Taschenlehrbuch

Biochemie

Gerhard Püschel
Hartmut Kühn
Thomas Kietzmann
Wolfgang Höhne
Bruno Christ
Detlef Doenecke
Jan Koolman

2., unveränderte Auflage



Thieme

Auf einen Blick

Die Grundprinzipien	Wissen schaffen	1
	Aufbau des Organismus	2
	Grundprinzipien des Stoffwechsels	3
Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel	Aminosäuren	4
	Peptide und Proteine	5
	Enzyme	6
	Kohlenhydrate	7
	Lipide	8
	Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus	9
	Atmungskette und oxidative Phosphorylierung	10
	Vitamine und Spurenelemente	11
	Nukleotide und Nukleinsäuren	12
Molekularbiologie	Zellzykluskontrolle und DNA-Replikation	13
	Transkription	14
	Proteinbiosynthese	15
	Regulation der Genexpression	16
	Viren	17
	Tumorentstehung	18
	Gentechnik	19
Kommunikation, Signaltransduktion Immunabwehr	Biomembranen und Transportsysteme	20
	Signaltransduktion	21
	Hormonsystem	22
	Nervensystem	23
	Immunsystem	24
Stoffwechselleistungen	Stoffwechselleistungen einiger Organsysteme	25
	Zusammenspiel der Organe	26
Synopsis	Biochemie in der Medizin	27

Taschenlehrbuch

Biochemie

Gerhard Püschel
Hartmut Kühn
Thomas Kietzmann
Wolfgang Höhne
Bruno Christ
Detlef Doenecke
Jan Koolman

2., unveränderte Auflage

573 Abbildungen
70 Tabellen

Thieme

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig!
Bitte schreiben Sie uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

1. Auflage 2011

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2019 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Italy

Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Umschlagfoto: Mopic/Adobe Stock
Zeichnungen: BITmap, Mannheim
Satz: Druckhaus Götz GmbH, 71636 Ludwigsburg, gesetzt in 3B2, Version 9.1, Unicode
Druck: LEGO S. p. A., Vicenza

DOI: 10.1055/b-006-163310

ISBN 978-3-13-242902-4 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (pdf) 978-3-13-242903-1

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Die Biochemie: Für uns Autoren ist sie tatsächlich die „Chemie des Lebens“, für viele unserer Leserinnen und Leser ein eher schwieriges Fach. Der Hauptgrund dafür dürfte sein, dass es vielen Lernenden nicht gelingt, einen strukturierten Überblick über die komplexen biochemischen Vorgänge in unserem Körper zu bekommen, diese sinnvoll miteinander zu verbinden und die Brücke von der so theoretisch wirkenden Chemie zu den physiologischen Prozessen zu schlagen.

Am Erklären eben dieser Zusammenhänge haben sich schon viele Autoren vor uns versucht. Es entstanden umfangreiche, großformatige Lehrbücher, von denen (und das wollen wir ausdrücklich betonen!) einige sehr gut sind – aber das Gefühl vermitteln, dass der Stoff bis zur Prüfung nicht zu schaffen sei. Auf der anderen Seite findet man schmale Kompendien, die zwar die Hoffnung vermitteln, den Inhalt komplett durcharbeiten zu können – andererseits aber Zweifel daran aufkommen lassen, ob dieses „Wissensminimum“ ein ausreichendes Rüstzeug für die anstehende Prüfung darstellt. Mit unserem „Taschenlehrbuch Biochemie“ sind wir bewusst einen Mittelweg gegangen. Der Plan war, ein Buch zu schreiben, das

- kompakt genug ist, um Sie fast überallhin begleiten zu können,
- trotzdem ausreichend umfangreich ausfällt, um den gesamten Prüfungsstoff abzudecken, ohne auf die eine oder andere zusätzliche wissenswerte Information zu verzichten, und
- mit vielen Beispielen aus der Medizin die Bedeutung der vorgestellten biochemischen Aspekte unterstreicht.

Dabei war es unser Anliegen, den Schwerpunkt weniger auf „Chemie“ als vielmehr auf „Bio“ zu legen und die Grundprinzipien im Kontext mit organspezifischen physiologischen Prozessen zu zeigen: Wie funktioniert das? In welcher Situation wird der eine Stoffwechselweg beschritten und in welcher ein anderer? Vor allem aber sollte es ein Buch werden, in dem man nicht jeden Satz dreimal lesen muss, um ihn zu verstehen. Ob wir das alles letztlich geschafft und gut umgesetzt haben, müssen Sie als unsere Leserinnen und Leser beurteilen. Wir sind gespannt auf Ihre Rückmeldungen! Doch auch wenn es an der einen oder anderen Stelle wohl – wie bei jedem Erstlingswerk – noch Optimierungsspielraum geben dürfte, hoffen wir, dass uns eines gelungen ist: Ihnen den Zugang zu „unserer“ Disziplin zu erleichtern und die Begeisterung für die Biochemie bei Ihnen zu wecken, die wir als Autoren dieses Buches alle teilen.

Als Autoren möchten wir uns bei Frau Marianne Mauch, Frau Simone Claß und Frau Dr. Heike Degenhardt herzlich bedanken, die dieses Projekt im Thieme Verlag redaktionell begleitet und koordiniert haben, außerdem bei Frau Elsbeth Elwing für die Betreuung der herstellerischen Prozesse und bei Herrn Thomas Heinemann für die grafische Umsetzung unserer Abbildungsideen.

Die Autoren im April 2011

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Bruno Christ
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Department für Innere Medizin
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Heinrich-Damerow-Straße 1
06120 Halle/Saale

Prof. Dr. med. Detlef Doenecke
Georg-August-Universität Göttingen
Institut für Biochemie
Humboldtallee 23
37073 Göttingen

Prof. Dr. sc. nat. Wolfgang Höhne
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Biochemie
Oudenarder Str. 16
13347 Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Kietzmann
Universität von Oulu
Abteilung für Biochemie
P.O. Box 3000
Fl-90014 Oulu
Finnland

Prof. Dr. rer. nat Jan Koolman
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin
Institut für Physiologische Chemie
Karl-von-Frisch-Str. 1
35043 Marburg

Prof. Dr. sc. med. Hartmut Kühn
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Biochemie
Oudenarder Str. 16
13347 Berlin

Prof. Dr. med. Gerhard Püschel
Universität Potsdam
Institut für Ernährungswissenschaft
Arthur-Scheunert-Allee 114 – 116
14558 Nuthetal

Inhaltsverzeichnis

Die Grundprinzipien

1 Wissen schaffen ... 3
1.1 Das Taschenlehrbuch: Biochemie in sechs Akten ... 3
1.2 Die Biochemie als Wissenschaft ... 4
Detlef Doenecke

2 Aufbau des Organismus: Biomoleküle – Zelle – Organismus ... 7
Thomas Kietzmann
2.1 Die chemische Organisation des Lebens ... 7
2.1.1 Die chemischen Elemente des Lebens ... 8
2.1.2 Die Bindungen – Voraussetzung für die Entstehung größerer Moleküle ... 10
2.1.3 Reaktionen – vermittelt durch funktionelle Gruppen ... 13
2.1.4 Die fünf Grundreaktionen des Lebens ... 18
2.2 Die Entstehung von Zellen: Prokaryonten und Eukaryonten ... 26
2.2.1 Aufbau und Funktion von Zellorganellen – ein kurzer Überblick ... 30
2.2.2 Organisationsformen von Zellen: Organe und Organismus ... 35

3 Grundprinzipien des Stoffwechsels ... 36
Gerhard Püschel
3.1 Konzepte und Grundmuster des Stoffwechsels ... 36
3.1.1 Vereinfachte Übersicht über die Grundlagen der Thermodynamik und Kinetik ... 36
3.1.2 Energiekonservierung ... 42
3.1.3 Grundprinzipien der Regulation von Stoffwechselflüssen ... 45
3.2 Energiehaushalt und Ernährung im Überblick ... 49
3.2.1 Grundzüge der Ernährung ... 50
3.2.2 Beurteilung des Ernährungszustands ... 58

Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel

4 **Aminosäuren** ... 63
Wolfgang Höhne
4.1 **Aminosäuren als Bausteine der Proteine** ... 63
4.2 **Stoffwechsel der Aminosäuren** ... 69
4.2.1 Essenzielle Aminosäuren ... 70
4.2.2 Synthese nicht essenzieller Aminosäuren ... 71
4.2.3 Aminosäureabbau ... 75
4.2.4 Biogene Aminosäurederivate ... 91

5 **Peptide und Proteine** ... 97
Wolfgang Höhne
5.1 **Funktionelle Kategorien** ... 97
5.1.1 Peptide ... 97
5.1.2 Proteine ... 98
5.2 **Aminosäurezusammensetzung** ... 100
5.3 **Peptidbindung** ... 102
5.4 **Allgemeine Proteinstruktur** ... 103
5.4.1 Strukturebenen der Proteine ... 103
5.4.2 Faltungsfamilien und Proteindomänen ... 108
5.4.3 Strukturstabilisierende Kräfte ... 110
5.4.4 Die Flexibilität der Proteinstruktur ... 111
5.5 **Spezielle Proteineigenschaften** ... 113
5.5.1 Ladung und isoelektrischer Punkt ... 113
5.5.2 Löslichkeit und Stabilität ... 114
5.5.3 Lichtabsorption ... 118
5.6 **Spezielle funktionsbedingte Proteinstrukturen** ... 119
5.6.1 Fibrilläre Proteine ... 119
5.6.2 Membranproteine ... 125

6 **Enzyme** ... 130
Wolfgang Höhne
6.1 **Mechanismen der Enzymkatalyse** ... 130
6.1.1 Substratbindung ... 131
6.1.2 Katalysemechanismus ... 132
6.1.3 Temperaturabhängigkeit der Katalyse ... 137
6.1.4 pH-Abhängigkeit der Katalyse ... 138
6.2 **Cofaktoren** ... 139
6.3 **Substrat- und Reaktionsspezifität** ... 142

6.4 Enzymklassifizierung und -nomenklatur ... 144
6.5 Enzymkinetik ... 147
6.6 Regulation der Enzymaktivität ... 155
6.6.1 Direkte Beeinflussung der Enzymaktivität ... 156
6.6.2 Kompartimentierung ... 160
6.6.3 Inaktivierung und Abbau von Enzymen ... 161

7 Kohlenhydrate ... 162
Bruno Christ
7.1 Monosaccharide ... 162
7.1.1 Struktur und Chemie der Monosaccharide ... 162
7.1.2 Reaktionen und Verbindungen der Monosaccharide ... 165
7.2 Komplexe Kohlenhydrate ... 167
7.2.1 Disaccharide ... 167
7.2.2 Polysaccharide ... 168
7.3 Stoffwechsel der Kohlenhydrate ... 174
7.3.1 Zelluläre Aufnahme der Monosaccharide ... 174
7.3.2 Organspezifische Glucoseverwertung ... 178
7.3.3 Glykolyse: ATP-Gewinn durch Glucoseabbau ... 179
7.3.4 Fructoseabbau ... 188
7.3.5 Polyolweg ... 190
7.3.6 Galactoseabbau ... 190
7.3.7 Glucosesynthese durch Gluconeogenese ... 192
7.3.8 Reziproke Regulation von Glykolyse und Gluconeogenese ... 196
7.3.9 Glykogenstoffwechsel ... 198
7.3.10 Koordination des Glucosestoffwechsels ... 205
7.3.11 Glucoseabbau im Pentosephosphatweg ... 207

8 Lipide ... 213
Hartmut Kühn
8.1 Klassifizierung der Lipide ... 213
8.2 Komplexe Lipide ... 218
8.2.1 Fettsäuren ... 218
8.2.2 Glycerol ... 222
8.2.3 Wachse ... 222
8.2.4 Sphingolipide ... 223
8.2.5 Membranbildende Phospholipide ... 224
8.2.6 Cardiolipin ... 227
8.3 Anaboler Lipidstoffwechsel ... 228
8.3.1 Biosynthese gesättigter Fettsäuren ... 229
8.3.2 Biosynthese der Sphingoidbasen ... 234
8.3.3 Biosynthese der Glycerolipide ... 235

8.3.4 Biosynthese der Sphingolipide ... 237
8.3.5 Biosynthese von Cholesterol ... 238
8.3.6 Biosynthese der Ketonkörper ... 244
8.4 Kataboler Lipidstoffwechsel ... 247
8.4.1 Hydrolyse der Ester- und Amidolipide ... 247
8.4.2 Fettsäureabbau (β-Oxidation) ... 249
8.4.3 Cholesteroleliminierung über Gallensäure ... 255
8.5 Lipoproteine ... 257
8.6 Lipidhormone ... 263
8.6.1 Steroidhormone ... 263
8.6.2 Eicosanoide ... 263
8.6.3 Sphingolipide ... 271

9 Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus ... 272
Bruno Christ
9.1 Bildung von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) ... 272
9.1.1 Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex ... 273
9.1.2 Regulation des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes ... 276
9.2 Citratzyklus ... 278
9.2.1 Einzelreaktionen ... 278
9.2.2 Energieausbeute der Acetyl-CoA-Oxidation im Citratzyklus 281
9.2.3 Regulation des Citratzyklus ... 282
9.2.4 Anaplerotische Reaktionen des Citratzyklus ... 283

10 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung ... 285
Bruno Christ
10.1 Elektronentransport ... 285
10.1.1 Die Komplexe der Atmungskette ... 286
10.1.2 Energetik des Elektronentransports ... 292
10.2 Oxidative Phosphorylierung ... 293
10.2.1 Elektrochemische Kopplung ... 293
10.2.2 ATP-Synthase ... 294
10.2.3 Mitochondriale Transportsysteme ... 295
10.2.4 Regulation der oxidativen Phosphorylierung ... 297
10.3 Thermogenese ... 298
10.4 Oxidativer Stress ... 299

11 Vitamine und Spurenelemente ... 301
Gerhard Püschel
11.1 Vitamine ... 301
11.1.1 Resorption von Vitaminen ... 301

11.1.2 Vitamine des Protonen- und Elektronentransports 304
11.1.3 Vitamine als Coenzyme bei der Gruppenübertragung 306
11.1.4 Schutz gegen reaktive Sauerstoffspezies 315
11.1.5 Rezeptorliganden 318
11.2 Spurenelemente 321
11.2.1 Eisen 322
11.2.2 Kupfer 326
11.2.3 Zink 328
11.2.4 Selen 328
11.2.5 Andere Metalle 329
11.2.6 Jod 329

12 Nukleotide und Nukleinsäuren 330
Thomas Kietzmann
12.1 Nukleotide, die Grundbausteine der Nukleinsäuren 330
12.1.1 Die Basen 331
12.1.2 Die Pyrimidinsynthese 332
12.1.3 Die Purinsynthese 335
12.1.4 Desoxyribonukleotid-Biosynthese 338
12.1.5 Regulation der Nukleotidsynthese 339
12.1.6 Abbau der Nukleotide 341
12.1.7 Wiederverwertung der Basen (Salvage-Pathway) 343
12.2 Nukleinsäuren 345
12.2.1 Struktur und Basen 346
12.2.2 Die DNA 350
12.2.3 Die RNA 357

Molekularbiologie

13 Zellzykluskontrolle und DNA-Replikation 363
Thomas Kietzmann
13.1 Zellzyklus 363
13.1.1 Die Phasen des Zellzyklus 364
13.1.2 Ablauf und Regulation des Zellzyklus 365
13.2 Apoptose 372
13.2.1 Apoptose versus Nekrose 373
13.2.2 Der intrinsische Weg 373
13.2.3 Der extrinsische Weg 376
13.2.4 Die gemeinsame Endstrecke und antiapoptotische Proteine 376
13.3 Replikation der DNA 378

13.3.1 Die Initiationsphase ... 379
13.3.2 Die Elongationsphase ... 382
13.3.3 Die Terminationsphase ... 384
13.4 Mutationen und DNA-Reparatur ... 387
13.4.1 Mutationstypen ... 387
13.4.2 Die funktionellen Konsequenzen ... 389
13.4.3 DNA-Reparatur ... 390
13.4.4 Rekombination und Rekombinationsreparatur ... 395

14 Transkription ... 397
Detlef Doenecke
14.1 RNA-Arten ... 397
14.2 Synthese von Ribonukleinsäuren ... 398
14.2.1 Prinzip der Ribonukleinsäure-Synthese ... 398
14.2.2 Die drei Phasen der RNA-Synthese ... 400
14.2.3 RNA-Polymerasen ... 401
14.2.4 Eukaryontische Promotoren und Transkriptionsinitiation ... 402
14.2.5 Kontrolle der Transkription bei Eukaryonten ... 404
14.3 Reifung der Primärprodukte der Transkription ... 404
14.3.1 Prozessierung von Vorläufer-tRNA zur reifen tRNA ... 405
14.3.2 Synthese und Prozessierung von ribosomaler RNA ... 407
14.3.3 Synthese und Prozessierung von prä-mRNA zu mRNA bei Eukaryonten ... 409
14.3.4 RNA-Editing ... 414

15 Proteinbiosynthese ... 415
Wolfgang Höhne
15.1 Translation ... 415
15.1.1 Der genetische Code ... 415
15.1.2 Transfer-RNA (tRNA) ... 417
15.1.3 Ribosomenstruktur ... 418
15.1.4 Mechanismus der Translation ... 421
15.1.5 Hemmung der Translation ... 424
15.1.6 Regulation der Translation ... 425
15.2 Sekundäre Proteinmodifizierung ... 426
15.2.1 Limitierte Proteolyse ... 427
15.2.2 Prosthetische Gruppen ... 427
15.2.3 Modifizierung von Aminosäureseitenketten ... 427
15.3 Gerichtete Proteinverteilung („Protein-Targeting“) ... 434
15.4 Faltung, Fehlfaltung und Abbau der Proteine ... 440
15.4.1 Zelluläre Proteinfaltung ... 440
15.4.2 Proteinabbau ... 443

16 **Regulation der Genexpression** ... 445
Detlef Doenecke
16.1 **Genregulation bei Prokaryonten** ... 445
16.2 **Genregulation bei Eukaryonten** ... 447
16.2.1 Transkriptionskontrolle bei Eukaryonten ... 447
16.2.2 Posttranskriptionelle Regulation ... 458

17 **Viren** ... 462
Thomas Kietzmann
17.1 **Virenaufbau** ... 462
17.2 **Der Lebenszyklus von Viren** ... 465
17.3 **Replikation und Expression von Virusgenomen** ... 466
17.4 **Retroviren** ... 469
17.4.1 Lebenszyklus ... 469
17.4.2 HI-Viren ... 471
17.5 **Antivirale Abwehr, Prophylaxe und Therapie** ... 473

18 **Tumorentstehung** ... 477
Thomas Kietzmann
18.1 **Tumoren und Krebs** ... 477
18.1.1 Krebsentstehung (Karzinogenese) ... 478
18.1.2 Krebsauslösende Noxen ... 480
18.2 **Protoonkogene und Onkogene** ... 484
18.2.1 Einteilung ... 484
18.2.2 Aktivierung von Protoonkogenen ... 485
18.3 **Tumorsuppressorgene** ... 489
18.4 **Tumorwachstum, Tumorangiogenese und Metastasierung** ... 490
18.4.1 Tumorangiogenese ... 490
18.4.2 Tumormetastasierung ... 491
18.5 **Tumortherapie** ... 492

19 **Gentechnik** ... 494
Thomas Kietzmann
19.1 **Gentechnik und gentechnische Verfahren** ... 494
19.1.1 DNA-modifizierende Enzyme ... 494
19.1.2 Vektoren ... 497
19.1.3 Herstellung rekombinanter DNA und Klonierung ... 499
19.1.4 Expression rekombinanter Proteine in E. coli ... 500
19.1.5 Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und ihre Anwendungen ... 502
19.1.6 Quantitative Verfahren zur Expressionsanalyse ... 504

19.1.7 DNA-Sequenzierung 506
19.1.8 Transgene und Knockout-Tiere 506
19.1.9 Inaktivierung von Genen durch RNA-Interferenz 508
19.2 Therapeutische Anwendung 509

Kommunikation, Signaltransduktion, Immunabwehr

20 Biomembranen und Transportsysteme 513
Hartmut Kühn
20.1 Aufbau und Funktion von Biomembranen 513
20.1.1 Allgemeines 513
20.1.2 Membranlipide 516
20.1.3 Membranproteine 517
20.1.4 Glykokalix 518
20.1.5 Die Asymmetrie von Biomembranen 518
20.1.6 Das Fluid-Mosaik-Modell 521
20.2 Substrattransport über Biomembranen 522
20.2.1 Einfache Diffusion 524
20.2.2 Erleichterte Diffusion 524
20.2.3 Aktiver Transport (Transport-ATPasen) 529
20.2.4 Gekoppelte Transportsysteme 532
20.3 Membranvermittelte Zell-Zell-Interaktion 534
20.3.1 Tight Junctions 534
20.3.2 Gap Junctions 535
20.3.3 Desmosomen 536
20.4 Membranvesikel und Membransynthese 536
20.4.1 Vesikulation und Membranverschmelzung 536
20.4.2 Intrazellulärer Transport von Membranvesikeln 537
20.4.3 Synthese von Biomembranen (Membranogenese) 538

21 Signaltransduktion 540
Gerhard Püschel
21.1 Ektorezeptoren 541
21.1.1 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle 541
21.1.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 542
21.1.3 Rezeptorenzyme 553
21.1.4 Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren 559
21.1.5 Plattformbildende Rezeptoren 562
21.2 Intrazelluläre Rezeptoren 565
21.2.1 Nukleäre Rezeptoren 565

21.2.2 Andere intrazelluläre Rezeptoren 571
21.3 Schlussbetrachtung zur Signaltransduktion 572

22 Hormonsystem 574
Gerhard Püschel
22.1 Akutregulation des Stoffwechsels durch Insulin, Glucagon und Catecholamine 574
22.1.1 Stoffwechselregulation durch Insulin 575
22.1.2 Regulation des Stoffwechsels durch Glucagon und Catecholamine 583
22.2 Hypothalamisch-hypophysäre hormonelle Regelkreise 586
22.2.1 Schilddrüsenhormone 588
22.2.2 Grundprinzipien der Steroidhormonsynthese 596
22.2.3 Glucocorticoide 599
22.2.4 Geschlechtshormone 603
22.2.5 Regulation von Wachstum und Differenzierung 611
22.3 Hormonelle Regulation des Mineral- und Wasserhaushalts 614
22.3.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 615
22.3.2 Atriales natriuretisches Peptid (ANP) 619
22.3.3 Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin) 620
22.3.4 Regulation der Calcium-Homöostase 621
22.4 Gewebshormone 626
22.4.1 Eicosanoide 627
22.4.2 Amine 628
22.4.3 Kinin-Kallikrein-System 630

23 Nervensystem 632
Hartmut Kühn
23.1 Nervensystem und Liquor cerebrospinalis 632
23.2 Stoffwechsel des ZNS 634
23.2.1 Energieliefernde Substrate 634
23.2.2 Aminosäuren 635
23.2.3 Myelin 635
23.2.4 Amyloid-Precursor-Protein 636
23.3 Reizleitung über Synapsen 638
23.3.1 Synaptische Vesikel 638
23.3.2 Neurotransmitter 644
23.4 Sinnesbiochemie 651
23.4.1 Sehen – Photorezeption 652
23.4.2 Geruchswahrnehmung 655
23.4.3 Geschmackswahrnehmung 656
23.4.4 Hörprozess 658

24 Immunsystem ... 659
Hartmut Kühn

24.1 Funktion und prinzipieller Aufbau ... 659
24.1.1 Prinzipien der Erkennungs- und Abbaumechanismen ... 659
24.1.2 Immunzellen ... 661
24.1.3 Extrazelluläre Abwehrmoleküle ... 664
24.1.4 Die Teilsysteme im Überblick ... 665

24.2 Nicht adaptives Immunsystem ... 668
24.2.1 Phagozyten und die Mechanismen der Phagozytose ... 668
24.2.2 Natürliche Killerzellen ... 673
24.2.3 Das Komplementsystem und Lysozyme ... 673

24.3 Adaptives Immunsystem ... 677
24.3.1 B-Zellen ... 678
24.3.2 T-Zellen ... 681
24.3.3 Immunglobuline ... 685
24.3.4 B-Zell-Rezeptoren ... 692
24.3.5 T-Zell-Rezeptoren ... 695
24.3.6 Antigenpräsentation ... 698

24.4 Wechselspiel von adaptiven und nicht adaptiven Immunmechanismen ... 703

Stoffwechselleistungen und Zusammenspiel der Organsysteme

25 Besondere Stoffwechselleistungen einiger Organsysteme ... 707

25.1 Binde- und Stützgewebe ... 707
Bruno Christ
25.1.1 Zellen des Binde- und Stützgewebes ... 707
25.1.2 Extrazelluläre Matrix ... 708

25.2 Muskelgewebe ... 718
Bruno Christ
25.2.1 Molekulare Grundlagen kontraktiler Strukturen ... 718
25.2.2 Molekularer Mechanismus der Kontraktion und Relaxation 721
25.2.3 Stoffwechsel in der Muskulatur ... 726

25.3 Herz-Kreislauf-System ... 732
Hartmut Kühn
25.3.1 Besonderheiten der Herzmuskelkontraktion ... 732
25.3.2 Energiestoffwechsel des Herzens ... 733

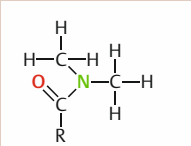
25.3.3 Stoffwechselveränderungen bei Ischämie und Reperfusion . 734
25.3.4 Stoffwechselbesonderheiten der Arterien 737
25.4 Magen, Darm, Pankreas 742
Bruno Christ
25.4.1 Sekrete des Gastrointestinaltraktes 743
25.4.2 Regulation der Sekretbildung 748
25.4.3 Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten 750
25.4.4 Verdauung und Resorption von Proteinen 752
25.4.5 Verdauung und Resorption von Lipiden 754
25.4.6 Verdauung und Resorption von Nukleinsäuren 756
25.4.7 Resorption von Elektrolyten und Wasser 756
25.4.8 Intestinale Mikroorganismen 756
25.4.9 Intestinales Immunsystem 757
25.5 Blut 758
Hartmut Kühn
25.5.1 Zusammensetzung, Funktionen und diagnostische Bedeutung des Blutes 759
25.5.2 Erythrozyten 761
25.5.3 Thrombozyten 782
25.5.4 Hämatopoiese 785
25.5.5 Blutplasma 787
25.6 Leber 797
Gerhard Püschel
25.6.1 Anatomische Voraussetzungen für die Leberfunktion 797
25.6.2 Aufgaben der Leber im Intermediärstoffwechsel 801
25.6.3 Die Leber als endokrines Kontrollorgan 803
25.6.4 Plasmaproteinsynthese 803
25.6.5 Die Leber als exokrine Drüse 804
25.6.6 Fremdstoffmetabolismus 807
25.7 Fettgewebe 812
Gerhard Püschel
25.7.1 Weißes Fettgewebe 813
25.7.2 Braunes Fettgewebe 816
25.7.3 Fettgewebe als endokrines Organ 816
25.8 Niere und Wasser-Elektrolyt-Haushalt 818
Jan Koolman
25.8.1 Niere 818
25.8.2 Wasserhaushalt 830
25.8.3 Elektrolyte 831
25.8.4 Säure-Basen-Haushalt 836
25.8.5 Homöostase des pH-Werts im Blutplasma 838

26 Energiestoffwechsel im Zusammenspiel der Organe 840
Gerhard Püschel
26.1 Messung der zellulären Energie- und Substratversorgung 840
26.1.1 Messung der zellulären Energieversorgung 840
26.1.2 Messung von Energiesubstraten und Sauerstoff 842
26.2 Regulation der Substratverteilung zwischen den Organen 843
26.2.1 Verteilung des Sauerstoffs 843
26.2.2 Speicherorgane 844
26.2.3 Aufteilung der Glucose zwischen den Organen 844
26.2.4 Lactat und Lactat-Shuttles 846
26.2.5 Aufteilung der Aminosäuren zwischen den Organen 848
26.2.6 Aufteilung von Fettsäuren zwischen den Organen 848

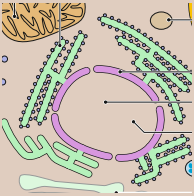
Synopsis der Pathobiochemie

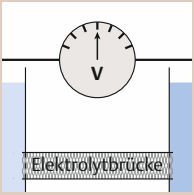
27 Wozu kann man Biochemiekenntnisse in der Medizin gebrauchen? 853
Gerhard Püschel
27.1 Monogen und polygen vererbte Erkrankungen 854
27.1.1 Fall 1 856
27.1.2 Fall 2 858
27.2 Somatische Mutation und Tumorentstehung 859
27.3 Epigenetische Veränderungen 859
27.3.1 Fall 3 860
27.4 Erkrankungen als Folge der Übersteuerung des biologischen Regelkreissystems 861
27.4.1 Fall 4 862
27.4.2 Fall 5 863
27.5 Fehlerhafte Proteinfaltung als Krankheitsursache 864
27.5.1 Fall 6 864
27.6 Altern 866
27.6.1 Fall 7 866
27.7 Intoxikation 867
27.7.1 Fall 8 868

Sachverzeichnis 870



tertiäres Amid





Die Grundprinzipien

1 Wissen schaffen

1.1 Das Taschenlehrbuch: Biochemie in sechs Akten

Diabetes, Parkinson, Mukoviszidose – **Krankheiten** sind interessant. Aber die **Biochemie?** Nein? Nur ein Wust aus Rezeptoren, Liganden, Translationen? Andererseits: Wer die Funktion von Chloridkanälen kennt, weiß, welche Symptomatik bei der Mukoviszidose zu erwarten ist, wer sich mit Glucosetransportern auskennt, weiß um die Gefahr plötzlicher körperlicher Anstrengung für den Typ-I-Diabetiker.

„Zu erkennen, was die Welt im Innersten zusammenhält", das gelang weder Goethes Faust noch gelingt es der Biochemie. Letztere zeigt allerdings, welche Vorgänge den Organismus antreiben und am Leben halten – und das macht die Biochemie zu einem der wichtigsten Fächer für den Arzt in spe. Der wiederum hat vor ihr meist großen Respekt, denn mit ihrer Stofffülle und den komplexen Abläufen kann die Biochemie eine echte Herausforderung für die Studierenden sein. Dabei braucht man eigentlich gar nicht viel: hauptsächlich Wasser-, Kohlen- und Sauerstoff, Schwefel, Phosphor – und ein klar strukturiertes Buch.

1. Akt: Grundprinzipien. Hier wird das Fundament für die folgenden Kapitel gelegt, und die wichtigsten Elemente der Biochemie, die funktionellen Gruppen, die grundsätzlichen Reaktionsmöglichkeiten und Bindungsarten werden vorgestellt. Die Zelle als kleinste Lebenseinheit mit ihrer Kompartimentierung durch Membranen und Zellorganellen wird besprochen, ebenso wie die Grundlagen von Energiestoffwechsel und Substratfluss.

2. Akt: Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel. Die Strukturen werden komplexer. Mit den Aminosäuren, Peptiden, Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Vitaminen und Spurenelementen stellt der zweite Block die einzelnen „Player" im Energie- und Baustoffwechsel vor. Das Prinzip der enzymatischen Katalyse wird eingeführt, und mit dem Citratzyklus und der Atmungskette werden die zentralen Vorgänge der Energiegewinnung erklärt. Die Vorstellung von Nukleotiden und Nukleinsäuren schafft den Übergang zu Block 3.

3. Akt: Molekularbiologie. Die Erbinformation ist Thema dieses Blocks. Mit dem Zellzyklus und der DNA-Replikation wird ihre Weitergabe im Rahmen der Zellteilung dargestellt, mit Translation und Transkription die Übersetzung der genetischen Information in Proteine. Es wird beschrieben, wie diese Vorgänge regu-

liert werden, welche Mechanismen möglichen Fehlern entgegenwirken und welchen Modifikationen die Proteine nach ihrer Synthese unterliegen. Die Apoptose wird erklärt, ebenso der Aufbau und die Replikation von Viren und die Entstehung von Tumoren. Schließlich hat auch die Beschreibung häufig verwendeter molekularbiologischer Labormethoden hier ihren Platz.

4. Akt: Kommunikation, Signaltransduktion, Immunabwehr. Hier sind die Vorgänge beschrieben, die der Weitergabe von Signalen zugrunde liegen. Dabei werden mit dem Hormon- und Nervensystem zwei Funktionssysteme aufgegriffen, bei denen das Zusammenspiel von Rezeptor und Botenstoff besonders stark im Vordergrund steht. Auch die Immunabwehr erfordert eine letztlich auf Signaltransduktion und interzellulärer Kommunikation basierende Aktion ihrer einzelnen Komponenten, weshalb das Immunsystem in diesem Zusammenhang beschrieben wird.

5. Akt: Stoffwechselleistungen, Zusammenspiel der Organsysteme. Die einzelnen Abläufe und Bausteine sind nun bekannt, die Fäden laufen zusammen. Es werden die einzelnen Organsysteme mit ihren biochemischen Spezialisierungen betrachtet und dabei auch die Abstimmung von Stoffwechselleistungen und die Substratverteilung zwischen den verschiedenen Geweben beschrieben. Aus vielen kleinen Details entsteht ein großes Ganzes.

6. Akt: Synopsis der Pathobiochmie. An welchen grundlegenden Punkten können Störungen auftreten, und was sind die Folgen? Im letzten Kapitel wird ein Überblick über die Prinzipien der Krankheitsentwicklung auf den verschiedenen biochemischen „Ebenen“ gegeben – damit Sie auch in der Vorklinik schon die Klinik im Blick haben.

1.2 Die Biochemie als Wissenschaft

Detlef Doenecke

Die Biochemie gehört als wissenschaftliche Disziplin innerhalb der Lebenswissenschaften zu den **grundlegenden Fächern**. Sie hat die Aufgabe, biologische Vorgänge zu erforschen, systemische und molekulare Zusammenhänge aufzuklären und für die Forschung in angrenzenden Wissenschaftsgebieten gesichertes Wissen anzubieten. Dadurch werden Fragestellungen benachbarter Grundlagenfächer, aber auch angewandter Disziplinen partnerschaftlich ergänzt. Historisch betrachtet bedeutet dies, dass die Biochemie als Grundlagenwissenschaft aus **mehreren Disziplinen** hervorgegangen ist und umgekehrt in viele biowissenschaftliche Bereiche hineinwirkt.

Eine noch junge Fachrichtung

In der Medizin war die Chemie der Lebensvorgänge zunächst als Physiologische Chemie eine Spezialdisziplin der Physiologie und erlangte an vielen Universitäten erst in der **Mitte des 20. Jahrhunderts** eine gewisse Selbständigkeit. In der Chemie stand lange die Strukturaufklärung von Naturstoffen im Vordergrund biochemischer Fragestellungen, und auch hier gingen eigenständige biochemische Abteilungen erst vergleichsweise spät aus der Organischen Chemie hervor. Naturgemäß war in der Biologie als breit gefächerter Grundlagenwissenschaft das Interesse an biochemischen Fragestellungen aufgrund vieler Einzelphänomene, deren chemische Natur evident war, schon früh entwickelt, aber erst mit der Einführung moderner analytischer Verfahren konnte sich auch in der Biologie die Subdisziplin Biochemie entwickeln.

Es war eine logische Entwicklung, dass sich allmählich die Biochemie als eigenes Studienfach etablierte, denn es wurde immer deutlicher, dass keine der mit biochemischen Fragestellungen beschäftigten „klassischen" Fachrichtungen eine integrierte methodische und theoretische Ausbildung in den Grundlagen dieser neuen Disziplin anzubieten hatte.

In der Medizin ist biochemisches Grundwissen die **Voraussetzung für das Verständnis vieler Pathomechanismen**, für diagnostische Verfahren und für therapeutische Ansätze, insbesondere auf dem Feld der **Pharmakotherapie**. Besonders deutlich mag das Verständnis biochemischer Reaktionswege auf dem Gebiet angeborener Stoffwechselerkrankungen sein. Auch wenn viele dieser erblich bedingten metabolischen Störungen vergleichsweise selten sind, so bilden sie doch eindrucksvolle Belege für die Bedeutung einzelner, enzymatisch katalysierter Schritte im Stoffwechselgeschehen. Es sind aber andererseits auch gerade die häufigen Erkrankungen des Stoffwechsels und andere Störungen physiologischer Funktionen, deren Verständnis auf biochemischen Erkenntnissen beruht.

Mit der Entwicklung **molekularbiologischer bzw. molekulargenetischer Verfahren** im letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts wurde gerade die biochemische Forschung um eine entscheidende Dimension erweitert. Die Möglichkeit, Nukleotidsequenzen von Genen zu bestimmen und damit auch die Primärstruktur entsprechender Proteine festzustellen, war eine erste Grundlage für deren funktionelle Analyse. Die Expression der jeweiligen Gene oder gezielt mutierter Gene in Bakterien und Eukaryontenzellen erlaubt inzwischen die Erzeugung größerer Proteinmengen zur weiteren funktionellen Analyse im Reagenzglas oder in der entsprechend umprogrammierten Zelle. Darüber hinaus erleichtert die Möglichkeit, größere Mengen einzelner definierter Proteine zu synthetisieren und mit präparativen Methoden zu reinigen, deren strukturbiologische Analyse durch Röntgenkristallografie oder NMR-Spektroskopie. Die Ergebnisse dieser Verfahren wiederum sind häufig nicht nur für das Verständnis der Struktur und Funktion der jeweiligen Proteine entscheidend, sie können auch die Grundlage der Entwicklung pharmakologischer Strategien sein.

Interdisziplläre Schnittstelle

Die Entwicklung und Spezialisierung der Grundlagenfächer in der Medizin, Biologie, Chemie, Pharmazie und anderen Disziplinen hat zu einer weitgehenden Aufhebung der Grenzen zwischen den Fächern geführt und biochemische Erkenntnisse auch in angrenzende Forschungsgebiete übertragen. In den medizinischen Grundlagenfächern der Vorklinik liefert die Biochemie für ihre grundlagenwissenschaftlichen Partner sowohl in der **Physiologie** als auch in der mikroskopischen und zellbiologischen anatomischen Forschung wesentliche Beiträge. Die **Humangenetik** ist in der Erforschung erblich bedingter Erkrankungen ein wichtiger Partner biochemischer Forschung. **Immunologie** und Biochemie sind in ihren Fragestellungen und Techniken einander benachbart und tragen gemeinsam zum Grundwissen über die Chemie der Lebensvorgänge bei. Es liegt auf der Hand, dass für die Beeinflussung biochemischer Funktionen durch **Pharmaka** eine enge Kooperation klinischer, biochemischer und physiologischer Forschergruppen unabdingbar ist. Auch ein großer Teil klinischer Forschung basiert auf der Einbeziehung biochemischer Methoden, Strategien und Erkenntnisse bei der Analyse pathophysiologischer oder pathobiochemischer Zusammenhänge.

Biochemische Forschung ist also in vielen Disziplinen fest verankert und damit eine **Querschnittswissenschaft** in der Medizin. Dies gilt in gleicher Weise für andere naturwissenschaftliche Fachrichtungen mit den dort etablierten Spezialisierungen. Hier seien in der Biologie die Biochemie der Pflanzen, der Tiere und der Mikroorganismen mit ihren weit auseinanderweichenden Fragestellungen von der Entwicklungsbiologie bis zur Strukturbiologie genannt, die man ebenso gut als chemische oder physikalisch-chemische Disziplinen bezeichnen könnte. Entsprechend ist die Biochemie auch eine Disziplin, die zur Biophysik und zur biophysikalischen Chemie komplementär ist.

Neben diesen naturwissenschaftlichen Kernfächern ist biochemische Grundlagenforschung in weiteren Fakultäten zu Hause, insbesondere in der biotechnologischen Forschung und Ausbildung oder auch in der **Forst**- oder **Agrarwissenschaft**. Hier sind biochemisches Wissen, aber auch die entsprechenden Arbeitsmethoden von großem Gewicht. Auch in diesen Fächern ist die Biochemie also nicht nur eine Teildisziplin wissenschaftlicher Forschung, sondern auch ein essenzielles Lehrfach in den jeweiligen Grundlagen.

Die breite Anwendung ihrer Erkenntnisse ist natürlich kein Alleinstellungsmerkmal der Biochemie. Die kooperative Wechselwirkung zwischen unterschiedlichsten Disziplinen und der wechselseitige Austausch von Daten, Methoden, Erkenntnissen und begründeten Hypothesen könnte auch aus der Sicht anderer Fächer ähnlich dargestellt werden und verdeutlichen, dass heute enge Fachgrenzen in den lebenswissenschaftlichen Grundlagenfächern nicht mehr existieren.

2 Aufbau des Organismus: Biomoleküle – Zelle – Organismus

Thomas Kietzmann

2.1 Die chemische Organisation des Lebens

Die Funktion des menschlichen Organismus begründet sich auf die gemeinsame Nutzung der chemischen Elemente C, O, H, N, S, P in einem Milieu, das zu etwa 70 % aus Wasser besteht. Die dabei generierten **Bindungen** und die Ausbildung **funktioneller Gruppen** sind die Grundlage für weitere Stoffwechselreaktionen dieser Moleküle. Dabei sind die Hydroxyl-, die Aldehyd-, die Carbonyl-, die Carboxyl-, die Thiol- und die Aminogruppe von besonderer Bedeutung. Nur fünf prinzipielle **Grundreaktionen** von Verbindungen mit diesen reaktiven Gruppen – die Redoxreaktionen, Gruppenübertragungen, Synthesen, Kondensationen und Hydrolysen sowie Isomerisierungen – sind die Grundlage dafür, dass die Vielfalt der chemischen Verbindungen in unserem Körper entstehen kann.

Die Vielfalt des auf der Erde existierenden Lebens ist das Ergebnis eines lang andauernden und ständigen Evolutionsprozesses. Obwohl teilweise erhebliche phänotypische Unterschiede zwischen den einzelnen Lebensformen bestehen, funktioniert das Programm, das zur Ausprägung und Aufrechterhaltung dient, nach gleichen chemischen und physikalischen Grundsätzen. Dabei hat die Nutzung gleicher Prinzipien im Energiestoffwechsel und bei der Übertragung der Erbinformation ihren Ursprung in der gemeinsamen Verwendung einer Vielzahl von gleichen biochemischen Bausteinen.

Dies ist ursächlich auf die gemeinsame Entstehung des Lebens vor ca. vier Milliarden Jahren zurückzuführen. Als die Erde erkaltete und die Urozeane entstanden, dominierten in der damals nahezu sauerstofffreien, aber wasserdampfhaltigen Atmosphäre Moleküle wie Methan (CH_3), Ammoniak (NH_3), Stickstoff (N_2), Schwefeldioxid (SO_2), Schwefelwasserstoff (H_2S). Innerhalb dieser Verbindungen waren alle grundlegenden chemischen Elemente vorhanden, die auch heute noch Bestandteil des Lebens sind. Hauptsächlich sind diese Elemente Kohlenstoff (C), Sauerstoff (O), Wasserstoff (H), Stickstoff (N) und Schwefel (S). Neben diesen Elementen kommen in unserem Körper heute weitere Elemente wie Phosphor (P), Chlor (Cl), Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Eisen (Fe) oder Magnesium (Mg) in geringen Mengen vor.

Um die eigentlichen chemischen Reaktionen des Lebens verstehen zu können, müssen wir uns vorab kurz mit der atomaren Struktur dieser Elemente befassen.

2.1.1 Die chemischen Elemente des Lebens

Die Atome der Elemente bestehen aus einem Kern, der durch das Vorhandensein von Protonen positiv geladen ist (Neutronen befinden sich ebenfalls im Kern, haben aber keine Ladung) und einer Hülle. Die Hülle wird durch eine oder mehrere Schalen gebildet, auf denen sich negativ geladene Elektronen aufhalten und die die Ladung des Kerns ausgleichen. Für Details hierzu sei auf die gängigen Lehrbücher der Chemie verwiesen – in diesem Biochemie-Taschenbuch können nur die wesentlichsten Grundlagen grob rekapituliert werden.

Grundprinzip der chemischen Bindung. Das Wesen aller chemischen oder biochemischen Reaktionen ist, dass sich Atome miteinander verbinden oder die Verbindungen gelöst werden. Die Verbindung zweier Atome erfolgt durch die gemeinsame Nutzung von sogenannten Außenelektronen oder **Valenzelektronen** (= Bindungselektronen), die sich auf der äußersten Schale befinden. Dabei strebt jedes Atom nach einer mit acht Elektronen besetzten und damit vollen Außenschale. In dieser sog. Edelgaskonfiguration sind Atome besonders stabil. Dies gilt nicht nur für die Edelgase selbst, die mit Ausnahme des Heliums acht Elektronen auf der Valenzschale haben und nur schwer chemische Reaktionen eingehen, sondern auch für alle Atome innerhalb von Molekülen. Auf dieser Anordnung beruht die Edelgasregel, die in vielen Fällen der organischen Chemie mit der Oktettregel identisch ist.

Die **Oktettregel** der organischen Chemie (lat. octo = acht) besagt, dass Elemente dazu neigen, Reaktionen einzugehen, durch die ihre Außenschale auf acht Elektronen aufgefüllt wird.

Diese Oktettregel gilt streng für Atome ab der zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, also nicht für Wasserstoff und Helium, die mit zwei Außenelektronen besonders stabil sind. So kann **Wasserstoff** nur noch ein Elektron aufnehmen, dies geschieht meist durch Bindung eines weiteren Wasserstoffatoms, was dazu führt, dass dieses Gas als H_2-Molekül vorkommt.

Bindungsmöglichkeiten wichtiger Bioelemente. Die Elemente Kohlenstoff (C), Stickstoff (N) und Sauerstoff (O) erreichen durch Aufnahme von Elektronen in den meisten ihrer Verbindungen die Elektronenkonfiguration des Edelgases Neon. Die Stellung der Elemente im Periodensystem gibt Auskunft über die Anzahl ihrer Außenelektronen, denn sie ist identisch mit der Nummer der Hauptgruppe. Nebengruppenelemente verfügen in der Regel über zwei Außenelektronen.

Der **Kohlenstoff** macht den Hauptanteil aller Atome in den für den menschlichen Stoffwechsel wichtigen Verbindungen aus. Ursache dafür ist seine beson-

dere Elektronenkonfiguration, die ihm erlaubt, verschiedene Reaktionen einzugehen. Als Element der 4. Hauptgruppe (4 Elektronen in der Außenschale) kann er vier Bindungen eingehen. Am wichtigsten ist seine Fähigkeit, sehr stabile C–C-Einfachbindungen auszubilden; jedoch können auch zwei oder drei gemeinsame Elektronenpaare ausgebildet werden, wodurch Doppel- und Dreifachbindungen entstehen (Abb. 2.**1**). Auch ringförmige Moleküle können sich durch die Zusammenlagerung von Kohlenstoffatomen bilden.

Stickstoff als Atom aus der 5. Hauptgruppe benötigt noch drei Elektronen bis zur Edelgaskonfiguration und erreicht dies durch Ausbildung von drei Bindungen (er ist „dreibindig"). Das Stickstoffatom kann die Edelgaskonfiguration auch erreichen, indem es mit einem anderen Stickstoffatom eine Bindung eingeht, sodass Stickstoff als Gas in Form des N_2-Moleküls vorliegt (Abb. 2.**1**).

Sauerstoff steht in der 6. Hauptgruppe und verfügt demzufolge über 6 Außenelektronen. Davon sind 4 gepaart und 2 Einzelelektronen. Die Edelgaskonfiguration kann es erreichen, indem 2 weitere Elektronen akquiriert werden. Dies kann durch Bindungen mit zwei verschiedenen anderen Atomen geschehen oder durch Bindung mit ein und demselben, wobei eine Doppelbindung entsteht. Im O_2-Molekül liegt allerdings je ein Elektron an jedem O-Atom ungepaart vor, was dem Molekül seinen partiellen diradikalischen Charakter verleiht (Abb. 2.**1**).

Bei Schwefel und Phosphor gibt es mehr Möglichkeiten der Bindungsausbildung. Aufgrund ihres relativ großen Radius können sie ihre äußeren Elektronen weniger stark festhalten, und so können sich manchmal sogar mehr als vier Elektronenpaare um das Zentralatom ausbilden.

Schwefel als Element der 6. Hauptgruppe hat eine ähnliche Elektronenkonfiguration wie Sauerstoff, besitzt allerdings eine Schale mehr, wodurch mehr Möglichkeiten für Bindungen entstehen. Das Vorkommen von Schwefel ist besonders augenfällig in Aminosäuren oder Proteinen, wo er dazu beiträgt, dass Disulfidbrücken ausgebildet werden können.

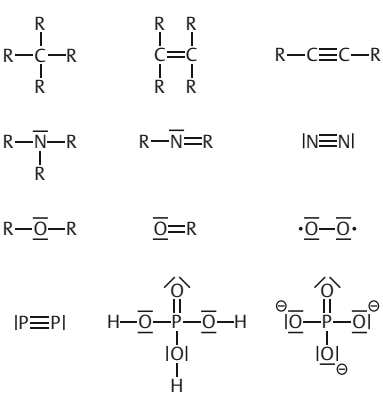


Abb. 2.**1 Bindungsverhältnisse am Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff und Phosphoratom.** Jedes Elektronenpaar wird durch einen Strich symbolisiert, einzelne Elektronen durch einen Punkt. Für Phosphor sind auch die Verhältnisse in der ortho-Phosphorsäure (Mitte) und dem negativ geladenen Phosphatrest (rechts) dargestellt. R: Rest.

Beim **Phosphor** ist die Situation ähnlich wie beim Stickstoff; beide sind Elemente der 5. Hauptgruppe, jedoch hat Phosphor wieder eine Schale mehr und kann daher mehr Bindungen eingehen. Im menschlichen Organismus kommt Phosphor hauptsächlich als Derivat der ortho-Phosphorsäure mit der Oxidationsstufe 5 vor (Abb. 2.**1**). So finden wir Phosphor überwiegend als Phosphat im Knochen und als Komponente des pH-Puffersystems im Blut. Es ist aber auch wichtiger Bestandteil von Zuckerphosphaten, Phospholipiden und Nukleotiden. Letztere spielen als Coenzyme und Bausteine des Erbmaterials, aber auch als Energieträger eine wichtige Rolle. Weiterhin ist die kovalente Proteinmodifikation durch Phosphorylierung einer der wichtigsten Regulationsmechanismen in unserem Organismus.

2.1.2 Die Bindungen – Voraussetzung für die Entstehung größerer Moleküle

Um zu wissen, welche Bindungen sich zwischen Atomen ausbilden können, müssen wir deren Elektronegativität (EN) kennen. Die EN kennzeichnet die Kraft, mit der zwei Atome an dem Bindungselektronenpaar zwischen ihnen ziehen, und wird durch einen Wert (er ist relativ und hat keine Einheit) zwischen 1 und 4 beschrieben. Sie ist abhängig von der Ladungsdichte des betrachteten Atoms, die sich aus dem Atomradius und der Protonenzahl im Kern ergibt. Je größer die Protonenzahl, also die positive Ladung im Kern, desto stärker zieht der Kern am negativen Bindungselektronenpaar. Je größer hingegen der Atomradius, desto weiter sind positiver Kern und negatives Bindungselektronenpaar voneinander entfernt, und desto schwächer ist folglich die Anziehungskraft zwischen ihnen.

Kovalente Bindung. Wenn zwei Atome mit sehr ähnlicher oder gleicher Elektronegativität miteinander verbunden sind, zieht keiner der Partner mehr oder weniger, und sie teilen sich das Bindungselektronenpaar. Die daraus resultierende Bindung ist als **Atom-** oder **kovalente Bindung** (kovalent = gleichwertig) bekannt.

Bei den kovalenten Bindungen wird die höchste Stabilität von Dreifachbindungen erreicht, gefolgt von Doppel- und Einfachbindungen (Abb. 2.**2**). Dabei wird die Stärke der Bindung in Form der Bindungsenergie messbar. Darunter versteht man die Energie, die nötig ist, um diese Bindungen zu lösen. Spaltet man eine Atombindung durch hochfrequentes Licht, Wärme oder Druck, erhält jedes der beiden

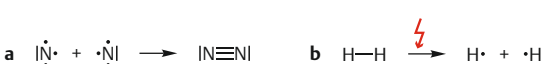


Abb. 2.**2 Kovalente Bindung und homolytische Spaltung. a** Kovalente Bindungen in Form der Dreifachbindung im Stickstoffmolekül. **b** Homolytische Spaltung am Beispiel von H_2 und Entstehung von H-Radikalen.

an der Bindung beteiligten Atome ein Elektron des Bindungselektronenpaars, wodurch zwei Teilchen mit je einem freien, ungepaarten Valenzelektron, sogenannte **Radikale**, entstehen. Dies wird als **homolytische Spaltung** bezeichnet. Radikale sind sehr reaktiv, weil sie schnellstmöglich wieder ihre Edelgaskonfiguration erreichen möchten. Diese Reaktionsfreude macht sie für uns gefährlich.

Polare Atombindung. Sind die Elektronegativitäten zwischen den bindenden Atomen unterschiedlich, sodass das Bindungselektronenpaar leicht zum elektronegativeren Atom hin verschoben ist, dann entsteht dort eine negative und beim schwächer elektronegativen Atom eine positive Teilladung (Abb. 2.**3**). Diese Ladungen werden als δ^+ oder δ^- bezeichnet. Daraus entsteht die **polare Atombindung**, die den Molekülen ihren Dipolcharakter verleiht, und die wesentlich häufiger als die kovalente Bindung ist. Ebenso ist eine Spaltung dieser polaren Atombindungen wesentlich häufiger, und die Elektronen werden ungleichmäßig verteilt, sodass der eine Partner die Bindungselektronen aufnimmt und zum negativ geladenen Ion wird, der andere Partner wird dementsprechend positiv geladen. Dies wird als **heterolytische Spaltung** bezeichnet. Oft ist es schwer, diese Bindung von der eigentlichen Ionenbindung zu unterscheiden.



Abb. 2.**3 Polare Atombindung im Wassermolekül.** Der Sauerstoff kann aufgrund seiner Elektronegativität beide Bindungselektronenpaare zu sich heranziehen. Dadurch erhalten die H-Atome jeweils eine positive Teilladung.

Koordinative Bindung. Im Gegensatz zur kovalenten Bindung, wo jeder Bindungspartner ein Elektron für die Bindung liefert, stammen die Bindungselektronen in sog. koordinativen Bindungen nur von einem der beiden Bindungspartner. Dabei wird dies weniger direkt von der Elektronegativität bestimmt, sondern unmittelbare Voraussetzung ist, dass ein Bindungspartner eine Elektronenlücke aufweist und der andere ein freies Elektronenpaar besitzt. Dabei bezeichnet man das Molekül oder Ion mit Elektronenmangel auch als Akzeptor (= **Lewis-Säure**) und das mit dem freien Elektronenpaar als Donator (= **Lewis-Base**). Dieser Bindungstyp ist in der Biochemie von großer Bedeutung, denn er tritt in Metallkomplexen auf, die wir als Eisenkomplex im Häm und in den Cytochromen finden oder als Kobaltkomplex im Cobalamin.

Ionenbindung. Verbinden sich Atome, die starke Unterschiede in der Elektronegativität aufweisen, zieht der elektronegativere Partner so stark am Bindungselektronenpaar, dass er beide Elektronen bekommt. Durch diese Umverteilung der Elektronen entstehen ein positiv und ein negativ geladenes Teilchen (= **Ion**); die Bindung zwischen ihnen ist die Ionenbindung.

Interessanterweise neigen die Atome mit einer geringen Anzahl an Valenzelektronen (1. und 2. Hauptgruppe) dazu, Elektronen abzugeben, um die Edelgaskonfiguration zu erreichen. Dabei entstehen durch den Verlust der negativen Ladung **Kationen** (= positiv geladene Ionen). Bekannte Beispiele sind Natrium (Na^+) und Magnesium (Mg^{2+}). Im Gegensatz dazu nehmen Elemente der 7. Hauptgruppe lieber ein zusätzliches Elektron auf und werden auf diese Weise zu **Anionen**, z. B. Chlor zu Chlorid (Cl^-).

Obwohl das Kristallgitter die bevorzugte Anordnung von gebundenen Ionen ist, wird diese Form im menschlichen Körper nicht erreicht. In unserem Körper sind Ionen in H_2O gelöst und daher mit einer Hülle aus H_2O-Molekülen umgeben. Dadurch ist der Abstand zwischen den Ionen vergrößert und sie ziehen sich nicht oder nur schwach an. Deshalb handelt es sich bei den Ionenbindungen innerhalb des Körpers auch um Nebenvalenzen. Zu diesen gehören auch H-Brückenbindungen, Van-der-Waals-Bindungen und hydrophobe Wechselwirkungen (s. u.). Alle diese Wechselwirkungen sind schwache Bindungen, die trotzdem darüber entscheiden, wie die endgültige Struktur von Makromolekülen aussieht.

Wasserstoffbrückenbindungen. Wassermoleküle, OH- und NH-Gruppen haben einen Dipolcharakter, da der Sauerstoff oder der Stickstoff aufgrund ihrer Elektronegativität je ein Bindungselektronenpaar vom Wasserstoff zu sich heranziehen. Dadurch werden die H-Atome jeweils positiv geladen. Kommen nun diese positiv geladenen H-Atome in die Nähe anderer, negativ geladener Dipolmoleküle, bildet sich eine Wechselwirkung zwischen dem positiven H-Atom des einen Dipols und dem negativen Teil des anderen Dipols heraus, und es entsteht die **Wasserstoffbrückenbindung** (Abb. 2.**4**). Diese kann bereits am H_2O-Molekül selber beobachtet werden, hier bilden die Valenzen des Sauerstoffs einen Winkel von 104°, sodass das durch die H-Brückenbindungen resultierende Gitter (man spricht auch von Clustern [engl.: Haufen]) für die physikalischen Eigenschaften des Wassers verantwortlich zeichnet. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Zellen unseres Körpers zu ca. 70 % aus H_2O bestehen.

Wasserstoffbrückenbindungen treten jedoch auch in Proteinen oder zwischen den Basenpaaren der DNA unter Beteiligung einer NH-Gruppe auf und verleihen so diesen Molekülen ihre typischen Eigenschaften.

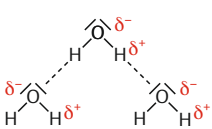


Abb. 2.**4 Wasserstoffbrückenbindung zwischen Wassermolekülen.** Kommen die partiell positiv geladenen H-Atome des Wassermoleküls in die Nähe anderer, negativ geladener Dipolmoleküle, dann kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen dem positiven H-Atom des einen Wassermoleküls mit dem negativen Teil des Sauerstoffs des anderen Dipols. Es entsteht die Wasserstoffbrückenbindung (gestrichelt).

Van-der-Waals-Bindungen. Die Grundlage für die Van-der-Waals-Wechselwirkungen ist in der Dynamik der Elektronen zu sehen. Die Elektronen sind nicht statisch, sondern bewegen sich ständig. Daraus resultiert, dass bei der Häufung der Elektronen an einer Seite um den Kern kurzfristig eine negative Ladung entsteht, wohingegen die Gegenseite positiv wird. Dieser kurzzeitig entstehende elektrische Dipol kann dann Elektronen in benachbarten Molekülen anziehen oder abstoßen, sodass sie ebenfalls zu Dipolen werden. Die beiden Dipole können sich dann kurzfristig gegeneinander anziehen, was als die Van-der-Waals-Bindung bekannt geworden ist.

Hydrophobe Wechselwirkungen. Bei dieser Art von Wechselwirkungen handelt es sich um die Abstoßung unpolarer Molekülanteile durch die polaren H_2O-Moleküle. Dieser unpolare Molekülanteil wird hydrophober Anteil genannt (hydros: Wasser; phobos: Angst, Flucht). Durch die Wassermoleküle werden derartige Anteile zusammengedrängt und erreichen so den energetisch günstigsten Zustand. Besitzen Moleküle sowohl einen hydrophoben als auch einen hydrophilen Anteil, dann lagern sich die Moleküle mit dem hydrophoben Anteil zusammen und lassen die lösliche (hydrophile) Seite ins Wasser ragen. Diese Wechselwirkungen spielen eine besondere Rolle beim Aufbau der Zellmembranen (S. 513).

2.1.3 Reaktionen – vermittelt durch funktionelle Gruppen

Das Reaktionsverhalten und die Eigenschaften eines Moleküls werden maßgeblich durch das Vorhandensein sogenannter **funktioneller Gruppen** bestimmt. Diese Gruppen sind oft durch das Vorhandensein von Bereichen oder Zentren im Molekül charakterisiert, die polare Atombindungen aufweisen. Das bedeutet, dass diese Gruppen entweder über eine hohe negative oder eine stark positive Ladung verfügen, die es erlauben, mit anderen polaren Anteilen zu reagieren. Wir unterscheiden nun funktionelle Gruppen mit verschiedenen beteiligten Atomen (**Heteroatomen**), von denen in der Biochemie des menschlichen Organismus Sauerstoff- und Stickstoff-haltige Gruppen die Hauptrolle spielen.

Hydroxyl-Gruppe (–OH). Die erste wichtige funktionelle Gruppe ist die Hydroxyl-Gruppe, die auch OH- oder Alkohol-Gruppe genannt wird. Damit ist die OH-Gruppe das Merkmal der **Alkohole**, deren prominentester Vertreter Ethanol oder Ethylalkohol ist, umgangssprachlich oft auch nur als Alkohol bezeichnet. Man unterscheidet primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole (Abb. 2.**5**). Dabei sind **primäre Alkohole** dadurch gekennzeichnet, dass die OH-Gruppe immer an einem C-Atom sitzt, das als Rest nur ein weiteres C-Atom gebunden hat. Bei **sekundären Alkoholen** hat das C-Atom mit der OH-Gruppe zwei weitere C-Atome als Nachbarn. In **tertiären Alkoholen** sitzt die OH-Gruppe an einem C-Atom, das drei weitere Kohlenstoffreste besitzt.

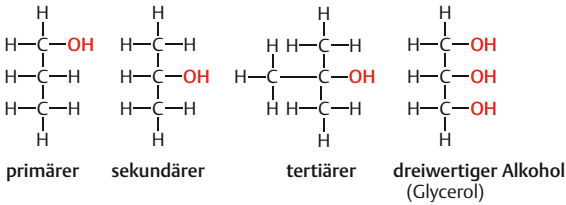


Abb. 2.**5 Alkohole** können als primäre, sekundäre oder tertiäre und nach Anzahl der Hydroxylgruppen als mehrwertige Alkohole vorkommen.

Die Anzahl der OH-Gruppen gibt weiterhin Auskunft über die **Wertigkeit** der Alkohole, so ist Ethanol ein einwertiger, Glycerol – als Bestandteil von Triglyceriden – mit seinen drei OH-Gruppen ein dreiwertiger Alkohol.

Moleküle, in denen die OH-Gruppe gegen eine SH-Gruppe (Thiol- oder Sulfhydryl-Gruppe) ausgetauscht ist, werden als **Thioalkohole** bezeichnet (s. u.).

Aldehyd-Gruppe (–CHO) und Carbonyl-Gruppe (>C=O). Wenn primäre Alkohole oxidiert werden, entstehen daraus Verbindungen mit einer Aldehyd-Gruppe, die **Aldehyde**. Dabei bildet der Sauerstoff statt der Einfachbindung eine Doppelbindung und zieht dadurch mehr Elektronen vom C-Atom weg (Abb. 2.**6**). Bei der Oxidation von sekundären Alkoholen entstehen **Ketone**, die durch die **Carbonyl-Gruppe** gekennzeichnet sind. Diese Oxidation ist möglich, da sich an dem C-Atom, an dem die OH-Gruppe gebunden ist, noch ein Wasserstoffrest befindet.

Tertiäre Alkohole besitzen kein solches freies Wasserstoffatom und lassen sich demzufolge nicht in dieser Art weiter oxidieren.

Carboxyl-Gruppe (–COOH). Oxidiert man Aldehyde weiter, entstehen die **Carbonsäuren**, die durch Aufnahme eines Sauerstoffatoms und Ausbildung der Carboxyl-

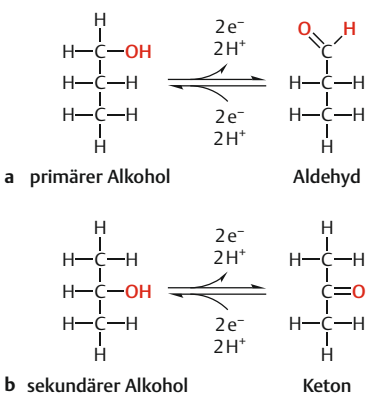


Abb. 2.**6 Oxidation von Alkoholen und Aldehyden.**

Gruppe gekennzeichnet sind. Ketone und tertiäre Alkohole lassen sich nicht auf diese Weise zu Carboxyl-Gruppen oxidieren.

Oxidiert man die Carboxyl-Gruppe weiter, so kann man unter Wasserstoffabspaltung an der Hydroxylgruppe eine weitere Doppelbindung einfügen und CO_2 abspalten, was bei vielen Stoffwechselreaktionen geschieht; allerdings wird das CO_2 in unserem Körper sofort fixiert.

Etherbildung. Reagieren zwei OH-Gruppen miteinander, wie es z. B. in zwei Alkoholen der Fall sein kann, dann entstehen **Ether** (Abb. 2.**8**). Sie enthalten somit eine Sauerstoffbrücke zwischen zwei Alkylresten.

Viele von den Einfachzuckern (Monosacchariden) liegen in einer zyklischen Form vor (Halbacetal, s. u.; Abb. 2.**7a**), die einem intramolekularen Ether entspricht. Die Bindungen zwischen mehreren Monosacchariden (glykosidische Bindungen, s. u.) sind ebenfalls Sauerstoffbrücken zwischen zwei Kohlenstoffatomen, also Etherbindungen. Auch viele durch ihren charakteristischen Geruch auffällige Aromastoffe sind Ether, z. B. Vanillin.

Halbacetale und Acetale. Wenn Aldehyde oder Ketone mit Alkoholen reagieren, entstehen zunächst **Halbacetale** (Abb. 2.**7a**). Durch den induktiven Effekt des Sauerstoffatoms im Ring ist die am nächsten stehende OH-Gruppe am reaktivsten und kann weiter mit Hydroxylgruppen anderer Zucker zu **Acetalen** reagieren (Abb. 2.**7b**). Die dabei entstehende Bindung nennt man bei Zuckermolekülen **glykosidische Bindung** (S. 166). So sind in diesen Molekülen zwei Alkoxygruppen (dies ist eine Gruppe, in der ein Sauerstoffatom mit einer Alkylgruppe verbunden ist, z. B. $-OCH_3$) oder Aryloxygruppen (–OR, nur hier ist R ein aromatisches Molekül) über das Sauerstoffatom an ein Kohlenstoff-Atom gebunden.

Sind statt der Hydroxylgruppen eine oder mehrere Thiolgruppen (SH-Gruppen) als funktionelle Gruppen vorhanden, entstehen bei der analogen Reaktion **Thioacetale**.

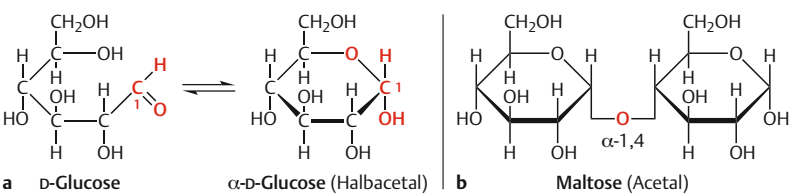


Abb. 2.**7 Halbacetal und Acetal am Beispiel der α-D-Glucose. a** Die Bildung eines Halbacetals ist exemplarisch für den Ringschluss der Glucose gezeigt: Das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe (C1) wird zu einer exozyklischen OH-Gruppe, und der Sauerstoff der Hydroxylgruppe am C5 bildet den Ringsauerstoff. **b** Bildung eines Acetals für die α–1,4-glykosidische Bindung.

Esterbildung. Reagiert ein Alkohol mit einer Säure, dann entsteht unter Wasserabspaltung ein **Ester** (Abb. 2.**8**). Die Bindung zwischen Alkohol und Säure wird dementsprechend als Esterbindung bezeichnet. Wichtig sind Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerol mit Fettsäuren in Triglyceriden und Ester der ortho-Phosphorsäure mit Zuckern wie Ribose oder Desoxyribose, die in Nukleinsäuren vorkommen.

Carbonsäureanhydrid. Wenn zwei Säuren miteinander reagieren, entsteht unter H_2O-Abspaltung eine sehr energiereiche Verbindung, ein Säureanhydrid (Abb. 2.**8**). Besondere Bedeutung hat dies bei den Nukleotiden. In diesen sind Phosphorsäuren durch Phosphorsäureanhydrid-Bindungen gebunden. Ein Beispiel ist das Adenosintriphosphat (ATP, S. 42) mit zwei Phosphorsäureanhydrid-Bindungen und einer Esterbindung, die das dritte Phosphat mit der Ribose verknüpft.

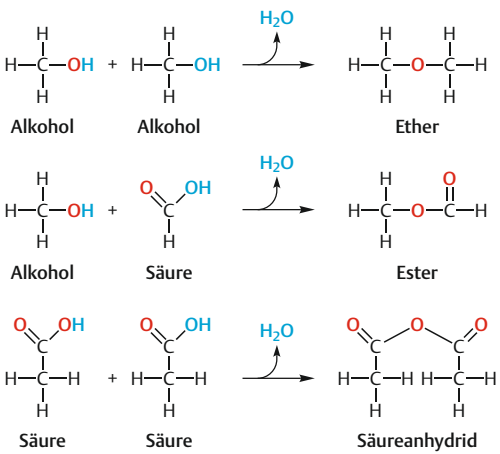


Abb. 2.**8 Reaktion von Alkoholen und Säuren** zu Ether, Ester und Anhydrid.

Thiol-Gruppe (–SH). Moleküle mit einer SH-Gruppe (**Thioalkohole**) können prinzipiell die gleichen Reaktionen wie Alkohole eingehen. Dabei sind Thioester ziemlich energiereich, als Beispiel sei Acetyl-CoA genannt, ein Thioester aus Acetat und Coenzym A (S. 273). Die energiereiche Thiol-Gruppe lässt sich relativ einfach übertragen und ermöglicht so zahlreiche Synthesen und Abbaureaktionen. Proteine, in denen Aminosäuren mit SH-Gruppen vorkommen, können durch Abspaltung des Wasserstoffes Disulfidbrücken ausbilden.

Amino-Gruppe, Amine und Amide. Amine sind Alkylderivate des Ammoniaks (NH_3). Die Gruppierung ($-NH_2$) heißt **Aminogruppe** und ist die eigentliche funktionelle Gruppe der primären Amine und der Aminosäuren. Da das freie Elek-

tronenpaar des Stickstoffatoms ein Proton (H^+) von einer Säure aufnehmen kann, fungiert sie als basische funktionelle Gruppe. Solange das Stickstoffatom von nur einem Kohlenstoffatom gebunden und der Rest mit zwei Wasserstoffatomen besetzt ist, spricht man von den **primären Aminen**. Ist das Stickstoffatom mit zwei Kohlenstoffatomen und nur einem Wassserstoffatom verbunden, spricht man von den **sekundären Aminen.** Bei **tertiären Aminen** ist das N-Atom mit drei Kohlenstoffatomen verbunden und trägt überhaupt keinen Wasserstoff mehr. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs hat die Fähigkeit, mit noch einem vierten C-Atom zu reagieren; dabei entsteht ein **quartäres**, positiv geladenes **Ammoniumion** (Abb. 2.**9**). Ein physiologisch wichtiges quartäres Amin ist z. B. das Cholin im Acetylcholin (S. 644), das als Neurotransmitter eine Rolle spielt.

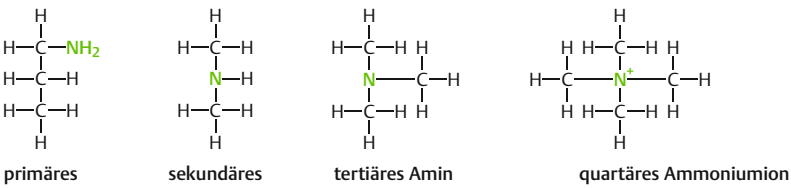


Abb. 2.**9 Amine** können als primäre, sekundäre, tertiäre Amine oder als quartäres Ammoniumion auftreten.

Ist der Stickstoff an den Rest über eine Doppelbindung gebunden, sodass die Gruppe **R=NH** vorliegt, wird diese als **Iminogruppe** bezeichnet.

Die **Amide** sind Säurederivate, die aus der Kombination von Ammoniak oder Aminen mit einer Säure entstehen. So sind bei Carbonsäureamiden eines oder mehrere der Wasserstoffatome des Ammoniaks durch Carbonsäurereste ersetzt. Dabei wird, vereinfacht dargestellt, der Stickstoff-tragende Molekülanteil gegen die OH-Gruppe in der Carboxylgruppe der Säure getauscht. Hier kann man ebenfalls die primären von den sekundären und tertiären Amiden unterscheiden (Abb. 2.**10a**). Auch bei den Amiden kann es zur Ausbildung zyklischer Verbindungen kommen, die dann als **Lactame** bezeichnet werden. Biochemisch wichtig sind Säureamide, die durch die Verbindung von Aminosäuren entstehen. Die aus der Reaktion der Carboxylgruppe und der Aminogruppe entstehende Bindung wird dann als **Peptidbindung** bezeichnet und stellt den Spezialfall einer Säureamidbindung dar (Abb. 2.**10b**).

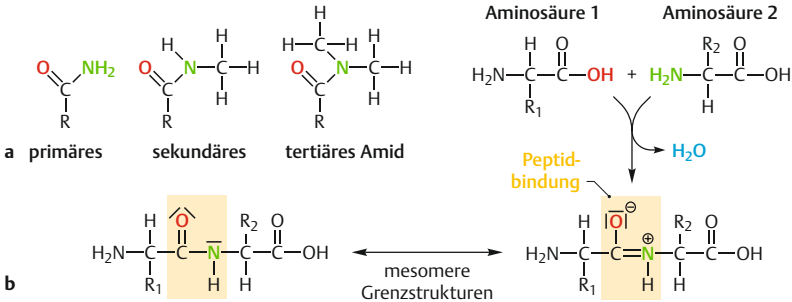


Abb. 2.**10 Amide. a** Primäre, sekundäre und tertiäre Amide. **b** Reagieren zwei Aminosäuren (AS) miteinander, so verbinden sich die Carboxylgruppe der einen und die Aminogruppe der anderen AS zu einem sekundären Amid. Die entstehende Bindung bezeichnet man als Peptidbindung.

2.1.4 Die fünf Grundreaktionen des Lebens

Obwohl in unserem Körper sehr viele verschiedene Reaktionen gleichzeitig und miteinander vernetzt ablaufen, lässt sich diese scheinbare Unmenge **fünf prinzipiellen chemischen Reaktionstypen** zuordnen. Die Kenntnis dieser Prinzipien wird es uns später ermöglichen, das scheinbare Durcheinander im biochemischen Zellalltag besser zu verstehen. Wie bei vielen chemischen Reaktionen werden auch biochemische Reaktionen durch **Katalysatoren** beschleunigt, die die Aktivierungsenergie herabsetzen, die notwendig ist, damit die Reaktion stattfinden kann. In der Biochemie handelt es sich bei diesen Katalysatoren um Proteine, die im Verlauf der Evolution entstanden sind und als **Enzyme** (S. 130) bezeichnet werden. Diese Enzyme sind mit dafür verantwortlich, dass die Grundreaktionstypen im Körper ablaufen können.

Oxidationen und Reduktionen als Bestandteil von Redoxreaktionen

Der Begriff Oxidation leitet sich aus historischer Sicht durch die Bildung von Verbindungen ab, die das Molekül Sauerstoff enthalten, und auch heute wird dies häufig mit dem Begriff Oxidation assoziiert. Jedoch ist der Begriff wesentlich erweitert worden und wird heute aus elektronentheoretischen Gesichtspunkten interpretiert. So handelt es sich bei einer **Oxidation** um eine **Elektronenabgabe**. Demgegenüber steht die **Reduktion**, bei der es sich um eine **Elektronenaufnahme** handelt. Die Verbindung, welche die Elektronen abgibt, wird dabei oxidiert; im Gegenzug wird die Verbindung, auf die die Elektronen übertragen werden, reduziert. Somit finden beide Vorgänge, Oxidation und Reduktion, immer zusammen

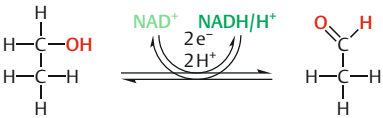


Abb. 2.**11 Redoxreaktion** am Beispiel von Ethanol. Im menschlichen Körper wird Alkohol in einer Enzymreaktion zum Aldehyd oxidiert, die abgegebenen Elektronen und Protonen reduzieren das Coenzym Nicotinamidadenindinukleotid (NAD+, S. 42).

statt, sodass man die Gesamtreaktion als **Redoxreaktion** bezeichnet. In der Biochemie sind Oxidationen und Reduktionen oft mit dem Transfer von Wasserstoffmolekülen verbunden. So wird die Oxidation auch als **Dehydrierung** (Abspaltung von Wasserstoff) und die Reduktion als **Hydrierung** (Anlagerung von Wasserstoff) bezeichnet (Abb. 2.**11**).

In der Zelle werden Redoxreaktionen durch Enzyme katalysiert, die einer ganzen Gruppe ihren Namen gegeben haben und die man als **Oxidoreduktasen** (Klasse 1) bezeichnet.

Gruppenübertragungen

Diese Reaktionen haben eine besondere Bedeutung, denn hier werden ganze funktionelle Gruppen, wie z. B. die Methylgruppe oder sogar ganze Glucosemoleküle, von einem Molekül auf ein anderes übertragen (Abb. 2.**12**). Die dafür zuständigen Enzyme werden als **Transferasen** (Klasse 2) bezeichnet.



Abb. 2.**12 Gruppenübertragung.** Übertragung einer Methylgruppe auf eine primäre Aminogruppe.

Kondensationen und Hydrolysen

Wenn bei einer Reaktion eine neue Bindung durch Austritt von Wasser entsteht, so wird diese Reaktion als **Kondensation** bezeichnet. Umgekehrt werden Reaktionen, bei denen die Spaltung einer Bindung unter Wasseranlagerung erfolgt, als **Hydrolyse** bezeichnet. Beide Reaktionsarten werden von der Enzymgruppe katalysiert, die als **Hydrolasen** (Klasse 3) bezeichnet werden. Diese Reaktionen sind biochemisch insofern von Bedeutung, als die Aufspaltung von Esterbindungen in Fetten und die von Peptidbindungen in Proteinen hydrolytisch erfolgt (Abb. 2.**13**).

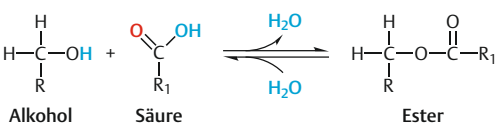


Abb. 2.**13 Kondensation und Hydrolyse.** Die Bildung eines Esters erfolgt durch Kondensation, seine Spaltung durch Hydrolyse.

Synthesen: Knüpfen und Spalten von Bindungen

Diese Reaktionen sind oftmals Bestandteil komplexer Biosynthesen. Dabei greift häufig, jedoch nicht immer, der Reaktionspartner mit Elektronenüberschuss das Substrat „kernsuchend", d. h. nucleophil, an. Man spricht dabei von **nucleophiler Addition**.

In der Zelle werden derartige Reaktionen durch die Enzyme katalysiert, die oft die Zusatzbezeichnung **Synthase** haben. Diese gehören zur Klasse 4 der Enzyme, den sogenannten **Lyasen**. Dieser Begriff leitet sich von der Umkehrreaktion der Synthese ab, bei der die nicht hydrolytische Spaltung eines Moleküls in Produkte mit einer neuen Doppelbindung oder unter Ausbildung einer Ringstruktur erfolgt. Wichtig ist nun noch, dass Lyasen (Synthasen) keine zusätzliche Energie benötigen.

Diesen Enzymen stehen Energie-verbrauchende gegenüber, die man als **Ligasen** (**Synthetasen**, man achte auf den feinen Unterschied) bezeichnet und die zur Klasse 6 gehören (Abb. 2.**14**).

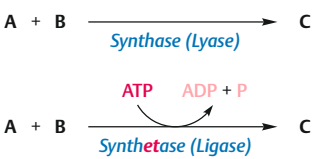


Abb. 2.**14 Synthasen und Synthetasen.** Lyasen arbeiten ohne Verbrauch zusätzlicher Energie, wohingegen Ligasen für ihre Reaktionen zusätzliche Energie in Form von Adenosintriphophat (ATP) benötigen.

Isomerisierungen

Moleküle mit gleicher Summenformel aber unterschiedlicher Struktur werden als **Isomere** (griech. ἴσος [isos] = gleich; μέρος [mesos] = Teil) bezeichnet (Abb. 2.**15**).

Somit ist der Reaktionstyp der Isomerisierung dafür verantwortlich, dass sich innerhalb eines Moleküls durch Umlagerungen eine Änderung der Atomfolge oder eine Änderung der räumlichen Anordnung ergibt.

Häufig erfolgt dabei eine Verlagerung einer funktionellen Gruppe von einer Seite eines sog. asymmetrischen C-Atoms (= C-Atom mit vier verschiedenen Bindungspartnern) auf eine andere. Die daraus resultierenden Isomere haben oft

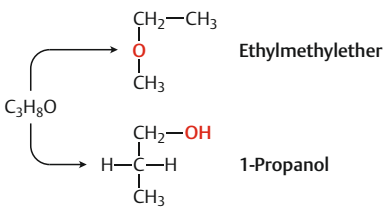


Abb. 2.**15 Isomerie.** Moleküle mit gleicher Summenformel können unterschiedliche Strukturen aufweisen.

Tab. 2.**1 Einteilung der Isomerie**

Strukturisomerie	Stereoisomerie	
Konstitutionsisomerie Tautomerie • Keto-Enol-Tautomerie	**Konfigurationsisomerie** *cis-trans*-Isomerie Enantiomerie (Spiegelbildisomerie) Diastereomerie • Epimerie • Anomerie	**Konformationsisomerie** • Sesselform • Wannenform • Twistform

ähnliche oder sogar die gleiche Bindungsenergie wie das Ausgangsmolekül, können aber ganz andere chemische und physikalische Eigenschaften besitzen. Im Reagenzglas finden Isomerisierungen oft spontan statt, in der Zelle werden sie jedoch durch die **Isomerasen** (Klasse 5) durchgeführt.

Dabei lassen sich Isomere weiter unterteilen in Strukturisomere (Struktur = Konstitution, daher auch Konstitutionsisomere) und Stereoisomere (= optische Isomere) (Tab. 2.**1**).

Struktur-/Konstitutionsisomerie

Bei den Konstitutionsisomeren handelt es sich um Verbindungen mit der gleichen Summenformel, die aber durch Veränderungen in der Reihenfolge von Atomen oder Atomgruppen eine unterschiedliche Struktur aufweisen, sodass sich die Isomere oft in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Ein Beispiel ist in Abb. 2.**15** gegeben. Eine Sonderform der Konstitutionsisomerie ist die **Tautomerie** (Abb. 2.**16**), bei der die Isomere in einer reversiblen Reaktion ineinander übergehen, indem Teile des Moleküls ihren Platz wechseln. Bei dieser Reaktion stellt sich immer ein chemisches Gleichgewicht zwischen den Isomeren ein. Biochemisch wichtig ist vor allem die **Keto-Enol-Tautomerie**.

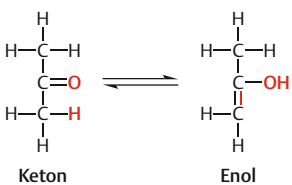


Abb. 2.**16 Tautomerie.** Die Isomere gehen durch reversible Reaktion ineinander über und es stellt sich ein Gleichgewicht ein.

Stereoisomerie

Bei den Stereoisomeren ist die Reihenfolge der Atome gleich, jedoch unterscheidet sich deren räumliche Anordnung (bei der Konstitutionsisomerie spielt dies keine Rolle). Die Stereoisomere werden auch als optische Isomere bezeichnet und lassen sich weiter unterteilen in die **Konfigurationsisomere** und die **Konformationsisomere**. Die Information über die räumliche Anordnung wird über die Kon-

figuration vermittelt. Die Atome bzw. Gruppen können sich aber zusätzlich um ihre Bindungsachse drehen, diese Information wird dann bei der Konformation mit berücksichtigt.

Konfigurationsisomerie. Zu dieser Gruppe gehören die *cis-trans*-Isomerie, die Enantiomerie (Spiegelbildisomerie) und die Diastereomerie.

Cis-trans-Isomere. Eine *cis-trans*-Isomerie tritt in der Regel bei Gruppierungen mit einer Doppelbindung oder an einem Ring auf. Bei der *cis-trans*-Isomerie wird die Richtung der einer Doppelbindung benachbarten Gruppen oder der an ein Ringsystem gebundenen Gruppen berücksichtigt. Bei der *cis*-Form zeigen diese Gruppen in eine gemeinsame Richtung (= beide nach oben oder beide nach unten), bei der *trans*-Form zeigen sie in unterschiedliche Richtungen (Abb. 2.**17**). Diese Isomerie ist wichtig bei der Verstoffwechselung von ungesättigten Fettsäuren oder den für das Sehen mitverantwortlichen Molekülen wie Rhodopsin.

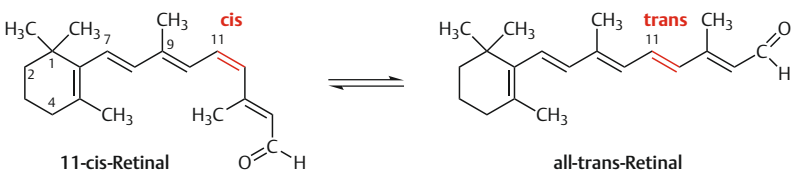


Abb. 2.**17 cis-trans-Isomerie.** Zeigen die einer Doppelbindung benachbarten Gruppen in eine gemeinsame Richtung, liegt die *cis*-Form vor, bei der *trans*-Form zeigen sie in unterschiedliche Richtungen.

Enantiomere (Spiegelbildisomere). Zwei Isomere, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, nennt man Enantiomere. Wenn die Spiegelbilder nicht deckungsgleich sind, dann verhalten sie sich zueinander wie rechte und linke Hand, deshalb bezeichnet man sie auch als chiral (griech. χειρ [chir] = Hand). Voraussetzung hierfür ist, dass eine Verbindung mindestens **ein C-Atom mit vier unterschiedlichen** Substituenten besitzt; dieses C-Atom wird dann auch als asymmetrisches C-Atom und als Chiralitätszentrum bezeichnet.

Zur Unterscheidung der Enantiomere bedient man sich der **R-S-Nomenklatur** (R, rectus = rechts; S, sinister = links) nach dem Cahn-Ingold-Prelog-System, mit der die räumliche Anordnung der Substituenten beschrieben wird (Abb. 2.**18**). Hierzu werden die Substituenten am asymmetrischen C-Atom nach ihrer Priorität geordnet, die Rangzahl entspricht dabei der Ordnungszahl der betreffenden Atome. Angewendet wird die R-S-Nomenklatur vornehmlich bei Substanzen mit nur einem chiralen C-Atom, da hier die D-/L-Zuordnung (s. u.) oft nicht eindeutig getroffen werden kann.

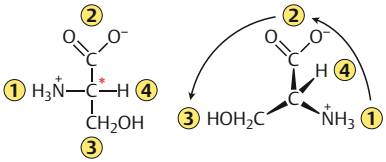


Abb. 2.**18 R-S-Nomenklatur** am Beispiel der Aminosäure Serin. Jeder Substituent am chiralen C-Atom (*) erhält eine Rangzahl entsprechend der Ordnungszahl der betreffenden Atome (H=1, N=7, O=8, C=6). Das Molekül wird dann so orientiert, dass der Substituent mit der Rangzahl 4 (niedrigster Rang) aus der Papierebene nach hinten zeigt. Wenn nun die Sequenz 1, 2, 3 in Uhrzeigerrichtung gelesen werden kann, besteht die R-Konfiguration, wenn 1, 2, 3 entgegen dem Uhrzeigersinn verlaufen, besteht die S-Konfiguration.

Bei den biochemisch besonders wichtigen Substanzklassen wie Zuckern oder Aminosäuren wird überwiegend die ältere **D-L-Nomenklatur** verwendet, deren Grundlage die Fischer-Projektion ist. Dabei wird die Unterscheidung zwischen D- und L-Form anhand des in der Fischer-Projektion zuunterst stehenden asymmetrischen C-Atoms getroffen. Steht, wie in der Glucose, die OH-Gruppe dort rechts, dann wird diese als D-Glucose (lat. dexter = rechts) bezeichnet. Umgekehrt steht die OH-Gruppe in der L-Glucose links (lat. laevus = links) (Abb. 2.**19**).

Chirale Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer **optischen Aktivität**. Darunter versteht man die Fähigkeit einer Substanz, die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht um einen bestimmten Winkel zu drehen. Dreht eine Substanz die Schwingungsebene nach rechts, bezeichnet man dies mit (+), ist sie linksdrehend, mit (–).

Die Bezeichnung D- und L- hat nichts mit der Drehrichtung (+) und (–) des Lichts zu tun, z. B. dreht D-Glucose nach rechts, D-Fructose aber nach links. Allerdings sind D- und L-Enantiomere desselben Zuckers immer auch optische Antipoden: D-Glucose dreht das Licht nach rechts (+), L-Glucose dreht das Licht um die gleiche Gradzahl in die Gegenrichtung (–). Das bedeutet, dass ein Gemisch, das zu gleichen Teilen aus L- und D-Enantiomer besteht, das linear polarisierte Licht nicht mehr drehen kann; dieses Gemisch wird **Racemat** genannt.

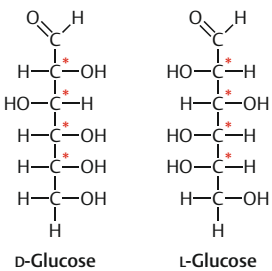


Abb. 2.**19 Isomere der Glucose.** Bei Zuckermolekülen wird meist die Unterscheidung zwischen D- und L-Isomeren anhand der Fischer-Projektion getroffen. Steht am untersten asymmetrischen C-Atom die OH-Gruppe rechts, dann ist dies die D-Form.

Diastereomere. Konfigurationsisomere, die keine Enantiomere (Spiegelbildisomere) sind, heißen Diastereomere. Diese besitzen zwei oder mehrere chirale Zentren, unterscheiden sich in den Drehwerten des linear polarisierten Lichts und haben unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften. Unterteilt werden können die Diastereomere in Epimere und Anomere. **Epimere** besitzen mehrere Stereozentren, unterscheiden sich aber nur an einem dieser Zentren. So unterscheiden sich Glucose und Galactose nur in der Stellung einer OH-Gruppe (Abb. 2.**20a**). **Anomere** gibt es nur in der Zuckerchemie als Spezialfall der Epimere, der dann eintritt, wenn die Zucker in der Ringform vorliegen. Dadurch entsteht nämlich ein neues asymmetrisches C-Atom am früheren Aldehyd- oder Keton-Kohlenstoffatom, das auch als anomeres Zentrum bezeichnet wird. Wenn in der Haworth-Schreibweise die OH-Gruppe unter diesem C-Atom steht, dann spricht man von der α-Form, steht sie oben, dann liegt die β-Form vor (Abb. 2.**20b**).

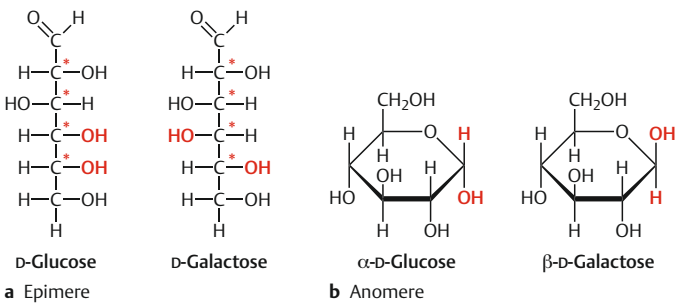


Abb. 2.**20 Epimere und anomere Zucker. a** Epimere besitzen mehrere Stereozentren, unterscheiden sich aber nur an einem dieser Zentren. **b** Anomere Zucker: Durch den Ringschluss entsteht ein neues asymmetrisches C-Atom, an dem sich die Stellung der OH-Gruppe unterscheiden kann. Steht sie unten, dann liegt die α-Form vor.

Konformationsisomere. Da die Atome oder Gruppen eines Zuckermoleküls um ihre Bindungen rotieren können, entstehen unterschiedliche räumliche Anordnungen, sog. Konformationen (lat. conformatio = Gestalt). Daraus resultieren bei ringförmigen Hexosen drei unterschiedliche Konformationen, die als Sessel-, Wannen- und Twistform bekannt sind (Abb. 2.**21a**). Diese drei Konformationen unterscheiden sich auch im Energiegehalt und in der Stabilität. Die Sesselform ist die stabilste, die Wanne die labilste Form; dazwischen steht die Twistform. Dabei können dann die Substituenten an den C-Atomen entweder axial (a) oder äquatorial (e) stehen (Abb. 2.**21b**).

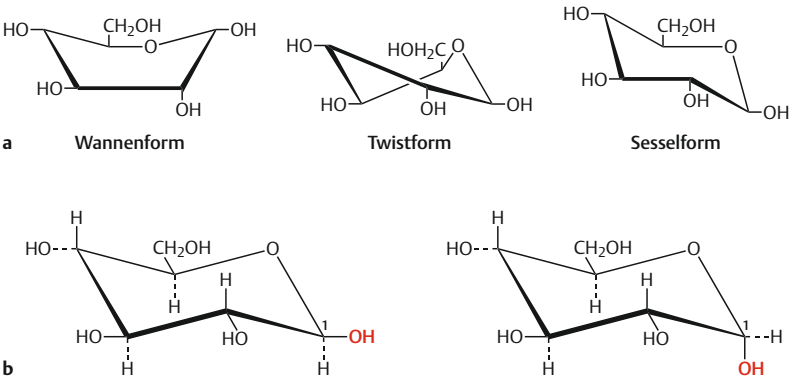


Abb. 2.**21 Konformationsisomerie. a** Wannen-, Twist- und Sesselform der α-Glucose. **b** Ausbildung unterschiedlicher Konformationen durch Rotation der Gruppen um die Bindungen. Dabei können die Substituenten an den C-Atomen entweder axial (a) oder äquatorial (e) stehen, dargestellt am Beispiel der Sesselform.

Mesomerie – keine Isomerie

Wenn die Bindungsverhältnisse und die Elektronenverteilung in einem Molekül nicht durch eine einzige Strukturformel, sondern nur durch mehrere Grenzformeln beschrieben werden können, dann spricht man von Mesomerie (griech. mesos = mitten, zwischen). In den Formeln wird das Vorliegen einer Mesomerie durch einen zweiköpfigen Pfeil (↔) zwischen den Grenzformeln dargestellt (Abb. 2.**22**). Die Mesomerie hat ihre Ursache in der Art der Elektronenverteilung innerhalb von Molekülen mit mindestens einer Doppelbindung oder mehreren konjugierten Doppelbindungen. Die unterschiedliche Elektronenverteilung beruht darauf, dass die Doppelbindungen sich aus einer **π(Pi)-** und einer **σ(Sigma)-Bindung** zusammensetzen. Die an der σ-Bindung beteiligten Elektronen verweilen sozusagen relativ konstant zwischen den beiden Atomen, wohingegen die π-Elektronen weniger ortsgebunden sind und keinem der beiden an der Bindung beteiligten C-Atome permanent zugeordnet werden können. Dadurch gehören sie beiden Atomen gleichermaßen, man bezeichnet diesen Zustand als **delokalisiert**. Besonders augenfällig ist diese Art der Elektronenverteilung in aromatischen Verbindungen, die durch ihr delokalisiertes π-Elektronensystem stabilisiert werden.

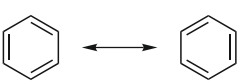


Abb. 2.**22 Mesomere Grenzstrukturen.** Ursache ist die Elektronenverteilung innerhalb von Molekülen mit mindestens einer Doppelbindung oder mehreren konjugierten Doppelbindungen.

2.2 Die Entstehung von Zellen: Prokaryonten und Eukaryonten

Im Verlauf der Evolution entstanden aus einfachsten Zellen, den Protobionten, die **Prokaryonten** (Bacteria und Archaea), von denen sich die **Eukaryonten** abzweigten, zu denen auch der Mensch zählt. Die Zellen sind die kleinsten Funktionseinheiten in unserem Körper. Im Gegensatz zur Bakterienzelle enthalten die menschlichen Zellen **Organellen** wie den Zellkern, die Mitochondrien, das endoplasmatische Retikulum, den Golgi-Apparat, die Lysosomen, die Peroxisomen und das Cytoskelett, die die Zelle in Kompartimente aufteilen. Durch diese Aufteilung ist eine **funktionelle Spezialisierung** möglich. Obwohl wir Zellen verschiedenster Art besitzen, funktionieren viele Vorgänge in ihnen nach gemeinsamen Prinzipien. So sind funktionell spezialisierte Zellen in **Gewebeverbänden** zusammengefasst, die wiederum **Organe** bilden. Das koordinierte Zusammenspiel von Organen und den darin enthaltenen Zellen bildet die Grundvoraussetzung für die Funktion eines gesamten Organismus.

Entstehung des Lebens. Die bei der Entstehung der Erde vorherrschenden hohen Temperaturen, gepaart mit hoher UV-Strahlung, Radioaktivität und elektrischen Entladungen, aber auch die anaeroben Redoxprozesse zwischen reduzierten vulkanischen Gasen und teilweise oxidierten sulfidischen Mineralien wie Pyrit (FeS_2), schafften die energetischen Bedingungen, unter denen **organische Moleküle** wie einfache Carbon- und Aminosäuren, Ribosen oder bereits Ribonukleotide entstehen konnten. Diese Moleküle waren wiederum den gleichen Verhältnissen ausgesetzt, sodass **Polymere** dieser Verbindungen, wie Ribonukleinsäuren (RNA), Lipide oder Peptide kondensiert werden konnten, die dann die Basis für komplexere Reaktionen bildeten. So stellt man sich vor, dass kurze **RNA-Oligonukleotide** eine Art „Urgen" repräsentierten (RNA-Welt-Hypothese von Walter Gilbert), da sie schon eine Matrize für die Anlagerung komplementärer Stränge durch Wasserstoffbrücken darstellten, die dann durch Synthese ergänzt bzw. verlängert werden konnten. Derartige Reaktionen stellten damit die Urform von Replikations- und Transkriptionsmechanismen dar, die durch die katalytischen Eigenschaften von RNA, die uns heute noch in Form der Ribozyme begegnet und deren Prinzip bis heute konserviert ist, weiter moduliert werden konnten.

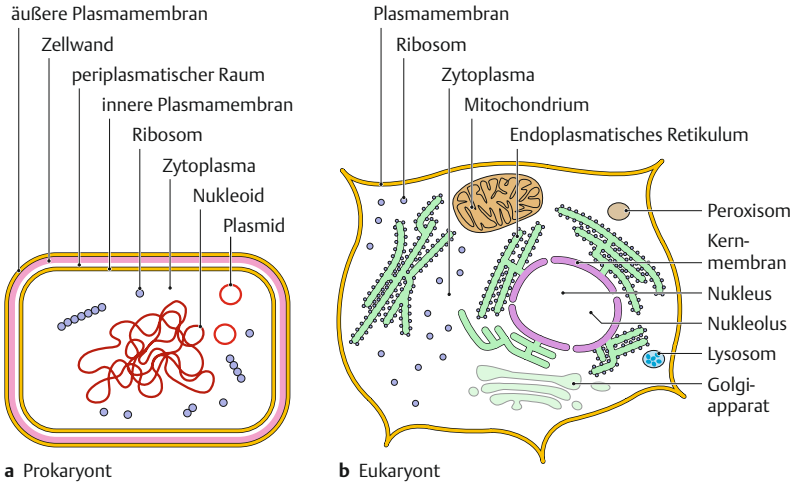
Die Kondensation von Aminosäuren führte dann zu Vorstufen von **Proteinen**. Deren Synthese wurde durch Komplexe aus Proteinen und zunächst RNA beschleunigt, sogenannten **Proteinoiden**, die man auch heute noch in Zellen vorfindet. Die Verkettung von Lipidmolekülen führte zur Entstehung von **Membranfäden**, die sowohl die einfachen organischen Verbindungen als auch die gebilde-

ten Makromoleküle einschlossen: Dadurch entstanden zunächst die **Protobionten**. Man kann sich nun leicht vorstellen, dass in dem gebildeten abgeschlossenen Raum die Reaktionen viel effizienter ablaufen und an veränderte Bedingungen angepasst werden konnten. So entstanden im Verlauf der weiteren Entwicklung neue und komplexere Moleküle, die durch die Hinzunahme von DNA als Träger von Erbmaterial ergänzt wurden. In dieser frühen Phase der Entstehung des Lebens konnten die genetischen Informationen, also die Erbinformationen, des quasi gemeinsamen Genpools frei getauscht werden. Dieser sog. **horizontale Gentransfer** zwischen den primitiven Zellen führte dazu, dass im Verlauf der Entwicklung vor ca. 3,5 Milliarden Jahren die drei Domänen **Archaea** (früher Archaebakterien), **Bacteria** (früher Eubakterien) und **Eukarya** entstanden. Archaea und Bacteria werden allgemein als **Prokaryonten** bezeichnet und stellen den Prototyp von 0,2 – 700 µm großen Lebewesen dar, die uns heute noch begleiten.

Prokaryonten (griech. pro = vor; karyon = Kern). Die entscheidenden Charakteristika der Prokaryonten lassen sich wie folgt beschreiben: In dem von der Zellmembran umschlossenen Zytoplasma befindet sich das Erbmaterial, die Desoxynukleinsäure (DNA), das sogenannte **Nukleoid**, das im Gegensatz zu den höheren Organismen (s. u.) keine Histonproteine enthält, und das meist als ringförmiges Chromosom in sich geschlossen ist. Proteinbiosynthese findet im Zytoplasma an den **70S-Ribosomen** statt; Transkription und Translation finden ebenfalls im Zytoplasma statt. Neben der chromosomalen DNA kommen sehr häufig meist zirkulär in sich geschlossene extrachromosomale DNA-Elemente vor, sogenannte **Plasmide** (S. 497, Abb. 2.**23**).

Interessant ist auch der relativ komplexe Aufbau der **Zellhüllen** bei Bakterien, der für die klinisch wichtige Einteilung in Gram-positive und Gram-negative Bakterien charakteristisch ist. Die Bakterien besitzen zusätzlich zu der eigentlichen Plasmamembran eine weitere, durch einen schmalen Zwischenraum abgegrenzte, schützende und formgebende Zellwand, die aus dem Peptidoglykanpolymer **Murein** besteht (S. 171). Bei einigen Bakterien (Gram-positiv) ist diese Mureinhülle relativ dick und mehrschichtig. Dahingegen besitzen die Gram-negativen Bakterien nur eine dünne Mureinhülle, die dann nochmals von einer äußeren Lipidmembran aus Glykolipiden ummantelt ist.

Die **Gram-Färbung** ist nach dem dänischen Arzt und Bakteriologen Hans Christian Gram benannt, der sie am Ende des 19. Jahrhunderts entwickelte. Die Bakterien eines Ausstriches werden zunächst auf einem Objektträger mit Phenol-Gentianaviolett eingefärbt. Danach werden sie mit einer Jod-Lösung (Lugolscher Lösung) behandelt, wodurch sich größere Farbstoff-Komplexe bilden und alle Bakterien dunkel blauviolett erscheinen. Dann werden die so gefärbten Bakterien mit Alkohol (96 % Ethanol) behandelt. Bei den Bakterien mit dünner Zellwand, die von der zusätzlichen Lipidschicht umgeben sind, löst der Alkohol die Lipide, und die Farbstoffkomplexe werden ausgewaschen; diese Bakterien sind Gram-negativ. Bei den Bakterien mit



a Prokaryont **b** Eukaryont

Abb. 2.**23 Prokaryonte und eukaryonte Zelle.** Schematische Darstellung **a** eines (Gram-negativen) Prokaryonten und **b** einer eukaryonten Zelle. Die Darstellung ist nicht maßstabsgerecht (Bakterium ca. 1 µm, Epithelzelle durchschnittlich 12 – 15 µm).

dicker, mehrschichtiger Zellwand wirkt der Alkohol dehydrierend, die Zwischenräume werden enger und die Farbkomplexe verbleiben zwischen den Mureinschichten; die Bakterien bleiben **blau** und sind **Gram-positiv**. Klassischerweise wurden die **Gram-negativen** Bakterien dann mit Karbolfuchsin **rot** gefärbt. In der heutigen Praxis kann dieser Schritt entfallen, da die moderne Phasenkontrastmikroskopie eine Unterscheidung erlaubt. ■

Wie Bacteria sind die **Archaea** einzellige Organismen und weisen ein freies, im Zytoplasma liegendes, meist in sich geschlossenens DNA-Molekül auf. Ihre Abgrenzung gegenüber den Bacteria ergibt sich durch Differenzen in der Sequenz der RNA, die in den kleinen ribosomalen Untereinheiten (16S-rRNA) auftritt, und in einer Reihe von weiteren genetischen und biochemischen Eigenschaften.

Hervorzuheben ist dabei, dass die Zellwände in ihrem Aufbau von sehr einfach bis hoch komplex sein können und generell **kein Murein** enthalten. Archaea sind teilweise in der Lage, unter extremen Bedingungen ihren Stoffwechsel aufrechtzuerhalten. So können einige Archaea noch bei Temperaturen über 100 °C, bei Anoxie, in sehr saurem Milieu (pH-Wert 1 – 4) oder hohem hydrostatischem Druck (1000 bar) wachsen. Diese Eigenschaften machen sie auch für Anwendungen in Industrie, Land- und Forstwirtschaft interessant. Bisher sind keine Krankheitserreger bekannt, die dieser Domäne entstammen.

Eukaryonten (griech. eu = gut; karyon = Kern). Interessanterweise deuten Untersuchungen zur Konservierung ribosomaler RNA-Sequenzen darauf hin, dass die Linie der Eukarya oder Eukaryonten vor etwas mehr als 2 Milliarden Jahren aus den Archaea hervorging. Die zunehmende Komplexität der Organismen innerhalb der Domänen machte den horizontalen Gentransfer dann immer schwieriger, und die Gene wurden weniger häufig an die Organismen der Nachbarschaft weitergegeben, sondern vorwiegend an die eigenen Nachkommen (**vertikaler Gentransfer**). So entstanden aus den frühen Eukaryonten mehrere große Reiche, darunter die sog. Opisthokonta, zu denen die Tiere (und damit auch der Mensch) und die Pilze gehören, sowie die Archaeplastida, zu denen die Pflanzen gehören. In der Regel sind eukaryonte Zellen größer als Prokaryonten (ca. 10 – 100-mal) und weisen als entscheidendes Merkmal, das ihnen auch den Namen gegeben hat, einen **Zellkern** auf, der durch eine eigene Membran begrenzt ist und den Hauptanteil der Erbinformation in Form mehrerer Chromosomen enthält. Im Gegensatz zu Prokaryonten sind Eukaryonten in der Lage, aus derselben DNA-Information durch alternatives Splicing (S. 412) unterschiedliche Proteine herzustellen.

Weiterhin sind eukaryontische Zellen durch **Zellorganellen** wie Chloroplasten, Mitochondrien, Lysosomen, Golgi-Apparat, glattes und raues Endoplasmatisches Retikulum sowie Peroxisomen in verschiedene **Kompartimente** aufgeteilt. Mitochondrien und – insbesondere bei Pflanzen – Plastiden enthalten je nach Art auch ein eigenes Genom (s. u., Endosymbiontentheorie). Diese Strukturierung erlaubt eine funktionelle Spezialisierung innerhalb der Zelle, so wie wir das von den unterschiedlichen Organen des menschlichen Körpers her kennen. Dabei wird die Form der Zelle durch das **Zytoskelett** aufrechterhalten, das aus Mikrotubuli, Actinfasern und Mikrofilamenten besteht.

Viren. Sie fallen nicht in die Kategorie lebender Organismen, da sie, obwohl sie das Programm und eventuell einige Hilfsproteine zu ihrer Vermehrung enthalten, **nicht selbstreplizierend** sind und **keinen eigenen Stoffwechsel** besitzen (S. 462). Zur Vermehrung sind sie deshalb auf den Stoffwechsel einer Wirtszelle angewiesen, die sowohl eukaryontischen (Pflanzen, Tiere, Pilze) als auch prokaryontischen Ursprungs (Bakterien, Archaeen) sein kann. Viren, die Bakterienzellen befallen, werden auch als **Bakteriophagen** bezeichnet. Sie sind damit **intrazelluläre Parasiten**.

Endosymbiontentheorie. Mit zunehmender Komplexität der Zellen und ihrer Abgrenzung gegenüber ihrer Umwelt erschwerte sich der Austausch von Stoffen, die zur Gewinnung von Energie nötig waren. So haben die Zellen verschiedene Strategien entwickelt, mit denen die zum Überleben notwendige Energie optimal generiert werden konnte. In der zunächst sauerstofffreien Erdatmosphäre dominierten Mechanismen, die entweder direkt auf Energieträger zurückgriffen oder aber unter Verwendung der Lichtenergie aus Wasser und CO_2 organische Stoffe generierten; bei letzterem Prozess entstand molekularer Sauerstoff (O_2). Diese als **Photosynthese** bekannte Reaktion gehört somit zu den ältesten biochemischen Prozessen der Erde und ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass die heutige O_2-haltige

Atmosphäre entstehen konnte. Vor etwa 1,5 Mrd. Jahren traten dann die ersten **aeroben Prokaryonten** auf, die den Sauerstoff verwendeten, indem sie ihn als Elektronenakzeptor bei der Energiegewinnung durch Oxidation nutzten (Atmungskette, S. 285). Dadurch erlangten Atmung und Photosynthese ein Gleichgewicht.

Man kann sich nun vorstellen, dass unter bestimmten Bedingungen einige solcher aerob lebender Zellen von anaerob lebenden Zellen aufgenommen, jedoch nicht degradiert wurden. Daraus ergab sich die Möglichkeit, die hohen Energiemengen, die durch die Atmungskette in den aufgenommenen Zellen generiert wurden, auch für den ursprünglichen Anaerobier zu nutzen. Im Verlauf der Evolution hat sich das Zusammenspiel der beiden zellulären Organismen so entwickelt, dass keiner der beiden Partner mehr ohne den anderen überleben konnte. Da diese Symbiose (griech. sym = zusammen, mit; bios = Leben) im Inneren einer Zelle stattfand, wurde sie **Endosymbiose** genannt. So entstanden die ersten Zellorganellen und im Laufe der Evolution immer komplexere Lebewesen, die auch dadurch charakterisiert sind, dass die jeweiligen „Zellen" ihr genetisches Material umverteilten: Vom Endosymbionten nicht mehr benötigte Teile gingen verloren oder wurden in die DNA des Zellkerns integriert. So findet man heute einige Multiprotein-Komplexe, wie z. B. die ATP-Synthase, die sowohl aus kernkodierten als auch aus mitochondrial kodierten Untereinheiten besteht.

2.2.1 Aufbau und Funktion von Zellorganellen – ein kurzer Überblick

Wie bereits ausgeführt, unterscheiden sich Prokaryonten und Eukaryonten nicht nur hinsichtlich ihrer Größe, sondern auch durch die innere Kompartimentierung. Die Prokaryonten erscheinen als relativ unstrukturiert; ihr gesamter Zellinhalt, auch **Zytoplasma** genannt, wird lediglich durch ihre Zellwand von der Umgebung abgegrenzt. Dahingegen zeigt die eukaryontische Zelle – wie ein Wohnhaus – eine deutliche räumliche Untergliederung. Die gegenseitige Abgrenzung dieser Räume erfolgt, wie bei der Abgrenzung zur Außenwelt auch, durch ausgedehnte Membranen. Der Vorteil dieser Aufteilung ist die funktionelle Spezialisierung dieser Kompartimente oder Zellorganellen, von denen der **Zellkern** (lat. nucleus = Kern) am auffälligsten ist. Er ist das eigentliche Hauptmerkmal zur Unterscheidung zwischen Eukaryonten und Prokaryonten.

Neben dem Zellkern fällt das **Endoplasmatische Retikulum** (**ER**) auf, das ausgedehnteste Membransystem innerhalb der Zellen. Es nimmt bis zu 50 % des Gesamtmembranvolumens ein. Gefolgt wird das ER von den **Mitochondrien**, die in etwa 30 % einnehmen. Die restlichen Anteile entfallen auf die Membransysteme der anderen Organellen wie **Golgi-Apparat**, **Lysosomen**, **Endosomen** und **Peroxisomen**.

Der Zellkern nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als dass er nicht zu den Bestandteilen des Zytoplasmas gerechnet wird, wohingegen alle anderen Zellorganellen, das Zytoskelett und das flüssige Medium des Zellinneren, das man als **Zytosol** bezeichnet, Bestandteile des Zytoplasmas sind.

Der Zellkern (Nukleus). Die überwiegende Anzahl eukaryonter Zellen enthält genau einen Kern, jedoch gibt es auch Ausnahmen. So können Hepatozyten oder Skelettmuskelzellen mehrere Zellkerne enthalten. Die Form des Zellkerns variiert von kugelig über oval bis gelappt, wie es beispielsweise bei den Granulozyten zu beobachten ist.

Der Nukleus ist durch eine **Doppelmembran** abgegrenzt, die aus jeweils einer inneren und einer äußeren Lipiddoppelschicht besteht, die wiederum die sog. **perinukleäre Zisterne** bilden. Die Kernmembran wird an der Innenseite durch eine Auskleidung mit Laminfilamenten gestützt. Die äußere Kernmembran geht fließend in das ER über und ist mit Ribosomen bestückt. Des Weiteren ist die Kernmembran mit Poren durchsetzt, sog. **Kernporenkomplexen** (Abb. 15.**14**, S. 439), durch die ein gesteuerter Stoffaustausch (rRNA, mRNA, Proteine) mit dem Zytoplasma ermöglicht wird.

Im Inneren des Zellkerns befindet sich der Hauptanteil der Erbinformation in Form von Protein-assoziierten DNA-Molekülen. Sie können als **Chromatin** mikroskopisch sichtbar gemacht werden. Etwa 2 Meter DNA sind im Zellkern einer menschlichen Zelle auf diese Weise untergebracht. Vor Zellteilungen verdichtet sich das Chromatin zu **Chromosomen**, wodurch eine geordnete und gleichmäßige Verteilung der Erbinformation auf die Tochterzellen gewährleistet werden kann. Ein weiteres Charakteristikum des Zellkerns ist das Vorhandensein von Kernkörperchen oder **Nukleoli**. Sie sind reich an ribosomaler RNA (rRNA) und verantwortlich für die Bildung der ribosomalen Untereinheiten (60S und 40S), die dann durch die Kernporen ins Zytoplasma gelangen.

Endoplasmatisches Retikulum (ER). Es ist das größte, Röhren und Zisternen bildende Membransystem eukaryonter Zellen. Es geht direkt in die äußere Kernmembran über. Das Innere des Endoplasmatischen Retikulums (lat. rete = Netz; reticulum = kleines Netz), das ER-Lumen, steht also mit dem perinukleären Raum in direkter Verbindung. Teile des ER können mit Ribosomen besetzt sein, das dann als raues ER bezeichnet wird, wohingegen die Ribosomen-freien Anteile das glatte ER darstellen. Während das **raue ER** vorwiegend Funktionen in der Proteinbiosynthese wie Translation, Proteinfaltung, posttranslationale Modifikation und Proteintransport wahrnimmt, ist das **glatte ER** in die Synthese von Lipiden, Fettsäuren und Steroiden eingebunden. Zusätzlich spielen Enzyme, die mit dem glatten ER assoziiert sind, eine wichtige Rolle im Stoffwechsel der Kohlenhydrate und körperfremder Substanzen (Xenobiotika) sowie bei Signaltransduktionsprozessen, die mit der Freisetzung und Einlagerung von Calcium in das ER gekoppelt sind. So ist z. B. die Kontraktion der Muskelzellen (dort nennt man das ER sarkoplasmatisches Retikulum; griech. sarkos = Fleisch) an die Freisetzung von Ca^{2+} gebunden (S. 723).

Golgi-Apparat. Das nach dem italienischen Pathologen Camillo Golgi benannte Membransystem bildet flache Hohlräume aus, sogenannte Zisternen. Der Golgi-

Apparat, für dessen Membranstapel man auch die Bezeichnung **Dictyosom** findet, ist in die Umwandlung, Sortierung, Lagerung und Konzentration von überwiegend neu synthetisierten **Proteinen** eingebunden. So können im Inneren des Golgi-Apparats Oligo- und Polysaccharidketten an Proteine geheftet werden. Diese glykosylierten Proteine werden dann in Golgi-Vesikeln zu anderen Zellorganellen oder zur Zellmembran transportiert, um dort als integrale Membranproteine zu fungieren oder als Sekretproteine die Zelle zu verlassen.

Die Lage des Golgi-Apparates bestimmt Struktur und Funktion, sodass man eine *cis*- und eine *trans*-Seite unterscheidet, die durch den medialen Golgi-Anteil verbunden werden. In der Regel nimmt die konvexe, meist dem ER zugewandte *cis*-Seite Substanzen in den Golgi-Apparat auf, die dann im medialen Teil modifiziert werden und den Golgi-Apparat auf der zur Plasmamembran gewandten *trans*-Seite verlassen. Dabei erfolgt der Transport nicht nur unilateral, sondern kann auch in umgekehrter Richtung stattfinden. Die zu transportierenden Moleküle sind immer in membranumschlossenen Vesikeln verpackt.

Das ER und der Golgi-Apparat sind funktionell besonders eng bei der **Glykosylierung** verknüpft, also bei dem Anheften von Zuckerresten an Proteine und Fette. An diesen sehr komplexen Vorgängen sind in beiden Kompartimenten eine Vielzahl von Enzymen wie Glykosyltransferasen, Glykosidasen und Transportproteine beteiligt. Angeborene Defekte dieser Enzyme können zu Fehlern in der Glykosylierung von Proteinen führen, was sich als sog. **Congenital Disorders of Glycosylation** (CDG = angeborene Defekte der Glykoproteinbiosynthese) manifestiert. ■

Mitochondrien. Sie werden oft auch als die Kraftwerke der Zellen bezeichnet und kommen im Gegensatz zu Nukleus, ER und Golgi-Apparat in weit größerer Anzahl vor, nämlich im Schnitt mit etwa 2000 – 3000 Exemplaren pro Zelle. Das Vorhandensein von Mitochondrien in unseren Zellen ist eng mit der Endosymbiontentheorie (s. o.) verknüpft. Die Mitochondrien sind von einer Doppelmembran umgeben, bei der sich der Aufbau der **äußeren Membran** deutlich vom Aufbau der **inneren Membran** unterscheidet. Während die äußere Membran über Kanäle den Austausch von Molekülen zwischen dem Mitochondrium und dem Zytosol ermöglicht, ist die innere Membran für die Funktion der **Atmungskette** und die damit verbundene Synthese von ATP aus ADP unabdingbar. Dabei wird die Oberfläche der inneren Membran durch falten- oder röhrenförmige Einstülpungen erheblich vergrößert (Cristae-Typ [lat. crista = Kamm] bzw. Tubuli-Typ).

Die interne Flüssigkeit des Mitochondriums, die **Matrix**, wird von der inneren Membran umschlossen und enthält Enzyme, unter anderem die des **Citratzyklus**. Als weiteren Hinweis auf die Endosymbiose sind das Genom der Mitochondrien (mtDNA) sowie ein eigener Proteinsyntheseapparat (mit eigenen Ribosomen und tRNAs) vorhanden.

Neben ihrer Funktion als **Energielieferanten** im Intermediärstoffwechsel sind Mitochondrien zusammen mit dem ER maßgeblich an der Regulation des Ca^{2+}-Haushalts und des programmierten Zelltods, der Apoptose, beteiligt.

Die Mitochondrien, deren Vermehrung jeweils vom Bedarf abhängt, werden als **semiautonom** bezeichnet, da sie diese Vermehrung nicht selbstständig durchführen können. Obwohl die mitochondriale DNA als ringförmiger Doppelstrang vorliegt und einen eigenständigen Verdopplungszyklus hat, kodieren 13 der 37 Gene des menschlichen mitochondrialen Genoms nur für einen kleinen Teil der in Mitochondrien benötigten Proteine. Der Rest und damit der überwiegende Teil der mitochondrialen Proteine ist Kern-codiert, wird im Zytosol synthetisiert und in die Mitochondrien transportiert. Da die Mitochondrien embryonal von der Mutter abstammen und das Mitochondriengenom phylogenetisch relativ alt ist, können Veränderungen zur Identifizierung von Abstammungslinien genutzt werden.

Mitochondrien sind nicht statisch, sie können ihre Form verändern und sich zu mitochondrialen Netzwerken zusammenlagern.

Lysosomen. Sie werden auch als zelluläre „Müllkippe“ bezeichnet und stellen von einer Membran umschlossene Bläschen dar, die zahlreiche **hydrolysierende Enzyme** wie Proteasen Nukleasen und Lipasen mit niedrigem pH-Optimum enthalten. Der im Inneren herrschende, niedrige pH-Wert von 4,5 – 5 wird durch einen spezifischen, energieverbrauchenden Transportmechanismus aufrechterhalten (S. 529). Die Enzyme sind bei niedrigem pH in der Lage, sowohl zelleigenes (Autophagie) als auch zellfremdes (Heterophagie) Material zu verdauen, sind allerdings bei neutralem pH, wie er im Zytosol vorherrscht oder bei Verlust der Integrität eines Lysosoms entsteht, nahezu inaktiv.

Lysosomen kommen in allen Zelltypen vor, in besonders großer Zahl jedoch in **Phagozyten** oder **Makrophagen**, die mit der Verdauung zellfremden Materials befasst sind. Dieses wird durch Phago- oder Endozytose aufgenommen (S. 668). Dadurch entstehen zunächst sog. **frühe Endosomen** im Bereich der Zellperipherie, die sich dann zu **späten Endosomen** entwickeln. Letztere finden sich eher im Bereich des Nukleus und verschmelzen mit den vom *trans*-Golgi abgeschnürten, Enzym-haltigen **primären Lysosomen** zu den **sekundären Lysosomen**. Die während der Hydrolyse im Lysosom entstandenen Fragmente zellfremden Materials werden mithilfe von MHC-II-Rezeptoren (Major Histocompatibility Complex, S. 702) an die Zelloberfläche geleitet und dort als Antigenfragmente präsentiert. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Immunantwort.

Auch zelleigenes Material kann von den Lysosomen hydrolysiert werden. Dieser Vorgang, der auch als **Autophagie** bezeichnet wird, erlaubt, dass Zellorganellen oder Zytosolbestandteile verdaut werden, was zur Erneuerung und zum Recycling von Zellbestandteilen beiträgt.

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die durch erbliche Defekte in lysosomalen Enzymen hervorgerufen werden. Dabei kommt es in der Regel zur Anhäufung von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten in den Lysosomen. Unter diese Erkrankun-

gen fallen **Mucopolysaccharidosen**, **Sphingolipidosen**, **Lipidspeicherkrankheiten** und **lysosomale Transportdefekte**. ■

Peroxisomen. Es handelt sich um kleine (200 – 500 nm Durchmesser), mit einer einfachen Membran umhüllte Vesikel im Zytoplasma einer Zelle. Sie sind evolutionär alte Organellen und ihr Auftreten wird unmittelbar mit dem Auftreten von O_2 in der Atmosphäre in Verbindung gebracht. Sie enthalten **Monooxygenasen** und **Oxidasen**, die molekularen O_2 nutzen, um mit dem H_2 aus dem oxidativen Abbau von Fettsäuren, Alkohol und anderen schädlichen Verbindungen Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu generieren. Das H_2O_2 kann dann durch **Katalasen** und **Peroxidasen** weiter abgebaut werden.

Darüber hinaus finden in Peroxisomen wichtige Schritte bei der Biosynthese von Lipiden (Plasmalogene) der Myelinscheide von Nerven statt – daher gehen Störungen ihrer Funktion oft mit neurologischen Schäden einher. Auch werden hier Fettsäuren abgebaut, wobei dies exklusiv auf die gesättigten, unverzweigten und sehr langen (> 24 C-Atome) Fettsäuren zuzutreffen scheint (S. 253).

Eine Erkrankung, bei der die Integrität der Peroxisomen gestört ist, ist das **Zellweger-Syndrom**, bei dem eine gestörte Bildung der Markscheiden und Fehlbildungen des ZNS vorliegen. Bei der **neonatalen Adrenoleukodystrophie** ist der Abbau langkettiger Fettsäuren gehemmt, und es kommt zur Speicherung dieser Fettsäuren in Zellen des ZNS. Beide Erkrankungen gehen mit neurologischen Ausfällen und schweren psychomotorischen Störungen einher. ■

Zytoskelett. Die Form und die Funktion einer Zelle ist auch an das Vorhandensein von stützenden Molekülen gebunden, die die Zelle wie ein Trägergerüst stabilisieren, die jedoch auch – je nach physiologischem Zustand – für dynamische Veränderungen in der Zellform mit verantwortlich sind. Dabei übernehmen **Mikrotubuli** mit einem Durchmesser von ca. 25 nm, **Intermediärfilamente** von ca. 10 nm und **Mikrofilamente** von ca. 7 nm die Hauptfunktionen. Die Dynamik des Zytoskeletts wird durch das **Zentrosom** mithilfe seiner beiden **Zentriolen** kontrolliert.

Mit der Entstehung von eukaryontischen Zellen und ihrer Organisation in Kompartimente wurde es nötig, dass Stoffe, die aus der Umgebung aufgenommen, oder Stoffe, die aus der Zelle abzugeben sind, zum einen durch die Zellmembran und zum anderen zwischen den Zellorganellen und dem Zytosol transportiert werden müssen. Hierzu bedient sich die Zelle verschiedener **Transportmechanismen** (S. 522).

2.2.2 Organisationsformen von Zellen: Organe und Organismus

Nachdem im Verlauf der Evolution die Entwicklung von Prokaryonten zu Eukaryonten geführt hat, ist im Rahmen der weiteren Entwicklung und insbesondere bei der des Menschen eine zunehmende Differenzierung und Spezialisierung hinzugekommen. Dadurch wurden Zellen mit immer neuen Qualitäten hervorgebracht. So sind die ca. 40 000 Milliarden Zellen des Menschen nicht „gleich", sondern differenziert. Dies beginnt bereits während der Embryonalentwicklung durch **Differenzierungsprozesse**, bei denen vier Haupttypen von Zellen unterschieden werden können: die Nervenzellen, die Muskelzellen, die Epithelzellen und die Bindegewebszellen. Diese verschiedenen Zellen können sich dann zu **Gewebeverbänden** mit speziellen funktionellen Einheiten organisieren, wie z. B. einem Leberacinus. Eine Vielzahl derartiger funktioneller Einheiten bilden die **Organe**. Die Integration und das Zusammenwirken mehrer Organe mit spezieller Funktion ergibt dann die nächste höhere Organisationsform, den **Organismus** (Abb. 2.**24**).

Die Ausformung des Organismus im Zuge der embryonalen Entwicklung, aber auch im weiteren Verlauf unseres Lebens ist mit der ständigen Neubildung und dem Absterben der Zellen verbunden. Die Zellneubildung erfolgt durch Zellteilung, die einem komplexen und stark regulierten Zyklus unterliegt, dem sogenannten **Zellzyklus** (S. 363). Im Gegensatz dazu kann das Absterben von Zellen sowohl programmiert (durch Apoptose) als auch nicht programmiert (durch Nekrose) erfolgen (S. 372).

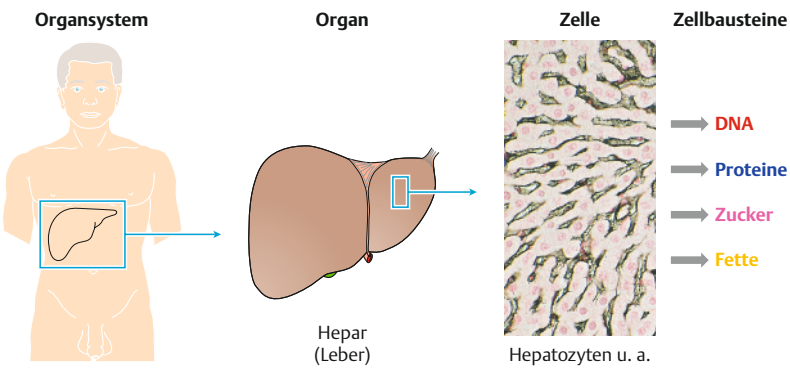


Abb. 2.**24 Organisationsform des menschlichen Organismus.**

3 Grundprinzipien des Stoffwechsels

Gerhard Püschel

3.1 Konzepte und Grundmuster des Stoffwechsels

Aus biochemischer Sicht ist Leben ein System hoher Ordnung, das sich in seiner Zusammensetzung von dem umgebenden Milieu unterscheidet und ein **Fließgleichgewicht** oberhalb des thermodynamischen Gleichgewichts darstellt. Zur Erhaltung müssen dem System dauernd Baustoffe und Energie zugeführt werden. Heterotrophe Organismen müssen Nährstoffe sowohl zur Bereitstellung der Energie als auch für die Versorgung mit Baustoffen aufnehmen. Der Stoffwechsel dient dazu, die in den Nährstoffen gespeicherte **Energie** nutzbar zu machen und die Baustoffe in **systemeigene Stoffe** umzuwandeln.

3.1.1 Vereinfachte Übersicht über die Grundlagen der Thermodynamik und Kinetik

Erster Hauptsatz der Thermodynamik

Der **erste Hauptsatz der Thermodynamik** besagt, dass Energie nicht entstehen kann und nicht verschwinden kann. Es können nur unterschiedliche Formen von Energie ineinander umgewandelt werden. Lebende Organismen sind sogenannte offene Systeme, die Energie und Stoffe sowohl aus ihrer Umgebung aufnehmen als auch Energie in Form von Arbeit oder Wärme an die Umgebung abgeben können. Prozesse, bei denen Wärme an die Umgebung abgegeben wird, werden als **exotherm**, solche bei denen Wärme vom System aufgenommen wird als **endotherm** bezeichnet. Die Summe der im System enthaltenen Energie, der vom System verrichteten Arbeit und der aufgenommenen oder abgegebenen Wärmeenergie ist konstant.

Die in einem System enthaltene Energie ist eine Größe, die unabhängig davon ist, wie die Energie in das System gekommen ist. Im Umkehrschluss heißt das, dass man die im System enthaltene Energie bestimmen kann, indem man die Wärmeabgabe bei vollständiger Umwandlung in Wärmeenergie bestimmt. Diese Technik wendet man zum Beispiel an, wenn man den für biologische Systeme relevanten Anteil des **Energiegehalts** von Nahrungsmitteln durch Verbrennung kalorimetrisch bestimmt. Der Energiegehalt wird in **kcal** oder, nach dem SI-System, in **kJ** angegeben. Änderungen der „inneren Energie“ eines Systems kann man also unter der Annahme, dass Druck und Volumen – wie bei den meisten biochemischen Reaktionen – gleich bleiben, als die vom System aufgenommene oder abgegebene Wärme bestimmen.

Genau genommen ist für biochemische Systeme die **Enthalpie** (H) die relevante Größe, also die innere Energie zuzüglich des Produkts aus Druck × Volumen. Die Änderung der Enthalpie ΔH entspricht bei konstantem Druck der aufgenommenen Wärme, unabhängig davon, ob sich das Volumen des Systems ändert, z. B. wenn bei einer Reaktion Gase entstehen oder verbraucht werden. Nur wenn Druck **und** Volumen konstant bleiben, sind die Änderungen der inneren Energie und der Enthalpie exakt gleich.

Das Universum strebt auf eine gleichmäßige Verteilung der Energie zu. Daher wird ein System spontan so lange Energie an seine Umgebung abgeben, bis es sich nicht mehr von seiner Umgebung unterscheidet. Aus Sicht des Systems ist bei diesem spontan ablaufenden Prozess die Änderung der Enthalpie (ΔH) negativ, der Vorgang ist exotherm.

Zweiter Hauptsatz der Thermodynamik

Der **zweite Hauptsatz der Thermodynamik** sagt aus, dass das Universum der maximalen Unordnung der Energieverteilung entgegenstrebt. Das trifft auf jeden Teil des Universums zu, also auch auf einen lebenden Organismus. Das Maß der Unordnung ist die **Entropie** (S).

Am einfachsten kann man sich die Entropie an einem Tropfen Tinte in einem Glas mit Wasser verdeutlichen. Lässt man das Glas lange genug stehen, wird sich die Tinte gleichmäßig im Wasserglas verteilen und das Wasser gleichmäßig anfärben. Der umgekehrte Vorgang, dass sich die Tinte aus dem gleichmäßig gefärbten Wasser zu einem Tintentropfen vereinigt, ist unendlich unwahrscheinlich. Ebenso unwahrscheinlich ist aus Sicht des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik die Entstehung eines Organismus.

Die Unordnung im System nimmt also spontan zu, dabei ist aus Sicht des Systems die Änderung der Entropie (ΔS) positiv. Allgemein nimmt die Entropie abgeschlossener Systeme mit der Temperatur zu. Im Umkehrschluss muss also umso mehr Energie aufgewandt werden, um Ordnung zu halten, je höher die Temperatur ist.

Gibbs freie Energie

Die Überlegungen zu Enthalpie und Entropie haben deutlich gemacht, dass ein System sich dann **spontan verändert**, wenn die **Enthalpie negativ** oder die **Entropie positiv** ist. Wir kennen aber auch Prozesse, die spontan ablaufen, obwohl die Ordnung im System zunimmt, z. B. die Verbrennung von Wasserstoff zu Wasser. Im Wasser können sich die vorher getrennt vorliegenden Moleküle des Wasserstoffs und Sauerstoffs nicht mehr unabhängig voneinander bewegen, die Unordnung ist also kleiner und nicht größer geworden. Aber das System hat Wärme abgegeben, die Enthalpie ist daher negativ. Die negative Enthalpie kann also offensichtlich den Verlust an Unordnung wettmachen. Diesen Zusammenhang

kann man unter Berücksichtigung des Einflusses der Temperatur wie folgt zusammenfassen:

$$\Delta G = \Delta H - T \times \Delta S$$

ΔG wird dabei als die **Änderung der freien Enthalpie** (Gibbs free energy) bezeichnet. Solange **ΔG negativ** ist, laufen Änderungen im System spontan ab, die Reaktion ist **exergon**. Wird **ΔG positiv**, kann die Änderung nicht spontan ablaufen, die Reaktion ist **endergon**. Das trifft auch auf biochemische Reaktionen zu. Man kann sich nun 4 unterschiedliche Szenarien vorstellen:

1. **ΔH ist negativ** und **ΔS ist positiv**: Die Reaktion wird sowohl durch die Enthalpie- als auch durch die Entropieänderung begünstigt, sie läuft bei jeder Temperatur spontan ab. Beispiel: Der exotherme Zerfall eines großen Moleküls in 2 kleinere.
2. **ΔH und ΔS sind negativ**: Der Verlust an Unordnung muss durch die Enthalpieänderung kompensiert werden, die Reaktion ist enthalpiegetrieben. Das geht so lange, wie $T < \Delta H/\Delta S$. Bei höheren Temperaturen läuft die Reaktion nicht mehr spontan ab. Ein Beispiel ist die Faltung von Proteinen.
3. **ΔH und ΔS sind positiv**: Die Enthalpiezunahme muss durch eine Entropiezunahme kompensiert werden, die Reaktion ist entropiegetrieben. Das geht nur, wenn $T > \Delta H/\Delta S$. Ein Beispiel ist das Schmelzen von DNA. Das Spalten der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Strängen ist enthalpisch ungünstig, wird aber durch die steigende Entropie möglich.
4. **ΔH ist positiv** und **ΔS ist negativ**: Diese Reaktion läuft unter keiner Bedingung spontan ab.

Reaktionsgleichgewicht

Das Beispiel mit dem Tintentropfen hat deutlich gemacht, dass es einen Zusammenhang zwischen der Entropie und dem Volumen gibt: Je größer nämlich das Wasserglas ist, in dem sich der Tropfen Tinte verteilen kann, umso größer ist die mögliche Unordnung. Entsprechend besteht ein Bezug zur Konzentration. Wenn ein Zusammenhang zwischen Entropie und Konzentration besteht, dann auch zwischen der freien Enthalpie und der Konzentration. Ob eine Reaktion spontan abläuft, hängt damit auch von der **Konzentration** der Reaktionspartner ab. Jede Reaktion läuft nur so lange ab, bis ein **Reaktionsgleichgewicht** erreicht ist, bei dem Hin- und Rückreaktion gleich schnell ablaufen, netto also keine Veränderung eintritt. Dieser Zustand wird durch die **Gleichgewichtskonstante** (K) beschrieben: Für die Reaktion $A + B \rightleftharpoons C + D$ gilt

$$K = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Die freie Enthalpie und die Gleichgewichtskonstante hängen dann über folgende Beziehung miteinander zusammen:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln K$$

Da keine Nettoreaktion abläuft, wenn das Gleichgewicht erreicht ist und damit auch die Änderung der freien Energie $\Delta G = 0$ ist, folgt:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

Aus diesen Überlegungen wird auch ersichtlich, dass jede Reaktion so lange spontan in jeder Richtung abläuft, bis das Gleichgewicht erreicht ist. Für einige Reaktionen liegt das Gleichgewicht aber so weit auf einer Seite, dass unter physiologisch relevanten Bedingungen die Reaktion immer nur in einer Richtung ablaufen kann.

ΔG^0 ist für **Standardbedingungen** definiert, d. h. alle Reaktanden sind in einer wirksamen Konzentration von 1 mol × kg^{-1} vorhanden. Da biochemische Reaktionen in aller Regel im Wasser (die Konzentration von Wasser in Wasser ist 55,56 M) und bei neutralem pH (Protonenkonzentration 10^{-7} M) ablaufen, wird für biochemische Reaktionen auf $\Delta G^{0'}$ bei dieser Wasserkonzentration und neutralem pH umgerechnet. Unabhängig davon entspricht eine 10-fache Änderung des Wertes der Gleichgewichtskonstanten einer Änderung ΔG^0 oder $\Delta G^{0'}$ um ca. 5,7 kJ/mol.

Fließgleichgewichte

In lebenden Organismen wird nie das chemische Gleichgewicht aller Reaktionen erreicht. Dennoch variieren die Konzentrationen der Metaboliten in den einzelnen Kompartimenten eines Organismus nur in engen Grenzen. Sie befinden sich scheinbar in einem Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht wird aber nur so lange aufrechterhalten, wie von außen etwas zufließt und nach außen etwas abgegeben wird – gleichsam einem Eimer mit Loch, in den neues Wasser genauso schnell eingefüllt wird, wie es durch das Loch herausfließt. Man bezeichnet diesen stationären Zustand daher als **dynamisches Gleichgewicht** oder **Fließgleichgewicht**.

Wenn man entweder die Zufluss- oder Abflussgeschwindigkeit geringfügig ändert, dann verschiebt sich das Fließgleichgewicht entsprechend. Stellt man die Zufuhr ganz ab, läuft das Fließgleichgewicht auf das thermodynamische Gleichgewicht zu. Biochemisch entspricht das dem **Tod des Organismus**.

Aktivierungsenergie

Reaktionspartner, die in einer exergonen Reaktion miteinander spontan reagieren können, liegen oft jahrelang nebeneinander in einem Gemisch vor, ohne dass die Reaktion abläuft. Dies liegt an einer Energiebarriere, die sich aus der Stabilität der Reaktionspartner ergibt und die als **Aktivierungsenergie** (E_A) bezeichnet wird. Um die Reaktion in Gang zu setzen, muss diese Aktivierungsenergie aufgebracht werden (Abb. 3.**1**). Je geringer die Aktivierungsenergie, umso schneller stellt sich das Gleichgewicht einer Reaktion ein.

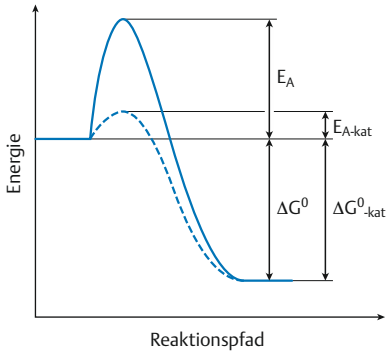


Abb. 3.**1 Reduktion der Aktivierungsenergie durch einen Katalysator.** Einzelheiten s. Text.

Katalysatoren senken die Aktivierungsenergie. Die freie Enthalpie ΔG, also das Ausgangs- und das Endenergieniveau, werden dabei nicht beeinflusst. Da die Gleichgewichtskonstante und ΔG über die Gleichung $\Delta G^0 = -RT \ln K$ miteinander in Beziehung stehen, verändert der Katalysator also auch die Lage des Gleichgewichts nicht. Ein Katalysator beschleunigt unter sonst gleichen Bedingungen die Einstellung des Gleichgewichts, ohne die Gleichgewichtslage zu beeinflussen. Der Katalysator geht unverändert aus der Reaktion hervor. Die notwendige Konzentration an Katalysator ist in der Regel gegenüber den Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer vernachlässigbar gering.

In biologischen Systemen übernehmen **Enzyme** die Aufgabe der Katalysatoren.

Energetische Koppelung von Reaktionen

In einem Organismus müssen viele Reaktionen ablaufen, die aufgrund ihres ΔG nicht spontan ablaufen können. Aus diesem Dilemma hilft die **Koppelung endergoner** und **exergoner Reaktionen**. Wenn die Reaktion A ⇌ C + Z ein positives ΔG hat, kann sie nicht spontan ablaufen. Reagiert aber eines der Produkte dieser Reaktion (Z) mit einem weiteren Reaktionspartner B zu einem Produkt D in einer stark exergonen Reaktion, deren ΔG so negativ ist, dass die Summe der ΔG beider Reaktionen negativ wird, so läuft die Reaktion A + B ⇌ C + D spontan ab. Die endergone Reaktion A nach C ist also über das Zwischenprodukt (Z) an eine exergone Reaktion, Z + B nach D, gekoppelt. Die endergone Reaktion wird durch die stärker exergone Reaktion mitgerissen.

In lebenden Systemen werden energetisch ungünstige Konformationsänderungen von Proteinen an exergone chemische Reaktionen gekoppelt, um z. B. mechanische Arbeit zu verrichten (Muskelkontraktion, s. Kap. 25.2.2, S. 723). Auch können an exergone Reaktionen gekoppelte Konformationsänderungen von Proteinen genutzt werden, um Transportprozesse gegen einen Gradienten zu ermöglichen (K^+/Na^+-ATPase, S. 530). Umgekehrt können bestehende Gradienten genutzt werden, um endergone chemische Reaktionen zu ermöglichen (F_1/F_0-ATP-Synthase, s. Kap. 10.2.2, S. 294).

Redoxreaktionen

In heterotrophen Organismen wird die Energie zur Aufrechterhaltung der hohen Organisation aus der **Oxidation von Energiesubstraten** gewonnen. In der Regel werden dabei organische Verbindungen zu CO_2 und Wasser oxidiert.

Oxidation beinhaltet die **Übertragung von Elektronen** von einem Donor, der oxidiert wird, auf einen Akzeptor, der reduziert wird. Auch hier gilt, dass die Übertragung spontan abläuft, wenn die freie Energie ΔG negativ ist. Trennt man die beiden Reaktionspartner in 2 Halbzellen (Abb. 3.**2**), die durch eine Elektrolytbrücke miteinander verbunden sind, kann man zwischen den beiden Halbzellen ein Potenzial messen, das der freien Energie der chemischen Reaktion umgekehrt proportional ist, die **Differenz der Redoxpotenziale** (ΔE). Dabei gilt der Zusammenhang:

$$\Delta G^0 = -nF\Delta E^0$$

Dabei ist **n** die Anzahl der übertragenen Elektronen, **F** die Faraday-Konstante und **ΔE^0** die Redoxpotenzialdifferenz unter Standardbedingungen. Da Reaktionen spontan ablaufen, wenn ΔG^0 negativ ist, folgt, dass sie spontan ablaufen, wenn ΔE^0 positiv ist.

Analog zu $\Delta G^{0'}$ wird für biologische Systeme auch $\Delta E^{0'}$ für wässrige Lösungen bei pH 7,0 definiert.

Als **Referenzelektrode** wird eine Normalwasserstoffelektrode benutzt.

Die ideale Normalwasserstoffelektrode ist eine Platinelektrode, die in eine Protonenlösung mit der Aktivität 1 eingetaucht ist und mit Wasserstoff bei einem Druck von 1 bar umspült wird. Aus praktischen Gründen kann man diese Bedingungen nicht einhalten und nutzt in der Realität einen Aufbau, der diesen Bedingungen möglichst nahe kommt. Anschließend korrigiert man die Messergebnisse rechnerisch auf die Idealbedingungen.

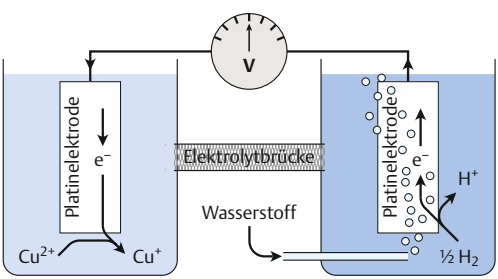


Abb. 3.**2 Anordnung zur Messung des Redoxpotenzials.** In der linken Kammer taucht die Platinelektrode in ein Gemisch aus Cu^+- und Cu^{2+}-Ionen in je 1 M Lösung, in der rechten Kammer umströmt Wasserstoff bei einem Druck von 1 bar eine Platinelektrode, die in eine 1 M Protonenlösung eintaucht. Eine Elektrolytbrücke zwischen den Kammern ermöglicht einen Ionenfluss, macht ein Vermischen der Lösungen aber unmöglich.

Dem Redoxpaar H/H^+ in der Normalwasserstoffelektrode wird dabei willkürlich das Redoxpotenzial 0 V zugeordnet. Verbindet man diese Referenzelektrode z. B. mit einer Kammer, in der Cu^+ und Cu^{2+} jeweils unter Standardbedingungen vorliegen, misst man ein Potenzial von + 0,17 V (Abb. 3.**2**). In analoger Weise kann man die Redoxpotenziale organischer Verbindungen bestimmen.

Ein wichtiges Redoxpaar ist für biochemische Prozesse das Coenzym **NAD^+/ NADH + H^+**. $\Delta E_{NAD}^{0'}$ für dieses Redoxpaar ist −0,32 V. Im Rahmen der Zellatmung werden die Elektronen und Protonen vom NADH + H + auf Sauerstoff übertragen. Das Redoxpaar **½ O_2 + 2 H^+/H_2O** hat ein $\Delta E_{O_2}^{0'}$ von + 0,82 V. Die Werte werden immer für die Reaktion von der oxidierten zur reduzierten Form angegeben. Betrachtet man die gegenläufige Reaktion, kehrt sich das Vorzeichen für ΔE um. Für die Übertragung der Elektronen und Protonen von NADH + H^+ auf Sauerstoff muss man die beiden Teilgleichungen also wie folgt schreiben:

$NADH + H^+ \longrightarrow NAD^+$ $\quad\quad \Delta E^{0'} = + 0{,}32$ V
$½O_2 + 2\,H^+ \longrightarrow H_2O$ $\quad\quad \Delta E^{0'} = + 0{,}82$ V
$NADH + H^+ + ½\,O_2 \longrightarrow H_2O$ $\quad\quad \Delta E^{0'} = + 1{,}14$ V

Die Reaktion ist also unter Standardbedingungen stark exergon und läuft spontan ab. Sie hat ein $\Delta G^{0'}$ von ca. – 220 kJ/mol.

3.1.2 Energiekonservierung

Für den Organismus ist es nicht gewinnbringend, wenn die Energie, die bei der Oxidation von Energiesubstraten frei wird, als Wärme abgegeben wird. Sie muss in einer für den Organismus nutzbaren Form konserviert werden. Dazu dienen zum einen die schon erwähnten **Coenzyme**, die in Redoxreaktionen Protonen und Elektronen reversibel aufnehmen können. Neben **NAD^+** sind das **$NADP^+$** und **FAD**. Die wichtigste Art, die frei werdende Energie für die Zelle nutzbar zu machen, ist aber die Konservierung in Verbindungen mit einem hohen Gruppenübertragungspotenzial. Der wichtigste Vertreter ist das **ATP** (Abb. 7.**8b**, S. 167). Die Spaltung einer der beiden Phosphorsäure-Anhydridbindungen, die umgangssprachlich als „energiereiche Bindung" bezeichnet werden, liefert direkt oder indirekt die Energie für viele endergone Prozesse in Organismen. Wegen seiner universellen Verwendung wird ATP auch häufig als die „**Energiewährung der Zelle**" bezeichnet.

ATP-Erzeugung

Mithilfe der Energie aus der Oxidation von Energiesubstraten kann **ATP** in der Zelle auf 2 Weisen aus ADP generiert werden:

1. durch **Übertragung einer Phosphatgruppe** von einer Verbindung mit einem negativeren Gruppenübertragungspotenzial, der sogenannten **Substratkettenphosphorylierung** (s. Kap. 7.3.3, S. 180, und Kap. 9.2.1, S. 280) oder

Tab. 3.1 **Verbindungen mit hohem und niedrigem Gruppenübertragungspotenzial (bei 25 °C und pH 7)** (aus: Doenecke et al., Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Thieme, 2005)

Verbindung	$\Delta G^{0'}$ (kJ × mol^{-1})
Adenylylsulfat (APS)	– 88
Phosphoenolpyruvat	– 60
1,3-Bisphosphoglycerat	– 54
Kreatinphosphat	– 43
Carbamoylphosphat	– 39
ATP (→ AMP + PP_i)	– 37
ATP (→ ADP + P_i)*	– 35
Acetyl-Coenzym A und andere	– 35
Acyl-CoA-Verbindungen, Aminoacyl-tRNA	– 35
Diphosphat (→ 2 Phosphate)	– 33
Glucose-1-phosphat	– 21
Glucose-6-phosphat	– 14

* Unter physiologischen Bedingungen beträgt die freie Energie der ATP-Hydrolyse ca. 50 kJ × mol^{-1}

2. in einer von der **F_1/F_0-ATP-Synthase** katalysierten endergonen Reaktion, die durch einen **Protonengradienten** an der inneren Mitochondrienmembran getrieben wird (s. Kap. 10.2.2, S. 294).

ATP-Spaltung

Die bei der Spaltung von ATP zu ADP frei werdende Energie kann genutzt werden, um endergone Reaktionen anzutreiben. Einige Reaktionen im Stoffwechsel sind so stark endergon, dass die bei der Spaltung von ATP zu ADP frei werdende Energie nicht ausreicht, die Reaktionen anzutreiben. In diesen Fällen muss ATP zu AMP und PP_i gespalten werden. Auch wenn das Gruppenübertragungspotenzial der Bindung zwischen dem α- und β-Phosphat nur unwesentlich negativer ist als zwischen dem β- und γ-Phosphat, ist das gesamte ΔG^0 fast doppelt so groß, weil unter physiologischen Bedingungen das Gleichgewicht zwischen Pyrophosphat (PP_i) und Phosphat (P_i) weit auf der Seite von P_i liegt. Die bei der **Spaltung von Pyrophosphat** frei werdende Energie kommt also in der Gesamtgleichung noch zu dem Gruppenübertragungspotenzial hinzu.

Es gibt keine Reaktion, die aus AMP in einem Schritt ATP regenerieren kann. In der **Myokinasereaktion** (Adenylat-Kinase, s. Kap. 25.3.2, S. 734) muss zunächst ADP gebildet werden:

$$AMP + ATP \rightleftharpoons 2\ ADP$$

Diese Reaktion kann unter physiologischen Bedingungen je nach ATP-, AMP- und ADP-Konzentration in beide Richtungen ablaufen. So dient sie im Muskel der schnellen Bereitstellung von ATP, wenn zuvor ATP zu ADP gespalten wurde.

Die Myokinasereaktion ist auch noch unter einem anderen Gesichtspunkt wichtig. Um eine Auskunft über ihre Energieversorgung zu bekommen, nutzt der Zelle die Messung des absoluten ATP-Spiegels wenig. Der ATP-Spiegel wird nämlich möglichst lange konstant gehalten, um den Ablauf vitaler zellulärer Prozesse nicht zu gefährden. Aufgrund der Myokinasereaktion **steigt** aber der **AMP-Spiegel** stark an, wenn ATP nicht oder nicht in hinreichendem Umfang durch andere Prozesse regeneriert werden kann. Dieses Signal wird durch den Sensor der zellulären Energieversorgung, die **AMP-abhängige Proteinkinase**, weiterverarbeitet (s. Kap. 26.1, S. 840).

Energie- und Leistungsstoffwechsel

Heterotrophe Organismen müssen die Energie, die zur Aufrechterhaltung des thermodynamischen ungünstigen Fließgleichgewichts notwendig ist, über reduzierte Energiesubstrate von außen zuführen. Im Energiestoffwechsel werden diese Substrate dann schrittweise oxidiert (Glykolyse, s. Kap. 7.3.3, S. 179, Citratzyklus, s. Kap. 9.2.1, S. 278). Die frei werdende Energie wird für den Organismus in Form **reduzierter Coenzyme** (NADH + H^+, $FADH_2$) und **ATP** konserviert. Diese können dann die endergonen Reaktionen im Leistungsstoffwechsel antreiben. Der größte Teil des Leistungsstoffwechsels ist die **osmotische Arbeit** (Aufrechterhaltung von Konzentrationsunterschieden zwischen Kompartimenten), hinzu kommen **Synthesearbeit** und **mechanische Arbeit**. Sowohl im Energiestoffwechsel als auch im Leistungsstoffwechsel geht ein Anteil von 30 – 60 % der umgesetzten Energie als Wärmeenergie verloren (Abb. 3.**3**).

Um auch unter Bedingungen einer diskontinuierlichen Zufuhr von Energiesubstraten überleben zu können, legen Organismen Speicher von Energiesubstraten an. Dazu werden die Energiesubstrate unter Aufwendung von Energie in **Poly-**

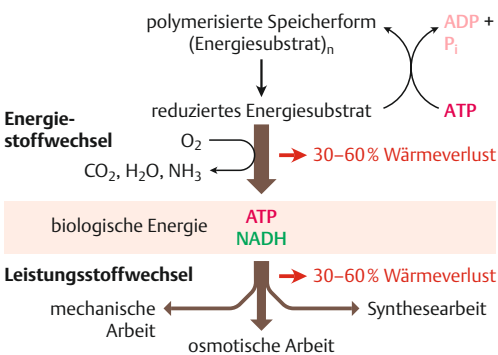


Abb. 3.**3 Verbindung von Energie- und Leistungsstoffwechsel über ATP und reduzierte Coenzyme.**

mere (Glykogen, Protein) oder in **wasserunlösliche Verbindungen** (Triglyceride) umgewandelt. Das ist sinnvoll, da die osmotische Aktivität der Polymere pro kJ gespeicherter Energie wesentlich kleiner ist, als die der Monomere. Bei den wasserunlöslichen Triglyceriden beträgt sie sogar 0. Weil die osmotische Arbeit den höchsten Anteil am Leistungsstoffwechsel hat, ist die Energie, die zur Synthese der Speicherformen benötigt wird, gut investiert.

3.1.3 Grundprinzipien der Regulation von Stoffwechselflüssen

Organismen müssen ihr Fließgleichgewicht unter teilweise stark wechselnden Umweltbedingungen aufrechterhalten können. Eutrophe Organismen müssen sich an den Wechsel von Licht- und Dunkelphasen anpassen, heterotrophe an einen Wechsel von Nährstoffüberschuss und -mangel. Wie das simple Beispiel mit dem löchrigen Eimer verdeutlicht, müssen Schwankungen im Energiezufluss durch Regulation des Abflusses kompensiert werden, soll das Fließgleichgewicht aufrechterhalten werden.

In höheren Organismen beschränkt sich die Regulation nicht nur auf den „Durchfluss“, sondern umfasst auch die Regulation von Substratflüssen zwischen unterschiedlichen Kompartimenten, z. B. Organellen oder Organen. Im Folgenden werden die Grundprinzipien dieser Regulation besprochen.

Regulation des Substratflusses durch enzymkatalysierte Reaktionen

Praktisch alle Reaktionen des Stoffwechsels laufen unter der Katalyse von Enzymen ab. Weil Enzyme als Katalysatoren nicht die Lage eines Gleichgewichtes verändern können, können sie unter Gleichgewichtsbedingungen unabhängig von ihrer Aktivität auch nicht zu einer Konzentrationsveränderung der an einer Reaktion beteiligten Reaktanden führen. Anders unter den Bedingungen des Fließgleichgewichtes: In einer Reaktionskette kann eine Veränderung der Enzymaktivität die Konzentration der Metaboliten beeinflussen:

In der Reaktionskette A → B → C, die durch die Enzyme a und b katalysiert wird, kann unter geeigneten Bedingungen z. B. eine Aktivitätsverringerung von b dazu führen, dass die Konzentration von B ansteigt (Abb. 3.**4a**).

Wie kann der Substratfluss durch enzymkatalysierte Reaktionen reguliert werden? Die **Reaktionsgeschwindigkeit** einer enzymkatalysierten Reaktion hängt ab von der

- Substratkonzentration,
- Enzymmenge und
- Geschwindigkeitskonstanten des Enzyms.

Substratkonzentration. Die Abhängigkeit des Substratflusses von der Substratkonzentration bei einer enzymkatalysierten Reaktion ist physiologisch nur dann relevant, wenn der **K_M-Wert** (S. 149) des Enzyms innerhalb oder oberhalb des physiologischen Schwankungsbereiches der Substratkonzentration liegt. Das kann man am besten am Beispiel der Glucokinase- und Hexokinase-Reaktion verdeutlichen:

- In **Hepatozyten** und **pankreatischen β-Zellen** soll die Glucose in Abhängigkeit vom Blutglucose-Spiegel unterschiedlich schnell umgesetzt werden (s. Kap. 7.3.1, S. 175). Beide Zellarten verfügen über die **Glucokinase**, die einen K_M-Wert im Bereich von **12 mM** hat, also im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite der Blutglucosekonzentration (4 – 20 mM) liegt. Hier wirken sich geringe Schwankungen der Substratkonzentration auf den Substratfluss aus. Erst bei Glucosekonzentrationen, die weit oberhalb des physiologisch relevanten Schwankungsbreichs liegen, erreicht die Glucokinase-Reaktion ihre Maximalgeschwingigkeit (V_{max}).
- **Alle anderen Zellen**, z. B. auch die Erythrozyten, die obligat auf Glucose als Energiesubstrat angewiesen sind, verfügen über die **Hexokinase 1**, die einen K_M-Wert von ca. **100 µM** hat, der weit unter der physiologischen Glucosekonzentration liegt. Durch diesen niedrigen K_M-Wert arbeitet die Hexokinase im Gegensatz zur Glucokinase bei allen physiologisch relevanten Blutglucosekonzentrationen immer mit $V_{max,,}$ also der schnellstmöglichen Reaktionsgeschwindigkeit.

Enzymmenge. Die Regulation der Flussrate bei einer enzymkatalysierten Reaktion durch die Enzymmenge ist bei jeder Substratkonzentration möglich. Es besteht unter physiologisch relevanten Bedingungen praktisch immer eine **lineare Abhängigkeit** der Umsatzgeschwindigkeit von der Enzymkonzentration. Die Enzymkonzentration kann geändert werden durch:

- Induktion oder Repression der **Transkription** des Enzymgens
- Veränderung der **Translatierbarkeit** der mRNA
- Veränderung der **mRNA-Stabilität**
- **Sequestrierung** des Enzymproteins in einem inaktiven Proteinkomplex
- **Abbau** des Enzymproteins

Geschwindigkeitskonstante. Der Fluss durch eine enzymkatalysierte Reaktion kann bei sonst konstanten Bedingungen durch eine Änderung der Geschwindigkeitskonstanten des Enzyms reguliert werden. Dies kann erreicht werden durch (s. Enzymkinetik):

- **allosterische Regulation** und
- **kovalente Enzymmodifikation**.

Besonders relevant ist die Regulation des Substratflusses durch enzymkatalysierte Reaktionen an Verzweigungsstellen des Stoffwechsels (Abb. 3.**4b**).

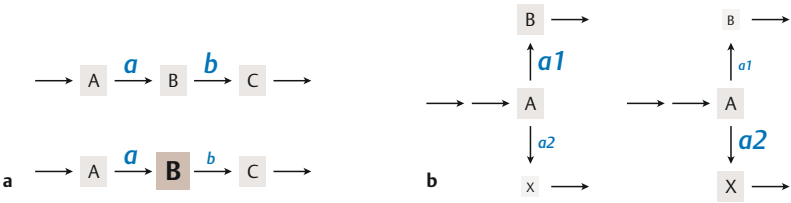


Abb. 3.**4 Substratfluss bei unterschiedlichen Stoffwechselaktivitäten. a** Regulation der Metabolitspiegel im Fließgleichgewicht durch die Enzymaktivität. Reduktion der Aktivität des Enzyms b führt unter bestimmten Bedingungen zu einem Anstieg des Intermediats B. Beachte: Dies trifft nur zu, wenn A stetig zu- und C stetig abfließt, sich also das thermodynamische Gleichgewicht **nicht** einstellen kann. **b** Verteilung des Substratflusses auf unterschiedliche Stoffwechselwege durch das Verhältnis der Konzentration zweier Enzyme, die beide dasselbe Substrat umsetzen.

Angenommen:

A → B durch das Enzym a1,
A → X durch das Enzym a2,

dann kann durch die Veränderung der **relativen Aktivität** von **a1** zu **a2** auch das Verhältnis zwischen den Produkten B und X variiert werden.

Umkehrung von Substratflüssen

Ein besonderes Problem stellt im Stoffwechsel die Umkehrung von Substratflüssen dar. Diese ist überall dort notwendig, wo ein Substrat bei einem **Überangebot** verwertet und **eingespeichert** werden soll, bei **Mangel** jedoch eine **Mobilisation** der Speicher oder eine **Neusynthese** des Substrats erfolgen soll.

Hin- und Rückreaktion dürfen dabei auf keinen Fall gleichzeitig ablaufen, weil sonst Leerlaufzyklen entstehen und damit viel Energie als Wärme verloren geht. Wie die Überlegungen zur Thermodynamik und zur Enzymkinetik gezeigt haben, kann man durch Änderung der Enzymaktivität zwar die Geschwindigkeit des Substratflusses verändern, nicht aber die Richtung. Hin- und Rückreaktion werden also gleichermaßen beschleunigt oder verlangsamt. Daraus ergibt sich, dass eine Umkehr der Flussrichtung in einem Stoffwechselweg nur dann möglich ist, wenn zumindest ein Teil der Reaktion auf dem Hinweg von anderen Enzymen katalysiert wird als die korrespondierenden Reaktionen auf dem Rückweg (Abb. 3.**5**). Dabei nutzen die Enzyme zwar identische Substrate, aber **unterschiedliche Cosubstrate** (s. Kap. 6.2, S. 140). Es handelt sich also nicht um eine Rückreaktion im strengen Sinne.

Sehr gut zur Umkehr von Substratflüssen eignen sich Stoffwechselschritte, bei denen unter physiologischen Bedingungen das Gleichgewicht beider Reaktionen sehr stark auf der Produktseite liegt, wie z. B. bei den Paaren Kinase (**X** + ATP → **X-P** + ADP) und Phosphatase (**X-P** + H_2O → **X** + P_i).

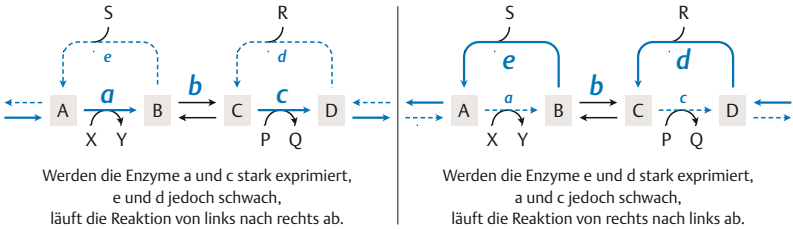


Abb. 3.**5 Umkehrung der Flussrichtung in einem Stoffwechselweg durch Induktion/ Repression von Enzymen**. Beachte: Teilreaktionen auf dem Hinweg nutzen andere Enzyme und Cosubstrate als die Reaktionen auf dem Rückweg.

Kompartimentierung und Transport

Kompartimente sind durch beschränkt durchlässige Grenzen voneinander getrennte Reaktionsräume, in denen Stoffwechselvorgänge teilweise unabhängig voneinander reguliert werden können. Kompartimentierung beinhaltet die Verteilung von Stoffwechselprozessen auf unterschiedliche Organe, unterschiedliche Zellen in den Organen und unterschiedliche Organellen in den Zellen. Die Lage von Fließgleichgewichten und Metabolitkonzentrationen kann zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten stark variieren. Das biochemische Korrelat der Kompartimentgrenzen sind die **Lipidmembranen**, die für die meisten an biochemischen Reaktionen beteiligten Verbindungen undurchlässig sind. Damit Verbindungen die Kompartimentgrenzen überschreiten können, sind in die Membranen spezifische **Transportproteine** oder **-enzyme** eingebaut, die einen Ausgleich der Substratkonzentration über die Kompartimentgrenze oder, unter Energieverbrauch, eine Anreicherung eines Substrates auf einer Seite der Grenze katalysieren können (s. Kap. 20.2, S. 522). Analog der Flussrate durch enzymkatalysierte Reaktionen kann der Transport über Kompartimentgrenzen durch Menge und Eigenschaften der Transportproteine beeinflusst werden. Dies kann an folgenden Beispielen (Abb. 3.**6**) verdeutlicht werden:

Ein **Transporter** erlaubt den Übertritt eines Substrates A über eine Membran, die ein Kompartiment umschließt, hier eine Zelle. Innerhalb der Zelle wird A sehr schnell von einem **Enzym a** zu B umgesetzt, die **Konzentration von A** in der Zelle

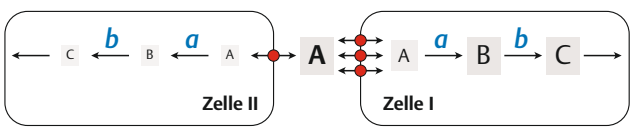


Abb. 3.**6 Umverteilung eines Substrates zwischen unterschiedlichen Zellen durch Modulation der Transportermenge in der Plasmamembran.**

ist dadurch sehr klein. A fließt entsprechend seinem Konzentrationsgradienten genauso schnell in die Zelle, wie es die Menge des Transporters erlaubt. Wird nun die Zahl der Transporter in der Plasmamembran von Zelle I erhöht, steigt die Aufnahme von A in die Zelle I und die Konzentration von A außerhalb der Zelle I, z. B. im Blut, sinkt. Durch den **Abfall der Konzentration von A** im Blut steht dem Stoffwechsel einer anderen Zelle II, in deren Plasmamembran die Menge des Transporters nicht erhöht wurde, weniger A zur Verfügung (Abb. 3.**6**).

Das ist ein alltägliches gefährliches Problem, dem **Typ-I-Diabetiker** ausgesetzt sind. Durch Insulin und motorische Aktivität wird der Glucosetransporter **GLUT-4** vermehrt in die Plasmamembran eingebaut, was zur verstärkten Aufnahme von Glucose in den Muskel führt. Muss ein Typ-I-Diabetiker nach erfolgter Insulininjektion plötzlich und unerwartet eine hohe körperliche Leistung erbringen, werden mehr Transporter in die Muskelzellmembran eingebaut, die dann eine größere Menge Glucose als vorgesehen in den Muskel transportieren (s. Kap. 7). Der Blutglucosespiegel sinkt. Die Anzahl der Glucosetransporter, die für die Versorgung des Gehirns mit Glucose zuständig sind (**GLUT-1** und **GLUT-3**), wird hingegen nicht erhöht. Als Folge wird das Gehirn unterversorgt. Das kann tödlich enden. ■

Über **Membrantransport** kann auch die Verteilung von Substraten zwischen unterschiedlichen Stoffwechselwegen reguliert werden. Dies verdeutlicht folgendes Beispiel: Substrat A wird in einem Kompartiment durch das Enzym a in B umgesetzt. Außerhalb des Kompartiments wird dasselbe Substrat A durch ein Enzym b in C umgewandelt. In der Membran des Kompartiments befindet sich ein Transporter, der A aus dem Kompartiment hinaustransportieren kann. Die Menge von C, die außerhalb des Kompartiments entsteht, kann nun über die Transporteraktivität reguliert werden, da nur bei durchlässiger Membran Substrat für die Reaktion A → C zur Verfügung steht. Ein Beispiel dafür ist die Regulation des ersten Schritts der Steroidhormon-Biosynthese durch das StAR-Protein (s. Kap. 22.2.2, S. 598).

3.2 Energiehaushalt und Ernährung im Überblick

Auch der Mensch ist als heterotropher Organismus auf die Zufuhr von Energiesubstraten und Baustoffen von außen angewiesen, die er über die Nahrung aufnimmt. Zur Deckung des Energiebedarfs werden **Kohlenhydrate**, **Fettsäuren** und **Ketonkörper** oxidiert. Auch der Kohlenstoffanteil der im Überschuss zugeführten **Aminosäuren** kann zur Energiegewinnung herangezogen werden. Überschreitet die Zufuhr an Substraten des Energiestoffwechsels den Bedarf, werden sie als **Glykogen**, **Proteine** und **Triglyceride** gespeichert und bei Bedarf wieder aus den Speichern mobilisiert.

Neben den Substraten für den Energiestoffwechsel müssen über die Nahrung organische Verbindungen zugeführt werden, die der Mensch nicht selber synthetisieren kann, z. B. essenzielle Amino- und Fettsäuren, Vitamine sowie Mineralstoffe und Spurenelemente. Ein länger bestehendes Ungleichgewicht zwischen Nahrungszufuhr und Energieverbrauch bzw. Baustoffverlust führt zu krankhaften Zuständen: der **Adipositas** bei positiver Bilanz und der **Auszehrung** bei negativer Bilanz.

3.2.1 Grundzüge der Ernährung

Der Mensch ist als heterotropher Organismus auf die Zufuhr von Nährstoffen von außen angewiesen. **Nahrungszufuhr** ist notwendig

- zur Deckung des **Energiebedarfs**,
- zur Versorgung mit **Grundbausteinen** zur Synthese körpereigener Verbindungen,
- zur Versorgung mit **komplexen Bausteinen**, die der Körper nicht selbst synthetisieren kann,
- zur Versorgung mit **Mineralstoffen** und **Spurenelementen**.

Gewinnung von Energie aus Nahrungsbestandteilen

Das von allen Zellen bevorzugte Substrat des Energiestoffwechsels ist die **Glucose**. Sie wird mit den Nahrungskohlenhydraten zugeführt. Andere in den Nahrungskohlenhydraten enthaltene Zucker werden vorwiegend in der Leber in Glucose umgewandelt, bevor sie im Energiestoffwechsel genutzt werden. Glucose kann sowohl unter Verwendung von Sauerstoff (**aerob**) als auch, mit deutlich geringerer Energieausbeute, ohne Sauerstoff (**anaerob**) oxidiert werden. Die dabei frei werdende Energie steht als **ATP** dem Leistungsstoffwechsel zur Verfügung.

Einige Organe bzw. Zellen sind **obligatorisch** auf Glucose als Energielieferant angewiesen. Dies sind:

- **Erythrozyten**, sie verfügen nicht über Mitochondrien und sind daher auf anaerobe Glykolyse als einzige Energiequelle angewiesen,
- das **Zentralnervensystem** (ZNS),
- das **Nierenmark**.

Da das **ZNS** obligatorisch auf Glucose angewiesen ist und eine Unterversorgung des Gehirns mit Glucose zu einer unter Umständen tödlichen Funktionsstörung des ZNS führt, muss eine von der Nahrungszufuhr unabhängige **kontinuierliche Versorgung mit Glucose** immer sichergestellt sein. Glucose kann aus Glykogenspeichern (s. u.) mobilisiert werden oder aus Lactat, Glycerol und Aminosäuren in der Gluconeogenese (s. u.) neu synthetisiert werden. Eine Gewinnung von Glucose aus Fettsäuren ist nicht möglich. Alle anderen Organe können ihren Ener-

giebedarf auch durch die Oxidation von Fettsäuren oder Ketonkörpern decken. Diese werden zunächst auf die Stufe von Acetyl-CoA abgebaut und dann über Citratzyklus und Atmungskette in den Mitochondrien zur aeroben ATP-Gewinnung genutzt.

Anpassung an wechselnde Nahrungszufuhr

Phasen der Nahrungszufuhr. Die Zufuhr der Nahrung erfolgt diskontinuierlich. Man kann 3 Phasen unterscheiden, die fließend ineinander übergehen:

1. Die **Resorptionsphase**, in der aus dem Darm Nährstoffe in den Organismus aufgenommen werden, wobei in der Regel das Angebot den aktuellen Bedarf übersteigt. Die im Überschuss zugeführten Nährstoffe werden eingespeichert:
   - **Glykogen** ist ein Glucosepolymer, in das in Leber und Muskel Glucose schnell eingelagert und aus dem Glucose bei Bedarf auch schnell wieder mobilisiert werden kann.
   - **Protein** wird vorwiegend im Muskel gespeichert und dient als indirekte Glucosequelle, da die beim Proteinabbau frei werdenden Aminosäuren die wichtigste Quelle für die Gluconeogenese darstellen.
   - **Triglyceride** sind die Speicherform von Fettsäuren im Fettgewebe (Abb. 3.**7**).

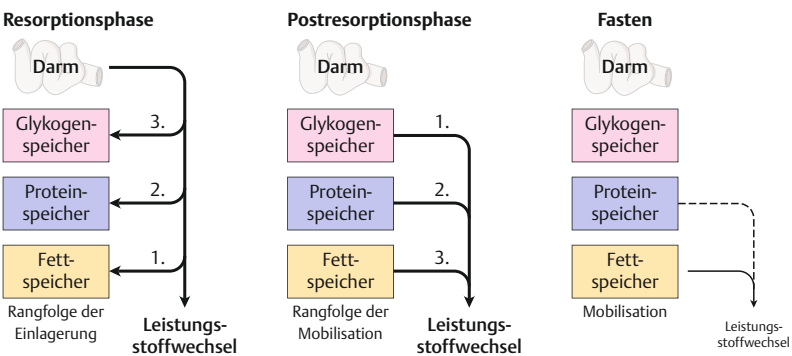


Abb. 3.**7 Umlenkung der Substratflüsse und Anpassung des Energieverbrauchs in Resorptions-, Postresorptionsphase und Fasten.** In der Resorptionsphase werden die Energiesubstrate, die nicht für die Deckung des Energiebedarfs im Leistungsstoffwechsel benötigt werden, in Speicher eingelagert. Der akute Bedarf wird vorzugsweise durch die Verbrennung von Glucose, gefolgt von Aminosäuren und schließlich Fettsäuren gedeckt; entsprechend umgekehrt ist die Präferenz bei der Einlagerung in die Depots. In der Postresorptionsphase werden die Speicher in umgekehrter Präferenz wieder mobilisiert. Der Leistungsstoffwechsel wird uneingeschränkt fortgeführt. Im Fasten stehen praktisch keine Glykogenspeicher zur Verfügung, die Proteinspeicher werden so weit wie möglich geschont und der Leistungsstoffwechsel, dessen Energiebedarf zum großen Teil durch Energiesubstrate aus den Fettspeichern gedeckt werden muss, wird gedrosselt.

2. In der **Postresorptionsphase** werden keine Nährstoffe aus dem Darm aufgenommen. In Erwartung einer baldigen nächsten Mahlzeit werden aber keine Maßnahmen zur Einsparung von Energiereserven getroffen. Der Nährstoffbedarf wird durch Abbau schnell mobilisierbarer Speicher gedeckt, vornehmlich **Glykogen** und **Protein**.
3. Die Postresorptionsphase geht nach längerer Nahrungskarenz in das **Fasten** über, wobei im Fasten eine Reihe von Umstellungen im Stoffwechsel vorgenommen werden, um ein möglichst langes Überleben ohne Nahrungszufuhr zu erlauben. Dazu gehören an vorderster Stelle die Reduktion des Energieverbrauchs und eine Glucose- und damit auch Proteineinsparung.

Energiespeicher. Der Mensch verfügt über folgende Energiespeicher:

- **Glykogen**: Es liegen ca. 150 g Glykogen in der Leber vor, aus dem unmittelbar Glucose für die obligat auf Glucose angewiesenen Organe mobilisiert werden kann. Etwa 300 g Glykogen befinden sich in der Muskulatur, die jedoch die Glucose nicht für den Gesamtorganismus bereitstellen kann, da das Muskelglykogen nur bis zum Glucose-6-phosphat abgebaut werden kann (s. Kap. 7.3.9, S. 198).
- **Protein**: Vornehmlich in der Muskulatur liegen ca. 30 kg Protein vor. Maximal 50 % davon werden bei extremem Fasten abgebaut, um Aminosäuren für die Gluconeogenese zur Glucoseversorgung der obligat auf Glucose angewiesenen Organe bereitzustellen (s. Kap. 4.2.3, S. 75, und Kap. 7.3.7, S. 195). Wird mehr Protein abgebaut, werden Vitalfunktionen wie Atmung aufgrund des Muskelschwundes eingeschränkt.
- **Triglyceride**: Im Fettgewebe können praktisch unlimitierte Energiemengen in Form von Triglyceriden gespeichert werden. Damit kann über lange Zeit auch im Fasten der wesentliche Teil des Energiebedarfs gedeckt werden.

Substratflüsse. In der **Postresorptionsphase** und im **Fasten** ist der Körper auf die Bereitstellung von Energie und Glucose durch Mobilisation der Speicher angewiesen. Der wesentliche Unterschied zwischen Postresorptionsphase und Fasten besteht darin, dass durch eine **Fastenadaptation** der Energieverbrauch und vor allem der Glucose- und damit Proteinverbrauch gesenkt wird.

Postresorptionphase. In dieser Phase (Abb. 3.**8**) werden pro Tag ca. 180 g Glucose durch **Glykogenabbau** (⅓) und **Gluconeogenese** (⅔) bereitgestellt, die überwiegend vom Gehirn aerob oxidiert werden (140 g) und zum kleineren Teil von den Erythrozyten anaerob zu Lactat verstoffwechselt werden, das der Gluconeogenese zugeführt wird. Neben diesem Lactat dienen als Substrate der Gluconeogenese vor allem Aminosäuren aus dem Abbau von Muskelprotein sowie Glycerol aus der Hydrolyse von Triglyceriden. In der Postresorptionsphase ist der Anteil des Glycerols an der Gluconeogenese klein. Um den Bedarf an Gluconeogenesesubstrat zu decken, müssen täglich 75 g Muskelprotein abgebaut werden, die in den nach-

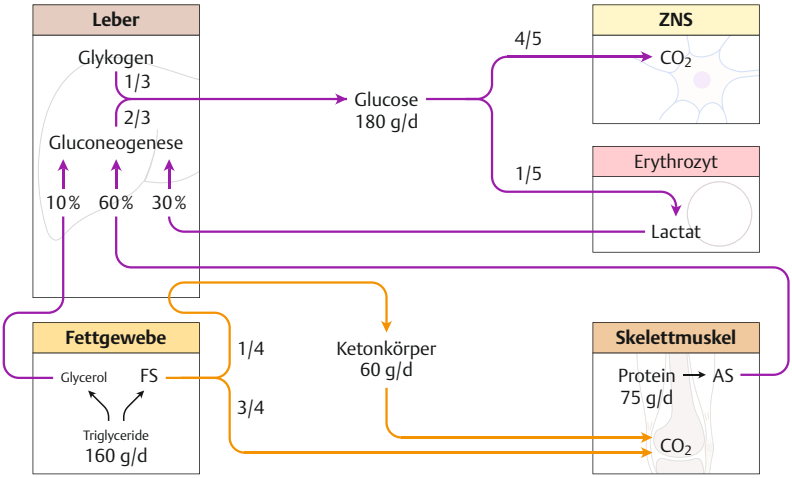


Abb. 3.**8 Substratfluss zwischen den Organen in der Postresorptionsphase.** Lila: Kohlenhydratstoffwechselflüsse, gelb: Fettsäurestoffwechselflüsse. FS = Fettsäure, AS = Aminosäure. (nach: GF Cahill, NEJM 282: 668; 1970)

folgenden Resorptionsphasen wieder aufgebaut werden. Die aus den Triglyceridspeichern mobilisierten Fettsäuren werden direkt oder nach Umwandlung in Ketonkörper überwiegend von der Muskulatur zur Energiegewinnung genutzt.

Fasten. Bei längerer Nahrungskarenz (Abb. 3.**9**) sinkt der tägliche Glucosebedarf auf ca. 80 g, der allerdings zu 100% durch Gluconeogenese gedeckt werden muss. Die Erythrozyten beanspruchen davon unverändert ca. 40 g. Den wesentlichen Beitrag zur Einsparung von Glucose leistet das Gehirn. Insgesamt verbraucht es statt der rund 140 g in der Postresorptionsphase im Fasten nur ca. 40 g Glucose, die es teilweise auch nur anaerob bis zum Lactat abbaut, das in der Gluconeogenese wieder umgewandelt werden kann. Da das **Gehirn im Fasten** aber einen unverändert hohen Energiebedarf hat, muss die Lücke durch eine andere Energiequelle geschlossen werden. Das Gehirn kann zwar keine Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzen, wohl aber, nach Adaptation, **Ketonkörper**. In der Leber werden daher die aus den Fettspeichern stammenden Fettsäuren zu Ketonkörpern umgewandelt, die im Fasten ausschließlich das Gehirn zur Energiegewinnung nutzt. Der **Muskel** deckt seinen Energiebedarf im Fasten ausschließlich durch die Oxidation von **Fettsäuren**. Da der Bedarf an Glucose im Fasten weniger als halb so groß ist wie in der Postresorptionsphase, und weil Lactat in größerem Ausmaß die Glucogenese speisen kann, sinkt der Aminosäurebedarf, es müssen daher nur ca. 25 g Protein pro Tag abgebaut werden. Der relative Anteil von Glycerol aus dem Abbau der Triglyceride an der Gluconeogenese steigt ebenfalls

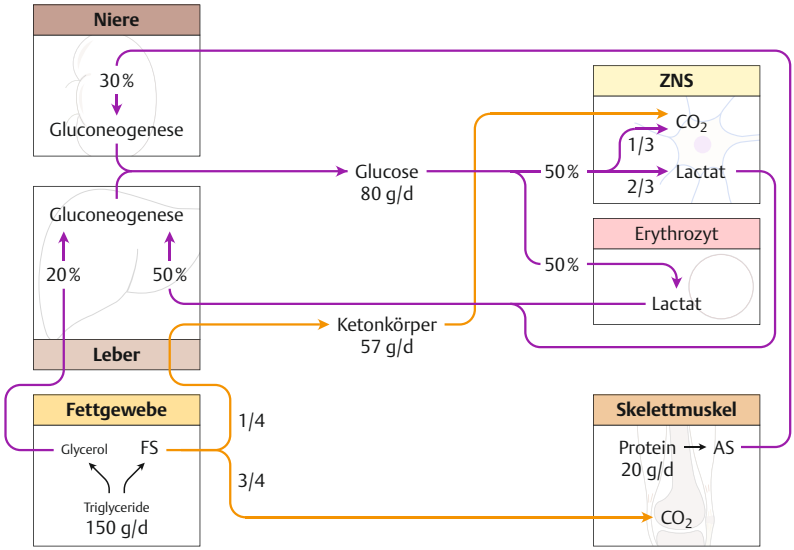


Abb. 3.**9 Substratfluss zwischen den Organen nach ca. 5 Wochen Fasten.** Die wesentlichen Veränderungen gegenüber der Postresorptionsphase sind der deutlich geringere Glucoseverbrauch durch das ZNS, das seinen Energiebedarf großenteils durch Ketonkörper deckt, und die dadurch ermöglichte dramatische Einsparung von Proteinreserven. FS = Fettsäure, AS = Aminosäure. (nach: GF Cahill, NEJM 282: 668; 1970)

auf das Doppelte an, der absolute Umfang des Triglyceridabbaus bleibt aber konstant oder sinkt leicht, da der Energieumsatz im Fasten sinkt.

Es ist immer wieder zu lesen, dass die Ketonkörperproduktion im Fasten steigt. Das ist nicht der Fall. Es steigen die Ketonkörper- und Fettsäurekonzentration im Plasma, was nicht auf eine gesteigerte Produktion, sondern auf eine effizientere renale Rückresorption der glomerulär filtrierten Ketonkörper im Fasten zurückzuführen ist.

Energiebilanz

Kalorimetrie. Gemäß dem ersten Hauptsatz der Thermodynamik gilt, dass, solange sich der Energiegehalt eines Systems nicht ändert, die dem System zugeführte und die vom System abgegebene Energie gleich groß sein müssen. Die zur Energiegewinnung zugeführten Nahrungsbestandteile werden im Körper vollständig zu CO_2, Wasser und in geringerem Umfang Ammoniak oxidiert. Aus diesen Überlegungen lässt sich Folgendes herleiten:

- Die bei der vollständigen Oxidation der Nahrungsbestandteile im Bombenkalorimeter frei werdende (Wärme-)Energie muss der bei der Oxidation im Körper frei werdenden Energie entsprechen.

- Unter der Annahme, dass die Körperzusammensetzung konstant bleibt und Nahrungsbestandteile vollständig oxidiert werden, muss die Messung der Wärmeabgabe des Körpers (direkte Kalorimetrie) dem Energieumsatz im Körper entsprechen.

Diese beiden Annahmen stimmen mit tatsächlichen Messungen weitgehend überein.

- Übersteigt in einer bestimmten Zeit die Wärmeabgabe des Körpers die über die Nahrung zugeführte Energie, liegt eine **negative Energiebilanz** vor, d. h. es sind körpereigene Reserven verbrannt worden.
- Übersteigt umgekehrt die über die Nahrung zugeführte Energie die Wärmeabgabe des Körpers, ist die **Energiebilanz positiv**, ein Teil der Energie ist als später oxidierbares, reduziertes Substrat im Körper verblieben.

In der Praxis ist die direkte Kalorimetrie zur Messung des Energieumsatzes nicht sehr gut geeignet. Häufiger wird die **indirekte Kalorimetrie** angewandt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die durch Oxidation der Nahrungsbestandteile gewonnene Energie proportional zum Sauerstoffverbrauch ist. Es wird also der Sauerstoffverbrauch gemessen, wobei bei gemischter Kost das kalorische Äquivalent 20,1 l O_2/kJ ist. Über den **respiratorischen Quotienten**, das Verhältnis von CO_2-Ausscheidung und Sauerstoffaufnahme ($V_{[CO2]}/V_{[O2]}$), lässt sich darüber hinaus noch der Anteil von Kohlenhydrat-, Protein- und Fettverbrennung an der Energiegewinnung ermitteln. Der respiratorische Quotient bei der Verbrennung von Kohlenhydraten (Summenformel $C_nH_{2n}O_n$) zu CO_2 und H_2O beträgt 1, der bei der Verbrennung von Triglyceriden (Summenformel z. B. $C_{55}H_{104}O_6$) 0,7, da ein Teil des aufgenommenen Sauerstoffs für die Oxidation der Wasserstoffe benötigt wird. Der respiratorische Quotient für Proteine liegt bei etwa 0,8.

Energiegehalt der Substrate. Der Energiegehalt der einzelnen Substrate in der Nahrung ist unterschiedlich. Als Faustregel kann man annehmen:

- Kohlenhydrate: 4,0 kcal/g (17 kJ/g)
- Proteine: 4,0 kcal/g (17 kJ/g)
- Fette: 9,0 kcal/g (38 kJ/g)
- Alkohol: 7,0 kcal/g (29 kJ/g)

Das **Isodynamiegesetz** besagt, dass die einzelnen Energiesubstrate sich im Energiestoffwechsel gegenseitig ersetzen können. Dies trifft mit einigen wichtigen Einschränkungen zu:

- Unabhängig von der Energiebereitstellung muss eine **minimale Versorgung mit Glucose** immer gewährleistet sein (s. o.).
- Unter Bedingungen einer positiven Energiebilanz werden die Nährstoffe nicht proportional zu ihrem Anteil in der Nahrung verbrannt, sondern es besteht eine Hierarchie: Zunächst wird Glucose umgesetzt, dann Proteine verbrannt,

überschüssige Fette werden vorwiegend gespeichert (s. o.). Dies ist einer der Gründe für das präferenzielle **Anwachsen der Fettspeicher** bei einer hyperkalorischen gemischten Kost (Abb. 3.**7**).

Da es keine Möglichkeit gibt, **Alkohol** zu speichern, wird über die Nahrung zugeführter Alkohol vollständig verbrannt. Er steht in der Hierarchie noch vor Glucose.

Verteilung des Energiebedarfs auf Teilprozesse

Der **Grundumsatz** (Basic metabolic Rate, BMR) bezeichnet den Energieumsatz eines Menschen unter folgenden Bedingungen:

- komplette Ruhe im Liegen
- Postresorptionsphase 12 h nach der letzten Mahlzeit
- unmittelbar nach dem Aufwachen
- thermoneutraler Status (d. h. es muss keine Energie aufgewandt werden, um die Körpertemperatur konstant zu halten)

Da diese Bedingungen praktisch nicht einzuhalten sind, wird als beste Näherung in der Regel der **Ruhe-Nüchtern-Umsatz** (Resting Energy Expenditure, REE) gemessen, für den im Prinzip die gleichen Bedingungen gelten wie für die Grundumsatzmessung, bei denen der Proband sich aber vor der Messung bewegt haben darf. Die REE ist etwa 10 % höher als die BMR.

Die mit der **Nahrungsaufnahme** verbundenen energieverbrauchenden Transportprozesse und die endergonen Stoffwechselreaktionen zur Umwandlung und Speicherung der aufgenommenen Substrate steigern den Energiebedarf. Dies spiegelt sich in der **postprandialen Thermogenese** (Diet-induced Thermogenesis, DIT) wider.

Der Anteil der postprandialen Thermogenese an der gesamten zugeführten Energie ist bei den unterschiedlichen Nährstoffen verschieden: Am niedrigsten ist er mit 2 – 3 % bei Fetten, gefolgt von Kohlenhydraten mit 6 – 10 %; am höchsten ist der Anteil bei Proteinen mit bis zu 30 %.

Schließlich kommt noch der Energieverbrauch durch **körperliche Aktivität** hinzu (Activity-dependent Energy Expenditure, AEE). Die Summe dieser Einzelkomponenten ist der **Gesamtenergieumsatz** (Total Energy Expenditure, TEE). Der REE ist unter normalen Umständen weitgehend konstant. DIT und vor allem AEE sind variabel.

Der **Physical Activity Level** (PAL) gibt die relative Steigerung durch diese variablen Komponenten an der TEE wieder. Er ist definiert als:

PAL = TEE/REE oder REE × PAL = TEE

Der PAL-Wert für Gesunde liegt zwischen 1,4 für z. B. Büroangestellte mit vorwiegend sitzender Tätigkeit und 2,5 bis über 3 bei körperlicher Extremarbeit wie bei Bergarbeitern. Bei Studierenden liegt der Wert bei ca. 1,6.

Was man sich immer wieder vor Augen führen muss ist die Tatsache, dass kurzzeitige Steigerung der körperlichen Aktivität den PAL-Wert, der über 24 h gemittelt wird, nicht dramatisch verändert. So steigert man durch 30 min Joggen zwar während der 30 min den Energieumsatz etwa auf das 6-fache, auf den Tag gemittelt macht das aber nur eine Steigerung des PAL-Wertes um das 1,06-fache aus. Viel dramatischer wirkt sich aus, wenn man 8 h im Stehen statt im Sitzen arbeitet.

Zufuhr von Bausteinen

Der menschliche Organismus kann eine Reihe organischer Verbindungen synthetisieren, die neben Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, die mit Kohlenhydraten oder Fetten aufgenommen werden, weitere Elemente enthält.

- Der in vielen Verbindungen vorkommende **Stickstoff** muss als Aminogruppe mit den Aminosäuren oder als Ammoniak aufgenommen werden. Zur Fixierung molekularen Stickstoffs oder zur Verwendung von Stickstoffoxiden ist der Mensch nicht in der Lage.
- Der Mensch kann **Schwefel** nur in Form von Sulfat de novo in organische Verbindungen einbauen. Der Schwefel in allen anderen Verbindungen, die der Mensch selber synthetisieren kann, kommt aus den schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein und Methionin.
- **Phosphor** wird als anorganisches Phosphat aufgenommen, das in verschiedene organische Verbindungen, meist nach vorherigem Einbau in ATP, als Phosphorsäureester inkorporiert wird.

Neben den Bausteinen für organische Verbindungen müssen natürlich auch alle Mineralstoffe und Spurenelemente in adäquaten Mengen aufgenommen werden (s. Kap. 11, S. 301).

Zufuhr von essenziellen organischen Verbindungen

Eine Reihe organischer Verbindungen kann der Mensch nicht selbst synthetisieren, auch wenn alle entsprechenden Grundbausteine in ausreichender Menge vorhanden sind. Diese Verbindungen sind essenzielle Nahrungsbestandteile. Dazu gehören:

- **essenzielle Aminosäuren** (s. Kap. 4.2.1):
  - die aromatischen Amionsäuren Phenylalanin und Tryptophan
  - die schwefelhaltige Aminosäure Methionin
  - die verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleucin, Leucin, Valin
  - Lysin
  - Threonin

- **essenzielle Fettsäuren** (s. S. 221):
  - ω6-mehrfach ungesättigte Fettsäuren
  - ω3-mehrfach ungesättigte Fettsäuren
- **Vitamine**

3.2.2 Beurteilung des Ernährungszustands

Generelle Über- oder Unterernährung

Auf lange Sicht müssen sich Energiezufuhr und Energieverbrauch sowie Baustoffzufuhr und -verlust die Waage halten. Im Überschuss zugeführte Energiesubstrate können in Glykogen- und Proteinspeicher nicht in beliebiger Menge eingelagert werden. Daher stellt das **Fettgewebe** den größten Energiespeicher dar. In ihm können praktisch unlimitierte Mengen an Energiereserven aufgebaut werden. Da aus Fettsäuren keine Glucose gewonnen werden kann, sind für die maximale Dauer einer Nahrungskarenz nur diejenigen Reserven limitierend, aus denen Glucose bereitgestellt werden kann, namentlich die Proteinreserven. Wird über einen längeren Zeitraum zu wenig Energie und gleichzeitig zu wenig Protein über die Nahrung zugeführt, spricht man von einer **Protein-Energie-Malnutrition**.

Die Protein-Energie-Malnutrition kommt in zwei klinischen Bildern vor, dem **Marasmus** und dem Kwashiorkor. Marastische Patienten erscheinen als „Haut und Knochen". Im Gegensatz zum Marasmus steht beim **Kwashiorkor** der Proteinmangel im Vordergrund. Wegen des ausgeprägten Albuminmangels kommt es zur Ausbildung von Ödemen, sodass die Patienten auf den ersten Blick nicht unterernährt aussehen und wegen der Wassereinlagerung ins Gewebe häufig auch einen normalen BMI haben. ■

Ein klinisch häufiges Krankheitsbild ist die **Kachexie**. Hierbei kommt es trotz adäquater Energie- und Proteinzufuhr zu einer zunehmenden Auszehrung des Patienten auf der Grundlage einer konsumierenden Erkrankung, etwa eines Tumorleidens oder einer chronischen Herzinsuffizienz. Im Vordergrund steht ein Versagen der Mechanismen, die für eine Einsparung der Proteinreserven im Fasten sorgen. ■

Zur **Beurteilung des Ernährungszustandes** eignen sich einige objektivierbare Parameter. Dabei ist keiner dieser Parameter für sich alleine genommen aussagekräftig, da auch andere Faktoren einen Einfluss haben können.

- **Body-Mass-Index (BMI):** Er ist definiert als das Körpergewicht in kg geteilt durch das Quadrat der Körperlänge in m. Als Normalbereich gilt ein BMI zwischen 18,5 und 25, ein BMI über 25 und bis 30 gilt als Übergewicht, ein BMI über 30 als krankhafte Adipositas.
- **Albumin-Plasmaspiegel:** Albumin ist das wichtigste Plasmaprotein. Ein Abfall des Plasmaalbuminspiegels kann ein Hinweis auf eine Proteinunterversorgung

sein, jedoch ist der Albuminspiegel auch bei einer Reihe von Erkrankungen unabhängig vom Ernährungszustand erniedrigt.

- **Andere Plasmaproteine:** Für sie gilt im Prinzip das Gleiche wie für Albumin. Die Konzentration der sogenannten positiven Akutphaseproteine wird z. B. durch Infektionen erhöht und kann daher bei Proteinmangelernährung mit gleichzeitig bestehender Infektionskrankheit im Normalbereich liegen.

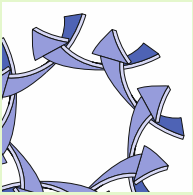
Ein ganz einfacher ernährungsabhängiger anthropometrischer Parameter ist der **Taillenumfang**. Besser als der komplizierter zu ermittelnde BMI sagt eine Zunahme des Taillenumfangs das Risiko der Entwicklung eines **Typ-II-Diabetes** voraus (German Diabetes Risk Score, http://www.dife.de). ■

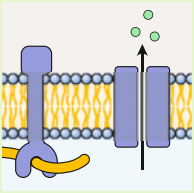
Isolierter Nährstoffmangel

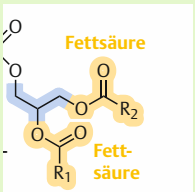
Wesentlich häufiger als eine generelle Unterernährung findet man einen isolierten Nährstoffmangel. Je nach Ausmaß des Mangels können die Symptome lange Zeit sehr mild und daher schwer zu diagnostizieren sein. Soweit die Symptome isolierten Nährstoffmangels bestimmten Stoffwechselvorgängen zugeordnet werden können, werden sie an entsprechender Stelle in diesem Buch besprochen.

Weltweit der häufigste isolierte Nährstoffmangel ist ein **Vitamin-A-Mangel**, der zur Erblindung durch die **Xerophthalmie** und zu einer erhöhten **Müttersterblichkeit** während der Geburt führt. ■

Aminosäuren 4
Peptide und Proteine 5
Enzyme 6
Kohlenhydrate 7
Lipide 8
Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus 9
Atmungskette und oxidative Phosphorylierung 10
Vitamine und Spurenelemente 11
Nukleotide und Nukleinsäuren 12







Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel

4 Aminosäuren

Wolfgang Höhne

4.1 Aminosäuren als Bausteine der Proteine

Aminosäuren sind organische Säuren, die mindestens eine **Carboxyl-** und eine **Aminogruppe** enthalten, dazu eine **variable Seitenkette**. Ist die Aminogruppe in Position 2 in Bezug auf den Carboxylrest, also in α-Stellung, angeordnet, spricht man von α-Aminosäuren. An diesem α-C-Atom entsteht ein Asymmetriezentrum, da 4 verschiedene Substituenten daran gebunden sind. Es existieren dann 2 spiegelbildsymmetrische Varianten von jeder Aminosäure, die D- und die L-Form (Abb. 4.**1**). Alle bekannten Proteine sind aus **L-α-Aminosäuren** aufgebaut. Im physiologischen pH-Bereich liegen die Aminosäuren als **Zwitterionen** vor, das heißt die Carboxylgruppe ist negativ und die Aminogruppe positiv geladen.

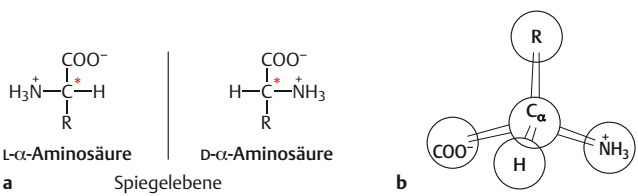


Abb. 4.**1 Spiegelbildisomere D-α- und L-α-Aminosäure in Fischer-Projektion (a) und L-α-Aminosäure in räumlicher Darstellung (b).** Das chirale Zentrum ist mit einem Stern markiert. R = Rest.

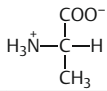
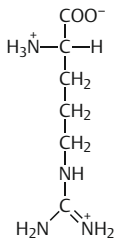
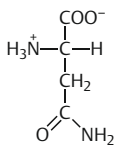
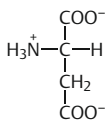
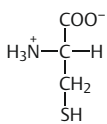
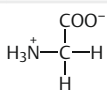
Durch die ausschließliche Verwendung von **α-Aminosäuren** in Proteinen ist die Flexibilität der Polypeptidkette eingeschränkt. Dies erleichtert jedoch die Ausbildung sogenannter nativer Proteinstrukturen mit **definierter räumlicher Faltung**, wie Vergleiche mit synthetischen poly-β-Aminosäureketten zeigen.

Ein Grund für den ausschließlichen Einbau von **L-Aminosäuren** ist schwieriger zu finden, da die entsprechenden D-Aminosäuren sich chemisch praktisch identisch verhalten. Sicher ist, dass ein Gemisch beider Formen innerhalb einer Polypeptidkette die Ausbildung definierter Strukturen verhindern würde. Möglicherweise waren in einer sehr frühen Phase der präbiotischen Evolution bestimmte aus L-Aminosäuren bestehende Polypeptidpopulationen durch Zufall funktionell besonders erfolgreich im Vergleich mit aus D-Aminosäuren aufgebauten Konkurrenten.

Die Proteine aller Lebewesen, ob Bakterium oder Säuger, sind aus 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut, den sogenannten **proteinogenen Aminosäuren** (Tab. 4.**1**). Gelegentlich wird noch eine 21. Aminosäure hinzugezählt, das **Selenocystein**, das allerdings nur in einem verschwindend geringen Prozentsatz von Proteinen vor-

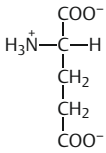
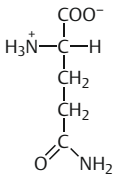
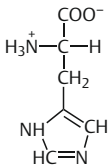
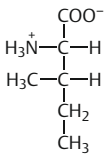
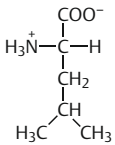
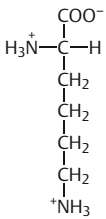
Tab. 4.**1 Die proteinogenen Aminosäuren.** Die Polaritätseinteilung ist von der zugrunde gelegten Hydrophobizitätsskala abhängig. Der 3-Buchstaben-Code (3B) ist die gängige Abkürzung entsprechend den codierenden Basentripletts, für Sequenzangaben findet überwiegend der Einbuchstaben-Code (1B) Verwendung.

Aminosäure mit Amidgruppe
saure Aminosäure
basische Aminosäure
Aminosäure mit O- oder S-Seitenkette
Aminosäure mit aromatischer Seitenkette
Aminosäure mit aliphatischer Seitenkette

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Alanin		apolar	Ala	A
Arginin		polar, geladen	Arg	R
Asparagin		polar	Asn	N
Aspartat, Asparaginsäure		polar, geladen	Asp	D
Cystein		polar	Cys	C
Glycin		polar	Gly	G

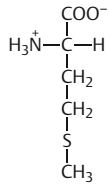
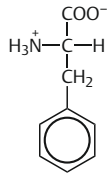
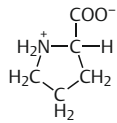
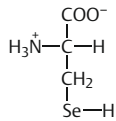
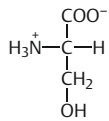
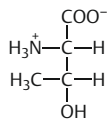
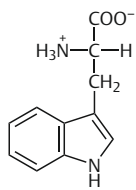
Fortsetzung ►

Tab. 4.1 **Fortsetzung**

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Glutamat, Glutaminsäure		polar, geladen	Glu	E
Glutamin		polar	Gln	Q
Histidin		polar	His	H
Isoleucin		apolar	Ile	I
Leucin		apolar	Leu	L
Lysin		polar, geladen	Lys	K

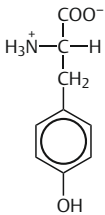
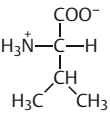
Fortsetzung ►

Tab. 4.1 **Fortsetzung**

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Methionin		apolar	Met	M
Phenylalanin		apolar	Phe	F
Prolin		polar	Pro	P
Selenocystein		polar	Sec	U
Serin		polar	Ser	S
Threonin		polar	Thr	T
Tryptophan		apolar	Trp	W

Fortsetzung ►

Tab. 4.1 **Fortsetzung**

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Tyrosin		apolar	Tyr	Y
Valin		apolar	Val	V

kommt (beim Menschen findet man es lediglich in 25 von insgesamt mehr als 100 000 Proteinen). In den fertig synthetisierten Proteinen finden sich noch weitere Aminosäurevarianten, die aber durch sekundäre chemische Modifizierungen – also erst nach der eigentlichen Proteinbiosynthese – entstehen (s. Kap. 15).

Einteilung. Die 20 proteinogenen Aminosäuren lassen sich nach ihren physikalischen Eigenschaften in bestimmte Gruppen zusammenfassen. Generell werden die Seitenketten der verbleibenden 19 Aminosäuren (Glycin besitzt keine Seitenketten) in **polare** (= hydrophile) und **apolare** (= hydrophobe) **Reste** eingeteilt, in Abhängigkeit von ihrer Fähigkeit, mit dem Lösungsmittel Wasser in Wechselwirkung treten zu können. Am gefalteten Protein finden sich die polaren Reste überwiegend an der Oberfläche, also dem Wasser zugewandt, die apolaren dagegen überwiegend im Inneren verborgen. Daher sind globuläre Proteine gut wasserlöslich, obwohl sie einen hohen Anteil an hydrophoben Aminosäuren aufweisen. Eine andere Einteilung erfolgt entsprechend der chemischen Struktur der Reste (**aliphatische** und **aromatische** Reste) und in Abhängigkeit von der Ladung (**geladene** und **ungeladene** Seitenketten). Apolare Seitenketten sind im physiologischen pH-Bereich generell ungeladen.

Manche Aminosäuren sind sich so ähnlich, dass sie sich in evolutionär nahe verwandten Proteinen an vielen Positionen ersetzen können, ohne dass dadurch die Proteineigenschaften wesentlich beeinflusst werden. Man spricht in solchen Fällen von konservativen oder konservierten Aminosäureaustauschen (s. auch Kap. 13.4, S. 387, Mutationen).

Sonderfälle. **Glycin** hat unter den Aminosäuren eine gewisse Sonderstellung. Da es keine Seitenkette besitzt, existiert am C2-Atom kein Asymmetriezentrum, es gibt von Glycin also keine D- und L-Form. Eine besondere Rolle unter den proteinogenen Aminosäuren nehmen auch Prolin und Cystein ein:

- Beim **Prolin** liegt die α-Aminogruppe nicht frei vor, sondern ist mit der Seitenkette zu einem Ring geschlossen. Chemisch ist also Prolin ein **internes Imin**.
- **Cystein** ist in der Lage, mit einem zweiten Cystein unter Wasserstoffabspaltung, also in einer Oxidationsreaktion, ein Disulfid auszubilden (Abb. 4.**2**). Solcherart dimerisiertes Cystein wird auch als **Cystin** bezeichnet. **Disulfidbrücken** haben in Proteinstrukturen eine wichtige stabilisierende Funktion.

Die Gruppeneinteilung der Seitenketten von Aminosäuren wird zumeist auf der Basis sogenannter **Hydrophobizitätsskalen** durchgeführt, die einerseits experimentell, andererseits auch theoretisch abgeleitet werden können. Entsprechend ergeben sich abweichende Zuordnungen.

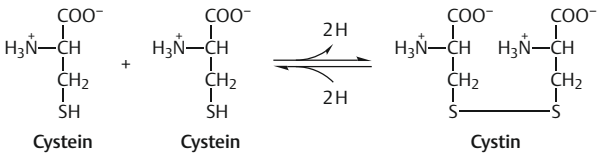


Abb. 4.**2 Disulfidbildung.** Die SH-Gruppen zweier Cysteine können unter Wasserstoffabspaltung eine Disulfidbrücke ausbilden. Die entstehende Verbindung heißt Cystin.

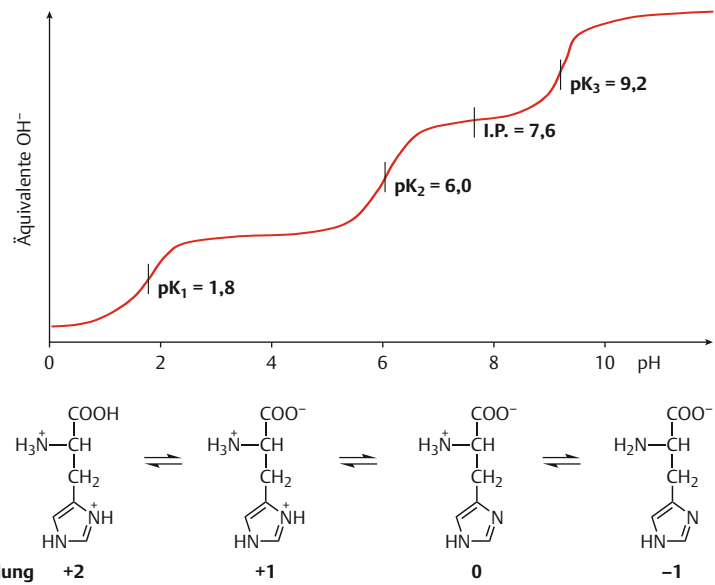


Abb. 4.**3 Titrationskurve von Histidin.** Der Carboxylrest verhält sich als schwache Säure, die Aminogruppe und der Imidazolrest reagieren als schwache Base. Der isoelektrische Punkt ergibt sich aus I.P. = (pK_2 +pK_3)/2. Hier trägt die Aminosäure genau eine positive und eine negative Ladung, ist nach außen hin also neutral.

Zur Gruppe der **polaren geladenen** Aminosäuren zählen Aspartat und Glutamat mit zusätzlicher negativer Ladung sowie Lysin und Arginin mit zusätzlicher positiver Ladung. Dies gilt jeweils für den physiologischen pH-Bereich. Der polare, heterozyklische Imidazolring des Histidins kann ebenfalls Protonen anlagern, der entsprechende pK-Wert liegt allerdings bei 6,0. Das bedeutet, dass Histidin bei physiologischen pH-Werten zwischen 7,2 und 7,4 neutral wäre (Abb. 4.**3**). Allerdings kann sich der pK-Wert umgebungsabhängig beträchtlich verschieben (z. B. durch Ausbildung von H-Brücken) und Histidin daher auch bei pH-Werten über 7 eine zusätzliche Ladung tragen. Wichtig ist die Feststellung, dass die Puffereigenschaften von Proteinen im physiologischen pH-Bereich auf diese Histidinreste zurückzuführen sind. **Polare ungeladene** Seitenketten tragen die aliphatischen Aminosäuren Asparagin, Glutamin, Serin und Threonin.

Typische **apolare aliphatische** Seitenketten finden wir bei den Aminosäuren Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin und auch Methionin, obwohl Letzteres mit Schwefel ein zusätzliches polares Atom enthält. **Apolare aromatische** Seitenketten weisen Phenaylalanin, Tyrosin und Tryptophan auf, die beiden Letzteren ebenfalls mit einem zusätzlichen polaren Atom (O bzw. N).

Eine gewisse **Mittelstellung** zwischen polaren und apolaren Resten nehmen schließlich Cystein und Prolin ein. Selenocystein ist in seinen Eigenschaften annähernd dem Cystein gleichzusetzen, allerdings liegt der pK_a-Wert der SeH-Gruppe bei 5,3, das heißt bei physiologischem pH-Wert ist das Proton abdissoziiert und Selen negativ geladen.

Zusätzlich zu den proteinogenen Aminosäuren finden sich im Stoffwechsel noch zahlreiche weitere, **nicht proteinogene Aminosäuren**, von denen einige lediglich als Zwischenprodukte in Erscheinung treten, andere mit sehr spezifischen Funktionen verbunden sind, z. B.:

- **γ-Aminobuttersäure**: Neurotransmitter
- **β-Alanin**: Bestandteil von Coenzym A, das im Fettsäurestoffwechsel eine wichtige Rolle spielt
- **Ornithin** und **Citrullin**: Metabolite des Harnstoffzyklus
- **Homoserin**: Zwischenprodukt der Argininsynthese und des C1-Stoffwechsels

Durch Decarboxylierung von Aminosäuren können zudem sogenannte **biogene Amine** entstehen, die vielfältige regulatorische Funktionen wahrnehmen (s. Kap. 4.2.4, S. 91).

D-α-Aminosäuren spielen im menschlichen Organismus keine aktive physiologische Rolle, sind jedoch im Murein von Bakterienwänden enthalten und werden in Körperzellen des Menschen aufgenommen.

4.2 Stoffwechsel der Aminosäuren

Aminosäuren spielen im Stoffwechsel unseres Organismus eine wesentliche Rolle, nicht nur als Proteinbausteine, sondern auch in Abbauwegen (Katabolismus) zur Energiegewinnung.

Der Organismus verfügt über einen **Aminosäurepool**, wobei freie Aminosäuren im Blutplasma, der interstitiellen Flüssigkeit und der intrazellulären Räume miteinander im Austausch stehen. Dieser Pool wird aus dem Abbau von zelleigenen und mit

der Nahrung aufgenommenen Proteinen gespeist, aber auch durch körpereigene Synthese. Letzteres trifft nicht für alle Aminosäuren zu, ein Teil der Aminosäuren stammt prinzipiell aus Nahrungsproteinen (**essenzielle Aminosäuren**), da sie nicht vom Körper selbst hergestellt werden können.

Die Aminosäuren werden zur Neusynthese von **Proteinen** verwendet, in **biogene Amine** und **andere Verbindungen** umgewandelt oder zur **Energiegewinnung** abgebaut. Der Aminosäurestoffwechsel ist daher vielfältig mit anderen Stoffwechselwegen verknüpft, speziell dem Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel.

Da dieser Stoffwechsel sehr komplex ist, verwundert es nicht, dass es hierbei auch eine Vielzahl unterschiedlicher Enzymdefekte gibt. Dabei können sich unphysiologische Zwischenprodukte anhäufen, was zu schweren, überwiegend neuronalen Störungen führen kann.

4.2.1 Essenzielle Aminosäuren

Der menschliche Organismus kann nicht alle proteinogenen Aminosäuren selbst synthetisieren. Ein Teil muss mit der Nahrung über den Darm aufgenommen werden.

Der Transfer von Aminosäuren durch Zellmembranen erfolgt nicht über spontane Diffusion, sondern unter Verwendung von speziellen **Transportproteinen**. Werden Aminosäuren im Darm durch Verdauungsproteasen freigesetzt, so müssen sie aus dem Darmlumen in die Mucosazellen resorbiert werden, was einen Transport entgegen dem Konzentrationsgefälle erfordert. Die für diesen Transport zuständigen Transporter sind daher an einen **Natriumionentransport** gekoppelt, der wiederum mit dem Konzentrationsgefälle, also freiwillig, abläuft.

Wir gehen meist von **8 essenziellen Aminosäuren** aus (auch „nicht verzichtbare" AS, Tab. 4.**2**), wobei für die Synthese bestimmter Aminosäuren im Stoffwechsel (Tyrosin, Arginin, Glycin, Cystein) einige dieser essenziellen Aminosäuren vorhanden sein müssen. Bei anderen Aminosäuren reicht die körpereigene Synthese unter Umständen für den Bedarf nicht aus, sie werden dadurch partiell essenziell (Histidin, Arginin), zumindest im Kindesalter. Demzufolge schwanken die Angaben bezüglich der essenziellen Aminosäuren in der Literatur etwas.

Die **biologische Wertigkeit** von Nahrungsproteinen ergibt sich aus dem relativen Anteil an **essenziellen Aminosäuren**. Eine hohe Wertigkeit folgt, wenn das Verhältnis der enthaltenen essenziellen Aminosäuren dem Bedarf des Menschen am nächsten kommt.

Definiert ist diese Wertigkeit als die relative Menge an Protein, die benötigt wird, um das Körpergewicht um ein Gramm zu erhöhen. Hühnervollei ist hierbei willkürlich gleich 100 % gesetzt. Es existieren demzufolge auch Proteine bzw. Proteingemische mit Wertigkeiten über 100 %. Tierische Eiweiße sind in ihrer Zusammensetzung den Proteinen des Menschen

Tab. 4.**2 Die essenziellen Aminosäuren mit Angabe des täglichen Bedarfs**. Angabe in mg/kg Körpergewicht, entsprechend den WHO-Richtlinien. Die während der Wachstumsphase notwendigen minimalen Mengen liegen zum Teil erheblich höher.

essenzielle Aminosäuren	täglicher Bedarf (mg/kg KG)
Lysin	30
Threonin	15
Methionin	15*
Isoleucin	20
Leucin	39
Valin	26
Phenylalanin	25**
Tryptophan	4

* mit ausreichend Cystein; ** mit ausreichend Tyrosin

in der Regel ähnlicher als pflanzliche Proteine. Durch geeignetes Kombinieren pflanzlicher Nahrungsstoffe, die Proteine unterschiedlicher Zusammensetzung an essenziellen Aminosäuren enthalten, kann aber auch hier eine hohe Wertigkeit erreicht werden, was für vegetarische Ernährung von Bedeutung ist.

4.2.2 Synthese nicht essenzieller Aminosäuren

Die Synthese der nicht essenziellen Aminosäuren erfordert teilweise nur wenige Schritte. **Tyrosin** entsteht beispielsweise direkt durch Hydroxylierung von **Phenylalanin**, diese Reaktion wird durch das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase katalysiert (Abb. 4.**4**).

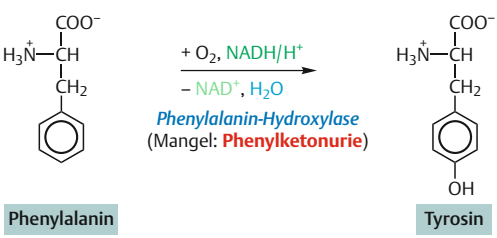


Abb. 4.**4 Synthese der Aminosäure Tyrosin.**

Die anderen nicht essenziellen Aminosäuren entstehen aus Vorstufen, die als Metaboliten des Zwischenstoffwechsels verfügbar sind (s. Kap. 9.2, S. 278).

- **Glutamat** wird aus **α-Ketoglutarat**, einem Zwischenprodukt des Citratzyklus, durch Transaminierung (Übertragung der Aminogruppe von Alanin oder Aspartat) oder direkte Aminierung gebildet. Letztere Reaktion wird durch die Glutamat-Dehydrogenase katalysiert (Abb. 4.**5**).

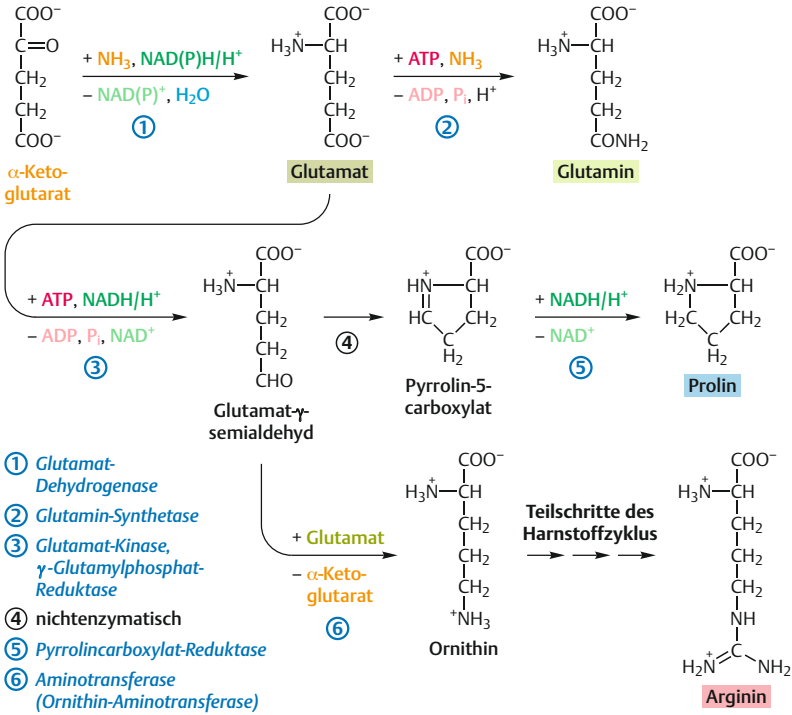


Abb. 4.**5 Biosynthese der Aminosäuren Glutamat, Glutamin, Prolin und Arginin.**

- Aus Glutamat entstehen über mehrere Reaktionsstufen **Prolin** und **Arginin** bzw. durch direkte Amidierung **Glutamin** (Abb. 4.**5**). Arginin kann auch in der Niere aus Citrullin synthetisiert werden.
- Aus **Oxalacetat** des Citratzyklus wird durch Transaminierung **Aspartat** und durch nachfolgende Amidierung **Asparagin** (Abb. 4.**6**).

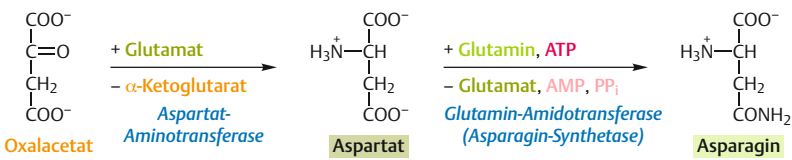


Abb. 4.**6 Biosynthese der Aminosäuren Aspartat und Asparagin.**

Glykolysemetaboliten können ebenfalls zur Aminosäuresynthese Verwendung finden:

- **Pyruvat** wird durch Transaminierung in **Alanin** umgewandelt (Abb. 4.**7**) und
- **3-Phosphoglycerat** führt zu **Serin**, **Glycin** und **Cystein** (Abb. 4.**8**).
- Von **Phosphoribosylpyrophosphat** und **ATP** schließlich führt ein relativ komplizierter Syntheseweg über 8 enzymkatalysierte Reaktionsschritte zum **Histidin** (Abb. 4.**9**).

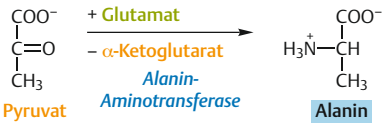


Abb. 4.**7 Synthese der Aminosäure Alanin.**

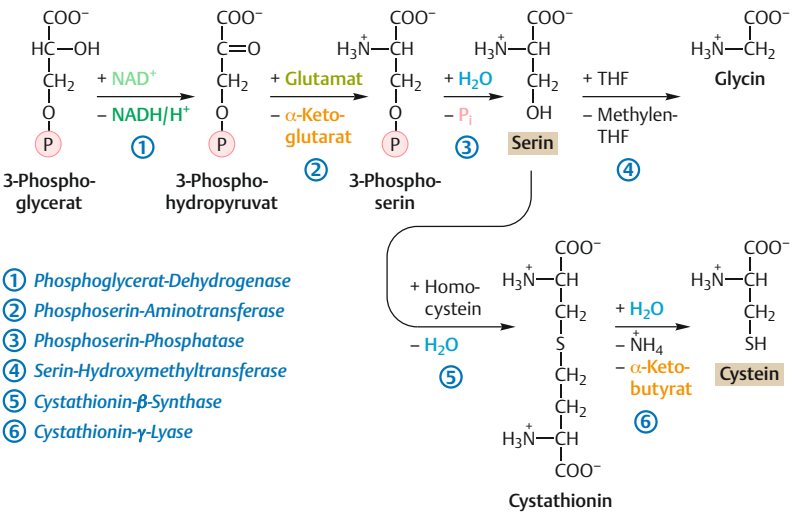
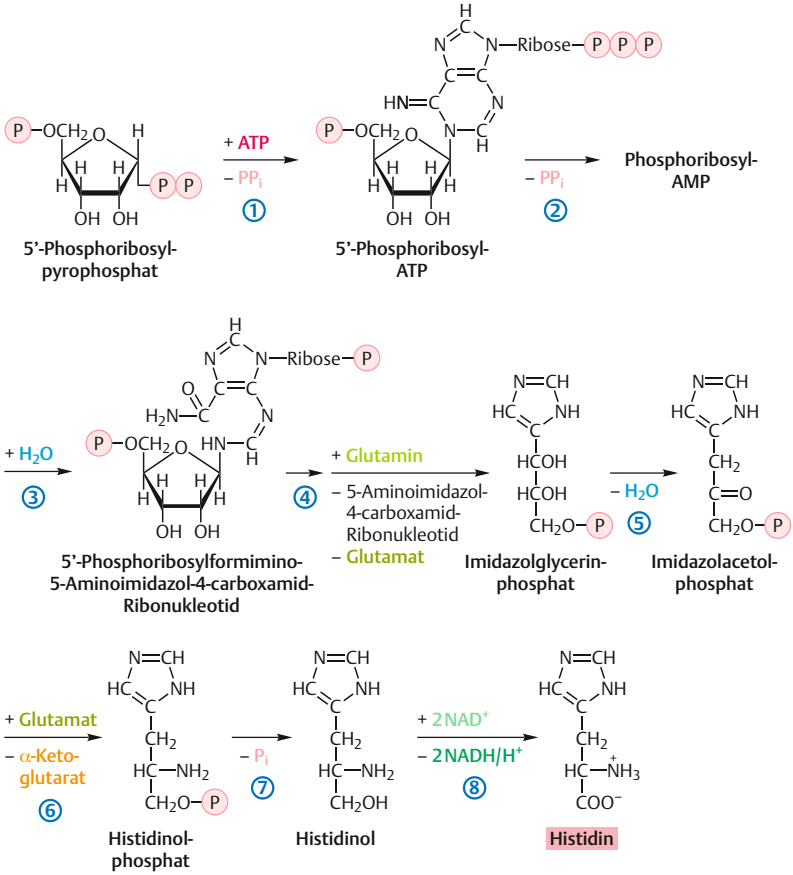


Abb. 4.**8 Biosynthese der Aminosäuren Serin, Glycin und Cystein.**

Aminosäureanalytik. Die Zusammensetzung der Aminosäuren des Blutplasmas kann im klinisch-chemischen Labor nach geeigneter Derivatisierung qualitativ und quantitativ analysiert werden. Hierbei kommen Methoden der Hochdruckflüssigkeitschromatografie (**HPLC**) oder eine Kombination aus Flüssigkeitschromatografie und Massenspektrometrie (**LC/MS**) zum Einsatz. Solche Analysen spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose spezieller Erkrankungen des Aminosäurestoffwechsels. Mit **Ninhydrin** reagieren freie α-Aminogruppen unter Bildung eines blauen Farbstoffs. Diese Reaktion wird daher zur fotometrischen Quantifizierung von Aminosäuren genutzt. ■



① *ATP-Phosphoribosyl-Transferase*
② *Phosphoribosyl-ATP-Phosphohydrolase*
③ *Phosphoribosyl-AMP-Cyclohydrolase*
④ *Amidotransferase/Cyclase*
⑤ *Imidazolglycerinphosphat-Dehydratase*
⑥ *Imidazolglycerinphosphat-Transaminase (Histidinolphosphat-Aminotransferase)*
⑦ *Histidinolphosphat-Phosphatase*
⑧ *Histidinol-Dehydrogenase*

Abb. 4.**9 Biosynthese der Aminosäure Histidin.**

Eine charakteristische Störung der Aminosäuresynthese ist die **Phenylketonurie (PKU)**. Dieser erbliche Gendefekt beruht auf einem **Mangel an Phenylalanin-Hydroxylase**, wodurch Phenylalanin nicht mehr in Tyrosin umgewandelt werden kann. Tyrosin wird so für die Betroffenen zu einer essenziellen Aminosäure. Zusätzlich

häufen sich, ausgehend von Phenylalanin, verschiedene Stoffwechselprodukte an, die unterschiedlich zytotoxisch wirken und speziell in Bezug auf die Entwicklung des Gehirns im frühen Kindesalter zu neuronalen Defekten führen.

Primär entsteht nach Akkumulation von Phenylalanin durch Transaminierung **Phenylpyruvat**. Dieses kann zu Phenyllactat reduziert werden, oder durch oxidative Decarboxylierung kann Phenylacetat entstehen. Alternativ entsteht durch Decarboxylierung von Phenylalanin Phenylethylamin, das durch oxidative Desaminierung ebenfalls zu Phenylacetat umgesetzt wird. Zusätzlich hemmt angestautes Phenylalanin den Transport anderer Aminosäuren durch die Blut-Hirn-Schranke und die Synthese von Neurotransmittern ist gestört.

Im Erwachsenenalter sind diese Probleme von untergeordneter Bedeutung, eine **phenylalaninarme Diät** bis etwa zum 10. Lebensjahr ist daher als Therapie hinreichend. Ein obligates **Neugeborenen-Screening** in Deutschland und anderen Ländern auf Defekte des Aminosäuremetabolismus führt zu der notwendigen frühzeitigen Erkennung der PKU. ■

4.2.3 Aminosäureabbau

Die verschiedenen Abbauwege der proteinogenen und nicht proteinogenen Aminosäuren sind relativ kompliziert und teils miteinander verknüpft. **Aminogruppe** und **C-Skelett** gehen dabei getrennte Wege. Zudem führen Nebenwege zu physiologisch wichtigen Produkten mit Hormon- und Signalübertragungsfunktion, aber auch zu Farbstoffen und anderen funktionellen Verbindungen.

Stickstoffausscheidung

Die Trennung von Aminogruppe und Kohlenstoffskelett erfolgt bei vielen proteinogenen Aminosäuren durch eine **Transaminierungsreaktion**.

- In der **Leber** wird dabei in der Regel die Aminogruppe auf **α-Ketoglutarat** übertragen, wobei **Glutamat** und die entsprechende **Ketosäure** entstehen.
- Im **Muskel** nimmt **Pyruvat** die Aminogruppe auf, das gebildete **Alanin** wird in die Leber transportiert und überträgt dort die Aminogruppe wiederum auf α-Ketoglutarat.

Es gibt sowohl zytosolische als auch mitochondriale **Transaminasen** (Aminotransferasen), d. h. diese Reaktion findet in beiden Zellkompartimenten statt. Transaminasen benötigen den Cofaktor **Pyridoxalphosphat**, dessen Vorstufen als Vitamin B_6 mit der Nahrung aufgenommen werden müssen.

Aus **Glutamat** wird die Aminogruppe als NH_4^+ durch eine Reaktion freigesetzt, die als **oxidative Desaminierung** bezeichnet wird. Hierbei entstehen außerdem α-Ketoglutarat und NADH.

Einige Aminosäuren verlieren auch ihren Stickstoff über **nicht oxidative Desaminierung**. Hierzu gehören **Serin**, **Threonin**, **Cystein**, **Methionin** und **Histidin**. Der hierbei frei werdende Ammoniak wird in der Leber unter Verwendung von ATP zu **Carbamoylphosphat** umgesetzt, das in den Harnstoffzyklus einmündet (Abb. 4.**10**).

Alternativ kann Ammoniak auch an Glutamat gebunden werden. Diese Reaktion wird durch die Glutaminsynthetase katalysiert und wird im Kap. 25.6 (S. 802) besprochen.

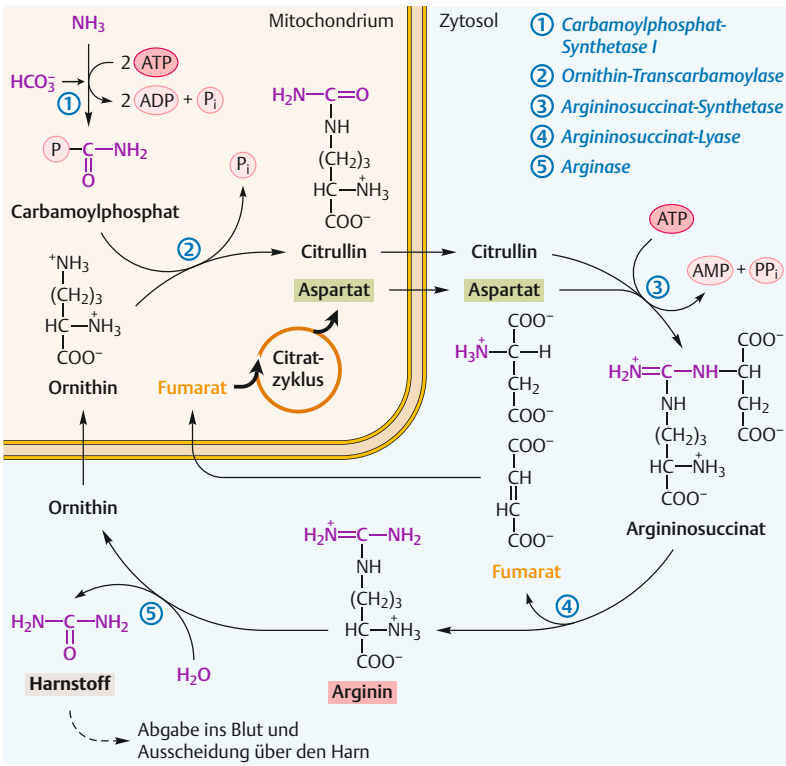


Abb. 4.**10 Harnstoffzyklus.** Die Harnstoffsynthese findet in den Leberzellen teilweise in den Mitochondrien und teilweise im Zytosol statt. Der entstehende Harnstoff wird über Blut und Niere in den Harn ausgeschieden.

Harnstoffzyklus

Der Hauptanteil der Stickstoffausscheidung beim Menschen erfolgt über Harnstoff (ca. 30 g pro Tag). Die Stickstofffixierung und -ausscheidung in Form von Harnstoff dient der **Entgiftung**, da Ammoniak ein starkes Zellgift ist und auf diese Art und Weise entsorgt wird.

Der Harnstoffzyklus (Ornithinzyklus) läuft vorrangig in **Leberzellen** ab, in geringem Maße auch in der Niere. In der Zelle sind die Enzyme des Harnstoffzyklus teils in den Mitochondrien, teils im Zytosol lokalisiert. Den Transport der Intermediate durch die Membranen besorgen spezielle Transportproteine.

Zuerst wird der Ammoniak in der Mitochondrienmatrix aus Glutamat freigesetzt. Er reagiert dort mit 2 ATP und Bicarbonat zu **Carbamoylphosphat**, die Reaktion wird durch die **Carbamoylphosphat-Synthetase** katalysiert.

Es existiert noch eine **zytosolische Carbamoylphosphat-Synthetase II**, die unter Verwendung von Glutamin Carbamoylphosphat für die Pyrimidinbasensynthese bereitstellt. Dieses Enzym enthält eine zusätzliche Glutaminase-Domäne (s. Kap. 12.1.5, S. 339).

Nun beginnt der eigentliche Zyklus (Abb. 4.**10**):

- Das **Carbamoylphosphat** reagiert mit der nicht proteinogenen Aminosäure **Ornithin** (das der Aminosäure Lysin ähnelt, jedoch eine CH_2-Gruppe weniger enthält) zu **Citrullin** (Enzym: Ornithin-Carbamoyltransferase).
- Mithilfe des Antiporters **ORNT 1** wird Citrullin aus dem Mitochondrium ins Zytosol und Ornithin aus dem Zytosol in das Mitochondrium transportiert.
- **Citrullin** reagiert im Zytosol mit der Aminogruppe von **Aspartat** unter ATP-Verbrauch zu **Argininosuccinat**, wodurch der zweite Aminostickstoff für den Harnstoff eingeführt wird (Enzym: Argininosuccinat-Synthetase).
- Unter **Fumarat-Abspaltung** entsteht aus Argininosuccinat **Arginin** (Enzym: Argininosuccinat-Lyase; Aspartatzyklus).
- Mithilfe des Enzyms Arginase werden daraus **Harnstoff** und **Ornithin** gebildet.
- Ornithin wird nun wieder in das Mitochondrium transportiert, womit sich der Kreislauf schließt.

Harnstoff selbst ist sehr gut wasserlöslich, wird über den Blutkreislauf in die **Niere** transportiert und dort in den **Harn** ausgeschieden. Die Werte der Harnstoffkonzentration im Blutplasma liegen in der Regel im Bereich von 100 – 500 mg/l.

Die Synthese von Harnstoff ist energieaufwendig, es wird das Äquivalent von **4 Mol ATP** pro Mol Harnstoff verbraucht. Dieser Energieverbrauch wird jedoch durch den Energiegewinn der mit dem Harnstoffzyklus assoziierten Reaktionen weitgehend kompensiert. So wird im Harnstoffzyklus aus Aspartat Fumarat gebildet, das im Citratzyklus über Malat zu Oxalacetat führt, aus dem durch Transaminierung wieder Aspartat entsteht. Dabei wird in der Malat-Dehydrogenase-

Reaktion NADH gebildet, das im oxidativen Stoffwechsel drei ATP-Äquivalenten entspricht.

Einige Mikroorganismen sind in der Lage, mithilfe des Enzyms **Urease** Harnstoff weiter in **CO_2** und **Ammoniak** zu spalten. Dies trifft auch für Darmbakterien zu, sodass in den Darm gelangter Harnstoff (ca. ¼ der Harnstoffsynthese) dort abgebaut wird und der entstehende Ammoniak über Citrullinsynthese in Darmepithelzellen wieder in den Körperkreislauf zurückgelangt.

Hyperammonämien. Ein Mangel an **Argininosuccinat-Lyase** führt neben dem Auftreten von Argininosuccinat in Blut und Harn (**Argininosuccinaturie**) auch zu einer Anhäufung von Ammoniak. Dessen toxische Wirkung beeinträchtigt bereits in der Kindheit vor allem die Funktion des ZNS. Es kommt zu neuronalen Ausfällen und geistiger Retardierung, im weiteren Verlauf auch zu Leber- und Hautschädigungen.

Zu einer ähnlichen Symptomatik führt der Mangel an **Argininosuccinat-Synthetase.** Hierbei häuft sich Citrullin im Harnstoffzyklus an (**Citrullinämie**).

Noch einige weitere Enzymdefekte des Harnstoffzyklus mit analogen Auswirkungen sind bekannt. ■

Stickstoffbilanz

Unter Stickstoffbilanz versteht man das Verhältnis zwischen mit der Nahrung aufgenommenem Stickstoff und der N-Ausscheidung, die im Wesentlichen über den Urin erfolgt. Normalerweise nimmt ein erwachsener Mensch genauso viel Stickstoff auf wie er ausscheidet, die Bilanz ist ausgeglichen. Das ist bei einer täglichen Proteinaufnahme von etwa 0,8 g/pro kg Körpergewicht der Fall.

Kinder im Wachstumsprozess, Sportler im Krafttraining oder Rekonvaleszente nach Gewichtsverlust nehmen mehr Stickstoff auf als sie ausscheiden, die Bilanz ist dann positiv. Bei krankheitsbedingter Gewichtsabnahme oder im Alter wird die Bilanz dagegen negativ.

Bei stickstofffreier, aber ansonsten kalorisch ausreichender Ernährung sinkt die Ausscheidung nicht auf Null, sondern auf einen Minimalwert (**endogenes Minimum**). Das ist darauf zurückzuführen, dass immer ein Teil der Aminosäuren des Pools abgebaut wird. Im Hungerzustand erhöht sich dieses endogene Minimum.

Den Punkt, an dem bei zunehmender N-Aufnahme die Bilanz ausgeglichen wird, bezeichnet man als **Bilanzminimum** (Abb. 4.**11**).

Abbau des Kohlenstoffskeletts

Der Abbau des Kohlenstoffskeletts der Aminosäuren verläuft teilweise recht komplex, wobei auch mehrere alternative Abbauwege existieren können:

- Mündet der Abbau des C-Skeletts in den **Kohlenhydratstoffwechsel**, spricht man von **glucogenen** oder **glucoplastischen** Aminosäuren (S. 195).

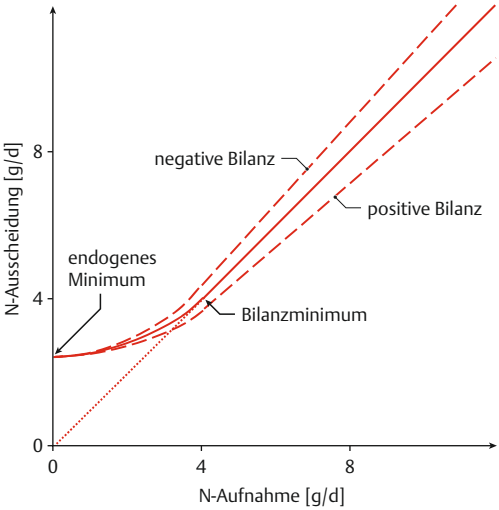


Abb. 4.**11 Stickstoffbilanzdiagramm.** Das endogene Minimum bezeichnet die N-Ausscheidung bei stickstofffreier Ernährung. Das Bilanzminimum ist die minimale N-Aufnahme für eine ausgeglichene Bilanz. Bei Gewichtsabnahme ist die Bilanz negativ, bei Gewichtszunahme positiv.

Tab. 4.**3 Einteilung der Aminosäuren nach dem Abbauweg des Kohlenstoffskeletts**

C-Skelett-Abbauweg	Aminosäuren
glucogen	Aspartat, Asparagin, Glutamat, Glutamin, Glycin, Alanin, Arginin, Cystein, Histidin, Serin, Methionin, Prolin, Valin
glucogen+ketogen	Isoleucin, Threonin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan
ketogen	Leucin, Lysin

- Aminosäuren, deren Abbauwege mit dem **Fettsäurestoffwechsel** verbunden sind, werden dagegen als **ketogen** bzw. **ketoplastisch** bezeichnet (Tab. 4.**3**).

Über diese Wege können Aminosäuren im Stoffwechsel also auch zur Nettosynthese von Glucose oder Fettsäuren und deren Speicherformen, dem Glykogen bzw. Triacylglyceriden, Verwendung finden. Bei lang anhaltender Muskeltätigkeit, zum Beispiel im Langstreckenlauf, wird ein großer Teil des Energiebedarfs aus Aminosäuren körpereigener Proteine gedeckt, unter Aufrechterhaltung des notwendigen Blutglucosespiegels.

Die wesentlichen Abbauwege und ihre Zwischenschritte sollen nachfolgend kurz beschrieben werden. In Abb. 4.**12** ist eine Übersicht über die Abbauwege der 20 proteinogenen Aminosäuren sowie die Einschleusung ihrer Endprodukte in den Citratzyklus dargestellt.

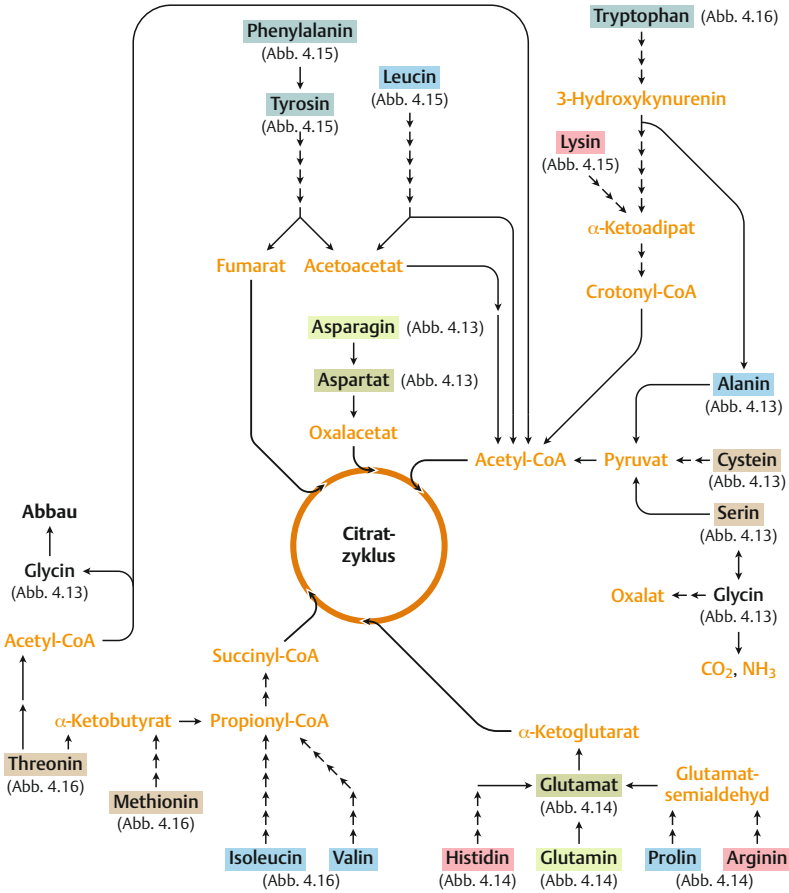
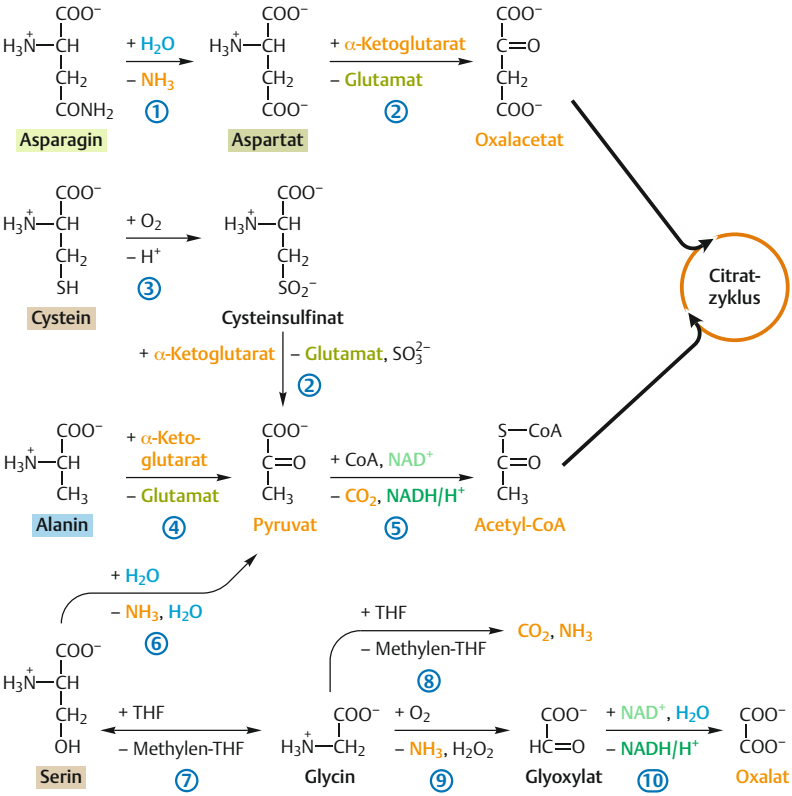


Abb. 4.**12 Übersicht über die Abbauwege der 20 proteinogenen Aminosäuren.** Die End- bzw. Zwischenprodukte des Abbaus und die Citratzyklus-Metaboliten sind orange dargestellt.

Einfache Aminosäureabbauwege. Für einige Aminosäuren ist der Abbau einfach:

- **Alanin** wird durch Transaminierung in **Pyruvat** umgewandelt, einem Metaboliten der Glykolyse bzw. Gluconeogenese (s. Kap. 7.3, S. 174). Pyruvat mündet nach CO_2-Abspaltung und Oxidation als Acetyl-CoA in den Citratzyklus ein (s. Kap. 9.2, S. 278). Ebenfalls über Pyruvat werden **Serin** und **Cystein** abgebaut (Abb. 4.**13**), indirekt auch **Glycin** und **Threonin**.



① *Asparaginase*
② *Aspartat-Aminotransferase (ASAT) = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)*
③ *Cystein-Dioxygenase*
④ *Alanin-Aminotransferase (ALAT) = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)*
⑤ *Pyruvat-Decarboxylase*
⑥ *Serin-Dehydratase*
⑦ *Serin-Hydroxymethyltransferase*
⑧ *Glycin-spaltendes System*
⑨ *D-Aminosäureoxidase*
⑩ *Glyoxylat-Dehydrogenase*

Abb. 4.**13 Abbau von Asparagin, Aspartat, Cystein, Alanin, Serin und Glycin.**

- **Glutamin** wird durch Desaminierung zu **Glutamat**, dieses durch oxidative Desaminierung zu **α-Ketoglutarat**, einem Metaboliten des Citratzyklus. Über α-Ketoglutarat werden auch die Aminosäuren **Arginin**, **Histidin** sowie **Prolin** abgebaut (Abb. 4.**14**).

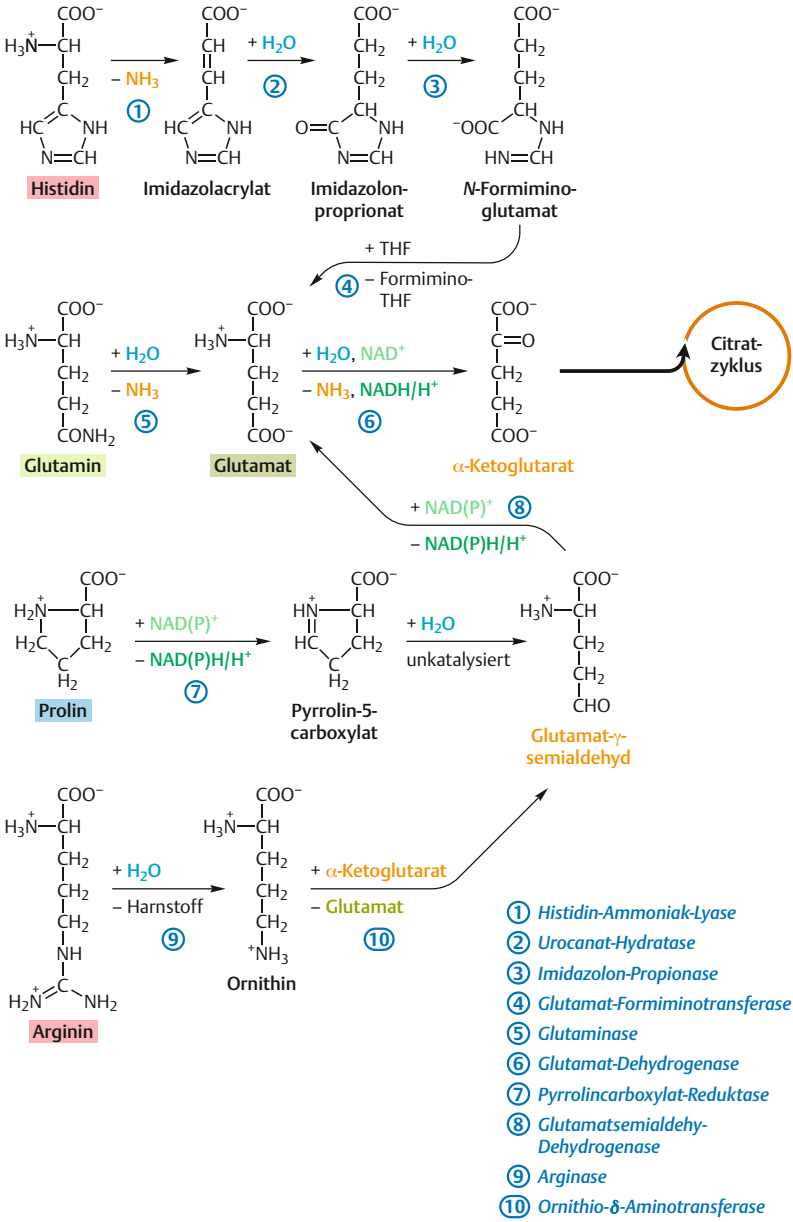


Abb. 4.**14 Abbau von Histidin, Glutamin, Glutamat, Prolin und Arginin.**

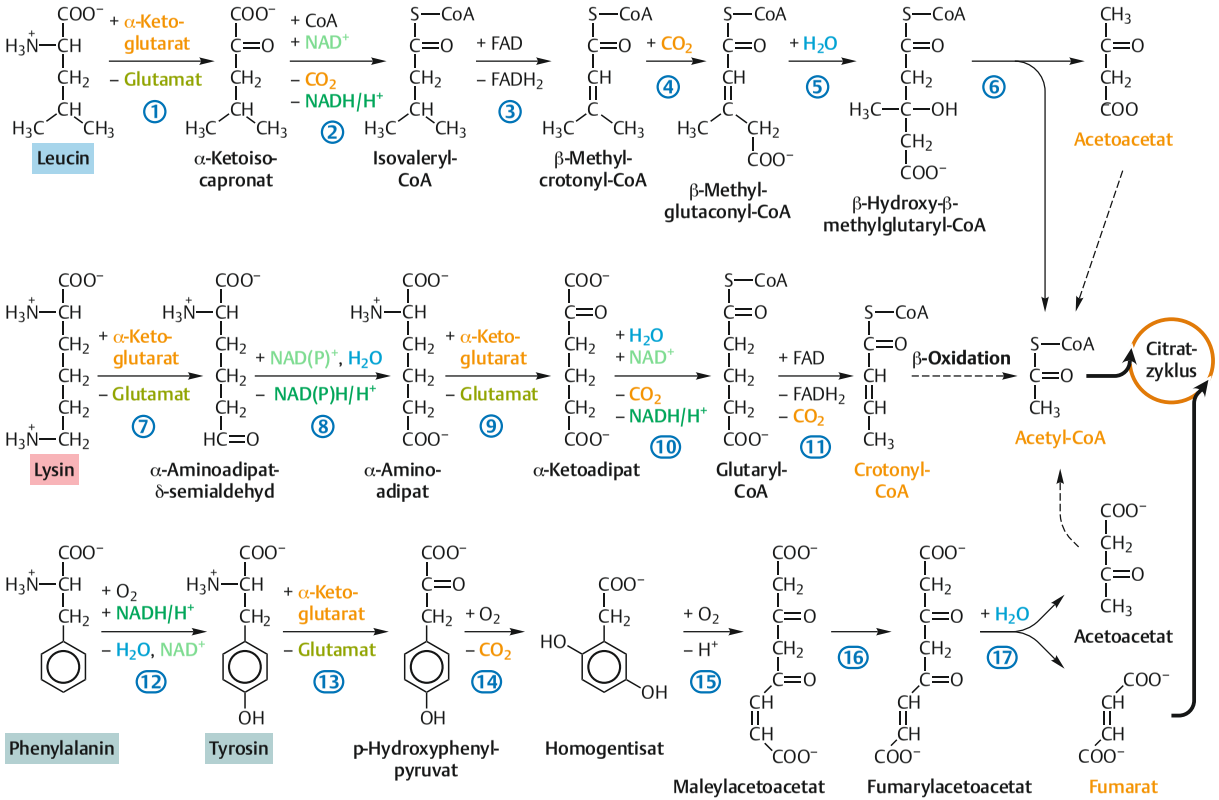
- **Asparagin** wird in **Aspartat** umgewandelt. Dieses wird mit α-Ketoglutarat als Akzeptor durch die Aspartat-Aminotransferase zu **Oxalacetat** transaminiert und mündet ebenfalls in den Citratzyklus ein (Abb. 4.**13**).
- Zu **Acetoacetat** werden **Phenylalanin**, **Tyrosin** (Abb. 4.**15**) und **Leucin**, teilweise auch **Isoleucin** (Abb. 4.**16**)**.**
- **Succinyl-CoA** ist ein Zwischenprodukt des Abbaus von **Isoleucin**, **Methionin** und **Valin** (Abb. 4.**16**).
- **Tryptophan** (Abb. 4.**17**) und **Lysin** (Abb. 4.**15**) werden über Ketoadipat zu Crotonyl-CoA abgebaut. Crotonyl-CoA wird durch die β-Oxidation in Acety-CoA zerlegt, das in den Citratzyklus eingschleust wird.

Serin. Der Abbau von Serin (Abb. 4.**13**) erfolgt initial durch einen enzymatischen Schritt, der als **nicht oxidative Desaminierung** bezeichnet wird. Unter Wasser- und Ammoniakabspaltung entsteht **Pyruvat**. Für Serin besteht auch die Möglichkeit einer Umwandlung in **Glycin**, wobei die Hydroxymethylgruppe des Serins auf Tetrahydrofolsäure übertragen wird und somit in den **C1-Stoffwechsel** einmündet (s. Kap. 11.1.3, S. 312).

Glycin. Da die eben beschriebene Reaktion reversibel ist, kann umgekehrt Glycin über Serin zu Pyruvat umgebaut und anschließend weiter verstoffwechselt werden (Abb. 4.**13**). Vorherrschend im Tierreich ist jedoch ein zweiter Weg, eine **oxidative Spaltung** zu **CO_2**, **NH_3** und einer **Methylengruppe**, die wiederum von Tetrahydrofolsäure übernommen wird. Ein dritter Abbauweg für Glycin nutzt die relativ geringe Substratspezifität der D-Aminosäureoxidase, die normalerweise verhindert, dass sich D-Aminosäuren, z. B. bakteriellen Ursprungs, in den Zellen akkumulieren. Bei dieser Reaktion entsteht unter NH_3-Abspaltung und O_2-Anlagerung die C3-Verbindung Glyoxylat, die nachfolgend NAD^+-abhängig zu Oxalat aufoxidiert wird. Oxalat wird nicht weiter abgebaut, sondern über die Niere ausgeschieden, was in Gegenwart von Calciumionen durch Bildung schwer löslichen Calciumoxalats zur Entstehung von Nierensteinen führen kann.

Die **nicht ketotische Hyperglycinämie**, auch als **Glycin-Encephalopathie** bezeichnet, wird durch einen Defekt des **glycinspaltenden Enzyms** verursacht, dessen Komponenten unterschiedliche Reaktionsschritte katalysieren. Die beschriebenen Mutationen sind daher vielfältig und im klinischen Bild wie im Verlauf uneinheitlich. Allen gemeinsam ist, dass im Blutplasma die **Glycinkonzentration steigt** und frühzeitig mentale Retardierung verursacht. Glycin wirkt im ZNS als inhibitorischer **Neurotransmitter**, was diese Symptomatiken erklären könnte. ■

Threonin. Für Threonin existieren 2 Abbauwege (Abb. 4.**16**). Im 1. Weg entsteht durch Oxidation der OH-Gruppe 2-Amino-3-ketobutyrat und weiter unter Acetatabspaltung Glycin, wobei das mit Coenzym A zu Acetyl-CoA umgesetzte Acetat in den Citratzyklus einmündet. Glycin kann dann wie oben angegeben abgebaut


+ α-Keto-glutarat
– Glutamat
①
+ CoA
+ NAD+
– CO2
– NADH/H+
②
+ FAD
– FADH2
③
+ CO2
④
+ H2O
⑤
⑥
Leucin
α-Ketoiso-capronat
Isovaleryl-CoA
β-Methyl-crotonyl-CoA
β-Methyl-glutaconyl-CoA
β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA
Acetoacetat
+ α-Keto-glutarat
– Glutamat
⑦
+ NAD(P)+, H2O
– NAD(P)H/H+
⑧
+ α-Keto-glutarat
– Glutamat
⑨
+ H2O
+ NAD+
– CO2
– NADH/H+
⑩
+ FAD
– FADH2
– CO2
⑪
β-Oxidation
Citrat-zyklus
Lysin
α-Aminoadipat-δ-semialdehyd
α-Amino-adipat
α-Ketoadipat
Glutaryl-CoA
Crotonyl-CoA
Acetyl-CoA
+ O2
+ NADH/H+
– H2O, NAD+
⑫
+ α-Keto-glutarat
– Glutamat
⑬
+ O2
– CO2
⑭
+ O2
– H+
⑮
⑯
+ H2O
⑰
Acetoacetat
Phenylalanin
Tyrosin
p-Hydroxyphenyl-pyruvat
Homogentisat
Maleylacetoacetat
Fumarylacetoacetat
Fumarat

werden (Abb. 4.**13**). Für den Menschen bedeutsamer ist die Umwandlung von Threonin durch eine dem Serinabbau ähnliche **nicht oxidative Desaminierung** zu **α-Ketobutyrat**, woraus durch oxidative Decarboxylierung **Propionat** bzw. mit Coenzym A **Propionyl-CoA** entsteht. Die gleiche Verbindung wird beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren gebildet (s. S. 252). Aus Propionyl-CoA entsteht durch biotinabhängige Carboxylierung **Methylmalonyl-CoA**, das sich in einer Mutasereaktion zu **Succinyl-CoA** umwandelt. Dieses mündet in den Citratzyklus und wird netto zu **Acetyl-CoA**.

Cystein. Der Cysteinabbau (Abb. 4.**13**) beginnt mit einem Reaktionsschritt, bei dem die SH-Gruppe unter O_2-Anlagerung oxidiert wird. Es entsteht **Cysteinsulfinat**, daraus durch Transaminierung **β-Sulfinylpyruvat**, das schließlich spontan zu **Sulfit** und **Pyruvat** zerfällt. Während Pyruvat wie oben angegeben weiter reagiert, kann Sulfit zu **Sulfat** oxidiert werden, das entweder ausgeschieden oder in speziellen Koppelungsreaktionen (Sulfatierung) zur Entgiftung schwer löslicher Metaboliten weiterverwendet wird.

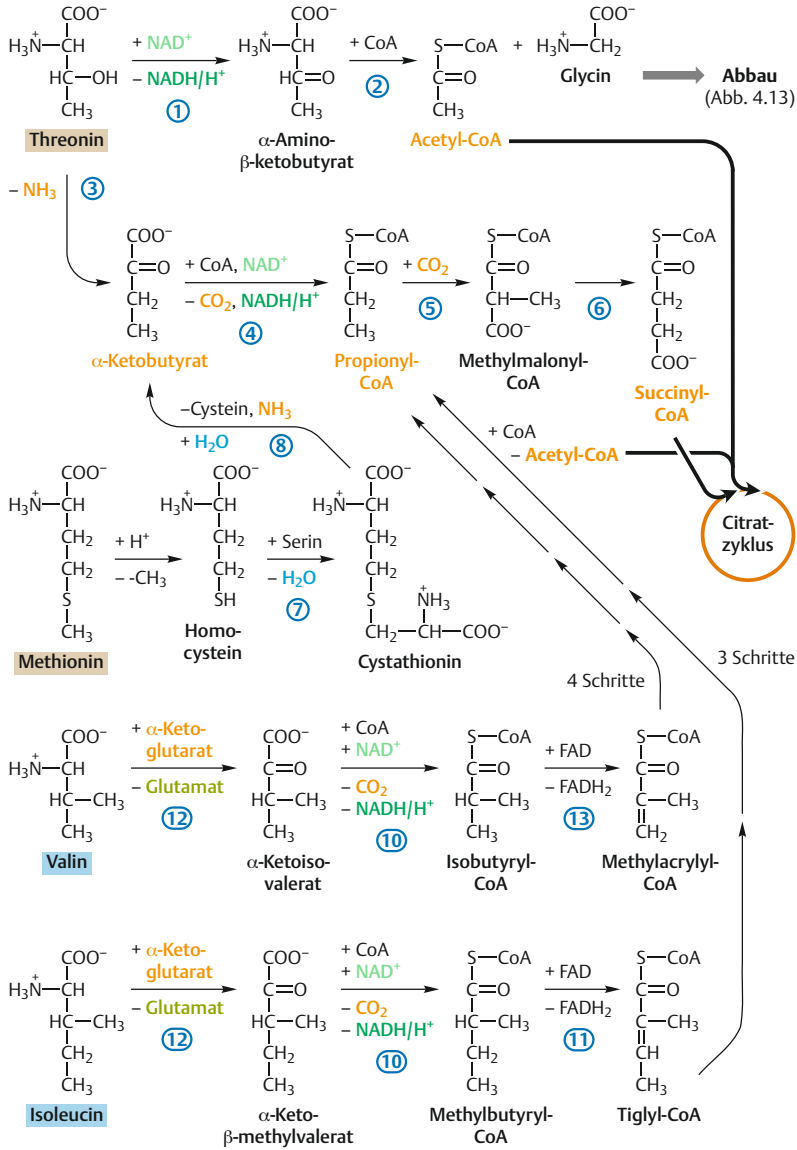
Arginin, Histidin und Prolin. Arginin und Histidin sind sich insoweit ähnlich, als dass beide Aminosäuren 5 benachbarte Kohlenstoffatome enthalten, während ein sechstes über 1 bzw. 2 N-Atome gebunden ist. Auch Prolin hat 5 benachbarte C-Atome, ebenso wie Glutamat und Glutamin. Der Abbau mündet daher bei allen diesen Aminosäuren gleichermaßen über Glutatmat in **α-Ketoglutarat** (Abb. 4.**14**)**.**

Arginin wird nach Harnstoffabspaltung zu Ornithin, dessen δ-ständige Aminogruppe durch Transaminierung in ein Aldehyd umgewandelt wird. Es entsteht Glutamat-γ-Semialdehyd, hieraus mittels einer Dehydrogenase-Reaktion Glutamat.

Im Ring des **Prolins** wird durch O_2-Anlagerung und Wasserabspaltung eine Doppelbindung eingeführt und der Ring daraufhin hydrolytisch gespalten. Hierbei bildet sich wieder das bereits erwähnte Glutamat-γ-Semialdehyd mit Zugang zu Glutamat.

◀ Abb. 4.**15 Abbau von Leucin, Lysin, Phenylalanin und Tyrosin.**

① *Leucin/Isoleucin-Aminotransferase*
② *Verzweigtketten-Dehydrogenase*
③ *Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase*
④ *Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase*
⑤ *β-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase*
⑥ *β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA- Lyase*
⑦ *Lysin-α-Ketoglutarat-Reductase/ Saccharopin-Dehydrogenase*
⑧ *α-Aminoadipinat-δ-semialdehyd-Dehydrogenase*
⑨ *α-Aminoadipinat-Aminotransferase*
⑩ *α-Ketoglutarat-Dehydrogenase*
⑪ *Glutaryl-CoA-Dehydrogenase*
⑫ *Phenylalanin-Hydroxylase*
⑬ *Tyrosin-Aminotransferase*
⑭ *p-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase*
⑮ *Homogentisat-1,2-Dioxygenase*
⑯ *Maleylacetoacetat-Isomerase*
⑰ *Fumarylacetoacetase*


Threonin
+ NAD+
– NADH/H+
①
α-Amino-β-ketobutyrat
+ CoA
②
Glycin
Abbau (Abb. 4.13)
Acetyl-CoA
– NH3
③
α-Ketobutyrat
+ CoA, NAD+
– CO2, NADH/H+
④
Propionyl-CoA
+ CO2
⑤
Methylmalonyl-CoA
⑥
Succinyl-CoA
+ CoA
– Acetyl-CoA
Citrat-zyklus
–Cystein, NH3
+ H2O
⑧
Methionin
+ H+
– -CH3
Homo-cystein
+ Serin
– H2O
⑦
Cystathionin
4 Schritte
3 Schritte
Valin
+ α-Keto-glutarat
– Glutamat
⑫
α-Ketoiso-valerat
+ CoA
+ NAD+
– CO2
– NADH/H+
⑩
Isobutyryl-CoA
+ FAD
– FADH2
⑬
Methylacrylyl-CoA
Isoleucin
+ α-Keto-glutarat
– Glutamat
⑫
α-Keto-β-methylvalerat
+ CoA
+ NAD+
– CO2
– NADH/H+
⑩
Methylbutyryl-CoA
+ FAD
– FADH2
⑪
Tiglyl-CoA

Aus **Histidin** wird in einem ersten Schritt durch sogenannte eliminierende Desaminierung Imidazolacrylat, aus diesem durch Wasseranlagerung Imidazolonpropionat, das wiederum hydrolytisch in N-Formiminoglutamat gespalten wird. Mithilfe von Tetrahydrofolsäure und unter NH_3-Abspaltung wird das N-verbrückte C-Atom entfernt, es entsteht abermals Glutamat.

Methionin, Isoleucin und Valin. Methionin, Isoleucin und Valin (Abb. 4.**16**) führen ähnlich wie der 2. Abbauweg des Threonins über Propionyl-CoA und Succinyl-CoA letztlich zu **Acetoacetyl-CoA**.

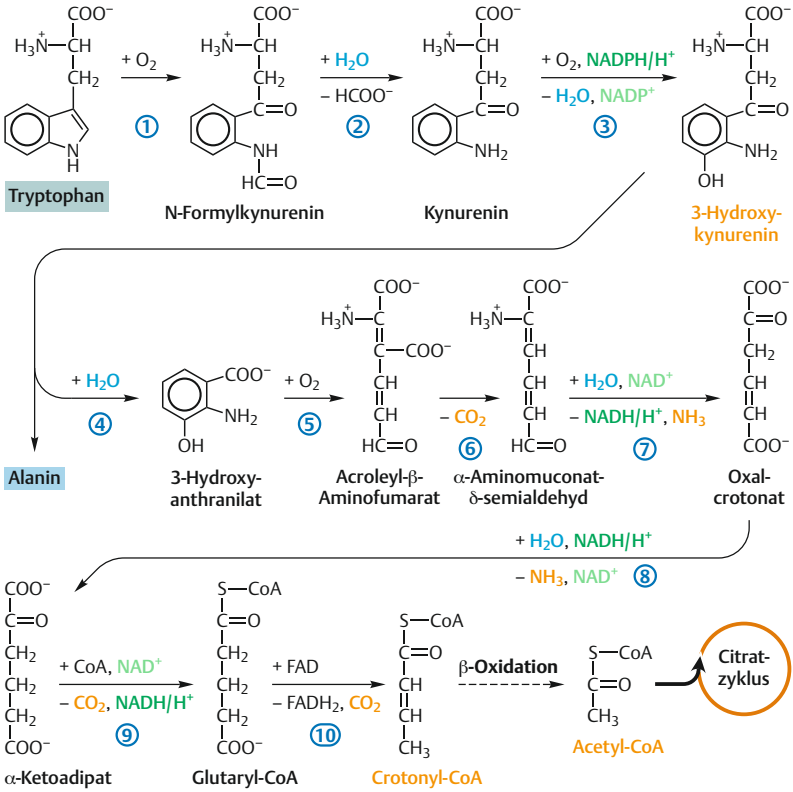
Methionin überträgt in durch **S-Adenosylierung** aktivierter Form seine Methylgruppe auf verschiedene Akzeptoren, wobei Homocystein entsteht. Dieses kann mit Serin unter Wasserabspaltung zu Cystathionin reagieren, welches unter Cysteinabspaltung und nicht oxidativer Desaminierung zu α-Ketobutyrat weiterreagiert, woraus wie beim Threoninabbau durch oxidative Decarboxylierung Propionat bzw. mit Coenzym A **Propionyl-CoA** entstehen.

Isoleucin und **Valin** werden durch eine Transaminasereaktion in die entsprechenden Ketosäuren umgewandelt (α-Ketoisocapronsäure bzw. α-Ketoisovaleriansäure) und diese anschließend oxidativ decarboxyliert unter Bildung der Acyl-CoA-Derivate (Isovaleryl-CoA bzw. Isobutyryl-CoA). Anschließend wird in den betreffenden Seitenketten durch Dehydrierung und Wasseranlagerung eine OH-Gruppe eingeführt. Eine Oxidationsreaktion macht daraus eine Ketogruppe bzw. einen Aldehyd. Im Falle des Isoleucinabbaus wird diese Ketogruppe zusammen mit der angrenzenden Methylgruppe von Coenzym A als **Acetyl-CoA** übernommen, es bleibt **Propionyl-CoA** zurück, ebenso wie beim Valinabbau, nachdem die Aldehydgruppe durch oxidative Decarboxylierung eliminiert wurde.

Die **Homocysteinurie** ist eine Störung des Methioninabbaus und geht auf einen Defekt der **Cystathioninsynthase** zurück. Dadurch häuft sich Homocystein im Blutplasma an und wird vermehrt im Harn ausgeschieden. Cystein wird entsprechend vermindert synthetisiert. Es kommt zu Schäden an den Blutgefäßen und den Augenlinsen sowie zu Skelettveränderungen. Der Defekt kann teilweise durch eine cysteinreiche und methioninarme Diät ausgeglichen werden, auch durch hohe Dosen an **Vitamin B_6**, dem Cofaktor der Cystathioninsynthase. ■

◀ Abb. 4.**16 Abbau von Threonin, Methionin, Isoleucin und Valin.**

① *Serin/Threonin-Dehydrogenase*
② *α-Amino-β-ketobutyrat-CoA-Ligase*
③ *Threonin-Dehydratase*
④ *α-Ketosäure-Dehydrogenase*
⑤ *Propionyl-CoA-Carboxylase*
⑥ *Methylmalonyl-CoA-Mutase*
⑦ *Cystathionin-β-Synthase*
⑧ *Cystathionin-γ-Lyase*
⑨ *Leucin/Isoleucin-Aminotransferase*
⑩ *Verzweigtketten-Dehydrogenase*
⑪ *Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase*
⑫ *Valin-Aminotransferase*
⑬ *Isobutyryl-CoA-Dehydrogenase*



① *Tryptophan-Dioxygenase*
② *Kyurenin-Formylase*
③ *Kynurenin-Monooxygenase*
④ *Kynureninase*
⑤ *3-Hydroxyanthranilat-Dioxygenase*
⑥ *Acroleyl-β-aminofumarat-Decarboxylase*
⑦ *Aminomuconatsemialdehyd-Dehydrogenase*
⑧ *α-Ketoadipat-Reduktase*
⑨ *α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex*
⑩ *Glutaryl-CoA-Dehydrogenase*

Abb. 4.**17 Abbau von Tryptophan.**

Leucin. Die ersten Schritte des Leucinabbaus verlaufen bis zur Einführung einer Doppelbindung in die Seitenkette durch Dehydrierung identisch zum Abbau von Isoleucin und Valin (Abb. 4.**15**). Dann erfolgt allerdings erst eine Carboxylierung an einer der beiden benachbarten Methylgruppen, bevor durch Wasseranlagerung an die Doppelbindung die OH-Gruppe eingeführt wird. Diese OH-Gruppe wird nicht weiter oxidiert, sondern durch C-C-Spaltung entstehen **Acetyl-CoA**

(wie beim Isoleucin-Abbau) und **Acetoacetat**, das entsprechend dem Stoffwechsel der Ketonkörper (s. S. 244) als Acetyl-CoA in den Citratzyklus mündet.

Bei der Stoffwechselstörung **Ahornsirup-Erkrankung**, auch **Verzweigtkettenkrankheit** oder **Leucinose** genannt, häufen sich die verzweigten Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin sowie Produkte aus alternativen Abbauwegen in Blut und Urin an. Sie verursachen den ahornsirupähnlichen typischen Uringeruch. Die Blockade des Abbaus geht auf einen Defekt des **Verzweigtketten-Dehydrogenase-Komplexes** zurück, der in Aufbau und Funktion dem Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex ähnelt. Symptome sind vor allem neurologischer Natur bei gleichzeitig sich ausbildender Azidose und Hypoglykämie. ■

Lysin. Die **ε-Aminogruppe** des Lysins wird in einer Art Transaminierungsreaktion auf α-Ketoglutarat übertragen, wobei **Glutamat** entsteht und das Lysin in **α-Aminoadipat-δ-Semialdehyd** umgewandelt wird (Abb. 4.**15**). Mit Oxidation der Aldehydgruppe zur Carboxylgruppe wird α-Aminoadipat gebildet, das mittels einer Transaminasereaktion, wiederum unter Glutamatbildung, zu **α-Ketoadipat** umgewandelt wird. Durch oxidative Decarboxylierung und CoA-Anlagerung wird hieraus Glutaryl-CoA, nach Dehydrierung und spontaner Decarboxylierung Crotonyl-CoA. Über weitere Reaktionen analog der β-Oxidation von Fettsäuren (Wasseranlagerung an die Doppelbindung, Ketogruppenbildung durch Dehydrierung, thioklastische Spaltung) entsteht schließlich wiederum **Acetyl-CoA**.

Phenylalanin und Tyrosin. Durch Hydroxylierung von Phenylalanin entsteht Tyrosin (Abb. 4.**15**). Das Tyrosin verliert zunächst mittels Transaminierung seine Aminogruppe, es entsteht **p-Hydroxyphenylpyruvat**. Eine zweite Hydroxylierung im phenolischen Ring, verbunden mit einer Umlagerung und CO_2-Abspaltung, führt zu **Homogentisinat**, dessen Ring in einer Dioxygenasereaktion oxidativ gespalten wird. Das gebildete Maleylacetoacetat isomerisiert zu Fumarylacetoacetat, woraus durch hydrolytische Spaltung **Fumarat** und **Acetoacetat** entstehen. Acetoacetat wird schließlich in **Acetyl-CoA** umgewandelt, während Fumarat einen Metaboliten des Citratzyklus darstellt.

Tryptophan. Tryptophan wird im Stoffwechsel des Menschen ohne initiale Transaminierung oder Desaminierung abgebaut, da der aliphatische Teil als **Alanin** freigesetzt wird (Abb. 4.**17**). Der Abbau des Doppelrings erfolgt in einer Vielzahl von Reaktionsschritten, die hier etwas gekürzt dargestellt werden sollen. Verschiedene Zwischenstufen sind wegen spezieller physiologischer Funktionen bedeutsam. Zu Beginn wird der 5er-Ring des Indolrests oxidativ gespalten, es entsteht **N-Formylkynurenin**, das unter hydrolytischer Formiatabgabe in **Kynurenin** umgewandelt wird. Eine weitere Sauerstoffanlagerung führt zur Einführung einer Hydroxylgruppe im verbleibenden phenolischen Ring, **3-Hydroxykynurenin** wird gebildet. Hieraus wird unter Alaninabspaltung **3-Hydroxyanthranilat**, das durch

eine weitere oxidative Ringspaltung in **Acroleyl-β-Aminofumarat** umgewandelt wird. Von dieser Verbindung zweigt ein wichtiger Syntheseweg zum **Nicotinsäureamid-Mononukleotid** ab. Der Hauptabbauweg geht weiter unter CO_2-Abspaltung zu **α-Aminomuconat-δ-Semialdehyd** und durch Wasserstoffanlagerung zu **Oxalcrotonat**. Eine weitere Hydrierung führt zu **α-Ketoadipat**, das, wie beim Lysin beschrieben, schließlich über **Acetyl-CoA** in den Citratzyklus mündet.

Nachweis verstärkten Tryptophanabbaus. Indoxylsulfat lässt sich in Gegenwart von Luftsauerstoff leicht zu dem blauen Farbstoff Indigo oxidieren. Im Harn dient dieser Nachweis, der als **Indican-Reaktion** bezeichnet wird, als Indikator für einen vermehrten anoxischen Tryptophanabbau im Darm durch E.-coli-Bakterien. ■

Sekundär modifizierte Aminosäuren. Während der Proteinbiosynthese durch sekundäre Modifizierung veränderte Aminosäuren (s. Kap. 15.2, S. 426) werden nach Hydrolyse der entsprechenden Proteine entweder in die **freie Form** zurückgeführt (z. B. Phosphoserin, Phosphothreonin, Phosphotyrosin, Glycosyl-Asparagin), oder, da sie in dieser modifizierten Form nicht wieder in Proteine eingebaut werden können, zumindest teilweise über den **Harn** ausgeschieden (z. B. Hydroxylysin, Hydroxyprolin, Desmosin, Methylhistidin). Einige können daher als Indikator dienen, z. B. Hydroxyprolin für den Stoffwechsel des Kollagens oder Methylhistidin für die Muskelproteine.

Lokalisation des Aminosäureabbaus. Der Abbau der **verzweigtkettigen Aminosäuren** erfolgt in **Muskeln, Fett, Niere** und **Gehirn**. Diese Gewebe decken hieraus Teile ihres Energiebedarfs. Die Enterozyten des **Darms** verwenden vor allem den Abbau von **Glutamat**, **Glutamin** und **Aspartat** für ihre Energiegewinnung.

Tryptophan kann auch im **Darm** von Darmbakterien abgebaut werden. Hierbei entstehen durch Abbau über Tryptamin die Metaboliten Indoxyl, Indol bzw. Methylindol (Skatol). Skatol bewirkt den typischen Fäzesgeruch. In Pflanzen (Jasmin) ist es dagegen in hoher Verdünnung Bestandteil des Blütendufts. Diese Metaboliten werden teilweise reabsorbiert und in der Leber durch Sulfatierung in harnpflichtige Substanzen verwandelt. Aus Indoxyl wird zum Beispiel Indoxylsulfat (Indican).

Für den Energiebedarf der **Niere** ist vor allem das C-Skelett des **Glutamins** wichtig, das aus der Leber sowie peripheren Organen einen Teil des Stickstoffs abtransportiert. Im **ZNS** werden Aminosäuren vorrangig für die Bereitstellung von **Neurotransmittern** benötigt.

4.2.4 Biogene Aminosäurederivate

Viele Zwischenprodukte des Aminosäurestoffwechsels haben selbst physiologische Funktionen oder finden als Ausgangsverbindungen für die Synthese wichtiger biogener Substanzen Verwendung.

S-Adenosylmethionin. Methionin dient in Form von S-Adenosylmethionin der **Methylgruppenübertragung**. Das dabei entstehende S-Adenosylhomocystein wird enzymatisch zu Homocystein und Adenosin hydrolysiert. Homocystein kann mithilfe von Methylcobalamin zu Methionin remethyliert werden. Cobalamin (**Vitamin B_{12}**) erhält seine Methylgruppe aus dem C1-Stoffwechsel von Methyl-Tetrahydrofolsäure (s. Kap. 11.1.3, S. 311).

S-Adenosylmethionin ist auch Ausgangsprodukt für die Synthese der Polyamine **Spermin** und **Spermidin**. Decarboxyliertes S-Adenosylmethionin und decarboxyliertes Ornithin (**Putrescin**) reagieren zu Spermidin, aus welchem durch Reaktion mit einem weiteren decarboxylierten S-Adenosylmethionin das Spermin entsteht. Spermin und Spermidin sind durch ihre positiven Ladungen in der Lage, mit DNA zu assoziieren und diese zu stabilisieren. Beide Verbindungen sind in vielen Zellen in hoher Konzentration enthalten und spielen unter anderem bei der Zellzykluskontrolle eine Rolle. Spermin ist in höherer Konzentration auch im Sperma enthalten, wovon sich der Name dieser Verbindung ableitet.

β-Alanin. Aus **Aspartat** entsteht durch pyridoxalphosphatabhängige Decarboxylierung β-Alanin. Dieses ist Bestandteil der **Pantothensäure**, die jedoch im menschlichen Stoffwechsel nicht synthetisiert werden kann und Vitamincharakter trägt. Als β-Alanyl-Histidin bzw. β-Alanyl-N-Methylhistidin ist es zudem Bestandteil der antioxidativen Dipeptide **Carnosin** bzw. **Anserin**, die im Gehirn und Muskel zur Beseitigung zytotoxischer reaktiver Sauerstoffspezies beitragen. β-Alanin entsteht auch beim Abbau von Uracil (s. Kap. 12.1.6, S. 341).

Cadaverin und Carnitin. **Cadaverin** ist das Produkt der Decarboxylierung von **Lysin** (Abb. 4.**18**) und entsteht vorrangig bei der Verwesung tierischen Gewebes, es trägt hier zum typischen Verwesungsgeruch bei. Cadaverin ist toxisch (**Leichengift**), wird jedoch in geringen Mengen auch im lebenden Organismus gebildet. Ebenfalls aus Lysin entsteht über Trimethyllysin das **Carnitin**, ein wichtiger Cofaktor für den **Fettsäuretransport** durch die Mitochondrienmembran (S. 250). Carnitin wird allerdings hauptsächlich mit der Nahrung aufgenommen.

NO und Kreatin. Ein funktionell sehr bedeutsamer Botenstoff im Sinne eines Neurotransmitters und intrazellulären Signalmoleküls ist das **Stickstoffmonoxid** (NO, s. S. 650). Dieses kurzlebige Molekül entsteht als NO-Radikal aus **Arginin** in 2 Schritten (einer Hydroxylierung und einer Oxygenierung) durch die katalytische Wirkung der **NO-Synthase**. Gleichzeitig wird dabei Citrullin gebildet. Arginin ist

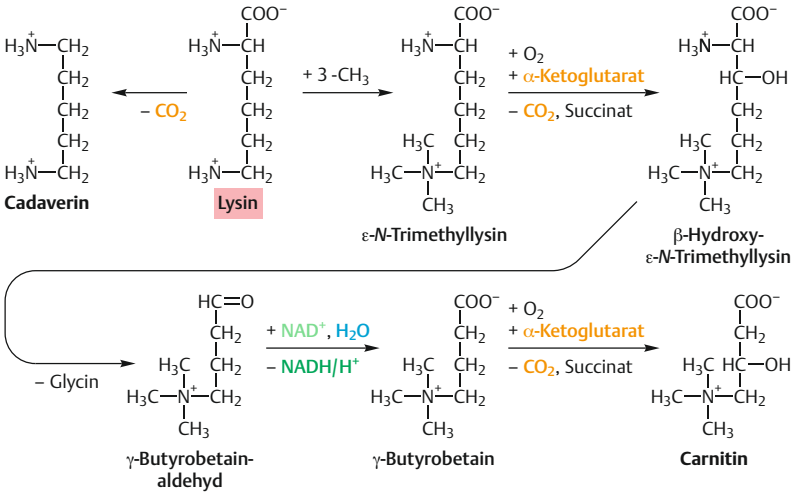


Abb. 4.**18 Synthese von Cadaverin und Carnitin aus Lysin.** Cadaverin ist ein Produkt des Bakterienstoffwechsels. Die Methylierung von Lysin erfolgt proteingebunden, Trimethyllysin wird durch proteolytischen Abbau freigesetzt.

auch das Ausgangsprodukt für die Synthese von **Kreatin** (Abb. 4.**19**), das im Muskel als Kreatinphosphat einen wichtigen Energiespeicher für die Regenerierung von ATP darstellt. Ein Teil des Kreatins zyklisiert spontan zu **Kreatinin** (ca. 1 – 2% pro Tag), das mit dem Harn ausgeschieden wird und im Stoffwechsel durch Neu-

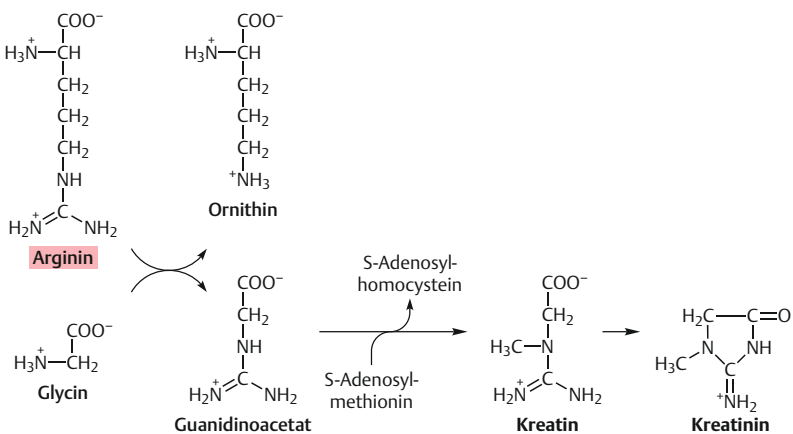


Abb. 4.**19 Synthese von Kreatin.**

synthese ersetzt werden muss. Arginin reagiert dabei mit Glycin unter Bildung von Ornithin und Guanidinoacetat. Letzteres wird durch Methylierung mit S-Adenosylmethionin zu Kreatin. Die Synthese erfolgt in der Niere und der Leber, der Muskel nimmt Kreatin aus dem Blut auf.

γ-Aminobuttersäure (GABA). Ebenso wie **Glutamat** selbst hat die γ-Aminobuttersäure (GABA) eine **Neurotransmitterfunktion** (s. S. 648). GABA entsteht durch Decarboxylierung der α-ständigen Carboxylgruppe von Glutamat mittels Glutamatdecarboxylase. Auch andere Aminosäuren (Glycin) bzw. ihre Derivate (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) haben eine solche Funktion.

Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin. Sie leiten sich von **Tyrosin** ab (Abb. 4.**20**). Eine Hydroxylierung am phenolischen Ring des Tyrosins in ortho-Stellung zur vorhandenen OH-Gruppe (analog dem ersten Abbauschritt von Tyrosin) führt zu **Dopa**, hieraus entsteht durch Decarboxylierung Dopamin. Mit einer weiteren Hydroxylierung, diesmal in der aliphatischen Kette des Moleküls, wird Noradrenalin gebildet, das durch Methylierung an der Aminofunktion zu Adrenalin umgewandelt werden kann (Abb. 4.**20**, vgl. S. 584). Noradrenalin und Adrenalin (die vielfach als Norepinephrin und Epinephrin bezeichnet werden) haben auch als sogenannte **Stresshormone** Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System und den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel.

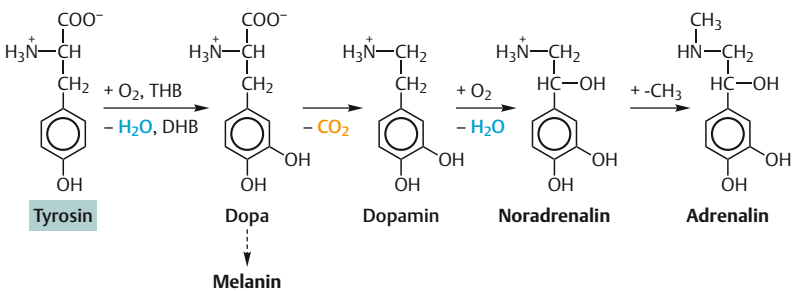


Abb. 4.**20 Synthese der Hormone und Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin aus Tyrosin.** Dopa (Dihydroxyphenylalanin) ist auch Ausgangsprodukt für die Bildung des braunen Farbstoffs Melanin. THB, DHB: Tetra- bzw. Dihydrobiopterin. Die Methylierung von Noradrenalin erfolgt mit S-Adenosylmethionin.

Die Dopaminsynthese der Substantia nigra des Mittelhirns bildet eine wichtige Voraussetzung für die Funktion dopaminerger Neuronen und damit einer Reihe von motorischen Fähigkeiten. Aus bisher nicht vollständig verstandenen Gründen (möglicherweise spielt die Überproduktion des Proteins **α-Synuclein** eine entscheidende Rolle) gehen dopaminsynthetisierende Zellen zugrunde, und es kommt zu dem

typischen klinischen Bild des **Morbus Parkinson** mit Gehstörungen, Fallsucht und wächsernem Gesicht. Mit Dopa, einer Vorstufe des Dopamins, die im Gegensatz zu Dopamin in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, kann die Erkrankung bis zu einem gewissen Grade erfolgreich behandelt werden. ■

Melanin. Von **Tyrosin** geht auch die Melaninsynthese aus. Hierbei handelt es sich um Farbstoffe, die die Grundlage der Pigmentierung der Haare und der Haut bilden, letzteres als Schutzfunktion vor den Wirkungen der UV-Strahlung. In Keratinozyten und Melanozyten wird Tyrosin durch die Wirkung von Tyrosinase und weiteren Enzymen in einen polymeren schwarzbraunen Farbstoff (Eumelanin) umgewandelt. Ein Ausfall eines dieser Enzyme in den genannten Zellen führt zum **Albinismus**.

Der aromatische 6er-Ring des **Ubichinons** (Coenzym Q-10), einem Cofaktor der Chinoproteine und effektiven Redoxkatalysator (s. Kap. 10.1.1), leitet sich ebenfalls vom Tyrosin ab. Als Nahrungsergänzungsmittel wird Coenzym Q-10 fälschlich unter der Bezeichnung Vitamin Q gehandelt, es ist jedoch kein für den menschlichen Organismus essenzieller Nahrungsbestandteil.

Nicotinamidmononukleotid. Als ein wichtiges Nebenprodukt des **Tryptophanabbaus** sei schließlich noch die Synthese von Nicotinamidmononukleotid genannt. Von Acroleyl-β-Aminofumarat (s. oben) führt ein Weg über Chinolinat durch Reaktion mit Phosphoribosylpyrophosphat und CO_2-Abspaltung zu diesem Mononukleotid, das sich mit Adenin zu **NAD** bzw. **NADP** verbinden kann (Abb. 4.**21**). Die Synthese kann auch aus **Nicotinsäure** erfolgen, die als **Niacin** Vitamincharakter hat (**Vitamin B_3**).

Pellagra. Diese Erkrankung, die mit schuppiger Haut, Schleimhautentzündungen und Schäden des ZNS (Demenz) einhergeht (S. 304), ist durch den kombinierten **Mangel** an **Niacin** und **Tryptophan** gekennzeichnet und trat in Europa erstmals mit der Einführung des Mais als einer Hauptnahrungspflanze in Erscheinung (etwa Mitte des 16. Jahrhunderts). Niacin ist in Mais nur in gebundener, für den Menschen nicht resorbierbarer Form enthalten. ■

Primäre Amine. Aus mehreren Aminosäuren (Tyrosin, Tryptophan, Serin, Cystein, Histidin) entstehen durch Decarboxylierung primäre Amine unterschiedlicher physiologischer Funktionalität, zum Teil mit Gewebshormoncharakter. Das geschieht auch durch bakteriellen Abbau im Dickdarm, wobei die Produkte teilweise resorbiert werden und in den Stoffwechsel gelangen.

Tyrosin. So entsteht aus Tyrosin **Tyramin**, das im vegetativen Nervensystem sympathomimetisch wirkt.

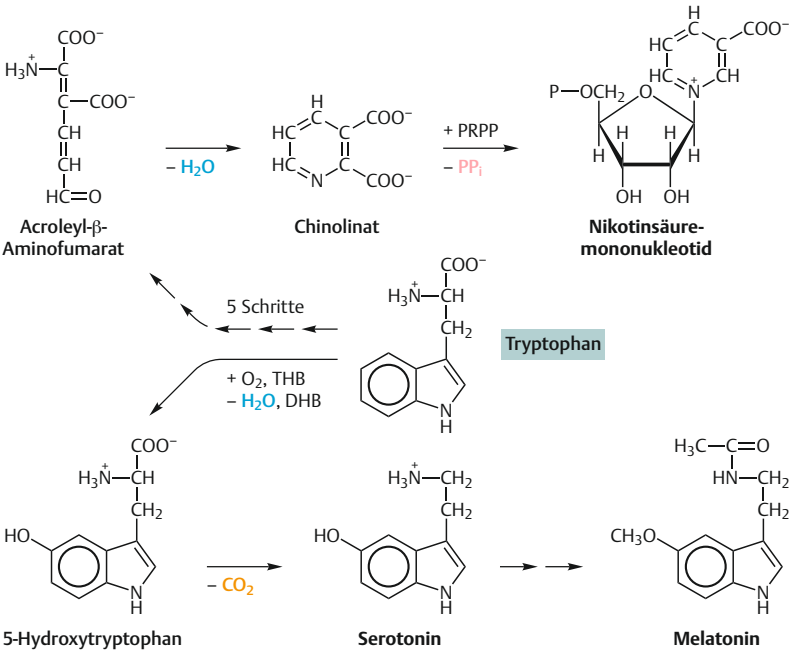


Abb. 4.**21 Synthese von Nicotinsäuremononukleotid, des Neurotransmitters Serotonin und des Hormons Melatonin aus Tryptophan.**

Tryptophan. Aus Tryptophan wird durch Decarboxylierung **Tryptamin**. Die hydroxylierte Form, 5-Hydroxytryptamin (Abb. 4.**21**), ist unter der Bezeichnung **Serotonin** als Neurotransmitter bekannt, hat zudem eine gefäßverengende Wirkung und ist an der Regulation der gastrointestinalen Motilität beteiligt. Aus Serotonin kann in speziellen Zellen der Hypophyse durch Acetylierung und Methylierung das Hormon **Melatonin** gebildet werden, das den zirkadianen Rhythmus steuert.

Serin. Aus Serin entsteht **Ethanolamin** und durch N-Methylierung N-Trimethylethanolamin (**Cholin**) (Abb. 4.**22**). Sowohl Ethanolamin als auch Cholin sind als hydrophile Kopfgruppen Bestandteil von Phospholipiden der Zellmembranen (Phosphatidylethanolamin, -cholin, s. Kap. 20.1.2, S. 516). Cholin ist zudem in mit Essigsäure veresterter Form als **Acetylcholin** ein wichtiger Neurotransmitter. Von Cholin leitet sich auch Trimethylglycin (**Betain**) ab, das ähnlich wie Methyltetrahydrofolsäure und S-Adenosylmethionin im Stoffwechsel als Methylgruppenüberträger fungieren kann.

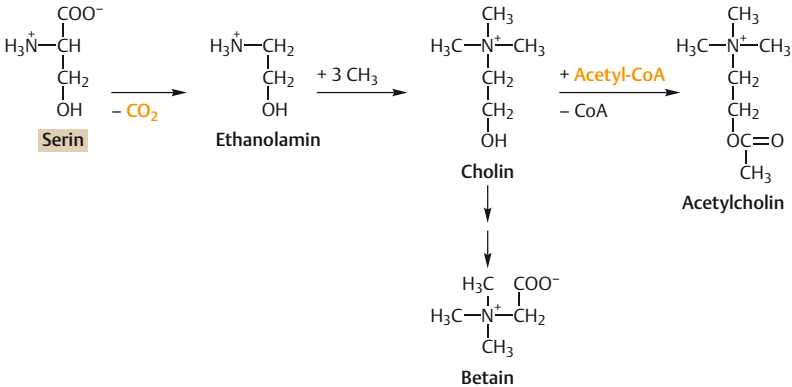


Abb. 4.**22 Die Neurotransmitter Cholin und Acetylcholin sowie der Methylgruppendonator Betain entstehen aus Serin.**

Cystein. Aus Cystein entsteht durch Decarboxylierung **Cysteamin**, dieses ist Bestandteil des **Coenzym A**. Durch Decarboxylierung der oxidierten Form des Cysteins, dem Cysteinsulfinat, und anschließende weitere Oxidation der Sulfingruppe zur Sulfonsäure entsteht das **Taurin** (2-Aminoethansulfonsäure). Diese Verbindung hat zytoprotektive Wirkungen und kommt in Muskel- und Hirnzellen in relativ hoher Konzentration vor. Zudem ist es als **Taurocholsäure** Bestandteil der Gallensäuren.

Histidin. Das Decarboxylierungsprodukt des Histidins, **Histamin**, ist ein Gewebshormon, das in vielen Körperzellen gebildet und gespeichert werden kann. Im Respirations- und Gastrointestinaltrakt führt es zur Kontraktion der glatten Muskulatur, im vaskulären System zur Gefäßerweiterung. In den Belegzellen der Magenschleimhaut stimuliert es die Freisetzung von Magensäure. Aus Mastzellen und anderen histaminspeichernden Zellen der Schleimhäute kann es durch IgE-vermittelte Immunreaktionen freigesetzt werden.

Hepatische Enzephalopathie. Im Dickdarm werden aufgrund bakterieller Fäulnisprozesse aus Aminosäuren Amine freigesetzt, die teilweise resorbiert werden. Chronische Lebererkrankungen können dazu führen, dass die Detoxifizierung dieser Amine durch Koppelung mit Sulfat oder Glucuronat unzureichend stattfindet. Der Überschuss an toxischen Aminen führt dann zu Störungen im ZNS, u. a. mit psychischen Auffälligkeiten wie Gedächtnis-, Orientierungs- und Sprachstörungen, aber auch erhöhtem Muskeltonus. Hepatische Enzephalopathie kann auch andere Ursachen haben, z. B. eine erhöhte Ammoniakkonzentration durch Störungen des Harnstoffzyklus. ■

5 Peptide und Proteine

Wolfgang Höhne

5.1 Funktionelle Kategorien

Peptide sind **Oligomere** aus **Aminosäuren**, die über Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Ab einer bestimmten Kettenlänge spricht man von **Polypeptiden** – die hochmolekularen Polypeptide werden allgemein als **Proteine** (früher: Eiweiße) bezeichnet.
Peptide und Proteine sind die **Funktionsträger** des Organismus mit einer Vielzahl unterschiedlicher Aufgaben. Ihre zelluläre Synthese und ihre Verteilung innerhalb der Zelle im Zytosol bzw. in subzellulären Organellen sind streng reguliert. Viele Proteine, und insbesondere auch Peptide, werden von Zellen sezerniert und üben ihre Funktionen extrazellulär aus.
Die **Aminosäuresequenzen** von Peptiden und Proteinen sind in der Regel in der **DNA** kodiert. Ausgehend von der DNA und Überschreibung (= Transkription) der kodierenden Sequenzen in mRNA werden die Proteine im Rahmen der Translation an den Ribosomen synthetisiert.

5.1.1 Peptide

Die funktionellen Peptide werden zumeist aus Polypeptidketten durch **partielle Proteolyse**, d. h. mithilfe spezieller Proteasen, freigesetzt. Ihre Länge kann daher bei gleicher oder ähnlicher biologischer Aktivität variieren, je nach verwendeter Schnittstelle oder sekundärer Abspaltung weiterer Aminosäuren. Eine **Ausnahme** bilden lediglich einige mikrobielle Peptide und beim Menschen das **Glutathion**, die direkt durch schrittweise enzymatische Synthesen entstehen.

Kurze Peptide werden nach der Zahl ihrer Aminosäuren bezeichnet, z. B. **Di-, Tri-** oder **Tetrapeptide** mit 2, 3 oder 4 Aminosäuren, längere Peptide heißen **Oligopeptide**. Peptide sind im Gegensatz zu den meisten Proteinen in wässriger Lösung hochflexibel und bilden erst bei Bindung an ihr Zielmolekül (z. B. ein Rezeptorprotein) eine definierte Raumstruktur (Konformation) aus. Der Übergang von größeren Oligopeptiden zu den eigentlichen **Polypeptiden** (Proteinen) ist fließend. Beim Menschen wird meist Insulin als das kleinste Protein angesehen, es weist mit 51 Aminosäuren eine molekulare Masse von 5,77 kDa auf.

In manchen Tieren und Pflanzen existieren noch deutlich kleinere Proteine mit definierter Raumstruktur, sogenannte Mikroproteine, z. B. die Trypsininhibitoren vieler Gurkenpflanzen mit weniger als 30 Aminosäuren oder die als Cyclotide bezeichneten zyklischen Miniproteine

einiger Pflanzen mit 28 – 37 Aminosäuren und unterschiedlicher, zum Teil insektizider Funktion.

Funktionen. Peptide erfüllen überwiegend **regulatorische** oder **neurotrope Funktionen**, sind aber auch an der **unspezifischen Infektabwehr** beteiligt. Als besonders wichtige Regulatoren sind die **Peptidhormone** zu nennen. Einige Beispiele für funktionelle Peptide sind in Tab. 5.**1** angeführt.

Tab. 5.**1** **Beispiele für biogene Peptide**

Peptid	Sequenz	Funktion
TRF	Glu-His-Pro	Thyrotropin-Freisetzungsfaktor
Glutathion	γ-Glu-Cys-Gly (Abb. 25.**32a**)	Schutzfunktion gegen oxidativen Stress
Enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met(-Leu)	schmerzbetäubende Wirkung
Bradykinin	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	gefäßerweiterndes Gewebshormon
Somatostatin	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys	Somatotropinfreisetzung inhibierendes Hormon

Pathologische Veränderungen werden im Labor teilweise durch den Nachweis charakteristischer Peptide festgestellt. Die erhöhte Konzentration z. B. von Peptidhormonen wird dazu mit einem speziellen Test, dem **ELISA** (engl.: **E**nzyme-**l**inked **I**mmuno **S**orbent **A**ssay) bestimmt. Hierbei kommen gegen das gesuchte Peptid gerichtete hochspezifische Antikörper zum Einsatz. Die Quantifizierung erfolgt – entsprechend der Bezeichnung – über die photometrische Messung einer Farbreaktion. Diese wird durch ein antikörpergekoppeltes Enzym katalysiert. ■

5.1.2 Proteine

Während sich die Funktionen von Peptiden in Organismen auf wenige Bereiche reduzieren lassen, sind die Aufgaben der Proteine außerordentlich vielfältig. Entsprechend hoch ist die Anzahl unterschiedlicher Proteine eines Organismus, was aus kompletten Genomsequenzierungen abgeschätzt werden kann (Tab. 5.**2**). Durch die variable Verknüpfung verschiedener kodierender Bereiche nach der Transkription (**Spleißen**, S. 411) und durch **sekundäre Modifizierungen** bereits synthetisierter Polypeptidketten erhöht sich die Variabilität zusätzlich. So können wir beim Menschen von ca. 20 000 für Proteine kodierende Genbereiche ausgehen. Die Gesamtzahl der tatsächlich vorhandenen unterschiedlichen Proteine liegt dagegen nach Schätzungen bei über 100 000.

Allerdings werden niemals in jeder Körperzelle alle kodierten Proteine gleichzeitig synthetisiert, das sogenannte **Expressionsmuster** ist in den ca. 200 Zellar-

Tab. 5.**2 Anzahl kodierender Gene in Virus- und Organismengenomen**. In diesen Fällen handelt es sich um komplett sequenzierte Genome. Die angegebenen Genzahlen sind trotzdem nur Näherungen, da nicht alle potenziell für Proteine kodierenden Genomsequenzabschnitte tatsächlich translatiert werden, d. h. zur Synthese eines funktionellen Proteins führen. (Quelle: http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/G/GenomeSizes.html)

Organismus	Genomgröße [Basen]	Anzahl Gene
Humanes Immundefizienzvirus (Virus)	8×10^3	11
Bakteriophage Lambda (Virus)	5×10^4	80
Haemophilus influencae (Bakterium)	$1{,}8 \times 10^6$	1738
Plasmodium falciparum (Einzeller)	$2{,}3 \times 10^7$	5268
Saccharomyces cerevisiae (Hefepilz)	$1{,}25 \times 10^7$	5770
Arabidopsis thaliana (Pflanze)	$1{,}15 \times 10^8$	~28 000
Caenorhabditis elegans (Wurm)	$1{,}0 \times 10^8$	19 427
Drosophila melanogaster (Insekt)	$1{,}2 \times 10^8$	13 379
Tetraodon nigroviridis (Fisch)	$3{,}4 \times 10^8$	27 918
Homo sapiens (Säuger)	$3{,}3 \times 10^9$	~20 500

ten, aus denen unser Körper besteht, sehr unterschiedlich. Die individuelle Ausprägung der Proteinausstattung einer Zelle ist vom funktionellen Zustand abhängig und wird als **Proteom** bezeichnet. Dieser Begriff entstand in Anlehnung an die Bezeichnung für die Gesamtheit der Erbinformation, das Genom.

Proteinfunktionen. Die Funktionen der Proteine in Organismen sind viel diverser als diejenigen der Peptide. Man kann sicherlich zu Recht sagen, dass Leben unter den Bedingungen unseres Planeten ohne Proteine nicht vorstellbar wäre, trotz mancher Spekulationen über die Existenz einer reinen „RNA-Welt" in der frühesten Phase der Evolution.

Die Aminosäuresequenzen der Proteine können sich nicht selbst reproduzieren. Dazu benötigen sie die Hilfe der **Basensequenzen von Nukleinsäuren**, die ihrerseits zur Selbstreplikation in der Lage sind. Diese Koppelung zweier hocheffektiver Systeme, nämlich die Fähigkeit der Nukleinsäuren zur Selbstreproduktion und zur Informationsverschlüsselung einerseits und die strukturelle und damit funktionelle Vielfalt der Proteine andererseits, ermöglichte die Entwicklung hochkomplexer, multizellulärer Organismen, ihre erfolgreiche Verbreitung und ihre enorme Anpassungsfähigkeit an sich verändernde Verhältnisse.

Die vielfältigen **Funktionen** von Proteinen lassen sich in einige typische Kategorien zusammenfassen:

- Struktur- und Gerüstfunktionen,
- Katalyse von Stoffwechselreaktionen,

Tab. 5.**3 Beispiele für funktionelle Kategorien von Proteinen im Organismus.** Durch strukturelle Besonderheiten sind diese Proteine oft ihren Funktionen speziell angepasst.

Kategorie	Protein	spezielle Funktion
Struktur	Tubulin, Actin, Keratin	Bestandteile vom Zytoskelett
Katalyse	Pepsin, Trypsin, Elastase	Verdauungsproteasen in Magen und Darm
Transport	Hämoglobin, Transferrin	O_2- bzw. Fe-Transporter
Speicher	Myoglobin, Ferritin, Lactalbumin	O_2- bzw. Fe-Speicher Aminosäurespeicher
Regulation	Insulin, Insulinrezeptor α1-Antitrypsin	KH- und Lipidstoffwechsel Elastase-Inhibitor
Abwehr	Immunglobuline, Lysozym	spezifische und unspezifische Antigenerkennung
Bewegung	Actin, Myosin	Muskelkontraktion
Faltungshilfen	HSP60, CCT	Aggregationsschutz für Proteine
Sensoren	Rhodopsin, T2R1	Lichtsensor im Sehprozess Rezeptor für den Bittergeschmack

- Speicher- und Transportfunktionen,
- Signalübertragung und regulatorische Funktionen,
- Infektionsabwehr,
- Bewegungsfunktionen,
- Faltungshilfen und
- sensorische Funktionen.

In Tab. 5.**3** sind zu jeder dieser Kategorien einige Beispiele angeführt. Die wichtigste Gruppe sind hierbei sicherlich die **Enzyme**, die Biokatalysatoren der anabolen und katabolen Stoffwechselwege. Ihnen wird daher ein gesondertes Kapitel gewidmet sein.

5.2 Aminosäurezusammensetzung

Die Proteine aller Organismen sind aus den gleichen **21 proteinogenen Aminosäuren** zusammengesetzt. Auch der relative Anteil dieser Aminosäuren ist zumeist vergleichbar, wobei sehr stark spezialisierte Proteine, wie die basischen Kernproteine (Histone) oder spezielle fibrilläre Proteine (Kollagen, Elastin) eine Ausnahme bilden können. Durch **sekundäre Modifizierung** nach der Proteinbiosynthese werden einige Aminosäuren zusätzlich verändert, z. B. durch Hydroxylierung, Phosphorylierung oder Carboxylierung.

Bakterielle, virale, pflanzliche oder Säugerproteine unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Aminosäurezusammensetzung, jedoch kommen einige Aminosäuren häufiger vor als andere:

- **Glycin, Alanin** und **Leucin:** deutlich häufiger als rein statistisch zu erwarten wäre
- **Methionin, Cystein** oder **Tryptophan:** sehr viel seltener
- **Prolin:** besonders häufig enthalten in den fibrillären Proteinen Kollagen und Elastin
- **Arginin** und **Lysin:** als Aminosäuren mit positiv geladener Seitenkette besonders häufig in basischen Histonen
- **Selenocystein:** extrem selten

Beim Menschen kennen wir nur ca. 25 Proteine, die Selenocystein enthalten. Davon sind noch einige in die Selenrekrutierung einbezogen als Voraussetzung dafür, dass diese spezielle Aminosäure für die Proteinbiosynthese zur Verfügung steht. Selenocysteinhaltige Proteine erfüllen allerdings wichtige zelluläre Schutzfunktionen im Organismus gegen reaktive Sauerstoffspezies.

Aminosäureanalyse. Nach kompletter Hydrolyse eines Polypeptids kann die Aminosäurezusammensetzung mithilfe automatisierter Aminosäureanalysatoren bestimmt werden. Hierbei wird das entstandene Aminosäuregemisch chromatografisch aufgetrennt und anschließend werden die einzelnen Aminosäuren nach Anfärbung mit Ninhydrinreagens fotometrisch quantifiziert. ■

Die **Variabilität** der Sequenz von Polypeptidketten ist außerordentlich hoch trotz der Beschränkung auf überwiegend 20 verschiedene Aminosäuren, woraus sich die funktionelle Vielfalt der Proteine erklärt. Den Einbau unterschiedlicher Aminosäuren vorausgesetzt, sind von jedem Dipeptid 2 Varianten möglich, zum Beispiel Ala-Ser und Ser-Ala. Für ein Tripeptid existieren bereits 6 Möglichkeiten der Anordnung: Ala-Ser-Phe, Ala-Phe-Ser, Phe-Ala-Ser, Phe-Ser-Ala, Ser-Ala-Phe, Ser-Phe-Ala usw.

Lässt man in jeder Position alle 20 Aminosäuren zu, steigt diese Variabilität sehr schnell ins Unermessliche. Für ein Polypeptid aus 100 Aminosäuren sind theoretisch 20^{100} Varianten denkbar, eine Zahl, die die Summe aller Atome und Moleküle des Weltalls bei Weitem übersteigt.

5.3 Peptidbindung

Die einzelnen Aminosäuren eines Peptids oder Proteins sind linear in einer Kette über **Peptidbindungen** miteinander verbunden. Es handelt sich um **Säureamidbindungen**, bei denen der Carboxylrest in C1-Position einer Aminosäure stets mit der Aminogruppe in C2-Position (C_α) einer weiteren Aminosäure verknüpft wird.

5

In wässriger Lösung sind Peptidbindungen thermodynamisch instabil. Ihre Ausbildung erfordert Energie, was bedeutet, dass bei ihrer Spaltung Energie frei wird. Eine hohe Aktivierungsenergie dieser Reaktion verhindert jedoch die sofortige Hydrolyse. Daher ist ein Polypeptid auch bei Raum- oder Körpertemperatur beständig. Enzymkatalysiert können Peptide und Proteine im Organismus jedoch durch **Peptidasen** bzw. **Proteasen** problemlos abgebaut werden.

Die freien Elektronen liegen in der Peptidbindung delokalisiert vor. Dadurch entstehen am Stickstoff- und Sauerstoffatom Partialladungen und die Peptidbindung erhält einen **partiellen Doppelbindungscharakter**. Er verhindert eine freie Drehbarkeit um diese Bindung. C=O und N–H bilden zusammen mit der Peptidbindung annähernd eine Ebene, die Seitenketten der beteiligten Aminosäuren sind zur Peptidbindung in **Trans-Konfiguration** angeordnet (Abb. 5.**1**). Diese Anordnung verhindert sterische Behinderungen insbesondere voluminöser Seitenketten und wird bereits bei der Biosynthese der Polypeptide am Ribosom festgelegt.

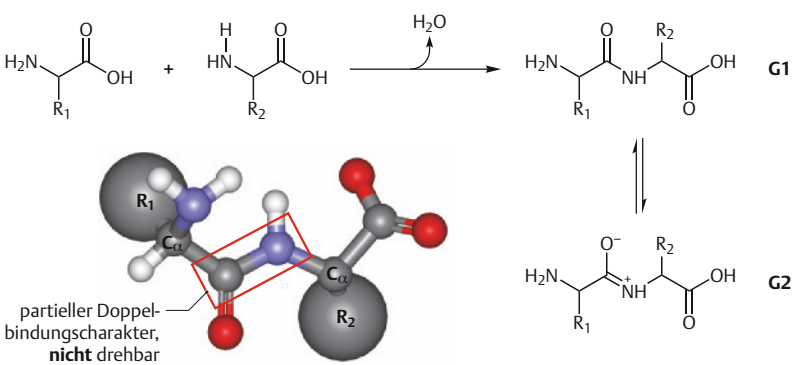


Abb. 5.**1 Peptidbindung.** Die Säureamidbindung zwischen 2 Aminosäuren entsteht durch Wasserabspaltung. Der partielle Doppelbindungscharakter entspricht einem Gleichgewicht zwischen 2 Grenzstrukturen (G1 und G2). Die Seitenketten in trans-Konfiguration (R_1 und R_2) sind vereinfacht als Sphären dargestellt.

Die Peptidbindung ist die wichtigste kovalente Verknüpfung der Aminosäuren in Proteinen, jedoch können zusätzliche kovalente Vernetzungen durch die Oxidation der SH-Gruppen zweier benachbarter Cysteinseitenketten zu einer **Disulfidbrücke** entstehen. Ein Sonderfall sind zudem **kovalente Quervernetzungen** aus der Reaktion sekundär modifizierter Aminosäureseitenketten. Diese kommen bei einigen Bindegewebsproteinen, speziell dem Kollagen, vor.

Peptidsynthese. Prinzipiell können Polypeptidketten auch chemisch synthetisch hergestellt werden. Hierzu dient die **Merrifield-Synthese**, bei der gekoppelt an ein Harz speziell aktivierte Aminosäuren sukzessive zu einer Polypeptidkette verknüpft werden. Reaktive Seitenketten werden mit Schutzgruppen geblockt, um die Linearität der wachsenden Kette zu gewährleisten. Diese Synthese gestattet auch den Einbau nicht proteinogener Aminosäuren, was zur Stabilisierung gegen proteolytischen Abbau unter physiologischen Bedingungen ausgenutzt werden kann. ■

5.4 Allgemeine Proteinstruktur

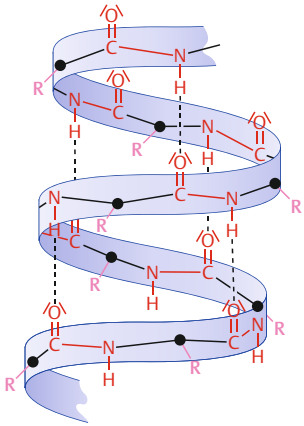
Eine wesentliche Voraussetzung für die biologischen Funktionen der Proteine ist neben der Vielfalt möglicher Aminosäuresequenzen vor allem die Fähigkeit, sich in definierte **Raumstrukturen** zu falten. Erst diese sogenannten **nativen Strukturen** sind funktionell. Sie können sich spontan ausbilden, da sie in der Regel den thermodynamisch stabilsten Zustand darstellen, auch wenn die Zelle über eine Reihe von Mechanismen verfügt, diese Faltung zu beschleunigen und Fehlfaltungen zu verhindern bzw. zu eliminieren. Man unterscheidet:

- **Primärstruktur** = Aminosäuresequenz
- **Sekundärstruktur** = regionale Struktur über Wasserstoffbrückenbindungen, α-Helix oder β-Faltblatt
- **Tertiärstruktur** = räumliche Anordnung der Polypeptidkette
- **Quartärstruktur** = Zusammenlagerung von mehreren Proteinuntereinheiten

Die Stabilisierung der nativen Proteinstruktur wird durch eine Reihe von Bindungskräften bewirkt, die wir im Folgenden näher betrachten werden und an denen unter anderem auch die Seitenketten der Aminosäuren wesentlich beteiligt sind. Die native Struktur ist daher sozusagen bereits in der Aminosäuresequenz verschlüsselt.

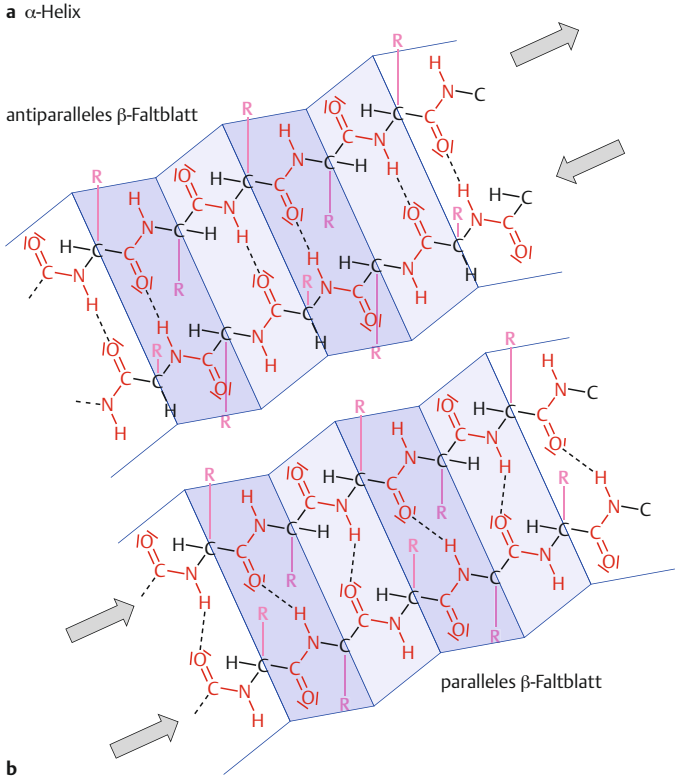
5.4.1 Strukturebenen der Proteine

Zum besseren Verständnis von Proteinstrukturen werden diese in verschiedene Strukturebenen unterteilt, man spricht von einer **Strukturhierarchie**.



a α-Helix

Abb. 5.**2 Grundformen der Sekundärstruktur: α-Helix (a) und β-Faltblatt (b).** Die stabilisierenden H-Brücken zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Stickstoff der Peptidbindungen sind gestrichelt eingezeichnet. (aus: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie. Thieme, 2009)



b

Primärstruktur. Sie ist noch kein eigentliches Strukturelement, sondern bezeichnet lediglich die **Sequenz** der Aminosäuren. Durch die Primärstruktur werden alle weiteren Strukturebenen vorbestimmt.

Sequenzanalyse. Die Sequenz von Polypeptiden, sofern sie sich nicht aus einer bekannten kodierenden Basensequenz ableiten lässt, kann auf chemischem Wege durch schrittweise Abspaltung und Identifizierung der einzelnen Aminosäuren vom N-Terminus her entziffert werden (**Edman-Abbau** mit Phenylisothiocyanat, chromatografische Identifizierung der Aminosäurederivate). Die automatisierte Prozedur in Sequenatoren reicht bis zu ca. 60 Abbauschritten. Längere Polypeptide werden zuvor proteolytisch in einzelne Fragmente zerlegt. Alternativ werden heute auch **massenspektrometrische Methoden** zur Aufklärung kürzerer Sequenzabschnitte verwendet, speziell zum Beispiel zur Identifizierung bislang unbekannter Bindungspartner in zellulären Signalkaskaden. ■

Sekundärstruktur. Sie entsteht durch einige begrenzte Möglichkeiten der regulären Ausbildung sogenannter Wasserstoffbrückenbindungen (**H-Brücken**) zwischen N- und O-Atomen benachbarter Peptidbindungen. Diese H-Brücken zwingen die Polypeptidkette entweder in eine helikale Konformation (**α-Helix**) oder es bilden sich H-Brücken zwischen 2 oder mehreren parallel oder antiparallel laufenden Polypeptidabschnitten aus. Letztere Anordnung ähnelt einem gefalteten Blatt Papier und wird daher als **β-Faltblatt** bezeichnet (Abb. 5.**2**).

Neben der α-Helix existieren noch weitere Helixformen, die jedoch in natürlichen Proteinen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Lediglich die **Tripelhelix** des Bindegewebeproteins **Kollagen** und verwandter Proteine verdient eine besondere Erwähnung.

β-Faltblattstrukturen sind meist mehr oder weniger in sich verdrillt, da die H-Brücken eine bestimmte Geometrie erzwingen, und können zu einer Art Fass geschlossen sein, der **β-Barrel-Struktur** (Abb. 5.**3**). Kurze, H-Brücken-stabilisierte Rückfaltungen der Polypeptidkette zählen ebenfalls zu den β-Sekundärstrukturen und werden β-(Haarnadel-)Schleifen genannt, üblicher ist die englische Bezeichnung **β-Turn** (Abb. 5.**3**).

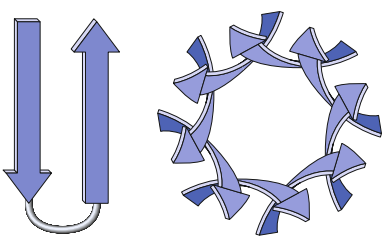
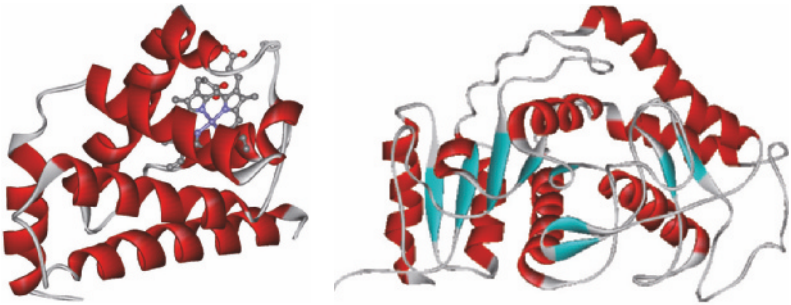


Abb. 5.**3 Spezielle Formen der β-Sekundärstruktur.** Links ein β-Turn (β-Schleife), rechts ein aus parallel angeordneten β-Strängen bestehendes β-Barrel (β-Fass).



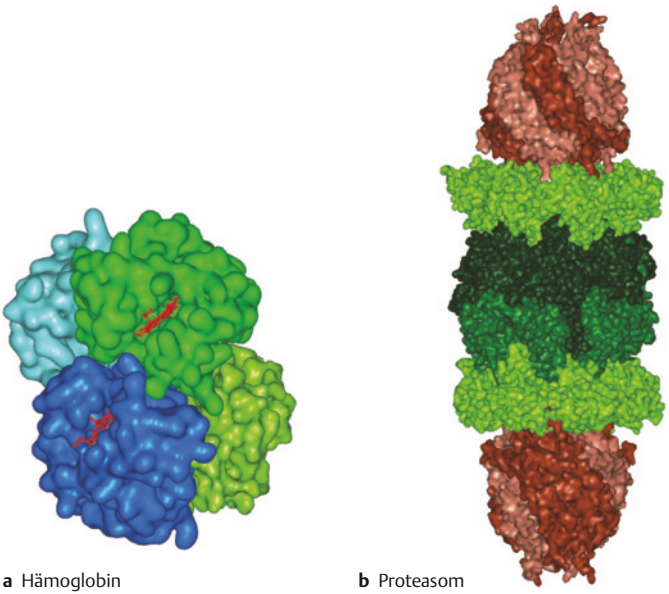
a Myoglobin **b** Lactatdehydrogenase

Abb. 5.**4 Tertiärstruktur. a** Das Myoglobin, ein Sauerstoffspeicher des Muskels, enthält nur α-Helices als Sekundärstrukturelemente. **b** Die Lactat-Dehydrogenase, ein Enzym der Glykolyse, weist verschiedene Sekundärstrukturelemente auf.

Tertiärstruktur. So nennt man die definierte **Anordnung der Sekundärstrukturelemente im Raum** – die eigentliche native Struktur, wobei die verschiedenen Sekundärstrukturelemente zumeist durch ungeordnete Abschnitte miteinander verbunden sind. Auch diese ungeordneten Bereiche sind innerhalb der Struktur eindeutig festgelegt (Abb. 5.**4**). Aus der Tertiärstruktur ergibt sich bereits die unterschiedliche Form von Proteinmolekülen.

Quartärstruktur. Einige Proteine, vorwiegend mit regulatorischer Funktion, bestehen aus mehr als einer Polypeptidkette. Sie werden als **oligomere Proteine** bezeichnet, die einzelnen Ketten als **Untereinheiten**. Diese meist durch nicht kovalente Wechselwirkungen assoziierten (aber gelegentlich durch Disulfidbrücken zwischen den Ketten stabilisierten) Untereinheiten können identisch sein, sich aber auch unterscheiden, wie z. B. bei Enzymen mit katalytischen und regulatorischen Elementen. Wir sprechen dann von Homo- bzw. Heterodimeren, -trimeren usw. Das für den Sauerstofftransport im Blutplasma zuständige Hämoglobin ist ein Heterotetramer, bestehend aus je 2 α- und 2 β-Ketten (Abb. 5.**5**). Wir kennen sehr große komplexe Proteinmoleküle mit einer Vielzahl von Untereinheiten: z. B. bestehen die für den Abbau zellulärer Proteine zuständigen **Proteasomen** (spezielle proteolytische Riesenmoleküle der Zelle) aus 4 Ringen von je 7 Untereinheiten, in denen die Proteasefunktion lokalisiert ist, jeweils an der Ober- und Unterseite gedeckelt von Proteinkomplexen mit regulatorischer Funktion (Abb. 5.**5**).

Zwangsläufig ist der Übergang vom Begriff der Quartärstruktur für ein aus mehreren Polypeptidketten bestehendes Protein zu **multifunktionellen Proteinkomplexen** wie dem Fettsäuresynthase-Komplex (S. 229) oder den aus Tausenden von Untereinheiten bestehenden filamentösen Mikrotubuli (S. 124) fließend.



a Hämoglobin **b** Proteasom

Abb. 5.**5 Quartärstruktur.** Das adulte Hämoglobin (**a**) ist ein Tetramer aus je 2 Polypeptidketten mit etwas abweichender Sequenz, hier jeweils farblich gleich kodiert. Der Proteasomenkomplex (**b**) besteht aus 4 Ringen mit jeweils 7 Untereinheiten und (bei Eukaryonten) 2 regulatorischen „Deckeln" mit nochmals je 7, also insgesamt 42 Untereinheiten.

Auch die Capside von Viren bestehen aus einigen Hundert bis sogar (beim Tabak-Mosaikvirus) über 2000 sehr regulär angeordneten Proteinmolekülen, die eine Suprastruktur ausbilden, ohne dass man hier noch von Quartärstruktur im eigentlichen Sinne sprechen kann.

Proteine mit ähnlicher Aminosäuresequenz und gleicher Funktion innerhalb eines Organismus werden als **Isoproteine**, im Falle von Enzymen als **Isoenzyme** bezeichnet. Bei Proteinen mit Quartärstruktur können die Untereinheiten dementsprechend aus zwar unterschiedlichen, jedoch in der Sequenz ähnlichen Polypeptidketten bestehen, wie das z. B. beim Hämoglobin oder bei der Lactat-Dehydrogenase der Fall ist.

Die verschiedenen Varianten der Polypeptidketten werden in der Regel von unterschiedlichen Genen kodiert, das Expressionsmuster solcher Isoproteine bzw. Isoenzyme kann sich daher zell- und damit organspezifisch unterscheiden.

Die **Isoenzymdiagnostik**, also die Identifizierung spezieller durch Organschäden aus den Zellen in das Blutplasma gelangter Isoenzyme, dient der Differenzialdiagnostik:

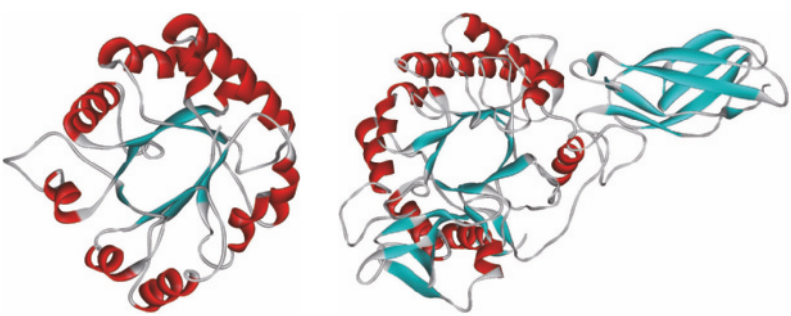
- Die herzmuskelspezifische **Kreatinkinase CK-MB** zum Beispiel ist ein Indikator für einen **Herzinfarkt** im Unterschied zur Kreatinkinase des Skelettmuskels (CK-MM), die bei verstärkter sportlicher Aktivität freigesetzt wird.
- Die tetramere **Lactat-Dehydrogenase** (**LDH**) ist aus 2 verschiedenen Untereinheiten assoziiert, deren organspezifisches Expressionsmuster zur Ausbildung von 5 Isoenzymen in unterschiedlichem Mengenverhältnis führt (A4, A3B, A2B2, AB3, B4). Nach elektrophoretischer Auftrennung lässt das Verhältnis der 5 Isoenzymvarianten auf die Organherkunft schließen. LDH kann z. B. bei **Herzerkrankungen**, **Hepatitis** oder **Lungenembolie** erhöht sein. ■

5

5.4.2 Faltungsfamilien und Proteindomänen

Bei funktionell sehr unterschiedlichen Proteinen finden sich oft ähnliche Faltungen, das heißt Tertiärstrukturen, der Polypeptidkette. Die Proteine lassen sich daher nach Faltungsfamilien kategorisieren, die sich häufig – aus evolutionärer Sicht – auf eine gemeinsame evolutionäre Vorstufe zurückführen lassen.

So ist zum Beispiel die als **TIM-Barrel** bezeichnete typische Faltung des Glykolyse-Enzyms Triosephosphat-Isomerase auch bei vielen anderen Proteinen anzutreffen, gelegentlich auch nur als Teilbereich einer Proteinstruktur in Verbindung mit zusätzlichen Strukturelementen, wie bei der **Chitinase**. Dieses Enzym dient beim Menschen der unspezifischen Infektabwehr (Abb. 5.**6**). Solche mehr oder weniger unabhängigen Faltungsbereiche bei Proteinen werden als **Domänen** bezeichnet. Diese sind oft auch funktionell voneinander abgegrenzt, im Falle der Chitinase unterscheidet man die katalytische TIM-Barrel-Domäne und die Chitin-Bindungsdomäne.



a Triosephosphat-Isomerase **b** Chitinase

Abb. 5.**6** **Faltungsfamilien: TIM-Barrel.** **a** Triosephosphat-Isomerase, ein Glykolyse-Enzym, nach dem dieser Faltungstyp bezeichnet ist. **b** Bakterielle Chitinase mit einem TIM-Barrel als katalytischer Domäne und einer zusätzlichen Chitin-Bindungsdomäne. Das TIM-Barrel besteht generell aus einem zentralen β-Fass mit 8 parallelen β-Strängen, umgeben von 8 α-Helices.

Andere typische Domänenstrukturen sind die **ATP-Bindungsdomänen** ATP-abhängiger Proteine, **EF-Hand-Calciumbindungsdomänen** mit regulatorischer Funktion, die „**Kringeldomänen**" bestimmter Proteine des Blutgerinnungssystems oder **Zinkfinger-Domänen** bei DNA-bindenden Proteinen. Solche strukturell unabhängigen Domänen können durch vielfältige Kombination zu Proteinen mit sehr unterschiedlichen komplexen Funktionen führen. Es kommt auch vor, dass gleichartige Domänen vielfach hintereinander angeordnet sind, wie die Domänen der Immunglobuline (Abb. 5.**7**) oder des Muskelproteins Titin mit mehr als 120 Domänen. Dieser modulare Aufbau von Proteinen bildete eine wichtige Voraussetzung für die beschleunigte Evolution neuer zellulärer Strukturen oder Stoffwechselfunktionen unter einem entsprechenden Selektionsdruck.

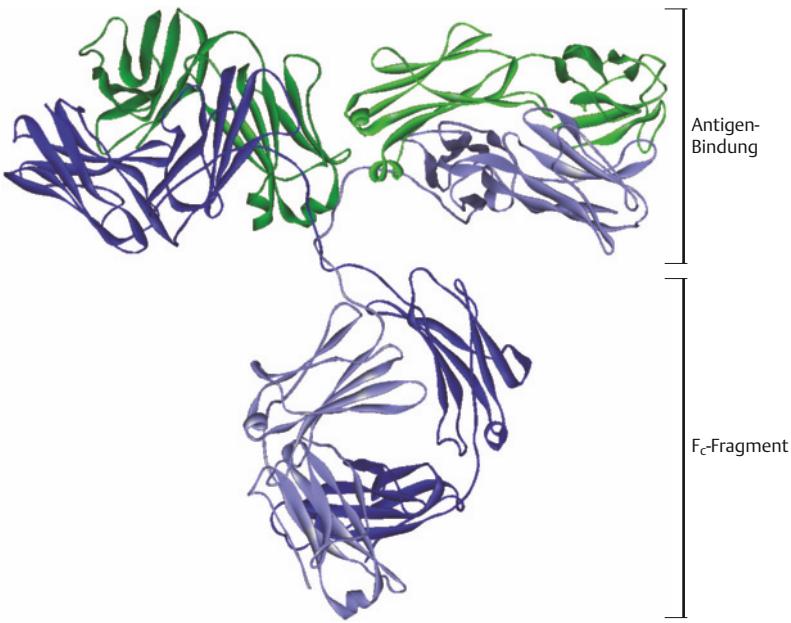


Abb. 5.**7 Modularer Aufbau von Proteinen unter Verwendung funktionell unterschiedlicher Domänen.** Bei den Immunglobulinen der IgG1-Klasse vermittelt jeweils eine sogenannte variable Domäne der leichten und schweren Kette die Antigenbindung. Konstante Domänen der schweren Kette dagegen sind für die Bindung an F_c-Rezeptoren spezieller „Fresszellen", der Phagozyten, zuständig. Insgesamt besteht der Antikörper aus 12 Domänen mit ähnlicher Faltungstopologie.

5.4.3 Strukturstabilisierende Kräfte

Während die Sekundärstrukturen der Proteine überwiegend durch Wasserstoffbrücken stabilisiert sind, trägt eine Vielzahl zusätzlicher **nicht kovalenter Wechselwirkungen** zum Erhalt der Tertiärstruktur bei:

- Durch den Kontakt von Elektronenhüllen benachbarter Atome werden Dipole induziert. Sie liefern eine Vielzahl schwacher Anziehungskräfte, die **van-der-Waals-Wechselwirkungen**.
- Entgegengesetzt geladene Seitenketten der basischen und sauren Aminosäuren bilden **ionische Wechselwirkungen** aus, ab einem bestimmten Mindestabstand auch als **Salzbrücken** bezeichnet.
- **Hydrophobe Wechselwirkungen** entstehen durch Wasserausschluss beim gegenseitigen Kontakt apolarer Seitenketten. Dadurch entsteht ein geringerer Ordnungszustand der umgebenden Wasserstruktur. Diese Wechselwirkungen sind also entropiegetrieben.
- Hinzu kommen die genannten kovalenten Vernetzungen: **Disulfidbrücken** und, vor allem in Bindegewebsproteinen, **spezielle Quervernetzungen**.

Die Summe dieser einzelnen Energiebeiträge im gefalteten Protein ist hoch, steht jedoch einem **ungünstigen Entropiebeitrag** gegenüber, der daraus resultiert, dass eine aufgefaltete und damit ungeordnete Polypeptidkette eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzt (**Konformationsentropie**). Die resultierende Stabilität nativer Proteinstrukturen ergibt sich aus einem Gleichgewicht dieser entgegengesetzten Energiebeiträge und ist daher vergleichsweise gering. Daraus folgt, dass sich gefaltete Proteine relativ leicht auffalten, sie „**denaturieren**“. Geringe Änderungen in den stabilisierenden Energiebeiträgen können also entweder bereits bei Körpertemperatur zu Instabilität führen, in umgekehrter Richtung aber auch in Anpassung an entsprechende Umgebungsbedingungen zu beträchtlicher Stabilitätserhöhung.

Ein **Mangel** an Vitamin-C-vermittelter **Hydroxyprolinbildung**, einer enzymkatalysierten sekundären Modifizierung der Seitenketten von Kollagen, führt zu einer geringeren Anzahl von Wasserstoffbrücken und damit zu einer Destabilisierung des Prokollagens in der Zelle. Resultat ist eine Bindegewebsschwäche mit dem klinischen Bild des **Skorbuts** (S. 316). ■

Andererseits können einige wenige zusätzliche Salz- und/oder H-Brücken dazu führen, dass Proteine eine erheblich größere Stabilität erlangen. Die Proteine thermophiler Mikroorganismen können bei Temperaturen von über 50 °C und unter Druck sogar bis zu 120 °C ihre native Struktur erhalten. Solche Mikroorganismen leben z. B. in heißen Quellen oder fühlen sich als humanpathogene Erreger (Legionellen) in Warmwasserbereitern sehr wohl.

Proteinstrukturanalyse. Detaillierte Kenntnisse zur Proteinstruktur bis hin zu atomarer Auflösung erhalten wir aus 2 Methoden: der **Kernmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR)** und der **Röntgenkristallstrukturanalyse (RKSA)**. Die NMR kann Proteinstrukturen in Lösung aufklären, jedoch ist die Molekülgröße begrenzend. Mit der RKSA ist die Analyse beliebig großer Proteine oder Proteinkomplexe möglich, vorausgesetzt, sie sind kristallisierbar. Bei dieser Methode wird ein fokussierter Röntgenstrahl durch einen Proteinkristall geschickt. Dies führt durch die Elektronenhüllen der im Kristallgitter regulär angeordneten Proteinmoleküle zu einer Beugung des Röntgenstrahls. Es entsteht ein Interferenzmuster, d. h. die Reflexe werden in bestimmten Raumrichtungen verstärkt und in anderen ausgelöscht. Daraus resultiert ein typisches Muster von Reflexen, ein Beugungsbild. Aus der Lage und der Intensität der Reflexe kann mit einem speziellen mathematischen Verfahren, der Fourier-Transformation, auf die Elektronendichten im Proteinkristall zurückgerechnet werden. Die bekannte Aminosäuresequenz des betreffenden Proteins wird in diese Elektronendichten eingepasst. Dabei kann in der Regel jedem einzelnen Atom eines Aminosäurerests – mit Ausnahme der Wasserstoffatome – eine eindeutige Position zugewiesen werden.

Diese Atompositionen, auch Atomkoordinaten genannt, sind in der Proteindatenbank (PDB) abgelegt und über das Internet frei zugänglich. Mit geeigneten Visualisierungsprogrammen können so derzeit über 70 000 Proteinstrukturen in verschiedenen Darstellungsformen betrachtet und funktionell bewertet werden. ■

5.4.4 Die Flexibilität der Proteinstruktur

Proteine falten sich zwar in definierte (native) Raumstrukturen, diese sind jedoch nicht starr, sondern in gewissen Grenzen flexibel. Die Flexibilität hat einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion, insbesondere unter regulatorischen Aspekten. Sie reicht von thermisch bedingten lokalen Auslenkungen der Polypeptidkette über größere Strukturänderungen bis hin zur zeitweilig kompletten Auffaltung der Struktur.

Struktur- bzw. **Konformationsänderungen** sind auch speziell durch Ligandenbindung induzierbar, wobei es sich sowohl um niedermolekulare Liganden, zum Beispiel ein Enzymsubstrat oder einen Modulator der Enzymaktivität handeln kann, als auch um ein Protein. Solche Konformationsänderungen werden unter dem Begriff der **Allosterie** zusammengefasst. Haben sie eine regulatorische Bedeutung, d. h. die biologische Funktion wird im negativen oder positiven Sinne beeinflusst, so spricht man von **allosterischer Regulation**. Allosterische Regulation betrifft in Stoffwechselwegen häufig Enzyme, die geschwindigkeitsbestimmende Schritte katalysieren, sogenannte „**Schlüsselenzyme**".

Änderungen der Konformation können begrenzte Kettenabschnitte betreffen, die Orientierung ganzer Domänen zueinander, oder sogar eine gemeinsame (**kooperative**) Änderung von Untereinheitenstrukturen.

Ein typisches Beispiel für kooperative Konformationsänderung von Proteinuntereinheiten ist das **Hämoglobin**, das aus 4 Untereinheiten in 2 Varianten besteht (Abb. 5.**5**). Beim erwachsenen Menschen sind es 2 α- und 2 β-Ketten, deren Sequenzen und Strukturen sich jedoch nicht wesentlich unterscheiden. Alle 4 Untereinheiten enthalten den **Cofaktor Häm**, ein Porphyrinringsystem mit einem zentralen Eisenion in 2-wertiger Oxidationsstufe. Durch **Sauerstoffbindung** an den Cofaktor einer Untereinheit wird eine **Konformationsänderung** induziert, die sich wiederum aus Gründen des Symmetrieerhalts auf die restlichen Untereinheiten überträgt. Die veränderte Struktur führt zu einer verbesserten Affinität der Untereinheiten für den Sauerstoff. Ein solches kooperatives Bindungsverhalten resultiert in einer sigmoiden Bindungskurve (s. Kap. 25.5, Abb. 25.**34**, S. 774), deren physiologische Bedeutung in einer erleichterten Sauerstoffaufnahme in der Lunge bzw. -abgabe im Gewebe innerhalb einer gegebenen Sauerstoffpartialdruckdifferenz besteht. Diese Bindungskurve kann durch Bindung weiterer Effektoren, wie zum Beispiel das im Erythrozytenstoffwechsel wichtige 2,3-Bisphosphoglycerat, verschoben werden, was wiederum durch Konformationsänderungen bewirkt wird.

Bei sogenannten **Prionproteinen** finden wir induzierte Konformationsänderungen, die bestimmte Krankheiten auslösen können. Bei Schafen ist das die Traberkrankheit (Scrapie), beim Menschen die **Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung** (CJS) und beim Rind die Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE).

Das Prionenprotein ist in seiner physiologischen Konformation (PrP^C) Bestandteil von Nervenzellmembranen, seine Funktion ist noch unbekannt. Aufgrund einer Destabilisierung der nativen Form durch eine Mutation oder aber durch Kontakt mit einem bereits veränderten Molekül wird im PrP^C-Molekül eine Konformationsänderung induziert. Dabei werden α-helikale Bereiche in eine β-Faltblattstruktur verwandelt. Infolgedessen aggregieren die Proteine verstärkt und bilden Fibrillen aus, die zytotoxisch sind und zu einem massiven Absterben von Nervenzellen im Zentralnervensystem führen.

Die pathologische Form des Prionenproteins (PrP^{SC}) beim Rind kann auch speziesübergreifend durch PrP^{SC} des Schafs induziert werden, beim Menschen ist bisher lediglich eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung (**Kuru-Krankheit**) nachgewiesen. Neuerdings vermehrt im Jugendalter aufgetretene CJS-Fälle deuten jedoch auch auf die Möglichkeit einer Rind-zu-Mensch-Übertragung. Ein Problem stellt dabei die ungewöhnliche Stabilität des PrP^{SC} gegen Hitze und proteolytischen Angriff dar, sodass selbst Kochprozesse und Verdauungsproteasen nicht sicher in der Lage sind, pathologische PrP^{SC}-Varianten in Nahrungsmitteln unschädlich zu machen. Eine weltweit strenge Kontrolle der Rinderbestände hat mittlerweile die Gefahr einer epidemischen Erkrankung des Menschen weitgehend gebannt. ■

5.5 Spezielle Proteineigenschaften

Proteine weisen aufgrund ihrer Aminosäurenseitenketten eine Gesamtladung auf, die entweder positiv oder negativ ist. Im physiologischen pH-Bereich werden die Puffereigenschaften eines Proteins v. a. von dessen Histidingehalt bestimmt. Der pH-Wert, bei dem ein Protein nach außen hin elektrisch neutral ist, wird als **isoelektrischer Punkt** bezeichnet.

Die **Löslichkeit** von Proteinen wird im Wesentlichen durch ihre Struktur bestimmt. Globuläre Proteine sind sehr gut wasserlöslich, während fibrilläre Proteine praktisch unlöslich sind. Äußere Faktoren können die Löslichkeit eines Proteins stark beeinflussen. Die Stabilität der Proteine gegenüber Hitze ist sehr unterschiedlich und hängt stark von strukturstabilisierenden Wechselwirkungen ab.

Proteine weisen typischerweise ein Absorptionsmaximum im UV-Bereich bei 280 nm auf. Im sichtbaren Wellenbereich absorbieren Proteine nur beim Vorhandensein einer chromophoren Gruppe, z. B. des Häms beim Hämoglobin.

5.5.1 Ladung und isoelektrischer Punkt

Proteingesamtladung. Die Seitenketten der Aminosäuren in Proteinen sind unter physiologischen Bedingungen teilweise positiv oder negativ geladen (s. Tab. 4.**1**, S. 64). Die Summe dieser Ladungen, ergibt die **Gesamtladung** eines Proteins. Bei physiologischen pH-Werten (pH 7,2 – 7,4) können Proteine positiv oder negativ geladen sein, je nachdem, welche Seitenkettenladungen überwiegen.

Manche Proteine weisen extreme Gesamtladungen auf, die für die Proteinfunktion wichtig sind: Zum Beispiel sind die im Zellkern am Chromatinaufbau (Kap. 12.2.2, S. 354) beteiligten Histone stark basische Proteine. Ihre positive Gesamtladung ermöglicht intensive Wechselwirkung mit den sauren, d. h. negativ geladenen Phosphatbrücken der DNA.

Puffereigenschaften. Da es sich bei den geladenen Aminosäureseitenketten um sogenannte **schwache Säuren** bzw. **Basen** handelt, können sich diese Ladungen in Abhängigkeit vom pH-Wert ändern. Dies trifft im physiologischen pH-Bereich insbesondere für die Imidazol-Seitenkette des **Histidins** zu, dessen pK_a-Wert nahe dem physiologischen pH-Wert liegt. Der Histidingehalt bestimmt daher auch wesentlich die Puffereigenschaften eines Proteins in diesem pH-Bereich. Die Pufferfunktion ist im menschlichen Organismus für den Säure-Basen-Haushalt des Blutes von Bedeutung. Hier sind es vor allem **Serumalbumin** und das **Hämoglobin** der Erythrozyten, die metabolisch bedingte pH-Verschiebungen abschwächen.

Isoelektrischer Punkt. Der pH-Wert, bei dem ein Protein nach außen neutral (ungeladen) erscheint, wird als isoelektrischer Punkt (IP) bezeichnet. Der IP ist ein Charakteristikum eines Proteins. Er lässt sich aus der Aminosäurezusammensetzung berechnen, jedoch nur ungefähr, da sich die pK_a-Werte der einzelnen titrierbaren Seitenketten umgebungsabhängig signifikant verschieben können.

5

Einem Trennverfahren für Proteingemische, der **Ionenaustauschchromatografie**, liegen unterschiedliche Ladungen von Proteinen zugrunde. Eine Säule wird mit einem Trägermaterial gefüllt, das entweder negativ geladene Gruppen enthält (**Kationenaustauscher**) oder positiv geladene (**Anionenaustauscher**). Lässt man nun die Lösung eines Proteingemischs bei einem definierten pH-Wert über die Säule laufen, binden sich nur diejenigen Proteine daran, die bei dem entsprechenden pH-Wert entgegengesetzt zum Säulenmaterial geladen sind. Die Intensität dieser Bindung ist proteinabhängig sehr unterschiedlich. Mit einem Natriumchloridgradienten werden die gebundenen Proteine nacheinander (fraktionell) eluiert, also von der Säule gewaschen. Natriumionen ersetzen dabei die Proteinmoleküle am Kationenaustauscher, Chloridionen am Anionenaustauscher.

Die **Isoelektrische Fokussierung** ist eine spezielle Variante der Gelektrophorese, bei der ebenfalls die unterschiedliche Ladung von Proteinen ausgenutzt wird. Hierbei wird in dem zur Elektrophorese verwendeten Gel ein stationärer **pH-Gradient** erzeugt. Die Proteine eines aufgetragenen Gemisches wandern entsprechend ihrer Ladung im elektrischen Feld durch das Gel. Erreichen sie die Position mit dem pH-Wert, der ihrem isoelektrischen Punkt entspricht, werden sie dort jeweils akkumuliert, da sie sich nun als neutrale Moleküle nicht mehr weiter bewegen. Die Lage der einzelnen Proteinbanden kann anschließend durch eine proteinspezifische Anfärbung sichtbar gemacht werden.

Die **2-D-Gelelektrophorese** wird zur Auftrennung hochkomplexer Proteingemische im Rahmen von **Proteomanalysen** eingesetzt, z. B. um das Proteinexpressionsmuster von Tumorzellkulturen zu charakterisieren. Hierbei erfolgt in einer Dimension (Längsrichtung) eine elektrophoretische Trennung nach dem Molekulargewicht der Proteine, in der zweiten Dimension (Querrichtung) die isoelektrische Fokussierung. ■

5.5.2 Löslichkeit und Stabilität

Eine äußerst wichtige Proteineigenschaft ist die Löslichkeit. Viele **globuläre Proteine** sind auch in hohen Konzentrationen sehr gut **wasserlöslich**, z. B. Serumalbumin im Blutplasma (bis zu 52 g/l, entspricht 0,8 mM) oder Hämoglobin im Erythrozyten (bis zu 360 g/l, entspricht 5,6 mM). **Fibrilläre Proteine**, z. B. das α-Keratin, aus dem Haare bestehen, sind dagegen in Wasser praktisch **unlöslich**.

Die unterschiedliche Löslichkeit erklärt sich aus der Struktur. Globuläre Proteine sind aufgrund ihrer Faltung in der Lage, hydrophobe Aminosäureseitenketten weitgehend im Inneren des Moleküls zu verbergen, polare Seitenketten

hingegen werden vorrangig auf der Oberfläche exponiert. Sie treten mit Wassermolekülen in Kontakt und bauen eine **Hydratationshülle** auf, die das Molekül in Lösung hält. Fibrilläre Proteine mit ihren langgestreckten Molekülstrukturen sind hierzu nicht in der Lage. **Hydrophobe Wechselwirkungen** zwischen den Ketten dominieren und bewirken die geringe Wasserlöslichkeit.

Verschiedene äußere Faktoren können die Löslichkeit eines Proteins deutlich beeinflussen. Hierzu zählen:

- Temperatur (die jedoch im menschlichen Organismus weitgehend konstant ist)
- pH-Wert
- Ionenstärke
- Ligandenbindung

Auch Konformationsänderungen des Proteins selbst wirken sich auf die Löslichkeit aus, insbesondere, wenn sich ein Protein komplett auffaltet (Denaturierung).

Hinsichtlich der **pH-Abhängigkeit** der Löslichkeit eines Proteins gilt, dass die Löslichkeit am isoelektrischen Punkt am niedrigsten ist. Die Erklärung hierfür ist einfach: Oberhalb oder unterhalb des IP ist das Protein negativ bzw. positiv geladen, gleichnamige Ladungen stoßen sich ab. Am IP ist die Gesamtladung neutral, die Abstoßungskräfte entfallen, sodass hydrophobe Bereiche benachbarter Moleküle miteinander wechselwirken können und eine Aggregation bewirken, die Löslichkeit sinkt.

Der Einfluss der **Ionenstärke** ist komplizierter. Niedrige Salzkonzentrationen können die Löslichkeit eines Proteins erhöhen („**Einsalzeffekt**"), hohe Konzentrationen dagegen verringern („**Aussalzeffekt**", Abb. 5.**8**). Bei niedrigen Salzkonzentrationen treten die mit Wassermolekülen ligandierten Ionen mit Ladungen an der Oberfläche des Proteins in Wechsel-

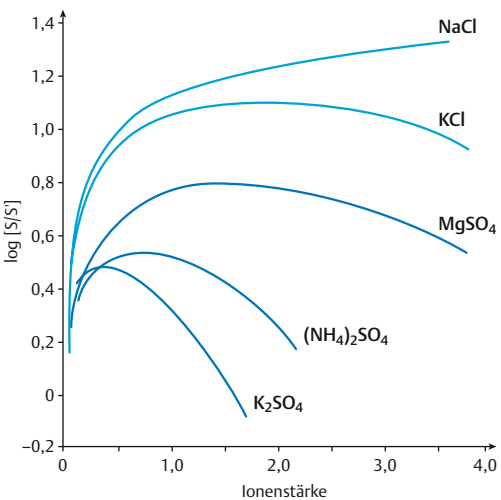


Abb. 5.**8 Löslichkeit eines Proteins in Abhängigkeit von der Ionenstärke und der Art der vorhandenen Ionen.** Bei niedrigen Ionenstärken erhöht sich die Löslichkeit („Einsalzeffekt"), bei hohen verringert sie sich wieder („Aussalzeffekt"). Sulfate sind zur Proteinfällung besonders gut geeignet. S: Löslichkeit in der Salzlösung, S': Löslichkeit in Wasser.

wirkung und verstärken so dessen Hydrathülle (gesteigerte Löslichkeit). Hohe Ionenkonzentrationen führen zum entgegengesetzten Effekt: Die für die Hydratation der vielen Ionen erforderlichen Wassermoleküle werden dem Protein entzogen und stehen somit nicht mehr für den Erhalt der Löslichkeit zur Verfügung. So sind z. B. Immunglobuline zumeist bei physiologischen Natriumchloridkonzentrationen besser löslich als in ionenfreiem Wasser. Hohe Salzkonzentrationen, insbesondere, wenn Salze mit großen Anionen und Kationen wie Ammoniumsulfat eingesetzt werden, führen dagegen zur Ausfällung dieser Proteine, deren native Struktur hierbei unverändert bleibt.

5

Konformationsänderungen eines Proteins können dazu führen, dass vermehrt hydrophobe Seitenketten zugänglich werden, die zu intermolekularen Kontakten führen. Die Löslichkeit sinkt. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei der Denaturierung. Erhitzt man eine Proteinlösung, falten sich die Moleküle auf, die exponierten hydrophoben Seitenketten aus dem Molekülinneren bewirken eine Aggregation und damit Ausfällung. Die an sich reversible Denaturierung wird durch diese Ausfällung irreversibel. Eine Auffaltung von Proteinstrukturen kann auch durch den Zusatz von Detergenzien wie Natriumdodecylsulfat (SDS) oder Guanidin-Hydrochlorid (Gu-HCl) erzwungen werden. Solche aus einem apolaren und einem polaren Molekülbereich bestehenden Verbindungen binden einerseits an hydrophobe Bereiche des Proteins, vermitteln andererseits aber den Kontakt mit Wasser, sodass das Protein auch im aufgefalteten Zustand gelöst bleibt. Nach Entfernung des Detergens, z. B. durch Dialyse, kann das Protein wieder in seine native, biologisch funktionelle Struktur rückfalten.

Der Effekt des „Aussalzens“ wird in der Biotechnologie zur **Trennung von Proteingemischen** genutzt, zumeist unter Verwendung von Ammoniumsulfat, dessen großes Säureanion hierfür besonders geeignet ist. Durch stufenweise Konzentrationserhöhung („fraktionierte Salzfällung“) können verschiedene Proteinfraktionen entsprechend ihrer Löslichkeitsunterschiede sukzessive durch Ausfällung abgetrennt werden. Vorteilhaft dabei ist, dass im Gegensatz zur Hitzefällung die native Struktur und damit die biologische Funktion der Proteine erhalten bleibt. ■

Drastische Löslichkeitsänderungen von Proteinen können physiologisch von Bedeutung sein. Ein Beispiel hierfür ist die Umwandlung des im Blutplasma gelöst vorliegenden Gerinnungsproteins **Fibrinogen**. Wird die Gerinnungskaskade ausgelöst, etwa durch eine **Gefäßverletzung**, so wandelt am Ende dieser Kette die aktivierte Protease Thrombin durch Abspaltung eines Peptids Fibrinogen in Fibrin um. Fibrin kann nun zu langen Fibrillen mit geringer Löslichkeit aggregieren. Die Fibrillen bilden zusammen mit den Thrombozyten ein Blutgerinnsel, das das Gefäß verschließt, die Blutung kommt zum Stillstand.

Auch das **β-amyloide Peptid** der Nervenzellen kann zu unlöslichen Bildungen aggregieren. Dies geschieht, wenn es durch Mutationen verändert oder durch die Fehlfunktion einer Protease (γ-Sekretase) unphysiologisch verlängert ist (das β-amyloide Peptid wird durch die Protease aus einem Vorläuferprotein abgespalten). Die Aggregate bilden **Plaques**, die sich im Hirngewebe ablagern. Intermediate (Vorläufer der Plaques) sind zytotoxisch und führen zum massiven Absterben von Zellen mit

neuronalen Ausfallerscheinungen, die das Krankheitsbild des **Morbus Alzheimer** bestimmen.

Die **Huntington-Erkrankung** (Veitstanz) wird autosomal dominant vererbt. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr treten die ersten Symptome (Hyperkinese, verringerter Muskeltonus) auf. Das für die Erkrankung verantwortliche Gen ist auf dem Chromosom 4 lokalisiert und kodiert für ein 350 kDa großes Protein (**Huntingtin**). Dieses Protein kommt im Zytoplasma von Neuronen sowohl von Huntington-Patienten als auch bei Gesunden in ähnlichen Konzentrationen vor und spielt beim intrazellulären Vesikeltransport und bei der embryonalen Gehirnentwicklung eine Rolle. Das erste Exon des Huntingtin-Gens enthält normalerweise 9 – 35 CAG-Tripletts, die eine Polyglutamin-Sequenz codieren. Bei Huntington-Patienten sind 40 – 200 CAG-Tripletts vorhanden (**CAG-** bzw. **Polyglutaminexpansion**). Huntingtin wird intrazellulär ubiquitiniert und anschließend proteolytisch abgebaut. Die Proteolyserate steigt mit zunehmender Anzahl der Glutaminrepeats. Dadurch werden vermehrt N-terminale Peptidbruchstücke gebildet, die sich als schwer abbaubare Aggregate ablagern. Ob das mutierte Huntingtin selbst oder die Poly-Gln-Peptide für die Zytotoxizität verantwortlich sind, ist noch nicht vollständig geklärt.

Ebenfalls pathologisch sind die Hämoglobinaggregate, die bei der **Sichelzellen-Anämie** entstehen (s. S. 778).

Auf einen Fall pathologischer Löslichkeitsverringerung durch **induzierte Konformationsänderung** wurde bereits im Abschnitt 5.4.4 im Zusammenhang mit Prionproteinen hingewiesen. ■

Die Stabilität nativer Proteinstrukturen gegenüber **Hitze** ist sehr unterschiedlich. Die meisten Proteine denaturieren bei Temperaturen über 50 °C, einige werden schon ab 40 °C instabil. Bemerkenswert ist, dass wenige zusätzliche strukturstabilisierende Wechselwirkungen bereits ausreichen, um eine Stabilität gegen Temperaturen von bis zu 100 °C zu erreichen. Dies ist für die Existenz sogenannter **thermophiler Mikroorganismen**, insbesondere aus der Gruppe der prokaryonten Archaea, von Bedeutung. Sie bewohnen extreme Biotope wie heiße Quellen oder unterseeische vulkanische Bereiche. Die Temperaturempfindlichkeit der Proteine hat sich im Zuge der Evolution den physiologischen Erfordernissen der Organismen angepasst.

Stabiler gefaltete Proteine sind zumeist auch gegen **proteolytischen Abbau** resistenter. Die Lebensdauer von Proteinen in der Zelle kann je nach Proteinstruktur also sehr unterschiedlich sein. Allerdings ist dies nicht nur eine Frage der Stabilität, sondern auch abhängig vom Abbauweg eines Proteins (z. B. zytosolisch oder lysosomal).

Die Stabilität eines Proteins kann auch durch oxidative Prozesse beeinflusst werden, speziell durch **radikalische Oxidationen**. Hierbei sind entweder oxidationsempfindliche Aminosäureseitenketten direkt betroffen (Cystein kann z. B. zu Cysteinsäure oxidiert werden, Methionin zu Methioninsulfoxid, aromatische Reste können hydroxyliert werden) oder Proteinmoleküle werden über spezielle Seitengruppen (Lysine) mittels reaktiver Fragmente

z. B. aus der radikalischen Oxidation von Fettsäuren quervernetzt. Solche Produkte sind proteolytisch kaum angreifbar und akkumulieren daher in alternden Zellen als Protein-Lipid-Komplexe (**Lipofuszin**).

5.5.3 Lichtabsorption

Proteine absorbieren im Wellenlängenbereich sichtbaren Lichts nur, wenn sie sogenannte **chromophore Gruppen** enthalten.

- Die typische rote Farbe des **Hämoglobins** ist auf das enthaltene **Häm** zurückzuführen, dessen Spektrum sich in Abhängigkeit davon verändert, ob am Häm-Eisen Sauerstoff, Kohlenmonoxid oder ein Wassermolekül gebunden ist. Demzufolge erscheint arterielles Blut hellrot, venöses Blut dagegen dunkelrot.
- **Flavoproteine** sind durch gebundene **Flavinnukleotide** gelb gefärbt.
- **Kupferionen** enthaltende Proteine sind blau.

Ohne solche Gruppen zeigen Proteine im sichtbaren Bereich keine Absorption, sie sind farblos. Typisch ist aber immer ein **Absorptionsmaximum** im UV-Bereich um **280 nm**, das im Wesentlichen auf Tryptophanreste zurückzuführen ist, ein Anteil auch auf Tyrosin und, in geringerem Maße, auf Phenylalanin (Abb. 5.**9**). Durch diese Absorption werden **UV-induzierte Schäden** an Proteinmolekülen möglich, die sich auf die Funktion auswirken können.

Die UV-Absorption von Proteinlösungen wird im Labor zur **Konzentrationsbestimmung** genutzt. Der für ein Protein typische Absorptionskoeffizient bei 280 nm kann aus der Aminosäurezusammensetzung abgeleitet werden und dient zur Berechnung der Konzentration aus der gemessenen Absorption. ■

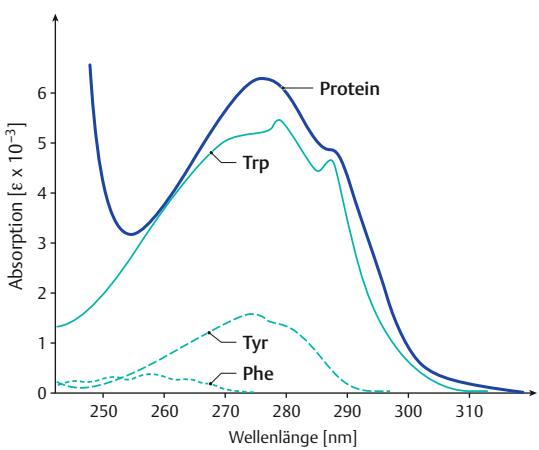


Abb. 5.**9 Absorptionsspektren der aromatischen Aminosäuren und eines Proteins.** Die Proteinabsorption bei 280 nm wird im Wesentlichen durch die enthaltenen Tryptophanreste und, in geringerem Maße, durch Tyrosin bestimmt. Die Absorption von Phenylalanin bei 280 nm ist dagegen vernachlässigbar.

5.6 Spezielle funktionsbedingte Proteinstrukturen

Die in den Kompartimenten der Zelle gelöst vorliegenden Proteine werden aufgrund ihrer einer Kugelform angenäherten Gestalt auch als **globuläre Proteine** bezeichnet. Verschiedene Proteine mit speziellen Funktionen, z. B. als Bestandteil von extrazellulären bzw. subzellulären Strukturen oder eingebettet in die Lipiddoppelschicht von Membranen, weichen von dieser Grundform ab. Auch die Proteoglykane der extrazellulären Matrix weisen einen für Proteine **atypischen Aufbau** aus.

5.6.1 Fibrilläre Proteine

Proteine mit besonders lang gestreckter Molekülform werden als fibrilläre Proteine bezeichnet. Sie dienen insbesondere der Ausbildung **subzellulärer Strukturen** oder sind beim Menschen z. B. Bestandteil des **Binde-** und **Stützgewebes**, erfüllen also auch hier vorwiegend organstabilisierende Aufgaben. Ein typisches Merkmal fibrillärer Proteine ist ihre **geringe Löslichkeit** in Wasser.

Die Ausbildung fibrillärer Strukturen ist manchmal von nur geringfügigen Änderungen auf Proteinebene abhängig. Wird z. B. eine Domäne des Gerinnungsproteins Fibrinogen entfernt, so aggregiert das entstandene Fibrin in fibrilläre Strukturen. Diese sind in der Lage, zusammen mit aggregierten Thrombozyten den Austritt von Blut aus Gefäßläsionen zu stoppen (S. 785).

Aggregation zu fibrillären Strukturen kann auch physiologisch unerwünschte Folgen haben wie bei der oben erwähnten Induktion der PrP^{Sc}-Variante des Prionproteins oder der Aggregation von β-amyloidem Peptid bei der **Alzheimer-Erkrankung**.

Die lang gestreckte Form fibrillärer Proteine wird durch 2 recht unterschiedliche Strukturprinzipien erreicht:

- Zum einen kann die Aminosäuresequenz aus sich relativ regulär wiederholenden (**repetitiven**) **Sequenzbereichen** typischer Zusammensetzung bestehen, die zur Ausbildung lang gestreckter Sekundärstrukturen führen. Dieses wiederum verhindert die Faltung in globuläre Strukturen und fördert intermolekulare Kontakte, mit dem Ergebnis einer Fibrillenbildung unter Ausschluss von Wasser. Damit erklärt sich auch die geringe Löslichkeit. Beispiele hierfür sind die Bindegewebsproteine **Keratin, Kollagen** und **Elastin**.
- Alternativ dazu können globuläre Untereinheiten in definierter Weise zu lang gestreckten, fibrillären Strukturen **aggregieren**, wie es beim **Actin** oder den subzellulären **Mikrotubuli** der Fall ist. Solche fibrillären Proteinstrukturen reichen bereits auf eine sehr frühe Phase der Evolution zurück und finden sich im ge-

samten Reich der Organismen, von Bakterien und primitiven eukaryonten Einzellern über Pflanzen bis hin zu den Wirbeltieren und letztlich dem Menschen.

5

α-Keratin. In verschiedenen Varianten bildet dieses fibrilläre Protein den Hauptbestandteil von **Haaren, Nägeln** und den **Keratinozyten** der Oberhaut, aber auch dem Horn der Rinder. In der Zelle durchziehen die sogenannten **Cytokeratine** als Bestandteile der **Intermediärfilamente** das gesamte Zytoplasma und verbinden über Adapter- und Transmembranproteine auch Zellen untereinander. α-Keratine sind reich an Aminosäuren mit hydrophoben Seitenketten und enthalten bis zu 20% Cystein. Ihre Sekundärstruktur besteht aus langen α-Helices, die sich zusammenlagern und zu **Superhelices** verdrillen, stabilisiert durch zwischen den Cysteinen ausgebildete intermolekulare Disulfidbrücken. Die unterschiedliche Härte der Keratine korreliert entsprechend mit ihrem Cysteingehalt.

Die typischen **Haare** der Säuger entstehen aus einer ganzen Hierarchie solcher Aggregate: Jeweils 4 α-Helices bilden eine Protofibrille, diese wiederum lagern sich zu Mikrofibrillen zusammen, aus denen eine Makrofibrille besteht. Viele solcher Makrofibrillen, in Zellen eingelagert, ergeben schließlich ein Haar (Abb. 5.**10**). Durch reduktive Spaltung der Disulfidbindungen, spezielle Formgebung und anschließende Reoxidation entstehen beim Frisör die bekannten Dauerwellen.

Dermatomykosen. Unsere Verdauungsproteasen können Keratin nicht spalten, zumal dieses Protein praktisch wasserunlöslich ist. Keratin ist also für den Menschen als Nahrungsbestandteil wertlos. Manche Pilze allerdings bilden spezielle Proteasen, die **Keratinasen**, und sind somit in der Lage, Keratin zu verwerten. Dies erklärt den parasitären Befall von Haut, Haaren und Nägeln durch pathogene Pilze, die sogenannten Dermatophyten. ■

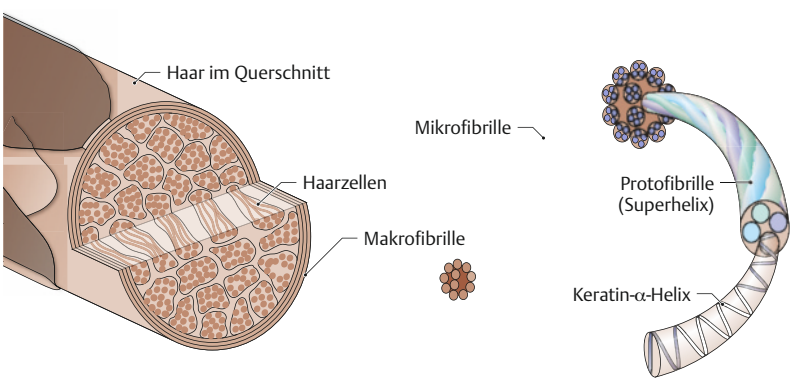


Abb. 5.**10 Hierarchischer Aufbau der Grundstruktur eines Haars.** Die α-Helices der Keratinmoleküle bilden eine Superhelix, die durch intermolekulare Disulfidbrücken stabilisiert wird.

Kollagen. Dieses fibrilläre Protein findet sich in vielen Formen in faserigen Geweben, wie **Haut**, **Knorpel**, **Sehnen**, **Gelenkkapseln**. Es ist Hauptbestandteil der organischen Substanz des Knochens und in einer strukturell abweichenden Variante auch an der Ausbildung von **Basalmembranen** beteiligt (vgl. Kap. 25.1, S. 707). Kollagen wird in Zellen des Bindegewebes in einer Vorläuferform, dem **Prokollagen**, gebildet, das neben den helikalen Bereichen noch zusätzlich an den Molekülenden globuläre, disulfidstabilisierte Domänen enthält. Diese Domänen werden nach Austritt aus der Zelle proteolytisch entfernt. Reifes Kollagen weist also bis auf einige Ausnahmen keine Disulfidbrücken auf.

Kollagen, dessen verschiedene gewebsspezifische Formen mit Typ I bis Typ XXVIII bezeichnet werden, ist besonders reich an den Aminosäuren Glycin, Lysin und Prolin bzw. dem durch sekundäre Modifizierung (S. 427) entstandenen **Hydroxyprolin**. Es bildet auf der Grundlage ausgeprägt repetitiver Tripeptidsequenzen des Typs $(Gly\text{-}X\text{-}Y)_n$ spezielle Tripelhelices („**Kollagenhelix**"), die aus 3 parallel orientierten, umeinander gewundenen Polypeptidsträngen bestehen (Abb. 5.**11**). Die Positionen X und Y sind häufig mit Prolin besetzt, Y insbesondere auch mit Hydroxyprolin oder Hydroxylysin.

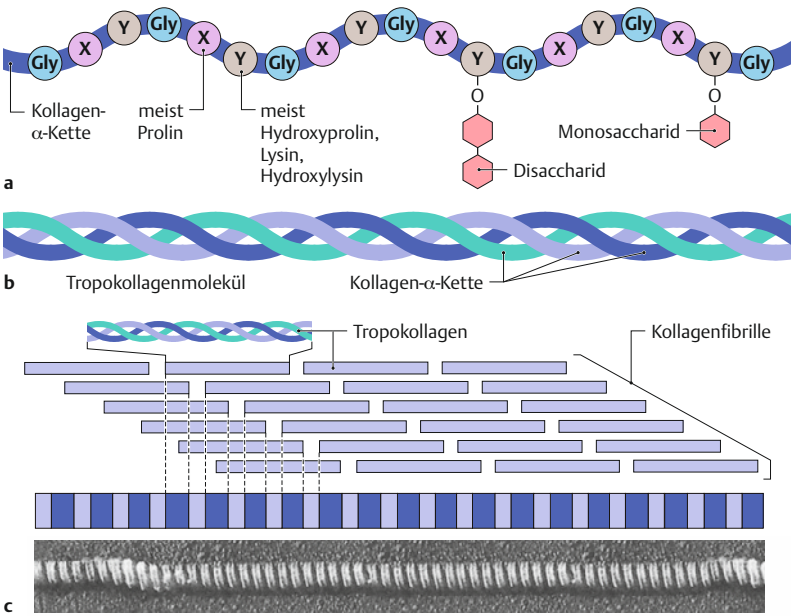


Abb. 5.**11** **Kollagenstruktur.** Je 3 Kollagen-α-Ketten bilden ein Tropokollagenmolekül. Die Aminosäuresequenz der α-Ketten ist Glycin-X-Y, wobei X meist für Prolin und Y für Hydroxyprolin oder Lysin bzw. Hydroxylysin steht. Tropokollagenmoleküle lagern sich versetzt zu Kollagenmikrofibrillen zusammen, sodass periodische Abstände von 67 nm entstehen.

Eine Ausnahme bildet das Kollagen Typ IV der Basalmembranen, das die genannten globulären Bereiche noch enthält und dementsprechend keine fibrillären Strukturen ausbildet, sondern ein nicht fibrilläres Netzwerk. Auch Kollagene des Typs VIII und X enthalten neben den Tripelhelixbereichen zusätzlich globuläre Domänen.

5

Die einzelnen Polypeptidketten des Kollagens sind untereinander im Wesentlichen durch H-Brücken und hydrophobe Wechselwirkungen stabilisiert. Eine Besonderheit der Kollagene und verwandter Proteine ist die Fähigkeit, **kovalente Quervernetzungen** auszubilden. Diese strukturellen Besonderheiten führen dazu, dass Kollagenfasern eine sehr hohe Reißfestigkeit aufweisen, jedoch kaum dehnbar sind.

Die Ausbildung der Quervernetzungen erfolgt enzymkatalysiert, wobei die freien Aminogruppen von Lysinresten zu Aldehyden oxidiert werden. Anschließend entstehen durch Reaktion mit einer zweiten Aldehydgruppe oder mithilfe einer weiteren Aminogruppe kovalente Produkte (Aldolkondensate bzw. Schiff-Basen, S. 433). Diese Quervernetzungen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Festigkeit und Belastbarkeit des Kollagens. Zudem finden an ebenfalls sekundär gebildeten Hydroxylysinresten Glykosylierungen statt, welche die Kollageneigenschaften weiterhin nachhaltig modifizieren.

Elastin. Dieses Protein kommt ebenfalls im Bindegewebe vor, speziell in **Haut**, **Lunge** und **Gefäßwänden**. Im Gegensatz zu Kollagen ist es sehr dehnbar. Elastin hat insofern einige Ähnlichkeit mit Kollagen, als die Polypeptidketten gleichermaßen aus sich wiederholenden Sequenzmotiven bestehen, es enthält allerdings viel **Valin** und kein Hydroxylysin. Die polymere Form des Elastins entsteht aus der kovalenten Quervernetzung von **Tropoelastin-Untereinheiten**, deren alternierende Domänen vorwiegend α-helikale bzw. β-Faltblattstrukturen aufweisen. Die Polymerisierung erfolgt entlang der Fasern eines weiteren fibrillären Proteins, des **Fibrillins**. Die ausgebildeten Fasern sind sehr elastisch, wozu besondere Formen der Quervernetzung beitragen, an denen 4 Lysinreste beteiligt sind. Auch Vernetzungen mehrerer Tyrosinseitenketten kommen vor. Elastin ist also für die Elastizität von Bindegewebsstrukturen zuständig, Kollagen dagegen für die Festigkeit.

Viele Erkrankungen des Bindegewebes sind durch Mutationen in den Genen der Bindegewebsproteine verursacht oder gehen auf Defekte von Enzymen zurück, die an der sekundären Modifizierung dieser Proteine beteiligt sind. Aber auch Beeinträchtigungen von Kollagen durch Autoantikörper sind beschrieben. Hier sind nur einige wenige Beispiele aufgeführt:

- Das **Ehlers-Danlos-Syndrom** zeichnet sich durch eine erhöhte Verletzlichkeit und Überdehnbarkeit der Haut und der Gelenkkapseln aus. Einige Formen dieser Erkrankung sind durch verminderte Aktivitäten der Lysyloxidase (verminderte Quervernetzungen), Lysylhydroxylase (verminderte Glykosylierung) oder durch Mutationen in den Genen der Kollagene Typ I, III und V bedingt.

- Bei der **Osteogenesis imperfecta** („Glasknochenkrankheit“) findet sich eine stark erhöhte Brüchigkeit der Knochen verbunden mit einer glasartigen Darstellung im Röntgenbild. Ursache ist eine Störung durch eine Punktmutation im Gen von Kollagen Typ I, dem Hauptbestandteil der organischen Matrix des Knochens.
- Die **Polychondritis** ist eine progressiv verlaufende Autoimmunerkrankung, die durch sich wiederholende Knorpelentzündungen gekennzeichnet ist. Ursache sind möglicherweise gegen Kollagen Typ II gerichtete Autoantikörper.
- Dem **Marfan-Syndrom** liegt eine Mutation im Gen des Fibrillin-1 zugrunde, es kommt vorwiegend zu Veränderungen am Skelett („Spinnenfingrigkeit“) und an den Blutgefäßen. ■

Actin. Dieses fibrilläre Protein ist zum einen ein wesentlicher Bestandteil des kontraktilen Apparats der **Muskeln** (S. 721), zum anderen aber auch als Komponente des **Zytoskeletts** an einer Reihe spezifischer zellulärer Funktionen beteiligt, wie Zellteilung und -motilität, Vesikeltransport, Phagozytose und Zell-Zell-Kontakten.

Actin erhält seine fibrilläre Struktur dadurch, dass eine Vielzahl von globulären Untereinheiten miteinander assoziieren, im Gegensatz zu Kollagen und Elastin, die bereits primär aus lang gestreckten Molekülen bestehen. Die Actinmoleküle bilden eine dünne, verdrillte Fibrille (**Mikrofilament**) von nur etwa 7 nm Durchmesser (Abb. 5.**12**). Die Zusammenlagerung der Untereinheiten zu Fibrillen ist **ATP-abhängig** und reversibel. Ist ATP an Actinmonomere gebunden, können sie zu Fibrillen assoziieren. Eine intrinsische ATPase-Aktivität bewirkt die Hydrolyse

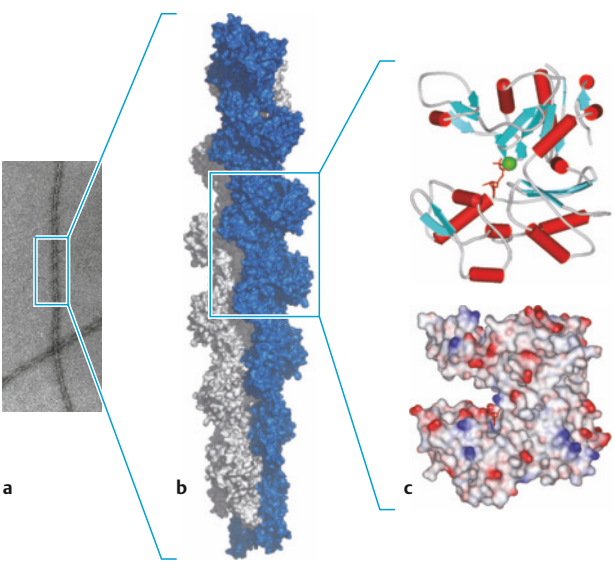


Abb. 5.**12 Fibrilläre Actinstruktur. a** Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Filaments. **b** Schematische Darstellung der zur Fibrille assoziierten Untereinheiten. **c** Globuläre Untereinheiten mit schematischer Sekundärstruktur (oben; gebundenes ATP in rot, Calciumion in grün) bzw. in Obenflächendarstellung (unten).

von ATP zu ADP, was wiederum zu einer Dissoziation der Untereinheiten führt. Etwa 50 % des Actins in der Zelle liegen demzufolge als Monomere vor, zum Teil gebunden an monomerstabilisierende Proteine.

Actin kann mit einer Reihe verschiedener Proteine in Wechselwirkung treten:

- Eine **Actin-Myosin-Tropomyosin-Wechselwirkung** ist Grundlage der Muskelkontraktion, aber auch zellulärer Transportprozesse.
- Actinbindende Proteine bilden mit Actinfilamenten unter der Zellmembran ein dichtes stabilisierendes Netzwerk (**Zellcortex**), das auch zum Erhalt der Zellform beiträgt, z. B. bei Erythrozyten der typischen bikonkaven Scheibchenform. Capping-Proteine verhindern einen weiteren Auf- oder Abbau, andere spezielle Proteine wiederum vermitteln die Verankerung an der Plasmamembran.

5

Tubulin. Tubulin ist ebenso wie Actin Bestandteil des **Zytoskeletts** und bildet durch Assoziation fibrilläre, röhrenförmige Strukturen, die **Mikrotubuli**. Diese Strukturen

- sind in der Zelle in Form des **Spindelapparates** für die Chromosomentrennung zuständig,
- bewerkstelligen ähnlich den Actinfilamenten mithilfe von Motorproteinen **Transporte** von Vesikeln und Proteinen (in den Axonen von Nervenzellen z. B. auch über beträchtliche Distanzen) und
- sind, wiederum in Verbindung mit Motorproteinen, die strukturelle Voraussetzung für **gezielte Bewegungen** der Zilien von Epithelzellen oder der Flagellen von Spermienzellen.

Die globuläre Grundeinheit der Mikrotubuli ist ein **Heterodimer** aus **α-** und **β-Tubulinuntereinheiten**, die sich in spezieller Ausrichtung zusammenlagern. Dabei bilden jeweils 13 lineare Stränge eine Röhre von ca. 20 nm Durchmesser (Abb. 5.**13**). Auch

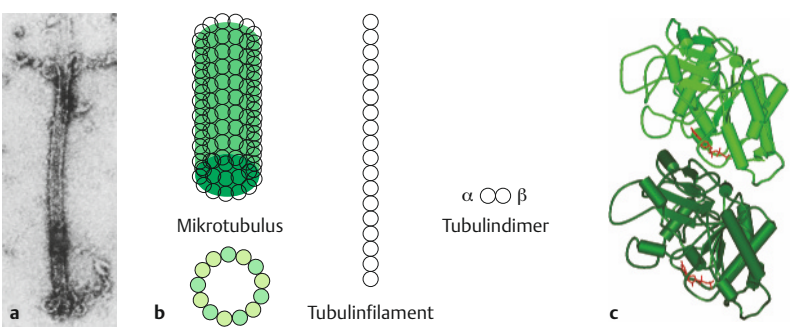


Abb. 5.**13 Struktur der Mikrotubuli. a** Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Tubulus mit dissoziierenden Enden. **b** Schematische Darstellung der zur Fibrille assoziierten Tubulin-Dimere. **c** Globuläre heterodimere Untereinheit mit schematischer Sekundärstruktur (gebundenes GTP in rot).

die Assoziation der Tubulin-Dimere ist reversibel und abhängig von einer **GTP-Bindung**. Wie beim Actin assoziieren Untereinheiten mit gebundenem GTP zu Mikrotubuli und die Hydrolyse zu GDP resultiert im Zerfall in die Untereinheiten.

Bestimmte Zytotoxine beeinflussen diese Prozesse der Assoziation und Dissoziation von Actin und Tubulin. Solche Zytotoxine werden in der Medizin als **Kanzerostatika** therapeutisch eingesetzt.

Cytochalasine, polyzyklische Kohlenwasserstoffe aus Schimmelpilzen, hemmen die Assoziation der Actinmonomere, während **Phalloidin**, ein Peptid aus dem Grünen Knollenblätterpilz (Amanita phalloides), die Dissoziation hemmt.

Die Mikrotubuli-Bildung wird durch **Vincaalkaloide** aus der Catharante (Catharanthus roseus, früher Vinca rosea) gehemmt, die Dissoziation in Tubulin-Dimere durch **Taxol**, dem Giftstoff der Eibe (Taxus brevifolia). ■

5.6.2 Membranproteine

Eine Vielzahl von Proteinen ist eng mit der äußeren Zellmembran oder mit Membranen intrazellulärer Organellen oder Vesikel assoziiert. Zu den verschiedenen Funktionen der Membranproteine zählen energieabhängige Transportprozesse, erleichterte Diffusion spezieller Ionen und Moleküle, Zell-Zell-Interaktionen und insbesondere die **interzelluläre Kommunikation** und **Stoffwechselregulation** unter Verwendung der unterschiedlichsten Signalrezeptoren.
Man unterscheidet zwischen **integralen** und **peripheren Membranproteinen**. Zu den integralen zählen die Transmembranproteine, zu den peripheren die membranassoziierten Proteine.

Abb. 5.**14** gibt einen Überblick zu den verschiedenen Varianten der Membranproteine.

Integrale Membranproteine. Die integralen Membranproteine können durch einen **Membrananker** (einem Teil der eigenen Polypeptidkette oder einem kovalent an das Protein gekoppelten Lipidmolekül) in der Membran fixiert sein, die eigentliche funktionelle Domäne mit globulärer Struktur liegt dann außerhalb der Membran. Integrale Membranproteine können aber auch **membranspannend**, also innerhalb der Lipiddoppelschicht lokalisiert sein. Zu letzterem Typ zählen zum Beispiel die Ionenkanäle, während Rezeptormoleküle in der Regel zusätzliche extra- und intrazelluläre globuläre Domänen aufweisen.

Die membranspannenden Bereiche der Membranproteine eukaryonter Zellen bestehen in der Regel aus **α-helikalen Strukturen**, wobei die Aminosäureseitenketten dieser Helices im Kontaktbereich mit der Lipiddoppelschicht ausgeprägt hydrophob sind. Ein typisches Merkmal membranständiger Proteine ist zudem,

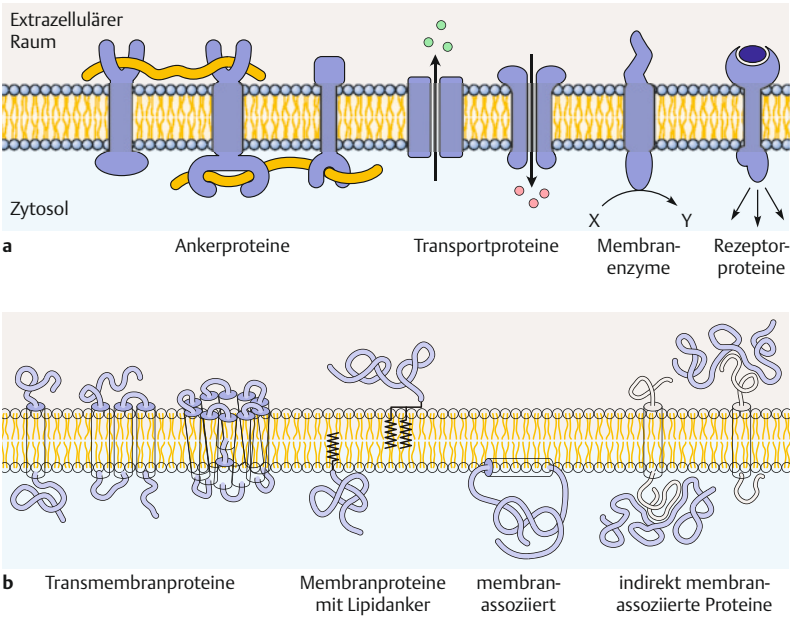


Abb. 5.**14 Membranproteine. a** Funktionen. **b** Strukturvarianten.

dass sie auf der extrazellulären Seite **glykosyliert** vorliegen, d. h. kovalent gebundene, mehr oder weniger verzweigte Kohlenhydratketten enthalten.

Kanal- und Transporterproteine. Für den Organismus essenzielle anorganische Ionen, aber auch viele niedermolekulare, insbesondere polare organische Verbindungen können die Lipidschichten der Zellmembranen auch im Falle eines bestehenden Konzentrationsgradienten nicht ohne Weiteres passieren. Hier helfen Membranproteine, zu denen die **Ionenkanäle** und verschiedene **Transporterproteine** zählen (erleichterte Diffusion). Letztere sind teilweise auch in der Lage, unter Energieverbrauch den Transport durch eine Membran entgegen einem bestehenden Konzentrationsgefälle zu bewerkstelligen (aktiver Transport). Mehrere Familien von Ionenkanälen sind speziell für die **Reizleitung** im Nervensystem von herausragender Bedeutung.

Ionenkanäle bestehen typischerweise aus einem Bündel von Transmembranhelices, das im Zentrum eine Pore bzw. einen Kanal für den Durchtritt der Ionen enthält. Eine typische Eigenschaft von Ionenkanälen ist das „Gating": In die Pore ragen definierte Seitenketten von Aminosäuren, deren sterische Anordnung und elektrostatische Beschaffenheit zu einer weitgehenden Selektivität für ganz bestimmte Ionen führt. So ist ein Na^+-Kanal in der Regel für K^+-Ionen nicht durchlässig und umgekehrt. Chloridkanäle z. B. sind sehr spezifisch für

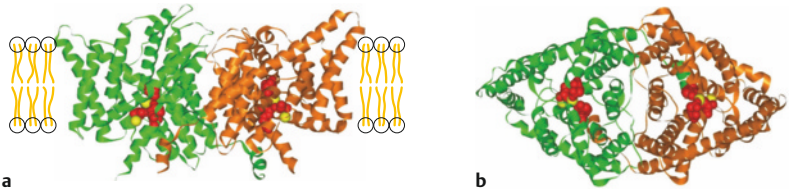


Abb. 5.**15 Struktur eines Chloridkanals. a** Membranquerschnitt. **b** Draufsicht. Das Protein besteht aus 2 membranspannenden Untereinheiten. Im Kanalbereich sind jeweils zwei Chloridionen zu erkennen (gelb), die an der Ionenselektivität („Gating") beteiligten Aminosäuren Serin, Glutamat und Tyrosin sind in raumfüllender Darstellung gezeigt (rot).

dieses Ion und schließen andere Anionen wie Sulfat oder Phosphat aus. Ein weiteres Merkmal solcher Ionenkanäle ist ihre Regulierbarkeit. Dabei bewirken induzierte Konformationsänderungen des Proteins eine veränderte Durchlässigkeit der betreffenden Pore. Solche Kanäle können also im „geöffneten" oder „geschlossenen" Zustand vorliegen. Diese Veränderungen der Konformation werden entweder direkt durch ein bestimmtes Membranpotenzial erzeugt (**spannungsgesteuerte Ionenkanäle**, Abb. 5.**15**) oder durch Bindung von Ionen selbst oder anderer niedermolekularer organischer Verbindungen (**ligandengesteuerte Ionenkanäle**). Einige Membrankanäle können auch ständig geöffnet sein, wie z. B. die Wasserkanäle.

Die **Cystische Fibrose** oder **Mukoviszidose**, eine Erbkrankheit, die ab dem frühen Kindesalter durch massive Bildung eines zähen Schleims in der Lunge und anderen exokrinen Organen die Lebensqualität empfindlich beeinträchtigt, wird durch Mutationen im **Chloridkanalprotein CFTR** verursacht. Der defekte Kanal faltet nicht korrekt oder öffnet nicht ausreichend, wodurch indirekt eine verminderte Flüssigkeitssekretion resultiert. CFTR enthält ATP-Bindungsdomänen, ATP-Bindung führt zusammen mit der hormoninduzierten Phosphorylierung einer weiteren Domäne zur Kanalöffnung. Es handelt sich also um einen ligandengesteuerten Ionenkanal. Die bekannten Mutationen befinden sich zumeist im Bereich der ATP-Bindungsdomänen. ■

Ein Beispiel für Membrantransporter sind die **Glucosetransporter**, die den Einstrom von Glucose in verschiedene Zelltypen vermitteln. Bisher sind beim Menschen 14 Glucosetransporter mit unterschiedlicher Organverteilung bekannt. Eine Gruppe der Transporter nutzt einen Na^+-Konzentrationsgradienten zur Akkumulation von Glucose in der Zelle (**gekoppelter Transport**), während eine andere Gruppe lediglich eine **erleichterte Diffusion** entlang eines bestehenden Glucosegradienten vermittelt.

Der Glucosetransporter **GLUT-4** ist besonders wichtig für die Insulin-regulierte Glucoseaufnahme in Herz- und Skelettmuskelzellen. Dieser Transporter verwendet 12 Transmembranhelices zur Ausbildung einer Pore, durch welche Glucose die Membran passieren kann.

Wichtige Transportproteine für energieabhängige Transporte entgegen einem Konzentrationsgefälle sind spezielle Membran-ATPasen, z. B. die **Na^+/K^+-ATPase**, die **Ca^{2+}-ATPase** oder **H^+-ATPasen**. Die für diverse zelluläre Funktionen notwendigen Ionengradienten können so aufgebaut und erhalten werden. Na^+/K^+-ATPasen sind unter anderem für die Reizleitung der Nervenfasern von Bedeutung, Ca^{2+}-ATPasen z. B. für die Muskelkontraktion. H^+-ATPasen erzeugen u. a. das saure Milieu der Lysosomen.

Interessanterweise ist eine H^+-ATPase auch das Schlüsselenzym der Energiebereitstellung durch die Atmungskette. Dabei wird nicht unter ATP-Verbrauch ein Protonengradient erzeugt, sondern umgekehrt wird ein durch die Oxidationsschritte der Atmungskette entstandener Gradient genutzt, um ATP zu synthetisieren (s. Kap. 10.2, S. 293).

Unter den Membrantransportern gibt es auch sehr komplexe, aus einer Vielzahl von Proteinen zusammengesetzte Systeme, die u. U. sogar für sehr große Moleküle oder Molekülkomplexe den Membrandurchtritt vermitteln. Hierzu zählen die **Kernporenkomplexe**, an denen eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine beteiligt sind und zusätzliche Transportproteine die Selektivität bewirken, oder **Translokationskomplexe** für den Transfer von Polypeptiden in das endoplasmatische Retikulum bzw. in die Mitochondrien.

Membranrezeptoren. Membranständige Rezeptoren sind Proteine, die in der Regel aus 3 funktionellen Bereichen bestehen:

- einer oder mehreren **extrazellulären Bindedomänen** für externe Signalmoleküle wie Hormone, Zytokine oder Neurotransmitter,
- einem **membranspannenden α-helikalen Bereich** als „Anker" und
- einer **zytosolischen Domäne**, die intrazellulär die Signalweiterleitung vermittelt.

Die Aktivierung der Rezeptorproteine erfolgt meist über induzierte Konformationsänderungen oder Assoziation von Untereinheiten, vermittelt durch die Bindung des Signalmoleküls. Die Signalweiterleitung erfolgt durch eine sehr vielfältige, oft kaskadenartige Wechselwirkung mit intrazellulären Proteinen.

Ein Beispiel für Rezeptoren, bei denen die intrazelluläre Signaltransduktion durch sogenannte **G-Proteine** vermittelt wird, ist das **Rhodopsin** in den Membranen der Sehzellen. Bei diesem Rezeptor erfolgt die Aktivierung nicht durch ein Signalmolekül, sondern über Absorption eines Lichtquants durch ein am Protein gebundenes Molekül, das Retinal (s. Kap. 23.4.1, S. 652). Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bestehen aus 7 membranspannenden Helices. Eine zytosolische Domäne des Rezeptors tritt mit dem entsprechenden G-Protein, das beim Sehprozess Transducin heißt, in Wechselwirkung.

Der **IL-6-Rezeptor-Komplex** besteht aus einem Signaltransduktormolekül (GP130), einem IL-6-bindenden „Hilfsrezeptor" (IL-6 Rα) und einer zytosolisch an GP130 assoziierten Tyrosinkinase (JAK = Janus-Kinase). Durch IL-6-Bindung an IL-6 Rα erfolgt eine Homodimerisierung des Komplexes, wobei die JAK sich selbst und zytoplasmatische Domänen des Rezeptormoleküls durch Phosphorylierung von Tyrosinresten aktiviert. Die aktivierten Domänen binden weitere Hilfsproteine, die entweder direkt als Transkriptionsaktivatoren wirken (z. B. das Protein STAT) oder über eine Aktivierung der MAP-Kinase weitere Signalkaskaden in Gang setzen (S. 555).

Das Krankheitsbild der **Myasthenia gravis** (Muskelschwäche) wird durch eine permanente **Rezeptorunterfunktion** aufgrund einer Autoimmunerkrankung hervorgeru-

fen. Der für die Erregung der Muskelkontraktion wichtige **Acetylcholin-Rezeptor** an der motorischen Endplatte der Muskelzelle wird durch Autoantikörper blockiert und dadurch beschleunigt abgebaut. Infolgedessen wird die Reizübertragung vermindert.

Maligne Tumoren entstehen, wenn der Zellzyklus fehlreguliert ist und sich die Zellen unkontrolliert teilen. Gene, deren Veränderung zu einem solchen Verhalten führen können, werden als **Protoonkogene** (s. Kap. 18.2, S. 484) bezeichnet. Hierzu zählen z. B. auch Gene, die für Rezeptorproteine kodieren, welche Wachstumsfaktoren binden. Wird ein solcher Rezeptor derart modifiziert, dass er auch ohne Bindung des Signalproteins aktiv ist, teilt sich die Zelle unkontrolliert (permanente Rezeptorüberfunktion). Ein Beispiel hierfür ist der Rezeptor für den **epidermalen Wachstumsfaktor** (EGF-Rezeptor). Solche defekten Rezeptorgene werden dann als **Onkogene** (s. Kap. 18.2, S. 484) bezeichnet.

Eine Vielzahl von Toxinen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs wirken durch Rezeptorblockierung oder auch -stimulierung. Ist die Reizleitung betroffen, spricht man von Neurotoxinen. Beispiele pflanzlicher Toxine sind das **Nicotin** der Tabakpflanze und das **Muscarin** aus Fliegen- und Risspilzen (stimulieren Acetylcholin-Rezeptoren), das **Coffein** der Kaffeebohne (stimuliert adenosinabhängige Rezeptoren) oder **Atropin** aus der Tollkirsche (blockiert Acetylcholin-Rezeptoren). Tierische Neurotoxine sind die **α-Conotoxine** aus der Kegelschnecke oder die Schlangengifte **α-Bungarotoxin** und **α-Cobratoxin**, die an Acetylcholin-Rezeptoren binden.

Rezeptorproteine werden auch von Viren für die zellspezifische Infektion genutzt, z. B. braucht das **AIDS** verursachende HI-Virus den **Chemokinrezeptor CD4**, um die T-Helferzellen des Immunsystems zu infizieren. Prinzipiell könnten Substanzen, die diesen Rezeptor blockieren, eine HIV-Infektion verhindern.

Rezeptorblocker werden bereits therapeutisch genutzt. Hier sollen nur die **β-Adrenorezeptorblocker** genannt sein, die vielfach bei **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** eingesetzt werden, oder **VEGFR-Blocker** (VEGF steht für Vascular Endothelial Growth Factor, ein Wachstumsfaktor, der die Blutgefäßneubildung begünstigt), die in der **Tumortherapie** ihren Einsatz finden. ■

Membranassoziierte Proteine. Solche Proteine sind zumeist durch **Komplexbildung** mit membranständigen Proteinen an die Zell- oder Organellenmembran assoziiert. Ein Beispiel ist das Zytoskelettprotein **Spectrin**, das über **Ankyrin** an der Zellmembran fixiert ist und zusammen mit Actin und weiteren Proteinkomponenten ein membranständiges Netzwerk ausbildet, das die Zellmembran stabilisiert und z. B. dem Erythrozyten die typische bikonkave Zellform erhält.

Ein Defekt im **Spectrin-Gen** ist die Ursache für eine als **Hereditäre Sphärozytose** bezeichnete Erbkrankheit, bei der die Erythrozyten kugelförmig statt bikonkav geformt sind und verstärkt zur Hämolyse neigen. ■

Einige Proteine können auch außerhalb der Membran vorliegen, mit dieser aber über spezielle Ankerstrukturen (α-Helices oder Lipidanker) kovalent verbunden sein (s. Kap. 20.1.3, S. 517).

6 Enzyme

Wolfgang Höhne

6.1 Mechanismen der Enzymkatalyse

Die Reaktionen des Stoffwechsels werden von Biokatalysatoren, den Enzymen, beschleunigt. Sie sind die entscheidende Voraussetzung für die Existenz jeglichen Lebens. Vielfältige zelluläre Strukturen und Funktionen müssen in der lebenden Zelle aufrechterhalten und auch Energie muss dem Organismus ständig bereitgestellt werden. Dies erfordert eine Vielzahl von anabolen (aufbauenden) und katabolen (abbauenden) Reaktionen. Hierzu muss es Enzyme geben, die eine extrem große **Effektivität** und **Präzision** bei der Katalyse aufweisen. Hinzu kommt, dass die Enzymkatalyse **regulierbar** sein muss. Ganze Stoffwechselwege und gegebenenfalls auch einzelne Reaktionsschritte sind an- und abzuschalten oder müssen zumindest im Durchsatz variierbar sein.

Die physikalischen Umgebungsbedingungen, unter denen physiologische Reaktionen stattfinden, sind sehr eingeschränkt: Wässriges Milieu unter in der Regel rund 1000 hPa Druck, pH-Werte um den Neutralbereich und Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C sind für die meisten anorganischen und organischen Reaktionen eher problematische Bedingungen. Denn viele Reaktionen verlaufen bevorzugt unter hohem Druck, hoher Temperatur oder extremen pH-Werten. Um die Stoffwechselreaktionen auch unter physiologischen Bedingungen zu gewährleisten, benötig man **Biokatalysatoren**, die die Aktivierungsenergie der Reaktionen herabsetzen und somit z. B. eine erniedrigte Reaktionstemperatur erlauben. Zur Erfüllung dieser komplexen Aufgabe hat sich eine spezielle Gruppe von Makromolekülen entwickelt, die Proteine.

Einige wenige Reaktionen im Stoffwechsel, speziell im Zusammenhang mit der Prozessierung von Ribonukleinsäuren, werden durch Nukleinsäuren selbst katalysiert, man spricht in diesem Fall von **Ribozymen**. Gelegentlich wird heute sogar die Existenz einer „RNA-Welt" diskutiert, einem Stadium der Evolution, das nur katalytische, sich zudem selbst reduplizierende Ribonukleinsäuren kannte, bevor die Proteine als vorrangige Biokatalysatoren auftraten. Es spricht jedoch vieles für eine eher parallele Entwicklung.

Proteine sind in vielerlei Hinsicht als Biokatalysatoren hervorragend geeignet. Da sie aus Aminosäuren bestehen, die hochvariable Sequenzen ausbilden können, ist eine fast unvorstellbare Vielfalt definierter Proteinstrukturen möglich. Diese können die verschiedensten anorganischen und vor allem organischen Moleküle sehr

spezifisch binden und deren potenzielles Reaktionsvermögen durch gezielte **Senkung der Aktivierungsenergie** der betreffenden Reaktion in eine ganz bestimmte Richtung lenken.

Diese Aufgabe wird zumeist von einem begrenzten Bereich des Proteinmoleküls wahrgenommen, dem **aktiven Zentrum**. In Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Substrats kann ein aktives Zentrum die Form einer flachen Mulde auf der Proteinoberfläche annehmen, aus einer tiefen Tasche oder einer Art Graben bestehen, aber auch weit in das Proteininnere ragende Kanäle ausbilden. Neben dem aktiven Zentrum können noch **zusätzliche Bindungsbereiche** existieren, die in Form von Protein-Protein-Wechselwirkungen oder durch Bindung niedermolekularer „Effektoren" die Katalyseeffizienz beeinflussen (s. u.).

Der Mechanismus einer Enzymkatalyse verläuft in der Regel in 2 Stufen:

- Zuerst **binden** sich ein **Substratmolekül** oder auch, bei Mehrsubstratreaktionen, mehrere solcher Moleküle in ungeordneter oder geordneter Folge an das **aktive Zentrum** des Enzyms.
- Im 2. Schritt erfolgt die eigentliche Reaktion, die **Produktbildung**.

6.1.1 Substratbindung

Die spezifische Bindung des Substrats wird durch **Aminosäureseitenketten** im Bereich des aktiven Zentrums vermittelt, die einerseits eine passgenaue Tasche aufbauen (im Sinne von Emil Fischers **„Schlüssel-Schloss-Hypothese"** der Enzymspezifität), andererseits aber auch spezifische, thermodynamisch wirksame Wechselwirkungen mit speziellen Bereichen des Substrats eingehen. Hierzu zählen in der Regel primär **nicht kovalente Wechselwirkungen** wie:

- ionische Wechselwirkungen,
- Wasserstoffbrücken,
- hydrophobe Wechselwirkungen und
- van-der-Waals-Kontakte.

Diese bewirken eine gewisse Bindungsstärke (**Affinität**) des Substrats an das aktive Zentrum des Enzyms. Die Affinität darf nicht zu gering sein, um auch bei niedrigen Substratkonzentrationen noch eine ausreichende Bindung an das Enzym zu gewährleisten, aber auch nicht zu hoch, da sonst die Ablösung (Dissoziation) des häufig substratähnlichen Produkts verzögert würde.

Die Vorstellung einer definierten, mehr oder weniger starren Struktur des aktiven Zentrums ist nicht unbedingt zutreffend, vielmehr ist eine gewisse Flexibilität dieses Bereichs Voraussetzung für eine effektive Katalyse. Durch die Substratbindung können Konformationsänderungen im Bereich des aktiven Zentrums induziert und damit Aminosäureseitengruppen rearrangiert werden, wodurch die Substratbindung optimiert und für eine effektive Katalyse ausgerichtet wird. Man spricht in diesen Fällen von **induzierter Anpassung** (engl. „induced fit"). Solche Konformationsänderungen können lokal bleiben oder sich über das gesamte

Proteinmolekül ausdehnen und sogar, im Falle oligomerer, d. h. aus mehreren identischen oder homologen Untereinheiten bestehender Enzyme, auf die benachbarten Polypeptidketten übergreifen (s. Kap. 6.6).

6.1.2 Katalysemechanismus

Die enzymkatalysierte Reaktionsbeschleunigung kann man sich am besten als Senkung der Aktivierungsenergie (Abb. 6.**1**) durch **Stabilisierung von Übergangszuständen** im Verlauf der Reaktion vorstellen (s. Kap. 3.1.1, S. 39). Dabei spielen spezielle Aminosäureseitenketten in der Enzymstruktur eine entscheidende Rolle.

Solche Aminosäuren, die die Substratbindung und den eigentlichen Katalysemechanismus bewerkstelligen, werden auch als „**essenzielle Aminosäuren**" bezeichnet (nicht zu verwechseln mit den essenziellen Aminosäuren, die der Mensch nicht selbst synthetisieren kann, sondern mit der Nahrung aufnehmen muss, s. Kap. 4.2.1, S. 70).

Häufig wird der Katalysemechanismus durch im aktiven Zentrum fest gebundene niedermolekulare organische Moleküle unterstützt, sogenannte **prosthetische Gruppen**. Sie sind typisch für bestimmte Klassen chemischer Reaktionen. Auch Metallionen können diese Funktion übernehmen (s. u.).

Die zu katalysierenden Reaktionen sind sehr vielfältig. Sie reichen von einfachen hydrolytischen Reaktionen, über Redoxreaktionen bis hin zu komplizierten Mehrschrittreaktionen. Synthetische Reaktionen sind oft auf eine Koppelung mit geeigneter Energiezufuhr angewiesen, wobei die energiereichen Nukleosidtriphosphate eine zentrale Rolle spielen (s. S. 40).

Die zugrunde liegenden Mechanismen sind teilweise durch Säure-Basen-Katalyse zu erklären. Andere Beschleunigungsfaktoren sind z. B. die geeignete Orientierung von Reaktionspartnern zueinander im aktiven Zentrum des Enzyms oder die durch die Bindung des Substrats induzierte Destabilsierungen spezieller kovalenter Bindungen, deren Spaltung oder Umlagerung katalysiert wird. Häufig

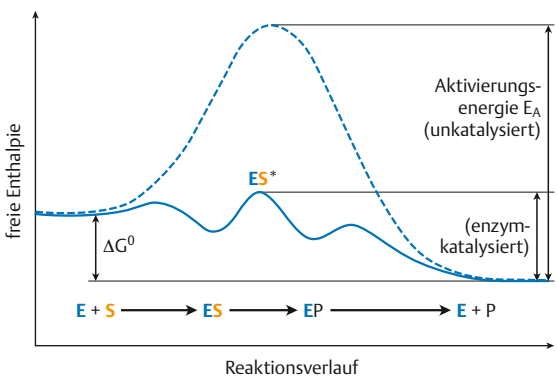


Abb. 6.**1 Reaktionskoordinate für eine unkatalysierte und eine katalysierte Reaktion.** Die Reaktion erfolgt von einem höheren zu einem niedrigeren Gesamtenergieniveau der beteiligten Reaktionsteilnehmer. ES* entspricht dem Übergangszustand zwischen Substrat und Produkt am Enzym.

werden dabei mit Komponenten des Enzyms, Aminosäureseitenketten oder prosthetischen Gruppen, kovalente Zwischenprodukte gebildet.

Säure-Basen-Katalyse

Ein sehr gut untersuchtes Beispiel für eine Säure-Basen-Katalyse in Kombination mit kovalentem Zwischenprodukt ist die **Spaltung einer Peptidbindung** durch **Proteasen**. Eine spezielle Gruppe von Proteasen, die **Serinproteasen** (zu denen auch unsere Verdauungsenzyme Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und die Proteasen der Blutgerinnungskaskade gehören), besitzen im aktiven Zentrum einen für die Katalyse essenziellen Serinrest, der von 2 weiteren Aminosäureresten unterstützt wird (Histidin und Aspartat). Die 3 Seitenketten sind durch Wasserstoffbrücken untereinander verbunden und werden als **katalytische Triade** bezeichnet. Die Substratbindung wird durch eine tiefe Tasche in Nachbarschaft dieser katalytischen Reste vermittelt. Trypsin zum Beispiel spaltet bevorzugt Peptidbindungen neben den basischen Aminosäuren Arginin und Lysin in der Polypeptidkette, die in diesem Fall das Substrat bildet. Die Spezifität für basische Reste ergibt sich aus dem Vorhandensein der negativ geladenen Seitenkette eines Glutamats am Boden dieser Tasche. Weitere Aminosäurereste des Substrats unterstützen die Bindung an das Enzym. Entsprechend hat der Substratbindungsbereich von Proteasen die Form eines Grabens mit den eigentlichen katalytischen Resten im Zentrum (Abb. 6.**2**).

Der Katalysemechanismus einer typischen Serinprotease, die **Hydrolyse einer Säureamidbindung** durch Wasseranlagerung, lässt sich wie folgt beschreiben:

- Zunächst erfolgt die **Bindung des Substrats**, in der Regel ein Polypeptid, an das aktive Zentrum.
- Die OH-Gruppe des Serinrests der Protease übt nun einen sogenannten **nukleophilen Angriff** auf das in die Peptidbindung einbezogene C-Atom der Carbonylgruppe aus. Verstärkt wird dieser Angriff durch eine Wechselwirkung mit dem benachbarten Imidazolrest des Histidins.

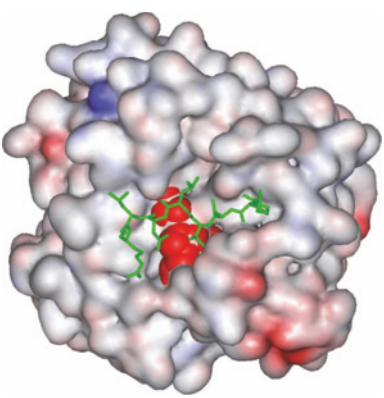


Abb. 6.**2 Aktives Zentrum der bakteriellen Serinprotease Thermitase.** Dargestellt ist die dem Lösungsmittel zugewandte Oberfläche mit ihrer Potenzialverteilung. Im Bindungsbereich befindet sich ein Peptid (grün) des Inhibitors Eglin, einem Protein des Blutegels, das die Blutgerinnung über die Blockierung von Gerinnungsproteasen hemmt. Die Aminosäureseitenketten der katalytischen Triade sind als rote van-der-Waals-Radien erkennbar.

- Es entsteht ein **tetraedrisches Übergangsprodukt** mit kovalenter Bindung des Serin-Sauerstoffatoms zum Kohlenstoff im Sinne einer Esterbindung.
- Danach wird der Teil der **Polypeptidkette freigesetzt**, der sich **C-terminal** von der gespaltenen Peptidbindung befindet.
- Eine **Wasseranlagerung** führt schließlich zur Hydrolyse der Esterbindung und auch der N-terminale Teil der verbliebenen Polypeptidkette löst sich vom Enzym (Abb. 6.**3**).

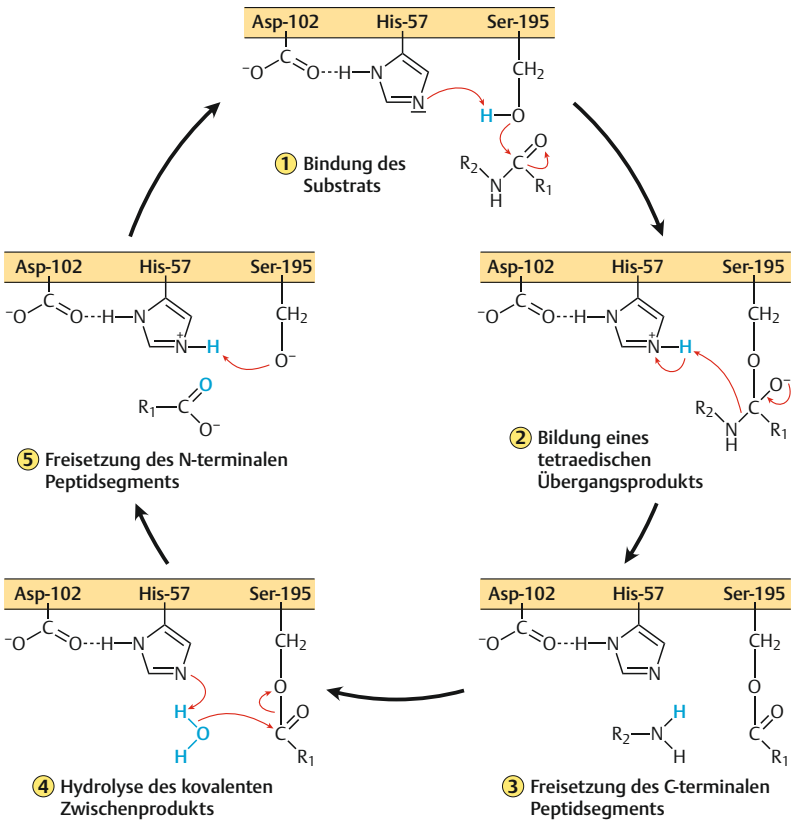


Abb. 6.**3 Reaktionsmechanismus von Serinproteasen.** Diese Reaktion ist eine Kombination aus Säure-Basen-Katalyse und der Bildung eines kovalenten Intermediats. Die Basenfunktion übernimmt ein Histidinrest, die kovalente Bindung erfolgt an ein benachbartes Serin. Es entsteht ein tetraedrisches Übergangsprodukt. Die Nummerierung der Aminosäureseitenketten entspricht der von Trypsin.

Zweisubstrat-Reaktion

Ein Beispiel für den Mechanismus einer Zweisubstrat-Reaktion unter Zuhilfenahme einer prosthetischen Gruppe ist die **Übertragung von Aminogruppen** durch Transaminasen.

Die **Aspartat-Aminotransferase** (ASAT = AST, GOT) transferiert die Aminogruppe von Aspartat auf α-Ketoglutarat (s. Kap. 4, S. 83). Aus Aspartat entsteht Oxalacetat, und α-Ketoglutarat wird zu Glutamat. Aminotransferasen enthalten **Pyridoxalphosphat** (**PLP**) als prosthetische Gruppe. Dieses unterstützt auch bei Decarboxylierungen und Eliminierungsreaktionen von Aminosäuren die Enzymkatalyse. PLP ist in Form einer Schiff-Base kovalent an einen Lysinrest im aktiven Zentrum des Enzyms gebunden („**internes Aldimin**"). Die Reaktion erfolgt folgendermaßen:

- Nach Bindung von Aspartat wird die Aminogruppe des Lysins gegen die von Aspartat ausgetauscht. Es bildet sich ein kovalentes Zwischenprodukt mit dieser Aminosäure („**externes Aldimin**").
- Aus diesem externen Aldimin wird nun durch Hydrolyse **Oxalacetat** freigesetzt (Abb. 6.**4**). Das Coenzym verbleibt in Form von **Pyridoxaminphosphat** nicht kovalent am Enzym gebunden.
- Nun erfolgt in einer 2. Phase die Reaktion quasi in umgekehrter Richtung: Jetzt bildet α-Ketoglutarat mit dem Pyridoxaminphosphat ein **kovalentes Zwischenprodukt**.
- Aus diesem wird durch Austausch mit der Aminogruppe des Lysins **Glutamat** freigesetzt. Das **Pyridoxalphosphat** ist danach wieder kovalent am Enzym gebunden und steht für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung.

Im Zuge dieser Katalyse finden substratinduziert beträchtliche Konformationsänderungen im Bereich des aktiven Zentrums statt, die eine vorzeitige Dissoziation nach Substratbindung verhindern.

Ähnliche Konformationsänderungen unter Einbeziehung ganzer Domänen beobachtet man auch bei der **Hexokinase** (s. Kap. 7.3.3, S. 179), welche die **Phosphatübertragung** von ATP auf Glucose unter Bildung von Glucose-6-phosphat katalysiert. Glucose wird im aktiven Zentrum des Enzyms durch verschiedene Aminosäureseitenketten so positioniert, dass der Phosphatrest von ATP auf die OH-Gruppe am C6 übertragen werden kann. Um einen Transfer des Phosphatrests auf Wasser, das sich ebenfalls im aktiven Zentrum befindet, auszuschließen, erfolgt nach Glucose- und ATP-Bindung eine ausgeprägte Konformationsänderung des Enzyms. Die 2 Domänen des aktiven Zentrums bewegen sich dabei aufeinander zu und können den Strukturbereich gegen das Wasser weitestgehend abschirmen (Abb. 6.**5**).

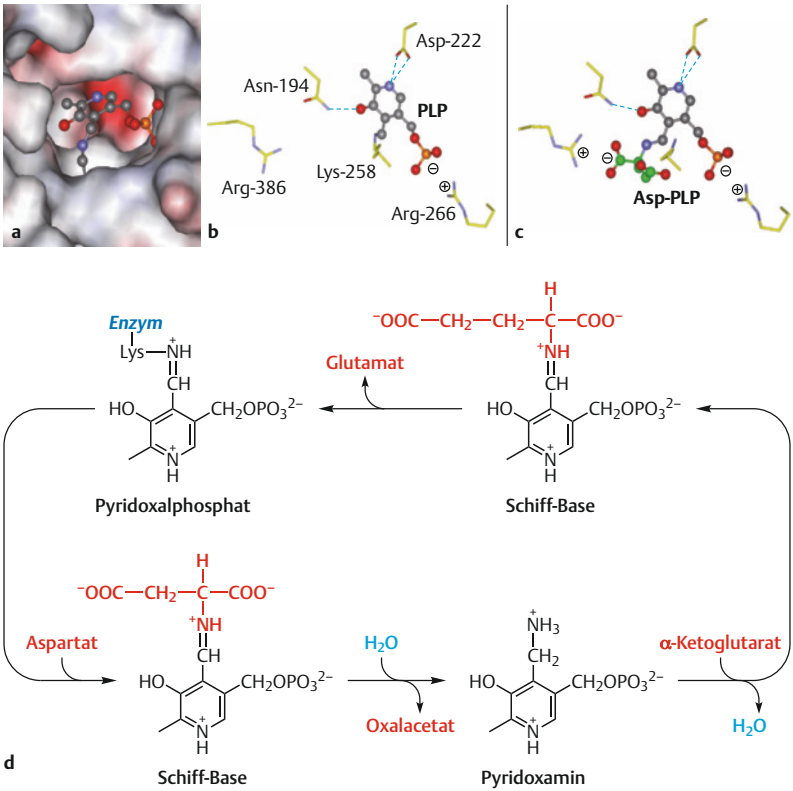


Abb. 6.**4 Reaktionsmechanismus der Aspartat-Aminotransferase. a** Proteinstruktur: aktives Zentrum. **b** Anordnung der an der Katalyse beteiligten Aminosäuren, die Nummerierung der Seitenketten entspricht der Proteinsequenz der zytosolischen Aspartat-Aminotransferase des Schweins. Im Verlauf der Reaktion entstehen kovalente Zwischenprodukte von PLP mit den Substraten Aspartat (**c**, Asp in grün) und α-Ketoglutarat. Das Coenzym wird durch eine elektrostatische Wechselwirkung („Salzbrücke") mit Arginin und durch H-Brücken zu einem Aspartat- und einem Asparaginrest stabilisiert, das Substrat durch eine Salzbrücke ebenfalls mit einem Argininrest. Alle Reaktionsschritte (**d**) sind prinzipiell reversibel.

Möchte man mehr über die Mechanismen der Enzymwirkung und die an der Substratbindung beteiligten Aminosäurereste erfahren, ist die Kenntnis der Struktur des betreffenden Enzyms im Komplex mit einem substratanalogen Inhibitor eine wichtige Voraussetzung. Diese Information liefert die **Röntgenkristallstrukturanalyse** (RKSA) und in begrenztem Maße auch die **Magnetische Kernresonanzspektroskopie** (NMR, s. Kap. 5.4.3, S. 111). Allerdings können diese Methoden keine detaillierte Auskunft über den Anteil einzelner Aminosäurereste am eigentlichen Katalysemechanismus geben.

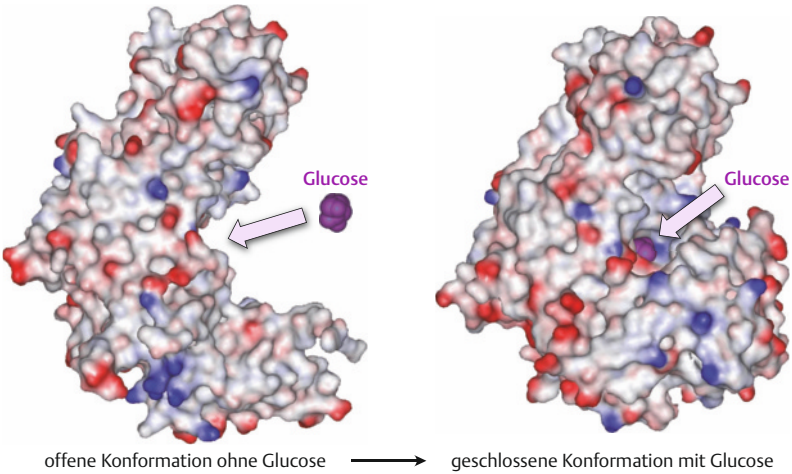


Abb. 6.**5 Substratinduzierte Konformationsänderung der Hexokinase.** Das aktive Zentrum existiert in einer „offenen" Konformation ohne Substrat und einer „geschlossenen" Konformation bei gebundenem Substrat. Dargestellt ist das Enzym aus Hefe (Saccharomyces cerevisiae).

Gentechnische Methoden erlauben es jedoch, durch Einführung von Punktmutationen in das kodierende Gen spezielle Aminosäurereste beliebig auszutauschen. Diese Methode wird als **ortsspezifische Mutagenese** bezeichnet. So kann man z. B. gezielt durch Austausch eines Glutamatrestes gegen Glutamin den Einfluss der negativen Ladung auf den Katalysemechanismus untersuchen oder entsprechend durch Austausch von Serin oder Cystein gegen Alanin die Bedeutung der OH- bzw. SH-Gruppe dieser Aminosäuren. ■

6.1.3 Temperaturabhängigkeit der Katalyse

Wie jede chemische Reaktion ist auch die Enzymkatalyse temperaturabhängig. Die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur verläuft exponentiell und wird durch die **Arrhenius-Gleichung** beschrieben:

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

Dabei steht **k** für die **Geschwindigkeitskonstante** der katalysierten Reaktion, $\mathbf{E_a}$ für die **Aktivierungsenergie** und **R** für die **allgemeine Gaskonstante**. **T** ist entsprechend die **Temperatur**, als absolutes Maß in K (Grad Kelvin) angegeben. **A** ist eine **Konstante**, die sich aus der Stoßtheorie ergibt.

Als Faustregel gilt, dass sich bei einer Temperatursteigerung um 10 °C die Reaktionsgeschwindigkeit ungefähr verdoppelt (= **RGT-Regel**). Die experimentell

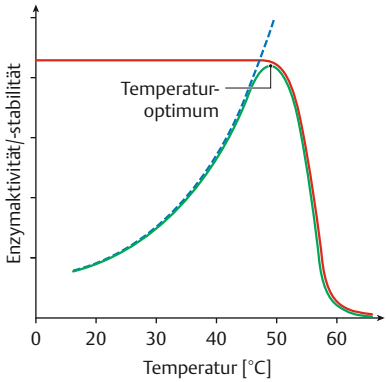


Abb. 6.**6 Temperaturabhängigkeit der Enzymaktivität.** Die Kurve (grün) setzt sich zusammen aus einer Aktivitätszunahme mit steigender Temperatur entsprechend der Arrhenius-Gleichung (gestrichelte Kurve) und einem steilen Abfall aufgrund der Denaturierung des Proteins bei höherer Temperatur (rote Kurve): Sie durchläuft demzufolge ein Maximum (Temperaturoptimum).

ermittelten Geschwindigkeiten enzymatischer Reaktionen zeigen jedoch bei höheren Temperaturen eine deutliche Abweichung von der Arrhenius-Beziehung. Die Abhängigkeit durchläuft ein Maximum und fällt dann relativ rasch auf Null ab (Abb. 6.**6**). Dieses Verhalten kommt zustande, weil Proteine ab einer bestimmten Temperatur instabil werden und beginnen, sich aufzufalten, sie denaturieren. Zwangsläufig wird das Enzym inaktiv. Diese Inaktivierung überlagert die Arrhenius-Beziehung, wodurch ein Aktivitätsmaximum entsteht, das auch als **Temperaturoptimum** bezeichnet wird.

Die Temperaturstabilitäten von Enzymen können sehr unterschiedlich sein. Beim Menschen liegen sie, entsprechend der Körpertemperatur, meist über 37 °C.

6.1.4 pH-Abhängigkeit der Katalyse

Die Enzymkatalyse ist auch abhängig vom pH-Wert. Sowohl das Substrat selbst als auch die an der Katalyse beteiligten Aminosäurereste können pH-abhängig protoniert oder deprotoniert werden. Dies gilt insbesondere für solche reaktive Gruppen, deren pK-Werte in der Nähe des physiologischen pH-Werts liegen, wie Phosphatreste oder die Imidazolgruppe des Histidins. So resultieren Ladungsänderungen, die sich sowohl primär auf die Affinität der Substratbindung als auch auf die Katalyse selbst auswirken können. Entsprechend findet man auch abhängig vom pH-Wert ein Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit, das als **pH-Optimum** bezeichnet wird. Zu beiden Seiten dieses Optimums fällt die Geschwindigkeit mehr oder weniger drastisch ab.

Diese Abnahme ist nicht zu verwechseln mit einer Enzyminaktivierung bei extremen pH-Werten, die auf **Denaturierung** zurückzuführen ist, also auf ein Stabilitätsproblem bei solchen pH-Werten. Der Unterschied besteht in der Reversibilität. Während sich im Bereich der normalen pH-Abhängigkeit bei pH-Verschiebungen die entsprechenden Geschwindigkeiten immer wieder neu einstellen, ist die pH-bedingte Denaturierung in der Regel irreversibel, da es zur Aggregation der Proteinmoleküle kommt.

Für die meisten enzymatischen Reaktionen im zellulären Milieu liegt das pH-Optimum um den physiologischen Wert von 7,4. Es gibt aber auch Ausnahmen. So besitzt die im Magensaft wirksame Verdauungsprotease **Pepsin** ein Optimum bei pH-Werten von 1,5 – 3, entsprechend dem dort herrschenden Milieu. Im Dünndarm herrscht dagegen ein eher alkalisches Milieu mit pH-Werten um 8. Demnach weisen die mit dem Pankreassaft in diesen Darmabschnitt sezernierten **Verdauungsenzyme** ein pH-Optimum um 8 auf (Abb. 6.**7**).

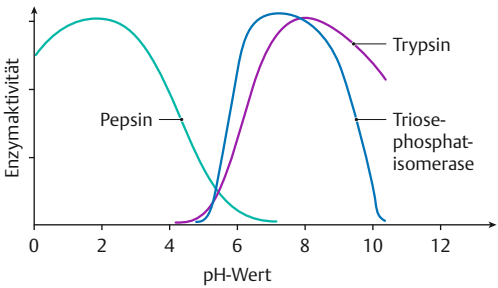


Abb. 6.**7 Abhängigkeit der Enzymaktivität vom pH-Wert.** Die Kurven durchlaufen jeweils ein Maximum, das als pH-Optimum bezeichnet wird.

Für **Aktivitätsbestimmungen von Enzymen** im Labor ist die Kenntnis des Temperatur- und pH-Optimums wichtig. Man hat sich auf eine Standardtemperatur von 25 °C, also niedriger als Körpertemperatur, geeinigt, um zu vermeiden, dass die Aktivitätsmessung bereits durch eine beginnende Inaktivierung beeinträchtigt wird. Der pH-Wert wird entsprechend dem jeweils für das Enzym geltenden Optimum eingestellt. ■

6.2 Cofaktoren

Schon frühzeitig wurde bei der Untersuchung enzymatischer Reaktionen erkannt, dass zusätzlich zum eigentlichen Protein für die Katalyse noch ergänzende niedermolekulare Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Sie werden zumeist als Cofaktoren bezeichnet. Es handelt sich hierbei überwiegend um organische Moleküle, aber auch anorganische Komponenten sind einbezogen.

- **Prosthetische Gruppen** sind dabei fest am Enzym gebunden.
- **Cosubstrate** nehmen an der enzymatischen Reaktion teil, werden aber anschließend in einer unabhängigen Reaktion wieder regeneriert.
- **Metallionen** können an organischen Komplexbildner gebunden oder direkt mit den Aminosäuren komplexiert vorliegen und so zur enzymatischen Reaktion beitragen.

Prosthetische Gruppen. Solche Hilfsmoleküle können fest am Enzymprotein gebunden sein, sozusagen als integraler Bestandteil der Struktur. Sie werden mit dem Protein aufgereinigt, das bei Entfernung dieser Moleküle seine biologische Aktivität verliert. In diesen Fällen einer nicht dissoziablen Komponente spricht man von prosthetischen Gruppen. Das wohl bekannteste Beispiel hierfür ist am Porphyrinringsystem komplex gebundenes Eisen, das als **Hämgruppe** Bestandteil von Enzymen ist, die Redoxreaktionen katalysieren (Häm-Enzyme, s. Kap. 25.6.6, S. 807).

Analog zu den oben genannten Redoxkatalysatoren finden sich viele dieser proteingebundenen organischen Hilfsfaktoren in ganzen Gruppen von Enzymen wieder, die bestimmte Reaktionstypen katalysieren. Zum Beispiel ist:

- **Biotin** an Carboxylierungsreaktionen beteiligt (s. S. 308),
- **Pyridoxalphosphat** an Aminogruppenübertragungen (s. o. u. S. 135) und
- **Thiaminpyrophosphat** am Aldehyd-Transfer (s. S. 210).

Üblicherweise bezeichnet man das Enzym in Abwesenheit der prosthetischen Gruppe als **Apoenzym**, in gebundener Form als **Holoenzym**.

Cosubstrate. Andere solcher Hilfsfaktoren für die Enzymkatalyse sind nicht fest am Protein gebunden, sondern nehmen an der Reaktion eher im Sinne eines **zweiten Substrats** teil, wobei z. B. spezielle Gruppen oder Redoxäquivalente übertragen werden oder das Substrat eine Aktivierung erfährt. Man spricht in diesen Fällen auch von „Cosubstraten". Die Regenerierung vieler solcher Cosubstrate erfolgt in unabhängigen enzymatischen Schritten und nicht wie bei den prosthetischen Gruppen direkt am Enzym. Beispiele hierfür sind die Nukleotide **ATP** und **GTP**, die Dinukleotide **NAD**$^+$, **NADP**$^+$ und **FAD**, oder die **Coenzyme A** und **Q**.

Der historisch begründete Begriff des **Coenzyms** wird heute vielfach als Oberbegriff für Cosubstrate und prosthetische Gruppen verwendet, gelegentlich aber auch lediglich als Synonym für die Cosubstrate, um so dissoziierbare, separat regenerierte und nicht dissoziierbare, am Enzym regenerierte Komponenten zu unterscheiden.

Die Übergänge zwischen den Begriffen „Cosubstrat" und „prosthetische Gruppe" sind fließend, da prosthetische Gruppen nicht unbedingt kovalent an das Enzymprotein, sondern auch nicht kovalent gebunden sein können. Die Reversibilität der Bindung ist dann sowohl durch die Affinität zum Enzymprotein als auch durch die Zugänglichkeit der Bindungsstelle limitiert, speziell, wenn die Gruppe bereits während der Faltung des Proteins zur nativen Struktur eingebaut wird.

Die energiereichen Nukleotide ATP, UTP und GTP finden in Reaktionen Verwendung, die Energiezufuhr benötigen, um ablaufen zu können. Die Dinukleotide NAD$^+$, NADP$^+$ und auch FAD nehmen an einer Vielzahl von Redoxreaktionen mit Wasserstoffübertragung teil, wie wir sie z. B. in der Glykolyse, dem oxidativen Pentosephosphatweg, dem Citratzyklus oder dem Fettsäureabbau finden. Coenzym A ist u. a. ein wesentliches Hilfsmolekül für den Abbau von Fettsäuren und eines Teils der Aminosäuren (s. Kap. 11, S. 310 und Kap. 4.2.3) und stellt in acetylierter Form das Substrat für den Citratzyklus dar. Coenzym Q, auch als

Ubichinon bekannt, ist ein Redoxkatalysator der Atmungskette und anderer Cytochrom-abhängiger Redoxreaktionen.

Metallionen. Auch anorganische Komponenten, insbesondere Metallionen, können als Coenzyme Bestandteil enzymatischer Mechanismen sein. Häufig liegen sie an organische Komplexbildner gebunden vor, wie das bereits erwähnte Häm-Eisen an Porphyrin oder Cobalt an eine porphyrinähnliche Struktur im **Cobalamin** (Vitamin B_{12}, s. Kap. 11, S. 314). Metallionen können aber auch direkt von Aminosäuren im aktiven Zentrum ligandiert werden, wie es z. B. häufig für Zink-, Kupfer- oder Calciumionen zutrifft. Hier kennen wir ebenfalls Enzyme mit sehr fest gebundenen Metallionen, die dann als **Metalloenzyme** bezeichnet werden, und solche, an denen das Metallion oder ein Metallkomplex dissoziierbar bindet (**metallabhängige Enzyme**). ATP bindet z. B. häufig als Magnesiumkomplex an die betreffenden Enzyme. Weitere Bestandteile in Metallenzymen des Menschen sind verschiedene Oxidationsstufen von Mangan und Molybdän. Manche Enzyme benötigen sogar unterschiedliche Metallionen für ihre Aktivität, wie die **Cu/Zn-Superoxid-Dismutase**. Die Spezifität für bestimmte Metallionen wird durch die chemische Natur der Liganden festgelegt, die in einem Metallbindungszentrum zur Verfügung stehen (Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelliganden).

Allosterie. Viele solcher niedermolekularen Faktoren, die die Enzymaktivität beeinflussen, sind nicht direkt in den Katalysemechanismus einbezogen, sondern binden nur an speziellen Orten am Enzym, räumlich mehr oder weniger unabhängig vom aktiven Zentrum. Damit sind Konformationsänderungen des Enzymmoleküls verbunden, die sich dann auf Substratbindung und/oder Katalyseeffizienz im Sinne einer Aktivierung oder Inhibierung auswirken. Dieser Effekt wird als Allosterie bezeichnet und hat vor allem regulatorische Funktion (s. Kap. 6.6.1, S. 156).

Einige komplexe Enzymreaktionen erfordern eine ganze Reihe unterschiedlicher Faktoren. Als Beispiel sei die Katalyse der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat unter Bildung von Acetyl-Coenzym A durch die **Pyruvat-Dehydrogenase** genannt (s. Kap. 9). Dieses Enzym erfordert:

- Thiaminpyrophosphat für die Decarboxylierungsreaktion,
- Liponsäure für die Acetylübertragung,
- FAD zur Dehydrierungsreaktion,
- Coenzym A als Acetylakzeptor und
- NAD^+ zur Regenerierung von FADH.

Zudem wird die Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität durch die Reaktionsprodukte Acetyl-CoA und NADH sowie durch GTP und ATP gehemmt und durch AMP aktiviert.

Essenzielle Cofaktoren. Neben den Metallionen, die mit der Nahrung und dem Trinkwasser aufgenommen werden müssen, können auch viele der organischen

Tab. 6.**1 Coenzyme mit Vitamincharakter**

Coenzym	Vitamin	Funktion
$NAD(P)^+/NAD(P)H$	Nicotinsäure (Niacin)	H-Übertragung (s. Kap. 11, S. 304)
FMN/FAD	Riboflavin (Vitamin B_2)	H-Übertragung (s. Kap. 11, S. 305)
Coenzym A	Pantothensäure	Acylgruppen-Übertragung (s. Kap. 11, S. 310)
Thiamin-PP	Thiamin (Vitamin B_1)	oxidative Decarboxylierung (s. Kap. 11, S. 306)
Biocytin	Biotin (Vitamin H)	CO_2-Fixierung und -übertragung (s. Kap. 11, S. 308)
Pyridoxalphosphat	Pyridoxin (Vitamin B_6)	Transaminierung, Decarboxylierung (s. Kap. 11, S. 307)
Tetrahydrofolsäure	Folsäure	C1-Stoffwechsel (s. Kap. 11, S. 311)
Methylcobalamin	Cobalamin (Vitamin B_{12})	Methylübertragungen (s. Kap. 11, S. 314)
Ascorbinsäure	Ascorbinsäure (Vitamin C)	Redoxreaktionen, Hydroxylierung (s. Kap. 11, S. 315)
Liponsäure	Liponsäure	H- und Acyltransfer (s. Kap. 9, S. 249)

Cofaktoren – trotz ihrer Bedeutung in vielfältigen Enzymkatalysen – vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden und sind daher als Vitamine oder davon abgeleitete Verbindungen essenzielle Nahrungsbestandteile (Tab. 6.**1** und Kap. 11).

6.3 Substrat- und Reaktionsspezifität

Substratspezifität. Die Substratspezifität der Enzyme ist nicht absolut. **Hexokinasen** z. B. können neben Glucose auch andere Hexosen phosphorylieren, während eine leberspezifische Form der Hexokinase, die **Glucokinase**, relativ spezifisch für das Substrat Glucose ist (s. Kap. 7.3.1, S. 175).

Auch bei den **Proteasen** ist die Substratspezifität sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Verdauungsenzyme Trypsin und Chymotrypsin aus der Familie der Serinproteasen spalten Peptidbindungen in unterschiedlichstem Sequenzkontext:

- Wichtig ist für **Trypsin** lediglich, dass die der zu spaltenden Peptidbindung N-terminal benachbarte Aminosäure basisch ist (Arginin oder Lysin).
- **Chymotrypsin** bevorzugt dagegen apolare Seitenketten.

Im Ergebnis wird ein beliebiges Nahrungsprotein in eine Vielzahl von Peptiden zerlegt.

Elastase, ebenfalls eine Serinprotease, ist relativ spezifisch für das fibrilläre Protein Elastin, aber auch hier werden innerhalb des Substrats eine ganze Reihe von Peptidbindungen hydrolysiert.

Andere Proteasen dieser Familie sind dagegen nicht nur für ein spezielles Protein, sondern auch für eine **ganz bestimmte Bindung** innerhalb eines Proteins hochspezifisch. Dies ist dann erforderlich, wenn z. B. Proteinvorstufen durch limitierte Proteolyse aktiviert werden, wie die Bildung von Insulin aus Proinsulin oder der blutdruckregulierenden Hormone Angiotensin I und II aus Angiotensinogen.

Reaktionsspezifität. Andererseits kann ein und dasselbe Substrat auch Ausgangsprodukt für ganz unterschiedliche Reaktionen sein, wenn Enzyme für die entsprechenden Katalysen zur Verfügung stehen. Diese Auswahl aus verschiedenen, für ein Substrat thermodynamisch möglichen Reaktionen durch eine spezielle Enzymkatalyse wird auch als **Reaktionsspezifität** bezeichnet. So können zum Beispiel aus **Glucose-6-phosphat** durch unterschiedliche Enzyme verschiedene Reaktionsprodukte entstehen:

- **Glucose-6-phosphatase:** Glucosebildung durch Phosphatabspaltung
- **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase:** Entstehung von 6-Phosphogluconsäure mit $NADP^+$ als Coenzym unter Bildung von NADPH (Initialschritt des oxidativen Pentosephosphatwegs)
- **Glucose-6-phosphat-Isomerase:** Bildung von Fructose-6-phosphat, einem Glykolysemetaboliten
- **Phosphoglucomutase:** Umwandlung in Glucose-1-phosphat, ein für die Glykogensynthese wichtiger Schritt

Wenn mehrere Enzyme um ein Substrat konkurrieren, „gewinnt" dasjenige Enzym, das den niedrigeren K_M-Wert für das Substrat und/oder die höhere Aktivität besitzt.

Enzyme sind als Therapeutika nur begrenzt einsetzbar. Die meisten enzymbedingten Stoffwechseldefekte resultieren aus einem intrazellulären Enzymmangel, und diesen kann man durch externe Zufuhr nicht beheben.

Einige extrazelluläre Enzymsubstitutionen sind jedoch möglich, z. B. die orale Gabe von **Pepsin** bei **Sekretionsstörungen des Magensaftes** oder der Ersatz von **Proteasen** des Gerinnungssystems bei verschiedenen Formen der **Hämophilie** (Bluterkrankheit). **Asparaginase** wird als Zytostatikum bei **akuter lymphatischer Leukämie** und **Non-Hodgkin-Lymphom** eingesetzt, **Lipasen** finden bei **eingeschränkter Pankreasfunktion** Verwendung. Die Anwendungsbereiche für therapeutische Enzyme werden ständig erweitert, zumal moderne gentechnische Methoden zunehmend eine preisgünstige Produktion in größeren Mengen ermöglichen. ■

6.4 Enzymklassifizierung und -nomenklatur

Enzyme werden entsprechend des chemischen Typs der von ihnen katalysierten Reaktionen in verschiedene Klassen eingeteilt. Man spricht von **Enzymklassifizierung**. Es wurden 6 solcher Klassen gebildet (Tab. 6.**2**):

- In die Hauptklasse der **Oxidoreduktasen** gehören die Mono- und Dinukleotid-abhängigen H-übertragenden Enzyme, aber auch Oxidasen und Hydroxylasen.
- Die Gruppe der **Transferasen** umfasst die wichtigen Kinasen, die z. B. Phosphat von ATP auf einen Akzeptor übertragen, und alle weiteren gruppenübertragenden Enzyme, wozu speziell Amino-, Acyl-, Methyl-, Glycosylgruppen gehören.
- **Hydrolasen** beinhalten die großen Gruppen der Proteasen und Nukleasen sowie polysaccharidspaltende Enzyme wie die Amylase.
- Die **Lyasen** katalysieren die nicht hydrolytische oder nicht oxidative Spaltung kovalenter Bindungen bzw. die Umkehrung dieser Reaktionen. In letzterem Fall spricht man dann auch von Synthasen.
- **Isomerasen** katalysieren intramolekulare Umlagerungen von Gruppen (z. B. Epimerasen) oder Konfigurationsänderungen (cis/trans-Isomerasen).
- **Ligasen** schließlich bewirken die Knüpfung einer Bindung unter Beteiligung eines energiereichen Nukleosidtriphosphats wie ATP.

Die **Enzymnomenklatur** hat jedem Enzym zusätzlich zu den gängigen, historisch entstandenen Trivialnamen eine möglichst unverwechselbare Bezeichnung zugeteilt, die sich aus Substrat bzw. Substraten und katalysierter Reaktion zusammensetzt. So ist z. B. die exakte Bezeichnung für Glucokinase „ATP:D-Glucose-6-phosphotransferase“, für Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase „D-Glucose-6-phosphat:$NADP^+$-1-Oxidoreduktase“. Diese systematischen Namen sind jedoch für den Laboralltag wenig geeignet. Der systematische Name wird noch durch eine **Klassifikationsnummer** ergänzt, die aus 4 Ziffern besteht.

Für **Glucokinase** lautet diese Nummer E.C. 2.7.1.2. Die 1. Ziffer bezeichnet die Hauptklasse, eine Transferase (2), die 2. Ziffer steht für die Unterklasse der Phosphotransferasen (7), die 3. entspricht einer weiteren Einteilung nach der Natur der transferierten Gruppe oder der Akzeptorgruppe, in diesem Fall eine Hydroxylgruppe (1). Die 4. Ziffer schließlich ergibt sich aus einer fortlaufenden Nummerierung der Eintragungen in der Enzymnomenklatur in den entsprechenden Untergruppen.

Isoenzyme. Das Proteinexpressionsprofil einer Zelle zeigt häufig ein organ- bzw. zellspezifisches Muster. Das gilt natürlich auch für die Enzyme. Welche Enzyme exprimiert werden, hängt davon ab, ob ein spezieller Stoffwechselweg benötigt wird oder nicht. Interessanterweise findet man Enzymvarianten, die hinsichtlich Sequenz und Struktur ähnlich aber nicht identisch sind, jedoch die gleiche Reaktion katalysieren. Solche Enzyme werden als Isoenzyme bezeichnet. Entstan-

Tab. 6.2 **Enzymklassen mit den von ihnen katalysierten Reaktionen**

Hauptklassen/Vertreter	katalysierte Reaktionen	Beispiele
1. Oxidoreduktasen		
Dehydrogenasen	$X_{ox} + Y_{red} \rightarrow X_{red} + Y_{ox}$	Lactat-Dehydrogenase
Oxidasen		Cytochrom-Oxidase
Peroxidasen		Glutathion-Peroxidase
Oxygenasen		Lipoxygenase
Hydroxylasen		Phenylalanin-Hydroxylase
2. Transferasen		
Kinasen	X + Y-R → X-R + Y	Hexokinase
Transaldolase/Transketolase		Dihydroxyaceton-Synthase
Acyl- und Methyltransferasen		Aspartat-Aminotransferase
Nukleotidyltransferasen		DNA-Polymerase
Glycosyltransferasen		Glykogen-Synthase
3. Hydrolasen		
Peptidasen	$X\text{-}Y + H_2O \rightarrow X\text{-}H + Y\text{-}OH$	Trypsin
Esterasen		Acetylcholin-Esterase
Nukleasen		DNase
Phosphatasen		Glucose-6-phosphatase
Phospholipasen		Phospholipase A
Glycosidasen		β-Glycosidase
4. Lyasen		
Aldehyd-Lyasen	X-Y → X + Y	Aldolase
Dehydratasen		Carboanhydrase
Decarboxylasen		Pyruvat-Decarboxylase
Synthasen		Cystein-Synthase
5. Isomerasen		
Isomerasen	X → X'	Glucose-6-phosphat-Isomerase
Racemasen		Ornithin-Racemase
Epimerasen		UDP-Glucose-Epimerase
6. Ligasen		
Carboxylasen	X + Y + NTP* → X-Y + NDP	Pyruvat-Carboxylase
Synthetasen		DNA-Ligase

* NTP: Nukleosidtriphosphat

den sind diese Isoenzyme im Laufe der Evolution durch lokale **Genduplikationen**, gelegentlich auch (in frühen Phasen) durch Verdopplung des gesamten Genoms. Solche mehrfach vorliegenden, für das gleiche Protein kodierenden Gene können im Verlauf der Evolution durch Punktmutationen die Basensequenzen unabhängig voneinander weiter verändern und damit die kodierten Aminosäuresequenzen.

Schließlich bestimmen genregulatorische Prozesse im Zuge der organspezifischen Zelldifferenzierung welches bzw. welche der vorhandenen multiplen Gene (man spricht von **Allelen**) in welchem Maße zur Expression gebracht werden. Es entsteht ein **zelltypisches Isoenzymmuster**.

Ein Beispiel für ein solches Isoenzym ist die **Elastase**. Als Pankreas-Elastase wird dieses Enzym für Verdauungszwecke im Darm produziert, als eine andere Variante produzieren neutrophile Granulozyten die Leukozyten-Elastase, die an der unspezifischen Bakterienabwehr beteiligt ist. Beide Elastasen haben eine vergleichbare Aktivität und Substratspezifität, unterscheiden sich jedoch in der Sequenz erheblich, nur 32 % der Aminosäurepositionen sind identisch.

Ein weiteres Beispiel ist die dimere **Kreatinkinase**. Das Enzym, das in Muskel- und Nervenzellen des Gehirns Energiereserven durch Phosphatübertragung von Kreatinphosphat auf ADP mobilisiert, kommt in 2 Untereinheitenvarianten vor: einer vorrangig in Nervenzellen exprimierten Form CK-BB und einer im Skelettmuskel überwiegenden Form CK-MM. Im Herzmuskel wird zusätzlich zur CK-MM noch das hybride Dimer CK-MB gebildet, das zur Diagnostik von **Herzinfarkten** Verwendung findet. Zusätzlich existiert noch ein mitochondriales Isoenzym, die CK-MiMi.

Auch die **Lactat-Dehydrogenase**, ein tetrameres Glykolyse-Enzym, setzt sich aus 2 verschiedenen Untereinheiten zusammen, einem Leber- und einem Muskel-Typ. In diesem Fall existieren je nach Ausmaß der zellspezifischen Expression der 2 Untereinheiten 5 Isoenzyme in einem organspezifischen Verhältnis. Variante I kommt vorrangig im Herzmuskel vor, Variante V vorrangig in der Leber und in der quergestreiften Muskulatur, andere Organe weisen davon abweichende Isoenzymmuster auf. Auch dieses Enzym findet in der Enzymdiagnostik Verwendung (s. S. 107).

Oligomere Enzyme. Normalerweise besitzt ein monomeres Enzymmolekül ein aktives Zentrum. Oligomere Enzyme sind aus **identischen** oder **ähnlichen Untereinheiten** zusammengesetzt und weisen eine entsprechende Zahl von aktiven Zentren auf. Meist hängen die Aktivitäten der verschiedenen aktiven Zentren voneinander ab. Zum Beispiel ist die homodimere Triosephosphat-Isomerase mit ihren 2 aktiven Zentren nur als Dimer aktiv. Die heterotetramere Lactat-Dehydrogenase (s. Kap. 7.3.3, S. 182) besitzt entsprechend 4 aktive Zentren. Substrat und katalysierte Reaktion sind für alle aktiven Zentren identisch.

Multienzymkomplexe und multifunktionelle Enzyme. Einen Spezialfall stellen Multienzymkomplexe und multifunktionelle Enzyme dar, deren Komponenten (Untereinheiten oder Domänen) **unterschiedliche Reaktionen** katalysieren. In

der Regel sind diese Reaktionen dann Teil ein und desselben Stoffwechselweges. Funktionell gesehen bieten solche Komplexe bzw. komplexen Multidomänenmoleküle Vorteile gegenüber Einzelmolekülen in Lösung. So können Zwischenstufen unmittelbar weitergereicht werden, ohne dissoziieren zu müssen. Daraus ergibt sich eine höhere Durchsatzgeschwindigkeit. Außerdem wird eine gemeinsame Regulation möglich.

Offenbar sind multifunktionelle Enzyme und Multienzymkomplexe erst in einer späteren Phase der Evolution aus den entsprechenden Einzelenzymen entstanden. Dies wird durch beträchtliche Unterschiede in ihrem Aufbau belegt, vergleicht man evolutionär weit auseinander liegende Organismen wie beispielsweise Bakterien, Pflanzen und Säuger.

Ein Beispiel für einen Multienzymkomplex ist der **Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex** (PDH) zur oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat unter Bildung von Acteyl-CoA (s. Kap. 9.1.1, S. 273). Andere Beispiele für multifunktionelle Proteinkomplexe sind die verschiedenen Aktivitäten des sogenannten **Replisoms** für die DNA-Replikation und -reparatur (s. Kap. 13.3.1, S. 380) oder die bei der mRNA-Prozessierung beteiligten **Spleißosomen** (s. Kap. 14.3.3, S. 411).

Ein Beispiel für ein multifunktionelles Enzym ist dagegen die zytosolische **Fettsäure-Synthase** in Säugerzellen (s. Kap. 8.3.1, S. 229).

6.5 Enzymkinetik

Die Reaktionsgeschwindigkeit einer enzymkatalysierten Reaktion ist außer von der Enzymkonzentration in auffälliger Weise von der Substratkonzentration abhängig. Das erklärt sich aus der Existenz eines **Enzym-Substrat-Komplexes** (ES), von dem aus die Produktbildung stattfindet. Niedrige Substratkonzentrationen führen zu einer geringen Ausbildung des Komplexes, während bei hohen Substratkonzentrationen alles vorhandene Enzym in Form eines solchen Komplexes vorliegt. In diesem Bereich wird die Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration unabhängig. Diese Beschreibung einer enzymkatalysierten Reaktion erfolgte zuerst durch Leonor Michaelis und Maud Menten im Jahr 1913 und wird seitdem als **Michaelis-Menten-Kinetik** bezeichnet. Nicht alle Enzyme folgen allerdings diesem einfachen Schema, einige weisen kompliziertere Charakteristika auf.

Michaelis-Menten-Kinetik. Chemische Reaktionen sind in der Regel reversibel und laufen entsprechend der thermodynamischen Gegebenheiten bis zu einem Gleichgewicht ab. Im Falle einer sogenannten **irreversiblen Reaktion** liegt das Gleichgewicht weit auf der Seite der Endprodukte.

Der einfachste Fall einer enzymkatalysierten Reaktion lässt sich durch folgendes Schema darstellen:

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} EP \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} E + P$$

Dabei können zwischen dem Enzym-Substrat-Komplex **ES** und dem Enzym-Produkt-Komplex **EP** verschiedene aktivierte Übergangszustände auftreten. Da zu Beginn einer Reaktion zumeist das Produkt im Vergleich zum Substrat in sehr geringer Konzentration vorliegt, kann man für die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit die Rückreaktion vernachlässigen. Zudem lässt sich die Dissoziation des Produkts ($\mathbf{k_3}$) und die Umsetzung des Substrats zum Produkt am Enzym ($\mathbf{k_2}$) in einer Geschwindigkeitskonstante zusammenfassen. Das Reaktionsschema vereinfacht sich dadurch zu:

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \xrightarrow{k_2} E + P$$

Für die gemessene Geschwindigkeit der Reaktion bei gegebener Substratkonzentration gilt nun, je nachdem, ob man die Abnahme des Substrats oder die Zunahme an Produkt verfolgt, die Gleichung:

$$v = \frac{dP}{dt} = -\frac{dS}{dt} = k_2 \cdot ES$$

Das heißt, die Geschwindigkeit der Reaktion (zumindest gilt das für die **Anfangsgeschwindigkeit**), ist von der Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes (**ES**) und von der Geschwindigkeitskonstante für die Produktbildung ($\mathbf{k_2}$) abhängig. Es ist leicht einzusehen, dass die Konzentration dieses ES-Komplexes die Konzentration des insgesamt eingesetzten Enzyms nicht übersteigen kann. Die aktuell bei einer bestimmten Substratkonzentration bestehende Konzentration an ES ist wiederum von der Affinität (= Bindungsstärke) des Substrates zum aktiven Zentrum des Enzyms abhängig.

Setzt man ein **Fließgleichgewicht** voraus, sind die Geschwindigkeiten von Bildung und Zerfall des Enzym-Substrat-Komplexes [ES] gleich, es gilt:

$$k_1 \times [E] \times [S] = k_{-1} \times [ES] + k_2 \times [ES] = (k_{-1} + k_2) \times [ES]$$

woraus folgt:

$$[ES] = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} \cdot [E] \cdot [S]$$

Berücksichtigt man die Erhaltungsgleichung

$$[E_T] = [E] + [ES],$$

wobei $[E_T]$ der totalen Enzymkonzentration entspricht, so kann man in der vorherigen Gleichung [E] durch $[E_T] - [ES]$ ersetzen.

Es ergibt sich:

$$[ES] = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} \cdot ([E_T] - [ES]) \cdot [S]$$

und durch Auflösen nach ES:

$$[ES] = \frac{[E_T] \cdot [S]}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + [S]}$$

Der Ausdruck $(k_{-1} + k_2)/k_1$ wird in eine Konstante zusammengefasst, die als **Michaelis-Konstante** (K_M) bekannt wurde. Durch Ersetzen von [ES] in der Geschwindigkeitsgleichung steht nun hier:

$$v = k_2 \cdot [E_T] \cdot \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

Da bei hohen Substratkonzentrationen die gesamte Enzymmenge als Enzym-Substrat-Komplex vorliegt (man sagt, das Enzym ist mit Substrat gesättigt), bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit auch bei weiterer Erhöhung der Substratkonzentration konstant. Es ist eine Maximalgeschwindigkeit $\mathbf{V_{max}}$ erreicht, die wie folgt definiert ist:

$$V_{max} = k_2 \times E_T$$

Die Geschwindigkeitsgleichung (**Michaelis-Menten-Gleichung**) lautet nun

$$v = V_{max} \cdot \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

Sie ist durch die beiden Parameter K_M und V_{max} gekennzeichnet, wobei V_{max} ausschließlich von der Enzymkonzentration abhängt. Für K_M gilt, dass dieser Parameter die Affinität des Substrats zum Enzym charakterisiert. Zumeist ist die Geschwindigkeit der Bindung des Substrats an das Enzym (k_1) sehr viel höher als die eigentliche Reaktionsgeschwindigkeit k_2, dann kann k_2 in der Summe vernachlässigt werden, für K_M gilt dann k_{-1}/k_1. Dieser Wert entspricht der **Dissoziationskonstanten K_D** des Enzym-Substrat-Komplexes. Allgemein gilt also: Je kleiner der K_M-Wert, desto höher die Affinität des Substrats zum Enzym.

Stellt man die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit v von der Substratkonzentration grafisch dar, so ergibt sich ein Bild gemäß Abb. 6.**8**.

Bei Substratkonzentrationen, die **sehr viel kleiner** sind als der K_M-Wert, kann im Klammerausdruck der Michaelis-Menten-Gleichung die Substratkonzentration [S] vernachlässigt werden, es gilt:

$$v = (V_{max}/K_M) \cdot [S]$$

Dies entspricht einer linearen Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Substratkonzentration. Es handelt sich um eine Reaktion **1. Ordnung**.

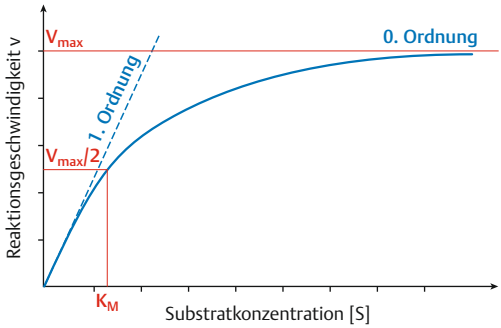


Abb. 6.**8 Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit eines Enzyms von der Substratkonzentration.** Im Bereich niedriger Substratkonzentrationen entspricht die Abhängigkeit dem Gesetz einer Reaktion 1. Ordnung (gestrichelte Linie: lineare Abhängigkeit), bei hohen Konzentrationen demjenigen 0. Ordnung, die Geschwindigkeit wird von der Substratkonzentration unabhängig. Die Konzentration an Substrat, bei der die halbe Maximalgeschwindigkeit erreicht wird, entspricht einem Parameter, der die Affinität des Substrats zum Enzym kennzeichnet: der Michaelis-Menten-Konstanten (K_M).

Bei hohen Substratkonzentrationen weit über dem K_M-Wert ist im gleichen Klammerausdruck dagegen K_M vernachlässigbar. Es gilt nun:

$$v = V_{max}$$

Hier wird die Geschwindigkeit von der Substratkonzentration unabhängig, was einer Reaktion **0. Ordnung** entspricht.

Aus der Michaelis-Menten-Gleichung folgt auch, dass man den K_M-Wert aus der Grafik direkt ablesen kann, sofern V_{max} erreicht wird, das heißt die Messungen bis zu hinreichend hohen Substratkonzentrationen durchgeführt werden. Der K_M-Wert entspricht dabei derjenigen Substratkonzentration, mit der die halbe Maximalgeschwindigkeit erreicht wird. Ersetzen wir nämlich in der Gleichung v durch $V_{max}/2$, so ergibt sich:

$$\frac{V_{max}}{2} = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

nach Kürzen von V_{max} und Umstellung:

$$\frac{K_M + [S]}{[S]} = 2$$

und demzufolge:

$$K_M = [S].$$

Der K_M-Wert trägt also die Dimension einer **Konzentration**, während V_{max} dimensionslos ist.

In der Regel will man im Labor Enzymaktivitäten unabhängig von der Substratkonzentration bestimmen, um den Fehler klein zu halten, der beim Pipettieren des Substrats entsteht. Die Substratkonzentration wird dann so gewählt, dass annähernd V_{max} erreicht wird. Als Faustregel gilt, dass dies bei Substratkonzentrationen von etwa dem **5-fachen des K_M-Wertes** der Fall ist. Hierzu ist jedoch die Kenntnis des K_M-Wertes Voraussetzung. Experimentell wird dieser Wert bestimmt, indem man in einer Serie von ansteigenden Substratkonzentrationen die zugehörigen Reaktionsgeschwindigkeiten misst. Allerdings sind Messungen bei sehr hohen Substratkonzentrationen methodische Grenzen gesetzt, z. B. durch die Löslichkeit des Substrats. Das heißt, V_{max} ist selten erreichbar und damit die direkte grafische Ermittlung von K_M nach dem oben genannten Prinzip problematisch. Ein Ausweg besteht darin, eine direkte Parameteroptimierung unter Verwendung der Michaelis-Menten-Gleichung mit nicht linearer Regressionsanalyse durchzuführen. Es stehen auch verschiedene Linearisierungsverfahren zur Verfügung, die durch Extrapolation zu dem gesuchten Wert führen.

Lineweaver-Burk-Auftragung. Die einfachste dieser Methoden, wenn auch die am wenigsten genaue, ist eine doppelt-reziproke Auftragung, die unter dem Namen Lineweaver-Burk-Auftragung bekannt ist. Die Michaelis-Menten-Gleichung nimmt folgende Form an:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S]}{V_{max} \cdot [S]}$$

und demnach:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{max} \cdot [S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

Mit dieser Geradengleichung erhalten wir bei Auftragung von 1/v gegen 1/S eine Gerade mit dem Anstieg K_M/V_{max} und einem Schnittpunkt der 1/v-Achse bei $1/V_{max}$ (Abb. 6.**9**). Direkt kann man auch den K_M-Wert aus dem Schnittpunkt der Geraden mit der 1/S-Achse ablesen, er liegt bei $-1/K_M$.

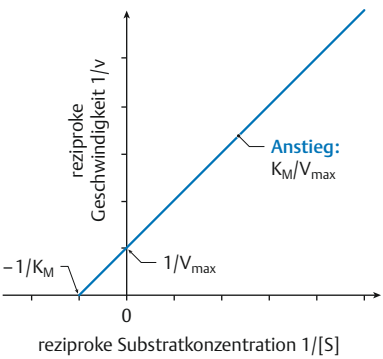


Abb. 6.**9** **Lineweaver-Burk-Auftragung.** Sie ist eine Linearisierung der Abhängigkeit der Geschwindigkeit einer enzymkatalysierten Reaktion von der Substratkonzentration durch Reziprokauftragung. Durch Extrapolation der Geraden auf den Schnittpunkt mit der Abszisse erhält man $-1/K_M$, der Ordinatenschnittpunkt entspricht $1/V_{max}$.

Aktivitätsangaben. Für die Angabe von Enzymaktivitäten (Substratumsatz pro Zeiteinheit) sind 2 Einheiten gebräuchlich. Die ältere Einheit ist als µMol Substrat pro Minute definiert und wird als I.E. (Internationale Einheit) bzw. I.U. (engl.: International Unit) oder einfach als U angegeben. Im Rahmen der Erstellung der SI-Einheiten (von franz.: Systéme international) wurde auch die Enzymaktivität neu definiert und als katal (Abk.: kat) angegeben. **1 kat** entspricht dem Umsatz von 1 Mol Substrat pro Sekunde. Meist wird dann noch auf ein bestimmtes Volumen bezogen, z. B. U/ml oder kat/ml, was als **Volumenaktivität** bezeichnet wird. Sinnvoll ist auch, die gemessene Aktivität auf eine bestimmte Enzymmenge zu beziehen, z. B. auf 1 mg (oder nach SI auf 1 kg!) Enzym. Diese Angabe wird als **spezifische Aktivität** eines Enzyms bezeichnet, nicht zu verwechseln mit dem Begriff der Enzymspezifität.

Physikalisch sinnvoller ist die Angabe der **Wechselzahl**. Sie ist ein Maß für die katalytische Effizienz eines Enzyms und bezeichnet die Zahl an Substratmolekülen, deren Umsatz von einem Enzymmolekül in einer Zeiteinheit katalysiert wird. Hierfür muss zwangsläufig das Molekulargewicht des Enzyms und gegebenenfalls die Zahl der katalytisch aktiven Untereinheiten bekannt sein. Die Angabe erfolgt dann als Mol Substratabnahme oder Produktzunahme pro Mol Enzym und Minute, oder genauer, pro Mol aktives Zentrum und Minute.

Neuerdings wird bei der Angabe der **Katalyseeffizienz** auch die Affinität des Substrats mit berücksichtigt. Zwangsläufig bezieht sich diese Angabe dann bei Mehrsubstratreaktionen auf ein ganz bestimmtes Substrat und nicht die Reaktion insgesamt. Die Angabe der Katalyseeffizienz erfolgt als k_{cat}/K_M (k_{cat} entspricht in unserer Ableitung der Michaelis-Menten-Kinetik k_2). Es folgt, dass die Katalyseeffizienz eines Enzyms für ein bestimmtes Substrat umso größer ist, je größer die Reaktionsgeschwindigkeit und je kleiner K_M (d. h. je höher die Affinität des Substrats zum Enzym).

Kooperatives Verhalten. In einigen Fällen ist die Kinetik der enzymkatalysierten Reaktion komplizierter. Besteht ein Enzym aus mehreren katalytischen Untereinheiten, so können sich diese hinsichtlich ihrer Katalyseeffizienz gegenseitig beeinflussen. Beispielsweise kann Substratbindung an eine Untereinheit Konformationsänderungen induzieren, welche die Affinität und/oder Katalyseaktivität positiv beeinflussen. Aus Gründen des Symmetrieerhalts der Untereinheiten-Wechselwirkungen übertragen sich Konformationsänderungen in einer Untereinheit auf die anderen Untereinheiten, die nun primär eine **verbesserte Katalyseeffizienz** aufweisen. Dieses Verhalten der Untereinheiten oligomerer Enzyme wird als kooperatives Verhalten bezeichnet. Die entsprechende Auftragung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Substratkonzentration zeigt hierbei eine sigmoide Form (Abb. 6.**10**). Die Substratkonzentration, bei der die halbe Maximalgeschwindigkeit erreicht wird, ist in diesem Fall durch den Parameter K_S charakterisiert, der als **Halbsättigungskonstante** bezeichnet wird. Substratveränderungen bewirken bei sigmoider Kurvenform im Vergleich zur normalen Sät-

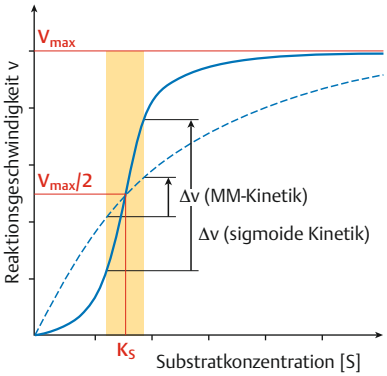


Abb. 6.**10 Sigmoide Enzymkinetik.** In oligomeren, kooperativ arbeitenden Enzymen steigt die Affinität der noch freien Substratbindungsstellen mit dem Ergebnis einer sigmoiden Substratabhängigkeit der Geschwindigkeit. Diese reagiert sehr viel sensitiver auf Änderungen der Substratkonzentration als im Falle einer normalen Sättigungskinetik entsprechend der Michaelis-Menten-Gleichung (unterbrochene Kurve). Solche Abhängigkeiten haben regulatorische Bedeutung (s. auch Abb. 6.**14**).

tigungskinetik eine deutlich größere Differenz in der Reaktionsgeschwindigkeit (Abb. 6.**10**).

Der umgekehrte Fall, dass die Substratbindung zu einer Verringerung der Katalyseeffizienz führt, ist ebenso möglich, wird aber sehr viel seltener beobachtet. Im ersten Fall sprechen wir von positiver, im zweiten Fall von negativer Kooperativität. Die verschiedenen aktiven Zustände des Enzyms werden als **R-** und **T-Form** bezeichnet und sind insbesondere unter regulatorischen Gesichtspunkten von Bedeutung.

Mehrsubstratreaktionen. Viele Enzymreaktionen benötigen mehr als ein Substrat. Die Hexokinase zum Beispiel muss Glucose und ATP binden, damit Glucose-6-phosphat entsteht. Dabei ist eine rein statistische oder auch eine in der Reihenfolge geordnete Substratbindung möglich. Diese Fälle lassen sich ebenfalls kinetisch unterscheiden, die statistische Bindung wird in Anlehnung an das Englische als „**random bi bi**"-, die geordnete Reihenfolge als „**ping-pong**"-Mechanismus bezeichnet. Für die einzelnen Komponenten der Reaktion lassen sich jeweils K_M-Werte angeben, die bei der Wahl der entsprechenden Konzentrationen für Aktivitätsmessungen zu berücksichtigen sind.

Voraussetzung für die **Bestimmung von Enzymaktivitäten** ist die Messung der Substratabnahme oder Produktzunahme in Abhängigkeit von der Zeit. Hierfür werden häufig **fotometrische Methoden** eingesetzt. Redoxreaktionen, die mit der Bildung oder dem Verbrauch von NADH bzw. NADPH verbunden sind, lassen sich so verfolgen, da NAD(P)H im Gegensatz zur reduzierten Form des Dinukleotids ein zusätzliches Absorptionsmaximum aufweist (beide Formen des Dinukleotids zeigen ein Maximum bei 260 nm, das der Adeninbase zuzuordnen ist; das zusätzliche Absorptionsmaximum von NAD(P)H bei 340 nm ist auf Nicotinsäureamid zurückzuführen). Dieses Messprinzip wird als **optischer Test** bezeichnet. Gegebenenfalls kann

auch eine Reaktion mit einer zweiten, dann NAD(P)H-abhängigen Reaktion gekoppelt werden (**gekoppelter optischer Test**). Zum Beispiel kann die Hexokinase-Aktivität bestimmt werden, indem das Produkt dieser Reaktion, Glucose-6-phosphat, mit $NADP^+$ durch das Enzym Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase zu 6-Phosphoglucono-lacton und NADPH umgesetzt wird. ■

Der Zusammenhang zwischen gemessener Absorption und Konzentration der Licht absorbierenden Substanz wird durch das **Lambert-Beer'sche Gesetz** beschrieben. Der Absorptions- oder Extinktionskoeffizient **ε** beschreibt hierbei das Absorptionsvermögen einer Substanz bei einer bestimmten Wellenlänge, in der Regel dem Absorptionsmaximum. Zusätzlich ist die gemessene Absorption **E** von der Schichtdicke **d** der verwendeten Küvette abhängig.

$E = \varepsilon \times c \times d$

Ein anderer Weg, Enzymreaktionen fotometrisch zu bestimmen, ist der Einsatz artifizieller **chromophorer Substrate**. So lässt sich die Aktivität von alkalischer Phosphatase mit dem Substrat Nitrophenylphosphat am Fotometer messen, da das bei der Hydrolyse entstehende Nitrophenolat-Ion gelb gefärbt ist, also im sichtbaren Spektralbereich absorbiert. Enzymatische Reaktionen, bei denen H_2O_2 entsteht, wie die O_2-abhängige Oxidation von Glucose mit Glucoseoxidase, lassen sich durch Kopplung mit einer Peroxidase-Reaktion messen, wobei eine farblose Verbindung zu einem Farbstoff oxidiert wird. Zusätzlich zur Fotometrie stehen auch andere Methoden zur Verfügung. Zum Beispiel lässt sich die Glucoseoxidase-Aktivität auch über die Abnahme von Sauerstoff im Reaktionsgemisch mittels einer **Sauerstoffelektrode** messen. **Gaschromatograf>ie** (GC) und **Hochdruckflüssigkeitschromatografie** (HPLC) gestatten die direkte Verfolgung enzymkatalysierter Veränderungen in Metabolitgemischen zu definierten Zeitintervallen.

Um die Messung von Enzymaktivitäten vergleichbar zu machen, wurden Standardbedingungen festgelegt. Das bedeutet, dass die Messung beim pH-Optimum des Enzyms und bei 25 °C zu erfolgen hat und dass die Substrat- und Cosubstrat-Konzentrationen so zu wählen sind, dass Substratsättigung vorliegt, also die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit nur noch von der Enzym-, nicht aber von der Substratkonzentration abhängt. ■

Die **Enzymdiagnostik** beruht darauf, dass bei Organschädigung aus den Zellen Enzyme in das Blutplasma freigesetzt werden, je nach Ausmaß der Schädigung nur zytoplasmatische Enzyme oder auch solche aus Organellen, wie den Mitochondrien. Außerdem gilt, dass die im Blutplasma messbare Enzymaktivität umso höher ist, je größer die Zahl der betroffenen Zellen ist. Zudem gibt die Zeitabhängigkeit dieser Aktivitäten eine Information, ob es sich um einen chronischen Krankheitsverlauf oder ein akutes Geschehen mit anschließendem Heilungsprozess handelt. Schließlich ist es möglich, durch Erfassung organspezifischer Isoenzyme (s. Kap. 6.4, S. 144) oder Messung mehrerer unterschiedlicher Enzymaktivitäten mit organtypischen Verhält-

nissen eine Differenzialdiagnostik zu betreiben, also z. B. zwischen einem Leberschaden und einer Nierenschädigung zu unterscheiden oder sogar eine Aussage zu treffen, ob eine Enzymaktivitätserhöhung im Blutplasma von Schädigungen des Herz- oder des Skelettmuskels stammt, was für die Herzinfarktdiagnostik von Bedeutung ist.

Bei **Leber-** und **Gallenerkrankungen** beispielsweise ist die Zunahme der Aktivität der Transaminasen (Alanin-Aminotransferase, ALAT bzw. ALT, GPT; Aspartat-Aminotransferase, ASAT bzw. AST, GOT) typisch, das Verhältnis der Aktivität von kurzlebiger ASAT und längerlebiger ALAT (**De-Ritis-Quotient**) lässt hier den Heilungsprozess bewerten. Außerdem steigen die Aktivitäten der γ-Glutamyltransferase („Gallengangsenzym", γ-GT), der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) und des Isoenzyms 5 der Lactat-Dehydrogenase (LDH-5). Andererseits sinkt die Aktivität von Cholinesterase, da es sich hierbei um ein sekretorisches Enzym handelt.

Für **Herzinfakt** dagegen ist eine Zunahme der ASAT, der LDH-1 und der Kreatinkinase Isoenzym MB (CK-MB) typisch.

Bei **Erkrankungen des Pankreas** finden wir Aktivitätserhöhungen für α-Amylase und Lipase. ■

6.6 Regulation der Enzymaktivität

Ein wesentlicher Aspekt für die enzymkatalysierten Schritte eines Stoffwechselweges mit einer Kette von Zwischenverbindungen, Verzweigungen und Querverbindungen zu anderen Stoffwechselwegen ist die **Regulierbarkeit** dieser Schritte und damit des gesamten Stoffwechselweges. Hierdurch kann verhindert werden, dass sich über den Bedarf hinaus gehende Produktmoleküle anhäufen, dass Zwischenverbindungen unnötig akkumulieren oder dass zwei gegensätzliche Stoffwechselwege, wie z. B. Glykolyse und Gluconeogenese, zu einem energieverbrauchenden Leerlauf führen.

Enzymaktivitäten werden in der Zelle auf 2 Ebenen reguliert:

1. **Proteinebene:** durch direkte Beeinflussung der Enzymaktivität
2. **Ebene der Genexpression:** durch Änderung der Expression, also der Proteinbiosynthese

Diese zwei Regulationsebenen unterscheiden sich auch signifikant in der Zeitskala. Die Aktivität vorhandenen Enzyms kann sehr schnell modifiziert werden, eine Neusynthese beansprucht hingegen deutlich mehr Zeit.

Auch die **hormonelle Regulation** bedient diese 2 Wege und wird dementsprechend in schnelle und langsame Hormonwirkung unterteilt (s. Kap. 22, S. 574). Die Regulation auf der Ebene der Genexpression wird in Kap. 16 (S. 445) ausführlich behandelt.

6.6.1 Direkte Beeinflussung der Enzymaktivität

Substratkonzentration

Die einfachste Form der Regulation ist die Abhängigkeit der enzymkatalysierten Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration, solange diese nicht im Sättigungsbereich liegt. Im **linearen Bereich** unterhalb des K_M-Werts verdoppelt sich die Umsatzgeschwindigkeit mit Verdopplung der Substratkonzentration und umgekehrt (Abb. 6.**8**).

Inhibitoren

Häufig übt das Substrat selbst oder – noch häufiger – das Produkt der Reaktion einen Hemmeffekt aus. Man spricht dann von **Substrat-** bzw. **Produkthemmung**.

Oftmals ist es allerdings für einen Reaktionsweg auch sinnvoll, dass der regulierbare Schritt von anderen **Metaboliten** beeinflusst wird, die eine bestimmte Stoffwechsellage repräsentieren:

- Die **energieliefernden Stoffwechselwege** sollten z. B. durch ATP gehemmt, durch AMP oder ADP aktiviert werden können, das Verhältnis von NAD^+ und NADH kontrolliert zusätzlich den oxidativen Teil dieser Wege.
- Die Schlüsselreaktionen eines Synthesewegs für ein **Steroidhormon** wären vorzugsweise durch das Endprodukt dieses Wegs zu hemmen. Man nennt diesen Fall „**Feedback**"-Hemmung.

Hemmungen können entweder durch Bindung eines Inhibitors direkt am **aktiven Zentrum** des Enzyms bewirkt werden oder durch Bindung an einen **regulatorischen Bindungsort**, der sterisch unabhängig vom aktiven Zentrum ist und dieses über eine Konformationsänderung beeinflusst (= **allosterische Hemmung**, s. u.). In beiden Fällen bindet der Inhibitor reversibel, das heißt mit einer durch nicht kovalente Wechselwirkungen bedingten Affinität. Ähnlich der Enzym-Substrat-Wechselwirkung kann auch die Bindung eines Inhibitors an ein Enzym sehr spezifisch sein.

Kompetitive Hemmung. Die Bindung eines Inhibitors erfolgt meist dann am aktiven Zentrum, wenn es sich um eine substratähnliche (substratanaloge) Verbindung handelt. Das kann das Reaktionsprodukt selbst sein oder eine Verbindung, der z. B. ein für die Reaktion notwendiges Merkmal fehlt. Beispiele für solche **substratanalogen Inhibitoren** sind die Hemmung der Hexokinase durch Glucose-6-phosphat (eine typische Produkthemmung) und der Succinat-Dehydrogenase durch Malonat.

Solche Hemmungen der Enzymaktivität, die durch Bindung eines Inhibitors am Substratbindungsort selbst bewirkt werden, nennt man kompetitive Hemmung, da der Inhibitor mit dem Substrat um denselben Bindungsplatz am Enzym konkurriert (Abb. 6.**11**).

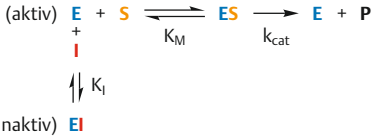


Abb. 6.**11 Schema der kompetitiven Hemmung.** Die Inhibitorkonstante K_I ist ein Maß für die Affinität des Inhibitors zum Enzym.

In der grafischen Darstellung der Michaelis-Menten-Kinetik macht sich dieser Hemmtyp dadurch bemerkbar, dass der **K_M-Wert** scheinbar zu **höheren Substratkonzentrationen** hin verschoben wird, während die Maximalgeschwindigkeit gleich bleibt (Abb. 6.**12**). Das liegt daran, dass entsprechend des durch den Inhibitor verschobenen Gleichgewichts der Komplexbildung mit dem Substrat nun höhere Konzentrationen benötigt werden, um Halbsättigung zu erreichen, während sehr hohe Substratkonzentrationen in der Lage sind, den Inhibitor komplett zu verdrängen. Wie hoch diese Konzentrationen sein müssen, hängt von der Affinität des Inhibitors zum Enzym ab, die durch die **Inhibitorkonstante K_I** charakterisiert ist.

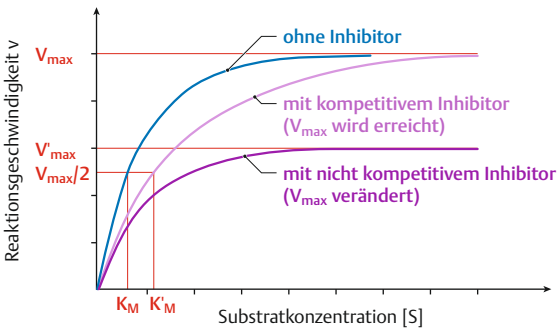


Abb. 6.**12 Kompetitive und nicht kompetitive Hemmung – Substratabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit.** Bei kompetitiver Hemmung geht in die Halbsättigungskonzentration die Inhibitorkonzentration und dessen Hemmkonstante K_I ein, der Parameter K_M ändert sich zu K'_M. Die ursprüngliche V_{max} wird bei genügend hohen Substratkonzentrationen erreicht. Im Falle nicht kompetitiver Hemmung verringert sich u. U. nur V_{max} zu V'_{max}, K_M kann unverändert bleiben (V-Typ-Allosterie) oder auch verändert sein (K-Typ-Allosterie).

Die Michaelis-Menten-Gleichung verändert sich in Gegenwart eines Inhibitors zu:

$$v = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_M(1 + \frac{I}{K_I}) + [S]}$$

Woraus sich das oben Gesagte ableiten lässt. Der scheinbare K_M-Wert ergibt sich dann zu:

$$K'_M = K'_M(1 + \frac{I}{K_I})$$

In der doppelt-reziproken Darstellung der Lineweaver-Burk-Plots (Abb. 6.**13**) ist die Konstanz von V_{max} und die Verschiebung zu K'_M klar erkennbar.

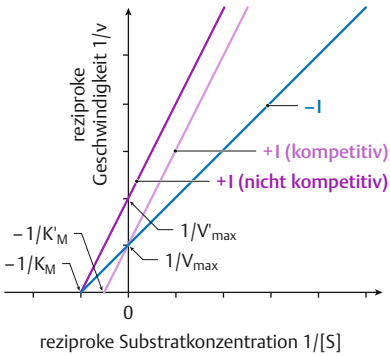


Abb. 6.**13 Michaelis-Menten-Kinetik mit kompetitivem und nicht kompetitivem Inhibitor.** Doppelt-Reziprokauftragung einer kompetitiven und einer nicht kompetitiven Hemmung.

Nicht kompetitive, allosterische Hemmung. Die Hemmung durch Bindung eines Inhibitors an einen **separaten Bindungsort** unabhängig vom aktiven Zentrum wird als nicht kompetitive Hemmung bezeichnet. Hierbei wird die Beeinflussung der Enzymaktivität durch eine Konformationsänderung im Sinne der Allosterie verursacht. In diesem Fall lässt sich das ursprüngliche V_{max} auch bei Erhöhung der Substratkonzentration nicht wieder erreichen (V-Typ, Abb. 6.**12**), sondern lediglich ein niedrigerer Wert (V'_{max}). Der K_M-Wert kann ebenfalls beeinflusst sein, aber auch konstant bleiben. In Abb. 6.**14** und Abb. 6.**15** ist der Spezialfall einer nicht kompetitiven Hemmung bei unverändertem K_M dargestellt.

Sicherlich ist es ebenso möglich, dass die Bindung eines Metaboliten oder sonstigen Cofaktors, wie z. B. Metallionen, an einen allosterischen Bindungsort auch eine **Aktivierung** des Enzyms bewirkt. Bei einer solchen V-Typ-Aktivierung bleibt K_M gleich, V_{max} wird jedoch erhöht.

Solche allosterischen Aktivierungen und Hemmungen sind insbesondere für typische **regulatorische Enzyme** von Bedeutung, bei denen es sich häufig um oligomere Enzyme mit kooperativem Substratbindungsverhalten handelt. Ein allosterischer Aktivator kann dabei die Konformation mit der höheren Substrataffinität fixieren (R-Form, R = relaxed) und schaltet somit quasi die Kooperativität aus. Ein Inhibitor unterstützt entsprechend die Konformation mit der geringeren Affinität (T-Form, T = tense) (Abb. 6.**14**).

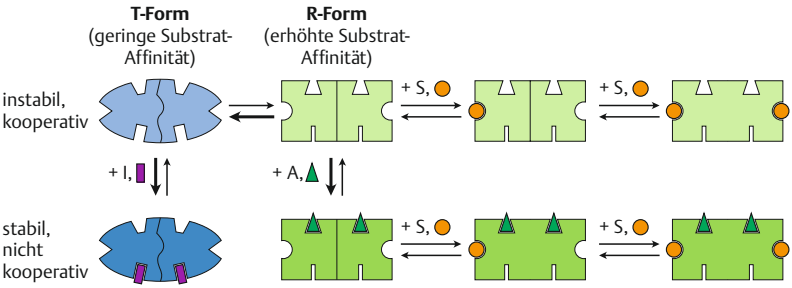


Abb. 6.**14 Allosterische Enzymaktivierung und -inhibierung.** Dargestellt ist ein Gleichgewichtsmodell. Alternativ lässt sich dieses kinetische Verhalten auch durch substrat- bzw. effektorinduzierte Konformationsänderungen beschreiben. I = Inhibitor, A = Aktivator, S = Substrat.

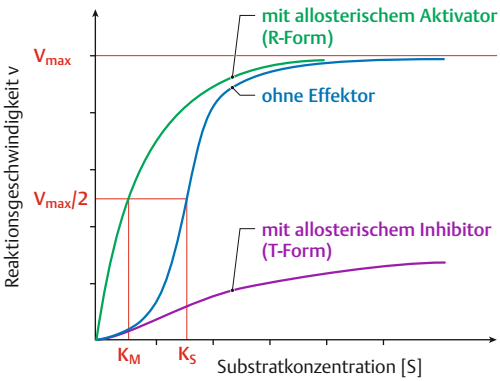


Abb. 6.**15 Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration für ein allosterisch reguliertes Enzym.** Der allosterische Aktivator verschiebt die Abhängigkeit in Richtung Michaelis-Menten-Kinetik mit höherer Affinität, der allosterische Inhibitor in Richtung niedrigerer Affinität.

In der Auftragung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Substratkonzentration stellt sich das dann dar wie in Abb. 6.**15** gezeigt.

Unkompetitive Hemmung. Bindet sich ein Inhibitor nur an den Enzym-Substrat-Komplex, nicht jedoch an das freie Enzym, spricht man von einer **unkompetitiven Hemmung**. Dieser Fall findet sich jedoch eher selten und kann lediglich in der Kinetik von Mehrsubstratreaktionen eine gewisse Rolle spielen.

Kovalente Proteinmodifizierung

Eine weitere wichtige Möglichkeit der Regulation von Enzymaktivitäten ist die kovalente Modifizierung des Proteins. Besonders für rezeptorinduzierte Signalkaskaden (s. Kap. 21, S. 540) ist die Aktivierung von **Proteinkinasen** typisch. Diese

Enzyme sind in der Lage, unter Verwendung von ATP bestimmte Schlüsselenzyme zu **phosphorylieren**. Dies führt in der Regel über Konformationsänderungen zu einer Aktivierung oder auch Inaktivierung der betreffenden Enzyme. Diese Phosphorylierungen sind **reversibel**, durch eine **Phosphatase** kann der Phosphatrest wieder abgespalten werden.

Solche Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen erfolgen gewöhnlich hochspezifisch und werden auch als **Interkonversion** bezeichnet. Beispiele für dieses Prinzip der Regulation sind:

- Pyruvatkinase
- Glykogen-Synthase
- Glykogen-Phosphorylase
- Phosphofructokinase II

Limitierte Proteolyse

Eine andere Variante der Beeinflussung von Enzymaktivitäten durch kovalente Modifizierung ist die limitierte Proteolyse. Durch **Spaltung einzelner Peptidbindungen** wird die Konformation des aktiven Zentrums beeinflusst oder erst für das Substrat zugänglich. Eine auf solche Weise erfolgte Enzymaktivierung ist zwangsläufig **irreversibel**. Die Verdauungsproteasen Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin werden in den produzierenden Zellen als inaktive Vorstufen synthetisiert (Pepsinogen, Trypsinogen, Chymotrypsinogen) und erst nach Sezernierung proteolytisch aktiviert. Auf diese Weise wird verhindert, dass diese sehr aktiven Proteasen bereits in der Zelle Schäden anrichten können.

6.6.2 Kompartimentierung

Teilweise werden in der Zelle verfügbare Enzymaktivitäten auch durch Kompartimentierung reguliert (s. auch Kap. 3.1.3, S. 48). Ein Teil des Harnstoffzyklus findet zum Beispiel im **Mitochondrium** statt, die entsprechenden Enzyme sind dort lokalisiert. Die **Lysosomen** enthalten wiederum ein ganzes Gemisch sehr effektiver lytischer Enzyme, die aber für die sonstigen Bestandteile der Zelle keine Gefahr darstellen, da sie durch eine Lipidmembran abgeschieden sind. Lysosomen können also nur Komponenten abbauen, die in Vesikel eingeschlossen zu den Lysosomen transportiert werden, wobei die Vesikel zuvor mit den Lysosomen verschmelzen. Andere solche Kompartimente mit speziellen Enzymaktivitäten sind die Peroxisomen, der Zellkern, das Endoplasmatische Retikulum und der Golgi-Apparat.

Ein interessanter Fall von Kompartimentierung liegt bei der Glucokinase in Leberzellen vor. Ein spezielles Protein, der **Glucokinase-Regulator**, bildet bei niedrigem Glucosespiegel mit Glucokinase einen inaktiven Komplex, der in den Zellkern transportiert wird. Dort bildet dieser Komplex einen Glucokinase-Pool. Bei hoher Glucosekonzentration wird die GK aus dem Komplex schnell freigesetzt und erscheint wieder im Zytoplasma, um die Glucose abzubauen.

6.6.3 Inaktivierung und Abbau von Enzymen

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Proteinen in den Zellen ist sehr unterschiedlich. Sie beträgt ca. 1 Tag in Leberzellen und bis zu ca. 10 Tage in Muskelzellen. Enzyme sind in der Regel inaktiviert, bevor sie abgebaut werden. Die Inaktivierung erfolgt durch Entfaltung (Denaturierung) bzw. Teilentfaltung oder auch durch irreversible Blockierung bzw. kovalente Modifizierung einzelner Aminosäurereste im aktiven Zentrum. Durch **Ubiquitinylierung**, d. h. kovalente Koppelung mit einem kleinen Protein, dem Ubiquitin, werden solche inaktiven Enzyme mit einer Art Flagge markiert und so dem proteolytischen Abbau in Proteasomen zugeführt (s. Kap. 15.4.2, S. 443) oder sie werden in Lysosomen aufgenommen und dort durch spezielle Proteasen verdaut.

Kovalente Modifizierungen im aktiven Zentrum von Enzymen können auch durch **reaktive Sauerstoffspezies** entstehen. Sie betreffen dann besonders „empfindliche" Seitenketten, wie die der aromatischen Aminosäuren und der schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein und Methionin. Die Oxidation von Cystein und Methionin ist allerdings bis zu einem gewissen Grade reversibel. Auch Schwermetallionen bzw. -verbindungen wie die von Blei, Quecksilber, Thallium und Platin können zu quasi irreversiblen Enzyminhibierungen führen.

Eine wichtige Gruppe **irreversibler Inhibitoren**, die insbesondere für die Pharmakaentwicklung eine wichtige Rolle spielt, sind substratanaloge Inhibitoren, die, unterstützt durch den Reaktionsmechanismus des Enzyms, selbst zu einer kovalenten Modifizierung im aktiven Zentrum und damit irreversiblen Aktivitätsverlust führen. Diese Inhibitoren werden auch als **Suizid-Inhibitoren** bezeichnet. Ihr Hemmverhalten ist nicht mit einer Gleichgewichtskinetik beschreibbar, da die Inhibierung zeitabhängig erfolgt und es bereits bei einem stöchiometrischen Verhältnis Enzym:Inhibitor von 1:1 zu einer vollständigen Inaktivierung kommen kann. Beispiele für solche irreversiblen Inhibitoren sind **Acetylsalicylsäure** und **Penicillin**.

Acetylsalicylsäure ist ein irreversibler Inhibitor für die Cyclooxygenase. Dieses Enzym katalysiert eine Schlüsselreaktion für die Synthese von Prostaglandinen unter Verwendung von Arachidonsäure als Substrat (s. Kap. 25.4.1, S. 627). Acetylsalicylsäure überträgt bei Bindung an die Cyclooxygenase den Acetylrest auf die OH-Gruppe eines Serins im Bereich des aktiven Zentrums. Dadurch wird der Zugang für das Substrat dauerhaft blockiert.

Penicillin gehört zur Gruppe der β-Lactam-Antibiotika. Es zeigt substratanaloges Verhalten für bakterielle Enzyme, die an der Synthese von Zellwandbestandteilen, den Peptidoglykanen, beteiligt sind. Es handelt sich um Quervernetzungen zwischen Lysin-Seitenketten, an deren Ausbildung spezielle bakterielle Transpeptidasen mitwirken. Penicillin reagiert unter Aufspaltung seines Lactamrings mit Serinresten dieser Peptidasen. Dabei wird eine kovalente Esterbindung ausgebildet und die Peptidase wird inaktivert. So kann die bakterielle Zellwand nach der Zellteilung nicht mehr aufgebaut werden und die Bakterien sterben ab. ■

7 Kohlenhydrate

Bruno Christ

Monomere Kohlenhydrate, die **Monosacharide**, sind mehrwertige Alkohole mit einer Carbonylgruppe, die entweder in der Keto- oder Aldehydform vorkommt. Sie haben vielfältige Funktionen im Organismus als Energiesubstrate und Bestandteil von Nukleotiden und Nukleinsäuren.
Ein komplexes Kohlenhydrat, **Glykogen**, dient als wichtigstes Speicherkohlenhydrat im Muskel und in der Leber. In **Proteoglykanen** sind Kohlenhydrate an der Bildung der extrazellulären Matrix und in **Glykoproteinen** der Zellmembran an der Ausbildung von zellulären Oberflächeneigenschaften beteiligt.

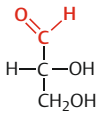
7.1 Monosaccharide

Aufgrund der **Carbonylgruppe**, die in der Aldehyd- oder Ketoform vorliegen kann, teilt man die Monosaccharide in **Aldosen** oder **Ketosen** und entsprechend der Anzahl der C-Atome in **Triosen**, **Tetrosen**, **Pentosen**, **Hexosen** usw. ein. In Lösung bilden Monosaccharide meist eine intramolekulare Ringstruktur aus. Als **Pyranosen** werden 6-gliedrige, als **Furanosen** die 5-gliedrigen Ringe bezeichnet.
Innerhalb des Stoffwechsels unterliegen die Monosaccharide einer ganzen Reihe von Reaktionen: Oxidation, Reduktion, Isomerisierung und Epimerisierung, die Bildung von Aminozuckern oder Glycosiden, um nur einige Beispiele zu nennen.

7.1.1 Struktur und Chemie der Monosaccharide

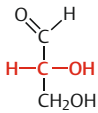
Aldosen und Ketosen. Kohlenhydrate sind Derivate **mehrwertiger Alkohole**. Sie enthalten eine **Carbonylgruppe**, die entweder in der Aldehyd- oder der Ketoform vorliegen kann. Entsprechend leiten sich davon die Aldosen oder die Ketosen ab. Die monomeren Formen mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen bezeichnet man als Triosen. Entsprechend werden Kohlenhydrate mit mehr Kohlenstoffatomen je nach Anzahl in Tetrosen, Pentosen, Hexosen oder Heptosen unterteilt. Die einfachsten Kohlenhydrate mit 3 Kohlenstoffatomen, Glycerinaldehyd und Dihydroxyaceton, leiten sich vom 3-wertigen Alkohol Glycerin ab (Abb. 7.**1**).

Das zentrale C-Atom im **Glycerinaldehyd** ist asymmetrisch, d. h. es trägt 4 verschiedene Substituenten. Die OH-Gruppe kann im D-Glycerinaldehyd entweder nach rechts (lat. dexter = rechts) oder wie im L-Glycerinaldehyd nach links (lat. laevus = links) zeigen (Abb. 7.**2**).


D-Glycerinaldehyd


Dihydroxyaceton

Abb. 7.**1 Chemische Struktur der einfachsten Kohlenhydrate Glycerinaldehyd und Dihydroxyaceton.**


D-Glycerinaldehyd

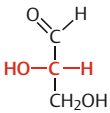
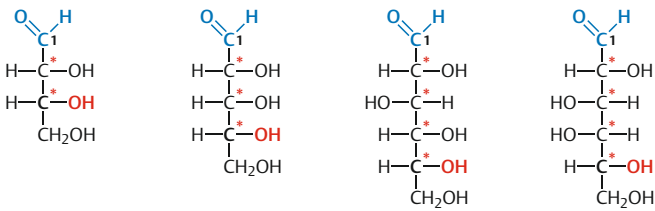

L-Glycerinaldehyd

Abb. 7.**2 D- und L-Glycerinaldehyd.**

In Kohlenhydraten mit mehr als 3 C-Atomen beziehen sich die Bezeichnungen D und L auf die Lage der OH-Gruppe des C-Atoms, das am weitesten von der Aldehyd- bzw. Ketogruppe entfernt liegt. In Abb. 7.**3** sind einige wichtige Kohlenhydrate mit ihren Strukturformeln zusammengefasst.

Pyranosen, Furanosen. In Lösung liegen die Kohlenhydrate selten in der linearen offenkettigen Form vor. Vielmehr kommt es durch die Reaktion der Carbonylgruppe mit einer der OH-Gruppen im Molekül zur Ausbildung von **intramolekularen Ringstrukturen**.


Aldosen: D-Erythrose · D-Ribose · D-Glucose · D-Galactose

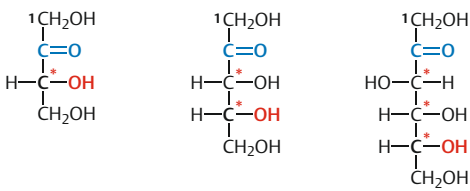

Ketosen: D-Erythrulose · D-Ribulose · D-Fructose

Abb. 7.**3 Strukturformeln wichtiger Aldosen und Ketosen.** Die Aldehyd- bzw. Ketogruppe ist blau, die asymmetrischen C-Atome sind mit * gekennzeichnet, die für die D- bzw. L-Bezeichnung wesentliche OH-Gruppe ist rot gefärbt.

Allgemein kann ein Aldehyd mit einem Alkohol zu einem **Halbacetal** reagieren (Abb. 7.**4a**). Beispielsweise reagiert in der Glucose die Aldehydgruppe am C1-Atom mit der Hydroxylgruppe am C5-Atom, sodass es zur Bildung eines intramolekularen Halbacetals kommt. Es entsteht ein Ring mit 5 C-Atomen, in dem C1 und C5 durch eine Sauerstoffbrücke miteinander verbunden sind (Abb. 7.**4b**). Wegen ihrer Ähnlichkeit zum Pyran werden die so entstandenen 6-gliedrigen Ringe als **Pyranosen** bezeichnet.

Die Reaktion eines Ketons mit einem Alkohol führt zur Bildung eines **Halbketals** (Abb. 7.**5a**). In der Fructose reagiert die Ketogruppe am C2-Atom mit der Hydroxylgruppe am C5-Atom. Dadurch entsteht ein intramolekulares Halbketal (Abb. 7.**5b**). Die so entstandenen 5-gliedrigen Ringmoleküle weisen strukturelle Ähnlichkeit mit dem Furan auf und werden daher als **Furanosen** bezeichnet.

Durch den Ringschluss entsteht ein neues asymmetrisches C-Atom am C1-Atom der Glucose bzw. C2-Atom der Fructose, das als **anomeres C-Atom** bezeichnet wird. In der Haworth-Projektion wird der Ring als Ebene dargestellt, in der die OH-Gruppe am anomeren C-Atom entweder unterhalb der Ringebene (α-Form) oder oberhalb erscheint (β-Form). Es entstehen also entweder α-D-Gluco-

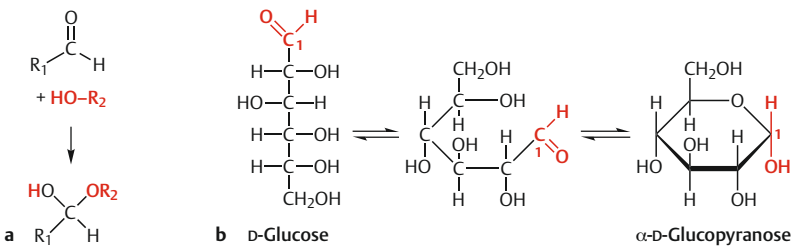


Abb. 7.**4 Reaktion eines Aldehyds mit einem Alkohol. a** Allgemeine Schreibweise unter Bildung eines Halbacetals. **b** Entstehung der α-D-Glucopyranose durch intramolekularen Ringschluss zwischen dem C1- und dem C5-Atom.

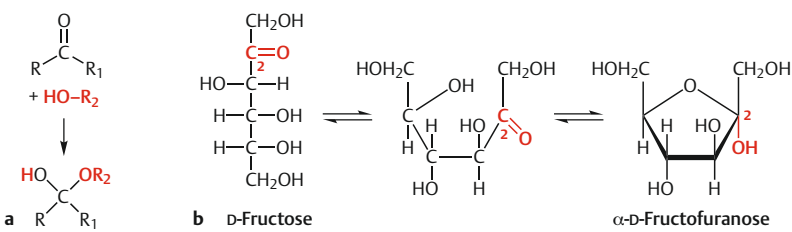


Abb. 7.**5 Reaktion eines Ketons mit einem Alkohol. a** Allgemeine Schreibweise unter Bildung eines Halbketals. **b** Entstehung der α-D-Fructofuranose durch intramolekularen Ringschluss zwischen dem C2- und dem C5-Atom.

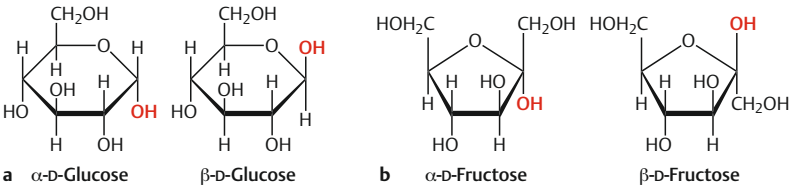


Abb. 7.**6 α- und β-Konfiguration einfacher Zucker. a** D-Glucose. **b** D-Fructose. Die Hydroxylgruppe am anomeren C-Atom ist rot gekennzeichnet.

se oder β-D-Glucose bzw. α-D-Fructose oder β-D-Fructose (Abb. 7.**6**). α- und β-Glucose wandeln sich in wässriger Lösung ständig ineinander um (Mutarotation) und liegen im Gleichgewicht zu etwa einem Drittel in der α-Form und zu zwei Dritteln in der β-Form vor.

7.1.2 Reaktionen und Verbindungen der Monosaccharide

Oxidation. Die Aldehydgruppe am **C1-Atom** der Aldosen wird durch Oxidation in eine Carboxylgruppe überführt. Es entstehen **Carbonsäuren** wie z. B. die Gluconsäure (Gluconat in der dissoziierten Form) aus Glucose. Durch Oxidation am **C6-Atom** entstehen **Uronsäuren** wie z. B. Glucuronsäure (Glucuronat in der dissoziierten Form) aus Glucose (Abb. 7.**7a**).

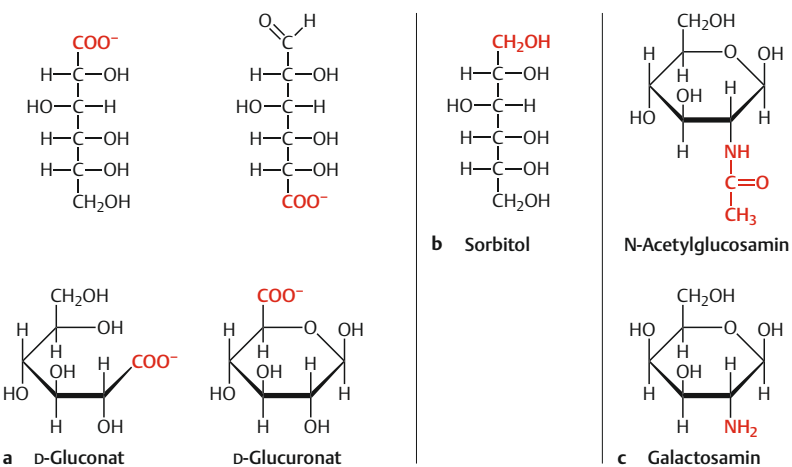


Abb. 7.**7 Reaktionen der Glucose und der Galactose. a** Durch Oxidation entstehen Gluconsäure und Glucuronsäure. **b** Durch Reduktion entsteht Sorbitol. **c** Wird die Hydroxylgruppe am C2-Atom durch eine acetylierte Aminogruppe substituiert, entsteht N-Acetylglucosamin, Substitution durch eine Aminogruppe am C2-Atom der Galactose resultiert in Galactosamin.

Reduktion. Die Reduktion der **Aldehydgruppe** der Glucose führt zur Bildung von **Sorbitol**, einem Zuckeralkohol (Abb. 7.**7b**).

Isomerisierung. Die Umwandlung einer Aldose in ihre Ketose und umgekehrt wird als Isomerisierung bezeichnet. So werden z. B. in der Glykolyse Glucose-6-phosphat in Fructose-6-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat in Glycerinaldehydphosphat umgewandelt. Diese Reaktionen werden enzymatisch durch **Isomerasen** katalysiert, die ein Gleichgewicht der isomeren Formen einstellen.

Epimerisierung. Bei der Epimerisierung wird die sterische Anordnung der **Hydroxylgruppe** an einem C-Atom verändert, wie z. B. bei der Umwandlung von Galactose, einem wichtigen, im Disaccharid Lactose vorkommenden Zucker, in Glucose. Die Epimerisierung wird enzymatisch durch **Epimerasen** katalysiert.

Aminozucker. Wird eine **Hydroxylgruppe** durch eine Aminogruppe substituiert, entstehen Aminozucker wie z. B. Glucosamin oder Galactosamin (Abb. 7.**7c**), in denen die Hydroxylgruppe am **C2-Atom** der Glucose bzw. der Galactose ersetzt ist. Ist die Aminogruppe zudem acetyliert, entstehen aus Glucosamin oder Galactosamin N-Acetylglucosamin bzw. N-Acetylgalactosamin, monomere Bestandteile der Glycosaminoglykane in der extrazellulären Matrix (s. Kap. 25.1.2, S. 708).

Glycoside. Die **Hydroxylgruppe** am anomeren C-Atom der Monosaccharide kann mit Alkoholen oder Aminen zu Glycosiden reagieren. Die so entstehende Bindung zwischen der Hydroxylgruppe am **anomeren C-Atom** des Monosaccharids und einem Alkohol wird als O-glykosidisch, die zwischen Monosaccharid und Amin als N-glykosidisch bezeichnet.

- In **Di-** und **Polysacchariden** sind die monomeren Kohlenhydrate über **O**-glykosidische Bindungen (Abb. 7.**8a**) verknüpft (s. Kap. 7.2).
- Im **ATP** findet man eine **N**-glykosidische Bindung innerhalb der Verknüpfung des Adenins mit der OH-Gruppe am C1-Atom der Ribose (Abb. 7.**8b**).

Ester. Die **Hydroxylgruppen** der Kohlenhydrate können mit anorganischen Säuren zu Estern reagieren.

- So sind z. B. in den **Glycosaminoglykanen** häufig eine oder mehrere Hydroxylgruppen des Aminozuckers mit **Sulfat** verestert (s. Kap. 7.2).
- In der **UDP-Glucose**, durch die u. a. Glycosylgruppen übertragen werden, ist die Hydroxylgruppe am C1-Atom der Glucose mit dem terminalen **Phosphat** im UDP verknüpft.

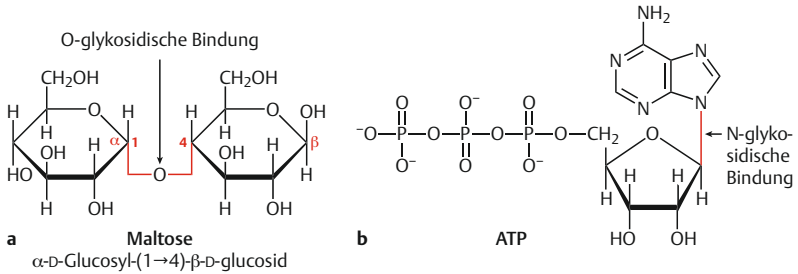


Abb. 7.**8 N- und O-glykosidische Bindung. a** O-glykosidische Bindung im Disaccharid Maltose. **b** N-glykosidische Bindung im ATP.

7

7.2 Komplexe Kohlenhydrate

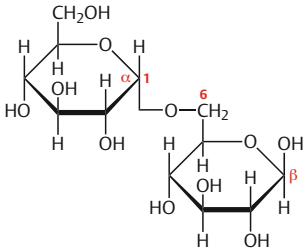
Zu den einfachsten komplexen Kohlenhydraten zählen die **Disaccharide**, die durch eine glykosidische Bindung aus 2 Monosacchariden entstehen. Zu den wichtigsten Vertretern zählen die Maltose, Isomaltose, Lactose und Saccharose.
Bei den **Polysacchariden** unterscheidet man die Homoglykane (identische Monomere) von den Heteroglykanen (unterschiedliche Monomere). Die häufigsten Homoglykane sind Glykogen, Stärke und Cellulose.
In **Proteoglykanen** sind Kohlenhydratketten mit Proteinanteilen verknüpft. Viele integrale Membranproteine und fast alle Plasmaproteine sind glykosyliert (Glykoproteine), wobei die Zuckerreste meist 5 – 20 Monosaccharideinheiten umfassen. Glykolipide sind kohlenhydrathaltige Lipide.

7.2.1 Disaccharide

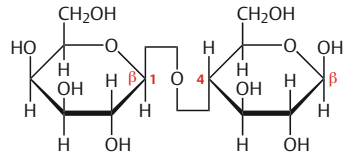
Disaccharide entstehen durch die O-glykosidische Verknüpfung der Hydroxylgruppe am C1-Atom eines Monosaccharids mit einer der Hydroxylgruppen eines weiteren Monosaccharids (Abb. 7.**9**).

Maltose und Isomaltose entstehen im Darm bei der Verdauung von Stärke und Glykogen. Weitere wichtige Disaccharide sind die Lactose und die Saccharose:

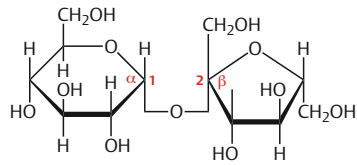
- In der **Maltose** sind 2 Glucosemoleküle über die OH-Gruppen am C1-Atom des einen und die Hydroxylgruppe am C4-Atom des zweiten Glucosemoleküls, also **α-1,4-glykosidisch**, miteinander verknüpft (Abb. 7.**8a**). Die OH-Gruppe am zweiten anomeren C1-Atom kann entweder in der α- oder in der β-Konfiguration vorliegen. Grundsätzlich kann diese Hydroxylgruppe weitere glykosidische Bindungen wie z. B. im Glykogen eingehen (s. Kap. 7.2.2).



Isomaltose
α-D-Glucosyl-(1→6)-β-D-glucosid



Lactose
β-D-Galactosyl-(1→4)-β-D-glucosid



Saccharose
α-D-Glucosyl-(1→2)-β-D-fructosid

Abb. 7.**9 Struktur häufig vorkommender Disaccharide.**

- In der **Isomaltose** sind die beiden Glucosemoleküle **α-1,6-glykosidisch** verknüpft.
- Der Milchzucker **Lactose** ist das wichtigste Kohlenhydrat in der Milch und daher ernährungsphysiologisch von großer Bedeutung (s. Kap. 25.4.3, S. 750). Hier sind ein Galactose- und ein Glucosemolekül **β-1,4-glykosidisch** verknüpft (Abb. 7.**9**).
- Im Rohrzucker **Saccharose** ist ein Glucosemolekül mit der α-Konfiguration am C1-Atom mit dem C2-Atom der Fructose in der β-Konfiguration verknüpft (Abb. 7.**9**).

7.2.2 Polysaccharide

Sind in einem polymeren Kohlenhydrat die monomeren Bausteine identisch, so nennt man sie **Homoglykane** (Tab. 7.**1**). Die im Tier- und Pflanzenreich am häufigsten vorkommenden Homoglykane sind Glykogen, Stärke und Cellulose. In **Heteroglykanen** findet man unterschiedliche monomere Kohlenhydrate (Tab. 7.**2**).

Homoglykane

Glykogen. Glykogen ist das wichtigste **Speicherkohlenhydrat** in tierischen Zellen. Da es im Gegensatz zur Glucose nicht osmotisch aktiv ist, kann Glykogen in hoher Konzentration in Leber und Muskel eingelagert werden.

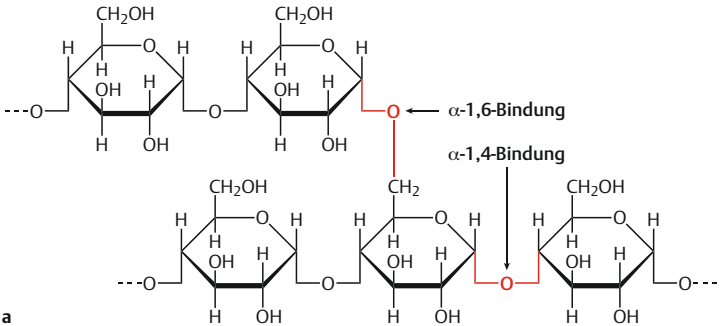
Tab. 7.**1 Eigenschaften und Funktionen wichtiger Homoglykane**

Homoglykan	Zusammensetzung	Monosaccharid-Einheiten	Funktion
Glykogen	α-1,4-glykosidisch verknüpfte Glucoseketten mit α-1,6-glykosidisch verknüpften Verzweigungen ca. alle 10 Glucosereste	50 000 – 100 000	Speicherkohlenhydrat in tierischen Zellen
Stärke			Speicherkohlenhydrat in Pflanzen, wichtiges Nahrungskohlenhydrat
1. Amylose	lineare α-1,4-glykosidisch verknüpfte Glucoseketten	bis zu 5000	
2. Amylopektin	α-1,4-glykosidisch verknüpfte Glucoseketten mit α-1,6-glykosidisch verknüpften Verzweigungen ca. alle 25 Glucosereste	bis zu 10^6	
Cellulose	β-1,4-glykosidisch verknüpfte Glucoseketten	bis zu 15 000	Strukturkohlenhydrat der pflanzlichen Zellwand

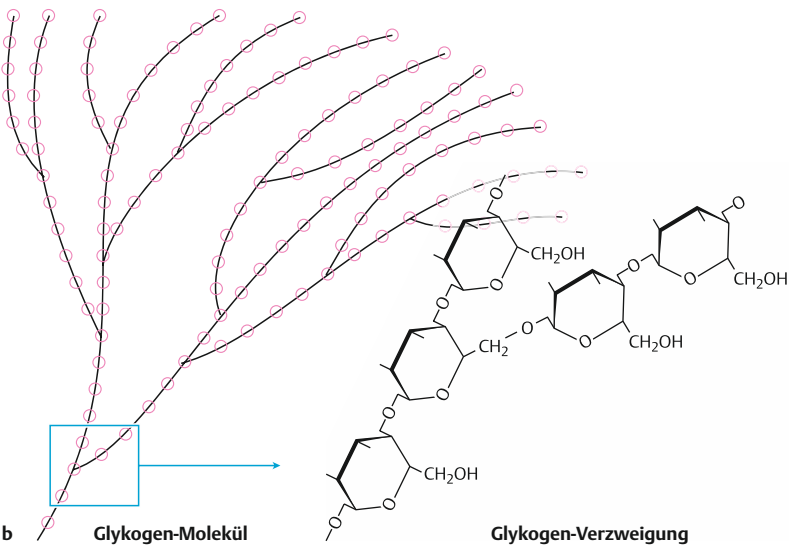
Tab. 7.**2 Eigenschaften und Funktionen wichtiger Heteroglykane**

Heteroglykan	Kohlenhydratanteil	Nicht-Kohlenhydrat-Anteil	Funktion
Proteoglykane	sich wiederholende Disaccharideinheiten aus GlcNAc oder GalNAc und Glucuronsäure	Proteine der extrazellulären Matrix	Struktur- und Funktionsaufgaben in der extrazellulären Matrix (s. Kap. 25.1.2, S. 708)
Peptidoglykane	sich wiederholende Disaccharideinheiten aus GlcNAc und N-Acetylmuraminsäure	Tetra- und Pentapeptide	Strukturkomponente der Bakterienzellwand
Glykoproteine	meist verzweigte Oligosaccharide aus 5 – 20 Monosaccharideinheiten	u. a. Membran- und Plasmaproteine	entsprechend der Funktion des Proteins
Glykolipide	Mono- oder Oligosaccharide	Ceramid	Lipide der Zellmembran

Das nicht glykosidisch verknüpfte C-Atom in der Maltose kann eine α-1,4-glykosidische Bindung zu einem weiteren Glucosemolekül eingehen. Solche **α-1,4-glykosidisch** miteinander verbundene Glucoseeinheiten bilden die Grundstruktur des Glykogens (Abb. 7.**10a**). Ca. alle 10 Glucoseeinheiten treten im Glykogen Verzweigungen auf. Sie entstehen durch **α-1,6-glykosidische Bindungen**



a



b

Abb. 7.**10 Struktur des Glykogens. a** Ausschnitt aus der Strukturformel mit linear α-1,4-glykosidisch verknüpften Glucosemonomeren und den α-1,6-glykosidisch verknüpften Verzweigungsstellen (aus: Rassow, Hauser, Netzer, Deutzmann, Duale Reihe Biochemie. Thieme, 2008). **b** Glykogenmolekül (aus: Königshoff, Brandenburger, Kurzlehrbuch Biochemie. Thieme, 2007).

zwischen dem C1-Atom einer Glucosekette und dem C6-Atom einer anderen Kette. Dadurch entstehen weit verzweigte Makromoleküle aus bis zu 100 000 Glucosemonomeren (Abb. 7.**10b**).

Stärke. Stärke ist das wichtigste Speicherkohlenhydrat in pflanzlichen Zellen. Es kommt in hoher Konzentration in Getreide und in Kartoffeln vor und ist somit

eines der am häufigsten mit der Nahrung aufgenommenen Polysaccharide. Stärke besteht aus 2 unterschiedlichen Polysacchariden:

- **Amylose** ist wie Glykogen ein Polymer aus α-1,4-glykosidisch miteinander verbundenen Glucosemonomeren.
- Im **Amylopektin** treten zusätzlich α-1,6-glykosidische Verzweigungen auf, die allerdings nur im Abstand von ca. 25 Glucosemonomeren zu finden sind.

Cellulose. Cellulose ist wichtigster Bestandteil der pflanzlichen Zellwand. In der Cellulose treten lange unverzweigte Ketten von ca. 10 000 β-1,4-glykosidisch miteinander verknüpften Glucosemonomeren auf.

Heteroglykane

Glycosaminoglykane und Proteoglykane. In Proteoglykanen sind Kohlenhydratketten mit Proteinanteilen verknüpft. Die Kohlenhydratketten (Glycosaminoglykane) bestehen hier aus sich wiederholenden Disaccharideinheiten der Aminozucker **N-Acetylglucosamin** (GlcNAc) oder **N-Acetylgalactosamin** (GalNAc) und einer Uronsäure, häufig **Glucuronsäure**. Diese beiden Bausteine sind entweder α- oder β-glykosidisch miteinander verbunden. Eine oder mehrere Hydroxylgruppen der Aminozucker kann zusätzlich mit **Sulfat** verestert sein (Abb. 7.**11**). Proteoglykane sind wichtige Bestandteile der extrazellulären Matrix und der Basalmembran (s. Kap. 25.1.2, S. 708).

Peptidoglykane. **Murein** ist die wichtigste Strukturkomponente der Bakterienzellwand. In den langen Kohlenhydratketten des Mureins wiederholen sich Disaccharideinheiten bestehend aus **N-Acetylglucosamin** und **N-Acetylmuraminsäure**. Kurze Peptide aus 4 – 5 Aminosäuren, die das Dipeptid D-Alanin-D-Alanin enthalten, verbinden benachbarte Kohlenhydratketten über N-Acetylmuraminsäure miteinander (Abb. 7.**12**). Dabei wird die endständige Aminosäure D-Alanin durch eine Transpeptidase abgespalten.

Glykoproteine. Viele integrale Membranproteine und fast alle Plasmaproteine sind glykosyliert, wobei die Zuckerreste meist verzweigte **Oligosaccharide** bestehend aus 5 – 20 Monosaccharideinheiten sind. Die Kohlenhydratreste sind mit ihrem anomeren C-Atom entweder über die Aminosäuren **Serin** oder **Threonin O-glykosidisch** oder über die Aminosäure **Asparagin N-glykosidisch** mit dem Proteinanteil der Glykoproteine verbunden. Die monomeren Kohlenhydratbausteine der Glykoproteine sind **Mannose**, **Galactose**, die acetylierten Aminozucker **N-Acetylglucosamin** (GlcNAc) und **N-Acetylgalactosamin** (GalNAc) sowie **N-Acetylneuraminsäure** (NANA). Glykoproteine erfüllen wichtige Funktionen bei der Zelladhäsion und zusammen mit den Glykolipiden bei der Ausprägung von Oberflächeneigenschaften wie z. B. den Blutgruppenantigenen AB0 (s. Kap. 25.5.2, S. 763).

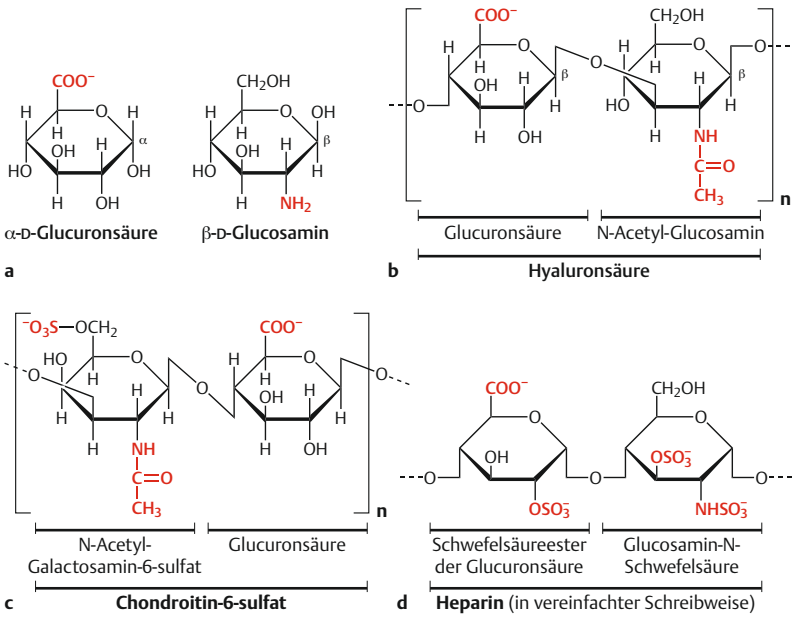


Abb. 7.**11 Monomere Bausteine und Disaccharideinheiten der Glycosaminoglykane. a** Glycosaminoglykan-Bausteine. **b** Hyaluronsäure. Bausteine sind Disaccharideinheiten aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-Glucosamin. **c** Chondroitinsulfat: Bausteine sind Dimere aus N-Acetylgalactosamin-4- (im Chondroitinsulfat A) oder -6-sulfat (im Chondroitinsulfat C) und Glucuronsäure. **d** Heparin: Bausteine sind Dimere aus sulfatierter Glucuron- oder Iduronsäure und Glucosaminsulfat.

Die **Synthese** der Glykoproteine erfolgt im Endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat. Die monomeren Kohlenhydrate werden durch **Glycosyltransferasen** übertragen. Diese Enzyme sind jeweils spezifisch für den durch sie übertragenen Kohlenhydratrest, der als **aktiviertes Uridindiphosphat-Monosaccharid**, z. B. Uridindiphosphat-Glucose (UDP-Glc) vorliegen muss. UDP-Glc entsteht unter ATP-Verbrauch (Abb. 7.**13**). Sie hat ein hohes Gruppenübertragungspotenzial, das zur Übertragung des Glucosylrests auf andere Glycosylreste oder Hydroxylgruppen von Aminosäuren genutzt wird.

- Bei der Bildung **O-glykosidisch** verknüpfter Seitenketten wird der erste Kohlenhydratrest meist aus UDP-GalNAc an die Hydroxylgruppe eines Serin- oder Threonin-Rests angehängt. Für alle weiteren Kohlenhydratreste dienen ebenfalls aktivierte UDP-Monosaccharide als Glycosyldonatoren.
- Die Bildung **N-glykosidisch** verknüpfter Seitenketten erfolgt im Ganzen. Zunächst wird ein Glucoserest aus UDP-GlcNAc auf den in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums lokalisierten Lipidanker **Dolicholphosphat**

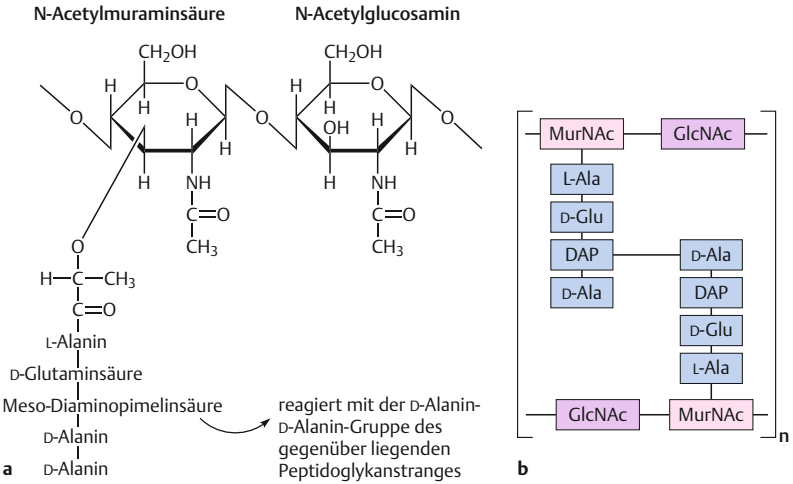


Abb. 7.**12 Ausschnitt aus der Struktur des Peptidoglykans Murein in der Bakterienzellwand. a** Baustein des Peptidoglykan-Stranges. **b** Vernetzung zweier parallel angeordneter Peptidoglykan-Stränge.

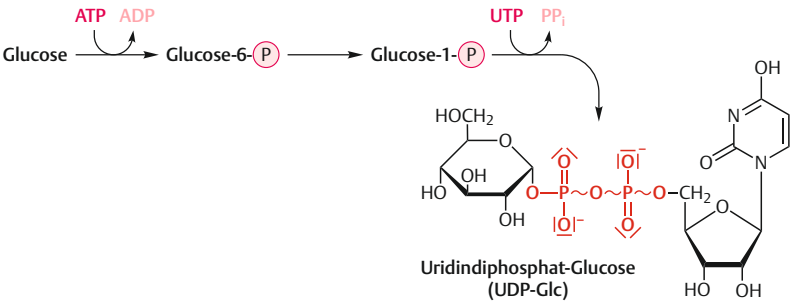


Abb. 7.**13 Bildung von Uridindiphosphat-Glucose.** Der enzymatischen Phosphorylierung der Glucose zu Glucose-6-phosphat unter ATP-Verbrauch folgt die Umlagerung zu Glucose-1-phosphat. Die Übertragung der Glucose auf Uridintriphosphat erfolgt enzymatisch.

übertragen, an den dann weitere Glycosylreste angehängt werden. Schließlich erfolgt die Übertragung des gesamten Oligosaccharids auf die Aminogruppe im Asparagin des Proteinanteils eines Glykoproteins.

Glykolipide. Glykolipide sind kohlenhydrathaltige Lipide, in denen Monosaccharide oder Oligosaccharide mit dem acylierten Aminoalkohol **Sphingosin** (Ceramid) verknüpft sind (s. S. 223). Sie kommen in der Zellmembran vor.

- **Cerebroside:** Monosaccharid + Ceramid,
- **Ganglioside:** Oligosaccharid + Ceramid.

Proteine können auch durch **nicht enzymatische Glykierung** modifiziert werden. In Gegenwart permanent hoher Glucosekonzentrationen, wie z. B. beim **Diabetes mellitus**, reagieren Aminogruppen der Proteine mit Glucose unter Bildung einer Schiff-Base und nachfolgender Amadori-Umlagerung zu irreversibel glykierten Proteinen. Das Ausmaß der Glykierung hängt von der Glucosekonzentration und von der Expositionsdauer ab. Glykierte Proteine werden auch als **Advanced Glycation End Products** (AGEs) bezeichnet. Mit der Glykierung kann ein Funktionsverlust der Proteine einhergehen, was eine Rolle bei zellulären Alterungsprozessen zu spielen scheint. ■

7

7.3 Stoffwechsel der Kohlenhydrate

Glucose ist eines der wichtigsten Energiesubstrate des Organismus. Die Einspeicherung nach einer Mahlzeit in Muskel und Leber in Form des Speicherkohlenhydrats **Glykogen** und die Freisetzung aus dem Leberglykogen während Zeiten der Nahrungkarenz garantieren die Energieversorgung von ausschließlich auf die Verwertung von Glucose angewiesenen Zellen wie die Erythrozyten und Nervenzellen. Muskelglykogen dient der Energieversorgung des Muskels während kurzfristiger motorischer Aktivität. Auch während Phasen langer Nahrungskarenz wie beim Fasten muss die Versorgung der Erythrozyten mit Glucose gewährleistet bleiben. Deshalb synthetisiert die Leber Glucose aus Vorstufen wie Lactat und Aminosäuren. Die Regulation der Glucoseaufnahme in Zellen ist organspezifisch und wird über spezielle Glucosetransporter katalysiert. Beim Abbau der Glucose über den **Pentosephosphatweg** entstehen NADPH und Metaboliten, die Aussgangssubstrate für Biosynthesen sind.

7.3.1 Zelluläre Aufnahme der Monosaccharide

Komplexe Kohlenhydrate werden mit der Nahrung vorwiegend in Form der Homoglykane **Glykogen** und **Stärke** aufgenommen. Weitere wichtige Nahrungskohlenhydrate sind die Disaccharide **Lactose** in der Muttermilch und die **Saccharose** als normaler (Rohr-)Zucker sowie das Monosaccharid **Fructose**. Monomere Endprodukte der intestinalen Verdauung der Kohlenhydrate sind **Glucose**, **Galactose** und **Fructose** (s. Kap. 25.4.3, S. 750).

Intestinale Resorption. In der intestinalen Bürstensaummembran gibt es 2 **Transporter** für die apikale Aufnahme monomerer Kohlenhydrate:

- **GLUT-5** für Fructose und
- **SGLT 1** für Glucose und Galactose.

Während GLUT-5 die **erleichterte Diffusion** der Fructose entlang des Konzentrationsgradienten aus dem Darmlumen in die Mucosazellen erlaubt, werden Glucose und Galactose über den SGLT 1 entgegen dem Konzentrationsgradienten durch einen **Na^+-gekoppelten, sekundär-aktiven Symport** in die Mucosazellen aufgenommen. Durch die basolaterale Zellmembran der Enterozyten werden die Monosaccharide entlang dem Konzentrationsgefälle über **GLUT-2** an das Blut abgegeben (Abb. 7.**14**).

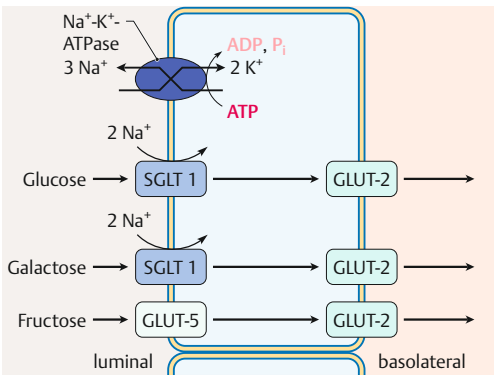


Abb. 7.**14 Intestinale Resorption der Monosaccharide.** Erläuterungen s. Text. SGLT 1 = Natrium/Glucose-Cotransporter, GLUT = Glucosetransporter.

Hepatische Glucoseaufnahme. Mit dem Blutstrom gelangen die Kohlenhydrate zur Pfortader der **Leber**. Von den Hepatozyten werden Glucose, Galactose und Fructose **insulinunabhängig** unter Vermittlung des **GLUT-2** entlang dem Konzentrationsgradienten aufgenommen. Galactose und Fructose werden von den Hepatozyten fast vollständig metabolisiert (s. u.). Glucose wird als **Glykogen** von den Hepatozyten gespeichert und in Phasen der Nahrungskarenz wieder ans Blut abgegeben (s. u.).

Die konzentrationsabhängige Glucoseaufnahme durch die Hepatozyten beruht auf der hohen **Transportkapazität** des GLUT-2 (K_M = 40 mMol/l) und der konzentrationsabhängigen Umsatzrate der **Glucokinase** (Hexokinase IV), die außer in der Leber auch in den β-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas vorkommt. Der K_M der Glucokinase für Glucose liegt bei ca. 5 mMol/l und entspricht damit dem Bereich der Glucosekonzentration in der Pfortader. Die Aufnahme der Glucose über den GLUT-2 und ihre intrazelluläre Metabolisierung durch die Glucokinase sind somit an die Glucosekonzentration gekoppelt.

Die Glucoseaufnahme in Hepatozyten erfolgt zwar unabhängig von Insulin, allerdings wird die **Expression der Glucokinase** durch **Insulin** stimuliert. Weiterhin bildet die Glucokinase im Zellkern einen reversiblen Komplex mit dem **Glucokinase-Regulatorprotein** (Gk-RP) aus. In diesem Komplex liegt die Glucokinase inaktiviert vor. Erhöht sich die Glucosekonzentration, wird der Komplex gelöst, sodass die Glucokinase wieder in aktiver Form ins Zytosol überführt wird. Die Glucokinase wird durch ihr Reaktionsprodukt Glucose-6-phosphat nicht gehemmt.

Extrahepatische Glucoseaufnahme. In **Muskulatur** und **Fettgewebe** wird Glucose über den **GLUT-4 insulinabhängig** aufgenommen. Dieser befindet sich sowohl in der Zellmembran als auch in den Membranen intrazellulärer Vesikel. Unter dem Einfluss von Insulin werden vermehrt Vesikel mit der Zellmembran fusioniert, wodurch die Zahl der GLUT-4-Moleküle erhöht und die Aufnahme der Glucose in die Zelle gesteigert wird (Abb. 7.**15**). In der Zelle wird die Glucose durch die

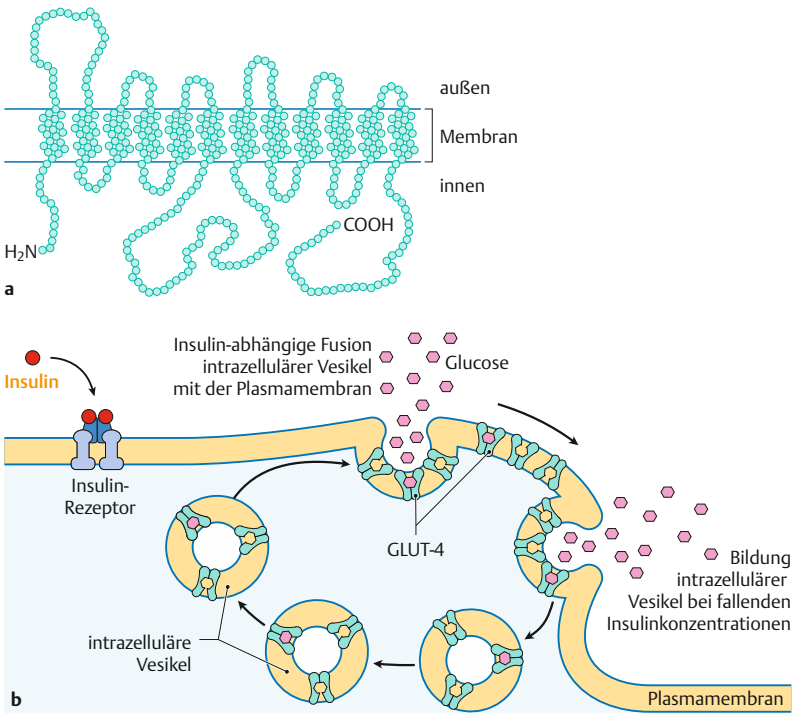


Abb. 7.**15 Insulinabhängiger Glucosetransport in Muskel- und Fettgewebe. a** Struktur des Glucosetransporters GLUT-4. **b** Stimulation des Glucosetransports durch Insulin. Insulin stimuliert die Fusion intrazellulärer Vesikelmembranen mit der Zellmembran und erhöht dadurch den Einbau von GLUT-4-Molekülen in die Zellmembran.

Hexokinase phosphoryliert. Ihr K_M-Wert für ihr Substrat Glucose ist sehr niedrig (ca. 0,1 mMol/l), so wird sichergestellt, dass die Glucose auch schnell metabolisiert wird. Die Aktivität der Hexokinase wird durch ihr Reaktionsprodukt Glucose-6-phosphat inhibiert.

Zellen des **ZNS** und **Erythrozyten** sind in allen Stoffwechsellagen auf Glucose als Energiesubstrat angewiesen. In ihrer Zellmembran findet man den **insulinunabhängigen** Glucosetransporter **GLUT-1**, der mit einem K_M von 1,5 mMol/l sicherstellt, dass auch bei geringen Blutglucose-Konzentrationen, z. B. bei Nahrungskarenz, noch Glucose in die Zellen aufgenommen werden kann.

Eine Übersicht über die wichtigsten Glucosetransporter, ihr Vorkommen und ihre Funktionen ist in Tab. 7.**3** zusammengestellt. Die aufgeführten Transporter gehören zu einer Familie, die weit mehr als 10 Mitglieder umfasst (SLC2, Solute Carrier Family 2).

Eine schon im jugendlichen Alter auftretende Autoimmunreaktion gegen die β-Zellen des Pankreas zerstört diese und führt so zum **absoluten Insulinmangel**. Diese Erkrankung wird als **Diabetes mellitus Typ I** bezeichnet. In der Folge wird in Musku-

Tab. 7.**3** **Vorkommen und Funktionen wichtiger Glucosetransporter** (aus: Rassow, Hauser, Netzer, Deutzmann, Duale Reihe Biochemie. Thieme, 2008)

Transporter	Vorkommen	Eigenschaften	Funktion
GLUT-1	in fast allen Zellen	• besonders niedriger K_M-Wert: ca. 1,5 mM → hohe Affinität → bei physiologischen Blutglucose-Konzentrationen (> 3,5 mM) nahezu gesättigt • insulinunabhängig	kontinuierliche Glucoseaufnahme in die Zelle → Sicherstellung der Energieversorgung (insbesondere der glucoseabhängigen Zellen = Erythrozyten und Nervenzellen des ZNS)
GLUT-2	Leber, Pankreas	• besonders hoher K_M-Wert: Messwerte zwischen 17 und 66 mM → niedrige Affinität • insulinunabhängig	Regulation der Blutglucose-Konzentration: aufgrund seiner geringen Affinität nimmt GLUT-2 Glucose aus dem Blut in Abhängigkeit von der Blutglucose-Konzentration auf
GLUT-3	ZNS	• niedriger K_M-Wert: ca. 10 mM • insulinunabhängig	basale Glucoseversorgung des ZNS
GLUT-4	Skelettmuskulatur, Fettzellen	• insulinabhängig: Insulin stimuliert den vermehrten Einbau von GLUT-4 in die Zellmembran	bedarfsorientierte Glucoseversorgung der Skelettmuskel- und Fettzellen
GLUT-5	Dünndarm, Niere, Spermatozoen	• spezifisch für Fructose	Fructosetransport

latur und Fettgewebe vermindert Glucose aufgenommen und in der Leber vermehrt Glucose durch die Gluconeogenese synthetisiert. Der Glykogenabbau ist in Muskulatur und Leber gesteigert. Dadurch kommt es zum Anstieg und zur permanenten Erhöhung der Blutglucosespiegel. Gleichzeitig werden vermehrt Fettsäuren mobilisiert, die aufgrund des Überangebots in der Leber zu Ketonkörpern verstoffwechselt werden. Hyperglykämie und Ketonämie sind die Hauptursachen für Störungen der osmotischen Homöostase, die zu Elektrolytverschiebungen und zur Dehydratation führen. **Akuter Insulinmangel** führt zum **Coma diabeticum**.

Beim **Diabetes mellitus Typ II** sind die Funktion der β-Zellen des Pankreas und die Glucoseaufnahme in extrahepatischen Geweben (Insulinresistenz) gestört. Da Insulin zwar produziert wird, die Insulinfreisetzung und -wirkung aber gestört ist, spricht man vom **relativen Insulinmangel**. Der Typ-II-Diabetes tritt meist erst in der 2. Lebenshälfte auf. Die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt, hängen aber maßgeblich sowohl von genetischen Faktoren als auch von den Lebensumständen industrialisierter Zivilisationen ab. Während beim Typ-I-Diabetes die Insulinsubstitution therapeutisch gefordert ist, besteht die Therapie des Typ-II-Diabetes je nach molekularer Ursache in einer medikamentösen Behandlung oder ggf. auch in der Insulinsubstitution. ■

7

7.3.2 Organspezifische Glucoseverwertung

Postprandiale Glucoseverwertung. Nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit steigt in der Pfortader die Glucosekonzentration an und die **Hepatozyten** nehmen die Glucose insulinunabhängig auf. Die Glucose wird hier sofort durch die Glucokinase phosphoryliert und in den Hepatozyten in Form von **Glykogen** eingelagert.

Ein ansteigender Glucosespiegel im Blut führt zur vermehrten Insulinfreisetzung aus den β-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Das Insulin stimuliert im Muskel- und Fettgewebe die Glucoseaufnahme.

- Im **Muskel** wird die Glucose nach Phosphorylierung durch die Hexokinase in Glykogen eingelagert. Bei motorischer Aktivität dient das Muskelglykogen als **kurzfristiger Energielieferant**. Dabei wird die aus dem Glykogenabbau stammende Glucose anaerob über die Glykolyse zu Lactat abgebaut.
- Im **Fettgewebe** wird Glucose zu Glycerol und Acetyl-CoA umgewandelt und dann in der Liponeogenese in Form von **Triglyceriden** gespeichert.

Nahrungskarenz. Das **Leberglykogen** dient während einer Nahrungskarenz der Bereitstellung von Glucose für die Zellen des Zentralnervensystems (ZNS), des Nierenmarks und für die Erythrozyten. Während Nierenmark und Erythrozyten ausschließlich Glucose als Energiesubstrat verwerten können, stellt das **ZNS** bei länger andauernder Nahrungskarenz (Fasten) auf die Verwertung von **Ketonkörpern** als Energiesubstrat um. Gleichzeitig wird in der Leber die Glucoseneusynthese durch die Gluconeogenese stimuliert. Aus dem Fettgewebe freigesetzte

Fettsäuren sind in Zeiten der Nahrungskarenz wichtigstes Energiesubstrat für die meisten Organe, insbesondere für die Muskulatur bei ausdauernder motorischer Aktivität (s. auch Kap. 25.7, S. 812 und Kap. 25.2, S. 729).

7.3.3 Glykolyse: ATP-Gewinn durch Glucoseabbau

Praktisch alle Organe verwenden Glucose zur Deckung des Energiebedarfs, wenn auch in Zeiten der Nahrungskarenz die Oxidation von Fettsäuren vor der Glucoseoxidation primär zur Energiegewinnung dient. Dabei wird in fast allen Zellen die Glucose **aerob** zu **CO_2** und **Wasser** abgebaut. Lediglich die Erythrozyten, die keine Mitochondrien besitzen und die an Mitochondrien armen Zellen des Nierenmarks bauen die Glucose in der Glykolyse **anaerob**, d. h. ohne Sauerstoff, zu **Lactat** ab. Die dabei gewonnene Energie von 200 kJ pro Mol Glucose wird zur Synthese von 2 Mol ATP aus ADP und P_i genutzt.

Glucose + 2 ADP + 2 P_i → 2 Lactat + 2 ATP

Da die Einzelreaktionen des anaeroben Abbaus der Glucose bis zum Lactat identisch sind mit dem Abbau unter aeroben Bedingungen bis zur Stufe des Pyruvats, werden beide Prozesse als **Glykolyse** bezeichnet. Sie lässt sich in 2 Abschnitte unterteilen:

1. **Abbau des C6-Körpers** Glucose zu den 2 C3-Körpern des Glycerinaldehyd-3-phosphats
2. **Abbau des Glycerinaldehyd-3-phosphats** zu Pyruvat unter ATP-Gewinn

Einzelreaktionen

Der Abbau von Glucose zu Pyruvat erfordert 10 Einzelschritte, die im Zytosol lokalisiert sind (Abb. 7.**16**). Im **1. Abschnitt** laufen folgende Reaktionen ab:

1. Phosphorylierung zu Glucose-6-phosphat. Diese Reaktion wird durch die Hexokinase katalysiert. Als Phosphat-Donator wird ATP benötigt, die Phosphorylierung erfolgt am C6-Atom der **Glucose**. In den meisten Zellen liegt eines der 3 Isoenzyme der **Hexokinase** (I, II, oder III) vor. Diese haben für ihr Substrat Glucose einen niedrigen K_M und werden durch das Produkt Glucose-6-phosphat inhibiert. In der Leber wird die Glucosephosphorylierung durch die **Glucokinase** (Hexokinase IV) katalysiert, deren K_M im Bereich der Blutglucose-Konzentration liegt (s. o.). Die Glucokinase unterliegt der hormonellen Kontrolle durch Insulin, nicht aber der Produkthemmung durch Glucose-6-phosphat. Außer in die Glykolyse kann **Glucose-6-phosphat** in die Glykogensynthese oder den Pentosephosphatweg eingeschleust werden.

2. Isomerisierung zu Fructose-6-phosphat. Die Reaktion wird durch die **Glucose-6-phosphat-Isomerase** (Hexosephosphat-Isomerase) katalysiert.

3. Phosphorylierung zu Fructose-1,6-bisphosphat. Als Phosphat-Donator wird erneut ATP benötigt. Die Phosphorylierung erfolgt am C1-Atom des Fructose-6-phosphats und wird durch die **Phosphofructokinase-1** (PFK-1) katalysiert. Dieser Schritt der Glykolyse ist praktisch irreversibel und wird vielfach allosterisch reguliert (s. u.), sodass hier die Geschwindigkeit des Glucoseabbaus in der Glykolyse bestimmt wird.

7

4. Aldolspaltung in Triosen. Die Hexose Fructose-1,6-bisphosphat wird durch die **Aldolase** A in die Triosen **Dihydroxyacetonphosphat** (= Glyceron-1-phosphat, C1 bis C3) und **Glycerinaldehyd-3-phosphat** (= Glyceral-3-phosphat C4 bis C6 = GAP) gespalten. Daneben kommt in der Leber und den Nieren die Aldolase B vor, die auch Fructose-1-phosphat spalten kann.

5. Herstellung eines Gleichgewichts. Die **Triosephosphat-Isomerase** stellt ein Gleichgewicht zwischen Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat her. Verbrauchtes Glycerinaldehyd-3-phosphat wird durch die Triosephosphat-Isomerase direkt aus Dihydroxyacetonphosphat nachgeliefert (Abb. 7.**16**).

Im **2. Abschnitt** schließen sich folgende Reaktionen an:
6. Oxidation zu 1,3-Bisphosphoglycerat. Diese Reaktion wird von der **Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase** katalysiert. Im ersten Schritt wird die Aldehydgruppe des Glycerinaldehyd-3-phosphats an eine SH-Gruppe im Enzym gebunden und mit NAD^+ oxidiert, wobei $NADH+H^+$ entsteht. Die entstandene energiereiche Thioester-Bindung wird nun durch Phosphorolyse gelöst. Es entsteht **1,3-Bisphosphoglycerat**, in dem am C1-Atom ein gemischtes **Phosphorsäure-Carbonsäure-Anhydrid** vorliegt. Ebenso wie die Thioester sind Phosphorsäure-Carbonsäure-Anhydride energiereiche Bindungen (Abb. 7.**17**).

7. Substratkettenphosphorylierung zu 3-Phosphoglycerat. Die in der Bindung der Phosphorsäure gespeicherte Energie wird durch die **Phosphoglycerat-Kinase** zur Bildung von ATP aus ADP genutzt. In dieser Substratkettenphosphorylierung entsteht das **3-Phosphoglycerat**.

8. Isomerisierung zu 2-Phosphoglycerat. Die **Phosphoglycerat-Mutase** katalysiert die Isomerisierung von 3-Phosphoglycerat zu **2-Phosphoglycerat**.

9. Abspaltung von Wasser. Durch Abspaltung von Wasser durch die **Enolase** entsteht **Phosphoenolpyruvat**, dessen Phosphatgruppe am C2-Atom ein hohes Phosphat-Gruppenübertragungspotenzial besitzt.

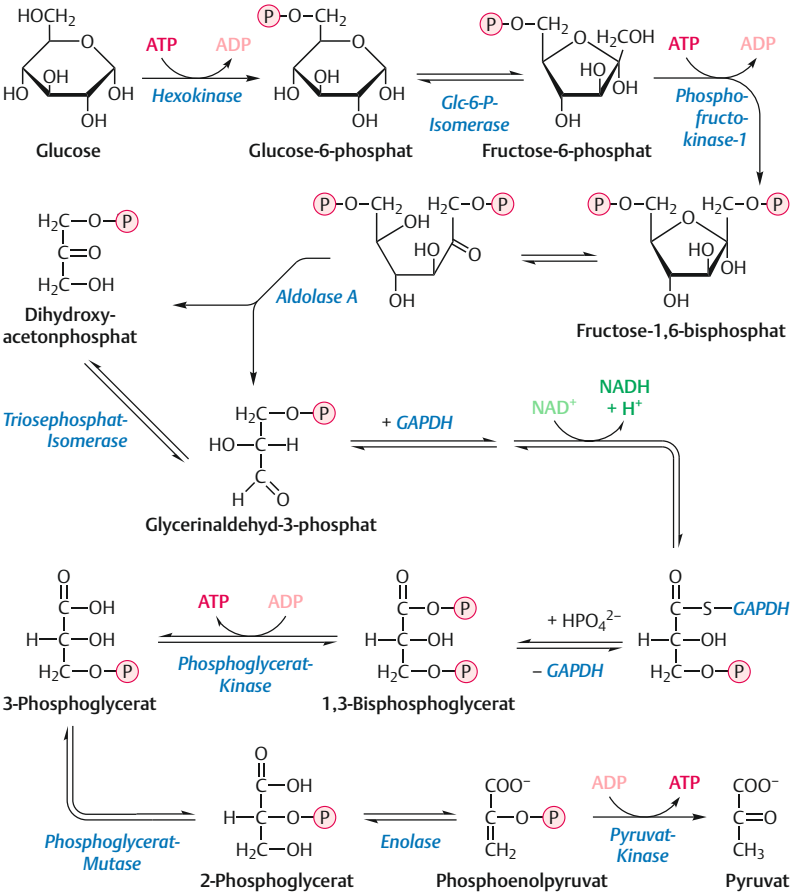


Abb. 7.**16 Einzelreaktionen der Gkykolyse.** Einzelheiten s. Text. Glc-6-P = Glucose-6-phosphat, GAPDH = Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase.

10. Phosphatgruppenübertragung auf ADP. Im letzten Schritt der Glykolyse wird durch die **Pyruvatkinase** die Phosphatgruppe des Phosphoenolpyruvats auf ADP übertragen. Es entstehen **Pyruvat** und **ATP** (Abb. 7.**16**).

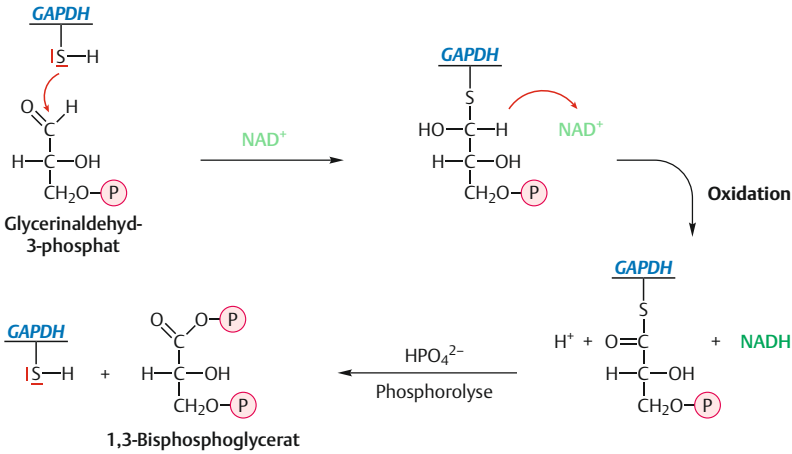


Abb. 7.**17** **Reaktionsmechanismus der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH).**

Anaerobe Glykolyse

In Zellen, die keine (Erythrozyten) oder nur sehr wenige (Zellen des Nierenmarks) Mitochondrien besitzen, sowie in den Zellen der Skelettmuskulatur unter Sauerstoffmangel wird das in der Glykolyse entstandene **Pyruvat** weiter zu **Lactat** reduziert (**Lactatgärung**). Diese Reaktion wird durch die **Lactat-Dehydrogenase** (LDH) NADH-abhängig katalysiert. Das dabei benötigte NADH stammt aus der Reaktion der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase in der Glykolyse (s. o.). Es entsteht NAD^+, das wiederum in der Reaktion der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase zu NADH reduziert wird. Letztlich dient also die Lactat-Dehydrogenase-Reaktion der **Regeneration von NAD^+**, das von der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase in der Glykolyse benötigt wird (Abb. 7.**18**). Das Lactat wird in der Leber in den Cori-Zyklus (s. u.) eingeschleust oder im Herzen zu CO_2 abgebaut.

Die **Lactat-Dehydrogenase** (LDH) kommt in 5 verschiedenen Isoformen vor. Diese bestehen aus jeweils 4 Untereinheiten, die im Herzen (Typ H) und im Skelettmuskel (Typ M) identisch sind. In anderen Organen enthält die Lactat-Dehydrogenase Mischformen aus Typ-H- und Typ-M-Untereinheiten. Beim Absterben von Zellen tritt die Lactat-Dehydrogenase ins Blut über. Die Bestimmung der Isoformen erlaubt Rückschlüsse auf das Herkunftsgewebe. Dies wird z. B. bei der **Herzinfarktdiagnostik** ausgenutzt, da bei einem Herzinfarkt die herztypische Isoform **LDH-1** vermehrt im Blut zu finden ist. ■

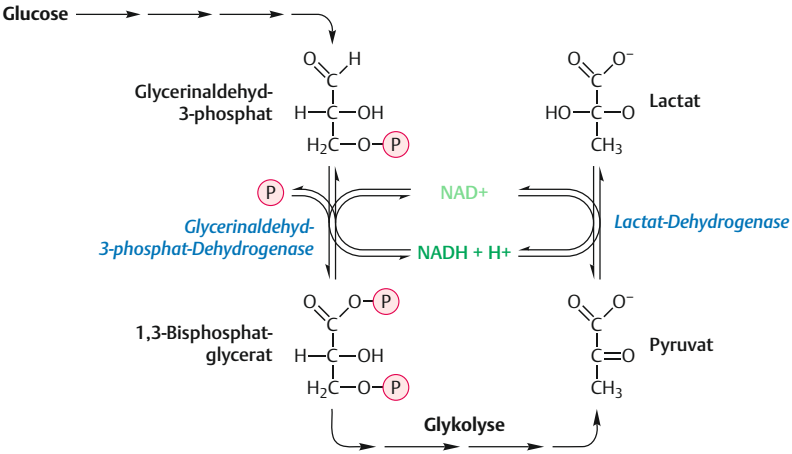


Abb. 7.**18 Regeneration von NAD⁺ für die Glykolyse durch die Reaktion der Lactat-Dehydrogenase.**

Cori-Zyklus. **Lactat** wird von den meisten Organen ins Blut abgegeben und von der Leber und vom Herzen aufgenommen. In der **Leber** wird das Lactat über die Gluconeogenese wieder zur **Glucose** resynthetisiert, die dann über das Blut anderen Organen zum erneuten Abbau in der Glykolyse zur Verfügung steht (s. Kap. 25.2.3, S. 728).

Alkoholgärung. Bei der ebenfalls ohne Sauerstoff ablaufenden alkoholischen Gärung in **Mikroorganismen** (z. B. der Bäckerhefe) wird Pyruvat zunächst durch die **Pyruvat-Decarboxylase** zum Acetaldehyd abgebaut und weiter durch die **Alkohol-Dehydrogenase** mit NADH zu Ethanol reduziert. Auch hierbei dient die Reaktion der Alkohol-Dehydrogenase der Regeneration des NAD⁺ für die Glykolyse.

Pasteur-Effekt. Hefe, aber auch **Muskelzellen** sowie fakultativ anaerob lebende Mikroorganismen können ihren Energiebedarf entweder durch die anaerobe Glykolyse oder in Gegenwart von Sauerstoff durch die Atmung decken. Da beim Abbau der Glucose über die Atmung die Energieausbeute deutlich höher ist, wird der Fluss durch die Glykolyse vermindert. Diese Verminderung des Glykolyse-Glucoseflusses in Gegenwart von Sauerstoff wird nach ihrem Entdecker als Pasteur-Effekt bezeichnet.

Energiebilanz. Im ersten Teil der Glykolyse entstehen aus 1 Mol Glucose 2 Mol Pyruvat. Zunächst werden für die Phosphorylierung der Glucose und des Fructose-6-phosphats jeweils 1 Mol ATP benötigt. Durch die Reaktion der Glycerinal-

dehyd-3-phosphat-Dehydrogenase und der Phosphoglycerat-Kinase wird die freie Energie der Oxidation des Glycerinaldehyd-3-phosphats zu 3-Phosphoglycerat für die Neusynthese von ATP aus ADP und P_i genutzt. Da diese Reaktionen auf der Stufe der Triosen ablaufen, entstehen demnach 2 Mol ATP. Im weiteren Verlauf des Abbaus der Triosen entstehen in der Pyruvatkinase-Reaktion weitere 2 Mol ATP, insgesamt also 4 Mol ATP. Abzüglich der für die Phosphorylierung der Hexosen benötigten 2 Mol ATP ist die Bilanz an neu synthetisiertem ATP also 2 Mol. Unter anaeroben Bedingungen mit Lactat als Endprodukt der Glucoseoxidation wird das in der Glykolyse entstandene NADH zur Regeneration von NAD^+ benötigt. Die Gesamtbilanz der anaeroben Glykolyse ist also **2 Mol ATP**.

Aerobe Glykolyse

Die bis hierher beschriebenen Schritte der Glykolyse laufen unabhängig von Sauerstoff ab. Jedoch kann das **Pyruvat** auch einen anderen Weg einschlagen. Vorausgesetzt, dass – wie in den meisten Zellen – Mitochondrien und genügend Sauerstoff vorhanden sind, wird das Pyruvat in den **Citratzyklus** (s. Kap. 9.2, S. 278) überführt und bis zum **CO_2** abgebaut. Die entstehenden Reduktionsäquivalente werden in der Atmungskette in den Mitochondrien zur Synthese von ATP verwertet, wobei erst hier der Sauerstoff als letzter Elektronenakzeptor in der Kette dient (s. Kap. 10.1.1, S. 286).

Energiebilanz. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat in der **Mitochondrienmatrix** oxidativ zu **Acetyl-CoA** decarboxyliert. Es entstehen 2 Mol Acetyl-CoA pro Mol Glucose. Die dabei entstehenden Reduktionsäquivalente NADH liefern in der **Atmungskette** 2,5 Mol ATP pro Mol Pyruvat, also 5 Mol pro Mol Glucose. Der weitere oxidative Abbau von 2 Acetyl-CoA im Citratzyklus ergibt 20 Mol ATP. Rechnet man die in der Glykolyse entstandenen 2 Mol ATP pro Mol Glucose dazu, erhält man 27 Mol ATP. Die in der Glykolyse gebildeten 2 Mol NADH ergeben nochmals 3 oder 5 Mol ATP, je nachdem, welches System für den Transport in die Mitochondrien benutzt wird. Insgesamt entstehen also bei der vollständigen Oxidation der Glucose unter aeroben Bedingungen **30 oder 32 Mol ATP**.

Regulation der Glykolyse

Bis auf 3 Reaktionsschritte sind alle Reaktionen der Glykolyse **umkehrbar**. Entsprechend werden die reversibel arbeitenden Enzyme in der Gluconeogenese auch für die Neusynthese von Glucose aus Lactat und Aminosäuren genutzt (s. Kap. 7.3.7, S. 195). Lediglich die Reaktionen der **Hexokinase**, der **Phosphofructokinase-1** und der **Pyruvatkinase** sind irreversibel. Diese regulieren durch vielfältige metabolische und hormonelle Mechanismen den Glucoseumsatz in der Glykolyse.

Regulation auf der Ebene der Hexokinasen. Auf den Unterschied zwischen der Regulation der **Hexokinasen** Typ I, II oder III in extrahepatischen Geweben und der Hexokinase Typ IV (Glucokinase) in der Leber, wurde bereits eingegangen (s. Kap. 7.3.1, S. 174 und 7.3.3, S. 179). Allgemein ist die Aktivität der Hexokinasen an den Glucosetransport in die Zellen über spezifische **Glucosetransporter** (GLUT) gekoppelt.

Muskel- und Fettgewebe. Bei hohem Glucoseangebot wird im Muskel- und Fettgewebe über den insulinabhängigen Einbau von zusätzlichen Glucosetransportern (GLUT-4) vermehrt Glucose in die Zellen transportiert. Diese wird dann durch die **Hexokinase** sofort phosphoryliert und in die Glykogen- oder Triglyceridsynthese (Fettgewebe) zur Auffüllung der Energiespeicher eingespeist. In extrahepatischen Geweben wird die Hexokinase durch ihr Produkt **Glucose-6-phosphat** allosterisch gehemmt. Dieser Mechanismus signalisiert z. B. der Muskelzelle, dass keine weitere Glucose zur Deckung des eigenen Energiebedarfs oder zur Glykogensynthese benötigt wird und die Glucoseaufnahme vermindert werden kann.

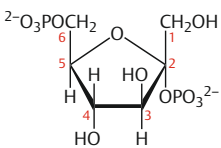
Leber. In der Leber ist die Phosphorylierung der Glucose durch die **Glucokinase** mit ihrem im Bereich der Blutglucose-Konzentration liegenden K_M an die Glucoseaufnahme durch einen Transporter mit hohem K_M gekoppelt (GLUT-2). Die Glucokinase in der Leber wird nicht durch Glucose-6-phosphat gehemmt. Ihre geringe Affinität zur Glucose (= hoher K_M) garantiert aber, dass bei niedrigem Glucoseangebot zunächst Organe wie das ZNS oder die Skelettmuskulatur mit Glucose versorgt werden (s. Kap. 3.1.3, S. 46). Die Glucokinase der Leber wird durch **Insulin** auf transkriptioneller Ebene induziert. Dies ermöglicht eine zusätzliche Speicherung von Glucose in die hepatischen Glykogen- und Triglyceridspeicher.

Erythrozyten. Sowohl der sehr niedrige K_M des GLUT-1 als auch der der Hexokinase garantiert die Glucoseversorgung der Erythrozyten auch in Zeiten sehr niedriger Glucosekonzentrationen wie beim Fasten.

Regulation der Phosphofructokinase-1. Das wichtigste Kontrollenzym der Glykolyse ist die Phosphofructokinase-1, die den ersten für die Glykolyse spezifischen Reaktionsschritt zum Fructose-1,6-bisphosphat katalysiert. Eine stringente Regulation der Phosphofructokinase-1 ist entscheidend für den Substratfluss durch die Glykolyse und damit für die Regulation des zellulären ATP-Gehalts. Bei hoher Energieladung der Zelle, d. h. bei hohem ATP-Gehalt, wird die Aktivität der Phosphofructokinase-1 durch den allosterischen **Inhibitor ATP** herabgesetzt. Bei niedriger Energieladung (= hoher AMP/ADP-Gehalt) steigern die allosterischen **Aktivatoren AMP** und **ADP** die Aktivität der Phosphofructokinase-1. Ein weiterer allosterischer **Inhibitor** der Phosphofructokinase-1 ist **Citrat**, das im Citratzyklus beim oxidativen Abbau des Acetyl-CoAs entsteht. Hohe Citratspiegel

zeigen u. a. einen hohen Durchsatz von Pyruvat im Citratzyklus an, sodass die Hemmung der Phosphofructokinase-1 durch Citrat die Einschleusung von Pyruvat in den Citratzyklus vermindert.

Leber. In der Leber ist **Fructose-2,6-bisphosphat** (F2,6BP; Abb. 7.**19**) der stärkste allosterische **Aktivator** der Phosphofructokinase-1. Fructose-2,6-bisphosphat entsteht unter ATP-Verbrauch aus Fructose-6-phosphat bei der Phosphorylierung durch die **Phosphofructokinase-2** (PFK-2). Dieses bifunktionelle Enzym enthält sowohl eine Kinase- als auch eine Phosphatase-Aktivität. Die Aktivierung der Kinase führt zur Erhöhung des Fructose-2,6-bisphosphats und damit zur Stimulation der Aktivität der Phosphofructokinase-1. Die Phosphatase (**Fructose-2,6-Bisphosphatase**, FBPase-2) dephosphoryliert Fructose-2,6-bisphosphat zum Fructose-6-phosphat. Sinkende Fructose-2,6-bisphosphat-Spiegel führen dann zum Abfall der Aktivität der Phosphofructokinase-1. Die Aktivierung oder Inaktivierung der Phosphofructokinase-2 unterliegt der hormonellen Kontrolle durch Insulin einerseits und durch Glucagon sowie der Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin andererseits.



Fructose-2,6-bisphosphat

Abb. 7.**19 Strukturformel des Fructose-2,6-bisphosphats.**

Die Phosphorylierung durch die **Proteinkinase A** (**PKA**) führt zur Inaktivierung der Phosphofructokinase-2 und zur Aktivierung der Fructose-2,6-Bisphosphatase. Umgekehrt wird die Fructose-2,6-Bisphosphatase nach Dephosphorylierung durch die **Protein-Phosphatase-1** inaktiviert und gleichzeitig die Phosphofructokinase-2 aktiviert, die Fructose-6-phosphat zu Fructose-2,6-bisphosphat phosphoryliert. Glucagon und die Catecholamine steigern das intrazelluläre cAMP, das wiederum zur Aktivierung der Proteinkinase A beiträgt. Die Wirkung von **Glucagon** und **Catecholaminen** führt in der Leber zu erniedrigten Fructose-2,6-bisphosphat-Spiegeln und damit zur Hemmung der Glykolyse. **Insulin** stimuliert durch die Aktivierung der Phosphodiesterase den Abbau von cAMP und aktiviert die Protein-Phosphatase-1. Beide Effekte haben den Anstieg des Fructose-2,6-bisphosphats und damit eine Stimulation der Glykolyse zur Folge (Abb. 7.**20**).

Regulation auf der Ebene der Pyruvatkinase. Auch der 3. irreversible Schritt der Glykolyse, die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat durch die Pyruvatkinase, unterliegt einer allosterischen Regulation. Bei hoher Energieladung in

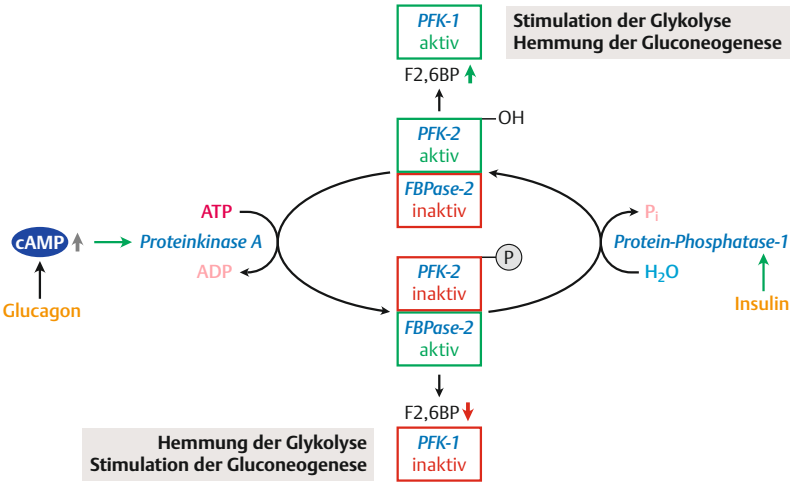


Abb. 7.**20 Regulation der Phosphofructokinase-1 (PFK-1) durch Insulin und Glucagon.** In Gegenwart von Glucagon führt die Inaktivierung der Phosphofructokinase-2 (PFK-2) zum Abfall des Fructose-2,6-bisphosphats (F2,6BP) und zur Hemmung der Phosphofructokinase-1. In Gegenwart von Insulin wird die Phosphofructokinase-2 aktiviert und daher der allosterische Aktivator der Phosphofructokinase-1, Fructose-2,6-bisphosphat, vermehrt gebildet.

der Zelle ist **ATP** ein allosterischer **Inhibitor** der Pyruvatkinase, sodass die Glykolyse bei ausreichender Versorgung mit ATP verlangsamt wird. Auch Alanin, das in einer Reaktion aus Pyruvat gebildet werden kann, ist ein Inhibitor der Pyruvatkinase, ebenso wie Acetyl-CoA und langkettige Fettsäuren, beides Signale ausreichender Energieversorgung. **Fructose-1,6-bisphosphat** ist ein allosterischer **Aktivator** der Pyruvatkinase. Die allosterische Regulation durch ein Zwischenprodukt einer vorausgehenden Reaktionskette wird als **Feedforward-Stimulation** bezeichnet.

Die Pyruvatkinase liegt in unterschiedlichen **Isoformen** vor. Der **L-Typ** ist vorwiegend in der Leber, der **M-Typ** in Muskel und Gehirn zu finden. Die allosterische Regulation ist für beide Isoformen identisch. Die Aktivität des L-Typs kann jedoch zusätzlich durch **kovalente Modifikation** reguliert werden:

- Bei **niedrigen Glucosespiegeln** wird, ausgelöst durch Glucagon und erhöhte cAMP-Spiegel, die Pyruvatkinase durch die Proteinkinase A phosphoryliert und inaktiviert.
- Bei **hohen Glucosespiegeln** wird in Gegenwart von Insulin die Pyruvatkinase dephosphoryliert und aktiviert (Abb. 7.**21**).

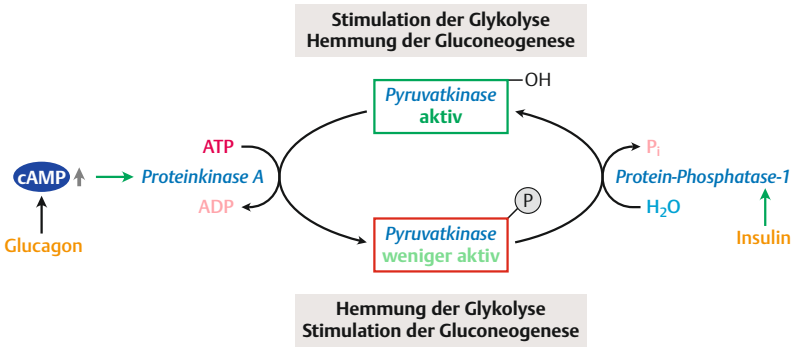


Abb. 7.**21 Regulation der Aktivität der Pyruvatkinase (L-Typ) durch kovalente Modifikation.** In Gegenwart hoher Glucosekonzentrationen wird das Enzym dephosphoryliert und aktiviert, bei niedriger Blutglucose phosphoryliert und inaktiviert.

Niedrige Glucosekonzentrationen bewirken in der Leber also einen verminderten Glucoseumsatz in der Glykolyse und gewährleisten somit zunächst die Versorgung anderer Organe wie ZNS und Muskulatur mit Glucose.

Die **Expression der L-Typ-Pyruvatkinase** wird nicht nur durch Insulin sondern vorwiegend durch das Glucoseangebot direkt kontrolliert: Glucose-6-P, das nicht in Glykogensynthese oder Glykolyse geschleust wird, durchläuft den Pentosephosphatweg. Ein Intermediat des Pentosephosphatwegs ist das **Xylulose-5-P**. Als Signalmetabolit, dessen intrazelluläre Konzentration ansteigt, wenn das Angebot von Glucose an den Hepatocyten hoch ist, stimuliert Xylulose-5-Phosphat eine Protein-Phosphatase. Eine wichtige Zielstruktur dieser Protein-Phosphatase ist das Carbohydrate-Responsive-Element Binding Protein (**ChREBP**), ein Transkriptionsfaktor, der im Promotorbereich der L-Typ-Pyruvatkinase an ein kohlenhydratresponsives Element bindet. Dieser Transkriptionsfaktor enthält Phosphorylierungsstellen in unmittelbarer Nachbarschaft zu seinem Kernlokalisationssignal und seiner DNA-Bindedomäne. Der phosphorylierte Transkriptionsfaktor kann nicht in den Zellkern gelangen und nicht an die DNA binden. Die Xylulose-5-phosphat-abhängig aktivierte Phosphatase dephosphoryliert das ChREBP und schaltet damit die Transkription des L-Typ-Pyruvatkinase-Gens an. Bei Glucosemangel wird das ChREBP unter anderem durch eine Glucagon-abhängige Aktivierung der Proteinkinase A phosphoryliert.

7.3.4 Fructoseabbau

Fructose ist ein Monosaccharid, das in Früchten und Fruchtsäften vorkommt. Es wird aber zum größten Teil als Disaccharid mit Glucose in Form der **Saccharose** aufgenommen. Die Spaltung erfolgt im Dünndarm durch die **Saccharase** (s. Kap. 25.4.3, S. 271). Die Fructose wird in der Leber über **GLUT-2** aus dem Pfortaderblut in die Hepatozyten aufgenommen und über die Glykolyse abgebaut. Im 1. Schritt wird die Fructose durch die **Fructokinase** zu Fructose-1-phosphat phos-

phoryliert, das dann durch die **Aldolase B** in **Glycerinaldehyd** und **Dihydroxyacetonphosphat** gespalten wird. Beide Metaboliten werden zu **Glycerinaldehyd-3-phosphat** (GAP) umgewandelt und in die Glykolyse eingeschleust:

- **Dihydroxyacetonphosphat** wird durch die **Triosephosphat-Isomerase** in GAP umgewandelt,
- **Glycerinaldehyd** wird mit ATP als Phosphatdonor durch die **Glycerinaldehyd-Kinase** (= **Triosekinase**) zu GAP phosphoryliert (Abb. 7.**22**).

Bei der Phosphorylierung der Fructose und des Glycerinaldehyds werden 2 Mol ATP verbraucht, beim Abbau der beiden entstandenen Mol Glycerinaldehyd-3-phosphat 4 Mol ATP neu gebildet. Netto entstehen also wie beim Abbau der Glucose über die Glykolyse **2 Mol ATP**.

Glycerinaldehyd kann noch durch weitere Reaktionen verstoffwechselt werden:

- **Dehydrierung** durch die Aldehyd-Dehydrogenase zum Glycerat und anschließende ATP-abhängige Phosphorylierung durch die Glyceratkinase zum 2-Phosphoglycerat, das in die Glykolyse eintritt.
- **Reduktion** durch die Alkohol-Dehydrogenase zum Glycerin, das dann in einer ATP-abhängigen Reaktion durch die Glycerokinase zum α-Glycerophosphat phosphoryliert und weiter durch die Glycerophosphat-Dehydrogenase zum Dihydroxyacetonphosphat oxidiert wird.

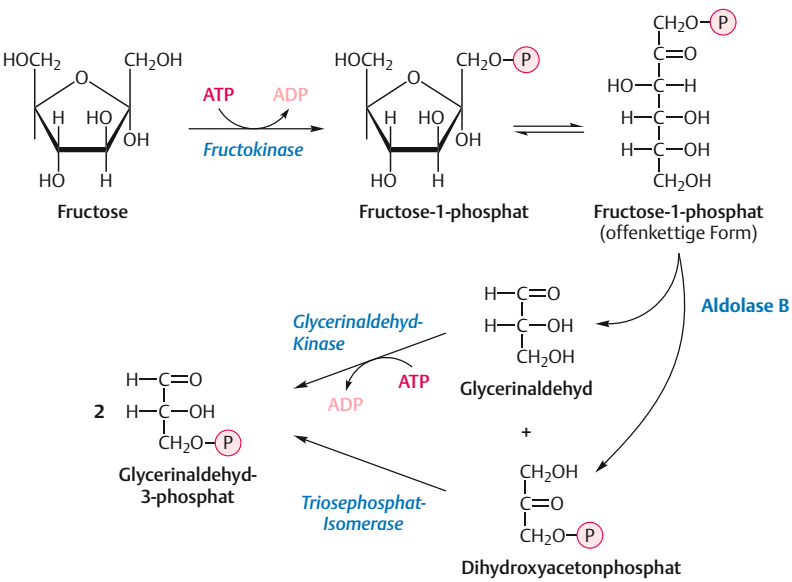


Abb. 7.**22 Abbau der Fructose in der Leber über die Aldolase B und die Glycerinaldehyd-Kinase.**

Bei der **hereditären Fructoseintoleranz** fehlt die **Aldolase B**. Folglich reichert sich bei der Aufnahme von Fructose oder Saccharose mit der Nahrung Fructose-1-phosphat in der Leber an, das die Fructose-1,6-bisphosphatase sowie die Aldolase A und damit sowohl die Gluconeogenese als auch die Glykolyse hemmt. **Hypoglykämie** ist die mögliche Folge. Bei fructosearmer Diät können die Symptome wie Krämpfe, Erbrechen und Unruhe weitgehend vermieden werden. ■

7.3.5 Polyolweg

In extrahepatischen Geweben und insbesondere in den Samenbläschen kann Fructose aus **Glucose** über den Polyolweg synthetisiert werden. Dabei wird die Glucose in einer NADPH-abhängigen Reaktion am C1-Atom durch die **Aldose-Reduktase** zum **Sorbitol** reduziert, das weiter durch die **Sorbitol-Dehydrogenase** am C2-Atom zur Fructose oxidiert wird (Abb. 7.**23**). Fructose dient den Spermien als Energiesubstrat.

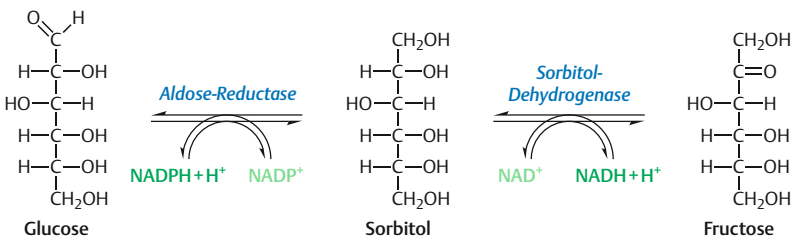


Abb. 7.**23 Synthese und Abbau der Fructose im Polyolweg.**

7.3.6 Galactoseabbau

Galactose entsteht neben Glucose bei der intestinalen Spaltung des Disaccharids **Lactose** (= Milchzucker). In der Leber wird die Galactose am C1-Atom in einer ATP-abhängigen Reaktion durch die **Galactokinase** zum **Galactose-1-phosphat** phosphoryliert. Mit Uridindiphosphat-Glucose (UDP-Glucose) reagiert Galactose-1-phosphat zur **UDP-Galactose**. In dieser von der **Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase** katalysierten Reaktion wird lediglich die Glucose in der UDP-Glucose gegen Galactose ausgetauscht. Durch die **UDP-Galactose-4-Epimerase** entsteht durch Epimerisierung am C4-Atom **UDP-Glucose**, das dann allgemein zum Transfer von Glycosylgruppen oder im Speziellen direkt z. B. zur Glykogensynthese genutzt werden kann (Abb. 7.**24**).

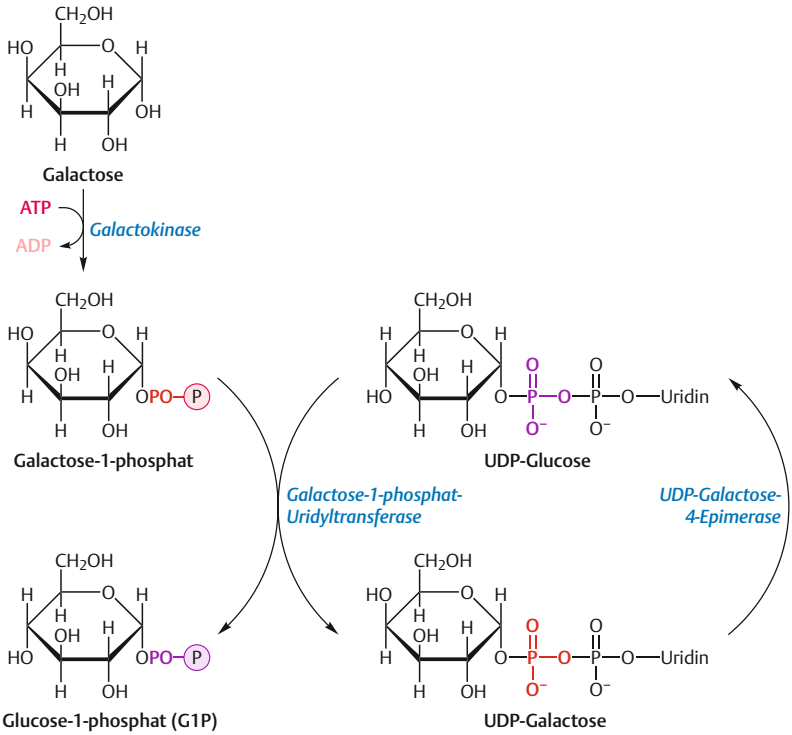


Abb. 7.**24 Metabolisierung von Galactose in der Leber.**

Die **Galactosämie** hat 2 mögliche Ursachen.

- Beim Defekt der **Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase** akkumuliert Galactose-1-phosphat,
- beim Defekt der **Galactokinase** akkumuliert Galactose in der Leber und im Blut.

Die Folge sind Leberfunktionsstörungen, die sich schon im frühen Säuglingsalter manifestieren und bis zum akuten Leberversagen führen können. Ein wichtiges, schon nach wenigen Lebenstagen irreversibles Symptom ist eine Kataraktbildung durch die Einlagerung von Galactitol in die Augenlinse. Strikte Vermeidung von Lactose und Galactose in der Nahrung mindert die Symptome. ■

7.3.7 Glucosesynthese durch Gluconeogenese

In Zeiten der Nahrungskarenz wie zwischen zwei Mahlzeiten oder beim Fasten ist die Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase im Blut (ca. 3,5 mMol/l = ca. 60 mg/100 ml) zur Versorgung der Zellen des ZNS und des Nierenmarks sowie der Erythrozyten mit Glucose unabdingbar. Das ZNS kann während Fastenperioden auf die Verwertung von Ketonkörpern als Energiesubstrat umstellen und somit den Glucosebedarf verringern. Erythrozyten dagegen verbrauchen weiterhin ca. 50 g Glucose pro Tag. Zur Deckung dieses Glucosebedarfs sind die **Leber** und die **Niere** – genauer die Nierenrinde mit den Zellen des proximalen Tubulus – in der Lage, eine Neusynthese der Glucose (Gluconeogenese) aus Vorstufen durchzuführen.
Die Gluconeogenese entspricht in ihrem Aufbau im Prinzip der **Umkehrung der Glykolyse**. Lediglich die irreversiblen Reaktionen der Pyruvatkinase, Phosphofructokinase-1 und der Hexokinase müssen in der Gluconeogenese durch andere Enzyme umgangen werden (Abb. 7.**25**).

Einzelreaktionen

Aufgrund ihres hohen $\Delta G°'$ müssen die 3 in der Glykolyse irreversibel verlaufenden Reaktionen in der Gluconeogenese durch andere Enzyme katalysiert werden.

Bildung von Phosphoenolpyruvat. Die Bildung von Phosphoenolpyruvat erfolgt in 2 Einzelschritten:

1. Bildung von Oxalacetat. Zunächst wird in den **Mitochondrien** Pyruvat zum Oxalacetat carboxyliert. Dieser erste Schritt wird unter Verbrauch von ATP in einer Biotin-abhängigen Reaktion durch die **Pyruvat-Carboxylase** katalysiert:

$$\text{Pyruvat} + \text{ATP} + CO_2 \longrightarrow \text{Oxalacetat} + \text{ADP} + P_i$$

Das entstehende Oxalacetat ist ein Zwischenprodukt des Citratzyklus. Es kann die Mitochondrienmembran nicht passieren und wird daher durch die **mitochondriale Malat-Dehydrogenase** zu Malat reduziert. Dieses verlässt die Mitochondrien über ein spezifisches Transportsystem. Im Zytosol wird Malat über die **zytosolische Malat-Dehydrogenase** erneut zum Oxalacetat oxidiert. Dabei entsteht NADH.

2. Bildung von Phosphoenolpyruvat. Im **Zytosol** wird dann Oxalacetat in einer GTP-abhängigen Reaktion zu Phosphoenolpyruvat phosphoryliert und dabei decarboxyliert (Abb. 7.**26**):

$$\text{Oxalacetat} + \text{GTP} \longrightarrow \text{Phosphoenolpyruvat} + \text{GDP} + CO_2$$

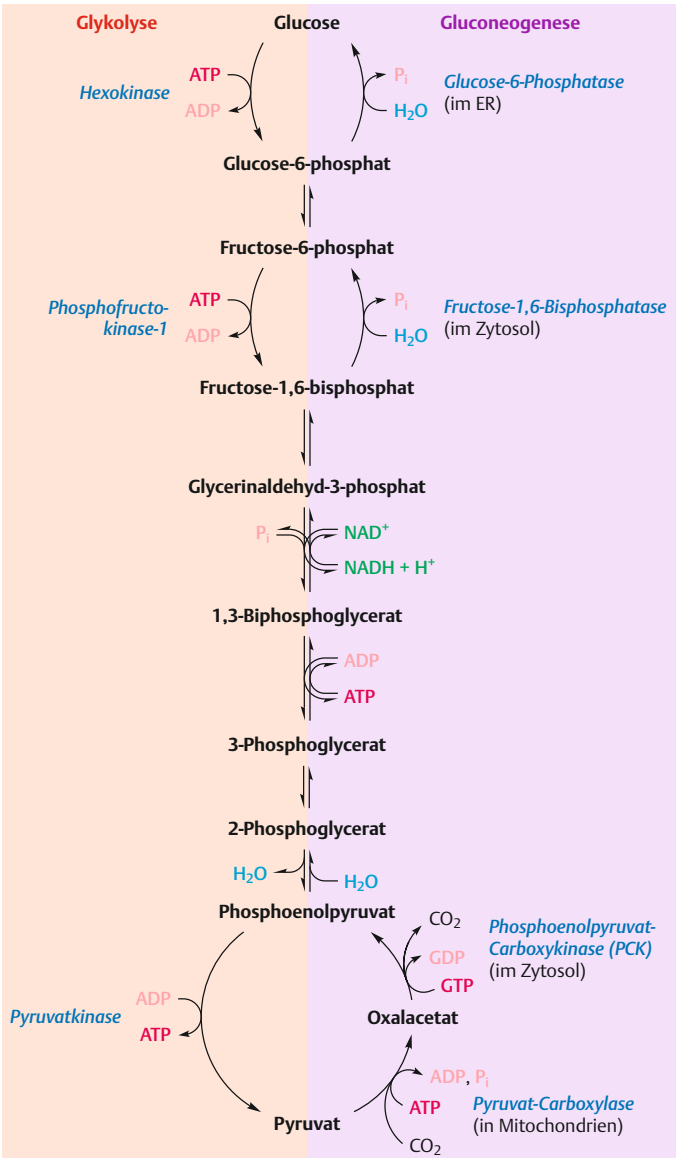


Abb. 7.**25 Reaktionsschema der Glykolyse und Gluconeogenese.** Die Reaktionen zur Synthese von Glucose durch Gluconeogenese verlaufen in umgekehrter Richtung der Glykolyse. Dabei werden bis auf 3 irreversible Reaktionen der Glykolyse alle Einzelschritte der Gluconeogenese durch dieselben Enzyme wie in der Glykolyse katalysiert.

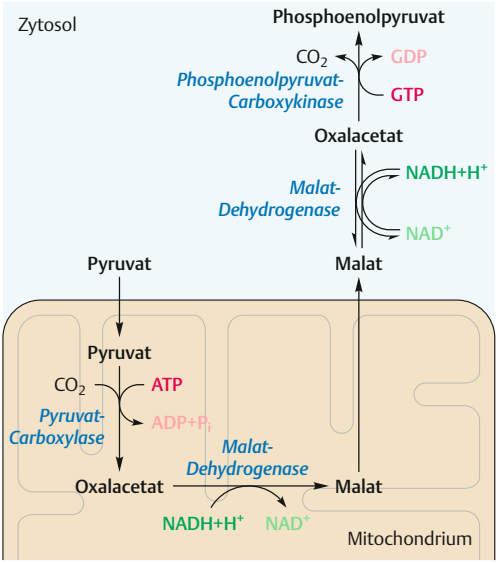


Abb. 7.**26 Kompartimentierung der Bildung von Phosphoenolpyruvat aus Pyruvat.** Zunächst wird Pyruvat in den Mitochondrien zu Oxalacetat umgewandelt, das dann weiter im Zytosol zu Phosphoenolpyruvat decarboxyliert wird. Da Oxalacetat die Mitochondrien nicht verlassen kann, wird es zu Malat umgewandelt, über einen Malattransporter exportiert und im Zytosol erneut in Oxalacetat umgewandelt.

Diese Reaktion wird von der zytosolischen **Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase** katalysiert.

Fructose-6-phosphat-Bildung. Die Umwandlung des Fructose-1,6-bisphosphat zu Fructose-6-phosphat wird in der Gluconeogenese durch die **Fructose-1,6-Bisphosphatase-1** katalysiert. Dabei wird der Phosphatrest hydrolytisch gespalten und kann nicht zur Synthese von ATP verwertet werden.

Fructose-1,6-bisphosphat + H_2O ⟶ Fructose-6-phosphat + P_i

Glucosebildung. Der letzte Schritt der Gluconeogenese findet im **Endoplasmatischen Retikulum** statt. Er wird von der **Glucose-6-Phosphatase** katalysiert, die in der ER-Membran lokalisiert ist und den Phosphatrest im Glucose-6-phoshat hydrolytisch spaltet (Abb. 7.**27**):

Glucose-6-phosphat + H_2O ⟶ Glucose + P_i

Die Glucose-6-Phosphatase kommt nur in **Hepatozyten** und in den Zellen der **Nierenrinde** in großen Mengen vor. Daher sind auch nur diese Organe nennenswert zur Gluconeogenese befähigt. Andere Organe wie der Muskel speichern zwar Glykogen, aber aufgrund der fehlenden Glucose-6-Phosphatase führen sie keine Gluconeogenese durch.

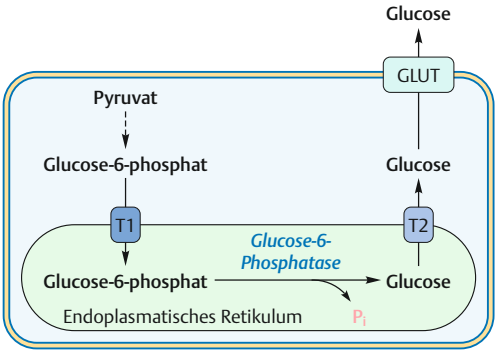


Abb. 7.**27 Kompartimentierung der Bildung von Glucose aus Glucose-6-phosphat.** Glucose-6-phosphat wird in das Endoplasmatischen Retikulum transportiert (T1) und zu Glucose umgewandelt. Die Glucose wird über einen weiteren Transporter (T2) wieder ins Zytosol überführt und schließlich durch einen Glucosetransporter (GLUT) über die Zellmembran aus der Zelle exportiert.

Energiebilanz. Für die Synthese von 1 Mol Glucose aus 2 Mol Pyruvat werden in der Pyruvat-Carboxylase-Reaktion 1 Mol ATP, in der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Reaktion 1 Mol GTP benötigt. Weiterhin wird in der Phosphoglycerat-Kinase-Reaktion ein 1 Mol ATP verbraucht. Insgesamt **erfordert** die Gluconeogenese aus Pyruvat also **6 Mol ATP**.

Gluconeogenese aus Lactat, Aminosäuren und Glycerin

In der Skelettmuskulatur und in den Erythrozyten entsteht in der anaeroben Glykolyse **Lactat**, das ans Blut abgegeben wird. Es gelangt zur **Leber**, wo es in Glucose umgewandelt wird. Diese steht dann anderen Organen erneut als Energiesubstrat zur Verfügung (**Cori-Zyklus**, s. o. und Kap. 25.2.3, S. 728).

Beim Abbau von **glucogenen Aminosäuren** (s. Kap. 4.2.3, S. 78) entstehen entweder Pyruvat oder Metaboliten des Citratzyklus, die Oxalacetat als Substrat für die Gluconeogenese liefern. Da die Gluconeogenese aus **Oxalacetat** weniger ATP benötigt als aus Pyruvat, ist der Energieaufwand für die Gluconeogenese aus glucogenen Aminosäuren günstiger als aus Pyruvat.

Beim Abbau von Triacylglycerinen im Fettgewebe entsteht **Glycerin**, das in der Leber durch die nur hier vorkommende **Glycerin-Kinase** zum Glycerin-3-phosphat phosphoryliert wird. Dieses wird weiter zum Dihydroxyacetonphosphat oxidiert, wobei $NADH+H^+$ entsteht. Dihydroxyacetonphosphat ist ein Zwischenprodukt der Gluconeogenese. Für die Gluconeogenese aus Glycerin werden also nur 2 Mol ATP benötigt.

Regulation der Gluconeogenese

Allosterische Regulation. Die Gluconeogenese wird allosterisch auf der Ebene der **Fructose-1,6-Bisphosphatase** durch **Fructose-2,6-bisphosphat gehemmt**. Fructose-2,6-bisphosphat ist gleichzeitig der wichtigste allosterische Aktivator der Phos-

phofructokinase-1, sodass dieser Metabolit die Umschaltung von der Glykolyse auf die Gluconeogenese und umgekehrt ermöglicht.

Allosterischer **Aktivator** der **Pyruvat-Carboxylase** ist das **Acetyl-CoA**, das gleichzeitig ein allosterischer Inhibitor der Pyruvat-Dehydrogenase ist. Bei hohem Angebot an Acetyl-CoA wird also der Durchsatz durch den Citratzyklus vermindert, sodass Acetyl-CoA vermehrt zur Ketogenese verwendet und gleichzeitig die Gluconeogenese stimuliert wird. In Phasen der Nahrungskarenz entsteht Acetyl-CoA in großen Mengen beim oxidativen Abbau von Fettsäuren. Durch die Aktivierung der Pyruvat-Carboxylase und die Hemmung der Pyruvat-Dehydrogenase durch Acetyl-CoA wird sichergestellt, dass ausreichend Glucose und Ketonkörper für Erythrozyten und Gehirn als Energiesubstrate verfügbar sind.

7

Hormonelle Regulation. Neben der allosterischen Regulation, die kurzfristig erfolgt, unterliegt die Gluconeogenese der längerfristigen hormonellen Kontrolle durch Glucagon einerseits und Insulin andererseits. Die Expression der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, der Fructose-1,6-Bisphosphatase und der Glucose-6-Phosphatase wird durch **Glucagon** induziert und durch **Insulin** unterdrückt. Dadurch wird bei niedrigem Glucoseangebot in Verbindung mit höheren Glucagonspiegeln die Gluconeogenese stimuliert, umgekehrt bei hohem Glucoseangebot und höheren Insulinspiegeln der Fluss durch die Glykolyse (s. u.).

7.3.8 Reziproke Regulation von Glykolyse und Gluconeogenese

Zentrale Stoffwechselwege wie Glykolyse und Gluconeogenese unterliegen in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage des Organismus einer umfangreichen **metabolischen** und **hormonellen Kontrolle**. Da die Gluconeogenese einen höheren Energiebedarf hat als in der Glykolyse bereitgestellt wird, laufen beide Synthesewege nicht nebeneinander ab. Das würde lediglich die Hydrolyse von ATP bedeuten.

Metabolische Regulation. Metaboliten, die die Kontrollenzyme der Gluconeogenese stimulieren, sind teilweise Inhibitoren der Kontrollenzyme der Glykolyse und umgekehrt (Tab. 7.**4** u. Abb. 7.**28**).

Hormonelle Regulation. Auf die Regulation der Glucokinase, der Phosphofructokinase-1 und der Pyruvatkinase durch Insulin und Glucagon in der Leber und deren Bedeutung für den Substratfluss durch die Glykolyse und Gluconeogenese wurde bereits hingewiesen (s. S. 185). Aber auch die Kontrollenzyme der Gluconeogenese **Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase** und **Glucose-6-Phosphatase** werden in der Leber hormonell reguliert:

- **Glucagon** und **Glucocorticoide stimulieren** die Genexpression beider Enzyme,
- durch **Insulin** wird ihre Expression **vermindert**.

Tab. 7.4 **Metabolische Regulation von Glykolyse und Gluconeogenese**

Metabolit	aktiviert	hemmt
Fructose-2-6-bisphosphat	**Phosphofructokinase-1**	Fructose-1,6-Bisphosphatase
Citrat	Fructose-1,6-Bisphosphatase	**Phosphofructokinase-1**
ATP	–	**Phosphofructokinase-1** **Pyruvatkinase**
AMP	–	Fructose-1,6-Bisphosphatase
ADP	–	Pyruvat-Carboxylase Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
Acetyl-CoA	Pyruvat-Carboxylase	**Pyruvat-Dehydrogenase**

Fett gedruckt sind Enzyme der Glykolyse und die Pyruvat-Dehydrogenase, mager diejenigen der Gluconeogenese.

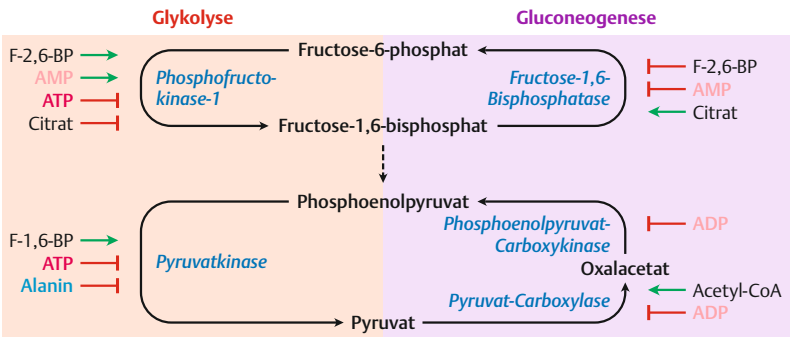


Abb. 7.28 **Reziproke metabolische Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese.** Der ungeregelte Substratfluss durch die Glykolyse und die Gluconeogenese wird u. a. dadurch verhindert, dass Inhibitoren (⊣) der Glykolyse gleichzeitig Aktivatoren (→) der Gluconeogenese (z. B. Citrat) und umgekehrt (z. B. Fructose-2,6-bisphosphat) sind.

Insgesamt führt also der Anstieg der Glucosekonzentration in der Leber durch die Insulinwirkung zur Stimulation der Glucoseverwertung über die Glykolyse und gleichzeitig zur Hemmung der Gluconeogenese. Umgekehrt bewirkt Glucagon bei niedrigen Glucosespiegeln ein Absinken des Substratflusses durch die Glykolyse und die Stimulation der Gluconeogenese.

7.3.9 Glykogenstoffwechsel

In tierischen Organismen und beim Menschen ist Glykogen das **Speicherkohlenhydrat der Glucose**. Obwohl fast alle Organe zur Glykogensynthese befähigt sind, wird es jedoch nur in der **Leber** und im **Muskel** in größeren Mengen gespeichert. Das Glykogen macht bis zu 10 % des Lebergewichts und ca. 2 % der Muskelmasse aus. In der Leber dient es in Zeiten der Nahrungskarenz der Bereitstellung von Glucose für Erythrozyten und ZNS. Das Muskelglykogen wird bei kurzer, schwerer Arbeit hauptsächlich durch den Abbau zum Lactat zur Energieversorgung genutzt. Da im Muskel keine Glucose-6-Phosphatase zu finden ist, kann das Muskelglykogen nicht zur Glucose abgebaut werden.

Glykogensynthese

Verlängerung der Glykogenketten. Ausgehend von Glucose werden bei der Glykogensynthese hauptsächlich bereits vorhandene Glykogenseitenketten verlängert (s. Kap. 7.2.2, Abb. 7.**10**):

- Die Glucose wird zunächst unter ATP-Verbrauch durch die **Hexokinase** (Glucokinase in der Leber) am C6-Atom zum **Glucose-6-phosphat** phosphoryliert.
- Anschließend erfolgt die Isomerisierung zum **Glucose-1-phosphat** durch die **Phosphoglucomutase**.
- Wie alle Glucosylübertragungen erfordert auch die Übertragung der Glucose aus Glucose-1-phosphat auf das Glykogenmolekül die Aktivierung des Zuckers. Dazu reagiert Glucose-1-phosphat mit Uridintriphosphat (UTP) unter Abspaltung von Pyrophosphat zu **Uridindiphosphat-Glucose** (**UDP-Glucose**). Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt immer auf der Seite der UDP-Glucose-Bildung, da das entstehende Pyrophosphat durch die **Pyrophosphatase** direkt zu anorganischem Phosphat gespalten wird (Abb. 7.**29a**).
- In der von der **Glykogen-Synthase** katalysierten Reaktion wird schließlich die Glucose aus der UDP-Glucose auf das C4-Atom eines Glucoserests an einem nichtreduzierenden Ende im Glykogen übertragen. Durch die entstehende 1,4-glykosidische Bindung wird so die Glykogenkette um einen Glucoserest verlängert (Abb. 7.**29b**). Die Übertragung eines Glucoserestes durch die Glykogen-Synthase ist der **geschwindigkeitsbestimmende Schritt** in der Glykogensynthese.

Synthese des Starterglykogens. Glykogen entsteht nicht de novo, da das Substrat der Glykogen-Synthase vorhandenes Glykogen ist. Dieses entsteht an einem Protein, dem **Glykogenin**. Glykogenin hat eine Glucosyltransferase-Aktivität, die zunächst einen Glucoserest aus UDP-Glucose auf die Aminosäure Tyrosin-194 im Glykogenin überträgt. Das Glykogenin hängt weitere Glucosereste an, bis das

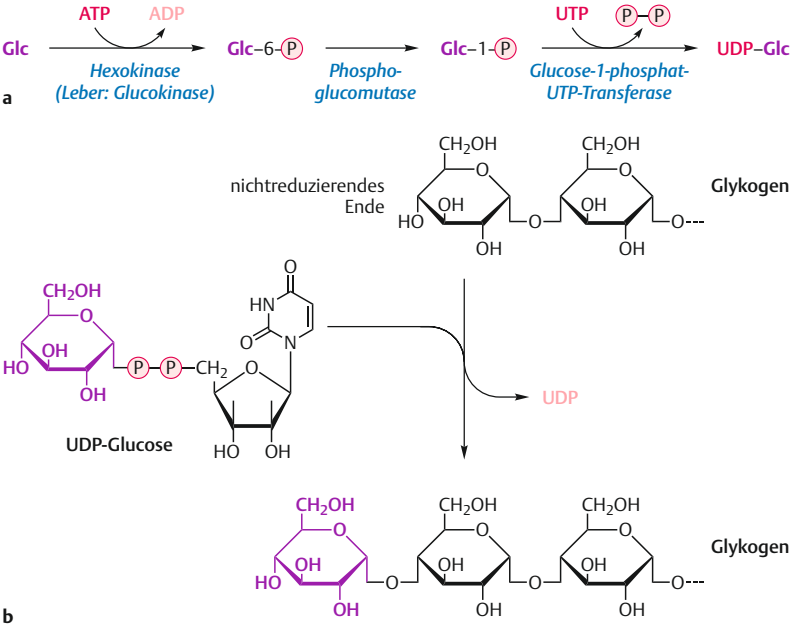


Abb. 7.**29 Reaktionsschema der Glykogensynthese. a** Ausgehend von Glucose erfolgt zunächst die Phosphorylierung, Isomerisierung und Aktivierung der Glucose zur UDP-Glucose. **b** Katalysiert von der Glykogen-Synthase wird der Glucoserest aus UDP-Glucose auf das C4-Atom einer Glucose am nicht reduzierenden Ende des Glykogens übertragen.

„Starterglykogen", eine Kette aus **8 Glucoseeinheiten**, entstanden ist, das der Glykogen-Synthase zur Kettenverlängerung dient. Die Verknüpfung mit dem Protein wird nicht gelöst, sodass das Glykogenmolekül immer ein Glykogenin enthält (Abb. 7.**30a**).

Glykogenverzweigung. Das Glykogenmolekül ist verzweigt, sodass die Kettenverlängerung an mehreren Enden gleichzeitig erfolgen kann. Die 1,6-glykosidisch verbundenen Verzweigungsstellen entstehen unter Mitwirkung der Amylo-1,4→1,6-Transglycosylase (**Branching Enzyme**), die einen 6 – 7 Glucosemoleküle umfassenden Glycosylrest von einer linearen Glykogenkette mit mindestens 11 Glucoseresten auf das C6-Atom einer weiter innen im Glykogen liegenden Glucose überträgt. An die neu entstandene Verzweigung kann die Glykogen-Synthase weitere Glucosereste in 1,4-glykosidischer Bindung anhängen (Abb. 7.**30b**).

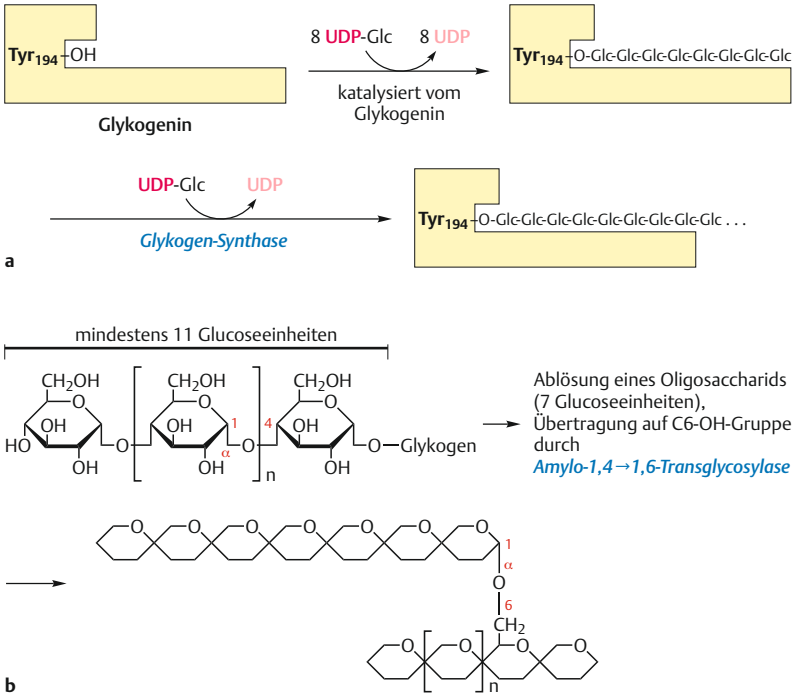


Abb. 7.**30 Glykogensynthese. a** Synthese des Starterglykogens am Glykogenin. **b** Bildung von Verzweigungen im Glykogenmolekül.

Glykogenabbau (Glykogenolyse)

Mit Pyridoxalphosphat als Cofaktor katalysiert die **Glykogen-Phosphorylase** die phosphorolytische Abspaltung eines Glucoserestes aus der 1,4-glykosidischen Bindung am nicht reduzierenden Ende des Glykogens (Abb. 7.**31**). Dabei entsteht **Glucose-1-phosphat**, das zu **Glucose-6-phosphat** isomerisiert wird. Dieses kann entweder von Leber und Niere durch die Glucose-6-Phosphatase in Glucose umgewandelt und ans Blut abgegeben werden, oder es wird in andere Stoffwechselwege eingebracht und abgebaut. Der Abbau der linearen 1,4-glykosidisch verknüpften Ketten des Glykogens erfolgt bis auf 4 Glucosereste vor einer 1,6-glykosidischen Verzweigung.

Das **Debranching Enzyme** (1,4→1,4-Glucantransferase) überträgt nun eine Trisaccharideinheit in 1,4-glykosidischer Bindung auf eine andere Kette. Der verbliebene, in 1,6-glykosidischer Bindung verknüpfte Glucosylrest wird schließlich durch eine **Amylo-1,6-Glucosidase**-Aktivität des Debranching Enzymes hydroly-

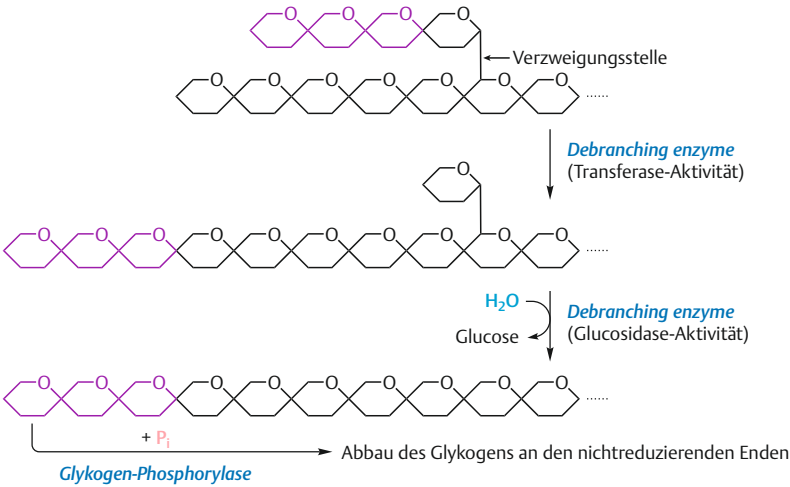


Abb. 7.**31 Abbau des Glykogens durch die Phosphorylase und das Debranching Enzyme.** Die 1,4-verknüpften linearen Ketten des Glykogens werden an den nicht reduzierenden Enden durch die Phosphorylase abgebaut. Durch die kombinierte Transferase- und Glucosidase-Aktivität des Debranching Enzymes werden die 1,6-glykosidischen Verzweigungen hydrolysiert.

tisch abgespalten, dabei wird Glucose frei. Durch die kombinierte Wirkung des Debranching Enzymes entstehen unverzweigte 1,4-glykosidisch verknüpfte Ketten, die dann herkömmlich durch die **Glykogen-Phosphorylase** abgebaut werden können.

Für praktisch alle am Abbau und der Synthese des Glykogens beteiligten Enzyme sind genetische Defekte beschrieben. Da diese Erkrankungen zu Störungen der Glykogeneinlagerung bzw. Glucosefreisetzung aus dem Glykogen führen, werden sie als **Glykogenspeichererkrankungen** (**Glykogenosen**) bezeichnet. Die Erkrankungen sind selten. Betroffene Organe sind hauptsächlich Skelett- und Herzmuskel, Niere und Leber (Tab. 7.**5**). ■

Regulation von Glykogenabbau und -synthese

Abbau und Synthese des Glykogens unterliegen einer strengen metabolischen und hormonellen Kontrolle (Abb. 7.**32**). Entsprechend den Aufgaben bei der Glucosebereitstellung für andere Organe oder für die eigene Energieversorgung ist die Regulation in Leber und Muskel teilweise unterschiedlich. Während der Glykogenstoffwechsel in der **Leber** ähnlich wie die Gluconeogenese (s. Kap. 7.3.7, S. 192) in Abhängigkeit vom Glucosebedarf des Gesamtorganismus hauptsächlich

Tab. 7.**5 Glykogenspeichererkrankungen**

Typ	defektes Enzym	betroffenes Organ	Symptome
0	Glykogen-Synthase	Leber	• erniedrigte Blutglucose
Ia von-Gierke-Krankheit	Glucose-6-Phosphatase	Leber und Niere	• vergrößerte Leber (Hepatomegalie) • Nierenversagen • Hypoglykämie
Ib	Glucose-6-phosphat-Transporter des glatten ER	Leber und Niere	• wie Ia
III Cori-Krankheit	Debranching Enzyme	Leber und Muskel	• vergrößerte Leber (Kinder) • Muskelschwäche • Hypoglykämie
IV Andersen-Krankheit	Branching Enzyme	Leber und Muskel	• vergrößerte Leber • progrediente Leberzirrhose
V McArdle-Krankheit	Phosphorylase	Muskel	• Muskelkrämpfe nach muskulärer Arbeit
VI Hers-Krankheit	Phosphorylase	Leber	• vergrößerte Leber • Hypoglykämie

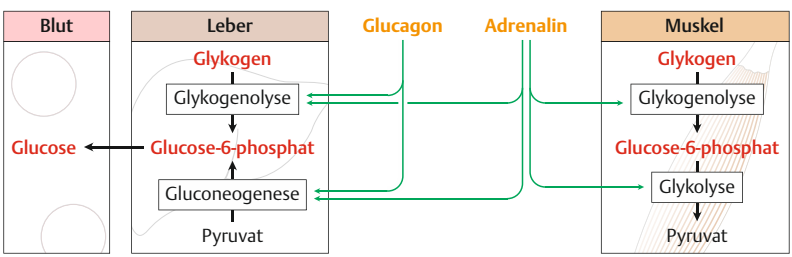


Abb. 7.**32 Regulation des Glykogenabbaus in der Leber und im Muskel.** Der Glykogenabbau in der Leber dient vor allem der Bereitstellung von Glucose für andere Organe. Unter dem Einfluss von Glucagon oder Adrenalin werden der Glykogenabbau und die Gluconeogenese stimuliert, während gleichzeitig die Glykolyse vermindert wird. Im Muskel dient der Glykogenabbau der kurzfristigen Energieversorgung bei muskulärer Arbeit. Er wird durch Adrenalin stimuliert. Als Folge des erhöhten Angebots an Glucose-6-phosphat wird auch der Substratfluss durch die Glykolyse stimuliert. Der Muskel gibt keine Glucose an das Blut ab.

durch **Insulin** und **Glucagon/Adrenalin** reguliert wird, steht der Glykogenabbau im **Muskel** bei erhöhter körperlicher Belastung vornehmlich unter der Kontrolle des **Adrenalins**.

Regulation des Glykogenabbaus. Wichtigstes Zielenzym für die Regulation des Glykogenabbaus ist die **Glykogen-Phosphorylase**, die in einer aktiveren a- und einer weniger aktiven b-Form vorkommt.

- Im Muskel und in der Leber wird die **Glykogen-Phosphorylase b** ATP-abhängig durch die Glykogen-Phosphorylase-Kinase jeweils an einem Serinrest der beiden Untereinheiten phosphoryliert und in die aktivere **a-Form** überführt.
- Auch die **Glykogen-Phosphorylase-Kinase** selbst wird durch eine Phosphorylgruppenübertragung in eine aktivere **a-Form** umgewandelt, was von der cAMP-abhängigen Proteinkinase (PKA) katalysiert wird.
- Die PKA wird wiederum durch den intrazellulären Anstieg des **zyklischen 3',5'-Adenosinmonophosphats** (**cAMP**) in der Leber aktiviert. Der Anstieg erfolgt durch die Aktivierung der Adenylatcyclase (s. Kap. 21.1.2, S. 548) aufgrund der Bindung von Glucagon in der Leber und von Adrenalin im Muskel an die entsprechenden Rezeptoren (Abb. 7.**33**).

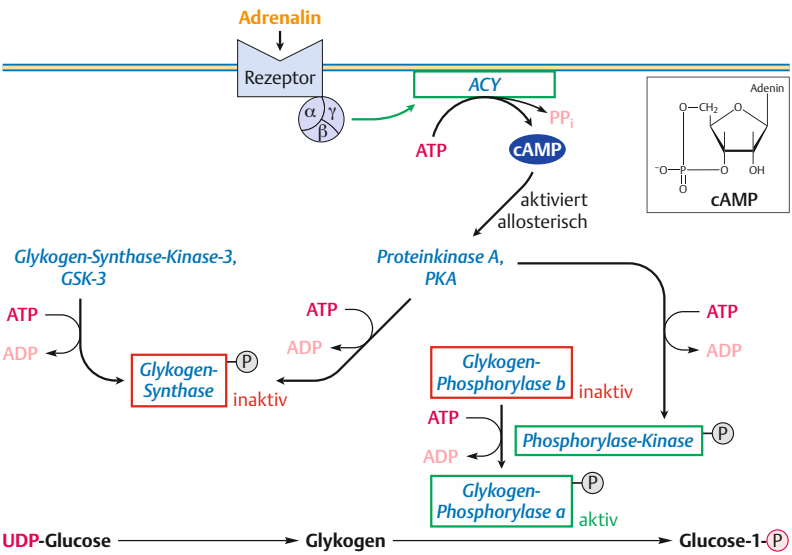


Abb. 7.**33 Signalkaskade, die in Leber und Muskel den Glykogenabbau stimuliert.** Nach Bindung von Glucagon (Leber) oder Adrenalin (Muskel) an ihre Rezeptoren wird die Adenylatcyclase (ACY) aktiviert. Der daraus resultierende cAMP-Anstieg setzt eine Kaskade in Gang, an deren Ende die Aktivierung der Glykogen-Phosphorylase zum Glykogenabbau führt. Gleichzeitig wird die Glykogen-Synthase durch die Proteinkinase A sowie die Glykogen-Synthase-Kinase-3 phosphoryliert und dadurch inaktiviert.

Die Änderung im Aktivitätszustand von Enzymen durch Modifikationen wie Phosphorylierung und Dephosphorylierung wird auch als **Interkonversion** bezeichnet (s. Kap. 6.1, S. 160).

Die **Dephosphorylierung** der Glykogen-Phosphorylase a wird durch die **Phosphoprotein-Phosphatase-1 (PP-1)** katalysiert. Dadurch wird die aktivere a-Form wieder in die inaktivere b-Form überführt und somit der Glykogenabbau in Leber und Muskel vermindert.

Im **Muskel** wird die Glykogen-Phosphorylase zusätzlich durch **AMP** allosterisch aktiviert. Eine niedrige Energieladung der Muskelzelle führt so zum vermehrten Glykogenabbau. Umgekehrt vermindert die allosterische Hemmung der Glykogen-Phosphorylase durch **ATP** und **Glucose-6-phosphat** den Glykogenabbau bei hoher Energieladung der Muskelzelle. Die Überführung der Glykogen-Phosphorylase-Kinase in ihre aktive a-Form erfolgt nur in Gegenwart hoher **Ca^{2+}**-Spiegel in der Muskelzelle. Ca^{2+} bindet an die δ-Untereinheit des Enzyms, eine der 4 unterschiedlichen Untereinheiten, die identisch mit Calmodulin ist. Auf diese Weise wird die Muskelkontraktion, die ebenfalls an die Erhöhung der Ca^{2+}-Spiegel in der Muskelzelle gebunden ist (s. Kap. 25.2.2, S. 721), mit der Energieversorgung durch erhöhten Glykogenabbau gekoppelt.

In der **Leber** ist **Glucose** ein allosterischer Inhibitor der Glykogen-Phosphorylase. Die Bindung der Glucose an das Enzym führt gleichzeitig zu seiner vermehrten Dephosphorylierung durch die PP-1, sodass insgesamt bei adäquatem Glucoseangebot der Glykogenabbau in der Leber gehemmt wird.

Regulation der Glykogensynthese. Wichtigstes Zielenzym für die Regulation der Glykogensynthese ist die **Glykogen-Synthase**. Sie wird durch Phosphorylierung von der aktiveren a-Form in die **inaktivere b-Form** überführt. Diese Reaktion wird durch die **Glykogen-Synthase-Kinase-3** (**GSK-3**) katalysiert. In Abwesenheit ihres allosterischen Aktivators Glucose-6-phosphat ist die b-Form komplett inaktiv, sodass die Glykogensynthese bei niedrigem Glucosegehalt gehemmt ist.

Die Dephosphorylierung der Glykogen-Synthase, die durch die **Phosphoprotein-Phosphatase-1** katalysiert wird, führt zur Umwandlung in die aktivere a-Form. Bindet Glucose-6-phosphat allosterisch an die Glykogen-Synthase b, wird die Dephosphorylierung durch PP-1 erleichtert. Die **PP-1-Aktivität** wird zusätzlich durch einen Inhibitor reguliert. Dieser wird unter dem Einfluss von Glucagon oder Adrenalin über die PKA phosphoryliert, wodurch er mit der PP-1 komplexiert. Dadurch wird die PP-1 inaktiv. Umgekehrt wird die Aktivität der PP-1 durch Insulin stimuliert.

Die Aktivität der **GSK-3** wird hormonell durch **Insulin** reguliert. Nach Aktivierung des IP_3-Weges (s. Kap. 21.1.2, S. 550) durch Insulin wird die **Proteinkinase B** (PKB) aktiviert. Diese phosphoryliert die GSK-3 und inaktiviert sie dadurch. Es resultiert eine verminderte Phosphorylierung der Glykogen-Synthase. Zudem wird die Glykogen-Synthase b durch die PP-1 dephosphoryliert und somit in die aktive a-Form gebracht. Unter dem Einfluss von **Insulin** wird also die **Glykogensynthese stimuliert**. Gleichzeitig wird der **Glykogenabbau** durch Insulin **ver-**

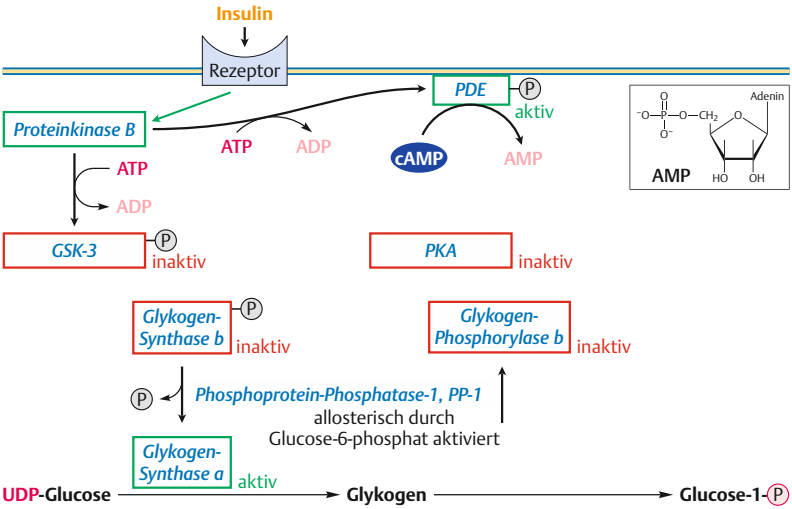


Abb. 7.**34 Stimulation der Glykogensynthese durch Insulin.** Nach Bindung von Insulin an den Insulin-Rezeptor wird die Phosphodiesterase aktiviert und vermehrt cAMP zu 5'-AMP abgebaut. Gleichzeitig wird die Proteinkinase B aktiviert, die die Glykogen-Synthase-Kinase-3 (GSK-3) phosphoryliert und inaktiviert. Die Dephosphorylierung der Glykogen-Synthase b durch die Phosphoprotein-Phosphatase-1 (PP-1) überführt diese in die aktive a-Form. Auch die Dephosphorylierung der Glykogen-Phosphorylase a und damit deren Inaktivierung wird durch die PP-1 vermittelt.

mindert, indem die **Phosphodiesterase**, die den Abbau des cAMP zu AMP katalysiert, aktiviert wird. Die Aktivierung der an der Innenseite der Plasmamembran lokalisierten Phosphodiesterase erfolgt durch Phosphorylierung durch die Proteinkinase B. Außerdem führt die Wirkung der PP-1 auch zur Dephosphorylierung und damit Inaktivierung der Glykogen-Phosphorylase, was den Glykogenabbau direkt hemmt (Abb. 7.**34**).

7.3.10 Koordination des Glucosestoffwechsels

Der **Leber** kommt als Speicherorgan für Glucose zentrale Bedeutung bei der Regulation der Glucosehomöostase zu. Nach einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit wird unter dem Einfluss von **Insulin** die Glucoseverwertung über Glykolyse und Glykogensynthese stimuliert. Umgekehrt stellt die Leber zwischen den Mahlzeiten unter dem Einfluss von **Glucagon** vermehrt Glucose durch die Stimulation von Gluconeogenese und Glykogenabbau zur Verfügung.

Glucosestoffwechsel in der Leber. Es ist die wesentliche Aufgabe der Leber, den Glucosebedarf des Organismus zu kontrollieren und entsprechend zu regulieren. Der Bedarf richtet sich nach den unterschiedlichen Stoffwechselsituationen.

Hohes Glucoseangebot. Der Anstieg der Blutglucose führt zur vermehrten pankreatischen Insulinsekretion. In der Leber stimuliert **Insulin** die Aktivität der PP-1 und hemmt die GSK-3. Beide Effekte führen zur Aktivierung der Glykogen-Synthase. PP-1 dephosphoryliert zusätzlich die Glykogen-Phosphorylase und inaktiviert sie dadurch. Insgesamt wird also die hepatische **Glykogensynthese** bei hohem Glucoseangebot **stimuliert**. Glucose-6-phosphat als Substrat für die Glykogensynthese wird einerseits bereitgestellt durch die vermehrte Aufnahme über den GLUT-2, andererseits durch die Glucokinase, die die aufgenommene Glucose als Substrat verwendet.

7

Die Verwertung von Glucose über die **Glykolyse** wird zum einen durch die metabolische Stimulation der Glykolyse (s. Kap. 7.3.3, S. 184), zum anderen durch die durch Insulin stimulierte Genexpression der Glucokinase, der Phosphofructokinase-1 und der Pyruvatkinase **unterstützt**.

Niedriges Glucoseangebot. Bei niedrigem Glucoseangebot wird im Pankreas die Insulinsekretion vermindert und umgekehrt die **Glucagonsekretion** erhöht. In der Leber resultiert dies in einem Anstieg des cAMPs und der nachfolgenden Aktivierung der PKA. Durch Phosphorylierung wird die Glykogen-Phosphorylase aktiviert und die Glykogen-Synthase inaktiviert. Beide Prozesse führen zur **Stimulation** des **Glykogenabbaus**.

Außerdem phosphoryliert die PKA die Phosphofructokinase-2 und die Pyruvatkinase, wodurch ihre Aktivitäten vermindert werden. Die Hemmung der Phosphofructokinase-2 führt zu erniedrigten F2,6BP-Spiegeln und damit zur Abnahme der Aktiviät der Phosphofructokinase-1. Da Glucagon auch die Expression der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und der Glucose-6-Phosphatase stimuliert, resultiert ein verminderter Substratfluss durch die Glykolyse bei gleichzeitiger **Stimulation** der **Gluconeogenese**.

Insgesamt bewirkt also Glucagon in Zeiten der Nahrungskarenz, dass die Verwertung der Glucose durch Glykogensynthese und Glykolyse in der Leber reduziert wird und Glucose stattdessen durch Glykogenolyse und Gluconeogenese bereitgestellt wird (Abb. 7.**35**).

Koordination des Glucosestoffwechsels im Muskel. Bei körperlicher Aktivität dient das Muskelglykogen der Energieversorgung der Muskelzellen.

- Unter dem Einfluss von **Adrenalin** wird die Glykogen-Phosphorylase und somit der **Glykogenabbau stimuliert**. Da der Muskel keine Glucose an das Blut abgibt, wird gleichzeitig der Fluss durch die **Glykolyse stimuliert**. Die Pyruvatkinase des Muskels (PK-M) wird **nicht** durch Phosphorylierung gehemmt, sodass das in die Glykolyse eingehende Glucose-6-phosphat auch verwertet werden kann.

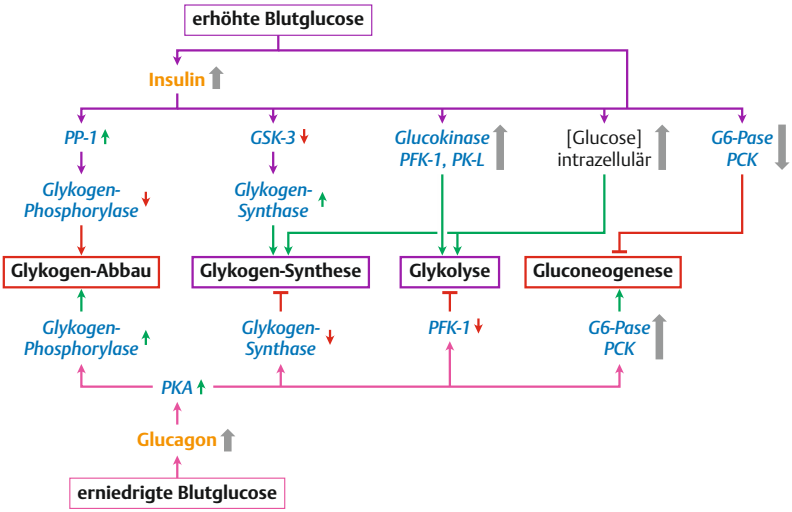


Abb. 7.**35 Koordination des Glykogenstoffwechsels in der Leber.** Unter dem Einfluss von Insulin wird bei hohem Glucoseangebot die Glucose vornehmlich ins Glykogen eingelagert. Bei niedrigem Angebot stellt die Leber unter dem Einfluss von Glucagon Glucose aus Glykogen und durch die Stimulation der Gluconeogenese zur Verfügung (Einzelheiten s. Text). Graue Pfeile: Anstieg oder Abfall; grüne Pfeile: Stimulation; rote Pfeile: Hemmung. G6-Pase = Glucose-6-Phosphatase; GSK-3 = Glykogen-Synthase-Kinase-3; PCK = Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase; PFK = Phosphofructokinase; PK = Pyruvatkinase; PP-1 = Phosphoprotein-Phosphatase-1.

- **Insulin** bewirkt bei hohem Glucoseangebot den vermehrten Einbau von **Glucosetransportern** in die Zellmembran. Die aufgenommene Glucose wird über die oben erläuterten Mechanismen entweder in Glykogen eingebaut oder zur Energieversorgung der Muskelzelle über die Glykolyse abgebaut.
- Da Myozyten keine Glucagon-Rezeptoren besitzen, reagieren sie nicht auf Glucagon.

7.3.11 Glucoseabbau im Pentosephosphatweg

Während der katabole Abbau der Glucose über die Glykolyse überwiegend der ATP-Gewinnung dient, stellt der Abbau über den Pentosephosphatweg Reduktionsäquivalente und Metaboliten für **Biosynthesen** zur Verfügung.

Ein alternativer Abbauweg der Glucose ist der **Pentosephosphatweg**, auch als Phosphogluconat- oder Hexosemonophosphatweg bezeichnet. Er ist im Zytosol lokalisiert und führt zur Bildung von $\mathbf{CO_2}$ und Reduktionsäquivalenten in Form

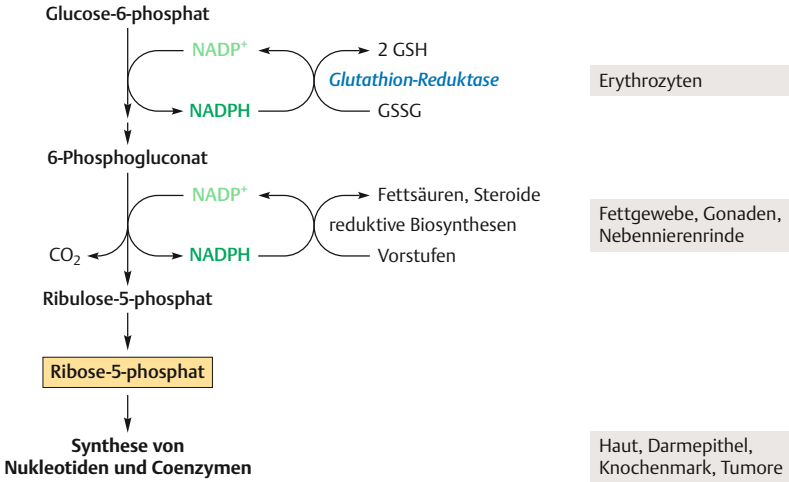


Abb. 7.**36 Verwertung von im Pentosephosphatweg entstandenem NADPH und Ribose-5-phosphat.** Einzelheiten s. Text.

von **NADPH**. Dabei wird Glucose zunächst zu Glucose-6-phosphat umgewandelt und in einigen Geweben weiter zum **Ribose-5-phosphat** oxidiert.

- **NADPH** wird in Geweben wie z. B. der Leber, dem Fettgewebe und der laktierenden Milchdrüse für die **Fettsäuresynthese** und in der Leber, den Gonaden und der Nebennierenrinde für die Synthese von **Cholesterol** und **Steroidhormonen** benötigt. In den Erythrozyten ist NADPH wichtig, um ein hohes Verhältnis von reduziertem zu oxidiertem **Glutathion** aufrechtzuerhalten.
- **Ribose-5-phosphat** wird in zellteilungsaktiven Geweben wie Haut, Darmmucosa und Knochenmark, aber auch in Tumorzellen zur Synthese von **Ribo-** und **Desoxyribonukleotiden** benötigt (Abb. 7.**36**).

Der Abbau des Glucose-6-phosphats zum Ribose-5-phosphat wird auch als **oxidativer Abschnitt** des Pentosephosphatweges bezeichnet. In Geweben mit hohem NADPH-Bedarf wird das anfallende Ribose-5-phosphat in Fructose-6-phosphat umgewandelt, das der Glykolyse zugeführt oder nach Umwandlung in Glucose-6-phosphat erneut in den Pentosephosphatweg eingeschleust werden kann. Dieser Abschnitt des Pentosephosphatweges wird als **nicht oxidativer Abschnitt** bezeichnet (Abb. 7.**37**).

Oxidativer Abschnitt. Dieser Abschnitt umfasst 4 Einzelreaktionen:

1. **Glucose-6-phosphat** wird am anomeren C1-Atom durch die **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase** in einer $NADP^+$-abhängigen Reaktion zum **6-Phosphogluconolacton** oxidiert. Dabei entsteht NADPH.

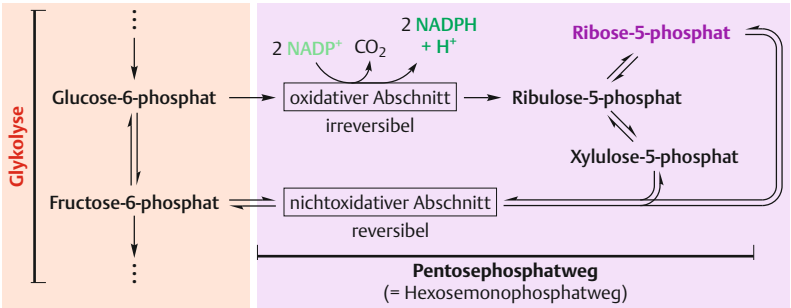


Abb. 7.**37 Oxidativer und nicht oxidativer Abschnitt des Pentosephosphatweges.** Einzelheiten s. Text.

2. 6-Phosphogluconolacton wird durch die **Lactonase** in **6-Phosphogluconat** umgewandelt.
3. 6-Phosphogluconat wird durch die **6-Phosphogluconat-Dehydrogenase** in einer $NADP^+$-abhängigen Reaktion zum **Ribulose-5-phosphat** oxidiert und decarboxyliert. Dabei entsteht erneut NADPH.
4. Aus Ribulose-5-phosphat entsteht, katalysiert durch eine **Phosphopentose-Isomerase**, das **Ribose-5-phosphat**.

Insgesamt entstehen aus Glucose-6-phosphat also Ribose-5-phosphat, CO_2 und 2 NADPH (Abb. 7.**38**). Die einzelnen Reaktionen des oxidativen Abschnitts des Pentosephosphatweges von Glucose-6-phosphat bis zum Ribulose-5-phosphat sind **irreversibel**. In der Summe lässt sich der oxidative Abschnitt des Pentosephosphatweges zusammenfassen:

$$\text{Glucose-6-phosphat} + 2\ NADP^+ + H_2O \rightarrow \text{Ribose-5-phosphat} + 2\ NADPH + 2\ H^+ + CO_2$$

Ein **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel** ist die Ursache für eine der häufigsten Erbkrankheiten weltweit. Der Enzymmangel führt zur verminderten Regeneration von reduziertem Glutathion. In den Erythrozyten entstehen vermehrt **reaktive Sauerstoffspezies**, die mit reduziertem Glutathion als Antioxidans unschädlich gemacht werden. Beim Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel bedingt das erniedrigte Angebot an reduziertem Glutathion eine verminderte Lebensdauer der Erythrozyten mit Manifestation einer **hämolytischen Anämie**. Bei erhöhtem Bedarf an NADPH nach der Einnahme von Medikamenten wie Acetylsalicylsäure kommt es zur gesteigerten Lyse der Erythrozyten und zu hämolytischen Krisen. Auch bestimmte Alkaloide der Ackerbohne (Vicia faba) sind Oxidanzien, die beim Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase hämolytische Krisen auslösen können (**Favismus**). ■

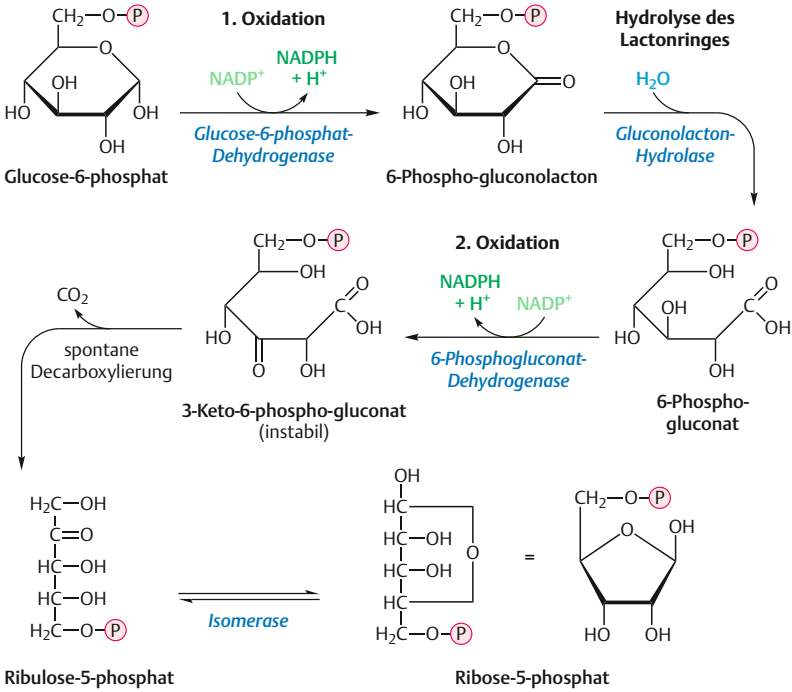


Abb. 7.**38 Einzelreaktionen des oxidativen Abschnitts des Pentosephosphatweges.** Das im oxidativen Abschnitt des Pentosephosphatweges gebildete NADPH wird für die reduktiven Biosynthesen von Fettsäuren, Cholesterol und Steroidhormonen sowie zur Regeneration von reduziertem Glutathion benötigt.

Nicht oxidativer Abschnitt. Dieser Abschnitt des Pentosephosphatweges wird durchlaufen, um in Geweben mit erhöhtem Bedarf an NADPH überschüssiges Ribose-5-phosphat in die Glykolyse einzuschleusen:

- Ribulose-5-phosphat wird zunächst durch die **Ribulose-5-phosphat-Isomerase** zum **Ribose-5-phosphat** und
- durch die **Ribulose-5-phosphat-Epimerase** zum **Xylulose-5-phosphat** umgewandelt.
- Die **Transketolase** überträgt mit Thiaminpyrophosphat als prosthetischer Gruppe eine C2-Einheit von Xylulose-5-phosphat auf Ribose-5-phosphat. Es entstehen **Sedoheptulose-7-phosphat** und **Glycerinaldehyd-3-phosphat**.
- Durch die **Transaldolase** wird eine C3-Einheit vom Sedoheptulose-7-phosphat übertragen, wodurch **Erythrose-4-phosphat** und **Fructose-6-phosphat** entstehen.

- Die Transketolase überträgt erneut eine C2-Einheit vom Xylulose-5-phosphat auf Erythrose-4-phosphat, wodurch **Fructose-6-phosphat** und **Glycerinaldehyd-3-phosphat** entstehen, die in die Glykolyse eingeschleust werden können (Abb. 7.**39**).

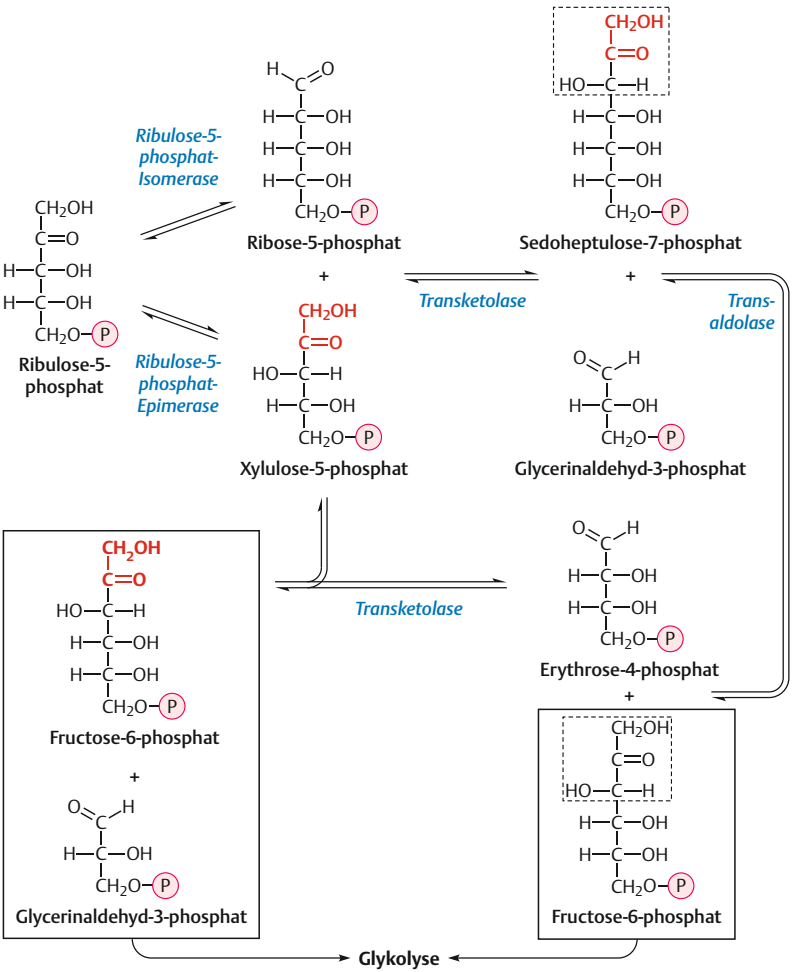


Abb. 7.**39 Einzelreaktion des nicht oxidativen Abschnitts des Pentosephosphatweges.** Dieser Abschnitt des Pentosephosphatweges dient der Einschleusung des im oxidativen Abschnitt gebildeten Ribose-5-phosphats in die Glykolyse.

Bilanz und Regulation des Pentosephosphatweges. Ausgehend von 6 Glucose-6-phosphat entstehen im oxidativen Teil des Pentosephosphatweges zunächst 6 Ribose-5-phosphat, 12 NADPH + H^+ + 6 CO_2. Im nicht oxidativen Abschnitt werden dann die 6 Ribose-5-phosphat in 4 Fructose-6-phosphat und 2 Glycerinaldehyd-3-phosphat und weiter über die Gluconeogenese zu 5 Glucose-6-phosphat umgewandelt. In der Summe ist also 1 Glucose-6-phosphat unter Bildung von NADPH vollständig zu CO_2 oxidiert worden.

Glucose-6-phosphat + 12 $NADP^+$ + 7 H_2O → 12 NADPH + 12 H^+ + 6 CO_2 + P_i

Der wichtigste regulatorische Schritt des Pentosephosphatweges ist die Reaktion der **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase**, die durch $NADP^+$ allosterisch aktiviert und durch NADPH gehemmt wird. Letztlich wird also der Fluss durch den Pentosephosphatweg durch das Verhältnis von $NADP^+$- zu NADPH-Spiegel im Zytosol reguliert.

8 Lipide

Hartmut Kühn

Neben Proteinen, Kohlenhydraten und Nukleinsäuren bilden Lipide die 4. große Naturstoffklasse. Sie sind gekennzeichnet durch große strukturelle Vielfalt. Vereinendes Funktionsmerkmal der meisten Lipide ist ihre **schlechte Wasserlöslichkeit**. In wässriger Umgebung bilden Lipide nicht kovalente Polymerstrukturen (Mizellen, Liposomen, Doppelschichten), was für die biologische Bedeutung der Lipide von großer Bedeutung ist. In lebenden Organismen erfüllen Lipide 4 **Hauptfunktionen**:

- Strukturbestandteil von Biomembranen (z. B. Phospholipide),
- Energiespeicher (z. B. Triacylglycerole),
- Signalübertragung (z. B. Steroidhormone),
- Schutz- und Abwehrfunktion (z. B. Polyketidantibiotika).

Phospholipide und **Glykolipide** bilden das Rückgrat von Biomembranen und sind damit für die Integrität von Zellen und subzellulären Organellen verantwortlich (s. Kap. 20.1.2, S. 516). Verglichen mit Kohlenhydraten und Proteinen verfügen Lipide (z. B. Triacylglycerole) über einen hohen spezifischen Energiegehalt und sind damit ideale Langzeitenergiespeicher. Spezifische Lipide (z. B. **Steroidhormone**, **Eicosanoide**) wirken als Signalmoleküle und regulieren wichtige Funktionen im menschlichen Organismus. Bei niederen Organismen sind spezielle Lipide (z. B. Polyketidantibiotika) in Schutz- bzw. Abwehrmechanismen involviert.

8.1 Klassifizierung der Lipide

Die meisten Lipide sind aus abgrenzbaren Struktureinheiten zusammengesetzt und ihr prinzipieller Aufbau bildet die Basis der Lipidklassifizierung. Lipide, die Fettsäuren als Strukturbestandteil enthalten, werden z. B. als **Fettsäurederivate**, Lipide, in denen eine Sphingoidbase vorkommt, als **Sphingolipide** kategorisiert (Abb. 8.**1**).

Entsprechend einer Empfehlung des Internationalen Komitees für Klassifizierungs- und Nomenklaturfragen von Lipiden werden die biologisch relevanten Lipide in 8 Lipidklassen unterteilt:

- Fettsäurederivate (FA),
- Glycerolipide (GL),
- Glycerophospholipide (GP),
- Sphingolipide (SP),
- Sterole (ST),

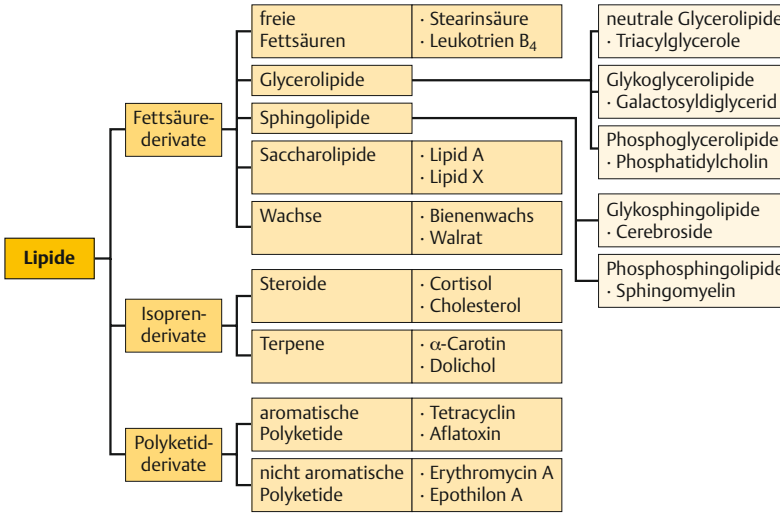


Abb. 8.**1 Klassifizierung biologisch bedeutsamer Lipide.** Nach dem hier dargestellten Klassifizierungskonzept können Lipide in 3 Hauptklassen (Fettsäurederivate, Isoprenderivate, Polyketidderivate) eingeteilt werden. Jede dieser Hauptklassen umfasst mehrere Subklassen, die ihrerseits weiter untergliedert werden können.

- Prenole (PR),
- Saccharolipide(SL),
- Polyketide (PK).

Diese Klassifizierung ist umfassend, hat aber den Nachteil, dass viele spezifische Lipidmoleküle mehreren Lipidklassen zugeordnet werden können. Weiterhin repräsentieren die Einteilungskriterien unterschiedliche Strukturebenen. So sind z. B. Glycerophospholipide (GP) eine Teilmenge der Glycerolipide (GL).

Es gibt Lipide, die unterschiedliche namensgebende Strukturbausteine miteinander verbinden, was eine eindeutige Zuordnung zu einer einzelnen Lipidklasse unmöglich macht. So können z. B. Cholesterolester (Abb. 8.**2**) als Fettsäurederivate oder als Steroide klassifiziert werden. Ähnliches gilt auch für Sphingomyeline. Sie enthalten Sphingosin und sind damit Sphingolipide (Abb. 8.**2**). Gleichzeitig besitzen sie aber auch Fettsäuren als Strukturbausteine, was sie als Fettsäurederivate klassifiziert.

Fettsäurederivate. Fettsäurederivate sind die dominierende Lipidklasse im menschlichen Organismus. Sie enthalten gesättigte bzw. ungesättigte Acylketten, die über ihre Carboxylgruppe mit ein- (Cholesterol) bzw. mehrwertigen (Glyce-

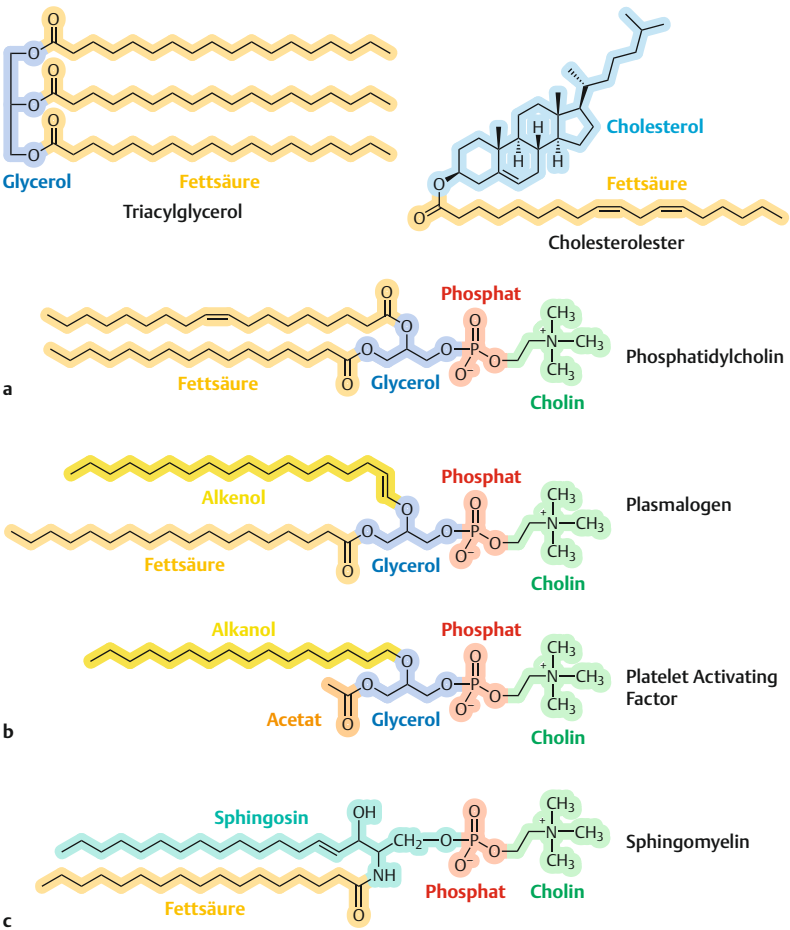


Abb. 8.2 **Strukturen wichtiger Fettsäurederivate. a** Esterlipide: Fettsäuren können mit Alkoholen (z. B. Glycerol, Cholesterol) verestert werden. **b** Etherlipide: Werden langkettige Fettalkohole mit kurzkettigen Alkoholen (Glycerol) verbunden, entstehen Etherlipide. Handelt es sich bei den Fettalkoholen um ungesättigte Kohlenwasserstoffe, werden diese Enolether (Plasmalogene) genannt. Plasmalogene enthalten sowohl eine Ether- als auch eine Esterbindung. **c** Fettsäureamide: Reagieren Fettsäuren mit Aminoalkoholen (z. B. Sphingosin) entstehen Fettsäureamide. Diese sind durch eine Säureamidbindung gekennzeichnet. Freie Fettsäuren können aus Fettsäureestern, Fettsäureethern und Fettsäureamiden hydrolytisch abgespalten werden.

rol) Alkoholen oder Aminogruppen (Sphingosine) reagieren, wobei **Esterlipide** (z. B. Triacylglycerole), **Etherlipide** (z. B. Plasmalogene) bzw. **Amidolipide** (z. B. Sphingomyeline) entstehen (Abb. 8.**2**).

Isoprenoide. **Isopren** ist der Trivialname für den ungesättigten Kohlenwasserstoff 2-Methyl-1,3-butadien (Abb. 8.**3a**). Steroide (zyklische Isoprenoide) und Terpene (lineare Isoprenoide) leiten sich strukturell vom Isopren ab. Als Ausgangspunkt der Isoprenoidbiosynthese fungiert jedoch nicht Isopren, sondern die biochemisch aktivierten Isoprenderivate **Isopentenyl-Pyrophosphat** (**IPP**) und **Dimethylallyl-Pyrophosphat** (**DMAPP**). In Zellen werden IPP und DMAPP aus Mevalonsäure (Abb. 8.**3a**) gebildet, die ihrerseits aus 3 Acetyl-CoA-Einheiten synthetisiert wird.

8

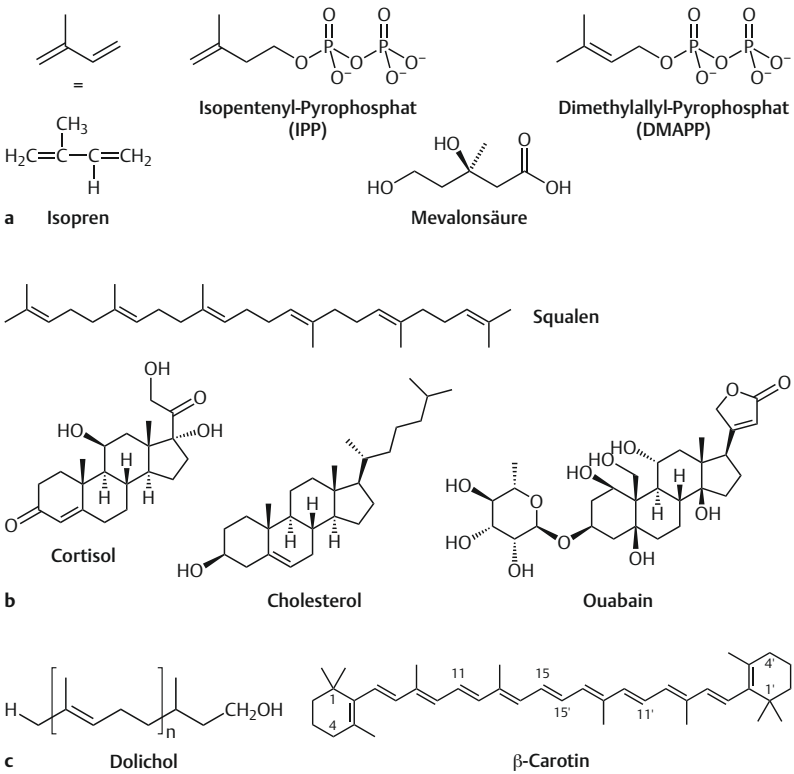


Abb. 8.**3 Isoprenoidstrukturen. a** Isopren und Syntheseintermediate der Isoprenoidsynthese. **b** Durch Zyklisierung langer Isoprenketten (z. B. Squalen) entstehen verschiedene Steroide: Cholesterol, das Glucocorticoid Cortisol, das Herzglykosid Ouabain. **c** Dolichol und Carotinoide sind Vertreter der langkettigen Isoprenderivate.

Aus IPP und DMAPP werden zunächst lange Isoprenoidketten (z. B. Squalen) hergestellt, die anschließend (z. B. bei der Sterolsynthese) zyklisiert werden können (Abb. 8.**3b**). Alternativ bleiben sie als langkettige Terpene erhalten (Abb. 8.**3c**).

Polyketide. Eine große Gruppe von Lipiden, die in ihren Eigenschaften und ihrem strukturellen Aufbau sehr heterogen ist, stellen die Polyketide dar. Das gemeinsame Merkmal aller Polyketide ist, dass während ihrer Biosynthese Zwischenprodukte mit Polyketidstruktur (Abb. 8.**4a**) gebildet werden. Zahlreiche **Polyketid-**

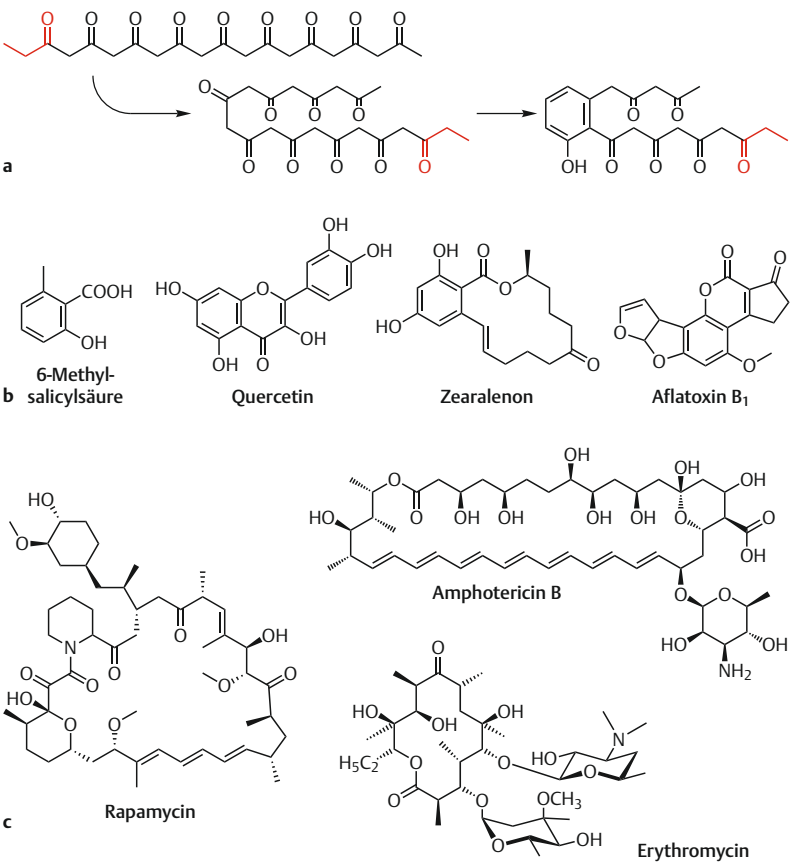


Abb. 8.**4 Struktur und Syntheseprinzip von Polyketiden. a** Polyketide entstehen durch das Zusammenfügen kurzkettiger Carbonsäuren (z. B. Acetyl-CoA, Propionyl-CoA) zunächst als langkettige Derivate, die vielfältige chemische Modifizierungen (u. a. Zyklisierung) erfahren. **b** Einfache Polyketide mit medizinischer Bedeutung. **c** Komplexe Polyketide werden u. a. als Pharmaka eingesetzt. Einzelheiten s. Text.

Synthasen bilden diese Vorstufen durch sukzessive Verlängerung der Polyketidkette mit Coenzym-A-aktivierten kurzkettigen Acyl-Gruppen (meist Acetyl-CoA bzw. Propionyl-CoA). Je nach Anzahl der benötigten Acyl-CoA-Einheiten spricht man von Tetraketiden, Pentaketiden, Hexaketiden usw. Die Kettenverlängerung ähnelt dem Mechanismus der Fettsäurebiosynthese (s. Kap. 8.3, S. 228), wobei nur selten eine vollständige Reduktion der Carbonylgruppen erfolgt. Im weiteren Verlauf der Biosynthese kann jeder Acyl-Baustein chemisch modifiziert werden. Zu den **Modifizierungsreaktionen**, die teilweise parallel zur Kettenverlängerung ablaufen, zählen Reduktionen, Zyklisierungen (Abb. 8.**4a**), Methylierungen und Oxygenierungen.

8

Eines der einfachsten Polyketide ist die **6-Methylsalicylsäure** (Abb. 8.**4b**), die in vielen Pilzen vorkommt und antibiotisch wirkt. Auch einige **Polyphenole** (z. B. Quercetin) mit entzündungshemmenden Eigenschaften werden über den Polyketidweg synthetisiert (Abb. 8.**4b**). Komplexere Polyketide sind das Mykotoxin **Zearalenon**, das bei Säugetieren als Östrogen-Rezeptor-Agonist wirkt und die kanzerogen wirkenden **Aflatoxine** (Abb. 8.**4b**). Das Makrolid-Antibiotikum **Erythromycin**, das Antimykotikum **Amphotericin B** und das Immunsuppressivum **Rapamycin** werden ebenfalls über den Polyketidweg synthetisiert (Abb. 8.**4c**). ■

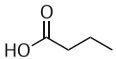
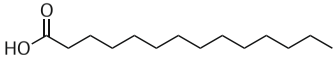
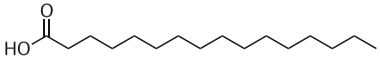
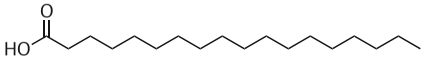
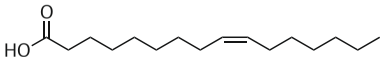
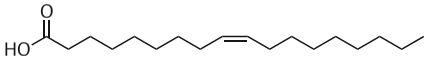
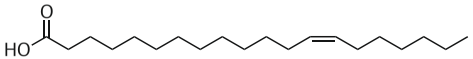
8.2 Komplexe Lipide

Komplexe Lipide werden aus kleineren Struktureinheiten (z. B. Fettsäuren, Glycerol, Sphingosinbasen, Phosphatreste) zusammengesetzt, die über Ester-, Ether- bzw. Säureamidbindungen miteinander verknüpft werden. Eine besondere Bindungsart stellt dabei die **Phosphodiesterbindung** dar, über die bei Phospholipiden organische Basen (z. B. Cholin, Serin) mit dem Glycerolrückgrat verbunden sind. In den folgenden Kapiteln werden die Chemie und die Eigenschaften wichtiger Strukturelemente komplexer Lipide besprochen.

8.2.1 Fettsäuren

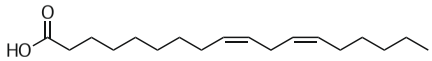
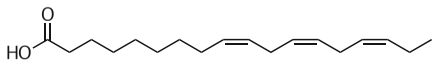
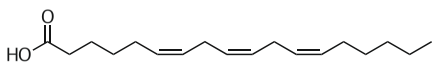
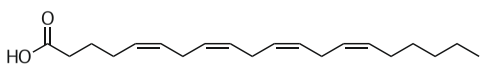
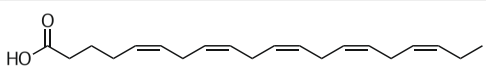
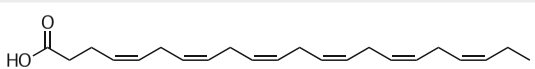
Fettsäuren sind meist aliphatische **Monocarbonsäuren**, die aus mehr als 3 C-Atomen bestehen. Für viele natürlich vorkommende Fettsäuren gibt es Trivialnamen, die häufig verwendet werden. Außerdem existiert eine Kurznomenklatur, welche die wichtigsten Strukturparameter von Fettsäuren zusammenfasst (Tab. 8.**1**). Bei Säugetieren bestehen die Fettsäureketten zumeist aus einer geraden Anzahl von C-Atomen. Fettsäuren mit ungeradzahligen (z. B. Margarinsäure, C_{17}) bzw. verzweigten Kohlenwasserstoffketten (z. B. Phytansäure) kommen beim Menschen nur in geringen Mengen vor.

Tab. 8.1 **Nomenklatur, Struktur und Funktion ausgewählter biologisch bedeutsamer Fettsäuren**

Sättigungsgrad	Trivialname	chemischer Name	Kurznomenklatur	Vorkommen	Struktur
gesättigt	Buttersäure	n-Butansäure	C_4: Δ0	Milch	
	Myristinsäure	n-Tetradecansäure	C_{14}: Δ0	Tier- und Pflanzenfette	
	Palmitinsäure	n-Hexadecansäure	C_{16}: Δ0	Tier- und Pflanzenfette	
	Stearinsäure	n-Octadecansäure	C_{18}: Δ0	Tier- und Pflanzenfette	
einfach ungesättigt	Palmitoleinsäure	(9*Z*)-Hexadeca-9-ensäure	C_{16}: $\Delta^9(\omega 7)$	Milchfett	
	Ölsäure	(9*Z*)-Octadeca-9-ensäure	C_{18}: $\Delta^9(\omega 9)$	Pflanzenöle	
	Erucasäure	(13*Z*)-Docosa-13-ensäure	C_{20}: $\Delta^{13}(\omega 7)$	Rapsöl, Senföl	

Fortsetzung ►

Tab. 8.1 **Fortsetzung**

Sättigungsgrad	Trivialname	chemischer Name	Kurznomenklatur	Vorkommen	Struktur
mehrfach ungesättigt	Linolsäure	(9*Z*,12*Z*)-Octadeca-9,12- diensäure	C_{18}: $\Delta^{9,12}$(ω6)	Sonnenblumenöl	
	α-Linolensäure	(9*Z*,12*Z*,15*Z*)-Octadeca-9,12,15-triensäure	C_{18}: $\Delta^{9,12,15}$ (ω3)	Leinöl	
	γ-Linolensäure	(6*Z*,9*Z*,12*Z*)-Octadeca-6,9,12-triensäure	C_{18}: $\Delta^{6,9,12}$(ω6)	Hanföl	
	Arachidonsäure	(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-Eicosa-5,8,11,14-tetraensäure	C_{20}: $\Delta^{5,8,11,14}$ (ω6)	Tierfette	
	Timnodonsäure	(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17-*Z*)-Eicosa-5,8,11,14,17-pentaensäure	C_{20}: $\Delta^{5,8,11,14,17}$(ω3)	Fischöle	
	Cervonsäure	(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16-*Z*,19*Z*)-Docosa-4,7,10,13,16,19-hexaensäure	C_{22}: $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ (ω3)	Fischöle	

Klassifizierung. Natürlich vorkommende Fettsäuren können anhand von 4 Strukturmerkmalen klassifiziert werden:

Kettenlänge. Man unterscheidet kurzkettige (C_4–C_8), mittelkettige (C_9–C_{14}) und langkettige (C_{15}-C_{22}) Fettsäuren. Die Anzahl der Malonyl-CoA-Einheiten, die bei der Biosynthese auf die wachsende Fettsäure übertragen werden, bestimmt die Länge der Kohlenwasserstoffkette. Daneben können auch **Elongasen** zusätzlich die Fettsäurekette verlängern (s. Kap. 8.3.1, S. 233).

Anzahl von C=C-Doppelbindungen. Man unterscheidet gesättigte Fettsäuren (keine Doppelbindung), von Monoen- (1 Doppelbindung) und Polyenfettsäuren (2 oder mehr C=C-Doppelbindungen (Tab. 8.**1**). C=C-Doppelbindungen werden nach der Synthese von gesättigten Fettsäuren durch **Desaturasen** eingeführt. In der Kurznomenklatur werden Doppelbindungen durch Δ gekennzeichnet.

Geometrie der Doppelbindungen. Die C=C-Doppelbindungen ungesättigter Fettsäuren liegen überwiegend in der **cis-Konfiguration** vor. Bei der Herstellung von Margarine (partielle Fetthärtung) und beim Erhitzen (z. B. Frittieren) kann es zur Doppelbindungsisomerisierung kommen, wodurch **trans-Fettsäuren** entstehen. Der Verzehr von trans-Fettsäuren erhöht den Gehalt von LDL-Cholesterol im Blut, wodurch das individuelle Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ansteigt.

Position der Doppelbindungen. Bei den meisten natürlich vorkommenden Polyenfettsäuren liegen die Doppelbindungen als **1,4-Pentadiene** (R_1-CH=CH-CH_2-CH=CH-R_2) vor. In der Kurznomenklatur wird die Position der Doppelbindungen durch Hochzahlen zum Δ gekennzeichnet. Fettsäuren mit **konjugierten Doppelbindungen** (R_1-CH=CH-CH=CH-R_2) wurden in den Samen einzelner Pflanzen (Granatapfel, Ringelblume) in größeren Mengen nachgewiesen. Polyenfettsäuren liegen meist als ω6- bzw. ω3-Fettsäuren vor. Diese **ω-Nomenklatur** beruht auf der Bezeichnung des Methylendes von Fettsäuren als ω-Ende (ω ist der letzte Buchstabe des griechischen Alphabets) und der Nummerierung der C-Atome von diesem Ende her. Bei den ernährungsphysiologisch wertvolleren ω3-Fettsäuren (v. a. in Fischölen) befindet sich die erste Doppelbindung zwischen C3 und C4 der Kohlenwasserstoffkette (Methylende der Fettsäure wird hier als C1 bezeichnet).

Ernährungsphysiologisch können essenzielle von nicht-essenziellen Fettsäuren unterschieden werden. **Nicht essenzielle Fettsäuren** können in tierischen Zellen vollständig aus Acetyl-CoA synthetisiert werden. **Essenzielle Fettsäuren** müssen dagegen mit der Nahrung aufgenommen werden.

Freie Fettsäuren. Verglichen mit der großen Menge an Fettsäurederivaten ist der Gehalt an freien Fettsäuren im menschlichen Organismus gering. Das liegt vor allem daran, dass freie Fettsäuren bzw. deren Salze als **Detergenzien** wirken und in höheren Konzentrationen giftig für die Zellen sind. Im Blutplasma werden freie

Fettsäuren vor allem an **Albumin** gebunden. Auch intrazellulär gibt es **fettsäurebindende Proteine**, die einen unkontrollierten Anstieg der intrazellulären Fettsäurekonzentration verhindern. Werden freie Fettsäuren in größeren Mengen zum Zwecke des Energiegewinns oder als Synthesesubstrate für Signalmoleküle (Eicosanoide) benötigt, müssen sie aus komplexen Lipiden (Phospholipide, Triacylglycerole) freigesetzt werden. Diese Freisetzung erfolgt durch schnelle Aktivierung lipidspaltender Enzyme (Triglycerid-Lipasen, Phospholipasen).

Olivenöl ist ein hochwertiges Pflanzenöl, das überwiegend aus dem Triacylglycerol Triolein besteht. Die nicht essenzielle Ölsäure macht mehr als 70 % der im Olivenöl vorkommenden Fettsäuren aus. Der Gehalt an essenzieller Linolsäure beträgt sortenabhängig nur etwa 10 – 20 %. Ölsäure kann wegen des Fehlens von ω6-Desaturasen vom menschlichen Organismus nicht in Linolsäure umgewandelt werden. Damit ist Olivenöl keine ideale Nahrungsquelle für essenzielle Fettsäuren. Leinöl (50 – 70 % Linolensäure) und Sonnenblumenöl (50 – 70 % Linolsäure) haben einen wesentlich höheren Gehalt an essenziellen Fettsäuren. Trotzdem belegen wissenschaftliche Untersuchungen, dass ein regelmäßiger Verzehr von Olivenöl vor **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** schützt. Die molekularen Mechanismen für diesen Effekt sind noch nicht vollständig geklärt. ■

8.2.2 Glycerol

Glycerol (Glycerin) ist ein 3-wertiger Alkohol, der bei kompletter hydrolytischer Spaltung aus Glycerolipiden freigesetzt wird. In Leber, Niere und Darmmucosa wird freies Glycerol mithilfe der **Glycerokinase** in einer ATP-abhängigen Reaktion zum **α-Glycerophosphat** aktiviert, das ein Substrat für die Glycerolipidsynthese darstellt. In anderen Organen wird α-Glycerophosphat vorwiegend aus dem Glykolysemetaboliten **Dihydroxyacetonphosphat** in einer NADH-abhängigen Dehydrogenase-Reaktion gebildet (Abb. 8.**5**).

8.2.3 Wachse

Neben Glycerol können auch langkettige primäre Alkohole (**Fettalkohole**) mit Fettsäuren verestert werden, wodurch Wachse entstehen. Wachse sind für den Menschen weniger bedeutsam, spielen aber für Pflanzen, Insekten (Bienenwachs) und einige Säugetiere (Pottwal) eine wichtige Rolle. Hauptbestandteil des Walrats (Mischung tierischer Wachse, von der sich mehr als 1 t im Kopf von Pottwalen befindet) ist Cetylpalmitat ($C_{15}H_{31}COO\text{-}C_{16}H_{33}$).

Wie die meisten Wachse ist **Walrat** bei höheren Temperaturen flüssig, kristallisiert jedoch bei tieferen Temperaturen aus. Im festen Zustand hat es eine höhere Dichte, sodass Pottwale durch Erwärmung und Abkühlung des Walrats ihr **spezifisches Gewicht** verändern können. Wollen Pottwale tauchen, lassen sie durch das Blasloch kaltes Wasser einströmen.

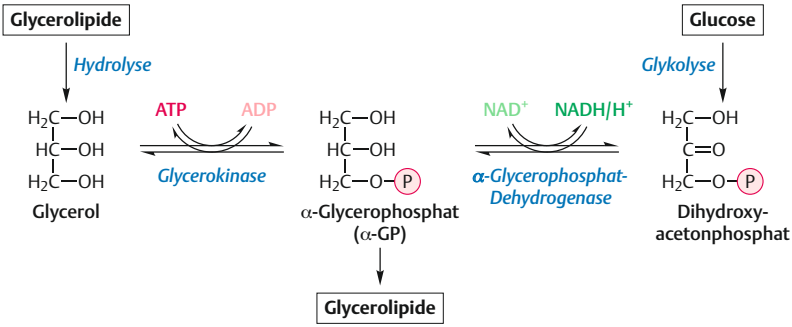


Abb. 8.**5 Biosynthese von α-Glycerophosphat (α-GP).** Durch den Abbau von Glycerolipiden entsteht Glycerol, das über die Glycerokinase zu α-GP phosphoryliert werden kann. Diese Reaktion läuft vorwiegend in der Leber ab. Im Fettgewebe stellt Glucose die primäre α-GP-Quelle dar. In der Glykolyse wird Glucose durch die Aldolase zu Glycerinaldehydphosphat und Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) zerlegt.

Dadurch kühlt das Walrat ab, das spezifische Gewicht des Tieres steigt an, wodurch der Tauchgang erleichtert wird. Wollen die Wale wieder auftauchen, erhöhen sie die Blutzufuhr zum Kopf, wodurch das Walrat erwärmt wird und sein spezifisches Gewicht abnimmt. Dadurch erhöht sich der Auftrieb der Tiere.

8.2.4 Sphingolipide

Sphingolipide leiten sich vom trans-ungesättigten Aminoalkohol **Sphingosin** ab (Abb. 8.**6a**). Er besteht aus einer aliphatischen Kohlenwasserstoffkette, enthält 1 Aminogruppe und 2 freie Hydroxylgruppen. Bei Sphingolipiden ist meist eine gesättigte Fettsäure über eine Säureamidbindung mit der Aminogruppe des Sphingosins gekoppelt. Der hydrophobe Anteil der Sphingolipide besteht also aus der Fettsäurekette und der Sphingosinbase. Es gibt 3 Haupttypen von Sphingolipiden (Abb. 8.**6b**):

- **Ceramide:** Bei diesen Lipiden bleiben die beiden OH-Gruppen der Sphingosinbase unverändert.
- **Sphingophospholipide:** Bei diesen Lipiden wird eine OH-Gruppe der Sphingosinbase über einen Phosphatrest mit unterschiedlichen Liganden (z. B. Cholin, Ethanolamin) gekoppelt. Sphingophospholipide sind wichtige Bestandteile von Plasmamembranen, wobei sie überwiegend in der äußeren Lipidhalbschicht vorkommen. In den Membranen des Endoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien kommen Sphingolipide dagegen nur in geringen Konzentrationen vor.

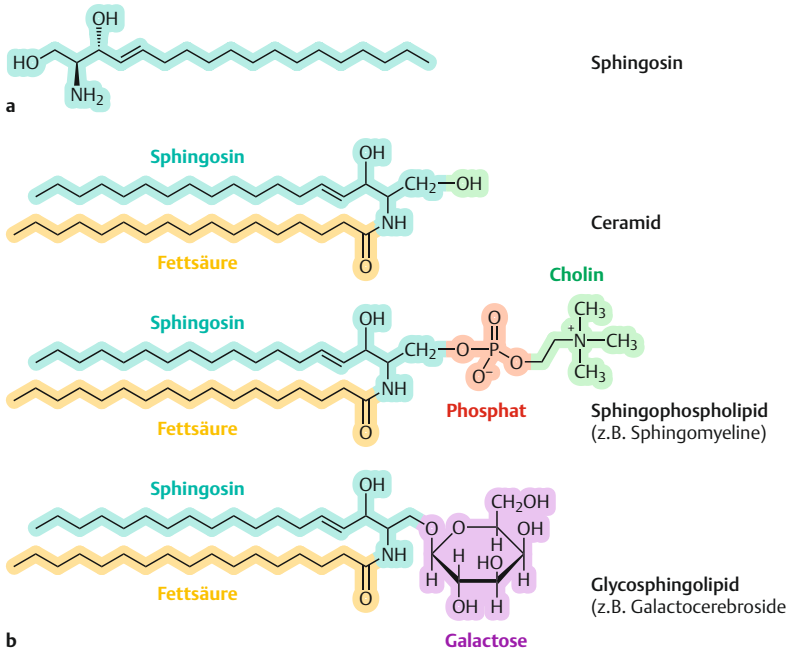


Abb. 8.**6 Struktur von Sphingosin und komplexer Sphingolipide. a** Sphingosin ist ein 2-wertiger Aminoalkohol, der eine langkettige (z. B. C_{18}) einfach ungesättigte Kohlenwasserstoffkette trägt. Es fungiert als namensgebender Strukturbaustein komplexerer Sphingolipide. **b** Komplexere Sphingolipide setzen sich aus Sphingosinderivaten, Fettsäuren, Zuckern und organischen Basen (z. B. Cholin) zusammen. Einige Sphingolipide (z. B. Sphingomyelin) enthalten Phosphat und werden damit als Phospholipide klassifiziert.

- **Glycosphingolipide:** Glycosphingolipide kommen in großen Mengen im Nervensystem vor. Hier sind Zuckerreste (z. B. Glucose, Galactose) β-glykosidisch an eine OH-Gruppe des Sphingosins gekoppelt.
  - Bei **Cerebrosiden** wird ein einzelnes Zuckermolekül an die Sphingoidbase gebunden.
  - **Ganglioside** enthalten mehrere Zuckermoleküle u. a. Sialinsäure (N-Acetylneuraminsäure).

8.2.5 Membranbildende Phospholipide

Für Membranlipide ist es essenziell, dass sie **amphiphilen Charakter** haben, um eine Lipiddoppelschicht ausbilden zu können. Dies wird einerseits durch die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten der Fettsäuren bzw. Sphingosinbasen, an-

dererseits durch die hydrophile Phosphatgruppe und die damit verbundene organische Base der Membranphospholipide gewährleistet.

In Biomembranen dominieren 5 unterschiedliche Phospholipidklassen:

- Phosphatidylcholine (PC),
- Phosphatidylethanolamine (PE),
- Phosphatidylserine (PS),
- Phosphatidylinositole (PI),
- Sphingomyeline (SM).

Die Sphingomyeline enthalten kein Glycerol, daher werden sie nicht zu den Glycerophospholipiden gezählt.

Prinzipieller Aufbau der Glycerophospholipide

Der Bauplan aller membranbildenden Glycerophospholipide ist sehr ähnlich. Alle bestehen aus **Phosphatidsäure** (Abb. 8.**7a**), die über eine Phosphodiesterbindung mit einer **organischen Base** gekoppelt wird. Meist befindet sich am C1 des Glycerols (R_1) eine gesättigte Fettsäure, während die OH-Gruppe am C2 häufig mit einer mehrfach ungesättigten Fettsäure (R_2) verestert ist.

Organische Basen

Cholin. **Phosphatidylcholine** enthalten Cholin als organische Base. Dieser primäre 1-wertige Aminoalkohol ist eine quartäre Ammoniumverbindung und enthält 3 Methylgruppen (Abb. 8.**7b**). Mit seiner positiven Partialladung trägt er zum hydrophilen Anteil von PC bei. Da Cholin 3 essenzielle Methylgruppen trägt, die vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden können, wurde es lange Zeit als Vitamin B_4 bezeichnet. Heute weiß man, dass Cholin aus **Ethanolamin** synthetisiert werden kann, wenn ausreichend essenzielle Methylgruppen im Organismus vorhanden sind. Dabei werden 3 Methylgruppen in Tetrahydrofolsäure-abhängigen **Methyltransferase-Reaktionen** auf Ethanolamin übertragen. Daneben wurde in der Leber ein weiterer Biosyntheseweg beschrieben, bei dem S-Adenosylmethionin als Methylgruppenüberträger fungiert. Für die Phospholipidsynthese wird Cholin zunächst durch die Cholin-Kinase zu Phosphocholin aktiviert und dann über CDP-Cholin zur Phosphatidylcholin-Synthese eingesetzt.

Obwohl Cholin endogen synthetisiert werden kann, führt ein **alimentärer Cholinmangel** nicht selten zu Leberfunktionsstörungen. Steht weniger Cholin für die hepatische Phospholipidsynthese zur Verfügung, wird die Bildung von Triacylglycerolen hochreguliert (**Fettleber**). ■

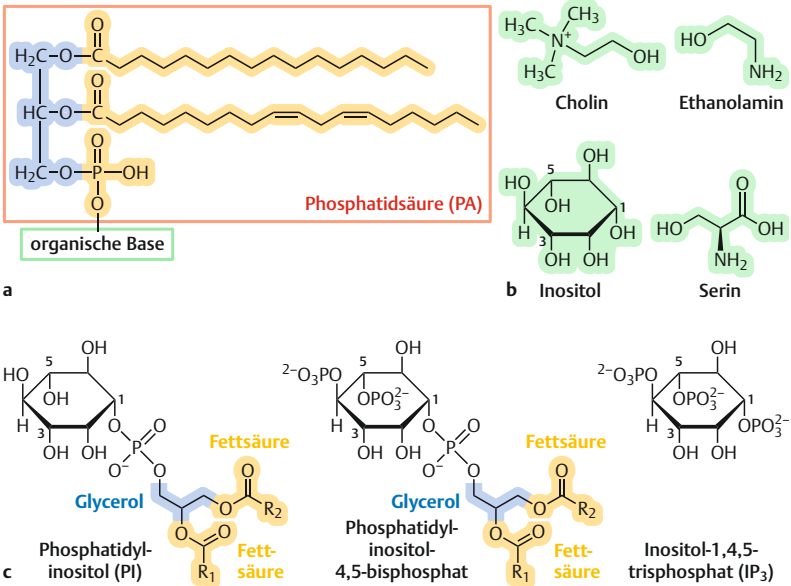


Abb. 8.**7 Strukturbestandteile von membranbildenden Glycerophospholipiden. a** Allgemeiner Aufbau eines Glycerophospholipids. Phosphatidsäure (PA) ist über ihren Phosphatrest mit einer organischen Base verbunden (Phosphodiesterbindung). **b** Bei Glycerophospholipiden dominieren 4 verschiedene organische Basen. **c** PI kann am Inositolrest zusätzlich phosphoryliert werden, wobei meist Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat entsteht. Durch Hydrolyse dieses mehrfach phosphorylierten Membranphospholipids kann das intrazelluläre Signalmolekül IP_3 entstehen.

Neben seiner Rolle als Strukturbaustein von Lipiden hat Cholin noch weitere Funktionen:

- Es fungiert als **Methylgruppendonator** bei der Synthese von Purinnukleotiden, Kreatin, Carnitin und Methionin.
- Cholin ist als Methylgruppenquelle an der S-Adenosylmethionin-abhängigen **DNA-Methylierung** im Zellkern und damit an der Regulation der Genexpression beteiligt. Bei gleichzeitig bestehender Unterversorgung mit Folsäure und Cholin kommt es zu einer DNA-Hypomethylierung, die die epigenetische Regulation der Genexpression beeinträchtigt.

Ein erhöhter Homocysteinspiegel im Blutplasma gilt als Risikofaktor für **Herz-Kreislauf-Erkrankungen**, ein Cholinmangel erhöht die Homocysteinkonzentration, da nur eine geringe Menge in Methionin umgewandelt wird. Ein alimentäres Cholindefizit erhöht deshalb das Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. ■

Ethanolamin. Neben Cholin ist Ethanolamin (Abb. 8.**7b**) der wichtigste Aminoalkohol, der in Membranphospholipiden vorkommt. Als cholinfreies Phospholipid

ist **Phosphatidylethanolamin** gemeinsam mit Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol vor allem in der **inneren Lipidhalbschicht** von Biomembranen lokalisiert. Auch Ethanolamin muss zur Phospholipidsynthese in einer ATP-abhängigen Reaktion zum Phosphoethanolamin aktiviert werden.

Serin. Diese proteinogene Aminosäure trägt eine aliphatische OH-Gruppe (Abb. 8.**7b**). Diese ist beim **Phosphatidylserin** über eine Phosphodiesterbindung an Diacylglycerol gekoppelt.

Inositol. Dieser 6-wertige zyklische Alkohol (Abb. 8.**7b**) ist Strukturbestandteil von **Phosphatidylinositol** (Abb. 8.**7c**). Da beim PI nur eine OH-Gruppe des Inositols über eine Phosphodiesterbindung mit dem Glycerolrückgrat verbunden ist, stehen die anderen 5 OH-Gruppen des Inositols für weitere Phosphorylierungsreaktionen zur Verfügung. Die Kohlenstoffatome 2 und 6 des Inositolrings werden nur selten phosphoryliert, sodass bei 3-facher Phosphorylierung zum PI-3,4,5-trisphosphat der maximale Phosphorylierungsgrad erreicht ist.

Besondere Bedeutung unter phosphorylierten PI-Derivaten hat das **PI-4,5-bisphoshat** (Abb. 8.**7c**). Durch die Aktivität der Phospholipase C wird aus diesem Membranphospholipid das **Inositol-1,4,5-trisphosphat** (IP3, Abb. 8.**7c**) abgespalten, das als intrazellulärer Botenstoff wirkt. Zurück bleibt dabei in der Membran ein Diacylglycerol, das als Aktivator der Proteinkinase C fungiert (s. S. 552).

8.2.6 Cardiolipin

Die Lipiddoppelschicht der Mitochondrien-Innenmembran enthält große Mengen des Phospholipids Cardiolipin, das für die Funktion der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung bedeutsam ist. Es besteht aus 2 **Phosphatidsäure-Molekülen**, die über ein **Glycerol** miteinander verbunden sind (Abb. 8.**8a**). Der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Cardiolipin ist verglichen mit anderen Phospholipiden extrem hoch (60 – 80 %), wobei **Linolsäure** den größten Anteil bildet. In der Mitochondrien-Innenmembran nehmen die Cardiolipin-Moleküle eine bizyklische Struktur ein, in der die beiden Phosphatreste Wasserstoffbrücken mit der freien OH-Gruppe des verbindenden Glycerolrestes eingehen (Abb. 8.**8b**). Die dadurch entstehenden negativen Partialladungen arretieren Protonen, die im Verlauf der Atmungskette aus der Mitochondrienmatrix in den Intermembranraum transportiert werden, an der Außenseite der Mitochondrien-Innenmembran. In diesem Sinne fungiert Cardiolipin als „**Protonenfalle**".

Weiterhin befinden sich Cardiolipine auch im Kern eukaryontischer Zellen und scheinen an der **Kondensation des Chromatins** und damit an der Regulation der Genexpression beteiligt zu sein. Im Unterschied zu den meisten anderen Phospholipiden, deren Biosynthese überwiegend am glatten Endoplasmatischen Retikulum abläuft, werden Cardiolipine bei Eukaryonten im Mitochondrium synthetisiert.

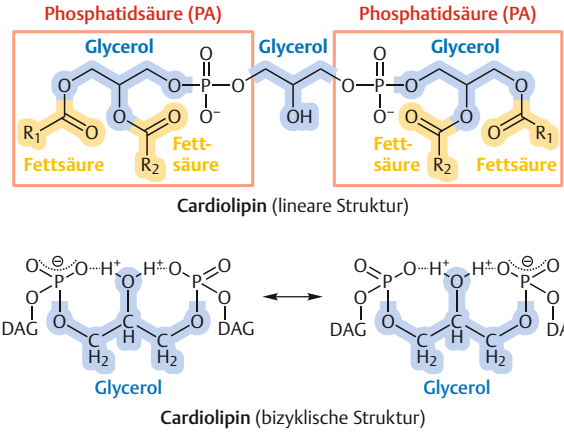


Abb. 8.**8 Struktur und Funktion von Cardiolipin. a** Cardiolipin-Struktur. **b** In Biomembranen bildet sich ein Wasserstoffbrücken-Netzwerk zwischen den Phosphatgruppen der Phosphatidsäure-Reste und dem zentralen Glycerol aus, wodurch negativ geladene Oberflächenbereiche entstehen, die als „Protonenfalle" wirken.

8.3 Anaboler Lipidstoffwechsel

Obwohl die verschiedenen Lipidklassen unterschiedlich aufgebaut sind, werden alle Lipide aus strukturell ähnlichen kurzkettigen Carbonsäuren zusammengesetzt, wobei **Acetyl-CoA** das dominierende Substrat darstellt. Es entsteht überwiegend intramitochondrial beim Abbau von Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren durch die **Pyruvat-Dehydrogenase** und die **β-Oxidation**, muss aber zu Synthesezwecken ins Zytosol transportiert werden, wo viele Synthesereaktionen ablaufen. Da diese Synthesen sehr energieaufwendig sind, entscheidet der Energiestatus einer Zelle darüber, ob ein Acetyl-CoA-Molekül zur Fettsäuresynthese oder im Rahmen des Endabbaus (Citratzyklus, Atmungskette, oxidative Phosphorylierung) als Energiequelle für die ATP-Synthese verwendet wird.

Zur Fettsäuresynthese muss Acetyl-CoA ins Zytosol transportiert werden, doch die Mitochondrien-Innenmembran ist nicht durchlässig für CoA-Verbindungen. Es gibt auch keine spezifischen Transportsysteme für diese Substanzen. Daher erfolgt die Ausschleusung über den **Citrat-Malat-Shuttle**:

- Acetyl-CoA reagiert intramitochondrial mit Oxalacetat (**Citrat-Synthase**) zu **Citrat**.
- Ein Tricarbonsäureträger transportiert Citrat im **Austausch mit Malat** aus dem Mitochondrium.
- Im Zytosol spaltet die **Citrat-Lyase** Citrat wieder zu Acetyl-CoA und Oxalacetat.

Bei einer **erhöhten Lipidsynthese** wird ein Überangebot von Oxalacetat im Zytosol durch verschiedene Transportsysteme (Malat-Aspartat-Shuttle, Dicarboxylat-Transporter) vermieden. Diese schleusen Oxalacetat zurück ins Mitochondrium, wo es durch die Citrat-Synthase erneut mit Acetyl-CoA zu Citrat umgesetzt wird.

Neben Acetyl-CoA benötigt der Organismus für die Fettsäuresynthese auch **NADPH + H^+**. Es stammt hauptsächlich aus dem **oxidativen Pentosephosphatweg** (s. Kap. 7.3.11, S. 207), kann aber alternativ auch in der zytosolischen Isocitrat-Dehydrogenase-Reaktion und der Malatenzym-Reaktion gebildet werden.

8.3.1 Biosynthese gesättigter Fettsäuren

In tierischen Zellen werden gesättigte Fettsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen synthetisiert. Die **Leber** besitzt die höchste Synthesekapazität. Die Fettsäurekette wächst bei jedem Syntheseschritt um zwei C-Atome durch das Hinzufügen von Acetyl-CoA-Einheiten. Damit die Energie der Acetyl-CoA-Reste für die Kettenverlängerung ausreicht, werden diese durch die **Acetyl-CoA-Carboxylase** zu **Malonyl-CoA** „hyperaktiviert". Die Acetyl-CoA-Carboxylase ist ein CO_2-fixierendes Enzym, das Biotin und ATP für diese Carboxylierung benötigt (Abb. 8.**9a**).

Die eigentliche Biosynthese der Fettsäuren wird von der **Fettsäure-Synthase** katalysiert. Bei Bakterien, Pflanzen und verschiedenen Einzellern besteht sie aus unterschiedlichen Enzymen, die sich zu einem Multienzymkomplex zusammenlagern. Das tierische Enzym liegt als Homodimer vor, wobei jedes Monomer zur kompletten Fettsäuresynthese fähig ist. An einem Monomer können 7 Domänen abgegrenzt werden, wobei jede Domäne eine individuelle katalytische Aktivität aufweist (Ketoacyl-Synthase, Malonyl-Acetyl-Transferase, Dehydratase, Enoyl-Reduktase, Keto-Reduktase, Acylcarrier, Thioesterase). Jedes Monomer der Fettsäure-Synthase besitzt 2 funktionell wichtige **SH-Gruppen**:

- Die zentrale SH-Gruppe ist als Phosphopantethein an einen Serinrest der **Acylcarrier-Domäne** gebunden.
- Die periphere SH-Gruppe gehört zur **Ketoacyl-Synthase-Domäne**.

Während der Fettsäuresynthese wird die wachsende Fettsäurekette zwischen peripherer und zentraler SH-Gruppe ausgetauscht, bleibt aber als Thioester ständig mit der Fettsäure-Synthase verbunden. Ein Verlängerungszyklus (Abb. 8.**9**), bei dem die Fettsäurekette um 2 C-Atome wächst, besteht aus 7 Teilreaktionen:

1. In der Startreaktion wird ein **Acetyl-CoA** an die zentrale SH-Gruppe der **Acylcarrier-Domäne** gebunden.
2. Dieser Acetylrest wird dann intramolekular auf die periphere SH-Gruppe der **Ketoacyl-Synthase-Domäne** übertragen.
3. Die frei gewordene zentrale SH-Gruppe übernimmt den **Malonylrest** vom Malonyl-CoA (**Malonyl-Acetyl-Transferase-Domäne**) , das bei der Acetyl-CoA-Carboxylase-Reaktion entstanden ist.

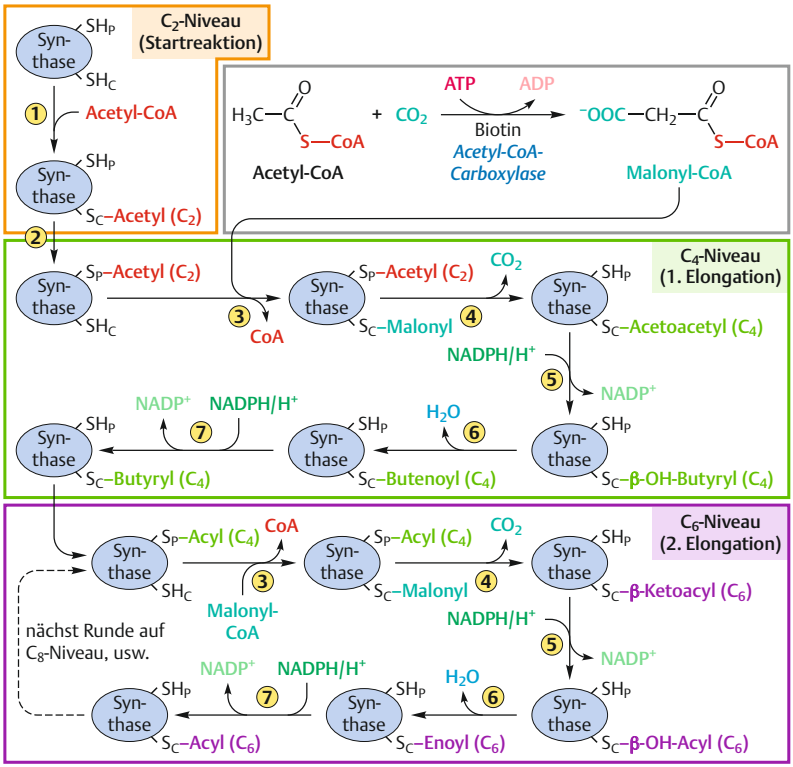


Abb. 8.**9 Fettsäurebiosynthese.** Geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Fettsäuresynthese ist die Acetyl-CoA-Carboxylase, die eine „Hyperaktivierung" von Acetyl-CoA (Umwandlung in Malonyl-CoA) katalysiert. Die Reaktionsfolge der Fettsäure-Synthase beginnt mit der Koppelung eines Acetyl-CoA-Restes (Startreaktion). In jedem der folgenden Verlängerungszyklen wächst die Fettsäure um eine C2-Einheit.

4. Die **Ketoacyl-Synthase-Domäne** katalysiert die Kondensation des Acetylrestes mit dem Malonylrest, der sich an der zentralen SH-Gruppe befindet. Dabei entsteht unter Decarboxylierung ein **Acetoacetylrest**, der an der zentralen SH-Gruppe gebunden ist. Bei allen weiteren Reaktionen des Verlängerungszyklus bleibt die Acylkette als Thioester an der zentralen SH-Gruppe gebunden.
5. Bei der ersten Reduktion wirkt NADPH + H^+ als Reduktionsmittel. Dabei wird die Ketogruppe des Acetoacetats, die sich nicht im direkten Kontakt mit der zentralen SH-Gruppe befindet, zum **Alkohol** reduziert (**Keto-Reduktase-Domäne**).
6. Durch eine Dehydratase-Reaktion wird Wasser eliminiert, wodurch ein **Enoylrest** (C=C-Doppelbindung) entsteht (**Dehydratase-Domäne**).

7. Die zweite NADPH + H^+-abhängige Reduktion (**Enoyl-Reduktase-Domäne**) wandelt die ungesättigte Acylkette in einen gesättigten Rest um.

Dieser gesättigte Rest an der zentralen SH-Gruppe der Acylcarrier-Domäne wird für den nächsten Elongationszyklus zunächst auf die periphere SH-Gruppe übertragen, sodass die zentrale SH-Gruppe den nächsten Malonylrest binden kann. Nach 6 – 8 Verlängerungszyklen wird die synthetisierte langkettige Fettsäure durch die katalytische Wirkung der **Thioesterase-Domäne** freigesetzt.

Entsprechend dieses Synthesemechanismus bildet das Startermolekül (Acetyl-CoA) das Methylende der synthetisierten Fettsäure, während das Carboxylende verlängert wird.

Bei der **Synthese ungeradzahliger Fettsäuren** wird als Startermolekül **Propionyl-CoA** verwendet. Ein verzweigtkettiges Startermolekül, das sich von den Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin ableitet, führt zu **verzweigtkettigen Fettsäuren**. Kommen die Kettenverzweigungen nicht am Methylende der Fettsäure, sondern innerhalb der Fettsäurekette vor, wird bei der Synthesereaktion Methylmalonyl-CoA statt Malonyl-CoA verwendet.

Regulation der Fettsäuresynthese

Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Fettsäuresynthese ist die **Acetyl-CoA-Carboxylase**. Ihre katalytische Aktivität wird sowohl durch Veränderungen im Ernährungsstatus als auch durch Hormonwirkungen beeinflusst.

Interkonversion. Das aktive, nicht phosphorylierte Enzym wird durch Phosphorylierung (Interkonversion) inaktiviert. Dies bewirkt vor allem die **AMP-abhängige Proteinkinase** (Abb. 8.**10a**), die als universeller **Energiesensor** betrachtet werden kann. Sinkt der Energiestatus einer Zelle, steigt die zelluläre AMP-Konzentration und die AMP-abhängige Proteinkinase wird aktiviert. Dadurch erhöht sich der Phosphorylierungsgrad der Acetyl-CoA-Carboxylase, die Fettsäuresynthese wird gehemmt. Bei einem Energiedefizit ist diese Hemmung eine sinnvolle Regulation, da das vorhandene Acetyl-CoA vorwiegend als Energiequelle (Metabolisierung über Citrazyklus und Atmungskette) und nicht als Synthesebaustein genutzt werden soll.

Metabolische Regulation durch Citrat. Citrat ist ein metabolischer Regulator der Acetyl-CoA-Carboxylase (Abb. 8.**10a**). Die Bindung an die inaktive phosphorylierte Form des Enzyms führt zu einer teilweisen Reaktivierung. Bei Energieüberschuss in der Zelle (erhöhter ATP-Spiegel) kommt es zur Hemmung der Atmungskette und damit zu einem Rückstau von NADH+H^+. Dadurch werden die Dehydrierungsreaktionen des Citratzyklus gehemmt, und in der Folge steigt die zelluläre Citratkonzentration. Dies bewirkt über verschiedene Mechanismen eine Aktivierung der Fettsäuresynthese:

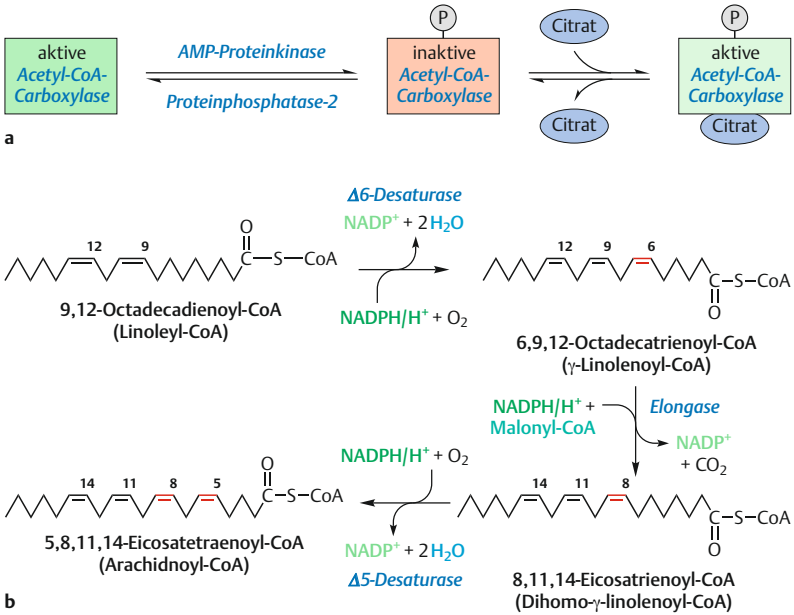


Abb. 8.**10 Regulation der Fettsäuresynthese und Fettsäuremodifizierung. a** Die Acetyl-CoA-Carboxylase kann durch verschiedene Mechanismen (Interkonversion, Citratbindung) in ihrer enzymatischen Aktivität modifiziert werden. **b** Biosynthese von Arachidonsäure aus Linolsäure durch kombinierte Wirkung von Fettsäure-Elongasen und -Desaturasen.

- Die **Acetyl-CoA-Carboxylase** wird aktiviert, wodurch die überschüssige Energie in die Fettsäuresynthese fließt.
- **Citrat** ist der Hauptlieferant des zytosolischen Acetyl-CoA, das als Substrat der Fettsäuresynthese fungiert. Ein Anstieg der mitochondrialen Citrat-Konzentration führt dazu, dass vermehrt Citrat ins Zytosol transportiert wird, das durch die zytosolische Citrat-Lyase zu Acetyl-CoA und Oxalacetat gespalten wird. Dadurch steht **Acetyl-CoA** in erhöhter Konzentration für die zytosolische Fettsäuresynthese zur Verfügung.

Hormonwirkung. Weiterhin bewirken **Glucagon** und **Adrenalin** eine **Inaktivierung** der Acetyl-CoA-Carboxylase durch die Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A.

Im Gegensatz dazu induziert **Insulin** eine **Aktivierung** des Enzyms durch die Aktivierung einer Proteinphosphatase, die die Acetyl-CoA-Carboxylase dephosphoryliert. Dadurch kommt es auch im Fettgewebe zum Anstieg der Fettsäure- und Triacylglycerolsynthese. Dieser regulatorische Effekt wurde früher in der Schweinezucht ausgenutzt (Insulinmast).

Modifizierung der Fettsäure-Synthase-Produkte

Elongasen. Die zytosolische Fettsäure-Synthase synthetisiert nur Fettsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen. Fettsäuren mit längeren Kohlenwasserstoffketten (C_{20}, C_{22}) entstehen durch die Wirkung von Fettsäure-Elongasen. Diese Enzyme sind im Unterschied zur Fettsäure-Synthase im **Enodplasmatischen Retikulum** lokalisiert und katalysieren die Kettenverlängerung am Carboxylende durch Einführung zusätzlicher **Malonyl-CoA-Reste**. Die Mechanismen der Elongase-Reaktion entsprechen denen der zytosolischen Fettsäure-Synthase. Allerdings werden die einzelnen Teilreaktionen von verschiedenen Enzymen katalysiert und die Substrate liegen als freie CoA-Verbindungen vor.

Desaturasen. Gesättigte Fettsäuren können durch die katalytische Aktivität von Desaturasen in ungesättigte Fettsäuren umgewandelt werden, indem an definierten Stellen der Fettsäurekette cis-Doppelbindungen eingeführt werden. Der Mechanismus der Desaturase-Reaktion entspricht dem einer mischfunktionellen Oxidase. Dabei werden Elektronen, die sowohl vom NADPH + H^+ als auch von der gesättigten Fettsäure stammen, auf Sauerstoff übertragen, wobei **FAD** und **Cytochrom b_5** als intermediäre Elektronenüberträger wirken. Wie Elongasen sind Fettsäure-Desaturasen vorwiegend im Endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. In tierischen Zellen kommen 3 Arten von Fettsäure-Desaturasen (Δ^9-, Δ^6-, Δ^5-Desaturasen) vor:

- **Δ^9-Desaturasen** verwenden überwiegend gesättigte Fettsäuren (Palmitoyl-CoA, Stearyl-CoA) als Substrate und katalysieren die Einführung einer cis-Doppelbindung zwischen C9 und C10 der Kohlenwasserstoffkette.
- **Δ^6- und Δ^5-Desaturasen** führen cis-Doppelbindungen zwischen C6 und C7 bzw. C5 und C6 der Kohlenwasserstoffkette ein, wobei sie vor allem aktivierte Linol- bzw. Linolensäure als Substrate verwenden.

Tierische Zellen führen keine Doppelbindungen ein, die weiter als 9 Kohlenstoffatome von der Carboxylgruppe der Fettsäure entfernt liegen. Damit kann der menschliche Organismus zwar Stearinsäure (C_{18}:Δ^0) in Ölsäure (C_{18}:Δ^9[ω9]) umwandeln (Tab. 8.**1**), diese aber nicht weiter zur Linol- (C_{18}:$\Delta^{9,12}$[ω6]) bzw. Linolensäure (C_{18}:$\Delta^{9,12,15}$[ω3]) metabolisieren. Aufgrund dieses Enzymmangels ist **Linolsäure** für den Menschen ein essenzieller Nahrungsbestandteil. Im Gegensatz dazu kann **Arachidonsäure** (C_{20}:$\Delta^{5,8,11,14}$[ω6]) aus Linolsäure (C_{18}:$\Delta^{6,9}$[ω6] durch Kombination von Desaturase- und Elongase-Reaktionen hergestellt werden (Abb. 8.**10b**), sodass sie nicht als essenzielle Fettsäure angesehen werden kann. Aufgrund ihrer biologischen Bedeutung als Substrat der Eicosanoidsynthese (s. Kap. 8.6.2, S. 263) wird sie manchmal als **semi-essenzielle Fettsäure** bezeichnet.

8.3.2 Biosynthese der Sphingoidbasen

Sphingosin ist Strukturbestandteil aller Sphingolipide und kann im Organismus aus gesättigten Fettsäuren und der proteinogenen Aminosäure Serin synthetisiert werden: **Palmitoyl-CoA** reagiert mit **Serin** in einer Pyridoxalphosphat-abhängigen Reaktion, wobei unter Abspaltung von CO_2 **3-Dehydrosphinganin** entsteht. Dieses wird in mehreren Schritten unter NADH + H^+-Verbrauch zum **Sphingosin** reduziert (Abb. 8.**11a**).

An die freie NH_3-Gruppe des Sphingosins kann eine aktivierte Fettsäure angelagert werden, wobei **Ceramid** entsteht (Abb. 8.**11b**). Durch Übertragung von aktiviertem Cholin (CDP-Colin) sowie durch Übertragung eines Phosphocholin-Restes aus Phosphatidylcholin werden Ceramide in **Sphingomyeline** umgewandelt (Abb. 8.**11b**), die für die Bildung von Biomembranen benötigt werden. Ceramide kommen in großen Mengen im Stratum corneum der Epidermis vor und tragen

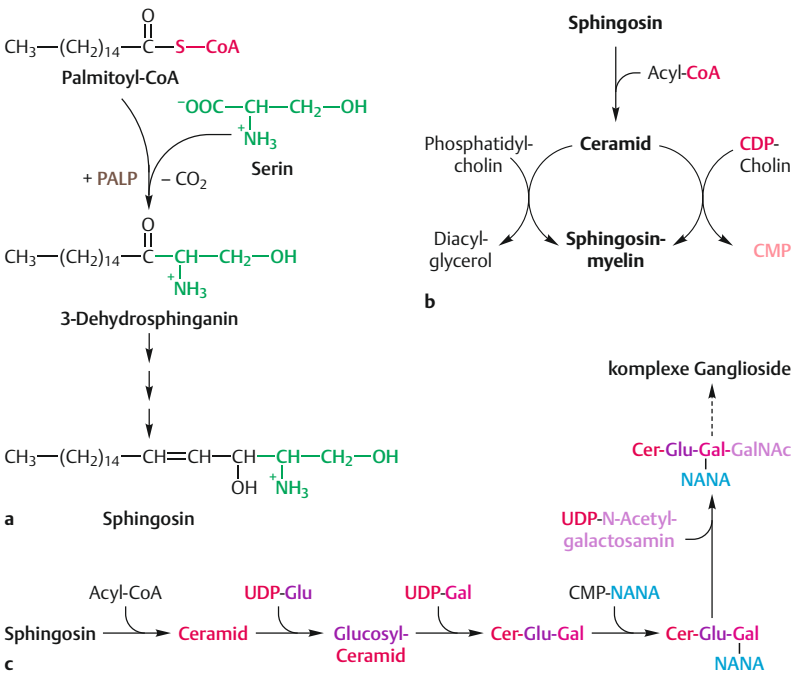


Abb. 8.**11 Biosynthese von Sphingosin und komplexer Sphingolipide. a** Sphingosine werden aus aktivierten Fettsäuren und der Aminosäure Serin synthetisiert. **b** Ceramide können über 2 alternative Mechanismen in Sphingomyeline umgewandelt werden. **c** Schrittweise Übertragung von aktivierten Kohlenhydratresten (UDP-Derivate) bei der Gangliosidsynthese.

zur Ausbildung ihrer Lipidbarriere bei. Weiterhin fungieren sie als intrazelluläre Signalmoleküle.

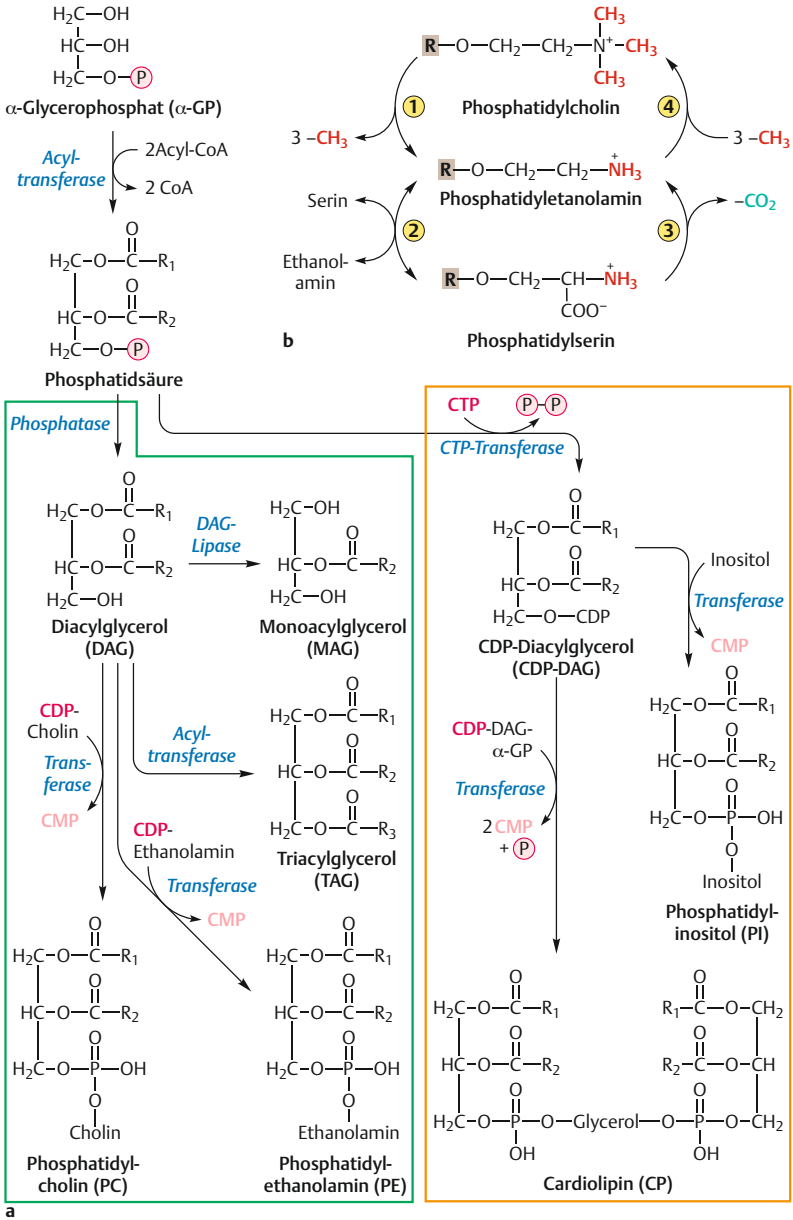
8.3.3 Biosynthese der Glycerolipide

Glycerolipide setzen sich aus 4 unterschiedlichen Grundbausteinen zusammen:
- Glycerol,
- Fettsäuren,
- Phosphat und
- organischen Basen (Cholin, Ethanolamin, Serin, Inositol) oder Zuckermolekülen.

Aktivierung der Bausteine. Für die Synthese müssen die Bausteine aktiviert werden, wobei unterschiedliche energiereiche Nukleosidtriphosphate verwendet werden.
- Zur Aktivierung freier Fettsäuren zum Acyl-CoA und von Glycerol zum α-GP (Abb. 8.**5**) wird Adenosintriphosphat (**ATP**) benötigt.
- Im Gegensatz dazu erfordert die Aktivierung von Cholin und Ethanolamin Cytidintriphosphat (**CTP**). Weiterhin ist CTP für die Umwandlung von Phosphatidsäure zum CDP-DAG erforderlich (Abb. 8.**12a**). Damit spielt CTP für die Aktivierung der Synthesesubstrate im anabolen Lipidstoffwechsel eine ähnliche Rolle wie UTP bei der Aktivierung von Kohlenhydratresten (Glykogensynthese) und ATP bei der Aminosäureaktivierung (Translation, s. Kap. 15.1.2, S. 417).

Synthese. Die Synthese der Glycerolipide (Abb. 8.**12a**) beginnt mit der Bereitstellung von α-Glycerophosphat (Abb. 8.**5**). Durch Veresterung der freien OH-Gruppen des α-GP mit aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA) entsteht das **1,2-Diacylphosphoglycerol** (Phosphatidsäure). Diese Verbindung ist ein zentraler Metabolit bei der Biosynthese aller Glycerolipide und wird im Rahmen der Glycerolipidsynthese über 2 alternative Stoffwechselwege metabolisiert:
- Durch Abspaltung des Phosphatrestes entstehen 1,2-Diacylglycerole (DAG), die anschließend weiter zu **Triacylglycerolen** (TAG) bzw. **Monoacylglycerolen** (MAG) umgesetzt werden können. Alternativ reagieren DAGs mit aktiviertem Cholin (CDP-Cholin) bzw. Ethanolamin (CDP-Ethanolamin) zum **PC** bzw. **PE**.
- Phosphatidsäure wird mittels CTP zu CDP-Diacylglycerol (CDP-DAG) aktiviert. Durch Übertragung von Inositol entsteht **Phosphatidylinositol** (PI) und freies CMP. Da CDP-DAG bereits eine energiereiche Verbindung ist, muss Inositol hierbei nicht mehr aktiviert werden. In einem alternativen Syntheseweg reagiert zunächst ein CDP-DAG-Molekül mit α-GP zu Phosphatidylglycerol und dann mit einem zweiten Molekül CDP-DAG zu **Cardiolipin** (CP).

Gegenseitige Umwandlung von Glycerolipiden. Da sich PC, PE und PS strukturell nur wenig voneinander unterscheiden, können sie leicht ineinander umgewandelt werden.


α-Glycerophosphat (α-GP)
Acyl-transferase
2Acyl-CoA
2 CoA
Phosphatidsäure
b
Phosphatidylcholin
Phosphatidyletanolamin
Phosphatidylserin
Serin
Ethanol-amin
3 –CH3
–CO2
Phosphatase
DAG-Lipase
Diacylglycerol (DAG)
Monoacylglycerol (MAG)
CDP-Cholin
Trans-ferase
CMP
Acyl-transferase
Triacylglycerol (TAG)
CDP-Ethanolamin
Transferase
Cholin
Phosphatidyl-cholin (PC)
Ethanolamin
Phosphatidyl-ethanolamin (PE)
a
CTP
CTP-Transferase
CDP-Diacylglycerol (CDP-DAG)
Inositol
Transferase
CMP
Phosphatidyl-inositol (PI)
CDP-DAG-α-GP
2 CMP + P
Glycerol
Cardiolipin (CP)

- So kann z. B. **PC** durch **Abspaltung der Methylgruppen** vom quaternären Stickstoff des Cholins in **PE** umgewandelt werden (Abb. 8.**12b/1**).
- **PS** entsteht aus **PE** durch **Austausch des Ethanolamins** gegen **Serin** (Abb. 8.**12b/2**).
- Umgekehrt kann **PE** auch durch **Decarboxylierung** des Serins aus **PS** entstehen (Abb. 8.**12b/3**).
- Aus **PE** kann mittels Adenosylmethionin-abhängiger Methylgruppenübertragung **PC** synthetisiert werden, wenn ausreichend essenzielle Methylgruppen zur Verfügung stehen (Abb. 8.**12b/4**).

Fettsäureaustausch. Innerhalb der einzelnen Phosphoglycerolipid-Klassen (PC, PE, PS, PI) ist ein Fettsäureaustausch möglich. Dabei wird zunächst von einem Phosphoglycerolipid eine Fettsäure abgespalten (**Phospholipase**), wodurch ein Lysoglycerophospholipid entsteht. Durch Übertragung einer aktivierten Fettsäure (Acyl-CoA) auf dieses Lysolipid kann dann das vollständige Phosphoglycerolipid wieder hergestellt werden.

8.3.4 Biosynthese der Sphingolipide

Phosphosphingolipide. Die Synthese der Sphingolipide erfolgt im **Endoplasmatischen Retikulum** sowie im **Golgi-Apparat**. Zunächst wird an der zytosolischen Seite der ER-Membran ein **Ceramid** (s. Kap. 8.3.2, S. 234) gebildet. Im Lumen des ER reagiert anschließend Ceramid mit CDP-Cholin, wobei unter Abspaltung von CMP **Sphingomyelin** entsteht (Abb. 8.**11b**). Alternativ dazu kann ein Phosphocholinrest vom PC auf Ceramid übertragen werden, wobei Sphingomyelin und DAG entstehen.

Glycosphingolipide. Die phosphatfreien Glycosphingolipide (Cerebroside, Ganglioside) bilden die zweite große Subklasse der Sphingolipide.

- **Cerebroside** enthalten nur einen Zuckerrest, sodass man z. B. Glucocerebroside von Galactocerebrosiden unterscheiden kann.
- **Ganglioside** enthalten komplexe Oligosaccharidketten, die schrittweise durch Anfügen von aktivierten Monosacchariden gebildet werden (Abb. 8.**11c**).

Als Zuckerreste fungieren vor allem **Glucose** und **Galactose**, wobei das Zuckerskelett häufig modifiziert (z. B. als Aminozucker) vorliegt. Ein wichtiger Baustein des Kohlenhydratanteils von Gangliosiden, der auch in Glykoproteinen vorkommt, ist die **N-Acetylneuraminsäure** (**NANA**). Dieser modifizierte Aminozucker

◀ Abb. 8.**12 Biosynthese und gegenseitige Umwandlung von Glycerolipiden. a** Phosphatidsäure ist zentraler Metabolit bei der Biosynthese von Glycerolipiden (TAG, DAG, MAG, PC, PE, PI und CP). **b** PC, PE und PS können durch Basenaustausch, Methylgruppentransfer und Decarboxylierung ineinander umgewandelt werden.

wird als CMP-Derivat in die Zuckerkette von Glycosphingolipiden eingefügt (Abb. 8.**11c**).

Die Biosynthese der Glycosphingolipide findet im **Golgi-Apparat** statt. Dabei wird auf der zytosolischen Seite der Golgi-Membran ein aktiviertes Zuckermolekül (**UDP-Glu**, **UDP-Gal**) auf **Ceramid** übertragen. Das entstandene **Cerebrosid** wird dann auf die luminale Seite der Golgimembran transportiert, wo weitere aktivierte Zuckermoleküle angehängt werden.

Sowohl Cerebroside als auch Ganglioside können an ihren Zuckerresten sulfatiert werden, wofür **aktives Sulfat** (3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat, **PAPS**) benötigt wird. Um PAPS zu synthetisieren, wird anorganisches Sulfat unter Verwendung von 2 Molekülen ATP aktiviert.

8.3.5 Biosynthese von Cholesterol

Cholesterol wird in großen Mengen mit der Nahrung aufgenommen, dient aber **nicht** als Energiequelle. Es ist

- essenzieller Bestandteil von **Biomembranen**,
- stellt das Substrat für die Synthese von **Steroidhormonen** dar und
- ist nach Umwandlung zu Gallensäuren für die **Fettresorption** im Darm bedeutsam.

Fast alle Zellen sind in der Lage, Cholesterol zu synthetisieren. Der relative Anteil verschiedener Zellen an der gesamten Synthesekapazität des Organismus ist jedoch sehr unterschiedlich und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Bei einigen Tierarten (z. B. der Ratte) dominiert die hepatische Cholesterolsynthese, während beim Menschen große Cholesterolmengen in **extrahepatischen Geweben** synthetisiert werden.

Synthese. Mit Ausnahme der initialen Reaktionen laufen die Schritte der Cholesterolbiosynthese im **Endoplasmatischen Retikulum** ab. Insgesamt benötigt die Cholesterolsynthese viel Energie. Bereits die Bildung eines Mols aktiven Isoprens aus Acetyl-CoA erfordert mehrere Mole ATP und zusätzlich NADPH + H^+. Formal kann die Cholesterolbiosynthese in 4 Reaktionskomplexe unterteilt werden:

1. Mevalonsäuresynthese. Acetyl-CoA ist das eigentliche Substrat der Cholesterol-Biosynthese. Drei Acetyl-CoA-Einheiten werden initial zum **3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA** (**HMG-CoA**) zusammengelagert, das anschließend in einer NADPH-abhängigen Reaktion zum Mevalonat reduziert wird (Abb. 8.**13a**). Diese Reduktion wird durch die **HMG-CoA-Reduktase** katalysiert und ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Cholesterolbiosynthese. Das Enzym ist molekularer Angriffspunkt der Cholesterol-Synthesehemmer (Statine), die bei **Hypercholesterolämie** verabreicht werden.

2. Synthese des aktiven Isoprens. Dabei wird zunächst Mevalonat durch 2-malige ATP-abhängige Phosphorylierung zum **5'-Pyrophosphomevalonat** umgewandelt. In einer dritten ATP-abhängigen Reaktion wird dieser Metabolit zum 3'-Phospho-5'-pyrophosphomevalonat phosphoryliert und anschließend zum **Isopentenyl-Pyrophosphat** (IPP) decarboxyliert. IPP kann in einer Isomerase-Reaktion zum **Dimethylallyl-Pyrophosphat** (DMAPP) umgelagert werden (Abb. 8.**13b**). IPP und DMAPP repräsentieren die beiden Formen des biologisch aktiven Isoprens.

3. Squalen-Synthese. Squalen entsteht durch eine Reihe sequenzieller **Kondensationsreaktionen** mehrerer aktiver Isopreneinheiten, wobei intermediär **Geranyl-Pyrophosphat** und **Farnesyl-Pyrophosphat** entstehen (Abb. 8.**13c**).

Außerhalb der Cholesterolsynthese dienen diese Metaboliten auch als Ankerlipide für Membranproteine und als Substrate für die Synthese von Dolicholen, Ubichinon und Carotinoiden.

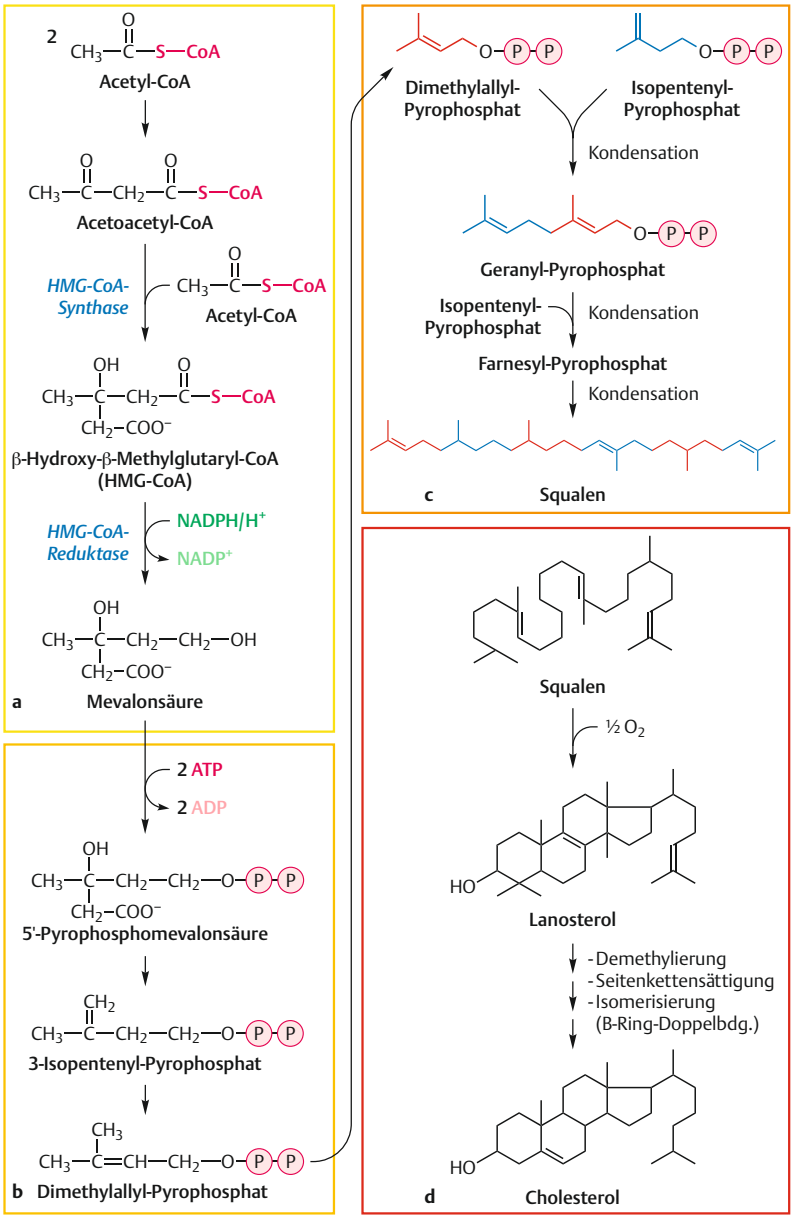
4. Squalen-Zyklisierung. Das lineare Squalen wird zunächst in mehreren Zyklisierungsreaktionen zum **Lanosterol** umgewandelt. Lanosterol wird anschließend in mehreren Reaktionen zu **Cholesterol** umgebaut, wobei Demethylierungen, Seitenkettenreduktion und Verlagerung der Doppelbindung im B-Ring ablaufen (Abb. 8.**13d**). Bereits Lanosterol trägt am A-Ring des Steran-Grundgerüsts die hydrophile OH-Gruppe, die als wichtiger Strukturbestandteil des Cholesterols fungiert. Ohne diese hydrophile Gruppe könnte sich Cholesterol in der Doppelschicht der Membranphospholipide nicht richtig positionieren.

Regulation der HMG-CoA-Reduktase. Die systemische Cholesterolhomöostase und damit die Cholesterolkonzentration im Blutplasma wird durch 3 wesentliche Prozesse gewährleistet, die sich wechselseitig beeinflussen:

- Cholesterolzufuhr über die Nahrung,
- endogene Cholesterolsynthese,
- Cholesterolausscheidung in Form von Gallensäuren.

Eine Erhöhung der alimentären Cholesterolzufuhr (z. B. fleischreiche Nahrung) oder eine Senkung der Gallensäureausscheidung (Cholestase) induziert z. B. eine Reduktion der endogenen Cholesterolsynthese. Umgekehrt bewirkt eine Erhöhung der Gallensäureausscheidung (Gabe eines nicht resorbierbaren Gallensäurebinders) einen Anstieg der hepatischen Cholesterolsynthese. Durch dieses regulatorische Netzwerk wird gewährleistet, dass immer ausreichend Cholesterol zur Verfügung steht.

Auf molekularer Ebene hängt die komplexe Regulation der Cholesterolsynthese vor allem von der Aktivität der HMG-CoA-Reduktase ab, deren Expression durch den **zellulären Cholesterolgehalt** reguliert wird. **Sterol-Sensorproteine** (Tab. 8.**2**) in der ER-Membran ändern in Abhängigkeit von der Cholesterolkonzentration


2
Acetyl-CoA
Acetoacetyl-CoA
HMG-CoA-Synthase
Acetyl-CoA
β-Hydroxy-β-Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)
HMG-CoA-Reduktase
NADPH/H+
NADP+
a Mevalonsäure
2 ATP
2 ADP
5'-Pyrophosphomevalonsäure
3-Isopentenyl-Pyrophosphat
b Dimethylallyl-Pyrophosphat
Dimethylallyl-Pyrophosphat
Isopentenyl-Pyrophosphat
Kondensation
Geranyl-Pyrophosphat
Isopentenyl-Pyrophosphat
Kondensation
Farnesyl-Pyrophosphat
Kondensation
c Squalen
Squalen
½ O2
Lanosterol
-Demethylierung
-Seitenkettensättigung
-Isomerisierung
(B-Ring-Doppelbdg.)
d Cholesterol

Tab. 8.**2 Faktoren, die an der Regulation der HMG-CoA-Reduktase beteiligt sind**

Name	Abkürzung	Funktion
Sterol responsive Element	SRE	Nukleinsäuresequenz im Promotor von sterolsensitiven Genen, die SREBP mit hoher Affinität bindet
Sterol responsive Element binding Protein	SREBP	DNA-Bindungsprotein, dessen N-terminale Domäne Transkriptionsfaktor-Aktivität aufweist; bindet an SRE mit Helix-Loop-Helix-Motiv
SREBP Cleavage-activating Protein	SCAP	Protein in der Membran des ER und des Golgi-Apparats, das als Sterolsensor fungiert. Bei Abfall der Cholesterol-Konzentration aktiviert es die Proteolyse von SREBP
Insulin induced gene	Insig	Protein in der ER-Membran, welches den SREBP-SCAP-Komplex in der Membran arretiert und damit den nukleären Import von SREBP verhindert
SREBP Protease 1	S1P	Protease im Lumen des Golgi-Apparats, die nach Translokation des SREBP-SCAP-Komplexes in den Golgi-Apparat SREBP durch limitierte Proteolyse spaltet
SREBP Protease 2	S2P	Protease der Golgi-Membran, die aus dem gespaltenen SREBP die N-terminale Transkriptionsfaktor-Domäne freisetzt

ihre Struktur und Funktion und vermitteln eine Steigerung der Expression bei niedrigem sowie die Senkung der Expression bei hohem Cholesterolgehalt.

Die Gene, die für die HMG-CoA-Reduktase und andere wichtige Enzyme der Cholesterolsynthese kodieren, enthalten in ihren Promotoren charakteristische Proteinbindungssequenzen, die als Sterol Regulatory Elements (SRE) bezeichnet werden. Die Expression der Gene erfolgt nach der Bindung des Transkriptionsfaktors **SRE-binding Protein** (SREBP) an diese Sequenzen. SREBP bindet über ein Helix-Loop-Helix-Motiv der N-terminalen Domäne an die DNA.

In Zellen mit hohen Cholesterolkonzentrationen in der ER-Membran bildet **SREBP** zusammen mit dem **SREBP Cleavage-activating Protein** (SCAP) einen Proteinkomplex, der durch das **Insig-Protein** (Insig: Insulin inducible Gene) in der ER-Membran arretiert wird. Dadurch gelangt wenig SREBP in den Kern, die Cholesterolbiosynthese-Enzyme werden nicht exprimiert und die Cholesterolsynthese wird gehemmt.

Das Cholesterolsensorprotein **SCAP** verändert seine Struktur in Abhängigkeit von der Cholesterolkonzentration in der ER-Membran. Eine sinkende Cholesterol-Konzentration schwächt die Wechselwirkung zwischen SREBP-SCAP-Komplex und Insig-Protein, sodass

◀ Abb. 8.**13 Reaktionen der Cholesterolbiosynthese.** Die Cholesterolbiosynthese kann in 4 Reaktionskomplexe eingeteilt werden, die zeitlich nacheinander an der Membran des glatten ER ablaufen. **a** Mevalonatsynthese. **b** Synthese des aktiven Isoprens. **c** Squalensynthese. **d** Squalenzyklisierung. Einzelheiten siehe Text.

der SREBP-SCAP-Komplex in Vesikeln zum Golgi-Apparat transportiert werden kann. Im Lumen des Golgi-Apparates wird SREBP durch die **Protease S1P** proteolytisch gespalten, wobei die beiden Spaltfragmente weiter in der Golgi-Membran fixiert bleiben. Eine zweite limitierte Proteolyse durch die membranale **Protease S2P** setzt die Transkriptionsfaktor-Domäne von SREBP frei. Sie wird in den Kern transportiert und die Expression der Cholesterolbiosynthese-Enzyme wird hochreguliert.

Neben dieser Trankriptionsregulation wurde ein weiterer Regulationsmechanismus beschrieben, der sich auf die spezifische Aktivität der HMG-CoA-Reduktase auswirkt. Die HMG-CoA-Reduktase ist ein interkonvertierbares Enzym, das durch Phosphorylierung durch die **AMP-abhängige Proteinkinase inaktiviert** wird. Bei Energiemangel wird die AMP-abhängige Proteinkinase aktiviert, sie phosphoryliert und inaktiviert anschließend die HMG-CoA-Reduktase. Das Abschalten der endogenen Cholesterol-Synthese bei Energiemangel ist biologisch sinnvoll, da dadurch viel ATP gespart wird.

Auch der **proteolytische Abbau** der HMG-CoA-Reduktase wird durch die zelluläre Cholesterolkonzentration gesteuert. Die katalytische Domäne dieses Enzyms ragt ins Zytosol hinein, während die Transmembrandomäne in der ER-Membran liegt und als **Sterol-Sensor** fungiert. Die verstärkte Bindung von Cholesterol an die Transmembrandomänen induziert eine Konformationsänderung der HMG-CoA-Reduktase und damit deren proteolytischen Abbau. Dadurch sinkt die zelluläre Cholesterolsynthesekapazität.

Da **Hypercholesterolämie** (vor allem das LDL-Cholesterol betreffend) als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen anzusehen ist, kommt der Senkung der endogenen Cholesterolbiosynthese therapeutische Bedeutung zu. In ausgedehnten Siebtest-Untersuchungen konnten natürlich vorkommende Substanzen (z. B. in Pilzen) identifiziert werden, die kompetitive **Hemmstoffe der humanen HMG-CoA-Reduktase** sind. Sie binden mit hoher Affinität am aktiven Zentrum des Enzyms und verhindern damit die enzymatische Reaktion. Die resultierende Senkung der intrazellulären Cholesterolkonzentration bewirkt einen starken Anstieg der Expression des Enzyms (bis zu 100-fach), wobei die neu entstehenden Enzymmoleküle sofort mit Hemmstoff besetzt werden. Auf der Basis dieser natürlich vorkommenden Hemmstoffe wurden die **Statine** entwickelt, die als Cholesterol-Synthesehemmer bei der Therapie von Hypercholesterolämien mit großem Erfolg eingesetzt werden. Allerdings treten bei einigen Statinen vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. **Rhabdomyolyse**) auf, sodass bei der Verlaufskontrolle einer Statin-Therapie neben den Cholesterolwerten auch ab und zu Muskelparameter im Blutplasma (z. B. Kreatinkinase) bestimmt werden sollten.

Auch andere Medikamente werden zur Behandlung der Hypercholesterolämie eingesetzt. Die orale Einnahme **nicht resorbierbarer Gallensäurebinder** (Ionenaustauscher, z. B. **Cholestyramin**) verhindert den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren und erhöht die Gallensäureausscheidung. Dadurch wird die hepatische

Synthese von Gallensäuren stimuliert, sodass vermehrt Cholesterol als Gallensäure ausgeschieden wird. Gleichzeitig wird dadurch der Gallensäurespiegel im Blut gesenkt. Dies führt kompensatorisch zu einer Aktivierung der HMG-CoA-Reduktase und damit zu einer erhöhten Cholesterolbiosynthese. Klinische Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass die Erhöhung der Cholesterolausscheidung das Ausmaß der Regulation der endogenen Cholesterolsynthese übersteigt.

Fibrate aktivieren den Transkriptionsfaktor PPARα (Peroxisome Proliferator activated Receptor) und stimulieren dadurch die Expression kataboler Enzyme des Triacylglycerol- (z. B. Lipoproteinlipase) und Fettsäurestoffwechsels (β-Oxidation). Dadurch kann der Triacylglycerolspiegel im Blutplasma um bis zu 40 % abgesenkt werden. Gleichzeitig senken Fibrate das LDL-Cholesterol und steigern das HDL-Cholesterol.

Nicotinsäure-Derivate bewirken einen signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterols, wobei der zugrunde liegende molekulare Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Es wurde postuliert, dass die Freisetzung gesättigter Fettsäuren aus dem Fettgewebe gehemmt wird, was indirekt die endogene Cholesterolsynthese senkt. Dominierende unerwünschte Nebenwirkung der Nicotinsäure-Therapie ist die **Flush-Symptomatik**, wobei es zu einer plötzlich einsetzenden Rötung im Gesicht und am Hals kommt. ■

Cholesterolester. Freies Cholesterol besitzt am C3 des Sterangerüstes (A-Ring) eine hydrophile OH-Gruppe (Abb. 8.**13d**), wodurch es chemisch als 1-wertiger Alkohol klassifiziert werden kann. Deshalb ist die Bezeichnung Cholesterol chemisch treffender als der im Volksmund häufig verwendete Name Cholesterin. Diese OH-Gruppe kann mit Fettsäuren (z. B. Linolsäure) verestert werden (Abb. 8.**14a**). Dadurch entstehen extrem wasserunlösliche Cholesterolester, die nicht in Biomembranen vorkommen. Da ca. 70 % des im Blut transportierten Cholesterols als Fettsäureester in den Lipoproteinen (s. Kap. 8.5, S. 257) vorliegen, kann man diese Fettsäurederivate als **Transportform des Cholesterols** betrachten. Gelangen Cholesterolester über Rezeptor-vermittelte Endozytose (z. B. LDL-Rezeptor) ins Zellinnere, werden sie mithilfe von Cholesterolester-Hydrolasen gespalten.

Die Synthese der Cholesterolester erfolgt intrazellulär durch die katalytische Aktivität der **Acyl-CoA-Acyltransferase** (**ACAT**), wobei eine aktivierte Fettsäure (Acyl-CoA) auf freies Cholesterol übertragen wird (Abb. 8.**14b**).

Im **Blut** können Cholesterolester auch durch die Übertragung eines Fettsäurerestes vom Phosphatidylcholin (Lecithin) auf freies Cholesterol synthetisiert werden. Diese Reaktion wird durch die **Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase** (**LCAT**) katalysiert (Abb. 8.**14c**). Das Enzym wird in der Leber synthetisiert, ans Blut abgegeben und bindet vorzugsweise an das im HDL vorkommende Apolipoprotein-C-II. Es wandelt freies Cholesterol, das vom HDL aus peripheren Zellen im Rahmen des reversen Cholesterol-Transports aufgenommen wurde, in Cholesterolester um.

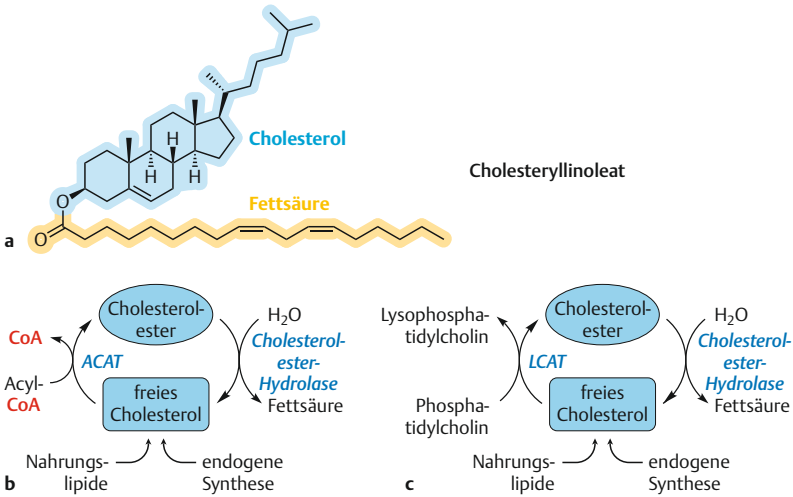


Abb. 8.**14 Struktur und Stoffwechsel von Cholesterolestern. a** Struktur von Cholesteryllinoleat, das im menschlichen LDL in großen Mengen vorkommt. **b** Freies Cholesterol kann intrazellulär durch die Acyl-CoA-Acyltransferase (ACAT) in Cholesterolester umgewandelt werden, wobei häufig Oleyl-CoA übertragen wird. **c** Extrazellulär wird ein Acylgruppentransfer durch die Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT) katalysiert, die einen Fettsäurerest vom PC auf freies Cholesterol überträgt.

8.3.6 Biosynthese der Ketonkörper

Ketonkörpersynthese. Neben Fettsäuren, Steroiden und Polyketiden werden auch Ketonkörper aus **Acetyl-CoA** synthetisiert. Die Ketonkörpersynthese ist überwiegend in der **Leber** lokalisiert und entspricht in den ersten Reaktionsschritten den Prozessen, die bei der Cholesterolbiosynthese ablaufen (Abb. 8.**15a**):

- 2 Acetyl-CoA-Einheiten werden zum **Acetoacetyl-CoA** umgesetzt, das dann durch eine weitere Reaktion mit einem Acetyl-CoA zum **HMG-CoA** reagiert.
- Bei der Ketogenese wird aus HMG-CoA durch die **HMG-CoA-Lyase** Acetyl-CoA abgespalten, sodass **Acetoacetat** entsteht.
- Acetoacetat kann als β-Ketosäure spontan zum **Aceton** decarboxylieren oder wird durch die **β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase** zum **β-Hydroxybutyrat** reduziert.

Damit stellen die organischen Säuren **Acetoacetat** und **β-Hydroxybutyrat** sowie das flüchtige **Aceton** die biologisch relevanten Ketonkörper dar.

Ketonkörper als Energiequelle. Ketonkörper werden von gesunden Menschen ständig gebildet, ins Blut abgegeben und dienen, ähnlich wie Glucose und Fett-

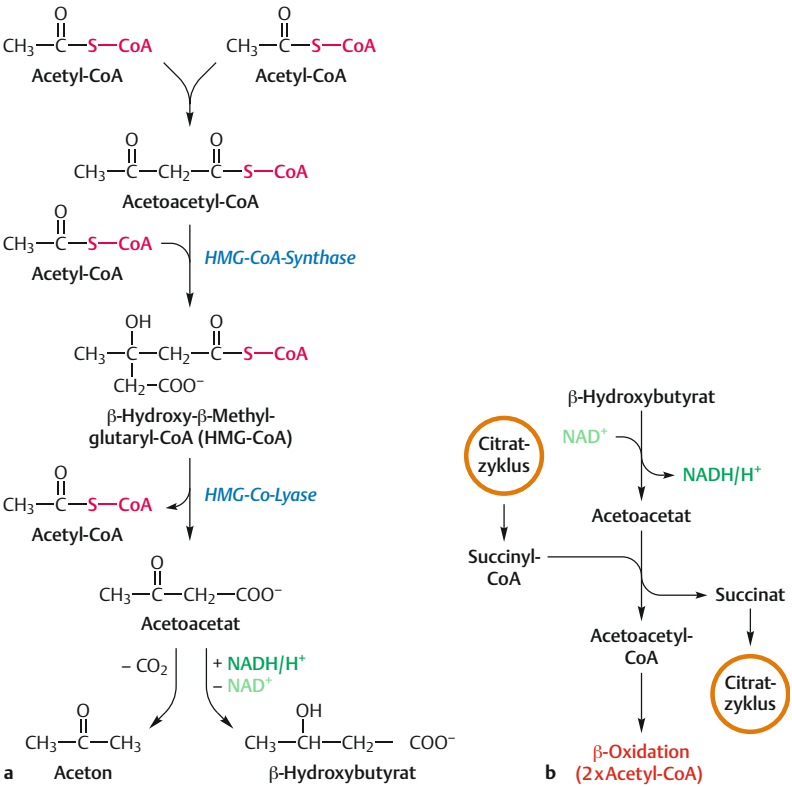


Abb. 8.**15 Biosynthese und Aktivierung von Ketonkörpern. a** Ketonkörper stellen die Transportform von Acetyl-CoA im Blut dar und werden aus Acetyl-CoA-Einheiten synthetisiert. **b** Um über die mitochondriale β-Oxidation abgebaut zu werden, muss Acetoacetat mittels Succinyl-CoA zu Acetoacetyl-CoA aktiviert werden.

säuren, als normale Energiequelle. Der Anteil, mit dem Ketonkörper zum Energiestoffwechsel verschiedener Gewebe beitragen, ist unterschiedlich und hängt stark von der Stoffwechsellage des Organismus ab.

Gehirn. Das Gehirn, das unter Normalbedingungen pro Tag ca. 120 g Glucose verbraucht, deckt seinen Energiestoffwechsel bei Hunger zu großen Teilen aus Ketonkörpern, wobei ca. 50 g Ketonkörper metabolisiert werden. Ketonkörper passieren ähnlich wie Glucose die Blut-Hirn-Schranke, da entsprechende Transportsysteme existieren.

Niere und Herzmuskel. Auch die Niere und der Herzmuskel können einen Teil ihres Energiebedarfs durch den Abbau von Ketonkörpern decken. Da Ketonkörper frei filtriert werden, erfolgt ihre renale Aufnahme sowohl aus dem Blut als auch aus dem Primärharn. Die Niere hat eine extrem hohe Reabsorptionskapazität für Ketonkörper, sodass auch bei einem 10-fachen Anstieg des Ketonkörperspiegels im Blut kaum Ketonkörper ausgeschieden werden. Die maximale Reabsorptionskapazität für Glucose ist dagegen schon bei einer Verdopplung der Blutglucosekonzentration (10 mM) erreicht. Die hohe Ketonkörper-Reabsorptionskapazität der Niere deutet darauf hin, dass der menschliche Organismus sparsam mit Ketonkörpern umgeht, da deren Ausscheidung einen hohen Energieverlust mit sich bringen würde.

8

Beim Abbau der Ketonkörper wird β-Hydroxybutyrat zunächst in einer NADH-abhängigen Reaktion zu Acetoacetat oxidiert, das anschließend über die mitochondriale **β-Oxidation** (s. S. 249) in 2 Moleküle Acetyl-CoA aufgespalten wird. Für diese Reaktion muss Acetoacetat initial zum entsprechenden CoA-Ester aktiviert werden. Dies geschieht über 2 prinzipielle Mechanismen:

- **ATP-abhängige Kinasereaktion:** Acetoacetat + ATP + CoA → Acetoacetyl-CoA + AMP + PP_i
- **Transacylierung mittels Succinyl-CoA** (Abb. 8.**15b**): Dabei wird der CoA-Rest von Succinyl-CoA (energiereicher Citratzyklus-Metabolit) auf Acetoacetat übertragen.

Über **Succinyl-CoA** stehen Citratzyklus und Ketonkörperabbau miteinander in Verbindung.

Ketonkörper dienen dem Austausch von Acetyl-CoA zwischen verschiedenen Organen und sind eng an den Fettsäureabbau gekoppelt. Aufgrund ihrer Säure-Base-Eigenschaften (Ketonkörper sind organische Säuren) kann eine Erhöhung der Ketogenese allerdings zu einer **metabolischen Azidose** (Senkung des pH-Wertes des Blutplasmas) führen, was häufig im **diabetischen Koma** der Fall ist.

In der Akutversorgung einer metabolischen Azidose steht klinisch die häufig auftretende **Hyperkaliämie** im Vordergrund. Sie kann damit erklärt werden, dass bei einer Azidose Protonen nach intrazellulär transportiert und gegen K^+-Ionen ausgetauscht werden. Der daraus resultierende Anstieg der extrazellulären K^+-Konzentration stellt eine Gefahr für die Erregungsbildung bzw. Erregungsleitung im Herzen dar, wobei es zunächst zu **Arrhythmien** und später zum **Kammerflimmern** kommt. Diese Gefahr besteht vor allem dann, wenn die renale K^+-Ausscheidung infolge einer Nierenerkrankung beeinträchtigt ist. Ketoazidosen entwickeln sich häufig unter den Bedingungen einer abrupten Umstellung des Energiestoffwechsels auf Fettsäureverwertung (Hunger, Reduktionsdiät). ■

8.4 Kataboler Lipidstoffwechsel

Fettsäurederivate sind energieliefernde Substrate, die einen **hohen Energiegehalt** aufweisen. Dabei steckt die meiste Energie in den langkettigen Fettsäuren. Beim Abbau des Kohlenstoffskeletts entstehen auf verschiedenen Ebenen der Abbaukaskade NADH + H^+ und $FADH_2$, die in Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung zu ATP umgesetzt werden. Das Produkt des Fettsäureabbaus ist **Acetyl-CoA**, das entweder als Synthesebaustein fungiert (z. B. zur Cholesterolbiosynthese) oder im Endabbau über Citratzyklus, Atmungskette, oxidative Phosphorylierung zu CO_2 und Wasser umgesetzt wird. Acetyl-CoA und damit langkettige Fettsäuren stellen jedoch kein Substrat für die endogene Neubildung von Glucose (Gluconeogenese) dar.

8.4.1 Hydrolyse der Ester- und Amidolipide

Lipasen. Um die Energie der Fettsäuren nutzbar zu machen, müssen diese zunächst aus komplexen Lipiden freigesetzt werden. Bei **Glycerolipiden** (Abb. 8.**16a**) geschieht das durch die Aktivität hydrolytischer Enzyme (**Lipasen**). Handelt es sich dabei um neutrale Glycerolipide (Mono-, Di-, Triacylglycerole), werden die Enzyme als Triglycerid-Lipasen, Diglycerid-Lipasen bzw. Monoglycerid-Lipasen bezeichnet. Eine spezielle Form der Triglycerid-Lipasen ist die hormonsensitive Lipase, die beim Stoffwechsel der Triacylglycerole des Fettgewebes von großer Bedeutung ist (s. Kap. 25.7.1, S. 815).

Cholesterolester-Hydrolasen. Für die hydrolytische Spaltung von Cholesterolestern sind Cholesterolester-Hydrolasen verantwortlich (Abb. 8.**16b**). Intrazellulär gibt es saure Cholesterolester-Hydrolasen, die überwiegend in Lysosomen vorkommen, und neutrale Cholesterolester-Hydrolasen, die vor allem im Zytosol wirken.

Phospholipasen. Phosphathaltige **Glycerolipide** werden durch Phospholipasen (PL) gespalten. Entsprechend ihrer Spaltungsspezifität werden drei Subtypen (PLA, PLC, PLD) unterschieden (Abb. 8.**16c**):

- **Phospholipasen A_1** (PLA) spalten Fettsäurereste vom C1 des Glycerolgerüsts ab, während **Phospholipasen A_2** die Esterbindung am C2 hydrolysieren. Als Reaktionsprodukte dieser PL entstehen Lysophospholipide, die wieder reacyliert oder weiter abgebaut werden können. Phospholipasen A_2 können aus Membranphospholipiden Arachidonsäure freisetzen, die als Substrat für die Eicosanoidsynthese (s. Kap. 8.6.2, S. 263) verwendet wird. Beim Menschen sind viele verschiedene Isoformen der PLA_2 bekannt, die entsprechend ihrer subzellulä-

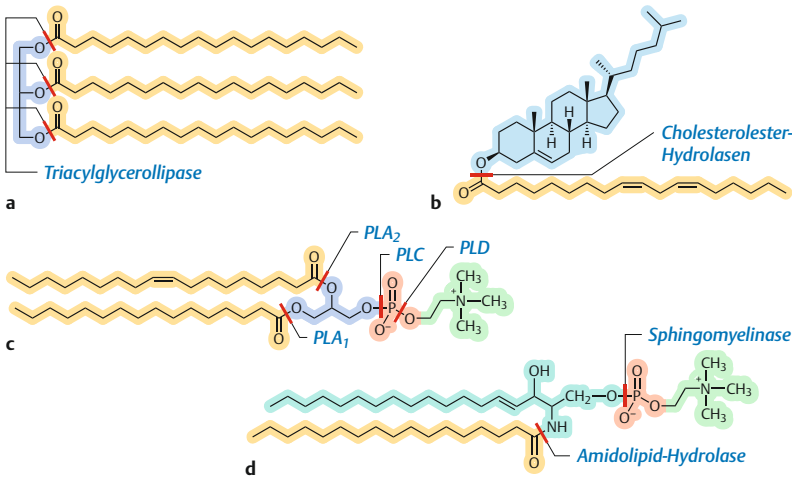


Abb. 8.**16 Hydrolytische Spaltung komplexer Lipide. a** Triacylglycerollipasen und **b** Cholesterolester-Hydrolasen setzen Fettsäuren frei. **c** Verschiedene Isoformen von Phospholipasen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Spaltspezifität von Glycerophospholipiden. **d** Sphingomyelinasen und Amidolipid-Hydrolasen spalten Sphingolipide.

ren Lokalisation (sekretorisch, zytosolisch), ihrer Größe und ihrer Aktivierbarkeit durch Ca^{2+} unterteilt werden.

- Die **Phospholipase C** (PLC) spaltet Phospholipide an der Phosphatgruppe. Fungiert das 2-fach phosphorylierte Membranlipid Phosphatidylinasitol-4,5-bisphosphat als Substrat, entstehen bei der Hydrolyse IP_3 und Diacylglycerol (DAG), die als wichtige Mediatoren bei der intrazellulären Signaltransduktion fungieren (s. Kap. 21.1.2, S. 552).
- Die **Phospholipase D** (PLD) spaltet die organische Base von Phospholipiden ab, wobei Phosphatidsäure gebildet wird (Abb. 8.**16c**), die als Synthesesubstrat für andere Phospholipide und als intrazelluläres Signalmolekül bedeutsam ist. Wegen ihres ausgeprägten Detergenzcharakters wirkt Phosphatidsäure in höheren Konzentrationen zelltoxisch.

Sphingomyelinasen. Diese Enzyme katalysieren die Spaltung der Phosphodiesterbindung des Sphingomyelins, wobei Ceramid und Phosphorcholin entstehen (Abb. 8.**16d**). Bisher sind bei Säugetieren mindestens 5 verschiedene Sphingomyelinasen bekannt. Eine Mutation im Gen der sauren Sphingomyelinase führt zur **Niemann-Pick-Krankheit**, bei der sich Sphingomyeline in Lysosomen anreichern.

Amidolipid-Hydrolasen. Sie katalysieren die Spaltung der Säureamidbindung in Sphingolipiden (Abb. 8.**16d**). Dabei entstehen freie Fettsäuren und Sphingomyeline. Eine spezielle Form der Amidolipid-Hydrolasen stellen die **Ceramidasen** dar, die Ceramide in Sphingosin und freie Fettsäuren hydrolysieren. Derzeit sind beim Menschen 7 Ceramidasen bekannt, die hinsichtlich ihres pH-Optimums (saure, basische, neutrale) klassifiziert werden. Sphingosin kann anschließend mittels Sphingosin-Kinase zum Sphingosin-1-phosphat (S1P) phosphoryliert werden. S1P ist ein wichtiger Lipidmediator, der sowohl als Hormon als auch als intrazellulärer Botenstoff wirkt (s. Kap. 8.6.3, S. 271).

Sulfatidasen. Galactocerebroside sind Glycosphingolipide, die vor allem im Nervensystem vorkommen. Eine Sonderform dieser Lipide stellen die β-Sulfogalactocerebroside (Sulfatide) dar. Diese Lipide werden durch spezifische Hydrolasen (Sulfatidasen) metabolisiert, die überwiegend in Lysosomen vorkommen. Ein Enzymdefekt der Sulfatidasen führt zur metachromatischen **Leukodystrophie**, bei der es zur Demyelinisierung der weißen Substanz kommt.

8.4.2 Fettsäureabbau (β-Oxidation)

Wie oben erläutert, werden bei der Fettsäuresynthese C_2-Einheiten (Acetyl-CoA) aneinandergefügt, beim Fettsäureabbau wird hingegen eine lange Carbonsäurekette in C_2-Einheiten (**Acetyl-CoA**) gespalten. Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus und der subzellulären Lokalisation unterscheiden sich Fettsäuresynthese und Fettsäureabbau jedoch gravierend. Während die Fettsäuresynthese vorwiegend im Zytosol abläuft, sind die meisten Enzyme des Fettsäureabbaus in der **Mitochondrienmatrix** (mitochondriale β-Oxidation) bzw. in **Peroxisomen** (peroxisomale β-Oxidation) lokalisiert. Das bei der mitochondrialen β-Oxidation entstehende Acetyl-CoA wird überwiegend als Substrat für den Endabbau (Citratzyklus, Atmungskette, oxidative Phosphorylierung) im Mitochondrium verwendet.

Fettsäureaktivierung (Acyl-CoA) im Zytosol. Zur Energiegewinnung werden Fettsäuren von den peripheren Zellen aus dem Blut aufgenommen. Da sie jedoch reaktionsträge sind, müssen sie vor dem Abbau in einer ATP-abhängigen Reaktion aktiviert werden. Für diese Reaktion ist die zytosolische **Acyl-CoA-Synthetase** (**Thiokinase**) verantwortlich. Sie katalysiert eine 2-stufige Reaktion:

- **Acyladenylat** entsteht durch ATP-Übertragung auf die freie Fettsäure:
  Fettsäure (Acyl) + ATP → Acyladenylat + PP_i
- Acyladenylat reagiert mit CoA zum **Acyl-CoA**:
  Acyladenylat + CoA → Acyl-CoA + AMP

Das Gleichgewicht der Fettsäureaktivierung liegt stark auf der Seite der Substrate. Eine effektive Fettsäureaktivierung ist nur deshalb gewährleistet, weil es durch den ständigen Abbau des Pyrophosphats zu einer Gleichgewichtsverlagerung auf die Seite des Acyladenylats kommt.

Transport der aktivierten Fettsäuren. Aktivierte Fettsäuren (Acyl-CoA-Derivate) sind nicht membrangängig und gelangen nur durch einen speziellen Transportmechanismus, dem **Carnitin-Acylcarnitin-Antiporter**, ins Mitochondrium: Die **Carnitin-Palmitoyl-Transferase** ist eine spezielle Unterform des Carnitin-Acylcarnitin-Austauschers, der eine hohe Spezifität für Palmitinsäure hat:

- Acyl-CoA wird zunächst an der Außenseite der Mitochondrien-Innenmembran (**Intermembranraum**) zu **Acylcarnitin** umgesetzt: Acyl-CoA + Carnitin → Acylcarnitin + CoA.
- Acylcarnitin wird dann durch einen spezifischen Transporter (**Carnitin-Acylcarnitin-Translokase**) durch die Membran geschleust. An der **Membraninnenseite** wird der Acylrest vom Acylcarnitin auf CoA übertragen, das dann in Form von Acyl-CoA in der **Mitochondrienmatrix** als Substrat für die β-Oxidation zur Verfügung steht: Acylcarnitin + CoA → Acyl-CoA + Carnitin (Mitochondrienmatrix).

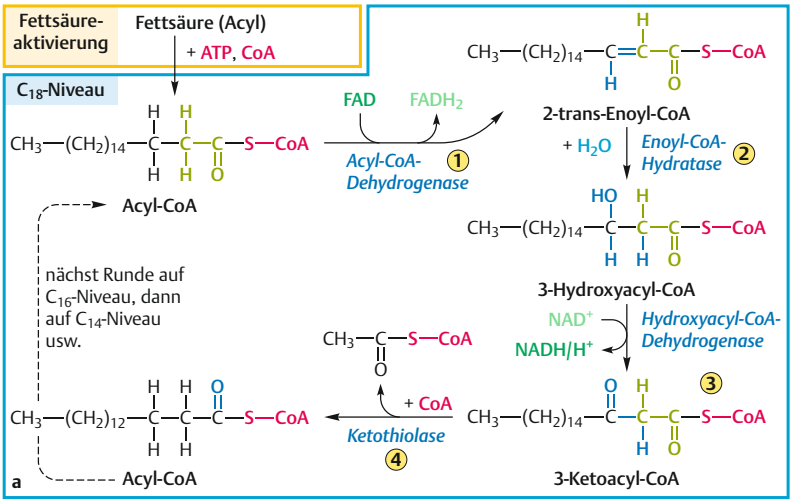
β-Oxidation. Die β-Oxidation der Fettsäuren besteht aus mehreren Reaktionszyklen, wobei die Anzahl der Zyklenzahl proportional zur Kettenlänge der Fettsäure ist. So werden z. B. beim vollständigen Abbau von Myristinsäure (Tab. 8.**1**) 6 β-Oxidationszyklen durchlaufen, wobei 7 Acetyl-CoA-Einheiten entstehen. Diese werden anschließend im Citratzyklus zu CO_2 abgebaut und die entstehenden reduzierten Redoxäquivalente (NADH + H^+, $FADH_2$) dienen als Wasserstoffdonatoren für die Atmungskette.

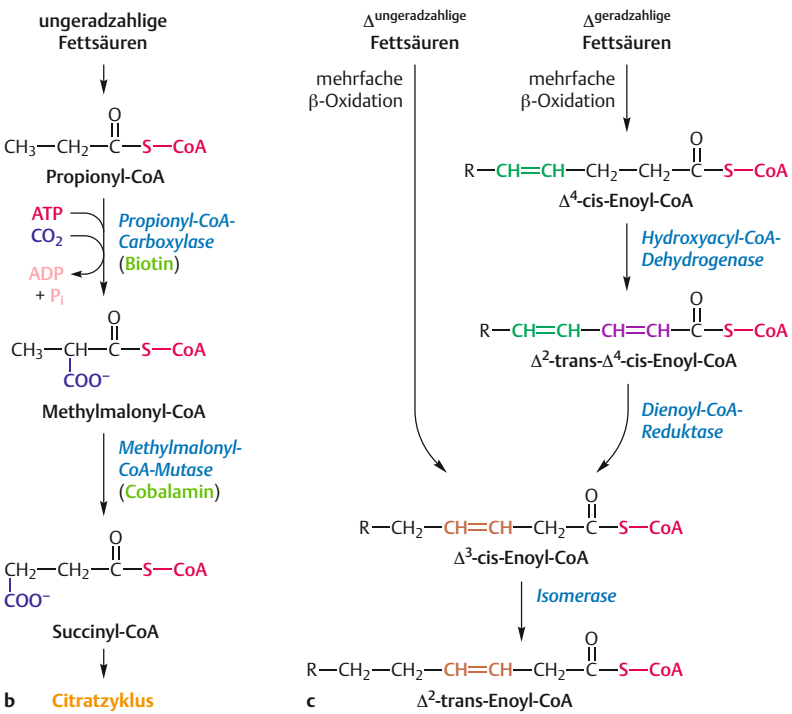
Die **Enzyme** der mitochondrialen β-Oxidation sind nicht im mitochondrialen Genom verschlüsselt, sondern entstehen bei der Expression nukleärer Gene. Sie werden als Vorläuferproteine exprimiert, die am N-Terminus mitochondriale Importsequenzen enthalten und noch nicht vollständig gefaltet sind.

Jeder Reaktionszyklus der β-Oxidation führt zu einer Verkürzung der Fettsäurekette um 2 C-Atome und besteht aus 4 Einzelreaktionen (Abb. 8.**17a**):

1. **Acyl-CoA-Dehydrogenase**: Dieses Enzym katalysiert die FAD-abhängige Oxidation einer aktivierten Fettsäure, wobei zwischen C2 und C3 der Kohlenwasser-

Abb. 8.**17 Abbau freier Fettsäuren über die mitochondriale β-Oxidation. a** Die schrittweise Abspaltung von Acetyl-CoA-Einheiten von einer aktivierten Fettsäure liefert NADH + H^+ und $FADH_2$ und verkürzt die Fettsäurekette um 2 C-Atome. **b** Beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren wird das entstehende Propionyl-CoA zum Succinyl-CoA umgewandelt, das dann im Citratzyklus weiter metabolisiert wird. **c** Beim Abbau von ungesättigten Fettsäuren kommt es zur Umlagerung der Doppelbindungen. ▶


Fettsäure-aktivierung
Fettsäure (Acyl)
+ ATP, CoA
C18-Niveau
Acyl-CoA
FAD
FADH2
Acyl-CoA-Dehydrogenase
1
2-trans-Enoyl-CoA
+ H2O
Enoyl-CoA-Hydratase
2
3-Hydroxyacyl-CoA
NAD+
NADH/H+
Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase
3
3-Ketoacyl-CoA
+ CoA
Ketothiolase
4
nächst Runde auf C16-Niveau, dann auf C14-Niveau usw.
Acyl-CoA
a


ungeradzahlige Fettsäuren
Propionyl-CoA
ATP
CO2
ADP
+ Pi
Propionyl-CoA-Carboxylase (Biotin)
Methylmalonyl-CoA
Methylmalonyl-CoA-Mutase (Cobalamin)
Succinyl-CoA
Citratzyklus
b
Δungeradzahlige Fettsäuren
mehrfache β-Oxidation
Δgeradzahlige Fettsäuren
mehrfache β-Oxidation
Δ4-cis-Enoyl-CoA
Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase
Δ2-trans-Δ4-cis-Enoyl-CoA
Dienoyl-CoA-Reduktase
Δ3-cis-Enoyl-CoA
Isomerase
Δ2-trans-Enoyl-CoA
c

stoffkette eine trans-Doppelbindung (**Δ^2-trans-Enoyl-CoA**) eingeführt wird (**1. Dehydrierungsreaktion**).

2. **Enoyl-Hydratase**: Die trans-Doppelbindung der ersten Reaktion wird hydratisiert (Wasseranlagerung), wobei die OH-Gruppe ans C3 des Enoyls angelagert wird (**3-Hydroxyacyl-CoA**).
3. **3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase**: Das 3-Hydroxyacyl-CoA wird in einer NAD-abhängigen Oxidation zum **3-Ketoacyl-CoA** oxidiert (**2. Dehydrierungsreaktion**).
4. **β-Ketothiolase**: Im letzten Schritt eines β-Oxidationszyklus wird mithilfe eines CoA vom 3-Ketoacyl-CoA **Acetyl-CoA** abgespalten. Dadurch verkürzt sich die Fettsäurekette um 2 C-Atome.

8

Insgesamt entstehen also bei einem β-Oxidationszyklus **1 Acetyl-CoA**, **1 NADH + H^+** und **1 $FADH_2$**.

Abbau ungeradzahliger Fettsäuren. Bei ungeradzahligen Fettsäuren bleibt nach dem letzten β-Oxidationszyklus ein **Propionyl-CoA** zurück. Dieser C_3-Metabolit wird zunächst durch eine Biotin-abhängige Propionyl-CoA-Carboxylase zum Methylmalonyl-CoA (C_4-Körper) carboxyliert. Schließlich wird Methylmalonyl-CoA durch einen Vitamin B_{12}-abhängigen intramolekularen Methylgruppentransfer zum **Succinyl-CoA** umgelagert (Abb. 8.**17b**), das direkt in den Citratzyklus einmündet.

β-Oxidation von ungesättigten Fettsäuren. Die ungesättigten β-Oxidationsintermediate (Δ^2-Enoyl-CoA) tragen trans-Doppelbindungen (s. o.). Im Gegensatz dazu liegen die Doppelbindungen der natürlich vorkommenden ungesättigten Fettsäuren in cis-Konfiguration vor und sind damit durch die β-Oxidation nicht metabolisierbar. Außerdem liegen die Doppelbindungen natürlich vorkommender ungesättigter Fettsäuren an den „falschen Positionen", sodass sich bei einer schrittweisen Kettenverkürzung um 2 C-Atome keine Δ^2-Enoyl-Struktur ergibt. Die β-Oxidation z. B. von Ölsäure (C_{18}:Δ^9[ω9]), Linolsäure (C_{18}:$\Delta^{9,12}$[ω6]), Linolensäure (C_{18}:Δ^3[ω3]) und Arachidonsäure (C_{20}:Δ^4[ω6]) ergibt nach mehreren Reaktionszyklen ein Δ^3-cis-Enoyl. Dieses Zwischenprodukt muss durch eine **Isomerase** in ein **Δ^2-trans-Enoyl** umgewandelt werden (Abb. 8.**17c**), das anschließend in der β-Oxidation weiter zu Acetyl-CoA umgesetzt wird.

Energiegehalt von Fettsäuren. Fette (vor allem Triacylglycerole) und Kohlenhydrate (Glykogen) sind endogene Energiespeicher. Vergleicht man die ATP-Menge, die theoretisch beim aeroben Abbau von 1 g Glucose (C_6-Körper) und 1 g Capronsäure (C_6-Körper) entstehen, wird deutlich, dass der spezifische Energiegehalt von Glucose (bezogen auf 1 g energielieferndes Substrat) nur etwa der Hälfte des entsprechenden Wertes von Capronsäure entspricht (Tab. 8.**3**).

Peroxisomale β-Oxidation. Die β-Oxidation von Fettsäuren kann in beträchtlichem Maße auch in Peroxisomen ablaufen. Ein erhöhtes Angebot an Nahrungsfetten führt zu einer Stimulation der Expression von Enzymen, die an der peroxisomalen β-Oxidation beteiligt sind und zu einer Vergrößerung der Peroxisomen. Die Reaktionen der peroxisomalen β-Oxidation ähneln denen des mitochondrialen Prozesses, wobei eine Reihe von Unterschieden existiert:

- Obwohl die Aktivierung der Fettsäuren wohl auch im Zytosol stattfindet, ist der peroxisomale Import **nicht Carnitin-abhängig**.
- Die initiale Acyl-CoA-Dehydrogenase verwendet **Sauerstoff** als Oxidationsmittel, der zu H_2O_2 umgewandelt wird. Da Katalase in Peroxisomen in großen Mengen vorkommt, wird das H_2O_2 schnell zu Sauerstoff und Wasser entgiftet.
  - Acyl-CoA + O_2 ⟶ Δ^2-trans-Enoyl-CoA + H_2O_2
  - $2\,H_2O_2$ ⟶ $2\,H_2O + O_2$
- Die **Zyklenzahl** der peroxisomalen β-Oxidation ist deutlich **geringer** (2 – 4 Zyklen). Deshalb dient die peroxisomale β-Oxidation vor allem der Kettenverkürzung und weniger dem vollständigen Abbau und dem unmittelbaren Energiegewinn.

Tab. 8.3 **Bilanz der ATP-Synthese beim aeroben Abbau von Glucose und Capronsäure***

Stoffwechsel	Zyklenzahl	Produkte	Reaktion	ATP-Synthese		ATP-Bilanz
Capronsäure						
Aktivierung	1	Acyl-CoA			– 1 ATP	**318 ATP**
β-Oxidation + Atmungskette	2	2 × 1 NADH + H^+	Acetyl-CoA-DH	2 × 2,5 ATP	+ 5 ATP	
		2 × 1 $FADH_2$	OH-Acetyl-CoA-DH	2 × 1,5 ATP	+ 3 ATP	
		3 × Acetyl-CoA				
Citratzyklus + Atmungskette	3	3 × 1 NADPH + H^+	Isocitrat-DH	3 × 2,5 ATP	+ 7,5 ATP	
		3 × NADH + H^+	α-KG-DH	3 × 2,5 ATP	+ 7,5 ATP	
		3 × NADH + H^+	Malat-DH	3 × 2,5 ATP	+ 7,5 ATP	
		3 × 1 $FADH_2$	Succinat-DH	3 × 1,5 ATP	+ 4,5 ATP	
		3 × Succinyl-CoA → Succinat	Succinyl-CoA-Synthase	3 × 1 GTP	+ 3 ATP	
Summe	**37 Mol ATP/Mol Capronsäure, 318 mMol ATP/g Capronsäure**					

Fortsetzung ►

Tab. 8.3 **Fortsetzung**

Stoffwechsel	Zyklenzahl	Produkte	Reaktion	ATP-Synthese		ATP-Bilanz
Glucose						
Aktivierung	2	Glu-6-P, Fru-1,6-P	HK, PK		– 2 ATP	**178 (166**) ATP**
Glykolyse + Atmungskette	1	2 × 1 ATP	PGK		+ 2 ATP	
		2 × 1 ATP	PK		+ 2 ATP	
		2 × NADH + H+	GAP-DH	2 × 2,5 (1,5**) ATP	+ 5 (3**) ATP	
		2 Pyruvat				
PDH + Atmungskette	2	2 × NADH + H+	PDH	2 × 2,5 ATP	+ 5 ATP	
		2 × Acetyl-CoA				
Citratzyklus + Atmungskette	2	2 × 1 NADPH + H+	IC-DH	2 × 2,5 ATP	+ 5 ATP	
		2 × NADH + H+	α-KG-DH	2 × 2,5 ATP	+ 5 ATP	
		2 × NADH + H+	M-DH	2 × 2,5 ATP	+ 5 ATP	
		2 × 1 FADH2	S-DH	2 × 1,5 ATP	+ 3 ATP	
		2 × Succinyl-CoA → Succinat	Succinyl-CoA-Synthase	2 × 1 ATP	+ 2 ATP	
Summe	**32 (30**) Mol ATP/Mol Glucose, 178 (166**) mMol ATP/g Glucose**					

* Bei dieser Modellrechnung handelt es sich um eine theoretische Abschätzung, die darauf beruht, das 1 Mol NADH + H^+ in der Atmungskette ca. 2,5 Mole ATP liefert. Für $FADH_2$ wurde ein Quotient von 1:1,5 angenommen. Andere energieverbrauchende Prozesse wurden nicht bilanziert. Als Molekulargewichte wurden 116 (Capronsäure) und 180 (Glucose) verwendet.

** Das in der glykolytischen Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase (GAP-DH) im Zytosol entstandene NADH + H^+ wird über 2 alternative Wege ins Mitochondrium eingeschleust, um in der Atmungskette als Wasserstoffdonator zu fungieren. Erfolgt der Import über den Malat-Aspartat-Shuttle, könnten 5 ATP synthetisiert werden. Wird der Glycerol-3-phosphat-Shuttle verwendet, verschlechtert sich die Energiebilanz auf 3 Mol ATP.
DH = Dehydrogenase, GAP = Glycerinaldehyd-3-phosphat, HK = Hexokinase, IC = Isocitrat, α-KG = α-Ketoglutarat, M-DH = Malat-Dehydrogenase, PDH = Pyruvat-Dehydrogenase, PGK = Phosphoglyceratkinase, PK = Pyruvatkinase, S-DH = Succinat-Dehydrogenase

8

- Da in Peroxisomen weder die Enzyme des Citratzyklus noch die der Atmungskette vorhanden sind, werden die entstehenden C_2-Einheiten und die Redoxäquivalente ins **Zytosol** abgegeben.
- Selten vorkommende Fettsäuren (**verzweigte Ketten**) und chemisch modifizierte Fettsäurederivate (**Eicosanoide**) werden vorwiegend über die peroxisomale β-Oxidation abgebaut.

8.4.3 Cholesteroleliminierung über Gallensäure

Obwohl sowohl Fettsäuren als auch Cholesterol aus Acetyl-CoA-Einheiten synthetisiert werden, kann das Kohlenstoffgerüst des Cholesterols im Gegensatz zu dem der Fettsäuren nicht abgebaut werden. Damit fungiert Cholesterol **nicht** als **endogene Energiequelle**. Aus energetischen Gründen wird deshalb vom Organismus unter normalen Bedingungen immer nur so viel Cholesterol synthetisiert, wie vom Organismus gerade benötigt wird. Dies wird dadurch gewährleistet, dass die endogene Cholesterolbiosynthese vor allem durch Cholesterol und dessen Umbauprodukte, die Gallensäuren, reguliert wird.

Biosynthese der Gallensäuren. Über den reversen Cholesteroltransport (s. Kap. 8.5, S. 261) wird überschüssiges Cholesterol in Form von **HDL** von den peripheren Zellen zur Leber transportiert und dort in **Hepatozyten** zu Gallensäuren umgewandelt. Dabei laufen 4 prinzipielle Reaktionstypen ab (Abb. 8.**18**):

- Reduktion der Doppelbindung (B-Ring),
- Ringhydroxylierungen (B- und C-Ring),
- oxidative Seitenkettenverkürzung,
- Konjugation mit Taurin bzw. Glycin.

Die menschliche Leber setzt täglich ca. 0,5 g Cholesterol zu Gallensäuren um, und dieser Wert entspricht auch in etwa der täglichen Gallensäureausscheidung mit den Fäzes. Die tägliche Gallensäureabgabe in den Darm ist aber mit ca. 5 g 10-mal höher. Daraus kann man folgern, dass ca. 90 % der mit der Gallenflüssigkeit in den Darm abgegebenen Gallensäuren in Form eines **enterohepatischen Kreislaufs** wieder rückresorbiert werden.

Funktion der Gallensäuren. Gallensäuren sind amphiphile Metaboliten und wirken im Darm als **Emulgatoren**. Sie erhöhen die Angreifbarkeit der Nahrungslipide gegenüber den hydrolytischen Verdauungsenzymen (Pankreaslipase) und unterstützen damit die **Fettresorption**. Bei Cholestase (z. B. Gallengangskonkremente) und entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. **Morbus Crohn**) ist die Fettresorption gestört und es kommt zu Fettstühlen. Dabei können Defizite bei der Resorption von essenziellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen auftreten.

Gallensäuren sind nicht nur Abbauprodukte des Cholesterols, sondern auch Regulatoren der endogenen Cholesterolsynthese. Sie **hemmen die HMG-CoA-Reduktase** und verringern damit die Biosynthese (s. Kap. 8.3.5, S. 239).

> Mit der Gallenflüssigkeit werden überwiegend Metaboliten eliminiert, die aufgrund ihrer begrenzten Wasserlöslichkeit nicht renal ausgeschieden werden können. Dies gilt auch für nicht metabolisiertes **Cholesterol**, das in der Gallenflüssigkeit verglichen mit den Gallensäuren jedoch nur in geringen Konzentrationen (Verhältnis 1:15) vor-

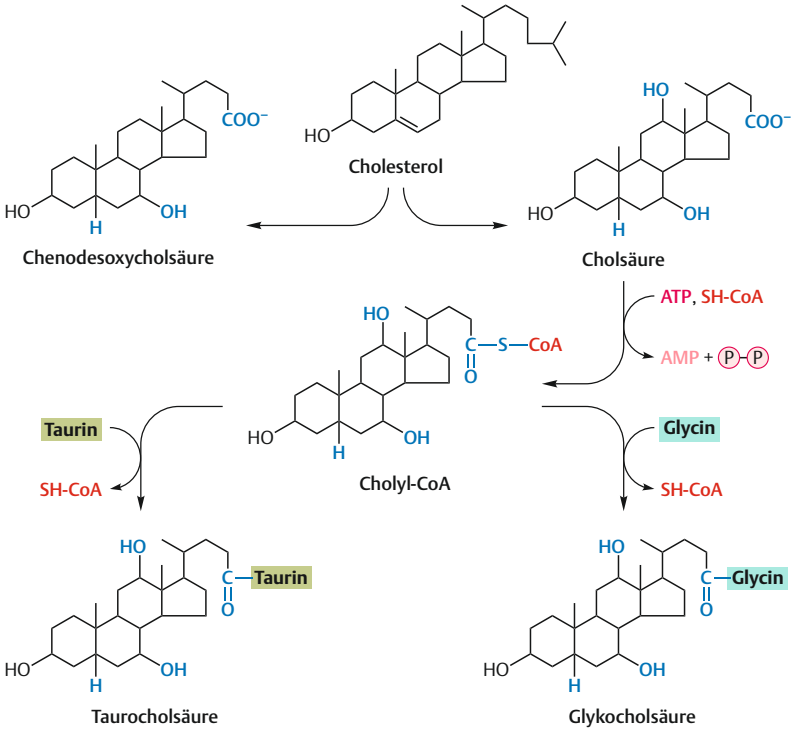


Abb. 8.**18 Biosynthese von Gallensäuren.** Das wasserunlösliche Cholesterol wird in der Leber in hydrophilere Gallensäuren umgewandelt. Dabei werden das Sterangerüst und die Seitenkette durch Einfügen hydrophiler Gruppen (-OH, -COOH) modifiziert. Einzelheiten siehe Text.

kommt. Steigt dieses Verhältnis auf über 1:10 an und verringert sich gleichzeitig die biliäre Konzentration an emulgierenden Phospholipiden, kann Cholesterol auskristallisieren; es entstehen **Cholesterolsteine**. Nicht alle Gallensteine sind jedoch Cholesterolsteine. Dysregulationen in der biliären Ca^{2+}-Homöostase und beim Bilirubinstoffwechsel können ebenfalls zur Konkrementbildung führen. ■

8.5 Lipoproteine

Lipide sind schlecht in Wasser löslich, sie werden deshalb im Blut überwiegend in Form von **Lipoproteinen** transportiert. Eine Ausnahme bilden dabei die freien Fettsäuren. Sie werden im Blut vor allem an **Albumin** gebunden transportiert. Mengenmäßig trägt der Transport von albumingebundenen freien Fettsäuren aber nur zu weniger als 5 % zum Gesamtlipid-Transport im Blut bei.

Alle Lipoproteine bestehen aus:

- **Apolipoproteinen**, die als Transportvehikel fungieren und
- aus den zu transportierenden **Lipiden**.

Als dominierende Lipide kommen Triacylglycerole, Phospholipide, freies Cholesterol und Cholesterolester in Lipoproteinen vor.

Apolipoproteine

Die Apolipoproteine werden in 5 Hauptklassen eingeteilt (A, B, C, D, E), wobei einige Klassen noch weiter untergliedert werden (z. B. C-I, C-II, C-III). Sie erfüllen mehrere Funktionen:

- Strukturbaustein der Lipoproteine (**Lipidtransport**)
- Liganden für Zelloberflächenrezeptoren (**Lipoprotein-Internalisierung**)
- Regulation Lipoprotein-assoziierter Enzyme (**Lipoprotein-Umbau**)

$ApoB_{100}$ vermittelt die Bindung von LDL an den LDL-Rezeptor peripherer Zellen. Veränderungen (Mutationen) in der Struktur des $ApoB_{100}$ oder des LDL-Rezeptors führen demnach zu einer verringerten peripheren Aufnahme von LDL und damit zur Erhöhung des LDL-Cholesterols im Blut.

Die Apolipoproteine **A-I**, **C-I** und **D** aktivieren die Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (**LCAT**).

Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT). Sie trägt zum Umbau der HDL im Blut bei. Das Enzym wird in der **Leber** synthetisiert, ans Blut abgegeben und bindet vor allem auf der Oberfläche des **HDL**. Dort spaltet es einen Acylrest vom Phosphatidylcholin (Lecithin) ab und überträgt diesen auf HDL-gebundenes Cholesterol. Dabei entstehen Cholesterolester und Lysolecithine. Die **Cholesterolester** wandern aufgrund ihres hydrophoben Charakters in den Kern des HDL-Partikels, während die **Lysolecithine** wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit vom HDL abdissoziieren. Dadurch verringert sich der Gehalt des HDL an freiem Cholesterol, sodass das umgebaute HDL als peripherer Cholesterol-Akzeptor fungieren kann (s. Kap. 8.5, S. 262).

Lipoproteinlipase (LPL). In ähnlicher Weise katalysiert die LPL den Umbau der Triacylglycerol-reichen Lipoproteine (**Chylomikronen**, **VLDL**) im Blut. Die LPL ist eine Triacylglycerol-Lipase, die in der **Leber** synthetisiert und durch **Insulin** induziert wird. Mit dem Blut gelangt sie zu den Endothelzellen der Kapillaren, wo sie auf der Zelloberfläche gebunden wird. Aus zirkulierenden Chylomikronen bzw. VLDLs werden Fettsäuren von Triacylglycerolen (TAG) abgespalten, sodass sich deren Gehalt an Triacylglycerolen reduziert.

Einteilung der Lipoproteine des Blutes

Die Zusammensetzung der Lipoproteine bestimmt deren Dichte. Lipidreiche Lipoproteine haben eine geringe Dichte. Durch Zentrifugation menschlichen Blutplasmas in einem Dichtegradienten lassen sich 4 dominierende **Lipoprotein-Klassen** voneinander abgrenzen:

- Chylomikronen (**CM**)
- Very low Density Lipoprotein (**VLDL**)
- Low Density Lipoprotein (**LDL**)
- High Density Lipoprotein (**HDL**)

Neben diesen Hauptklassen gibt es noch weitere Klassen:

- Intermediate Density Lipoproteins (**IDL**), die sich entsprechend ihrer Dichte zwischen VLDL und LDL einordnen und
- Very high Density Lipoproteins (**VHDL**), die eine noch höhere Dichte als HDL aufweisen.

Lipoprotein (a) ist ein separates Lipoprotein, das hinsichtlich seiner Dichte zu den LDL gehört. Es stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar und enthält neben dem $ApoB_{100}$ noch das **Apo(a)**. Über dieses Apolipoprotein ist bisher wenig bekannt, es zeigt aber strukturelle Ähnlichkeit zum Plasminogen. Es kann die Aktivierung von Plasminogen zum Plasmin hemmen und stellt damit ein Bindeglied zwischen Lipoproteinen und Gerinnungssystem dar.

Tab. 8.**4 Strukturparameter verschiedener Lipoproteine**

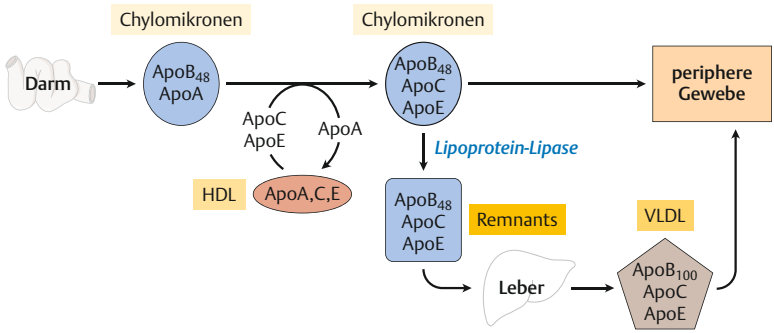
Parameter	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte (g/ml)	0,93	0,93 – 1,01	1,02 – 1,06	1,07 – 1,20
Größe (nm)	1000 nm	30 – 100 nm	15 – 25 nm	5 – 12 nm
Lipid/Protein	98:2	90:10	80:20	60:40
Apoproteine	B_{48}, A, C	C, B_{100}, E	B_{100} (E)	A, C, E
Triglycerole (%)	80	50	5	4
Cholesterol (%)	5	20	50	19

Chylomikronen (CM). Nach einer fettreichen Mahlzeit werden die Nahrungslipide im Darmlumen gespalten und die Spaltprodukte ins **Darmepithel** resorbiert. Dort werden die freien Fettsäuren in **Triacylglycerole** umgewandelt, die dann zu CM zusammengelagert werden. Dazu wird das CM-spezifische **Apolipoprotein B_{48}** benötigt, das nur im Darmepithel gebildet wird. Apolipoprotein B_{48} wird aus der modifizierten mRNA des Apolipoprotein B_{100} synthetisiert, in der durch RNA-Editing ein zusätzliches Stopcodon eingeführt wurde (s. Kap. 14.3.4, S. 414). Nach der Assemblierung der CM gelangen diese nicht direkt ins Blut, sondern in die Lymphkapillaren. Über den Ductus thoracicus werden sie dann langsam ans Blut abgegeben. Durch diesen Mechanismus wird verhindert, dass nach einer lipidreichen Mahlzeit große Mengen an CM gleichzeitig ins Blut gelangen, wodurch eine Fettembolie verursacht werden könnte.

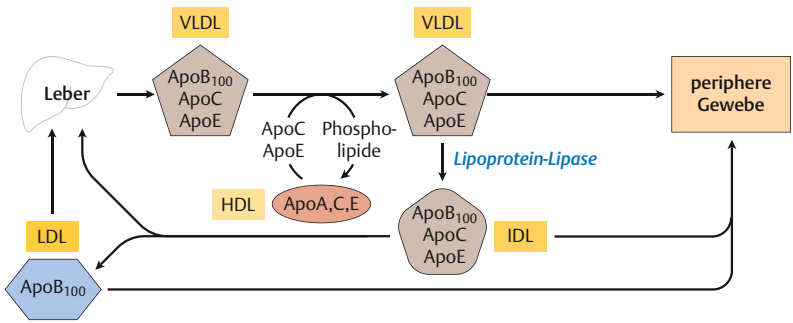
Sobald Chylomikronen im Blut in Kontakt mit anderen Lipoproteinen kommen, tauschen sie mit diesen Lipide und Apolipoproteine aus (Abb. 8.**19a**). Dadurch kommt es zu einer **Umstrukturierung** der CM. Die im Darm synthetisierten Chylomikronen besitzen selbst kaum **ApoC-II**, das als Aktivator der LPL wirkt. Durch den Transfer von ApoC-II vom HDL auf die CM steigt der ApoC-II-Gehalt der CM im Blut jedoch an, sodass sie vermehrt durch die **Lipoprotein-Lipase** (LPL, s. S. 814) angegriffen werden. Dadurch sinkt ihr Gehalt an Triacylglycerolen bis auf 10 % des ursprünglichen Wertes und die Chylomikronen werden zu **Remnants** (Überbleibsel). Diese werden in der Leber umgebaut. CM dienen auf diese Art der Versorgung peripherer Zellen mit Triacylglycerolen, die im Darm resorbiert werden.

Very low Density Lipoproteins (VLDL). Wie die CMs gehören VLDLs zu den Triacylglycerol-reichen Lipoproteinen. Im Gegensatz zu diesen entstehen sie aber nicht im Darm, sondern in der **Leber** (Abb. 8.**19b**). Sie versorgen die peripheren Gewebe mit Triacylglycerolen, die in der Leber synthetisiert wurden. Auch VLDLs tauschen im Blut Lipide und Apoliporoteine mit anderen Lipoproteinen (vor allem mit HDL) aus. Dadurch steigt ebenfalls ihr Gehalt an **ApoC-II**, sodass auch VLDLs gute Substrate für die **Lipoprotein-Lipase** sind. Wirkt dieses Enzym auf die Triacylglycerole der VLDLs, sinkt ihr Triacylglycerolgehalt. Dadurch entstehen **IDLs**, die entweder mit dem Blut wieder zur Leber gelangen oder zu LDL umgebaut werden.

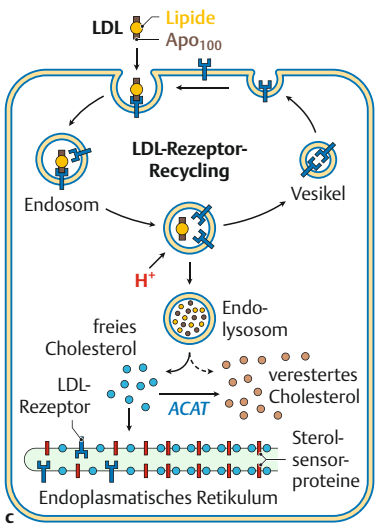
Low Density Lipoproteins (LDL). LDLs werden aus IDLs synthetisiert und dienen der Cholesterolversorgung peripherer Zellen. Dort binden sie an den **LDL-Rezeptor**, werden über Rezeptor-vermittelte Endozytose internalisiert (Abb. 8.**19c**) und so aus dem Blutkreislauf entfernt. Die entstehenden Endosomen verschmelzen mit Lysosomen. Da in **Lysosomen** ein saures Milieu vorherrscht und der pH-Wert im Endolysosom durch aktiven Import von Protonen niedrig gehalten wird, dissoziiert LDL vom Rezeptor ab und wird durch lysosomale Enzyme (Proteasen, Lipasen, Cholesterolester-Hydrolasen mit saurem pH-Optimum) abgebaut. Außerdem wird eine Umstrukturierung der Endosomenmembran eingeleitet, die


Chylomikronen
Chylomikronen
Darm
ApoB48
ApoA
ApoC
ApoE
ApoA
periphere Gewebe
HDL
ApoA,C,E
Lipoprotein-Lipase
ApoB48
ApoC
ApoE
Remnants
VLDL
Leber
ApoB100
ApoC
ApoE

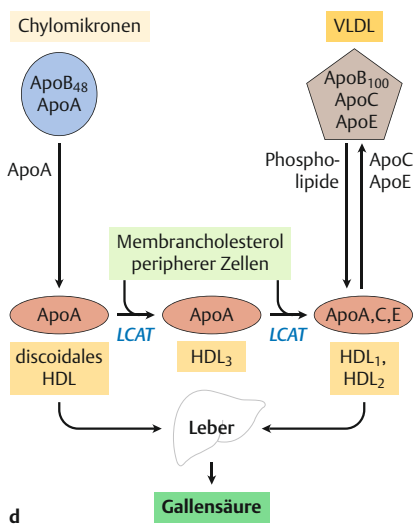
a


VLDL
VLDL
Leber
ApoB100
ApoC
ApoE
periphere Gewebe
ApoC
ApoE
Phospho-
lipide
Lipoprotein-Lipase
HDL
ApoA,C,E
LDL
IDL
ApoB100

b


LDL
Lipide
Apo100
LDL-Rezeptor-
Recycling
Endosom
Vesikel
H+
Endo-
lysosom
freies
Cholesterol
LDL-
Rezeptor
ACAT
verestertes
Cholesterol
Sterol-
sensor-
proteine
Endoplasmatisches Retikulum

c


Chylomikronen
VLDL
ApoB48
ApoA
ApoA
ApoB100
ApoC
ApoE
Phospho-
lipide
ApoC
ApoE
Membrancholesterol
peripherer Zellen
ApoA
LCAT
ApoA
LCAT
ApoA,C,E
discoidales
HDL
HDL3
HDL1,
HDL2
Leber
Gallensäure

d

eine Clusterung der ligandenfreien LDL-Rezeptoren induziert. LDL-Rezeptor-tragende Membranbereiche schnüren sich vom Endolysosom ab und werden zur Zellmembran zurücktransportiert (**LDL-Rezeptor-Recycling**). Hepatozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Entfernung (Clearing) der LDLs aus dem Blut.

Die beim endolysosomalen Abbau des $ApoB_{100}$ entstehenden Aminosäuren gehen in den zellulären Aminosäurepool ein und werden für die zelluläre Proteinbiosynthese verwendet. Aus den LDL-Esterlipiden (Phospholipide, Triacylglycerole, Cholesterolester) werden Fettsäuren abgespalten, die der Energieversorgung der Zelle (Abbau über β-Oxidation) dienen.

Das bei der Hydrolyse der LDL-Cholesterolester entstehende **Cholesterol** unterliegt gemeinsam mit dem freien Cholesterol des LDL einem mehrfachen Schicksal:

- Es wird in die **Membran des ER** integriert und erhöht deren Cholesterolgehalt, der zu Konformationsänderungen der **Cholesterolsensorproteine** SCAP und SREBP führt (s. S. 241). Dadurch wird die Expression wichtiger Enzyme der Cholesterolbiosynthese reprimiert. Gleichzeitig wird die Expression des **LDL-Rezeptors gehemmt**, wodurch kein weiteres LDL internalisiert werden kann.
- Es wird durch die katalytische Aktivität der **ACAT** mit Oleyl-CoA reacyliert und als **Cholesterolester im Zytosol** abgelagert. Diese Cholesterolester sind bei Energiemangel mobilisierbar, indem sie durch zytosolische (neutrale) Cholesterolester-Hydrolasen gespalten werden.
- Cholesterol wird in die Plasmamembran eingebaut, auf extrazelluläres HDL übertragen und durch reversen Cholesteroltransport zur Leber transportiert, um in Form von **Gallensäuren** ausgeschieden zu werden.
- Im Blut kann verestertes Cholesterol mittels **Cholesterol-Transferproteinen** zwischen verschiedenen Lipoproteinen ausgetauscht werden.

Die zelluläre Cholesterolhomöostase ist hochgradig reguliert. Die **Regulation** ist im Wesentlichen auf 3 Rückkopplungsmechanismen in peripheren Zellen zurückzuführen, deren Stellgröße die zelluläre Cholesterolkonzentration ist:

- Regulation der endogenen Cholesterolsynthese,
- Regulation der LDL-Rezeptor-Expression,
- Regulation des LDL-Rezeptor-Recyclings.

High Density Lipoproteins (HDLs). HDL ist eine heterogene Fraktion von Lipoproteinen und kann in 3 Subklassen (HDL_1, HDL_2, HDL_3) unterteilt werden. Vorstufen des HDL (discoidale HDL) werden überwiegend in der Leber und im Darm gebil-

◀ Abb. 8.**19 Stoffwechsel von Lipoproteinen. a** Umbau von Chylomikronen im Blut bei Kontakt mit HDL. **b** Umbau des VLDL im Blut bei Kontakt mit HDL. **c** Stoffwechsel des LDL in peripheren Zellen. **d** Umbau von HDL im Blut und dessen Funktion beim reversen Cholesterol-Transport. Einzelheiten s. Text.

det (Abb. 8.**19d**). Im Blut können Chylomikronen ebenfalls zu discoidalen HDL-Partikeln umgewandelt werden, indem sie die **Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase** (**LCAT**) binden, die von der Leber sezerniert wird. Durch die katalytische Wirkung dieses Enzyms kommt es zu einer Umordnung der Lipoproteinstruktur, sodass aus dem discoidalen HDL das **HDL_3** entsteht. Diese HDL-Subspezies, die einen relativ geringen Gehalt an freiem Cholesterol aufweist, kann überschüssiges Cholesterol aus Biomembranen aufnehmen (= reverser Cholesteroltransport). Im Blut tauscht HDL_3 Lipide (Phopsholipide, Cholesterolester) und Apolipoproteine (ApoE, ApoC) mit anderen Lipoproteinen (vor allem VLDL) aus, wodurch **HDL_1** und **HDL_2** entstehen. In der Leber wird HDL u. a. über Scavenger-Rezeptoren aus dem Blut aufgenommen, das Cholesterol zu Gallensäuren umgewandelt und biliär ausgeschieden.

Obwohl der Anstieg des **LDL-Cholesterols** im Blut als stärkster Risikofaktor für **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** angesehen wird, ist natives LDL nur begrenzt atherogen. Durch oxidative Modifizierung kann LDL jedoch in ein atherogenes Lipoprotein (**oxLDL**) umgewandelt werden, das ohne Rückkoppelungshemmung von Monozyten, Makrophagen und speziellen Glattmuskelzellen internalisiert wird. Der zelluläre Import von **oxLDL** verläuft nicht über den rückkoppelungsgehemmten LDL-Rezeptor, sondern über verschiedene **Scavenger-Rezeptoren**, die keiner Rückkopplungskontrolle unterliegen. Damit ist der Lipidimport nicht mehr von der intrazellulären Cholesterolkonzentration abhängig, wodurch es zu exzessiven intrazellulären Lipidablagerungen kommen kann. Solche lipidbeladenen Zellen werden als **Schaumzellen** bezeichnet. Lagern sich viele Schaumzellen im Subendothelialraum von Arterien ab, kommt es zur Bildung von **Fettstreifen**, die als frühe atherosklerotische Läsionen angesehen werden.

Entsprechend der Oxidationshypothese ist die oxidative Modifizierung von LDL ein zentraler Vorgang bei der Entstehung der **Atherosklerose** (Atherogenese). Dabei ist nicht in erster Linie der oxLDL-Spiegel im Blut bedeutsam. Vielmehr scheinen lokale Oxidationsprozesse, die im Subendothelialraum der Arterien ablaufen, zu einer räumlich begrenzten Erhöhung des oxLDL-Spiegels zu führen. Auf der Basis der Oxidationshypothese hat man gefolgert, dass eine Reduzierung der LDL-Oxidation durch Gabe von **Antioxidanzien** (Vitamin C, Vitamin E) zu einem verringerten Atherosklerose-Risiko führt. Obwohl mehrere Untersuchungen in tierischen Atherosklerose-Modellen diese Hypothese bestätigen, konnten das klinische Studien bislang nicht zweifelsfrei beweisen. Die Studienergebnisse sind jedoch schwer interpretierbar, da aufgrund des langen und komplizierten zeitlichen Verlaufs der Atherogenese die Ausarbeitung eines optimalen Studiendesigns problematisch ist. ■

8.6 Lipidhormone

Hormone (s. Kap. 22) sind extrazelluläre Botenstoffe, die häufig in speziell dafür vorgesehenen Organen (Pankreas, Schilddrüse, Nebenniere) synthetisiert werden. Neben Peptidhormonen und Aminosäurederivaten gibt es auch Lipidhormone. Zu ihnen gehören u. a. die **Steroidhormone** und die **Eicosanoide**.

8.6.1 Steroidhormone

Steroidhormone leiten sich hinsichtlich ihrer Struktur und ihrer Biosynthese vom **Cholesterol** ab. Sie werden vor allem in der **Nebennierenrinde** und den **Gonaden** synthetisiert und wirken als:

- Glukokortikoide (z. B. Cortisol),
- Mineralokortikoide (z. B. Aldosteron),
- Androgene (z. B. Testosteron),
- Östrogene (z. B. Östradiol) und
- Gestagene (z. B. Progesteron).

Synthese und Wirkungen von Steroidhormonen werden in Kap. 22.2.2 (S. 596) besprochen.

8.6.2 Eicosanoide

Eicosanoide sind Lipidhormone, die sich von der **Arachidonsäure** [(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-Eicosa-5,8,11,14-tetraensäure, C_{20}:$\Delta^{5,8,11,14}$(ω6)] ableiten. Prinzipiell unterscheidet man 2 Gruppen von Eicosanoiden:

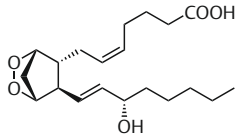
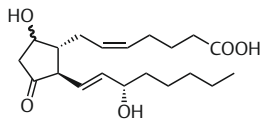
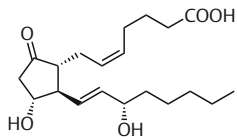
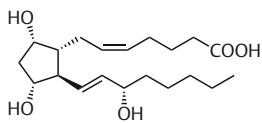
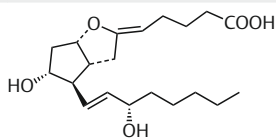
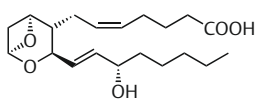
- **zyklische** Eicosanoide (Produkte des Cyclooxygenase-Wegs)
- **aliphatische** Eicosanoide (Produkte des Lipoxygenase- bzw. Cyt-P450-Wegs)

Die Nomenklatur und die chemische Struktur wichtiger Eicosanoide sind in Tab. 8.**5** zusammengefasst. Die biologischen **Wirkungen** der Eicosanoide sind wegen der Rezeptorvielfalt sehr komplex (pleiotrope Hormone):

- Regulation der **Nierenfunktion** (PGE_2, PGI_2),
- **Gerinnungshomöostase** (TxA_2, PGI_2),
- Pathogenese der **Entzündungsreaktion** ($PGF_{2\alpha}$, LTB_4) und
- Pathogenese des **Asthma bronchiale** (LTC_4, LTD_4).

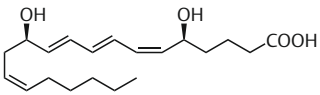
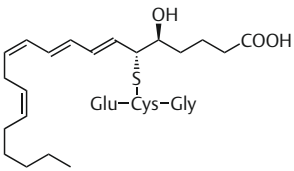
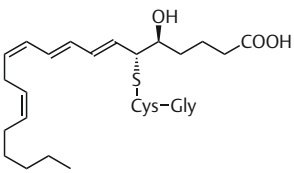
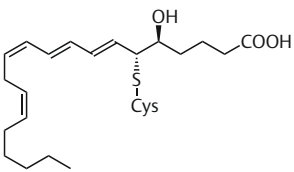
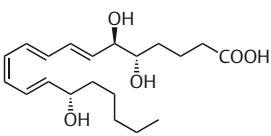
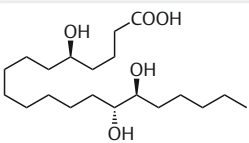
Für die Eicosanoidsynthese wird **freie Arachidonsäure** benötigt, die aber in ruhenden Zellen nur in sehr geringen Konzentrationen vorkommt. Deshalb ist der initiale Schritt der Arachidonsäure-Kaskade die Freisetzung von Arachidonsäure

Tab. 8.**5 Nomenklatur und chemische Struktur verschiedener Eicosanoide.** Die Suffixe kennzeichnen die Anzahl der Doppelbindungen.

Name	Kürzel	Struktur	biologische Bedeutung (Beispiel)
COX			
Prostaglandin H_2	PGH_2		Produkt der COX-Reaktion, Syntheseintermediat
Prostaglandin D_2	PGD_2		Bronchokonstriktion, Schlafregulation
Prostaglandin E_2	PGE_2		Diurese (Niere), Gastroprotektion, Schlafregulation
Prostaglandin $F_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$		Uteruskontraktion, Entzündungsmediator
Prostacyclin	PGI_2		Antithrombose, Vasodilatation, Diurese
Thromboxan A_2	TxA_2		Prothrombose, Vasokonstriktion

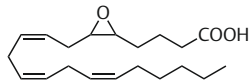
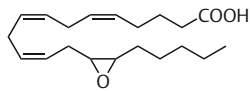
Fortsetzung ►

Tab. 8.5 **Fortsetzung**

Name	Kürzel	Struktur	biologische Bedeutung (Beispiel)
LOX			
Leukotrien B_4	LTB_4		Entzündungsmediator (Chemotaxin)
Leukotrien C_4	LTC_4		Bronchokonstriktion (Asthma bronchiale)
Leukotrien D_4	LTD_4		
Leukotrien E_4	LTE_4		
Lipoxin A_4	LxA_4		Entzündungshemmung (Resolution)
Lipoxin B_4	LxB_4		

Fortsetzung ►

Tab. 8.**5 Fortsetzung**

Name	Kürzel	Struktur	biologische Bedeutung (Beispiel)
Cyt-P450			
5,6-Epoxyeicosanoid	5,6-EET		unklar
14,15-Epoxyeicosanoid	14,15-EET		

COX = Cyclooxygenase-Weg; LOX = Lipoxygenase-Weg; Cyt-P450 = Cytochrom-P450-Weg

aus Membranphospholipiden. Dies geschieht über eine Aktivierung der **Phospholipase A_2** (**PLA_2**). Bei Zellstimulation translozíert dieses Enzym in einer Ca^{2+}-abhängigen Reaktion an Membranen und setzt Arachidonsäure frei (Abb. 8.**20a**). Die PLA_2 kann als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Arachidonsäure-Kaskade angesehen werden.

Steroide (Cortisol, Prednisolon, Dexamethason) induzieren die Synthese von **Annexinen**, die als endogene **Hemmstoffe** der **PLA_2** wirken. Sie verhindern somit den ersten Schritt der Eicosanoidbiosynthese.

Drei Synthesewege. Freie Arachidonsäure kann durch 3 Enzymsysteme zu verschiedenen Eicosanoiden umgesetzt werden (Abb. 8.**20a**):

Cyclooxygenase-Weg (COX). Über diesen Weg werden die klassischen **Prostaglandine**, **Thromboxane** und **Prostacycline** synthetisiert. Dabei wird in der initialen COX-Reaktion die aliphatische Arachidonsäure-Kette zyklisiert, sodass Prostanderivate (charakteristischer Prostanring) entstehen (Tab. 8.**5**). Durch chemische Modifizierung des Prostanringes, die durch verschiedene Enzyme (z. B. PGE_2-Synthase, PGI_2-Synthase) katalysiert wird, entstehen die klassischen Prostaglandine (PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$), das PGI_2 und das TxA_2.

Lipoxygenase-Weg (LOX). Über diesen Weg werden **Hydroperoxyfettsäuren** synthetisiert, die anschließend durch Konjugation mit Glutathion zu **Cysteinylleukotrienen** umgewandelt werden. Dabei entsteht ein System von 3 konjugierten Doppelbindungen, das dieser Hormonklasse ihren Namen gibt. Durch mehrfache LOX-Wirkung können die initial synthetisierten Hydroperoxyfettsäuren zu konjugierten **Tetraenen** (Lipoxinen) umgewandelt werden, die antiinflammatorische Wirkungen entfalten.

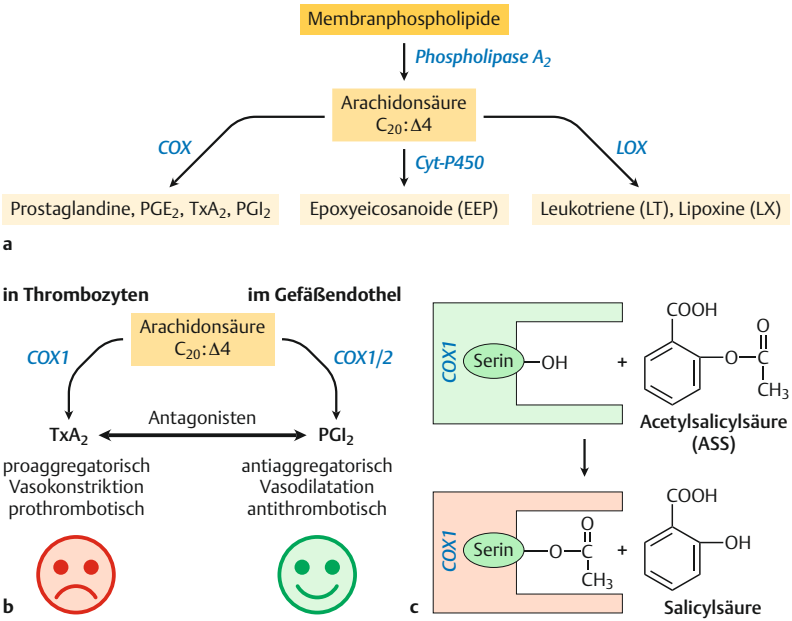


Abb. 8.**20 Arachidonsäure-Kaskade. a** Über die 3 Wege (COX, LOX, Cyt-P450) der Arachidonsäure-Kaskade werden Eicosanoide synthetisiert, die als pleiotrope Hormone fungieren. Die namensgebenden Schlüsselenzyme sind molekulare Angriffspunkte für verschiedene Arzneimittel. **b** Das Gleichgewicht der antagonistisch wirkenden Eicosanoide TxA_2 und PGI_2 reguliert den Vasotonus und die Hämostase. **c** Molekulare Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) als COX1-Hemmer. Einzelheiten s. Text.

Cytochrom-P450-Weg (Cyt-P450). Arachidonsäure wird durch Doppelbindungsepoxidierung zu instabilen Epoxyfettsäuren umgesetzt, die unter physiologischen Bedingungen zu Dihydroxyverbindungen hydrolysieren. Über die biologischen Wirkungen von **Epoxy-** und **Dihydroxyeicosanoiden** ist derzeit noch wenig bekannt.

Prostaglandine. Nach ihrer Freisetzung aus Membranphospholipiden kann Arachidonsäure in der Cyclooxygenase-Reaktion zum PGH_2 umgewandelt werden, wobei 2 Moleküle Sauerstoff benötigt werden. Die **Cyclooxygenase** ist ein Hämoprotein, das mit einer Membranbindungsdomäne in der Membran des ER bzw. in der Kernhülle integriert ist. Es wirkt sowohl als Oxygenase als auch als Peroxidase und liegt als Homodimer vor, wobei ein Monomer katalytisch aktiv ist, während das andere als Regulator fungiert. Es existieren 2 Isoformen der Cyclooxygenase, die als COX1 und COX2 bezeichnet werden.

COX1. Die COX1 wird in vielen Zellen und Geweben konstitutiv exprimiert und ist für die Synthese der „**physiologischen Prostaglandine**" verantwortlich:

- Die **Durchblutung der Magenwand** und damit die Bildung des gastroprotektiven Magenschleims wird durch **PGE_2** reguliert.
- **PGE_2** und **PGI_2** spielen in der Niere eine Rolle bei der Wasserausscheidung (**Diurese**).
- Bei der **Regulation des Schlafes** wirken **PGD_2** und **PGE_2** als Antagonisten. Während PGD_2 das Einschlafen fördert, scheint PGE_2 für die Aufwachreaktion bedeutsam zu sein.
- **$PGF_{2\alpha}$** induziert eine **Uteruskontraktion** und ist für die Einleitung des Geburtsprozesses wichtig.

8

Hemmstoffe der COX1-Reaktion (z. B. Acetylsalicylsäure) hemmen die Synthese der physiologischen Prostaglandine, was einige Nebenwirkungen dieser Medikamente erklärt.

COX2. Im Gegensatz dazu wird die COX2 unter Normalbedingungen in den meisten Zellen nicht exprimiert. Werden **Entzündungszellen** wie Granulozyten oder Makrophagen jedoch durch entzündungserregende Reize stimuliert, kommt es auf transkriptioneller Ebene zu einer Stimulation der COX2-Expression. Die dabei gebildeten „**inflammatorischen Prostaglandine**" spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Entzündung. Sie

- erhöhen die **Durchblutung** im entzündeten Gewebe (Rötung, Erwärmung) durch Vasodilatation,
- verstärken die **Schmerzempfindung** (Dolor) durch Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren,
- induzieren im Gehirn eine Verstellung des Sollwertes der Temperaturhomöostase (**Fieber**).

TxA_2 und PGI_2 sind Antagonisten bei der Regulation des Gefäßtonus und bei der Thrombozytenaggregation. **TxA_2** wird vor allem in Thrombozyten über den COX1-Weg synthetisiert. Es stimuliert die Blutplättchenaggregation und erhöht den Gefäßtonus, wirkt also prothrombotisch. Im Gegensatz dazu hemmt **PGI_2** die Plättchenaggregation und induziert eine Vasodilatation; es wirkt also antithrombotisch. Damit stellen TxA_2 und PGI_2 ein Paar antagonistisch wirkender Eicosanoide dar, die aus einer gemeinsamen Eicosanoidvorstufe (PGH_2) synthetisiert werden (Abb. 8.**20b**).

Obwohl es nur wenige biologisch relevante **Prostaglandine** (z. B. PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, TxA_2, PGI_2) gibt, sind deren Wirkungen sehr vielfältig (pleiotrop). Das liegt vor allem daran, dass für jede Prostaglandinklasse **mehrere Rezeptoren** existieren, die gewebespezifisch exprimiert werden und über unterschiedliche Signalmechanismen vielfältige Wirkungen vermitteln. So wurden bislang vier **PGE_2-Rezeptoren** nachgewiesen, die über G-Protein-gekoppelte Signalkaskaden

teilweise gegensätzliche Effekte auslösen. Für Cysteinylleukotriene wurden bisher 2 unterschiedliche Rezeptoren identifiziert.

Der COX-Hemmstoff **Acetylsalicylsäure** (**ASS**) wird schon seit vielen Jahren als Medikament bei der **Schmerz-** und **Entzündungstherapie** eingesetzt. Prostaglandine, besonders PGE_2, wirken zwar auch als Schmerzmediatoren, wichtiger ist aber ihre indirekte Wirkung bei der Schmerzentstehung: Sie induzieren bei lang anhaltenden Schmerzzuständen eine Sensibilisierung gegen schmerzauslösende Reize, was u. a. darauf zurückzuführen ist, dass PGE_2 die Expression von Membranrezeptoren für andere schmerzauslösende Substanzen erhöht. Um diesen Sensibilisierungseffekt effektiv zu unterdrücken, sollte Aspirin möglichst schnell nach dem Auftreten der ersten Schmerzsymptome eingenommen werden. Der molekulare Wirkmechanismus basiert auf der **Acetylierung eines Serinrestes** am **aktiven Zentrum** der **COX1** und der damit verbundenen Inaktivierung (Abb. 8.**20c**). Die COX2 wird durch ASS ebenfalls beeinflusst. Ihre enzymatische Aktivität wird aber nicht vollständig blockiert, sondern es kommt zu einer Umwandlung des Enzyms in eine LOX. Die COX2 scheint nach einer ASS-Behandlung an der Synthese entzündungshemmender Lipoxine (Tab. 8.**5**) beteiligt zu sein.

ASS und andere COX1-Hemmer werden auch zur **Herzinfarktprophylaxe** eingesetzt. Dies beruht auf der Verschiebung des TxA_2/PGI_2-Quotienten in Richtung PGI_2. Durch die Hemmung der thrombozytären COX1 wird die Thrombozytenaggregation gehemmt und eine Vasodilatation wird induziert. Die ASS-Therapie sollte bei Blutungsneigung jedoch vermieden werden, da gehäuft schwer stillbare Blutungen (z. B. Magenbluten) auftreten können.

Obwohl ASS sehr gut verträglich ist, besitzt es eine Reihe von **Nebenwirkungen**. So sollte die ASS-Gabe bei Patienten mit **chronischem Nierenleiden** nur unter strenger Indikation erfolgen, da die Diurese durch die COX1-Produkte PGE_2 und PGI_2 reguliert wird. Problematisch ist auch die ASS-Gabe bei Patienten mit **chronischer Gastritis** bzw. **Magenulkus**. ASS verursacht eine **Hemmung der gastrischen PGE_2-Synthese**, wodurch die Durchblutung der Magenschleimhaut verringert wird. Infolgedessen sinkt der gastroprotektive Effekt des Magenschleims, dadurch können die Magenproteasen (z. B. Pepsin) die Magenwand angreifen (Selbstverdauung). Betrifft die Proteolyse auch die tieferen Schichten der Magenschleimhaut, können Arterien reißen, sodass es zum Magenbluten kommt. ASS-induziertes Magenbluten ist besonders gefährlich, da die Thrombozytenaggregation durch ASS verringert ist und damit die endogene Blutgerinnung verzögert einsetzt.

Nachdem man erkannt hatte, dass die inflammatorischen Prostaglandine vor allem durch die COX2 synthetisiert werden, entwickelte man COX2-spezifische Hemmstoffe, die **COXIBe**. Diese Medikamente gehören zu den meist verkauften Arzneimitteln und zeichnen sich durch hohe Wirksamkeit gegen **Rheuma** und gute Verträglichkeit aus. In ausgedehnten klinischen Studien wurde allerdings festgestellt, dass die Therapie mit bestimmten COXIB-Derivaten zu einer **Erhöhung der Herzinfarktrate** führt. Grund dafür könnte die Hemmung der COX2-abhängigen PGI_2-

Bildung im Gefäßendothel sein, wodurch der TxA_2/PGI_2-Quotient ansteigt. Deshalb sollte vor einer COXIB-Therapie das individuelle Herzinfarktrisiko eines Patienten abgeschätzt werden. ■

Isoprostane. Die verschiedenen durch die COX-Reaktion gebildeten Prostaglandine haben eine definierte chemische Struktur. Bei der **nicht enzymatischen Lipidperoxidation** entstehen jedoch viele verschiedene Prostaglandin-Isomere, die als Isoprostane bezeichnet werden. Obwohl heute noch nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, dass einige dieser Isoprostane auch spezifische biologische Aktivitäten entfalten, betrachtet man Isoprostane vorwiegend als **endogene Marker** für das Ausmaß der systemischen Lipidperoxidation eines Organismus.

8

Leukotrien- und Lipoxinsynthese. **Lipoxygenasen** sind Fettsäure-Dioxygenasen, die mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu Hydroperoxyderivaten umwandeln. Beim Menschen gibt es 6 funktionelle LOX-Isoenzyme.

5-LOX. Die 5-LOX oxygeniert Arachidonsäure zunächst zur 5-**H**ydro**p**eroxy-6E,8*Z*,11*Z*,14*Z*-**e**icosa**t**etra**e**nsäure (**5-HpETE**) und lagert diese anschließend zum Leukotrien A_4 (LTA_4) um (Tab. 8.**5**). LTA_4 kann entweder durch die LTA_4-Hydrolase zum LTB_4 hydrolysiert werden oder wird mit Glutathion zum LTC_4 konjugiert. Durch sukzessive Abspaltung von Glutamat und Glycin entstehen aus LTC_4 dann die Leukotriene D_4 und E_4.

LTB_4 ist ein **Entzündungsmediator** und wirkt in sehr geringen Konzentrationen chemotaktisch auf Entzündungszellen. Die **Cysteinylleukotriene** (LTC_4, D_4, E_4) verursachen eine lang anhaltende **Bronchokonstriktion** und sind für die Pathogenese des **Asthma bronchiale** bedeutsam. Hemmstoffe der Leukotriensynthese und Antagonisten von Leukotrien-Rezeptoren werden bei der Behandlung bestimmter Formen des Asthma bronchiale eingesetzt.

Etwa 20 % aller Asthmaanfälle werden durch die Einnahme von ASS oder ähnlich wirkenden nicht steroidalen Entzündungshemmern ausgelöst. Die Pathogenese des **ASS-induzierten Asthmas** ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird aber angenommen, dass die Blockierung des COX-Weges der Arachidonsäure-Kaskade (Abb. 8.**20a**) bei gleichbleibender Freisetzung von Arachidonsäure und vorhandener Expression der 5-LOX dazu führt, dass vermehrt Cysteinylleukotriene gebildet werden, die dann den akuten Asthmaanfall auslösen. ■

Andere LOX-Isoformen. An der Biosynthese von **Lipoxinen** sind andere LOX-Isoformen (z. B. **12/15-LOX**) beteiligt (Tab. 8.**5**). Diese Gewebehormone tragen bei Entzündungen zum **Heilungsprozess** bei und sorgen u. a. dafür, dass Zelltrümmer und abgestorbene Granulozyten, die in der akuten Phase der Entzündungsreaktion entstanden sind, von eingewanderten Monozyten phagozytiert werden, sodass Reparaturprozesse besser ablaufen können.

In der **Haut** werden verschiedene LOX-Isoenzyme exprimiert. Verhindert man bei Mäusen durch Geninaktivierung die Expression dieser Enzyme, kommt es postnatal zu einem gesteigerten Wasserverlust und zum Tod der Neugeborenen durch Dehydratisierung. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlussfolgert, dass epidermale LOX-Isoformen für die Entstehung der Hautbarriere bedeutsam sind. Mutationsanalysen bei Menschen, die an **Ichthyosen** leiden, belegen eine wichtige Rolle von LOXs im **Lipidstoffwechsel der Haut**.

Abbau von Eicosanoiden. Eicosanoide werden über verschiedene Mechanismen abgebaut und verlieren dabei ihre Wirkung. Die Fettsäurekette der **Prostaglandine** wird z. B. durch ω-Oxidation (Oxidation der endständigen CH_3-Gruppe der Fettsäure zur COOH-Gruppe) modifiziert und dann durch peroxisomale β-Oxidation verkürzt. Es entstehen Dinorprostaglandine, die dann als freie Säuren oder als Glucuronid-Derivate im **Urin** ausgeschieden werden. Im Gegensatz dazu werden die Abbauprodukte der **Leukotriene** überwiegend **biliär** eliminiert.

8.6.3 Sphingolipide

Sphingolipide wurden lange Zeit nur als Bestandteile von Biomembranen betrachtet. Seit einigen Jahren weiß man jedoch, dass Sphingosin-Derivate auch als **Signalmoleküle** wirken können. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von **Zellwachstum**, **Zelldifferenzierung** und **Apoptose**.

- **Ceramide** (Abb. 8.**6b**) fungieren als **pro-apoptotische** Mediatoren.
- **Sphingosin-1-phosphat** (**S1P**) wirkt **anti-apoptotisch**.

Der intrazelluläre **Ceramid:S1P-Quotient** ist damit für das Schicksal der Zelle von besonderer Bedeutung. Aus den pro- bzw. anti-apoptotischen Eigenschaften der Sphingolipide ergeben sich möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Krebsmedikamenten.

S1P ist auch an der Regulation anderer zellphysiologischer Prozesse beteiligt. Es fungiert als intrazelluläres Signalmolekül (2. Botenstoff), kann aber auch nach extrazellulär abgegeben werden und als Hormon über die Bindung an S1P-Rezeptoren auf andere Zellen wirken. Bisher sind 5 verschiedene S1P-Rezeptoren ($S1P_1$-$S1P_5$) bekannt, die über G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signalketten den Stoffwechsel von Zielzellen verändern. Dabei kommt es zur Freisetzung intrazellulärer Botenstoffe (cAMP, IP_3, Ca^{2+}), zur Modifizierung der Genexpression und zu Veränderungen am Zytoskelett. Zu den rezeptorvermittelten Funktionen von S1P zählen Zellmigration, Differenzierung und Zellwachstum.

9 Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus

Bruno Christ

Der **anaerobe** Abbau der Kohlenhydrate durch die Glykolyse endet im **Pyruvat**. Unter **aeroben Bedingungen** wird das Pyruvat zunächst zum Acetyl-Coenzym A (**Acetyl-CoA**) umgewandelt. Diese Reaktion wird durch den **Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex** katalysiert.
Acetyl-CoA entsteht ebenfalls beim Fettsäureabbau und beim Abbau einiger Aminosäuren. Es wird im **Citratzyklus**, der auch unter dem Namen Krebs-Zyklus oder Tricarbonsäure-Zyklus (TCA-Zyklus) bekannt ist, vollständig zu **CO_2** abgebaut.
Die Bildung von Acetyl-CoA und dessen Abbau finden in der **mitochondrialen Matrix** statt. Beim Abbau entstehen Reduktionsäquivalente, die in der **Atmungskette** unter Bildung von **ATP** reoxidiert werden und dadurch über 95 % der menschlichen Energie liefern.

9.1 Bildung von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA)

Acetyl-CoA entsteht durch:
- den Abbau von Kohlenhydraten im Rahmen der Glykolyse,
- den Abbau von Fettsäuren über die β-Oxidation sowie
- durch den Abbau von Aminosäuren.

Es wird anschließend im **Citratzyklus** und in der Atmungskette (s. Kap. 10, S. 285) als gemeinsame Abbaustrecke vollständig zu **Kohlendioxid** und **Wasser** oxidiert. Das Acetyl-CoA nimmt damit eine zentrale Stellung im Stoffwechsel ein, da es Ausgangssubstrat z. B. für die Synthese von Fettsäuren und Steroiden wie Cholesterin, Gallensäuren und Steroidhormonen ist (Abb. 9.**1**).

Im **Coenzym A** (CoA) ist das am C3-Atom der Ribose phosphorylierte **Adenosindiphosphat** (ADP) über eine Esterbindung der Phosphorsäure am C5-Atom mit einer Hydroxylgruppe der **Pantothensäure** verknüpft. Diese wiederum ist in einer Säureamidbindung mit **β-Mercaptoethylamin** verbunden. Die reaktive Thiol-(SH-) Gruppe des β-Mercaptoethylamins ist im Acetyl-CoA mit der Carboxylgruppe der Essigsäure als Thioester (**aktivierte Essigsäure**) verknüpft (Abb. 9.**2**). Die Synthese des Acetyl-CoA aus Pyruvat wird durch den **Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex** katalysiert.

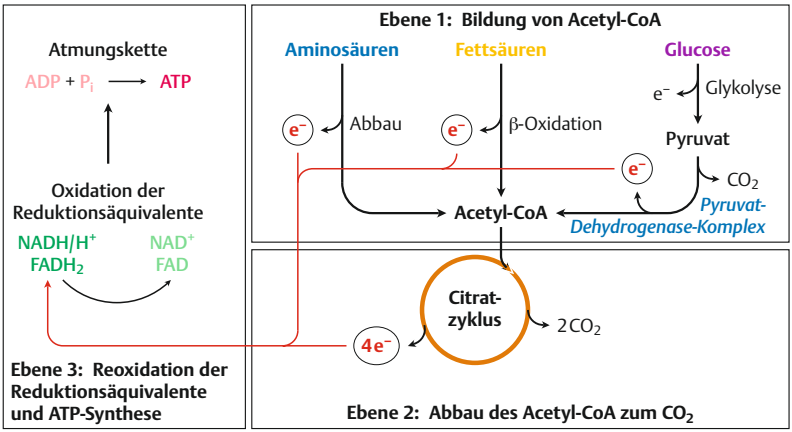


Abb. 9.**1 Die 3 Ebenen des Abbaus von Kohlenhydraten, Fettsäuren und Aminosäuren.**

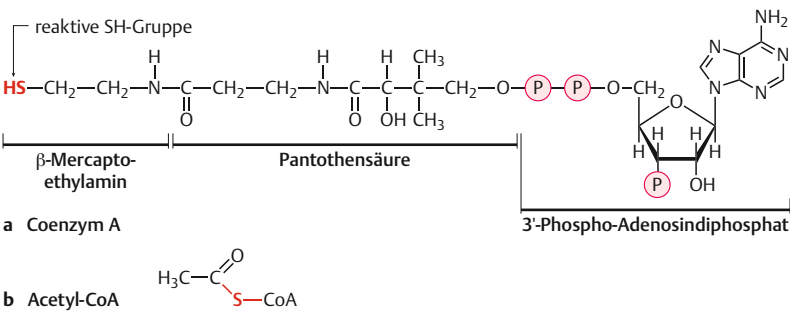
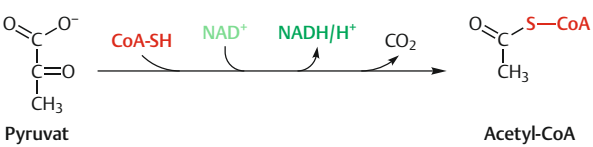


Abb. 9.**2 Coenzym A (CoA). a** Coenzym A. **b** Acetyl-CoA. Einzelheiten s. Text.

9.1.1 Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex

Zusammengefasst katalysiert der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex die **oxidative Decarboxylierung** von Pyruvat zu Acetyl-CoA unter Bildung von NADH + H^+ aus NAD^+. Diese Reaktion ist irreversibel.



Der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex ist ein in den Mitochondrien lokalisierter **Multienzymkomplex**, der 3 unterschiedliche enzymatische Aktivitäten (E1 – E3) aufweist und 5 Coenzyme (Thiaminpyrophosphat, Liponsäure, FAD, CoA, NAD^+) benötigt. Jede der 3 Aktivitäten liegt in mehreren Kopien im Komplex vor:

- etwa 30 Untereinheiten **E1** (eigentliche **Pyruvat-Dehydrogenase**),
- 60 Untereinheiten **E2** (**Dihydrolipoyl-Transacetylase**) und
- 6 Untereinheiten **E3** (**Dihydrolipoyl-Dehydrogenase**).

Die Bildung des Acetyl-CoA aus Pyruvat verläuft in 3 Schritten: Decarboxylierung, Oxidation und Übertragung des in der Reaktion entstandenen Acetylrestes auf CoA.

Decarboxylierung. Die Enzymaktivität **E1** (Pyruvat-Dehydrogenase) katalysiert die Decarboxylierung des Pyruvats. Dabei bindet Pyruvat an das Carbanion des Thiaminpyrophosphats (Abb. 9.**3c**), das Coenzym der E1-Aktivität. Nach Decarboxylierung entsteht **Hydroxyethyl-Thiaminpyrophosphat** (Abb. 9.**3a**).

Oxidation. Die Hydroxylgruppe des Hydroxyethylrestes wird zur Carboxylgruppe oxidiert. Dabei entstehen der Acetylrest und 2 Elektronen, die auf das oxidierte **Liponamid** übertragen werden (Abb. 9.**3b**). Die Liponsäure (Abb. 9.**3d**) ist die pros-

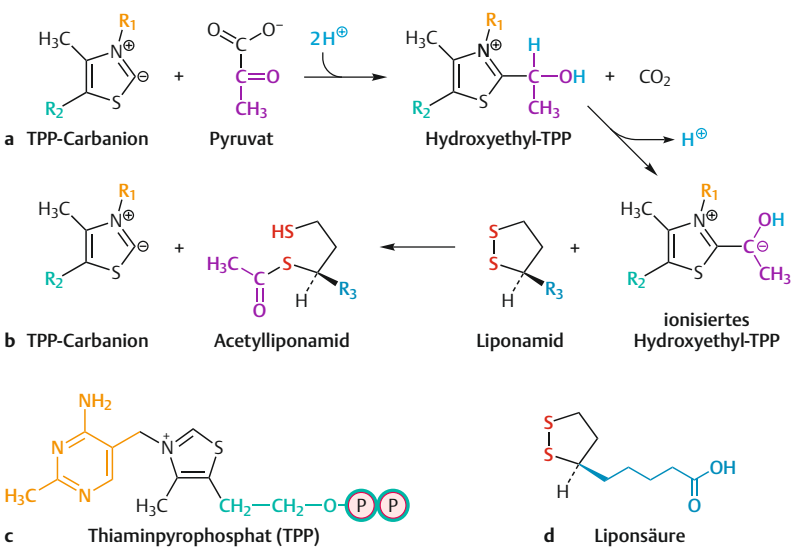


Abb. 9.**3 E1-Aktivität des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes.** Decarboxylierung des Pyruvats. **a** Bildung des Hydroxyethyl-Thiaminpyrophosphats. **b** Übertragung des Acetylrestes auf Liponamid. **c** Thiaminpyrophosphat (TPP). **d** Liponsäure.

thetische Gruppe der enzymatischen Aktivität **E2** (Dihydrolipoyl-Transacetylase). Sie ist in einer Säureamidbindung mit einem Lysylrest der Transacetylase kovalent verknüpft (Liponamid). Die oxidierte Form des Liponamids enthält eine Disulfidgruppe, die bei der Aufnahme des Acetylrestes vom Thiaminpyrophosphat zur Disulfhydrylform reduziert wird. In dieser ebenfalls von der **E1**-Aktivität des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes katalysierten Reaktion entsteht das **Acetylliponamid** (Abb. 9.**3b**).

Übertragung des Acetylrests. Im Acetylliponamid ist der Acetylrest in einer Thioesterbindung mit dem Liponamid verbunden. Die für die Bildung der energiereichen Thioesterbindung erforderliche Energie stammt ursprünglich aus der Oxidation der Hydroxylgruppe des Hydroxyethyl-Thiaminpyrophosphats. Bei der nun folgenden Übertragung des Acetylrestes auf Coenzym A durch die Dihydrolipoyl-Transacetylase (**E2**) bleibt diese Energie in Form des **aktivierten Acetylrests** erhalten (Abb. 9.**4**).

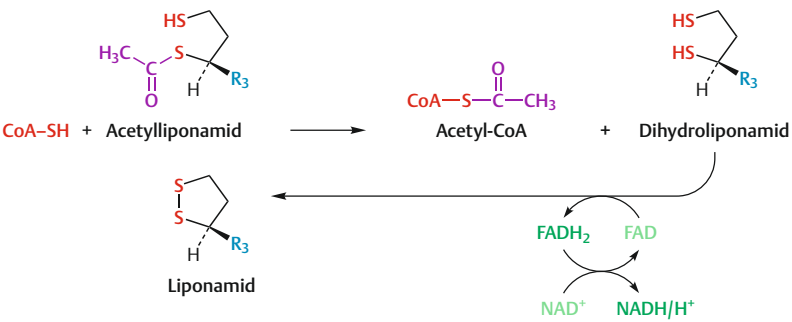


Abb. 9.**4 E2- und E3-Aktivität des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes.** Bildung von Acetyl-CoA durch die E2-Aktivität und Regeneration von Liponamid durch die E3-Aktivität.

Regeneration des Liponamids. Die abschließende Reaktion dient der Regeneration des oxidierten Liponamids aus Dihydroliponamid, das in der Dehydrogenase-Reaktion entstanden ist. Dazu überträgt die Aktivität **E3** (Dihydrolipoyl-Dehydrogenase) Elektronen vom Dihydroliponamid zunächst auf **FAD**, das als prosthetische Gruppe am Enzym gebunden ist, und dann vom FAD auf **NAD^+** (Abb. 9.**4**). Das dabei entstehende **NADH + H^+** wird in der **Atmungskette** für die Synthese von ATP verwendet (s. Kap. 10, S. 285).

Die oxidative Decarboxylierung des Pyruvats ist eine komplexe Reaktion. Die Vereinigung der katalysierenden enzymatischen Aktivitäten der Teilreaktionen in einem Enzymkomplex garantiert die schnelle Umsetzung der Zwischenprodukte und die gerichtete Reaktionsfolge zum Acetyl-CoA. Dabei verlassen die Zwischenprodukte den Enzymkomplex nicht. Die

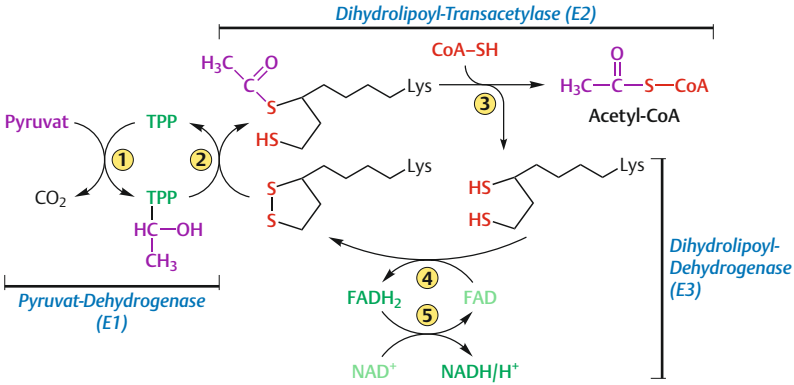


Abb. 9.**5 Oxidative Decarboxylierung von Pyruvat durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex.** Der Komplex enthält 3 unterschiedliche enzymatische Aktivitäten. E1 katalysiert die Decarboxylierung und Bindung an Thiaminpyrophosphat (TPP) ①. Das entstehende Hydroxyethyl-Thiaminpyrophosphat wird oxidiert, die dabei entstehenden Elektronen und der Acetylrest auf oxidierte Liponsäure, das Coenzym der Aktivität E2, übertragen ②. E2 überträgt den Acetylrest aus dem gebildeten Acetyllipoat auf das Coenzym A, sodass Acetyl-CoA entsteht ③. Die oxidierte Form der Liponsäure wird durch die Übertragung der Elektronen auf FAD, die prosthetische Gruppe der Aktivität E3, regeneriert ④. Von hier werden die Elektronen ebenfalls durch E3 schließlich auf NAD^+ übertragen ⑤.

Liponsäure in der Aktivität E2 fungiert als Arm, der Elektronen und die Acetylgruppe von E1 übernimmt und auf E3 überträgt (Abb. 9.**5**). Ein ähnlicher Mechanismus mit z. B. Biotin als „Arm“ ist in Enzymen wie der Acetyl-CoA-Carboxylase (s. Kap. 11.1.3, S. 308) zu finden.

9.1.2 Regulation des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes

Allosterische Regulation und kovalente Modifikation

Die Bildung von Acetyl-CoA durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex ist eine zentrale Reaktion des Stoffwechsels.

Bei niedriger Energieladung der Zelle dient der Abbau von Kohlenhydraten über die Glykolyse und die Bildung von Acetyl-CoA mit dessen vollständiger Oxidation im Citratzyklus der Bereitstellung von Energie in Form von ATP. Dies erfordert einen hohen Umsatz von Pyruvat durch die PDH. Bei hoher Energieladung der Zelle hingegen kann durch die Verminderung des Pyruvatumsatzes durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex Glucose für andere Stoffwechselleistungen eingespart werden. Entsprechend wird der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex streng allosterisch reguliert durch die Reaktionsprodukte Acetyl-CoA und NADH:

- **Acetyl-CoA** ist ein allosterischer **Inhibitor** der Transacetylase-Aktivität (E2),
- **NADH** hemmt die Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (E3).

Daneben wird die Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität (E1) auch durch kovalente Modifikation reguliert:

- Die **Phosphorylierung** eines Serinrestes in der E1-Untereinheit durch eine Kinase, die mit der Untereinheit E2 assoziiert ist, inaktiviert E1. Die Kinase wird durch ADP und Pyruvat allosterisch inhibiert und durch ATP aktiviert.
- Die **Dephosphorylierung** des Serins durch eine mit dem Komplex assoziierte Phosphatase führt hingegen zur Aktivierung von E1.

Insgesamt führt also das Vorliegen hoher Konzentrationen an Pyruvat und ADP, d. h. bei niedriger Energieladung der Zelle, zur Aktivierung des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes. Hohe Konzentrationen an Acetyl-CoA, NADH und ATP, die eine hohe Energieladung signalisieren, führen zur Inaktivierung des Komplexes.

Hormonelle Regulation

In Organen wie der Leber und im Fettgewebe wird der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zusätzlich noch hormonell reguliert:

- Die Stimulation des **α-adrenergen Rezeptors** in der Leber aktiviert den IP_3-Signalweg (s. S. 550). Die daraufhin ansteigenden Ca^{2+}-Konzentrationen bewirken die Aktivierung der mit dem Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex assoziierten Phosphatase und somit die Dephosphorylierung und Aktivierung der Pyruvat-Dehydrogenase (E1).
- In der Leber und im Fettgewebe, wo Fettsäuresynthese stattfindet, aktiviert **Insulin** die Phosphatase. Die nachfolgende Aktivierung des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes führt zur vermehrten Bildung von Acetyl-CoA aus Glucose als Vorstufe für die Fettsäuresynthese (s. Kap. 8.3.1, S. 229). Somit bewirkt Insulin letztlich die Umwandlung von Glucose in Fettsäuren (Abb. 9.**6**).

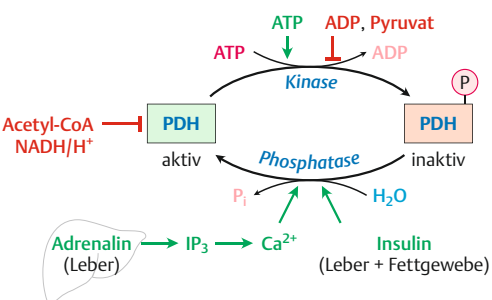


Abb. 9.**6 Regulation des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes.** Einzelheiten s. Text. rot: inhibiert; grün: aktiviert.

9.2 Citratzyklus

Acetyl-CoA wird im Citratzyklus vollständig zu **CO_2** abgebaut. Dabei entstehende Reduktionsäquivalente werden in der Atmungskette weiter umgesetzt und zur **ATP-Synthese** genutzt. Die Regulation dieser Stoffwechselleistungen erfolgt zum einen über den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zum anderen über die Citrat-Synthase, die Isocitrat-Dehydrogenase und den α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex.
Zwischenprodukte, die dem Citratzyklus für die Biosynthese von Metaboliten entzogen werden, werden durch anaplerotische Reaktionen wieder aufgefüllt.

Die vollständige Oxidation des in der Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion entstandenen Acetyl-CoA zu CO_2 erfolgt in einer Reihe von zyklischen Reaktionsschritten, dem Citratzyklus:

- Zunächst wird die Acetylgruppe des Acetyl-CoA auf **Oxalacetat** mit 4 C-Atomen übertragen.
- Daraus entsteht das **Citrat** mit nun 6 C-Atomen.
- Durch Decarboxylierung entsteht daraus das **α-Ketoglutarat** mit 5 C-Atomen.
- Nach erneuter Decarboxylierung wird das **Succinat** (4 C-Atome) gebildet.
- Durch 3 weitere Reaktionen wird das Succinat wieder in **Oxalacetat** überführt. Dieses steht erneut für die Aufnahme eines Acetylrestes aus Acetyl-CoA zur Verfügung.

Vier der Reaktionen des Zyklus sind **Oxidationsreaktionen**, bei denen die Oxidationsenergie in Form der Reduktionsäquivalente **NADH + H^+** und **$FADH_2$** gespeichert wird. Die Elektronen werden an die Atmungskette weitergegeben und zur Synthese von ATP genutzt. In einer Reaktion entsteht **GTP**, das zur Bildung von ATP verwendet wird.

9.2.1 Einzelreaktionen

Der oxidative Abbau des Acetylrestes zu CO_2 erfordert 8 Einzelschritte (Abb. 9.**7**), die in der Matrix der **Mitochondrien** lokalisiert sind.

1. Im ersten Schritt wird der Acetylrest vom Acetyl-CoA auf **Oxalacetat** übertragen. In der durch die **Citrat-Synthase** katalysierten Reaktion entsteht **Citrat**. Diese Reaktion ist irreversibel.
2. Citrat wird zu **Isocitrat** umgewandelt. In dieser durch die **Aconitase** katalysierten Reaktion entsteht zunächst durch Wasserabspaltung cis-Aconitat, das dann wieder durch Wasseranlagerung zum Isocitrat umgewandelt wird.

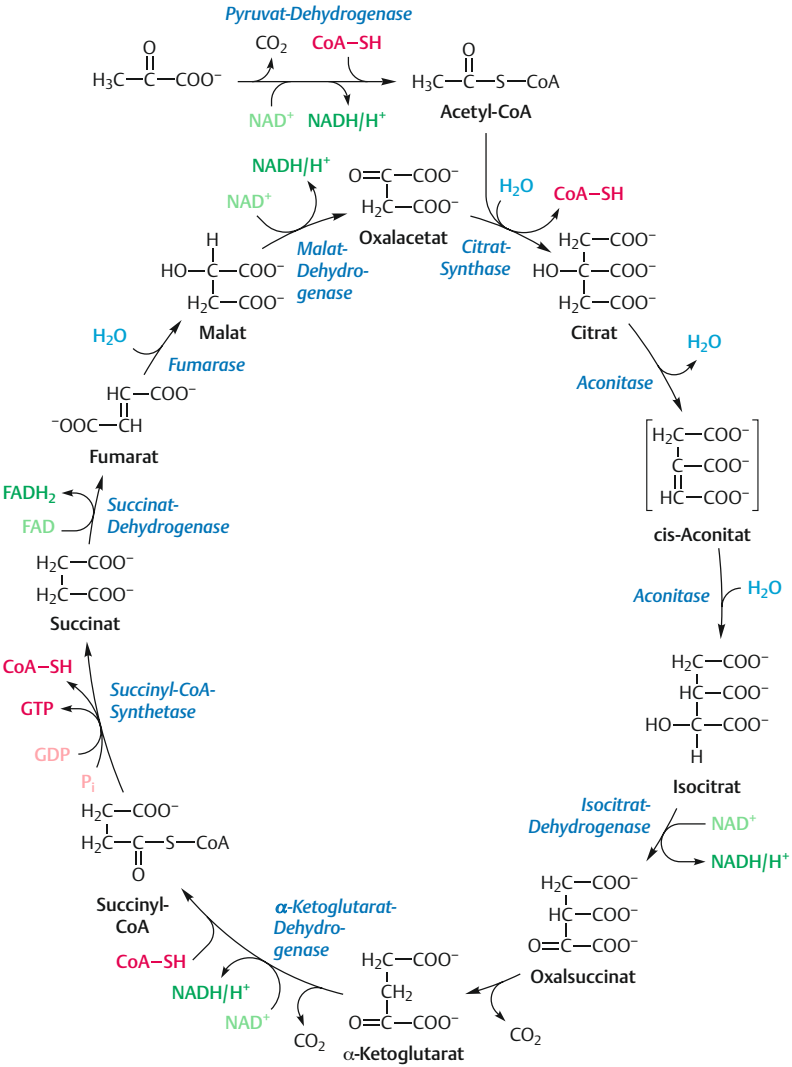


Abb. 9.7 **Die Einzelschritte des Citratzyklus.** Acetyl-CoA, das aus der Reaktion des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes oder der β-Oxidation stammt, wird im Citratzyklus vollständig zu CO_2 oxidiert. Die dabei freigesetzte Energie wird in Form der Reduktionsäquivalente NADH + H^+ und $FADH_2$ an die Atmungskette zur Synthese von ATP weitergegeben. Durch Substratkettenphosphorylierung entsteht im Citratzyklus auch ein GTP, das ebenfalls in ATP umgewandelt werden kann.

Die Aconitase kommt in 2 Isoformen vor. Das **mitochondriale Enzym** wandelt Citrat im Rahmen des Citratzyklus in Isocitrat um. Die **zytosolische Isoform** spielt eine wichtige Rolle:

- bei der **Bereitstellung von Isocitrat**, das in der Isocitrat-Dehydrogenase-Reaktion zur Bildung von NADPH + H^+ für anabole Stoffwechselleistungen, wie z. B. die Fettsäuresynthese, benötigt wird;
- als Regulator der zellulären **Eisenhomöostase**.

Bei niedrigen Eisenkonzentrationen verliert die Aconitase ihre enzymatische Aktivität und erlangt Eigenschaften als RNA-bindendes Protein (**IRP** = Iron Response Element binding Protein). Die Bindung an eine spezifische Erkennungssequenz (**IRE** = Iron Response Element) in der 5'-nichttranslatierten Region der mRNA des Ferritins bewirkt die Hemmung der Translation der Ferritin-mRNA. Gleichzeitig wird die mRNA des Transferrin-Rezeptors durch Bindung des IRP an die Erkennungssequenz in der 3'-nichttranslatierten Region stabilisiert. Auf diese Weise wird einerseits die Eisenspeicherung an Ferritin verringert, andererseits wird vermehrt Eisen über den Transferrin-Rezeptor aufgenommen und so niedrige zelluläre Eisenspiegel aufgefüllt.

3. Unter Abspaltung von CO_2 wird in einer NAD^+-abhängigen Reaktion Isocitrat zum **α-Ketoglutarat** oxidiert. Diese irreversible Reaktion wird von der **Isocitrat-Dehydrogenase** katalysiert. Zunächst wird Isocitrat unter Bildung von NADH + H^+ zum **Oxalsuccinat** oxidiert. Daraus entsteht durch spontane Decarboxylierung das α-Ketoglutarat, das auch als 2-Oxoglutarat bekannt ist.
4. α-Ketoglutarat wird durch den **α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex** in einer irreversiblen Reaktion zu **Succinyl-CoA** und CO_2 oxidiert. Der Mechanismus dieser Reaktionsfolge entspricht der Reaktion des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes und ebenso wie bei der Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion sind Thiaminpyrophosphat, Liponamid, CoA, FAD und NAD^+ Coenzyme des α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes. Bei dieser Reaktion entsteht also auch NADH + H^+.
5. Die **Succinyl-CoA-Snthetase** katalysiert die Hydrolyse der Thioesterbindung im Succinyl-CoA. Aus dem Succinyl-CoA entsteht **Succinat**. Die bei der Hydrolyse frei werdende Energie wird für die Synthese von GTP aus GDP und P_i verwertet. Nach der Reaktion:
   GTP + ADP ⟶ GDP + ATP
   kann ATP aus GTP gebildet werden. Die Bildung von GTP in der Reaktion der Succinyl-CoA-Synthetase entspricht einer Substratkettenphosphorylierung (s. auch Kap. 7.3.3, S. 179).
6. Die **Succinat-Dehydrogenase** oxidiert Succinat zum **Fumarat**. FAD ist die prosthetische Gruppe der Succinat-Dehydrogenase und übernimmt die bei der Oxidation gebildeten Elektronen. Das Enzym ist in der inneren Mitochondrienmembran verankert und entspricht dem Komplex II der Atmungskette (s. Kap. 10.1.1, S. 286).
7. Die **Fumarase** katalysiert die Wasseranlagerung an Fumarat, sodass daraus **Malat** entsteht.
8. Malat wird durch die **Malat-Dehydrogenase** in einer NAD^+-abhängigen Reaktion zu **Oxalacetat** oxidiert. Damit steht Oxalacetat als Akzeptor für einen weiteren Acetylrest erneut zur Verfügung.

9.2.2 Energieausbeute der Acetyl-CoA-Oxidation im Citratzyklus

Der oxidative Abbau von Acetyl-CoA im Citratzyklus liefert an 3 Stellen Reduktionsäquivalente in Form von NADH + H^+ und an einer Stelle $FADH_2$. In der Atmungskette werden pro Mol NADH + H^+ 2,5 Mol ATP gebildet, also insgesamt 7,5 Mol ATP. $FADH_2$ liefert zusätzlich 1,5 Mol ATP. Rechnet man das durch Substratkettenphosphorylierung im Citratzyklus entstehende GTP (ATP) hinzu, erhält man **10 Mol ATP pro Acetyl-CoA**.

Legt man Glucose als Ausgangssubstrat für die Bildung von Acetyl-CoA beim Abbau durch die Glykolyse und anschließende Oxidation zu CO_2 im Citratzyklus nach der Reaktionsgleichung

$$C_6H_{12}O_2 + 6\ O_2 \longrightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O$$

zugrunde, berechnet sich die Energieausbeute wie folgt (s. auch Kap. 7.3.3, S. 179 u. Tab. 9.**1**):

- Die in der **Glykolyse** entstehenden Reduktionsäquivalente (**NADH + H^+**) liefern entweder 1,5 oder 2,5 Mol ATP, je nachdem, welches Transportsystem für den

Tab. 9.**1 Reaktionen, die beim Abbau von Glucose zu CO_2 Reduktionsäquivalente liefern, und stöchiometrische Bildung von ATP**

Substrat	Produkt	Anzahl ATP oder Reduktionsäquivalente pro Mol Glucose	Anzahl verbrauchter oder gebildeter ATP pro Mol Glucose
Glucose	Glucose-6-phosphat	– 1 ATP	– 1 ATP
Fructose-6-phosphat	Fructose-1,6-bisphosphat	– 1 ATP	– 1 ATP
2 Glycerinaldehyd-3-phosphat	2 1,3-Bisphosphoglycerat	2 NADH + H^+	3 oder 5 ATP
2 1,3-Bisphosphoglycerat	2 3-Phosphoglycerat	2 ATP	2 ATP
2 Phosphoenolpyruvat	2 Pyruvat	2 ATP	2 ATP
2 Pyruvat	2 Acetyl-CoA	2 NADH + H^+	5 ATP
2 Isocitrat	2 α-Ketoglutarat	2 NADH + H^+	5 ATP
2 α-Ketoglutarat	2 Succinyl-CoA	2 NADH + H^+	5 ATP
2 Succinyl-CoA	2 Succinat	2 ATP (aus 2 GTP)	2 ATP
2 Succinat	2 Fumarat	2 $FADH_2$	3 ATP
2 Malat	2 Oxalacetat	2 NADH + H^+	5 ATP
Gesamt			**30 oder 32**

Import in die Mitochondrien verwendet wird. Da die Bildung des NADH + H^+ auf der Ebene der C3-Körper erfolgt, entstehen also **3 oder 5 Mol ATP**.

- Durch **Substratkettenphosphorylierung** entstehen netto weitere **2 Mol ATP** (4 Mol ATP abzüglich 2 Mol ATP, die für die Phosphorylierung von Glucose und Frucose-6-phosphat benötigt werden).
- Das **NADH + H^+**, das durch die Reaktion des **Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes** entsteht, liefert ebenfalls 2,5 Mol ATP, also **5 Mol ATP** bei der oxidativen Decarboxylierung von 2 Mol Pyruvat aus Glucose.

Insgesamt entstehen also beim vollständigen oxidativen Abbau von **Glucose** zu CO_2 **30 oder 32 Mol ATP**.

Wie bereits erwähnt, entsteht **Acetyl-CoA** auch beim Abbau von Fettsäuren durch die **β-Oxidation**. Beispielsweise werden beim Abbau des Palmitoyl-CoA (C_{16}) 8 Acetyl-CoA gebildet. Die dabei entstehenden Reduktionsäquivalente NADH + H^+ und $FADH_2$ liefern bei ihrer Reoxidation in der Atmungskette 28 ATP. Werden die 8 Acetyl-CoA im Citratzyklus vollständig zu CO_2 oxidiert, entstehen weitere 80 ATP. Insgesamt liefert der vollständige Abbau von **Palmitoyl-CoA** zum CO_2 also **108 ATP**.

9.2.3 Regulation des Citratzyklus

Auf die Bedeutung des **Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes** und dessen Regulation wurde bereits eingegangen (s. Kap. 9.1.2, S. 276). Die Aktivität des Komplexes ist immer dann gesteigert, wenn Energie in Form von ATP benötigt wird und das für den Abbau im Citratzyklus benötigte Acetyl-CoA aus der β-Oxidation der Fettsäuren nicht zur Verfügung steht. Dann garantiert die Aktivierung des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes die vermehrte Bereitstellung von Acetyl-CoA aus Kohlenhydraten.

Aber auch der Citratzyklus selbst wird reguliert und zwar auf den Ebenen der Reaktionen

- der **Citrat-Synthase**,
- der **Isocitrat-Dehydrogenase** und
- des **α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes**.

Allgemein kann man sagen, dass bei hoher Energieladung der Zelle (ATP und NADH + H^+ hoch) der Substratfluss durch diese Enzyme vermindert, bei niedriger Energieladung (ATP und NADH + H^+ niedrig) der Fluss gesteigert ist. Dies wird hauptsächlich gewährleistet durch:

- die allosterische Inhibition der Citrat-Synthase, Isocitrat-Dehydrogenase und des α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes durch **ATP** und NADH + H^+;
- die allosterische Aktivierung der Citrat-Synthase und der Isocitrat-Dehydrogenase durch **ADP**.

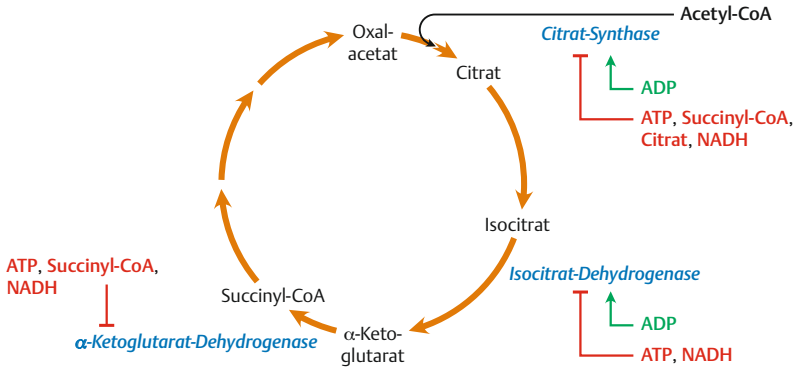


Abb. 9.**8 Metabolische Regulation des Citratzyklus.** Einzelheiten s. Text. rot: inhibiert; grün: aktiviert.

Zusätzlich werden die Citrat-Synthase und der α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex durch das Zwischenprodukt des Citratzyklus, **Succinyl-CoA**, und die Citrat-Synthase durch ihr Reaktionsprodukt **Citrat** inhibiert (Abb. 9.**8**).

Der Citratzyklus ist über Citrat außerdem mit der Glykolyse vernetzt. Ist die Isocitrat-Dehydrogenase gehemmt, akkumuliert Citrat. Dieses hemmt einerseits die Citrat-Synthase und vermindert dadurch den Substratfluss durch den Citratzyklus, andererseits hemmt Citrat aber auch die Phosphofructokinase-1 (s. Kap. 7.3.3, S. 180), sodass der Fluss durch die Glykolyse ebenfalls vermindert wird.

9.2.4 Anaplerotische Reaktionen des Citratzyklus

Der Citratzyklus ist ein amphiboler Stoffwechselweg. Neben der Aufgabe des oxidativen Abbaus von Kohlenhydraten, Fettsäuren und Aminosäuren liefert der Citratzyklus auch Zwischenprodukte, die Vorstufen für die Synthese wichtiger Biomoleküle sind (Abb. 9.**9**):

- Durch Transaminierung entstehen aus α-Ketoglutarat und Oxalacetat die Aminosäuren **Glutamat** und **Aspartat**, aus denen andere Aminosäuren sowie Purin- und Pyrimidinnukleotide gebildet werden.
- Aus Oxalacetat wird in der Gluconeogenese **Glucose** synthetisiert.
- Succinyl-CoA ist zusammen mit Glycin Ausgangssubstrat für die Synthese des **Porphyrinringes** im Häm des Hämoglobins und des Myoglobins sowie in Cytochromen, die als Elektronencarrier fungieren.
- Acetyl-CoA verlässt das Mitochondrium für die Fettsäuresynthese als **Citrat**, da es selbst die innere Mitochondrienmembran nicht passieren kann.

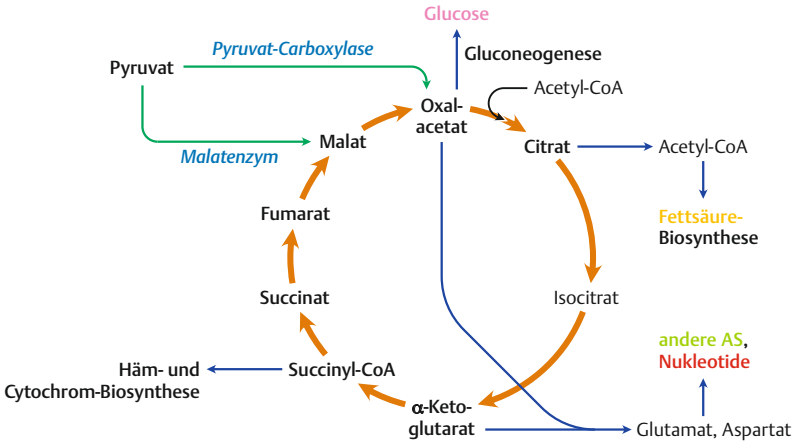


Abb. 9.**9 Amphibole Natur des Citratzyklus.** Zwischenprodukte des Citratzyklus sind Ausgangssubstrate für die Synthese vieler Biomoleküle (blaue Pfeile). Dem Zyklus entzogene Zwischenprodukte werden durch anaplerotische Reaktionen wieder aufgefüllt (grüne Pfeile).

Die Zwischenprodukte, die dem Citratzyklus entzogen werden, müssen ergänzt werden, damit der Citratzyklus nicht zum Erliegen kommt. Deshalb sorgen 2 wichtige anaplerotische Reaktionen (Auffüll-Reaktionen) für die Bereitstellung von Zwischenprodukten des Citratzyklus:

- Aus Pyruvat entsteht in der Reaktion der Pyruvat-Carboxylase **Oxalacetat**.
  Pyruvat + CO_2 + ATP ⟶ Oxalacetat + ADP + P_i
- In der NADPH-abhängigen Reaktion des **Malatenzyms** wird **Pyruvat** zum **Malat** carboxyliert.
  Pyruvat + CO_2 + NADPH + H^+ ⟶ Malat + $NADP^+$

10 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung

Bruno Christ

Die Versorgung des Organismus mit Energie ist an die Bildung von **ATP** gebunden. Dieses wird für energieverbrauchende Prozesse wie Muskelkontraktion, Syntheseleistungen oder Transportvorgänge benötigt. Die für die ATP-Synthese erforderliche Energie stammt aus dem oxidativen Abbau von Energiesubstraten, bei dem die reduzierten Coenzyme **NADH** + H^+ und **$FADH_2$** entstehen. In einer Kette von Komplexen (I–IV), die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind, geben diese ihre Elektronen an molekularen Sauerstoff ab, der zu Wasser reduziert wird. Während dieses Elektronentransports, der als **Atmungskette** bezeichnet wird, entsteht ein Protonengradient**.** Das darin konservierte elektrochemische Potenzial wird durch die ATP-Synthase zur Bildung von ATP genutzt. Insgesamt wird dieser Prozess als **oxidative Phosphorylierung** bezeichnet, die in der Reduktion von O_2 zu H_2O besteht, wobei die benötigten Elektronen aus den Coenzymen NADH + H^+ und $FADH_2$ stammen.

Bei diesen sauerstoffabhängigen Redoxreaktionen entstehen auch **reaktive Sauerstoffspezies** (**ROS**), die zur Peroxidation von Proteinen und Lipiden beitragen.

Im braunen Fettgewebe ist der Elektronentransport über die Atmungskette von der ATP-Synthese entkoppelt. Hier wird der Elektronentransport zur Produktion von Wärme verwendet, ein Prozess, der als **Thermogenese** bezeichnet wird.

10.1 Elektronentransport

Beim Abbau von Energiesubstraten über die Glykolyse und den Citratzyklus sowie bei der β-Oxidation von Fettsäuren entstehen die reduzierten Coenzyme **NADH** + H^+ und **$FADH_2$**. Sie besitzen ein hohes **Elektronenübertragungspotenzial**, das in der Atmungskette ausgenutzt wird, um ATP zu bilden. Die von den Coenzymen übertragenen Elektronenpaare werden hierbei sukzessive weitergereicht und schließlich auf molekularen Sauerstoff übertragen, der zum Wasser reduziert wird. Der benötigte Sauerstoff stammt aus der Atemluft, daher wird dieser Prozess auch als **Zellatmung** bezeichnet.

Die **Atmungskette** ist in der **inneren Mitochondrienmembran** lokalisiert. Beim Transport der Elektronen entsteht ein Protonengradient, der gleichzeitig einen pH-Gradienten und eine Potenzialdifferenz über die Membran generiert. Dieser elektrochemische Gradient, der eine protonenmotorische Kraft erzeugt, wird von

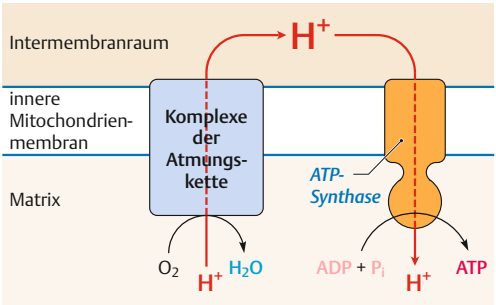


Abb. 10.**1 Kopplung zwischen Elektronentransport und ATP-Bildung an der inneren Mitochondrienmembran.** Der Transport der Elektronen über die Atmungskette erzeugt einen elektrochemischen Gradienten, bei dem Protonen aus der Mitochondrienmatrix in den Raum zwischen der inneren und äußeren Mitochondrienmembran transportiert werden. Der Rückfluss in die Mitochondrienmatrix wird zur Bildung von ATP genutzt.

der ATP-Synthase zur ATP-Bildung aus ADP und P_i genutzt. Die Kopplung der Atmungskette an die ATP-Bildung wird als **oxidative Phosphorylierung** bezeichnet (Abb. 10.**1**).

10.1.1 Die Komplexe der Atmungskette

Der Transport der Elektronen über die Atmungskette in der inneren Mitochondrienmembran umfasst 4 Komplexe (I–IV, Tab. 10.**1**). Die Komplexe I, III und IV sind am Protonentransport beteiligt, nicht jedoch der Komplex II. Die Elektronen des **NADH** + H^+ werden in der Atmungskette nacheinander übertragen auf:

- **Komplex I:** NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase,
- **Komplex III:** über das Coenzym Q (Ubichinon) auf den Cytochrom-bc_1-Komplex (Ubichinol:Cytochrom-c-Oxidoreduktase),
- **Komplex IV:** Cytochrom-c-Oxidase,
- **Sauerstoff**.

Der **Komplex II** (Succinat-Dehydrogenase, Succinat:Ubichinon-Oxidoreduktase) nimmt Elektronen aus dem **$FADH_2$** auf, das im Citratzyklus gebildet wurde. Diese werden ebenfalls über das Coenzym Q auf der Höhe des Komplexes III in die Elektronentransportkette eingeschleust (Abb. 10.**8**). Der Transport der Elektronen erfolgt immer in Richtung ansteigender Elektronenaffinität der beteiligten Redoxpartner.

Komplex I. Die **NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase** liegt in der inneren Mitochondrienmembran und ragt teilweise in die mitochondriale Matrix hinein. Sie enthält mindestens 43 Polypeptidketten sowie als prosthetische Gruppen das **Flavin-**

Tab. 10.**1 Die Komplexe der Atmungskette und die darin enthaltenen Coenzyme**

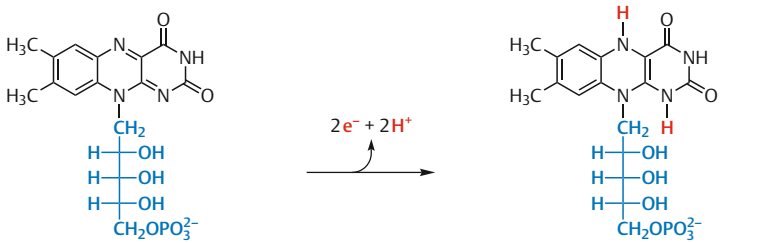
Atmungsketten-komplex	Coenzym/prosthetische Gruppe	Art der Bindung
Komplex I	Nicotinamidadenindinukleotid (NAD^+)	löslich
	Flavinmononukleotid (FMN)	nicht kovalent, aber fest gebunden
	8 Eisen-Schwefel-Zentren	kovalent gebunden
	Ubichinon (Coenzym Q)	löslich
Komplex II	Flavinadenindinukleotid (FAD)	kovalent gebunden
	3 Eisen-Schwefel-Zentren	kovalent gebunden
	1 Häm	nicht kovalent gebunden
	Ubichinon (Coenzym Q)	löslich
Komplex III	3 Häm (2 in Cytochrom b, 1 in Cytochrom c_1)	kovalent gebunden
	1 Eisen-Schwefel-Zentrum im Rieske-Eisen-Schwefel-Protein	kovalent gebunden
Cytochrom c	1 Häm	kovalent gebunden
Komplex IV	Cu_A-Zentrum (zwei Kupfer-Ionen)	kovalent gebunden
	Häm a	nicht kovalent gebunden
	Häm a_3	nicht kovalent gebunden
	Cu_B-Zentrum (1 Kupfer-Ion)	kovalent gebunden

mononukleotid (FMN) und mehrere **Eisen-Schwefel-Zentren** (Fe-S-Zentren). Formal katalysiert der Komplex I die Übertragung von Elektronen des NADH auf das Ubichinon (Q) nach folgender Reaktionsgleichung:

$$NADH + Q + 5\,H^+_M \longrightarrow NAD^+ + QH_2 + 4\,H^+_{IR}$$

Dabei bedeuten Q = Ubichinon, QH_2 = reduziertes Ubichinon (Ubichinol), M = Matrix und IR = Intermembranraum. Bei der Übertragung der Elektronen auf das Ubichinon werden also gleichzeitig **4 Protonen** aus der Matrix in den Intermembranraum gepumpt. Vom NADH werden 2 Elektronen zunächst auf das FMN übertragen, es entsteht $FMNH_2$ (Abb. 10.**2**).

Als **Elektronenakzeptoren** für die Elektronen des reduzierten FMN dienen Eisen-Schwefel-Zentren, die im Komplex I enthalten sind. Die Elektronen werden von einem auf das nächste Fe-S-Zentrum weitergegeben. Dabei wechselt die Oxidationsstufe des in den Zentren enthaltenen Eisens zwischen Fe^{2+} (reduziert) zu Fe^{3+} (oxidiert). In **Fe-S-Zentren** sind die Eisen-Ionen über die Sulfhydrylgruppen von Cysteinen im Protein koordiniert. In Fe-S-Zentren vom **Typ 2Fe– 2S** sind 2



Flavinmononukleotid (oxidiert) **(FMN)**

Flavinmononukleotid (reduziert) **($FMNH_2$)**

Abb. 10.**2 Reduktion des FMN im Komplex I der Atmungskette.**

10

Eisen-Ionen und 2 Sulfidgruppen und in Fe-S-Zentren vom **Typ 4Fe– 4S** sind 4 Eisen-Ionen und 4 Sulfidgruppen untereinander und über Cysteine mit dem Proteinanteil im Komplex I verbunden (Abb. 10.**3**).

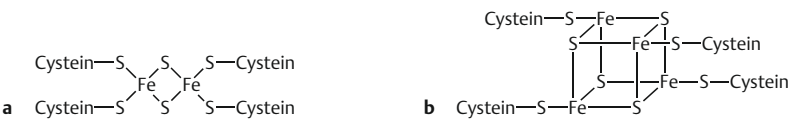


Abb. 10.**3 Eisen-Schwefel-Zentren. a** Typ 2Fe– 2S. **b** Typ 4Fe– 4S.

Schließlich werden die Elektronen auf das Coenzym Q (**Ubichinon**) übertragen, das nach Aufnahme eines Elektrons und eines Protons in ein Semichinon und nach Aufnahme eines weiteren Elektrons und eines Protons in das **Ubichinol** übergeht (Abb. 10.**4**).

Komplex II. Er ist identisch mit der **Succinat-Dehydrogenase** des Citratzyklus (s. Kap. 9.2.1, S. 278) und enthält 4 unterschiedliche Proteinuntereinheiten und 5 prosthetische Gruppen, nämlich **Flavinadenindinukleotid** (**FAD**), drei **2Fe-2S-Zentren** sowie ein **Häm b**. Der Komplex ist mit einem Teil in die mitochondriale innere Membran eingebettet und ragt mit seinem hydrophilen Anteil in die mitochondriale Matrix. Die bei der Oxidation des Succinats zum Fumarat frei werdenden Elektronen werden zunächst auf FAD übertragen, das dabei zum $FADH_2$ reduziert wird (Abb. 10.**5**). Über die Eisen-Schwefel-Zentren werden die Elektronen dann vom $FADH_2$ zum Coenzym Q weitergegeben. Dabei werden keine Protonen transportiert. Im Coenzym Q werden also die Elektronen aus Komplex I und II „gesammelt".

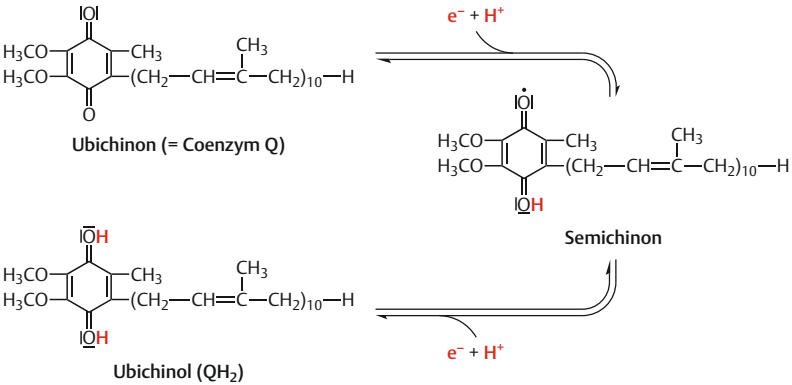


Abb. 10.**4 Reduktion des Ubichinons zum Ubichinol.**

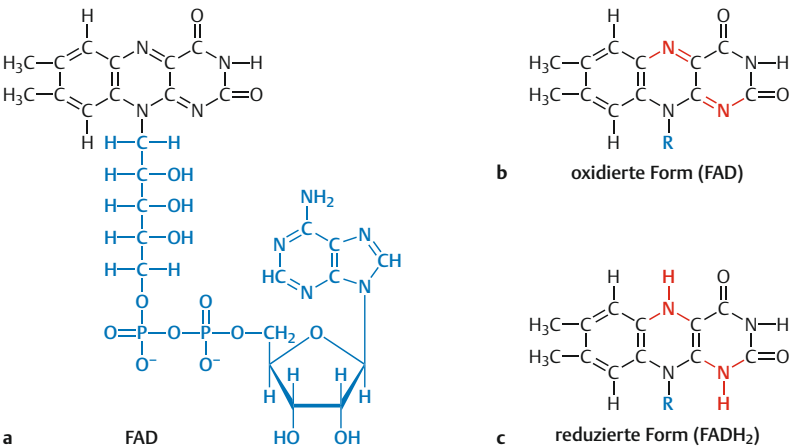


Abb. 10.**5 Reduktion FAD zum $FADH_2$.** **a** Flavinadenindinukleotid. **b** Oxidierte Form (FAD). **c** Reduzierte Form ($FADH_2$).

Weitere Enzymkomplexe. Zwei weitere Enzymkomplexe, die jedoch nicht zu den Komplexen der Atmungskette gezählt werden, liefern Elektronen für die Reduktion des Ubichinons.

- Im ersten Schritt der **β-Oxidation** von Fettsäuren werden Elektronen frei.
  - Diese werden durch die **Acyl-CoA-Dehydrogenase** auf FAD übertragen, das zum $FADH_2$ reduziert wird.

- Die Elektronen werden dann auf das lösliche **elektronentransferierende Flavoprotein** (**ETF**) in der mitochondrialen Matrix weitergegeben und
- über den **ETF:Ubichinon-Oxidoreduktase-Komplex**, der in der inneren Mitochondrienmembran liegt, auf Ubichinon übertragen.

• Der **Glycerin-3-phosphat-Shuttle** überführt zytosolische Reduktionsäquivalente der Glykolyse in die mitochondriale Matrix:
- Die zytosolische **Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase** reduziert Dihydroxyacetonphosphat zum Glycerin-3-phosphat, dabei wird NADH + H^+ oxidiert.
- Die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisierte **Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase** reoxidiert das Glycerin-3-phosphat zum Dihydroxyacetonphosphat.
- Die dabei frei werdenden Elektronen werden auf FAD und weiter zum **Ubichinon** der Atmungskette (Abb. 10.**6**) übertragen.

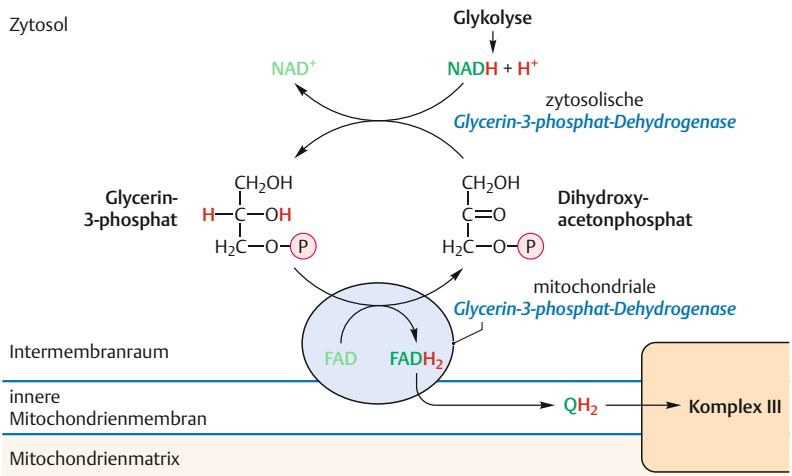


Abb. 10.**6 Der Glycerin-3-phosphat-Shuttle.** Einzelheiten s. Text.

Komplex III. Der **Cytochrom-bc$_1$-Komplex** übernimmt die im Ubichinol gesammelten Elektronen und überträgt sie auf Cytochrom c, das dabei reduziert wird. Gleichzeitig werden **4 Protonen** aus der Matrix in den Intermembranraum gepumpt.

$$QH_2 + 2\ \text{Cytochrom}\ c_{oxidiert} + 2\,H^+_M \longrightarrow Q + 2\ \text{Cytochrom}\ c_{reduziert} + 4\,H^+_{IR}$$

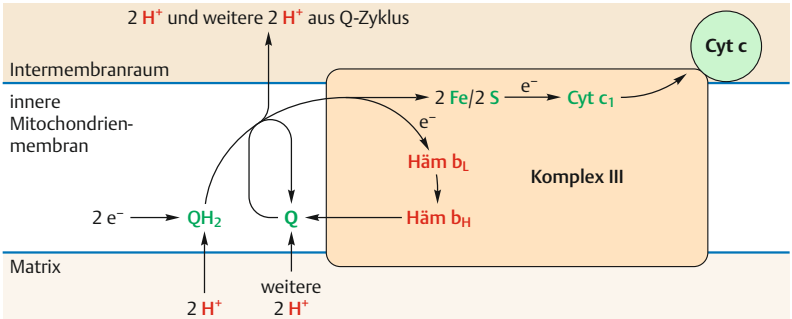


Abb. 10.**7** **Elektronentransport über den Q-Zyklus im Komplex III der Atmungskette.** Elektronen, die vom Ubichinol an Cytochrom c weitergegeben werden, durchlaufen teilweise einen Zyklus (Q-Zyklus) im Komplex III, der mit dem Transport von Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum verbunden ist (Einzelheiten s. Text).

Cytochrome sind Proteine, die Hämgruppen als prosthetische Gruppen enthalten. Bei der Elektronenübertragung wechselt die Oxidationsstufe des in den Hämgruppen koordinierten Eisens zwischen Fe^{2+} (reduziert) zu Fe^{3+} (oxidiert). Im Komplex III sind **2 Cytochrome** mit 3 unterschiedlichen Hämgruppen enthalten:

- Das **Cytochrom b** enthält eine Hämgruppe mit niedriger Elektronenaffinität (**b_L**) und eine mit höherer Elektronenaffinität (**b_H**).
- Das **Cytochrom c_1** enthält eine Hämgruppe vom c-Typ.

Bei der Elektronenübertragung vom Ubichinol zum Cytochrom c wird 1 Elektron über ein Eisen-Schwefel-Zentrum vom 2Fe-2S-Typ, das auch als **Rieske-Zentrum** bezeichnet wird, weiter an Cytochrom c_1 und schließlich an Cytochrom c abgegeben. Dabei werden 2 Protonen in den Intermembranraum gepumpt. Das 2. Elektron wird über die Hämgruppen b_L und b_H des Cytochroms b_1 zur erneuten Reduktion eines Ubichinons verwendet. Dabei werden 2 weitere Protonen in den Intermembranraum gepumpt. Dieser Prozess verläuft zyklisch und wird als **Q-Zyklus** bezeichnet (Abb. 10.**7**). Cytochrom c ist ein im Intermembranraum lösliches Protein, das für die Elektronenweitergabe vom Komplex III auf den Komplex IV verantwortlich ist.

Komplex IV. Der Komplex IV der Atmungskette erhält die Elektronen vom Cytochrom c und überträgt sie auf molekularen Sauerstoff. Dabei werden 4 Matrixprotonen für die Reduktion des **Sauerstoffs** zum Wasser benötigt und gleichzeitig **2 Protonen** von der Matrixseite in den Intermembranraum gepumpt.

$$4\ \text{Cytochrom}\ c_{\text{reduziert}} + 6\ H^+_M + O_2 \rightarrow 4\ \text{Cytochrom}\ c_{\text{oxidiert}} + 2\ H^+_{IR} + 2\ H_2O$$

Der Komplex IV besteht aus 13 Untereinheiten. Die Elektronen vom Cytochrom c werden zunächst auf ein **Cu_A-Zentrum** mit 2 Kupfer-Ionen, dann weiter auf ein **Häm a** und ein **Häm a_3** und schließlich auf ein **Cu_B-Zentrum** übertragen. Der letzte

Schritt in der Elektronentransportkette ist die Übertragung der Elektronen auf Sauerstoff durch die **Cytochrom-c-Oxidase**.

Bei einer **Cyanidvergiftung** ist die Sauerstoffbindungsstelle im Komplex IV der Atmungskette durch das Cyanid-Ion blockiert, sodass die Elektronen nicht mehr auf Sauerstoff übertragen werden können. Geringe CN-Mengen werden von dem Enzym Rhodanase im Mitochondrium zu Thiocyanat (SCN^-) umgesetzt. Dies wird bei Cyanidvergiftungen ausgenutzt, indem man schwefelhaltige Verbindungen wie Natriumthiosulfat i. v. verabreicht, um einen hohen Umsatz durch die Rhodanase zu erreichen. ■

10.1.2 Energetik des Elektronentransports

Letztlich ist das Ergebnis der Atmungskette die Oxidation von NADH + H^+ mit Sauerstoff unter Bildung von Wasser. Dabei werden Elektronen, ausgehend vom NADH + H^+, über die Komplexe der Atmungskette zum Sauerstoff transportiert. Die Fähigkeit, Elektronen abzugeben oder aufzunehmen, lässt sich durch das **Redoxpotenzial** (E_0') beschreiben. Die Differenz der Redoxpotenziale unter Standardbedingungen der beiden Redoxpaare NADH + H^+/NAD^+($\Delta E°'$ = – 320 mV) und 2 H + ½ O_2/H_2O (ΔE_0' = + 815 mV) beträgt 1135 mV. Daraus lässt sich nach der Gleichung

$\Delta G°' = n \times F \times \Delta E_0'$ (n = Anzahl der übertragenen Elektronen, F = Faraday-Konstante)

die mit dem Elektronenfluss verbundene **freie Energie $\Delta G^{0'}$** berechnen. Sie beträgt für die Gesamtreaktion **– 219 kJ**. Damit ist die Oxidation von NADH + H^+ mit Sauerstoff stark exergon und wird in der Atmungskette genutzt, um Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum zu pumpen. In der Atmungskette sind die Komplexe, die die Elektronen übertragen, in Richtung höherer Elektronenaffinität (= ansteigendes Redoxpotenzial) angeordnet. Die schrittweise Übertragung der Elektronen bedeutet ebenfalls die stufenweise Änderung der freien Energie, die bei der Übertragung in den Komplexen I, III und IV zur **Synthese von ATP** ausreicht (Abb. 10.**8**).

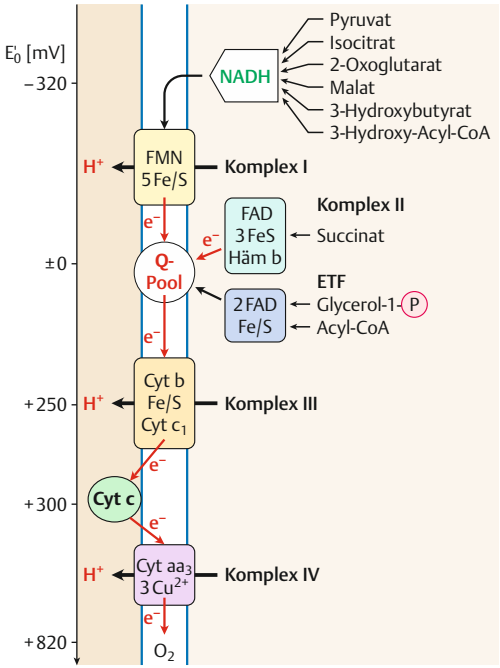


Abb. 10.**8 Energetik des Elektronentransports.** Anordnung der Komplexe der Atmungskette in Richtung höherer Elektronenaffinität und Zusammenfassung der Substrate zur Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten. Einzelheiten s. Text.

10

10.2 Oxidative Phosphorylierung

10.2.1 Elektrochemische Kopplung

Der aktive Transport von Protonen durch die Komplexe I, III und IV der Atmungskette über die innere Mitochondrienmembran führt zur Bildung eines Protonengradienten (Abb. 10.**9**). Neben dem chemischen Gradienten entsteht zusätzlich ein elektrischer Gradient mit positiver Ladungsverteilung im Intermembranraum. Dieser Gradient wird auch als **elektrochemischer Gradient** oder als **elektrochemisches Potenzial** bezeichnet. Die Energiekonservierung in der Atmungskette in Form eines Protonengradienten und dessen Ausnutzung für die ATP-Synthese wird als **elektrochemische Kopplung** von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung bezeichnet.

Der elektrochemische Gradient wird neben der Synthese von ATP auch für die Katalyse von Transportprozessen wie z. B. den Import von Phosphat ausgenutzt (s. Kap. 10.2.3).

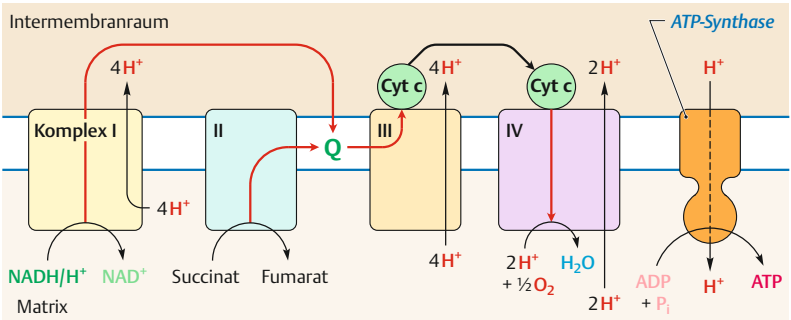


Abb. 10.**9 Elektrochemische Kopplung des Elektronentransports über die Atmungskette mit der ATP-Synthese.** Einzelheiten s. Text.

10

10.2.2 ATP-Synthase

Protonengradient und ATP-Synthese werden durch die **ATP-Synthase** (Abb. 10.**10**) miteinander gekoppelt. Dabei ist die protonenmotorische Kraft, also die Kombination aus Potenzialdifferenz und Protonengradient über die innere Mitochondrienmembran, der Antrieb für die ATP-Synthase.

ATP-Synthase-Aufbau. In die Membran integriert ist der aus 10 c-Untereinheiten bestehende **F_0-Teil** der ATP-Synthase, der Protonenkanal, der die Protonen entlang dem Konzentrationsgefälle vom Intermembranraum in die Matrix transportiert. Über einen Stiel, bestehend aus ε- und γ-Untereinheit des F_0-Teils, ist dieser mit dem F_1-Teil verbunden, der in die mitochondriale Matrix ragt. Der **F_1-Teil** enthält die 3 symmetrischen katalytischen Untereinheiten der ATP-Synthase, die jeweils aus einer α- und einer β-Untereinheit bestehen. Die 2 b-Untereinheiten, die über die a-Untereinheit in der Membran verankert sind, fixieren den F_1-Teil der ATP-Synthase relativ zur Membran (Abb. 10.**10a**).

ATP-Synthese. Beim Rückfluss der Protonen durch den F_0-Teil und die a-Untereinheit in die Matrix wird der F_0-Teil in eine Rotation versetzt, die auf den Stiel übertragen wird. Dieser (genauer: die γ-Untereinheit) bewirkt in den katalytischen Zentren des F_1-Teils sukzessive Konformationsänderungen, die zur Synthese von ATP aus ADP und anorganischem Phosphat genutzt werden. Die Synthese des ATP erfolgt dabei prinzipiell in 3 Schritten, die aus der Bindung der Substrate ADP und anorganisches Phosphat, der ATP-Synthese und der Freisetzung von ATP bestehen (Abb. 10.**10b**).

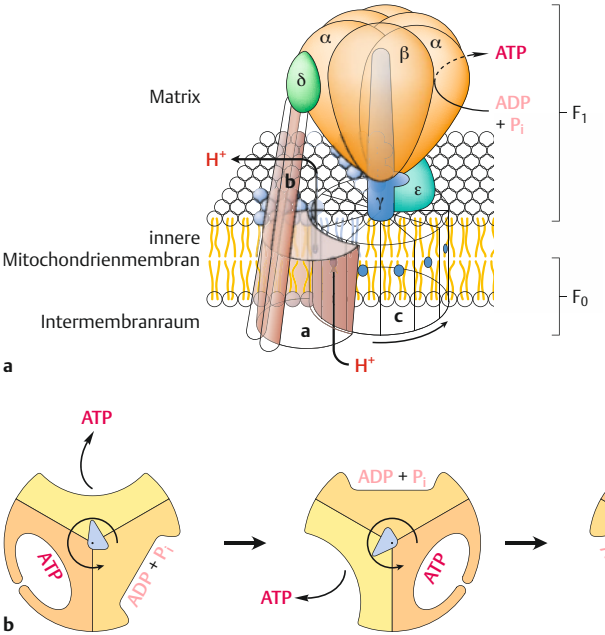


Abb. 10.**10 Aufbau und Funktion der ATP-Synthase.** **a** Schematische Darstellung der ATP-Synthase. **b** Konformationsänderungen des F_1-Teils bewirken die ATP-Synthese. Einzelheiten s. Text.

10.2.3 Mitochondriale Transportsysteme

Die protonenmotorische Kraft wird auch für Transportprozesse in die und aus den Mitochondrien genutzt.

- Im **Symport mit Protonen** transportiert die **Phosphat-Translokase Phosphat** ($H_2PO_4^-$) aus dem Intermembranraum in die mitochondriale Matrix. Damit ist keine Änderung der Nettoladung in der Matrix und im Intermembranraum verbunden, der Protonengradient über die Membran begünstigt jedoch den Protonenfluss in die Matrix.
- Im **Antiport** transportiert die **Adeninnukleotid-Translokase ATP** (ATP^{4-}) aus der mitochondrialen Matrix heraus und **ADP** (ADP^{3-}) in die Matrix hinein. Damit wird eine negative Ladung aus der Matrix heraustransportiert, was durch den elektrochemischen Gradienten (außen positiv, innen negativ) begünstigt wird (Abb. 10.**11**).

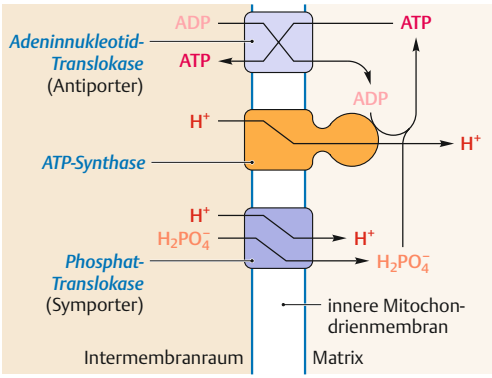


Abb. 10.**11 Adeninnukleotid- und Phosphat-Translokase in der inneren Mitochondrienmembran.** Einzelheiten s. Text.

10

Die Überführung zytosolischer Reduktionsäquivalente, die in der Glykolyse entstehen, wurde bereits im Zusammenhang mit dem **Glycerin-3-phosphat-Shuttle** besprochen (S. 290). Die hier importierten Elektronen werden auf der Höhe des Komplexes III in die Atmungskette eingespeist.

Die Reoxidation des zytosolischen NADH + H^+ mit Sauerstoff zum NAD^+ kann noch durch ein weiteres Transportsystem gewährleistet werden, den **Malat-Aspartat-Shuttle**:

- Durch eine zytosolische Malat-Dehydrogenase wird Oxalacetat mit zytosolischem NADH + H^+ zum **Malat** reduziert.
- Über den **Malat-α-Ketoglutarat-Transporter** wird das zytosolische Malat in die mitochondriale Matrix importiert und durch eine mitochondriale Malat-Dehydrogenase zu **Oxalacetat** oxidiert.
- Das dabei entstehende NADH + H^+ überträgt seine Elektronen auf den **Komplex I** der Atmungskette.
- Oxalacetat wird durch die mitochondriale Aspartat-Aminotransferase (ASAT) zum **Aspartat** umgewandelt.
- Dieses verlässt die Matrix über den **Glutamat-Aspartat-Transporter** im Antiport mit Glutamat und wird durch die zytosolische ASAT zu **Oxalacetat** umgewandelt (Abb. 10.**12**).

Die äußere Mitochondrienmembran kann von Molekülen bis zu einem Molekulargewicht von ca. 40 kDa frei passiert werden, also auch von Glutamat, α-Ketoglutarat und Malat. Der Shuttle ist nur für die innere Mitochondrienmembran notwendig.

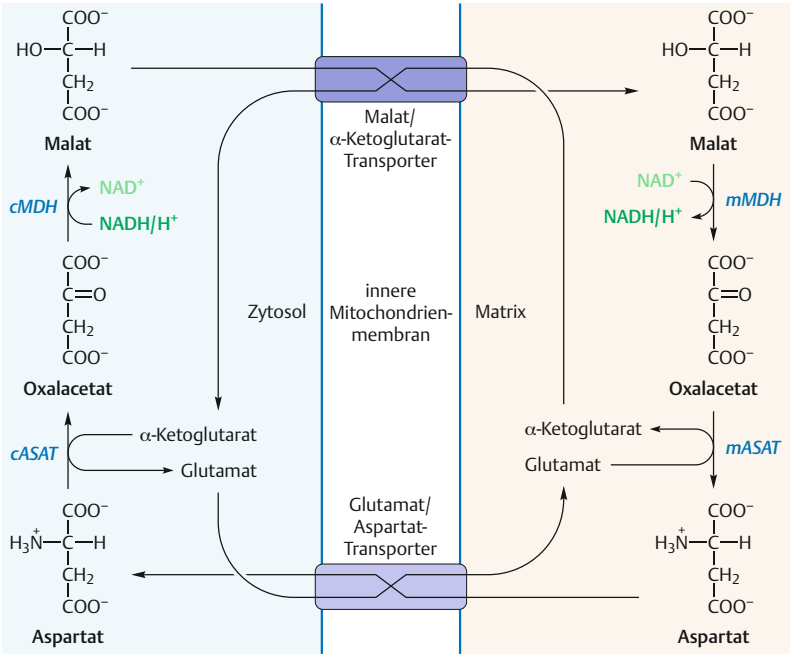


Abb. 10.**12** **Malat-Aspartat-Shuttle.** Einzelheiten s. Text. MDH = Malat-Dehydrogenase, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, c = zytosolisch, m = mitochondrial.

10.2.4 Regulation der oxidativen Phosphorylierung

Atmungskontrolle. Die vollständige Oxidation von Glucose zu CO_2 liefert 32 ATP (Tab. 9.1, S. 281). Dabei ist der Sauerstoffverbrauch streng an die Synthese von ATP gekoppelt. Für diese wiederum ist die Verfügbarkeit von **ADP** limitierend. Steht kein ADP zur Verfügung, kann die im Protonengradienten gespeicherte Energie nicht abgebaut werden. Es kommt zum Erliegen des Elektronentransports. Diese an den Sauerstoffverbrauch gekoppelte Verfügbarkeit von ADP als Substrat für die ATP-Synthase wird als Atmungs- oder **Akzeptorkontrolle** bezeichnet.

Der Energiestatus einer Zelle lässt sich durch das Verhältnis von ATP zu ADP und P_i ([ATP]/[ADP][P_i]) beschreiben. In ruhenden Zellen ist dieser Quotient normalerweise hoch, da kein oder nur wenig ATP benötigt wird. Verbraucht die Zelle jedoch Energie, z. B. für Syntheseleistungen oder motorische Aktivität, fällt der Quotient durch den sinkenden ATP- und den gleichzeitig steigenden ADP-Gehalt. Damit steht ADP als Substrat für die ATP-Synthese vermehrt zur Verfügung, die Atmungskette und die daran gekoppelte ATP-Synthese werden stimuliert, bis wieder ausreichend ATP zur Verfügung steht.

P/O-Verhältnis. Es gibt die Anzahl gebildeter ATP-Moleküle (P) pro verbrauchtem Sauerstoffatom (O) an. Die ATP-Synthase benötigt für die Synthese eines ATP 3 Protonen, 1 weiteres Proton wird von der Phosphat-Translokase für den Import eines anorganischen Phosphats benötigt. In den Komplexen I, III und IV werden insgesamt 10 Protonen pro Elektronenpaar, das aus dem oxidierten NADH + H^+ stammt, zur Reduktion von einem Sauerstoffatom benötigt. Daraus ergibt sich ein P/O-Verhältnis von 2,5.

Experimentelle Inhibitoren, aber auch Gifte, haben Bedeutung für die Funktion der Atmungskette:

Rotenon und Barbiturate, wie z. B. **Amytal**, hemmen den Elektronenfluss im Komplex I, das Antibiotikum **Antimycin A** den im Komplex III der Atmungskette.

Inhibitoren der ATP-Synthase, wie z. B. **Oligomycin**, hemmen den Protonenrückfluss durch die Synthase. Dadurch kommt es zur Akkumulation von Protonen im Intermembranraum und zur Hemmung der Zellatmung.

Auch die Hemmung der Adeninnukleotid-Translokase durch den Inhibitor **Atractylosid** führt zur Deregulation der oxidativen Phosphorylierung.

Auf die inhibitorische Wirkung von **Cyanid** auf den Komplex IV der Atmungskette wurde bereits unter Kap. 10.1.1 eingegangen.

Azid (N_3^-) und **Kohlenmonoxid** (CO) hemmen die Cytochrom-c-Oxidase.

2,4-Dinitrophenol (Abb. 10.**13**) oder das **Carbonylcyanid-*p*-trifluormethoxyphenylhydrazon** (FCCP) entkoppeln den Protonengradienten von der ATP-Synthese. Sie lagern sich aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften in die innere Mitochondrienmembran ein und wirken als Protonentransporter, die den Fluss von Protonen vom Intermembranraum in die mitochondriale Matrix bewerkstelligen. Zwar fließen noch Elektronen durch die Atmungskette, der Protonengradient steht der ATP-Synthase aber nicht mehr für die Synthese des ATP zur Verfügung. ■

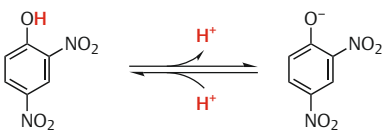


Abb. 10.**13 2,4-Dinitrophenol.** 2,4-Dinitrophenol lagert sich u. a. in die mitochondriale Innenmembran ein, wo es aus dem Intermembranraum Protonen aufnimmt, um sie an der Matrixseite der Membran wieder abzugeben.

10.3 Thermogenese

Neugeborene besitzen eine besondere Art von Fettgewebe, das aufgrund des hohen Gehalts an großen Mitochondrien mit entsprechend hohem Gehalt an hämhaltigen Cytochromen braun gefärbt erscheint (**braunes Fettgewebe**, S. 816). In die innere Membran der Mitochondrien des braunen Fettgewebes ist ein Protein integriert, das **Thermogenin** oder **UCP** (Uncoupling Protein). Es wirkt als

Protonen-Carrier und transportiert die Protonen aus dem Intermembranraum in die mitochondriale Matrix. Es wirkt wie ein Entkoppler, sodass der Protonenrückfluss durch die ATP-Synthase nicht mehr gewährleistet ist und somit keine ATP-Synthese mehr erfolgt. Die im Protonengradienten gespeicherte Energie wird beim Fluss der Protonen durch das Thermogenin in Form von Wärme freigesetzt und dient der Wärmeregulation des Organismus. Auslöser ist ein Kältereiz, der über die Ausschüttung von **Noradrenalin** in den Fettzellen einen Anstieg des intrazellulären **cAMP** bewirkt. Dieses stimuliert zum einen die Synthese des Thermogenins, zum anderen die Lipolyse. Die frei werdenden Fettsäuren werden über die β-Oxidation abgebaut und dienen der Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten für die Atmungskette.

10.4 Oxidativer Stress

Beim Transport von Elektronen durch die Atmungskette können in Nebenreaktionen sogenannte reaktive Sauerstoffspezies (**ROS** = reactive Oxygen Species) entstehen. Bei der Übertragung einzelner Elektronen auf molekularen Sauerstoff wird das **Superoxidradikal** ($\bullet O_2^-$) gebildet, aus dem das hoch reaktive **Hydroxylradikal** entstehen kann (Abb. 10.**14a**). Das in Granulozyten durch die NADPH-Oxidase entstehende Superoxidradikal hat bakterizide und fungizide Wirkung. Durch Disproportionierung oder durch die Reaktion der Superoxid-Dismutase entsteht **Wasserstoffperoxid** (Abb. 10.**14b**), das ein starkes Oxidationsmittel ist. Reaktive Sauerstoffspezies tragen durch Peroxidation zur Schädigung von Biomolekülen wie Proteinen, Lipiden und DNA bei. Auch der programmierte Zelltod (**Apoptose**), der mit dem Untergang von Mitochondrien verbunden ist, kann durch reaktive Sauerstoffspezies eingeleitet werden (s. Kap. 13.2, S. 372).

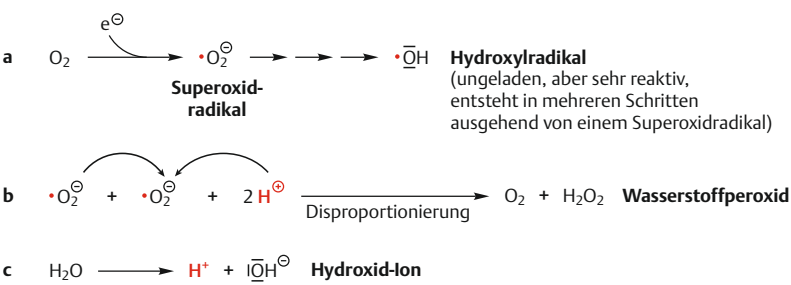


Abb. 10.**14 Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). a** Superoxidradikal und Hydroxylradikal. **b** Wasserstoffperoxid. **c** Hydroxid-Ion. Einzelheiten s. Text

Reaktive Sauerstoffspezies werden durch unterschiedliche Mechanismen unschädlich gemacht (Abb. 10.**15**):

- Die **Superoxid-Dismutase** wandelt 2 Superoxidradikale in H_2O_2 und O_2 um (Abb. 10.**14b**).
- H_2O_2 wird durch die **Katalase** einerseits weiter zu H_2O und O_2 umgewandelt, andererseits mit Glutathion durch die **Glutathion-Peroxidase** zu Wasser reduziert.
- Das Glutathion-Disulfid (GSSG), das bei der Katalase-Reaktion entsteht, wird durch die **GSSG-Reduktase** mit NADPH + H^+, das aus dem Pentosephosphatweg stammt, zu Glutathion regeneriert.

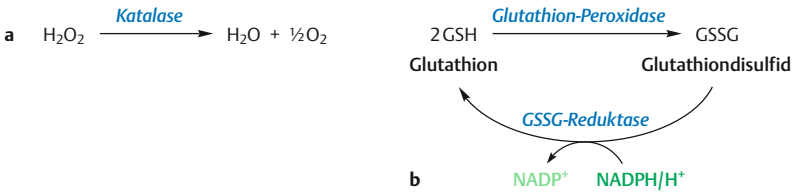


Abb. 10.**15 Beseitigung von Wasserstoffperoxid und Glutathion-Regeneration. a** Katalase-Reaktion. **b** Glutathion-Peroxidase-Reaktion und Regeneration von Glutathion.

11 Vitamine und Spurenelemente

Gerhard Püschel

11.1 Vitamine

Unter dem Begriff Vitamine wird eine Reihe von Verbindungen zusammengefasst, die für die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen in geringer Menge notwendig sind, die vom (menschlichen) Organismus aber nicht oder nur in unzureichenden Mengen synthetisiert werden können. Sie müssen daher als **nicht verzichtbare (essenzielle) Nährstoffe** mit der Nahrung zugeführt werden.

Vitamine werden traditionell in fettlösliche und wasserlösliche Vitamine unterteilt. Diese Einteilung ist aus ernährungsphysiologischer Sicht sinnvoll, weil die Löslichkeit sowohl für die Resorptionswege als auch für die Speicherbarkeit relevant ist. Aus biochemischer Sicht ist eine Einteilung entsprechend der Funktion sinnvoller. Unter diesem Aspekt kann man Vitamine in **4 Gruppen** einteilen (Tab. 11.**1**):

1. Coenzyme bei der Übertragung von Protonen und Elektronen
2. Coenzyme bei der Übertragung von kohlenstoffhaltigen Gruppen
3. Antioxidanzien
4. (Vorstufen von) Rezeptorliganden

Von vielen Vitaminen existieren mehrere biologisch wirksame Formen unterschiedlicher, aber verwandter chemischer Struktur, die als **Vitamere** bezeichnet werden. Teilweise können sie ineinander umgewandelt werden.

11.1.1 Resorption von Vitaminen

Fettlösliche Vitamine. Die fettlöslichen **Vitamine A** (Retinol), **D** (Calciferol), **E** (Tocopherol) und **K** (Phyllochinon) werden gemeinsam mit anderen Lipiden aus den gemischten **Mizellen** in die Enterozyten aufgenommen, dort in **Chylomikronen** (S. 259) verpackt und an die Lymphe abgegeben. In den peripheren Geweben werden sie entweder direkt aus den Chylomikronen freigesetzt oder sie gelangen mit den Chylomikronenresten zur Leber, wo sie entweder an spezifische **Transportproteine** gebunden oder in **Lipoproteine** (S. 257) eingebaut und so zu den Zielgeweben transportiert werden. Störungen der Lipidresorption oder eine Reduktion des Lipidanteils in der Nahrung unter 10% resultieren in einer Unterversorgung mit fettlöslichen Vitaminen.

Tab. 11.**1 Vitamine und ihre Funktion (w = wasserlöslich, f = fettlöslich)**

chemischer Name	Synonym/ Gruppen-zuordnung	Funktion	Mangelerscheinung	RDI*, *USL***
Coenzyme der Protonen- und Elektronenübertragung				
Niacin[w]	Vit. B_3/Vit. B_2-Komplex	Coenzym Oxidation/Reduktion	Pellagra	13 – 18 mg/d *? > 500 mg/d*
Riboflavin[w]	Vit. B_2/Vit. B_2-Komplex	Coenzym Oxidation/Reduktion		1,2 – 1,6 mg/d
Coenzyme der Kohlenstoffgruppen-Übertragung				
Biotin[w]	Vit. H, Vit. B_7/Vit. B_2-Komplex	Carboxylierung		30 – 60 µg/d
Cobalamin[w]	Vit. B_{12}	Folsäure-Regenerierung Übertragung von 1-Kohlenstofffragmenten	perniziöse Anämie	2 – 3 µg/d
Folsäure[w]	Vit. B_9/Vit. B_2-Komplex	Übertragung von 1-Kohlenstofffragmenten	megaloblastäre Anämie	400 – 600 µg/d
Pantothensäure		Acetyl- und Acylgruppenübertragung	neurologische Störungen	5 mg/d
Pyridoxin[w]	Vit. B_6	Aminosäure-Transaminierung, -Decarboxylierung, Glykogenphosphorylase	Aminosäurestoffwechselstörungen, Krampfanfälle	1,4 – 2 mg/d *100 mg/d*
Thiamin[w]	Vit. B_1	oxidative Dehydrierung, Transketolase	Beriberi, Wernicke-Korsakoff-Syndrom	0,8 – 1 mg/d
Phyllochinon, Menachinon[f]	Vit. K	Carboxyglutamat-Synthese	Gerinnungsstörungen	40 – 80 µg/d
Oxidationsschutz				
Ascorbinsäure[w]	Vit. C	Oxidationsschutz	Skorbut	100 mg/d
α-Tocopherol[f]	Vit. E	Schutz vor Lipidperoxidation		12 – 15 mg/d
Rezeptorliganden				
Retinol[f]	Vit. A	Vorstufe für Opsin, RXR- und RAR-Ligand	Nachtblindheit Xerophthalmie, Immunschwäche	0,8 – 1,0 mg/d *3 mg/d*
Calciferol[f]	Vit. D	Vit.-D-Rezeptor-Ligand, Calcium-Homöostase	Rachitis, Osteomalazie	5 µg/d *< 50 µg/d*

* RDI = empfohlene tägliche Aufnahme (recommended daily intake)
**USL = sichere Höchstdosis (upper safe limit)

Fettlösliche Vitamine können nicht ohne Weiteres ausgeschieden werden. Daher kann eine chronische leichte Überdosierung zu toxischen Nebenwirkungen führen, so bei Vitamin A und D.

Obwohl einige der fettlöslichen Vitamine von der Mikrobiota des Kolons gebildet werden können, trägt diese Quelle nicht in nennenswertem Umfang zur Vitaminversorgung bei, da eine Resorption im Kolon praktisch nicht möglich ist. Eine Ausnahme bildet unter Umständen Vitamin K, dessen Bedarf bis zur Hälfte durch die Produktion im Kolon gedeckt werden können soll.

Wasserlösliche Vitamine. Fast alle wasserlöslichen Vitamine werden über **carriervermittelten Transport** aus dem Darm resorbiert. Teilweise existieren daneben spezifische **Transportproteine** für die Aufnahme aus dem Blut in die Körperzellen. Für einzelne Transportsysteme sind monogen vererbte Defekte bekannt, die zu **erblichen Hypovitaminosen** führen.

Für Ascorbinsäure (Vit. C), Biotin und Pantothensäure sind sekundär aktive, natriumabhängige Transporter identifiziert worden, für Thiamin, Folat, Vitamin B_6, Riboflavin und Niacin natriumunabhängige, pH-abhängige Transportsysteme. Der überwiegende Teil der in der Nahrung vorhandenen wasserlöslichen Vitamine wird über diese Transportsysteme in den **oberen Dünndarmabschnitten** resorbiert. Tetrahydrofolat, das in Milch und Milchprodukten proteingebunden vorliegt, kann in dieser Form im Dünndarm sehr effizient unabhängig vom Folattransporter resorbiert werden.

Biotin, Folat, Riboflavin und Thiamin (Vit: B_1) werden auch durch die intestinale Mikrobiota synthetisiert. Da die Transportsysteme für diese Vitamine auch in Colonozyten exprimiert werden, können die von den Darmbakterien gebildeten Vitamine zur Versorgung beitragen. In welchem Umfang das physiologisch relevant ist, ist bisher nicht genau untersucht worden.

Cobalamin (**Vit. B_{12}**) ist das einzige wasserlösliche Vitamin, das nicht über einen carriervermittelten Transport aufgenommen wird, sondern praktisch ausschließlich im distalen Ileum über **rezeptorvermittelte Endozytose**. Das dafür notwendige Vitamin-B_{12}-bindende Protein (= **Intrinsic Factor**) wird in den Parietalzellen des Magens gebildet. Ein Mangel an Intrinsic Factor ist die häufigste Ursache für einen Vitamin-B_{12}-Mangel.

Hypervitaminosen wasserlöslicher Vitamine kommen praktisch nicht vor, da im Überschuss zugeführte Vitamine leicht renal ausgeschieden werden. Exzessiv hohe Vitaminzufuhr kann aber zu akuten Intoxikationen und gastrointestinalen Nebenwirkungen führen.

11.1.2 Vitamine des Protonen- und Elektronentransports

Niacin (Nicotinsäure)

Niacin ist eigentlich kein Vitamin, da der Mensch es mit geringer Ausbeute (1:60) aus Tryptophan synthetisiert (Abb. 4.**21**, S. 95), wobei der tägliche Bedarf wahrscheinlich durch die endogene Synthese nicht vollständig gedeckt werden kann. Daher müssen **Nicotinsäure** (Niacin) und **Nicotinsäureamid** (Niacinamid, Abb. 11.**1**) mit der Nahrung zugeführt werden. Die beiden Vitamere werden kollektiv auch als Niacin bezeichnet.

Niacin dient als Baustein der Coenzyme Nicotinamidadenindinukleotid (**NAD**) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (**NADP**) (S. 94), die für die Übertragung von Protonen und Elektronen z. B. im Energiestoffwechsel verantwortlich sind. Niacin kommt in der Nahrung unter anderem in Form der o. g. Nukleotide vor, die vor der Resorption gespalten werden müssen. Nicotinsäure ist in Cerealien überwiegend als Niacytin über eine Esterbindung an Polysaccharide und Polypeptide gebunden und in dieser Form nicht bioverfügbar. Erst eine basische Hydrolyse, wie sie bei der traditionellen Maismehlzubereitung z. B. in Mexiko angewandt wird, setzt Niacin aus dieser Bindung frei.

Neben seiner Funktion als Coenzym ist NAD^+ Donor der ADP-Ribose bei der ADP-Ribosylierung von Proteinen, wie sie z. B. im Zusammenhang mit der DNA-Reparatur nach UV-Schäden vorkommt (S. 391). Wahrscheinlich liegt hierin die biochemische Ursache für ein Hauptsymptom des Niacinmangels, der **Pellagra**, einer photosensitiven Dermatitis. Sie ist dort verbreitet, wo Mais eine Hauptnahrungsquelle darstellt, da das Maisprotein arm an Tryptophan und das Niacin außerdem schlecht bioverfügbar ist. Unbehandelt endet die Pellagra tödlich. ■

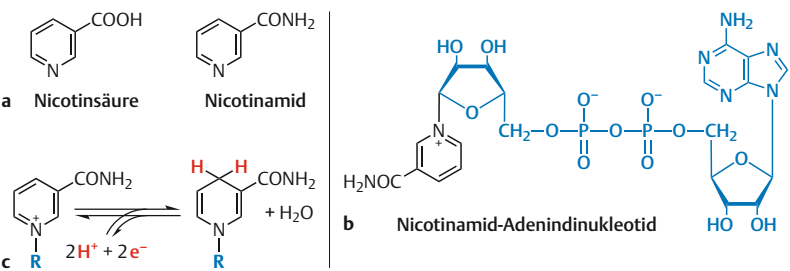


Abb. 11.**1 Niacin. a** Nicotinsäure und Nicotinamid. **b** Nicotinamidadenindinukleotid (NAD^+). **c** Übertragung von Protonen und Elektronen.

Riboflavin (Vit. B_2)

Riboflavin (Vit. B_2) ist Bestandteil des Flavinadenindinukleotids (**FAD**) und des Flavinmononukleotids (**FMN**), die als prosthetische Gruppe kovalent an eine Reihe von Oxidoreduktasen gebunden sind. Im Reaktionszyklus dieser Enzyme werden im Isoalloxazin-Ring des Riboflavins die Stickstoffe an Position 1 und 5 reversibel reduziert (Abb. 11.**2** und Abb. 10.**2**, S. 288).

Milch und Milchprodukte sind die Hauptquelle von Riboflavin. Sie dürfen aber nur unter Lichtabschluss gelagert werden, da Riboflavin extrem lichtempfindlich ist. Weltweit ist ein Riboflavinmangel häufig, endet jedoch selten tödlich, da Riboflavin bei Mangel vom Körper sehr effizient wiederverwertet werden kann.

Bei **Riboflavinmangel** stehen schmerzhafte Schleimhautveränderungen der Zunge im Vordergrund. Biochemisch erklärbare Symptome des Riboflavinmangels sind eine Linsentrübung und eine Störung der Energiegewinnung aus Fettsäuren: Die **Glutathion-Reduktase**, die dafür notwendig ist, das Linsenkristallin klar zu halten, ist ein Flavoprotein, das besonders empfindlich auf einen Riboflavinmangel reagiert. Auch der erste Oxidationsschritt der mitochondrialen **β-Oxidation** ist FAD-abhängig (S. 250). Daher müssen Versuchstiere unter Riboflavinmangel zur Deckung ihres Energiebedarfs mehr Nahrung aufnehmen als Kontrolltiere, besonders, wenn sie eine fettreiche Nahrung verabreicht bekommen. ■

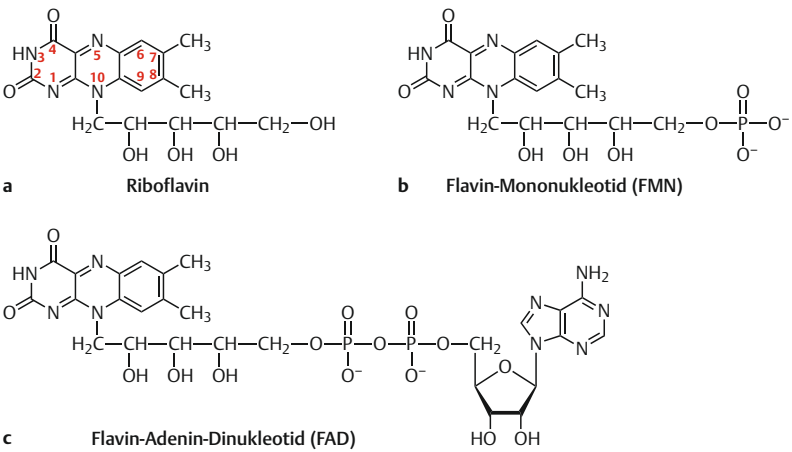


Abb. 11.**2 Riboflavin. a** Riboflavin. **b** Flavinmononukleotid. **c** Flavinadenindinukleotid (FAD).

11.1.3 Vitamine als Coenzyme bei der Gruppenübertragung

Thiamin (Vit. B_1): Gruppenübertragung aus α-Ketosäuren oder Ketosen

Thiamin (Vit. B_1) wird nach Aufnahme in die Zellen in Thiaminpyrophosphat umgewandelt. Dieses ist Coenzym der **oxidativen Decarboxylierung** von **α-Ketosäuren** (z. B. bei der Pyruvat-Dehydrogenase, S. 273, und der α-Ketoglutarat-Dehydrogenase, S. 280) sowie der **Transketolase-Reaktion** (S. 210) – beides wichtige Stoffwechselwege zur Gewinnung von Energie aus Glucose. In beiden Fällen entsteht zwischen Stickstoff und Schwefel des Thiamin-Thiazolrings ein Carbanion, das an eine Ketogruppe addiert, woraufhin die der Ketogruppe benachbarte C-C-Bindung gespalten wird. Im Falle der α-Ketosäuren (Abb. 11.**3**) verlässt CO_2 das

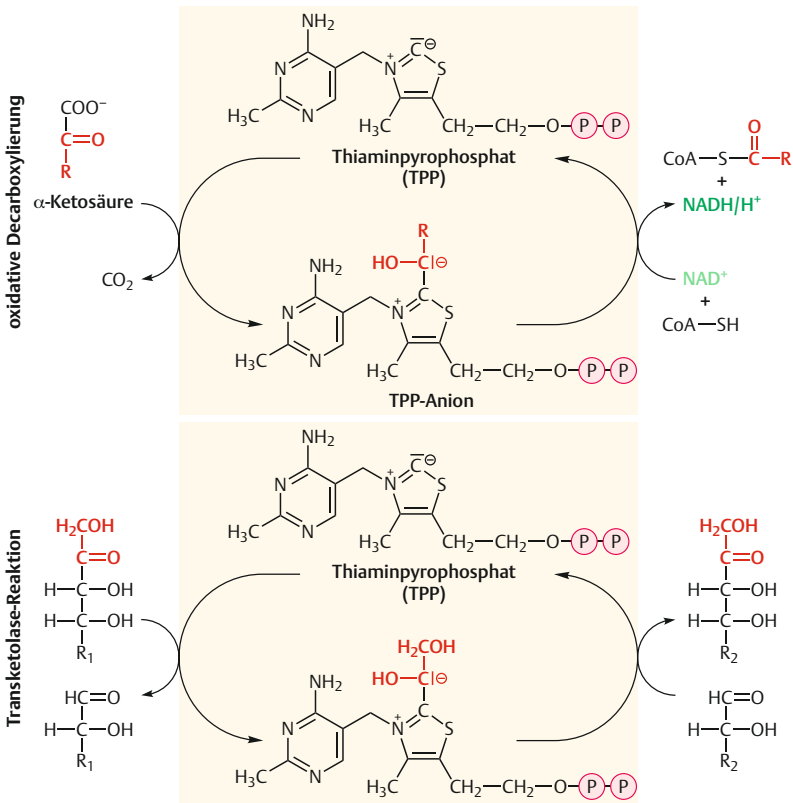


Abb. 11.**3 Reaktionsmechanismus des Thiamins am Beispiel einer α-Ketosäure.** Einzelheiten s. Text.

Molekül, im Falle der Ketosen eine Aldose, die um zwei C-Atome kürzer ist als die Ketose. Der Rest des Moleküls verbleibt am Thiaminpyrophosphat. In einem nächsten Schritt wird dieser Rest auf ein Akzeptormolekül übertragen, im Falle der α-Ketosäuren ist dies Coenzym A (Abb. 11.**3**), im Falle der Transketolase eine Aldose, die in eine um zwei C-Atome längere Ketose umgewandelt wird.

Thiamin kommt in vielen pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln meist in Form des Pyrophosphats vor, aus dem es vor der Resorption freigesetzt werden muss. Es wird durch Licht und mikrobielle Thiaminasen, die in fermentierten Fischprodukten vorkommen, rasch zersetzt, beim Schälen von Reis geht es verloren. Alkohol hemmt das intestinale Transportsystem, über das Thiamin resorbiert wird. Dies erklärt die Häufung der **Hypovitaminosen** zum einen in Asien bei einseitiger Ernährung mit poliertem Reis und fermentierten Fischprodukten, zum anderen bei Alkoholikern. Der Vitamin-B_1-Mangel manifestiert sich als **Beriberi** bzw. **Wernicke-Korsakoff-Syndrom**. Da Thiamin kaum gespeichert wird, treten die Symptome schon nach relativ kurzer Zeit auf. Sie betreffen vor allem das Nervengewebe, weil es einen hohen Energieumsatz hat, den es vorwiegend durch Verbrennung von Glucose deckt. In schweren akuten Fällen kann das Herz betroffen sein (feuchte Beriberi), wobei es aufgrund der Fehlfunktion der Pyruvat-Dehydrogenase zu einer Lactat-Azidose kommt. Die Transketolase reagiert am empfindlichsten auf einen Thiaminmangel, daher kann die Aktivierung der Transketolase in Erythrozyten durch Thiaminpyrophosphat in vitro als **Test für die Thiaminversorgung** herangezogen werden. ■

Pyridoxalphosphat: Coenzym des Aminosäurestoffwechsels

Die Vitamin-B_6-Vitamere sind der Alkohol Pyridoxin (auch Pyridoxol genannt), der Aldehyd Pyridoxal und das Pyridoxamin. Nach der Resorption werden die Vitamere zu den Geweben transportiert und dort in **Pyridoxalphosphat** (**PLP**) umgewandelt, das an vielen Reaktionen des Aminosäurestoffwechsels beteiligt ist. Die Aldehydgruppe des Pyridoxalphosphats bildet mit der Aminogruppe des Aminosäuresubstrats eine Schiff-Base (S. 433). Durch die elektronenziehende Wirkung des Ringsystems des Pyridoxalphosphats werden einzelne Bindungen am α-C-Atom der Aminosäure geschwächt, was mehrere Reaktionen ermöglicht (Abb. 11.**4**):

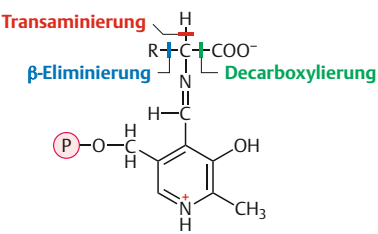


Abb. 11.**4 Reaktionsmöglichkeiten einer Aminosäure nach Bindung an Pyridoxalphosphat.** Die Bindung in Form einer Schiff-Base ermöglicht verschiedene nachfolgende Reaktionen.

- Spaltung der C–H-Bindung (**Transaminierung**),
- Spaltung der C–C-Bindung zwischen Carboxylgruppe und α-C-Atom (**Decarboxylierung**),
- Spaltung der Bindung zwischen dem α- und β-C-Atom (**Eliminierung**).

Einzelheiten siehe Stoffwechsel der Aminosäuren, Kap. 4.2 (S. 69).

Neben seiner Rolle als Coenzym des Aminosäurestoffwechsels ist Pyridoxalphosphat ein Cofaktor der **Glykogen-Phosphorylase**, wobei in diesem Fall die Phosphatgruppe des PLP katalytisch wirksam ist. Der größte Teil des Pyridoxalphosphatpools ist an die Glykogen-Phosphorylase des Muskels gebunden. Da bei Nahrungskarenz die Glykogenreserven rasch schrumpfen und die Glykogen-Phosphorylase nicht mehr benötigt wird, kann das dort gebundene Pyridoxalphosphat für den vermehrten Aminosäureumsatz im Rahmen der Gluconeogenese bereitgestellt werden. Ferner ist Pyridoxalphosphat an der Termination des Signals von Steroidhormon-Rezeptoren und deren Lösung von der DNA beteiligt.

Ein isolierter, schwerer **Vitamin-B_6-Mangel** ist selten. Einzelne Fälle bei Säuglingen, verursacht durch eine Überhitzung der Babynahrung während der Produktion, waren von Krampfanfällen begleitet, die auf einen Mangel an GABA (γ-Aminobuttersäure) zurückzuführen waren. Dieser wiederum beruhte auf der fehlenden Glutamatdecarboxylierung. Am empfindlichsten reagiert der **Tryptophanstoffwechsel** auf einen Vitamin-B_6-Mangel. Der Nachweis aberranter Metaboliten des Tryptophanstoffwechsels im Urin (Xanthurensäure) ist daher ein empfindlicher Nachweis des Vitamin-B_6-Mangels, der allerdings stark von der Tryptophanaufnahme abhängt. ■

Biotin: das Carboxylierungs-Coenzym

Biotin kommt in der Nahrung weit verbreitet vor. Es ist vorwiegend an die ε-Aminogruppe von Lysin in Proteinen gebunden und muss vor der Resorption durch die Biotinidase aus dieser Bindung freigesetzt werden. Nach der Resorption über ein sekundär aktives, natriumabhängiges Transportsystem wird Biotin über das Blut in die Gewebe verteilt und dort wieder kovalent an die ε-Aminogruppe von Lysin eines der biotinabhängigen Enzyme gebunden. Dies sind:

- **Pyruvat-Carboxylase** (Citratzyklus/Gluconeogenese),
- **Acetyl-CoA-Carboxylase** (Fettsäurebiosynthese, Fettsäurekettenverlängerung),
- **Propionyl-CoA-Carboxylase** (Abbau ungradzahliger Fettsäuren und verzweigtkettiger Aminosäuren) und
- **Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase** (Leucinabbau).

Diese Enzyme übertragen eine Carboxylgruppe auf das Akzeptormolekül, wobei die aus dem Bicarbonat stammende Carboxylgruppe intermediär an das N-1 des Biotins gebunden wird (Abb. 11.**5**).

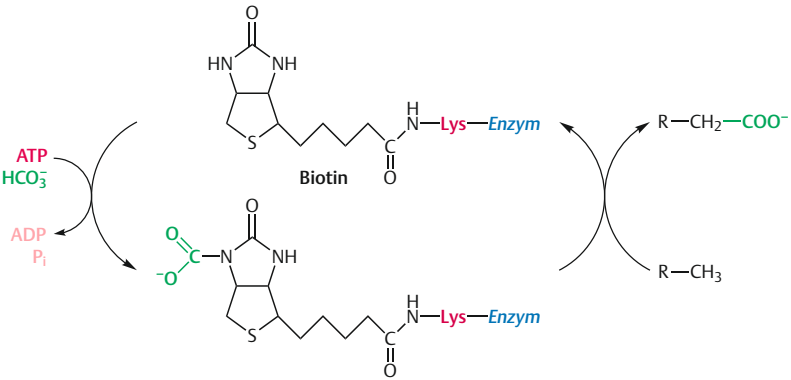


Abb. 11.**5 Reaktionsmechanismus des Biotins.** Die übertragene Carboxyl-Gruppe stammt aus dem Bicarbonat-Ion und wird zur Aktivierung an einen der Stickstoffe im „Harnstoffanteil" des Biotins gebunden.

Ein **Biotinmangel** kommt wegen der weiten Verbreitung des Vitamins praktisch nicht vor. Nur bei Patienten, die ohne adäquate Substitution lange total parenteral ernährt wurden, oder bei Menschen, die große Mengen roher Eier verzehrt haben, wurde ein Biotinmangel beobachtet. Im Eiweiß ist das Protein Avidin enthalten, das Biotin mit extrem hoher Affinität bindet und so die Resorption verhindert. Kochen denaturiert das Protein. Ein Biotinmangel äußert sich in einer schuppenden **Dermatitis** und **Alopezie**. Da die Hautveränderungen ähnlich denen sind, die bei einem Mangel an essenziellen Fettsäuren vorkommen, könnten sie unter Umständen auf die gestörte Kettenverlängerung dieser Fettsäuren zurückzuführen sein. ■

Neben seiner Funktion als Coenzym der Carboxylasen kommt Biotin eine Bedeutung bei der Regulation der Transkription und des Zellzyklus zu: Über eine Histon-Biotinylierung kann die Kondensierung des Chromatins reguliert werden.

Die hohe Affinität des **Avidins** für das Biotin wird häufig in biochemischen Nachweissystemen genutzt. Dabei wird das nachzuweisende Molekül biotinyliert, das Nachweismolekül wird an Avidin oder an das von Streptokokken produzierte **Streptavidin** gekoppelt. Eine typische Anwendung ist der enzymatische Nachweis eines gebundenen biotinylierten Antikörpers mit einem Streptavidin-Meerrettich-Peroxidase-Konjugat z. B. in einem **Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)**. Ein Antigen wird mit einem Köderantikörper an eine Oberfläche gebunden. An einer anderen Stelle desselben Antigens bindet ein biotinylierter Nachweisantikörper, an den wiederum ein an Streptavidin gebundenes Enzym, z. B. die Peroxidase, bindet, die anhand ihrer enzymatischen Aktivität in einer Farbreaktion nachgewiesen werden kann. Ungebundene Antikörper- und Enzymmoleküle werden vorher durch Waschen entfernt. ■

Vitamin K: Cofaktor der γ-Glutamyl-Carboxylierung

Die Vitamere des Vitamin K, **Phyllochinon** aus grünen Blättern, **Menachinon** aus Bakterien und das synthetische **Menadion**, haben als gemeinsame funktionelle Struktur ein Naphthochinon-Ringsystem. Sie unterscheiden sich in der Länge und Anzahl der Doppelbindungen der Seitenketten, die in der Leber einheitlich durch eine Difarnesylseitenkette ersetzt werden.

Vitamin K wird für die posttranslationale Carboxylierung des γ-Glutamylrestes von Proteinen der **Blutgerinnung** und der **Knochenmatrix** benötigt.

Ein **Mangel an Vitamin K** führt zu Störungen der **K**oagulation des Blutes, daher der Name. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Funktion einiger Gerinnungsfaktoren von der Bindung von Ca^{2+} an γ-Carboxy-Glutamylreste in diesen Proteinen abhängt. Ein Vitamin-K-Mangel durch unzureichende Versorgung mit der Nahrung kommt praktisch nicht vor. ■

11

Im Gegensatz zum Biotin ist Vitamin K nicht direkt als Gruppenüberträger an der Carboxylierungsreaktion beteiligt, sondern generiert am γ-C-Atom des Glutamats ein Carbanion, an das sich CO_2 anlagern kann. Die Reaktion benötigt molekularen Sauerstoff. Das Naphthohydrochinon-Ringsystem des Vitamin K wird dabei zum Epoxid oxidiert, der 2. Sauerstoff reagiert mit dem aus dem Carbanion freigesetzten Proton zu Wasser. Das Vitamin-K-Epoxid wird in 2 aufeinanderfolgenden, Glutathion-abhängigen Reduktionsschritten zum **Vitamin-K-Hydrochinon** regeneriert. Die daran beteiligten Reduktasen können durch sog. Vitamin-K-Antagonisten gehemmt werden (Abb. 11.**6**).

Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate) werden therapeutisch zur **Gerinnungshemmung** eingesetzt. Der Prototyp, Dicumarol, wurde zuerst in Silage aus Süßklee entdeckt. Verfütterung dieser Silage löste bei Rindern Hämorrhagien aus. Wegen seiner Nebenwirkungen eignet sich Dicumarol nicht als Therapeutikum zur Gerinnungshemmung. Daher wurden synthetische Analoge als Therapeutika entwickelt, z. B. Phenprocoumol (**Marcumar**). Wegen der gestörten γ-Carboxylierung von Knochenproteinen können Vitamin-K-Antagonisten in der Schwangerschaft zu Knochenfehlbildungen des Fetus führen. ■

Pantothensäure: Acetyl- und Acyl-Gruppen-Überträger

Pantothensäure kommt in fast allen pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln vor. Durch Kopplung mit ATP und Cystein entsteht aus Pantothensäure das **Coenzym A** (s. Abb. 9.2, S. 273). Die funktionelle Gruppe ist die SH-Gruppe, an die Acetyl- oder Acyl-Reste in einer Thioesterbindung gebunden werden (S. 16). Da die Hydrolyse dieser energiereichen Bindung mit einer großen Änderung der freien Energie einhergeht, können diese Reste leicht auf andere Akzeptoren über-

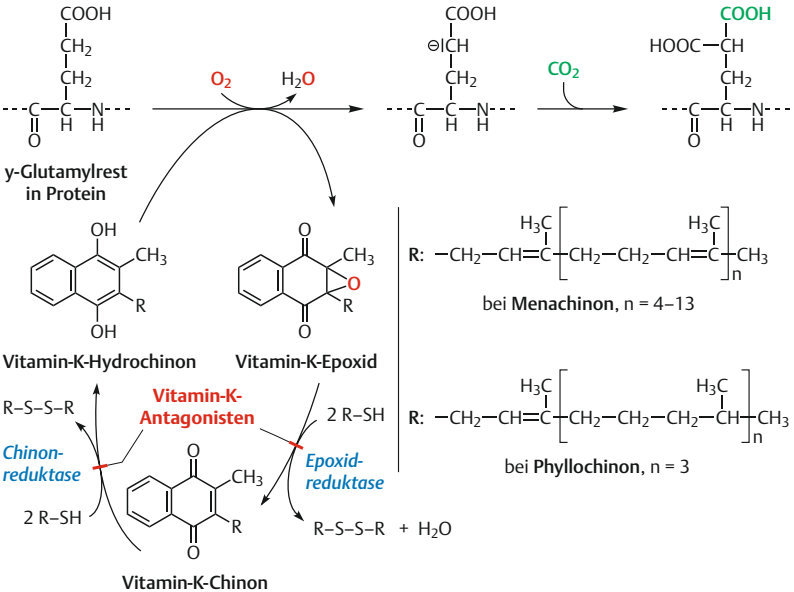


Abb. 11.**6 Reaktionsmechanismus des Vitamin K.**

tragen werden. Coenzym A ist an der Übertragung von Acetyl- und Acyl-Gruppen in zahlreichen Stoffwechselwegen beteiligt: Citratzyklus, β-Oxidation, Ketonkörpersynthese, Fettsäure-, Isoprenoid- und Cholesterolbiosynthese, außerdem bei der Übertragung von Acetyl- oder Acyl-Resten auf Proteine und bei der Synthese von Acetylcholin, um nur die wichtigsten zu nennen.

Ein **Pantothensäuremangel** kommt sehr selten vor. Er wurde bei extrem unterernährten Kriegsgefangenen im Fernen Osten als sogenanntes „Burning Feet Syndrome" mit unter anderem neuromotorischen Störungen, Dysästhesien an den Extremitäten und Depressionen beschrieben. Die Symptome können auf eine unzureichende Acetylcholinbiosynthese und eine fehlende Bildung von Threonin-Acetyl-Estern im Myelin zurückgeführt werden. ■

Folsäure und Cobalamin: die C1-Gruppen-Überträger

Folsäure. Folsäure besteht aus einem Pteridinringsystem, das über p-Aminobenzoesäure mit der α-Aminogruppe von Glutamat verbunden ist (Abb. 11.**7a**). In den Vitameren sind eine unterschiedlich große Anzahl von weiteren Glutamylresten über die γ-Carboxylgruppe aneinandergeheftet, die vor der Resorption

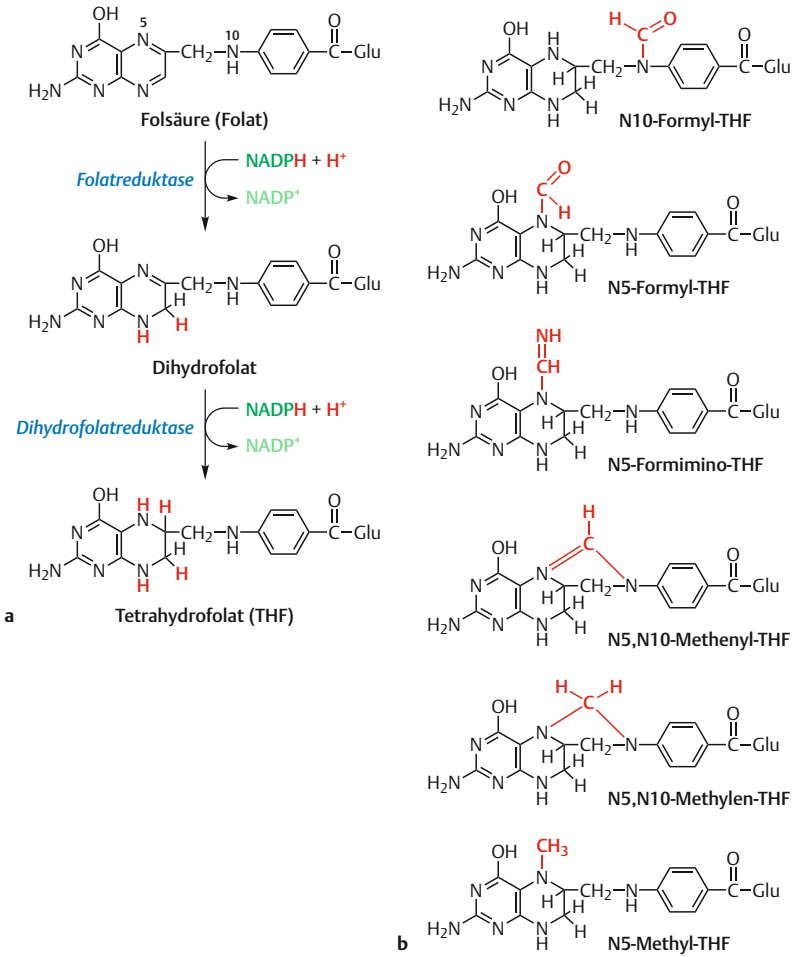


Abb. 11.**7 Folsäure und Tetrahydrofolat. a** Umwandlung der Folsäure (Folat) in Tetrahydrofolat (THF). **b** Aufnahme von C1-Gruppen unterschiedlicher Oxidationsstufen.

durch die Pteroylpolyglutamat-Hydrolase entfernt werden müssen. Nach der Resorption entsteht aus der Folsäure unter NADPH-Verbrauch in 2 Schritten, die von der Folat- und der Dihydrofolatreduktase katalysiert werden, das aktive Coenzym **Tetrahydrofolat** (**THF**).

Tetrahydrofolat kann von Donoren C1-Gruppen unterschiedlicher Oxidationsstufe durch Bindung an N5 und/oder N10 aufnehmen. Dadurch entstehen das N5-

oder N10-Formyl-THF, das N5,N10-Methenyl-THF, das N5-Formimino-THF und das N5,N10-Methylen-THF (Abb. 11.**7b**). Diese Oxidationsstufen können am THF frei ineinander umgewandelt und die C1-Gruppen auf Akzeptoren übertragen werden, z. B. im Rahmen der Purin- und Thymidinsynthese (s. Abb. 12.**6**, S. 336).

Aus Methylen-THF kann in einer irreversiblen, durch die Methylen-THF-Reduktase katalysierten, NADH-abhängigen Reaktion **N5-Methyl-THF** entstehen. Der einzige Weg, aus N5-Methyl-THF Folsäure zu regenerieren, ist die Vitamin-B_{12}-abhängige Übertragung der Methylgruppe auf Homocystein durch die Methioninsynthase. Das Methionin kann mit ATP zu S-Adenosyl-Methionin reagieren, das die Methylen-THF-Reduktase hemmt.

Bei **Vitamin-B_{12}-Mangel** kann wegen der fehlenden Methylgruppenübertragung zum einen Folsäure nicht regeneriert werden und zum anderen entfällt die Hemmung der Reduktion zu Methyl-THF durch S-Adenosyl-Methionin. Durch diese sog. **„Methylfalle“** kommt es zu einem fortschreitenden Verlust von Tetrahydrofolsäure (Abb. 11.**8**).

Auch **Zinkmangel** kann die Folsäureresorption beeinträchtigen und zu einem Folsäuremangel führen, denn die Pterylpolyglutamat-Hydrolase ist ein zinkabhängiges Enzym.

Auswirkungen eines Folsäuremangels sind im Wesentlichen eine unzureichende Nukleotidsynthese und eine daraus resultierende Störung der Zellteilung in sich

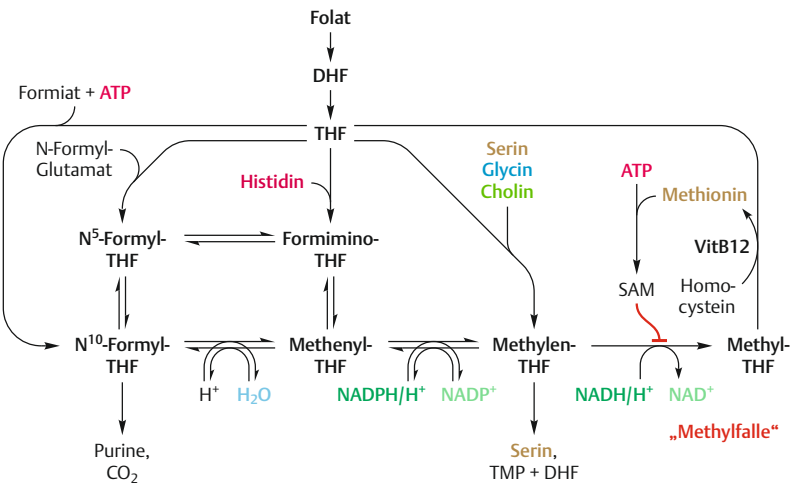
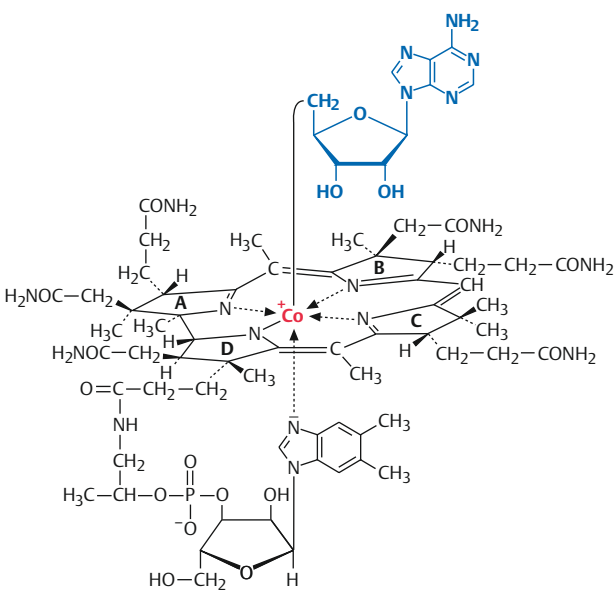


Abb. 11.**8 C1-Fragmente am THF und ihre Umwandlung ineinander.** Die Regeneration von THF erfolgt entweder mithilfe von Vitamin B_{12} aus dem Methyl-THF oder über Dihydrofolat (DHF) aus Methylen-THF. Das C1-Fragment aus Methylen-THF kann auf dUMP übertragen werden, sodass dTMP (Deoxythymidinmonophosphat) entsteht.

schnell regenerierenden Geweben, vor allem im blutbildenden System. Eine **megaloblastäre Anämie** mit vergrößerten Erythroblasten und Erythrozyten ist die Folge. Eine durch die Funktion der Folsäure nicht ohne Weiteres erklärbare Folge einer Folsäureunterversorgung werdender Mütter sind **Störungen des Neuralrohrschlusses** beim Kind. Da die Unterversorgung zu einem Zeitpunkt der Frühschwangerschaft relevant ist, zu dem die Schwangerschaft noch nicht erkannt ist, muss eine adäquate Substitution bereits vor Eintreten der Schwangerschaft erfolgen.

Die Hemmung der THF-Synthese aus Dihydrofolsäure (DHF) durch Folsäureantagonisten macht man sich in der **Tumortherapie** zunutze, da das schnell proliferierende Tumorgewebe empfindlicher auf die Hemmung der THF-Synthese reagiert als die normalen Gewebe. ■

Cobalamin. Unter dem Oberbegriff Vitamin B_{12} werden verschiedene Substanzen zusammengefasst, deren gemeinsame Strukturmerkmale der sog. **Corrinring** aus 4 Pyrrolringen (Tetrapyrrol) sowie das in das Ringsystem eingelagerte **Kobaltatom** sind. Die 5. Koordinationsstelle des Kobaltatoms ist mit einem Stickstoff eines 5,6-Dimethylbenzimidazol-Ribonukleotids verbunden, das über einen Amino-isopropanol-Rest an das Pyrrolringsystem angehängt ist (Abb. 11.**9**). Die 6. Koordinationsstelle des Kobalts ist in den Vitameren mit einer Methylgruppe, einer CN-Gruppe oder einem 5-Desoxyadenosylrest besetzt.



Adenosyl-Cobalamin

Abb. 11.**9** **Adenosyl-Cobalamin.** (aus: Doenecke et al., Karlsons Biochemie und Biopathologie. Thieme, 2005)

Beim Menschen gibt es 3 cobalaminabhängige Enzyme:

- 5'-Desoxyadenosylcobalamin ist als Coenzym an der intramolekularen Umlagerung von Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA (**Methylmalonyl-CoA-Mutase**) und von Leucin in β-Aminoisocapronsäure (**Leucin-Mutase**) in den Mitochondrien beteiligt.
- Methylcobalamin ist Coenzym der folsäureabhängigen **Methioninsynthase** (s. o.).

Vitamin-B_{12}-Mangel, der praktisch nur durch Störung der Resorption verursacht wird (Mangel an Intrinsic Factor, s. o.), führt zur **perniziösen Anämie**, einer Form der megaloblastären Anämie, deren Symptome auf die Störung des Folsäurestoffwechsels zurückzuführen sind (s. o.). Wegen einer Störung der Methylierung eines Arginins im Myelin-Basischen-Protein (S. 635) kommt es zusätzlich zu degenerativen Veränderungen im **Rückenmark**. Die megaloblastäre Anämie bei Vitamin-B_{12}-Mangel reagiert auf Folsäuresubstitution, die degenerativen Veränderungen des Rückenmarks nicht. Daher muss bei jeder megaloblastären Anämie unbedingt ein Vitamin-B_{12}-Mangel ausgeschlossen werden, bevor mit einer Folsäuresubstitution begonnen wird. ■

11.1.4 Schutz gegen reaktive Sauerstoffspezies

Vitamin C

Die Vitamin-C-Vitamere sind **Ascorbat** und **Dehydroascorbat**.

Ascorbat ist ein starkes **Reduktionsmittel** und ein **Radikalfänger**. Bei der Reaktion mit Radikalen entstehen Ascorbylradikale, die zu Ascorbat und Dehydroascorbat dismutieren oder Glutathion- bzw. NADPH-abhängig zu Ascorbat reduziert werden können (Abb. 11.**10**). So erfüllt Ascorbat eine allgemeine Schutzfunktion gegen oxidative Schäden, unter anderem auch im Verein mit Vitamin E (s. u.). Daneben hat Ascorbat spezielle Funktionen als Cofaktor verschiedener Hydroxylasen:

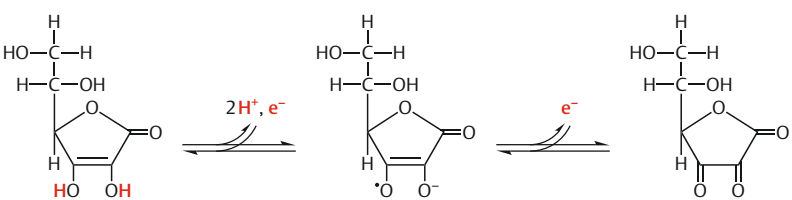


Abb. 11.**10 Ascorbinsäure und ihre Oxidation zu Dehydroascorbinsäure.**

- Kupferhaltige Hydroxylasen mit Vit. C als Cofaktor sind z. B. an der **Catecholamin-Biosynthese** (S. 645) oder der **C-terminalen Amidierung von Peptiden** beteiligt,
- α-Ketoglutarat-abhängige, eisenhaltige Hydroxylasen mit Vit. C als Cofaktor sind z. B. die für die posttranslationale Modifikation von **Kollagen** notwendige Prolylhydroxylase (S. 432) und eine an der **Carnitin-Biosynthese** beteiligte Hydroxylase (S. 92).

Im Reaktionszyklus kupferhaltiger Hydroxylasen wird Cu^{+} oxidiert. Das entstehende Cu^{2+} kann ausschließlich von Ascorbat wieder reduziert werden. Bei den α-Ketoglutarat-abhängigen, eisenhaltigen Hydroxylasen ist Ascorbat für die Erhaltung der Aktivität notwendig. In diesen Enzymen liegt Eisen als Fe^{2+} vor. Setzen die Enzyme in einem Nebenweg α-Ketoglutarat ohne ihr eigentliches Substrat um, wird das Eisen zum Fe^{3+} oxidiert und das Enzym dadurch inaktiviert. Durch Ascorbat kann das Eisen wieder reduziert und das Enzym reaktiviert werden. Beide Funktionen erklären die Symptome der Vitamin-C-Mangelerkrankung, des **Skorbut**: Durch die reduzierte Aktivität der Prolylhydroxylasen wird minderwertiges Kollagen gebildet, wodurch es zu einer Schwäche der Gefäßwände und des Zahnhalteapparats kommt. Durch die gestörte Carnitin-Biosynthese kommt es zur Muskelschwäche, durch die mangelhafte Catecholamin-Biosynthese zu zentralnervösen Störungen.

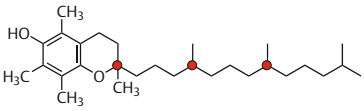
Vitamin-C-Mangel kommt in industrialisierten Ländern kaum vor, da ganzjährig eine ausreichende Versorgung mit frischem Obst möglich ist und darüber hinaus Vitamin C vielen Lebensmitteln zum Oxidationsschutz zugesetzt wird. ■

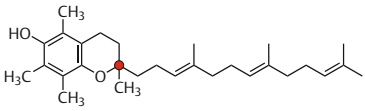
Vitamin E

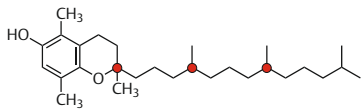
Es gibt insgesamt 8 ausschließlich in Pflanzen gebildete E-Vitamere, die sich in der Anzahl und Position der Substituenten am Chromanring und der Art der Seitenkette unterscheiden (Abb. 11.**11**). Die Wirksamkeit nimmt in der Reihenfolge α-, β- und γ-Tocopherol, α-Tocotrienol ab. Die anderen Vitamere sind praktisch unwirksam. Die **Tocopherole** haben 3 asymmetrische C-Atome, die Tocotrienole eins. Nur die RRR-Form bzw. R-Form ist aktiv. Synthetisch hergestellte Vitaminpräparate enthalten gemischte Racemere und sind daher weniger aktiv.

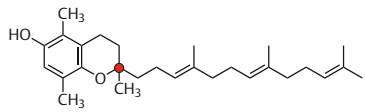
Wegen der Lipophilität seiner Seitenketten schützt Vitamin E vor allem oxidationsempfindliche Substanzen in lipophiler Umgebung z. B. in Membranen und Lipoproteinen. Bei der Lipidperoxidation kann Vitamin E die Radikalkette unterbrechen, da es selber zu einem Radikal oxidiert wird, das relativ stabil ist und z. B. durch Ascorbat (s. o.) wieder reduziert werden kann. (Abb. 11.**12**)

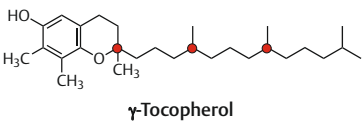
Wie alle fettlöslichen Vitamine wird Vitamin E mit anderen Lipiden mit den Chylomikronen aufgenommen. Ein großer Teil gelangt mit den Chylomikronenresten zur Leber. Dort wird besonders α-Tocopherol über ein α-Tocopherol-Transferprotein in der VLDL-Fraktion angereichert. Ein Defekt in diesem Protein führt zu einem erb-

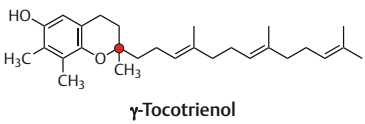

α-Tocopherol

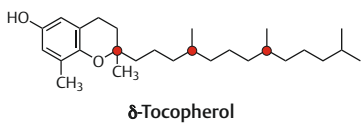

α-Tocotrienol

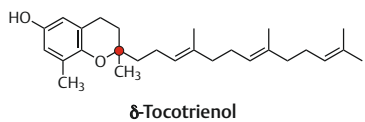

β-Tocopherol


β-Tocotrienol


γ-Tocopherol


γ-Tocotrienol


δ-Tocopherol


δ-Tocotrienol

● = Asymmetriezentren, aktiv in R-Form

Abb. 11.**11 Struktur der E-Vitamere.**

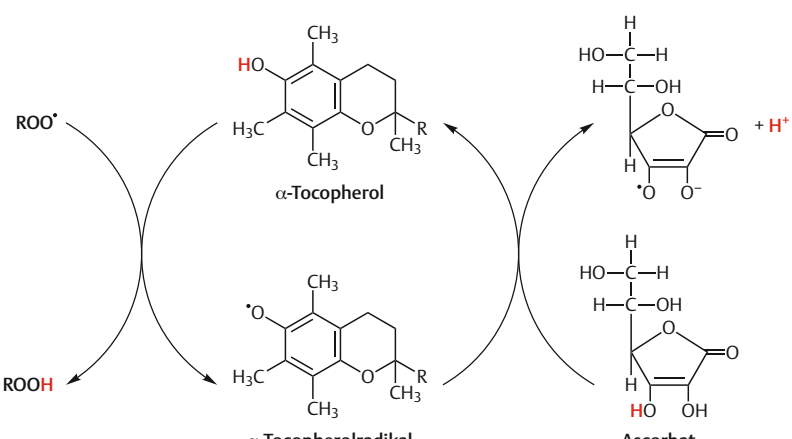


Abb. 11.**12 Reaktionsmechanismus von α-Tocopherol.**

lichen Vitamin-E-Mangel. Außer beim **erblichen α-Tocopherol-Transferprotein-Mangel** und durch gezielte Unterversorgung im Tierexperiment kommt ein isolierter Vitamin-E-Mangel kaum vor. Er zeichnet sich durch fortschreitende zentrale und periphere Neuropathien aus, die durch die Gabe mehrfach ungesättigter Fettsäuren verstärkt werden können. Im Tierexperiment geht Vitamin-E-Mangel mit weiblicher und männlicher Infertilität einher. ■

Da nicht alle Effekte von Vitamin E durch dessen antioxidative Wirkung erklärt werden können, wird nach anderen Zielstrukturen gesucht. Es gibt Hinweise auf eine mögliche Wirkung über nukleäre Rezeptoren.

11.1.5 Rezeptorliganden

Vitamin A

Es gibt 2 Gruppen von A-Vitameren (Abb. 11.**13**):

- **Vitamin A:** Retinol bzw. Retinylester, Retinal und Retinsäure kommen in Nahrungsmitteln **tierischen** Ursprungs vor.
- **Provitamin A:** Carotinoide sind in **pflanzlichen** Nahrungsmitteln enthalten, aus ihnen kann durch Dioxygenasen Retinal freigesetzt werden (Abb. 11.**13**).

Retinal kann reversibel in Retinol oder unter physiologischen Bedingungen nicht reversibel in Retinsäure umgewandelt werden. Einzelne der 5 konjugierten trans-Doppelbindungen der Vitamere können durch Isomerasen in die cis-Konfiguration überführt werden.

Vitamin A gelangt mit den Chylomikronenresten zur Leber. Dort kann es in Form von Retinylestern in großen Mengen in den hepatischen Sternzellen gespeichert werden. An Retinolbindeprotein gebunden, gelangt es im Komplex mit Transthyretin zu allen anderen Zellen des Körpers. Die Bindung in diesem Komplex verhindert den Verlust durch glomeruläre Filtration.

Ein Mangel an Retinolbindeprotein kann daher unabhängig von der Versorgung zu einer **Hypovitaminose** führen. ■

A-Vitamere sind Liganden für 2 unterschiedliche Rezeptorsysteme:

- **11-cis-Retinal** ist der kovalent gebundene Ligand des am Sehvorgang beteiligten G-Protein-gekoppelten Rezeptors Opsin. Lichtabhängige Isomerisierung in das all-trans-Retinal ist der Auslöser der Rezeptoraktivierung (S. 652).
- **All-trans-Retinsäure** und **9-cis-Retinsäure** sind Liganden der nukleären Rezeptoren RAR bzw. RXR, die als Ligand-modulierte Transkriptionsfaktoren (S. 568) die Transkription einer Vielzahl von Genen regulieren.

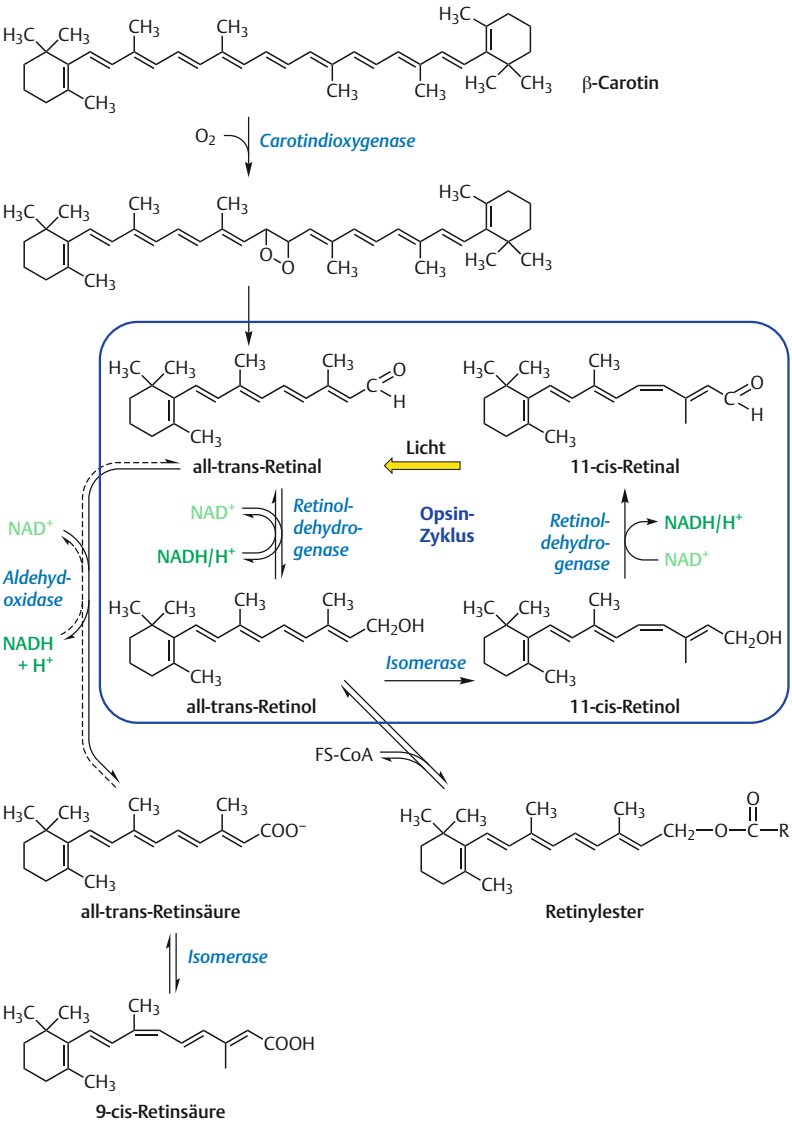


Abb. 11.**13 Vitamin A.** Umwandlung von β-Carotin in all-trans-Retinal und der verschiedenen Retinol-Vitamere ineinander.

Ein **Vitamin-A-Mangel** manifestiert sich als Erstes durch eine reduzierte Photosensibilität als **Nachtblindheit**. Als Folge der gestörten Genregulation kommt es bei prolongiertem Vitamin-A-Mangel zu Störungen der Keratinisierung, die am Auge zum Bild der **Xerophthalmie** führt, der weltweit häufigsten Ursache der Erblindung. Daneben wird durch eine Hypovitaminose die Funktion des Immunsystems beeinträchtigt.

Vitamin A kann nur in begrenztem Umfang ausgeschieden werden. Daher ist eine **übermäßige Zufuhr** toxisch. Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Ataxie, fibrotische Veränderungen der Leber, Knochen- und Gelenkschmerzen, schuppende Dermatitis und Haarausfall. Retinoide sind teratogen und müssen daher bei Schwangeren vorsichtig dosiert werden. ■

Vitamin D

Vitamin D ist im strengen Sinne des Wortes kein Vitamin, da es in der menschlichen Haut gebildet werden kann. Dabei wird ein Intermediat der Cholesterol-Biosynthese, 7-Dehydrocholesterol, das in der Haut akkumuliert, unter Lichteinwirkung im B-Ring gespalten. Das entstehende **Cholecalciferol** wird nachfolgend in Leber und Niere in den Positionen 25 und 1 hydroxyliert und damit der aktive Ligand (1,25-Dihydroxycholecalciferol, **Calcitriol**) für den nukleären Vitamin-D-Rezeptor generiert (Abb. 11.**14**). Als pflanzliches Vitamer kann **Ergocalciferol** denselben Stoffwechselweg durchlaufen.

Unter der Kontrolle des ligandenbesetzten Vitamin-D-Rezeptor-Retinoid-X-Rezeptor-Heterodimers werden zahlreiche Gene, die an der Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase und Calciumresorption beteiligt sind, vermehrt transkribiert (s. Calciumstoffwechsel, S. 625). 1,25-Dihydroxycalciferol-abhängig transkribierte Gene sind unter anderem apikale Calciumkanäle und basolaterale Ca-ATPasen sowie das Calbindin in Enterozyten.

Neben der Hydroxylierung in der 1-Position kann 25-Hydroxycholecalciferol in der Niere auch in der 24-Position hydroxyliert und damit dem Abbau und der Ausscheidung zugeführt werden. 1- und 24-Hydroxylierung werden calcium- und calcitriolabhängig reguliert. Ein hoher Calcium- oder Calcitriol-Spiegel fördern die 24-Hydroxylierung, während ein niedriger Calciumspiegel indirekt über die Parathormonausschüttung (S. 623) die 1-Hydroxylierung fördert.

Vitamin-D-Mangel äußert sich vorwiegend durch die unzureichende Resorption von Calcium aus der Nahrung und die damit verbundene Demineralisierung des Knochens, die beim Kind zur **Rachitis**, beim Erwachsenen zur **Osteomalazie** führt. Auf den Verlauf einer Osteoporose hat Vitamin D allerdings kaum einen Einfluss.

Durch Zusatz von Vitamin D in Milchprodukten ist es vereinzelt bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-D-Präparaten zu **Vitamin-D-Intoxikationen** gekommen. Die dadurch ausgelöste **Hyperkalzämie** kann zu einer Weichteilkalzinose führen.

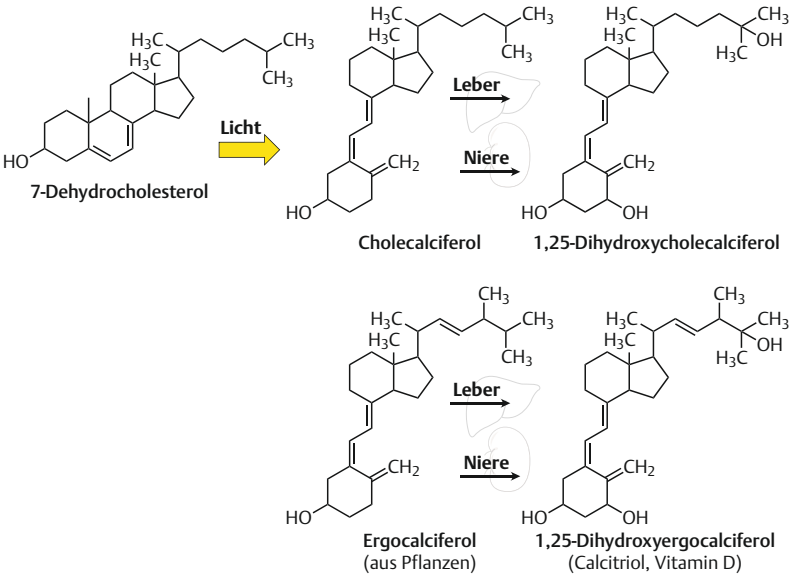


Abb. 11.**14 Vitamin-D-Synthese** ausgehend von 7-Dehydrocholesterol (oben) und Ergocalciferol (unten).

Die Umwandlung des Vitamin D in den eigentlich aktiven Metaboliten findet in Leber und Niere statt. Daher kann es bei Patienten mit **Leber-** oder **Nierenfunktionsstörungen** trotz adäquater Versorgung mit Vitamin D zu Mangelerscheinungen kommen. In diesem Fall muss das aktive 1,25-Dihydroxycalciferol verabreicht werden. Damit fallen aber alle endogenen Kontrollmechanismen weg, die der Entstehung einer Vitamin-D-induzierten Hyperkalzämie entgegenwirken. Die Verabreichung muss von einer strengen Kontrolle des Blutcalciumspiegels begleitet werden. ■

11.2 Spurenelemente

Als Spurenelemente bezeichnet man solche Elemente, die im Organismus zwar nur in **geringer Menge** vorkommen (< 50 mg/kg) und entsprechend in sehr geringer Menge über die Nahrung aufgenommen werden müssen, aber dennoch für das **Überleben notwendig** sind.

Zu den essenziellen Spurenelementen zählen Eisen, Zink, Mangan, Kupfer, Jod, Chrom, Molybdän, Kobalt und Selen. Das Spurenelement Fluor ist wahrscheinlich

Tab. 11.**2 Die wichtigsten Spurenelemente, ihre Funktion und die empfohlene tägliche Zufuhrmenge (RDI-Wert)**

Spurenelement	Hauptvorkommen, -funktion	RDI-Wert
Eisen (Fe)	Hämproteine, Eisen-Schwefel-Proteine, Elektronenübertragung, Sauerstofftransport	10 – 15 mg/d
Zink (Zn)	aktive Zentren von Enzymen, Zinkfingerproteine, Polarisierung von Bindungen reaktiver Gruppen, Stabilisierung der Tertiärstruktur von Proteinen	7 – 10 mg/d
Mangan (Mn)	Enzyme des Kohlenhydrat- und Aminosäure-stoffwechsels	2 – 5 mg/d
Kupfer (Cu)	Elektronenübertragung	1 – 1,5 mg/d
Jod (I)	Schilddrüsenhormone	200 µg/d
Chrom (Cr)	Glucosetoleranzfaktor	30 – 100 µg/d
Molybdän (Mo)	aktives Zentrum von Oxidasen, Übertragung von Sauerstoff und Elektronen	50 – 100 µg/d
Selen (Se)	Selenoproteine	30 – 70 µg/d
Kobalt (Co)	Cobalamin	2 – 3 µg/d
Fluor (F)	Mineralisierung von Zahnschmelz und Knochen	3 – 4 mg/d

nicht lebensnotwendig, fördert aber die Remineralisierung des Zahnschmelzes und unter Umständen auch des Knochens. Für weitere Spurenelemente ist nicht sicher nachgewiesen, dass sie für den Menschen lebensnotwendig sind. Dazu gehören Aluminium, Arsen, Barium, Brom, Nickel, Silicium, Strontium, Vanadium und Zinn. Für diese Spurenelemente ist kein biochemischer Wirkungsmechanismus bekannt. Eine Übersicht über Funktion und empfohlene tägliche Aufnahmemenge der wichtigsten Spurenelemente gibt Tab. 11.**2**.

11.2.1 Eisen

Im strengen Sinne der Definition ist Eisen kein Spurenelement, da die Eisenmenge im Körper über 50 mg/kg liegt. Dennoch wird es den Spurenelementen zugerechnet. Eisen kommt im Körper entweder als Fe^{2+} oder Fe^{3+} vor.

Eisenhaushalt und Funktion

Der tägliche Eisenbedarf beträgt ca. 1 – 2 mg. Da Eisen aus der Nahrung schlecht resorbiert wird, liegt die empfohlene tägliche Zufuhr ca. 10-fach höher. Der Körpereisenpool ist mit 4 – 5 g mehr als 1000-fach größer als der tägliche Eisenbedarf. Störungen des Eisenhaushalts machen sich daher erst nach langer Latenzzeit bemerkbar. Freies Fe^{2+} ist toxisch, da es unter anderem in der Fentonreaktion die

Bildung zellschädigender Hydroxylradikale aus Wasserstoffperoxid fördert (S. 299). Eisen kommt im Körper daher praktisch nicht frei, sondern nur proteingebunden vor. Der überwiegende Teil des Eisens liegt an die **Hämgruppe** des Hämoglobins der Erythrozyten (S. 772), des Myoglobins des Muskels und hämhaltiger Enzyme gebunden vor (Abb. 11.**15**). Etwa ein Fünftel des Körpereisens liegt in Form von **Ferritin** (und Hämosiderin) als zellulärer Eisenspeicher vor, der Rest ist Bestandteil von **Nicht-Häm-Eisen-Proteinen**, z. B. Eisen-Schwefel-Proteinen.

Da Eisen leicht zwischen den Oxidationszuständen **Fe^{2+}** und **Fe^{3+}** wechseln kann, ist es in vielen Enzymen an der **Übertragung von Elektronen** beteiligt, u. a. in der Atmungskette (z. B. Cytochrom-c-Oxidase, S. 291), beim Steroid- und Fremdstoffmetabolismus (S. 807), in der Katalase (s. reaktive Sauerstoffspezies, S. 300) und der Prolylhydroxylase (s. Kollagensynthese, S. 710). Im Hämoglobin und Myoglobin ist es als Fe^{2+} für die reversible **Sauerstoffbindung** verantwortlich (S. 773).

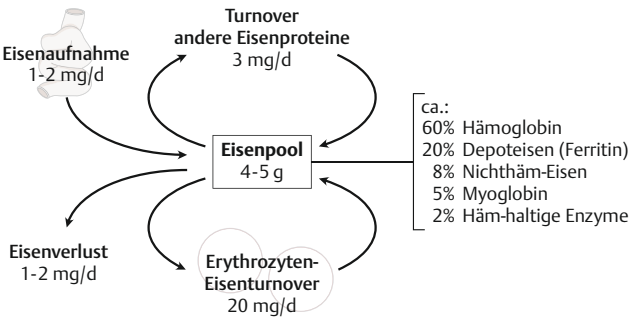


Abb. 11.**15** **Eisenpool und täglicher Turnover von Eisen.**

11

Regulation der Eisenresorption und des zellulären Eisenspiegels

Durch Abschilferung verliert der Körper täglich ca. 1 – 2 mg Eisen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist der Verlust durch die monatliche Regelblutung höher. Die Eisenausscheidung kann **nicht** reguliert werden. Die Körpereisenmenge kann daher ausschließlich durch die Regulation der Eisenaufnahme beeinflusst werden. Dies geschieht auf der Ebene der basolateralen Enterozytenmembran (Mucosablock).

Resorption. Eisen wird aus dem Darm entweder als Hämeisen durch rezeptorvermittelte Endozytose oder als freies Fe^{2+} in den Enterozyt aufgenommen (Abb. 11.**16**). Unabhängig vom eingeschlagenen Weg muss das Eisen zur enteralen Resorption in der **Fe^{2+}-Form** vorliegen (**o**ral, Ferr**o**, zw**o**). Durch ein membranständiges **Cytochrom b** an der apikalen Enterozytenmembran, das Ascorbinsäure

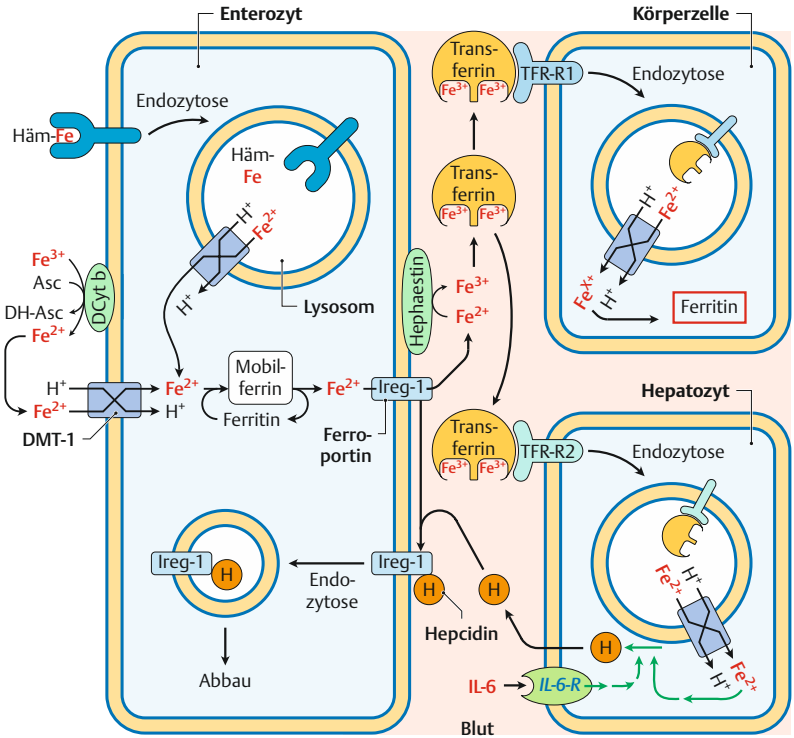


Abb. 11.**16 Regulation der Eisenresorption.** DMT 1 = divalenter Metallionen-Transporter 1, Ireg-1 = Ferroprotein, H = Hepcidin, TFR = Transferrin-Rezeptor. Einzelheiten s. Text.

als Cofaktor benutzt, kann 3-wertiges Eisen lokal reduziert werden. Fe^{2+} wird dann entweder aus den Lysosomen oder über die apikale Enterozytenmembran durch den divalenten Metallionen-Transporter **DMT 1** im Symport mit Protonen aktiv in das Zytosol transportiert, wo es unmittelbar an das zelluläre Eisen-Transportprotein **Mobilferrin** gebunden wird. Die weiteren Vorgänge hängen vom Eisenstatus ab:

- Besteht im Körper **Eisenbedarf**, reicht das Mobilferrin das Eisen an den basolateralen Eisentransporter **Ferroportin** (Ireg, Iron-regulated Protein) weiter, der Eisen über die basolaterale Membran transportiert. An den Übertritt über die basolaterale Membran ist die für den weiteren Transport im Blut notwendige Oxidation zu Fe^{3+}durch die kupferhaltige Ferrooxidase **Hephaestin** gekoppelt. Fe^{3+} wird an Transferrin gebunden im Blut transportiert.

- Besteht **kein Eisenbedarf** im Körper, wird Ferroportin vermehrt abgebaut. Eisen kann den Enterozyten nicht verlassen, wird in das Ferritindepot des Enterozyten eingelagert und dann im Rahmen der Epitheleerneuerung mit dem abgeschilferten Enterozyten ausgeschieden.

Aus dem Blut gelangt das transferringebundene Eisen durch **rezeptorvermittelte Endozytose** mit dem Transferrinrezeptor in die **Lysosomen** der Körperzellen. Nach Ablösung des Eisens in der sauren Umgebung des Lysosoms werden Transferrin und Transferrinrezeptor an die Plasmamembran zurücktransportiert. Das Eisen gelangt, ähnlich wie im Enterozyten, über den **DMT1** in das **Zytosol.** Dort wird es entweder für die Synthese eisenhaltiger Proteine verwandt oder in die zellulären Eisenspeicher **Ferritin** und **Hämosiderin** eingelagert.

Regulation der Resorption. Die Transferrinrezeptor-abhängige Eisenaufnahme in die **Hepatozyten** hat neben der Versorgung der Hepatozyten mit Eisen für die Synthese eisenhaltiger Proteine noch eine weitere Funktion: Wenn der Hepatozyt reichlich mit Eisen versorgt wird, produziert er vermehrt ein kleines Polypeptid, das **Hepcidin**. Hepcidin gelangt zum Enterozyten, stimuliert dort den Abbau des Ferroportins und hemmt so die Eisenresorption. Der Hepatozyt fungiert so als **Körpereisensensor**, der die enterale Eisenresorption über eine Rückkoppelungshemmung steuert.

Regulation der Expression. Die Expression der an der Eisenhomöostase beteiligten Proteine wird auf posttranskriptioneller Ebene reguliert (S. 458). Für Proteine, die für die Versorgung der Zelle mit Eisen zuständig sind, wie z. B. der Transferrin-Rezeptor, erfolgt das über eine **Stabilisierung der mRNA** (Haar-Nadel-Strukturen). Die Expression der Proteine, die den zellulären Eisenspiegel senken sollen, wie z. B. das Ferritin, wird über die **Translatierbarkeit** reguliert.

Der zugrundeliegende Mechanismus ist in beiden Fällen der gleiche. In den entsprechenden mRNAs befinden sich **Stem-Loop-Strukturen** (Haarnadel-Strukturen), die durch ein Bindeprotein stabilisiert werden. Diese Strukturen liegen in unterschiedlichen Bereichen:

- Bei der **Transferrin-Rezeptor**-mRNA liegen sie im 3'-nichttranslatierten Bereich und schützen die mRNA vor Abbau,
- bei der **Ferritin**-mRNA liegt eine solche Struktur im 5'-nichttranslatierten Bereich (vor dem Start ATG) und behindert die Translationsinitiation.

Das Bindeprotein, das diese Stamm-Schleifen-Strukturen stabilisiert, ist ein Eisen-Schwefel-Protein, die **Aconitase** (s. Citratzyklus, S. 278). Nur bei Eisenmangel kann es mit den Stem-Loop-Strukturen der beiden mRNAs interagieren und sie dadurch stabilisieren. Der Transferrin-Rezeptor wird daraufhin synthetisiert, während die Translation von Ferritin gehemmt wird (Kap. 16.2.2, S. 460).

Für die Transferrin-Rezeptor-vermittelte Aufnahme von Eisen in den Hepatozyten ist ein weiteres Protein, das **HFE-Protein**, notwendig. Bei der recht häufigen erblichen **Hämochromatose** ist dieses Protein defekt. Der Hepatozyt wird trotz reichlicher Eisenresorption im Darm nicht ausreichend mit Eisen versorgt, bildet kein Hepcidin und die Rückkoppelungshemmung der Eisenaufnahme durch den vermehrten Abbau von Ferroportin fällt weg. Der Hepatozyt nimmt also seine Körpereisensensor-Funktion nicht wahr und der Körper wird mit Eisen überladen. Durch diesen Eisenüberschuss kommt es zur **Leberfibrose**, **Pankreasfibrose** mit Insulinmangel, Eisenablagerungen in der Haut (**Bronzediabetes**) sowie **Herz-** und **Niereninsuffizienz**. Diese Komplikationen können durch regelmäßige Entleerung der überladenen Eisenspeicher durch Aderlass verhindert werden.

Die häufigste Ursache für eine **Eisenmangelanämie** sind erhöhte Eisenverluste durch akuten oder chronischen **Blutverlust**. Aber auch **chronische Infektionen** führen zu einem Eisenmangel. Dies ist neben anderen Ursachen darauf zurückzuführen, dass die Expression von Hepcidin in Hepatozyten durch das Zytokin IL-6 im Rahmen der Akutphasereaktion induziert wird. Dadurch wird die Eisenaufnahme aus dem Enterozyten behindert. Unabhängig von der Ursache des Eisenmangels ist die Folge eine **mikrozytäre, hypochrome Anämie**, da im Gegensatz zum Folsäure- oder Vitamin-B_{12}-Mangel (zur hyperchromen megaloblastären Anämie, s. S. 313) die Blutzellbildung zwar ungestört ist, aufgrund des Eisenmangels aber nicht genug Hämoglobin gebildet werden kann. ■

11.2.2 Kupfer

Ähnlich wie Eisen kann Kupfer leicht zwischen den beiden Oxidationszuständen **Cu^+** und **Cu^{2+}** wechseln und ist an der Übertragung von Elektronen, z. B. in Reaktionen der Atmungskette (S. 291), an der Inaktivierung von reaktiven Sauerstoffspezies (Bestandteil der Superoxiddismutase, S. 770), an der posttranslationalen Modifikation von Kollagen (Bestandteil der Lysyloxidase, S. 712) oder an der Catecholaminbiosynthese (S. 584) beteiligt.

Resorption. Kupfer wird aus dem Darm als Cu^+ über einen spezifischen **Kupfertransporter** (hCTR) oder als Cu^{2+} über den **DMT** in der apikalen Membran der Enterozyten aufgenommen und an **Kupferchaperone** gebunden. Sie reichen es an eine Transport-ATPase, das **Menkes-Protein** (**ATP7A**, MNK), weiter und dieses gibt die Kupferionen über die basolaterale Membran ins Blut ab (Abb. 11.**17**).

Im Blut wird Kupfer an **Transcuprein** gebunden und zu den Geweben transportiert.

Auch die anderen Körperzellen exprimieren das Menkes-Protein ATP7A. Hier wird es benötigt, um Kupfer zur Synthese kupferhaltiger Proteine in den Golgi-Apparat zu transportieren.

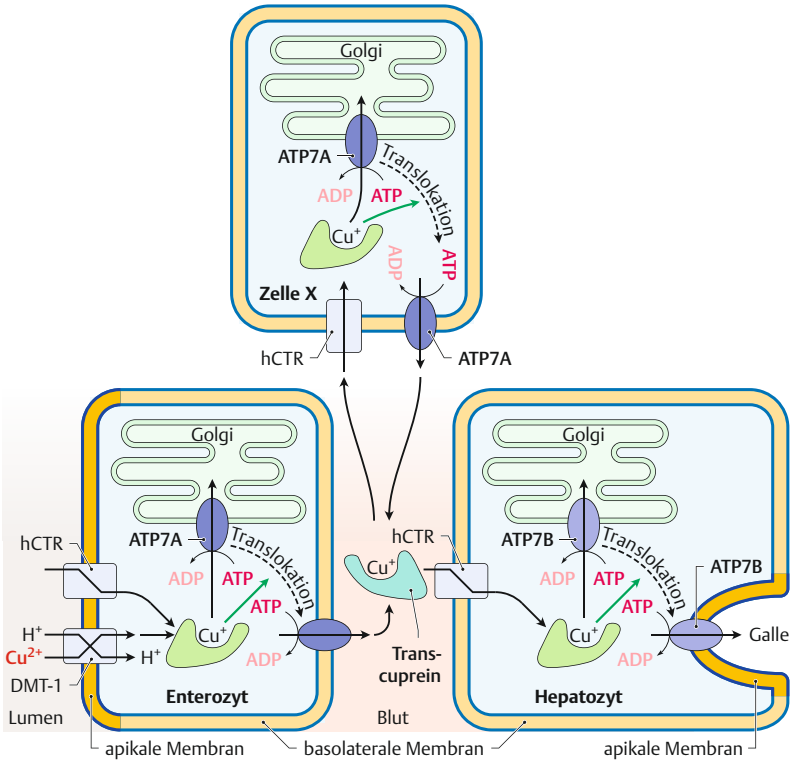


Abb. 11.**17 Enterale Kupferresorption, zelluläre Kupferhomöostase und Regulation der billären Kupferausscheidung.** Einzelheiten s. Text.

Regulation der Kupferhomöostase. Übersteigt die zelluläre Kupfermenge den Bedarf, translociert das Menkes-Protein in die Plasmamembran und pumpt Kupfer aus der Zelle heraus, um sie vor der toxischen Wirkung des Kupfers zu schützen (Abb. 11.**17**).

Hepatozyten verfügen im Gegensatz zu den anderen Körperzellen über eine andere, dem ATP7A verwandte Kupfertransport-ATPase, das **Wilson-Protein** (**ATP7B**). Auch ATP7B pumpt Kupfer zur Synthese kupferhaltiger Proteine in den Golgi-Apparat des Hepatozyten. Übersteigt die Kupfermenge den Bedarf, wird dieses Protein jedoch in die kanalikuläre Membran des Hepatozyten translociert und Kupfer wird in die Galle ausgeschieden (Abb. 11.**17**). Die biliäre Kupferausscheidung ist der einzige Mechanismus, über den der Körper-Kupfer-Spiegel kontrolliert werden kann (Unterschied zum Eisen!).

Ein erblicher Defekt des ATP7A-Gens führt zu einem Mangel an Menkes-Protein und damit zu einem **Kupfermangel**.

Ein erblicher Defekt des Wilson-Proteins führt zum **Morbus Wilson**. Diese Krankheit resultiert in einer **Kupferüberladung**, die sich häufig in einer Schädigung der Leber oder der Stammganglien zeigt. ■

11.2.3 Zink

Zink ist Bestandteil des aktiven Zentrums einer Vielzahl von Enzymen. Im Gegensatz zu Eisen oder Kupfer ändert es während der Katalyse seinen Redoxzustand nicht. Seine Aufgabe, z. B. in der **Carboanhydrase**, der **Carboxypeptidase** oder der **alkalischen Phosphatase** besteht darin, Bindungen in den reagierenden Molekülen so zu polarisieren, dass die Reaktivität der entsprechenden Gruppen dadurch erhöht wird. In der **Kupfer-Zink-Superoxiddismutase** (S. 770) wird über einen ähnlichen Mechanismus das Redoxpotenzial des Kupfers erhöht, das für die Elektronenübertragung zwischen den O_2^--Radikalen bei der Dismutation zu H_2O_2 und O_2 zuständig ist.

In den Sekretgranula der pankreatischen **β-Zellen** liegt Zink komplexiert mit **Insulin** vor. Zudem ist Zink essenziell für die Aufrechterhaltung der Tertiärstruktur nukleinsäurebindender Proteine der **Zinkfingerfamilie** (z. B. in Steroidhormon-Rezeptoren; s. Transkriptionsfaktoren, S. 449), in denen es entweder zwischen 4 Cysteinen oder zwischen 2 Cysteinen und 2 Histidinen der Proteinkette komplex gebunden ist.

11.2.4 Selen

Selen kommt in Form der Aminosäure **Selenocystein** in einer Reihe von Proteinfamilien vor:

- den **Glutathion-Peroxidasen**,
- den **Thioredoxin-Reduktasen**,
- den **Deiodinasen** und
- ca. 14 weiteren Selenoproteinen teils unbekannter Funktion.

Für die katalytische Funktion muss Selenocystein dissoziiert vorliegen. Aufgrund des niedrigeren pK_a-Werts ist Selenocystein in aktiven Zentren der Selenoenzyme schon bei niedrigerem pH dissoziiert als Cystein es wäre. In mRNAs kodiert UGA, das eigentlich ein Stop-Codon ist, in einer bestimmten Sequenzumgebung für die seltene Aminosäure Selenocystein (S. 63). Die Synthese einiger selenocysteinhaltiger Proteine ist schon bei leichter Selenunterversorgung gestört.

11.2.5 Andere Metalle

Molybdän ist Bestandteil von Oxidasen, die ein **Molybdopterin** als prosthetische Gruppe haben, wie z. B. die Xanthin-Oxidase (s. Purinstoffwechsel, S. 341) oder die Sulfit-Oxidase (s. Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren, S. 85).

Kobalt kommt, außer in Form des Vitamin B_{12} (S. 311), auch in einigen Proteinen direkt in die Proteinstruktur koordiniert vor, so z. B. in der Methionyl-Aminopeptidase 2, die häufig in Tumorzellen überexprimiert ist und daher als mögliche Zielstruktur für Tumortherapeutika diskutiert wird.

Chrom kommt in dem molekular noch nicht eindeutig identifizierten **Glucose-Toleranz-Faktor** vor, der die insulinabhängige Glucoseaufnahme in Skelettmuskel- und Fettzellen steigert.

Mangan kommt in Enzymen des Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsels vor.

11.2.6 Jod

Jod ist Bestandteil der **Schilddrüsenhormone**. Da das die einzig bekannte Funktion von Jod ist, wird der Jodhaushalt im Zusammenhang mit dem Schilddrüsenhormonstoffwechsel besprochen (S. 590).

12 Nukleotide und Nukleinsäuren

Thomas Kietzmann

12.1 Nukleotide, die Grundbausteine der Nukleinsäuren

Nukleotide stellen die Grundbausteine der Nukleinsäuren dar und sind darüber hinaus Energieträger, Cofaktoren oder Bestandteil von Coenzymen und Signalüberträger. Jedes Nukleotid besteht aus einer **Pyrimidin-** oder **Purinbase**, die mit einer **Pentose** und einem **Phosphatrest** verknüpft ist. Man unterscheidet **Ribo-** und **Desoxyribonukleotide**. Durch die Funktionsvielfalt der Nukleotide kommt der Synthese, dem Abbau und der Wiederverwertung von Pyrimidin- und Purinbasen eine wichtige Rolle in den verschiedensten Stoffwechselsituationen zu.

Eukaryontische – also auch menschliche – Zellen weisen als entscheidendes Merkmal einen Zellkern (gr. karyon, lat. nucleus = Kern) auf, der sich durch die Kernhülle vom Rest der Zelle abgrenzt und der den Hauptanteil der Erbinformation in Form von **DNA** (engl. = **d**esoxyribo**n**ucleid **a**cid; auf dt. **D**esoxyribo**n**ukle**in**säure = DNS) enthält. Die DNA wiederum ist ein Makromolekül, das aus 2 Strängen besteht, die sich so umeinander winden, dass die charakteristische Doppelhelix entsteht. Jeder DNA-Einzelstrang ist aus **Nukleotiden** aufgebaut.

Zusätzlich zu ihrem Vorkommen als Bestandteile der Nukleinsäuren spielen Nukleotide eine wichtige Rolle als **Energieträger**, erinnert sei hier an ATP oder GTP, als Botenstoff in Form von zyklischem AMP (**cAMP**) in der Signalübertragung sowie als Bestandteil von **NADPH**, **NADH**, **Coenzym A** oder **UDP-Glucose** bei der Aktivierung verschiedener Stoffwechselwege. ATP wirkt auch als Neurotransmitter und bindet an purinerge Rezeptoren.

Nukleotidaufbau. Jedes Nukleotid besteht aus einer stickstoffhaltigen heterozyklischen Base (einer **Pyrimidin-** oder **Purinbase**), die über eine β-N-Glykosidbindung mit dem C1-Atom einer **Pentose** verknüpft ist. Diese ist wiederum mit der Hydroxylgruppe am C5-Atom mit einem **Phosphatrest** verestert (Abb. 12.**1**). Die Pentose kann sowohl eine D-Ribose sein, man spricht dann von einem **Ribonukleotid** (Bestandteil der **RNA**), als auch eine 2-Desoxy-D-Ribose, man spricht dann von einem **Desoxynukleotid** (Bestandteil der **DNA**).

Zur Unterscheidung, ob die Nummerierung der C-Atome im Nukleotid sich auf die Pentose oder auf die Base bezieht, werden die Nummern der Pentose-C-Atome zusätzlich mit einem Strich (') gekennzeichnet. Daraus resultiert auch die Bezeichnung 5'-(Strich)- oder 3'-Ende der DNA.

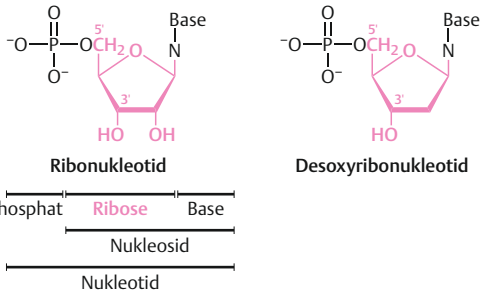


Abb. 12.**1 Der Aufbau von Nukleotiden.**

Ist eine Pyrimidin- oder Purinbase nur mit dem Zucker verbunden, fehlt also das Phosphat, dann nennt man dieses Molekül **Nukleosid**.

12.1.1 Die Basen

Die in unseren Zellen vorkommenden 5 Basen gehören zu den **Pyrimidinbasen**, deren Grundgerüst sich vom Pyrimidin ableitet, und zu den **Purinbasen**, deren Grundgerüst sich vom Purin ableitet. Diese Basen sind nicht essenziell, sondern werden vom menschlichen Körper selbst gebildet oder können z. T. mit der Nahrung (v. a. tierische Lebensmittel) aufgenommen und wiederverwertet werden.

Pyrimidinbasen. Pyrimidine bestehen aus einem aromatischen, stickstoffhaltigen, 6-gliedrigen Heterozyklus, von dem sich 3 verschiedene Pyrimidinbasen ableiten:

- **Cytosin** (Abk. = C, Nukleosid: Cytosin),
- **Thymin** (Abk. = T, Nukleosid: Thymidin) und
- **Uracil** (Abk. = U, Nukleosid: Uridin).

Betrachtet man nur die Basen, so entsteht Cytosin formal aus Uracil, indem der Sauerstoff am C-Atom 4 durch eine Aminogruppe substituiert wird. Thymin entsteht aus Uracil durch Anheftung einer Methylgruppe an das C-Atom 5 (Abb. 12.**2**).

Uracil findet man ausschließlich in RNA, Thymin in DNA und in tRNA (durch posttranskriptionelle Modifizierung). Cytosin kommt sowohl in der RNA als auch in der DNA vor.

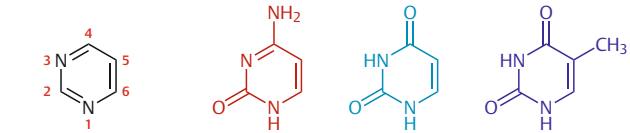
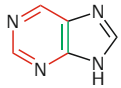


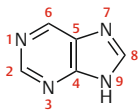
Abb. 12.**2 Pyrimidinbasen.**

Purinbasen. Purin ist eine bizyklische Verbindung mit 4 Stickstoffheteroatomen. Es besteht prinzipiell aus den beiden Heterozyklen **Pyrimidin** und **Imidazol**. In unseren Nukleinsäuren kommen 2 verschiedene Purinbasen vor (Abb. 12.**3**):

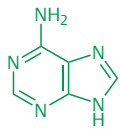
- **Adenin** (Abk. = A, Nukleosid: Adenosin)
- **Guanin** (Abk. = G, Nukleosid: Guanosin).



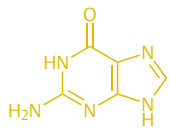
Pyrimidin (rot) und Imidazol im Purin



Benennung der Atome im Purin-Gerüst



Adenin



Guanin

Abb. 12.**3 Purinbasen.**

Eine weitere Purinbase ist **Hypoxanthin** (Nukleosid: Inosin), das eine wichtige Rolle als Zwischenprodukt bei der Biosynthese von Adenin und Guanin spielt.

12

Auch die aus Tee, Kakao und Kaffee bekannten Alkaloide **Theophyllin**, **Theobromin** und **Coffein** sind Purinbasen. Sie können an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche, sog. purinerge Rezeptoren, binden und ionotrope und metabotrope Wirkungen auslösen.

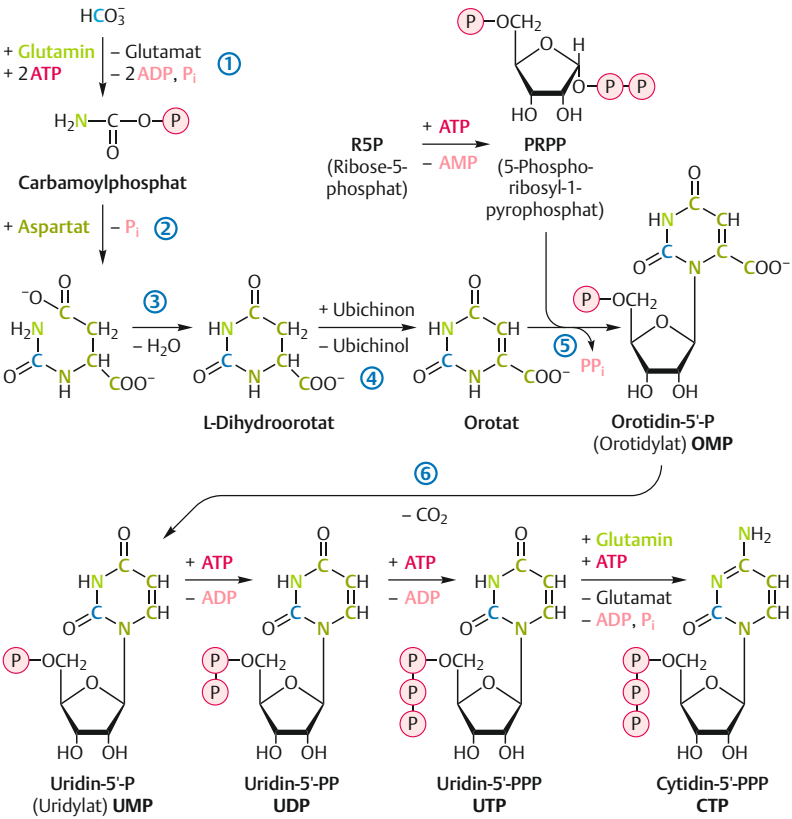
Seltene Basen. Seltene Basen sind bestimmte Derivate von Purin- oder Pyrimidinbasen, die meist methyliert oder hydroxyliert sind. Darunter fallen das 5-Methylcytosin, Dihydrouracil und das Nukleosid Pseudouridin, die physiologisch vor allem in der tRNA vorkommen.

12.1.2 Die Pyrimidinsynthese

Bei der Pyrimidinsynthese wird zuerst der heterozyklische Ring der Base aufgebaut, anschließend wird eine phosphorylierte Ribose mithilfe von Phosphoribosylpyrophosphat (**PRPP**) angefügt, und es entsteht das Nukleotid Uridinmonophosphat (**UMP**). Die Herkunft der C- und N-Atome im Pyrimidinringsystem ist schematisch in Abb. 12.**8** gezeigt. Als wichtiges Zwischenprodukt der Pyrimidin-Synthesekette erscheint die **Orotsäure**. Nach Fertigstellung von UMP kann diese in weiteren Schritten zu CMP, dUMP, dCMP und dTMP umgebaut werden.

Die Pyrimidinsynthese läuft im **Zytosol** der Zelle folgendermaßen ab (Abb. 12.**4**):

- Zuerst wird **Carbamoylphosphat** gebildet, das aus Glutamin, 2 ATP und HCO_3^- unter Abspaltung von 2 ADP+P_i+Glutamat durch die **Carbamoylphosphat-Synthetase II** (**CPS-II**) hergestellt wird.



① *Carbamoyl-P-Synthetase II*
② *Aspartat-Transcarbamoylase*
③ *Dihydroorotase*
④ *Dihydroorotat-Dehydrogenase*
⑤ *Orotat-Phosphoribosyl-Transferase*
⑥ *Orotidin-5'-phosphat-Decarboxylase*

Abb. 12.**4 Pyrimidinsynthese.**

Im Gegensatz zur Carbamoylphosphat-Synthetase I, die fast ausschließlich in den Mitochondrien der Hepatozyten zu finden ist (s. a. Harnstoffzyklus, S. 76), kann die Synthetase II keinen freien Ammoniak verwenden und ist daher auf **Glutamin** angewiesen, das die NH_2-Gruppe beisteuert.

- Anschließend katalysiert das Enzym **Aspartat-Carbamoyl-Transferase** die Bildung von **N-Carbamoylaspartat** aus Carbamoylphosphat und Aspartat.

- Aus N-Carbamoylaspartat wird nun der Ring gebildet: Es zyklisiert unter Abspaltung von Wasser mithilfe der **Dihydroorotase** zu **Dihydroorotat**.

Beim Menschen sind die ersten 3 Enzyme der Pyrimidinsynthese (CPS-II, Aspartat-Carbamoyl-Transferase und Dihydroorotase) in einem trimeren Proteinkomplex, ähnlich dem Fettsäuresynthesekomplex, angeordnet.

- Dihydroorotat wird durch erneute Abspaltung von Wasser zu **Orotat.**
- Orotat wird dann durch die **Orotat-Phosphoribosyl-Transferase** (**OPRT**) mit PRPP zum **Orotidin-5'-Phosphat**, dem ersten Monophosphat (**OMP**) verbunden.
- Die **Orotidin-5'-Phosphat-Decarboxylase** katalysiert dann die Reaktion zum Uridinmonophosphat (**UMP**).

Die Bildung von Uridindiphosphat (UDP) und -triphosphat (**UTP**) erfolgt durch **Nukleosidmono-** und **Nukleosiddiphosphat-Kinasen**.

UTP ist nun Ausgangsverbindung für die Biosynthese des Cytidintriphosphats (**CTP**) durch die **CTP-Synthetase** unter Verwendung von Glutamin und ATP.

Eine direkte Überführung von UMP in CMP ist nicht möglich, sondern erfolgt immer über die Triphosphate (Abb. 12.**4**).

Die Herstellung von **dTTP** erfolgt durch die **Thymidylat-Synthase**. Diese methyliert dUMP, das aus UMP über die Ribonukleotid-Reduktase-Reaktion gebildet wird (s. Kap. 12.1.4, S. 338), zum dTMP. Dieses kann dann weiter zum dTTP phosphoryliert werden. Hierbei ist wichtig zu wissen, dass die Methyl-Gruppe von der **Methylen-Tetrahydrofolsäure** (Methylen-THF) stammt. Bei dieser Übertragung, die auch unter die Rubrik C1-Stoffwechsel (s. Kap. 11.1.3, S. 311) fällt, wird die Methylen-Gruppe zur Methyl-Gruppe reduziert und gleichzeitig wird die Tetrahydrofolsäure (THF oder FH4) zur Dihydrofolsäure (DHF, FH2) oxidiert (Redoxreaktion, Abb. 12.**5**). Die Dihydrofolsäure wird dann mittels der Dihydrofolat-Reduktase unter Verwendung von NADPH/H^+ regeneriert.

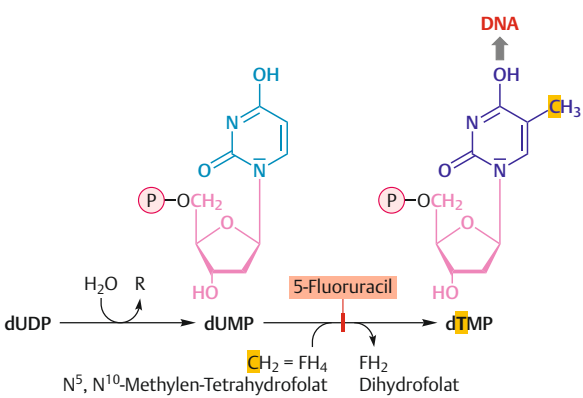


Abb. 12.**5** **Herstellung von dTTP.**

Nukleosidanaloga, wie **5-Fluoruracil**, können die Thymidylat-Synthase-Reaktion hemmen und werden daher in der **Tumortherapie** verwendet. Weil Tumorgewebe sich besonders schnell teilt und daher permanent Nukleotide für die DNA-Replikation benötigt, reagiert es besonders empfindlich auf eine Hemmung der Nukleotidsynthese.

Folsäureantagonisten (Aminopteridin, Methotrexat) hemmen die Dihydrofolat-Reduktase und verlangsamen somit den Nukleinsäurestoffwechsel. Aufgrund dieser Eigenschaft werden sie ebenfalls zur antineoplastischen Therapie verwendet. ■

12.1.3 Die Purinsynthese

Der Hauptunterschied zwischen der Pyrimidin- und der Purinsynthese besteht darin, dass bei der Purinsynthese der Heterozyklus nicht isoliert aus den dazu notwendigen Komponenten gebildet werden kann, sondern ein Startmolekül nötig ist, an das dann schrittweise die weiteren Bausteine geknüpft werden.

Bei der Purinsynthese ist dieses Startermolekül das **Phosphoribosylpyrophosphat** (**PRPP**), das uns auch schon in der Pyrimidinsynthese begegnet ist. Das Endprodukt dieser Synthesekette ist das **Inosinmonophosphat** (IMP), das Nukleotid des Hypoxanthins (Abb. 12.**6**). Somit erfolgt keine eigentliche Purin-, sondern eine Purinmononukleotidsynthese, die eigentliche Purinbase dabei ist das Hypoxanthin:

- PRPP wird aus **α-D-Ribose-5-phosphat**, das hauptsächlich aus dem Pentosephosphatweg stammt, durch die **PRPP-Synthetase** gebildet. Dabei wird in einer ATP-abhängigen Reaktion Pyrophosphat auf das 1'-C-Atom des Ribose-5-phosphats übertragen, sodass **5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat** entsteht und AMP freigesetzt wird. Unter energetischen Gesichtspunkten bedeutet die Abspaltung von Pyrophosphat, dass formal zwei ATP verbraucht wurden, da die Regeneration von ATP aus AMP zwei ATP erfordert.
- Nun ersetzt die **PRPP-Amidotransferase** die Pyrophosphatgruppe des PRPP durch die Amidseitengruppe eines **Glutamins** (**N3**). Dabei wird eine C-N-glykosidische Bindung ausgebildet und es entsteht **5'-Phosphoribosylamin**. Diese Reaktion ist die Schrittmacherreaktion der Purinnukleotidsynthese.
- Im weiteren Verlauf wird an das Phosphoribosylamin die Aminosäure **Glycin** gehängt, die die **C-Atome 4, 5** und **N7** für das Ringsystem liefert.
- Im nächsten Schritt wird unter Verwendung von **N10-Formyl-Tetrahydrofolsäure** (Abb. 12.**7**) das **C-Atom 8** angefügt.
- Anschließend wird die Amidgruppe von **Glutamin** verwendet, um **N3** in die Struktur einzubauen.
- Nun kann der Imidazolring geschlossen werden und HCO_3^- liefert das **C-Atom 6**, an das nachfolgend unter Verwendung der Amidgruppe von **Aspartat** das **N1** synthetisiert wird.
- Unter erneuter Verwendung eines Tetrahydrofolsäurederivates, **N10-Formyl-Tetrahydrofolsäure** (Abb. 12.**7**), wird nun das **C2** angelagert.

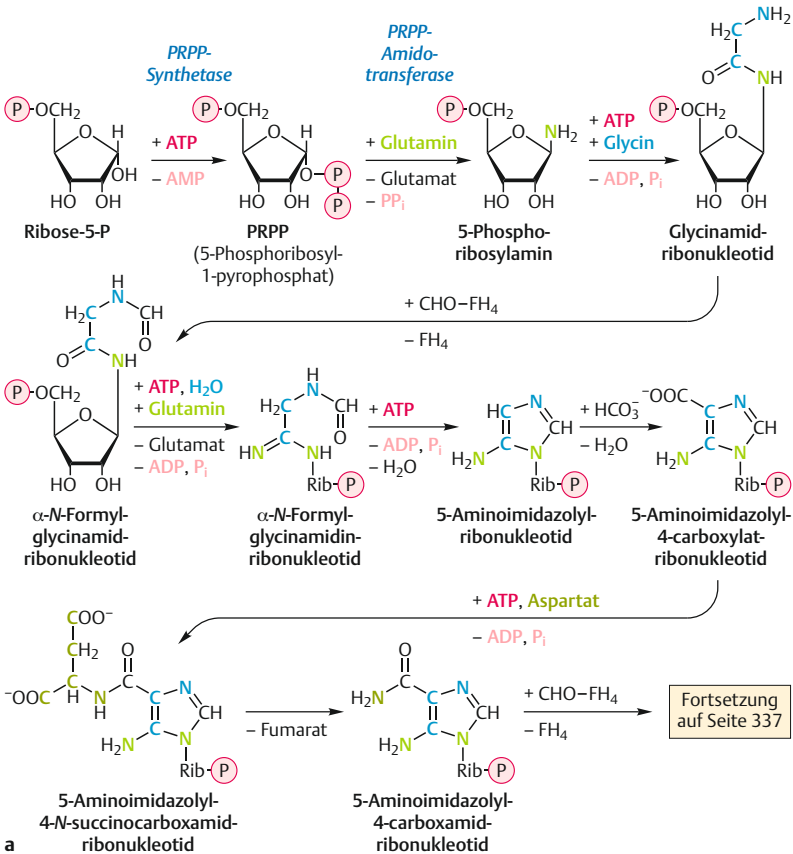


Abb. 12.**6 De-novo-Purinnukleotidsynthese.**

Die Verwendung von Tetrahydrofolsäure (THF) haben wir bereits bei der Pyrimidinsynthese angesprochen; hier werden ebenfalls 2 C-Atome über diese Verbindung eingebaut (Abb. 12.**6**). Dies unterstreicht die Bedeutung der auch in der Vitamin-B-Gruppe geführten Folsäure (S. 311), und man kann sich leicht vorstellen, dass ein **Folsäuremangel** zu Störungen in der DNA-Synthese führt, was z. B. zu bestimmten Anämieformen oder in der Schwangerschaft zu Beeinträchtigungen der Embryonalentwicklung führen kann (s. auch Kap. 11, S. 314). ■

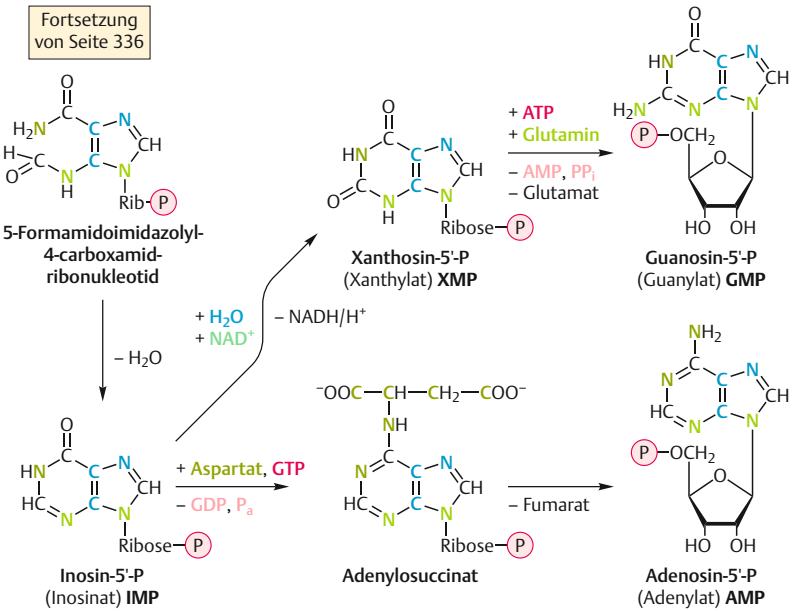


Abb. 12.**6** (Fortsetzung)

- Nachdem das C2 angelagert wurde, kann unter Wasserabspaltung der Ring geschlossen werden, damit ist **Inosinmonophosphat** (**IMP**) entstanden; die eigentliche Purinbase des IMP ist das bereits erwähnte Hypoxanthin. IMP ist nun die Ausgangsverbindung für die Synthese der Purinnukleotide AMP und GMP und deren Triphosphate.
- Für die **GMP**-Herstellung wird nun ein Sauerstoff an C2 eingebaut und es entsteht **Xanthosinmonophosphat** (XMP), dessen Sauerstoff an C2 anschließend durch eine NH_2-Gruppe von Glutamin ersetzt wird.
- **AMP** wird gebildet, indem die Keto-Gruppe an C6 durch eine Amino-Gruppe ersetzt wird. Dabei wird zunächst GTP-abhängig **Aspartat** angelagert, das Zwischenprodukt Adenylosuccinat wird gebildet und durch anschließende Entfernung von Fumarat entsteht AMP.

Die Herstellung des **Triphosphats** erfolgt durch 2-fache Phosphorylierung mithilfe der **Nukleosidmonophosphat-Kinase** und **Nukleosiddiphosphat-Kinase** oder aber durch Phosphorylierung aus ADP im Rahmen der Atmungskette.

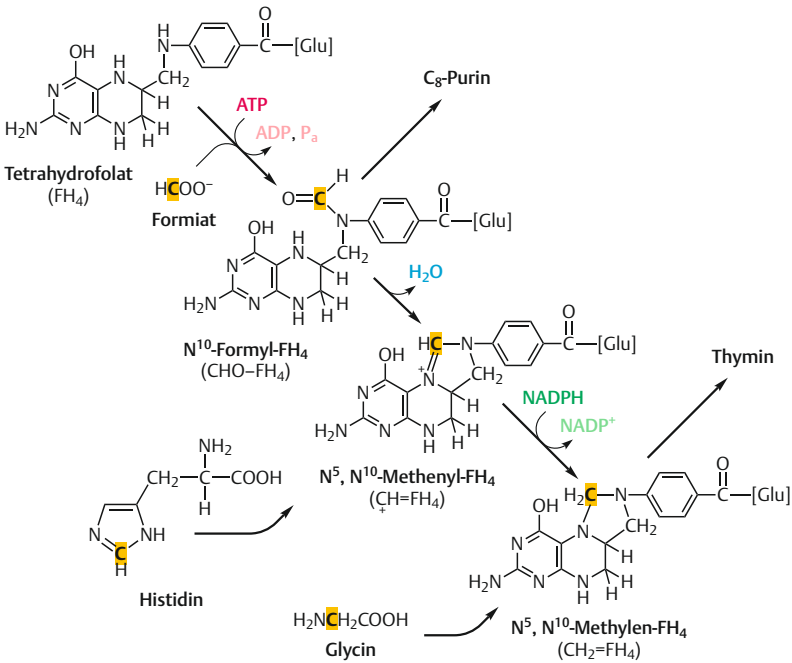


Abb. 12.**7 Tetrahydrofolat-abhängiger Stoffwechsel.** Tetrahydrofolsäure (FH4) ist als N10-Formyl- und N5,N10-Methylen-FH an der Nukleotidsynthese beteiligt.



Abb. 12.**8 Herkunft der C- und N-Atome im Pyrimidin- und Purinkern.**

12.1.4 Desoxyribonukleotid-Biosynthese

Da in die DNA während der Replikation nur Desoxyribonukleotide eingebaut werden können, müssen die synthetisierten Ribonukleotide vorher am 2'-C-Atom reduziert werden.

Die Herstellung der reduzierten Desoxyribonukleotide erfolgt auf der Stufe der **Diphosphate** und wird durch das Enzym **Ribonukleotid-Reduktase** katalysiert.

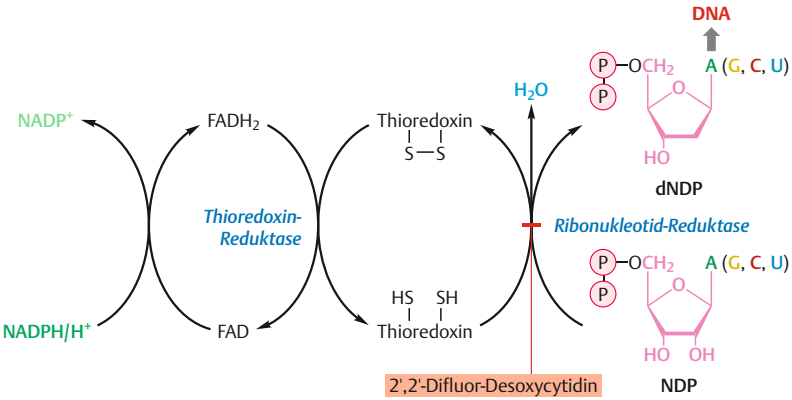


Abb. 12.**9 Herstellung der Desoxyribonukleotide.**

Dieser Vorgang ist eine Redoxreaktion, bei der gleichzeitig das Protein Thioredoxin oxidiert wird. Das oxidierte Thioredoxin wird anschließend durch die **Thioredoxin-Reduktase**, die $FADH_2$ als prosthetische Gruppe enthält, reduziert. Dabei wird $NADPH/H^+$ zu $NADP^+$ oxidiert. Nachfolgend werden die Nukleotide zu Trinukleotiden phosphoryliert und können in die DNA eingebaut werden. Auch hier können Desoxynukleosidanaloga wie 2',2'-Difluor-Desoxycytidin die Ribonukleotid-Reduktase hemmen (Abb. 12.**9**).

12.1.5 Regulation der Nukleotidsynthese

Pyrimidinnukleotidsynthese. Die Pyrimidinsynthese wird, wie viele andere Synthesen, durch ihre Intermediär- und Reaktionsprodukte reguliert:

- **UTP** wirkt im Sinne einer klassischen Produkthemmung auf die **CPS-II.**
- Das Vorhandensein von **PRPP** stimuliert die CPS-II.
- Auch die **Aspartat-Carbamoyl-Transferase** ist Gegenstand dieser Rückkoppelungshemmung.
- Ein weiterer Rückkoppelungszweig scheint bei der Orotat-Phosphoribosyl-Transferase (**OPRT**) zu existieren, die durch **OMP** gehemmt werden kann (Abb. 12.**10**).

Purinnukleotidsynthese. Das Schrittmacherenzym der Purinsynthese ist die **PRPP-Amidotransferase**, die ebenfalls durch Endprodukte der Purinbildung gehemmt und durch PRPP stimuliert wird.

Die nachfolgenden Enzyme **Adenylosuccinatsynthetase** und **IMP-Dehydrogenase** werden durch AMP und GMP gehemmt. AMP hemmt demzufolge seine eigene

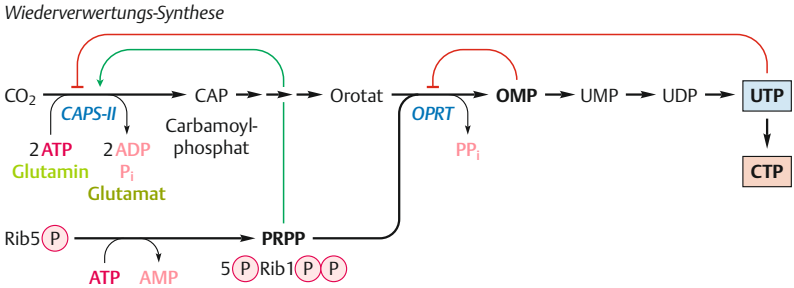


Abb. 12.**10 Regulation der Pyrimidinnukleotidsynthese.** Erläuterung im Text. CPS-II = Carbamoylphosphat-Synthetase II; OPRT = Orotat-Phosphoribosyl-Transferase; OMP = Orotidin-5'-monosphosphat; UMP = Uridin-5'-monophosphat; UDP = Uridindiphosphat; UTP = Uridintriphosphat; PRPP = 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat.

12

Biosynthese aus IMP. GMP hemmt im Gegenzug die Umwandlung von IMP zu GMP.

Weiterhin stimuliert ATP die **GMP-Synthese** und GTP stimuliert die **AMP-Synthese**, sodass das IMP vermehrt in die Richtung fließt, in der es benötigt wird (Abb. 12.**11**).

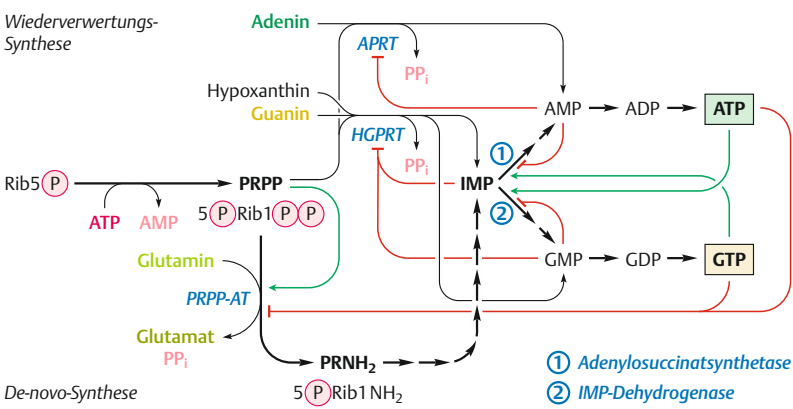


Abb. 12.**11 Regulation der Purinnukleotidsynthese.** Erläuterung im Text. Rib5P = Ribose-5-phosphat; 5PRib1PP = PRPP = 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat; 5PRib1NH2 = PRNH2 = 5-Phosphat-Ribosylamin; PRPP-AT = PRPP-Amidotransferase; APRT = Adeninphosphoribosyltransferase; HGPRT = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase; ① = Adenylosuccinatsynthetase; ② = IMP-Dehydrogenase.

12.1.6 Abbau der Nukleotide

Pyrimidinnukleotide. Bei den Pyrimidinnukleotiden und den Nukleosiden erfolgt der Abbau über die Base **Uracil** (Abb. 12.**12**). Aus CMP entsteht zunächst das Nukleosid **Cytidin**, das nach einer Desaminierung durch die **Cytidin-Desaminase** (**CDA**) zu **Uridin** wird. Durch die **Nukleosid-Phosphorylase** wird die Ribose am Ribose-1-phosphat abgespalten und Uracil frei, das in 3 weiteren Schritten zu **β-Alanin** abgebaut wird. Im Falle von dTMP entsteht über den gleichen Abbauweg **3-Aminoisobutyrat**.

Purinnukleotide. Sie werden zunächst wie die Pyrimidinnukleotide so weit gespalten, dass die Basen freigesetzt werden. Dies geschieht bei AMP und GMP zunächst wieder durch Abspaltung des Phosphates vom 5'-C-Atom der Ribose.

- **Adenosin** wird weiter desaminiert, es entsteht **Inosin**. Aus Inosin wird nun Ribose-1-phosphat abgespalten und es entsteht **Hypoxanthin**, das dann durch das Flavoenzym **Xanthin-Oxidase**, das Molybdän als Cofaktor benötigt, zunächst zum **Xanthin**, dann zur Harnsäure oxidiert wird.
- **Guanosin** wird nach Abspaltung der Ribose zum Guanin, das durch die **Guanase** (Guanin-Desaminase) in **Xanthin** überführt wird, aus dem dann ebenfalls Harnsäure gebildet wird.

Die **Harnsäure** ist also das Endprodukt des Purinnukleotidabbaus (Abb. 12.**13**), sie kann in der menschlichen Zelle nicht weiter in kleinere Bestandteile zerlegt werden.

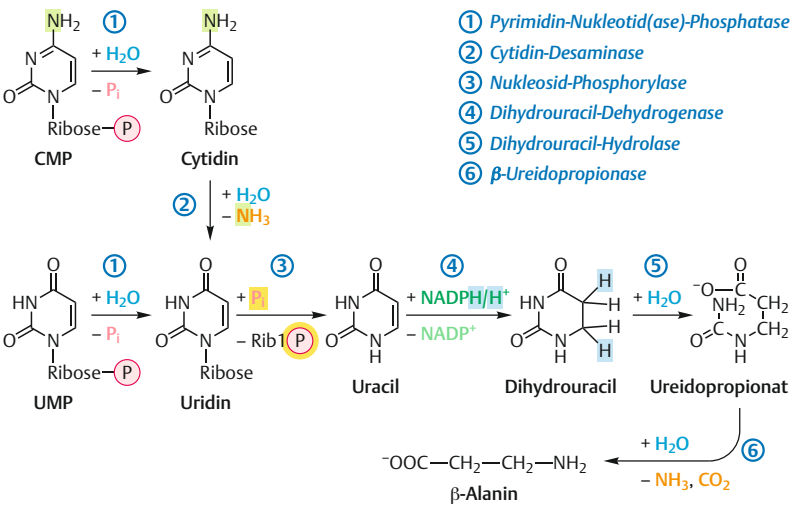


Abb. 12.**12 Abbau der Pyrimidinnukleotide.** Erläuterung im Text.

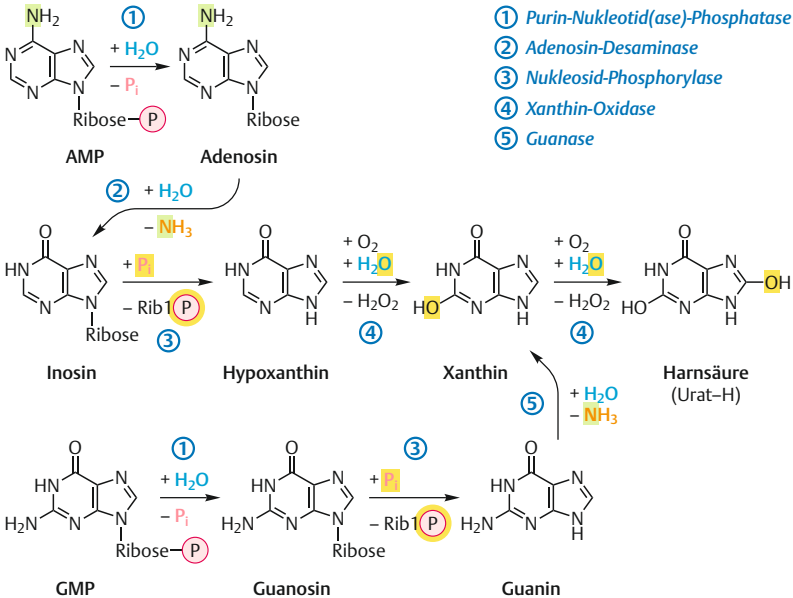


Abb. 12.**13 Abbau von Purinnukleotiden.** Erläuterung im Text.

Die Löslichkeit der Harnsäure ist nicht besonders hoch und wird durch die physikalische Löslichkeitsgrenze für Natriumurat bestimmt, die bei etwa 400 µmol/l (~7 mg/dl) liegt. Bei einem Anstieg der Serumharnsäurekonzentration über diesen Wert spricht man von einer **Hyperurikämie.** Eine Hyperurikämie tritt bei etwa 30% der Bevölkerung auf. Infolge eines chronisch erhöhten Harnsäurespiegels kann es zu einem akuten **Gichtanfall** kommen.

Generell kann zwischen primärer und sekundärer Hyperurikämie unterschieden werden. Dabei wird die **primäre Hyperurikämie** auch als idiopathische oder familiäre Hyperurikämie bezeichnet, deren Ursache zu 90% eine verminderte Harnsäureausscheidung in der Niere ist und seltener eine Störung im Purinstoffwechsel. Wenn die Niere aufgrund des Defektes nicht ausreichend oder nur vermindert Harnsäure ausscheidet, kann es zum Ausfallen von **Urat-Kristallen** im Gewebe kommen. Dies geschieht bevorzugt dann, wenn zusätzlich die Ernährung purinreich ist oder relativ viel Alkohol konsumiert wird. Beim Alkoholabbau entsteht viel NADH, das dann Pyruvat zu Lactat reduziert, wodurch der pH-Wert im Blut absinkt und die Ausfällung gefördert wird. Die Urat-Kristalle fallen insbesondere an Stellen aus, an denen eine geringere Temperatur herrscht, bevorzugt Großzehengrundgelenke und Ohrläppchen. So kommt es zum akuten Gichtanfall, der mit Schmerzen einhergeht, da die Urat-Kristalle im betroffenen Gewebe eine Entzündungsreaktion auslösen.

Eine **sekundäre Hyperurikämie** entsteht durch Ernährung (Fleisch, Hülsenfrüchte, Ölsardinen, Sprotten) oder durch verstärkten Nukleinsäure-Abbau, z. B. bei Leukämien, oder durch Störungen der Urat-Ausscheidung, z. B. bei Nephritis, Nierendurchblutungsstörungen oder metabolischer Azidose.

Allopurinol ist ein Hemmstoff der **Xanthin-Oxidase** (**XOD**). Er wird viel schlechter und damit langsamer von der XOD umgesetzt als das eigentliche Substrat Xanthin. Allopurinol bewirkt, dass der Harnsäurespiegel im Blut absinkt. Unter diesen Bedingungen können Harnsäureablagerungen im Gewebe abgebaut werden und deren Neubildung wird erschwert. Die vermehrt anfallenden Vorstufen der Harnsäure, Xanthin und Hypoxanthin, sind beide wesentlich besser wasserlöslich als Harnsäure und können problemlos über die Niere ausgeschieden werden. ■

12.1.7 Wiederverwertung der Basen (Salvage-Pathway)

Mit unserer Nahrung nehmen wir Pyrimidin- bzw. Purinbasen auf und in unseren Zellen fallen ständig Nukleoside oder auch freie Basen an, vorwiegend durch den Abbau von RNA. Daher ist es sinnvoll, durch sogenannte „Rettungswege" (**Salvage-Pathways**) die Basen wiederzuverwerten und die Energie für die De-novo-Synthesen somit einzusparen.

Pyrimidin-Wiederverwertung. Bei Pyrimidinen übernimmt diese Funktion die **Uridin-Kinase** (**UK**), die die Nukleoside **Cytidin** und **Uridin** direkt in UMP und CMP überführt.

Anfallendes **Desoxy-Thymidin (dT)** kann durch die **Thymidin-Kinase** (**TK**) zu dTMP phosphoryliert werden (Abb. 12.**14**).

Purin-Wiederverwertung. Der Abbau der Purinnukleotide zur Harnsäure (s. o.) macht nur einen kleinen Anteil im Rahmen des Purinstoffwechsels aus, denn auch hier läuft etwa 90 % des Purinstoffwechsels über den Salvage-Pathway (Abb. 12.**15**).

- **Ribose-5-phosphat** wird hierbei aus PRPP unter Pyrophosphatabspaltung auf die freien Purinbasen (Adenin, Guanin, Hypoxanthin) übertragen. Freie Purine aus der Nahrung können durch das Wirken von Phosphoribosyl-Transferasen in Mononukleotide überführt werden. Im Falle von Adenin übernimmt dies die **Adenin-Phosphoribosyl-Transferase** (APRT), die AMP generiert; im Falle von Guanin und Hypoxanthin übernimmt die **Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase** (HGPRT) diese Funktion und stellt IMP bzw. GMP her.
- **Nukleoside** können durch die **Adenosin-Kinase** (AK) bzw. die **Guanosin-Kinase** (GK) ihre Phosphatgruppe wieder erhalten.

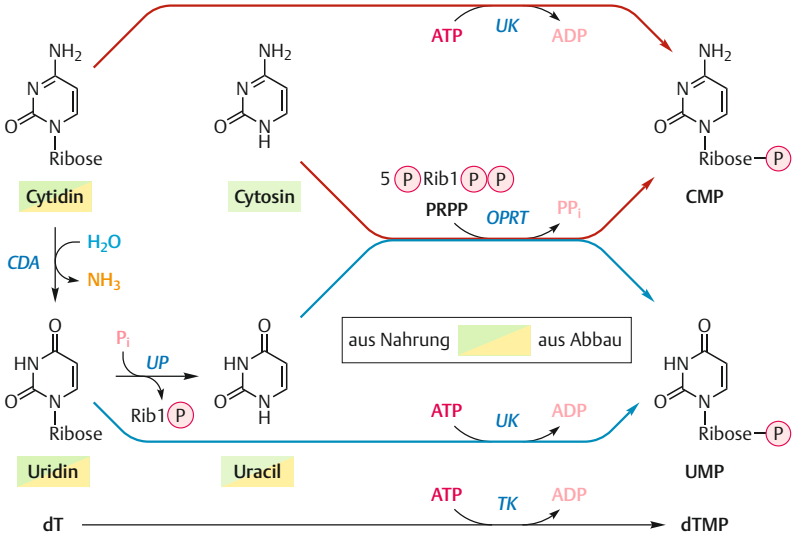
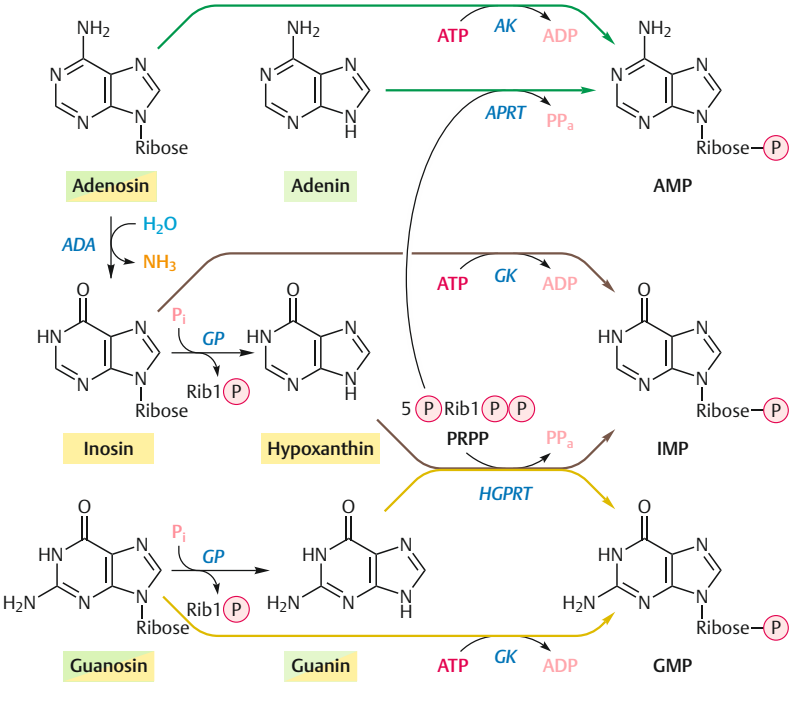


Abb. 12.**14 Pyrimidin-Wiederverwertung.** Erläuterung im Text. CDA = Cytidin-Desaminase; dT = Desoxy-Thymidin; OPRT = Orotat-Phosphoribosyl-Transferase; TK = Thymidin-Kinase; UK = Uridin-Kinase; UP = Uridin-Phosphorylase.

- **Adenosin** wird außerdem durch die **Adenosin-Desaminase** (**ADA**) zu Inosin desaminiert. Von Inosin und Guanosin ausgehend kann Ribose-1-phosphat durch Phosphorylasen abgespalten werden, sodass Hypoxanthin und Guanin entstehen. Hypoxanthin und Guanin werden anschließend durch die **Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase** (**HGPRT**) in IMP und GMP umgewandelt.

Im Rahmen einer rezessiv vererbten Störung kann es zu einem **ADA-Mangel** kommen. Patienten zeigen bei dieser Erkrankung **Skelettanomalien** und einen schweren kombinierten **Immundefekt.** Sie sterben meist innerhalb des ersten Lebensjahres. ■

Ein erblicher **Mangel an HGPRT** verursacht das **Lesch-Nyhan-Syndrom**, das auch als **primäre kindliche Gicht** bezeichnet wird. Die Erkrankung ist X-chromosomal vererbt und tritt mit einer Inzidenz von etwa 1:400 000 auf. Es kommt durch die erhöhten Harnsäurespiegel und Uratablagerungen neben der Nephropathie überwiegend zu Störungen im ZNS, da normalerweise hier die höchste HGPRT-Aktivität unter allen Geweben gefunden wird. Klinisch äußern sich die zerebral-neurologischen Probleme durch choreatisch-athetotische (unwillkürlich asymmetrische, bizarr geschraubte) Bewegungen, Spastik, geistiger Unterentwicklung und der Neigung zur Selbstverstümmelung im Bereich der Lippen und Finger. Die Hyperurikämie lässt sich durch Allopurinol eindämmen, die neurologischen Symptome sind derzeit nicht ursächlich therapierbar. ■



aus Nahrung | aus Abbau

Abb. 12.**15 Purin-Wiederverwertung.** Erläuterung im Text.

12.2 Nukleinsäuren

Die Nukleinsäuren **DNA** und **RNA** sind Polymere, in denen Mononukleotide zu langen Fäden verknüpft sind. Die Verknüpfung erfolgt über Phosphorsäurediesterbindungen, die vom 3'-OH des einen Mononukleotids zum 5'-OH des anderen Mononukleotids verlaufen. In den Nukleinsäuren ist die genetische Information unserer Zellen durch die Basensequenz verschlüsselt. Die im Zellkern lokalisierte doppelsträngige DNA enthält Gene und intergene Sequenzen. Ein Gen enthält dabei die Information, die für die kontrollierte Synthese einer RNA nötig ist.
Die Hauptkonformation der helikalen DNA ist die **B-DNA**; diese wird im Zellkern weiter verpackt. Durch Assoziationen mit Histonproteinen entstehen **Nukleoso-**

men, die durch Kondensation über die 30-nm-Faser und Assoziation mit weiteren Proteinen bis zum Metaphasechromosom sichtbar werden kann. Diese **Chromosomen** stellen die Transportform der DNA während der Zellteilung dar.

12.2.1 Struktur und Basen

Ausbildung einer Primärstruktur durch Strangbildung

Um Nukleinsäuren zu erhalten, müssen die Nukleotide miteinander polymerisiert werden. Dies geschieht unter Verwendung der triphosphorylierten Nukleotide (NTPs bzw. dNTPs). Die **Strangpolymerisation** erfolgt durch einen nukleophilen Angriff des Sauerstoffs vom 3'-OH-Ende am α-Phosphoratom des anzulagernden Nukleotids. Dabei bildet sich eine **3'-5'-Phosphodiesterbindung** aus, und es wird Pyrophosphat abgespalten. Somit bildet das erste Nukleotid eines Nukleinsäurestranges das 5'-Ende und das letzte das 3'-Ende des Strangs. Bei einer Kettenverlängerung wächst der Strang also immer in 3'-Richtung. In der Zelle übernehmen Enzyme, die **RNA-** bzw. **DNA-Polymerasen**, die Aufgabe der Kettenverlängerung. Sie polymerisieren entsprechend der chemischen Reaktion immer vom 5'-Ende in 3'-Richtung. Somit entsteht durch die Aneinanderreihung der Nukleotide während der Polymerisation die **Primärstruktur** in Form eines DNA- oder RNA-Stranges (Abb. 12.**16**).

Nukleinsäuren liegen im überwiegend wässrigen Milieu unserer Zellen dissoziiert vor, dabei sind die Phosphorsäure-Reste für ihren allgemein sauren Charakter verantwortlich. Die dissoziiert vorliegende DNA ist insgesamt negativ geladen, was ihre Wanderung zum „+"-Pol im elektrischen Feld erklärt.

Die Basensequenz als Träger der genetischen Information

Anhand der Polymerisation der Nukleotide wird sichtbar, dass Zucker und Phosphat das verbindende Rückgrat der DNA bzw. RNA bilden. Die Reihenfolge der 4 verschiedenen Basen enthält den Informationscode für die 20 verschiedenen proteinogenen Aminosäuren (s. Kap. 4.2.3, S. 78). Dabei verschlüsseln immer **3 Basen** eine Aminosäure; das bedeutet, dass es $4^3 = 64$ verschiedene Codierungsmöglichkeiten gibt, also mehr als für 20 Aminosäuren nötig (s. Kap. 15.1, S. 415). Dies ist die Grundlage des genetischen Codes, für den es noch einige Besonderheiten und Feinheiten zu betrachten gilt.

Gen-Definition. Im Sinne der klassischen Genetik wurden Gene durch Mutanten definiert, die die Funktion eines einzelnen Proteins beeinträchtigten. Davon leitete sich die herkömmliche molekulare Definition eines Gens ab. Hiernach wird als Gen der gesamte DNA-Abschnitt bezeichnet, der für die Synthese eines Proteins verantwortlich ist. Entsprechend dieser Definition enthält damit das Gen

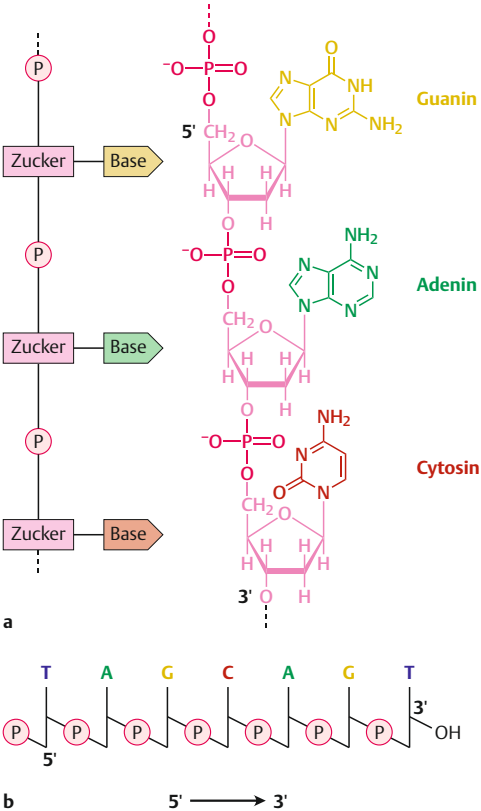


Abb. 12.**16 Primärstruktur eines DNA-Stranges. a** Verknüpfung der Nukleotide. **b** DNA-Strang schematisch.

nicht nur die Abschnitte, die die Information für die Aminosäuren des Proteins enthalten, sondern auch Abschnitte, die für die Kontrolle der Transkription (s. Kap. 16.2, S. 447) sowie für die weitere Modifizierung verantwortlich sind (Details hierzu s. Kap. 15.2, S. 426).

Darüber hinaus findet man bei Säugerzellen, dass die eigentlichen proteincodierenden Anteile (**Exons**) von dazwischen liegenden **Introns** unterbrochen werden. Diese Introns werden zunächst im Rahmen der Transkription ebenfalls in eine prä-mRNA überführt und anschließend herausgeschnitten (Spleißen, s. Kap. 14.3.3, S. 411).

Es gibt auch DNA-Abschnitte, die in RNAs transkribiert werden, die keine Information für ein Protein enthalten. Dazu gehören z. B. die **tRNAs** (t = transfer) und die **rRNAs** (r = ribosomal). Da jedoch Mutationen in diesen Abschnitten spezifische Phänotypen verursachen, werden diese Regionen auch als die **tRNA-**

und **rRNA-Gene** bezeichnet. Somit ändert sich die Definition dahingehend, dass ein Gen ein Bereich auf der DNA ist, der die Information für eine RNA inklusive ihrer Kontrollabschnitte trägt.

Menschliches Genom. Die menschlichen Gene haben variable Größen, die von < 100 Basenpaaren bis über 2 Millionen Basenpaaren reichen. Die Gene können hintereinander in Tandemanordnung oder als kleine Inseln über das Genom verstreut liegen. Als Genom wird die **Gesamtheit aller Gene in einer Zelle** bezeichnet; dementsprechend ist das **Transkriptom** die Gesamtheit der RNAs, das **Proteom** die Gesamtheit der Proteine.

Sequenzierungen im Rahmen des humanen Genomprojekts und andere molekulare Analysen haben gezeigt, dass die bisher gefundenen **~23 700 Protein-codierenden Gene** im Erbgut einer humanen Zelle nur einen Teil der – bezogen auf einen Chromosomensatz – etwa 6 Gbp (= Gigabasenpaare oder Milliarden Basenpaare) DNA ausmachen, die im Zellkern verpackt sind. Der Rest ist z. Zt. unbekannter Natur und wird als **intergene DNA** bezeichnet.

Innerhalb dieser intergenen DNA existieren auch **repetitive DNA-Abschnitte**, von denen es millionenfache Wiederholungen geben kann. Diese Abschnitte sind häufig ähnlich, aber nicht identisch und Variationen in der Sequenz innerhalb dieser Bereiche können genutzt werden, um Personen anhand bestimmter Sequenzen („fingerprints“) zu identifizieren. Des Weiteren findet man **Satelliten-DNA** und **mobile DNA-Elemente** mit viralen und nicht viralen Retrotransposons, LINEs- und SINEs-Anteilen als nicht unmittelbar funktionelle DNA-Abschnitte (Tab. 12.**1**).

Daneben kommen DNA und Gene auch in unseren **Mitochondrien** (s. Endosymbiontentheorie, Kap. 2.2, S. 29) vor.

Die Basenpaarungen

Die Basensequenz verschlüsselt also die eigentlich genetische Information, während die Zucker und Phosphatmoleküle das Rückgrat der Nukleinsäuren bilden. Im Folgenden wird die Struktur der Nukleinsäuren genauer besprochen.

In ihren Analysen zur Strukturaufklärung der DNA haben Watson und Crick 1953 erkannt, dass die in der DNA enthaltenen Basen untereinander **Wasserstoffbrückenbindungen** eingehen. Ausgangspunkt hierfür waren die initialen Beobachtungen von Erwin Chargaff, dessen namensgleiche Regel unter anderem besagt, dass es innerhalb der DNA immer genauso viele Adenine wie Thymine bzw. genauso viele Cytidine wie Guanine gibt. Daraus folgerten Watson und Crick, dass stets ein 2-ringiges Purinnukleotid mit einem 1-ringigen Pyrimidin in Wechselwirkung tritt, sodass der Abstand zwischen den N-glykosidischen Bindungen und damit auch zwischen den Phosphor-Gruppen konstant ist. Je nach Basenpaar kommt es zur Ausbildung einer unterschiedlichen Zahl von Wasserstoffbrücken:

Tab. 12.**1 Klassifizierung von Eukaryonten-DNA**

	Transkript	Häufigkeit/ haploides Genom	Anteil im menschlichen Genom (%)
„funktionelle“ DNA			**32 – 42**
proteinkodierende DNA-Abschnitte	+	nicht repetitiv	
• singuläre Gene	+	1	Exons: 1,1 – 1,4 Introns: 24 – 36 Kontrollregionen: ~ 5
• duplizierte, mutierte Gene (Gen-Familien, Ψ-Gene)	+	mind. 2	
Tandem-duplizierte, nicht mutierte DNA	+	mittelrepetitiv	~0,15
• rRNA-Abschnitte	+	~200	
• 5S-rRNA-Abschnitte	+	~300	
• tRNA-Abschnitte	+	~500	
• Histon-codierende DNA-Abschnitte	+	> 55	
Replikationsstartstellen (ORI = Origin of Replication)	–	mittelrepetitiv, ~25 000	~0,1
Zentromer (CDE = Centromer-DNA-Elemente)	–	(nicht) repetitiv (23)	
Telomer	–	(nicht) repetitiv (46)	
„nicht funktionelle“ DNA			**68 – 58**
Satelliten-DNA = Simple-sequence DNA	–	hochrepetitiv	
• Satelliten[1]: (20 – 250 bp) × n = 5000 bp	–	~1 000 000	~5
• Mini-Satelliten[2]: (14 – 100 bp) × n = 5000 bp	–		
• Mikro-Satelliten[2]: (1 – 13 bp) × n = 1000 bp	–		
mobile DNA			
• virale Retrotransposons	(+)	mittelrepetitiv	
• nicht virale Retrotransposons	?	mittel/hochrepetitiv	
• LINEs[3] (~ 6 – 8 kbp) Klassen: L 1, L 2, L 3 (autonom)	(+)	~85 000	~21

Fortsetzung ►

Tab. 12.**1 Fortsetzung**

	Transkript	Häufigkeit/ haploides Genom	Anteil im menschlichen Genom (%)
• SINEs[3] (~ 100 – 300 bp) = Alu-Sequenzen (nicht autonom)	(+)	~1 500 000	~13
• DNA-Transposons	?	mittelrepetitiv	
Abstands-DNA = Spacer-DNA	–	nicht repetitiv	18

[1]vor allem in der Nähe von Zentromeren und Telomeren; [2] Genetischer Fingerabdruck; [3]L(S)INEs: Long (short) interspersed Nucleotide Elements; ? = noch nicht bekannt

- **Adenin-Thymin** (A-T): 2 Wasserstoffbrücken
- **Cytidin-Guanin** (C-G): 3 Wasserstoffbrücken
- **Adenin-Uracil** (A-U) in helikalen **RNA-Bereichen**: 2 Wasserstoffbrücken

Die Basenpaarungen unterscheiden sich in der Anzahl ihrer Wasserstoffbrücken, deren Ausrichtung die dreidimensionale Struktur der DNA mitbestimmt (Abb. 12.**17**).

12

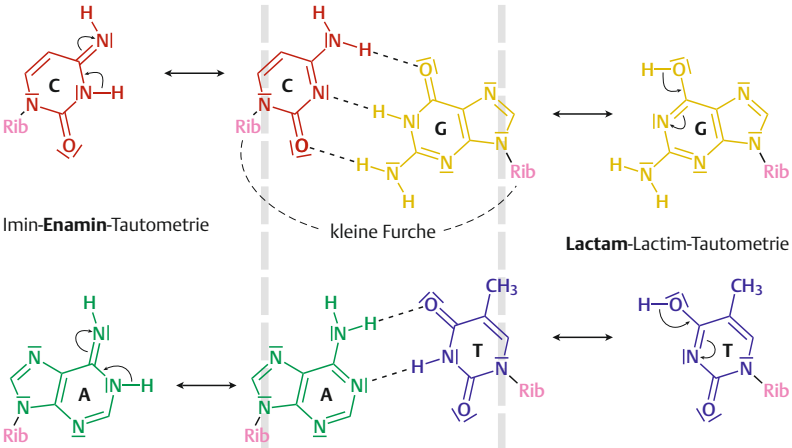
Theoretisch und in synthetischer DNA sind neben der Watson-Crick-Basenpaarung noch weitere Basenpaarungen möglich: So könnte Guanin theoretisch mit Thymin oder Cytosin mit Thymin paaren; G-T- und C-T-Basenpaarungen findet man normalerweise nicht in der DNA, dagegen G-U-Paarungen in helikalen Bereichen der sonst einzelsträngigen RNA. Darüber hinaus kann es zur Ausbildung eines Dreifach-Stranges kommen, wenn sich zusätzlich zur Watson-Crick-Basenpaarung eine **„Hoogsteen"-Basenpaarung** (Abb. 12.**17b**) ausbildet, die selten ist, aber zumindest in vitro oder bei Reparatur- und Rekombinationsprozessen entstehen könnte und erhebliche Auswirkungen auf die Struktur der DNA haben kann.

12.2.2 Die DNA

Die Struktur der DNA

Doppelhelix. Die Doppelhelix ist ein Strukturelement, das in allen Nukleinsäuren vorkommt. Auch in einzelsträngiger RNA oder DNA wechseln sich doppelhelikale Bereiche mit unstrukturierten Bereichen ab. Das Modell der DNA-Doppelhelix wurde erstmals 1953 von Watson und Crick formuliert, ausgehend von der Theorie der Basenpaarungen und den Befunden aus den Röntgenbeugungsbildern von Rosalind Franklin und Maurice Wilkins.

In diesem Modell sind 2 DNA-Stränge helikal um eine gemeinsame Achse gewunden. Dabei sind die **Basen** immer im **Inneren** zu finden und 2 gegenüberliegende Basen sind über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden, sodass die **Zucker-Phosphat-Reste** das nach außen gerichtete **Rückgrat** bilden. Die



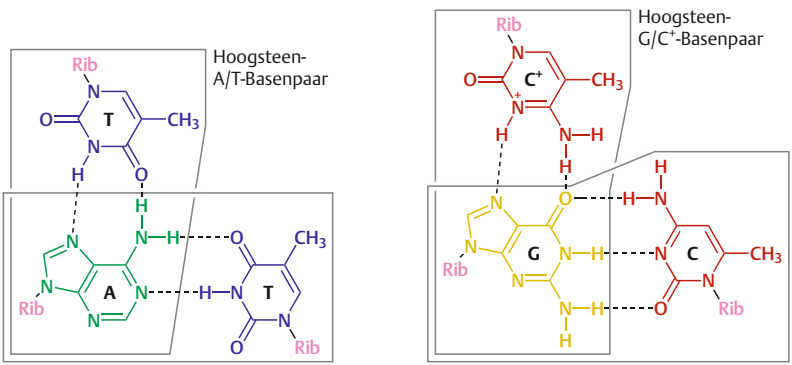


Abb. 12.**17 Basenpaarung. a** Imin-Enamin- bzw. Lactam-Lactim-Tautomerie. **b** Hoogsteen-Basenpaar.

Basen an einem Strang können prinzipiell jede beliebige Reihenfolge einnehmen, während der andere Strang dazu **komplementär** sein muss. Daraus ergibt sich, dass die beiden Stränge **antiparallel** laufen, d. h. der eine Strang beginnt am oberen Ende mit dem 5'-Phosphat und endet am unteren Ende mit dem freien 3'-OH, während der andere Strang unten mit dem 5'-Phosphat beginnt und oben mit seinem 3'-OH endet.

Da sich die Basen nach Paarung direkt gegenüberstehen, nicht aber die außen befindlichen Zucker und Phosphatmoleküle, bilden sich an der Oberfläche der Helix 2 ungleiche schraubenförmige Furchen, die sogenannte **kleine** und die **große Furche**.

Wichtig ist auch, dass sich in Abhängigkeit von der Basenabfolge der Winkel der sogenannten **Basenstapelung** ändert. Dabei weisen die Basen Adenin, Guanin und Cytosin gute Stapelkräfte auf, während Thymin eine nur sehr schwache Stapelkraft ausbildet. Durch diese Basenstapelung kommt es zu Stapel-Wechselwirkungen (engl. „**stacking interaction**"), die hauptsächlich für die thermische Stabilität der DNA verantwortlich sind. Die Doppelhelix erhält ihre Stabilität also durch die Wasserstoffbrückenbindungen und die Stapel-Wechselwirkungen.

A-, B- und Z-DNA. Die Hauptstrukturform der DNA-Doppelhelix in unseren Zellen ist die sogenannnte **B-DNA** (Abb. 12.**18**), bei der das Molekül **rechts** herum gewunden ist und die Basen senkrecht zur Helixebene stehen. Eine Windung umfasst dabei **10,5 Basenpaare**.

Die zuerst entdeckte DNA-Form ist die **A-DNA**, sie kann durch Wasserverlust aus der B-Form hervorgehen. Dies kann z. B. geschehen, wenn DNA mit Proteinen wechselwirkt und dadurch ein quasi wasserfreier Raum entsteht. Beim Übergang von der B- in die A-Form verändert sich der Winkel der Basen zur Helix-Achse, die große Furche wird tiefer und die Anzahl der Basen pro Windung steigt.

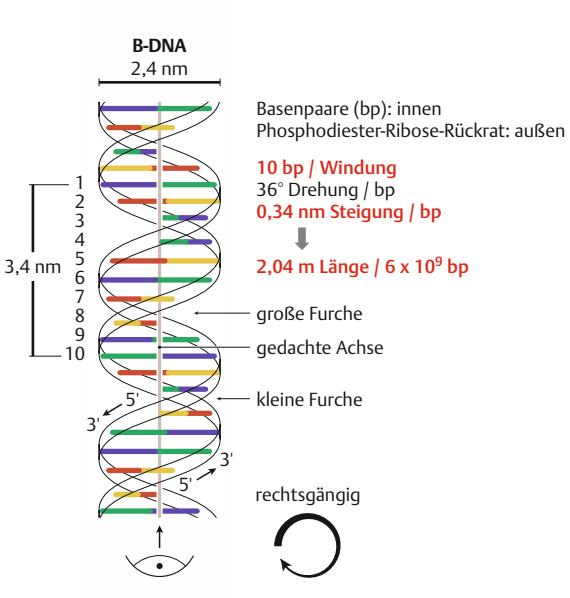


Abb. 12.**18 B-DNA.**

Wichtig ist auch, dass die Ribose eine gewisse Flexibilität aufweist. Hier unterscheidet man bei der **A-Form** die sogenannte **C3'-endo-Konformation**: Betrachtet man in der Ribose die Ebene aus C4', Ringsauerstoff (O4') und C1', dann liegt das C3'-Atom in der Endo-Konformation, wenn es **oberhalb** dieser Ebene zu liegen kommt. Dieses bewirkt ebenfalls eine Veränderung im Rückgrat der DNA und führt damit zu einer Winkeländerung der Basen zur Helix-Achse.

Da sich die Base um ihre N-glykosidische Bindung frei drehen kann, kann sie entweder in der **anti-Konformation** vorliegen, so wie dies in der **B-DNA** der Fall ist, oder die Base kann über dem Zuckerring in der **syn-Konformation** sein, wie in der **Z-DNA**.

Die Z-DNA konnte bisher in Zellen nicht nachgewiesen werden, jedoch wird angenommen, dass durch entsprechende Basensequenzen, wie z. B. große bzw. lange **GC-reiche Bereiche**, diese Struktur ausgebildet werden kann.

Neben der A-, B- und Z-DNA gibt es noch eine Reihe von anderen Formen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Eine Übersicht über die Geometrien der A-, B- und Z-DNA ist in Tab. 12.**2** gegeben.

Tab. 12.**2 Geometrien der klassischen DNA-Helices**

	B-DNA	A-DNA	Z-DNA
Rückgrat	geradlinig	geradlinig	zickzack
Form	„normal“	breit	schlank
Durchmesser nm	2,37	2,55	1,84
Steigung/bp nm	0,34	0,26	0,37
Rotation/bp	36°	32,7°	– 30°
bp/Windung	10	11	12
Steighöhe/Windung nm	3,4	2,8	4,5
Neigung der BP gg Achse	96 (– 6)°	71 (19)°	97 (– 7)°
Drehsinn	rechtsgängig	rechtsgängig	linksgängig
Zuckerwellung	endo C2’	endo C3’	endo G: C2’; C: C3’
glykosidische Bindung	anti	anti	G: syn C: anti
große Furche	breit, tief 1,2 nm	eng, sehr tief	breit, sehr flach
kleine Furche	eng, tief 1,6 nm	breit, sehr flach	sehr eng, sehr tief
DNA-RNA-Hybride	nicht möglich	möglich	nicht möglich

Die Verpackung der DNA

Das humane Genom umfasst etwa 23 700 Protein-codierende Gene und insgesamt etwa 6 Mrd. bp. Rechnet man diesen Zeichensatz in Bücher um, von denen jedes etwa 1000 Din-A4-Seiten umfasst, die mit 40 Zeilen zu je 60 Buchstaben beschrieben sind, so kommt man auf etwa 2500 Bücher. Diese Information muss nun durch Organisation der DNA so verpackt werden, dass sie in einen Zellkern von etwa 10 µm Durchmesser hineinpasst.

Dies wird dadurch erreicht, dass die DNA nicht proteinfrei im Zellkern existiert, sondern an Proteine assoziiert ist. Im Lichtmikroskop ist dies in Form des **Chromatins** erkennbar, es lässt sich durch spezielle Färbemethoden weiter in Euchromatin und Heterochromatin unterteilen.

- Das **Euchromatin** erscheint heller und ist transkriptionell aktiver.
- Das **Heterochromatin** lässt sich dunkel anfärben und ist transkriptionell inaktiv. Ein wichtiger Bestandteil des Heterochromatins ist das zweite X-Chromosom der Frauen, das als **Barr-Körperchen** sichtbar wird.

12

Die am Chromatinaufbau beteiligten Proteine sind überwiegend die Histone und einige Nicht-Histon-Proteine. **Histone** sind Proteine, die aufgrund ihres hohen Gehalts an den basischen und damit positiv geladenen Aminosäuren **Arginin** und **Lysin** eine stark positive Ladung haben und im Zellkern mit der negativ geladenen DNA Komplexe ausbilden. Man unterscheidet die Core-Histone, um die die DNA wie ein Faden gewunden ist, vom sogenannten Linker-Histon, dem Histon H1. Zu den **Core-Histonen** zählen 4 verschiedene Histon-Proteine: **H2A**, **H2B**, **H3** und **H4**. Jeweils 2 Moleküle der Typen H2A, H2B, H3 und H4 lagern sich zu einem oktameren Komplex zusammen. Dieser Komplex bildet quasi eine Spule, auf die die DNA 1,65-mal wie ein Faden auf einer Länge von etwa 146 bp aufgewickelt ist. Diese Struktur aus aufgewickelter DNA und Histonen ist das sogenannte Herzstück (engl.: „core particle“) des Nukleosoms. Diese Nukleosomkernpartikel sind über eine **Linker-DNA** (etwa 55 bp lang) miteinander verbunden; so bilden Core-Partikel und Linker-DNA zusammen das **Nukleosom**. An die Linker-DNA dieser perlschnurartigen Struktur, die oft als **10-nm-Faser** bezeichnet wird, bindet das Histon **H1** (Abb. 12.**19**), das die 10-nm-Faser zur 30-nm-Faser kondensiert.

Die Struktur der Nukleosomen kann durch Phosphorylierungen und andere Histon-modifizierende Enzyme wie **Histon-Methyltransferasen** (HMTs) und **Histon-Acetyltransferasen** (HATs) sowie deren Gegenspielern, den **Histon-Deacetylasen** (HDACs), beeinflusst werden, was z. B. zu einer verstärkten Acetylierung und Transkription führen kann. Die medikamentöse Beeinflussung von HATs und HDACs ist in jüngster Zeit auch Gegenstand moderner Ansätze in der Tumortherapie (Kap. 16.2, S. 455).

Das **Solenoid-Modell** oder die **30-nm-Faser** beschreibt den nächsten Komprimierungsgrad. In dieser Faser werden die Nukleosomen schraubig aufgewunden,

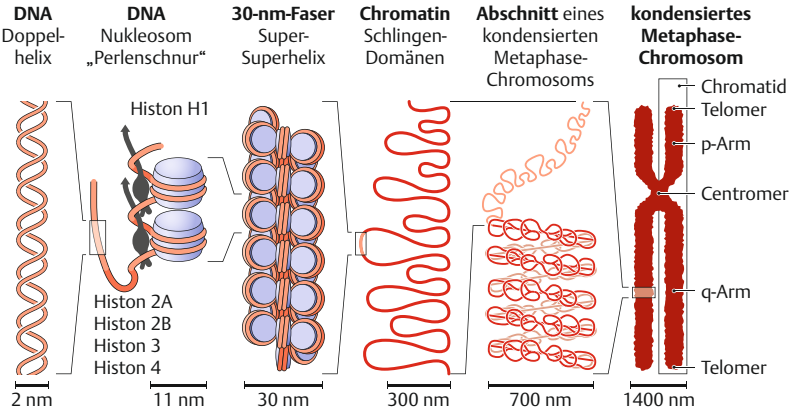


Abb. 12.**19 Verpackung der DNA.**

wobei 6 – 8 Nukleosomen eine Windung ausmachen. Das meiste Chromatin der Zelle liegt in dieser Organisationsform vor. In der 30-nm-Faser sind etwa 120 Millionen Basenpaare pro Millimeter aufgewunden. Diese Fasern sind weiter mit **Kernanteilen** assoziiert, sodass in weiteren Verdichtungsschritten das **Chromosom** gebildet werden kann. Diese stark verdichtete Verpackung kommt jedoch nur in einer bestimmten Phase des Zellzyklus vor, der **Metaphase**, wenn das genetische Material auf die Tochterzellen übertragen werden muss. Die so kondensierten, im Mikroskop sichtbaren Chromosomen werden deshalb oft auch **Metaphase-Chromosomen** genannt.

Chromosomenaufbau

Ein Chromosom (gr. chromos = Farbe; gr. soma = Körper) besteht aus einem **Chromatid**, das durch eine Einschnürung, dem **Zentromer**, in einen kurzen **p-Arm** (p, von frz. petit) und in einen längeren **q-Arm** aufgeteilt wird. Das jeweilige obere bzw. untere Ende eines Chromosoms heißt **Telomer**. Hier befindet sich eine sich mehrfach identisch wiederholende DNA-Sequenz (beim Menschen TTAGGG). Telomere dienen dem Schutz der Chromosomen vor dem Abbau durch Nukleasen. Die repetitiven Enden bilden eine charakteristische Raumstruktur aus, die den Abbau der DNA erschwert. Bei jeder Replikationsrunde verkürzen sich die Telomere physiologisch aufgrund des sogenannten **Endreplikationsproblems** (s. Kap. 13.3.3, S. 384), sodass mit zunehmendem Lebensalter die Telomerlänge immer weiter abnimmt. Durch das Enzym **Telomerase** können die Telomere in bestimmten Zellen jedoch wieder verlängert werden.

In der Zelle liegen die Chromosomen fast immer als ein **Ein-Chromatid-Chromosom** vor. Durch der DNA-Replikation werden die Chromosomen jedoch ver-

doppelt, sodass als Zwischenstufe ein **Zwei-Chromatid-Chromosom** entsteht. Es zeigt die charakteristische X-Form. Diese Zwei-Chromatid-Chromosomen sind am Zentromer miteinander verbunden, werden aber während der Mitose (s. Kap. 13.1, S. 364) mithilfe des Spindelapparats voneinander getrennt, sodass jede Tochterzelle wieder ein Ein-Chromatid-Chromosom enthält.

Der normale Chromosomensatz eines Menschen ist ein **diploider Chromosomensatz** (gr. diploos = doppelt), der aus 44 Autosomen (2 × 22) und 2 Geschlechtschromosomen (Gonosomen) besteht. Dabei stammen jeweils 22 Autosomen und 1 Gonosom von der Mutter und vom Vater. Abweichungen von diesem Muster deuten auf schwere Erkrankungen unterschiedlicher Art hin. Es ist dabei zu bemerken, dass nicht nur der Verlust eines Autosoms schwerwiegende Folgen hat, sondern auch ein zusätzliches Chromosom zu erheblichen Schäden führen kann. Einen **haploiden Chromosomensatz** (gr. haploos = einfach) mit 22 + 1 tragen nur Ei- und Samenzellen. Nach der Befruchtung weist die Zygote demzufolge wieder den vollen diploiden Chromosomensatz auf.

Mit dem Begriff **Allel** wird häufig die Form eines Gens am gleichen Locus beschrieben, z. B. als Wildtyp oder Mutante. Da humane Zellen einen diploiden Chromosomensatz aufweisen, tragen sie 2 Kopien eines jeden Gens auf den beiden homologen Chromosomen an der jeweils gleichen Stelle. Sind diese beiden Kopien (Allele) identisch, dann spricht man davon, dass das Individuum in Bezug auf dieses Genpaar **homozygot** ist. Gibt es Unterschiede, z. B. durch eine Mutation, so wird der Genotyp als **heterozygot** bezeichnet.

Ein **Karyogramm** ist ein Zustandsbild des Chromosomensatzes, mit dem man **Geschlecht** und **Chromosomenaberrationen** erkennen kann. Dazu präpariert man Metaphase-Chromosomen aus Zellen und betrachtet sie unter dem Mikroskop. Nach einer paarweisen Zuordnung der Autosomen kann man Größe, die Lage des Zentromers, das Verhältnis des kurzen Armes zur Gesamtlänge des Chromosoms und das Bandenmuster beurteilen. Auf diese Weise können auch Polyploidien wie 3-fach vorhandene Chromosomen (**Trisomie**) oder auch **Monosomien** identifiziert werden. Bestimmte Färbe- und Hybridisierungsmethoden erlauben auch das Erkennen von **Translokationen** oder **Deletionen**. Diese Methodik wird häufig in der pränatalen Diagnostik angewendet. ■

Mitochondriale DNA

In der DNA der Mitochondrien sind die Gene – im Gegensatz zur DNA im Zellkern – auf einem **ringförmigen DNA-Molekül** angeordnet, analog zum Bakterienchromosom. Jedes menschliche Mitochondrium enthält dabei 2 – 12 identische DNA-Ringe. Ein DNA-Ring enthält 16 569 Basenpaare mit 37 Genen ohne Introns, sodass nahezu jede Base zu einem offenen Leserahmen gehört. Diese Gene enthalten die Information für **zwei rRNAs** und **22 tRNAs** sowie für **13 Proteine**. Die Transkription und anschließende Proteinbiosynthese erfolgt direkt in den Mito-

chondrien. Allerdings benötigen Mitochondrien mehr als nur 13 Proteine. Die zusätzlich benötigten Proteine werden von der DNA im Zellkern codiert und gelangen über spezielle Importmechanismen (s. Kap. 15.3, S. 437) ins Mitochondrium.

12.2.3 Die RNA

Neben der DNA sind die Ribonukleinsäuren in unserer Zelle von entscheidender Bedeutung für eine Vielzahl von Prozessen. Zwei entscheidende Unterschiede von DNA und RNA wurden bereits erwähnt:

- Die RNA enthält anstelle von Desoxyribonukleotiden **Ribonukleotide**. Durch die OH-Gruppe an der 2'-Position des Zuckers ist RNA weniger stabil als DNA, da so die Hydrolyse der RNA durch Basen ermöglicht wird, wodurch die RNA wieder in ihre Nukleotide zerlegt werden kann.
- In RNA-Molekülen ist die Pyrimidinbase Thymin durch **Uracil** ersetzt.

Struktur. Wie DNA ist die RNA zunächst auch ein Polynukleotid, das prinzipiell doppelsträngig, einzelsträngig, linear oder zirkulär vorkommen und mit DNA-Einzelsträngen Hybride ausbilden kann (Tab. 12.**2**). Wenn die RNA als doppelsträngiges Molekül vorliegt, ist es möglich, dass die antiparallelen RNA-Stränge eine rechtsgewundene **Helix** bilden; auch hier kann die Ganghöhe je nach Anzahl der Basenpaare variieren. A-RNA enthält 11 Basenpaare pro Helixwindung, A'-RNA 12 Basenpaare pro Helixwindung. Anders als die DNA, deren bevorzugte Sekundärstruktur die Doppelhelix ist, nehmen verschiedene RNAs unterschiedliche Konformationen ein. Die einfachste Sekundärstruktur, die sich durch intramolekulare Basenpaarung ausbilden kann, ist die sogenannte Haarnadel-(„Hairpin"-) oder „Stem-Loop"-Struktur. Die **Loop-Strukturen** bezeichnen einzelsträngige Schlaufenstrukturen innerhalb eines Moleküls. **Hairpins** bilden sich zwischen Basen aus, deren Abstand etwa 5 – 10 Nukleotide beträgt. **Stem-Loops** entstehen durch Paarung von Basen, die mehr als 50 Nukleotide voneinander entfernt liegen. Diese beiden Strukturen sind dann die Grundlage für die Ausbildung weit komplexerer tertiärer Strukturen, wie z. B. der Pseudoknoten (engl.: pseudoknot).

Funktion. RNA-Moleküle können als mRNA genetische Information übertragen, andere RNAs sind am Transfer von Aminosäuren beteiligt und andere haben wiederum katalytische Funktionen. Die RNA wird je nach Vorkommen und Funktion mit vorangestellten Kleinbuchstaben benannt. Im Folgenden werden die unterschiedlichen RNAs kurz vorgestellt.

mRNA. Die Boten-RNA (engl.: messenger RNA) überträgt die in einem Gen verschlüsselte Information für ein Protein zum Ribosom, wo anhand dieser Information die **Proteinbiosynthese** stattfinden kann. Die mRNA wird durch RNA-Polymerase II zunächst als prä-mRNA (= hnRNA, heterogene Kern-RNA, engl.: hete-

rogeneous nuclear RNA) gebildet. Um nun als mRNA vom Zellkern ins Zytoplasma und zu den Ribosomen zu gelangen, muss die hnRNA zuvor prozessiert werden (s. Kap. 14.3.3, S. 409).

snRNA. Die small nuclear RNA ist für die Prozessierung der hnRNA im Spleißosom des Zellkerns mitverantwortlich. Die snRNAs sind dabei etwa 100 – 190 Nukleotide lang und wahrscheinlich katalytisch aktiv. Die snRNAs U1, U2, U4, U5 und U6 liegen mit etwa 50 Proteinen assoziiert in **snRNPs** (small nuclear ribonucleoproteins) vor.

tRNA. Die Transfer-RNA codiert keine genetische Information, sondern dient als Hilfsmolekül bei der **Proteinbiosynthese**, indem sie eine einzelne Aminosäure aus dem Zytoplasma aufnimmt und zum Ribosom transportiert. Die tRNA wird durch tRNA-Gene codiert, die auf der nukleären und mitochondrialen DNA vorhanden sind. Die tRNA im Zellkern wird durch RNA-Polymerase III transkribiert, die mitochondriale tRNA von 2 RNA-Polymerasen, die erst ins Mitochondrium importiert werden müssen. Wie bei der mRNA entstehen durch die Transkription der tRNA-Gene zunächst prä-tRNAs. Die in ihnen enthaltenen Introns werden durch eine Endonuklease entfernt und an das 3'-Ende wird die Sequenz CCA angehängt, woraus die reife tRNA entsteht.

Ein tRNA-Molekül ist ein gutes Beispiel für die Ausbildung von Haarnadel- und Stem-Loop-Strukturen durch Paarungen konjugierender Basen, die letztendlich die **kleeblattartige Sekundärstruktur** der tRNA schaffen (s. Abb. 14.**4**, S. 406). Dabei spielt das Auftreten von einer Reihe modifizierter Basen und Nukleoside eine wichtige Rolle. Dies sind die Base Dihydrouracil und die Nukleoside Pseudouridin und Ribothymidin.

rRNA. Die ribosomale RNA (s. Kap. 14.3.2, S. 407) trägt, ähnlich wie die tRNA, keine genetische Information, sondern ist am **Aufbau des Ribosoms** beteiligt und bei der Knüpfung der Peptidbindung auch katalytisch aktiv. Die rRNA wird von der sogenannten rDNA codiert (Abb. 14.**6**, S. 408). Ribosomale RNA erlangte in den letzten Jahrzehnten enorme Bedeutung als Werkzeug zur Aufklärung der Stammesgeschichte und die Analyse der rRNA ist heute eine anerkannte Methode in der Evolutionsbiologie.

snoRNA. Die small nucleolar RNAs finden sich im Nukleolus. Sie sind insbesondere an der **Prozessierung** und **Modifikation von rRNA** beteiligt. Sie codieren nicht für Proteine, sondern arbeiten als Guide-RNAs, indem sie die katalytischen Proteine an die richtigen Stellen der RNA bringen. Die snoRNAs sind ebenfalls mit Proteinen assoziiert, den resultierenden Komplex bezeichnet man als **snoRNP** (small nucleolar ribonucleoprotein particle). Die snoRNPs führen Modifikationen sowohl in die rRNAs ein, die essenziell für die Funktion des Ribosoms (s. Kap. 15.1.3, S. 418) sind, als auch in die snRNAs, die für das Splicing (s. Kap. 14.3.3,

S. 411) wesentlich sind. Erst kürzlich wurde ein weiterer Typ an Guide Modification RNAs entdeckt, die sogenannten **scaRNAs** (small Cajal Body localized RNAs). Diese scaRNAs findet man in den Cajal Bodies, wo sie im Gegensatz zu den snoRNAs nur an der Modifikation von snRNAs beteiligt sind.

miRNA. Die mikro-RNAs sind einzelsträngige RNAs mit einer Länge von etwa 22 Nukleotiden. Sie spielen bei der Steuerung einer Vielzahl von zellulären Prozessen eine entscheidende Rolle (Kap. 16.2.2, Abb. 16.**7**). Voraussetzung für die Bildung der miRNAs ist die Ausbildung einer Haarnadelstruktur (Hairpin) im Primärtranskript der RNA, die auch als pre-miRNA bezeichnet wird. Diese Haarnadel wird noch im Zellkern durch den RNase-Komplex **Drosha/Pasha** (Microprocessor Complex) erkannt und gespalten, sodass der jetzt als pre-miRNA bezeichnete Hairpin freigesetzt und in das Zytoplasma exportiert wird. Dort wird er durch die RNase **Dicer** zur reifen miRNA geschnitten. Diese kleinen doppelsträngigen RNAs werden anschließend in einen Proteinkomplex **RISC** (RNA-induced silencing complex) eingebaut. Mithilfe der inkorporierten RNA-Fragmente bindet RISC komplementär an einer Ziel-mRNA, die dann entwunden und gespalten werden kann. Damit ist es möglich, gezielt Genexpression abzuschalten.

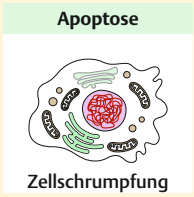
siRNA. Small interfering RNAs sind 21 – 28 Nukleotide lange RNAs. Sie entstehen, wie die miRNAs, durch das Zerschneiden einer längeren doppelsträngigen RNA im Zytoplasma durch das Enzym **Dicer**. Die entstandenen kleinen doppelsträngigen RNAs werden anschließend in den RISC-Komplex eingebaut, der nach Anlagerung der siRNA an eine komplementäre Ziel-RNA diese abbauen kann.

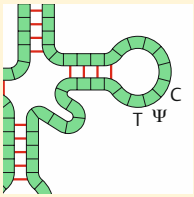
asRNA. Die Antisense-RNA ist eine einzelsträngige RNA, die komplementär zur mRNA ist. Sie kann vom nicht-kodierenden Strang der DNA transkribiert werden. Die asRNA inhibiert durch Basenpaarung mit der sense-mRNA deren Translation. Diese Blockade der Proteinbiosynthese durch die asRNA eröffnet ebenso eine Möglichkeit zur Genregulation. Beim Menschen gibt es nahezu 2000 Antisense-Gene.

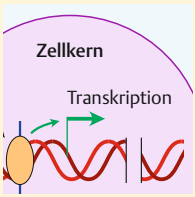
Ribozyme. Der Name setzt sich aus Ribonukleinsäure und Enzym zusammen. Ribozyme sind **katalytisch aktive** RNA-Moleküle, die wie Enzyme chemische Reaktionen katalysieren. Jede Zelle enthält mehrere tausend Ribozyme, die an Prozessen wie der Knüpfung der Peptidbindung bei der Translation beteiligt sein können. Auch die Spleißosomen stellen eine Art Ribozym dar, hier katalysieren die snRNAs das Splicing.

Molekularbiologie









Zellzykluskontrolle und DNA-Replikation 13
Transkription 14
Proteinbiosynthese 15
Regulation der Genexpression 16
Viren 17
Tumorentstehung 18
Gentechnik 19

13 Zellzykluskontrolle und DNA-Replikation

Thomas Kietzmann

13.1 Zellzyklus

Der Zellzyklus einer eukaryonten Zelle umfasst die zyklische Abfolge von Vorgängen, die von einer Zellteilung zur nächsten führen. Prinzipiell gliedert sich der Zellzyklus in 2 Phasen: In die eigentliche Teilungsphase, die **Mitose**, und die darauffolgende **Interphase**. Die Interphase wird in die G1-(Gap1-), S-(Synthese-) und G2-(Gap2-)Phase aufgeteilt. Zellen, die sich nicht teilen, verweilen bis zu ihrem eventuellen Wiedereintritt in die G1-Phase in der G0-Phase.
Die Zellteilung wird überwiegend durch Wachstumsfaktoren (**Mitogene**) induziert und der Übergang zwischen den einzelnen Phasen wird durch Komplexe aus Cyclinen und Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) reguliert. An 3 Punkten wird der Zellzyklus streng kontrolliert: Am G1-S-Übergang, in der späten G2-Phase und in der M-Phase. Dabei spielen **CKIs** (CDK-Inhibitoren), Transkriptionsfaktoren wie **p53** sowie das Retinoblastoma-Protein (**Rb**) eine wichtige Rolle. Funktionsverlust von Rb oder p53 können zu ungehinderter Zellteilung und zu Tumoren führen, darum werden diese Proteine auch als **Tumorsuppressoren** bezeichnet. Die Mitwirkung von p53 an der Zellzyklusregulation verknüpft Zellteilung und programmierten Zelltod (Apoptose).

In einem vielzelligen Organismus wie dem des Menschen sind Wachstum und Zelltod genau geregelt. Der Begriff „Zellzyklus“ umfasst die Vorgänge im Leben einer Zelle, ausgehend von ihrer Entstehung aus einer Mutterzelle bis zu ihrer eigenen Teilung. Das Gegenstück dazu bildet ein Programm, das kontrolliert Zellen aus dem Gewebeverband oder Organismus entfernt. Dieser programmierte Zelltod wird **Apoptose** genannt und unterscheidet sich grundlegend vom nicht programmierten Zelltod, der **Nekrose**.

Entgleisungen innerhalb dieser regulatorischen Netzwerke, die über Leben und Tod einer Zelle bestimmen, haben dramatische Folgen. So sind bei vielen Erkrankungen, insbesondere Tumoren, wichtige steuernde und kontrollierende Komponenten in ihrer Funktion gestört oder mit Funktionsverlust behaftet.

13.1.1 Die Phasen des Zellzyklus

Beim Menschen dauert ein Zellzyklus (von einer Zellteilung zur nächsten) etwa **24 Stunden**. Diese Zeit kann aber je nach Gewebe variieren, manche Zellen teilen sich auch gar nicht. Prinzipiell gliedert sich der Zellzyklus in 2 Phasen:

- **Mitose**: eigentliche Teilungsphase
- **Interphase** (Zwischenphase): Phase zwischen 2 Mitosen

Mitosephase. In der M-Phase (Mitosephase) wird der Zellkern mit den zuvor verdoppelten Chromosomen geteilt, daran schließt sich mit der Zytokinese die eigentliche Teilung der Zelle in zwei Tochterzellen an. Die Mitose unterteilt sich in **Pro-**, **Prometa-**, **Meta-**, **Ana-** und **Telophase**. Sie dauert ca. eine Stunde.

Interphase. Die Interphase wird in die G1-, S- und G2-Phase aufgeteilt (G von engl. gap = Lücke; S für Synthese).

G1-Phase. Sie schließt unmittelbar an die Mitose an und wird deshalb auch gerne als postmitotische Phase oder Präsynthesephase bezeichnet. In dieser Phase wächst die Zelle und baut Zellbestandteile und Organellen auf. In der G1-Phase liegt ein Satz von Chromosomen mit **einem Chromatid** vor.

13

S-Phase. Am Übergang von G1- zu S-Phase werden zunächst Desoxyribonukleosid-Triphosphate und Replikationsenzyme (DNA-Polymerasen, Ligase) de novo synthetisiert. Im weiteren Verlauf der S-Phase erfolgt die Verdoppelung der DNA (s. Kap. 13.3), gleichzeitig werden DNA-replikationsabhängig die Histone synthetisiert. Am Ende der S-Phase besteht jedes Chromosom aus **2 Chromatiden**; diese bleiben durch Cohesine verklammert. Die S-Phase dauert ca. 8 – 10 Stunden.

G2-Phase. In der G2-Phase bereitet sich die Zelle auf die Mitose vor. In Geweben lösen sich die Zellkontakte zu den Nachbarzellen, die Zelle rundet sich ab und vergrößert sich durch Flüssigkeitsaufnahme. Es werden verstärkt RNA-Moleküle und zellteilungsspezifische Proteine synthetisiert, um die nachfolgende Mitose vorzubereiten. Die mittlere Dauer der G2-Phase beträgt 2 – 4 Stunden (Abb. 13.**1**).

G0-Phase. Ausgereifte, ausdifferenzierte Zellen, die wie Leber- oder Muskelzellen eine spezielle Aufgabe haben, treten nach Ende der Mitose in die G0-Phase oder auch Ruhephase ein, in der sie sich nicht mehr teilen. Unter bestimmten Umständen können diese Zellen jedoch in die G1-Phase zurückkehren und ihre Teilungsfähigkeit wiedererlangen. Ein gutes Beispiel ist die Leberregeneration, ein Phänomen, das schon in der antiken Sage des Prometheus beschrieben wurde.

13.1.2 Ablauf und Regulation des Zellzyklus

Die Regulationspunkte des Zellzyklus

Kontrollpunkte. An 3 wichtigen Kontrollpunkten führt die Zelle Kontrollen durch, die darüber entscheiden, ob der Zellzyklus weiterlaufen soll oder ob die Zelle in der entsprechenden Phase arretiert wird (sog. Growth Arrest) oder ob sogar bei irreparablen Schäden der programmierte Zelltod, die Apoptose, eingeleitet wird.

- **1. Kontrollpunkt:** In der **späten G1-Phase** wird überprüft, ob eine ausreichende Zellgröße erreicht ist und keine DNA-Schäden vorliegen. Liegt ein Schaden vor, wird ein G1-Arrest eingeleitet.
- **2. Kontrollpunkt:** Am **Ende der G2-Phase** wird überprüft, ob die DNA vollständig repliziert wurde und ob DNA-Schäden vorliegen, bei Fehlermeldung hält der Zyklus hier an. Durch entsprechende Reparaturmechanismen kann die Zelle zu diesem Zeitpunkt häufig noch Fehler beseitigen, die bei der Replikation entstanden sind, bzw. die Replikation abschließen.
- **3. Kontrollpunkt:** Am **Ende der M-Phase** wird kontrolliert, ob die Kinetochore beider Chromatiden mit den Mikrotubuli der Teilungsspindel korrekt verknüpft sind. Fehler führen zu einem M-Arrest (Abb. 13.**1**).

Extrazelluläre Regulatoren. Es gibt auch äußere Faktoren, die regulatorisch auf den Zellzyklus einwirken. Dazu gehören das Nährstoffangebot, die Anzahl der

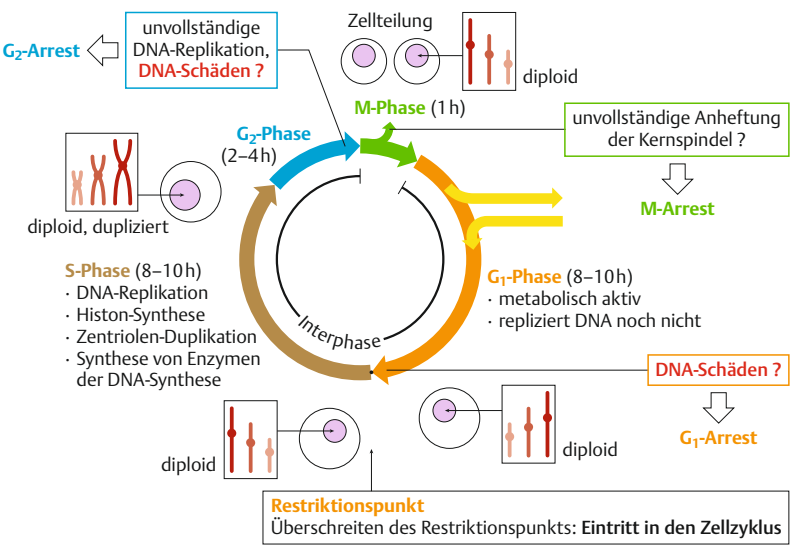


Abb. 13.**1** **Zellzyklus.**

Nachbarzellen und vor allem Hormone und Wachstumsfaktoren, die oft auch als **Mitogene** bezeichnet werden, da sie Signale generieren, die die Zellen in die Mitose treiben.

Intrazelluläre Regulatoren. Die intrazellulären Regulatoren haben die Aufgabe, die von außen auf die Zelle wirkenden mitogenen Signale so umzusetzen, dass die Zelle sich teilt. Dazu muss der am Ende der G1-Phase liegende sogenannte **G1-S-Restriktionspunkt** überschritten werden. Anschließend läuft der Zellzyklus ohne weitere äußere Steuerung ab.

CDKs. Zu den vorantreibenden, sogenannten **positiven** intrazellulären Regulatoren gehört eine Gruppe von Kinasen, deren Aktivität durch Proteine reguliert wird, die als Cycline bezeichnet werden. Dementsprechend heißen die Kinasen **cyclinabhängige Proteinkinasen** (CDK; engl.: Cyclin-dependent Kinase).

CKIs. Die bremsenden, **negativen** Regulatoren sind Proteine, die ganz spezifisch die CDKs hemmen (CKI, **CDK-Inhibitoren**) und damit ein Fortschreiten des Zellzyklus stoppen bzw. verhindern können. Dazu gehören die INK4-Inhibitoren oder die CIP/KIP-Inhibitoren der p16- und p21-Proteinfamilie.

13

Transkriptionsfaktoren. Darüber hinaus wirken auch einige Kernproteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren, bei der Regulation mit. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Transkriptionskontrolle von Genen. Dazu zählen u. a. die Proteine **E2F**, sein Inhibitor, das Retinoblastoma-Protein (**Rb-Protein**), und das **p53**-Protein.

Cycline und CDKs

Es existieren viele verschiedene Typen von Cyclinen (A bis H) und mindestens 9 Cyclin-abhängige Kinasen (CDK1 bis 9). Nur einige davon sind hauptsächlich für die Regulation des Zellzyklus verantwortlich, nämlich die Cycline A, B, D und E sowie die CDKs 1, 2, 4 und 6. Hinzu kommt die CDK-aktivierende Kinase CAK.

Für die Regulation des Zellzyklus ist es entscheidend, dass die unterschiedlichen Cyclin/CDK-Komplexe zu verschiedenen Zeitpunkten des Zellzyklus unterschiedliche Maxima aufweisen (Abb. 13.**2**).

- In der **G1-Phase** haben Komplexe aus **Cyclin D** und **CDK4/CDK6** ihr Aktivitätsmaximum.
- Am Übergang von der **G1-Phase zur S-Phase** hat die Kombination aus **Cyclin E** und **CDK2** maximale Aktivität.
- In der **S-Phase** kommt es zum Maximum der Aktivität des **Cyclin-A/CDK2-Komplex**.
- **Cyclin A** ist noch einmal in der **späten G2-Phase** und am **Übergang** zur **M-Phase** bestimmend, jetzt aber im Komplex mit **CDK1**.

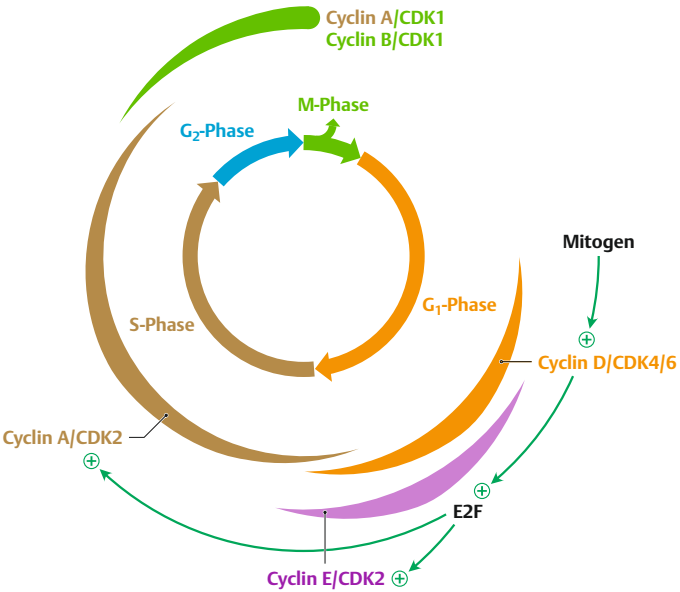


Abb. 13.2 **Cyclin-CDK-Maxima im Zellzyklus.** Die einzelnen Phasen des Zellzyklus und die darin dominierenden Cyclin-CDK-Komplexe mit ihren Maxima sind in den unterschiedlichen Farben dargestellt. CDK = Cyclin-dependent Kinase; E2F = Transkriptionsfaktor E2F.

- Zu Beginn der **M-Phase** ist der Komplex **Cyclin B/CDK1** maximal aktiv.
- Darüber hinaus bildet das Paar **Cyclin-H/CDK1** die sogenannte CDK-aktivierende Kinase **CAK**, die für die Regulation der CDK1 wichtig und über den **gesamten Zellzyklus** aktiv ist.

Induktion des Zellzyklus durch Mitogene

Die Überschreitung des Restriktionspunktes kann durch die Wachstumsfaktor-(Mitogen-)gesteuerte Synthese von **Cyclin D** initiiert werden. Beim Fehlen von Wachstumsfaktoren gehen Zellen in die teilungsinaktive G0-Ruhephase über. Die Wachstumsfaktor- bzw. Mitogen-Signalübertragung kann über verschiedene Mechanismen erfolgen. Sehr häufig binden Wachstumsfaktoren und Hormone an **Rezeptor-Tyrosinkinasen** (RTK) der Zelle und aktivieren eine Phosphorylierungskaskade, die die Transkription der **immediate early Genes**, z. B. cJun und cFos, steigert. Unter der Kontrolle dieser Transkriptionsfaktoren werden die **delayed Genes**, zu denen Cycline und CDKs gehören, induziert. Dies führt letztendlich dazu, dass der Cyclin D/CDK4/6-Komplex in der späten G1-Phase sein Maximum erreicht und seine Funktion voll entfalten kann.

G1-S-Übergang. Das Hauptsubstrat des aktiven **Cyclin-D/CDK4/6-Komplexes** ist das Retinoblastoma-Protein (**Rb-Protein**). Unter Ruhebedingungen, also bei Fehlen eines mitogenen Signals, befindet sich das Rb-Protein in einem Komplex aus Proteinen, zu denen auch der Transkriptionsfaktor E2F gehört, der als Heterodimer aus E2F- und dem DP-Protein vorliegt. Dieses Heterodimer ist an die E2F-Erkennungssequenz in der DNA von Genen gebunden, deren Proteinprodukte den Zellzyklus sowie die DNA-Replikation steuern. Der **pRb-E2F/DP-Komplex** rekrutiert außerdem ein Histon-Deacetylase-(HDAC-)Protein an das Chromatin, wodurch zusätzlich die DNA-Synthese unterdrückt wird.

Ist ein mitogenes Signal vorhanden, wird das Rb-Protein von Beginn der G1-Phase an unter ATP-Verbrauch zunächst von Cyclin D/CDK4/6 schrittweise phosphoryliert. Die Phosphorylierung des Rb-Proteins löst es aus seinem Komplex heraus. Das führt zur **Aktivierung von E2F** und der Transkription von Genen, deren Produkte überwiegend eine wichtige Funktion in der S-Phase haben (z. B. Thymidin-Kinase, Thymidylat-Synthase, Dihydrofolat-Reduktase und DNA-Polymerase δ). Daneben steigert E2F seine eigene Synthese und initiiert so eine positive Rückkopplung. Zu den Zielgenen von E2F gehören außerdem die Cycline E und A sowie **CDK1**, was weitere Phosphorylierungen bewirkt. Im Komplex mit **CDK2** übernimmt **Cyclin E** die weitere Phosphorylierung von Rb, man spricht von Hyperphosphorylierung, sodass die Zelle nun in die S-Phase übergehen kann.

13

Da das Rb-Protein ein negativer Regulator des Zellzyklus ist und die Zellproliferation sowie Tumorprogression hemmt, wird das entsprechende Rb-Gen auch als **Tumorsuppressorgen** bezeichnet.

S-G2-M-Übergang. Wie beim G1-S-Übergang spielen Cyclin-CDK-Komplexe auch beim S-G2-M-Übergang eine Rolle. Darüber hinaus werden die Übergänge von G1 zu S als auch von G2 zu M durch **CDK-Inhibitoren** überwacht. Dies trägt in der G2-Phase dazu bei, dass überprüft werden kann, ob die DNA-Replikation vollständig und fehlerfrei abgelaufen ist. In der späten S-Phase assoziiert **Cyclin B** mit **CDK1**. Deren Aktivität wird durch die Assoziation mit 2 weiteren Proteinen bestimmt, der CDK-aktivierenden Kinase (**CAK**) und der Phosphatase **Cdc25** (cdc: Cell-Division-Cycle). CAK phosphoryliert nun CDK1. Diese eigentlich aktivierende Phosphorylierung wird jedoch vorläufig durch das Vorhandensein von jeweils einem weiteren phosphorylierten Threonin- und Tyrosin-Rest in der Nähe des aktiven Zentrums gehemmt. Im weiteren Verlauf werden diese Phosphorylierungen durch die Phosphatase Cdc25 beseitigt. Dadurch wird der **Cyclin-B/CDK1-Komplex** aktiviert. Dieser akkumuliert in der späten Prophase der Mitose im Zellkern und phosphoryliert Substrate, die die Kernteilung einleiten. Zu diesen Substraten gehören das **NuMA-Protein** und **Histon-Proteine**, insbesondere H1, die zur DNA-Kondensation und zur Formierung der Chromosomen beitragen. Die Phosphorylierung von Kernhüllenproteinen wie Lamin führt zur Auflösung der Kernmembran, und die Phosphorylierung von Mikrotubuli beeinflusst die Mitosespindel und das Zytoskelett.

M-G1-Übergang. In der späten M-Phase aktiviert **CDK1** den Anaphase-promoting Complex (**APC**), der die Ubiquitinylierung von CDK1 und deren proteasomalen Abbau initiiert. Dadurch sinkt die CDK1-Konzentration sehr schnell und der Übergang für einen neuen Zyklus wird eingeleitet.

Das **Retinoblastom** tritt im Kindesalter auf. Es handelt sich um einen **Tumor** der Netzhaut des Auges, es hat eine Häufigkeit von etwa 1: 20 000. Die Ursachen sind homozygote **Mutationen im Rb-Gen** auf Chromosom 13, die zum Fehlen oder Funktionsverlust des Rb-Proteins führen. Beim **familiären Retinoblastom** wird meist das erste mutierte Rb-Allel über die Keimbahn übertragen, also vererbt. Weitere mutagene Ereignisse führen dann zur Mutation des zweiten Rb-Allels in einer somatischen Zelle der Netzhaut. Patienten mit der **sporadischen Form** des Retinoblastoms kommen mit 2 normalen Rb-Allelen auf die Welt und erwerben die somatischen Mutationen in beiden Rb-Allelen zu einem späteren Zeitpunkt.

Aufgrund seiner außerordentlichen Wichtigkeit für die Regulation des Zellzyklus wundert es nicht, dass Mutationen im Rb-Gen auch bei anderen Tumorformen wie z. B. bei **Lungen-** oder **Brustkrebs** auftreten.

Adenoviren sind DNA-Viren, die beim Menschen vor allem für das Auftreten des **akuten respiratorischen Distress-Syndroms** (**ARDS**) und der **Keratokonjunktivitis epidemica** (eine Erkrankung der Hornhaut des Auges) verantwortlich sind. Sie enthalten ein Protein, das die Zellteilung aufrechterhalten bzw. aktivieren kann. Dieses Protein ist das **E1A-Protein**. Es kann an Rb binden, wodurch Rb aus seinem Komplex mit E2F herausgelöst und somit E2F aktiviert wird. ■

Hemmung des Zellzyklus durch CDK-Inhibitoren

Um ein permanentes unkontrolliertes Ablaufen des Zellzyklus zu verhindern, gibt es Proteine, die als CDK-Inhibitoren fungieren und somit in den verschiedenen Phasen regulatorisch eingreifen können. Man kann diese Proteine allgemein in 2 große Gruppen einteilen:

- **CIP-Proteine** (CDK inhibitory Protein) binden und hemmen alle CDK1-, CDK2-, CDK4- und CDK6-Komplexe,
- **INK4-Proteine** (**In**hibitor of CD**K4**) hemmen nur CDK4- und CDK6-Komplexe.

Die Proteine, die zur CIP- aber auch zur INK4-Familie gehören, sind sehr häufig einfach nach ihrer Molekülmasse benannt. Das Protein p21 sowie das Protein p27 sind die prominentesten Vertreter der CIP-Familie. Sie haben dementsprechend ein Molekulargewicht von 21 bzw. 27 kDa. Zur besseren Unterscheidung wird meist die Funktionszuordnung in Form hochgestellter Buchstaben in die Schreibweise integriert, z. B. $p21^{CIP}$.

Die CDK-Inhibitoren überwachen den Übergang von der G1- zur S-Phase, den G2-M-Übergang und sind beim Übergang von der G1- in die G0-Phase beteiligt:

- **p21** hemmt in der **G1-Phase** hauptsächlich die Aktivität des **Cyclin-E/CDK2-Komplexes** und die **DNA-Synthese** durch Assoziation mit dem Proliferating Cell nuclear Antigen (**PCNA**) und blockt so den Übergang in die S-Phase. Darüber hinaus ist p21 in der **G2-Phase** wichtig, da es am p53-vermittelten G2-Arrest beteiligt ist (s. u.). Die Hauptwirkung von p21 wird über die Veränderung der p21-Proteinmenge erzielt.
- **p27** ist mitverantwortlich für den **G0-Übergang**, da es Cyclin D und Cyclin E hemmt.
- **p16** ist der wichtigste Vertreter der INK4-Gruppe. Alle Proteine dieser Familie verdrängen **Cyclin D** aus dem entsprechenden Cyclin-D/CDK4/6-Komplex im Sinne einer kompetitiven Hemmung. Damit verhindern sie die Phosphorylierung von Rb und die Aktivierung der E2F-abhängigen Gene. So üben sie eine wichtige Rolle bei der Kontrolle im Übergang von der **G1- zur S-Phase** aus. Das p16-Gen kann auch als **Tumorsuppressorgen** angesehen werden, in menschlichen Tumoren ist p16 oft inaktiviert.

Der Tumorsuppressor p53 und der Zellzyklus

Das p53-Protein arbeitet als Tetramer und wirkt als Transkriptionsfaktor. Es sorgt dafür, dass der Zellzyklus nur dann weiter fortschreitet, wenn die DNA keine größeren Schäden aufweist. Daher rührt auch seine Bezeichnung „**Wächter des Genoms**“. Ist die DNA geschädigt, verhindert p53 den Übergang von der G1- in die S-Phase oder den G2-M-Übergang. Darüber hinaus kann p53 das kontrollierte Absterben der Zelle, die Apoptose (s. u.), induzieren und so verhindern, dass sich mutierte Zellen weiter vermehren.

Abbau. Normalerweise ist die Konzentration des p53-Proteins in der Zelle gering. Das liegt daran, dass p53 nach Ubiquitinylierung sehr schnell durch das Proteasom abgebaut wird. So liegt seine Halbwertszeit im Bereich von 10 – 20 Minuten. Der proteasomale Abbau von p53 wird hauptsächlich von einem Protein vermittelt, das man zunächst in Mäusen identifiziert hat und das daher den Namen „Murine double Minute-2“ (mdm2) trägt. Das entsprechende humane Protein hat somit das Kürzel **HDM 2**. Beide Proteine, p53 und HDM 2, liegen in der Zelle als Komplex vor. Dabei ist HDM 2 Bestandteil eines E3-Ubiquitin-Ligase-Komplexes und bereitet somit durch Ubiquitinylierung den proteasomalen Abbau von p53 vor.

Wirkung. Wird nun die DNA geschädigt (insbesondere durch Strahlen) steigt der p53-Spiegel in einer Zelle stark an. Dies liegt daran, dass der Abbau des Proteins unterbunden wird. Grundlage dafür ist die Wirkung von mindestens 2 Kinasen, der Ataxia-Telangiectasia-mutated-Kinase (**ATM-Kinase**)- und der Ataxia-Telangiectasia-mutated-Rad3-related-Kinase (**ATR-Kinase**). Beide Kinasen phosphorylieren p53 an einem Serinrest in Position 15. Konsequenz dieser Phosphorylierung

ist, dass HDM 2 nicht mehr binden kann. Dadurch wird der proteasomale Abbau gestoppt, p53 akkumuliert in der Zelle und kann seine Wirkung als Transkriptionsfaktor entfalten.

Zu den **p53-Zielgenen** gehört das p21-Gen, das GADD45-Gen sowie das BAX-Gen, um nur einige zu nennen (Abb. 13.**3**).

- Durch Bindung an den p21-Promotor wird die Expression von **p21** hochreguliert (Abb. 13.**3**). p21 hemmt dann den Cyclin-E/CDK2-Komplex, aber auch den Cyclin-D/CDK4/6-Komplex am **G1-S-Übergang**.
- Die Induktion von **GADD45** (Growth Arrest and DNA Damage) führt zur Hemmung des Cyclin B/CDK1-Komplexes und trägt somit zum Stopp am **G2-M-Übergang** bei. Der Zyklus hält an dieser Stelle an und gibt der Zelle Zeit für notwendige DNA-Reparaturen.
- Sind die Schäden am Erbgut so stark, dass Reparaturen nicht mehr oder kaum noch möglich sind, dann erfolgt die Einleitung der **Apoptose** bei der die p53-vermittelte Induktion des Proteins **BAX** (s. u.) eine wichtige Rolle spielt.

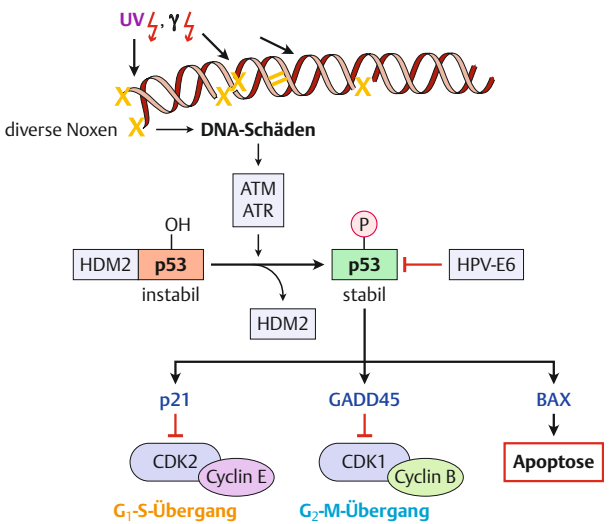


Abb. 13.**3 Induktion von Zellzyklusarrest und Apoptose durch p53.** ATM = Ataxia Telangiectasia-mutated Kinase; ATR = Ataxia Telangiectasia-mutated Rad3-related Kinase; BAX = BCL 2-associated Factor X; GADD45 = Growth Arrest and DNA Damage; HDM 2 = Human double Minute; HPV-E6 = humanes Papillomvirus-Protein E6.

Patienten, die mit dem **Li-Fraumeni-Syndrom** geboren werden, tragen eine **Mutation im p53-Gen** (das Gen trägt die Bezeichnung TP53). So kommt es bei etwa 50 – 70 % der Träger dieser Mutation schon im Kindes- und frühen Erwachsenenalter (bis 30 Jahre) zum Auftreten von diversen Tumoren. Darunter sind sehr häufig Tumoren des Binde- und Knochengewebes (Sarkome), aber auch Brustkrebs, Leukämien, Hirntumoren (Astrozytome), Magen-Darm-Krebs, Eierstockkrebs und Karzinome der Nebennierenrinde. Der funktionelle Ausfall von p53 verhindert die Produktion von p21, GADD45 und BAX, sodass auch Zellen mit DNA-Schäden in die S-

oder M-Phase laufen und vermindert absterben. Damit wächst die Zahl von Zellen mit defekter DNA und die Gefahr einer malignen Entartung ist drastisch erhöht.

Ein Problem besteht in der Diagnostik und Therapie dieser Patienten, denn jede Röntgenuntersuchung oder Chemotherapie setzt DNA-Schäden, im Falle der Chemotherapie sogar gewollt. Diese Schäden werden im Falle eines p53-Defektes nun nicht mehr erkannt, die Chemotherapie ist weniger wirksam.

Ein Defekt des **CHK2-Gens** ruft ähnliche Erscheinungsformen hervor und wird daher auch als **Li-Fraumeni-Syndrom 2** bezeichnet. Das Produkt dieses Gens ist eine Kinase, die ebenfalls von ATM phosphoryliert wird. Ihre Substrate sind p53 sowie Cdc25 (s. S. 368). ■

13.2 Apoptose

Es gibt in jedem vielzelligen Organismus eine fein regulierte Balance zwischen Zellteilung und Zelltod. Die Apoptose (gr. apoptosis, von apo „weg“ und ptosis „Fall“) ist ein aktiver „**programmierter Zelltod**“, bei dem gezielt überflüssig gewordene, toxisch geschädigte, autoaggressive, virusinfizierte oder maligne transformierte Zellen ausgeschaltet werden. Man unterscheidet den extrinsischen vom intrinsischen Auslösemechanismus, die beide über Initiator-Caspasen Effektor-Caspasen aktivieren. Die **intrinsische Kaskade** kann nach DNA-Schäden über **p53, BAX** und der Freisetzung von **Cytochrom c** aus den Mitochondrien ausgelöst werden. Die **extrinsische Auslösung** erfolgt überwiegend über den **FAS-Ligand-Rezeptor-Weg** mit Aktivierung von **Caspasen**. Die Apoptose unterliegt einer strengen Kontrolle bei der gewährleistet wird, dass die betreffende Zelle ohne Schädigung des Nachbargewebes zugrunde geht. Die zelluläre DNA wird mithilfe von Desoxyribonukleasen gespalten und die Zelle zerfällt in membranumschlossene Apoptosekörperchen. Es wird keine Entzündungsreaktion induziert.

Apoptosevorgänge finden sowohl in der Embryonalentwicklung als auch beim Erwachsenen ständig in allen Organen statt. Ein sehr bekanntes Beispiel aus der Embryonalentwicklung ist beim Entstehen der Fingerstrahlen zu beobachten, bei der die Interdigitalhäute durch Apoptose zugrunde gehen. Auch bei der Entwicklung des Gehirns und des Rückenmarks stirbt etwa die Hälfte aller ursprünglich gebildeten Neuronen. Beim Erwachsenen ist die ständige Abschilferung der Enterozyten im Darm, der Abbau der roten Blutkörperchen, die Menstruation und jede Wundheilung mit Apoptosevorgängen assoziiert.

Auslöser der Apoptose können sowohl Krankheitserreger wie Viren, Medikamente z. B. Zytostatika, UV- oder ionisierende Strahlen, Hormone, Wachstumsfaktormangel oder Hypoxie, aber auch infizierte Zellen der Umgebung sein. Somit spielt speziell im **Immunsystem** der programmierte Zelltod eine wichtige Rolle.

So eliminieren zytotoxische T-Zellen virusinfizierte oder entartete Zellen durch die Induktion von programmiertem Zelltod. Fehler in der Apoptoseauslösung können Autoimmunkrankheiten wie z. B. Multiple Sklerose oder Krebserkrankungen auslösen oder fördern.

Die molekularen Details der Mechanismen, die zur Auslösung der Apoptose führen, sind sehr komplex und noch nicht bis ins Letzte erhellt. Sie werden ständig durch neue Erkenntnisse ergänzt. Deshalb werden im Folgenden nur die prinzipiellen Mechanismen der Apoptose erklärt.

13.2.1 Apoptose versus Nekrose

Durch den programmierten Ablauf und die nicht vorhandene Entzündungsreaktion steht die Apoptose in krassem Gegensatz zu einer anderen Form des Zelltodes, der nicht programmierten Nekrose (gr. nekros = Leichnam). Eine Nekrose tritt meist dann auf, wenn der Gewebe- oder Zellschaden so groß ist, dass keine vernünftige Apoptose eingeleitet werden kann. Apoptose und Nekrose lassen sich schon optisch leicht unterscheiden.

Apoptose. Als erstes sichtbares Zeichen setzt ein Schrumpfen der Zelle ein, gefolgt von einer Verdichtung oder Kondensation des Chromatins, die mit einer Fragmentierung der DNA im Zellkern einhergehen kann. Nachfolgend kommt es zur Fragmentierung des Nukleus und zum Zerfall der Zelle in apoptotische Partikel. Die Zelltrümmer werden dann von Makrophagen (Fresszellen) durch Phagozytose vollständig beseitigt (Abb. 13.**4**).

Nekrose. Auslöser sind häufig Schäden durch Ischämie, Traumen oder Detergenzien. Der nekrotische Schaden führt zum Ausfall der zellulären Ionenpumpen, woraus ein Einstrom von Calcium- und Natrium-Ionen resultiert. Der dadurch bedingte osmotische Einstrom von Wasser hat eine Schwellung der Zelle und der Organellen zur Folge, insbesondere der Mitochondrien. Durch die Schwellung wird die Plasmamembran zerstört und als Folge kommt es zu lokalen Entzündungen, da Zytoplasma und Zellorganellen in den Extrazellularraum freigesetzt und Zellen des Immunsystems aktiviert werden. Auch hier müssen die Trümmer durch Makrophagen beseitigt werden (Abb. 13.**4**).

13.2.2 Der intrinsische Weg

Wie oben gesagt, können die Zellen in ihrem Zellzyklus durch **p53** gestoppt werden, um entsprechende DNA-Reparaturen vorzunehmen. Sind jedoch die Schäden am Erbgut so stark, dass Reparaturen nicht mehr oder kaum noch möglich sind, dann erfolgt die p53-vermittelte Einleitung der Apoptose.

Zwei Proteine, das **BAX-** (BAX = BCL 2-associated Factor X) und das **BCL 2-Protein** (BCL= B-Cell Lymphoma), die normalerweise als Komplex an der Außen-

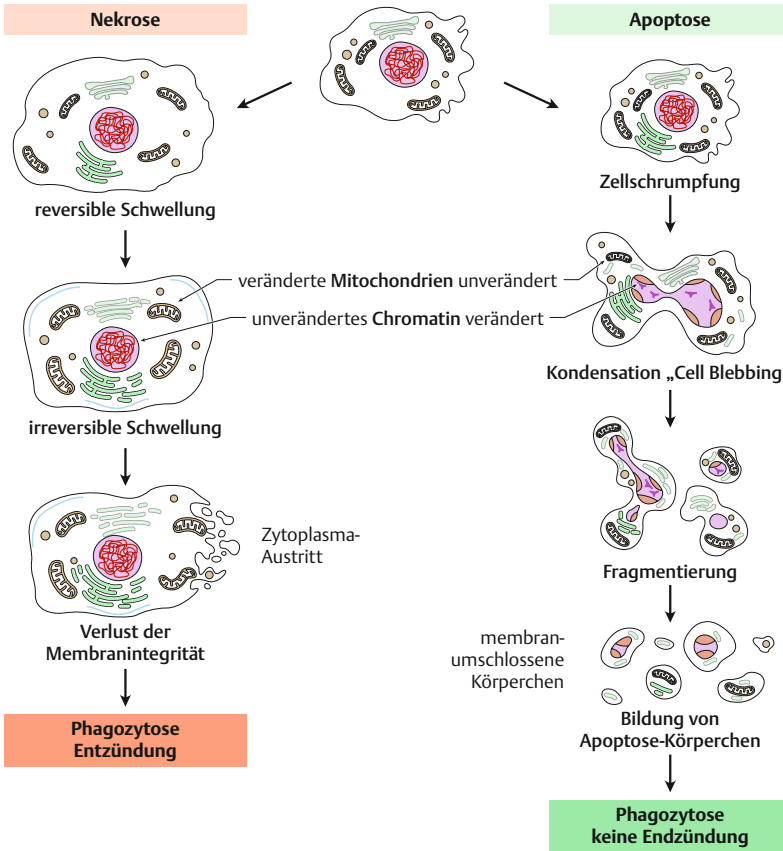


Abb. 13.**4 Morphologische Merkmale der Apoptose und Nekrose.**

membran des Mitochondriums existieren, sind jetzt von weiterer Bedeutung. Beide Proteine gehören der sogenannten **BCL 2-Familie** an, die noch weitere homologe Mitglieder umfasst. Alle Proteine dieser Familie können mehr oder minder miteinander interagieren und sowohl pro-apoptotisch als auch anti-apoptotisch wirken – es kommt auf die Kombination an.

Die Wirkung von p53 auf die Expression der Proteine BAX und BCL 2 ist reziprok:

- Es **stimuliert** die Expression des **pro-apoptotischen BAX-Proteins** und
- **reprimiert** die Expression des **anti-apoptotischen BCL 2-Proteins**.

Damit kommt es zu einem Überschuss an BAX-Protein. BAX fördert nun an der äußeren mitochondrialen Membran zusammen mit anderen Mitgliedern der BCL 2-Familie durch noch nicht genau bekannte Mechanismen die Freisetzung von **Cytochrom c** und weiterer pro-apoptotischer Faktoren wie **Smac** (Second Mitochondria-derived Activator of Caspases) aus den Mitochondrien in das Zytoplasma. Im Zytoplasma bindet Cytochrom c an den Apoptose-aktivierenden Faktor (**APAF-1**) , was eine Konformationsänderung innerhalb von APAF-1 induziert. Dadurch wird eine Proteinbindedomäne in APAF-1 exponiert, die sogenannte CARD (Caspase-Rekrutierungs-Domäne) . Diese kann mit der CARD-Domäne der **Procaspase-9** interagieren, sodass APAF-1 und Procaspase-9 einen Komplex bilden, in dem die autolytische Umwandlung der Procaspase-9 in die **aktive Caspase-9** erfolgt. Dieser Komplex wird auch **Apoptosom** genannt.

Caspasen (**C**ysteinyl-**Asp**artyl-Prote**ase**) sind proteinspaltende Enzyme (Proteasen), die im aktiven Zentrum ein Cystein enthalten und die ihre Substrate bevorzugt hinter Aspartat spalten. Die aktive Caspase-9 spaltet Procaspase-3 und aktiviert diese, was dann eine Caspase-Kaskade mit der Spaltung weiterer Substrate initiiert (Abb. 13.**5**).

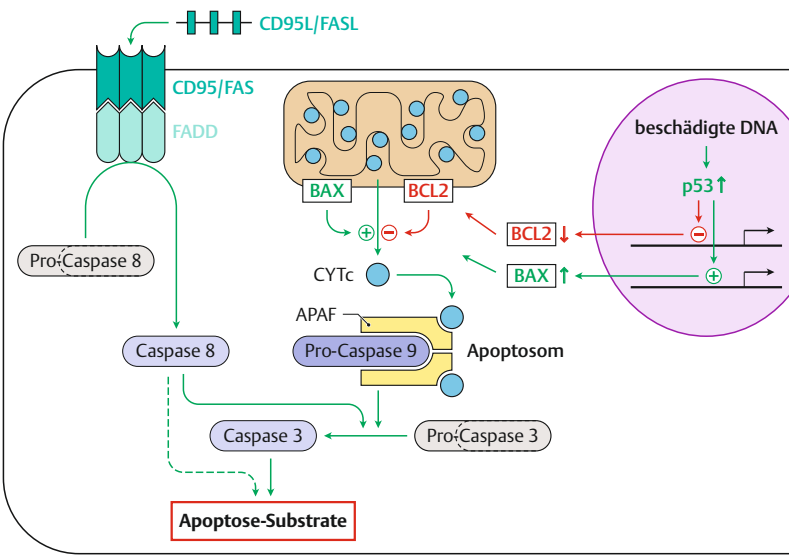


Abb. 13.**5 Zwei Wege führen zur Auslösung der Apoptose.** APAF = Apoptosis activating Factor; BAX = BCL 2-associated Factor X; BCL = B-Cell Lymphoma; CYTc = Cytochrom c; CD95 L/FASL = CD95 (FAS) Ligand; Caspase = Cystein-Protease, die hinter Aspartat spaltet; FADD = FAS-associated Death Domain; FAS = S 7-associated Cell Surface Antigen.

Die **humanen Papillomviren** (HPV), die an der Entstehung von **Warzen**, aber auch maßgeblich an der Entstehung von **Gebärmutterhalskrebs** und anderer Tumoren beteiligt sind, besitzen 2 Proteine, die Produkte des E6- und E7-Gens sind. Diese Proteine können p53 inhibieren und somit eine Reparatur des DNA-Stranges unmöglich machen sowie den Eintritt der Zelle in den programmierten Zelltod verhindern. Damit überlebt eine geschädigte Zelle und deren maligner Entartung wird Vorschub geleistet. ■

13.2.3 Der extrinsische Weg

Der extrinsische Weg beginnt mit der Bindung eines Liganden (**CD95 L/FAS-Ligand**) an einen Rezeptor der **TNF-Rezeptorfamilie** (z. B. CD95/FAS). Diese Rezeptoren nennt man **Todesrezeptoren**, da sie in ihrem cytoplasmatischen Teil eine Todesdomäne (DD = Death Domain) aufweisen. Durch die Ligandenbindung trimerisiert der Rezeptor und seine intrazellulären Todesdomänen bilden eine Struktur aus, an die weitere Adaptermoleküle mit eigener Todesdomäne binden können. Von diesen Adaptermolekülen ist das „FAS-assoziierte Protein mit Todesdomäne“ (**FADD**) von entscheidender Bedeutung.

FADD besitzt neben der DD auch eine **Todeseffektordomäne** (DED = Death Effector Domain). Diese Domäne vermittelt die Rekrutierung von **Procaspase-8**, die mit ihrer eigenen DED an den Komplex bindet. Der so entstandene Komplex aus trimerem CD95/FAS, seinem Liganden und Procaspase-8 wird auch als todesinduzierender Komplex (**DISC** = Death-inducing signaling Complex) bezeichnet, in dem sich Procaspase-8 autokatalytisch aktiviert.

Die so gebildete **aktive Caspase-8** löst dann die **Effektor-Caspase-Kaskade** aus, mit anschließender Aktivierung der Caspase-3 und weiterer Caspasen, vornehmlich Caspase-6 und -7. Dadurch werden, wie auch beim intrinsischen Weg, weitere Caspase-Substrate gespalten (Abb. 13.**5**).

Es sei an dieser Stelle noch bemerkt, dass der extrinsische Weg nicht nur CD95 L/FAS-abhängig ist. Er kann auch durch andere Zytokine, die beispielsweise von T-Lymphozyten sezerniert werden, aktiviert werden, sodass alternativ auch der **TNF-Rezeptor-R1** und **TRADD** (engl.: TNF-R1-associated Protein with Death Domains) die Kaskade auslösen können.

13.2.4 Die gemeinsame Endstrecke und antiapoptotische Proteine

Caspase- und Effektor-Substrate. Momentan sind etwa 300 Proteine bekannt, die durch Caspasen gespalten werden. Dazu gehören vor allem

- Zelladhäsionsproteine,
- Proteine des Kern- und Cytoskeletts,
- Regulatoren des Zellzyklus und der DNA-Synthese, -Degradation und -Reparatur,

- Regulatoren der Transkription und Translation sowie
- Zytokine.

So sind die Effektor-Caspasen, vornehmlich Caspasen-3, -6 und -7, aktiv am Abbau von Lamin (in der Zellkernmembran) und Actin (Teil des Cytoskeletts) beteiligt.

Sie aktivieren aber auch sekundäre Zielproteine wie das **Rb-Protein**, **p21**, **p27** oder die Caspase-aktivierte Desoxyribonuklease (**CAD**). Diese DNase ist an einen Inhibitor (**ICAD**) gebunden, der durch die Caspase 3 gespalten wird, was zu einer Spaltung der DNA zwischen Nucleosomen führt. Das Ergebnis dieser Aktivität kann als sogenanntes „DNA laddering" in der Elektrophorese nachgewiesen werden. Darüber hinaus unterdrücken Caspasen die DNA-Reparatur durch Proteolyse von DNA-Reparatur- und Spleißenzymen und ihren Cofaktoren wie z. B. **PARP** (Poly-ADP-Ribose-Polymerase) und **U1snRNP**.

Gleichzeitig wird das zelluläre Membranlipidmuster verändert, sodass umliegende Phagocyten die entstehenden apoptotischen Partikel erkennen und eliminieren können.

Antiapoptotische Proteine. Die wichtigsten Proteine für die Unterdrückung der Apoptose sind die antiapoptotischen Mitglieder der **BCL2-Familie** (BCL 2 und BCL-xL) und die **IAPs** (engl.: Inhibitor of Apoptosis Proteins). Die humane IAP-Familie umfasst derzeit acht Proteine, von denen **XIAP**, **c-IAP-1** und **c-IAP-2** die Caspasen-3 und -7 sowie die Procaspase-9 hemmen. Das Protein **Survivin** inhibiert die Caspasen-3, -7 und -9.

Die Wirkung der IAPs ist streng kontrolliert. So wird die Wirkung der antiapoptotischen Proteine XIAP und anderer IAPs durch **Smac** (engl. Second mitochondria-derived Activator of Caspases) und die Serin-Protease **Omi/HtrA2** antagonisiert, wodurch wiederum die Aktivierung des APAF/Cytochrom-c-Komplexes und der Caspase-3 ermöglicht wird. Einen Hinweis darauf, dass in unseren Zellen noch Teile ursprünglich prokaryontischer Proteine überdauern, ist die enge Verwandtschaft von Omi/HtrA2 mit der bakteriellen Hitzeschock-Protease HtrA2.

Weiter stromaufwärts liegen die Proteinkinase B (Alternativbezeichnung: Akt), z. B. in Zusammenhang mit Rezeptoren der Trk-Familie, die bei Neurotrophinen wichtig sind, und Transkriptionsfaktoren der FOXO-Familie sowie der Transkriptionsfaktor NF-κB. Diese Signalwege spielen eine Rolle beim quasi „passiven" Auslösen des extrinsischen Wegs durch Wachstumsfaktorentzug. Jedoch sind die Übergänge zwischen diesen und dem CD95 L/FAS-vermittelten Weg fließend, noch nicht in jedem Detail bekannt und daher Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten.

13.3 Replikation der DNA

Die Replikation oder Reduplikation beschreibt die Vervielfältigung des Erbinformationsträgers DNA einer Zelle nach einem semikonservativen Prinzip. Dabei handelt es sich in der Regel um eine **exakte Verdoppelung** der DNA. Die Replikation wird normalerweise nur in einer bestimmten Phase des Zellzyklus angestoßen, der S-Phase, also vor einer Mitose. Die Replikation des Kerngenoms der eukaryontischen Zellen findet **bidirektional** statt. Man unterscheidet die **Initiationsphase**, die **Elongationsphase**, in der die eigentliche Vervielfältigung vonstatten geht, und die **Terminationsphase**, in der die Replikation beendet wird.

In der **S-Phase** des Zellzyklus wird das genetische Material unserer Zellen dupliziert, damit es in der Mitose zu gleichen Anteilen auf die Tochterzellen verteilt werden kann.

Die Replikation der DNA beruht auf einem semikonservativen Mechanismus. Das bedeutet, dass der Original-DNA-Doppelstrang geöffnet wird und beide Teilstränge gleichzeitig als Vorlage für die Replikation zweier neuer Stränge dienen. Dabei dient die Basensequenz des alten Stranges als Vorlage (**Template**) zur Synthese eines **komplementären** neuen Stranges. Der neu replizierte Strang lagert sich dann mit dem alten DNA-Strang entsprechend der Watson-Crick-Basenpaarung zusammen. Somit erhält also jede Tochterzelle nach der Replikation einen DNA-Strang, der jeweils zur Hälfte aus einem alten und einem neu replizierten Anteil besteht.

Ausnahmen von diesem semikonservativen Mechanismus findet man in einigen Mitochondrien sowie bei Viren und in Bakterien-Plasmiden, bei denen die DNA auch als Einzelstrang vorliegt.

Um die DNA unserer Zellen erfolgreich replizieren zu können, müssen zunächst einige Grundvoraussetzungen geschaffen sein. Neben den **Desoxynukleotiden** und dem Spurenelement **Magnesium** muss eine ganze Maschinerie von **Enzymen** vorhanden sein, die folgende Aufgaben hat:

- den Ausgangspunkt der Replikation zu erkennen,
- den verwundenen, helikalen DNA-Doppelstrang zu entwinden,
- die beiden Stränge zumindest partiell voneinander zu trennen und dann
- die Desoxynukleotide einzubauen und miteinander zu verknüpfen.

Diese Aufgaben werden von Ori-Bindungsproteinen, den Entwindungs- und Entspannungsproteinen und den DNA-Synthese-Enzymen vorgenommen (Abb. 13.**6**).

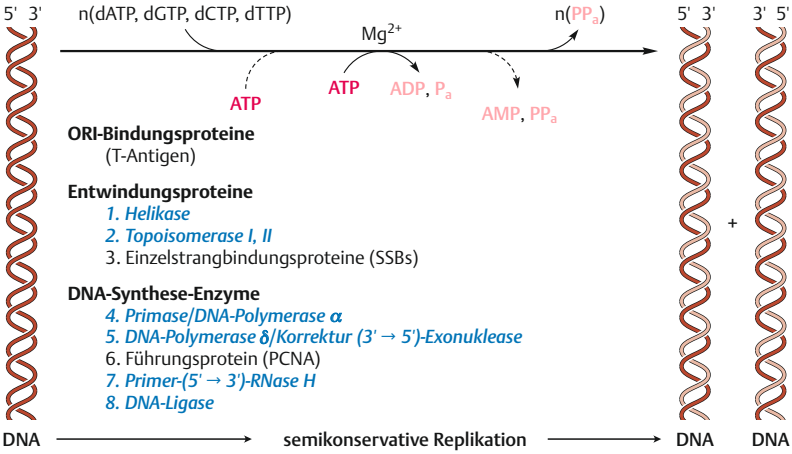


Abb. 13.**6 Voraussetzungen für die semikonservative Replikation von DNA.**

13.3.1 Die Initiationsphase

13

Da die helikale DNA nicht wie ein Reißverschluss linear geordnet ist, sondern durch die Histone und andere Proteine superhelikale Strukturen bildet, ist der Replikationsursprung nicht ohne Weiteres zugänglich. Die DNA muss an diesen Stellen zunächst entwunden werden. Dabei entsteht eine zunehmende Verdrehung an einer anderen Stelle der DNA. Solchen Torsionsspannungen wirken sogenannte **Topoisomerasen** entgegen, sie „entknäulen" die DNA während des gesamten Replikationsvorgangs. Man unterscheidet bei Eukaryonten 4 Topoisomerasen, wovon Typ I und II die wichtigsten sind:

- **Typ I:** Diese Topoisomerasen erzeugen Einzelstrangbrüche, entwinden die DNA ohne ATP-Verbrauch und verschließen die Strangbrüche bei ihrer Ablösung von der DNA.
- **Typ II:** Sie erzeugen einen DNA-Doppelstrangbruch, sodass ein anliegender Helix-Teil durch die gebildete Lücke schlüpfen kann und dabei entwunden wird, bevor die Lücke in der DNA wieder verschlossen wird. Diese Typ-II-Topoisomerasen benötigen ATP.

Topoisomerasen kommen auch in Bakterien vor.

Hemmstoffe der prokaryonten Topoisomerasen stellen eine wichtige Klasse von Antibiotika dar, die oft auch mit dem Namen **Gyrase-Hemmer** bezeichnet werden. Wichtige Vertreter sind Ciprofloxacin und Nalidixinsäure. ■

Ori und ORC. Am Replikationsursprung auf der DNA (**Ori**, für engl.: Origin of Replication) werden zu Beginn die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basen der beiden Einzelstränge aufgetrennt. Bei E. coli ist der Ori relativ gut definiert, oriC umfasst 250 bp mit verschiedenen funktionalen Elementen. Bei den Eukaryonten **–** also auch beim Menschen – gibt es mehrere Origins, die weniger gut aufgeklärt sind. Man geht davon aus, dass große Bereiche der DNA, sogenannte **Replikationszentren**, als mögliche Startpunkte für die Replikation dienen können. Dabei enthalten die Origins der Eukaryonten vermutlich eine sogenannte Konsensussequenz (Ähnlichkeitssequenz), die auch ARS-Elemente genannt werden. Diese Origins werden durch einen **Origin-Erkennungskomplex** (**ORC**, origin recognition complex) markiert. Dieser Komplex wird später wieder entfernt. Der Vorteil mehrerer Origins liegt bei einem großen Genom darin, dass weniger Zeit benötigt wird, um die gesamte DNA zu replizieren.

Strangöffnung. Der ORC löst die Beugung der DNA zu einer **haarnadelähnlichen Struktur** aus, die an bestimmten Sequenzen entwunden wird. Bei E. coli sind das 13 bp lange A- und T-reiche Sequenzen, die weniger Stapelkräfte ausbilden. Dieser Vorgang wird von **DNA-Helikasen** unter ATP-Verbrauch katalysiert. Dadurch entsteht die **Replikationsgabel**, deren Einzelstränge durch **SSBs** (engl.: Single-Strand-binding Protein) auseinandergehalten und stabilisiert werden. Dabei wird ein Bereich von ca. 60 Nukleotiden abgedeckt. Die SSBs arbeiten als Tetramere. Beim Menschen findet man das **SSB2** und das **SSB3** im Zellkern. Mitochondrien haben für ihre DNA-Replikation ein eigenes mitochondrielles SSB.

Priming. Nachdem nun die Stränge geöffnet sind, erfolgt das sogenannte Priming (Vorbereitung) der eigentlichen Replikation. Diese Aufgabe wird von einer **Primase** übernommen, die aus der kleinen katalytischen Primaseuntereinheit (PriS) und der großen nicht katalytischen Primaseuntereinheit (PriL) besteht. Der aus Helikase, SSB und Primase gebildete Komplex wird daher auch als **Primosom** bezeichnet. Die Primase ist eine RNA-Polymerase. Sie synthetisiert ein etwa 10 Nukleotide langes RNA-Startmolekül, den **Primer**, dessen Sequenz komplementär zum jeweiligen DNA-Einzelstrang ist. In Eukaryonten besteht die Primase aus zwei Untereinheiten und bildet einen Komplex mit der **DNA-Polymerase α** (Tab. 13.**1**), bei Prokaryonten ist sie ein eigenständiges Protein mit dem Namen DnaG. Die Primersynthese erfolgt an beiden Einzelsträngen (Abb. 13.**7**).

Dabei ergibt sich ein Problem: Die Verknüpfung von Desoxynukleosidtriphosphaten über Phosphodiesterbindung funktioniert nur dann, wenn eine freie 3'-OH-Gruppe an der Pentose eines Nukleotids oder einer Nukleinsäure vorhanden ist (S. 330). Betrachtet man nun die beiden DNA-Einzelstränge, die sich an der Replikationsgabel gebildet haben, dann fällt auf, dass beide Stränge gemäß der doppelhelikalen Struktur entgegengesetzt oder antiparallel orientiert sind. Dabei wird der neu synthetisierte DNA-Einzelstrang als **Leitstrang**, Vorwärts- oder kontinuierlicher Strang (engl.: Leading Strand) bezeichnet, der – ausgehend von der

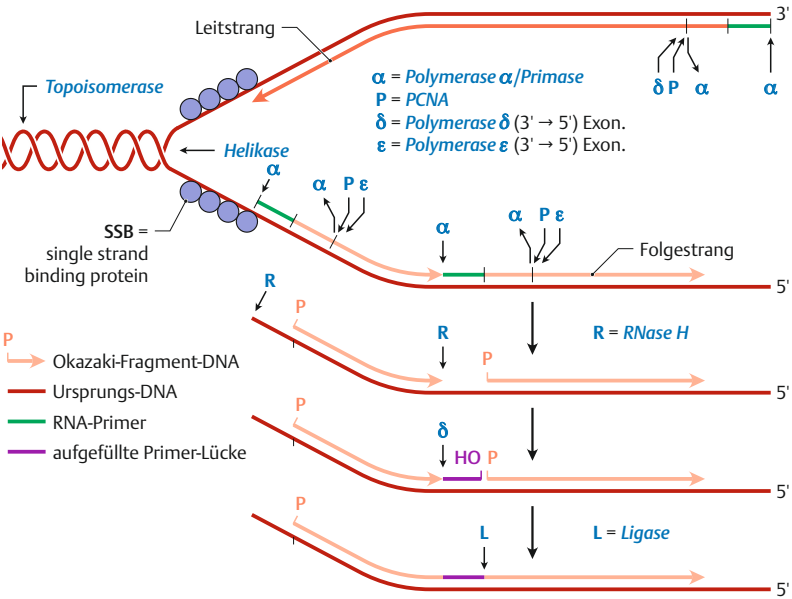


Abb. 13.**7 DNA-Replikation in Eukaryonten.** Erklärung siehe Text.

Tab. 13.**1 DNA-Polymerasen bei eukaryotischen Zellen**

DNA-Pol	katalytische Untereinheit	andere Untereinheiten	3'-5'-Exonuklease	Hauptfunktion
α	180 kDa	86 kDa 58 kDa 48 kDa	nein	Komplex mit Primase PriS und PriL; Synthese kurzer DNA-Stücke
β	40 kDa	keine	nein	Reparatur von DNA
γ	125 kDa	50 kDa	ja	mitochondriale DNA-Replikation
δ	125 kDa	53 kDa	ja	Replikation, Reparatur
ε	200 kDa	mehrere	ja	Replikation, Reparatur

Die Polymerasen η, ι, κ und Rev1 sind sogenannte Y-DNA-Polymerasen, die Pol ζ ist eine DNA-Polymerase der B-Familie. Diese Polymerasen übernehmen Funktionen nach DNA-Schädigungen. Weitere Polymerasen umfassen die θ-, λ-, φ-, σ- und μ-Polymerase, über deren spezielle Aufgaben bisher nicht viel bekannt ist.

Bewegungsrichtung der Replikationsgabel – kontinuierlich in 5'-3'-Richtung synthetisiert wird. Der andere Einzelstrang wird dementsprechend als **Folgestrang**, Rückwärts- oder diskontinuierlicher Strang (engl.: Lagging Strand) bezeichnet. Synthetisiert die Primase nun die entsprechenden Primer, dann muss am

3'-Ende des Führungsstranges lediglich **ein** komplementärer Primer gebildet und angelagert werden. Dieser Primer bildet quasi das 5'-Ende des neuen Stranges und dessen letzte 3'-OH-Gruppe erlaubt im Folgenden einen kontinuierlichen Einbau von dNTPs. Diese Kontinuität ist am Folgestrang nicht möglich. Deshalb werden mit Fortschreiten der Replikationsgabel an verschiedenen Stellen des Folgestranges Primer gebildet und angelagert, sodass mehrere freie 3'-OH-Enden entstehen (Abb. 13.**7**).

13.3.2 Die Elongationsphase

Nach der Initiation mit entsprechendem Priming beginnt die Elongationsphase. Nachdem die Primasen die Primer gebildet haben, werden diese durch die assoziierte **DNA-Polymerase α** (**DNA-Pol α**) verlängert.

Neben der DNA-Polymerase α gibt es noch weitere DNA-Polymerasen bei Eukaryonten, die sich teilweise in ihren Funktionen und Zusammensetzung unterscheiden. Bisher hat man bei Eukaryonten 15 DNA-Polymerasen gefunden, die Merkmale einiger dieser Polymerasen sind in Tab. 13.**1** dargestellt. Die Hauptrolle bei der Strangverlängerung scheinen dabei die DNA-Polymerase δ und ε zu spielen. Viele Polymerasen haben zusätzlich noch weitere Enzymfunktionen. Manche Polymerasen verfügen über eine Korrekturlesefunktion (engl. proof reading), d. h. sie sind in der Lage, den Einbau eines unpassenden Nukleotids zu erkennen und dieses anschließend wieder aus der DNA zu entfernen. Man bezeichnet diese Fähigkeit als **3'→5'-Exonuklease-Aktivität**. Einige Polymerasen besitzen auch eine 5'→3'-Exonuklease-Aktivität. Diese ermöglicht den Abbau eines bestehenden DNA- oder RNA-Stranges, der bereits mit dem Matrizenstrang gepaart ist. Die bakterielle DNA-Polymerase I ist z. B. mit einer 5'→3'-Exonuklease-Aktivität ausgestattet, die zum Abbau der RNA-Primer (s. u.) eingesetzt wird.

DNA-Pol-δ, PCNA und RFC. Nach etwa 20 Nukleotiden wird die Funktion der Pol α durch die **DNA-Pol δ** übernommen. Die Funktion der DNA-Pol δ bei der Replikation kann durch die DNA-Pol ε unterstützt werden, die für ihre Funktion kein PCNA und RFC (s. u.) benötigt.

Die Funktion der Polymerase wird durch das Protein **PCNA** (engl.: Proliferating Cell nuclear Antigen) unterstützt, das vor der Polymerase einen Ring bildet. Dabei legen sich 3 PCNA-Proteine als Klammer um die DNA. Hilfe erhält PCNA durch ein weiteres Protein, den **Replikationsfaktor C** (**RFC**) . Die Expression von PCNA steht unter der Kontrolle von E2F, hier wird noch einmal die Verbindung der Replikation zum Zellzyklus klar.

Okazaki-Fragmente. Wir haben gesehen, dass am Leitstrang nach 1-maligem Priming bis zur Replikationsgabel durchgehend repliziert werden kann. Am **Folgestrang** ist dies nicht möglich. Hier wird auch in 5'– 3'-Richtung, aber entgegen der Bewegungsrichtung der Replikationsgabel bis zum Ende des entwundenen DNA-Abschnitts synthetisiert. Der Polymerasekomplex läuft dabei weiter in die andere

Richtung, nämlich hinter der Helikase her. So werden weitere Teile der DNA entwunden, an die die Primase erneut einen Primer setzt. Von dort aus beginnt die Polymerase ein neues DNA-Stück zu synthetisieren, bis sie auf das 5'-Ende des zuvor gebildeten kurzen Fragments stößt. Dieser Vorgang wiederholt sich mehrmals und diese repetitiv gebildeten kurzen Abschnitte aus DNA und RNA heißen nach ihrem Erstbeschreiber Okazaki-Fragmente. Sie sind bei Eukaryonten ungefähr 100 – 200 bp lang. Da die Verdoppelung am Führungsstrang kontinuierlich, am Folgestrang mit Unterbrechungen verläuft, spricht man auch von einer **semidiskontinuierlichen Verdoppelung**.

Da die Polymerasekomplexe der Helikase folgen, kann man sich nun vorstellen, dass am Folgestrang entsprechend eine Schlaufe gebildet werden muss, damit an beiden Strängen gleichzeitig polymerisiert werden kann. Tatsächlich gibt es gut belegte Hinweise, dass der Bereich zwischen Primase und dem letzten Okazaki-Fragment als eine Schleife verdreht wird (Abb. 13.**8**). Ist die Synthese an dieser Schleife beendet, wird diese unter Mitwirkung von Topoisomerasen wieder aufgelöst.

Entfernung der Primer. Die bis dahin gebildeten Stränge enthalten immer noch die RNA-Anteile der Primer, und im Folgestrang befinden sich Lücken zwischen den Okazaki-Fragmenten. Zuerst werden die RNA-Stücke abgebaut. Das übernimmt zunächst eine **RNase H**, die die RNA-Primer entfernt, die **DNA-Polymerase δ** füllt dann die entstandenen Lücken auf. Anschließend werden die Lücken zwischen den Okazaki-Fragmenten ATP-abhängig durch die **DNA-Ligase** geschlossen, indem sie die Phosphodiesterbindungen zwischen dem 3'-Ende des einen zum 5'-

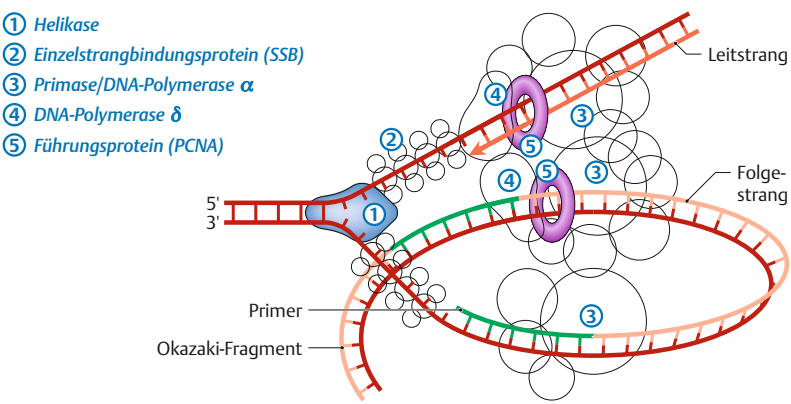


Abb. 13.**8 Schlaufenbildung am Folgestrang.** Da die Polymerasekomplexe der Helikase folgen, muss am Folgestrang eine Schlaufe gebildet werden, um an beiden Strängen gleichzeitig polymerisieren zu können.

Ende des anderen DNA-Stückes knüpft. Das 5'-Phosphat-Ende der DNA wird hierbei durch Anheftung eines AMP aktiviert.

13.3.3 Die Terminationsphase

Bei E. coli gibt es bestimmte Sequenzabschnitte, die als Signal fungieren, um die Replikation zu beenden. Bei Eukaryonten ist das durch die lineare Struktur der DNA nicht nötig, die Replikation bricht automatisch am Ende der DNA ab. Hierbei ergibt sich allerdings das sogenannte Endreplikationsproblem.

Endreplikationsproblem. Da die DNA-Polymerase immer einen RNA-Primer mit einem freien 3'-OH-Ende benötigt, der nach erfolgreicher Synthese durch die RNase H abgebaut wird, entstehen an den Enden der Chromosomen (Telomere, s. Kap. 12.2, S. 355) Lücken, die nicht geschlossen werden können, da kein freies 3'-OH-Ende vorhanden ist. Somit verkürzen sich bei jeder Replikation mit Folgestrangmechanismus die 5'-Enden der Telomere (Abb. 13.**9**).

Die Telomere bestehen aus hintereinander liegenden und sich wiederholenden Sequenzen mit der Basenfolge 5'-TTAGGG-3', die keine Geninformation trägt. Daher ist ein Verlust bis zu einer gewissen Länge nicht von großem Nachteil.

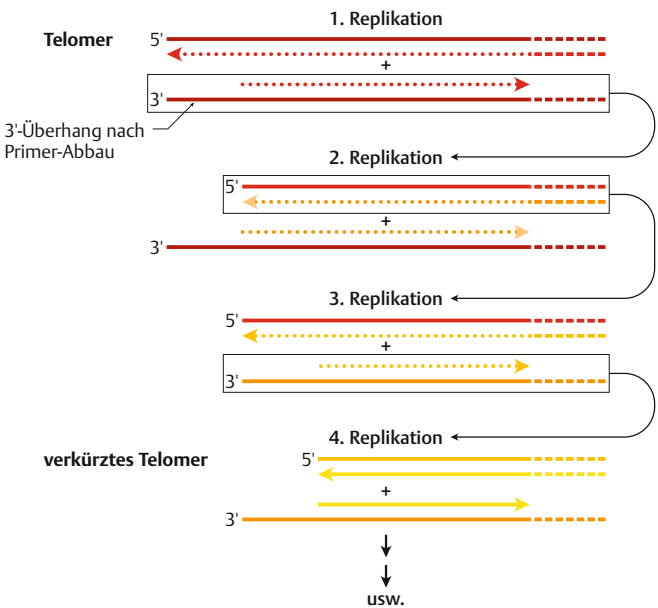


Abb. 13.**9 Verkürzung der 5'-Enden bei der Replikation.** T = Telomer.

Bei Menschen beträgt die **Telomerlänge** etwa **10 kb**, nach etwa 50 – 100 Zellteilungen kann eine Länge von ca. 4 – 6 kb erreicht werden. Wird der Verlust größer, wird die DNA instabiler und die Ruhephase oder Apoptose wird eingeleitet. Nicht ohne Grund wird daher die Länge der Telomere in Verbindung mit dem Alterungsprozess gebracht, denn Zellteilung kann nicht unbegrenzt häufig ablaufen und ist durch die Telomerlänge eingeschränkt. Je kürzer die Telomere sind, desto seltener können sich Zellen teilen und erneuern. Die Begrenzung der Zellteilungen bezeichnet man als **Hayflick-Limit**.

Telomerasereaktion. Das Problem der Endreplikation wird in einigen Zellarten durch das Enzym Telomerase umgangen. Es besteht aus einem **Protein-** (**TERT**) und einem **RNA-Anteil** (**TR**). Die Telomer-RNA weist einen Abschnitt auf, der zu den Telomer-DNA-Repeats komplementär ist. Das Enzym ist eine reverse Transkriptase (s. auch Kap. 17.4, S. 469), die ihre eigene RNA als Matrize für die Bildung von DNA verwendet. Das Enzym verlängert auf diese Art und Weise die Telomere:

- Zunächst paaren die Basen des überstehenden Telomers mit einem Teil der komplementären Telomerase-RNA.
- Danach werden Desoxynukleotide an das 3'-Ende der Telomer-DNA synthetisiert, die komplementär zur Telomerase-RNA sind.
- Nachdem auf diese Weise eine neue Telomereinheit entstanden ist, löst sich die Telomerase, lagert sich an eine weiter außen liegende repetitive Sequenz des verlängerten Telomer-Endes an und der Vorgang kann von Neuem beginnen (Abb. 13.**10**).

Am Ende der TERT-Reaktion wird die Telomerase-Reaktion mithilfe der Proteine **TRF-1** und **POT-1** gestoppt. Die überstehenden Einzelstrangenden werden umgeklappt, wodurch die Chromosomenenden „verschlossen“ werden. Damit kommt den Telomeren eine weitere wichtige Eigenschaft zu: Sie bilden eine Art **Schutzkappe**, die die Chromosomen vor Enzymschäden und vor „Verkleben“ bewahrt. Chromosomen sind nur dann stabil, wenn ihre Enden diese Schutzkappen aufweisen. Wäre dies nicht der Fall, würde sich ein Chromosom aufgrund seiner „klebrigen“ Enden an ein anderes anlagern oder von Enzymen zerstört werden.

Die Aktivität der Telomerase ist in den meisten normalen Zellen nicht nachweisbar, sondern nur in **Keimzellen** und **Stammzellen**. Darüber hinaus wird die Telomerase häufig in Krebszellen aktiviert und hilft ihnen dabei, sich unendlich oft zu teilen und im Körper zu wuchern.

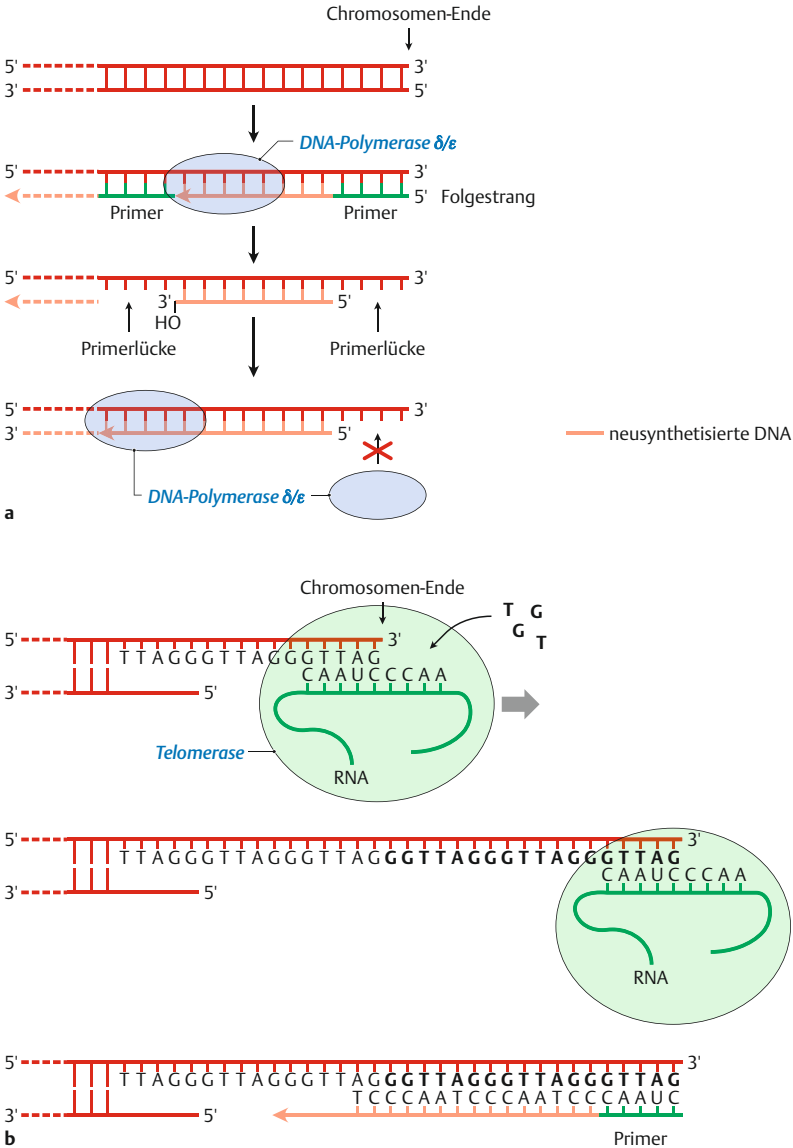


Abb. 13.**10 Telomerase-Reaktion. a** Endreplikationsproblem. **b** Lösung durch Telomerase-Reaktion. Einzelheiten s. Text (aus: Poeggel G, Kurzlehrbuch Biologie. Thieme, 2009).

13.4 Mutationen und DNA-Reparatur

Als Mutation wird eine Veränderung im genetischen Material (Genotyp) bezeichnet. Sie verändert die in der DNA gespeicherte Information und damit einzelne Merkmale, also den Phänotypen. **Keimbahnmutationen** betreffen Eizellen oder Spermien und sind von einer Generation zur nächsten übertragbar. **Somatische Mutationen** sind Mutationen in den übrigen Körperzellen und werden nicht vererbt. Sie können spontan oder durch exogene Mutagene bedingt oder verstärkt werden. Dadurch ist es möglich, dass normale Körperzellen in Krebszellen umgewandelt werden (**maligne Transformation**). Mutationen können während des Einbaus der Desoxyribonukleotide in die replizierende DNA entstehen (endogen) oder als Reaktionen auf von außen (exogen) auf die Basen wirkende Substanzen. Prinzipiell können DNA-Schäden repariert werden. Dabei sind die fehlerkorrigierenden Reparaturen von den nicht korrigierenden Mechanismen zu unterscheiden.

Eine Veränderung im genetischen Material (Genotyp), die auch die in der DNA gespeicherte Information und damit ein Merkmal (Phänotyp) verändert, nennt man Mutation (lat. Mutatio: Veränderung). Vom genetischen Aspekt her werden 2 Arten unterschieden:

- **Keimbahnmutationen** betreffen Eizellen oder Spermien und werden von einer Generation zur nächsten übertragen.
- **Somatische Mutationen** treten in allen Körperzellen mit Ausnahme der Keimzellen auf. Sie haben daher auch nur Auswirkungen auf die Zellen und das Gewebe, in dem sie auftreten. Somatische Mutationen werden nicht vererbt. Sie können spontan oder durch exogene Mutagene wie radioaktive Strahlung oder Umweltgifte entstehen. Dadurch ist es möglich, dass normale Körperzellen in Krebszellen umgewandelt werden (**maligne Transformation**).

13.4.1 Mutationstypen

Betrachtet man die Ebene der Basen, kann zwischen **Punkt-** und **Leserastermutationen** unterschieden werden. Bei der Punktmutation wird lediglich eine Base im genetischen Code mutiert. Dabei wird eine Base entweder durch Austausch (Substitution), Insertion oder Deletion verändert (Abb. 13.**11**).

Substitution. Bei der Substitution unterscheidet man:

- **Transition**: Substitution einer Purin- gegen eine andere Purinbase bzw. einer Pyrimidin- gegen eine andere Pyrimidinbase.
- **Transversion**: Substitution einer Purin- gegen eine Pyrimidinbase oder umgekehrt.

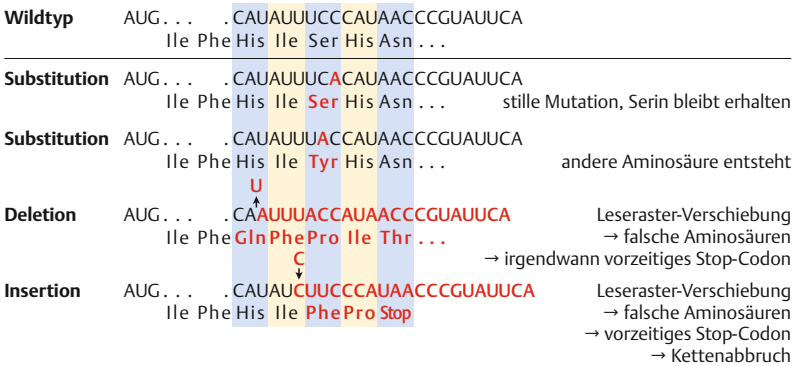


Abb. 13.**11 Mutationen.**

Hierbei kann es sich entweder um eine **Missense-Mutation** (sinnverändernde Mutation) handeln, bei der ein Codon entsteht, das für eine andere Aminosäure codiert, oder um eine **Nonsense-Mutation**, bei der ein Stopp-Codon entsteht. Es können auch **stille** (**stumme**) **Mutationen** auftreten, bei der Codons entstehen, die für die gleiche Aminosäure codieren. Der stillen Mutation sehr ähnlich ist die **neutrale Mutation**, bei der das neu entstandene Codon zwar eine andere Aminosäure kodiert, die aber der ursprünglichen chemisch sehr ähnlich ist.

13

Beispiel: Wenn das Codon AAA zu AGA mutiert, wird anstelle von Lysin die Aminosäure Arginin kodiert. Diese ist ebenso basisch, daher wird durch eine solche Mutation die Funktion des Proteins häufig nicht oder wenig beeinträchtigt.

Deletion. Ebenso kann eine Base verloren gehen, d. h. deletiert werden. Unter Deletionen verstehen wir aber nicht nur den Verlust einer Base, sondern fassen darunter auch den Verlust mehrerer oder auch großer Sequenz- bzw. Chromosomenabschnitte zusammen. In jedem Fall kann eine Deletion zu einer **Verschiebung des Leserasters** führen (Abb. 13.**11**).

Dabei kann im Sinne einer **„Out of Frame"-Deletion** das Leseraster so verschoben werden, dass ein verändertes Protein ab der Deletionsstelle entsteht, oder es kann im Rahmen einer **„In-Frame"-Deletion** das Leseraster so erhalten bleiben, dass ein Protein mit fehlenden Aminosäuren entsteht. Dies geschieht dann, wenn die Anzahl der deletierten Basenpaare durch 3 teilbar ist: Fehlen 9 zusammenhängende Basenpaare, so fehlen 3 aufeinanderfolgende Aminosäuren im Protein.

Translokation. Sehr häufig findet man auch **Verlagerungen** von Chromosomenabschnitten durch Deletion an einem Chromosom und Anlagerungen dieses Abschnittes an ein anderes. Diese als Translokationen bekannten Mutationen beein-

flussen dann nicht nur ein, sondern in den meisten Fällen mehrere Gene. Sie spielen eine Rolle bei der Entstehung einiger Krebserkrankungen (s. S. 486).

Insertion. Bei der Insertion kommt es durch den Einbau von Sequenzen in die DNA meistens auch zu einer **Leserasterverschiebung**. Dies geschieht nicht, wenn ganze Tripletts eingebaut werden, dann entstehen Proteine mit zusätzlichen Aminosäuren, das Leseraster nach der Insertion bleibt erhalten.

Mutationen außerhalb codierender Bereiche. Eine Mutation kann nicht nur zur veränderten Aminosäuresequenz eines Proteins führen, sondern kann auch die gesamte Struktur eines Gens verändern und deshalb weit größere Auswirkungen haben. Dies gilt insbesondere dann, wenn Mutationen innerhalb von Introns oder am Intron-Exon-Übergang das Splicing verändern und wenn Mutationen in Kontrollregionen von Genen (Promotor, Enhancer) auftreten, die die Transkription und letztendlich die Expression der Gene beeinflussen.

13.4.2 Die funktionellen Konsequenzen

Sehr häufig unterscheidet man Mutationen auch nach ihrer funktionellen Konsequenz. So kann ein verändertes Protein oder nur die vermehrte oder verminderte Expression eines Gens zu einem Funktionsverlust (**Loss of Function**) oder einem Funktionsgewinn (**Gain of Function**) führen, die für die Zelle entweder letal, konditionell letal oder ohne Auswirkungen sind.

- Von **letalen Mutationen** sprechen wir, wenn deren Auftreten einen Organismus töten.
- Von **konditionell letalen** Mutationen, sprechen wir, wenn deren Auswirkungen nur unter bestimmten Bedingungen (Wachstumsfaktoren) oder in bestimmten Entwicklungsphasen für den Organismus tödlich sind.

Loss-of-Function-Mutationen. Bei diesen Mutationen gehen ursprüngliche Protein- bzw. Genfunktionen verloren. Sehr häufig sind Loss-of-Function-Mutationen rezessiv, d. h. wenn sie nur ein Allel (S. 356) betreffen, kann die normale Funktion vom intakten zweiten Allel übernommen werden. Ist eine Mutation auf beiden Allelen anzutreffen und mit einem kompletten Funktionsverlust behaftet, dann spricht man auch von einem **Nullallel** oder einem **amorphen Allel**. Bleibt ein Teil der Wildtypfunktion erhalten, bezeichnet man dies auch als **hypomorphes Allel**.

Gain-of-Function-Mutationen. Hierbei wird durch die Mutation eine neue Protein- bzw. Genfunktion erworben. Man spricht von einer **dominanten Mutation**, wenn eine Gain-of-Function-Mutation in nur einem Allel einen komplett neuen Phänotyp hervorruft. Wenn aber die Mutation auf beiden Allelen, also homozygot,

vorhanden sein muss, um den Phänotyp auszuprägen, liegt eine rezessive Gain-of-Function-Mutation vor.

Neutrale und stille Mutationen. Neben diesen Mutationen muss man die neutralen von den stillen Mutationen unterscheiden:

- **Neutrale Mutationen** haben einen veränderten Phänotyp, aber keine Fitnesskonsequenzen.
- **Stille Mutationen** sind Mutationen, die keinerlei sichtbare Folgen für den Organismus haben. Solche Mutationen sind oft die Ursache dafür, dass es beim Menschen (und innerhalb anderer Arten) verschiedene Gene gibt, die sich nur durch kleine Mutationen (Variationen) unterscheiden, aber sonst die gleiche Information verschlüsseln. Einzelne Individuen unterscheiden sich dann in der Variation ihrer Gene. Diese Unterschiede werden als **Polymorphismen** bezeichnet und können diagnostisch genutzt werden, um Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Individuen abzuleiten oder um eine durchschnittliche Mutationsrate abzuschätzen.

13.4.3 DNA-Reparatur

Man kann sich leicht vorstellen, dass bei der Replikation durch fehlerhaften Nukleotideinbau auch falsche Basenpaarungen entstehen und dass darüber hinaus die DNA unserer Zellen vielen Angriffen von außen (exogen) und innen (endogen) ausgesetzt ist. Insbesondere beeinflussen das zelluläre Milieu, toxische Substanzen oder ultraviolette und ionisierende Strahlen die DNA ständig. Dabei hat die DNA verschiedene chemische Reaktionsmöglichkeiten: Sie kann an den Basen, an den Pentosen, an den Phosphaten und zwischen den Basen (Interkalation) reagieren. Dabei werden im Wesentlichen 4 Reaktionen unterschieden:

- Alkylierungsreaktionen
- Oxidationen
- Hydrolysen (alkalisch und sauer)
- Aktivierung durch energiereiche Strahlung

Oft können die entstandenen Reaktionsprodukte ein korrektes Basenpaar ausbilden. Wenn die genetische Information erhalten bleiben soll, muss **jeder** DNA-Schaden repariert werden.

Nach Falscheinbau. Bei der Replikation werden immer wieder falsche Nukleotide durch die Polymerasen eingebaut. Diese Fehler werden jedoch sofort durch eine „Korrekturfunktion“ (engl.: Proof-reading Activity) der DNA-Polymerasen (Tab. 13.**1**) behoben. Die für die Replikation wichtigen DNA-Polymerasen weisen nämlich zusätzlich zu ihrer Polymerase-Aktivität auch noch eine 3'-5'-Exonuklease-Aktivität auf, mit der sie unmittelbar fehlerhaft eingebaute Basen beseitigen können. Anschließend kann die Synthese weiter fortgesetzt werden.

Nach Basenmodifikationen. Darüber hinaus verfügen unsere Zellen über ein komplexes Exzisionsreparatursystem, das es ermöglicht, größere Bereiche mit chemisch veränderten und falsch gepaarten Basen auszuschneiden. So sind **Desaminierung** und **Depurinierung** von Basen spontane chemische Reaktionen, die bis zu mehrere 100-mal pro Tag und Zelle auftreten.

Bei der **Desaminierung** von Adenin-, Guanin- und Cytosinnukleotiden wird die jeweilige Aminogruppe hydrolytisch entfernt und die resultierende Base (Adenin → Hypoxanthin; Cytosin → Uridin; Guanin → Xanthin; Methylcytosin → Thymin) löst bei der nächsten DNA-Replikation den Einbau entsprechend abweichender Desoxynukleotide aus.

Durch einen hydrolytischen Angriff an der glykosidischen Bindung zwischen Base und Ribose können auch **Depurinierungen** entstehen, bei denen eine vollständige Purinbase aus dem DNA-Strang entfernt wird. **Depyrimidierungen** können ebenfalls spontan auftreten, sie resultieren aber häufiger aus dem Reparaturprozess, der sich an die Desaminierung von Cytosin anschließt. Die Positionen, an denen Purin- oder Pyrimidin-Basen hydrolytisch entfernt wurden, bezeichnet man als apurinisch bzw. apyrimidinisch (**AP-Stellen**).

Desaminierte Basen können durch die **Basenexzisionsreparatur** (**BER**) korrigiert werden. Hierbei wird der Basenpaarungsfehler von Reparaturenzymen erkannt, weil die Spiralstruktur der DNA an der fehlerhaften Stelle von der Norm abweicht. Die betreffende Base wird nun von einer **DNA-Glykosylase** entfernt, danach wird durch eine **AP-Endonuklease** die nun nicht mehr besetzte Desoxyribose ausgeschnitten. Eine **DNA-Polymerase** synthetisiert nun abhängig von der komplementären Base auf dem fehlerfreien Strang die korrekte Base und die **DNA-Ligase** verankert die neue Base im DNA-Strang, womit der Fehler korrigiert ist (Abb. 13.**12**). Depurinierte oder depyrimidierte Stellen in der DNA werden direkt von der AP-Endonuklease entfernt und anschließend von Polymerase und Ligase wieder verschlossen.

Bei Strahlungsschäden. Werden Zellen **UV-Strahlung** ausgesetzt, beobachtet man häufig eine Strukturänderung der DNA, die auf die Bildung von **Thymidin-Dimeren** zurückzuführen ist.

Zwei auf einem DNA-Strang benachbarte Thymidine werden dabei kovalent über einen Cyclobutan-Ring verbunden. Bei dem Mechanismus handelt es sich um eine **photoinduzierte Cycloaddition**. Durch die Aufnahme eines Lichtquants wird ein Thymidin-Molekül angeregt, wodurch es zur Wechselwirkung mit einem Thymidin im Grundzustand kommen kann. Dabei wird in beiden Molekülen die Doppelbindung zwischen dem C5- und dem C6-Atom des Thymins aufgehoben. Gleichzeitig bilden sich zwischen den C5-Atomen und den C6-Atomen beider Moleküle Einzelbindungen aus (Abb. 13.**13**).

Die Folge einer solchen Thymidin-Dimerbildung ist eine Änderung in der räumlichen Gestalt der DNA. Proteine, die mit der DNA wechselwirken, können das entstandene Dimer nicht passieren. Deshalb kommen Transkription und Replika-

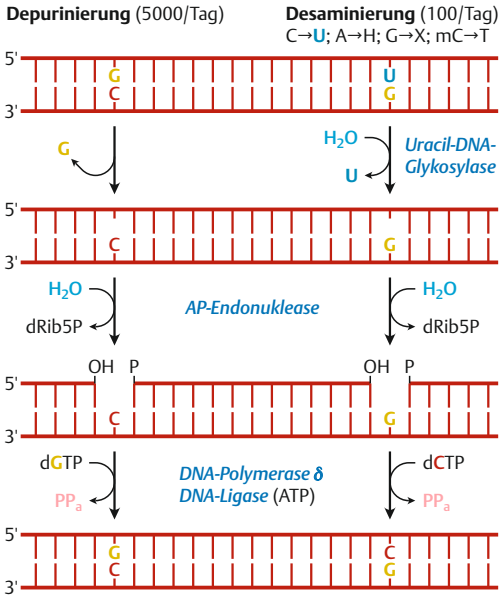


Abb. 13.**12 Fehlerkorrektur durch Basenexzision.**

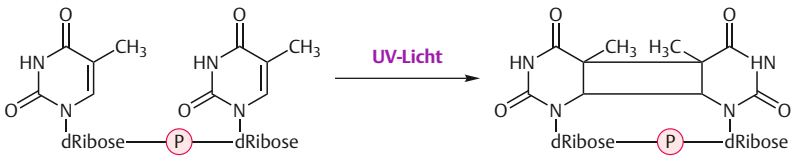


Abb. 13.**13 Ausbildung von Thymidin-Dimeren durch UV-Strahlung.**

tion an diesen Stellen zum Erliegen. Mittels **Nukleotidexzisionsreparatur** (**NER**) können Thymidin-Dimere entfernt werden. Dabei wird

- ein größerer DNA-Bereich ausgeschnitten,
- die entstandene Lücke, wie bei der Folgestrangsynthese, durch DNA-Polymerasen aufgefüllt und anschließend
- die verbleibende Lücke mit einer DNA-Ligase verschlossen (Abb. 13.**14**).

Das Nukleotidexzisionsreparatursystem ist sehr komplex und besteht aus mehreren Proteinen mit unterschiedlicher Funktion. So wird das T-Dimer in der DNA unter anderem durch das **XP-C-Protein** (XP, Xeroderma pigmentosum) im Komplex mit dem **Protein 23B** erkannt. Ein weiteres XP-Protein, der Faktor **TFIIH** und das Repair-Protein **RPA** entwinden und öffnen nun das Rückgrat der DNA so, dass die Endonukleasen **XPG** und **XPF/ERCC1** ein 12 Nukleo-

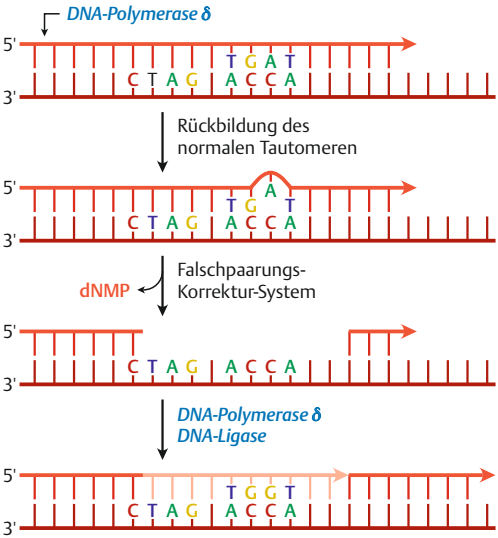


Abb. 13.**14 Fehlerkorrektur durch Fehlerkorrektursystem, DNA-Polymerasen und DNA-Ligasen.**

tide langes Stück DNA mit der Schädigung entfernen können. Dieser Vorgang verbraucht Energie in Form von ATP. Die entstandene Lücke kann dann von der DNA-Polymerase anhand der Sequenz des Komplementärstranges wieder aufgefüllt werden und die verbleibende Lücke am 3'-Ende des neuen Stranges wird durch **DNA-Ligasen** verschlossen (Abb. 13.**15**).

Die XP-Proteine gehören zu einer größeren Proteinfamilie, von denen das XPA, XPB (= ERCC3), XPC, XPD, XPE, XPF und XPG bekannt sind sowie das XPV-Protein, das als DNA-Polymerase η fungiert.

Sind DNA-Reparaturmechanismen gestört, treten die entsprechenden Defekte oft als schwerwiegende Erkrankungen zutage, häufig entstehen Tumoren. Eine solche Störung liegt auch der Erbkrankheit **Xeroderma pigmentosum** (**XP**) zugrunde. Als die Gene identifiziert wurden, die zu XP führen, wurden diese nach der Erkrankung benannt. Xeroderma pigmentosum wird auch **Mondscheinkrankheit** genannt. Es handelt sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt in Proteinen der Nukleotidexzisionsreparatur. Man kennt 9 Komplementationsgruppen. Defektträger zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegen UV-Licht und reagieren bereits nach sehr geringer UV-Exposition mit Sonnenbrand bis hin zu Ulzerationen und Nekrosen. Betroffene Bereiche sind Hände, Unterarme und Gesicht, vor allem die Unterlippe. Patienten zeigen fleckenförmige Hyperpigmentierungen, Ausweitungen der Gefäße und eine papierdünne Haut. XP selber ist keine Krebserkrankung, jedoch ist das Hautkrebsrisiko etwa 1000-mal höher als bei gesunden Menschen. XP ist daher eine **Präkanzerose**. Nur etwa ein Drittel der Betroffenen erreicht das Erwachsenenalter. Der einzige Schutz besteht darin, möglichst jede UV-Exposition zu vermeiden. Daher

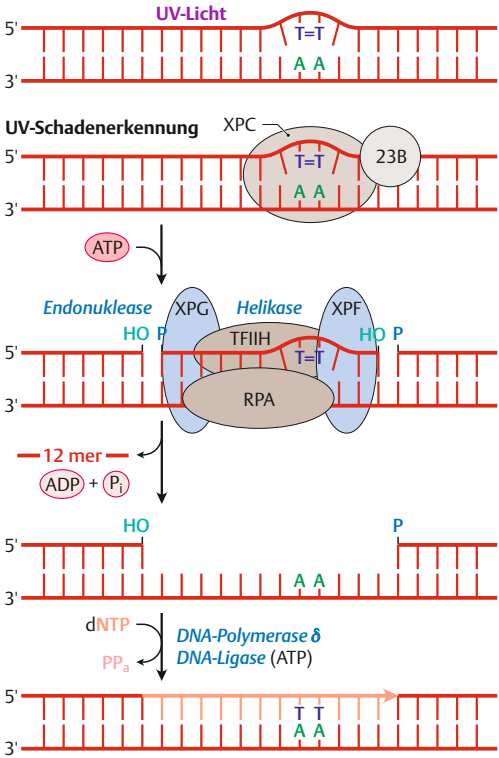


Abb. 13.**15 Exzisionsreparatursystem zur Beseitigung von Thymidin-Dimeren.**

auch der Name „Mondscheinkrankheit“, da sich das Leben der meisten XP-Patienten in der Nacht abspielt. ■

DNA-Reparatur mit Irrtümern. Befinden sich Doppelstrangbrüche in der DNA, dann ist es weder der DNA-Polymerase noch dem Exzisionsreparatur-Mechanismus möglich, diese Defekte zu beheben. Die einfachste Möglichkeit, hier Abhilfe zu schaffen und den Doppelstrang zu erhalten, ist, die „gebrochenen“ Enden neu zu verknüpfen. Der Reparaturmechanismus hierfür ist noch wenig verstanden. Von Bedeutung scheint dabei jedoch ein molekularer Komplex aus der **DNA-abhängigen Proteinkinase** und den Proteinen **Ku-70** und **Ku-80** zu sein. Dabei stellen die Ku-70/Ku-80-Heterodimere die regulatorische Einheit dar, die den Strangbruch erkennen und die katalytische Untereinheit, die DNA-Proteinkinase, an die Schädigung heranführen. Durch Interaktion mit der DNA wird die Kinase aktiviert und weitere Reparaturfaktoren und Transkriptionsfaktoren werden

phosphoryliert. Dies ermöglicht eine Konformation, die es der DNA-Ligase schließlich erlaubt, die Stränge miteinander zu verknüpfen.

Bei einem Doppelstrangbruch ohne Nukleotidverlust bleibt die genetische Information an dieser Stelle intakt; werden aber Nukleotide deletiert, so resultiert ein Verlust an dieser Stelle und ggf. auch eine Leserasterverschiebung.

13.4.4 Rekombination und Rekombinationsreparatur

Wenn die DNA einer Zelle vor der Replikation nicht repariert werden konnte oder Doppelstrangbrüche aufweist, die durch „Proof-reading" oder Exzisionsreparatur nicht beseitigt werden konnten, kommt es häufig zur Rekombinationsreparatur.

Die Rekombination ist eine **Neu-** bzw. **Umverteilung** der DNA innerhalb des Genoms aufgrund sequenzhomologer Bereiche. Man findet die **interchromosomale** Rekombination, bei der ganze Chromosomen neu kombiniert werden und die **intrachromosomale** Rekombination, bei der eine Neukombination von Allelen innerhalb von Chromosomen erfolgt.

Rekombinationen kommen ständig in somatischen Zellen vor. Von besonderer Bedeutung ist dabei die **homologe Rekombination**, d. h. die Neuordnung zwischen doppelsträngigen DNA-Sequenzabschnitten mit hoher Ähnlichkeit in der Basensequenz (homologe Sequenzen). Dabei werden homologe DNA-Anteile in einem komplexen Vorgang gepaart und so umgelagert, dass z. B. der Abschnitt A des einen Chromosoms durch den Abschnitt A' eines anderen ersetzt werden kann.

Dieses Prinzip findet man auch bei der Reparatur von **Doppelstrangbrüchen**. Der Schaden kann ausgebessert werden, indem die Informationen auf dem unbeschädigten Chromatid als Vorlage genutzt werden. Dabei wird zunächst der Doppelstrangbruch durch das komplexe Wirken mehrerer Proteine wie RPA und RAD50, -51, -52, BRCA1, BRCA2, NBS 1, ATM und MRE11 aufgelöst, erweitert und mit Nukleofilamenten stabilisiert, sodass verlängerte **3'-überhängende Enden** entstehen, die dann unter weiterer Zuhilfenahme von RAD52 und RAD54 in die Nähe des homologen Anteils des unbeschädigten Chromatids gelangen. Die homologen Sequenzen liegen dann auf gleicher Höhe, und es kann zu einem **Crossing-over** kommen. Dabei paaren sich komplementäre DNA-Abschnitte, sodass der intakte Strang als Matrize für die Verlängerung des Defektstranges dienen kann. Ist der defekte Strang verlängert und damit repariert, kann das partielle Crossing-over aufgehoben werden und der reparierte Strang dient nun wiederum als Matrize für den restlich verbliebenen Defektstrang. Schließlich verknüpfen die DNA-Ligasen die Enden miteinander und die Reparatur ist ohne Irrtum abgeschlossen (Abb. 13.**16**).

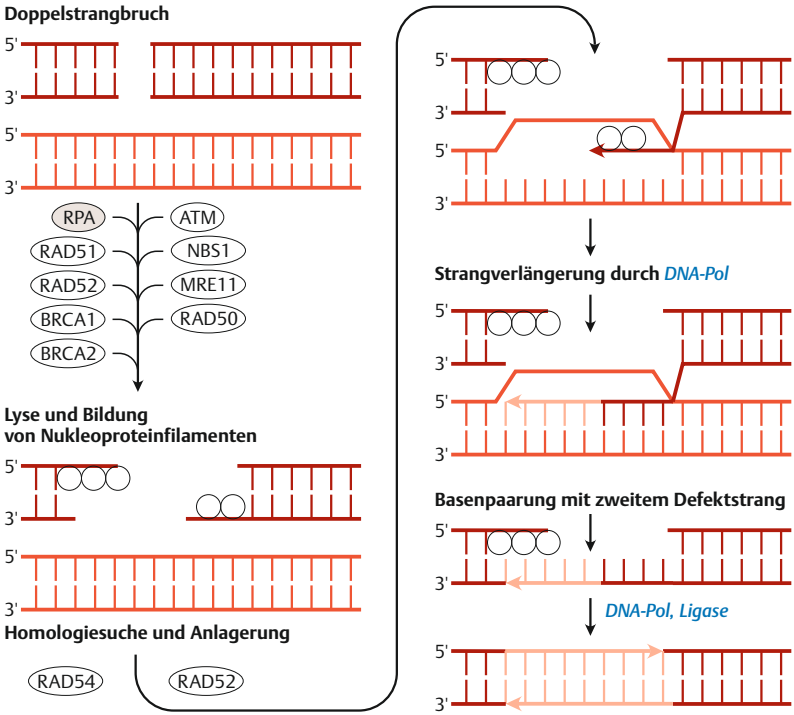


Abb. 13.**16 Irrtumsfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mithilfe homologer Rekombination.**

14 Transkription

Detlef Doenecke

Die Synthese der Ribonukleinsäure als polymerer RNA-Strang von Ribonukleotiden wird auch als **Transkription** bezeichnet. Die Nukleotidsequenz wird durch die Basenfolge des transkribierten DNA-Abschnitts nach dem Prinzip der komplementären Basenpaarung festgelegt. Das Transkriptionsenzym ist die **RNA-Polymerase**, ihre Substrate sind **Ribonukleosidtriphosphate**. Analog zur DNA-Replikation geschieht auch die Verlängerung von RNA-Molekülen in **5'→3'-Richtung**, d. h. die 3'-OH-Gruppe der Ribose eines Nukleotids greift am α-Phosphat eines Nukleosidtriphosphats an und knüpft dadurch eine 5'-3'-Phosphodiesterbindung. Im Gegensatz zur DNA-Synthese benötigen RNA-Polymerasen keine Primer-Nukleinsäuren, sie können also mit einem ersten Ribonukleosidtriphosphat unmittelbar die RNA-Synthese starten. Prokaryonten verfügen über nur eine RNA-Polymerase, Eukaryonten dagegen besitzen 3 unterschiedliche RNA-Polymerasen, die für die Synthesen unterschiedlicher RNA-Arten zuständig sind.

Die primären Transkriptionsprodukte müssen zu funktionellen Ribonukleinsäuren prozessiert werden. So werden ribosomale RNA-Moleküle aus einer großen Vorläufer-RNA freigesetzt und an verschiedenen Basen modifiziert, ebenso reifen tRNA-Vorläufer durch Abspalten, Anfügen und Modifizieren von Nukleotiden zur funktionellen tRNA. **Drei wesentliche Reifungsschritte** müssen in der Regel stattfinden, um aus Eukaryonten-mRNA-Vorläufermolekülen reife mRNA zu generieren:

- am 5'-Ende wird ein GTP mit methyliertem Guanin angefügt, die sogenannte **Cap-Struktur**,
- am 3'-Ende werden etwa 200 AMP-Reste ansynthetisiert (**Polyadenylierung**) und
- innerhalb des RNA-Moleküls müssen einzelne Abschnitte entfernt werden, die als **Introns** schon auf der DNA-Ebene die Folge der eigentlich für die Expression bestimmten Sequenzabschnitte (**Exons**) unterbrechen.

14.1 RNA-Arten

Drei verschiedene RNA-Arten sind für den Ablauf der Translation unentbehrlich (s. auch Kap. 12.2.3):

- **mRNA:** Die genetische Information wird durch die **Messenger-RNA** (mRNA, Boten-RNA) zum Ort der Proteinsynthese, den Ribosomen, übertragen.
- **rRNA:** Ribosomen sind aus spezifischen ribosomalen Proteinen aufgebaut und enthalten darüber hinaus auch RNA, nämlich die **ribosomalen Ribonukleinsäuren** (rRNA).

- **tRNA:** Für die Proteinsynthese müssen Aminosäuren zuerst aktiviert werden. Dann muss für jede Aminosäure spezifisch die Erkennung der auf der mRNA codierten genetischen Information erfolgen. Anschließend wird die Aminosäure auf die wachsende Peptidkette transferiert. Für diese Aktivierungs-, Erkennungs- und Transferreaktionen der Aminosäuren werden spezifische Ribonukleinsäuren (**Transfer-RNA**, tRNA) benötigt.

Neben diesen 3 RNA-Arten, die unmittelbar an der Umsetzung der genetischen Information beteiligt sind, gibt es noch weitere Ribonukleinsäuren, die für die Genexpression und deren Regulation essenziell sind:

- **Ribonukleoprotein-Partikel** aus spezifischen Proteinen und kleinen nukleären RNA-Molekülen (**snRNA**, small nuclear RNA) sind an der **Spleißreaktion** (s. S. 411) beteiligt.
- Die Reifung der ribosomalen RNA aus Vorläufermolekülen und der Zusammenbau von ribosomaler RNA und ribosomalen Proteinen zu ribosomalen Untereinheiten bei Eukaryonten hängt von der Beteiligung kleiner **nukleolärer Ribonukleinsäuren** (small nucleolar RNA, **snoRNA**) ab.
- Weiterhin konnte in jüngster Zeit eine neue Klasse sehr kleiner RNA-Moleküle (**mikroRNA**) beschrieben werden, die mit mRNA-Abschnitten Basenpaarungen eingehen und in Kooperation mit spezifischen Proteinfaktoren die **Translation** dieser mRNA **verhindern**. Sie werden damit zu entscheidenden Molekülen der Kontrolle der Genexpression (s. Kap. 16.2, S. 459).

14.2 Synthese von Ribonukleinsäuren

Die Synthese der RNA als Polyribonukleotid geschieht, in Analogie zur Synthese der DNA, durch Ausbildung von Phosphodiesterbindungen zwischen der jeweiligen 3'-OH-Gruppe der Ribose eines Nukleotids und der 5'-OH-Gruppe der Ribose des nächstfolgenden Nukleotids. Die Nukleotidfolge des neu entstehenden RNA-Strangs wird durch einen spezifischen Abschnitt auf einem der beiden Stränge der DNA-Doppelhelix vorgegeben. Substrate der RNA-Synthese sind **Ribonukleosidtriphosphate**, die dafür notwendigen Enzyme sind bei Prokaryonten eine, bei Eukaryonten 3 verschiedene DNA-abhängige **RNA-Polymerasen**.

14.2.1 Prinzip der Ribonukleinsäure-Synthese

Die RNA-Synthese folgt demselben Prinzip, das wir schon bei der DNA-Synthese kennengelernt haben. Nach den Regeln der Basenkomplementarität wird entlang einem DNA-Strang jeweils ein **Ribonukleotid** über sein Phosphat am C-5' an die 3'-OH-Gruppe des zuletzt eingebauten Nukleotids gebunden. Die Synthese ge-

schieht durch die **DNA-abhängige RNA-Polymerase**, die das Molekül am 3'-OH-Ende verlängert. Im Gegensatz zur DNA-Synthese benötigt die RNA-Polymerase keinen vorgegebenen Primer. Die Transkription beginnt direkt an einem ersten Nukleosidtriphosphat durch schrittweises Anfügen neuer Nukleotide. Als Substrate verwendet die RNA-Polymerase **Ribonukleosidtriphosphate** (Abb. 14.**1**). Eine weitere Übereinstimmung mit der DNA-Synthese besteht in der Grundregel, dass die **5'→3'-Orientierung** des neu gebildeten (RNA-)Strangs der 5'→3'-Richtung des abgelesenen DNA-Strangs entgegenläuft. Das Produkt der RNA-Synthese ist im Gegensatz zur DNA-Replikation kein Doppelstrang, sondern ein **einzelner RNA-Strang**. Das bedeutet, dass die RNA eine Kopie nur eines der beiden Stränge der Doppelhelix ist, der von der RNA-Polymerase spezifisch erkannt und abge-

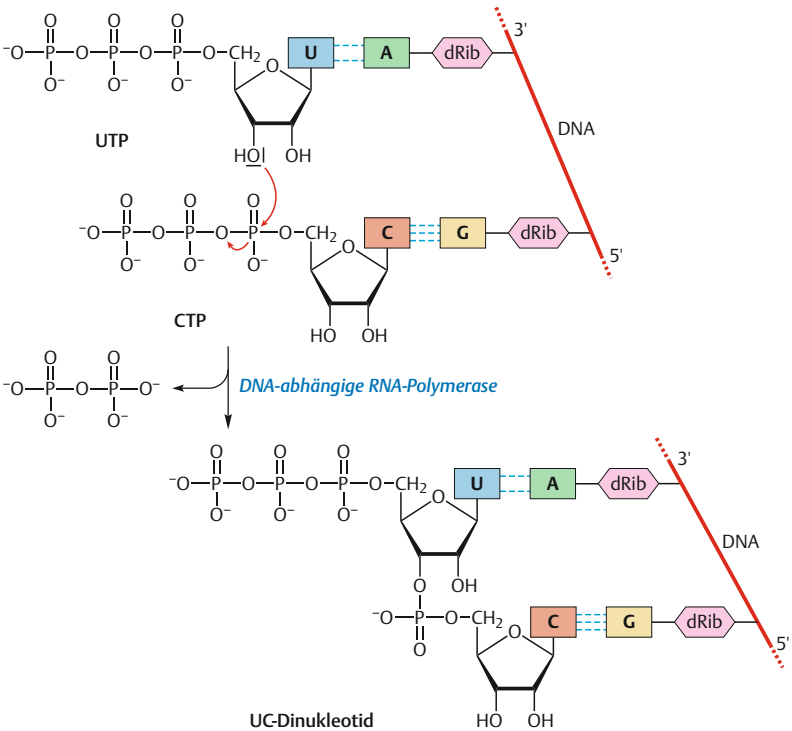


Abb. 14.**1 Prinzip der RNA-Synthese.** Bei der Verknüpfung von 2 Nukleotiden durch die DNA-abhängige RNA-Polymerase wird durch den nukleophilen Angriff der 3'-OH-Gruppe der Ribose an das α-Phosphor-Atom eines Nukleosidtriphosphats eine Phosphodiesterbindung geknüpft. In gleicher Weise geschieht die Verlängerung der wachsenden RNA-Kette immer durch Anfügen des nächsten Nukleotids am 3'-OH-Ende. Die 5'→3'-Orientierung der RNA ist gegenläufig zur 5'→3'-Ausrichtung des transkribierten DNA-Strangs.

lesen werden muss. Man bezeichnet diesen DNA-Strang meist als **Matrizenstrang** oder als **Minus-Strang** (der ebenfalls benutzte Begriff codogener Strang ist verwirrend, zumal er nur im Zusammenhang mit proteincodierender RNA, d. h. mRNA nachvollziehbar wäre). Der zum Matrizenstrang komplementäre DNA-Strang, dessen Basenfolge der hier synthetisierten RNA entspricht, kann auch als **Plus-Strang** (im Englischen als „sense strand“) bezeichnet werden.

14.2.2 Die drei Phasen der RNA-Synthese

Die Transkription geschieht in mehreren Phasen:

Promotorbindung und Initiation. Bevor in der Initiationsphase die 1. Nukleotidbindung geknüpft wird, muss die RNA-Polymerase einen spezifischen DNA-Abschnitt im Startbereich der Transkription, den **Promotor**, erkennen und dort binden. Damit wird die Initiation zu einem entscheidenden Schritt für die Regulation der Transkription. Ihre Auslösung wird insbesondere bei Eukaryonten durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren reguliert. Die Initiation selbst beginnt bei Prokaryonten wie auch bei Eukaryonten mit einer lokalen **Entwindung** der DNA, damit am Matrizenstrang die RNA synthetisiert werden kann.

Elongationsphase. Mit dem Knüpfen der ersten Nukleotidbindung durch die RNA-Polymerase beginnt die Elongationsphase. Dabei muss die DNA kontinuierlich entwunden werden, die wachsende RNA-Kette kann vom Matrizenstrang abgelöst werden und die beiden DNA-Stränge können hinter dem Transkriptionskomplex wieder zur Doppelhelix zusammentreten (Abb. 14.**2**).

Termination. Mit der Termination endet die RNA-Synthese. Dabei muss ein Terminationssignal in der Sequenz der DNA oder in der neu synthetisierten RNA erkannt werden, der Transkriptionskomplex zerfällt, die neu synthetisierte RNA wird abgelöst.

- Als Terminationssignal für die RNA-Polymerase dient bei **Prokaryonten** eine **Haarnadelstruktur**, die durch interne Basenpaarungen in der RNA entsteht, oder ein entsprechender Proteinfaktor bindet im Terminationsbereich (**ρ** bei E. coli).

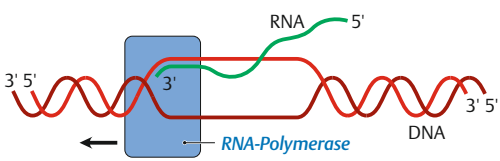


Abb. 14.**2 Funktionsweise der RNA-Polymerase.** Die RNA-Polymerase entwindet lokal mit einer Helikase-Funktion die DNA und synthetisiert an einem der beiden Stränge nach dem Prinzip der komplementären Basenpaarung die RNA. Nach dem Syntheseprozess kann die DNA wieder zur Doppelhelix zusammentreten.

- Bei **Eukaryonten** erfolgt die Termination über bestimmte **Terminationssequenzen** oder **Terminationszonen** (s. u.).

14.2.3 RNA-Polymerasen

Bakterielle RNA-Polymerase und σ-Faktor

Die Transkription geschieht bei Prokaryonten durch eine **RNA-Polymerase**, deren Aufbau und Wirkungsweise insbesondere beim Darmbakterium Escherichia coli im Detail untersucht wurde. Das Hauptenzym besteht aus **4 Untereinheiten** ($\alpha_2\beta\beta'$), hinzu kommt der **σ-Faktor**, der zur Bindung am Promotor bei der Initiation benötigt wird. Der Faktor bindet an bestimmte Promotor-DNA-Abschnitte, die bei E. coli im Bereich von 10 und von 35 Basenpaaren oberhalb des Transkriptionsstarts liegen. Für die Elongationsphase wird der σ-Faktor nicht mehr benötigt, er verlässt daher nach der Initiation den Transkriptionskomplex.

Neben dem σ-Faktor, der für die generelle Kontrolle der Transkription benötigt wird, gibt es alternative, verwandte σ-Faktoren, die unter bestimmten Bedingungen den generellen Faktor ersetzen.

Eukaryontische RNA-Polymerasen

Eukaryontenzellen verfügen über 3 verschiedene RNA-Polymerasen. Diese benötigen **Transkriptionsfaktoren**, die an spezifische DNA-Sequenzen und untereinander binden und daher eine entscheidende Funktion bei der Initiation der Transkription besitzen. Die DNA-Abschnitte, an denen die Transkriptionsfaktoren binden und Initiationskomplexe ausbilden, sind als **Promotor** definiert.

Die RNA-Polymerasen I, II und III transkribieren unterschiedliche Gene und können u. a. durch ihre unterschiedliche Hemmbarkeit durch das Pilzgift α-Amanitin (aus Knollenblätterpilz) differenziert werden (Tab. 14.**1**):

- **RNA-Polymerase I** synthetisiert die ribosomale Vorläufer-RNA (45S-rRNA), aus der die beiden großen rRNA-Moleküle (28S, 18S, s. S. 408) und die 5,8S-rRNA in mehreren Spaltungsschritten freigesetzt werden.

Tab. 14.**1 Die RNA-Polymerasen der Eukaryonten**

RNA-Polymerase	Hemmbarkeit durch α-Amanitin	Syntheseprodukte
I	–	rRNA-Vorläufer (45S-rRNA)
II	+ (10^{-9}– 10^{-8} M)	mRNA-Vorläufer (prä-mRNA*) snRNA (U1 –U5), snoRNA, MikroRNA-Vorläufer
III	+ (10^{-5}– 10^{-4} M)	5S-rRNA, tRNA(-Vorläufer), U6-snRNA

* frühere Bezeichnung: heterogene nukleäre RNA, hnRNA

- **RNA-Polymerase II** synthetisiert Vorläufermoleküle der Messenger-RNA (prä-mRNA bzw. heterogene nukleäre RNA = hnRNA) und kleinere RNA-Arten (snRNA U1 –U5, mikroRNA).
- **RNA-Polymerase III** schließlich synthetisiert Transfer-RNA, ribosomale 5S-RNA und weitere kleine RNA-Moleküle (U6-snRNA, 7SL-RNA).

Die 3 RNA-Polymerasen bestehen jeweils aus mehr als 10 Untereinheiten, von denen einige allen 3 Polymerasen gemeinsam sind. Eine Besonderheit der größten Untereinheit der **RNA-Polymerase II** ist deren **C-terminale Domäne**, die durch ein regelmäßig wiederholtes Muster von Serin- oder Threonin-Resten gekennzeichnet ist. Deren Phosphorylierung ist für die Initiation und anschließende Elongationsphase der Transkription essenziell.

14.2.4 Eukaryontische Promotoren und Transkriptionsinitiation

Die **Promotoren**, an denen die RNA-Polymerasen und ihre Transkriptionsfaktoren die jeweiligen (Prä-)Initiationskomplexe ausbilden, sind unterschiedlich aufgebaut:

- Die Promotoren der **RNA-Polymerasen I** und **II** liegen **vor** dem Startpunkt der Transkription.
- Bei den **Polymerase-III**-transkribierten Genen für die 5S-rRNA und tRNA binden Transkriptionsfaktoren an Promotorabschnitte **unterhalb** des Transkriptionsstartpunktes und richten die Polymerase entsprechend aus.

Promotorabschnitte. Entsprechend der Vielfalt unterschiedlicher Proteine und der Notwendigkeit zur Etablierung stoffwechsel- und differenzierungsabhängiger Proteinmuster in verschiedenen Zelltypen unterliegt insbesondere die Expression **Polymerase-II-transkribierter Gene** komplexen Kontrollmechanismen, an denen eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren beteiligt sind. Neben einer basalen **Promotorstruktur** zur Bindung von Transkriptionsfaktoren des Präinitiationskomplexes sind deshalb weitere Promotorabschnitte für **spezialisierte Faktoren** der RNA-Polymerase-II-vermittelten Transkription notwendig. Demgegenüber variieren die Promotoren für RNA-Polymerase-I- und -III-transkribierte Gene wenig und die Zahl beteiligter Transkriptionsfaktoren ist geringer.

Charakteristisch für die Promotoren Polymerase-II-transkribierter Gene ist eine kurze, AT-reiche Sequenz ca. 25 Nukleotide oberhalb des Startpunkts der Transkription, die als **TATA-Box** bezeichnet wird. Die TATA-Box wird von einem TATA-Box-bindenden Faktor (**TBP**) erkannt, der zusammen mit TBP-assoziierten Faktoren (**TAFs**), weiteren Transkriptionsfaktoren (**TF**) und der RNA-Polymerase II die korrekte Positionierung und den Aufbau des Präinitiationskomplexes ermöglicht. Interessanterweise ist TBP auch der zentrale Faktor für den Aufbau von

Präinitiationskomplexen an Promotoren von Polymerase-I- und -III-transkribierten Genen, obwohl dort keine TATA-Box vorkommt. Promotoren ohne TATA-Box besitzen andere Sequenzelemente zum Aufbau des Präinitiationskomplexes.

Initiation der Transkription. Die Initiation der Transkription hängt vom Zusammenwirken verschiedener Transkriptionsfaktoren und der RNA-Polymerase an definierten Promotorelementen ab. Im Fall der Polymerase-II-transkribierten Gene treten zunächst TBP und TAFs zu einem Transkriptionsfaktor (TF) zusammen, der als **TFIID** bezeichnet wird und anschließend mit weiteren Faktoren und der Polymerase den **Präinitiationskomplex** bildet (Abb. 14.**3**). Die RNA-Synthese beginnt mit einer lokalen Trennung der beiden DNA-Stränge durch eine Helikase-Aktivität des Komplexes und die Phosphorylierung der C-terminalen Domäne der Polymerase II mithilfe einer Kinase-Aktivität von **TFIIH**.

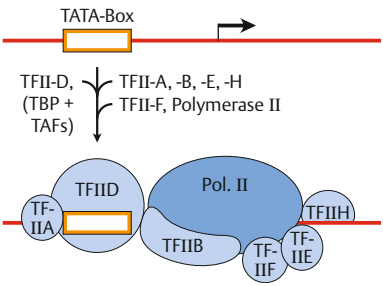


Abb. 14.**3 Aufbau des Präinitiationskomplexes mit der RNA-Polymerase II.**

Elongationsphase. Mit Beginn der Elongationsphase werden die meisten Transkriptionsfaktoren abgegeben (außer **TFIIF**). Während der Transkription des jeweiligen Gens kooperieren **Elongationsfaktoren** mit der RNA-Polymerase.

Termination. Die Termination der Transkription bei Eukaryonten ist nur im Fall der Polymerasen I und III an bestimmte Sequenzelemente gebunden:

- **Polymerase I** beendet die Transkription an einer Terminationssequenz, die jenseits des 3'-Endes der ribosomalen Vorläufer-RNA (45S-rRNA) liegt.
- Die Termination der **Polymerase-III**-vermittelten Transkription geschieht in einer Uracil-reichen, von Guanin und Cytosin umgebenen Sequenz und erzeugt dadurch unmittelbar das 3'-Ende der reifen RNA.
- Im Fall von **Polymerase-II**-Transkripten wird über das Ende der mRNA-codierenden Bereiche hinaus gelesen, bis die Transkription in Terminationszonen zum Erliegen kommt. Das Zurechttrimmen des Transkripts zum korrekten 3'-OH-Ende ist dann ein Teilschritt der mRNA-Reifung (s. u.).

14.2.5 Kontrolle der Transkription bei Eukaryonten

Die Kontrolle der Transkription hängt bei Eukaryonten einerseits vom Zusammenspiel der basalen Transkriptionsfaktoren ab, andererseits muss eine Vielzahl weiterer Faktoren dafür sorgen, dass die Auswahl und Transkription von Genen nach funktionellen und zelltypischen Maßgaben reguliert wird. Diese Kontrolle der Genexpression wird in Kap. 16 (S. 445) gesondert besprochen.

Eine **Hemmung der Transkription** kann entweder durch Substanzen geschehen, die durch Interaktion mit der RNA-Polymerase deren Aktivität blockieren, oder die Transkription der DNA wird durch deren veränderte Ablesbarkeit gestört.

- **α-Amanitin** ist durch die Hemmung der Eukaryonten-RNA-Polymerase II ein Gift-stoff, dagegen ist **Rifamycin**, ein spezifischer Hemmstoff der Prokaryonten-RNA-Polymerase, ein wirksames Antibiotikum.
- **Actinomycin** besitzt neben einem Peptidanteil ein planares Ringsystem, das sich zwischen benachbarte G-C-Basenpaare in die DNA-Doppelhelix schieben („interkalieren“) kann. Es kommt dadurch zu einer Blockade sowohl der Transkription als auch der DNA-Replikation. Actinomycin und seine Derivate sind daher in erster Linie zytostatisch aktiv, experimentell werden sie zur Hemmung der Transkription eingesetzt, therapeutisch finden sie Anwendung bei **Krebserkrankungen**.
- Die bakterielle **DNA-Topoisomerase II** (**Gyrase**) führt unter ATP-Verbrauch negative Superhelices in die DNA ein und bewirkt dadurch die superhelicale Verpackung der DNA im Bakterium (als sogenanntes Nukleoid). Gyrasehemmer, z. B. **Nalidixinsäure**, hemmen sowohl die Transkription als auch die DNA-Replikation der Bakterien, wirken also als Antibiotika. ■

14.3 Reifung der Primärprodukte der Transkription

Insbesondere bei Eukaryonten müssen einzelne Ribonukleinsäuren nach ihrer Synthese noch verändert (prozessiert) werden, bevor sie für ihre jeweiligen Funktionen nutzbar sind. Zu diesen Reifungsschritten gehören:

- Modifikationen am **5'- und 3'-Ende** der primären Transkripte,
- gezielte **Spaltungen** (und Verknüpfungen) innerhalb der Ribonukleinsäuren und
- Modifikationen von **Basen** an spezifischen Positionen.

14.3.1 Prozessierung von Vorläufer-tRNA zur reifen tRNA

Aminosäurespezifische Transfer-RNA-Moleküle (tRNA, 74 – 95 Basen lang) sind Adaptoren zwischen den codierenden Basentripletts (Codons, s. Kap. 15.1, S. 415) und der jeweils zugehörigen Aminosäure. Die **Tertiärstruktur** der tRNA wird durch interne Basenpaarungen bestimmt und kann vereinfacht als Kleeblattstruktur dargestellt werden. Durch Ausbildung weiterer interner Wasserstoffbrücken nehmen die tRNA-Moleküle eine hakenförmige dreidimensionale Struktur ein (s. Abb. 15.**2**, S. 417).

Gemeinsam sind den tRNA-Molekülen u. a. folgende Funktionen:

- eine Aminosäure am 3'OH-Ende und im Verlauf der Translation die wachsende Peptidkette zu tragen,
- zur Bindung an das jeweilige Codon in der mRNA ein spezifisches Anticodon-Basentriplett zu präsentieren,
- mit Translationsfaktoren zu interagieren und
- mit spezifische Bindungsorten an ribosomalen Untereinheiten zu interagieren.

Den tRNA-Molekülen müssen also generelle Strukturmerkmale gemeinsam sein, andererseits müssen sie von den jeweiligen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen spezifisch erkannt werden. Hierfür muss die jeweilige tRNA spezifische Oberflächenstrukturen (Basenverteilung, Details in der Konformation) exponieren.

Anhand funktioneller (Aminosäurebindung) und struktureller (Schleifenbildung, Position selten vorkommender Basen) Kriterien können in der **Kleeblattstruktur** folgende Elemente hervorgehoben werden:

- Der **Akzeptor-Arm**, der „Stiel" des Kleeblatts, weist am 3'-OH-Ende immer die Basenfolge 5'-CCA-3' auf. Hier wird die Aminosäure am 3'-OH der letzten Ribose gebunden.
- Vom 5'-Ende ausgehend folgt der **DHU-Arm** mit der entsprechenden Schleife, so benannt wegen des dort vorkommenden Dihydrouridins.
- Der **Anticodon-Arm** ist durch die entsprechende Schleife mit dem Anticodon-Basentriplett gekennzeichnet.
- Der **TψC-Arm** (mit der TψC-Schleife) ist durch das für eine RNA untypische Ribothymidin und das atypische Nukleosid Pseudouridin gekennzeichnet (Abb. 14.**4**).
- Zwischen TψC-Arm und dem Anticodon-Arm bildet sich durch interne Basenpaarung zusätzlich eine Schleife aus, deren Länge und Basenzusammensetzung variiert (**variable Schleife**).

Die tRNA-Gene bei Eukaryonten werden von der **RNA-Polymerase III** transkribiert. Bei Prokaryonten sind alle RNA-Arten Produkte ein und derselben RNA-Polymerase.

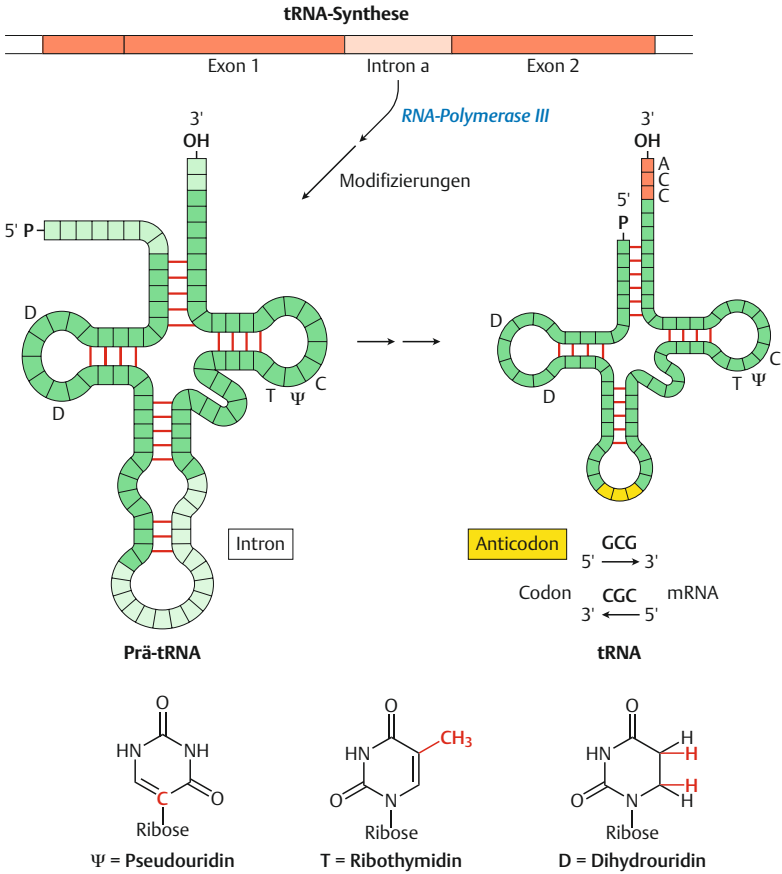


Abb. 14.**4 Die Prozessierung von Vorläufer-tRNA zur reifen tRNA.** Im Falle des Pseudouridins ist das Uracil nicht N-glykosidisch mit Ribose verknüpft, sondern über eine C-C-Bindung zwischen C1 der Ribose und C5 des Uracils. Ribothymidin (T) entsteht durch Methylierung einer Uracil-Base bei der Prozessierung des tRNA-Vorläufers, Dihydrouridin (D) durch positionsspezifische Reduktion von Uridinbasen. Weitere Einzelheiten s. Text.

Sowohl bei Eubacteria und Archaea als auch bei Eukaryonten wird tRNA zunächst als Vorläufermolekül (**Prä-tRNA**) in 5 Prozessierungsschritten synthetisiert (Abb. 14.**4**):

1. **Verkürzung des 5'-Endes des Moleküls** durch eine Ribonuklease (RNase P). Dieses Enzym ist ein Ribonukleoprotein, enthält also sowohl RNA als auch Protein. Die RNA ist für die Spaltungsreaktion essenziell.

2. Eine **Verkürzung des 3'-Endes** des tRNA-Vorläufers geschieht im Zusammenspiel von Endo- und Exoribonukleasen und bereitet den nächsten Schritt vor, nämlich
3. das **Anfügen von 3 Nukleotiden** (CCA) am 3'-OH-Ende durch eine Nukleotidyltransferase. Das letzte Nukleotid am 3'-Ende einer tRNA ist damit immer ein **AMP**.
4. Bei Eukaryonten (und einigen Archaea) ist als weiterer Prozessierungsschritt die **Entfernung von Introns** aus der Vorläufer-tRNA in unmittelbarer Nachbarschaft des Anticodons nötig. Hierfür wird, anders als bei der Prozessierung von mRNA-Vorläufern, das Intron durch eine Endonuklease entfernt und anschließend werden die Exons durch eine Ligase wieder miteinander verknüpft.
5. Transfer-RNA-Moleküle sind durch eine Vielzahl **modifizierter Basen** an charakteristischen Sequenzabschnitten gekennzeichnet. Diese Modifikationen sind ein entscheidender Teil der Prozessierung (Abb. 14.**4**). Erst das charakteristische Muster aus unmodifizierten und modifizierten Basen ermöglicht die tRNA-Erkennung durch eine Aminoacyl-tRNA-Synthetase und die korrekte Positionierung der tRNA am Ribosom.

14.3.2 Synthese und Prozessierung von ribosomaler RNA

Ribosomen sind makromolekulare Komplexe aus 2 Untereinheiten (s. Kap. 15.1.3, S. 418) mit einer Masse von mehreren Millionen Dalton. Beide Untereinheiten bestehen sowohl bei Pro- als auch bei Eukaryonten aus ribosomalen Ribonukleinsäuren und ribosomalen Proteinen. Die **kleine Untereinheit** enthält dabei nur ein RNA-Molekül (prokaryontisch 16S-, eukaryontisch 18S-rRNA), die **große Untereinheit** enthält bei Prokaryonten 2 rRNA-Moleküle (23S, 5S), bei Eukaryonten 3 rRNA-Moleküle (28S, 5,8S, 5S).

Prokaryontische rRNA-Synthese. Bei Prokaryonten liegen die **rRNA-Gene** in 7 Gruppen (**Operons**) vor. Jedes dieser Operons enthält ein einzelnes Transkript, in dem alle 3 RNA-Arten (16S, 23S, 5S) und zusätzlich auch noch eine (oder mehrere) tRNA-Arten codiert sind (Abb. 14.**5**). Bereits das primäre, naszierende

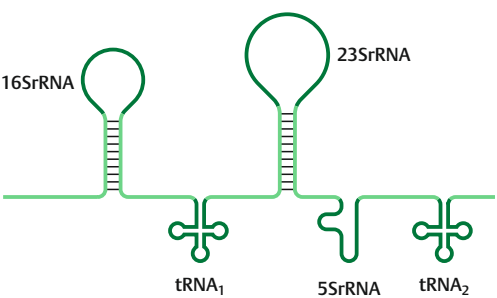


Abb. 14.**5 Gemeinsame Vorläufer von rRNA und tRNA bei Bakterien.** Die Gene ribosomaler Ribonukleinsäuren sind bei Bakterien häufig mit Genen von tRNA assoziiert und werden zu gemeinsamen Vorläufern transkribiert. Aus diesen werden anschließend die entsprechenden Ribonukleinsäuren ausgeschnitten und weiter prozessiert.

Transkript wird gefaltet und prozessiert sowie an die ribosomalen Proteine gebunden.

Ribonuklease III schneidet die 16S-, die 23S- und die 5S-rRNA aus dem primären Transkript heraus. An bestimmten Positionen der rRNA-Moleküle werden spezifische Basen modifiziert. An allen 4 Basen kommt es zu **Methylierungen**, jeweils an unterschiedlichen Positionen. Aber auch die Ribose kann am C2 zu Methyl-Ribose methyliert werden. Wie bei der tRNA findet man auch bei der rRNA **Pseudouridine**.

Eukaryontische rRNA-Synthese. Auch bei Eukaryonten werden ribosomale Ribonukleinsäuren ausgehend von mehreren Genkopien transkribiert. Mit Ausnahme der 5S-rRNA liegen die rRNA-Moleküle zunächst in einem großen Transkript (**45S-Prä-rRNA**) vor, das von der RNA-Polymerase I im Nukleolus synthetisiert wird. Aus diesem Transkript werden die **28S-**, **18S-** und **5,8S-rRNA** prozessiert. Zusammen mit snoRNAs, ribosomalen Proteinen und der **5S-rRNA**, die von der RNA-Polymerase III extranukleolär synthetisiert wird, bilden sie die Ribosomen-Untereinheiten (Abb. 14.**6**):

- **40S-Untereinheit:** 18S-rRNA, 33 Proteine
- **60S-Untereinheit:** 28S-, 5,8S- und 5S-rRNA sowie 49 Proteine.

14

Im menschlichen Genom sind insgesamt ca. 200 Kopien der **45S-rRNA-Gene** als tandemartig wiederholte Gruppen auf 5 Chromosomen verteilt. Diese Gengruppen sind im Chromatin so organisiert, dass sie gemeinsam den **Nukleolus** aus-

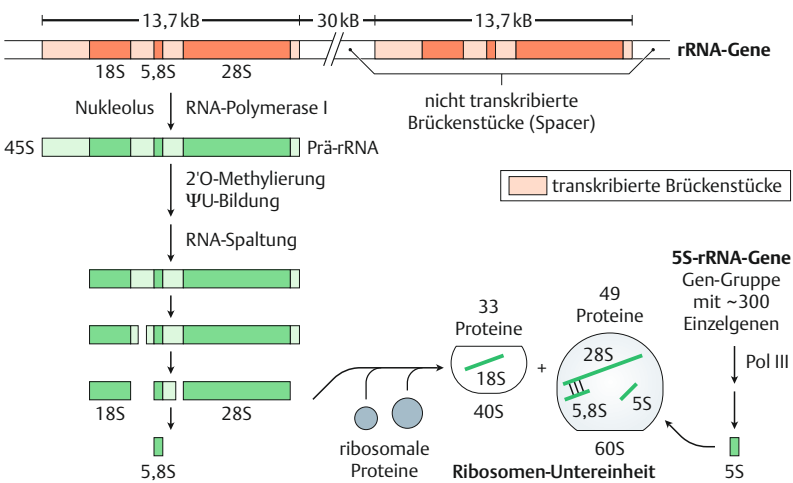


Abb. 14.**6 Prozessierung ribosomaler Vorläufer-RNA bei Eukaryonten.** Einzelheiten s. Text.

bilden, dessen besondere Färbbarkeit auf der Anreicherung von rRNA(-Vorstufen) und dort assemblierten ribosomalen Untereinheiten beruht. Die **5S-rRNA-Gene** sind ebenfalls hoch repetiert (ca. 300 Kopien im humanen Genom), aber in einer großen Gengruppe außerhalb der 45S-rRNA-Gene lokalisiert (beim Menschen auf Chromosom 1).

14.3.3 Synthese und Prozessierung von prä-mRNA zu mRNA bei Eukaryonten

Gene, deren Expressionsprodukte Proteine sind, werden durch RNA-Polymerase II transkribiert. Die entstehenden primären Transkripte werden als prä-mRNA (früher auch heterogene nukleäre RNA = hnRNA) bezeichnet. Ihre **Prozessierung** zur reifen mRNA besteht aus:

- **Modifizierung des 5'-Endes zur Cap-Struktur**: An die 5'-terminale Ribose wird GTP angehängt, dessen Guanin-Base an Position 7 eine Methylgruppe trägt;
- **Anfügen einer Poly(A)-Sequenz** aus ca. 200 AMP-Nukleotiden am 3'-OH-Ende der RNA und
- **Entfernen der Introns**, die in die proteincodierende Sequenz des entsprechenden Gens eingeschoben und in der prä-mRNA noch enthalten sind (Abb. 14.**7**).

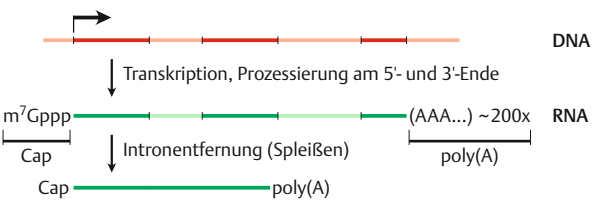


Abb. 14.**7 Reifung der mRNA.** Die Prozessierung von prä-mRNA zur reifen mRNA besteht im Anfügen der Cap-Struktur, einem GTP mit Methylgruppe am N7 des Guanins am 5'-Ende, in der Entfernung von Intron-Abschnitten aus dem primären Transkript und im Anfügen von ca. 200 AMP-Resten am 3'-Ende, wobei dies keiner Transkription entspricht, sondern die Poly (A)-Sequenz durch eine Poly(A)-Polymerase ohne Vorlage frei angefügt wird.

Die Cap-Struktur ist für Transkriptionsprodukte der RNA-Polymerase II charakteristisch und kennzeichnet in der Regel das 5'-Ende von mRNA, mikroRNA-Vorläufern und snRNA. Hingegen gibt es mehrere Beispiele von mRNA-Molekülen, die **keine** Poly(A)-Sequenz am 3'-Ende tragen. Darüber hinaus sind nicht alle proteincodierenden Gene durch Introns unterbrochen, hier kann das Ausschneiden von Introns und die Verknüpfung der Exons (Spleißen) also entfallen.

Prozessierung des 5'-Endes. Die Ausbildung der **Cap-Struktur** am 5'-Ende findet bereits während der Transkription statt. Die **Guanylyl-Transferase** überträgt von

GTP (G[5']ppp) ein GMP auf das 5'-Triphosphat-Ende des primären Transkripts (ppp[5']NpNp…). Dabei wird von diesem 1 Phosphat abgespalten.

G[5']ppp + ppp[5']NpNp… → G[5']ppp[5']NpNp… + pp + p

Diese Cap-Struktur besteht dann aus einem „umgekehrt" gebundenen GTP und den ersten zwei Nukleotiden des Transkripts. Sie wird im Anschluss durch eine **Guanin-7-Methyltransferase** am Purinring zu Cap-0 methyliert, Methylgruppendonator ist hierbei S-Adenosylmethionin. Durch die **2'-O-Methyltransferase** können zusätzlich die Ribose des ersten Nukleotids zu Cap-1 oder der ersten beiden Nukleotide zu Cap-2 methyliert werden (Abb. 14.**8**).

Die Cap-Struktur ist der Bindungsort für mehrere regulatorische Proteine:

- Der Initiationsfaktor **eIF4E** bindet im Rahmen der Initiation der Translation an die Cap-Struktur.
- Ein Cap-bindender Proteinkomplex (**Cap binding Complex**, **CBC**) ist am Spleißen Cap-naher Introns beteiligt.
- Über den Faktor **CstF** (**Cleavage stimulating Factor**) ist CBC an der Spaltung und Polyadenylierung am 3'-Ende des Transkripts beteiligt.

Prozessierung des 3'-Endes. Die RNA-Synthese durch die RNA-Polymerase II transkribiert über den festgelegten 3'-Endpunkt der mRNA hinaus und kommt Hunderte von Nukleotiden dahinter zum Erliegen. Das 3'-Ende der mRNA muss nun

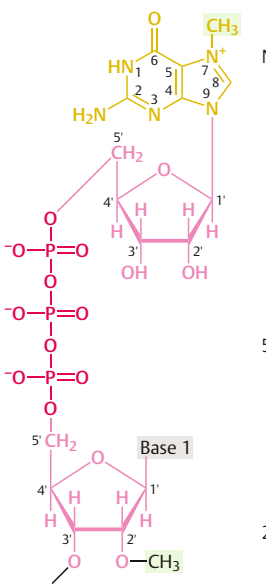


Abb. 14.**8 Die Cap-Struktur der Eukaryonten-mRNA.** Am 5'-OH des ersten Nukleotids der mRNA ist ein GTP über sein γ-Phosphat esterartig gebunden. Das Guanin trägt an N7 eine Methylgruppe, weitere Methylgruppen können am C2'-OH des 1. und des 2. Nukleotids der RNA gebunden sein, man spricht dann entsprechend von Cap-1 und Cap-2.

aus dem primären Transkript durch **endonukleolytische Spaltung** und **Polyadenylierung** am 3'-OH-Ende erzeugt werden. Etwa 20 Nukleotide oberhalb des vorgesehenen 3'-OH-Endes liegt hierzu ein **AAUAAA-Hexanukleotid**. An diesem wird ein Proteinkomplex gebildet, dessen Einzelkomponenten bewirken, dass das primäre Transkript gespalten wird und der Poly(A)-Schwanz angefügt wird:

- An die AAUAAA-Sequenz bindet noch während der Transkription ein Spaltungs- und Polyadenylierungsfaktor (**CPSF, Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor**). Eine GU-reiche Sequenz spezifiziert zusätzlich die Spaltstelle der mRNA, die von den endonukleolytisch aktiven Untereinheiten des CPSF gespalten wird.
- Nach der Spaltung fügt die **Poly(A)-Polymerase** unter Beteiligung von CPSF AMP-Nukleotide an. Gleichzeitig bindet das **Poly(A)-Bindungsprotein** (**PABP**) an den Poly(A)-Schwanz und limitiert seine Länge auf ca. 200 AMP-Reste.

Das PABP ist darüber hinaus Bindungspartner von regulatorischen Faktoren. Durch die Bindung des Translationsinitiationsfaktors **eIF4G** werden Anfang und Ende der mRNA einander angenähert. Dies bewirkt sowohl einen Schutz der mRNA vor Abbau als auch eine erleichterte Re-Initiation der Translation nach Termination eines Proteinsynthesezyklus (Ribosomen-Recycling).

Neben den polyadenylierten mRNAs gibt es auch mRNA-Arten ohne Poly(A)-Schwanz, z. B. die mRNAs von **Histonen**, die in Abhängigkeit von der DNA-Replikation synthetisiert werden. An eine Haarnadelstruktur der mRNA bindet hier ein Proteinkomplex, der das 3'-OH-Ende festlegt. Der gleiche Komplex ist auch an der Koordination der S-Phase-abhängigen Expression der Histongene beteiligt. Im Gegensatz dazu generieren Histongene, die auch außerhalb der S-Phase des Zellzyklus exprimiert werden (sogenannte **Replacement-Histongene**) polyadenylierte mRNA-Moleküle.

Spleißen der primären Transkripte. Die primären Transkripte proteincodierender Gene enthalten in den meisten Fällen intervenierende Sequenzen (**Introns**), die die proteincodierenden Abschnitte (**Exons**) voneinander trennen. Das spezifische Herausschneiden der Introns und die Verknüpfung der Exon-Abschnitte, das Spleißen (engl. Splicing) der RNA, ist Teil der Prozessierung der prä-mRNA. Der Zellkern bildet hierfür das **Spleißosom** (engl.: Spliceosome) aus. Es besteht aus den Ribonukleoprotein-Komplexen (snRNP) U1, U2, U5 und U4/U6 sowie damit assoziierten Proteinen. Ein **snRNP-Komplex** setzt sich aus der entsprechenden snRNA (U1, U2, U4, U5 oder U6) und einem jeweils spezifischen Satz von sogenannten Sm-Proteinen zusammen. Das Spleißosom erkennt das 5'-Ende und das 3'-Ende des Introns und katalysiert die endonukleolytische Eliminierung des Introns. Dabei werden die generierten Enden der verbleibenden Exons miteinander verknüpft (Abb. 14.**9**).

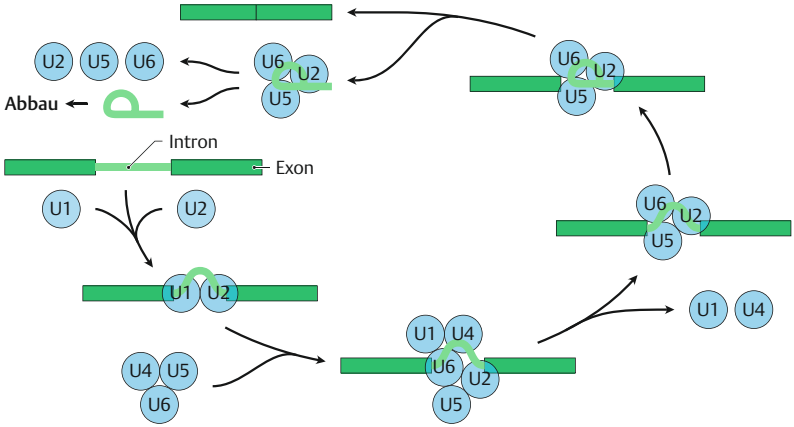


Abb. 14.**9 Die Spleißreaktion.** Einzelheiten s. Text.

Die Nukleotidfolge der Introns beginnt (in 5'→3'-Richtung) in der Regel mit **GU** (**5'-Spleißstelle**) und endet mit **AG** (**3'-Spleißstelle**). Ein Adenin, das ca. 30 – 40 Nukleotide oberhalb der 3'-Spleißstelle innerhalb eines kurzen konservierten Intron-Abschnitts liegt, wird als **Verzweigungspunkt** bezeichnet.

14

Die vom Spleißosom katalysierten Reaktionen umfassen folgende Schritte:

- Zunächst erfolgt die Spaltung zwischen Exon und Intron vor dem GU an der 5'-Spleißstelle, indem eine **Esterbindung** zwischen dem 2'-OH des AMP-Rests am Verzweigungspunkt und dem Phosphat am 5'-Ende des Introns ausgebildet wird (Abb. 14.**10**). Dadurch wird die Phosphorsäure-Esterbindung am Exon-Intron-Übergang gespalten.
- Anschließend folgt ein **nukleophiler Angriff** des 3'-OH-Endes von Exon 1 am 5'-Phosphat des ersten Nukleotids von Exon 2. Dadurch wird der Exon-Intron-Übergang auch im Bereich der 3'-Spleißstelle gespalten.
- Die beiden Exon-Enden werden ligiert, während das herausgespaltene Intron (**Lariat**) eliminiert wird.

Während dieser Einzelschritte unterliegt das Spleißosom dynamischen Veränderungen. Seine U1- und U2-snRNP-Untereinheiten erkennen und binden die 5'- und 3'-Spleißstellen. Dieser Komplex nimmt das Tri-snRNP aus U4/U6 und U5 auf. Es kommt anschließend zu veränderten inter- und intramolekularen Wechselwirkungen, in deren Verlauf U1 und U4 den Komplex verlassen. Das aktivierte Spleißosom katalysiert schrittweise die oben beschriebenen Reaktionen und abschließend dissoziiert der Komplex in seine einzelnen Komponenten, d. h. in die fertige mRNA, das Intron (Lariat) und die verbliebenen U2-, U5- und U6-snRNPs.

Alternatives Spleißen. Es liegt auf der Hand, dass das Spleißen ein sehr genau kontrollierter Prozess sein muss, der keine Fehler beim Aneinanderfügen von

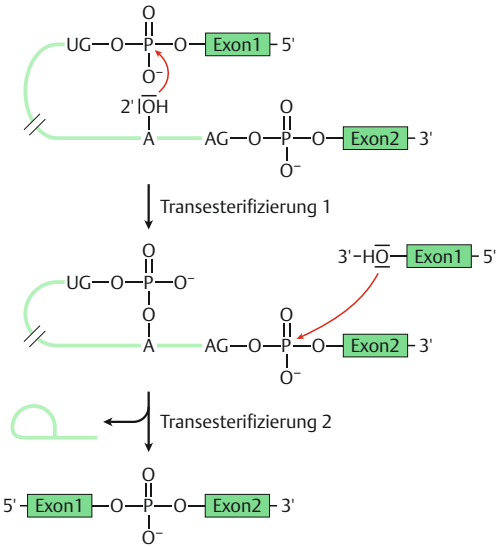


Abb. 14.**10 Die Spleißreaktion besteht aus 2 Transesterifizierungsschritten.** Einzelheiten s. Text.

Exons erlaubt. Da in den meisten proteincodierenden Genen (zumindest bei höheren Eukaryonten) mehr als ein Intron vorliegt, muss auch gesichert werden, dass der Spleißvorgang an den funktionell vorgesehenen Exon-Intron-Übergängen stattfindet und nicht etwa ein Exon „überspringt", dessen Sequenz für das entsprechende Protein essenziell ist. Umgekehrt bietet sich aber auch die Möglichkeit, durch gezielte Einbeziehung oder gezieltes Auslassen einzelner oder mehrerer Exons aus einer prä-mRNA verschieden zusammengesetzte mRNA-Sequenzen und damit **unterschiedliche Proteine** zu generieren. Diese Möglichkeit des alternativen Spleißens wird bei der Genexpression umfassend genutzt und bietet zum Beispiel die Möglichkeit, funktionell unterschiedliche Proteinabschnitte mit gemeinsam genutzten Anteilen zu kombinieren (Abb. 14.**11**).

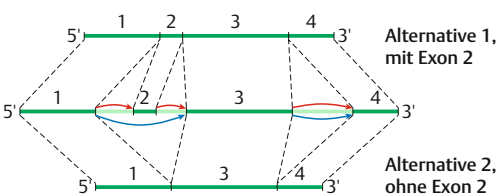


Abb. 14.**11 Alternatives Spleißen.** Im hier gezeigten Beispiel schließt in der reifen mRNA das Exon 3 unmittelbar an Exon 1 an.

14.3.4 RNA-Editing

Der Informationsgehalt einer mRNA, also die Aminosäurefolge des darin codierten Proteins, kann gezielt durch eine Basenveränderung modifiziert werden. Die Basenfolge der mRNA entspricht dann nicht mehr exakt dem entsprechenden DNA-Abschnitt. Man bezeichnet solche RNA-Veränderungen auch als RNA-Editing (engl. to edit: bearbeiten, redigieren).

Ein Beispiel für RNA-Editing beim Menschen betrifft das Transkript des Gens für das **Apolipoprotein B_{100}** (s. Kap. 8.5.1, S. 257). In der Leber wird eine mRNA synthetisiert, die 4563 Codons umfasst und zum Apolipoprotein B_{100} translatiert wird, das für VLDL und LDL charakteristisch ist. In intestinalen Mucosazellen wird dieselbe mRNA im Codon 2153 durch eine positionsspezifisch wirkende Cytidin-Desaminase verändert, sodass Cytosin zum Uracil und damit das Codon CAA (für Glutamin) zum Terminationscodon UAA modifiziert wird. Damit wird in den Zellen der Darmmucosa ein um etwa die Hälfte verkürztes Protein synthetisiert, das **Apolipoprotein B_{48}**. Dieses ist das charakteristische Apolipoprotein der Chylomikronen.

Ein zweites Beispiel für RNA-Editing wird bei **exzitatorischen Glutamat-Rezeptoren** (AMPA- und Kainat-Rezeptoren) und **inhibitorischen $GABA_A$-Rezeptoren** im Rahmen der Entwicklung des Zentralnervensystems beobachtet. Hier wird durch eine Adenosin-Desaminase (ADAR, Adenosin-Deaminase that acts on RNA) positionsspezifisch Adenin zu Hypoxanthin desaminiert. Hypoxanthin wird bei der Translation wie Guanin registriert, sodass in einem Fall statt Glutamin ein Arginin eingebaut wird, in einem anderen Fall wird nach Adenosin-Desaminierung statt Arginin ein Glycin eingebaut, da sich 4 der Arginin-Codons von den Glycin-Codons nur in der ersten Codon-Position (C bei Arg, G bei Gly) unterscheiden. Durch das Editing werden z. B. die Assemblierung und Transportkinetik dieser ionotropen Rezeptoren beeinflusst.

Eine andere Form von Editing ist die sequenzspezifische Insertion oder Deletion von Nukleotiden in **mitochondrialer mRNA**. Bei Trypanosomen ist das Einfügen (seltener das Deletieren) von Uracil-Nukleotiden in die primären Transkripte von mitochondrialer DNA beispielsweise essenziell, weil dadurch die zur Translation nötigen offenen Leseraster in der mRNA überhaupt erst erzeugt werden.

15 Proteinbiosynthese

Wolfgang Höhne

15.1 Translation

Proteine katalysieren nicht nur als Enzyme den Zellstoffwechsel, sondern nehmen zusätzlich eine Vielzahl von Funktionen beim Erhalt zellulärer Strukturen, beim Informationsaustausch der Zellen, bei der Regulation, Speicherung und beim Transport in der Zelle usw. wahr. Die **Proteinsynthese** in Eukaryontenzellen erfolgt durch die Übertragung der codierenden DNA-Sequenz im Zellkern auf mRNA (**Transkription**) und die anschließende Umsetzung in eine Aminosäuresequenz der Polypeptidkette (**Translation**) an den Ribosomen. In die Proteinbiosynthese sind noch Prozesse der Proteinfaltung, sekundäre Proteinmodifizierungen sowie deren Lenkung an den Ort ihrer Funktion („Targeting") einbezogen. Die Proteinexpression wird von der Zelle streng und zellspezifisch kontrolliert.
Für alle eukaryontischen Organismen gilt die Regel: Ein Gen entspricht einer Polypeptidkette. Das bedeutet, dass **eine** mRNA immer nur die Information für **eine** Polypeptidkette trägt. Proteine, die aus 2 oder mehreren verschiedenen Untereinheiten bestehen, werden demzufolge von einer entsprechenden Zahl unterschiedlicher Gene codiert. Bakterielle mRNA dagegen trägt häufig die Information für mehrere, funktionell in Beziehung stehende Proteine.

15.1.1 Der genetische Code

Der genetische Code bezeichnet die Verschlüsselung der Information für die Aminosäuresequenz einer Polypeptidkette in der Basenfolge der DNA bzw. der mRNA. Dabei codieren jeweils 3 aufeinanderfolgende Basen für eine Aminosäure (**Basentriplett** oder **Codon**). Vier unterschiedliche Basen der DNA in einer Dreierkombination ergeben 3^4, also 64 Tripletts. Drei der Tripletts werden auf der mRNA als **Stopp-Codon** (**UAA**, **UAG** und **UGA**) erkannt, bleiben immer noch 61 Tripletts für die 20 proteinogenen Aminosäuren, wenn die 21. Aminosäure, Selenocystein, ausgeklammert wird. Jede Proteinbiosynthese beginnt mit einem Methionin (bei Bakterien und Mitochondrien: Formylmethionin), das durch das Triplett AUG (**Start-Codon**) kodiert wird (Abb. 15.**1**). Auch Tryptophan wird nur durch ein Triplett codiert, Leucin, Serin und Arginin dagegen von 6 verschiedenen Tripletts. Man spricht von der **Degeneriertheit** des genetischen Codes (Abb. 15.**1**).

Die Degeneriertheit des genetischen Codes bewirkt, dass **Punktmutationen** in der DNA auf Proteinebene zu sehr unterschiedlichen Konsequenzen führen können (s. Kap. 13.4.1, S. 387).

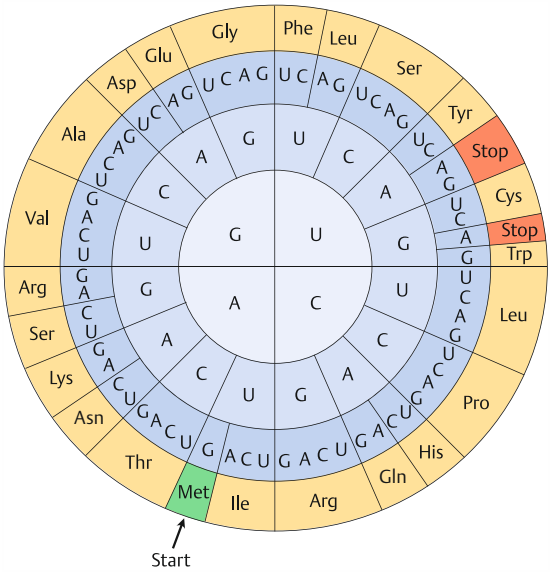


Abb. 15.**1 Die Codesonne.** Die Reihenfolge der 3 Codonbasen (5'→3') ergibt sich von innen nach außen (z. B. codiert AUG für Methionin).

15

Viele Erbkrankheiten (Gendefektkrankheiten) sind auf **Punktmutationen** in proteincodierenden Genen zurückzuführen:

- Beim **Albinismus** führen Punktmutationen zum Ausfall der Tyrosinase, einem Enzym, das für die Synthese des Pigments Melanin wichtig ist.
- Punktmutationen im Gen für Proinsulin bzw. für den Insulin-Rezeptor können zu **Diabetes** führen.
- **Alkaptonurie** ist ein Defekt des Tyrosinstoffwechsels, verursacht durch eine Mutation im Gen der Homogentisinsäure-Dioxygenase, durch die vermehrt schwarzbraune Homogentisinsäure im Harn ausgeschieden wird (s. Kap. 4.2.3). ■

Fast alle ein- und mehrzelligen Organismen, auch die Prokaryonten, verwenden einen identischen genetischen Code, d. h. die Aminosäuren werden von den gleichen Basentripletts codiert. Man spricht daher von der **Universalität** des genetischen Codes. Dennoch existieren einige Ausnahmen: Mitochondrien der menschlichen Zellen benutzen eines der Stopp-Codons (UGA) zusätzlich für den Einbau von Tryptophan. AUA codiert für Methionin statt Isoleucin und 2 Codons für Arginin sind zu Stopp-Codons geworden. Auch einige Einzeller wie Ciliaten oder Mykoplasmen verwenden einen minimal abweichenden genetischen Code.

15.1.2 Transfer-RNA (tRNA)

Die Zuordnung der Aminosäuren zu den entsprechenden Tripletts auf der mRNA übernimmt die sogenannte Transfer-RNA (tRNA, s. Kap. 14.3.1, S. 405). Die tRNA weist zwei funktionelle Bereiche auf:

- die kovalente Anbindung der Aminosäure erfolgt am **3'-Ende** der Basensequenz,
- am gegenüberliegenden Ende der Struktur befindet sich ein Basentriplett (**Anticodon**), das ein komplementäres Codon auf der mRNA erkennt.

Aminosäurebeladung. Die tRNA wird im Zellkern synthetisiert (s. Kap. 14.3.1, S. 405) und im Zytosol mit der Aminosäure beladen. Die Beladung wird unter ATP-Verbrauch von spezifischen **Aminoacyl-tRNA-Synthetasen** katalysiert, die sowohl das Anticodon der tRNA als auch die Aminosäurebindungsstelle erkennen. Zusätzlich besitzen sie Bindungsorte für die Aminosäure und für ATP (Abb. 15.**2**). Zu jeder der 20 proteinogenen Aminosäuren existiert eine spezifische Aminoacyl-tRNA-Synthetase, die jeweils alle zugehörigen tRNA-Varianten erkennt. Die Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Reaktion verläuft folgendermaßen:

- **Aktivierung** der Aminosäure mit ATP zu einer energiereichen Aminoacyl-AMP-Verbindung.
- **Übertragung** der Aminosäure auf die 3'-OH-Gruppe der Ribose des 3'-terminalen Nukleotids.

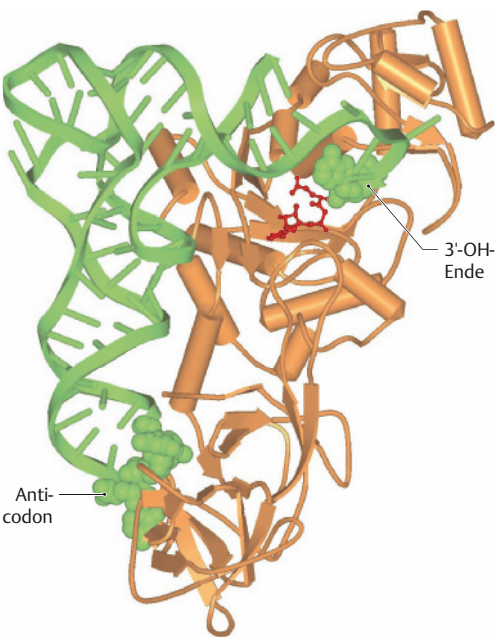


Abb. 15.**2 Das Enzym Aminoacyl-tRNA-Synthetase im Komplex mit einem tRNA-Molekül.** Das Enzym (orange) steht im Kontakt sowohl mit dem Anticodon als auch mit dem Aminosäure-Akzeptorort der tRNA (grün, entsprechende Basen in raumfüllender Darstellung). Das enzymgebundene ATP zur Aminosäureaktivierung ist rot dargestellt. Es handelt sich um die Glutamyl-tRNA-Synthetase aus E. coli.

Der Energiegehalt des entstehenden Produkts reicht aus, um anschließend die Knüpfung der Peptidbindung am Ribosom zu ermöglichen.

Eine Besonderheit stellt die tRNA der 21. proteinogenen Aminosäure, **Selenocystein**, dar. Auf die tRNA wird zuerst Serin übertragen, das dann an der tRNA enzymatisch in Selenocystein umgewandelt wird. Diese Selenocysteinyl-tRNA trägt ein Anticodon, das gegen das Stopp-Codon UGA gerichtet ist. Eine Haarnadelstruktur der mRNA in räumlicher Nähe zu einem solchen Stopp-Codon bewirkt anstelle eines Kettenabbruchs den Einbau von Selenocystein in die Polypeptidkette.

Wobble-Hypothese. Aufgrund der verfügbaren Codons müssten theoretisch 61 verschiedene tRNA-Varianten existieren. Es gibt aber in der humanen Zelle lediglich **32 zytosolische** und **22 mitochondriale tRNA-Varianten**. Die Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass die 3. Position der Codons nicht mehr spezifisch erkannt wird. Die 1. Position des Anticodons der tRNA, die auch sekundär modifiziert sein kann, ist in der Lage, mit verschiedenen Basen zu interagieren. Zum Teil werden untypische Wasserstoffbrücken ausgebildet. Die Wechselwirkung ist schwächer als mit den ersten beiden Positionen des Codons der mRNA, sie „wackelt". Dieses von Francis Crick zuerst postulierte und später experimentell bestätigte Verhalten wird als Wobble-Hypothese bezeichnet.

Für Aminosäuren, die durch mehrere Tripletts codiert werden, korreliert die Codon-Verwendung mit dem relativen Verhältnis der verfügbaren tRNA-Varianten in der Zelle. Die Codon-Verwendung kann also für menschliche Zellen und z. B. das Bakterium E. coli durchaus unterschiedlich sein. Diese Tatsache ist bei der rekombinanten Expression humaner Proteine in E. coli zu berücksichtigen.

15

15.1.3 Ribosomenstruktur

Ribosomen sind große Komplexe aus RNA und einer Vielzahl von unterschiedlichen Proteinen (Tab. 15.**1**). Sie bestehen aus einer **großen** und einer **kleinen Untereinheit**. Prokaryontische Ribosomen sind kleiner als eukaryontische und enthalten weniger Proteinmoleküle. Die mitochondrialen Ribosomen der Wirbeltiere ähneln eher den bakteriellen als den zytosolischen Ribosomen der Eukaryonten.

Die Strukturen der großen und kleinen Untereinheit von Ribosomen konnten in den letzten Jahren durch Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt werden (Abb. 15.**3**). Zusammen mit elektronenmikroskopischen Aufnahmen ergibt sich damit ein sehr detailliertes Bild der Struktur-Funktion-Beziehungen. Die assoziierten Proteine sind über den gesamten Komplex verteilt, die rRNA trägt mit zahlreichen lokalen helikalen Doppelstrangbereichen entscheidend zur Strukturierung des Komplexes bei.

Mitochondriale Ribosomen enthalten im Gegensatz zu bakteriellen Ribosomen weniger rRNA, dafür aber mehr Proteine (insgesamt etwa 80). Das bewirkt, dass bei deutlich kleine-

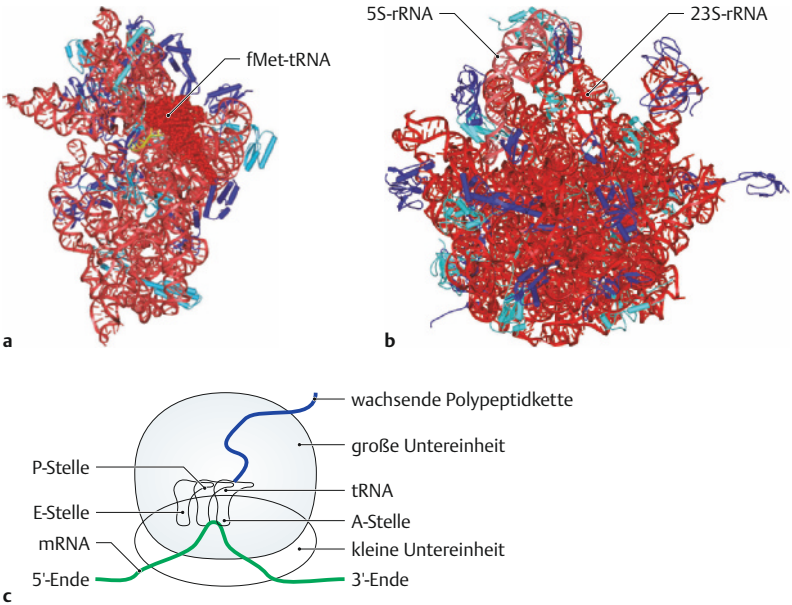


Abb. 15.**3 Struktur eines bakteriellen Ribosoms.** Die assoziierten Proteine in Sekundärstrukturdarstellung sind hell- oder dunkelblau gefärbt, um sie voneinander abzugrenzen. **a** Kleine Untereinheit (30S) mit gebundener fMet-tRNA (rot, in raumfüllender Darstellung) und einer kurzen Basensequenz von mRNA (gelb). Helikale Doppelstrangbereiche der rRNA sind gut zu erkennen. **b** Große Untereinheit (50S). Im oberen Bereich ist die 5S-rRNA deutlich von der 23S-rRNA abgegrenzt. **c** Darstellung des kompletten Ribosoms mit mRNA, sich bildender (naszierender) Polypeptidkette und 3 gebundenen tRNA-Molekülen. A = Akzeptorort, P = Peptidylort, E = Abgangsort.

rem Sedimentationskoeffizienten die molekulare Masse höher liegt als bei bakteriellen Ribosomen. Die Proteine mitochondrialer Ribosomen werden von der DNA des Zellkerns codiert, im Zytoplasma synthetisiert und komplett ins Mitochondrium importiert. Dort assemblieren sie mit rRNA, die von mitochondrialer DNA codiert und demzufolge im Mitochondrium synthetisiert wurde.

Im Zytosol existieren Millionen von Ribosomen. Die RNA der Ribosomen (rRNA) wird im Zellkern durch **RNA-Polymerase I** synthetisiert (s. Kap. 14.2.3, S. 401). Die Assemblierung der rRNA-Moleküle mit den Ribosomen-Proteinen findet ebenfalls im Zellkern statt. Die Proteine müssen jedoch zuvor aus dem Zytosol in den Kern transportiert werden. Die 2 ribosomalen Untereinheiten werden dann separat in das Zytosol transportiert.

Tab. 15.**1 Zusammensetzung bakterieller und eukaryonter Ribosomen**. Die noch immer gängigen Angaben in [S] (= Svedberg-Einheiten) bezeichnen den Sedimentationskoeffizienten in der Ultrazentrifuge, der außer von der Masse auch von der Form der sedimentierenden Partikel abhängt. Die Angaben sind daher nicht streng additiv für die Untereinheiten und das komplette Ribosom. Die (weniger gut charakterisierten) mitochondrialen Ribosomen ähneln mehr den Prokaryonten- als den zytosolischen Eukaryonten-Ribosomen.

Herkunft	komplettes Ribosom	große Untereinheit			kleine Untereinheit		
	Größe	Größe	RNA	Proteine	Größe	RNA	Proteine
eukaryontisch (zytosolisch)	80S (4200 kDa)	60S (2800 kDa)	28S (4718 b) 5,8S (160 b) 5S (120 b)	49	40S (1400 kDa)	18S (1874 b)	33
eukaryontisch (mitochondrial)	55S (2650 kDa)	39S (1600 kDa)	16S (1558 b)	48	28S (1050 kDa)	12S (954 b)	31
prokaryontisch	70S (2700 kDa)	50S (1800 kDa)	23S (2904 b) 5S (120 b)	34	30S (900 kDa)	16S (1542 b)	21

Ribosomen besitzen Bindungsplätze für mRNA, die jeweilige tRNA, GTP und verschiedene dissoziierbare Proteinfaktoren, die die Translation steuern. In der elektronenmikroskopischen Darstellung von Zellen kann man im Zytosol viele perlenkettenartig aufgereihte Ribosomen an eine mRNA gebunden erkennen, die parallel Polypeptidsynthese betreiben, sogenannte **Polysomen** (Abb. 15.**4**). Ribosomen finden sich auch am **Endoplasmatischen Retikulum** (raues ER), wo Proteine synthetisiert werden, die für bestimmte Organellen und Zellmembranen oder für den Export bestimmt sind (s. Kap. 15.3).

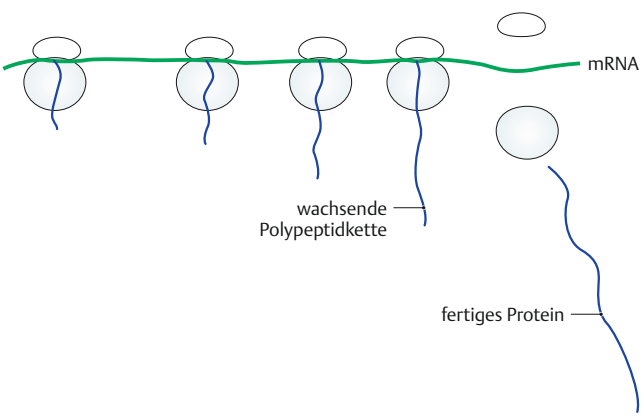


Abb. 15.**4 Polysomenstruktur.** Die Bindung von mehreren Ribosomen an ein mRNA-Molekül ermöglicht eine parallele Synthese von Polypeptidketten.

15.1.4 Mechanismus der Translation

Die Translation in Eukaryontenzellen lässt sich in 3 Teilabschnitte gliedern:
1. den Startprozess (**Initiation**)
2. die Verlängerung der Polypeptidkette (**Elongation**)
3. den Abschluss der Synthese (**Termination**)

Initiation. Für die Initiation der Translation sind notwendig:
- mRNA
- die kleine und große ribosomale Untereinheit
- Methionyl-tRNA (bei Prokaryonten Formylmethionyl-tRNA)
- Initiationsfaktoren

Die Ausbildung des Initiationskomplexes beginnt mit der **kleinen ribosomalen Untereinheit** und dem Initiationsfaktor **eIF3**, der eine vorzeitige Assemblierung der kleinen und großen Untereinheit verhindert. Als Nächstes bindet die Methionin-beladene **Start-tRNA** an die kleine Untereinheit, vermittelt durch einen weiteren Initiationsfaktor (**eIF2A**).

Der eIF2A sowie weitere Hilfsproteine der Translation werden durch ein gebundenes **GTP** aktiviert. Eine interne GTPase-Aktivität inaktiviert diese Faktoren, die daraufhin vom Ribosom abdissoziieren. Der Faktor wird reaktiviert, indem GDP mithilfe von Überträgerproteinen durch GTP ersetzt wird. Solche GTP-abhängigen Proteine werden allgemein als **G-Proteine** bezeichnet. Sie spielen auch in der Signaltransduktion (s. Kap. 21.1.2, S. 542) eine wesentliche Rolle.

Die **mRNA** bindet mithilfe von eIF4-Untereinheiten an die kleine Ribosomen-Untereinheit, sodass die Methionyl-tRNA das Start-Codon erkennt. Die Initiationsfaktoren eIF3 und eIF2A dissoziieren nun ab und kleine und große Untereinheit assemblieren zum kompletten Ribosom. Damit ist der Initiationsprozess abgeschlossen (Abb. 15.**5**).

Elongation. Bei der Elongation werden sukzessive Peptidbindungen am Ribosom geknüpft (Abb. 15.**6**). Ribosomen enthalten 3 Bindungsorte mit Affinität zur tRNA:
- den **Akzeptorort** (A)
- den **Peptidylort** (P)
- den **Abgangsort** (exit, E)

Unterstützt vom Elongationsfaktor **eEF1A** bindet eine **Aminoacyl-tRNA** mit entsprechendem Anticodon an das Codon der mRNA im Akzeptorort (A). Im Peptidylort befindet sich die noch an die vorhergehende tRNA gebundene unfertige (naszierende) Polypeptidkette. Die Polypeptidkette wird auf die freie Aminogrup-

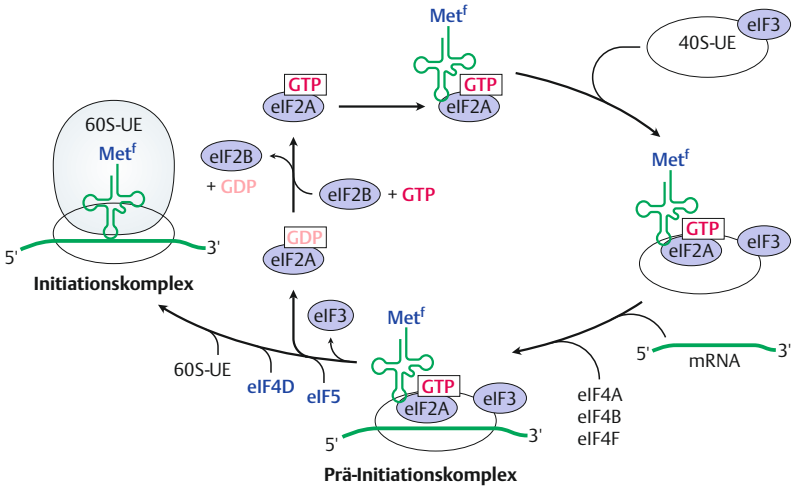


Abb. 15.**5 Translation am Ribosom: Initiation.** Einzelheiten s. Text.

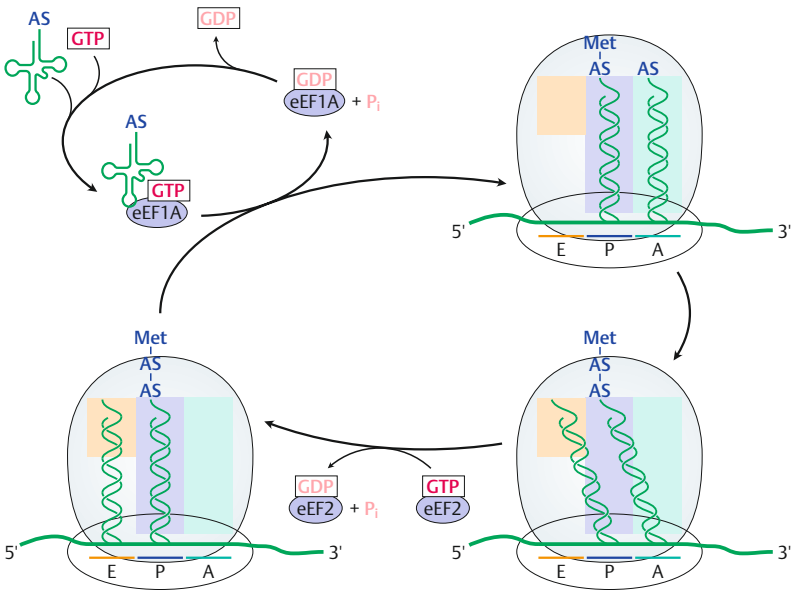


Abb. 15.**6 Translation am Ribosom: Elongation.** Einzelheiten s. Text.

pe der neu hinzugekommenen Aminosäure übertragen, und mithilfe des GTP-abhängigen Elongationsfaktors **eEF2** (**Translokase**) wird die mRNA um ein Triplett verschoben. Die neu hinzugekommene tRNA mit der Polypeptidkette befindet sich jetzt im Peptidylort (P), die vorherige, jetzt frei gewordene tRNA im Abgangsort (E). GTP am eEF2 wird dabei zu GDP hydrolysiert und der Faktor dissoziiert vom Ribosom ab, ebenso die freie tRNA. Der Zyklus wiederholt sich nun unter Hinzufügung einer weiteren Aminosäure.

Die Synthese der Polypeptidkette erfolgt demnach immer vom N- zum C-Terminus. Interessanterweise wird die Übertragung der Polypeptidkette (**Transpeptidase-Aktivität**) vom Nukleinsäureanteil des Ribosoms katalysiert, d. h. es liegt hier eine sogenannte **Ribozym-Aktivität** vor.

Termination. Wird ein **Stopp-Codon** auf der mRNA erreicht, erfolgt die Termination der Translation (Abb. 15.**7**). Für die 3 Stopp-Codons existieren keine tRNA-Moleküle, die binden könnten (abgesehen vom seltenen Spezialfall des Selenocystein-Einbaus, s. o.). Stattdessen bindet der GTP-abhängige Terminationsfaktor **eRF** (engl.: Releasing Factor) und bewirkt, dass die Polypeptidkette hydrolytisch freigesetzt wird. Das letzte tRNA-Molekül, der eRF und die Polypeptidkette dis-

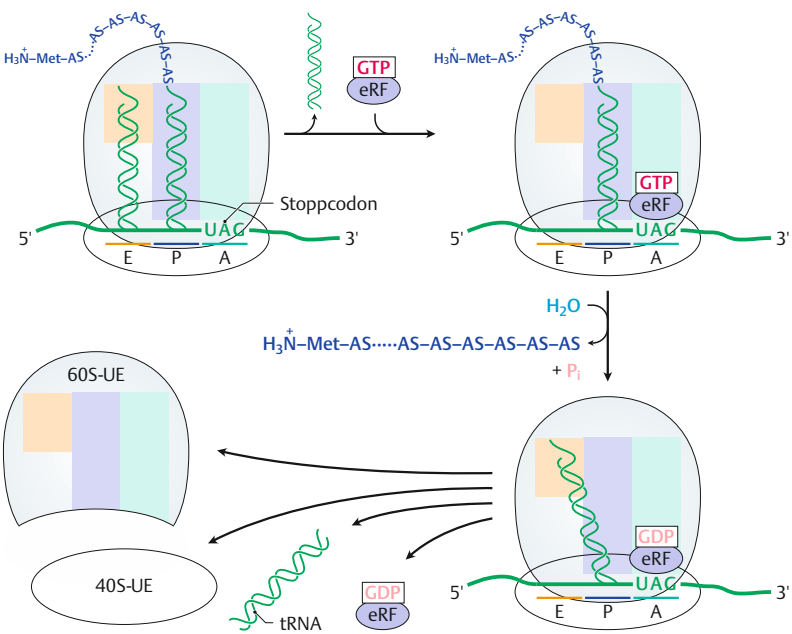


Abb. 15.**7 Translation am Ribosom: Termination.** Einzelheiten s. Text.

soziieren vom Ribosom, das nun wieder in seine Untereinheiten zerfällt. Damit ist die Termination abgeschlossen und die ribosomalen Untereinheiten stehen für die erneute Bindung an eine mRNA zur Verfügung.

15.1.5 Hemmung der Translation

Antibiotika. Die Translation kann durch eine Reihe von bakteriellen Antibiotika gehemmt werden, die an verschiedenen Punkten des Reaktionsablaufs am Ribosom angreifen. Zum Beispiel wurden die Antibiotika Streptomycin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Puromycin aus Streptomyces-Spezies isoliert.

- **Streptomycin**, das gegen Tuberkulose und verschiedene spezielle Infektionen eingesetzt wird, hemmt die Initiation und Elongation durch Bindung an die 30S-Untereinheit der Prokaryonten-Ribosomen.
- **Tetracyclin** hat ein breites Wirkungsspektrum und wird z. B. gegen Akne verwendet. Es hemmt die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Ribosomen von Prokaryonten, hat aber auch eine signifikante Spezifität für mitochondriale Eukaryonten-Ribosomen, die zu toxischen Nebenwirkungen führt.
- **Chloramphenicol** hemmt die ribosomale Peptidyltransferase-Aktivität bakterieller Ribosomen, schädigt aber auch das Knochenmark und findet daher vorwiegend äußerliche Anwendung.
- **Puromycin** schließlich ist ein Analogon von Tyrosyl-tRNA und bewirkt eine vorzeitige Termination der Polypeptidsynthese sowohl an Prokaryonten- wie auch an Eukaryonten-Ribosomen. Es ist daher eher als Toxin zu bezeichnen und wird lediglich in der Forschung verwendet.

Gifte. Auch die Wirkung einiger biologischer Gifte beruht auf der Hemmung der Translation:

- Das **Diphtherietoxin** aus Corynebacterium diphtheriae besteht aus 2 unterschiedlichen Untereinheiten, von denen die eine die Bindung an zelluläre Rezeptoren vermittelt, die andere – mit Enzymwirkung – in die Zelle eindringt. Das Enzym katalysiert die ADP-Ribosylierung des Elongationsfaktors eEF2, was zu einer Hemmung der Translokation führt.
- Die Toxinwirkung von **Ricin**, einem Zellgift aus Rizinuspflanzen (Ricinus communis), folgt einem ähnlichen Mechanismus. Auch hier besteht das Toxin aus 2 Polypeptidketten, von denen eine die Zellbindung vermittelt. Die andere Kette mit N-Glycosidase-Aktivität führt durch Abspaltung eines Adenins der rRNA an einer Position, die normalerweise Elongationsfaktoren bindet, zur Inaktivierung von Ribosomen.
- **α-Sarcin** aus dem Schimmelpilz Aspergillus giganteus hemmt die Translation aufgrund einer Ribonuklease-Aktivität mit Wirkung auf die 28S-rRNA der großen Ribosomen-Untereinheit. Im Ergebnis wird die Bindung der Aminoacyl-tRNA verhindert.

15.1.6 Regulation der Translation

Ein wesentlicher Teil der Regulation der Proteinbiosynthese findet auf der Ebene der Transkription statt (s. S. 447). Aber auch auf der **mRNA-Ebene** besteht eine Regulation der Proteinexpression, d. h. sowohl die Translationseffizienz als auch die Lebensdauer der mRNA kann die Neusynthese eines Proteins regulieren. Dabei spielen zwei große Gruppen regulatorisch wirksamer Moleküle eine Rolle:

- Proteine, die entweder an nicht translatierte Bereiche der mRNA binden und somit die Anheftung von Ribosomen blockieren oder die durch direkte Bindung an Initiationsfaktoren zu einer generellen Verlangsamung der zellulären Proteinsynthese führen.
- Kurze RNA-Fragmente (miRNA), die durch spezifische Hybridisierung mit mRNA einen translationsinaktiven Zustand herbeiführen und sogar einen beschleunigten Abbau bewirken (s. Kap. 16.2.2, S. 459). Diese RNA-Fragmente sind Transkriptionsprodukte nicht codierender Genbereiche.

Schließlich erfolgt eine Translationsregulation auch über Proteinkinase-katalysierte **Phosphorylierung von Translationsinitiationsfaktoren**. Somit kann auf Translationsebene sowohl die Expression ganz bestimmter Gene reguliert werden als auch das Zellwachstum insgesamt (s. Kap. 16.2.2, S. 460). Ein Beispiel für eine solche Regulation ist die Proteinkinase **mTOR** (= mammalian Target of Rapamycin), die über mehrere Zwischenschritte im Sinne einer Signalkaskade durch Wachstumsfaktoren wie den Epidermalen Wachstumsfaktor (**EGF**) oder durch **Insulin** aktiviert werden kann. mTOR führt dann über die Aktivierung einer weiteren Kinase zur Phosphorylierung und damit Aktivierung von ribosomalen Proteinen, des Initiationsfaktors **eIF4B** und indirekt über die Inaktivierung des eIF4E-Bindeproteins (**eIF4E-BP**) auch zur Aktivierung von **eIF4E**. Alle 3 Faktoren bewirken eine Stimulation der Translation. Weiterhin aktiviert mTOR über die Phosphorylierung einer **Cyclin-E**-aktivierenden Proteinkinase den Zellzyklus (s. Kap. 13.1.2, S. 366).

Rapamycin (Sirolimus), das zur Unterdrückung der Immunantwort nach Organtransplantationen verwendet wird, hemmt die mTOR. Die Hemmung der mTOR-Wirkung und damit der Translation und des Zellzyklus wirkt sich zwangsläufig auf proliferative (teilungsintensive) Zellen wie diejenigen des Immunsystems besonders nachteilig aus. mTOR-Inhibitoren werden auch in der **Anti-Tumor-Therapie** eingesetzt. ■

Der Begriff **Proteom** beinhaltet die Beschreibung der Gesamtheit aller Proteine eines Organismus, einer Zelle oder auch einer Zellorganelle, gegebenenfalls in Abhängigkeit von Entwicklungsstadien oder speziellen physiologischen bzw. pathophysiologischen Bedingungen. Dem jeweils aktuellen Proteom liegt ein Gleichgewicht von

Proteinneusynthese und -abbau zugrunde. Es umfasst auch die zusätzlich erhöhte Vielfalt an Proteinformen durch posttranslationale Modifizierungen.

Eine sehr effektive Methode zur indirekten Bestimmung des Proteoms ist die **Transkriptomanalyse**, die auf einer Chip-basierten Erfassung der aktuellen mRNA-Variation beruht. Dies wird durch eine hochparallele Hybridisierung **fluoreszenzmarkierter cDNA** (aus mRNA durch reverse Transkription generierte DNA) mit spezifischen **Oligonukleotid-Arrays** auf dem Chip erreicht. Im Vergleich mit einer Referenz-cDNA, die einen emittierenden Fluorophor anderer Wellenlänge enthält, kann für jede einzelne mRNA-Variante eine erhöhte oder verringerte Konzentration festgestellt werden.

Das Problem dieser Methode besteht darin, dass die in der Zelle vorliegende Menge an mRNA zwar häufig als Maß für die tatsächliche Proteinexpression verwendet wird, mRNA aber u. U. auch translationsinaktiv vorliegt (s. oben) und zudem die Lebensdauer der mRNA nicht mit derjenigen des codierten Proteins übereinstimmt. Auch werden Varianten durch posttranslationale Modifizierung nicht erfasst, die jedoch für spezielle Funktionen der Zelle von erheblicher Bedeutung sein können.

Diese Probleme werden umgangen, wenn man das Proteinmuster direkt bestimmt. Solche Methoden sind jedoch hinsichtlich der Auflösung deutlich benachteiligt, insbesondere, wenn es um die Erfassung von Proteinen geht, die in geringer Konzentration vorliegen, z. B. solche mit regulatorischer Funktion. Mit **2 D-Elektrophorese** detektiert man immerhin bis zu mehreren tausend unterschiedliche Proteinspezies, die anschließend massenspektrometrisch identifiziert werden können. ■

15

15.2 Sekundäre Proteinmodifizierung

Die Variabilität von Proteinen in der Zelle wird neben Prozessen der Diversifizierung auf mRNA-Ebene (s. Kap. 14.3) noch durch sekundäre Modifizierungen erhöht. Hierunter fällt eine Vielzahl von Veränderungen an der fertig synthetisierten Polypeptidkette im ungefalteten oder gefalteten Zustand, unter Bildung oder Lösung kovalenter Bindungen. Solche **sekundären Modifizierungen** sind:

- Spaltung von Peptidbindungen durch limitierte Proteolyse
- Einbeziehung prosthetischer Gruppen
- Glykosylierung, Phosphorylierung, Hydroxylierung, Acetylierung, Methylierung, Sulfatierung, Prenylierung, Carboxylierung spezieller Aminosäureseitenketten
- Ausbildung von Quervernetzungen zwischen unterschiedlichen Polypeptidkettenabschnitten
- Ubiquitinylierung und Sumoylierung

15.2.1 Limitierte Proteolyse

Bei Eukaryonten und Prokaryonten wird bei etwa der Hälfte der Proteine das Methionin in der ersten Sequenzposition durch eine Methionyl-Aminopeptidase entfernt. Gelegentlich werden auch in biologisch inaktiven Vorstufen von Proteinen einzelne Peptidbindungen der Polypeptidkette gespalten (z. B. bei der Aktivierung der Verdauungsproteasen, s. Kap. 25.4, S. 746) oder längere Peptide herausgeschnitten, z. B. beim Insulin das C-Peptid aus dem Proinsulin. Ebenso stammen die unterschiedlichen Varianten des blutdruckregulierenden Hormons Angiotensin I und die biologisch aktiven Formen II und III von einem gemeinsamen Vorläufer, dem Angiotensinogen (s. Kap. 22.3, S. 616). Durch sekundäre Prozessierung eines Vorläuferproteins können zudem mehrere Polypeptide unterschiedlicher Funktion entstehen. Das ist vor allem für virale Proteine typisch, aber auch verschiedene Oligopeptide mit Hormonwirkung stammen von einem gemeinsamen Vorläufermolekül ab. Aus Proopiomelanocortin werden z. B. durch eine Reihe von proteolytischen Schnitten u. a. das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), γ-Lipotropin (γ-LPH), Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH), β-Endorphin und MET-Enkephalin freigesetzt (s. Kap. 22.2.3, S. 600).

15.2.2 Prosthetische Gruppen

Der Einbau prosthetischer Gruppen (niedermolekularer funktioneller Hilfsgruppen) erfolgt zumeist noch während des Prozesses der Proteinfaltung, wodurch bei nicht kovalenter Bindung die Dissoziation im nativ gefalteten Zustand erschwert ist und demzufolge hohe Bindungskonstanten, d. h. feste Bindungen, resultieren. Das **Porphyrin-Ringsystem** der Hämgruppe kann z. B. folgendermaßen gebunden sein:

- **nicht kovalent**, z. B. im Hämoglobin oder Myoglobin oder
- **kovalent**, z. B. beim Cytochrom c über 2 Thioetherbrücken an Cysteinreste.

Auch der Einbau von **Eisen-Schwefel-Clustern** und anderen komplexen Faktoren erfolgt in dieser Phase, z. T. in mehreren enzymkatalysierten Reaktionen. Man spricht von „**Proteinreifung**".

15.2.3 Modifizierung von Aminosäureseitenketten

Glykosylierung

Unter den sekundären Modifizierungen von Aminosäureseitenketten ist sicherlich die Glykosylierung einer der wichtigsten Prozesse. Etwa 50 % aller Proteine im menschlichen Organismus sind glykosyliert. Proteine mit kovalent gebundenen Polysacchariden werden als **Glykoproteine** bezeichnet. Der Kohlenhydratanteil kann sehr hoch sein, sogar höher als der Proteinanteil. **Proteoglykane**

sind Glykoproteine mit sulfatierten Glycosaminoglykanen als gebundenem Polysaccharid (S. 171). Diese sind typischerweise Bestandteile der extrazellulären Matrix und des Knorpels, aber auch der Membranproteine (s. Kap. 25.1.2, S. 715).

Von der enzymkatalysierten Glykosylierung ist die nicht enzymatische Glykierung von Proteinen zu unterscheiden. Hierbei reagieren Kohlenhydrate mit freien Aminogruppen der Proteine. Zum Beispiel bewirkt eine erhöhte Glucosekonzentration bei **Typ-1-Diabetes** eine verstärkte Glykierung von Hämoglobin. Die Quantifizierung dieses Glyko-Hb (HbA_{1c}) ist ein analytisches Kriterium für die Optimierung der Einstellung der Blutzuckerkonzentration bei diesen Patienten. ■

In Abhängigkeit von der Aminosäureseitenkette lassen sich die N- und die O-Glykosylierung unterscheiden.

N-Glykosylierungen. Sie sind sehr viel häufiger als O-Glykosylierungen. N-Glykosylierungen erfolgen im Endoplasmatischen Retikulum an Asparagin-Resten im Kontext einer typischen Sequenz (Asn-X-Ser/Thr) (Abb. 15.**8**). Die weitere Prozessierung der N-Glykosylierung findet im Golgi-System statt, bestimmte Kohlenhydratreste werden abgespalten und andere ergänzt. Das hat als Konsequenz, dass bei der rekombinanten Expression von humanen Proteinen in bakteriellen Produktionsstämmen auf eine authentische Glykosylierung verzichtet werden muss.

15

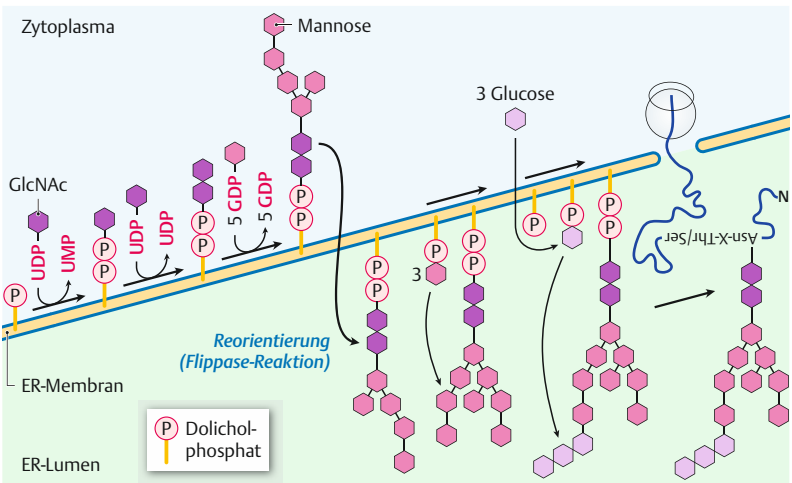


Abb. 15.**8 Glykosylierung einer Polypeptidkette im Endoplasmatischen Retikulum.** Die Polysaccharidsynthese beginnt auf der zytosolischen Seite an einem Membrananker die Koppelung an das Protein und weitere Modifizierung des Kohlenhydratanteils erfolgt dann im Lumen des ER. Einzelheiten s. Text. GlcNAc = N-Acetylglucosamin

Prinzip. Der Mechanismus ist folgender:
1. Der Aufbau der Polysaccharidstruktur für die N-Glykosylierung beginnt mit der Übertragung eines **Acetylglucosamin-Rests** auf einen Lipidanker (**Dolicholphosphat**) auf der zytosolischen Seite an der Membran des Endoplasmatischen Retikulums (ER).
2. Ein weiteres **N-Acetylglucosamin** und mehrere **Mannose**-Einheiten werden gebunden, katalysiert durch zytosolische Glycosyltransferasen.
3. Das entstandene Polysaccharid wird an seinem Membrananker durch die **ER-Membran** „hindurchgereicht", katalysiert durch eine **Flippase**-Aktivität.
4. Im Lumen des ER folgen dann weitere **Verknüpfungen von Kohlenhydratresten**.
5. **Übertragung** des gesamten Konstrukts auf eine im ER erscheinende Polypeptidkette.

Der verbleibende Dolicholphosphatrest klappt durch die Membran zurück und kann wieder als Anker für weitere zytosolische Glycosylsynthesen verwendet werden.

Glykosylierungen. Nach Abspaltung von Zuckerresten bis auf eine mannosehaltige Kernregion werden weitere, teils unterschiedliche Zuckerreste angehängt. Für diese Glykosylierungen stehen neben N-Acetylglucosamin und Mannose noch zur Verfügung:
- Glucose
- Galactose
- Fucose
- Xylose
- Sialinsäure (N-Acetylneuraminsäure)

Die weitere Prozessierung dieser Glykosylierungen im Golgi-Apparat beinhaltet wiederum die Abspaltung und auch Ergänzung verschiedener Zuckerreste einschließlich zusätzlicher Verzweigungen, bis schließlich die proteintypische Glykosylierungsform erreicht ist.

Prinzipiell sind 2 Typen von N-Glykosylierungen zu unterscheiden:
- Der **„High-Mannose"-Typ** besteht nach abgeschlossener Glykosylierung im Wesentlichen aus Mannoseresten außerhalb der Kernregion.
- Der **komplexe Typ** ist sehr viel variabler in seiner Zusammensetzung und enthält außerhalb der Kernregion z. B. Galactose, Sialinsäure und andere Zuckerreste.

Die Glykosylierung endet, wenn die entstandene Polysaccharidstruktur für keine der vorhandenen Glycosyltransferasen mehr ein Substrat darstellt. Man kennt mehr als 100 **Glycosyltransferasen** mit unterschiedlicher Substratspezifität. Deren Expressionsmuster ist genetisch determiniert und zeigt individuelle Unterschiede. Gleiche Polypeptidketten können im Glykosylierungsmuster variieren.

Funktion. Die Funktionen der Proteinglykosylierung sind vielfältig:
- Vermittlung von Zell-Zell-Kontakten
- Verbesserung der Löslichkeit
- Abschirmung gegen das Immunsystem
- Schutz gegen proteolytischen Abbau etc.

Einige Antibiotika greifen an dieser posttranslationalen Modifizierung an, um Zellwachstum zu unterdrücken. So hemmt das in der Zellforschung eingesetzte **Tunicamycin** aus dem Bakterium Streptomyces lysosuperficus die ersten Schritte der Glykosylierung aufgrund seiner Analogie zu dem Substrat UDP-N-Acetylglucosamin.

Bacitracin aus Bacillus licheniformis ist ein Peptid, das die Phosphatase für die Dephosphorylierung von Dolichol-Pyrophosphat hemmt. Da es die Peptidoglykansynthese bakterieller Zellwände blockiert, wird es in der Humanmedizin zur äußerlichen Anwendung bei Infektionen eingesetzt.

Individuelle Unterschiede im Glykosylierungsmuster sind insbesondere im Zusammenhang mit **Blutgruppenfaktoren** von Bedeutung. Hierbei handelt es sich um spezielle Glykosylierungen membranständiger Proteine, die auf Erythrozyten, aber auch auf vielen anderen Körperzellen in Erscheinung treten. Im (vereinfachten) **AB0-System** (s. Kap. 25.5.2, S. 763) lassen sich einem Grundgerüst (β-Galactosido-N-acetylglucosamin) verschiedene Zusatzvarianten zuordnen.

O-Glykosylierungen. Ort der O-Glykosylierung ist überwiegend das Golgi-System, sie erfolgt an Serin- bzw. Threonin-Seitenketten. Bakterienzellen führen in der Regel nur O-Glykosylierungen durch. Proteine des Menschen, bei denen O-Glykosylierungen vorliegen, sind z. B.:
- **Mucine**, Bestandteile des Schleims, der von Schleimhäuten sezerniert wird,
- **Glykoproteine**, die Zell-Zell-Kontakte vermitteln,
- Hydroxylysin-Seitenketten der verschiedenen Formen des **Kollagens** (O-Glykosylierung im ER).

Weitere Modifizierungen von Aminosäureseitenketten

Weitere posttranslationale Modifizierungen von Aminosäureseitenketten durch angehängte Gruppen sind in der Tab. 15.**2** zusammengefasst. Die Liste ist nicht komplett, einige sekundäre Modifizierungen sind sehr selten und speziell. Methylierungen, Sulfatierungen, Hydroxylierungen, Carboxylierungen, Desamidierungen und Prenylierungen sind in der Regel irreversibel.

Tab. 15.**2 Posttranslationale Modifizierung von Aminosäureseitenketten**. Die bevorzugten Aminosäuren sind fett markiert.

Modifizierung	Aminosäure	Funktionen
Disulfidbrücke	Cys (Dehydrierung)	Stabilisierung der Struktur
Glykosylierung	Asn (N-Glykosylierung) Ser, Thr, HyLys (O-Glykosylierung)	Beeinflussung der Löslichkeit, Stabilisierung, Proteinadressierung
Phosphorylierung	**Ser**, Thr, **Tyr**, Asp	reversible Aktivierung/Inaktivierung von Proteinfunktionen
Hydroxylierung	**Pro**, **Lys** (Vit.-C-abhängig), Asp, Phe, Trp (in β-Position)	bei Kollagen: Stabilisierung der Struktur, O-Glykosylierung (Lys)
Ubiquitinylierung, Sumoylierung	Lys	Abbaumarkierung, Regulation
Acetylierung	**Lys**, Ser, N-Terminus	Regulation des Proteinabbaus, bei Histonen: Wechselwirkung mit DNA (Lys)
Methylierung	**His**, Arg, Lys, Asn, Gln, Asp, Glu, Thr	Actin-Polymerisierung (His)
Sulfatierung	Tyr	Transport und Sekretion
γ-Carboxylierung	Glu (Vit.-K-abhängig)	γ-Carboxyglutamat als Komplexbildner für Ca^{2+} in Gerinnungsfaktoren
ADP-Ribosylierung	Arg, Cys, Glu, His, C-Terminus	chromatinassoziierte Proteine, Regulation nukleärer Prozesse
Prenylierung, Myristoylierung, Palmitoylierung	N-Terminus, Cys	Membranassoziation, Membrananker
Quervernetzung	Lys, Tyr, Cys	Erhöhung der Stabilität der Proteinstruktur

Hydroxylierung. Diese Art der Modifizierung finden wir vorrangig beim Kollagen (s. Kap. 25.1.2, S. 710):

- OH-Gruppen von **Hydroxylysin** stehen für die Koppelung von Kohlenhydraten (O-Glykosylierung) zur Verfügung.
- OH-Gruppen von **Hydroxyprolin** tragen zur Stabilität von Kollagen (H-Brücken-Ausbildung) und zur speziellen Konformation der Kollagen-Helix bei.

Für die Hydroxylierung von Prolin mittels Prolylhydroxylasen ist Vitamin C als eine Art Schutzfaktor der Enzymaktivität notwendig (Abb. 15.**9**). Lysin wird durch ein den Prolylhydroxylasen ähnliches Enzym hydroxyliert.

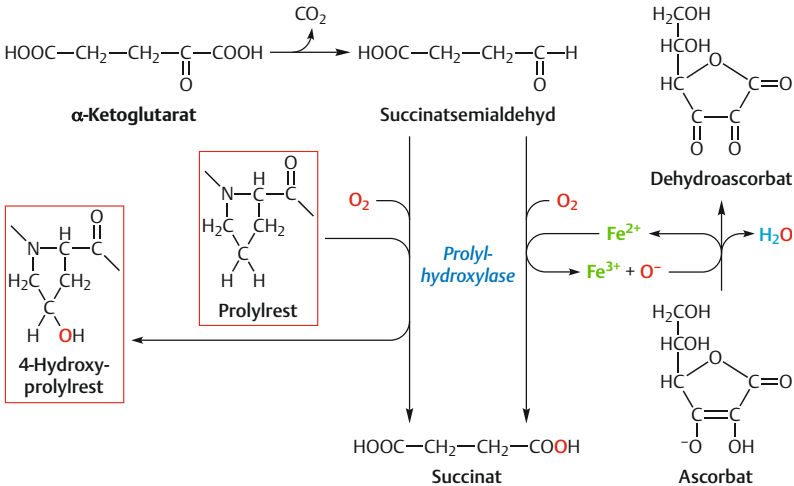


Abb. 15.**9 Sekundäre Hydroxylierung von Prolin in Kollagen.** Die Fe^{2+}-haltige Prolylhydroxylase (eigentlich eine Dioxygenase) reagiert auch in Abwesenheit hydroxylierbarer Prolinreste mit α-Ketoglutarat, wobei Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert wird und O^--Radikale entstehen. Ascorbinsäure bringt den Cofaktor wieder in die 2-wertige Form, wird dabei selbst zu Dehydroascorbat oxidiert.

15

Phosphorylierung. Phosphatreste werden durch Kinasen angehängt und durch Phosphatasen wieder abgespalten. Solche reversiblen Phosphorylierungen spielen insbesondere bei der Regulation von Enzymaktivitäten („Interkonversion", s. Kap. 6.6.1, S. 159) und Rezeptoraktivierungen (Tyrosinkinase-Aktivität, s. Kap. 21.1.3, S. 554) eine wichtige Rolle.

Acetylierung. Diese Modifikation kann durch eine Deacetylase-Aktivität rückgängig gemacht werden. Von besonderer funktioneller Bedeutung ist die Acetylierung von Histonen (s. Kap. 16.2.1, S. 456).

Ubiquitinylierung und Sumoylierung. Ubiquitinylierungen sind Modifizierungen von **Lysinseitenketten** in Proteinen. Dabei wird ein kleines Protein (**Ubiquitin**) mit einer Molmasse von 8,5 kDa an Lysin angeheftet. Es können auch mehrere, kettenförmig aneinander gekoppelte Ubiquitine auf ein Protein übertragen werden oder an mehreren Positionen Ubiquitinylierungen erfolgen. Auf diese Weise werden z. B. fehlgefaltete Proteine markiert und so dem Abbau durch Proteasomen zugeführt (s. Kap. 6.6.3, S. 161). Ubiquitinylierungen spielen auch bei der zellulären Signaltransduktion und bei der Zellzykluskontrolle eine Rolle (s. Kap. 13.1.2, S. 365).

Inzwischen kennt man eine ganze Gruppe Ubiquitin-ähnlicher Proteine mit unterschiedlichen Funktionen. Das Protein **SUMO** (engl.: small Ubiquitin-like Mo-

difier) z. B. wirkt gewissermaßen antagonistisch zum Ubiquitin, d. h. es kann Proteinsubstrate vor proteolytischem Abbau schützen.

Quervernetzungen. Bei fibrillären Proteinen, z. B. **Kollagen** und **Elastin** (s. Kap. 25.1.2, S. 710), finden wir Quervernetzungen, die auf Modifizierungen von **Lysin-** und **Tyrosin-Seitenketten** zurückzuführen sind. In der Folge entstehen reaktive Gruppen, die intermolekulare Quervernetzungen zwischen solchen Seitenketten ausbilden können (Abb. 15.**10**). Diese zusätzlichen kovalenten Bindungen erhöhen die Stabilität von Kollagen und begründen die Elastizität von Elastin-Netzwerken. Mutationen in den beteiligten Enzymsystemen sind Ursache für die verschiedensten Erkrankungen des Bindegewebes (s. Kap. 5.6.1, S. 119).

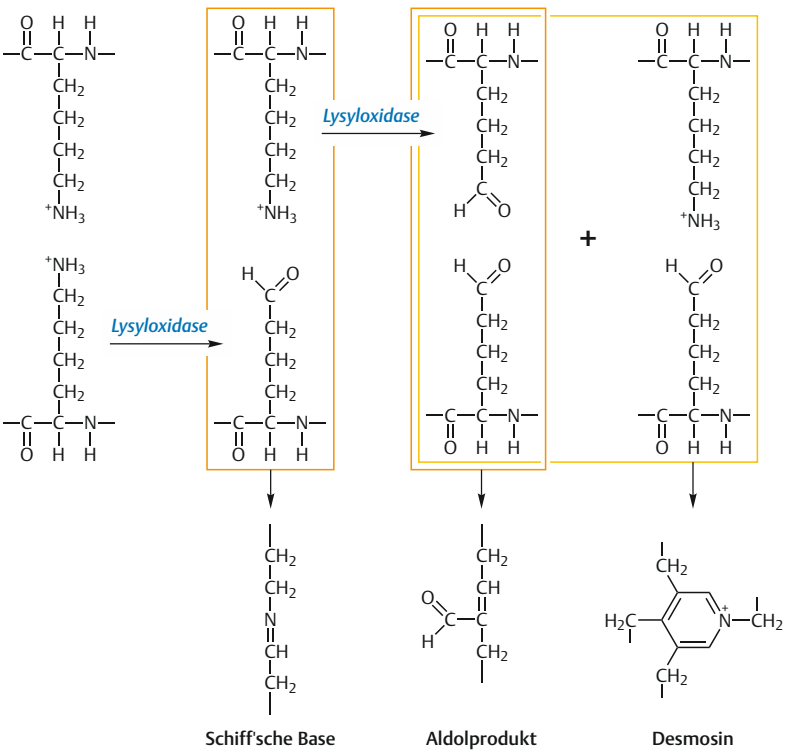


Abb. 15.**10 Ausbildung von Quervernetzungen in Kollagen und Elastin.** Enzymatisch zu Aldehyden oxidierte Lysin-Seitenketten (Allysin) reagieren miteinander zu Aldolverbindungen bzw. mit unveränderten Aminofunktionen unter Ausbildung von Schiff-Basen. Drei Allysylreste können mit einem Lysin einen aromatischen Heterozyklus bilden (Desmosin) und somit die Polypeptidketten dreidimensional vernetzen.

Oxidation. Die Oxidation von **Cysteinresten** unter Ausbildung von **Disulfidbrücken** ist ebenfalls den sekundären Modifizierungen zuzurechnen (s. a. Kap. 4.1, S. 68). Voraussetzung ist ein oxidatives Milieu, das z. B. im Endoplasmatischen Retikulum vorherrscht.

15.3 Gerichtete Proteinverteilung („Protein-Targeting“)

Die Zelle enthält verschiedene Kompartimente, die mit einer Vielzahl funktioneller Proteine ausgerüstet sind. In den Membranen dieser Organellen befinden sich Membranproteine, andere Proteine werden sezerniert. Alle diese Moleküle werden durch spezielle Merkmale mit Signalcharakter zu den Orten ihrer funktionellen Bestimmung dirigiert.

Das wichtigste Kompartiment für die Proteinbiosynthese ist das **raue Endoplasmatische Retikulum** (**rER**). Es unterscheidet sich elektronenmikroskopisch vom glatten Endoplasmatischen Retikulum (gER, s. Kap. 2.2.1, S. 31) durch zahlreiche Ribosomen an der Membranoberfläche, die eine Polypeptidsynthese mit direkt anschließendem Transport des Proteins ins ER vermitteln. Im Endoplasmatischen Retikulum erfolgen verschiedene sekundäre Modifizierungen von Proteinen. Proteine, die keine Funktionen im ER wahrnehmen, werden in den **Golgi-Apparat** „weitergereicht“. Von dort werden sie in Vesikel verpackt aus der Zelle sezerniert oder zu den Lysosomen und der äußeren Zellmembran transportiert. Die Versorgung des Zellkerns, der Mitochondrien und der Peroxisomen mit den entsprechenden Proteinen erfolgt dagegen direkt aus dem Synthesepool des **Zytoplasmas**.

Protein-Targeting in das ER. Vom Vorhandensein einer **N-terminalen Signalsequenz** hängt es ab, ob ein zu synthetisierendes Protein während der Translation in das ER geleitet wird. Diese Signalsequenz ist sehr variabel (Abb. 15.**11**), ihre Länge beträgt 13 – 40 Aminosäuren. Gemeinsam ist diesen Sequenzen:

- ein zentraler, ausgeprägt hydrophober Bereich,
- am N-Terminus ein oder mehrere basische Reste,
- C-terminal kleinere polare Reste mit einer Schnittstelle für eine Protease (**Signalpeptidase**). Die 3 Positionen, die der Schnittstelle vorangehen, enthalten prinzipiell kein Prolin.

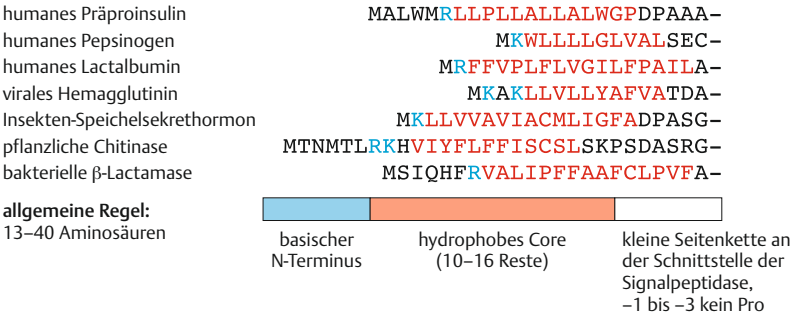


Abb. 15.**11 Signalsequenzen sekretorischer Proteine.**

Das Targeting der Proteinsynthese in das Endoplasmatische Retikulum erfolgt in mehreren Schritten (Abb. 15.**12**):

1. Im Zytoplasma wird am Ribosom eine Polypeptidkette mit Signalsequenz synthetisiert, an die ein Komplex aus Proteinen und kurzen RNA-Molekülen, das **Signalerkennungspartikel** (engl.: Signal Recognition Particle, **SRP**) bindet.
2. Durch die Bindung des SRP-Komplexes wird die weitere Synthese der Polypeptidkette gestoppt.

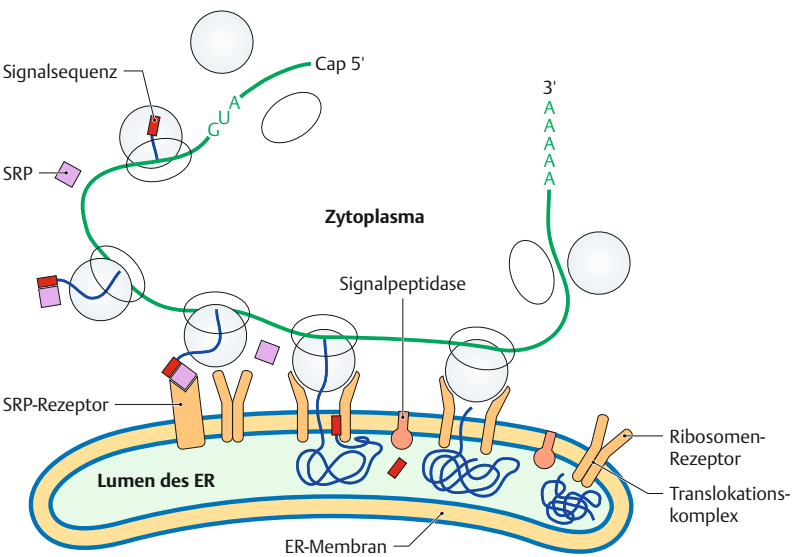


Abb. 15.**12 Targeting der Polypeptidsynthese in das ER.** Einzelheiten s. Text. (aus: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie. Thieme, 2009)

3. Der Komplex aus SRP, Ribosom und mRNA wird von einem membranständigen Rezeptor am ER erkannt, in dessen Nähe sich ein Transmembranprotein-Komplex befindet, an den die Signalsequenz bindet. Diese Bindung ist **GTP-abhängig**.
4. Nach GTP-Hydrolyse dissoziiert das SRP ab und die Polypeptidsynthese wird an dem ER-ständigen Ribosom fortgesetzt. Dabei wird die **verlängerte Polypeptidkette** in das ER-Lumen injiziert, d. h. die Translokation erfolgt im aufgefalteten Zustand. Nach Beendigung der Polypeptidsynthese schneidet die membranständige **Signalpeptidase** die Signalsequenz ab.
5. Das Ribosom dissoziiert vom ER in seine Untereinheiten und setzt die mRNA frei. Die **Faltung** der Polypeptidkette erfolgt im ER-Lumen, gegebenenfalls verbunden mit weiteren sekundären Modifizierungen (z. B. Glykosylierung, Ausbildung von Disulfidbrücken etc.).

Bei einfach membranspannenden **Membranproteinen** wird das membranspannende Segment zusätzlich als Signal erkannt, verlässt seitlich den Translokationskanal und verbleibt in der Membran. Mehrfach membranspannende Proteine, wie z. B. Ionenkanäle, benötigen in der Regel keine spezielle N-terminale Signalsequenz. Hier dient die **erste Transmembranhelix** als Signal und wird daher nicht durch eine Signalpeptidase-Aktivität eliminiert. Die Synthese wird nun fortgesetzt, bis weitere membranspannende Segmente folgen oder eine C-terminale, nicht membranspannende Domäne (z. B. die Bindungsdomäne eines Rezeptors) fertiggestellt ist. Membranproteine können in der ER-Membran verbleiben oder mittels abgeschnürter Membranfragmente (Vesikel) über den Golgi-Apparat zur Zellmembran wandern und dort integriert werden. Andere Membranenzyme werden im ER mit speziellen **Membrananker** versehen, bei denen es sich zumeist um komplexe hydrophobe Lipidderivate handelt.

Protein-Targeting im Golgi-Apparat. Im Golgi-Apparat werden auf der dem Zellkern zugewandten Seite (**cis-Golgi**) vom ER abgeschnürte proteinhaltige Vesikel übernommen und die Proteine für verschiedene vesikuläre Transportprozesse vorsortiert:

- in Richtung **Lysosomen** und andere intrazelluläre Bereiche,
- zur **Sekretion** aus der Zelle oder
- zum Einbau in die **Zellmembran**.

Bei diesem Prozess geraten auch Proteine, die in das ER gehören, in den Golgi-Apparat. Sie werden in Vesikel verpackt wieder zum ER zurücktransportiert. Hierfür tragen diese Proteine eine **Retentionssequenz** (-Lys-Asp-Glu-Leu- = KDEL), die von einem speziellen Retentionsrezeptor (**KDEL-Rezeptor**) in der Membran des Golgi-Apparats erkannt wird. Ein vergleichsweise niedriger pH-Wert im Golgi-Apparat fördert die Bindung solcher Proteine an den Rezeptor. Der neutrale pH im ER nach Rückführung bewirkt die Dissoziation vom Rezeptor (Abb. 15.**13**).

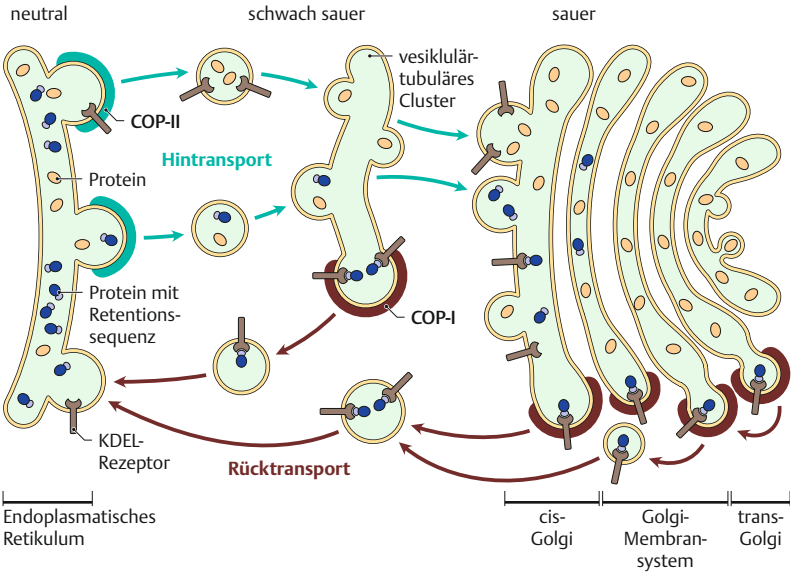


Abb. 15.**13 Rückführung von ER-Proteinen aus dem Golgi-Apparat.** Einzelheiten s. Text

Die Vesikel werden von speziellen Hüllproteinen bedeckt (**COP** = Coat Protein), die sich in Abhängigkeit von der Richtung unterscheiden (vom ER zum Golgi-Apparat mit COP-II, in umgekehrter Richtung mit COP-I).

Lysosomale Proteine. Proteine mit Funktionen in den Lysosomen werden im Golgi-Apparat durch eine spezielle Modifizierung von N-glykosidisch gebundenen Oligosacchariden markiert. An eine typische N-Glykosylierung mit einem Polysaccharid aus Mannose-Einheiten wird an einen endständigen Mannoserest über einen speziellen Mechanismus eine Phosphatgruppe gekoppelt. Das so entstehende **Mannose-6-phosphat** wird von einem Rezeptor in der Golgi-Membran erkannt, wodurch lokal diejenigen Proteine konzentriert werden, die in Lysosomen gelenkt werden sollen. Lysosomale Enzyme, die aufgrund eines genetischen Defekts kein Mannose-6-phosphat als Marker erhalten, werden fehlgeleitet und treten infolgedessen vermehrt im Extrazellulärraum auf.

Mitochondriale Proteine. Nur ein Bruchteil der mitochondrialen Proteine wird vom eigenen Syntheseapparat gebildet, der Rest muss aus dem Zytoplasma in das Mitochondrium transportiert werden. Der Transport erfolgt in ungefalteter Form. Die Bindung eines speziellen **Chaperon-Proteins** verhindert eine vorzeitige Faltung im Zytoplasma bzw. werden bereits gefaltete Proteine wieder entfaltet

und stabilisiert. Hierbei wird Energie in Form von ATP benötigt. Der Transport wird durch eine spezielle **N-terminale Signalsequenz** vermittelt, die an einen Rezeptor auf der äußeren Mitochondrienmembran bindet.

Das eigentliche **Translokon** ist kompliziert aufgebaut und besteht aus 2 unabhängigen Komplexen (**TOM** = Translokase der Außenmembran und **TIM** = Translokase der Innenmembran). Der Rezeptor führt die gebundene Polypeptidkette zu diesem Translokon, das Protein wird ATP-abhängig in die Mitochondrienmatrix geschleust und dort mithilfe von Chaperon-Proteinen in seine native, funktionelle Struktur gefaltet. Die Signalsequenz wird durch partielle Proteolyse entfernt. Für die Insertion von Proteinen in die Mitochondrienmembran existieren zusätzlich spezielle Sortierungskomplexe (**SAM**).

Peroxisomale Proteine. Peroxisomen enthalten eine Reihe von **Oxidasen** und **Monooxygenasen** zum oxidativen Abbau verschiedener, z. T. auch zytotoxischer Substanzen, sie haben aber auch anabole Funktionen (s. Kap. 2.2.1, S. 34). Während die Membran der Peroxisomen überwiegend vom ER stammt, werden die Proteine aus dem Zytosol energieabhängig importiert, im Unterschied zum mitochondrialen Import jedoch in **gefalteter Form**. Es existieren 2 unterschiedliche Signalsequenzen für die Lenkung in diese Organelle:

- eine **C-terminale**, die aus nur 3 Aminosäuren mit einer gewissen Variabilität besteht (S/A-K/R-L/M), und
- alternativ eine **N-terminale**, die durch basische Reste charakterisiert ist.

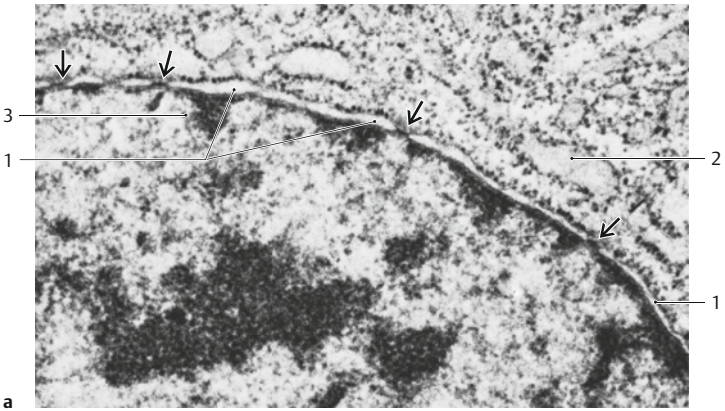
15

Beide Signalsequenzen werden von speziellen Rezeptorproteinen erkannt und zu membranständigen Importkomplexen geleitet.

Proteine des Zellkerns. Da die Biosynthese der Proteine im Zytosol stattfindet, müssen alle funktionellen Proteine des Zellkerns (Enzyme der Replikations- und Transkriptionsprozesse, Histone, Transkriptionsfaktoren, ribosomale Proteine u. a.) aus dem Zytosol in den Kern transportiert werden. Kleinere Proteine können frei diffundieren, größere Moleküle (ab etwa 30 kDa) müssen selektiv transportiert werden. Dies geschieht in **gefaltetem Zustand**.

Dicht angeordnete **Kernporenkomplexe** sind für den Transfer zuständig (Abb. 15.**14 a**). Diese Komplexe sind aus mehr als 100 verschiedenen Proteinen aufgebaut. Spezielle Porinfilamente (**Nukleoporine**) flankieren diese Poren auf der zytosolischen und kerninneren Seite (Abb. 15.**14 b**). Der selektive, energieabhängige Transport erfolgt durch Bindung an spezielle Transportproteine (**Karyopherine**) und wird durch ein kleines **G-Protein** mit GTPase-Aktivität (**Ran**) getrieben (Abb. 15.**14 c**). Die Karyopherine verlassen nach Freisetzung ihrer Fracht wieder den Zellkern durch eine Pore.

Für den Zellkern bestimmte, vom Transport abhängige Proteine tragen eine spezielle Erkennungssequenz, die eine Anzahl basischer Reste in Folge enthält



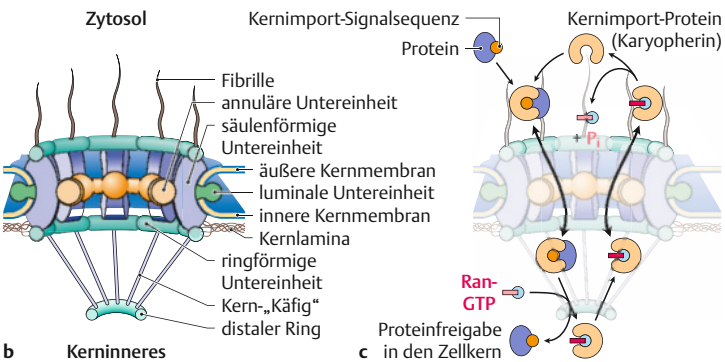


Abb. 15.**14 Transfer von Proteinen in den Zellkern. a** Kernporen (EM-Aufnahme): Die Kernporen (Pfeile) ermöglichen einen Durchtritt der Proteine durch die Kernmembran; 1 = perinukleäre Zisterne, 2 = rER, 3 = Heterochromatin (aus: Kühnel, Taschenatlas Histologie. Thieme, 2008). **b** Kernporenkomplex (schematisch). **c** Proteintransport.

und in diesem Fall beliebig auf der Polypeptidsequenz lokalisiert sein kann, jedoch im gefalteten Zustand des Proteins exponiert sein muss.

Die Poren müssen hinreichend groß sein, um auch den Austritt sehr großer Moleküle (z. B. mRNA) und Komplexe (ribosomale Untereinheiten) zu gestatten. Hierfür existiert ein analoges Exportsystem.

Eine Methode zur **Lokalisierung** von Proteinen in der Zelle bzw. in Zellorganellen besteht in der Markierung zellulärer Proteine mit fluoreszenzgekoppelten proteinspezifischen Antikörpern, deren Lokalisation dann im **Fluoreszenzmikroskop** sicht-

bar wird. Für die höher auflösenden **elektronenmikroskopischen Darstellungen** werden Gold-dotierte Antikörper verwendet. Im elektronenmikroskopischen Bild werden die kleinen Goldpartikel aufgrund ihrer hohen Dichte sichtbar.

Eine Methode, um Proteine auch in lebenden Zellen zu lokalisieren, ist die Expression als **Fusionsprotein** mit einem fluoreszierenden Protein, dem **GFP** (engl.: Green Fluorescent Protein), das ursprünglich in einer im Pazifik verbreiteten Qualle (Aequorea victoria) entdeckt wurde. GFP faltet sehr stabil und entwickelt seine fluoreszierende Eigenschaft autokatalytisch. Das Gen für das Fusionsprotein muss in die Zelle eingeschleust und dort exprimiert werden, mit dem Fluoreszenzmikroskop lässt sich die zelluläre Verteilung des Fusionsproteins entsprechend verfolgen. ■

15.4 Faltung, Fehlfaltung und Abbau der Proteine

Die Polypeptidkette der Proteine wird am Ribosom in einem linearen, ungefalteten Zustand synthetisiert. Die **Faltung** in die native, funktionelle Proteinstruktur mit dem thermodynamisch stabilsten Zustand (s. Kap. 5.4, S. 103) erweist sich unter den zellulären Bedingungen als ein kritischer Prozess, bei dem **Fehlfaltungen**, die nachträglich korrigiert werden müssen, nicht ausgeschlossen sind. Im Frühstadium der Faltung tendieren exponierte hydrophobe Reste, die in der nativen Struktur des Proteins zum hydrophoben Kern gehören, zur Aggregatbildung mit anderen hydrophoben Zellkomponenten. Die Zelle verfügt daher über eine Reihe von Faltungshilfen, die die Geschwindigkeit der Faltung beschleunigen und die Aggregatbildung verhindern helfen.

Proteine, die nicht mehr benötigt werden oder fehlerhaft sind, werden gezielt abgebaut. Durch **Ubiquitinylierung** werden dabei die Proteine markiert und dem Abbau im **Proteasom** zugeführt.

15.4.1 Zelluläre Proteinfaltung

Faltungskinetik. Die Geschwindigkeit der Proteinfaltung in die native Struktur (Faltungskinetik) ist unter anderem von der **Aminosäuresequenz** abhängig.

Konfiguration. Die Aminosäureseitenketten eines Polypeptids sind in Bezug auf die Peptidbindung überwiegend in trans-Konfiguration angeordnet, einzelne Prolin-Reste können allerdings im nativen Zustand des Proteins auch eine cis-Konfiguration einnehmen. Das ist begründet in der speziellen internen Imidstruktur des Prolins, die eine deutlich geringere Aktivierungsenergie des trans/cis-Übergangs im Vergleich zu den anderen Aminosäureseitenketten aufweist. An kritischen Stellen der Proteinstruktur sind cis-Prolinanordnungen erforderlich. Die **trans-cis-Isomerisierung** erfolgt jedoch vergleichsweise langsam und begrenzt in

diesen Fällen die Faltungsgeschwindigkeit. Die Zelle verfügt allerdings über einen Katalysator dieser Reaktion, ein Enzym, das als **Prolin-cis-trans-Isomerase** bezeichnet wird und das diese Isomerisierung beschleunigt.

Dusulfidbrücken. Ein weiterer problematischer Schritt auf dem Weg der Proteinfaltung ist die Ausbildung von Disulfidbrücken, die die native Proteinstruktur stabilisieren. Während des Faltungsprozesses können SH-Gruppen jedoch auch Disulfidbrücken ausbilden, die nicht denen der nativen Struktur entsprechen. Die Ausbildung von Disulfidbrücken ist zwar prinzipiell reversibel, die Faltung zum funktionellen Protein wird aber durch die Auflösung der falschen Disulfidbrücken drastisch verlangsamt. Auch hier sorgt die Zelle durch ein Enzym, die **Disulfidisomerase**, für katalytische Unterstützung.

Interne Faltungshilfen. Einige Proteine besitzen spezielle Domänen, die an der eigentlichen Proteinfunktion nicht beteiligt sind, jedoch als interne Faltungshilfen für die Ausbildung der nativen Struktur sorgen.

Die Faltung der Polypeptidkette in eine definierte Struktur beginnt bereits während der Synthese der Polypeptidkette am Ribosom. Bildet der N-terminale Bereich eine relativ unabhängige Domäne innerhalb eines Proteins, kann dieser schon gefaltet sein, während der C-Terminus noch synthetisiert wird.

Es existiert allerdings kein definierter Faltungsweg. Proteine finden auch zu ihrer nativen, funktionellen Struktur zurück, wenn sie durch Denaturierungsmittel aufgefaltet wurden. An einigen Beispielen wurde experimentell gezeigt, dass die Lokalisation des N-Terminus der Polypeptidkette für die Faltung zur nativen Struktur ohne Bedeutung ist. Thermodynamisch betrachtet bedeutet die Proteinfaltung, dass die Proteinstruktur ein absolutes Energieminimum einnimmt und nicht durch einen definierten Faltungsweg in ein lokales Minimum mündet. Das Auffinden dieses Energieminimums, d. h. den Faltungsprozess der Polypeptidkette, kann man sich als eine Art „Skiabfahrt ins Tal“ vorstellen, bei der viele Wege ins Ziel führen, aber bestimmte (im Falle der Proteinstruktur energetisch ungünstige) Bereiche auch ausgeschlossen sind, damit die Faltung in einem biologisch sinnvollen Zeitfenster ablaufen kann.

Beim ungefalteten Protein und während der Faltung müssen Aggregationen, die die Funktion des Proteins beeinträchtigen würden, verhindert werden. Die Zelle verfügt daher im Zytoplasma, dem Endoplasmatischen Retikulum, den Mitochondrien und im Zellkern über Hilfsproteine, sogenannte **Chaperone** (engl.: chaperon = Anstandsdame, Begleitperson), die mit aufgefalteten Polypeptidketten oder Zwischenstadien der Faltung interagieren und dadurch Aggregationen verhindern.

Chaperone wurden zuerst in Bakterien als **Hitzeschockproteine** (**HSP**) während der Fermentation bei erhöhten Temperaturen nachgewiesen. Der Bedarf an nativ gefalteten Proteinen unter diesen Bedingungen führt zur Überexpression der HSP, welche eine ordnungs-

gemäße Faltung und Funktion anderer Proteine gewährleisten und die daher für die Zelle essenziell sind. Auch andere Stressoren, wie oxidativer Stress, führen zur vermehrten Chaperon-Expression.

Es existieren verschiedene Klassen von Chaperonen. Einige, insbesondere das **HSP60** der Mitochondrien, bilden aus einer Vielzahl von Untereinheiten **fassähnliche Strukturen**, die eine komplette Polypeptidkette aufnehmen und von der Umgebung abschirmen können. Ein „Deckel" aus einem Komplex von **HSP10**-Untereinheiten verschließt dieses Fass. Die bakteriellen Äquivalente von HSP60 und HSP10 heißen **GroEL** und **GroES**.

ATP-abhängig finden beträchtliche Konformationsänderungen statt, welche die Innenseite des Fasses von apolar, zur Aufnahme der Polypeptidkette, nach polar verändern, um die Abgabe des inzwischen nativ gefalteten Proteins zu erleichtern. Dieser energieabhängige Zyklus kann unter Umständen von ein und demselben Proteinmolekül mehrfach durchlaufen werden, bis dieses seine optimale Faltung erreicht hat.

Andere Chaperone, z. B. HSP70 oder HSP27, bilden hochmolekulare oligomere Komplexe, die sehr wahrscheinlich durch direkte Bindung an auf- oder teilentfaltete Proteine deren Aggregation verhindern.

α-Crystallin, ein Protein der Augenlinse, ist in seiner Sequenz homolog dem HSP27 und gehört somit zur Chaperon-Familie. Es verhindert die vorzeitige Aggregation von β- und γ-Crystallin, die in hoher Konzentration ebenfalls in der Linse vorkommen. Die Proteine der Augenlinse müssen während der gesamten Lebensspanne funktionell bleiben, da sie nicht nachsynthetisiert werden. Gendefekte, die dazu führen, dass α-Crystallin fehlerhaft gebildet wird oder ganz fehlt, sind eine der möglichen Ursachen für Linsentrübungen, die auch als **Katarakt** oder **Grauer Star** bezeichnet werden. ■

15

Fehlfaltungen. Während der Proteinfaltung kann es aus unterschiedlichen Gründen zu Fehlfaltungen kommen, z. B.:

- nach Einbau **falscher Aminosäuren**, bedingt durch eine fehlerhafte mRNA oder Irrtümer im Prozess der Translation oder durch
- radikalisch bedingte **Oxidationen von Aminosäureseitenketten** (z. B. Bildung von Cysteinsäure oder Methioninsulfoxid).

Im Endoplasmatischen Retikulum existiert ein Rezeptor, der solche fehlgefalteten Proteinvarianten erkennt, sehr wahrscheinlich aufgrund erhöhter Hydrophobizität der Oberfläche. Eine translationsinaktive mRNA wird über einen Signalmechanismus im Zytoplasma aktiviert. Dies führt zur vermehrten Synthese eines ER-Chaperons, das die Aggregation des betreffenden Proteins verhindert. Zudem erfolgt mithilfe eines speziellen Translokationssystems in der ER-Membran die Rückführung dieser fehlgefalteten Polypeptidketten in das Zytoplasma. Dort werden sie dem proteolytischen Abbau zugeführt (s. u.).

15.4.2 Proteinabbau

Proteine, die nicht mehr benötigt werden, fehlgefaltet oder durch chemische Veränderungen von Aminosäuren ungefaltet oder aufgefaltet sind, werden für den anschließenden Abbau in der Zelle spezifisch markiert. Bei dieser Markierung spielt die **Ubiquitinylierung** eine zentrale Rolle. Ubiquitin wird durch eine Reihe von enzymatischen Schritten in oligomerer Form an einen Lysin-Rest des zu markierenden Proteins gekoppelt (Abb. 15.**15**). Die markierten Proteinmoleküle werden dann von einem hochmolekularen, proteolytisch aktiven Proteinkomplex, dem **Proteasom** (s. Abb. 5.**5b**, S. 107), abgebaut, das bei allen Eukaryonten im Zytosol und im Zellkern lokalisiert ist. Mehrere katalytisch aktive Zentren im Inneren des fassartigen Proteasoms zerlegen die Polypeptidkette, deren Ubiquitin-Oligomer durch eine Protease abgespalten wurde, in kleinere Peptide, die anschließend das Proteasom verlassen.

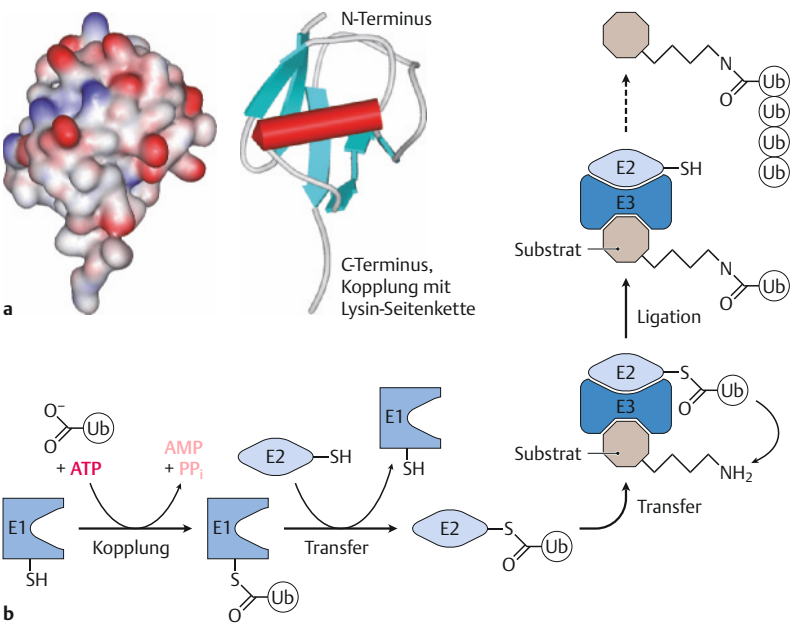


Abb. 15.**15 Ubiquitin-Markierung von Proteinen. a** Ubiquitinstruktur. **b** Proteine werden für den Abbau durch Proteasomen, aber auch zu regulatorischen Zwecken ubiquitinyliert. Die C-terminale Carboxylgruppe von Ubiquitin wird mit ATP aktiviert und auf Transferproteine (E1 und dann E2) übertragen. Eine Ubiquitin-Ligase (E3) übernimmt die Koppelung an die freie Aminogruppe eines Lysinrests des zu markierenden Proteins. Als Markierung für den proteasomalen Abbau sind mindestens 4 Ubiquitinmoleküle in Reihe erforderlich.

Spezielle **Peptidasen** spalten die Peptide in ihre Einzelbausteine, die in den allgemeinen Aminosäure-Pool fließen und entweder für die Neusynthese von Proteinen verfügbar sind oder zur Energiegewinnung der Zelle beitragen. Zelleigene bzw. virale Peptide, die beim entsprechenden Proteinabbau im Proteasom entstehen, werden zudem über **MHC-I-Moleküle** dem Immunsystem präsentiert, das auf diese Weise gesunde Zellen von virusinfizierten Zellen unterscheiden kann (s. Kap. 24, S. 698).

Ein weiterer Weg des zelleigenen Proteinabbaus, ebenso wie von Proteinen aus phagozytierten Partikeln, ist die Aufnahme in **Lysosomen**, die neben anderen lytischen Enzymen auch sehr effektive **Proteasen** enthalten.

Reaktive Fragmente, z. B. Dialdehyde, die bei der radikalischen Oxidation von Fettsäuren entstehen, können u. a. über Lysin-Seitenketten unterschiedliche Proteinmoleküle miteinander verknüpfen. So entstehen unlösliche Aggregate, die oft mit Lipiden vergesellschaftet sind. Sie werden als **Lipofuscin** bezeichnet und sind durch Proteasen kaum abbaubar. Daher akkumulieren sie in den Zellen, speziell in Lysosomen, und werden mikroskopisch als gelbliche Granula sichtbar. Man nimmt an, dass Lipofuscinansammlungen wesentlich zur **Zellalterung** beitragen.

16 Regulation der Genexpression

Detlef Doenecke

Die Synthese eines Genprodukts wird auch als **Expression** des entsprechenden Gens bezeichnet. Es liegt auf der Hand, dass sowohl Prokaryonten als auch Eukaryonten nicht ihren gesamten Bestand an Genen unkontrolliert exprimieren, sondern auf veränderte Umgebungsverhältnisse, auf exogene oder endogene Signale, mit einer veränderten Expression jeweils spezifischer Gene reagieren, die auf unterschiedlichen Ebenen reguliert werden können.
Die variablen Bedingungen, unter denen einzellige und vielzellige Organismen leben, verlangen also eine koordinierte Regulation der Synthese von Proteinen. Die **Regulation der Transkription** spielt dabei für die Kontrolle der Genexpression eine wesentliche Rolle. Bei Prokaryonten erfolgt diese Regulation noch mit vergleichsweise einfachen Induktions- und Repressionsschritten. Bei Eukaryonten wird die Genexpression durch zahlreiche Transkriptionsfaktoren, weitere regulatorische Proteine, Signalmoleküle und komplexe Vorgänge an den Promotoren der jeweiligen Gene gewährleistet.
Die Genexpression wird jedoch nicht nur auf der Ebene der Transkription, sondern auch durch die Prozessierung und Stabilität der prä-mRNA oder mRNA und durch die gezielte Regulation der Translation der jeweiligen mRNA reguliert.

16.1 Genregulation bei Prokaryonten

Am Beispiel der Transkriptionskontrolle bei Prokaryonten wird deutlich, dass ein Organismus in der Lage sein muss, die Synthese von Proteinen unter definierten Bedingungen zu unterbinden (die entsprechenden Gene sind **reprimiert**) oder zu aktivieren (Gene sind **induziert**).

Lactose-Operon (Lac-Operon). Jacob und Monod beschrieben bei Enzymen des Lactosemetabolismus von Escherichia coli den Begriff der **Repression** der Transkription für die Hemmung der Genexpression und den Begriff der **Induktion** für die Genaktivierung:

Ein Bakterium reagiert auf eine **erhöhte Lactosekonzentration** in seiner Umgebung mit der Synthese

- einer **Permease** zur Lactoseaufnahme,
- einer **β-Galactosidase** zur Spaltung der Lactose in Glucose und Galactose und
- einer **Transacetylase** zur Übertragung einer Acetylgruppe aus Acetyl-CoA auf β-Galactoside.

Die Gene dieser Proteine sind als **lacZ** (β-Galactosidase), **lacY** (β-Galactosid-Permease) und **lacA** (β-Galactosid-Transacetylase) auf der bakteriellen DNA hintereinander angeordnet und werden zu einer einzigen mRNA transkribiert. Eine solche mRNA, die die codierenden Abschnitte von mehr als einem Gen enthält, wird als **polycistronisch** bezeichnet. Unmittelbar vor diesen Strukturgenen liegt ein Operator-Abschnitt, dem oberhalb ein Promotor folgt.

An den Operator bindet mit hoher Affinität ein homotetrameres Protein, der **Lac-Repressor** (ein Produkt des lacI-Gens), durch dessen Bindung die Initiation der Transkription am benachbarten Promotor blockiert und nur eine geringe Transkription der Gene aufrechterhalten wird. Ein Substrat für die β-Galactosidase des Bakteriums (z. B. Lactose) bindet als **Induktor** an den Repressor, der dadurch die Konformation seiner Untereinheiten ändert. Dadurch wird der Repressor inaktiviert, seine Affinität zur DNA wird stark herabgesetzt und er verlässt den Operator. Jetzt kann die mRNA für LacZ, LacY und LacA synthetisiert und der Lactose-Metabolismus stimuliert werden (Abb. 16.**1**). Eine solche funktionelle Einheit zur bakteriellen Genexpression, die neben Strukturgenen auch die entsprechenden Kontrollbereiche umfasst, wird als **Operon** bezeichnet.

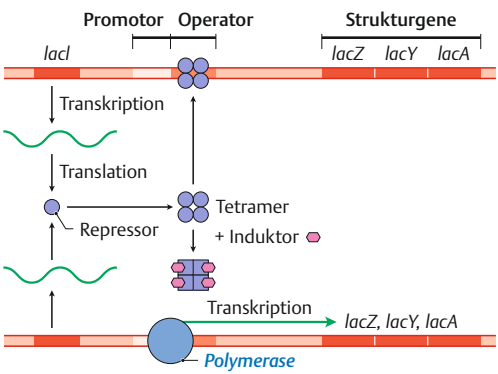


Abb. 16.**1 Regulation eines polycistronischen bakteriellen Gens durch Enzyminduktion.** Einzelheiten s. Text.

Eine positive Kontrolle der Genexpression kann ebenfalls am Lac-Operon beschrieben werden: Ist ausreichend Glucose vorhanden, wird die Induktion des Lac-Operons verhindert. Umgekehrt induziert Glucosemangel die Expression der Strukturgene des Lac-Operons. Dies erfolgt durch eine Aktivierung der **Adenylatcyclase** und damit eine Bereitstellung von cAMP bei niedriger Glucosekonzentration. cAMP bindet an das **Katabolit-Aktivator-Protein** (**CAP**, engl.: catabolite activator protein), das als cAMP-CAP-Komplex vor dem Promotor bindet und die **RNA-Polymerase** am Lac-Operon aktiviert.

Attenuation (Abschwächung). Die Regulation von mehreren Enzymen in einem Operon (hier beschrieben am Beispiel von 5 Enzymen der Tryptophan-Synthese im Trp-Operon) kann auch durch Attenuation geschehen. Diese besteht in einer kontrollierten Termination der Transkription an einer Attenuator-Sequenz innerhalb der Leader-(Anfangs-)Sequenz des Transkripts, noch vor dem ersten proteincodierenden Abschnitt der polycistronischen mRNA.

- Bei **hoher Tryptophankonzentration** kann ein kurzer Abschnitt der Leader-Sequenz, der 2 Tryptophan-Codons enthält, translatiert werden. Im nachfolgenden, noch nicht translatierten Bereich des Leader-Transkripts kann aber die Attenuator-Region durch interne Basenpaarung mit einem davor liegenden Abschnitt eine Haarnadelstruktur ausbilden, die für die RNA-Polymerase als Terminationssignal wirkt.
- Bei **niedriger Tryptophankonzentration** sinkt wegen des Mangels an Tryptophan-beladener tRNA die Translationsrate. Durch diese Verzögerung kann sich oberhalb des Attenuators eine alternative Sekundärstruktur ohne Beteiligung des Attenuators ausbilden. Dadurch wird die vorzeitige Termination verhindert, das gesamte Operon wird transkribiert und die Enzyme der Tryptophansynthese werden synthetisiert.

Stringente Kontrolle. Auch die sogenannte stringente Kontrolle ist ein Kontrollmechanismus am Ribosom. Bei Mangel an Aminosäuren kommt ein Enzym zum Einsatz, das an Ribosomen gebunden vorliegt. Es bildet das Signalmolekül **Guanosintetraphosphat** (ppGpp), das wiederum ein Hemmstoff für die Synthese von tRNA und rRNA darstellt.

16.2 Genregulation bei Eukaryonten

Die Kontrolle der Genexpression bei Eukaryonten ist wesentlich komplexer als bei Prokaryonten. Neben Transkriptionsfaktoren sind noch weitere zahlreiche Faktoren notwendig, um entsprechende Signale der Eukaryontenzelle (z. B. Hormone, Zytokine) umzusetzen und die Initiation der Transkription an bestimmten Genen zu beeinflussen.

16.2.1 Transkriptionskontrolle bei Eukaryonten

Die RNA-Polymerase II benötigt zur Initiation der Transkription an definierten Bindungsorten in der Regel das TATA-Box-Bindungsprotein (**TBP**) und weitere TBP-assoziierte Faktoren (**TAFs**), die am Promotor, nahe dem Startpunkt der Transkription, zusammen mit der RNA-Polymerase einen **Präinitiationskomplex** aufbauen (vgl. Kap. 14.2.4., S. 402). Oberhalb dieses basalen Promotorabschnitts liegen im erweiterten Promotor Bindungssequenzen für zusätzliche Faktoren, die an der Initiation der Transkription aktivierend oder inhibierend beteiligt sind.

Bindung regulatorischer Proteine an die DNA

Enhancer und Silencer. Zusätzlich zu den basalen Transkriptionsfaktoren und den genannten, ubiquitär vorkommenden Faktoren, die im erweiterten Promotorbereich binden, sind weitere Faktoren an der Kontrolle der Genaktivität beteiligt. Ihre spezifischen Bindungsorte können sowohl nahe des eigentlichen Promotors liegen als auch in größerem Abstand auf demselben Chromosom lokalisiert sein. Durch Schleifenbildung treten sie über weitere Proteine in Kontakt zum basalen Transkriptionsapparat und stimulieren dessen Aktivität. Derartige DNA-Abschnitte nennt man **Enhancer** (Abb. 16.**2**). Diese können weit weg vom Promotor liegen und auch im codierenden Teil eines Gens oder unterhalb des zu transkribierenden Bereichs lokalisiert sein. Ein Enhancer muss aber per definitionem auf **demselben Chromosom** liegen wie das von ihm regulierte Gen. Sequenzelemente, an die Faktoren binden, die die Transkriptionsaktivität herabsetzen, werden als **Silencer** bezeichnet.

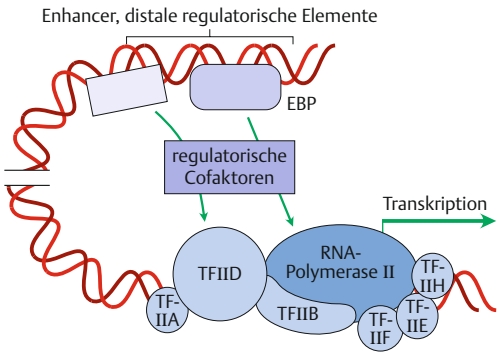


Abb. 16.**2 Regulation der Transkription durch distale regulatorische DNA-Elemente.** Aktivierende DNA-Abschnitte, die auf demselben Chromosom liegen, aber ihre Funktion unabhängig von ihrer Position oder ihrer Orientierung in Bezug zum Promotor erfüllen können, werden als Enhancer bezeichnet (EBP: Enhancer binding Protein). Die Wirkung distaler Faktoren auf den Präinitiationskomplex wird durch weitere Proteine (regulatorische Cofaktoren) vermittelt. Dazu gehören u. a. Chromatin-Remodellierungsfaktoren, Histonmodifikationsenzyme, zellspezifische Faktoren, aber auch negative Coregulatoren, die die Inaktivierung von Genen vermitteln können.

DNA-Bindungselemente. Die DNA weist entlang ihrer helikalen Struktur mit der großen und der kleinen Furche Bereiche auf, an denen Anteile der Basenpaare von außen zugänglich sind. Insbesondere in der **großen Furche** bieten die Basenmoleküle Möglichkeiten zur Ausbildung von **Wasserstoffbrücken** über ihre polaren Gruppen. Entsprechend organisierte Peptidabschnitte erkennen diese Muster der Basenfolgen und nutzen diese zur spezifischen Bindung an die DNA. Beim

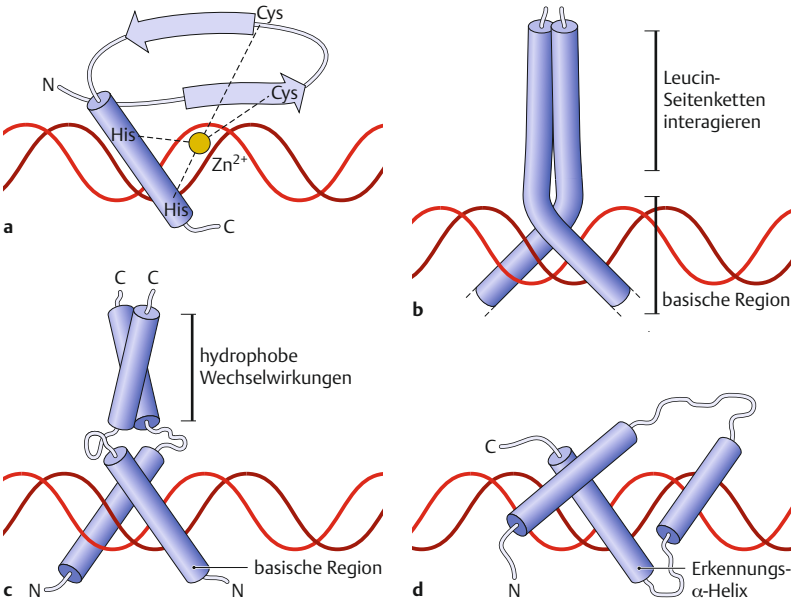


Abb. 16.**3 Strukturelemente in DNA-bindenden Proteinen. a** Zinkfinger-Domäne. **b** Leucin-Zipper-Bindungsdomäne (engl.: zipper, Reißverschluss). **c** Helix-Loop-Helix-Motiv. **d** Helix-Turn-Helix-Motiv. Einzelheiten s. Text.

Vergleich DNA-bindender Proteine ergaben sich DNA-Bindungselemente, deren vier wichtigste im Folgenden beschrieben werden.

Zinkfinger-Domäne. Zinkfinger bilden die DNA-bindende Domäne einer Vielzahl von regulatorischen Proteinen des Zellkerns. Ihre räumliche Struktur beruht auf der Bildung eines tetraedrischen Komplexes zwischen 1 Zink-Ion und 4 Cystein-Resten oder 2 Cystein- und 2 Histidin-Resten. Die Zinkfinger-Domäne hat eine Länge von etwa **23 Aminosäuren**, an ihrem C-terminalen Ende liegt eine **α-Helix**, deren Aminosäurereste über das Zink-Ion mit Aminosäure-Seitenketten einer **β-Faltblattstruktur** verbunden sind (Abb. 16.**3a**). Sie interagiert in der großen Furche der DNA über Seitenketten ihrer Aminosäuren spezifisch mit den Basen des entsprechenden DNA-Sequenzelements. In der Regel verfügen Zinkfinger-Proteine über mehrere Zinkfinger-Domänen, die durch 7 – 8 Aminosäurereste getrennt sind:

- Der Transkriptionsfaktor **TFIIIA** weist eine Folge von **9** hintereinander geschalteten Zinkfingern auf,
- der Transkriptionsfaktor **Sp1** bindet über **3** benachbarte Zinkfinger an sein DNA-Erkennungselement,

- **2** Zinkfinger sind charakteristisch für die DNA-Bindungsdomäne von **intrazellulär lokalisierten Rezeptoren** (für Steroide, Schilddrüsenhormone, Retinoat und andere Liganden; s. Kap. 21.2.1, S. 565), deren Bindung an bestimmte Sequenzmotive die Expression entsprechender Gene vermittelt.

Helix-Turn-Helix. Die Homöodomäne ist ein etwa **60 Aminosäuren** umfassender Proteinabschnitt, der aus **3 α-Helices** besteht:
- Die am weitesten C-terminal gelegene α-Helix bindet in der großen Furche der DNA (**Erkennungshelix**).
- Sie ist über eine kurze Schleife mit einer weiteren α-Helix verbunden und bildet mit ihr das sogenannte **Helix-Turn-Helix-Motiv** (HTH-Motiv), das man auch in regulatorischen Proteinen der Prokaryonten-Genexpression findet.
- N-terminalwärts folgt die 3. α-Helix, deren angrenzende Aminosäuren weitere Kontakte mit der DNA (im Bereich der kleinen Furche) eingehen können (Abb. 16.**3d**).

Die Homöodomäne wurde als DNA-Bindungselement erstmals bei Drosophila melanogaster in Faktoren beschrieben, die für die korrekte Ausbildung der individuellen Körpersegmente verantwortlich sind (homöotische Proteine). Verwandte Strukturelemente werden aber auch in vielen anderen DNA-bindenden Proteinen gefunden

Leucin-Zipper-Motiv. Das Leucin-Zipper-Motiv kennzeichnet eine Gruppe von Faktoren, die als Homo- oder Heterodimere an DNA binden. Das Motiv hat die Gestalt eines Ypsilons. Der Stamm wird dabei durch die umeinander gewundenen **α-helikalen Dimerisierungsdomänen** beider Untereinheiten gebildet, die durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen **Leucin-Seitenketten** aneinander binden. Diese Leucine sind in Abständen von 7 Aminosäuren angeordnet und liegen dadurch alle auf derselben Seite der jeweiligen α-Helix, da eine Windung einer α-Helix ca. 3,5 Aminosäurereste umfasst. Den beiden α-Helices geht N-terminalwärts jeweils eine basische, ebenfalls α-helikale DNA-Bindungsdomäne voraus. Diese beiden Helices greifen getrennt voneinander in 2 gegenüberliegende Teile der großen DNA-Furche (Abb. 16.**3b**).

Ein Beispiel für solche Faktoren, deren DNA-Bindedomäne wegen ihres Anteils basischer Aminosäuren auch als **bZIP-Motiv** bezeichnet wird, ist der **Faktor AP-1**, der entweder ein Heterodimer aus den Proteinen Jun und Fos oder ein Jun-Homodimer ausbildet.

Helix-Loop-Helix-Motiv. Eine 4. Gruppe von DNA-bindenden Faktoren bilden die Helix-Loop-Helix-Proteine (HLH-Proteine). Deren Bindungsprinzip ist dem der Leucin-Zipper sehr ähnlich:
- 2 Proteine dimerisieren über **amphipathische α-Helices**,
- ein weiterer (N-terminalwärts gelegener) **basischer Abschnitt** geht spezifische Wechselwirkungen mit der DNA entlang der großen Furche ein (Abb. 16.**3c**).

Im Unterschied zu den bZIP-Proteinen sind an den hydrophoben Wechselwirkungen in den Dimerisierungsabschnitten verschiedene hydrophobe Aminosäuren beteiligt und die Abschnitte für die Protein-Protein-Interaktion sind von den DNA-Bindungsregionen durch eine Schleife (den **Loop**, daher der Name) von variabler Länge getrennt.

Ein Beispiel für ein HLH-Protein (wegen des basischen Anteils auch als bHLH-Protein bezeichnet) ist der **Transkriptionsfaktor Myc**, der an der Regulation des Zellzyklus beteiligt ist und dessen Fehlregulation einen onkogenen Effekt haben kann (s. Kap. 18.2.2, S. 488). Dieses Protein liegt in mehreren Isoformen vor, diese dimerisieren mit einem weiteren Faktor (**MAX**, **Myc-assoziiertes Protein X**) und binden an spezifische DNA-Sequenzmotive. MAX kann darüber hinaus mit sich selbst und mit weiteren Faktoren Dimere ausbilden und dabei jeweils unterschiedliche DNA- und Proteinbindungseigenschaften vermitteln.

Zusammenfassend muss betont werden, dass hier nur anhand der DNA-Bindung und Protein-Interaktionen die Prinzipien der Erkennung regulatorischer Abschnitte in der DNA beschrieben wurden. Entscheidend ist, dass die entsprechenden Faktoren nun wiederum **Bindungsstellen** für **weitere regulatorische Proteine** besitzen, die einerseits die Initiation der Transkription im basalen oder erweiterten Promotorbereich direkt beeinflussen, andererseits aber auch weitere Effekte zur Kontrolle der Genaktivität vermitteln, z. B. die lokale Organisation der Chromatinstruktur.

Regulation der Genaktivität durch intra- und extrazelluläre Signale

Die Entwicklung eines Organismus von der befruchteten Eizelle bis zum adulten Organismus ist von stadienspezifischer Aktivierung und Inaktivierung einzelner Gene oder Gruppen von Genen bestimmt. Entscheidend dafür ist die Aktivierung oder De-novo-Synthese von Transkriptionsfaktoren, die dann wiederum die Expression stadienspezifischer Gene induzieren, darunter auch Gene von Signalmolekülen, die für die Ausprägung der nächsten Stufe der Entwicklung essenziell sind. Faktoren dieser Art haben wir oben am Beispiel der homöotischen Gene kennengelernt, die ursprünglich als essenziell für die Musterbildung von Drosophila melanogaster beschrieben worden waren, aber dann auch in Vertebraten in gleicher Anordnung und Funktion gefunden wurden. Es gehört dabei zu den Prinzipien der Zelldifferenzierung, dass Zellen untereinander durch Signale kommunizieren können, die in der benachbarten Zelle das Muster der Genexpression verändern.

Als Beispiel für eine Signalweitergabe zur Steuerung der Genexpression in benachbarten Zellen sei die Interaktion zwischen dem Membranrezeptor **Notch** (einem Typ-I-Transmembranprotein) und seinem klassischen Liganden **Delta** beschrieben. Das System wurde zu-

nächst bei Drosophila melanogaster entdeckt, ist aber auch bei Vertebraten an der Entwicklung vieler unterschiedlicher Gewebe beteiligt. Beim Menschen sind 4 verschiedene Notch-Subtypen und mehrere Liganden beschrieben. Notch-Liganden (wie z. B. Delta) sind ebenfalls Transmembranproteine. Bindet ein Delta-Protein an den Notch-Rezeptor einer benachbarten Zelle, wird dort die intrazelluläre Notch-Domäne abgespalten, wandert in den Zellkern, interagiert mit DNA-bindenden Proteinen und beeinflusst die Transkriptionsaktivität. Ein Beispiel für einen Notch-regulierten Effekt ist die sogenannte **laterale Inhibition** bei der Entwicklung neuraler Zellen aus dem Neuroektoderm. Hier hindert ein sich entwickelnder Neuroblast seine benachbarten Zellen über die Notch-kontrollierte Regulation ihrer Transkription daran, sich ebenfalls zu Neuroblasten zu entwickeln, obwohl diese Nachbarzellen zunächst gleiche Entwicklungskompetenz besitzen. Offensichtlich führen geringe, zufällige Erhöhungen in der Delta-Konzentration einer Zelle dazu, dass nur diese sich zu einem Neuroblasten entwickelt, aber in den Nachbarzellen den Notch-Signalweg aktiviert und Verstärkereffekte auslöst, sodass deren Entwicklung zu Neuroblasten gehemmt wird und sie sich zu epidermalen Zellen entwickeln.

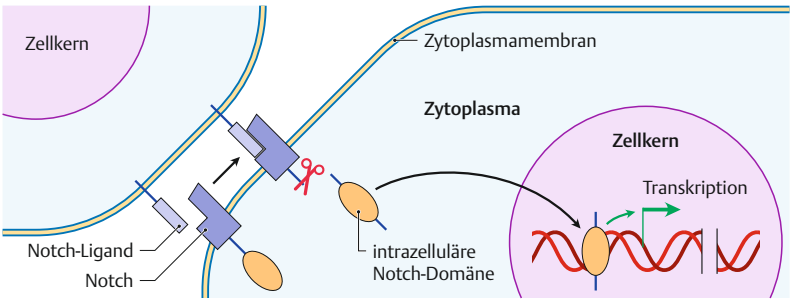


Abb. 16.**4 Notch-Signalweg.** Der Notch-Rezeptor wird bei Interaktion mit einem extrazellulären, membranständigen Liganden intrazellulär in der Weise gespalten, dass seine intrazelluläre Domäne frei wird und im Zellkern als Coregulator der Transkription wirkt.

Regulation der Genexpression durch Hormone und hormonähnliche Substanzen

Eine gezielte Aktivierung oder Inaktivierung von Genen ist nicht nur die Grundlage von Entwicklung und Zelldifferenzierung, sondern auch für die Signalweitergabe zwischen verschiedenen Zellen oder Geweben durch Hormone oder verwandte Substanzen. Prinzipiell können diese ihre Zielzellen auf 2 unterschiedlichen Wegen beeinflussen:

- **Membranrezeptoren:** Sie binden entweder an Rezeptormoleküle, die in der Plasmamembran integriert sind (s. Kap. 21.1, S. 541) und auf die Bindung des Liganden durch intrazelluläre Weitergabe des Signals reagieren.

- **Intrazelluläre Rezeptoren:** Sie können aber auch in die Zelle gelangen und erst dort an Rezeptorproteine binden (s. Kap. 21.2, S. 565 und Kap. 22.2.1, S. 594). Solche Komplexe aus Rezeptor und Hormon gelangen in den Zellkern oder sind von vornherein an der DNA gebunden und wirken dort als Aktivatoren der Transkription, stellen also **Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren** oder **Enhancer-bindende** Proteine dar.

Zytokine, die als hormonähnliche Signalstoffe die Aktivität von Zellen des humoralen und des zellulären Immunsystems steuern (s. Kap. 24.1.3, S. 665), sind weitere Beispiele einer Rezeptor-vermittelten Regulation der Genaktivität (s. Kap. 21.1.4, S. 559).

Chromatinstruktur und Genregulation

DNA ist im Zellkern als **Chromatin** verpackt. Die Regulation der Transkription muss also an diesem Komplex aus DNA und Protein stattfinden, dessen dynamische Organisation wesentlich zur Regulation der Transkription beiträgt. Die grundlegende Struktureinheit des Chromatins ist das **Nukleosom**, das aus Core-Partikel, Linker-DNA und Linker-Histon besteht (s. Kap. 12.2.2, S. 354, Abb. 12.**19**, S. 355). Die Organisation des Chromatins unterliegt im Rahmen der Transkription dynamischen Veränderungen. Dabei werden:

- Histon-Proteine modifiziert,
- die Position von Nukleosomen ATP-abhängig verschoben,
- einzelne Histonarten, einschließlich des Linker-Histons H1, durch variante Subtypen ersetzt,
- weitere DNA-bindende Nicht-Histon-Proteine und Proteine, die an differenziell modifizierte Histone binden, an der Regulation der Chromatinstruktur beteiligt.

Euchromatin und Heterochromatin. Diese Begriffe wurden ursprünglich aufgrund morphologischer Charakteristika geprägt, um weniger dicht gepacktes, aufgelockertes **Euchromatin** vom stärker anfärbbaren, augenscheinlich dichter gepackten **Heterochromatin** abzugrenzen. Dem entspricht funktionell, dass man die Bereiche des Genoms, die die aktiven oder aktivierbaren Gene enthalten, dem Euchromatin zurechnet. Heterochromatin dagegen ist dicht gepackt, enthält nicht transkribierte DNA und wird noch einmal eingeteilt in fakultativ und konstitutiv heterochromatische Abschnitte des Genoms:

- Nicht codierende, repetitive Abschnitte in der DNA der Zentromeren und Telomeren repräsentieren mit spezifisch dort bindenden Proteinen **konstitutiv** heterochromatische Regionen.
- **Fakultatives** Heterochromatin entsteht z. B. bei der Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in Zellen weiblicher Organismen oder aber bei der vorübergehenden Inaktivierung von Genen während spezifischer Entwicklungsstadien. Im Zentrum der fakultativen Heterochromatisierung stehen die

Methylierung von DNA und Histonen und die Bindung von Faktoren, die diese Modifikationen erkennen und kooperativ den dicht gepackten Zustand des Heterochromatins etablieren.

DNA-Methylierung. In der DNA können Cytosin-Basen an Position 5 methyliert werden (Abb. 16.**5**). Dies geschieht in der Regel nur dann, wenn in der Basenfolge dem Cytosin ein Guanin folgt. Methylierung von Cytosin-Resten in Promotoren hat die Inaktivierung dieser Gene zur Folge. Beim Menschen sind die Promotoren von mehr als der Hälfte der proteincodierenden Gene mit dem Dinukleotid CG angereichert, sodass man hier von „**CpG-Inseln**“ spricht. An die 5-Methylcytosin-Reste dieser CpG-Inseln binden spezifische **Methyl-CpG-Bindeproteine**, die zusammen mit weiteren Proteinen die Initiation der Transkription reprimieren, unter anderem auch dadurch, dass sie lokal den Status der Histon-Modifizierung verändern.

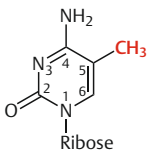


Abb. 16.**5 5-Methylcytosin.**

Das **Rett-Syndrom** ist eine angeborene neurologische Erkrankung mit Störungen im Verhalten und in der Motorik sowie fortschreitendem Verlust zuvor erworbener kognitiver Fähigkeiten. Zugrunde liegen Veränderungen bei der synaptischen Übertragung. Die primäre Ursache dieser Erkrankung besteht in der Mutation des Gens für das Methyl-CpG-Bindeprotein **MeCP2**, das insbesondere in neuronalen Zellkernen, aber auch in Gliazellen vorkommt. Das MeCP2-Protein wirkt meistens als **Repressor der Transkription** und rekrutiert Histon-Deacetylasen zum MeCP2-Bindungsort. ■

16

Es gibt verschiedene **DNA-Methyltransferasen** (**Dnmt**), die mit S-Adenosylmethionin (SAM, S. 91) als Methylgruppen-Donator die DNA modifizieren. Dabei ist **Dnmt-1** eng mit der DNA-Replikationsmaschinerie assoziiert und sorgt dafür, dass im neu synthetisierten DNA-Strang das Methylierungsmuster des parentalen Strangs übernommen wird. Eine De-novo-Methylierung ohne vorgegebenes Methylierungsmuster wird dagegen durch **Dnmt-3** katalysiert.

Den Methyltransferasen stehen **DNA-Demethylasen** gegenüber, die z. B. in der sehr frühen embryonalen Keimzellentwicklung vorübergehend die gesamte DNA demethylieren.

DNA-Methylierung ist auch an der genomischen Prägung („**Imprinting**“) wesentlich beteiligt. Diese äußert sich in einer unterschiedlichen Expression des väterlichen oder mütterlichen Allels eines Gens, auch wenn beide Allele und ihre Promotoren identische Sequenzen

aufweisen. Die unterschiedliche Prägung dieser Gene erfolgt während der jeweiligen Keimzellentwicklung, wenn die jeweiligen Genome haploid vorliegen und differenziell methyliert werden können. Die entsprechenden Methylierungsmuster sind dann auch nach der Fertilisierung vorhanden und können in somatischen Zellen lebenslang bewahrt oder gewebespezifisch eingerichtet werden. Derartig geprägte Gene liegen oft gruppenweise vor und werden durch den Methylierungsstatus von DNA-Abschnitten (**Imprinting Control Region**, ICR) kontrolliert, die wiederum die Genregulation beeinflussen.

Histon-Modifikationen. Im Chromatin liegen Histone und DNA etwa im Verhältnis 1:1 vor, Histone bilden also den Hauptanteil der chromosomalen Proteine. Dadurch ist die Modifizierung von Histonproteinen wesentlich für die funktionelle Veränderung der Chromatinstruktur (Abb. 16.**6**). Dies gilt insbesondere in Bezug auf die **Core-Histone**. Dort werden in erster Linie Aminosäurereste in den N-

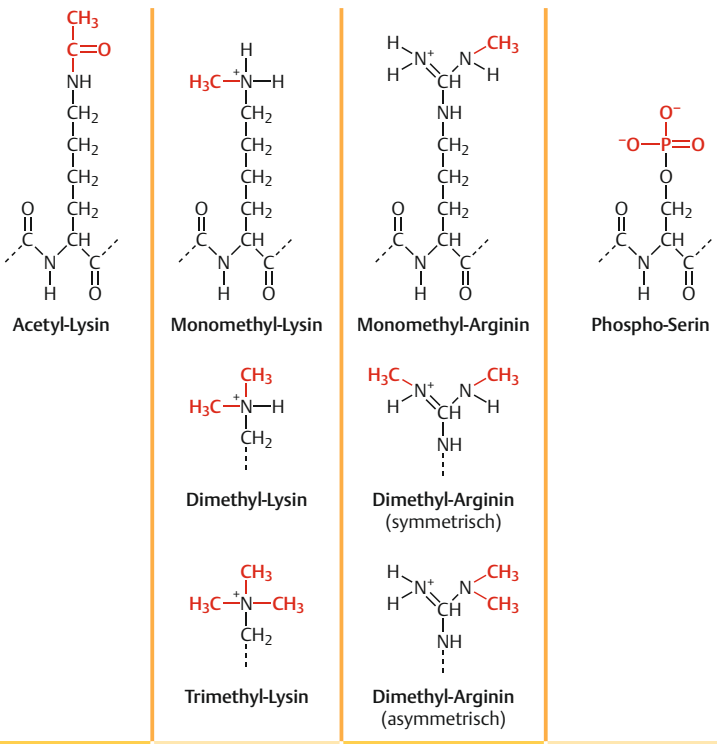


Abb. 16.**6 Modifizierung von Histon-Proteinen. a** Lysin-Acetylierung. **b** Lysin-Methylierung. **c** Arginin-Methylierung. **d** Serin-(oder Threonin-)Phosphorylierung.

terminalen Abschnitten, die mit der DNA interagieren, kovalent modifiziert (Tab. 16.**1**).

Acetylierung. Die Acetylierung der ε-Aminogruppen bestimmter Histon-Lysin-Reste (Abb. 16.**6 a**) neutralisiert deren positive Ladung, sodass lokal die Auflockerung des Chromatins und die Etablierung eines Präinitiationskomplexes zur Transkription erleichtert wird. Den entsprechenden **Histon-Acetyltransferasen** (HAT) stehen **Histon-Deacetylasen** (HDAC) als regulatorisches Prinzip gegenüber.

Hemmstoffe von Histon-Deacetylasen (**HDAC-Inhibitoren**) können eingesetzt werden, um die Genexpression zu beeinflussen. In bestimmten entdifferenzierten Tumorzellen liegt eine Deacetylierung von Histonen vor. Deshalb wurden Inhibitoren der HDAC entwickelt, mit denen versucht wird, durch Beeinflussung des Genexpressionsmusters eine Re-Differenzierung der entarteten Zellen auszulösen. Die Veränderungen bei der Expression zahlreicher Gene im Sinne einer Differenzierungstherapie

Tab. 16.**1 Histon-Modifizierungen und ihr Bezug zur Genregulation und Chromatinstruktur***

Modifizierung**	Aminosäure	Effekt auf oder assoziiert mit
Acetylierung (H3/H4/H2AZ)	Lys	Transkription (+), DNA-Reparatur, DNA-Replikation
Methylierung (H3/H4/H1)***	Lys	Transkription (–/+), Heterochromatin
Methylierung (H3/H4)	Arg	Transkription (asymmetrische Dimethylierung: +, symmetrische Dimethylierung: –)
Phosphorylierung (H3, H1, H2AX)	Ser, Thr	Mitose (Chromosomenkondensierung, H1, H3), Transkription (H3), DNA-Reparatur (H2AX)
Ubiquitinylierung (H2A, H2B)	Lys	Transkription (H2B: +; H2A: +/–), DNA-Reparatur, X-Chromosom-Inaktivierung
Sumoylierung (H4)	Lys	Heterochromatin
ADP-Ribosylierung (H1, H4)	Glu, Arg	DNA-Reparatur (monoADPR)
Prolin-cis-trans-Isomerisierung (H3)	Pro	löst aktivierende H3-Methylierung aus

* Modifizierungen sind positionsspezifisch, modifizierte Aminosäuren dienen als Bindungsorte für regulatorische Proteine (z. B. bindet tri-Methyl-Lys-9 in H3 das Heterochromatin-Protein HP-1), sodass je nach Modifizierungsstelle unterschiedliche Effekte resultieren (+ = Transkriptionsaktivierung; – = Hemmung der Transkription). Die Liste ist unvollständig und berücksichtigt keine Speziesunterschiede.

** Die beschriebenen Modifizierungen sind meist reversibel, Chromatin unterliegt also dynamischen Veränderungen.

*** Lysin kann mono-, di- oder trimethyliert sein und dann jeweils unterschiedliche Faktoren binden. Arginin-Methylierung kann beseitigt werden durch Demethylierung oder durch Demethyliminierung; Letztere resultiert in Citrullin.

können jedoch nicht von vorneherein als epigenetisch eingestuft werden, da neben den Histonen auch andere Proteine, die in der Kontrolle der Genaktivität involviert sind, acetyliert und entsprechend durch HDAC-Inhibitoren beeinflusst werden. ■

Methylierung und Phosphorylierung. An Lysin-Resten kann eine Dreifach-Methylierung, an Arginin-Resten eine Zweifach-Methylierung erfolgen, bei der die Ladung nicht neutralisiert wird (Abb. 16.**6 b**, **c**). Die derart modifizierten Aminosäuren sind Bindungsorte für regulatorische Proteine:

- Die 3-fache Methylierung von **Lysin-9 in H3** führt z. B. zur Bindung des Heterochromatin-Proteins-1 (HP1), während die Phosphorylierung eines benachbarten Serin-Rests die HP1-Bindung erschwert.
- Die 2- oder 3-fache Methylierung von **Lysin-4 in H3** trägt zur Genaktivierung bei.
- Die Methylierung von **Arginin-3 in H4** löst die Acetylierung mehrerer Lysin-Reste in H4 aus.

Verschiedene Regulatorproteine der Chromatinstruktur und der Transkription besitzen Domänen, die bevorzugt mit Acetylresten (über die sog. **Bromodomäne**) oder Methylresten (über die sog. **Chromodomäne**) der Histone interagieren, sodass der Modifizierungszustand direkt in eine Regulation der Transkriptionsaktivität umgesetzt werden kann.

Die **Phosphorylierung** von **H1-** und **H3-Histonen** im Verlauf des Zellzyklus ist mit der Regulation der Genaktivität nicht direkt verbunden, sondern vermittelt strukturelle Veränderungen des Chromatins in der Mitosephase, die durch veränderte Wechselwirkungen mit anderen Proteinen entstehen.

Ubiquitinylierung und Sumoylierung. Übertragung von Ubiquitin und SUMO auf Lysin-Reste und Mono- oder Poly(ADP)-Ribose auf Glutamylreste der Histone sind Modifikationen, die über die Bindung weiterer Faktoren die Chromatinstruktur beeinflussen.

In vielen Fällen besteht eine Abhängigkeit der Modifizierungen untereinander, die ein lokales Muster modifizierter Histon-Proteine ergeben, das den Funktionszustand des Chromatins prägt. Für diese funktionell entscheidende Musterbildung wurde der Begriff des **Histon-Codes** vorgeschlagen. Eine Ergänzung des Histon-Codes erfolgt durch spezialisierte **Histon-Subtypen**, die die Hauptformen der Histone ersetzen. Diese Subtypen werden auch außerhalb der S-Phase synthetisiert und bieten eine weitere Möglichkeit zur funktionellen Umstrukturierung des Chromatins.

Chromatin-Remodelling. Der Zugang zur DNA, zumindest im Promotorbereich von Genen, ist eine Voraussetzung für die Genaktivierung durch regulatorische Proteine und Transkriptionsfaktoren. Hieran sind neben Histon-Modifizierungen und dem Histon-Ersatz durch variante Subtypen auch sogenannte **Chromatin-**

Remodellierungskomplexe beteiligt. Alle Komplexe, sowohl zur Genaktivierung als auch zur Inaktivierung besitzen eine katalytische ATPase-Untereinheit und sind in der Lage, Nukleosomen zu „verschieben". Die Position der Histon-Oktamere der Nukleosomen kann also relativ zur DNA verändert werden. Je nach Remodellierungskomplex führt dies entweder zu einer regelmäßigeren Anordnung (z. B. von Histon-Oktameren bei der DNA-Replikation) oder zu unterschiedlichen Abständen, z. B. im Bereich aktivierter Genabschnitte mit gleichzeitiger Bindung acetylierter Histone an den Komplex.

Auch zum Ersatz der Histone durch variante Subtypen tragen bestimmte Remodellierungskomplexe bei: H2A-Histone können durch den Subtyp **H2AZ** ersetzt werden.

Bei der Verschiebung der Histon-Oktamere entlang der DNA müssen die Interaktionen zwischen Protein und DNA zumindest vorübergehend gelöst werden, dabei können Histon-Proteine auch völlig entfernt werden. So wurde insbesondere im Bereich von Promotoren eine leicht verminderte Dichte von Nukleosomen gefunden. Aktivierende Faktoren können dort leichter Zugang finden, Remodellierungskomplexe und Aktivatoren mit Histon-Acetyltransferase-Aktivität binden und schaffen so den Raum für den Aufbau eines Präinitiationskomplexes.

Epigenetik. Die genomische Prägung (s. o.) ist ein Beispiel für die epigenetische Weitergabe von Merkmalen. Das bedeutet, dass über Mitose oder Meiose eine Eigenschaft von einer Zelle zur nächsten aufgrund von chromosomalen Veränderungen **ohne Veränderung der DNA-Sequenz** weitergegeben wird. Der Begriff Epigenetik wird inzwischen häufig weiter gefasst und beschreibt dann insgesamt die Weitergabe von genetischen Aktivitätszuständen über die Zellteilung hinaus und kann auch bestimmte Histon-Modifizierungen (insbesondere Methylierung) und dort bindende Proteine betreffen.

16.2.2 Posttranskriptionelle Regulation

Die Kontrolle der Genexpression erfolgt auch posttranskriptionell. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist dabei die **Stabilität der mRNA**, deren Halbwertszeit z. B. bei Prokaryonten nur wenige Minuten beträgt.

Raumstruktur. Am Beispiel der Attenuation wurde verdeutlicht, dass Sekundärstrukturen in der naszierenden mRNA unter bestimmten Stoffwechselbedingungen die weitere Transkription eines Operons blockieren können.

Ribosomale Proteine. Ein weiteres Beispiel für eine autoregulatorische Kontrolle der bakteriellen Translation ist die Synthese ribosomaler Proteine. Ribosomale Proteine, die aufgrund fehlender ribosomaler RNA nicht in ribosomale Untereinheiten eingebaut werden können, binden an ihre eigene mRNA, wodurch die Translation dieser polycistronischen mRNA blockiert wird.

Antisense-RNA. Ein anderes Beispiel bei Prokaryonten ist die kontrollierte Synthese von Gegenstrang-RNA (antisense-RNA), die komplementär an die Ribosomen-Bindungsstelle einer bestimmten mRNA binden kann und damit deren Translation gezielt blockiert.

miRNA. mikroRNA bezeichnet RNA-Moleküle von 20 – 22 Nukleotiden Länge bei Eukaryonten, die mit komplementären mRNA-Abschnitten hybridisieren und dadurch die Translation blockieren (s. S. 359). Die miRNA-Moleküle entstehen durch Prozessierung aus größeren Vorläufermolekülen (Abb. 16.**7**):

- Die RNA-Polymerase II synthetisiert die primäre miRNA (**pri-miRNA**).
- Im Zellkern setzt eine Ribonuklease (**Drosha**) daraus Vorläufermoleküle (**pre-miRNA**) frei, die durch interne Basenpaarungen haarnadelförmige Loops ausbilden.
- Im Zytoplasma schneidet die Ribonuklease **Dicer** aus der pre-miRNA eine **doppelsträngige RNA** von ca. 21 Nukleotiden aus.
- Einer der beiden RNA-Stränge (Führungs-RNA) bildet mit spezifischen Proteinkomponenten, u. a. mit dem RNA-bindenden Protein Argonaut (**Ago**), den **RISC-Komplex** (RNA-induced silencing Complex), der dann über RNA-RNA-Interaktion an komplementäre mRNA bindet. RISC kann als Effektor 3 Wege induzieren:
  - Bei vollständiger Komplementarität der miRNA zu einem Abschnitt der mRNA (meist im 3'-gelegenen, nicht codierenden Bereich) wird der **vollständige Abbau** der mRNA eingeleitet,
  - bei teilweiser Komplementarität resultiert eine **Repression der Translation** und in vielen Fällen auch ein **Abbau des Poly(A)-Schwanzes** der mRNA mit der Folge eines beschleunigten Abbaus (Abb. 16.**7**).

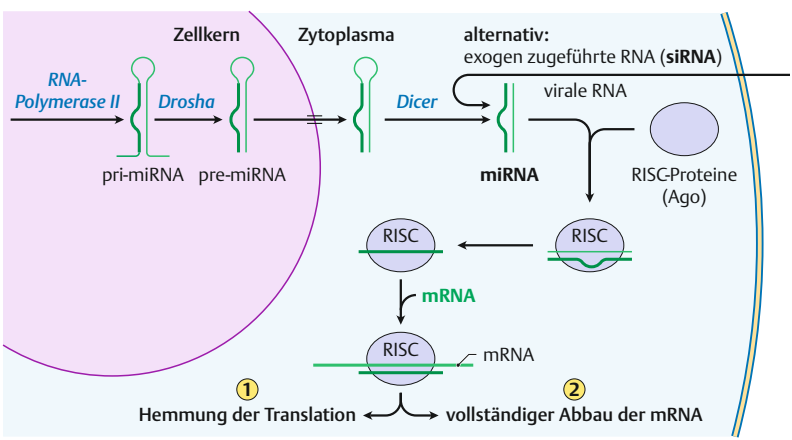


Abb. 16.**7 Hemmung der Genexpression durch mikroRNA.** Einzelheiten s. Text.

– Zusätzlich können im Komplex mit Ago und weiteren Proteinen spezifische, regulatorische kleine RNA-Molküle als Gegenstrang an naszierende RNA im Zellkern binden und die Transkription beeinflussen, z. B. durch Auslösen einer Heterochromatinbildung.

Bisher wurden mehrere Hundert miRNA-Arten beschrieben, die durch ihre Interaktion mit mehreren mRNA-Arten Tausende von Genen regulieren können. Dadurch leistet das miRNA-System einen entscheidenden Beitrag zur Genregulation, v. a. von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen.

Das Prinzip der miRNA-vermittelten Genregulation bietet auch experimentell die Möglichkeit, durch Zugabe synthetischer, exogener Doppelstrang-RNA (siRNA = small interfering RNA) gezielt die Expression bestimmter Gene auszuschalten (**Geninterferenz**, vermittelt durch siRNA). ■

Weitere Mechanismen. Stabilität und Translation der mRNA können auch durch andere Mechanismen beeinflusst werden:

mRNA-Abbau. In der 3'-untranslatierten Region (3'-UTR) von über 10% der humanen mRNA-Moleküle sind **A**U-**r**eiche Sequenz-**E**lemente (**ARE**) lokalisiert, an die Proteine binden und den Abbau der betreffenden mRNA auslösen. Ein Beispiel für eine Kontrolle der Genexpression über diesen ARE-vermittelten Mechanismus bietet der **Eisenstoffwechsel**: Im 3'-UTR der Transferrin-Rezeptor-mRNA (TfR-mRNA) sind neben mehreren ARE auch Sequenzelemente enthalten, die spezifische Haarnadelstrukturen ausbilden können (**I**ron **R**esponse **E**lements, **IRE**). Bei intrazellulärem Eisenmangel bindet ein **IRE-Bindeprotein** (IRE-BP) an diese Strukturen und verhindert den ARE-bedingten Abbau der TfR-mRNA, sodass die Zelle über Transferrin weiterhin mit Eisen versorgt wird.

Auch in der mRNA des intrazellulären Eisenspeicher-Proteins **Ferritin** liegen mehrere IRE-Sequenzen, allerdings in der 5'-UTR. Hier wird bei Eisenmangel durch die Bindung von IRE-BP verhindert, dass die mRNA translatiert wird: Die Zelle bildet kein neues Speicherprotein. Bei Anwesenheit von genügend Eisen bildet IRE-BP mit Fe^{2+} einen Eisen-Schwefel-Komplex aus, der als **Aconitase** wirkt und keine IRE-Bindungskapazität besitzt. Bei Eisenüberschuss findet also die Translation von Ferritin statt, während die Transferrin-Rezeptor-mRNA abgebaut wird.

Kontrolle von Initiationsfaktoren. Unterschiedliche mRNA-Strukturen fördern oder verzögern die Initiation der Translation. Die Ausbildung von Sekundärstrukturen im 5'-flankierenden Bereich (vor dem Initiationscodon) erschwert die Anbindung des Initiationsfaktors **eIF4E**, einer Untereinheit des Faktors eIF4F, an der Cap-Struktur und in der Folge die Beladung der kleinen Untereinheit des Ribosoms mit der mRNA. Die Struktur der mRNA trägt also zur eigenen Translations-

regulation bei. Außerdem ist die Konzentration des Initiationsfaktors eIF4E limitierend, und er wird durch inhibierende **E-Bindungsproteine** (EBP) an der Interaktion mit den übrigen Komponenten des eIF4F gehindert. Durch Phosphorylierung von EBP kann eIF4E freigesetzt werden und zur Initiation der Translation führen.

Ein weiteres Beispiel für eine Kontrolle von Initiationsfaktoren der Translation ist die Beteiligung des Initiationsfaktors **eIF2** an der Kontrolle der Synthese von Globinketten für die Hämoglobinsynthese. Steht Häm zur Verfügung, bindet dieses an den **Häm-kontrollierten Inhibitor**, eine Proteinkinase, die durch die Hämbindung inaktiviert wird. Wenn kein Häm vorhanden ist, also auch kein Globin benötigt wird, ist der Häm-kontrollierte Inhibitor aktiv und phosphoryliert den Initiationsfaktor eIF2. Dieser besitzt in seiner phosphorylierten Form eine hohe Affinität zum Faktor eIF2B mit der Folge eines verminderten GDP-GTP-Austauschs an eIF2 und damit einer blockierten Globinsynthese.

Die Replikationszyklen von **Viren** (s. Kap. 17), die die Mechanismen und Komponenten der Genregulation ihrer Wirtszellen für ihre eigenen Syntheseprozesse in Anspruch nehmen, bieten weitere Beispiele für die Regulation und Koordination der Genexpression. Die autonome Expression von Genen, die die DNA-Replikation und damit die Zellteilung stimulieren, ist das **onkogene Prinzip** vieler Tumorzellarten (s. Kap. 18).

17 Viren

Thomas Kietzmann

Viren findet man in Zellen von Pflanzen, Tieren, Menschen oder Bakterien und als freie, infektiöse Partikel außerhalb von Zellen (= Virionen). Viren bestehen aus **Nukleinsäuren** in einer **Kapsel**, die wiederum von einer Membran umschlossen sein kann. Viren haben keinen eigenen Stoffwechsel, besitzen keine Mitochondrien oder Ribosomen. Sie können sich nicht selbst replizieren und sind daher auf die Maschinerie von **Wirtszellen** angewiesen. Virusnukleinsäuren sind entweder Desoxyribonukleinsäuren (**DNA**) oder Ribonukleinsäuren (**RNA**). Eine besondere Gruppe der RNA-Viren stellen die **Retroviren** dar, deren bekanntester Vertreter das HI-Virus ist. Retroviren sind in der Lage, mittels der **Reversen Transkriptase** RNA in DNA umzuschreiben.
Der **Lebenszyklus** von Viren gliedert sich in Adsorption, Penetration, Entmantelung, Komponentensynthese, Morphogenese und Freisetzung. Dabei kann jeder Abschnitt als Ansatzpunkt für **antivirale Therapien** genutzt werden. Der Virustyp bestimmt mit, ob die Wirtszelle bei der Virusvermehrung abstirbt oder aber intakt bleibt und für spätere Vermehrungszyklen weiter genutzt werden kann.

17.1 Virenaufbau

Viren sind mit **10 – 400 nm** deutlich kleiner als Bakterien, jedoch etwas größer als Viroide. Virionen bestehen aus einem Nukleinsäuremolekül (**Kern**, **Core**), das von einer Proteinhülle (**Kapsid**) umgeben ist und mit diesem zusammen als **Nukleokapsid** bezeichnet wird (Abb. 17.**1**). Das Kapsid setzt sich aus identischen Proteineinheiten, den **Kapsomeren**, zusammen. Einige Virenarten besitzen außer einer Proteinhülle noch eine Lipoproteinhülle (**Envelope**), die meist von der Zellmembran der Wirtszelle abstammt und in die verschiedene Glykoproteine eingelagert sein können, die z. T. als **Spikes** deutlich herausragen.

Die Viren können nach verschiedenen Kategorien klassifiziert werden. Die Klassifizierung nach der Art des genetischen Materials hat sich überwiegend durchgesetzt.

Erbinformation. Nach ihrer Erbinformation unterscheidet man zwischen DNA-Viren und RNA-Viren. Die Erbinformation kann vorliegen:

- **einzelsträngig** (single stranded, ss) oder **doppelsträngig** (double stranded, ds),
- **segmentiert** oder **unsegmentiert**,
- **linear** oder **zirkulär** (Tab. 17.**1**).

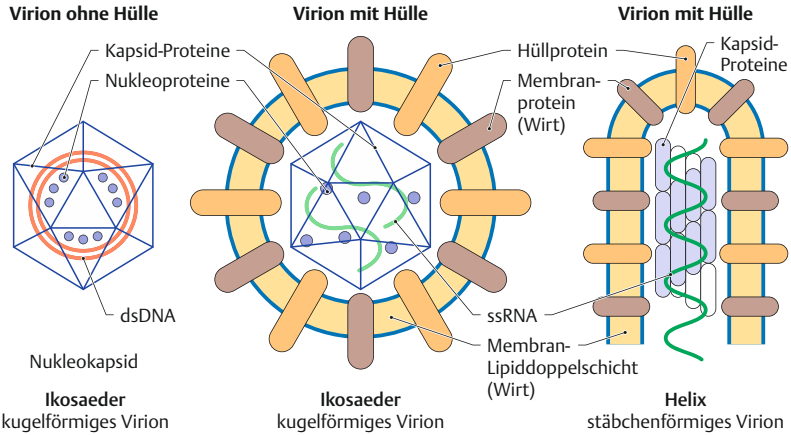


Abb. 17.**1 Aufbau von Viren.**

RNA-Viren. Bei den RNA-Viren gibt es einen wichtigen Unterschied zwischen (+)-RNA- und (–)-RNA-Viren:

- **(+)-RNA-Strang:** Er beschreibt die normale 5'→3'-Richtung und entspricht einer codierenden mRNA, an der direkt Proteine synthetisiert werden können. Ein (+)-RNA-Genom haben z. B. Polioviren (Erreger der Kinderlähmung), Rötelnviren und die Erreger der Hepatitis A und C.
- **(–)-RNA-Strang:** Er muss erst von einer RNA-abhängigen **RNA-Polymerase** in seinen komplementären Strang, d. h. in den (+)-RNA-Strang umgeschrieben werden. Da unsere Zellen ein solches Enzym nicht enthalten, muss es im Virusgenom codiert sein. In die Gruppe der (–)-RNA-Viren gehören z. B. das Masernvirus, das Mumpsvirus und das Influenzavirus (Erreger der Virusgrippe).

Eines der bekanntesten RNA-Viren ist wohl **HIV**, das zur Gruppe der **Retroviren** gehört (s. u.). Zu dieser Gruppe zählen auch viele tumorerzeugende Viren, die als **Onkoviren** bezeichnet werden. Der Name Retroviren leitet sich von dem Enzym **Reverse Transkriptase** ab, die das RNA-Genom der Retroviren in DNA umschreiben kann.

Das Dogma der Molekularbiologie, dass der Fluss der genetischen Information immer von der DNA zur RNA und dann zum Protein und nicht umgekehrt verläuft, wurde mit der Entdeckung der Reversen Transkriptase z. T. verworfen.

DNA-Viren. Sie haben ein Genom, von dem die (+)-RNA abgelesen wird, z. T. erst nachdem das virale Genom in das **zelluläre Genom** integriert wurde. Beispiele sind das Herpes-simplex-Virus (Verursacher der **Lippenbläschen**), das Hepatitis-

Tab. 17.1 **Klassifizierung der Viren (Auswahl)**

Klasse		DNA	Gene	Mantel	Hülle	Virion (nm)	Krankheiten
I	**ds(±)DNA**						
	Papovaviren[1]	5 – 8 kb, ci	10	Ikosaeder	–	45 – 55	Warzen (Papillome), Gebärmutterhalskrebs
	Hepadnaviren[2]	3,2 kb, ci	4		+	42	Hepatitis B
	Adenoviren	36 – 38 kb, li	50	Ikosaeder	–	60 – 80	Pharyngitis
	Herpesviren	150 – 250 kb, li	180	Ikosaeder	+	120 – 300	Windpocken, Neuritis
	Pockenviren	130 – 350 kb, li	400	Komplex	–	300 – 450	Pocken
II	**ss(–)DNA**						
	Parvoviren	5 kb, li	7	Ikosaeder	–	18 – 26	Gastroenteritiden
III	**ds(±)RNA**						
	Reoviren[3]	18 kb, li, se	40	Ikosaeder	–	60 – 80	Durchfälle, Erbrechen, Pharyngitis, Rhinitis
IV	**ss(+)RNA**						
	Picornaviren[4]	7 – 8 kb, li	12	Ikosaeder	–	28 – 30	Erkältungen, Poliomyelitis, Hepatitis A
	Togaviren	10 – 12 kb, li	2	Ikosaeder	+	60 – 70	Röteln
V	**ss(–)RNA**						
	Orthomyxoviren	14 kb, li se	10	Helix	+	120	Influenza
	Paramyxoviren	16 – 20 kb, li	50	Helix	+	150 – 250	Mumps, Masern
VI	**ss(+)RNA**						
	Retroviren	7 – 12 kb, li	8	Konus/Ikosaeder	+	100	AIDS [HIV], (Sarkome [Rous-Sarkom-Virus])[Huhn]

[1]Papova von: **Pa**pilloma-, **Po**lyoma-Viren (u. a. Simian **va**cuolating: SV40); [2]Hepadna von: **Hepa**r (Leber) und **DNA**; [3]Reo von: **R**espiratory **e**nteric **O**rphan; [4]Picorna von: **Pico** (klein) und *RNA*
ci = circulär, li = linear, se = segmentiert

B-Virus, das Varizella-zoster-Virus (Erreger der **Windpocken**), das Ebstein-Barr-Virus (Erreger des **Pfeiffer-Drüsenfiebers**) und die Adenoviren, die häufig Verursacher banaler Erkältungen sind.

Kapsid. Das Proteinkapsid kann unterschiedliche Formen annehmen und z. B. ikosaederförmig, isometrisch, helikal oder geschossförmig sein. **Ikosaeder** bestehen aus 20 gleichseitigen Dreiecken (**Kapsomeren**). Jedes dieser Kapsomere besteht zur Formung eines Dreiecks aus mindestens 3 Proteinen. Daher besteht das kleinstmögliche Kapsid solcher Viren aus 60 Proteinen (3 × 20). Komplexere Kapside bestehen aus einem Vielfachen dieser 60 Proteine (n × [20 × 3]), also 60, 120, 180, 240 usw. Proteinen.

Membran. Die Membran- oder Lipidhülle von Viren stammt von der Wirtszelle. Sie dient der Tarnung vor dem Immunsystem des Wirts und ist dadurch daran beteiligt, dass es zur Ausbildung chronischer oder latenter Infektionen (chronische Hepatitis B) kommen kann.

Umhüllte Viren. Mit Membran ausgestattete Viren werden meist durch **Tröpfcheninfektion** oder **Blutkontakt** übertragen. Bei hoher Replikationsrate eines Virus (Viruslast) können, wie im Falle der Hepatitis-B-Viren, kleinste Spritzer genügen, um durch Mikroläsionen in die Blutbahn zu gelangen.

Hüllenlose Viren. Diesen Viren fehlt die Membran; sie sind relativ stabil und werden deshalb leicht per **Kontakt-** oder **Schmierinfektion** übertragen. Hygienische Maßnahmen wie Händewaschen, Putzen, Desinfektion dämmen eine Übertragung ein oder können diese verhindern.

17.2 Der Lebenszyklus von Viren

Der Lebenszyklus von Viren lässt sich allgemein in 6 Phasen einteilen:

1. **Adsorption:** Bindung von Proteinen der Hülle (Virionen mit Hülle) bzw. Proteinen des Kapsids (Virionen ohne Hülle) an Oberflächenproteine (Rezeptoren) von Zielzellen.
2. **Penetration:** Rezeptorvermittelte Endozytose und Austritt des Nukleokapsids aus dem Endosom ins Zytosol oder Fusion von Virushüllmembran und Plasmamembran zur Einschleusung des Nukleokapsids ins Zytosol.
3. **Entmantelung (Uncoating):** Freisetzung der Nukleinsäure und ggf. Nukleoproteine aus dem Nukleokapsid.
4. **Komponentensynthese:** Expression und Replikation des Virusgenoms.
5. **Morphogenese:** Selbst-Assemblierung (Self-Assembly) des Nukleokapsids aus Nukleinsäure, Kapsid-Proteinen und ggf. Nukleoproteinen (alle Virionen) und Umhüllung mit virusproteintragenden Membranen (Virionen mit Hülle).

6. **Freisetzung:** Knospung (Budding; bei Virionen mit Plasmamembran-Hülle) oder Exozytose (Virionen mit ER- oder Kernmembran-Hülle) oder Zelllyse (Virionen ohne Hülle).

Die Virusvermehrung in einer Wirtszelle kann verschiedene morphologische Auswirkungen wie Zelllyse, Zellpyknose, Zellfusion oder Bildung zytoplasmatischer und intranukleärer Einschlüsse haben. Diese Veränderungen werden als **zytopathischer Effekt** bezeichnet. Dieser kann für verschiedene Virustypen spezifisch sein und spielt daher eine wichtige Rolle in der Virusdiagnostik.

Neben diesen morphologischen Effekten gibt es auch noch eine Reihe **biochemischer Veränderungen** wie die Unterdrückung der zellulären DNA-, RNA- und/oder Protein-Synthese, Einlagerung viraler Proteine in die Plasmamembran, Präsentation von Peptidfragmenten viraler Proteine durch das MHC-System (s. Kap. 24.3.6, S. 698), Expression zellulärer Stressfaktoren, Freisetzung lysosomaler Proteasen und Verlust von Adhäsionsmolekülen.

17.3 Replikation und Expression von Virusgenomen

Für die Replikation des Virusgenoms ist die sogenannte **Polarität der Nukleinsäuren** (das Verhältnis zur Leserichtung bei der Translation) besonders entscheidend:

- Eine **ssDNA mit negativer Polarität** und eine **ssRNA mit positiver Polarität** enthalten die Basenfolge in **5'→3'-Richtung** (sense) der späteren mRNA.
- Bei einer **ssDNA mit positiver Polarität** und einer **ssRNA mit negativer Polarität** ist das Genom **komplementär** zur mRNA.

Neben der (+)-Polarität (**sense**) und der (−)-Polarität (**antisense**) existiert bei einigen Viren auch das Vorkommen von (+)- und (−)-Polarität auf ein und demselben Strang (**ambisense**).

dsDNA-Viren. Bei diesen Viren übernehmen zelluläre nukleäre DNA-Polymerasen die Replikation, die dann durch neu gebildete Virus-DNA-Polymerasen im Zytosol unterstützt wird (Abb. 17.**2**). Die Expression des (−)-Stranges erfolgt über zelluläre RNA-Polymerasen, die Expression des (+)-Stranges durch viruseigene RNA-Polymerasen (Abb. 17.**3**).

ss(−)DNA-Viren. Der ss(−)DNA-Strang wird von zellulären DNA-Polymerasen zu einem Doppelstrang komplettiert. Ausgehend vom neuen komplementären DNA-Strang übernimmt eine Wirts-DNA-Polymerase die Replikation (Abb. 17.**2**) und eine Wirts-RNA-Polymerase die Transkription der mRNA (Abb. 17.**3**).

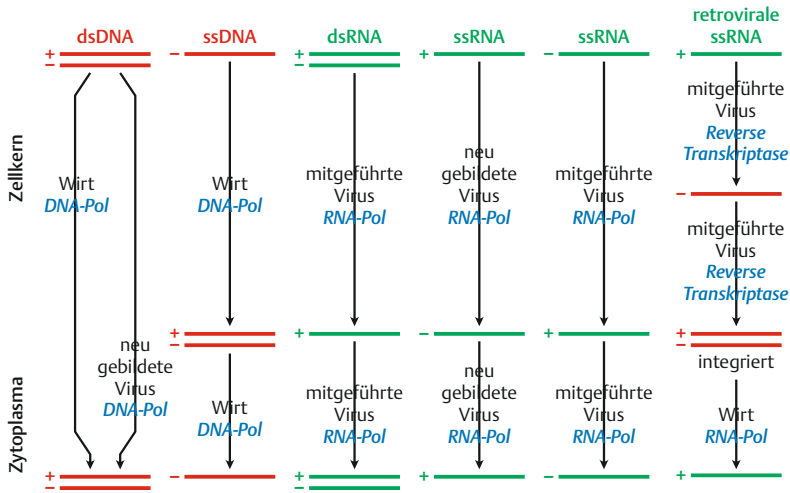


Abb. 17.2 **Replikation von Viren.**

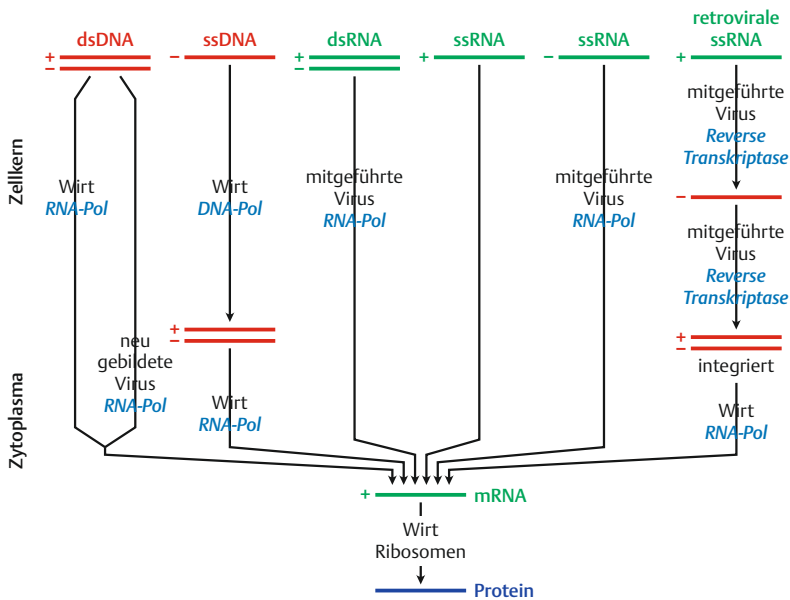


Abb. 17.3 **Expression des Virusgenoms.**

ds(±)RNA-Viren. Hier übernimmt eine mitgeführte RNA-Polymerase die Synthese der beiden komplementären Stränge; die gleiche virale Polymerase ist auch notwendig, um die (+)-RNA zu generieren, die für die Translation der Virusproteine benötigt wird (Abb. 17.**2**, Abb. 17.**3**).

ss(+)RNA-Viren. Zunächst wird eine eigene RNA-abhängige RNA-Polymerase, die auf dem Einzelstrang codiert ist, neu synthetisiert. Diese RNA-Polymerase synthetisiert ihrerseits einen komplementären (−)-Strang, der als Matrize für weitere (+)-Stränge dient, was ebenfalls durch die virale RNA-Polymerase katalysiert wird (Abb. 17.**2**). Die Basenfolge der ss(+)RNA entspricht der späteren mRNA, die direkt an den Ribosomen translatiert werden kann (Abb. 17.**3**).

ss(−)RNA-Viren. Die meisten Viren gehören zur Gruppe der ss(−)RNA-Viren. Bei ihnen erfolgt zunächst durch eine mitgeführte RNA-Polymerase die Bildung eines RNA-Doppelstranges, von dem der neugebildete komplementäre (+)RNA-Strang translatiert werden kann. Die virale RNA-Polymerase ist also sowohl für die RNA-Vermehrung als auch die virale Protein-Synthese notwendig.

Variabilität. Virionen bzw. Viren zeigen durch ihre Mutationsfähigkeit eine hohe genetische Variabilität. Kopierfehler während der Replikation verursachen **Punktmutationen**. Aufgrund der fehlenden oder minimalen Reparaturmechanismen manifestieren sich diese Fehler und resultieren in minimalen Veränderungen in der Struktur der exprimierten Proteine (Antigene). Bei den Influenzaviren A und B betrifft diese **Antigendrift** hauptsächlich die beiden Oberflächenantigene Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA). Diese Antigendrift trägt dann dazu bei, dass sich die Viren allmählich der Abwehr durch die gegen die Virusantigene gerichteten Antikörper des Immunsystems entziehen können. Meist sind es diese Driftvarianten, die das jährliche Auftreten von Grippewellen auslösen und eine ständige Anpassung der Impfstoffe erforderlich machen.

Besitzen Viren ein segmentiertes Genom, ist es möglich, dass ganze Genabschnitte zwischen verschiedenen Virustypen ausgetauscht werden können. Voraussetzung ist die Infektion einer Zelle mit mindestens zwei unterschiedlichen Virusstämmen. Durch den Austausch der Gensegmente (reassortment) können dann gänzlich neue Kombinationen von Sequenzen entstehen, die für Oberflächenantigene codieren. Dieser auch als **Antigenshift** bekannte Vorgang ist für das Auftreten gänzlich neuer pathogener Varianten von Viren verantwortlich, die häufig weltweite Pandemien verursachen. Auch hier sind die Influenzaviren hervorzuheben, bei denen entsprechende Antigenshifts die Entstehung neuer pathogener Viren fördern. Als Beispiel sei das als Vogelgrippevirus bekannte Influenza A/H5N1 genannt.

17.4 Retroviren

Retroviren sind **ss(+)RNA-Viren** mit einer **ds-DNA-Zwischenstufe**. Nach Eindringen des Virus in die Wirtszelle wird die virale RNA zunächst durch eine **mitgeführte reverse Transkriptase** in DNA übersetzt (Abb. 17.**2**), die dann ins Wirtsgenom integriert wird und dort lange Zeit persistieren kann. Neben dem Retrovirus HIV hat diese Gruppe Bedeutung bei der Entstehung verschiedener Krebserkrankungen, weshalb wir im Folgenden ihren Lebenszyklus näher betrachten.

17.4.1 Lebenszyklus

Genom. Das retrovirale Genom besitzt 3 charakteristische Gene:

- **gag** (Glycosaminoglykan oder Group-specific Antigens): codiert die Vorstufen viraler Kernproteine.
- **pol** (Polymerase): enthält die Informationen für die Reverse Transkriptase und für das Enzym Integrase.
- **env** (Envelope): codiert für die Hüllproteine des Virus.

Die 5'- und 3'-Enden der retroviralen RNA enthalten je einen kurzen wiederholten Sequenzabschnitt (R) und „unique"-Elemente (U5 oder U3). Diese Abschnitte finden sich nach der Reversen Transkription mit der Primer-Bindungsstelle als Elemente U5, R und U3 in den 250 bis 1400 Basenpaaren umfassenden **Long terminal Repeats** (**LTR**) der doppelsträngigen DNA wieder.

Ablauf. Zunächst erfolgt die Bindung von Virus-Oberflächenproteinen an Zellrezeptoren der Wirtszelle. Nach der rezeptorvermittelten Endozytose und dem Eintritt des Nukleokapsids in das Zellinnere erfolgt die Freisetzung der Virus-RNA und der Nukleoproteine. Das RNA-Genom wird mittels der aus dem Virus stammenden Reversen Transkriptase in doppelsträngige DNA umgeschrieben. Diese DNA wird dann in den Zellkern transportiert und durch eine virale Integrase als sogenanntes **Provirus** in die DNA des Zellkerns integriert.

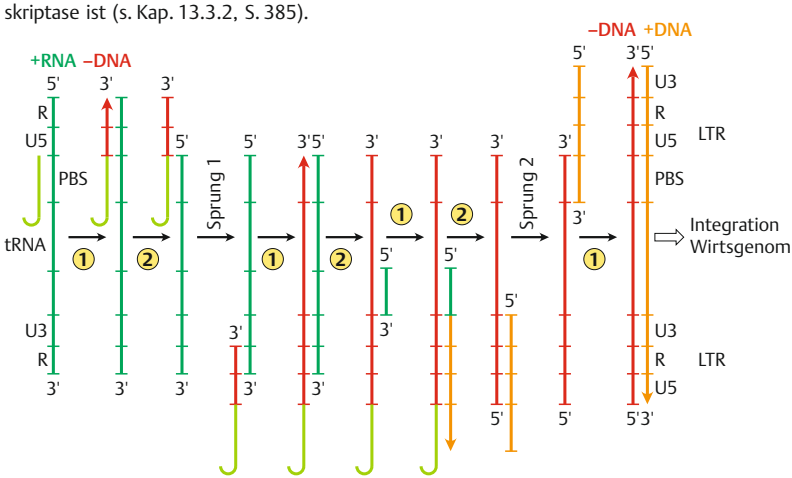
Das integrierte Provirus kann nun transkribiert werden, wobei die LTRs wichtige Kontrollfunktionen innehaben. Nach Transkription und Translation erfolgt die Morphogenese, wobei sich zunächst gag-, pol- und env-Vorläuferproteine sowie die RNA zu **unreifen Viruspartikeln** zusammenlagern. Durch weitere Modifikationen von Virusproteinen, z. B. durch Proteasen, entstehen **reife Viruspartikel**. Diese können sich von der Plasmamembran abschnüren (Knospung) und dann weitere Zellen infizieren.

Reverse Transkriptase. Genauso wie RNA-abhängige DNA-Polymerasen katalysieren Reverse Transkriptasen (RT) die Umschreibung von RNA in DNA. Diesen Vorgang nennt man **reverse Transkription**. Die multifunktionelle Reverse Transkrip-

tase (RT) wird vom Virus in die Zelle importiert. Ausgehend von einem **tRNA-Primer** synthetisiert die Reverse Transkriptase zunächst einen **DNA-Einzelstrang**. Über einen komplexen Mechanismus, der einen sogenannten „Sprung" der RT mit der neuen DNA und einen Rest der Virus-RNA als Primer beinhaltet, wird der **Gegenstrang** synthetisiert (Abb. 17.**4**). Nach einem zweiten „Sprung" werden die DNA-Stränge komplettiert und in das Genom der Wirtszelle integriert (s. u.).

Neben den Retroviren enthalten auch bestimmte DNA-Viren eine RT, z. B. der Erreger der Hepatitis B (HBV) und andere Hepadnaviren. Die in unserem Genom vorkommenden Klasse-I-Transposons stammen auch von ehemaligen mutierten Retroviren ab und benötigen für ihre Replikation ebenfalls eine RT. Diese wird entweder selbst codiert (autonome LINEs und LTR-Retrotransposons) oder muss zur Verfügung gestellt werden (z. B. bei SINEs).

Zur Erinnerung sei angemerkt, dass die Telomerase, die im Zuge einer Replikation verkürzte Telomere wieder auf die ursprüngliche Länge erweitert, ebenfalls eine Reverse Transkriptase ist (s. Kap. 13.3.2, S. 385).



R = redundant; U = unique; PBS = Primer-Bindestelle; LTR = long term repeat
① DNA-Synthese ② RNA-Hydrolyse

Abb. 17.**4 Mechanismus der Reverse-Transkriptase-Reaktion.** Ein tRNA-Primer bindet an eine Primer-Bindungsstelle im 5'-LTR. Die Reverse Transkriptase synthetisiert nun einen DNA-Einzelstrang, der Primer bildet dabei das 5'-Ende der neuen DNA, die Polymerisation erfolgt nach 3' in Richtung des 5'-LTR der Virus-RNA. Gleichzeitig baut die Reverse Transkriptase mit ihrer RNase-H-Aktivität die virale RNA am 5'-Ende ab. Es entsteht ein DNA-Einzelstrang, dessen 5'-Ende vom Primer und dessen 3'-Ende vom neu gebildeten komplementären LTR gebildet wird. Da sowohl der 5'- als auch der 3'-LTR einen redundanten (R) Bereich enthalten, kann die RT mit dem R-Anteil der neuen DNA an den R-Anteil am 3'-Ende der Virus-RNA „springen". Hier setzt die RT die DNA-Synthese und den RNA-Abbau fort, bis eine Restsequenz der Viren-RNA als Primer für die Synthese des DNA-Gegenstrangs dient. Nach einem zweiten „Sprung" des Gegenstrangs, bei dem die komplementäre Sequenz der PBS zur Bindung dient, werden die DNA-Stränge komplettiert.

Integrase. Die Integrase, die ebenfalls vom Virus in die Zelle importiert und vom pol-Gen codiert wird, katalysiert die Insertion der retroviralen DNA an nahezu jeder beliebigen Stelle des Wirtsgenoms. Zunächst bildet das Enzym mit der neu gebildeten Virus-DNA, einigen Virusproteinen und möglicherweise Proteinen der Wirtszelle den sogenannten **Prä-Integrationskomplex**. An diesem werden die durch die RT-Reaktion entstandenen spezifischen Enden der Virus-DNA durch **3'-Processing** verändert. Dabei werden zwei GT-Nukleotide von jedem 3'-Ende entfernt, und es verbleiben an den 3'-Enden jeweils CA-Nukleotide mit freien OH-Gruppen. Der so prozessierte Prä-Integrationskomplex gelangt dann in den Zellkern und erkennt die Wirt-DNA. Beim sogenannten **irreversiblen Strangtransfer** generiert die Integrase zunächst in der Wirt-DNA um 5 bp versetzte Strangbrüche, die zunächst mit der viralen DNA rekombinieren. Danach verbinden sich die prozessierten 3'-Enden der viralen DNA durch Transesterifizierung kovalent mit der Wirt-DNA. Nachfolgend werden die zwei ungepaarten Nukleotide am 5'-Ende der viralen DNA entfernt. Das Auffüllen der Lücken am 5'-Ende und die Ligation erfolgen dann mithilfe der DNA-Reparaturmechanismen der Wirtszelle. Die integrierte retrovirale DNA kann von den Wirtszellen über Generationen vererbt werden.

Viele Retroviren sind in der Lage, während ihrer Replikation bzw. den Transkriptionsvorgängen Gene oder Anteile ganzer Gene der Wirtszelle zu akquirieren. Diese Abschnitte sind dadurch häufig mutiert oder enthalten nur die Information für einen Anteil eines zellulären Proteins. Oft codieren diese Genanteile für Kinasen, Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren. Bei der Integration in die Wirt-DNA können dann diese mitgeführten Genanteile exprimiert und so normale Zellen in Tumorzellen transformiert werden, die daraufhin unkontrolliert und invasiv wachsen (s. Kap. 18.1.1, S. 478). Jedoch nicht alle Retroviren erzeugen Tumoren; so hat das HIV-1, der Erreger von AIDS, beim Menschen per se keine onkogene Wirkung.

17.4.2 HI-Viren

HI-Viren (engl.: human immuno deficiency virus) gehören zur Gattung der **Lentiviren**, deren Genom in Form von zwei einzelsträngigen RNAs in Plusstrang-Orientierung vorliegt. Bisher sind zwei verschiedene Arten von HIV bekannt: **HIV-1** und **HIV-2**.

Aufbau von HIV-1. Neben den Genen gag, pol und env enthält das Genom (9,2 kb) von HIV-1 die Information für weitere regulatorische und akzessorische Proteine, nämlich **tat**, **rev**, **vif**, **vpu**, **vpr** und **nef**. Ebenso befinden sich im Kapsid eine **Reverse Transkriptase** (RT), **Integrase** sowie eine **Protease**.

Das Viruspartikel ist von einer Lipoproteinhülle umgeben, in die Glykoproteinkomplexe eingebettet sind, die aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41) bestehen. Der **gp120**-Anteil ist für die Bindung an

die zellulären CD4-Rezeptoren (cd, Cluster of Differentiation) von T-Lymphozyten (T-Helferzellen) verantwortlich. Neben T-Helferzellen besitzen auch Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen CD4-Rezeptoren. Zusätzlich zu den CD4-Rezeptoren sind weitere Co-Rezeptoren an der Bindung von HIV beteiligt. Das Virus gelangt in die Zelle, indem sich das Virusprotein gp120 an den CD4-Rezeptor und einen Co-Rezeptor anlagert. Dadurch wird das virale **gp41** freigelegt, die Membran des Virus und die der Zielzelle kommen in Kontakt und verschmelzen miteinander. Das Virus kann nun in die Zelle eindringen. Die Infektion verursacht primär einen Verlust der CD4-T-Helferzellen; entweder durch virusverursachte Membranschäden oder dadurch, dass gesunde Zellen des Immunsystems die infizierten Zellen erkennen und ausschalten.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten HI-Viren oder HIV-Antikörper nachzuweisen. Am gebräuchlichsten sind der **ELISA-Test** und die **Western-Blot-Methode**. Der umgangssprachlich als **„AIDS-Test“** bekannte ELISA-Test spürt nicht die Viren auf, sondern lediglich die vom Menschen gegen das Virus erzeugten **Antikörper**.

Virale **Nukleinsäuren** (RNA), d. h. Viruserbgut, können bereits 15 Tage nach einer Ansteckung durch **PCR-Verfahren** nachgewiesen werden. Da zwischen der Ansteckung eines Blutspenders und der Nachweisbarkeit von Antikörpern im HIV-Test in Einzelfällen bis zu 3 Monate verstreichen können (**diagnostische Lücke**), werden seit Anfang 2002 alle deutschen Blutspenden mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zwingend auf die Anwesenheit des Virus getestet. ■

17

HIV wird durch Kontakt mit Blut (Bluttransfusionen), Sperma, Vaginalsekret sowie Muttermilch und Liquor cerebrospinalis übertragen. Potenzielle Eintrittspforten sind frische, noch blutende Wunden und Schleimhäute. Häufigste Infektionswege sind der Vaginal- oder Analverkehr (homosexuelle Männer gelten als Risikogruppe) ohne Verwendung von Kondomen und die Benutzung unsteriler Spritzen beim intravenösen Drogenkonsum.

Eine Infektion mit HIV führt nach einer unterschiedlich langen Inkubationszeit zur **AIDS-Erkrankung** (engl.: acquired immunodeficiency syndrome). Unbehandelt verläuft die Infektion in der Regel in mehreren Stadien:

1. Bei etwa 20 – 30 % der Neuinfizierten kommt es zu einer **akuten Infektion** mit Fieber, Abgeschlagenheit, Hautausschlägen und Gelenkschmerzen. Durch die Ähnlichkeit mit einem grippalen Infekt bleibt die akute HIV-Infektion meistens unerkannt.
2. In der folgenden, meist mehrjährigen **Latenzphase** treten keine gravierenden körperlichen Symptome auf. Veränderte Blutwerte und eine schleichende Lipodystrophie bleiben von den HIV-Infizierten oftmals unbemerkt. Jedoch findet eine massive Virusreplikation statt. Die Patienten sind infektiös und können das Virus verbreiten.

3. Danach kommt es vielfach zu **ersten Erkrankungen**, die auf ein mittelschwer geschwächtes Immunsystem zurückzuführen sind, die jedoch noch nicht als AIDS gelten.
4. Im Median kommt es 9 – 11 Jahre nach der Erstinfektion zu einem **schweren Immundefekt** mit sogenannten opportunistischen Infektionen, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten bedingt sind, sowie andere Erkrankungen, wie Kaposi-Sarkom, malignes Lymphom, HIV-Enzephalopathie und das Wasting-Syndrom. Nach individuell unterschiedlicher Zeit führen diese Erkrankungen unbehandelt meist zum Tod. ■

17.5 Antivirale Abwehr, Prophylaxe und Therapie

Eine Virusinfektion induziert beim Menschen einige unspezifische und spezifische Abwehrreaktionen (Tab. 17.**2**).

Für die Prophylaxe gegen Viruserkrankungen ist besonders die **aktive Immunisierung** (langfristig) wichtig. Dazu können Lebendimpfstoffe wie attenuierte Viren oder Totimpfstoffe aus abgetöteten Viren oder rekombinanten Virusproteinen

Tab. 17.**2 Antivirale Abwehr**

Zellen	Funktion
1. Unspezifische, nicht adaptative Abwehr (erste Front)	
Granulozyten	Phagozytose von Viren
Monozyten, Makrophagen	Phagozytose von Viren und/oder Viruskomponenten; Präsentation von Viruspeptiden über das MHC-System
natürliche Killer-Zellen	Abtötung virusinfizierter Zellen (MHC-unabhängig)
Komplementsystem	Lyse virusinfizierter Zellen nach Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg
Interferone	lokale Freisetzung aus virusinfizierten Zellen; Aufbau eines antiviralen Status in Nachbarzellen
2. Spezifische, adaptative Abwehr (zweite Front)	
$CD8^+$-zytotoxische T-Zellen	Erkennung virusinfizierter Zellen über MHC-I-präsentierte neu synthetisierte virale Peptide (8 – 10 AS); Sekretion zytotoxischer Faktoren zur Lyse der virusinfizierten Zellen
$CD4^+$-T-Helferzellen	Erkennung von virusphagozytierenden Zellen über MHC-II-präsentierte virale Peptide (12 – 20 AS); Sekretion von immunmodulatorischen Zytokinen
B-Lymphozyten	Produktion von direkt virusneutralisierenden oder die Virusphagozytose erleichternden Antikörpern gegen Hüll- bzw. Kapsidproteine

verwendet werden. Die **passive Immunisierung** hat eher kurzfristige Effekte und erfolgt mittels virusneutralisierender Antikörper.

Eine **antivirale Therapie** gegen ein spezifisches Virus wird in vielen Fällen gewünscht, ist jedoch meist nicht komplett realisierbar, da die Virusreplikation – anders als bei Bakterien – von den zellulären Stoffwechselleistungen des Wirtes abhängt. Virale Prozesse können daher nur schwer beeinflusst werden, ohne zelluläre Funktionen zu beeinträchtigen. Primäres Ziel ist aber, die Virusreplikation durch Manipulation nur virusspezifischer Funktionen zu hemmen. Leider beschränken sich viele Maßnahmen darauf, die Symptome zu lindern und bakterielle Superinfektionen zu verhindern.

Mittels **Interferontherapie** werden insbesondere die **chronische Hepatitis B** oder **C**, **Papilloma-Viruserkrankungen** und **Leukämien** behandelt. Interferone (IFN) gehören zu den Zytokinen und werden von spezifischen Abwehrzellen oder von virusinfizierten Zellen gebildet. Dabei werden 3 verschiedene Interferone unterschieden:

- **IFNα** wird von Monozyten und Makrophagen produziert und ausgeschüttet, wenn Zellen insbesondere von dsRNA-Viren befallen sind.
- **IFNβ** wird u. a. von Fibroblasten gebildet und ebenfalls nach Virusinfektion freigesetzt.
- **IFNγ** wird von TH0, TH1 und von fast allen CD8-positiven T-Zellen, insbesondere nach Antigenkontakt, gebildet.

IFNα und IFNβ sind primär für die Virusabwehr von Bedeutung, indem sie auf virusinfizierte sowie nicht infizierte Zellen durch Proteinmodifikation wirken. Die Phosphorylierung und damit Inhibierung des Initiationsfaktors **eIF2** der Proteinsynthese (s. Kap. 15.1.4, S. 421) bewirkt eine Hemmung der Virus-Proteinsynthese. Eine 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase, die durch Virus-RNA aktiviert wird und über Zwischenschritte selbst eine Ribonuklease (RNase L) aktiviert, die ihrerseits RNA abbaut, trägt zur Reduktion der Proteinsynthese bei. Hinzu kommt, dass sie Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) aktiviert.

Eine weitere Option ist die **Störung des viralen Nukleinsäureaufbaus**. Bei dieser Therapie werden **Purin-** und **Pyrimidin-Analoga** verwendet. Die aus diesen Basen-Analoga in der Zelle gebildeten Nukleotide werden dann während der Virusreplikation anstelle eines normalen Nukleotides in den wachsenden Nukleinsäurestrang der Viren eingebaut. Zu den gängigsten Mitteln zählen **Aciclovir** und **Ganciclovir**, die vor allem bei **Herpesvirus-Erkrankungen** eingesetzt werden. Spezifikum ist, dass die vom Herpesvirus stammende Thymidin-Kinase diese Basen-Analoga in die Monophosphatform überführt. Somit sind diese Medikamente weitestgehend nur in virusinfizierten Zellen wirksam. Zelluläre Kinasen stellen dann die entsprechenden Triphosphate her, die für die zu bildenden Nukleotide der Virusnukleinsäuren benötigt werden. Sowohl die aus Aciclovir als auch die aus Ganciclovir gebildeten Nukleotide besitzen kein freies 3'-OH-Ende. So kommt es beim Einbau der Nukleotid-Derivate in

die virale DNA zum Kettenabbruch, und die Virusvermehrung wird gestoppt. Die Wirkung ist jedoch nur **virusstatisch**, nicht viruzid.

Hemmstoffe von Neuraminidasen können als Medikamente gegen die durch Influenzaviren verursachte **Grippe** eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu werden die Erkältungskrankheiten, die umgangssprachlich oft auch als „Grippe" bezeichnet werden, durch Schnupfenviren (meist Rhinoviren) ausgelöst. Die in der Zellmembran vieler Viren (z. B. Influenza A und B) enthaltenen Neuraminidasen (NA) sind Enzyme, die die Kohlenhydratketten von Glykoproteinen bzw. Glykolipiden hydrolytisch spalten. Dadurch wird die äußere Kohlenhydratschicht der Wirtszellmembran (Glykokalix) abgebaut, wodurch die Infektion der Wirtszellen erleichtert wird. Außerdem tragen Neuraminidasen dazu bei, dass neu synthetisierte Viruspartikel besser freigesetzt werden können. Hemmstoffe der Neuraminidase wie **Zanamivir** und **Oseltamivir** greifen dieses Enzym an. Jedoch unterscheiden sich die Strukturen der Neuraminidase-Isoenzyme verschiedener Viren deutlich voneinander. Bei Influenza-A-Viren gibt es 9 Isoformen, die mit N1 – 9 bezeichnet werden. Wegen dieser strukturellen Vielfalt ist es schwer, einen einzigen effektiven Hemmstoff gegen alle Neuraminidase-Isoformen zu finden. Die Therapie mit Neuraminidase-Hemmstoffen kann bei frühzeitigem Behandlungsbeginn (innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen) den Verlauf und die Schwere der Grippe mildern und die Wahrscheinlichkeit senken, andere Menschen anzustecken. Neuraminidase-Hemmer stellen jedoch noch keinen Ersatz für die Grippeschutzimpfung dar.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die **Beeinflussung von Virusadsorption und Penetration**. In der **HIV-Therapie** verwendet man **lösliches CD4**: Da das Molekül als Virus-Rezeptor dient, kann es die Viren binden, bevor sie an den CD4-Rezeptor auf der Wirtszelloberfläche binden. Analog gibt es Bestrebungen, synthetische Peptide – ausgehend vom HIV-Oberflächenprotein **gp120** – einzusetzen, um den CD4-Rezeptor auf den Wirtszellen abzusättigen. Dabei zeigte sich, dass eine Substanz mit dem Namen **Enfuvirtid** die Infektion unterbinden kann. Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung darf dieses Medikament jedoch nur in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten eingesetzt werden.

Neu in der Gruppe von antiviralen Medikamenten scheinen **Kanalblocker** zu sein. Der bei **Morbus Parkinson** verwendete Agonist des nicotinergen Acetylcholin-Rezeptors **Amantadine** ist anscheinend auch in der Lage, den Eintritt von Viren in die Zelle sowie die Auflösung in den Endosomen zu verhindern, indem er den zellulären pH absenkt.

Sogenannte **Nukleosid-analoge-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)** waren die ersten verfügbaren Medikamente zur Behandlung von **HIV**. Zu dieser Gruppe gehört **Azidothymidin** (Zidovudin, AZT, 3'-Azido-3'-desoxythymidin), das zu einer Triphosphatform phosphoryliert wird und zwei Wirkungen aufweist:

- **kompetitive Hemmung der RT**: AZT stellt ein konkurrierendes Substrat zum Thymidintriphosphat dar.
- **Strangabbruch:** Die AZT-Triphosphate werden anstelle von Thymidintriphosphat bei der Virus-Nukleinsäuresynthese verwendet. Da die C3'-Position im AZT modifi-

ziert ist, kann der DNA-Strang nicht verlängert werden. Der Transkriptionsapparat der Wirtszelle wird weniger beeinflusst, da die RT eine höhere Affinität zu AZT hat als die DNA-Polymerasen der Eukaryonten.

Neben den NRTI gibt es auch die **Nicht-NRTI (NNRTI)**. Zu deren Vertretern gehört u. a. **Efavirenz**, das nicht kompetitiv an die Substratbindungsstelle für Nukleoside der RT bindet. Dadurch wird die katalytisch aktive Bindungsstelle blockiert, die Polymerase-Aktivität wird deutlich verlangsamt. Häufig finden Substanzen der NNRTI Verwendung in einer 3- oder 4-fach-Kombination von antiretroviralen Medikamenten.

Integrasehemmer hindern Retroviren an der Integration ihrer DNA in das Genom der Wirtszelle. Zur Zeit zugelassen und verwendet wird **Raltegravir**, das den Strangtransfer bei der Integrase-Reaktion hemmt.

Protease-Inhibitoren waren die 2. verfügbare Klasse von Medikamenten zur Behandlung von **HIV**. Die **HIV-Protease** wird in der viralen RNA codiert. Sie katalysiert die Spaltung von Virusproteinen nach der Synthese. Aus den Spaltstücken wird dann das neue Viruspartikel zusammengesetzt. Wird die Funktion der HIV-Protease von Inhibitoren wie z. B. **Amprenavir** unterdrückt, kann das entsprechende Vorläuferprotein nicht oder nur an falschen Stellen zertrennt werden, und zum erfolgreichen Zusammenbau des Virus fehlen die nötigen funktionellen Bauteile. ■

18 Tumorentstehung

Thomas Kietzmann

Als Tumor bezeichnet man allgemein eine **Zunahme des Gewebevolumens** unabhängig von der Ursache. Neubildungen von Zellen und Geweben, die durch Fehlregulationen des Zellwachstums entstehen, werden ebenfalls als Tumor oder Neoplasie bezeichnet.
Die Entstehung von Tumoren und Krebs ist generell auf Störungen des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Zellzyklus (Wachstum und Teilung) und Zelltod (Apoptose) zurückzuführen. Hauptauslöser sind mehrere Mutationen (**Mehrschrittmodell**) durch DNA-schädigende Noxen (energiereiche Strahlung, Oxidationen, Alkylierungen, hydrolytische Spaltung oder Viren). Die Mutationen können sowohl **Protoonkogene** als auch **Tumorsuppressorgene** betreffen. Dies kann dazu führen, dass gutartige (**benigne**) oder bösartige (**maligne**) Zellen entstehen. Das Zusammenspiel von Tumorzellen und umgebendem Gewebe sowie Faktoren des Tumors beeinflussen dabei das Wachstum der Tumorzellen, die Tumorangiogenese und Metastasierung.
Eine spezifische Therapie gegen Tumoren ist zurzeit nicht möglich, jedoch gibt es eine Reihe von **Zytostatika** und **Antikörpern,** die teilweise die Proliferation und das Wachstum von Tumorzellen verhindern.

18.1 Tumoren und Krebs

Tumor. Als Tumor (lat.: tumor; Geschwulst, Schwellung) bezeichnet man allgemein und unabhängig von der Ursache die **Zunahme des Volumens** eines Gewebes, z. B. auch eine Schwellung bei einer Entzündung oder einer Zyste. Außerdem werden **Neubildungen** von Zellen und Geweben, die durch Fehlregulationen des Zellwachstums entstehen, ebenfalls als Tumor oder Neoplasie (gr.: Neubildung) bezeichnet. Einige spezifische Merkmale von Tumorzellen sind in Tab. 18.**1** dargestellt.

Tumoren können gutartig (**benigne**) oder bösartig (**maligne**) sein:

- **benigne Tumoren:** lokales Wachstum und Verdrängung des umliegenden Gewebes, jedoch keine Infiltration in das umliegende Gewebe und keine Absiedlungen in andere Organe oder Gewebe.
- **maligne Tumoren** (= Krebs): Einwachsen in das umliegende Gewebe und dessen Zerstörung, Ausbreitung über das Blut (hämatogen), die Lymphe (lymphogen) oder durch einfache Migration (Abtropfung). Dadurch kommt es zu Schädigungen und Fehlfunktionen, zunächst in dem Organ mit dem Primärtumor,

Tab. 18.**1 Eigenschaften von Tumorzellen**

	normale Zellen	Tumorzellen	
		benigne	maligne
Proliferation (Zellteilung)	+	↑	↑
Wachtumsfaktoren-gesteuert, Kontaktinhibition	+	–	–
Apoptose (Zelltod)	+	↓	↓
Signal-gesteuert	+	–	–
Invasivität Abbau der Basalmembran und Austritt der Zellen[1] Adhäsion an Kapillaren und Transmigration ins Gewebe[2]	–	–	+
Angiogenese-Abhängigkeit			
über angiogene Wachstumsfaktoren gesteuert[3,4]		+	+

[1]Plasminogen-Aktivator, [2]neue oder variante Adhäsionsmoleküle, [3]angiogene Aktivatoren: Vascular endothelial Growth Factor (VEGF), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Transforming Growth Factor β (TGFβ), [4]angiogene Inhibitoren: Angiogenin, Endostatin

später in den Organen mit den Absiedelungen (**Metastasen**). Sehr häufig führt dies zum Tod des Organismus.

Krebs. Mit diesem Begriff werden im allgemeinen die **Krankheitsbilder** bezeichnet, deren Grundlage ein **maligner Tumor** ist, bei dem Zellen unkontrolliert wachsen, sich teilen und gesundes Gewebe verdrängen und zerstören. Die Entstehung von Tumoren und Krebs hat unterschiedliche Auslöser, die letztlich alle zu einer Störung des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Zellzyklus (Wachstum und Teilung) und Zelltod (Apoptose) führen.

18.1.1 Krebsentstehung (Karzinogenese)

DNA-Schäden, die in unseren Zellen ständig auftreten, werden in der Regel durch DNA-Reparatursysteme korrigiert. Versagen diese Systeme, kann es zu bleibenden Mutationen in der DNA kommen. Betreffen diese Mutationen Kontrollbereiche oder den codierenden Bereich von sogenannten **Protoonkogenen** oder **Tumorsuppressorgenen**, können diese Mutationen mit einem Funktionsgewinn (**„Gain of Function"**) oder mit einem Funktionsverlust (**„Loss of Function"**) des entsprechenden Genproduktes (Protein) einhergehen. Da Protoonkogen- und Tumorsuppressorgen-Produkte wichtige Funktionen in der Wachstumsregulation und der Einleitung der Apoptose haben, kann dies letztendlich zur **malignen Entartung** einer Zelle führen.

Man nimmt an, dass das primäre Ereignis bei der Entstehung von Krebs eine **Mutation** in einem Protoonkogen oder Tumorsuppressorgen ist. Das mutierte Genprodukt kann seiner adäquaten Aufgabe nicht mehr gerecht werden, sodass es in der nächsten Zellgeneration zu weiteren Defekten kommen kann. Ist ein zweites Protoonkogen oder Tumorsuppressorgen betroffen, potenziert sich der Effekt. Mutationen in Genen, deren Produkte wachstumsfördernd sind und gleichzeitig die Apoptose regulieren (z. B. p53), bewirken eine nahezu **unendliche Lebensdauer** dieser Zelle.

Phasenmodell. Es werden 3 Phasen unterschieden:

- **Initiationsphase:** Hier kommt es zu DNA-Schäden in einer Zelle, die erblich oder durch äußere Noxen verursacht sein können und auf deren Grundlage die Zelle proliferiert.
- **Promotionsphase:** Anschließend entstehen immer mehr entartete (transformierte) Zellen (klonale Proliferation), ohne dass ein Tumor nachweisbar ist (Latenzphase).
- **Progressionsphase:** Der Tumor ist nachweisbar und dehnt sich auf andere Organe und Gewebe aus (**Metastasierung**).

Mehrschrittmodell. Auch hier geht man von der klonalen Natur der Tumoren aus. Die mutierte Ausgangszelle erwirbt **weitere Mutationen** bzw. wird epigenetisch (z. B. durch Methylierung von Basen) verändert, sodass bestimmte zelluläre Prozesse (z. B. Signalübertragung, DNA-Reparatur) beeinträchtigt werden. Diese Störungen zellulärer Prozesse kann man auch als **Prozessereignisse** (Pathway Events) bezeichnen. Wird eine Zelle vom ersten Prozessereignis getroffen, erhält der entstehende Zellklon einen **Wachstumsvorteil**. Während der expansiven Entwicklung dieses Klons wird eine der Klonzellen von einem zweiten Prozessereignis getroffen, das einen weiteren Wachstumsvorteil bewirkt usw.

Die Inaktivierung des **APC-Signalwegs** (Adenoma-Polyposis-Coli-Signalweg) in Kolonzellen scheint die **Polypenbildung** im Kolon zu bewirken. Weitere Mutationen, z. B. im Ras- und p53-Gen, führen dann zur Ausprägung des **Kolonkarzinoms**.

Anpassung von Tumorzellen. Durch verschiedene Mechanismen können sich die Tumorzellen an ihre Umgebung anpassen und Eigenschaften ausbilden, die eine Behandlung der Krebserkrankung erschweren:

- Tumorzellen passen sich an **Sauerstoffmangel** an und setzen Botenstoffe frei, die dazu führen, dass eine eigene Blutversorgung aufgebaut werden kann (**Tumorangiogenese**).
- Sie lösen die **extrazellulären Matrixbestandteile** auf, sodass die Zellen aus dem ursprünglichen Gewebeverband auswandern und in **fremde Gewebe eindringen** können.

Darüber hinaus scheint das **Immunsystem** seiner Überwachungsfunktion nicht mehr vollständig gerecht zu werden. Die Erkennung und Vernichtung abnormer Zellen ist nicht in allen Entwicklungsstufen der Tumorzellen gleichermaßen wirksam, da die Tumorzellen in vielerlei Hinsicht normalen Körperzellen gleichen.

Zusätzlich ist bei fast allen Tumoren das **Telomerase-Gen** (s. Kap. 13.3.3, S. 385) wieder aktiv und verhilft den Tumorzellen dadurch zur unendlichen Teilung und Wucherung im Körper.

18.1.2 Krebsauslösende Noxen

Die beschriebenen Modelle gehen davon aus, dass Einflüsse, die das **Erbgut verändern**, krebserregend sind. Insgesamt kann die DNA an vier verschiedenen Stellen chemisch reagieren (s. Kap. 13.4.3, S. 390). Obwohl unsere Zellen über ein weit reichendes Reparatursystem verfügen, können Basen verloren gehen oder in andere Basen umgewandelt werden, es können sich Basendimere oder Addukte mit der DNA ausbilden und das Zucker-Phosphat-Rückgrat kann gespalten werden (Strangbrüche).

Als besonders gefährlich gelten **physikalische Noxen** wie ionisierende Strahlung (ultraviolettes Licht, Röntgen- oder Gammastrahlung) und **chemische Noxen** wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Chrom(VI)-Verbindungen und Mykotoxine wie Aflatoxin B.

Physikalische Noxen

UV-Strahlung bewirkt häufig eine Strukturänderung der DNA, die auf die Bildung von **Thymidin-Dimeren** zurückzuführen ist (s. Kap 13.4.3, S. 391). Die Folge einer solchen Thymidin-Dimer-Bildung ist eine Änderung in der räumlichen Gestalt der DNA. Proteine, die mit der DNA eine Wechselwirkung eingehen, werden durch die veränderte Struktur der DNA an dieser Wechselwirkung gehindert.

Soweit die DNA-Reparaturmechanismen hier nicht greifen bzw. defekt sind, kann es zur Ausprägung von **Xeroderma pigmentosum** (s. Kap. 13.4.3, S. 393) kommen. Xeroderma pigmentosum ist jedoch keine Tumorerkrankung per se, sondern eine Präkanzerose. Erst das Hinzukommen weiterer Mutationen kann zur Ausbildung einer Krebserkrankung führen. ■

Ionisierende Strahlung hat ebenfalls oft eine erhöhte Mutationsrate zur Folge:

- **Korpuskuläre Strahlen**, zu denen die α- und β-Strahlung zählen, bewirken Einzel- oder Doppelstrangbrüche durch die direkte Abgabe der Strahlungsenergie an die DNA.

- **Elektromagnetische Strahlen**, zu denen die Röntgen- und γ-Strahlung gehören, wirken überwiegend durch Wechselwirkungen mit den Wassermolekülen der Zelle. Dabei entsteht durch Ablösung eines Elektrons ein instabiles H_2O^+-Molekül, das mit einem weiteren Wassermolekül zu einem Hydronium-Ion und einem Hydroxylradikal ($OH^•$) umgesetzt wird (s. u.).

Chemische Noxen

Reaktive Sauerstoffspezies. Die oxidative Wirkung einer Reihe von Chemikalien führt häufig zur Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies. Dabei entstehen oft zunächst **Superoxidradikal-Anionen** ($^•O_2^-$) und über die Zwischenstufe des Wasserstoffperoxids (H_2O_2) **Hydroxylradikale** ($OH^•$). Hohe Konzentrationen dieser Hydroxylradikale können DNA-Schäden auslösen, wenn die antioxidative Kapazität der Zelle überschritten wird. In der DNA treten dann gehäuft **8-Oxoguanosin** (8-OxoG) und oxidierte Thymin-Reste auf. Da 8-OxoG sowohl mit einem Cytosin- als auch mit einem Adenin-Nukleotid Wasserstoff-Brückenbindungen ausbilden kann, kann es während der Replikation zur **Transversion** kommen, d. h. ein GC- wird in ein GA-Basenpaar umgewandelt (Abb. 18.**1**).

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Bei Verbrennung organischer Materialien können verschiedene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe entstehen, von denen v. a. das Benz[a]pyren eine wesentliche Rolle in der Kanzerogenese spielt. Aus **Benz[a]pyren** entsteht zunächst unter Mitwirkung des Cytochrom-P450-Systems ein Arenoxid. Nachfolgend wird durch eine Epoxid-Hydratase ein Dialkohol gebildet, der in das eigentliche mutagene Agens **Benz[a]pyren-**

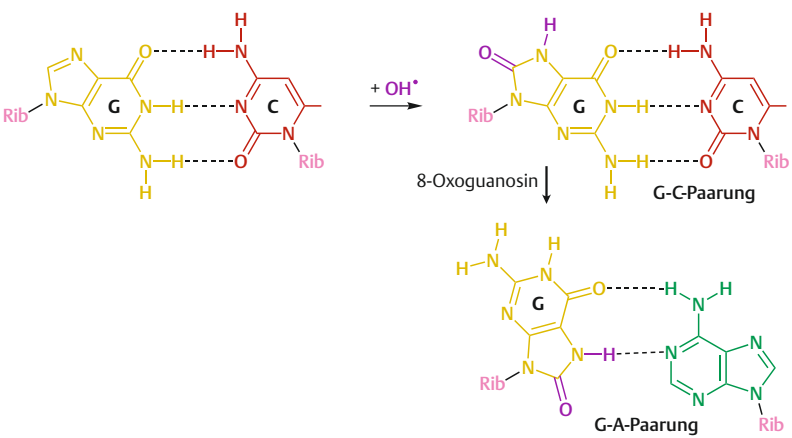


Abb. 18.**1** **Bildung von 8-Oxo-Guanosin durch Hydroxylradikale.**

7,8-diol-9,10-epoxid umgewandelt wird. Dieser Metabolit bildet dann mit den Basen der DNA stabile kovalente DNA-Addukte, die im Rahmen der nächsten Replikation dazu beitragen können, dass **Einzelstrangbrüche** oder **Deletionen** auftreten können, die unter Umständen Protoonkogene oder Tumorsuppressorgene betreffen.

Nitrosamine. Sie können zur Kanzerogenese beitragen und entstehen auf unterschiedliche Weise:

- im Magen (pH1 – 2) aus **Nitrit** (das man als Pökelsalz zur Konservierung und Färbung von Fleisch einsetzt);
- in unseren Zellen aus primären bzw. sekundären **Aminen**;
- bei der **Zubereitung von Lebensmitteln**: Säurehaltige Nahrungsmittel (z. B. Ananas oder Paprika) tragen in Verbindung mit Nitrit (z. B. aus Salami, Schinken) und Aminen (z. B. aus Proteinen von Käse) bereits beim Back- oder Garvorgang zur Nitrosaminbildung bei. Das Krebsrisiko solcher Nahrungsmittel wird jedoch bei normalem Verzehr als gering eingeschätzt.

Die kanzerogene Wirkung der Nitrosamine beruht auf dem biologischen Abbau zu **Diazohydroxiden** und **Carbenium-Ionen**, die als alkylierende Reagenzien elektronenreiche Zentren der DNA angreifen und Nukleotidbasen an unterschiedlichen Positionen methylieren können (Abb. 18.**2**). Konsequenz dieser Veränderungen sind **Falschpaarungen** von Basen oder **Vernetzungen von Basen**, sodass letztendlich die Replikation der DNA gestört ist.

In der **Tumortherapie** werden **Alkylanzien** (z. B. Cyclophosphamid, Trofosfamid, Busulfan, Procarbazin etc.) eingesetzt, die die Replikation der Tumorzellen stören sollen; der Einsatz solcher Substanzen ist also auf eine gewisse Art ein zweischneidiges Schwert. ■

18

DNA-Methylierungen erfolgen auch durch spontane Reaktionen im Zellinneren, die jedoch im Rahmen von DNA-Reparaturprozessen (z. B. durch die O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) rückgängig gemacht werden. Wird die Kapazität dieser Systeme überschritten, kann dies eine kanzerogene Wirkung haben.

Die DNA-Methylierung der Basen spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression (**epigenetischer Faktor**, s. Kap. 16.2.1, S. 458). Somit können durch Alkylanzien ausgelöste Methylierungen auch die Genexpression beeinflussen.

Viren. Neben den physikalischen und chemischen Noxen sind auch **Onkoviren** (z. B. humane Papillomviren, HPV), die z. B. zum Zervixkarzinom führen können, oder verschiedene **Retroviren** von Bedeutung.

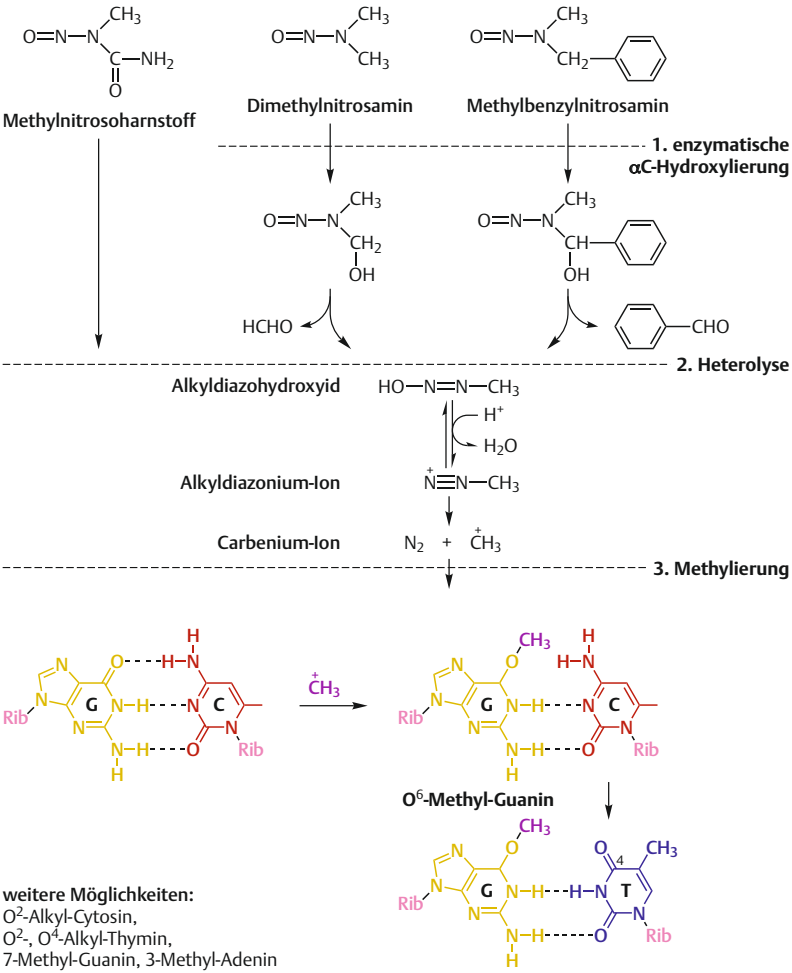


Abb. 18.2 **Methylierung von DNA-Basen ausgehend von Nitrosaminen.**

18.2 Protoonkogene und Onkogene

Protoonkogene sind Gene normaler Zellen, deren Produkte in die Regulation von Wachstums- und Differenzierungsprozessen eingebunden sind. Protoonkogene werden zu **zellulären Onkogenen** (c-onc), wenn Mutationen die Protoonkogene so verändern, dass deren Genprodukte die normale Regulation von Wachstums- und Differenzierungsprozessen aufheben und so eine unkontrollierte Zellproliferation auslösen.

Virale Onkogene (v-onc) sind z. B. Bereiche der Retrovirus-DNA, die häufig Homologien zu zellulären Genen aufweisen. Die Ursache liegt in der Fähigkeit der Retroviren, nach Einbau ihrer DNA in die Wirtszell-DNA durch Rekombinationsereignisse (s. Kap 17.1, S. 463) Genanteile oder Gene der Wirtszelle, die dabei meistens mutiert werden, in das Viruserbgut zu inkorporieren. Die Expression dieser Gene in einer virusinfizierten Zelle trägt dann häufig zur Transformation dieser Zelle bei. Auch DNA-Viren können onkogen wirken, indem virale Proteine durch Interaktion mit Tumorsuppressoren diese inaktivieren.

18.2.1 Einteilung

Protoonkogene werden anhand der durch sie codierten Proteine in mehrere Gruppen eingeteilt:

- Wachstumsfaktoren,
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren,
- G-Proteine,
- Nichtrezeptor-Proteinkinasen (z. B. Serin-/Threoninkinasen der MAP-Kinase-Familien) und
- nukleäre Transkriptionsfaktoren.

Die **Nomenklatur** der Proto- bzw. Onkogene ist eine aus 3 Buchstaben bestehende Abkürzung, die sich von dem Tumor ableitet, in dem das transformierende Gen zuerst gefunden wurde. Der Zusatz c- bzw. v- kennzeichnet das entsprechende zelluläre oder virale Onkogen. Die Bezeichnung c-src steht also für zelluläres Sarkomgen, v-src für das entsprechende virale Gen.

Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren. Bei einer Vielzahl von Tumoren sind Mutationen in den Genen von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren nachgewiesen worden. Mutationen in einem Wachstumsfaktor-Gen, die zu einer Überexpression des Faktors führen, fördern das Wachstum von Zellen, die über die entsprechenden Wachstumsfaktor-Rezeptoren verfügen. Auch Wachstumsfaktor-Rezeptoren, von denen viele aus der Gruppe der Tyrosinkinasen stammen

und die ein Wachstumsfaktor-Signal ins Zellinnere weiterleiten, sind häufig durch Mutationen verändert. Die veränderten Rezeptoren können dann oft schon ohne gebundenen Wachstumsfaktor die Signalkaskade für das Wachstum auslösen.

G-Proteine und zytoplasmatische Proteinkinasen. Durch die Aktivierung von G-Proteinen werden viele Signale von Membranrezeptoren an zytosolische Proteine weitergeleitet (s. S. 542). Mutationen in einem G-Protein-Gen können dazu führen, dass ein G-Protein entsteht, das permanent und unabhängig von einer Rezeptoraktivierung aktiv ist. Dies kann ständiges Zellwachstum bewirken. Bei menschlichen Tumoren hat man z. B. zu etwa 25 % veränderte **c-ras-Gene** gefunden. Auch Mutationen in zytosolischen Proteinkinasen, z. B. Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK), können Wachstumsprozesse der Zelle ohne exogenes Signal aktivieren.

Transkriptionsfaktoren. Die Aktivierung einer Signalkaskade resultiert häufig in einer Veränderung der Genexpression. Diese wird u. a. durch Transkriptionsfaktoren gesteuert. Demzufolge können sich Mutationen in Genen für Transkriptionsfaktoren auch auf das Wachstum einer Zelle auswirken. Ein sehr bekanntes Beispiel für ein solches Transkriptionsfaktor-Gen ist das **c-myc-Gen**. Man kennt eine ganze Reihe von Tumoren, in denen Myc-Proteine überexprimiert sind.

Weitere Proteine. Im Endeffekt werden alle Gene als Protoonkogene bezeichnet, die zum Wachstum einer Zelle beitragen. Dazu gehören auch Gene, deren Genprodukte den Eintritt in die S-Phase (s. Kap. 13.1.2, S. 367) fördern oder die Einleitung der Apoptose (s. Kap. 13.2.2, S. 372) verhindern. Die Überexpression eines solchen Proteins kann die Überlebenszeit der Zelle erhöhen und entsprechend des Mehrschrittmodells der Karzinogenese können in einer solchen Zelle neue Mutationen entstehen. Die Aktivierung eines Onkogens muss jedoch nicht notwendigerweise zur Entstehung einer Krebsgeschwulst führen. Meist ist dafür die zusätzliche Schädigung eines Tumorsuppressorgenes (s. S. 489) notwendig.

18.2.2 Aktivierung von Protoonkogenen

Vergleicht man die Onkogene mit den normalen zellulären Protoonkogenen, aus denen sie entstanden sind, zeigt sich, dass sie durch Punktmutationen, Amplifikationen, Rearrangements, chromosomale Translokationen oder virale Insertionen entstanden sind.

Punktmutationen. In 20 – 30 % der menschlichen Tumoren werden Punktmutationen im ras-Gen gefunden. **Ras** ist ein zentrales Glied verschiedener Signaltransduktionswege, die Wachstums- und Differenzierungsprozesse regulieren. Als GTP-bindendes Protein wirkt es als molekularer Schalter, mit dem zelluläre Prozesse an- oder abgeschaltet werden können. Ras wechselt dabei zwischen

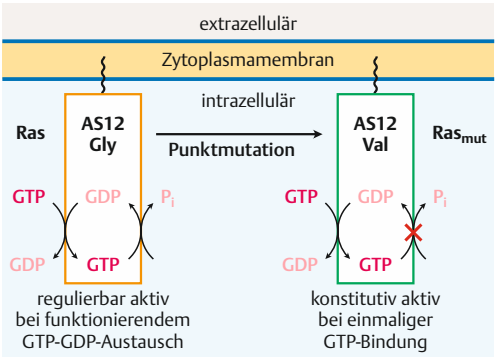


Abb. 18.**3 Konstitutive Aktivierung von Ras nach Punktmutation.** Das Codon für die Aminosäure Glycin an Position 12 ist zu Valin mutiert, was dazu führt, dass Ras konstitutiv aktiviert ist.

zwei Zuständen, in denen entweder GTP gebunden (RasG) oder GTP zu GDP hydrolysiert ist (Ras). Punktmutationen führen allesamt zum **Verlust der GTPase-Aktivität** von Ras, die auch in Gegenwart von GTPase-aktivierenden Proteinen (GAP) nicht mehr angeregt werden kann. Die Umwandlung von der GTP- zur GDP-gebundenen Form wird blockiert. Dies bewirkt eine permanente Aktivierung des Ras-Proteins und damit ein ständiges wachstumsstimulierendes Signal in der Zelle (Abb. 18.**3**).

Amplifikationen. Hierunter versteht man das **vermehrte Auftreten von DNA-Abschnitten.** Dies ist besonders häufig in Tumorzellen zu finden. **Etwa 20–**30 % aller invasiven Mammakarzinome weisen Amplifikationen des c-myc-Onkogens auf. Die Amplifikation wird sichtbar:

- **intrachromosomal**, indem ein bestimmter Chromosomenabschnitt mehrmals hintereinander auftritt. Dies führt zu homogenen Chromosomenverlängerungen, die als sogenannte **Homogeneously staining Regions** anfärbbar sind.
- **extrachromosomal** durch sogenannte **Double Minutes**.

Bei den Double Minutes handelt es sich um ringförmige DNA-Moleküle, die den vermehrten Chromosomen- bzw. Genabschnitt enthalten. Double Minutes enthalten oft einen eigenen Ori (Origin of Replication), d. h. sie können eigenständig repliziert werden.

Rearrangements. Hierunter versteht man Mutationen, die durch Deletion, Inversion, Transposition und Insertion entstehen (s. Kap. 13.4, S. 387).

Translokationen. Eine Translokation ist Ursache für eine Form der **chronisch myeloischen Leukämie**. Hier findet die Chromosomenveränderung in einer Knochenmarkstammzelle für weiße Blutkörperchen statt.

Chromosom 9 (q34.1) mit dem c-abl-Gen (für Abelson murine Leukemia viral Oncogene Homologue 1) und Chromosom 22 (q11.2) mit dem bcr-Gen (Breakpoint Cluster Region, benannt aufgrund der häufigen Brüche in diesem Gen) brechen in einem Bereich ihres langen Armes. Bei der Translokation wird der 5'-Anteil vom bcr-Gen mit dem 3'-Teil des c-abl-Gens verknüpft, sodass die Fusionsgene bcr-abl auf Chromosom 22 und c-abl-bcr auf Chromosom 9 entstehen. Dies äußert sich in einer Verkürzung des langen Arms von Chromosom 22, die man zytogenetisch sichtbar machen kann. Das veränderte Chromosom 22 wird nach dem Ort der Erstbeschreibung als **Philadelphia-Chromosom** bezeichnet. Das ursprünglich durch das c-abl-Gen codierte Enzym ist ein in der Zellmembran vorkommendes Protein aus der Familie der Tyrosinkinasen, das durch Stimulation in den Zellkern translozieren kann. Dieses Protein ist in vielen zellulären Prozessen, z. B. der Zellmigration, Zelladhäsion, Zelldifferenzierung sowie Apoptose involviert und ist ein wichtiges Element für die Signaltransduktion über den T-Zell-Rezeptor.

Das **bcr-abl-Fusionsgen** codiert für ein Genprodukt, das im N-Terminus aus Anteilen des Bcr-Proteins und im C-Terminus aus der Kinasedomäne von c-Abl besteht. Normalerweise liegt c-Abl in einem inaktiven Zustand vor, der durch den N-terminalen Teil des Proteins verursacht wird. Erst die Stimulation von Zellen mit Wachstumsfaktoren führen zur Aktivierung und Translokation der Kinase in den Zellkern. Da jedoch im Fusionsprotein der inhibierende Abl-N-Terminus (die SH3-Domäne) durch die Bcr-Anteile ersetzt ist, kommt es zur **konstitutiven Aktivierung** der Tyrosinkinase im Zytoplasma, sodass sich die betroffene Zelle unkontrolliert vermehren kann (Abb. 18.**4**).

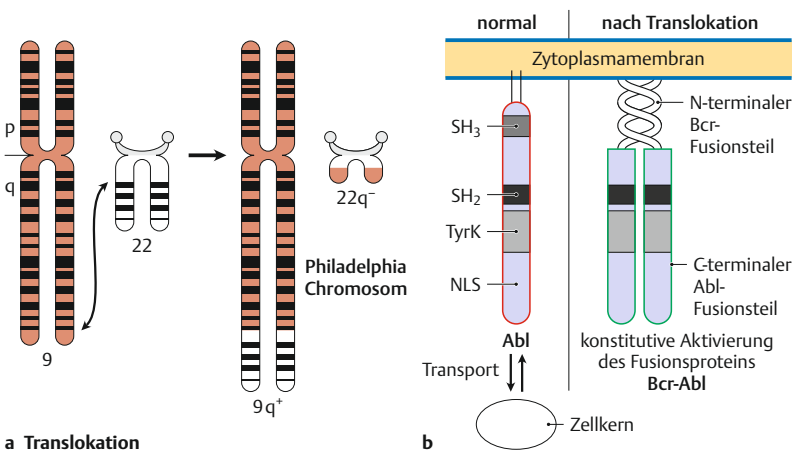


Abb. 18.**4** **Philadelphia-Chromosom und Bcr-Abl-Fusionsprotein.** **a** Entstehung durch Translokation. **b** Bcr-Abl-Fusionsprotein. SH2, SH3: src-homology-Domänen; NLS: nukleäre Lokalisationssequenz; TyrK: Tyrosinkinasedomäne.

Auch Veränderungen am **Chromosom 8**, die durch Translokationen mit dem Chromosom 14, 2 oder 22 auftreten, haben zum besseren Verständnis der Genetik von Tumorerkrankungen beigetragen. Meistens sind diese Translokationen mit einem Lymphom der B-Zellen, dem **Burkitt-Lymphom**, vergesellschaftet.

Durch die Translokationen gelangen Segmente von Chromosom 8, die das **c-myc-Gen** oder c-myc-Anteile enthalten, in die Nähe von **Immunglobulin-Genen**:

- die **schwere Immunglobulinkette** (IgH) auf Chromosom 14,
- die **leichte Kette κ** auf Chromosom 2 oder
- die **leichte Kette λ** auf Chromosom 22.

Aus dieser räumlichen Nähe resultiert eine **Fehlregulation der c-myc-Genexpression**. In vielen Fällen wird dann die Expression des c-myc-Gens nicht mehr von seinen eigenen regulatorischen Sequenzen auf Chromosom 8, sondern von denen der entsprechenden Gene für die Immunglobulinketten reguliert. In B-Zellen kann die Expression der IgH-Ketten für Antikörper durch einen Enhancer verstärkt werden. Im Falle einer c-myc-Translokation können durch diesen Enhancer auch die translozierten c-myc-Sequenzen verstärkt exprimiert werden (Abb. 18.**5**). Das bedeutet in der Regel auch eine vermehrte Myc-Protein-Synthese. Da der Myc-Transkriptionsfaktor in die Steuerung der Zellteilung eingebunden ist, verursacht dies eine empfindliche **Störung der Zellteilung**, die zur malignen Transformation beiträgt. Auch ein Verlust des c-myc-Silencers oder der Verlust codierender Sequenzen wie der des ersten Exons von c-myc kann zu einer aberranten c-myc-Expression führen (Abb. 18.**5**).

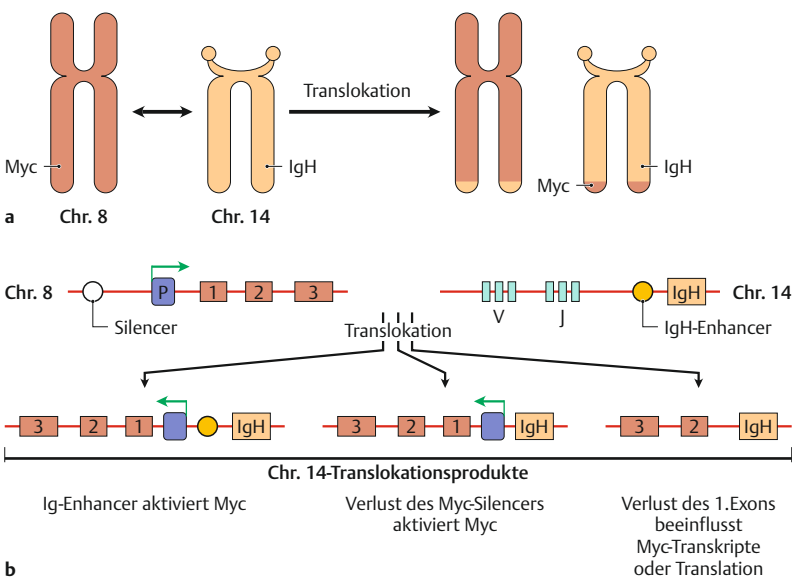


Abb. 18.**5 Aktivierung des myc-Gens nach Translokation. a** Reziproker Austausch. **b** Beispiele für mögliche Anordnungen der translozierten Gene.

Die Dysregulation des c-myc-Gens ist für die Ausbildung von Tumoren nicht ausreichend, es bedarf zusätzlich weiterer genetischer Veränderungen (Mehrschrittmodell).

18.3 Tumorsuppressorgene

Fusioniert man im Experiment Tumorzellen mit normalen Zellen, so bildet sich der transformierte Phänotyp der Tumorzellen häufig zurück. Da durch die Fusion Gene aus den normalen Zellen zu den Tumorzellen „hinzugekommen" sind, zeigt ein solches Experiment, dass die Tumorgenese nicht nur auf die dominante Wirkung von aktivierten Onkogenen, sondern auch auf den **rezessiven Verlust** von Genen oder deren **Inaktivierung** („Loss of Function") zurückzuführen ist.

Die Gene, die durch Verlust oder Inaktivierung zur Tumorbildung beitragen, bezeichnet man als **Tumorsuppressorgene**. Mittlerweile wird der Begriff Tumorsuppressorgen auf nahezu alle Gene ausgedehnt, deren Genprodukte das Wachstum einer Zelle reduzieren. Im Allgemeinen sind ihre Proteine in die Regulation folgender Prozesse involviert:

- Hemmung des Zellzyklus,
- Kopplung des Zellzyklus mit DNA-Schädigungen und Apoptose und
- Regulation von Zelladhäsion und Matrixdegeneration.

Die meisten inaktivierenden Mutationen in Tumorsuppressorgenen sind **rezessiv**, da ein verbleibendes intaktes Allel häufig ausreicht, um die suppressive Funktion auf das Zellwachstum zu erhalten. Erst eine inaktivierende Mutation im zweiten Allel führt zum kompletten Verlust der Suppressorfunktion und kann somit zur unkontrollierten Zellproliferation beitragen. Dieses sogenannte **Two-Hit-Modell** wurde erstmals am **Retinoblastom**, einem im Kindesalter auftretenden Tumor der Netzhaut des Auges, beschrieben (s. Kap. 13.1.2, S. 369).

Bei der Ausprägung des **familiären Retinoblastoms** wird meist das erste mutierte Rb-Allel bereits in der Keimbahn übertragen, also vererbt; die Nachkommen sind dann heterozygot (+/–), d. h. sie besitzen ein funktionelles „+"- und ein nicht funktionelles „–"-Allel für Rb. Weitere genetische Ereignisse führen dann zur Mutation des zweiten funktionellen Rb-Allels (**zweiter Hit**) in einer somatischen Zelle. Damit verliert die Zelle ihren heterozygoten Status, sie weist nun zwei nicht funktionelle Rb-Allele (–/–) auf; man nennt dies auch **„Loss of Heterozygosity" (LOH)**. ■

Neben dem beim Retinoblastom ausgefallenen Rb-Protein wurden eine ganze Reihe weiterer Tumorsuppressoren beschrieben, z.B **p53**, dessen Ausfall das **Li-Fraumeni-Syndrom** verursacht (s. Kap. 13.1.2, S. 371). Das Two-Hit-Modell greift jedoch im Falle des p53-Proteins nicht, da bereits eine inaktivierende Mutation in nur einem Allel ausreicht, um die Zelle zu transformieren. In diesem Fall spricht man von **dominant-negativer Mutation**.

18.4 Tumorwachstum, Tumorangiogenese und Metastasierung

Tumoren sind ab einer Größe von etwa 3 mm^3 auf die Neubildung von Gefäßen (Angiogenese) angewiesen, damit sie ausreichend Sauerstoff und Nährstoffe bekommen. Bis zu dieser Größe befindet sich der Tumor noch im **angiogenen Gleichgewicht**, d. h. die Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen wird in dieser Phase durch Diffusion aufrechterhalten. Wenn die Versorgung der Tumorzellen aufgrund der zu weiten Diffusionsstrecke nicht mehr ausreicht, durchläuft der Tumor einen sogenannten **angiogenen Switch**, d. h. einen Umschaltprozess, der ihn in die Lage versetzt, die Angiogenese zu stimulieren. Darüber hinaus erfolgt eine Umgestaltung des normalen umgebenden Gewebes zum **Tumorstroma**, wodurch Tumorwachstum, -invasion und Metastasierung gefördert werden. Dieses Tumorstroma besteht vorwiegend aus:

- normalen Zellen des Gewebes,
- Fibroblasten,
- sehr häufig Entzündungszellen wie Monozyten und Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten sowie Blut- und lymphatischen Endothelzellen.

18.4.1 Tumorangiogenese

Unter Angiogenese versteht man die **Ausbildung von Kapillaren** nach Aussprossung aus einem bereits vorhandenen Gefäßsystem. Ein primäres Signal für die Stimulation der Tumorangiogenese ist der **Sauerstoffmangel** im Inneren des Tumors. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Expression des proangiogenen Faktors **VEGF** (Vascular endothelial Growth Factor), die weitestgehend über den Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor-1 (**HIF-1**) induziert wird. Neben VEGF wirken zusätzliche Faktoren proangiogen (Tab. 18.**2**): Extrazelluläre Matrix und vaskuläre Basalmembran der umgebenden Gefäße werden durch die Einwirkung von **Proteasen** (z. B. Metalloproteinasen) aufgelöst. So können sich **Endothelzellen** und **Perizyten** aus ihrem Verbund herauslösen und in Richtung des angiogenen Stimulus wandern. Die Endothelzellen proliferieren dabei und bilden unter Rekrutierung **glatter Muskelzellen** gefäßähnliche Strukturen.

Durch die Ausbildung eines Lumens und die Bildung von Basallaminae wird der Tumor mit neuen Kapillaren versorgt, was dazu führt, dass man in Tumoren häufig eine erhöhte Dichte von Blutgefäßen findet. Je höher die Gefäßdichte, umso schlechter ist oftmals die Prognose. ■

Tab. 18.**2 Angiogenesestimulatoren und -inhibitoren (Auswahl)**

Angiogenesestimulator	Angiogeneseinhibitor
Vascular endothelial Growth Factor (VEGF A–F)	Thrombospondin 1 und 2
Angiopoietin (Ang-1, Ang-2)	Interferon α, β, γ
Fibroblast Growth Factor (FGF)	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP)
Angiogenin	Urokinase-Rezeptor-Antagonisten
Transforming Growth Factor (TGFα, TGFβ)	Platelet Factor 4
Hepatocyte Growth Factor (HGF)	Interleukin-1, -4 und -12
Platelet derived Growth Factor (PDGF)	Interferon gamma inducible Protein 10 (IP-10)
Epidermal Growth Factor (EGF)	Endostatin
Interleukin-8	Vasostatin
Placental Growth Factor	Angiostatin
Granulocyte Colony stimulating Factor (G-CSF)	Fragmente von Laminin, Fibronektin und Prolaktin
Tumor Necrosis Factor α (TNFα)	Antithrombin III

18.4.2 Tumormetastasierung

Nur maligne Tumoren metastasieren. Die **maligne Transformation** induziert in den Tumorzellen ein Programm, bei dem ein embryonales Genexpressionsmuster aktiviert wird, das zur sogenannten **epithelialen mesenchymalen Transition** (EMT) führt. Die Zellen verlieren dabei die Eigenschaften einer Epithelzelle und nehmen stattdessen die Eigenschaften einer Mesenchymzelle an. Dabei kommt es u. a. zu einer Repression der E-Cadherin-Expression, die es den Tumorzellen ermöglicht, sich im Körper zu bewegen. Die Metastasierung besteht aus **4 Schritten**:

Invasion. Die Tumorzellen müssen sich vom Primärtumorverband ablösen, die Basalmembran durchdringen und Bindegewebe sowie extrazelluläre Matrix (ECM) aufschließen. Für den Abbau von Basalmembranen, die v. a. Typ-IV-Kollagene, Laminin, Fibronektin und Proteoglykane enthalten, sind Proteasen vom Typ der Matrix-Metalloproteinasen, die Cysteinproteasen und Faktoren des Plasminogen-Aktivator-Systems von besonderer Bedeutung.

Intravasation. Wenn die Basalmembran durchbrochen ist, können die Tumorzellen in das umliegende Bindegewebe und die Blutgefäße eindringen. Für die Motilität der Tumorzellen sind Interaktionen der entsprechenden Integrine (α5β3-Integrin), Cadherine und anderer Zelladhäsionsmoleküle und die dadurch ausgelösten Signaltransduktionswege von Bedeutung. Über das Blut- und Lymphsystem kommt es zur **Verteilung der Tumorzellen**. Mitunter können sich Tumorzellen mit Lymphozyten so aneinanderlagern, dass sie von Thrombozyten um-

schlossen werden und einen sogenannten **Tumor-Embolus** ausbilden, der wiederum mit den Endothelzellen von Kapillaren interagiert.

Extravasation. Die Interaktion von Tumorzellen mit den Kapillarendothelzellen trägt zur Extravasation bei. Dabei wirken prinzipiell die gleichen Faktoren wie bei der Intravasation. Nachdem Tumorzellen das Gefäßbett verlassen haben, kommt es zur Etablierung eines Tumorzellklons im sogenannten **sekundären Organ**.

Manifestation. Jetzt greifen die oben genannten Mechanismen der Proliferation und Tumorangiogenese erneut, die Metastase kann sich manifestieren und wachsen.

18.5 Tumortherapie

Die Behandlung von Tumoren umfasst neben der chirurgischen Entfernung und der Bestrahlungstherapie mehrere therapeutische Ansatzpunkte für eine **Chemotherapie**, bei der v. a. Stoffwechselvorgänge, die im Zusammenhang mit Zellwachstum oder Zellteilung stehen, im Blickpunkt stehen (Abb. 18.**6**). Die verwendeten Medikamente gehören verschiedenen Substanzgruppen an und werden allgemein als **Zytostatika** bezeichnet (Tab. 18.**3**). Sie sind nicht nebenwirkungsfrei und schädigen neben den Tumorzellen auch normale schnell wachsende Zellen wie Haarwurzelzellen, Schleimhautepithel von Mund und Magen-Darm-Trakt

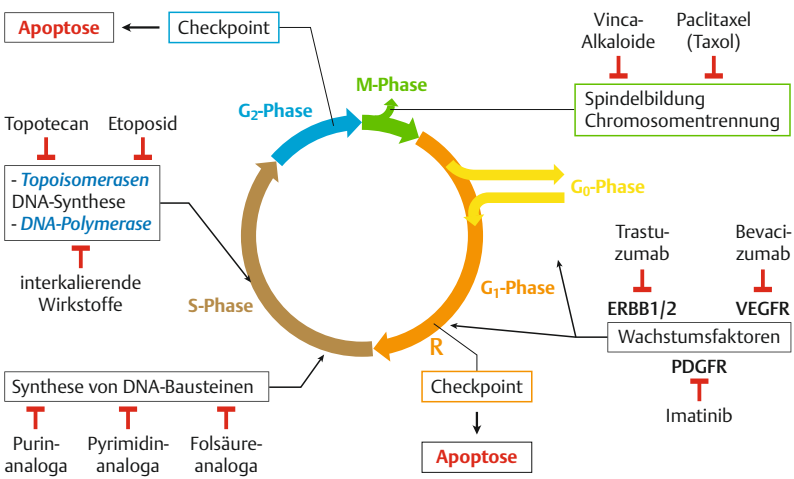


Abb. 18.**6 Ansatzpunkte für Tumortherapien.**

Tab. 18.**3 Einteilung von Zytostatika**

Gruppe	Substanz
Alkylanzien	*Stickstoff-Lost-Derivate:* Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Estramustin, Ifosfamid, Melphalan, Trofosfamid *Alkylsulfonate:* Busulfan, Treosulfan *Nitrosoharnstoffe:* Carmustin, Lomustin, Nimustin, Streptozocin Dacarbazin, Procarbazin, Temozolomid
Platinanaloga	Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Satraplatin
Interkalanzien	Anthracycline: Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin Amsacrin, Doxifluridin, Mitoxantron
Antibiotika	Actinomycin D, Bleomycin, Mitomycin
Mitosehemmer	Vincaalkaloide: Vinblastin, Vincristin (Oncovin), Vindesin, Vinorelbin
Taxane	Paclitaxel, Docetaxel
Topoisomerase-I-Inhibitoren	9-Aminocamptothecin, Camptothecin, Irinotecan, Topotecan
Topoisomerase-II-Inhibitoren	Daunorubicin, Etoposid, Teniposid
Folsäureantagonist	Methotrexat, Pemetrexed
Pyrimidinanaloga	Capecitabin, Cytosinarabinosid, 5-Fluorouracil, Gemcitabin
Purinanaloga	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Pentostatin, 6-Thioguanin
VEGF-Rezeptorantagonisten	Avastin
Kinaseinhibitoren	Imatinib, Sorafenib
Antikörper	Bevacizumab, Cetuximab, Trastuzumab, Rizutimab

und das blutbildende Knochenmark. Einige Zytostatika sind karzinogen (krebserregend), mutagen oder keimbahnschädigend. Aufgrund einer erhöhten Zellteilungsrate und einer eingeschränkten Reparaturkapazität sind Tumorzellen etwas empfindlicher gegenüber Zytostatika als gesunde Zellen. Dieser geringe Unterschied ermöglicht die Therapie mit diesen häufig hochtoxischen Substanzen.

Obwohl heutzutage komplexe Begleitbehandlungen zu den Zytostatika eingesetzt werden, muss noch immer ein Teil der Therapien dosisreduziert, unterbrochen oder gar abgebrochen werden.

19 Gentechnik

Thomas Kietzmann

19.1 Gentechnik und gentechnische Verfahren

Gentechnik umfasst die **Veränderung** und **Neuzusammensetzung** von DNA in vitro oder in vivo und das künstliche Einbringen dieser neuen rekombinanten DNA mittels **Vektoren** in lebende Organismen. In der Medizin kommen gentechnische Anwendungen im Zusammenhang mit Forschung und Diagnostik, der Herstellung von Medikamenten oder der Gentherapie zur Anwendung.

19.1.1 DNA-modifizierende Enzyme

Ein Durchbruch für die **rekombinanten DNA-Technologien** war die Entdeckung und Charakterisierung verschiedener DNA-modifizierender Enzyme, insbesondere der Restriktionsenzyme (Restriktionsendonukleasen).

Restriktionsenzyme

Restriktionsendonukleasen sind **bakterielle Enzyme**, die eine spezifische DNA-Basensequenz erkennen und schneiden. Sie spielen eine Rolle bei der Abwehr von Bakteriophagen. Die eigene bakterielle DNA ist vor einer Selbstverdauung durch die Restriktionsenzyme durch Basenmethylierungen geschützt. Infizierende Phagen-DNA wird von diesen Enzymen geschnitten, die entstehenden Fragmente werden abgebaut. Das Schneiden von DNA mittels Restriktionsenzymen ist aber nicht nur auf Bakterien bzw. Bakteriophagen beschränkt, sondern auch menschliche und pflanzliche DNA kann mit diesen Enzymen geschnitten werden.

Die Namen der Restriktionsenzyme geben ihre Herkunft an. Der erste Buchstabe steht für die Gattung, der zweite und dritte für die Art, erweitert wird es durch Namenszusätze und die chronologische Abfolge der Entdeckung. Das Enzym EcoRI ist das erste Enzym, das in dem Stamm Escherichia coli R(rough) gefunden wurde.

Erkennungssequenz. Man unterscheidet 3 Klassen von Restriktionsenzymen. Die **Klasse-2-Enzyme** sind von besonderer Bedeutung für die Gentechnik, da sie in unmittelbarer Nähe ihrer Erkennungssequenz DNA schneiden. Die Erkennungssequenz auf dem Doppelstrang besteht meist aus einem **Palindrom**, d. h. sie weist jeweils in 5'- nach 3'-Richtung auf beiden Strängen eine identische Sequenz auf. Das Enzym schneidet an spezifischen Stellen der Sequenz (Tab. 19.**1**) und erzeugt

Tab. 19.**1 Erkennungssequenzen von Restriktionsenzymen (Auswahl)**

Enzym	Erkennungssequenz	Ende	Herkunft
BamH1	3'...CCTAG|G...5' 5'...G|GATCC...3'	5'-sticky End	Bacillus amyloliquefaciens H
Kpn1	3'...C|CATGG...5' 5'...GGTAC|C...3'	3'-sticky End	Klebsiella pneumoniae
Sma1	3'...GGG|CCC...5' 5'...CCC |GGG...3'	blunt End	Serratia marcescens

| = Schnittstelle innerhalb der Erkennungssequenz

entweder überhängende („klebrige", engl.: **sticky Ends**) oder glatte (engl.: **blunt Ends**) Enden. Überhängende Enden bieten die Möglichkeit, andere DNA-Fragmente mit komplementären überhängenden Enden zu kombinieren. Dies wird für die Herstellung neuer DNA-Moleküle im Rahmen der Gentechnik häufig genutzt (s. Kap. 19.1.3, S. 499).

Restriktionsenzyme aus unterschiedlichen Bakterien, die die gleiche Erkennungssequenz haben und das gleiche Schnittmuster generieren, werden **Isoschizomere** genannt. Schneiden sie innerhalb derselben Sequenz, hinterlassen aber unterschiedliche Schnittenden, bezeichnet man sie als **Neoschizomere**.

Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP). Beim RFLP kommt es zum Auftreten unterschiedlich langer DNA-Abschnitte nach der Spaltung durch Restriktionsenzyme. Entsprechend der Anordnung der Schnittstellen in einem Allel oder Chromosom ergeben sich unterschiedlich lange DNA-Fragmente. Die bei der Spaltung entstehenden DNA-Fragmente können durch Gelelektrophorese (s. Kap. 19.1.3, S. 500) aufgetrennt und im Southern-Blot mit Gensonden sichtbar gemacht werden. Eine **Gensonde** ist ein kurzes, einzelsträngiges und markiertes DNA-, RNA-, cDNA-Fragment oder -Oligonukleotid. Durch die Hybridisierung der Sonde an komplementäre DNA-Abschnitte können Analysen der Zielsequenz durchgeführt werden.

Die Erkennungssequenz für ein Restriktionsenzym kann durch Mutation beeinflusst sein, sodass eine Schnittstelle für ein Restriktionsenzym entsteht oder verloren geht. Dies kann eventuell auch nur ein Allel eines Gens betreffen. Wenn dieses Allel vererbt wird, kann man durch einen Vergleich des Restriktionsmusters von Nachkommen und Eltern die Herkunft des Allels feststellen. Besitzt die Mutter in Gen A eine Schnittstelle für EcoR1, der Vater keine, ergibt der Schnitt bei der Mutter 2 Fragmente, beim Vater nur 1 Fragment. Zeigen die Nachkommen 2 Fragmente, stammt dieses Allel von der Mutter.

RFLPs sind häufig mit bestimmten Erkrankungen assoziiert und besitzen daher eine gewisse Bedeutung in der Diagnostik. Sie müssen aber nicht notwendigerweise der

Auslöser dieser Erkrankung sein, da viele RFLPs im nicht codierenden Bereich der DNA lokalisiert sind. ■

DNA-Ligase

DNA-Ligasen sind Enzyme, die DNA-Stränge verknüpfen, indem sie eine Esterbindung zwischen einem Phosphatrest und der Desoxyribose ausbilden. Sie werden verwendet, um DNA-Fragmente miteinander zu verbinden. In der Gentechnik wird meist die **T4-DNA-Ligase** verwendet. Die T4-Ligase wurde aus E.-coli-Bakterien isoliert, die mit dem T4-Phagen infiziert worden waren. Sie kann sowohl überhängende Enden als auch glatte Enden miteinander verknüpfen und verbraucht dabei ATP.

DNA-Polymerase

In der Gentechnik findet als DNA-Polymerase (s. Kap. 13.3.2, S. 382) häufig das **Klenow-Fragment** (benannt nach seinem Erstbeschreiber) Verwendung. Als Klenow-Enzym wird das größere Proteinfragment der DNA-Polymerase I aus Escherichia coli bezeichnet, das nach proteolytischer Spaltung mit Subtilisin entsteht. Das Klenow-Fragment besitzt die 5'→3'-Polymerase-Aktivität und die 3'→5'-Exonuklease-Aktivität (Proof Reading) der DNA-Polymerase I.

Das Klenow-Fragment wird insbesondere für das Entfernen von überhängenden Enden nach Restriktionen benutzt. Bei 5'-überhängenden Enden bildet der 5'-Überhang das Template, der kürzere Gegenstrang wird ausgehend vom freien 3'-OH-Ende verlängert. Im Gegensatz dazu wird ein 3'-überstehendes Ende durch die Exonuklease-Aktivität abgebaut. In jedem Falle entstehen DNA-Fragmente mit glatten Enden.

19

Reverse Transkriptase

Reverse Transkriptasen (s. Kap. 17.4.1, S. 469) werden in gentechnischen Verfahren benutzt, die u. a. dazu dienen, Gensonden herzustellen oder quantitative Analysen der mRNA-Expression (sog. Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) durchzuführen. Häufig findet dabei die Reverse Transkriptase aus dem Murinen Leukemia Virus (MLV) Verwendung. Dabei wird mithilfe der Reversen Transkriptase und Oligo-dT-Primern aus mRNA cDNA hergestellt (Abb. 19.**1**).

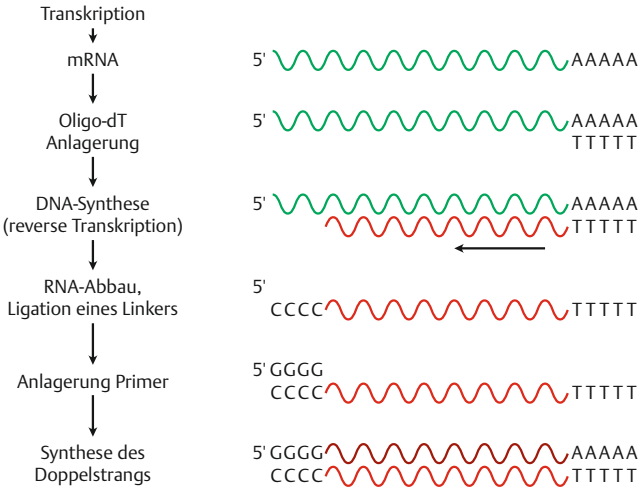


Abb. 19.**1** **Herstellung von cDNA.**

19.1.2 Vektoren

Unter einem Vektor versteht man ein **DNA-Molekül**, das zur Rekombination und zur Übertragung einer neuen Nukleinsäure (in der Regel DNA) in eine lebende Empfängerzelle verwendet wird. Plasmide, Bakteriophagen oder modifizierte Viren (z. B. Adeno-, Lenti- oder Retroviren) können z. B. als Vektoren fungieren.

Plasmide. Die kleinen, in der Regel **ringförmigen extrachromosomal vorliegenden DNA-Moleküle** enthalten Gene, durch deren Expression sich Bakterien an unterschiedliche Bedingungen und Funktionen anpassen können. So unterscheidet man:

- Fruchtbarkeitsplasmide: Sie erlauben die Einleitung der Konjugation.
- Resistenzplasmide: Sie sichern Überleben in Gegenwart bestimmter Antibiotika und erschweren so häufig die Antibiotikatherapie beim Patienten.
- Degradationsplasmide: Sie ermöglichen den Abbau von Giften.
- Col-Plasmide: Sie bilden für andere Bakterien toxische Substanzen.
- Virulenzplasmide: Sie ermöglichen die Bildung von für den Menschen krankheitserregenden Substanzen.

Jedes Plasmid enthält mindestens einen Ori (Origin of Replication) für die autonome Replikation. In der Gentechnik und Molekularbiologie werden häufig modifizierte Resistenzplasmide verwendet, die neben einem oder mehreren Antibiotika-Resistenz-Genen meist einen Abschnitt enthalten, der als **Polylinker** oder **„Multiple Cloning Site“** (**MCS**, Abb. 19.**2**) bezeichnet wird. Die MCS enthält Er-

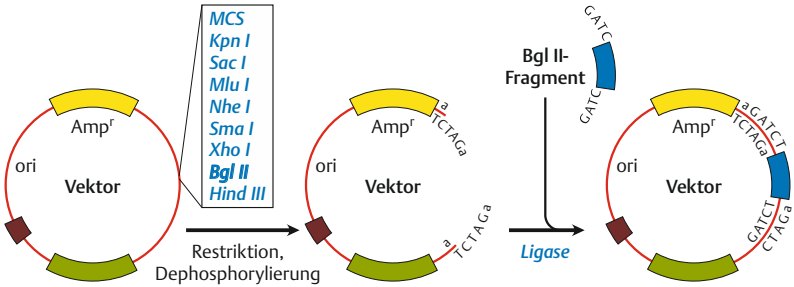


Abb. 19.**2 Plasmidaufbau und Einbau einer Fremd-DNA.**

kennungssequenzen für eine Vielzahl von Restriktionsenzymen und wird genutzt, um neue DNA in das Plasmid einzubauen. Die so veränderten Plasmide können dann mittels Transformation in neue Bakterien eingebracht werden. Durch die auf dem Plasmid codierte Antibiotikaresistenz (Amp^r) können Bakterienstämme selektiert werden, die Plasmide mit der neuen DNA enhalten.

Man verwendet meist 2 prinzipielle Typen von Plasmiden:

- **bakterielle Expressionsplasmide:** Ein Plasmid mit einem bakteriellen Promotor vor dem interessierenden Gen führt bereits in den Bakterien zur Transkription und Expression des Proteins (Expressionsplasmid).
- **eukaryontische Expressionsplasmide**: Bei einem Eukaryonten-Promotor vor dem interessierenden Gen wird das Plasmid in den Bakterien nur repliziert. Die Transkription und Proteinherstellung erfolgt erst nach Einbringung dieses Plasmids in Eukaryontenzellen.

Die Anwendung der Plasmide in der Gentechnik ist eingeschränkt, da DNA-Fragmente nur bis zu einer Länge von etwa 5 kb mit hoher Effektivität eingebaut werden können.

19

Bakteriophagen. Die Bakterienviren können Genabschnitte bis ca. 20 kb aufnehmen. In der Gentechnik wird sehr häufig der **λ-Phage** benutzt, ein sogenannter temperenter Phage. In seiner lysogenen Phase integriert der Phage in das Genom des Bakteriums. Phagenproteine und in den Phagen integrierte Fremd-Gene werden exprimiert. In seinem lytischen Zyklus wird die DNA des Prophagen an seinen att-Stellen (Attachment) aus dem Genom herausgeschnitten, neue Phagenpartikel werden gebildet und das Bakterium wird abgetötet.

Virale Vektoren. So werden Virusgenome bezeichnet, die meist aus der Gruppe der Adeno-, Lenti- oder Retroviren stammen und denen Genabschnitte für die vollständige Virusentwicklung und Ausbildung der Pathogenität fehlen. Sie benötigen zur Verpackung **Helferplasmide** oder **Helferzellen**. Die mittels Helferzellen

hergestellten Viren können Eukaryontenzellen infizieren und dabei fremde, in das Virusgenom eingebaute Gene in die Zellen einschleusen (**Transduktion**). Vorteil bei der Verwendung von Viren ist das Erreichen einer hohen Transduktionsrate, d. h. nahezu alle infizierten Zellen enthalten die fremde DNA. Viren stellen daher ein wichtiges Werkzeug im Hinblick auf den Einsatz in der Gentherapie dar.

Weitere Vektoren. Neben Plasmiden finden insbesondere **Cosmide** und **Phasmide** Verwendung, die beide aus Phagen- und Plasmidanteilen bestehen und fremde DNA bis zu 40 kb Länge aufnehmen können.

19.1.3 Herstellung rekombinanter DNA und Klonierung

Die Neubildung eines DNA-Moleküls aus mehreren DNA-Anteilen erfordert die teilweise Strangtrennung (**Restriktion**), die Neuverknüpfung (**Ligation**) der DNA-Anteile und die anschließende **Vermehrung** der neuen DNA in einem Organismus. Alle Verfahren, die zur Herstellung dieses neuen DNA-Moleküls und dessen Vermehrung führen, werden allgemein unter dem Begriff der **Klonierung** zusammengefasst. Dabei werden für die Klonierung verschiedende Organismen als Wirt genutzt. Bekannte Beispiele sind das Bakterium Escherichia coli oder die Bäckerhefe (Saccharomyces cerevisiae). Im Zuge der Wirtsvermehrung wird auch die neu generierte DNA vermehrt. Das Resultat ist eine Population von Organismen, die alle das neue DNA-Molekül enthalten. Die Klonierung ist oft Ausgangspunkt für die Herstellung von Proteinen oder Verfahren, mit denen Gene auf fremde Organismen übertragen werden. Der Begriff der Klonierung ist strikt vom Begriff des Klonens zu unterscheiden, mit dem das Herstellen genetisch identischer Organismen bezeichnet wird.

Die Klonierung von DNA läuft allgemein in mehreren Schritten ab:

1. **Schneiden** eines DNA-Ansatzes mit einem Restriktionsenzym (z. B. Bgl II) und Reinigung der zu klonierenden Fragmente.
2. **Linearisierung eines Vektors** mit einem passenden Restriktionsenzym.
3. **Dephosphorylierung der Plasmidenden** mit alkalischer Phosphatase, um eine Religation zu verhindern. Alkalische Phosphatase (z. B. aus Nordseekrabben) katalysiert die Hydrolyse vieler Phosphatester, eingeschlossen der von 5'-Nukleosidmonophosphaten in RNA und DNA.
4. Inaktivierung der alkalischen Phosphatase und **Ligation** mit T 4-DNA-Ligase. Das Enzym verknüpft nur die 5'-phosphorylierten Enden des Fragments mit den 3'-dephosphorylierten Enden des Vektors (Abb. 19.**2**).
5. **Transformation des ligierten Vektors** in aufnahmefähige, d. h. kompetente E.-coli-Zellen.
6. **Inkubation der Bakterienzellen** bei 37 °C auf Ampicillin-Agarplatten: Nur transformierte Zellen, d. h. Zellen, die den Vektor mit dem Ampicillin-Resistenzgen aufgenommen haben, wachsen auf den Platten.

7. **Vermehrung** der Bakterienzellen in antibiotikahaltigem Medium und **Isolierung der Plasmid-DNA**.

Die erfolgreiche Klonierung des Fragmentes kann durch Restriktionsanalyse der Plasmid-DNA oder durch PCR und anschließender Auftrennung der Fragmente durch Elektrophorese auf einem Agarosegel überprüft werden.

Ein Verfahren zur Auftrennung von DNA-Molekülen in einem elektrischen Feld ist die **Agarosegelelektrophorese**. Agarose, bestehend aus glykosidisch verbundener D-Galactose und 3,6-Anhydrogalactose, dient als interne Matrix, in der DNA-Moleküle in einem elektrischen Feld wegen der negativ geladenen Phosphatgruppen der DNA zur Anode wandern. Die Wanderungsgeschwindigkeit wird durch verschiedene Faktoren wie Molekülgröße, Konformation der DNA, Agarosekonzentration und angelegte Gleichspannung beeinflusst. Die Laufstrecke der linearisierten DNA-Fragmente steht in einem direkten Verhältnis zu ihrer Länge in bp. Die DNA lässt sich mit dem interkalierenden Fluoreszenzfarbstoff Ethidiumbromid im ultravioletten Licht sichtbar machen. Durch Vergleich mit Markern definierter Größe kann die Größe von DNA-Fragmenten bestimmt werden. ■

19.1.4 Expression rekombinanter Proteine in E. coli

Klonierungstechniken erlauben die gezielte Expression und Reinigung von rekombinanten Proteinen (z. B. humane Proteohormone) mit großer Ausbeute. Dazu benötigt man ein **Expressionssystem** und entsprechende **Expressionsvektoren** für Prokaryonten (z. B. E. coli) oder Eukaryonten (S. cerevisiae und Säugerzellen). Die Klonierung der proteincodierenden DNA-Sequenzen erfolgt oft im Leseraster mit Sequenzen wie z. B. Glutathion-S-Transferase (GST) oder 6 × Histidin (sogenannter **His-Tag**), sodass Fusionsproteine entstehen, die nach Zellaufschluss durch **Affinitätschromatografie** gereinigt werden können. Das **GST-Fusionsprotein** trennt man von den übrigen Bestandteilen des Bakterienlysates z. B. mit immobilisiertem Glutathion, das als Substrat der Glutathion-S-Transferase eine hohe Affinität zum GST-Anteil des Fusionsproteins besitzt. Oft ist während der Klonierung des Expressionsvektors noch eine Sequenz für eine Proteasespaltstelle so in das Leseraster des Fusionsproteins eingefügt worden, dass diese zwischen dem Fusionsanteil (GST) und dem des eigentlich zu exprimierenden Proteins liegt. So kann im Anschluss an die Reinigung des Fusionsproteins z. B. der GST-Anteil durch Proteasen abgespalten werden.

Meist unterliegen solche Expressionssysteme in E. coli einer Regulation auf Promotorebene. Diese basiert häufig auf dem **Lac-Operon-System**. Auf dem Plasmid befindet sich das lacI-Gen, das für einen Repressor codiert, der an die Operator-Region im Promotor bindet und dort die Proteinexpression unterdrückt. Die Zugabe des künstlichen Induktors IPTG (Isopropyl-β-D-Thiogalactosid) bewirkt die Induktion der Transkription und Translation des Fusionsproteins, indem

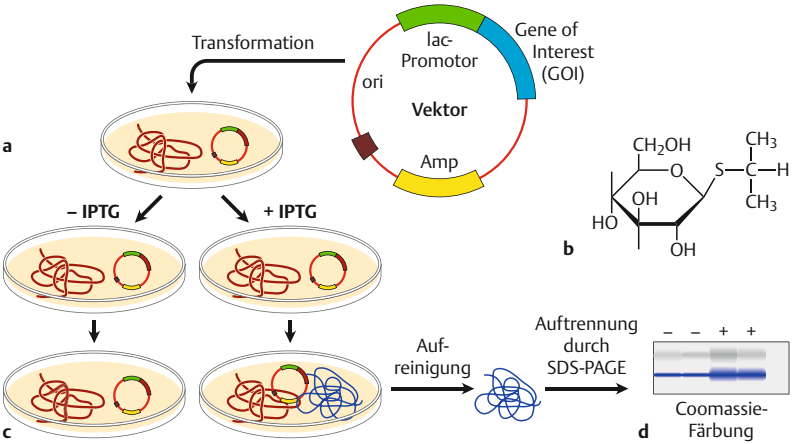


Abb. 19.**3 Proteinexpression in E. coli (Prinzip).** Das zu exprimierende Protein wird vom entsprechenden Gen (GOI, Gene of Interest) codiert. Zur Expression muss dieses GOI in einen Expressionsvektor kloniert werden (**a**). Dabei steht es unter der Kontrolle des lac-Promotors, der durch Zugabe von 5-Isopropyl-β-D-Thiogalaktosid (IPTG, **b**) induziert werden kann (**c**). In dem Vektor befindet sich ein Ampicillin-Resistenzgen (Amp), das die spezifische Selektion der Bakterien auf Ampicillin-Nährböden erlaubt. Durch IPTG wird die Transkription des GOI induziert und das nachfolgend translatierte Protein kann gereinigt und durch SDS-PAGE analysiert werden (**d**).

IPTG an den Repressor bindet und dadurch den Promotor freigibt. Das Protein kann gereinigt und durch SDS-PAGE analysiert werden (Abb. 19.**3**).

Ein Verfahren zur Auftrennung von Proteinen im elektrischen Feld ist die **SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE)**. Neben ihrer Bedeutung zur Reinheitskontrolle bei Proteinisolierungen wird die SDS-PAGE zur Molekulargewichtsbestimmung von Proteinen genutzt. Um eine gute und gleichsinnige Beweglichkeit der Proteinmoleküle im elektrischen Feld zu erreichen, werden diese mit dem Detergenz Natriumdodecylsulfat (SDS) inkubiert. Die Proteine werden durch die Bindung von SDS zu Polyanionen und denaturiert. Die Disulfidbrücken werden häufig mit 2β-Mercaptoethanol reduziert.

Die Vorinkubation der Proteine mit SDS und 2-Mercaptoethanol schafft die Voraussetzung für die Molekulargewichtsabschätzung im SDS-Gel, da jetzt die Beweglichkeit globulärer Proteine bei gleicher Gelkonzentration (gleicher Porengröße) nur eine Funktion der Molekülgröße ist.

Für die Molekulargewichtsbestimmung wird die relative Beweglichkeit von Proteinen mit bekanntem Molekulargewicht in Bezug auf einen internen Standard (meist Bromphenolblau) verglichen und eine Eichkurve aufgestellt, indem der Logarithmus des Molekulargewichtes gegen den Rf-Wert (relative Beweglichkeit) aufgetragen

wird. Aus dem Rf-Wert des unbekannten Proteins kann somit dessen Molekulargewicht abgeschätzt werden.

Probleme: Die Beweglichkeit der Proteine im Polyacrylamidgel ist nicht allein von ihrem Molekulargewicht abhängig, sondern zu einem erheblichen Teil auch von der jeweiligen Form der denaturierten Eiweiße (globuläre Proteine wandern schneller als vollständig entfaltete, lange Proteinfäden). Außerdem verändern bestimmte, natürlich vorkommende Modifizierungen der Eiweiße, wie z. B. Glykosylierungen, deren Wanderungstendenz im elektrischen Feld. Das SDS-Gel ist deshalb keine genaue Methode zur Bestimmung des Molekulargewichts. ■

Der **Western-Blot**, der auch als **Immunoblot** bezeichnet wird, erlaubt den qualitativen und quantitativen Nachweis von Proteinen. Nach elektrophoretischer Auftrennung (z. B. SDS-Gelelektrophorese) werden die Proteine auf eine Nitrocellulose-Trägermembran durch **Elektroblotting** übertragen. Dabei wird ein elektrisches Feld senkrecht zum Polyacrylamidgel angelegt, sodass die Proteine aus dem Gel auf die Membran wandern und dort aufgrund hydrophober Wechselwirkungen haften bleiben. Das SDS wird anschließend ausgewaschen, die Proteine renaturieren und nehmen teilweise ihre Sekundär- und Tertiärstruktur wieder ein, nicht aber ihre Quartärstruktur. Die Proteinbanden auf der Membran werden mithilfe spezifischer Antikörper (monoklonal oder polyklonal), die ein Enzym (z. B. Peroxidase) gebunden haben, identifiziert. Alternativ kann auch eine Inkubation mit einem Peroxidase-gekoppelten Sekundärantikörper folgen, der an den Primärantikörper bindet. Unspezifisch gebundene Antikörper werden durch Waschschritte mit Puffern, die Detergenzien enthalten, entfernt. Durch die Peroxidase kann dann eine Chemilumineszenz-Reaktion ausgelöst werden, die durch die Belichtung eines Films die Bindung der Antikörper an die Proteine sichtbar macht. ■

19.1.5 Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und ihre Anwendungen

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR = Polymerase Chain Reaction) erlaubt es, mittels aufeinanderfolgender DNA-Synthesen beliebige DNA-Abschnitte zu amplifizieren. Durch ihre relativ einfache Handhabung und Automatisierbarkeit findet sie breite Anwendung in vielen Bereichen der Gentechnik.

Für die **Polymerase-Kettenreaktion** (Abb. 19.**4**) benutzt man in der Regel zwei spezifische, synthetische Oligonukleotide (Primer), die jeweils mit dem Antisense-DNA-Strang und dem Sense-DNA-Strang des zu amplifizierenden DNA-Abschnittes hybridisieren, sowie ausreichende Mengen der 4 Desoxyribonukleosidtriphosphate und eine wärmebeständige DNA-Polymerase (z. B. Taq-Polymerase). Jeder Verdopplungszyklus besteht aus 3 zeitlich genau aufeinander abgestimmten Reaktionen:

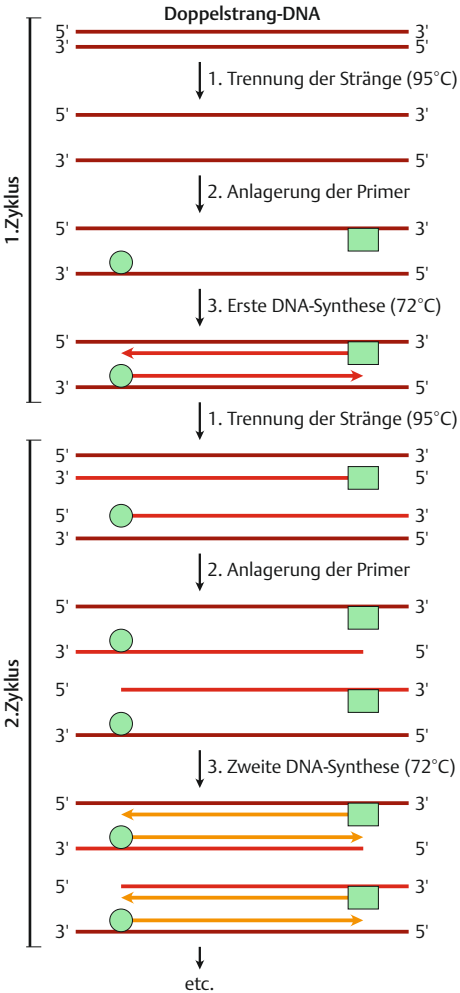


Abb. 19.**4 Polymerase-Kettenreaktion (PCR).**

1. **Denaturierung bei 95 °C:** Der zu amplifizierende DNA-Abschnitt wird in Einzelstränge überführt. Diese dienen als Matrize (Template) zur Synthese neuer DNA.
2. **Anlagerung (Annealing) der Primer:** In diesem Schritt erfolgt die Anlagerung der in großem Überschuss vorhandenen Primer mit komplementären DNA-Sequenzen auf den beiden DNA-Strängen durch Hybridisierung. Die Anlagerungstemperatur hängt dabei von der Schmelztemperatur der Primer ab, die vor allem durch Nukleotidanzahl und GC-Gehalt bestimmt wird.

3. **DNA-Synthese bei 72 °C:** Die Primer dienen als Startermoleküle für die Synthese der komplementären DNA-Stränge mit der thermostabilen DNA-Polymerase und den 4 Desoxyribonukleosidtriphosphaten.

Bei jedem Zyklus dient die bereits vorhandene DNA als Vorlage, sodass es zu einer exponentiellen Vermehrung des gewünschten DNA-Abschnittes kommt. Schon nach dem dritten Zyklus bilden sich Doppelstränge, deren Länge dem Abstand zwischen den Primern entsprechen. Das zyklische Erhitzen und Abkühlen übernimmt ein Thermocycler. ■

PCR-Verfahren kommen u. a. bei der Erstellung des genetischen Fingerabdrucks und bei der Herstellung von Gensonden zum Einsatz. Bei der Erstellung des **genetischen Fingerabdrucks** werden meist die individuellen Unterschiede in der Anzahl des Auftretens von hoch repetitiven DNA-Abschnitten (STR = Short Tandem Repeats und VNTR = Variable Number Tandem Repeats) analysiert. Durch ungleiches Crossing-over während der Meiose kann die Anzahl der tandemartigen Wiederholungen in diesen Bereichen variieren. Dadurch ergibt sich für jede Person eine individuelle Länge der Anteile mit den repetitiven Bereichen, die mittels PCR vervielfältigt werden können. Kinder erben zwar Teile der Fingerabdrücke der beiden Elternteile (dies macht man sich beim **Vater-** oder **Mutterschaftstest** zunutze), verfügen aber durch das ungleiche Crossing-over über einen eigenen, einzigartigen Fingerabdruck. Lediglich bei eineiigen Zwillingen sind sie nahezu identisch.

Bei der **Gensonden**-Herstellung werden dem PCR-Ansatz markierte Desoxynukleotide zugesetzt, die in das PCR-Produkt eingebaut werden. Die entstehenden Gensonden werden dann für die Hybridisierung mit DNA- oder RNA-Abschnitten verwendet.

19

19.1.6 Quantitative Verfahren zur Expressionsanalyse

Northern-Blot-Analyse der RNA

Dieses Verfahren dient zur **quantitativen Analyse der RNA**. In einem denaturierenden Agarosegel wird entweder die Gesamt-RNA oder mRNA (nach Oligo-dT-Anreicherung) aufgetrennt, anschließend durch Kapillartransfer auf eine Nitrocellulosemembran übertragen und durch Crosslinking (z. B. durch UV) fixiert. Durch Hybridisierung der RNA-Moleküle auf der Nylonmembran mit spezifischen Sonden, die z.B radioaktiv, fluoreszenz- oder digoxigeninmarkiert sind, kann die gesuchte RNA identifiziert werden. Nach Entfernen der unspezifisch gebundenen Sonde durch Waschen können die dann z. B. die radioaktiven Banden der RNA, die von Interesse sind, nach Auflegen eines Films sichtbar gemacht und quantifiziert werden. Die Stärke der radioaktiven Bande in der Autoradiografie ist im Vergleich mit einem Standard ein Maß für die Menge der gebildeten RNA.

RT-PCR

Die Northern-Blot-Analyse wird häufig durch die **quantitative RT-PCR** (Reverse Transcription) ersetzt. Bei diesem Verfahren stellt man zunächst aus der mRNA mittels Reverser Transkriptase einen cDNA-Pool her, aus dem mithilfe spezifischer Primer die gewünschten DNA-Abschnitte amplifiziert werden. Die Menge der Amplifikate wird über den Einbau spezifischer, sich in die DNA einlagernder fluoreszierender Farbstoffe mittels Lasertechnologie gemessen; die Länge der PCR-Fragmente wird über die Schmelztemperatur ermittelt. Dadurch können in einem Ansatz mehrere PCR-Fragmente bestimmt und miteinander verglichen werden.

DNA-Mikroarray

Das DNA-Mikroarray-Verfahren wird genutzt, um gleichzeitig auftretende **Expressionsunterschiede auf mRNA-Ebene** zwischen einer Vielzahl bzw. allen transkribierten Genen zu untersuchen. Man spricht auch häufig von **Transkriptomanalyse**. Da die Genomsequenzen zahlreicher Organismen – inklusive des Menschen – bekannt sind, kann man prinzipiell von jedem Gen ein homologes DNA-Fragment herstellen und dieses auf einen Träger aufbringen, den sogenannten Chip. Will man die Wirkung einer Substanz auf die Genexpression in einem Zelltyp untersuchen, isoliert man RNA aus Zellen, die mit dieser Substanz behandelt wurden, und aus einer unbehandelten Zellpopulation. Die jeweils isolierte RNA wird dann mittels Reverser Transkriptase in cDNA umgeschrieben. Dabei wird die jeweils entstehende cDNA mit unterschiedlich fluoreszierenden Nukleotiden markiert (z. B. cDNA behandelter Zellen grün und cDNA unbehandelter Zellen rot). Hybridisiert man die markierte cDNA mit der auf dem Chip fixierten DNA,

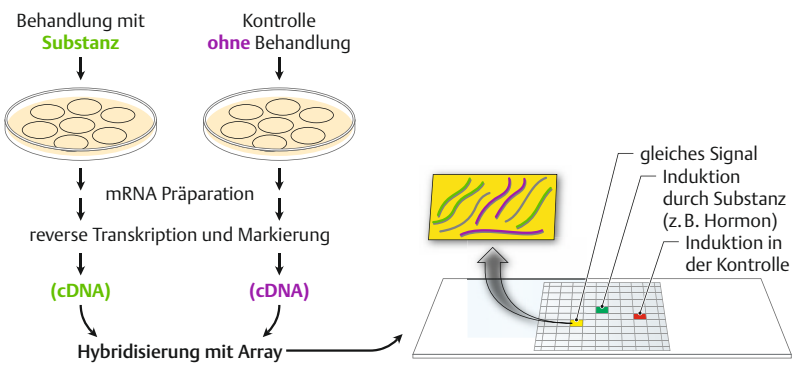


Abb. 19.5 **Prinzip des Mikroarrays.** Nachdem die RNA präpariert wurde, wird sie durch reverse Transkription in cDNA überführt und gleichzeitig markiert. Nach Hybridisierung und Waschen erfolgt die Fluoreszenzdetektion.

dann kann man anhand der Fluoreszenzsignale Spots identifizieren, die grün, rot oder gelb sind. Da bekannt ist, welches Gen durch den jeweiligen Spot repräsentiert wird, lässt sich durch Zuordnung der Fluoreszenzintensitäten herausfinden, welche Gene differenziell exprimiert wurden (Abb. 19.**5**). Grüne Spots repräsentieren verstärkt exprimierte Gene in den stimulierten Zellen, rote Spots entsprechen Genen, die in den Kontrollzellen vermehrt exprimiert werden. Gelbe Spots zeigen gleiche Expression an, da Grün und Rot zusammen eine gelbe Fluoreszenz ergeben.

19.1.7 DNA-Sequenzierung

Bei der DNA-Sequenzierung wird die **Reihenfolge der Nukleotide** in einem DNA-Molekül bestimmt. Seit Mitte der 90er Jahre ist durch verbesserte und automatisierte Sequenzierungsverfahren das Genom verschiedener Organismen vollständig sequenziert worden. Die Sequenzierungsmethoden basieren im Wesentlichen auf zwei Verfahren: der chemischen Kettenspaltungsmethode von Maxam und Gilbert und der Kettenabbruchmethode nach Sanger. Letztere ist die Grundlage weit verbreiteter automatisierter Methoden.

Kettenabbruchmethode nach Sanger

Das Prinzip der ursprünglichen Methode besteht darin, dass 4 Ansätze mit einzelsträngiger DNA, einem Primer, DNA-Polymerase und allen Desoxynukleosidtriphosphaten mit allen 4 Nukleotiden hergestellt werden. In jeweils einen dieser Ansätze kommt eine der 4 Basen in niedriger Konzentration als **Didesoxynukleosidtriphosphat** (ddNTP) , d. h. sie besitzen keine 3'-Hydroxylgruppe. Das bedeutet, dass sie bei der Neusynthese eines DNA-Stranges durch die DNA-Polymerase nicht mehr verlängert werden können, da die OH-Gruppe am 3'C-Atom der Ribose für die Verknüpfung mit der Phosphatgruppe des nächsten Nukleotids fehlt. Es entstehen unterschiedlich lange DNA-Fragmente. Moderne Methoden verwenden statt einzelsträngiger DNA und der DNA-Polymerase auch doppelsträngige DNA und eine thermostabile Polymerase sowie ddNTPs, die mit jeweils einem unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt sind. Dadurch können sie zusammen in einem Ansatz verwendet werden.

Die Auftrennung der bei der Sequenzierreaktion erhaltenen Fragmente erfolgt meist über **Kapillargelelektrophorese**. Danach wird über das Chromatogramm der Fluoreszenz die Basensequenz des DNA-Stranges ermittelt (Abb. 19.**6**).

19.1.8 Transgene und Knockout-Tiere

Aufgrund der Universalität des genetischen Codes können Vektoren hergestellt werden, mit denen man in E. coli humane Proteine exprimieren kann. Diese Universalität und die Plastizität von Genomen erlaubt auch die Integration von

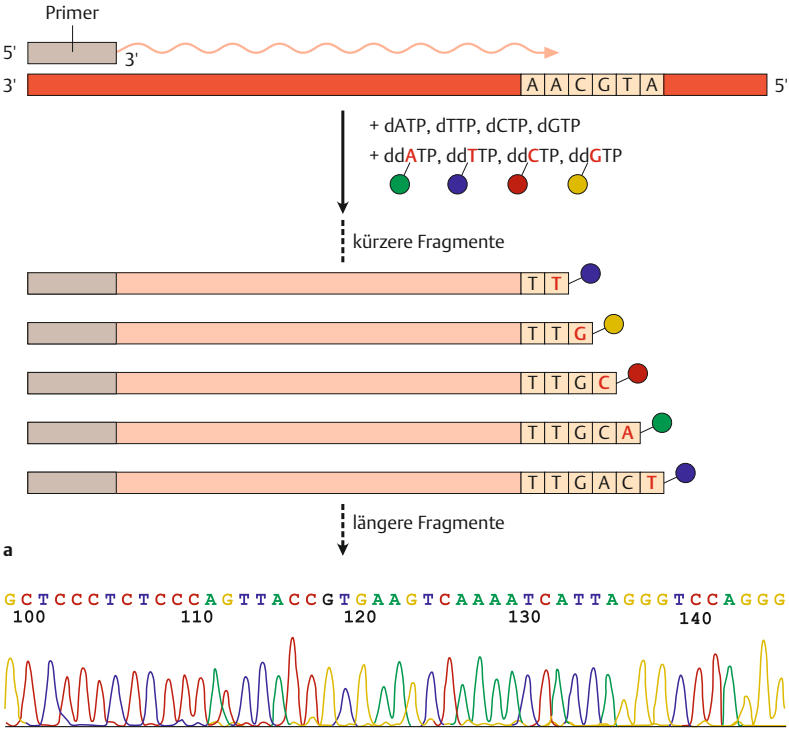


Abb. 19.**6 Kettenabbruchsequenzierung mit anschließender Detektion der Fluoreszenz.** (aus: Murken, Grimm, Holinski-Feder, Taschenlehrbuch Humangenetik. Thieme, 2006)

Fremd-DNA (z. B. das Gen für ein Wachstumshormon) in das Genom einer bestimmten Spezies. Organismen mit integrierter Fremd-DNA bezeichnet man als **transgen**. Transgene stellt man z. B. häufig von Pflanzen, Insekten (Drosophila), Amphibien (Xenopus laevis) und sehr häufig von Mäusen her. Den transgenen Organismen stehen **Knockout-Tiere** gegenüber, bei denen das eigene endogene Gen ausgeschaltet (gene deficient) wurde. Im Zusammenhang mit der Pathogenese bestimmter Erkrankungen haben das transgene und das „Knockout"-Mausmodell viele wichtige Erkenntnisse gebracht.

Transgene Mäuse werden häufig benutzt, um die Funktion bestimmter Genprodukte entweder im ganzen Tier oder nur in bestimmten Geweben oder Organen zu untersuchen. Zur Untersuchung in Geweben/Organen werden Genkonstrukte mit Promotoren entwickelt, die ihre Gene nur in bestimmten Organen

anschalten, z. B. der Probasin-Promotor für eine prostataspezifische oder der Albumin-Promotor für eine hepatozytenspezifische Expression.

Bei dem **Knockout-Maus-Modell** wird durch genetische Manipulation gezielt ein Gen deaktiviert (Knockout; KO). Dabei wird durch homologe Rekombination in embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) der Maus ein intaktes Allel durch ein homologes, defektes Gen ausgetauscht. Stammzellen mit dem Gendefekt werden selektiert und in Blastozysten injiziert. Aus den Blastozysten entwickeln sich Mäuse, die als **Chimären** bezeichnet werden, da sie Gewebe und Keimzellen sowohl aus Wildtyp-Stammzellen als auch aus Knockout-Stammzellen enthalten. Nach Kreuzung der Chimären entstehen zunächst heterozygote, dann homozygote Knockout-Mäuse.

Man kann nun auch ein Reportergen, das z.B ein Protein exprimiert, das in der Maus nicht vorkommt (z. B. grün fluoreszierendes Protein), so in das Gen integrieren, dass das Originalgen ausgeschaltet und statt dessen der Reporter exprimiert wird; man spricht dann von einem **Knockin**.

Der Ausfall vieler Gene kann embryonal letal sein, sodass Untersuchungen an lebenden Tieren nicht mehr möglich sind. In diesem Fall wendet man ein Verfahren an, bei dem das Gen X durch ein externes Signal (z. B. Hormon) oder nur in bestimmten Zellen, Geweben oder Organen ausgeschaltet wird (**konditionaler Knockout**).

19.1.9 Inaktivierung von Genen durch RNA-Interferenz

Eine weitere Strategie für die Inaktivierung von Genen greift auf der posttranskriptionalen Ebene an und induziert spezifisch den **Abbau einer Ziel-mRNA**. Zu diesem Zweck wird ein Genkonstrukt in die Zellen übertragen, dessen Transkription eine dsRNA ergibt, deren Einzelstränge über eine kurze Haarnadel-Schlaufenstruktur (Short Hairpin, shRNA) verbunden sind (Abb. 19.**7**). Diese Struktur wird von der RNAse Dicer in kleine Fragmente von 21 – 23 bp Länge gespalten, die als **siRNA** (engl.: small interfering RNA) bezeichnet werden (s. Kap. 16.6). Die Antisense-siRNA-Anteile binden und aktivieren den Enzymkomplex **RISC** (engl.: RNA induced silencing Complex). Gleichzeitig binden die Antisense-siRNA-Anteile die Ziel-mRNA, die durch die Endonuklease-Aktivität (Argonaut-Protein) des RISC-Komplexes abgebaut wird. Damit ist das Gen ausgeschaltet oder stillgelegt (**Gene Silencing** oder **RNA-Interferenz**).

Eine ähnliche Wirkung kann durch endogen codierte mikro-RNA (miRNA) erreicht werden. Wesentlicher Unterschied ist die Zellkerncodierung der miRNA. Nach dem Transport ins Zytoplasma werden sie durch Dicer modifiziert und entfalten ihre Wirkung ebenfalls mithilfe des RISC-Komplexes.

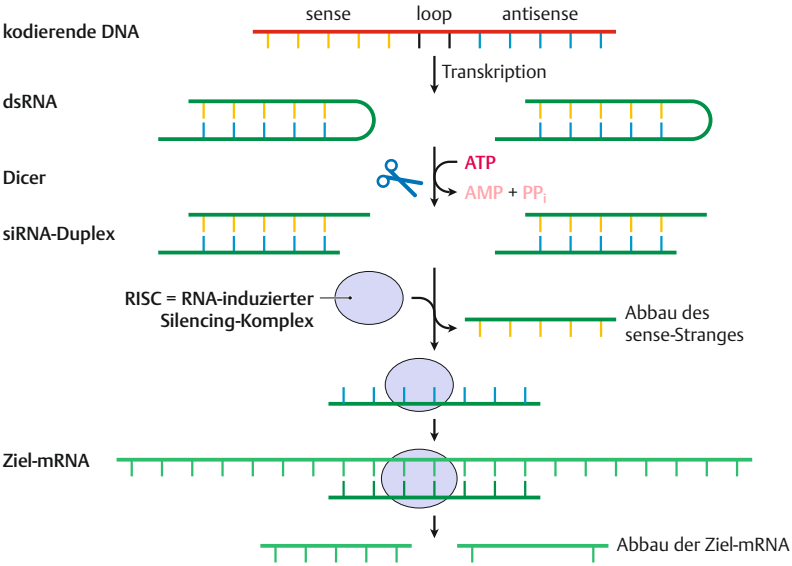


Abb. 19.**7 Inaktivierung von Genen durch RNA-Interferenz.**

19.2 Therapeutische Anwendung

Die ersten gentherapeutischen Ansätze in somatischen Zellen versuchten einen Gendefekt durch **Übertragung** und **Expression** eines **intakten Gens** zu behandeln. Trotz anfänglicher Erfolge bestehen noch einige Probleme bei der Gentherapie, z. B. Effizienz und Dosis der Genübertragung, die regulierte Expression des „Transgens" sowie die mögliche Inaktivierbarkeit. Darüber hinaus sind weitere ethische Fragen zu klären, um eine gesellschaftliche Akzeptanz dieser Therapie zu erreichen.

Die ständige Verbesserung der Methoden und die Erkenntnisse hinsichtlich der molekularen Mechanismen ermöglichten erste Ansätze einer somatischen „Gentherapie". Ziel ist dabei die Behandlung vererbter Erkrankungen mit definiertem Gendefekt durch die Übertragung und Expression von intakten Genen in die Körperzellen.

1990 erfolgte erstmals die Gentherapie der seltenen **Adenosin-Desaminase-Immundefizienz** (ADA-Immundefizienz) mit retroviralem Gentransfer. Lymphoides Gewebe besitzt den höchsten Anteil an ADA, entsprechend schwer wiegt ein Ausfall des

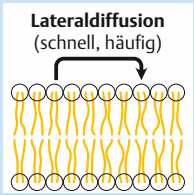
Enzyms. ADA-Mangel verursacht ein intrazelluläres Anfluten von Desoxyadenosin und sekundär gesteigerte Konzentrationen an Desoxyadenosintriphosphat (dATP). Der dATP-Anstieg hemmt die Ribonukleotid-Reduktase (s. Kap. 12.1.4 S. 338) und erzeugt so einen Mangel an Desoxynukleotiden, die für die DNA-Synthese und die Proliferation benötigt werden. Insbesondere die Proliferation von T- und B-Lymphozyten wird gehemmt, und es kommt zu schweren lebensbedrohlichen Infektionen, vor allem mit Erregern, gegen die wir normalerweise immun sind (z. B. Candida albicans). ■

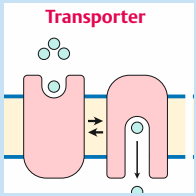
Der **gentherapeutische Ansatz** bei ADA-Mangel basierte auf einem retroviralen Vektor, bei dem die Gene für die Virusreplikation und -verpackung durch ein intaktes ADA-Gen ersetzt wurden. Knochenmarkstammzellen der ADA-Patienten wurden ex vivo mit dem retroviralen ADA-Vektor transduziert. Durch eine Transfusion konnten sich die transduzierten Stammzellen mit dem intakten ADA-Gen (Transgen) erneut im Knochenmark der Patienten ansiedeln. In der Folge differenzierten sich ADA-positive Lymphozyten aus.

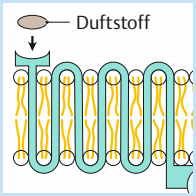
Nach anfänglichen Therapieerfolgen erkrankten einige Empfänger an einer **T-Zell-Leukämie**, deren Ursachen noch nicht bis ins Detail aufgeklärt sind. Es verbleiben also noch zahlreiche Risiken und Probleme hinsichtlich der Effizienz der Transduktion, der Dosis und kontrollierten Expression des Transgens und der Sicherheit (Inaktivierbarkeit) retroviraler Vektoren. Darüber hinaus gibt es gentherapeutische Ansätze in der Phase der Erprobung, die möglicherweise bei Diabetes, Hämophilie, Mukoviszidose oder Thalassämien und Duchenne-Muskeldystrophie zum Einsatz kommen könnten.

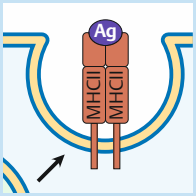
Gleichzeitig ergeben sich durch gentherapeutische Ansätze fundamentale ethische Probleme, da auch weitergehende Eingriffe in Keimbahnzellen möglich sind, die zu einer dauerhaften Reparatur eines Gendefekts führen könnten. Diese sowie die im Zusammenhang mit dem Klonen ganzer Organismen auftretenden Fragen können nur im gesellschaftlichen Konsens gelöst werden, um Akzeptanz zu erreichen.

Kommunikation, Signaltransduktion, Immunabwehr









Biomembranen und Transportsysteme 20
Signaltransduktion 21
Hormonsystem 22
Nervensystem 23
Immunsystem 24

20 Biomembranen und Transportsysteme

Hartmut Kühn

20.1 Aufbau und Funktion von Biomembranen

Biomembranen bilden die **äußere Begrenzung** von Zellen und trennen intrazelluläre Reaktionsräume voneinander. Gleichzeitig erlauben sie aber auch den **Substanz-** und **Informationsfluss** zwischen Zellen und intrazellulären Kompartimenten. Sie bestehen aus einer Doppelschicht von Lipiden, in die Membranproteine eingelagert sind. Biomembranen sind dynamische Strukturen (**Fluid-Mosaik-Modell**), da sie aus beweglichen Mikrodomänen (Rafts) zusammengesetzt sind, die mit dem Zytoskelett interagieren.

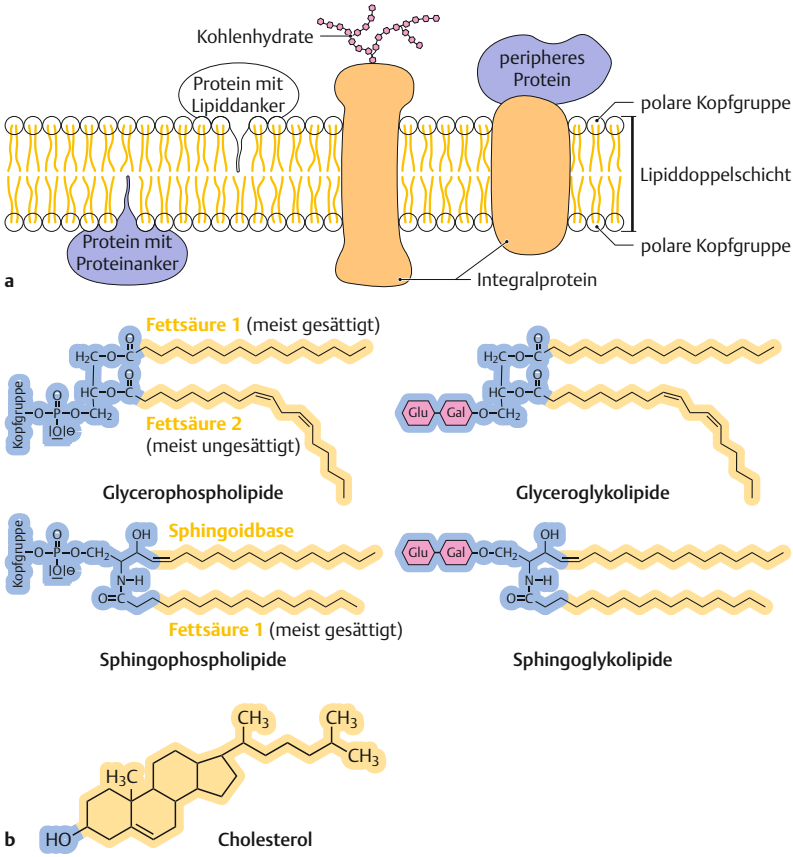
20.1.1 Allgemeines

Biomembranen sind dynamische Strukturen, die aus Lipiden, Proteinen und Kohlenhydraten zusammengesetzt sind.

Membranlipide haben amphiphilen Charakter, sie bestehen also aus hydrophoben und hydrophilen Molekülanteilen. Die Lipide ordnen sich in einer **Doppelschicht** an, die aus einer inneren und äußeren Halbschicht besteht. Dabei sind die polaren Bestandteile der Membranlipide nach außen gerichtet (Abb. 20.**1a**) und interagieren mit Wassermolekülen. Die langen Kohlenwasserstoffketten der Fettsäuren und die Sphingosinreste der Sphingolipide sind nach innen gerichtet und stehen über hydrophobe Wechselwirkungen miteinander in Verbindung. Diese Bindungen stabilisieren die Membranstruktur, sodass Biomembranen als nicht kovalent vernetzte Lipid-Protein-Polymere angesehen werden können.

Kohlenhydratreste machen nur etwa 10% der Membranbestandteile aus und befinden sich überwiegend auf der **extrazellulären Seite** der Plasmamembranen. Sie bilden die **Glykokalix** (s. Kap. 20.1.4).

Das **Protein-Lipid-Verhältnis** in Membranen ist variabel und kann in Abhängigkeit von der Funktion des betreffenden Membrantyps zwischen 1:4 und 4:1 schwanken. Membranen mit geringer Stoffwechselaktivität sind meist lipidreich. So besteht die Plasmamembran der Schwann-Zellen (Myelinscheiden peripherer Nerven) zu ca. 80% aus Lipiden. Im Gegensatz dazu weist die innere Mitochondrienmembran als Sitz der Enzyme von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung einen hohen Proteinanteil (80%) auf. Für durchschnittliche Plasma-



20

Abb. 20.1 **Schematischer Aufbau von Biomembranen und Struktur wichtiger Membranlipide. a** Membranen bestehen aus einer Doppelschicht von amphiphilen Lipiden mit eingelagerten bzw. assoziierten Proteinen. Die Kohlenhydrate der Glykokalix ragen nach extrazellulär. **b** Die hydrophilen Anteile der Membranlipide sind blau, die hydrophoben Reste gelb hinterlegt. Die Struktur der verschiedenen Kopfgruppen der Phospholipide und die unterschiedlichen Kohlenhydratreste der Glykolipide sind in Kap. 8.2.5, S. 224 ausführlich beschrieben.

membranen tierischer Zellen kann näherungsweise ein **Lipid-Protein-Quotient von 1** angenommen werden.

Biomembranen erfüllen folgende Hauptfunktionen:

- **Barrierefunktion:** Biomembranen bilden die äußere Begrenzung von Zellen und trennen intrazelluläre Reaktionsräume. Diese Funktion ist auf die chemischen

Eigenschaften der Membranlipide und deren spezifische Anordnung in einer Doppelschicht zurückzuführen.

- **Verbindungsfunktion:** Membranen vermitteln den Substanz- und Informationsaustausch zwischen verschiedenen Reaktionsräumen. Diese Funktion wird vor allem durch Membranproteine gewährleistet, die als Kanäle oder Carrier fungieren.
- Membranen sind **elektrisch polarisiert**. Die Ladungsdifferenzen (Potenziale) entstehen dadurch, dass Membranen für verschiedene Ionen unterschiedlich durchlässig sind. Sie spielen für den Substrattransport und die Erregbarkeit von Zellen eine wichtige Rolle.

Biomembranen können als **Einfach-** oder **Doppelmembranen** vorkommen. So werden z. B. der Zellkern und die Mitochondrien von einer Doppelmembran umschlossen, wobei jede Teilmembran aus einer Lipiddoppelschicht besteht. Die Plasmamembran und die Membran der Lysosomen menschlicher Zellen sind hingegen Einfachmembranen. Die äußere Lamelle von Doppelmembranen stellt häufig wegen der Anwesenheit großlumiger Porenproteine (**Porine**) für kleine Moleküle und Ionen (< 800 Da) keine Penetrationsbarriere dar.

Bei Archaeen, Bakterien, Pilzen und Pflanzen ist der Plasmamembran nach außen eine **Zellwand** aufgelagert. Diese besteht aus hochmolekularen Kohlenhydraten (Peptidoglykane), sie darf aber nicht mit der Glykokalix tierischer Plasmamembranen verwechselt werden.

Gram-Färbung von Bakterien. Entsprechend ihrer Anfärbbarkeit mit bestimmten Farbstoffen (Gentianaviolett, Lugol-Lösung) können grampositive von gramnegativen Bakterien unterschieden werden.

- Bei **grampositiven** Bakterien lässt sich der aufgenommene Farbstoff Gentianaviolett wegen der ausgeprägten Peptidoglykanschicht der Zellwand nicht mehr auswaschen. Diese Bakterien erscheinen nach Entfärbung und Gegenfärbung mit Fuchsin **blau-violett**.
- **Gramnegative** Bakterien besitzen hingegen eine wesentlich dünnere Peptidoglykanschicht, sodass Gentianaviolett ausgewaschen werden kann. Nach Gegenfärbung mit dem roten Farbstoff Fuchsin erscheinen diese Bakterien **rot**.

Da sich grampositive und gramnegative Bakterien hinsichtlich ihrer Sensitivität gegenüber verschiedenen Antibiotika unterscheiden, ist die Feststellung der Färbeeigenschaften nach Gram von medizinischer Bedeutung. ■

20.1.2 Membranlipide

Dominierende Membranlipidklassen

Membranlipide können hinsichtlich ihrer chemischen Struktur in **3 Hauptklassen** (Abb. 20.**1b**) eingeteilt werden:

- **Glycerolipide** (Glycerophospholipide und Glyceroglykolipide, s. Kap. 8.2.5, S. 224): Hier repräsentieren die Fettsäuren die hydrophoben Molekülanteile, während Glycerol, Phosphat und die Kopfgruppe bzw. der Zuckerrest den hydrophilen Anteil bilden. Entsprechend ihrer chemischen Struktur können die Glycerophospholipide in 4 wesentliche Untergruppen eingeteilt werden: **Phosphatidylcholin** (PC), **Phosphatidylethanolamin** (PE), **Phosphatidylserin** (PS) und **Phosphatidylinositol** (PI). Diese bilden zusammen mit dem **Sphingomyelin** den Hauptanteil der Membranphosphatide.
- **Sphingolipide** (Sphingophospholipide und Sphingoglykolipide, s. Kap. 8.2.4, S. 223): Hier trägt die Sphingoidbase zum hydrophoben Anteil bei.
- **Freies Cholesterol** (s. Kap. 8.3.5, S. 238): Hier bilden das Sterangerüst und die verzweigte aliphatische Seitenkette den hydrophoben Molekülanteil, während die OH-Gruppe am C3 des A-Rings den hydrophilen Rest darstellt.

Triacylglycerole und Cholesterolester haben keinen hydrophilen Molekülteil und kommen deshalb in Membranen kaum vor.

Fettsäurezusammensetzung

Fettsäuren sind langkettige Carbonsäuren (s. Kap. 8.1, S. 217), die in Membranlipiden vorwiegend als **Ester** (in Glycerolipiden) oder als **Säureamide** (in Sphingolipiden) vorkommen. Die Kettenlänge von Membranfettsäuren variiert zwischen 12 (Laurinsäure) und 20 (Arachinsäure) C-Atomen. Längere Kohlenstoffketten sowie verzweigtkettige Fettsäuren sind bei Säugetieren selten.

20

Membranlipide von Archaeen weisen einen hohen Anteil an Etherlipiden und an verzweigten Fettsäureketten auf.

Bei den natürlich vorkommenden **Glycerolipiden** befindet sich am zweiten Kohlenstoffatom des Glycerols häufig eine ungesättigte Fettsäure: Ölsäure (C18:Δ1,ω-9), Linolsäure (C_{18}:Δ2,ω-6) oder Arachidonsäure (C_{20}:Δ4,ω-6). Hierbei liegen die Doppelbindungen überwiegend in der cis-Konfiguration vor. Durch diese Strukturbesonderheit verringert sich die Packungsdichte der Kohlenwasserstoffketten innerhalb der Lipiddoppelschicht, was eine **erhöhte Membranfluidität** verursacht.

Biomembranen, die einen hohen Gehalt an **Sphingolipiden** (arm an Polyenfettsäuren) aufweisen, besitzen eine **geringere Membranfluidität**.

Permeabilität von Lipiddoppelschichten

Für viele Biomoleküle stellen Lipiddoppelschichten eine Penetrationsbarriere dar. Substanzen mit guter Wasserlöslichkeit dringen nicht in die Lipiddoppelschicht ein und können damit die Penetrationsbarriere nicht überwinden. Substanzen mit hoher Lipidlöslichkeit (Fettsäuren, bestimmte Arzneimittel) reichern sich hingegen in der Lipiddoppelschicht an, können diese aber nur schwer wieder verlassen. Somit können nur Substanzen, die sowohl wasserlöslich als auch lipidlöslich sind, Lipiddoppelschichten überwinden.

Kleine **apolare Moleküle** (O_2, CO_2, N_2, NO) erfüllen diese Bedingungen. Sie lösen sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln und sind deshalb in der Lage, Biomembranen durch **freie Diffusion** zu überwinden.

Für kleine **polare Moleküle** (Glucose, Aminosäuren) und **Ionen** (K^+, Cl^-) sind Lipiddoppelschichten hingegen nicht permeabel. Deshalb benötigt man für deren Transport spezielle **Carrier-Systeme**.

Makromoleküle (Proteine, Nukleinsäuren) und **komplexe Strukturen** (Nanopartikel, Bakterien, Viren) sind ebenfalls nicht membranpermeabel und werden durch **Endozytose** in Zellen hineintransportiert.

Wasser stellt hinsichtlich seiner Membranpermeabilität eine Ausnahme dar. Als permanenter Dipol ist es schlecht lipidlöslich, was eine Membranpenetration ausschließen sollte. Aufgrund der geringen Molekülgröße, der hohen Wasserkonzentration in biologischen Systemen und der fehlenden Nettoladung des Dipols kann Wasser Biomembranen jedoch relativ gut permeieren. Biomembranen enthalten geringe Mengen an Wasser als Strukturbestandteil. Dieses Strukturwasser kann beidseitig gegen Lösungswasser ausgetauscht werden, was einem Wassertransport gleichkommt.

20.1.3 Membranproteine

Membranproteine vermitteln den Substrat- und Informationsfluss zwischen Kompartimenten oder Zellen und sind für die metabolische Funktion von Membranen bedeutsam. Hinsichtlich ihrer Anordnung in der Membran können **integrale** und **periphere Membranproteine** unterschieden werden. Sie werden in Kap. 5.6.2 ab S. 125 besprochen.

Neben peripheren und integralen Membranproteinen gibt es noch Proteine, die über **kovalent gebundene Ankerstrukturen** in der Lipiddoppelschicht arretiert sind. Als Membrananker können dabei isolierte hydrophobe α-Helices fungieren, die in die Lipiddoppelschicht eintauchen. Alternativ dazu können einfache (Fettsäuren) bzw. komplexe Lipide (Farnesyl- oder Phosphatidylglykan-Reste) an das Protein angehängt werden, die dann über hydrophobe Wechselwirkungen mit den Membranlipiden interagieren (Abb. 20.**2**).

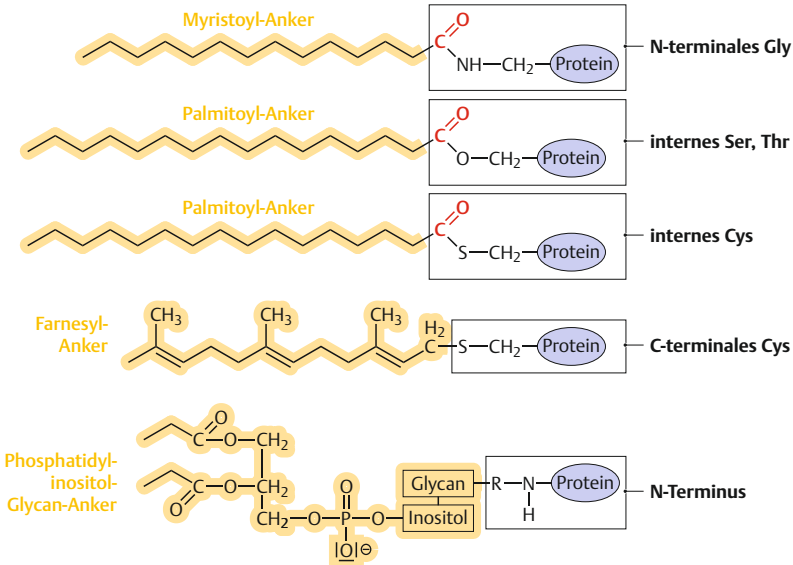


Abb. 20.**2 Lipidanker von Membranproteinen.** Die unterschiedlichen Lipidanker (gelb hinterlegt) sind über verschiedene Aminosäurereste mit dem Protein verbunden.

20.1.4 Glykokalix

Als Glykokalix bezeichnet man die Kohlenhydratschicht, die sich auf der Außenseite der Plasmamembranen tierischer Zellen befindet. Sie besteht vor allem aus **komplexen Polysacchariden**, die kovalent mit Membranproteinen oder Membranlipiden verknüpft sind. Die biologische Bedeutung der Glykokalix ist vielfältig. Bei Eukaryonten trägt sie dazu bei, die Antigeneigenschaften von Zellen zu definieren (z. B. AB0-Blutgruppenantigene). Weiterhin spielt die Glykokalix eine Rolle bei Zell-Zell-Interaktionen und bei der Ligandenbindung an Rezeptoren.

20.1.5 Die Asymmetrie von Biomembranen

Biomembranen sind asymmetrisch aufgebaut.

Zwischen den Halbschichten. Die äußere Halbschicht unterscheidet sich strukturell deutlich von der inneren. **Kohlenhydrate** finden sich, wie bereits erwähnt, praktisch nur in der äußeren Halbschicht (Glykokalix). Die Domänen von **integralen Membranproteinen** unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich ihrer Struktur und Funktion, je nachdem, ob sie extra- oder intrazellulär liegen oder ob es sich

um Transmembrandomänen handelt. So sind die extrazellulären Anteile von Transmembranrezeptoren für die Ligandenbindung verantwortlich, während intrazelluläre Domänen häufig Enzymaktivitäten (z. B. Proteinkinase) besitzen.

Auch das Lipidkompartiment von Biomembranen weist eine strukturelle Asymmetrie auf.

- **Cholinhaltige Phospholipide** (Phosphatidylcholin, Sphingomyelin) bilden häufig die äußere Halbschicht.
- **Cholinfreie Phospholipide** (Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin) sind vermehrt in der inneren Halbschicht zu finden (s. Kap. 8.2.5, S. 226).
- **Phosphatidylinositol** verteilt sich etwa im Verhältnis 1:2 zwischen äußerer und innerer Halbschicht.
- **Cholesterol** hingegen weist keine unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden Halbschichten auf.

Lipidtranslokasen. Die asymmetrische Verteilung der Membrankomponenten repräsentiert einen Zustand höherer Ordnung. Dieser Zustand muss bei der Membranbildung (Kap. 20.4.3) energieabhängig geschaffen und über längere Zeiträume aufrechterhalten werden. Dafür sind u. a. Lipidtranslokasen verantwortlich, die den Transport einzelner Phospholipidmoleküle aus der äußeren Halbschicht nach innen (**Flippasen**) bzw. aus der inneren Halbschicht nach außen (**Floppasen**) katalysieren. Als **Scramblasen** bezeichnet man Enzyme, die einen Phospholipidaustausch zwischen den beiden Halbschichten katalysieren (Abb. 20.**3a**).

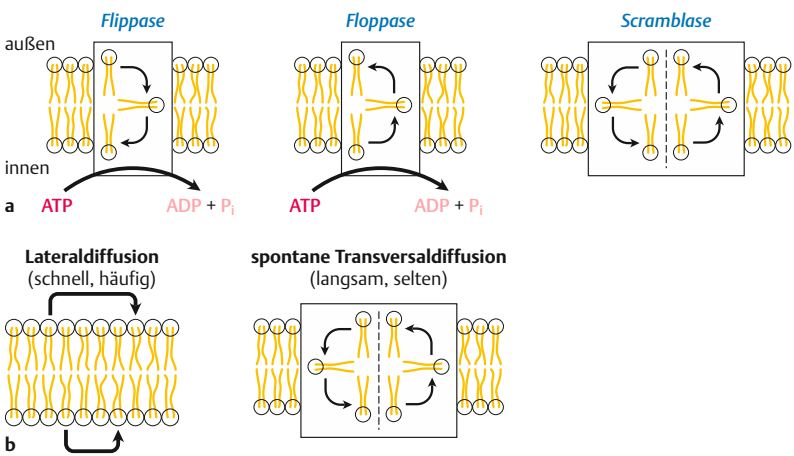


Abb. 20.**3 Phospholipidtransfer und Lipidbeweglichkeit in Biomembranen. a** Flippasen katalysieren den transmembranalen Transport von Phospholipiden aus der äußeren in die innere Halbschicht, Floppasen den gegenläufigen Transfer. Scramblasen vereinen beide Transportrichtungen. **b** Lateral- (schnell, häufig) und Transversaldiffusion (langsam, selten) sind die beiden prinzipiellen Möglichkeiten der Bewegung innerhalb von Biomembranen.

Innerhalb einer Halbschicht. Auch innerhalb einer Halbschicht sind die Membranbestandteile nicht gleichmäßig verteilt. So gibt es z. B. Bereiche, die durch einen besonders hohen Gehalt an bestimmten Membranproteinen gekennzeichnet sind. In anderen Arealen finden sich z. B. größere Mengen von Sphingolipiden oder freiem Cholesterol, die in der Umgebung dieser Areale seltener vorkommen (Lipid Rafts).

Lipid Rafts. In Biomembranen gibt es Lipidmikrodomänen, die sich hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer Funktionen von den umgebenden Lipidbereichen unterscheiden. Diese Domänen nennt man Lipid Rafts (Lipidflöße, Abb. 20.**4**). Sie unterscheiden sich von Nichtraft-Bereichen in folgenden Parametern:

- hoher Cholesterolgehalt,
- hoher Gehalt an Sphingolipiden,
- geringer Gehalt an ungesättigten Fettsäuren,
- hoher Gehalt an funktionellen Proteinen und
- enge Wechselwirkung mit dem Zytoskelett.

Lipid Rafts verändern ihren Aufenthaltsort in der Membran ständig. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Membranverschmelzung und Vesikulation, beim Cholesteroltransport, bei Signalwandlungsprozessen sowie bei der Antigenerkennung über T-Zell-Rezeptoren.

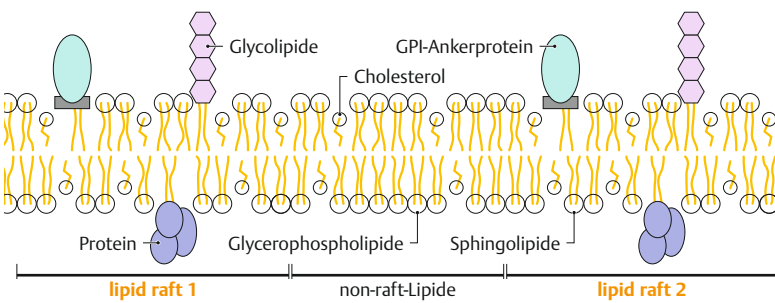


Abb. 20.**4 Zusammensetzung und Lokalisation von Lipid Rafts in Biomembranen.** Lipid Rafts sind funktionelle Lipidmikrodomänen. Sie weisen eine geringere Fluidität als die umgebenden Lipide auf und haben einen höheren Gehalt an Proteinen, Sphingolipiden und Cholesterol. GPI = Glykosylphosphatidylinositol.

20.1.6 Das Fluid-Mosaik-Modell

Molekularbewegung in Biomembranen

Biomembranen sind dynamische Komplexe, die durch ständige Bewegung ihrer Strukturbestandteile gekennzeichnet sind. Prinzipiell gibt es zwei Bewegungsrichtungen für Membranbestandteile (Abb. 20.**3b**).

Lateraldiffusion. Bei der Lateraldiffusion bewegen sich Lipid- bzw. Proteinmoleküle innerhalb einer Membranhalbschicht. Dabei kann ein **Phospholipidmolekül** pro Sekunde ca. 2 µm zurücklegen. Bei einem kugelförmigen Bakterium mit einem Durchmesser von 1 µm ergibt sich daraus, dass ein Lipidmolekül weniger als 2 Sekunden benötigt, um das Bakterium einmal zu umrunden.

Im Gegensatz dazu ist die Diffusionsgeschwindigkeit von **Proteinen** geringer. Rhodopsin bewegt sich etwa halb so schnell wie ein typisches Phospholipid. Fibronektin ist jedoch 2 – 4 Größenordnungen langsamer. Dies ist u. a. auf seine intensive Wechselwirkung mit dem Zytoskelett und mit extrazellulären Proteinen zurückzuführen.

Transversaldiffusion. Der spontane Wechsel eines Membranlipids aus einer Halbschicht in die andere ist ein sehr langsamer Prozess, der als „spontaner Flipp-Flopp" bezeichnet wird. Mittels Elektronenspinresonanz wurde ermittelt, dass ein Phospholipidmolekül nur einmal innerhalb mehrerer Stunden einem solchen Wechsel unterliegt. Damit benötigt ein spontaner **Phospholipid-Flipp-Flopp** über eine 5 nm dicke Lipiddoppelschicht ca. 10^8-mal so lange wie eine Lateraldiffusion über die gleiche Strecke. Thermodynamische Ursache für die geringe Geschwindigkeit der Transversaldiffusion ist, dass die hydrophilen Kopfgruppen der Phospholipide durch die hydrophobe Schicht der Fettsäurereste hindurchgeschleust werden müssen (Abb. 20.**3**).

Die Transversaldiffusion eines **Membranproteins** erfolgt noch langsamer. Das ist zum einen auf die Proteingröße, zum anderen aber auch darauf zurückzuführen, dass die extramembranalen Domänen überwiegend hydrophil sind. Damit wird die Diffusion durch die Lipiddoppelschicht behindert.

Membranfluidität

Die Geschwindigkeit der Lateraldiffusion spiegelt sich in der Membranfluidität wider und wird wesentlich von der **Temperatur** und der **chemischen Zusammensetzung** der Membran beeinflusst. Die Kohlenwasserstoffketten der Membranlipide können in einem geordneten starren oder einem ungeordneten, eher flüssigen Zustand vorliegen. Der Übergang zwischen diesen beiden Zuständen ist stark temperaturabhängig und erfolgt ziemlich abrupt, wenn die Temperatur einen bestimmten Wert (**Schmelzpunkt**) übersteigt. Die Schmelztemperatur der Mem-

bran ist von der durchschnittlichen Kettenlänge der Fettsäuren (je länger desto höher) und von der Anzahl der cis-Doppelbindungen in den Fettsäuren (je mehr desto niedriger) abhängig.

Werden **Bakterien** tieferen Temperaturen (Abkühlung von 42 °C auf 27 °C) ausgesetzt, steigt kompensatorisch der Anteil ungesättigter Fettsäuren in der Plasmamembran.

Kaltwasserfische zeigen einen hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren in ihren Plasmamembranen. Ihre Membranen sind also auch bei tieferen Temperaturen noch flexibel. Wenn solche Fische jedoch plötzlich höheren Temperaturen ausgesetzt werden, kann die sprunghaft ansteigende Membranfluidität gravierende Probleme hervorrufen.

Bei Tieren ist der **Cholesterolgehalt** von Biomembranen ein Hauptregulator der Membranfluidität. Cholesterol enthält ein **starres Sterangerüst** (s. Kap. 8.3.5, S. 240), das mit den Fettsäureseitenketten stabile hydrophobe Wechselwirkungen eingeht und damit deren Beweglichkeit reguliert. In der Lipiddoppelschicht ordnet sich das Cholesterol so an, dass seine hydrophile OH-Gruppe mit den polaren Kopfgruppen der Membranlipide wechselwirkt (Abb. 20.**4**). Damit stabilisiert es die Membranstruktur. Bei niedrigen Temperaturen trägt Cholesterol hingegen zu einer Erhöhung der Membranfluidität bei, da es die Fettsäurekristallisation in der Membran hemmt. Somit kann es, je nach Bedingungen, in beide Richtungen modifizierend wirken.

20.2 Substrattransport über Biomembranen

Kleine apolare Moleküle sowie Wasser können Lipiddoppelschichten gut permeieren. Polare Verbindungen, Ionen und Makromoleküle können hingegen nicht hindurchtreten. Zum Transport solcher Substanzen verfügen Biomembranen über spezifische **Carrier-Proteine**. Hinsichtlich des Transportmechanismus können einfache Diffussion, erleichterte Diffusion, aktiver Transport und gekoppelter Transport unterschieden werden.
Transportprozesse über die Zellmembran können gezielt beeinflusst werden, um die Zellfunktion zu verändern. Darauf beruht die Wirkung verschiedener Arzneimittel (z. B. Ouabain).

Substrattransport. Damit die Zellen eines komplexen Organismus ihre Stoffwechselaktivitäten aufeinander abstimmen können, muss ein Substanz- und Informationsfluss über Biomembranen möglich sein. Hinsichtlich des Energiebedarfs kann der Substrattransport in 2 Kategorien eingeteilt werden:

Passiver Transport. Dieser Transportmechanismus nutzt ein bestehendes **Konzentrationsgefälle** als Triebkraft für die Substratdiffusion. Dabei unterscheidet man zwischen einfacher (ohne Carrier-Proteine) und erleichterter (mit Carrier-Proteinen) Diffusion.

Aktiver Transport. Über diesen Mechanismus können Substrate und Produkte auch gegen ein Konzentrationsgefälle transportiert werden. Die dafür nötige Energie wird entweder durch direkte **Hydrolyse von ATP** zur Verfügung gestellt (direkt ATP-abhängiger Transport), oder es werden Konzentrationsgradienten als Triebkraft genutzt, die vorher durch ATPasen aufgebaut wurden (indirekt ATP-abhängiger Transport).

Transmembranproteine. Bis auf die einfache Diffusion benötigen alle Transportmechanismen spezielle Transmembranproteine, die in 3 Klassen eingeteilt werden können (Abb. 20.**5a**):

- **Kanäle**
- **Pumpen**
- **Transporter**

Hinsichtlich der Anzahl von transportierten Teilchen (Abb. 20.**5b**) und entsprechend der Transportrichtung unterscheidet man **Uniporter** (1 Teilchen), **Symporter** (2 Teilchen mit gleicher Transportrichtung) und **Antiporter** (2 Teilchen mit gegensätzlicher Transportrichtung).

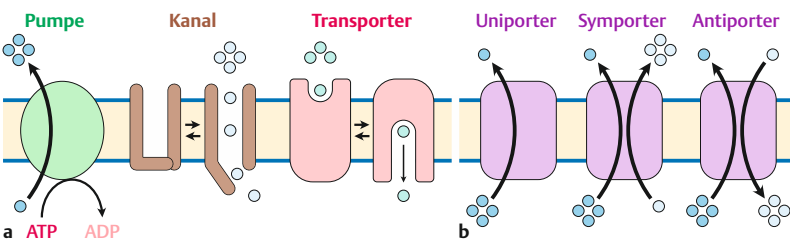


Abb. 20.**5 Einteilung von Membrantransportern. a** Pumpen transportieren Substanzen gegen ein Konzentrationsgefälle und hydrolysieren dabei ATP (z. B. Ca^{2+}-ATPase). Durch Kanäle diffundieren Substanzen entlang eines Konzentrationsgefälles (z. B. Na^{+}-Kanal). Transporter vermitteln die selektive Penetration bestimmter Substanzen und verändern dabei ihre Struktur (z. B. GLUT 1). **b** Einteilung von Transportsystemen nach Anzahl der Transportmoleküle und Transportrichtung.

20.2.1 Einfache Diffusion

Durch einfache Diffusion können kleine **apolare Moleküle** (z. B. Atemgase, NO), aber auch **Wasser** die Lipiddoppelschicht permeieren. Dabei ist die Diffusionsgeschwindigkeit (dm/dt) entsprechend dem Diffusionsgesetz (Gleichung 1) direkt proportional der Konzentrationsdifferenz (c_1–c_2) und der Diffusionsfläche (A) sowie indirekt proportional dem Diffusionsweg (d). Die Diffusionskonstante (D) dient als Proportionalitätsfaktor und charakterisiert die Diffusionseigenschaften des diffundierenden Moleküls in einem definierten Diffusionsmedium (z. B. Proteinlösung). Der Viskosität des Diffusionsmediums kommt dabei eine große Bedeutung zu.

$$\frac{dm}{dt} = - D \times \frac{A \cdot (c_1 - c_2)}{d} \qquad (1)$$

Bei einer **Lungenfibrose** ist das pulmonale Bindegewebe hyperproliferiert. Dadurch werden der Diffusionsweg für Sauerstoff und die Viskosität des Diffusionsmediums erhöht. Die Diffusionsgeschwindigkeiten für O_2 und CO_2 nehmen ab und es kommt zu einer verringerten Sauerstoffsättigung des Blutes. ■

20.2.2 Erleichterte Diffusion

Ionenkanäle/Carrier

Ionen und andere polare Substanzen können nicht durch freie Diffusion über Biomembranen permeieren. Um einen Substanzaustausch dennoch zu ermöglichen, gibt es eine Reihe von **Kanalproteinen** und **Carriern**, die bestimmte Stoffe passieren lassen. Bei dieser erleichterten, carriervermittelten Diffusion wird die Diffusionsrichtung – wie bei der einfachen Diffusion auch – durch den Konzentrationsgradienten vorgegeben, die Diffusion erfolgt **ohne Energieeinsatz**, läuft also „freiwillig" ab.

Von der einfachen Diffusion unterscheidet sich die erleichterte Diffusion in 3 wesentlichen Merkmalen:

- **Höhere Diffusionsgeschwindigkeit**: Diese ist darauf zurückzuführen, dass polare Transportpartikel nicht mit der Lipiddoppelschicht in Berührung kommen, sondern innerhalb des Kanalproteins transportiert werden.
- **Hohe Spezifität**: Ionenkanäle transportieren oft nur ein bestimmtes Ion mit hoher Effektivität. Es gibt jedoch auch „unspezifische Ionenkanäle", die verschiedene Ionen permeieren lassen.
- **Sättigungskinetik:** Die Transportgeschwindigkeit der erleichterten Diffusion lässt sich nicht unbegrenzt durch Erhöhung des Konzentrationsgradienten steigern, wie das bei der einfachen Diffusion der Fall ist. Viele Carrier-Proteine, insbesondere Ionenkanäle, wirken eigentlich als Enzyme, da sie die Aktivie-

rungsenergie für chemische Reaktionen (z. B. die Ionendesolvatisierung) herabsetzen. Wie normale Biokatalysatoren zeigen daher auch Carrier-Proteine eine Sättigungskinetik. In vivo kann die Transportkapazität einer Zelle für ein bestimmtes Ion erhöht werden, indem die Konzentration des Ionenkanals in der Membran gesteigert wird.

Desolvatisierung und Selektion. Ionen liegen in wässrigen Lösungen als hydratisierte Partikel vor, werden über Biomembranen jedoch in desolvatisierter Form transportiert (Abb. 20.**6a**). Dabei verhindern Kanalproteine den Kontakt des zu transportierenden hydrophilen Ions mit den hydrophoben Membranlipiden. Beim Eintritt in das Kanalprotein werden die Wassermoleküle abgestreift (Desolvatisierung). Dafür ist eine gewisse Aktivierungsenergie nötig, die bei der erleichterten Diffusion durch die katalytische Wirkung der Kanalproteine deutlich herabgesetzt ist.

Alle Ionenkanäle ähneln sich im Aufbau und funktionieren nach ähnlichen Prinzipien. Sie bestehen aus einer engen wasserfreien Transmembranpore, die als **Selektivitätsfilter** wirkt (Abb. 20.**6a**). Die intra- und extrazellulären Öffnungen des Kanals sind mit Wasser gefüllt. Die hydratisierten Ionen diffundieren in den wassergefüllten Kanaleingang und werden im Selektivitätsfilter von ihrer Wasserhülle befreit. In Abb. 20.**6b** ist dies anhand von K^+ im K^+-Kanal dargestellt. Die Desolvatisierung ist nur dann möglich, wenn die nackten Ionen optimal mit Peptidcarbonylgruppen (blaue Symbole in Abb. 20.**6a**) innerhalb des Selektivitäts-

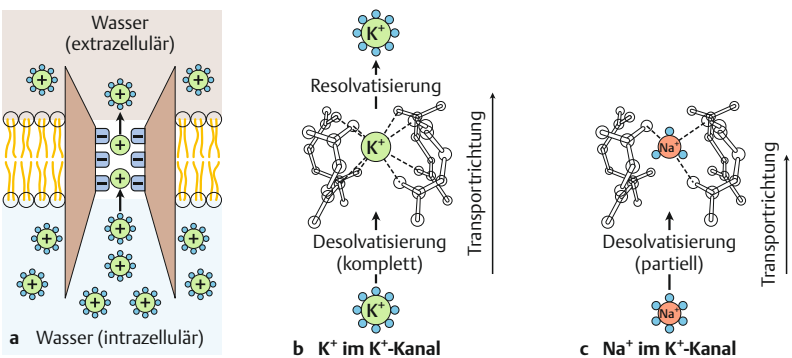


Abb. 20.**6 De- und Resolvatisierung von Ionen beim Membrantransport. a** Wirkmechanismus des K^+-Kanals: Die hydratisierten K^+-Ionen werden im Kanaleingang desolvatisiert und interagieren als nackte Ionen mit funktionellen Gruppen des Kanalproteins. Im Kanalausgang erhalten sie ihre Wasserhülle zurück. **b** Interaktion nackter K^+-Ionen mit dem K^+-Kanalprotein: Nach vollständiger Desolvatisierung interagiert das nackte K^+ optimal mit negativ geladenen Gruppen des Kanalproteins. **c** Interaktion von Na^+-Ionen mit dem K^+-Kanalprotein: Im K^+-Kanal kann das deutlich kleinere Na^+ nur unvollständig desolvatisiert werden, da die Interaktion mit den negativ geladenen Gruppen innerhalb des Ionenkanals nicht optimal ist. Dadurch wird ein Na^+-Transport unmöglich.

filters interagieren können. Ist das Ion zu klein (z. B. Na^+ im K^+-Kanal, Abb. 20.**6c**), kann die Wasserhülle nur unvollständig abgestreift werden, da die Interaktion mit den Aminosäureseitenketten nicht optimal ist. Ist das Ion zu groß, gelangt es gar nicht erst in den Selektivitätsfilter.

Ionentransport. Innerhalb des Kanals gibt es mehrere **Bindungscluster** für desolvatisierte Ionen (Abb. 20.**6b**). Die Ionen werden gerichtet von einem zum anderen Cluster weitergegeben, wodurch eine hohe Transportgeschwindigkeit gewährleistet wird.

Regulation. Ionenkanäle besitzen häufig **regulatorische Domänen**, die die Kanalproteine reversibel öffnen und schließen können. Dabei gibt es 2 wesentliche Regulationsprinzipien:

Spannungssteuerung. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle besitzen Spannungssensoren (**spannungssensitive Helices**), die an strukturell wichtigen Positionen geladene Aminosäuren tragen. Verändert sich das Membranpotenzial, verschiebt sich der Ladungszustand dieser Aminosäuren, wodurch Salzbrücken zu anderen Aminosäureresten geschwächt werden. Es bilden sich neue ionische Wechselwirkungen aus, sodass sich die Struktur des Kanalproteins ändert. Durch diese Konformationsänderung kann der Öffnungszustand des Kanals reguliert werden und damit auch der Ionenstrom.

Ligandensteuerung. Ionenkanäle können mit einer Rezeptordomäne ausgestattet sein, die einen bestimmten Liganden mit hoher Affinität bindet. Durch diese Bindung wird eine Konformationsänderung des Kanalproteins induziert, was wiederum zu einer Veränderung des Ionenstroms führt. Als Liganden können Ionen (z. B. Ca^{2+}), kleine organische Moleküle (z. B. Inositol-3-phosphat), aber auch Makromoleküle (z. B. Cobratoxin) fungieren.

20

Funktionszustände. Ionenkanäle kommen in 3 unterschiedlichen Funktionszuständen vor:

- offen
- geschlossen
- inaktiviert

Im **offenen Zustand** gewährleisten sie einen Ionenstrom, im **geschlossenen Zustand** unterbrechen sie diesen. Eine ähnliche Unterbrechung wird bei einer **Kanalinaktivierung** beobachtet. Während ein geschlossener Ionenkanal durch Spannungsänderung oder durch Bindung eines Liganden sofort wieder geöffnet werden kann, ist das bei einem inaktivierten Kanal nicht möglich, er ist dann **transportrefraktär**. Zum Beispiel werden bestimmte Na^+- und K^+-Kanäle nach ihrer Öffnung innerhalb weniger Millisekunden inaktiviert. Dies liegt daran, dass der

Ionenstrom selbst eine Konformationsänderung induziert, wobei eine Inaktivierungsdomäne die Kanalpore verschließt. Erst wenn die Inaktivierungsdomäne nach einiger Zeit ihre ursprüngliche Position wieder eingenommen hat, kann der Kanal wieder geöffnet werden.

Die elektrische Leitfähigkeit eines kleinen Membranareals lässt sich mithilfe der **Patch-Clamp-Methode** direkt messen. Dabei wird eine Glaspipette mit einer Öffnung von ca. 1 µm auf die Plasmamembran einer Zelle aufgesetzt (Abb. 20.**7**). Durch leichten Unterdruck wird zwischen Zellmembran und Pipettenwand eine elektrische Abdichtung erreicht, sodass der Widerstand zwischen Pipetteninnerem und der Außenlösung sehr hoch wird (Gigaohmabdichtung). Beim **Anheftungsverfahren** werden die elektrischen Eigenschaften eines kleinen Membranareals einer intakten Zelle gemessen. Wird der Unterdruck in der Pipette erhöht, reißt die Zellmembran. Unter diesen Bedingungen können die elektrischen Eigenschaften der gesamten Membran ermittelt werden (**Gesamtzellverfahren**). Bei starkem Unterdruck in der Pipette wird ein kleines Stück der Zellmembran ausgestanzt, sodass die Leitfähigkeit des Membranabschnitts (**Fragmentverfahren**) bei veränderlichen äußeren Bedingungen gemessen werden kann. ■

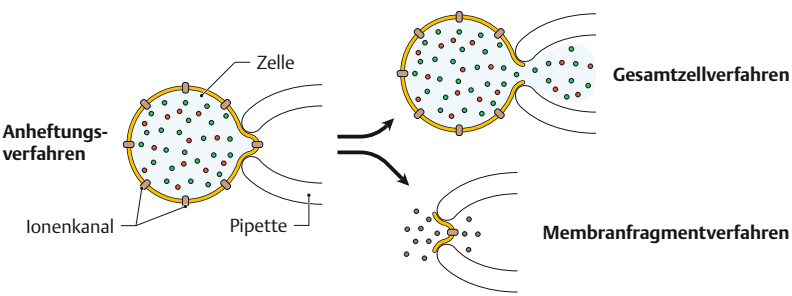


Abb. 20.**7 Patch-Clamp-Verfahren.** Erläuterungen s. Text.

Glucosetransporter (GLUT)

Glucose ist ein polares Molekül, das nicht durch Lipiddoppelschichten diffundieren kann. Da aber alle Zellen Glucose als energielieferndes Substrat metabolisieren, muss das Monosaccharid in die Zellen gelangen. Dafür sind verschiedene Glucosetransporter verantwortlich. Bislang sind mehr als 10 verschiedene Arten von Glucosetransportern bekannt. Der genaue Mechanismus des Glucosetransports ist bisher jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

GLUT-1 (Abb. 20.**8a**), der in fast allen Säugerzellen exprimiert wird, scheint in zwei unterschiedlichen Konformationen vorzukommen, die bei Glucosebindung

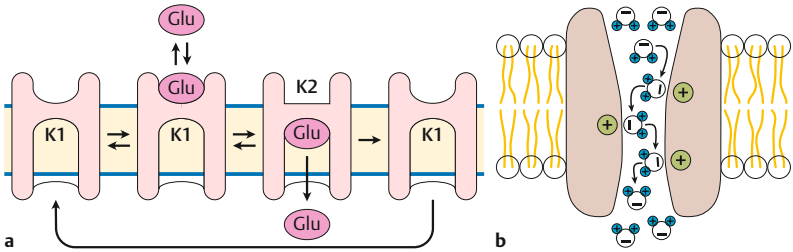


Abb. 20.**8 Wirkmechanismus verschiedener Membrantransporter. a** GLUT-1: Der GLUT 1 nimmt in Abhängigkeit von der Substratbindung 2 unterschiedliche Konformationen (K1, K2) an. **b** Aquaporine: Die Wasserdipole werden beim Durchtritt durch den Kanal unter dem Einfluss positiv geladener Aminosäuren gedreht, sodass keine permanenten Wasserstoffbrücken zwischen den Wasserdipolen ausgebildet werden können.

ineinander übergehen. In der glucosefreien Konformation (K1) ist die Glucosebindungsstelle von extrazellulär zugänglich, sodass Glucose aus der interstitiellen Flüssigkeit ungehindert binden kann. Dadurch kommt es zu einer Konformationsänderung (K2), die Bindungsstelle samt Ligand wird vom Zytosol her zugänglich. Nach der Glucoseabgabe ins Zytosol nimmt der Transporter wieder die K1-Konformation an. Unter In-vitro-Bedingungen konnte gezeigt werden, dass der GLUT-1 in Abhängigkeit vom transmembranalen Glucosegradienten bidirektional wirkt. In vivo dominiert jedoch in den meisten Geweben der **Glucoseimport**, da internalisierte Glucose schnell zu Gluc-6-P umgewandelt wird, das nicht transportfähig ist (s. Kap. 7.3, S. 174).

Wassertransporter

Obwohl Wasser relativ gut durch Lipiddoppelschichten permeieren kann, reicht die Diffusionsgeschwindigkeit für die Funktion bestimmter Zellen (Tubulusepithel der Niere, Speicheldrüsen) nicht aus. Deshalb besitzen fast alle Säugerzellen einschließlich der Erythrozyten spezielle Wassertransporter, die **Aquaporine**. Diese Proteine bestehen aus mehreren membranspannenden Helices, wobei hydrophile Aminosäuren den eigentlichen Wasserkanal auskleiden. Wassermoleküle diffundieren mit einer Geschwindigkeit von mehr als 10^9 Molekülen pro Sekunde durch den Kanal, was 20 – 30-mal schneller ist als bei einfacher Diffusion.

Nach der Entdeckung der Aquaporine mussten zwei wesentliche Fragen zum Mechanismus des Wassertransports beantwortet werden:

- Worauf ist die hohe Transportgeschwindigkeit zurückzuführen?
- Warum werden Protonen durch Aquaporine nicht transportiert?

Beide Fragen konnten inzwischen zumindest teilweise beantwortet werden. Wassermoleküle bewegen sich nicht als Flüssigkeitsstrom durch das Kanalprotein, sondern werden einzeln und getrennt voneinander transportiert. Innerhalb des Kanals interagieren die Wasserdipole mit **positiv geladenen Aminosäuren** (Abb. 20.**8b**) und werden, ähnlich wie Ionen in einem Ionenkanal, durch elektrostatische Kräfte von einer Aminosäure zur nächsten weitergegeben. Dabei kommt es zu einer gerichteten **Drehung der Wasserdipole**, wodurch die Ausbildung eines permanenten Wasserstoffbrücken-Netzwerkes zwischen den Wassermolekülen verhindert wird. Das Fehlen des Wasserstoffbrücken-Netzwerkes und die elektrostatische Abstoßung zwischen Protonen und positiv geladenen Aminosäureresten des Kanalproteins verhindert einen Protonentransport.

20.2.3 Aktiver Transport (Transport-ATPasen)

Um Ionen entgegen einem Konzentrationsgefälle über Membranen zu transportieren und um den Membrantransport von niedermolekularen organischen Verbindungen (Lipide, Peptide, Xenobiotika) zu gewährleisten, werden **energieabhängige Transportmechanismen** benötigt. Da ATP dabei die dominierende Energiequelle ist, bezeichnet man die zugehörigen Transportproteine als Transport-ATPasen. Hinsichtlich des Transportmechanismus können 4 Gruppen von Transport-ATPasen unterschieden werden: F-ATPasen, P-ATPasen, V-ATPasen und ABC-Transporter.

V-ATPasen

V-ATPasen lassen sich vor allem in den Membranen von intrazellulären **Vakuolen** (Hefe, Pflanzen), von **Lysosomen** und **Endosomen** (Eukaryonten) nachweisen. Sie sind dafür verantwortlich, dass in diesen subzellulären Kompartimenten Protonen angereichert werden. Die V-ATPase in der Plasmamembran von **Osteoklasten** sorgt u. a. dafür, dass diese Zellen Protonen sezernieren, was zum Umbau der anorganischen Grundsubstanz der Knochenmatrix beiträgt.

F-ATPasen

F-ATPasen kommen z. B. in der Mitochondrieninnenmembran (**F_0F_1-ATPase**) bzw. der Membran von Chloroplasten vor und spielen eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel (s. Kap. 10, S. 285). Die F_0F_1-ATPase der Mitochondrieninnenmembran verwendet in vivo die Energie eines Protonengradienten dazu, ADP in ATP umzuwandeln. Hierbei wird also kein ATP verbraucht, sondern **ATP wird generiert**! Die ATPase läuft quasi anders herum.

Tab. 20.**1 Vergleich von Transport-ATPasen**

	P-ATPasen	ABC-Transporter
Substrate	H^+, Ca^{2+}, K^+, Na^+	Peptide, Lipide, Xenobiotika
Konformationsänderung	phosphorylierungsabhängig	phosphorylierungsunabhängig
Beispiele (Lokalisation)	Na^+/K^+-ATPase (Zellmembran), SERCA (Sarkoplasmatisches Retikulum), H^+/K^+-ATPase (Belegzelle)	MDR1 (Zellmembran) MRP1 (Zellmembran) CFTR (Zellmembran)

P-ATPasen

Diese Membrantransporter werden P-ATPasen genannt, da sie während des Transportvorganges reversibel phosphoryliert werden (Tab. 20.**1**). Die Calciumpumpe (**SERCA**) des Sarkoplasmatischen Retikulums (SR), pumpt kontinuierlich Ca^{2+} gegen ein Konzentrationsgefälle aus dem Zytosol in das Lumen des SR und hält damit die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration niedrig (ca. 5×10^{-8} M).

SERCA besteht aus einer Polypeptidkette, die sich in 4 abgrenzbare Domänen faltet (Abb. 20.**9a**):

- **T-Domäne:** Die **T**ransmembrandomäne besteht aus 10 Helices und besitzt 2 hochaffine Bindungsstellen für Ca^{2+}-Ionen.
- **N-Domäne:** Die **N**ukleotid-bindende Domäne kann in einer bestimmten Konformation des Gesamtproteins ATP mit hoher Affinität binden und stellt damit eine wichtige Voraussetzung für die Proteinphosphorylierung dar.
- **P-Domäne:** Die **P**hosphorylierungsdomäne enthält einen exponierten Aspartatrest, der bei der ATP-Hydrolyse als Phosphatakzeptor fungiert. Diese Proteinphosphorylierung initiiert eine Konformationsänderung in der T-Domäne (K1→K2-Übergang), die das gebundene Ca^{2+} in das Lumen des Sarkoplasmatischen Retikulums freisetzt. Die Energie aus der ATP-Hydrolyse wird also mittelbar zur Freisetzung des zu transportierenden Ions verwendet.
- **A-Domäne:** Sie fungiert als unmittelbarer **A**uslöser der Konformationsänderung der T-Domäne. Sie überträgt gewissermaßen die Information der Aspartatphosphorylierung in der P-Domäne auf die T-Domäne.

Obwohl die Strukturen der verschiedenen P-ATPasen sich stark voneinander unterscheiden, arbeiten z. B. auch die **Na^+/K^+-ATPase** (Export von 3 Na^+, Import von 2 K^+) der Plasmamembran und die **H^+/K^+-ATPase** der Belegzellen in der Magenschleimhaut nach ähnlichen molekularen Wirkmechanismen. Allerdings handelt es sich bei diesen Enzymen um Antiporter, die Na^+ gegen K^+ bzw. Protonen gegen K^+ austauschen. In beiden Fällen werden alle beteiligten Ionen gegen ein bestehendes Konzentrationsgefälle transportiert.

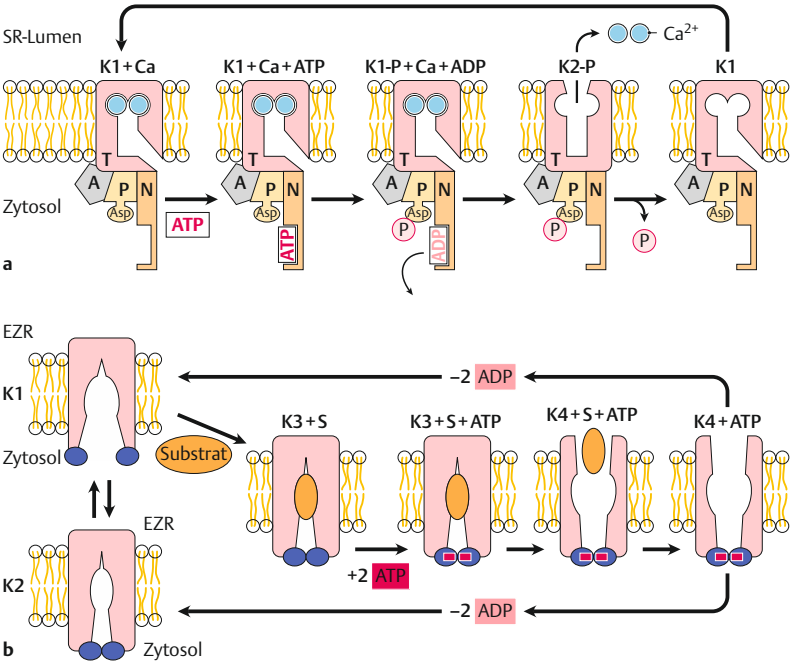


Abb. 20.**9 ATP-abhängige Membrantransporter. a** Ca^{2+}-ATPase des SR (SERCA): Zwei zytosolische Ca^{2+}-Ionen werden in der T-Domäne gebunden. Danach bindet ein ATP an der N-Domäne und wird anschließend hydrolysiert, wobei der abgespaltene Phosphatrest auf Asp351 der P-Domäne übertragen wird. Durch diese Proteinphosphorylierung wird in der T-Domäne eine Konformationsänderung induziert, die die gebundenen Ca^{2+}-Ionen ins Lumen des SR freisetzt. Danach wird Asp351 dephosphoryliert und die ursprüngliche Enzymkonformation wiederhergestellt. **b** Substratexport über ABC-Transporter: Auch ABC-Transporter wechseln zwischen unterschiedlichen Konformationen (K1 –K4), werden dabei aber nicht phosphoryliert. Die ATP-bindende Kassette ist blau dargestellt.

ABC-Transporter

ABC-Transporter repräsentieren eine strukturell sehr heterogene Multiproteinfamilie. Sie besitzen jedoch als gemeinsames Strukturmerkmal eine **ATP-Bindungskassette** (**A**TP-**b**inding **C**assette), die mit der membranspannenden Domäne des Transporters verbunden ist und ins Zytosol hineinreicht. Bestimmte ABC-Transporter katalysieren einen Import, andere einen Export von Substraten, wobei die Transportmechanismen in beiden Fällen sehr ähnlich sind. In Abb. 20.**9b** ist der Exportmechanismus schematisch dargestellt.

Zu Beginn des Transportzyklus sind weder ATP noch Substrat an den Transporter gebunden und dieser kann zwischen einer offenen (**K1**) und geschlossenen (**K2**) Konformation innerhalb der Membran hin und her wechseln. In beiden Konformationen (K1, K2) kann sich kein ATP an die ATP-Bindungskassette anlagern, da der substratfreie Transporter nur eine geringe Affinität zum ATP aufweist. Wenn sich jedoch zytosolisches Substrat an das Enzym bindet, kommt es zu einer Konformationsänderung, die die Transmembrandomäne schließt (**K3**) und damit die Affinität der ATP-Bindungskassette für ATP erhöht. Nun kann ATP binden, was die Transmembrandomäne des Proteins nach außen öffnet (**K4**), sodass Substrat nach extrazellulär freigegeben werden kann. In dieser Struktur wirkt der Transporter als **ATPase** und hydrolysiert das gebundene ATP, ohne dabei selbst phosphoryliert zu werden. Nach der Hydrolyse kehrt der Rezeptor in die Konformationen K1 bzw. K2 zurück, die miteinander im Gleichgewicht stehen. Dann kann ein neuer Transportzyklus beginnen.

Bei den ABC-Transportern wird also die Energie, die aus der ATP-Hydrolyse entsteht, zur Rückführung des Transporters in die aktive Ursprungskonformation verwendet.

20.2.4 Gekoppelte Transportsysteme

Neben den Transport-ATPasen gibt es noch andere Möglichkeiten, Substanzen gegen ein Konzentrationsgefälle über Biomembranen zu transportieren. So nutzen z. B. verschiedene Transportsysteme für Glucose, Ketonkörper und Aminosäuren die Energie, die in elektrochemischen Gradienten (z. B. Na^+) gespeichert ist, um einen Bergauftransport zu katalysieren.

Symporter

Wenn Na^+-Ionen von extrazellulär entlang ihres Konzentrationsgefälles durch Symporter ins Zytosol diffundieren, verringert sich der elektrochemische Na^+-Gradient, was einer Energiefreisetzung entspricht. Diese Energie kann dazu genutzt werden, ein anderes Molekül, z. B. Glucose, in die **gleiche Richtung** auch gegen ein Konzentrationsgefälle über die Membran zu transportieren. In diesem Fall spricht man von **Symport**. Entscheidend für alle Na^+-gekoppelten Symportsysteme in der Plasmamembran ist, dass der Na^+-Gradient über die Membran kontinuierlich aufrechterhalten wird. Das wird durch die Aktivität der **Na^+/K^+-ATPase** gewährleistet (Abb. 20.**10**). Wegen der Kopplung des Na^+-Glucose-Symports mit einer ATPase-Reaktion wird dieser Transportmechanismus auch als **sekundär energieabhängiger Transport** bezeichnet.

Der Na^+-getriebene Symport spielt für die Resorption von Nährstoffen im Magen-Darm-Trakt und für die Rückresorption filtrierter Metaboliten im Tubulussystem der Niere eine wichtige Rolle.

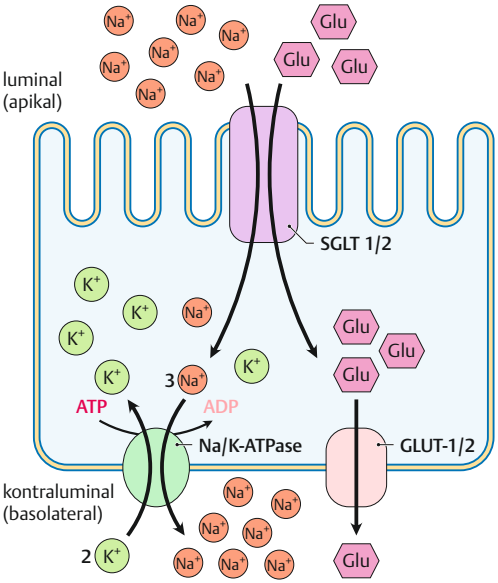


Abb. 20.**10 Glucosereabsorption in der Niere.** Über die SGLT 1/2-Transporter wird Glucose in einem Na^+-abhängigen Symport aus dem Primärharn ins Zytosol der Tubulusepithelzellen reabsorbiert. Der für diesen Symport erforderliche Na^+-Gradient wird durch die Na^+/K^+-ATPase aufrechterhalten, die in kontraluminalen (= basolateralen) Abschnitten der Plasmamembran lokalisiert ist. Die aufgenommene Glucose wird basolateral über einen GLUT in die interstitielle Flüssigkeit abgegeben.

Glucose wird aus dem **Darmlumen** über die Bürstensaummembran durch einen Na^+-getriebenen Symport ins Zytosol der Enterozyten aufgenommen (**S**odium-**Gl**ucose–**T**ransporter, **SGLT1**).

In der **Niere** werden 2 Isoformen von SGLT exprimiert (Abb. 20.**10**). In den glomerulusnahen Abschnitten des proximalen Tubulus kommt vor allem der **SGLT 2** vor, der als **1-Natrium-1-Glucose-Symporter** fungiert. Da in diesem Tubulusabschnitt die Glucosekonzentration im Primärharn noch relativ hoch ist (vergleichbar mit der Plasmakonzentration von 5 mM) reicht die Energie, die bei der Rückdiffusion von einem Na^+-Ion in die Tubuluszelle frei wird, aus, um ein Molekül Glucose zu reabsorbieren. Dadurch sinkt die Glucosekonzentration im Ultrafiltrat, sodass es energetisch schwieriger wird, Glucose aus dem Primärharn zu entfernen. Schließlich reicht die Energie, die bei der Rückdiffusion von einem Na^+ frei wird, nicht mehr aus, um ein Glucosemolekül zu transportieren, sodass jetzt 2 Na^+-Ionen für den Symport benötigt werden. Deshalb findet man in den glomerulusfernen Abschnitten des Tubulussystems überwiegend den **2-Natrium-1-Glucose-Symporter** (**SGLT 1**). Die SGLT-Transporter sollten nicht mit den GLUT-Transportern verwechselt werden.

Antiporter

Die Energie, die in Ionengradienten gespeichert ist, kann auch als Triebkraft für Antiporter verwendet werden. Hierbei werden die beiden gleichzeitig transportierten Ionenarten in **entgegengesetzte Richtungen** transportiert.

In den **Kardiomyozyten** trägt z. B. ein **Na^+/Ca^{2+}-Antiporter** dazu bei, die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration in der Diastole zu verringern. Dabei werden 3 Na^+-Ionen entlang des bestehenden elektrochemischen Gradienten über die Plasmamembran ins Zytosol transportiert, wobei das Transportprotein gewissermaßen als Ionenkanal fungiert. Im Gegenzug wird ein Ca^{2+}-Ion aus dem Zytoplasma in die extrazelluläre Flüssigkeit gepumpt (Gleichung 2), was einem Bergauftransport ($[Ca^{2+}]_{zytosol} = 5 \times 10^{-8}$ M vs. $[Ca^{2+}]_{extrazellulär} = 2{,}5 \times 10^{-3}$ M) entspricht.

$$3\ Na^+_{extra} + Ca^{2+}_{intra} \rightleftharpoons 3\ Na^+_{intra} + Ca^{2+}_{extra}\ (\mathbf{Na^+/Ca^{2+}\text{-Antiporter}}) \quad (2)$$

Der für diesen Antiport nötige Na^+-Gradient wird durch die **Na^+/K^+-ATPase** der Plasmamembran (Gleichung 3) aufrechterhalten.

$$3\ Na^+_{intra} + 2\ K^+_{extra} + ATP + H_2O \rightleftharpoons 3\ Na^+_{extra} + 2\ K^+_{intra} + ADP + P_i\ (\mathbf{Na^+/K^+\text{-ATPase}}) \quad (3)$$

Die stöchiometrische Ungleichheit zwischen Na^+ und Ca^{2+} (3 Na^+ vs. 1 Ca^{2+}) ist deshalb nötig, da der Na^+-Gradient über die Plasmamembran nur etwas mehr als eine Größenordnung ($[Na^+]_{zytosol} = 10$ mM vs. $[Na^+]_{extra} = 140$ mM) beträgt, während der Ca^{2+}-Gradient 4 – 5 Größenordnungen ausmacht. Die bei diesem Antiport auftretenden Ladungsunterschiede werden durch unabhängig transportierte Cl^--Ionen ausgeglichen (Cl^--Kanäle).

Im **Skelettmuskel** wird die Funktion des Na^+/Ca^{2+}-Antiporters weitgehend von der **Ca^{2+}-ATPase** der Plasmamembran übernommen.

20.3 Membranvermittelte Zell-Zell-Interaktion

Die Plasmamembranen von benachbarten Zellen mehrzelliger Organismen können direkt miteinander wechselwirken, um Substanzen und **Informationen** auszutauschen oder um einen parazellulären **Substratfluss** zu regulieren. Dafür werden von den wechselwirkenden Zellen spezielle Mikrostrukturen ausgebildet, was an die Expression spezifischer Membranproteine geknüpft ist.

20.3.1 Tight Junctions

Epithelzellen enthalten in ihren Plasmamembranen spezielle Proteine (**Occludine**, **Claudine**), die sich zu bandartigen hochmolekularen Komplexen zusammenlagern können und mit entsprechenden Strukturen von Nachbarzellen in Wechselwirkung treten. Diese Verbindungen werden Tight Junctions genannt (Abb. 20.**11**). Sie verschließen den Zellzwischenraum und bilden eine **Diffusionsbarriere**, die den parazellulären Fluss von Molekülen verhindert. Außerdem begrenzen Tight Junctions die Lateraldiffusion von Membrankomponenten (Proteine, Lipide), sodass die Plasmamembran strukturell und funktionell in einen apikalen (luminalen) und einen basalen (kontraluminalen) Bereich unterteilt wird. Durch die **gehemmte Lateraldiffusion** kann es also nur begrenzt zu einer Mischung von Struk-

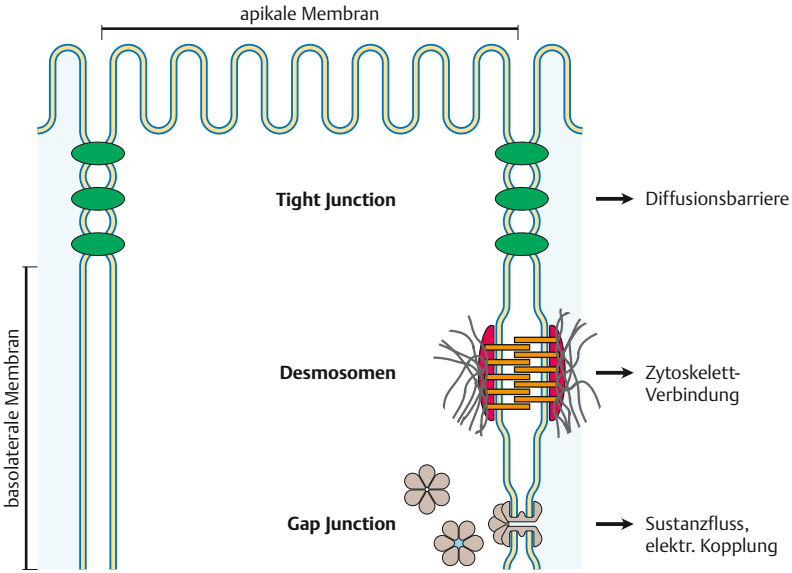


Abb. 20.**11** **Membran-Membran-Wechselwirkungen.** Schematische Struktur von Gap Junctions, Tight Junctions und Desmosomen.

turkomponenten von apikalen und basolateralen Membranbestandteilen kommen. Dies spiegelt sich u. a. auch darin wider, dass apikale und basolaterale Bereiche der Plasmamembran vieler Epithelzellen eine unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen (Zellpolarität). So wird u. a. durch Tight Junctions die Polarität von Epithelzellen aufrechterhalten.

20.3.2 Gap Junctions

Gap Junctions sind kanalbildende Proteinkomplexe, die das Zytosol benachbarter Zellen miteinander verbinden (Abb. 20.**11**). Dabei entsteht innerhalb der Plasmamembran benachbarter Zellen eine Struktur, die im Elektronenmikroskop als Lücke (gap) sichtbar wird. Gap Junctions werden aus 2 membranspannenden **Halbkanälen** gebildet, wobei jede Zelle einen Halbkanal beisteuert. Ein Halbkanal besteht aus 6 Transmembranproteinen (**Connexine**), die jeweils 4 membranspannende Domänen aufweisen. Gap Junctions ermöglichen die **Diffusion** von Substanzen zwischen benachbarten Zellen, wobei in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung der Halbkanäle ein gerichteter oder ungerichteter Transport möglich ist. Da über Gap Junctions im Gegensatz zu Ionenkanälen auch hydratisierte Ionen diffundieren können, fungieren sie auch als **elektrische**

Synapsen, die in Abwesenheit von Transmittern Erregungen weiterleiten können. Neben den Connexinen können auch **Pannexine** (funktionsverwandte Proteine mit unterschiedlicher Struktur) Gap Junctions ausbilden.

20.3.3 Desmosomen

Eine dritte Art der Membran-Membran-Interaktion wird durch Desmosomen vermittelt (Abb. 20.**11**). So bezeichnet man Membranstrukturen, die enge scheibenförmige Verbindungen zwischen benachbarten Zellen herstellen. Desmosomen bestehen aus 3 wesentlichen Komponenten:

- An der Innenseite der Plasmamembran finden sich plattenförmige Strukturen aus **Desmoplakin** (rot in Abb. 20.**11**).
- Diese Proteinplatte ist über **Intermediärfilamente** (z. B. Keratine) mit dem Zytoskelett verbunden (grau in Abb. 20.**11**).
- Durch die Desmoplakinplatte hindurch ragen **Cadherine** (Desmoglein und Desmocollin) in den Extrazellulärraum (braun in Abb. 20.**11**) und wechselwirken dort mit den Cadherinen einer benachbarten Zelle. Diese Wechselwirkung ist Ca^{2+}-abhängig und wird durch Ca^{2+}-Komplexbildner gestört.

Mithilfe von Desmosomen wird ein **fester Kontakt** zwischen den Zytoskeletten benachbarter Zellen hergestellt.

Als **Hemidesmosom** bezeichnet man desmosomartige Strukturen, die eine Zelle mit der Basalmembran verbinden.

20.4 Membranvesikel und Membransynthese

Der zelluläre Ex- bzw. Import gelöster Substanzen (Neurotransmitter) oder Partikel (Rezeptor-Ligand-Komplexe, Pathogene) kann durch Exozytose, Endozytose bzw. Pinozytose erfolgen. Dabei kommt es zur Verschmelzung von intrazellulären Vesikeln mit der Zellmembran (Export) oder zur Abschnürung von Membranbereichen. Diese Prozesse sind hoch komplex und erfordern vielfältig vernetzte Regulationsmechanismen.

20.4.1 Vesikulation und Membranverschmelzung

Vesikulation und Membranverschmelzung sind gegenläufige Prozesse, bei denen sich **Membranvesikel** von einer Muttermembran **abschnüren** (Vesikulation) oder mit dieser **fusionieren** (Verschmelzung). Bei vielen physiologischen und pathologischen Prozessen, wie intrazellulärer Transport von Proteinen und Signalmolekülen, Exo-, Endo- und Phagozytose, Zellteilung, Virusinfektion sowie Fertilisie-

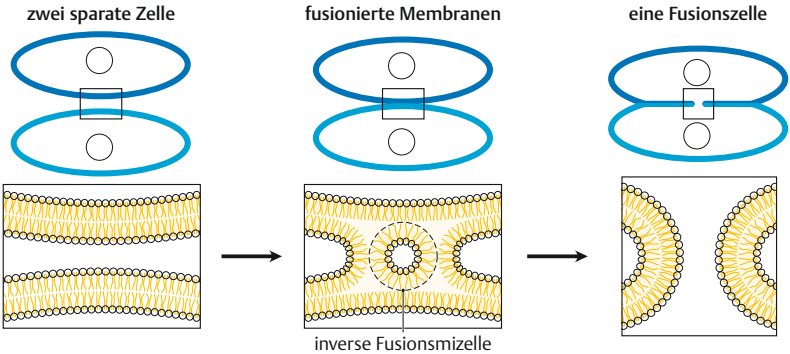


Abb. 20.**12 Membranfusion.** Die Bildung inverser Fusionsmizellen ist ein wichtiger Prozess bei der Verschmelzung von Lipiddoppelschichten. Ähnliche Mechanismen sind auch bei der Verschmelzung von intrazellulären Vesikeln mit der Plasmamembran bedeutsam.

rung (Verschmelzung von Eizelle und Spermium) spielen Vesikulation und Membranverschmelzung eine Rolle. Beide Prozesse verlaufen nach ähnlichen Mechanismen unter Bildung von **inversen Fusionsmizellen** (Abb. 20.**12**). Diese entstehen vor allem in Membranbereichen mit hoher Membranfluidität (Non-Raft-Lipide).

Eine Reihe von Membranproteinen (**Caveoline, Clathrine, Dynamine**) sind für die **Vesikulation** (Abschnürung intrazellulärer Vesikel) von großer Bedeutung. Ihre Aufgabe besteht vor allem darin, fusionsfähige Membranlipide in räumliche Nachbarschaft zueinander zu bringen, um damit die Umordnung des Lipidkompartiments zu ermöglichen.

Eine ähnliche Funktion haben die **SNARE-Proteine** (Membranproteine mit großen extrazellulären Domänen) bei der **Membranverschmelzung**. Durch die Wechselwirkung von v- (Vesikelmembran) und t-SNAREs (Akzeptormembran) werden beide Membranen aneinander fixiert, sodass es zu einem direkten Kontakt der hydrophilen Kopfgruppen der Membranlipide kommt. Durch die Wechselwirkung der hydrophoben extrazellulären SNARE-Domänen wird weiterhin Wasser aus dem Kontaktbereich der Membranlipide verdrängt, was die Bildung inverser Fusionsmizellen und damit die Membranfusion begünstigt.

20.4.2 Intrazellulärer Transport von Membranvesikeln

Membranvesikel dienen dem Transport von **Proteinen** und von **Signalmolekülen** (Hormone, Transmitter), die intrazellulär synthetisiert werden und dann nach extrazellulär abgegeben werden müssen. Die Transportmoleküle werden dazu in Membranvesikel verpackt, die sich aus dem **Endoplasmatischen Retikulum** bzw. dem **Golgi-Apparat** abschnüren. Diese Transportvesikel werden anschlie-

ßend entlang der **Mikrotubuli** durch die Zelle transportiert, verschmelzen mit der Plasmamembran und geben den Vesikelinhalt nach extrazellulär ab. Alternativ können sie auch mit der Membran intrazellulärer Organellen (z. B. **Lysosomen**) verschmelzen. Über diesen Weg erhalten z. B. die Lysosomen ihre hydrolytischen Enzyme, die für ihre Funktion unerlässlich sind.

Für den Transport müssen die Membranvesikel zunächst über **Adaptorproteine** an **Motorproteine** (Dynein, Kinesin) gebunden werden. Dynein und Kinesin sind kontraktile Eiweiße, die ähnlich wie Myosin bei der Hydrolyse von ATP eine Konformationsänderung durchmachen und sich dadurch an den Mikrotubuli (s. Kap. 5, S. 124) entlang bewegen. Das gebundene Membranvesikel folgt dieser Bewegung. Die Richtung des Vesikeltransports ist **unidirektional** und abhängig von der Art des Motorproteins:

- An **Kinesin** gebundene Vesikel bewegen sich nur in Richtung des **Pluspols** des Mikrotubulussystems, der sich in der Zellperipherie, häufig an der Plasmamembran, befindet.
- An **Dynein** gebundene Membranvesikel werden zum **Minuspol** des Mikrotubulussystems transportiert, der meist in Kernnähe zu finden ist.

20.4.3 Synthese von Biomembranen (Membranogenese)

Die Synthese von Biomembranen erfolgt am **Endoplasmatischen Retikulum** (ER). Durch den Einbau neuer Membranbestandteile (Lipide, Proteine) in die bestehende Membran wird das ER zunächst erweitert. Danach kommt es zur Abschnürung von Membranvesikeln, die zu ihrem Bestimmungsort (z. B. Plasmamembran, Lysosomen) transportiert werden und dort mit der Muttermembran fusionieren. In diesem Sinne stellt die Membranogenese keine echte De-novo-Synthese dar, sondern kann als Erweiterung bestehender Membranstrukturen angesehen werden.

Synthese der Membranlipide. Die Membranlipide werden am **glatten ER** (gER) synthetisiert. Dabei sind die verschiedenen Lipid-synthetisierenden Enzymkomplexe auf verschiedenen Seiten der gER-Membran lokalisiert. Dies führt dazu, dass die beiden Halbschichten eines neu synthetisierten Membranfragments eine andere Lipidzusammensetzung aufweisen als die reife Membran.

Sphingomyelin. Die Enzyme zur Synthese des Sphingomyelins sind auf der **luminalen Seite** der gER lokalisiert, wodurch Sphingomyelin vorwiegend in der inneren Halbschicht der Transportvesikel erscheint. Nach Verschmelzung der Vesikel mit der Plasmamembran finden sich diese Membranlipide vor allem in der äußeren Halbschicht wieder (Abb. 20.**13a**), was der bevorzugten Lokalisation dieses Membranlipids entspricht. Ein kleiner Teil des Sphingomyelins wird durch eine Flippase in die innere Halbschicht transloziert.

Glycerophospholipide. Im Gegensatz zum Sphingomyelin sind die Enzyme zur Synthese der Glycerophospholipide (Glycerophosphatide) überwiegend an der **zytoplasmatischen Seite** des gER zu finden. Damit werden Glycerophospholipide bevorzugt in die zytosolische Halbschicht der gER-Membran integriert und kommen demzufolge in den Transportvesikeln in der äußeren Halbschicht vor. Bei der Fusion der Transportvesikel mit der Plasmamembran wird diese Halbschicht zur inneren Halbschicht der Plasmamembran. Da **Phosphatidylcholin** ähnlich wie das Sphingomyelin jedoch ein wesentlicher Bestandteil der äußeren Halbschicht der Plasmamembran ist, muss es durch eine Floppase in die äußere Halbschicht transportiert werden.

Synthese der Membranproteine. Die Membranproteine werden überwiegend am **rauen ER** (rER) synthetisiert, in die Lipiddoppelschicht integriert und dann in Form von Transportvesikeln zu ihrem Bestimmungsort transportiert. Dabei bleiben die zytosolischen Anteile der Membranproteine immer dem Zytosol zugewandt, während die Proteinanteile, die bei der Synthese ins Lumen des rER hineinragen, nach der Membranfusion extrazellulär liegen (Abb. 20.**13b**).

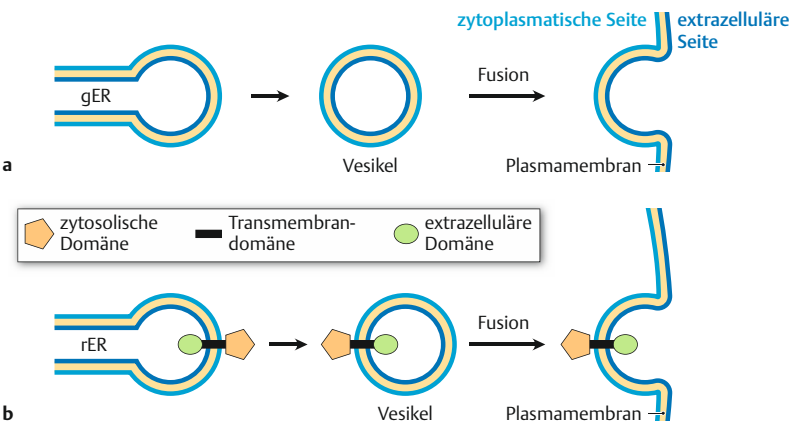


Abb. 20.**13 Lokalisation der Membranhalbschichten bei der Membranogenese. a** Bei der Abschnürung von Membranvesikeln aus dem ER und bei deren Verschmelzung mit der Plasmamembran bleibt die zytosolische Halbschicht der Membran immer dem Zytosol zugewandt. Die luminale Halbschicht des Vesikels wird bei der Verschmelzung zur extrazellulären Halbschicht. **b** Die zytosolische Domäne von Membranproteinen bleibt bei der Membranogenese immer im Zytosol lokalisiert. Die extrazelluläre Domäne zeigt bei der Membranogenese ins Lumen des rER.

21 Signaltransduktion

Gerhard Püschel

Damit spezialisierte Zellen in Geweben und Organen ihre Funktionen koordinieren können, müssen sie **Informationen** austauschen. Dies kann durch direkte funktionelle Kopplung von Zellen über signalleitende Zellkontakte geschehen, z. B. über Gap Junctions, oder es sind **Signalsubstanzen** beteiligt, die von der signalgebenden Zelle produziert werden und die Funktionen der signalempfangenden Zelle beeinflussen. Dazu müssen die Signalsubstanzen zuerst von Empfängermolekülen, den **Rezeptoren**, erkannt werden. Diese formen dann das empfangene Signal in eine zelluläre Antwort um.

Rezeptoren sind spezialisierte Proteine. Jeder Rezeptor hat eine Bindestelle für Signalsubstanzen, die **Ligandenbindungsdomäne**, und einen Bereich, der für die Signalweiterleitung und -umwandlung zuständig ist, die **Signaltransduktionsdomäne**. Rezeptoren, die auf der Oberfläche der Zielzellen lokalisiert sind, sodass die Signalmoleküle von außen die Zellfunktion beeinflussen können, nennt man **Ektorezeptoren**. **Intrazelluläre Rezeptoren** liegen im Inneren der Zelle und die zugehörigen Signalsubstanzen müssen häufig über spezialisierte Transportsysteme in die Zellen aufgenommen werden.

Diese beiden großen Rezeptorfamilien können nach dem Mechanismus der Signalweiterleitung weiter unterteilt werden in:

- **Ektorezeptoren**
  - Liganden-modulierte Ionenkanäle
  - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
  - Rezeptorenzyme
  - Enzym-gekoppelte Rezeptoren
  - Zelladhäsionsrezeptoren
  - plattformbildende Rezeptoren
- **Intrazelluläre Rezeptoren**
  - nukleäre Rezeptoren
  - Liganden-modulierte Enzyme

21.1 Ektorezeptoren

Bei allen Ektorezeptoren ist die Ligandenbindungsstelle von extrazellulär direkt zugänglich und der Ligand beeinflusst die Zellfunktion, ohne selber in die Zelle aufgenommen zu werden. Alle Ektorezeptoren verfügen über mindestens eine Domäne, die die Plasmamembran durchspannt (**Transmembrandomäne**) und – mit Ausnahme der Liganden-gesteuerten Ionenkanäle – über eine intrazelluläre **Signaltransduktionsdomäne**. Über die Signaltransduktionsdomäne werden unterschiedliche intrazelluläre Signalketten aktiviert, die ihrerseits zelluläre Funktionen steuern.

21.1.1 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle

Liganden-gesteuerte Ionenkanäle sind ionenselektive Kanalproteine, deren Öffnungswahrscheinlichkeit verändert wird, sobald ein Ligand bindet. Sie sorgen vor allem für die **synaptische Signalweiterleitung** im Nervensystem und an der motorischen Endplatte. Wichtige Vertreter sind der nicotinische Acetylcholin-Rezeptor und der $GABA_A$-Rezeptor.

Acetylcholin-Rezeptor. Dieser **Kationenkanal** ist aus 5 Untereinheiten aufgebaut, deren Transmembranhelices eine Pore bilden. Die Helices sind variabel zueinander angeordnet. Ohne Bindung von Acetylcholin an den Rezeptor ist eine Anordnung der Helices am wahrscheinlichsten, bei der sie einen hydrophoben Ring bilden, der für Ionen undurchlässig ist. Verdrehen sich die Helices zueinander, öffnet sich die Pore für Kationen (Abb. 21.**1**). Die Bindung von Acetylcholin erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Helices diese „offene" Anordnung annehmen. Aufgrund des elektrochemischen Gradienten führt die Ligandenbindung vorwiegend zu einem **Natrium-Einstrom** und dadurch zu einer **Depolarisation** der Zellen.

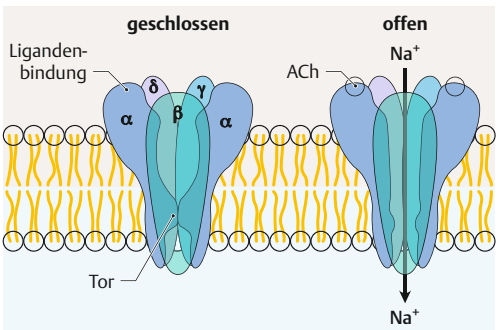


Abb. 21.**1 Der nicotinische Acetylcholin-Rezeptor als Beispiel eines Liganden-modulierten Ionenkanals.** Einzelheiten s. Text.

$GABA_A$-Rezeptor. Diese Liganden-gesteuerten **Chloridkanäle** kommen in inhibitorischen Synapsen im Gehirn vor. Der Ligand, **γ-Aminobuttersäure** (**GABA**), erhöht die Chloridleitfähigkeit und führt zu einer **Hyperpolarisation** der Zielzelle.

$GABA_A$-Rezeptoren sind die Zielstruktur von **Barbituraten** (Narkotika/Schlafmittel) und **Benzodiazepinen** (Beruhigungsmittel). Diese Pharmaka sind allosterische Regulatoren der Kanalaktivität und verschieben die Dosis-Wirkungs-Kurve für GABA zu niedrigeren Konzentrationen. ■

21.1.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Rezeptoren, die an heterotrimere G-Proteine gekoppelt sind, stellen die größte Gruppe der Ektorezeptoren dar. Nach Bindung von Agonisten wirken diese Rezeptoren als **Guanin-Nukleotid-Austauschfaktoren** für eine große Gruppe unterschiedlicher heterotrimerer G-Proteine. Die G-Proteine ihrerseits dienen in der GTP-gebundenen Form als **Regulatoren von Effektorproteinen**. Diese sind entweder Enzyme, die intrazelluläre zweite Boten (Second Messenger) bilden, oder Ionenkanäle oder Guanin-Nukleotid-Austauschfaktoren, die weitere Schalterproteine aktivieren.

Die mit Abstand größte Gruppe von Ektorezeptoren sind die sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Zu dieser Familie gehören:

- Rezeptoren für eine Reihe lokal und systemisch wirkender **Signalsubstanzen**,
- die **Photorezeptoren** (Opsin) sowie
- Rezeptoren, die an der **Geruchswahrnehmung** oder am **Geschmackssinn** beteiligt sind.

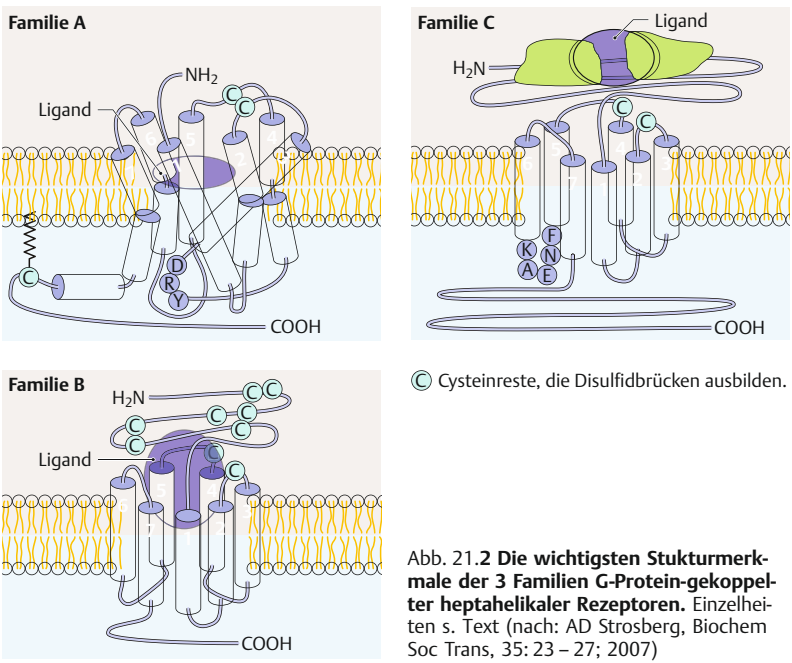
Alle Rezeptoren dieser Familie bestehen aus einer Proteinkette, die die Plasmamembran mit 7 Transmembranhelices durchspannt (**heptahelikale Rezeptoren**). Dazwischen liegen 3 extrazelluläre und 3 intrazelluläre Schleifen. Die N-terminale Domäne liegt extrazellulär, die C-terminale Domäne intrazellulär. Einige Rezeptoren bilden Homo- oder Heterodimere aus. Als gemeinsames Grundprinzip verbindet diese Rezeptoren, dass die Agonisten-besetzten Rezeptoren als **Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor** für ein nachgeschaltetes heterotrimeres G-Protein wirken, das dadurch aus der inaktiven GDP-gebundenen Form in die aktive GTP-gebundende Form überführt wird. Die aktive Form des G-Proteins moduliert dann die Aktivität eines **Effektorproteins**.

Einteilung der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren kann man einerseits entsprechend ihrer **G-Protein-Spezifität**, andererseits anhand **struktureller Merkmale** der Rezeptoren selbst wie folgt einteilen (Abb. 21.**2**):

Familie-A-Rezeptoren. Sie haben eine relativ kurze N-terminale Domäne. Die erste und zweite extrazelluläre Schleife sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Eine konservierte Sequenz unmittelbar hinter der 3. Transmembrandomäne, das **DRY-Motiv**, ist für die Agonisten-abhängige Aktivierung der G-Proteine essenziell. Die Ligandenbindungsdomäne liegt in einer Tasche zwischen den Transmembranhelices. Die C-terminale Domäne ist über einen Palmitatanker in der Plasmamembran verankert. Typische Vertreter dieser Familie sind:

- das Opsin,
- die Catecholamin-Rezeptoren,
- die Prostanoid-Rezeptoren,
- der Thyrotropin-Rezeptor sowie
- Rezeptoren für eine Reihe kleiner Peptide.



Ⓒ Cysteinreste, die Disulfidbrücken ausbilden.

Abb. 21.**2 Die wichtigsten Stukturmerkmale der 3 Familien G-Protein-gekoppelter heptahelikaler Rezeptoren.** Einzelheiten s. Text (nach: AD Strosberg, Biochem Soc Trans, 35: 23 – 27; 2007)

Familie-B-Rezeptoren. Sie sind der Familie A sehr ähnlich, haben aber eine etwas größere N-terminale Domäne, die in ihrer Struktur durch eine Reihe von Disulfidbrücken stabilisiert wird. Die konservierten Sequenzmotive und der Palmitatanker der Familie A fehlen. Wichtige Vertreter dieser Familie sind:

- Rezeptoren für Glucagon und verwandte Peptidhormone,
- der Parathormon-Rezeptor und
- der Calcitonin-Rezeptor.

Familie-C-Rezeptoren. Ihre N-terminale Domäne ist sehr groß und bei den meisten Mitgliedern dieser Familie für die Ligandenbindung zuständig. Zu dieser Familie gehören unter anderem:

- die metabotropen Glutamat- und GABA-Rezeptoren,
- der Calcium-Sensing-Rezeptor und
- die Geschmacksrezeptoren für Umami und süß.

Als Besonderheit wird im **Opsin-Rezeptor** der Ligand, das all-trans-Retinal, über eine Schiff-Base **kovalent** an ein Arginin in der 7. Transmembrandomäne gebunden.

Für **Geschmacksrezeptoren** ist eindeutig gezeigt worden, dass die **Heterodimerbildung** von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren funktionell relevant ist. Das Heterodimer aus T1R1 und T1R3 ist der funktionelle Rezeptor für die Geschmackseigenschaft Umami, das Heterodimer aus T1R2 und T1R3 ist der Süßrezeptor.

Einteilung der heterotrimeren G-Proteine

Die heterotrimeren G-Proteine bestehen aus einer **α-Untereinheit**, die die GTPase-Aktivität beherbergt, einer **β-** und einer **γ-Untereinheit**.

Die α-Untereinheit ist mit einem Myristinsäureanker in der Plasmamembran verankert, die γ-Untereinheit mit einem Prenylrest. Die α- und β-Untereinheit interagieren mit dem Agonisten-besetzten Rezeptor, woraufhin in der α-Untereinheit GDP gegen GTP ausgetauscht wird. In der GTP-gebundenen, aktiven Form dissoziiert sie von der β,γ-Untereinheit ab und kann die Aktivität von Effektorproteinen modulieren. Traditionell werden die heterotrimeren G-Proteine entsprechend der Wirkung der aktivierten α-Untereinheit auf die jeweilige Zielstruktur eingeteilt (Tab. 21.**1**):

Auch die β,γ-Untereinheit der G-Proteine kann die Aktivität von Effektorproteinen modulieren, z. B. bestimmte Isoformen der PLCβ. β- und γ-Untereinheiten findet man in verschiedenen Isoformen.

Bei der Charakterisierung der **α-Untereinheiten** der G-Proteine sind zwei bakterielle Toxine von großem Nutzen gewesen, das Cholera-Toxin und das Pertussis-Toxin, das vom Keuchhustenerreger gebildet wird. Beide Toxine führen zur ADP-Ribosylierung von Proteinen.

Tab. 21.**1 Einteilung der heterotrimeren G-Proteine**

Gruppe	α-Untereinheit	Wirkung auf Effektorprotein	typische Rezeptoren	Gewebe
G_s	α_s	Aktivierung der Adenylatcyclase	β-adrenerger Rezeptor, Glucagon-Rezeptor	ubiquitär
	α_{olf}	Aktivierung der Adenylatcyclase	olfaktorische Rezeptoren	Riechepithel
Gi	$\alpha_{i\ 1,2,3}$	Hemmung der Adenylatcyclase, Aktivierung von Kaliumkanälen	α_2-adrenerger Rezeptor, M_2-muskarinischer Acetylcholin-Rezeptor	ubiquitär
	α_t (Transducin)	Aktivierung cGMP-spezifische Phosphodiesterase	Opsin	Retina
	α_g (Gustducin)	Aktivierung cNMP-spezifische Phosphodiesterase	Geschmacksrezeptoren	Geschmacksknospen
Gq	α_q, α_{11}, α_{14}, α_{15}, α_{16}	Aktivierung Phospholipase Cβ (PLCβ)	α_1-adrenerger Rezeptor, Angiotensin-Rezeptor	ubiquitär
G12	α_{12}, α_{13}	Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor für Rho-GTPasen	Thromboxan-Rezeptor	ubiquitär

- Das **Cholera-Toxin** katalysiert die ADP-Ribosylierung von **$G\alpha_s$** aus NAD^+ und hemmt dadurch die GTPase-Aktivität. $G\alpha_s$ verbleibt so permanent im GTP-gebundenen Zustand und ist daueraktiv.
- Das **Pertussis-Toxin** katalysiert die ADP-Ribosylierung von **$G\alpha_i$**. Derart modifiziert kann der Austausch von GDP gegen GTP nicht mehr katalysiert werden, das Protein verbleibt dauerhaft in der inaktiven, GDP-gebundenen Form.

Beide Toxine führen zu einem dauerhaft erhöhten cAMP-Spiegel (s. u.).

Grundprinzipien der Signalleitung bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren

Inaktiver Grundzustand. Im inaktiven Grundzustand liegt der Rezeptor in einer Konformation vor, die eine Interaktion als Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor mit dem G-Protein nicht erlaubt. Die 3 Untereinheiten des heterotrimeren G-Proteins sind miteinander assoziiert und an die α-Untereinheit ist GDP gebunden (Abb. 21.**3**).

Signalanschaltung. Sie beginnt mit der Bindung des Agonisten an den Rezeptor, wodurch sich die relative Position der Transmembranhelices zueinander ändert.

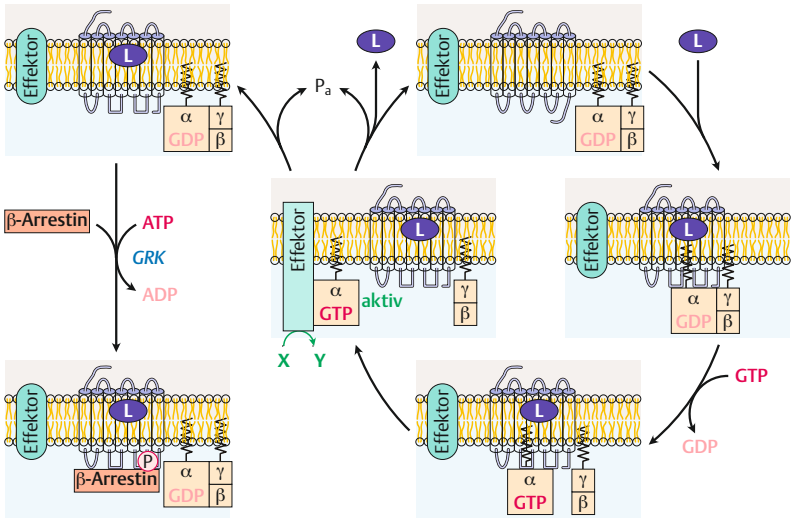


Abb. 21.**3 Signalan- und -abschaltung bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.** Einzelheiten s. Text. GRK = G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Kinase.

Diese Konformationsänderung wird auf die intrazellulären Domänen des Rezeptorproteins übertragen, sodass sie mit dem G-Protein interagieren können. Dadurch wird der Austausch von GDP gegen GTP an der α-Untereinheit des G-Proteins katalysiert und die α-Untereinheit trennt sich vom β/γ-Komplex. In der GTP-Form ist die α-Untereinheit aktiv und kann die Funktion von **Effektorproteinen** modulieren. Diese Effektorproteine können Enzyme sein, die sogenannte zweite Boten (**Second Messenger**) synthetisieren oder abbauen, oder es handelt sich um Ionenkanäle, deren Leitfähigkeit verändert wird.

Signalabschaltung. Der Ligand wird entweder spontan oder enzymvermittelt (s. u.) vom Rezeptor entfernt. Dieser kann nicht länger als Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor wirken. Durch die **intrinsische GTPase-Aktivität** spaltet die α-Untereinheit GTP zu GDP. In der GDP-gebundenen Form ist die α-Untereinheit inaktiv und kann die Aktivität des Effektorproteins nicht länger beeinflussen. Sie reassoziiert mit dem β/γ-Komplex. Damit ist der Grundzustand wieder erreicht.

Die intrinsische GTPase-Aktivität der α-Untereinheiten ist sehr gering. In vivo wird sie durch GTPase-aktivierende Proteine erhöht. Im Falle der heterotrimeren G-Proteine sind das sogenannte **RGS-Proteine**, bei G_s-gekoppelten Rezeptoren ist dies eine G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase (GRK, s. u.).

Die Bildung des Rezeptor-Liganden-Komplexes ist eine **Gleichgewichtsreaktion**, die dem Massenwirkungsgesetz folgt. Da sich die lokale Konzentration des Rezeptors in der Regel nicht schnell ändert, ist das Verhältnis von unbesetztem Rezeptor und Rezeptor-Liganden-Komplex im Wesentlichen von der **lokalen Ligandenkonzentration** abhängig. Wird der Ligand lokal freigesetzt, kann er mit der Zeit durch Diffusion aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Die Abnahme der Ligandenkonzentration kann auch durch Enzyme, die den Liganden abbauen (z. B. Acetylcholinesterase), oder durch Aufnahme in die Zellen beschleunigt werden (Beispiel Catecholamine). Eine Hemmung dieser Eliminationsprozesse führt zur Signalverstärkung. Pharmakologisch wird dies z. B. mit dem Wirkstoff **Neostigmin** genutzt. Es handelt sich um ein indirektes Parasympathomimetikum, das als Acetylcholin-Esterase-Hemmer wirkt. Analog wird die Wirkung von Catecholaminen durch indirekte Sympathomimetika wie Kokain verstärkt, die die Wiederaufnahme der Catecholamine hemmen.

Homologe Desensitisierung. In einigen Fällen kann der Agonist nicht effizient vom Rezeptor entfernt werden, oder es werden dauernd neue Agonistenmoleküle nachgeliefert. Um in solchen Situationen eine Dauer- oder Überstimulation zu vermeiden, gibt es einen zusätzlichen Abschaltmechanismus, die homologe Desensitisierung: **G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen** (**GRK**) phosphorylieren den Liganden-besetzten Rezeptor (Abb. 21.**3**). Dadurch wird die Interaktion zwischen dem Rezeptor und dem Protein **β-Arrestin** stabilisiert, das von Agonisten-besetzten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren aus dem Zytosol an die Plasmamembran rekrutiert wird. An β-Arrestin gebunden kann der Rezeptor auch im Liganden-besetzten Zustand nicht mit dem G-Protein interagieren, er ist desensitiert, die Signalkette ist unterbrochen.

Von der homologen Desensitisierung ist die **heterologe Desensitisierung** zu unterscheiden. Hierbei wird die Signalkette eines Rezeptors durch Aktivierung der Signalkette eines anderen Rezeptors unterbrochen, unabhängig davon, ob der desensitisierte Rezeptor mit einem Liganden besetzt ist oder nicht. Beispielsweise können einige Rezeptorproteine durch Second-Messenger-abhängige Kinasen phosphoryliert und dadurch von ihrer intrazellulären Signalkette entkoppelt werden.

Resensitisierung. β-Arrestin interagiert auch mit Proteinen, die den β-Arrestin-Rezeptor-Komplex vollständig endozytieren. Im Endosom wird der Rezeptor vom Liganden getrennt und durch Phosphatasen dephosphoryliert. Anschließend wird er zur Plasmamembran zurücktransportiert. Diesen Vorgang nennt man Resensitisierung. Alternativ kann der Rezeptor auch lysosomal abgebaut werden. Dann erfolgt eine Resensitisierung erst nach Neusynthese des Rezeptorproteins, die Zelle ist länger gegenüber dem Signal refraktär.

Je nach System tragen die verschiedenen Mechanismen in unterschiedlichem Umfang zur Signalabschaltung bei. So wird z. B. beim **muskarinischen Acetylcholin-Rezeptor** das Signal praktisch ausschließlich durch die schnelle und effiziente Entfernung des Liganden (Abbau von Acetylcholin durch die Cholinesterase) vom Rezeptor abgeschaltet, während beim **Sehvorgang**, bei dem der Ligand, das all-

trans-Retinal, im Rhodopsin kovalent an den Rezeptor Opsin gebunden ist, das Signal über eine β-Arrestin-vermittelte Desensitisierung abgeschaltet wird.

Das Adenylatcyclase-System

Adenylatcyclase-Funktion. Adenylatcyclasen bilden aus ATP den Second Messenger **cAMP**. G_s-gekoppelte Rezeptoren **s**timulieren, G_i-gekoppelte Rezeptoren **i**nhibieren die Adenylatcyclasen. Sowohl die Daueraktivierung von G_s durch Cholera-Toxin als auch die Inaktivierung von G_i durch Pertussis-Toxin führen daher zu einem Rezeptor-unabhängigen, pathologischen Anstieg des cAMP-Spiegels (Abb. 21.**4**).

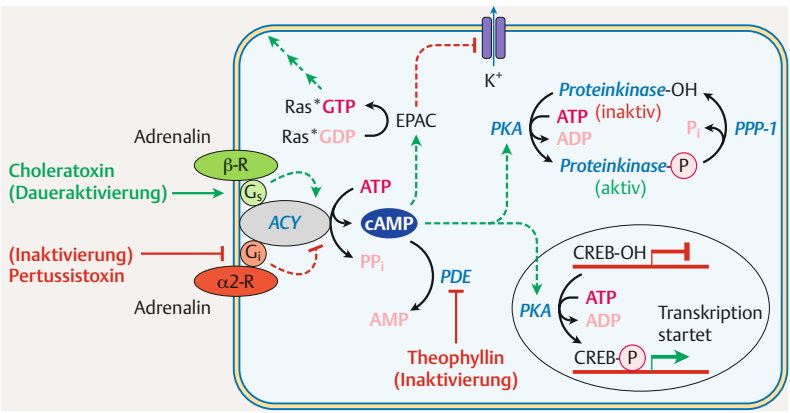


Abb. 21.**4 Das Adenylatcyclase-System: Signaltransduktion durch G_s- und G_i-gekoppelte Rezeptoren.** Einzelheiten s. Text. α2-R = α2-Rezeptor; β-R = β-Rezeptor; ACY = Adenylatcyclase; EPAC = Exchange Protein activated by cAMP; PDE = Phosphodiesterase; PKA = Proteinkinase A; PPP-1 = Proteinphosphatase-1.

21

cAMP-Funktion. cAMP aktiviert allosterisch die **Proteinkinase A** (**PKA**), eine Serin-/Threonin-Kinase, die in Abwesenheit von cAMP als inaktives Heterotetramer aus 2 katalytischen und 2 regulatorischen Untereinheiten vorliegt.

Unabhängig von PKA kann cAMP zelluläre Funktionen auch über sogenannte **EPACs** (**E**xchange **P**roteins **a**ctivated by **c**AMP) beeinflussen. Hierbei handelt es sich um **Guanin-Nukleotid-Austauschfaktoren**, die über eine Aktivierung von **Ras-G-Proteinen** wirken. Sie können z. B.

- die Integrin-vermittelte Zelladhäsion induzieren,
- die Cadherin-vermittelte Barrierefunktion von Endothelien erhöhen oder
- die Ausbildung von Gap Junctions in Herzmuskelzellen fördern.

Ferner ist EPAC offensichtlich über eine direkte Regulation des Kalium-Leckstrom-Kanals in β-Zellen an der cAMP-vermittelten Steigerung der Insulinfreisetzung beteiligt (s. S. 579).

PKA-Funktion. In Anwesenheit von cAMP dissoziieren die katalytischen Untereinheiten von den regulatorischen Untereinheiten ab (Abb. 21.**5**). Die **katalytischen Untereinheiten** phosphorylieren die Substratproteine an einer Konsensussequenz (RRXS/T gefolgt von einer hydrophoben Aminosäure), wodurch die Aktivität dieser Proteine verändert wird. Häufig werden durch die PKA auch weitere Proteinkinasen durch Phosphorylierung aktiviert, diese Zwischenschritte vor der eigentlichen Zielprotein-Aktivierung sorgen für eine Verstärkung des Signals (Proteinkinase-Kaskade; s. z. B. Glykogenstoffwechsel, S. 203).

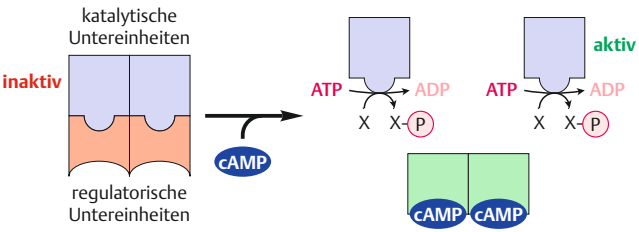


Abb. 21.**5 cAMP-abhängige Regulation der PKA-Aktivität.** Bindung von cAMP an die regulatorischen Untereinheiten bewirkt die Dissoziation des PKA-Tetramers. Die katalytischen Untereinheiten phosphorylieren dann ihre Substratproteine.

Nach Aktivierung von G_s-gekoppelten Rezeptoren wird durch die Proteinkinase A z. B. der **Transkriptionsfaktor CREB** (cAMP-responsive-Element-binding-Protein) phosphoryliert. Dadurch wird die Transkription bestimmter Zielgene induziert (s. z. B. im Kohlenhydratstoffwechsel; Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase). Endet die Aktivierung des G_s-gekoppelten Rezeptors, werden die Proteinphosphorylierungen durch **Proteinphosphatasen** rückgängig gemacht und cAMP wird durch **Phosphodiesterasen** abgebaut. Letztere können pharmakologisch z. B. durch **Theophyllin** gehemmt und dadurch der cAMP-Spiegel nach Stimulation eines G_s-gekoppelten Rezeptors erhöht werden.

Bei **Asthma bronchiale** ist die glatte Muskulatur der Bronchien übermäßig kontrahiert. Der G_s-gekoppelte β-adrenerge Rezeptor wirkt hier einer Kontraktion entgegen. Durch seine Aktivierung wird die Myosin-leichte-Ketten-Kinase cAMP-abhängig gehemmt. Dies macht man sich bei der Asthmatherapie zunutze, indem man ihn durch β2-Sympathomimetika wie Salbutamol stimuliert. Eine zusätzliche Hemmung der Phosphodiesterase, z. B. durch Theophyllin, verstärkt die Muskelrelaxation, weil cAMP langsamer abgebaut wird.

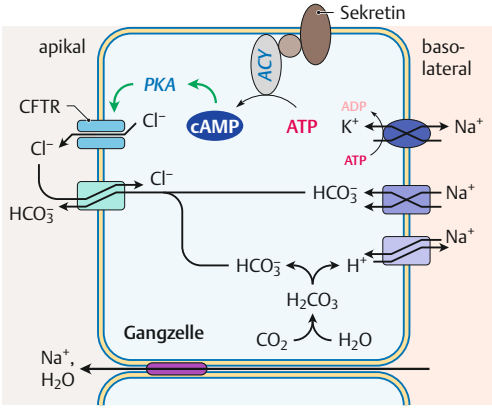


Abb. 21.**6 Mukoviszidose.** cAMP-abhängige Regulation der Bicarbonat- und Wassersekretion in den Gangzellen des Pankreas. Einzelheiten s. Text. ACY = Adenylatcyclase; CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; PKA = Proteinkinase A.

Die **Mukoviszidose** oder **Zystische Fibrose** ist eine der häufigsten monogen vererbten Erkrankungen (Abb. 21.**6**). Eine wichtige Zielstruktur der Proteinkinase A spielt dabei eine große Rolle. Es handelt sich um den Chloridkanal **CFTR** (**C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane Conductance **R**egulator), der u. a. in der apikalen Membran der Gangzellen des exokrinen Pankreas liegt. Die Stimulation des G_s-gekoppelten Sekretin-Rezeptors führt zu einer PKA-abhängigen Phosphorylierung des Chloridkanals und erhöht dadurch seine Chlorid-Leitfähigkeit. Chlorid strömt, dem elektrochemischen Gradienten folgend, in den Gang. Natrium und Wasser folgen parazellulär. Ist die Funktion des Proteins nicht gegeben, ist der Chlorid- und damit der Bicarbonat-, Natrium- und Wasserausstrom gestört und es kommt zur Eindickung des Pankreassekrets (Mukoviszidose). Die zähen Sekrete verstopfen die Ausführungsgänge und es entstehen Zysten, die vernarben (zystische Fibrose).

Über denselben Mechanismus führt im Darmepithel ein dauerhafter cAMP-Anstieg durch das **Cholera-Toxin** und eine dadurch bedingte unkontrollierte Öffnung des CFTR zu den für **Cholera** typischen reiswasserartigen Durchfällen mit massivem Flüssigkeitsverlust (Abb. 21.**7**). ■

21

Das Phospholipase-Cβ-System

Nach Aktivierung durch G_q-gekoppelte Rezeptoren spaltet die Phospholipase Cβ (PLCβ) das in der Plasmamembran in geringer Konzentration vorkommende Phospholipid Phosphatidylinositol-bisphosphat (**PIP_2**) in Inositol-trisphosphat (**$InsP_3$**) und Diacylglycerol (**DAG**) (Abb. 21.**8**). Durch die beiden Second Messenger werden unterschiedliche intrazelluläre Signalketten angeschaltet.

InsP3 und Calcium-Wirkung. $InsP_3$ öffnet Liganden-modulierte Calcium-Kanäle des Endoplasmatischen Retikulums, durch die Calcium in das Zytosol ausströmt.

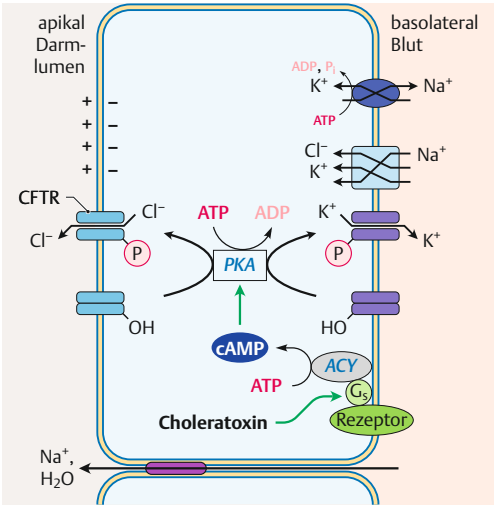


Abb. 21.**7 Wirkung des Cholera-Toxins im Darm.** Durch das Cholera-Toxin wird die GTPase-Aktivität des G_s-Proteins inaktiviert. Durch die Dauerstimulation der Adenylatcyclase (ACY) und in der Folge der Proteinkinase A (PKA) werden Kalium-Leckstrom-Kanäle in der basolateralen und der Chloridkanal CFTR in der apikalen Membran phosphoryliert und dadurch geöffnet. Durch den Anstieg der Kalium-Leitfähigkeit wird die Zelle hyperpolarisiert, der elektrochemische Gradient für Chlorid steigt. Durch die Phosphorylierung des CFTR wird die Chlorid-Leitfähigkeit erhöht. Als Folge der erhöhten Leitfähigkeit und des steileren elektrochemischen Gradienten strömt Chlorid vermehrt in das Darmlumen. Natrium und Wasser folgen parazellulär nach.

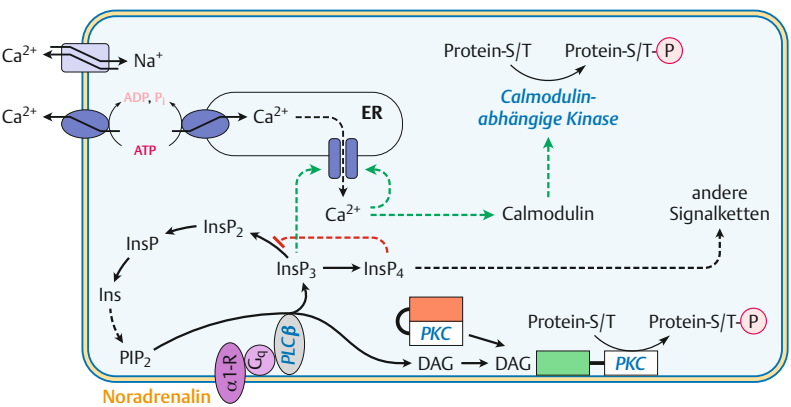


Abb. 21.**8 Das Phospholipase-Cβ-System.** Durch Gq-gekoppelte Rezeptoren aktivierte Signalkaskaden. Einzelheiten s. Text. α1-R = α1-Rezeptor; PLCβ = Phospholipase Cβ; PIP_2 = Phosphatidylinositol-bisphosphat; $InsP_3$ = Inositol-trisphosphat; DAG = Diacylglycerol; PKC = Proteinkinase C.

Calcium selber verstärkt diesen Ausstrom. Dadurch steigt die zytosolische Calcium-Konzentration, die basal um 100 nM liegt, schnell bis auf mikromolare Konzentrationen an. Calcium bindet an Calcium-regulierte Proteine, z. B. das Calmodulin, das unter anderem die **Calmodulin-abhängige Proteinkinase** aktiviert, die die Funktion zellulärer Proteine durch Phosphorylierung beeinflusst. Die Konsensussequenz der Phosphorylierungsstelle in den Substratproteinen ist Hph-Xaa-Arg-Nba-Xaa-Ser/Thr-Hph, wobei Xaa eine beliebige, Nba eine nicht basische und Hph eine hydrophobe Aminosäure sein muss. Durch **Autophosphorylierung** wird die Calmodulin-abhängige Proteinkinase in einen Calmodulin-unabhängigen aktiven Zustand überführt, der das eigentliche Calcium-Signal in der Zelle überdauert (Abb. 21.**9**). Das Signal wird beendet, indem $InsP_3$ durch Phosphatasen konsekutiv zu Inositol-bisphosphat (**$InsP_2$**), Inositolphosphat (**InsP**) und myo-Inositol (**Ins**) abgebaut wird. Letzteres kann dann wieder in Phospholipide eingebaut und durch entsprechende Kinasen im Phospholipid phosphoryliert werden (s. S. 227). Calcium wird aus dem Zytosol durch Ca^{2+}-ATPasen und Ca^{2+}/Na^{+}-Antiporter in den Extrazellulärraum sowie durch Ca^{2+}-ATPasen in das Endoplasmatische Retikulum gepumpt.

Proteinkinase C. Die Proteinkinasen C stellen eine große Familie von Serin-/Threonin-Kinasen dar. Sie steuern zahlreiche zelluläre Funktionen und sind unter anderem auch an der Kontrolle der **Zelldifferenzierung** und der **Zellproliferation** beteiligt. Sie werden in 3 Unterfamilien unterteilt: Klassische, neue und atypische PKCs. Die klassischen und neuen Isoformen der Proteinkinase C (PKC) werden aus dem Zytosol durch das neu entstandene **DAG** an die Plasmamembran rekrutiert und dort aktiviert. Ein Anstieg der zytosolischen Calcium-Konzentration verstärkt die Aktivierung klassischer PKCs weiter. Klassische und neue Proteinkinasen C können auch durch DAG-Mimetika wie Phorbolester aktiviert werden. Bindet die regulatorische Domäne an die Membran, wird die katalytische Domäne des Enzyms freigegeben. Diese kann ein weites Spektrum von Substraten

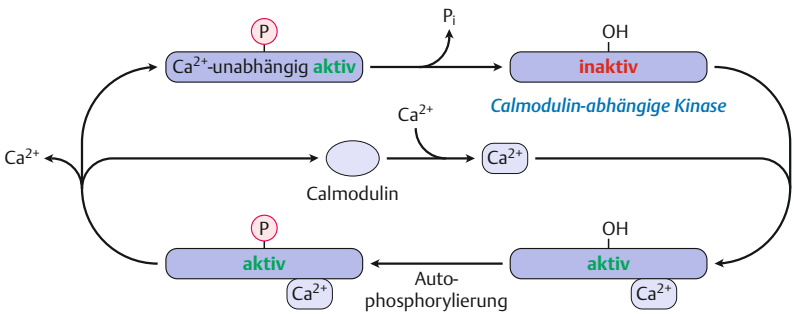


Abb. 21.**9 Calcium-unabhängige Aktivierung der Calmodulin-abhängigen Kinase durch Autophosphorylierung.** Einzelheiten s. Text.

an Serinen oder Threoninen phosphorylieren. Es gibt keine strenge Konsenssussequenz, aber es werden Ser/Thr bevorzugt, denen durch eine Aminosäure getrennt eine basische Aminosäure vorangeht oder folgt. So können weitere Proteinkinase-Kaskaden angeschaltet werden, unter anderem die MAP-Kinase-Kaskade über die die Verbindung zur Zellzykluskontrolle hergestellt wird.

21.1.3 Rezeptorenzyme

Rezeptorenzyme sind plasmamembranständige Rezeptoren mit einer Enzymaktivität, die durch Ligandenbindung reguliert wird. Die wichtigsten Beispiele sind der **ANP-Rezeptor**, die **TGFβ-Familie** von Rezeptor-Serinkinasen und die **Rezeptor-Tyrosinkinasen**. Das Grundprinzip der Aktivierung der Rezeptorkinasen besteht darin, dass sich Liganden-abhängige Kinase- und Substrat-Domänen annähern, wodurch die Substrat-Domäne phosphoryliert wird. Bei den Rezeptoren der TGFβ-Familie beeinflusst die Rezeptorkinase durch Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren direkt zelluläre Funktionen. Durch die Phosphorylierung der Tyrosin-Domänen der Rezeptor-Tyrosinkinasen hingegen werden Andockstellen für Adaptorproteine unterschiedlicher intrazellulärer Signalkaskaden geschaffen.

ANP-Rezeptor

Der ANP-Rezeptor ist eine **Rezeptor-Guanylatcyclase**. Er besteht aus einer einzigen Proteinkette mit extrazellulärer Ligandenbindungsdomäne, einer Transmembrandomäne und einer intrazellulären Enyzmdomäne. Bindet extrazellulär der Ligand ANP (atriales natriuretisches Peptid, s. Kap. 22.3.2, S. 619), wird an der intrazellulären Domäne die **cGMP-Bildung** aus GTP gesteigert.

Die TGFβ-Serinkinase-Familie

Zu dieser Rezeptorfamilie gehören die **Transforming-Growth-Faktor-β-Rezeptoren** (**TGFβ-R**), die zur selben Unterfamilie gerechneten **Aktivin-Rezeptoren** sowie die **Bone-Morphogenic-Protein-Rezeptoren** (**BMP-R**) und ihre Verwandten. Die Liganden sind dimere Proteine, die als inaktive Vorstufe in einem Komplex mit weiteren Proteinen sezerniert werden. Durch proteolytische Enzyme werden die aktiven Liganden aus diesem Komplex freigesetzt.

Die Funktionseinheit des TGFβ-R-Komplexes besteht aus dem **TGFβ-Rezeptor-2** und dem **TGFβ-Rezeptor-1** (Abb. 21.**10**). Im inaktiven Grundzustand sind die beiden Rezeptoren voneinander getrennt. Durch die Bindung des Liganden TGFβ werden TGFβ-R2 und TGFβ-R1 in einem Proteinkomplex verbunden. Dadurch kann die konstitutiv aktive Kinase des TGFβ-R2 einen Serinrest des TGFβ-R1 phosphorylieren und die Serinkinase-Aktivität des TGFβ-R1 aktivieren. Die Serin-

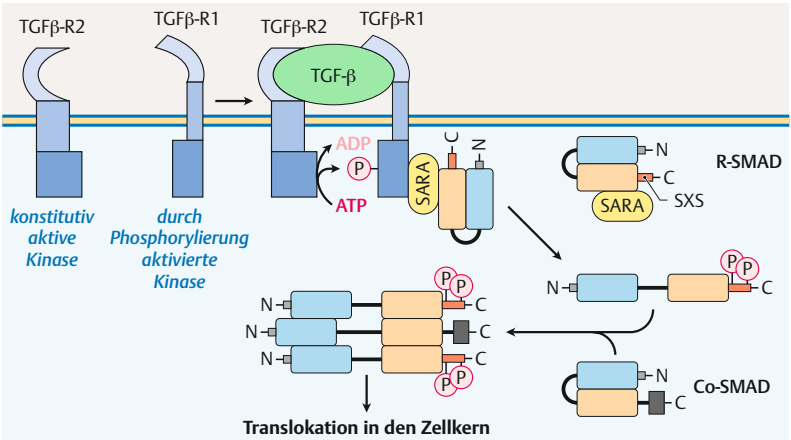


Abb. 21.**10 TGFβ-Rezeptor-Signalkette.** Einzelheiten s. Text.

kinase-Aktivität des TGFβ-R1 phosphoryliert ihrerseits sogenannte **R-SMAD-Proteine**. Das sind Untereinheiten von Transkriptionsfaktoren, die im Zytosol in inaktiver Form gespeichert werden. Nach Phosphorylierung bilden sie Komplexe mit Co-SMADs aus, die dann als aktive Transkriptionsfaktoren in den Zellkern translozieren und dort an spezifische Erkennungssequenzen binden (s. Kap. 21.2.1, S. 565). Ein Hilfsprotein (SARA) erleichtert die Interaktion der R-SMADs mit dem aktivierten TGFβ-R.

Rezeptor-Tyrosinkinasen

Die größte Gruppe von Rezeptorenzymen sind die Rezeptor-Tyrosinkinasen. In diese Gruppe gehören eine Vielzahl von **Wachstumsfaktor-Rezeptoren**, über deren Signalkaskaden der Übertritt aus der G-Phase in die S-Phase des Zellzyklus eingeleitet werden kann (s. Kap. 13.1.2, S. 368). Alle Rezeptoren dieser Familie verfügen über eine durch Liganden aktivierbare Tyrosinkinase-Aktivität. Außerdem weisen sie Tyrosin-haltige Domänen auf, die durch die eigene Tyrosinkinase-Aktivität phosphoryliert werden können. An diese **Phosphotyrosine** binden bestimmte Proteine mit Phosphotyrosin-Erkennungsdomänen, sogenannten **SH2-Domänen**. Die SH2-Proteine wirken als Adaptorproteine, sie führen Proteine verschiedener Signalkaskaden am aktivierten Rezeptor zu signalgebenden Komplexen zusammen.

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen werden entsprechend ihrer Proteinstruktur in **Typ-1-** bis **Typ-4-Rezeptoren** eingeteilt (Abb. 21.**11**). Bis auf die Typ-2-Rezeptoren handelt es sich um monomere Proteine mit einer extrazellulären Ligandenbindungsdomäne, einer Transmembrandomäne und intrazellulär gelegenen Phos-

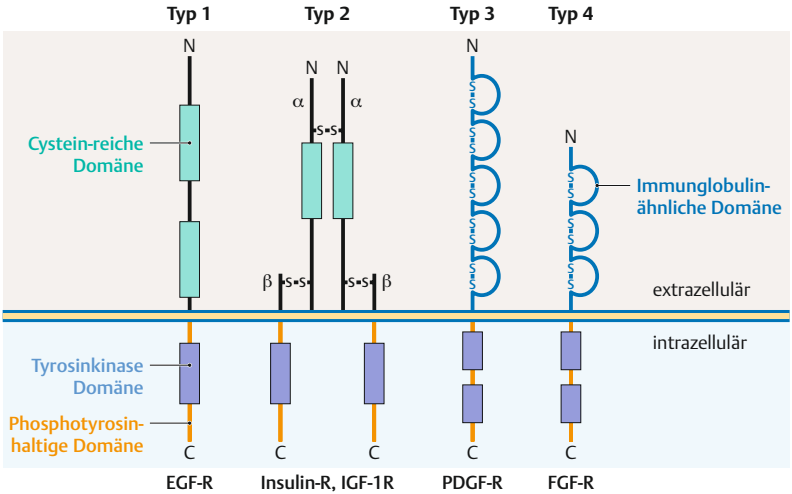


Abb. 21.**11 Die 4 Rezeptor-Tyrosinkinase-Familien.** Allen gemeinsam sind die Tyrosinkinase-Domänen (blaue Rechtecke) und die intrazellulären Abschnitte mit phosphorylierbaren Tyrosinen (gelbe Striche). EGF-R = Epidermal Growth Factor Receptor, IGF-1 R = Insulin-like Growth Factor 1 Receptor, PDGF-R = Platelet-derived Growth Factor Receptor, FGF-R = Fibroblast Growth Factor Receptor.

photyrosin- und Tyrosinkinase-Domänen. Durch Ligandenbindung wird die Ausbildung von Rezeptor-Homodimeren gefördert. Die Tyrosinkinase-Aktivitäten der einen Kette können dann die Tyrosinreste der Phosphotyrosin-Domäne der anderen Kette phosphorylieren. Dadurch wird eine der nachgeschalteten Signalkaskaden angeschaltet (Abb. 21.**12**).

Signalweg zur MAP-Kinase-Kaskade. An die Phosphotyrosine binden **Adaptorproteine** mit SH2-Domänen, z. B. das Grb (**G**rowth Factor **R**eceptor-**b**ound Protein). Über dieses Adaptorprotein wird ein **Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor**, z. B. das SOS-Protein (**S**on **o**f **S**evenless), an den Rezeptorkomplex rekrutiert. Der Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor katalysiert den Austausch von GDP zu GTP an einem G-Protein der **Ras-**Familie (Abb. 21.**12c**). In der GTP-gebundenen Form aktiviert Ras die Kinase **Raf**, die ihrerseits das erste Enzym einer Protein-Kinase-Kaskade, die MAP-Kinase-Kinase (**MAPKK**) oder **MEK** phosphoryliert und aktiviert. MEK phosphoryliert und aktiviert nachgeschaltete Proteinkinasen, die wegen ihrer Bindung an Zytoskelett-Komponenten als Mikrotubulus-assoziierte Kinasen, wegen ihrer Aktivierung durch Wachstumsfaktoren (Mitogene) als Mitogen-aktivierte Kinasen bezeichnet werden. In beiden Fällen ist das Kürzel **MAP-Kinase** (MAPK). Die MAP-Kinasen haben ein weites Substratspektrum. Sie können unter anderem Transkriptionsfaktoren, die die Transkription der Immediate early Genes

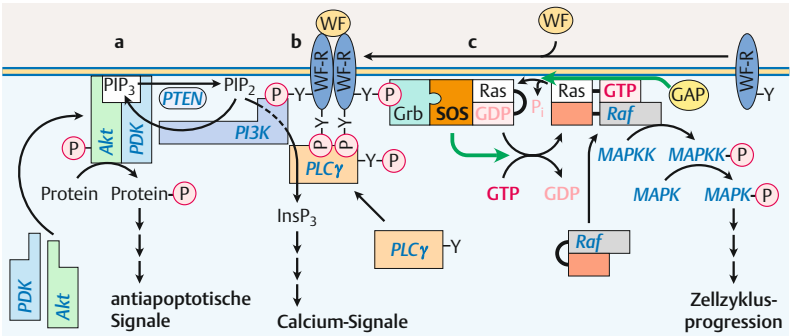


Abb. 21.**12 Signaltransduktionskaskaden der Rezeptor-Tyrosinkinasen. a** PI3-Kinase-Signalweg. **b** Phospholipase Cγ-Signalweg. **c** Signalweg zur MAP-Kinase-Kaskade. Einzelheiten s. Text. PTEN = Phosphate and Tension Homolog; WF = Wachstumsfaktor; WF-R = Wachstumsfaktor-Rezeptor; Y = Tyrosin; PDK = PI3-abhängige Kinase; Akt = Akt-Kinase; PLC = Phospholipase Cγ; Raf = Raf-Kinase; Grb = Growth Factor Receptor-bound Protein; SOS = Son of Sevenless; PI3K = PI3-Kinase; PIP_2 = Phosphatidylinositol-bisphosphat; PIP_3 = Phosphatidylinositol-trisphosphat; $InsP_3$ = Inositol-trisphosphat.

kontrollieren (s. Kap. 13.1.2, Zellzyklus), phosphorylieren und damit aktivieren. Durch die Hintereinanderschaltung mehrerer Proteinkinasen wird eine Signalverstärkung erreicht.

Das Signal wird abgeschaltet, indem GTP durch die intrinsische GTPase-Aktivität von **Ras** zu GDP gespalten wird. Die Aktivität kann durch GTPase-aktivierende Proteine (**GAP**) noch gesteigert werden. Die phosphorylierten Proteine werden durch geeignete Proteinphosphatasen in ihren Grundzustand überführt.

PI3-Kinase-Signalweg. Die PI3-Kinase (**PI3K**) bindet über ihre SH2-Domäne an die Phosphotyrosine und wird dadurch aktiviert (Abb. 21.**12a**). Als Lipidkinase phosphoryliert PI3K Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (**PIP_2**) in Position 3 des Inositolrings zu Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (**PIP_3**). Dieses dient als membranständiger Adaptor für die **PI3-abhängige Kinase** (PDK) und die **Akt-Kinase**, die über ihre PH-Domänen an das Membranlipid binden. Die PI3-abhängige Kinase phosphoryliert und aktiviert in diesem Komplex die Akt-Kinase (Proteinkinase B). Die Akt-Kinase kann durch Phosphorylierung unterschiedlicher Proteine z. B. antiapoptotische Signalwege anschalten (s. Kap. 13.2.4, S. 377). Das Signal wird durch eine Phosphatase (**PTEN**) abgeschaltet, die das Phosphat in der C3-Position des Inositolrings von PIP_3 abspaltet.

PLCγ-Signalweg. Die Phospholipase Cγ wird über SH2-Domänen an autophosphorylierte Rezeptor-Tyrosinkinasen rekrutiert und durch die Phosphorylierung von Tyrosinresten aktiviert. Das Enzym spaltet Phosphatidylinositol-bisphosphat zu

Inositol-trisphosphat ($InsP_3$) und **DAG**. Durch anschließende Signalkaskaden werden interne Calciumspeicher mobilisiert und die **Proteinkinase C** (s. o.) aktiviert.

Die lösliche Tyrosinkinase Src, die durch heterotrimere G-Proteine aktiviert wird, phosphoryliert Tyrosine der Phosphotyrosin-Domäne des **EGF-Rezeptors** und aktiviert dadurch **Liganden-unabhängig** die nachgeschalteten Signalkaskaden. In diesem Falle dient der EGF-R nur als Signaltransduktionsmolekül und nicht als Rezeptor (GPCR-abhängige Aktivierung von Rezeptor-Tyrosinkinasen).

Aus der Signalkaskade der Rezeptor-Tyrosinkinasen stammen eine Reihe von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, deren Mutationen zu **Krebserkrankungen** führen können.

- Alle **signalanschaltenden** Komponenten können zu **Onkogenen** werden, wenn sie durch Mutationen in einen **daueraktiven Zustand** überführt werden. Beispiele sind Wachstumsfaktor-Rezeptoren, die konstitutiv aktiv sind, indem sie Liganden-unabhängig dimerisieren, oder ein Verlust der GTPase-Aktivität von Ras.
- Als **Tumorsuppressorgene** wirken **signalabschaltende** Proteine, wie z. B. PTEN oder das GTPase-aktivierende Protein (GAP), die durch Mutationen **inaktiviert** werden. Durch die Inaktivierung kommt es ebenfalls zur pathologischen Daueraktivierung der Wachstumsfaktor-Signalkette. In beiden Fällen kann dadurch die Entstehung eines Tumors begünstigt werden. ■

Signaltransduktionskaskade des Insulin-Rezeptors. Zu den Typ-2-Rezeptor-Tyrosinkinasen gehören der Insulin-Rezeptor (**IR**) und der Insulin-like-Growth-Factor-Rezeptor (**IGFR**). Beide Rezeptoren sind Tetramere, in denen die Untereinheiten über Disulfidbrücken kovalent miteinander verbunden sind. Die zwei extrazellulär gelegenen α-Ketten beherbergen die Ligandenbindungsdomänen, die ähnlich dem EGF-R Cystein-reiche Domänen sind. Die β-Ketten beinhalten die Transmembrandomänen sowie die intrazellulär gelegenen Tyrosinkinase- und Phosphotyrosin-Domänen. Im Gegensatz zu allen anderen Rezeptor-Tyrosinkinasen kann die Autophosphorylierung bei diesen Rezeptoren nicht durch eine Liganden-abhängige Homodimerisierung eingeleitet werden. Vielmehr kommt es durch die Ligandenbindung zu einer **Konformationsänderung**, die eine Autophosphorylierung ermöglicht. Die Autophosphorylierung verstärkt die Tyrosinkinase-Aktivität. Beim **IGFR** verläuft die nachgeschaltete Signalkaskade wie bei allen anderen Rezeptor-Tyrosinkinasen.

Im Gegensatz dazu ist in die intrazelluläre Signalkette des **IR** zusätzlich das **Insulin-Rezeptor-Substrat** (**IRS**) eingeschaltet. Dieses Protein wird durch die Tyrosinkinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors an spezifischen Tyrosinen phosphoryliert, daran können Adaptorproteine mit ihren SH2-Domänen andocken. Diese Adaptorproteine sind das Bindeglied zu den nachgeschalteten Signalketten, namentlich zum Ras-Raf-MAPK-Weg, den PI3-Kinase-Signalweg und den PLCγ-Weg

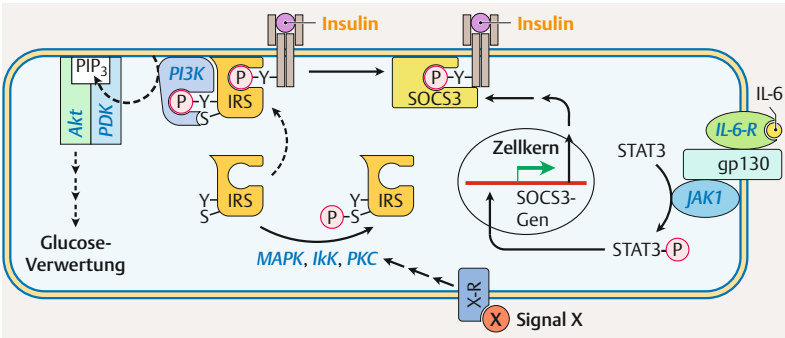


Abb. 21.**13 Insulin-Rezeptor-Signalweg.** Einzelheiten s. Text. Y = Tyrosin; PDK = PI3-abhängige Kinase; Akt = Akt-Kinase; PLC = Phospholipase Cγ; PI3K = PI3-Kinase; PIP_3 = Phosphatidylinositol-trisphosphat; $InsP_3$ = Inositoltrisphosphat; IRS = Insulin-Rezeptor-Substrat; SOCS = Suppressor of Cytokine Signaling-Proteine; MAPK = MAP-Kinase; IκK = IκB-Kinase; PKC = Proteinkinase C; JAK1 = Januskinase 1; STAT = Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription-Protein.

(Abb. 21.**12**). Der überwiegende Teil der Insulin-abhängigen Stoffwechselregulation nutzt den **PI3-Kinase-Signalweg** über die Akt-Kinase (Abb. 21.**13**).

Die Zwischenschaltung des Insulin-Rezeptor-Substrats in die Signalkaskade ermöglicht zum einen eine **Signalverstärkung**, zum anderen wird eine zusätzliche Ebene der **Regulation** eingebaut. Die Insulin-Rezeptor-Substrate enthalten nämlich auch Serin-Reste, die z. B. durch MAP-Kinasen, IκB-Kinase (IκK) oder Proteinkinase C (PKC) phosphoryliert werden können. Diese **Serin-Phosphorylierung** verhindert die Tyrosin-Phosphorylierung, beschleunigt den Abbau des IRS und unterbricht damit die intrazelluläre Signalweiterleitung hinter dem Insulin-Rezeptor. Der IR selbst kann z. B. die MAP-Kinasen aktivieren und somit die ihm nachgeschaltete Signalkette in einer negativen Rückkopplungsschleife hemmen.

21

Die Phosphorylierung von Serin-Resten im IRS hat auch pathophysiologische Bedeutung. Hohe Konzentrationen freier Fettsäuren bzw. Zytokine (z. B. der Tumornekrosefaktor α) aktivieren Enzyme, die die Serin-Reste im IRS phosphorylieren, z. B. PKC-Isoformen oder die IkB-Kinase. In beiden Fällen resultiert eine **Insulinresistenz**, wie sie z. B. im Zusammenhang mit dem **metabolischen Syndrom** gefunden wird.

Zytokine, wie das **IL-6** induzieren sogenannte **Suppressor-of-Cytokine-Signaling-Proteine** (**SOCS-Proteine**), die Zytokin-Rezeptor-Signalketten in einer Rückkopplungshemmung abschwächen. Die SOCS binden an Phosphotyrosin-Domänen der Zytokin-Rezeptor-Signaltransduktionsuntereinheiten. Da ihre Bindungsspezifität nicht sehr hoch ist, binden sie aber auch an die Phosphotyrosin-Domäne des Insulin-Rezeptors und unterbrechen dadurch seine Signalkette (Abb. 21.**13**). Das erklärt die Insulinresistenz im Zusammenhang z. B. mit Infektionskrankheiten. ■

21.1.4 Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren

Zu dieser Rezeptorfamilie gehören eine Reihe von **Zytokin-Rezeptoren**, der **Leptin-Rezeptor**, der **Growth-Hormone-Rezeptor** und der **Prolactin-Rezeptor** sowie im weiteren Sinne die **Integrine** und die **F_c-Rezeptoren**. Das gemeinsame Grundprinzip dieser Rezeptoren ist, dass sie intrazelluläre Signalketten aktivieren, indem sie die Phosphorylierung von Tyrosinen in Signaltransduktionsdomänen auslösen. Die Tyrosinkinase-Aktivität ist jedoch nicht Bestandteil des Rezeptorproteins, sondern es werden Tyrosinkinasen aus dem Zytosol an den Rezeptorkomplex rekrutiert. Durch Ligandenbindung werden die Komplexe so rearrangiert, dass die Tyrosinkinasen durch Autophosphorylierung aktiviert werden und Tyrosinreste in Signaltransduktionsuntereinheiten phosphorylieren können. Dadurch werden intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert.

Zytokin-Rezeptoren und verwandte Hormonrezeptoren

IL-6-Rezeptor. Ein Prototyp der Familie der Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptoren ist der IL-6-Rezeptor. Hier liegt die Ligandenbindungsdomäne getrennt von der Signaltransduktionsuntereinheit auf einem gesonderten Membranprotein vor. Weil mehrere Rezeptoren gemeinsam eine Signaltransduktionsuntereinheit nutzen, lösen sie häufig ähnliche zelluläre Effekte aus. Durch Ligandenbindung kommt es zu einer **Heterooligomerisierung** mehrerer Ligandenbindungs- und Signaltransduktionsuntereinheiten (Abb. 21.**14**) und dadurch zur Aktivierung der assoziierten Tyrosinkinasen, den sogenannten **Januskinasen** (**JAK**). Diese steigern durch Autophosphorylierung ihre Tyrosinkinase-Aktivität. Durch Phosphorylierung von Tyrosinresten in den Signaltransduktionsuntereinheiten werden nachgeschaltete Signalketten aktiviert. Neben der für diese Rezeptoren typischen

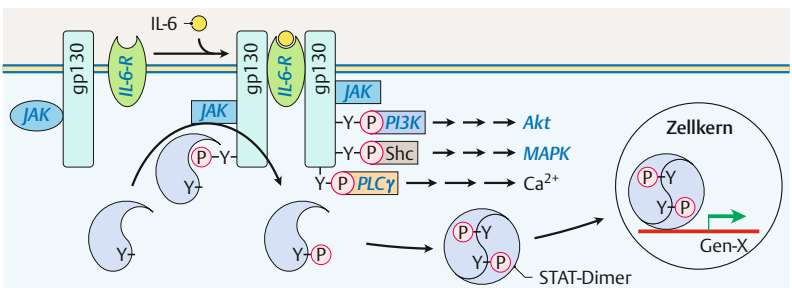


Abb. 21.**14** **Signalkette des Tyrosinkinase-assoziierten IL-6-Rezeptors.** Einzelheiten s. Text.

Signalkaskade über den **STAT-Weg** (s. u.) werden auch die von den Rezeptor-Tyrosinkinasen aktivierte **MAP-Kinase-Kaskade** und der **PI3-Kinase-Signalweg** angeschaltet.

Über SH2-Domänen werden **S**ignal-**T**ransducers-and-**A**ctivators-of-**T**ranscription-Proteine (**STAT-Proteine**) an die Tyrosin-phosphorylierte Signaltransduktionsuntereinheit gebunden. Die STAT-Proteine selber haben tyrosinhaltige Domänen, die durch die Januskinasen phosphoryliert werden können. Nach Phosphorylierung dieser Tyrosinreste verfügen die STAT-Proteine also über Phosphotyrosine und Phosphotyrosinbindestellen (SH2-Domänen) und können daher homo- oder heterodimerisieren. Die Dimere wandern in den Zellkern und fungieren dort als **Transkriptionsfaktoren**.

Eine Besonderheit des IL-6-Rα ist, dass die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne durch Proteasen von der Transmembrandomäne abgespalten werden kann. Dadurch entsteht ein **löslicher Rezeptor**, der IL-6 genauso gut bindet wie der membranständige Rezeptor und auch genauso gut mit der Signaltransduktionsuntereinheit oligomerisieren kann. Der lösliche IL-6-Rα kann also ebenfalls die intrazelluläre Signalkette aktivieren und so in Zellen, die selber keinen IL-6-Rα exprimieren, aber über die Signaltransduktionsuntereinheit gp130 verfügen, ein IL-6-Signal vermitteln. Er wirkt also nicht wie viele andere lösliche Rezeptoren als „Decoy"-Rezeptor, der das Signal abschwächt (vgl. Leptin, s. u.), sondern dehnt das Wirkungsfeld des IL-6 aus (Transsignaling).

Hormonrezeptoren. Eine Reihe von Hormonrezeptoren nutzen ebenfalls Januskinasen und STAT-Proteine für die intrazelluläre Signalweiterleitung. Dazu gehören der **Leptin-Rezeptor**, der **Growth-Hormone-Rezeptor** und der **Prolactin-Rezeptor**. Im Gegensatz zu den Zytokin-Rezeptoren liegen bei diesen Rezeptoren Ligandenbindungsdomäne und Signaltransduktionsuntereinheit auf einer Polypeptidkette, die als Typ-1-Transmembranprotein die Plasmamembran einmal durchspannt.

Leptin-Rezeptor. Der Leptin-Rezeptor vermittelt die Wirkung des Adipokins Leptin (s. Kap. 25.7.3, S. 816) im Hypothalamus und in peripheren Geweben. Defekte des Leptin-Rezeptors sind für eine leptinresistente Adipositas bei db/db-Mäusen verantwortlich. Ein Rezeptordefekt ist auch eine sehr seltene Ursache monogen vererbter **morbider Adipositas** beim Menschen.

Es gibt verschiedene **Spleißvarianten** des Leptin-Rezeptors, die mit Ob-Ra bis Ob-Re bezeichnet werden. Nur eine der Spleißvarianten, der **Ob-Rb**, enthält alle für die Signaltransduktion notwendigen Domänen. Über die Funktion der anderen, membranständigen Ob-R ist wenig bekannt. Eine besondere Bedeutung kommt unter Umständen dem **löslichen Ob-Re** zu, da er mit dem Ob-Rb als **Decoy-Rezeptor** um den Liganden kompetieren und so das Leptin-Signal abschwächen kann.

ITAM-tragende Rezeptoren

Tyrosinkinase-assoziierte Ektorezeptoren können nach Antigenkontakt die Funktion von Zellen des Immunsystems steuern. Zu dieser Gruppe von Rezeptoren gehören unter anderem der **T-Zell-Rezeptor**, der **B-Zell-Rezeptor** und eine Reihe von **F_c-Rezeptoren**. Alle diese Rezeptoren können mit Untereinheiten assoziieren, die ein Sequenzmotiv enthalten, das **Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif** (**ITAM**) genannt wird. Durch Antigenbindung werden größere Proteinkomplexe gebildet, in die lösliche Tyrosinkinasen (z. B. der Src-, BTK- oder SYK-Familie) rekrutiert werden. Sie phosphorylieren Tyrosine dieses Sequenzmotivs. Die entstehenden Phosphotyrosine dienen dann als Andockstelle für SH2-Domänenhaltige Proteine der nachgeschalteten intrazellulären Signalketten.

Integrine und Focal-Adhesion-Kinasen

Integrine sind **Zelladhäsionsproteine**, mit denen Zellen Kontakt zur extrazellulären Matrix oder zu Zelladhäsionsproteinen auf anderen Zellen aufnehmen können. Neben der rein mechanischen Funktion der Zellanheftung haben Integrine die Aufgabe, der Zelle Auskunft über den Kontakt mit der Umgebung zu geben. Dies ist bei der **Zellmotilität** (s. S. 717 und 491) und bei der Kontrolle des **Zellzyklus** in Abhängigkeit vom Gewebekontakt von entscheidender Bedeutung.

An die Integrine bindet über Adaptorproteine wie Talin oder Paxillin eine zytosolische Tyrosinkinase, die **Focal-Adhesion-Kinase** (**FAK**). Neben einer Tyrosinkinase-Aktivität verfügt dieses Protein über Tyrosinreste, die durch die Tyrosinkinase-Aktivität phosphoryliert werden können. Wenn sich Integrine an Adhäsionsstellen zusammenballen (clustern), phosphorylieren sich die gebundenen FAKs wechselseitig. Über die Phosphotyrosine werden weitere Proteine mit SH2-Domänen in den Komplex rekrutiert, unter anderem die Src-Kinase, die ihrerseits weitere Tyrosine an der FAK und an anderen Proteinen phosphorylieren kann. Schlussendlich können dieselben Signalkaskaden aktiviert werden wie von den Rezeptor-Tyrosinkinasen.

Für viele Zellen reicht die Aktivierung einer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Signalkette alleine nicht aus, um den Restriktionspunkt des Zellzyklus zu überschreiten. Erst wenn die aktivierten Signalwege der Integrine und der Wachstumsfaktor-Rezeptoren konvergieren, ist das Signal stark genug. Über die Aktivierung von FAK werden auch antiapoptotische Signalwege in der Zelle aktiviert. Löst sich eine Zelle aus dem Verband, fallen diese Signale weg, und es kommt zur Apoptose, die in diesem Fall **Anoikis** genannt wird.

21.1.5 Plattformbildende Rezeptoren

Eine Reihe von Rezeptoren löst intrazelluläre Signalkaskaden dadurch aus, dass nach Ligandenbindung durch Oligomerisierung mehrerer **Rezeptoruntereinheiten** eine Plattform ausgebildet wird. An diese Plattform binden **Adaptormoleküle**, die weitere zytosolische Proteine rekrutieren. Durch diese Proteinkomplexe wird das Signal auf **intrazelluläre Zielstrukturen** übertragen. Diese Rezeptoren werden hier als plattformbildende Rezeptoren zusammengefasst. Die Grenze zu den Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptoren ist teilweise fließend.

IL-1-R, IL-18-R und Toll-like-Rezeptoren

IL-1β und IL-18 modulieren Funktionen von Immunzellen über den Rezeptor **IL-1-R1** bzw. **IL-18-R1**. Die **Toll-like-Rezeptoren** sind Transmembranproteine, die mit ihrer extrazellulären Domäne bestimmte Strukturen von Mikroorganismen erkennen (**P**attern **R**ecognition **R**eceptors, PRR; Mustererkennungsrezeptoren) und als Antwort darauf Zellen des Immunsystems aktivieren. In ihrem zytoplasmatischen Anteil haben alle diese Rezeptoren ein konserviertes Sequenzmotiv, das **TIR-Motiv**, an das Adaptorproteine binden können, die ebenfalls ein TIR-Motiv tragen.

IL-1β bindet an einen Rezeptorkomplex aus **IL-1-R1** und einem **IL-1-R-accessory-Protein**, die beide über ein intrazelluläres TIR-Motiv verfügen (Abb. 21.**15**). An dieses TIR-Motiv bindet ein Adaptorprotein, **MyD88** (Myeloid Differentiation), das ein TIR- und ein Todesdomänen-Motiv (Death Domain, DD-Motiv) aufweist. Über dieses **DD-Motiv** binden die IL-1-Rezeptor-assoziierten-Kinasen **IRAK1** und **IRAK4** an den Rezeptorkomplex. IRAK1 wird durch IRAK4 hyperphosphoryliert und interagiert daraufhin mit dem Protein **TRAF6** (TNF-Receptor-associated-Factor 6) und der **E3-Ubiquitin-Ligase Pellino**. Pellino wird durch IRAK1 an 7 Stellen phosphoryliert und kann dann TRAF6 polyubiquitinieren. Polyubiquitiniertes TRAF6 bildet einen Komplex mit **TAB1**, **TAB2** (TAK-Bindeprotein 1 und 2) und **TAK1** (TGFβ-aktivierte Kinase) aus. In diesem wird TAK1 aktiv und kann dann den **IκB-Kinase-Komplex** phosphorylieren. Die so aktivierte IκB-Kinase phosphoryliert nun den **Inhibitor von κB** (IκB), der daraufhin polyubiquitiniert und proteasomal abgebaut wird. Dadurch wird **NF-κB** aus dem inaktiven Komplex befreit und kann als aktiver Transkriptionsfaktor die Transkription von IL-1β-Zielgenen steigern.

Über TRAF6 nachgeschaltete Proteinkinase-Kaskaden kann IL-1β auch die MAP-Kinasen ERK1/2 aktivieren.

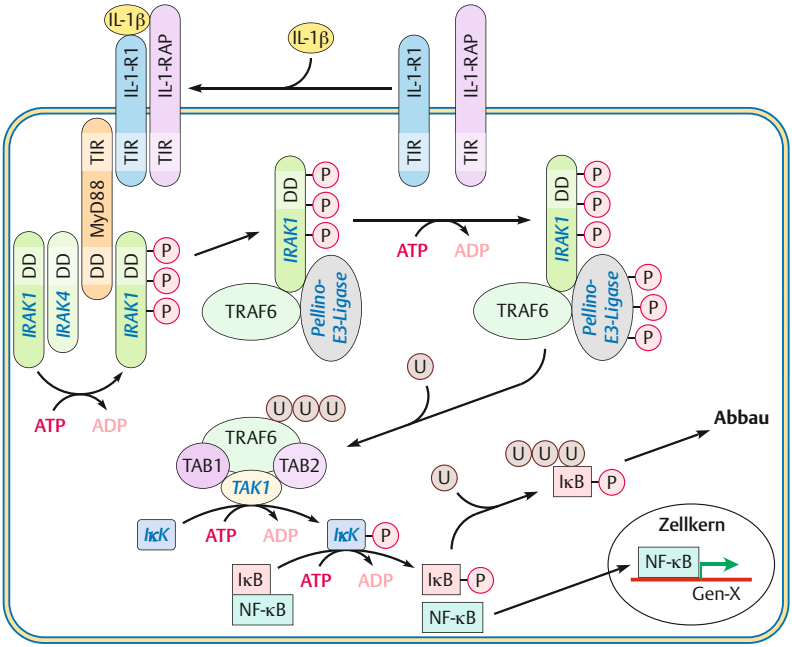


Abb. 21.**15 Signalkette des IL-1-R1.** Einzelheiten s. Text. Einige weitere Proteine, die ebenfalls Bestandteil des aktivierten Rezeptorkomplexes und der nachgeschalteten Signalkette sind, wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Pellino steht für Pelle-interacting-Protein, ein in Drosophila identifiziertes Protein, das mit der Kinase Pelle interagiert, die in Drosophila den Toll-Rezeptoren nachgeschaltet ist. IL-1-RaP = IL 1-R-accessory-Protein; IRAK = IL-1-Rezeptor-assoziierte Kinase; IκK = IκB-Kinase; TAK1 = TGFβ-aktivierte Kinase; TAB = TAK-Bindeprotein; TRAF = TNF-Receptor-associated Factor 6; MyD88 = Myeloid Differentiation.

TNF-Rezeptor-1, TNF-Rezeptor-2 und FAS

Der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 und der FAS (syn.: CD95, Apo1) sind sogenannte **Todesdomänen-Rezeptoren**. Bindet ein löslicher oder membrangebundener Ligand an diese Rezeptoren, multimerisieren diese. An die intrazellulär gelegenen Todesdomänen (Death Domain, DD) assoziieren daraufhin **Adaptorproteine**, die weitere Proteine zu einem **DISC** (**Death-inducing signaling Complex**) zusammenziehen. In diesem Komplex werden Initiator-Caspasen, wie z. B. Caspase 8, durch partielle Proteolyse der Pro-Caspase aktiviert.

Im Einzelnen verläuft die Signalkette bei **TNF-R1** wie folgt (Abb. 21.**16**):

- **TNFα** bindet entweder als membrangebundenes oder als lösliches Trimer, das aus der membrangebundenen Form durch eine Protease (TACE, **T**umornecrosis Factor **a**lpha **c**onverting **E**nzyme) freigesetzt wird, an den Rezeptor, der dadurch selbst in der Membran **trimerisiert**.

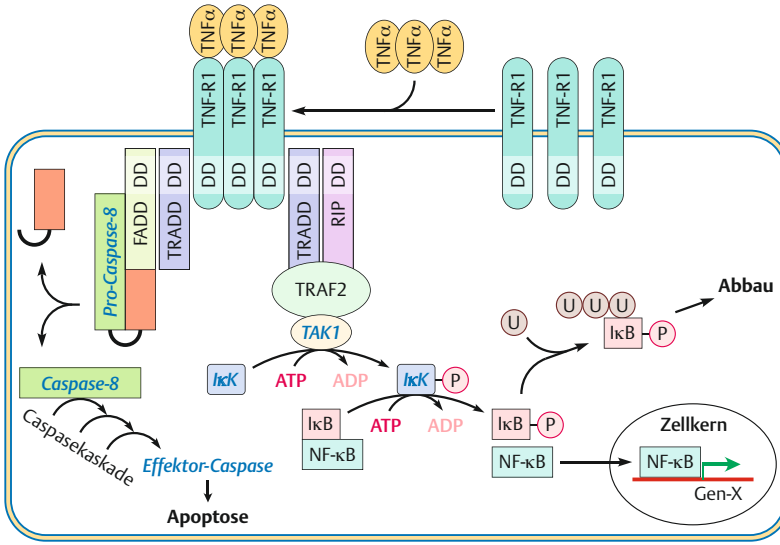


Abb. 21.**16 Intrazelluläre Signalketten des TNF-Rezeptors-1.** Einzelheiten s. Text. FADD = Fas-associated Death Domain; TRADD = TNF-Receptor-associated Death Domain; TAK1 = TGFβ-aktivierte Kinase; IκK = IκB-Kinase; DD = Todesdomäne (Death Domain).

- An die **Todesdomänen** (DD) bindet das Adaptorprotein **TRADD** (**T**NF-**R**eceptor-**a**ssociated **D**eath **D**omain) und daran **FADD** (**F**as-**a**ssociated **D**eath **D**omain). Beide Proteine haben auch Todesdomänen.
- Über Bindung an **FADD** kann die **Procaspase-8** aktiviert werden, die dann distale Caspasen der **Caspasekaskade** aktiviert und so die **Apoptose** auslöst (s. Kap. 13.2.3, S. 372).

Über TRADD kann der TNF-R1 auch noch eine weitere Signalkaskade anschalten. Hierbei wird die Proteinkinase **RIP** zusammen mit dem Adaptorprotein **TRAF2** an TRADD gebunden. Über TRAF2 wird der IκB-Kinase-Komplex gebunden und kann nun durch RIP bzw. TAK1 phosphoryliert und aktiviert werden. Der weitere Signalweg verläuft wie für den IL-1β-Rezeptor beschrieben. In vorgeschädigten (z. B. virusinfizierten) Zellen löst der TNF-R1 eher Apoptose aus, weil in diesen Zellen die nur für das anti-apoptotische Signal notwendige Transkription gestört ist.

Der **TNF-R2** hat keine Todesdomänen, kann aber über TRAF2 dennoch NF-κB aktivieren. Über die Aktivierung von NF-κB wirken beide TNF-Rezeptoren der Apoptose entgegen. Der Apoptose-Rezeptor **FAS** löst bei Bindung seines Liganden die Apoptose analog dem TNF-R1 aus.

21.2 Intrazelluläre Rezeptoren

Bei intrazellulären Rezeptoren muss die Signalsubstanz entweder über spezifische Transportmechanismen oder aufgrund ihrer Lipophilität transporterunabhängig in die Zielzelle aufgenommen werden. Auch wenn für viele organische lipophile Liganden in der Vergangenheit angenommen wurde, dass sie die Plasmamembran ungehindert passieren können, wird zunehmend deutlich, dass auch für diese Verbindungen mehr oder weniger **spezifische Transportproteine** vorhanden sind. Diese Überlegung ist nicht unerheblich, da die Empfindlichkeit einer Zelle für eine spezifisch transportierte Signalsubstanz nicht nur von den Eigenschaften des intrazellulären Rezeptors, sondern auch von den Eigenschaften der Transportproteine abhängig ist.

Ein weiterer Aspekt, der bei intrazellulären Rezeptoren berücksichtigt werden muss, ist die chemische Veränderung der Signalsubstanz in der Zielzelle. Dies kann zur Aktivitätssteigerung (Beispiel Testosteron; s. Kap. 22.2.4, S. 605) oder zur Aktivitätsminderung (Beispiel Glucocorticoide in Mineralocorticoid-Zielzellen) führen.

21.2.1 Nukleäre Rezeptoren

Nukleäre Rezeptoren sind **Transkriptionsfaktoren**, die aufgrund der konservierten Domänenstruktur zu einer großen Proteinsuperfamilie gehören. Die Aktivität der meisten dieser Transkriptionsfaktoren wird durch endogene oder exogene **Liganden** modifiziert. Für einige der Rezeptoren sind noch keine Liganden bekannt (Orphan-Receptors, von engl. orphan = Waise), einige wenige werden aufgrund ihrer Struktur zur Familie gerechnet, obwohl sie keine Liganden binden können (True Orphan Receptors).

Nukleäre Rezeptoren (s. S. 565) sind eine Transkriptionsfaktoren-Superfamilie, die sich durch eine konservierte Anordnung von 6 Domänen auszeichnen:

- **Domänen A** und **B:** Sie liegen N-terminal und ermöglichen bei den meisten Mitgliedern der Familie eine Liganden-unabhängige Transaktivierung von Zielgenen. Sie werden daher als **A**ktivierungs**f**unktion-**1** (**AF-1**) zusammengefasst.
- **DNA-Bindedomäne:** Sie folgt auf AF-1, ist extrem hoch konserviert und besteht aus 2 cysteinreichen Zinkfingerstrukturen (s. Abb. 16.**3a**, S. 449), von denen die erste für die Sequenzspezifität der DNA-Bindung verantwortlich ist, und aus zwei α-Helices. Die Erkennungssequenzen der nukleären Rezeptoren sind Hexamer-Wiederholungssequenzen, die linear oder gegenläufig (palindromisch) angeordnet sind und von einer unterschiedlich großen Zahl von beliebigen Basen getrennt sind.

- **D-Domäne:** Die auf der DNA-Bindedomäne folgende Domäne wird auch als **Scharnierregion** oder **Hinge Region** bezeichnet.
- **E-Domäne:** Die wichtige **Ligandenbindungsdomäne** besitzt die Liganden-abhängige Aktivierungsfunktion-2 (**AF-2**), über die nukleäre Rezeptoren Liganden-abhängig mit Co-Aktivatoren und Co-Repressoren sowie mit Elementen der basalen Transkriptionsmaschinerie und anderen Transkriptionsfaktoren interagieren können.
- **F-Domäne:** Als letzte Domäne folgt die wenig konservierte F-Region am C-terminalen Ende.

Die Einteilung der nukleären Rezeptoren erfolgt entsprechend der Sequenzhomologie in 7 Unterfamilien (Tab. 21.**2**). Für das Verständnis der biochemischen Funktion bietet sich eine Einteilung der nukleären Rezeptoren aufgrund der physiologischen Funktion an, wobei die Unterfamiliengrenzen teilweise überschritten werden und einigen Rezeptoren keine eindeutige Funktion zugeordnet werden kann.

Tab. 21.**2 Die wichtigsten Vertreter der nukleären Rezeptoren, ihre offizielle Bezeichnung und ihre Liganden**

Name	Bezeichnung	Ligand
Schilddrüsenhormon-Rezeptoren		
TRα	NR1A1	Schilddrüsenhormon
TRβ	NR1A2	Schilddrüsenhormon
Retinsäure-Rezeptoren		
RARα	NR1B1	Retinsäure
RARβ	NR1B2	Retinsäure
RARγ	NR1B3	Retinsäure
Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren		
PPARα	NR1C1	Fettsäuren, Leukotrien B_4, Fibrate
PPARβ/δ	NR1C2	Fettsäuren
PPARγ	NR1C3	Fettsäuren, Prostaglandin J_2, Thiazolidindione
Cholesterol-Derivat-Rezeptoren		
RORα	NR1F1	Cholesterol
LXRα (Liver-X-Rezeptor)	NR1H3	Oxysterole
LXRβ	NR1H2	Oxysterole
FXRα (Farnesyl-X-Rezeptor)	NR1H4	Gallensäuren

Fortsetzung ►

Tab. 21.**2 Fortsetzung**

Name	Bezeichnung	Ligand
FXRβ	NR1H5	Lanosterol
VDR (Vitamin-D-Rezeptor)	NR1I1	1,25-Dihydroxycholecalciferol
Xenobiotika-Rezeptoren		
PXR	NR1I2	Xenobiotika
CAR	NR1I3	Xenobiotika
RXR-Familie		
HNF4α	NR2A1	Fettsäuren und Fettsäure-CoA
RXRα	NR2B1	9-cis-Retinsäure
RXRβ	NR2B2	9-cis-Retinsäure
RXRγ	NR2B3	9-cis-Retinsäure
Steroidhormon-Rezeptoren		
ERα (Östrogen-Rezeptor)	NR3A1	Östradiol, Tamoxifen, Raloxifen
ERβ (Östrogen-Rezeptor)	NR3A2	Östradiol
GR (Glucocorticoid-Rezeptor)	NR3C1	Cortisol, Dexamethason
MR (Mineralocorticoid-Rezeptor)	NR3C2	Aldosteron, Spirolacton
PR (Progesteron-Rezeptor)	NR3C3	Progesteron
AR (Androgen-Rezeptor)	NR3C4	Testosteron
Inhibitorische Dimerisierungspartner		
DAX-1	NR0B1	Orphan
SHP	NR0B2	Orphan

Bei den **Liganden** der nukleären Rezeptoren handelt es sich durchweg um **kleine, lipophile Moleküle**, die entweder endogen gebildet werden oder als Xenobiotika von außen aufgenommen werden können. Die Ligandenspezifität der nukleären Rezeptoren ist nicht sehr hoch.

Steroidhormon-Rezeptoren. Zu dieser Gruppe, die identisch mit der **NR3-Unterfamilie** der nukleären Rezeptoren ist, gehören:

- die **Östrogen-Rezeptoren**,
- der **Progesteron-Rezeptor**,
- der **Androgen-Rezeptor**,
- der **Glucocorticoid-Rezeptor** und
- der **Mineralocorticoid-Rezeptor**.

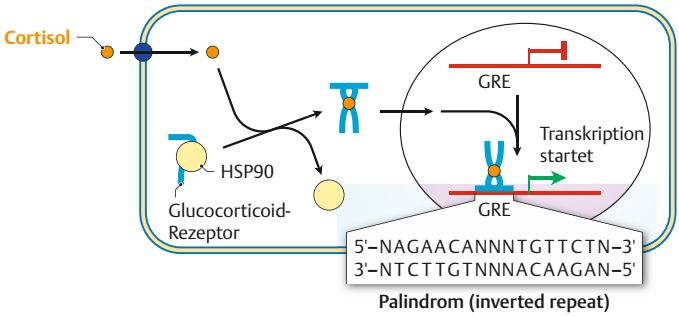


Abb. 21.**17 Funktionsweise der Steroidhormon-Rezeptoren.** Einzelheiten s. Text. HSP90 = Hitzeschockprotein 90, GRE = Glucocorticoid Response Element.

In Abwesenheit des Liganden sind die Rezeptoren dieser Gruppe im Zytosol an Hitzeschockproteine gebunden (Abb. 21.**17**). Nach Ligandenbindung dissoziieren sie vom Hitzeschockprotein und bilden **Homodimere** aus, die in den Zellkern wandern, dort an palindromische Erkennungssequenzen binden und die Transkription der Zielgene in der Regel steigern (s. Kap. 22.2.4, S. 607, und Kap. 16.2.1, S. 453).

Neben der Wirkung auf die Genexpression sind für einige nukleäre Rezeptoren, z. B. für **Östrogen-Rezeptoren**, auch sogenannte nicht genomische Wirkungen gezeigt worden, die auf eine Liganden-abhängige Interaktion mit Proteinen anderer Rezeptorsignalketten, z. B. der Wachstumsfaktor-Rezeptor-Signalketten, zurückzuführen sind. Für Östrogene wurde ferner ein an heterotrimere G-Proteine gekoppelter Rezeptor, GPR30 oder GPER (**G-P**rotein-coupled **E**strogen **R**eceptor), identifiziert, über den ein Teil der akuten Östrogenwirkungen zu erklären ist.

Ein anderer, von der DNA-Bindung unabhängiger Wirkmechanismus ist für den **Glucocorticoid-Rezeptor** gezeigt worden. Dieser Rezeptor kann Liganden-abhängig mit dem Nukleären-Faktor-κB (NF-κB) interagieren und dadurch die Transkription NF-κB-abhängiger Gene unterdrücken. Ein großer Teil der antiinflammatorischen Wirkung der Glucocorticoide ist auf diesen Mechanismus zurückzuführen.

21

Retinoid-X-Rezeptor. Alle im Folgenden zu besprechenden nukleären Rezeptoren haben gemeinsam, dass sie in aktiver Form ein **Heterodimer** mit dem Retinoid-X-Rezeptor ausbilden. Der Retinoid-X-Rezeptor ist also ein universeller Heterodimerisierungspartner für diese Rezeptoren. Eine Liganden-abhängige Modulation der Aktivität des RXR ist in vielen Fällen wahrscheinlich physiologisch nicht relevant. Jedoch sind 9-cis-Retinsäure, Phytansäure und Docosahexaensäure als mögliche physiologische Liganden des RXR identifiziert worden.

Der RXR ist der **Heterodimerisierungspartner** für die PPARs, RAR, ROR, LXR, FXR, PXR sowie den Schilddrüsenhormon- und den Vit.-D-Rezeptor. Allen diesen

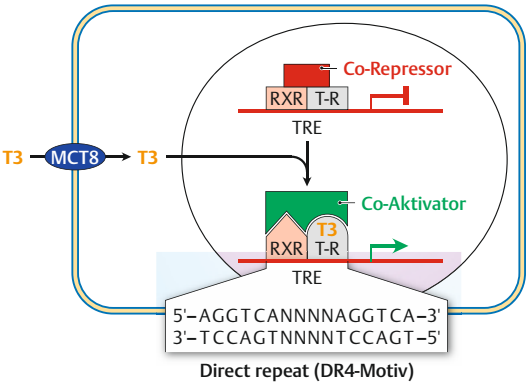


Abb. 21.**18 Funktionsweise nukleärer Rezeptoren der Schilddrüsenhormon-Rezeptorfamilie.** Einzelheiten s. Text. TRE = Thyroid Receptor Element, T 3 = Triiodthyronin, MCT 8 = Monocarboxylate Transporter 8, RXR = Retinoid-X-Rezeptor.

Rezeptoren ist gemeinsam, dass sie auch in Abwesenheit des Liganden im Kern vorliegen und dort teilweise mit Co-Repressoren assoziiert an die DNA gebunden sind. Durch Ligandenbindung rekrutieren sie Co-Aktivatoren. Das DNA-Bindemotiv ist in der Regel eine direkte Wiederholung einer Hexamersequenz, die durch 1 – 4 beliebige Nukleotide unterbrochen ist. Beispielhaft für die Rezeptoren dieser Gruppe ist die Aktivierung des Schilddrüsenhormon-Rezeptors gezeigt (Abb. 21.**18**).

Der nukleäre Rezeptor **CAR** gehört zwar auch in die Gruppe der nukleären Rezeptoren, die ein Heterodimer mit RXR ausbilden, er wird aber über einen anderen Mechanismus aktiviert. Er liegt inaktiv an ein zytosolisches Retentionsprotein gebunden vor. Aus dieser Bindung wird er durch **Xenobiotika**, die nicht unbedingt Liganden sein müssen, befreit und kann dann im Zellkern in einem aktiven Komplex an den RXR binden.

Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren. PPARs sind wichtige Regulatoren des **Fettsäurestoffwechsels**, die Fettsäuren oder Fettsäure-Derivate als Liganden haben. Man unterscheidet folgende Rezeptoren:

- **PPARα**, v. a. in Leber und quergestreifter Skelett- und Herzmuskulatur; er bindet vor allem mehrfach ungesättigte Fettsäuren und induziert vorrangig Transporter und Enzyme, die am Abbau von Fettsäuren beteiligt sind. Bei Nagern, aber nicht beim Menschen, induziert der PPARα eine Proliferation der Peroxisomen, daher der Name der Rezeptoren.
- **PPARγ**, v. a. im Fettgewebe und der Skelettmuskulatur; Liganden sind Derivate mehrfach ungesättigter Fettsäuren, z. B. das Prostaglandin J_2. Im Großen und Ganzen kann man sagen, dass durch PPARγ Enzyme induziert werden, die an der Einspeicherung von Fettsäuren beteiligt sind. Er ist auch an der Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten beteiligt.
- **PPARβ/δ** kommt ubiquitär vor.

Die PPARs sind wichtige Arzneimittel-Zielstrukturen. Medikamente, die über den PPARα wirken, sind die Fibrate, die als **Lipidsenker** wirken, da über PPARα die Fettsäureoxidation gesteigert wird. Wichtige PPARγ-Liganden sind die **Thiazolidindione**, die als Medikamente zur Behandlung des **Typ-2-Diabetes** Verwendung finden. ■

Rezeptoren für Cholesterolderivate. Cholesterol ist einerseits ein essenzieller Baustein der Zellmembran, andererseits für die Zellen toxisch. Daher wird der zelluläre Cholesterolspiegel in sehr engen Grenzen kontrolliert. Daran beteiligt sind auch eine Reihe von nukleären Rezeptoren, namentlich der **Retinoic-Acid-related Orphan Receptor** (ROR), der **Leber-X-Rezeptor** (LXR) und der **Farnesyl-X-Rezeptor** (FXR), die Cholesterol, Oxysterole und Gallensäuren als Liganden haben. Näheres s. Kap. 25.6.

Fremdstoffmetabolismus-regulierende Rezeptoren. Aus der Superfamilie der nukleären Rezeptoren gehören zu dieser Gruppe der **Pregnan-X-Rezeptor** (**PXR**) und der **Constitutive-Androstan-Rezeptor** (**CAR**). Nach der Exposition mit Xenobiotika induzieren beide Rezeptoren die Expression von Proteinen, die an den Phasen I, II und III des Fremdstoffmetabolismus beteiligt sind. Wichtig ist, dass viele dieser Enzyme und Transporter auch am Abbau und der Elimination endogener Stoffwechselprodukte oder Hormone beteiligt sind.

Barbiturate und **Phenytoin** werden zur Therapie der **Epilepsie** eingesetzt. Sie induzieren CAR-abhängige Enzyme, die auch am Abbau von Schilddrüsenhormonen beteiligt sind. Auf den vermehrten Abbau reagiert die Schilddrüse mit verstärkter Produktion. Langfristige Therapie mit diesen Medikamenten kann daher zu einer **Struma** führen.

CAR-induzierbare Enzyme sind auch am **Abbau von Bilirubin** beteiligt. Daher kann durch die einmalige Gabe einer induzierenden Dosis von **Phenobarbital** der Bilirubinabbau beim **Neugeborenenikterus** beschleunigt werden. ■

Obwohl er nicht zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren gehört, soll hier kurz der **Ah-Rezeptor** (Ah = Arylhydrocarbon) erwähnt werden. Hierbei handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor der basischen Helix-Loop-Helix-Transkriptionsfaktoren, der in Abwesenheit von geeigneten Liganden im Zytosol an Hitzeschockproteine gebunden ist. Bindet er einen geeigneten Liganden, zu denen Methylcholanthren, Dioxine, Benzo(a)pyren und viele andere weit verbreitete **Xenobiotika** gehören, dissoziiert er vom Hitzeschockprotein, **dimerisiert** mit seinem Partner **ARNT** (Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) und induziert die Transkription von Genen, die am **Fremdstoffmetabolismus** beteiligt sind.

Schilddrüsenhormon- und Vitamin-D-Rezeptoren. Auch der Schilddrüsenhormon-Rezeptor und der Vitamin-D-Rezeptor gehören zu der Gruppe der nukleären Rezeptoren, die mit **RXR** Heterodimere bilden und nach Ligandenbindung die Transkription von Zielgenen anschalten können. Die DNA-Bindungsdomänen

der Hormonrezeptoren bestehen aus Zinkfingermotiven, die aus Cystein-reichen Sequenzen bestehen, die Zink-Ionen binden können. Eine Besonderheit des Schilddrüsenhormon-Rezeptors ist, dass er im Liganden-unbesetzten Zustand verstärkt **Co-Repressoren** an den Rezeptorkomplex rekrutieren kann und damit die Expression der Zielgene **aktiv reprimiert** (Abb. 21.**18**).

Inhibitorische Dimerisierungspartner. Nukleäre Rezeptoren können die transkriptionelle Aktivität anderer nukleärer Rezeptoren auch dadurch beeinflussen, dass sie um Heterodimerisierungspartner oder DNA-Bindemotive kompetieren. Zwei Proteine aus der Superfamilie der nukleären Rezeptoren agieren ausschließlich über diesen Mechanismus, **Dax-1** (Dosage-sensitive Sex Reversal, adrenal Hypoplasia critical Region, on Chromosome X, Gene 1) und **SHP** (small heterodimer Partner). Beiden Proteinen fehlt die DNA-Bindedomäne. Wenn sie mit anderen nukleären Rezeptoren Heterodimere ausbilden, fehlt diesen Heterodimeren die DNA-Bindefähigkeit, sie können die Transkription nicht steuern.

21.2.2 Andere intrazelluläre Rezeptoren

Lösliche Guanylat-Cyclasen als NO-Rezeptoren. Die lösliche Guanylat-Cyclase ist ein intrazellulärer Rezeptor für das Stickoxid (NO), das als potente gefäßerweiternde Signalsubstanz unter anderem von der endothelialen NO-Synthase als Antwort auf Scherkräfte gebildet wird. NO kann als eine der wenigen Verbindungen überhaupt die Plasmamembran der Zielzelle ohne spezifischen Transporter überwinden. Die lösliche Guanylat-Cyclase ist ein **Heterodimer**, das in seiner β-Untereinheit eine **Hämgruppe** trägt. Bindung von NO erhöht die Aktivität des Enzyms 400-fach.

Stoffwechselmetaboliten als Sensoren. Im weitesten Sinn gehört zur Signaltransduktion auch die Steuerung von Prozessen direkt durch Metabolitkonzentrationen. Für die Messung von Fettsäurespiegeln stehen dazu z. B. die PPARs (s. o.) zur Verfügung. Zur Regulation von Stoffwechselvorgängen in Abhängigkeit von der Aminosäurekonzentration steht mTOR bereit (s. Kap. 15.1.6, S. 425). Der Glucosesensor schlechthin ist die Glucokinase (s. Kap. 22.1.1, S. 576). Das Prinzip der Glucosemessung über die Glucokinase ist die Verstoffwechselung des Substrats durch ein Enzym mit einer niedrigen Affinität für das Substrat, dessen K_M-Wert im physiologischen Schwankungsbereich des Substrats liegt. Ganz analog kann die Sauerstoffkonzentration durch Prolyloxidasen gemessen werden (s. Kap. 26.1.2, S. 842).

21.3 Schlussbetrachtung zur Signaltransduktion

Es haben sich viele unterschiedliche Wege herausgebildet, auf denen Zellen Informationen austauschen können. Die Signaltransduktionsmechanismen sind sehr komplex und der interessierte Leser wird mit einer Fülle von Informationen überschüttet. Daher ist es sinnvoll, in einem Rückblick nach übergeordneten Prinzipien zu suchen, die sich ungeachtet aller Details bei den Signaltransduktionsmechanismen immer wieder finden.

Signalkaskaden. Nur in Ausnahmefällen, wie bei den nukleären Rezeptoren, binden Signalmoleküle an den Rezeptor und steuern direkt zelluläre Funktionen. In aller Regel sind zwischen Rezeptor und Steuerung der zellulären Funktion Signalkaskaden geschaltet. Diese haben 2 wichtige Funktionen: Sie dienen einerseits der **Signalverstärkung**, da auf jeder Stufe der Kaskade mehrere nachgeschaltete Moleküle aktiviert werden können. Andererseits ermöglichen sie eine **Signalintegration**, d. h. verschiedene Signalwege können in einer Signalkaskade zusammenlaufen. Beispiele für Signalintegration, die besprochen wurden, sind die gemeinsame Stimulation der Zellzyklusprogression durch Wachstumsfaktor-Rezeptor und Integrin-Signalketten oder die Abschwächung des Insulinsignals durch Ser-Phosphorylierung des IRS.

Schalterproteine. Meist ist ein Signalweg entweder ganz ab- oder ganz angeschaltet ohne dazwischenliegenden Übergang. Diese zwei extremen Zustände werden durch Schalterproteine erreicht. Häufig sind das **G-Proteine**, die zwischen dem An-Zustand in GTP-gebundener und dem Aus-Zustand in GDP-gebundener Form wechseln. Aufgrund einer intrinsischen **GTPase-Aktivität** schalten sie sich nach einer gewissen Zeit automatisch ab. Wichtige Beispiele waren die heterotrimeren G-Proteine und Ras.

Adaptor und subzelluläre Umverteilung. Damit chemische Reaktionen ablaufen oder Enzyme chemische Reaktionen katalysieren können, müssen Reaktanden und Enzyme in Kontakt miteinander treten. Dieser Umstand wird bei der Signaltransduktion häufig genutzt, indem Komponenten von Signalkaskaden durch geeignete **Adaptoren** an einem Ort zusammengezogen werden. Diese Adaptoren entstehen

- entweder **enzymatisch** wie die neuen **Phospholipide** (PIP_3, DAG), die durch Plextrin-Homologie-Domänen erkannt werden, oder die **Phosphotyrosine**, die durch SH-Domänen erkannt werden,
- oder sie entstehen dadurch, dass sich Ansammlungen (**Cluster**) von **Rezeptorproteinen** ausbilden, wie z. B. bei den Todesdomänen-Rezeptoren.

Tauziehen zwischen An- und Aus-Zustand. Der Schwerpunkt der Betrachtungen bei der Signaltransduktion liegt darauf, wie die Signale entstehen und intrazellulär weitergeleitet werden. Viel zu kurz kommt dabei die Betrachtung der **Signalabschaltenden Mechanismen**. Auch diese sind reguliert. Schlussendlich kommt es zu einem Tauziehen zwischen an- und abschaltenden Wegen. Ein gutes Beispiel hierfür ist der in Kap. 22.1.2 (S. 583) beschriebene funktionelle Antagonismus zwischen Insulin und Glucagon. Man muss sich vor Augen führen, dass die Leber praktisch immer beiden Signalen gleichzeitig ausgesetzt ist, nur der relative Anteil schwankt.

Kombinatorik. Häufig löst dasselbe Signalmolekül an unterschiedlichen Zellen verschiedene Antworten aus. Ursache für die unterschiedlichen Reaktionen auf dasselbe Signal ist zum einen die **Integration** gleichzeitig einlaufender Signale anderer Signalwege, zum anderen das Vorhandensein **verschiedener Isoformen** der beteiligten Enzyme. Diese Isoformen funktionieren zwar meist nach einem einheitlichen Prinzip, unterscheiden sich aber im Detail z. B. in ihrer Affinität für nachgeschaltete Signalkettenkomponenten. Angenommen eine Signalkette besteht aus 5 hintereinander geschalteten Komponenten, von denen je 3 Isoformen existieren, so gibt es fast 250 Möglichkeiten, daraus eine spezielle Signalkette zusammenzubauen.

22 Hormonsystem

Gerhard Püschel

In höheren Organismen mit spezialisierten Geweben und Organen müssen die Funktionen der einzelnen Organsysteme im Sinne der Erhaltung der Homöostase des Gesamtorganismus miteinander koordiniert werden. Diese Koordination wird einerseits durch neuronale Signale bewerkstelligt, andererseits sind humorale Signale daran beteiligt. Letztere sind lösliche Botenstoffe, die von endokrinen Organen sezerniert werden. Sie werden über den Blutstrom an die jeweiligen Zielorgane transportiert und steuern deren Funktion (**endokrine Regulation**). Solche Botenstoffe werden als **glanduläre Hormone** bezeichnet. Botenstoffe, die in unterschiedlichen Geweben in Zellen gebildet werden, die nicht auf die Sekretion spezialisiert sind, bezeichnet man als **Gewebshormone** (**aglanduläre Hormone**). Wirken die Botenstoffe auf eng benachbarte Zellen, spricht man von einer **parakrinen Regulation**, wirken die Signalsubstanzen auf die produzierende Zelle zurück, spricht man von **autokriner Regulation**. Eine Abwandlung dieses Prinzips ist die **juxtakrine Regulation**, bei der ein membranständiger Botenstoff auf der Plasmamembran einer Zelle die Funktion einer benachbarten Zelle reguliert.

22.1 Akutregulation des Stoffwechsels durch Insulin, Glucagon und Catecholamine

Von zentraler Bedeutung ist für den Organismus eine konstante Versorgung mit den Substraten des Energiestoffwechsels, die dem Organismus allerdings **diskontinuierlich** zugeführt werden. Daher müssen Verwertung, Speicherung und Mobilisation aus den Depots schnell den wechselnden Angeboten und Bedürfnissen angepasst werden. Diese Aufgabe übernehmen das Hormon **Insulin** einerseits und seine **funktionellen Antagonisten,** nämlich **Glucagon** und die **Catecholamine,** andererseits. Insulin fördert dabei die Speicherung der Energiesubstrate, während Glucagon und Catecholamine deren Mobilisation stimulieren.

22.1.1 Stoffwechselregulation durch Insulin

Insulinstruktur und Insulinsynthese

Insulin ist ein Peptidhormon, das in den **β-Zellen** des endokrinen Pankreas (Pankreasinseln, daher „Insulin" = Inselzellhormon) synthetisiert wird. Es besteht aus 2 Peptidketten, der A-Kette (21 Aminosäuren) und der B-Kette (30 Aminosäuren) die über 2 Disulfidbrücken kovalent miteinander verbunden sind. Eine weitere Disulfidbrücke innerhalb der A-Kette ist für die Stabilisierung der Tertiärstruktur essenziell.

Insulin wird zunächst als **Präproinsulin** synthetisiert (Abb. 22.**1**), das cotranslational in das ER transloziert. Durch Abspaltung des Signalpeptids entsteht aus Präproinsulin das **Proinsulin**. Nur im Proinsulin wird durch die Primärstruktur eine räumliche Anordnung vorgegeben, in der sich die Disulfidbrücken korrekt ausbilden können. Proinsulin ist den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF-1 und IGF-2, s. u.) strukturell sehr verwandt. Durch partielle Proteolyse an den

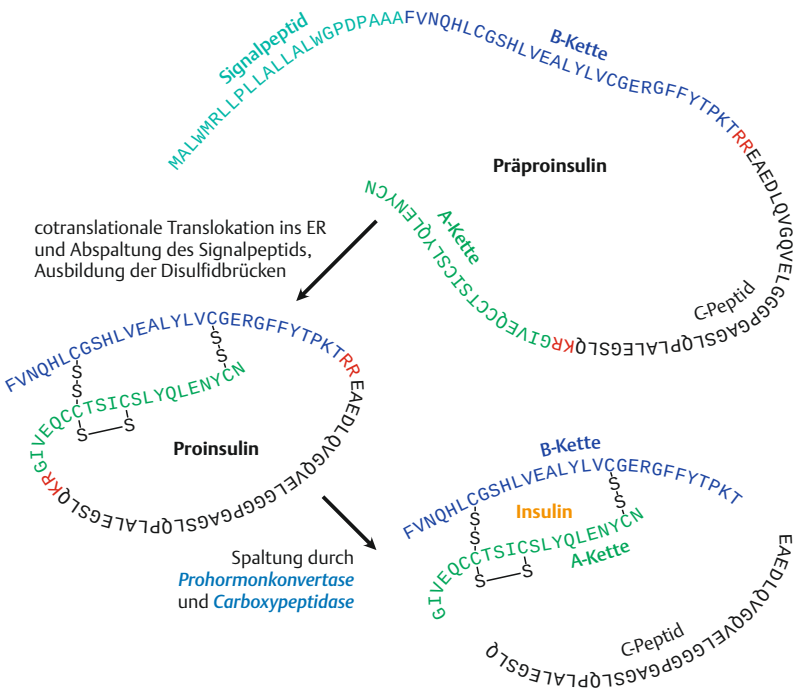


Abb. 22.**1 Syntheseweg des Insulins.** Einzelheiten s. Text. Beachte: Die alphabetische Bezeichnung der einzelnen Peptide entspricht nicht der Reihenfolge in der Sequenz!

flankierenden dibasischen Sequenzen (Arg-Arg bzw. Lys-Arg) wird aus Proinsulin durch **Prohormon-Konvertasen** und **Carboxypeptidasen** das reife **Insulin** sowie das zwischen A- und B-Kette liegende **C-Peptid** freigesetzt. Beide Substanzen werden in den Speichergranula der β-Zellen gelagert und in äquimolaren Mengen sezerniert.

Bei **Diabetes** kann bei einer Insulintherapie das **C-Peptid** im Plasma als **diagnostischer Marker** der endogenen Insulinproduktion gemessen werden, da die therapeutisch applizierten Insulinpräparationen kein C-Peptid enthalten. Eine physiologische Funktion des C-Peptids ist nicht sicher nachgewiesen. In den Speichergranula liegt Insulin in oligomerisierter Form im Komplex mit Zink-Ionen vor. ■

Regulation der Insulinfreisetzung durch Glucose

Die Hauptaufgabe des Insulins ist es, die Voraussetzungen für eine effiziente Glucoseverwertung und -speicherung in Zielgeweben zu schaffen und dadurch den Blutglucosespiegel zu senken. Entsprechend ist der stärkste Stimulus für eine Insulinfreisetzung ein über den Sollwert ansteigender Blutglucosespiegel. Glucose wird über den **Glucosetransporter GLUT-2** in die β-Zelle aufgenommen. Der GLUT-2 hat eine geringe Affinität für Glucose (K_M-Wert: ca. 17 mM) und könnte daher über eine Zunahme der Glucoseaufnahmegeschwindigkeit in die β-Zelle in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration zum Glucosesensorsystem beitragen. Eine Änderung der Glucoseaufnahmegeschwindigkeit über den physiologischen Schwankungsbereich der Blutglucosekonzentration scheint aber in vivo nicht relevant zu sein.

Der Glucosesensor der pankreatischen β-Zelle ist die **Glucokinase**: Die β-Zelle verfügt zur Katalyse des ersten Schritts der Glykolyse nur über die Glucokinase, die eine niedrige Affinität für die Glucose hat. Der K_M-Wert liegt in der oberen Hälfte des normalen physiologischen Schwankungsbereichs der Blutglucosekonzentration (ca. 8,5 mM). Dadurch ist die Geschwindigkeit des Substratflusses durch die Glucokinase-Reaktion von der Blutglucosekonzentration abhängig. Begünstigt durch eine gewisse Kooperativität nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit in einem Bereich zwischen 3 mM und 12 mM (55 – 220 mg/100 ml) praktisch linear zu (Abb. 22.**2**). Im Gegensatz dazu arbeitet die Hexokinase des Muskels in diesem Bereich mit V_{max}. Durch die Glucokinase-Reaktion wird die ATP-Bildung in den nachfolgenden Reaktionen der Glykolyse und den nachgeschalteten Reaktionen (Citratzyklus, Atmungskette) ebenfalls glucoseabhängig reguliert. Da die β-Zelle kaum über Lactat-Dehydrogenase (LDH) verfügt, wird

- praktisch alle Glucose aerob verstoffwechselt und über die Pyruvatdehydrogenase- und Pyruvatcarboxylase-Reaktion in den Citratzyklus eingeschleust und
- das gesamte zytosolisch gebildete NADH (s. Kap. 7.3.3, S. 179) zur mitochondrialen ATP-Synthese genutzt.

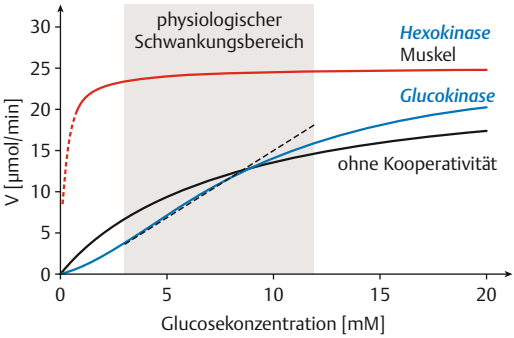


Abb. 22.**2 Enzymkinetische Voraussetzung für die Glucosesensorfunktion der Glucokinase.** Durch den hohen K_M-Wert (8,6 mM) und die Kooperativität nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit des Glucoseumsatzes durch die Glucokinase im physiologischen Schwankungsbereich der Blutglucosekonzentration praktisch linear zu. Im Vergleich dazu arbeitet die Hexokinase des Muskels (K_M-Wert 0,2 mM) im selben Bereich immer mit V_{max}. Ohne Kooperativität ergäbe sich bei einem Enzym mit demselben K_M-Wert wie die Glucokinase eine viel stärkere Abflachung der Kurve im oberen Bereich der physiologischen Konzentrationen.

Bei niedrigen Blutglucosekonzentrationen ist in der β-Zelle der **ATP/ADP-Quotient** niedrig, bei hoher Glucosekonzentration hoch. Durch ATP wird in der β-Zelle ein Kaliumleckstromkanal (KCNJ11) inhibiert, der für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials verantwortlich ist. Daher kommt es bei hoher Glucosekonzentration zur **Depolarisation der β-Zelle**. In der Folge werden spannungsabhängige Calciumkanäle geöffnet, und es kommt zum Einstrom extrazellulären Calciums in die Zelle. Dadurch wird die Fusion der insulinhaltigen Sekretgranula mit der Plasmamembran eingeleitet und die **Insulinfreisetzung** gestartet. (Abb. 22.**3**).

Eine Untereinheit des Kaliumleckstromkanals (SUR, Sulfonylurea Receptor) ist die Zielstruktur für eine Klasse **oraler Antidiabetika**, der Sulfonylharnstoffe, die über die Hemmung dieses Kaliumleckstromkanals zu einer glucoseunabhängigen Insulinfreisetzung führen. ■

Patienten, deren Glucokinase-Gen eine Mutation aufweist, die zu einer weiteren Verringerung der Affinität der Glucokinase gegenüber der Glucose führt, setzen Insulin erst bei höheren Blutglucosekonzentrationen frei als Gesunde. Im Laufe der Jugend entwickeln solche Patienten einen sogenannten **M**aturity **O**nset **D**iabetes of the **Y**oung Typ **2** (**MODY-2**). Neben dem MODY Typ 2 gibt es weitere Formen des MODY, die durch Mutationen in Genen entstehen, die an der Transkription des Glucokinase-Gens oder des Insulin-Gens beteiligt sind. ■

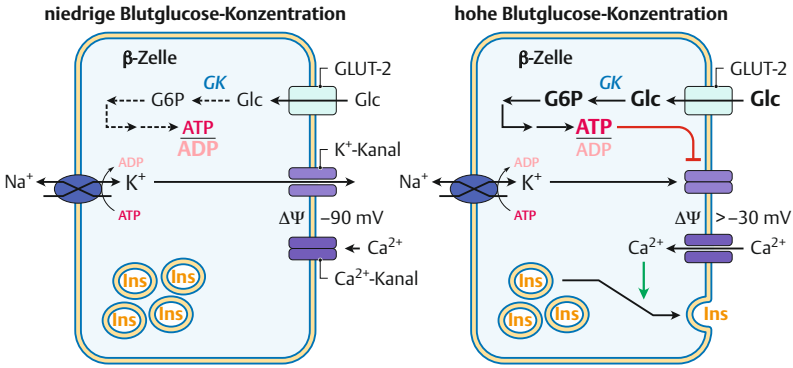


Abb. 22.**3 Mechanismus der glucoseabhängigen Regulation der Insulinfreisetzung aus der β-Zelle.** Einzelheiten s. Text. GK = Glucokinase, GLUT = Glucose-Transporter, G6P = Glucose-6-phosphat, Ins = Insulin.

Regulation der Insulinfreisetzung durch Aminosäuren, humorale und nervale Signale

Aminosäuren. Zwar können supraphysiologische Konzentrationen einzelner Aminosäuren (besonders Leucin und Arginin) **in vitro** eine Insulinfreisetzung auslösen, dieser Regulationsmechanismus ist aber physiologisch irrelevant. In Anwesenheit von Glucose kann ein Anstieg der Konzentration der **Gesamtheit aller Aminosäuren** die glucoseabhängige Insulinfreisetzung aus den β-Zellen verstärken. Der Mechanismus ist nicht endgültig geklärt, könnte aber eine Erleichterung des Transports von zytosolischem NADH ins Mitochondrium (s. S. 254), eine Anaplerose des Citratzyklus sowie eine ATP-unabhängige Verstärkung der Membrandepolarisation durch den Na^+-Aminosäure-Cotransport (s. S. 532) beinhalten. Neben der akuten Verstärkung der Insulinfreisetzung können Aminosäuren die Transkription und Translation des Insulin-Gens, wahrscheinlich über mTOR-abhängige (s. S. 425) und -unabhängige Wege, induzieren (Abb. 22.**4**).

22

Parasympathikus. Die Insulinfreisetzung wird nicht nur durch Metaboliten kontrolliert, sondern auch durch humorale und nervale Signale. So wird sie durch **parasympathische Efferenzen** aus Kerngebieten des lateralen Hypothalamus stimuliert. Die postganglionäre Überträgersubstanz Acetylcholin löst über einen M3-muscarinischen Rezeptor einen zytoplasmatischen Calcium-Anstieg aus, der die Insulinfreisetzung verstärkt (Abb. 22.**4**)

GIP und GLP-1. Als humorale Signale können das **gastroinhibitorische Peptid** (GIP) und das **Glucagon-like-Peptide-1** (GLP-1), die bei Kontakt mit Nährstoffen aus den

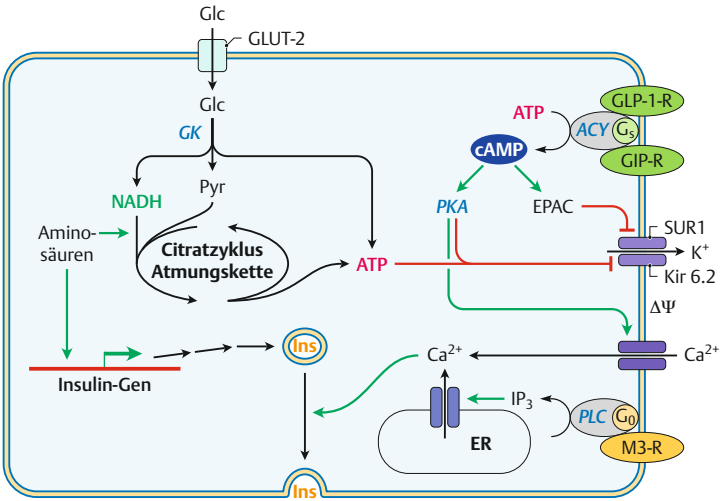


Abb. 22.**4 Modulation der glucoseabhängigen Insulinsekretion durch Aminosäuren, humorale und nervale Signale.** Einzelheiten s. Text. ACY = Adenylatcyclase, AS = Aminosäure, Epac = Exchange-Protein directly activated by cAMP (Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor), GIP-R = gastroinhibitorischer Peptid-Rezeptor, GK = Glucokinase, Glc = Glucose, GLP-1-R = Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor, Ins = Insulin-Vesikel, IP_3 = Inositoltrisphosphat, Kir 6.2 = Potassium inward rectifying Channel, M3-R = M3-muscarinischer Rezeptor, PKA = Proteinkinase A, PLC = Phospholipase C, Pyr = Pyruvat, SUR1 = Sulfonylurea Receptor 1.

enteroendokrinen Zellen des Darmes ausgeschüttet werden, die glucoseabhängige Insulinfreisetzung verstärken. Beide enteralen Hormone gelangen über den Blutkreislauf zur β-Zelle, binden dort an ihre G_s-Protein-gekoppelten Rezeptoren und verstärken die glucoseabhängige Insulinsekretion über einen cAMP-abhängigen, in Teilen aber Proteinkinase-A-unabhängigen Signalweg (s. S. 548; Abb. 22.4). In Abwesenheit von Glucose stimulieren beide enteralen Hormone genauso wie der Parasympathikus die Insulinfreisetzung aber kaum.

Aufgrund der Stimulation durch den Parasympathikus und die GIP- und GLP-1-abhängige Steigerung der glucoseabhängigen Insulinausschüttung wirkt die orale Glucoseaufnahme stärker auf die Insulinausschüttung und effizienter auf die Normalisierung der Blutglucose als die intravenöse Glucoseapplikation (oraler vs. intravenöser **Glucosetoleranztest**). Das GLP-1 wird durch eine Dipeptidylpeptidase IV relativ schnell abgebaut. Inhibitoren dieses Enzyms stellen eine neue Möglichkeit zur Therapie des **Typ-2-Diabetes** dar, da sie die Halbwertszeit des GLP-1 erhöhen und so die glucoseabhängige Insulinsekretion steigern. ■

Schließlich kann die Insulinfreisetzung durch **Somatostatin**, das unter anderem in den δ-Zellen des Pankreas gebildet wird, durch **Adrenalin** und durch das in den oxyntischen Zellen des Magens gebildete **Ghrelin** gehemmt werden.

Insulinwirkung

Insulin wirkt sich auf unterschiedliche Weise auf die Glucoseverwertung in den Organen aus. Daneben ist Insulin das wichtigste **antilipolytische** Hormon, es hemmt die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe.

Muskel und Fettgewebe. Insulin beeinflusst die Glucoseverwertung in den Organen vorwiegend über den **PI3-Kinase-Signalweg** und die **Akt-Kinase** (Proteinkinase B), die dem Insulin-Rezeptor nachgeschaltet sind (s. Kap. 21.1.3, S. 556). Im Muskel und Fettgewebe wird die Glucoseverwertung im Wesentlichen auf der Stufe der **Glucoseaufnahme** in die Zelle reguliert. Beide Zelltypen verfügen über den Glucosetransporter **GLUT-4**. Dieser liegt überwiegend intrazellulär in Vesikeln des Transgolginetzwerks und steht damit für den Transport der Glucose über die Plasmamembran nicht zur Verfügung. Als Folge einer insulinabhängigen Aktivierung der Akt-Kinase wird der GLUT-4 aus dem Transgolginetzwerk an die Plas-

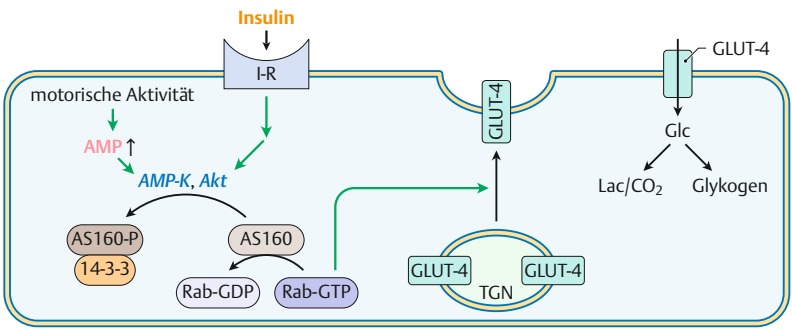


Abb. 22.**5 Translokation des GLUT-4 an die Plasmamembran von Skelettmuskelzellen durch Insulin und motorische Aktivität.** Über den PI3-Kinase-Signalweg (s. Kap. 21.1.3, S. 556) erhöht Insulin die Aktivität der Akt-Kinase. Die Akt-Kinase phosphoryliert das Akt-Substrat AS 160, das daraufhin an ein 14-3-3-Protein gebunden und inaktiviert wird. AS 160 ist ein GTPase-aktivierender Faktor für das G-Protein Rab und beschleunigt den Übergang von Rab-GTP in die inaktive GDP-Form. In der aktiven GTP-Form begünstigt Rab die Translokation GLUT-4-haltiger Vesikel aus dem Transgolginetzwerk (TGN) an die Plasmamembran. Insulin unterdrückt also die AS 160-abhängige Hemmung der GLUT-4-Translokation an die Plasmamembran. Motorische Aktivität führt zu einem Anstieg der AMP-Konzentration in der Zelle (Myokinase-Reaktion!) und zu einer Aktivierung der AMP-abhängigen Proteinkinase (AMP-K), die ebenfalls AS 160 phosphorylieren kann. Da im Skelettmuskel der Glucosetransport über die Plasmamembran geschwindigkeitsbestimmend für die nachfolgenden Schritte der Glucoseverwertung ist, wird die Glucoseoxidation und die Speicherung von Glucose in Glykogen durch den vermehrten GLUT-4-Einbau in die Plasmamembran gesteigert.

mamembran transloziert (Abb. 22.**5**). Dadurch steigt die V_{max} für den Transport der Glucose über die Plasmamembran. Alle nachfolgenden Schritte der Glucoseverwertung im Muskel und Fettgewebe üben einen verhältnismäßig geringen Einfluss auf die Größenordnung der Glucosemetabolisierung aus. Der Skelettmuskel ist der wichtigste Glucoseverwerter nach der Nahrungsaufnahme. Die aufgenommene Glucose wird entweder über die Glykolyse (und den Citratzyklus) direkt zur Energiegewinnung genutzt oder in Glykogen gespeichert (s. Kap. 7.2.2, S. 168).

Im Muskel kann durch **motorische Aktivität** die Translokation des GLUT-4-Transporters und damit die Glucoseaufnahme unabhängig vom Insulin gesteigert werden. Dies hat weitreichende Konsequenzen sowohl für den Typ-I- als auch für den Typ-II-Diabetiker: Der **Typ-I-Diabetiker**, der seinen Blutglucosespiegel durch Insulin-Injektionen in regelmäßigen Intervallen konstant halten soll, kann durch eine plötzliche unerwartet notwendig werdende motorische Aktivität in eine **hypoglykämische Krise** getrieben werden, weil zusätzlich zum gespritzten Insulin die motorische Aktivität zu einer Sequestrierung großer Glucosemengen im Muskel führt. Umgekehrt kann der insulinresistente **Typ-II-Diabetiker** durch motorische Aktivität dazu beitragen, insulinunabhängig den Blutglucosespiegel zu senken. ■

Leber. Im Gegensatz zu Muskel- und Fettgewebe ist in der Leber nicht der Glucosetransport reguliert, sondern die nachgeschalteten Stoffwechselwege der **Glucosemetabolisierung**. Das ist sinnvoll, da der Glucosetransport über die Plasmamembran des Hepatozyten bidirektional immer mit hoher Geschwindigkeit funktionieren muss, damit die Leber bei einem Überangebot an Glucose überschüssige Glucose aufnehmen und verwerten, bei Glucosemangel aber dem Gesamtorganismus schnell Glucose zur Verfügung stellen kann. Der **Glucosetransport** erfolgt daher insulin**un**abhängig über den Glucosetransporter GLUT-2.

Glykogenbildung. Insulin **stimuliert** akut den Einbau von Glucose in **Glykogen** durch eine Akt-abhängige Phosphorylierung und Inaktivierung der Glykogen-Synthase-Kinase-3, die ihrerseits die Glykogen-Synthase phosphoryliert und dadurch inaktiviert. Akt-abhängig werden darüber hinaus Targeting-Untereinheiten von Protein-Phosphatasen aktiviert, die dazu führen, dass die Glykogen-Synthase und die Glykogen-Phosphorylase dephosphoryliert werden. Die Glykogen-Synthase wird dadurch aktiviert, die Glykogen-Phosphorylase inaktiviert.

Steigerung der Glykolyse. Ferner wird die **Phosphofructokinase-2** (PFK-2) dephosphoryliert und damit aktiviert. Dadurch wird vermehrt Fructose-2,6-bisphosphat gebildet, das die PFK-1 aktiviert und damit den Fluss durch die Glykolyse steigert. Schließlich werden auch noch die **Pyruvatkinase** und die **Pyruvatdehydrogenase** insulinabhängig dephosphoryliert und dadurch aktiviert. Gleichzeitig wird die cAMP und PKA-abhängige Phosphorylierung dieser Enzyme

dadurch unterbunden, dass Akt-abhängig die **Phosphodiesterase** aktiviert und damit insulinabhängig der cAMP-Spiegel gesenkt werden.

Neben diesen akuten Effekten moduliert Insulin den hepatischen Glucosestoffwechsel durch die Induktion glykolytischer Enzyme. Durch Insulin alleine wird die **Glucokinase** induziert, durch die Kombination von Insulin und hohen Glucosekonzentrationen die **L-Typ-Pyruvatkinase**, die PFK-1 und -2 sowie die Pyruvatdehydrogenase (s. Kap. 7.3.3, S. 179, Abb. 7.**21** und Abb. 7.**22**).

Hemmung der Gluconeogenese. Durch eine Akt-abhängige Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors FOXO wird die Transkription des wichtigsten Kontrollenzyms der Gluconeogenese, der **Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase** (PCK, Abb. 7.**36**), gehemmt.

ZNS. Die Glucoseverwertung durch das Zentralnervensystem ist weitgehend insulin**un**abhängig. Weder Glucoseaufnahme noch -verwertung werden durch Insulin direkt reguliert. Das bedeutet nicht, dass Insulin im ZNS keine Wirkung entfaltet. So hemmt Insulin z. B. über Insulin-Rezeptoren im Hypothalamus die Nahrungsaufnahme.

Es müssen 2 Hauptformen des **Diabetes mellitus** unterschieden werden, die grundsätzlich unterschiedliche Ursachen haben (Abb. 22.**6**): Beim **Typ-1-Diabetes** herrscht ein **absoluter Insulinmangel** vor, der dadurch zustande kommt, dass auf der Basis eines autoimmunologischen Prozesses die **β-Zellen zerstört** werden und kein Insulin mehr produziert wird. Da diese Form des Diabetes häufig im Kindes- und frühen

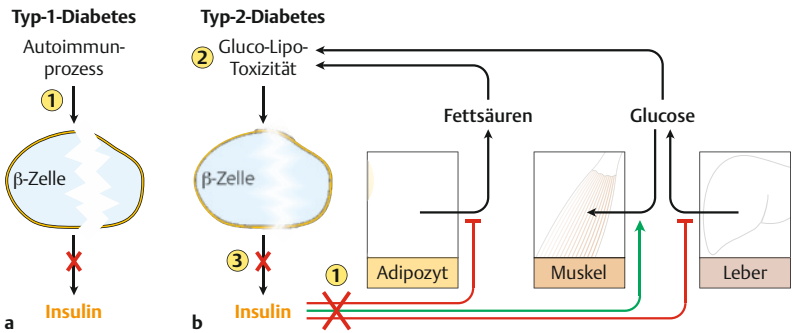


Abb. 22.**6 Entstehung des Typ-1- und Typ-2-Diabetes. a** Beim Typ-1-Diabetes werden durch autoimmunologische Prozesse die β-Zellen zerstört, sodass kein Insulin produziert werden kann ①. **b** Beim Typ-2-Diabetes ist aufgrund einer Insulinresistenz im Muskel-, Leber- und Fettgewebe ① trotz hoher Insulinspiegel die Plasmakonzentration von Glucose und freien Fettsäuren dauernd erhöht. Durch die dadurch verursachte Gluco-Lipo-Toxizität ② kommt es über Jahre zu einer schleichenden β-Zell-Zerstörung und einem langsamen Versiegen der Insulinproduktion ③.

Jugendalter auftritt, wird sie auch als **juveniler Diabetes** bezeichnet. Als Folge des Insulinmangels unterbleibt die Speicherung von Proteinen, Glykogen und Triglyceriden in Muskel, Leber und Fettgewebe, die Patienten leiden unter **Gewichtsverlust**. Die gesteigerte hepatische Glykogenolyse und verminderte Glucoseaufnahme in den Muskel bedingen eine **Hyperglykämie, Glucosurie** und osmotischen **Polyurie**. Die Lipolyse im Fettgewebe wird nicht unterdrückt. Die vermehrt anfallenden nicht veresterten Fettsäuren werden in der Leber zu Ketonkörpern oxidiert, die nur teilweise durch den vermehrten Verbrauch im Muskel verwertet werden, es kommt zu **Ketoazidose**.

Im Gegensatz dazu steht beim polygen vererbten **Typ-2-Diabetes** in den Anfangsstadien eine **Insulinresistenz** im Vordergrund, die unterschiedlich gut durch eine vermehrte Insulinproduktion des Pankreas kompensiert werden kann, es herrscht ein **relativer Insulinmangel**. Die Patienten sind in der Regel **übergewichtig** oder **adipös**. Da sowohl die insulinabhängige Speicherung von Glucose und Fettsäuren im Muskel- und Fettgewebe als auch die insulinabhängige Hemmung der Glucose- und Fettsäurefreisetzung aus der Leber und dem Fettgewebe gestört ist, kommt es zu einer chronischen Erhöhung der Glucose- und Fettsäurespiegel im Blut, die über eine **„Gluco-Lipo-Toxizität"** im Verlauf von Jahren zunehmend β-Zellen zerstören, sodass schließlich die Insulinproduktion des Pankreas zum Erliegen kommen kann. Eine Sonderform des Diabetes stellen die monogen vererbten Maturity Onset Diabetes of the Young (**MODY**) dar, bei denen entweder die Regulation der Insulinfreisetzung (s. S. 576) oder der Insulinbildung aufgrund eines Gendefektes gestört sind. ■

22.1.2 Regulation des Stoffwechsels durch Glucagon und Catecholamine

Synthese des Glucagons und des Glucagon-like-Peptide-1

Glucagon ist ein Peptidhormon, das aus einer Polypeptidkette von 29 Aminosäuren besteht. Es wird in den **α-Zellen** des endokrinen Pankreas aus einem Vorläuferprotein, dem **Proglucagon**, durch die Prohormonkonvertase 2 freigesetzt. Daneben entstehen das Glicentin-related pancreatic Polypeptide (GRPP) und das Major-Proglucagon-Fragment, über deren physiologische Funktion nichts bekannt ist (Abb. 22.**7**). Aus demselben Vorläuferprotein entstehen in den L-Zellen des Darms und im Gehirn durch die Prohormonkonvertasen 1 und 3 das **Glucagon-like-Peptide** (GLP) 1 und 2 sowie das **Glicentin**, das wiederum in GRPP und Oxyntomodulin gespalten werden kann (über die physiologische Relevanz des GLP-1 bei der Insulinsekretion s. o., Abb. 22.**4**).

Die Freisetzung des Glucagons aus den α-Zellen wird durch Glucose, Somatostatin und Insulin gehemmt, durch sympathische Efferenzen stimuliert. Die GLP-1-Freisetzung aus den enteralen L-Zellen wird durch Glucose im Darmlumen stimuliert.

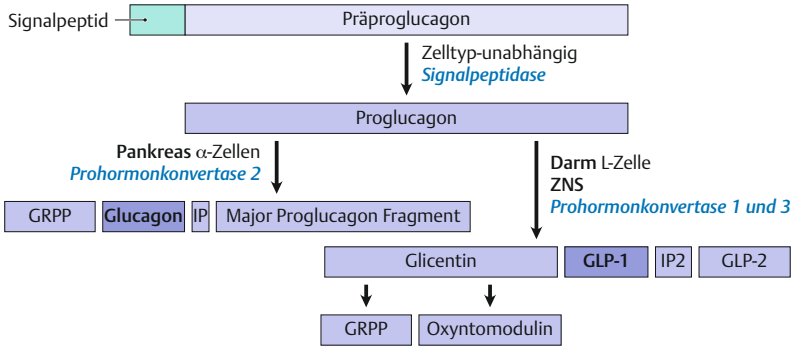


Abb. 22.**7 Entstehung des Glucagons, des Glicentin-related pancreatic Polypeptids sowie des Major-Proglucagon-Fragments aus einem Vorläuferprotein.** GLP = Glucagon-like Peptide, GRPP = Glicentin-related pancreatic Polypeptide, IP = Intervening Peptide.

Synthese und Abbau der Catecholamine

Catecholamine werden aus den Endigungen catecholaminerger **Neurone** sowie aus den Zellen des **Nebennierenmarks**, die speziell differenzierte, axonlose, postganglionäre Neurone des Sympathikus sind, freigesetzt. Die Stimulation der Catecholaminfreisetzung erfolgt sowohl bei den sympathischen Efferenzen als auch bei den Zellen des Nebennierenmarks über **nicotinische Acetylcholin-Rezeptoren**.

Die Catecholaminbiosynthese nimmt ihren Ausgang von der Aminosäure **Tyrosin** (Abb. 22.**8**). Durch die Tyrosinhydroxylase, die zu den Biopterin-abhängigen Aminosäure-Monooxygenasen gehört, wird daraus **Dopa** (Dihydroxyphenylalanin), das durch die Dopa-Decarboxylase zu **Dopamin** decarboxyliert wird. Die Vitamin-C-abhängige Dopamin-β-Hydroxylase führt eine Hydroxylgruppe in die aliphatische Seitenkette ein, und es entsteht **Noradrenalin.** „Nor" steht für „N ohne Rest". Auf dieses „N", den Aminostickstoff, wird im letzten Schritt durch

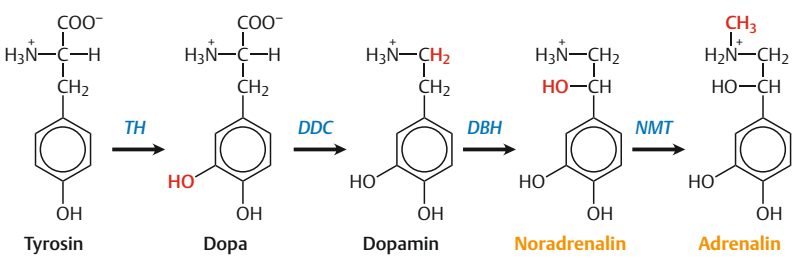


Abb. 22.**8 Die Catecholaminbiosynthese.** Einzelheiten s. Text. TH = Tyrosinhydroxylase, DDC = Dopa-Decarboxylase, DBH = Dopamin-β-Hydroxylase, NMT = N-Methyltransferase.

eine N-Methyltransferase eine Methylgruppe übertragen, und es entsteht **Adrenalin**.

Dopamin und Noradrenalin wirken vorwiegend als Neurotransmitter, Adrenalin, das hauptsächlich aus dem Nebennierenmark stammt, vor allem als zirkulierendes Hormon. Die Catecholamine entfalten ihre Wirkung über **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (s. Kap. 21.1.2, S. 542).

Als **Neurotransmitter** freigesetzte Catecholamine lösen ein Signal aus, das im Wesentlichen durch die Wiederaufnahme der Catecholamine in die präsynaptische und teilweise in die postsynaptische Zelle terminiert wird. Ein Teil der Catecholamine verlässt aber den synaptischen Spalt und gelangt wie das Adrenalin in die Zirkulation.

Zirkulierende Catecholamine werden durch die Catechol-3-O-Methyltransferase (COMT) zu inaktiven 3-Methoxy-Verbindungen umgesetzt und durch die Monoaminooxidase (MAO) desaminiert. Die Reihenfolge dieser beiden Inaktivierungsschritte ist beliebig. Der entstehende Aldehyd wird weiter oxidiert und kann als **Vanillinmandelsäure** im Urin nachgewiesen werden (Abb. 22.**9**).

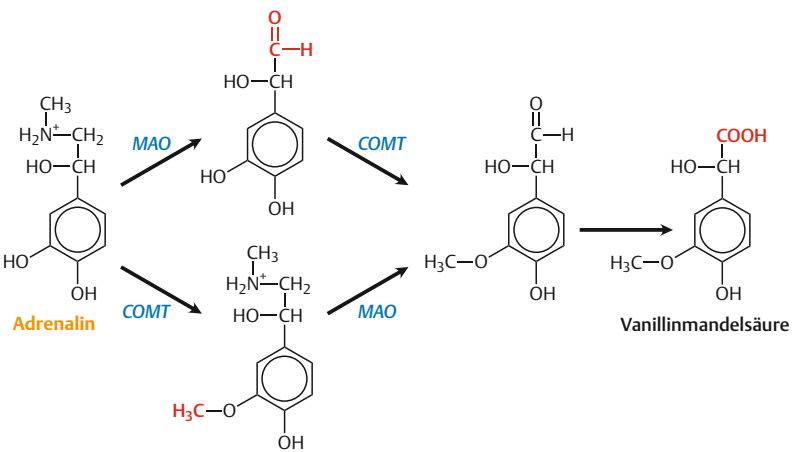


Abb. 22.**9 Abbau des Adrenalins.** Der Abbau der anderen Catecholamine erfolgt analog. Vanillinmandelsäure kann als Maß der endogenen Catecholaminproduktion als Endprodukt im Harn nachgewiesen werden. COMT = Catechol-3-O-Methyltransferase, MAO = Monoaminooxidase.

22

Funktioneller Antagonismus von Glucagon und Catecholaminen zu Insulin

Glucagon und Catecholamine sind **funktionelle Insulin-Antagonisten**. Über ihre G-Protein-gekoppelten Rezeptoren stimulieren sowohl Glucagon als auch die Catecholamine die **Mobilisation** von Energiesubstraten aus ihren Speichern. Die Ak-

tivität der daran beteiligten Enzyme (hormonsensitive Lipase und Glykogen-Phosphorylase) wird durch kovalente Modifikation reguliert. Über den cAMP-Anstieg, die Aktivierung der Proteinkinase A und ggf. eine nachgeschaltete Proteinkinase-Kaskade überführen Glucagon und Catecholamine diese Enzyme in die aktive, phosphorylierte Form.

Glucagon ist vorwiegend für die Bereitstellung von Glucose durch Mobilisation der Glykogenspeicher der Leber sowie durch die Induktion der Gene der Gluconeogenese verantwortlich (s. Kap. 7.3.8, S. 196).

Adrenalin (und **Noradrenalin**) stimulieren über β-Rezeptor-abhängige Signalketten die hormonsensitive Lipase im Fettgewebe und fördern so die **Freisetzung von Fettsäuren** aus Triglyceridspeichern. Adrenalin (über β-adrenerge Rezeptoren) und Noradrenalin (über α_1-adrenerge Rezeptoren) stimulieren aber auch akut die **Glucosefreisetzung** aus der Leber und können damit einer Hypoglykämie entgegenwirken.

> Diese Antwort des Sympathikus ist bei Patienten mit lang bestehendem **Diabetes mellitus** häufig gestört, die Patienten haben ein entsprechend hohes Risiko, hypoglykämische Krisen zu erleiden. ■

Insulin wirkt der Mobilisation der Energiesubstratspeicher durch Glucagon und Catecholamine auf zwei Stufen entgegen (s. o.): Es beschleunigt den Abbau von cAMP (Aktivierung der Phosphodiesterase) und es beschleunigt die Dephosphorylierung der am Abbau der Speicher beteiligten Enzyme (Targeting der Phosphatasen). Ferner hemmt Insulin die glucagonabhängige Induktion der Gluconeogenese-Enzyme.

22.2 Hypothalamisch-hypophysäre hormonelle Regelkreise

Die Funktion einer Reihe peripherer endokriner Organe (Schilddrüse, Nebennierenrinde, Gonaden, Leber) wird durch das hypothalamisch-hypophysäre System kontrolliert, das wie folgt organisiert ist:

- **Hypothalamus:** Hier werden Stimuli aus übergeordneten Zentren des ZNS und vegetativen Afferenzen integriert. Die integrierten Signale steuern die Ausschüttung von Releasing-Hormonen (Releasing-Faktoren, Liberine) aus spezialisierten hypothalamischen Neuronen, sogenannten **neuroendokrinen Zellen**.
- **Releasing-Hormone:** Die Releasing-Hormone (Tab. 22.**1**) sind Peptidhormone, die durch Prohormonkonvertasen aus Vorläuferproteinen entstehen. Sie werden in einen ersten Kapillarplexus am **Infundibulum** und **Tuber cinereum** sezerniert (Primärplexus), der über die Hypophysenpfortader in einen zweiten Kapillarplexus (Sekundärplexus) im Hypophysenvorderlappen (**Adenohypo-**

Tab. 22.**1 Hormone hypothalamisch-hypophysär kontrollierter hormoneller Regelkreise und ihre peripheren Zielorgane**

hypothalamisches Hormon (Abkürzung)	alternativer Name	hypophysäres Hormon (Abkürzung)	alternativer Name	peripheres Zielorgan (Hormon)
Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH)	Thyreoliberin	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	Thyreotropin	Schilddrüse (Triiodthyronin, Thyroxin)
Corticotropin-releasing-Hormon (CRH)	Corticoliberin	adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	Corticotropin	Nebennierenrinde (Cortisol)
Growth-Hormone-releasing-Hormon (GHrH)	Somatoliberin und (cave!) Somatotropin	Growth-Hormon (GH)	Wachstumshormon, Somatotropin, somatotropes Hormon (STH)	Leber (Insulin-like-growth-factor, IGF-1 und -2)
Somatostatin (SSt)	–	–	–	–
Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH)	Gonadoliberin	Luteinisierendes Hormon (LH) Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	Luteotropin Follitropin	Gonaden (Östrogene, Gestagene, Androgene)
Gonadotropin-associated Peptide (GAP)		Prolactin		Brustdrüse (–)

physe) drainiert (Abb. 22.**10**). In der Adenohypophyse steigern diese Releasing-Hormone die Freisetzung von Stimulationshormonen.

- **Stimulationshormone:** Sie gelangen über intraselläre Venen mit dem Blut zu den peripheren endokrinen Organen und stimulieren dort die Hormonbildung und -freisetzung sowie die Proliferation der hormonbildenden Zellen (Tab. 22.**1**).

Über eine **negative Rückkopplung** können die in den peripheren Organen gebildeten Hormone die Freisetzung der Stimulationshormone in der Hypophyse oder der Releasing-Faktoren im Hypothalamus hemmen. In einigen Fällen gibt es auch eine direkte Rückkopplungshemmung des hypophysären Hormons auf die Freisetzung des Releasing-Faktors im Hypothalamus. Einen Überblick über diese Regelkreise gibt Abb. 22.**10**.

Im Gegensatz zur Adenohypophyse steht die **Neurohypophyse** (Hypophysenhinterlappen) nicht über ein Pfortaderkreislaufsystem mit dem Hypothalamus in Verbindung. Vielmehr ziehen Nervenfasern aus den Nuclei paraventricularis und supraopticus im Hypophysenstiel in den Hypophysenhinterlappen und entlassen

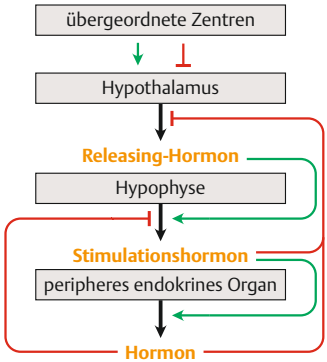


Abb. 22.**10 Grundprinzip der Regulation der Hormonproduktion durch das hypothalamisch-hypophysäre Kontrollsystem.** Einzelheiten s. Text.

dort ihre Hormone in ein arteriell versorgtes Kapillarnetz. Diese Hormone gelangen dann ebenfalls über intraselläre Venen in die Peripherie. Die wichtigsten von der Neurohypophyse sezernierten Hormone sind das **Antidiuretische Hormon** (ADH, Vasopressin) und **Oxytocin**.

22.2.1 Schilddrüsenhormone

Im Hypothalamus gebildetes Thyreotropin-releasing Hormon (TRH) stimuliert in der Adenohypophyse die Freisetzung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), welches seinerseits die Synthese der jodhaltigen Schilddrüsenhormone **Tetraiodthyronin** (T_4) und **Triiodthyronin** (T_3) in der Schilddrüse steigert. Das inaktivere T_4 wird durch Deiodierung unter anderem in der Leber in das aktivere T_3 umgewandelt. T_3 hemmt in einer Rückkopplungsschleife die TRH- und TSH-Bildung. T_3 aktiviert einen nukleären Rezeptor, der als Ligand-aktivierter Transkriptionsfaktor die Expression einer Reihe von Genen induziert. Als Folge der Induktion dieser Gene wird der Grundumsatz gesteigert.

22

Hypothalamisch-hypophysäres Kontrollsystem

Die Synthese und Freisetzung der Schilddrüsenhormone wird über ein klassisches hypothalamisch-hypophysäres Kontrollsystem reguliert.

TRH. Im Hypothalamus wird **Thyreotropin-releasing-Hormon** (TRH) gebildet (Abb. 22.**11**). Es handelt sich um ein Tripeptid der Sequenz Pyroglutamat-Histidin-Prolinamid, das durch die Modifikationen am N- und C-Terminus vor einem Abbau durch Exopeptidasen geschützt ist.

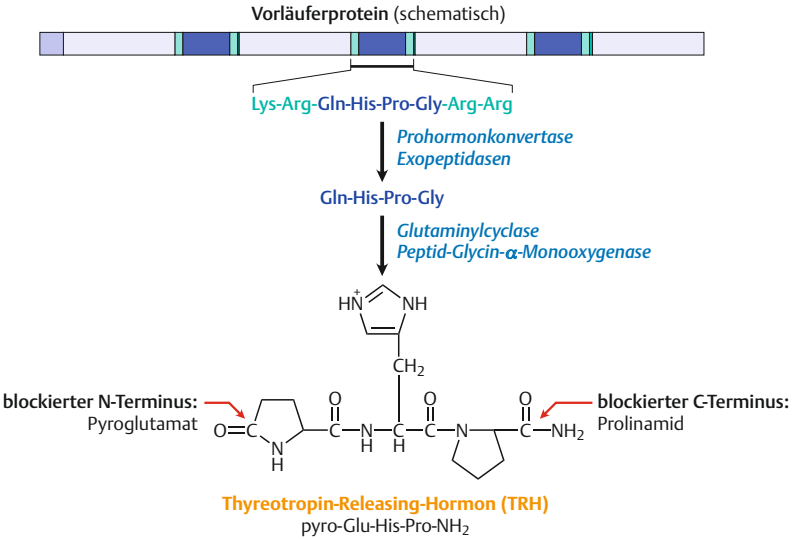


Abb. 22.**11 Synthese des Thyreotropin-releasing-Hormons aus einer Proteinvorstufe.** Einzelheiten s. Text.

Bildung. TRH wird durch partielle Proteolyse aus einem Vorläuferprotein freigesetzt:

1. **Freisetzung des Tetrapeptids:** In dem Vorläuferprotein befindet sich wiederholt die Tetrapeptidsequenz Gln-His-Pro-Gly, die von jeweils 2 basischen Aminosäuren flankiert ist. Durch eine Prohormon-Konvertase, die dibasische Aminosäuresequenzen erkennt, und nachfolgende Abspaltung der terminalen Arg-Reste durch Amino- und Carboxypeptidasen wird aus dieser Sequenz zunächst das Tetrapeptid Gln-His-Pro-Gly freigesetzt.
2. **Modifikation des N-Terminus:** Durch die Glutaminylcyclase wird Glutamin unter Abspaltung von Ammoniak in Pyroglutamat umgewandelt.
3. **Modifikation des C-Terminus:** Durch die Peptid-Glycin-α-Monooxygenase wird das C-terminale Glycin in einer ascorbatabhängigen Reaktion zunächst in der α-Position hydroxyliert und dann die Bindung zwischen dem α-Amino-Stickstoff und dem α-C-Atom durch eine Lyase-Reaktion gespalten. Dadurch verbleibt die Aminogruppe des Glycins am Prolin, und es entstehen als blockierter C-Terminus das Prolinamid und Glykolsäure.

Wirkung. TRH wird in den hypophysären Pfortaderkreislauf abgegeben und stimuliert über einen G_q-gekoppelten heptahelikalen Rezeptor in den thyreotropen Zellen der Adenohypophyse die Freisetzung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH).

Abbau. In der Hypophyse wird TRH durch ein spezielles Enzym inaktiviert, die Thyreoliberinase, das den Pyroglutamatrest abspaltet.

TSH. Das Glykoprotein von ca. 25 kDa besteht aus einer α-Untereinheit und einer β-Untereinheit. Die α-Untereinheit ist identisch mit der von FSH und LH, die β-Untereinheit ist spezifisch für TSH. Die **Glykosylierung** des Hormons ist für die biologische Aktivität relevant. TSH steigert über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen und stimuliert die Proliferation der Thyreozyten.

Rückkopplung. Die Schilddrüsenhormone hemmen in einer Rückkopplungsschleife sowohl die TSH- als auch die TRH-Freisetzung. Ferner induzieren sie die Thyreoliberinase und reprimieren die Expression des TRH-Rezeptors. Eine zusätzliche Ebene der Regulation wird durch das **Somatostatin** eingebracht, das aus dem Hypothalamus freigesetzt wird und die TSH-Bildung in der Hypophyse hemmt. Die Regelkreise sind in Abb. 22.**12** zusammengefasst.

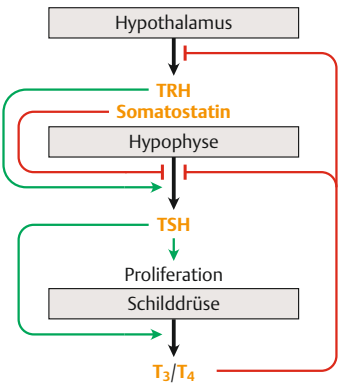


Abb. 22.**12 Regulation der Schilddrüsenhormonsynthese über ein hypothalamisch-hypophysäres Kontrollsystem.** Einzelheiten s. Text.

Synthese der Schilddrüsenhormone

Die Synthese der Schilddrüsenhormone findet in den **Schilddrüsenfollikeln** statt, die von den Follikelepithelzellen umschlossen werden. Diese sezernieren ein Protein, das **Thyreoglobulin**, in das Follikellumen (Abb. 22.**13**). Auf der basolateralen Seite der Follikelepithelzellen wird **Iodid** (I^-) über einen sekundär aktiven Transport im Symport mit 2 Natrium-Ionen gegen einen Konzentrationsgradienten in die Zelle aufgenommen und an der apikalen Membran über passiven Transport ebenfalls in das Follikellumen abgegeben. Eine **Thyreoperoxidase** generiert unter Verwendung zytosolischen NADPHs im Follikellumen H_2O_2. Dort wird Iodid

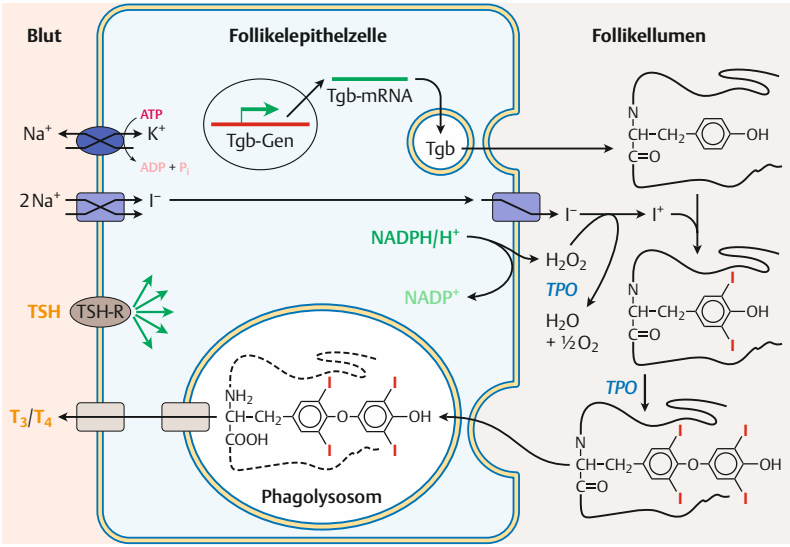
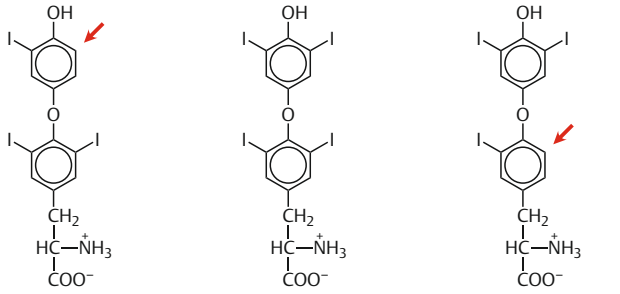


Abb. 22.**13 Teilschritte der Schilddrüsenhormon-Synthese.** Einzelheiten s. Text. Tgb = Thyreoglobulin, TPO = Thyreoperoxidase, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, TSH-R = TSH-Rezeptor, T_3/T_4 s. Abb. 22.**14**.

durch die Thyreoperoxidase mit H_2O_2 zum positiv geladenen Iodonium-Ion oxidiert. Durch eine elektrophile Substitution ersetzen diese **Iodonium-Ionen** am Thyreoglobulin an der C3- und/oder C5-Position der Tyrosinreste die Wasserstoff-Atome. Durch eine intramolekulare Umlagerung, die ebenfalls von der Thyreoperoxidase katalysiert wird, entstehen **2 substituierte Ringsysteme**, die über eine Etherbindung miteinander verbunden sind. Anstelle des Donortyrosins bleibt ein Dehydroalanin in der Peptidkette zurück. In diesem Zustand sind die Schilddrüsenhormone **T_3** und **T_4** als Aminosäuren in der Proteinkette des Thyreoglobulins gespeichert.

Thyreoglobulin liegt in den Schilddrüsenfollikeln in einem Kolloid in einer sehr hohen Konzentration vor. Das Kolloid stellt damit einen **Schilddrüsenhormon-Speicher** für 30 – 60 Tage dar, sodass eine Störung der Synthese, z. B. durch einen Iodmangel, über längere Zeit nicht auffällt.

Im nächsten Schritt wird das Thyreoglobulin über die apikale Membran durch Rezeptor-vermittelte **Mikropinozytose** in die Thyreozyten aufgenommen und im Lysosom proteolytisch gespalten. Dabei werden die Schilddrüsenhormone T_4, T_3 und reverses T_3 aus der Proteinkette freigesetzt. Iod, das im Thyreoglobulin in Positionen eingebaut wurde, die nicht in Schilddrüsenhormone umgewandelt werden können, wird von den Thyreozyten effizient wiederverwertet. Die **Schild-**



T_3
Triiodthyronin
relative Aktivität 1

T_4
Tetraiodthyronin
relative Aktivität 0,125

rT_3
reverses Triiodthyronin
relative Aktivität 0,001

Abb. 22.**14 Struktur der wichtigsten Schilddrüsenhormone und ihre relative biologische Aktivität.**

drüsenhormone T_4, **T_3** und in geringem Umfang **rT_3** (Abb. 22.**14**) werden an der basolateralen Membran in den Blutstrom sezerniert.

TSH stimuliert die Schilddrüsenhormon-Synthese und -freisetzung auf praktisch allen Ebenen. Es steigert:

- die Aufnahme von Iodid,
- die Thyreoglobulin-Synthese,
- die Thyreoperoxidase-Aktivität,
- die Mikropinozytose,
- den Abbau des modifizierten Thyreoglobulins,
- die Hormonsekretion und
- die Proliferation der Thyreozyten.

Der Natrium-Iodid-Symporter an der basolateralen Membran der Thyreozyten transportiert auch andere große Anionen, unter anderem radioaktiv markiertes **Technetat** (TcO_4^-). Dadurch wird Technetium in der Schilddrüse angereichert und kann so in der bildgebenden **Funktionsdiagnostik der Schilddrüse** eingesetzt werden (Szintigramm). **Hormonproduzierende Adenome** (heiße Knoten) können von u. U. maligne entarteten Tumoren, die keine Hormonproduktion aufweisen und kein Iodid (Technetat) aufnehmen (kalte Knoten), unterschieden werden. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit und da es nicht in Schilddrüsenhormone eingebaut wird, kommt es dabei nicht zu einer Schädigung des Organs. ■

Transport, Aktivierung und Inaktivierung

Die Schilddrüse sezerniert vorwiegend **T_4** (**Tetraiodthyronin**, **Thyroxin**), bei dem am inneren und äußeren Ring jeweils die 3-, 5-, 3'- und 5'-Position durch Iod substituiert ist. Daneben setzt sie **T_3** (**Triiodthyronin**) frei, bei dem am inneren

Ring die 3- und 5- sowie am äußeren Ring die 3'-Position durch Iod substituiert ist, und reverses T_3, bei dem am inneren Ring die 3-Position, am äußeren Ring die 3'- und 5'-Position mit Iod substituiert ist, dessen biologische Aktivität aber vernachlässigt werden kann (Abb. 22.**14**).

Der überwiegende Teil der Schilddrüsenhormone ist an die in der Leber synthetisierten Proteine **Thyroxin-bindendes Globulin** und **Transthyretin** im Blutplasma gebunden. Die Bindung an die Proteine verhindert auch den Verlust von Schilddrüsenhormonen durch glomeruläre Filtration sowie ihren enzymatischen Abbau. Der **Gesamt-T_4-Spiegel** im Plasma beträgt 60 – 140 nM, die Konzentration an nicht proteingebundenem T_4 liegt mit 10 – 20 pM mehr als 1000-fach niedriger. Der **Gesamt-T_3-Spiegel** liegt bei 1,5 – 3 nM, der freie T_3-Spiegel bei 5 – 10 pM. Die **biologische Aktivität** dieser Hormone ist T_3 (1) > T_4 (0,125) >> rT_3 (0,00 1). Nur die freien ungebundenen Hormone sind biologisch aktiv. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 1 Woche für T_4 und 1 Tag für T_3.

Umwandlung von T_4 in T_3. Nur ca. 20% des zirkulierenden T_3 stammen aus der Schilddrüse. Der überwiegende Teil entsteht in der **Leber**: Nach Aufnahme des T_4 über organische Anionentransporter in den Hepatozyten erfolgt die **Deiodierung** des äußeren Rings durch die Deiodase 1. Konkurrierend dazu kann auch der innere Ring von T_4 deiodiert werden. Dies geschieht vor allem, nachdem der äußere Ring zuvor durch Sulfotransferasen sulfatiert wurde. Dann entsteht das inaktive **rT_3**.

Die Umwandlung von T_4 in das aktivere T_3 findet aber nicht nur in der Leber statt, sondern auch in anderen Zellen unseres Körpers. Dies ist besonders im **Gehirn** von Bedeutung. In den Astrozyten wird über die Deiodase 2 das T_4 zu T_3 aktiviert, welches über den Transporter MCT 8 (Monocarboxylate Transporter 8) an die Neuronen weitergegeben wird.

Patienten mit einem Defekt im MCT 8-Gen, einer X-chromosomal vererbten Erkrankung (**X-linked Psychomotor Retardation**), haben erniedrigte zentrale T_3-Spiegel bei normalen oder leicht erhöhten peripheren T_3-Spiegeln. ■

Inaktivierung. Die Konjugation der Schilddrüsenhormone durch Phase-II-Enzyme (**Sulfatierung** und **Glucuronidierung**) führen zu deren Inaktivierung in der **Leber**. Die Schilddrüsenhormon-Konjugate können dann entweder in die Galle oder über die Niere ausgeschieden werden. Die Leber kann also über T_4-Konversion zu T_3 sowie über T_3- und T_4-Konjugatbildung ebenfalls zur **Regulation** des Schilddrüsenhormon-Spiegels beitragen. Da sowohl Glucuronyltransferasen als auch Sulfotransferasen durch Xenobiotika induziert werden können (s. Kap. 25.6.6, S. 808), kann eine Xenobiotika-Exposition zu einer Störung der Schilddrüsenhormon-Homöostase führen. Bei Nagern scheint dieser Mechanismus eine größere Rolle zu spielen als beim Menschen.

Auch die Inaktivierung durch **Deiodierung** von T_3 zu **T_2** kann außer in der Leber noch in anderen Körperzellen erfolgen. So verfügen Neurone über eine Deiodase 3, die T_3 ausschließlich am inneren Ring deiodiert und so inaktiviert. Die zentral wirksame Konzentration von T_3 kann sich durch die lokale Aktivierung und Inaktivierung von der peripher gemessenen unterscheiden.

Rezeptoren und Wirkungen

Die Schilddrüsenhormon-Rezeptoren gehören zu der Familie der **nukleären Rezeptoren** (Kap. 21, S. 565). Sie binden als Heterodimere mit dem RXR an Direct-repeat-Sequenzen in Promotoren ihrer Zielgene. Nach Bindung von Schilddrüsenhormon rekrutieren die aktiven Rezeptoren Coaktivatoren, z. B. Histon-Acetyltransferasen, und aktivieren so die Transkription der Zielgene. Um an ihren Wirkort zu gelangen, müssen die Schilddrüsenhormone über die Plasmamembran in die Zielzellen aufgenommen werden. Sie sind bei physiologischem pH negativ geladen und werden entweder durch einen Monocarboxylat-Transporter (MCT 8) oder Transporter für organische Anionen (OATPs) transportiert.

Die Expression einer Reihe von Zielgenen wird durch Schilddrüsenhormone allein oder in Kombination mit anderen Transkriptionsfaktoren reguliert. Einige wichtige Zielgene der Schilddrüsenhormon-Rezeptoren und die (patho)physiologischen Konsequenzen ihrer Regulation sind in Tab. 22.**2** zusammengefasst. Auffällig ist, dass durch Schilddrüsenhormone die Flussrate durch eine Reihe von Leerlaufzyklen gesteigert wird. Am augenfälligsten ist das bei der Induktion des **Entkopplungsproteins UCP-1**. Dieses Protein baut den mitochondrialen Protonengradienten unter Umgehung der ATP-Synthase-Reaktion ab, wobei Wärme frei wird und keine ATP-Synthese erfolgt. Auf diesem Wege steigern Schilddrüsenhormone den Grundumsatz.

Störungen der Schilddrüsenfunktion

Der Körper verliert unreguliert über die Leber ca. 0,1 µmol, reguliert über die Niere ca. 1 – 3,5 µmol Iodid pro Tag. Um diesen Verlust zu kompensieren, beträgt der **Iodidbedarf** für Erwachsene etwa 200 µg/d. Da die Iodidausscheidung über den Harn von der Iodidversorgung abhängt, gibt das Verhältnis von Iodid zu Kreatinin im Harn einen groben Hinweis auf eine adäquate Iodidversorgung. Das Verhältnis sollte bei über 50 µg Iodid/g Kreatinin liegen. Eine **Unterversorgung** mit Iodid führt zu einer Störung der Schilddrüsenhormon-Synthese. Da in der Schilddrüse große Mengen Iodid und iodiertes Thyreoglobulin gespeichert sind, macht sich ein Iodmangel erst mit großer Latenz bemerkbar. Durch die Störung der Schilddrüsenhormon-Synthese entfällt die Rückkopplungshemmung auf die TRH- und TSH-Bildung im Hypothalamus und in der Hypophyse, TRH- und TSH-Spiegel steigen an. Als Folge der **Dauerstimulation** der Schilddrüse durch TSH kommt es zu einer Proliferation der Thyreozyten und damit zur Bildung

Tab. 22.2 **Ausgewählte Zielgene der Schilddrüsenhormone und die mögliche Folge einer Induktion**

Target	Organ	Folge
Na+/K+-ATPase	alle außer ZNS, Milz, Hoden	erhöhter O_2-Verbrauch
UCP-1	braunes Fettgewebe	Thermogenese
β_1-adrenerger Rezeptor	Herz	positive Chronotropie und Ionotropie
sarkoplasmatische Ca^{2+}-ATPase	Herz	beschleunigte Entspannung in Diastole
Myosin: schwere Kette β (MHCβ) (↓) schwere Kette α (↑)	Herz	beschleunigte Kontraktion Herzmuskel
Erythropoietin	Niere	verstärkte Erythropoese
Malatenzym	Leber/Fettgewebe	Fettsäuresynthese
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PDH)	Leber/Fettgewebe	Fettsäuresynthese
Fettsäure-Synthase	Leber/Fettgewebe	Fettsäuresynthese
β_2-adrenerger Rezeptor	Fettgewebe	gesteigerte Lipolyse
hormonsensitive Lipase	Fettgewebe	gesteigerte Lipolyse
Hyaluronidase	Bindegewebe, ECM-Abbau	bei Mangel Myxödem
Myelin-basisches Protein	ZNS	ZNS-Reifung
Growth-Hormon	Hypophyse	Stimulation des Wachstums

eines **Kropfes**. Ein Anstieg des TRH- und TSH-Spiegels geht häufig einem manifesten Schilddrüsenhormon-Mangel voraus. TRH- und TSH-Spiegel stellen somit einen wichtigen Parameter bei der Differenzialdiagnose der Schilddrüsenerkrankungen dar (s. u.).

Eine adäquate Iodversorgung ist in vielen Regionen der Erde nicht gegeben. Dort kommt es endemisch gehäuft zur **Kropfbildung.** Da die Schilddrüsenhormone auch an der Regulation des Wachstums und an der Ausdifferenzierung des zentralen Nervensystems beteiligt sind, führt ein **Iodmangel** während der Schwangerschaft und in der frühen Kindheit zu Entwicklungsstörungen, die sich in Minderwuchs und geistiger Retardierung äußern, dem Bild des **Kretinismus**. ■

Autonome Adenome sind Bereiche im Schilddrüsengewebe, die Schilddrüsenhormone unabhängig von einer Stimulation durch TSH produzieren. Da sie für die Schilddrüsenhormonproduktion vermehrt Iodid aufnehmen, erscheinen sie im Szintigramm als sogenannte „heiße Knoten“ mit einer vermehrten Anreicherung. Ent-

arten solche Adenome zum **Karzinom**, stellen sie häufig ihre Hormonproduktion ein und imponieren dann als „kalte Knoten". ■

Die häufigste Ursache einer **Schilddrüsenüberfunktion** ist die Bildung von Autoantikörpern mit TSH-Wirkung gegen den TSH-Rezeptor. Trotz niedriger TRH- und TSH-Spiegel sind die T_3- und T_4-Plasmaspiegel erhöht. Die Leitsymptome sind Tachykardie, gesteigerte Thermogenese (Wärmeintoleranz), Gewichtsverlust. Häufig ist die Erkrankung von einer sogenannten **endokrinen Orbitopathie** (Exophthalmus) begleitet, die jedoch nicht kausal mit der Schilddrüsenüberfunktion zusammenhängt. ■

22.2.2 Grundprinzipien der Steroidhormonsynthese

Die Steroidhormonsynthese ist über 3 zelluläre Kompartimente verteilt: Zytosol, Mitochondrium und ER. Ausgangspunkt der Synthese aller Steroidhormone ist das **Cholesterol**, das als Cholesterolester gespeichert wird. Die Freisetzung aus diesem Speicher erfolgt durch die **Cholesterolester-Hydrolase** im Zytosol. Sie kontrolliert zusammen mit dem Steroidogenic-acute-Regulator die Geschwindigkeit der Steroidhormonsynthese. Der **Steroidogenic-acute-Regulator** ist für den Cholesteroltransport zur inneren Mitochondrienmembran verantwortlich, an der der 1. Schritt der Steroidhormonsynthese abläuft.
Die Synthese aller Steroidhormone beginnt mit der Abspaltung der Cholesterol-Seitenkette zwischen C_{20} und C_{22}. Es entsteht **Pregnenolon**. Dieser Metabolit wird zum wichtigsten Gestagen, dem **Progesteron**, umgewandelt. Hier trennen sich die Synthesewege, die einerseits zum Cortisol (Glucocorticoid), Testosteron (Androgen) und Östradiol (Östrogen), andererseits zum Aldosteron (Mineralocorticoid) führen. Steroidhormone werden durch fremdstoffmetabolisierende Enzyme in inaktive Metaboliten überführt, die renal und biliär ausgeschieden werden.

Die Synthese der Steroidhormone, die an der Regulation des Energiestoffwechsels (Cortisol), des Mineralhaushalts (Aldosteron) oder der Sexualfunktion (Progesteron, Östradiol, Testosteron) beteiligt sind, nimmt ihren Ausgang vom **Cholesterol**. Unabhängig von der Funktion sind die ersten Schritte des Synthesewegs und das Grundprinzip der Regulation identisch. Um Gemeinsamkeiten und charakteristische Unterschiede zu verdeutlichen, wird die Synthese der Steroidhormone im Folgenden vergleichend besprochen, ohne auf die Einzelheiten der jeweiligen Regelkreise einzugehen. Die wichtigsten Schritte sind in Abb. 22.**15** zusammengefasst.

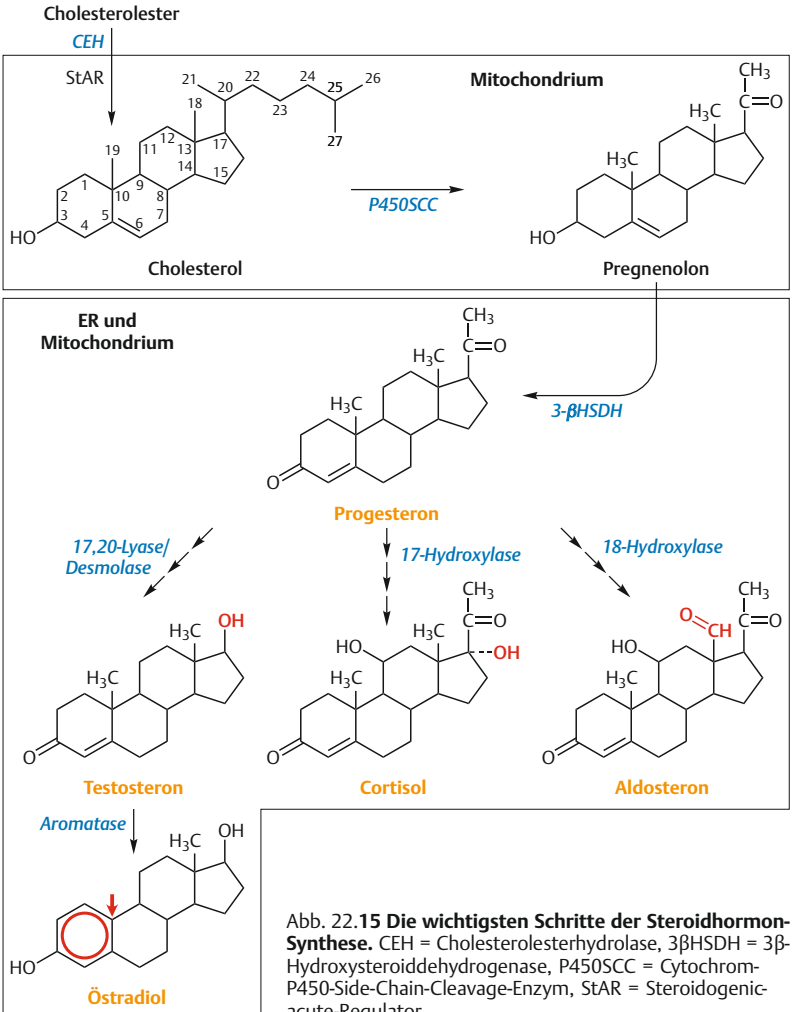


Abb. 22.**15 Die wichtigsten Schritte der Steroidhormon-Synthese.** CEH = Cholesterolesterhydrolase, 3βHSDH = 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase, P450SCC = Cytochrom-P450-Side-Chain-Cleavage-Enzym, StAR = Steroidogenic-acute-Regulator.

22

Bereitstellung und intrazellulärer Transport des Cholesterols

Die Zelle kann Cholesterol entweder durch De-novo-Synthese aus **Acetyl-CoA** oder durch Aufnahme von cholesterolhaltigem Lipoprotein, dem **LDL**, bereitstellen. Beide Wege können aber nur in begrenztem Umfang an einen akut steigenden Bedarf angepasst werden. Daher verfügt die Zelle über Speicher in Form von **Cholesterolestern**, aus denen bei Bedarf durch die **Cholesterolester-Hydrolase**

(CEH, hormonsensitive Lipase) Cholesterol freigesetzt werden kann. Das Enzym wird signalabhängig durch Proteinkinase A oder Calmodulin-abhängige Kinase phosphoryliert und aktiviert. Diese wiederum werden in den steroidhormonproduzierenden Zellen durch die hypophysären Stimulationshormone aktiviert. Dadurch kann die Verfügbarkeit von Cholesterol akut gesteigert werden.

Cholesterol ist in wässriger Umgebung praktisch unlöslich. Es wird durch zytoplasmatische **Cholesterol-Bindeproteine** transportiert. Für die Translokation vom Zytoplasma an die innere Mitochondrienmembran, wo die Steroidhormonsynthese beginnt, wird das Hilfsprotein **StAR** (Steroidogenic-acute-Regulator) benötigt. Die Induktion dieses Proteins durch hypophysäre Stimulationshormone in steroidhormonproduzierenden Zellen ist neben der Cholesterolester-Hydrolase-Reaktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Steroidhormon-Synthese.

Synthese der Steroidhormone

Innere Mitochondrienmembran. Der erste Schritt bei der Synthese aller Steroidhormone ist die **Abspaltung der Seitenkette** des Cholesterols zwischen C_{20} und C_{22} (Abb. 22.**15**). Diese Reaktion wird durch ein Enzym der Cytochrom-P450-Familie, das **Side-Chain-Cleavage-Enzym** (P450SCC, Cholesterol-Desmolase), an der inneren Mitochondrienmembran katalysiert. Dieses Ferridoxin(Adrenodoxin)- und NADPH-abhängige Enzym spaltet unter Verwendung von molekularem Sauerstoff γ-Isocapronaldehyd (4-Methylpentanal) ab und führt eine Ketogruppe in Position C_{20} ein. Das Produkt, **Pregnenolon**, ist wasserlöslicher als Cholesterol und wird für die weiteren Syntheseschritte an das endoplasmatische Retikulum weitergereicht.

Endoplasmatisches Retikulum. Pregnenolon wird zunächst durch die 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase in **Progesteron** umgewandelt. Progesteron ist das wichtigste Gestagen. Vom Progesteron teilen sich die Wege wie folgt auf:

Aldosteron. Das in der Zona glomerulosa der Nebenniere lokalisierte Enzym P450aldo (**18-Hydroxylase**) ist spezifisch für die Synthese des Mineralocorticoids Aldosteron. Aldosteron besitzt **21 C-Atome**.

Cortisol. Die **17-Hydroxylase** leitet den Syntheseweg zum Glucocorticoid Cortisol ein. Sie ist nur in der Zona fasciculata und Zona reticularis der Nebennierenrinde zu finden. Der letzte Schritt der Cortisolsynthese, die Umwandlung von 11-Desoxycortisol zum Cortisol, wird durch eine **Cytochrom-P450-Monooxygenase** katalysiert. Auch Cortisol besitzt **21 C-Atome**.

Androgene. Die **17,20-Lyase/Desmolase**, ein Cytochrom-P450-Enzym, katalysiert den entscheidenden Schritt der Androgenbiosynthese, die Abspaltung des übrig

gebliebenen Restes der Seitenkette des Cholesterols. Androgene haben daher nur noch **19 C-Atome**. Die 17,20-Lyase findet sich außer in den Gonaden in der Zona fasciculata und Zona reticularis.

Östrogene. Aus den Androgenen werden durch die **Aromatase** die Östrogene. Die Aromatase wandelt den A-Ring in ein aromatisches Ringsystem um, was für die Östrogene typisch ist. Dazu muss C_{19} abgespalten werden. Östrogene haben daher nur noch **18 C-Atome**. Die Aromatase ist vorwiegend in den Granulosazellen des Ovars lokalisiert, kommt aber auch in vielen anderen Zelltypen vor.

Abbau und Inaktivierung

Neben den für die einzelnen Steroidhormone spezifischen Inaktivierungsschritten ist allen Steroidhormonen gemeinsam, dass sie durch die Enzyme des Fremdstoffmetabolismus in Metaboliten überführt werden, die gut renal oder biliär ausgeschieden werden können. Soweit vorhanden, können Hydroxylgruppen unmittelbar durch **Phase-II-Enzyme** zu den entsprechenden Sulfaten oder (seltener) Glucuroniden umgewandelt werden. Durch **Phase-I-Enzyme** können weitere Hydroxylgruppen eingeführt werden (vgl. Kap. 25.6.6, S. 807).

22.2.3 Glucocorticoide

Die Glucocorticoidsynthese unterliegt dem hypothalamisch-hypophysären Kontrollsystem. Aus dem Hypothalamus wird das **Corticotropin-releasing-Hormon** (CRH) freigesetzt, das die Sekretion des **adrenocorticotropen Hormons** (ACTH) aus der Adenohypophyse stimuliert. ACTH sowie αMSH, βMSH, γMSH und Met-Enkephalin entstehen aus dem **POMC** durch partielle Proteolyse.
ACTH stimuliert die Synthese und Freisetzung des Cortisols, das wiederum durch eine negative Rückkopplungsschleife sowohl die ACTH-Synthese und -Freisetzung als auch die CRH-Freisetzung hemmt. Zusätzlich wird die Cortisolfreisetzung durch **Zytokine** aus Zellen des Immunsystems beeinflusst.
Glucocorticoide unterstützen die **Gluconeogenese** bei Nahrungskarenz, indem sie im Zusammenspiel mit Glucagon die gluconeogenen Enzyme induzieren und über eine gesteigerte Proteolyse im Muskel Gluconeogenesesubstrate bereistellen. Daneben wirken Glucocorticoide immunsuppressiv.

Regulation der Glucocorticoidsynthese

Auch der Glucocorticoidspiegel im Blut wird über das hypothalamisch-hypophysäre System gesteuert.

CRH. Unter der Kontrolle übergeordneter Zentren wird aus dem Hypothalamus der Releasing-Faktor Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) freigesetzt. Wie beim TRH handelt es sich bei CRH um ein Peptid, das durch eine Prohormonkonvertase aus einem Prohormon herausgeschnitten wird. Es besteht aus 41 Aminosäuren. Die C-terminale Aminosäure ist Alaninamid. Dadurch ist das Peptid gegenüber dem Abbau durch Carboxypeptidasen geschützt. CRH stimuliert in den basophilen, corticotropen Zellen der Adenohypophyse die **Freisetzung** des Stimulationshormons **ACTH**.

ACTH. Das adrenocorticotrope Hormon ist ein 39 Aminosäuren langes Peptid, das aus dem Prohormon **Proopiomelanocortin** (**POMC**) durch partielle Proteolyse entsteht und mit anderen Peptidfragmenten in Vesikeln gespeichert wird. POMC enthält neben der ACTH-Sequenz weitere Sequenzen für biologisch aktive Peptide, unter anderem **αMSH**, **βMSH**, **γMSH** und **Met-Enkephalin**, die je nach Zelltyp durch spezifische Prohormon-Konvertasen aus dem Vorläufermolekül herausgeschnitten werden können (Abb. 22.**16**). Die Spaltung des Prohormons in die unterschiedlichen Peptide ist nicht 100 % zelltypspezifisch, auch in den ACTH-produzierenden Zellen werden geringe Mengen MSH gebildet (s. u., Morbus Addison). Das aus dem POMC freigesetzte αMSH fungiert als Neurotransmitter bei der Leptin-abhängigen Regulation der Nahrungsaufnahme im Hypothalamus (s. S. 849).

Regulation der Freisetzung des Cortisols. CRH und ACTH, deren biologische Halbwertszeit kurz ist, werden pulsatil freigesetzt. Die Frequenz der **pulsatilen Freiset-**

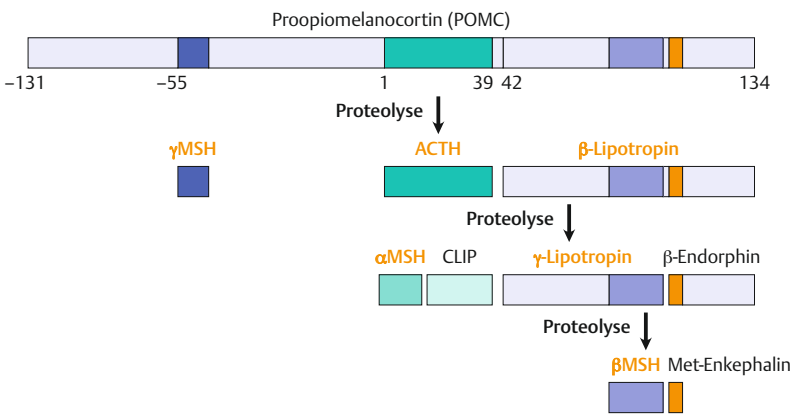


Abb. 22.**16 Synthese verschiedener biologisch aktiver Peptide aus POMC.** Sie entstehen durch partielle Proteolyse aus dem Prohormon Proopiomelanocortin (POMC). ACTH = adrenocorticotropes Hormon, MSH = Melanozyten-stimulierendes Hormon.

zung folgt einem biologischen Grundrhythmus und wird im Rahmen einer Stressantwort (Aktivierung des sympathischen Nervensystems) beschleunigt. Das Ausmaß der Stimulation der nachgeschalteten Organe ist nicht vom CRH- oder ACTH-Spiegel abhängig, sondern von der **Frequenz**, mit der die einzelnen Pulse aufeinanderfolgen.

ACTH bindet in der Zona fasciculata und der Zona reticulata der Nebennierenrinde an seinen G_s-gekoppelten Rezeptor. Der folgende **cAMP-Anstieg** bewirkt einerseits die Mobilisation von Cholesterol aus Cholesterolestern, andererseits eine Induktion der an der Cortisolsynthese beteiligten Enzyme und die Freisetzung des Cortisols.

Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit des Cortisols ergeben die einzelnen Freisetzungspulse eine geglättete, im Tagesverlauf ansteigende und wieder abfallende **Cortisol-Konzentrationskurve**. Die höchste Cortisolkonzentration wird in den Morgenstunden erreicht, die niedrigste in den späten Abendstunden. In einer **negativen Rückkopplungsschleife** hemmt Cortisol sowohl die ACTH-Synthese und -Freisetzung in der Hypophyse als auch die CRH-Freisetzung im Hypothalamus (Abb. 22.**17**).

Die Cortisol-Freisetzung wird zusätzlich über das **Immunsystem** moduliert. Aus Immunzellen freigesetzte **Zytokine** stimulieren die Cortisolsynthese in der Nebennierenrinde sowohl direkt als auch indirekt, indem sie die Frequenz der CRH- und ACTH-Freisetzung steigern. In einer **negativen Rückkopplungsschleife** hemmt Cortisol die Zytokinbildung. Dieser Regelkreis ist physiologisch sinnvoll, da Cortisol eine immunsupprimierende Wirkung (s. u.) hat und auf diesem Weg eine Immunantwort begrenzt. Andererseits kommt es als Folge der entzündungs-

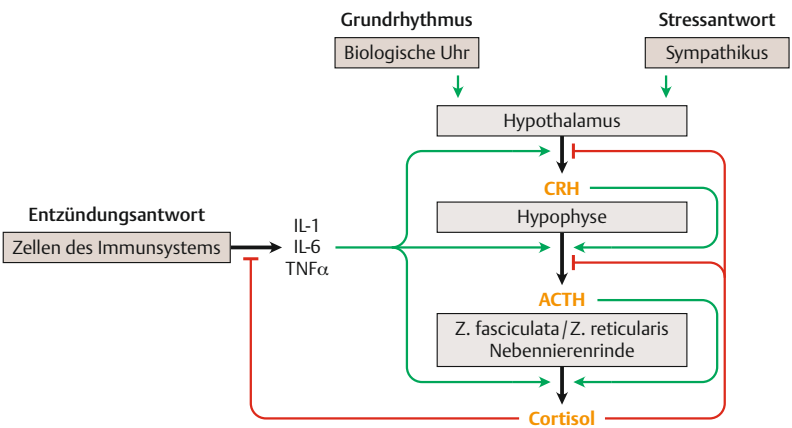


Abb. 22.**17 Kopplung des Regelkreises der Freisetzung von Cortisol durch ACTH und CRH mit der Zytokinfreisetzung.** ACTH = adrenocorticotropes Hormon, CRH = Corticotropin-releasing Enzym, IL = Interleukin, TNFα = Tumornekrosefaktor α.

abhängigen Cortisolfreisetzung zu einer Störung der Kontrolle der Glucosehomöostase durch Cortisol (Glucocorticoide).

Wirkung von Cortisol

Glucocorticoide, z. B. das Cortisol, unterstützen die Bereitstellung von Glucose bei Nahrungskarenz und wirken gemeinsam mit Adrenalin und/oder Glucagon der Senkung des Blutglucosespiegels durch Insulin entgegen, daher der Name **Glucocorticoide**.

Über seinen nukleären Rezeptor (s. S. 565) verstärkt Cortisol die Induktion der Enzyme der **Gluconeogenese** (Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase [PCK], Fructose-1,6-bisphosphatase [FBPase], Glucose-6-phosphatase [G6Pase], s. a. Kap. 7.3.7, S. 192) durch Glucagon und/oder Adrenalin in der Leber. In der Postresorptionsphase und im Fasten stellen Aminosäuren aus dem Abbau von Muskelproteinen die wichtigste Quelle für eine De-novo-Synthese von Glucose dar (s. S. 195) (die Gluconeogenese aus Lactat ist nur ein Recyclingsprozess), denn Glycerol, das beim Abbau der Triglyceride anfällt, kann den Bedarf nicht decken. Cortisol steigert die Proteolyse, hemmt die Proteinsynthese im Muskel und **mobilisiert** dadurch **Aminosäuren** für die Gluconeogenese. Cortisol **stimuliert** auch die **Lipolyse** im Fettgewebe und fördert dadurch die Bereitstellung von Fettsäuren als alternatives Energiesubstrat.

Die für die Glucocorticoid-Synthese zuständigen Zonae fasciculata und reticularis der Nebennierenrinde verfügen über die **17,20-Lyase/Desmolase** und katalysieren damit den ersten Schritt der Androgenbiosynthese. Allerdings steht die Nebennierenrinde nicht unter der Kontrolle der Gonadotropine (s. u.), sondern unter der des ACTH. Patientinnen, die einen **Enzymdefekt** aufweisen, der eine verminderte Cortisolbiosynthese nach sich zieht, produzieren wegen der fehlenden Rückkopplungshemmung des Cortisols auf den Hypothalamus vermehrt ACTH und als Folge davon in der Nebennierenrinde vermehrt Androgene. Das Krankheitsbild wird als **Adrogenitales Syndrom** bezeichnet.

Beim **Morbus Addison** liegt eine Unterfunktion der Nebennierenrinde vor. Bei der Symptomatik steht der **Mangel der Mineralocorticoide** (s. u.) im Vordergrund, der für den Kochsalzverlust und niedrigen Blutdruck verantwortlich ist. Weil keine Glucocorticoide gebildet werden, entfällt die Rückkopplungshemmung auf die ACTH-Bildung. Da ACTH gemeinsam mit Melanozyten-stimulierenden Peptiden sezerniert wird (s. S. 600), haben die Patienten häufig eine dunkle Hautfarbe, die sich im Gegensatz zur Sonnenbräune auch auf nicht sonnenexponierte Hautareale (Handflächen, Fußsohlen, Zahnfleisch) erstreckt.

Eine übermäßige Produktion von Cortisol oder häufiger die chronische Medikation mit Glucocorticoiden führt zum **Morbus Cushing**. Die Symptome erklären sich aus den physiologischen Funktionen des Cortisols: Abbau der Muskulatur, eine Hyperglykämie und Insulinresistenz an der Muskulatur, indirekt über den erhöhten Insulin-

spiegel eine Glykogen-Einlagerung in die Leber, Mobilisation peripherer Fettspeicher und Einspeicherung in zentrale Fettspeicher (Stammfettsucht). Daneben kommt es durch die mineralocorticoide Wirkung der Glucocorticoide (s. u.) zur Salz- und Wasserretention und indirekt zur Hypertonie. Durch die Hemmung der Osteoprotegerin-Transkription (s. u.) kommt es zu vermehrtem Knochenabbau und Osteoporose. ■

22.2.4 Geschlechtshormone

Das hypothalamisch-hypophysäre Kontrollsystem steuert die Bildung und die Freisetzung der Sexualhormone bei beiden Geschlechtern. Das hypothalamische Gonadotropin-releasing Hormon (**GnRH**) stimuliert die Freisetzung der hypophysären Stimulationshormone Luteinisierendes Hormon (**LH**) und Follikel-stimulierendes Hormon (**FSH**), die in den Gonaden die Produktion der Geschlechtshormone (Progesteron, Östrogen, Testosteron) steigern. Über eine negative Rückkopplungsschleife hemmen Testosteron und Östrogene die GnRH-Freisetzung im Hypothalamus. Für die koordinierte Einleitung der Pubertät ist das Peptid **Kisspeptin** notwendig.

Testosteron ist für die Spermienreifung und für die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich, daneben besitzt das Hormon auch eine anabole Wirkung.

Dem Menstruationszyklus liegt eine periodische Schwankung von **LH**-, **FSH**-, **Östrogen**- und **Gestagen**-Konzentrationen zugrunde. Erfolgt keine Befruchtung des Eies, kommt es über eine Rückkopplungshemmung der GnRH-Produktion zur Luteolyse und Menstruation.

Tritt eine Schwangerschaft ein, übernimmt anstelle des hypothalamisch-hypophysären Kontrollsystems die Plazenta die Steuerung der Hormonproduktion, die die Schwangerschaft unterhält.

Prinzipielle Regulation der Geschlechtshormonfreisetzung

Die Bildung und Freisetzung der Geschlechtshormone wird durch ein hypothalamisch-hypophysäres Kontrollsystem gesteuert, das bei der Frau und beim Mann grundsätzlich gleich aufgebaut ist (Abb. 22.**18** und Abb. 22.**19**).

GnRH und GAP. Das hypothalamische Releasing-Hormon ist das Gonadotropin-releasing-Hormon (**GnRH**), ein Dekapeptid, das wie alle Releasing-Hormone durch partielle Proteolyse aus einem Vorläuferprotein freigesetzt wird. Durch einen N-terminalen Pyroglutamatrest und ein C-terminales Glycinamid ist es vor dem Abbau durch Amino- oder Carboxypeptidasen geschützt. Dennoch hat es eine **sehr kurze Plasmahalbwertszeit** von weniger als 5 min.

Aus demselben Vorläuferprotein wird ein zweites Peptid, das Gonadotropin-releasing-Hormone-associated Peptide (**GAP**) freigesetzt, das die Prolactin-Freisetzung aus der Adenohypophyse hemmt (s. u.).

Das Gonadotropin-releasing Hormon wird **pulsatil** freigesetzt und stimuliert über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (**LH**) und des Follikel-stimulierenden Hormons (**FSH**) aus der Hypophyse. Die pulsatile Freisetzung ist für die Funktion essenziell, Dauerstimulation führt zur Refraktärität der LH- und FSH-produzierenden Zellen und damit zur Infertilität.

In einer Rückkopplungsschleife hemmen die Geschlechtshormone **Östrogen** und **Testosteron** (nach lokaler Umwandlung in Östradiol) die GnRH-Freisetzung im Hypothalamus.

LH und FSH. Beide heterodimeren Glykoproteine besitzen eine mit dem TSH identische α-Untereinheit und eine jeweils spezifische β-Untereinheit. Die beiden hypophysären Stimulationshormone fördern über ihre G-Protein-gekoppelten Rezeptoren einerseits direkt die **Reifung der Keimzellen**, andererseits die Synthese und Freisetzung der **Geschlechtshormone** in den Gonaden.

Kisspeptin. Die Rückkopplungsschleife wird durch das Peptid Kisspeptin sowie durch Glykoproteine aus der TGFβ-Familie (s. S. 553) feingesteuert. Kisspeptin stimuliert über seinen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPR54) die GnRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus und ist für die koordinierte Einleitung der Pubertät unabkömmlich. Ferner ist Kisspeptin einer der Angriffspunkte, der eine Kopplung der Sexualfunktion an den Energiestoffwechsel ermöglicht. Seine Synthese steht unter der Kontrolle des **Leptins** aus dem Fettgewebe (s. S. 816).

Dies erklärt z. B. die **Amenorrhoe** als Folge des Leptinmangels bei **Anorexie**. ■

Inhibin, Aktivin und Follistatin. Das Glykoprotein **Inhibin** wird geschlechtshormonabhängig in den Gonaden (Sertolizellen des Hodens und Granulosazellen des Ovars) gebildet und hemmt die Sekretion des FSH. Das engverwandte **Aktivin** wird in denselben Zellen der Gonaden sowie lokal in der Hypophyse gebildet und stimuliert die FSH-Freisetzung. Als lösliches Bindeprotein hemmt das ebenfalls in der Hypophyse gebildete **Follistatin** die Wirkung des Aktivins.

Testosteron

Synthese und Transport. In den Leydig-Zellen des Hodens, in denen der überwiegende Teil der Androgenbiosynthese abläuft, wird die Testosteronproduktion durch **LH** stimuliert (Abb. 22.**18**). Neben der De-novo-Synthese aus Cholesterol entsteht Testosteron auch aus **Dehydroepiandrosteron** (DHEA), das in der Nebennierenrinde unter der Kontrolle von ACTH gebildet und in sulfatierter Form ans

Blut abgegeben, von den Leydig-Zellen aufgenommen und dort desulfatiert wird. Die Nebenniere trägt mit etwa $^1/_{20}$ zur Androgenproduktion bei.

Testosteron wird im Blut an ein Geschlechtshormon-bindendes Globulin (Sexhormon-bindendes Globulin, Testosteron-Östrogen-bindendes Globulin) gebunden transportiert. Nur das freie, nicht proteingebundene Testosteron ist biologisch aktiv. Seine Konzentration beträgt etwa $^1/_{100}$ der Gesamtkonzentration.

Rückkopplung. Testosteron hemmt die GnRH-Freisetzung im Hypothalamus. Das testosteronabhängig in den Sertoli-Zellen gebildete **Inhibin** hemmt – zusammen mit in geringem Umfang gebildeten Östrogenen – die FSH-Freisetzung der Hypophyse und die Kisspeptinproduktion im Hypothalamus in einer negativen Rückkopplungsschleife.

Wirkung. Die Testosteronwirkung in den Zielzellen erfolgt entweder direkt oder nach enzymatischer Umwandlung in andere Steroide. So kann es durch die 5α-Reduktase in das 4-fach aktivere **5α-Dihydrotestosteron** umgewandelt werden.

Eine pharmakologische Hemmung dieses Enzyms eignet sich daher zur Behandlung einiger **androgensensitiver Tumoren**. ■

In einigen Zielzellen (z. B. Sertoli-Zellen) wird Testosteron durch eine Aromatase in das Östrogen **Östradiol** umgewandelt, das dann den biologischen Effekt vermittelt (s. Abb. 22.**18**).

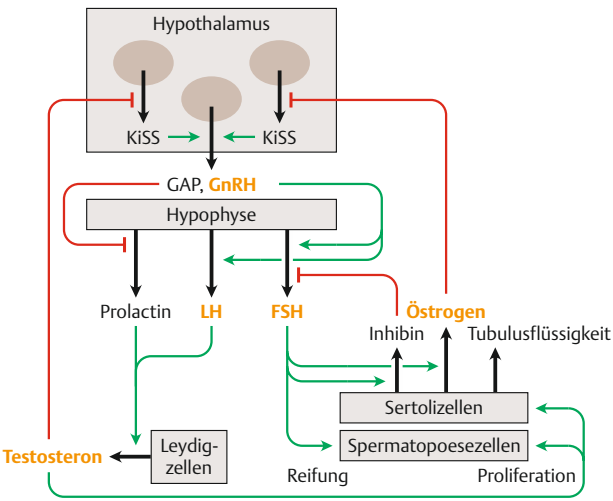


Abb. 22.**18** **Hypothalamisch-hypophysäre Regulation der Geschlechtshormon-Freisetzung beim Mann.** Einzelheiten s. Text. FSH = Follikel-stimulierendes Hormon, GAP = Gonadotropin-releasing-Hormone-associated Peptide, GnRH = Gonadotropin-releasing Hormon, KiSS = Kisspeptin, LH = Luteinisierendes Hormon.

Testosteron oder Dihydrotestosteron binden an den **Androgen-Rezeptor**, einen typischen Steroidhormon-Rezeptor aus der Familie der zytosolischen, Liganden-aktivierten Transkriptionsfaktoren (s. Kap. 16.2, S. 453).

Zusammen mit FSH induziert Testosteron in den Sertoli-Zellen die Synthese einer Reihe für die **Spermienreifung** wichtiger Proteine und anderer Faktoren. Außer für die Spermienreifung ist es auch verantwortlich für:

- die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (männlicher Behaarungstyp, Wachstum der Genitalien, Vergrößerung des Kehlkopfs),
- den Wachstumsschub in der Pubertät,
- den Schluss der Epiphysenfugen,
- den Ausfall der Kopfhaare beim Mann.

Daneben hat Testosteron eine **anabole Wirkung**: Es fördert die Muskelbildung und die Bildung der roten Blutkörperchen durch Induktion des Erythropoietin-Gens.

Daher werden synthetische **Testosteron-Analoga** mit verminderter androgener Wirkung als Anabolika zur Behandlung zehrender Erkrankungen, leider aber auch verbotenerweise im Sport oder zur Tiermast eingesetzt. ■

Abbau. Androgene werden durch Redoxreaktionen lokal in den Zielzellen inaktiviert und nach Konjugation durch Phase-II-Enzyme in der Leber entweder renal oder biliär ausgeschieden.

Weibliche Geschlechtshormone

Menstruationszyklus. Bis zur Pubertät werden nur geringe Mengen der **Gonadotropine** ausgeschüttet. In der Pubertät beginnt zunächst in den Schlafphasen, später über den ganzen Tag verteilt, eine pulsatile Freisetzung von **GnRH** und den hypophysären Gonadotropinen (**LH, FSH**; Abb. 22.**19**), deren Amplitude und Frequenz im Rahmen des Menstruationszyklus bis zur Menopause regelmäßigen Schwankungen unterworfen ist.

22

1. Zyklusphase. Zu Beginn des Menstruationszyklus steigt zunächst die **FSH**-Produktion an (Abb. 22.**20**). Unter der Wirkung des FSH reift ein Primärfollikel heran (**Follikelphase**), die Granulosazellen beginnen zu proliferieren und vermehrt Östrogen zu produzieren. **Östrogen** und das ebenfalls in den Granulosazellen gebildete **Inhibin** hemmen in einer Rückkopplungsschleife die FSH-Produktion. Da aber gleichzeitig unter dem Einfluss des **LH** die Theca-interna-Zellen vermehrt **Androgene** produzieren, die den Granulosazellen als Vorläufer für die Östrogensynthese zur Verfügung gestellt werden, steigt der Östrogenspiegel weiter an. Die Östrogene bewirken eine Proliferation der Uterusschleimhaut (**Proliferationsphase**). In der Mitte des Menstruationszyklus nimmt durch das Zusammenwirken

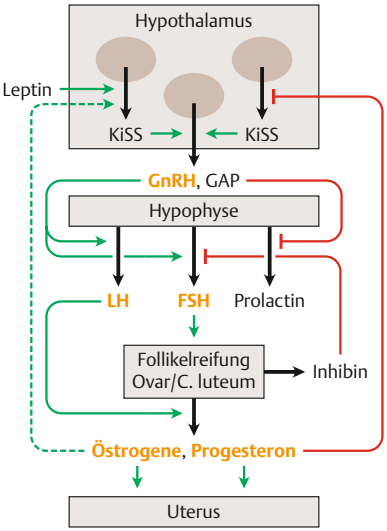


Abb. 22.**19 Hypothalamisch-hypophysäre Regulation der Geschlechtshormon-Freisetzung bei der Frau.** Einzelheiten s. Text, Abk. s. Abb. 22.**18**.

von **Östradiol** und **Kisspeptin** die GnRH-Produktion stark zu, und es kommt zu einem sprunghaften Anstieg der LH-Produktion, die den Eisprung auslöst.

2. Zyklusphase. Die zweite Zyklusphase steht unter der Kontrolle des **LH**, das die Umwandlung der hormonproduzierenden Zellen des Follikels nach der Ovulation in den Gelbkörper (Corpus luteum) bewirkt. Dort stimuliert es die Produktion der Gestagene, allen voran **Progesteron**. Progesteron bewirkt die Reifung der Urusdrüsen und bereitet damit den Uterus auf die Nidation des befruchteten Eies vor. Kommt es nicht zu einer Befruchtung, bricht durch die Rückkopplungshemmung der Geschlechtshormone auf die hypothalamische Kisspeptin- und in der Folge die GnRH-Produktion die Gonadotropinproduktion ein, und es kommt zur Luteolyse und Menstruation.

Schwangerschaft. Setzt eine Schwangerschaft ein, wird vom Blastozysten und später vom Syncytiotrophoblasten der Plazenta das humane **Choriongonadotropin** gebildet, das an der Stelle des LH die Hormonproduktion des Gelbkörpers aufrechterhält, bis die Progesteronproduktion von der Plazenta übernommen wird (s. u., Schwangerschaft und Laktation).

Rezeptoren. Sowohl Östrogene als auch Progesteron vermitteln ihre Wirkungen auf Zielzellen über Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren der **Zinkfingerfamilie** (s. Kap. 21.2, S. 565 und Kap. 16.2, S. 449). Für **Östradiol** gibt es 2 Rezeptoren, α und β, mit unterschiedlichem Ligandenbindungsprofil. Die beiden Rezeptoren

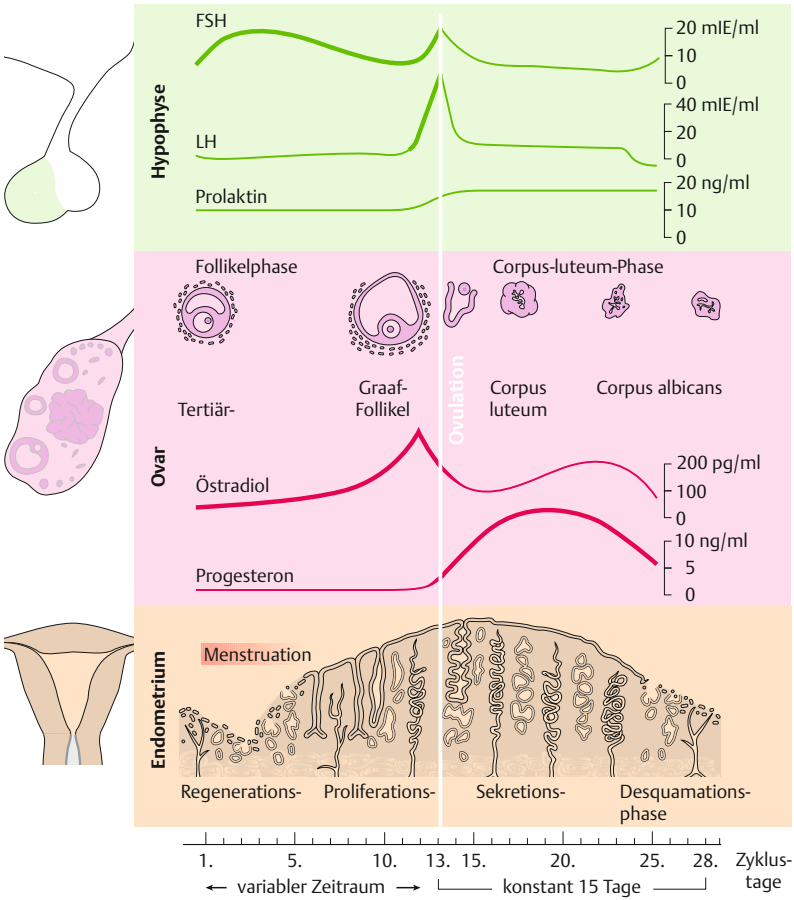


Abb. 22.**20 Menstruationszyklus.** Hormonaktivitäten und ihre Wirkungen auf Ovar und Endometrium (aus: Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer: Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart 2007).

22

sind in den Östrogen-sensitiven Geweben differenziell exprimiert: Brustdrüse und Endometrium enthalten vorwiegend den **Östrogen-Rezeptor α**, wohingegen andere Gewebe vorwiegend den **Östrogen-Rezeptor β** exprimieren. Entsprechend können durch subtypspezifische Liganden gewebsspezifische Reaktionen ausgelöst werden.

Neben den nukleären Östrogen-Rezeptoren gibt es einen membrangebundenen, G-Protein-gekoppelten Rezeptor für Östradiol, den **GPR30** (G-Protein-coupled Receptor 30) oder **GPER** (G-Protein-coupled Estrogen-Receptor), über den

viele der akuten Östrogenwirkungen, aber auch ein Teil der genomischen Östrogenwirkungen vermittelt werden. Die Ligandenspezifität überschneidet sich weitgehend mit der der nukleären Östrogen-Rezeptoren.

Allerdings wirkt ein klinisch zur Behandlung hormonsensitiver gynäkologischer Tumoren eingesetzter Östrogen-Rezeptor-Antagonist, das **Tamoxifen**, an diesem Rezeptor als Agonist. ■

In der Nahrung kommen sekundäre Pflanzenstoffe aus der Familie der Flavonoide vor, die eine dem Östrogen ähnliche Struktur aufweisen oder z. B. durch die Mikrobiota des Darmes in Verbindungen mit östrogenähnlicher Struktur umgewandelt werden können. Je nach Ernährungsform können physiologisch relevante Konzentrationen solcher **Phytoöstrogene** im Plasma nachgewiesen werden. Große Mengen sind z. B. in Soja enthalten. Frauen, die über die Nahrung große Mengen Soja-Isoflavone zu sich nehmen, haben verlängerte Menstruationszyklusphasen und eine geringere Inzidenz bestimmter Tumoren.

Abbau. Wie alle Steroidhormone werden Östrogene und Gestagene durch Phase-I- und Phase-II-Enzyme des **Fremdstoffmetabolismus** in der Leber umgesetzt und die Konjugationsprodukte renal oder biliär ausgeschieden. Polymorphismen und Induktion der Enzyme des Fremdstoffmetabolismus können Auswirkungen auf den Östrogenstoffwechsel haben.

Eine Störung des Östrogenabbaus in der Leber bei einer Leberzirrhose führt beim Mann zur Ausbildung weiblicher Geschlechtsmerkmale, z. B. **Gynäkomastie**. ■

Schwangerschaft und Laktation

Schwangerschaft. In der ersten Phase der Schwangerschaft werden die **Gestagene** vom **Corpus luteum graviditatis** gebildet, der unter Einwirkung des Choriongonadotropins aus dem Corpus luteum entsteht (Abb. 22.**21**). Später in der Schwangerschaft übernimmt zunehmend die **Plazenta** die Produktion der Gestagene.

Unter anderem sind die Gestagene für die zur Erhaltung der Schwangerschaft notwendige **lokale Immunsuppression** zwischen Uterus und Plazenta verantwortlich. Die dauerhaft hohen Gestagenkonzentrationen haben Auswirkungen auf andere, durch Steroidhormone kontrollierte Vorgänge. Aufgrund der **mineralocorticoiden Wirkung** kommt es häufig zu einer Salz- und Wasserretention. Wegen der **glucocorticoiden Wirkung** kommt es zu einer physiologischen Insulinresistenz. Da der Fetus über das mütterliche Blut mit Glucose versorgt werden muss, und die Glucose die Plazenta nur durch passive Transportvorgänge überwindet, ist die Blutglucosekonzentration beim Fetus immer etwas niedriger als bei der Mutter.

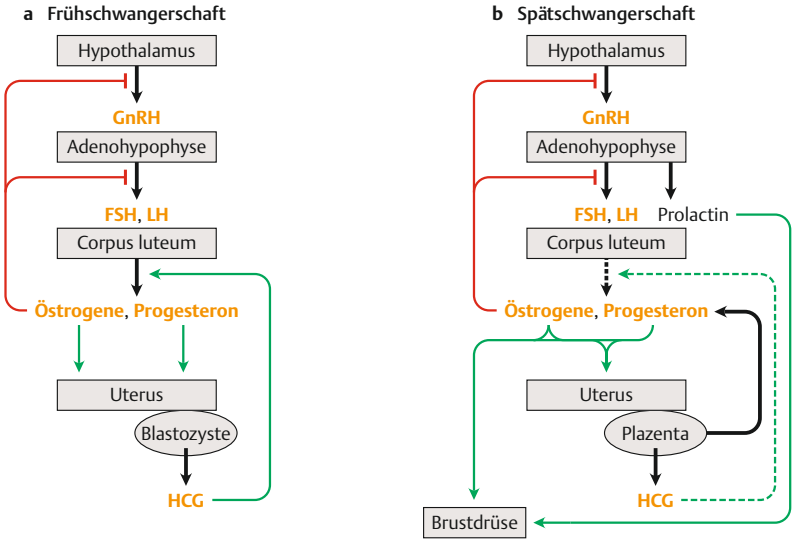


Abb. 22.**21 Regulation der Geschlechtshormonsekretion während der Schwangerschaft. a** Frühschwangerschaft. **b** Spätschwangerschaft. Einzelheiten s. Text. FSH = Follikel-stimulierendes Hormon, GnRH = Gonadotropin-releasing Hormon, HCG = humanes Choriongonadotropin, LH = Luteinisierendes Hormon.

Um zu verhindern, dass es zu einer Glucoseunterversorgung des Fetus kommt, ist die in der Schwangerschaft häufig bestehende leichte Hyperglykämie und Insulinresistenz durchaus sinnvoll. In einigen Fällen bildet sich aber ein sogenannter **Schwangerschaftsdiabetes** aus, der behandelt werden muss. ■

Laktation. Gegen Ende der Schwangerschaft muss die Brustdrüse auf die nachfolgende Laktationsperiode vorbereitet werden. Das Brustdrüsengewebe proliferiert durch die Wirkung von **Progesteron** und **Prolactin**, das in der Adenohypophyse sowie in der Dezidua gebildet wird. Die Milchproduktion wird jedoch noch durch Progesteron unterdrückt. Mit dem Abfall der Progesteronkonzentration nach der Entbindung beginnt die **Laktation**. Durch den Stillvorgang kommt es einerseits zu einer **Prolactin**-Ausschüttung, welche die Milchproduktion anregt; andererseits kommt es zu einer Ausschüttung von **Oxytocin**, das zu einer Kontraktion der myoepithelialen Zellen der Brustdrüsengänge und damit zum Auspressen der Milch führt. Oxytocin löst bei der Mutter auch Durst aus und regt so die für die Milchproduktion notwendige Flüssigkeitszufuhr an.

22.2.5 Regulation von Wachstum und Differenzierung

Das hypothalamisch-hypophysäre Kontrollsystem steuert auch das Wachstum. Das **Growth-Hormon** wird als Proteohormon in der Adenohypophyse synthetisiert. Seine Freisetzung wird durch das hypothalamische Growth-Hormone-releasing Hormon (**GHrH**) und durch **Ghrelin** stimuliert und durch **Somatostatin** gehemmt. Growth-Hormon stimuliert u. a. die Transkription der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (**IGFs**) in der Leber als peripheres endokrines Organ. Über den IGF-1-Rezeptor stimulieren die Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren die Proliferation ihrer Zielzellen. Die Konzentration an freien, aktiven IGFs wird über IGF-Bindeproteine feinreguliert. **IGF-2** ist vor allem für das intrauterine Wachstum verantwortlich, während **IGF-1** eine wichtige Rolle beim postnatalen Längenwachstum einnimmt. Beim Erwachsenen beeinflusst das Growth-Hormon die Regulation der Glucose- und Protein-Homöostase.

Das Wachstum wird ebenfalls durch ein hypothalamisch-hypophysäres Kontrollsystem gesteuert. Das im Hypothalamus gebildete Releasing-Hormon ist das Growth-Hormone-releasing Hormon (**GHrH**), das in der Hypophyse die Freisetzung des Growth-Hormons (**GH**) stimuliert. GH wirkt auf die Leber als peripheres endokrines Organ und stimuliert dort die Freisetzung der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (**IGF-1** und **IGF-2**), die zusammen mit dem GH in einer negativen Rückkopplungsschleife die Freisetzung des GHrH aus dem Hypothalamus hemmen. Krankhafte Veränderungen dieses Systems führen zu Störungen der hormonellen Wachstumskontrolle.

Growth-Hormon (Wachstumshormon, Somatotropin)

Synthese. Das Growth-Hormon (Wachstumshormon, Somatotropin) wird als Proteohormon in der **Adenohypophyse** gebildet (Abb. 22.**22**). Durch partielle Proteolyse eines Vorläuferproteins entstehen mehrere Isoformen, die biologisch aktiv sind. Die Transkription des GH-Gens steht unter anderem unter der Kontrolle der **Schilddrüsenhormone**, der **Glucocorticoide** und der **Geschlechtshormone**. Letzteres erklärt den Wachstumsschub, der den Anstieg der Geschlechtshormonspiegel in der Pubertät begleitet.

Die Ausschüttung des Wachstumshormons erfolgt stoßweise. GH hat eine **kurze Halbwertszeit** (< 30 min). Zwischen den einzelnen Pulsen fällt der Plasma-GH-Spiegel auf sehr niedrige Werte ab.

Dies ist für die Diagnostik wichtig, da der GH-Spiegel in einer normalen Blutprobe keinen Aussagewert hat. Soll die GH-Bildung untersucht werden, muss die Blutentnahme unmittelbar nach einer künstlich induzierten GH-Sekretion erfolgen. ■

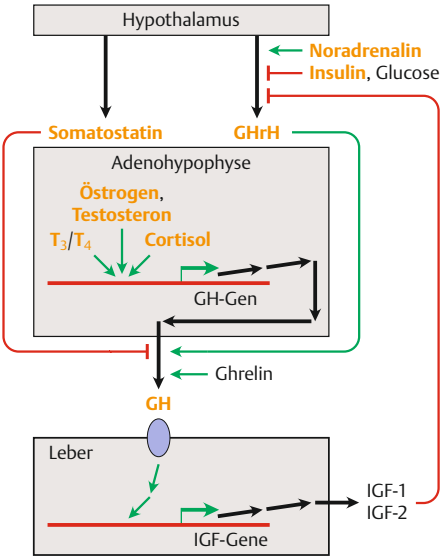


Abb. 22.**22 Regulation der Growth-Hormon-Freisetzung aus der Adenohypophyse.** Einzelheiten s. Text. GH = Growth-Hormon, GHrH = Growth-Hormone-releasing Hormon, IGF = Insulin-like Growth-Factor.

Freisetzung. Die Freisetzung wird zum einen durch das hypothalamische **GHrH** stimuliert, zum anderen durch das **Ghrelin**, das in den oxyntischen Zellen (Parietalzellen) der Magenmucosa gebildet wird. **Somatostatin** aus dem Hypothalamus hemmt die GH-Sekretion.

Die **GHrH-Freisetzung** wird durch akute motorische Aktivität, dopaminerge und α-adrenerge Signale erhöht. In der ersten Tiefschlafphase kommt es ebenfalls zu einer vermehrten GHrH-Ausschüttung. Ein hoher Glucosespiegel hemmt die GHrH-Freisetzung direkt oder indirekt über eine Ausschüttung von Insulin, das wegen der großen Ähnlichkeit zu den IGFs ebenfalls die GHrH-Freisetzung unterdrücken kann.

Rezeptor. GH bindet an einen Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptor. Über den nachgeschalteten **STAT-Signalweg** (s. Kap. 21.1.4, S. 559) stimuliert es in der Leber die Transkription der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren, besonders des **IGF-1**. Daneben steuert es die Funktion einer Reihe von Geweben, unabhängig von der IGF-1-Produktion (s. u.).

Wirkung. GH hemmt, auch beim Erwachsenen, die Glucoseaufnahme im Muskel und Fettgewebe, steigert die Mobilisation freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe und stimuliert die Verwertung freier Fettsäuren durch den Muskel. Dadurch löst es eine **Insulinresistenz** aus.

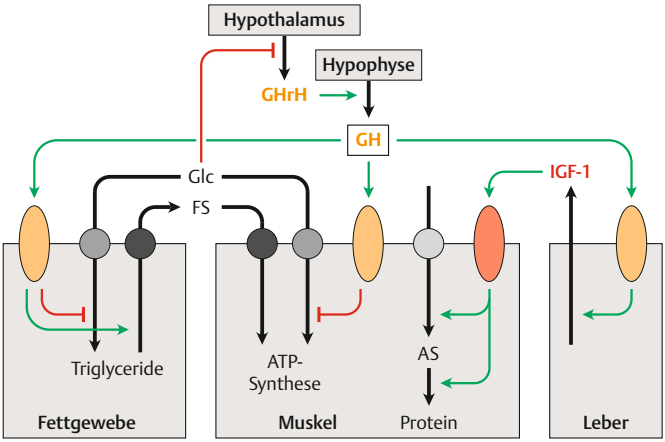


Abb. 22.**23 Regulation der Glucose- und Protein-Homöostase durch GH beim Erwachsenen.** GH stimuliert in den Hepatozyten die Produktion von IGF-1, das den Einbau von Aminosäuren in Proteine des Muskels stimuliert. Ferner hemmt GH die Glucoseaufnahme in Skelettmuskel und Fettgewebe und stimuliert gleichzeitig die Mobilisation von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die dem Muskel zur Deckung seines Energiebedarfs dienen. Als Folge der verminderten Glucoseverwertung im Muskel steigt die Blutglucose an und hemmt in einer negativen Rückkopplungsschleife die GHrH-Freisetzung aus dem Hypothalamus.

Störungen der GH-Produktion im Kindesalter führen zu **proportionalem Minderwuchs**: Die Kinder sind kleiner als es ihrem Alter entsprechen würde, die Proportionen zwischen Gliedmaßen, Kopf und Rumpf sind aber normal. Da bei einem Erwachsenen die Epiphysenfugen geschlossen sind, führt eine übermäßige GH-Produktion beim Erwachsenen, die z. B. durch Tumoren der GH-produzierenden Zellen der Hypophyse zustande kommen kann, zu einem überproportionalen Wachstum der Akren, der sogenannten **Akromegalie**. ■

Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF)

Synthese. Die in der Leber gebildeten Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth-Factors, Somatomedine) haben eine große Ähnlichkeit mit dem Proinsulin. Während IGF-2 weitgehend unabhängig vom GH gebildet wird, steht die Synthese von IGF-1 unter der strengen Kontrolle von GH.

Transport und Rezeptor. IGF-1 und IGF-2 vermitteln beide ihre Wirkung auf Zielzellen über den **IGF-1-Rezeptor**, eine dem Insulin-Rezeptor nahe verwandte Rezeptor-Tyrosinkinase (Abb. 22.**24**). Über diesen Rezeptor stimulieren sie u. a. die Proliferation der Zielzellen. Daneben existiert noch ein **IGF-2-Rezeptor**, der identisch mit dem großen, Kationen-unabhängigen Mannose-6-phosphat-Rezeptor

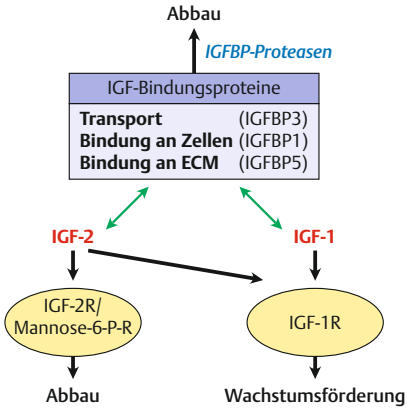


Abb. 22.**24 Das IGF-, IGF-Rezeptor-, IGF-Bindeprotein-System.** Einzelheiten s. Text. ECM = extrazelluläres Matrixprotein, IGF = Insulin-like Growth-Factor, IGFBP = IGF-Bindeprotein, IGF-R = IGF-Rezeptor, Mannose-6-p-R = Mannose-6-phosphat-Rezeptor.

ist. Er bindet IGF-2 und führt es dem lysosomalen Abbau zu. Der IGF-2-Rezeptor reguliert damit die IGF-2-Konzentration. Die freie, hormonell aktive IGF-1- und IGF-2-Konzentration wird ferner über eine Familie von **IGF-Bindeproteinen** feinreguliert. Neben dem Transport im Plasma sind diese Bindeproteine unter anderem für eine lokale Anreicherung von IGFs in Zielgeweben verantwortlich. Durch kontrollierten, lokalen Abbau der IGF-Bindeproteine durch **IGF-Bindeprotein-Proteasen** kann in den Geweben an Bindeprotein gespeichertes IGF freigesetzt werden. Dadurch werden Zellen lokal zur Proliferation angeregt.

Wirkung. Während **IGF-2** vor allem für das intrauterine Wachstum verantwortlich ist, kommt dem **IGF-1** eine große Bedeutung bei der Regulation des postnatalen Längenwachstums zu. Es stimuliert, besonders in den Epiphysenfugen, die Proliferation der Chondrozyten und die Produktion extrazellulärer Matrixproteine. In der Skelettmuskulatur stimuliert es zusammen mit Insulin die Proteinsynthese.

22.3 Hormonelle Regulation des Mineral- und Wasserhaushalts

Der Natrium- und Wasserhaushalt des Organismus wird über 3 Systeme gesteuert, die gleichzeitig auch den Blutdruck regulieren: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das atriale natriuretische Peptid und das antidiuretische Hormon.
Renin, das bei Natriumverarmung oder niedrigem Blutdruck aus der Niere freigesetzt wird, spaltet Angiotensinogen in das Dekapeptid Angiotensin I, das durch das Angiotensin-converting Enzyme in das aktivere Angiotensin II umgewandelt wird.

Angiotensin II erhöht einerseits durch eine Vasokonstriktion den Blutdruck, andererseits stimuliert es die Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde. **Aldosteron** ist ein Steroidhormon, das über einen nukleären Mineralocorticoid-Rezeptor eine Reihe von Zielgenen induziert und so eine Natriumretention und Kaliumausscheidung bewirkt. Um die mineralocorticoide Wirkung des dem Aldosteron ähnlichen Glucocorticoids Cortisol zu minimieren, wird es in Aldosteronzielzellen durch die 11-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase inaktiviert.
Das antidiuretische Hormon (**ADH**), das vorwiegend als Antwort auf eine erhöhte Plasmaosmolarität aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzt wird, steigert über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren die Aquaporin-vermittelte Wasserrückresorption im distalen Tubulus und den Blutdruck.

Über drei eng miteinander verwobene Systeme werden die **Natriummenge** im Körper, der **Füllungszustand des Gefäßsystems** und die **Plasmaosmolarität** reguliert. Da Wasser dem Natrium folgt, wird über die Regulation der Natriummenge im Körper auch der Körperwassergehalt und über den Füllungszustand des Gefäßsystems der Blutdruck reguliert. Daher sind alle Systeme, die an der Regulation des Natrium- und Wasserhaushalts beteiligt sind, gleichzeitig direkt oder indirekt auch **Regulatoren des Blutdrucks**, der außer durch den Tonus der Widerstandsgefäße und die Schlagkraft und -frequenz des Herzens maßgeblich durch den Füllungszustand des Gefäßsystems beeinflusst wird.

22.3.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Aufgabe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist die Regulation
- des **Blutdrucks** über die Modulation des Gefäßtonus und
- der **Natrium-** und **Wasserretention** im Körper (Abb. 22.**25**).

Der Messfühler des Systems ist die **Macula densa** des juxtaglomerulären Apparats der Nephrone. An der Macula densa wird der Harn vorbeigeleitet, nachdem er die Tubulusabschnitte durchlaufen hat. In diesen werden etwa 95 % des primär filtrierten NaCl weitgehend unreguliert rückresorbiert. Die **Natriumchloridkonzentration** an der Macula densa ist ein Maß dafür, um wieviel die primärfiltrierte Natriummenge die maximale Transportkapazität in den Tubulusabschnitten vor der Macula densa überschreitet. Die Natriumchloridkonzentration in diesem Nephronabschnitt steigt mit der Natriummenge im Primärfiltrat.

Renin. Aus den Granularzellen in der afferenten Arteriole des Glomerulus wird in Abhängigkeit von der Natriumchloridkonzentration im Tubuluslumen und des Blutdrucks in der afferenten Arteriole die Protease Renin freigesetzt. Die Reninfreisetzung wird durch

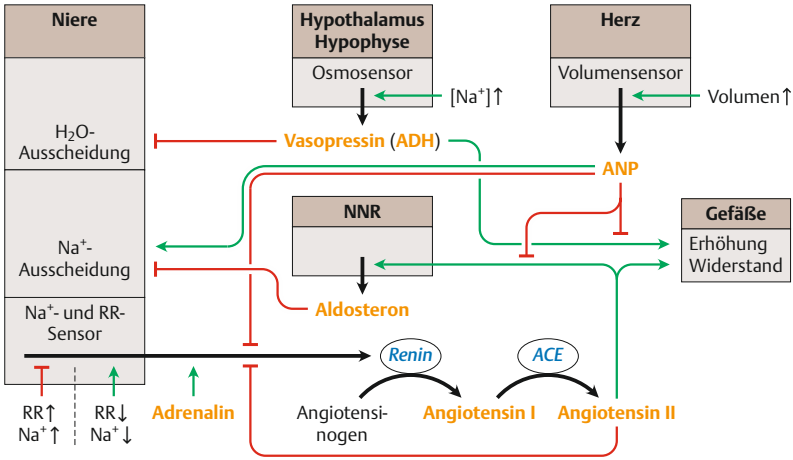


Abb. 22.**25 Regelkreise des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und das Zusammenspiel mit dem ADH- und dem ANP-System.** ACE = Angiotensin-converting Enzym, ADH = antidiuretisches Hormon, ANP = atriales natriuretisches Peptid, NNR = Nebennierenrinde, RR = Blutdruck.

- das atriale natriuretische Peptid (**ANP**) (s. u.) sowie in einer direkten Rückkopelungsschleife durch **Angiotensin II gehemmt**,
- **Adrenalin** über β-adrenerge Rezeptoren **stimuliert**.

Renin spaltet das in der Leber gebildete Prohormon Angiotensinogen in ein größeres Fragment und ein Dekapeptid, das **Angiotensin I**.

Angiotensin I. Angiotensin I hat eine relativ schwache vasokonstriktorische Wirkung. Es wird durch eine Carboxydipeptidase, das Angiotensin-converting Enzym (ACE), v. a. in den Endothelzellen der Lunge, in das viel aktivere **Angiotensin II** umgewandelt.

22

Angiotensin II. Über seinen G_q-gekoppelten Rezeptor stimuliert Angiotensin II zum einen die Kontraktion der glatten Muskelzellen der Arterien vom muskulären Typ (Widerstandsgefäße) und erhöht so den Blutdruck direkt, zum anderen stimuliert es die Bildung des Mineralocorticoids **Aldosteron** in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde.

Aldosteron. Das Mineralocorticoid erhöht im distalen Konvolut und corticalen Sammelrohr durch seine Wirkung auf die:
- Hauptzellen die Na^+-Rückresorption und die K^+-Ausscheidung.
- Schaltzellen die H^+-Sekretion.

Synthese. Das Steroidhormon wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde aus **Cholesterol** gebildet. Der durch **Angiotensin II** kontrollierte Schritt des Biosynthesewegs ist die Bereitstellung des Cholesterols aus Cholesterolestern durch die **Cholesterolester-Hydrolase**. Die Aktivität dieses Enzyms wird durch kovalente Modifikation reguliert. Wie andere Enzyme, die Substrate aus Speichern mobilisieren, ist es in der phoshorylierten Form aktiv. Angiotensin II führt über seinen G_q-gekoppelten Rezeptor, die Aktivierung der Phospholipase C, den Anstieg des Inositol-trisphosphats und damit des zytosolischen Calcium-Spiegels zu einer Aktivierung der Calmodulin-abhängigen Proteinkinase, die ihrerseits die Cholesterolester-Hydrolase phosphoryliert und aktiviert. Über den gleichen Mechanismus wird wohl auch der **Transport des Cholesterols** an die innere Mitochondrienmembran durch **StAR** reguliert. Alle nachfolgenden Schritte der Aldosteronbiosynthese werden durch Angiotensin II nicht akut reguliert.

Der für die Mineralocorticoidsynthese typische Schritt im Syntheseweg ist die **Hydroxylierung in der Position 18** des Sterolgrundgerüsts (Abb. 22.**15**). Die dafür zuständige 18-Hydroxylase kommt nur in den Mineralocorticoid-produzierenden Zellen der Zona glomerulosa und nicht in den Glucocorticoid-produzierenden Zellen der Zona fasciculata und Zona reticularis der Nebennierenrinde vor (s. Kap. 22.2.2, S. 598).

Rezeptor. Als Steroidhormon entfaltet Aldosteron seine Wirkung hauptsächlich über einen nukleären Hormonrezeptor, den **Mineralocorticoid-Rezeptor**. Wie alle Steroidhormon-Rezeptoren gehört er zu den Liganden-regulierten Transkriptionsfaktoren. Er translociert Liganden-abhängig aus dem Zytosol in den Zellkern und induziert dort die Transkription einer Reihe von Genen.

Wirkung. Zielzellen sind einerseits die für die geregelte Natriumrückresorption zuständigen Zellen des distalen Tubuluskonvoluts und des corticalen Sammelrohrs der Niere, zum anderen Colonozyten vor allem des distalen Colons, die auch maßgeblich zur Salz- und Wasserretention bei Bedarf beitragen. Auch der Salzgehalt des Schweißes wird durch Aldosteron an Schweißdrüsenzellen reguliert.

In den Zellen des distalen Konvoluts und des corticalen Sammelrohrs induziert Aldosteron über seinen nukleären Rezeptor die Expression der **Kalium-Natrium-ATPase** der basolateralen (blutseitigen) Membran sowie der **Kalium-** und **Natriumkanäle** der apikalen (harnseitigen) Membran. Durch das Zusammenspiel dieser 3 Aldosteron-induzierten Proteine kommt es aldosteronabhängig zu einer **vermehrten Rückresorption von Natrium** aus dem Urin bei gleichzeitigem **Kaliumverlust** (Abb. 22.**26**). Die aldosteronabhängige Induktion der Gene von Proteinen, die an der Natriumrückresorption beteiligt sind, dauert 1 – 2 h. An isolierten Zellen des Nephrons kann eine aldosteronabhängige Steigerung der Natriumrückresorption aber schon nach wenigen Minuten beobachtet werden. Diese Effekte entstehen transkriptionsunabhängig durch die Translokation vesikelgespeicherter Proteine

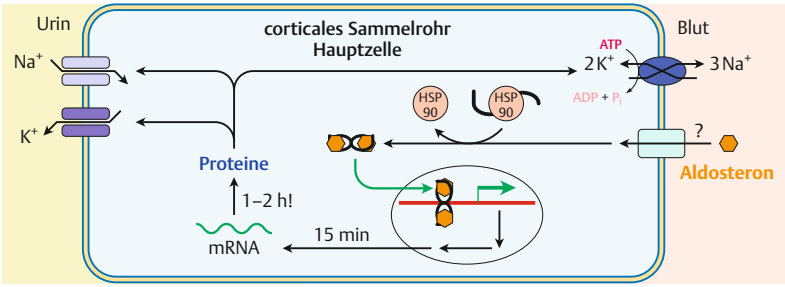


Abb. 22.**26 Regulation der Natrium-Rückresorption durch Aldosteron.** Einzelheiten s. Text.

in die Plasmamembran oder die Aktivierung von Transportproteinen, die bereits in der Plasmamembran vorhanden sind. Der Signalweg, über den diese akuten Effekte des Aldosterons vermittelt werden, ist bislang nicht endgültig aufgeklärt.

Cortisol. Auch das Glucocorticoid Cortisol kann an den Mineralocorticoid-Rezeptor binden und hat dadurch eine mineralocorticoide Wirkung. Diese ist zwar schwächer als die von Aldosteron, würde aber aufgrund der etwa 250-fach höheren freien Konzentration die Regulation des Salz- und Wasserhaushalts durch das Aldosteron stören. Daher verfügen die Zielzellen des Aldosterons über ein Enzym zur **Inaktivierung des Cortisols**, die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Dieses Enzym wandelt Cortisol in **Cortison** um, das keine mineralocorticoide Wirkung hat. Im Aldosteron ist diese Position durch eine Halbacetalbildung mit der Aldehydgruppe in Postition 18 gegen den Angriff der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase geschützt.

Durch Inhaltsstoffe von Lakritz wird die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase gehemmt. Exzessiver **Lakritzkonsum** führt zu einer Salz- und Wasserretention, da die Aldosteron-Zielzellen nicht mehr vor der mineralocorticoiden Wirkung des Cortisols geschützt werden. Die Regulation des Salz- und Wasserhaushalts durch Aldosteron ist auch gestört, wenn die Cortisolspiegel krankhaft erhöht sind (**Morbus Cushing**) oder Glucocorticoide in hoher Dosierung therapeutisch verabreicht werden. ■

Nicht nur Glucocorticoide haben eine gewisse mineralocorticoide Wirkung, sondern auch das **Progesteron**. Daher kommt es im Laufe des Menstruationszyklus oder der Schwangerschaft infolge der hohen Progesteronspiegel häufig zu einer gewissen Salz- und Wasserretention.

22.3.2 Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

Das atriale natriuretische Peptid (ANP, Atriopeptin) ist ein 28 Aminosäuren langes Peptid mit einer für die Funktion essenziellen Disulfidbrücke zwischen 2 Cysteinen.

Freisetzung. ANP wird aus einem größeren Vorläuferprotein proteolytisch herausgeschnitten. In Abhängigkeit des Füllungszustandes der venösen Kapazitätsgefäße wird ANP aus endokrin aktiven Zellen des **rechten Vorhofs** freigesetzt. Diese Zellen erfassen den Füllungszustand über Dehnungsrezeptoren. Füllungsabhängige Dehnung stimuliert die Freisetzung.

Wirkung. ANP wirkt auf seine Zielzellen über eine **Rezeptor-Guanylatcyclase** (s. Kap. 21.1.3, S. 553). ANP vermittelt folgende Effekte:

- **Blutdrucksenkung:** In den glatten Muskelzellen der Widerstandsgefäße wirkt es der z. B. Angiotensin-II-vermittelten Kontraktion entgegen und löst so eine Vasodilatation aus.
- **Anstieg der GFR:** ANP bewirkt eine Dilatation der afferenten Arteriolen der Niere, während die efferente Arterie sich verengt. Dadurch steigt der effektive Filtrationsdruck und damit die glomeruläre Filtrationsrate. Zusätzlich bewirkt es über Relaxation der Mesangialzellen des Glomerulums eine Vergrößerung der Filtrationsfläche. Dies trägt ebenfalls zur Erhöhung der GFR bei.
- **Anstieg der Na^+-Ausscheidung:** Als Folge der erhöhten GFR steigt die Natriumchloridkonzentration an der Macula densa. Dadurch wird die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unterdrückt. ANP hemmt auch über Rezeptoren an den Granularzellen die Reninfreisetzung direkt.
- **Hemmung der Aldosteronsynthese:** An den Zellen der Zona glomerulosa hemmt es die Angiotensin-II-vermittelte Stimulation der Aldosteronproduktion.
- **Hemmung der Na^+-Rückresorption:** Schließlich hemmt ANP in einigen Tubulusabschnitten die Natriumrückresorption direkt.

Insgesamt bewirkt ANP dadurch eine **Natriurese** und ist ein funktioneller **Antagonist zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System**.

Es gibt Hinweise darauf, dass auch der N-terminale Anteil des Vorläuferproteins (**NT-Pro-ANP**), der in äquimolaren Mengen mit ANP aus den ANP-produzierenden Zellen freigesetzt wird, eine natriuretische Wirkung hat. Die Sammelrohrzellen der Niere produzieren ein ProANP, dessen Prozessierung das **Urodilatin** ergibt, das N-terminal 4 Aminosäuren größer ist als das ANP, im Übrigen aber vergleichbare Wirkung entfaltet. In den Ventrikelkardiomyozyten wird ein weiteres, dem ANP verwandtes natriuretisches Peptid produziert, das **BNP** (B-type natriuretic Peptide). Die Freisetzung steigt mit der Wandspannung des Ven-

trikelmyokards. Schließlich gibt es noch ein weiteres verwandtes natriuretisches Peptid, das **CNP** (C-type natriuretic Peptide).

22.3.3 Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin)

Wirkung und Freisetzung. Das antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin, Adiuretin) **steigert die Wasserrückresorption** im distalen Sammelrohr. Dadurch wird die Osmolarität des Plasmas gesenkt. Folgerichtig ist der stärkste Stimulus für eine ADH-Freisetzung ein Anstieg der Plasmaosmolarität über den Normalwert von 280 mOsmol. Der Osmosensor liegt im Hypothalamus. Die entsprechenden Neuronen setzen das ADH in der **Neurohypophyse** (Hypophysenhinterlappen) frei. Neben einem Anstieg der Plasmaosmolarität führen auch eine Verringerung des Plasmavolumens sowie eine Stimulation der ADH-produzierenden Zellen mit Angiotensin II zu einer ADH-Freisetzung.

ADH ist ein Nonapeptid der Sequenz Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly, das über eine Disulfidbrücke zwischen den beiden Cysteinen zu einem Ring geschlossen ist. Wie alle Peptidhormone wird es proteolytisch aus einem großen Vorläuferprotein herausgeschnitten.

Rezeptoren. ADH vermittelt seine Wirkung über zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Abb. 22.**27**):

- Der G_q-gekoppelte **V1-Rezeptor** führt über die ihm nachgeschaltete intrazelluläre Signalkette (PLC-InsP_3-Calcium) zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Widerstandsgefäße und damit zu einem Blutdruckanstieg.

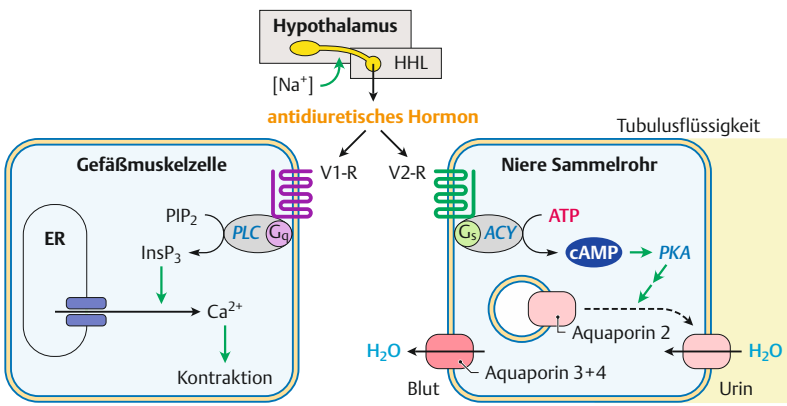


Abb. 22.**27 Regulation des Gefäßtonus und der Wasserrückresorption im Sammelrohr durch Vasopressin (ADH).** Einzelheiten s. Text. ACY = Adenylatcyclase, HHL = Hypophysenhinterlappen, $InsP_3$ = Inositol-trisphosphat, PIP_2 = Phosphatidyl-inositol-bisphosphat, PKA = Proteinkinase A, PLC = Phospholipase C, V1-R, V2-R = G-Protein-gekoppelter Rezeptor.

- Der G_s-gekoppelte **V2-Rezeptor** führt über einen cAMP-Anstieg zu einer Translokation des intrazellulär in Vesikeln gespeicherten Wassertransporters Aquaporin 2 in die apikale Membran der Sammelrohrepithelzellen. Dadurch wird in dem ansonsten wasserdichten Epithel ein transzellulärer Wassertransport ermöglicht. Das Wasser verlässt die Zellen auf der basolateralen Seite durch die konstitutiv in der Membran vorhandenen Aquaporine 3 und 4. Treibende Kraft für die Wasserrückresorption ist die hohe interstitielle Ionenkonzentration in den marknahen Abschnitten des Sammelrohrs.

Zusammen mit Oxytocin, das ebenfalls aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzt wird, löst ADH ein **Durstgefühl** aus.

Die außerordentliche Bedeutung der ADH-regulierten Aquaporin-abhängigen **Rückresorption von Wasser** im Sammelrohr wird durch das Krankheitsbild des **Diabetes insipidus** verdeutlicht. Durch unterschiedliche Defekte wird bei diesem Krankheitsbild der Aquaporin-2-Einbau in die apikale Membran des Sammelrohrepithels gestört. Häufigste Ursache ist ein **ADH-Mangel**, z. B. aufgrund einer Schädigung der Hypophyse. Seltenere monogen vererbte Formen führen zu einem Funktionsverlust des V2-Vasopressin-Rezeptors oder des Aquaporins 2. In allen Fällen funktioniert die Wasserrückresorption im Sammelrohr nicht, die Patienten verlieren bis zu 20 l Wasser pro Tag über den Urin. Bei ADH-Mangel kann das Krankheitsbild durch ADH-Gabe beherrscht werden, bei Defekten im Rezeptor oder im Aquaporin 2 nicht. ■

22.3.4 Regulation der Calcium-Homöostase

Die extrazelluläre Calcium-Konzentration wird durch 3 Hormone (die Peptidhormone **Parathormon** und **Calcitonin** sowie das Cholesterolderivat **Dihydroxycholecalciferol**) in engen Grenzen reguliert. Als Antwort auf eine erniedrigte Serum-Calcium-Konzentration, die durch den G-Protein-gekoppelten Calcium-sensing-Rezeptor erfasst wird, wird aus den Epithelkörperchen Parathormon freigesetzt. Es steigert die renale Calciumrückresorption, die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen und die renale Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol in das aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). Dihydroxycholecalciferol steigert die enterale Calcium-Resorption und stimuliert den Knochenumbau. Bei zu hoher Calcium-Konzentration wird Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse freigesetzt und wirkt als funktioneller Antagonist des Parathormons. Ein chronisches Ungleichgewicht der Calcium-Homöostase zieht oft Funktionsstörungen des Knochens nach sich (Osteomalazie, Osteoporose).

Der menschliche Körper enthält ca. 1 kg Calcium. Der überwiegende Teil davon liegt in unlöslicher Form als **Hydroxylapatit** im Knochen vor und stellt ein Reser-

voir dar, aus dem bei Bedarf Ca^{2+}-Ionen reversibel mobilisiert werden können. Die extrazelluläre Calcium-Konzentration wird in sehr engen Grenzen konstant gehalten. Das ist notwendig, da extrazelluläre Ca^{2+}-Ionen die Schwelle spannungsabhängiger Natriumkanäle in elektrisch erregbaren Zellen zu negativeren Werten verschieben. Ein Abfall der Ca^{2+}-Ionen-Konzentration führt daher zur Übererregbarkeit, die sich als **Tetanie** äußert.

Ca^{2+}-Ionen sind im Plasma an Protein gebunden, daher liegt die freie, für die physiologische Wirkung relevante Konzentration mit 1,25 mM nur etwa halb so hoch wie die Gesamtplasma-Konzentration (2,5 mM).

Da Protonen mit den Ca^{2+}-Ionen um die Bindung an die Proteine kompetieren, steigt bei einer **Alkalose** der Anteil proteingebundenen Calciums, die freie Ionenkonzentration sinkt und es kommt zu Tetanien (**Hyperventilationssyndrom**). ■

Drei Hormone stehen zur Verfügung, um die extrazelluläre Calciumkonzentration in engen Grenzen zu regulieren (Abb. 22.**28**): **Parathormon, Calcitonin** und **Dihydroxycholecalciferol**. Unter ihnen kommt dem Parathormon bei der Akutregulation des Calciumspiegels die größte Bedeutung zu, das Dihydroxycholecalciferol ist der wichtigste Regulator der Calciumaufnahme. Da das Calcium im Knochen für die mechanische Stabilität verantwortlich ist, führt ein chronisches Ungleichgewicht in der Calcium-Homöostase zu Funktionsstörungen des Knochens.

Durch aktive Transportprozesse wird die intrazelluläre Calciumkonzentration 4 Größenordnungen niedriger als die extrazelluläre Konzentration gehalten. Daher kann der Anstieg der **intrazellulären Calciumkonzentration** in der zellulären Signalverarbeitung genutzt werden. Selbst pathophysiologische Schwankungen der extrazellulären Calciumkonzentration haben auf diese Vorgänge keinen Einfluss. Schließlich ist die Funktion einer Reihe extrazellulärer Proteine, unter anderem bei der Zelladhäsion und der Blutgerinnung, von Calcium abhängig. Auch für diese Prozesse ist die Regulation der extrazellulären Calciumkonzentration irrelevant. In der klinischen Chemie und bei der Isolierung von Zellen macht man sich die Calciumabhängigkeit dieser Proteine zunutze, indem man mit Calcium-Chelatoren die Gerinnung von Blutproben hemmt oder Zellen aus dem Gewebeverband löst.

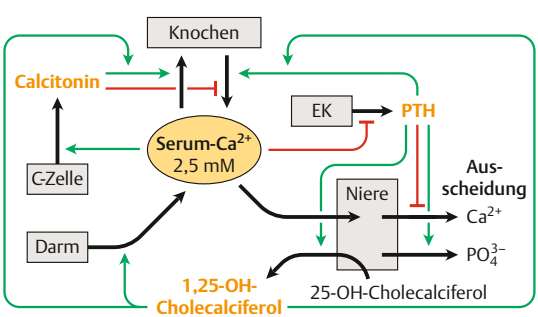


Abb. 22.**28 Hormonelle Regulation der Calcium-Homöostase.**
PTH = Parathormon.

Messung der extrazellulären Calciumkonzentration

Die extrazelluläre Calciumkonzentration wird über den **Calcium-sensing-Rezeptor** erfasst. Es ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor mit einer sehr großen N-terminalen Domäne, die viele Bindungsstellen für Calcium-Ionen enthält. Über G_q- und G_i-gekoppelte intrazelluläre Signalketten reguliert er

- die **Parathormon-Freisetzung** aus den Epithelkörperchen,
- die **Calcitonin-Freisetzung** aus den C-Zellen der Schilddrüse und
- die **Parathormon-abhängige Rückresorption** von Calcium im Nierentubulus.

Darüber hinaus scheint er direkt die Funktion der am Knochenumbau beteiligten Zellen beeinflussen zu können.

Parathormon

Bildung und Freisetzung. Parathormon, ein Peptidhormon mit 84 Aminosäuren, wird in den **Epithelkörperchen** synthetisiert und dort in Vesikeln gespeichert. Seine Ausschüttung erfolgt in Abhängigkeit von der **extrazellulären Calciumkonzentration**, sie steigt bei niedriger und sinkt bei hoher Calciumkonzentration im Plasma. Parathormon hat eine Halbwertszeit von ca. 4 min. Es eignet sich daher hervorragend zur Akutregulation der Calcium-Homöostase. Fehlen des Parathormons, z. B. durch akzidentelle Entfernung der Epithelkörperchen, führt zu einem vollständigen Verlust der Kontrolle der Calcium-Homöostase, wodurch die herausragende Bedeutung des Parathormons unterstrichen wird.

Wirkung. Parathormon hat 4 Hauptfunktionen:

- Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen,
- Steigerung der Calciumrückresorption in der Niere,
- Umwandlung des inaktiven 25-Hydroxycholecalciferols in das aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere,
- Hemmung der renal-tubulären Phosphat-Resorption.

Zum Verständnis der Parathormon-Wirkung in der Niere muss man sich den Mechanismus der Calciumrückresorption vor Augen führen (Abb. 22.**30**): Durch die Kombination eines apikalen K^+-Kanals, eines apikalen K^+-Na^+-$2Cl^-$-Cotransporters und eines basolateralen Cl^--Kanals entsteht über dem Epithel des Nierentubulus ein urinseits positives transepitheliales Potenzial. Dieses Potenzial ist die Triebkraft für einen parazellulären Übertritt von Calcium aus dem Urin auf die Blutseite. Parathormon **erhöht** über die Signalkette seines G_s-gekoppelten Rezeptors den **Chlorid-Einwärtsstrom** und damit das transepitheliale Potenzial und die Calciumresorption aus dem Urin. Der G_i-gekoppelte Calcium-sensing-Rezeptor wirkt dieser Signalkette entgegen, sobald die extrazelluläre Calciumkonzentration im Interstitium über den Sollwertbereich steigt.

Der K^+-Na^+-$2Cl^-$-Kanal auf der apikalen Membran wird durch das Schleifendiuretikum **Furosemid** gehemmt, das zur Therapie der **Hypertonie** als Saluretikum eingesetzt wird. Eine Nebenwirkung der Schleifendiuretika ist der renale Calciumverlust, der darauf zurückzuführen ist, dass das für die Calciumrückresorption notwendige transepitheliale Potenzial vermindert ist. ■

Rezeptor. Die Wirkung des Parathormons auf die Calciummobilisation aus dem Knochen ist indirekt und komplex (Abb. 22.**29**). Die Osteoklasten werden über den Umweg der Osteoblasten zum **Knochenabbau** angeregt: Parathormon stimuliert über seinen G_s-gekoppelten Rezeptor in den Osteoblasten die Synthese des plasmamembranständigen **RANK-L**(Ligand)-Proteins. RANK-L steigert entweder juxtakrin oder nach proteolytischer Abspaltung der extrazellulären Domäne parakrin

- die Umwandlung von Osteoklasten-Vorstufen in Osteoklasten sowie
- die Aktivität der Osteoklasten.

RANK-L bindet an einen Rezeptor (**RANK**) auf den Osteoklasten, der über eine NF-κB-abhängige Signalkette (daher der Name: **R**eceptor **A**ctivator of **n**uclear **F**actor **K**appa B) die Synthese und Freisetzung extrazellulärer matrixabbauender Enzyme

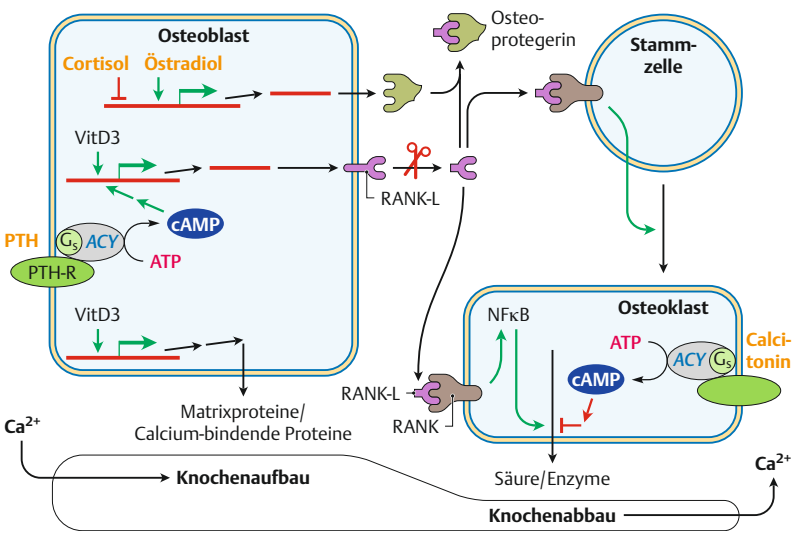


Abb. 22.**29 Wirkung des Parathormons und des Calcitonins am Knochen.** Einzelheiten s. Text. NF-κB = Nuclear Factor Kappa B, PTH = Parathormon, RANK = Receptor Activator of nuclear Factor Kappa B, RANK-L = RANK-Ligand, VitD3 = Vitamin D_3.

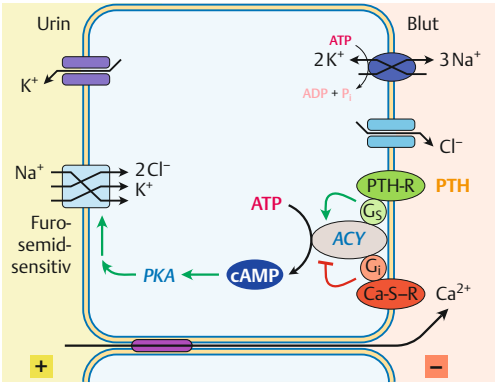


Abb. 22.**30 Parathormon-Wirkung an der Niere.** Einzelheiten s. Text. ACY = Adenylatcyclase, Ca-S-R = Calcium-sensing-Rezeptor, PKA = Proteinkinase A, PTH = Parathormon, PTH-R = PTH-Rezeptor.

und Säuren aus den Osteoklasten stimuliert. Calcitonin wirkt dieser Stimulation entgegen.

Regulation. Das System wird durch ein ebenfalls in den Osteoblasten produziertes Protein, das **Osteoprotegerin**, feinreguliert. Osteoprotegerin bindet RANK-L und entzieht es damit dem signalgebenden Rezeptor RANK. Es wirkt als sogenannter **Decoy-Rezeptor** (Lockvogel-Rezeptor) und schützt so den Knochen vor Abbau. Durch Testosteron, Östrogene und 1,25-Dihydroxycholecalciferol wird Osteoprotegerin induziert, durch Glucocorticoide reprimiert.

Vor diesem Hintergrund ist der vermehrte Knochenabbau beim **Morbus Cushing** sowie bei Frauen jenseits der Menopause verständlich. ■

Calcitonin

Calcitonin ist ein Peptidhormon von 32 Aminosäuren. Es wird in den **C-Zellen der Schilddrüse** gebildet und wirkt über seinen G_s-gekoppelten Rezeptor am Osteoklasten als **funktioneller Antagonist des Parathormons** (Abb. 22.**29**). Im Gegensatz zum Parathormon ist Calcitonin für die Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase nicht essenziell.

1,25-Dihydroxycholecalciferol

In der Niere wird aus endogen gebildeten oder als Vitamin D zugeführten Vorstufen (s. Kap. 11.1.5, S. 320) das **1,25-Dihydroxycholecalciferol** gebildet. Parathormon stimuliert die Umwandlung in der Niere. Über seinen **nukleären Rezeptor**, der zur Familie der Liganden-aktivierten Transkriptionsfaktoren gehört, induziert 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Expression einer Reihe von Proteinen, die am

Calciumstoffwechsel im Knochen und an der Calciumresorption im Darm beteiligt sind.

Calciumresorption. Seine Hauptwirkung ist die Steigerung der Calciumresorption im **Darm**. Es induziert dazu ein Protein, das für den transzellulären Calciumtransport im Enterozyten notwendig ist, das **Calbindin**. Ferner werden apikale Calcium-Kanäle (TRPV5 und 6) sowie eine Calcium-Export-ATPase (PMCa1) an der basolateralen Membran induziert. Über einen von der Transkription unabhängigen Mechanismus werden diese Transportproteine auch durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol aktiviert.

Knochenumbau. Im Knochen induziert 1,25-Dihydroxycholecalciferol Proteine, die an der Regulation der **Calcium-Deposition** in der Knochenmatrix beteiligt sind. Gleichzeitig induziert es aber auch RANK-L und reprimiert die Osteoprotegerin-Expression, wodurch die Osteoklasten-Aktivität heraufgesetzt wird. 1,25-Dihydroxycholecalciferol stimuliert also den Knochenumbau. Bei gleichzeitiger Calciumzufuhr führt dies zur Knochenmineralisierung, bei Calciummangel aber zur Mobilisation von Calcium aus dem Knochen.

22.4 Gewebshormone

Unter dem Begriff Gewebshormone werden autokrine, parakrine oder endokrine Signalsubstanzen zusammengefasst, die im Gegensatz zu den glandulären Hormonen nicht in spezialisierten endokrinen Organen, sondern in – teilweise darauf spezialisierten – Zellen von Geweben gebildet werden. Dazu zählen:

- **Eicosanoide**, Derivate der Arachidonsäure, zu denen folgende Gruppen zählen:
  - Prostanoide
  - Leukotriene (s. Kap. 8.6.2, S. 270)
- **Amine**, die durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstehen, z. B.
  - Histamin
  - Serotonin
- **Peptide**, die extrazellulär durch Proteasen aus Proteinvorstufen freigesetzt werden, wie
  - Kinine
  - Angiotensin

Die Definitionsgrenze zu anderen lokal gebildeten und lokal wirkenden Signalsubstanzen wie den Zytokinen ist unscharf. Im weitesten Sinne fallen auch Gase, wie das NO, unter diesen Oberbegriff.

22.4.1 Eicosanoide

Die Eicosanoide sind Derivate der Arachidonsäure und umfassen Prostanoide und Leukotriene. Zu den **Prostanoiden** zählen die Prostaglandine, das Prostacyclin und das Thromboxan. Ihnen ist eine Ringstruktur (Cyclopentan bzw. Oxan) gemeinsam, die durch die PGH-Synthasen (Cyclooxygenasen) synthetisiert werden. Für die Synthese der linearen **Leukotriene** sind Lipoxygenasen zuständig.

Prostanoide

Zu den Prostanoiden zählen die **Prostaglandine**, das **Prostacyclin** und das **Thromboxan**.

Bildung. Das bifunktionelle Enzym **PGH-Synthase**, das eine Cyclooxygenase- und eine Peroxidase-Reaktion katalysiert, wandelt **Arachidonsäure** unter Einbau von molekularem Sauerstoff und der Ausbildung eines Cyclopentanrings zwischen C_8 und C_{12} in **Prostaglandin H_2** (PGH_2) um. Es gibt mindestens 2 unterschiedliche PGH-Synthasen, die aufgrund ihrer Cyclooxygenase-Aktivität in der Regel mit **COX-1** und **COX-2** abgekürzt werden (s. Kap. 8.6.2, S. 268). Beide PGH-Synthasen werden durch Aspirin und andere nicht steroidale Antiphlogistika gehemmt (s. u.). Geschwindigkeitsbestimmend für die Synthese ist neben der Aktivität der Cyclooxygenasen die Bereitstellung der Arachidonsäure aus Phospholipiden durch die **Phospholipase A_2**.

Wirkung. Einige ausgewählte physiologische Funktionen, die durch Prostanoide gesteuert werden, sind:
- Sekretion des Magensaftes und der Mukusbildung im Magen
- Regulation des Schlaf-wach-Rhythmus
- Regulation der Plättchenaggregation und des Gefäßtonus
- Regulation der Nierendurchblutung und der Salz- und Wasserretention
- Weitung des Muttermundes und Auslösung von Wehen

Daneben verstärken **Prostaglandine** die Schmerzempfindung und führen zu Fieber. Besonders PGE_2 führt zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren und greift in die hypothalamische Wärmeregulation ein.

Die Prostaglandinsynthese ist eine der ältesten Drug-Targets. Die antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkung des unspezifischen COX-Inhibitors **Aspirin** (Acetylsalicylsäure) wird seit über 100 Jahren genutzt. Da aber die Prostaglandinbildung im ganzen Körper durch Aspirin gehemmt wird und damit auch die physiologischen Funktionen gestört werden, gibt es besonders bei chronischer Anwendung

unerwünschte Nebenwirkungen: Magenbeschwerden, Blutungsneigung. Da für die Synthese von Prostaglandinen im Rahmen von Entzündungen vornehmlich die induzierbare COX-2 verantwortlich ist, wurden COX-2-spezifische Inhibitoren entwickelt, die tatsächlich keine Nebenwirkungen im Magen haben.

Die gesteigerte **Blutungsneigung** unter Aspirintherapie macht man sich aber auch zunutze. Aspirin hemmt die COX-1 irreversibel. Niedrig dosiertes Aspirin hemmt die COX-1 vorwiegend in den Thrombozyten, die keine neue COX synthetisieren können. Im Gegensatz dazu können Endothelzellen der Gefäße ihre Cyclooxygenase neu bilden. Thrombozyten bilden bei der Aggregation **Thromboxan A_2**, das zu einer Gefäßkontraktion und zur Aggregation weiterer Plättchen führt. Die Gefäßendothelzellen bilden **Prostacyclin**, das die Plättchenaggregation und die Gefäßkontraktion hemmt. Bei einer niedrig dosierten Aspirintherapie verschiebt sich das Verhältnis von aggregationsförderndem Thromboxan zum aggregationshemmenden Prostacyclin zum Prostacyclin. Daher kann eine niedrig dosierte Aspirintherapie bei besonders gefährdeten Patienten zur Prävention des **Schlaganfalls** und des **Herzinfarkts** eingesetzt werden.

Unglücklicherweise hat sich herausgestellt, dass die vorwiegende Cyclooxygenase in Endothelzellen die COX-2 ist, sodass COX-2-spezifische Inhibitoren zwar keine Magenprobleme mehr hervorrufen, bei gefährdeten Patienten aber das Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko steigern können. ■

Leukotriene

Die 5'-Lipoxygenase wandelt Arachidonsäure in **Leukotrien A_4** um, aus dem in nachfolgenden Schritten entweder das Leukotrien B_4 oder die Peptidoleukotriene entstehen (Kap. 8.6.2, S. 270). **Leukotrien B_4** wirkt chemotaktisch auf Entzündungszellen, die Peptidoleukotriene, die auch als „slow reacting Substance of Anaphylaxis“ (**SRS-A**) bezeichnet werden, erhöhen die Gefäßpermeabilität und führen zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien.

22.4.2 Amine

Histamin ist das Decarboxylierungsprodukt des Histidins. Die Synthese erfolgt in Mastzellen, basophilen Granulozyten und Enterochromaffin-like-Zellen. Histamin erhöht die Gefäßpermeabilität und stimuliert im Zusammenspiel mit Gastrin die Salzsäureproduktion in den Parietalzellen des Magens.

Serotonin wird aus der Aminosäure Tryptophan in serotoninergen Neuronen gebildet, von Thrombozyten aufgenommen und im Rahmen der Plättchenaggregation sezerniert. Die Wirkung des Amins entfaltet sich über eine ganze Reihe von Subtypen des 5-HT-Rezeptors.

Histamin

Bildung und Freisetzung. Histamin entsteht durch die Decarboxylierung von **Histidin** (s. Kap. 4.2.4, S. 96). Es wird von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebildet und aus Speichergranula freigesetzt. Die Freisetzung erfolgt u. a. im Rahmen allergischer Reaktionen nach der Bindung entsprechender Antigene an IgE-Moleküle der Zelloberfläche.

Wirkung. Über G_q-gekoppelte H1-Rezeptoren verursacht Histamin indirekt über eine Steigerung der NO-Bildung eine Vasodilatation und erhöht die Gefäßpermeabilität.

Über diesen Mechanismus löst es unter anderem die **Nesselsucht** (Quaddelbildung, Urticaria) aus. ■

Gleichzeitig führt es über H1-Rezeptoren zu einer Kontraktion der Bronchialmuskulatur (s. Asthma, S. 726).

Histamin wird auch in den Enterochromaffin-like-Zellen (ECL-Zellen) der Magenschleimhaut gebildet. Aus diesen Zellen sezerniert, stimuliert es über einen G_s-gekoppelten H2-Rezeptor zusammen mit Gastrin, das aus den G-Zellen des Duodenums stammt, die **Salzsäureproduktion** in den Parietalzellen des Magens.

Abbau. Histamin wird durch die Histamin-N-Methyltransferase inaktiviert und dann weiter durch die Diaminoxidase, Monoaminoxidase Typ B und Aldehyddehydrogenase inaktiviert und abgebaut.

Histamin-Rezeptor-Antagonisten, die den H1-Rezeptor blockieren, werden zur Vorbeugung oder Behandlung **allergischer Reaktionen** (allergische Rhinitis, Asthma, lokal als Salbe: Urticaria) benutzt. Da Histamin aber auch eine Funktion als Neurotransmitter im zentralen Nervensystem hat, die ebenfalls teilweise über den H1-Rezeptor vermittelt wird, haben diese Medikamente zentralnervöse Nebenwirkungen (z. B. Müdigkeit).

H2-Rezeptorantagonisten werden zur Hemmung der Salzsäureproduktion vor allem bei **Duodenalulcera** eingesetzt.

Ein Mangel der abbauenden Enzyme führt zu einer Histaminintoleranz, die häufig mit Erkrankungen des allergischen Formenkreises korreliert ist. ■

Serotonin

Bildung und Freisetzung. Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) entsteht durch Tetrahydrobiopterin-abhängige Hydroxylierung und anschließende Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung der Aminosäure **Tryptophan** (s. Kap. 4.2.4, S. 95, und Abb. 4.21). Es wird in den enterochromaffinen Zellen des Darmes in

serotoninergen Neuronen gebildet. Thrombozyten nehmen Serotonin über aktiven Transport auf, speichern es und sezernieren es im Rahmen der **Plättchenaggregation**.

Wirkung. Mittlerweile sind 7 Subtypen von **5-HT-Rezeptoren** molekular identifiziert, die alle – bis auf den 5-HT-3-Rezeptor – G-Protein-gekoppelt sind. Der 5-HT-3-Rezeptor ist ein Liganden-modulierter Kationenkanal.

An glatter Muskulatur löst Serotonin eine Kontraktion aus. Es erhöht die Darmmotilität, führt zu einer Bronchokonstriktion und bei defektem Endothel nach Freisetzung aus den Plättchen zu einer Vasokonstriktion und trägt damit zur Hämostase bei. Über den Umweg endothelialer Faktoren kann es aber bei intaktem Endothel auch zu einer Vasodilatation führen. Über 5-HT-3-Rezeptoren an vagalen Afferenzen und in der Area postrema löst es eine Nausea aus. Als Neurotransmitter im ZNS wirkt Serotonin stimmungsaufhellend.

Durch die Entwicklung rezeptorsubtypspezifischer Serotonin-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten, die entsprechend der differenziellen Rezeptorverteilung nur in einzelnen Organsystemen wirken, können bestimmte Krankheitsbilder behandelt werden, so z. B. die **Nausea**, die als Nebenwirkung der Chemotherapie oder als Reisekrankheit auftritt, **Depressionen** oder die **Migräne**. ■

Abbau. Der Abbau des Serotonins erfolgt durch die **Monoaminooxidase** (MAO) zu 5-Hydroxy-indolyl-acetaldehyd und weiter durch die **Aldehyddehydrogenase** zur **5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)**, die das wichtigste Endprodukt des Serotoninstoffwechsels darstellt.

Eine erhöhte Ausscheidung von 5-HIAA weist auf die Ausbildung eines **Karzinoidsyndroms** in enteroaffinen Zellen des Dünndarms hin. ■

22.4.3 Kinin-Kallikrein-System

Aus Kininogenen, die in der Leber und im Gewebe synthetisiert werden, entstehen durch spezifische Serinproteasen (Kallikreine) Kinine:

- das Nonapeptid **Bradykinin** und
- das sequenzgleiche, nur N-terminal um eine Aminosäure längere Dekapeptid **Kallidin**.

Die **Kallikreine** zirkulieren als inaktive Proenzyme und werden selber durch partielle Proteolyse z. B. im Rahmen der Blutgerinnung (s. Kap. 25.5.5, S. 790) aktiviert. An dieser Aktivierung ist der Hageman-Faktor (Faktor XIIa) beteiligt.

Über die G_q-gekoppelten **Bradykinin-Rezeptoren** lösen die Kinine eine vom Gefäßendothel abhängige Vasodilatation aus, erhöhen die Gefäßpermeabilität und führen, außer bei der Gefäßmuskulatur, zu einer Kontraktion glatter Muskel-

zellen. Die Kinine wirken auf Leukozyten chemotaktisch, indem sie die Produktion anderer Chemokine stimulieren.

Kinine haben eine sehr kurze Halbwertszeit. Sie werden durch Peptidasen, z. B. das Angiotensin-converting Enzym oder die neutrale Endopeptidase schnell inaktiviert.

Da durch **ACE-Hemmstoffe**, die zur Behandlung der **Hypertonie** eingesetzt werden, auch der Abbau der Kinine gehemmt wird, können ACE-Hemmer bei einigen Patienten aufgrund der verstärkten Kininwirkung zu gefährlichen Komplikationen führen. ■

23 Nervensystem

Hartmut Kühn

Das Nervensystem dient der Kommunikation des Organismus mit seiner Umwelt und ist für die Weiterleitung und Verarbeitung von Signalen verantwortlich. **Glucose** ist das bevorzugte energieliefernde Substrat, wobei die Verwertung von **Lactat** und **Ketonkörpern** in Abhängigkeit vom Stoffwechselstatus des Organismus stark ansteigen kann.
Durch Öffnen und Schließen von Kanalproteinen verändert sich die Membranpermeabilität diffusibler Ionen, wodurch Neurone erregt werden. Diese Erregung kann über **Synapsen** auf andere Neurone weitergeleitet werden, wobei **Neurotransmitter** eine wichtige Rolle spielen. Synthese, vesikuläre Speicherung und Abbau von Neurotransmittern sind spezifische Stoffwechselleistungen von Neuronen, bei denen sie von Gliazellen unterstützt werden.
Sinneszellen sind spezialisierte Neurone, die äußere Reize (z. B. Licht, Schall) in elektrische Impulse umwandeln. Die vielfältigen Signalwandlungsmechanismen führen zu Potenzialveränderungen an der postsynaptischen Membran, die zu den Projektionsgebieten im Gehirn weitergeleitet werden.

23.1 Nervensystem und Liquor cerebrospinalis

Das Nervensystem wird im Wesentlichen aus 2 Zelltypen gebildet, die sich hinsichtlich ihrer Morphologie, ihrer Funktion und ihres Stoffwechsels voneinander unterscheiden:

- **Neurone** bestehen aus einem **Zellkörper** (Perikaryon), mehreren **Dendriten** (Informationsaufnahme) und einem Neuriten (**Axon**, Informationsabgabe). Sie kommunizieren miteinander über **Synapsen**.
- **Gliazellen** umfassen alle funktionell von Neuronen abgrenzbaren Zellen des Nervensystems. Sie bilden das Stützgerüst für Neuronen, beteiligen sich an deren Stoffwechsel, beeinflussen die Erregungsbildung bzw. Erregungsleitung und nehmen Immunfunktionen wahr. Die sternförmigen **Astrozyten** bilden die Mehrheit der Gliazellen im zentralen Nervensystem. Sie stehen in enger metabolischer Beziehung zu den Neuronen (Neurotransmittersynthese) und spielen als Kaliumpuffer eine wichtige Rolle für die Erregungsleitung im ZNS.

Da das Gehirn über einen aktiven aeroben Stoffwechsel verfügt, muss es gut durchblutet werden (600 ml/min). Die **Blut-Hirn-Schranke** stellt eine **Penetrationsbarriere** zwischen dem zerebralen Blutkreislauf und den Zellen des ZNS dar. Sie

schützt das ZNS vor toxischen Metaboliten, limitiert aber gleichzeitig die Versorgung des Gehirns mit energieliefernden Substraten und die Entsorgung von Abbauprodukten. Ein bedeutsames Element der Blut-Hirn-Schranke sind die Endothelzellen der zerebralen Blutkapillaren. Sie sind über **Tight Junctions** (Kap. 20.3.1, S. 534) miteinander verbunden, sodass ein parazellulärer Stoffaustausch kaum möglich ist. Der selektive Stoffaustausch über die Blut-Hirn-Schranke wird durch spezifische **Transportsysteme** gewährleistet (Tab. 23.**1**).

Das ZNS ist vom **Liquor cerebrospinalis** umgeben. Er besitzt als **Ultrafiltrat des Blutplasmas** eine mit diesem vergleichbare Ionenzusammensetzung. Kalium und Glucose (je 3 mM) sind allerdings in geringeren Konzentrationen vorhanden, Proteine fehlen fast vollständig. Die Bicarbonat-Konzentration im Liquor beträgt ähnlich wie im Plasma 25 mM und das H_2CO_3/HCO_3^--System wirkt als dominierendes Puffersystem. Neurologische Erkrankungen gehen häufig mit Veränderungen in der Zusammensetzung des Liquors einher, was differenzialdiagnostisch genutzt werden kann.

Die **Blut-Liquor-Schranke** ist eine zweite Barriere zwischen Blut und ZNS. Sie wird vor allem durch die Epithelzellen des Plexus choroideus gebildet, die ebenfalls Tight Junctions ausbilden.

Tab. 23.**1 Transportsysteme der Blut-Hirn-Schranke**

Mechanismus	Transporter	Transportmoleküle
Kanäle	AQP4, AQP9	Wasser, Glycerin, Harnstoff
	Ionenkanäle	Kalium, Natrium, Chlorid
erleichterte Diffusion	GLUT-1	D-Glucose, oxidiertes Vitamin C
	MCT 1, MCT 2	Lactat, Pyruvat, Acetat, Mevalonat, Ketonkörper
	SLC6	Dopamin, Noradrenalin, Glycin, GABA
	SLC7	Arginin, Lysin, Ornithin
aktiver Transport (Influx, Efflux)	MDR1	Fremdstoffe, Arzneimittel (geringe Spezifität)
	MRP1	Fremdstoffe, Arzneimittel (geringe Spezifität)
	ASCT	Alanin, Serin, Cystein
	OAT	organische Anionen
Rezeptor-vermittelte Transzytose	Transferrin-Rezeptor	Eisenversorgung des Gehirns
	LDL-Rezeptor	Lipidversorgung des Gehirns (Cholesterol)
	Insulin-Rezeptor	Insulin (zerebrale Blutzuckerregulation)
	Leptin-Rezeptor	Leptin (Regulation der Nahrungsaufnahme)

23.2 Stoffwechsel des ZNS

23.2.1 Energieliefernde Substrate

Dominierendes energielieferndes Substrat des Gehirns ist unter normalen Bedingungen **Glucose**, die über den GLUT-1-Transporter die Blut-Hirn-Schranke permeiert. Im ZNS wird Glucose von Neuronen (GLUT-3) und Astrozyten (GLUT-1) aufgenommen und über Glykolyse, Citratzyklus und Atmungskette zu **CO_2** und **Wasser** abgebaut, wobei **ATP** entsteht. Astrozyten bilden auch unter aeroben Bedingungen Lactat, das von Neuronen weiter verwertet wird (Abb. 23.**1**). **Lactat** wird mithilfe von Monocarboxylat-Transportern (MCT 1) auch aus dem Blutplasma aufgenommen. Intrazellulär wird es durch die Lactat-Dehydrogenase zu **Pyruvat** oxidiert und anschließend zu **Acetyl-CoA** (Pyruvat-Dehydrogenase) umgesetzt.

Obwohl vor allem Astrozyten in der Lage sind, Glykogen zu synthetisieren und bei Bedarf auch wieder abzubauen, verfügt das Gehirn insgesamt nur über unzureichende Kohlenhydratspeicher. Neurone verfügen zwar über die Fähigkeit, Energie in Form von **Kreatinphosphat** zu speichern, die Kapazität dieses Speichers ist jedoch begrenzt. Bei kurzzeitiger Nahrungskarenz kann das ZNS seinen Energiestoffwechsel kaum auf alternative Substrate umstellen, sodass ein akutes Absinken der Blutglucose rasch zu einer Störung der Gehirnfunktion (Bewusstlosigkeit beim hypoglykämischen Schock) führt. Bei **längerer Nahrungskarenz** ist das Gehirn jedoch in der Lage, seinen Energiestoffwechsel auf den Abbau von **Ketonkörpern** umzustellen, wobei die Glucoseverwertung selbst bei andauerndem

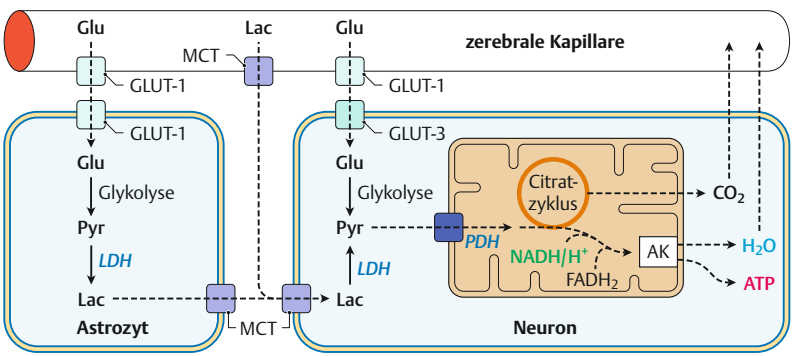


Abb. 23.**1 Zusammenwirken von Astrozyten und Neuronen im Kohlenhydratstoffwechsel.** Einzelheiten s. Text. AK = Atmungskette, Glu = Glucose, GLUT-1(3) = Glucose-1(3)-Transporter, Lac = Lactat, LDH = Lactat-Dehydrogenase, MCT 1(2) = Monocarboxylat-Transporter, PDH = Pyruvat-Dehydrogenase, Pyr = Pyruvat.

Hungern selten unter 40% sinkt. Ketonkörper (Acetoacetat, β-Hydroxybutyrat) werden über Monocarboxylat-Transporter aus dem Blut ins ZNS aufgenommen, mithilfe von Succinyl-CoA aktiviert und oxidativ zu **CO_2** und **Wasser** abgebaut. Dabei entsteht **ATP**. Die Energieeffizienz des zerebralen Glucosestoffwechsels vermindert sich unter Hungerbedingungen, da Glucose vermehrt zu Lactat umgewandelt wird (s. S. 846).

23.2.2 Aminosäuren

Das Gehirn nimmt Aminosäuren aus dem Blut über Na^+-abhängige Transportsysteme auf. An der Energieversorgung des ZNS sind Aminosäuren aber nur in **geringem Ausmaß** beteiligt (< 10%). Zwei Drittel der freien zerebralen Aminosäuren sind entweder Glutamat oder Glutamin. Die Glutamatkonzentration im Gehirn ist über zwei Größenordnungen höher als die im Blutplasma.

Im Stoffwechsel des Gehirns erfüllt **Glutamat** mehrere Funktionen:

- Neurotransmitter (s. Kap. 23.3.2, S. 646)
- Substrat der GABA-Synthese (s. Kap. 23.3.2, S. 648)
- NH_3-Akzeptor im zerebralen Stickstoffstoffwechsel

Das Gehirn setzt während seines aktiven Nukleotidstoffwechsels bei der Umwandlung von AMP zum IMP (Adenylat-Desaminase) **Ammoniak** (NH_4^+) frei. Eine Entgiftung des Ammoniaks mittels Harnstoffsynthese ist im Gehirn nicht möglich, sodass die Synthese von **Glutamin** aus Glutamat (Glutamin-Synthetase) die einzige Möglichkeit darstellt, die cerebrale NH_4^+-Konzentration gering zu halten. Glutamin kann im Unterschied zum NH_4^+ die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird in der Niere durch die Glutaminase wieder in Glutamat und NH_4^+ umgewandelt, wobei NH_4^+ im Urin ausgeschieden wird.

23.2.3 Myelin

Verglichen mit Glucose spielen **Lipide** für den Energiestoffwechsel des ZNS eine untergeordnete Rolle. Lipoproteine, vor allem LDL, gelangen zwar durch Rezeptor-vermittelte Transzytose (LDL-Rezeptor) aus dem Blut ins ZNS. Dort dienen sie aber vor allem der Cholesterolversorgung von Neuronen und Gliazellen und tragen nur begrenzt zur Energieproduktion bei.

Myelin wird im ZNS vor allem von **Oligodendrozyten** (spezifische Gliazellen) und im PNS von **Schwann-Zellen** gebildet. Diese Zellen wickeln sich in mehreren Lagen um die Axone und bilden deren Myelinscheiden.

Myelin besteht zu 80% aus Lipiden und zu 20% aus Proteinen. Die dominierenden **Myelinproteine** sind das:

- MBP (Myelin-basic-Protein)
- MAG (Myelin-associated-Glycoprotein)
- PLP (Proteolipid-Protein)

Die **Lipidkomponente** setzt sich in etwa wie folgt zusammen:
- 50 % Phospholipide (Glycerophosphatide und Sphingolipide)
- 25 % Cholesterol
- 20 % komplexe Glykolipide

Die Synthese der Myelinlipide erfolgt überwiegend im Zytosol bzw. am glatten Endoplasmatischen Retikulum. In Schwann-Zellen wird die Myelinsynthese durch das Protein **Neuregulin-1** reguliert, das in wechselnder Menge auf der Oberfläche von Neuronen exprimiert wird. Je mehr Neuregulin-1 eine Axonoberfläche aufweist, umso höher ist die Myelinsynthese in den umgebenden Schwann-Zellen und desto dicker wird die Myelinscheide um das Axon. Damit teilen die Neurone den Schwann-Zellen über die Neuregulin-1-Synthese mit, ob sie mit einer dicken oder dünnen Myelinscheide versehen werden sollen. Da die Dicke der Myelinschicht für die Geschwindigkeit der Nervenleitung bedeutsam ist, können Neurone durch Veränderungen der Neuregulin-1-Expression ihre Leitungsgeschwindigkeit variieren. Derzeit wird geprüft, ob eine gezielte Beeinflussung der neuronalen Neuregulin-1-Synthese als Therapiekonzept bei Demyelinisierungserkrankungen (z. B. Multiple Sklerose) eingesetzt werden kann.

Die **Multiple Sklerose** (MS, Encephalomyelitis disseminata) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, die durch fokale Demyelinisierung gekennzeichnet ist. Trotz großer Anstrengungen konnten die molekularen Ursachen der MS bisher nicht vollständig aufgeklärt werden. In mikroskopischen Schnitten werden herdförmige Demyelinisierungsläsionen nachgewiesen. Da diese Entmarkungsherde im gesamten ZNS auftreten können, verursacht die MS eine Vielzahl neurologischer Symptome (Sehstörungen, Parästhesien, Parese, Ermüdbarkeit, kognitive und psychische Störungen). Für die **Diagnose** des Krankheitsbildes sind neben den klinischen Symptomen (McDonald-Kriterien), der Nachweis von Entmarkungsläsionen mittels MRT und die Liquordiagnostik (Entzündungsparameter) besonders bedeutsam. Obwohl die MS keine klassische Erbkrankheit ist, wurde eine Reihe von Genpolymorphismen beschrieben, die bei MS-Patienten gehäuft auftreten (genetische Prädispositionen). MS ist derzeit nicht heilbar, ihr Verlauf kann jedoch durch verschiedene Maßnahmen (z. B. Immunmodulation durch Glucocorticoide bzw. Interferone) günstig beeinflusst werden. ■

23

23.2.4 Amyloid-Precursor-Protein

Das Amyloid-Precursor-Protein (APP) ist ein integrales Membranprotein, das aus mehr als 750 Aminosäuren besteht und in vielen Zellen exprimiert wird. In Neuronen kommt es in besonders hohen Konzentrationen vor, was auf neuronenspezifische Funktionen hindeutet. Die extrazelluläre Region des APP ist wesentlich größer als das übrige Protein. Sie wird durch **2 abgrenzbare Domänen** (E1, E2) gebildet, die durch ein **saures Peptid** (AcD) miteinander verbunden sind.

Beim Menschen befindet sich das *APP*-Gen auf dem Chromosom 21. Es besteht aus 18 Exons und erstreckt sich über eine Länge von mehr als 240 kB. Die chromosomale Lokalisation des APP-Gens liefert eine plausible Erklärung dafür, dass Patienten mit Trisomie 21 ein erhöhtes Alzheimer-Risiko tragen.

Die biologische Funktion des intakten APP ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Ähnlich wie der Notch-Rezeptor könnte APP als Zelloberflächenrezeptor fungieren, der für Differenzierungs- und Adhäsionsprozesse bedeutsam ist. In Neuronen spielt APP beim **Zellwachstum**, der **Synapsenbildung** und beim **axonalen Vesikeltransport** eine Rolle. Da APP ähnlich wie Caeruloplasmin katalytisch als Ferrooxidase wirkt, könnte es beim zellulären Eisenexport mitwirken. Mäuse, bei denen das APP-Gen funktionell inaktiviert wurde, sind lebensfähig, vermehren sich und zeigen keine schwerwiegenden Defekte. Sie weisen jedoch subtile neurologische Veränderungen auf. Besondere Bedeutung kommt dem pathologisch veränderten APP bei der Pathogenese der **Alzheimer-Erkrankung** zu.

Die **Alzheimer-Erkrankung** (AE, Kennzeichen: Verlust der Lernfähigkeit und des Gedächtnisses, Sprachstörungen) stellt eine progrediente Neurodegeneration dar. 90 % der AE-Patienten leiden an der **sporadischen Form**, die vorwiegend im höheren Alter (> 65 Jahre) auftritt. Bei 10 % der Erkrankten kommt die **familiäre Form** vor, die autosomal dominant vererbt wird und im früheren Lebensalter auftritt. Jahre vor den ersten klinischen Symptomen kommt es im Gehirn von AE-Patienten bereits zu morphologischen Veränderungen:

Amyloidplaques sind extrazelluläre Ablagerungen von fehlgefalteten β-Amyloidpeptiden, die durch limitierte Proteolyse aus dem APP gebildet werden. Das membrangebundene APP wird durch spezielle Endopeptidasen (Sekretasen) gespalten. Für die Entstehung der plaquebildenden β-Amyloidpeptide sind β- und γ-Sekretasen verantwortlich. Das im Gehirn von Gesunden gebildete Aβ40-Peptid besteht aus 40 Aminosäuren, hat eine stabile Struktur und ist gut wasserlöslich. Im Unterschied dazu bestehen die Peptide der amyloiden Plaques überwiegend aus 42 Aminosäuren (Aβ42). Sie kommen in verschiedenen Faltungsvarianten vor, von denen einige zur Aggregation neigen.

Neurofibrillen bestehen aus dem hyperphosphorylierten Tau-Protein. In gesunden Neuronen fungiert Tau als Zytoskelettprotein, das am intrazellulären Vesikeltransport beteiligt ist und durch verschiedene Proteinkinasen, u. a. durch die cyclinabhängige Proteinkinase 5 (CDK5) phosphoryliert wird. Durch Dysregulation dieses Enzyms kommt es zu einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins. Das Mikrotubulussystem verliert dadurch seine Stabilität, es kommt zur Aggregation modifizierter Tau-Proteine (Fibrillenbildung) und zur Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose).

Die **sporadische Form der AE** weist einen Zusammenhang mit dem Polymorphismus des **Apolipoprotein-E-Gens (apoE)** auf. Dieses Gen kommt überwiegend in 3 verschiedenen Allelen (*apoE2*, *apoE3*, *apoE4*) vor. Bei AE-Patienten ist das *apoE4*-Allel

signifikant häufiger vorhanden als in der Normalbevölkerung, und AE-Patienten mit 2 *apoE4*-Allelen erkranken früher als Patienten mit einem bzw. keinem *apoE4*-Allel.

Die **familiäre Form der AE** wird überwiegend durch Mutationen in 3 verschiedenen Genen hervorgerufen (*APP*-Gen, *Präsenilin1*-Gen, *Präsenilin2*-Gen). Mutationen im ***APP*-Gen** verändern die proteolytische Spaltungsspezifität der γ-Sekretase, sodass große Mengen des Aβ42-Peptids entstehen. Die beiden Präsenilin-Proteine sind Bestandteile der γ-Sekretase und Mutationen in den entsprechenden Genen führen ebenfalls zu einer erhöhten Freisetzung von Aβ42. ■

23.3 Reizleitung über Synapsen

Ionenpumpen und -kanäle bedingen die elektrische Leitfähigkeit von Membranen. Bei Erregung wird das Ruhepotenzial der Plasmamembran verändert, und es kommt bei Überschreitung eines Schwellenwertes zur Ausbildung eines **Aktionspotenzials**. Die Weiterleitung des Aktionspotenzials erfolgt durch kontinuierliche bzw. saltatorische (sprunghafte) Erregungsleitung. Die Erregung kann über Synapsen auf andere Zellen weitergeleitet werden, wobei **Neurotransmitter** eine wichtige Rolle spielen. Synthese, vesikuläre Speicherung und Abbau von Neurotransmittern sind spezifische Stoffwechselleistungen von Neuronen, die dabei von Gliazellen unterstützt werden.

Als **Synapsen** bezeichnet man die Kontaktstellen zwischen zwei Nervenzellen oder zwischen einer Nervenzelle und einer nicht neuronalen Zelle zum Zweck der Informationsübertragung. Obwohl bei der Mehrzahl der Synapsen eine chemische Signalübertragung vorliegt, gibt es in einigen Fällen auch eine direkte Weiterleitung des Aktionspotenzials von einer Zelle auf eine andere (**elektrische Synapsen**). Bei **chemischen Synapsen** (Abb. 23.**2a**) wird zunächst ein elektrisches Signal (Aktionspotenzial) an der präsynaptischen Membran in ein chemisches Signal (Freisetzung eines Neurotransmitters) umgewandelt. Der **Neurotransmitter** induziert an der postsynaptischen Membran eine Potenzialänderung, die zur Auslösung eines Aktionspotenzials führt. Chemische Synapsen werden entsprechend des von ihnen dominant verwendeten Neurotransmitters in verschiedene Gruppen eingeteilt (cholinerge, adrenerge, dopaminerge usw.; Tab. 23.**2**).

23.3.1 Synaptische Vesikel

Neurotransmitter werden im Zytosol synthetisiert und überwiegend über protonenabhängige Antiporter ins Lumen synaptischer Vesikel aufgenommen. Diese schnüren sich vom **trans-Golgi** ab und werden mithilfe des anterograden Motorproteins **Kinesin** entlang des Mikrotubulussystems in den Bereich der Synapse

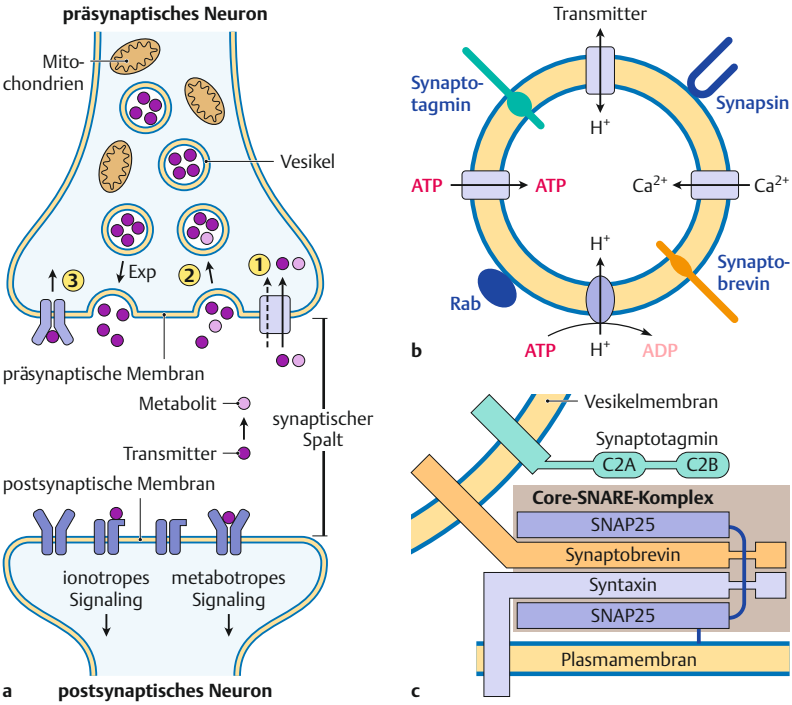
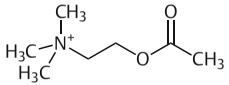
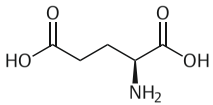
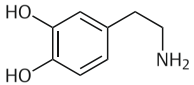
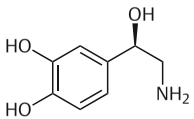
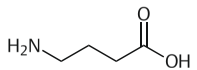


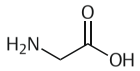
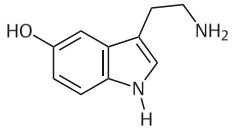
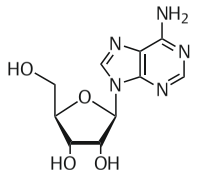
Abb. 23.**2 Chemische Synapse, synaptischer Vesikel und SNARE-Komplex. a** Aufbau und Funktion einer chemischen Synapse. Infolge eines Reizes werden Neurotransmitter, die in synaptischen Vesikeln gespeichert sind, in den präsynaptischen Spalt abgegeben und binden an ionotrope bzw. metabotrope Rezeptoren an der postsynaptischen Membran. **Ionotrope Rezeptoren** erhöhen nach Ligandenbindung die Ionenleitfähigkeit der postsynaptischen Membran. **Metabotrope Rezeptoren** induzieren im postsynaptischen Neuron Stoffwechselveränderungen, häufig über die Synthese zweiter Botenstoffe. Im synaptischen Spalt können die freigesetzten Neurotransmitter metabolisiert werden, oder sie gelangen über verschiedene Wege zurück ins präsynaptische Neuron: **1** = Transporter für Transmitter bzw. Transmittermetaboliten, **2** = Pinozytose, **3** = Rezeptor-vermittelte Endozytose (Bildung von Clathrin-abhängigen coated Pits), Exp = Vesikelexport. **b** Synaptische Vesikel sind durch spezifische Transportsysteme und Membranproteine gekennzeichnet, die für die Vesikulation, den Vesikeltransport, die Transmitterbeladung und die Membranverschmelzung bedeutsam sind. **c** Bei der Transmittersekretion in den synaptischen Spalt verschmilzt die Vesikelmembran mit der Plasmamembran des präsynaptischen Neurons unter Ausbildung des stabilen tetrahelikalen SNARE-Komplexes, der die Fusion der Membranphospholipide einleitet.

Tab. 23.**2 Struktur und Funktion von Neurotransmittern**

Transmitter	Vorläufer	Struktur	Vorkommen	Rezeptoren	Inaktivierung	Beeinflussung
Acetylcholin	Acetyl-CoA + Cholin		motorische Endplatte, Gehirn, Rückenmark	ionotrop (Kationenkanäle), metabotrop (G-Proteine)	Cholinesterase, Cholin-Uptake	Curare, Atropin
Glutamat	α-Ketoglutarat (Citratzyklus)		viele Neurone	ionotrop (Kationenkanäle), metabotrop (cAMP, IP_3, DAG)	Wiederaufnahme, Transaminierung	
Dopamin	Tyrosin		Putamen, Substantia nigra	metabotrop (G-Proteine), ionotrop (Ionenkanäle)	Wiederaufnahme, MAO (Monoaminoxidase), COMT (Catechol-O-Methyltransferase)	MAO-Hemmer
Noradrenalin	Tyrosin		Hypothalamus, Substantia nigra	metabotrop (G-Proteine, cAMP)	Wiederaufnahme, MAO, COMT	MAO-Hemmer
GABA	Glutamat		Rückenmark, Kleinhirn, Cortex	ionotrop (Anionenkanäle) metabotrop (G-Proteine)	Wiederaufnahme, Transaminierung	Barbiturate, Alkohol

Fortsetzung ►

Tab. 23.**2 Fortsetzung**

Transmitter	Vorläufer	Struktur	Vorkommen	Rezeptoren	Inaktivierung	Beeinflussung
Glycin	Serin (3-P-Glycerat)		Rückenmark, Stammhirn	ionotrop (Anionenkanäle)	Wiederaufnahme, Abbau (GCS = Glycine Cleavage System)	Strychnin
Serotonin	Tryptophan		Hypothalamus, Hypophyse, periphere Gewebe	metabotrop (G-Proteine) ionotrop (Ionenkanäle)	Wiederaufnahme, MAO-A	Ondansetron
NO	Arginin (nNOS)		Neurone, periphere Zellen	lösliche Guanylatcyclase (cGMP-Synthese)	spontaner Zerfall, Proteinbindung	Nitroglycerin
Adenosin	ATP, ADP, AMP		Neurone, periphere Zellen	metabotrop (G-Protein), ionotrop (Ionenkanäle)	Desaminierung	

transportiert. Auf ihrer Oberfläche tragen diese Vesikel monomere G-Proteine der **Rab-Familie** (Ras in Brain, Abb. 23.**2b**), die durch spezifische Interaktion mit Rab-Effektorproteinen der postsynaptischen Membran das Andocken vermitteln.

SNARE-Komplex. Unter Ruhebedingungen bleiben die synaptischen Vesikel im Bereich der Synapse durch **Synapsin** am Zytoskelett arretiert. Infolge eines Aktionspotenzials wird das Synapsin durch eine Ca^{2+}-Calmodulin-abhängige Proteinkinase phosphoryliert und die Vesikelwanderung an die präsynaptische Membran eingeleitet. An der präsynaptischen Membran interagieren Oberflächenproteine des Vesikels (Synaptobrevine) mit Partnerproteinen der präsynaptischen Membran (Syntaxin, SNAP-25) zum stabilen **SNARE-Komplex** (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive-Factor Attachment Receptor), der aus verschiedenen helikalen Proteinen besteht (Abb. 23.**2c**). Die Ausbildung dieses tetrahelikalen Bündels wird durch ein weiteres vesikuläres Membranprotein, das Synaptotagmin, und eine zytosolische ATPase, das N-Ethylmaleimid-sensitive Fusionsprotein (NSF), beeinflusst. **Synaptotagmin** hemmt spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle und fungiert gleichzeitig als Ca^{2+}-Sensor bei der Bildung des tetrahelikalen SNARE-Komplexes. Bei einer Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration infolge eines Aktionspotenzials kommt es zu einer Konformationsänderung des Synaptotagmins, was die Ausbildung des SNARE-Komplexes unterstützt. Obwohl das **NSF** eine zentrale Rolle beim Vesikeltransport spielt, ist seine molekulare Funktion noch unklar. Ursprünglich wurde vermutet, dass NSF für die Auflösung des SNARE-Komplexes nach der Membranfusion bedeutsam ist. Neuere Untersuchungen deuten eher darauf hin, dass es bei der Komplexbildung mitwirkt.

Ende der Signaltransduktion. Das Abschalten der synaptischen Signaltransduktion wird durch Verringerung der effektiven Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt über verschiedene Mechanismen erreicht (Abb. 23.**2a**):

- **enzymatischer Abbau:** z. B. die Wirkung der Cholinesterase an der motorischen Endplatte.
- **Wiederaufnahme durch Pinozytose:** Das präsynaptische Neuron nimmt einen Teil der Flüssigkeit des synaptischen Spalts mitsamt der darin gelösten Neurotransmitter auf. Diese werden intrazellulär freigesetzt und können erneut in Vesikel verpackt werden.
- **Rezeptor-vermittelte Endozytose:** Neurotransmitter binden an spezifische Rezeptoren der präsynaptischen Membran und werden als Rezeptor-Liganden-Komplexe in das präsynaptische Neuron endozytiert.

Neurotoxine. Verschiedene Neurotransmittersysteme stellen einen molekularen Angriffspunkt unterschiedlicher Neurotoxine dar (Tab. 23.**3**).

Tab. 23.**3 Wirkung von Neurotoxinen**

Toxin	Herkunft	Wirkung	biologischer Effekt
Neurotransmitter: Acetylcholin			
Curare	α-Tubocurarin, Alkaloide aus Lianen (verwendet als Pfeilgift)	kompetitiver Antagonist an nicotinischen Rezeptoren der motorischen Endplatte	schlaffe Muskellähmung (Atemstillstand)
Cholera-Toxine	Bakterium Vibrio cholerae	hemmt die GTPase-Aktivität von G-Proteinen, Anstieg von cAMP	enteraler Elektrolyt- und Wasserverlust
Atropin	Tropan-Alkaloid der Nachtschattengewächse	kompetitiver Hemmstoff am muskarinen Acetylcholin-Rezeptor	Parasympathikolytikum (erhöhte Herzfrequenz, Bronchiodilatation)
α-Bungarotoxin	Gift der Kobra	irreversibler Antagonist am nicotinischen Rezeptor	synaptische Reizleitung unterbrochen
Histrionicotoxin	Hautsekret des Baumsteigerfrosches Dendrobates histrionicus	nicht kompetitiver Antagonist am nicotinischen Rezeptor	synaptische Reizleitung unterbrochen
Botulinus-Toxin	Exotoxin des Bakteriums Clostridium botulinum	Wirkung als Endoprotease, Proteolyse des Vesikelfusionsapparates (SNARE)	Hemmung der Transmitterfreisetzung
Neurotransmitter: Glycin			
Tetanus	Exotoxin (Tetanospasmin) des Bakteriums Clostridium tetani	bindet an Ganglioside der Neurone, Proteolyse des SNARE-Komplexes	Hemmung der Transmitterfreisetzung
Strychnin	Gift des Brechnussbaums	blockiert Glycin-Rezeptoren im Rückenmark	synaptische Reizleitung unterbrochen (ausbleibende Hemmung)

Fortsetzung ►

Tab. 23.**3 Fortsetzung**

Toxin	Herkunft	Wirkung	biologischer Effekt
verschiedene Systeme			
α-Latrotoxin	Spinnengift der Schwarzen Witwe	Ca-Ionophor + Interaktion mit Neurexin (Vesikelfusionsapparat)	kontinuierliche Entleerung synaptischer Vesikel
Tetrodotoxin	Gift des Kugelfisches	blockiert spannungsabhängige Na^+-Kanäle	keine Auslösung von Aktionspotenzialen (schlaffe Lähmungen)
Saxitoxin	Toxine mariner Dinoflagellaten, in Muscheln angereichert	blockiert spannungsabhängige Na^+-Kanäle (keinen Einfluss auf K^+-Leitfähigkeit)	keine Auslösung von Aktionspotenzialen (schlaffe Lähmungen)
Batrachotoxin	Steroidalkaloid des Frosches Phyllobates aurotaenia (Pfeilgift)	bindet an Na^+-Kanal, erhöht die Membranleitfähigkeit für Na^+	permanenter Block der synaptischen Reizleitung (motorische Endplatte)

23.3.2 Neurotransmitter

Acetylcholin

Synthese. Die Synthese von Acetylcholin erfolgt durch die zytosolische Cholinacetyl-Transferase aus **Cholin** und **Acetyl-CoA**, das von der zytosolischen Citrat-Lyase geliefert werden kann. Acetyl-CoA ist ein zentraler Metabolit des Zwischenstoffwechsels, muss aber in Form von Citrat aus den Mitochondrien ausgeschleust werden, in denen es überwiegend gebildet wird. Cholin kann entweder mit der Nahrung aufgenommen oder aus Serin synthetisiert werden, wobei Methionin als Quelle der benötigten essenziellen CH_3-Gruppen dient.

Freisetzung. Acetylcholin wird über einen H^+-Acetylcholin-Antiporter ins Lumen neurosekretorischer Vesikel aufgenommen. Bei einem Nervenimpuls werden mehrere Millionen Acetylcholinmoleküle im ZNS (Gehirn), im PNS (Sympathikus, Parasympathikus) und an der motorischen Endplatte als Transmitter freigesetzt. An der postsynaptischen Membran bindet Acetylcholin an Acetylcholin-Rezeptoren, die in 2 Klassen eingeteilt werden:

- **Nicotinische** Acetylcholin-Rezeptoren (n-Rezeptoren, Nicotin ist Rezeptoragonist) wirken als Kationenkanäle, die nach Ligandenbindung an der postsynaptischen Membran einen Na^+-Einstrom ermöglichen (Membrandepolarisation, s. Kap. 21.1.1, S. 541). Dabei können zwei Subtypen des n-Rezeptors (n_1 in der motorischen Endplatte, n_2 in Neuronen) unterschieden werden.

- **Muskarinische** Acetylcholin-Rezeptoren (m-Rezeptoren) aktivieren G-Proteine. Die Subtypen m_1, m_3 und m_5 stimulieren die Synthese von Inositol-3-trisphosphat (IP_3) und Diacylgycerol (DAG), während m_2- und m_4-Rezeptoren eine Erhöhung der K^+-Leitfähigkeit der postsynaptischen Membran bewirken.

Die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt wird wesentlich durch den Abbau des Transmitters über die **Acetylcholin-Esterase** verringert. Das dabei entstehende freie Cholin kann mittels eines Na^+-abhängigen Cholin-Symporters in die Präsynapse aufgenommen werden.

Phosphatester (z. B. Sarin), die u. a. als **chemische Kampfstoffe** eingesetzt werden, bewirken durch Phosphorylierung eines Serinrestes im aktiven Zentrum der Acetylcholin-Esterase eine irreversible Enzyminaktivierung. Der Acetylcholinabbau wird dadurch verhindert, und das synaptische Signal an der motorischen Endplatte kann nicht beendet werden. Es kommt zu einer **spastischen Lähmung der Atemmuskulatur**. Als Gegengift wird bei einer Sarin-Vergiftung **Atropin** eingesetzt. ■

Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin)

Adrenalin und Noradrenalin fungieren als systemisch wirkende Hormone und als Neurotransmitter, während Dopamin vor allem als Neurotransmitter wirkt.

Synthese. Bei der Adrenalin-Synthese (s. Kap. 22.1.2, S. 584) aus den Aminosäuren **Phenylalanin** bzw. **Tyrosin** laufen 4 wesentliche Reaktionen ab, bei denen molekularer Sauerstoff, Tetrahydrobiopterin, Pyridoxalphosphat, Vitamin C und essenzielle Methylgruppen benötigt werden:

1. **Phe → Dopa:** Die Tetrahydrobiopterin-abhängigen Ringhydroxylierungen durch eisenhaltige Aminosäure-Hydroxylasen verbrauchen $NADPH_2$ und molekularen Sauerstoff.
2. **Dopa → Dopamin:** Die Decarboxylierung von Dopa durch die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) benötigt Pyridoxalphosphat als essenziellen Cofaktor.
3. **Dopamin → Noradrenalin:** Die Vitamin-C-abhängige Kettenhydroxylierung durch die kupferhaltige Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) benötigt Ascorbat und Pyrrolochinolinchinon als essenzielle Cofaktoren.
4. **Noradrenalin → Adrenalin:** Der Adenosylmethionin-abhängige Methylgruppentransfer erfolgt durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT). Die zelluläre Aktivität der PNMT wird im Rahmen der Stressreaktion deutlich gesteigert.

Rezeptoren. Catecholamine entfalten ihre Wirkung als Signalmoleküle durch die Bindung an G-Protein-gekoppelte **Adrenorezeptoren**, die funktionell in α_1-, α_2-, β_1-, β_2- und β_3-Rezeptoren unterteilt werden. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Signalwandlungsmechanismus und ihrer Gewebeverteilung. Für die synaptische Signalübertragung sind vor allem die **α_2-Rezeptoren** mit den Subtypen $\alpha_{2A/D}$, α_{2B} und α_{2C} bedeutsam.

Inaktivierung. Nach ihrer Freisetzung werden Catecholamine durch **Monoaminoxidasen** (MAO-A, MAO-B) bzw. **Catechol-O-Methyltransferasen** (COMT) inaktiviert. Der Abbau der Catecholamine wird in Kap. 22.1.2 (S. 584) beschrieben.

Morbus Parkinson (MP) ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung des extrapyramidalen Systems, die auf ein **Absterben dopaminerger Neuronen** in der Substantia nigra zurückzuführen ist. Die molekularen Ursachen sind noch unbekannt. Die Hauptsymptome sind Rigor, Ruhetremor und Bradykinese. Man findet in Parkinson-Neuronen charakteristische **Lewy-Körperchen**, die aus dem Phosphoprotein **α-Synuclein** und Ubiquitin bestehen. α-Synuclein ist in normalen Neuronen am Transport dopaminerger Vesikel beteiligt und wird nach Ubiquitinierung schnell abgebaut. Ist dieser Abbauprozess gestört, kommt es zur Proteinaggregation und zur Lewis-Körper-Bildung. MP kann als **sporadische Form** (meist im höheren Lebensalter) oder familiär gehäuft (meist jüngere Patienten) auftreten. Für die **familiäre Form** spielen Mutationen, die zu einem defekten Abbau des α-Synucleins führen, in folgenden Genen eine wichtige Rolle: α-Synuclein-Gen, Parkin-Gen (Ubiquitin-Ligase), Ubiquitin-C-terminale-Hydrolase-Gen (UCHL 1), DJ-1-Gen (mitochondriale Dysfunktion).

Die Diagnose des MP beruht überwiegend auf den klinischen Symptomen und wird durch den **Dopamintest** (Besserung der Symptome nach Gabe von L-DOPA) erhärtet. Obwohl es derzeit noch keine ursächliche Behandlung des MP gibt, können die Symptome durch Gabe membrangängiger Dopaminvorstufen (L-DOPA) oder durch Hemmung des Dopamin-/L-DOPA-Abbaus (**Hemmstoffe von MAO und COMT**) gelindert werden. Große Hoffnungen werden auf den zukünftigen Einsatz neuronaler Stammzellen gesetzt. ■

Glutamat

Glutamat ist der wichtigste **exzitatorische Neurotransmitter** im ZNS. Es wird in **Neuronen** synthetisiert (s. Kap. 23.2.2, S. 635), in Vesikel verpackt und bei Erregung in den synaptischen Spalt abgegeben. **Astrozyten** nehmen Glutamat durch Na^+-abhängigen Cotransport auf, wandeln es zu Glutamin um, das dann Neuronen wieder zur Verfügung gestellt wird (Abb. 23.**3**). Die Neuronen selbst sind nur in eingeschränktem Maße zur Glutamin-Synthese fähig.

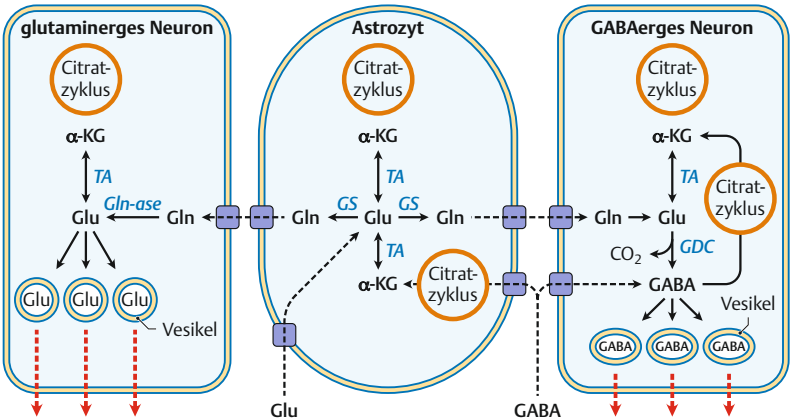


Abb. 23.3 **Die Biosynthese von Glutamat und GABA ist eine konzertierte Aktion von Neuronen und Astrozyten.** In glutaminergen Neuronen wird Glutamin zu Glutamat desaminiert, in GABAergen Neuronen wird Glutamat zu GABA decarboxyliert. Katabol wird Glutamat transaminiert bzw. oxidativ desaminiert, und das entstehende α-Ketoglutarat wird im Citratzyklus abgebaut. GABA wird über eine spezifische Transaminase zum Succinylsemialdehyd und anschließend durch eine Dehydrogenase zum Succinat umgewandelt, das in den Citratzyklus mündet. GABA = γ-Aminobuttersäure, GDC = Glutamat-Decarboxylase, Glu = Glutamat, Gln = Glutamin, Gln-ase = Glutaminase, GS = Glutamin-Synthetase, α-KG = α-Ketoglutarat, TA = Transaminase.

Ionotrope Glutamat-Rezeptoren. Glutamat-Rezeptoren sind die häufigsten Rezeptoren im ZNS. Die ionotropen Glutamat-Rezeptoren lassen sich hinsichtlich ihrer Affinität zu synthetischen Rezeptoragonisten in verschiedene Typen einteilen:

NMDA-Rezeptoren. Sie sind unspezifische Kationenkanäle mit hoher Bindungsaffinität zum N-Methyl-D-Aspartat. Die Öffnung der NMDA-Rezeptoren ist **spannungsabhängig**. In der Nähe des Ruhepotenzials öffnen sie sich selbst in Gegenwart von Glutamat nicht, da sie durch Mg^{2+} blockiert sind. Erst bei deutlicher Depolarisierung wird diese Blockade überwunden. Damit NMDA-Rezeptoren öffnen, müssen also 2 Bedingungen erfüllt sein:

- Präsynaptisch muss Glutamat freigesetzt werden.
- Postsynaptisch muss eine Depolarisierung vorliegen, um die Mg^{2+}-Blockade zu überwinden.

AMPA-Rezeptoren. Sie wirken als schnelle unspezifische Kationenkanäle und binden den Agonisten Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazololpropionat. AMPA-Rezeptoren bestehen aus 4 Untereinheiten (GluR1 –GluR4), deren Kombination die Spezifität der Ionenleitfähigkeit (K^+, Na^+, Ca^{2+}) bestimmt. Rezeptoren, die GluR2 enthalten, sind meist impermeabel für Ca^{2+}. Das liegt vor allem daran, dass die

mRNA der GluR2-Untereinheit durch Editieren (Adenosin-Desaminase) modifiziert wird, sodass ein Gln→Arg-Austausch in einer Transmembrandomäne resultiert. Durch Einführung des positiv geladenen Arginins verlieren die Rezeptoren ihre Ca^{2+}-Leitfähigkeit. AMPA-Rezeptoren sind wichtig für die **synaptische Plastizität**. An vielen Synapsen wird die Dichte der AMPA-Rezeptoren durch die Aktivität der Synapse reguliert.

Kainat-Rezeptoren. Hierbei handelt es sich um pentamere Ionenkanäle, die in erster Linie Na^+- und K^+-Ionen leiten, in geringerem Ausmaß auch Ca^{2+}-Ionen.

Metabotrope Glutamat-Rezeptoren. Die metabotropen Glutamat-Rezeptoren lassen sich ebenfalls in mehrere Gruppen (I, II, III) unterteilen. Sie induzieren G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signalkaskaden, die IP_3, DAG und cAMP als zweite Botenstoffe enthalten.

Für die Funktion der Purkinje-Zellen des Kleinhirns sind besondere Glutamat-Rezeptoren wichtig, die eine **GluRδ2-Untereinheit** enthalten, die sich strukturell von den Untereinheiten der anderen Glutamat-Rezeptoren deutlich unterscheidet.

γ-Aminobutyrat (GABA) und Glycin

GABA und Glycin sind **inhibitorische Neurotransmitter**.

GABA. Im menschlichen Gehirn ist der GABA-Spiegel bis zu 1000-fach höher als der von Dopamin oder Noradrenalin. GABAerge Synapsen kommen vor allem im Cortex, Kleinhirn und Rückenmark vor.

Synthese. Die Biosynthese von GABA (γ-Aminobutyrat) erfolgt durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von **Glutamat** durch die Glutamat-Decarboxylase (GDC). Der Abbau von GABA ist in Abb. 23.**3** näher erläutert.

Rezeptoren. Die **ionotropen $GABA_A$-, $GABA_C$-** und **Glycin-Rezeptoren** sind Liganden-gesteuerte Anionenkanäle, die in adulten Neuronen einen Einstrom von Cl^- ermöglichen und damit eine Hyperpolarisation der Membran induzieren. Dadurch wird die Ausbildung von Aktionspotenzialen erschwert.

Der **$GABA_A$-Rezeptor** besteht aus 5 Untereinheiten ($\alpha_2\beta_2\gamma$), wobei jede Untereinheit die Zellmembran 4-mal durchspannt. Neben der Bindungsstelle für GABA besitzt der Rezeptor allosterische Bindungsstellen für Benzodiazepine (γ-Untereinheit) und Barbiturate (β-Untereinheit), die die Erregbarkeit GABAerger Neuronen dämpfen.

$GABA_C$-Rezeptoren unterscheiden sich von $GABA_A$-Rezeptoren hinsichtlich ihrer pharmakologischen Beeinflussung (Insensitivität gegenüber Benzodiazepinen und Barbituraten) und der Zeitkonstante ihrer Aktivierung (langsame Reaktion).

Der **metabotrope $GABA_B$-Rezeptor** wird von einem Protein mit mehreren Transmembrandomänen gebildet und liegt wahrscheinlich als Dimer vor. Die Signaltransduktion wird durch ein G_i-Protein vermittelt und führt zur Aktivierung von K^+- und Inaktivierung von Ca^{2+}-Kanälen.

Agonist an diesem Rezeptor ist das Muskelrelaxans Baclofen. ■

Glycin. Bei Glycin handelt es sich um den wichtigsten hemmenden Neurotransmitter im Hirnstamm und im Rückenmark.

Glycin-Rezeptoren (ionotrop) bestehen aus 2 verschiedenen Untereinheiten (α, β), die sich zu einem aktiven Pentamer (häufig $\alpha_3\beta_2$) zusammenlagern. Die Untereinheiten verfügen über 4 membranspannende Domänen (M1–M4), wobei die M2 jeder der 5 Untereinheiten die Kanalwand bildet. Die Funktionalität des ionotropen Glycin-Rezeptors hängt, ebenso wie die des $GABA_A$-Rezeptors, von der Expression des **Gephyrins** ab. Gephyrin ist ein 90 kDa Ankerprotein, das die Rezeptoren inhibitorischer Synapsen mit dem Zytoskelett des postsynaptischen Neurons verbindet und für das Clustering der Rezeptoren im Bereich der Synapse verantwortlich ist.

An die Ligandenbindungsstelle des Glycin-Rezeptors kann das Brechnussalkaloid **Strychnin** binden. Es verhindert die Erregungshemmung, die durch die Aktivierung des Glycin-Rezeptors hervorgerufen wird, und induziert damit eine Übererregbarkeit. **Tetanospasmin**, ein Bestandteil des Tetanustoxins, verhindert ähnlich wie **Botulinus-Toxin** die Glycinfreisetzung aus präsynaptischen Speichervesikeln u. a. durch Inaktivierung von Synaptobrevin. ■

Serotonin (5-Hydroxytryptamin)

Synthese. Serotonin (5-HT) wird aus der Aminosäure **Tryptophan** synthetisiert. Dabei wird zunächst der aromatische Sechsring des Indolskeletts am C_5 durch die Wirkung der Tryptophan-Hydroxylase (TPH) hydroxyliert, die in 2 Isoformen (TPH1, TPH2) vorkommt. **TPH1** wird in vielen Zellen exprimiert, während **TPH2** vor allem im Gehirn nachweisbar ist. Als aromatische Aminosäure-Oxygenasen enthalten die TPH-Isoformen Nichthämeisen und benötigen Biopterin als Cofaktor. Das Enzym besitzt einen hohen K_M-Wert, sodass das Tryptophan-Angebot die Serotonin-Synthese maßgeblich beeinflusst. Das entstandene 5-Hydroxytryptophan wird durch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung in Serotonin umgewandelt.

Rezeptoren. An der postsynaptischen Membran bindet 5-HT an spezifische **5-HT-Rezeptoren**, die beim Menschen hinsichtlich ihrer genomischen Verwandtschaft in 7 Klassen ($5\text{-}HT_1$ bis $5\text{-}HT_7$) eingeteilt werden können. Die funktionelle Rezeptorvielfalt ist noch weitaus größer, da einige Klassen aus verschiedenen Subtypen

bestehen, von denen zusätzlich alternative Splicevarianten existieren. Bei diesen Membranproteinen handelt es sich vorwiegend um **metabotrope Rezeptoren**, die über G-Protein-gekoppelte Reaktionen eine Veränderung intrazellulärer Botensysteme (cAMP, IP_3, DAG-Synthese) induzieren.

Lediglich die 5-HT-3-Rezeptoren (s. Kap. 22.4.2, S. 630) sind Liganden-gesteuerte Kationenkanäle (Na^+, K^+) und spielen bei der Auslösung des Brechreflexes eine wichtige Rolle. Deshalb werden 5-HT-3-Rezeptorantagonisten häufig als Medikamente zur Unterdrückung des **Zytostatika-induzierten Erbrechens** eingesetzt. ■

Stickstoffmonoxid (NO)

NO ist ein gasförmiges Signalmolekül, das im ZNS auch als Neurotransmitter wirkt und durch die **neuronale NO-Synthase** (nNOS) synthetisiert (s. Kap. 4.2.4, S. 91) wird. Als unpolares Gas durchdringt es die Blut-Hirn-Schranke, hat aber als Radikal (Tab. 23.**2**) nur eine **geringe biologische Halbwertszeit** (5 sek), sodass es vor allem am Ort seiner Synthese wirksam wird.

NO bindet mit hoher Affinität am 2-wertigen Hämeisen der **löslichen Guanylat-Cyclase** (Abb. 25.**18**) und induziert eine Konformationsänderung des Enzyms (Aktivierung). Eine Reihe von Wirkstoffen (z. B. NO-Donatoren wie Nitroglycerin oder Phosphodiesterase-Hemmer wie Sildenafil) beeinflussen als Arzneimittel den intrazellulären cGMP-Stoffwechsel. Dabei stehen allerdings kardiovaskuläre Wirkungen im Vordergrund.

Nukleotide und Nukleoside (ATP, Adenosin)

Nukleotide (ATP, ADP) und Nukleoside (Adenosin) werden in synaptischen Vesikeln gemeinsam mit anderen Neurotransmittern gespeichert und durch Aktionspotenziale als Cotransmitter freigesetzt. Postsynaptisch binden diese Transmitter an **ionotrope** oder **metabotrope Purin-Rezeptoren** (P1-, P2-Rezeptoren). Die Familie der P-Rezeptoren ist sehr heterogen (funktionelle Isoformen). Natürlicher Ligand von P1-Rezeptoren ist Adenosin, während ATP und ADP bevorzugt an P2-Rezeptoren binden.

Peptiderge Neurotransmitter (Enkephaline, Endorphine)

Endorphine und Enkephaline binden an unterschiedliche **Opioid-Rezeptoren** (z. B. δ-, μ-, κ-Rezeptor), deren Signalmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt wurde. Enkephaline und Endorphine werden im synaptischen Spalt von extrazellulären Peptidasen abgebaut.

Enkephaline. Die Pentapeptide wirken sowohl als Neurotransmitter als auch als endogene Opiate. Man unterscheidet 2 Formen:

- **Met-Enkephalin:** Es setzt sich aus NH_2-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH zusammen. Die Sequenz des Met-Enkephalins wird sowohl vom Enkephalin-Gen (**PENK**), als auch vom Proopiomelanocortin-Gen (**POMC**) codiert. Durch limitierte Proteolyse kann Met-Enkephalin aus beiden Vorläuferproteinen hergestellt werden.
- **Leu-Enkephalin:** Hier bildet Leu (statt Met) die C-terminale Aminosäure. Die Sequenz des Leu-Enkephalins wird sowohl durch das Enkephalin-Gen (**PENK**) als auch durch das Prodynorphin-Gen (**PDYN**) festgelegt. Auch hier entsteht das fertige Leu-Enkephalin durch limitierte Proteolyse von Vorläuferpeptiden.

Endorphine. Diese Neuropeptide (10 – 30 Aminosäuren) haben auch morphinähnliche Wirkungen. Sie werden durch limitierte Proteolyse aus dem β-Lipotropin gebildet, das seinerseits Bestandteil des Proopiomelanocortins (POMC) ist. Es gibt 4 unterschiedliche Endorphine, die alle mit der Aminosäure 104 beginnen, aber unterschiedliche Kettenlängen aufweisen: α-Endorphin (104 – 119), β-Endorphin (104 – 134), γ-Endorphin (104 – 114), δ-Endorphin (104 – 130).

Lipiderge Neurotransmitter (Endocannabinoide)

Hierbei handelt es sich um **neuromodulatorische Lipide** (z. B. N-Arachidonylethanolamid, 2-Arachidonylglycerol), die bei der Schmerzempfindung, bei der Appetitregulation und bei der neuronalen Plastizität eine wichtige Rolle spielen. Sie binden an spezifische **Cannabinoid-Rezeptoren** (CB_1, CB_2).

Endocannabinoide werden in Neuronen aus Membranphospholipiden synthetisiert und ohne vesikuläre Speicherung nach extrazellulär abgegeben. Sie können dann von Astrozyten aufgenommen und u. a. von der **Fettsäureamid-Hydrolase** (FAAH) hydrolytisch abgebaut werden. Die FAAH könnte als molekulares Target für die Entwicklung neuer Schmerzmittel eine besondere Rolle spielen, da FAAH-defiziente Mäuse durch eine verringerte Schmerzwahrnehmung auffallen.

23.4 Sinnesbiochemie

Sinneszellen sind **spezialisierte Neurone**, die äußere Reize (z. B. Licht, Schall) in elektrische Impulse umwandeln. Die vielfältigen **Signalwandlungsmechanismen** beim Sehen, Riechen, Schmecken und Hören führen zu Potenzialveränderungen an der postsynaptischen Membran, die zu den Projektionsgebieten im Gehirn weitergeleitet werden.

23.4.1 Sehen – Photorezeption

Die Photorezeption, d. h. die Umwandlung von Licht in elektrische Impulse, läuft in den Stäbchen bzw. Zapfen der Netzhaut ab. Die **Stäbchen** nehmen schwache Lichtimpulse wahr (Dunkelsehen), können aber keine Farben unterscheiden. **Zapfen** sind für das Farbsehen verantwortlich. Für die optische Signalwandlung spielen der Sehfarbstoff (**Rhodopsine**), das heterotrimere G-Protein **Transducin**, **cGMP** als Second Messenger und **Glutamat** als Transmitter eine wesentliche Rolle.

Hell- und Dunkelsehen

Sowohl in Stäbchen als auch in Zapfen stellt **11-cis-Retinal** die lichtempfindliche Gruppe dar. Es wird aus Vitamin A (Retinol) durch NAD^+-abhängige Oxidation gebildet und ist über seine Aldehydgruppe an verschiedene Proteine (**Opsine**) gebunden. Diese Komplexe werden **Rhodopsine** genannt. Der Einbau des Retinals verleiht den Opsinen, die eigentlich heptahelikale G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind, Lichtsensitivität. In Stäbchen ist das Rhodopsin in der Membran scheibenförmiger Vesikel integriert, die im Außensegment der Zellen dicht gepackt vorkommen.

Das für die Signalwandlung im Sehprozess verwendete trimere G-Protein heißt **Transducin** und reguliert die cGMP-Konzentration der Photorezeptorzellen (s. u.).

Für die Photorezeption in Stäbchen müssen auch kleinste Lichtmengen wahrgenommen werden. Die Signalwandlung beinhaltet deshalb Reaktionen, die bei geringen Lichtintensitäten zu einer Verstärkung des Reizsignals führen (z. B. **Transducinzyklus**). Bei hohen Lichtintensitäten verhindern molekulare Adaptationsmechanismen (z. B. **Arrestinzyklus**) dagegen eine „Überforderung" der Photorezeption.

Dunkelheit. Bei Dunkelheit ist in den Photorezeptorzellen ein **hoher cGMP-Spiegel** nachweisbar. Dieser Second Messenger setzt eine Signalkaskade (Öffnen Liganden-gesteuerter Na^+-Kanäle → Membrandepolarisation → Öffnen spannungsgesteuerter Ca^{2+}-Kanäle → erhöhte Ca^{2+}-Konzentration → Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat) in Gang, die das „Dunkelsignal" über die bipolaren Ganglienzellen der Retina an das Gehirn weitergibt.

23

Transducin- und Arrestinzyklus. Bei Lichteinstrahlung absorbiert das Rhodopsin (R) Photonen, wobei sich die Geometrie der 11-cis-Doppelbindung des Retinals ändert. Das entstehende **all-trans-Retinal** induziert eine Konformationsänderung des Rhodopsins, was eine Aktivierung des Photorezeptorproteins bedeutet (R^*). Anschließend unterliegt R^* einem dualen Schicksal (Abb. 23.**4**):

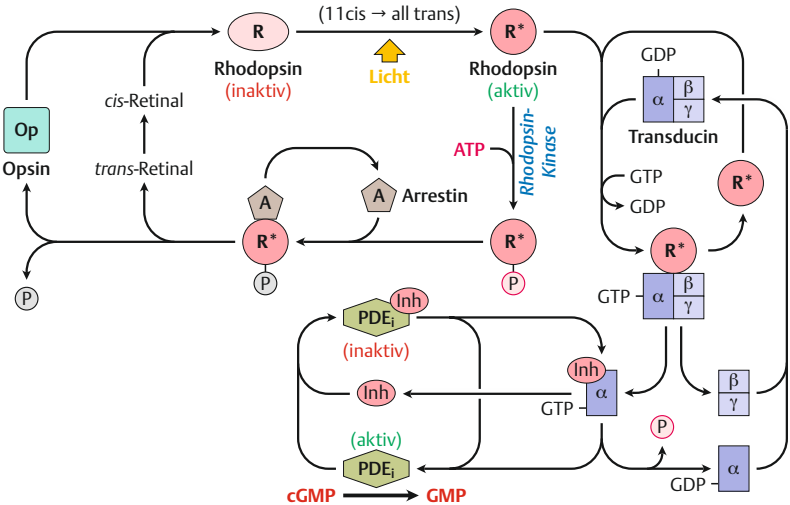


Abb. 23.**4 Signalwandlung bei der Photorezeption.** Einzelheiten s. Text.

Reaktion mit Transducin. R* reagiert mit GDP-Transducin. Dabei wird GDP gegen GTP ausgetauscht, und die α-Untereinheit des trimeren G-Proteins dissoziiert vom βγ-Komplex ab (**Transducinaktivierung**). Dabei wird R* freigesetzt und kann mit einem weiteren Transducinmolekül interagieren, sodass ein einzelnes R* mehrere hundert Transducinmoleküle aktiviert (**Transducinzyklus**, **1. Verstärkungsschritt** der Signalkaskade).

Inaktivierung. R* kann auch inaktiviert werden. Dabei wird es durch die Rhodopsin-Kinase mehrfach phosphoryliert und dann an **Arrestin** gebunden (Abb. 23.**4**). Der Arrestin-R*-Komplex zerfällt in trans-Retinal, Arrestin und phosphoryliertes Opsin, das Substrat einer Proteinphosphatase ist. Das all-trans-Retinal wird zum 11-cis-Retinal (Retinal-Isomerase) umgewandelt und kann danach erneut an Opsine binden. Dieser Stoffwechselweg ist Bestandteil der molekularen Adaptationsreaktion an hohe Lichtintensitäten (**Arrestinzyklus**), da er ständig aktiviertes Rhodopsin aus der Signalkaskade entfernt. Damit kommt es bei hohen Lichtintensitäten nicht zu einer Überlastung des Photorezeptorsystems (Abb. 23.**4**).

PDE-Zyklus. Aktiviertes Transducin (Tα-GTP) reagiert mit einer inaktiven cGMP-spaltenden **Phosphodiesterase** (PDE) und aktiviert das Enzym. Dabei nimmt es eine hemmende Untereinheit der PDE (Inh) auf. Die aktivierte PDE ist dann in der Lage, mehrere Tausend cGMP-Moleküle in GMP umzuwandeln (**2. Verstärkungsschritt**). Dadurch sinkt die zytosolische cGMP-Konzentration, sodass der Ligan-

den-gesteuerte Na+-Kanal (Cyclic-Nucleotide-gated Ion-Channel, CNG-Kanal) der Photorezeptorzellen schließt und die Glutamatfreisetzung in den synaptischen Spalt gehemmt wird. Durch die GTPase-Aktivität von Tα wird jedoch das an Tα gebundene GTP zum GDP hydrolysiert. Dadurch wird der an Tα gebundene Inhibitor der PDE freigesetzt und kann die PDE erneut inaktivieren (PDE-Zyklus).

Hell-dunkel-Übergang. Für die schnelle **Löschung des „Lichtsignals"** beim Übergang zum Dunkelsehen sind vor allem 2 Prozesse verantwortlich:

- Das an α-Transducin gebundene GTP wird durch die GTPase-Aktivität der α-Untereinheit hydrolysiert: Der α-Untereinheit-GDP-Komplex bindet den βγ-Komplex des Tranducins. Die hemmende Untereinheit der PDE wird freigesetzt, bindet an die PDE und inaktiviert das Enzym. Dadurch steigt die intrazelluläre cGMP-Konzentration, die Na^+-Kanäle werden geöffnet, das „Dunkelsignal" entsteht (Abb. 23.**4**).
- Aktiviertes Rhodopsin (R*) wird aus dem Signalzyklus über den Arrestinzyklus (s. o.) entfernt. Das entstehende inaktive Rhodopsin (R) kann wegen Lichtmangel nicht erneut aktiviert werden. Dadurch sinkt die PDE-Aktivität, die cGMP-Konzentration steigt, die Na^+-Kanäle werden geöffnet und das „Dunkelsignal" entsteht.

Damit spielt der Arrestinzyklus sowohl bei Adaptation an hohe Lichtintensitäten als auch bei der Abschaltung des Lichtsignals (Übergang zum Dunkelsehen) eine wichtige Rolle.

Farbsehen

Auch bei der Photorezeption in den **Zapfen** ist das 11-cis-Retinal der Photorezeptor, und der Reiz wird über Veränderungen der zellulären cGMP-Konzentration in ein elektrisches Signal umgewandelt. 11-cis-Retinal ist aber an verschiedene Opsine mit unterschiedlichen Absorptionsmaxima gebunden, sodass sich die Absorptionsmaxima der 3 Zapfenarten deutlich voneinander unterscheiden:

- **S-Zapfen** (short): Ihr Sehfarbstoff deckt den blauen Bereich des sichtbaren Lichtspektrums ab (Blauzapfen).
- **M-Zapfen** (medium): Sie absorbieren hauptsächlich im grünen Bereich (Grünzapfen).
- **L-Zapfen** (long): Sie absorbieren vorwiegend gelbgrünes Licht, haben aber auch den größten Anteil an der Wahrnehmung roter Farbtöne (Rotzapfen).

Die einzelnen Zapfenarten sind in der Netzhaut mosaikförmig verteilt, wobei auf einen Zapfen ca. 20 Stäbchen kommen. Fällt monochromatisches Licht auf die Netzhaut, werden die verschiedenen Zapfenarten unterschiedlich stark erregt und entsprechende Signale an die Sehrinde weitergeleitet. Dort wird die Summation der Signale in eine Farbempfindung umgewandelt.

Die klassische erbliche **Rot-Grün-Blindheit** bei Männern beruht auf einer unterschiedlichen Verteilung der Zapfenopsin-Gene im menschlichen Genom. Das Gen für das „blaue Opsin" ist auf dem Chromosom 7 lokalisiert. Die Gene für rotes (einzelnes Gen) und grünes (mehrere Gene) Opsin befinden sich auf dem **X-Chromosom**. Fehlerhafte Gen-Rekombinationen während der Keimzellbildung können funktionslose Mischgene mit einer fehlerhaften Opsinsynthese zur Folge haben. Da Frauen über zwei X-Chromosomen verfügen werden solche Defekte bei ihnen meist besser ausgeglichen. ■

23.4.2 Geruchswahrnehmung

Beim Menschen gibt es fast 1000 Gene, die für unterschiedliche **olfaktorische Rezeptoren** (OR) codieren. Diese kommen in olfaktorischen Neuronen vor, wobei jedes dieser Neurone nur ein OR-Gen exprimiert. Durch alternatives Splicing der prä-mRNA können allerdings verschiedene OR-Varianten entstehen. ORs besitzen 7 Transmembrandomänen und sind in der apikalen Membran olfaktorischer Neurone lokalisiert. Diese Zellen sind spezialisierte bipolare Nervenzellen, deren apikaler Fortsatz in der Schleimschicht endet, die das Epithel der Nasenschleimhaut am Dach der Nasenhöhle bedeckt. Die Ligandenspezifität der meisten OR ist gering, sodass ein Geruchsstoff an mehrere Rezeptoren binden kann. Andererseits können die meisten OR auch mehrere Duftstoffe binden.

Die Bindung eines Geruchsstoffs an den Rezeptor setzt folgende Signalkaskade in Gang:

- Aktivierung eines heterotrimeren **G-Proteins** ($\mathbf{G_{olf}}$), das die Adenylatcyclase stimuliert und intrazellulär cAMP ansteigen lässt.
- Die gesteigerte intrazelluläre **cAMP**-Konzentration öffnet CNG-Kanäle (Cyclic-Nucleotide-gated Ion-Channels), durch die vor allem Na^+- und Ca^{2+}-Ionen ins Zytosol einströmen (Abb. 23.**5a**).
- Dadurch werden Ca^{2+}-gesteuerte **Cl^--Kanäle** geöffnet, wodurch Cl^- ausströmt. Dies ist eine Besonderheit olfaktorischer Neurone. Die Cl^--Konzentration in diesen Zellen liegt im Gegensatz zu anderen Zellen über dem Wert der extrazellulären Flüssigkeit (120 mM), was durch eine ständige Cl^--Aufnahme über einen $Na^+/K^+/2Cl^-$-Cotransporter erreicht wird.
- Durch den CNG-Kanal-abhängigen Einstrom von Na^+ and Ca^{2+} und den Ausstrom von Cl^- wird die Zellmembran **depolarisiert**, was zur Bildung eines Aktionspotenzials führt.

Bleibt die Konzentration eines Geruchsstoffs für längere Zeit konstant, wird der Geruch nicht mehr wahrgenommen. Dies liegt vor allem an der Abschaltung der beschriebenen Signalkette über mehrere Mechanismen:

- Die erhöhte intrazelluläre cAMP-Konzentration aktiviert die **Proteinkinase A**, die mit der olfaktorischen Rezeptorkinase den OR phosphoryliert und dadurch inaktiviert.

- Das eingeströmte Ca^{2+} wird an **Calmodulin** gebunden und hemmt als Ca^{2+}/Calmodulin-Komplex den CNG-Kanal, durch den dann kein weiteres Ca^{2+} einströmen kann.
- Der erhöhte intrazelluläre Ca^{2+}-Spiegel aktiviert eine **Phosphodiesterase**, die die erhöhte cAMP-Konzentration reduziert.

23.4.3 Geschmackswahrnehmung

Das gustatorische System des Menschen unterscheidet 6 Geschmacksqualitäten (**süß, sauer, salzig, bitter, umami, fettig**). Die meisten Geschmacksrezeptoren sind in der Zunge lokalisiert. Für die gustatorische Wahrnehmung gibt es 2 prinzipielle Mechanismen der Signalwandlung (Abb. 23.**5b**):

Salzig und sauer. Die Wahrnehmung der Geschmacksqualitäten salzig und sauer wird durch primäre Veränderungen der Ionenleitfähigkeit ausgelöst. Als **salzig** empfinden wir die Erhöhung der extrazellulären **Na^+-Konzentration**. Na^+ strömt über einen Amilorid-empfindlichen Na^+-Kanal, den Epithelial Na-Channel (ENaC), in die sensorischen Neuronen ein, wodurch spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle geöffnet werden. Als **sauer** wird eine erhöhte **Protonenkonzentration** (H^+) in der Umgebung der Geschmacksrezeptoren wahrgenommen. Die extrazellulären Protonen gelangen über spezielle Protonenkanäle aber auch über den ENaC ins Zytosol und verändern dabei das Membranpotenzial. Weiterhin können Protonen das Ionengleichgewicht auch indirekt modifizieren, indem sie die Leitfähigkeit von K^+-Kanälen blockieren, was zu einer Membrandepolarisation führt.

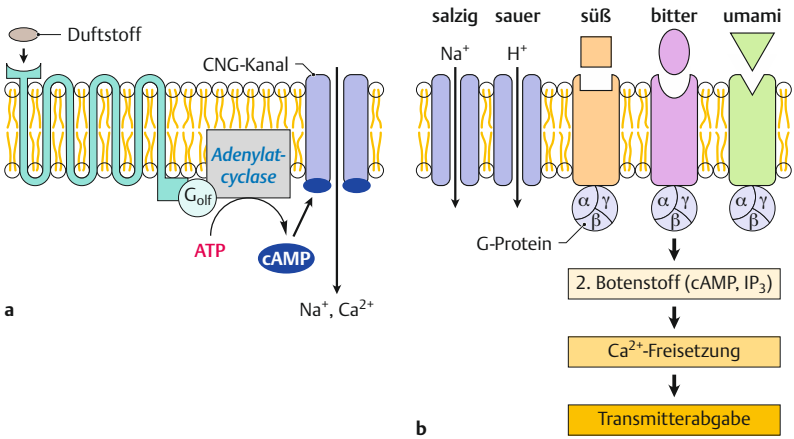


Abb. 23.**5 Signalwandlung. a** Riechen. **b** Schmecken. Einzelheiten s. Text.

Süß, bitter und umami. Die Wahrnehmung der Geschmacksqualitäten süß, bitter und umami wird durch spezielle **Geschmacksrezeptoren** (Taste Receptor, TR) vermittelt. Diese bilden eine große Familie von 7 Transmembranproteinen, die in 2 Klassen (T1R, T2R) untergliedert werden.

Geschmacksrezeptoren setzen sich aus mehreren **Untereinheiten** (z. B. T1R3, T2R1) zusammen, binden Geschmacksstoffe nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip und induzieren G-Protein-abhängige Signalkaskaden, die verschiedene G-Proteine enthalten und unterschiedliche zweite Botensysteme (cAMP, IP_3, Ca^{2+}) freisetzen. Als Resultat der Signalwandlung kommt es präsynaptisch zu einer Erhöhung der Neurotransmitterfreisetzung, sodass an der postsynaptischen Membran Aktionspotenziale entstehen (Abb. 23.**5b**).

Süßrezeptor. Die Rezeptoruntereinheiten **T1R2** und **T1R3** bilden einen Süßrezeptor, der verschiedene Zucker mit unterschiedlicher Affinität bindet. Einerseits kommt es nach Ligandenbindung an den Rezeptor zur Aktivierung eines heterotrimeren G-Proteins, das **Gustducin** als α-Untereinheit enthält. Dieses G-Protein aktiviert die **Adenylatcyclase**, wodurch sich die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöht, was zu einer Aktivierung der Proteinkinase A führt. Dieses Enzym phosphoryliert Ionenkanäle, wodurch das Membranpotenzial verändert wird und sich spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle öffnen. Andererseits vermitteln andere Süßrezeptoren die Aktivierung der **Phospholipase C** und damit die Erhöhung der zellulären IP_3-Konzentration. Dieser Metabolit bindet dann an Liganden-gesteuerte Ca^{2+}-Kanäle des Endoplasmatischen Retikulums und erhöht die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration.

Bitterrezeptor. Die über 50 Bitterrezeptoren beim Menschen gehören überwiegend der **T2R**-Klasse an. Bitterstoffe können wegen der hohen Affinitäten vieler Bitterrezeptoren noch in sehr geringen Konzentrationen wahrgenommen werden (Tab. 23.**4**). Bei der Signalwandlung kommt es zur G-Protein-abhängigen Aktivierung der **Phospholipase C**, zum Anstieg des intrazellulären IP_3 und letztlich zur Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration.

Tab. 23.**4 Wahrnehmungsschwelle verschiedener Geschmacksstoffe**

Geschmacksqualität	Geschmacksstoff	Wahrnehmungsschwelle
salzig	NaCl	10 mM
süß	Saccharose	10 mM
sauer	HCl	0,9 mM
bitter	Chinin	0,008 mM
umami	Glutamat, 5'-Ribonukleotide	0,7 mM
fettig	Stearinsäure	?

Umamirezeptoren. Sie binden vor allem die Aminosäure **Glutamat** und **5'-Ribonukleotide**. Der metabotrope Glutamat-Rezeptor **mGluR4** ist der bedeutendste Umamirezeptor. Der gustatorische mGluR4-Rezeptor unterscheidet sich vom entsprechenden Rezeptor im Gehirn durch eine geringere Affinität zum Glutamat. Dies ist darauf zurückzuführen, dass beim gustatorischen Rezeptor die Ligandenbindungsdomäne in verkürzter Form vorliegt. Daneben wird der Umami-Geschmack auch von anderen Geschmacksrezeptoren (z. B. **T1R1** und **T1R3**) vermittelt.

Die Signalwandlung der Umamirezeptoren beinhaltet einerseits Veränderungen des intrazellulären cAMP-Spiegels, andererseits scheinen IP_3- und TRP-Kanäle (Transient Receptor Potential Channels) bedeutsam zu sein.

Fettig. Als Rezeptor für die Wahrnehmung der Geschmacksqualität fettig (Fettrezeptoren) scheint das **Transmembranprotein CD36** bedeutsam zu sein. Dieses Glykoprotein wurde als Adhäsionsmolekül und Scavenger-Rezeptor identifiziert. Es bindet auch freie Fettsäuren und komplexe Lipide und induziert nach Ligandenbindung intrazelluläre Signalkaskaden. Dabei kommt es zur Aktivierung von Proteinkinasen und zur NO-Synthese.

23.4.4 Hörprozess

Das **Corti-Organ**, das die Wanderwelle in elektrische Impulse umwandelt, enthält 3 Reihen äußerer und 1 Reihe innerer Haarzellen.

Die **äußeren Haarzellen** wirken als Reizverstärker und reagieren auf geringe Änderungen der Schallintensitäten mit einer Öffnung von Kationenkanälen (K^+, Ca^{2+}). Dadurch wird das Membranpotenzial der Haarzellen verändert, was eine Kontraktion des Motorproteins **Prestin** induziert, das in großen Mengen in den äußeren Haarzellen vorkommt. Diese Kontraktion verursacht eine Längenänderung des Zellkörpers, was die Amplitude der Wanderwelle an der Resonanzstelle erhöht (**cochleärer Verstärker**).

Die eigentlichen Sensorzellen des Schallreizes sind die **inneren Haarzellen**. Die Bewegung ihrer Sinneshärchen öffnet mechanisch gesteuerte K^+-Kanäle, was spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle aktiviert. Die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt zu einer präsynaptischen **Glutamat**-Ausschüttung, was postsynaptische Aktionspotenziale erzeugt.

24 Immunsystem

Hartmut Kühn

Das Immunsystem verteidigt den Organismus gegen Pathogeninfektionen und spielt eine wichtige Rolle beim Abbau veränderter Körperzellen (Tumorabwehr, Zellalterung). Es besteht aus Abwehrzellen und extrazellulären Abwehrmolekülen und kann in ein adaptives und ein nicht adaptives Subsystem untergliedert werden. Das **nicht adaptive Immunsystem** schließt neutrophile Granulozyten, natürliche Killerzellen und das Komplementsystem ein. Im **adaptiven Immunsystem** gibt es 2 prinzipiell unterschiedliche Mechanismen der Antigenerkennung: **Antikörper** binden komplexe Antigene, **T-Zell-Rezeptoren** erkennen proteolytische Spaltpeptide von intrazellulär aufgearbeiteten Antigenen, die über zelleigene **MHC-Proteine** auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Im Gegensatz zum nicht adaptiven Immunsystem produziert das adaptive Subsystem **Gedächtniszellen**, die bei Zweitinfektionen mit strukturverwandten Pathogenen kurzfristig Abwehrreaktionen einleiten können.

24.1 Funktion und prinzipieller Aufbau

Das menschliche Immunsystem ist ein Verbundsystem von **Zellen** (z. B. Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen) und **extrazellulären Proteinen** (z. B. Antikörper, Komplementfaktoren, Lysozyme), die in allen Regionen des Organismus vorkommen. Seine zellulären und nicht zellulären Komponenten sind in der Lage, zwischen „körpereigen“ und „körperfremd“ zu unterscheiden und körperfremdes Material abzubauen.

Drei Hauptfunktionen werden unterschieden:

- Infektionsschutz
- Tumorabwehr
- Abbau gealterter Zellen

24.1.1 Prinzipien der Erkennungs- und Abbaumechanismen

Spezifität, **Anpassungsfähigkeit** und **immunologisches Gedächtnis** sind wesentliche Eigenschaften des menschlichen Immunsystems, und die meisten Immunreaktionen können prinzipiell in die beiden konsekutiven Reaktionsschritte „Erkennung“ und „Abbau“ eingeteilt werden.

Erkennungsfunktion. Die Erkennung von körperfremdem bzw. verändertem körpereigenem Material wird dadurch gewährleistet, dass Immunzellen Oberflächenrezeptoren (z. B. T-Zell-Rezeptoren) tragen, die solches Material mit hoher Affinität binden. Extrazelluläre Abwehrmoleküle des Immunsystems (z. B. Antikörper) verfügen über ähnliche Fähigkeiten zur Bindung körperfremder Substanzen.

Abbaufunktion. Beim Abbau von körperfremdem bzw. verändertem körpereigenem Material können in Abhängigkeit von der Art der Krankheitserreger verschiedene molekulare Mechanismen unterschieden werden, die letztlich aber zum gleichen Ziel führen.

Zytolyse. Werden Bestandteile von Pathogenen (z. B. von Viren) auf der Oberfläche von Körperzellen erkannt, kommt es zur Aktivierung der erkennenden Immunzellen. Handelt es sich dabei um **zytotoxische T-Zellen**, werden intrazellulär Signalmechanismen aktiviert (z. B. Perforinsynthese), die den Tod der infizierten Zelle induzieren. Dadurch wird dem Pathogen die Vermehrungsgrundlage entzogen. Werden **T-Helferzellen** aktiviert, interagieren diese mit passenden B-Zellen und stimulieren humorale Abwehrmechanismen, die auch zum Tod der infizierten Zelle führen. Extrazelluläre Pathogene können auch direkt von Immunmolekülen (z. B. Komplement) angegriffen und zerstört werden.

Apoptose. Die Erkennung von Pathogenbestandteilen auf der Oberfläche von Körperzellen kann zur Induktion eines Selbstmordprogramms in den Zellen führen. Im Rahmen dieses Programms tötet sich die Zielzelle selbst durch Aktivierung **endogener Proteasen** (Caspasen).

Opsonierung. Durch die Bindung von pathogenerkennenden Strukturen (z. B. Antikörper) auf der Pathogenoberfläche werden Krankheitserreger markiert, sodass sie besser durch Phagozyten angegriffen werden können. Dieser Mechanismus spielt eine große Rolle bei der Abwehr von **Bakterien-** bzw. **Parasiteninfektionen**.

Zellagglutination. Über **polyvalente Antikörper** können extrazelluläre Krankheitserreger (Bakterien, Viren) miteinander vernetzt werden. Dadurch wird ihre Beweglichkeit eingeschränkt, ihre Vermehrung beeinträchtigt und die Phagozytose begünstigt.

Antigenpräzipitation. Bakterielle Toxine und andere lösliche Schadstoffe können durch **polyvalente Antikörper** ebenfalls miteinander vernetzt werden. Die hochmolekularen Präzipitate (Antigen-Antikörper-Komplexe) werden dann durch Phagozyten internalisiert und abgebaut.

Antigene. Substanzen, die eine adaptive Immunantwort auslösen, werden als Antigene bezeichnet. Dabei werden **Fremdantigene** (köperfremdes Material) von **Autoantigenen** (verändertes körpereigenes Material) unterschieden. Natürlich vorkommende Antigene besitzen eine Vielzahl immunologischer **Epitope**, d. h. strukturell abgrenzbare Bereiche, welche die eigentlichen Antigendeterminanten darstellen. Ein einzelnes Antikörpermolekül erkennt keine komplexen Antigene, sondern selektiv ein antigenes Epitop. Ein komplexes Antigen induziert die Synthese vieler strukturell verschiedener Antikörpermoleküle.

Haptene. Kleine, einfach aufgebaute Moleküle bzw. Ionen (z. B. Ni^{2+}) initiieren nicht die Bildung antigenerkennender Strukturen; sie sind also nicht immunogen. Wenn sie jedoch an körpereigene Makromoleküle binden, kann der Komplex als körperfremd erkannt werden und eine Immunreaktion auslösen. Solche niedermolekularen Substanzen bezeichnet man als Haptene.

Antigene können im Organismus unterschiedlich starke Immunreaktionen hervorrufen, was sich durch die Bestimmung des **Antikörpertiters** abschätzen lässt. Dieser Wert gibt die höchstmögliche Verdünnung eines Immunserums an, bei der unter definierten Bedingungen in vitro noch eine Immunreaktion nachweisbar ist. Die Immunogenität eines Antigens kann durch Immunverstärker **(Adjuvantien)** erhöht werden. Als gute Adjuvantien werden z. B. unlösliche Aluminiumsalze bzw. Lipidemulsionen verwendet. Sie verbessern die Aufnahme von Antigenen durch antigenpräsentierende Zellen und werden bei der aktiven Immunisierung (s. Kap. 24.3.4) eingesetzt.

24.1.2 Immunzellen

Bildung und Reifung

Immunzellen (Tab. 24.**1**) werden im Knochenmark gebildet und reifen in den primären bzw. sekundären lymphatischen Geweben (Abb. 24.**1a**) aus. Im Blut erscheinen sie als **Leukozyten**, die eine heterogene Zellpopulation darstellen (Abb. 24.**1b**):

- **Granulozyten** machen mit 60 – 65 % den Hauptanteil der Blutleukozyten aus. Entsprechend ihrer Anfärbbarkeit werden Granulozyten in neutrophile, eosinophile und basophile Zellen unterteilt.
- **Lymphozyten** (30 – 35 %)
- **Monozyten** (5 – 10 %)

Alle Leukozyten entwickeln sich aus hämatopoietischen Stammzellen entlang zweier Differenzierungslinien (Abb. 24.**1c**). Granulozyten und Monozyten differenzieren sich aus myeloischen Progenitorzellen während Lymphozyten aus lymphatischen Prekursorzellen entstehen.

Immunzellen werden mit dem Blut in alle Körperregionen transportiert. Im Kapillargebiet können sie das Gefäßsystem verlassen (**Diapedese**) und wandern

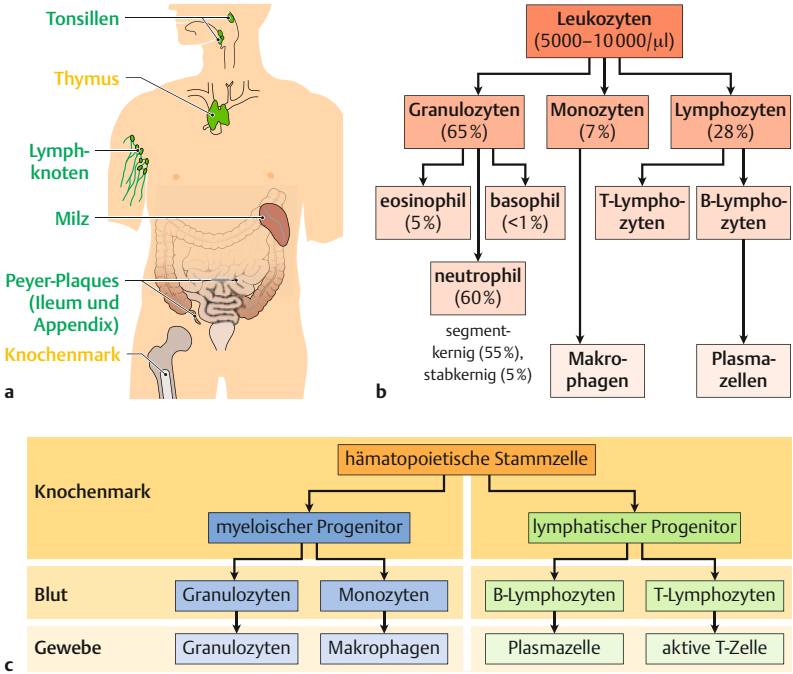


Abb. 24.**1 Die Zellen des menschlichen Immunsystems. a** Primäre (gelb) und sekundäre (grün) lymphatische Organe. **b** Differenzialblutbild. **c** Differenzierung von Immunzellen.

ins periphere Gewebe oder sekundäre lymphatische Organe ein. Noch nicht vollständig ausgereifte Immunzellen (z. B. Monozyten) differenzieren sich in der Peripherie z. B. zu Gewebsmakrophagen, Dendritischen Zellen oder organspezifischen Immunzellen.

Dendritische Zellen fungieren ähnlich wie B-Zellen und Makrophagen als professionell antigenpräsentierende Zellen (PAPZ) und kommen vor allem in Oberflächengeweben und in Lymphknoten vor.

Organspezifische Immunzellen gibt es z. B. in der Lunge (**Alveolarmakrophagen**), der Haut (**Langerhans-Zellen**) und in der Leber (**Kupffer-Zellen**).

24

Immunsystem des ZNS

Das Zentrale Nervensystem verfügt wegen der Blut-Hirn-Schranke über ein separates Immunsystem. Die Zellen der **Mikroglia** spielen dabei eine wesentliche Rolle. Sie machen etwa 20% der Gliazellen aus und können sich im ZNS aktiv bewegen. Sie sind zur **Phagozytose** und zur **Antigenpräsentation** befähigt.

Tab. 24.1 **Funktion verschiedener Immunzellen**

Zelle	Vorkommen	Funktion
neutrophile Granulozyten	Blut, Gewebe, Körperhöhlen	Phagozytose, Mikrobizidie
eosinophile Granulozyten	Blut, Gewebe	Parasitenabwehr, Entzündungsheilung, Mediatorfreisetzung (Allergie)
basophile Granulozyten	Blut, Gewebe	Mediatorfreisetzung (Allergie)
Mastzellen	Blut, Gewebe	Mediatorfreisetzung (Allergie)
Monozyten	Blut, Gewebe	Phagozytose, Mediatorfreisetzung, Antigenpräsentation, Entzündungsheilung
Makrophagen	Blut, Gewebe	Phagozytose, Mediatorfreisetzung, Antigenpräsentation, Entzündungsheilung
Natürliche Killerzellen	Blut, Gewebe	Virusabwehr, Tötung von Tumorzellen
B-Lymphozyten	Blut, Gewebe, Lymphknoten	Antikörperproduktion, Antigenpräsentation, Phagozytose
Plasmazellen	Blut, Gewebe	Antikörperproduktion
T-Lymphozyten	Blut, Gewebe, Lymphknoten	zytotoxische T-Zelle (Virus- und Tumorabwehr), T-Helferzelle (Antikörperproduktion)
Dendritische Zellen	Blut, Gewebe, Lymphknoten	Phagozytose, Antigenpräsentation
Mikroglia	ZNS	Neuroinflammation, Verletzungsreparatur
Alveolarmakrophagen	Alveolen	Phagozytose, Antigenpräsentation
Langerhans-Zellen	Haut	Phagozytose, Antigenpräsentation
Kupffer-Zellen	Leber	Phagozytose, Antigenpräsentation

Mikrogliazellen sind mesenchymalen Ursprungs. Sie wandern in frühen Phasen der ZNS-Entwicklung, in denen die Blut-Hirn-Schranke noch nicht ausgebildet ist, ins Nervengewebe ein und können sich dort reproduzieren. Ruhende Mikrogliazellen können aktiviert werden und verändern dabei ihren Stoffwechsel. Sie werden zur Proliferation angeregt, produzieren zytotoxische Substanzen (H_2O_2, NO) und inflammatorische Zytokine.

Tab. 24.**2 Zellspezifische Expression und Funktionalität ausgewählter CD-Proteine**

CD-Molekül	Expressionsort	Funktion
CD1 (a, b, c, d)	T-Zellen, Dendritische Zellen, B-Zellen, Darmepithel, glatte Muskulatur	Antigenpräsentation (ähnlich MHCI)
CD2	T-Zellen, NK-Zellen	Adhäsionsmolekül (bindet CD58)
CD3	T-Zellen	assoziiert mit T-Zell-Rezeptor
CD4	T-Helferzellen, Monozyten, Thymozyten	Corezeptor für MHCII
CD8	zytotoxische T-Zellen, Thymozyten	Corezeptor für MHCI
CD14	myelomonozytäre Zellen	Lipopolysaccharidrezeptor
CD16	neutrophile Granulozyten, NK-Zellen	F_c-Rezeptor (Phagozytose)
CD21	B-Zellen, Dendritische Zellen	Komplement-Rezeptor
CD36	Monozyten, Endothelzellen, Thrombozyten	Scavenger-Rezeptor (Zelladhäsion)
CD45	hämatopoietische Zellen	Tyrosinphosphatase (Signalwandlung)

Klassifizierung

Immunzellen werden u. a. anhand ihres Expressionsmusters von **Oberflächenproteinen** kategorisiert (**CD-Nomenklatur**; Cluster of Differentiation). CD-Proteine haben unterschiedliche biologische Funktionen (z. B. Rezeptoren, Enzyme). Es gibt eine große Anzahl (> 300) kategorisierter CD-Moleküle, deren Expression durch die Verwendung monoklonaler Antikörper nachgewiesen wird. Deshalb werden Zellen entweder als positiv für ein bestimmtes CD-Molekül (z. B. $CD1^+$) oder als negativ für diesen Marker ($CD1^-$) klassifiziert. Die Expression von CD-Proteinen ist meist nicht zellspezifisch (Tab. 24.**2**), kann aber als Differenzierungs- und Verwandtschaftsparameter angesehen werden.

24.1.3 Extrazelluläre Abwehrmoleküle

Neben den Immunzellen sind **extrazelluläre Proteine** wesentliche Bestandteile des Immunsystems:

Antikörper. Sie werden von **B-Lymphozyten** bzw. **Plasmazellen** gebildet und binden mit hoher Affinität an körperfremde und veränderte körpereigene Strukturen.

Komplementfaktoren. Sie werden überwiegend in der **Leber** synthetisiert, zirkulieren als inaktive Vorstufen im Blutplasma und zerstören nach kaskadenartiger Aktivierung die Plasmamembran von Pathogenen.

Lysozyme. Das sind **extrazelluläre Enzyme**, die mit hoher Spezifität Oligosaccharide spalten, die Bestandteil bakterieller Zellwände sind.

Immunomodulatorische Interleukine (ILs). ILs sind Peptidhormone, die überwiegend von **Immunzellen** (z. B. IL-1 von Makrophagen) gebildet werden und die Immunreaktion unterstützen. Derzeit kennt man mehr als 30 verschiedene Interleukine, die die Kommunikation zwischen Immunzellen gewährleisten, aber auch den Funktionsstatus von Nichtimmunzellen verändern.

- **IL-1** als klassisches pro-inflammatorisches Zytokin vermittelt die lokale Aktivierung von Entzündungszellen, induziert aber gleichzeitig in der Leber die Synthese von **Akutphaseproteinen** (z. B. C-reaktives Protein), die als diagnostische Parameter bei entzündlichen Erkrankungen quantifiziert werden können.
- **IL-2** wird von T-Helferzellen nach Antigenkontakt ausgeschüttet und aktiviert die Proliferation von T- und B-Zellen.
- **IL-3** wirkt auf hämatopoietische Stammzellen im Knochenmark und wird zur Stimulation der Blutbildung eingesetzt.
- **IL-4** fungiert unter bestimmten Bedingungen als anti-inflammatorisches Zytokin und induziert eine alternative Aktivierung von Monozyten. Die Zellen entwickeln einen anti-inflammatorischen Phänotyp und unterstützen durch Phagozytose von apoptotischen Granulozyten die Entzündungsheilung.
- **IL-8** (auch als CXCL 8 bezeichnet) wirkt als klassisches pro-inflammatorisches Zytokin chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten.

24.1.4 Die Teilsysteme im Überblick

Der Mensch verfügt über eine Vielzahl zellulärer und molekularer Abwehrmechanismen, die vereinfachend entweder dem **adaptiven** oder dem **nicht adaptiven Subsystem** zugeordnet werden können. Beide Subsysteme verfügen über zelluläre und humorale Abwehrmechanismen, sodass das menschliche Immunsystem mehrstufig dichotom ist (Abb. 24.**2**). Die verschiedenen Subsysteme stehen in enger Wechselwirkung und bedingen einander. Dem eigentlichen Immunsystem ist eine mechanische Barriere vorgelagert. Diese erschwert das Eindringen von Pathogenen in den Organismus.

Nicht adaptives Subsystem

Das nicht adaptive Subsystem wird häufig auch als **angeborenes** (**unspezifisches**) **Immunsystem** bezeichnet, da die Struktur seiner Komponenten und deren grundlegende Funktionsprinzipien vererbt werden und sich im Verlauf der Individual-

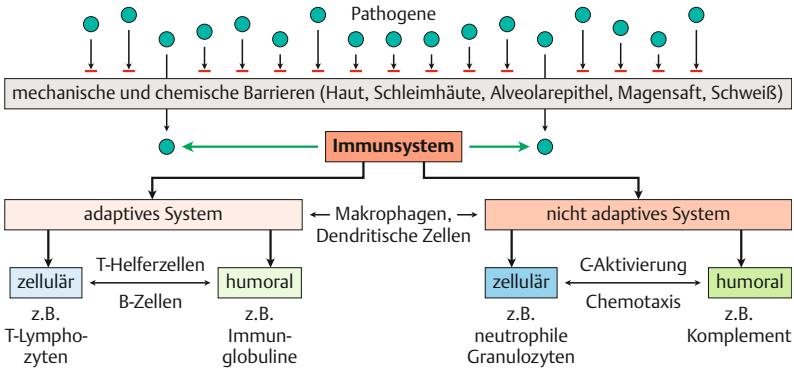


Abb. 24.**2 Dichotomie des menschlichen Immunsystems.** Das menschliche Immunsystem besteht aus einem adaptiven und einem nicht adaptiven Subsystem. Beide Subsysteme verfügen über zelluläre und humorale Abwehrmechanismen. Die 4 Teilsysteme beeinflussen sich gegenseitig. So verfügen z. B. Makrophagen und Dendritische Zellen über nicht adaptive Pathogenerkennungsmechanismen. Gleichzeitig präsentieren sie bearbeitete Pathogenkomponenten und ermöglichen damit T-Lymphozyten die Antigenerkennung. Dadurch werden beide Subsysteme miteinander verbunden. Auch innerhalb der beiden Subsysteme gibt es enge Verbindungen zwischen den zellulären und humoralen Ästen. So gehören z. B. B-Lymphozyten als antikörperproduzierende Zellen zum humoralen Ast des adaptiven Immunsystems. Sie sind gleichzeitig professionell antigenpräsentierende Zellen und ermöglichen damit die Antigenerkennung durch T-Lymphozyten (zelluläres System). Weiterhin wirken Antigen-Antikörper-Komplexe, die im Rahmen der humoralen adaptiven Immunreaktion entstehen, als klassische Aktivatoren des Komplementsystems (C_1-Aktivierung), das Bestandteil des humoralen nicht adaptiven Immunsystems ist.

entwicklung kaum verändern. Es bildet für Pathogene die **primäre Immunbarriere** und beruht auf der Bindung typischer pathogenspezifischer Strukturen durch **gruppenspezifische Immunrezeptoren** (Mustererkennungsrezeptoren) mit geringer Ligandenspezifität.

Die dominierenden **zellulären Elemente** (Tab. 24.**1**) des nicht adaptiven Subsystems sind:

- **Neutrophile Granulozyten**: myeloischen Ursprungs, können extrazelluläre Pathogene phagozytieren und intrazellulär vernichten.
- **Natürliche Killerzellen:** lymphozytärer Ursprung, keine Phagozytose, keine Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptor-Expression. Töten virusinfizierte und maligne entartete Körperzellen.
- **Mastzellen, basophile** und **eosinophile Granulozyten:** nicht zu Phagozytose fähig, enthalten sekretorische Granula (z. B. Histamin).

Da Histamin ein wichtiger Mediator bei allergischen Krankheiten ist (**Asthma bronchiale, allergische Rhinitis**), spielen Mastzellen bei solchen Erkrankungen eine wichtige Rolle. ■

Zum **humoralen Ast** gehören:

- **Komplementsystem:** Es besteht aus mehr als 20 Plasmaproteinen, die in der Leber synthetisiert werden. Die Aktivierung erfolgt durch direkten Pathogenkontakt oder durch Antigen-Antikörper-Komplexe und führt zur Bildung von Poren in der Pathogen-Plasmamembran und damit zur Pathogenolyse.
- **Extrazelluläre hydrolytische Enzyme:** Besitzen eine unterschiedliche Substratspezifität (z. B. **Lysozyme**) und zerstören in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Blut, Speichel, Schweiß) und auf Schleimhäuten Pathogene.

Adaptives Subsystem

Das adaptive Subsystem wird häufig auch als **erworbenes Immunsystem** bezeichnet, da es einer ständigen Entwicklung im Rahmen der Ontogenese unterliegt. Die Mechanismen der Pathogenerkennung sind **hoch spezifisch**, da eine einzelne antigenerkennende Struktur (Antikörper, T-Zell-Rezeptor) nur mit einem strukturell genau definierten Antigenepitop interagiert.

Der **zelluläre Ast** besteht aus T-Lymphozyten:

- **Zytotoxische T-Zellen** spielen bei der Abwehr viraler Infektionen und für die Tumorimmunologie eine Rolle.
- **T-Helferzellen** und **regulatorische T-Zellen** (T_{Reg}) beeinflussen die humorale Immunantwort, indem sie die Expression von Antikörpern durch B-Lymphozyten regulieren. Sie verbinden das zelluläre und humorale Subsystem.

Mit ihren **T-Zell-Rezeptoren** erkennen die T-Lymphozyten kurz- bis mittelkettige Antigenpeptide, die mithilfe körpereigener MHC-Proteine (S. 698) auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Damit stellen die T-Zell-Rezeptoren die **antigenerkennenden Strukturen** im adaptiven zellulären Immunsystem dar.

Das Hauptelement des **humoralen Astes** sind die **Immunglobuline** (Antikörper). Sie werden als lösliche extrazelluläre Proteine von **Plasmazellen** (ausdifferenzierte B-Lymphozyten) gebildet. Alternativ findet man Immunglobuline als membranständige Proteine auf der Oberfläche von B-Zellen, wo sie als **B-Zell-Rezeptoren** bezeichnet werden. Immunglobuline und B-Zell-Rezeptoren sind die antigenerkennenden Strukturen des humoralen adaptiven Immunsystems. Da B- und Plasmazellen Immunglobuline synthetisieren, sollte man sie dem humoralen Ast zuordnen. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass B-Zellen als professionell antigenpräsentierende Zellen auch für die T-Zell-Entwicklung (zellulärer Ast) wichtig sind.

Die **schwere kombinierte Immundefizienz (SCID)** ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen, die mit schweren Immunstörungen einhergehen. Typisch für alle SCID-Formen sind Fehlfunktionen von T- und/oder B-Zellen, die sich auf der Grundlage von Mutationen immunrelevanter Gene entwickeln. Die SCID kann heute noch nicht kausal behandelt werden. Die gegenwärtig einzig heilende Behandlungsmethode ist die Blutstammzelltransplantation. ■

24.2 Nicht adaptives Immunsystem

Die pathogenerkennenden Strukturen des nicht adaptiven Immunsystems, die **Mustererkennungsrezeptoren** (Pattern Recognition Receptors, PRR), binden **verschiedene Liganden** mit ähnlicher Gesamtstruktur. Die fehlende Präzision der Pathogenerkennung und die gleichzeitige Expression mehrerer Mustererkennungsrezeptoren auf einer Immunzelle führt letztlich dazu, dass ein bestimmtes Pathogen durch eine Vielzahl von Abwehrzellen erkannt wird. Dadurch kommt es zur Aktivierung ganzer Gruppen von Immunzellen (**Gruppenaktivierung**). Im Gegensatz dazu dominiert im adaptiven Immunsystem die klonale Zellaktivierung (s. Kap. 24.3.1, S. 683), bei der nur wenige Zellen durch ein Antigenepitop aktiviert werden.

24.2.1 Phagozyten und die Mechanismen der Phagozytose

Phagozyten sind Immunzellen, die entweder dem nicht adaptiven (**neutrophile Granulozyten**) oder dem adaptiven Subsystem angehören (**B-Zellen**) oder auch als Verbindungsglieder zwischen den beiden Subsystemen (**Makrophagen**, **Dendritische Zellen**) fungieren. Unter Phagozytose versteht man die Aufnahme von extrazellulären Partikeln (Pathogene, Antigen-Antikörper-Komplexe) durch Phagozyten und deren intrazellulären Abbau.

Internalisierung extrazellulärer Pathogene

Im ersten Schritt werden Pathogene an die Plasmamembran der Phagozyten (z. B. Makrophagen) gebunden (Abb. 24.**3a**). Dies kann erfolgen durch:

- direkte Bindung an **Mustererkennungsrezeptoren** (PRRs)
- indirekte Bindung über pathogenassoziierte Opsonine mithilfe von **Opsonin-Rezeptoren**

Mustererkennungsrezeptoren. Unter dem Begriff Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors, **PRRs**) werden unterschiedliche Proteine zusammengefasst, die spezifische Pathogenstrukturen (Pathogen-associated molecular Patterns, **PAMPs**) erkennen. PRRs sind hauptsächlich in die Plasmamembran von Immunzellen integriert, können aber auch als lösliche Proteine im Zellinneren oder im Blut vorkommen. Aufgrund ihrer Verwandtschaftsbeziehungen werden PRRs in mehrere Familien eingeteilt:

Scavenger-Rezeptoren. SRs ermöglichen die Phagozytose extrazellulärer Pathogene bzw. oberflächenveränderter Körperzellen. Es gibt verschiedene Arten von Scavenger-Rezeptoren (SR-A, -B, -C), die unterschiedliche Liganden binden. SR-A1 wird vor allem von Makrophagen exprimiert und bindet Polyanionen. Scaven-

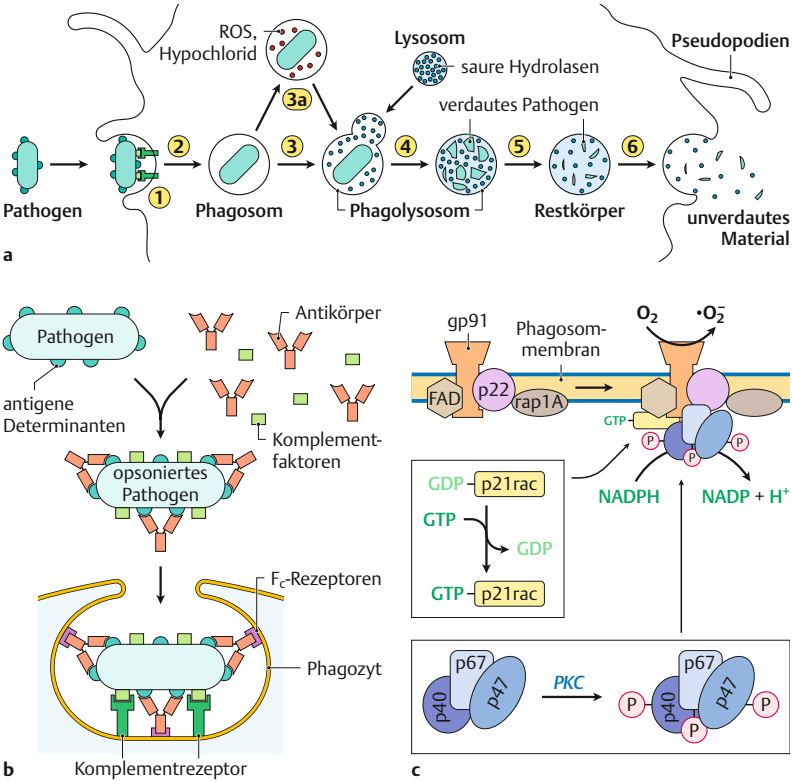


Abb. 24.3 **Phagozytose von Pathogenen. a** Ablauf der Phagozytose. **1**: rezeptorabhängige (PRRs, CR, FcR) Adhäsion und Invagination des Pathogens. **2**: Bildung des Phagosoms. **3**: Verschmelzung von Phagosom und Lysosom zum Phagolysosom. **3a**: oxidative Mikrobizidie. **4**: intravesikulärer Pathogenverdau. **5**: Bildung des Restkörperchens (unverdauliches Material). **6**: Exozytose. **b** Bindung opsonierter Pathogene. **c** NADPH-Oxidase von Phagozyten (Phox).

ger-Rezeptoren spielen auch eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von gealterten Zellen und von oxidiertem LDL (S. 740).

Lektin-Rezeptoren. LRs binden unterschiedliche Pathogene durch Calcium-abhängige Erkennung typischer Zuckerbestandteile. Ein Vertreter ist der Mannose-Rezeptor der Makrophagen.

Toll-like-Rezeptoren. TLRs bilden eine heterogene Familie von Oberflächenrezeptoren (TLR1 –TLR12), die viele unterschiedliche Bestandteile von Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen erkennen:

- TLR2 bindet Lipoproteine und Glykolipide verschiedener Bakterien (z. B. Mycobacterium tuberculosis).
- TLR3 bindet doppelsträngige RNA von RNA-Viren.
- TLR4 erkennt Lipopolysaccharide (LPS, Bestandteil der Bakterienzellwand).
- TLR5 bindet Flagellin (Hauptprotein von Bakteriengeißeln).
- TLR6, TLR7 binden kurze einzel- bzw. doppelsträngige RNA-Moleküle.

NOD-like-Rezeptoren. NLRs sind zytoplasmatische Proteine, die durch eine **N**ukleotidbindungsdomäne und eine **l**eucin**r**eiche Aminosäuresequenz gekennzeichnet sind. Die mehr als 20 menschlichen Isoformen der NLRs werden in 2 Subfamilien (NLRC und NLRP) eingeteilt.

RIG-like-Rezeptoren. RLRs sind intrazelluläre Proteine mit Helikase-Aktivität, die Strukturähnlichkeit zum RIG1-Protein aufweisen (Retinoid-inducible Gen 1). Nach viraler RNA-Bindung aktivieren RLRs intrazelluläre Adaptorproteine, die über NF-κB-abhängige Signalmechanismen zu einer Immunzellaktivierung führen.

Opsonine. Als Opsonine (Markierungsmoleküle) wirken Teile des Komplementsystems, Immunglobuline, Fibronektin oder Lektin-bindende Proteine. Als wichtigste Opsonin-Rezeptoren fungieren **F_c-Rezeptoren** (**F_cR**), die den F_c-Teil der Immunglobuline (s. Kap. 24.3.3) binden und die **Komplement-Rezeptoren** (**CR**), die pathogengebundene Komplementfaktoren – u. a. C3b (s. Kap. 24.2.3) – erkennen (Abb. 24.**3b**).

F_c-Rezeptoren. Sie binden Immunglobuline der verschiedenen Klassen (IgM, IgG, IgE, IgA, IgD; S. 685) mit unterschiedlichen Affinitäten und erkennen die Aminosäuresequenz des konstanten Teils der schweren Ketten, die innerhalb einer Immunglobulinklasse konserviert ist. **$F_c\alpha$**-Rezeptoren binden die F_c-Domäne von IgA, **$F_c\gamma$**-Rezeptoren die F_c-Domänen von IgG. **$F_c\varepsilon$**-Rezeptoren (Bindung von IgE) werden vor allem von Mastzellen und basophilen Granulozyten exprimiert, was für allergische Reaktionen (Typ I) bedeutsam ist.

Komplement-Rezeptoren. CR1 – CR4 sind integrale Membranproteine, die pathogengebundene Komplementfaktoren erkennen. So bindet z. B. CR1 die aktivierten Komplementfaktoren C3b, C4b. Außerhalb der Phagozytose spielen Komplement-Rezeptoren auch eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion und bei der Lymphozytendifferenzierung.

Mikrobizidie

Durch Phagozytose werden Pathogene zwar internalisiert, sind aber weiterhin in der Lage, sich zu vermehren, zumal sie intrazellulär durch humorale Abwehrmechanismen nicht attackiert werden können. Zur Abtötung internalisierter Pa-

thogene stehen Phagozyten mehrere oxidative und nicht oxidative Mechanismen zur Verfügung.

Nicht oxidative Mikrobizidie. Phagosomen verschmelzen mit Lysosomen zu **Phagolysosomen**. Nach der Verschmelzung werden Protonen aktiv ins Lumen dieser temporären Zellorganellen importiert, sodass die in den Lysosomen vorkommenden sauren Hydrolasen die internalisierten Pathogene abbauen können.

Oxidative Mikrobizidie. Kommen **neutrophile Granulozyten** mit Pathogenen in Kontakt, erhöht sich schlagartig ihr Sauerstoffverbrauch. Mehr als 90% dieses Sauerstoffverbrauchs lässt sich auf die **NADPH-Oxidase** zurückführen. Die restlichen 10% werden durch die Aktivierung von Aminosäureoxidasen (Abbau bakterieller D-Aminosäuren), Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen (Biosynthese von Entzündungsmediatoren) verursacht. Im Verlauf dieser Abwehrreaktion entstehen **reaktive Sauerstoffspezies** (Superoxidanion, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikal) und oxidierend wirkende **Halide** (z. B. Hypochlorid).

NADPH-Oxidase. Bei der NADPH-Oxidase (Abb. 24.**3c**) handelt es sich um einen Multiproteinkomplex, der sich in der Plasmamembran von Phagozyten bzw. in der Membran der Phagosomen befindet. Sie katalysiert die Oxidation von NADPH + H^+ und überträgt die dabei frei werdenden Elektronen auf molekularen Sauerstoff (Abb. 24.**3c**), sodass **Superoxidanionen** ($\cdot O_2^-$) entstehen. Diese besitzen ein ungepaartes Elektron (Sauerstoffradikal) und wirken damit stark oxidierend.

Das Enzym setzt sich aus mehreren Untereinheiten zusammen. In ruhenden neutrophilen Granulozyten befinden sich die Komponenten p67phox, p47phox, p40phox (phox steht für phagocytic oxidase, die Zahlen kennzeichnen das Molekulargewicht) sowie die regulatorische Untereinheit p21Rac im Zytosol. Im Gegensatz dazu sind die Untereinheiten gp91phox, p22phox und Rap1A membranassoziiert. Die katalytische Untereinheit gp91phox enthält 1 Flavin und 2 Hämgruppen. Nach Zellaktivierung kommt es zur Phosphorylierung der zytosolischen Untereinheiten (Proteinkinase C) und zur Translokation an die Membran. Dadurch wird die katalytische Untereinheit aktiviert und die Sauerstoffreduktion beginnt. Metabolische Voraussetzung für die Reaktion ist die Verfügbarkeit von NADPH + H^+.

Nach Pathogenkontakt können Granulozyten große Mengen an NADPH + H^+ im oxidativen Pentosephosphatweg synthetisieren. Dafür benötigen die Zellen Glucose-6-phosphat, das beim Abbau des Glykogens entsteht, das ruhende Neutrophile in ihren Granula speichern.

Die Gene, die für die verschiedenen Untereinheiten der NADPH-Oxidase codieren, liegen auf unterschiedlichen Chromosomen. Mutationen in diesen Bereichen führen zur Expression einer **dysfunktionellen NADPH-Oxidase**. Bei solchen Patienten ist die oxidative Mikrobizidie stark eingeschränkt, und es entwickelt sich das Krankheitsbild

einer **septischen Granulomatose**. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch schwer verlaufende bakterielle Infekte, die kaum therapierbar sind. Zwar weisen die Patienten häufig erhöhte Granulozytenwerte im Blut auf, die Zellen sind jedoch nicht in der Lage, ihre Abwehrfunktionen zu erfüllen. Erschwerend kommt noch hinzu, dass normale Granulozyten über die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) andere Immunzellen (Makrophagen, Lymphozyten) aktivieren und deren Reifung beeinflussen, was bei septischen Granulomatosen deutlich eingeschränkt ist. Damit wird nicht nur die oxidative Mikrobizidie als Teil des nicht adaptiven Immunsystems beeinflusst, sondern die gesamte Immunabwehr beeinträchtigt. ■

Myeloperoxidase. Ein zweites wichtiges Element der oxidativen Mikrobizidie ist die Myeloperoxidase (MPO). Dieses Enzym, das sich aus 2 kleinen und 2 großen Untereinheiten zusammensetzt, wird in **neutrophilen Granulozyten** und in der **Mikroglia** in großen Mengen exprimiert. Die MPO oxidiert mithilfe von Wasserstoffperoxid Chlorid-Ionen zu Hypochlorid (OCl^-). OCl^- wirkt stark oxidierend und hat damit bakteriziden Charakter. Bei der Reaktion von OCl^- mit Aminen entstehen Chloramine. Unerwarteterweise zeigen MPO-Knockout-Mäuse und auch Patienten mit MPO-Defizit kaum eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen, sodass die Rolle des Enzyms bei der Mikrobizidie kontrovers diskutiert wird.

Bindeglieder zum adaptiven Immunsystem

Neben ihrer Phagozytosefunktion fungieren Monozyten, Makrophagen und Dendritische Zellen gemeinsam mit den B-Lymphozyten als **professionell antigenpräsentierende Zellen** (PAPZ) und sind damit essenziell für die Initiation der adaptiven Immunantwort (Kap. 24.3.6, S. 698).

Monozyten. Sie werden im Knochenmark produziert und ans Blut abgegeben (Abb. 24.**1c**), wo sie nur 1 – 3 Tage zirkulieren. Dann verlassen sie die Blutbahn und differenzieren sich entweder zu **Gewebsmakrophagen** (z. B. Alveolarmakrophagen) oder zu **Dendritischen Zellen**. Obwohl es bisher keinen monozytenspezifischen Oberflächenmarker gibt, wird **CD14** von den meisten Monozyten exprimiert. $CD14^+/CD16^-$-Monozyten differenzieren sich häufig zu Dendritischen Zellen. Die Milz fungiert als Monozytenspeicher. Bei einer akuten Entzündung können große Mengen an Monozyten aus der Milz freigesetzt werden, bevor deren Produktion im Knochenmark ansteigt.

Dendritische Zellen. Sie entwickeln sich entweder aus Monozyten oder aus unreifen T-Lymphozyten. Nach Phagozytose von körperfremdem bzw. verändertem körpereigenem Material wandern sie zu den peripheren lymphatischen Organen (vor allem Lymphknoten) und präsentieren Fragmente des phagozytierten Materials im Komplex mit **MHC-II-Proteinen** (s. Kap. 24.3.6, S. 699) auf ihrer Oberfläche.

Diese Komplexe können dann durch T-Lymphozyten erkannt werden, die einen passenden T-Zell-Rezeptor exprimieren. Dies führt zu einer **Aktivierung der T-Zellen** und zur **klonalen Expansion**. Da Dendritische Zellen auf ihrer Oberfläche viele verschiedene Pathogenfragmente präsentieren, kann eine einzelne Dendritische Zelle mehrere Tausend T-Zellen aktivieren. Abhängig vom Differenzierungsstadium der T-Lymphozyten resultiert diese Stimulierung aber nicht immer in einer Immunreaktion, sondern führt evtl. zur Apoptose bzw. Anergie (Funktionslosigkeit) der T-Zelle. Dadurch werden selbstreaktive T-Zellen im Thymus eliminiert (**negative klonale Selektion**).

24.2.2 Natürliche Killerzellen

Natürliche Killerzellen sind lymphatischen Ursprungs, werden aber im Gegensatz zu B- und T-Zellen nicht dem adaptiven, sondern dem nicht adaptiven Immunsystem zugerechnet. Sie sind größer als reife B- bzw. T-Lymphozyten und exprimieren weder T- noch B-Zell-Rezeptoren. Ihre immunologischen Targets sind **virusinfizierte oder oberflächenveränderte Körperzellen** (z. B. Tumorzellen). Solche Zellen werden auch von zytotoxischen T-Zellen erkannt, allerdings mit einem wesentlichen Unterschied: Zytotoxische T-Zellen sind zur Pathogenerkennung auf die Antigenpräsentation mittels MHC-I-Molekülen angewiesen, die durch T-Zell-Rezeptoren vermittelt wird. Einige Viren sind aber in der Lage, die MHC-I-abhängige Antigenpräsentation ihrer Wirtszellen zu unterdrücken und entgehen so der Bekämpfung durch zytotoxische T-Zellen. Die verminderte Expression der MHC-I-Moleküle wird jedoch von NK-Zellen durch spezielle inhibitorische Oberflächenrezeptoren (**Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors, Natural cytotoxic Receptors**) erkannt. Fehlen MHC-I-Moleküle auf einer Körperzelle, finden diese Rezeptoren keine Liganden, die a priori aktiven NK-Zellen werden nicht inaktiviert und greifen die Zielzellen an. Nach diesem als **„missing-self"** bekannten Prinzip attackieren NK-Zellen vor allem körpereigene Zellen, die unzureichend MHC-I-Moleküle auf ihrer Oberfläche exprimieren.

NK-Zellen produzieren große Mengen **IFN-γ**, das antivirale Eigenschaften hat. Andere Immunzellen (z. B. zytotoxische T-Zellen, Makrophagen) werden durch IFN-γ stimuliert, sodass virusinfizierte Zellen auch über adaptive Mechanismen effektiver getötet werden können. Darüber hinaus töten NK-Zellen ihre Zielzellen durch Freisetzung lytischer Substanzen oder durch Induktion endogener Apoptoseprogramme.

24.2.3 Das Komplementsystem und Lysozyme

Neben den zellulären Elementen des nicht adaptiven Immunsystems zirkulieren im Blutplasma eine Reihe löslicher Proteine, die antimikrobielle Eigenschaften aufweisen. Einige davon besitzen hohe Bindungsaffinitäten für typische Bestandteile von Pathogenoberflächen und können Mikroben abtöten.

Bestandteile des Komplementsystems

Die meisten Komplementfaktoren sind **Zymogene**, kreisen also als inaktive Vorstufen im Blut, und werden ähnlich wie Gerinnungsfaktoren durch limitierte Proteolyse aktiviert. Dabei induziert ein aktiviertes Komplementprotein häufig die Aktivierung eines anderen, sodass ein kaskadenartiger Aktivierungsmechanismus resultiert. Unabhängig vom Aktivierungsmechanismus (Abb. 24.**4a**) erfüllt das Komplementsystem 3 wesentliche Funktionen:

- **Opsonierung** von Pathogenen, sodass diese leichter von Phagozyten erkannt werden können.
- **Osmotische Zytolyse** von Pathogenen durch den Einbau von Porenproteinen in deren Plasmamembran.
- **Anlocken** von Entzündungszellen durch Freisetzung chemotaktischer Botenstoffe (**Anaphylatoxine**).

Die Komplementfaktoren der **klassischen Aktivierung** bezeichnet man mit Zahlen (C1 – C9). Im Gegensatz dazu werden die Faktoren der **alternativen Aktivierung** mit Buchstaben (z. B. Faktor B, D) gekennzeichnet. Leider entspricht die Nummerierung der Faktoren nicht immer der zeitlichen Reihenfolge ihrer Aktivierung. So wird z. B. im klassischen Weg C4 zeitlich vor C3 aktiviert.

Klassischer Weg. Der klassische Weg der Komplementaktivierung wird durch **Antigen-Antikörper-Komplexe** initiiert. Der Faktor **C1**, der aus dem Antikörperbindungsprotein C1q und den inaktiven Serinproteasen C1s und C1 r besteht, leitet die klassische Komplementaktivierung ein. C1q besitzt mehrere Bindungsdomänen für Antikörper. Für die Aktivierung der Serinproteasen muss C1q in einer sterisch genau definierten Art und Weise mit antigengebundenem IgG oder IgM wechselwirken. Eine direkte Bindung von C1q an Krankheitserreger ist auch möglich und führt zur **antikörperunabhängigen klassischen Komplementaktivierung**.

Nach ihrer Aktivierung katalysiert C1s/r die limitierte Proteolyse von **C2** und **C4** in ihre großen (C2b, C4b) und kleinen (C2a, C4a) Spaltpeptide. Die großen Spaltpeptide lagern sich zusammen und bilden die **klassische C3-Konvertase** (Abb. 24.**4a**).

Lektin-Weg. Für diese Komplementaktivierung bindet das Mannose-bindende Lektin (**MBL**) des Blutplasmas an spezifische Kohlenhydratreste auf Pathogenoberflächen und aktiviert MBL-abhängige Proteasen (**MASPs**) . Diese katalysieren die gleiche Reaktion wie C1s/r, sodass auch hier der C2b-C4b-Komplex (**klassische C3-Konvertase**) entsteht.

Alternativer Weg. Der alternative Weg, der typischerweise **ohne Immunglobuline** abläuft, führt zur Bildung der alternativen C3-Konvertase. Ausgelöst wird diese

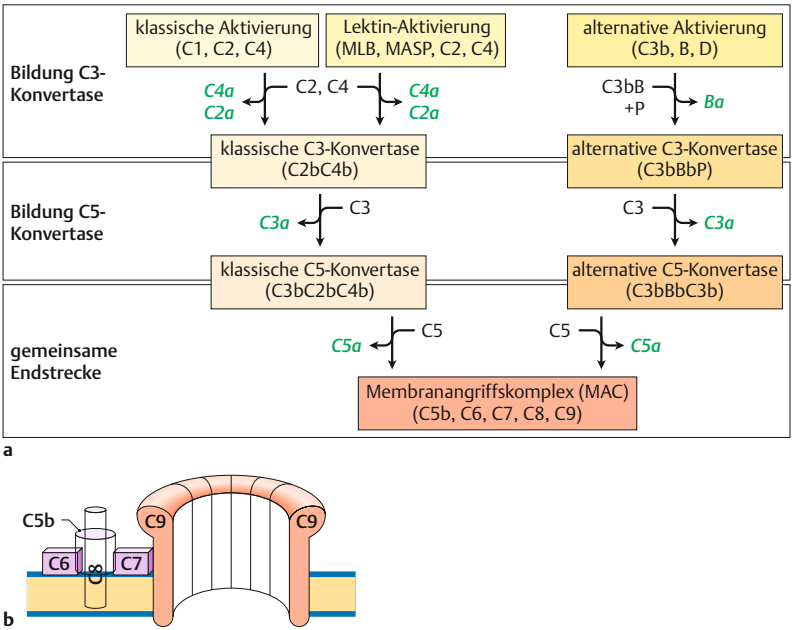


Abb. 24.**4 Aktivität und Regulation des Komplementsystems. a** Unterteilung des Komplementsystems. Die Aktivierung erfolgt über 3 alternative Mechanismen, die in eine gemeinsame Endstrecke (MAC-Bildung) einmünden. **b** Die Ausbildung von Membranporen (MAC).

Aktivierung durch die spontane Proteolyse des Komplementfaktors C3. Adhäriert das große Proteolyseprodukt C3b an körpereigene Zellen, wird es inaktiviert und abgebaut. An Mikroorganismen entsteht dagegen mithilfe der Serumfaktoren B und D der Komplex C3bBb, der als **alternative C3-Konvertase** fungiert. Der Komplex ist allerdings instabil und zerfällt, wenn er nicht durch **Faktor P** (Properdin) stabilisiert wird (Abb. 24.**4a**).

Weitere Reaktion. Die klassischen (C2bC4b) bzw. alternativen (C3bBbP) C3-Konvertasen spalten C3 in C3b und C3a. Das dabei entstehende Proteolyseprodukt **C3b** hat mehrere Reaktionsmöglichkeiten:

- **Inaktivierung**: Wenn C3b keine geeignete Oberfläche zur Bindung findet, wird es abgebaut.
- **Regulation:** C3b bindet an eine Zielzelle und führt so zu einer weiteren Aktivierung des alternativen Weges (positive Rückkopplung).
- **Opsonierung:** C3b bindet an C3-Rezeptoren von Phagozyten und unterstützt eine Phagozytose.

Tab. 24.**3 Komplementfaktoren und deren biologische Rolle**

native Faktoren	aktive Faktoren	biologische Rolle
klassische Aktivierung		
C1	C1q	bindet Ag-Ak-Komplexe, aktiviert C1r
	C1r	aktiviert C1s zu aktiver Protease
	C1s	spaltet C2 in C2a und C2b sowie C4 zu C4 a und C4b
C4	C4a	Anaphylatoxin (Vasomotorik)
	C4b	bindet C2 für dessen Spaltung durch C1s, Opsonin
C2	C2a	Anaphylatoxin (Vasomotorik)
	C2b	spaltet C3 zu C3a und C3b sowie C5 zu C5a und C5b
C3	C3a	Anaphylatoxin
	C3b	bindet C5 für Spaltung durch C2b, starkes Opsonin
alternative Aktivierung		
C3	C3a	Anaphylatoxin (Vasomotorik)
	C3b	bindet B für Spaltung durch D, starkes Opsonin
B	Ba	unklar
	Bb	aktives Enzym der alternativen C3-Konvertase (C3bBb)
D		spaltet B, wenn es an C3b gebunden ist
terminale Komponenten		
C5	C5a	Anaphylatoxin
	C5b	initiiert den Membranangriffskomplex (MAC)
C6		bindet C5b, vermittelt C7-Bindung
C7		bindet C5b und C6, C5bC6C7 integriert in die Membran
C8		bindet an C5bC6C7, initiiert C9-Polymerisierung
C9		polymerisiert zu membranspannendem Porenprotein
regulatorische Proteine		
C1-Inhibitor		bindet C1rC1s und trennt beide von C1q
C-Repressor 1		bindet an C4b, verdrängt C2b, bindet an C3b und verdrängt Bb
Faktor H		bindet C3b und ersetzt Bb, Cofaktor für Faktor I
Faktor I		spaltet aktiviertes C3b und C4b
CD59		verhindert MAC-Bildung auf Körperzellen
DAF		Membranprotein, das Bb von C3b und C2b von C4b verdrängt
MCP		Membranprotein, das C3b und C4b inaktiviert

- **Bildung der C5-Konvertase:** C3b bildet mit einer C3-Konvertase einen Komplex (C3bC2bC4b, C3bBbC3b), der C5 spaltet (= C5-Konvertase).

Die aktiven C5-Konvertasen katalysieren die limitierte Proteolyse von C5 in das kleine (**C5a**) und große Spaltpeptid (**C5b**). C5b induziert die Bildung des Membranangriffskomplexes (**MAC**), indem es nacheinander die Faktoren C6, C7 und C8 bindet und dieser Komplex als Membrananker für die Polymerisierung von **C9** fungiert. Durch Zusammenlagerung von bis zu 18 C9-Monomeren wird in der Membran ein hochmolekulares **Porenprotein** gebildet, das letztlich zur Lyse der Zielzelle führt (Abb. 24.**4b**).

Die kleinen Proteolysefragmente **C3a**, **C4a** und **C5a** wirken als **Anaphylatoxine** und induzieren eine lokale Entzündungsreaktion. Sie führen z. B. durch Bindung an Komplementrezeptoren von basophilen Granulozyten zur Freisetzung von Histamin, Heparin und Leukotrienen. C3a stimuliert auch Reparaturmechanismen während der Entzündungsheilung, C5a ist an der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten beteiligt.

Regulation. Es existieren verschiedene Regulationsmechanismen, um die aktivierte Komplementkaskade zu unterbrechen (Tab. 24.**3**). Da viele körpereigene Zellen Hemmstoffe des Komplementsystems (DAF, MCP, CD59) auf ihrer Oberfläche exprimieren, sind sie vor der Komplementwirkung geschützt (Tab. 24.**3**).

Lysozyme

Lysozyme sind hydrolytische Enzyme. Sie spalten Proteoglykane, die in den Zellwänden von Prokaryonten vorkommen. Da sie bevorzugt β-1,4-glykosidische Bindungen hydrolysieren, die zwischen N-Acetyl-D-Muraminsäure und anderen Zuckern des Peptidoglycangerüsts bestehen, werden sie auch als **Muramidasen** bezeichnet. Lysozyme spalten Disaccharide von Peptidoglykanen ab, da nur 1,4-glykosidische Bindungen gespalten werden, bei denen die N-Acetylmuraminsäure das C4-Atom beisteuert. Durch ihre katalytische Wirkung wird die Zellwand **grampositiver Bakterien** zerstört und damit deren **Zytolyse** eingeleitet.

24.3 Adaptives Immunsystem

Die Pathogenerkennung im adaptiven Immunsystem ist hoch spezifisch und wird durch **Antikörper** (**Immunglobuline**, humorale adaptive Immunität) und **T-Zell-Rezeptoren** (zelluläre adaptive Immunität) gewährleistet. Jeder **Lymphozyt** trägt nur eine spezifische antigenerkennende Struktur, die selektiv gegen ein strukturell genau definiertes Epitop gerichtet ist. Dadurch aktiviert dieses Epitop auch nur eine bzw. wenige Immunzellen und regt diese zur Proliferation an (**klonale Zellaktivierung**).

Im Gegensatz zu den antigenerkennenden Strukturen des nicht adaptiven Immunsystems verändern sich Strukturen von Antikörpern und T-Zell-Rezeptoren während der Ontogenese ständig. Dabei werden zunächst zufällig und antigenunabhängig B- und T-Zellen mit veränderten B- und T-Zell-Rezeptoren gebildet. Nachfolgend wird getestet, ob diese

- dem Gesamtorganismus nicht schaden,
- dem Organismus zum gegebenen Zeitpunkt einen Vorteil bringen.

Nur Zellen, die diese Selektionsprozesse überleben, können als funktionsfähige Lymphozyten heranreifen. Dieses System ermöglicht es, in Zukunft auf Pathogene zu reagieren, die heute noch gar nicht existieren. Der Nachteil besteht jedoch darin, dass die meisten (> 90 %) der gebildeten Lymphozyten dem Organismus zum Zeitpunkt ihrer Bildung keinen Vorteil bringen und daher abgebaut werden.

Lymphozyten können in T- bzw. B-Zellen untergliedert werden. Als **T-Zellen** werden Lymphozyten bezeichnet, die nach ihrer Freisetzung aus dem Knochenmark in den **Thymus** einwandern und große Teile ihrer Differenzierung in diesem Organ durchlaufen. Die Differenzierung der **B-Zellen** erfolgt bei Vögeln in einem gesonderten Organ, der Bursa Fabricii (daher auch der Name **B**-Lymphozyt), bei Mensch und Maus im **Knochenmark**.

Die peripheren B-Lymphozyten können im Wesentlichen in 2 Klassen untergliedert werden: **B1-B-Zellen** (alternative B-Zellen) und **B2-B-Zellen** (konventionelle B-Zellen). B1-B-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche das CD5-Protein und werden deshalb auch häufig **CD5-B-Zellen** genannt. Sie entwickeln sich aus speziellen lymphatischen Progenitorzellen. Im Unterschied zu den konventionellen B-Zellen kommen B1-B-Zellen bereits beim Fetus vor und produzieren, ähnlich wie ausgereifte Plasmazellen, große Mengen an Immunglobulinen. Die Spezifität dieser Antikörper ist allerdings deutlich geringer als die der konventionellen B-Lymphozyten. Deshalb werden B1-B-Zellen auch eher dem nicht adaptiven Immunsystem zugeordnet.

24.3.1 B-Zellen

Das humane Genom für die Immunglobuline (B-Zell-Rezeptoren) ist in Keimbahnzellen hochgradig segmentiert, sodass zunächst keine vollständigen Immunglobulingene vorhanden sind. Diese entstehen erst im Laufe der **B-Zell-Reifung**, die in 4 Phasen eingeteilt werden kann:

1. Reifungsphase. Im Knochenmark entstehen aus lymphatischen Progenitorzellen **unreife B-Zellen**, die einen spezifischen B-Zell-Rezeptor exprimieren (Abb. 24.**5a**). Bei diesem Prozess wählt jede Progenitorzelle zufällig bestimmte Segmente des Keimbahngenoms aus und fügt diese zu einem funktionsfähigen Immunglobulin-Gen zusammen (**somatische Rekombination**). Die nicht ausgewählten Segmente der Immunglobulinregion werden abgebaut. Damit besitzen

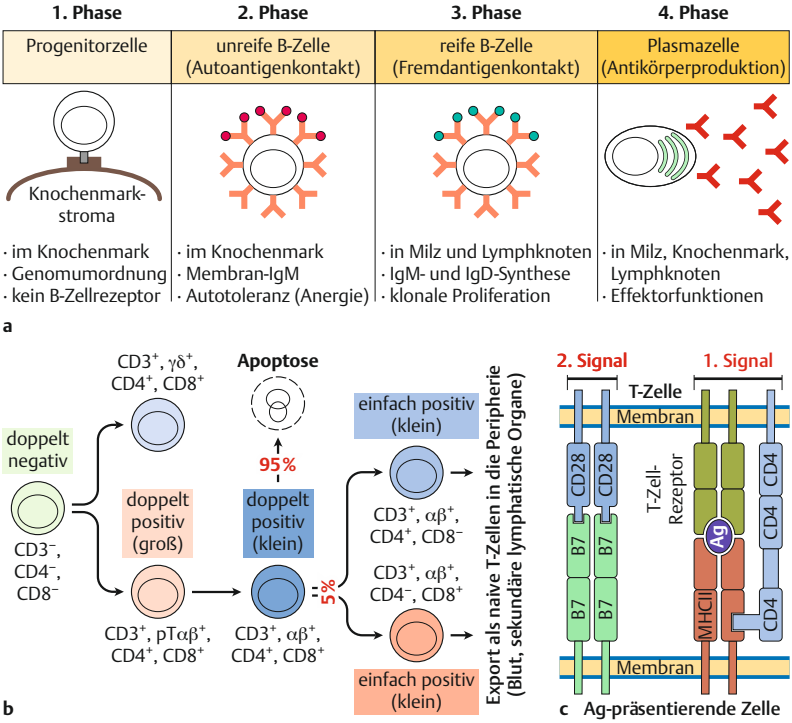


Abb. 24.5 **Prinzipien der Lymphozytendifferenzierung. a** 4-Phasen-Modell der B-Zell-Differenzierung. Erläuterungen s. Text. **b** T-Zell-Differenzierung im Thymus: Doppelt negative T-Zellen wandern in den Thymus ein und differenzieren sich im Cortex zu großen proliferationsaktiven doppelt positiven Thymozyten, die noch keinen vollständigen T-Zell-Rezeptor exprimieren. Wenn diese Zellen die Proliferation einstellen, kommt es zur Umlagerung der α- und β-T-Zell-Rezeptorgene und zur Expression von T-Zell-Rezeptoren. Danach wird die Expression von CD4 oder CD8 eingestellt und einfach positive Thymozyten werden ans Blut abgegeben. **c** Proliferation naiver T-Zellen (Einzelheiten s. Text).

bereits unreife B-Zellen ein Genom, das in den Abschnitten der Immunglobulingene nicht mehr mit dem Keimbahngenom übereinstimmt. Das grundlegende molekuarbiologische Prinzip, dass alle somatischen Zellen eines Individuums das gleiche Genom aufweisen, trifft damit für B-, aber auch für T-Zellen nicht zu.

Für die somatische Rekombination wird eine Reihe von Enzymen benötigt, deren Expression vom Entwicklungsstadium der Zellen abhängt. So werden z. B. die rekombinationsaktivierenden Gene **RAG1** und **RAG2** sowie die terminale Desoxyribonukleotidtransferase (**TdT**) vor allem in Entwicklungsperioden exprimiert, in denen Umlagerungsreaktionen nachweisbar sind.

Tab. 24.**4 Entwicklungsstadien menschlicher B-Lymphozyten***

Antigen-einfluss	Entwicklungs-stadium	H-Kette	L-Kette	Oberflächen-marker	Lokali-sation
antigenunab-hängig	Progenitor-zelle	Keimbahn	Keimbahn	CD34, CD45	Knochen-mark
	pro-B-Zelle	VDJ-Umord-nung	Keimbahn	CD34, CD45, MHC-II, CD10, CD19, CD38	
	prä-B-Zelle	VDJ umge-ordnet	VJ-Umord-nung	CD45 R, MHC-II, CD19, CD20, CD38, CD40	
antigenab-hängig	unreife B-Zelle	Surface-μ-Kette	VJ umgeord-net	CD45 R, MHC-II, IgM, CD19, CD20, CD40	
	reife naive B-Zelle	alternatives Splicen führt zu μ- oder δ-mRNA	VJ umgeord-net	CD45 R, MHC-II, IgM, IgD, CD19, CD20, CD21, CD40	Peripherie
	Lymphoblast	sezerniertes IgM (alterna-tives Splicing)	VJ umgeord-net	CD45 R, MHC-II, CD19, CD20, CD21, CD40	
	Gedächtnis-zelle	Klassenwech-sel, Hyper-mutation	Hypermuta-tion	CD45 R, MHC-II, Ig G, IgA, , CD19, CD20, CD21, CD40	
	Plasmazelle	sezernierte γ-, α-, ε-Ketten (alternatives Splicing)	κ- bzw. λ-Ket-ten	CD38, Plas-mazellanti-gen-1	

* Die VDJ-Umordnung (1. Schritt der somatischen Rekombination; vgl. Abb. 24.**7b**) der schweren Ketten beginnt im Stadium früher pro-B-Zellen, die VJ-Umordnung der leichten Ketten (2. Schritt der somatischen Rekombination) im Stadium der kleinen prä-B-Zellen. Unreife B-Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche die schwere μ-Kette (IgM). Im Entwicklungsstadium der reifen naiven B-Zellen kann die gemeinsame μ-δ-mRNA durch alternatives Splicing wahlweise in eine μ- oder eine δ-mRNA überführt werden, sodass auf der Zelloberfläche IgM und/oder IgD erscheinen. In Lymphoblasten wird die IgM-mRNA, die bereits in unreifen B-Zellen membrangebundenes IgM codiert, durch alternatives Splicing in eine mRNA für sezerniertes IgM umgewandelt. In Gedächtniszellen erfolgt der Klassenwechsel (von IgM nach IgG, IgE bzw. IgA) durch einen 3. Schritt somatischer Rekombination, und die umgeordneten Schwer- bzw. Leichtkettengene unterliegen der somatischen Hypermutation. Plasmazellen sind ausgereifte B-Lymphozyten, die große Mengen sezernierbarer Immunglobuline produzieren und sich im Knochenmark bzw. peripheren lymphatischen Organen befinden.

Da alle Rekombinationen antigenunabhängig ablaufen, ist während der Umlagerung unklar, ob das Rekombinationsergebnis ein funktionsfähiges Immunglobulingen darstellt. Viele Rekombinationsreaktionen führen zu **unproduktiven Umlagerungen**, bei denen keine funktionsfähigen Immunglobulingene entstehen. Unreife B-Zellen, die aufgrund unproduktiver Umlagerungen nicht über funktionsfähige Immunglobulingene verfügen, werden aussortiert. Allerdings können Zellen mit unproduktiven Umlagerungen durch weitere Rekombinationsprozesse „gerettet" werden. Dabei werden die unproduktiven Gene herausgeschnitten und andere Segmente miteinander rekombiniert (**multiple Rekombination**).

2. Reifungsphase. Diese Phase läuft ebenfalls im Knochenmark ab. Die unreifen B-Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche zunächst **inkomplette B-Zell-Rezeptoren**, die aus einer schweren µ-Kette und einer Ersatzleichtkette bestehen. In einem Test auf Autotoleranz werden autoreaktive B-Zellen inaktiviert (**negative Selektion**). Ein Teil der aussortierten Zellen wird jedoch durch **Rezeptorediting** gerettet. Dabei werden die Genabschnitte, die für autoreaktive B-Zell-Rezeptoren codieren, durch weitere Genomumordnungen ersetzt. Mehr als die Hälfte der prä-B-Zellen, die in die erste Phase der B-Zell-Differenzierung eintreten, werden das Knochenmark nicht verlassen, da entweder keine produktive Genumlagerung stattgefunden hat oder die Zellen als autoreaktive B-Lymphozyten zerstört wurden.

3. Reifungsphase. Autotolerante naive B-Lymphozyten verlassen das Knochenmark, können aber als **inaktive B-Lymphozyten** nur wenige Tage im Blut überleben. Gelangen sie in periphere lymphatische Gewebe (Lymphknoten, Milz), können sie dort als **langlebige naive B-Zellen** etwa 3 – 8 Wochen existieren. Kommt ihr zufällig entstandener B-Zell-Rezeptor mit einem passenden Fremdantigen in Kontakt, werden sie zur **klonalen Proliferation** angeregt (antigengeprägte B-Zellen). Naive langlebige B-Zellen, die in dieser Zeit kein passendes Fremdantigen finden, werden inaktiviert (Apoptose).

4. Reifungsphase. Die in der klonalen Proliferation entstandenen antigengeprägten B-Zellen entwickeln sich zu antikörperproduzierenden **Plasmazellen**, die entweder im lymphatischen Gewebe verbleiben oder ins Knochenmark auswandern. Alternativ dazu können sich antigengeprägte B-Zellen auch zu langlebigen **Gedächtniszellen** differenzieren, die Jahre bzw. Jahrzehnte überleben.

24.3.2 T-Zellen

Entwicklung zur reifen T-Zelle

Doppelt negative T-Zellen. Aus lymphatischen Progenitorzellen entwickeln sich innerhalb des Knochenmarks **unreife T-Zellvorstufen**. Diese exprimieren weder den für T-Zellen charakteristischen CD3-T-Zell-Rezeptorkomplex noch die Ober-

flächenproteine CD4 und CD8. Diese **doppelt negativen T-Zellen** (Abb. 24.**5b**) wandern über das Blut in den Thymus ein und werden nun **Thymozyten** genannt. Sie müssen von den Stromazellen des Thymus und den Thymusepithelzellen abgegrenzt werden, die regulierend auf die Thymozytendifferenzierung einwirken, selbst aber keine Immunfunktion ausüben. Die Reifung der T-Zellen im Thymus umfasst einen Zeitraum von 3 – 4 Wochen.

Doppelt positive T-Zellen. In der 1. Woche differenzieren sich die eingewanderten T-Zellen im Thymuskortex zu großen $CD4^+/CD8^+$-T-Zellen (**große doppelt positive T-Zellen**). Diese exprimieren auf ihrer Oberfläche CD3 aber noch keinen vollständigen T-Zell-Rezeptorkomplex. Dafür ist ein CD3-Ersatz-T-Zell-Rezeptorkomplex nachweisbar, der aus CD3, einer kompletten β-T-Zell-Rezeptorkette und einer Ersatz-α-Kette (ptα) besteht. Diese Zellen weisen eine hohe Proliferationsrate auf. Solange sie sich teilen, bleibt die Expression eines vollständigen T-Zell-Rezeptors unterdrückt.

Stoppen die Zellen ihre Proliferation, beginnt die Differenzierung zu **kleinen doppelt-positiven T-Zellen** (Abb. 24.**5b**).

Positive und negative Selektion. Zellen, die einen funktionsfähigen T-Zell-Rezeptor tragen, durchlaufen anschließend im Thymus eine **duale klonale Selektion:**

- Im Rahmen der **positiven Selektion** (1. Schritt) werden T-Zellen selektiert, deren T-Zell-Rezeptoren Selbst-MHC-Selbstpeptid-Komplexe erkennen, die auf der Membran von kortikalen Thymusepithelzellen exprimiert werden. Nach der Erkennung wird in den T-Zellen ein komplexes „Überlebenssignal" induziert, das die Zellen am Leben erhält. Alle anderen T-Zellen unterliegen der Apoptose.
- Der 2. Schritt stellt eine **negative Selektion** dar. Dieser Prozess wird durch eingewanderte antigenpräsentierende Zellen (Dendritische Zellen, Makrophagen) vermittelt, die an MHC-Proteinen Peptide präsentieren, die ebenfalls Selbst-MHC-Selbstpeptid-Komplexe präsentieren. T-Lymphozyten, die diesen Komplex erkennen, werden durch Apoptose abgebaut, während alle anderen T-Zellen überleben.

Damit ist in beiden Selektionsschritten der Ligand (Selbst-MHC-Selbstpeptid-Komplex) identisch. Das Paradoxon, dass die Erkennung eines Liganden durch denselben Rezeptor zwei gegenläufige Effekte (Überleben in Schritt 1, Tod im Schritt 2) induziert, konnte bislang noch nicht aufgeklärt werden.

Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeit von T-Zellen im Thymus haben gezeigt, dass weniger als 5 % der T-Zellen den 2-phasigen Selektionsprozess überleben. Täglich sind das etwa 1 Million naive T-Zellen. Diese gelangen mit dem Blut in die sekundären lymphatischen Organe, wo sie mit Fremdantigenen konfrontiert werden und ihre finale Differenzierung durchlaufen.

Klonale Expansion. Wenn naive T-Zellen in den peripheren lymphatischen Organen erstmals mit Fremdantigenpeptiden in Kontakt kommen, die ihnen von professionell antigenpräsentierenden Zellen in Form von MHC-Peptidkomplexen präsentiert werden, startet ein Proliferationsprogramm (**klonale Expansion**). Für dessen Aktivierung ist jedoch die Bindung des präsentierten Antigens an den T-Zell-Rezeptor nicht ausreichend. Es bedarf eines **costimulierenden Signals**, das von derselben antigenpräsentierenden Zelle ausgesendet wird, die auch das Antigenpeptid präsentiert. Als wichtige costimulierende Signalmoleküle fungieren dabei die **B7-Proteine** (CD80, CD86). Sie werden von professionell antigenpräsentierenden Zellen auf ihrer Oberfläche exprimiert und durch **CD28** gebunden, das in der Membran der naiven T-Zelle lokalisiert ist. Nur wenn das antigenabhängige (vermittelt durch den T-Zell-Rezeptor) und das costimulierende Signal (vermittelt durch die Wechselwirkung von B7-Proteinen und CD28) gleichzeitig in der T-Zelle ankommen, wird eine klonale Expansion induziert. Wird das costimulierende Signal nicht ausgelöst, unterliegt die T-Zelle der Apoptose.

Einteilung der T-Zellen

αβ- und γδ-T-Zellen. Periphere T-Zellen können entsprechend ihrer Ausstattung mit T-Zell-Rezeptoren in 2 Klassen eingeteilt werden:

- **αβ-T-Zellen** (ca. 95 %) exprimieren einen T-Zell-Rezeptor mit einer α- und einer β-Kette.
- **γδ-T-Zellen** (ca. 5 %) haben einen γδ-Rezeptor.

Die einzelnen Rezeptorketten werden von verschiedenen Genen codiert, die im Laufe der Ontogenese aus unterschiedlichen Gensegmenten zusammengesetzt wurden. Beide T-Zell-Arten entwickeln sich aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle, wobei die unterschiedliche Entwicklung erst relativ spät (nach angelaufener somatischer Rekombination) einsetzt. Dabei entwickeln sich nur solche T-Zellen zu γδ-Zellen, die die somatische Rekombination ihrer γδ-Kettengene abgeschlossen haben, bevor die β-Kettengene umgelagert sind. Die Expression einer funktionellen β-Kette stoppt offenbar die γδ-Umlagerung, sodass in diesem Fall αβ-T-Zellen entstehen.

T-Helferzellen. So bezeichnet man spezielle T-Lymphozyten, die andere Immunzellen durch die Sekretion immunmodulatorischer Zytokine bei der Erfüllung ihrer Aufgaben unterstützen. Sie werden in 3 Gruppen eingeteilt:

- **T_H1-Zellen** sezernieren ein Zytokinmuster, bei dem Interferone, Interleukin-2 und der Tumornekrosefaktor im Vordergrund stehen.
- **T_H2-Zellen** setzen vor allem die Interleukine-4, -10 und -13 frei.
- **T_H0-Zellen** sezernieren ein gemischtes Zytokinmuster.

Diese Klassifizierung von T-Helferzellen wurde ursprünglich für $CD4^+$-T-Zellen eingeführt, kann aber auch auf $CD8^+$- und γδ-T-Zellen angewandt werden.

Zytotoxische T-Zellen. Überwiegend handelt es sich dabei um **$CD8^+/\alpha\beta^+$-T-Zellen**, die MHC-I-Peptid-Komplexe auf der Oberfläche somatischer Zellen erkennen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von **Virusinfektionen**, bei der Vernichtung von **Tumorzellen** und bei der **Transplantatabstoßung**. Nachdem zytotoxische T-Zellen mit ihren T-Zell-Rezeptoren präsentierte Antigenpeptide gebunden haben, wird in der T-Zelle die Expression des **Fas-Liganden** induziert, der dann an den Fas-Rezeptor der Zielzelle bindet und ein Apoptoseprogramm induziert. Ähnliche Mechanismen laufen ab, wenn zytotoxische T-Zellen tumorassoziierte Proteine auf der Zelloberfläche erkennen. Simultan zur Auslösung der Apoptose können zytotoxische T-Zellen auch zytolytische Proteine (**Perforin**) und spezifische Proteasen (**Granzyme**) aus ihren Granula freisetzen und durch Einbau von Perforin in die Zielzellmembran die Aufnahme von Granzymen ermöglichen. Diese aktivieren dann in den Zielzellen deren Apoptose.

Regulatorische T-Zellen. Der Aktivitätszustand des Immunsystems muss ständig reguliert werden, einerseits, um Pathogene und Tumorzellen effektiv vernichten zu können, andererseits, um eine überschießende Immunreaktion zu vermeiden. Außerdem muss die Produktion und Reifung der Immunzellen der Pathogenbelastung angepasst werden. Ein Teil dieser Kontrollmechanismen wird von regulatorischen T-Zellen (T_{Reg}) ausgeübt. Die Regulationsmechanismen umfassen:

- die Ausschüttung immunregulatorischer Zytokine
- die Synthese von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren
- die Regulation der klonalen Expansion von B-Zellen
- das Abtöten überschüssiger T-Zellen durch Apoptoseinduktion

Regulatorische T-Zellen können anhand ihrer charakteristischen Oberflächenproteine bzw. des Mechanismus ihrer Wirkung in verschiedene Subklassen untergliedert werden ($CD4^+$-$CD25^+$-T_{Reg}, $T_{Reg}1$, T_H3, $CD8^+$-T_{Reg}, NK-T_{Reg}).

NK-T_{Reg}-Zellen unterscheiden sich von anderen regulatorischen T-Zellen. Sie exprimieren T-Zell-Rezeptoren, die sie als Bestandteile des adaptiven Immunsystems kennzeichnen, verfügen aber auch über Oberflächenmarker, die charakteristisch für Natürliche Killerzellen sind. Sie können CD8 oder CD4 tragen oder negativ für beide Corezeptoren sein und vermitteln sowohl lytische als auch regulatorische Aktivitäten. Ihre Aktivierung wird nicht durch den Kontakt ihres T-Zell-Rezeptors mit MHC-präsentierten Antigenpeptiden ausgelöst. Der T-Zell-Rezeptor der invarianten NK-T_{Reg}-Zellen (iNK-T_{Reg}), die eine Subpopulation der NK-T_{Reg}-Zellen darstellen, bindet z. B. bevorzugt Kohlenhydratreste bestimmter Glykolipide. Damit werden die iNK-T_{Reg}-Zellen ähnlich wie die B1-B-Zellen eher dem nicht adaptiven Immunsystem zugerechnet (S. 678). NK-T_{Reg}-Zellen können eine gemischte Immunantwort, die aus humoralen und zellulären Prozessen besteht, in die humorale Richtung lenken und damit den zellulären Anteil reduzieren. Diese Fähigkeit könnte in der Zukunft ausgenutzt

werden, um Autoimmunerkrankungen bzw. Transplantatabstoßungen zu beeinflussen, die überwiegend auf zelluläre Immunprozesse zurückzuführen sind.

T-Gedächtniszellen. T-Zellen können sich zu T-Gedächtniszellen differenzieren. Sie können sowohl $CD4^+$ als auch $CD8^+$ sein, bleiben für Jahre bzw. Jahrzehnte im Körper und gewährleisten bei einer Zweitinfektion sofortige Gegenmaßnahmen. Von den bei einer Erstinfektion gebildeten spezifischen T-Zellen entwickeln sich nur weniger als 5% zu T-Gedächtniszellen.

24.3.3 Immunglobuline

Immunglobuline sind Proteine, die von **B-Lymphozyten** synthetisiert werden (s. Kap. 24.3.4, S. 692). Sie können mithilfe einer Transmembrandomäne in die Plasmamembran integriert werden, wobei die antigenerkennenden Bereiche in den Extrazellulärraum gerichtet sind. Wird die Transmembrandomäne nicht exprimiert, werden die Immunglobuline sezerniert und finden sich in Blutplasma bzw. in der extrazellulären Flüssigkeit als **Antikörper** wieder. Immunglobuline erkennen im Unterschied zu den T-Zell-Rezeptoren komplexe, nicht aufgearbeitete Antigene. Dabei trägt jede B-Zelle nur ein einzelnes Immunglobulin in mehreren identischen Kopien. Obwohl sich die **Epitopspezifität** eines Antikörpers im Laufe der B-Zell-Entwicklung kaum verändert, können die Immunoglobuline verschiedenen Klassen (Isotypen) zugeordnet werden (Tab. 24.**5**). Die Klassenzugehörigkeit ändert sich im Laufe der B-Zell-Differenzierung, die Epitopspezifität nicht (s. S. 690).

Schwere und leichte Ketten

Antikörper bestehen aus 2 schweren (heavy Chains, H-Ketten) und 2 leichten Ketten (light Chains, L-Ketten), die durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind (Abb. 24.**6a**). Die **leichten Ketten** bestehen aus einer variablen und einer konstanten Domäne, die mit V_L und C_L bezeichnet werden. Die **schweren Ketten** haben auch eine variable, aber mehrere (3 bei IgG und IgA, 4 bei IgM und IgE) konstante Domänen, die analog zu den L-Ketten V_H, C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} und C_{H4} genannt werden. Die variablen Domänen einer leichten und einer schweren Kette, die sich an deren N-Terminus befinden, bilden die **Antigenbindungsstelle**. Hier kommt es zur nicht kovalenten Antigen-Antikörper-Wechselwirkung, die dem Massenwirkungsgesetz folgt. Die C_{H2}-Domänen sind häufig glykosyliert und fungieren als Bindungsstellen für Komplementfaktoren (C1q).

L-Ketten. Es gibt 2 Typen von L-Ketten, die als **κ-** und **λ-Ketten** bezeichnet werden. Die beiden Kettentypen unterscheiden sich hinsichtlich der Aminosäuresequenz der konstanten Domäne. Bisher konnten noch keine funktionellen Unterschiede

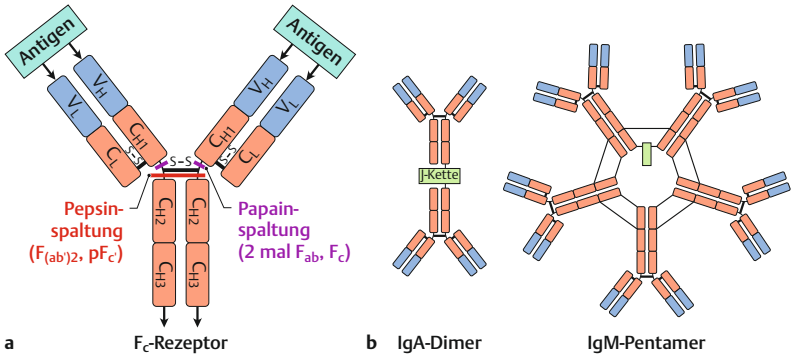


Abb. 24.**6 Struktur der Immunglobuline. a** Ein typisches Immunglobulin besteht aus 2 schweren und 2 leichten Ketten, die beide aus konstanten (rot) und variablen (blau) Domänen zusammengesetzt sind. **b** IgM kommt im Blut häufig als Pentamer vor, während IgA als Dimer vorliegt. An der Ausbildung der Oligomerstrukturen ist eine zusätzliche Peptidkette (J-Kette, Joining-Peptid) beteiligt.

zwischen λ- und κ-Ketten beschrieben werden. Das Verhältnis von κ- zu λ-Ketten ist speziesabhängig und beträgt beim Menschen etwa 2:1.

H-Ketten. Im Gegensatz zu den L-Ketten gibt es 5 unterschiedliche H-Ketten (Tab. 24.**5**), die sich hinsichtlich der Aminosäuresequenz ihres konstanten Teils unterscheiden. Alle IgM-Moleküle haben die gleiche Aminosäuresequenz im konstanten Teil der schweren Kette. Dagegen unterscheiden sich die Aminosäuresequenzen eines IgM- und eines IgG-Moleküls erheblich voneinander, auch wenn sie das gleiche Epitop erkennen. Damit ist die Aminosäuresequenz des konstanten Teils der schweren Kette das alleinige Kriterium zur Klasseneinteilung (Isotypen) der Immunglobuline.

IgG, **IgD** und **IgE** kommen beim Menschen meist als Monomere vor, während **IgM** und **IgA** oligomere Komplexe (Abb. 24.**6b**) bilden. IgM liegt im Serum überwiegend als Pentamer vor und besitzt damit 10 identische Antigenbindungsstellen. Antikörperpolymere können das Komplementsystem effektiver aktivieren, da bei ihnen die sterischen Voraussetzungen für die Bindung des Faktors C1q besser sind.

24

Ein komplexes Antigen induziert die Synthese vieler unterschiedlicher Antikörpermoleküle, die gegen unterschiedliche Epitope des Antigens gerichtet sind. Jeder dieser Antikörper wird von Plasmazellen synthetisiert, d. h. an der Immunglobulinsynthese nehmen multiple B-Zellklone teil (**polyklonale Antikörper**). Isoliert man von den aktivierten B-Zellen durch Zellvereinzelungstechniken eine einzelne B-Zelle

Tab. 24.5 **Einteilung, Eigenschaften und Funktionen menschlicher Immunglobuline***

Klasse	Halbwertszeit (d)	Anteil an zirkulierendem Ig	Komplementbindung	Eigenschaft/Funktion
IgG	21	75 %	+	extravasale und intravasale Wirkung, plazentapermeabel (Leihimmunität), Ag-Präzipitation und -agglutination
IgM	5	9 %	++	primäre Immunantwort, intravasale Wirkung
IgA	6	15 %	– + (sekretorisch)	Vorkommen auf Schleimhäuten und in Körpersekreten (z. B. Tränenflüssigkeit)
IgD	3	1 %	–	vorwiegend intravasale Wirkung
IgE	2	< 0,1 %	–	allergische Reaktion (induziert Mediatorfreisetzung aus Mastzellen), Mobilisierung eosinophiler Granulozyten, Erhöhung bei Parasiteninfektion (keine Virusabwehr)

* Der relative Anteil der verschiedenen Immunglobulinklassen im strömenden Blut ist interindividuell sehr variabel. Zur spezifischen Funktion von IgD liegen bisher keine gesicherten Daten vor.

und kultiviert diese in vitro zu einem B-Zell-Klon, wird nur ein spezifisches Antikörpermolekül synthetisiert (**monoklonaler Antikörper**). Monoklonale Antikörper besitzen eine hohe Erkennungsspezifität und werden zur Zelltypisierung (z. B. CD-Nomenklatur) sowie zur Quantifizierung von Hormonen und Metaboliten im klinisch-chemischen Labor verwendet. Speziell konstruierte monoklonale Antikörper versucht man auch als therapeutische Werkzeuge einzusetzen. ■

Hypervariable Bereiche in H- und L-Ketten. Beim Vergleich der Häufigkeit von Aminosäureaustauschen innerhalb der variablen Domäne der leichten Ketten lassen sich Bereiche mit hoher von solchen mit geringer Variabilität abgrenzen. Die **hypervariablen Bereiche** sind in der Primärstruktur räumlich getrennt. In der Raumstruktur bilden diese Regionen Peptidschleifen, die antiparallele Faltblattstrukturen miteinander verbinden und auf der Oberfläche der variablen Domäne liegen. Sie stellen die Kontaktpunkte für die Antigenbindung dar und werden als **komplementaritätsbestimmende Regionen** (**C**omplementarity **D**etermining **R**egions: CDR1, CDR2, CDR3) bezeichnet. Die schweren Ketten zeigen ähnliche Verhältnisse, d. h. die Antigenbindungsstellen der Antikörper werden von Abschnitten gebildet, die eine hohe Strukturvielfalt aufweisen. Die **CDR3-Schleifen** von H- und L-Ketten bilden meist das Zentrum der Antigenbindungsfurche und sind deshalb von besonderer Bedeutung.

F-Fragmente. Behandelt man ein IgG-Molekül mit der Protease Papain, die die schweren Ketten selektiv N-terminal der Disufidbrücke spaltet, erhält man 3 auftrennbare Proteinfragmente (Abb. 24.**6a**). Zwei davon sind identisch und enthalten die Antigenbindungsdomänen, sie werden **F_{ab}-Fragmente** (**a**ntigen **b**inding) genannt. Das dritte Fragment, das die C-terminalen Domänen der schweren Ketten repräsentiert und je nach Antikörperklasse eine unterschiedliche Struktur aufweist, wurde **F_c-Fragment** genannt, da es gut kristallisierbar ist. Pepsin spaltet die schwere Kette C-terminal der Disulfidbrücken, wobei nur ein F_{ab}-Fragment entsteht, das als $F(_{ab'})_2$ bezeichnet wird (Abb. 24.**6a**).

Obwohl der F_c-Teil der Immunglobuline keine Antigene binden kann, ist er von großer biologischer Bedeutung:

- Er ist natürlicher Ligand der F_c-Rezeptoren von **Phagozyten**, über die mit Antikörpern opsonierte Pathogene gebunden werden.
- Er wird durch F_c-Rezeptoren von **Mastzellen** und **basophilen Granulozyten** erkannt, die durch den Kontakt mit Ag-Ak-Komplexen zur Degranulation angeregt werden und allergische Mediatoren (z. B. Histamin) freisetzen.
- Durch die Bindung von **Komplementfaktoren** (z. B. C1q) ist er für die antikörperabhängige klassische Komplementaktivierung bedeutsam.
- Bestimmte Immunglobuline (z. B. IgA) kommen vor allem auf Schleimhäuten bzw. in Körperflüssigkeiten vor. Diese ungewöhnliche Lokalisation erfordert einen **aktiven Transport** des synthetisierten Proteins über das Schleimhaut- bzw. Drüsenepithel, der durch F_c-Rezeptor-abhängige Transportmechanismen gewährleistet wird. Über ähnliche Mechanismen gelangen einzelne IgG-Subspezies auch aus dem mütterlichen Blut in den fötalen Kreislauf. Damit ist das F_c-Fragment auch für die Leihimmunität des Fötus von besonderer Bedeutung.

Einzelne Pathogene synthetisieren Proteine (Protein A, D, G), die mit hoher Affinität an den F_c-Teil der Immunglobuline binden oder ihn proteolytisch modifizieren. Dadurch können die modifizierten Ag-Ak-Komplexe nicht mehr phagozytiert werden. Die adaptive humorale Immunantwort wird dadurch geschwächt und die klassische Komplementaktivierung wird unterdrückt.

Ursachen der Antikörpervielfalt

Die unendliche Vielfalt der Antigene und deren Evolution erfordert, dass das adaptive Immunsystem so strukturiert ist, dass prinzipiell unendlich viele strukturell verschiedene Antikörper gebildet werden können. Man schätzt, dass sich das menschliche **Antikörperrepertoire** (Summe aller Antikörperspezifitäten eines Individuums) auf etwa 10^{16} verschiedene Antikörper beläuft. Wie ist es möglich, aus einer sehr begrenzten Zahl von Antikörpergenen eine so hohe Zahl verschiedener Antikörperproteine zu erzeugen?

Die Antikörpervielfalt beruht auf 3 wesentlichen Voraussetzungen:

Struktur der Antikörpergene. Im Genom der lymphatischen Stammzellen (Keimbahngenom) gibt es keine kompletten Antikörpergene, sondern es liegt eine große Anzahl von Gensegmenten vor (**Segmentierung** der Antikörpergene). Weiterhin liegen Gensegmente, die für bestimmte Abschnitte der Antikörper codieren, in mehreren Kopien vor (**Polygenie**). Polygenie und Segmentierung der Antikörpergene (Abb. 24.**7a**) bilden die strukturelle Basis für die Antikörpervielfalt.

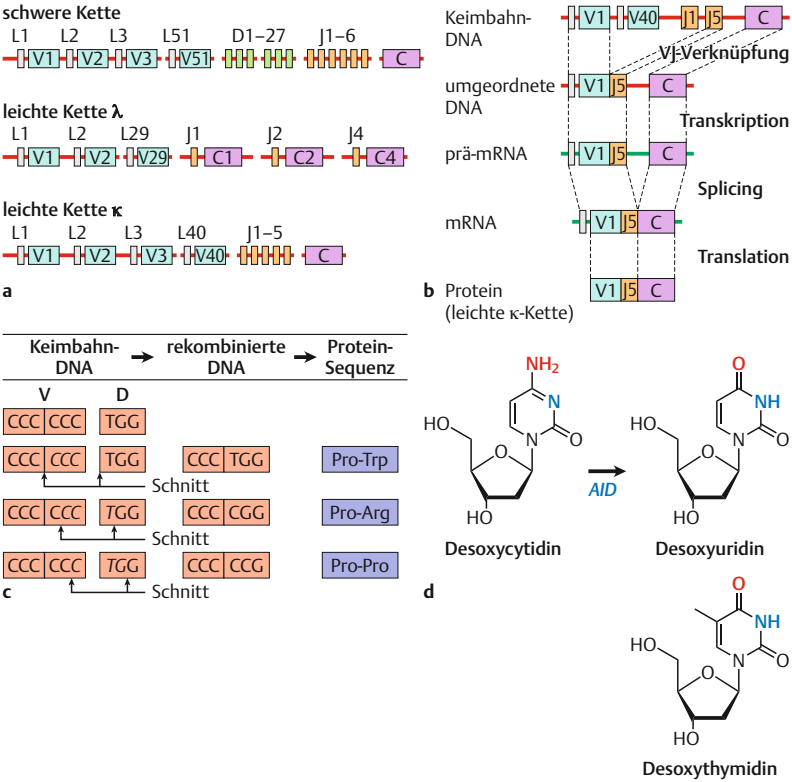


Abb. 24.**7 Faktoren, die zur Vielfalt der Immunglobuline beitragen. a** Im Keimbahngenom hat man für die variablen Bereiche der schweren Ketten 51 V-Gensegmente, 27 D-Gensegmente und 6 J-Gensegmente identifiziert. Für leichte λ-Ketten wurden 29 V-Segmente und 5 J-Segmente, für κ-Kletten 40 V- und 4 J-Segmente identifiziert. Den V-Segmenten ist jeweils eine Leadersequenz (L) vorgelagert. **b** Somatische Rekombination. Für die Synthese eines κ-Kettengens werden jeweils ein V- mit einem J- und einem C-Segment rekombiniert (VJ-C-Rekombination). Bei Schwerkettengenen (VDJ-C-Rekombination) werden zunächst V-, D- und J-Segmente rekombiniert, bevor klassenabhängig mehrere C-Segmente hinzugefügt werden. **c** Junctional Diversity. **d** Umwandlung von Desoxycytidin in Desoxyuridin. Einzelheiten s. Text.

Somatische Rekombination. Die **funktionellen Antikörpergene** werden erst im Laufe der B-Zell-Differenzierung durch somatische Rekombination zusammengebaut, indem zufällig und antigenunabhängig bestimmte Segmente ausgewählt werden (Abb. 24.**7b**). Im Gegensatz zum alternativen Splicing (mRNA-Ebene) läuft die somatische Rekombination auf genomischer Ebene (**Zusammensetzen von DNA-Segmenten**) ab und darf nicht mit dem alternativen Splicing (Zusammensetzen von mRNA-Fragmenten) verwechselt werden. Bei der somatischen Rekombination kommt es zum Abbau von genetischem Material, sodass jede reife B-Zelle über ein einzigartiges Genom verfügt. Beim Zerschneiden bzw. Zusammenfügen der DNA können Ungenauigkeiten auftreten, die eine Verbindungsvielfalt (**Junctional Diversity**) hervorrufen (Abb. 24.**7c**).

Mehrere Prozesse können zur Verbindungsvielfalt beitragen:

- Die Basensequenz des rekombinierten Gens wird beim Zusammensetzen der DNA-Segmente verändert (Abb. 24.**7c**). Das Ergebnis sind **Punktmutationen** (Aminosäureaustausch) oder Veränderungen des **Leserahmens**, die v. a. bei der Umordnung der T-Zell-Rezeptor-Gene auftreten.
- Der Einbau zusätzlicher Oligonukleotide (P- und N-Nukleotide) verändert ebenfalls die Sequenz des rekombinierten Gens.
  - **P-Nukleotide** sind kurze palindromische Sequenzen, die bei der somatischen Rekombination im Kern reifender B-Zellen entstehen.
  - **N-Nukleotide** sind nicht kodierte Oligonukleotide, die durch die terminale **Desoxyribonukleotidtransferase** (**TdT**) nach der Spaltung des DNA-Stranges an die zu rekombinierenden DNA-Fragmente angehängt werden.

Somatische Hypermutation. Die Hypermutation läuft in reiferen B-Zellen ab, die ihr Genom bereits komplett umgelagert haben. Bei der Proliferation dieser Zellen werden in den variablen Abschnitten der Leicht- bzw. Schwerkettengene Mutationen eingeführt, sodass die Tochterzellen strukturell veränderte B-Zell-Rezeptoren exprimieren. Zellen, die bestimmte Antigene mit höherer Affinität binden als die Ursprungszelle, werden bevorzugt zur Proliferation angeregt, sodass sie positiv selektioniert werden (**Affinitätsreifung**). Die somatische Hypermutation ist ein **antigenabhängiger Selektionsprozess**, dessen Mechanismus vielfältig ist. So wird z. B. in diesem Entwicklungsstadium die **„Activation induced Deaminase" (AID)** stark exprimiert, die Desoxycytidin (dC) zu Desoxyuridin (dU) desaminiert (Abb. 24.**7d**). In der Replikation wird dU als dT gelesen, was zu einer C-zu-T-Mutation führt.

Klassenwechsel (Isotype Switching)

Die Gene der variablen Regionen von L- und H-Ketten werden während der frühen B-Zell-Entwicklung im Knochenmark festgelegt und verändern sich mit Ausnahme der somatischen Hypermutation im Leben der B-Zelle nicht mehr. Im Gegensatz dazu wechseln die Gene der C-Regionen, die im Verlauf der Immun-

antwort von den Nachkommenszellen einer selektierten B-Zelle exprimiert werden. Jede B-Zelle beginnt mit der Expression von IgM (μ-Kette) bzw. IgD (δ-Kette). Später wird dieselbe rekombinierte V-Region mit γ-, α- bzw. ε-Kettengenen rekombiniert, sodass die Zelle IgG, IgA bzw. IgE exprimiert. Diese Umschaltung in der Immunglobulin-Synthese wird als **Klassenwechsel** (Isotype Switching) bezeichnet und durch regulatorische T-Zellen gesteuert. Häufig erfolgt die Umschaltung von IgM auf verschiedene IgG-Isoformen (Abb. 24.**8a**). Prinzipiell gibt es 2 unterschiedliche Mechanismen für einen Klassenwechsel (Abb. 24.**8b**):

IgM-zu-IgD-Switch. Dieser Klassenwechsel basiert auf **alternativer Transkriptionstermination** und **alternativem Splicing** der gebildeten prä-mRNA. Nach der VDJ-Rekombination produziert eine B-Zelle 2 unterschiedliche prä-mRNAs, die beide die Sequenzen der rekombinierten VDJ-Gene und damit die Informationen für den variablen Teil der schweren Kette enthalten. Das erste Transkript endet am ersten Polyadenylierungssignal (pA1) und ergibt nach Splicing und Translation

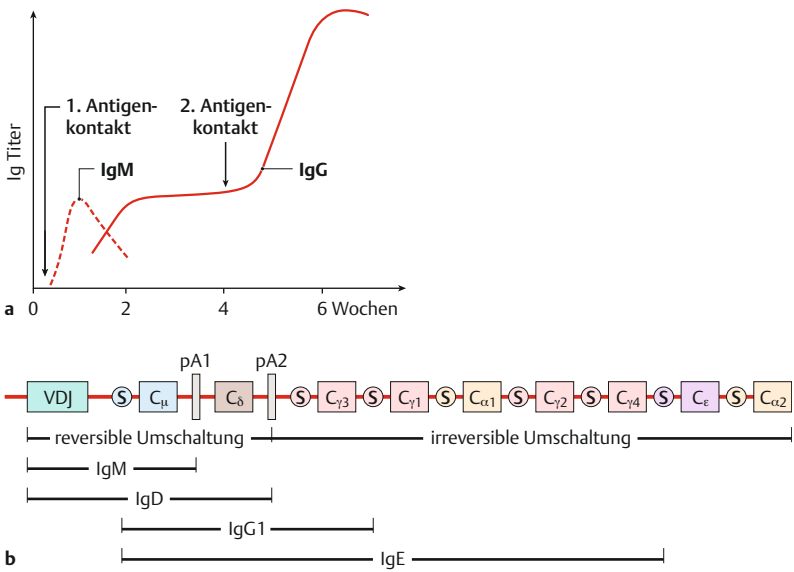


Abb. 24.**8 Klassenwechsel der Antikörpersynthese. a** Im Rahmen der humoralen Immunantwort löst ein primärer Antigenkontakt die Synthese von IgM aus. Nach wenigen Tagen sinkt die IgM-Synthese und wird durch die Produktion von IgG abgelöst, das die gleiche Antigenspezifität aufweist wie das initial synthetisierte IgM. Bei einem zweiten Antigen-Kontakt mit dem gleichen Antigen steigt die IgG-Synthese ohne erneute IgM-Bildung stark an. Dieser Effekt wird als „Boostern" bezeichnet und spielt bei der aktiven Immunisierung eine wichtige Rolle (s. Kap. 24.3.4). **b** Struktur des humanen Genclusters, das für die konstanten Domänen der schweren Ketten codiert. Einzelheiten s. Text.

eine vollständige µ-Kette. Wird bei der Transkription jedoch pA1 als Terminationssignal überlesen, stoppt die Transkription am zweiten Polyadenylierungssignal (pA2), das sich downstream des letzten δ-Kettenexons befindet. Dabei entsteht ein langes Transkript, das sowohl die Sequenzen der rekombinierten VDJ-Gene (variabler Anteil) als auch die Informationen für den konstanten Teil von µ- und δ-Kette enthält. Durch alternatives Splicing und Translation entstehen wahlweise IgD- und/oder IgM-Moleküle (Abb. 24.**8b**). Bei diesem Klassenwechsel wird das individuelle B-Zellgenom nicht verändert. Deshalb können unreife B-Lymphozyten nach der VDJ-Umlagerung IgM und IgD coexprimieren. Der Klassenwechsel ist quasi **reversibel**.

IgM-zu-IgG-Switch. Der zweite Mechanismus des Klassenwechsels beinhaltet eine **irreversible** Veränderung des individuellen B-Zellgenoms durch somatische Rekombination. Dieser Prozess ähnelt der VDJ-Rekombination, verändert aber nicht die Antigenspezifität der schweren Kette. Durch Aneinanderlagerung zweier Schaltsequenzen (S) kommt es zu einer Schleifenbildung (**genomischer Loopout**) und anschließend zur Rekombination der DNA in den Schaltsequenzen. Nach der Rekombination wird die DNA-Schleife abgebaut, sodass die B-Zelle weder IgM- noch IgD-Gene mehr besitzt. Allerdings kann die Zelle durch erneuten Klassenwechsel von IgG- auf IgE-Synthese umschalten, da die ε-Gene beim IgM-zu-IgG-Switch nicht verändert wurden. Eine IgE-produzierende B-Zelle kann sich aber auch direkt aus einer IgM-produzierenden Zelle entwickeln, ohne zwischenzeitlich IgG zu synthetisieren (Abb. 24.**8b**).

24.3.4 B-Zell-Rezeptoren

Transkription und Struktur der B-Zell-Rezeptoren

B-Zell-Rezeptoren sind membrangebundene Immunglobuline, die mit einer **Transmembrandomäne** (MC) von ca. 25 Aminosäuren in der Plasmamembran der B-Zelle verankert sind. Bei der sezernierten Form der Immunglobuline wird diese Domäne durch eine **Sekretionsdomäne** (SC) ersetzt (Abb. 24.**9a**). SC- und MC-Segmente sind im Genom durch ein Polyadenylierungssignal (pAs) voneinander getrennt (Abb. 24.**9a**). Wird das rekombinierte Immunglobulin-Gen transkribiert und endet die Transkription bei pAs, wird die Information für die Transmembrandomäne nicht in die prä-mRNA aufgenommen, was zur Synthese von sezernierten Immunglobulinen führt. Wird die pAs-Sequenz bei der Transkription als Terminationssignal überlesen, verläuft die Transkription bis zum nächsten Polyadenylierungssignal (pAm). Dadurch entsteht ein langes Transkript, das sowohl die Information für die Sekretionsdomäne als auch für die Transmembrandomäne enthält. Werden durch alternatives Splicing die Sequenzen herausgeschnitten, die für die Sekretionsdomäne codieren, entsteht eine mRNA, die für membranständige Antikörper codiert.

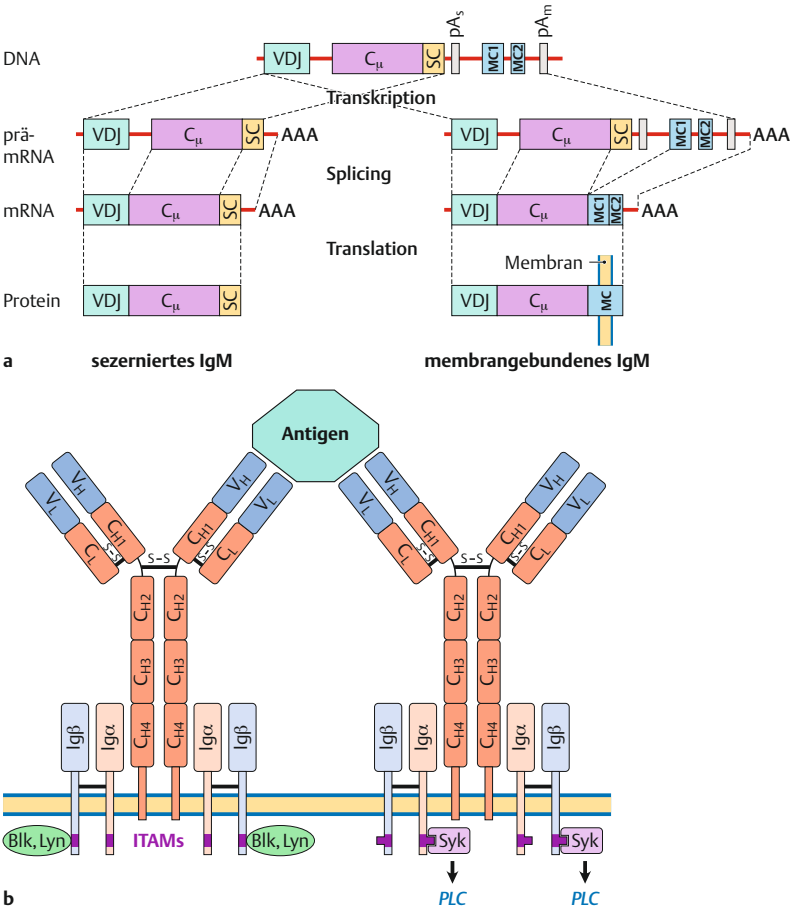


Abb. 24.**9 B-Zell-Rezeptoren. a** Antikörper können als freie Immunglobuline sezerniert oder in membrangebundener Form (B-Zell-Rezeptor) exprimiert werden. Durch alternative Transkriptionstermination und alternatives Splicing entstehen mRNAs, die entweder für membrangebundene oder sezernierte Antikörper codieren. Da diese Prozesse nicht mit einer Vernichtung von genetischem Material einhergehen, sind sie prinzipiell reversibel. Sezernierte und membranständige Antikörper werden also coexprimiert. **b** Stabilisierung des B-Zell-Rezeptors und Aktivierung von B-Zellen durch Rezeptorclusterung. Einzelheiten s. Text.

Initialreaktion der humoralen Immunantwort

B-Zell-Rezeptoren können allen Immunglobulinklassen angehören. Die Initialreaktion der humoralen Immunantwort ist die Synthese von **membrangebundenem IgM**. Nach Kontakt mit einem passenden Antigen differenzieren sich einige B-Zellen zu Plasmazellen und im Laufe dieser Differenzierung schalten die Zellen fast vollständig auf die Synthese von sekretorischem IgM um. Andere Zellen vollziehen zuerst einen IgM-zu-IgG-Switch und exprimieren auf ihrer Oberfläche membrangebundenes IgG. Erst danach leiten sie die Differenzierung zur Plasmazelle ein und schalten auf die Synthese von sekretorischem IgG um.

Aktive Immunisierung (Schutzimpfung): Bei dieser Immunisierung werden dem Organismus attenuierte (nicht virulente) Pathogene zugeführt, die zur Bildung von Antikörpern und Gedächtniszellen führen. Diese Immunisierungsart gewährleistet einen **lang anhaltenden Infektionsschutz**, hat aber auch Nachteile:

- **Impfkomplikationen** bei unvollständig inaktivierten Pathogenen.
- **kein sicherer Infektionsschutz** bei Infektionskrankheiten, die
  - durch Pathogene verursacht werden, die sich schnell entwickeln oder
  - eine große strukturelle Vielfalt (verschiedene Stämme) aufweisen. Hier lassen sich zwar Impfstoffe herstellen, die gegen bestimmte Stämme gerichtet sind, andere Stämme werden davon jedoch häufig nicht beeinflusst.

Passive Immunisierung (Heilimpfung): Patienten erhalten spezifische Antikörper, die andere Säugetiere gegen einen bestimmten Erreger synthetisiert haben (**heterologe Antikörper**). Diese Immunisierungsmethode gewährleistet einen sofortigen Infektionsschutz. Nachteile sind:

- begrenzte Dauer des Schutzes, da die tierischen Antikörper meist schnell abgebaut werden.
- Gefahr einer allergischen Reaktion auf das tierische Immunglobulin.

Tierische Immunglobuline (z. B. vom Pferd) lösen als körperfremde Proteine beim Menschen eine Immunreaktion aus, die meist milde verläuft. Erfolgt bei einer anderen Infektion eine zweite Antikörpergabe des gleichen Tieres (also Pferd), erkennen Gedächniszellen die applizierten Antikörper. Dadurch kann eine überschießende Immunreaktion ausgelöst werden.

DNA-Immunisierung: DNA-Konstrukte, die für ein Pathogenprotein codieren, werden intramuskulär injiziert. Muskelzellen synthetisieren das körperfremde Protein und der Organismus entwickelt Antikörper dagegen. Bei einer anschließenden Infektion mit dem Pathogen sind Gedächtniszellen vorhanden, und die Immunreaktion kann sofort eingeleitet werden. Die Hauptvorteile dieser Immunisierung sind die einfache Herstellung des Impfstoffs, seine fehlende Infektiosität und seine Stabilität. Probleme des Verfahrens sind

- die geringe Effizienz der zellulären Aufnahme der Genkonstrukte,

- die Möglichkeit der malignen Entartung von Zellen, wenn die applizierten Genkonstrukte an sensiblen Stellen des Wirtszellgenoms integriert werden. ■

B-Zell-Rezeptor-abhängige Signalwandlung

Der zytoplasmatische Anteil von B-Zell-Rezeptoren (3 – 4 Aminosäuren) reicht für eine effektive Signalwandlung nach Antigenbindung nicht aus. Deshalb liegen B-Zell-Rezeptoren meist als Komplex mit anderen Membranproteinen (**Igα, Igβ**) vor, die zum einen den Rezeptor in der Membran stabilisieren, zum anderen die intrazelluläre Signalwandlung initiieren (Abb. 24.**9b**). Wird die Synthese von Igα und Igβ blockiert, werden zwar B-Zell-Rezeptoren exprimiert, können aber nicht stabil in die Zellmembran integriert werden. Die extrazellulären Domänen der beiden Proteine interagieren mit den schweren Ketten des B-Zell-Rezeptors und stabilisieren dessen Membranbindung. Die intrazellulären Domänen enthalten spezifische Aminosäuresequenzen, die als **Immunrezeptor-Tyrosin-Aktivierungsmotive** (**ITAM**, Immunoreceptor Tyrosin based Activation Motif) bezeichnet werden und gute Substrate für **B-Zell-Rezeptor-assoziierte Proteinkinasen** (Blk, Fyn, Lyn) darstellen (Abb. 24.**9b**).

Nach Antigenkontakt wird die intrazelluläre Signalkaskade erst ausgelöst, nachdem eine **Clusterung** mehrerer B-Zell-Rezeptorkomplexe (Abb. 24.**9b**) erfolgte. Dabei werden zunächst Tyrosinreste in den ITAMs durch Blk-, Fyn- oder Lyn-Kinasen phosphoryliert. Syk-Kinasen binden an die phosphorylierten ITAMs, werden dadurch aktiviert und phosphorylieren danach verschiedene intrazelluläre Proteine, u. a. die Phospholipase C. Der weitere Ablauf der antigeninduzierten Signaltransduktion ist äußerst heterogen und beinhaltet die Aktivierung kleiner G-Proteine (**Ras, Raf**) sowie das Freisetzen verschiedener intrazellulärer sekundärer Botensysteme (**DAG, IP_3, Ca^{2+}**). Letztlich kommt es nach der Rezeptorclusterbildung zu einer Veränderung des B-Zell-Stoffwechsels und zur Aktivierung bzw. Inaktivierung von Transkriptionsfaktoren, die eine Veränderung des Genexpressionsmusters verursachen. Antigene, die keine Clusterung auslösen, führen prinzipiell nicht zur Zellaktivierung, können diese sogar verhindern.

24.3.5 T-Zell-Rezeptoren

T-Zell-Rezeptoren sind die funktionellen Äquivalente der Immunglobuline bzw. der B-Zell-Rezeptoren im zellulären Ast des adaptiven Immunsystems. Sie weisen eine Reihe von strukturellen und funktionellen Ähnlichkeiten mit den Antikörpern auf, zeigen aber auch deutliche Unterschiede (Tab. 24.**6**).

Funktionelle T-Zell-Rezeptor-Gene kommen im Keimbahngenom nicht vor. Sie werden, ähnlich wie die Immunglobulin-Gene, während der Individualentwicklung durch **somatische Rekombination** zusammengebaut. Dabei ist die Gesamtzahl der Gensegmente, die für die variablen Anteile von B- und T-Zell-Rezeptoren codieren, vergleichbar (Tab. 24.**6**). Weiterhin tragen verschiedene Prozesse (z. B.

Tab. 24.**6 Vergleich von B- und T-Zell-Rezeptoren***

Strukturelement	B-Zell-Rezeptoren	T-Zell-Rezeptoren
Gesamtstruktur	Tetramer (2 L- und 2 H-Ketten)	Dimer (z. B. α- und β-Ketten)
Klasseneinteilung	5 Klassen (M, G, D, A, E)	2 Klassen (αβ-, γδ-Rezeptor)
Membranbindung	fakultativ	obligat
Antigenbindung	freie komplexe Antigene	MHC-präsentierte Antigene
Bindungsvielfalt	bi-, tetra- oder multivalent	monovalent
Hypermutation	stark	gering
V-Segmente*	120 (51 H-Ketten, 69 L-Ketten)	122 (70 α-Ketten, 52 β-Ketten)
J-Segmente*	15 (6 H-Ketten, 9 L-Ketten)	74 (60 α-Ketten, 13 β-Ketten)
D-Segmente*	27 (nur H-Kette)	2 (nur α-Kette)
geschätzte Verknüpfungsvielfalt	10^{13}	10^{13}
geschätzte Gesamtvielfalt	10^{16}	10^{16}

* Die Angaben für die Anzahl der verschiedenen funktionsfähigen Gensegmente unterliegen aufgrund von Polymorphismen interindividuellen Schwankungen.

Rastermutationen bei VD-Rekombination, Einfügen von P- und N-Nukleotiden) in unterschiedlichem Maße zur rekombinatorischen Vielfalt von B- und T-Zell-Rezeptoren bei. Eine somatische Hypermutation kommt bei der T-Zell-Reifung kaum vor. Die geschätzte Verknüpfungsvielfalt und das Rezeptorrepertoire (Gesamtvielfalt) für B- und T-Zell-Rezeptoren sind nahezu identisch.

Struktur der T-Zell-Rezeptoren

Wie die F_{ab}-Fragmente der Antikörper (Abb. 24.**6a**) stellt der T-Zell-Rezeptor ein Heterodimer dar, bei dem die beiden Ketten durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft sind. Mehr als 95 % der peripheren Lymphozyten tragen den **αβ-Rezeptor**, der aus einer α- und einer β-Kette (Abb. 24.**10a**) besteht, wobei jede Kette mit einer Transmembrandomäne in der Membran verankert ist. T-Zell-Rezeptoren werden durch andere Oberflächenproteine (**CD3**) in der Membran stabilisiert. CD3 besteht aus mehreren Polypeptidketten, deren zytoplasmatischer Anteil für die intrazelluläre Signalwandlung bedeutsam ist.

Bindet ein MHC-präsentiertes Antigenpeptid an einen αβ-T-Zell-Rezeptor werden von den T-Zellen 2 alternative Corezeptoren (CD4, CD8) rekrutiert, die ebenfalls an der intrazellulären Signaltransduktion beteiligt sind. **CD4** ist ein monomeres Membranprotein, das aus 4 immunglobulinartigen Domänen (D1 – D4)

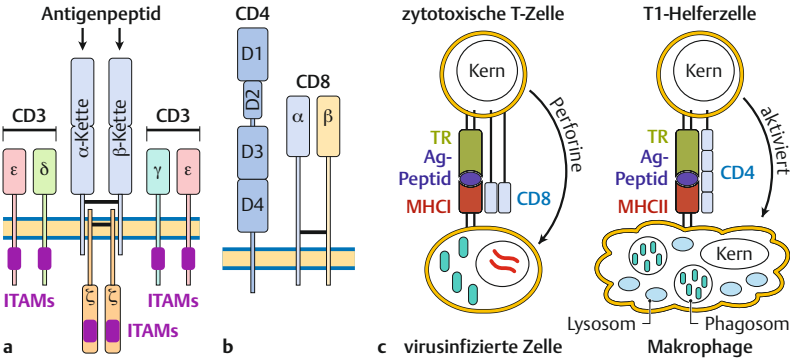


Abb. 24.**10 Struktur und Funktionen von T-Zell-Rezeptoren. a** Sowohl die α- als auch die β-Kette des T-Zell-Rezeptors bestehen aus einer konstanten und einer variablen Domäne, wobei die variable Domäne für die Bindung des Antigen-MHC-Komplexes verantwortlich ist. Beide Ketten interagieren mit der intrazellulären ζ-Domäne. Sowohl die ζ-Domäne als auch die intrazellulären Abschnitte von CD3 tragen ITAM-Sequenzen (rot), die für die Signalwandlung nach Antigenkontakt bedeutsam sind. **b** CD8 und CD4 sind alternative Corezeptoren der Antigenerkennung. **c** Stabilisierung der Antigenbindung. An der Bildung des CD4-MHC-II-Komplexes sind die CD4-Domänen D1 und D2 beteiligt. An den MHC-Proteinen erfolgt die Corezeptorbindung an membrannahen Oberflächenbereichen.

und einer Transmembrandomäne besteht (Abb. 24.**10b**). Präsentiert z. B. eine professionell antigenpräsentierende Zelle ein Antigen über ein **MHC-II-Protein** einer T-Helferzelle, unterstützt CD4 die T-Zell-Rezeptor-abhängige Antigenerkennung und aktiviert die T-Helferzelle als Corezeptor (Abb. 24.**10c**). Im Gegensatz dazu wirkt **CD8** als Heterodimer, wobei sowohl die α- als auch die β-Kette mit einer Transmembrandomäne in der T-Zell-Membran verankert ist. Handelt es sich beim erkannten Antigenbruchstück um ein Peptid, das über ein **MHC-I-Protein** präsentiert wird, fungiert CD8 als Corezeptor (Abb. 24.**10c**).

T-Zell-Rezeptor-Gene

Auch die T-Zell-Rezeptorregion des Keimbahngenoms ist **hochgradig segmentiert** und **polygen**. Für die α-Kette gibt es ca. 80 verschiedene V-Segmente, die mit 60 J-Segmenten und einem C_α-Segment rekombiniert werden können. Das β-Kettengencluster enthält ca. 50 V-, 13 J- und 2 D-Segmente. Zusätzlich existieren 2 C_β-Gensegmente. Wie bei den Antikörpern werden in der frühen T-Zell-Entwicklung verschiedene T-Zell-Rezeptor-Gensegmente zufällig und antigenunabhängig zu einem funktionellen T-Zell-Rezeptor-Gen zusammengebaut.

Auch bei der Raumstruktur des T-Zell-Rezeptors gibt es in den variablen Regionen von α- und β-Ketten hypervariable Bereiche (komplementaritätsbestimmende Regionen, **CDRs**). Das Zentrum der Antigenbindungsstelle wird von den CDR3-Regionen der beiden Ketten gebildet, an deren Codierung vor allem die D-

und J-Segmente beteiligt sind. Die Strukturvielfalt geht in erster Linie auf die rekombinatorische Vielfalt (Junctional Diversity) zurück, die in den CDR3-Regionen besonders hoch ist. Wie bei den Antikörpern werden die peripheren Bereiche der Antigenbindungsstelle von CDR1 und CDR2 gebildet.

Ähnlich wie bei der somatischen Rekombination der Antikörpergene kommt es bei der Umlagerung der T-Zell-Rezeptor-Gensegmente häufig zu **unproduktiven Umlagerungen**. T-Zellen mit unproduktiven Umlagerungen exprimieren keinen funktionellen T-Zell-Rezeptor, werden aussortiert und sterben ab. Ein Teil dieser Zellen überlebt jedoch durch weitere somatische Rekombinationen, solange noch rekombinierbare Keimbahngensegmente zur Verfügung stehen.

T-Zell-Rezeptor-abhängige Signalwandlung

Eine Stimulierung von B-Zellen durch spezifische Antigene läuft nur nach einer antigenabhängigen Clusterung von B-Zell-Rezeptoren auf der B-Zell-Oberfläche ab (Kap. 24.3.4, S. 695). Ähnliche Mechanismen gelten auch für die T-Zell-Rezeptor-abhängige Signalwandlung. Man hat errechnet, dass etwa 100 spezifische MHC-Antigenpeptid-Komplexe gleichzeitig an eine T-Zelle gebunden werden müssen, um diese zu aktivieren. Bei Abwesenheit der Corezeptoren (CD8, CD4) steigt diese Zahl um das 100-fache an.

Durch die Aggregation mehrerer MHC-Peptid-T-Zell-Rezeptorkomplexe in einer umschriebenen Region der T-Zell-Membran kommt es intrazellulär zu einer Konzentrierung der rezeptorassoziierten Proteinkinasen und ITAMs (Phosphorylierungssubstrate) in den zytosolischen Abschnitten des CD3 und der Corezeptoren (CD4, CD8). Durch diese Konzentrationserhöhung laufen die initialen Phosphorylierungsreaktionen besser ab. Nach der **Rezeptorclusterung** phosphorylieren die Proteinkinasen **Lck** und **Fyn** die ITAMs der CD3ζ-Domäne (Abb. 24.**10a**). An diese Bereiche bindet die Proteinkinase **ZAP-70**, die funktionell der Syk-Kinase bei der B-Zell-Aktivierung entspricht (Abb. 24.**9b**). ZAP-70 wird durch Lck und Fyn phosphoryliert und damit aktiviert. Aktiviertes ZAP-70 phosphoryliert intrazelluläre Signalmoleküle, u. a. **Ras** und die **Phospholipase C**, die ähnliche Signalmechanismen wie bei der B-Zell-Aktivierung induzieren. Es kommt zu einer Aktivierung verschiedener **Transkriptionsfaktoren** (NF-κB, AP1, NFAT), was die Gen-Expression für Proliferations- und Differenzierungsprozesse einleitet.

24.3.6 Antigenpräsentation

Zwischen humoralem und zellulärem Ast des adaptiven Immunsystems gibt es einen bedeutsamen Unterschied bei der Antigenerkennung:

- Antikörper und B-Zell-Rezeptoren erkennen **komplexe** Antigene.
- T-Zell-Rezeptoren binden ausschließlich **kleine Antigenpeptide**, wenn diese im Komplex mit körpereigenen **MHC-Proteinen** auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen angeboten werden.

Deshalb müssen komplexe Antigene wie Bakterien, Viren oder Parasiten zunächst intrazellulär aufgearbeitet werden, bevor sie als Antigenbruchstücke in Form von MHC-Komplexen (MHC: Major Histocompatibility Complex) auf der Zelloberfläche sichtbar werden (Antigenpräsentation). Es werden prinzipiell 2 Mechanismen der Antigenpräsentation unterschieden:

MHC-I-Präsentation. Pathogene, die sich überwiegend im **Zytosol** von Wirtszellen (z. B. Viren) vermehren, werden durch das Proteasom im Zytosol zu Antigenpeptiden abgebaut. Diese werden ins Endoplasmatische Retikulum transportiert, an zelleigene **MHC-I-Moleküle** gebunden und in Form von Membranvesikeln zur Zellmembran verlagert, wo sie in die Plasmamembran integriert von extrazellulär zugänglich sind. **MHC-I**-präsentierte Antigene werden durch die T-Zell-Rezeptoren von **CD8-positiven T-Zellen** gebunden. Dabei kommt es sowohl in den T-Zellen als auch in den infizierten Körperzellen zur Induktion von intrazellulären Signalkaskaden, die letztlich zum Tod der infizierten Wirtszelle und zum Absterben der Pathogene führen. Diese Vorgänge laufen in allen kernhaltigen Körperzellen ab und repräsentieren einen Mechanismus bei der Bekämpfung **viraler Infektionen.**

MHC-II-Präsentation. Pathogene, die sich überwiegend **extrazellulär** vermehren, sowie Schadstoffe, die in gelöster Form in der extrazellulären Flüssigkeit bzw. im Blutplasma vorkommen, werden durch **rezeptorvermittelte Endozytose** von professionell antigenpräsentierenden Zellen internalisiert. In intrazellulären Vesikeln werden die Pathogenproteine hydrolysiert und die Spaltpeptide an **MHC-II-Proteine** gebunden. Nach der Verschmelzung der Vesikel mit der Plasmamembran können die MHC-II-präsentierten Spaltpeptide von T-Zell-Rezeptoren erkannt werden. Infolge der Bindung einer **CD4-positiven T-Zelle** werden in den Phagozyten Mechanismen aktiviert, die die Vermehrung internalisierter Pathogene blockieren und deren Abbau beschleunigen.

Struktur der MHC-Proteine

MHC-I- und MHC-II-Proteine sind glykosylierte Oberflächenproteine, die eine ähnliche Gesamtstruktur aufweisen.

MHC-I-Moleküle. Sie bestehen aus 2 Polypeptidketten. Die **α-Kette** ist mit einer Transmembrandomäne in der Plasmamembran verankert, wobei sich ihr extrazellulärer Anteil in 3 Domänen faltet (Abb. 24.**11a**). Die **β-Kette** wird durch β2-Mikroglobulin gebildet, das nicht kovalent mit der α-Kette assoziiert ist, selbst aber keine Transmembrandomäne besitzt. Die α1- und α2-Domänen bilden die **Peptidbindungsfurche**, in der das Antigenpeptid bei der Antigenpräsentation gebunden wird. Die Antigenbindungsfurche wird durch jene Proteinsequenzen gebildet, die von den hoch polymorphen Bereichen der MHC-I-Gene codiert wer-

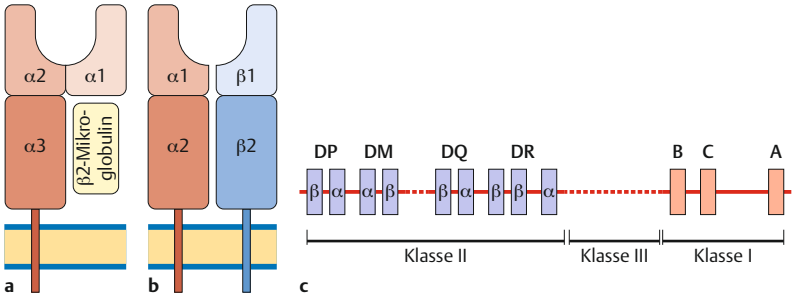


Abb. 24.**11 Antigenpräsentierende MHC-Oberflächenproteine.** Schmematische Struktur von: **a** MHC-I-Proteinen. **b** MHC-II-Proteinen. **c** Genomische Organisation des humanen MHC (Einzelheiten s. Text).

den. Dadurch erklären sich die unterschiedlichen Peptidbindungsaffinitäten verschiedener MHC-I-Proteine.

MHC-II-Proteine. Sie bestehen ebenfalls aus 2 Polypeptidketten (**α-** und **β-Kette**), die beide mit einer Transmembrandomäne in der Plasmamembran integriert sind (Abb. 24.**11b**). Der extrazelluläre Anteil beider Polypeptidketten faltet sich jeweils in 2 Domänen (α1, α2, β1, β2), wobei nur die α1- und die β1-Domänen an der Bildung der Peptidbindungsfurche beteiligt sind. Bei den MHC-II-Proteinen sind vor allem die hochpolymorphen Bereiche der β1-Domäne für die Strukturvielfalt und damit für die unterschiedliche Peptidbindungsspezifität verantwortlich.

MHC-Gencluster. Der MHC (Major Histocompatibility Complex) ist ein Gencluster, der sich über eine Länge von ca. 4 Mill. Basenpaaren auf dem menschlichen Chromosom 6 erstreckt und ca. 100 verschiedene Gene enthält. Er wird auch als **HLA**-Komplex (Human Leukocyte Antigen) bezeichnet und kann in 3 verschiedene Genklassen (MHC-I, MHC-II, MHC-III) eingeteilt werden. MHC-I- und MHC-II-Gene sind von besonderer Bedeutung für die Antigenpräsentation. Der MHC-III-Subkomplex enthält Gene, die z. B. für Komplementfaktoren (C4, C2, Faktor B), für immunregulatorische Zytokine, für Tumornekrosefaktor α und β sowie für andere immunrelevante Proteine codieren.

Da MHC-I- und MHC-II-Proteine bei der Antigenpräsentation viele unterschiedliche Spaltpeptide binden, muss ihre Struktur ähnlich wie die der B- und T-Zell-Rezeptoren **hoch variabel** sein. Diese strukturelle Vielfalt wird jedoch durch andere Faktoren gewährleistet als das bei B-und T-Zell-Rezeptoren der Fall ist. Genomische Rekombination und damit die kombinatorische Vielfalt spielen hier keine Rolle.

Polygenität. Der MHC ist polygen: Beim Menschen codieren 3 unterschiedliche Gene für die α-Ketten der MHC-I-Proteine, die man als HLA-A, HLA-B und HLA-C bezeichnet (Abb. 24.**11c**). Es gibt auch 3 Paare von α- und β-Kettengenen, die für verschiedene antigenpräsentierende MHC-II-Proteine (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) codieren. Da der HLA-DR-Komplex 2 verschiedene β-Kettengene enthält, können aus den 3 Gensätzen 4 verschiedene Typen von MHC-II-Proteinen hervorgehen. Das HLA-DM-Protein präsentiert keine Antigenpeptide, sondern fungiert als Immunregulator.

Polymorphismus. Der MHC ist hochgradig polymorph: Für einige MHC-I-Gene wurden an einem Genlocus mehr als 100 verschiedene Allelvarianten identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum in einem MHC-Genlocus auf beiden Chromosomen das gleiche Allel aufweist, ist sehr gering, d. h. die meisten Menschen sind im MHC-Komplex heterozygot. Die Ursachen für den hochgradigen Polymorphismus der MHC-Gene sind noch nicht vollständig geklärt.

Codominante Expression. MHC-Allele werden codominant exprimiert, d. h. jeder Genlocus codiert für 2 exprimierte MHC-Proteine. Bei der Fortpflanzung können bei einem Nachkommen demnach 4 mögliche Allelkombinationen (2 Allele vom Vater, 2 Allele von der Mutter) auftreten. Deshalb unterscheiden sich auch Geschwister häufig in ihren MHC-Allelen. Da das für jeden Genlocus zutrifft, gibt es bei verschiedenen Individuen praktisch keine MHC-Identität. Dies erschwert die Suche nach geeigneten Organspendern.

MHC-I-Präsentation

MHC-I-Proteine werden auf fast **allen Körperzellen** in unterschiedlicher Menge nachgewiesen:

- hohe Expression in Immunzellen (B-Zellen, neutrophile Granulozyten, T-Zellen, Makrophagen etc.)
- geringe Expression in Hepatozyten und Zellen des ZNS
- keine Expression in kernlosen Erythrozyten. Damit entziehen sich Pathogene, die sich bevorzugt in Erythrozyten vermehren (z. B. Plasmodium falciparum), in bestimmten Entwicklungsstadien der Entdeckung durch das Immunsystem.

Fast alle Proteine, die eine MHC-I-exprimierende Zelle im Laufe ihres Lebens synthetisiert, werden durch das Proteasom abgebaut. Dabei ist es unbedeutend, ob das Protein körpereigen oder körperfremd (z. B. Virusprotein) ist. Die Spaltpeptide werden mithilfe des **TAP-Transporters** (**T**ransporter associated with **A**ntigen **P**rocessing) aus dem Zytosol ins Lumen des Endoplasmatischen Retikulums transportiert (Abb. 24.**12a**). Dieser Transport ist ATP-abhängig. Für die Präsentation der Spaltpeptide müssen zunächst MHC-I-Moleküle synthetisiert und in der Membran des **Endoplasmatischen Retikulums** verankert werden. Dazu wird zu-

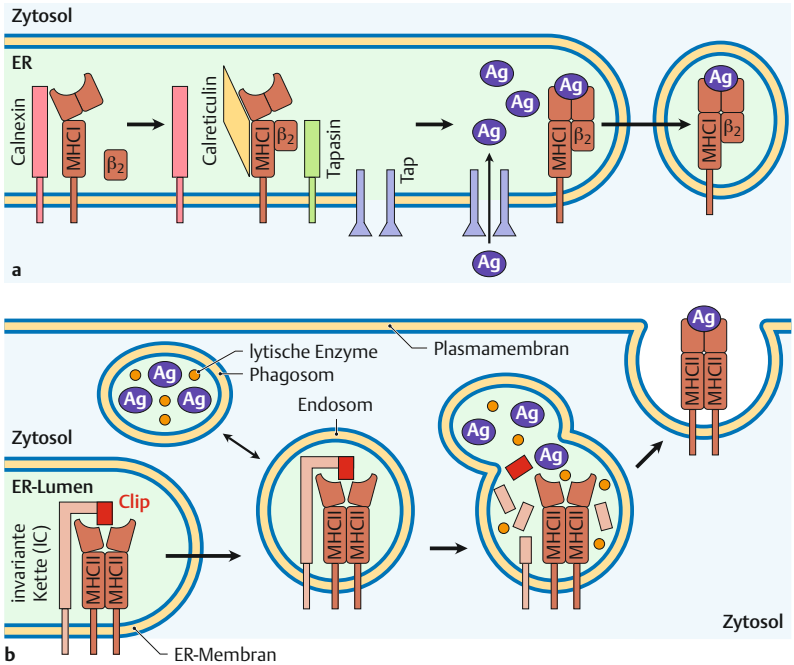


Abb. 24.**12 Mechanismus der Antigenpräsentation. a** Durch MHC-I-Proteine. **b** Durch MHC-II-Proteine. Einzelheiten s. Text.

nächst die α-Kette des MHC-I-Proteins gebildet und in partiell gefalteter Form in die ER-Membran eingebaut. Hier wird sie durch **Calnexin** stabilisiert. Nach Bindung des β2-Mikroglobulins zerfällt der Komplex, und das MHC-I-Molekül wird mithilfe von **Calreticulin** und **Tapasin** am TAP-Transporter fixiert. In dieser Form wird der Proteinkomplex in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums festgehalten, bis ein passendes Antigenpeptid in der Antigenbindungsfurche andockt. Dadurch wird das peptidbesetzte MHC-I-Protein freigesetzt, in einem Vesikel zur Plasmamembran transportiert und nach der Verschmelzung mit der Zellmembran auf der Zelloberfläche für T-Zell-Rezeptoren zugänglich (Abb. 24.**12a**).

24

MHC-II-Präsentation

MHC-II-Proteine findet man vor allem auf der Oberfläche von **professionell antigenpräsentierenden Zellen** (B-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen). Auch das Thymusepithel ist stark MHC-II-positiv, was für die T-Zell-Selektion bedeut-

sam ist. Hepatozyten, Nierenzellen, neutrophile Granulozyten und murine T-Zellen exprimieren kaum MHC-II-Proteine. Hingegen sind aktivierte menschliche T-Zellen MHC-II-positiv. Im ZNS sind die meisten Zelltypen MHC-II-negativ. Lediglich **Mikrogliazellen**, die Makrophagenfunktionen ausüben, exprimieren MHC-II-Proteine. Primär MHC-II-negative somatische Zellen können durch Stimulation mit spezifischen Zytokinen (z. B. Interferon-γ) zur MHC-II-Produktion angeregt werden.

Extrazelluläre Pathogene gelangen bei Phagozytose durch professionell antigenpräsentierende Zellen in intrazelluläre Vesikel (Abb. 24.**12b**). Diese Phagosomen verschmelzen mit Lysosomen zu **Phagolysosomen**, in denen die Pathogenproteine durch saure Proteasen zu Peptiden abgebaut werden. Die MHC-II-Proteine sind in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums verankert. Da sie aber innerhalb des ER zunächst keine Spaltpeptide binden sollen, wird ihre Peptidbindungsfurche durch die **invariante Kette** (IC, invariant Chain) blockiert (Abb. 24.**12b**). Durch die Bindung der IC schnüren sich vom ER Vesikel ab, die den IC-MHC-II-Komplex enthalten. Diese Endosomen verschmelzen mit Phagolysosomen, die die proteolytischen Pathogenspaltpeptide enthalten. Nach der Verschmelzung wird die IC abgebaut, deren **Clip-Fragment** (Class-II-associated invariant Chain Peptide) besetzt aber weiterhin die Antigenbindungsfurche. Erst nachdem das Regulatorprotein **HLA-DM** (s. Kap. 24.3.6, S. 701; Abb. 24.**11c**) die Bindungsaffinität des MHC-II-Proteins für das Clip-Fragment herabgesetzt hat, kann Clip durch ein passendes Antigenpeptid verdrängt werden. Vesikel, die stabile MHC-II-Antigenpeptid-Komplexe tragen, werden zur Plasmamembran transportiert und verschmelzen mit dieser (Abb. 24.**12b**). Dadurch werden die MHC-II-Pathogenpeptid-Komplexe für T-Zell-Rezeptoren von **$CD4^+$-T-Zellen** zugänglich.

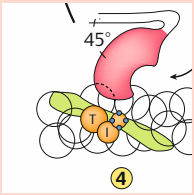
24.4 Wechselspiel von adaptiven und nicht adaptiven Immunmechanismen

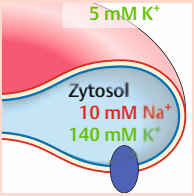
Akute Antigenbelastungen des menschlichen Organismus werden durch ein komplexes Zusammenwirken von adaptivem und nicht adaptivem Immunsystem beantwortet. Die Infektion mit Pathogenen führt bei gentechnisch veränderten Mäusen, bei denen die Entwicklung myeloischer Immunzellen (Granulozyten, Monozyten) unterdrückt ist, zur ungebremsten Vermehrung der Pathogene und zum schnellen Tod der Tiere. Bei Tieren, die keine Lymphozyten bilden können, aber mit der gleichen Pathogenmenge infiziert wurden, nimmt die Pathogenmenge im Organismus zwar langsamer zu, bewirkt letztlich aber auch den Tod der Tiere. Dies zeigt, dass nur eine **koordinierte Funktionalität beider Systeme** eine effektive Infektionsabwehr gewährleistet. Dabei dominieren die Mechanismen der nicht adaptiven Immunität anscheinend die Initialphase einer Infekt-

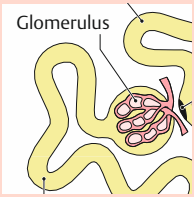
abwehr, während die adaptiven Mechanismen in den späteren Phasen die effektiveren Abwehrreaktionen bewirken und für die Feinabstimmung der Verteidigungsmechanismen unerlässlich sind.

Der Anteil der 4 immunologischen Systeme (humorales und zelluläres adaptives System, humorales und zelluläres nicht adaptives System) an einer komplexen Immunreaktion ist sehr variabel und hängt vor allem von den Aktivierungsmechanismen ab (Art der Pathogene, Autoimmunität, allergische Reaktionen). So wird z. B. die maligne Entartung von Körperzellen (Tumorimmunologie) vor allem durch zelluläre Mechanismen des adaptiven Immunsystems kontrolliert. Auch bei der Transplantationsimmunologie stehen adaptive zelluläre Mechanismen im Vordergrund. Deshalb zielen Prävention und Behandlung von Transplantatabstoßungen vor allem auf eine Suppression zellulärer Immunmechanismen ab.

Stoffwechselleistungen und Zusammenspiel der Organsysteme







Besondere Stoffwechselleistungen einiger Organsysteme 25
Energiestoffwechsel im Zusammenspiel der Organe 26

25 Besondere Stoffwechselleistungen einiger Organsysteme

25.1 Binde- und Stützgewebe

Bruno Christ

Knochen, Knorpel, Sehnen und Bänder sind unterschiedliche Formen des Binde- und Stützgewebes. Sie bestehen zum größten Teil aus einer für das Gewebe typischen **extrazellulären Matrix** und den **Zellen**, die diese synthetisieren und abgeben. Fibroblasten bilden alle molekularen Bestandteile des Binde- und Stützgewebes, Osteoblasten und Osteozyten bilden die Knochen- und Chondroblasten und Chondrozyten die Knorpelsubstanz. Die wichtigsten im Binde- und Stützgewebe vorkommenden Makromoleküle sind **Kollagene**, **Proteoglykane**, **Glycosaminoglykane**, **Elastin** und nicht kollagene **Glykoproteine**. Entsprechend dem Vorkommen in unterschiedlichsten Organen und Geweben verleiht Binde- und Stützgewebe Form, Elastizität, Zug- und Reißfestigkeit.
Zell-Matrix-Interaktionen spielen eine wichtige Rolle bei normalen Wachstums- und Differenzierungsprozessen. Pathologische Veränderungen der extrazellulären Matrix beeinflussen z. B. bindegewebsartigen Organumbau (Fibrose) oder die Metastasierung von Tumoren.

25.1.1 Zellen des Binde- und Stützgewebes

Knochen und Knorpel stellen als Stützgewebe spezialisierte Formen des Bindegewebes dar. Osteoblasten, Chondroblasten und Fibroblasten entstehen aus undifferenzierten Vorläuferzellen des Mesenchyms (mesenchymale Stammzellen). **Osteoblasten** synthetisieren die organische und anorganische Grundsubstanz des Knochens. Aus ihnen gehen die **Osteozyten** hervor, die – umgeben von der extrazellulären Matrix des Knochens – der Erhaltung des Knochens dienen. **Osteoklasten** bauen die extrazelluläre Matrix des Knochens ab, ihre Aktivität wird hormonell reguliert. Sie leiten sich über die Entwicklung in monozytäre Zellen von hämatopoietischen Stammzellen ab.

Chondroblasten synthetisieren die Knorpelsubstanz, die sie als extrazelluläre Matrix nach außen abgeben. Mit zunehmender Knorpelreifung entstehen aus ihnen die **Chondrozyten**, die ebenfalls extrazelluläre Matrix des Knorpels bilden und der Ernährung und Erhaltung des Knorpels dienen.

Fibroblasten kommen in jeder Art von Bindegewebe vor und synthetisieren alle molekularen Bestandteile der extrazellulären Matrix. Daraus entstehen Fasern, die z. B. Blutgefäßen, Hohlorganen des Verdauungstraktes und der Haut

Elastizität und Festigkeit verleihen sowie formgebend und stabilisierend am Aufbau parenchymatöser Organe beteiligt sind. **Fibrozyten** sind in Bezug auf die Synthese extrazellulärer Matrix weniger aktive oder ruhende Fibroblasten. Auch die Basallamina besteht aus extrazellulärer Matrix und wird von Endothel- und Epithelzellen gebildet.

25.1.2 Extrazelluläre Matrix

Die extrazelluläre Matrix wird von den Zellen des Binde- und Stützgewebes produziert. Sie besteht aus Protein- und Kohlenhydratanteilen. Die wichtigsten und in der extrazellulären Matrix häufigsten Proteine sind die **Kollagene**. Daneben kommen **Proteoglykane**, **Elastin**, nicht kollagene **Glykoproteine** und **Glycosaminoglykane** vor. Häufige Glycosaminoglykane der extrazellulären Matrix sind Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure (z. B. in Knochen und Knorpel), Heparansulfat (z. B. in Blutgefäßen und Basallamina) und Dermatansulfat (z. B. in der Haut). Weitere Beispiele zur Zusammensetzung der extrazellulären Matrix in verschiedenen Organen und Geweben sind in Tab. 25.**1** aufgeführt.

Knochen. Die extrazelluläre Matrix des Knochens besteht aus anorganischen und organischen Anteilen. Der anorganische Teil der Knochensubstanz, der haupt-

Tab. 25.**1 Funktion und Zusammensetzung der extrazellulären Matrix** (aus: Rassow, Hauser, Netzker, Deutzmann, Duale Reihe Biochemie. Thieme, 2008)

Hauptproteinanteil	Hauptkohlenhydratanteil	Vorkommen	Funktion
Kollagen Typ I	Chondroitinsulfat, Hyaluronat	Knochen	Druck- und Zugfestigkeit durch Calciumphosphatsalze (Hydroxylapatit)
Kollagen Typ II	Chondroitinsulfat-, Dermatansulfat- und Keratansulfat-Moleküle hängen am Aggrecan-Protein, assoziiert mit Hyaluronat	Knorpel	Druckfestigkeit und mäßige Elastizität
Kollagen Typ II	Hyaluronat	Synovia	Stoßdämpfung
Kollagen Typ IV	Heparansulfat	Basallamina	Trennung basaler Epithel- und Endothelzellen vom angrenzenden Bindegewebe
Elastin, Kollagene Typ I und III	Chondroitinsulfat	große Blutgefäße	Dehn- und Reißfestigkeit
Kollagene Typ I, III und VII	Dermatansulfat	Haut	Festigkeit bei Bewegung und Dehnung

sächlich aus **Calciumphosphatverbindungen** wie Hydroxylapatit besteht, beträgt ca. 70 % der gesamten extrazellulären Matrix des Knochens. Er wird, genauso wie der organische Teil der Knochensubstanz, von den Osteoblasten bzw. den Osteozyten sezerniert. Der organische Teil macht ca. 20 % aus und besteht hauptsächlich aus **Kollagen Typ I**, das dem Knochen zusammen mit der anorganischen Matrix Festigkeit verleiht. Neben Kollagen sind auch nicht kollagene Proteine wie verschiedene **Proteoglykane** und die calciumbindenden Proteine **Osteonectin**, **Osteocalcin** sowie **Matrix-GLA-Proteine** enthalten, denen eine Funktion bei der Organisation des Knochengewebes zukommt.

Der Abbau der Knochensubstanz erfolgt durch die Osteoklasten. **Integrine** vermitteln den Kontakt der Osteoklasten an die Oberfläche des Knochens (S. 717). Die Kontaktstellen werden umlaufend durch die Plasmamembran der Osteoklasten „abgedichtet". In den so entstandenen Hohlraum sezernieren die Osteoklasten **Salzsäure**, die durch die Erniedrigung des pH im Hohlraum zur Auflösung der Calciumphosphatverbindungen beiträgt und somit die Verdauung der organischen Bestandteile der extrazellulären Matrix durch Proteasen (z. B. Cathepsin) ermöglicht.

Knochengewebe erfüllt wichtige Funktionen als Stützgewebe und als Speicher für Calcium- und Phosphat-Ionen. Freisetzung und Einlagerung mineralischer Bestandteile aus dem Knochen unterliegen einer strikten hormonellen Regulation durch **Parathormon**, **Vitamin D** und **Calcitonin** (S. 621).

Osteoporose hat ihre Ursache in der vermehrten Resorption des Knochens. Diese wird bei über 90 % der Patienten durch die Zytokin-stimulierte Aktivierung der Osteoklasten hervorgerufen. Betroffen sind vor allem Frauen nach der Menopause, da die den Knochenabbau dämpfende Östrogenwirkung wegfällt. Verstärkt werden die Symptome, die vornehmlich in der Zunahme der Knochenbrüchigkeit ihre Ursache haben, durch ernährungsbedingten Vitamin-D-Mangel. ■

Knorpel. Die extrazelluläre Matrix des Knorpels besteht aus hochmolekularen Strukturen von **Hyaluronsäure** mit dem Proteoglykan **Aggrecan**, die durch Fibrillen aus **Kollagen Typ II** quervernetzt sind. Außerdem finden sich im Knorpel noch Kollagen Typ IX und XI, die ebenfalls an der Vernetzung beteiligt sind. Die Glycosaminoglykane und die Proteoglykane sind zur Wassereinlagerung befähigt. Mit einem Wasseranteil von ca. 70 % entstehen Gele, die Flexibilität bei hoher Stabilität und Druckresistenz gewährleisten. Entsprechend findet sich Knorpel in Gelenken und in den Bandscheiben. Die extrazelluläre Matrix des Knorpels wird von den Chondroblasten und den daraus entstehenden Chondrozyten synthetisiert und sezerniert. Sie umgibt die knorpelbildenden Zellen vollständig, die dadurch nur noch über Diffusion versorgt werden können.

Bestandteile der extrazellulären Matrix

Kollagene. Es sind über 25 Kollagentypen bekannt, die je nach ihrer Fähigkeit, Fibrillen zu bilden, in fibrilläre und nicht fibrilläre Kollagene eingeteilt werden.

Fibrilläre Kollagene. Die Grundstruktur aller fibrillären Kollagene, deren Hauptvertreter Kollagene vom Typ I, II und III sind, besteht aus 3 linksgängigen **Kollagen-α-Ketten** (nicht zu verwechseln mit α-Helix als Sekundärstrukturelement!), die umeinander gewunden eine rechtsgängige Tripelhelix (**Tropokollagen**) bilden. Je nach Kollagentyp setzt sich die Tripelhelix entweder aus identischen oder aus 2 oder gar 3 unterschiedlichen Kollagen-α-Ketten zusammen. Die Aminosäuresequenz der Kollagen-α-Ketten ist $(Glycin\text{-}X\text{-}Y)_n$:

- Position X: meist Prolin
- Position Y: häufig Hydroxyprolin oder Hydroxylysin. Die Hydroxylgruppe des Hydroxylysins kann mit Mono- oder Disacchariden verknüpft sein.

In der Tripelhelix werden die Kollagen-α-Ketten durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten. Fünf oder mehr Tripelhelices lagern sich zur **Kollagenmikrofibrille** zusammen, in der die einzelnen Tripelhelices elektrostatische Wechselwirkungen oder kovalente Bindungen eingehen. Die spezifische Anordnung des Tropokollagens in der Mikrofibrille gibt dieser bei mikroskopischer Betrachtung ein typisch quergestreiftes Muster (Abb. 5.**11**, S. 121), das auch als **D-Periodizität** bezeichnet wird. Diese ergibt sich daraus, dass die Tropokollagenmoleküle sich nicht End-zu-End zusammenlagern, sondern versetzt, sodass eine Querstreifung mit einer Periodizität von jeweils 67 nm entsteht.

Für die Kollagenbiosynthese werden nach der Abspaltung des Signalpeptids von der wachsenden Polypeptidkette im **rauen Endoplasmatischen Retikulum** zunächst **Prokollagen-α-Ketten** synthetisiert. Sie tragen am C-terminalen und N-terminalen Ende Propeptide, die über ein kurzes Telopeptid mit den α-Ketten verbunden sind. Im **Golgi-Apparat** werden etwa die Hälfte der Proline in Position X und ein Teil der Lysine in Position Y im sich wiederholenden Tripeptid Gly-X-Y zu 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin sowie Hydroxylysin hydroxyliert. Diese Reaktionen werden von **Prolyl-** und **Lysylhydroxylasen** katalysiert, die als Coenzym Vitamin C benötigen. **Glucosyl-** und **Galactosyltransferasen** hängen an die Hydroxylysylreste über eine O-glykosidische Bindung Galactose oder Glycosylgalactose an.

Die **Assemblierung** von 3 Prokollagen-α-Ketten zur Tripelhelix beginnt im Bereich der C-terminalen Propeptide innerhalb spezifischer Erkennungssequenzen, nachdem ca. 100 Prolylreste in jeder Kette hydroxyliert sind. **Proteindisulfid-Isomerasen** verknüpfen die einzelnen α-Ketten der C-terminalen Propeptide über Disulfidbrücken kovalent miteinander. Die Ketten winden sich in Richtung des N-Terminus umeinander. Nach vollständiger Zusammenlagerung wird die so entstandene Tripelhelix auch im Bereich der N-terminalen Propeptide durch die

Bildung von Disulfidbrücken zwischen den einzelnen α-Ketten der Propeptide stabilisiert. Die entstandenen Prokollagenmoleküle werden in den **Extrazellulärraum** sezerniert, wo die Propeptide proteolytisch abgespalten werden. Dadurch entsteht Tropokollagen, das sich spontan zu Kollagenmikrofibrillen zusammenlagert.

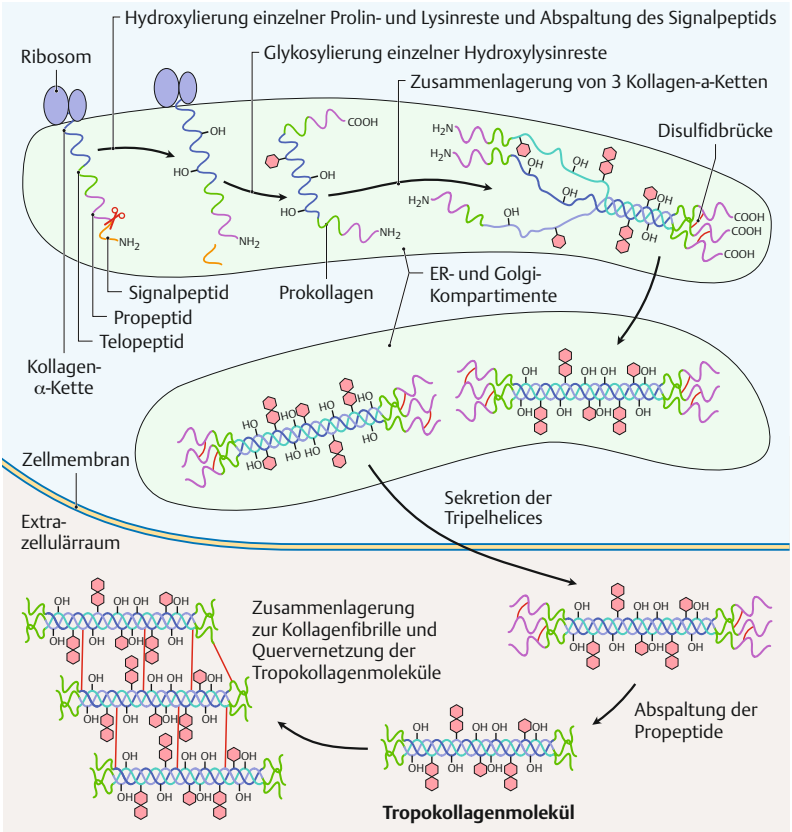


Abb. 25.**1 Biosynthese von Kollagenfibrillen.** Die Synthese des Prokollagens erfolgt intrazellulär im Endoplasmatischen Retikulum nach Abspaltung des Signalpeptides. Wichtige Einzelschritte sind die Hydroxylierung der Prokollagen-α-Ketten an Prolyl- und Lysylresten, die O-glykosidische Verknüpfung mit Galactose und Glycosylgalactose und die Assemblierung von 3 Prokollagen-α-Ketten zur Tripelhelix. Nach Sekretion des Prokollagens in die extrazelluläre Matrix erfolgt die Bildung des Tropokollagens durch die Abspaltung der Propeptide (rot dargestellt). Durch die spontane Assemblierung der Tropokollagene und deren kovalente Verknüpfung wird die Kollagenmikrofibrille gebildet (aus: Rassow, Hauser, Netzker, Deutzmann, Duale Reihe Biochemie. Thieme, 2008).

Die **Quervernetzung** der Tropokollagenmoleküle wird durch die Mitwirkung einer extrazellulären **Lysyloxidase** erreicht, die die ε-Aminogruppen in bestimmten Lysin- und Hydroxylysylresten zu reaktiven Aldehydgruppen oxidiert, die dann wiederum mit Aminogruppen in benachbarten Tropokollagenmolekülen Schiff-Basen ausbilden können (Abb. 25.**1**).

Nicht fibrilläre Kollagene. Bei dieser heterogenen Gruppe von Bindegewebsproteinen werden die N- und C-terminalen Propeptide meist nicht proteolytisch abgespalten. Sie bestehen oft aus Tripelhelices unterschiedlicher Länge, die durch nicht helikale Peptide unterbrochen sind. Häufig besitzen sie nicht kollagene Domänen. **Kollagen Typ IV** ist die Hauptkomponente der Basallamina. In ihm ist die Struktur der Tripelhelix durch kurze Peptide unterbrochen, wodurch eine gewisse Flexibilität entsteht, die die Ausbildung flächiger Netzwerke ermöglicht. Im **Kollagen Typ VI** assemblieren zunächst 2 Tripelhelices antiparallel zu Dimeren, die dann zum tetrameren Kollagen Typ VI und weiter über End-End-Zusammenlagerungen aggregieren. Im **Kollagen Typ VIII** und **X** bilden jeweils 4 Tripelhelices ein Tetrahedron, deren Zusammenlagerung als Dimer zur Ausbildung hexagonaler Gitterstrukturen führt.

Skorbut oder das **Möller-Barlow-Syndrom** (beim Säugling) ist auf **unzureichende Kollagenbiosynthese** im Bindegewebe zurückzuführen. Sie beruht auf einer **Vitamin-C-Hypovitaminose** bei Mangel- oder Unterernährung (S. 316). Vitamin C (Ascorbinsäure) ist das Coenzym der Prolyl- und Lysylhydroxylasen. Die Erniedrigung der Enzymaktivität verursacht eine verminderte Hydroxylierung des Kollagens. Da die Hydroxylgruppen wichtig für die Ausbildung von Wasserstoffbrücken im Tropokollagen sind, kommt es zur verminderten Zusammenlagerung der Prokollagen-α-Ketten im Tropokollagen.

Dem **Ehlers-Danlos-Syndrom Typ VI** liegt ein genetischer **Defekt der Lysylhydroxylase** zugrunde, der ebenfalls durch die Verminderung der Lysylhydroxylierung des Kollagens zur Beeinträchtigung der Kollagen-Quervernetzung führt. Es können Deformierungen der Wirbelsäule, übermäßige Dehnbarkeit der Gelenke und Störungen der Hautfestigkeit auftreten.

Bei der **Osteogenesis imperfecta**, die auf unterschiedliche genetische **Defekte im Kollagen-I-Gen** zurückzuführen ist, sind vornehmlich Knochen, Sehnen und Haut betroffen, die sehr reich an Kollagen Typ I sind. Durch die Mutationen entstehen fehlerhafte Prokollagen-α-Ketten, die sich nicht oder nur verlangsamt zu Tripelhelices zusammenlagern können. ■

25

Elastin. Gefäßwandungen, Haut und die Lunge sind reich an **elastischen Fasern**, deren Hauptbestandteil das Protein Elastin ist. Elastin ist ein hydrophobes Protein, das helikale Abschnitte enthält und stark quervernetzt ist. Verknüpft mit Kollagen und Glykoproteinen bildet es elastische Fasern, die mit dem Protein **Fibrillin** verknüpft sind (Abb. 25.**2**).

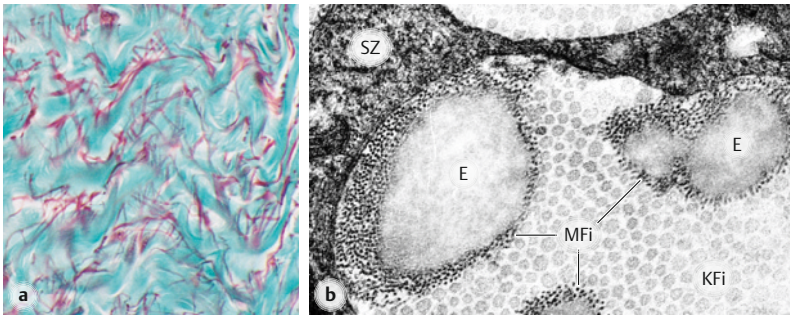


Abb. 25.**2 Elastische Fasern. a** Lockeres Bindegewebe (Adventitia) mit elastischen Fasern (braun-violett) und Kollagenfasern (grün). Verg. 300-fach. **b** Ultrastrukturell besteht die elastische Faser aus amorphem Elastin (E) und Mikrofibrillen (MFi) aus Fibrillin. KFi = Kollagenfibrillen, SZ = Sehnenzelle. Verg. 33 200-fach (aus: Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie. Thieme, 2009).

Dem **Marfan-Syndrom** liegt ein **Defekt im Fibrillin-1-Gen** zugrunde. Dadurch geht die für das Elastin wichtige gerüstbildende Funktion des Fibrillins in elastischen Fasern verloren, die abnormal dehnbar werden. An Elastin reiche Bindegewebe sind beim Marfan-Syndrom sehr instabil. Das kann z. B. zur Dissektion oder Ruptur der Aorta führen. ■

Glycosaminoglykane. Sie sind Heteropolysaccharide aus sich wiederholenden Disaccharideinheiten. In den Proteoglykanen sind die Glycosaminoglykane an Proteine gekoppelt (s. u.). Eines der beiden Kohlenhydrate ist dabei entweder **N-Acetylglucosamin** oder **N-Acetylgalactosamin**, das andere fast immer eine Uronsäure, in der Regel **Glucuronsäure**. Beide Kohlenhydrate sind entweder über eine α- oder β-glykosidische Bindung verbunden. Häufig sind eine oder mehrere Hydroxylgruppen des Aminozuckers mit **Sulfat** verestert. Die Kombination der Sulfatgruppe im Aminozucker und der Carboxylatgruppe der Uronsäure verleiht den Glycosaminoglykanen eine hohe negative Ladungsverteilung. Sie stoßen sich ab, sodass die Moleküle der Glycosaminoglykane eine langgestreckte Form annehmen. Man unterscheidet hauptsächlich 4 Gruppen von Glycosaminoglykanen (Tab. 25.**2**):

- Hyaluronat
- Chondroitinsulfate
- Heparansulfat
- Keratansulfat

Glycosaminoglykane (Abb. 25.**3**) werden intrazellulär in den Lysosomen durch die Einwirkung von **sauren Hydrolasen** wie Hyaluronidasen (Spaltung der glykosidischen Bindung) und **Uronidasen** sowie Deacetylasen und Sulfatasen abgebaut.

Tab. 25.**2 Übersicht über die Glycosaminoglykane**

Glycosaminoglykan	Disaccharideinheiten		Vorkommen
	Uronsäure	Aminozucker	
Hyaluronat	Glucuronsäure	N-Acetylglucosamin	Nabelschnur, Glaskörper, Synovia, Knorpel
Chondroitin-4-sulfat (Chondroitinsulfat A)	Glucuronsäure	N-Acetylgalactosamin mit einer Sulfatgruppe an C4	Knorpel, Knochen, Cornea, Haut, Aorta
Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)	Iduronsäure oder Glucuronsäure	N-Acetylgalactosamin mit einer Sulfatgruppe an C4	Haut, Blutgefäße, Herzklappen
Chondroitin-6-sulfat (Chondroitinsulfat C)	Glucuronsäure	N-Acetylgalactosamin mit einer Sulfatgruppe an C6	Knorpel, Haut, Aorta
Heparin	Iduronsäure oder Glucuronsäure mit Sulfatgruppe an C2	Glucosamin mit Sulfatgruppe an C6 und N	Lunge, Mastzellen
Heparansulfat	Iduronsäure oder Glucuronsäure mit Sulfatgruppe an C2	Glucosamin oder N-Acetylglucosamin mit Sulfatgruppe an C6 und N	Lunge, Leber, Aorta, Basallamina
Keratansulfat	**keine** Uronsäure, sondern Galactose mit Sulfatgruppe an C6	N-Acetylglucosamin mit Sulfatgruppe an C6	Cornea, Knorpel, Nucleus pulposus

Genetische Defekte der Hydrolasen führen zum unvollständigen Abbau der Glycosaminoglykane und zur intrazellulären Akkumulation.

Mucopolysaccharidosen gehören zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen. Sie sind gekennzeichnet durch genetische Defekte lysosomaler Enzyme, sodass sich deren Substrate in den Lysosomen anhäufen. Beim **Hurler-Syndrom** und beim **Hunter-Syndrom** führt der Defekt der α-L-Iduronidase bzw. der Iduronatsulfatase zur Akkumulation von Heparan- und Dermatansulfat in den Nervenzellen des ZNS und in mesenchymalen Zellen. Die Folge sind geistige und Wachstumsretardierung sowie Veränderungen des Skelettapparates. ■

Proteoglykane. In Proteoglykanen sind die **Glycosaminoglykane** an **Proteinkerne** gebunden. Die in den Proteoglykanen vorkommenden Proteine sind vielfältig und variieren beträchtlich in ihrer Größe. Die Proteoglykane sind gewebespezifisch verteilt und gehen mit anderen Komponenten der extrazellulären Matrix Wechselwirkungen ein. Sie dienen als Gleitmittel und Strukturkomponenten des Bindegewebes, sind wesentlich für die Zell-Matrix-Kommunikation (z. B. Syndecane,

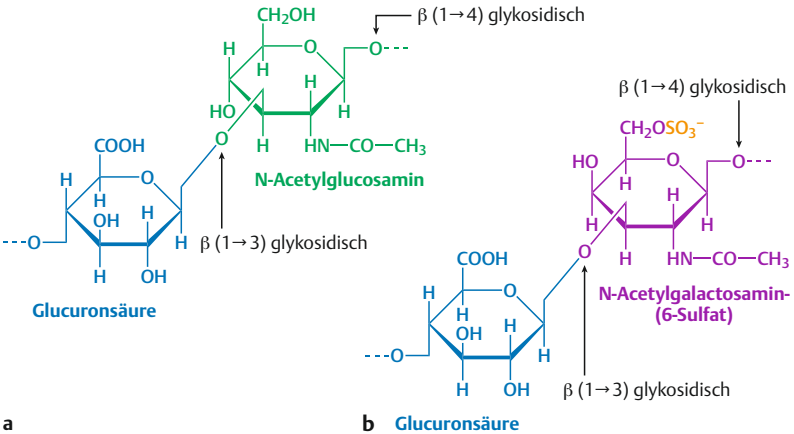


Abb. 25.**3 Chemischer Aufbau von Glycosaminoglykanen.** Glycosaminoglykane bestehen aus sich wiederholenden Disaccharideinheiten. Diese enthalten eine Uronsäure und Derivate eines Aminozuckers, der häufig eine Sulfatgruppe trägt. **a** Hyaluronat. **b** Chondroitin-6-sulfat (aus: Rassow, Hauser, Netzker, Deutzmann, Duale Reihe Biochemie. Thieme, 2008).

s. u.) verantwortlich und binden Chemokine und Mediatoren, die Zellen zur Reparatur von Gewebeschädigungen anziehen und die Zellproliferation steuern. Im Knorpel kommt hauptsächlich das Proteoglykan **Aggrecan** vor (Abb. 25.**4**). Im Aggrecanmonomer ist der Proteinanteil mit einem Molekulargewicht von ca. 250 kDa mit den Glycosaminoglykanen Chondroitin- und Keratansulfat verknüpft. Über Verbindungsproteine sind die Aggrecanmonomere mit Hyaluronat verbunden. Das Gesamtmolekül kann große Mengen Wasser binden und bildet so ein Gel, das dem Knorpel stoßdämpfende Wirkung verleiht. **Decorin** bindet an Kollagen Typ I und trägt zur Fibrillenbildung des Kollagens bei. **Perlecan** ist ein wichtiges Proteoglykan der Basallamina. In den Nierenglomeruli hat es Filterfunktion und verhindert den Übertritt von Plasmaproteinen in den Urin.

Nicht kollagene Glykoproteine. Neben den strukturbildenden Kollagenen und Proteoglykanen enthält die extrazelluläre Matrix Proteine, die regulatorische und funktionelle Aufgaben erfüllen. Dazu gehören die Regulation der **Zell-Matrix-Wechselwirkungen**, die Zelladhäsion und Zellmigration beeinflussen, sowie **Zelldifferenzierung** und **Zellproliferation**. Zu den nicht kollagenen Glykoproteinen gehören das Fibronektin im Bindegewebe und das Laminin in der Basallamina.

Fibronektin. Das heterodimere Protein kommt in mehr als 20 Splicevarianten vor. Seine Monomere weisen unterschiedliche Domänen zur Wechselwirkung mit anderen Komponenten der extrazellulären Matrix auf. Dazu gehören Bindungs-

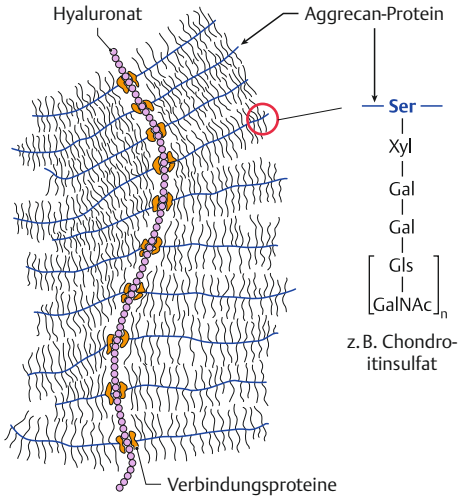


Abb. 25.**4 Aggrecan.** Der Proteinanteil ist mit Chondroitin- und Keratansulfat verknüpft. Die hier dargestellten Chondroitinsulfat-Ketten werden an bestimmten Serin-Resten des Proteins durch sequenzielles Anfügen der einzelnen Zucker aufgebaut (Xyl = Xylose, Gal = Galactose, Gls = Glucuronsäure, GalNAC = N-Acetyl-Galactosamin) (aus: Doenecke et al., Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Thieme, 2005).

regionen für Fibrin, Heparin und Kollagen, die dem Fibronektin eine **Brückenfunktion** zwischen unterschiedlichen Bestandteilen der extrazellulären Matrix verleihen. Über die Bindung an Integrine (s. u.) werden Wechselwirkungen zwischen der extrazellulären Matrix und Zellen vermittelt, die über die Auslösung intrazellulärer Signalkaskaden Migration und Adhäsion sowie Proliferation und Differenzierung von Zellen beeinflussen.

Laminin. Das nicht kollagene Hauptprotein in der **Basallamina** besteht aus 3 unterschiedlichen Ketten (α, β, γ), die die Form eines asymmetrischen Kreuzes ausbilden. α-, β- und γ-Ketten kommen in verschiedenen Isoformen vor, die in unterschiedlichen Kombinationen im Laminin assemblieren können. Wie Fibronektin besitzt das Laminin Bindungsdomänen für unterschiedliche Komponenten der extrazellulären Matrix. Eine Domäne bindet an Kollagen Typ IV, eine andere an das Proteoglykan Perlecan (s. o.). Am Ende des langen Arms besitzt Laminin eine Bindungsstelle für Heparin, die Kontakte zu anderen Glycosaminoglykanen in der Basallamina ermöglicht. Weiterhin kann Laminin Integrine binden, sodass auch Laminin eine Rolle bei Migration und Adhäsion sowie Proliferation und Differenzierung von Zellen spielt.

Integrine und Syndecane

Integrine und Syndecane sind membranüberspannende Proteine (**Transmembranproteine**), deren extrazelluläre Domänen mit der extrazellulären Matrix interagieren und deren kurze intrazelluläre Domänen über Wechselwirkungen mit Multiproteinkomplexen zytosolische Signalkaskaden auslösen können.

Die mit der extrazellulären Matrix interagierenden Molekülanteile der **Syndecane** sind Glycosaminoglykanketten, die über ein Core-Protein und die Transmembrandomäne an die intrazellulären Domänen gekoppelt sind. Bei den Syndecanen handelt es sich um **Proteoglykane**. Die unterschiedlichen Syndecane unterscheiden sich in ihren intrazellulären Peptidketten.

Integrine sind Heterodimere aus einer α- und einer β-Untereinheit. Die Kombination aus unterschiedlichen α- und β-Untereinheit-Isoformen ergibt über 20 verschiedene Integrine, die unterschiedliche Zell-Matrix-Interaktionen eingehen können.

Intrazellulär stehen Integrine und Syndecane mit unterschiedlichen Signalkaskaden wie z. B. Proteinkinase C, Focal-Adhesion-Kinase und kleinen G-Proteinen wie Rho und Rac in Verbindung, deren Aktivierung nach Bindung an die extrazelluläre Matrix Zellproliferation und -differenzierung beeinflussen. Integrine stehen darüber hinaus über die Adapterproteine **Talin** und **Vinculin** mit dem Actin-Zytoskelett in Verbindung. Kontakt zur extrazellulären Matrix führt zur Reorganisation des Actin-Zytoskeletts und zur Bildung fester Kontaktstrukturen zwischen extrazellulärer Matrix, Integrinen und Zytoskelett, die **Fokal-Kontakte** (**Focal Adhesions**) genannt werden.

Matrixumbau

Unter normalen Bedingungen unterliegt die extrazelluläre Matrix einem gewebespezifischen Umbau, der durch Synthese und Abbau bestimmt ist. Der Abbau der extrazellulären Matrix ist z. B. bei der Wundheilung erhöht oder unter pathologischen Bedingungen wie z. B. bei der Fibrosierung von Geweben verändert. Dabei wird das funktionelle Gewebe durch Proteine des Bindegewebes ersetzt. In der Regel ist die Fibrosierung eines Gewebes mit dem teilweisen, im Endstadium kompletten Funktionsverlust verbunden (z. B. Lungenfibrose).

Der Abbau der extrazellulären Matrix erfolgt extrazellulär durch **Serinproteasen** und **Metalloproteinasen**, die von den Zellen abgegeben werden oder in der Membran lokalisiert sind. Eine wichtige Serinprotease ist **Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator** (**uPA**), die durch die Spaltung von Plasminogen zu Plasmin an der Blutgerinnung, aber auch am Abbau von Proteinen in der extrazellulären Matrix, z. B. Fibronektin, beteiligt ist.

Die meisten Metalloproteinasen sind Zink-abhängig (**Matrix-Metalloproteinasen**, **MMPs**). Sie werden als inaktive Vorstufen (Zymogene) sezerniert und durch

proteolytische Abspaltung eines Propeptids aktiviert. Die MMPs besitzen teilweise hohe Spezifität:

- **Kollagenasen** (MMP1, MMP8, MMP13) spalten Kollagen z. T. nur an wenigen Stellen.
- **Stromelysine** (MMP3, MMP10) spalten Kollagene, aber auch nicht kollagene Proteine der extrazellulären Matrix.
- **Gelatinasen** (MMP2, MMP9) spalten Kollagen und Gelatine.
- **Elastasen** (MMP12) bauen Elastin ab.

Die Aktivität der MMPs wird reguliert über Inhibitoren der MMPs, die **TIMPs** (**Tissue Inhibitors of Metalloproteinases**).

25.2 Muskelgewebe

Bruno Christ

Willkürliche Bewegungen werden durch sich schnell kontrahierende Muskeln ausgeführt. Diese setzen sich aus Zellen (Muskelfasern) zusammen, die ein typisches quergestreiftes Muster aufzeigen. Zur **quergestreiften Muskulatur** gehören die Skelettmuskulatur und die Herzmuskulatur. Verdauungs- und Urogenitaltrakt, Gefäße und Lunge haben langsam kontrahierende **glatte Muskulatur**, die aus einzelnen langgestreckten Zellen besteht und unwillkürlich innerviert ist.
Die kontraktilen Elemente der Muskulatur sind die Proteine **Actin** und **Myosin**. Die Kontraktion der Muskulatur wird durch einen **Calciumeinstrom** in die Zelle ausgelöst. Über Calcium-bindende Proteine kommt es zum Kontakt zwischen Actin und Myosin, die durch Ineinandergleiten eine Verkürzung der Muskelzellen und damit eine Kontraktion bewirken. Der Energiebedarf für die Kontraktion wird durch **ATP** und **Kreatinphosphat** gedeckt. Hauptenergiesubstrate sind **Glucose** und **Fettsäuren**.

25.2.1 Molekulare Grundlagen kontraktiler Strukturen

Quergestreifte Muskulatur

Skelettmuskulatur. Die Skelettmuskulatur gehört zur quergestreiften Muskulatur. Die Hauptmenge der Proteine in einer Muskelzelle machen **Actin** und **Myosin** aus. Die strenge Anordnung der dünnen Actin und der dicken Myosinfilamente (**Myofilamente**) gibt der Muskulatur die im Lichtmikroskop sichtbare charakteristische Querstreifung. Sie ist die Voraussetzung für die Kontraktionsfähigkeit der Muskulatur (Abb. 25.**5**).

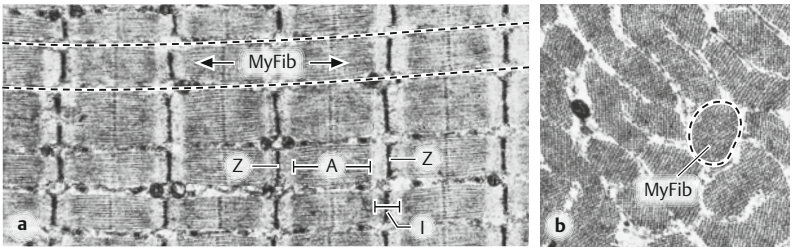


Abb. 25.**5 Elektronenmikroskopische Darstellung der quergestreiften Muskulatur. a** Im Längsschnitt einer Muskelfaser sind abwechselnd helle (I-Bande) und dunkle Abschnitte (A-Bande) zu erkennen. Die A-Bande ist durch die M-Bande, die I-Bande durch die Z-Scheibe unterbrochen. Die Markierung zeigt eine Myofibrille (MyFib). **b** Im Querschnitt einer Myofibrille (MyFib) erkennt man ein regelmäßiges Muster, das durch die spezifische Anordnung von Myosin- und Actinfilamenten entsteht (aus: Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie. Thieme, 2009).

Muskelfaser und Myofibrille. Skelettmuskelfasern entstehen aus der Verschmelzung (Synzytium) mehrerer Zellen (**Myoblasten**). Entsprechend findet man in den Muskelfasern mehrere randständige Zellkerne. In den Muskelfasern sind die Myofilamente in Längsrichtung orientiert und bilden Komplexe (**Myofibrillen**).

Sarkomer. In einer Myofibrille ist das Sarkomer (Abb. 25.**6**) die kleinste funktionelle Einheit. Es wird auf beiden Seiten durch die **Z-Scheibe** begrenzt, in der die Actinfilamente zweier benachbarter Sarkomere u. a. über das Protein **α-Actinin** miteinander verknüpft sind. In der Mitte des Sarkomers, der **M-Bande**, inserieren die Myosinfilamente. Actin- und Myosinfilamente reichen teilweise ineinander. Im Querschnitt stellt sich daher das Sarkomer in der räumlichen Anordnung so dar, dass ein dickes Myosinfilament von sechs dünnen Actinfilamenten umgeben ist. Im Längsschnitt erscheinen Bereiche, die nur Actinfilamente enthalten, als helle Banden (**I-Banden**), Bereiche, die sowohl Actin- als auch Myosinfilamente enthalten, als dunklere Banden (**A-Banden**).

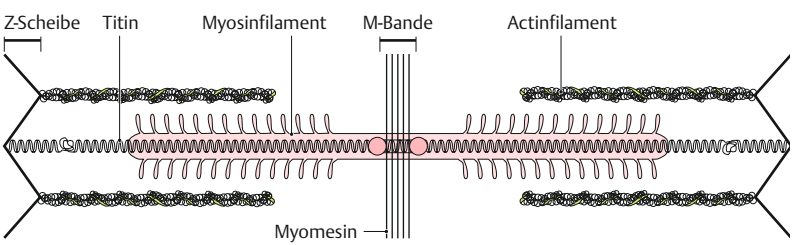


Abb. 25.**6 Schematischer Aufbau eines Sarkomers.** Erläuterungen s. Text (aus: Königshoff, Brandenburger, Kurzlehrbuch Biochemie. Thieme, 2007).

Weitere Proteine stabilisieren das Sarkomer. **Titin** ist mit seinen Enden sowohl in der Z-Scheibe als auch in der M-Bande verankert und hat zusätzlich Kontakt zu den Myosinfilamenten. **Myomesin** interagiert mit Titin und mit den Myosinfilamenten im Bereich der Z-Scheiben und stabilisiert so die Position der Myosinfilamente. **Nebulinfilamente** verlaufen parallel mit den Actinfilamenten. Sie inserieren in der Z-Scheibe und dienen der Stabilisierung der Actinfilamente. Sie sind darüber hinaus wahrscheinlich an der Kontrolle der Actinfilament-Länge beteiligt. In der Peripherie der Muskelzelle verankert **Dystrophin** Actinfilamente des Zytoskeletts mit der Zellmembran (Sarkolemm) und steht über den Sarkoglykan-Proteinkomplex und den Dystroglykanen mit der extrazellulären Matrix in Verbindung.

Entsprechend ihrer vielfältigen Aufgaben bei der Organisation des kontraktilen Apparates der Muskelzellen und ihrer Zell-Matrix-Interaktionen sind Defekte der beteiligten Proteine häufig Ursachen für Muskelerkrankungen.

Den **Muskeldystrophien** vom **Typ Duchenne** oder vom **Typ Becker** liegen **Mutationen im Dystrophin-Gen** zugrunde. Dystrophin ist ein Protein des Zytoskeletts, das die kontraktilen Filamente in allen Muskelzellen an der Plasmamembran verankert und über Transmembran-Proteinkomplexe mit der extrazellulären Matrix verbindet. Die fehlende Verbindung führt zur Schädigung des Sarkolemms und zum Untergang der Muskelfaser und schließlich zur Lähmung und Muskeldystrophie. Bei Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Becker ist im Dystrophin-Gen ein Intron deletiert, das nachfolgende Exon führt aber den korrekten Leserahmen weiter. Dadurch bleibt die Dystrophinfunktion noch partiell erhalten und die Symptome treten bei diesen Patienten später auf als bei Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Muskeldystrophien werden zu den angeborenen Muskelerkrankungen gezählt. ■

Herzmuskulatur. Auch die Herzmuskulatur gehört zur quergestreiften Muskulatur. Der molekulare Aufbau des kontraktilen Apparates ist identisch mit dem in der Skelettmuskelzelle. Im Gegensatz zu den in der Skelettmuskulatur vorkommenden Synzytien, die ein Fusionsprodukt mehrerer Muskelzellen darstellen, kommen im Herzen einzelne Muskelzellen (**Kardiomyozyten**) vor, die miteinander über Gap Junctions in Kontakt stehen (**funktionelles Synzytium**). Bei Innervierung kontrahieren daher alle Zellen im Verband des funktionellen Synzytiums gleichzeitig. Das Herz besitzt ein autonomes Reizleitungssystem.

Molekulare Ursache der **familiären hypertrophen Kardiomyopathie** ist häufig ein **Defekt im Myosin-Gen** oder anderer Proteine im Sarkomer. Es treten nicht organisierte Myofibrillen auf, die nicht oder nur teilweise funktionell sind. In der Folge kommt es zur Fibrosierung und zur Hypertrophie des linken Ventrikels und des Kammerseptums, die zur zunehmenden Herzinsuffizienz führen kann. Während diese Erkrankungen zu den angeborenen Muskelerkrankungen gehören, zählen andere Formen der Kardiomyopathie zu den erworbenen Muskelerkrankungen, die z. B.

durch hämodynamische Belastung, Ischämie oder Infarkt Veränderungen der Expression der Proteine des Sarkomers hervorrufen können. Änderungen der Funktion von Schilddrüse und Nebennierenrinde können in Folge metabolischer Veränderungen ebenfalls zur pathologischen Expression von Proteinen in der Muskulatur führen. Daraus resultiert ein fehlerhafter molekularer Aufbau des kontraktilen Apparates in der Muskelzelle. ■

Glatte Muskulatur

In der glatten Muskulatur kommen ebenfalls einzelne Myozyten vor, die wie die Kardiomyozyten nur einen Zellkern haben. Allerdings weisen die Myofilamente eine weniger geordnete Struktur auf und sind nicht in Sarkomeren angeordnet. Die Myozyten der glatten Muskulatur führen im Vergleich zur quergestreiften Muskulatur langsamere Bewegungen aus und sind im **Gastrointestinaltrakt** und im **Urogenitaltrakt** sowie in **Gefäßen** und in der **Lunge** zu finden.

25.2.2 Molekularer Mechanismus der Kontraktion und Relaxation

Die Kontraktion der Muskelzellen wird maßgeblich durch die Proteine Actin und Myosin ausgeführt. Beide Proteine sind zur Ausbildung von lang gestreckten Molekülen befähigt, den dünnen bzw. dicken Myofilamenten.

Actin. Actin kommt in 2 Formen vor. Das monomere **G-Actin** und das filamentöse **F-Actin**, das ein Polymer aus monomerem G-Actin ist. Das F-Actin hat eine schraubige Struktur, in der die G-Actin-Moleküle so angeordnet sind, dass das Bild zweier umeinander gewickelter Einzelstränge entsteht. Dem F-Actin ist das fadenförmige Molekül **Tropomyosin** angelagert, dem wiederum in der quergestreiften Muskulatur der Troponin-Komplex bestehend aus den **Troponinen** I, C und T angelagert ist. Zusammen bilden die Proteine das **dünne Myofilament** der quergestreiften Muskulatur (Abb. 25.**7**). In der glatten Muskulatur ist anstelle des Troponins das Caldesmon zu finden.

Myosin. Der Baustein der **dicken Myofilamente** ist das Myosin. Es besteht aus 2 schweren und 4 leichten Ketten. Funktionell kann man das Myosin in 3 Abschnitte unterteilen:

- **Schaft:** In der Schaftregion sind 2 schwere Ketten umeinander gewunden.
- **Hals:** In der flexiblen Halsregion sind jeder schweren Kette 2 leichte Ketten angelagert, die die ATPase-Aktivität des Myosinkopfes regulieren.
- **Kopf:** Am N-terminalen Ende enthält jede schwere Kette einen Myosinkopf, der eine Actin-Bindungsstelle und eine ATPase-Aktivität aufweist.

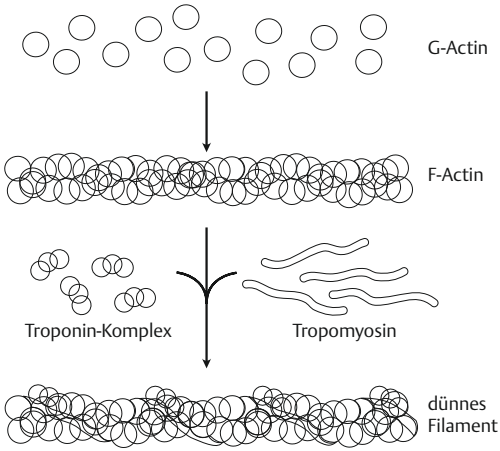


Abb. 25.**7 Aufbau des dünnen Myofilaments in der quergestreiften Muskulatur.** Einzelheiten s. Text (aus: Königshoff, Brandenburger, Kurzlehrbuch Biochemie. Thieme, 2007).

Ca. 150 Myosinmoleküle lagern sich im Bereich der Schäfte zusammen und bilden das dicke Myofilament, aus dem die Köpfe seitlich herausragen. Bei der Kontraktion bilden die Myosinköpfe mit F-Actin Querbrücken aus (Abb. 25.**8**).

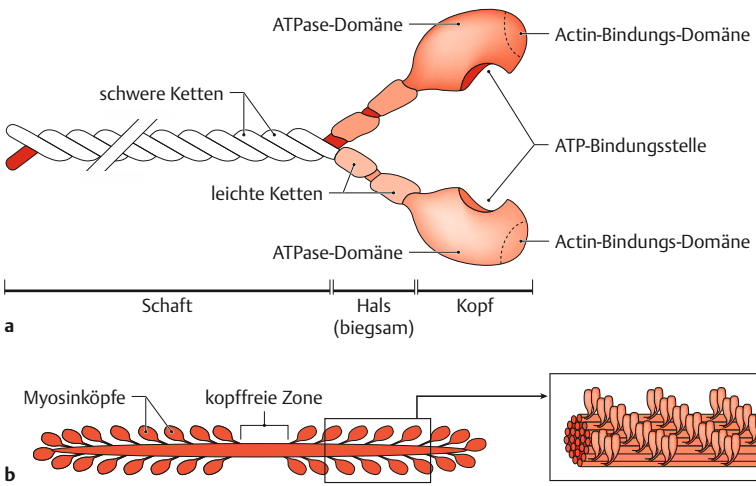


Abb. 25.**8 Aufbau des dicken Myofilamentes. a** Myosinhexamer. Einzelheiten s. Text. **b** Myosinmoleküle lagern sich zum dicken Myofilament zusammen, aus dem seitlich die Myosinköpfe herausragen (aus: Rassow, Hauser, Netzker, Deutzmann, Duale Reihe Biochemie. Thieme, 2008).

Kontraktion der quergestreiften Muskulatur

Das Ineinandergleiten der Actin- und Myosinfilamente bewirkt die Verkürzung des Sarkomers und damit die Kontraktion der Muskulatur. Auslöser der Kontraktion der quergestreiften Muskulatur ist die **Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration** von 10^{-7} auf 10^{-5} mol × l^{-1}. Die Innervation des Muskels im Bereich der motorischen Endplatte führt zur Depolarisation der Muskelfasermembran und zur Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen (**Dihydropyridin-Rezeptor**). Entweder direkt durch die Depolarisierung der Muskelfasermembran im Bereich der transversalen Tubuli (Skelettmuskulatur) oder durch den Ca^{2+}-Einstrom (Herzmuskel) werden Ca^{2+}-Kanäle (**Ryanodin-Rezeptor**) in der Membran des **Sarkoplasmatischen Retikulums** geöffnet. Dessen Zisternen überspannen alle Sarkomere in einer Muskelfaser, sodass aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum ausströmendes Ca^{2+} alle Myofibrillen gleichzeitig erreicht. Die Konzentration von Ca^{2+} steigt im Zytoplasma an. Ca^{2+} bindet an die **Untereinheit C des Troponin-Komplexes**. Dadurch kommt es zu einer Konformationsänderung des Komplexes, der seine Position auf dem Tropomyosin verschiebt, das ebenfalls über eine Konformationsänderung die Myosin-Bindungsstelle im Actin freilegt und so die Bindung des Myosinkopfes an Actin ermöglicht.

Im Einzelnen kann man die molekularen Vorgänge bei der Kontraktion in 4 Schritte unterteilen:

1. ATP bindet an den Myosinkopf (Abb. 25.**9/6**), der durch seine Fähigkeit zur **ATP-Hydrolyse** ATP in ADP und P_i hydrolysiert (Abb. 25.**9/1**).
2. ADP und P_i bleiben nach der Hydrolyse am Myosinkopf gebunden, die aus der Hydrolyse frei werdende Energie wird im Myosinkopf in Form einer **energiereichen Konformationsänderung** „konserviert". Der aus der Erregung der Muskelfaser resultierende intrazelluläre Ca^{2+}-Anstieg ermöglicht die Wechselwirkung des Myosins mit dem Actin (Abb. 25.**9/1**).
3. Durch die Bindung von Myosin an Actin kommt es zu einer Konformationsänderung des Myosinkopfes (**Abknicken**), die das Actin gegen den Myosinkopf verschiebt. Im Verlaufe dieser Konformationsänderung wird zunächst P_i (Abb. 25.**9/2**), dann beim Abknicken des Myosinkopfes ADP freigesetzt (Abb. 25.**9/3**).
4. **Erneute ATP-Anlagerung** löst den Myosinkopf vom Actin, und der Zyklus kann wieder durchlaufen werden (Abb. 25.**9/4+5**).

Die an der Zelloberfläche stattfindende Erregung der Muskelfaser wird also über die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration auf die Myofibrillen übertragen, die dann das Nervensignal in mechanische Arbeit umsetzen. Man spricht daher auch von **elektromechanischer Kopplung**.

Die Innervierung der Muskeln hat auch Bedeutung für den Erhalt der Muskulatur (trophische Wirkung). Fehlerhafte Reizleitung führt nicht nur zur Muskellähmung,

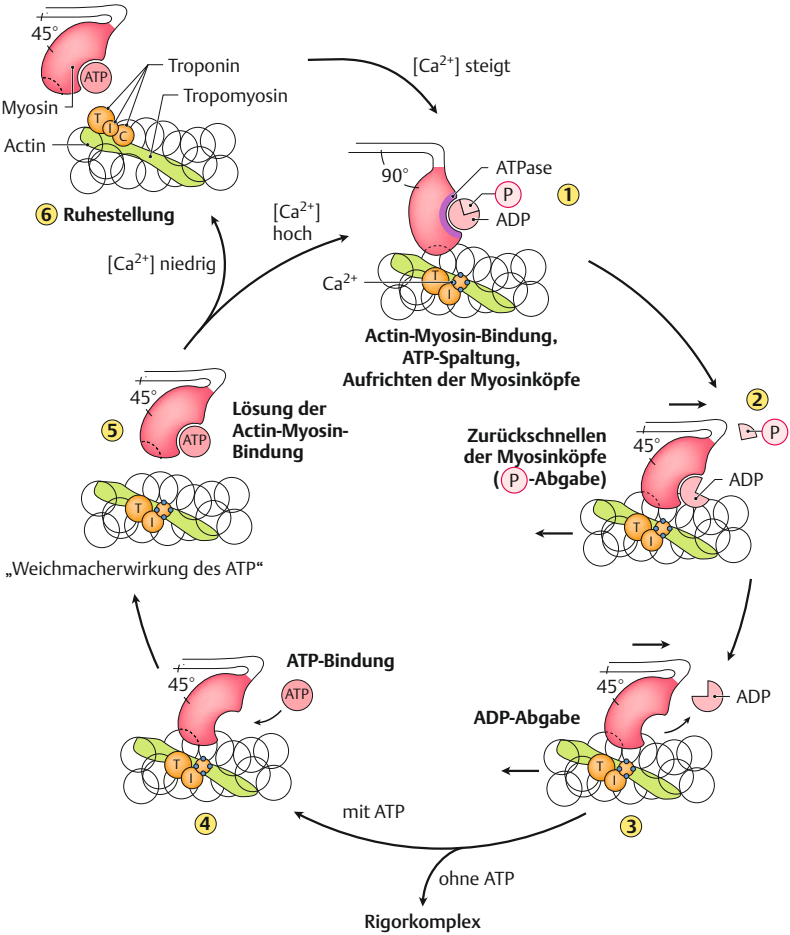


Abb. 25.**9 Vorgänge bei der Muskelkontraktion.** Einzelheiten s. Text (aus: Gekle et al., Taschenlehrbuch Physiologie. Thieme, 2010).

sondern langfristig auch zur **Muskelatrophie**, z. B. nach nervalen Läsionen oder längerer Immobilisierung.

Die **Myasthenia gravis** ist eine neurologische Erkrankung, bei der **Autoantikörper** gegen die **Acetylcholin-Rezeptoren** die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte hemmen. Betroffen sind die Muskelzellen der Skelettmuskulatur, nicht die des Herzmuskels oder der glatten Muskulatur. ■

Kontraktion der glatten Muskulatur

Die Kontraktion der glatten Muskulatur wird ebenfalls durch die Wechselwirkungen zwischen Actin und den Myosinköpfen vermittelt. Allerdings fehlt in der glatten Muskelzelle das Ca^{2+}-bindende Troponin C, das die Bindung von Myosin an das Actin ermöglicht. Stattdessen wird die Kontraktion über alternative Prozesse reguliert:

Bei niedriger Ca^{2+}-Konzentration bindet das Protein **Caldesmon** an den Actin-Tropomyosin-Komplex und verhindert die Bindung des Myosinkopfes. Bei Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration wird das Caldesmon an den sich bildenden **Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex** gebunden und dadurch aus der Actin-Bindung entfernt. Nun können sich Myosin-Actin-Verbindungen ausbilden, und der Kontraktionszyklus kann durchlaufen werden (s. o.).

Die **Phosphorylierung** einer der beiden leichten Ketten des Myosins aktiviert die **ATPase**-Aktivität des Myosinkopfes und ermöglicht damit den Eintritt in den Muskelkontraktionszyklus. Die Phosphorylierung wird durch die **Myosin-Leichte-Ketten-Kinase** (MLK-Kinase) katalysiert, die bei Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration den Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex (regulatorische Untereinheit der MLK-Kinase) bindet und dadurch aktiviert wird. Die Bindung erfolgt nur, wenn die MLK-Kinase dephosphoryliert ist. Sie wird durch die cAMP-abhängige Proteinkinase (Proteinkinase A) phosphoryliert und inaktiviert (Abb. 25.**10**).

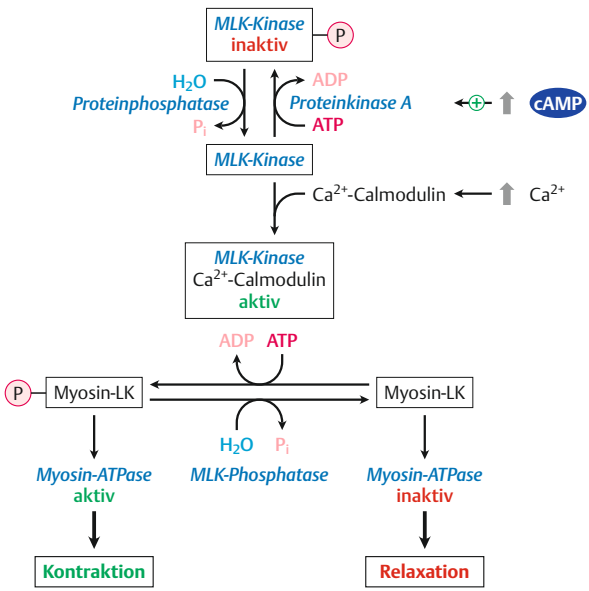


Abb. 25.**10 Vorgänge bei der Kontraktion der glatten Muskelzelle.** Einzelheiten s. Text.

Beim **Asthma bronchiale** führt die Obstruktion der Atemwege zur erschwerten Atmung. Diese ist auf eine **krampfartige Kontraktion der glatten Muskulatur** in den Bronchien zurückzuführen. Behandlung mit β-Agonisten (z. B. Catecholamine) bewirkt über die Aktivierung der Adenylatcyclase den Anstieg der cAMP-Konzentration und in Folge die Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase. Diese phosphoryliert die MLK-Kinase, deren Affinität zur Ca^{2+}-Calmodulin-Untereinheit gesenkt wird. Dadurch wird die Relaxation der glatten Muskulatur erreicht. ■

Relaxation der Muskulatur

Bei andauernder hoher Ca^{2+}-Konzentration im Zytoplasma wiederholt sich der Kontraktionszyklus. Entscheidend für die Relaxation der Muskulatur ist daher das **Absinken** der Ca^{2+}-Konzentration. Bei Beendigung der Erregung wird das zytosolische Ca^{2+} durch eine **Ca^{2+}-ATPase** zurück ins Sarkoplasmatische Retikulum transportiert und gebunden an **Calsequestrin** gespeichert. Ein **Na^+/Ca^{2+}-Antiporter**, der den durch die Na^+/K^+-ATPase generierten Na^+-Gradienten als treibende Kraft nutzt, transportiert Ca^{2+} in den Extrazellulärraum ($Ca^{2+}_{extrazellulär}$: $Ca^{2+}_{intrazellulär}$ = 10 000 : 1).

In der Skelettmuskulatur kommt Ca^{2+} fast ausschließlich aus intrazellulären Speichern und wird auch dorthin wieder zurückgepumpt. Im Herzmuskel müssen die Ca-Speicher aus extrazellulärem Ca^{2+} wieder aufgefüllt werden, d. h. hier wird das Ca^{2+} erst wieder aus der Zelle gepumpt und dann wieder ins SR.

Die Anlagerung von ATP an den Myosinkopf beendet die Bindung des Myosins an das Actin. Man spricht daher auch von einer **Weichmacherwirkung** des ATP. Bei der **Totenstarre** (**Rigor mortis**) fehlt ATP, sodass die Actin-Myosin-Wechselwirkung bis zum Beginn von Zersetzungsprozessen bestehen bleibt. ■

25.2.3 Stoffwechsel in der Muskulatur

Die Skelettmuskulatur enthält Typ-I-Muskelfasern und Typ-II-Muskelfasern. Je nach Beanspruchung kann sich das Verhältnis der unterschiedlichen Fasertypen in der Muskulatur verändern. Beide Fasertypen verwenden Glucose und Fettsäuren in unterschiedlicher Quantität als Energiesubstrate.

Typ-I-Muskelfasern. Die roten Muskelfasern sind für langsamere, ausdauernde Bewegungen zuständig. Sie haben einen hohen Gehalt an **Myoglobin**, dem O_2-Speicher im Muskel. Rote Muskelfasern besitzen mehr Mitochondrien und führen vorwiegend aeroben Stoffwechsel aus. Bevorzugtes Energiesubstrat sind **Fettsäuren**, die über die **β-Oxidation** metabolisiert werden.

Typ-II-Muskelfasern. Die weißen Muskelfasern haben im Vergleich zu den Typ-I-Muskelfasern weniger Mitochondrien und weniger Myoglobin. Bevorzugtes Ener-

giesubstrat ist die **Glucose**, die im Muskelglykogen während Ruhephasen gespeichert wird. Die Glucose wird überwiegend anaerob über die **Glykolyse** metabolisiert. Typ-II-Muskelfasern führen schnelle, kurze Bewegungen aus.

ATP und Kreatinphosphat

ATP ist sowohl für die Muskelkontraktion als auch für die Relaxation erforderlich. Es muss daher ständig zur Verfügung stehen. Da die im Muskel selbst verfügbaren Mengen an ATP bei kurzer starker Aktivität jedoch nur für wenige Sekunden zur Deckung des Bedarfs ausreichen, wird ATP aus **ADP** und **Kreatinphosphat** regeneriert.

Die Synthese von Kreatin erfolgt in Niere und Leber (Abb. 25.**11**). Der Muskel nimmt das Kreatin aus dem Blut auf. In Ruhephasen ist der ATP-Gehalt im Muskel hoch und unter Beteiligung einer **mitochondrialen Kreatinkinase** wird ein Phosphatrest vom ATP auf das Kreatin übertragen. Es entsteht Kreatinphosphat. Bei motorischer Aktivität wird ATP verbraucht und unter Beteiligung einer **zytosolischen Kreatinkinase** ein Phosphatrest vom Kreatinphosphat auf ADP übertragen, sodass ATP gebildet wird, das erneut für die Kontraktion zur Verfügung steht. In einer nicht enzymatischen Reaktion entsteht aus Kreatinphosphat **Kreatinin**, das mit dem Urin ausgeschieden wird.

Die Bildung von Kreatinin aus Kreatin ist bei normaler Muskelfunktion konstant, sodass Veränderungen der Kreatininausscheidung auf **Nierenfunktionsstörungen** hindeuten. ■

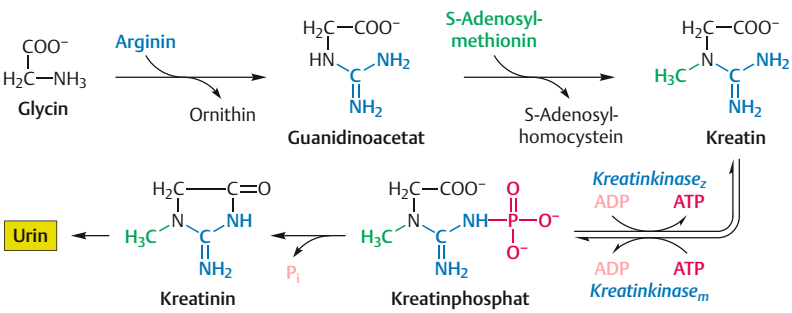


Abb. 25.**11 Synthese von Kreatinphosphat.** In der Niere wird die Guanidinogruppe aus Arginin auf Glycin übertragen, und es entsteht Ornithin und Guanidinoacetat. Mit S-Adenosylmethionin als Methylgruppendonor wird das Guanidinoacetat in der Leber methyliert. In der Erholungsphase der Muskulatur erfolgt die Phosphatgruppenübertragung von ATP auf Kreatin unter Beteiligung einer mitochondrialen Kreatinkinase (m) in der äußeren Mitochondrienmembran. Bei der Kontraktion wird ATP verbraucht. Das zur Regeneration von ATP aus ADP benötigte Phosphat wird durch eine zytosolische Kreatinkinase (z) aus Kreatinphosphat bereitgestellt. Durch eine nicht enzymatische Reaktion entsteht Kreatinin, das mit dem Urin ausgeschieden wird.

Bereitstellung von Energiesubstraten

In Ruhe. Im ruhenden Muskel wird der Energiebedarf hauptsächlich aus der Oxidation von **Fettsäuren** und **Glucose** gedeckt, die aus dem Blut aufgenommen werden.

Kurze Belastung. Bei kurzer körperlicher Anstrengung, z. B. bei einem 100-Meter-Lauf, steigt der ATP-Verbrauch rapide ca. 10-fach an. Da in der kurzen Zeit die Durchblutung und damit die Sauerstoffversorgung des Muskels nicht adäquat gesteigert werden kann, werden zunächst Energiequellen ausgeschöpft, die unter **anaeroben Bedingungen** zur Verfügung stehen. Das ATP wird aus der Hydrolyse von Kreatinphosphat regeneriert (s. o.), sodass diese Energiequellen den schnell arbeitenden Muskel für ca. 10 Sekunden versorgen können.

In der Anfangsphase schneller motorischer Aktivität ist das **Muskelglykogen** wichtigstes Energiesubstrat, das über die anaerobe Glykolyse zu Lactat abgebaut und ans Blut abgegeben wird. Während dieser Phase kann die Lactatkonzentration im Blut von normal 1,5 mmol/l auf über 8 mmol/l ansteigen. Das **Lactat** gelangt über die Blutbahn zur Leber und wird in der Gluconeogenese zu Glucose resynthetisiert. Diese kann wiederum der Muskulatur als Energiesubstrat dienen, wodurch ein Kreislauf zwischen Muskulatur und Leber entsteht, der als **Cori-Zyklus** bezeichnet wird (Abb. 25.**12** und S. 183). Lactat, das beim anaeroben Abbau von Glucose in der Skelettmuskulatur entsteht, kann auch vom Myokard aufgenommen und über Citratzyklus und Atmungskette oxidativ weiter zu CO_2 abgebaut werden.

In Gegenwart von Aminosäuren, die z. B. beim Abbau von Muskelprotein entstehen, kann in der Muskelzelle aus dem Abbau von Glucose zu Lactat **Pyruvat** entstehen, das durch Transaminierung in Alanin umgewandelt wird. **Alanin** dient

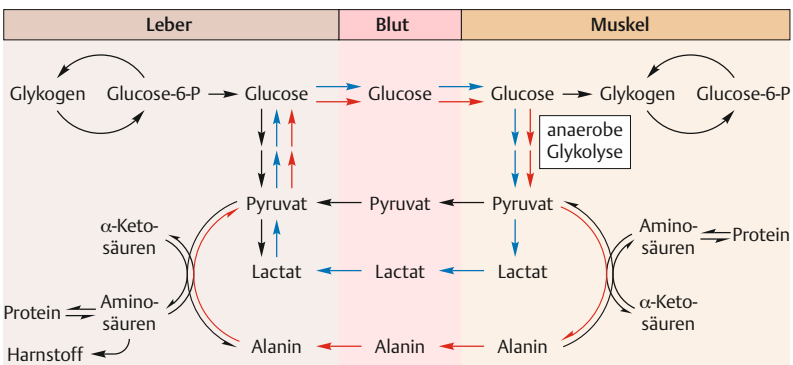


Abb. 25.**12 Cori-Zyklus und Alanin-Zyklus.** Einzelheiten s. Text. Blaue Pfeile: Cori-Zyklus, rote Pfeile: Alanin-Zyklus. Schwarze Pfeile: Nicht direkt an Cori- oder Alanin-Zyklus beteiligte Wege.

als Transportform für den Aminostickstoff. Es gelangt ebenfalls über die Blutbahn zur Leber, wird hier in Pyruvat umgewandelt und in der Gluconeogenese zur Glucose resynthetisiert. Diese wird dem Muskel über die Blutbahn wieder als Energiesubstrat zur Verfügung gestellt (**Alanin-Zyklus**, Abb. 25.**12**). Der entstehende Aminostickstoff wird im Harnstoffzyklus zu Harnstoff umgewandelt und ausgeschieden.

Längere Belastung. Bei längerer Aktivität wird das Muskelglykogen **aerob** über die oxidative Phosphorylierung metabolisiert. Die zur vermehrten Glucoseverwertung notwendige Steigerung der Glykolyse bei motorischer Aktivität geschieht über die allosterische Aktivierung der **Phosphofructokinase-1**, die durch ATP gehemmt und durch ADP aktiviert wird (S. 185).

Bei lang anhaltender körperlicher Belastung, z. B. bei einem Marathonlauf, reichen die im Muskel vorhandenen Energiesubstrate nicht aus. Es werden zusätzlich die Energiesubstrate **Glucose** und **Fettsäuren** für die arbeitende Muskulatur bereitgestellt und zwar durch die Steigerung der:

- **Gluconeogenese** in der Leber
- **Glykogenolyse** in Muskel und Leber
- **Lipolyse** in Fettgewebe und Muskulatur

Die Verwertung der beiden Energiesubstrate in der Muskulatur wird durch die **Fettsäuren** bestimmt, die konzentrationsabhängig in die Muskelzelle aufgenommen und über die Atmungskette oxidiert werden. Ansteigendes **Acetyl-CoA** (allosterischer Inhibitor der Pyruvat-Dehydrogenase, s. S. 196) und ansteigendes **Citrat** (Inhibitor der Phosphofructokinase-1) vermindern den Substratfluss durch die Glykolyse, sodass **Glucose-6-phosphat** ansteigt. Die daraus folgende Hemmung der Hexokinase verursacht eine weitere Hemmung der Glykolyse. Insgesamt werden dadurch die Glykogenspeicher der Muskelzelle „geschont", sodass ein den Glucoseverbrauch mindernder Effekt entsteht (Abb. 25.**13**). Dadurch wird sichergestellt, dass die Muskulatur insbesondere auch bei Nahrungskarenz, d. h. vermindertem Glucoseangebot, ausreichend mit Energie versorgt wird, gleichzeitig aber Glucosevorräte im Körper zur Versorgung von Gehirn und Erythrozyten genutzt werden.

Fasten. Beim Fasten verwendet die Skelettmuskulatur hauptsächlich **Ketonkörper** und **Fettsäuren** als Energiesubstrate. Dabei kommt es zu einem vermehrten **Abbau des Muskelproteins**. Die entstehenden Aminosäuren werden ans Blut abgegeben und in der Leber in der Ketogenese bzw. Gluconeogenese zu Ketonkörpern und Glucose umgewandelt.

Abb. 25.**14** zeigt eine Aufstellung der Substratflüsse zwischen Muskel, Leber und Fettgewebe in Ruhe und bei motorischer Aktivität.

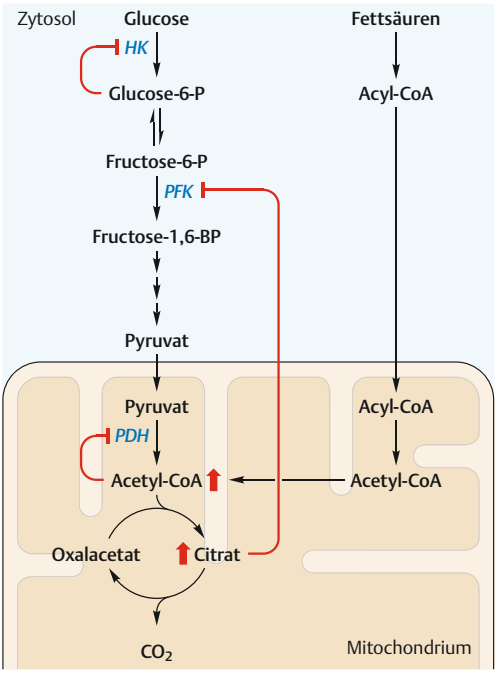


Abb. 25.**13 Koordinierung von Glucose- und Fettsäureabbau in Skelett- und Herzmuskulatur.** Einzelheiten s. Text. PDH = Pyruvat-Dehydrogenase, PFK = Phosphofructokinase-1, HK = Hexokinase.

Hormonelle Steuerung. Die Substratverwertung in der Muskulatur unterliegt außerdem der hormonellen Kontrolle durch Insulin sowie durch Catecholamine. Nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit oder in Ruhe stimuliert **Insulin** den Einbau von GLUT-4-Glucosetransportern in die Plasmamembran und fördert so die Glucoseaufnahme. Gleichzeitig wird durch die Stimulation der Glykogen-Synthase die Speicherung von Glucose im Muskelglykogen begünstigt (s. S. 580). Weiterhin fördert Insulin die Aufnahme von Aminosäuren in die Muskelzelle und deren Einbau in Muskelproteine.

Bei motorischer Aktivität steht der Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur hauptsächlich unter dem Einfluss der **Catecholamine**, die durch die Aktivierung der Glykogen-Phosphorylase die Verwertung des Muskelglykogens begünstigen. Durch die Stimulation der Lipolyse in Muskel und Fettgewebe wird gleichzeitig die Verwertung von Fettsäuren stimuliert.

25

Eine Gruppe von angeborenen Muskelerkrankungen stellen die Myotonien dar. Genetische Defekte in Ionenkanalproteinen führen zur lang anhaltenden Kontraktion und gleichzeitig zur verzögerten Relaxation der Muskulatur. Beim **Morbus McArdle (McArdle-Syndrom)** liegt ein **Defekt der Glykogen-Phosphorylase** im Muskel vor.

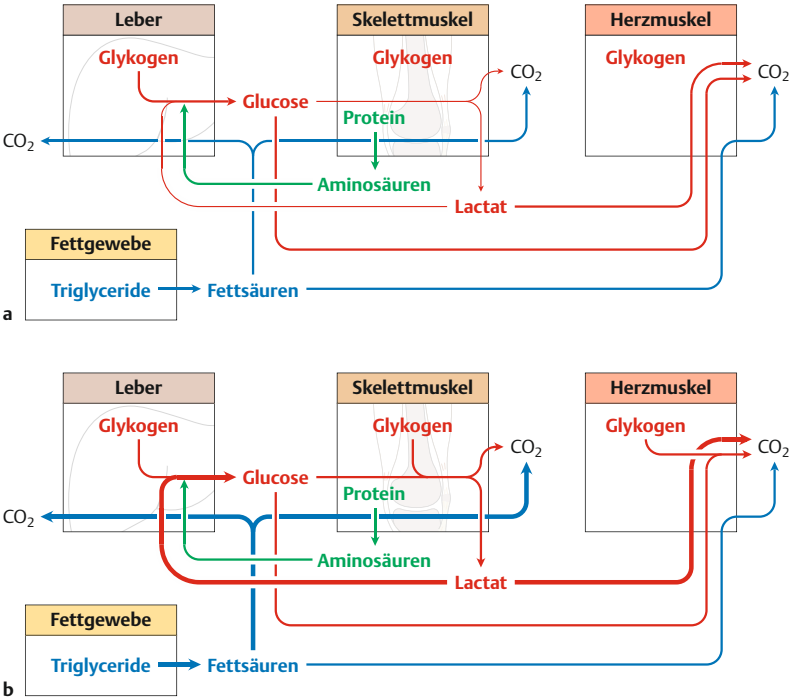


Abb. 25.**14 Substratflüsse im Organismus. a** In Ruhephasen. Glucose und Fettsäuren sind die Hauptenergiesubstrate für Skelett- und Herzmuskulatur. In Ruhe werden diese aerob zu CO_2 abgebaut. Lactat, das im Muskel durch den anaeroben Abbau von Glucose entsteht, wird in der Leber über die Gluconeogenese zu Glucose resynthetisiert (Cori-Zyklus) und im Myokard zum CO_2 abgebaut. Aus dem Proteinabbau im Muskel entstehende Aminosäuren können ebenfalls in der Leber über die Gluconeogenese in Glucose überführt werden. **b** In Phasen körperlicher Belastung. In der arbeitenden Skelettmuskulatur werden vermehrt Fettsäuren abgebaut, die durch die gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe mobilisiert werden. Das zusätzlich aus dem Abbau der Glykogenvorräte im Muskel entstehende Lactat wird in der Leber zur Glucose resynthetisiert und im Myokard zu CO_2 verstoffwechselt.

Zwar ist dadurch der Glykogengehalt im Muskel erhöht, das Glykogen kann aber bei motorischer Aktivität nicht mobilisiert werden. Der Muskel ermüdet vorzeitig, und es treten Muskelkrämpfe und -schmerzen auf. Der Morbus McArdle gehört zur Gruppe der **Glykogenspeichererkrankungen (Typ V)**. ■

25.3 Herz-Kreislauf-System

Hartmut Kühn

Das Herz-Kreislauf-System dient der **Versorgung** der peripheren Gewebe mit Sauerstoff und energieliefernden Substraten und transportiert Stoffwechselabfallprodukte zu den Ausscheidungsorganen. Die Blutversorgung des Herzens wird durch Koronararterien gesichert. Eine lokale Verringerung des koronaren Blutflusses führt zur Myokardischämie und hat Umstellungen im Energie- und Radikalstoffwechsel sowie Veränderungen der Genexpression zur Folge. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind die häufigste Todesursache in entwickelten Industrieländern.
Wichtigste Ursache der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die **Atherosklerose**, deren Pathogenese als endotheliale Dysfunktion beginnt und Störungen im Lipoproteinstoffwechsel sowie primär chronische Entzündungsreaktionen beinhaltet.

Beim Herz-Kreislauf-System kann aus physikalischer Sicht ein **Hochdrucksystem** (linke Kammer, Aorta, Arterien) von einem **Niederdrucksystem** (Lungenkreislauf, Körpervenen) abgegrenzt werden. Der hohe Blutdruck in den Arterien und die dadurch bedingten Stoffwechselbesonderheiten der Arterienwand sind u. a. dafür verantwortlich, dass es im Hochdrucksystem gehäuft zu lokalen Stoffwechselveränderungen kommt, die zur Atherosklerose führen.

25.3.1 Besonderheiten der Herzmuskelkontraktion

Prinzipiell verläuft der Kontraktionsprozess des Herzmuskels ähnlich wie der des Skelettmuskels (Kap. 25.2.2, S. 723). Im Unterschied zum Skelettmuskel, der fast ausschließlich intrazellulär gespeichertes Ca^{2+} aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum für den Kontraktionsprozess nutzt, benötigt der Herzmuskel größere Mengen an **extrazellulärem Ca^{2+}**. Bei Erregung der Kardiomyozyten kommt es zur Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle in der Plasmamembran. Das eingeströmte extrazelluläre Ca^{2+} bindet an ionengesteuerte Ca^{2+}-Kanäle des Sarkoplasmatischen Retikulums und setzt gespeichertes Ca^{2+} frei (**Calcium-induzierte Calciumfreisetzung**). Ein weiterer Unterschied zum Skelettmuskel ist die Tatsache, dass während der Diastole zytosolisches Ca^{2+} über einen **Na^+-abhängigen Antiport** nach extrazellulär gepumpt wird. Beim Skelettmuskel übernimmt das vor allem die Ca^{2+}-ATPase der Plasmamembran.

25.3.2 Energiestoffwechsel des Herzens

Für die kontinuierliche Arbeit des Myokards wird ein effizienter Energiestoffwechsel benötigt. Pro Herzschlag werden ca. 2% des zellulären ATP hydrolysiert, sodass ohne Rephosphorylierung bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen/min der gesamte Bestand des ATP in weniger als einer Minute verbraucht wäre. Das für die Herzarbeit erforderliche ATP stammt überwiegend aus der **oxidativen Phosphorylierung** (Kap. 10.2, S. 293). Die wesentlichen energieliefernden Substrate sind dabei **freie Fettsäuren**, **Glucose** und **Lactat** (Abb. 25.**15**). Sie können sich gegenseitig ersetzen. Bei starker körperlicher Belastung kann der Anteil des Lactats an der Energiebereitstellung bis auf 60% ansteigen. **Ketonkörper** und **Aminosäuren** werden ebenfalls zur Energiebereitstellung herangezogen (< 10%).

Die energieliefernden Substrate werden aus dem Blut aufgenommen:

- **Glucose** durch die Transporter GLUT-1 und GLUT-4.
- **Lactat** und **Ketonkörper** über Monocarboxylat-Transporter.
- **Freie Fettsäuren** diffundieren frei durch die Plasmamembran oder werden über Fettsäuretransporter (FA-TP) internalisiert. Im Zytosol werden sie unter ATP-Verbrauch zu Acyl-CoA aktiviert und über den Acylcarnitin-Carnitin-Austauscher ins Mitochondrium eingeschleust.

Letztlich werden Fettsäuren, Glucose und Lactat zu **Acetyl-CoA** umgewandelt, das in den Citratzyklus einmündet. Das entstehende NADH + H^+ bzw. $FADH_2$ wird in der Atmungskette für die Bildung des Protonengradienten verwendet, der die oxidative Phosphorylierung (ATP-Synthese) antreibt.

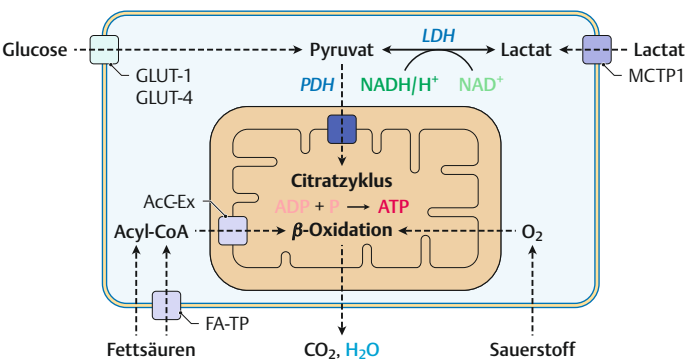


Abb. 25.**15 Energieliefernde Substrate für den Herzstoffwechsel.** Freie Fettsäuren und Glucose sind unter normalen Bedingungen die dominierenden energieliefernden Substrate des Herzmuskels. AcC-Ex = Acylcarnitin-Carnitin-Transporter, FA-TP = Fettsäuretransporter, GLUT = Glucosetransporter, LDH = Lactat-Dehydrogenase, MCTP1 = Monocarboxylat-Transporter 1, PDH = Pyruvat-Dehydrogenase.

Das Herz verfügt nur über begrenzte Energie- und Sauerstoffreserven. **Sauerstoff** wird mit hoher Affinität an Myoglobin gebunden und kann bei myokardialer Hypoxie freigesetzt werden. Die Myoglobinmenge ist jedoch im Vergleich zum Sauerstoffbedarf gering, sodass der gesamte Sauerstoffspeicher nach wenigen Sekunden entleert wäre. ATP (5 µg/g Herzgewicht) und der labile Energiespeicher Kreatinphosphat (7 µg/g Herzgewicht) wären bei einem Block der oxidativen Phosphorylierung ebenfalls nach wenigen Sekunden aufgebraucht.

Kreatinphosphat (Krea-P) wird durch Transphosphorylierung aus ATP und Kreatin synthetisiert. Diese Reaktion wird in Kardiomyozyten durch die herzspezifische Kreatinkinase MB (CK-MB) katalysiert. Unter normalen Bedingungen trägt die CK-MB nur ca. 5 % zur gesamten CK-Aktivität im Blut bei. Ihr relativer Anteil steigt jedoch bei **myokardialer Ischämie** drastisch an. Deshalb stellen **CK-MB** und **Troponin** wichtige Parameter bei der paraklinischen Herzinfarktdiagnostik dar. Die CK-MB kann im Serum nach der Hemmung der anderen Isoformen (Muskeltyp: CK-MM, Gehirntyp: CK-BB, mitochondriale Form: CK-Mi) selektiv gemessen werden. Immunologische Methoden erlauben auch die Quantifizierung des CK-MB-Proteins im Blut. ■

Bei **Energiemangel** gewinnen Kardiomyozyten ATP auch über die Adenylatkinase (Myokinase):

$$2\ ADP \rightleftharpoons ATP + AMP$$

Für die Regulation des kardialen Energiestoffwechsels sind Substratangebot und die zellulären Konzentrationen bestimmter Stoffwechselintermediate bedeutsam. So spielen z. B. **AMP** und **Malonyl-CoA** (Intermediat der Fettsäuresynthese) eine wesentliche Rolle für die Regulation des Energiestoffwechsels bei Hypoxie (s. S. 735).

25.3.3 Stoffwechselveränderungen bei Ischämie und Reperfusion

Ischämisches Preconditioning und Reperfusionsschäden

Bei myokardialer Ischämie treten bereits nach wenigen Sekunden Stoffwechselveränderungen auf. Die Zeitreserve bis zum Auftreten irreversibler Strukturschäden ist jedoch deutlich länger (ca. 20 min). Bei mäßiger Ischämie kommt es sehr schnell zur Reduktion der kontraktilen Funktion, wodurch der Sauerstoffbedarf des Herzens sinkt.

Eine wiederholte kurzzeitige Ischämie führt zum **ischämischen Preconditioning** (IPC). Die dabei auftretenden metabolischen Veränderungen bewirken, dass bei nachfolgender kompletter Ischämie die Infarktgröße deutlich reduziert ist. Die metabolischen Grundlagen des IPC sind heute noch nicht vollständig geklärt.

Wird ischämisches Gewebe nach Beseitigung der Perfusionsbarriere (z. B. Thrombektomie) wieder reperfundiert, kann sich ein **postischämischer Reperfusionsschaden** entwickeln. Wesentliche Ursache dafür ist der sprunghafte Anstieg der Sauerstoffkonzentration im Gewebe, was zu einer akuten Verstärkung der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) führt. Die Erhöhung der endogenen Radikalproduktion wird noch dadurch verstärkt, dass während einer Ischämie Entzündungszellen (Granulozyten) ins Gewebe einwandern und über ihre NADPH-Oxidase zur Radikalproduktion beitragen.

Veränderungen im Energiestoffwechsel

Bei myokardialer Ischämie wird zunächst der Substratfluss durch die Glykolyse erhöht, was u. a. auf die Mobilisierung von Glykogenreserven zurückzuführen ist. Bei längerer Ischämie (2 – 5 min) wird die Glucoseverwertung gedrosselt, und es kommt zum **Anstieg des Fettsäureabbaus** (Abb. 25.**16**):

Um den schnellen Abfall der intrazellulären ATP-Konzentration zu minimieren, wandelt die Myokinase verstärkt ADP in ATP um, wodurch der zelluläre AMP-

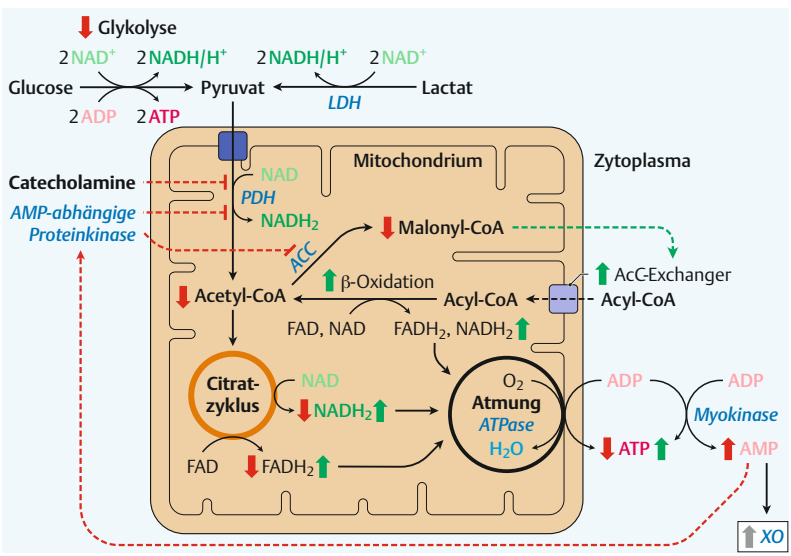


Abb. 25.**16 Stoffwechselumstellungen bei myokardialer Ischämie.** Die primäre Reduktion des Glucosestoffwechsels ist durch rote Pfeile gekennzeichnet. Die kompensatorische Erhöhung der Fettsäureoxidation wird durch grüne Pfeile dargestellt. Durch die Umstellungen kommt es zum relativen Anstieg der Fettsäureverwertung (β-Oxidation), zum verstärkten Abbau von Adeninnukleotiden und zur Aktivierung der Xanthin-Oxidase (XO, vermehrte Radikalbildung).

Tab. 25.**3 Energiestoffwechsel und Sauerstoffökonomie verschiedener energieliefernder Substrate***

Substrat	Mol ATP/Mol Substrat	Mol O_2-Verbrauch/ Mol Substrat	ATP/O_2-Verhältnis (Mol/Mol)
Glucose	38	6	3,2
Lactat	18	3	3,0
Palmitat	129	23	2,8
Oleat	146	26	2,9

* Der Berechnung liegt die Annahme zugrunde, dass beim Verbrauch von 1 Mol NADH + H^+ in der Atmungskette 3 Mole ATP, beim Verbrauch von 1 Mol $FADH_2$ 2 Mole ATP gebildet werden.

Spiegel ansteigt. Dadurch wird die **AMP-abhängige Proteinkinase** (universeller Energiesensor) aktiviert, was zur Phosphorylierung (Interkonversion) und damit zur Inaktivierung von Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) und Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) führt. Diese Reaktionen drosseln die Glucoseverwertung (PDH) und reduzieren den zellulären Malonyl-CoA-Spiegel (ACC). Der verringerte Mal-CoA-Spiegel aktiviert den **Acylcarnitin-Carnitin-Austauscher** (AcC-Exchanger), sodass vermehrt aktivierte Fettsäuren für die β-Oxidation im Mitochondrium zur Verfügung stehen.

Diese **Steigerung der Fettsäureverwertung** erhöht die Effizienz der ATP-Produktion, da aus der gleichen Menge Fettsäure deutlich mehr ATP als aus Glucose synthetisiert werden kann. Andererseits ist für den Metabolismus von Fettsäuren mehr Sauerstoff erforderlich (Tab. 25.**3**).

Veränderungen im Radikalstoffwechsel

Als Folge des erhöhten zellulären AMP-Spiegels wird der Purinabbau aktiviert, was zu einem Anstieg der zellulären Adenosin- und Hypoxanthin-Konzentration führt. **Adenosin** spielt wahrscheinlich eine Rolle beim ischämischen Preconditioning. **Hypoxanthin** kann über den Bergungsstoffwechsel (Kap. 12.1.7, S. 344) wieder zu ATP umgewandelt werden, oder es wird durch die **Xanthin-Oxidoreduktase** (**XOR**) zu Xanthin und weiter zu Harnsäure oxidiert. Unter physiologischen Bedingungen überträgt die XOR als Xanthin-Dehydrogenase (XDH) Elektronen auf NAD^+, wobei NADH + H^+ entsteht. Unter Hypoxie ist jedoch Sauerstoff (O_2) das dominierende Oxidationsmittel; jetzt wirkt das Enzym als Xanthin-Oxidase (XO), wodurch es bei Hypoxie zur vermehrten Bildung von **Superoxid** ($\bullet O_2^-$) kommt.

25

Genexpressionsregulation

Viele Umstellungen im Energiestoffwechsel von Kardiomyozyten unter Ischämie beruhen auf Veränderungen der Genexpression. Dabei spielt der **Hypoxie-induzierbare Faktor (HIF)** eine besondere Rolle (Abb. 25.**17a**). HIF ist ein heterodimerer

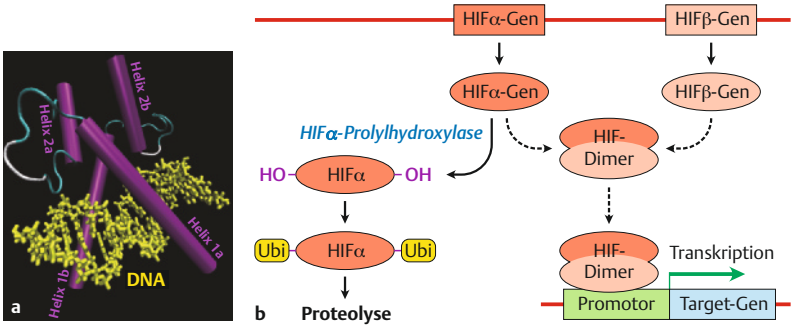


Abb. 25.**17 Hypoxie-induzierbarer Faktor. a** Über Helix-Loop-Helix-Motive bindet das HIF-Heterodimer an HIF-spezifische cis-regulatorische Sequenzen bestimmter Gene. **b** Unter Normoxie (normale Pfeile) wird die HIFα-Untereinheit hydroxyliert und proteolytisch abgebaut, sodass sich nur wenig HIF-Heterodimer bilden kann. Unter Hypoxie (gestrichelte Pfeile) findet dieser Abbau nur eingeschränkt statt, sodass aktiver HIF gebildet wird.

Transkriptionsfaktor und reguliert die Expression von mehr als 100 Zielgenen, unter denen sich Proteine des Energiestoffwechsels (GLUT-1, Hexokinase, Pyruvatkinase), Signalmoleküle (VEGF, Erythropoietin) und Rezeptoren (Transferrin-Rezeptor) befinden.

Beide HIF-Monomere werden sowohl unter normoxischen als auch hypoxischen Bedingungen konstitutiv exprimiert. Bei **Normoxie** wird die α-Untereinheit durch eine HIF-spezifische Prolylhydroxylase hydroxyliert (Abb. 25.**17b,** s. auch Kap. 26.1.2), ubiquitiniert und anschließend proteolytisch abgebaut. Aufgrund der geringen Sauerstoffaffinität der HIF-Prolylhydroxylase (Funktion als Sauerstoffsensor) läuft die Hydroxylierung bei **Hypoxie** kaum ab. Es kann sich das funktionelle HIF-Heterodimer bilden, das im Zellkern die Expression HIF-sensitiver Gene reguliert.

25.3.4 Stoffwechselbesonderheiten der Arterien

Die Arterienwand besteht aus 3 Schichten:

- Die **Intima** wird vom einschichtigen Gefäßendothel, dessen Zellen sich in ständiger Wechselwirkung mit dem strömenden Blut befinden, und durch den Subendothelialraum gebildet.
- Die **Media** besteht vor allem aus Glattmuskelzellen, die durch Kontraktion bzw. Erschlaffung wesentlich zur Regulation des Gefäßlumens beitragen.
- Die **Adventitia** ist die äußere Begrenzung der Arterien.

Die Zellen aller Schichten tragen durch Synthese von Botenstoffen zur Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase der anderen Schichten bei.

Mediatorsynthese im Gefäßendothel

Die **Endothelzellen** ermöglichen den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe, produzieren vasomotorisch wirkende Botenstoffe (z. B. Stickstoffmonoxid), beeinflussen die Thrombozytenaggregation und die plasmatische Blutgerinnung, vermitteln die Adhäsion von Blutzellen an die Gefäßwand und initiieren eine Neoangiogenese. Bei Störungen des Endothelstoffwechsels kommt es zur **endothelialen Dysfunktion**, die heute als die wichtigste Initialveränderung im Rahmen der Pathogenese der Atherosklerose angesehen wird (S. 741).

Stickstoffmonoxid. NO ist ein gasförmiges Signalmolekül, das im Gefäßendothel aus **Arginin** gebildet wird (Abb. 25.**18a**). Die endotheliale NO-Synthase (**eNOS**) wird im Gefäßendothel konstitutiv exprimiert. NO kann sich, ähnlich wie die Atemgase, durch freie Diffussion in der Gefäßwand und im Blut ausbreiten und wirkt relaxierend auf Glattmuskelzellen.

Als molekularer Wirkmechanismus von NO wurde die Aktivierung der **zytosolischen Guanylat-Cyclase** (sGC) identifiziert. Dieses Enzym ist ein heterodimeres Hämoprotein (Abb. 25.**18b**), das NO mit hoher Affinität an der 6. Ligandenstelle des Hämeisens bindet. Durch diese Wechselwirkung wird die Raumstrukltur des Proteins verändert, was zu einer Aktivierung des Enzyms führt. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der zellulären cGMP-Konzentration (Abb. 25.**18c**) und zu einer Aktivierung der cGMP-abhängigen **Proteinkinase G** (PKG). Dieses Enzym aktiviert durch Phosphorylierung (Interkonversion) die **MLC-Phosphatase** (Myo-

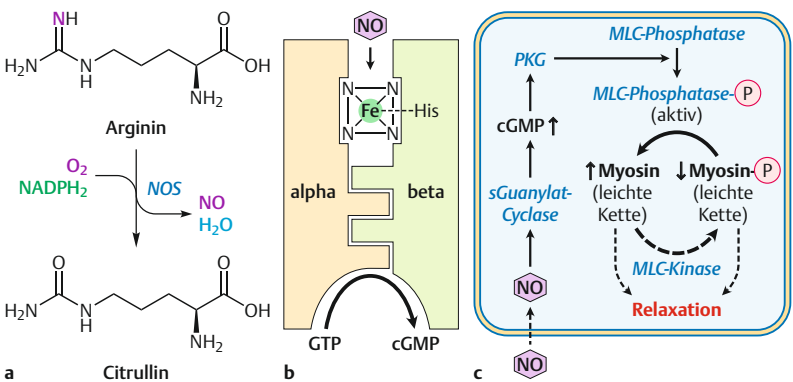


Abb. 25.**18 Synthese und Wirkung von NO. a** NO-Synthese. Die stöchiometrischen Verhältnisse der Reaktionspartner wurden bei der vereinfachenden Darstellung nicht berücksichtigt. **b** Aktivierung der löslichen Guanylat-Cyclase. NO bindet an die Hämgruppe der dimeren Guanylat-Cyklase und induziert dadurch eine Konformationsänderung, die eine Enzymaktivierung bewirkt. **c** NO-induzierte Relaxation von Glattmuskelzellen. Einzelheiten s. Text.

sin-light-Chain-Phosphatase; Abb. 25.**18c**). Dies führt zu einer Senkung des Phosphorylierungsgrades der Myosinkette und damit zu einer **Relaxation von Glattmuskelzellen.** Außerdem senkt NO die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration und aktiviert K^+-Kanäle, was ebenfalls zur Vasodilatation beiträgt.

Prostacyclin. Endothelzellen produzieren das vasodilatatorisch wirkende Eicosanoid Prostacyclin (PGI_2). Dabei wird freie **Arachidonsäure** zunächst in der Cyclooxygenase-Reaktion (COX) zum PGG_2 oxygeniert und anschließend durch die **PGI_2-Synthase** (Cytochrom-P450-Isoform) zum PGI_2 umgewandelt. Endothelzellen exprimieren sowohl COX1 als auch COX2, sodass beide Enzyme zur vaskulären PGI_2-Produktion beitragen. Wegen der großen Bedeutung der **COX2** bei der Entzündungsreaktion werden selektive COX2-Hemmer (**COXIBe**) als entzündungshemmende Arzneimittel eingesetzt (s. Kap. 8.6.2, S. 269).

Natives Prostacyclin hat eine geringe biologische Halbwertszeit und ist damit als nachhaltig wirkendes Medikament nicht geeignet. Deshalb hat man synthetische Prostacyclin-Derivate (z. B. Iloprost) entwickelt, die zwar die protektiven Eigenschaften von Prostacyclin (Vasodilatation, Hemmung der Thrombozytenaggregation) besitzen, aber nicht so schnell metabolisiert werden. **Iloprost** wird bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (**Raynaud-Syndrom**), bei **pulmonaler Hypertonie** und bei **Sklerodermie** angewandt und kann intravenös oder als Aerosol (bei pulmonaler Hypertonie) appliziert werden. Häufig auftretende Nebenwirkungen einer Iloprost-Therapie sind das **Flush-Syndrom** (plötzliche Hautrötung und Schwitzen als Resultat der erhöhten Hautdurchblutung), Husten, Kopfschmerz und seltener Lungenödeme. ■

Endotheline. Diese Peptidhormone werden im vaskulären Endothel gebildet. **ET 1** wirkt als starker Vasokonstriktor. Es wird als inaktives Vorstufenpeptid (big-ET 1) synthetisiert, aus der Zelle ausgeschleust und durch das Endothelin-converting-Enzym, das auf der Außenseite der Plasmamembran sitzt, proteolytisch in seine Wirkform überführt (Abb. 25.**19**). Die ET 1-Synthese wird durch verschiedene Faktoren (Angiotensin II, ADH, NO, PGI_2) hoch- bzw. herunterreguliert. Neben ET 1 gibt es noch andere ET-Isoformen (ET 2, ET 3).

Endotheline binden an G-Protein-gekoppelte Zelloberflächenrezeptoren (ET_A, ET_B) und induzieren intrazelluläre Signalkaskaden, die in Abhängigkeit vom Rezeptortyp entweder zur Vasokonstriktion oder zur Vasodilatation führen.

Lokaler Lipoproteinstoffwechsel

Wie die meisten peripheren Zellen decken auch die Zellen der Arterienwand ihren Lipidbedarf durch Aufnahme von Low-Density-Lipoprotein (LDL) über den **LDL-Rezeptor**. Bei hoher Lipidbeladung der Zellen wird die Expression des LDL-Rezeptors herunterreguliert, sodass weniger LDL aufgenommen werden kann. Gleich-

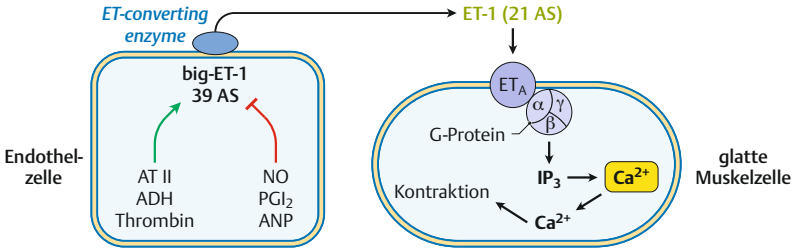


Abb. 25.**19 Endotheliale Synthese und glattmuskuläre Wirkung von Endothelin-1 (ET-1).** ET-1 bindet an den ET_A-Rezeptor von Glattmuskelzellen und induziert über den Anstieg der zellulären IP_3-Konzentration eine Erhöhung des zytosolischen Ca^{2+}, die u. a. auf eine gesteigerte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (gelb) zurückzuführen ist. Das zytosolische Ca^{2+} wird an Calmodulin gebunden und aktiviert die Myosin-light-Chain-Kinase, was zu einer Kontraktion führt. ADH = antidiuretisches Hormon, ANP = atriales natriuretisches Peptid, ATII = Angiotensin II, NO = Stickstoffmonoxid, PGI_2 = Prostacyclin.

zeitig kommt es zur Hemmung der endogenen Lipidsynthese (Hemmung von HMG-CoA-Reduktase und Acetyl-CoA-Carboxylase) und zur Aktivierung des intrazellulären Cholesterol-Umsatzes (ACAT = Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase).

Ein weiteres wichtiges Element der vaskulären Lipidhomöostase ist der **reverse Cholesterol-Transport**. Freies Cholesterol kann von peripheren Zellen abgegeben werden, indem es entweder passiv aus der Plasmamembran diffundiert oder durch gerichteten Transport (ABC-A1-Transporter) die Zelle verlässt. In beiden Fällen ist ein exogener Cholesterol-Akzeptor nötig, um das Cholesterol aufzunehmen. Als physiologisch relevanter Cholesterol-Akzeptor fungiert das **HDL**, dessen dominierende Apolipoproteine (Apo-AI, Apo-AII) eine hohe Cholesterol-Affinität besitzen. Im HDL wird Cholesterol verestert (LCAT) und zur Leber transportiert, wo es in Form von Gallensäuren ausgeschieden wird.

Vaskuläre Glattmuskelzellen, aber auch in die Gefäßwand eingewanderte Makrophagen exprimieren verschiedene Typen von **Scavenger-Rezeptoren**. Diese Rezeptoren besitzen eine geringe Affinität für natives LDL, binden aber modifizierte Lipoproteine und initiieren deren Internalisierung. Da diese Rezeptoren keine Rückkopplungshemmung aufweisen, kann es zu einer exzessiven Lipidaufnahme kommen, wodurch lipidbeladene Schaumzellen entstehen.

Nach der Oxidationshypothese ist die oxidative Modifizierung der bedeutsamste LDL-Modifizierungsprozess in vivo. **Oxidiertes LDL** hat ein deutlich höheres atherogenes Potenzial als das native Lipoprotein, da es über Scavenger-Rezeptoren aufgenommen wird. LDL ist wegen seines hohen Anteils an Linolsäure oxidationsempfindlich und viele **Antioxidanzien** sind in der Lage, die LDL-Oxidation zu verhindern. In Tierexperimenten konnte mehrfach gezeigt werden, dass das Ausmaß einer experimentellen **Atherosklerose** durch Antioxidanzien verringert werden kann. Für den Menschen liegen vergleichbare Daten aus klinischen Studien bislang nicht vor. ■

Radikalstoffwechsel (ROS, RNS)

Stickstoffmonoxid (NO) wirkt nicht nur vasodilatatorisch, sondern fungiert auch als Initiator für oxidative Schädigungsreaktionen. Chemisch ist NO ein Radikal und besitzt damit eine erhöhte Reaktivität. Besonders bedeutsam wird die schädigende Funktion von NO, wenn es mit Superoxid reagiert und dabei Peroxynitrit bildet:

$$\bullet O_2^- + \bullet NO \longrightarrow OONO^-$$

Superoxid und andere **reaktive Sauerstoffspezies** (ROS) werden in allen Geweben durch Einelektronenreduktion von Sauerstoff in der Atmungskette gebildet. Durch die Wirkung der Xanthin-Oxidase und durch das Einwandern von Entzündungszellen in die Gefäßwand wird die Superoxidbildung bei einer vaskulären Entzündung verstärkt (NADPH-Oxidase als Superoxidquelle). Damit sind die beiden radikalischen Substrate der Peroxynitrit-Bildung in der Gefäßwand in großen Mengen vorhanden. **Peroxynitrit**, ein Vertreter der **reaktiven Stickstoffspezies** (RNS), die ähnlich wie ROS Zellschädigungen hervorrufen können, hat stark oxidierende Eigenschaften. Es reagiert mit Aminosäuren, Lipiden und Nukleinsäuren und beeinträchtigt damit deren biologische Funktionen. Derzeit gibt es jedoch in der klinischen Praxis noch keine erfolgreichen Therapiestrategien, die gezielt in den vaskulären Radikalstoffwechsel eingreifen.

Die **Atherosklerose** ist eine Gefäßerkrankung, die durch eine **endotheliale Dysfunktion** ausgelöst wird und sich durch die Bildung **atherosklerotischer Plaques** in der Arterienwand manifestiert. Diese Gefäßläsionen sind durch exzessive Lipidablagerungen (Cholesterolester) im Subendothelialraum der Arterien, durch Hyperproliferation von Glattmuskelzellen und durch die Einwanderung von Lymphozyten charakterisiert. Entsprechend der **Response-to-Injury-Hypothese** wird die Atherogenese durch metabolische Veränderungen des Gefäßendothels eingeleitet, die ihre Ursache u. a. in Mikrotraumen, Infektionen, Autoantikörpern oder Dyslipoproteinämie haben können.

Die Bildung von **Schaumzellen** ist ein wichtiger Vorgang im Rahmen der Atherogenese. Sie entwickeln sich aus Makrophagen bzw. Glattmuskelzellen, die in den Subendothelialraum der Arterien einwandern und über Scavenger-Rezeptoren exzessiv modifiziertes LDL aufnehmen. Dieser Prozess ist a priori sinnvoll, da auf diesem Weg modifiziertes LDL aus dem Subendothelialraum entfernt wird, wenn die Zellen wieder auswandern. Kommt es jedoch zu einem Migrationsarrest, verbleiben die Zellen im Subendothelialraum und nehmen weiter modifiziertes LDL auf, bis sie schließlich platzen. Dabei gelangen die intrazellulär abgelagerten Lipide in den Extrazellularraum, wo sie nicht mehr metabolisiert werden können. Es entstehen reversible **Fettstreifen** (Fatty Streaks), die sich zu atherosklerotischen Plaques weiterentwickeln können. Durch das Plaquewachstum kann es zum Riss der Bindegewebskappe (**Plaqueruptur**) kommen, sodass Thrombozyten und andere Blutzellen mit

Bestandteilen der extrazellulären Matrix des Lipidkerns interagieren. Der dabei entstehende Thrombus kann zu einem kompletten Gefäßverschluss führen. Daher sind große ruhende Plaques klinisch weniger problematisch als sich im Wachstum befindliche kleine Läsionen.

Die Atherosklerose wird heute als **entzündliche Gefäßerkrankung** betrachtet, da selbst in frühen atherosklerotischen Läsionen massive Lymphozyteninfiltrate (vor allem T-Zellen) nachweisbar sind. Das deutet auf eine primär chronische Gefäßentzündung hin. Neutrophile Granulozyten, die für akute Entzündungsreaktionen charakteristisch sind, fehlen hingegen fast vollständig. Die entzündliche Komponente der Atherosklerose kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass klassische Entzündungsparameter im Blutplasma (z. B. **C-reaktives Protein**) bei Patienten mit Atherosklerose signifikant erhöht sind. Derzeit wird darüber diskutiert, ein chronisch erhöhtes C-reaktives Protein als unabhängigen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu berücksichtigen.

Die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen ist in erster Linie ein raumfordernder Prozess und verengt das Gefäßlumen. Genauere Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass signifikante Veränderungen des inneren Gefäßdurchmessers und damit des Blutflusses erst dann einsetzen, wenn die Lumenverengung mehr als 40 % des Ausgangslumens beträgt. Kleinere Einengungen des Gefäßlumens werden dadurch kompensiert, dass bei Raumforderung ein Umbau der Gefäßwand eingeleitet wird, um das ursprüngliche Gefäßlumen und damit die Hämodynamik aufrechtzuerhalten. Diesen Umbauprozess bezeichnet man als **externes (positives) vaskuläres Remodelling**. Bei Lumeneinengungen von mehr als 40 % kommt es zum **internen (negativen) Remodelling**, das die Volumeneinschränkung durch den Plaque noch verstärkt. Die molekularen Mechanismen der Umbauprozesse sind noch nicht vollständig geklärt. In Extremfällen kann das vaskuläre Remodelling zur Bildung von Aneurysmen führen. ■

25.4 Magen, Darm, Pankreas

Bruno Christ

Die hochmolekularen Bestandteile der menschlichen Nahrung, nämlich Polysaccharide, Lipide, Proteine und Nukleinsäuren, sind in ihrer polymeren Form nicht resorbierbar. Sie werden auf dem Weg durch den Verdauungstrakt in ihre niedermolekularen monomeren Grundbausteine zerlegt (**Verdauung**). Dieser Prozess beinhaltet die mechanische Zerkleinerung (Kauen) und Denaturierung (Salzsäure im Magensekret) der Nahrung, die den Angriff durch Hydrolasen vorbereiten. **Hydrolasen** sind in den Verdauungssekreten des Mundspeichels, des Magen- und des Pankreassekrets enthalten sowie in den luminalen Membranen der intestinalen Mucosazellen zu finden. Die Bildung der **Verdauungssekrete** im Magen-Darm-Trakt unter-

liegt der Regulation durch gastrointestinale Hormone und Neurotransmitter. Die niedermolekularen Nahrungsbestandteile werden luminal von den Mucosazellen aufgenommen und basolateral an das Blut bzw. die Lymphe abgegeben **(Resorption)**. Die Aufnahme bzw. Abgabe erfolgt über spezielle, in den Membranen der Mucosazellen lokalisierte Transportsysteme.

25.4.1 Sekrete des Gastrointestinaltraktes

Die Verdauung von Nahrungsbestandteilen ist ein gerichteter und koordinierter Prozess, der mit der Zerkleinerung und Einspeichelung der Nahrung im Mund beginnt. Das dient der Vorbereitung auf die hydrolytische Spaltung der Nahrungsbestandteile während ihrer Passage durch den Magen-Darm-Trakt. In den unterschiedlichen Organen werden Sekrete beigemischt, die die **Enzyme** zur Verdauung von Polysacchariden, Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren zu Monosacchariden, Fettsäuren und Glycerol, Aminosäuren und Purin- bzw. Pyrimidinnucleosiden liefern. Daneben enthalten die Sekrete **Mucine**, also Glykoproteine, die die Grundsubstanz des Schleims im gesamten Magen-Darm-Trakt darstellen. Tab. 25.**4** gibt eine Übersicht über die wichtigsten funktionellen Aufgaben einzelner Organe und Organabschnitte des Magen-Darm-Traktes. In Tab. 25.**5** sind die Verdauungssekrete mit ihren wichtigsten Eigenschaften zusammengefasst.

Tab. 25.**4 Funktionen einzelner Abschnitte des Magen-Darm-Traktes bei der Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen**

Organ	Funktion
Speicheldrüsen	Sekretion von Speichel zur Anfeuchtung der Nahrung und Enzymen zur initialen Verdauung von Kohlenhydraten (Amylase) und Lipiden (Speichellipase)
Magen	Sekretion von Salzsäure und Proteasen zur Denaturierung und Verdauung von Proteinen
Pankreas	Sekretion von Bicarbonat zur Neutralisierung des sauren Mageninhaltes und Amylase, Proteasen, Lipasen und Nukleasen zur weiteren Verdauung von Kohlenhydraten, Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren
Gallenblase	Speicherung und Abgabe der Gallenflüssigkeit ins Duodenum zur Emulgierung von Lipiden
Dünndarm	luminale Verdauung von Nahrungsbestandteilen und membrangebundene Hydrolyse von Disacchariden sowie Di- und Tripeptiden; Resorption der verdauten Nahrungsbestandteile
Dickdarm	Resorption von Wasser und Elektrolyten sowie von bakteriellen Fermentationsprodukten

Tab. 25.5 **Gastrointestinale Sekrete – Bildungsorte und Eigenschaften**

Sekret	Bildungsort	Sekretmenge (l/d)*	pH	Hauptbestandteile	
				Enzyme	andere
Speichel	Gl. submandibularis, Gl. sublingualis, Gl. parotis	1 – 1,5	6 – 7	α-Amylase (Ptyalin) Lipase	Mucine antimikrobielle Proteine HCO_3^-
Magensaft	Magenschleimhaut	2 – 3	1 – 2	Pepsin	Mucine HCl
Pankreassekret	exokrines Pankreas	1 – 3	7 – 8	α-Amylase Trypsin Chymotrypsin Carboxypeptidasen Elastase Lipase Cholesterolesterase Nukleasen	HCO_3^-
Galle (Blasengalle)	Leber	0,5	7 – 8		Mucine Gallensäuren Gallenfarbstoffe Cholesterol Fettsäuren
Dünndarmsekret	Darmmucosa	3	6 – 8	Enteropeptidase	Mucine

* Die pro Tag gebildeten Sekretmengen variieren in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr.

Speichel. Von den Speicheldrüsen werden täglich ca. 1,5 Liter Speichel produziert, der zu 99,5 % aus Wasser besteht. **Mucine** im Speichel dienen dazu, den zerkleinerten Nahrungsbrei für die Ösophaguspassage gleitfähig zu machen. Das wichtigste Enzym im Speichel ist die **α-Amylase**, die die Spaltung 1,4-glykosidischer Bindungen in Nahrungspolysacchariden (Stärke, Glykogen) katalysiert. Wegen der kurzen Verweildauer der Nahrung im Mund ist die Verdauung der Polysaccharide nur unvollständig und spielt hier nur eine untergeordnete Rolle. Neben der Ausscheidung von bestimmten Medikamenten und Schwermetallen mit dem Speichel finden sich im Speichelsekret auch antimikrobielle Proteine wie z. B. Lysozym, die wahrscheinlich zur Homöostase der Mundflora beitragen.

25

Magensaft. Die **Salzsäure** im Magensaft wird durch die **Parietalzellen** (Belegzellen) der Magenschleimhaut gebildet und ins Magenlumen abgegeben. Dadurch entsteht ein saures Milieu, das zur Denaturierung von Nahrungsproteinen führt und so deren hydrolytischen Abbau erleichtert. Die Salzsäure entsteht durch eine

K^+/H^+-ATPase, die im Austausch gegen K^+ unter ATP-Verbrauch Protonen ins Magenlumen transportiert (Abb. 25.**20**). Die Protonen stammen aus der Dissoziation des durch die Carboanhydrase gebildeten H_2CO_3 in HCO_3^- und H^+. Das HCO_3^- verlässt die Parietalzelle über einen Anionenaustauscher an der basolateralen Membran im Austausch gegen Cl^-, welches luminal durch einen Chloridkanal ins Magenlumen exportiert wird. Das durch die K^+/H^+-ATPase in die Zelle gelangte K^+ wird durch einen K^+-Kanal wieder ins Magenlumen abgegeben. In den Parietalzellen wird übrigens auch der für die Vitamin-B_{12}-Resorption wichtige Intrinsic-Faktor (S. 303) produziert.

Hemmstoffe der K^+/H^+-ATPase, wie z. B. **Omeprazol**, werden zur Therapie entzündlicher und ulcerativer Erkrankungen (**Refluxösophagitis**, **Ulcus duodeni**, **Ulcus ventriculi**, Kombinationstherapie bei Infektion mit Helicobacter pylori) eingesetzt. Sie finden auch Anwendung bei der Behandlung des **Zollinger-Ellison-Syndroms**, einer Überproduktion von Salzsäure als Folge gastrinproduzierender neuroendokriner Tumoren in Pankreas oder Duodenum. ■

Das Hauptenzym des Magensaftes, **Pepsin**, wird in den **Hauptzellen** als inaktive Vorstufe (**Pepsinogen**) gebildet. Im sauren Magenmilieu erfolgt die Aktivierung des Pepsinogens zum Pepsin durch autokatalytische Abspaltung eines Peptids. Das pH-Optimum von Pepsin liegt im Bereich des pH im Magenlumen (ca. 2). Als Endoprotease spaltet Pepsin Nahrungsproteine zu Polypeptiden.

Die **Nebenzellen** im Magen produzieren und sezernieren eine Schleimschicht aus **Mucinen**, die die Magenwandung vor dem Selbstverdauung durch das Pepsin und dem aggressiven sauren Milieu schützen.

Pankreassekret. Bei einem pH von ca. 8 enthält das Pankreassekret 60 – 110 mmol/l **Hydrogencarbonat** (HCO_3^-), das von den Epithelien der **Pankreasgänge** in das aus den Azini stammende Primärsekret (s. u.) sezerniert wird. Es dient der Neutralisierung des sauren Mageninhaltes. Treibende Kraft für die

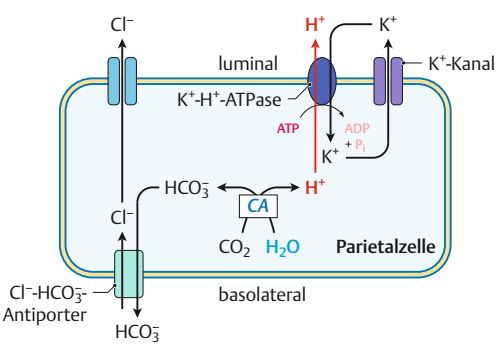


Abb. 25.**20 Mechanismus der Salzsäurebildung im Magen.** Für jedes ins Magenlumen sezernierte Proton wird ein HCO_3^- auf der Blutseite abgegeben, wo es über einen Anionen-Carrier gegen Cl^- eingetauscht wird. CA: Carboanhydrase.

HCO_3^--Sekretion ist eine in der basolateralen Membran der Gangzellen lokalisierte **Na^+/K^+-ATPase**, die Na^+ aus dem Zytosol der Gangzelle ins Interstitium transportiert. Der entstehende Na^+-Gradient treibt einen basolateralen **Na^+/H^+-Antiporter** an: Na^+ strömt zurück in die Zelle und schafft im Austausch Protonen aus der Zelle hinaus (sekundär aktiver Transport). Intrazellulär bleibt ein Überschuss an OH^-, das durch die **Carboanhydrase** zu HCO_3^- umgewandelt wird. Dieses verlässt die Zelle auf der luminalen Seite über einen **HCO_3^-/Cl^--Antiporter**. Cl^- wird durch einen **Cl^--Kanal** wieder aus der Zelle geschafft. Dem entstehenden transepithelialen elektrochemischen Gradienten folgt Na^+ parazellulär ins Lumen.

Die **Azini** des exokrinen Pankreas bilden eine Vielzahl von **Verdauungsenzymen**. Zum Schutz vor Selbstverdau werden diese in den Azinuszellen zunächst als inaktive Vorstufen (**Zymogene**) synthetisiert und sezerniert, die dann im Lumen des Duodenums durch limitierte Proteolyse in ihre aktive Form überführt werden. So wandelt z. B. die in der Darmmucosa lokalisierte **Enteropeptidase** das inaktive Trypsinogen durch Abspaltung eines Hexapeptids in das aktive **Trypsin** um. Trypsin überführt dann weitere inaktive Proteasen, wie z. B. **Chymotrypsinogen**, in die aktiven proteolytisch wirksamen Enzyme. Neben Proteasen enthält das Pankreassekret auch eine **α-Amylase**, die Polysaccharide in der Nahrung zu Oligosacchariden und Maltose hydrolysiert, **Lipasen**, Phospholipasen und **Cholesterolesterasen**, die Triglyceride, Phospholipide und Cholesterolester zu Monoacylglycerol, Cholesterol und Fettsäuren hydrolysieren, sowie **Nukleasen**, die in der Nahrung enthaltene DNA und RNA zu Nukleotiden hydrolysieren.

Galle. Die Gallenflüssigkeit wird in der Leber gebildet (**Lebergalle**) und über die Gallekanälchen und den Gallengang in die Gallenblase überführt. Hier wird das Volumen der Gallenflüssigkeit um bis zu 90 % reduziert (**Blasengalle**). Die Gallenflüssigkeit enthält **Gallensalze** (mit Glycin und Taurin konjugierte Gallensäuren, S. 255) und Phospholipide, die die wasserunlöslichen Lipide im Duodenum emulgieren und durch die Bildung von Mizellen deren Resorption ermöglichen. Im Darm werden die Gallensalze durch bakterielle Enzyme dekonjugiert (**sekundäre Gallensäuren**). Gallensalze und sekundäre Gallensäuren werden im Ileum wieder resorbiert und über die Pfortader zur Leber zurückgeführt (**enterohepatischer Kreislauf**). Die Gallenflüssigkeit enthält als Ausscheidungsprodukte **Cholesterol**, **Gallenfarbstoffe** (Biliverdin, Bilirubin = Abbauprodukte vom Häm) und Endprodukte des Xenobiotikastoffwechsels (S. 807).

Gallensteine sind meistens Cholesterolsteine. Sie entstehen in der Blasengalle bei erhöhten Cholesterolkonzentrationen oder, seltener, wenn die Konzentration der Gallensäuren unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt. Da Cholesterol durch Gallensäuren in Lösung gehalten wird, fällt das Cholesterol unterhalb dieses Wertes aus. ■

Dünndarmsekret. Wie die Epithelien der Pankreasgänge sezerniert auch die Mucosa des Dünndarms Anionen (HCO_3^- und Cl^-), die die Zellen luminal über Anionentransporter oder Cl^--Kanäle verlassen, gefolgt von einem ebenfalls luminal gerichteten parazellulären Na^+-Strom. Dem entstehenden osmotischen Gradienten folgt Wasser zum Ausgleich. In der Dünndarmschleimhaut sind eine Vielzahl **hydrolytischer Enzyme** lokalisiert, die die im Magen und Duodenum entstandenen Oligosaccharide, Polypeptide und Polynukleotide weiter in die monomeren Bestandteile hydrolysieren. Die **Resorption** der entstandenen Monosaccharide,

Tab. 25.**6 Übersicht gastrointestinaler Verdauungsenzyme**

Lokalisation	enzymatische Aktivität	Substrat	Produkt
Speichel	α-Amylase	Stärke, Glykogen	Polysaccharide, Oligosaccharide, Maltose
Magensaft	Pepsin	Proteine	Peptide
Pankreassekret	α-Amylase	Stärke, Glykogen, Polysaccharide	Oligosaccharide, Maltose
	Trypsin, Chymotrypsin, Elastase	Proteine, Peptide	Oligopeptide
	Carboxypeptidasen	C-terminale Aminosäuren	Aminosäuren
	Lipase	Triacylglycerol	Fettsäuren, β-Monoacylglycerol
	Cholesterolesterase	Cholesterolester	Cholesterol, Fettsäuren
	Ribonukleasen, Desoxyribonukleasen	Ribonukleinsäuren, Desoxyribonukleinsäuren	Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide
Bürstensaummembran der Darmmucosa	Maltase, Trehalase, Saccharase, Lactase	Maltose, Isomaltose, Trehalose, Saccharose, Lactose	Glucose, Galactose, Fructose
	1,6-Glucosidase	Oligosaccharide	Oligosaccharide, Glucose
	Aminopeptidasen	N-terminale Aminosäuren	Aminosäuren
	Carboxypeptidasen	C-terminale Aminosäuren	
	Dipeptidasen	Di- und Tripeptide	
	Nukleotidasen	Polynukleotide	Nukleotide
	Nukleosidasen	Nukleotide	Nukleoside, Purin- und Pyrimidinbasen, Ribose und Desoxyribose, H_2PO_4
	Phosphodiesterasen	Phosphodiester	
	Phosphatasen	Phosphorsäureester	

Aminosäuren, Di- und Tripeptide, freien Fettsäuren und Monoacylglycerol erfolgt dann im Bereich des Jejunums. Eine Zusammenfassung der Verdauungsenzyme des Magen-Darm-Traktes, ihre Substrate und die Reaktionsprodukte sind in Tab. 25.**6** zusammengestellt.

25.4.2 Regulation der Sekretbildung

Da unsere Ernährung in Bezug auf Menge, Beschaffenheit und Zusammensetzung der Nahrung häufig stark variiert, wird die Ausschüttung der Verdauungssekrete intensiv reguliert durch:

- stimulatorisch oder inhibitorisch wirkende **Neurotransmitter**
- **gastrointestinale Hormone**
- lokale **mechanische** und **chemische Reize** (Abb. 25.**21**)

Auch die Resorption von Wasser und Elektrolyten unterliegt hormoneller Kontrolle.

Die Produktionsorte **gastrointestinaler Hormone** sind endokrine Zellen in der Schleimhaut unterschiedlicher Abschnitte des Verdauungstraktes (Tab. 25.**7**). Gastrin, CCK-PZ und Acetylcholin wirken über das DAG/IP_3-System und eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration, Somatostatin über eine Erniedrigung und alle anderen aufgeführten Faktoren über eine Erhöhung des cAMP-Spiegels.

Nahrungsreize und die Füllung des Magens stimulieren über den cholinergen Parasympathikus die Freisetzung von **Gastrin** aus den G-Zellen des Magens. Die-

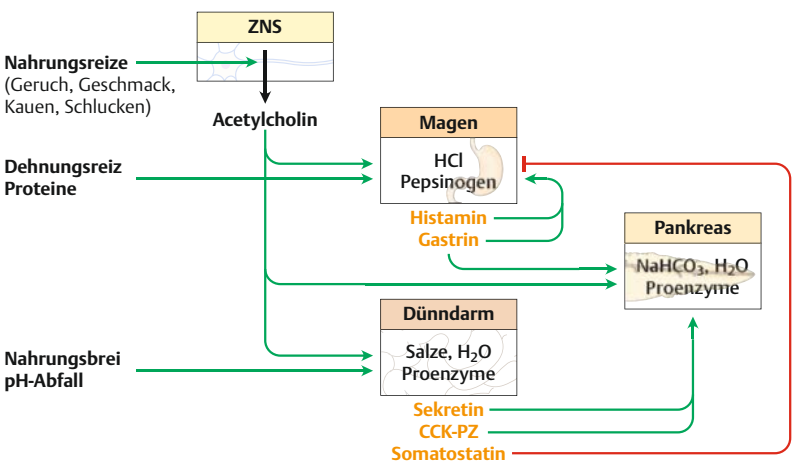


Abb. 25.**21 Regulation der Sekretbildung im Magen-Darm-Trakt durch Hormone und Neurotransmitter.** CCK-PZ = Cholecystokinin-Pankreozymin.

ses wirkt entweder direkt stimulierend auf die Salzsäureproduktion durch die Parietalzellen oder indirekt über die Stimulation der Histamin-Freisetzung in ECL-Zellen. Cholinerge Reize und Gastrin stimulieren auch die Sekretion von

Tab. 25.**7 Übersicht wichtiger gastrointestinaler Hormone und Neurotransmitter**

Name	Bildungsort	Synthese wird stimuliert durch	Funktion	Wirkungsmechanismus
Hormone				
Gastrin	G-Zellen im Antrum	proteinreiche Nahrung, Magenfüllung	Stimulation der HCl- und Pepsinogensekretion im Magen Stimulation der HCO_3^-- und Enzymsekretion im Pankreas	Anstieg von DAG und Ca^{2+}
CCK-PZ	I-Zellen im Duodenum	Fettsäuren, Aminosäuren und Peptide im Duodenum; niedriger pH im Duodenum	Stimulation der Enzymsekretion im Pankreas Stimulation der Gallenblasenkontraktion	Anstieg von IP_3 und Ca^{2+}
Histamin	ECL-Zellen im Magen	Acetylcholin, Gastrin	Stimulation der HCl-Sekretion im Magen	Anstieg von cAMP
Sekretin	S-Zellen im Duodenum	niedriger pH im Duodenum	Stimulation der Bicarbonat- und Wasserproduktion im Pankreas	Anstieg von cAMP
Somatostatin	D-Zellen im Duodenum	Glucose, Peptide und Fettsäuren im Duodenum	Hemmung der HCl-Sekretion im Magen Hemmung der Histaminfreisetzung im Magen	Abfall von cAMP
GIP	K-Zellen im Jejunum	Glucose, Aminosäuren und Fettsäuren im Duodenum	Stimulation der Insulinsekretion im Pankreas Hemmung der HCl-Sekretion und der Magenmotilität	Anstieg von cAMP
Enteroglucagon	L-Zellen im Ileum und Colon	Fettsäuren und Glucose im Ileum	Hemmung der Magenmotilität und Sekretion im Magen	Anstieg von cAMP

Fortsetzung ►

Tab. 25.7 **Fortsetzung**

Name	Bildungsort	Synthese wird stimuliert durch	Funktion	Wirkungsmechanismus
Neurotransmitter				
VIP	Nervenendigungen im Magen-Darm-Trakt	Neurotransmitter	Stimulation der Pankreassekretion (v. a. H_2O und HCO_3^-) Stimulation der Darmdurchblutung	Anstieg cAMP
Acetylcholin	cholinerge Nervenendigungen des Parasympathikus	Aktivierung des Parasympathikus	Stimulation der Sekretion in Magen, Dünndarm und Pankreas	Anstieg von IP_3 und Ca^{2+}

ECL = enterochromaffin-like; IP_3 = Inositoltrisphosphat (s. S. 556); DAG = Diacylglycerol; cAMP = cyclisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (s. S. 548); CCK-PZ = Cholecystokinin-Pankreozymin; VIP = Vasoactive Intestinal Peptide; GIP = Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide

Pepsinogen durch die Hauptzellen sowie die Sekretausschüttung im Pankreas. Die erhöhte Parasympathikus-Aktivität sowie die Entleerung des sauren Mageninhaltes ins Duodenum steigern die Ausschüttung von Duodenalsekret und der Hormone **Sekretin** und **Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ)**. Letzteres fördert den Gallefluss aus der Gallenblase ins Duodenum. Zusammen mit Acetylcholin bewirkt CCK-PZ eine vermehrte Abgabe von Proenzymen und Enzymen im exokrinen Pankreas, Sekretin stimuliert hier spezifisch die Produktion von HCO_3^- und Wasser. **Somatostatin** hemmt direkt die Salzsäureproduktion durch die Parietalzellen im Magen und indirekt über die Hemmung der Histaminproduktion durch ECL-Zellen.

Ursache für **Magengeschwüre** ist entweder eine gestörte Funktion der Mucinschicht oder eine erhöhte Produktion von Salzsäure im Magen. Therapeutisch werden **Antazida** zur Neutralisierung und **H2-Inhibitoren** eingesetzt. Letztere hemmen die Salzsäureproduktion im Magen durch Blockade der H2-Rezeptoren an den Parietalzellen. Weiterhin kommen Hemmstoffe der K^+/H^+-ATPase (s. o.) zum Einsatz. ■

25.4.3 Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten

25

Verdauung. Die über die Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate mit der größten Bedeutung sind **Glykogen** und **Stärke**. Der Mundspeichel enthält eine α-Amylase, die allerdings nur einen Teil der 1,4-glykosidischen Bindungen in diesen komplexen Polysacchariden spaltet. Größere Bedeutung hat dagegen die **pankreatische α-Amylase**. In Kombination mit einer **duodenalen Glucosidase**, die die 1,6-

glykosidischen Bindungen der durch die Wirkung der α-Amylase entstandenen verzweigten Oligosaccharide spaltet, entstehen als Produkte (Abb. 25.**22**):

- Maltose
- Isomaltose
- Glucose

Maltose wird durch eine Disaccharidase, die **Maltase**, in der Bürstensaummembran des Duodenums weiter zu Glucose hydrolysiert. Die Spaltung der Isomaltose sowie der mit der Nahrung aufgenommenen Disaccharide Trehalose, Saccharose und Lactose erfolgt durch die im **Saccharase-Isomaltase-Komplex** enthaltenen enzymatischen Aktivitäten (Isomaltase, Trehalase, Saccharase, Lactase), die ebenfalls in der Bürstensaummembran lokalisiert sind. Die monomeren Kohlenhydrate Glucose, Galactose und Fructose sind die **Endprodukte** der Verdauung der Nahrungspolysaccharide.

Resorption. Die Aufnahme von Glucose, Galactose und Fructose aus dem Duodenum in die Mucosazellen wird durch luminal in der Bürstensaummembran lokalisierte Transportsysteme katalysiert. Glucose wird in einem Na^+-abhängigen sekundär-aktiven Symport in die Mucosazelle aufgenommen. Der für diesen Symport erforderliche Transporter **SGLT 1** (Sodium-dependent Glucose-Transporter) wird durch einen von luminal ins Zytosol der Mucosazelle gerichteten Natrium-

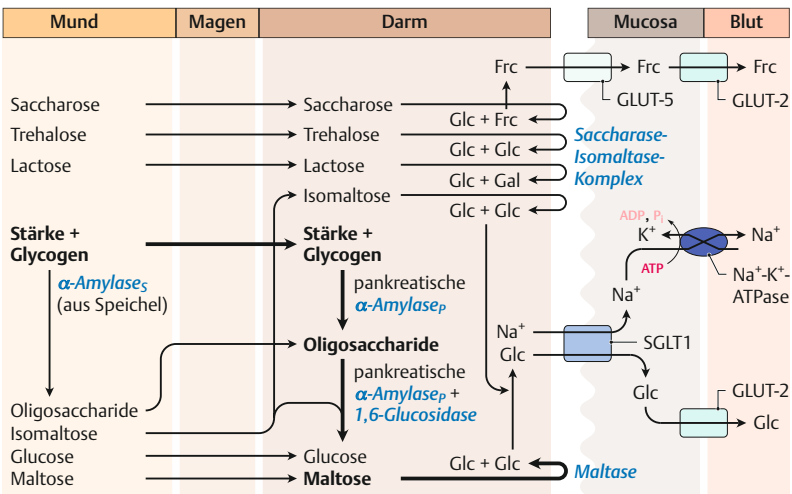


Abb. 25.**22 Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten.** Glc = Glucose, Frc = Fructose, Gal = Galactose, SGLT 1 = Sodium-dependent Glucose-Transporter; GLUT 5, GLUT 1 = Glucose-Transporter.

gradienten angetrieben, und dieser wiederum durch eine in der basolateralen Membran lokalisierten **Na^+/K^+-ATPase** aufrecht erhalten. Auch Galactose wird über diesen Mechanismus in die Mucosazelle aufgenommen. Fructose wird über den **GLUT-5** (Glucose-Transporter) durch erleichterte Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten in die Mucosazelle aufgenommen. Auf der basolateralen Seite verlassen Glucose, Galactose und Fructose die Mucosazellen entlang der entstehenden Konzentrationsgradienten über den Transporter **GLUT-2** durch erleichterte Diffusion und werden weiter ans Blut abgegeben (Abb. 25.**22**).

Die **Lactoseintoleranz** beruht auf einer Unverträglichkeit der mit der Nahrung aufgenommenen Lactose. Diese ist zurückzuführen auf die verminderte Expression der Lactase in der duodenalen Bürstensaummembran. Werden größere Mengen an Milchprodukten aufgenommen, führt die Unverdaulichkeit der Lactose zu Durchfällen und Blähungen. Die Vermeidung lactosehaltiger Nahrungsmittel bringt rasch Besserung der Symptome. Sekundär kommt es auch bei Verletzungen der intestinalen Mucosa (**Sprue/Zöliakie** → Glutenunverträglichkeit; **Kwashiorkor** → Proteinmalnutrition, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) zur **Maldigestion** von Kohlenhydraten und anderen Nahrungsbestandteilen mit nachfolgender osmotischer Diarrhoe. ■

25.4.4 Verdauung und Resorption von Proteinen

Verdauung. Die Verdauung der Nahrungsproteine beginnt im Magen (Abb. 25.**23**). Der niedrige pH führt zur **Denaturierung**, d. h. zu einer weitgehenden Auflösung der Quartär- und Tertiärstrukturen der Proteine (S. 103). Dies erleichtert den Angriff durch das **Pepsin**. Durch die Spaltung endogener Peptidbindungen entstehen größere Polypeptide, die mit der Magenentleerung ins Duodenum gelangen. Durch **Hydrolyse**, katalysiert durch die luminalen Proteasen Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Carboxypeptidasen A und B, werden diese weiter zu kleineren Polypeptiden und Oligopeptiden verdaut. **Membrangebundene Peptidasen** hydrolysieren Polypeptide und Oligopeptide durch endoproteolytische Spaltung (**Endoproteasen**) oder durch C-terminale (**Carboxypeptidasen**) bzw. N-terminale (**Aminopeptidasen**) Abspaltung der endständigen Aminosäuren zu Di- und Tripeptiden, die weiter durch membranständige Peptidasen zu monomeren Aminosäuren hydrolysiert werden.

Resorption. Im Duodenum werden sowohl Aminosäuren als auch Peptide resorbiert (Abb. 25.**23**). In der luminalen Membran der Mucosazellen lokalisierte Aminosäuretransporter schaffen in einem sekundär-aktiven **Na^+-abhängigen Symport** die Aminosäuren in die Mucosazelle. Der dazu erforderliche Na^+-Gradient wird durch die basolateral lokalisierte Na^+/K^+-ATPase aufrechterhalten. Die **Aminosäuretransporter** weisen eine erhebliche Spezifität für einzelne bzw. Gruppen von Aminosäuren auf, was die Vielzahl unterschiedlicher Transporter erklärt. Verant-

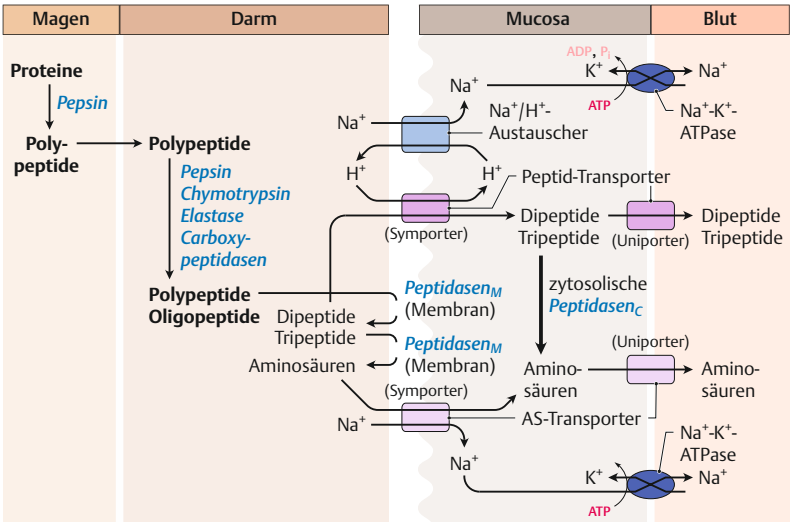


Abb. 25.**23 Verdauung und Resorption von Proteinen.** Die Aminosäuretransporter in der Mucosamembran sind jeweils spezifisch für eine Aminosäure oder Aminosäuregruppen.

wortlich für die Aufnahme von **Peptiden** ist ein in der luminalen Membran der Mucosazellen gelegener **Peptidtransporter** (Pept1). Dieser nutzt einen von luminal ins Zytosol gerichteten Protonengradienten, der wiederum durch die Katalyse eines luminal lokalisierten Na^+/H^+-Austauschers aufrecht erhalten wird. Dieser schafft unter Ausnutzung eines einwärts gerichteten Na^+-Stroms H^+ ins Darmlumen. Treibende Kraft für die Aufrechterhaltung des Na^+-Stroms ist auch hier die basolaterale Na^+/K^+-ATPase. In der Zelle werden die Peptide durch **zytosolische Peptidasen** zu Aminosäuren hydrolysiert. Die resorbierten Aminosäuren verlassen die Mucosazelle basolateral vermittelt durch unterschiedliche Aminosäurentransporter, die ebenfalls eine große Spezifität für bestimmte Aminosäuren oder Gruppen von Aminosäuren aufweisen. Dieser Transport erfolgt durch **erleichterte Diffusion** entlang des Konzentrationsgefälles der einzelnen Aminosäuren. Allerdings können auch Peptide die Zelle basolateral über einen Peptidtransporter verlassen. Die luminalen und basolateralen Peptidtransporter sind auch für die Aufnahme von bestimmten Medikamenten wie z. B. Penicillin verantwortlich.

Eine Reihe von Erkrankungen hängt entweder mit der unvollständigen Verdauung der Proteine bzw. Peptide oder aber mit der gestörten duodenalen Resorption von Aminosäuren zusammen. Bei der **Zöliakie** führt die Atrophie der Dünndarmzotten dazu, dass die Verdauung von mit der Nahrung aufgenommenen Proteinen im Weizenmehl (Gluten) nur unvollständig ist. Die entstehenden Gliadine, eine Fraktion des

Weizenglutens, können nicht weiter hydrolysiert werden. Vermutlich führt die Immunreaktion gegen die Gliadine zu entzündlichen Vorgängen in der Darmmucosa und schließlich zu deren Atrophie.

So vielfältig wie die Anzahl der Aminosäurentransporter selbst sind auch die durch sie hervorgerufenen Erkrankungen, die zumeist auf genetisch bedingte Defekte zurückzuführen sind. Die Folge ist die **Malabsorption** der durch die betroffenen Transporter resorbierten Aminosäuren. Bei der **Hartnup-Krankheit** ist die Aufnahme von neutralen Aminosäuren gestört, die **Cystinurie** ist gekennzeichnet durch verminderte Cystinresorption. Da die betreffenden Aminosäurentransporter auch in den Nierenepithelien des proximalen Tubulus zu finden sind, ist auch hier die Rückresorption vermindert. Die Folge ist die vermehrte Ausscheidung dieser Aminosäuren mit dem Urin. ■

25.4.5 Verdauung und Resorption von Lipiden

Verdauung. Die Hauptlipidbestandteile der Nahrung sind Triglyceride, Cholesterolester, Cholesterol und Phospholipide. Entscheidend für die Lipidverdauung ist die mechanische **Emulgierung** der Nahrungslipide in Magen und Dünndarm. An der Grenzfläche zwischen emulgierten Fetttröpfchen und wässriger Phase im Darm werden die Tröpfchen von **Gallensäuren** umgeben, die die Anlagerung der **pankreatischen Lipase** ermöglichen (Abb. 25.**24**). Diese wird erst unter Vermittlung der **Colipase** aktiviert und spaltet die Triglyceride in 2-Monoacylglycerol und 2 Fettsäuren. **Cholesterolester** werden durch die Cholesterolesterase hydrolysiert. Durch die Wirkung von Phospholipasen, Phosphodiesterasen und Phosphatasen werden **Phospholipide** zu Fettsäuren, Glycerol, den beteiligten Aminoalkoholen und Phosphat hydrolysiert. Die aus der Hydrolyse der Triglyceride entstehenden langkettigen Fettsäuren, Glycerol und Monoacylglycerol sowie unverdaute Phospholipide werden unter Vermittlung von Gallensäuren zu **gemischten Micellen**, in denen die hydrophoben Molekülbestandteile nach innen, die hydrophilen nach außen orientiert sind.

Diese Micellen und die aus der Phospholipidverdauung entstandenen monomeren Moleküle wie kurzkettige Fettsäuren, Glycerol, Phosphat und Aminoalkohole sind die intestinalen Endprodukte der Fettverdauung.

Resorption. Bei Kontakt der gemischten Micellen mit der Zellmembran der Mucosazellen dissoziieren sie und geben ihre Einzelkomponenten an die Mucosazellen ab (Abb. 25.**24**). Aufgrund ihrer hohen Lipidlöslichkeit durchdringen **Monoacylglycerol** und **langkettige Fettsäuren** die Mucosamembran und gelangen so ins Zellinnere. **Gallensäuren** verbleiben im Darmlumen und werden im terminalen Ileum über einen Na^+-abhängigen Transport resorbiert (enterohepatischer Kreislauf).

In der Mucosazelle werden die Fettsäuren durch die **Thiokinase** mit ATP über das gemischte Säureanhydrid aus AMP und Fettsäure zu Fettsäure-CoA aktiviert

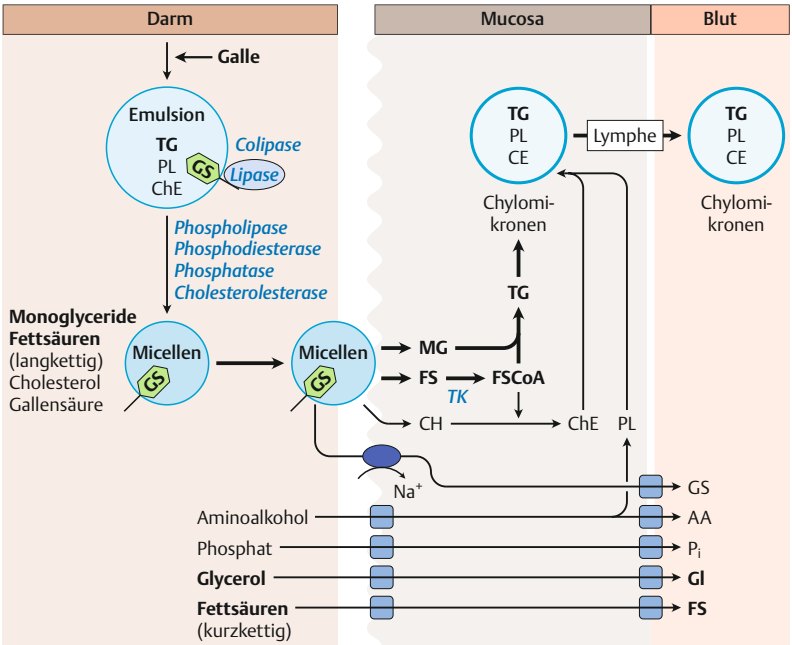


Abb. 25.**24 Verdauung und Resorption von Lipiden.** TG = Triglyceride; PL = Phospholipide; ChE = Cholesterolester; GS = Gallensäuren; MG = Monoglyceride; FS = Fettsäuren; Ch = Cholesterol; Gl = Glycerol; AA = Aminoalkohol.

und mit Monoacylglycerol zu **Triglyceriden** reverestert. Auch Cholesterol wird mit aktivierten Fettsäuren zu **Cholesterolestern** reverestert. Zusammen mit ebenfalls in der Mucosazelle resynthetisierten Phospholipiden werden Triglyceride und Cholesterolester mit Apolipoproteinen (z. B. B_{48}; S. 259) zu **Chylomikronen** vergesellschaftet. Diese gehören zu den Lipoproteinen (S. 257). Sie verlassen die Mucosazellen über die Lymphbahn und gelangen schließlich in den Kreislauf.

Die gestörte intestinale Resorption von Nahrungslipiden führt zur Ausscheidung der Lipide mit dem Stuhl (**Steatorrhoe**). Häufigste Ursache dafür ist die ungenügende Ausschüttung von Gallensäuren im Darm, entweder bedingt durch einen Verschluss der Gallenwege oder durch die verminderte hepatische Synthese und Sekretion in der Folge von Leberfunktionsstörungen. Auch die Resorption von fettlöslichen Vitaminen ist von intestinalen Gallensäuren abhängig. ■

25.4.6 Verdauung und Resorption von Nukleinsäuren

Ribo- und Desoxyribonukleinsäuren werden im Duodenum durch pankreatische **Ribonukleasen** (RNasen) und **Desoxyribonukleasen** (DNasen) zu Oligonukleotiden und schließlich Mononukleotiden hydrolysiert. Pankreatische **Phosphatasen** und **Nukleosidasen** bauen diese weiter zu den entsprechenden Pyrimidin- bzw. Purinbasen, Phosphat und Ribose bzw. Desoxyribose ab. Nukleoside werden durch ein Na^+-abhängiges Transportsystem in der Mucosamembran resorbiert.

25.4.7 Resorption von Elektrolyten und Wasser

Dem von basolateral nach luminal gerichteten osmotischen Gradienten, der durch die Sekretion von Elektrolyten im oberen Magen-Darm-Trakt entsteht, folgen zum Ausgleich große Mengen an Wasser (Tab. 25.**5**). Davon werden ca. 8 l im **Dünndarm** und 1 l im **Dickdarm** wieder resorbiert. Die Rückresorption von Wasser in Dünn- und Dickdarm folgt einem von luminal nach basolateral gerichteten **osmotischen Gradienten**, der durch die Resorption von Elektrolyten entsteht. Im **Jejunum** werden monomere Kohlenhydrate und Aminosäuren im Symport mit Natrium resorbiert, angetrieben durch die basolateral gelegene Na^+/K^+-ATPase (Kap. 25.3.3 und 25.3.4). Im **Ileum** erfolgt die Rückresorption von Na^+ durch einen luminal lokalisierten Na^+/H^+-Antiporter, der Na^+ im Austausch gegen H^+ in die Zelle transportiert. Treibende Kraft ist auch hier die basolaterale Na^+/K^+-ATPase, die Na^+ im Austausch gegen K^+ ins Interstitium schleust. Dem Na^+-Strom folgt Cl^-, das luminal durch einen Cl^-/HCO_3^--Antiporter in die Zelle gelangt und diese basolateral wieder über einen Cl^--Kanal verlässt. Im **Colon** erfolgt die Aufnahme von Na^+ aus dem Darmlumen in die Mucosazelle durch einen luminal gelegenen, einwärts gerichteten Na^+-Kanal. Treibende Kraft ist wieder die basolateral lokalisierte Na^+/K^+-ATPase. Dem transepithelialen elektrochemischen Na^+-Gradienten folgt Cl^- auf parazellulärem Wege. Wie in den Nieren unterliegt auch die Rückresorption von Na^+ im Ileum und Colon der hormonellen Kontrolle durch Mineralocorticoide (Aldosteron, S. 615).

Bakterielle Toxine wie z. B. **Choleratoxin** führen über eine irreversible Aktivierung des stimulatorischen G-Proteins (S. 542) zur Öffnung von luminalen Cl^--Kanälen und damit verbunden zu einer erhöhten Elektrolyt- und Wassersekretion. Malabsorption (gestörte intestinale Aufnahme von Nährstoffen) und osmotische Diarrhoe sind die Folge. ■

25.4.8 Intestinale Mikroorganismen

Unverdaute organische Nahrungsbestandteile werden im Kolon und Rektum von den hauptsächlich dort siedelnden **Darmbakterien** verstoffwechselt. Fette und Kohlenhydrate werden zu organischen Säuren wie Acetat oder Butyrat bzw.

Lactat fermentiert. Dabei entstehen auch größere Mengen an Gasen wie z. B. Methan, CO_2 und Wasserstoff. Der Abbau von Proteinen liefert u. a. auch toxische Amine und Ammoniak.

> Da Ammoniak normalerweise in der Leber über den Harnstoffzyklus entgiftet wird, akkumuliert dieser bei Patienten mit **Leberinsuffizienz** im Blut. Zusammen mit den aus dem bakteriellen Aminosäureabbau entstehenden toxischen Aminen wird der Ammoniak für die Schädigungen des ZNS bei der **hepatischen Enzephalopathie** verantwortlich gemacht. ■

Auch konjugierte **Gallensalze** und konjugiertes **Bilirubin** werden durch intestinale Mikroorganismen dekonjugiert. 15 % des entstehenden freien Bilirubins werden resorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Der Rest wird wiederum durch Mikroorganismen zum Urobilinogen und Stercobilinogen umgewandelt und weiter zu den Endprodukten des Bilirubinabbaus, **Stercobilin** und **Urobilin**, oxidiert, die dann mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

25.4.9 Intestinales Immunsystem

Der Magen-Darm-Trakt besitzt ein eigenes Abwehrsystem für die mit der Nahrung und mit Flüssigkeiten in großen Mengen zugeführten Mikroorganismen, Viren und Fremdstoffe. Dieses Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (**GALT**, Gut-associated lymphoid Tissue) ist Teil des Mucosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (**MALT**, Mucosa-associated lymphoid Tissue), das in der Lamina propria aller Schleimhäute als lymphatische Ansammlungen oder einzelne Zellen zu finden ist. **Peyer-Plaques** sind Aggregate von Lymphfollikeln im Magen-Darm-Trakt mit der größten Dichte im terminalen Ileum und im Appendix vermiformis.

Die Funktion des MALT besteht hauptsächlich in der Abschirmung der Mucosa durch einen Überzug mit **IgA-Antikörpern**, die körperfremde Substanzen und Partikel binden und den Eintritt über die Mucosa verhindern. Die Antigene werden von **Dendritischen Zellen** aufgenommen, die sich mit Zellfortsätzen ins Darmlumen erstrecken. Antigene werden aus dem Darmlumen auch von **M-Zellen** des Darmepithels apikal aufgenommen, nach Transzytose an der basolateralen Seite wieder abgegeben und so an benachbarte Dendritische Zellen, Makrophagen und Lymphozyten weitergereicht.

Die durch die Immunantwort entstehenden reifen **Plasmazellen** sezernieren IgA-Dimere, die an der basolateralen Seite der Enterozyten nach Assoziation mit einem **Poly-Ig-Rezeptor** aufgenommen und durch Transzytose nach apikal transportiert werden. Dort wird der extrazelluläre Anteil des Poly-Ig-Rezeptors proteolytisch abgespalten (sekretorische Komponente) und mit dem IgA-Dimer ins Darmlumen abgegeben (**sekretorisches IgA**). Insbesondere Mikroorganismen und Viren binden an das luminale IgA und werden dann z. B. durch Makrophagen abgetötet.

25.5 Blut

Hartmut Kühn

Blut ist eine Körperflüssigkeit, die alle Organe miteinander verbindet. Es besteht zu 45 % aus Zellen und zu 55 % aus Blutplasma.

Die roten Blutzellen (**Erythrozyten**) dienen dem Atemgastransport. Sie enthalten große Mengen **Hämoglobin** (tetrameres Hämoprotein), das Sauerstoff reversibel binden kann. Der Stoffwechsel der Erythrozyten beschränkt sich auf wenige Reaktionen, die neben der Optimierung des Atemgastransports der Sicherung der ATP-Versorgung und dem antioxidativen Schutz dienen. Ihre durchschnittliche Lebensdauer beträgt ca. 110 Tage.

Thrombozyten sind zwar deutlich kleiner als Erythrozyten, verfügen aber über einen komplizierteren Stoffwechsel. Nach Aktivierung der Zellen durch Bindung spezifischer Liganden (z. B. ADP, PAF) an entsprechenden Oberflächenrezeptoren wird eine **Thrombozytenaggregation** induziert, wobei die Zellen mit Plasmaproteinen (z. B. Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor) und der Gefäßwand interagieren. Dabei kommt es zur Freisetzung von Plättchenfaktoren, die die plasmatische Gerinnungskaskade initiieren. Daneben sind Thrombozyten auch an der Regulation der Entzündungsreaktion sowie an Wachstums- und Differenzierungsprozessen beteiligt.

Die **Hämatopoiese** (Blutzellbidung) läuft überwiegend im Knochenmark ab. Dabei entwickeln sich unreife hämatopoietische Stammzellen entlang der lymphatischen oder myeloischen Reihe zu reifen Blutzellen. Wie alle Differenzierungsprozesse ist auch die Hämotopoiese gekennzeichnet durch eine stufenweise Zunahme des Differenzierungsgrades und eine Abnahme der Proliferationspotenz.

Das **Blutplasma** ist eine isotone Flüssigkeit, die eine große Anzahl unterschiedlicher Proteine (60 – 80 g/l) enthält. **Plasmaproteine** können mithilfe der Elektrophorese in Albumin, α-, β- und γ-Globuline aufgetrennt werden. Über 60 % der Plasmaproteine entfallen auf das **Serumalbumin**, das für den Wasser-Elektrolyt-Haushalt und als unspezifisches Transportprotein bedeutsam ist. Die meisten α- und β-Globuline erfüllen entweder spezifische Transportfunktionen (z. B. Transferrin, Lipoproteine) oder sind Bestandteile des Gerinnungs- bzw. Komplementsystems. Die γ-Globuline werden überwiegend durch die Antikörper repräsentiert.

Bei der **Blutgerinnung** wird lösliches Fibrinogen, das in der Leber gebildet wird und als inaktives Protein im Blut zirkuliert, zum unlöslichen **Fibrinpolymer** umgewandelt. Dieser Prozess wird dadurch initiiert, dass aktiviertes Thrombin vom Fibrinogenmonomer die Fibrinopeptide abspaltet, die die Polymerisierungsbereiche blockieren. Die Aktivierung des **Thrombins** ist eine limitierte Proteolyse, die durch die **Prothrombinase** katalysiert wird. Dieses Enyzm wird aus mehreren Gerinnungs-

faktoren gebildet, die im extrinsischen und/oder intrinsischen System durch sequenziell hintereinander geschaltete Proteolysen entstehen.
Dem System der Gerinnung steht die **Fibrinolyse** gegenüber, deren wichtigstes Enzym das **Plasmin** ist. Diese Protease, die aus einer inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen, durch limitierte Proteolyse entsteht, spaltet das kovalente Fibrinnetzwerk proteolytisch und löst damit den Thrombus auf. Plasmin und Thrombin sind die wichtigsten physiologische Gegenspieler der Hämostase und werden in ihrer Aktivität durch mannigfaltige Regulationsprozesse beeinflusst.

25.5.1 Zusammensetzung, Funktionen und diagnostische Bedeutung des Blutes

Der Mensch besitzt 5 – 6 l Blut. Es besteht zu 45 % aus Zellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) und zu 55 % aus Blutplasma. Seine rote Farbe erhält das Blut durch das **Hämoglobin**, welches ausschließlich in Erythrozyten vorkommt. Das **Blutplasma** ist eine gelblich gefärbte Flüssigkeit mit einer Proteinkonzentration von 60 – 80 g/l. Als **Blutserum** bezeichnet man defibriniertes Blutplasma.

Pathologische Veränderungen im Organstoffwechsel spiegeln sich häufig im Blut wider, sodass aus der Blutzusammensetzung diagnostische Schlussfolgerungen gezogen werden können (Tab. 25.**8**).

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG): Da Erythrozyten wegen ihrer hohen Hämoglobinkonzentration eine größere Dichte aufweisen als Blutplasma, sinken sie durch die Schwerkraft nach unten. Die Geschwindigkeit dieser Absenkung ist vor allem abhängig von der Zusammensetzung des Blutplasmas. Die BSG kann mithilfe einer skalierten Blutsenkungskapillare bestimmt werden. Dazu wird Citratblut in die Kapillare eingefüllt und die Senkungsstrecke der roten Blutzellen nach einer und nach zwei Stunden gemessen.

Hämatokrit (HK): Der HK repräsentiert den prozentualen Anteil der zellulären Elemente am Gesamtblut. Bei gesunden Männern beträgt er 45 %, bei Frauen ist er häufig etwas geringer. Dies liegt zum einen an der monatlichen Menstruationsblutung zum anderen auch an Ernährungsgewohnheiten (Eisenmangel). Der HK wird durch Zentrifugation von EDTA-Blut in einer HK-Kapillare bestimmt.

Mittlerer zellulärer Hb-Gehalt (MCH): Der MCH gibt die durchschnittliche Menge an Hämoglobin an, die in einem einzelnen Erythrozyten enthalten ist. Im Unterschied zum MCHC ist der MCH ein Mengenmaß und wird in fmol (10^{-15} mol) angegeben. Der MCH errechnet sich aus dem Quotienten von Hämoglobinmenge und Erythrozytenzahl (Hb/Ery). Bei einer Hb-Menge von 10 mmol pro l Blut und einer Erythrozytenzahl von 5 Mill. pro µl Blut ergibt sich ein normaler MCH von 2×10^{-15} fmol. Anämien mit verringertem MCH bezeichnet man als **hypochrome**, Veränderungen mit einem erhöhten MCH als **hyperchrome Anämien**.

Tab. 25.**8 Basale hämatologische Parameter und deren diagnostische Bedeutung**

Parameter	Symbol	Normalwert	diagnostische Bedeutung
Blutsenkung	BSG	10 – 30 mm/h	unspezifischer Parameter ↑ bei Entzündung und Tumoren ↓ bei gestörter Erythropoiese (Polyzythämie) und Hyperproteinämie
Erythrozyten	Ery	5 – 6 × 10^6/µl	↑ bei Polyzythämie ↓ bei verstärkter Hämolyse, Vit.-B_{12}-Mangel, okkulten Blutungen
Leukozyten (s. S. 661)	Leuko	5 – 10 × 10^3/µl	↑ bei Entzündungen, Leukämien ↓ bei Zytostatikagabe, Knochenmarkinsuffizienz, Röntgenbestrahlung
Thrombozyten	Thrombo	1,5 – 3,8 × 10^5/µl	↑ bei Polycythaemia vera ↓ bei Panmyelopathie und Knochenmarkdegeneration, Zytostatikagabe
Hämatokrit	HK	40 – 45 %	↑ bei Polycythaemia vera, Dehydratisierung ↓ bei gesteigerter Hämolyse, Hyperhydratisierung
Hämoglobin	Hb	7 – 11 mmol/l	↑ bei Polycythaemia vera ↓ bei gesteigerter Hämolyse, Enzymdefekten, Malaria, Eisenmangel
mittlerer zellulärer Hb-Gehalt	MCH	1,7 – 2,0 fmol	↑ bei perniziöser Anämie (hyperchrome Anämie) ↓ bei Fe-Mangel (hypochrome Anämie)
mittleres zelluläres Volumen	MCV	80 – 100 fl	↑ bei Vit.-B_{12}-Mangel, Folsäuremangel ↓ bei Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie), Eisenmangel
mittlere zelluläre Hb-Konzentration	MCHC	19 – 22 mmol/l	↑ bei hereditärer Sphärozytose, Dehydratisierung ↓ bei schwerem Eisenmangel

Mittleres zelluläres Volumen (MCV): Das MCV gibt an, welches Volumen ein einzelner Erythrozyt im Durchschnitt hat. Es ergibt sich aus dem Quotienten von HK und der Erythrozytenzahl (HK/Ery). Bei einem HK von 0,45 und einer Erythrozytenzahl von 5 Mill. pro µl Blut ergibt sich ein normaler MCV von 9 × 10^{-14} l also 90 fl. Anämien mit verringertem MCV bezeichnet man als **mikrozytäre**, Veränderungen mit einem erhöhten MCV als **makrozytäre Anämie**.

Mittlere zelluläre Hb-Konzentration (MCHC): Die MCHC definiert die mittlere Hb-Konzentration in einem einzelnen Erythrozyten. Im Unterschied zum MCH ist die MCHC ein Konzentrationsmaß und wird wie die Hb-Konzentration in mmol/l angegeben. Die MCHC ergibt sich aus dem Quotienten von Hb und HK (Hb/HK). Bei einem Hb von 10 mmol/l und einem HK von 0,45 ergibt sich eine MCHC von ca. 22 mmol/l. ■

25.5.2 Erythrozyten

Erythrozyten sind sehr einfach strukturierte Zellen, die einen hohen Differenzierungsgrad aufweisen. Alle Strukturelemente und Funktionsabläufe, die nicht unmittelbar dem Gastransport bzw. dem Erhalt der Zelle dienen, verschwinden im Laufe der Erythropoiese. So besitzen Erythrozyten keinen Zellkern, keine Ribosomen, keine Mitochondrien und kein funktionelles ER. Erythrozyten weisen somit keine DNA/RNA-Synthese, keine Proteinsynthese, keine Zellatmung und keine Phosphatidsynthese auf. Ihr Stoffwechsel ist stark vereinfacht und dient nur noch 3 wesentlichen Zielen:

- Effektivierung des **Atemgastransports**,
- **ATP-Synthese**,
- **antioxidativer Schutz**.

Wesentliche Stoffwechselwege bzw. Enzyme, die zur Erfüllung dieser Aufgaben beitragen, sind in Tab. 25.**9** zusammengefasst. Die Reaktionen der ATP-Synthese und das antioxidative Schutzsystem dienen vor allem dazu, den Erythrozyten eine **Lebensdauer von ca. 110 Tagen** zu garantieren.

Tab. 25.**9 Hauptfunktionen von Erythrozyten und zugeordnete Stoffwechselprozesse**

Funktion	Stoffwechselweg/Enzyme
Gastransport	Carboanhydrase, Anionenaustauscher, 2,3-BPG-Weg (Glykolyse), Methämoglobinreduktase
ATP-Synthese	Glykolyse, Adenylatkinase, Adenin-Bergungsstoffwechsel
antioxidativer Schutz	oxidativer Pentosephosphatweg (OPP), Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase

Erythrozytenmembran

Aufbau. Erythrozyten sind bikonkave Scheiben (Abb. 25.**25**) mit einem Längsdurchmesser von 7 – 8 µm. Da Blutkapillaren lediglich ein mittleres Lumen von 4 – 6 µm aufweisen, kann der kapillare Blutfluss nur gewährleisten werden, wenn sich die Erythrozyten unter dem Blutdruck **reversibel verformen** lassen.

Erythrozyten besitzen eine Plasmamembran, die aus einer **Phospholipiddoppelschicht** besteht. Die äußere Halbschicht wird vor allem von cholinhaltigen Phospholipiden (Sphingomyelin, Phosphatidylcholin) gebildet, während in der inneren Halbschicht cholinfreie Phospholipide (Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin) dominieren. Auf der extrazellulären Seite ist der Lipiddoppelschicht eine **Glykokalix** aufgelagert (s. S. 518).

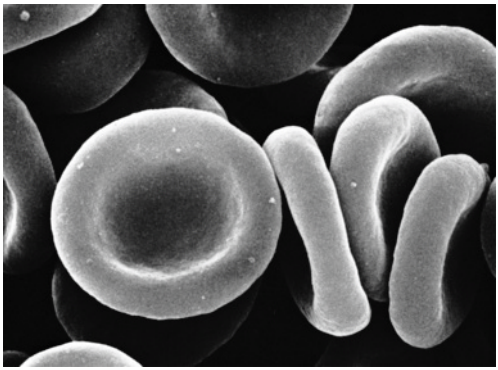


Abb. 25.**25 Erythrozyten.** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (aus: Kühnel, Taschenatlas Histologie. Thieme, 2008; Aufnahme von Prof. Dr. Lüder C. Busch, Lübeck).

Transporter und Austauscher. In die Lipiddoppelschicht der Erythrozytenmembran sind zahlreiche Proteine eingelagert, die für die Struktur und Funktion der roten Blutzellen bedeutsam sind. Für die Aufrechterhaltung des Kalium-Natrium-Gradienten ist die **Na^+-K^+-ATPase** verantwortlich. Gekoppelt an die Hydrolyse von 1 Mol ATP pumpt sie 3 Na^+-Ionen in den Extrazellulärraum und 2 K^+-Ionen ins Erythrozytenzytosol (elektrogener Transport). Die Na^+-K^+-ATPase (Abb. 25.**26a**) ist der wichtigste Energieverbraucher in Erythrozyten.

Erythrozyten gewinnen ihre Energie ausschließlich aus **Glucose**. Im Unterschied zur Membran vieler anderer Zellen (Muskel, Fettgewebe) stellt die Erythrozytenmembran für Glucose praktisch keine Penetrationsbarriere dar, denn sie enthält große Mengen des Insulin-unabhängigen Glucosetransporters **GLUT-1** (Abb. 25.**26b**). Dieses Membranprotein ermöglicht eine erleichterte Diffusion von Glucosemolekülen und führt praktisch zu einem Ausgleich der Glucosekonzentration zwischen Blutplasma und Erythrozytenzytosol (ca. 5 mM). Damit stehen den Erythrozyten indirekt die gesamten Kohlenhydratreserven des Organismus als Energiequelle zur Verfügung.

Erythrozyten spielen eine wesentliche Rolle beim CO_2-Transport. Hierfür ist neben der zytosolischen Carboanhydrase (s. Gleichung 1) der **HCO_3^-/Cl^--Austauscher** (Abb. 25.**26c**) in der Plasmamembran ein wichtiges Protein. In den Geweben des Menschen werden pro Tag ca. 24 mol CO_2 produziert. Das Gas diffundiert aus dem Gewebe in die Erythrozyten und wird dort im Zytosol durch die erythrozytäre **Carboanhydrase** (CA) in Kohlensäure umgewandelt:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3\,(CA) \qquad (1)$$

25

Die CA, die im Erythrozytenzytosol vorkommt, ist eines der schnellsten Enzyme des menschlichen Organismus. Sie kann pro Sekunde 10^6 CO_2-Moleküle hydratisieren. Es existieren 7 humane **CA-Isoformen**, die in verschiedenen Geweben exprimiert werden. Die CA ist ein Metalloprotein und enthält ein 2-wertiges Zinkion (Zn^{2+}) am aktiven Zentrum.

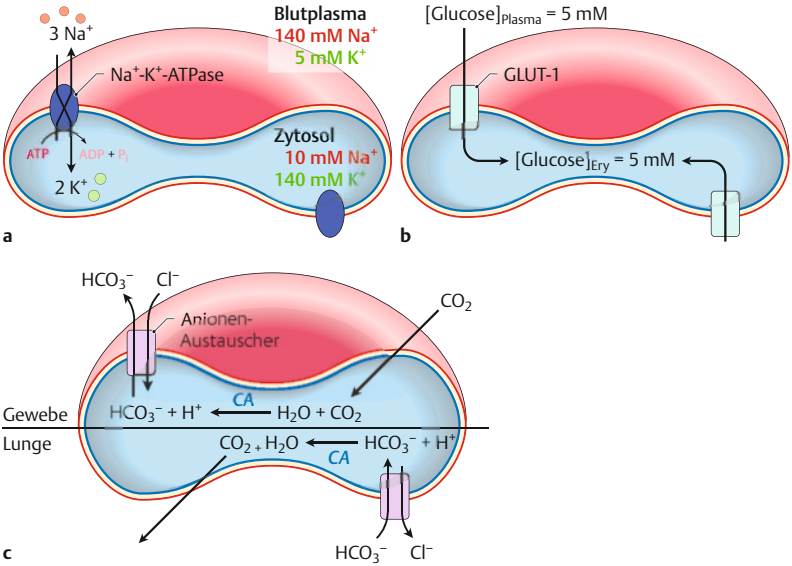


Abb. 25.**26 Transportsysteme der Erythrozytenmembran. a** Na^+-K^+-ATPase. **b** GLUT-1. **c** Anionenaustauscher (HCO_3^-/Cl^--Austauscher).

Bei einem intrazellulären pH-Wert von 7,2 liegt die Kohlensäure vorwiegend als HCO_3^- vor. Als Ion ist HCO_3^- nicht membranpermeabel und muss deshalb über einen Transporter aus der Zelle herausgeschafft werden. Ansonsten würde es nach dem Massenwirkungsgesetz die Synthesereaktion der CA hemmen. Damit käme der CO_2-Transport zum Erliegen.

Insgesamt werden ca. 90 % des in den peripheren Geweben gebildeten CO_2 als HCO_3^- im Blut transportiert. In der Lunge wird zunächst das **physikalisch gelöste CO_2** aus dem Blutplasma abgeatmet. Dadurch sinkt der CO_2-Partialdruck im Erythrozyten ab, was nach dem Massenwirkungsgesetz die CA dazu veranlasst, die Zerfallsreaktion der Kohlensäure (H_2CO_3) zu katalysieren. Das dabei entstehende CO_2 wird ebenfalls abgeatmet. Als Konsequenz sinkt die intrazelluläre HCO_3^--Konzentration so weit, dass über den Anionenaustauscher HCO_3^- aus dem Blutplasma nachgeliefert werden kann.

AB0-Blutgruppensystem

Die antigenen Determinanten der Blutgruppensysteme werden durch Bestandteile der Erythrozytenmembran repräsentiert. Beim AB0-System sind das vor allem Elemente der **Glykokalix**. Dabei unterscheidet man das **A-** (Blutgruppe A), das **B-** (Blutgruppe B) und das **H-Antigen** (Blutgruppe 0). Strukturell unterschei-

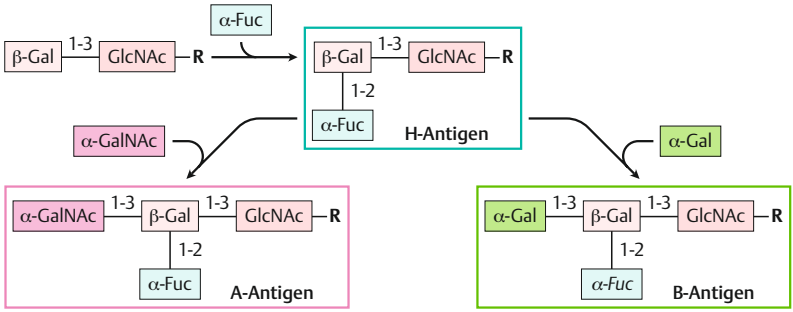


Abb. 25.**27 Biosynthese der AB0-Blutgruppenantigene durch Glycosyltransferasen unterschiedlicher Spezifität.** β-Gal = β-Galactose, GlcNAc = N-Acetylglucosamin, α-Fuc = α-Fucose, α-GalNAc = α-N-Acetylgalactosamin, α-Gal = α-Galactose. Die Zahlen an den Verbindungslinien der Monosaccharide bezeichnen die Kohlenstoffatome der Zucker, die an der Bindung beteiligt sind.

den sich die AB0-Antigene hinsichtlich der Sequenz ihrer Kohlenhydratseitenketten (Abb. 25.**27**).

Da Blutgruppeneigenschaften vererbt werden, es aber keine Gene für Kohlenhydratsequenzen gibt, werden die Blutgruppenantigene durch die Spezifität der **Glycosyltransferasen** festgelegt, die zu ihrer Synthese beitragen:

- Das **H-Antigen** resultiert daraus, dass ein aktivierter α-Fucoserest auf eine β-Galactosyl-N-Acetylglucosamin-Struktur übertragen wird (H-Spezifität der Fucosyltransferase).
- Beim **A-Antigen** wird an diesen Trisaccharidrest ein zusätzliches α-N-Acetylgalactosamin angehängt (A-Spezifität).
- Beim **B-Antigen** wird stattdessen ein Galactosemolekül übertragen (B-Spezifität).

Die **Blutgruppen** werden darauf basierend wie folgt definiert (Tab. 25.**10**):

- Träger der **Blutgruppe A** haben im Serum Antikörper (Isoagglutinine) gegen das B-Antigen und tragen das A-Antigen auf der Erythrozytenoberfläche.
- Träger der **Blutgruppe B** weisen Anti-A-Isoagglutinine im Serum auf und tragen das B-Antigen auf der Zelloberfläche der Erythrozyten.
- Träger des H-Antigens (**Blutgruppe 0**) besitzen im Serum sowohl Anti-A- als auch Anti-B-Antikörper und tragen aber keines der beiden A- oder B-Antigene auf der Erythrozytenmembran.
- Bei Trägern der **Blutgruppe AB** lassen sich weder Anti-A- noch Anti-B-Isoagglutinine nachweisen. Beide Antigene finden sich auf der Zelloberfläche.

Die Bildung der AB0-Isoagglutinine ist nicht das Resultat einer Autoimmunreaktion gegen Bestandteile der Erythrozytenmembran. Sie wird vielmehr durch

Tab. 25.**10 Übersicht über das AB0-Blutgruppensystem**

Antikörper	A-Antigen Blutgruppe A	B-Antigen Blutgruppe B	A/B-Antigen Blutgruppe AB	H-Antigen Blutgruppe 0
Anti-A	–	+	–	+
Anti-B	+	–	–	+

Bakterien der Darmflora ausgelöst, die auf ihrer Oberfläche strukturverwandte Kohlenhydrate tragen.

Bei schweren Blutverlusten werden häufig **Bluttransfusionen** vorgenommen. Dabei wird in den meisten Fällen kein Vollblut, sondern **Erythrozytenkonzentrat** infundiert. Solche Konzentrate sind länger haltbar, und die Gefahr von Transfusionszwischenfällen ist wegen des Fehlens der Spenderisoagglutinine reduziert. Trotzdem muss darauf geachtet werden, dass das Blut des Empfängers mit dem des Spenders kompatibel ist. Individuen mit der **Blutgruppe 0** sind **Universalspender**, da ihre Erythrozyten weder von Anti-A- noch von Anti-B-Isoagglutininen der Empfänger präzipitiert werden. Eine Kompatibilität im AB0-System ist jedoch keine Garantie für das Ausbleiben von Transfusionszwischenfällen. Deshalb sollte vor der Transfusion immer eine **Kreuzprobe** durchgeführt werden, bei der Spendererythrozyten mit Empfängerserum gemischt werden. Sollte eine Zellagglutination auftreten, darf dieses Zellkonzentrat trotz AB0-Kompatibilität nicht infundiert werden. ■

Das Zytoskelett der Erythrozyten

Die Erythrozytenmembran ist über Ankerproteine (z. B. **Ankyrin**) mit dem Zytoskelett verbunden. Das Zytoskelett ist ein dreidimensionales Netzwerk globulärer und fibrillärer Proteine, das das Erythrozytenzytosol durchdringt. Es ist von großer funktioneller Bedeutung, da es wesentlich zur **passiven Verformbarkeit** der Zellen beiträgt. Das erythrozytäre Zytoskelett ist einfacher aufgebaut als das anderer Zellen und besteht hauptsächlich aus **Spektrin** und **Actin**. Zusätzliche Proteine (Bande 4.9, Bande 4.3) stabilisieren deren Interaktion und verbinden das Proteinnetzwerk mit der Plasmamembran.

Im Verlauf des Alterungsprozesses roter Blutzellen kommt es u. a. zur Oxidation von Zytoskelettproteinen, wodurch die bikonkave Form der Erythrozyten nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Es bilden sich **Sphärozyten** bzw. **Echinozyten**, die in der Milz eliminiert werden. Auch genetische Defekte von Zytoskelettproteinen führen häufig zu atypischen Erythrozytenformen (z. B. **Diskozyten**, Sphärozyten), die durch eine verkürzte Lebensdauer gekennzeichnet sind.

Methämoglobin-Reduktion

Die Funktionsabläufe in Erythrozyten wurden während der Evolution vor allem dahingehend optimiert, einen effektiven Atemgastransport (O_2, CO_2) zu gewährleisten. Die essenzielle Rolle des **HCO_3^-/Cl^--Austauschers** und der erythrozytären **Carboanhydrase (CA)** für den CO_2-Transport wurde bereits auf S. 762 erläutert.

Ein zweites zytosolisches Enzym, das für den Atemgastransport bedeutsam ist, ist die **Methämoglobin-Reduktase**. Desoxygeniertes Hämoglobin (Hb) kann nämlich in 2 Formen vorliegen, die sich hinsichtlich der Wertigkeit ihres Zentralatoms unterscheiden:

- **Hb-Fe^{2+}** (reduziertes Hb) ist in der Lage, Sauerstoff zu binden.
- **Hb-Fe^{3+}** (oxidiertes Hb oder Methämoglobin) kann keinen Sauerstoff binden.

Obwohl in Erythrozyten aufgrund der hohen Sauerstoffspannung stark oxidierende Verhältnisse vorliegen, ist die Methämoglobinkonzentration sehr gering (< 1 %). Das liegt vor allem daran, dass das entstehende Methämoglobin (Met-Hb) kontinuierlich durch die Methämoglobin-Reduktase in einer **$NADH_2$-abhängigen** Reaktion zum Hb-Fe^{2+} rückreduziert wird. Das benötigte $NADH_2$ stammt aus der Glykolyse (Abb. 25.**28**).

Nitrite (Salze der Salpetrigen Säure) wirken als **Met-Hb-Bildner**, da sie in der Lage sind, Hb-Fe^{2+} zum Hb-Fe^{3+} zu oxidieren. Trotzdem werden sie als Lebensmittelzusatzstoffe sowie als Farbstabilisatoren (Nitritpökelsalz) für Fleisch- und Wurstwaren verwendet. Beim Erhitzen können Nitrite mit Proteinen reagieren und kanzerogene **Nitrosamine** bilden. Daher sollten gepökelte Fleischwaren nicht gegrillt werden.

Organische Nitrite (z. B. Amylnitrit) werden mit unterschiedlicher Indikation als Arzneimittel eingesetzt:

- Sie kommen bei **Angina-pectoris-Anfällen** zum Einsatz, da sie im Organismus zum vasodilatierenden Stickstoffmonoxid (NO) umgewandelt werden.

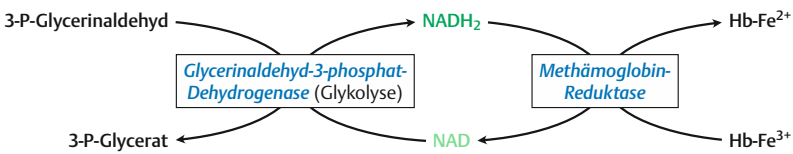


Abb. 25.**28 Wechselwirkung von Met-Hb-Reduktase und Glykolyse.** Unter bestimmten Bedingungen kann die Met-Hb-Reduktase als Reduktionsmittel auch $NADPH_2$ aus dem oxidativen Pentosephosphatweg nutzen. Eine nicht enzymatische Reduktion von Met-Hb, z. B. durch Vitamin C bzw. Glutathion, ist in geringem Umfang ebenfalls möglich.

- Bei der Behandlung einer **Cyanid-Vergiftung** werden Nitrite wegen ihrer Wirkung als Methämoglobinbildner als Antidot eingesetzt. Methämoglobin bindet Zyanid mit hoher Affinität und wandelt es ins ungiftige Cyanomet-Hb um. Dadurch kommt es zur Sequestrierung des Cyanids, sodass die Cytochromoxidase der Atmungskette nicht gehemmt werden kann. ■

Energiestoffwechsel

Der Energiestoffwechsel der Erythrozyten ist, verglichen mit dem anderer Zellen, einfach strukturiert. Der einzige Energielieferant ist Glucose, die über die **Glykolyse** abgebaut wird. Die erythrozytäre Glykolyse (Abb. 25.**29**) ähnelt im Reaktionsablauf dem Glucoseabbau anderer Zellen, unterscheidet sich aber in 2 wesentlichen Aspekten:

1. Glucose wird in Erythrozyten auch unter **aeroben** Bedingungen zu **Lactat** abgebaut.
2. Ein in anderen Zellen wenig benutzter Nebenweg der Glykolyse, der **2,3-Bisphosphoglyceratweg** (2,3-BPG), ist hier bedeutsam.

Die geläufige Aussage, dass in Erythrozyten die anaerobe Glykolyse abläuft, ist mit Blick auf die hohe zelluläre Sauerstoffkonzentration nicht korrekt. Wegen des Fehlens funktionsfähiger Mitochondrien wird in Erythrozyten auch unter aeroben Bedingungen Lactat produziert, was sich in einer hohen intrazellulären Lactatkonzentration (3 mM) widerspiegelt.

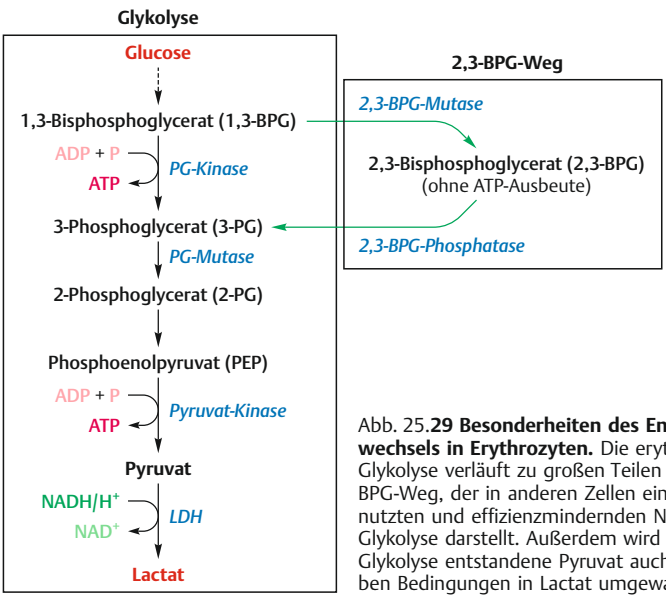


Abb. 25.**29 Besonderheiten des Energiestoffwechsels in Erythrozyten.** Die erythrozytäre Glykolyse verläuft zu großen Teilen über den 2,3-BPG-Weg, der in anderen Zellen einen kaum benutzten und effizienzmindernden Nebenweg der Glykolyse darstellt. Außerdem wird das in der Glykolyse entstandene Pyruvat auch unter aeroben Bedingungen in Lactat umgewandelt.

Das in den Erythrozyten gebildete Lactat steht mit dem Lactatpool des Blutplasmas über einen **Monocarboxylat-Transporter** (MCT) in Verbindung. Mit dem Blut gelangt das Lactat zur Leber und kann dort durch Gluconeogenese in Glucose überführt werden.

Würde in Erythrozyten die gesamte Glucose durch die Glykolyse unter Umgehung des 2,3-BPG-Weges zum Lactat metabolisiert, könnten aus 1 mol Glucose 2 mol ATP gebildet werden. In anderen Zellen endet die Glykolyse mit Pyruvat, das anschließend noch oxidativ abgebaut wird. Dabei entstehen insgesamt ca. 30 mol ATP. Somit ist der erythrozytäre Kohlenhydratstoffwechsel um den Faktor 15 ineffizienter als der von Zellen, die Mitochondrien enthalten. In Wirklichkeit ist die Energieausbeute der erythrozytären Glykolyse sogar noch schlechter, da der **2,3-BPG-Weg** einen Hauptweg des Glucosekatabolismus darstellt (Abb. 25.**29**). Durch die Enzyme **2,3-BPG-Mutase** und **2,3-BPG-Phosphatase** wird eine der beiden ATP-liefernden Reaktionen der Glykolyse (Phosphoglyceratkinase) umgangen. Wie viel Prozent des gesamten glykolytischen Substratflusses über den 2,3-BPG-Weg laufen, hängt von den äußeren Bedingungen ab. So ist der Anteil dieses Nebenwegs z. B. bei Sauerstoffmangel hochreguliert.

Würde der gesamte glykolytische Substratfluss über den 2,3-BPG-Weg verlaufen, wäre die Netto-ATP-Synthese gleich Null. Unter diesen Bedingungen entstünden nämlich beim glykolytischen Abbau von 1 mol Fructose-1,6-bisphosphat nur 2 anstatt 4 mol ATP (2 × Pyruvatkinase-Reaktion). Dieses ATP würde jedoch bereits vorab für die Bildung von Fructose-1,6-bisphosphat in der Hexokinase- und Phosphofruktokinase-Reaktion verbraucht. Deshalb läuft immer nur ein Teil der erythrozytären Glykolyse über den 2,3-BPG-Weg.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich die Frage, warum der 2,3-BPG-Weg für den Erythrozytenstoffwechsel überhaupt wichtig ist, obwohl er energetisch gesehen gravierende Nachteile mit sich bringt. Dies kann damit beantwortet werden, dass das 2,3-BPG eine wichtige Rolle beim **O_2-Transport** spielt. Es wirkt als **allosterischer Regulator** der Sauerstoffbindung am Hämoglobin und senkt dessen Bindungsaffinität (s. u.). Dadurch wird die Sauerstoffabgabe im Gewebe erleichtert. Dieser negativ regulatorische Effekt ist natürlich auch in der Lunge nachweisbar, da sich die 2,3-BPG-Konzentration im Erythrozyten zwischen Lunge und Peripherie nicht wesentlich unterscheidet. In der Lunge ist jedoch der Sauerstoffpartialdruck so hoch, dass die durch 2,3-BPG induzierte Affinitätssenkung (Rechtsverschiebung der O_2-Bindungskurve) vollständig kompensiert wird. Die Bedeutung des 2,3-BPG-Weges für den Erythrozytenstoffwechsel drückt sich auch in der hohen intrazellulären 2,3-BPG-Konzentration (4 mM) aus.

Die beiden glykolytischen Substratphosphorylierungen (**Phosphoglycerat-Kinase** und **Pyruvatkinase**) sind die wesentlichen ATP-synthetisierenden Reaktionen in Erythrozyten. Daneben kann ATP aber auch über die **Adenylatkinase** (Gleichung 2) hergestellt werden. Dabei werden 2 Moleküle mit mittlerem Energiegehalt in ein Molekül mit hohem (ATP) und eins mit niedrigem (AMP) Energie-

gehalt umgewandelt. Da die Reaktion reversibel ist, kann sie auch dazu benutzt werden, AMP unter ATP-Verbrauch in ADP umzuwandeln.

$$2\ ADP \rightleftharpoons ATP + AMP \qquad (2)$$

Adenin-Bergungsstoffwechsel (Salvage-Pathway)

Da Erythrozyten nicht in der Lage sind, Adenin zu synthetisieren, dürfen sie keinen nennenswerten Adeninabbau zulassen, da es sonst schnell zur ATP-Verarmung kommt. Stattdessen wird ein effektiver Bergungsstoffwechsel des Adenins gewährleistet. Dabei werden Adenosin, Inosin, Adenin und Hypoxanthin, die beim ATP-Abbau entstehen, zur ATP-Neusynthese wiederverwertet. Der **Salvage-Pathway** in Erythrozyten ist für die Blutkonservierung von großer Bedeutung, da durch den Zusatz von Zwischenprodukten des Purinabbaus (Adenin, Guanosin) zum Konservierungsmedium der lagerungsbedingte Abfall der zellulären ATP-Konzentration verzögert werden kann. Damit wird eine deutliche Erhöhung der Haltbarkeitsdauer der Erythrozytenkonzentrate erreicht. Der Salvage-Pathway wird in Kap. 12.1.7 ab S. 343 besprochen.

Antioxidative Schutzmechanismen

In roten Blutzellen ist aufgrund der hohen Hämoglobinkonzentration (20 mM) die Sauerstoffspannung extrem hoch. Dadurch ist jeder Erythrozyt einer permanenten **oxidativen Belastung** ausgesetzt, die durch den hohen Eisengehalt der Zellen noch verstärkt wird. Bei der permanent ablaufenden Methämoglobinbildung wird ein Elektron vom Häm-Eisen auf ein Sauerstoffmolekül übertragen, was zur Bildung von **Superoxid** ($\bullet O_2^-$) führt. Superoxid ist ein radikalisches (enthält ein ungepaartes Elektron) Sauerstoffanion und stellt die Muttersubstanz der **reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)** dar (Abb. 25.**30**). ROS oxidieren vor allem ungesättigte Fettsäuren der Membranphospholipide, aber auch Proteine, was zu Strukturveränderungen in der Erythrozytenmembran und zum Funktionsverlust

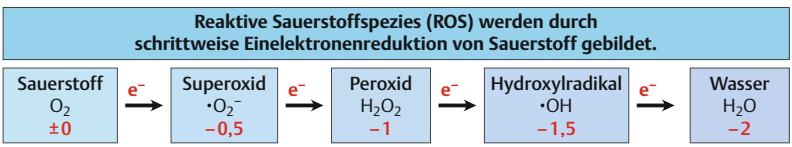


Abb. 25.**30 Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS).** Durch schrittweise Einelektronenreduktion können aus Sauerstoff reaktive Derivate entstehen, die ein hohes Oxidationspotenzial aufweisen. Molekularer Sauerstoff kann maximal 4 Elektronen aufnehmen. Bei schrittweiser Reduktion entstehen 3 unterschiedliche Redoxintermediate (Superoxid, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikal), die als ROS zusammengefasst werden. Die Oxidationszahlen des Sauerstoffs auf den verschiedenen Reduktionsstufen sind in rot angegeben.

von Enzymen und Zytoskelettproteinen führt (**Alterung**). Dadurch kommt es zu einer Verkürzung der Lebensdauer der Erythrozyten. Um diese oxidativen Schädigungsmechanismen zu minimieren, existiert ein Netzwerk antioxidativer Schutzsysteme, das vereinfachend in 2 Subsysteme unterteilt werden kann.

Zum **$NADPH_2$-unabhängigen System** gehören vor allem 2 Enzyme, die in einer konzertierten Reaktion Superoxid ($\bullet O_2^-$) zu molekularem Sauerstoff und Wasser umwandeln. Die **Superoxiddismutase (SOD)** und die **Katalase (KAT)** sind zwar nicht erythrozytenspezifisch, kommen aber in roten Blutzellen in hohen Konzentrationen vor. Die SOD wandelt das oxidierend wirkende Superoxid in das ebenfalls oxidierend wirkende **Wasserstoffperoxid** um (Gleichung 3). Dieses wird in der anschließenden Katalasereaktion weiter entgiftet (Gleichung 4). In beiden Reaktionen fungiert Sauerstoff sowohl als Oxidations- als auch als Reduktionsmittel (Disproportionierungsreaktion).

SOD: $2 \bullet O_2^- + 2\,H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$ (3)

KAT: $2\,H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$ (4)

Zum **$NADPH_2$-abhängigen Schutzsystem** gehören der oxidative Pentosephosphatweg, das Glutathion-abhängige und das Thioredoxin-abhängige Reduktionssystem:

Pentosephosphatweg. Im oxidativen Pentosephosphatweg wird Glucose-6-phosphat (G6-P) in Ribulose-5-Phosphat und CO_2 umgewandelt, wobei $NADPH_2$ entsteht. Dieses **$NADPH_2$** ist für den Erythrozyten das wichtigste Reduktionsmittel. Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des oxidativen Pentosephosphatwegs ist die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (**G6-PD**).

Bei Defekten im G6-PD-Gen (G6-PD-Mangel) kommt es zu einer drastischen Verkürzung der Lebensdauer der Erythrozyten (**Anämie**). Der **G6-PD-Mangel** ist statistisch gesehen die häufigste **Enzymopathie** und kommt in verschiedenen Schweregraden bei mehreren Hundert Millionen Menschen weltweit vor. Er wird X-chromosomal vererbt und ist in Gebieten, in denen die **Malaria** endemisch auftritt, besonders häufig anzutreffen. Diese Häufung kann damit erklärt werden, dass der Malariaerreger, der Parasit Plasmodium falciparum, sich innerhalb der Erythrozyten vermehrt. Für seine Vermehrung benötigt er reduzierende Bedingungen (hohes GSH/GSSG-Verhältnis) sowie C5-Zucker für die Nukleinsäuresynthese. Solche Bedingungen können bei einem G6-PD-Mangel nicht aufrechterhalten werden, sodass sich die Parasiten in G6-PD-Mangel Erythrozyten kaum vermehren. Patienten mit G6-PD-Mangel sind also in Gebieten mit hoher Malariaverbreitung evolutionär im Vorteil, was das gehäufte Auftreten des Enzymdefektes in diesen Regionen erklärt. Der Zusammenhang von Malaria und G6-PD-Mangel ist ein klassisches Beispiel dafür, wie die Wechselwirkung von Vererbung (Enzymdefekt) und Umwelt (Infektion) die Verbreitung von Krankheiten beeinflusst. ■

Glutathion-abhängiges Reduktionssystem. In diesem Schutzsystem (Abb. 25.**31a**) wird das Tripeptid Glutathion als Reduktionsmittel verwendet. **Glutathion-Peroxidasen (GPx)** reduzieren im Stoffwechsel entstandene Peroxide und oxidieren dabei Glutathion (GSH) zum entsprechenden Disulfid (GS-SG). GS-SG wird dann in einer $NADPH_2$-abhängigen Reaktion (**Glutathion-Reduktase**) zum GSH rückreduziert (Gleichungen 5 und 6). Das $NADPH_2$ stammt aus dem oxidativen Pentosephosphatweg. Glutathion-Peroxidasen bilden eine heterogene Familie von Selenoproteinen, die im aktiven Zentrum als katalytisch aktive Aminosäure ein Selenocystein tragen. Bei Selenmangel kann es u. a. zu Dysfunktionen im antioxidativen Schutzsystem kommen.

GSH-Peroxidase: $ROOH + 2\ GSH \longrightarrow ROH + GSSG + H_2O$ (5)
GSH-Reduktase: $GS\text{-}SG + NADPH_2 \longrightarrow 2\ GSH + NADP$ (6)

Thioredoxin-abhängiges Reduktionssystem. In diesem Reduktionssystem werden Proteinthiole, die **Thioredoxine (TrX)**, als Reduktionsmittel verwendet und **Peroxiredoxine (PrX)** wirken als Peroxidasen (Abb. 25.**31b**). Peroxiredoxine bilden eine heterogene Enzymfamilie, die im Stoffwechsel entstandene Peroxide reduzieren und in Erythrozyten in hohen Konzentrationen vorkommen. Bei der Reduktion von Peroxiden werden die Peroxiredoxine selbst oxidiert (Oxidation von Cysteinresten am aktiven Zentrum) und müssen für den nächsten katalytischen Zyklus wieder rückreduziert werden. Dafür sind die Thioredoxine (kleine reduzierend wirkende Proteine) verantwortlich, die dabei wiederum selbst oxidiert werden. In einer anschließenden $NADPH_2$-abhängigen Reaktion können oxidierte Thioredoxine durch die **Thioredoxin-Reduktase (TxR)** wieder in ihre katalytisch

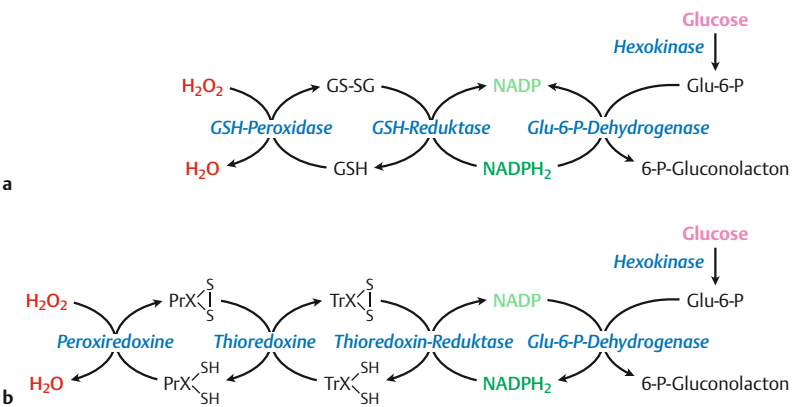


Abb. 25.**31 $NADPH_2$-abhängige Schutzsysteme. a** Reaktionszyklus des Glutathion-abhängigen Reduktionssystems. **b** Reaktionszyklus des Peroxiredoxin-abhängigen Reduktionssystems.

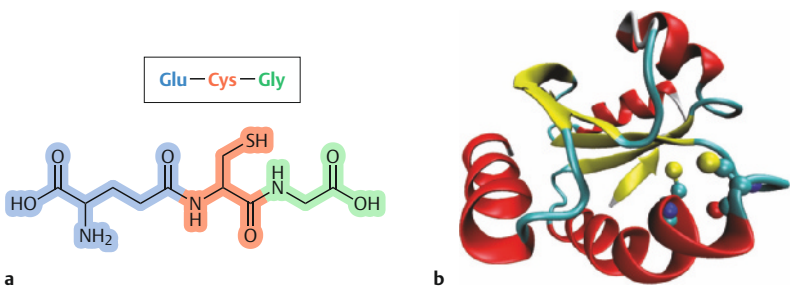
aktive Form rückreduziert werden. Das dafür benötigte $NADPH_2$ stammt wie bei der Glutathionreduktase-Reaktion aus dem oxidativen Pentosephosphatweg.

Auch die $NADH_2$-abhängige **Met-Hb-Reduktase** kann als Teil des antioxidativen Schutzsystems der Erythrozyten aufgefasst werden. Da dieses Enzym jedoch primär für den Sauerstofftransport verantwortlich ist, wird darauf bei der Besprechung des Hämoglobins näher eingegangen.

Glutathion (Peptidthiol) und Thioredoxine (Proteinthiole) sind universelle Reduktionsmittel.

Glutathion (GSH) ist ein Tripeptid, das aus den Aminosäuren Glutamat, Cystein und Glycin besteht (Abb. 25.**32a**). Es wird in roten Blutzellen durch zytosolische Aminosäuretransferasen in zwei ATP-abhängigen Reaktionsschritten synthetisiert. Die funktionell wichtigste Strukturkomponente des GSH ist das Cystein mit seiner freien SH-Gruppe. Sie ist redoxaktiv und liefert Elektronen, die zur Reduktion oxidierend wirkender Metaboliten genutzt werden können. Glutathion kommt in allen Zellen in mM-Konzentrationen vor, ist im Extrazellularraum jedoch nur in geringen Mengen nachweisbar. Wegen der aktiven GSH-Reduktase im Erythrozytenzytosol beträgt das GSH/GS-SG-Verhältnis üblicherweise 9:1. Bei hoher oxidativer Belastung kann es jedoch deutlich geringer sein.

Thioredoxine (TrX) bilden eine Familie von Elektronen-übertragenden Proteinen (Abb. 25.**32b**), die in allen Zellen vorkommen. Ihr Molekulargewicht beträgt nur etwa 12 kDa. Im reduzierten Zustand tragen sie im aktiven Zentrum 2 freie SH-Gruppen. Bei Oxidation bilden diese eine Disulfidbrücke aus. Als Proteine werden Thioredoxine nach den Regeln der Genexpression (Transkription, Translation) synthetisiert und durch intrazelluläre Proteolyse abgebaut.



a b

Abb. 25.**32 Struktur von Glutathion (GSH) und Thioredoxin (TrX). a** GSH-Struktur. **b** TrX-Struktur. Die redoxaktiven Cys-Reste des TrX sind als „ball-and-stick"-Modell hervorgehoben.

Hämoglobinstruktur und Sauerstoffbindung

25

Hämoglobine (Hb, MW 64 kDa) sind **tetramere Proteine** (Abb. 25.**33a**). Sie kommen in Erythrozyten als übersättigte Suspension mit einer Konzentration von etwa 20 mM vor. Das adulte menschliche Hb (**HbA**) besteht aus **2 α-** und **2 β-Ketten**. Jede Kette enthält ein **Häm** als prosthetische Gruppe (Abb. 25.**33b**). Das **Hämeisen**, das überwiegend als Fe^{2+} vorliegt, verbindet die Hämgruppe mit der

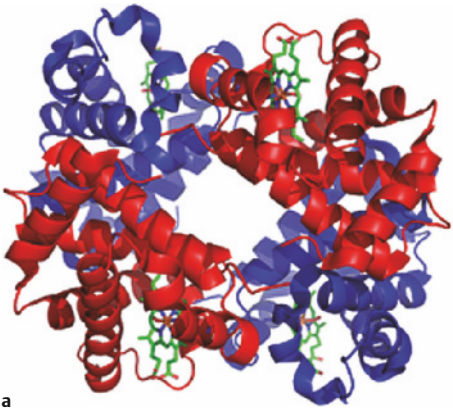


Abb. 25.**33 Struktur des humanen Hämoglobins A. a** Röntgenstruktur eines HbA-Tetramers: Das Protein besteht aus 2 α- und 2 β-Ketten (unterschiedliche Farben), die über nicht kovalente Bindungen miteinander wechselwirken. Jedes Monomer trägt eine Hämgruppe (grün). **b** Aufbau der Hämgruppe: Ein planares Hämmolekül besteht aus 4 miteinander verbundenen Pyrrolringen, die das zentrale Eisenion über die Pyrrolstickstoffatome binden.

Globinkette, wobei im desoxygenierten Zustand 2 Histidinreste (proximales und distales His) als axiale Eisenliganden fungieren.

Reduziertes Hämoglobin (Hb-Fe^{2+}) kann oxidiert werden, wobei Met-Hb (Hb-Fe^{3+}) entsteht. Wird dabei Sauerstoff als Oxidationsmittel verwendet, entsteht das Superoxidradikal (S. 481).

Bei der **Oxygenierung** von reduziertem Hb schiebt sich ein Sauerstoffmolekül zwischen das Hämeisen und das distale His und okkupiert die 6. Ligandenstelle des Hämeisens. Dabei wird das Hämeisen nicht oxidiert, d. h. auch im Hb-O_2-Komplex liegt Fe^{2+} vor. Ein Mol Hb-Tetramer kann damit maximal 4 Moleküle O_2 binden, sodass 1 g Hb ca. 1,4 ml O_2 bindet.

Hämoglobine kommen in Abhängigkeit vom Oxygenierungsgrad in 2 Grenzstrukturen vor:

- **T-Form** (engl. „tense“, desoxygeniertes Hb): Die 4 Globinketten des Tetramers sind dicht aneinandergepackt. Diese Struktur besitzt eine **geringe Sauerstoffaffinität**.
- **R-Form** (engl. „relaxed“): Die 4 Hb-Monomere sind lockerer miteinander verbunden. Diese Form hat eine **höhere O_2-Affinität**.

Diese beiden Grenzstrukturen bilden die Grundlage für das besondere Sauerstoffbindungsverhalten von Hämoglobin: Inkubiert man Hb mit steigenden O_2-Kon-

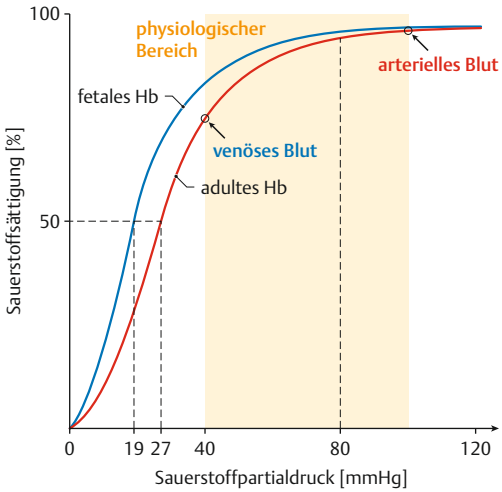


Abb. 25.**34 Sauerstoffbindungskurve von HbA und HbF in Anwesenheit von 2,3-BPG.**

zentrationen, erhöht sich seine Sauerstoffsättigung entsprechend einer sigmoiden Kurve (**Sauerstoffbindungskurve**, Abb. 25.**34**). Ihr sigmoider Verlauf lässt sich folgendermaßen erklären:

- Bei **geringen O_2-Partialdrücken** hat Hb nur wenig O_2 gebunden und liegt überwiegend in der niedrigaffinen **T-Form** vor.
- Bei **mittleren Konzentrationsbereichen** (20 – 40 mmHg) besteht eine nahezu lineare Abhängigkeit der Sättigung vom O_2-Partialdruck. In diesem Bereich haben die meisten Hb-Tetramere bereits ein O_2-Molekül gebunden, was zur Umwandlung der T-Konformation in die **R-Konformation** und damit zu einer **Affinitätserhöhung** führt. Hier bewirken relativ geringe Erhöhungen des O_2-Partialdruckes starke Veränderungen der Sauerstoffsättigung (steiler Kurvenverlauf).
- Im dritten Abschnitt (**hohe O_2-Partialdrücke**, > 40 mmHg) nähert sich die Bindungskurve dem **Sättigungsbereich** an. Hier liegt zwar der größte Teil der Hb-Tetramere in der R-Form vor, da aber die meisten Hb-Monomere bereits mehrere O_2-Moleküle gebunden haben, flacht sich die Kurve ab.

Sauerstoffbindung an ein Monomer bewirkt also, dass die anderen Monomere leichter O_2 anlagern können (kooperativer Charakter, Abb. 25.**35**). Zur Erklärung der kooperativen Bindung wurden 2 Grenzmodelle entwickelt:

- Beim **konzertierten Modell** geht man davon aus, dass das tetramere Protein entweder komplett in der T- oder in der R-Form vorliegt. Es gibt demnach keine gemischten Zwischenstrukturen, bei denen einzelne Untereinheiten in der T- und andere in der R-Form vorliegen. Durch die Bindung der Liganden

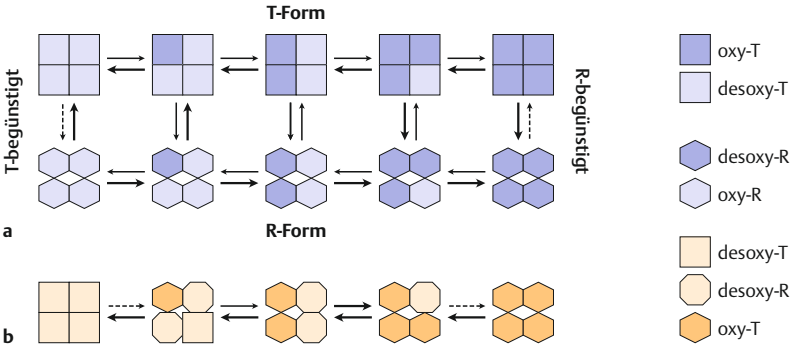


Abb. 25.**35 Modelle zum Verständnis der Kooperativität der Sauerstoffbindung im Hämoglobin-Tetramer. a** Konzertiertes Modell. **b** Sequenzielles Modell.

verschiebt sich aber das Gleichgewicht zwischen der T- und R-Form. Damit erhöht sich mit der Bindung eines Sauerstoffmoleküls der relative Anteil der R-Form, was einer Erhöhung der Sauerstoffaffinität gleichkommt.

- Beim **sequenziellen Modell** erhöht die Bindung eines Liganden an einer Untereinheit die Ligandenaffinität von benachbarten Untereinheiten. Nach diesem Modell existieren also tetramere Strukturen, bei denen einzelne Untereinheiten als hochaffine (R) und andere als niedrigaffine (T) Monomere vorliegen.

Experimentell ist jedoch keines der beiden Modelle in der Lage, die beobachteten Affinitätsveränderungen bei der schrittweisen Hb-Oxygenierung vollständig zu erklären.

Die mit der Oxygenierung einhergehenden Konformationsänderungen des Hb-Tetramers sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Zwar wurden das Aufbrechen und die Neubildung bestimmter Salzbrücken bei der Hb-Oxygenierung mehrfach beschrieben. Diese Veränderungen erklären jedoch noch nicht alle experimentellen Beobachtungen. Insgesamt kann aber davon ausgegangen werden, dass es bei der Oxygenierung zu einer Drehung des α_1-β_1-Heterodimers relativ zum α_2-β_2-Dimer kommt. Die Struktur der beiden Dimeren selbst bleibt dabei unverändert.

Die **Lage** der Sauerstoffbindungskurve kann durch positive und negative Effektoren beeinflusst werden. So kommt es z. B. durch **Absenkung des pH-Wertes** zu einer **Rechtsverschiebung** der Kurve. Sinkt der pH-Wert (also: steigt die Protonenkonzentration), dann verändert sich der Dissoziationsgrad von Aminosäureseitenketten (z. B. Protonierung von β146His). Dadurch werden neue Salzbrücken (z. B. zu α40Lys) ermöglicht, wodurch die niedrig affine T-Form stabilisiert wird. Daraus resultiert eine Verringerung der O_2-Affinität und damit eine **verbesserte O_2-Abgabe** im Gewebe. Diesen negativ-regulatorischen Effekt einer Azidose nennt

man **Bohr-Effekt**. Dieser ist bei einer systemischen Azidose natürlich auch in der Lunge wirksam. Dort ist aber der O_2-Partialdruck so hoch (100 mmHg), dass trotz Rechtsverschiebung eine fast vollständige Sauerstoffsättigung erreicht wird.

Die Bindung von Sauerstoff verändert auch die Säure-Base-Eigenschaften des Hb-Moleküls selbst, da bei der Oxygenierung Protonen frei werden (Gleichung 7). Der Oxygenierungsgrad beeinflusst damit also die **Puffereigenschaften** des Hb und besitzt deshalb große Bedeutung für den **Säure-Basen-Haushalt** des Organismus. Aus diesem Grund sollte bei der Quantifizierung des Säure-Base-Status eines Patienten auch immer die Sauerstoffsättigung des Hb bestimmt werden.

$$1 \text{ mol Hb} + 4 \text{ mol } O_2 \longrightarrow 1 \text{ mol Hb-}O_2 + 0{,}7 \text{ mol } H^+ \quad (7)$$

2,3-BPG induziert ebenfalls eine **Rechtsverschiebung** der Kurve (Senkung der O_2-Affinität). Dies kann damit erklärt werden, dass sich 2,3-BPG zwischen die beiden β-Ketten des HbA einlagert (Abb. 25.**36**) und damit die Drehung des α_1-β_1-Dimers gegen das α_2-β_2-Dimer verhindert.

Beim Menschen gibt es verschiedene **Hb-Varianten**, die sich in der Primärstruktur der Globinketten unterscheiden. Die verschiedenen Globinketten werden durch unterschiedliche Gene codiert, die in der Individualentwicklung in definierten Zeitfenstern exprimiert werden:

- **fetales Hb (HbF):** Es besteht im Unterschied zum HbA aus 2 α-Ketten und 2 γ-Ketten. Es wird im Fötus während der späten Schwangerschaft, aber auch noch nach der Geburt exprimiert.

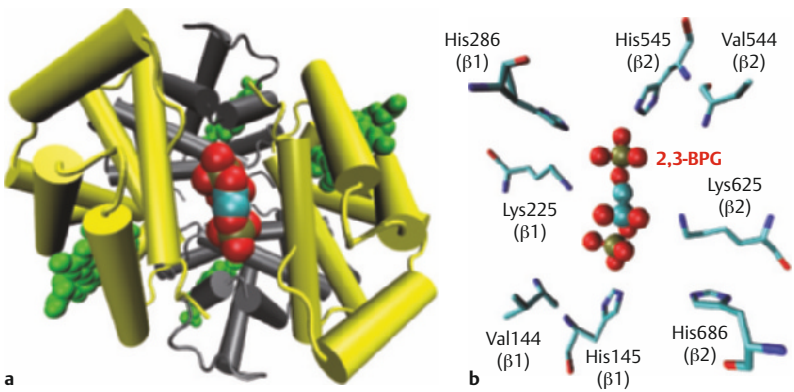


Abb. 25.**36 2,3-BPG-Bindung am HbA-Tetramer. a** 2,3-BPG lagert sich zwischen die beiden β-Ketten des Hämoglobintetramers (gelb). Die 4 Hämgruppen sind grün hervorgehoben. **b** Dargestellt sind die Aminosäuren der beiden β-Ketten, die unmittelbar mit dem 2,3-BPG wechselwirken.

- **embryonales Hb:** In frühen Phasen der humanen Embryogenese werden verschiedene embryonale Hb-Varianten exprimiert, die sich in ihrer Kettenzusammensetzung sowohl vom HbA als auch vom HbF unterscheiden.

Isoliertes HbF hat eine **geringere O_2-Affinität** als HbA. In Anwesenheit von 2,3-BPG kehren sich die Verhältnisse jedoch um (Abb. 25.**34**). Während die O_2-Affinität des HbA durch 2,3-BPG reduziert wird, verändert sich die Affinität des HbF kaum, da diese Hb-Variante keine β-Ketten besitzt. Damit ist das HbF während der Schwangerschaft in der Lage, dem mütterlichen HbA in der Plazenta Sauerstoff zu entziehen, was Grundlage der **fetalen O_2-Versorgung** ist. Damit spielt das mütterliche 2,3-BPG für den Fötus eine wichtige Rolle.

- **HbA1c:** Dieses Protein stellt eine **glykosylierte** Hb-Variante dar. HbA wird bereits unter normalen Bedingungen durch die relativ hohe intrazelluläre Glucosekonzentration nicht-enzymatisch glykosyliert (glykiert) und kann als HbA1c nachgewiesen werden.

Beim **Diabetes mellitus** steigen aufgrund der erhöhten intrazellulären Glucosekonzentrationen die HbA1c-Werte an und werden als **diagnostisches Kriterium** verwendet. Aufgrund der langen Lebensdauer der roten Blutzellen kann der HbA1c-Wert als „Blutzuckergedächtnis" angesehen werden. Er lässt Aussagen über die Güte der mittelfristigen Blutzuckereinstellung zu. ■

Kohlenmonoxid-, Kohlendioxid- und Stickstoffmonoxidbindung

Kohlenmonoxid. Neben O_2 kann Hb auch Kohlenmonoxid (CO) binden. Ähnlich wie O_2 lagert sich CO an die 6. Koordinationsstelle des 2-wertigen Hämeisens an. CO besitzt eine deutlich **höhere Bindungsaffinität** als O_2 (mehr als 300-fach). Schon bei einem CO-Gehalt von 0,1 % in der Atemluft liegt ungefähr die Hälfte des Hb als Hb-CO vor.

Bei einer akuten **CO-Vergiftung** ist es wichtig, so schnell wie möglich große Mengen an CO aus dem Körper zu entfernen, was am besten durch Austauschtransfusion gelingt. ■

Kohlendioxid. CO_2 wird nicht am Hämeisen gebunden, sondern reagiert mit endständigen NH_2-Gruppen der Globinketten zum **Carbamino-Hb**. Damit verändert sich der Dissoziationsgrad der Aminogruppen, was zu einer Stabilisierung der für O_2 niedrigaffinen **T-Form** beiträgt. Umgekehrt fördert die Sauerstoffabgabe aus oxygeniertem Hb im Gewebe die Bildung von Carbamino-Hb. Da die Carbamatbildung reversibel ist, kann das gebundene Kohlendioxid in der Lunge wieder abgegeben werden. Die CO_2-Bindung am Hb trägt mit ca. 5 % zum CO_2-Transport im Blut bei.

Stickstoffmonoxid. NO ist ein gasförmiges Signalmolekül, das in verschiedenen Zellen durch die NO-Synthase aus Arginin freigesetzt wird. Es wirkt als Vasodilatator und ist für die Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation von großer Bedeutung (S. 738). NO wechselwirkt auf zweierlei Art und Weise mit Hb:

1. Es oxidiert Hb-Fe^{2+} zum **Met-Hb** und wird dabei inaktiviert.
2. Es bindet reversibel an ein spezifisches Cystein der β-Kette und führt so zu einer **Rechtsverschiebung** der O_2-Bindungskurve. Wegen dieser reversiblen Bindung kann Hb als Transportmolekül für NO angesehen werden.

Veränderungen (Mutationen) in den Globingenen führen zu **Hämoglobinopathien**. Ursachen dieser Erkrankungen können **Punkt-** bzw. **Kettenmutationen** sein. Die meisten Hämoglobinopathien verursachen eine drastische Verkürzung der erythrozytären Lebensdauer und führen damit zu einer hochgradigen Anämie mit erheblichen Einschränkungen in der Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe, die sich u. a. in einer **Akrozyanose** manifestiert.

Die klinisch bedeutsamste **Punktmutation** ist die **Sichelzellanämie**, der ein nicht konservativer Aminosäureaustausch (Glu6Val) in der β-Kette zugrunde liegt. Durch diese Veränderung entsteht bei Trägern des Sichelzell-Allels (**HbS**) auf der Oberfläche des Hb-Tetramers ein hydrophober Bereich, der eine nicht kovalente **Hb-Polymerisierung** einleitet. Durch die langkettigen HbS-Polymeren verändert sich die Form der Erythrozyten, sodass sie die typische Sichelstruktur annehmen. Die Hb-Polymerisierung ist ein **irreversibler Prozess**, der vor allem im desoxygenierten Zustand (venöser Bereich) abläuft. Nach O_2-Bindung sind die hydrophoben Oberflächenbereiche maskiert, sodass keine Polymerisierung stattfindet. Kausal kann die Sichelzellanämie derzeit noch nicht behandelt werden. Es wird jedoch versucht, die Expression der mutierten β-Ketten zu blockieren und kompensatorisch die Synthese der γ-Kette anzuregen. Damit würden die Patienten kein HbS, sondern HbF produzieren. Obwohl HbF in Anwesenheit von 2,3-BPG eine erhöhte Affinität zum Sauerstoff besitzt, ergeben sich daraus keine nennenswerten Defizite bei der Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe. Die Transplantation gesunder allogener hämatopoietischer Stammzellen ist ein weiterer therapeutischer Ansatz. Patienten mit Sichelzellanämie kommen vor allem in solchen Gebieten vor, in denen der **Malariaerreger** verbreitet ist. Die Malariaparasiten können sich in Sicheleryhrozyten nur schwer vermehren, da die Bildung von HbS-Polymeren die intrazelluläre K^+-Konzentration reduziert (Aktivierung eines Kaliumkanals). Dadurch haben in Malariagebieten HbS-Träger einen Selektionsvorteil gegenüber Trägern des nicht mutierten Hb-Allels.

Unter dem Begriff **Thalassämien** werden Erkrankungen zusammengefasst, bei denen eine bestimmte Hämoglobinkette nicht oder nur in unzureichender Menge exprimiert wird. Ursachen dafür können **Kettenmutationen** in regulatorischen Abschnitten der Globinketten-Gene oder schwerwiegende **Leserastermutationen** sein. Entsprechende Veränderungen in den β-Ketten-Genen (**β-Thalassämien**) führen eher zu klinischen Symptomen als Veränderungen in den α-Ketten-Genen (**α-Thalassämien**), da es 4 funktionelle α-Ketten-Gene, aber nur 2 β-Ketten-Gene gibt. Selbst

wenn 2 α-Kettengene funktionslos werden, können die beiden anderen den Defekt noch ausgleichen. Hingegen macht sich ein Gendefekt in einer der beiden β-Ketten bereits klinisch bemerkbar. ■

Die Infusion von **Erythrozytenkonzentraten** ist als therapeutische Maßnahme weit verbreitet. Da in akuten Situationen nicht immer passende Blutspender zur Verfügung stehen, müssen **Blutkonserven** über längere Zeiträume haltbar gemacht werden. Deshalb hat man optimierte Konservierungsmedien entwickelt, die es erlauben, Erythrozytenkonzentrate 5 – 7 Wochen zu lagern. Ziel dieser Konservierung ist es, den alterungsabhängigen Abfall der intrazellulären ATP- und 2,3-BPG-Konzentrationen hinauszuzögern. Die heute am häufigsten verwendeten Konservierungslösungen sind (Tab. 25.**11**):

- **SAGM-Medien** (**S**aline, **A**denine, **G**lucose, **M**annitol) und
- **PAGGSM-Medien** (**P**hosphate, **A**denine, **G**lucose, **G**uanosin, **S**aline, **M**annitol)

NaCl wird den Lösungen zur Aufrechterhaltung der Ionenverteilung zugesetzt. **Glucose** ist der wesentliche Energiespender, der verglichen mit dem Blutplasma in deutlich höheren Konzentrationen in den Konservierungsmedien angeboten wird. Weiterhin ist Glucose Substrat für den oxidativen Pentosephosphatweg, der sowohl $NADPH_2$ für den antioxidativen Schutz als auch Ribose-5-phosphat für den Adenin-Bergungsstoffwechsel (Phosphoribosylpyrophosphat) liefert. **Adenin** und **Guanosin** können im Bergungsstoffwechsel zur ATP-Resynthese verwendet werden. Aufgrund seiner Radikalfängereigenschaften kann **Mannitol** die radikalvermittelte Oxidation von Membranlipiden verhindern und wirkt so als Stabilisator der Erythrozytenmembran (antihämolytisch). Außerdem beeinflusst es die Osmolarität des Konservierungsmediums. Der wesentliche Unterschied zwischen SAGM- und PAGGSM-Medium besteht darin, dass Letzterem ein zusätzliches Puffersystem (Phosphatpuffer) zugesetzt wird, was ein zu starkes Absinken des pH-Wertes infolge der Lactatakkumulation verhindern soll. ■

Tab. 25.**11 Zusammensetzung von Blutkonservierungsmedien.**

Bestandteil	SAGM	PAGGSM
NaCl (g/l)	8,8	4,2
Glucose (g/l)	9,0	9,4
Adenin (g/l)	0,2	0,2
Guanosin (g/l)	–	0,4
Mannitol (g/l)	5,3	10,0
$Na_2HPO_4^-$ (g/l)	–	1,2
$NaH_2PO_4^-$ (g/l)	–	1,3
pH	5,5	5,7

Häm-Biosynthese

Biosynthese. Bei erwachsenen Menschen entfallen ca 80% der Hämsynthese auf das blutbildende System (Knochenmark), 15% auf die Leber und 5% auf alle anderen Zellen. Mit Ausnahme der Erythrozyten deckt jede Zelle ihren Hämbedarf durch Eigensynthese. Reife Erythrozyten sind jedoch nicht mehr in der Lage, Häm zu synthetisieren. Dies passiert ausschließlich in unreifen Vorläuferzellen. An der Hämsynthese sind 4 mitochondriale und 4 zytosolische Enzyme beteiligt, von denen vor allem das initiale Enzym, die **δ-Aminolävulinat-Synthase**, regulatorische Bedeutung hat. Vereinfachend kann die Hämsynthese in 4 aufeinanderfolgende Komplexe eingeteilt werden (Abb. 25.**37**):

1. Die intramitochondriale Synthese von **δ-Aminolävulinsäure** aus der Aminosäure Glycin und dem Citratzyklusmetaboliten Succinyl-CoA. Bei der δ-Aminolävulinat-Synthase wird CO_2 frei.

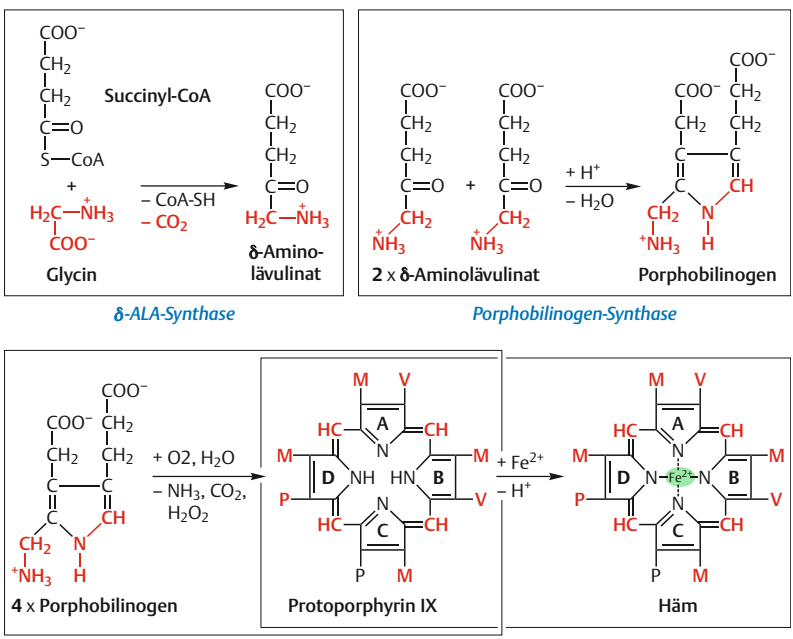


Abb. 25.**37 Reaktionen der Hämsynthese**. Die Hämgruppe wird aus der Aminosäure Glycin, dem Citratzyklusmetaboliten Succinyl-CoA und Fe^{2+}-Ionen synthetisiert. Vereinfachend können 4 Reaktionskomplexe unterschieden werden. Die während der Synthese modifizierten Molekülanteile sind rot hervorgehoben. V = Vinyl, M = Methyl, P = Propionyl.

2. Die im Zytosol ablaufende asymmetrische Kondensation zweier δ-Aminolävulinsäuremoleküle zum **Porphobilinogen** (Porphobilinogen-Synthase).
3. Addition von 4 Porphobilinogenmolekülen zum **Uroporphyrinogen III** und dessen weitere Umsetzung zum **Protoporphyrin IX**. Diese Reaktionen werden von mehreren Enzymen katalysiert. Dabei kommt es neben der Additionsreaktion zur Modifizierung der Pyrrolseitenketten und zur Umwandlung der Methylenbrücken zu Methinbrücken.
4. Einbau von **Fe^{2+}** in das Protoporphyringerüst durch die mitochondriale Ferrochelatase.

Negative Rückkoppelung. Häm ist nicht nur Strukturbestandteil der Hämoproteine, sondern wirkt auch als Regulator auf verschiedenen Ebenen der Genexpressionskaskade. Es hemmt z. B. die Transkription des δ-Aminolävulat-Synthase-Gens und die Translation der entsprechenden mRNA. Weiterhin bremst es den Import des Enzyms ins Mitochondrium. Diese Regulationsmechanismen können als negative Rückkoppelung der Hämsynthese interpretiert werden. In unreifen roten Blutzellen aktiviert Häm die Translation der Globin-mRNA. Normalerweise ist dieser Prozess durch Bindung eines Hemmproteins herunterreguliert. Wenn Häm in größeren Mengen vorliegt, bindet es an dieses Hemmstoffprotein und gibt damit die Translation der Globin-mRNA frei.

Erkrankungen, die zu einer dysregulierten Porphyrinsynthese führen, werden als **Porphyrien** bezeichnet. Bei diesen Erkrankungen ist die **Hämsynthese gestört**, sodass sich Zwischenmetabolite in Organismus anhäufen. Als klinische Symptome stehen wiederkehrende Episoden akuter abdominaler Schmerzen, cerebrale Entwicklungsstörungen, Neuropathien und Hautschädigungen im Vordergrund. Besonders problematisch ist die Erhöhung der Porphyrinkonzentrationen in der Haut, da Porphyrinderivate **photosensibilisierend** wirken. Bei Lichteinwirkung kommt es deshalb häufig zu Blasenbildung und Sekundärinfektionen. Patienten mit akuter Porphyrie scheiden einen dunklen, im UV-Licht fluoreszierenden Harn aus.

Porphyrien sind häufig genetisch bedingt (**primäre Porphyrien**), können aber auch durch Erkrankungen des blutbildenden Systems (**erythropoietische Porphyrien**) oder der Leber (**hepatische Porphyrien**) ausgelöst werden. Einheitlicher Mechanismus der primären Porphyrien ist die Tatsache, dass infolge der mangelnden Expression von Enzymen der Hämsynthese kaum noch vollständiges Häm synthetisiert wird und damit die negative Rückkoppelungshemmung der δ-Aminolävulinat-Synthase wegfällt. Porphyrien können sich auch infolge fiebriger Erkrankungen und bei Schwermetallvergiftungen entwickeln. So enthält z. B. das zweite Enzym der Hämsynthese, die Porphobilinogen-Synthase am aktiven Zentrum ein Zn^{2+}. Dieses Ion kann bei einer **Bleivergiftung** durch Pb^{2+} verdrängt werden, was zu einer Inaktivierung des Enzyms führt. Damit würden sich nicht enzymatische Kondensationsprodukte der δ-Aminolävulinsäure bilden, die sich im Körper anreichern und Porphyriesymptome hervorrufen.

Eine kausale Therapie der verschiedenen Porphyrieformen gibt es derzeit noch nicht. Symptomatisch können Hämderivate (z. B. Häminarginat) appliziert werden, die eine Hemmung der δ-Aminolävulinat-Synthase induzieren. Auch die Gabe von Riboflavin hat therapeutische Effekte. ■

25.5.3 Thrombozyten

Aufbau und Funktion

Aufbau. Ruhende Thrombozyten (Blutplättchen) sind mit einem Durchmesser von 2 – 3 µm die kleinsten Zellen des strömenden Blutes. Sie schnüren sich im Knochenmark von ihren Vorläuferzellen, den **Megakaryozyten**, unter Einwirkung des Hormons **Thrombopoietin** ab und überleben im strömenden Blut nur ca. 10 Tage.

Sie besitzen **keinen Zellkern** und sind damit nicht teilungsfähig. Im Gegensatz zu Erythrozyten haben sie intakte Mitochondrien und können damit effektiv ATP synthetisieren. Weiterhin verfügen Thrombozyten über funktionsfähige Ribosomen und sind im eingeschränkten Maße zur Proteinbiosynthese (z. B. Gerinnungsfaktor XIII) fähig. Grundlage dafür ist, dass die entsprechenden mRNAs in translationsfähiger Form im Thrombozytenzytosol vorliegen, eine Transkription ist wegen des fehlenden Zellkerns nicht möglich. Thrombozyten besitzen Lysosomen (intrazellulärer Proteinabbau), verschiedene Arten von Speichergranula (Speicherung von Glykogen, Nukleotiden, Wachstums- und Gerinnungsfaktoren), ein funktionsfähiges Zytoskelett (ringförmiges Mikrotubulussystem) und intrazelluläre Membransysteme. Letztere wirken als temporäre Ca^{2+}-Speicher.

Funktion. Thrombozyten haben große Bedeutung für die **Blutgerinnung** (s. u.), üben aber darüber hinaus noch andere Funktionen aus. Unter den Bedingungen einer lokalen endothelialen Dysfunktion adhärieren sie an die Gefäßwand, induzieren durch die Freisetzung von Plättchenfaktoren (Proteine, Peptide, Lipide, Nukleotide) eine **Thrombozytenaggregation** und verursachen eine lokale **Vasokonstriktion** (Thromboxan A_2). Weiterhin locken sie Entzündungszellen an (Platelet activating Factor) und stimulieren die Proliferation von Fibroblasten, Endothel- und Glattmuskelzellen (Platelet-derived Growth-Factor). Damit spielen Thrombozyten eine wichtige Rolle bei:

- der Pathogenese vaskulärer Entzündungen,
- dem Umbau (Remodelling) von Gefäßwänden und
- der Gefäßneubildung (Neovaskularisierung).

25

Thrombozytenstoffwechsel und Botenstoffe

In Ruhe wird ATP hauptsächlich aus endogener bzw. exogener (aus dem Blutplasma) Glucose synthetisiert. Zu einem geringeren Teil tragen auch freie Fettsäuren (mitochondriale β-Oxidation) zur ATP-Synthese bei. Bei Kontakt von Blut-

plättchen mit aggregierten Thrombozyten, mit geschädigten Endothelzellen oder mit freiliegenden subendothelialen Matrixproteinen werden die Zellen aktiviert. Dabei kommt es zur:

- Freisetzung von **Ca^{2+}** aus intrazellulären Speichern,
- plötzlichen Veränderung der **Zellform** (Pseudopodien) und der Membranlipidverteilung,
- abrupten Umstellung des Stoffwechsels (**Aktivierungsstoffwechsel**).

Eine solche Zellaktivierung kann auch durch lokale bzw. systemische Erhöhung der Konzentration spezifischer **Thrombozytenaktivatoren** (z. B. Thrombin, ADP, Thromboxan, von-Willebrand-Faktor) eingeleitet werden. Diese binden an spezifische Oberflächenrezeptoren der Zellen und induzieren eine intrazelluläre Signalkaskade, die zur Umstellung des Stoffwechsels führt.

Als energielieferndes Substrat wird bei der Zellaktivierung vor allem **Glucose** metabolisiert, die schnell aus endogenen Glykogenspeichern freigesetzt wird. Der Hauptteil der freigesetzten Glucose gelangt zur ATP-Produktion in die Glykolyse, ein anderer Teil wird über den oxidativen Pentosephosphatweg umgesetzt.

Neben dem Thromboxan A_2 sind der Plättchen-aktivierende Faktor (Platelet-activating Factor, **PAF**) und der Platelet-derived Growth-Factor (**PDGF**) wichtige Botenstoffe der Blutplättchen.

Thromboxan A_2. Blutplättchen haben einen aktiven **Eicosanoidstoffwechsel**. Bereits im Ruhezustand synthetisieren sie **Thromboxan A_2**, das eine Vasokonstriktion hervorruft und andere Thrombozyten aktiviert. Bei Zellstimulation wird eine **Phospholipase A_2** aktiviert, wodurch es verstärkt zur Freisetzung von Arachidonsäure aus Membranphospholipiden kommt. Diese Fettsäure ist Substrat der **Cyclooxygenase 1 (COX1)**, die auch als PGH-Synthase bezeichnet wird. Gemeinsam mit der Thromboxan-Synthase (Cytochrom-P450-Isoform) katalysiert die COX1 die Thromboxan-A_2-Synthese (Abb. 25.**38a**).

Die thrombozytäre Thromboxan-A_2-Synthese ist von pharmakologischer Bedeutung, da ein häufig angewandtes Arzneimittel, die **Acetylsalicylsäure (ASS)**, in diesen Stoffwechselweg eingreift. ASS wird routinemäßig zur **Herzinfarkt-** und **Thromboseprophylaxe** eingesetzt, da es die Aggregationstendenz der Blutplättchen reduziert. ASS induziert die Acetylierung eines katalytisch aktiven Serinrestes am aktiven Zentrum der COX1 und hemmt damit dieses Enzym irreversibel (Abb. 25.**38b**). Damit wird die Biosynthese des Thromboxan A_2 nachhaltig blockiert. Leider hat ASS eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen (z. B. Induktion einer Gastritis). Diese sind vor allem darauf zurückzuführen, dass die physiologischen Wirkungen anderer Prostaglandine ebenfalls gehemmt werden. So blockiert ASS die PGE_2-Synthese in der Magenwand, was die Schleimhautdurchblutung drosselt und damit die gastroprotektive Schleimproduktion reduziert. Da Prostaglandine auch als Schmerzmediatoren wirken, kann ASS auch zur **Schmerztherapie** eingesetzt werden. ■

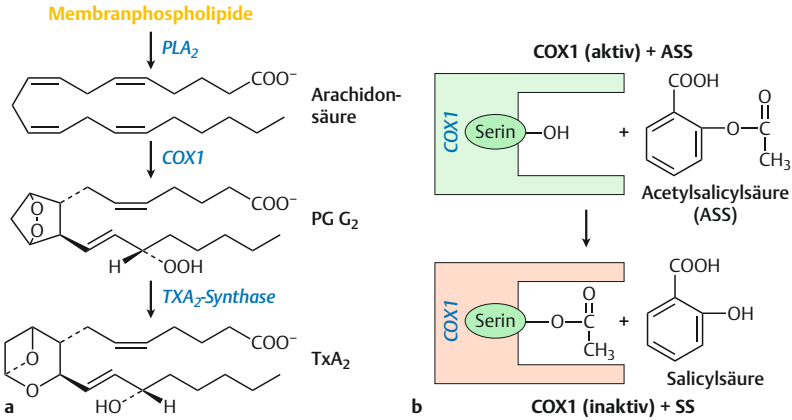


Abb. 25.**38 Thrombozytäre Thromboxan-A_2-Synthese und molekulare Wirkung von ASS. a** Die Thromboxansynthese läuft über den COX1-Weg der Arachidonsäurekaskade. **b** ASS führt zu einer irreversiblen Acetylierung eines Serins am aktiven Zentrum der COX1.

Plättchen-aktivierender Faktor. PAF ist ein Glycerophospholipid (Abb. 25.**39**), das strukturell 2 Besonderheiten aufweist:

1. Die Fettsäure ist am C1 des Glycerols über eine **Etherbindung** gekoppelt.
2. Am C2 des Glycerols sitzt keine langkettige Fettsäure, sondern ein kurzer **Acetatrest**.

PAF wird in verschiedenen Zellen (Thrombozyten, Granulozyten, Makrophagen) synthetisiert und wirkt als Mediator bei **anaphylaktischen Reaktionen**. Er bindet an einen spezifischen Zelloberflächenrezeptor (7-Transmembrandomänen-Rezeptor) und aktiviert über stimulatorische G-Proteine die Adenylatcyclase, was zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels in Zielzellen führt.

PAF war das erste in der Literatur beschriebene Phospholipid mit gesicherter Mediatorwirkung. Es kann über 2 alternative Wege hergestellt werden:

- Beim **de-novo-Syntheseweg** wird ein Phosphocholinrest auf ein 1-Acylether-2-Acetylglycerol übertragen.
- Beim **Remodelling-Weg** wird zunächst ein Etherglycerophospholipid durch die Phospholipase A_2 zum Lyso-PAF umgewandelt, aus dem dann durch Übertragung eines Acetatrestes PAF entsteht.

Durch die Aktivität einer **PAF-Acetylhydrolase** (Abspaltung des Acetatrestes) kann PAF inaktiviert werden.

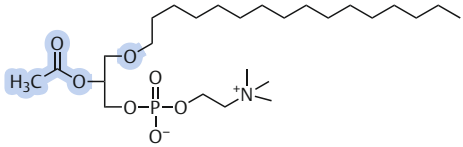


Abb. 25.**39 Strukturen des Platelet-activating Factors (PAF).**

Platelet-derived Growth-Factor. PDGF ist ein Glykoprotein, das in Blutplättchen gebildet wird und **Zytokinfunktion** ausübt. Es wird in Granula gespeichert, bei Zellaktivierung nach extrazellulär freigesetzt und induziert die **Proliferation** von Endothelzellen, Fibroblasten und Glattmuskelzellen. Diese Wirkung ist vor allem für die Vorgänge bei der **Neovaskularisierung** nach Gefäßverschluss und bei soliden Tumoren bedeutsam. Außerdem wirkt PDGF chemotaktisch auf Fibroblasten, Monozyten und neutrophile Granulozyten und trägt damit zur Regulation von Entzündungsvorgängen bei.

Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation

Die Aggregation aktivierter Thrombozyten ist der wichtigste Stimulus für das Auslösen der plasmatischen **Gerinnungskaskade**. Sie kennzeichnet die Rolle dieser Zellen für die Blutgerinnung. Bei der Aggregation binden zunächst Thrombozyten über den **von-Willebrand-Faktor** (vWF) an geschädigte Bereiche der Gefäßwand. Beim von-Willebrand-Faktor handelt es sich um ein multimeres Glykoprotein, das von Endothelzellen gebildet und sowohl an die extrazelluläre Matrix der Gefäßwand als auch ans Blutplasma abgegeben wird. Dabei interagiert der vWF einerseits mit Kollagen und Glukosaminoglykanen der subendothelialen Matrix, andererseits mit dem vWF-Rezeptor der Thrombozytenmembran. Dadurch kommt es zu einer Immobilisierung aktivierter Thrombozyten an der Gefäßwand (**Zelladhäsion**). Diese „immobilisierten" Zellen lagern dann an ihrem Fibrinogenrezeptor ein **Fibrinogenmolekül** an, das zusätzlich auch von anderen Thrombozyten gebunden werden kann. Dadurch entsteht zwischen benachbarten Thrombozyten ein Netzwerk aus Fibrinogenbrücken, was zur Ausbildung des **initialen Thrombozytenpfropfes** an der Gefäßwand führt.

25.5.4 Hämatopoiese

Als Hämatopoiese bezeichnet man die Bildung der Blutzellen, die beim Menschen überwiegend im **Knochenmark** abläuft. Alle Blutzellen werden aus **hämatopoietischen Stammzellen** gebildet. Sie kommen im Knochenmark in großer Zahl vor, sind aber auch im strömenden Blut vorhanden. Im Knochenmark entwickeln sie sich in einem kontinuierlichen Prozess zu reifen Blutzellen, wobei sie unter-

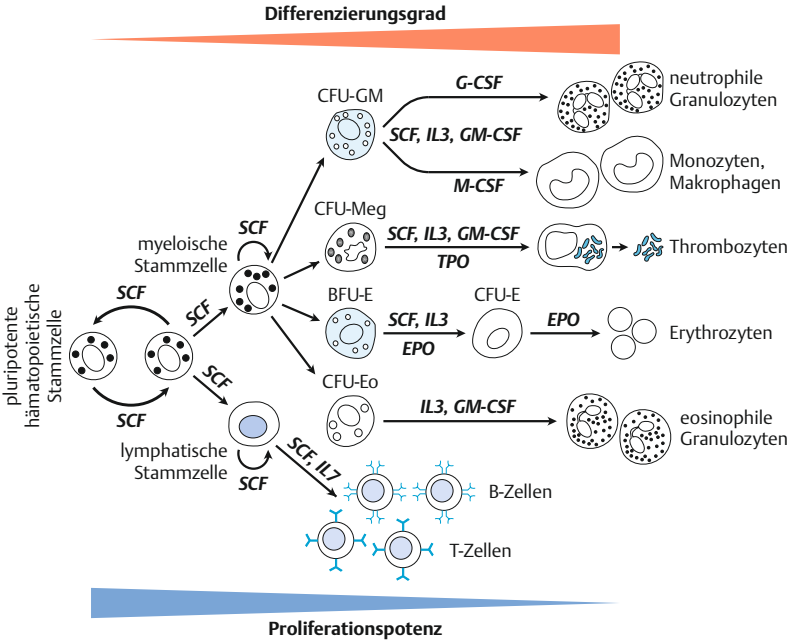


Abb. 25.**40 Hämatopoiese.** Die Reifung der peripheren Blutzellen verläuft im Knochenmark entlang verschiedener Entwicklungslinien (z. B. megakaryozytäre Linie). CFU = Colony forming Unit; BFU = Burst-forming Unit; SCF = Stem-Cell-Factor; GM-CSF = Granulocyte-Monocyte-Colony-stimulating Factor; G-CSF = Granulocyte-Colony-stimulating Factor; M-CSF = Monocyte-Colony-stimulating Factor; IL = Interleukin; EPO = Erythropoietin; TPO = Thrombopoietin; CFU-GM = granulozytisch-monozytische CFU; CFU-Meg = CFU-Megakaryozyt; BFU-E bzw. CFU-E = erythroide BFU bzw. CFU; CFU-Eo = eosinophile CFU.

schiedliche Reifungsstadien durchlaufen. Dabei lassen sich unreife **Progenitorzellen** von reiferen **Precursorzellen** und ausgereiften Blutzellen abgrenzen. Prinzipiell geht der Reifungsprozess mit einer Abnahme der Proliferationspotenz und einer Zunahme des Differenzierungsgrades einher (Abb. 25.**40**). Hämatopoietische Stammzellen zeigen eine hohe Zellteilungsrate, sind aber nicht in der Lage, spezifische Funktionen (z. B. Sauerstofftransport) zu erfüllen. Diese Fähigkeiten werden erst im Laufe der Reifung „erlernt". Andere Zellfunktionen hingegen, die für die spezifischen Aufgaben einer reifen Blutzelle nicht mehr notwendig sind, werden im Differenzierungsprozess abgeschaltet.

Die Hämatopoiese verläuft zunächst entlang zweier Hauptentwicklungslinien (**myeloische Reihe** und **lymphatische Reihe**). Die myeloische Reihe lässt sich dann in 4 Linien (granulozytäre/monozytäre Reihe, megakaryozytäre Reihe, erythrozytäre Reihe und eosinophile Reihe) unterteilen.

Die Hämatopoiese wird durch eine Reihe von Botenstoffen reguliert, die unter dem Sammelbegriff **hämatopoietische Zytokine** zusammengefasst werden. Sie werden von hämatopoietischen Zellen selbst und von Zellen des Knochenmarks (Fibroblasten, Stromazellen) gebildet und steuern die Differenzierung unreifer Blutzellen über endokrine, parakrine bzw. autokrine Mechanismen. Für die Entscheidung, entlang welcher Linien sich eine hämatopoietische Stammzelle entwickelt, ist nicht ein einzelnes Zytokin, sondern das Gesamtmuster aller zu einem gegebenen Zeitpunkt an einem bestimmten Ort vorhandenen Zytokine verantwortlich. Dieses Muster ist räumlich und zeitlich variabel.

Dysregulationen in der Hämatopoiese führen zu verschiedenen Krankheitsbildern, die mit einer Verminderung reifer Zellen im strömenden Blut einhergehen (z. B. **Anämie**). Kompensatorisch kommt es häufig zu einer teils drastisch verstärkten Ausschleusung von unreifen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (z. B. **Retikulozytose** bei Anämien).

Bei **Leukämien** kommt es während der Entwicklung von Vorläuferzellen der myeloischen bzw. lymphatischen Reihe zu einem **Differenzierungsarrest**. Dadurch entstehen im Knochenmark massenhaft unreife Leukozyten, die ihre eigentlichen Aufgaben (Abwehrfunktion) nicht angemessen erfüllen können. So sind z. B. Leukämiepatienten anfällig für Infektionen, obwohl im strömenden Blut massenhaft unreife Abwehrzellen vorkommen.

Betrifft der Differenzierungsarrest die frühe **myeloische Reihe**, entwickelt sich eine **Erythroleukämie**. Bei späteren Differenzierungsarresten kommt es zu einer akuten bzw. chronischen **myeloischen Leukämie** (AML, CML).

Ist die **lymphatische Reihe** betroffen, spricht man von akuten bzw. chronischen **lymphatischen Leukämien** (ALL, CLL). Verglichen mit den akuten Leukämien (AML, ALL) liegt den chronischen Erkrankungen (CML, CLL) meist ein später Differenzierungsarrest zugrunde. Da früh arretierte Zellen noch eine sehr hohe Proliferationspotenz zeigen, verlaufen akute Erkrankungen meist fulminant, sind aber relativ gut mit klassischen Zytostatika zu behandeln. Hingegen verlaufen die chronischen Erkrankungen (später Differenzierungsarrest) meist schleichend und sind häufig therapieresistent. ■

25.5.5 Blutplasma

Ionenzusammensetzung des Blutplasmas

Das Blutplasma ist eine isotone Körperflüssigkeit, deren Zusammensetzung in engen Grenzen konstant gehalten wird.

Kationen. Hauptkation ist Na^+, dessen Plasmakonzentration (140 mM) wesentlich höher ist als die von K^+ (4,5 mM).

Während der menschliche Organismus geringe Veränderungen der Na^+-Konzentration gut toleriert, haben schon kleine Veränderungen der K^+-Konzentration ernste klinische Konsequenzen. Sowohl **Hyper-** als auch **Hypokaliämie** führen zu **Arrhythmien**, zum **Kammerflimmern** bzw. zum **Herzstillstand**. ■

Die Kaliumhomöostase des Blutplasmas ist eng mit der Regulation des Säure-Basen-Haushalts verbunden.

- Bei **Azidose** wird verstärkt K^+ aus den Erythrozyten freigesetzt, was zu einer **Hyperkaliämie** führt.
- Bei **Alkalosen** kommt es dagegen häufig zur **Hypokaliämie**, da K^+ aus dem Plasma in die Erythrozyten einströmt.

Als weitere wichtige Kationen sind **Ca^{2+}** (2,5 mM) und **Mg^{2+}** (1,5 mM) im Blutplasma nachweisbar.

Anionen. Als dominierende Anionen kommen **Cl^-** (103 mM) und **HCO_3^-** (27 mM) vor, während **PO_4^{3-}** und **SO_4^{2-}** (je 1 mM) mengenmäßig weniger bedeutsam sind. Als Anionen wirken auch die Plasmaproteine und organische Säuren (1 mM **Lactat**, 0,1 mM **Ketonkörper**, 0,1 mM **Citrat**), die kontinuierlich im Stoffwechsel gebildet werden.

Weitere Bestandteile. Weiterhin finden sich im Plasma u. a. folgende niedermolekulare Metaboliten: 5 mM **Glucose**, 5 mM **Cholesterol**, 4 mM **Harnstoff**, 3 mM **Aminosäuren**, 3 mM **Phospholipide**, 1,5 mM **Triglyceride**, 0,4 mM **Harnsäure**, 0,5 mM **freie Fettsäuren**.

Die Ionenzusammensetzung der **interstitiellen Flüssigkeit** ähnelt der des Blutplasmas. Der wesentliche Unterschied besteht aber darin, dass im Extrazellulärraum praktisch **keine** Proteine vorkommen, während die Proteinkonzentration des Blutplasmas mit 60 – 80 g/l relativ hoch ist.

Plasmaproteine

Die Plasmaproteine bilden ein heterogenes Proteingemisch, das sich durch Elektrophorese auftrennen lässt in (Abb. 25.**41**):

- Albumin
- α_1-Globuline
- α_2-Globuline
- β-Globuline
- γ-Globuline

Serumalbumin. 60% der Plasmaproteine werden durch das Serumalbumin repräsentiert. Dieses 64 kDa große monomere Protein wird in Hepatozyten syntheti-

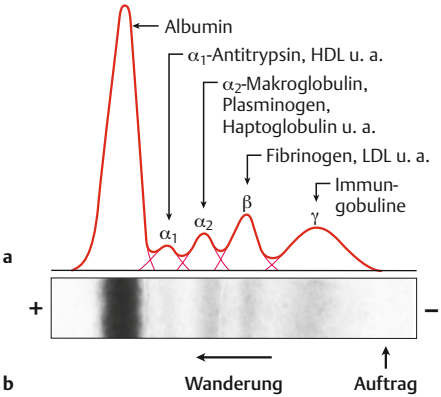


Abb. 25.**41 Elektrophoretische Trennung der Plasmaproteine.** Fast alle Plasmaproteine haben einen isoelektrischen Punkt von 4 – 8 und tragen daher im Alkalischen (pH = 8,6) eine negative Nettoladung. Deshalb wandern sie im elektrischen Feld zur Anode. Die Quantifizierung der Proteinklassen (**b**) erfolgt durch Densitometrie der Originalchromatogramme (**a**) (aus: Doeneke et al., Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Thieme, 1994).

siert und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Wasser-Elektrolyt-Haushalts.

Bei einer **Hypoalbuminämie**, die sich in Folge von Leber- und Nierenerkrankungen entwickeln kann, sinkt der onkotische Druck im Blutplasma ab, wodurch es zur Extravasation von Flüssigkeit kommt (**Ödembildung**). ■

Serumalbumin ist gut wasserlöslich, kann aber auch hydrophobe Moleküle (z. B. Fettsäuren, Steroidhormone, Gallenfarbstoffe, Vitamine, Arzneimittel) binden. Damit stellt es ein universelles **Transportprotein** dar.

Globuline. Die Plasmaproteine, die in der Elektrophorese in den Fraktionen der **α-** und **β-Globuline** wandern, erfüllen spezifische Transportfunktionen oder spielen eine Rolle bei der Blutgerinnung. Auch sie werden überwiegend in der Leber synthetisiert. In der **γ-Globulinfraktion** wandern die Immunglobuline (**Antikörper**), die von Plasmazellen (ausdifferenzierte B-Lymphozyten) gebildet werden.

In Tab. 25.**12** sind ausgewählte Vertreter der Plasmaproteine und deren biologische Funktionen zusammengefasst.

Plasmaproteine haben auch diagnostische Bedeutung. So ist z. B. die **Transferrinkonzentration** im Blutplasma bei einem **chronischen Eisenmangel** erhöht, wobei die Transferrinsättigung (Eisenbeladung) absinkt.

Als diagnostische Parameter für akute **Entzündungsreaktionen** können **Akutphasenproteine** quantifiziert werden. Bei einer Entzündungsreaktion werden proinflammatorische Mediatoren, z. B. Interleukin-1, von Entzündungszellen freigesetzt. Diese gelangen mit dem Blut zur Leber und induzieren die Synthese von Akutphasenproteinen. Die hepatische Synthese der Akutphasenproteine kann somit als systemische

Tab. 25.**12 Ausgewählte Plasmaproteine und deren biologische Funktionen**

Fraktion	Protein	Funktion
Albumine	Präalbumin	Thyroxinbindung
	Albumin	Wasserhaushalt, unspezifischer Transport
α_1-Globuline	HDL	Lipidtransport (Cholesterol von Peripherie zur Leber)
	Prothrombin	Blutgerinnung (wird zum Thrombin aktiviert)
	Transkortin	Cortisolbindung, Proteasehemmung
α_2-Globuline	Haptoglobin	Bindung von freiem Hb, Akutphasenprotein
	Plasminogen	Fibrinolyse (wird zum Plasmin aktiviert)
	Caeruloplasmin	Kupfertransport, Ferrooxidase (Eisenstoffwechsel)
β-Globuline	LDL	Lipidtransport (Cholesterol zur Peripherie)
	Transferrin	Eisentransport im Plasma (Aufnahme durch Zellen)
	Fibrinogen	Blutgerinnung, Akutphasenprotein (Entzündung)
γ-Globuline	Immunglobuline	spezifische Antigenbindung (humorale Abwehr)
	Lysozym	Bakterienlyse (angeborenes Immunsystem)

Reaktion des Organismus auf eine lokale Entzündung angesehen werden. Beispiele für Akutphasenproteine sind Fibrinogen, C-reaktives Protein, Haptoglobin, Komplement-C3, Plasminogen und α-Fetoprotein. Albumin, Präalbumin und Transferrin werden dagegen bei akuten systemischen Entzündungsreaktionen häufig vermindert gebildet. ■

Blutgerinnung

Unter plasmatischer Blutgerinnung (**Hämostase**) versteht man die regulierte Polymerisation von löslichem Fibrinogen zum unlöslichen **Fibrin** mit dem Ziel der Reparatur von Gefäßverletzungen. Der plasmatischen Gerinnungskaskade ist meist eine Thrombozytenaggregation vorgeschaltet. Die dabei ablaufenden Prozesse (Bedeutung des Fibrinogens und des von-Willebrand-Faktors) wurden bereits auf S. 785 erläutert.

Das plasmatische Gerinnungssystem selbst besteht aus verschiedenen **Gerinnungsfaktoren** (bezeichnet mit **FI** bis **FXIII**), die in der Leber synthetisiert werden und als katalytisch inaktive Enzyme ins Blut abgegeben werden (Tab. 25.**13**). Einige **Proteine** der Blutgerinnung (**Faktoren II, VII, IX** und **X**) sowie die Proteine **S** und **C** werden nach ihrer Translation durch die γ-Glutamyl-Carboxylase an speziellen Glutamylresten carboxyliert. Diese Reaktion ist **Vitamin-K-abhängig**. Der Mechanismus hierzu wird in Kap. 11 (S. 310) besprochen. Erst nach dieser

Tab. 25.**13 Humane Gerinnungsfaktoren**

Faktor	Name	System	Vitamin K
I	Fibrinogen	G	–
II	Thrombin	G	+
III	Gewebsthromboplastin	E	–
IV	Calcium	I, E, G	–
V	Accelerin	G	–
VII	Prokonvertin	E	+
VIII	antihämophiler Faktor A	I	–
IX	antihämophiler Faktor B	I	+
X	Stuart-Prower-Faktor	I + E	+
XI	Plasmathromboblastin (PTA)	I	–
XII	Hagemann-Faktor	I	–
XIII	Transglutaminase	G	–
Protein S	antithrombotischer Faktor S	I, G	+
Protein C	antithrombotischer Faktor C	I, G	+

G: gemeinsame Endstrecke, I = intrinsisches System, E = extrinsisches System. Die Vitamin-K-Abhängigkeit einzelner Faktoren ist mit + bzw. – angegeben.

Carboxylierung sind die entsprechenden Faktoren aktiviert und können innerhalb der Blutgerinnungskaskade wirksam werden.

Als Folge von **Gefäßverletzungen** oder bei einer spontanen **intravasalen Thrombozytenaggregation** werden die Gerinnungsfaktoren durch limitierte Proteolyse kaskadenartig aktiviert, was letztlich zur Umwandlung des katalytisch inaktiven Prothrombins zur aktiven Protease **Thrombin** führt (Abb. 25.**42**). Thrombin spaltet vom im Blutplasma vorkommenden Fibrinogen kleine Peptide (Fibrinopeptide) ab, wodurch die **Fibrinpolymerisierung** eingeleitet wird.

Fibrinpolymerisierung. Fibrinogen (Abb. 25.**43**) ist ein hexameres Plasmaprotein. Es wird aus 3 verschiedenen Polypeptidketten (α-, β-, γ-Kette) gebildet, die sich zunächst zu einem Heterotrimer zusammenlagern. Jeweils 2 solcher Heterotrimere sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden und bilden das **Fibrinogenhexamer**. Zentral und peripher befinden sich am Fibrinogenhexamer die Polymerisierungsdomänen.

Die zentralen Polymerisationsdomänen sind durch **Fibrinopeptide** maskiert, wodurch eine Polymerisation verhindert wird. Werden die Fibrinopeptide durch Thrombin abgespalten, können sich mehrere Fibrinmoleküle zusammenlagern. Diese **Polymerisierung** ist eine zweistufige Reaktion. Zunächst lagern sich

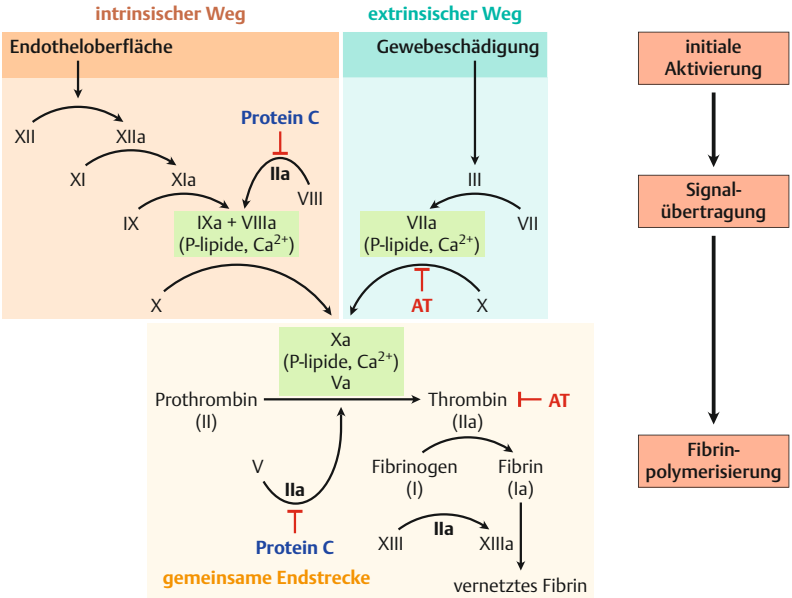


Abb. 25.**42 System der plasmatischen Blutgerinnung.** Das Gerinnungssystem kann in 3 Subsysteme (extrinsisches System, intrinsisches System, gemeinsame Endstrecke) unterteilt werden. Die aktiven Gerinnungsfaktoren, die durch limitierte Proteolyse aus inaktiven Vorstufen entstehen, sind mit dem Suffix a gekennzeichnet. Faktor X wird sowohl vom intrinsischen als auch vom extrinsischen Weg aktiviert und leitet die gemeinsame Endstrecke ein. AT = Antithrombin (s. Abb. 25.**45**).

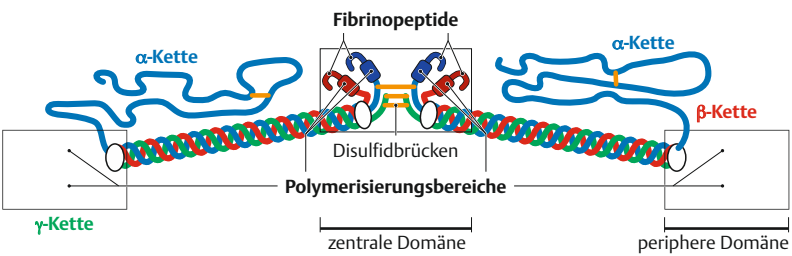


Abb. 25.**43 Struktur des Fibrinogenhexamers.**

25

Fibrinmonomere über nicht kovalente Bindungen zu hochmolekularen Komplexen zusammen (Abb. 25.**44a**). Dieses Netzwerk ist jedoch mechanisch nicht belastbar und muss deshalb durch Knüpfung kovalenter Bindungen stabilisiert werden. Die kovalente Vernetzung wird durch die **Transglutaminase-Aktivität** des

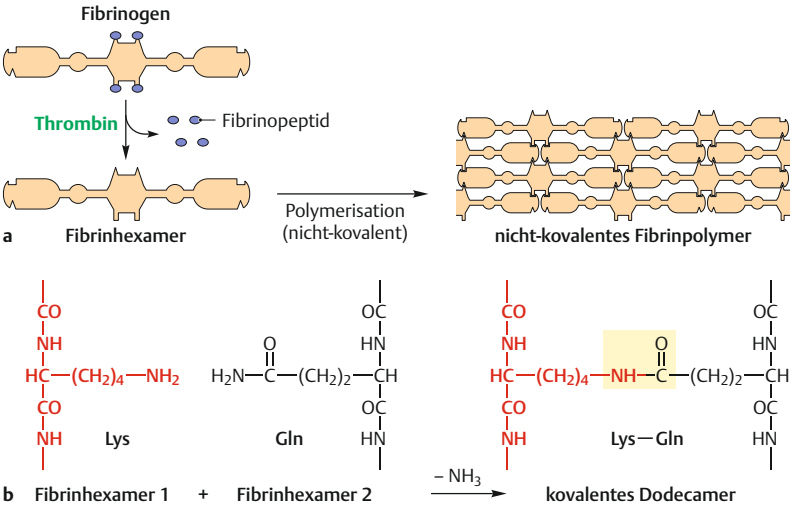


Abb. 25.**44 Fibrinpolymerisierung. a** Bildung des nicht-kovalent vernetzten Fibrinpolymers durch Interaktion der zentralen und peripheren Vernetzungsdomänen. **b** Kovalente Vernetzung des Fibrinpolymers durch die Transglutaminase (FXIII).

Faktors XIII katalysiert. Dabei reagieren Lysin- mit Glutaminseitenketten benachbarter Fibrinmonomere unter Ausbildung einer kovalenten Isopeptidbindung (Abb. 25.**44b**).

Plasmatische Gerinnungskaskade. Die Reaktionen der plasmatischen Gerinnungskaskade können in 3 zeitlich aufeinanderfolgende Komplexe eingeteilt werden (Abb. 25.**42**).

1. Die **initiale Aktivierungsreaktion** erfolgt über den extrinsischen Weg durch Freisetzung von Gewebefaktoren (FIII). Das intrinsische System wird durch mehrere Faktoren aktiviert, die bei der Wechselwirkung von Blutplasma, Thrombozyten und Gefäßwand gebildet werden.
2. Im zweiten Komplex wird das Aktivierungssignal weitergeleitet und verstärkt. Dies geschieht kaskadenartig durch limitierte Proteolyse der inaktiven Gerinnungsfaktoren. Am Ende des **intrinsischen Aktivierungsweges** steht die Bildung der aktiven **Prothrombinase** (Komplex aus den Faktoren Xa, Va, Phospholipiden und Ca^{2+}). Dieser Komplex kann auch über den **extrinsischen Aktivierungsweg** gebildet werden. Dabei spaltet Gewebsthromboplastin (FIII) den inaktiven Faktor VII zu FVIIa, der dann in Anwesenheit von Ca^{2+} und Phospholipiden **FX** aktiviert.

3. Der dritte Reaktionskomplex umfasst die **gemeinsame Endstrecke**, die zur Polymerisierung des Fibrins führt.

Duale Aktivität des Thrombins. Thrombin hat paradoxe Wirkungen im Gerinnungssystem. Es wirkt als **Prokoagulans**, wenn es in der gemeinsamen Endstrecke Fibrinogen zu Fibrin umwandelt (Abb. 25.**42**). Es kann aber auch **antikoagulatorisch** wirken, wenn es den inaktiven Hemmstoff der Blutgerinnung, das Protein C, proteolytisch spaltet und ihn damit aktiviert. Die Umschaltung von pro- auf antikoagulatorische Wirkung wird durch das **Thrombomodulin** ausgelöst, einem Protein auf der Oberfläche von Endothelzellen. Bei der Bindung an Thrombomodulin verändert sich die Substratspezifität des Thrombins, sodass es seine hohe Affinität zum Fibrinogen verliert. Unter diesen Bedingungen dient das zirkulierende inaktive **Proteins C** als bevorzugtes Substrat. Durch limitierte Proteolyse des inaktiven Protein C wird dieses in eine aktive **Serinprotease** umgewandelt, die dann die aktivierten Faktoren V und VIII proteolytisch abbaut. Damit wird die Gerinnungskaskade unterbrochen. Bei geringen systemischen Thrombinkonzentrationen liegt das gesamte Thrombin an Thrombomodulin gebunden vor, sodass die antikoagulatorische Wirkung des Thrombins überwiegt. Bei hohen Plasmathrombinspiegeln wirkt das freie, nicht an Thrombomodulin gebundene Thrombin prokoagulatorisch.

Die **Hämophilie A** (erblicher **Mangel an FVIII**) tritt mit einer Häufigkeit von 1:10 000 bei Männern auf. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine stark erhöhte Blutungsneigung, wodurch schon Bagatellverletzungen zu lebensbedrohlichen Blutungen führen können. Als Ursache der Erkrankung wurden **Mutationen im FVIII-Gen** nachgewiesen. Da das Gen auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, bleiben heterozygote Frauen (zwei X-Chromosomen) symptomfrei, fungieren aber als Konduktorinnen. Das FVIII-Gen ist ungewöhnlich groß (ca. 0,1 % des gesamten X-Chromosoms) und codiert für ein Protein mit ca. 400 Aminosäuren. Es wurden bislang nahezu 1000 verschiedene Mutationen beschrieben. Beim FVIII-Mangel ist die Aktivierung des FX innerhalb des intrinsischen Gerinnungssystems gestört, sodass sich keine aktive Prothrombinase bilden kann. Weiterhin ist die Thrombozytenaggregation gestört, da FVIII gemeinsam mit dem löslichen vWF für die Adhäsion von Blutplättchen an geschädigte Gefäßregionen benötigt wird. Als Therapie wurde in der Vergangenheit meist FVIII-haltiges humanes Blutplasma infundiert. Heute wird überwiegend rekombinanter FVIII eingesetzt. Problematisch ist dabei, dass wegen der geringen biologischen Halbwertszeit (ca. 10 h) des FVIII die Injektion häufig erfolgen muss. An der Herstellung genetisch veränderten FVIII mit längerer Halbwertszeit wird derzeit gearbeitet. ■

25

Hemmung der Blutgerinnung. In die plasmatische Gerinnungskaskade kann auf verschiedenen Stufen eingegriffen werden, um die Blutgerinnung zu hemmen:

- Mehrwertige organische Säuren (**Citrat, Oxalat**) oder andere Ca^{2+}-Komplexbildner (z. B. **EDTA**) verhindern die Blutgerinnung. Diese Reaktion ist zwar in

vivo ohne Bedeutung, wird aber bei der Blutentnahme routinemäßig angewandt.

- Das **Plasmaprotein C** ist ein endogener Hemmstoff der Gerinnungskaskade. Es kommt als inaktive Protease im Blutplasma vor und wird vom Thrombomodulin/Thrombin-Komplex, der sich auf der Oberfläche von Endothelzellen bildet, in eine proteolytisch aktive Form überführt. Diese aktivierte Protease ist in der Lage, im Komplex mit dem **Plasmaprotein S** die aktivierten Faktoren Va und VIIIa proteolytisch zu inaktivieren. Damit wird die Gesamtkaskade gehemmt.

Heparine (endogene, exogene) sind sulfatierte Glucosaminoglykane, die als schnell wirkende Gerinnungshemmer bei Operationen und **akuten Thrombosen** eingesetzt werden. Sie greifen nicht direkt in die Gerinnungskaskade ein, sondern aktivieren **Antithrombin III**. Antithrombine sind Proteine des Blutplasmas, die in der Lage sind, den aktiven Gerinnungsfaktor IIa (Thrombin) zu komplexieren und damit die gemeinsame Endstrecke zu hemmen. In Abwesenheit von Heparin kommt es aufgrund gleichartiger Oberflächenladungen nicht zu einer Bindung zwischen Thrombin und Antithrombin (Abb. 25.**45**). Wenn Heparin aber mit einem Antithrombinmolekül wechselwirkt, kommt es zu einer Strukturveränderung, die die Abstoßungskräfte minimiert. Jetzt kann Thrombin an den Antithrombin-Heparin-Komplex binden. Diese Bindung bewirkt, dass Heparin vom Antithrombin abdissoziiert, wobei der Thrombin-Antithrombin-Komplex stabil bleibt. Das abdissoziierte Heparin kann dann die Bildung eines weiteren Thrombin-Antithrombin-Komplexes initiieren. Heparine werden enteral nicht resorbiert und besitzen eine kurze Halbwertszeit. Deshalb müssen sie parenteral appliziert werden.

Vitamin-K-Antagonisten sind enteral resorbierbare Gerinnungshemmer. Sie verhindern die Vitamin-K-abhängige γ-Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren (s. Kap. 11, S. 310) und tragen damit wesentlich dazu bei, dass diese nicht mehr mit Ca^{2+} und Phospholipiden wechselwirken können. Vitamin-K-Antagonisten wirken deutlich langsamer als Heparine und führen erst nach mehreren Stunden zu einer effektiven Gerinnungshemmung. ■

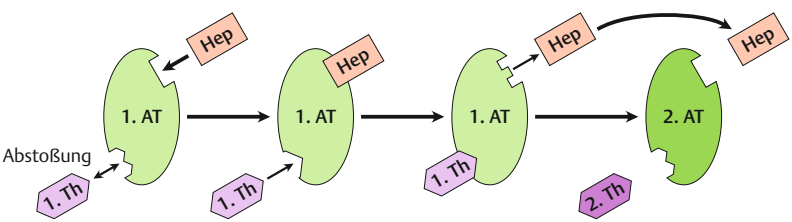


Abb. 25.**45 Wirkmechanismen von Antikoagulanzien.** Heparine wirken als Katalysator der Thrombin-Antithrombin-Wechselwirkung, da ein Molekül Heparin die Inaktivierung vieler Thrombinmoleküle auslösen kann. Th = Thrombin, AT = Antithrombin, Hep = Heparin.

Fibrinolyse

Dem System der plasmatischen Blutgerinnung steht die Fibrinolyse gegenüber. Hauptenzym des Fibrinolysesystems ist das **Plasmin**. Es stellt den physiologischen Gegenspieler des Thrombins dar und ist in der Lage, das Fibrinnetzwerk proteolytisch abzubauen. Plasmin ist eine Serinprotease, die als inaktives **Plasminogen** in der Leber synthetisiert wird. Durch limitierte Proteolyse wird sie im Blut zum aktiven Plasmin umgewandelt. Diese Reaktion wird durch **Plasminogenaktivatoren (PA)** katalysiert. Es gibt 2 Typen von Plasminogenaktivatoren, den **Gewebetyp (tPA)**, als stärksten körpereigenen Auslöser der Fibrinolyse, und den **Urokinasetyp (uPA)**.

Für das katalytisch aktive Plasmin gibt es im Blutplasma endogene Hemmstoffe, **Antiplasmine**, die prokoagulatorischen Charakter haben.

Die Aktivierung von fibringebundenem Plasminogen ist mehr als 100-fach schneller als die des löslichen Proteins. Damit wird erreicht, dass die Plasminwirkung vor allem an **Fibrinthromben** abläuft, während lösliches Fibrin kaum angegriffen wird. Insgesamt stellen Blutgerinnung und Fibrinolyse ein hoch komplexes Netzwerk unterschiedlicher proteolytischer Reaktionen dar, das auf vielen verschiedenen Ebenen reguliert wird (Abb. 25.**46**). Aufgrund dieser multiplen Regulationsmöglichkeiten handelt es sich bei der Blutgerinnung normalerweise um ein sehr stabiles Fließgleichgewicht.

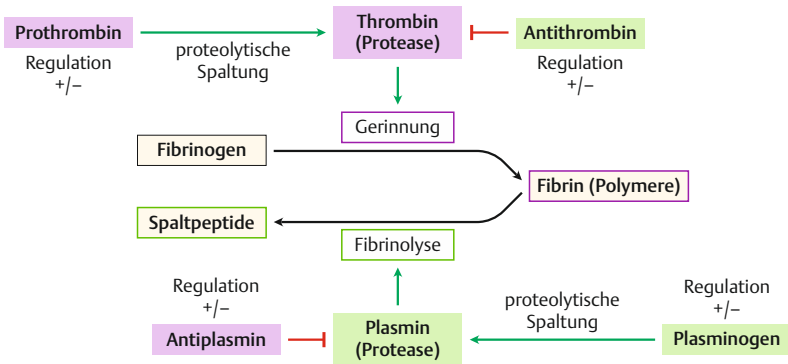


Abb. 25.**46 Regulation von Blutgerinnung und Fibrinolyse.** Die Gerinnungshomöostase wird durch zwei hintereinander geschaltete Reaktionen gesteuert, Fibrinpolymerisierung und Fibrinolyse. Die beiden dafür verantwortlichen Enzyme (Thrombin und Plasmin) werden in ihrem Aktivitätsstatus durch hemmende (Antithrombine, Antiplasmine) und aktivierende (Prothrombin bzw. Plasminogen) Faktoren beeinflusst. Jeder dieser Faktoren unterliegt selbst wieder positiv und negativ regulatorischen Effekten. Die lila hinterlegten Faktoren wirken prokoagulatorisch, die grün hinterlegten wirken antikoagulatorisch bzw. fibrinolytisch.

25.6 Leber

Gerhard Püschel

25.6.1 Anatomische Voraussetzungen für die Leberfunktion

Die Leber erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben im Stoffwechsel und der unspezifischen Abwehr des Organismus. Voraussetzung dafür sind makroskopische und mikroskopische Besonderheiten der Leberanatomie. Für ihre **„Filterfunktion"** zwischen Darm und Systemkreislauf ist die doppelte Blutversorgung über Leberarterie und die Pfortader notwendig, in der sich das gesamte venöse Blut der unpaaren Bauchorgane sammelt. Die unterschiedlichen Aufgaben sind auf die verschiedenen Zelltypen der Leber verteilt. Entlang der kleinsten funktionellen Einheit, dem **Leberacinus**, sind die Zellen eines Zelltyps für bestimmte Aufgaben spezialisiert.

Bedeutung des Pfortadersystems

Zentrale Aufgabe der Leber ist es:
- die Konzentration zentraler Metaboliten des Intermediärstoffwechsels unabhängig vom Nahrungsangebot konstant zu halten und
- den Übertritt toxischer Verbindungen in den Systemkreislauf zu verhindern.

Um das zu gewährleisten, unterliegen alle aus der Nahrung resorbierten Bestandteile – mit Ausnahme der über die Chylomikronen aufgenommenen – einem hepatischen **First-pass-Metabolismus**. Dies betrifft Nährstoffe, toxische Verbindungen, Fremdstoffe und bakterielle Stoffwechsel- und Abbauprodukte. Grundlage dieser Funktion ist die Lage der Leber im Kreislauf zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem (übrigen) Körperkreislauf.

Die Leber wird über 2 zuführende Gefäße versorgt (Abb. 25.**47**):
- **A. hepatica:** Versorgt die Leber mit sauerstoffreichem Blut.
- **V. portae:** Führt ihr das gesamte venöse Blut aus dem Magen-Darm-Trakt einschließlich dem des Pankreas, der Milz und des abdominellen Fettgewebes (unpaare Bauchorgane) zu.

Daher unterliegen auch die **pankreatischen Hormone** Insulin und Glucagon einem hepatischen First-pass-Metabolismus. Fettsäuren und Adipokine, die aus dem **abdominellen Fettgewebe** freigesetzt werden, passieren im Gegensatz zu denen aus peripherem Fettgewebe ebenfalls als erstes die Leber. Das ist einer der Gründe dafür, dass abdominelles Fettgewebe bei metabolischen Erkrankungen eine andere Bedeutung hat als peripheres.

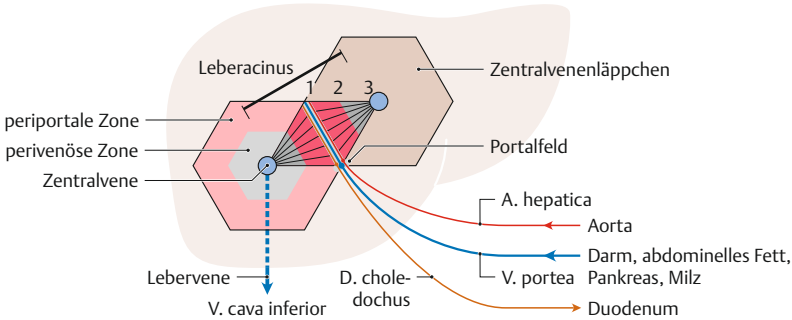


Abb. 25.**47 Makroskopische und mikroskopische Grundlagen der hepatischen Gefäßversorgung.** Die Blutversorgung der Leber erfolgt durch die A. hepatica und die V. portae. Das Blut beider Gefäße mündet auf mikroskopischer Ebene in die Sinusoide, durch die es, von den Hepatozyten nur durch die fenestrierten Endothelzellen getrennt, zur Zentralvene fließt. Diese Strukturen bilden das wabenförmigen Zentralvenenläppchen, das die anatomisch kleinste Einheit der Leber bildet. Dem kann der Leberacinus als kleinste funktionelle Einheit gegenübergestellt werden. Neben den Bezeichnungen periportal und perivenös, die sich auf die Anatomie des Zentralvenenläppchens beziehen, kann man, bezogen auf den Leberacinus, analog die Zonen 1 (nahe den terminalen Gefäßverzweigungen) bis 3 (nahe der Zentralvene) unterscheiden. Das Blut aus den Zentralvenen sammelt sich in der Lebervene, die in die V. cava inferior mündet. Mit ihrer apikalen, dem Sinusoid abgewandten Seite begrenzen die Hepatozyten die als Blindsäcke endenden Gallenkanalikuli. Die Gallenkanalikuli münden im Bereich der Portalfelder über die Hering-Kanäle in die ableitenden Gallenwege, die als Ductus choledochus die Leber über die Leberpforte verlassen und die Galle in das Duodenum leiten.

Vom gesamten resorptionsfähigen Gastrointestinaltrakt drainiert lediglich das Blut aus dem Rektum und der Mundschleimhaut nicht in die Pfortader und fließt daher auch nicht durch die Leber. Das bedeutet, dass Medikamente, die im Rektum oder in der Mundhöhle resorbiert werden, keinem hepatischen First-pass-Metabolismus unterliegen. Daher zeigen **sublingual und rektal applizierte Medikamente** einen schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Wirkung bei geringerer Dosis. ■

Zonierung

Das nährstoffreiche Pfortaderblut mit den pankreatischen Hormonen Insulin und Glucagon und das sauerstoffreiche Blut der A. hepatica mischen sich am Anfang oder im ersten Drittel der Sinusoide. Durch die hohe Stoffwechselaktivität der Hepatozyten verändert sich die Zusammensetzung des Blutes vom Eintritt in die Sinusoide bis zum Ausfluss in die Zentralvene dramatisch (Abb. 25.**48**). In den Sinusoiden nahe den Portalfeldern (**periportal**) ist das Blut reich an Sauerstoff und Nährstoffen, nahe der Zentralvene (**perivenös**) ist es sauerstoffarm. **Glucagon** und **Insulin** werden bei der Passage durch die Sinusoide abgebaut, wobei der

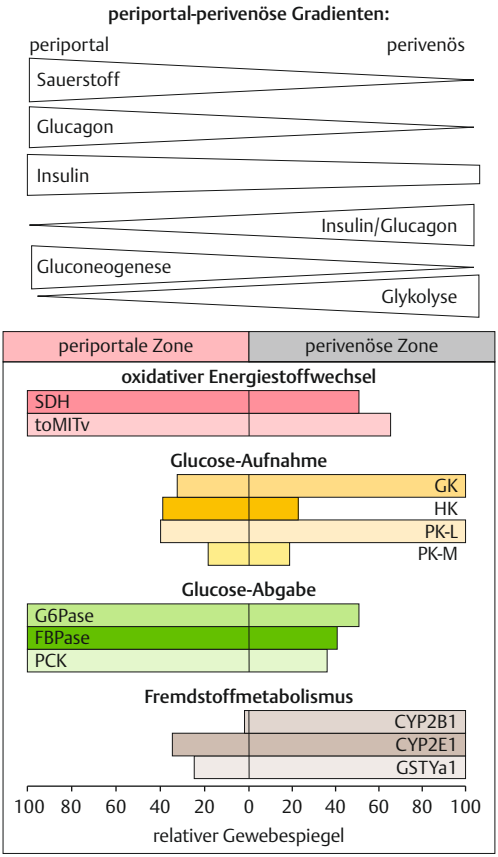


Abb. 25.**48 Periportal-perivenöse Substrat- und Hormongradienten und die daraus resultierende heterogene Verteilung hepatischer Stoffwechselprozesse.** Einzelheiten s. Text. SDH = Succinat-Dehydrogenase, toMITv = totales mitochondriales Volumen, GK = Glucokinase, HK = Hexokinase, PK-L = Pyruvatkinase Lebertyp, PK-M = Pyruvatkinase Muskeltyp, G6Pase = Glucose-6-Phosphatase, FBPase = Fructose-1,6-bisphosphatase, PCK = Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, CYP = Cytochrom P450, GST = Glutathion-S-Transferase.

Glucagonabbau deutlich stärker ist als der des Insulins. Als Folge überwiegt periportal die Wirkung des Glucagons, perivenös die des Insulins.

Die unterschiedlichen Hormon-, Sauerstoff- und Metabolitenkonzentrationen führen dazu, dass sich die Enzymausstattung der Hepatozyten entlang des Sinusoids ändert:

- **Periportal** überwiegen Enzyme des oxidativen Energiestoffwechsels sowie Prozesse, die große Mengen Stoffwechselenergie aus der aeroben Energiegewinnung benötigen (z. B. Gluconeogenese).
- **Perivenös** finden sich Enzyme der anaeroben Glykolyse sowie die Glutaminsynthetase, die für die Entgiftung des Ammoniaks verantwortlich ist, der nach dem Harnstoffzyklus im sinusoidalen Blut verbleibt (s. Kap. 25.6.2, S. 802).

Zelltypen der Leber

Hepatozyten. Spricht man von Leberzellen, sind meist die Parenchymzellen oder Hepatozyten gemeint (Abb. 25.**49**), die etwa 90 % der Leberzellmasse, aber nur ca. 60 % der Zellzahl ausmachen. Sie sind für praktisch alle Stoffwechselprozesse verantwortlich, die in der Leber ablaufen. Unter anderem synthetisieren sie **Plasmaproteine** und bilden als polarisierte Epithelzellen den exokrinen Drüsenapparat, der die **Galle** produziert. Die Hepatozyten bilden ein Trabekelwerk, das mit seiner basolateralen Oberfläche an die Sinusoide grenzt und mit seiner apikalen Membran die als Blindsäcke ausgeformten Gallenkanalikuli umgibt. Die Hepatozyten sind vom Blut durch die sinusoidalen Endothelzellen getrennt. Untereinander sind die Hepatozyten durch **Gap Junctions** verbunden, durch die ein eingehendes Signal auf viele benachbarte Hepatozyten weitergeleitet und dadurch die Arbeit der Hepatozyten synchronisiert werden kann.

Sinusoidale Endothelzellen. Diese fenestrierten Zellen bilden sogenannte **Siebplatten** aus, durch die selbst große Moleküle – nicht aber die zellulären Bestandteile des Blutes – frei zwischen Blut und subendothelialem Raum diffundieren können. Dies ist z. B. für den Austausch von Plasma- und Lipoproteinen zwischen Hepatozyt und Blut essenziell. Zwischen den Hepatozyten und den sinusoidalen Endothelzellen liegt der **Disse-Spaltraum**, der beim Gesunden nur mit einer spärlichen extrazellulären Matrix gefüllt ist. Eine subendotheliale Basalmembran gibt es in der Leber nicht.

Hepatische Sternzellen. Im Disse-Spaltraum liegen die hepatischen Sternzellen, die früher auch **Ito-Zellen**, **Perisinusoidalzellen** oder **Fettspeicherzellen** genannt wurden. Ihre metabolische Hauptaufgabe besteht in der Speicherung von Vitamin A in Form von Retinolestern. Da sie kontraktile Elemente enthalten, sind sie auch in der Lage, den sinusoidalen Blutfluss zu regulieren.

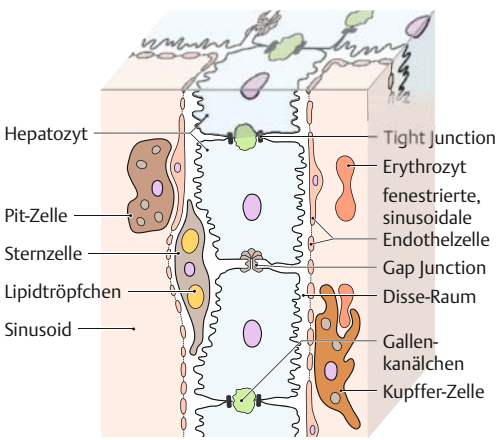


Abb. 25.**49 Zellen des hepatischen Sinusoids.**

Kupffer-Zellen. Diese residenten **Lebermakrophagen** liegen in den Sinusoiden. Sie sind unter anderem an der effizienten Elimination von Lipopolysacchariden abgestorbener Darmbakterien aus dem Pfortaderblut beteiligt. Kupffer-Zellen und sinusoidale Endothelzellen gehören zum **Monozyten-Phagozyten-System**, das gealterte Erythrozyten abbaut und das Eisen der Wiederverwertung zuführt.

Pit Cells. Ebenfalls in den Sinusoiden finden sich mit den Pit Cells besondere Natürliche Killerzellen, denen eine große Bedeutung bei der Elimination von Tumorzellen zukommt.

Sinusoidale Endothelzellen, Kupffer-Zellen, Sternzellen und Pit-Zellen werden als **Nichtparenchymzellen** den Hepatozyten gegenübergestellt. Die Funktion der Hepatozyten kann durch Signale der Nichtparenchymzellen, besonders der Kupffer-Zellen und sinusoidalen Endothelzellen, beeinflusst werden. Kupffer-Zellen bilden z. B. im Rahmen lokaler oder systemischer Entzündungen Zytokine und Eicosanoide, die an der Steuerung der **Akutphaseantwort** (s. u.) der Leber beteiligt sind.

Hepatische Nerven

Die Leber wird durch das **vegetative Nervensystem** innerviert. Vegetative Efferenzen steuern zusammen mit zirkulierenden Hormonen die Funktionen der Leber. Stimulation **sympathischer** Efferenzen steigert z. B. akut die hepatische Glucoseabgabe, während **parasympathische** Efferenzen im Verein mit Insulin die Glucoseeinspeicherung in Glykogen fördern und die Gluconeogenese hemmen. Vegetative Afferenzen geben den hypothalamischen Schaltzentren Auskunft über Metabolitenkonzentrationen in den zuführenden Gefäßen und regulieren so die Aktivität der Efferenzen, die die Leberfunktion steuern.

25.6.2 Aufgaben der Leber im Intermediärstoffwechsel

Die Leber erfüllt wichtige Aufgaben im Intermediärstoffwechsel aller Makronährstoffe. Sie ist das wichtigste Organ für die Aufrechterhaltung der **Glucosehomöostase** in der Postresorptionsphase. In Kooperation mit der Niere ist sie für die Elimination des **Ammoniaks** aus dem Aminosäurestoffwechsel verantwortlich und ist ein zentraler Umschlagpunkt im **Lipoproteinstoffwechsel**.

Glucosehomöostase. Die mit Abstand wichtigste Aufgabe der Leber ist die Gewährleistung einer konstanten Versorgung des Organismus mit Glucose zwischen den Mahlzeiten. Dabei gilt:

Die Leber steigert zwar den Einbau von Glucose in **Glykogen**, wenn die Glucosezufuhr den aktuellen Bedarf übersteigt, sie trägt aber verhältnismäßig wenig

dazu bei, den Blutglucosespiegel nach Nahrungsaufnahme zu senken. Der wichtigste Glucoseverwerter in der Resorptionsphase ist der Muskel.

Die **Glykogenspeicher** der Leber dienen primär als **Notfalldepot**, aus dem Glucose bei akutem Bedarf schnell freigesetzt werden kann. Auch wenn sie in der Postresorptionsphase langsam schwinden, sind sie nicht die Hauptquelle für die Versorgung des Organismus mit Glucose zwischen den Mahlzeiten.

Die wichtigste Quelle für Glucose zwischen den Mahlzeiten ist die **Gluconeogenese** (s. Kap. 7.3.7, S. 192). Im Gegensatz zur Glykogenolyse wird die Gluconeogenese langsamer angepasst, da die Substratflüsse vornehmlich durch Induktion/Repression von Enzymen reguliert werden. In der Leber wird die Gluconeogenesерate durch die relative Stärke des Signals von Insulin und Glucagon bestimmt, die gleichzeitig in wechselnden Konzentrationsverhältnissen an den Hepatozyten anfluten. Eine pathologische Abschwächung des Insulinsignals führt daher zu einer Steigerung der Gluconeogenese, ohne dass notwendigerweise das Glucagonsignal stärker werden muss (s. Typ-II-Diabetes, Kap. 7.3.1, S. 178).

Ammoniakentgiftung. Die Leber verfügt über 2 im Sinusoid hintereinander geschaltete Systeme zur Entgiftung des Ammoniaks (s. Kap. 4.2.3, S. 77). Dieser kommt außer aus dem Aminosäurestoffwechsel auch in großer Menge über das Pfortaderblut vom Darm, wo er als Produkt bakteriellen Stoffwechsels entsteht. Der überwiegende Teil des Ammoniaks wird mit niedriger Affinität durch die vorwiegend periportal gelegenen Enzyme des **Harnstoffzyklus** fixiert. Der Ammoniak, der dem Harnstoffzyklus entgeht, wird in Hepatozyten, die in unmittelbarer Nachbarschaft zur Zentralvene liegen, durch die nachgeschaltete **Glutaminsynthetase-Reaktion** mit sehr hoher Affinität, aber relativ geringer Kapazität eliminiert. Nur durch dieses Zusammenspiel wird gewährleistet, dass die Ammoniakkonzentration posthepatisch unter die für das ZNS toxische Grenze gesenkt wird.

Lipoproteinstoffwechsel. Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Lipoproteinstoffwechsel (s. Kap. 8.5, S. 257). Neben dem Einbau von Triglyceriden aus den Rückständen des Chylomikronen- und VLDL-Abbaus ist die Leber in der Lage, aus Glucose de novo synthetisierte Fettsäuren in Form von **VLDL-Triglyceriden** an die Peripherie abzugeben. Dieser Stoffwechselweg trägt bei Menschen, die sich eukalorisch mit gemischter Kost ernähren, nur einen kleinen Teil zu den VLDL-Triglyceriden bei. Bei einem massiven Überangebot an Kohlenhydraten und einer hyperkalorischen Ernährung kann sein Anteil aber bis auf 80% steigen.

25

Übersteigt die Triglyceridproduktion in der Leber die Kapazität der VLDL-Produktion, kommt es zur ektopen Ablagerung von Triglyceriden in Hepatozyten (**hepatische Steatose** oder **Fettleber**). Wurde eine hepatische Steatose und die sich häufig daraus entwickelnde Fibrose früher praktisch ausschließlich im Zusammenhang mit Alkoholabusus und dem damit verbundenen oxidativen Alkoholabbau beobachtet,

tritt sie heute als Folge der zu fettreichen und hyperkalorischen Ernährungsweise immer häufiger als **NAFLD (Non-alcoholic fatty Liver Disease)** auf. ■

25.6.3 Die Leber als endokrines Kontrollorgan

Die Leber ist **Abbauort** vieler Hormone, z. B. der Steroidhormone, der pankreatischen Hormone und der Schilddrüsenhormone. Gleichzeitig ist sie **Aktivierungsort** von Prohormonen, z. B. der Konversion von T_4 zu T_3 oder der 25-Hydroxylierung des D-Hormons (Vitamin D). Es ist relativ wenig darüber bekannt, ob eine Regulation dieser Funktionen im Zusammenhang mit der Hormonhomöostase relevant ist. Schließlich ist die Leber **Syntheseort** von Prohormonen, z. B. Angiotensinogen, sowie der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren, die unter der Kontrolle des Wachstumshormons (Growth Hormone, GH) aus der Adenohypophyse in der Leber als peripherem endokrinen Organ gebildet werden (s. Kap. 22.2.5, S. 613).

Ein hepatisches Hormon oder – in Analogie zu den Adipokinen des Fettgewebes – Hepatokin ist der **Fibroblast-Growth-Factor 21** (FGF21). Den Namen erhielt das Protein aufgrund seiner Strukturähnlichkeit zu anderen Wachstumsfaktoren der FGF-Familie. Das Protein hat selbst keine Wachstumsfaktor-Aktivität, ihm könnte aber eine Bedeutung bei der Koordination von Fett- und Glucosestoffwechsel zukommen (s. S. 845).

25.6.4 Plasmaproteinsynthese

Die Leber synthetisiert die **Plasmaproteine** Albumin, Gerinnungsfaktoren, Komplementproteine und Protease-Inhibitoren. Infekte und Entzündungen lösen die hepatische **Akutphasereaktion** aus, bei der die Albuminsynthese gedrosselt und die der anderen Plasmaproteine gesteigert wird.

Normalfunktion. Die Leber ist der Syntheseort einer Reihe wichtiger Plasmaproteine:

- **Albumin** wird von der Leber als universelles Transportprotein und als Hauptplasmakomponente zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks produziert.
- **Spezifische Plasmatransportproteine** wie Transferrin, Transcortin, thyroxinbindendes Globulin, Hämopexin, Haptoglobin, IGF-Bindeproteine und andere erfüllen entsprechende Transportfunktionen. Die Ferroxidase Coeruloplasmin stellt den größten Kupfer-Plasma-Pool dar.
- **Blutgerinnungsfaktoren** wie Fibrinogen, Faktor V, VII, IX, X, XI, XII und XIII sowie das Antithrombin II, das Protein C und das Protein S werden ebenfalls in der Leber gebildet.

- **Komplementproteine** werden als Proteine der unspezifischen Abwehr gebildet. Sie sind an der unspezifischen Abwehr gegen Mikroorganismen beteiligt.
- **Protease-Inhibitoren** wie z. B. das α_1-Antitrypsin, α_1-Antichymotrypsin, α_2-Makroglobulin und andere wirken einer übermäßigen Aktivität der Proteasen entgegen.

Hepatische Akutphaseantwort. Als Antwort auf akute Infekte oder systemische Entzündungen stellt die Leber ihre Proteinsynthese um. Dafür sind die vermehrt an der Leber anflutenden **Zytokine** verantwortlich, allen voran IL-6, TNFα und IL-1β. Um den gesteigerten Bedarf an Entzündungsproteinen (Gerinnungsfaktoren, Komplementproteine, Protease-Inhibitoren) zu decken, wird die Albuminsynthese gedrosselt. Die Entzündungsproteine werden als **positive Akutphaseproteine** bezeichnet, Albumin als **negatives Akutphaseprotein**.

25.6.5 Die Leber als exokrine Drüse

Die Leber produziert als exokrine Drüse die **Galle**. Sie ist einziger Syntheseort der Gallensäuren. Neben Gallensäuren werden Phospholipide, Cholesterin und Bicarbonat über aktive Transportprozesse in die Galle sezerniert. Im Ileum werden die Gallensäuren größtenteils aktiv rückresorbiert und unterliegen somit einem enterohepatischen Kreislauf.

Gallensäure-Synthese. Ein wichtiger Bestandteil der Galle sind die **Gallensäuren**, die aus Sterol-Vorstufen ausschließlich in der Leber gebildet werden. Ausgangspunkt der Gallensäure-Synthese ist das **Cholesterol**, das durch die **Cholesterol-7α-Hydroxylase** (Cytochrom-P450, CYP7A1) im ER an C7 hydroxyliert wird (s. Abb. 8.18, S. 256). Dieser Schritt bestimmt die Kontrolle des Substratflusses durch diesen Stoffwechselweg. Die Expression von CYP7A1 wird durch die nukleären Rezeptoren LXR und FXR gegenläufig reguliert:

- Oxysterole induzieren über den LXR das Enzym.
- Gallensäuren induzieren über den FXR den Orphan-Nuclear-Receptor SHP, der die LXR-abhängige Induktion in einer Rückkoppelungsschleife hemmt.

Über die Reduktion der 5,6-Doppelbindung, die Hydroxylierung an C12 und C27, die Dehydrierung und CoA-Aktivierung sowie eine β-Oxidation nach dem Prinzip der verzweigtkettigen Fettsäuren entsteht **Cholyl-CoA.** Dieses reagiert mit Wasser oder den Aminosäuren Glycin bzw. Taurin zur **Cholsäure** bzw. den konjugierten Gallensäuren **Glykocholsäure** und **Taurocholsäure** (s. Abb. 8.18, S. 256). Fehlt die Hydroxylgruppe an C12, handelt es sich um die **Chenodesoxycholsäure** und ihre Abkömmlinge.

Die in der Leber gebildeten Gallensäuren werden als **primäre Gallensäuren** bezeichnet. Im Darm entstehen daraus unter Mitwirkung bakterieller Enzyme sogenannte **sekundäre Gallensäuren**, die über den enterohepatischen Kreislauf (s. u.) resorbiert werden und damit auch in der Galle erscheinen.

Primärgalle. Die **Gallensäuren** werden durch spezifische aktive Transportsysteme in die Gallenkanalikuli sezerniert (Abb. 25.**50**): Die Bile-Salt-Export-Pump (**BSEP**) und das Multi-Drug-Resistance-related Protein 2 (**MRP2**) befinden sich in der apikalen Membran der Hepatozyten und gehören zu den ATP-Binding-Cassette-Proteinen (**ABC-Transportern**).

Gleichzeitig werden **Phospholipide** über das Multi-Drug-Resistance-Protein 2 (**MDR2**) sowie **Cholesterol** über den Cholesterol-Transporter (**ABCG5/8**) aktiv sezerniert.

Chlorid wird, dem elektrochemischen Gradienten folgend, über den **CFTR** in die Galle abgegeben und dann im Antiport gegen Bicarbonat getauscht. **Na^+** und **Wasser** folgen den Anionen (Gallensäuren und Bicarbonat) parazellulär nach. Dadurch wird das Sekret aus den Blindsäcken der Gallenkanalikuli ausgetrieben, es entsteht der **Gallenfluss**. Exogene Zufuhr von Gallensäuren führt zu einer Steigerung des Gallenflusses.

In der Galle müssen Gallensäuren, Phospholipide und Cholesterol in einem relativ konstanten Konzentrationsverhältnis zueinander stehen. Bei einem Überschuss von Cholesterol können sich Cholesterol-Präzipitate bilden, fehlen Phospholipide, werden die Membranen des Gallengangsystems durch die Gallensäuren angegriffen.

Enterohepatischer Kreislauf. Nach der Konzentrierung in der Gallenblase wird die Galle in das Duodenum abgegeben und ist dort für die Bildung der gemischten Micellen im Rahmen der Fettresorption essenziell. Im distalen Dünndarm (v. a. im

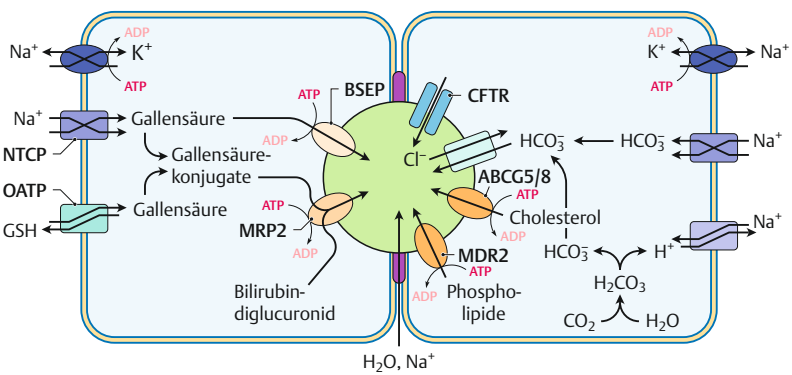


Abb. 25.**50 Gallensalztransportprozesse in der Leber.** Einzelheiten s. Text.

Ileum) wird der überwiegende Teil der Gallensäuren **aktiv resorbiert** (Abb. 25.**51**). Dafür ist hauptsächlich der apikale Natrium-abhängige Gallensäuretransporter (**ASBT**) verantwortlich. Ein Teil der Gallensäuren wird auch über organische Anionentransporter (z. B. OATP3) im Antiport gegen andere Anionen aufgenommen.

Die Gallensäuren verlassen den Enterozyten über ein passives Transportsystem, das aus 2 unterschiedlichen Proteinen, **OSTα** und **OSTβ** (für Organic Solute Transporter), aufgebaut ist. Die Gallensäuren gelangen über die Pfortader zur Leber und werden dort aktiv über die sinusoidale Membran in die Hepatozyten aufgenommen. Dazu verfügt der Hepatozyt in der sinusoidalen Membran über mehrere Transportsysteme. Das wichtigste Transportsystem ist der Natrium-Taurocholat-Co-Transporter (**NTCP**), ferner existieren unterschiedliche Proteine der Familie der **organischen Anionentransporter**.

Die Sekretion der recycelten Gallensäuren erfolgt nach demselben Prinzip wie die der neu synthetisierten. Der Gallensäurepool umfasst 3 – 5 g. Innerhalb von 24 h werden davon nur etwa 10 – 15 %, also ca. 0,5 g ersetzt.

Neben den Gallensäuren unterliegt auch das **Cholesterol**, das den Körper ausschließlich über die Leber verlässt, einem enterohepatischen Kreislauf. Der Großteil wird zusammen mit dem Cholesterol der Nahrung in den oberen Dünndarmabschnitten aufgenommen. Das Gleiche gilt für Produkte des **Fremdstoffmetabolismus**, die biliär ausgeschieden und teilweise nach Spaltung im Darm wieder aufgenommen werden (s. u.).

Bei einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, z. B. durch eine **Funktionsstörung des Ileums** oder einer weitreichenden Dünndarmresektion, kann die Neusynthese von Gallensäuren den Verlust nicht ausgleichen. Der Gallensäurepool schrumpft, und es kommt zu **Störungen der Fettresorption** und **Fettstühlen**. ■

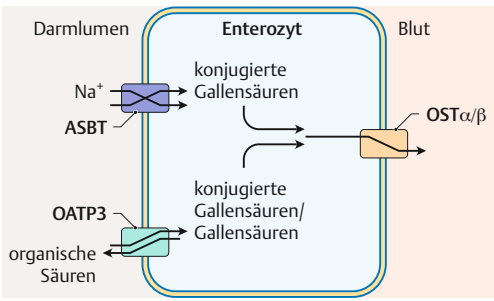


Abb. 25.**51 Transportprozesse bei der enteralen Rückresorption von Gallensäuren.** Einzelheiten s. Text.

25.6.6 Fremdstoffmetabolismus

Endogen gebildete oder als Fremdstoffe aufgenommene lipophile, reaktionsträge Verbindungen können in unveränderter Form nur schlecht oder gar nicht ausgeschieden werden. In der Leber werden sie durch die Enzyme des Fremdstoffmetabolismus in besser ausscheidbare, **wasserlöslichere Formen** überführt (**Biotransformation**), die dann entweder biliär oder renal ausgeschieden werden.

Phasen des Fremdstoffmetabolismus

Sowohl lipophile reaktionsträge endogen gebildete Verbindungen, wie z. B. viele Steroidhormone, als auch über die Nahrung oder als Medikamente aufgenommene Fremdstoffe (**Xenobiotika**) können vom Organismus nicht ohne Weiteres ausgeschieden werden. In der Leber werden solche Verbindungen in besser wasserlösliche und damit leichter ausscheidbare Verbindungen umgesetzt. Klassischerweise werden 2 Phasen des Fremdstoffmetabolismus unterschieden:

- **Phase I**: In die meist reaktionsträgen Verbindungen werden reaktive Gruppen eingeführt.
- **Phase II**: Die reaktiven Gruppen werden in Konjugationsreaktionen mit hydrophilen Resten versehen, z. B. Glucuronsäure, Schwefelsäure oder Glutathion.

Neuerdings werden als **Phase III** die Transportprozesse bezeichnet, die für die Ausscheidung der Konjugate verantwortlich sind. Da entgegen früherer Annahmen wahrscheinlich der überwiegende Teil der Verbindungen, die dem Fremdstoffmetabolismus zugeführt werden, transporterabhängig die Hepatozyten-Plasmamembran passiert, muss man konsequenterweise auch eine **Phase 0**, die Aufnahme in den Hepatozyten berücksichtigen (Abb. 25.**52**).

Fremdstoffaufnahme. Früher wurde angenommen, dass lipophile Xenobiotika transporterunabhängig über die Plasmamembran diffundieren können. Neuere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass der Transport einer Vielzahl von lipophilen Verbindungen zumindest durch das Vorhandensein entsprechender Transportproteine begünstigt wird. In der sinusoidalen Membran der Hepatozyten sind entsprechende Transportproteine vorhanden. Die wichtigsten sind die Anionen-Transporter der **OATP-Familie** und der **OAT-Familie** sowie die Kationen-Transporter der **OCT-Familie**. Auch über den Gallensalztransporter **NTCP** (s. o.) werden Xenobiotika in den Hepatozyten aufgenommen (Abb. 25.**52**).

Phase-I-Enzyme. Der häufigste erste Schritt der Phase I besteht in einer **Oxidation** durch Monooxygenasen der **Cytochrom-P450-Familie**. Diese Hämproteine haben als Co-Substrat molekularen Sauerstoff. Sie übertragen einen Sauerstoff auf das

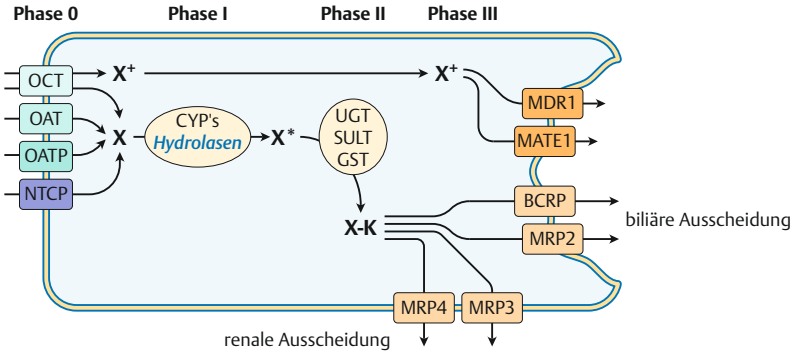


Abb. 25.**52 Phasen des hepatischen Fremdstoffmetabolismus.** Einzelheiten siehe Text. X = Xenobiotika; X* = reaktive Verbindungen; X-K = Xenobiotika-Konjugate.

Substratmolekül, während der zweite Sauerstoff zu Wasser reagiert (**mischfunktionelle Oxygenase**). Die Elektronen und Protonen für die Bildung von Wasser stammen vom NADPH. Bei der Oxidation gesättigter Verbindungen entsteht eine OH-Gruppe. Enthält das Substratmolekül eine C=C-Doppelbindung, entstehen bei der Oxidation **Epoxide**, die durch die Epoxidhydrolase zu 2 Hydroxylgruppen hydrolysiert werden. Die Hydroxylgruppen reagieren dann mit Phase-II-Enzymen.

Neben den Cytochromen P450 können flavinhaltige Monooxygenasen, Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenasen und Peroxidasen Substrate in der Phase I des Fremdstoffmetabolismus oxidieren. Anstelle der Oxidation kann die Phase I bei entsprechenden Substraten auch in einer Reduktion oder einer Hydrolyse bestehen.

Phase-II-Enzyme. In der Phase II werden die in Phase I entstandenen funktionellen Gruppen **konjugiert**. Die wichtigsten Enzyme sind die UDP-Glucuronyltransferasen (UGT), die Sulfotransferasen (SULT) und die Glutathion-S-Transferasen (GST). Die **Glucuronyltransferasen** nutzen UDP-Glucuronsäure als Substrat und übertragen die Glucuronsäure auf Hydroxylgruppen. Die **Sulfotransferasen** nutzen Phosphoadenosinphosphosulfat (PAPS) und wandeln die Hydroxylgruppen in die entsprechenden Schwefelsäureester um. Die **Glutathion-S-Transferase** katalysiert die Reaktion elektrophiler Verbindungen mit der nukleophilen Thiolgruppe des Glutathions. Die Produkte dieser Reaktionen sind in der Regel hydrophiler als ihre Ausgangssubstrate und können daher biliär oder renal besser ausgeschieden werden (Abb. 25.**52**).

25

Giftung. Die Einführung reaktiver Gruppen in reaktionsträge Verbindungen erlaubt einerseits die Konjugation und Ausscheidung, andererseits können die ent-

stehenden reaktiven Verbindungen mit Proteinen oder DNA reagieren und dann erst recht Schaden verursachen. In diesem Fall spricht man von Giftung. Wichtige Beispiele sind die **karzinogene Wirkung** von Benzo(a)pyren oder Aflatoxin B_1, die eine Folge der Giftung durch Cytochrom-P450 (CYP) und Epoxidhydrolasen sind. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass die Kapazität der Phase-II-Enzyme immer groß genug ist, um die in der Phase I entstandenen reaktiven Metaboliten möglichst schnell und vollständig umzusetzen.

Die Enzyme der Phase I des Fremdstoffmetabolismus sind vorwiegend perivenös lokalisiert. Als Nebenreaktion der Phase-I-Reaktionen entstehen **Sauerstoffradikale**. Da in der perivenösen Region die Sauerstoffkonzentration und damit das Risiko der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies niedrig ist, haben die perivenösen Hepatozyten nur einen schwach ausgebildeten Schutz gegen Sauerstoffradikale und sind daher besonders empfindlich. Dies ist ein Grund für die vorwiegend perivenöse Schädigung der Leber nach Exposition mit Xenobiotika, die nicht direkt zelltoxisch sind. ■

Sekretion der Konjugate. In der apikalen und basolateralen Membran des Hepatozyten befinden sich ATP-abhängige Transportsysteme, die Xenobiotika-Konjugate zur biliären bzw. renalen Ausscheidung aus dem Hepatozyten exportieren. Neben den im Zusammenhang mit der Gallenproduktion erwähnten Transportern sind der **MRP2**, **MATE1**, **BCRP** und der **MDR1** in der kanalikulären Membran sowie der **MRP3** und **MRP4** in der sinusoidalen Membran die wichtigsten Transporter (Abb. 25.**52**).

Adaptation des Fremdstoffmetabolismus

Die nukleären Rezeptoren **CAR**, **PXR** sowie der **Ah-Rezeptor** induzieren nach Xenobiotika-Exposition die am Fremdstoffmetabolismus beteiligten Enzyme und Transporter, indem sie selbst durch unterschiedliche Xenobiotika aktiviert werden und dann an die Promotoren der entsprechenden Gene binden. Dabei induziert ein Xenobiotikum nicht immer die Enzyme/Transporter, die für seine eigene Umsetzung am relevantesten sind.

Stoffwechsel des Bilirubins

Täglich fallen ca. 250 mg Häm aus dem Abbau des Erythrozyten-Hämoglobins und anderer Hämproteine an. Seine Elimination findet vorwiegend in den Zellen des **Retikuloendothelialen Systems** statt, dem Ort des Erythrozytenabbaus:

- Die **Hämoxygenase** überführt Häm in **Biliverdin**, indem sie den Porphyrinring des Häms zwischen den Pyrrolringen A und B unter Abspaltung von Kohlenmonoxid (CO) trennt (Abb. 25.**53**).

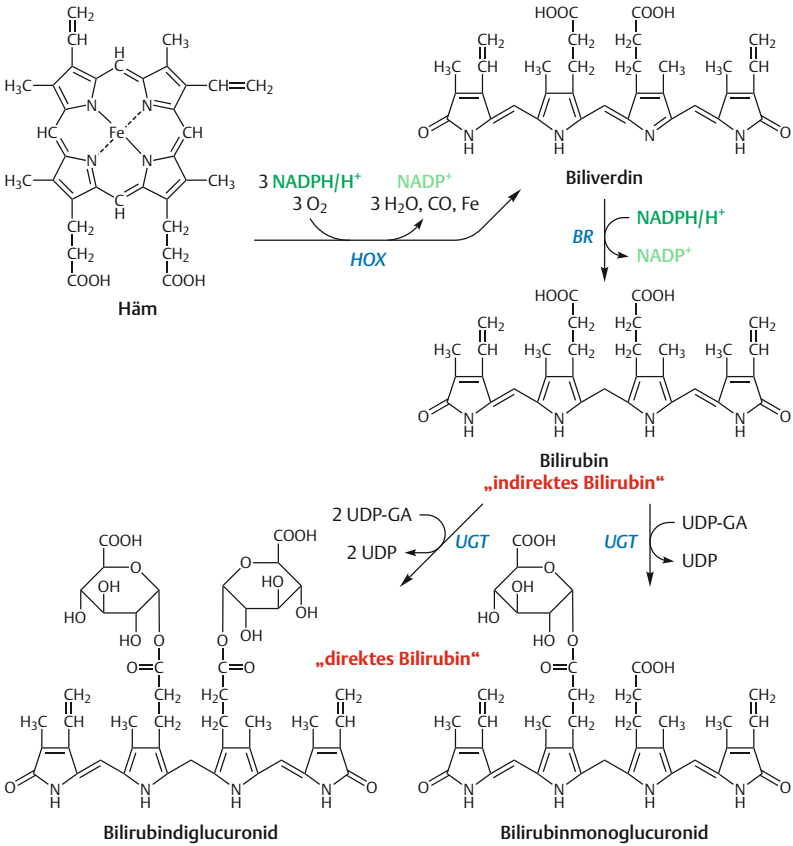


Abb. 25.**53 Abbau des Häms zum Bilirubin.** Einzelheiten s. Text. HOX = Hämoxygenase; BR = Biliverdin-Reduktase; UGT = UDP-Glucuronyltransferase.

- Biliverdin wird dann zu **Bilirubin** reduziert, das auch eine Funktion als lipophiles Antioxidans erfüllt. Es wirkt in höherer Konzentration neurotoxisch und muss daher eliminiert werden.
- Im Plasma wird Bilirubin an **Albumin** gebunden zur Leber transportiert. Dort wird es über einen Transporter für organische Anionen auf der sinusoidalen Membran in die **Hepatozyten** aufgenommen.
- Eine oder beide Carboxylgruppen des Bilirubins werden durch die **UDP-Glucuronyltransferasen** des Phase-II-Fremdstoffmetabolismus zu **Bilirubinmono-** oder **-diglucuronid** glucuronidiert.

- Beide Metaboliten werden über den **MRP2** in die Galle ausgeschieden oder über den **MRP3** in geringerem Umfang an der sinusoidalen Membran ins Blut abgegeben und dann renal ausgeschieden.
- Die über die Galle in den Darm ausgeschiedenen Bilirubinglucuronide werden dort gespalten und durch bakterielle Enzyme weiter abgebaut. Sie werden schließlich als **Stercobilin** mit dem Kot ausgeschieden.

Bilirubin kann im Plasma durch die Bildung von Azofarbstoffen nachgewiesen werden. Dabei sind die im Plasma zirkulierenden Bilirubinglucuronide der chemischen Nachweisreaktion unmittelbar zugänglich (**direktes Bilirubin**). Das an Albumin gebundene, nicht konjugierte Bilirubin muss dagegen zuerst aus der Albuminbindung freigesetzt werden, z. B. durch Alkohole (**indirektes Bilirubin**). Das Verhältnis zwischen direktem und indirektem Bilirubin, das beim Gesunden etwa zwischen 1:5 und 1:10 liegt, ist neben der Gesamtkonzentration ein wichtiger Parameter bei der Differenzialdiagnose von Bilirubin-Ausscheidungsstörungen.

Ein Anstieg der Bilirubinkonzentration im Plasma verursacht eine Gelbfärbung der Haut, die besonders an den Skleren sichtbar wird (**Ikterus**). Ursachen können vermehrte Bildung oder gestörte Ausscheidung des Bilirubins sein, bei denen die Bilirubinproduktion die Kapazität der Ausscheidung übersteigt, z. B. bei schweren **hämolytischen Anämien**. Die Situation findet man auch beim Neugeborenen, bei dem in den ersten Lebenswochen fetales gegen adultes Hämoglobin ausgetauscht wird (**Neugeborenenikterus**). Da sowohl das hepatische Entgiftungssystem als auch die Blut-Hirn-Schranke beim Neugeborenen noch nicht ausgereift sind, kann der Neugeborenenikterus mit einer Anreicherung von Bilirubin im ZNS bedrohlich werden (**Kernikterus** oder **Bilirubinenzephalopathie**), insbesondere, wenn die Hämolyse durch andere Faktoren noch gesteigert ist.

Die Bilirubinausscheidung kann aufgrund von **Leberfunktionsstörungen** beeinträchtigt sein. Liegt die Störung bei der Aufnahme oder der Glucuronidierung, z. B. bei akuter Schädigung der Hepatozyten, steigt vor allem das indirekte Bilirubin an. Liegt die Störung bei der Ausscheidung der Glucuronide in die Galle, z. B. durch Verschluss der Gallenwege (z. B. Ductus choledochus) oder bei einem Defekt der biliären Transportvorgänge, wird der MRP3 an der basolateralen Membran der Hepatozyten induziert, und es gelangt vermehrt glucuroniertes (direktes) Bilirubin ins Blut. Neben erworbenen Ursachen gibt es **monogene Erbkrankheiten**, die diese Symptome hervorrufen: Unkonjugiertes Bilirubin ist bei Defekten der UDP-Glucuronyltransferase (z. B. beim **Morbus Meulengracht** oder dem **Crigler-Najjar-Syndrom**) erhöht, konjugiertes Bilirubin beim **Dubin-Johnson-** und **Rotor-Syndrom**, die durch Defekte im MRP2 verursacht werden. ■

25.7 Fettgewebe

Gerhard Püschel

Das Fettgewebe ist der wichtigste **Energiespeicher** unseres Körpers, in den nahezu unbegrenzte Energiereserven eingelagert werden können. Daneben erfüllt es mechanische und thermische **Schutzfunktionen** und ist ein **endokrines Organ**. Störungen der Funktion dieses Organsystems haben weitreichende Auswirkungen auf die Funktion des Gesamtorganismus.

Die Hauptaufgabe des Fettgewebes ist die Speicherung von Energiereserven in Form von **Triglyceriden**, aus denen in der Postresorptionsphase und beim Fasten **Fettsäuren** zur Deckung des Energiebedarfs mobilisiert werden können.

Der Körperfettanteil liegt bei erwachsenen normalgewichtigen Männern bei ca. 18%, bei Frauen bei ca. 25%. Als Folge einer hyperkalorischen Ernährung können die Fettreserven praktisch unbegrenzt anwachsen. Sowohl ein Zuviel (Adipositas) als auch ein Zuwenig (z. B. bei Lipodystrophie) des Fettgewebes geht mit einer Störung der Funktion einher und hat negative Auswirkungen auf die Regulation des Stoffwechsels im Gesamtorganismus.

Es existieren 2 Typen von Fettgewebe:

- **Weißes Fettgewebe**: Es stellt beim Erwachsenen den überwiegenden Teil des Fettgewebes dar und speichert Triglyceride in Form eines großen, vom Protein **Perilipin** gegen das restliche Zytosol abgegrenzten Lipidtropfens (**univakuolär**). Bei Bedarf werden aus den Triglyceriden Fettsäuren mobilisiert und an das Blut abgegeben.
- **Braunes Fettgewebe**: Es ist vor allem bei Neugeborenen interscapular vorhanden, ist **multivakuolär** und enthält reichlich Mitochondrien. Die mobilisierten Fettsäuren werden zur Wärmeproduktion in den braunen Adipozyten oxidiert.

Das Fettgewebe ist mesenchymalen Ursprungs. Aus **mesodermalen Stammzellen**, aus denen auch Osteo-, Myo- oder Fibroblasten entstehen können, bilden sich zunächst Adipozyten-Vorläuferzellen (**Präadipozyt**), die unter der Wirkung der Transkriptionsfaktoren C/EBPα und PPARγ zu **Adipozyten** differenzieren. Dabei spielen Proteine der Bone-Morphogenic-Protein-Familie (**BMP**) eine Rolle: Während hohe Konzentrationen von BMP2 und BMP4 die Ausbildung von Osteoblasten fördern, begünstigen niedrigere BMP2- und BMP4-Konzentrationen in Anwesenheit von PPARγ-Liganden die Differenzierung weißer Präadipozyten. BMP7 scheint die Ausbildung von braunem Fettgewebe zu begünstigen.

Es ist nicht ganz klar, ob braune und weiße Fettzellen von einer gemeinsamen Vorläuferzelle abstammen. Unter bestimmten Bedingungen (β-adrenerger Dauer-

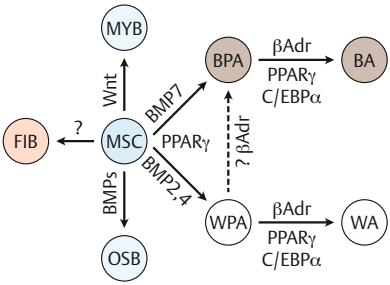


Abb. 25.**54 Entwicklung von weißem und braunem Fettgewebe aus mesenchymalen Stammzellen.** BA = brauner Adipozyt; BPA = braune Adipozyten-Vorläuferzelle; FIB = Fibroblast; MSC = mesenchymale Stammzelle; OSB = Osteoblast; MYB = Myoblast; WA = weißer Adipozyt; WPA = weiße Adipozyten-Vorläuferzelle.

stimulation, Kälteexposition) können aus Zellen des weißen Fettgewebes Zellen mit den Charakteristika brauner Adipozyten entstehen. Andererseits gibt es Hinweise, dass braune Adipozyten von einer gemeinsamen Vorläuferzelle mit Muskelzellen abstammen (Abb. 25.**54**).

Entgegen früheren Annahmen vergrößert sich die Fettgewebsmasse beim Erwachsenen nicht ausschließlich durch Hypertrophie der schon vorhandenen Fettzellen, sondern es können zeitlebens neue Adipozyten aus Vorläuferzellen entstehen.

Der Befund, dass Adipozyten und Osteoblasten wahrscheinlich aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle entstehen, ist von klinischer Relevanz. Besonders Frauen leiden im Alter häufig unter einer Reduktion der Knochenmasse (**Osteoporose**). Diese Erkrankung beinhaltet nicht nur einen Verlust der mineralischen Knochensubstanz (**Osteomalazie**), sondern auch der organischen Knochenmatrix und der Zellen. Auch Osteoblasten müssen zeitlebens aus Vorläuferzellen ersetzt werden. Überwiegen nun Stimuli, die eine Differenzierung der Stammzellen zu Adipozyten-Vorläufern favorisieren, könnte das ein Fortschreiten der Osteoporose begünstigen. In diesem Zusammenhang sei auf den Einsatz von PPARγ-Agonisten als orale Antidiabetika hingewiesen. ■

25.7.1 Weißes Fettgewebe

Das weiße Fettgewebe kommt als subkutanes, peripheres Fettgewebe und als intraabdominelles Fettgewebe vor. Die Verteilung steht unter hormoneller Kontrolle unter anderem der Geschlechtshormone und ist daher sexuell dimorph: Bei der Frau überwiegen subkutane Fettspeicher, beim Mann intraabdominelle. Unabhängig vom Geschlecht verschiebt sich im Alter die Fettverteilung von peripher nach intraabdominell.

Beim Erwachsenen können in das weiße Fettgewebe Inseln oder einzelne Zellen von braunem Fettgewebe eingestreut sein.

Triglyceridspeicherung

Der Adipozyt produziert die **Lipoprotein-Lipase** (LPL), die transzytotisch an die luminale Oberfläche des Kapillarendothels im Fettgewebe gelangt. Sie setzt aus den Triglyceriden der Chylomikronen und VLDLs Fettsäuren (FS) frei, die in den Adipozyten aufgenommen werden. Dort werden sie zu **Acyl-CoA** (Fettsäure-CoA, FS-CoA) aktiviert, das von der Glycerophosphat-Acyl-Transferase (**GPAT**) auf α-Glycerophosphat (α-G-P) übertragen wird. Es entsteht **Phosphatidsäure** (PA). Die Aktivität der GPAT wird durch kovalente Modifikation reguliert, die phosphorylierte Form ist inaktiv. Das α-Glycerophosphat wird aus der Glykolyse abgezweigt, die dafür benötigte Glucose gelangt über den GLUT-4 in den Adipozyten. Die Phosphatidat-Phosphohydrolase (**PPHa**) spaltet Phosphatidsäure zu Diacylglycerol (DAG), an das die **Diacylglycerol-Acyltransferase** (DGAT) mit einem weiterer Acyl-CoA zu Triacylglycerol (TG) verestert. Dieser Schritt wird im Adipozyten durch das Acylierung-stimulierende Peptid (ASP) stimuliert.

Insulin steigert die Speicherung von Fettsäuren in das weiße Fettgewebe auf 3 Ebenen (Abb. 25.**55**):

- Es induziert die Lipoprotein-Lipase.
- Es fördert die Translokation des GLUT-4 in die Plasmamembran.
- Es begünstigt die Umwandlung der GPAT in die nicht phosphorylierte, aktive Form.

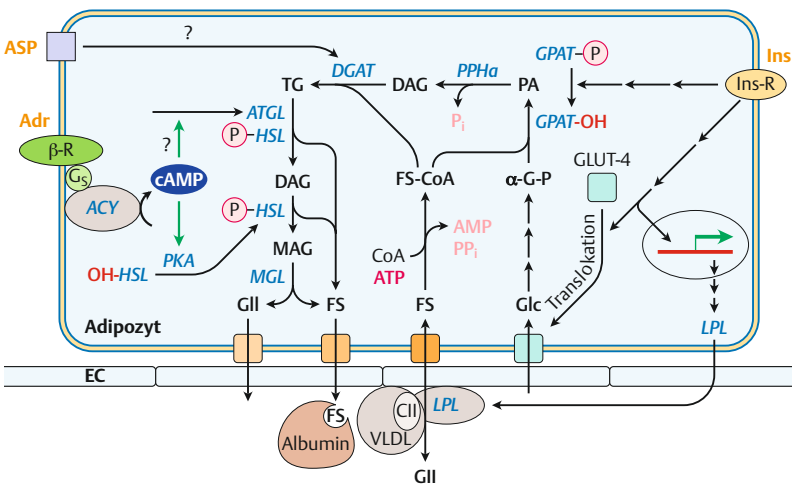


Abb. 25.**55 Regulation der Triglycerideinspeicherung und der Fettsäuremobilisation im Fettgewebe.** DAG = Diacylglycerid, FS-CoA = Acyl-CoA, Glc = Glucose, MAG = Monoacylglycerid, Ins-R = Insulin-Rezeptor, VLDL = Very-low-Density-Lipoprotein, Adr = β-adrenerger Agonist, TG = Triglyceride, β-R = β3-Rezeptor, PKA = Proteinkinase A, HSL = hormonsensitive Lipase, Gll = Glycerol, ATGL = Adipose Triglyceride Lipase, MGL = Monoacylglyceridlipase.

Was ist der Nutzen von Fettgewebe? Warum werden Triglyceride in einem dafür spezialisierten Organ gespeichert? Und kann man überhaupt zu dick sein oder eher nicht dick genug werden? Das sind wichtige Fragen, die derzeit kontrovers diskutiert werden. Fettsäuren sind einerseits ein wichtiges Substrat zur Energiegewinnung, andererseits sind sie zelltoxisch: Die Salze der Fettsäuren sind Seifen, also Detergenzien, die die Lipidstrukturen der Zelle zerstören. Daher müssen sie in einer für den Organismus unschädlichen Form, den Neutrallipiden/Triglyceriden, gespeichert werden. Das kann prinzipiell in jeder Zelle geschehen, aber mit dem Problem, dass in diesem Fall mit dem vorhandenen Set an Signalkaskaden die Mobilisation der Fettsäuren aus den Speichern nicht ausschließlich dann angeschaltet werden könnte, wenn ein spezifischer Bedarf für Fettsäuren besteht (etwa wenn nur wenig Glucose als Energiesubstrat vorhanden ist). Daher ist es sinnvoll, mit dem Fettgewebe ein spezialisiertes Organ mit der Speicherung der Triglyceride zu betrauen, dessen metabolische Aktivität selektiv gesteuert werden kann. Was aber passiert, wenn weit mehr Fettsäuren angeboten werden, als im Fettgewebe verestert werden können? Es kommt zu einem Anstieg der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma, zur ektopen Ablagerung von Triglyceriden in anderen Zellen, zu einer Mobilisation von Fettsäuren aus diesen Triglyceridspeichern zur Unzeit, zur Insulinresistenz und zur Lipotoxizität. Alles das sind Befunde, die man beim **Metabolischen Syndrom** findet. Sie wären zu verhindern, wenn man die Kapazität des Fettgewebes zur Fettsäurespeicherung steigern könnte. Tatsächlich kann man diese Symptome des Metabolischen Syndroms durch PPARγ-Agonisten beheben, wobei gleichzeitig eine Zunahme der Triglyceridspeicherung im Fettgewebe beobachtet wird. Das Problem der **Adipositas** scheint also nicht die exzessive Anhäufung von Fettspeichern zu sein, sondern die Unfähigkeit, die schon exzessiv gefüllten Fettspeicher weiter aufzufüllen. Hinzu kommt, dass die Funktion des Fettgewebes als endokrines Organ in diesem Zustand massiv gestört ist.

Fettsäuremobilisation

Unter der Wirkung β-adrenerger Agonisten werden aus den Triglyceriden des weißen Fettgewebes Fettsäuren freigesetzt. Über den β3-Rezeptor kommt es durch einen Anstieg des cAMP zu einer Aktivierung der **Proteinkinase A** (PKA). Dadurch wird die hormonsensitive Lipase (**HSL**) phosphoryliert und aktiviert. Ferner wird cAMP-abhängig auf einem noch nicht genau verstandenen Weg die **ATGL** (**A**dipose **Tri**glyceride **L**ipase) aktiviert und an die Fetttröpfchen transloziert. ATGL und HSL spalten Triacylglyceride in Fettsäure und Diacylglycerol, welches nur durch die HSL weiter zu Monoacylglycerol abgebaut wird. Das wiederum wird von der Monoacylglyceridlipase (**MGL**) in Fettsäure und Glycerol gespalten.

Die beim Triglyceridabbau freigesetzten Fettsäuren und das Glycerol werden ans Blut abgegeben. Fettsäuren werden an Albumin gebunden zu den Organen transportiert, in denen sie in der **β-Oxidation** oxidiert werden. Glycerol gelangt zur Leber und wird dort in die Gluconeogenese eingeschleust. **Insulin** wirkt der Mobilisation von Fettsäuren entgegen, indem es über die Aktivierung einer Phosphodiesterase den cAMP-Spiegel senkt und über die Aktivierung von Pro-

teinphosphatasen die hormonsensitive Lipase in die inaktive, nicht phosphorylierte Form überführt (Abb. 25.**55**).

25.7.2 Braunes Fettgewebe

Die Speicherung und Freisetzung von Fettsäuren erfolgt im braunen Fettgewebe nach denselben Mechanismen wie im weißen Fettgewebe. Das braune Fettgewebe verwendet die freigesetzten Fettsäuren allerdings selber. Sie werden in den Mitochondrien oxidiert. Die Energie wird aber nicht als ATP konserviert, sondern der in der Atmungskette in den Mitochondrien generierte Protonengradient wird über einen Protonenkanal, das **Uncoupling-Protein-1** (UCP-1, Thermogenin) abgebaut und in **Wärmeenergie** umgewandelt (s. Kap. 10.3, S. 298). Wie im weißen Fettgewebe wird die Mobilisation der Fettsäuren durch β-adrenerge Agonisten akut stimuliert. Das UCP-1 wird unter anderem durch Schilddrüsenhormone und als Antwort auf länger dauernde Kälteexposition induziert.

25.7.3 Fettgewebe als endokrines Organ

Das Fettgewebe ist neben seiner Funktion als Energiespeicher ein wichtiges endokrines Organ. Die endokrine Aktivität ist dabei nicht auf die Adipozyten beschränkt. Andere, ins Fettgewebe eingelagerte Zelltypen, vor allem eingewanderte Entzündungszellen, tragen ebenfalls zur endokrinen Aktivität des Fettgewebes bei. Das Fettgewebe bildet:

- Hormone und Prohormone, die auch in anderen endokrinen Organen gebildet werden:
  - Östrogen-Biosynthese: bei Mann und Frau aufgrund einer starken Aromatase-Expression.
  - Angiotensinogen: wie in der Leber.
- Hormone, die vorwiegend im Fettgewebe gebildet werden (Adipokine):
  - Leptin
  - Adiponectin
- Zytokine, die vorwiegend in Entzündungszellen, die in das Fettgewebe einwandern, gebildet werden (u. a. TNFα und IL-6). Mit steigender Fettmasse steigt deren Produktion.

Leptin

Das Leptin-Gen wurde bei der Untersuchung von Mäusen mit einer erblichen Form der Adipositas entdeckt, die einen Defekt in diesem Gen aufweisen. Es codiert für ein im Fettgewebe gebildetes, 16 kDa großes Protein aus der Familie der **4-Helix-Zytokine**, das bei Mäusen die Nahrungsaufnahme unterdrückt. Leptin bindet an seinen Rezeptor, der zu der Familie der Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptoren gehört (S. 554). Über diesen Rezeptor hemmt Leptin im Hypothala-

mus die Synthese des orexigenen Peptids **Neuropeptid Y** (NPY), das die Nahrungsaufnahme direkt steigert. Leptin hemmt ferner die Synthese des Agouti-related Protein (AgRP), das ein Antagonist des anorexigenen Peptids Proopiomelanocortin (**POMC**) am POMC-Rezeptor ist und dadurch indirekt die Nahrungsaufnahme steigert. Gleichzeitig stimuliert Leptin die Synthese von POMC und des ebenfalls antiorektisch wirkenden Cocaine-Amphetamine-regulated Transcript (CART). Die Leptin-Produktion steigt proportional zur Fettmasse und unterdrückt die weitere Nahrungsaufnahme in einer negativen Rückkopplungsschleife.

Beim Menschen hat Leptin eine wesentlich geringere Bedeutung bei der Regulation der Nahrungsaufnahme als beim Nager. Wichtiger ist hier die ebenfalls durch Leptin hervorgerufene Steigerung des Grundumsatzes und die Bedeutung von Leptin für die Regulation der Gonadotropin-Freisetzung. Dauerhaft erhöhte Leptinspiegel führen bei übergewichtigen oder adipösen Patienten auf einem im Einzelnen noch nicht verstandenen Weg zur **Leptinresistenz**, sodass trotz der hohen Leptinspiegel kaum Leptinwirkungen nachweisbar sind.

Adiponectin

Adiponectin ist ein 28 kDa großes Protein mit einer N-terminalen Kollagen-ähnlichen Domäne und einer C-terminalen globulären Domäne. Im Blutplasma befinden sich neben dem nativen Adiponectin Trimere der globulären Domäne sowie hochmolekulare Aggregate. Adiponectin vermittelt seine Wirkung über membranständige Rezeptoren, die eine intrazelluläre Signalkaskade induzieren, an deren Ende unter anderem eine Aktivierung der AMP-abhängigen Proteinkinase (**AMPK**) steht.

Es wurden 2 mutmaßliche Adiponectin-Rezeptoren kloniert, AdipoR1 und AdipoR2. Über **AdipoR1** steigert besonders die globuläre Form des Adiponectins im Muskel die Insulin-abhängige Glucoseaufnahme und stimuliert die Verbrennung von Fettsäuren. In der Leber hemmt Adiponectin über **AdipoR2** zusammen mit Insulin die Glucoseproduktion. Die Adiponectin-Produktion im Fettgewebe ist invers mit der Fettmasse korreliert: Adipöse produzieren weniger Adiponectin als Schlanke, Frauen haben höhere Adiponectin-Plasmaspiegel als Männer. Die Adiponectin-Produktion im Fettgewebe wird durch PPARγ-Agonisten erhöht, die auch zur Behandlung des Typ-II-Diabetes eingesetzt werden.

Adiponectin ist mittlerweile ein **wichtiger klinisch-chemischer Parameter**. Niedrige Plasmaspiegel, besonders von hochmolekularen Aggregaten des Adiponectins, gehen mit einem erhöhten Risiko für Typ-II-Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Leberfibrose und einigen Tumoren einher.

Patienten, die aufgrund zehrender Krankheiten (z. B. AIDS) oder genetischer Defekte kein oder kaum Fettgewebe haben (**Lipodystrophie**), produzieren kein Adiponectin. Das ist einer der Gründe, warum diese Patienten eine **Insulinresistenz** aufweisen. ■

25.8 Niere und Wasser-Elektrolyt-Haushalt

Jan Koolman

25.8.1 Niere

Die Niere erfüllt mehrere Funktionen:

- **Ausscheidungsorgan** für Wasser und wasserlösliche Verbindungen, insbesondere für stickstoffhaltige Endprodukte des Stoffwechsels
- Senken der Blutkonzentration **harnpflichtiger, toxischer Substanzen**
- Steuerung des **Blut-Elektrolyt-Gehalts**
- Homöostase des **Säure-Basen-Haushalts** und Kontrolle des **pH-Werts** des Blutes
- Beteiligung an der **Blutdruck-Regulation**
- Beteiligung an der **Erythrozyten-Bildung** und dem **Calciumstoffwechsel** durch die Synthese von **Erythropoietin** und **Calcitriol**
- Steuerung der **Angiotensin-Bildung** durch Renin-Ausschüttung
- Beteiligung am Stoffwechsel verschiedener **Aminosäuren**
- **Glucose-Bildung**

Das Grundelement der Niere bildet das **Nephron** (Abb. 25.**56**). Dieses besteht aus dem Glomerulus, dem proximalen Tubulus, der Henle-Schleife, der Macula densa und dem distalen Tubulus, der in das Sammelrohr mündet.

Ultrafiltration im Glomerulus

Die Glomerulus-Kapillaren sind von einer dreischichtigen Struktur aus gefensterten Endothelzellen, Basalmembran und Podozyten umgeben, die zusammen als poröser Filter wirken. Kleinere Moleküle bis 5 kDa können den Filter zusammen mit Wasser passieren, während Blutzellen vollständig und Proteine beginnend bei einer Größe von etwa 5 kDa und dann vollständig ab 60 kDa wegen des geringen Porendurchmessers (effektiv 1,5 – 4,5 nm) zurückgehalten werden. Negativ geladenen Proteinen wird der Durchtritt besonders erschwert. Das Ultrafiltrat des Blutplasmas (**Primärharn**) fließt durch den langen Tubulus ab, wird konzentriert und in seiner Zusammensetzung verändert.

Die **glomeruläre Filtrationsrate** (**GFR**) ist die wichtigste Größe zur Abschätzung der Nierenfunktion. Bei einem Gesunden beträgt die GFR etwa 120 ml/min. Wenn dieser Wert abfällt, kommt es zu einem Ansteigen der Serumkonzentrationen harnpflichtiger Substanzen.

Im klinischen Alltag wird zur Abschätzung der GFR meist die Serumkonzentration von **Kreatinin** (S. 727) oder **Cystatin C** (ein Cystein-Proteinase-Inhibitor, 13,3 kDa) bestimmt. Die Serumkonzentration von Cystatin C hängt ausschließlich von der GFR ab,

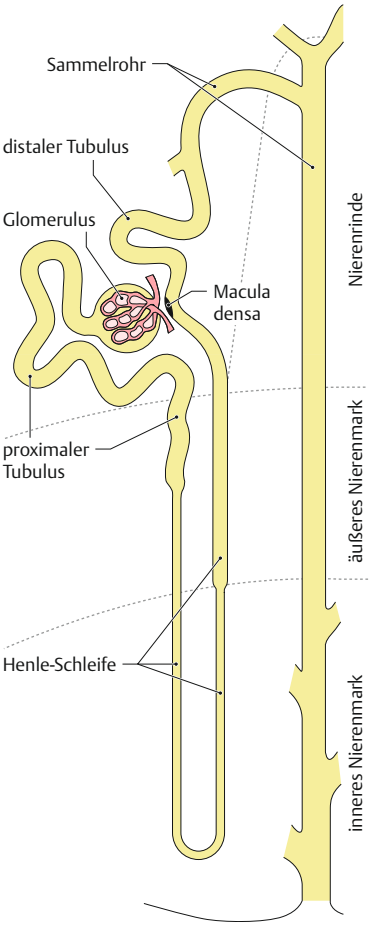


Abb. 25.**56 Das Nephron als Bau- und Funktionseinheit der Niere.** (aus: Doeneke et al., Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Thieme, 2005)

da das Polypeptid von fast allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Geschwindigkeit gebildet und in der Niere weder aktiv sezerniert noch rückresorbiert wird. Die **Clearance** von Kreatinin und Cystatin C entspricht etwa der GFR. ■

Die **renale Clearance** gibt das Blutvolumen an, aus dem eine Substanz von der Niere pro Zeiteinheit entfernt wird. Für eine ausgeschiedene Substanz wird sie nach folgender Formel berechnet:

Urinkonzentration × Urinvolumen / Serumkonzentration × Urinsammelzeit

Substanzen, die aktiv von der Niere ausgeschieden werden, haben eine größere Clearance, Substanzen, die aus dem Primärharn reabsorbiert werden, haben eine kleinere Clearance.

Rückresorption und Exkretion

Da der **Primärharn** viele Substanzen enthält, die dem Körper nicht verloren gehen sollen, werden diese Substanzen in Tubulus und Sammelrohr zurückgewonnen. Ausscheidungspflichtige Substanzen werden dagegen aktiv in den Primärharn ausgeschieden. Sekretions- und Resorptionsprozesse verändern die Zusammensetzung des Primärharns ganz wesentlich.

In den Tubuli wird der Primärharn konzentriert. Durch die Reduktion des Harnvolumens um den Faktor von etwa 100 steigt die Konzentration der darin enthaltenden Substanzen, die als Osmolarität gemessen wird. Das **Volumen** des Endharns liegt zwischen 500 und 2000 ml/24 h (normal sind etwa 1500 ml/24 h), die **Osmolarität** zwischen 100 und 1000 mosm/l (normal etwa 300 mosm/l). Diese Schwankungsbreite von Harnvolumen und Osmolarität spiegelt wider, dass die Niere Harnmenge und Harnkonzentration der Wasserzufuhr und dem Wasserbedarf des Organismus anpasst.

Unter **Osmolarität** versteht man die Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen einer Lösung. Von der Konzentration unterscheidet sich diese Größe durch die Berücksichtigung dissoziierter Teilchen. **Osmose** ist die Diffusion von Wasser durch semipermeable Membranen, die für andere Moleküle nicht durchlässig sind.

Natrium-Ionen. Na^+ wird zu über 99% aus dem Primärharn rückresorbiert (Abb. 25.**57**). Die erforderliche Triebkraft wird durch die **Na^+/K^+-ATPase** der basolateralen Membran der Tubuluszellen bereitgestellt. Angetrieben durch die Hydrolyse von ATP exportiert das Enzymsystem 3 Na^+-Ionen im Tausch gegen 2 K^+-Ionen aus den Zellen in den Extrazellulärbereich (sog. **primäraktiver Transport**). Das entstehende Konzentrationsungleichgewicht von Na^+ zwischen Zytosol (niedrig) und Extrazellulärbereich (hoch) wird neben der Rückgewinnung von Na^+ auch für den Transport von anderen Elektrolyten, Glucose und Aminosäuren aus dem Primärharn ins Zytosol genutzt (sog. **sekundäraktiver Transport**). Der Na^+-Transport findet in verschiedenen Teilen des Nephrons statt:

Proximaler Tubulus. In diesem Abschnitt wird der größte Teil des Na^+ aus dem Primärharn rückresorbiert. Dabei ist die Na^+-Rückresorption mit der H^+-Sekretion durch einen **Na^+/H^+-Antiporter** (NHE-1) verknüpft (Abb. 25.**57a**). Der Primärharn wird dadurch mit H^+ angereichert. Auch der Symport von Na^+ mit Glucose, Aminosäuren und Säureanionen trägt zur Na^+-Rückgewinnung bei. **Angiotensin II** stimuliert in diesem Tubulusabschnitt die Na^+-Rückgewinnung.

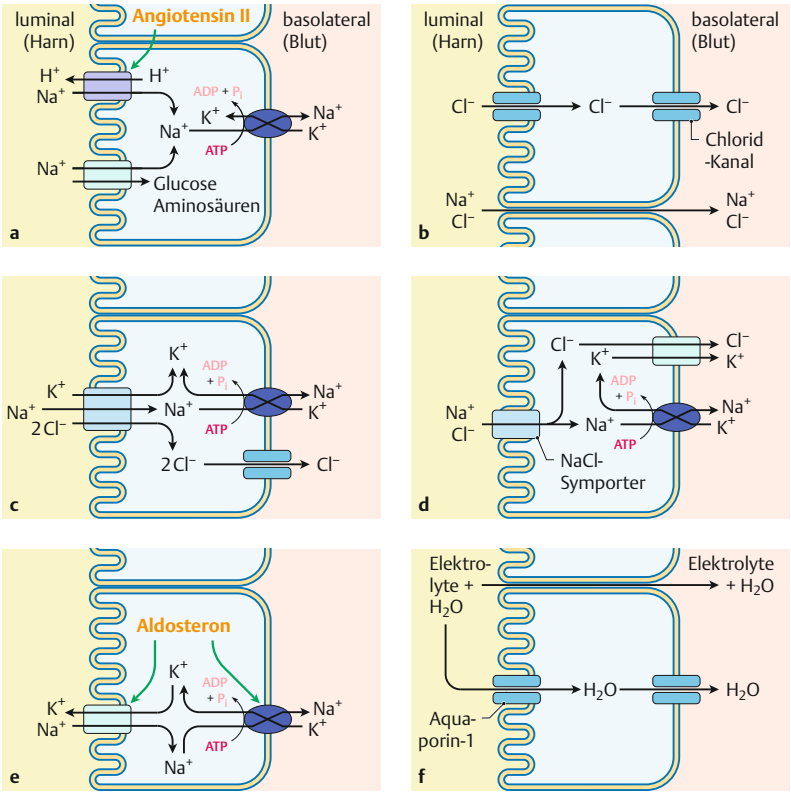


Abb. 25.**57 Resorption von Wasser und Natrium-Ionen. a** Im proximalen Tubulus über Na^+/H^+-Antiporter. **b** Im dünnen aufsteigenden Teil der Henle-Schleife durch passiven Transport zusammen mit Cl^-. **c** Im dicken aufsteigenden Teil durch $Na^+/K^+/Cl^-$-Symport. **d** Im distalen Tubulus durch einen Na^+/Cl^--Symport. **e** Im Sammelrohr unter Aldosteron-Einfluss durch Na^+/K^+-Austauscher. **f** Wasserresorption über Aquaporine.

Henle-Schleife. Im **dünnen** aufsteigenden Teil der Henle-Schleife wird Na^+ zusammen mit Cl^- durch Chloridkanäle zurückgewonnen (Abb. 25.**57b**). Hier folgt NaCl einem Konzentrationsgradienten (**passiver Transport**). Im **dicken** Abschnitt des aufsteigenden Teils der Henle-Schleife geschieht die Rückresorption von Na^+ im **Symport** mit K^+ und 2 Cl^- (Abb. 25.**57c**).

Distaler Tubulus. In diesem Abschnitt wird Na^+ über einen **Na^+/Cl^--Symporter** (Abb. 25.**57d**) rückresorbiert.

Sammelrohr. Hier wird Na^+ durch einen Na^+/K^+-Austauscher in der luminalen Membran rückresorbiert. **Aldosteron** steigert sowohl den Fluss durch den Austauscher als auch die basolaterale Na^+/K^+-ATPase und fördert dadurch die Sekretion von K^+-Ionen (Abb. 25.**57e**). An den Sammelrohren vermindert das atriale natriuretische Peptid (**ANP**) die Resorption von Na^+ und Wasser.

Wasser. Durch das osmotische Druckgefälle zwischen Tubuluslumen und intrazellulärem Raum werden dem Primärharn gut 99 % des Wassers entzogen, $^2/_3$ davon im **proximalen Tubulus** sowohl parazellulär zusammen mit Elektrolyten als auch transzellulär mithilfe von Aquaporin-1 (Abb. 25.**57f**). **Aquaporine** sind Membranproteine, die nur Wassermoleküle, nicht aber Ionen und größere Moleküle passieren lassen (s. Abb. 20.**8**, S. 528). Im distalen Tubulus und im Sammelrohr erfolgt die Rückresorption von Wasser mithilfe von Aquaporin-2, -3 und -4. Der Einbau von Aquaporin-2 wird von **ADH** (Adiuretin, antidiuretisches Hormon, Vasopressin) kontrolliert (s. Kap. 22.3.3, S. 620).

Kalium-Ionen. Das meiste K^+ wird im proximalen Tubulus **passiv** durch K^+-Kanäle aus dem Primärharn resorbiert. Außerdem gibt es dort einen parazellulären Transport zusammen mit anderen Ionen aus dem Tubuluslumen in das Interstitium. Dieser nicht selektive Transport wird vom parazellulären Wasserfluss (**Solvent Drag**) getrieben. Im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife wird K^+ ebenfalls resorbiert, im Verbindungsstück und im Sammelrohr dagegen entweder resorbiert oder sezerniert. Die Regulation der K^+-Ausscheidung findet im distalen Tubulus statt und wird von **Aldosteron** gesteuert (s. o. bei Natrium-Ionen).

Ein **Diuretikum** erhöht die Wasserausscheidung über die Niere, ein **Saluretikum** bewirkt bevorzugt die Ausscheidung von NaCl. Diese Pharmaka werden zur Behandlung von **Bluthochdruck**, **Herzinsuffizienz** und **Ödemen** eingesetzt. **Schleifendiuretika** hemmen reversibel das $Na^+/K^+/2Cl^-$-Transportsystem (s. o., Abb. 25.**57c**). Dadurch wird eine starke Natriurese erreicht. Eine Gruppe von **K^+-sparenden Diuretika** blockiert Na^+-Kanäle am spätdistalen Tubulus und am Sammelrohr. Durch die Hemmung der Na^+-Rückresorption wird die K^+-Sekretion vermindert. Andere K^+-sparende Diuretika wirken als **Aldosteron-Antagonisten**, indem durch Blockieren des Mineralocorticoid-Rezeptors weniger Na^+/K^+-ATPase und Na^+-Kanäle (Abb. 25.**57e**) synthetisiert werden. **Thiazid-Diuretika** erhöhen die K^+-Ausscheidung durch Hemmung der NaCl-Cotransporter (Abb. 25.**57d**).

Eine kurzfristige diuretische Wirkung haben auch **Coffein**-haltige Getränke. Alkoholische Getränke verdanken ihre diuretische Wirkung in der Hypophyse der Hemmung der ADH-Sekretion durch **Ethanol** (s. o.). ■

25

Glucose, Galactose und Fructose. Monosaccharide werden im proximalen Tubulus zurückgewonnen. **Glucose** wird dabei von 2 unterschiedlichen Glucose-Natrium-Symportern (**SGLT 1** und **2**) im Cotransport mit 1 oder 2 Na^+ durch die luminale

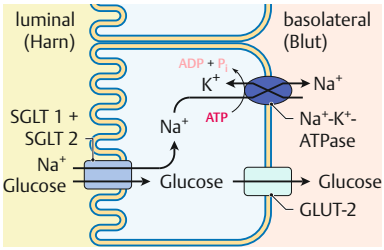


Abb. 25.**58 Resorption von Glucose im proximalen Tubulus.** Einzelheiten s. Text.

Membran aus dem Primärharn in die Tubuluszellen aufgenommen (**sekundäraktiver Transport**) und von dort, dem Konzentrationsgefälle folgend, über den Glucosetransporter GLUT-2 ans Interstitium abgegeben (Abb. 25.**58**).

Die vollständige Resorption der Glucose aus dem Blut scheitert ab einer Konzentration von etwa 10 mmol/l („Nierenschwelle"). Diese Situation kann nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit und bei **Diabetes mellitus** (wörtlich: „honigsüßer Durchlauf") eintreten (S. 177). Glucose im Urin (**Glucosurie**) ist deshalb ein wichtiger Indikator für diese Stoffwechselerkrankung. Renale Glucosurie, d. h. Glucose im Urin bei normalem Blutglucosespiegel (3,6 – 6,1 mmol/l), wird entweder von einem genetischen Defekt des Glucosetransportsystems oder durch eine Nierenschädigung verursacht. ■

Galactose wird mithilfe von **SGLT 1** resorbiert und **Fructose** über einen luminalen Fructosetransporter (**GLUT-5**).

Proteine. Aminosäuren, Peptide und Proteine werden fast vollständig aus dem Primärharn in die Tubuluszellen rückresorbiert (Abb. 25.**57a**). Die Rückresorption von **Proteinen** erfolgt durch Endozytose nach Bindung durch **Megalin-Rezeptoren**. Dieses System ist sehr effizient, sodass die renale Proteinausscheidung eines Gesunden unter 30 mg pro Tag liegt. Für **Aminosäuren** und **Peptide** gibt es verschiedene Mechanismen:

- anionische und neutrale Aminosäuren: Cotransport mit Na^+
- kationische Aminosäuren und Cystin: andere Transportsysteme
- Di- und Tripeptide: protonengekoppelter Transport
- größere Peptide: Pinozytose und anschließender lysosomaler Abbau zu Aminosäuren

Kationen und Anionen. Organische **Kationen** (z. B. Cholin, biogene Amine, Medikamente) werden von einem basolateralen polyspezifischen Uniportersystem in die Zellen aufgenommen und von einem polyspezifischen Kationen-Protonen-Antiporter durch die tubuläre Membran in den Primärharn transportiert. Orga-

nische **Anionen** werden sowohl sezerniert als auch resorbiert. Kleine anorganische (z. B. Sulfat, Phosphat) und kleine organische Anionen (z. B. Acetat, Lactat) werden durch luminal gelegene Transportsysteme im Cotransport mit Na^+ zurückgewonnen. Andere organische Anionen wie Harnsäure und Medikamente werden mittels polyspezifischer Transportsysteme ausgeschieden.

Protonen. H^+-Ionen, die vor allem beim Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren, beim Glutaminabbau durch NH_4^+-Dissoziation und bei der Dissoziation von H_2CO_3 (s. S. 762) entstehen, werden durch **Na^+/H^+-Austauscher** (NHE-1) im proximalen Tubulus (s. o., Abb. 25.**57a**) und durch **H^+-ATPasen** im Sammelrohr luminal ausgeschieden. Die auszuscheidenden H^+ werden entweder durch die Dissoziation von NH_4^+ bereitgestellt, das beim Glutaminabbau anfällt (s. u.), oder durch die Dissoziation von H_2CO_3 in H^+ und HCO_3^-. Die Kohlensäure entsteht intrazellulär mithilfe von Carbonat-Dehydratase (Carboanhydrase) aus Kohlendioxid und Wasser. Bei **Azidose** ist die Ausscheidung von H^+ durch erhöhten Glutaminstoffwechsel gesteigert.

Die H^+-transportierenden Systeme sind sehr effizient, es wird eine bis zu 1000-fache Anreicherung im Harn erreicht. Der pH-Wert des Urins (4,8 – 7,5; im Mittel 5,8) wird dabei von **Puffersystemen** (Phosphat, Ammoniak) konstant gehalten.

Beim pH-Wert des Blutplasmas von 7,4 liegt der **Phosphatpuffer** in Form eines Gemisches aus HPO_4^{2-} und $H_2PO_4^-$ im Verhältnis 4:1 vor (pK_s von $H_2PO_4^-$ = 6,8). Durch die Aufnahme von H^+ verschiebt sich dieses Gleichgewicht im Primärharn in Richtung des $H_2PO_4^-$, ohne dass sich der pH-Wert wesentlich ändert.

Störungen der Protonenausscheidung führen zu einer Erniedrigung des pH-Wertes des Blutplasmas (pH < 7,35) und werden deshalb als **renal-tubuläre Azidose** bezeichnet. Die Ursachen können in genetischen Defekten oder Störungen der Transportsysteme für H^+ und HCO_3^- liegen. ■

Ammoniak. NH_3, das Membranen durch Diffusion leicht durchdringt, verbindet sich mit H^+ zu **Ammonium-Ionen**, die wegen ihrer Ladung Membranen nicht passieren können. NH_3 und H^+ liegen beim pH des Harns fast quantitativ als NH_4^+ (pK_s 9,2) vor. Zur Ermittlung der H^+-Ausscheidung wird der Urin mit Natronlauge titriert. Dadurch werden auch abgepufferte Protonen erfasst („**titrierbare Azidität**“).

Hydrogencarbonat. HCO_3^- wird aus dem Primärharn zurückgewonnen, indem zunächst durch H^+-Anlagerung H_2CO_3 entsteht, das mithilfe von membranständiger **Carbonat-Dehydratase** zu CO_2 und Wasser zerfällt. Das CO_2 durchdringt die Membran tubulärer Zellen und wird intrazellulär über H_2CO_3 wieder in HCO_3^- zurückverwandelt. Die dabei entstehenden H^+-Ionen werden tubulär ausgeschieden, HCO_3^- gelangt im Tausch gegen Cl^- ins Interstitium und damit in das Blut zurück.

Eine **Urämie** entsteht durch die Anreicherung von toxischen und ausscheidungspflichtigen Substanzen (z. B. Ammoniak, Harnstoff, Harnsäure, Oxalsäure und Kreatinin) im Blut aufgrund einer **Erkrankung oder Schädigung der Niere**. Mithilfe von **Dialyseverfahren** (Hämodialyse, Peritonealdialyse) kann die Ausscheidungsfunktion der Niere ersetzt werden.

Beim **Fanconi-Syndrom** führt die gestörte Reabsorption von Elektrolyten und Metaboliten (z. B. Glucose, Aminosäuren, Harnsäure) im proximalen Tubulus zu Verlusten dieser Moleküle.

Bei der **Cystinose** hat ein Defekt des Cystintransports die lysosomale Anhäufung des schwer löslichen Cystins in vielen Organen zur Folge. In der Niere führt dies langfristig zum Nierenversagen.

Gicht wird von einer **Hyperurikämie** verursacht, die in ¾ aller Fälle auf einer renalen Störung der Harnsäure-Ausscheidung beruht. Eine gesteigerte Resorption der Harnsäure führt zum Anstieg im Serum und zu Ablagerungen von Natriumurat-Kristallen in Geweben mit geringer Stoffwechselrate. ■

Stoffwechsel der Niere

Wegen der Transportprozesse zeigt die Niere einen besonders aktiven Stoffwechsel, bei dem etwa 80 % des ATPs von der **Na^+/K^+-ATPase** verbraucht werden (s. o.). Das ATP wird im proximalen Tubulus vorwiegend durch oxidativen Abbau von Fettsäuren und Ketonkörpern, im Nierenmark durch Abbau von Glucose (Glykolyse) erzeugt. Im proximalen Tubulus findet keine Glykolyse, aber eine Gluconeogenese statt.

Aminosäurestoffwechsel. Glutamin, Arginin, Tyrosin und Serin spielen im Aminosäurestoffwechsel der Niere die größte Rolle.

Glutamin. Die mengenmäßig (600 – 800 mmol/l) wichtigste Aminosäure im Blutplasma wird von der Niere durch Cotransport mit Na^+ aufgenommen und unter Ammoniakbildung abgebaut (Abb. 25.**59**):

- Hydrolyse des Glutamins zu **Glutaminsäure** und **Ammoniak** (Enzym: Glutaminase)
- Glutaminsäure-Abbau zu **2-Oxoglutarat** (α-Ketoglutarat) und **Ammoniak** (Enzym: Glutamat-Dehydrogenase, Abb. 4.14, S. 82)

2-Oxoglutarat wird in den Citratzyklus geschleust und vorwiegend zur Gluconeogenese verwendet (s. u.). Das beim Glutaminabbau entstehende **Ammoniak** wird z. T. (ca. 30 %) ausgeschieden und z. T. (ca. 70 %) über das Blut zur Leber transportiert und dort zur **Harnstoff-Synthese** genutzt. Im Urin geht das Ammoniak durch Bindung von Protonen in Ammoniumionen (NH_4^+) über und kann dann nicht mehr ins Blut zurückdiffundieren.

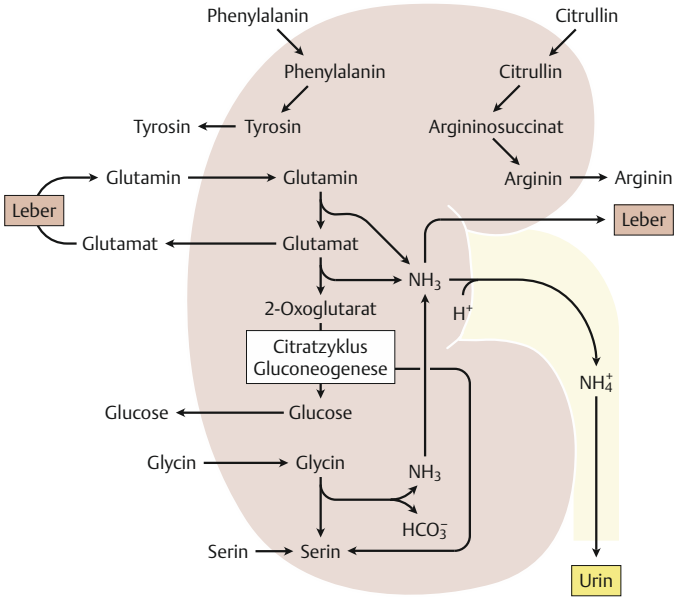


Abb. 25.**59 Aminosäurestoffwechsel und Gluconeogenese in der Niere.** Einzelheiten s. Text.

Bei einer **Azidose** bildet die Leber weniger Harnstoff, dagegen mehr Glutamin. Die Niere nimmt Glutamin vermehrt auf, spaltet es aber nur bis zur Glutaminsäure, die zur Leber zurücktransportiert wird. Diese synthetisiert daraus erneut Glutamin. Bei Azidose erhöht sich deshalb die Ammoniaksekretion der Niere in den Urin. Der Glutamin-Stoffwechsel der Niere ist pH-abhängig und dient sowohl der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Status als auch der N-Ausscheidung. Es gibt eine **hepatorenale Kompensation von Azidose und Alkalose**, bei der sich renale Ammoniakausscheidung und hepatische Harnstoffbildung komplementär zueinander verhalten. ■

Arginin. Die Niere ist der wichtigste Ort für die De-novo-Synthese von Arginin. Sie entnimmt dem Blut **Citrullin**, das hauptsächlich im Darm aus Glutamin gebildet wird, wandelt es zu Arginin um und gibt dieses an das Blut ab (Abb. 25.**59**). Arginin wird in den Nierenzellen mit Glycin auch zur Synthese von Guanidinoacetat verwendet, das in der Leber durch Methylierung in **Kreatin** übergeht und dann von Muskeln aufgenommen wird (S. 91).

Tyrosin und Serin. Etwa die Hälfte des Tyrosins im Blut entsteht in der Niere durch Hydroxylierung von **Phenylalanin**.

Durch Umsetzung von 2 **Glycinmolekülen** aus dem Blut entstehen in der Niere Serin, Hydrogencarbonat und etwa 10% des renalen Ammoniaks. Serin entsteht außerdem aus dem Gluconeogenese-Intermediat **3-Phosphoglycerat**.

Oligopeptide des Blutes wie z. B. Glutathion werden in der Niere zu Aminosäuren hydrolysiert.

Gluconeogenese. Das **2-Oxoglutarat** aus dem Aminosäurestoffwechsel (s. o.) wird im Citratzyklus zu **Oxalacetat** umgesetzt, das neben Lactat aus dem Blut zur Gluconeogenese verwendet wird (Abb. 25.**59**). Neben der Leber sichert also auch die Niere durch Gluconeogenese die Versorgung des Körpers mit Glucose (bis zu 40%).

Die Niere als endokrines Organ

Renin. Die Niere steuert das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** (RAAS) durch Ausschüttung des Enzyms Renin (s. Abb. 22.**25**, S. 616). Ein Blutdruckabfall in den Arteriolen der Niere, ein Abfall des Extrazellulärvolumens sowie Stress können die Ausschüttung des Enzyms verursachen. Gehemmt wird die Sekretion durch erhöhten Blutdruck, Salzüberschuss und Angiotensin II.

Renin ist eine Aspartylprotease, die aus dem Plasmaprotein **Angiotensinogen** das Dekapeptid **Angiotensin I** freisetzt. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) der Lunge und Niere in **Angiotensin II** umgewandelt, dem zentralen Hormon dieser Signalkaskade (s. Kap. 22.3.1, S. 616). Über Angiotensin-II-Rezeptoren bewirkt es:

- die Kontraktion von glatten Muskelzellen in Blutgefäßen (Blutdruckerhöhung),
- die Steigerung der Natriumresorption im proximalen Tubulus,
- die Bildung von Aldosteron in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde,
- Durst und Salzappetit in Arealen des Gehirns und
- die Erhöhung der Freisetzung von Adiuretin (ADH) im Hypophysenhinterlappen.

Calcitriol. In der Niere wird **Calcidiol** durch eine Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase an C1 zu Calcitriol (1α-,25-Dihydroxycholecalciferol, Vitamin-D-Hormon) hydroxyliert (s. S. 625). Dieser letzte und geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Steroidhormonbildung steht unter mehrfacher Kontrolle: Calcitriol und Ca^{2+}-Ionen hemmen, Parathormon (Parathyrin, PTH) stimuliert. Die Niere ist damit entscheidend an der Steuerung des Calciumhaushalts beteiligt.

Erythropoietin. Die Niere synthetisiert beim Erwachsenen die Hauptmenge von Erythropoietin (Epo), einem Glykopeptidhormon der Zytokin-Familie von 30 kDa.

Epo stimuliert als Mitogen im Knochenmark die Reifung und Differenzierung von Vorläuferzellen zu Erythrozyten.

In peritubulären Fibroblasten hemmt ein hoher Sauerstoffpartialdruck (pO_2) die Transkription des Epo-Gens, ein niedriger stimuliert. Die Hydroxylierung des Transkriptionsfaktors **HIF** (Hypoxia-inducible Factor, S. 736) durch eine Prolinhydroxylase beschleunigt den Abbau von HIF in Proteasomen durch Ubiquitinylierung. Ein niedriger pO_2 bewirkt geringere Hydroxylierung und geringeren Abbau des HIF. HIF bindet dann an einen hypoxiesensitiven Enhancer, der die Transkription von Epo fördert.

Eine akute oder chronische **Niereninsuffizienz** kann die genannten Hormonsysteme stören. Bei unzureichender Erythropoetin-Bildung tritt eine **renale Anämie** auf. Dieser Mangel an reifen Erythrozyten kann mit gentechnologisch erzeugtem Hormon behandelt werden.

Das Ausbleiben der 1α-Hydroxylierung des Calcidiols führt zu einer **renalen Osteopathie**. Anfangs verursacht der Mangel an Calcitriol eine **Hypokalzämie**. Eingeschränkte Nierenfunktionen bewirken gleichzeitig einen Anstieg des Phosphatspiegels. Fehlendes Calcitriol, ein niedriger Calcium- und ein hoher Phosphatspiegel stimulieren die Sekretion von Parathormon in der Nebenschilddrüse maximal, sodass sich ein sekundärer und tertiärer **Hyperparathyreoidismus** entwickeln. Beim Knochenstoffwechsel kommt es zu **Osteomalazie** und **Osteodystrophie**. Therapeutisch werden Calcitriol und Calcium gegeben.

Eine Verengung der Nierenarterien (**Nierenarterienstenose**) infolge von **Arteriosklerose** kann im juxtaglomerulären Apparat zu einer erhöhten Ausschüttung von Renin führen. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System verschiebt sich in Richtung eines Bluthochdrucks (**renovaskuläre Hypertonie**). ■

Endharn

Der Endharn (**Urin**, etwa 500 – 2000 ml) besteht aus Wasser und darin gelösten Ausscheidungsprodukten des Stoffwechsels (Tab. 25.**14**). Menge und Zusammensetzung des Endharns werden von der Nahrung bestimmt und schwanken über den Tag sehr. Deshalb werden Angaben über die ausgeschiedene Menge auf den 24-Stunden-Harn bezogen. Quantitativ am bedeutendsten ist der **Harnstoff** – neben Kohlendioxid und Wasser das wichtigste Endprodukt des Proteinstoffwechsels – sowie Natriumchlorid. Aus der Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs (N-Anteil 47%) kann die abgebaute Menge an Protein (N-Anteil 16%) geschätzt werden: 1 g Harnstoff entspricht etwa 3 g Protein.

Die gelbe Farbe des Urins wird von **Urochromen** (Abbauprodukte des Bilirubins) verursacht.

Tab. 25.**14 Normale Bestandteile des Urins***

anorganische Bestandteile	Masse (g)	organische Bestandteile	Masse (g)
Wasser	500 – 2000	Harnstoff	20 – 35
Natrium	2,8 – 5,1	Harnsäure	0,3 – 2,0
Kalium	2,0	Kreatinin	1,0 – 1,8
Calcium	0,46	Kreatin	– 0,1
Magnesium	0,24	Aminosäuren	1 – 3
Ammoniak	0,02 – 0,07	Glucose	– 0,16
Chlorid	4,3 – 8,5	Ketonkörper	– 0,03
Sulfat	3,8	Proteine	– 0,04
Phosphat	2,9 – 3,8	Porphyrine	– 0,0003

* Die Mengen hängen stark von Körpergewicht, Ernährung und Lebensbedingungen ab.

Pathologische Harnbestandteile, die im Rahmen eines Urinstatus durch einen Urin-Schnelltest festgestellt werden, geben Hinweise auf Nieren- und Lebererkrankungen, auf hämolytische Erkrankungen und Stoffwechselstörungen.

Eine vermehrte Ausscheidung von Proteinen (> 150 mg/24 h; **Proteinurie**) wird bei Erkrankungen der Niere beobachtet. Die verstärkte Ausscheidung von Glucose (**Glucosurie**) tritt bei Überschreiten der Resorptionskapazität der Niere (s. o., Glucoseresorption) auf und weist auf einen möglichen **Diabetes mellitus** hin. Auch das verstärkte Auftreten von Ketonkörpern (**Ketonurie**) und eine erhöhte Albuminausscheidung (**Mikroalbuminurie**) können von einem Diabetes mellitus verursacht sein.

Rote Farbstoffe im Urin können von Medikamenten hervorgerufen werden oder auf den Abbau von Erythrozyten (**Hämaturie**), Hämoglobin (**Hämoglobinurie**), Myoglobin oder Porphyrinen (**Porphyrinurie**) zurückgehen. Nitrit ist ein Hinweis auf Bakterien, die vorhandenes Nitrat reduzieren.

Das Peptidhormon Choriongonadotropin (hCG, 28 kDa) lässt sich im Urin durch Immunoassay nachweisen. Sein Auftauchen dient als **Schwangerschaftsnachweis**.

Die Untersuchung des Urins kann auch zum Nachweis von Medikamenten und Drogen dienen, z. B. beim Dopingtest auf Anabolika.

Harn- und **Nierensteine** treten auf, wenn die Löslichkeit bestimmter Bestandteile des Urins überschritten wird. Am häufigsten sind Steine der schwer löslichen **Calciumsalze** von Oxalsäure, Phosphorsäure und Kohlensäure (70 %). Ca-Oxalat (CaC_2O_4) ist in starken Mineralsäuren gut löslich. Daneben werden auch Steine aus Magnesium-Ammoniumphosphat (15 %), Harnsäure (10 %) und Cystin (2 %) gefunden. ■

25.8.2 Wasserhaushalt

Wasser als wichtigster Bestandteil des Körpers verteilt sich auf Intra- und Extrazellulärräume. Wegen der vielfältigen Aufgaben des Wassers u. a. als Lösungsmittel, Reaktionspartner und Transportmedium ist der Wasserhaushalt sorgfältig geregelt, sodass Wasseraufnahme und -abgabe ausgeglichen sind. Die Hormone **ADH** und **ANP** sowie das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** sind an der Sicherung der Wasserhomöostase beteiligt.

Der **Wasseranteil** am Körpergewicht beträgt bei Säuglingen etwa 75%, bei Männern etwa 60% und bei Frauen etwa 50%. Die Unterschiede gehen weitgehend auf den unterschiedlichen Fettanteil des Körpers zurück. Zieht man die Fettmasse vom Körpergewicht ab, dann liegt der Wasseranteil konstant bei 72 – 74%.

Das Wasser verteilt sich auf den **Intrazellulärraum** (60 – 65%) und den **Extrazellulärraum** (35 – 40%), der noch in interstitiellen Raum zwischen den Zellen, intravasalen Raum (Blutplasma) und transzelluläre Flüssigkeit (z. B. in Magen, Darm, Pleura, Peritonealraum) unterschieden wird. Zwischen diesen Kompartimenten besteht ein ständiger Wasseraustausch, der durch parazellulären Transport und Aquaporine (s. o.) in den Membranen passiv einem osmotischen Gradienten folgt. Wasser ist:

- **Lösungsmittel**, denn die meisten Stoffwechselvorgänge laufen in wässriger Umgebung ab.
- **Substrat** bei Wasseranlagerungs- und Hydrolysereaktionen.
- **Produkt** bei Kondensationsreaktionen und der Reduktion von Sauerstoff.
- **Transportmedium**, besonders im Blut.
- Wichtig für den **Temperaturhaushalt** beim Transport von Wärme und bei der Verdunstung.

Wasserbilanz. Der Wasserbedarf des Menschen wird wesentlich durch Alter, Gesundheitszustand, körperliche Aktivität und klimatische Bedingungen beeinflusst. Der Wasservorrat des Organismus ist gering. Deshalb müssen die ständig auftretenden Wasserverluste schnell ausgeglichen werden. Andernfalls tritt das Verdursten nach wenigen Tagen ein. Bei einer Wasserbilanz werden sowohl auf der Einnahme- als auch auf der Ausgabenseite mehrere Faktoren berücksichtigt (Tab. 25.**15**).

25

Regulation des Wasserhaushalts. Da Wasser nicht aktiv transportiert wird, ist die Regulation des Wassergehalts in den Verteilungsräumen mit der Regulation des osmotischen Drucks in diesen Kompartimenten verknüpft, der überwiegend von der **Na^+-Konzentration** bestimmt wird. Für die Regulation von Wasserhaushalt und Na^+-Konzentration besitzt der Körper **Volumen-** und **Osmorezeptoren**. Diese

Tab. 25.**15 Wasserbilanz eines Erwachsenen (Angaben in l/24 h)**

Aufnahme und Bildung		Ausscheidung und Verbrauch	
Getränke	1,4	Urin	1,6
feste Nahrung	0,6	Faeces	0,2
Oxidationswasser	0,8	Atmung und Transpiration	1,0
zusammen	2,8	zusammen	2,8

Rezeptoren stimulieren die Abgabe von neuronalen Signalen, fördern die Sekretion von Hormonen und steuern dadurch die Wasser- und Na^+-Ausscheidung und -Retention in der Niere sowie das Durstgefühl.

- Der Hypothalamus löst auf neuronalem Weg ein **Durstgefühl** aus und sezerniert über die Neurohypophyse **ADH** (antidiuretisches Hormon), das in der Niere die Wasserresorption fördert (s. Abb. 22.**27**, S. 620).
- Die juxtaglomerulären Zellen der Niere geben das Enzym **Renin** ab und aktivieren dadurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (S. 615).
- In den Herzvorhöfen wird das atriale natriuretische Peptid (**ANP**) sezerniert. Dieses fördert die Natriurese (S. 619).

25.8.3 Elektrolyte

Natrium, mengenmäßig das wichtigste Mineral, zählt zusammen mit K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, PO_4^{3-} und SO_4^{2-} zu den **Makromineralien** (Tagesbedarf über 100 mg). Sie liegen in ionisierter Form vor und werden wegen ihrer Ladung zu den Elektrolyten gerechnet. Mit Ausnahme des Sulfats zeigen die Mineralstoffe keinen richtigen Stoffwechsel. Sie werden mit der Nahrung aufgenommen und unverändert, hauptsächlich mit dem Urin, ausgeschieden.

Natrium

Natrium-Ionen werden von der Na^+/K^+-ATPase ständig aus den Zellen gepumpt und kommen deshalb in hoher Konzentration im Extrazellulärraum und in geringerer Konzentration im Intrazellulärraum vor. Der Na^+-Haushalt ist eng mit dem Wasserhaushalt verbunden. Die Hormone **Aldosteron** und **ANP** sind für die Kontrolle der Na^+-Konzentration im Blutplasma zuständig.

Natrium-Ionen befinden sich zu 95% im Extrazellulärraum und zu 5% im Intrazellulärraum. Dieses Ungleichgewicht wird durch die Na^+/K^+-ATPase aufrechterhalten. Etwa ein Drittel des Na^+ ist in den Knochen als Reserve gebunden.

Die **Na^+-Zufuhr** (v. a. Speisesalz) überschreitet den täglichen Bedarf von 2 – 3 g Natrium heutzutage wesentlich. Die Na^+-Ausscheidung geschieht hauptsächlich über den Urin (Wasserausscheidung, s. o.) sowie über die Faeces und Schweiß.

Die Na^+-Konzentration liegt in den Zellen bei 15 mmol/l, im extrazellulären Raum konstant bei 135 – 140 mmol/l. Die Homöostase der Plasmakonzentration wird weitgehend über die Na^+-Ausscheidung mit dem Urin durch die Hormone **Aldosteron** (s. S. 616 und Abb. 22.**26**, S. 618), **Angiotensin II** (s. S. 616) und **ANP** (s. S. 619) gesteuert.

Ein Na^+-Überschuss entsteht durch pathologisch erhöhte Bildung von Aldosteron, z. B. beim **Conn-Syndrom** oder als Folge von Ödemen, z. B. bei **Nierenversagen** oder **Herzinsuffizienz**.

Na^+-Mangelzustände können durch starkes Schwitzen oder Durchfall, z. B. bei **Cholera**, verursacht werden. Wenn das Na^+ nicht ersetzt wird, hat dies eine Verminderung des Plasmavolumens zur Folge. Dies kann bis zum hypovolämischen **Kreislaufschock** führen. ■

Kalium

Kalium kommt hauptsächlich intrazellulär vor. Es ist ganz wesentlich an der Entstehung des Membranpotenzials beteiligt.

Kalium befindet sich zu 98 % im Intrazellulärbereich. Seine Konzentration in den Zellen liegt bei 140 mmol/l, im Blutplasma bei 4 mmol/l. **Insulin** fördert die K^+-Aufnahme in die Zellen und senkt dadurch den Plasmaspiegel. Die ungleiche Verteilung von Na^+ und K^+ ist Grundlage des **Membranpotenzials** und der Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. K^+ ist Cofaktor einiger Enzyme und an der Regulation von Zellvolumen und -pH beteiligt.

Der Tagesbedarf an K^+ (ca. 2 g) wird besonders durch Gemüse und Früchte gedeckt. Die K^+-Resorption im Darm ist nicht vollständig. 5 – 10 % des K^+ werden mit der Faeces ausgeschieden, der Rest über die Niere. Die Resorption aus dem Primärharn ist variabel (indirekte Kontrolle durch Aldosteron) und unvollständig. Kaliummangel äußert sich u. a. in Muskelschwäche und Lethargie.

Calcium

Calcium tritt im Körper als Ca^{2+}-Ion auf und ist ungleich verteilt. Im **Apatit** ist es Bestandteil der Knochen und Zähne. Im Blut ist es an der Gerinnung und Steuerung des Membranpotenzials beteiligt. Intrazelluläres Ca^{2+} hat die Funktion eines Second Messengers und Cofaktors von Enzymen. Die Ca^{2+}-Homöostase wird von **Parathormon**, **Calcitonin** und **Calcitriol** sichergestellt.

98 % des Calciums – beim erwachsenen Mann etwa 1 kg – sind im **Apatit** (Hydroxylapatit: $Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$) von Knochen und Zähnen fixiert. Die beiden Hydroxylgruppen sind gegen andere Anionen (z. B. Fluorid, Hydrogencarbonat) austauschbar, sodass Knochen und Zähne die Eigenschaften von Anionenaustauschern zeigen.

Die Ca^{2+}-Konzentration im **Blutplasma** liegt konstant bei 2,5 mmol/l (± 10 %) . Dabei liegen die Ca^{2+}-Ionen zum Teil proteingebunden (ca. 40 %, v. a. an Albumin) und zum Teil frei verfügbar („ionisiertes Calcium", ca. 50 %) vor. Die Konzentration des ionisierten Calciums ist die physiologisch relevante Größe. Sie hängt vom pH-Wert ab (Alkalose ↓, Azidose ↑), da dieser den Anteil der Proteinbindung über die Proteinladung beeinflusst. Die Proteinbindung im Plasma sorgt auch dafür, dass die Calcium-Ionen nicht mit Phosphat-Ionen durch Überschreiten des Löslichkeitsproduktes von Calciumphosphat ausfallen. Etwa 10 % des Ca^{2+} sind im Plasma mit Citrat und Phosphat komplexiert.

Extrazelluläres Ca^{2+} stabilisiert das **Membranpotenzial**. Verschiebungen der Plasmakonzentration an frei verfügbarem Ca^{2+} können deshalb zu neurologischen Störungen führen.

Als **Gerinnungsfaktor IV** ist Ca^{2+} an der Blutgerinnung beteiligt. Durch Interaktion mit den γ-Carboxyglutamat-tragenden Bereichen (Gla-Domänen) verschiedener Gerinnungsproteine führt es Substrate und Enzyme der Gerinnungskaskade auf der Oberfläche von Thrombozyten zusammen.

Die **intrazelluläre** Ca^{2+}-Konzentration liegt meist unter 0,0001 mmol/l. Dagegen weisen Endoplasmatisches bzw. Sarkoplasmatisches Retikulum sowie die Mitochondrien Ca^{2+}-Konzentrationen ähnlich wie im Extrazellulärraum auf. Diese Konzentrationsdifferenz an den Grenzen von Plasma- und Organellenmembranen, die aus effizienten Ca^{2+}-Transportsystemen resultiert, nutzt die Zelle zur Signaltransduktion.

Als **Second Messenger** ist intrazelluläres Ca^{2+} bei der Kontrolle der Muskelkontraktion, der Exozytose von hormontragenden Vesikeln, der Stoffwechselsteuerung und vieler anderer Funktionen beteiligt. Ca^{2+} dient außerdem als **Cofaktor** von Enzymen.

Ca^{2+} kommt besonders in Milch und Milchprodukten vor. Die Resorption im Dünndarm wird von Lactat und Citrat durch die Bildung löslicher Komplexe gefördert. Phosphat, Oxalat, Tannine und einige andere Verbindungen hemmen dagegen die Aufnahme durch Bildung schlecht löslicher Komplexe. Ausgeschieden wird Ca^{2+} von der Leber über Galle und Faeces (konstant etwa 85 %) und von der Niere über den Urin (variabel). Auch über den Schweiß und während der Laktation werden Calcium-Ionen abgegeben.

Die Homöostase der Ca^{2+}-Konzentration im Blutplasma wird durch **Parathormon**, **Calcitonin** und **Calcitriol** gesteuert (s. Kap. 22.3.4, S. 621).

Phosphat

Phosphorsäure (H_3PO_4) tritt im Körper in Form von **anorganischem** und **organischem Phosphat** auf. Ihr Stoffwechsel ist eng mit dem des Calciums verknüpft.

Anorganisches Phosphat ist zusammen mit Calcium der wichtigste Bestandteil von Knochen und Zähnen. 85% des Körperphosphats liegen dort als **Apatit** (s. o.) vor. Freie Phosphat-Ionen kommen in allen Körperflüssigkeiten und in den Zellen vor.

Organisches Phosphat tritt in Form von Estern und Säureanhydriden in ATP, Kreatinphosphat, DNA, RNA, Phospholipiden und vielen weiteren organischen Metaboliten auf. Phosphatgruppen werden vielfach bei der Funktionssteuerung z. B. von Enzymen und Ionenkanälen durch Interkonversion genutzt. Nukleosidtriphosphate, besonders das ATP, bilden die aktive Form von Phosphat im Stoffwechsel.

Die Nahrung enthält reichlich phosphathaltige Verbindungen. Nach deren Hydrolyse im Darm wird Phosphat durch Cotransport mit 2 Na^+ resorbiert.

Die Homöostase des Phosphats im Blutplasma ist eng mit der des Calciums verbunden. Sie wird über die Regulation des Knochenstoffwechsels und der Phosphat-Ausscheidung durch die Niere erreicht. Im proximalen Tubulus wird die Resorption von Phosphat aus dem Primärharn durch Inaktivierung eines Na^+-Cotransporters mithilfe von **Parathormon** und **Calcitonin** gehemmt. Beide Hormone erhöhen also die Phosphat-Ausscheidung und senken dessen Plasmaspiegel.

Phosphorsäure (H_3PO_4) dissoziiert unter Abgabe von Protonen stufenweise in die anionischen Phosphate $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} und PO_4^{3-}. Die pK_s-Werte dieser Schritte liegen bei 2,1, 6,8 und 12,4. Beim pH des Zytoplasmas der Zelle (etwa 7,0) und des Blutes (7,4) liegt deshalb ein Gemisch aus $H_2PO_4^-$- und HPO_4^{2-}-Ionen vor, das in geringerem Umfang auch zur Pufferung des Blutplasmas und des Zytosols der Zellen beiträgt. Phosphate sind der wichtigste **Puffer** im Urin.

Magnesium

Magnesium ist **Cofaktor** von mehr als 200 Enzymen, die mit ATP reagieren. Es blockiert als Antagonist des Calciums dessen Kanäle.

25

Der Magnesium-Gehalt eines Erwachsenen liegt bei 25 g (95% intra-, 5% extrazellulär). Er verteilt sich zu etwa 65% auf Knochen und Zähne und zu etwa 30% auf Organe mit hoher Stoffwechselaktivität. Magnesium ist Cofaktor vieler Enzyme, die Phosphate umsetzen. So können z. B. Kinasen nur mit ATP reagieren,

wenn dieses als **Magnesiumkomplex** (ATP^{2-}•Mg^{2+}) vorliegt. Auch lässt sich Magnesium als **Calcium-Antagonist** betrachten, da es Calciumkanäle blockieren kann und dadurch das Membranpotenzial beeinflusst.

Der Tagesbedarf an Magnesium beträgt etwa 350 mg. Er wird besonders von grünem Gemüse gedeckt, da Chlorophyll ein Mg^{2+} als Zentralatom trägt. Die intestinale Resorption liegt nur bei etwa 30 %. Ausgeschieden wird Magnesium über die Niere. Dabei werden 95 % des Magnesiums durch Reabsorption aus dem Ultrafiltrat zurückgewonnen.

Magnesiummangel führt zu recht unspezifischen Symptomen wie Muskelkrämpfen, Reizbarkeit, Kribbeln, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Herzjagen. Ausgelöst wird der Mangel durch unzureichende Magnesiumzufuhr und -resorption, z. B. bei **Durchfall** oder **Alkoholkrankheit**, durch erhöhten Magnesiumbedarf, z. B. bei **Schwangerschaft** und **Leistungssport**, oder durch verstärkte renale Ausscheidung. ■

Sulfat

Sulfat ist das **Endprodukt des Stoffwechsels** aller schwefelhaltiger Verbindungen. Es tritt in Glycosaminoglykanen, Sulfatiden und Konjugaten auf. Überschüssiges Sulfat wird mit dem Urin ausgeschieden.

Die Schwefel-Aufnahme erfolgt vor allem durch die Aminosäuren **Methionin** und **Cystein** in Proteinen sowie durch **Eisenschwefel-Cluster** der Atmungskette und anderer schwefelhaltiger Enzymsysteme.

Methionin wird zu **Cystein** abgebaut. Cystein kann zu **Taurin** oxidiert oder in **Glutathion** eingebaut werden. Der vollständige oxidative Abbau von Cystein (Kap. 4.2.3, S. 83) in der Leber führt letztendlich zu Sulfat (SO_4^{2-}) und 2 Protonen, die im Urin ausgeschieden werden müssen.

Sulfat dient nach seiner Aktivierung zu **Phosphoadenosylphosphosulfat** (PAPS) u. a. zur Synthese von Glycosaminoglykanen und Sulfatiden. In der Phase II (Konjugatbildung) des Fremdstoffmetabolismus (Biotransformation) werden Steroide und Phenole durch Veresterung mit Schwefelsäure entgiftet und harnpflichtig. Überschüssiges Sulfat wird mit dem Urin ausgeschieden (30 – 60 mmol täglich).

Schwefelsäure ist eine starke anorganische Säure und dissoziiert unter Abgabe von Protonen stufenweise zu HSO_4^- und SO_4^{2-}. Die pK_s-Werte dieser Schritte liegen bei – 3,9 und 2,0. Beim pH der Zelle und des Blutes liegen deshalb ausschließlich Sulfat-Ionen (SO_4^{2-}) vor.

25.8.4 Säure-Basen-Haushalt

Der Säure-Basen-Haushalt wird von Lunge, Leber und Niere kontrolliert. Durch Puffersysteme wird die Konstanz des pH-Wertes im Blut und Zellinneren gesichert. Störungen der Säure- und Basenbilanz können zu **Azidose** und **Alkalose** führen.

pH-Wert. Die Konzentration von Protonen [H^+] einer wässrigen Lösung wird meist als pH-Wert angegeben, um wegen der kleinen Zahlenwerte negative Potenzen zu vermeiden. Der pH-Wert ist definiert als **negativer dekadischer Logarithmus** der H^+-Konzentration – genauer der H^+-Aktivität:

$$pH = -\log_{10}[a_{H^+}]$$

So hat eine wässrige Lösung mit einer H^+-Konzentration von 10^{-7} mol/l einen pH-Wert von 7. Ein konstanter pH-Wert ist für die Funktion der Proteine, insbesondere der Enzyme und Ionenkanäle, von großer Bedeutung. Der Organismus versucht deshalb, den pH-Wert der intra- und extrazellulären Körperflüssigkeiten konstant zu halten (Tab. 25.**16**).

pK-Wert. Analog zum pH-Wert ist der pK-Wert definiert. Diese Stoffkonstante ist ein Maß für die Stärke einer Säure oder Base und errechnet sich aus der **Dis-**

Tab. 25.**16 pH-Werte von Körperflüssigkeiten**

	mittlerer pH (Schwankungsbreite)	Puffersysteme
Extrazellulärraum		
interstitieller Raum und Blutplasma	7,40 (7,35 – 7,45)	Bicarbonat-Puffer: $H_2CO_3 = HCO_3^- + H^+$ ($pK_s = 6,1$) Proteinat-Puffer: Protein•H = Proteinat$^-$ + H^+ ($pK_s = 8,25$) Phosphat-Puffer: $H_2PO_4^- = HPO_4^{2-} + H^+$ ($pK_s = 6,8$)
Urin	5,6 – 7,0 (4,8 – 7,5)	Ammoniak-Puffer: $NH_4^+ = NH_3 + H^+$ ($pK_s = 9,2$) Phosphat-Puffer: $H_2PO_4^- = HPO_4^{2-} + H^+$ ($pK_s = 6,8$)
Magensaft	1,5	–
Dünndarmsaft	8	–
Intrazellulärraum		
Zytoplasma	7,0	Proteinat-Puffer: Protein•H = Proteinat$^-$ + H^+ ($pK_s = 8,25$) Phosphat-Puffer: $H_2PO_4^- = HPO_4^{2-} + H^+$ ($pK_s = 6,8$)
Lysosomen	4,5 – 5,5	?

soziationskonstante K_s ($_s$ für Säure). Zugrunde liegt die Dissoziation einer Säure HA in ein Proton H^+ und die korrespondierende Base A^-. Dabei wird das Proton freigesetzt und auf die Base H_2O übertragen, die dabei in die korrespondierende Säure H_3O^+ übergeht, entsprechend folgender Gleichung:

$$HA + H_2O = H_3O^+ + A^-$$

Die Lage dieses Gleichgewichts hängt von der Stärke der Säure HA ab. Quantitativ ausgedrückt ist:

$$K_s = [H_3O^+][A^-]/[HA]$$

Die konstante Konzentration des Wassers [H_2O] – sie beträgt etwa 55,6 mol/l – geht dabei in die K_s mit ein. Je stärker die Säure ist, desto größer ist auch K_s, je schwächer die Säure ist, desto kleiner ist ihre K_s. Bei Basen ist es umgekehrt. Um auch hier sehr große oder sehr kleine Potenzzahlen zu vermeiden, wird der **pK_s** benutzt, der den negativen dekadischen Logarithmus des K_s-Wertes darstellt:

$$pK_s = -\log_{10} K_s.$$

Je stärker eine Säure ist, desto kleiner ist ihr pK_s-Wert, je stärker eine Base ist, desto größer ist ihr pK_s-Wert. Tab. 25.**16** nennt die pK_s-Werte einiger biologisch relevanter Säuren und Basen, die an Puffersystemen beteiligt sind. Das Dissoziationsgleichgewicht, das dem pK_s-Wert zugrunde liegt, wird von der Temperatur beeinflusst. Die Tabellen geben meistens die Werte bei 25 °C an.

Puffer. Unter einem Puffer versteht man ein Gemisch aus einer schwachen Säure und ihrer korrespondierenden Base, ihrem Anion, oder einer schwachen Base und ihrer korrespondierenden Säure, ihrem Kation. Eine solche Mischung ist in der Lage, Protonen oder Hydroxylionen abzufangen und dadurch den pH-Wert einer Lösung zu puffern. Besonders leistungsfähig sind Puffersysteme, wenn ihr pH-Wert im Bereich ihres pK_S-Wertes liegt, d. h. in einem Bereich von etwa pH = pK_S ±1. Diese pH-Spanne, in der ein Puffer zugegebene Säuren oder Basen effizient neutralisiert, bezeichnet man als **Pufferbereich**. Die **Pufferkapazität** von einem Liter Puffer wird angegeben als diejenige Menge (in mol) an Säure oder Base, die zu einer pH-Verschiebung von einer Einheit führt.

Henderson-Hasselbalch-Gleichung. pH-Wert und pK_s-Wert sind durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung miteinander verknüpft:

$$pH = pK_S + \log_{10} [A^-]/[HA]$$

Diese Gleichung erlaubt die Berechnung des pH-Wertes eines Puffersystems bei bekannter Konzentration von puffernden Substanzen. Als Beispiel sei eine Mischung des Essigsäure/Acetat-Puffers angenommen, bei der die Konzentrationen von Essigsäure [HA] bei 1,0 mol/l und von Acetat [A^-] bei 0,1 mol/l liegen mögen.

Der pK_s-Wert der Essigsäure beträgt 4,76. Dann errechnet sich der pH-Wert dieses Acetat-Puffers nach der Gleichung:

$$pH = 4{,}76 + \log_{10}(0{,}1/1{,}0) = 4{,}76 + \log_{10} 0{,}1 = 4{,}76 - 1 = 3{,}76$$

Umgekehrt kann die Henderson-Hasselbalch-Gleichung auch dazu dienen, bei vorgegebenem pH-Wert geeignete Puffermischungen zu berechnen.

25.8.5 Homöostase des pH-Werts im Blutplasma

pH-Wert. Die Homöostase des pH-Wertes im Blutplasma wird durch Puffersysteme gesichert und durch das Zusammenspiel von Lunge, Leber und Niere erreicht.

Die **Lunge** beeinflusst durch Anpassung von Atemvolumen und -frequenz über den Gasaustausch den Bicarbonat-Puffer des Blutes.

In der **Leber** laufen bei normalem Plasma-pH von 7,4 Harnstoff- und Glutaminsynthese nebeneinander ab. Bei stärker saurem Plasma-pH steigert die Leber die Glutamin-Synthese und vermindert die Harnstoff-Bildung. Bei stärker alkalischem pH ist es umgekehrt.

Die **Niere** ist an der pH-Regulation durch H^+-Sekretion und Resorption von HCO_3^- beteiligt. Bei Azidose entsteht in der Niere durch das erhöhte Angebot von Glutamin vermehrt NH_4^+, das zur Protonensekretion genutzt wird (s. o.). Bei Alkalose wird dagegen ein Teil der H^+-Ionen des Primärharns zusammen mit HCO_3^- wieder resorbiert. Für den Säure-Basen-Haushalt ist wichtig, dass nur die Niere H^+ ausscheiden kann.

Ein ausgeglichener Zufluss und Abfluss von Säuren und Basen ist eine wichtige Voraussetzung für den konstanten pH-Wert des Blutplasmas (Abb. 25.**60**). Bei Störungen unterscheidet man zwischen respiratorischen und metabolischen Ursachen.

Die Carbonat-Dehydratase (Carboanhydrase) der Erythrozyten stellt das Gleichgewicht zwischen CO_2 und Kohlensäure her und sichert dadurch die Funktion des Bicarbonat-Puffers. Eine Erhöhung des CO_2-Partialdrucks (pCO_2) durch verlangsamtes Atmen (**Hypoventilation**, erhöhter Atemwegswiderstand z. B. bei **chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung**) führt im Blutplasma zu einer **respiratorischen Azidose** (pH < 7,35), eine Erniedrigung des pCO_2 durch Hyperventilation (Abnahme der Bicarbonat-Konzentration) zu einer **respiratorischen Alkalose** (pH > 7,45).

Eine **metabolische Azidose** wird z. B. durch die vermehrte Bildung von organischen Säuren (Dissoziation in H^+ und Säureanion) oder durch eine verminderte renale H^+-Ausscheidung verursacht. Dagegen führt eine schwere Lebererkrankung mit eingeschränkter Harnstoffsynthese durch Minderverbrauch von Hydrogencarbonat zu einer **metabolischen Alkalose**. In der Niere können eine verstärkte Na^+-Resorption/H^+-Sekretion wegen **Hyperaldosteronismus** oder **Cushing-Syndrom** Ursache für eine metabolische Alkalose sein. Auch der Verlust von saurem Magensaft durch Erbrechen kann sie auslösen.

Solange die Störungen durch die Puffersysteme aufgefangen werden und der pH-Wert von 7,4 sich nur wenig ändert, spricht man von einer **kompensierten Azidose** oder **Alkalose.**

Ein quantitatives Maß für eine Azidose stellt die **Anionenlücke** des Blutplasmas dar (normal 3 – 11 mmol/l). Sie berechnet sich aus der Summe der Blutserumkonzentrationen von K^+ und Na^+ abzüglich der Summe aus Cl^-- und HCO_3^--Ionen-Konzentration. Da unter elektroneutralen Bedingungen Anionen und Kationen im Extrazelluärraum im gleichen Verhältnis zueinander stehen müssen, weist eine bei einer Azidose gesteigerte Anionenlücke (> 11 mmol/l) auf erhöhte Konzentrationen von Ketonkörpern, Lactat, Sulfat und Phosphat und damit auf eine metabolische Azidose hin. Beispiele sind die **Ket(o)azidose**, die bei Hunger und Diabetes mellitus entstehen kann, sowie die **Lact(at)azidose**, die nach extremer körperlicher Belastung oder unter hypoxischen Bedingungen beobachtet wird. ■

Protonenbilanz. Bei einer Bilanzierung der protonenbildenden Prozesse (Abb. 25.**60**) berücksichtigt man die Säurezufuhr mit der Nahrung (Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kohlensäure, Citronensäure und andere) und die Säureentstehung im Stoffwechsel. Protonenverbrauchend sind Stoffwechselwege, die Carbonsäuren zu CO_2 oxidieren, das über die Lunge ausgeschieden wird, und die H^+-Ausscheidung im Harn.

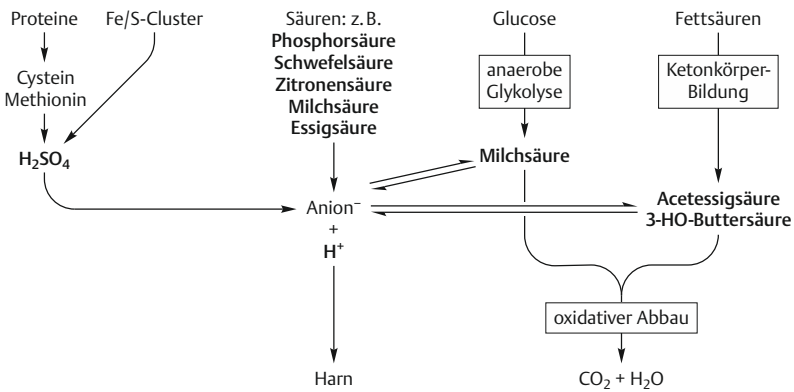


Abb. 25.**60 Protonenbilanz im Säure-Basen-Haushalt.**

26 Energiestoffwechsel im Zusammenspiel der Organe

Gerhard Püschel

26.1 Messung der zellulären Energie- und Substratversorgung

Grundvoraussetzung für die effiziente Nutzung beschränkter Ressourcen durch die Zellen ist eine zuverlässige Messung des Energiebedarfs und die Erfassung des Angebots an Substraten des Energiestoffwechsels und des Sauerstoffs. Da zur Aufrechterhaltung zellulärer Funktionen der **ATP-Spiegel** möglichst konstant gehalten wird, wird als Messgröße für die zelluläre Energieversorgung **AMP** herangezogen, dessen Konzentration die Aktivität der AMP-abhängigen Proteinkinase steuert. Die Verfügbarkeit von Energiesubstraten wird entweder über Enzymsysteme mit niedriger Affinität oder über spezielle Rezeptorsysteme erfasst.

26.1.1 Messung der zellulären Energieversorgung

Die Bereitstellung von ATP zur Aufrechterhaltung des zellulären Leistungsstoffwechsels ist für das Überleben von Zellen essenziell. Daher muss es ein System geben, das den zellulären Energiebedarf feststellt. Der ATP-Spiegel ist dafür ungeeignet, da er – sinnvollerweise – möglichst konstant gehalten wird und es erst kurz vor dem Kollaps der Energieversorgung zu einem deutlichen Abfall des ATP-Spiegels kommt. Auch das bei der ATP-Hydrolyse anfallende ADP ist als Indikator wenig geeignet. Wegen der hohen Aktivität der Adenylatkinase (Myokinase) wird ADP effizient in ATP und AMP umgewandelt. Daher verschiebt sich das ATP:AMP-Verhältnis viel stärker als das ATP:ADP-Verhältnis. Der ideale **Indikator** einer **energetischen Unterversorgung** ist daher das **AMP**. Ein Anstieg der AMP-Konzentration ist das Signal für ein Missverhältnis zwischen ATP-Verbrauch und ATP-Synthese. Der Messfühler für zelluläres AMP ist die **AMP-abhängige Proteinkinase** (**AMPK**). Dieses Enzym wird allosterisch durch AMP aktiviert. Darüber hinaus begünstigt AMP die Phosphorylierung und Aktivierung der AMP-abhängigen Proteinkinase durch eine vorgeschaltete Proteinkinase und hemmt die Dephosphorylierung durch eine Proteinphosphatase. Durch diese 3-fache Regulation wird das Enzym schon durch geringe Änderungen der AMP-Konzentration effizient reguliert (Abb. 26.**1**). Die aktivierte AMP-Kinase

- phosphoryliert und inaktiviert die **Acetyl-CoA-Carboxylase**. Dadurch sinkt die Malonyl-CoA-Konzentration. Malonyl-CoA ist ein Inhibitor der Carnitin-Palmi-

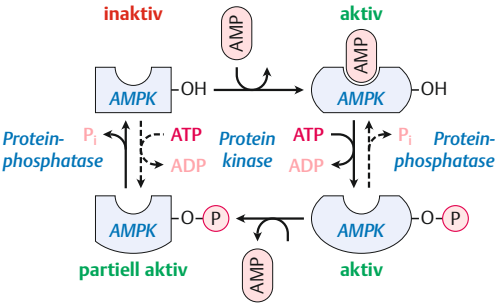


Abb. 26.1 **Regulation der Aktivität der AMP-abhängigen Proteinkinase.** Die AMP-abhängige Proteinkinase wird durch Bindung von AMP allosterisch aktiviert. Gleichzeitg wird die AMPK vermehrt phosphoryliert, da das Enzym ein besseres Substrat für eine Proteinkinase und ein schlechteres Substrat für eine Proteinphosphatase wird. Das phosphorylierte Enzym, an das AMP im allosterischen Zentrum gebunden ist, ist maximal aktiv. Die Inaktivierung wird durch die Dissoziation des AMP eingeleitet, das noch partiell aktive Enzym wird dadurch zum bevorzugten Substrat einer Phosphatase, die das Enzym vollständig inaktiviert.

toyl-Transferase I, die den geschwindigkeitsbestimmenden ersten Schritt der mitochondrialen **β-Oxidation** katalysiert;
- phosphoryliert und inaktiviert im Muskel das **AS 160**, das GTPase-aktivierende Protein, das die Translokation des für die Glucoseaufnahme und -verwertung geschwindigkeitsbestimmenden GLUT-4 an die Plasmamembran unterdrückt;
- steigert im Muskel die **Glykolyse** und hemmt die Glykogensynthase;
- hemmt energieverbrauchende Prozesse wie Gluconeogenese, Proteinsynthese, Fettsäuresynthese oder Cholesterolsynthese durch Hemmung der Aktivität oder der Expression wichtiger Enzyme dieser Stoffwechselwege.

Auf diese Weise steigert eine Aktivierung der AMP-Kinase die Versorgung der Zellen mit Energiesubstraten und deren Oxidation in der Zelle und trägt damit zur vermehrten Bereitstellung und gleichzeitig zur **Einsparung von ATP** bei.

Die verstärkte Aufnahme und Oxidation von Energiesubstraten (Glucose, freie Fettsäuren) durch große Verbraucher (z. B. die Skelettmuskulatur) senkt die Konzentration der Energiesubstrate im Blutplasma. Einen weiteren Beitrag leistet die Hemmung der Gluconeogenese. Die Aktivierung der AMPK zeitigt also nicht nur lokale Effekte in dem Gewebe, in dem sie aktiviert wird, sondern auch systemische Effekte, indem sie die Verwertung der Energiesubstrate durch die großen Verbraucher steigert.

Die Auswirkung der AMP-Kinase-Aktivierung auf die Substrataufnahme in Organe wird pharmakologisch genutzt. **Metformin**, das in der Behandlung des **Typ-II-Diabetes** eingesetzt wird, senkt unter anderem auch über eine Aktivierung der AMP-Kinase die Blutglucosekonzentration. ■

26.1.2 Messung von Energiesubstraten und Sauerstoff

Neben der Erfassung des Energiestatus ist es für die Zellen wichtig, Auskunft über die Versorgung mit Substraten zu bekommen. Dazu hat sich eine Reihe von Systemen entwickelt:

Glucose. Der Glucosesensor ist die **Glucokinase**, die aufgrund ihres hohen K_M-Wertes im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite der Blutglucosekonzentration die Phosphorylierung der Glucose in Abhängigkeit der Blutglucosekonzentration unterschiedlich schnell katalysiert (s. Kap. 3.1.3, S. 46) und so z. B. in der β-Zelle die glucoseabhängige Insulinfreisetzung reguliert. Darüber hinaus kann über einen Intermediärmetaboliten des Pentosephosphatwegs, das **Xylulose-5-phosphat**, über das ihm nachgeschaltete **ChREBP** (Carbohydrate-responsive Element-binding Protein, S. 188) die Expression von Genen glucoseabhängig reguliert werden.

Aminosäuren. Für die Messung der Verfügbarkeit von Aminosäuren steht das **mTOR**-System (Kap. 15.1.6, S. 425) bereit.

Freie Fettsäuren. Die Spiegel freier Fettsäuren können über membranständige **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (GPR40, GPR41, GPR43 und GPR120) gemessen werden. Freie Fettsäuren oder deren Metaboliten können darüber hinaus die Transkription von Genen über nukleäre Rezeptoren, z. B. die **PPARs** (S. 569), steuern.

Sauerstoff. Er kann **indirekt** über den Abfall der aeroben ATP-Produktion, Anstieg der AMP-Konzentration und die Aktivierung der AMPK gemessen werden. Alternativ wird das Prinzip, das für die Glucosemessung angewandt wird, auf die Sauerstoffmessung übertragen.

Analog zur Glucokinase mit ihrem hohen K_M-Wert für Glucose kann die Sauerstoffkonzentration durch **Prolyloxidasen** gemessen werden. Sie haben einen K_M-Wert für Sauerstoff im Bereich von 200 µM, also oberhalb der physiologischerweise im Gewebe auftretenden Sauerstoffkonzentrationen. Daher laufen die Reaktionen nie mit V_{max} ab. Die Prolyloxidasen sind für die sauerstoffabhängige Hydroxylierung von Prolinresten in nachgeschalteten Signalkettenmolekülen zuständig, z. B. des Transkriptionsfaktors HIF1α (S. 736). Deren Aktivität wird durch die Prolinhydroxylierung reguliert. Daneben gibt es weitere redoxsensitive Transkriptionsfaktoren wie Nrf-1 und NFκB, die an der Regulation der Genexpression in Abhängigkeit von der Sauerstoffversorgung beteiligt sind.

Auch die Messsysteme für die Substratversorgung sind wichtige Zielstrukturen für die Pharmakotherapie: Ein Inhibitor des mTOR-Systems, das **Rapamycin**, wird in der **Krebstherapie** eingesetzt, Liganden der Peroxysomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren in der Therapie der **Dyslipidämien**. ■

Die beschriebenen Messsysteme für die Energie- und Substratversorgung sind für die Regulation des Stoffwechsels insgesamt wichtig, weil

- über sie Stoffwechselflüsse in den unterschiedlichen Organen in Abhängigkeit vom Substratangebot reguliert werden können;
- rezeptorabhängige intrazelluläre Signalketten Komponenten dieser Messsysteme nutzen, um zelluläre Funktionen zu steuern.

26.2 Regulation der Substratverteilung zwischen den Organen

Die verschiedenen Organe des Körpers stehen über den Blutkreislauf miteinander in Verbindung und konkurrieren miteinander um **Energiesubstrate** und **Sauerstoff**. Eine koordinierte Verteilung der Ressourcen zwischen den Organen ist für eine optimale Organfunktion essenziell.

26.2.1 Verteilung des Sauerstoffs

Die Verteilung des Sauerstoffs zwischen den Organen wird über die Regulation der **Organdurchblutung** bewerkstelligt. Das ist eine Domäne der Physiologie und wird daher hier nicht näher besprochen. Es muss aber klar sein, dass:

- jedes **hypertrophierende Gewebe** (Muskel, aber auch Fettgewebe) an Grenzen stoßen kann, jenseits derer eine ausreichende Sauerstoffversorgung nicht mehr möglich ist, da der Abstand zwischen den Kapillaren auch bei optimaler Kapillarisierung zu groß wird.
- die **lokale Hypoxie** Prozesse in Gang setzen kann, bei denen Mediatoren freigesetzt werden, die eine **systemische Wirkung** entfalten.

Es gibt Hinweise, dass es bei einer Hypertrophie des **Fettgewebes** zu einer lokalen Unterversorgung mit Sauerstoff kommen kann. Als Folge dieser Hypoxie wird eine Entzündungsreaktion angestoßen, bei der eingewanderte Entzündungszellen Zytokine freisetzen, die z. B. bei der Entstehung der **Insulinresistenz**, die die Adipositas begleitet, eine bedeutende Rolle spielen.

- die **Umschaltung von aerober auf anaerobe Energiegewinnung** den relativen Anteil der unterschiedlichen Energiesubstrate am Stoffwechsel eines Organs verschiebt – und damit die Verteilung der Substrate zwischen den Organen.
- Sauerstoff nur in **minimalem Umfang** (Myoglobin) gespeichert werden kann.

26.2.2 Speicherorgane

Im Prinzip ist jedes Organ in der Lage, Energiesubstrate für den eigenen Bedarf zu speichern. Es gibt aber 3 „professionelle" Speicherorgane, die anderen Organen bei Bedarf Energiesubstrate zur Verfügung stellen:

- **Leber:** Sie speichert Glykogen und stellt Glucose zur Verfügung.
- **Muskel:** Er speichert Proteine und stellt Aminosäuren für die Gluconeogenese bereit.
- **Fettgewebe:** Es speichert Triglyceride und stellt Fettsäuren zur Verfügung.

Der Muskel kann darüber hinaus große Mengen an Glucose in Glykogen für den **eigenen** Bedarf speichern. Über den Umweg des Cori-Zyklus (s. u. und S. 183) steht das Muskelglykogen indirekt auch für die Glucoseversorgung anderer Organe zur Verfügung. Inwieweit dieser biochemisch mögliche Weg physiologisch relevant ist, ist umstritten.

Durch Störungen der Substratverteilung zwischen den Organen kann es zur **ektopen Speicherbildung** kommen. Dies betrifft vor allem die Speicherung von **Triglyceriden** außerhalb des Fettgewebes bei chronisch hyperkalorischer Ernährung (s. u.). Die mit dieser ektopen Speicherung einhergehende **Organverfettung** (**Steatose**) ist häufig Ursache für eine gestörte Organfunktion. ■

26.2.3 Aufteilung der Glucose zwischen den Organen

Bei der Verteilung der Glucose zwischen den Organen müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Der Blutglucosespiegel darf nicht unter ein kritisches Niveau fallen, damit die obligatorisch auf Glucose angewiesenen Organe, allen voran das Gehirn, adäquat versorgt werden. Ein Abfall unter ein kritisches unteres Niveau ist tödlich.
- Der Blutglucosespiegel sollte eine obere Grenze nicht dauerhaft übersteigen, weil:
  - sonst viel Glucose über die Niere verloren geht, da die Transportkapazität für die tubuläre Rückresorption überschritten wird;
  - die Geschwindigkeit der nicht enzymatischen Glykierung von Proteinen (und DNA) proportional zur Blutglucosekonzentration ist. Sie kann zum Funktionsverlust führen (s. diabetische Spätkomplikationen, S. 863).

Für die Steuerung der Verwertung überschüssiger Glucose ist das **Insulin** zuständig. Die Glucoseversorgung obligatorisch auf Glucose angewiesener Organe, z. B. die des Gehirns, ist **insulinunabhängig**. Es stimuliert die Glucoseverwertung durch Organe, die Glucose in Glykogen speichern können: die **Leber** und der **Muskel**. In der Resorptionsphase müssen Leber und Muskel einerseits die über-

schüssige Glucose effizient aus dem Blut entfernen, andererseits darf die Glucoseaufnahme in den beiden Organen nicht so stark gesteigert werden, dass die Blutglucosekonzentration unter einen für das Gehirn kritischen Spiegel abfällt. Daher muss die Glucoseverteilung zwischen den beiden Organen koordiniert werden. Wie das im Einzelnen funktioniert, ist nur unzureichend verstanden. Es gibt Hinweise darauf, dass an der schnellen Koordination das vegetative Nervensystem und an der subakuten Regulation organspezifische Zytokine beteiligt sind.

Nur die **Leber** kann in der **Postresorptionsphase** die Glucose auch wieder an das Blut abgeben. Daher erscheint es sinnvoll, dass die Leber präferenziell mit Glucose versorgt wird. Dies wird durch ihre anatomische Lage unmittelbar hinter dem Darm gewährleistet. Sind die Glykogenspeicher der Leber gefüllt, muss der **Muskel** einen größeren Teil der im Überschuss anflutenden Glucose übernehmen. Die Koordination dieser Aufgabe kann zum Teil durch das **Hepatokin FGF21** übernommen werden (Abb. 26.**2a**).

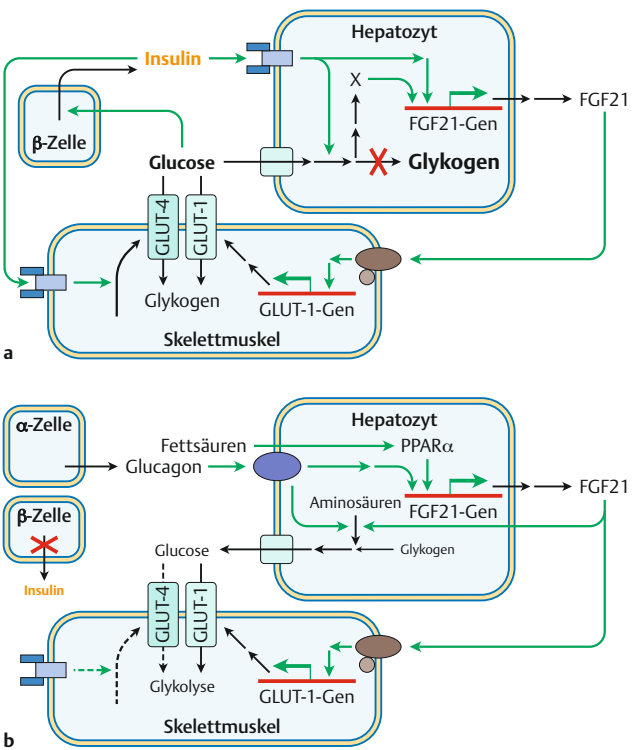


Abb. 26.**2** **Regulation der Glucoseverwertung im Muskel durch FGF21.** **a** Resorptionsphase. **b** Fasten. Einzelheiten siehe Text.

Wenn die Glykogenspeicher des Hepatozyten gefüllt sind, wird Glucose im Hepatozyten in andere Stoffwechselwege umgeleitet, z. B. in den **Pentosephosphatweg**. Dort entsteht das Xylulose-5-phosphat, das über eine Phosphatase den Transkriptionsfaktor **ChREBP** aktiviert. Dieser induziert zusammen mit einem der Insulinrezeptorsignalkette nachgeschalteten Transkriptionsfaktor die Expression von FGF21. **FGF21** steigert am Muskel die Glucoseaufnahme.

Beim **protrahierten Fasten** sendet die Leber ebenfalls ein Signal an periphere, insulinabhängige Organe aus, Glucose aufzunehmen. Die Glucose- und damit die Insulinspiegel sind niedrig und die insulinabhängigen Mechanismen zur Aufnahme von Glucose, z. B. über den GLUT-4 in den Skelettmuskel, sind maximal reduziert. Dennoch ist der Muskel auf eine Grundversorgung mit Glucose angewiesen. Daher muss er sich auf anderem Wege mit Glucose versorgen. FGF21, das beim protrahierten Fasten in der Leber PPARα-abhängig produziert wird, induziert im Skelettmuskel die Expression von GLUT-1 und ermöglicht damit eine vermehrte insulinunabhängige Glucoseaufnahme (Abb. 26.**2b**).

Eine Sondersituation stellt die **Schwangerschaft** dar. Der Fetus wird vom mütterlichen Blutkreislauf mit Glucose versorgt. Die Glucose gelangt über passive Transportmechanismen entlang eines Konzentrationsgradienten über die Plazentaschranke aus dem mütterlichen in den fetalen Blutkreislauf. Die Glucosekonzentration im fetalen Blut ist immer etwas niedriger als im mütterlichen Blut. Jeder Blutglucoseabfall bei der Mutter birgt das Risiko einer Unterversorgung des Fetus mit Glucose. Die insulinabhängige Glucoseaufnahme im Muskel- und Fettgewebe der Mutter wird deshalb eingeschränkt, um eine ausreichende Versorgung des Fetus sicherzustellen. Schwangere weisen daher eine „**physiologische Insulinresistenz**“ auf.

Bei prädisponierten Frauen resultiert aus dieser Insulinresistenz die Manifestation eines **Schwangerschaftsdiabetes**. ■

26.2.4 Lactat und Lactat-Shuttles

Lactat entsteht als **Endprodukt der anaeroben Glykolyse**. Lange wurde die Oxidation von Glucose zu Lactat daher als unausweichliche Notlösung für die Bereitstellung der Energie für zelluläre Funktionen unter an- oder hypoxischen Bedingungen angesehen. Mittlerweile ist aber klar, dass in vielen Zellen auch unter **normoxischen Bedingungen** Glucose zu Lactat abgebaut wird, das von anderen Zellen entweder in der unmittelbaren Nachbarschaft oder in weiter entfernten Organen als bevorzugtes Energiesubstrat genutzt wird. So wird bei **motorischer Aktivität** unter Kontrolle des sympathischen Nervensystems in der Skelettmuskulatur die Produktion von Lactat in der Glykolyse erhöht, lange bevor es zu einem Abfall der Sauerstoffversorgung kommt.

Der älteste bekannte **Lactat-Shuttle** zwischen Organen ist der sogenannte **Cori-Zyklus** (S. 183), bei dem in der Skelettmuskulatur gebildetes Lactat zur Leber transportiert und dort in die Gluconeogenese eingeschleust wird. Alternativ kann das Lactat aus der Skelettmuskulatur aber auch zum Herzen transportiert und dort aerob oxidiert werden. Neuere Ergebnisse zeigen, dass ein Großteil des von glykolytischen weißen Muskelfasern gebildeten Lactats von benachbarten oxidativen roten Muskelfasern im aktiven Muskel aerob oxidiert wird. Durch diese Kooperation benachbarter Zellen liegt die Netto-Lactat-Abgabe des Muskels weit unter der eigentlichen Lactatproduktion im Muskel. Die Verteilung des Lactats zwischen Gluconeogenese in der Leber einerseits und oxidativem Abbau in Herz- und rotem Skelettmuskel andererseits beeinflusst die **Glucosebilanz** des Gesamtorganismus.

Ein weiteres wichtiges Beispiel für eine lokale Lactatproduktion und -verwertung durch benachbarte Zellen ist das **ZNS**: Astrozyten bauen die Glucose in der Glykolyse zu Lactat ab, das sie an die Neurone als essenzielles Energiesubstrat weiterreichen, die es aerob oxidieren.

Für die Lactat-Shuttles sind Transportproteine der **Monocarboxylat-Transporter**-Familie (MCT) – allen voran der MCT 1 – in der Plasmamembran der beteiligten Zellen notwendig. Da Training die Expression dieser Transporter (lactatabhängig) induziert, besitzen trainierte Sportler eine höhere Kapazität für den Lactatabbau.

Neuste Erkenntnisse zeigen, dass Lactat-Shuttles auch innerhalb der Zelle existieren. So kann z. B. das in der peroxisomalen β-Oxidation gebildete NADH in der LDH-Reaktion im **Peroxisom** mit Pyruvat zu Lactat reagieren. Pyruvat und Lactat können über einen Transporter in der Peroxisomenmembran ausgetauscht werden. Nicht endgültig gesichert ist, dass Lactat auch in **Mitochondrien** aufgenommen werden kann und dort in einer mitochondrialen LDH-Reaktion in Pyruvat umgewandelt wird, das dann in den Citratzyklus mündet. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant und wichtig, dass von außen zugeführtes Lactat in einer Zelle, z. B. der Herzmuskelzelle, bevorzugt verstoffwechselt wird, während endogen produziertes Lactat bevorzugt abgegeben wird. Der Lactatstoffwechsel scheint also in der Zelle kompartimentalisiert zu sein.

Lactat ist nicht nur ein wichtiges Intermediat des Kohlenhydratstoffwechsels, es ist auch eine **Signalsubstanz**. Vor Kurzem wurde gezeigt, dass Lactat an einen Rezeptor aus der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, den **GPR81**, binden kann. Über diesen Rezeptor hemmt es im Fettgewebe die Lipolyse. Das ist sinnvoll, da die Kapazität z. B. der Skelettmuskulatur zur Oxidation von Fettsäuren niedrig ist, wenn der Lactatspiegel hoch ist. Die Fettsäuremobilisation wird auf diesem Weg an den Bedarf des Hauptverbrauchers angepasst.

26.2.5 Aufteilung der Aminosäuren zwischen den Organen

Die im Überschuss mit der Nahrung zugeführten Aminosäuren werden zwischen **Leber** und **Muskulatur** ungleich aufgeteilt. Die verzweigtkettigen Aminosäuren passieren die Leber und werden vorwiegend vom Muskel verwertet, während der überwiegende Teil aller anderen Aminosäuren bei der ersten Leberpassage abgefangen und in Gluconeogenese und Ketogenese eingeschleust wird.

Die Proteine des **Skelettmuskels** erfüllen eine Doppelfunktion:

- Sie sind für die Entfaltung der Muskelkraft – also die **Organfunktion** – zuständig.
- Sie dienen aber auch als **Aminosäurespeicher** für den Gesamtorganismus.

Aminosäuren werden aus dem Muskelprotein in jeder **Postresorptionsphase** freigesetzt und in der Leber zur Gluconeogenese herangezogen (S. 52). Daher ist für einen effektiven Muskelaufbau beim trainierenden Sportler neben einer adäquaten Versorgung mit Aminosäuren eine adäquate Versorgung mit Kohlenhydraten notwendig.

Eine Mobilisation von Aminosäuren aus dem Muskel ist aber auch im Rahmen der sogenannten **Akutphaseantwort** zu beobachten. Als Antwort auf eine Entzündung an beliebiger Stelle im Körper oder ein Trauma beginnt die **Leber**, vermehrt Plasmaproteine, die **positiven Akutphaseproteine**, zu bilden. Die dafür notwendigen Aminosäuren werden zum einen durch eine Reduktion der Albuminproduktion in der Leber bereitgestellt (Albumin ist ein **negatives Akutphaseprotein**, S. 789). Zum anderen werden vermehrt Aminosäuren durch Proteolyse in der Skelettmuskulatur mobilisiert. Wenn die Ursache beseitigt ist, wird die Akutphasereaktion wieder abgeschaltet.

> Diese Gegenregulation funktioniert bei Patienten mit einer **Kachexie** nicht. Als Folge davon kommt es zu einer dauerhaften Verlagerung der Proteinsynthese aus der Muskulatur in die Leber und zu fortschreitendem Abbau von Muskelmasse trotz adäquater Protein- und Energiezufuhr über die Nahrung. Die Kachexie wird bei schweren Erkrankungen wie malignen Tumorerkrankungen im Endstadium oder chronischer Herzinsuffizienz beobachtet und ist nicht nur Symptom, sondern häufig Todesursache. ■

26.2.6 Aufteilung von Fettsäuren zwischen den Organen

Fettsäuren können von 3 Organsystemen in nennenswertem Umfang umgesetzt werden:

- **Fettgewebe:** Sie werden als Triglyceride gespeichert und aus diesen Speichern wieder mobilisiert.
- **Muskel:** Sie werden zur ATP-Gewinnung oxidiert.
- **Leber:** Oxidation zu Ketonkörpern, die als Energiesubstrate von Muskel und Gehirn verwertet werden können.

Der **Skelettmuskel** ist das Organ, das den größten Beitrag zur **Oxidation freier Fettsäuren** leistet. Er zieht Fettsäuren zur Energiegewinnung sowohl im ruhenden als auch im aktiven Zustand heran. Der Anteil der Energiegewinnung aus Fettsäuren während der Aktivität variiert je nach Muskeltyp (roter Muskel – hoher Anteil; weißer Muskel – geringer Anteil). Daraus leitet sich ein unmittelbarer Zusammenhang im Stoffwechsel zwischen Muskel- und Fettgewebe ab: Je mehr Muskelmasse vorhanden ist, umso größer ist die Kapazität, aus dem Fettgewebe freigesetzte Fettsäuren zu oxidieren – und zwar in Ruhe genauso wie während der Aktivität. Durch Ausdaueraktivität wird die Fettsäureoxidation erheblich gesteigert, durch kurzzeitige Spitzenleistung eher gehemmt (s. o.).

Die Speicherung und Freisetzung von Fettsäuren im **Fettgewebe** wird **hormonell** reguliert. Im Fasten und bei Aktivität werden Fettsäuren (nor)adrenalinabhängig mobilisiert, in der Resorptionsphase insulinabhängig gespeichert. Unabhängig von der aktuellen hormonellen Regulation steigt der Plasmaspiegel freier Fettsäuren proportional zur Masse des Fettgewebes und sinkt proportional zur Muskelmasse. Daher ist es sinnvoll, dass aus dem Fettgewebe Signale zum Muskel gelangen, die etwas über den Füllungszustand des Speichers und über dessen Mobilisierung aussagen. Diese Aufgabe übernehmen die Adipokine Leptin und Adiponectin. Beide **Adipokine** geben Auskunft über den Füllungszustand des Fettgewebes.

Adiponectin. Der Adiponectinspiegel **sinkt** mit zunehmender Füllung der Fettgewebsspeicher und gibt damit Auskunft über deren Mobilisation. Er steigt beim **Fasten**. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht genau bekannt. Der Anstieg von Adiponectin beim Fasten hat folgende Konsequenzen:

- In der **Muskulatur** wird die Oxidation von Fettsäuren vorwiegend direkt über Adiponectin-Rezeptoren gesteigert, die die AMPK aktivieren. Dadurch werden Glucose und Ketonkörper eingespart, die das Gehirn benötigt. Die Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur wird gesteigert. Dadurch nimmt der Muskel auch bei niedrigen Glucose- und damit Insulinkonzentrationen insulinabhängig ein Glucoseminimum auf und bleibt funktionstüchtig.
- In der **Leber** wird neben der Oxidation von Fettsäuren, die in Ketonkörper umgewandelt werden, auch die Insulinsensitivität gesteigert und so die Gluconeogenese auf dem niedrigsten Niveau gehalten.

Fettsäuren können die Adiponectinproduktion über einen PPARγ-abhängigen Mechanismus stimulieren. Erhöhte Konzentrationen der Zytokine **IL-6** und **TNFα** im Fettgewebe bei adipösen Patienten hemmen die Adiponectinproduktion und steigern die Leptinproduktion.

Leptin. Der Leptinspiegel **steigt** mit zunehmender Füllung der Fettgewebsspeicher. Die Leptinproduktion wird insulin- und glucoseabhängig gesteigert und durch Stimulation der β-adrenergen Rezeptoren gehemmt. Der Anstieg des Leptins bei großer Füllung des Fettgewebes dient, neben der Regulation der Nah-

rungsaufnahme, zum Abbau überschüssiger Fettsäurereserven. Leptin **steigert** die **Fettsäureoxidation** im Muskel wahrscheinlich vorwiegend indirekt über seine zentrale Wirkung im ZNS:

- Sympathische Efferenzen aktivieren die Fettsäureoxidation im Muskel.
- Ein leptinvermittelter Anstieg der T_3-Produktion induziert die Expression von Entkopplungsproteinen (UCP) und reduziert dadurch die ATP-Produktion pro oxidierter Fettsäure (Abb. 26.**3**).

Dauerhaft erhöhte Leptinspiegel, z. B. bei adipösen Patienten, führen zur **Leptin-Resistenz**. In der Folge versagen die leptinabhängigen Mechanismen zur Verbrennung der überschüssig zugeführten Energie. Es kommt zu einem weiteren Anwachsen der Fettspeicher.

Bei stark anwachsenden Fettspeichern steigt der **Fettsäurespiegel** im Blutplasma an, obwohl die Mobilisation der Fettsäuren aus dem Fettgewebe einer Regulation unterliegt. Trotz der vermehrt anflutenden Fettsäuren ist aufgrund des Adiponectinmangels und der Leptin-Resistenz die **Fettsäureoxidation** in der Leber und dem Skelettmuskel **reduziert**. Da freie Fettsäuren zytotoxisch sind, werden sie in eine inerte Speicherform, die Triglyceride, überführt. Es kommt damit zur ektopen Speicherung von Triglyceriden und bei chronischem Verlauf zur Organverfettung (**Steatose**). Die nicht alkoholische Steatose der Leber ist mittlerweile eine der häufigsten Lebererkrankungen überhaupt.

Die ektope Einlagerung von Triglyceriden geht wiederum mit einer Reduktion der Insulinempfindlichkeit von Leber und Skelettmuskel und einer verminderten Glucoseverwertung in beiden Organen einher, die eine Hyperglykämie nach sich zieht. ■

Dieses sehr vereinfachte Beispiel verdeutlicht, wie die Störung der Verwertung eines Energiesubstrats in einem Organ zu einer schwerwiegenden Dysregulation des Energiestoffwechsels im Gesamtorganismus führen kann.

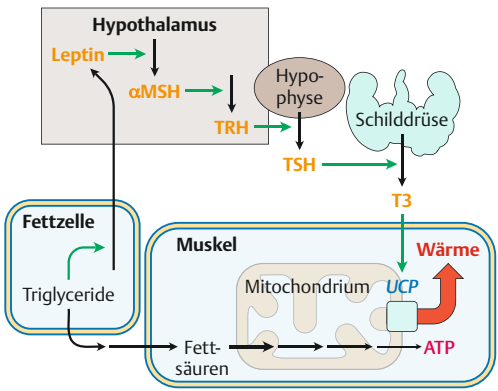
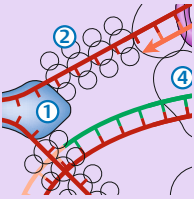
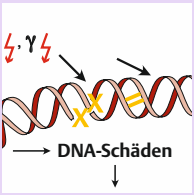
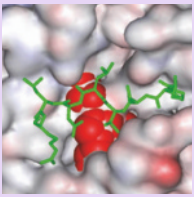


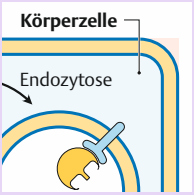
Abb. 26.**3 Leptin-abhängige Steigerung des Grundumsatzes.** Einzelheiten siehe Text. AMPK = AMP-abhängige Proteinkinase; UCP = Entkopplungsprotein (Uncoupling Protein).

Synopsis der Pathobiochemie









27 Wozu kann man Biochemiekenntnisse in der Medizin gebrauchen?

Gerhard Püschel

Internistischen Erkrankungen liegt praktisch immer eine (patho-)biochemische Ursache zugrunde. So können z. B. **monogen** oder **polygen vererbte Erkrankungen** zum einen auf der Expression von Proteinen mit varianter Aminosäureabfolge beruhen, die zur Veränderung von Funktion oder Prozessierung führen. Zum anderen können sie auch durch genetisch bedingte Defekte der Regulation der Transkription oder des Spleißens bedingt sein. Somatische Mutationen, die häufig Zellzykluskontrolle, Apoptose oder „Sozialverhalten" der Zellen beeinträchtigen, spielen eine zentrale Rolle bei der **Tumorentstehung**. Fehlfaltung und Störung des Proteinabbaus mit Akkumulation von nicht abbaubaren Aggregaten sind Ursache einiger **neurodegenerativer Erkrankungen**. Als Folge von **Störungen der Stoffwechselregulation** kann die Konzentration von Metaboliten kritische Höchstgrenzen oder die Ausscheidungskapazität überschreiten und dadurch aberrante enzymatische oder nicht enzymatische Nebenreaktionen begünstigen. Metaboliten oder deren Folgeprodukte können sich dann in Geweben anhäufen und dadurch die Organfunktion beeinträchtigen. Die Aktivität von Enzymen oder die Funktion von Signalmolekülen können durch exogen zugeführte Substanzen im Sinne einer **Pharmakotherapie** oder **Vergiftung** beeinflusst werden.

Biochemie und Pathobiochemie sind die Grundlage zum Verständnis vieler Mechanismen, die krankhaften Veränderungen zugrunde liegen können. Ein großer Teil dieser Pathomechanismen hat eine genetische Komponente, wobei die in einem Biochemielehrbuch stets überrepräsentierten **monogen** vererbten Defekte, z. B. Enzym- oder Rezeptordefekte durch Mutationen, eher selten, **polygen** durch das Zusammenwirken vieler prädisponierender Polymorphismen entstehende Krankheitsanlagen dagegen sehr häufig sind. Im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren werden solche Funktionsvarianten, die für sich selbst genommen keinen Krankheitswert haben, krankheitsauslösend. Der Übergang zu Krankheiten, die auf einer **Entgleisung des Stoffwechsels** beruhen, z. B. durch Überangebot von Substraten oder einer Ausscheidungsstörung, ist fließend. Diese Prinzipien werden im Folgenden – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – anhand einiger klinischer Fallbeispiele vorgestellt.

Auch für das Verständnis der Wirkungsweise von Medikamenten ist die Biochemie unentbehrlich. Durch die Kenntnis biochemischer Zusammenhänge kön-

nen Arzneimittel-Zielstrukturen (Drug Targets) identifiziert werden, für die man in Substanzbanken nach entsprechenden Wirksubstanzen suchen kann. Auch das wird an einigen Beispielen gezeigt.

27.1 Monogen und polygen vererbte Erkrankungen

Bei **monogen vererbten Erkrankungen** ist eine phänotypische Veränderung auf eine Veränderung in einem einzigen Gen zurückzuführen. Diese Erkrankungen, die meist rezessiv vererbt werden, sind in der Regel **sehr selten.** Sie können die Folge einer spontanen Mutation in den Keimbahnzellen der Eltern sein. In der Regel sind jedoch bestimmte Allelvarianten in einer stabilen Häufigkeit heterozygot in der Population vorhanden, sodass mit einer definierten Wahrscheinlichkeit Paare zusammenfinden, die homozygote Nachkommen haben. Daher kommen bestimmte monogen vererbte Erkrankungen in einigen Bevölkerungsgruppen, in denen der Genpool z. B. wegen räumlicher Abgeschiedenheit über mehrere Generationen keine Zumischung von außen erfahren hat, deutlich häufiger vor als in der weltweiten Durchschnittsbevölkerung.

Funktionsverlust des Proteins. Viele dieser Krankheitsbilder sind darauf zurückzuführen, dass das krankheitsauslösende Allel eine Veränderung in der genetischen Information trägt, die mit dem Funktionsverlust eines Proteins einhergeht. Beispiele sind **Aminosäureaustausche** in:

- aktiven Zentren von Enzymen (z. B. Phenylketonurie, S. 74),
- Ligandbinde- oder Signaltransduktionsdomänen von Rezeptoren (z. B. Leptin-Rezeptor, S. 560 und 816),
- Tordomänen oder regulatorischen Domänen von Transportproteinen,
- DNA-Binde- oder regulatorischen Domänen von Transkriptionsfaktoren (vgl. Kap. 16).

Änderungen in der Primärstruktur können aber auch ohne direkten Bezug zu funktionellen Domänen aufgrund einer **Fehlfaltung** zum Funktionsverlust des Proteins führen. Nicht immer scharf davon zu trennen sind Veränderungen, die zu einem **beschleunigten Proteinabbau** führen, da auch das Qualitätskontrollsystem des Endoplasmatischen Retikulums fehlgefaltete Proteine dem Abbau zuführt. Auch die umgekehrte Konstellation ist denkbar: Proteine, die aufgrund genetischer Veränderungen nicht mehr abgebaut werden können, **häufen sich an** und führen langfristig zu einer Störung der Organfunktion.

Fehlerhafte Prozessierung. In einigen Fällen bedingt die genetische Veränderung eine **aberrante Prozessierung** oder eine **Fehlsortierung** von Proteinen in der Zelle

(z. B. bei der Cystischen Fibrose, S. 550 und 127). Im letzteren Fall werden im Prinzip funktionsfähige Proteine synthetisiert, gelangen aber nicht an die für ihre Funktion relevante Stelle in der Zelle. Beispiele sind die Fehlsortierung von Rezeptor- oder Transportproteinen, die nicht in die Plasmamembran der Zelle eingebaut sondern in intrazellulären Kompartimenten zurückgehalten werden.

Gestörtes Splicing. Auch Veränderungen der genetischen Information, die nicht den translatierten Bereich von mRNAs, sondern nicht Protein-codierende Bereiche der Gene betreffen, können die Ursache monogen vererbter Erkrankungen sein. **Intronische Sequenzen** enthalten wichtige Informationen für den Spleißvorgang (vgl. Kap. 14). Daher können Mutationen in den intronischen Sequenzen oder an Exon-Intron-Grenzen dazu führen, dass die Prä-mRNA aberrant gespleißt wird. Dies zieht in der Regel massive **Veränderungen der Struktur** der Proteindomänen nach sich, die von der mRNA jenseits der Spleißstelle codiert werden. Durch aberrantes Spleißen entstandene mRNAs werden dann in **funktionsuntüchtige** oder, im schlimmeren Fall, in Proteine mit **Fehlfunktion** translatiert.

Gestörte Expression. Schließlich können Mutationen, die im **Promotorbereich** von Genen liegen, zu einer **Fehlregulation** der Expression bestimmter Gene führen. Eine weitere Variante sind Mutationen in Genomabschnitten, von denen sogenannte **Long noncoding RNA-Moleküle** abgeschrieben werden. Diese RNAs überwiegen mengenmäßig die proteincodierenden RNAs und über ihre Funktion ist relativ wenig bekannt. Anhand einiger weniger Beispiele (bestimmte Formen der Thalassämie, Morbus Alzheimer, Spinocerebelläre Ataxie Typ 8) ist aber gezeigt worden, dass Mutationen in diesen Genabschnitten zu Krankheiten führen können.

Der Entstehung **polygen vererbter Erkrankungen** liegen grundsätzlich die gleichen Prinzipien zugrunde wie den monogen vererbten Erkrankungen, wobei Polymorphismen außerhalb des Protein-codierenden Bereichs wahrscheinlich einen höheren Anteil haben als bei monogen vererbten Erkrankungen. Die durch die Allelvarianten verursachten (Funktions-)Änderungen der einzelnen Genprodukte sind bei polygen vererbten Erkrankungen so gering, dass sie für sich selbst genommen keine oder eine kaum messbare phänotypische Ausprägung nach sich ziehen. Erst durch die **Kombination** einer Reihe von Anlagen kommt das Krankheitsbild zur vollen Ausprägung. Dabei sind die Beiträge der einzelnen Allele zur Krankheitsentstehung häufig nicht einfach additiv, sondern es besteht eine Abhängigkeit zwischen den Allelen, sodass die Kombination mehrer krankheitsbegünstigender Allele mehr als nur die Summe der Einzeleffekte nach sich zieht. Kompliziert wird die Analyse noch dadurch, dass bestimmte Umweltfaktoren die Krankheitsausprägung positiv oder negativ beeinflussen können (s. u.). Typische Beispiele für eine polygen vererbte Disposition zur Krankheitsentwicklung sind **Typ-II-Diabetes** und **Atherosklerose.**

27.1.1 Fall 1

Klinik

Ein 35-jähriger Mann ruft wegen plötzlich auftretenden Schmerzen im Brustraum, die in den linken Arm ausstrahlen, massiver Atemnot und Angstgefühl den Notarzt. Der stellt einen ungleichmäßigen, schnellen Puls und niedrigen Blutdruck fest. Ein Notfall-EKG bestätigt den klinischen Verdacht auf einen Herzinfarkt. Der Mann wird ins Krankenhaus eingewiesen und notfallmedizisch versorgt.

Ein weiteres EKG und die laborchemische Untersuchung mit einer stark erhöhten CK-MB (s. S. 734) bestätigen die Verdachtsdiagnose. Nach erfolgreicher Fibrinolyse-Therapie und Behandlung der akuten Symptomatik wird nach den Ursachen dieses in einem ungewöhnlich frühen Lebensabschnitt aufgetretenen Herzinfarkts gesucht.

Die Familienanamnese ergibt, dass der Vater im Alter von 55 Jahren an seinem zweiten Herzinfarkt verstorben ist. Einer der drei Brüder des Mannes hatte mit 40 Jahren einen Herzinfarkt, bei ihm selber, diesem Bruder und einem weiteren Bruder seien bei Routineuntersuchungen immer wieder „hohe Blutfette" festgestellt worden.

Laborchemische Untersuchungen bestätigen ein stark erhöhtes LDL-Cholesterol und ein leicht erniedrigtes HDL-Cholesterol. Alle anderen laborchemischen Parameter sind unauffällig.

Auch bei den beiden Geschwistern wird ein stark erhöhtes LDL-Cholesterol gefunden, der ältere Bruder zeigt bei einer ophthalmologischen Untersuchung einen stark ausgeprägten Arcus lipoides. Die Laborwerte der Mutter sind altersentsprechend unauffällig.

Es wird die Verdachtsdiagnose einer **familiären Hypercholesterinämie** gestellt.

Biochemische Erklärung

Herzinfarkte entwickeln sich meist auf der Basis einer **Atherosklerose** (S. 741). Die Atherosklerose ist ein komplexes Krankheitsbild, das seinen Ausgang von einer pathologischen Ablagerung von LDL-Partikeln im subendothelialen Raum der Arterien nimmt. Der wesentliche biochemische Risikofaktor ist ein **chronisch erhöhter Plasma-LDL-Cholesterol-Spiegel**, weil mit steigendem LDL-Cholesterol im Blut der Konzentrationsgradient als treibende Kraft für den unspezifischen Übertritt der LDL-Partikel über die Endothelgrenze steigt. Das Risiko, an Atherosklerose zu erkranken, steigt daher mit dem LDL-Cholesterolspiegel. Da HDL für den „Rückwärtstransport" des Cholesterols von der Peripherie zur Ausscheidung in der Leber verantwortlich ist, wird die Atherosklerose durch ein **niedriges HDL-Cholesterol** begünstigt (s. S. 261).

Prinzip: Funktionsverlust durch Aminosäureaustausch. Der familiären Hypercholesterinämie liegt in vielen Fällen ein **monogen vererbter Defekt des LDL-Rezeptors** zugrunde. Da auch heterozygote Träger symptomatisch sind, ist die Erkrankung recht häufig (1 : 250). Homozygote Träger erkranken oft schon im Kindesalter an Atherosklerose mit kardiovaskulären Komplikationen. Die Mehrzahl der bekannten Mutationen führt zu Aminosäureaustauschen in funktionellen Domänen des Rezeptors, die mit einer Funktionseinschränkung oder einem Funktionsverlust einhergehen. Beim „Klassiker" führt ein **Aminosäureaustausch in der C-terminalen Domäne** zum Funktionsverlust der Andockstelle für die Adaptorproteine, die die Clathrin-vermittelte Abschnürung der endozytotischen Vesikel einleiten (s. S. 536). LDL bindet zwar an den Rezeptor, der Rezeptor wird aber nicht aufgenommen. Dadurch steigt der Plasma-LDL-Spiegel erheblich an und begünstigt die subendotheliale LDL-Ablagerung.

Prinzip: gestörte Rezeptor-Translokation. Die Mutationen müssen aber nicht unbedingt im Bereich des reifen Proteins liegen. So war zum Beispiel eine **Mutation im Signalpeptid des LDL-Rezeptors** eines 11-jährigen Jungen die Ursache exzessiv hoher LDL-Cholesterol-Spiegel. Das Rezeptor-Protein wurde zwar synthetisiert, die kotranslationale Translokation (s. S. 434) in das ER war aber gestört. Das nicht korrekt prozessierte Protein wurde dann abgebaut.

Prinzip: gestörtes Splicing. Auch für den LDL-Rezeptor sind **Mutationen in den intronischen Sequenzen** bekannt, die mit einem totalen Funktionsverlust des Proteins einhergehen. Sie sind für die familäre Hypercholesterinämie in einigen Stammbäumen verantwortlich.

Prinzip: gestörte Expression. In anderen Familien mit familiärer Hypercholesterinämie war überhaupt keine Mutation im Protein-codierenden Bereich des LDL-Rezeptorgens zu finden. Trotzdem fanden sich in Fibroblasten dieser Patienten mit hohen LDL-Cholesterolspiegeln viel weniger LDL-Rezeptoren als bei Gesunden. Als Grund dafür stellten sich **Mutationen im Promotorbereich** heraus, die zum Verlust der Bindestelle für den Transkriptionsfaktor SP1 oder des Sterol-responsiven Element-Bindeproteins (SREBP-2) führten (s. S. 239). Damit war die Promotoraktivität auf unter ein Viertel des Wildtyppromotors gesenkt. Entsprechend niedrig war dann auch die Expression des LDL-R-Proteins und damit die LDL-Aufnahme in die Zellen (vgl. S. 259).

27.1.2 Fall 2

Klinik

Ein 3-jähriges Mädchen wird in der Kinderklinik vorgestellt. Das Kind ist retardiert, es kann nicht selbstständig laufen und hat unkoordinierte Bewegungen. Es leidet seit dem 1. Lebensjahr unter einer therapierefraktären Epilepsie. Die Krampfanfälle treten gehäuft am späten Vormittag und späten Nachmittag sowie in den frühen Morgenstunden auf. Zwischenmahlzeiten reduzierten die Häufigkeit der Krampfanfälle. Die Laboruntersuchung in der kinderneurologischen Spezialklinik ergab normale Blutglucose- aber deutlich erniedrigte Liquorglucosewerte.

Die daraus hergeleitete Verdachtsdiagnose ist eine **GLUT-1-Defizienz**.

Biochemische Erklärung

Prinzip: Funktionsverlust. Das Gehirn ist obligat auf Glucose als Energiesubstrat angewiesen. Die Glucose gelangt entlang eines Konzentrationsgradienten durch den Glucose-Transporter-1 (GLUT-1, S. 527) über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS. Daher ist die Glucosekonzentration im Liquor immer etwas niedriger als im Blut. Bei einem durch eine Mutation bedingten partiellen **Funktionsausfall des GLUT-1** gelangt weniger Glucose ins Gehirn als normal. Dies macht sich besonders dann bemerkbar, wenn die Blutglucosespiegel (und damit die treibende Kraft für den Glucoseübetritt ins Gehirn) zwischen den Mahlzeiten abfallen. Daher treten die Krampfanfälle gehäuft am Ende der Nahrungskarenzphasen auf.

Therapie

Nach Umstellung der Ernährung des Kindes auf eine fett- und proteinreiche und kohlenhydratarme Diät ließ die Anfallshäufigkeit dramatisch nach und das Kind holte seine Entwicklungsdefizite partiell auf.

Prinzip: Enzyminduktion. Die einzige gesicherte Therapie ist eine ketogene Diät (fett- und proteinreich, kohlenhydratarm). Damit das ZNS Ketonkörper als alternatives Energiesubstrat nutzen kann, ist eine Anpassung mit einer Induktion der für die Ketonkörperverwertung notwendigen Enzyme notwendig. Diese erfolgt nur, wenn über längere Zeit das Glucoseangebot niedrig ist (s. S. 53 und 634). Mit einer ketogenen Diät wird das erreicht.

27.2 Somatische Mutation und Tumorentstehung

Neben kardiovaskulären Erkrankungen sind maligne Tumoren führende Todesursache. Die während der Tumorentstehung auftretenden Mutationen betreffen häufig Gene, die an der Zellzykluskontrolle oder Apoptose beteiligt sind (vgl. Kap. 18). Sie führen zu:

Verlust der Zellzykluskontrolle. Es kommt zu einer signalunabhängigen Zellteilung. Gesunde Zellen teilen sich nur, wenn sie ein entsprechendes Signal aus der Umgebung bekommen, z. B. durch Wachstumsfaktoren.

Verlust der Apoptose. Sowohl die endogen als auch die exogen ausgelöste Apoptose ist bei Tumorzellen häufig gestört.

Verlust der Seneszenz. In Tumorzellen ist die Telomerase häufig stark induziert (S. 480).

Verlust des zellulären Sozialverhaltens. Maligne Tumoren sind durch Invasivität und Metastasenbildung gekennzeichnet. Voraussetzung dafür ist die Fehlregulation der:

- Zell-Zell-Interaktionen (Epithelien werden durch homophile Zelladhäsionsmoleküle zusammengehalten),
- Zell-Matrix-Interaktion (normale Zellen überleben und teilen sich nur, wenn sie an eine gewebespezifische extrazelluläre Matrix gebunden sind),
- Motilität (epitheliale Zellen sind normalerweise ortsständig und bewegen sich nicht).

Häufig kommt dazu eine gesteigerte Fähigkeit, extrazelluläre Matrix abzubauen (das Übertreten der Basalmembran ist bei epithelialen Tumoren das Malignitätskriterium).

27.3 Epigenetische Veränderungen

Alle Zellen des Körpers, mit Ausnahme terminal differenzierter Lymphozyten, enthalten dasselbe Genom. Zell- und entwicklungsspezifisch wird aber nur ein relativ kleiner Teil der Gene aktiv transkribiert. Zu einem Teil kann man das mit der zell- und entwicklungsspezifischen Expression bestimmter „Cocktails“ von Transkriptionsfaktoren erklären. Daneben wird die Transkription einzelner Gene langfristig durch epigenetische Mechanismen reguliert. Dazu gehören:

- Methylierung der DNA,
- Modifikation von Histonen (S. 354),

- transkriptionelles und posttranskriptionelles Stummschalten (Silencing) durch nicht codierende große RNAs und mikro-RNAs.

Epigenetische Veränderungen stellen ein zelluläres Gedächtnis dar und ermöglichen die langfristige Anpassung des genetischen Programms an die Umweltbedingungen, in denen ein Organismus lebt. In der Individualentwicklung (Ontogenese) gibt es bestimmte Abschnitte, in denen die Plastizität besonders hoch ist. Dazu gehören **Embryonal-** und **Fötalentwicklung** sowie die **Pubertät**. Umwelteinflüsse in diesen Lebensabschnitten können durch epigenetische Modifikation die Antwort des Organismus auf Umwelteinflüsse für den Rest des Lebens festlegen. Dies bedeutet, dass z. B. die Ernährung der Schwangeren und damit die intrauterine Versorgung des Nachkommen einen Einfluss darauf hat, wie der der Nachkomme im späteren Leben Nährstoffe verwertet.

Gestörtes genomisches Imprinting. Eine Spezialform der epigenetischen Regulation durch **DNA-Methylierung** ist genomisches Imprinting (genomische Prägung, S. 454), durch das entweder das mütterliche oder väterliche Allel dauerhaft abgeschaltet wird. Störungen dieser epigenetischen Regulation können zur Entstehung von Krankheiten beitragen. So findet man in Tumoren sehr häufig eine Störung der DNA-Methylierung. Durch **Hypomethylierung** werden in ausdifferenzierten Zellen stummgeschaltete Gene pathologisch reaktiviert, durch aberrante **Hypermethylierung** Tumorsuppressorgene abgeschaltet. Neben Methylierungsdefekten in der DNA findet man bei Tumoren oft auch Störungen der Histonmodifikation und fehlerhafte Expression von miRNAs. Das vollständige Fehlen von Imprinting ist embryonal letal.

27.3.1 Fall 3

Klinik

Eine Mutter kommt mit ihrem 5-jährigen Jungen in die Sprechstunde. Der Junge ist extrem übergewichtig. Die Mutter klagt, dass sie alles versucht, um den Jungen vernünftig zu ernähren, aber wenn etwas Essbares in seine Nähe gelangt, sei er nicht zu halten und „stopfe alles in sich rein". Dabei zeige er keine Vorlieben.

Bei der klinischen Untersuchung fallen neben der ausgeprägten Adipositas ein leichter Minderwuchs sowie die kleinen Hände und Füße auf. Auch in seiner geistigen Entwicklung ist der Junge etwas zurückgeblieben, er steht eher auf der Stufe eines 4-Jährigen. Die Blutuntersuchung ergibt Blutglucose- und Blutfettwerte im oberen Normalbereich. Alle anderen Laborparameter sind unauffällig. Im Besonderen ergeben sich keine Hinweise auf eine Störung der hypothalamisch-hypophsären hormonellen Achse (TRH, TSH, ACTH, GH, Cortisol, T_3/T_4 im Normbereich).

Die Verdachtsdiagnose lautet **Prader-Willi-Syndrom**.

Biochemische Erklärung

Prinzip: gestörtes genomisches Imprinting. Paternale und maternale Chromosomen werden in unterschiedlichen Genomabschnitten methyliert. Bestimmte Gene werden dadurch entweder nur vom paternalen Chromosom, andere Gene ausschließlich vom maternalen Chromosom transkribiert. Damit der vollständige Satz der Gene exprimiert wird, ist es also notwendig, dass sowohl das paternale als auch das maternale Chromosom funktionell intakt sind. Der überwiegende Teil der Prader-Willi-Syndrom-Fälle ist auf eine **Deletion eines großen Abschnitts des paternalen Chromosoms 15** zurückzuführen. Der entsprechende Bereich auf dem maternalen Chromosom ist methyliert und wird nicht transkribiert.

Bei einem Teil der Prader-Willi-Syndrom-Patienen kann man aber keine solche Deletion nachweisen. Der entsprechende Bereich auf dem Chromosom 15 weist aber 2-mal den maternalen Methylierungstyp auf. Die Ursache dafür kann in einer **uniparentalen Disomie** (beide Homologen eines Chromosomenpaares stammen vom selben Elternteil) oder aber in einem **Imprinting-Defekt** liegen, der dazu führt, dass nach der vollständigen Demethylierung in der postzygotischen Entwicklung der paternale Methylierungstyp nicht wiederhergestellt wird. Die normalerweise vom paternalen Chromosom transkribierten Gene werden dadurch nicht exprimiert.

27.4 Erkrankungen als Folge der Übersteuerung des biologischen Regelkreissystems

Die Regelkreise, die unseren Stoffwechsel steuern, sind bemerkenswert stabil und robust. Die eingestellten Sollwerte werden im Prinzip während des gesamten adulten Lebens gehalten. Wie das funktioniert, ist im Einzelnen noch nicht verstanden. Man kann aber beobachten, dass eine dauernde Störung des Regelkreissystems in eine Richtung dazu führt, dass es langsam zu einer **Sollwertverstellung** in der Richtung der Störung kommt. Typisches Beispiel ist die Verstellung des Sollwerts für das Körpergewicht bei jahrelanger hyperkalorischer Ernährung. Außerdem stößt das System dort an Grenzen, wo Metabolitenkonzentrationen so hoch werden, dass:

- sie **außerhalb der üblichen Stoffwechselwege** enzymatisch oder nicht enzymatisch reagieren und
  - sich toxische Metaboliten anhäufen oder
  - Signalmetaboliten zur Unzeit entstehen.
- die **Ausscheidungskapazität** für die Metaboliten oder deren Folgeprodukte **überschritten** wird.
- die **Löslichkeit** überschritten wird und sich die Metaboliten selbst oder Folgeprodukte **ablagern**.

27.4.1 Fall 4

Klinik

Am **4. Januar** wird ein deutlich übergewichtiger 61-jähriger Mann beim Hausarzt vorstellig. Er trägt trotz des eisigen Winterwetters Badelatschen und humpelt ins Sprechzimmer. Er klagt über unerträgliche Schmerzen im rechten Großzehengrundgelenk. Die Haut über dem angeschwollenen Großzehengrundgelenk ist stark gerötet, überwärmt und schon vorsichtige Palpation löst heftigen Schmerz aus.

Auf Befragung schildert der Mann, dass es zu Weihnachten die übliche Weihnachtsgans gegeben hat. Er mag das trockene Fleisch außen herum eigentlich nicht, aber die Füllung mit den Innereien hat es ihm angetan. Auch in den folgenden Tagen hat er immer etwas mehr gegessen als er sollte, ganz ehrlich, viel zu viel und ziemlich viel Fleisch und Fett, weil es dann besser schmeckt. Da er wegen der Feiertage nicht arbeiten musste, war auch sein Alkoholkonsum deutlich höher als normal. Das gipfelte zu Sylvester, an den Jahreswechsel könne er sich nicht mehr so ganz genau erinnern. Am 01. Januar hat er dann beschlossen gegenzusteuern, keinen Alkohol und Nulldiät bis das vorweihnachtliche Gewicht wieder erreicht ist.

Die klinische Diagnose lautet **„akuter Gichtanfall“**.

Biochemische Erklärung

Prinzip: Überschreitung der Ausscheidungskapazität. Innereien enthalten hohe Mengen an Purinen, die schon im Darm zu Harnsäure abgebaut (S. 341) und als solche resorbiert werden. Harnsäure wird über den Urin ausgeschieden. Dabei wird sie nach glomerulärer Filtration zunächst vollständig rückresorbiert und dann partiell tubulär wieder sezerniert. Mit diesem Ausscheidungsprozess kompetieren andere organische Säuren, unter anderem Ketonkörper und Lactat. Die protein- und fettreiche Diät führt zu einer ketoazidotischen Stoffwechsellage, der exzessive Alkoholkonsum zu einer Lactatazidose. Beides stört die renale Uratausscheidung (S. 825). Die Nulldiät führt ihrerseits zu einer ketoazidotischen Stoffwechsellage.

Als Folge der gestörten Ausscheidung kommt es zum Anstieg des Harnsäurespiegels mit Ausfallen der schlecht wasserlöslichen Harnsäure in bradytrophen Geweben (Knorpel), in denen ein niedriger pH herrscht (die Löslichkeit von Harnsäure ist im Sauren besonders gering).

Therapie

Es gibt 2 Therapieansätze zur Behandlung der Hyperurikämie:

Prinzip: Hemmung des Anionentransporters. Steigerung der renalen Ausscheidung durch Uricosuria. Diese hemmen die Transportsysteme, die für die Rück-

resorption der Harnsäure zuständig sind (Cave: Nierensteine! Harnsäure fällt im sauren Urin aus.).

Prinzip: Enzymhemmung. Der zweite Ansatz ist die Hemmung der Xanthinoxidase. Dadurch bleibt der Abbau der Purine auf der Stufe der besser wasserlöslichen Metaboliten Xanthin und Hypoxanthin stehen, die anstelle der Harnsäure renal ausgeschieden werden.

27.4.2 Fall 5

Klinik

Eine 77-jährige, leicht übergewichtige Frau leidet seit 15 Jahren unter einem Typ-II-Diabetes, der mit oralen Antidiabetika behandelt wird. Sie hat vor 2 Jahren einen leichten Schlaganfall erlitten, aber keine bleibenden Schäden zurückbehalten. Der akute Anlass des Arztbesuches ist eine schlecht heilende Wunde am rechten Fußballen. Bei der Blutuntersuchung ist der Nüchternblutzuckerwert im oberen Normalbereich, der HbA1c-Wert (s. S. 777) ist aber deutlich erhöht. Bei der Urinuntersuchung fallen erhöhte Proteinwerte im Harn auf. Die Frau, die ansonsten sehr rüstig ist, klagt darüber, dass sie abends nicht mehr Autofahren kann, weil sie die entgegenkommenden Autos zu sehr blenden.

Die offensichtliche Diagnose ist, dass es sich um einen schlecht eingestellten Diabetes mit einer Reihe von **diabetischen Spätkomplikationen** handelt.

Biochemische Erklärung

Die Sollwerte für die Metabolitenkonzentrationen im Plasma haben sich im Laufe der Evolution auf ein Optimum eingestellt. Dieses Optimum stellt einen Kompromiss dar, der vielen Anforderungen gleichzeitig gerecht werden muss. Das kann man sehr schön am Beispiel der Blutglucose verdeutlichen:

Prinzip: Reaktion außerhalb des üblichen Stoffwechselwegs. Neuronen, die hinter der Blut-Hirn-Schranke liegen, müssen aus dem Blut adäquat mit Glucose versorgt werden. Die Glucose überwindet die Blut-Hirn-Schranke durch passiven Transport, die Glucosekonzentration im Liquor ist etwa 30% niedriger als die Blutglucosekonzentration (s. o., Fall 2). Die Blutglucosekonzentration muss also immer so hoch gehalten werden, dass die kritische Grenze im Liquor nicht unterschritten wird, üblicherweise beim Menschen 5 mM. Andererseits darf die Blutglucose nicht unnötig hoch sein. Das hat 2 Gründe:

1. Die Aldehydgruppe der Glucose kann **nicht-enzymatisch** mit Aminogruppen in Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren reagieren. Über eine Reihe von chemischen, nicht Enzym-katalysierten Umlagerungsschritten entstehen auf diesem Weg sogenannte **Advanced-Glycation-Endproducts (AGEs).** Diese führen zu

einem Funktionsverlust der modifizierten Makromoleküle und direkt oder indirekt zu einer Schädigung des Gewebes, in dem sie entstehen. Da die Reaktionen nicht Enzym-katalysiert sind, besteht eine direkte Abhängigkeit der Bildung der AGEs von der Blutglucosekonzentration. Übersteigt die Blutglucosekonzentration über längere Zeit den Sollwert, werden vermehrt AGEs gebildet und tragen zur Entstehung der Spätkomplikationen des Diabetes bei: Mikro- und Makroangiopathie (in diesem Beispiel mit der Folge einer schlecht heilenden Wunde am Fußballen), Glomerulosklerose (Proteinurie), Katarakt (Blendempfindlichkeit), Retinopathie.

2. In der Niere wird die Glucose zu 100% glomerulär filtriert und muss dann aus dem Primärharn rückresorbiert werden (S. 822). Das geschieht über sekundär aktiven Transport. Der **Energieaufwand** für die Rückresorption ist umso höher, je höher die Blutglucosekonzentration ist.

27.5 Fehlerhafte Proteinfaltung als Krankheitsursache

Eine fehlerhafte Proteinfaltung kann verschiedene Folgen haben:

Bildung nicht abbaubarer Aggregate. Eine Reihe **neurodegenerativer Erkrankungen** ist auf eine Fehlfaltung von Proteinen zurückzuführen, die zur Entstehung unlöslicher, nicht abbaubarer Aggregate führt. Diese stehen in zeitlichem und vielleicht auch kausalem Zusammenhang mit dem **Untergang von Neuronen.** Die bekanntesten Beispiele sind:

- Prionenerkrankungen (BSE, Scrapie, Kuru-Erkrankung, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung)
- Alzheimer-Erkrankung
- u. U. Amyotrophe Lateralsklerose

Funktionsunfähige Proteine. Davon abzugrenzen sind Krankheiten, bei denen eine fehlerhafte Faltung von Proteinen zu funktionsunfähigen Proteinen führt, die teilweise sehr schnell abgebaut werden. Die Symptomatik wird durch den Funktionsverlust bedingt. Bekannte Beispiele sind:

- Cystische Fibrose (CFTR, Mukoviszidose)
- Morbus Fabry (α-Galactosidase)
- Morbus Gaucher (Cerebrosidase)
- Marfan-Syndrom (Fibrillin)

27.5.1 Fall 6

Klinik

Bei der Erstvorstellung kam eine 62-jährige Frau mit ihrem 4 Jahre älteren Ehemann gemeinsam in die Sprechstunde. Beide wollen eigentlich nur einen „Routine-Check-Up“ machen lassen. Im Gespräch beklagt sich die Frau über die zunehmende Unzuverlässigkeit ihres Ehemannes. In der letzten Zeit habe es oft Krach gegeben, weil er die Aufgaben, die er übernehmen wollte, nicht erledigt habe. Dabei habe man doch 40 Jahre lang so glücklich und zufrieden miteinander gelebt. Und dann habe er doch tatsächlich den Hochzeitstag vergessen. Das sei noch nie passiert. Kürzlich sei er auch sonntags zum Supermarkt gefahren, um einzukaufen, obwohl er doch wisse, dass der Supermarkt sonntags geschlossen ist ...

In den folgenden Jahren stellten sich beim Ehemann sukzessive folgende Symptome ein:

- zunehmende Unfähigkeit zur Selbstorganisation
- Sprachstörungen (Wortfindungsstörung und Verständnisstörung)
- zunehmender Verfall der Körperhygiene
- zunehmender Verlust des Langzeitgedächtnisses
- Nichterkennen vertrauter Personen
- Inkontinenz
- Lähmungserscheinungen

Die klinische Diagnose lautet **Demenz**, es besteht der Verdacht auf eine **Alzheimer-Erkrankung**. Die Diagnose wurde post mortem histologisch bestätigt. Es wurden typische β-Amyloid-Plaques gefunden.

Biochemische Erklärung

Prinzip: Bildung nicht abbaubarer Aggregate. Unter bestimmten Bedingungen entsteht durch enzymatische Spaltung aus dem Amyloid-Precursor-Protein, das in besonders hoher Konzentration im Bereich der Synapsen von Neuronen vorkommt, β-Amyloid (S. 116). **β-Amyloid** lagert sich zu unlöslichen Komplexen zusammen, die sich in der Umgebung des Entstehungsortes ablagern. Auf im Detail noch nicht geklärte Weise kommt es zum Untergang der Neurone in der Umgebung.

Therapie

Eine kausale Therapie der Alzheimer-Erkrankung gibt es bisher nicht. Man kann aber die Symptome lindern:

Prinzip: Hemmung von Enzymen. Ein Teil der Symptome der Alzheimer-Erkrankung ist darauf zurückzuführen, dass die Aktivität bestimmter cholinerger Neurone zurückgeht. Dies kann man teilweise dadurch kompensieren, dass man den Abbau des Neurotransmitters durch zentral wirksame **Cholinesterasehemmstoffe** verlangsamt.

Prinzip: Hemmung von Rezeptoren. Ein weiterer Mechanismus bei der Entstehung der Alzheimer-Symptome ist die Überstimulation von **Glutamatrezeptoren** (NMDA-Rezeptoren, Ligand-modulierten Ionenkanälen). Bestimmte Pharmaka binden an diese Rezeptoren, ohne sie zu aktivieren. Sie kompetieren mit Glutamat um die Bindung an den Rezeptor und können so die Überaktivierung unterdrücken.

27.6 Altern

Die molekulare Basis des Alterns und der unterschiedlichen Lebenserwartung verschiedener Menschen ist unvollständig verstanden. Es gibt eine Reihe von (bio-)chemischen Vorgängen in unserem Körper, die mit der Alterung in Zusammenhang gebracht werden. Allen voran wird die Wirkung reaktiver Sauerstoffspezies immer wieder diskutiert, ohne dass es dafür schlüssige Beweise gibt. Es gibt einige Gene, deren Orthologe (funktionell verwandte Gene) in mehreren Spezies mit einer Verlängerung der Lebenspanne einhergehen. Es ist auffällig, dass darunter mehrere Gene sind, deren Genprodukte direkt oder indirekt mit dem Energiestoffwechsel vergesellschaftet sind und die in den langlebigeren Varianten eine energetische Unterversorgung verursachen oder vortäuschen. **Kalorienrestriktion** ist die einzige Intervention, die über alle Speziesgrenzen hinweg zu einer Verlängerung der Lebensspanne führt.

Stoffwechselumstellung. Während beim Mann der Alterungsprozess kontinuierlich ist, ist er bei der Frau durch eine Zäsur charakterisiert, bei der es zu einer massiven Umstellung des Hormonhaushaltes kommt, der **Menopause**. Die Anfälligkeit für eine Reihe von Erkrankungen, vor denen die Frau vor der Menopause im Vergleich zum Mann geschützt ist, allen voran kardiovaskuläre Erkrankungen, nimmt nach der Menopause zu. Andere Erkrankungen, wie die Osteoporose, schreiten schneller fort.

27.6.1 Fall 7

Klinik

Eine 83-jährige, bis dahin sehr rüstige und mobile allein lebende Witwe ist auf dem Rückweg vom Einkauf auf der letzten Stufe zu ihrer Wohnung im Hoch-

parterre fehlgetreten und gestürzt. Sie konnte zwar noch aus eigener Kraft aufstehen und sich in ihre Wohnung schleppen, musste dann aber wegen unerträglicher Schmerzen in der rechten Hüfte den Hausarzt rufen. Die von ihm gestellte Verdachtsdiagnose auf eine Oberschenkelhalsfraktur bestätigte sich bei der Einweisung ins Krankenhaus. Auf dem Röntgenbild fiel eine insgesamt geringe Knochendichte auf. Auf Befragung gab die Frau an, in den letzten 3 Jahren schon 2-mal wegen eines Knochenbruchs behandelt worden zu sein, das eine Mal habe sie nach einem unbedeutenden Sturz das linke Handgelenk gebrochen, das andere Mal sei sie gegen eine Kommode gefallen und habe sich dabei zwei Rippen gebrochen.

Die klinische Diagnose lautet: Oberschenkelhalsfraktur, **Osteoporose**.

Biochemische Erklärung

Nach der Menopause fallen die Östrogenspiegel bei der Frau dauerhaft ab. Östrogene schützen durch Induktion des Proteins **Osteoprotegerin** den Knochen vor Abbau (S. 625). Dieser Schutz fällt nach der Menopause weg. Parallel besteht häufig eine grenzwertige Vitamin-D-Versorgung, wobei die Bedeutung des Vitamins D für die Entstehung der Osteoporose umstritten ist. Als Folge des geänderten Verhaltens und der Bekleidung ist die Lichtexposition der Haut reduziert, die endogene Vitamin-D-Produktion verringert. Durch die Reduktion des täglichen Kalorienbedarfs nimmt auch die Zufuhr von Vitamin D über die Nahrung ab. Gleichzeitig nimmt mit dem Alter die körperliche Aktivität ab. Körperliche Aktivität ist aber ein wichtiger Stimulus für den Knochenaufbau.

27.7 Intoxikation

Einige Substanzen und Verbindungen stören die Funktionsabläufe im Körper schon in sehr geringer Konzentration. Sie sind toxisch. Die Toxizität kann verschiedene Ursachen haben. Sie kann akut auftreten oder erst nach längerer, wiederholter Exposition. Die Toxizität kann unter anderem zurückgeführt werden auf:

- **Störung von Stoffwechselwegen** durch
  - (irreversible) Hemmung von Enzymen
  - Hemmung von Transportvorgängen
  - „falsche“ Substrate, die in „Stoffwechsel-Sackgassen“ führen
- **Interferenz mit Signalwegen** durch
  - Agonismus/Antagonismus an Rezeptoren
  - Hemmung/Steigerung der Inaktivierung von Signalsubstanzen
  - Hemmung/Aktivierung von Ionenkanälen
- **Veränderungen der genetischen Information**

Die Grenze zwischen parmakologischer Anwendung dieser Prinzipien und toxischer Wirkung sind häufig fließend. Je enger die niedrigste Konzentration, bei der unerwünschte, toxische Nebenwirkungen auftreten, bei der Konzentration liegt, die benötigt wird, um den gewünschten pharmakologischen Effekt auszulösen, umso geringer ist die therapeutische Breite. Auch einige essenzielle Mikronährstoffe sind in höherer Menge/Konzentration toxisch.

27.7.1 Fall 8

Klinik

Das 3-jährige Kind einer Familie, die in der 6. Generation in einem schon etwas baufälligen, aber in einem kleinen Dorf am Waldrand wunderschön gelegenen Häuschen mit eigenem Brunnen lebt, das der Ehemann gerade selber saniert, wird wegen akuten Gewichtsverlusts, Erbrechen, und aktuen Bauchschmerzen in die Kinderklinik eingeliefert.

Die körperliche Untersuchung ergab eine leichte Muskelschwäche und milde Koordinationsstörungen. Bei der Laboruntersuchung stellte sich eine hypochrome Anämie bei gleichzeitig erhöhter Retikulozytenzahl heraus. Im Röntgenbild fielen im Bereich der Epiphysenfugen Verschattungszonen auf.

Die Verdachtsdiagnose einer **Bleivergiftung** wurde durch den Nachweis einer erhöhten δ-Aminolävulinsäure und Bleiauscheidung im Urin bestätig.

Biochemische Erklärung

Früher wurden Bleirohre als Wasserleitungen eingesetzt, weil Bleirohre leicht zu verarbeiten und sehr korrosionsbeständig sind. Aus älteren Bleileitungen werden auch kaum Blei-Ionen freigesetzt. Im Gegensatz dazu können aus frisch verarbeiteten Bleirohren größere Mengen an Blei-Ionen in das Wasser übertreten. Ein besonderes Problem entsteht, wenn Bleirohre im selben System mit Wasserrohren aus anderen Metallen, z. B. Kupfer, im Verbund betrieben werden. Wahrscheinlich ist es bei den Renovierungsarbeiten zu einer verstärkten Bleibelastung des Trinkwassers gekommen.

Blei entfaltet seine toxische Wirkung auf 2 Wegen:

Prinzip: Interferenz mit Signalwegen. Als 2-wertiges Kation tritt es in Konkurrenz mit Ca^{2+}. Dies passiert unter anderem an spannungsabhängigen Calciumkanälen, die für die Auslösung der Neurotransmitterfreisetzung im Nervensystem verantwortlich sind (S. 642). Darauf sind wahrscheinlich die neurologischen Störungen bei einer Bleivergiftung zurückzuführen (Muskelschwäche, Koordinationsstörung).

Prinzip: Störung von Stoffwechselwegen. Auf einem ähnlichen Prinzip beruht die Steigerung der Acetylcholin-abhängigen Kontraktion glatter Muskelzellen. Hier führt die Hemmung der Transportprozesse, die zur Senkung des zytosolischen Calciumspiegels beitragen, zu einer Verstärkung der Kontraktion (Abdominalkrämpfe).

Die Ähnlichkeit mit dem Calcium ist auch für die Einlagerung von Blei-Ionen in den Knochen verantwortlich. Blei akkumuliert an Stellen hoher Knochenaufbau-Aktivität, bei Kindern also an den Epiphysenfugen. Da Blei-Ionen Röntgenstrahlen stärker absorbieren als Calcium, kommt es zur Verschattung im Bereich der Epiphysenfugen.

Die hypochrome Anämie bei der Bleivergiftung hat ihre Ursache in einer Störung der Hämbiosynthese. Drei zentrale Enzyme der Hämbiosynthese (S. 780) werden durch Blei gehemmt. Es sind dies die δ-Aminolävulinsäuredehydratase, die Koprogenase und die Ferrochelatase. Da die Proliferation der roten Vorläuferzellen nicht gestört ist, kommt es zu einer Retikulozytose.

Therapie

Der wichtigste therapeutische Schritt besteht in der Unterbrechung der Exposition. Im geschilderten Fall darf das Wasser aus dem häuslichen Leitungssystem erst wieder als Trinkwasser und für die Speisenzubereitung benutzt werden, wenn alle Bleileitungen ersetzt wurden. Um die Ausscheidung des schon in den Körper aufgenommenen Bleis zu beschleunigen, kann man versuchen, das Blei in besser ausscheidbaren organischen Komplexen zu binden. Dazu eignet sich das Penicillamin, das Blei-Ionen mit hoher Affinität komplexiert.

Sachverzeichnis

Hauptfundstellen sind **fett** hervorgehoben. Zahlen bzw. griechische Buchstaben wurden bei der Einordnung nicht berücksichtigt (z. B. β-Oxidation unter O).

A

Aβ40-Peptid 637
Aβ42-Peptid 637, 638
AADC (L-Aminosäure-Decarboxylase, aromatische) 645
A-Antigen 763
AAUAAA-Hexanukleotid 411
AB0-Blutgruppensystem 763
A-Bande 719
ABC-Transporter 531, 740, 805
Abl-Gen 487
Abl-Protein 487
Absorptionsmaximum, Protein 118
Abwehr 666, 667
– bei Virusinfektion 473
Accelerin 791
ACE s. Angiotensin-converting-Enzym (ACE)
Acetal 15
Acetoacetat 244
– Aktivierung 246
– Aminosäureabbau 83
– Fettsäuresynthese 230
– im ZNS 635
Acetoacetyl-CoA 87, 244
Aceton 244
Acetyl-CoA 16, 272
– Acetylcholin-Synthese 644
– Aminosäureabbau 87, 89
– Cholesterol-Biosynthese 238
– Citratzyklus 278
– Energiebilanz 281
– Fettsäuresynthese 228
– Gruppenübertragungspotenzial 43
– Ketonkörper 244, 246
– Muskelstoffwechsel 729
– β-Oxidation 250, 282
– Polyketidsynthese 218
Acetyl-CoA-Carboxylase 229, 231, 736
Acetylcholin 95, 640, **644**, 750
Acetylcholin-Esterase 145, 645
Acetylcholin-Rezeptor 541, 547, 644
Acetylgalactosamin, A-Antigen 764
Acetylierung 432, 456
Acetyllliponamid 275
Acetylsalicylsäure (ASS) 161, 627, 269, 783
Aciclovir 474
Aconitase 278, 325, 460
Acquired Immunodeficiency Syndrome s. AIDS
Acroleyl-β-Aminofumarat 90, 94
ACTH (adrenocorticotropes Hormon) 587, **600**
Actin 100, 119, **123**, 718, **721**, 765
α-Actinin 719
Actin-Myosin-Tropomyosin-Wechselwirkung 124
Actinomycin 404, 493
Activation induced Deaminase (AID) 690
Activity-dependent Energy Expenditure (AEE) 56
Acyl-CoA 43, 243, **249**, 814
Acyl-CoA-Acyltransferase (ACAT) 243
Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase 740
Acyl-CoA-Dehydrogenase 250
Acyl-CoA-Synthetase 249
Acyladenylat 249
Acylcarnitin 250
Acylcarnitin-Carnitin-Austauscher 733, 736
Acylcarrier, Fettsäuresynthese 231
Acylierung-stimulierendes Peptid (ASP) 814
Acyltransferase-Reaktion 145
ADA s. Adenosin-Desaminase
Adaptorprotein 561, 572
– Grb 555
– MyD 88 562
– SH2-Domäne 557
– TRADD 564
– TRAF2 564
– Vesikeltransport 538
ADAR (adenosin deaminase that acts on RNA) 414
Addition, nucleophile 20
Adenin 332
– Blutkonservierung 779
– Desaminierung 391, 414
Adenin-Bergungsstoffwechsel 769
Adeninnukleotid-Translokase 295, 298
Adenin-Phosphoribosyl-Transferase (APRT) 343
Adenohypophyse 587
Adenom, Schilddrüse 592, 595
Adenoma-Polyposis-Coli-Signalweg, Inaktivierung 479
Adenosin 341 641, 650
Adenosin-Desaminase (ADA) 344, 510
– ADAR 414
Adenosin-Desaminase-Immundefizienz 509
Adenosindiphosphat s. ADP
Adenosin-Kinase 343
Adenosinmonophosphat s. AMP
– zyklisches s. cAMP
Adenosintriphosphat s. ATP
Adenovirus 369, 464, 465
– Vektor 498
Adenylatcyclase 203, 446, **548**
Adenylat-Desaminase 635
Adenylatkinase 734, 768
Adenylosuccinat 337
Adenylosuccinatsynthetase 339
Adenylylsulfat, Gruppenübertragungspotenzial 43
Aderlass 326
ADH (antidiuretisches Hormon) 588, **620**, 822, 831
ADH-Rezeptor 620
Adipokin 797, 816, 849
Adiponectin 817, 849

Adiponectin-Rezeptor 817
Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) 815
Adipositas 58, 812, 815
– leptinresistente 560
– morbide 560
Adipozyt 812
Adiuretin s. ADH
Adjuvans 661
A-DNA 352
ADP 43, 272, 650
ADP-Ribosylierung 304, 545
– Histon 456
– Proteinmodifizierung 431
Adrenalin 93, **585**, 645
– Fettsäuresynthese 232
– Glykogenabbau 206
– Insulinfreisetzung 580
– Renin-Freisetzung 616
Adrenocorticotropes Hormon s. ACTH
Adrenogenitales Syndrom 602
Adrenoleukodystrophie, neonatale 34
Adrenorezeptor s. Rezeptor, adrenerger
Adsorption, Virus 465, 475
Advanced Glycation End Product (AGE) 174, 863
Adventitia 737
AEE (Activity-dependent Energy Expenditure) 56
aerob 50
AF (Aktivierungsfunktion) 565
Affinität 131
Affinitätschromatografie, Proteinreinigung 500
Affinitätsreifung, B-Lymphozyt 690
Aflatoxin 218, 809
Agarosegelelektrophorese 500
AGE (Advanced Glycation End Product) 174, 863
Aggrecan 709, **716**
Aggregation, Protein 441
Agonist, β-adrenerger 815
Agouti-related Protein (AgRP) 817
Ah-Rezeptor 570, 809
Ahornsirup-Erkrankung 89
AID (Activation induced Deaminase) 690
AIDS 472
Akromegalie 613
Akrozyanose 778
Akt-Kinase 556, 580, 581
Aktionspotenzial 638
Aktivierungsenergie 39, 131, 132
Aktivin 604
Aktivin-Rezeptor 553
Aktivität, optische 23
– spezifische 152
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) 369
Akutphaseantwort 801, 848
Akutphaseprotein 59, 665, **789**, 804, 848
Akutphasereaktion 804
Akzeptor 11
Akzeptorkontrolle 297
Alanin (A, Ala) 64
– Abbau 75, 80
– β-Alanin 69, 91, 341
– Biosynthese 73
– Muskelstoffwechsel 728
– Transporter, Blut-Hirn-Schranke 633
Alanin-Aminotransferase, Lebererkrankung 155
Alanin-Zyklus 729
β-Alanyl-Histidin 91
β-Alanyl-N-Methylhistidin 91
Albinismus 94, 416
Albumin 58, 790, 803
Albumin-Promotor 508
Aldehyd 14
Aldehyd-Dehydrogenase 189, 630, 808
Aldehyd-Lyase-Reaktion 145
Aldimin 135
Aldolase 145, 180, 189
Aldose 162
Aldose-Reduktase 190
Aldosteron 598, 756, 822
Alkalose 788, 826, **838**
Alkaptonurie 416
Alkohol 13, 55
Alkoholabusus 802
Alkohol-Dehydrogenase 183, 189, 808
Alkoholgärung 183
Alkoholkrankheit 835
Alkoxygruppe 15
Alkylans 482, 493
Alkylsulfonat 493
ALL (akute lymphatische Leukämie) 787
Allel 356, 389
Allopurinol 343
Allosterie 111, **141**, 157
Alopezie 309
Altern 866
Alveolarmakrophage 662
Alzheimer-Erkrankung s. Morbus Alzheimer
α-Amanitin 401, 404
Amantadine 475
Amid 17
Amidolipid-Hydrolase 249
Amin 16, 628
– biogenes 69, 91
– Nitrosamin-Entstehung 482
– primäres 94
– toxisches 96
Aminoacyl-tRNA 43, 421
Aminoacyl-tRNA-Synthetase 407, 417
α-Aminoadipat 89
α-Aminoadipat-δ-Semialdehyd 89
γ-Aminobuttersäure (GABA) 69, 93, **648**, 640
γ-Aminobuttersäure-Rezeptor 414, **542**, 648
9-Aminocamptothecin 493
2-Aminoethansulfonsäure 96
Aminogruppe 16
Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazololpropionat 647
3-Aminoisobutyrat 341
2-Amino-3-ketobutyrat 83
δ-Aminolävulinat-Synthase 780
δ-Aminolävulinsäure 780
α-Aminomuconat-δ-Semialdehyd 90
Aminopeptidase 589, 747, 752
Aminopteridin 335
Aminosäure 63, 101
– aliphatische 67, 69
– apolare 67, 69
– aromatische 67
– Basentriplett 415
– Blutplasma 788
– D-α- 69
– essenzielle 57, **70**, 132
– glucogene 78, 195
– glucoplastische 78
– hydrophile 67
– hydrophobe 67
– im ZNS 635
– ketogene 79
– ketoplastische 79
– Messsystem 842
– nicht proteinogene 69
– polare 67, 69
– proteinogene 63
– Spiegelbildisomerie 63
Aminosäureabbau **75**, 90, 273

Aminosäureaktivierung 417
Aminosäureanalytik 73, 101
Aminosäureaustausch 854
Aminosäurebiosynthese 71
Aminosäure-Decarboxylase, aromatische (AADC) 645
Aminosäurederivat, biogenes 91
Aminosäure-Hydroxylase, Adrenalin-Synthese 645
Aminosäurennomenklatur 64
Aminosäuremodifizierung 90, 427
Aminosäure-Oxygenase, aromatische 649
Aminosäurenresorption 748, 752, 756, 823
Aminosäurenspeicher 100, 848
Aminosäurenstoffwechsel 70, 302, 307, 825
Aminosäuretransporter 752, 754
Aminosäurenverwertung 848
Aminotransferase 75, 135
Aminozucker 166
AML (akute myeloische Leukämie) 787
Ammoniak 757, 825
– Anhäufung 78
– Ausscheidung 824
– Entgiftung 76, 77, 802
– – im Gehirn 635
– Puffer 836
Ammonium-Ion 17, 824
Ammoniumsulfat, Proteintrennung 116
AMP 43, 337, 407
AMPA-Rezeptor 414, 647
Amphotericin B 218
AMPK s. Proteinkinase, AMP-abhängige
Amplifikation 486, 502
Amprenavir 476
Amsacrin 493
α-Amylase 744, 746, 747, 750
Amylnitrit 766
Amylo-1,6-Glucosidase 200
β-Amyloid 865
β-Amyloidpeptid 637
Amyloid-Precursor-Protein (APP) 636
Amyloidplaque 637
Amylopektin 171
Amylose 171
Amylo-1,4→1,6-Transglycosylase 199
Amytal 298
anaerob 50
Anämie 759, 770, 787
– hämolytische 209
– megaloblastäre 302, 314, 315
– mikrozytäre, hypochrome 326
– perniziöse 302, 315
– renale 828
Anaphase-promoting Complex (APC) 368
Anaphylatoxin 674, 677
Andersen-Krankheit 202
Androgen 598, 604, 606
Androgen-Rezeptor 567, 606
Angina pectoris 766
Angiogener Switch 490
Angiogenese 490, 491
Angiopoietin 491
Angiostatin 491
Angiotensin **616**, 820, 827
Angiotensin-converting-Enzym (ACE) 616, 631, 827
Angiotensinogen 616, 816
Anheftungsverfahren 527
Anion 12, 633, 824
Anionenaustauscher 114
Anionenlücke 839
Anionentransporter 747, 806, 807
Ankerlipid 517
Ankyrin 129, 765
Annealing 503
Annexin 266
Anoikis 561
Anomerie 21, 24
ANP (atriales natriuretisches Peptid) 553, 616, **619**, 822, 831
ANP-Rezeptor 553
Anserin 91
Antazidum 750
Anthracyclin 493
Antiapoptose 561
Antiatherosklerotikum 740
Antibiotikum 424, 430, 493, 498
Antichymotrypsin, α1- 804
Anticodon 417
Antidiabetikum, orales 577, 813
Antidiuretisches Hormon s. ADH
Antigen 661, 764
Antigen-Antikörper-Wechselwirkung 685
Antigenbindungsstelle 685
Antigendeterminante 661
Antigendrift 468
Antigenerkennung, T-Zell-Rezeptor 697
Antigenpeptid, Virus 699
Antigenpräsentation 698
– MHC-I-Molekül 673, 701
– MHC-II-Protein 702
Antigenpräzipitation 660
Antigenshift 468
Antihämophiler Faktor 791
Antikoagulans 794, 795
Antikörper s. auch Immunglobulin 664, 667, 677, **685**, 789, 790
– heterologer 694
– HIV 472
– monoklonaler 687
– polyklonaler 686
– polyvalenter 660
– Vielfalt 688
– zur Protein-Lokalisierung 440
– Zytostatikum 493
Antikörpertiter 661
Antimycin A 298
Antioxidans 262 740
Antiplasmin 796
Antiporter 523, **533**
– H^+-Acetylcholin 644
– H^+/K^+-ATPase 530
– Na^+/K^+-ATPase 530
antisense-RNA (asRNA) 359, 459
Antithrombin 491, 795
antithrombotischer Faktor 791
α1-Antitrypsin 100, 804
APAF-1 (Apoptose-aktivierender Faktor) 375
Apatit 833
APC (Anaphase-promoting Complex) 368, 479
AP-Endonuklease 391
Apo(a) 258
Apo1 s. FAS
$ApoB_{48}$ 259, 414
$ApoB_{100}$ 257
– Abbau 261
– RNA-Editing 259, 414
ApoC-II, Chylomikron 259
ApoE-Gen 637
Apoenzym 140
Apolipoprotein s. auch Apo **257**, 259, 740
Apoptose 372
– Anoikis 561
– B-Lymphozyt 681

– bei Pathogenerkennung 660
– durch p53 371, 373
– Fas-Ligand 684
– ROS 299
– Sphingolipid 271
– Tau-Protein 637
– Telomerlänge 385
– Tumor 478
Apoptose-aktivierender Faktor (Apaf-1) 375
Apoptosom 375
APP (Amyloid-Precursor-Protein) 636
APP-Gen 637, 638
Appetitregulation 651
Aquaporin **528**, 621, 633, 822
Äquivalent, kalorisches 55
Arachidonsäure 220, **263**, 783
– Biosynthese 233
– Glycerolipid 516
– β-Oxidation 252
2-Arachidonylglycerol 651
Arachinsäure 516
Archaea 27, 28, 515
Archaeplastida 29
ARDS (Akutes respiratorisches Distress-Syndrom) 369
ARE-Sequenz 460
Arenoxid 481
Arginase 77
Arginin (R, Arg) 64, 91
– Abbau 81, 85
– Biosynthese 72
– Methylierung, Histon 455, 457
– renale Synthese 826
– Transporter, Blut-Hirn-Schranke 633
Argininosuccinat 77
Argininosuccinat-Lyase 77
Argininosuccinat-Synthetase 77
Argininosuccinaturie 78
Argonaut (Ago) 459, 508
ARNT (Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) 570
Aromatase, Östrogenbiosynthese 599
β-Arrestin 547
Arrestinzyklus 652
Arrhenius-Gleichung 137
Arrhythmie 246, 788
ARS-Element 380
Arteria hepatica 797
Arterie 737
Aryloxygruppe 15
AS 160 580, 841
ASAT (Aspartat-Aminotransferase) 296
ASBT-Gallensäuretransporter 806
Ascorbinsäure 142, 315
– Adrenalin-Synthese 645
– Fe^{3+}-Reduktion 432
– Mangel 302
ASC-Transporter (ASCT) 633
ASP (Acylierung-stimulierendes Peptid) 814
Asparagin (N, Asn) 64, 72, 83
Asparaginase 143
Aspartat (D, Asp) 64, 72, 83
– Harnstoffzyklus 77
– Malat-Aspartat-Shuttle 296
– Purinnukleotidsynthese 335, 337
– Pyrimidinsynthese 333
Aspartat-Aminotransferase (ASAT) 83, 145, 296
– Lebererkrankung 155
– Mechanismus 135
Aspartat-Carbamoyl-Transferase 333, 339
Aspartylprotease 827
Asthma bronchiale 270, 549, 726
Astrozyt 632, 634, 847
Ataxia-Telangiectasia-mutated-(ATM)-Kinase 370
Ataxia-Telangiectasia-mutated-Rad3-related-(ATR-)Kinase 370
Atemgastransport 758
ATGL (Adipose Triglyceride Lipase) 815
Atherogenese 262
Atherosklerose 738, **741**, 828, 856
– Antioxidanzien 740
– Entstehung 262
Atmung 30
Atmungskette 285, 298
– Cyanidvergiftung 292
– Komplex I 286
– Komplex II 288
– Komplex III 290
– Komplex IV 291
– Kopplung, elektrochemische 293
Atmungskontrolle 297
Atom 8
Atombindung 10, 11
Atomkoordinate 111
ATP 16, 42, 43
– Bindung 166, 167
– Cotransmitter 650
– Glykolyse 184
– Herzmuskulatur 733
– Muskelstoffwechsel 727
– Regulation 185
– Säureanhydrid 16
– Synthese 42, **294**, 735, 761, 768
– Weichmacherwirkung 726
ATP/ADP-Quotient, β-Zelle 577
ATP7A-Protein 326
ATP7B-Protein 327
ATPase 127, 532
– Myosin 723
– P-ATPase 530
– Transport- 529
ATP-Bindungsdomäne 109
ATP-Bindungskassette 531
ATP-Hydrolyse s. ATPase
ATP-Synthase 30, **294**, 298
Atractylosid 298
Atriales natriuretisches Peptid s. ANP
Atriopeptin s. ANP
Atropin 129, 643
Attenuation 447
Außenelektron 8
Aussalzeffekt 115
Autoantigen 661
Autoimmunerkrankung 123, 128, 177
Autophagie 33
Autosom 356
Avastin 493
Avidin 309
Axon 632
Azathioprin 493
Azid 298
Azidität, titrierbare 824
3'-Azido-3'-desoxythymidin 475
Azidose 246, 788, 824, 826, **838**
Azidothymidin 475
AZT 475

B

B-Antigen 763
Bacitracin 430
Baclofen 649
Bacteria 27
Bakterienzellwand 27, 171, 515
– Membranfluidität 522
Bakteriophage 29, 498
BamH1 495
Barbiturat 298, 542
– Epilepsie-Therapie 570
– GABAA-Rezeptor-Agonist 648

β-Barrel 105
Barr-Körperchen 354
Basalmembran 122, 491
Base, Desaminierung 391
– in Glycerophospholipide 225
– modifizierte 358, 407
– seltene 332
Basenexzisionsreparatur (BER) 391
Basenpaarung 348
Basenstapelung 352
Basentriplett 415
Basic metabolic Rate (BMR) 56
Batrachotoxin 644
BAX-Protein 371, 373
BCL 2-Familie 374, 377
BCL 2-Protein, Apoptose 373, 377
Bcr-Abl-Fusionsprotein 487
Bcr-Gen 487
BCRP-Transporter 809
B-DNA 352
Belegzellen 744
Bendamustin 493
Benzo(a)pyren 809
Benzodiazepin 542, 648
Benz[a]pyren 481
Beriberi 302, 307
Betain 95
Bevacizumab 493
Bicarbonat 743, 762, 836, 838
Bicarbonat-Konzentration, Liquor 633
Bicarbonat-Sekretion 550
big-ET 1 739
Bilanzminimum 78
Bile-Salt-Export-Pump (BSEP) 805
Bilirubin 746, 811
– Abbau 570, 757, 810
– Abbauprodukt 828
Bilirubinenzephalopathie 811
Bilirubinglucuronid 810
Biliverdin 746, 809
Bindegewebe 122, 707
Bindung, π- 25
– σ- 25
– energiereiche 180
– glykosidische 15
– koordinative 11
– kovalente 10
– N-glykosidische 166
– O-glykosidische 166
Bindungscluster 526
Bindungselektron 8
Bindungsenergie 10
Biocytin 142
Biokatalysator s. Enyzm
Biomembran 225, 513
Biopterin 649
Biotin 142, 308
Biotinidase 308
1,3-Bisphosphoglycerat 43
2,3-Bisphosphoglycerat 112, 767, 776
2,3-Bisphosphoglycerat-Mutase 768
2,3-Bisphosphoglycerat-Phosphatase 768
Bittergeschmack-Rezeptor 100, 657
Blauzapfen 654
Bleivergiftung 781, 868
Bleomycin 493
Blk-Kinase 695
blunt End 495
Blut 758, 798
Blut-Hirn-Schranke 632, 811
Blut-Liquor-Schranke 633
Blutdruckregulation 614
Bluterkrankheit 143
Blutgerinnsel 116
Blutgerinnung 267, 758, 785
– plasmatische 790, 794
– uPA 717
Blutgerinnungsfaktor 803, 790, 794
Blutgerinnungshemmer 794
Blutgerinnungskaskade 793
Blutgerinnungsstörung 302
Blutglucose s. Glucose
Blutgruppe 763
Bluthochdruck 822
Blutkonservierung 769, 779
Blutplasma 758, 759, **787**
– Aminosäurenzusammensetzung 73
– Anionenlücke 839
– Ca^{2+}-Konzentration 833
– pH-Homöostase 838
– pH-Wert 836
– Protein s. Plasmaprotein
– Puffer 836
Blutplättchen s. Thrombozyt
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 760
Blutserum 759
Bluttransfusion 765
Blutungsneigung 628
Blutzellbildung 758
B-Lymphozyt 663, 667, **678**
– Aktivierung 695
– ausdifferenzierter s. Plasmazelle
– Immunglobulin-Synthese 685
– Virusabwehr 473
BMI (Body-Mass-Index) 58
BMP-Rezeptor 553
BMR (Basic metabolic Rate) 56
BNP (B-type natriuretic peptide) 619
Body-Mass-Index (BMI) 58
Bohr-Effekt 776
Bone-Morphogenic-Protein (BMP) 812
Bone-Morphogenic-Protein-Rezeptor 553
Boostern 691
Boten-RNA 397
Botulinus-Toxin 643, 649
Bovine spongiforme Enzephalopathie 112
2,3-BPG s. 2,3-Bisphosphoglycerat
B7-Protein 683
Bradykinin 98, 630
Bradykinin-Rezeptor 630
Branching Enzyme 199
Bromodomäne 457
Bronzediabetes 326
Brustkrebs 369
B-type natriuretic peptide (BNP) 619
BSEP (Bile-Salt-Export-Pump) 805
BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) 759
Budding 466
Bungarotoxin 129, 643
Burkitt-Lymphom 488
Busulfan 482, 493
Butansäure 219
Buttersäure 219
B-Zell-Aktivierung 695
B-Zell-Rezeptor 561, 667, **692**, 695, 696
B-Zelle s. B-Lymphozyt
bZIP-Protein 450

C

CA s. Carboanhydrase
Ca^{2+} s. auch Calcium
Ca^{2+}-ATPase 127
– Muskelrelaxation 726
– sarkoplasmatische 530, 595
Ca^{2+}-Kanal 642, 626, 658
Ca^{2+}-Konzentration **621**, 657, 833

Ca^{2+}-Sensor 642
Ca^{2+}/Calmodulin-Komplex 656
CAD (Caspase-aktivierte Desoxyribonuklease) 377
Cadaverin 91
Cadherin 536
Caeruloplasmin 790
Calbindin 626
Calcidiol 827
Calciferolmangel 302, 320
Calcitonin 622, 623, **625**, 834
Calcitonin-Rezeptor 544
Calcitriol 320, 622, **625**, 827
Calcium 833
– Bindung 622
– Ca^{2+}-induzierte Freisetzung 732
– Deposition 626
– Faktor IV 791, 833
– Harnstein 829
– ionisiertes 833
– IP_3-Signaltransduktion 550
– Plasmakonzentration 788
– Resorption 623, 626, 833
– Second-Messenger 833
– Signaltransduktion, antigeninduzierte 695
Calcium-Homöostase 320, 621, 623
Calcium-Komplexbildner 794
Calcium-sensing-Rezeptor 544, 623
Calciumoxalat 83
Calciumpumpe (SERCA) 530
Caldesmon 721, 725
Calmodulin 552
Calnexin 702
Calreticulin 702
Calsequestrin 726
cAMP 203, **548**
– Abbau 205, 549, 586
– Lac-Operon 446
cAMP-responsive-Element-binding-Protein (CREB) 549
Camptothecin 493
Cannabinoid-Rezeptor 651
CAP (Catabolite Activator Protein) 446
Cap binding Complex (CBC) 410
Cap-Struktur 409
Capecitabin 493
Cappingprotein 124
Capronsäure 252
CAR (Constitutive-Androstan-Rezeptor) 567, 569, 570, 809
CAR-abhängiges Enzym 570
Carbamino-Hb 777
Carbamoylphosphat 43, 76, 77, 332
Carbamoylphosphat-Synthetase (CPS) 77, 332, 339
Carbenium-Ion 482
Carboanhydrase 145, 328, 838
– erythrozytäre 762
– OH-Umwandlung 746
Carbohydrate-Responsive-Element Binding Protein 188
Carbonat-Dehydratase 824, 838
Carbonsäure 14, 165, 516
Carbonsäureamid 17
Carbonsäureanhydrid 16
Carbonyl-Gruppe 14
Carbonylcyanid-p-trifluormethoxyphenylhydrazon (FCCP) 298
Carboplatin 493
Carboxyl-Gruppe 15
Carboxylase-Reaktion 145
Carboxylierung 308, 310, 431
Carboxypeptidase 328, 589, 747, 752
CARD (Caspase-Rekrutierungs-Domäne) 375
Cardiolipin 227, 235
Carmustin 493
Carnitin 91, 316
Carnitin-Acylcarnitin-Antiporter 250
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase 250
Carnitin-Palmitoyl-Transferase 250, 841
Carnosin 91
β-Carotin 319
Carotinoid 318
Carrier-Protein 522, 524
CART (Cocaine-Amphetamine-regulated Transcript) 817
Caspase 375, 660
Caspase-Rekrutierungs-Domäne (CARD) 375
C-Atom, anomeres 164
– asymmetrisches 20, 22
Catechol-O-Methyltransferase (COMT) 585, 646
Catecholamin 584, 645
– Asthma-bronchiale-Behandlung 726
– Biosynthesestörung 316
– Hemmstoffaufnahme 547
– Muskelstoffwechsel 730
Catecholamin-Rezeptor 543
Caveolin 537
CBC (Cap binding Complex) 410
CCK-PZ 749, 750
CCT-Protein 100
CD 3 696
CD 4 475, 696, 682
– positive T-Zelle 473, 699, 703
CD-Nomenklatur 664, 687
CD-Protein 664
CD 4-Rezeptor 129, 472
CD 4^+/CD 8^+-T-Zelle 682
CD 5-B-Zelle 678
CD 8 682, 697
– positive T-Zelle 473, 699
CD 8^+/$\alpha\beta^+$-T-Zelle 684
CD 14 672
CD 28 683
CD 36-Protein 658
CD 80 683
CD 86 683
CD 95 s. FAS
Cdc25 368
CDK (cyclin-dependent kinase) 366, 637
CDK-Inhibitor (CKI) 366, **369**
cDNA 426, 496, 505
CDP-Cholin s. Cholin, aktiviertes
CDP-Diacylglycerol 235
CDP-Ethanolamin 235
CDR (Complementarity Determining Region) 687, 697
CDR3-Schleife 687
Cell-Division-Cycle 368
Cellulose 171
Ceramid 174, 223
– Biosynthese 234
– Glycosphingolipid-Biosynthese 238
– Hydrolyse 249
– Signalmolekül 271
– Sphingomyelin-Spaltung 248
Ceramidase 249
Cerebrosid 174, 224, 237
Cervonsäure 220
Cetuximab 493
Cetylpalmitat 222
CFTR-Protein 127, 550
cGMP 553, 650, 652
Chaperon 437, 441
Chargaff, Erwin 348
Chargaff-Regel 348
CHEK2-Gen 372

Chemokinrezeptor 129
Chemotaxis 674, 677
Chemotherapie 492
Chenodesoxycholsäure 804
Chimäre 508
Chinin 657
Chinolinat 94
Chinoprotein 94
Chiralität 22
Chitinase 108
Chlorambucil 493
Chloramin 672
Chloramphenicol 424
Chlorid-Ion 788
Chloridkanal 127, 542
– CFTR 127, 550
– Darmmucosa 747
– bei Geruchswahrnehmung 655
– Na^+/Ca^{2+}-Antiport 534
Chloridkanalprotein CFTR 127, 550
Cholecalciferol 320
Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ) 749, 750
Cholera 550, 832
Cholera-Toxin 545, 548, 550, 643, 756
Cholestase 239, 255
Cholesterin s. Cholesterol
Cholesterol **238**, 243, 255, **597**, 740
– Aldosteronsynthese 617
– Biomembran 516
– enterohepatischer Kreislauf 806
– Gallensäuresynthese 804
– Membranfluidität 522
– Plasmakonzentration 788
– Sensorprotein 241
– Steroidhormonsynthese 596
– Struktur 216
– Synthesehemmer 242
– Transport 262, 617, 633,740, 805
– Verdauung 754
Cholesterol-7α-Hydroxylase 804
Cholesterol-Bindeprotein 598
Cholesterol-Derivat-Rezeptor 566, **570**
Cholesterol-Desmolase 598
Cholesterol-Synthesehemmer 238
Cholesterolester **243**, 247, 257, 597, 754
Cholesterolester-Hydrolase 243, 247, 597, 617
Cholesterolesterase 746, 747
Cholesterolstein 256
Cholesteryllinoleat 244
Cholestyramin 242
Cholin 95, **225**
– Acetylcholin-Synthese 644
– aktiviertes 234, 235, 225
Cholin-Kinase 225
Cholinacetyl-Transferase, zytosolische 644
Cholinesterase 155, 642, 865
Cholsäure 804
Cholyl-CoA 804
Chondroblast 707, 709
Chondroitinsulfat 172, 714
Chondrozyt 707, 709
Choriongonadotropin 607, 829
ChREBP (Carbohydrate-responsive Element-binding Protein) 188, 842, 846
Chrom 329
Chromatid 355
Chromatin **354**, 453, 455
Chromatin-Remodellierungskomplex 458
Chromodomäne 457
Chromosom 31, 355
– Translokation 487
Chromosomensatz 356
Chylomikron **258**, 414, 755
Chymotrypsin 142, 747
Chymotrypsinogen 746
CIP-Protein 369
CIP/KIP-Inhibitor 366
Ciprofloxacin 379
cis-trans-Isomerie 21, 22
Cisplatin 493
Citrat 278
– Acetyl-CoA-Carboxylase-Aktivator 231
– Blutplasma 788
– Fettsäuresynthese 228
– Gerinnungshemmer 794
– Glykolyse-Hemmung 185
– Muskelstoffwechsel 729
Citrat-Lyase 228
Citrat-Malat-Shuttle 228
Citrat-Synthase 228, 278, 282
Citratzyklus 278
Citrullin 69, 77, 826
Citrullinämie 78
CK s. Kreatinkinase
C 3-Konvertase 674
C 5-Konvertase 677
Cl^- s. Chlorid
Clathrin 537
Claudin 534
Clearance, renale 819
Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor (CPSF) 411
Cleavage stimulating Factor (CstF) 410
Clip-Fragment 703
CLL (chronische lymphatische Leukämie) 787
Cluster of Differentiation s. CD-Protein
CML (chronische myeloische Leukämie) 787
CNG-Kanal 654, 655
CNP (C-type natriuretic Peptide) 620
c-onc s. Onkogen, zelluläres
Co-SMAD 554
Coat protein (COP) 437
Cobalamin (Vit. B_{12}) 91, 303, **314**
Cobalt 141
α-Cobratoxin 129
Cocaine-Amphetamine-regulated Transcript (CART) 817
Code, genetischer 346, **415**
Codon 415
Coenzym 42, 140
– A 140, 142, 272, 311
– Q s. Ubichinon
– reduziertes 44
Coeruloplasmin 803
Cofaktor **139**, 142, 834
Coffein 129, 332, 822
Col-Plasmid 497
Colipase 754
Complementarity Determining Region 687, 697
COMT s. Catechol-O-Methyltransferase
Congenital disorder of glycosylation (CDG) 32
Conn-Syndrom 832
Connexin 535
α-Conotoxin 129
Constitutive-Androstan-Rezeptor s. CAR
COP (Coat Protein) 437
Core-Particle 354
Core-Histon 354, 455
Cori-Krankheit 202
Cori-Zyklus 728, 847
Corpus luteum 607, 609
Corrinring 314
Corti-Organ 658

Corticoliberin s. Corticotropin-releasing-Hormon
Corticotropin s. ACTH
Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) 587, 600
Cortisol 598, 601
– Inaktivierung 618
– Struktur 216
Cortison 618
Cosmid 499
Cosubstrat 140
Cotransmitter 650
COX s. Cyclooxygenase
COXIB 269, 739
C-Peptid 576
CpG-Insel 454
CPS s. Carbamoylphosphat-Synthetase
CPSF (Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor) 411
C-reaktives Protein 665, 742
CREB (cAMP-responsive-Element-binding-Protein) 549
Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung 112
CRH s. Corticotropin-releasing Hormon
Crick, Francis 348
Crigler-Najjar-Syndrom 811
Crotonyl-CoA 83, 89
Crystallin 442
CstF (Cleavage stimulating Factor) 410
C 1-Stoffwechsel 83
CTP s. Cytidintriphosphat
C-type natriuretic Peptide (CNP) 620
Cu/Zn-Superoxid-Dismutase 141
Cu^{2+}-Ion s. auch Kupfer 316, 326
Cu-Zentrum 291
Cumarinderivat 310
Curare 643
Cushing-Syndrom s. Morbus Cushing
Cyanid-Vergiftung 292, 767
Cyanometh-Hämoglobin 767
Cyclic-Nucleotide-gated Ion-Channel 654, 655
Cyclin 366, 370
Cyclin/CDK-Komplex 366
Cycloaddition, photoinduzierte 391
Cyclooxygenase (COX) 266
– COX1 627, 739
– – Hemmstoff 161, 269, 628
– – Prostaglandin-Synthese 267
– – Thromboxan-A_2-Synthese 783
– COX2 627, 268, 739
Cyclophosphamid 482, 493
Cyclotid 97
Cystathionin 87
Cystathionin-Synthase-Defekt 87
Cystatin C 818
Cysteamin 96
Cystein (C, Cys) 64
– Abbau 76, 80, **85**
– Biosynthese 73
– dimerisiertes 68
– Transporter 633
Cystein-Synthase 145
Cysteinsäure 442
Cysteinsulfinat 85, 96
Cysteinyl-Aspartyl-Protease 375
Cysteinylleukotrien 266, 270
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator s. CFTR-Protein
Cystin 68
Cystinose 825
Cystinurie 754
Cystische Fibrose 127, 550
Cytidin 341
Cytidin-Desaminase (CDA) 341, 414
Cytidinmonophosphat (CMP) 334
Cytidintriphosphat (CTP) 235, 334
Cytidintriphosphat-Synthetase 334
Cytochalasine 125
Cytochrom 291
– b 233, 291
– bc1-Komplex 286, 290
– c 290, 375
Cytochrom-Oxidase 145
– c-Oxidase 286, 292, 298
Cytochrom-P450-Enzym 598, 807
Cytochrom-P450-Weg (Cyt-P450) 267, 481
Cytokeratin 120
Cytosin 331, 391
Cytosinarabinosid 493

D

D-Aminosäureoxidase 83
Dacarbazin 493
DAG s. Diacylglycerol
Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT) 757
Darmbakterium 756
Daunorubicin 493
Dax-1-Protein 571
DBH (Dopamin-β-Hydroxylase) 645
DD-Motiv 562
ddNTP (Didesoxynukleosidtriphosphat) 506
D-Domäne, nukleärer Rezeptor 566
Death Domain 376, 562
Death-inducing signaling Complex (DISC) 376
Debranching Enzyme 200
Decarboxylase-Reaktion 145
Decarboxylierung 85, 306, 308
Decorin 716
Decoy-Rezeptor 560, 625
Degradationsplasmid 497
Dehydratase 145, 230
Dehydrierung 19
Dehydroascorbinsäure 315
7-Dehydrocholesterol 320, 321
Dehydroepiandrosteron (DHEA) 604
Dehydrogenase-Reaktion 145
3-Dehydrosphinganin 234
Deiodase 593
Deiodierung, T 4 593
Deiodinase 328
Deletion 388
Delta-Protein 451
Demyelinisierung 636
Denaturierung 110, 116
– DNA, PCR 503
– Enzym 138
– Protein 752
Dendritische Zelle 662, 672
Densitometrie 789
Deoxythymidinmonophosphat 313
Depolarisation, β-Zelle 577
Depurinierung 391
Depyrimidierung 391
De-Ritis-Quotient 155
Dermatansulfat 714
Dermatitis 304, 309
Dermatomykose 120

Desaminierung 75
– Adenosin 414
– Base 391
– eliminierende 87
– Glutamin 81
– Serin 83
– Threonin 85
Desaturase 221, 233
Desensitisierung 547
Desmocollin 536
Desmoglein 536
Desmolase 598, 602
Desmoplakin 536
Desmosin 90, 433
Desmosom 536
Desolvatisierung 525
5'-Desoxyadenosylcobalamin 315
Desoxythymidin (dT) 343
Desoxycytidin (dC) 690
Desoxynukleosidanaloga 339
Desoxynukleotid 330
Desoxyribonuklease 377, 747, 756
Desoxyribonukleinsäure s. DNA
Desoxyribonukleotid 338
Desoxyribonukleotidtransferase, terminale (TdT) 679, 690
Desoxythymidintriphosphat (dTTP) 334
Desoxyuridin 690
Detergens 221
DGAT (Diacylglycol-Acyltransferase) 814
2-D-Gelelektrophorese 114
α-D-Glucose 15
DHEA (Dehydroepiandrosteron) 604
Diabetes insipidus 621
Diabetes mellitus 174, 829
– Einfluss der motorischen Aktivität 581
– HbA_{1c}-Wert 777
– juveniler 583
– Punktmutation 416
– Spätkomplikation 863
– Typ I 49, 177, 582
– Typ II 178, 579, 583, 841
Diacylglycerol (DGA) 235, 550, 814
– DAG-Mimetika 552
– PLCγ-Signalweg 557
– Signaltransduktion 552, 695
Diacylglycerol-Acyltransferase (DGAT) 814
1,2-Diacylphosphoglycerol s. Phosphatidsäure
Dialyse 825
Diapedese 661
Diastereomerie 21, 24
Diazohydroxid 482
Dicer 508
– miRNA 359, 459
– siRNA 359
Dickdarm 743, 756
Dictyosom 32
Dicumarol 310
Didesoxynukleosidtriphosphat (ddNTP) 506
Diet-induced Thermogenesis (DIT) 56
Differenzialblutbild 662
Differenzialdiagnostik 107
Diffusion 523
– einfache 524
– erleichterte 126, 127, **524**, 633
– freie 517
– Gap Junction 535
Diffusionsbarriere 534
Diffusionsgesetz 524
Diffusionskonstante (D) 524
2',2'-Difluor-Desoxycytidin 339
Dihydrobiopterin 93
Dihydrofolat 314, 334
Dihydrofolat-Reduktase 334, 368
Dihydroliponamid 275
Dihydrolipoyl-Dehydrogenase 275
Dihydrolipoyl-Transacetylase 275
Dihydroorotase 334
Dihydroorotat 334
Dihydropyridin-Rezeptor 723
Dihydrotestosteron 605
Dihydrouracil 332, 358
Dihydrouridin, tRNA 405
Dihydroxyaceton 162
Dihydroxyaceton-Synthase 145
Dihydroxyacetonphosphat 180, 189, 195, 222, 290
1,25-Dihydroxycholecalciferol s. Calcitriol
Dihydroxyeicosanoid 267
Dihydroxyphenylalanin 584
Dimerisierungspartner, inhibitorischer 567
Dimethylallyl-Pyrophosphat (DMAPP) 216, 239
2,4-Dinitrophenol 298
Dinorprostaglandin 271
Dipeptid, Resorption 748
Dipeptidase 747
Dipeptidylpeptidase IV 579
Diphosphat 43
Diphtherietoxin 424
Dipol 12
Disaccharid 166, **167**
Disaccharidase 751
DISC (Death-inducing signaling Complex) 376, 563
Diskozyt 765
Disproportionierungsreaktion 770
Disse-Spaltraum 800
Dissoziationskonstante 149, 837
Disulfidbrücke 16, 68, 103
– Fibrinogen 791
– Proteinfaltung 441
Disulfidisomerase 441
DIT (Diet-induced Thermogenesis) 56
Diuretikum 822
DJ-1-Gen 646
D-L-Nomenklatur 23
DMAPP (Dimethylallyl-Pyrophosphat) 216, 239
DMT 1, Eisen 324
DNA 346, 348, **350**,
– extrachromosomale 27
– intergene 348
– mitochondriale 33, **356**, 414
– Plasmid 497
– rekombinante 499
– repetitive 348
– retrovirale 471
– ringförmige 356
DNA-Addukt, kovalentes 482
DNA-Auftrennung 500
DNA-Bindungselement 449
DNA-Demethylase 454
DnaG 380
DNA-Glykosylase 391
DNA-Helikase 380
DNA-Immunisierung 694
DNA-Laddering 377
DNA-Ligase 145, 383, **496**
– Basenexzision 391
– Doppelstrangbruch 395
– Nukleotidexzision 393
DNA-Methylierung 226, **454**, 860
– Kanzerogenese 482
DNA-Methyltransferase (Dnmt) 454
DNA-Mikroarray 505

DNA-Polymerase 145, 346, 368, 381, **382**
– Basenexzision 391
– Fehlerkorrektur 390
– Gentechnik 496
DNA-Reparatur 390
– Doppelstrangbruch 394
– Histon-Modifizierung 456
– homologe Rekombination 395
DNA-Sequenzierung 506
DNA-Verdauung 756
DNA-Virus 462, **463**
– Adenovirus 369
– doppelsträngiger (ds) 466
– einzelsträngiger (ss) 466
DNasen145, 756
Dnmt (DNA-Methyltransferase) 454
Docetaxel 493
(13Z)-Docosa-13-ensäure 219
Docosa-4,7,10,13,16,19-hexaensäure 220
Dolichol 216
Dolicholphosphat 172
Domäne 108
Donator 11
Dopa 93, 584, 645
Dopamin 93, 584
– Neurotransmitter 640, 645
– Transporter 633
Dopamin-β-Hydroxylase 584, 645
Dopamintest 646
Doppelbindung 9, 102, 221
Doppelhelix 350
Doppelmembran 515
Doppelstrangbruch 394
Double Minute 486
Doxifluridin 493
Doxorubicin 493
D-Periodizität 710
DP-Protein 368
Dreifachbindung 9
Drosha 459
Drosha/Pasha 359
Druck, osmotischer 830
DRY-Motiv 543
Dubin-Johnson-Syndrom 811
Dunkelsehen 652
Dünndarm 743, 756
Dünndarmsekret 744, **747**, 836
Duodenalulcera 629
Durstgefühl 621, 831
Dynamin 537
Dynein 538
Dysfunktion, endotheliale 738
Dyslipidämie 842
Dystrophin 720

E

E1A-Protein 369
E-Bindungsprotein (EBP) 461
Ebstein-Barr-Virus 465
Echinozyt 765
EcoRI 494
Edelgaskonfiguration 8
Edelgasregel 8
Edman-Abbau 105
EDTA 794
eEF s. Elongationsfaktor
Efavirenz 476
Effekt, zytopathischer 466
Effektor-Caspase 376, 377
Effektorprotein 546
EF-Hand-Calciumbindungsdomäne 109
E2F-Transkriptionsfaktor 368
EGF (Epidermal Growth Factor) 491
EGF-Rezeptor 129, 555, 557
Eglin 133
Ehlers-Danlos-Syndrom 122, 713
Eicosanoid **263**, 266, 627
– Abbau 254, 271
– Thrombozytenstoffwechsel 783
Eicosa-5,8,11,14,17-pentaensäure 220
Eicosa-5,8,11,14-tetraensäure 220
eIF s. Initiationsfaktor
Ein-Chromatid-Chromosom 355
Einfachbindung 9
Einfachmembran 515
Einsalzeffekt 115
Eisen 100, **322**
– Ascorbat 316
– Coenzym 141
– Protoporphyrin 781
– Hämoglobin 773
– Transporter 100, 633
Eisenhomöostase 280, 325, 460
Eisenmangel 325, 460, 789
Ektorezeptor 540
Eisen-Schwefel-Zentrum 287
Elastase 100, 718
– Isoenzym 146
– Pankreas 747
– Substratspezifität 143
Elastin 101, 119, **122**, 433, **713**
Elektroblotting 502
Elektrolyt 831, 756
Elektron 8
Elektronegativität 10
Elektronenabgabe 18
Elektronenaufnahme 18
Elektronentransport **285**, 291, 292
2 D-Elektrophorese 426
ELISA s. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Elongase 221, **233**
Elongation, Replikation 382
– Transkription 400, 403
– Translation 421
Elongationsfaktor 403, 421, 423
EMT (epitheliale mesenchymale Transition) 491
Emulgator 255
ENaC (Epithelial Na-Channel) 656
Enantiomerie 21, **22**
Encephalomyelitis disseminata 636
endergon 38
Endharn s. Harn
Endocannabinoid 651
Endonuklease 392
Endoplasmatisches Retikulum 31
Endoprotease 752
Endorphin 651
Endosom 33, 529
Endostatin 491
Endosymbiontentheorie 29
Endosymbiose 30
Endothelin (ET) 739
Endothelstoffwechsel 738
Endothelzelle 633, **738**
– sinusoidale 800
endotherm 36
Endreplikationsproblem 384
Energiebilanz 54
– Capronsäure 252
– Fructoseabbau 189
– Gluconeogenese 195
– Glucose 252
– Glykolyse 183, 184
Energiegehalt 36, 55
Energiegewinnung 29, 50, 54
Energiesensor 231
Energiespeicher 44, 52
Energiestatus, Zelle 297
Energiestoffwechsel 44, 840
Energieumsatz 56

Enfuvirtid 475
Enhancer 448
Enkephalin 98, **650**
Enkephalin-Gen (PENK) 651
Enolase 180
Enolether 215
eNOS (endotheliale NO-Synthase) 738
Enoyl 252
Δ2-Enoyl-CoA 252
Enoyl-Hydratase 252
Enoyl-Reduktase 231
Enteroglucagon 749
Enteropeptidase 744, 746
Entgiftung 77
Enthalpie 37, 38
Entkoppler 298
Entmantelung, Virus 465
Entropie 37
Env-Gen 469
Envelope 462
Enzephalopathie, hepatische 96, 757
Enzym 18, **130**, 142
– bifunktionelles 186
– biotinabhängiges 308
– CAR-abhängiges 570
– Cobalamin-abhängiges 315
– DNA-modifizierendes 494
– extrazelluläres hydrolytisches 667
– Glycin-spaltendes 83
– Histon-modifizierendes 354
– hydrolytisches 747
– kupferhaltiges 326
– metallabhängiges 141
– molybdänhaltiges 329
– multifunktionelles 146
– oligomeres 146
– regulatorisches 158
– zinkhaltiges 328
Enzymaktivität 47, 152, 156
– Bestimmung 139, 151, 153
– pH-Abhängigkeit 138
– Regulation 155, 159
– Temperaturabhängigkeit 137
Enzymdiagnostik 154
Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) **98**, 309, 472
Enyzminaktivierung 138, 161
Enzyminduktion 446
Enzyminhibitor 156
Enzymkinetik 147, 152
Enzymklassifizierung 144
Enzymkonzentration 46
Enzymnomenklatur 144
Enzym-Produkt-Komplex 148
Enzymsättigung 149
Enzymspezifität 131
Enzymsubstitution 143
Enzym-Substrat-Komplex 148
EPAC (Exchange Protein activated by cAMP) 548
Epidermal Growth Factor 491
Epidermal Growth Factor Receptor s. EGF-Rezeptor
Epigenetik 458
Epilepsie 570
Epimerase 145, 166
Epimerie 21, **24**
Epimerisierung 166
Epinephrin 93
Epirubicin 493
Epitheliale mesenchymale Transition (EMT) 491
Epithelial Na-Channel (ENaC) 656
Epithelkörperchen 623
Epitop 661
Epitopspezifität 685
Epo s. Erythropoetin
Epoxidhydrolase 808
Epoxyeicosanoid 266
ER-Chaperon 442
Erbkrankheit 854
Erbrechen, Zytostatika-induziertes 650
eRF (Releasing Factor) 423
Ergocalciferol 320, 321
ERK1/2-Kinase 562
Ernährung 50
Ernährungszustand 58
Erucasäure 219
Erythroleukämie 787
Erythromycin 218
Erythropoietin 595, 827
Erythrose-4-phosphat 210
Erythrozyt 50, 758, **761**
– Abbau 801
– Glucoseaufnahme 177
– Glucoseversorgung 185
– Stoffwechsel 766
Erythrozytenmembran 761
Erythrozytentransfusion 779
Essigsäure, aktivierte s. Acetyl-CoA
Essigsäure-Acetat-Puffer 837
Ester 16, 166
Esterase-Reaktion 145
Esterbindung 16
Esterlipid 215
Estramustin 493
ET (Endothelin) 739
ETF-Ubichinon-Oxidoreduktase 290
Ethanol 183, 822
Ethanolamin 95, 226, 235
Ether 15
Etherlipid 215
Ethidiumbromid 500
Etoposid 493
Euchromatin 354, 453
Eukaryont 27, **29**, 34
Eumelanin 94
Exchange Protein activated by cAMP (EPAC) 548
exergon 38
Exon 347, 411
3'-5'-Exonuklease-Aktivität 382, 390
Exophthalmus 596
exotherm 36
Expansion, klonale 683
Expressionsanalyse 504
Expressionsmuster 98
Expressionsplasmid 498
Expressionssystem 500
Expressionsvektor 500
Extravasation 492
Extrazellulärraum 830
Exzisionsreparatur 391

F

FAAH (Fettsäureamid-Hydrolase) 651
Fab-Fragment 688
F-Actin 721
FADD (FAS-assoziiertes Protein mit Todesdomäne) 376, 564
FAK (Focal-Adhesion-Kinase) 561
Faktor AP-1 450
Faktor P 675
Faktor XIIa s. Hageman-Faktor
β-Faltblatt 105
Familie-A-Rezeptoren 543
Familie-B-Rezeptoren 544
Familie-C-Rezeptoren 544
Fanconi-Syndrom 825
Farbsehen 654
Farnesyl-Pyrophosphat 239
Farnesyl-X-Rezeptor s. FXR
FA-TP (Fettsäuretransporter) 733
F-ATPase 529
FAS (S 7-associated Cell Surface Antigen) 376, 563

FAS-assoziiertes Protein mit Todesdomäne (FADD) 376
FAS-Ligand 684
FAS-Rezeptor 684
Faser, elastische 713
Fasten 52, 729, 849
Fatty Streak 741
Favismus 209
FBPase s. Fructose-1,6-bisphosphatase
FCCP 298
Fc-Fragment 688
Fc-Rezeptor 561, 670, 688
Feedback-Hemmung 156
Feedforward-Stimulation 187
Ferritin 100, 325
Ferritin-mRNA 280, 460
Ferrochelatase 781
Ferrooxidase, APP 637
Ferroportin 324
Fe-S-Zentrum 287
Fettalkohol 222
Fettembolie 259
Fettgewebe 58, **812**, 849
– braunes 298, 812, **816**
– Glucoseaufnahme 176
– Glucoseverwertung 580
– Hypertrophie 843
– PDH-Regulation 277
– Triglyceridspeicher 844
– weißes 812, **813**
Fettleber 225, 802
Fettresorption 255
Fettrezeptor 658
Fettsäure 221, **218**, 516, 815
– essenzielle 58, 221, 222
– freie **221**, 235, 748, 788, 842
– gesättigte 219
– langkettige 754
– nicht essenzielle 221
– semiessenzielle 233
– ungeradzahlige 231
– ungesättigte 219, 233
– verzweigtkettige 231
Fettsäureabbau s. β-Oxidation
Fettsäureaktivierung 249, 754
Fettsäureamid 215
Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) 651
Fettsäureaustausch 237
Fettsäurederivat 214
Fettsäure-Dioxygenase 270
Fettsäurefreisetzung 222, 814, 849
Fettsäuremobilisation 815
Fettsäure-Synthase 147, **229**, 595
Fettsäuresynthese **229**, 231
Fettsäurespeicherung 849
Fettsäuretransport 815
Fettsäuretransporter (FA-TP) 733
Fettsäureverdauung 754
Fettsäureverlängerung 233
Fettsäureverwertung 848
Fettspeicher 56, 812
Fettspeicherzelle 800
Fettstreifen 262, 741
Fettstuhl 255, 806
F0F1-ATPase 529
F1F0-ATP-Synthase 43
FGF s. Fibroblast Growth Factor
Fibrat 243, 570
Fibrillenbildung 119
Fibrillin 122, 713
Fibrin 116, 790, **791**
Fibrinogen 116, 790, **791**
Fibrinolyse 759, **796**
Fibrinopeptid 791
Fibroblast 707
Fibroblast Growth Factor (FGF) 491, 803
– FGF 21 803, 845, 846
– FGF-Rezeptor 555
Fibronektin 521, 491, **716**
Fibrosierung 717
Fibrozyt 708
Filtrationsrate, glomeruläre (GFR) 619, **818**
Fingerabdruck, genetischer 348, 504
First-pass-Metabolismus, hepatischer 797
Fischer-Projektion 23
Flavinadenindinukleotid (FAD) 42, 142
– β-Oxidation 252
– Atmungskette 289
– Citratzyklus 280
– Entstehung 285
Flavinmononukleotid 142, 287, 305
Flavinnukleotid 118
Flavoprotein 118, 290
Fließgleichgewicht 39, 45, 148
Flippase 429, **519**, 538
Flipp-Flopp, spontaner 521
Floppase 519, 539
Fluid-Mosaik-Modell 521
5-Fluoruracil 335, 493
Flush-Syndrom 243, 739
Flüssigkeit, interstitielle 788
FMN s. Flavinmononukleotid
Focal Adhesion 717
Focal-Adhesion-Kinase (FAK) 561
Fokal-Kontakt 717
Folat s. Folsäure
Folgestrang 381, 383
Follikelphase 606
Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) 587, 604
– Freisetzung 605
– Menstruationszyklus 606
Follistatin 604
Follitropin s. Follikel-stimulierendes Hormon
Folsäure 142, **311**
– Mangel 302, 313, 336
– Regeneration 313
Folsäureantagonist 314, 335, 493
Formimino-Tetrahydrofolat 313
Formylmethionin 415
Formyl-Tetrahydrofolat 313, 335
FOXO 582
Fragmentverfahren 527
Franklin, Rosalind 350
Fremdantigen 661
Fremdstoffmetabolismus 570, **807**, 609
Fruchtbarkeitsplasmid 497
Fructokinase 188
Fructose 165, 190
Fructoseabbau 188
Fructoseaufnahme, hepatische 175
Fructose-1,6-bisphosphat 180
Fructose-1,6-bisphosphatase 194, 195, 602
Fructose-2,6-bisphosphat 186, 195
Fructose-2,6-bisphosphatase 186
Fructoseintoleranz, hereditäre 190
Fructose-1-phosphat 190, 188
Fructose-6-phosphat 180, 194, 210
Fructoseresorption 751, 823
Fructosetransporter 175
Frühschwangerschaft, Geschlechtshormon-Sekretion 610
FS-CoA s. Acyl-CoA
FSH s. Follikel-stimulierendes Hormon
Fuchsin 515
Fucose 429, 764

Fucosyltransferase 764
Fumarase 280
Fumarat 77, 280
Fumarylacetoacetat 89
Furanose 164
Furche, DNA 352
Furosemid 624
Fusionsmizelle, inverse 537
Fusionsprotein 440, 500
FVIII-Gen 794
FXR (Farnesyl-X-Rezeptor) 566, 568, 570
Fyn-Kinase 695, 698

G

GABA s. γ-Aminobuttersäure
G-Actin 721
GADD 45 371
gag 469
Gain of Function 478
Gain-of-Function-Mutation 389
Galactocerebrosid 237
Galactokinase 190
Galactosämie 191
Galactosamin 165, 166
Galactose 163, 165, 190
– Glycosphingolipid 237
– N-Glykosylierung 429
– Resorption 175, 751, 823
Galactose-1-phosphat 190
Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase 190
β-Galactosidase 445
Galactosyltransferase 710
Galle 255, 800, **804**
Gallenblase 743, 749
Gallenerkrankung 155
Gallenfluss 805
Gallenflüssigkeit 743, 744, **746**
Gallengangsenzym 155
Gallensalz 746
Gallensäure 242, **255**, 754, **804**
Gallensäurebinder 242
Gallensäure-Transporter 806
Gallenstein 255, 746
GALT (Gut-associated lymphoid Tissue) 757
Ganciclovir 474
Gangliosid 174, 224, 234, 237
GAP (Gonadotropin-associated Peptide) 587, 604
GAP (GTPase-aktivierendes Protein) 546, 556
Gap Junction **535**, 800
Gärung, alkoholische 183
Gaschromatografie 154
Gastrin 748, 749
Gastritis, chronische 269
Gastroinhibitorisches Peptid 578
Gastrointestinaltrakt 743, 757
Gating 126
G-CSF (Granulocyte Colony stimulating Factor) 491
GDC (Glutamat-Decarboxylase) 648
Gebärmutterhalskrebs 376
Gedächtniszelle 681, 685
Gegenstrang-RNA 459
Gehirn 50, 53, 245, **634**
Gelatinase 718
Gelbkörper 607, 609
Gemcitabin 493
Gen 346
Gendefektkrankheit 416
Genexpression 359, 445, 482
Gene Silencing 508
Geninaktivierung 454, 508
Geninterferenz 460
Genom 99, **348**, 469
Genregulation **445**, 453, 458
Gensonde 495, 504
Gentechnik 494
Gentherapie 509
Gentianaviolett 515
Gentransfer, horizontaler 27
– retroviraler 509
– vertikaler 29
Gephyrin 649
Geranyl-Pyrophosphat 239
Gerinnungsfaktor 803, 790, 794
– IV 833
Gerinnungshemmer 310, 795
German Diabetes Risk Score 59
Geruchswahrnehmung 542, 655
Gesamtenergieumsatz 56
Gesamtzellverfahren 527
Geschlechtshormon 603
Geschmacksqualität 656, 658
Geschmacksrezeptor 542, 544, **656**
Geschmackswahrnehmung 656
Geschwindigkeitskonstante 46, 148
Gestagen 609
Gewebeverband 35
Gewebshormon 574, **626**
Gewebsmakrophage 672
GFP (green fluorescent protein) 440
GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) 619, 818
GH s. Growth-Hormon
Ghrelin 580, 612
GHrH s. Growth-Hormone-releasing-Hormon
Gibbs freie Energie 37
Gicht 342, 344, 825, 862
Giftung 808
Gigaohmabdichtung 527
GIP (gastroinhibitorisches Peptid) 749
GIP (Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide) 578
Glasknochenkrankheit 123
Gleichgewicht, dynamisches 39
Gleichgewichtskonstante 38
Gliadin 753
Gliazelle 632
Glicentin 583
Glicentin-related pancreatic Polypeptide (GRPP) 583
Globinsynthese 461
Glomerulus 615, 818
GLP-1 578
Glucagon 186, 196, 206, **583**, 797, 802
Glucagon-like-Peptide 578, 583
Glucagon-Rezeptor 544
1,4→1,4-Glucantransferase 200
Glucocerebrosid 237
Glucocorticoid 599
Glucocorticoid-Rezeptor 567
Glucokinase 142, 144, **175**
– β-Zelle 576,
– Glucosemessung 571
– Glucosesensor 842
– Glykolyse 179
– KM-Wert 46
– Leber 582
– Regulation 185
– Regulatorprotein 160, 176
Glucokinase-Reaktion 46, 576
Gluco-Lipo-Toxizität 583
Gluconeogenese 52, **192**, 802
– Insulineinfluss 582
– Muskelstoffwechsel 729
– renale 827
– Stimulation 206
Gluconsäure 165
Glucosamin 166

Glucose 23, 50, 165
– enterale Resorption 751
– Nierenschwelle 823
– renale Resorption 533, 822
Glucoseabbau 179, 207
Glucoseaufnahme 175, 185 580
Glucosehomöostase 192, 205, **801**
– Schwangerschaft 846
Glucosekonzentration 633, 788, 863
Glucoseoxidase 154
Glucose-1-phosphat 43, 198, 200
Glucose-6-phosphat 43, 143, 200
– Glykolyse 179
– Muskelstoffwechsel 729
– Pentosephosphatweg 208
Glucose-6-phosphatase 143, 145, 194
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase 143, 208
– Induktion 595
– Mangel 209, 770
– Regulation 212
Glucose-6-phosphat-Isomerase 143, 145, 180
Glucose-Toleranz-Faktor 329
Glucosesensor 576, 842
Glukosestoffwechsel **178**, 206, 634, 728, **844**
Glucosetoleranztest 579
Glucosetransporter (GLUT) 127, 175, **177**, 527
– GLUT-1 177, **527**
– – Blut-Hirn-Schranke 633
– – Defizienz 858
– – Erythrozyt 762
– GLUT-2 175, 576, 581, 752
– GLUT-4 127, 176, 580, 841
– GLUT-5 175, 752, 823
– SGLT 1 175
Glucoseverwertung 581
Glucosidase 145, 747, 750
Glucosurie 823, 829
Glucosyltransferase 710
Glucuronsäure 165, 171, 714
Glucuronyltransferase 808, 810
GLUT s. Glucosetransporter
Glutamat (E, Glu) 65
– Abbau 75, 658, 825
– Biosynthese 71
– Gehirnstoffwechsel 635
– Neurotransmitter 640, 646
– Photorezeption 652
– Wahrnehmungsschwelle 657
Glutamat-Aspartat-Transporter 296
Glutamat-Decarboxylase (GDC) 93, 648
Glutamat-Dehydrogenase 71
Glutamat-Rezeptor 544, **647**, 658
– exzitatorischer 414
Glutamat-γ-Semialdehyd 85
Glutamin (Q, Gln) 65
– Abbau 81, 825
– Biosynthese 72, 635, 838
– Neurotransmitter 646
– Purinnukleotidsynthese 335, 337
– Pyrimidinsynthese 333
Glutaminsäure s. Glutamat
Glutaminsynthetase 799, 802
Glutaminylcyclase 589
γ-Glutamyl-Carboxylase 790
γ-Glutamyl-Transferase 155
Glutaryl-CoA 89
Glutathion 98, **772**, 209, 300
Glutathion-abhängiges Reduktionssystem 771
Glutathion-Disulfid 300
Glutathion-Peroxidase 145, 300, 328
– erythrozytäre 771
Glutathion-Reduktase 305, 771
Glutathion-S-Transferase (GST) 500, 808
Glutenunverträglichkeit 752
Glyceral-3-phosphat s. Glycerinaldehyd-3-phosphat
Glycerat 189
Glyceratkinase 189
Glycerin 189, 195, **222**, 235, 815
Glycerinaldehyd 162, 189
Glycerinaldehyd-3-phosphat 180, 189, 210
Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase 180
Glycerinaldehyd-Kinase 189
Glycerin-3-phosphat 195, 290
Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase 290
Glycerin-3-phosphat-Shuttle 290, 296
Glycerin-Kinase 195
Glyceroglykolipid 516
Glycerokinase 189, 222
Glycerol s. Glycerin
Glycerolipid 247, **235**, 516
Glyceron-1-phosphat s. Dihydroxyacetonphosphat
Glycerophosphat 189, 222, 235
Glycerophosphat-Acyl-Transferase (GPAT) 814
Glycerophosphat-Dehydrogenase 189
Glycerophosphatid s. Glycerophospholipid
Glycerophospholipid 225, 516, 539
Glycin (G, Gly) 64, 67
– Abbau 80, **83**
– Biosynthese 73
– Neurotransmitter 641, 649
– Purinnukleotidsynthese 335
– Transporter 633
Glycin-Encephalopathie 83
Glycin-Rezeptor 648
Glycin-spaltendes Enzym 83
Glycosaminoglykan **171**, 708, 709, **714**, 717
Glycosid 166
Glycosidase-Reaktion 145
Glycosphingolipid 224, 238
Glycosyl-Asparagin 90
Glycosyltransferase 145, 429
– Blutgruppenantigen 764
– Glykoprotein-Synthese 172
Glykierung, nicht enzymatische 174
Glykocholsäure 804
Glykogen 51, **168**, 581
– Abbau s. Glykogenolyse
– Leber 801
– Muskulatur 728
– Synthese **198**, 201, 204
– ZNS 634
Glykogen-Phosphorylase 200, 201, **203**, 205, 586
– Muskelstoffwechsel 308, 730
Glykogen-Phosphorylase-Kinase 203
Glykogen-Synthase 145, 198, **204**, 581
Glykogen-Synthase-Kinase-3 (GSK-3) 204, 581
Glykogenin 198
Glykogenolyse **200**, 729
Glykogenose 201
Glykogenspeichererkrankung 201, 731
Glykokalix 475, 513, **518**, 763
Glykolipid **174**, 169

Glykolyse **179**, 196, 728
– AMP-abhängige Proteinkinase 841
– erythrozytäre 767
Glykoprotein 169, **171**
– nicht kollagenes 716
– Synthesedefekt 32
Glykosylierung 32, **427**, 430, 437
Glykosylierungsmuster 429
Glyoxylat 83
GMP (Guanosinmonophosphat) 337
GnRH s. Gonadotropin-releasing Hormon
Golgi-Apparat **32**, 436, 537
Gonadoliberin s. Gonadotropin-releasing-Hormon
Gonadotropin 606
Gonadotropin-associated-Peptide (GAP) 587, 604
Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) 587, **603**, 605, 607
Gonosom 356
gp41 471
gp120 471, 475
G6Pase s. Glucose-6-phosphatase
GPAT (Glycerophosphat-Acyl-Transferase) 814
G6-PD s. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
GPER (G-Protein-coupled Estrogen Receptor) 568, 608
G0-Phase 364
G1-Phase 364
G2-Phase 364
GPR (G-Protein-coupled Receptor 30) **542**, 842
– GPR 30 568, 608
– GPR81-Rezeptor 847
G-Protein 421, **544**, 572
– Geruchswahrnehmung 655
– Protoonkogen 485
– Ran 438
G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPR) **542**, 842
– ADH 620
– Calcium-Sensing-Rezeptor 623
– GPER 568, 608
– GPR30 568, 608
– GPR81 847
Gradient, elektrochemischer 293
Gram-Färbung 27, 515
Granularzelle 615
Granulocyte Colony stimulating Factor 491
Granulomatose, septische 672
Granulozyt 661
– basophiler 663, 666, 688
– eosinophiler 663, 666
– NADPH-Synthese 671
– neutrophiler 663, 666, 671
– Virusabwehr 473
Granzym 684
Grauer Star 442
Grb (Growth Factor Receptor-bound Protein) 555
Green Fluorescent Protein (GFP) 440
Grippe 475
Group-specific Antigen 469
Growth-Arrest 365
Growth-Factor-Receptor-bound Protein (Grb) 555
Growth-Hormon (GH) 587, 595, **611**
Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHrH) 587, 611
Growth-Hormone-Rezeptor 560
GRPP 583
Grundumsatz 56
Grünzapfen 654
Gruppe, chromophore 118
– funktionelle 13, 17, 19
– prosthetische 132, **140**, 427
Gruppenaktivierung 668
Gruppenübertragung 19, 306
Gruppenübertragungspotenzial 42
– Phosphoenolpyruvat 180
– UDP-Glucose 172
GSSG-Reduktase 300
G1-S-Übergang 368
GTPase 546, 654
GTPase-aktivierendes Protein (GAP) 546, 556
Guanidinoacetat 93, 826
Guanidin-Hydrochlorid 116
Guanin 332, 391
Guanin-7-Methyltransferase 410
Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor 542
– EPAC 548
– SOS-Protein 555
Guanosin, Blutkonservierung 779
Guanosin-Kinase 343
Guanosinmonophosphat (GMP) 337
Guanosintetraphosphat 447
Guanylat-Cyclase, lösliche 571, 650, 738
Guanylyl-Transferase 409
Guide-RNA 358
Gustducin 545, 657
Gynäkomastie 609
Gyrase 404
Gyrasehemmer 379, 404

H

Haaraufbau 120
Haarnadelstruktur 357
Haarzelle 658
Hagemann-Faktor 630, 791
Hairpin 357
Halbacetal 15, 164
Halbketal 164
Halbsättigungskonstante 152
Halid 671
Häm 112, 288, 291, 772
– Abbau 809
– Biosynthese 780
– Lichtabsorption 118
Hämagglutinin (HA) 468
Hämatokrit 760
Hämatopoiese 758, 785
Hämaturie 829
Häminarginat 782
Hämochromatose 326
Hämoglobin 112, 766, **772**, 777
– fetales 776
– Glykierung 428
– Löslichkeit 114
– Puffer 776
– Struktur 106
Hämoglobingehalt, mittlerer zellulärer (MCH) 759
Hämoglobinkonzentration, mittlere zelluläre (MCHC) 760
Hämoglobinopathie 778
Hämoglobinurie 829
Hämopexin 803
Hämophilie 143, 794
Hämosiderin 325
Hämostase s. Blutgerinnung
Hämoxygenase 809
Hämprotein, Cytochrom-P450-Monooxygenase 807
H-Antigen 763
Hapten 661
Haptoglobin 790, 803

Harn 824, 828, 836
Harnsäure 341, 862
– Ausscheidung 824
– Plasmakonzentration 788
Harnstein 829
Harnstoff 77, 828, 838
– Plasmakonzentration 788
Harnstoffzyklus **77**, 160, 802
Harnvolumen 820
Hartnup-Krankheit 754
H^+-ATPase 127
Hautbarriere 271
Hautkrebsrisiko 393
Haworth-Projektion 164
Hayflick-Limit 385
HCl s. Salzsäure
HCO_3^-/Cl^--Austauscher 762
HDAC-Inhibitor 456
HDL (High Density Lipoprotein) 257, 258, **261**, 790
– Artherosklerose 856
– Cholesterol-Akzeptor 740
HDL-Cholesterol 243
HDM 2-Protein 370
Heilimpfung 694
Helferplasmid 498
α-Helix 105
Helix, spannungssensitive 526
Helix-Loop-Helix 450, 570
Helix-Turn-Helix 450
4-Helix-Zytokin 816
Hell-dunkel-Übergang 654
Hellsehen 652
Hemidesmosom 536
Hemmung, kompetitive 156, 157
– nicht kompetitive 158
– unkompetitive 159
Henderson-Hasselbalch-Gleichung 837
Hepadnavirus 464, 470
Heparansulfat 714
Heparin 172, 714, **795**
Hepatitis 465, 470
– chronische 474
– Isoenzymdiagnostik 108
Hepatocyte Growth Factor 491
Hepatokin 803, 845
Hepatozyt 175, **800**, 806
Hepcidin 325
Hephaestin 324
Heptose 162
Hereditäre Sphärozytose 129
Herpesvirus 463, 464, 474
Hers-Krankheit 202
Herzerkrankung, Isoenzymdiagnostik 108
Herzinfarkt 155, 182, 734
– Indikator 108
– Prävention 628
– Prophylaxe 269, 783
– Risikofaktor, COXIB 269
Herzinsuffizienz 326, 822
Herz-Kreislauf-Erkrankung 222, 226, 242, 258, 262
Herz-Kreislauf-System 732
Herzmuskulatur **720**, 733
– Kontraktion 732
– Relaxation 726
Herzstillstand 788
Heteroatom 13
Heterochromatin 31, 354, **453**
Heterochromatin-Protein-1 (HP1) 457
Heterodimer 106, 568
Heterodimerisierungspartner, inhibitorischer 571
Heteroglykan 168, **171**
Heterooligomerisierung 559
Heterophagie 33
heterozygot 356
Hexadeca-9-ensäure 219
Hexadecansäure 219
Hexokinase 142, 145 **179**
– Aktivität 154, 177
– Hemmung 156, 179
– IV s. Glucokinase
– KM-Wert 46, 177
– Konformationsänderung 135
Hexokinase-Reaktion 46
Hexose 162
Hexosemonophosphatweg s. Pentosephosphatweg
Hexosephosphat-Isomerase 180
HFE-Protein 326
HGF (Hepatocyte Growth Factor) 491
5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) 630
HIF (Hypoxie-induzierbarer Faktor) 490, 736, 828
High Density Lipoprotein s. HDL
Hinge Region 566
H_2-Inhibitor 629, 750
H^+/K^+-ATPase 530
H-Kette 685, **686**, 690
H_1-Rezeptor-Blockade 629
His-Tag 500
Histamin 96, **629**, 749
Histaminintoleranz 629
Histamin-N-Methyltransferase 629
Histamin-Rezeptor-Antagonist 629
Histidin (H, His) 65
– Abbau 76, 81, **87**
– Biosynthese 73
– Ladung 113
– Titrationskurve 68
Histon 101, 113, 354, 411, **455**
Histon-Acetyltransferase (HAT) 354, 456
Histon-Biotinylierung 309
Histon-Code 457
Histon-Deacetylase (HDAC) 354, 454, 456
Histon-Deacetylase-Protein 368
Histon-Gen 411
Histon-Methyltransferase (HMT) 354
Histrionicotoxin 643
Hitzeschockprotein 100, 441, 568
HI-Virus (HIV) 463, **471**
– Rezeptor 129
– Protease 476
HLA-DM 703
HLA-Komplex s. MHC
HLA-Protein 701
HLH-Protein s. Helix-Loop-Helix-Protein
HMG-CoA-Lyase 244
HMG-CoA-Reduktase 238, **239**, 255, 740
hnRNA (heterogeneous nuclear RNA) 357, **409**
Hochdruckflüssigkeitschromatografie 73, 154
Hochdrucksystem 732
Holoenzym 140
Homocystein 87, 91, 226
Homocysteinurie 87
Homodimer 106
Homogeneously staining Region 486
Homogentisinat 89
Homogentisinsäure-Dioxygenase 416
Homoglykan 168, **168**
Homöodomäne 450
Homoserin 69
homozygot 356
Hoogsteen-Basenpaarung 350
Hormon, adrenocorticotropes (ACTH) 587, **600**
– aglanduläres 574, **626**
– antidiuretisches s. ADH

– Fettgewebe 816
– Follikel-stimulierendes s. Follikel-stimulierendes Hormon
– gastrointestinales 748
– glanduläres 574
– hypophysäres 587
– hypothalamisches 587
– luteinisierendes s. Luteinisierendes Hormon
– pleiotropes 263, 268
– somatotropes (STH) s. Growth-Hormon
Hörprozess 658
5-HpETE 270
HSP s. Hitzeschockprotein
5-HT s. Serotonin
Hüllprotein (COP) 437
Human Leukocyte Antigen s. MHC
Hunter-Syndrom 715
Huntingtin 117
Huntington-Erkrankung 117
Hurler-Syndrom 715
Hyaluronidase 595, 715
Hyaluronsäure 172, 709, 714
Hydratation 115
Hydrierung 19
Hydrogencarbonat 745, 749, 788, 824
Hydrolase 19, 144, **145**
– saure 671, 715
– Vorkommen 742
Hydrolyse 19
5-Hydroperoxy-6E,8Z,11Z, 14Z-eicosatetraensäure 270
Hydroperoxyfettsäure 266
Hydrophobizitätsskala 68
3-Hydroxyacyl-CoA 252
3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase 252
3-Hydroxyanthranilat 89
β-Hydroxybutyrat 244, 635
β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase 244
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 238, 244
Hydroxyethyl-Thiaminpyrophosphat 274
5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) 630
5-Hydroxy-indolyl-acetaldehyd 630
3-Hydroxykynurenin 89
Hydroxylapatit 621, 833
Hydroxylase 145, 315, 316
– 17, Cortisolbiosynthese 598
– 18, Aldosteronsynthese 598, 617
Hydroxyl-Gruppe 13
Hydroxylradikal 299, 481, 671
Hydroxylysin 90, 121
Hydroxyphenylpyruvat 89
Hydroxyprolin 90, 110, 121
3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 598
11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 618
5-Hydroxytryptamin s. Serotonin
Hyperaldosteronismus 838
Hyperammonämie 78
Hypercholesterolämie 242, 856
Hyperglycinämie, nichtketotische 83
Hyperkaliämie 246, 788
Hyperkalzämie 320
Hypermutation, somatische 690
Hyperparathyreoidismus 828
Hyperphosphorylierung 368
Hypertonie 624, 631
– pulmonale 739
– renovaskuläre 828
Hyperurikämie 342, 825
Hyperventilationssyndrom 622
Hypoalbuminämie 789
Hypochlorid 671, 672
Hypokaliämie 788
Hypokalzämie 828
Hypophysenhinterlappen 587
Hypophysenvorderlappen 586
Hypothalamisch-hypophysäres System 586
Hypothalamus 586
Hypovitaminose s. auch Vitaminmangel
– erbliche 303
– Thiamin 307
– Vitamin A 318
Hypoxanthin 332, 337, 341, 736
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) 343
Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF) 736, 828

I

IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein) 377
I-Bande 719
IκB-Kinase-Komplex 562, 564
IC (Invariant Chain) 703
ICAD-Inhibitor 377
Ichthyose 271
ICR (Imprinting Control Region) 455
Idarubicin 493
IDL (Intermediate density Lipoprotein) 258
Iduronatsulfatase-Defekt 715
α-L-Iduronidase-Defekt 715
IFN s. Interferon
Ifosfamid 493
Ig s. Immunglobulin
IGF s. Insulin-like Growth Factor
IkB-Kinase 558
Ikosaeder 465
Ikterus 811
IL s. Interleukin
Iloprost 739
Imatinib 493
Imidazol 332
Imidazolacrylat 87
Imidazolonpropionat 87
Imin, internes 68
Imin-Enamin-Tautomerie, DNA 351
Iminogruppe 17
Immediate early Gene 555
Immunabwehr s. Abwehr
Immunantwort 666, 694
Immundefizienz, schwere kombinierte (SCID) 667
Immunglobulin 109, 667, **685**, 758, 789
– α 695
– A 687, 757
– β 695
– D 687, 692
– E 687
– G 687, 694
– Genom 678
– Löslichkeit 116
– M 687, 691, 694
– Pathogenerkennung 677
Immunisierung 694, 473
Immunität, adaptive 677
Immunoblot 502
Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif 561, 695

Immunreaktion 660
Immunschwäche 302
Immunsystem 659
– adaptives 666, **677**
– Dichotomie 666
– intestinales 757
– nicht adaptives 666
– ZNS 662
Immunzelle 661
IMP (Inosinmonophosphat) 337
IMP-Dehydrogenase 339
Imprinting, genomisches 454, 860
Imprinting control region (ICR) 455
In-Frame-Deletion 388
Indican-Reaktion 90
Indigo 90
Indol 90
Indoxyl 90
Indoxylsulfat 90
induced fit 131
Induktor 446
Influenza 468, 475
Inhibin 604, 605, 606
Inhibition, laterale 452
Inhibitor, Häm-kontrollierter 461
– irreversibler 161
– substratanaloger 156, 161
Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) 377
Inhibitorkonstante 157
Initiationsfaktor 410, 425
– eIF2 461, 474
– eIF2A 421
– eIF3 421
– eIF4E 410, 460
– eIF4G 411
Initiationskomplex 421
INK4-Inhibitor 366
INK4-Protein 369
iNK-TReg-Zelle 684
Inosin 341
Inosinmonophosphat (IMP) 337
Inositol 227
Inositol-bisphosphat 552
Inositolphosphat 552
Inositol-trisphosphat (IP_3) 226, 227, 550
– CCK-PZ 749
– Geschmackswahrnehmung 657
– PLCγ-Signalweg 557
– Signaltransduktion, antigeninduzierte 695
Insertion 389
Insig-Protein 241
Insulin 97, 100, **575**, 844
– Abbau 797, 798
– Antagonist 585
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Fettsäurestoffwechsel 232, 814, 815
– GHRH-Freisetzung 612
– Gluconeogenese 196, 802
– Glykogensynthese 204, 206
– Glykolyse 185, 187
– Kaliumaufnahme 832
– Muskelstoffwechsel 730
– PDH-Regulation 277
– Sekretion 749
– Wirkung **580**, 586
Insulin-like Growth-Factor (IGF) 611, **613**
Insulin-like-Growth-Factor-Bindeprotein 614, 803
Insulin-like-Growth-Factor-Bindeprotein-Protease 614
Insulin-like-Growth-Factor-Rezeptor (IGFR) 555, 557, 613
Insulinmangel 178, 582
Insulinmast 232
Insulinresistenz 178, 558, 583
– Lipodystrophie 817
– physiologische 846
Insulin-Rezeptor (IR) 557, 633
Insulin-Rezeptor-Substrat (IRS) 557
Insulinsubstitution 178
Integrase 469, 471
Integrasehemmer 476
Integrin **561**, 709, **717**
Interferon 474, 491
– γ 673
– γ inducible Protein 491
– Virusabwehr 473
Interferontherapie 474
Interkalans 493
Interkonversion 160, 204, 231
Interleukin, immunomodulatorisches 665
Interleukin-1 558, 665
– β 562
– Angiogenese 491
– Entzündungsreaktion 789
Interleukin-1-R-accessory-Protein 562
Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte-Kinase (IRAK) 562
Interleukin-2 665
Interleukin-3 665
Interleukin-4 491, 665
Interleukin-6 558, 849
Interleukin-8 491, 665
Interleukin-12, Angiogenese 491
Interleukin-18 562
Interleukin-Rezeptor 128, 562
Intermediärfilament 34, 120, 536
Intermediate Density Lipoprotein (IDL) 258
Internalisierung 668
Intima 737
Intravasation 491
Intrazellulärraum 830
Intrinsic Factor 303, 745
Intron 347, 407, 411
Invariant Chain (IC) 703
Invasion, Tumor 491
Invasivität 478
Iodid 590
Iodidbedarf 594
Iodid-Kreatinin-Verhältnis 594
Iodmangel 594, 595
Iodonium-Ion 591
Ion 11
– Bindungscluster 526
– Desolvatisierung 525
– Membranpermeabilität 517
– Selektion 525
Ionenaustauschchromatografie 114
Ionenbindung 11
Ionenkanal 126, 523, **524**, 541
Ionentransport 526
IP-10 (Interferon gamma inducible Protein) 491
IPC (ischämisches Preconditioning) 734
IPTG (Isopropyl-β-D-Thiogalactosid) 500
IR s. Insulin-Rezeptor
IRAK 562
IRE (Iron Response Element) 280, 460
IRE-Bindeprotein 460
Irinotecan 493
Iron Response Element (IRE) 280, 460
Iron Response Element binding Protein (IRP) 280
Iron-regulated protein (Ireg) 324
IRS 557
Ischämie 734
Isoagglutinin 764
Isobutyryl-CoA 87

Isocitrat 278
Isocitrat-Dehydrogenase 280, 282
Isodynamiegesetz 55
Isoelektrische Fokussierung 114
isoelektrischer Punkt 114
Isoenzym 107, **144**
Isoleucin (I, Ile) 65
– Abbau 83, **87**
– Bedarf 71
Isomaltase 751
Isomaltose **168**, 751
Isomer 20, 21
Isomerase 21, 144, **145**, 166
Isomerisierung 20, 166, 180
Isopentenyl-Pyrophosphat (IPP) 216, 239
Isopren 216, 239
Isoprenoid 216
Isopropyl-β-D-Thiogalactosid (IPTG) 500
Isoprostan 270
Isoprotein 107
Isoschizomer 495
Isotype Switching 691
Isovaleryl-CoA 87
ITAM 561, 695
ITAM-tragender Rezeptor 561
Ito-Zelle 800

J

Jacob, François 445
JAK 559
Januskinase (JAK) 128, 559, 560
Jasmin 90
Junctional diversity **690**, 698

K

K^+/H^+-ATPase 745
K^+-Kanal 525
– beim Hören 658
– Expression 617
K^+/Na^+-ATPase, Expression 617
$K^+/Na^+/2Cl^-$-Kanal 624
Kachexie 58, 848
Kainat-Rezeptor 414, 648
Kalium s. auch K^+ **832**
– Konzentration, Liquor 633
– Plasmakonzentration 787
– renale Resorption 822
Kaliumhomöostase 788
Kaliumkanal s. K^+-Kanal
Kaliumleckstromkanal, KCNJ11 577
– SUR 577
Kallidin 630
Kallikrein 630
Kalorimetrie 54
Kammerflimmern 246, 788
Kampfstoff, chemischer 645
Kanal s. Ionenkanal
Kanalblocker 475
Kanalinaktivierung 526
Kanalprotein s. Ionenkanal
Kanzerostatika 125
Kapsid 462, **465**
Kapsomer 462, **465**
Kardiomyopathie, familiäre hypertrophe 720
Kardiomyozyt 720
Karyogramm 356
Karyopherin 438
Karzinogenese 478
Karzinoidsyndrom 630
Katabolit-Aktivator-Protein (CAP) 446
katal 152
Katalase 34, 300
– erythrozytäre 770
– im Peroxisom 253
Katalysator 18, **40**
Katalyseeffizienz 152
Katalysemechanismus 132
Katarakt 442
Kation 12, 823
Kationenaustauscher 114
Kationenkanal, Acetylcholin-Rezeptor 541
– AMPA-Rezeptor 647
– beim Hören 658
– NMDA-Rezeptor 647
Kationentransporter, OCT 807
KCNJ11 577
KDEL-Rezeptor 436
Keimbahngenom 689
Keimbahnmutation 387
Keratansulfat 714
Keratin 100, 119, **120**
Keratinase 120
Keratokonjunktivitis epidemica 369
Kernikterus 811
Kernporenkomplex 31, 128, 438
3-Ketoacyl-CoA 252
Ketoacyl-Synthase 229
Ketoadipat 83, 89, 90
Ketoazidose 246, 839
Keto-Enol-Tautomerie 21, 351
α-Ketoglutarat 75
– Aminosäureabbau 81
– Citratzyklus 280
– Gluconeogenese 827
– Glutamat-Abbau 825
– Prolin-Hydroxylierung 432
α-Ketoglutarat-Dehydrogenase 280, 282
α-Ketoisocapronsäure 87
α-Ketoisovaleriansäure 87
Keton 14
Ketonkörper 53, **244**, **246**
– bei Nahrungskarenz 178
– Muskelstoffwechsel 729
– Plasmakonzentration 788
– ZNS 633
Ketonurie 829
Keto-Reduktase 230
Ketose 162
β-Ketothiolase 252
κ-Kette 685
λ-Kette 685
Kettenabbruchmethode nach Sanger 506
Kettenmutation, Hämoglobin 778
Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor 673
Killerzelle, natürliche 663, 666, **673**
– NK-T_{Reg}-Zelle 684
– Pit-Zelle 801
– Virusabwehr 473
Kinase s. Proteinkinase
Kinesin 538, 638
Kinin 630
Kinin-Kallikrein-System 630
Kisspeptin 604, 605, 607
Klassenwechsel, Immunglobulin 691
Klassifikationsnummer, Enzym 144
Kleeblattstruktur 405
Klenow-Fragment 496
Klonen 499
Klonierung 499
Knochen 624, 708
Knochenabbau 624
Knochenumbau 626
Knockin 508
Knockout 508
Knorpel 709, 716
Knoten, Schilddrüse 592, 595
Kobalt 329, 314
Kohlendioxid 762, 763, 777
Kohlenhydrat 162
– Abbau 273
– Biomembran 513, **518**

– Energiegehalt 55
– Resorption 751
– Stoffwechsel 174, 634
– Verdauung 750
Kohlenmonoxid 298, 777
Kohlensäure 763
Kohlenstoff 8
Kohlenstoffskelett, Abbau 78
Kohlenwasserstoff, polyzyklischer aromatischer 481
– Schmelzpunkt 521
Kokain 547
Kollagen 101, 119, **121**, **710**
– Hydroxylierung 431
– Quervernetzung 433, 712
– Sekundärstruktur 105
– Typ I 122, 123, 709
– Typ II 123, 709
– Typ III 122, 708
– Typ IV 708, 713
– Typ IX 709
– Typ V 122
– Typ VI 713
– Typ VII 708
– Typ VIII 713
– Typ X 713
– Typ XI 709
Kollagenase 718
Kollagenhelix 121
Kollagenmikrofibrille 710
Kolonkarzinom 479
Koma, diabetisches 178, 246
Kompartimentierung 48
Komplementaktivierung 667
– alternative 674, 675
– klassische 674, 688
– Lektin-Weg 674
Komplementfaktor 665, 674
– Bindungsstelle 685
– Synthese 804
Komplement-Rezeptor 670
Komplementsystem 473, 667, **673**
Kondensation 19
Konfigurationsisomerie 21, **22**
Konformationsänderung 111, 116
Konformationsentropie 110
Konformationsisomerie 21, **24**, 25
Konstitutionsisomerie 21
Kooperativität 153, 158
Kopplung, elektrochemische 293
– elektromechanische 723
Kpn1 495
Kraft, protonenmotorische 294
Krampfanfall 302
Kreatin 92, 826
Kreatinin 92, 727
– GFR 818
Kreatinkinase (CK) 734
– CK-BB 146
– CK-MB 108, 146
– CK-MiMi 146
– CK-MM 108, 146
– Isoenzym 146
– mitochondriale 727
– zytosolische 727
Kreatinphosphat 43, 634, 727
Krebs 478
Kreislauf, enterohepatischer 255, 746, 805, 806
Kreislaufschock 832
Kretinismus 595
Kreuzprobe 765
Kringeldomäne 109
Krise, hypoglykämische 581
Kristallgitter 12
Kropf 595
Ku-Protein 394
Kupfer s. a. Cu 118, 316, **326**
Kupferausscheidung 327
Kupferchaperon 326
Kupferhomöostase 327
Kupfermangel 328
Kupfertransporter 326
Kupfer-Zink-Superoxiddismutase 328
Kupffer-Zelle 662, 663, 801
Kuru-Krankheit 112
Kwashiorkor 752
Kynurenin 89

L

Lac-Operon 445, 500
Lac-Repressor 446
Lactalbumin 100
Lactam 17
β-Lactam-Antibiotika 161
Lactase 747, 751
Lactat 182, 195, **846**
– Muskulatur 728
– Plasmakonzentration 788
– ZNS 633
Lactatazidose 307, 839
Lactat-Dehydrogenase (LDH) 145, 146
– Isoenzym 108, 146, 182
– NAD^+-Regeneration 182
– Tertiärstruktur 106
Lactatgärung 182
Lactat-Shuttle 847
Lactonase 209
Lactose **168**, 190
– Operon s. Lac-Operon
– Spaltung 751
Lactoseintoleranz 752
Lagging Strand 381
Lakritz 618
Laktation 610
Lambda-Phage 498
Lambert-Beer-Gesetz 154
Lamin 368
Laminin 491, **716**
Langerhans-Zelle 662, 663
Lanosterol 239
Lariat 412
Lateraldiffusion 519, **521**, 534
α-Latrotoxin 644
Laurinsäure 516
Lck-Kinase 698
LDH s. Lactat-Dehydrogenase
LDL (Low Density Lipoprotein) **259**, 262, 790
– Arterosklerose 262, 856
– Oxidation 740
– Schaumzellbildung 741
– ZNS 635
LDL-Cholesterol 243, 257
LDL-Rezeptor 261
– arterieller 739
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Mutation 857
LDL-Rezeptor-Recycling 261
Leading Strand 380
Lebendimpfstoff 473
Leber 581, **797**
– Fettsäuresynthese 229
– Fructoseaufnahme 188
– Gallensäure-Biosynthese 255
– Glucosestoffwechsel 175, 206, 845
– Glutamin-Synthese 838
– Glykogenspeicher 844
– Plasmaproteinsynthese 803
– T 3-Synthese 593
Lebererkrankung 155
Leberfibrose 326
Leberglykogen 178
Leberinsuffizienz 757
Lebermakrophage 801
Leber-X-Rezeptor s. LXR
Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT) 243, **257**, 262
Leichengift 91
Leihimmunität 688

Leinöl 222
Leistungsstoffwechsel 44
Leitstrang 380
Lektin, Mannose-bindendes (MBL) 674
Lektin-Rezeptor 669
Lektin-Weg 674
Lentivirus 471, 498
Leptin **816**, 849
Leptinmangel 604
Leptin-Resistenz 817, 850
Leptin-Rezeptor 560, **560**, 633, 816
Leptintransporter 633
Lesch-Nyhan-Syndrom 344
Leserastermutation 388, 389
Leucin (L, Leu) 65
– Abbau 83, **88**
– Bedarf 71
Leucin-Mutase 315
Leucin-Zipper 450
Leucinose 89
Leu-Enkephalin 651
Leukämie 143, 486, 787
– Interferontherapie 474
Leukodystrophie, metachromatische 249
Leukotrien 265, 270, 628
Leukozyt 661, 760
Leukozyten-Elastase 146
Lewis-Base 11
Lewis-Säure 11
Lewy-Körperchen 646
LH s. Luteinisierendes Hormon
Li-Fraumeni-Syndrom 371, 489
Liberin s. Releasing-Hormon
Lichtsensor 100
Ligandenbindung 111
Ligandenbindungsdomäne, nukleärer Rezeptor 566
Ligandensteuerung, Ionenkanal 526
Ligase 20, 144, **145**
Ligation 499
Lineweaver-Burk-Auftragung 151
Linker-DNA 354
Linolensäure 220, 222, 252
Linolsäure 220, 222, 233
– Cardiolipin 227
– Glycerolipid 516
– β-Oxidation 252
Lipase 247
– hormonsensitive 247, 586, 595, 598, 815
– Pankreas 746, 747, 754
– Speichel 744
Lipid 213
– kohlenhydrathaltiges 174
– komplexes 218, 247
– neuromodulatorisches 651
Lipidanker 517
Lipiddoppelschicht s. Biomembran
Lipidfloß 520
Lipidhormon 263
Lipidkinase 556
Lipidkompartment 519
Lipidmembran 48
Lipidmikrodomäne 520
Lipid Raft 520
Lipidperoxidation, nicht enzymatische 270
Lipidresorption 301, 754
Lipidspeicherkrankheit 34
Lipidstoffwechsel 228, 247
Lipidtranslokase 519
Lipidtransport 257
Lipidverdauung 754
Lipodystrophie 812, 817
Lipofuscin 118, 444
Lipolyse 602, 729, 847
Liponamid 275
Liponsäure 142, 274
Lipopolysaccharid 801
Lipoprotein 257
– Arterienstoffwechsel 739
– HI-Virus 471
– Stoffwechsel 802
– ZNS 635
Lipoprotein-Lipase (LPL) **258**, 814
β-Lipotropin 651
Lipoxin 265, 270
Lipoxygenase (LOX) 145, 266, **270**
Liquor cerebrospinalis 633
L-Kette 685, 690
Lomustin 493
Long terminal Repeat (LTR) 469
Loop-Struktur 357
Loopout, genomischer 692
Löslichkeit, Protein 114
Loss of Function 478, 489
Loss-of-Function-Mutation 389
Loss of Heterozygosity (LOH) 489
Low Density Lipoprotein s. LDL
LOX s. Lipoxygenase
LPL s. Lipoprotein-Lipase
LR 669
LTA4-Hydrolase 270
LTR (Long terminal Repeat) 469
Lunge, pH-Homöostase 838
Lungenembolie, Isoenzymdiagnostik 108
Lungenfibrose 524, 717
Lungenkrebs 369
Luteinisierendes Hormon (LH) 587, 604, 606
Luteotropin s. Luteinisierendes Hormon
LXR (Leber-X-Rezeptor) 566, 568, 570, 804
Lyase 20, 144, **145**, 598
Lyase-Defekt 602
Lyase-Reaktion 589
Lymphozyt 661, 677, 678
Lyn-Kinase 695
Lysin (K, Lys) 65, 71, 91
– Abbau 83, **89**
– Kollagen 710
– Modifizierung 432, 455, 457
– Quervernetzung 433
Lysintransporter 633
Lysoglycerophospholipid 237
Lysolecithin 257
Lysophospholipid 247
Lysosom **33**, 160, 444
– pH-Wert 836
– Proteintransport 437
– V-ATPase 529
Lysozym 665, 667, **677**, 790
– Funktion 100
– Speichel 744
Lysylhydroxylase 122, 710, 713
Lysyloxidase 122, 712
L-Zapfen 654

M

MAC (Membranangriffskomplex) 677
Macula densa 615
MAG (Myelin-assoziiertes Glykoprotein) 635
Magen 743
Magenbluten 269
Magengeschwür 269, 750
Magenmotilität 749
Magensaft 744, 747
– pH-Wert 836
– Sekretionsstörung 143
Magnesium **834**, 788

Major Histocompatibility Complex s. MHC
Major-Proglucagon-Fragment 583
Makroglobulin, α2- 804
Makrolid-Antibiotikum 218
Makromineral 831
Makrophage 473, 663, 801
– Schaumzellbildung 741
Malaria 770, 778
Malat 280, 284
Malat-Aspartat-Shuttle 296
Malat-Dehydrogenase 192, 280, 296
Malatenzym 284, 595
Malat-α-Ketoglutarat-Transporter 296
Maldigestion, Kohlenhydrat 752
Maleylacetoacetat 89
Malonyl-Acetyl-Transferase 229
Malonyl-CoA 229, 736, 840
MALT (Mucosa-associated lymphoid Tissue) 757
Maltase 747, 751
Maltose **167**, 751
Mammakarzinom, invasives 486
mammalian Target of Rapamycin (mTOR) 425
Mangan 329
Mannitol, Blutkonservierung 779
Mannose-6-phosphat 437
Mannose-6-phosphat-Rezeptor 437, 613
MAO s. Monoaminooxidase
MAP-Kinase (MAPK) 485, 555
MAP-Kinase-Kaskade 553, 556
MAP-Kinase-Kinase (MAPKK) 555
Marcumar 310
Marfan-Syndrom 123, 713
MASP (MBL-abhängige Protease) 674
Mastzelle 663, 666, 688
MATE-Transporter 1 809
Matrix, extrazelluläre 708, 717
Matrix-GLA-Protein 709
Matrix-Metalloproteinase (MMP) 717
Matrizenstrang 400
Maturity Onset Diabetes of the Young s. MODY
MAX (Myc-assoziiertes Protein X) 451
M-Bande 719
MBL (Mannose-bindendes Lektin) 674
MBP 315, 635
McArdle-Krankheit 202, 730
MCH (mittlerer zellulärer Hb-Gehalt) 759
MCHC (mittlere zelluläre Hb-Konzentration) 760
MCS (Multiple Cloning Site) 497
MCT s. Monocarboxylat-Transporter
MCV (mittleres zelluläres Volumen) 760
MDR (Multi-Drug-Resistance-Protein) 805, 809
MDR-Transporter 633
MeCP2-Protein 454
Media 737
Megakaryozyt 782
Megalin-Rezeptor 823
Mehrsubstratreaktion 153
MEK 555
Melanin 93, **94**
Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) 600
Melatonin 95
Melphalan 493
Membran s. auch Biomembran
Membran-ATPase 127
Membranangriffskomplex (MAC) 677
Membrananker 125, 436, 517
Membranfaden 26
Membranfluidität 516, **521**
Membranfusion 536
Membranlipid 224, 513, **516**, 538
Membran-Membran-Interaktion 534
Membranogenese 538
Membranpermeabilität 517
Membranpotenzial 833
Membranprotein **517**, 521, 539
– integrales **125**, 171, 518
– membranspannendes 436, 523
– SNARE-Protein 537
– Zell-Zell-Interaktion 534
Membranrezeptor 128
Membrantransporter 529
Membranverschmelzung 536
Membranvesikel 536
Menachinon 302, 310
Menadion 310
Menkes-Protein 326
Menopause 866
Menstruationszyklus 606
β-Mercaptoethylamin 272
6-Mercaptopurin 493
Merrifield-Synthese 103
Mesomerie 25
Messenger-RNA s. mRNA
Met-Enkephalin 600, 651
Metabolisches Syndrom 558, 815
Metallionen-Transporter 324, 326
Metalloenzym 141
Metalloprotein 762
Metalloproteinase 717
Metaphase-Chromosom 355
Metastasierung 478, **491**
Metformin 841
Methämoglobin 766, 778
Methämoglobin-Reduktase 766
Methenyl-Tetrahydrofolat 313, 335
Methionin (M, Met) 66, 71
– Abbau 76, 83, **87**
Methioninsulfoxid 442
Methioninsynthase 313, 315
Methionyl-Aminopeptidase 329, 427
Methotrexat 335, 493
2-Methyl-1,3-butadien 216
Methylcobalamin 91, 142, 315
Methyl-CpG-Bindeprotein 454
Methylcytosin 332, 454
Methyl-Tetrahydrofolat 313
Methylen-Tetrahydrofolat 313, 334
Methylfalle 313
Methylgruppendonator 226
Methylgruppenüberträger 95
Methylhistidin 90
Methylierung, DNA 454
– Histon 456
– Proteinmodifizierung 431
– rRNA-Base 408
Methylindol 90
Methylmalonyl-CoA 85, 231, 252
Methylmalonyl-CoA-Mutase 315
6-Methylsalicylsäure 218
Methyltransferase 145, 225
Mevalonat 216, 238, 633

MGL (Monoacylglyceridlipase) 815
mGluR4-Rezeptor 658
M-G1-Übergang 368
MHC 697, **699**
– MHC-I 673, 701
– MHC-II 700, 702
MHC-Antigenpeptid-Komplex 697, 698
MHC-Gen 701
Micelle, gemischte 754
Michaelis-Konstante 149, 151
Michaelis-Menten-Gleichung 149, 157
Michaelis-Menten-Kinetik 147, 157
Mikroalbuminurie 829
Mikrobizidie 671
Mikrofibrille 710
Mikrofilament 34, 123
Mikroglia 662, 672, 703
Mikroglobulin, β2- 699
Mikroorganismus, thermophiler 117
Mikropinozytose 591
Mikroprotein 97
mikroRNA (miRNA) **359**, 398, 425, **459**, 508
Mikrotubulus 34, 119, **124**, 538
Mikrotubulus-assoziierte Kinase s. MAP-Kinase 555
Minderwuchs, proportionaler 613
Mineralhaushalt 614, 617
Mineralocorticoid 598, 602, 756
Mineralocorticoid-Rezeptor 567, 617
Minimum, endogenes 78
Minus-Strang 400
miRNA s. mikroRNA
Missense-Mutation 388
Missing-self-Prinzip 673
Mitochondrium **32**, 437, 513
– Fettsäuretransport 250, 733
– Transportsystem 295
Mitogen 366, 367
Mitogen-aktivierte Kinasen 485, 555
Mitomycin 493
Mitose 364
Mitosehemmer 493
Mitoxantron 493
MLC-Phosphatase 738
MLK-Kinase 725
MMP (Matrix-Metalloproteinase) 717
Mobilferrin 324
MODY 577, 583
Molekül 517
Molekulargewichtsbestimmung, Protein 501
Möller-Barlow-Syndrom 713
Molybdän 329
Molybdopterin 329
Mondscheinkrankheit 393
Monoacylglyceridlipase (MGL) 815
Monoacylglycerol 235, 754
– Abbau 815
– Resorption 748, 754
Monoaminooxidase (MAO) 646
– Catecholaminabbau 585
– Serotoninabbau 630
Monocarboxylat-Transporter 1 847
– 8 569, 593, 594
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Erythrozyt 768
– Herz 733
Monod, Jacques 445
Monoenfettsäure 221
Monooxygenase 34, 807, 808
Monosaccharid **162**, 166
– Aufnahme 174
– Resorption 747, 822
– Transport 175
Monosomie 356
Monozyt 473, 661, 663, **672**
Monozyten-Phagozyten-System 801
Morbus Addison 602
Morbus Alzheimer 117, 637, 865
Morbus Crohn 255
Morbus Cushing 602, 618, 625, 838
Morbus McArdle 730
Morbus Meulengracht 811
Morbus Parkinson 93, 475, 646
Morbus Wilson 328
Motorprotein 538
M-Phase 364
MPO (Myeloperoxidase) 672
m-Rezeptor s. Acetylcholin-Rezeptor
mRNA **357**, 397, 425, 458
– fehlgefaltete 442
– histonische 411
– mitochondriale 414
– polycistronische 446
– Reifung 409, 410
MRP (Multi-Drug-Resistance-related Protein) 805, 809
MRP-Transporter 633
MSH 600
mtDNA s. DNA, mitochondriale
mTOR 425, 842
Mucin 430, 744, 745
Mucopolysaccharidose 34, 715
Mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT) 757
Mukoviszidose 127, 550
Multi-Drug-Resistance-Protein (MDR) 805, 809
Multi-Drug-Resistance-related Protein (MRP) 805, 809
Multienzymkomplex **146**, 229, 274
Multiple Cloning Site (MCS) 497
Multiple Sklerose (MS) 636
Muramidase 677
Murein 27, 171
Muscarin 129
Muskeldystrophie 720
Muskelfaser 726
Muskelglykogen 52, 178, **728**, 844
Muskelkontraktion 721, 723, 726
Muskelschwäche 128
Muskulatur 580, **718**, 726, 844
– Energiebedarf 53
– glatte 721
– Glucosestoffwechsel 176, 206, 802
– Glykogenabbau 203, 204
– Lactatstoffwechsel 847
– Lipolyse 729
– quergestreifte 718
Mustererkennungsrezeptor 562, 666, 668, **668**
Mutagenese, ortsspezifische 137
Mutarotation 165
Mutation **387**, 489
– Karzinogenese 479, 484
– p53-Gen 371
– Rb-Gen 369
– Rearrangement 486
Mutterschaftstest 504
Müttersterblichkeit 59
Myasthenia gravis 128, 724
Myc-assoziiertes Protein X (MAX) 451

Myc-Gen 485, 486, 488
Myc-Protein 451
MyD 88-Protein 562
Myelin 595, 635
Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) 635
Myelin-basisches Protein 315, 635
Myelinlipid 636
Myelinprotein 635
Myelinscheide 635
Myeloid Differentiation 562
Myeloperoxidase (MPO) 672
Myo-Inositol 552
Myoblast 719
Myofibrille 719
Myofilament 718, 721
Myoglobin 100, 106, 734
Myokard s. Herzmuskulatur
Myokinase 734, 735
Myokinasereaktion 43
Myomesin 720
Myosin 100, 718, **721**
– Gendefekt 720
– Induktion 595
Myosin-Leichte-Ketten-Kinase 725
Myosin-Leichte-Ketten-Phosphatase 739
Myotonie 730
Myristinsäure 219
Myristoylierung 431
M-Zapfen 654

N

NA s. Neuraminidase
N-Acetylgalactosamin 166, 171, 714
N-Acetylglucosamin 165, 166, 171, 714
N-Acetylneuraminsäure (NANA) 237
N-Arachidonylethanolamid 651
Na^+-Ion 820, **831**, 532
Na^+-Kanal 617, 656
Na^+-Konzentration 656, 830
Na^+-Rückresorption, enterale 756
Na^+/Ca^{2+}-Antiporter 534
Na^+/K^+-ATPase 127, 532, 595
– Glucose-Resorption 752
– Niere 820
– Plasmamembran 530
Nachtblindheit 302, **320**
NaCl s. Natriumchlorid
NAD s. Nicotinamidadenindinukleotid
NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase 286
$NADH_2$, Methämoglobin-Reduktion 766
NADP s. Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NADPH-Oxidase 299, **671**
NAFLD (Non-alcoholic fatty Liver Disease) 803
Nährstoffmangel 59
Nahrungsaufnahme 56, 633
Nahrungskarenz 178, 196
Nahrungskohlenhydrate 174
Nahrungsprotein, Wertigkeit 70
Nahrungszufuhr 50
Nalidixinsäure 379, 404
Natrium s. auch Na^+ **614**, 619
– Plasmakonzentration 787
– Resorption 756
– Rückresorption 617, 618
Natriumchlorid 615
– Blutkonservierung 779
– Wahrnehmungsschwelle 657
Natriumdodecylsulfat (SDS) 116, 501
2-Natrium-1-Glucose-Symporter 533
Natrium/Glucose-Cotransporter 175
Natrium-Iodid-Symporter 592
Natriumkanal s. Na^+-Kanal
Natrium-Taurocholat-Co-Transporter (NTCP) 806, 807
Natriurese 619
Natural cytotoxic Receptor 673
Natürliche Killerzelle s. Killerzelle, natürliche
Nausea 630
N-Carbamoylaspartat 333
N-Dolicholphosphat 429
Nebennierenrinde 601, 602
Nebenvalenz 12
Nebenzelle, Mucinproduktion 745
Nebulinfilament 720
nef 471
Nekrose 373
Neon 8
Neoplasie 477
Neoschizomer 495
Neostigmin 547
Nephron 818
Nervensystem 632
– vegetatives 801
Nesselsucht 629
N-Ethylmaleimid-sensitives Fusionsprotein (NSF) 642
Neugeborenen-Screening 75
Neugeborenenikterus 570, 811
Neuralrohrschlussdefekt 314
Neuraminidase (NA) 468, **475**
Neuregulin-1-Protein 636
Neurit 632
Neurofibrille 637
Neurohypophyse 587, 620
Neuron 632, 637
– olfaktorisches 655
Neuropeptid 651, 817
Neurotoxin 129, 642
Neurotransmitter 585, 638, 640, **644**
– exzitatorischer 646
– gastrointestinale 748
– inhibitorischer 83, 648
– lipiderge 651
– peptiderge 650
Neutron 8
NF-κB 564, 568
– Aktivierung 562
– Knochenstoffwechsel 624
N-Formiminoglutamat 87
N-Formylkynurenin 89
N-Glykosylierung 428
Niacin 94, 142, 302, **304**
Niacinamid 304
Niacytin 304
Nicht-NRTI (NNRTI) 476
Nichtparenchymzelle 801
Nicotin 129
Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) 42, 285, 304
– β-Oxidation 252
– ADP-Ribosylierung 304
– Citratzyklus 280
– Redoxpotenzial 292
– Regeneration 182
– Test, optischer 153
Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP) 42, 304
– Fettsäuresynthese 229
– Pentosephosphatweg 208
– Test, optischer 153
– Verwertung 208
Nicotinamidmononukleotid 90, 94
Nicotinsäure 94, 142, **304**
Nicotinsäureamid 304
Nicotinsäurederivat 243
Niederdrucksystem 732

Niemann-Pick-Krankheit 248
Niere 194, 623, **818**
– Energiebedarf 90
– Glucosereabsorption 533
– Ketonkörperreabsorptionskapazität 246
– pH-Homöostase 838
– Resorption 532
Nierenarterienstenose 828
Niereninsuffizienz 326, 269, **828**
Nierenmark 50
Nierenschwelle, Glucose 823
Nierenstein 83, 829
Nimustin 493
Ninhydrin 73
Nitrit 482, 829, 766
Nitroglycerin 650
Nitrophenylphosphat 154
Nitrosamin 482, 766
Nitrosoharnstoff 493
NK-Zelle s. Killerzelle, natürliche
NLR 670
NMDA-Rezeptor 647
N-Methyl-D-Aspartat 647
10-nm-Faser 354
30-nm-Faser 354
nNOS (NO-Synthase, neuronale) 650
NNRTI (Nicht-NRTI) 476
N-Nukleotid 690
NO s. Stickstoffmonoxid
NOD-like-Rezeptor 670
Nomenklatur, Aminosäure 64
– Enzym 144
– Fettsäure 221
Non-Hodgkin-Lymphom 143
Non-raft-Lipid 537
Nonsense-Mutation 388
Noradrenalin 93, **584**
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Neurotransmitter 640, 645
– Wärmeregulation 299
Norepinephrin 93
Normalwasserstoffelektrode 41
Northern-Blot 504
Notch-Signalweg 451
Noxe 480
NPY (Neuropeptid Y) 817
n-Rezeptor s. Acetylcholin-Rezeptor
NRTI (Nukleosid-Analoge-Reverse-Transkriptase-Inhibitor) 475
NTCP (Natrium-Taurocholat-Co-Transporter) 806, 807
N-Trimethylethanolamin s. Cholin
NT-ProANP 619
NSF (N-Ethylmaleimid-sensitives Fusionsprotein) 642
Nuklease 145, 743, 746
Nukleinsäure 466
– virale 462, 472, 474
Nukleoid 27
Nukleokapsid 462
Nukleolus 31, 408
Nukleoporin 438
Nukleosid 331, 650
Nukleosidanaloga 335
Nukleosid-analoge-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) 475
Nukleosidase 747, 756
Nukleosiddiphosphat-Kinase 334, 337
Nukleosidmonophosphat-Kinase 334, 337
Nukleosid-Phosphorylase 341
Nukleosom 354, 458
Nukleotid **330**, 346, 650
Nukleotidase 747
Nukleotidexzisionsreparatur (NER) 392
Nukleotidyltransferase 145, 407
Nukleus 29, **31**, 368
Nullallel 389
NuMA-Protein 368

O

OA-Transporter (OAT) 633, 807
OATP 594, 807
Oberflächenmarker 684
Oberflächenprotein 664
Occludin 534
Octadeca-9,12-diensäure 220
Octadeca-9-ensäure 219
Octadecansäure 219
Octadeca-6,9,12-triensäure 220
Octadeca-9,12,15-triensäure 220
OCT-Kationentransporter 807
Ödem 789, 822
O-Glykosylierung 430
OH-Gruppe 13
Okazaki-Fragment 383
Oktettregel 8
2',5'-Oligoadenylat-Synthetase 474
Oligodendrozyt 635
Oligomycin 298
Oligopeptid 97, 827
Olivenöl 222
Ölsäure 219, 222
– β-Oxidation 252
– Glycerolipid 516
2'-O-Methyltransferase 410
Omi/HtrA2 377
Oncovin 493
Onkogen 129, 484, **485**
Onkovirus 463, 482
Operator 446
Operon 445
Opiat, endogenes 650
Opioid-Rezeptor 650
Opisthokonta 29
Opsin 318, 542, 652
– Desensitisierung 548
Opsonierung 660, 674, 675
Opsonin 670
Opsonin-Rezeptor 670
Orbitopathie, endokrine 596
Organ, lymphatisches 662
Organelle s. Zellorganelle
Organic Solute Transporter (OST) 806
Organismus 35
Organverfettung 844, 850
oriC 380
Origin of Replication (ori) 379, 380
Origin Recognition Complex (ORC) 380
Ornithin 69, 77, 85, 633
Ornithin-Carbamoyltransferase 77
Ornithin-Racemase 145
Ornithinzyklus s. Harnstoffzyklus
ORNT 1-Antiporter 77
Orotat 334
Orotat-Phosphoribosyl-Transferase (OPRT) 334, 339
Orotidin-5'-monophosphat (OMP) 334
Orotidin-5'-Phosphat-Decarboxylase 334
Orthomyxovirus 464
ortho-Phosphorsäure 10
Oseltamivir 475
Osmolarität, Endharn 820
Osmorezeptor 830
Osmose 820
OST (Organic Solute Transporter) 806
Osteoblast 707
Osteocalcin 709

Osteodystrophie 828
Osteogenesis imperfecta 123, 713
Osteoklast 529, 707, 709
Osteomalazie 302, 320, 813, 828
Osteonectin 709
Osteopathie, renale 828
Osteoporose 709, 813, 867
Osteoprotegerin 625, 867
Osteozyt 707
Östradiol 605, 607
Östrogen 599, 604, 609, 816
Östrogen-Rezeptor 567, 568, 608
Ouabain 216
Out-of-Frame-Deletion 388
Oxalacetat 83, 192, 278, 284, 296
Oxalat 83, 794
Oxalcrotonat 90
Oxaliplatin 493
Oxalsuccinat 280
Oxidase 34, 145, 233
Oxidation 14, 18, 41
– Glucose 184
– Glycerinaldehyd-3-phosphat 180
– Monosaccarid 165
– radikalische 117
β-Oxidation **249**, 252, 273, 849
– bei Ischämie 735
– Ketonkörperabbau 246
– Eicosanoid-Abbau 271
ω-Oxidation 271
Oxidationsschutz 302, 315, 316
Oxidoreduktase 19, 144, **145**, 305
2-Oxoglutarat s. α-Ketoglutarat
8-Oxoguanosin (8-OxoG) 481
Oxygenase 145, 808
Oxygenierung, Hämoglobin 773
Oxyntomodulin 583
Oxysterol 804
Oxytocin 588, 610, 621

P

P450aldo 598
P450SCC 598
PA (Plasminogenaktivator) 796
PABP (Poly[A]-Bindungsprotein) 411
Paclitaxel 493
PAF (Platelet-activating Factor) 783, 784
PAF-Acetylhydrolase 784
PAGGSM-Medium 779
PAL (Physical Activity Level) 56
Palindrom 494
Palmitinsäure 219
Palmitoleinsäure 219
Palmitoyl-CoA-Abbau 282
Palmitoylierung 431
PAMP (Pathogen-associated molecular Pattern) 668
Pankreas 743
Pankreas-Elastase 146
Pankreaserkrankung 155
Pankreasfibrose 326
Pankreasfunktion, eingeschränkte 143
Pankreassekret 744, **745**, 747, 750
Pannexin 536
Pantothensäure 91, 142, **310**
– im Coenzym A 272
– Mangel 302, 311
Papillomavirus 376, 474, 482
Papovavirus 464
PAPS (3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat) 238, 835
PAPZ (professionell antigenpräsentierende Zelle) 662, 667, **672**, 702
Paramyxovirus 464
Parathormon 622, **623**, 834
Parathormon-Rezeptor 544
Parietalzelle 744
Parkin-Gen 646
Parkinson-Erkrankung s. Morbus Parkinson
PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase) 377
Parvovirus 464
Pasteur-Effekt 183
Patch-Clamp-Methode 527
Pathogen 668, 694
Pathogen-associated molecular Pattern (PAMP) 668
Pathogenerkennung 666, 667, 668, 677
Pathway Event 479
P-ATPase 530
Pattern Recognition Receptor s. Mustererkennungsrezeptor
Paxillin 561
PC (Phosphatidylcholin) 516
PCK s. Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
PCNA-Protein (Proliferating Cell nuclear Antigen) 370, 382
PCR 472, 502
PDE-Zyklus 653
PDGF (Platelet-derived Growth-Factor) 491, 782, 783
PDGF-Rezeptor 555
PDH s. Pyruvat-Dehydrogenase
PE (Phosphatidylethanolamin) 516
Pellagra 94, 302, **304**
Pelle-interacting-Protein (Pellino) 562
Pellino 562
Pemetrexed 493
Penetration, Virus 465, 475
Penicillin 161
PENK (Enkephalin-Gen) 651
1,4-Pentadien 221
Pentose 162
Pentosephosphatweg **207**, 212, 770
Pentostatin 493
Pepsin 100, 744, **745**, 747, 752
– pH-Optimum 139
– Substitution 143
Pepsinogen 745, 749, 750
Pept1 753
Peptid **97**
– Acylierung-stimulierendes 814
– β-amyloides 116
– atriales natriuretisches s. ANP
– gastroinhibitorisches 578
– Resorption 752, 753, 823
– saures (AcD) 636
Peptidase 102, 145, 444, 753
Peptidbindung 17, **102**, 133
Peptidbindungsfurche, MHC-Protein 699
Peptid-Glycin-α-Monooxygenase 589
Peptidhormon 98
– Endothelin 739
– Glucagon 583
– Insulin 575
– Interleukin 665
– Releasing-Hormon 586
Peptidoglykan 169, **171**, 515
Peptidoleukotrien 628

Peptidthiol 772
Peptidtransporter 753
Perforin 684
Perilipin 812
Periodensystem 8
Perisinusoidalzelle 800
Perlecan 716
Permeabilität, Biomembran 517
Permease, Lactose 445
Peroxidase 34, 145, 808
Peroxiredoxin 771
Peroxisom **34**
– β-Oxidation 253
– Enzymaktivität 160
– Lactatshuttle 847
– Proteintransport 438
Peroxisome Proliferator activated Receptor (PPARα) 243
Peroxynitrit 741
Pertussis-Toxin 545, 548
Peyer-Plaque 757
Pfeiffer-Drüsenfieber 465
Pfortader 797, 802
PGH-Synthase 627, 783
Phage 29, 498
Phagolysosom 671, 703
Phagozyt 668, 688
Phagozytose 668, 675
Phalloidin 125
Phase-I-Enzym 599
Phase-II-Enzym 593, 599, 606
Phasmid 499
Phenobarbital 570
Phenprocoumol 310
Phenylacetat 75
Phenylalanin (F, Phe) 66, 71
– Abbau 83, **89**
– Akkumulation 75
Phenylalanin-Hydroxylase 145
Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) 645
Phenylethylamin 75
Phenylhydroxylase 71, 74
Phenylketonurie (PKU) 74
Phenyllactat 75
Phenylpyruvat 75
Phenytoin 570
Philadelphia-Chromosom 487
Phorbolester 552
Phosphat 43, **834**
Phosphatase 47, 145
– alkalische 154, 328
– Cdc25 368
– Darmmucosa 747
– Pankreas 756
– Pyruvat-Decarboxylierung 277
Phosphatester 645
Phosphatid s. Phospholipid
Phosphatidat-Phosphohydrolase (PPHa) 814
Phosphatidsäure **225**, 227, 235, 814
Phosphatidylcholin **225**, 235, 516, 519
Phosphatidylethanolamin 227, 516, 519
Phosphatidylglycerol 235
Phosphatidylinositol **227**, 235, 516, 519
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 226, **227**, 550, 556
Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat 227
Phosphatidylserin 227, 516, 519
Phosphatpuffer 824, 836
Phosphat-Translokase 295
3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (PAPS) 238, 835
Phosphocholin 225
Phosphodiesterase 205, 549
– Darmmucosa 747
– Hell-dunkel-Übergang 654
– Hemmer 650
– Insulin-Einfluss 582
Phosphodiesterase-Zyklus 653
Phosphoenolpyruvat 43, 180, 192
Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase 194, 582, 602
Phosphoethanolamin 227
Phosphofructokinase-1 (PFK-1) 180, **185**, 581, 729
Phosphofructokinase-2 (PFK-2) 160, **186**, 581
Phosphoglucomutase 143, 198
6-Phosphogluconat 209
6-Phosphogluconat-Dehydrogenase 209
Phosphogluconatweg s. Pentosephosphatweg
6-Phosphogluconolacton 208
6-Phosphogluconsäure 143
2-Phosphoglycerat 180, 189
3-Phosphoglycerat 180, 827
Phosphoglycerat-Kinase 180, 768
Phosphoglycerat-Mutase 180
Phospholipase 145, 237
– A 247, 266
– C 227, 248
– – B-Zell-Rezeptor 695
– – Cβ 550
– – Cγ 556
– – Geschmackswahrnehmung 657
– – T-Zell-Rezeptor 698
– D 248
Phospholipid **224**, 519
– Blutplasma 788
– Verdauung 754
Phosphopantethein 229
Phosphopentose-Isomerase 209
Phosphoprotein-Phosphatase-1 (PP-1) 204
3'-Phospho-5'-pyrophosphomevalonat 239
Phosphor 10, 57
Phosphorcholin 248
5'-Phosphoribosylamin 335
Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) 332, 335
Phosphorsäure-Carbonsäure-Anhydrid 180
Phosphorylase 344
Phosphorylierung, Histon 456
– oxidative 286, **293**, 729
– Proteinmodifizierung 432
Phosphoserin 90
Phosphosphingolipid 237
Phosphothreonin 90
Phosphotyrosin 90, 554, 572
Photometrie 153
Photorezeption 652
Photorezeptor 542
Photosynthese 29
phox (phagocytic oxidase) s. NADPH-Oxidase
pH-Wert 775, **836**
p-Hydroxyphenylpyruvat 89
Phyllochinon 302, 310
Physical Activity Level (PAL) 56
Phytoöstrogen 609
PI s. Phosphatidylinositol
Pi-Bindung 25
Picornavirus 464
PI_3-Kinase **556**, 558, 580
Ping-pong-Mechanismus 153
Pinozytose 639, 642
Pit-Zelle 801
PKU (Phenylketonurie) 74
pK-Wert 836
pK_s-Wert 837
Placental Growth Factor 491

Plaque 116, 741
Plaqueruptur 741
Plasmalogen 34, 215
Plasmamembran 534
Plasmaprotein 58, 171, **788**
– Synthese 800, 803
Plasmathromboblastin (PTA) 791
Plasmazelle 663, 667
– Entwicklung 680, 681
Plasmid 27, **497**, 500
Plasmin 759, **796**
Plasminogen 258, 790, 796
Plasminogenaktivator (PA) 796
Plastizität 648, 651
Platelet activating Factor 782, 784
Platelet-derived Growth Factor s. PDGF
Platelet Factor 4 491
Platinanalogum 493
Plättchen-aktivierender Faktor 782, 784
PLP (Proteolipid-Protein) 635
Plus-Strang 400
PNMT (Phenylethanolamin-N-Methyltransferase) 645
P-Nukleotid 690
Pockenvirus 464
pol 469
Poly(A)-Bindungsprotein (PABP) 411
Poly(A)-Polymerase 411
Poly(A)-Schwanz 411, 459
Polyadenylierung 411
Polyadenylierungsfaktor 411
Polyamin 91
Polychondritis 123
Polyenfettsäure 221
Polygenie 689
Polyglutaminexpansion 117
Poly-Ig-Rezeptor 757
Polyketid 217
Polyketid-Synthase 218
Polylinker 497
Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 472, **502**
Polymorphismus 390
Polyolweg 190
Polypenbildung, Kolon 479
Polypeptid 97
Polyphenol 218
Polysaccharid 166, **168**
– Verdauung 744, 751
Polysom 420
POMC s. Proopiomelanocortin
Porenprotein 515
Porin 515
Porinfilament 438
Porphobilinogen 781
Porphobilinogen-Synthase 781
Porphyrie 781
Porphyrinurie 829
Postresorptionsphase 52, 845
Potenzial, elektrochemisches 293
– transepitheliales 623
P/O-Verhältnis 298
PPAR 566, 568, **569**, 813, 815, 842
PPHa (Phosphatidat-Phosphohydrolase) 814
p16-Protein 370
p21-Protein 370
p27-Protein 370
p53-Protein 489, **370**, 376
Präadipozyt 812
Präalbumin 790
Prader-Willi-Syndrom 860
Prägung, genomische 454
Präinitiationskomplex 403, 447
Präintegrationskomplex 471
Präkanzerose 393, 480
prä-mRNA 409
Präproinsulin 575
Präsenilin-Protein 638
Präsynthesephase 364
pre-miRNA 359
Preconditioning, ischämisches (IPC) 734, 736
Precursorzelle 661, 786
Pregnan-X-Rezeptor s.PXR
Pregnenolon 598
Prenylierung 431
Prestin-Protein 658
P-Rezeptor 650
pri-miRNA 359, 459
Primärgalle 805
Primärharn 818, 820, 824
Primärstruktur 105
Primase 380
Primer 380, 502
Priming 380
Primosom 380
Prionenprotein (PrP) 112
ProANP 619
Probasin-Promotor 508
Procarbazin 482, 493
Procaspase 375, 376, 564
Produkthemmung 156
Prodynorphin-Gen (PDYN) 651
Professionell antigenpräsentierende Zelle s. PAPZ
Progenitorzelle 786, 661
Progesteron 598
– Laktation 610
– Menstruationszyklus 607
– mineralocorticoide Wirkung 618
Progesteron-Rezeptor 567
Proglucagon 583
Prohormonkonvertase 576, 589
Proinsulin 575
Prokaryont **27**, 30
Prokollagen 121, 710
Prokonvertin 791
Prolactin 587, 610
– Angiogenese 491
Prolactin-Rezeptor 560
Proliferating Cell nuclear Antigen (PCNA) 370, 382
Proliferation 385, 478
– klonale 681
Proliferationsphase 606
Prolin (P, Pro) 66
– Abbau 81, **85**
– Biosynthese 72
– Hydroxylierung 432
– Imin 68
– Kollagen 710
Prolin-cis-trans-Isomerase 441
Prolin-cis-trans-Isomerisierung, Histon 440, 456
Prolylhydroxylase 316, 431, 710
– Coenzym 713
– HIF-spezifische 737
Prolyloxidase 571, 842
Promotor 400, 401, 402, 446
proof reading 382, 390
Proopiomelanocortin (POMC) 600, 651, 817
Properdin 675
Propionyl-CoA, Aminosäureabbau 87
– Fettsäuresynthese 231
– β-Oxidation 250, 252
– Polyketidsynthese 218
– Threoninabbau 85
Propionyl-CoA-Carboxylase 252
Prostacyclin (PGI_2) 628, 264, 268, 627, **739**
Prostaglandin 627, 264, **267**, 627, 783
Prostanoid 627

Prostanoid-Rezeptor 543
Protease 133, 142
– MBL-abhängige (MASP) 674
– SREBP 241, 242
– Verdauungstrakt 743
Protease-Inhibitor 476, 804
Proteasom 106, 161, 443
Protein 51, 55, **98**
– A 688
– anti-apoptotisches 374, 377
– C 791, 794, **795**
– C-reaktives s. C-reaktives Protein
– Calcium-bindendes 709
– Cap-bindendes (CBC) 410
– chromosomales 455
– D 688
– Eisen-bindendes 323
– Enhancer-bindendes 453
– fettsäurebindendes 222
– fibrilläres 114, **119**, 120, 433
– fluoreszierendes 440
– G 688
– globuläres 67, 114
– Glykierung 428
– glykosyliertes 32, 427, 430
– GTP-abhängiges s. G-Protein
– GTPase-aktivierendes 546, 556
– Halbwertszeit 161
– Hitzestabilität 117
– Hydroxylierung 431
– kupferhaltiges 326
– Ladung 113
– Lichtabsorption 118
– Löslichkeit 114
– lysosomales 437
– membranassoziiertes 129
– mitochondriales 356, 437
– Molekulargewichtsbestimmung 501
– natives 63
– nukleäres 438
– oligomeres 106
– peroxisomales 438
– Phosphorylierung 432
– Plasmakonzentration 118, 788
– proapoptotisches 374
– rekombinantes 500
– renale Resorption 823
– ribosomales 407, 458
– S 791, 795
– selenocysteinhaltiges 101
– Sumoylierung 433
– Ubiquitinylierung **432**, 443
– Vesikeltransport 537
– virales 427
– Vitamin-B_{12}-bindendes 303
Proteinabbau 117, **443**, 757
Proteinaggregation 441
Proteinat-Puffer 836
Proteinauftrennung 114, 116, 501
Proteinausfällung 116
Proteinbiosynthese s. Translation
Proteindatenbank (PDB) 111
Proteindisulfid-Isomerase 710
Proteindomäne 108
Protein-Energie-Malnutrition 58
Proteinfaltung **108**, 440, 441
– fehlerhafte 432, 442, 864
Proteinkinase 145, 159
– A (PKA) 186, 548, **549**
– AMP-abhängige 44, 231, 242, **840**
– B (PKB) 204
– C (PKC) **552**, 558
– Calmodulin-abhängige 552
– cAMP-abhängige 203
– CDK-aktivierende (CAK) 367, 368
– cyclinabhängige (CDK) 366, 637
– DNA-abhängige 394
– G (PKG) 738
Proteinkinase-Inhibitor 493
Proteinkinase-Kaskade 549
Proteinkomplex, multifunktioneller 106
Protein-Lipid-Verhältnis, Membran 513
Proteinmalnutrition 752
Proteinmodifizierung 159, 426
Proteinnachweis 439, 502
Proteinoid 26
Protein-Phosphatase 186, 232, 549
Proteinpuffer 69, 113
Proteinreifung 427
Proteinsequenzanalyse 105
Proteinstrukturanalyse 111
Protein-Targeting 434, 437, 438
Proteinthiol 772
Proteinurie 829
Proteinverdauung 752
Proteinverteilung s. Protein-Targeting
Proteoglykan 169, **171**, 709, **715**, 717
Proteolipid Protein (PLP) 635
Proteolyse, limitierte **160**, 242, 427
– partielle 97
Proteom 99, 348, **425**
Proteomanalyse 114, 425
Prothrombin 790
Prothrombinase 758, 793
Protobiont 27
Proton s. auch H^+ 8
– Ausscheidung 820, 824
Protonen-Carrier 299
Protonenbilanz 839
Protonenfalle 227
Protonengradient 285, **293**
Protonentransporter 298
Protoonkogen 129, 478, **484**
Protoporphyrin, IX 781
Provirus 469
Provitamin A 318
Prozessereignis 479
Prozessierung, prä-mRNA 409, 410, 411
– rRNA 408
– Vorläufer-tRNA 406
PrP (Prionprotein) 112
PRPP (Phosphoribosylpyrophosphat) 332, 335
PRPP-Amidotransferase 335, 339
PRPP-Synthetase 335
PRR s. Mustererkennungsrezeptor
Pseudoknoten 357
Pseudouridin 332, 358
– rRNA 408
– tRNA 405
PTA (Plasmathromboblastin) 791
PTEN(phosphate and tension homolog)-Phosphatase 556, 557
Pterylpolyglutamat-Hydrolase 312, 313
Ptyalin 744
Puffer **837**
– Hämoglobin 776
– Liquor 633
– Phosphat 824
– Protein 113
– Urin 824
Pufferbereich 837
Pufferkapazität 837
Pumpe 523
Punktmutation 387
– Hämoglobinopathie 778
– ras-Gen 485

– Virus 468
Purin 332, 343
Purin-Analoga 474, 493
Purinnukleotid **335**, 339, 341
Purin-Rezeptor 650
Puromycin 424
Putrescin 91
PXR (Pregnan-X-Rezeptor) 567, 568, 570, 809
Pyranose 164
Pyridoxal 307
Pyridoxalphosphat (PLP) **135**, 142, 200, 307
– Adrenalin-Synthese 645
– Eliminierung 308
– Serotonin-Synthese 649
– Transaminase 75
Pyridoxamin 307
Pyridoxaminphosphat 135
Pyridoxin 142, 302, 307
Pyridoxol 307
Pyrimidin 331, 343
Pyrimidin-Analoga 474, 493
Pyrimidinnukleotid **332**, 339, 341
Pyroglutamat 589
Pyrophosphat 43
Pyrophosphatase 198
5'-Pyrophosphomevalonat 239
Pyrrolochinolinchinon 645
Pyruvat 75
– Aminosäureabbau 80
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Decarboxylierung 273
– Glykolyse 182, 184
– Malat-Bildung 284
– Oxalacetat-Bildung 284
Pyruvat-Carboxylase 145, 192, 196
Pyruvat-Decarboxylase 145, 183
Pyruvat-Dehydrogenase 141, **274**
– Hemmung 196, 729
– Regulation **276**, 282, 581
Pyruvatkinase 160, 181, **186**
– erythrozytäre 768
– Insulineinfluss 581
– Muskel 206

Q

Q-Zyklus 291
Quaddelbildung 629
Quartärstruktur 106
Quercetin 218
Quervernetzung 122
Quotient, respiratorischer 55

R

Rab-Protein (Ras in Brain) 580, 642
Racemase-Reaktion 145
Racemat 23
Rachitis 302, 320
Radikal 11
Raf-Protein 555, 695
RAG-Gen 679
Raltegravir 476
Ran 438
Random-bi-bi-Mechanismus 153
RANK-L-Protein 624
RANK-Rezeptor 624
Rapamycin 218, 425, 842
RAR (Retinsäure-Rezeptor) 566, 568
Ras-Gen 485
Ras-Protein **485**, 548, 555
– Onkogen 557
– Signaltransduktion 695, 698
Raumstruktur 103, 106, 111
Raynaud-Syndrom 739
Rb-Protein 368, 489
– Funktionsverlust 369
Reagenz, alkylierendes 482
Reaktion, allergische 629, 670, 694
– anaphylaktische 784
– anaplerotische 284
– biochemische 8
– enzymkatalysierte 148
– irreversible 147
– 0. Ordnung 150
– 1. Ordnung 149
Reaktionsgeschwindigkeit 45, 148, 159
Reaktionsgleichgewicht 38
Reaktionskopplung 40
Reaktionsspezifität, Enzym 143
Reaktionstyp 18
Rearrangement 486
Reassortment 468
Receptor Activator of nuclear Factor Kappa B 624
Redoxpotenzial 41, 42, 292
Redoxreaktion 19, **41**
5α-Reduktase 605
Reduktion 18, 166
Reduktionssystem 771
REE (Resting Energy Expenditure) 56
Referenzelektrode 41
Refluxösophagitis 745
Regulation, allosterische 111
Rekombination 395
– homologe 395
– multiple 681
– somatische 678, 690, 695
Rekombinationsreparatur 395
Releasing-Hormon 586
Remnant 259
Remodeling, vaskuläres 742
Renin 615, 827
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System **615**, 619, 827
Reovirus 464
Reperfusion 735
Reperfusionsschaden 735
Replacement-Histon-Gen 411
Replikation **378**
– Elongation 382
– Endproblem 384
– Histon-Modifizierung 456
– Priming 380
– Termination 384
– Virusgenom 466
Replikationsfaktor C (RFC) 382
Replikationsgabel 380
Replikationszentrum 380
Replisom 147
Reportergen 508
Repression 445
Resensitisierung 547
Resistenzplasmid 497
Resolvatisierung 525
Resonanzspektroskopie, kernmagnetische (NMR) 111, 136
Resorption 51, 175, 532
Response-to-Injury-Hypothese 741
Resting Energy Expenditure (REE) 56
Restriktionsenzym 494
Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) 495
Retentionsrezeptor 436
Retentionssequenz 436
Retikulozytose 787
Retikulum, endoplasmatisches s. Endoplasmatisches Retikulum
– sarkoplasmatisches s. Sarkoplasmatisches Retikulum

Retinal 318
– all-trans- 319, 652
– 11-cis- 652, 654
Retinal-Isomerase 653
Retinoblastom 369, 489
Retinoblastoma-Protein 368
Retinoic-Acid-related Orphan Receptor s. ROR
Retinoid-X-Rezeptor (RXR) 567, 568, 594
Retinol 59, 302, 318
Retinolbindeprotein 318
Retinsäure 318
Retinsäure-Rezeptor 566, 568
Retinylester 318
Retrovirus 464, **469**, 498
Rett-Syndrom 454
rev 471
Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 496, 505
Reverse Transkriptase s. Transkriptase, reverse
reverses T 3 591, 593
Rezeptor 128, **540**
– α_2-adrenerger 646
– β-adrenerger 129, 595
– G-Protein-gekoppelter s. G-Protein-gekoppelter Rezeptor
– heptahelikaler 542
– intrazellulärer 540, 565
– ionotroper 639
– membranständiger 128
– metabotroper 639, 650
– nukleärer **565**, 570, 594, 809
– olfaktorischer 655
– Peroxisomen-Proliferator-aktivierter s. PPAR
– plattformbildender 562
– purinerger 332
– Tyrosinkinase-assoziierter 559, 561, 816
Rezeptorblocker 129
Rezeptorediting 681
Rezeptorenzym 553
Rezeptor-Guanylatcyclase 619
Rezeptorkinase 547, 553, 655
Rezeptor-Liganden-Komplex 547
Rezeptorprotein s. Rezeptor
Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) 367, **554**, 557
RFC (Replikationsfaktor C) 382
RFLP (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus) 495
RGS-Protein 546
RGT-Regel 137
Rhabdomyolyse 242
Rheuma 269
Rhinovirus 475
Rhodanase 292
Rhodopsin 128, 652
– Funktion 100
– Lateraldiffusion 521
Rhodopsin-Kinase 653
Riboflavin 142, **305**
Ribonuklease 408, 459
– Pankreas 747, 756
Ribonukleinsäure s. RNA
Ribonukleoprotein 406
Ribonukleoprotein-Komplex 358, 411
Ribonukleosidtriphosphat 399
Ribonukleotid 330, 357, 657
Ribonukleotid-Reduktase 338, 339
Ribose 353
Ribose-1-phosphat 341
Ribose-5-phosphat 208, 209, 335, 343
Ribosom **418**, 421, 424
– bakterielles 420
– eukaryontisches 420
– mitochondriales 418
– 40S- 408
– 60S- 408
– 70S- 27
ribosomale RNA s. rRNA
Ribosomen-Recycling 411
Ribothymidin 358, 405
Ribozym 130, **359**, 423
Ribulose-5-phosphat 209, 210
Ribulose-5-phosphat-Epimerase 210
Ribulose-5-phosphat-Isomerase 210
Ricin 424
Rieske-Zentrum 291
Rifamycin 404
RIG-like-Rezeptor 670
Rigor mortis 726
RIP-Kinase 564
RISC (RNA-induced silencing complex) 359, 459
Rizutimab 493
RLR 670
RNA 346, **357**, 397
– antisense 359, 459
– Guide- 358
– heterogeneous nuclear 358
– long noncoding 855
– messenger s. mRNA
– mikro s. mikroRNA
– ribosomale 397
– small Cajal Body-localized (scaRNA) 359
– small interfering (siRNA) 359, 508
– small nuclear (snRNA) 358, 398, 411
– small nucleolar (snoRNA) 358, 398
– Transfer- s. tRNA
– virale 468, 470
RNA-Editing 414
RNA-induced silencing complex (RISC) 459, 508
RNA-Interferenz 508
RNA-Polymerase 346, 399
– I 401, 403, 419
– II 402, 403, 447
– III 402, 403, 405
– eukaryontische 401
– Lac-Operon 446
– Primase 380
– prokaryontische 401
– RNA-abhängige 463
– Virus 466
RNA-Reifung 404
RNase 359, 508
– H 383, 470
– L 474
– P 406
RNA-Synthese s. Transkription
RNA-Verdauung 756
RNA-Virus 463, 468
RNA-Welt-Hypothese 26
Röntgenkristallstrukturanalyse (RKSA) 111, 136
ROR (Retinoic-acid-Related Orphan Receptor) 566, 568, 570
ROS s. Sauerstoffspezies, reaktive
Rot-Grün-Blindheit 655
Rotenon 298
Rotor-Syndrom 811
Rotzapfen 654
RPA-Protein 392
rRNA 347, 358, 397, **407**
rRNA-Gen 348, 408
– mitochondriales 356
R-SMAD-Protein 554
R-S-Nomenklatur 22
RT s. Transkriptase, reverse

RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) 496, 505
Rückenmarkdegeneration 315
Ruhe-Nüchtern-Umsatz 56
Ruhephase 364
RXR (Retinoid-X-Rezeptor) 567, 568, 594
Ryanodin-Rezeptor 723

S

Saccharase 188, 747, 751
Saccharase-Isomaltase-Komplex 751
Saccharose **168**, 188, 751
– Wahrnehmungsschwelle 657
S-Adenosylhomocystein 91
S-Adenosylmethionin 87, 91
SAGM-Medium 779
Salbutamol 549
Saluretikum 624, 822
Salvage-Pathway 343
Salzbrücke 110, 136
Salzfällung, fraktionierte 116
Salzsäure 629, 743, **744**, 749
– Knochenabbau 709
– Wahrnehmungsschwelle 657
SARA-Protein 554
α-Sarcin 424
Sarin 645
Sarkomer 719
Sarkoplasmatisches Retikulum 530, 723
Satelliten-DNA 348
Satraplatin 493
Sauerstoff 9, 292
– Messsystem 842
– reaktiver s. Sauerstoffspezies, reaktive
– Reduktion 291
Sauerstoffabgabe 768, 775
Sauerstoffaffinität 112
Sauerstoffbindung 773
Sauerstoffbindungskurve 774
Sauerstoffelektrode 154
Sauerstoffspeicher 100
Sauerstoffspezies, reaktive 161, **299**, 481
– Erythrozyt 769
– Gefäßendothel 741
– Hepatozyt 809
Sauerstofftransporter 100
Sauerstoffverteilung 843
Säureamid 17, 102
Säureanhydrid 16
Säure-Basen-Haushalt 836
Säure-Basen-Katalyse 133
Säure-Basen-Status 776
Saxitoxin 644
scaRNA (small Cajal Body-localized RNA) 359
Scavenger-Rezeptor 668, 740
– CD 36-Protein 658
– oxLDL-Import 262
Schalterprotein 572
Scharnierregion 566
Schaumzelle 262, 740, 741
Schiff-Base 135
Schilddrüse 592
Schilddrüsenhormon **588**
– rT 3 591, 593
– T 2 594
– T 3 569, 591, 592, 850
– T 4 591, 592
– – bindendes Globulin 593, 803
Schilddrüsenhormon-Rezeptor 566, 568, 570, **594**
Schlaganfallprävention 628
Schleifendiuretikum 624, 822
Schlüsselenzym 111
Schlüssel-Schloss-Hypothese 131
Schmerzempfindung 651
Schutzimpfung 694
Schwangerschaft 607, **609**, 846
Schwangerschaftsdiabetes 610, 846
Schwangerschaftsnachweis 829
Schwann-Zelle 513, 636
Schwefel 9, 57, 835
Schwefelsäure 835
Schwere kombinierte Immundefiziens (SCID) 667
Scramblase 519
Scrapie 112
SDS (Natriumdodecylsulfat) 501
SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE) 501
Second Messenger 546
– bei Geschmackswahrnehmung 657
– Calcium 833
– cAMP 548
– DAG 550
– Inositol-1,4,5-trisphosphat 550
Sedoheptulose-7-phosphat 210
Sekretase 116, 637
Sekretin 749, 750
Sekretin-Rezeptor 550
Sekundärstruktur 105
Selbst-MHC-Selbstpeptid-Komplex 682
Selektion, antigenabhängige 690
– duale klonale 682
– Ion 525
– negative 673, 681
Selektivitätsfilter 525
Selen 328, 771
Selenocystein (U, Sec) 63, 66, 101, **328**
Selenocysteinyl-tRNA 418
Selenoenzym 328
Self-Assembly 465
Semichinon 288
semidiskontinuierlich 383
semikonservativ 378
Sense Strand 400
Sequenzanalyse 105
SERCA 530
Serin (S, Ser) 66
– Abbau 76, 80, **83**
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Synthese 73, 827
Serin-/Threonin-Kinase 548, 552
Serinprotease 133, 142
– Kallikrein 630
– Matrixabbau 717
– Omi/HtrA2 377
– Plasmin 796
Serotonin 95, **629**
– Abbau 630
– Biosynthese 649
– Neurotransmitter 641, 649
Serotonin-Rezeptor **630**, 649
Serumalbumin 113, 114, 758, **788**
Sesselform 24
Sexhormon-bindendes Globulin 605
Sexualhormon 603
sGC s. Guanylat-Cyclase, lösliche
SGLT (Sodium-Glucose-Transporter) **533**, 751, 822
SH2-Protein 554
Short Tandem Repeat (STR) 504
SHP (small heterodimer Partner) 571
shRNA (Short Hairpin) 508
SI-Einheit 152
Sialinsäure 429

Sichelzellanämie 117, 778
Side Chain Cleavage Enzym 598
Siebplatte 800
Sigma-Bindung 25
σ-Faktor 401
Signalerkennungspartikel (SRP, signal recognition particle) 435
Signalintegration 572
Signalkaskade 572
Signalpeptidase 434
Signalsequenz 434
Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription-Protein 560
Signaltransduktion **540**, 638
– antigeninduzierte 695
– Sinneswahrnehmung 652, 655
– T-Zell-Rezeptor 487, 698
Signalverstärkung 572
Sildenafil 650
Silencer 448
Single-Strand-binding Protein (SSB) 380
Sinneszelle 651
siRNA (Small interfering RNA) 359, 508
Skatol 90
Skelettmuskelfaser 719
Skelettmuskulatur 718, 726, 849
Sklerodermie 739
Skorbut 110, 302, 316, 713
SLC (Soluble Carrier) 633
slow reacting Substance of Anaphylaxis 628
Sm-Protein 411
Sma1 495
Smac-Protein 375, 377
small nuclear RNA 358, 398, 411
small nucleolar RNA 358, 398
small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) 433
S-M-Übergang 368
SNAP-25-Protein 642
SNARE-Komplex 642
SNARE-Protein 537
snoRNA (small nucleolar RNA) 358, 398
snoRNP (small nucleolar ribonucleoprotein particle) 358
snRNA 358, 398, 411
snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) 358, **411**
SOCS-Protein 558
Sodium-Glucose-Transporter (SGLT) **533**, 751, 822
Soja-Isoflavon 609
Solenoid-Modell 354
Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-Factor Attachment Receptor 642
Solvent Drag 822
Somatoliberin s. Growth-Hormone-relasing-Hormon
Somatomedin s. Insulin-like Growth Factor
Somatostatin 98, 612
– Insulinfreisetzung 580
– TSH-Synthese 590
– Verdauungstrakt 749, 750
Somatotropin s. Growth-Hormon
Son of Sevenless (SOS-Protein) 555
Sonnenblumenöl 222
Sorafenib 493
Sorbitol 165, 166, 190
Sorbitol-Dehydrogenase 190
Sortierungskomplex (SAM) 438
SOS-Protein (Son of Sevenless) 555
Spaltung, heterolytische 11
– homolytische 11
Spaltungsfaktor, prä-mRNA 411
Spannungssensor 526
Spannungssteuerung, Ionenkanal 526
Spätschwangerschaft 610
Spectrin 129
Speichel 744, **744**, 747
Speicheldrüse 743
Speichellipase 743, 744
Speicherbildung, ektope 844
Speicherkohlenhydrat 168
Speicherkrankheit, lysosomale 715
Speicherorgan 844
Spektrin 765
Spermidin 91
Spermienreifung 606
Spermin 91
Spermium, Energiesubstrat 190
Sphärozyt 765
Sphärozytose, hereditäre 129
S-Phase 364
Sphingoglykolipid 516
Sphingolipid **223**, 271, 516
– Biosynthese 234, 237
Sphingolipidose 34
Sphingomyelin 516, 519
– Biosynthese 234, 237, 538
Sphingomyelinase 248
Sphingophospholipid 223, 516
Sphingosin 174, **223**, 234
Sphingosin-Kinase 249
Sphingosin-1-phosphat 249, 271
Spiegelbildisomerie 21, 63, **22**
Spike 462
Spleißen 411, 412
Spleißosom 147, 359, 411
Spleißvorgang, gestörter 855
Spliceosome s. Spleißosom
Splicing s. Spleißen
S1P-Rezeptor 271
Sprue 752
Spurenelement 7, **321**
Squalen 217, 239
Src-Tyrosinkinase 557, 561
SRE-binding-Protein (SREBP) 241
SREBP Cleavage-activating Protein (SCAP) 241
S-rRNA 407
SRP (Signal Recognition Particle) 435
SRS-A (slow reacting Substance of Anaphylaxis) 628
SSB (Single-Strand-binding Protein) 380
Stäbchen 652
Stammzelle 785, 812
Standardbedingung 39
Stapel-Wechselwirkung (stacking interaction) 352
StAR 598, 617
Stärke 170, 750
Start-Codon 415
Starterglykogen 199
STAT-Protein 560
Statine 238, **242**
Stearinsäure 219, 657
Stearyl-CoA 234
Steatorrhoe 755
Steatose 802, 844, 850
Stem-Loop-Struktur 357, 358
Stercobilin 757, 811
Stercobilinogen 757
Stereoisomerie 21
Sternzelle, hepatische 800
Steroid 216
Steroidhormon 263
– Abbau 599
– Biosynthese 596, **598**, 827

Steroidhormon-Rezeptor 567, **567**, 568, 606
Steroidogenic-acute-Regulator 598
Sterol responsive Element (SRE) 239, 241, 242
Stickstoff 9, 741
Stickstoffaufnahme 57
Stickstoffausscheidung 75, 77, 826
Stickstoffbilanz 78
Stickstoff-Lost-Derivat 493
Stickstoffmonoxid 91, 571, **738**, 650
– Bindung am Hämoglobin 778
– Neurotransmitter 641, **650**
– Schädigungsreaktion 741
sticky End 495
Stimulationshormon 587
Stoffwechselregulation 45
Stopp-Codon 415
Störung, neurologische 302
STR (Short Tandem Repeat) 504
Strahlung 480
Strang-Transfer 471
Streptavidin 309
Streptomycin 424
Streptozocin 493
Stress, oxidativer 299
Stresshormon 93
Stromelysin 718
Strukturisomerie 21
Struma 570
Strychnin 643, 649
Stuart-Prower-Faktor 791
Stützgewebe 707
Substrat, chromophores 154
Substrataffinität, Enzym 149
Substratbindung, Enzym 131
Substratfluss 45, 47, 52
Substrathemmung 156
Substratkettenphosphorylierung 42, 180
Substratkonzentration 46
Substratspezifität, Enzym 142
Substrattransport 522
Substratverteilung 843
Succinat 280, 647
Succinat-Dehydrogenase 280, 286
– Atmungskette 288
– Hemmung 156
Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase 286
Succinyl-CoA, Aminosäureabbau 83
– Citratzyklus 280
– Ketonkörper ZNS 245, 635
– β-Oxidation 252
– Threoninabbau 85
Succinyl-CoA-Snthetase 280
Succinylsemialdehyd 647
Suizid-Inhibitor 161
Sulfat 85, 115, 238, **835**
Sulfatid 249
Sulfatidase 249
Sulfatierung 90, 431
β-Sulfinylpyruvat 85
Sulfit 85
β-Sulfogalactocerebrosid 249
Sulfonsäure 96
Sulfonylharnstoff 577
Sulfotransferase 808
SUMO (small ubiquitin-like modifier) 432
Sumoylierung 433, 456
Superhelix 120
Superoxid 741
Superoxidanion 671
Superoxid-Dismutase 299, 300, 770
Superoxidradikal 299, 481
– Erythrozyt 769
– myokardiale Ischämie 736
Suppressor of Cytokine Signaling-Protein 558
SUR 577
Survivin 377
Süßrezeptor 544, 657
Syk-Kinase 695
β_2-Sympathomimetikum 549
Symporter 523, **532**
Synapse 536, 632, **638**, 648
Synapsin 642
Synaptobrevin 642, 649
Synaptotagmin 642
Syndecan 717
Syntaxin 642
Synthase 20, 144, 145
Synthesephase 364
Synthetase 20, 145
α-Synuclein 93, 646
S-Zapfen 654

T

T 3 s. Schilddrüsenhormon T 3
T 4 s. Schilddrüsenhormon T 4
T 4-DNA-Ligase 496
TAB (TAK-Bindeprotein) 562
TACE (Tumornecrosis Factor Alpha converting Enzyme) 563
Taillenumfang 59
TAK (TGFβ-aktivierte Kinase) 562
TAK-Bindeprotein (TAB) 562
Talin 561, 717
Tamoxifen 609
TAP-Transporter 701
Tapasin 702
Taq-Polymerase 502
Taste Receptor (TR) 657
tat 471
TATA-Box 402
TATA-Box-Bindungsprotein (TBP) **402**, 447
Tau-Protein 637
Taurin 96
Taurocholsäure 96, 804
Tautomerie 21
Taxan 493
Taxol 125
TBP (TATA-Box-Bindungsprotein) **402**, 447
TBP-assoziierter Faktor (TAF) **402**, 447
TdT (terminale Desoxyribonukleotidtransferase) 679, 690
Technetat 592
TEE (Total Energy Expenditure) 56
Telomer 355, **384**, 385
Telomerase 355, **385**, 470
Telomerase-Gen 480
Temozolomid 493
Temperaturoptimum, Enzym 138
Template 378
Teniposid 493
Termination, Replikation 384
– Transkription 400, 403
– Translation 423
Terminationsfaktor eRF 423
Terpen 216
TERT-Protein 385
Tertiärstruktur 106, 110
Test, optischer 153
Testosteron 604
Testosteron-Analoga 606
Testosteron-Östrogen-bindendes Globulin 605
Tetanie 622
Tetanospasmin 643, 649
Tetanus-Toxin 643
Tetracyclin 424
Tetradecansäure 219

Tetraen 266
Tetrahydrobiopterin 93, 645
Tetrahydrofolsäure 142, **312**
– Purinnukleotidsynthese 336
– Resorption 303
Tetraiodthyronin s. Schilddrüsenhormon T 4
Tetrapyrrol 314
Tetrodotoxin 644
Tetrose 162
TF s. Transkriptionsfaktor
T-Gedächtniszelle 685
TGF (Transforming Growth-Factor) 491, 553
TGFβ-aktivierte Kinase (TAK) 562
TGFβ-Rezeptor 553
Thalassämie 778
T-Helferzelle 473, 660, 667, **683**
Theobromin 332
Theophyllin 332, 549
Thermitase 133
Thermodynamik 36, 54
Thermogenese 56, 298
Thermogenin 298, 816
THF s. Tetrahydrofolsäure
Thiamin 142, 302, **306**, 307
Thiaminase 307
Thiamin-Pyrophosphat (TPP) 142, 274, **306**
Thiazid-Diuretikum 822
Thiazolidindion 570
Thioacetal 15
Thioalkohol 14, 16
Thiocyanat 292
Thioester 16
Thioesterase 231
6-Thioguanin 493
Thiokinase 249, 754
Thioredoxin 339, 771, **772**
Thioredoxin-abhängiges Reduktionssystem 771
Thioredoxin-Reduktase 328, 339, 771
Threonin (T, Thr) 66, 71
– Abbau 76, 80, **83**
Thrombin 116, 758, 791, **794**
Thrombomodulin 794
Thromboplastin 791
Thrombopoietin 782
Thrombose 783, 795
Thrombospondin 491
Thromboxan 264, 627, **783**
Thromboxan-Synthase 783
Thrombozyt 758, **782**
Thrombozytenaggregation 628, 758, **785**
– Hemmung 269
Thymidin-Dimer 391, 480
Thymidin-Kinase (TK) 343, 368, 474
Thymidylat-Synthase 334, 368
Thymin 331
Thymozyt 682
Thymus **682**, 702
Thyreoglobulin 590
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) 587, 589, **590**, 592
Thyreoliberin s. Thyreotropin-releasing-Hormon
Thyreoliberinase 590
Thyreoperoxidase 590, 591
Thyreotropin s. Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) 98, 587, **588**, 590
Thyreotropin-Rezeptor 543
Thyroxin s. Schilddrüsenhormon T 4
Thyroxin-bindendes Globulin 593, 803
Tight Junction 534
TIM (Translokase der Innenmembran) 438
TIM-Barrel 108
Timnodonsäure 220
TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase) 491, 718
TIR-Motiv 562
Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) 491, 718
Titin 109, 720
TLR 562, **669**
T-Lymphozyt 667, **681**, 683
– αβ- 683
– γδ- 683
– CD 4-positiver 699
– CD 8^+-zytotoxischer 473, 699
– doppelt negativer 682
– doppelt positiver 682
– regulatorischer 667, **684**
– zytotoxischer 660, 667, 673, **684**
T-Lymphozyt-Aktivierung 673
TNFα 491, 849
TNFα-converting Enzyme (TACE) 563
TNF-Receptor-associated-Factor 6 562
TNF-Rezeptor 376, **563**
Tocopherol 316
α-Tocopherol-Transferprotein 316
Tocotrienol 316
Todesdomänen-Rezeptor 563
Todesrezeptor 376
Togavirus 464
Toll-like-Rezeptor 562, **669**
TOM (Translokase der Außenmembran) 438
Topoisomerase **379**, 404, 493
Topotecan 493
Total Energy Expenditure (TEE) 56
Totenstarre 726
Totimpfstoff 473
tPA 796
TPH (Tryptophan-Hydroxylase) 649
TR (Taste Receptor) 657
T2R1-Protein 100
Traberkrankheit 112
TRADD (TNF-R1 associated protein with death domains) 376, 564
TRAF-Protein 562, 564
Transacetylase 445
Transaldolase 145, 210
Transaminase 75, 135
Transaminierung 75, 308
Transcortin 803
Transcuprein 326
Transducin 128, 652
Transducinzyklus 652, **653**
Transduktion 499
Transesterifizierung 412
Transfer-RNA s. tRNA
Transferase 19, 144, **145**
Transferrin 100, 790, 803
– Eisenmangel 789
Transferrin-Rezeptor 280, **325**, 460, 633
Transformation, maligne 387, 491
– Vektor 499
Transforming-Growth-Factor s. TGF
Transgenität 507
Transglutaminase 791, 792
Transient Receptor Potential Channel (TRP-Kanal) 658
Transition 387, 491
Transketolase 145, 210, 306
Transkortin 790
Transkriptase, reverse 463, **470**
– Gentechnik 496
– Hemmung 475

– Telomerase 385
Transkription 397
– reverse 469
Transkriptionsfaktor, ChREBP 188, 842, 846
– CREB 549
– E2F 368
– eukaryontischer 401
– HIF 490, 737
– Liganden-gesteuerter 453, 617
– Mutation 485
– Myc 451
– nukleäre Rezeptoren 565
– p53 **370**, 376, 489
– PPARα 243
– redoxsensitiver 842
– Sp1 449
– SRE-binding Protein 241
– TF 403, 449
Transkriptom 348
Transkriptomanalyse 505
Translation 415
– Elongation 421
– Hemmung **424**, 459
– Initiation 421, 460
– Regulation 425
– Termination 423
Translokase 423, 438
Translokation 388, 424, 486
Translokationskomplex 128
Translokon 438
Transmembranhelix 436
7-Transmembranhelix-Rezeptor 542
Transmembranprotein 125, 523
– CD 36 658
– Connexin 535
– Delta 452
– Geschmacksrezeptor 657
– HI-Virus 471
– Integrin 717
– Notch 451
– Syndecan 717
– Toll-like-Rezeptor 562
– Typ-1 560
Transpeptidase 161, 423
Transport 522
– aktiver 126, 523, **529**, 633, 688
– ATP-abhängiger 523
– gekoppelter 127
– Ion 526
– Membranvesikel 537
– mitochondrialer 295
– passiver 523
– primäraktiver 820
– Protein 438
– sekundär aktiver 820
– sekundär energieabhängiger 532
Transport-ATPase 326, 529
Transportdefekt, lysosomaler 34
Transportenzym s. Transporterprotein
Transporter associated with Antigen Processing (TAP) 701
Transporterprotein 48, 126
– Blutplasma 803
– Serumalbumin 789
Transportsystem, gekoppeltes 532
Transposon 470
Transthyretin 318, 593
Transversaldiffusion 519, **521**
Transversion 387, 481
Transzytose 633, 757
Trastuzumab 493
TRE (Thyroid Receptor Element) 569
Trehalase 747, 751
Treosulfan 493
TRH s. Thyreotropin-releasing Hormon
Triacylglycerol (TAG) 235, 258, 814
Triacylglycerol-Lipase 258
Triade, katalytische 133
Triglycerid 45, 51, 52
– Abbau 53, 815
– Ablagerung 802
– ektope Speicherung 844, 850
– Energiegehalt 55
– Energiespeicher 56, 812
– Plasmakonzentration 788
– Resynthese 755
– Speicherung 814
– Verdauung 754
Triiodthyronin s. Schilddrüsenhormon T 3
Trimethylglycin 95
Trimethyllysin 91
Triolein 222
Triose 162
Triosekinase 189
Triosephosphat-Isomerase 108, 146, 180
Tripelhelix 105, 121
Tripeptid 748
Tri-snRNP 412
Trisomie 356, 637
tRNA 358, 398, 405, **417**
tRNA-Gen 347, 356
Trofosfamid 482, 493
Tropan-Alkaloid 643
Tröpfcheninfektion 465
Tropoelastin 122
Tropokollagen 710
Tropomyosin 721
Troponin 721, 723
– Herzinfarktdiagnostik 734
Troponin-Komplex 721, 723
TRP-Kanal (Transient Receptor Potential Channel) 658
Trp-Operon 447
Trypsin 100, 145, **746**, 747
– Spezifität 133, 142
Trypsininhibitor 97
Tryptamin 95
Tryptophan (W, Trp) 66, 71, 94
– Abbau 83, **89**, 90
– Attenuation 447
Tryptophan-Hydroxylase (TPH) 649
TSH s. Thyreoidea-stimulierendes Hormon
α-Tubocurarin 643
Tubulin 100, **124**, 125
Tumor 477, 859
– benigner 477
– Gleichgewicht, angiogenes 490
– maligner 129, 477
Tumorangiogenese 479, 490
Tumor-Embolus 492
Tumorentstehung 477
Tumormetastasierung 478, **491**
Tumornekrosefaktor s. TNF
Tumorstroma 490
Tumorsuppressor 489
Tumorsuppressorgen 478, **489**
– p16-Gen 370
– Rb-Gen 368
Tumortherapie 492
– Alkylans 482
– Folsäureantagonist 314
– Nukleosidanaloga 335
Tumorzelle, Anpassung 479
Tunicamycin 430
β-Turn 105
Twistform 24
Two-Hit-Modell 489
Typ-I-Diabetes s. Diabetes mellitus, Typ I
Typ-II-Diabetes s. Diabetes mellitus, Typ II
Tyramin 94

Tyrosin (Y, Tyr) 67
– Abbau 83, **89**
– Biosynthese 71
– Derivat 93, 94
– Quervernetzung 433
– renale Synthese 827
Tyrosinase 94, 416
Tyrosinhydroxylase 584
Tyrosinkinase 554
– Abl-Protein 487
– lösliche 561
– Src 557
– zytosolische 561
T-Zelle s. auch T-Lymphozyt
T-Zell-Leukämie 510
T-Zell-Rezeptor 561, 667, **695**
– CD 3-Ersatz- 682
– NK-TReg-Zelle 684
– Signaltransduktion 487, 698
T-Zell-Rezeptor-Gen 697

U

Überernährung 58
Übergangszustand 132
Übergewicht 58
Ubichinol 287
Ubichinol-Cytochrom-c-Oxidoreduktase 286
Ubichinon 94, 141, 286, 290
Ubiquitin 161
– Morbus Parkinson 646
– Proteinabbau 443
– Proteinmodifizierung 432
Ubiquitin-C-terminale-Hydrolase-Gen (UCHL 1) 646
Ubiquitin-Ligase 443, 562
Ubiquitinylierung 161, **432**, 443
– Histon 456
UCHL 1 (Ubiquitin-C-terminale-Hydrolase-Gen) 646
UCP (Uncoupling Protein) **298**, 594, 816, 850
UDP (Uridindiphosphat) 334
UDP-Galactose 190
UDP-Galactose-4-Epimerase 145, 190
UDP-Glucose 166, **172**, 190, 198
UDP-N-Acetylgalactosamin 172
Ulcus 745
Ultrafiltration 818
Umami 544
Umamirezeptor 658
UMP (Uridinmonophosphat) 334
Uncoating 465
Uncoupling Protein s. UCP
Uniporter 523
Unterernährung 58
uPA (Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator) 717, 796
Uracil 331
Urämie 825
Urat s. Harnsäure
Urease 78
Uricosuria 862
Uridin 341
Uridin-Kinase (UK) 343
Uridindiphosphat s. UDP
Uridinmonophosphat (UMP) 334
Uridintriphosphat (UTP) 334
Urin s. Harn
Urobilin 757
Urobilinogen 757
Urochrom 828
Urodilatin 619
Urokinase-Rezeptor-Antagonist 491
Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator (uPA) 717
Uronidase 715
Uronsäure 165, 714
Uroporphyrinogen 781
Urticaria 629
UTP (Uridintriphosphat) 334
UV-Schaden 118
UV-Strahlung 391, 480

V

Valenzelektron 8
Valin (V, Val) 67, 71
– Abbau 83
Van-der-Waals-Wechselwirkung 13, 110
Vanillinmandelsäure 585
Variabilität, genetische 468
Variable Number Tandem Repeat (VNTR) 504
Varizella-zoster-Virus 465
Vascular Endothelial Growth-Factor s. VEGF
Vasopressin s. ADH
Vasostatin 491
Vasotonusregulation 267
Vaterschaftstest 504
V-ATPase 529
VDJ-Rekombination 689, 697
VEGF (Vascular Endothelial Growth-Factor) 129, 490
VEGF-Rezeptorantagonist 493
VEGFR-Blocker 129
Veitstanz 117
Vektor **497**, 498
Vena portae 797
Verdauung 742, **743**
– Kohlenhydrat 750
– Lipid 754
– Protein 752
Verdauungsenzym 746, 748
– pH-Optimum 139
Verdauungsprotease 100, 160
Verdauungssekret 748
Verhalten, kooperatives 152
Verstärker, cochleärer 658
Very low Density Lipoprotein s. VLDL
Verzweigtketten-Dehydrogenase-Komplex-Defekt 89
Verzweigungspunkt, Intron 412
Vesikel, synaptischer **638**, 639
Vesikelexport 639, 642
Vesikulation **536**
VHDL (Very high Density Lipoprotein) 258
vif 471
Vinblastin 493
Vincaalkaloid 125, 493
Vincristin 493
Vinculin 717
Vindesin 493
Vinorelbin 493
VIP (Vasoactive intestinal Peptide) 750
Virion 462
Virulenzplasmid 497
Virus 29, **462**
– Antigendrift 468
– Antigenshift 468
– Immunabwehr 473
– Proteinsynthesehemmung 474
– Replikation 466, 474
Virusinfektion, Bekämpfung 699
Viruslast 465
Virusnukleinsäure s. Nukleinsäure, virale
Virus-Tarnung 465
Vitamer 301, 316, 318
Vitamin 58, **301**
– fettlösliches 301
– Gruppenübertragung 306
– Rezeptorligand 318
– Schutz gegen ROS 315

– wasserlösliches 303
Vitamin A **318**, 800
– Mangel 59, 302, **320**
Vitamin B 142
– B_1 s. Thiamin
– B_2 142, **305**
– B_3 s. Niacin
– B_4 225
– B_6 142, 302, 307, **308**
– B_9 s. Folsäure
– B_{12} 91, 302, 303, **314**
Vitamin C 142, **315**
– Mangel 302, 316, 713
– Methämoglobin-Reduktion 766
Vitamin D **320**, 867
– Intoxikation 320
– Mangel 302, 320, 709
– Rezeptor 568, 570
Vitamin E **316**, 318
Vitamin H 142
Vitamin K 302, **310**
– Antagonist 310, 795
VJ-C-Rekombination 689
VLDL (Very low Density Lipoprotein) 258, **259**, 802
VNTR (Variable Number Tandem Repeat) 504
Vogelgrippevirus 468
Volumen, mittleres zelluläres (MCV) 760
Volumenaktivität 152
Volumenrezeptor 830
v-onc 484
von-Gierke-Krankheit 202
von-Willebrand-Faktor 785
vpr 471
vpu 471
V-Region, Immunglobulin-Gen 691
V1-Rezeptor 620
V2-Rezeptor 621

W

Wachs 222
Wachstumsfaktor, epidermaler 129, 425
– Insulin-ähnlicher 611, **613**
– Protoonkogen 484
– VEGF 129
– Zellzyklus 367
Wachstumsfaktor-Rezeptor 484, 554, 557
Wachstumshormon s. Growth-Hormon
Wachstumsregulation 611
Walrat 222
Wannenform 24
Wärmeregulation 299
Warze 376
Wasser, Körpergewicht 830
– Membranpermeabilität 517
– Resorption 756
Wasserbilanz 830
Wasserdipol, Drehung 529
Wasserhaushalt 614, 617, **830**
Wasserrückresorption 620, 621, 822, 831
Wassersekretion 550
Wasserstoff s. auch H^+ 8
Wasserstoffbrückenbindung 12, 105, 348
Wasserstoffperoxid 34, 299, 481
– Entgiftung 253
– Mikrobizidie 671
Wassertransport 517, **528**, 621
Wassertransporter s. Aquaporin
Watson, James D. 348
Wechselwirkung, hydrophobe 13, 110
– ionische 12, 110
– nichtkovalente 110
Wechselzahl 152
Weichteilkalzinose 320
Wernicke-Korsakoff-Syndrom 302, **307**
Wertigkeit, biologische 70
Western-Blot 472, 502
Wilkins, Maurice 350
Wilson-Protein 327
Windpocken 465
Wobble-Hypothese 418

X

Xanthin 341
Xanthin-Dehydrogenase (XDH) 736
Xanthosinmonophosphat 337
Xanthin-Oxidase 341, 343, 863
Xanthin-Oxidoreduktase (XOR) 736
Xanthurensäure 308
X-Chromosom-Inaktivierung 456
Xenobiotikum 31, 567, 807
– Ah-Rezeptor-Ligand 570
– Blut-Hirn-Schranke 633
– Schilddrüsenhormon 593
Xenobiotikum-Rezeptor 567
Xeroderma pigmentosum (XP) 393, 480
Xerophthalmie 59, 302, **320**
X-linked Psychomotor Retardation 593
XP-Protein 392
XPF/ERCC 1-Endonuklease 392
Xylose, N-Glykosylierung 429
Xylulose-5-phosphat 188, 210, 846

Y

Y-DNA-Polymerase 381

Z

Zanamivir 475
ZAP-70-Kinase 698
Zapfen 654, 652
Z-DNA 353
Zearalenon 218
Zelladhäsionsprotein 561
Zellagglutination 660
Zellaktivierung, klonale 677
Zellalterung 385, 444
Zellatmung 285, 298
Zellcortex 124
Zelle 27
– dendritische 662, 672
– eukaryontische 27, **29**, 34
– glucoseabhängige 177
– neuroendokrine 586
– professionell antigenpräsentierende s. PAPZ
– prokaryontische **27**, 30
β-Zelle 575, 577
Zellkern 29, **31**, 368
Zellkernmembran 31
Zellkompartiment 29
Zellorganelle 29, 160
Zellpolarität 535
Zellteilung 385, 478
Zelltod, programmierter s. Apoptose
Zellwachstum 477, 489
Zellwand 515
– Archaea 28
– Bakterium 27, 171
Zellweger-Syndrom 34
Zell-Zell-Interaktion 534
Zellzyklus 363
– Arrest 371
– p53-Protein 370

Zentralnervensystem 50, **634**, 662
– Erkrankung 34
– Glucoseaufnahme 177
– Neurotransmitter 630
– Stoffaustausch 632
Zentriole 34
Zentromer 355
Zentrosom 34
Zentrum, aktives 131
– anomeres 24
– chirales 63
Zidovudin 475
Zink 328
Zinkfinger-Domäne 109, **449**
Zinkfingerfamilie 328, 607
Zinkfinger-Protein 449
Zinkmangel 313
Zisterne, perinukleäre 31
ZNS s. Zentralnervensystem
Zöliakie 752, 753
Zollinger-Ellison-Syndrom 745
Z-Scheibe 719
Zuckeralkohol 166
Zwei-Chromatid-Chromosom 355
Zweisubstrat-Reaktion 135
Zymogen 674, 746
Zystische Fibrose 550
Zytokin 665
– Akutphaseantwort 804
– Cortisolfreisetzung 601
– Fettgewebe 816
– hämatopoietisches 787
– Interferon 474
– T-Helferzelle 683
Zytokin-Rezeptor 559
Zytolyse 660
– Leukotriene 677
– osmotische 674
Zytoplasma 836
Zytoskelett 29, **34**, 100
– Erythrozyt 765
– Reorganisation 717
– Zellkontakt 536
Zytostatikum 143, **492**
Zytotoxin 125