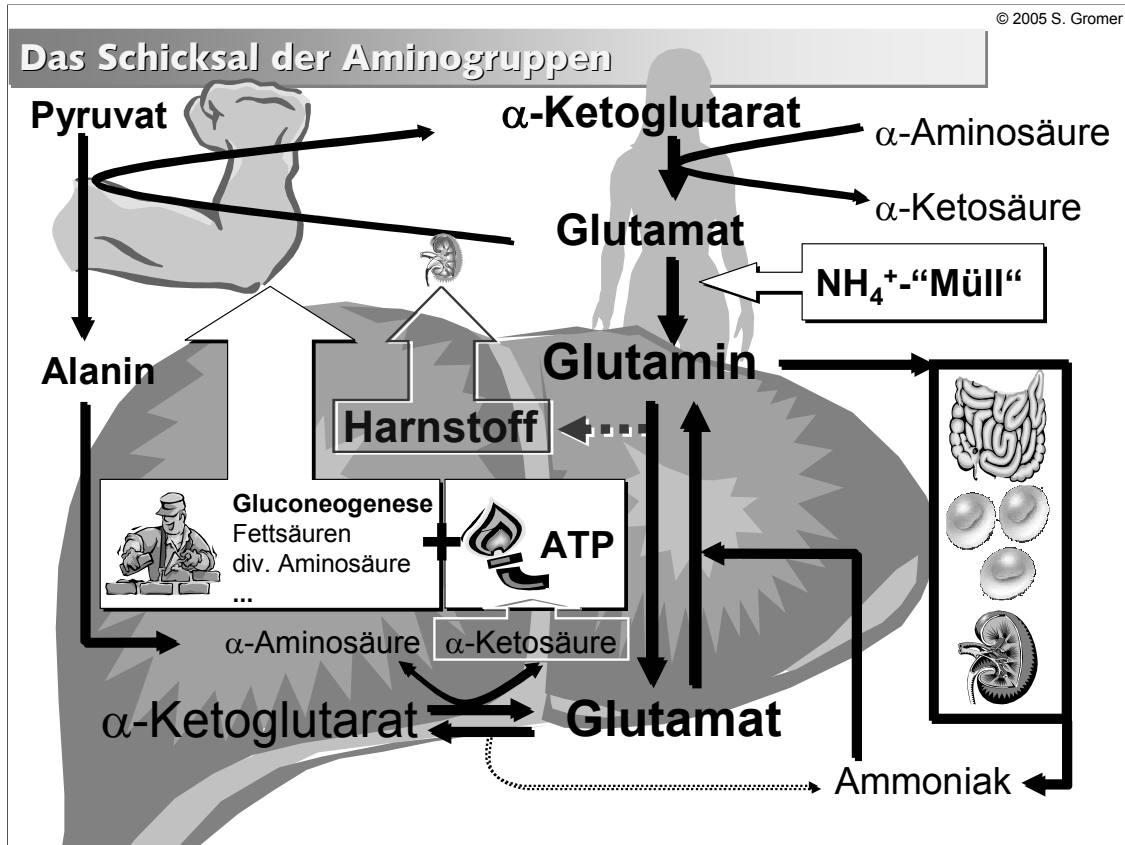
Alanin: NH_3 i.B. von BCAA-Transaminierung, etwas AMP-Desaminierung

Der Cori-Zyklus wurde vom Ehepaar Gerti und Carl Cori in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts aufgeklärt.

Bei hoher Leistung kann der Muskel bisweilen schnell mehr Energie benötigen als im die aerobe ATP-Bildung liefern kann. Daher nutzt er vermehrt die Glykolyse und bildet in großen Mengen Lactat (aber auch etwas Pyruvat und vor allem auch Alanin, welches aus der Verstoffwechslung von Proteinen und Transaminierung auf das Pyruvat gebildet wurde). Dieses gelangt zum Teil* auf dem Blutwege zur Leber, die daraus in der Gluconeogenese wieder Glucose aufbaut und diese dem Systemkreislauf zur Verfügung stellt. Für die Energie zur Gluconeogenese verwendet die Leber dann die sauerstoffabhängigen Reaktionen. Zwar ist diese Form des Energiemanagements nicht optimal hinsichtlich der Ausbeute, jedoch ermöglicht sie (unter Inkaufnahme einer Sauerstoffschuld (bis max. etwa 20 l)) eine kurzzeitige, schnelle Energiebereitstellung im Muskel.

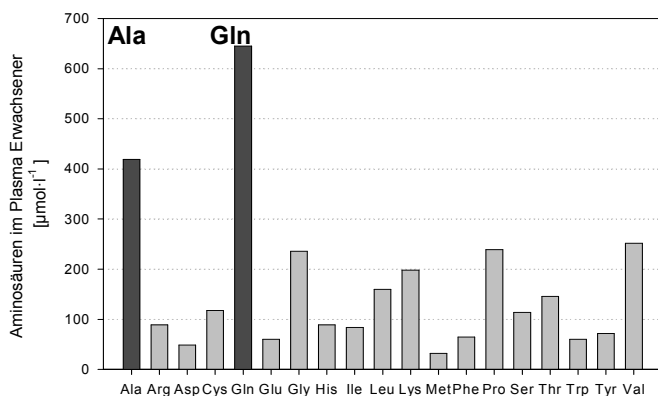
Der Cori-Cyclus im engeren Sinne umfasst nur die Reaktion des Lactats. Alanin wird separat im Alanin-Cyclus betrachtet.

*Mittlerweile weiß man, dass der Muskel praktisch nie „anaerob“ wird. Der pO_2 bleibt eigentlich immer über der Mitochondrienschwelle. Es findet ein Laktat-Shuttle zwischen weißen und roten Fasern statt die dann in großem Umfang Laktat verbrauchen. Nur etwa 25% kommen in die Leber.



Die vielleicht zunächst seltsame Transaminierung wird so verständlich: Viele Körperzellen übertragen die „störende“ Aminogruppe auf Glutamat (\rightarrow Glutamin) oder Pyruvat (\rightarrow Alanin, i.B. Muskel; u.a. NH_3 aus Adenylatdesaminase-Reaktion!), welche dann (beide sind ungeladen !!) leicht an das Blut abgegeben werden können. So gelangen sie zur Leber die dann die entgeltliche Versorgung übernimmt.

Cytosolisch läuft also fast der gesamte Aminosäurestoffwechselverkehr über **Glutamat**, als Transportvehikel im Blut dienen vor allem die bei physiolog. pH ungeladenen Aminosäuren Ala und Gln. Dies spiegelt sich auch in den Plasmakonzentrationen wieder.

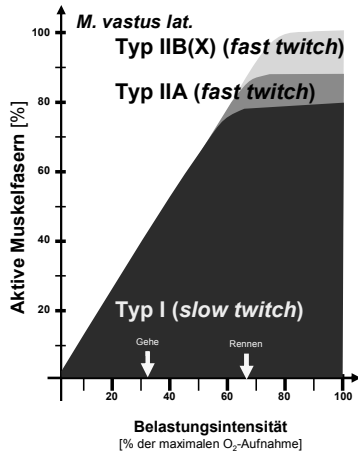


Einige Gewebe verwenden auch Glutamin als Energieträger. Sie liefern dann als Stoffwechselendprodukte auch etwas freien Ammoniak zur Leber. Es sind dies insbesondere:

- Niere (Ammoniak weitgehend in Urin)
- Darm (Gln überwiegend von luminal)
- Lymphozyten & schnell teilende Zellen etc.

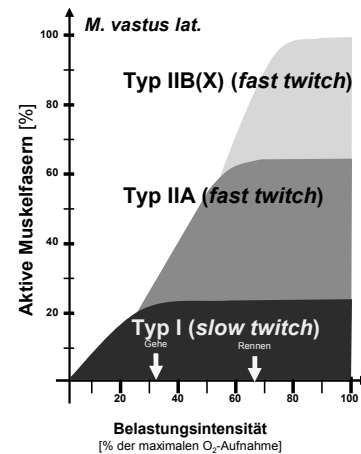
Die **Leber** selbst macht aus dem **Aminosäurestoffwechsel** wohl selbst kein (ATP)-„Geschäft“. Selbstlos wie immer, **stellt sie anderen Geweben Aminosäuren, Glucose und Fette** (dies sie aus „nicht mehr gebrauchten“ Aminosäuren gebildet hat) **zur Verfügung**. Lediglich der ATP-Bedarf zur Synthese dieser „Care-Pakete“ und für die **Harnstoffsynthese** wird produziert. Es sei erwähnt, das **Glutamin die Hauptkohlenstoffquelle der renalen Gluconeogenese** ist (für Euer IMPP-Wissen ;-))

Alle Menschen sind gleich?



Die relative Verteilung der Fasertypen in einem Muskel ist individuell sehr unterschiedlich. So schwankt der Anteil von Typ I Fasern im *M. vastus lat.* zwischen 20 und 80%.

Der Fasertyp lässt sich durch Training nicht beeinflussen, wohl aber seine Leistungsfähigkeit



Jesse Owens:

1935: 4 Weltrekorde in weniger als 1 Stunde

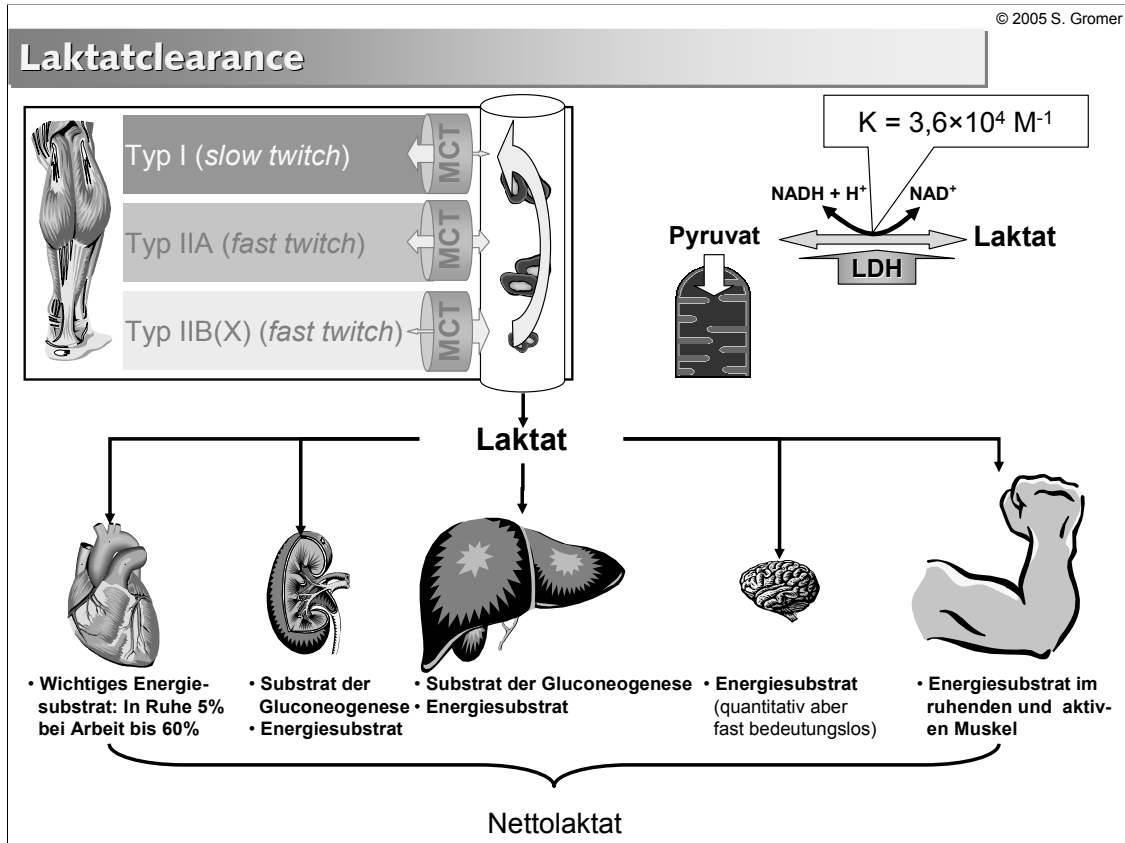
1936: 100- und 200- Meterlauf, im Weitsprung und mit der 4x100 Meter Staffel der USA ,

Identische Disziplinen bei Carl Lewis, Ben Johnson und Florence Griffith-Joyner (+ mit 38 Jahren).

Hingegen D. Baumann 1500 m – 10000m

► Die genetisch determinierte Muskelfaserverteilung legt auch die Chancen beim Sport mit fest. Wir können unsere Verteilung nicht ändern – wohl aber das geerbte trainieren.

Anmerkung: Anabolika können Leberschäden, Tumore, psychische Problem (Rachsucht, Paranoia, Gewaltneigung etc.) und Herzproblemen führen.



Zu Beginn einer Aktivität ist der Muskel Nettolaktatproduzent. Jedoch können die oxidativen Fasern – insbesondere auch vom nicht aktiven Muskel – Laktat auch wieder aufnehmen und verstoffwechseln. Der Muskel kann sogar zum Nettolaktatverbraucher werden! Die Erythrozyten nehmen das Laktat zu einem Teil auf (MCT1) und geben es in Geweben die niedrigere Laktatspiegel haben wieder ab. So kommt es intra- und intermuskular zu einem Laktatshuttle. Bei moderater Arbeit ist der Laktatflux sogar höher als der Glucoseflux im Stoffwechsel. Laktat konkurriert also mit Glucose und wirkt damit Glucose-sparend.

Neben der Leber sind die Nieren die Nummer zwei unter den Laktat-Entfernern (etwa 30%, und das obwohl das Nierenmark Laktat produziert, Der Cortex jedoch kompensiert dies locker). Eine renale Ausscheidung in den Harn spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle (maximal 10-12% (also 5% vom Gesamtlaktat))

Das Herz „liebt“ übrigens Laktat und kann damit bei Arbeit bis zu 65% seines Energiebedarfs decken. Die Halbwertszeit von Laktat beträgt etwa ~15 min

Der Laktatspiegel steigt wenn der glykolytische Flux steigt – trotz Sauerstoffangebot! Bei zunehmender Aktivität wird jedoch auch die Durchblutung von Leber und Niere vermindert und es werden vermehrt Typ IIB(X)-Fasern eingesetzt. Damit sinkt deren Möglichkeit Laktat zu entfernen und die Produktion steigt. So kann es in Summe zum Nettolaktatanstieg kommen.

Anm.: Herz: ATP 1,5 mM; Creatinphosphat 2 mM

Substrate des Herzens („Ruhe“): Fettsäuren: 40%, Glucose 30%, Laktat 5%, Pyruvat 1%, Ketonkörper 23% (3-Hydroxybutyrat 20%; Acetoactetat 3%)

Muskelermüdung

Die Vermutungen

Ein niedriger pH-Wert (Laktat-Azidose)

- Hemmt die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit
- Senkt Maximalspannung u. hemmt die myofibrilläre ATPase
- hemmt die Glykolyse
- Hemmt die Querbrückenausbildung durch Konkurrenz mit Ca^{2+} am Troponin
- Hemmt sarkoplasmatische Ca^{2+} -Pumpe
- ...

} In „physiologischeren“ Modellen, sind diese Effekte nicht oder nur sehr schwach zu reproduzieren.

Anorganisches Phosphat

- ähnliche Effekte
- ...

} Anorg. Phosphat wird insbesondere am Anfang gebildet. Erklärt nicht Ermüdung nach vorheriger Aktivität

Laktat *per se*

- Hemmt maximale Kontraktionskraft
- ...

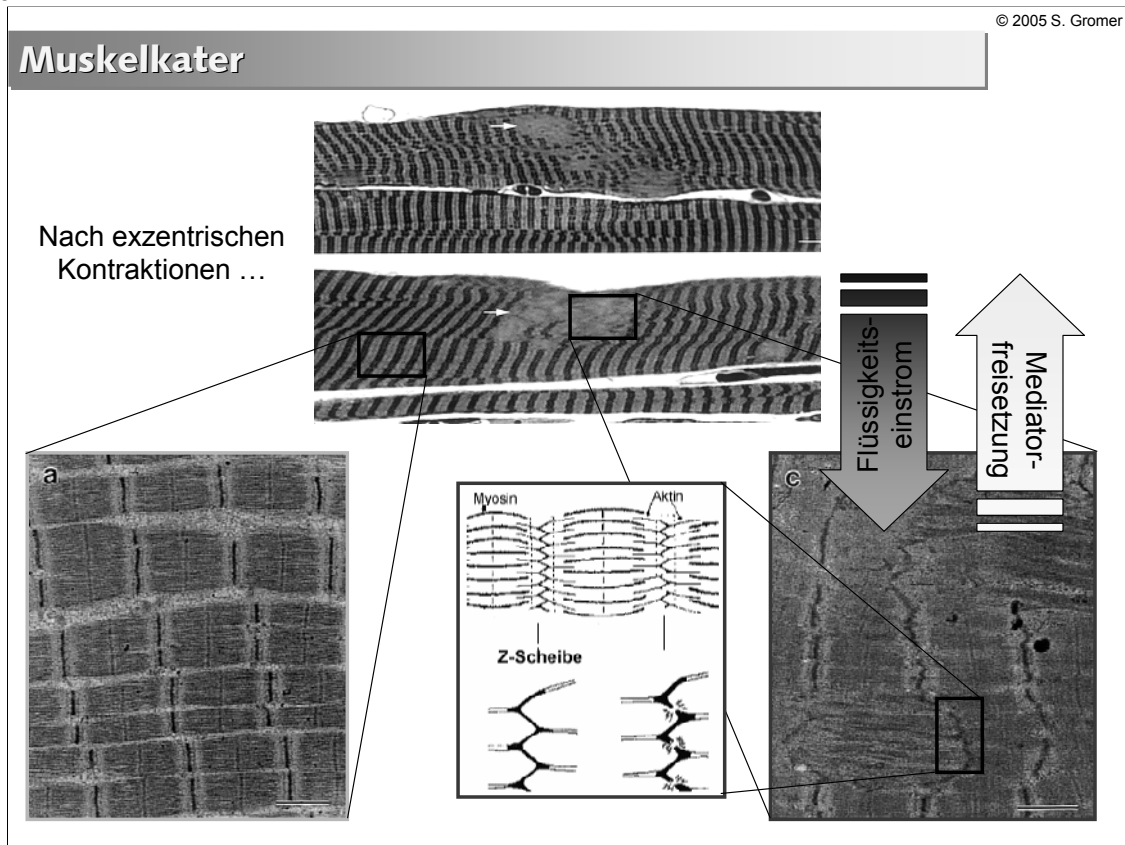
} Je nach Testsystem stark unterschiedliche Ergebnisse

Periphere vs. zentrale Genese

} Je nach Testsystem stark unterschiedliche Ergebnisse

Fazit: Trotz über 150 Jahren Forschung bleibt die genaue Ursache der Muskelermüdung weitgehend spekulativ.

Natürlich führt eine komplette Verarmung an Energieträgern zur Ermüdung. Oft ist dies aber bei tatsächlicher Ermüdung noch nicht der Fall.



<http://www.sportunterricht.de/lksport/lksport.html>

Muskelkater: Er tritt meist dann auf, wenn der Muskel nachgebende, „exzentrische“ Arbeit leisten muss. Bei der exzentrischen Arbeit muss sich der Muskel dehnen, während er gleichzeitig zusammengezogen wird. Wenn Sie viele Treppen hinaufsteigen, sind Sie zwar müde und nicht mehr belastbar, aber Sie haben keinen Muskelkater. Laufen Sie dagegen Treppen hinunter, können Sie sich am nächsten Tag kaum noch bewegen. Schuld ist nicht, wie vielfach vermutet, eine Übersäuerung des Muskels. Vielmehr sind es kleinste Verletzungen innerhalb der Muskulatur, die so genannten Mikrotraumen.

Die unkoordinierten Muskelkontraktionen führen zu mikroskopisch kleinen Verletzungen (Mikrotraumen) in den Muskelfibrillen (Zerreißung der Z-Streifen). Besonders nachgebende (exzentrische) Muskelkontraktionen führen häufig zu Muskelkater. Die Folge der Miniverletzungen ist Wasserbildung (Ödeme) im Muskel. Es kommt zum Austritt schmerzauslsender Substanzen (Mediatoren) in den Raum zwischen den einzelnen Muskelfasern (Extrazellularraum), die wiederum zu einer schmerzhaften reflektorischen Verspannung des Muskels führen. dem und Verspannung verschärfen die Durchblutungssituation und es entsteht ein Teufelkreis.

Es kommt im übrigen danach zu einem Remodelling der Proteine im Muskel, die bei Wiederholung den Muskelkater verhindern.

Angeblich lindern folgende Maßnahmen den Schmerz:

Regeneratives Training wie etwa leichtes Joggen, Sauna oder Wannenbäder mit Rosmarinzusatz, leichte Streichmassagen (keine Knetungen).

Trainingseffekte

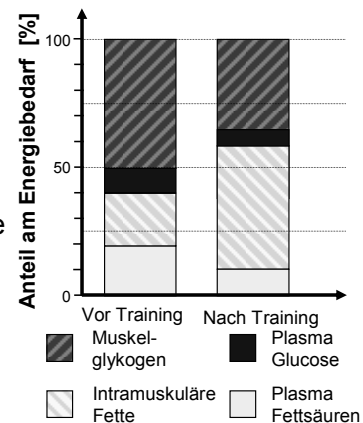
© 2005 S. Gromer

Intramuskulär:

- Glykolyse-Enzymaktivität steigt
- Glykogengehalt steigt
- Creatinphosphat und ATP-Spiegel steigen etwas
- Intramuskuläres Fett steigt i.b. in Typ I Fasern. Die steigende Fettsäureverbrennung stammt fast nur aus diesem Pool. Dadurch pro Zeiteinheit geringere Glucose-/Glykogennutzung erforderlich
- Mitochondrienneubildung
- leichte Myoglobinerhöhung
- Hypertrophie

Extramuskulär:

- Hämoglobingehalt und Blutvolumen steigt
- allg. Kreislaufadaptation (i.B. Schlagvolumen)
- Kapillardichte steigt
- Neuromuskuläre Adaptation
- Max. O₂-Aufnahme steigt



Höhentraining bringt keinen Vorteil um dem Myoglobingehalt zu erhöhen. Die im Bild dargestellte Veränderung der Substratnutzung ergibt sich nach 12 Wochen Training bei 65% VO₂ max.

Frauen haben genetisch bedingt eine etwa 20% niedrigere Mitochondriendichte und einen etwas geringen Hb-Wert. Beides ist durch Training nicht auf die Werte eines trainierten Mannes steigerbar.

Vor der Muskelhypertrophie kommt es zunächst zu einer Rekrutierung motor. Einheiten.

Heute empfiehlt man für Sportler das „living high – training low“. Durch die Akklimatisierung bei etwa 2000 m wird Erythropoetin vermittelt der Hämoglobingehalt des Blutes gesteigert und die Sauerstoffausnutzung aus dem Blut verbessert. In der Höhe wird nur leichtes Training durchgeführt.

Geht man auf niedrigere Lagen zurück bleibt die verbesserte Sauerstoffausnutzung (zumindest eine Zeit lang) erhalten. Allerdings wird diskutiert ob diese Trainingsmethode auf lange Sicht auch schädliche Folgen haben kann.