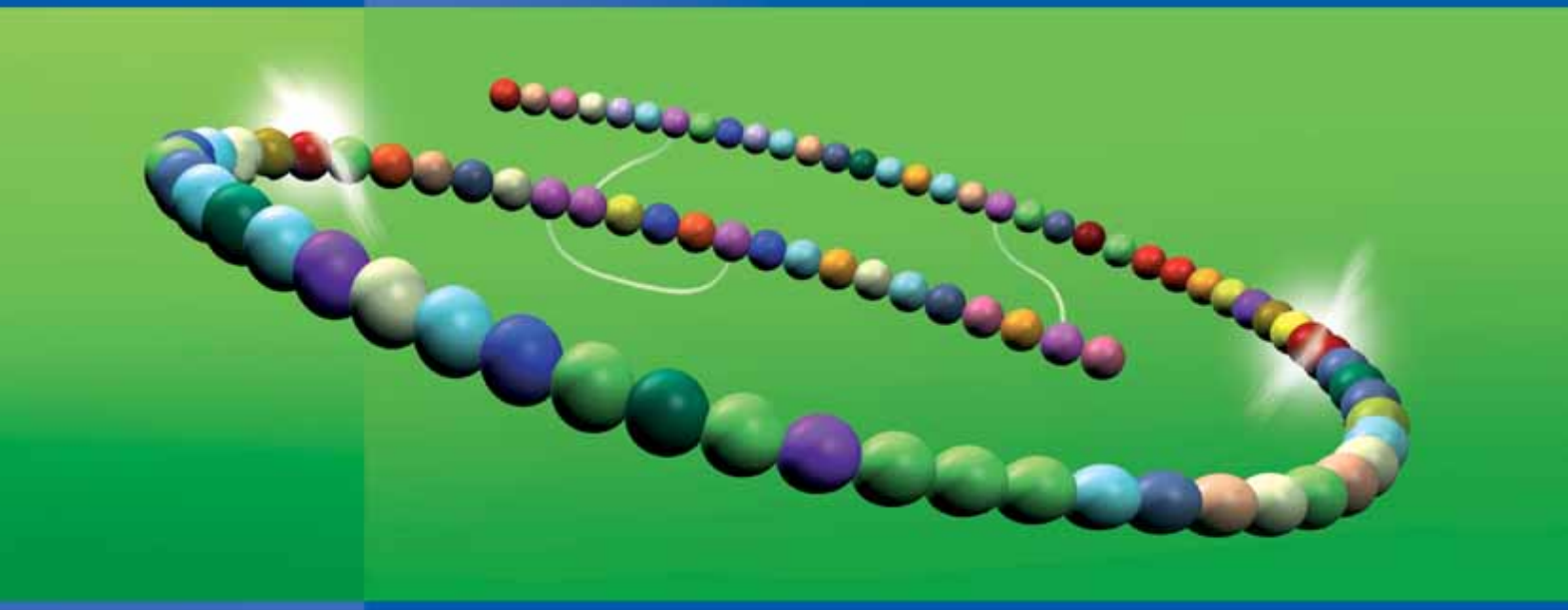


Löffler

Basiswissen Biochemie

mit Pathobiochemie

7. Auflage

Jetzt mit Fällen

Springer

Georg Löffler

Basiswissen Biochemie

mit Pathobiochemie

Patientenbeispiele von Prof. Dr. Jürgen Schölmerich

7. komplett überarbeitete Auflage

Mit 418 farbigen Abbildungen und 139 Tabellen



Springer

Professor Dr. Georg Löffler
Institut für Biochemie
Genetik und Mikrobiologie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 31
93053 Regensburg

E-Mail: GeorgLoeffler@web.de

Professor Dr. Jürgen Schölmerich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Klinik der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg

E-Mail: juergen.schoelmerich@klinik.uni-regensburg.de

ISBN-13 978-3-540-76511-0 Springer Medizin Verlag Heidelberg

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.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 1993, 1994, 1999, 2001, 2003, 2005, 2008

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Kathrin Nühse, Heidelberg
Projektmanagement: Rose-Marie Doyon, Heidelberg
Umschlaggestaltung & Design: deblik Berlin
Titelbild: MEGANIM, Heidelberg
Zeichnungen: BITMap Mannheim
Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg

SPIN 11751465

Gedruckt auf säurefreiem Papier. 15/2117 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort zur 7. Auflage

Die 7. Auflage »Basiswissen Biochemie« hat gegenüber den Vorauflagen eine Reihe wichtiger Änderungen erfahren. Auf Anregungen aus dem Leserkreis habe ich mich zusammen mit dem Springer Verlag dazu entschlossen, das seit nunmehr sechs Auflagen bestehende Taschenbuchformat zugunsten eines deutlich größeren Formats zu ändern. Dies soll für den Leser das Arbeiten mit dem Buch erleichtern und eröffnet die Möglichkeit, bisher eher kursorisch abgehandelte, aber für das Verständnis wichtige Themenbereiche zu vertiefen. Insbesondere konnte der erstmals besonders gekennzeichnete pathobiochemische Anteil des Buches erweitert werden. Im Druck besonders hervorgehoben sind 13 Fallbeispiele, die Herr Kollege Jürgen Schölmerich dankenswerterweise aus seiner Klinik zusammengestellt und mit begleitenden Fragen versehen hat. Ihre Beantwortung zeigt klar die enge Verbindung von Biochemie als Grundlagenwissenschaft mit der Diagnostik und Therapie im klinischen Alltag. Wir wollen damit unsere Leser motivieren, sich intensiv mit dem Fach Biochemie zu beschäftigen, da sich aus ihm die Pathobiochemie/Pathophysiologie ableitet, die für die spätere ärztliche Tätigkeit von großer Bedeutung ist.

Alle im aktuellen Gegenstandskatalog für die Fächer »Chemie für Mediziner und Biochemie« aufgelisteten Punkte wurden in der notwendigen Gründlichkeit behandelt. Nicht besprochen sind lediglich die unter der Überschrift »Grundlagen der Chemie« genannten Items sowie diejenigen, die sich auf die Nieren und den Säure-Basenhaushalt beziehen. Über diese Stoffgebiete sollte man sich in den ausgezeichneten Lehrbüchern, z.B. »Chemie für Mediziner« oder »Physiologie des Menschen«, orientieren.

Sehr hilfreich für diese Auflage waren wiederum die Hinweise und Verbesserungsvorschläge von Studenten und Kollegen. Besonders viel habe ich den langen nächtlichen Diskussionen über Themen der Biochemie zu verdanken, die ich mit meinem Kollegen Peter C. Heinrich geführt habe. Das Buch wäre in der vorliegenden Form nicht ohne die Kompetenz und Hilfsbereitschaft von Frau Kathrin Nühse und Frau Rose-Marie Doyon, Springer-Verlag, Heidelberg, zustande gekommen. Mein Dank gilt darüber hinaus Frau Anni Löffler, die das Manuskript mit großer Sorgfalt korrigiert hat.

Ich wünsche mir, dass das Buch sich besonders bei Studenten der Medizin und Zahnmedizin, aber auch anderer medizinnaher Fächer, zum Erlernen der Grundlagen der Biochemie und des zugehörigen Prüfungsstoffes bewähren wird. Ich hoffe, dass es darüber hinaus einen Eindruck davon vermittelt, ein wie interessantes und medizinisch wichtiges Fach die Biochemie ist.

Regensburg, April 2008
Georg Löffler

Biographie



Georg Löffler

1935 geboren, studierte Medizin an der Universität München. Nach der Promotion über die Regulation der Ketonkörpersynthese folgte eine dreijährige klinische Tätigkeit bei Hans Peter Wolff in Homburg/Saar. Anschließend ging er als Oberassistent an das Biochemische Institut der Medizinischen Hochschule Hannover, wo auch die Habilitation für Physiologische Chemie und Klinische Biochemie mit einer Arbeit über die Regulation der Lipolyse im Fettgewebe erfolgte. 1969 wurde er Leiter der Biochemischen Abteilung der von Otto Wieland und Helmut Mehnert gegründeten Forschergruppe Diabetes in München, wo Arbeiten über die Regulation des Pyruvatdehydrogenasekomplexes und die Insulinsekretion im Vordergrund standen. 1975 wechselte Georg Löffler an das Institut für Biochemie, Genetik und Mikrobiologie an der Universität Regensburg, von 1991 bis 2001 war er Inhaber des Lehrstuhls Biochemie III. Sein wichtigstes Arbeitsgebiet ist die Differenzierung des Fettgewebes und die Analyse sekretorischer Funktionen der Fettzelle.

Löffler: Basiswissen Biochemie

Über 400 Abbildungen: Veranschaulichen komplexe Zusammenhänge

Leitsystem: Schnelle Orientierung über die Kapitel und Anhang

Was habe ich zur Prüfung schon gelernt? Zur Orientierung im Gegenstandskatalog

Einleitung: Führt Sie in wenigen Sätzen ins Thema

Inhaltliche Struktur: Klare Gliederung durch alle Kapitel

Tabellen: Geben eine kurze Übersicht über die wichtigsten Fakten

I

7 Stoffwechsel von Proteinen und Aminosäuren

GK I 12.5.1–12.5.4; 13.3; 14.4.1–14.4.3

Einleitung

Der tägliche Proteinumsatz des Menschen liegt etwa zehnmal höher als die Proteinzufuhr und –ausscheidung. Die rasch ablaufende Proteolyse zu Aminosäuren wird dabei von intra- oder extrazellulären Proteasen katalysiert. Die Aminosäuren dienen als Bausteine für die Körperproteine, als Stickstoff- bzw. Aminogruppendonatoren für andere stickstoffhaltige Verbindungen, als Substrate für die Gluconeogenese und sie können als Signalmoleküle wirken.

Dieses Kapitel beschreibt den Abbau der Proteine und das Schicksal von Aminogruppe und Kohlenstoffskelett der unterschiedlichen Aminosäuren. Anschließend werden Störungen des Proteinstoffwechsels und die daraus entstehenden Krankheitsbilder dargestellt.

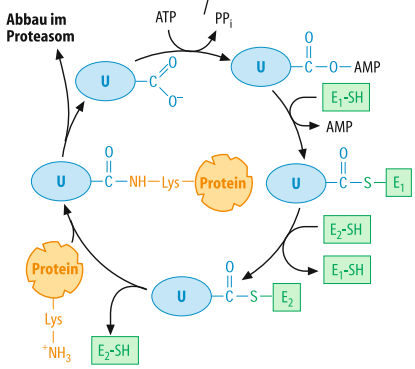
7.1 Abbau von Proteinen

Eine ausgeglichene Proteinbilanz des Erwachsenen lässt sich bei einer täglichen **Proteinzufuhr** von wenigstens 32 g hochwertigem Protein aufrechterhalten. Dementsprechend werden unter diesen Bedingungen stickstoffhaltige Verbindungen im Urin ausgeschieden, die einer Menge von mindestens 32 g Protein entsprechen.

Ungeachtet dieser Tatsache ist der **Proteinumsatz** wesentlich höher und liegt bei ca. 200–300 g/Tag (▣ Tabelle 7.1). Dies bedeutet, dass neben der Proteinbiosynthese

▣ Tabelle 7.1 Umsatz verschiedener Proteine des Menschen in Gramm pro 24 Stunden

	Proteinumsatz (g/24 h)
Muskelproteine	75
Intestinale Sekrete	70
Leukocytenproteine	20
Albumin	12
Hämoglobin	8
Immunglobulin	2
Fibrinogen	2



▣ Abb. 7.2 Mechanismus der Ubiquitierung von Proteinen. In dem dargestellten Ubiquitierungszyklus wird der Ubiquitinrest (*blau*) als Thioester über die Transferproteine E1 und E2 (*grün*) auf das Substrat übertragen. Über die Natur der Erkennungssignale zur Ubiquitierung ist noch nicht viel bekannt (Einzelheiten ▶ Text)

Beide Aminotransferasen haben beträchtliche Bedeutung in der praktischen Medizin, da sie bei Schädigungen von Leber bzw. Myocard aus dem geschädigten Gewebe ins Blut austreten und dort zu diagnostischen Zwecken nachgewiesen werden können (▶ Kap. 4.5). Die gleichzeitige Bestimmung der ALAT und ASAT bietet die Möglichkeit, zwischen Erkrankungen der Leber und des Herzmuskels zu unterscheiden. Wegen der hohen Aktivität beider Aminotransferasen in der Leber sind bei Erkrankungen dieses Organs beide Enzymaktivitäten im Serum erhöht. Da der Herzmuskel zwar hohe ASAT- aber nur geringe ALAT-Aktivitäten besitzt, ist bei Erkrankungen des Herzmuskels (z. B. Myocardinfarkt) die ASAT-, nicht aber die ALAT-Aktivität im Serum erhöht.

In Kürze

- Die Kohlenstoffskelette der essentiellen Aminosäuren können vom Organismus nicht synthetisiert werden und müssen deshalb mit der Nahrung zugeführt werden.

Verweise im Text – machen auf **Abbildungen, Tabellen** und **Kapitel** aufmerksam

In Kürze: Kurzrepetitorium für's schnelle Wiederholen vor der Prüfung

Schlüsselbegriffe: Sind fett hervorgehoben

Navigation: Wo bin ich? Seitenzahl und Kapitelnummer für die schnelle Orientierung

7.5 Pathobiochemie

7.5.1 Störungen der Ammoniakausscheidung betreffen häufig die Leber und führen zu Störungen des Gehirnstoffwechsels

Eine Reihe von Erkrankungen, z. B. Virusinfekte, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch, führen zu einer **chronischen Leberschädigung**. Dies hat folgende Konsequenzen:

- Es kommt zu erhöhten **Ammoniakkonzentrationen** im Blut.
- Große Mengen des anfallenden Ammoniaks werden durch die **Muskulatur** und das **Gehirn** extrahiert und fixiert.

7.5.2 Enzymdefekte des Harnstoffzyklus gehen mit erhöhten Blutammoniak-Konzentrationen einher

Enzymatische Defekte des Harnstoffzyklus können alle am Zyklus beteiligten Enzyme betreffen (Tabelle 7.6). Als homozygote Enzymdefekte kommen sie bei Neugeborenen mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 25 000 vor..

In Kürze

- Bei schweren Leberschädigungen tritt häufig eine Minderung der Ammoniakeliminierung auf. Der erhöhte Ammoniakspiegel im Blut führt u. a. zur Entstehung einer Encephalopathie.

Pathobiochemie: Sie finden eine klinikorientierte Darstellung biochemischer Fakten in der grünen Klammer

Fälle: 13 Fälle aus dem Alltag einer Klinik zeigen Ihnen beispielhaft die enge Verknüpfung von Biochemie mit Diagnostik und Therapie

Fall 9 Cholestase

Eine 57-jährige Lehrerin ist seit 5 Jahren wegen chronischer Müdigkeit berentet. Damals lagen auch leicht erhöhte Leberwerte vor. Früher war sie nie ernstlich krank gewesen, In den letzten 3 Jahren hat die Patientin 5 kg Gewicht verloren. Medikamente nimmt sie keine ein. Die Mutter der Patientin ist an Leberversagen verstorben.



Abb F9 Fortgeschrittene Cholestase bei primär biliärer Leberzirrhose.

Die Laboruntersuchungen ergeben eine mit 7,3 mg/dl (normal < 1,3 mg/dl) erhöhte Serum-Bilirubinkonzentration, überwiegend in der direkten Form (6,1 mg/dl).

Die weitere Abklärung ergibt positive antimitochondriale Antikörper und eine erhöhte Immunglobulin M-Fraktion und somit die Diagnose einer **primär biliären Zirrhose**.

Fragen:

1. Warum ist der Stuhl der Patientin hell?
2. Warum ist nur die intravenöse Gabe von Vitamin K wirksam?

Fragen und Antworten zum Fall: Testen Sie sich vor Ihrer mündlichen Prüfung

Antworten zu Fall 9

Cholestase

Unter dem Begriff der Cholestase versteht man den Rückstau von Bilirubin, Gallensäuren und anderen Gallenbestandteilen durch verminderten oder fehlenden Abfluss von Galle in den Darm.

1. Fehlen der Bilirubinabbauprodukte im Stuhl: Das beim Häm-Abbau entstehende Bilirubin (▶ Kap. 18.1.7) wird normalerweise im Darm zu Stercobilin umgebaut.

2. Fehlende Vitamin K-Resorption. Eine Voraussetzung für die Resorption des fettlöslichen Vitamin K ist dessen Einbau in die mit Hilfe von Gallensäuren gebildeten Micellen (▶ Kap. 20.3.3).

Sagen Sie uns Ihre Meinung! ⇒ www.lehrbuch-medizin.de

Inhaltsverzeichnis

I Stoffwechsel

1 Vom Organismus zum Molekül 3
1.1 Aufbau des Organismus 3
1.2 Chemische Grundlagen des Stoffwechsels 5
1.3 Informationsübertragung in lebenden Systemen 10
1.4 Funktion und Stoffwechselspezialisierter Organe und Gewebe 11
1.5 Prinzipien der Pathobiochemie 12

2 Aminosäuren 13
2.1 Struktur von Aminosäuren 13
2.2 Einteilung von Aminosäuren 13
2.3 Säure-Basen-Eigenschaften von Aminosäuren . . 16
2.4 Trennung und Nachweis von Aminosäuren 17

3 Peptide und Proteine 21
3.1 Aufbau von Peptiden und Proteinen 21
3.2 Isolierung und Charakterisierung von Peptiden und Proteinen 23
3.3 Die Raumstruktur von Proteinen 27
3.4 Struktur und Funktion ausgewählter Peptide und Proteine 30

4 Enzyme 33
4.1 Klassifizierung und Aufbau von Enzymen 33
4.2 Enzymkinetik 38
4.3 Mechanismen der Enzymkatalyse 43
4.4 Mechanismen der Enzymregulation 44
4.5 Klinische Bedeutung der Enzymaktivitäts-messung 48

5 Kohlenhydrate 49
5.1 Struktur der Kohlenhydrate 49
5.2 Die Funktionen von Kohlenhydraten 55
5.3 Abbau von Glucose in der Glycolyse 57
5.4 Abbau von Glucose im Pentosephosphatweg . . 61
5.5 Gluconeogenese 63
5.6 Glycogenstoffwechsel 67
5.7 Regulation des Glucosestoffwechsels 70
5.8 Stoffwechsel von Monosacchariden 80
5.9 Stoffwechsel der Heteroglykane 85
5.10 Pathobiochemie 87

6 Lipide 91
6.1 Struktur und physikalische Eigenschaften von Lipiden 91
6.2 Funktionen von Lipiden 96
6.3 Abbau von Triacylglycerinen und Fettsäuren . . . 99
6.4 Biosynthese von Fettsäuren und Triacylglycerinen 107
6.5 Regulation des Triacylglycerin- und Fettsäure-stoffwechsels 114
6.6 Stoffwechsel der Phosphoglyceride 119
6.7 Stoffwechsel der Sphingolipide 122
6.8 Stoffwechsel der Isoprenlipide und des Cholesterins 125
6.9 Transport der Lipide im Blut 129
6.10 Pathobiochemie 133

7 Stoffwechsel von Proteinen und Aminosäuren 135
7.1 Abbau von Proteinen 135
7.2 Grundlagen des Aminosäurestoffwechsels und Funktionen von Aminosäuren 138
7.3 Stoffwechsel der Aminogruppe der Aminosäuren 141
7.4 Stoffwechsel des Kohlenstoffskeletts der Aminosäuren 148
7.5 Pathobiochemie 154

8 Citratzyklus 157
8.1 Bedeutung des Citratzyklus im Zellstoffwechsel 157
8.2 Bildung von Acetyl-CoA 158
8.3 Die Reaktionsfolge des Citratzyklus 159
8.4 Regulation des Citratzyklus 162
8.5 Die amphibole Natur des Citratzyklus 163
8.6 Pathobiochemie 165

9 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung 167
9.1 Die Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme in der Atmungskette 167
9.2 Die mitochondriale ATP-Gewinnung durch oxidative Phosphorylierung 171
9.3 Regulation von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung 175
9.4 Die mitochondriale Thermogenese 177
9.5 Einteilung und Funktion von Oxidoreduktasen . . 178
9.6 Der oxidative Stress 178
9.7 Pathobiochemie 180

10 Koordinierung des Intermediärstoffwechsels 183
10.1 Stoffwechsel während der Resorptionsphase . . . 183
10.2 Stoffwechsel während Nahrungskarenz 186
10.3 Stoffwechsel bei Arbeit 191

11 Purin- und Pyrimidinstoffwechsel 193
11.1 Nucleoside und Nucleotide 193
11.2 Stoffwechsel von Purin- und Pyrimidinnucleotiden 196
11.3 Biosynthese von Purin- und Pyrimidinnucleotiden 197
11.4 Wiederverwertung von Purinen und Pyrimidinen 204
11.5 Abbau von Nucleotiden 205
11.6 Pathobiochemie 207

II Molekularbiologie

12 DNA und Gentechnik 211
12.1 Aufbau der DNA 211
12.2 Analytik der DNA 216
12.3 Die Replikation der DNA 222
12.4 Veränderungen der DNA, Mutationen und Reparatur von DNA-Schäden 229
12.5 Gentechnik 233

13 RNA und Genexpression 243
13.1 Struktur und Klassifizierung von RNA 243
13.2 Funktion und Mechanismus der RNA-Polymerasen 246
13.3 Initiationsphase der Transkription 248
13.4 Elongations- und Terminationsphase der Transkription sowie cotranskriptionale Modifikation der Prä-mRNA 251
13.5 Regulation der Genexpression 257
13.6 Pathobiochemie 263

14 Proteinbiosynthese und Proteinmodifikation 265
14.1 Proteinbiosynthese 265
14.2 Die Faltung von Proteinen 274
14.3 Das Problem der Protein-Adressierung 277
14.4 Co- und posttranslationale Modifikationen von Proteinen 279
14.5 Pathobiochemie 281

III Zellen und Organe

15 Viren 287
15.1 Allgemeine Eigenschaften von Viren 287
15.2 RNA-Viren 289
15.3 DNA-Viren 292
15.4 Durch Viren ausgelöste Zellschädigungen 293
15.5 Körpereigene Abwehr, Prävention und Chemotherapie von Virusinfektionen 293

16 Zelluläre Membranen und Organellen 295
16.1 Membranen 295
16.2 Die Plasmamembran 302
16.3 Intrazelluläre Organellen 304
16.4 Cytoskelett. 314
16.5 Pathobiochemie 318

17 Hormone und Zytokine 321
17.1 Einteilung der extrazellulären Botenstoffe 321
17.2 Signaltransduktion intrazellulärer Rezeptoren . . 323
17.3 Signaltransduktion von Membranrezeptoren . . 324
17.4 Regulation von Wachstum und Differenzierung 333
17.5 Regulation des Intermediärstoffwechsels 348
17.6 Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels 356
17.7 Regulation des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels 358
17.8 Peptidhormone des Hypophysenhinterlappens 360
17.9 Gewebshormone 362

18 Das Blut 365
18.1 Die Erythrocyten 365
18.2 Thrombocyten und Blutgerinnung 374
18.3 Blutplasma 379

19 Angeborene und erworbene Immunantwort 381
19.1 Die angeborene Immunantwort 381
19.2 Prinzip der erworbenen Immunantwort 384
19.3 Antigene und Antigenpräsentation 385
19.4 Mechanismen der erworbenen, adaptiven Immunantwort 387
19.5 Aufbau, Biosynthese und Funktion von Immunglobulinen 391
19.6 Das Komplementsystem 395
19.7 Immuntoleranz 396
19.8 Pathobiochemie des Immunsystems 397

20 Ernährung, Verdauung, Resorption 401
20.1 Für die Energiegewinnung benötigte Nahrungsbestandteile 401
20.2 Vitamine und Spurenelemente 404
20.3 Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe 421
20.4 Das Immunsystem des Intestinaltraktes 431
20.5 Pathobiochemie 431

21 Die Leber 435
21.1 Zelluläre Bestandteile der Leber 435
21.2 Funktionen der Leberparenchymzellen 436
21.3 Die Leber als exkretorisches Organ 439
21.4 Funktionen der Nicht-Parenchymzellen der Leber 440
21.5 Pathobiochemie 440

22 Das Fettgewebe 443
22.1 Fettgewebe als größter Substratspeicher des Organismus 443
22.2 Fettgewebe als endokrines Organ 446
22.3 Pathobiochemie 447

23 Das Muskelgewebe 449
23.1 Der kontraktile Apparat der Muskelzelle. 449
23.2 Energieumsatz der Muskelzelle 455

24 Binde- und Stützgewebe 461
24.1 Zelluläre Bestandteile des Binde- und Stützgewebes 461
24.2 Die Makromoleküle des Binde- und Stützgewebes 461
24.3 Knochen 465
24.4 Pathobiochemie 468

25 Nervensystem 471
25.1 Der Energiestoffwechsel des zentralen Nervensystems 471
25.2 Zelluläre Komponenten des Nervensystems . . . 472
25.3 Erregungsleitung und Übertragung 474
25.4 Pathobiochemie 477

26 Tumorgewebe 479
26.1 Tumorentstehung als Ausdruck einer Fehlregulation von Wachstum und Differenzierung 479
26.2 Oncogene 481
26.3 Antioncogene 483
26.4 Invasion und Metastasierung von Tumoren . . . 484

Anhang

Maßeinheiten, Präfixe und Normwertbereiche . . 487

Abkürungsverzeichnis 489

Sachverzeichnis 493

Fälle

Myocardinfarkt ▶ Fall 1
Gicht ▶ Fall 2
Diabetes Typ I ▶ Fall 3
Hyperthyreose ▶ Fall 4
Jodmangelstruma ▶ Fall 5
Hypophyseninsuffizienz ▶ Fall 6
Hämophilie A ▶ Fall 7
Hepatisches Koma ▶ Fall 8
Cholestase ▶ Fall 9
Hämolytische Anämie ▶ Fall 10
Hämochromatose ▶ Fall 11
Einheimische Sprue ▶ Fall 12
Morbus Crohn mit Gallensäuren- und Vitamin B_{12}-Malabsorption ▶ Fall 13

»Biochemie lernen« im Web unter: www.lehrbuch-medizin.de

I Stoffwechsel

Kapitel 1 Vom Organismus zum Molekül – 3

Kapitel 2 Aminosäuren – 13

Kapitel 3 Peptide und Proteine – 21

Kapitel 4 Enzyme – 33

Kapitel 5 Kohlenhydrate – 49

Kapitel 6 Lipide – 91

Kapitel 7 Stoffwechsel von Proteinen und Aminosäuren – 135

Kapitel 8 Citratzyklus – 157

Kapitel 9 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung – 167

Kapitel 10 Koordinierung des Intermediärstoffwechsels – 183

Kapitel 11 Purin- und Pyrimidinstoffwechsel – 193

1 Vom Organismus zum Molekül

GK I 3.4; 9.1; 10.1; 15.1; 15.2

Einleitung

Die Biochemie betrachtet den Organismus auf zellulärer und molekularer Ebene. Sie beschreibt die den Strukturen und Organellen einer Zelle zugrunde liegenden Makromoleküle und untersucht deren Struktur und Funktion.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den Aufbau des Organismus, die chemischen Grundlagen seines Stoffwechsels und die molekularen Vorgänge bei der Informationsübertragung. Darüber hinaus werden neben Funktion und Stoffwechsel spezialisierter Organe und Gewebe die Prinzipien der Pathobiochemie dargestellt.

1.1 Aufbau des Organismus

Jeder vielzellige, arbeitsteilig organisierte Organismus, und damit auch der Mensch, besteht aus unterschiedlichen **Organen** und **Geweben**, die jeweils spezifische Funktionen haben (Tabelle 1.1). **Zellen** sind die kleinsten funktionellen Bestandteile von Organen und Geweben und meist imstande, die jeweils spezifische Funktion isoliert auszuüben.

1.1.1 Zelluläre Funktionen sind in Organellen kompartimentiert

Die elektronenmikroskopische Untersuchung von Zellen zeigt, dass sie über einen ihnen allen gemeinsamen Satz von **Organellen** verfügen (Tabelle 1.1, Abb. 1.1). Da diese von einer oder mehreren Membranen umschlossen sind, kommt es zur Ausbildung »innerer Räume« oder **Kompartimente**, in denen jeweils spezifische Funktionen wahrgenommen werden (Tabelle 1.2). Derartige Kompartimente finden sich in unterschiedlichem Ausmaß in allen Zellen. Die einzige Ausnahme sind Erythrocyten, in denen keine intrazellulären Strukturen nachweisbar sind.

1.1.2 Makromoleküle sind aus einer begrenzten Zahl von Bausteinen aufgebaut

Die subzellulären Organellen setzen sich aus einer großen Zahl unterschiedlicher **Makromoleküle** zusammen (Tabelle 1.3):

- Proteine,
- Nucleinsäuren,
- Homoglykane,
- Heteroglykane,
- Glykosaminoglykane und
- Lipide.

Proteine. Alle **Proteine** sind Polymere aus proteinogenen Aminosäuren (▶ Kap. 2.2.2), die in einer für jedes Protein spezifischen Sequenz miteinander verknüpft sind.

Nucleinsäuren. Für die Synthese von Nucleinsäuren (**Desoxyribonucleinsäure, DNA** bzw. **Ribonucleinsäure, RNA**)

Tabelle 1.1 Hierarchischer Aufbau des Organismus

Struktur	Beispiel	Funktion
Organe und Gewebe	Leber, Nieren, Muskulatur u. a.	jeweils spezifische Funktionen
Zellen	Hepatocyten, Epithelzellen, Ganglienzellen u. a.	Kleinste Funktionseinheiten von Organen und Geweben
Subzelluläre Organellen	Mitochondrien, Zellkern, Ribosomen u. a.	Zellatmung, Informationsspeicherung, Proteinbiosynthese u. a.
Makromoleküle	Proteine, Nucleinsäuren, Homo- und Heteroglykane, Lipide	Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der Zelle
Bausteine	Aminosäuren, Nucleotide, Monosaccharide, Fettsäuren, Steroide	Aufbau von Makromolekülen
Atome	Wasserstoff (H), Kohlenstoff (C), Sauerstoff (O), Stickstoff (N), Phosphor (P), Schwefel (S) u. a.	Aufbau von Bausteinen

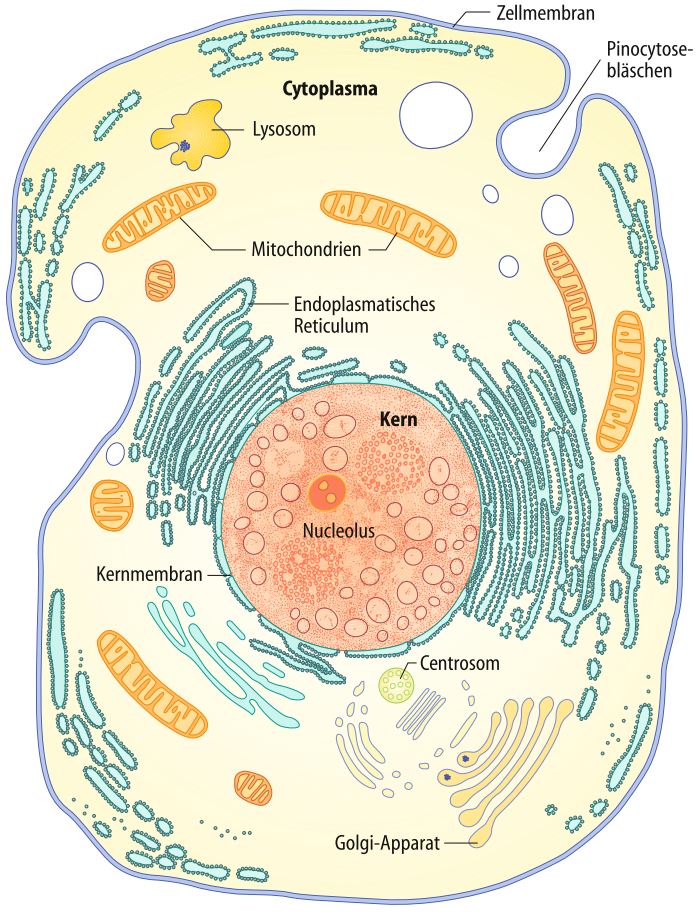


Abb. 1.1 Schematische Darstellung des Aufbaus einer idealisierten eukaryoten Zelle

Tabelle 1.2 Wichtige intrazelluläre Organellen und Kompartimente

Kompartiment	Funktion (Auswahl)	Kapitel
Zellkern	Informationsspeicherung und Verdopplung bei Zellteilung (Replikation)	12.3
Mitochondrien	β-Oxidation der Fettsäuren	6.3.5
	Citratzyklus	8
	Energiekonservierung durch Atmungskette und oxidative Phosphorylierung	9
Peroxisomen	Stoffwechsel von Peroxiden	16.3.5
Lysosomen	Intrazellulärer Abbau vieler Makromoleküle	16.3.3
Glattes endoplasmatisches Reticulum	Membransynthese Biotransformation	16.3.2 21.2.2
Rauhes endoplasmatisches Reticulum	Biosynthese von Membran- und Sekretproteinen Proteinglycosylierung	16.3.2 5.9
Golgi-Apparat	Reifung von Glycoproteinen Synthese von Lysosomen, Peroxisomen u. a. Vesikeltransport	16.3.2 16.3 16.1.3

Tabelle 1.3 Aufbau und Funktion von Makromolekülen

Makromolekül	Baustein	Funktion (Auswahl)	Beispiele (Auswahl)
Proteine	Polymere aus proteinogenen Aminosäuren in für jedes Protein spezifischer Sequenz	Strukturproteine Enzyme Transportproteine Rezeptoren Immunglobuline	Kollagen, Myosin, Tubulin Dehydrogenasen, Lyasen, Transferasen Ionen-ATPasen, Glucosetransporter Hormonrezeptoren, T-Zellrezeptor Immunglobulin A, G, D, E, M
Nucleinsäuren	*DNA:* Polymere aus 4 Desoxyribonucleotiden in spezifischer Sequenz *RNA:* Polymere aus 4 Ribonucleotiden in spezifischer Sequenz	Informationsspeicherung und -übertragung	DNA: Informationsspeicherung RNA: Informationsübertragung
Homoglykane	Polymer aus Glucose	Speichersubstanz	Glycogen
Heteroglykane	Saccharide aus 2 bis ca. 15 unterschiedlichen Monosacchariden, an Proteine gebunden	Modifikation der Struktur und Funktion von Glycoproteinen	Glycoproteine
Glycosaminoglykane	repetitive Disaccharide aus Aminozuckern und Uronsäuren	Bestandteil der extrazellulären Matrix	Hyaluronsäure, Chondroitinsulfate
Lipide	Ester von Fettsäuren mit Glycerin oder Sphingosin, die zusätzlich Phosphat, alkoholische Verbindungen oder Saccharide enthalten können	Aufbau von Membranen, Speichersubstanz	Phospholipide, Sphingolipide Triacylglycerine

werden vier unterschiedliche Nucleotide in jeweils spezifischer Sequenz benötigt. Jedes Nucleotid besteht dabei aus einer Base, Desoxyribose bzw. Ribose und Phosphat.

Homoglykane. Homoglykane sind aus nur einem Monosaccharid zusammengesetzte, als Speichersubstanzen dienende Kohlenhydrate.

Heteroglykane. In diesen an Proteine gebundenen Kohlenhydraten kommen in unterschiedlicher Struktur etwa 20 verschiedene Zucker bzw. Zuckerderivate vor, die über glycosidische Bindungen miteinander verknüpft sind.

Glycosaminoglykane. Sie bestehen aus langen repetitiven Sequenzen von sulfatierten oder andersartig modifizierten Disacchariden.

Lipide. Lipide sind meist Ester von Fettsäuren mit Glycerin bzw. Sphingosin als Alkohol. Membranlipide enthalten zusätzlich Phosphat, alkoholische Verbindungen oder Saccharide.

In Kürze

- Der tierische (und damit auch der menschliche) Organismus setzt sich aus einer begrenzten Zahl von Organen und Geweben zusammen, die wiederum aus jeweils spezifischen Zellen bestehen.
- Eukaryote Zellen enthalten die verschiedensten Organellen. Diese bestehen aus Makromolekülen.

1.2 Chemische Grundlagen des Stoffwechsels

Zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionsweise sind alle lebenden Systeme auf eine ständige Energiezufuhr angewiesen. Dieses Problem wird vom Organismus durch folgende Mechanismen gelöst:

- Kopplung von energieverbrauchenden an energieliefernde Reaktionen,
- Nutzung von Redoxreaktionen als Energielieferanten,
- Konservierung der Energie in energiereichen Verbindungen sowie
- Kombination von Energiekonservierung und Biosynthese von Bausteinen im Intermediärstoffwechsel.

I

1.2.1 Kennzeichen lebender Organismen ist ein ständiger Energieverbrauch

Wichtige endergone, d. h. energieverbrauchende Vorgänge in allen lebenden Organismen sind u. a.:

- Biosynthesen von Makromolekülen,
- Zellteilungen,
- Membrantransport,
- Endo- und Exocytose sowie
- Beweglichkeit.

Biosynthesen von Makromolekülen. Diese dienen nicht nur dem Umsatz und Ersatz von verbrauchtem Material, sondern in vielen Fällen auch der Vergrößerung von Zellen und Organen. Eine über das Normalmaß hinausgehende Zell- und damit auch Organvergrößerung wird als **Hypertrophie** bezeichnet.

Zellteilungen. Die Teilungsaktivität der verschiedenen Zellen des menschlichen Organismus ist sehr unterschiedlich. Ganglienzellen teilen sich während eines Lebens nicht, dagegen werden z. B. pro Sekunde ca. 2,4 Millionen Erythrocyten vom Menschen aus entsprechenden Vorläuferzellen gebildet. Zellvermehrungen in Geweben und Organen werden auch als **Hyperplasie** bezeichnet.

Membrantransport. Die Plasmamembran trennt den intrazellulären vom extrazellulären Raum. Frei permeabel durch die Plasmamembran sind außer Wasser nur im Wasser gelöste Gase wie Sauerstoff und Ammoniak. Ionen, nahezu alle polaren Moleküle und Makromoleküle müssen jedoch durch spezifische Proteine (Transportproteine, *engl.* Carrier) durch die Membran transportiert werden. Derartige Transportvorgänge verbrauchen häufig Energie (aktiver Transport) und führen zu erheblichen Konzentrationsgradienten (▶ Kap. 16.1.3).

Endo- und Exocytose. Viele Verbindungen, z. B. manche Hormone oder Transmitter, werden intrazellulär in vesikulärer Form transportiert. Derartige Vesikel verschmelzen bei der **Exocytose** in einem komplexen, energieverbrauchenden Vorgang mit der Plasmamembran, sodass der Vesikelinhalt in den extrazellulären Raum gelangt (Sekretion). Auf einem analogen, in umgekehrter Richtung ablaufenden Vorgang verläuft die **Endocytose**, bei der sich aus der Plasmamembran Vesikel nach innen abschnüren und damit ein Stück des extrazellulären Raums im Inneren der Zelle umschließen. Da Exocytose und Endocytose gleichzeitig nebeneinander vorkommen, bedeutet dies ein ständiges Zyklisieren von Membranbestandteilen.

Beweglichkeit (Motilität) von Zellen und Organellen. Motilität ist ein mit allen Lebensvorgängen verknüpftes Phänomen. Am deutlichsten ist sie bei der Muskelkontraktion (▶ Kap. 23.1), jedoch besitzen in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße alle Zellen die Fähigkeit, ihre Form zu ändern und dadurch Beweglichkeit zu erlangen. Auch intrazelluläre Organellen können gezielt bewegt werden. Ein Beispiel hierfür ist der axoplasmatische Transport von Vesikeln über weite Distanzen in den Axonen von Nervenzellen (▶ Kap. 16.4.1).

1.2.2 Energieverbrauchende Reaktionen werden durch Kopplung an energieliefernde ermöglicht

Allen Lebensvorgängen liegen chemische Reaktionen zugrunde. Ob eine chemische Reaktion freiwillig erfolgt oder nicht, kann durch Bestimmung der freien Energie nach Gibbs (**freie Enthalpie**) bestimmt werden. Reaktionen laufen dann freiwillig ab, wenn die Änderung der freien Enthalpie ΔG einen negativen Wert annimmt. Es handelt sich dann um **exergone Reaktionen**. Bei **endergonen Reaktionen** ist der Wert für ΔG dagegen positiv. Die Rückreaktion einer exergonen Reaktion ist endergon und umgekehrt.

Die freie Energie einer Reaktion steht mit der Gleichgewichtskonstanten in enger Beziehung. Für die Reaktion

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

ist die Gleichgewichtskonstante nach dem Massenwirkungsgesetz

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

Die während einer Reaktion auftretende Änderung der freien Energie ΔG^0 hängt mit folgender Beziehung mit der Gleichgewichtskonstanten zusammen:[1]

$$\Delta G^0 = -R \times T \times \ln K$$

(R = Gaskonstante [8.314 J/K × mol], T = absolute Temperatur, lnK = natürlicher Logarithmus der Gleichgewichtskonstanten)

[1] ΔG^0 bezeichnet die Änderung der freien Energie unter Standardbedingungen, d. h. 1molaren Konzentrationen aller Reaktionsteilnehmer. In der Biochemie wird meist auf pH 7 umgerechnet und der entsprechende Wert als $\Delta G^{0\prime}$ bezeichnet.

Als allg. Regel gilt, dass endergone Reaktionen im Stoffwechsel nur dann auftreten können, wenn sie an exergone Reaktionen gekoppelt sind. Im einfachsten Fall könnte eine derartige Kopplung über ein gemeinsames **Zwischenprodukt** der beiden Reaktionen ablaufen:

$A \rightarrow I + C$	$\Delta G^{0'} = +\ 5$ kJ/mol
$B + I \rightarrow D$	$\Delta G^{0'} = -\ 10$ kJ/mol
$A + B \rightarrow C + D$	$\Delta G^{0'} = -\ 5$ kJ/mol

Obwohl die Bildung von C aus A ein endergoner Vorgang ist, läuft die Reaktion als exergone Reaktion, wenn man sie an die stark exergone Bildung von D aus B koppelt. Das Zwischenprodukt I tritt dabei nur intermediär auf.

1.2.3 Redoxreaktionen spielen eine wichtige Rolle als Energielieferanten

Außer den autotrophen, photosynthetisch aktiven Organismen gewinnen alle Organismen einschließlich des Menschen ihre Energie aus der Oxidation komplexer organischer Verbindungen, wobei als Endprodukte CO_2 und H_2O entstehen. Aus diesem Grund werden derartige Organismen auch als **heterotrophe Organismen** bezeichnet. Die Suche nach den energieliefernden Reaktionen hat gezeigt, dass es sich ganz überwiegend um die Redoxreaktionen des Intermediärstoffwechsels (▶ Kap. 9) handelt.

Die Energetik von Redoxreaktionen lässt sich am Beispiel einer **elektrochemischen Redoxkette** aus zwei Halbzellen darstellen (◘ Abb. 1.2). In der einen Zelle befindet sich eine Lösung, die Fe^{3+} und Fe^{2+} jeweils in 1molarer Konzentration enthält. Die andere Seite enthält eine 1molare Lösung von H^+, die mit Wasserstoffgas mit dem Druck 1 bar im Gleichgewicht steht. Verbindet man die beiden Elektrodenräume durch eine Elektrolytbrücke und die Elektroden durch ein hochohmiges Voltmeter, so misst man ein Potential der hier verwendeten Halbzelle (Fe^{3+}/Fe^{2+}) gegen die Wasserstoffzelle von 0.77 V. Dieses Potential nennt man auch **Redoxpotential**. In den Halbleiterzellen finden folgende Reaktionen statt:

H_2	$\rightarrow 2\ H^+ + 2\ e^-$
$2\ Fe^{3+} + 2\ e^-$	$\rightarrow 2\ Fe^{2+}$
$H_2 + 2\ Fe^{3+}$	$\rightarrow 2\ H^+ + 2\ Fe^{2+}$

In diesem Fall hat Wasserstoff also die Tendenz, freiwillig Elektronen abzugeben, und Eisen die Tendenz, freiwillig Elektronen aufzunehmen. Nach Definition erhält die Halbzelle, die Elektronen aufnimmt (in diesem Fall Fe^{3+}/Fe^{2+}) ein positives Vorzeichen.

Es handelt sich insgesamt um eine exergone Reaktion. Die hierbei auftretenden Änderungen der freien Energie hängt mit der in Volt gemessenen Differenz im Redoxpotential E_0 folgendermaßen zusammen:

$$\Delta G^0 = -\ n \times F \times \Delta E_0$$

(n = Zahl der übertragenen Elektronen; F = Ladungsmenge/mol Elektronen [96 500 Coulomb]; ΔE_0 = Differenz der Redoxpotentiale bei der Elektronenübertragung in Volt)

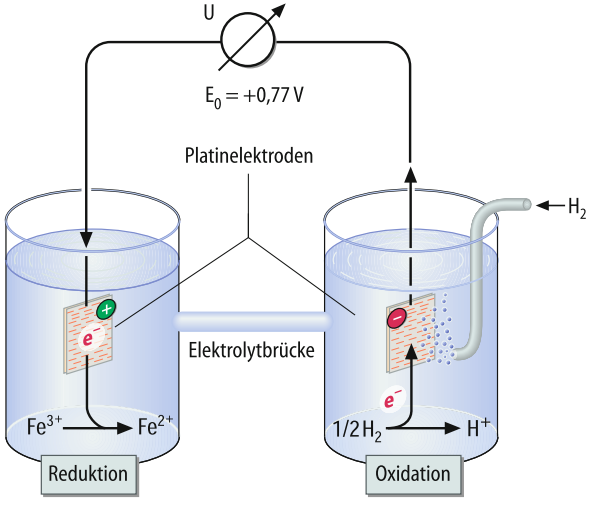
In biochemischen Systemen gibt es eine große Zahl von Redoxreaktionen, deren Substrate unterschiedliche Redoxpotentiale[2] haben. Als allg. Regel gilt, dass Elektronen spontan, d. h. in einer exergonen Reaktion, vom negativeren zum positiveren Redoxpartner fließen. Aus der angegebenen Formel lässt sich leicht das $\Delta G^{0'}$ für weitere Redoxreaktionen bestimmen, z. B. für die Reoxidation von $NADH/H^+$ mit Sauerstoff, die in der Atmungskette (▶ Kap. 9.1.1) eine entscheidende Rolle spielt (Näheres über Redoxreaktionen ▶ Lehrbücher der Chemie).

$NADH/H^+ \rightarrow NAD^+ + 2\ H^+ + 2\ e^-$	$E_0 = -\ 0{,}32$ V
$^1/_2\ O_2 + 2\ H^+ + 2\ e^- \rightarrow H_2O$	$E_0 = +\ 0{,}82$ V
$NADH/H^+ + {}^1/_2\ O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$	$\Delta E_0 = +\ 1{,}14$ V

Nach $\Delta G^{0'} = -\ n \times F \times \Delta E_0'$ folgt

$\Delta G^{0'} = -\ 2 \times 96500 \times 1{,}14$

$= -\ 220$ kJ/mol



◘ **Abb. 1.2 Elektrochemische Redoxkette**

[2] Redoxpotentiale E werden auf die oben beschriebene Wasserstoff-Halbzelle bezogen und ΔE_0 als Differenz zu ihr angegeben. In der Biochemie wird auf pH 7 umgerechnet, die entsprechenden Werte werden als $\Delta E_0'$ angegeben.

I

1.2.4 Die durch Redoxreaktionen erzeugte Energie wird in energiereichen Verbindungen, v.a. ATP konserviert

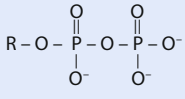
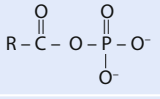
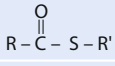
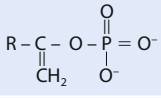
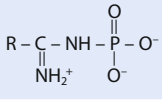
Thermodynamische Betrachtungen wie oben zeigen im Prinzip nur an, welche chemischen Reaktionen unter Energiegewinn ablaufen können. Sie geben aber keinen Anhaltspunkt darüber, in welcher Form die gewonnene Energie so konserviert wird, dass sie für energieverbrauchende Reaktionen des Organismus zur Verfügung steht. Als allg. Regel gilt, dass die bei Redoxreaktionen frei werdende Energie in Form **energiereicher chemischer Bindungen** konserviert wird. Energiereiche Verbindungen sind **Säureanhydride, Thioester, Enolphosphate** und **Phosphoguanidine** (◘ Tabelle 1.4).

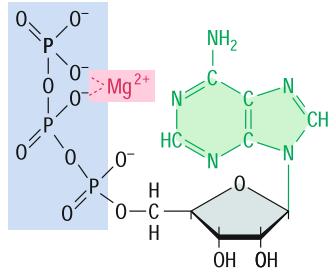
Die wichtigste im Zellstoffwechsel vorkommende energiereiche Verbindung ist das **ATP** (◘ Abb. 1.3). ATP enthält zwei Phosphorsäureanhydrid-Bindungen, deren Hydrolyse ein $\Delta G^{0'}$ von je -30 kJ/mol liefert. Dies bedeutet, dass bei ATP-abhängigen Reaktionen ein entsprechender Energiebetrag übertragen werden kann. Man spricht deswegen auch vom **Gruppenübertragungspotential des ATP**.

Mögliche Verknüpfungen zwischen ATP-Erzeugung und Redoxreaktionen sind in ◘ Abb. 1.4 dargestellt:

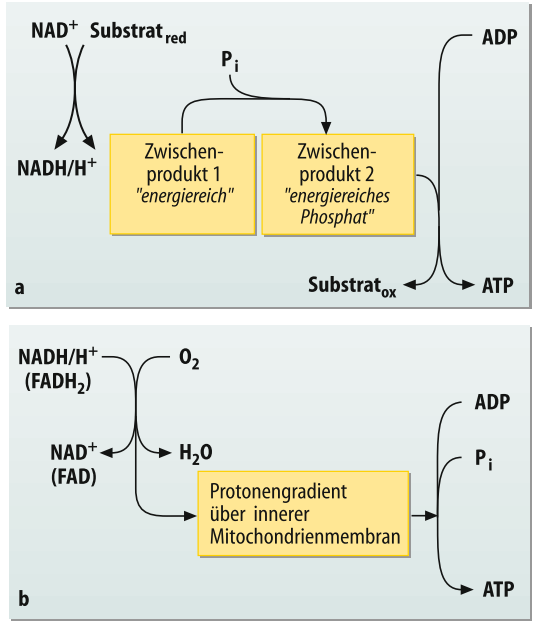
- Bei den Redoxreaktionen des Intermediärstoffwechsels entstehen energiereiche Zwischenprodukte, die über energiereiche Phosphate zur ATP-Bildung führen. Ein Beispiel hierfür findet sich in der Glycolyse (▶ Kap. 5.3.2). Durch die Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase entsteht zunächst aus Glycerinaldehydphosphat ein enzymgebundener, energiereicher Thioester, der anschließend unter Bildung eines energiereichen Phosphorsäureanhydrids gespalten wird. Durch die Phosphoglyceratkinase wird das energiereiche Phosphat auf ADP übertragen, wobei ATP

◘ Tabelle 1.4 Struktur und Vorkommen energiereicher Bindungen

Bezeichnung	Struktur	Vorkommen (Beispiel)	Kapitel
Phosphorsäureanhydride		ADP, ATP, allg. Nucleosiddi- und -triphosphate	1.2.4
Carbonsäure-Phosphorsäureanhydride		1,3-Bisphosphoglycerat	5.3.2
Thioester		Acyl-CoA	6.3.4
Enolphosphat		Phosphoenolpyruvat	5.3.2
Phosphoguanidine		Kreatinphosphat	23.2.1



◘ Abb. 1.3 Struktur von ATP als Magnesiumkomplex. Die Phosphate, welche die zwei energiereichen Anhydridbindungen bilden, sind *blau* hervorgehoben



◘ Abb. 1.4 a, b Energiekonservierung bei exergonen Redoxreaktionen. a Im Intermediärstoffwechsel liefern exergone Redoxreaktionen von katabolen Stoffwechselwegen energiereiche Zwischenprodukte, die zur Synthese von ATP aus ADP verwendet werden können. **b** In der Atmungskette werden Wasserstoff-übertragende Coenzyme ($NADH/H^+$, $FADH_2$) O_2-abhängig reoxidiert und ein Protonengradient über der inneren Mitochondrienmembran aufgebaut. Dies liefert die Energie zur ATP-Bildung aus ADP und P_i

entsteht. Dieser Vorgang wird als **Substratkettenphosphorylierung** bezeichnet.

- Bei den Sauerstoff-abhängigen Redoxreaktionen der Atmungskette erfolgt die Energiekonservierung über einen Protonengradienten (elektrochemischen Gradienten) über der inneren Mitochondrienmembran. Dieser liefert die Energie zur ATP-Bildung aus ADP und anorganischem Phosphat. Diese Art der Energiegewinnung wird als **Atmungskettenphosphorylierung** bezeichnet.

1.2.5 Im Intermediärstoffwechsel werden Reaktionen der Energiekonservierung und Bausteinbiosynthese zusammengefasst

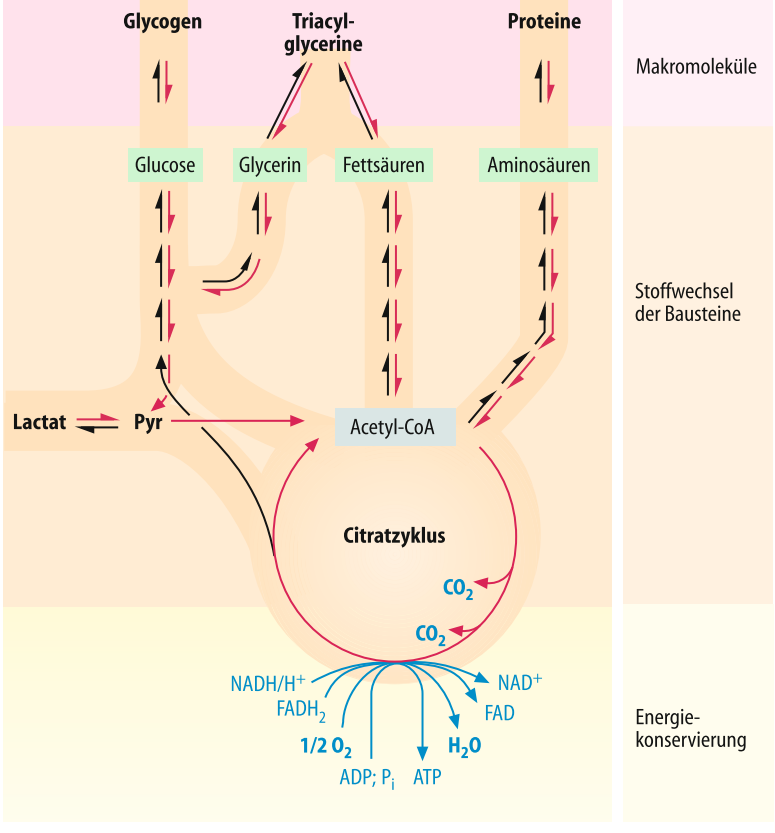
Der Intermediärstoffwechsel beschreibt eine Vielzahl von Reaktionen kleinerer Moleküle, die folgende Ziele haben:

- Bereitstellung von Bausteinen für die Biosynthese der verschiedenen Makromoleküle (**anaboler** Stoffwechsel),
- Abbau von Nahrungsstoffen für energieliefernde Reaktionen (**kataboler** Stoffwechsel).

Substrate für die genannten Reaktionen werden normalerweise aus den Nahrungsstoffen gewonnen. Nur bei Nahrungskarenz müssen diese Verbindungen aus endogenen Quellen gebildet werden.

Der Intermediärstoffwechsel besteht aus einer scheinbar unübersichtlich großen Zahl von Einzelreaktionen. Wie der ◘ Abb. 1.5 zu entnehmen ist, lassen sich dessen ungeachtet einige wichtige Prinzipien erkennen:

- **Glucose** kann als Glycogen gespeichert und unter Energiegewinn zu CO_2 und H_2O abgebaut werden. Sie ist außerdem ein wichtiger Ausgangspunkt für den Intermediärstoffwechsel, da sie den Kohlenstoff für alle Verbindungen liefern kann, die der Organismus zu synthetisieren imstande ist.
- **Lipide**, besonders Fettsäuren, dienen als wichtige Substrate zur Deckung des Energiebedarfs. Sie können zwar aus Glucose synthetisiert werden, umgekehrt ist es allerdings dem tierischen Organismus, und damit dem Menschen, nicht möglich, aus Fettsäuren Glucose herzustellen.
- Nichtessentielle **Aminosäuren** können aus Glucose synthetisiert werden, sofern die hierfür benötigte Stick-



◘ Abb. 1.5 Übersicht über den Ablauf des Intermediärstoffwechsels. *Rote Pfeile*: katabole Reaktionen; *schwarze Pfeile*: anabole Reaktionen; *blau*: Reaktionen der Energiekonservierung. (Einzelheiten ▶ Text)

stoffquelle vorhanden ist. Alternativ werden sie während des Proteinabbaus freigesetzt. Beim Aminosäureabbau anfallender Stickstoff wird als Harnstoff und in geringem Umfang als Ammoniak ausgeschieden.

- Eine Art Drehscheibe des Intermediärstoffwechsels ist der **Citratzyklus**. In ihn münden die meisten katabolen Reaktionen, von ihm gehen auch die meisten anabolen Biosynthesen aus.
- Die wichtigste **energieliefernde Reaktion** ist die Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme ($NADH/H^+$ und $FADH_2$) mit Sauerstoff. Sie erfolgt in der inneren Mitochondrienmembran.

In Kürze

- Wegen der Vielzahl energieverbrauchender Vorgänge sind lebende Organismen auf ständige Energiezufuhr angewiesen.
- Energieverbrauchende Reaktionen werden durch Kopplung an energieliefernde Reaktionen ermöglicht, wobei häufig ein intermediäres Zwischenprodukt auftritt.
- Redoxreaktionen spielen eine wichtige Rolle als Energielieferanten. Sie kommen im Organismus beim Abbau von komplexen Molekülen zu CO_2 und H_2O vor.
- Die durch Redoxreaktionen erzeugte Energie wird in energiereichen Verbindungen konserviert. Unter diesen ist ATP die wichtigste, da es eine Vielzahl energieverbrauchender Reaktionen ermöglicht.
- Unter dem Begriff Intermediärstoffwechsel werden die Reaktionen der Energiekonservierung und der Biosynthese von Bausteinen zusammengefasst.

1.3 Informationsübertragung in lebenden Systemen

Die Fähigkeit zur Vermehrung ist eine Eigenschaft aller Lebewesen. Dies bedeutet, dass die Anweisungen für den Aufbau sämtlicher Makromoleküle in genauer Form auf die Nachkommen weitergegeben werden müssen. Für die Speicherung dieser genetischen Information ist die **DNA** (Desoxyribonukleinsäure) verantwortlich.

1.3.1 In der DNA wird die gesamte für den Aufbau eines Organismus benötigte Information gespeichert

Die DNA eines Organismus zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus:

- Einzelsträngige DNA ist ein sehr langes, fadenförmiges Molekül aus Desoxyriboseresten, die durch Phosphodiesterbrücken miteinander verknüpft sind. Jede Desoxyribose trägt eine der 4 Basen Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin. In Zellen liegt DNA als Doppelstrang aus je zwei DNA-Einzelsträngen vor.
- Bei Prokaryonten (Bakterien) liegt die DNA als ringförmiges Molekül im Cytosol. Bei Eukaryonten, und damit beim Menschen, ist sie in Form der **Chromosomen** im Zellkern kondensiert.
- Die **Kodierung** der Information auf der DNA erfolgt durch die spezifische Sequenz der Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. Diese bilden das Alphabet, mit dem die Information kodiert ist.
- Eine Struktureinheit auf der DNA wird als **Gen** bezeichnet. DNA enthält Gene für Proteine, ribosomale RNA und Transfer-RNA.
- Das menschliche **Genom** ist vollständig sequenziert und kodiert für etwas mehr als 20 000 Gene.
- Bei jeder Zellteilung muss eine genaue Kopie der DNA hergestellt und auf die Tochterzelle weitergegeben werden. Dieser Vorgang wird als **Replikation** bezeichnet.

1.3.2 Durch Genexpression wird die in der DNA gespeicherte Information in Form von Makromolekülen realisiert

Die in den Genen kodierte Information muss realisiert werden. Für diesen als Genexpression bezeichneten Vorgang werden RNA-Moleküle benötigt:

- Strukturell ähneln RNA-Moleküle einsträngiger DNA. Sie sind allerdings wesentlich kürzer und enthalten Ribose anstatt Desoxyribose sowie Uracil anstatt Thymin.
- In Form von RNA wird eine Kopie eines Gens hergestellt. Diesem Vorgang liegt die **Transkription** (wörtl. das Umschreiben) der Basensequenz der DNA in die Basensequenz der RNA zugrunde.
- Nach der Transkription werden RNA-Moleküle **modifiziert**, sodass ribosomale RNA und Transfer-RNA sowie die als Matrize für die Proteinbiosynthese verwendete Messenger-RNA (Boten-RNA, mRNA) entstehen.
- Anhand der auf der mRNA kodierten Information wird durch **Translation** (wörtl. Übersetzen) ein Protein synthetisiert. Dabei bilden jeweils drei Basen der mRNA die Bezeichnung (Codon) für eine Aminosäure.
- Zum Erreichen ihrer vollen Funktionsfähigkeit müssen die meisten Proteine nach ihrer Synthese durch sog. **posttranslationale Modifikationen** verändert werden.

In Kürze

- Die für die Aufrechterhaltung aller Lebensvorgänge benötigte Information ist als Basensequenz der DNA gespeichert, die an die Nachkommen weitergegeben werden kann. Bei der Zellteilung wird die DNA durch Replikation vervielfältigt und auf die Tochterzellen verteilt.
- Unter Genexpression versteht man die Realisierung der in der DNA kodierten Information, die mit der Transkription von DNA zu RNA beginnt. Durch Translation wird die Basensequenz der RNA in die Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt, welches durch anschließende posttranslationale Modifikation seine Funktionstüchtigkeit erhält.

1.4 Funktion und Stoffwechsel spezialisierter Organe und Gewebe

Der Mensch gehört, wie alle höheren Tiere, zu den vielzelligen, arbeitsteilig organisierten Lebewesen. Dies bedeutet, dass die verschiedenen am Aufbau des menschlichen Organismus beteiligten Organe und Gewebe jeweils spezifische Funktionen haben (Tabelle 1.5).

Tabelle 1.5 Funktion wichtiger Organe und Gewebe (Auswahl)

Organ/Gewebe	Funktion (Auswahl)
Muskulatur	Bewegung
Nieren	Eliminierung ausscheidungspflichtiger Verbindungen; Säure-Basen- und Elektrolythaushalt; Produktion von Verbindungen, die an der Blutdruckregulation beteiligt sind
Leber	Glycogenspeicherung, Produktion von Lipoproteinen (VLDL); Ketonkörpersynthese; Biotransformation; Harnstoffsynthese; Synthese spezifischer Plasmaproteine (z. B. Proteine der Blutgerinnung)
Fettgewebe	Triacylglycerinspeicherung
Nervensystem	Reizleitung
Lymphocyten	Produktion von Antikörpern
Intestinaltrakt	Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen; Eliminierung ausscheidungspflichtiger Verbindungen
Knochenmark	Synthese zellulärer Bestandteile des Blutes

Tabelle 1.6 Spezifische Funktionen der Leber und die hierfür benötigten Reaktionen und Enzyme (Auswahl)

Funktion	Reaktion/Enzyme	Kapitel
Produktion von Lipoproteinen (VLDL)	Synthese des Apolipoproteins B 100 (Apo B 100)	6.9.2
Harnstoffsynthese	Enzyme des Harnstoffzyklus, bes. Arginase	7.2.4
Ketonkörpersynthese	HMG-CoA-Lyase	6.3.7
Biotransformation	Cytochrom P_{450}-abhängige Monoxigenasen; Glucuronyltransferasen	5.8.2, 9.5
Blutgerinnung	Synthese sämtlicher Gerinnungsproteine	18.2

Biochemisch gesehen bedeutet »spezifische Funktion«, dass eine Zelle mit **spezifischen Stoffwechselreaktionen** ausgestattet ist, die nicht in den anderen Zellen des Organismus vorkommen. Tabelle 1.6 enthält als Beispiel einige leberspezifische Reaktionen. Um dieses Phänomen zu verstehen, muss von folgenden Tatsachen ausgegangen werden:

- Da alle Zellen des Organismus aus einer befruchteten Eizelle entstehen, muss prinzipiell jede Zelle auf ihrer DNA die Information für alle im Körper vorhandenen Proteine enthalten.
- Die Spezialisierung von Zellen für bestimmte Funktionen muss dann aber darauf beruhen, dass während der Embryogenese bestimmte Gene inaktiviert und andere aktiviert werden. Auf diese Weise kommt das für jede Zelle eines Gewebes oder Organs **spezifische Muster der Genexpression** zustande.

In Kürze

- Zellen sind im Hinblick auf ihre jeweilige Funktion im Rahmen eines Organs oder Gewebes stark spezialisiert, was auf dem Besitz spezifischer Proteine beruht. Das für jeden Zelltyp spezifische Muster der Genexpression kommt dadurch zustande, dass während der Embryogenese bestimmte Gene ab- bzw. andere angeschaltet werden.

I

1.5 Prinzipien der Pathobiochemie

Mit der Verbesserung mikroskopischer Methoden gelang es im letzten Jahrhundert, die **morphologischen Grundlagen** von Erkrankungen zu definieren und einen Zusammenhang zwischen den mikroskopisch-anatomischen Veränderungen von Zellen bzw. Organen und entsprechenden Erkrankungen herzustellen. Auf diesem Erfolg beruht die Entwicklung des medizinischen Faches Pathologie, ohne welches eine moderne Krankheitslehre überhaupt nicht denkbar wäre.

Durch die Entwicklung des Verständnisses biologischer Vorgänge auf **biochemischer Basis** ist es gelungen, dem mikroskopisch-anatomisch definierten Krankheitsbegriff einen molekularen beizugeben. Dabei werden Veränderungen einzelner Moleküle oder molekular ausgelöste Regulationsstörungen als die eigentliche Ursache der Erkrankung angesehen, da sie letztendlich für die mikroskopisch-anatomisch fassbare Änderung von Struktur und Funktion eines Gewebes oder Organs verantwortlich sind.

1.5.1 Genetische Erkrankungen werden durch Mutationen verursacht

Man schätzt, dass es etwa 4000 genetische Erkrankungen des Menschen gibt, von denen bis heute etwa 10 % auf genetischer Basis analysiert werden konnten. Bei diesen spielen Erkrankungen mit eindeutigem Erbgang die größte Rolle, die auf Grund eines **genetisch definierten** Struktur- bzw. Stoffwechseldefektes (Mutation) zum defekten Protein und schließlich zur Analyse des defekten Gens geführt haben. Bei den ca. 90 % der übrigen genetischen Erkrankungen ist außer dem Erbgang häufig weder das defekte Gen noch sein Proteinprodukt bekannt. Allerdings eröffnen die Fortschritte der Molekulargenetik, die zur Charakterisierung des gesamten menschlichen Genoms geführt haben, die Möglichkeit zur Analyse weiterer Gene.

Viele genetische Erkrankungen zeigen einen **rezessiven Erbgang**. Die **heterozygoten** Träger des Merkmals erscheinen phänotypisch meist normal. Die Erkrankung bricht nur dann aus, wenn es sich um **homozygote** Individuen handelt. Eine weitere Möglichkeit der Krankheitsentstehung auf der Basis von Mutationen ist die **gemischte Heterozygotie**. In diesem Fall sind beide Elternteile heterozygot für ein mutiertes Gen, jedoch ist der Mutationsort im Gen unterschiedlich. Dadurch, dass unterschiedlich mutierte Gene von den Eltern ererbt werden, d. h. eine gemischt heterozygote Situation entsteht, kann eine sehr variable genetische Konstellation entstehen.

1.5.2 Regulationsstörungen sind die Ursache vieler erworbener Erkrankungen

Die Symptomatik einer großen Zahl meist erworbener Erkrankungen lässt sich darauf zurückführen, dass unter der Einwirkung des krankmachenden Agens normale Regulationskaskaden gar nicht, in abgeschwächter, in verstärkter oder in inadäquater Form ablaufen. Beispiele sind etwa **Infektionskrankheiten**, bei denen die zum Teil lebensgefährliche Symptomatik durch die inadäquate Reaktion des Organismus auf bakterielle Toxine verursacht wird. Auch die Phänomene **Allergie** und **Anaphylaxie** gehören in diese Kategorie. Vielen Erkrankungen liegen **gestörte nervale** oder **endokrine Regulationsphänomene** zugrunde (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen usw.). In jedem dieser Fälle hat die molekulare Analyse der jeweiligen Störung ganz wesentlich dazu beigetragen, nicht nur adäquate Verfahren für die Diagnostik, sondern auch für die Therapie zu finden. Eine Konsequenz dieser Tatsache ist, dass das Ziel jeder Krankheitsbeschreibung möglichst die molekulare Analyse der Erkrankung sein muss, da sie die größte Chance für eine adäquate, rationale Therapie bietet.

In Kürze

- Genmutationen sind die Grundlage genetischer Erkrankungen, die von einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber exogenen Faktoren bis hin zum letalen Funktionsausfall eines Proteins führen können.
- Erworbene Erkrankungen basieren meist auf Störungen der normalen Regulationsvorgänge des Körpers und damit verbundener inadäquater Reaktion auf krankmachende Agentien.

2 Aminosäuren

GK I 5.1.1–5.1.3

Einleitung

Aminosäuren sind für den menschlichen Organismus von enormer Bedeutung. Sie dienen als Proteinbausteine, sind Lieferanten biologisch aktiver Verbindungen und kommen als Stoffwechselzwischenprodukte vor.

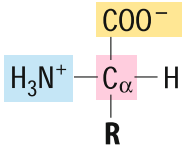
Dieses Kapitel beschreibt die Struktur, die chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie die Auftrennung und den Nachweis der Aminosäuren. Außerdem werden verschiedene gängige Möglichkeiten der Einteilung von Aminosäuren vorgestellt.

2.1 Struktur von Aminosäuren

Die allg. Struktur von Aminosäuren ist in ◘ Abb. 2.1 dargestellt. Die für die Eigenschaften von Aminosäuren entscheidenden Gruppen gehen vom **α-C-Atom** aus. Man unterscheidet:

- **Aminogruppe:** sie liegt bei physiologischem pH protoniert, also in Form eines **Kations** als $-NH_3^+$ vor.
- **Carboxylgruppe:** sie liegt bei physiologischem pH deprotoniert, also in Form eines **Anions** als $-COO^-$, vor.
- **Seitenkette:** sie bedingt die jeweils spezifischen Eigenschaften der Aminosäuren (s. u.) und ist dafür verantwortlich, dass am α-C-Atom ein **Asymmetriezentrum** entsteht.

20 der 21 in Proteinen vorkommenden Aminosäuren (proteinogene Aminosäuren) sowie die meisten in tierischen Organismen und damit beim Menschen vorkommenden nichtproteinogenen Aminosäuren gehören der **L-Reihe** an. Benützt man die Fischer-Projektion, so bedeutet dies, dass die Aminogruppe links vom α-C-Atom steht, wenn die Carboxylgruppe als die am höchsten oxidierte Gruppe oberhalb des α-C-Atoms steht (▶ Lehrbücher der organischen Chemie). Bei der Aminosäure Glycin ist die Seitenkette lediglich ein H-Atom. Aus diesem Grund sind die Substituenten am α-C-Atom nicht asymmetrisch.



◘ **Abb. 2.1 Allgemeine Struktur von α-Aminosäuren** *R*: Seitenkette

In Kürze

Alle Aminosäuren besitzen ein α-C-Atom, das als funktionelle Gruppen eine Carboxyl- und eine Aminogruppe sowie eine variable Seitenkette trägt. Mit Ausnahme des Glycins gehören die proteinogenen Aminosäuren zur Reihe der L-Aminosäuren.

2.2 Einteilung von Aminosäuren

Aminosäuren lassen sich nach folgenden Kriterien einteilen:

- ihren chemischen Eigenschaften,
- ihrer Verwendung zur Proteinbiosynthese (proteinogene vs. nichtproteinogene Aminosäuren),
- der Fähigkeit des Körpers zu ihrer Biosynthese (essentielle vs. nichtessentielle Aminosäuren),
- ihrer Funktion als Substrate der Gluconeogenese (glucogene vs. ketogene Aminosäuren).

2.2.1 Für die unterschiedlichen chemischen Eigenschaften der Aminosäuren sind ihre Seitenketten verantwortlich

◘ Abb. 2.2 fasst die 21 proteinogenen Aminosäuren (▶ Kap. 2.2.2) zusammen. Bezüglich der am α-C-Atom gelegenen Amino- und Carboxylgruppe sind alle Aminosäuren (mit Ausnahme von Prolin) identisch. Ihre unterschiedlichen chemischen Eigenschaften werden durch die Seitenketten bestimmt. Nach diesen können sie in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- **Apolare aliphatische** oder **aromatische** Seitenketten: Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Prolin (aliphatisch), Phenylalanin und Tryptophan (aromatisch).
- **Polare, ungeladene** Seitenketten: Serin, Threonin, Asparagin, Glutamin, Cystein, Selenocystein und Tyrosin.
- **Polare, geladene** Seitenketten: Aspartat, Glutamat, Histidin, Lysin und Arginin.

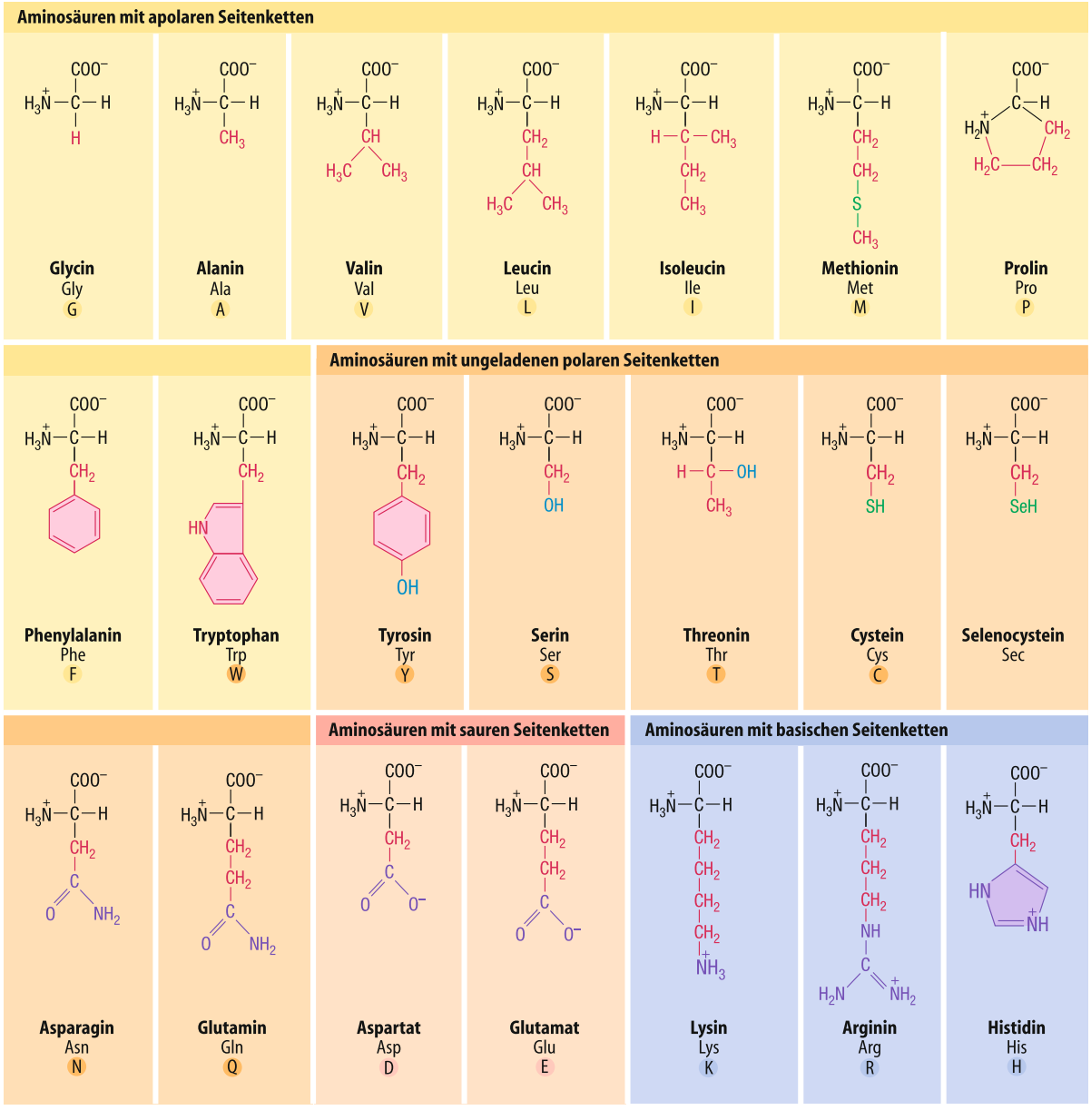


Abb. 2.2 Die proteinogenen Aminosäuren. Die Aminosäuren sind nach den chemischen Eigenschaften ihrer Seitenketten geordnet. Unter den Formeln stehen jeweils die Trivialnamen sowie die 3- und 1-Buchstaben-Abkürzungen

Der oben dargestellten Einteilung der Aminosäuren nach dem chemischen Aufbau ihrer Seitenketten entspricht in etwa auch ihre Löslichkeit:

- Aminosäuren mit unpolaren aliphatischen Seitenketten sowie diejenigen mit aromatischen Seitenketten sind hydrophob (Ausnahme: Glycin),
- Aminosäuren mit geladenen Seitenketten sind dagegen eher hydrophil,
- Aminosäuren mit polaren, ungeladenen Seitenketten nehmen eine Zwischenstellung ein.

2.2.2 Man unterscheidet proteinogene und nichtproteinogene Aminosäuren

Funktionell unterscheiden sich Aminosäuren vor allen Dingen dadurch, ob sie als Bausteine der Proteinbiosynthese (▶ Kap. 14.1.1) verwendet werden (proteinogene Aminosäuren) oder andere Stoffwechselfunktionen wahrnehmen (nichtproteinogene Aminosäuren).

Proteinogene Aminosäuren. In der Natur kommen 21 **proteinogene Aminosäuren** vor (◘ Abb. 2.2). Sie stellen die Bausteine dar, aus denen die außerordentliche Vielfalt der von den verschiedensten Lebewesen synthetisierten Proteine zusammengesetzt ist. Eine Sonderstellung nimmt das **Selenocystein** (▶ Kap. 20.2.3) ein, da es erst während der Proteinbiosynthese aus einem an eine entsprechende tRNA gebundenen Serin entsteht.

Nichtproteinogene Aminosäuren. Außer den 21 in Proteinen vorkommenden Aminosäuren sind mehr als hundert sog. nichtproteinogene Aminosäuren beschrieben worden, die die verschiedensten Stoffwechselfunktionen ausüben (◘ Tabelle 2.1).

2.2.3 Essentielle Aminosäuren können vom Organismus nicht synthetisiert werden

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit der Aminosäuren ergibt sich aufgrund der Tatsache, dass eine Reihe von ihnen vom menschlichen (oder tierischen) Organismus nicht synthetisiert werden kann und infolgedessen mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Man bezeichnet derartige Aminosäuren als **essentielle Aminosäuren**. Für den menschlichen Organismus essentiell sind:

- Valin
- Leucin
- Isoleucin
- Phenylalanin
- Tryptophan
- Lysin
- Methionin und
- Threonin.

Alle anderen Aminosäuren können vom Organismus synthetisiert werden und werden infolgedessen auch als **nichtessentielle Aminosäuren** bezeichnet.

2.2.4 Aus dem C-Skelett glucogener Aminosäuren kann Glucose synthetisiert werden

Das Kohlenstoffskelett vieler Aminosäuren kann zur Gluconeogenese (▶ Kap. 5.5.2) verwendet werden, weswegen man von **glucogenen Aminosäuren** spricht. Diese Funktion ist v. a. bei Nahrungskarenz von besonderer Bedeutung. Nichtglucogene Aminosäuren werden als **ketogene Aminosäuren** bezeichnet, weil sie nach Zufuhr in größeren Mengen in Ketonkörper (▶ Kap. 6.3.7) umgewandelt werden.

Glucogene Aminosäuren sind alle Aminosäuren außer Leucin, Lysin und Teilen des Kohlenstoffskeletts von Isoleucin, Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin.

◘ **Tabelle 2.1** Nichtproteinogene Aminosäuren (Auswahl)

Bezeichnung	Entstehung und Vorkommen	Kapitel
Ornithin	Abspaltung von Harnstoff aus Arginin (Harnstoffzyklus)	7.3.4
Citrullin	Anheftung eines Carbamylrestes an Ornithin (Harnstoffzyklus)	7.3.4
Homocystein	Abspaltung der Methylgruppe des Methionins (Methioninstoffwechsel)	7.4.3
5-Hydroxytryptophan	Hydroxylierung von Tryptophan (Vorstufe zur Serotoninsynthese)	7.4.3
3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa)	Hydroxylierung von Tyrosin (Vorstufe der Katecholaminsynthese)	17.5.1
β-Alanin	Decarboxylierung von Aspartat Bestandteil von Pantothensäure	20.2.2

In Kürze

- Die Seitenketten der Aminosäuren bestimmen ihre unterschiedlichen chemischen Eigenschaften.
- Alle Proteine des Organismus werden aus den 21 proteinogenen Aminosäuren aufgebaut. Außer diesen kommt eine große Zahl nichtproteinogener Aminosäuren vor.
- Essentielle Aminosäuren können nicht vom menschlichen Körper synthetisiert werden und müssen deshalb mit der Nahrung zugeführt werden.
- Aus glucogenen Aminosäuren kann Glucose gebildet werden, nichtglucogene Aminosäuren werden auch als ketogene Aminosäuren bezeichnet.

I

2.3 Säure-Basen-Eigenschaften von Aminosäuren

2.3.1 Aminosäuren gehören zu den Ampholyten

Aminosäuren können Protonen aufnehmen bzw. abgeben und verhalten sich damit wie Basen und Säuren (Ampholyte):

- **Aminogruppen** von Aminosäuren können protoniert werden ($R-NH_2 + H^+ \rightleftharpoons R-NH_3^+$). Ihre pK-Werte liegen in Abhängigkeit von der Aminosäureseitenkette zwischen 9 und 10,5, weswegen bei physiologischem pH die Aminogruppe als $R-NH_3^+$ vorliegt.
- **Carboxylgruppen** von Aminosäuren können deprotoniert werden ($R-COOH \rightleftharpoons R-COO^- + H^+$). Ihre pK-Werte liegen zwischen 1,7 und 2,4, weswegen bei physiologischem pH die Carboxylgruppe als $R-COO^-$ vorliegt.
- Auch die dissoziablen Gruppen in **Aminosäureseitenketten** haben spezifische pK-Werte und tragen zur Ampholytnatur von Aminosäuren bei. Von besonderer Bedeutung ist **Histidin**, dessen Imidazol-Seitenkette einen pK-Wert von etwa 6 besitzt. Histidinreste in Enzymproteinen sind deswegen an vielen Reaktionen beteiligt.

2.3.2 Am isoelektrischen Punkt heben sich die Ladungen der ionisierbaren Gruppen von Aminosäuren auf

Abbildung 2.3 zeigt das Dissoziationsverhalten der Carboxyl- und Aminogruppen von Alanin, Aspartat und Lysin bei verschiedenen pH-Werten, Tabelle 2.2 die Berechnung des **isoelektrischen Punktes**. Dabei ist wichtig:

- Bei niedrigem pH (pH 1) sind alle dissoziablen Gruppen **protoniert**, Aminosäuren sind wegen der protonierten Aminogruppen positiv geladen.
- Bei hohem pH (pH 11) sind alle funktionellen Gruppen **deprotoniert**, Aminosäuren sind wegen der deprotonierten Carboxylgruppen negativ geladen.
- Entsprechend den pK-Werten der funktionellen Gruppen gibt es eine Situation, bei der die Carboxylgruppe bereits deprotoniert, die Aminogruppe aber noch protoniert wird. In diesem Fall heben sich die beiden Ladungen auf, sodass eine Nettoladung von 0 entsteht. Der pH-Wert, bei dem dies zutrifft, wird als **isoelektrischer Punkt (IP)** bezeichnet. Er entspricht dem arithmetischen Mittel der pK-Werte der α-Carboxyl- und α-Aminogruppe.
- Kommen zusätzlich in der Aminosäureseitenkette Carboxyl- bzw. Aminogruppen vor, nehmen diese an der Ladungsverteilung teil. Bei Monoamino-Dicarbonsäuren entspricht der isoelektrische Punkt dem arithmetischen

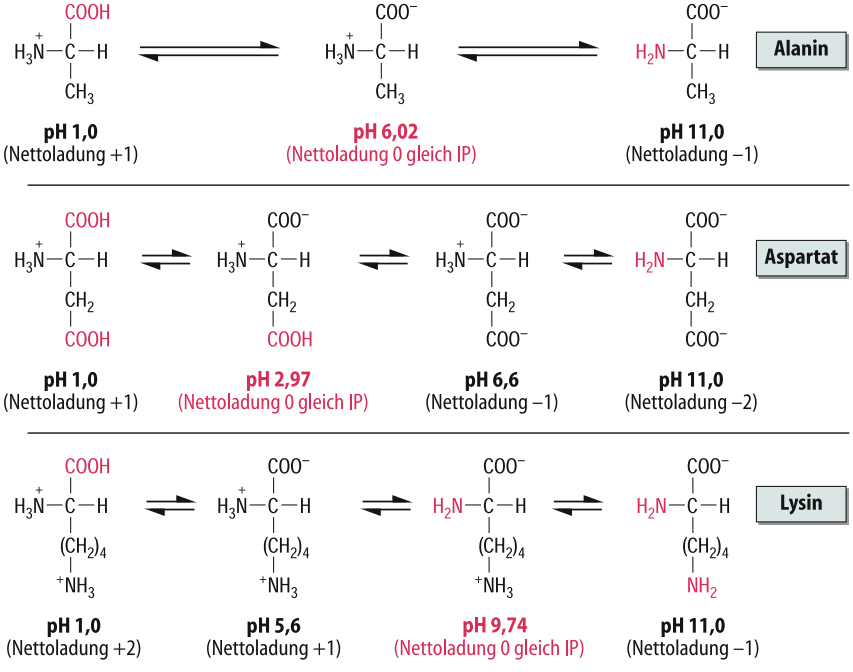


Abb. 2.3 Dissoziationsverhalten der Carboxyl- und Aminogruppen von Alanin, Aspartat und Lysin bei verschiedenen pH-Werten *IP*: isoelektrischer Punkt

Tabelle 2.2 pK-Werte der funktionellen Gruppen der Aminosäuren Alanin, Aspartat und Lysin mit Berechnung der isoelektrischen Punkte (IP)

pK-Werte	Alanin	Aspartat	Lysin
α-COOH	2,35	2,09	2,18
α-NH_3^+	9,69	9,82	8,95
γ-COOH	–	3,86	–
ε-NH_3^+	–	–	10,53
IP	$\frac{2{,}35 + 9{,}69}{2} = 6{,}02$	$\frac{2{,}09 + 3{,}86}{2} = 2{,}97$	$\frac{8{,}95 + 10{,}53}{2} = 9{,}74$

Mittel der beiden Carboxylgruppen, bei Diamino-Monocarbonsäuren dem arithmetischen Mittel der beiden Aminogruppen.

In Kürze

- Bei physiologischem pH sind die funktionellen Gruppen von Aminosäuren geladen, da die Carboxylgruppe deprotoniert und die Aminogruppe protoniert vorliegt.
- Der pH-Wert, bei dem sich die Ladungen der ionisierbaren Gruppen von Aminosäuren aufheben, wird als isoelektrischer Punkt bezeichnet.

2.4 Trennung und Nachweis von Aminosäuren

2.4.1 Aminosäuregemische lassen sich durch Ionenaustausch- oder Verteilungschromatographie trennen

In der intra- und extrazellulären Flüssigkeit kommen Aminosäuren immer in Gemischen vor, in denen jedoch das Verhältnis der einzelnen Aminosäuren untereinander sehr stark schwanken kann. Da es kaum spezifische Nachweisverfahren für einzelne Aminosäuren gibt, müssen Aminosäuren aus derartigen Gemischen erst voneinander getrennt werden, bevor dann mit Gruppenreaktionen ihre jeweilige Konzentration ermittelt werden kann. Wie für viele andere Moleküle stehen auch zur Trennung der Aminosäuren verschiedene **chromatographische Verfahren** zur Verfügung:

- Alle chromatographischen Trennungsverfahren beruhen auf der unterschiedlichen **Affinität** der zu trennenden Stoffe zu zwei nicht miteinander mischbaren Phasen. Die **stationäre Phase** ist an einen Träger gebunden, die andere Phase ist in Bewegung und wird deswegen als **mobile Phase** bezeichnet.
- Je nach der Art der physikalischen Kräfte, die bei der Chromatographie ausgenutzt werden, unterscheidet man **Ionenaustausch**- und **Verteilungschromatographie**. Die Molekularsiebchromatographie wird bei der Aminosäuretrennung nicht verwendet und deswegen in Kapitel 3 besprochen (▶ Kap. 3.2.1)
- Nach der Anordnung des Trägermaterials unterscheidet man **Dünnschicht**- und **Säulenchromatographie**. Bei der Dünnschichtchromatographie wird die stationäre Phase in einer dünnen Schicht auf eine Glasplatte aufgebracht (◘ Abb. 2.4). Die Dünnschichtchromatographie eignet sich v. a. für analytische Verfahren. Von größerer Bedeutung für präparative Auftrennungen ist die Säulenchromatographie. Hierbei wird die stationäre Phase in ein Glas- oder Kunststoffrohr gefüllt, das beliebig dimensioniert werden kann und den Durchsatz großer Substanzmengen erlaubt.

2.4.2 Die Ionenaustauschchromatographie beruht auf dem Vorhandensein ionisierbarer Gruppen

Als **stationäre Phase** werden bei der Ionenaustauschchromatographie häufig polymere Kunstharze verwendet, die geladene Gruppen wie **Sulfonsäure** ($-SO_3^-$) oder **quartäre Aminogruppen** ($-CH_2N^+(CH_3)_3$) enthalten. Die Auftrennung beruht auf Wechselwirkungen zwischen ionisierten Gruppen des Stoffgemisches mit solchen der stationären Phase:

- Negativ geladene Gruppen auf Ionenaustauschern sind imstande, Kationen aus dem Lösungsmittelgemisch zu binden und werden deswegen als **Kationenaustauscher** bezeichnet.
- Positiv geladene Gruppen der stationären Phase sind imstande, Anionen aus dem Lösungsmittelgemisch zu bin-

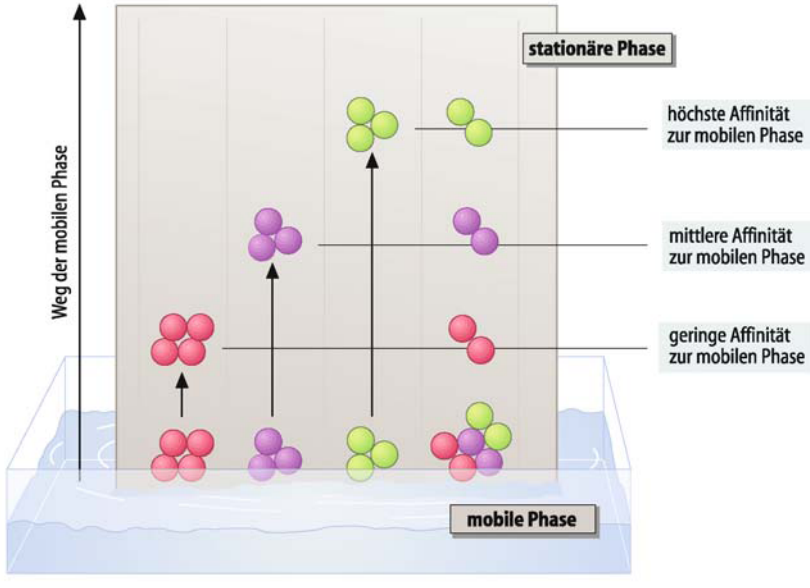


Abb. 2.4 Prinzip der Verteilungschromatographie. Das Beispiel stellt die Verteilungschromatographie als Dünnschichtchromatographie dar. Das Stoffgemisch wird zunächst auf die Dünnschichtplatte mit der stationären Phase aufgetragen und anschließend in einen Trog mit der mobilen Phase gestellt. Diese wandert nun an der Dünnschichtplatte hoch, wobei die verschiedenen Komponenten des Substanzgemisches je nach ihrer Affinität zur stationären Phase langsamer als die Lösungsmittelfront transportiert und auf diese Weise getrennt werden.

den und werden deswegen als **Anionenaustauscher** bezeichnet.

Im Allgemeinen erfolgt die Elution der an den Ionenaustauscher gebundenen Verbindungen durch Erhöhung der Salzkonzentration. Üblicherweise werden Aminosäuren bei saurem pH als Kationen getrennt.

2.4.3 Die unterschiedliche Verteilung zwischen hydrophoben und hydrophilen Phasen ermöglicht die Verteilungschromatographie

Bei der Verteilungschromatographie verteilen sich die unterschiedlichen Stoffe eines Gemisches zwischen zwei Phasen, von denen die eine mit einem festen Träger (meist Kieselgelpartikel) verbunden ist:

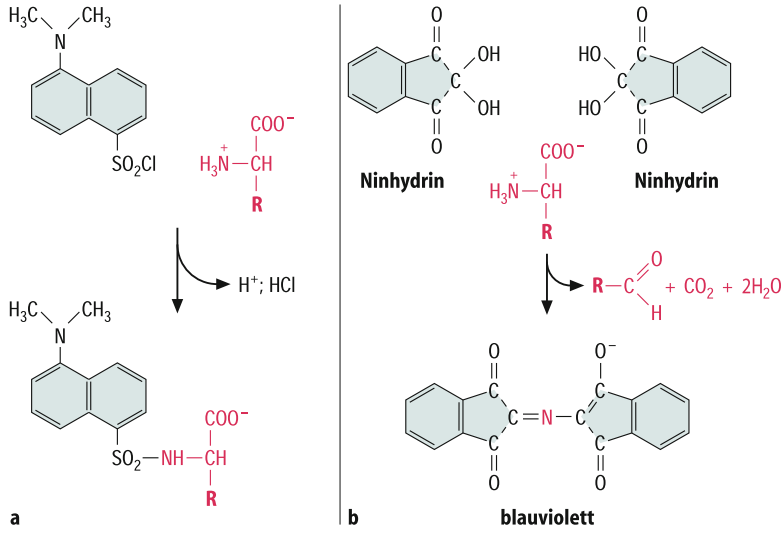


Abb. 2.5a, b Derivatisierung von Aminosäuren. a Derivatisierung mit Dansylchlorid **b** Derivatisierung mit Ninhydrin

- Bei der **Normalphasen-Verteilungschromatographie** ist die stationäre Phase hydrophil und die mobile Phase hydrophob.
- Bei der **Umkehrphasen-Verteilungschromatographie** (*engl.* Reversed Phase Liquid Chromatography, RPLC) ist die stationäre Phase hydrophob und die mobile Phase hydrophil.

Für die Trennung von Aminosäuregemischen wird häufig die Umkehrphasen-Verteilungschromatographie verwendet. Das Prinzip der Wechselwirkung der beiden Phasen mit dem Stoffgemisch und der damit ermöglichten Trennung ist in ◘ Abb. 2.4 dargestellt.

2.4.4 Der Nachweis einzelner Aminosäuren beruht auf der Derivatisierung ihrer funktionellen Gruppen

Sind die Aminosäuren aus einem Aminosäuregemisch mit Hilfe der oben beschriebenen Verfahren separiert, so können sie einzeln nachgewiesen werden. Dabei werden die funktionellen Gruppen, meist die Aminogruppen, derivatisiert (◘ Abb. 2.5):

- Bei der **Dansylierung** werden Aminosäuren mit Dansylchlorid zu stabilen fluoreszierenden Verbindungen umgesetzt, die den Nachweis im Nanogrammbereich ermöglichen.
- Bei der **Ninhydrinmethode** werden Aminosäuren mit einer freien Aminogruppe mit einem Überschuss an Ninhydrin erhitzt, wobei ein blauviolettes Produkt entsteht, dessen Farbintensität der Aminosäurekonzentration proportional ist.

In Kürze

- Aminosäuregemische werden durch Ionenaustausch- oder Verteilungschromatographie getrennt.
- Der Ionenaustauschchromatographie liegen Wechselwirkungen zwischen ionisierten Gruppen im Stoffgemisch und in der stationären Phase zugrunde.
- Die Verteilungschromatographie wird durch die unterschiedliche Verteilung von Verbindungen zwischen einer hydrophoben und einer hydrophilen Phase ermöglicht.
- Für den Nachweis einzelner Aminosäuren eines Gemisches werden nach der Trennung die funktionellen Gruppen durch Umsetzung mit Dansylchlorid oder Ninhydrin derivatisiert.

3 Peptide und Proteine

GK I 5.2.1–5.2.3; 5.3.1–5.3.3

Einleitung

Peptide und Proteine gewährleisten Aufbau und biologische Aktivitäten aller Organismen. Dementsprechend zeichnen sie sich durch eine hohe strukturelle Vielfalt aus, die sich in der großen Bandbreite ihrer Funktionen widerspiegelt.

Dieses Kapitel betrachtet Aufbau und Einteilung der Peptide und Proteine, ihre Raumstruktur sowie die verschiedenen Möglichkeiten zu ihrer Isolierung und Charakterisierung. Am Ende des Kapitels werden ausgewählte Proteine und Peptide vorgestellt.

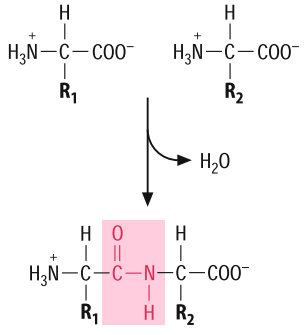


Abb. 3.1 Die Peptidbindung. Durch Wasserabspaltung zwischen der Carboxylgruppe einer Aminosäure und der Aminogruppe der folgenden Aminosäure entsteht formal eine Peptidbindung

3.1 Aufbau von Peptiden und Proteinen

Peptide und Proteine sind kettenförmige Makromoleküle, in denen die 21 proteinogenen Aminosäuren (Abb 2.2) in jeweils spezifischer Sequenz miteinander verknüpft sind. Einer Konvention folgend werden Moleküle aus 100 oder weniger Aminosäuren als Peptide, Moleküle mit mehr als 100 Aminosäuren als Proteine bezeichnet. Diese Einteilung ist willkürlich und hat wenig Beziehung zu funktionellen oder strukturellen Gegebenheiten.

3.1.1 Die Peptidbindung ist das gemeinsame Strukturelement von Peptiden und Proteinen

Peptide und Proteine bestehen aus unverzweigten Ketten von Aminosäuren, die durch die sog. **Peptidbindungen** miteinander verknüpft sind. Die Peptidbindung entsteht formal durch Wasserabspaltung zwischen der Carboxylgruppe der einen und der Aminogruppe der nächstfolgenden Aminosäure (Abb. 3.1). Dadurch gehen die freien α-Amino- und α-Carboxylgruppen der Aminosäuren verloren. Sie kommen nur noch an den Enden der Peptid- bzw. Proteinkette vor.

Die Peptidbindungen und die α-C-Atome bilden das Rückgrat aller Peptidketten (Abb. 3.2). Da dieses für alle Peptide und Proteine identisch ist, beruht deren Individualität auf den mit dem jeweiligen α-C-Atom verknüpften Aminosäureseitenketten. Sie werden aus den 21 proteinogenen Aminosäuren gebildet und kommen in einer für jedes Peptid bzw. Protein spezifischen Sequenz (s. u.) vor.

Peptide und Proteine sind Moleküle mit zwei unterschiedlichen Enden:

- An einem Ende befindet sich die freie α-Aminogruppe (N-Terminus).

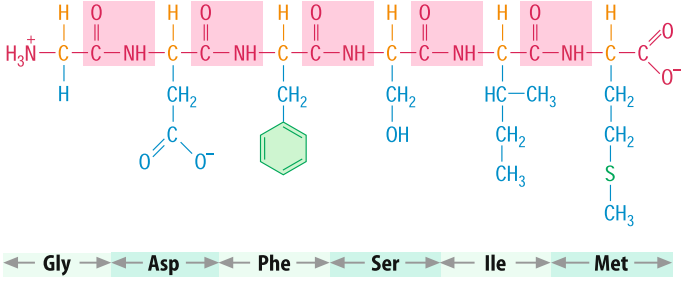


Abb. 3.2 Rückgrat (Hauptkette) einer Peptidkette. Es wird von den Peptidbindungen (*rot* gerastert) und den α-C-Atomen (*gelb*) gebildet. Die Aminosäureseitenketten sind *blau* hervorgehoben

– Am anderen Ende befindet sich die freie α-Carboxylgruppe (C-Terminus).

Nach Konvention wird die Aminosäuresequenz von Peptiden und Proteinen immer so geschrieben, dass mit der Aminosäure begonnen wird, welche die freie α-Aminogruppe bildet. Unter Verwendung des Drei-Buchstaben-Codes für Aminosäuren (◘ Abb. 2.2) ist daher beispielsweise das für die Blutdruckregulation zuständige Peptid Angiotensin II durch folgende Schreibweise eindeutig charakterisiert:

H_3N^+-Asp – Arg – Val – Tyr – Ile – His – Pro – Phe-COO^-

Häufig werden zur Vereinfachung die terminalen Amino- bzw. Carboxylgruppen weggelassen, da es klar ist, dass die am Zeilenanfang links befindliche Aminosäure immer die N-terminale ist.

3.1.2 Proteine können nach Eigenschaften wie Größe, Zusammensetzung, Löslichkeit, Form oder Zugehörigkeit zu Proteinfamilien eingeteilt werden

In Peptiden und Proteinen kommen die 21 proteinogenen Aminosäuren in einer jeweils spezifischen Sequenz vor. Die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten ist dabei ungeheuer groß. Geht man von einem kleinen Protein mit etwa 100 Aminosäuren aus, so lassen sich unter Verwendung der 21 proteinogenen Aminosäuren rein rechnerisch 21^{100} (entsprechend etwa 10^{131}) verschiedene Aminosäuresequenzen bilden.

In der Natur ist selbstverständlich nur ein Bruchteil dieser Möglichkeiten realisiert. So wird geschätzt, dass im menschlichen Organismus etwa eine Million Proteine vorkommen, die von ca. 25000 Genen codiert werden (▶ Kapitel 12.2.8).

Eine Klassifizierung von Proteinen kann nach den unterschiedlichsten Gesichtspunkten durchgeführt werden:

Einteilung nach Größe. Bei dieser Einteilung werden nach der Kettenlänge Aminosäureketten bis zu 100 Aminosäuren als **Peptide**, solche mit mehr als 100 Aminosäuren als **Proteine**, solche mit weniger als 10 Aminosäuren als **Oligopeptide** bezeichnet. Die hierbei verwendeten Grenzen sind willkürlich und stehen in keinerlei Beziehung zu Struktur und Funktion.

Einteilung nach Form. Besonders bei größeren Proteinen ist häufig eine Einteilung nach der Form sinnvoll. Prinzipiell unterscheidet man nach dem Achsenverhältnis kugelförmige **globuläre** Proteine von faserförmigen **fibrillären**. Globuläre Proteine (viele Enzyme, Plasmaproteine, Hämoglobin u. a.) zeichnen sich meist durch eine gute Wasserlöslichkeit aus, fibrilläre Proteine (Kollagene, Keratine, Elastin u. a.) sind häufig in Wasser und verdünnten Salzlösungen unlöslich.

Einteilung nach Löslichkeit. Über die durch die Proteinform vorgegebene unterschiedliche Löslichkeit hinaus ist die Aminosäurezusammensetzung eines Proteins für sein Verhalten in wässriger Lösung von großer Bedeutung. Je höher der Anteil an hydrophoben Aminosäuren in einem Protein oder einem Proteinabschnitt ist, umso hydrophober wird dieses Protein sein. **Hydrophobe Proteine** finden sich besonders häufig als Membranbestandteile (z. B. als Enzymkomplexe der Atmungskette (▶ Kap. 9.1.1).

Einteilung nach Zusammensetzung. Diese Einteilung unterscheidet zwischen Peptiden und Proteinen, deren Hydrolyse nur α-Aminosäuren ergibt, und solchen, bei denen zusätzlich Nichtproteine, z. B. Kohlenhydrate, Fettsäuren oder andere niedermolekulare Verbindungen mit der Aminosäurekette verknüpft sind. In diesem Falle spricht man von zusammengesetzten Proteinen. Man unterscheidet **Glycoproteine, Lipoproteine, Nucleoproteine** usw.

Einteilung in Proteinfamilien. Durch die mit Hilfe molekularbiologischer Verfahren möglich gewordene Strukturaufklärung einer großen Zahl von Peptiden und Proteinen lassen sich Proteine aufgrund von Gemeinsamkeiten oder Ähnlichkeiten ihrer Aminosäuresequenzen zu **Familien** oder **Großfamilien** zusammenfassen. Beispiele hierfür sind die Immunglobulin-Großfamilie oder die Familie der Cytochrom P_{450}-abhängigen Monooxigenasen.

Gerade größere Proteine sind häufig aus verschiedenen **Domänen** aufgebaut. Man versteht hierunter strukturell voneinander abgegrenzte Bezirke, die spezifische Aufgaben erfüllen. So haben beispielsweise alle NAD-abhängigen Dehydrogenasen eine NAD-Bindedomäne, die von Enzym zu Enzym große Ähnlichkeit zeigt. Ein anderes Beispiel für ein aus Domänen zusammengesetztes Protein ist die Fettsäuresynthase.

In Kürze

- Die Peptidbindung ist das gemeinsame Strukturelement von Peptiden und Proteinen. Sie entsteht zwischen der Carboxylgruppe der einen und der Aminogruppe der folgenden Aminosäure.
- Die Schreibweise der Sequenzen von Peptiden und Proteinen beginnt nach Konvention immer mit dem N-Terminus und endet mit dem C-Terminus.
- Die Kombination der 21 proteinogenen Aminosäuren ermöglicht eine ungeheure Vielfalt der Proteinstrukturen.
- Für die Klassifizierung von Proteinen können Eigenschaften wie Größe, Form, Löslichkeit, Zusammensetzung oder Zugehörigkeit zu Proteinfamilien verwendet werden.

3.2 Isolierung und Charakterisierung von Peptiden und Proteinen

Verfahren zur Isolierung von Proteinen sind für die Biochemie, aber auch für die Medizin von ausschlaggebender Bedeutung. Zellen enthalten viele Tausende Proteine. Nur wenn ein Protein rein dargestellt werden kann, gelingt seine vollständige Charakterisierung. Zu ihr gehört:

- Bestimmung der Molekülmasse,
- Bestimmung physikalisch chemischer Parameter wie isoelektrischer Punkt und Hydrophobizität,
- Ermittlung der biologischen Aktivität,
- Analyse der Aminosäurezusammensetzung und -sequenz sowie
- Aufklärung der Raumstruktur.

Durch die vollständige Charakterisierung lassen sich gegebenenfalls pathobiochemische, zu Funktionsstörungen führende Veränderungen feststellen und damit evtl. entsprechende Therapien einleiten.

3.2.1 Proteine werden durch Kombinationen chromatographischer Verfahren gereinigt

Um ein Protein charakterisieren zu können, muss es isoliert und gereinigt werden. Eine Voraussetzung hierfür ist zunächst die Extraktion aller Proteine (der sog. Proteinfraktion) aus Körperflüssigkeiten, Geweben oder Zellen. Dies geschieht durch vollständiges Zermahlen mit entsprechenden Salzlösungen (z.B. Phosphatpuffer o.ä.) und anschließendem Abzentrifugieren nicht löslicher Bestandteile. Man erhält dann ein Gemisch aller im Untersuchungsmaterial vorhandenen Proteine, aus dem das gewünschte gereinigt werden muss. Da dies immer ein mehrstufiger Prozess ist, müssen Ausbeute und Anreicherung exakt bestimmt werden. Dies ist nur möglich, wenn die biologische Aktivität des gesuchten Proteins ermittelt werden kann. Am einfachsten ist dies bei Enzymen (▶ Kap. 4.1.4). Bei allen anderen Proteinen müssen deren spezifische Funktionen, z. B. Ligandenbindung u. a., verwendet werden, was im Einzelfall große Schwierigkeiten mit sich bringt.

Für die vollständige Reinigung von Proteinen haben sich folgende Verfahren bewährt:

- **Ionenaustauschchromatographie:** Die Möglichkeit, die einzelnen Proteine in Proteingemischen durch Ionenaustauschchromatographie voneinander trennen zu können, beruht auf der Tatsache, dass funktionelle Gruppen von Proteinen in wässriger Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert durch Aufnahme oder Abgabe von Protonen unterschiedliche Ladungen annehmen können. Derartige Gruppen sind:
  - die terminale Amino- bzw. Carboxylgruppe,
  - die ε-Aminogruppe des Lysins,
  - die Guanidinogruppe des Arginins,
  - die Carboxylgruppen des Aspartats und Glutamats,
  - die Imidazolgruppe des Histidins,
  - die Hydroxylgruppen des Serins, Threonins und Tyrosins sowie die
  - Sulfhydrylgruppe des Cysteins.

  Für die Ionenaustauschchromatographie von Proteinen werden meist Trägerpartikel aus einem inerten Material (inerte Matrix, d. h. Material, mit dem das Protein nicht in Wechselwirkung tritt, z. B. Zellulose) benützt, welche mit positiv bzw. negativ geladenen Resten covalent verknüpft sind (Abb. 3.3). Je nach der Art der geladenen Aminosäureseitenketten eines Proteins liegt dieses bei einem gegebenen pH als Anion bzw. als Kation vor und kann an die entsprechenden Austauscher binden. Die Elution und damit die Trennung von anderen Proteinen erfolgt durch Zugabe einer Salzlösung (z. B. NaCl) in steigender Konzentration (Elution durch Salzgradienten). Die hierdurch erzielte Konzentrationserhöhung von Anionen bzw. Kationen bewirkt dann die Abdissoziation des gebundenen Proteins oder Peptids vom Ionenaustauscher.
- **Gelchromatographie:** Diese auch als Hohlraumdiffusions-Chromatographie oder Molekularsieb-Chromatographie bezeichnete Technik beruht auf der Verwendung

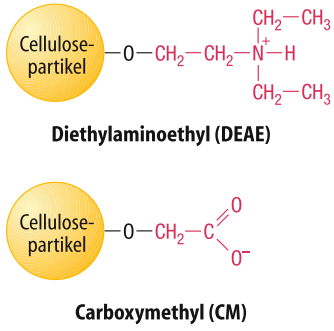


Abb. 3.3 Ionenaustauscher. Gezeigt sind Zellulosepartikel mit Carboxymethyl- bzw. Diethylaminoethyl-Resten

von Gelen, deren Partikel definierte Porengrößen aufweisen. Bei der Passage eines Substanzgemisches aus kleinen und großen Molekülen durch ein derartiges Gel diffundieren die kleineren Moleküle auch in die Hohlräume der Gelpartikel hinein, während die großen Moleküle sich nur im Lösungsmittel zwischen den Gelpartikeln aufhalten. Aus diesem Grund passieren größere Moleküle die Säule schneller und erscheinen früher im Eluat (Abb. 3.4).

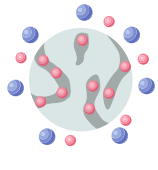
- **Affinitätschromatographie:** Bei dieser Technik wird ein Ligand des anzureichernden Proteins oder ein Antikörper gegen das Protein covalent an eine inerte poröse Matrix gebunden. Wird das Proteingemisch über ein derartiges Affinitätsgel gepumpt, so wird nur das Protein an die Affinitätsmatrix gebunden, welches mit dem Liganden oder dem Antikörper in Wechselwirkung treten kann. Dieses kann anschließend z. B. durch Zusatz des gelösten Liganden im Überschuss oder durch andere Verfahren eluiert werden (Abb. 3.5).
- **Umkehrphasen-HPLC:** Bei der Technik der Umkehrphasen-HPLC (engl. reversed phase high performance chromatography, RP-HPLC) werden als Matrix Kieselgelpartikel verwendet, welche mit hydrophoben Gruppen, z. B. Octylgruppen (CH_3–$(CH2)_6$–CO-Matrix), bestückt sind. Bei der Chromatographie binden sich Proteine entsprechend ihrer Aminosäureseitenketten über hydrophobe Wechselwirkungen an die Matrix. Die Elution erfolgt mit steigenden Konzentrationen eines Lösungsmittels mit hydrophoben Eigenschaften, z. B. n-Propanol (Propanol-Gradient). Hierdurch werden die verschiedenen Proteine entsprechend ihrer Hydrophobizität nacheinander aus der Säule freigesetzt.

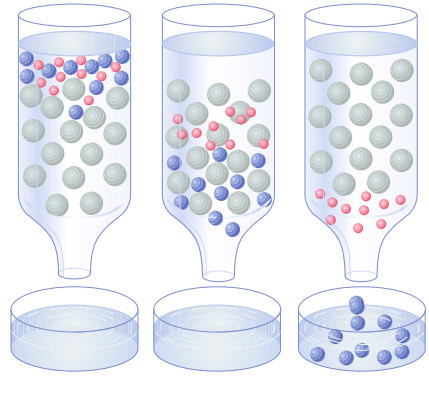
3.2.2 Mit der SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese wird das Molekulargewicht von Proteinen bestimmt

Ist ein Protein durch eine Kombination der oben angegebenen Verfahren bis zur Homogenität gereinigt worden, so muss die Bestimmung seiner Menge und seines Molekulargewichtes erfolgen. Hierfür stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- **Bestimmung der Proteinmenge**: Sie erfolgt mit einer der gängigen Proteinbestimmungsmethoden. Im allg. handelt es sich dabei um kolorimetrische Verfahren. Das bekannteste ist die **Biuretreaktion**. Bei dieser Reaktion bilden Peptidbindungen in alkalischer Lösung mit Cu^{2+}-Ionen einen blauen Farbkomplex, dessen Intensität der Proteinmenge proportional ist.
- **SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese:** Bei dieser Form der Molekulargewichtsbestimmung von Proteinen werden diese zunächst mit einem negativ geladenen Detergens, dem Natriumdodecylsulfat (Abb. 3.6; *sodium dodecyl sulfate*, SDS) behandelt. Dieses Detergens bindet an hydrophobe Bezirke des Proteins, wobei das Molekül sich entfaltet und stark negative Ladungen erhält. Wird

Abb. 3.4 a, b Prinzip der Gelchromatographie. **a** Gelmatrix, die aus inertem Material mit Poren definierter Größe besteht, die nur die kleinen Partikel (*rot*) eindringen lassen, nicht jedoch die großen (*blau*). **b** Bei der Passage eines Partikelgemischs unterschiedlicher Größe durch eine mit der Gelmatrix gefüllte Säule erfolgt eine Trennung nach Partikelgröße





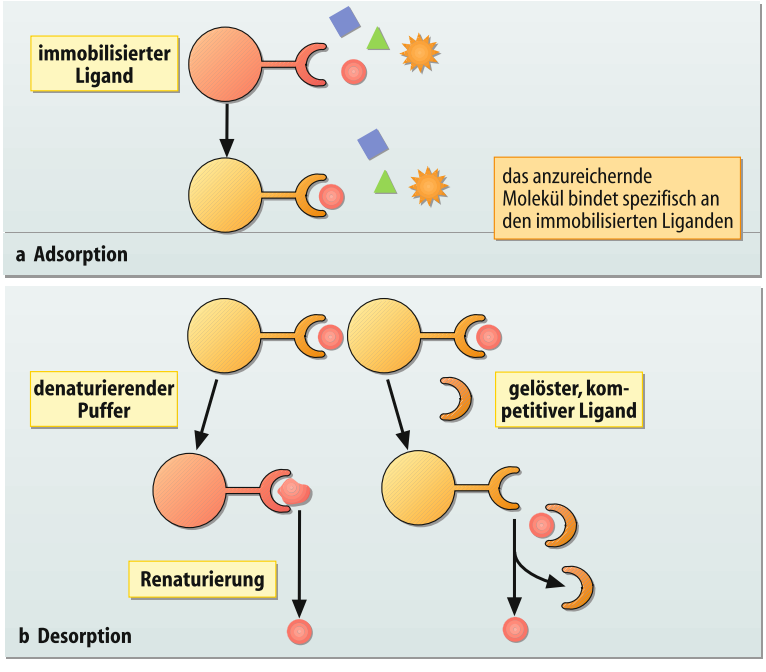


Abb. 3.5 a, b Prinzip der Affinitätschromatographie. a An den an eine inerte Matrix immobilisierten Liganden bindet das zu reinigende Protein mit hoher Spezifität, während andere Verbindungen nicht gebunden werden. **b** Durch denaturierende Verbindungen oder kompetitive, lösliche Liganden wird das zu reinigende Protein von der Matrix abgelöst

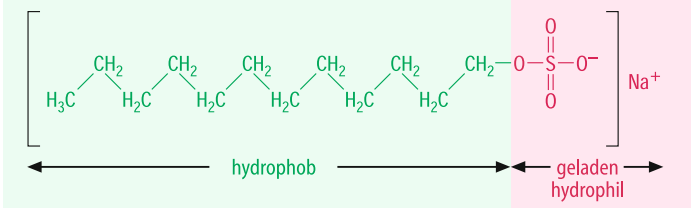


Abb. 3.6 Struktur des Detergens SDS. Formal entsteht SDS durch Veresterung von Dodecanol mit Schwefelsäure. Der hydrophobe Teil des Moleküls wird durch die Alkankette des Dodecanols gebildet, der negativ geladene, hydrophile Teil durch die Schwefelsäure

es anschließend auf einem Polyacrylamidgel der Elektrophorese unterzogen, so ist die Wanderungsgeschwindigkeit des Proteins zur Kathode nur seinem Molekulargewicht proportional, unabhängig von der ursprünglichen Ladung des Moleküls (◘ Abb. 3.7). Mit Hilfe von Eichproteinen bekannten Molekulargewichtes kann abschließend das Molekulargewicht des untersuchten Proteins bestimmt werden.

– **Analytische Ultrazentrifugation:** Bei diesem heute nur selten angewandten Verfahren wird die Sedimentation eines Proteins in einer Ultrazentrifuge als Maß für sein Molekulargewicht genommen.

3.2.3 Die Bestimmung der Aminosäurezusammensetzung ist ein wichtiger Parameter für die Charakterisierung eines Proteins

Ein wichtiger Schritt bei der Charakterisierung von Proteinen ist die Bestimmung der N-terminalen Aminosäure sowie der Aminosäurezusammensetzung. Dabei geht man folgendermaßen vor:

– Das Peptid bzw. Protein wird mit einem Reagens umgesetzt, das mit primären Aminogruppen reagiert, beispielsweise mit Dansylchlorid (◘ Abb. 2.5). Die dabei entstehende Bindung ist säurestabil. Unterzieht man das so behandelte Peptid anschließend einer Säurehydrolyse (HCl 6 mol/l) (▶ Lehrbücher der organischen Chemie), so werden die Peptidbindungen hydrolysiert. Die den Dansylrest tragende Aminosäure ist die N-terminale.

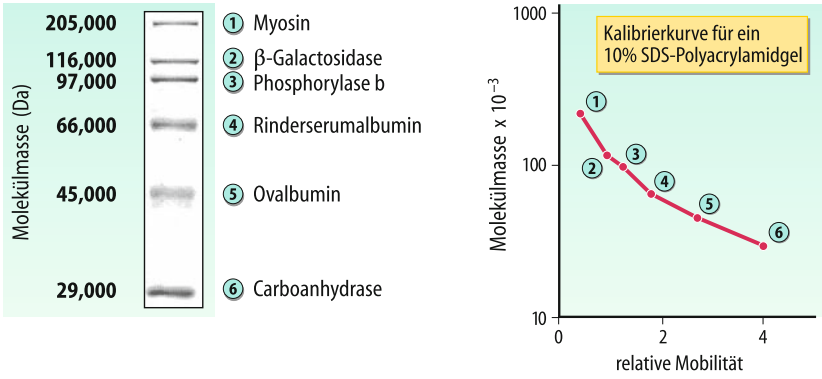


Abb. 3.7 SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) eines Proteingemisches. *Links*: Ein Gemisch der angegebenen Proteine wurde in einem 10%igen Polyacrylamidgel elektrophoretisch aufgetrennt und das Gel anschließend gefärbt. Die Identität der einzelnen Banden wurde durch Standards festgelegt (nicht gezeigt). *Rechts*: Logarithmische Abhängigkeit der Molekülmasse von der Wanderungsstrecke im SDS-Gel

- Wird das Peptid oder Protein zuerst der Hydrolyse unterzogen, kann anschließend die Aminosäurezusammensetzung ermittelt werden. Dies geschieht durch die in Kap. 2.4 zusammengestellten Verfahren, liefert allerdings keine Information über die Aminosäuresequenz.

Von der Aminosäurezusammensetzung ist ein weiterer, für die Charakterisierung von Peptiden und Proteinen wichtiger Parameter, nämlich der **isoelektrische Punkt (IP)**, abhängig. Bei diesem heben sich die elektrischen Ladungen aller funktioneller Gruppen auf, das Protein liegt in der Zwitterionenform vor und wandert im elektrischen Feld nicht, da es keine elektrische Nettoladung besitzt.

3.2.4 Die Aminosäuresequenzen von Proteinen werden chemisch mit der Edman-Methode oder mit molekularbiologischen Verfahren ermittelt

Eine häufig verwendete Sequenzierungsmethode für Peptide und Proteine wurde von Per Edman entwickelt (**Edman-Methode**). Sie beruht auf der Umsetzung der N-terminalen Aminosäure mit Phenylisothiocyanat. Dabei entsteht ein zyklisches Derivat, das vom restlichen Peptid abgespalten und chromatographisch identifiziert wird. Das jetzt um eine Aminosäure gekürzte Peptid bzw. Protein kann dem nächsten Zyklus der Derivatisierung unterzogen werden usf. Auf diese Weise gelingt es, Peptide bzw. Proteine Schritt für Schritt vom N-Terminus her abzubauen.

Mit dem Verfahren können allerdings kaum mehr als maximal 40 Aminosäurereste sequenziert werden. Für die Sequenzierung größerer Proteine ist daher deren vorherige Spaltung in kleinere Peptide notwendig. Man verwendet hierfür Proteasen mit definierter Spaltstelle (Trypsin, Chymotrypsin) oder Umsetzung mit Bromcyan, das Peptidketten an Methionylresten spaltet. Weiteres zur Proteinsequenzierung ▶ ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

Besonders bei größeren Proteinen gestaltet sich das oben dargestellte Verfahren zur Sequenzierung von Proteinen häufig sehr zeitaufwendig. Aus diesem Grund wird heute eine Kombination aus proteinchemischen und molekularbiologischen Methoden zur Sequenzaufklärung von Proteinen verwendet:

- Bestimmung von Partialsequenzen des zu sequenzierenden Proteins,
- Identifizierung der zum Protein gehörigen cDNA aus einer cDNA-Bank,
- Sequenzierung der zu dem betreffenden Protein gehörigen cDNA.

Die Einzelheiten dieses Verfahrens sind in ▶ Kap. 12.2.7 beschrieben.

In Kürze

- Proteine werden durch die Kombination chromatographischer Verfahren gereinigt. Dazu gehören Ionenaustausch-, Gel- und Affinitätschromatographie sowie Umkehrphasen-HPLC.
- Die Proteinmenge wird im allg. durch kolorimetrische Verfahren (z.B. Biuretreaktion), das Molekulargewicht durch SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese oder analytische Ultrazentrifugation bestimmt.
- Durch Säurehydrolyse werden Proteine in die einzelnen Aminosäuren zerlegt, sodass dann die Bestimmung der Aminosäurezusammensetzung möglich ist.
- Die Aminosäuresequenz von Peptiden und Proteinen wird durch eine Kombination von proteinchemischen (z. B. Edman-Abbau) und molekularbiologischen Methoden (Analyse der zugehörigen cDNA) ermittelt.

3.3 Die Raumstruktur von Proteinen

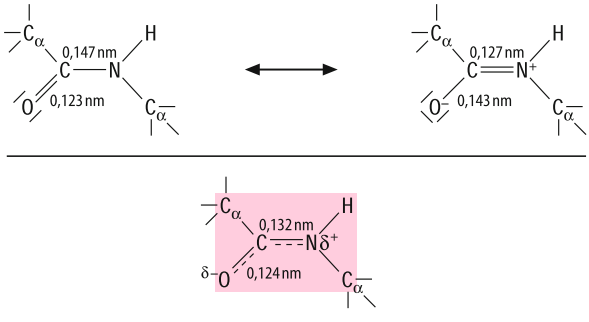
3.3.1 Die Peptidbindung hat den Charakter einer partiellen Doppelbindung

Die Aminosäuresequenz eines Proteins wird als **Primärstruktur** bezeichnet. Mit den heute zur Verfügung stehenden Verfahren liefert sie noch wenig Anhaltspunkte über die Raumstruktur von Proteinen, die unerlässlich für das Verständnis ihrer Funktion ist.

Mit Hilfe v. a. der Röntgenstruktur-Analyse kristallisierter Proteine sowie der Kernresonanzspektroskopie sind tiefere Einblicke in die Gesetzmäßigkeiten der Faltung von Proteinen zu Gebilden mit definierter Raumstruktur gewonnen worden. Dabei muss von drei weiteren Ebenen der Proteinstruktur ausgegangen werden, der

- **Sekundärstruktur,**
- **Tertiärstruktur und**
- **Quartärstruktur.**

Nach der konventionellen Schreibweise könnte man annehmen, dass die Peptidbindungen, die das covalente Rückgrat von Peptid- bzw. Proteinketten bilden, jeweils frei beweglich sind, da es sich nur um Einfachbindungen handelt (◘ Abb. 3.8). Tatsächlich stellt jedoch die konventionelle Schreibweise nur eine **mesomere Grenzstruktur** der Peptidbindung dar, die infolge der Elektronenverteilung zwischen der C = O-Bindung und der NH-Bindung den Charakter einer **partiellen Doppelbindung** erhält. Diese Tatsache schränkt die Beweglichkeit der Peptidbindung so ein, dass die vier Atome der Peptidbindung tatsächlich in einer Ebene liegen. Aus diesem Grund ist die Peptidbindung ein entscheidendes strukturgebendes Element.



◘ **Abb. 3.8 Mesomerie der Peptidbindung.** *Oben* die beiden Grenzstrukturen; *unten* der mesomere Zwischenzustand mit Transstellung der Peptidbindung (*Raster*)

3.3.2 Durch Wasserstoffbrückenbildung zwischen den Peptidbindungen eines Proteins entsteht die Sekundärstruktur

In vielen Proteinen kommen Strukturmotive vor, die durch **Wasserstoffbrückenbildung zwischen den C = O- und NH-Gruppen** des Rückgrats von Peptidketten zustande kommen. Diese werden als Sekundärstrukturen bezeichnet. Im Einzelnen handelt es sich um:

- **Die *α*-Helix:** Bei der α-Helix liegt die Polypeptidkette in Form einer rechtsgewundenen Schraube vor. Pro Windung befinden sich 3,6 Aminosäuren, die Ganghöhe der Schraube beträgt 0,54 nm. Die α-helicale Anordnung wird durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Wasserstoffatom der an der Peptidbindung beteiligten Aminogruppe und dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe der vierten darauf folgenden Aminosäure gebildet. Die Wasserstoffbrückenbindungen verlaufen damit nahezu parallel zur Achse der α-Helix (◘ Abb. 3.9). α-Helices sind in den α-Keratinen, den fibrillären Proteinen in Haaren, entdeckt worden. Sie kommen jedoch als Strukturelemente in vielen Proteinen vor.
- **Das β-Faltblatt:** Auch beim β-Faltblatt stehen als strukturgebende Motive Wasserstoffbrückenbindungen zwischen

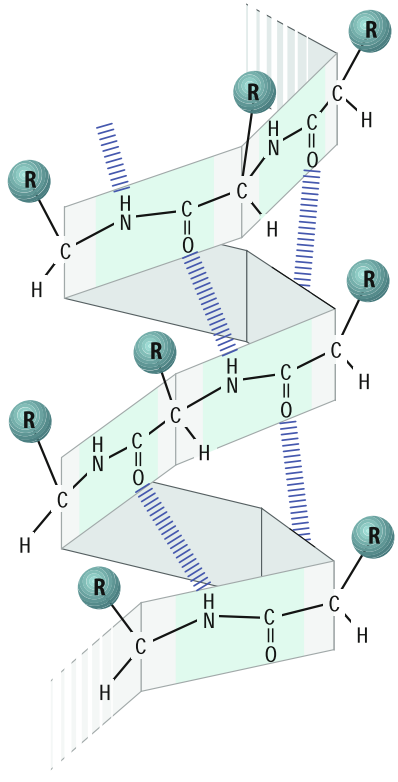


Abb. 3.9 α-Helix. Die die Helix stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen sind *blau* gestrichelt

den die Peptidbindung bildenden NH- und C = O-Gruppen im Vordergrund. Die Peptidkette ist dabei in Zickzack-Form gefaltet, wobei je nach der Richtung der beiden die Faltblattstruktur eingehenden Teile des Proteins von parallelen bzw. antiparallelen Faltblättern gesprochen wird (Abb. 3.10). Faltblattstrukturen sind in fibrillären Proteinen der Seide, den sog. β-Keratinen, entdeckt worden, sind jedoch ebenso wie die α-Helices als partielle Strukturelemente in vielen Proteinen nachweisbar.

3.3.3 Die gesamte Raumstruktur eines monomeren Proteins wird als Tertiärstruktur bezeichnet

Die Tertiärstruktur ist die nächsthöhere Organisationsstufe von Proteinen. Sie beschreibt die Ausbildung der **stabilen Raumstruktur monomerer Proteine**, die aus Kombinationen von α-Helices und β-Faltblättern sowie den dazwischen liegenden Schleifen und anderen Strukturelementen bestehen. Die Struktur vieler Proteine kann man dabei in getrennte Bereiche unterteilen, die als **Domänen**

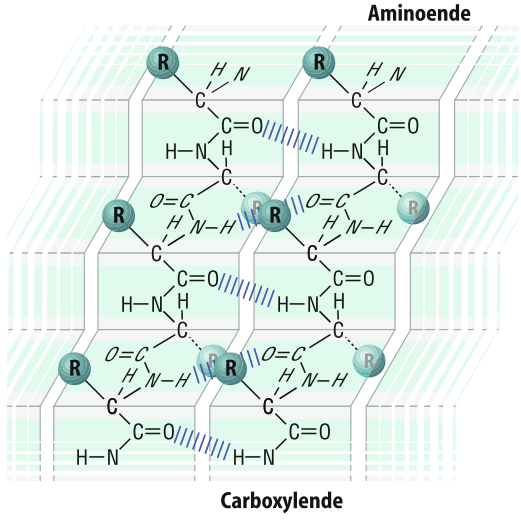


Abb. 3.10 β-Faltblatt. Parallele Faltblattanordnung von zwei Polypeptidketten mit stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen (*blau*)

bezeichnet werden und häufig definierte Funktionen übernehmen.

Für die Ausbildung der Tertiärstruktur sind **Wechselwirkungen zwischen den Aminosäureseitenketten** von Bedeutung (Abb. 3.11). Die wichtigsten sind:

- **Wasserstoffbrückenbindungen**, meist zwischen einer Carbonylgruppe und den Wasserstoffatomen von OH- oder NH_2-Gruppen,
- **hydrophobe Wechselwirkungen**, bei denen sich die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten von Aminosäuren durch Verdrängung von Wassermolekülen in einen energieärmeren und damit stabileren Zustand bringen,
- **Ionenbindungen**, die zwischen positiv und negativ geladenen Seitenketten von Aminosäuren auftreten,
- **Disulfidbindungen**, die covalente Bindungen zwischen den Schwefelatomen der Cysteinylreste der Polypeptidkette bilden. Streng genommen können sie sich erst ausbilden, wenn die Tertiärstruktur erreicht ist, wobei sie diese dann stabilisieren.

Für die häufig sehr komplizierten Darstellungen von Tertiärstrukturen werden vereinfachende Abbildungen gewählt. Dabei stellen Zylinder oder Spiralen α-Helices dar und Pfeile β-Faltblätter, wobei der Pfeil die Richtung des Stranges vom N- zum C-Terminus angibt. Normale Linien sind die übrigen Teile des Proteins, sog. Schleifen. In Abb. 3.12 ist dies am Beispiel der Triosephosphatisomerase dargestellt.

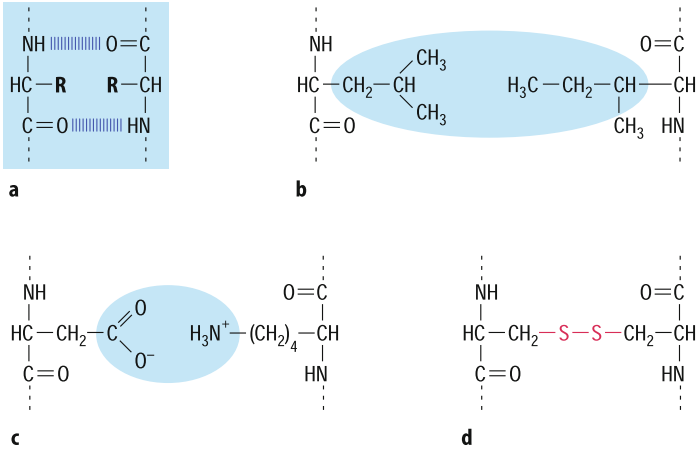


Abb. 3.11 a–d Bindungen, die für die Ausbildung der Tertiärstruktur wichtig sind. a Wasserstoffbrückenbindungen; **b** hydrophobe Wechselwirkungen; **c** Ionenbindungen; **d** Disulfidbindungen

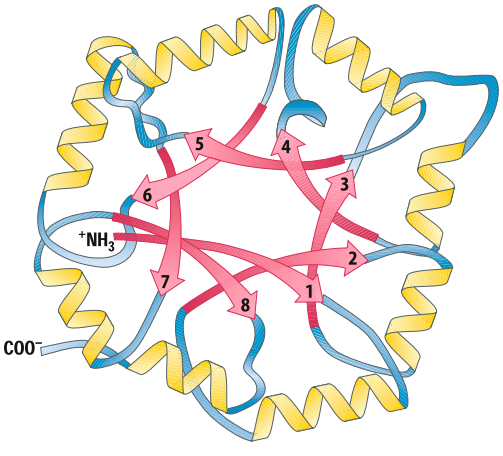


Abb. 3.12 Tertiärstruktur der Triosephosphatisomerase. Der in diesem Enzym der Glycolyse vorliegende regelmäßige Aufbau aus α-Helices (*Spiralen*), β-Faltblättern (*Pfeile*) und Schleifen wird auch als β-Fass bezeichnet und kommt in ähnlicher Weise auch in anderen Proteinen vor

3.3.4 Die Quartärstruktur gibt die Zusammensetzung von Proteinen mit Untereinheiten wieder

Der nächsthöhere Organisationsgrad, den Proteine besitzen können, wird als Quartärstruktur bezeichnet. Bei der Ausbildung der Quartärstruktur treten **mehrere** identische oder nichtidentische, als **Untereinheiten** bezeichnete Proteinketten mit jeweils eigener Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur zu einer Funktionseinheit zusammen. Hierfür sind Strukturbereiche der Untereinheiten verantwortlich, die nicht covalent die Assoziation zum vollständigen Protein ermöglichen. Viele Proteine des menschlichen Organismus sind **dimer** (z. B. Kreatinkinase) oder **tetramer** (z. B. Hämoglobin, Lactatdehydrogenase). Die Zahl der Untereinheiten kann aber auch wesentlich größer sein (z. B. Hüllprotein des Tabakmosaikvirus mit 2130 Untereinheiten).

3.3.5 Proteinstrukturen können durch Denaturierung aufgelöst und durch Renaturierung wiederhergestellt werden

Prinzipiell können sich die komplexen Proteinstrukturen spontan bilden. Dies ist am Beispiel der Ribonuclease in Abb. 3.13 dargestellt.

Das komplex aufgebaute Ribonucleasemolekül mit voller enzymatischer Aktivität (natives Enzym) kann in einer hochkonzentrierten Harnstofflösung entfaltet werden (Harnstoff zerstört für die Proteinstruktur wichtige, nichtcovalente Bindungen). Durch Behandlung mit einer Verbindung mit SH-Gruppen (Mercaptoethanol) werden die Disulfidbrücken der Ribonuclease zusätzlich gespalten. Dadurch ergibt sich der **denaturierte Zustand**, in dem das Enzym keinerlei Aktivität mehr hat.

Entfernt man nun den Harnstoff und das Mercaptoethanol durch Dialyse, so kommt es spontan zur **Renaturierung**. Hierbei stellt sich die ursprüngliche Raumstruktur wieder her, die Cysteinylreste des Proteins gelangen in die richtige Position, so dass sie spontan, unter der Einwirkung von gelöstem Sauerstoff, zu Disulfidbrücken oxidiert werden können.

I

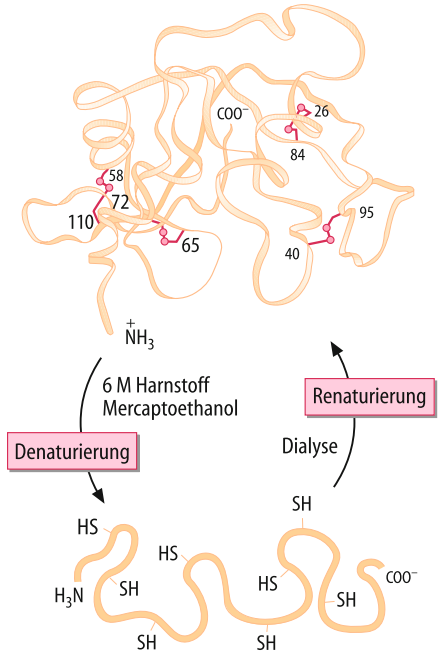


Abb. 3.13 Denaturierung und Renaturierung der Ribonuclease aus Pankreas. Das native Enzym mit den vier Disulfidbrücken wird durch Behandlung mit einem Überschuss an Thiolen (z. B. Mercaptoethanol) in Gegenwart hoher Harnstoffkonzentrationen entfaltet und somit denaturiert. Nach Entfernung von Harnstoff und Mercaptoethanol durch Dialyse erreicht das Enzym wieder seine ursprüngliche Aktivität und Raumstruktur. Es ist renaturiert. Die Ziffern im nativen Enzym entsprechen der Position der die Disulfidbrücken bildenden Cysteinylreste

Damit ist gezeigt, dass sämtliche Informationen für die Ausbildung der Raumstruktur von Proteinen bereits in ihrer Primärstruktur vorhanden sind. Da die Renaturierung bei komplex aufgebauten Enzymen sehr lange Zeit in Anspruch nehmen würde, stehen der Zelle zusätzliche Hilfsmechanismen zur Verfügung, die in Kap. 14.2.2 geschildert sind.

In Kürze

- Die Primärstruktur eines Proteins entspricht seiner Aminosäuresequenz. Die Peptidbindung zwischen den Aminosäuren hat den Charakter einer partiellen Doppelbindung und ist deshalb in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt.
- α-Helix oder β-Faltblatt sind Sekundärstrukturen von Proteinen und ergeben sich aus Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Peptidbindungen.
- Die Tertiärstruktur beschreibt die dreidimensionale Raumstruktur eines monomeren Proteins in atomarer Auflösung.
- Die Raumstruktur von Proteinen mit Untereinheiten wird als Quartärstruktur bezeichnet.
- Durch Denaturierung können Proteinstrukturen aufgelöst und durch Renaturierung wieder hergestellt werden.

3.4 Struktur und Funktion ausgewählter Peptide und Proteine

3.4.1 Peptide sind in der Natur weit verbreitete Wirkstoffe

Peptide haben vielfältige Funktionen, sie dienen u. a. als

- Hormone,
- Neurotransmitter,
- Redoxsysteme,
- Toxine,
- Antibiotika.

Die meisten Peptide entstehen dabei durch spezifische Proteolyse aus größeren Proteinvorstufen. Das Redoxsystem Glutathion sowie einige Toxine und Antibiotika werden allerdings direkt an entsprechenden Multienzymkomplexen synthetisiert.

Glutathion. Das Tripeptid Glutathion ist ein wichtiges Redoxsystem des Organismus (Abb. 3.14). Es besteht aus den Aminosäuren Glutamat, Cystein und Glycin. Man beachte, dass die erste Peptidbindung atypisch ist, da sie durch die γ-Carboxylgruppe gebildet wird.

Glutathion kann in einer reversiblen Reaktion zum Glutathiondisulfid oxidiert werden. Es kommt in beson-

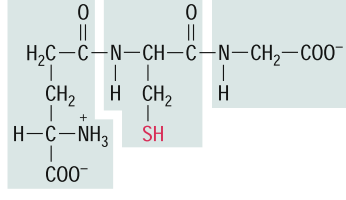


Abb. 3.14 Glutathion. Das Peptid ist ein wichtiger Schutzfaktor vor oxidativem Stress

Tabelle 3.1 Peptide als Hormone und Neurotransmitter (Auswahl)

Peptid	Aminosäurereste	Entstehung aus	Funktion	Kapitel
Thyreotropin Releasing Hormon (TRH)	3	TRH-Prohormon	Stimulierung der TSH-Sekretion	17.4.5
Corticotropin Releasing Hormon (CRH)	41	CRH-Prohormon	Stimulierung der ACTH-Sekretion	17.4.9
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	36	Proopiomelanocortin	Stimulierung der Glucocorticoid-Sekretion	17.4.9
Vasopressin	9	PräproVasopressin	Antidiurese, Blutdruckregulation	17.8
Angiotensin II	8	Angiotensinogen	Blutdruckregulation	17.7.1
Insulin	51	PräproInsulin	Regulation von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel	17.5.3
Glucagon	29	PräproGlucagon	Regulation des Kohlenhydratstoff-wechsels der Leber	17.5.2
Endorphine	10–30	Proopiomelanocortin	Liganden für Opiatrezeptoren	25.3.4
Enkephaline	5	Proopiomelanocortin	Liganden für Opiatrezeptoren	25.3.4

ders hoher Konzentration in Erythrocyten vor, wo es SH-Gruppen von Enzymen vor der Oxidation schützt (▶ Kap. 18.1.5).

Hormone. Eine Auswahl von Peptiden mit Hormonfunktion ist in Tabelle 3.1 zusammengestellt. Ihre Größe schwankt zwischen 3 bis 51 Aminosäuren. Allen gemeinsam ist, dass sie aus größeren Vorläufermolekülen durch gezielte Proteolyse ausgeschnitten werden. Die hierbei beteiligten Enzyme werden als **Prohormon-Konvertasen** bezeichnet.

Penicillin. Ein durch Kondensation der Aminosäuren Valin und Cystein in bestimmten Schimmelpilzen (Penicillium notatum) synthetisiertes Peptid ist das **Penicillin** (Abb. 3.15). Penicillin blockiert die Quervernetzung von Murein-Bausteinen der bakteriellen Zellwand mit Peptidketten und hemmt auf diese Weise die Zellwandsynthese von Bakterien. Seine erfolgreiche Verwendung als Antibiotikum zur Therapie bakterieller Infektionen wird gelegentlich dadurch beeinträchtigt, dass viele Bakerienstämme als Resistenzfaktor ein Enzym exprimieren, das den β-Lactamring des Penicillins zerstört, womit seine biologische Wirksamkeit verloren geht.

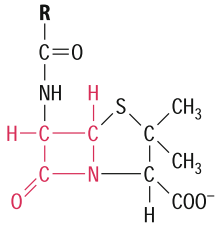


Abb. 3.15 Penicillin. *Rot* der für die Penicillinwirkung essentielle β-Lactamring

Toxine. Eine Reihe von Toxinen tierischer und pflanzlicher Organismen sind Peptide. Bekannte Beispiele sind:

- die Knollenblätterpilzgifte **Amanitin** und **Phalloidin**,
- Gifte von Bienen, Schlangen, Skorpionen, Quallen und Seeanemonen.

I

Tabelle 3.2 Funktionen von Proteinen (Auswahl)

Protein	Funktion	Verantwortliches Strukturelement	Kapitel
Enzyme	Katalyse	Aktives Zentrum mit spezifischen Aminosäureresten	4.2.1
Kollagene	Bildung der extrazellulären Matrix	Fibrilläre Struktur durch Bildung der Kollagentripelhelix	24.2.1
Myosine	Mobilität	Fibrilläre Struktur und Myosin-ATPase als katalytisch aktives Zentrum	23.1.2
Membranproteine	Vielfältig, z. B. Kanäle, Carrier, Rezeptoren	Verankerung in Membranen durch hydrophobe α-Helices	16.1.2
Histone	Bildung des Chromatins	Wechselwirkung mit DNA aufgrund zahlreicher basischer Aminosäuren	12.1.2
Transkriptionsfaktoren	Regulation der Gentranskription	Ausbildung spezifischer Strukturen für die Erkennung von Basensequenzen der DNA (z. B. Zinkfinger, Leucinzipper u. a.)	13.5.2
Cadherine	Zell-Zell-Verbindung	Ca-abhängige Assoziation extrazellulärer Domänen	16.2
Immunglobuline	Markierung körperfremder Verbindungen (Antigene)	Bindung von Antigenen an spezifische Bindungsregionen im variablen Teil der Immunglobuline	19.5.1
Heptahelikale Rezeptoren	Signaltransduktion	Liganden-Bindungsdomäne	17.3.1

3.4.2 Die Funktion von Proteinen hängt eng mit spezifischen Strukturelementen zusammen

Wie bei den Peptiden hängt auch bei den Proteinen die Funktion eng mit ihren spezifischen Aminosäureresten zusammen. Durch die jeweils spezifische Kombination der 21 proteinogenen Aminosäuren kann eine Vielfalt spezifischer Strukturen ausgebildet werden, die der jeweiligen Funktion optimal angepasst sind (Tabelle 3.2). Dadurch können Proteine im Organismus die vielfältigsten Funktionen ausüben:

Sie bilden Strukturelemente im intra- und extrazellulären Raum (Kollagene, Proteine der extrazellulären Matrix), sie dienen der Motilität (Myosine) und der Katalyse (Enzyme). Proteine bilden einen wichtigen Bestandteil der Informationsspeicherung und -wiedergabe (Histonprotein, Transkriptionsfaktoren). Sie vermitteln die Zell-Zell-Erkennung (Adhäsionsproteine) sowie die Abwehr körperfremder Verbindungen (Immunglobuline) und sind Träger hormoneller Wechselwirkungen (Hormonrezeptoren).

In Kürze

- Peptide sind in der Natur weit verbreitete Wirkstoffe. Sie dienen als Hormone, Neurotransmitter, Redoxsysteme, Toxine und Antibiotika.
- Proteine besitzen eine hohe strukturelle und funktionelle Vielfalt. Sie dienen als Strukturelemente, vermitteln Motilität, Katalyse, Informationsspeicherung und -wiedergabe und ermöglichen Zell-Zell-Erkennung und Immunabwehr.

4 Enzyme

GK I 10.1.5–10.1.9; 11.1.1–11.1.7; 25.4

Einleitung

Enzyme sind Proteine, die als biologische Katalysatoren die in Organismen ablaufenden Reaktionen beschleunigen. Sie besitzen spezifische Bindungsstellen, die nicht nur die selektive Anlagerung und Umsetzung von Substraten ermöglichen, sondern auch zur Regulation der katalysierten Reaktionen dienen.

Dieses Kapitel gibt eine Übersicht über Klassifizierung und Aufbau von Enzymen, die Enzymkinetik sowie die Mechanismen der Enzymkatalyse und -regulation. Darüber hinaus wird die klinische Bedeutung der Enzymaktivitätsmessung für die medizinische Diagnostik dargestellt.

4.1 Klassifizierung und Aufbau von Enzymen

4.1.1 Enzyme und Ribozyme sind reaktionsspezifische Katalysatoren

In allen lebenden Systemen, und damit auch beim Menschen, laufen ständig chemische Reaktionen in großer Zahl ab. Ungeachtet der jeweiligen Gleichgewichtslage würde in den meisten Fällen der spontane Ablauf derartiger Reaktionen weit mehr Zeit in Anspruch nehmen, als einem Lebewesen zur Verfügung steht. Daraus ergibt sich zwingend, dass zur Aufrechterhaltung eines geordneten Stoffwechsels die Stoffwechselreaktionen katalysiert ablaufen:

- Die in der Natur vorkommenden Biokatalysatoren sind überwiegend Proteine und werden als **Enzyme** bezeichnet. **Ribozyme** sind katalytisch aktive RNA-Moleküle. Das bekannteste Beispiel dieser seltenen Klasse von Katalysatoren ist die ribosomale Peptidyltransferase.
- Wie alle Katalysatoren beschleunigen Enzyme die Einstellung der **Gleichgewichtslage** einer Reaktion, ohne das Gleichgewicht der Reaktion zu verändern.
- Während der Reaktion geht das Enzym mit den Reaktionspartnern eine vorübergehende covalente bzw. nichtcovalente Bindung ein, es entsteht der Enzym-Substrat-Komplex (ES). Die Umsetzung des Substrats zum Produkt erfolgt in Bindung an das Enzym. Der Enzym-Produkt-Komplex (EP) zerfällt anschließend, sodass das Enzym **unverändert** aus der Reaktion hervorgeht:

$$\mathbf{E + S} \rightleftharpoons \mathrm{ES} \rightleftharpoons \mathrm{EP} \rightleftharpoons \mathbf{E + P}$$

(E = Enzym; S = Substrat; ES = Enzym-Substrat-Komplex; EP = Enzym-Produkt-Komplex; P = Produkt)

Im Gegensatz zu vielen in der Chemie verwendeten Katalysatoren katalysiert ein einzelnes Enzym jeweils nur eine einzige oder nur sehr wenige Reaktionen. Enzyme sind deswegen **reaktionsspezifische** Katalysatoren.

4.1.2 Die Nomenklatur von Enzymen leitet sich von der katalysierten Reaktion ab

In der Enzymnomenklatur werden auch heute noch viele Trivialnamen verwendet:

- An das von Enzymen umgesetzte **Substrat** wird beispielsweise die Endung -ase angefügt. Beispiele sind Amylase, Glucosidase, Lipase, Protease, oder
- an die vom Enzym katalysierten **Funktionen** wird die Endung -ase angehängt. Beispiele sind Enzymnamen wie Oxidasen, Dehydrogenasen, Decarboxylasen.

Von der Internationalen Union für Biochemie und Molekularbiologie (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology, IUBMB*) ist ein hierarchisches Nomenklatur- und Klassifizierungssystem eingeführt worden, das auf einer Beschreibung der enzymkatalysierten Reaktion beruht und allgemeine Gültigkeit hat.

Den Nomenklaturregeln entsprechend besteht der systematische Name eines Enzyms aus zwei Teilen: Der erste Namensteil gibt das Substrat an, der zweite Teil des Namens spezifiziert den Typ der katalysierten Reaktion und endet auf »-ase«. Das mit Trivialnamen als **Hexokinase** bezeichneten Enzyms katalysiert die irreversible ATP-abhängige Phosphorylierung von D-Glucose, D-Fructose oder D-Mannose zum jeweiligen Hexose-6-Phosphat:

$$\mathrm{ATP + D\text{-}Hexose} \rightarrow \mathrm{ADP + D\text{-}Hexose\text{-}6\text{-}Phosphat}$$

Dementsprechend trägt Hexokinase den systematischen Namen **ATP: D-Hexose-6-Phosphotransferase.**

I

Tabelle 4.1 Einteilung der Enzyme in Hauptklassen. (*S*: Substrat)

Hauptklasse	Katalysierte Reaktion	Beispiele
1. Oxidoreduktasen	$S_{red} + S'_{ox} \rightleftharpoons S_{ox} + S'_{red}$	Lactatdehydrogenase (Kap. 5.3.2) Glutamatdehydrogenase (Kap. 7.3.3) Succinatdehydrogenase (Kap. 8.3.2) Pyruvatdehydrogenase (Kap. 8.2.1)
2. Transferasen	$S_1 - X + S_2 \rightleftharpoons S_1 + S_2 - X$	Hexokinase (Kap. 5.3.1) Glycogen-Phosphorylase (Kap. 5.6.2)
3. Hydrolasen	$S_1 - S_2 + H_2O \rightarrow S_1 - OH + S_2 - H$ Hydrolytische Abspaltung von Gruppen	Proteasen, Peptidasen Esterasen Glycosidasen
4. Lyasen	$S_1 - S_2 \rightleftharpoons S_1 + S_2$ Nichthydrolytische Abspaltung von Gruppen	Aldolase (Kap. 5.3.1) Transketolase (Kap. 5.4.1) Fumarase (Kap. 8.3.2)
5. Isomerasen	Umwandlungen isomerer Verbindungen	Retinalisomerase (Kap. 20.2.2) Triosephosphat-Isomerase (Kap. 5.3.1) UDP-Galaktose-4-Epimerase (Kap. 5.8.2)
6. Ligasen	Energieabhängige Verknüpfung von Bindungen	Pyruvatcarboxylase (Kap. 5.5.1) Acyl-CoA-Synthetase (Kap. 6.3.4) Glutaminsynthetase (Kap. 7.3.5)

Die heute gültige Systematik der Enzymeinteilung in insgesamt **sechs Hauptklassen** ist in Tabelle 4.1 zusammengestellt. Die einzelnen Hauptklassen umfassen z. T. sehr viele Mitglieder und lassen sich noch in Untergruppen einteilen. Über das Prinzip der jeweiligen Reaktionen informieren die genannten Beispiele.

4.1.3 Viele Enzyme benötigen Cofaktoren für ihre Aktivität

Viele Enzyme, besonders diejenigen der Hauptklassen 1, 2, 5 und 6, katalysieren Reaktionen nur in Gegenwart eines speziellen Nichtprotein-Moleküls, meist einer niedermolekularen Gruppe:

- Das vollständige funktionelle Enzym mit der niedermolekularen Gruppe wird als **Holoenzym** bezeichnet.
- Das Enzymprotein ohne die niedermolekulare Gruppe wird als **Apoenzym** bezeichnet.
- Die niedermolekulare Gruppe wird als **Coenzym** (auch **Cosubstrat**), und wenn sie covalent an das Enzymprotein gebunden ist, auch als **prosthetische Gruppe** bezeichnet.

Die häufigsten Coenzyme sind in Tabelle 4.2 zusammengestellt. Viele von ihnen leiteten sich von Vitaminen ab und können deswegen vom Organismus selbst nicht synthetisiert werden (▶ Kap. 20.2.2). Als Coenzyme dienende Verbindungen, die vom Organismus selbst synthetisiert werden können, sind zum großen Teil Abkömmlinge von Purin- oder Pyrimidinnucleotiden.

Die Funktionen von Coenzymen sind vielfältig:

- Wasserstoffübertragungen in Redoxsystemen
- Decarboxylierung und Carboxylierung
- Übertragung von Aminogruppen (Transaminierung)
- Übertragung von 1-Kohlenstoffresten
- Übertragung von Acyl- und Alkylgruppen
- Aktivierung von Saccharidien oder Acylresten

4.1.4 Enzyme werden im Allg. durch die Bestimmung ihrer Aktivität quantifiziert

Als hochspezifische Katalysatoren kommen Enzyme nur in sehr geringen Mengen vor. Außerdem gibt es keine oder wenige strukturelle Merkmale, die sie von den anderen, nicht katalytisch aktiven Proteinen des Intra- bzw. Extrazellulärraums unterscheiden. Deswegen ist die direkte Bestimmung der Enzymmenge schwierig. Es ist dagegen sehr viel einfacher, Enzyme anhand ihrer katalytischen Aktivität oder **Enzymaktivität** zu quantifizieren.

Unter Enzymaktivität wird ganz allg. die **Reaktionsgeschwindigkeit** verstanden, mit der eine enzymkatalysierte Reaktion abläuft. Um vergleichbare Werte zu erhalten, müssen bei der Messung der Enzymaktivität eine Reihe von Randbedingungen eingehalten werden:

Tabelle 4.2 Herkunft und Funktion von Coenzymen

Coenzym	Funktion	Vitamin	Beispiel
Ascorbat	Hydroxylierungen Redoxsystem	Ascorbat Vitamin C	Prolylhydroxylase (Kap. 20.2.2)
Thiaminpyrophosphat	Decarboxylierung Aldehydgruppentransfer	Thiamin Vitamin B_1	Pyruvatdehydrogenase (Kap. 8.2.1)
Flavinmononucleotid (FMN); Flavinadenindinucleotid (FAD)	Wasserstoffübertragung	Riboflavin Vitamin B_2	Succinatdehydrogenase (Kap. 8.3.2) NADH-Ubichinonreduktase (Kap. 9.1.1)
Nicotinamidadenindinucleotid (-phosphat) NAD^+; $NADP^+$	Wasserstoffübertragung	Nicotinsäure	Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (Kap. 5.4.1) HMG-CoA-Reduktase (Kap. 6.8.1)
Pyridoxalphosphat	Transaminierung Decarboxylierung α-, β-Elimination	Pyridoxin Vitamin B6	Aspartat-Aminotransferase (Kap. 7.3.2)
Coenzym A	Acylübertragung	Pantothensäure	Citratsynthase (Kap. 8.3.1) Thiolase (Kap. 6.3.5)
Biotinyl-Lysyl-Enzym	Carboxylierung	Biotin	Pyruvatcarboxylase (Kap. 5.5.1) Acetyl-CoA-Carboxylase (Kap. 6.4.1)
Lipoyl-Lysyl-Enzym	Wasserstoff- und Acylgruppen-übertragung	Liponsäure	Pyruvatdehydrogenase (Kap. 8.2.1)
Tetrahydrofolat	C1-Gruppen-übertragung	Folsäure	Purinbiosynthese (Kap. 11.3.1)
5'-Adenosylcobalamin	1,2-Verschiebung von Alkylgruppen	Cobalamin (= Vitamin B_{12})	Methyl-Malonyl-CoA-Mutase
Difarnesylnaphthochinon	Carboxylierung von Glutamyl-resten in Proteinen	Naphthochinon (= Vitamin K)	γ-Carboxylierung von Glutamylresten des Prothrombin (Kap. 20.2.2)
Ubichinon	Wasserstoffübertragung	–	NADH-Ubichinonreduktase (Kap. 9.1.1)
Cytochrome	Elektronenübertragung	–	Cytochrom a/a_3 (Kap. 9.1.1)
Adenosintriphosphat (ATP)	Phosphatübertragung Adenylübertragung	–	Hexokinase (Kap. 5.3.1)
Cytidindiphosphat (CDP)	Phospholipidbiosynthese	–	Übertragung von Phosphorylcholin (Kap. 6.6.1)
Uridindiphosphat (UDP)	Saccharidübertragung	–	Glycogen-Synthase (Kap. 5.6.1)
S-Adenosylmethionin	Methylgruppen-übertragung	–	Cholinbiosynthese (Kap. 7.4.3)
Phosphoadenosyl-Phosphosulfat (PAPS)	Sulfatübertragung	–	Saccharidsulfatierung (Kap. 7.4.3)

- Alle Reaktionspartner müssen im Überschuss vorhanden sein.
- Die notwendigen Cofaktoren müssen in ausreichender Menge vorhanden sein.
- Die Messung muss beim pH-Optimum erfolgen.
- Die Temperatur muss standardisiert sein.

Unter diesen Bedingungen ist die Geschwindigkeit des Substratumsatzes eines Enzyms proportional der Menge des im Testansatz vorhandenen Enzyms.

Die Enzymaktivitätsbestimmung erfolgt dabei durch die Messung des Substratverbrauches oder der Produktbildung. Meist wird der einfache oder der zusammengesetzte **optisch-enzymatische Test** verwendet:

- **Einfacher optisch-enzymatischer Test:** Mit dem einfachen optisch enzymatischen Test werden die Aktivitäten von Enzymen bestimmt, für die die Coenzyme NAD^+ bzw. $NADP^+$ als Reaktionspartner dienen. Wie Abb. 4.1 zeigt, haben beide Wasserstoff-übertragenden Coenzyme in der reduzierten Form, also als NADH bzw. NADPH, ein Ab-

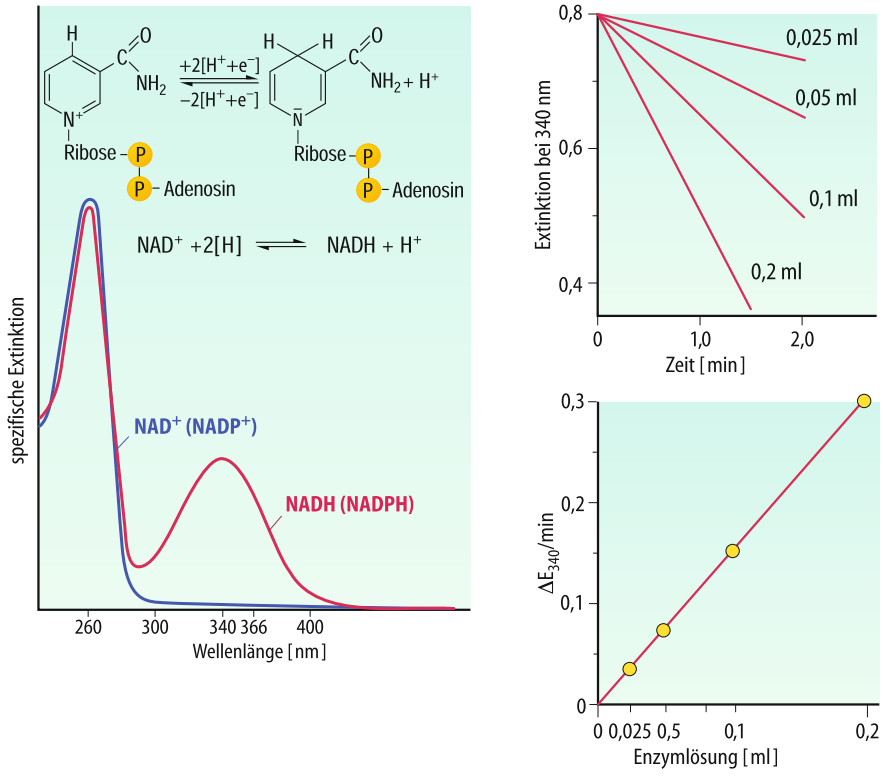


Abb. 4.1 Optisch-enzymatische Enzymaktivitätsbestimmung. *Links* UV-Absorption von NADH (NADPH) bzw. NAD^+ ($NADP^+$). *Rechts* Aktivitätsbestimmung einer NADH-abhängigen Dehydrogenase. Die Extinktion bei 340 nm fällt bei der Oxidation des reduzierten Coenzyms ab und ist proportional der eingesetzten Enzymmenge

sorptionsmaximum bei 340 nm; werden die Coenzyme oxidiert, so nimmt die Absorption ab. Zur Aktivitätsbestimmung derartiger Enzyme muss also lediglich die während des Ablaufs der enzymkatalysierten Reaktion erfolgende Änderung der Absorption bei 340 nm gemessen werden. Mit Hilfe des molaren Extinktionskoeffizienten von $NADH^+$ und $NADPH^+$ lässt sich anschließend durch Anwendung des Lambert-Beer'schen Gesetzes

$$E = \varepsilon \times c \times d$$

(E = Extinktion; ε = molarer Extinktionskoeffizient; c = Konzentration der absorbierenden Verbindung; d = Schichtdicke)

die Menge des pro Zeiteinheit umgesetzten Substrates errechnen. Der molare Extinktionskoeffizient ist für einen bestimmten Stoff bei einer definierten Wellenlänge eine charakteristische Größe und gibt die Extinktion wieder, die durch eine einmolare Lösung dieses Stoffes bei einer Schichtdicke von 1 cm bewirkt wird.

Zusammengesetzter optisch-enzymatischer Test: Im zusammengesetzten optisch-enzymatischen Test ist die Bestimmung der Aktivität auch der Enzyme möglich, die NAD^+ ($NADP^+$) nicht als Substrat benützen. In diesem Fall versucht man **eine nachgeschaltete Indikatorreaktion** als Messgröße zu verwenden. Ein Beispiel ist die Bestimmung der Alanin-Aminotransferase-Reaktion (1) in Zellen und Körperflüssigkeiten:

$$\text{Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat} \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + \text{Glutamat} \quad (1)$$

$$\text{Pyruvat} + NADH + H^+ \rightleftharpoons \text{Lactat} + NAD^+ \quad (2)$$

Das Enzym für die Indikatorreaktion (2) ist die Lactatdehydrogenase. Sind die Substrate in Reaktion (1) sowie Cosubstrat und Hilfsenzym in Reaktion (2) im Überschuss vorhanden, so ist die Gesamtgeschwindigkeit der gekoppel-

ten Reaktion von der Menge an Alanin-Aminotransferase abhängig.

Die Aktivität von Enzymen wird in Internationalen Einheiten (*IU international unit*, häufig nur U (*unit*)) angegeben:

> 1 IU entspricht derjenigen Enzymmenge, die 1 µmol Substrat pro Minute umsetzt.

Wie aus ◘ Abbildung 4.1 hervorgeht, wird dieser Wert aus der pro Minute beobachteten Extinktionsdifferenz (ΔE/min) ermittelt.

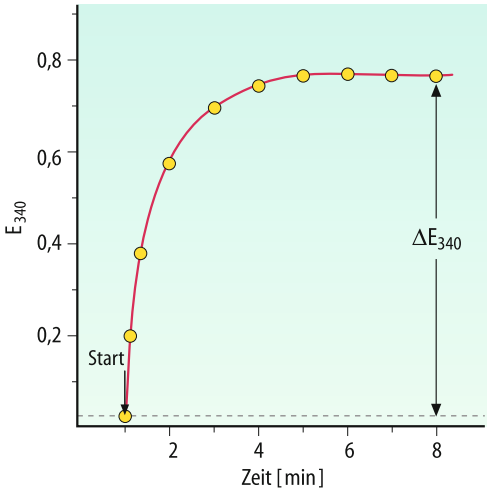
Meist ist es notwendig, Enzymaktivitäten mit einer Bezugsgröße auszustatten:

- Die Aktivität von Serumenzymen wird im Allg. als Volumenaktivität angegeben:

> Volumenaktivität = IU/Liter Serum

- Die Enzymaktivität in Gewebeproben wird im Allg. auf den Proteingehalt der Probe bezogen und in diesem Fall als spezifische Aktivität (S. A.) bezeichnet:

> Spezifische Aktivität = IU/Milligramm Protein



◘ **Abb. 4.2 Optisch-enzymatische Glucosebestimmung.** In einer Kuvette wurde Puffer, die Glucose enthaltende Probe, $NADP^+$ und Hexokinase gegeben. Nach Start der Reaktion mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Start) steigt die Extinktion bei 340 nm rasch an, bis die gesamte Glucosemenge verbraucht ist. Aus dem ΔE kann leicht die in der Probe enthaltene Glucosemenge errechnet werden

4.1.5 Der optisch-enzymatische Test kann auch für die Bestimmung von Substratkonzentrationen benutzt werden

Durch Änderungen der Testbedingungen lässt sich das Prinzip des optisch-enzymatischen Tests auch für die Substratbestimmung verwenden:

- Alle Reaktionspartner bis auf das zu messende Substrat müssen im Überschuss vorhanden sein.
- Da das Enzym in diesem Falle zum raschen und vollständigen Umsatz des zu messenden Substrates benötigt wird, muss auch dieses im Überschuss vorliegen.
- Die notwendigen Cofaktoren müssen in ausreichender Menge vorhanden sein.

◘ Abbildung 4.2 zeigt als Beispiel das Diagramm des häufig zur Bestimmung der Blutglucosekonzentration verwendeten optisch-enzymatischen Tests. Die in der Küvette ablaufenden Reaktionen sind

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glucose-6-Phosphat} + \text{ADP} \quad (1)$$

$$\text{Glucose-6-Phosphat} + NADP^+ \rightarrow \text{6-Phosphogluconat} + NADPH + H^+ \quad (2)$$

(1) = Hexokinase;
(2) = Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

In Anwesenheit großer Aktivitäten der beiden Hilfsenzyme erfolgt innerhalb weniger Minuten der vollständige Umsatz von Glucose zu 6-Phosphogluconat. Dabei wird in stöchiometrischen Mengen $NADPH/H^+$ gebildet, das mit Hilfe seines Extinktionskoeffizienten leicht aus der Differenz der Extinktionen am Anfang und am Ende des Tests (ΔE) quantifiziert werden kann.

4.1.6 Isoenzyme unterscheiden sich in ihrer Aminosäuresequenz, katalysieren jedoch dieselbe Reaktion

Isoenzyme sind Enzyme unterschiedlicher Aminosäuresequenz, die aber dieselbe Reaktion katalysieren. Sie setzen die gleichen Substrate um, jedoch mit unterschiedlicher Aktivität. Unterschiedlich ist auch ihr Verhalten gegenüber Aktivatoren, Inhibitoren und Substratanaloga (s. u.). Isoenzyme sind in der Natur weit verbreitet und kommen bei Dehydrogenasen, Oxidasen, Transaminasen, Phosphatasen und Proteasen vor.

Von besonderem medizinischen Interesse sind die Isoenzyme der Kreatinkinase (CK, *creatine kinase*). Das Enzym ist dimer, wobei zwei unterschiedliche Untereinheiten vorkommen, die als M bzw. B bezeichnet werden. Da die Isoformen der Untereinheiten beliebig kombiniert werden können, ergeben sich drei Isoenzyme:

I

- CK-MM kommt vorwiegend in der Skelettmuskulatur vor (*M* muscle),
- CK-BB kommt v. a. im Gehirn (*B* brain), aber auch in Tumoren des Gastrointestinaltraktes vor und
- CK-MB kommt neben der CK-MM im Herzmuskel vor.

Durch quantitative Hemmung mit einem nur gegen die M-Untereinheit gerichteten Antikörper lässt sich die jeweilige Isoform bestimmen: Ist nur CK-MM vorhanden, so findet man nach Antikörperbehandlung keine Aktivität mehr; ist nur CK-BB vorhanden, bleibt die volle Aktivität erhalten; ist CK-MB vorhanden, so geht der M-Anteil an der Aktivität verloren, die B-Form bleibt messbar (▶ Kap. 4.5; Fall 1).

In Kürze

- Als reaktionsspezifische Katalysatoren sind in lebenden Systemen zwei unterschiedliche Makromoleküle vorhanden: katalytisch aktive Proteine (Enzyme) und katalytisch aktive RNAs (Ribozyme). Die mit Abstand häufigsten Biokatalysatoren sind Enzyme.
- Die Nomenklatur von Enzymen leitet sich vom umgesetzten Substrat oder von der katalysierten Reaktion ab. Die Einteilung der Enzyme erfolgt nach den von ihnen katalysierten Reaktionen in sechs Hauptklassen.
- Viele Enzyme benötigen für ihre katalytische Wirkung einen Nicht-Proteinanteil, der als Coenzym, und wenn er covalent an das Enzymprotein gebunden ist, als prosthetische Gruppe bezeichnet wird. Viele Coenzyme leiten sich von Vitaminen ab.
- Die Reaktionsgeschwindigkeit, mit der eine enzymkatalysierte Reaktion abläuft, bezeichnet man als biologische Aktivität. Diese ist bei geeigneten Testbedingungen der Enzymmenge proportional; die Messung des Substratverbrauchs oder der Produktbildung zur Quantifizierung der Enzyme erfolgt meist durch optisch-enzymatische Tests.
- Das Prinzip des optisch-enzymatischen Tests kann auch für die Bestimmung von Substratkonzentrationen benutzt werden.
- Isoenzyme unterscheiden sich durch ihre Aminosäuresequenz, katalysieren jedoch dieselbe Reaktion.

4.2 Enzymkinetik

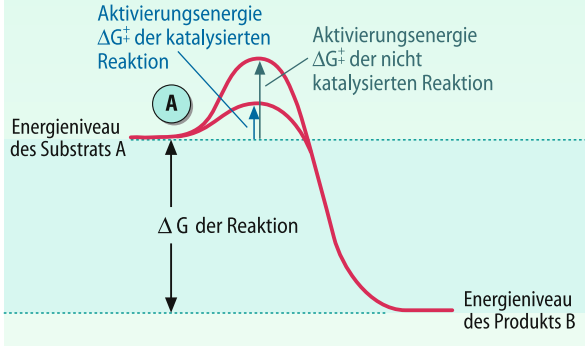
Die Enzymkinetik beschreibt den Ablauf der enzymatischen Reaktionen und die Faktoren, die die Enzymaktivität beeinflussen. Wichtig ist dabei:

- die Ausbildung des Enzym-Substrat-Komplexes,
- die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration,
- die Beschreibung der Geschwindigkeit enzymkatalysierter Reaktionen durch die Michaelis-Menten-Gleichung,
- die Ermittlung der Michaeliskonstante,
- die Änderung der Enzymaktivität durch physikalische und chemische Faktoren,
- der Einfluss von Inhibitoren und
- die medizinische Bedeutung der Enzyminhibitoren.

4.2.1 Enzyme bilden mit dem Substrat einen Enzym-Substrat-Komplex

Wie bei den in der Chemie verwendeten Katalysatoren beruht das Prinzip der Enzymkatalyse darauf, dass die **Aktivierungsenergie** der betreffenden Reaktion herabgesetzt wird (◘ Abb. 4.3):

- Die Reaktion A → B ist eine exergone Reaktion. Damit sie unkatalysiert ablaufen kann, müssen die Moleküle A in einen reaktionsfähigen, aktivierten Zustand überführt werden, was u. a. von der Umgebungstemperatur abhängt. Die hierfür notwendige Energie wird als $\Delta G^{\ddagger}$ bezeichnet. Je höher die Temperatur ist, umso mehr Moleküle A befinden sich im aktivierten Zustand.



◘ **Abb. 4.3 Energiediagramm einer Reaktion in Ab- bzw. Anwesenheit eines Enzyms**

- Enzyme sind imstande, $\Delta G^{\ddagger}$ ohne Temperaturerhöhung beträchtlich zu erniedrigen. Dadurch befinden sich mehr Moleküle A im aktivierten Zustand und die Reaktion wird schneller ablaufen.

Um diesen Effekt zu erzielen, verwenden Enzyme immer denselben Mechanismus:

- zunächst reagiert das Enzym mit dem Substrat unter Bildung eines **Enzym-Substrat-Komplexes**,
- aus dem Enzym-Substrat-Komplex entsteht der **Enzym-Produktkomplex**,
- das Produkt wird unter **Rückbildung des Enzyms** freigesetzt.

$$\mathbf{E + S} \rightleftharpoons \mathrm{ES} \rightleftharpoons \mathrm{EP} \rightleftharpoons \mathbf{E + P}$$

(**E** = Enzym; **S** = Substrat; **P** = Produkt)

Die Bindung des Substrates an das Enzym erfolgt an einer als **aktives Zentrum** bezeichneten Stelle des Enzyms, meist einer Vertiefung. Hier wird das Substrat in der für die Reaktion optimalen räumlichen Anordnung fixiert, so dass die Umsetzung rasch erfolgen kann.

Das aktive Zentrum stellt eine hochdifferenzierte Raumstruktur dar, die Enzymen die Fähigkeit gibt, Substrate sehr spezifisch zu binden und umzusetzen. Enzyme sind deshalb nicht nur reaktionsspezifisch (s. o.), sondern auch substratspezifisch. Die hohe Substratspezifität ist das hervorstechende Merkmal der Enzymkatalyse. Dabei unterscheidet man:

- **Stereospezifität:** Dies bedeutet, dass von den optischen Isomeren eines Substratmoleküls selektiv nur eine Form umgesetzt wird. So akzeptieren die Enzyme des Hexosestoffwechsels bei Tieren nur D-Hexosen, aber keine L-Hexosen.
- **Geometrische Spezifität:** Unter diesem Begriff versteht man die bei den meisten Enzymen nachweisbare Eigenschaft, nur auf eine bestimmte chemische Gruppierung einzuwirken. Man spricht auch von **Gruppenspezifität**.

4.2.2 Die Geschwindigkeit der Enzymkatalyse hängt von der Substratkonzentration ab

Wird bei einer enzymkatalysierten Reaktion die Substratkonzentration [S] schrittweise von 0 an erhöht, während alle anderen Bedingungen konstant bleiben, so erreicht die **Anfangsgeschwindigkeit V** der Reaktion allmählich einen **Maximalwert V_{max}**, der durch weitere Substratzugabe nicht mehr überschritten werden kann (Abb. 4.4). Die Situationen A, B und C der Darstellung sind folgendermaßen gekennzeichnet:

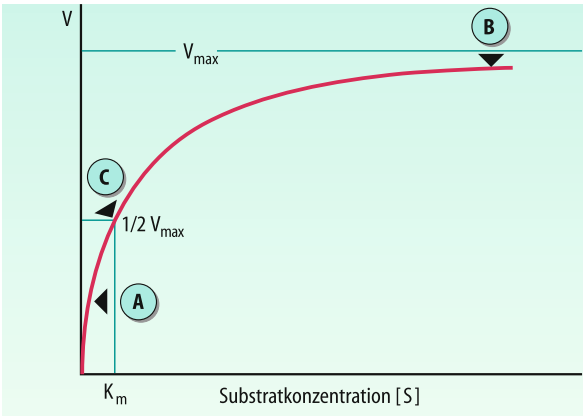


Abb. 4.4 Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit (*V*) eines Enzyms von der Substratkonzentration (Einzelheiten ▶ Text)

- A: Die Substratkonzentration ist im Vergleich zur Enzymkonzentration niedrig, d. h. noch viele Enzymmoleküle sind nicht mit dem Substrat in Kontakt getreten.
- B: Alle aktiven Zentren der Enzymmoleküle haben Substrat gebunden, eine weitere Erhöhung der Substratkonzentration kann diese Tatsache nicht mehr ändern. Das substratgesättigte Enzym arbeitet mit der Maximalgeschwindigkeit V_{max}.
- C: An diesem Punkt hat die Hälfte der Enzymmoleküle Substrat gebunden. Die gemessene Geschwindigkeit entspricht daher genau der Hälfte der Maximalgeschwindigkeit V_{max}. Die Substratkonzentration, bei der das Enzym mit halbmaximaler Geschwindigkeit arbeitet, wird als **Michaeliskonstante K_M** bezeichnet. K_M hat infolgedessen die Dimension einer Konzentration (mol/l).

4.2.3 Die Michaeliskonstante kann aus dem Massenwirkungsgesetz abgeleitet werden

Für enzymkatalysierte Reaktionen lässt sich folgende Gleichung schreiben (unter der Annahme, dass die Geschwindigkeit der Rückreaktion von P zu ES verschwindend klein ist):

$$\mathbf{S + E} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ES} \xrightarrow{k_2} \mathrm{P + E}$$

Dabei sind k_1, k_{-1} und k_2 die **Geschwindigkeitskonstanten** der jeweiligen Reaktionen. Im Fließgleichgewicht sind Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeit von ES gleich groß. Unter dieser Bedingung können die Gleichgewichtskons-

tanten durch Umformen der Gleichung zu einer einzigen Konstante zusammengefasst werden, die der **Michaeliskonstante K_M** (s. o.) entspricht:

$$K_M = (k_{-1} + k_2) / k_1$$

Durch weitere Umformung ergibt sich die von Michaelis und Menten abgeleitete Gleichung, die die Reaktionsgeschwindigkeit V eines Enzyms mit der Michaeliskonstanten und der Substratkonzentration in Beziehung setzt:

$$V = V_{max} \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

Über die genaue Ableitung der Michaeliskonstanten und der Michaelis-Menten-Gleichung s. ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

An verschiedenen Grenzfällen lässt sich leicht demonstrieren, wie gut die Michaelis-Menten-Gleichung das Verhältnis von Reaktionsgeschwindigkeit und Substratkonzentration wiedergibt:

- [S] ist viel kleiner als K_M (Punkt A der Abb. 4.4): Da in diesem Fall im Nenner der Michaelis-Menten-Gleichung der Ausdruck $K_M + [S]$ gleich K_M gesetzt werden kann, reduziert sich die Gleichung auf

$$V = V_{max} \frac{[S]}{K_M}$$

Da V_{max} und K_M Konstanten sind, bedeutet das

$$K = \frac{V_{max}}{K_M}; V = K \times [S]$$

Unter diesen Bedingungen ist also die Reaktionsgeschwindigkeit V **proportional der Substratkonzentration**.

- [S] ist viel größer als K_M (Punkt B der Abb. 4.4): In diesem Fall kann im Nenner der Michaelis-Menten-Gleichung der Wert der K_M vernachlässigt werden:

$$V = V_{max} \times \frac{[S]}{[S]} \text{ oder } V = V_{max}$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit entspricht also der **Maximalgeschwindigkeit** V_{max}.

- $K_M = [S]$ (Punkt C der Abb. 4.4): In diesem Fall kann die Michaelis-Menten-Beziehung aufgelöst werden zu:

$$V = V_{max} \times \frac{[S]}{2[S]} \text{ oder } V = \frac{1}{2} V_{max}$$

Dies bedeutet, dass eine enzymkatalysierte Reaktion dann mit **halbmaximaler Geschwindigkeit** abläuft, wenn die eingesetzte Substratkonzentration der Michaeliskonstanten entspricht. Mit anderen Worten gibt die Michaeliskonstante K_M für ein gegebenes Enzym diejenige Substratkonzentration an, die zu halbmaximaler Geschwindigkeit führt. Die Michaeliskonstante hat die Dimension mol/l. Im Allg. liegt sie in der Größenordnung von 10^{-3} – 10^{-5} mol/l.

4.2.4 Die Michaeliskonstante wird meist graphisch ermittelt

Im einfachsten Fall lässt sich der Wert für K_M direkt der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration entnehmen, wie in Abb. 4.4 dargestellt ist. Man ermittelt daraus den Wert für V_{max}, halbiert ihn und bestimmt die zugehörige Substratkonzentration, die dann K_M entspricht. Leider lässt sich V_{max} häufig nicht mit ausreichender Genauigkeit ermitteln, so dass dann die Michaelis-Menten-Gleichung zur Bestimmung von K_M umgeformt werden muss. Die gebräuchlichste Methode ist die Umformung nach Lineweaver und Burk. Hierzu wird die Michaelis-Menten-Gleichung in die **reziproke** Form gebracht:

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M + [S]}{V_{max} \times [S]} \text{ oder}$$

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{max}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{[S]}{V_{max}[S]} \text{ oder}$$

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{max}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

Diese Umformung entspricht der Geradengleichung:

$$y = ax + b$$

Trägt man graphisch statt y 1/V und statt x 1/S auf, so wird die in Abb. 4.4 dargestellte Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit enzymkatalysierter Reaktionen zu einer

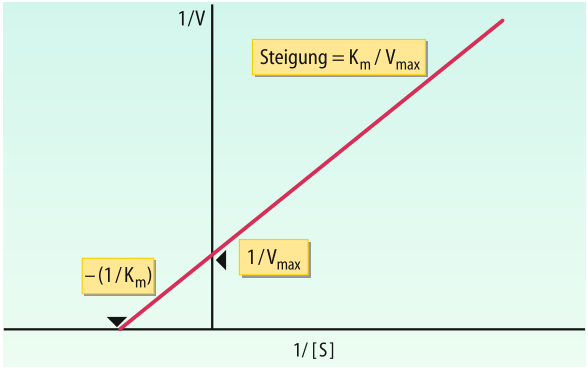


Abb. 4.5 Lineweaver-Burk-Diagramm. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit eines Enzyms von der Substratkonzentration in doppeltreziproker Auftragung

Geraden (Abb. 4.5). Diese schneidet die y-Achse im Punkt b bzw. $1/V_{max}$. Für den Schnittpunkt mit der x-Achse (y = 0) ergibt sich:

$$ax = -b;\ x = -\frac{b}{a} = -\frac{1}{K_M}$$

d. h., der Schnittpunkt mit der x-Achse gibt den negativen, reziproken Wert der Michaeliskonstanten K_M wieder.

Die Michaeliskonstante liefert folgende Erkenntnisse über ein Enzym:

- Die zur Erreichung der halbmaximalen Geschwindigkeit benötigte **Substratkonzentration**, die dem Wert der Michaeliskonstante entspricht,
- Die Berechnung der **Umsatzgeschwindigkeit** V in % der Maximalgeschwindigkeit V_{max} bei einer gegebenen Substratkonzentration,
- die **Klassifizierung eventueller Hemmstoffe** des Enzyms durch Bestimmung der Michaeliskonstanten in Anwesenheit des Hemmstoffs (s. u.).

4.2.5 Die Enzymaktivität hängt von physikalischen und chemischen Faktoren ab

Außer durch die Substratkonzentration kann die Geschwindigkeit enzymkatalysierter Reaktionen durch **physikalische** oder **chemische Faktoren** geändert werden. Zu ihnen gehören:

- **Temperatur:** Beginnend von niederen Temperaturen steigt die Geschwindigkeit enzymkatalysierter Reaktionen mit steigender Temperatur im Allg. so an, dass bei einer Temperaturerhöhung von 10 °C eine Verdoppelung erreicht wird. Da Enzyme als Proteine jedoch sehr häufig bei Temperaturen über 40–45 °C ihre Raumstruktur ändern (denaturieren), fällt bei höheren Temperaturen die Enzymaktivität wieder steil ab. Für jedes Enzym gibt es ein Temperaturoptimum. Zu hohe Temperaturen sind für viele Organismen deswegen kritisch, weil dann die Aktivität wichtiger Stoffwechselenzyme infolge einer beginnenden Denaturierung des Enzymproteins abnimmt. In dieser Situation werden sog. **Hitzeschockproteine** (▶ Kap. 14.2.2) synthetisiert, die die Hitzedenaturierung in einem bestimmten Temperaturbereich verhindern können. Thermophile Mikroorganismen verfügen im Gegensatz dazu über thermotolerante Proteine (▶ TAQ-Polymerase, Kap. 12.2.6).
- **pH:** Da die Enzymkatalyse häufig von dem Zustand dissoziabler Gruppen am Enzym oder Substrat abhängt, gibt es für jedes Enzym ein pH-Optimum, jenseits dessen die Aktivität deutlich abfällt. Die pH-Optima der meisten Enzyme liegen im Neutralbereich, also zwischen pH 6,5 und 7,5. Es gibt allerdings Ausnahmen hiervon. Die pH-Optima der lysosomalen Hydrolasen (▶ Kap. 16.3.3) liegen bei etwa pH 4-5, das pH-Optimum des im sauren Magensaft aktiven Enzyms Pepsin bei pH-Werten zwischen 1 und 2.

4.2.6 Enzyme können durch Inhibitoren spezifisch gehemmt werden

Die **Hemmung** von Enzymaktivitäten kommt häufig vor. Sie regelt komplizierte Prozesse wie u. a. die Blutgerinnung, die Fibrinolyse und das Komplementsystem. Neben physiologisch wirkenden Hemmstoffen gibt es auch nichtphysiologische Verbindungen, die in vivo und in vitro die Aktivität bestimmter Enzyme hemmen und aus diesem Grund gelegentlich auch als Arzneimittel verwendet werden. Nach dem Hemmtyp unterscheidet man **kompetitive** und **nichtkompetitive Inhibitoren**.

Kompetitive Inhibitoren sind in aller Regel Verbindungen mit struktureller Ähnlichkeit zum Substrat, die aber im Gegensatz zum natürlichen Substrat vom Enzym nicht zum Produkt umgesetzt werden können. Dies hat zur Folge, dass Inhibitor und Substrat um das aktive Zentrum konkurrieren. Die Wirksamkeit kompetitiver Inhibitoren lässt sich folgendermaßen darstellen:

$$\begin{array}{l} \pm I \rightleftharpoons EI \text{ (inaktiv)} \\ E \\ \pm S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P \end{array}$$

Die Entstehungsgeschwindigkeit des Produkts P ist abhängig von der Konzentration von ES. Ist die Affinität des In-

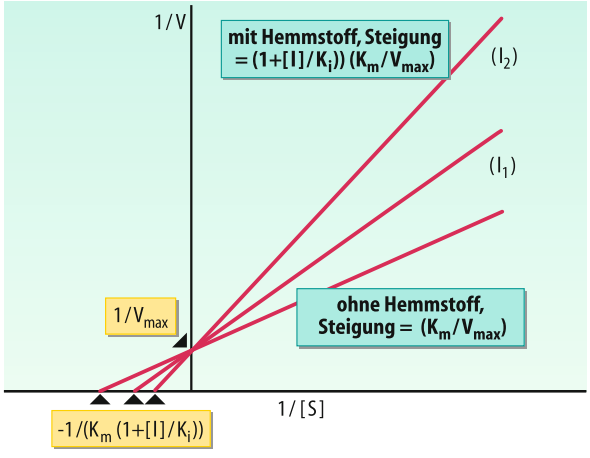


Abb. 4.6 Kompetitive Hemmung. Auftragung nach Lineweaver und Burk, I_1 und I_2 entsprechen steigenden Konzentrationen des Inhibitors

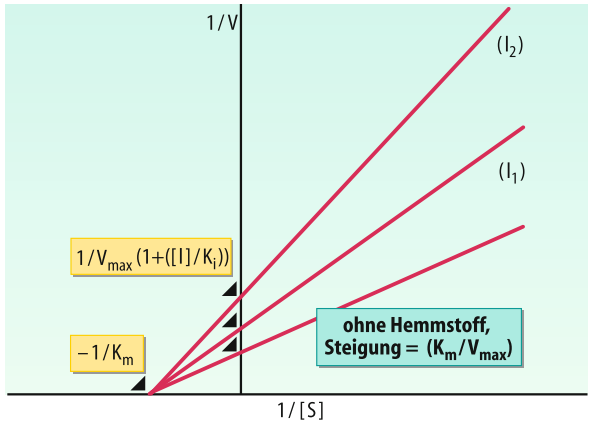


Abb. 4.7 Nichtkompetitive Hemmung. Auftragung nach Lineweaver und Burk, I_1 und I_2 entsprechen steigenden Konzentrationen des Inhibitors

hibitors I zum Enzym groß oder die Konzentration von I sehr hoch, ist nur sehr wenig freies Enzym E zur Bildung von ES vorhanden. Erhöht man dann bei gleichbleibender Hemmstoffkonzentration die Konzentration von S, dann nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass sich ES anstelle von EI bildet. Bei sehr hoher Konzentration von S (Maximalgeschwindigkeit!) wird die Konzentration von EI verschwindend klein. Die Abbildung 4.6 zeigt die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration bei konstanter Hemmstoffkonzentration. Die Anwesenheit des kompetitiven Inhibitors

- lässt die Maximalgeschwindigkeit eines Enzyms unverändert, da unter diesen Bedingungen die Substratkonzentration sehr hoch ist
- führt zu einer Vergrößerung der Michaeliskonstante, d. h., es muss eine höhere Substratkonzentration vorhanden sein, um die halbmaximale Geschwindigkeit zu erreichen.

Nichtkompetitive Inhibitoren, die im Allg. keinerlei Ähnlichkeit mit dem Substrat haben, zeichnen sich durch folgende Eigenschaften aus:

- Sie vermindern die Maximalgeschwindigkeit V_{max}.
- Sie binden nicht an das aktive Zentrum des Enzymproteins.
- Sie führen nicht zu einer Veränderung von K_M.

In der Darstellung nach Lineweaver und Burk bleibt also der Schnittpunkt mit der x-Achse gleich, jedoch verläuft die Gerade in Anwesenheit eines nichtkompetitiven Hemmstoffes steiler als in seiner Abwesenheit (Abb. 4.7).

4.2.7 Enzyminhibitoren haben eine erhebliche medizinische Bedeutung

Die Hemmung wichtiger Stoffwechselreaktionen ist das Wirkprinzip einer Reihe häufiger Medikamente. Enzyminhibition liegt allerdings auch der Wirkung vieler Gifte, z. B. von Schwermetallionen, die SH-Gruppen modifizieren, zugrunde. Tabelle 4.3 gibt eine Auswahl medizinisch eingesetzter Inhibitoren.

Tabelle 4.3 Arzneimittel als Enzyminhibitoren (Auswahl)

Substanz	Gehemmtes Enzym	Besprochen in Kapitel
ACE-Hemmer	Angiotensin-Konversionsenzym	17.7.1
COX-Hemmer	Cyclooxygenase	6.4.5
Penizillin	Glycopeptid-Transpeptidase	5.1.5
Allopurinol	Xanthinoxidase	11.6.1
Aminopterin, Amethopterin	Dihydrofolat-Reduktase	11.3.4

In Kürze

- Enzyme setzen die Aktivierungsenergie der von ihnen katalysierten Reaktionen herab. Dabei bilden sie mit ihrem Substrat einen Enzym-Substrat-Komplex. Enzyme besitzen hoch differenzierte aktive Zentren, mit denen sie Substrate spezifisch binden.
- Die Geschwindigkeit der Enzymkatalyse hängt von der Substratkonzentration ab.
- Die Michaelis-Menten-Gleichung beschreibt die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration. Die Michaeliskonstante K_M gibt die Substratkonzentration an, bei der ein Enzym mit halbmaximaler Geschwindigkeit arbeitet.
- Die Michaeliskonstante wird meist graphisch im Lineweaver-Burk-Diagramm ermittelt.
- Physikalische und chemische Faktoren ändern die Enzymaktivität. Dazu gehören Temperatur und pH-Wert.
- Enzyme können durch eine Reihe von Wirkstoffen spezifisch gehemmt werden. Dabei kann zwischen kompetitiven und nicht-kompetitiven Hemmstoffen unterschieden werden. Kompetitive Inhibitoren binden anstelle des natürlichen Substrates an das aktive Zentrum von Enzymen. Dadurch erhöht sich K_M, während V_{max} gleich bleibt. Nichtkompetitive Inhibitoren binden außerhalb des aktiven Zentrums an das Enzym. Sie vermindern die Maximalgeschwindigkeit V max, während K_M gleich bleibt.
- Die Hemmung der Enzymaktivität ist das Wirkprinzip vieler Medikamente oder Gifte.

4.3 Mechanismen der Enzymkatalyse

4.3.1 Die Bindung des Substrats erfolgt im aktiven Zentrum des Enzyms

Enzyme gehören zu den effektivsten bekannten Katalysatoren, da sie Reaktionen im Vergleich zu nichtkatalysierten Reaktionen um den Faktor 10^8 – 10^{20} beschleunigen können. Diese enorme Effektivität wird dadurch erreicht, dass Enzymproteine Strukturen ausbilden, welche die hochspezifische Bindung von Substrat und gegebenenfalls Cosubstrat in einer Positionierung ermöglichen, welche die rasche Umsetzung des Substrats erlaubt. Der Ort, an dem die Substratbindung und Umsetzung erfolgt, wird als **aktives Zentrum** bezeichnet. Dieses entspricht einem kleinen Areal des Enzyms, häufig einer Tasche oder Rinne. In diesem aktiven Zentrum befinden sich die Aminosäuren, welche durch Wechselwirkung mit dem Substrat dieses in einen reaktionsfähigeren Zustand überführen, also seine Aktivierungsenergie herabsetzen (s. o.).

Die Wechselwirkungen zwischen den reaktiven Aminosäureresten im aktiven Zentrum und dem jeweiligen Substrat können sehr verschiedenartig sein. Die Substratbindung kann erfolgen

- über **elektrostatische Wechselwirkungen**,
- über **Ionenbindungen** (positiv geladene Seitenketten von Lysin, Arginin oder der Imidazolgruppe von Histidin, negativ geladene Carboxylatgruppen von Aspartat und Glutamat),
- durch **Wasserstoffbrückenbindungen**,
- durch **hydrophobe Wechselwirkungen** oder
- durch Ausbildung einer **covalenten Bindung** mit einer reaktionsfähigen Gruppe des Substrates.

4.3.2 Der Mechanismus der Substratumsetzung wird durch die Substratbindung bestimmt

Der Vielfalt der Ausbildung eines Enzym-Substrat-Komplexes entspricht auch die Vielfalt der möglichen enzymatischen Mechanismen. Am wichtigsten sind:

- **Säure-Basen-Katalyse:** Die Säure-Basen-Katalyse (▶ Lehrbücher der Chemie) beruht darauf, dass bestimmte Aminosäurereste des aktiven Zentrums, oft Histidylreste, als Protonendonatoren oder Protonenakzeptoren dienen und auf diese Weise das Substrat reaktionsfähig machen.
- **Covalente Katalyse:** Die covalente Katalyse beruht auf der Fähigkeit bestimmter Aminosäurereste im aktiven Zentrum, mit dem Substrat covalente Bindungen einzugehen. Ein Beispiel hierfür ist die Ausbildung einer Schiff'schen Base zwischen einem Lysylrest der Aldolase und dem Substrat Fructose-1,6-bisphosphat (▶ Kap. 5.3.1).
- **Metallionenkatalyse:** Die Metallionenkatalyse beruht auf der Fähigkeit bestimmter Metallionen, Substratmoleküle im aktiven Zentrum von Enzymen zu polarisieren und dadurch reaktionsfähiger zu machen. Ein Beispiel hierfür ist die Carboanhydrase, die Zink als Metallion benötigt (▶ Kap. 18.1.3).

I

In Kürze

- Im aktiven Zentrum eines Enzyms wird das Substrat unter Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes gebunden. Dieser beruht auf nichtcovalenten oder covalenten Enzym-Substrat-Bindungen.
- Wichtige Mechanismen der Substratumsetzung sind Säure-Basen-Katalyse, covalente Katalyse und Metallionenkatalyse.

4.4 Mechanismen der Enzymregulation

4.4.1 Die Stoffwechselregulation erfolgt durch Aktivitätsänderung von Schlüsselenzymen

In jeder Zelle des Organismus laufen gleichzeitig Tausende enzymatischer Reaktionen ab. Sie dienen u. a.

- dem Abbau von energieliefernden Substraten, die in häufig unterschiedlicher Menge der Zelle angeboten werden, sowie
- dem häufig mit unterschiedlicher Geschwindigkeit erfolgenden Umsatz des zellulären Materials und
- den jeweils spezifischen Funktionen einer Zelle.

Die unterschiedlichen Zellen des Organismus unterliegen einem variablen Substratangebot und haben unterschiedliche Stoffwechselfunktionen. Hieran sind sie zunächst durch eine genetisch fixierte unterschiedliche Ausstattung mit Enzymproteinen angepasst. Ein gutes Beispiel hierfür ist die unterschiedliche Ausstattung von Hepatocyten mit der Glucokinase im Vergleich zu der dieselbe Reaktion katalysierenden Hexokinase in vielen anderen Körperzellen (▶ Kap. 5.3.1).

Über die Enzymausstattung hinaus ermöglichen fein abgestimmte Regulationsmechanismen den für eine Zelle günstigsten Stoffumsatz. Diese Regulation betrifft im Allg. nur die die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmenden Schritte von Stoffwechselwegen, weswegen die hierfür verantwortlichen regulierten Enzyme auch als **Schlüsselenzyme** bezeichnet werden. Als prinzipielle Mechanismen zur Enzymregulation stehen zur Verfügung:

- Änderung der Enzymmenge in einer Zelle,
- Änderung der katalytischen Aktivität von Enzymen.

4.4.2 Die Enzymmenge wird durch Beeinflussung der Enzymsynthese oder des Enzymabbaus reguliert

Für die Änderung der Enzymmenge in einer Zelle stehen als Mechanismen zur Verfügung:

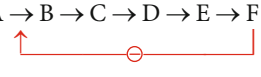
- **Enzyminduktion:** bezeichnet die regulierte Steigerung der Biosynthese eines Enzyms.
- **Enzymrepression:** ist die regulierte Verminderung der Biosynthese eines Enzymproteins.
- **Änderung der Halbwertszeit von Enzymen:** bezeichnet den regulierten Abbau von Enzymprotein durch Proteolyse, der sich durch Bestimmung der Halbwertszeit von Enzymproteinen ermitteln lässt.

Die den drei genannten Vorgängen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen werden an anderer Stelle beschrieben (▶ Kap. 7.1.3 u. 13.5).

4.4.3 Spezifische Liganden regulieren die Aktivität mancher Enzyme

Im einfachsten Fall der Aktivitätsregulierung ist das Produkt einer enzymkatalysierten Reaktion der Inhibitor. Diese **Produkthemmung** spielt beispielsweise eine wichtige Rolle im Rahmen des Glucosestoffwechsels. Glucose-6-Phosphat ist ein Inhibitor der Hexokinase. Wird das von diesem Enzym aus Glucose gebildete Glucose-6-Phosphat durch die nachfolgenden Stoffwechselwege nicht mit ausreichender Geschwindigkeit abtransportiert, so steigt seine Konzentration und führt zu einer Hemmung der Hexokinase und verhindert damit eine weitere Bildung von Glucose-6-Phosphat (▶ Kap. 5.7.1).

Bei vielen Biosynthesen (z. B. Purin- oder Pyrimidin-Biosynthese, ▶ Kap. 11.3.5) hemmt das Endprodukt der Biosynthesekette die erste, die Biosynthese einleitende Reaktion:



Dadurch wird vermieden, dass sich die Zwischenprodukte einer Biosynthesekette unnötig anhäufen.

Für diesen Mechanismus ist ein bisher noch nicht besprochener neuer Hemmtyp verantwortlich, da das Endprodukt der Biosynthesekette i. d. R. keinerlei Ähnlichkeit mehr mit den die Biosynthese einleitenden Verbindungen hat. Viele Experimente haben gezeigt, dass das Endprodukt der Biosynthese an eine spezifische Bindungsstelle des regulierten, die Biosynthese einleitenden Enzyms (des Schlüs-

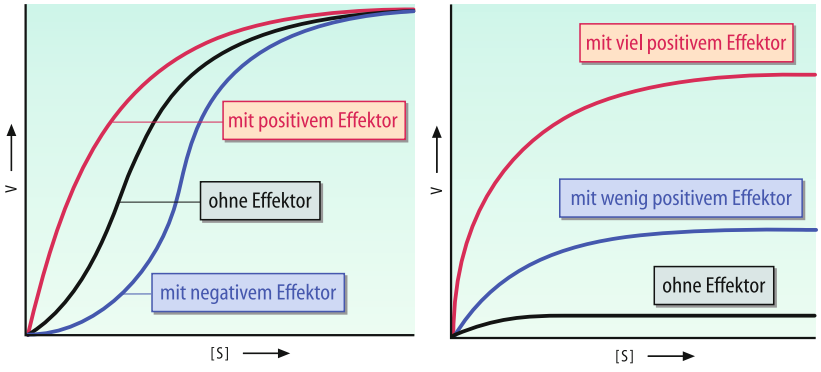


Abb. 4.8 Kinetik allosterischer Enzyme in Anwesenheit positiver bzw. negativer allosterischer Effektoren. *Links* Enzym des K-Typs; *rechts* Enzym des V-Typs

selenzyms) bindet und auf diese Weise die Enzymaktivität hemmen kann. Da diese Bindungsstelle i. Allg. nicht dem aktiven Zentrum des Enzyms entspricht, wird sie auch als allosterisches Zentrum und die darauf beruhende Regulation als **allosterische Regulation** bezeichnet (im Gegensatz zur isosterischen Regulation, bei der Liganden, z. B. kompetetive Inhibitoren (s. o.), im aktiven Zentrum des Enzyms binden).

Allosterisch regulierte Enzyme (Abb. 4.8) zeichnen sich durch folgende kinetische Eigenschaften aus:

- Allosterische Enzyme zeigen im Gegensatz zu nicht allosterischen Enzymen meist eine **sigmoide** Abhängigkeit der Geschwindigkeit V von der Substratkonzentration [S]. Die Substratkonzentration, bei der sie mit halbmaximaler Geschwindigkeit arbeiten, wird als »scheinbare« Michaeliskonstante bezeichnet, da sich ihre Kinetik mit der Michaelis-Menten-Gleichung nicht genau beschreiben lässt.
- Bei den allosterisch regulierten Enzymen des **K-Typs** verschieben **allosterische Hemmstoffe** diese sigmoide Abhängigkeit nach rechts. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der scheinbaren Michaeliskonstante. **Allosterische Aktivatoren** verschieben dagegen die Kurve nach links, wodurch es zu einer Verkleinerung der scheinbaren Michaeliskonstante kommt. In beiden Fällen wird V_{max} jedoch nicht verändert.
- Bei den selteneren allosterisch regulierten Enzymen des **V-Typs** wird weniger die scheinbare Michaeliskonstante, sondern V_{max} durch allosterische Effektoren verändert.

Mechanistisch liegen dem Phänomen der allosterischen Regulation **kooperative Effekte** zwischen den Untereinheiten der allosterischen Enzyme zugrunde:

- Allosterische Enzyme sind überwiegend **oligomer**. Sie bestehen aus wenigstens 2 Untereinheiten.
- Die Untereinheiten des allosterischen Enzyms können in einer **T-Form** mit geringer Affinität zum Substrat und einer **R-Form** mit hoher Affinität zum Substrat vorkommen.
- Bei niedrigen Substratkonzentrationen liegt das Gleichgewicht des Übergangs zwischen der T- und der R-Form aufseiten der T-Form, höhere Substratkonzentrationen stabilisieren die R-Form.
- Der Übergang der ersten Untereinheit in die R-Form erleichtert die Bindung weiterer Substratmoleküle, da er durch Protein-Proteinwechselwirkung die R-Form der anderen Untereinheiten stabilisiert.
- Allosterische Hemmstoffe stabilisieren die T-Form, allosterische Aktivatoren die R-Form von allosterischen Enzymen (Abb. 4.9 a, b).

Die allosterische Regulation kommt nicht nur bei Biosynthesewegen, sondern auch bei vielen anderen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels vor.

4.4.4 Schlüsselenzyme von Hauptstoffwechselwegen werden durch covalente Modifikation reguliert

Bei der covalenten Modifikation von Enzymproteinen werden funktionelle Gruppen des Enzyms **reversibel** covalent modifiziert. Dies führt zu Änderungen der katalytischen Eigenschaften, die am ehesten mit dem Begriff Ein- bzw. Ausschalten des Enzyms beschrieben werden können. Dieses Phänomen wird auch als **Interkonvertierung** bezeichnet.

Die häufigste Enzymmodifikation besteht aus einer enzymatischen, ATP-abhängigen **Phosphorylierung** meist von Seryl-, seltener von Threonyl- oder Tyrosylresten (Abb. 4.10).

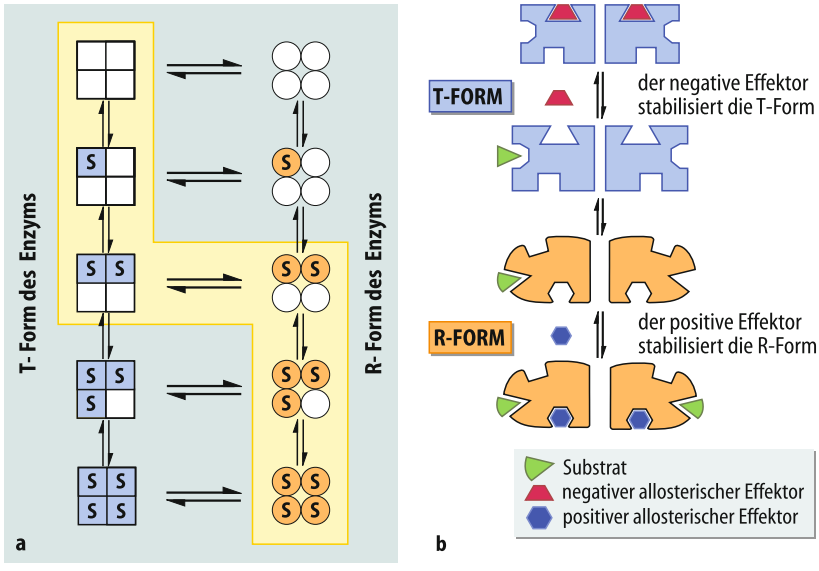


Abb. 4.9 a, b Kooperativer Effekt der Substratbindung und Wirkung allosterischer Effektoren. a Die schrittweise Erhöhung der Substratkonzentration führt zu einer immer stärker werdenden Stabilisierung der R-Form des tetrameren Enzyms. Der *gelb* unterlegte Bereich gibt die Zustandsformen des Enzyms an, die mit steigender Substratkonzentration am wahrscheinlichsten sind. **b** Beeinflussung der kooperativen Substratbindung eines dimeren Proteins durch allosterische Effektoren. Positive allosterische Effektoren stabilisieren die aktive R-Form, negative die inaktive T-Form (Einzelheiten ▶ Text)

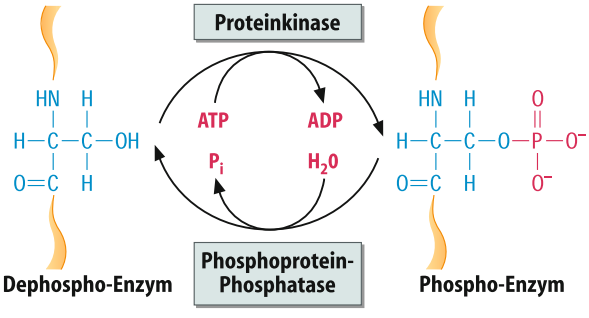


Abb. 4.10 Allgemeiner Mechanismus der Phosphorylierung und Dephosphorylierung eines Enzyms. Durch eine Proteinkinase wird in einer ATP-abhängigen Reaktion ein spezifischer Serylrest des Proteins phosphoryliert (*rechts*), was zu einer Änderung der katalytischen Eigenschaften des Enzyms führt. Für die Überführung in den ursprünglichen Zustand (*links*) sind spezifische Phosphoproteinphosphatasen notwendig

Für die covalente Modifikation zusätzlich benötigte Enzyme sind **Proteinkinasen** und **Phosphoprotein-Phosphatasen** jeweils unterschiedlicher Spezifität. Tabelle 4.4 stellt einige durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung interkonvertierbare Enzyme zusammen, die von besonderer Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel sind. Eine weitere covalente Modifikation ist die ADP-Ribosylierung (▶ Kap. 14.1.6; 14.5).

4.4.5 Limitierte Proteolyse dient der Aktivierung inaktiver Enzymvorstufen

Eine Reihe von Enzymen werden als enzymatisch inaktive Vorstufen synthetisiert, als solche intrazellulär gespeichert und bei Bedarf sezerniert. Am Ort ihrer Wirkung werden diese **Proenzyme** durch enzymkatalysierte, **irreversible** Abspaltung eines Teils ihrer Peptidkette in die aktiven Enzyme überführt. Dadurch wird das aktive Zentrum freigelegt und die Substratbindung ermöglicht.

Tabelle 4.4 Interkonvertierbare Enzyme (Auswahl)

Namen	Aktive Form	Kapitel
Glycogen-Phosphorylase	Phosphoryliert	5.7.2
Phosphorylase-Kinase	Phosphoryliert	5.7.2
Glycogen-Synthase	Dephosphoryliert	5.7.2
Pyruvatdehydrogenase	Dephosphoryliert	8.4.1
Hormonsensitive Lipase	Phosphoryliert	6.5.1

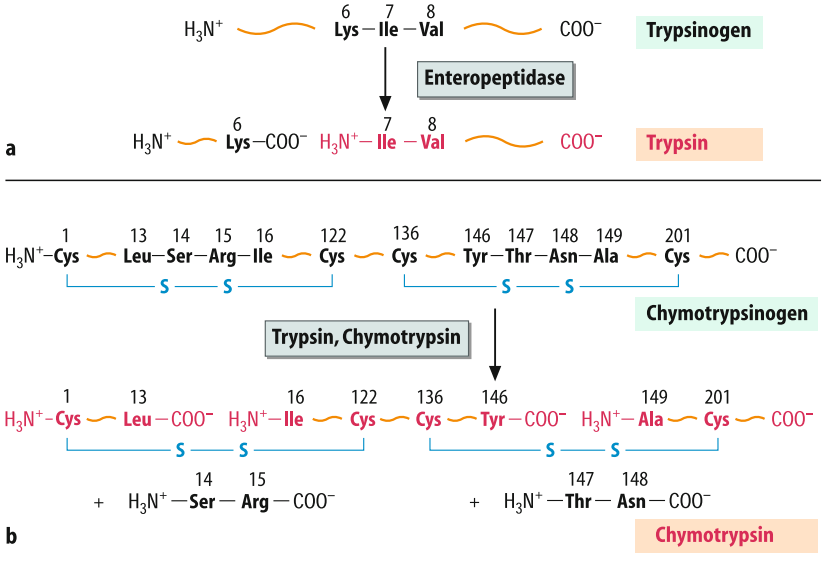


Abb. 4.11 a, b Aktivierung der Proteasen Trypsin bzw. Chymotrypsin durch limitierte Proteolyse. a Durch Abspaltung eines terminalen Hexapeptids entsteht aktives Trypsin aus inaktivem Trypsinogen. Die hierfür benötigte sog. Proenzym-Konvertase ist die Enteropeptidase. **b** Durch Abspaltung zweier Dipeptide entsteht aus inaktivem Chymotrypsinogen aktives Chymotrypsin. Hierfür benötigte Proenzym-Konvertasen sind Trypsin oder Chymotrypsin

Besonders gut ist dieses Phänomen der limitierten Proteolyse bei den Proteasen des Gastrointestinaltraktes untersucht (Abb. 4.11 a, b). Die Protease Trypsin wird als inaktives Enzym, das Trypsinogen, von den exokrinen Zellen des Pankreas synthetisiert und sezerniert. Die von den Enterocyten des Duodenums sezernierte Enteropeptidase spaltet das N-terminale Hexapeptid des Trypsinogens ab. Dies führt zur Bildung des aktiven Trypsins. Trypsin selber aktiviert dann durch Proteolyse andere pankreatische Proenzyme, z. B. Chymotrypsinogen oder Procarboxypeptidase (▶ Kap. 20.3.1). In Tabelle 4.5 sind einige Vorgänge zusammengestellt, die auf der Aktivierung durch limitierte Proteolyse beruhen. Die für die limitierte Proteolyse verantwortlichen Proteasen werden auch als **Proenzym-Konvertasen** bzw. **Prohormon-Konvertasen** bezeichnet.

Tabelle 4.5 Vorgänge, die durch limitierte Proteolyse aktiviert werden (Auswahl)

Vorgang	Kapitel
Aktivierung der pankreatischen Verdauungsenzyme	4.4.4
Blutgerinnung	18.2.2
Fibrinolyse	18.2.5
Komplementaktivierung	19.6
Aktivierung von Prohormonen	7.1.3

In Kürze

- Die unterschiedlichen Stoffwechselfunktionen einer Zelle werden durch Enzymausstattung und Regulation der Enzymaktivität gewährleistet. Reguliert werden Schlüsselenzyme, die die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte einer Reaktion katalysieren.
- Enzyminduktion, -repression oder Änderung der Enzymhalbwertszeit regulieren den zellulären Enzymbestand.
- Bei der Produkthemmung wird das Enzym vom Produkt der katalysierten Reaktion gehemmt.
- Bei der allosterischen Regulation bindet ein Ligand das Enzym außerhalb des aktiven Zentrums und steigert oder vermindert so die Enzymaktivität. Allosterisch regulierte Enzyme bestehen aus mehreren Untereinheiten, die miteinander kooperieren.
- Schlüsselenzyme der Hauptstoffwechselwege werden oft durch covalente Modifikation (meist Phosphorylierung) reguliert.
- Die Menge an aktiven Enzymen kann durch limitierte Proteolyse inaktiver Enzymvorstufen reguliert werden.

I

4.5 Klinische Bedeutung der Enzymaktivitätsmessung

4.5.1 Im Blutplasma kommen Sekretenzyme und Zellenzyme vor

Im Blutplasma des Menschen kommen eine Reihe von Enzymaktivitäten vor. Nach ihrer Herkunft können sie in Sekret- und Zellenzyme eingeteilt werden (Tabelle 4.6):

- Viele **Sekretenzyme** haben ihre biologische Funktion im Blutplasma und werden von den Erzeugerzellen auch in das Plasma sezerniert (z. B. Blutgerinnungsenzyme u. a.).
- Die aus dem **Pankreas** stammenden Sekretenzyme gehören zu den Verdauungsenzymen und haben ihren normalen Wirkort im Intestinaltrakt. Sie treten erst bei Schädigungen des Pankreas in das Plasma über und können dann dort nachgewiesen werden.
- **Zellenzyme** können den verschiedensten Organen und Geweben zugeordnet werden. Sie haben keinerlei Funktion im Blutplasma, jedoch kann ihre Plasma-Aktivität bei bestimmten Erkrankungen um das Zehn- bis mehr als Hundertfache ansteigen.

4.5.2 Der Nachweis von Zellenzymen im Blutplasma zeigt pathologische Veränderungen an

Nur unter pathologischen Bedingungen kommt es zu einem Anstieg der Aktivität **zellulärer Enzyme** im Blutplasma über die meist sehr niedrigen Normalwerte hinaus. Gründe für einen Aktivitätsanstieg können sein:

- eine **Permeabilitätsstörung** der Cytoplasmamembran, die zum Austritt meist cytosolischer Enzyme in den Extrazellulärraum und danach in das Blutplasma führt,
- eine durch eine schwere Schädigung ausgelöste **Zell-Lyse**,
- eine gesteigerte **Neusynthese** von Enzymen.

Tabelle 4.6 Einteilung der im Blutplasma vorkommenden Enzyme nach Art und Funktion

Gruppe	Wirkort	Beispiele
Sekret-enzyme	Plasma	Prothrombin und andere Enzyme der Blutgerinnung, Pseudocholinesterase, Lipoproteinlipase
	Verdauungstrakt	Pankreas- bzw. Parotis-α-Amylase, Pankreaslipase
Zell-enzyme	Innerhalb der Zelle im Intermediärstoffwechsel	Aspartat-Aminotransferase (GOT), Alanin-Aminotransferase (GPT), Kreatinkinase, alkalische und saure Phosphatase, Glutamatdehydrogenase

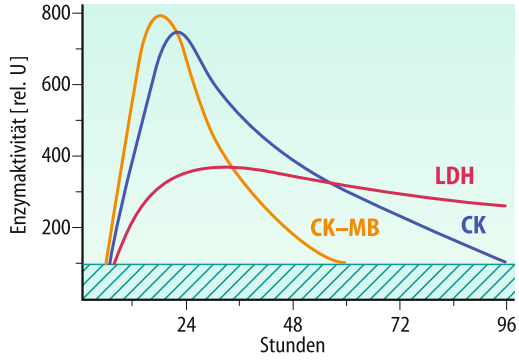


Abb. 4.12 Verhalten der Aktivität verschiedener Zellenzyme im Serum nach akutem Myocardinfarkt. Angaben in relativen Einheiten; der bis 100 rel. Einheiten gehende Normalbereich ist hervorgehoben. *LDH*: Lactat-Dehydrogenase, *CK*: Kreatinkinase, *CK-MB*: Kreatinkinase des Herzmuskels

Ein gutes Beispiel für die Bedeutung der Enzymaktivitätsmessung im Plasma bei der Diagnostik von Erkrankungen ist der **akute Myocardinfarkt** (▶ Fall 1). Etwa ab der vierten Stunde nach dem Ereignis lässt sich im Blutplasma das Auftreten der durch die Nekrose des Myocardgewebes freigesetzten Enzyme nachweisen (Abb. 4.12). Das Maximum des Aktivitätsanstiegs ist nach etwa 24 Stunden erreicht, danach sinken die Enzymaktivitäten wieder ab, da sie durch Abbau aus dem Serum entfernt werden. Der besondere diagnostische Wert liegt darin, dass die Änderung der Enzymaktivitäten schon wenige Stunden nach dem Infarkt nachweisbar sind.

In Kürze

- Im Blutplasma des Menschen kommen Enzymaktivitäten vor. Die meisten Sekretenzyme haben dort physiologische Funktionen. Pankreatische Sekretenzyme und Zellenzyme haben jedoch keine Funktion im Plasma.
- Ein Aktivitätsanstieg von Zellenzymen im Blutplasma kann als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen bestimmter Krankheiten verwendet werden.

5 Kohlenhydrate

GK I 4.1.1–4.3.2; 12.2; 13.1.1–13.1.3; 13.4–13.5

Einleitung

Kohlenhydrate sind für den Organismus von außerordentlicher Bedeutung. Alleine ihr Abbau liefert etwa 50 % der von ihm benötigten Energie. Kohlenhydrate können in Lipide umgewandelt werden und dienen der Biosynthese von nichtessentiellen Aminosäuren sowie von Nucleotiden und Nucleinsäuren. In Form von Glycogen stellen Kohlenhydrate einen wichtigen intrazellulären Energiespeicher dar, als Proteoglykane bilden sie den größten Teil der extrazellulären Matrix. Membranproteine und die meisten extrazellulären Proteine liegen als Glycoproteine vor und enthalten somit Kohlenhydrate.

Dieses Kapitel beschreibt die Struktur und Funktion von Kohlenhydraten, ihren Abbau in Glycolyse und Pentosephosphatweg und die Gluconeogenese. Es bietet einen Überblick über den Stoffwechsel des Glycogens, der Monosaccharide und der Heteroglykane und betrachtet Regulation und Pathobiochemie des Glucosestoffwechsels.

5.1 Struktur der Kohlenhydrate

5.1.1 Monosaccharide sind Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole

Unter der Bezeichnung **Kohlenhydrate** wurden ursprünglich Verbindungen der Summenformel

$$C_n(H_2O)_n$$

zusammengefasst.

Es hat sich jedoch herausgestellt, dass diese Bezeichnung zu eng gefasst ist, da es eine Reihe von Verbindungen gibt, die eindeutig der Klasse der Kohlenhydrate zuzuordnen sind, jedoch Abweichungen von der Summenformel aufweisen (über die Stereochemie der Kohlenhydrate und die Möglichkeiten ihrer Formeldarstellung siehe Lehrbücher der Chemie).

Monosaccharide sind die Aldehyde bzw. Ketone mehrwertiger Alkohole, also **Aldosen** bzw. **Ketosen** (Tabelle 5.1). Je nach der Zahl der C-Atome unterscheidet man Triosen, Tetrosen usw.

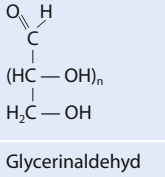
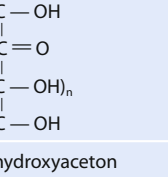
Wichtig sind die beiden in Nucleinsäuren vorkommenden Pentosen **Ribose** und **Desoxyribose**. Unter den Hexosen ist **Glucose** von besonderer Bedeutung, da sie mengenmäßig das wichtigste Monosaccharid des Blutes darstellt (Blutzucker, ▶ Kap. 5.7). Ein weiteres wichtiges Nahrungskohlenhydrat ist **Fructose**. **Galaktose** und **Mannose** kommen, auch in modifizierter Form, in Glycoproteinen (s.u.) vor.

5.1.2 Aufgrund der vielen Hydroxylgruppen ergibt sich eine Reihe von Reaktionsmöglichkeiten für Monosaccharide

Neben der halbacetalischen Hydroxylgruppe besitzen Monosaccharide primäre und sekundäre alkoholische Gruppen. Sie können deswegen eine Reihe von Reaktionen eingehen:

- Die Aldehyd- bzw. Ketogruppe von Monosacchariden ist für deren reduzierende Eigenschaften verantwortlich. Sie kann unter Bildung eines **Halbacetals** mit einer Hydroxylgruppe des gleichen Moleküls (bei Hexosen die Hydroxylgruppe des C-Atoms 5) reagieren. Dabei entsteht die

Tabelle 5.1 Zusammenstellung wichtiger Monosaccharide. Derivate von Monosacchariden wie Aminozucker, Uronsäuren o. a. werden gesondert besprochen. Strukturformeln ohne Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse

C-Atome	Aldose	Ketose
		
3	Glycerinaldehyd	Dihydroxyaceton
4	Erythrose	Erythrulose
5	Ribose 2-Desoxyribose Xylose	Ribulose – Xylulose
6	Glucose (Glc) Galaktose (Gal) Mannose (Man)	Fructose (Fru)
7	–	Sedoheptulose

I

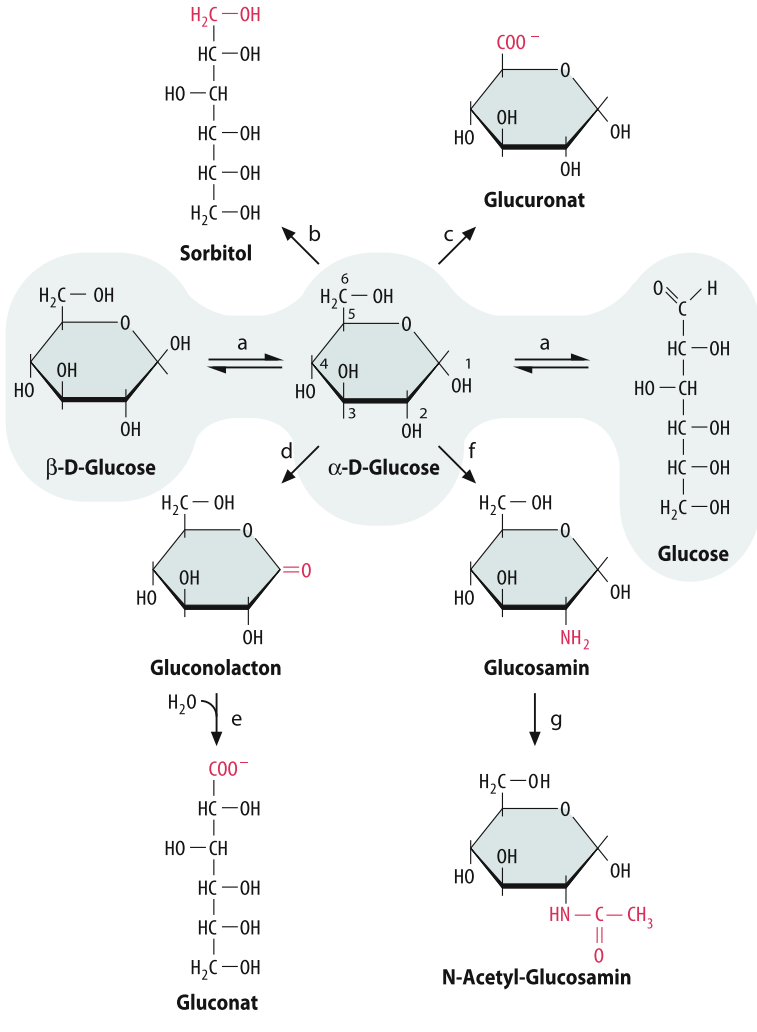


Abb. 5.1 a–g Reaktionsmöglichkeiten von Monosacchariden am Beispiel der Glucose. **a** Entstehung der pyranoiden Form der Glucose durch Bildung eines Halbacetals zwischen den C-Atomen 1 und 5; dadurch Entstehung zweier anomerer Formen, der α-D- und der *β*-D-Glucose **b** Reduktion am C-Atom 1 zu Sorbitol **c** Oxidation am C-Atom 6 zu Glucuronat **d** Oxidation am C-Atom 1 zu Gluconolacton. **e** Bildung von Gluconsäure durch Hydrolyse von Gluconolacton. **f** Bildung von Glucosamin **g** Acetylierung zu N-Acetyl-Glucosamin

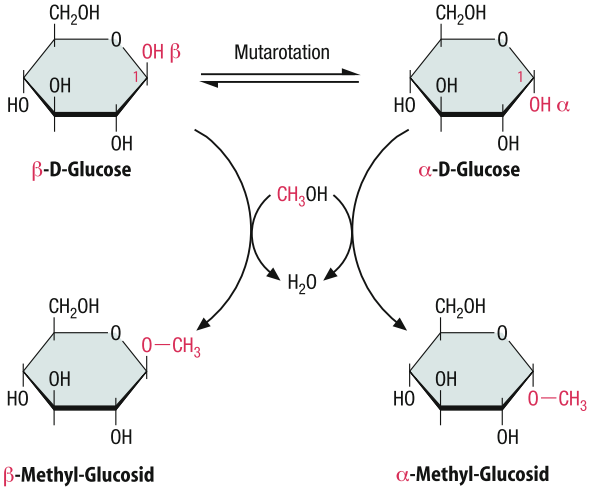
Ringform der Monosaccharide wie sie in wässriger Lösung vorkommt. Dies führt am halbacetalischen C-Atom zu einem weiteren Asymmetriezentrum, das für die anomeren Formen der Monosaccharide verantwortlich ist (Abb. 5.1a). Beim Ringschluss entstehende Fünfringe werden als **Furanosen**, Sechsringe als **Pyranosen** bezeichnet.

- **Reduktion** der Aldehydgruppe führt zu Zuckeralkoholen. Aus Glucose entsteht beispielsweise **Sorbitol** (Abb. 5.1b).
- Durch **Oxidation** der CH_2-OH-Gruppe entstehen Uronsäuren, aus Glucose beispielsweise das **Glucuronat** (Glucuronsäure) (Abb. 5.1c).
- Durch **Oxidation** der halbacetalischen Hydroxylgruppe am C-Atom 1 werden die entsprechenden Zucker-Lactone gebildet. So entsteht aus Glucose das **Gluconolacton** (Abb. 5.1d).
- Die **Hydrolyse** von Zucker-Lactonen führt zu Carbonsäuren. So entsteht aus Gluconolacton das **Gluconat** (Gluconsäure) (Abb. 5.1e).
- Durch Ersatz der Hydroxylgruppe am C-Atom 2 von Monosacchariden werden die Aminozucker, z.B. **Glucosamin,** gebildet (Abb. 5.1f).
- Werden diese Aminogruppen acetyliert, entstehen N-Acetyl-Aminozucker, z.B. **N-Acetyl-Glucosamin** (Abb. 5.1g)

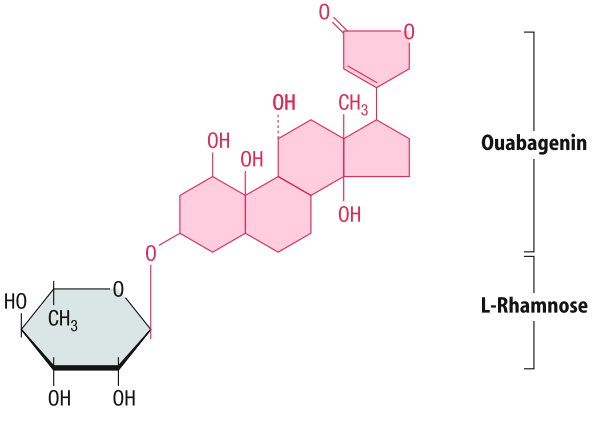
Die nach dem Ringschluss verbleibende halbacetalische Hydroxylgruppe am C-Atom 1 von Monosacchariden ist

besonders reaktionsfreudig. Sie kann mit der Hydroxylgruppe eines weiteren Alkohols oder mit einer NH_2-Gruppe unter Bildung eines **Vollacetals** reagieren. Man spricht dann von **O-** bzw. **N-Glycosiden**, die entstandenen Bindungen werden **glycosidische Bindungen** genannt. Auch bei den Glycosiden gibt es eine α- und eine β-Isomerie, allerdings können die Glucoside nicht mehr spontan durch Mutarotation ineinander übergehen (◘ Abb. 5.2)

Glycosidische Bindungen sind außerordentlich häufig. Sie kommen in körpereigenen Verbindungen (Nucleoside, Nucleotide, Polynucleotide, Di-, Oligo-, Polysaccharide) vor. Viele der von Pflanzen synthetisierten Verbindungen enthalten glycosidische Bindungen und haben den Ausgangspunkt für die Synthese einer Reihe von Pharmaka gebildet. Ein wichtiges Beispiel hierfür sind die für die Behandlung der Herzinsuffizienz verwendeten **Digitalisglycoside** (◘ Abb. 5.3).



◘ **Abb. 5.2 Entstehung von α-Methylglucosid und β-Methylglucosid.** Während α- und β-D-Glucose durch Mutarotation im Gleichgewicht miteinander stehen, ist dies bei den beiden Methyl-Glucosiden nicht mehr möglich



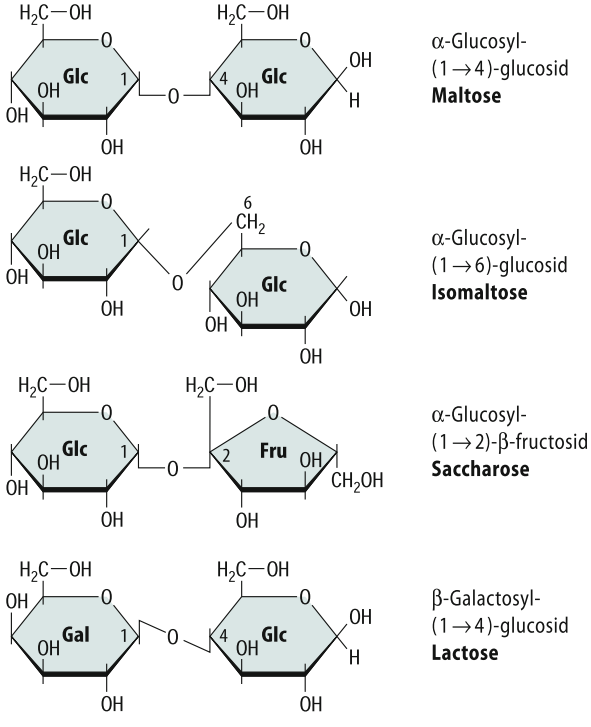
◘ **Abb. 5.3 Struktur des Herzglycosids Strophantin g.** Die pharmakolgisch wirksame Komponente ist das Pflanzensteroid Ouabagenin, das glycosidisch mit dem Monosaccharid L-Rhamnose verknüpft ist

5.1.3 Di-, Oligo-, und Polysaccharide bestehen aus durch glycosidische Bindungen verknüpften Monosacchariden

Disaccharide entstehen, wenn die halbacetalische Hydroxylgruppe des einen mit der OH-Gruppe eines anderen Monosaccharids reagiert. Die größte Bedeutung für den Stoffwechsel des Menschen haben die Disaccharide **Lactose** und **Saccharose** (◘ Abb. 5.4).

Lactose ist das Hauptkohlenhydrat der Milch und zeichnet sich durch eine β-glycosidische Bindung zwischen dem C-Atom 1 von Galaktose und dem C-Atom 4 von Glucose aus.

Saccharose, der zum Süßen verwendete Fruchtzucker, ist ein Disaccharid aus Glucose und Fructose, bei dem die



◘ **Abb. 5.4 Struktur wichtiger Disaccharide**

I

Tabelle 5.2 Einteilung von Oligo- bzw. Polysacchariden

Typ	Beispiel	Kohlenhydrat	Nicht-Kohlenhydrat	Funktion
Homoglykan	Stärke	Glucose Verknüpfung α (1–4); α (1–6)	?	Reservekohlenhydrat von Pflanzen, wichtiges Nahrungskohlenhydrat
	Glycogen	Glucose Verknüpfung α (1–4); α (1–6)	Glycogenin	Reserve-Kohlenhydrat tierischer Zellen
	Zellulose	Glucose Verknüpfung β (1–4)	?	Gerüstsubstanz bei Pflanzen
Heteroglykan	Glycoproteine	2–20 unterschiedliche Monosaccharide als Oligosaccharid	v. a. Membran- und Sekretproteine	Vielseitig, vom Protein abhängig
	Proteoglykane	Glycosaminoglykane aus repetitiven Disacchariden	Spezifische Proteine	Bestandteil der extrazellulären Matrix
	Peptidoglykane	Repetitives Disaccharid aus N-Acetylglucosamin und N-Acetylmuraminsäure	Peptide aus 4–5 Aminosäuren	Bakterielle Zellwand
	Glycolipide	2–20 unterschiedliche Monosaccharide als Oligosaccharid	Ceramid, Diacylglycerin, Dolicholphosphat	Membranbausteine, Zwischenprodukt bei Glycoproteinsynthese

halbacetalische Hydroxylgruppe des C-Atoms 1 der Glucose mit der ebenfalls halbacetalischen Hydroxylgruppe des C-Atoms 2 der Ketose Fructose reagiert hat. Saccharose enthält daher keine halbacetalische Hydroxylgruppe mehr, zeigt keine reduzierenden Eigenschaften und kann keine Glycoside mehr bilden.

Die in Abb. 5.4 ebenfalls dargestellten **Maltose** und **Isomaltose** bestehen aus zwei Glucosemolekülen, die α-glycosidisch über die C-Atome 1 und 4 bzw. 1 und 6 verknüpft sind. Diese Disaccharide entstehen bei der intestinalen Verdauung von Stärke (▶ Kap. 20.3.3).

Kohlenhydrate, die aus mehreren durch glycosidische Bingungen verknüpften Monosacchariden bestehen, werden als **Oligo-** bzw. **Polysaccharide** bezeichnet. Die Einteilung von Sacchariden in Oligosaccharide aus 3–9 Monosacchariden und Polysacchariden mit mehr als 9 Monosacchariden ist jedoch willkürlich. Man sollte statt dessen die in Tabelle 5.2 zusammengestellte Klassifizierung nach strukturellen Gesichtspunkten benutzen.

5.1.4 Homoglykane sind Polymere aus einem einzigen Monosaccharid

Homoglykane sind polymere Kohlenhydrate, die nur aus einem einzigen Monosaccharid aufgebaut sind. Die wich-

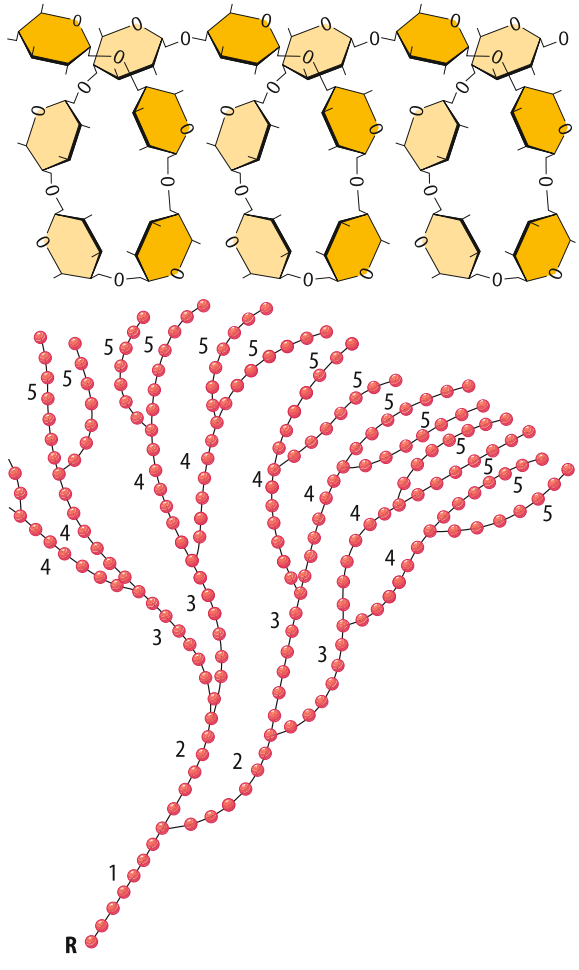


Abb. 5.5 Struktur von Amylose und Glycogen (Stärke). ▶
Oben: Ausschnitt aus der Amylose; *unten:* baumartiger Aufbau des Glycogens bzw. der Stärke. *R:* Glycogenin

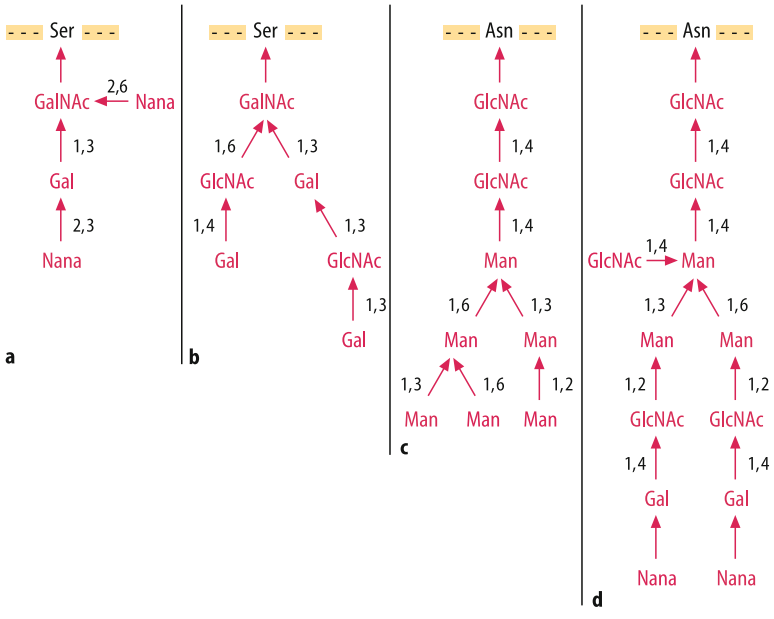


Abb. 5.6 a–d Glycoproteine. Gezeigt sind Strukturen typischer O- bzw. N-glycosidisch verknüpfter Oligosaccharide von Glycoproteinen. **a** Glycoprotein der Erythrocytenmembran; **b** Kernregion der Blutgruppensubstanz; **c** Oligosaccharid aus Eialbumin; **d** Komplexe Oligosaccharidkette, die in vielen Glycoproteinen nachweisbar ist. *Gal*: Galaktose; *GalNAc*: N-Acetyl-Galaktosamin; *Glc:* Glucose; *GlcNAc*: N-Acetyl-Glucosamin; *Man*: Mannose; *Nana:* N-Acetyl-Neuraminsäure

tigsten Homoglykane sind **Stärke, Glycogen** und **Zellulose**:

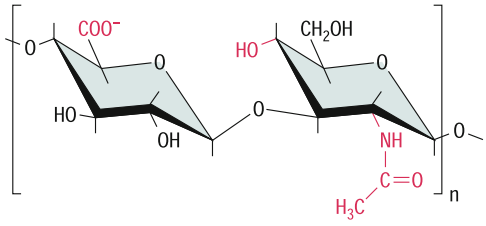
- **Stärke** und **Glycogen** bestehen aus α-glycosidisch verknüpften Glucosemonomeren. Kommen nur 1,4-glycosidische Bindungen vor, so ergibt sich die in Abb. 5.5 a dargestellte Struktur von **Amylose**. Kommen neben 1,4-glycosidischen auch 1,6-glycosidische Bindungen vor, so entstehen stark verzweigte, baumähnliche Makromoleküle mit Molekulargewichten von vielen Millionen (10^4 – mehr als 10^5 Glucosereste), die gelegentlich auch als **Amylopectin** bezeichnet werden und das Grundgerüst pflanzlicher und tierischer Speicherkohlenhydrate bilden. **Stärke** ist das wichtigste Reservekohlenhydrat der Pflanzen, **Glycogen** dient als Reservekohlenhydrat tierischer Zellen. Der Vorteil der Glucosespeicherung als Stärke oder Glycogen liegt darin, dass diese Makromoleküle keinen osmotischen Effekt besitzen.
- **Zellulose** bildet ein Strukturkohlenhydrat pflanzlicher Zellwände. Sie besteht aus langen, unverzweigten Ketten aus β-1,4-glycosidisch verknüpften Glucoseeinheiten.

5.1.5 Heteroglykane sind aus unterschiedlichen Monosacchariden aufgebaut

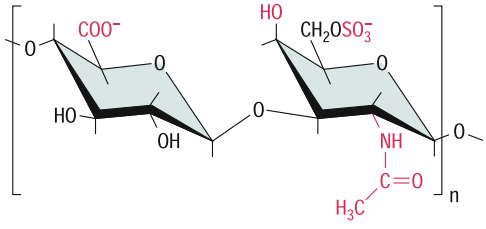
Heteroglykane sind aus unterschiedlichen Monosacchariden aufgebaut und kommen meist in Verbindung mit Proteinen, Peptiden oder Lipiden vor. Heteroglykane können in Glycoproteine, Proteoglykane, Peptidoglykane und Glycolipide eingeteilt werden:

- **Glycoproteine** enthalten Heteroglykane aus 2 bis mehr als 10 Monosacchariden (Abb. 5.6). Diese sind aus **Mannose**, **Galaktose**, acetylierten **Aminozuckern** und gelegentlich **N-Acetyl-Neuraminsäure** (NANA) (▶ Kap. 5.8.2) aufgebaut und bilden baumartige verzweigte Strukturen. Glycoproteine sind außerordentlich häufig. Integrale Membranproteine und praktisch alle extrazellulären löslichen Proteine sind Glycoproteine. Die Verknüpfung des Saccharidrestes mit dem Protein erfolgt mit **glycosidischen Bindungen** über Seryl- (O-glycosidisch) bzw. Asparaginyl-Seitenketten (N-glycosidisch).
- **Proteoglykane** sind Heteroglykane aus sich wiederholenden **Disaccharideinheiten**, die an spezifische Proteinskelette geknüpft sind. Ein Zucker der sich wiederholenden Disaccharideinheit ist ein **Aminozucker**, der andere eine **Uronsäure**. Aus diesem Grund werden derartige Heteroglykane auch als Glycosaminoglykane bezeichnet (Abb. 5.7). Proteoglykane sind neben typischen Proteinen wie Kollagen bzw. Elastin wichtige Bestandteile der extrazellulären Matrix (▶ Kap. 24.2.2).
- **Peptidoglykane** sind am Aufbau der bakteriellen Zellwand beteiligt. Sie bestehen aus Peptiden aus 4–5 Aminosäuren (Nicht-Kohlenhydratanteil) und einem repetitiven Disaccharid aus **N-Acetyl-Glucosamin** und **N-Acetyl-Muraminsäure** (Kohlenhydratanteil). Die Peptidketten und die repetitiven Disaccharide sind zu einem gitterförmigen Makromolekül vernetzt, das als **Murein** bezeichnet wird

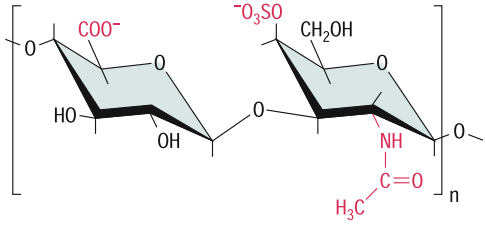
Hyaluronsäure
[β-Glucuronat(1→3)-β-GlcNAc(1→4)-]$_n$



Chondroitin-6-sulfat
[β-Glucuronat(1→3)-β-GalNAc-6-sulfat(1→4)-]$_n$



Chondroitin-4-sulfat
[β-Glucuronat(1→3)-β-GalNAc-4-sulfat(1→4)-]$_n$



Dermatansulfat
[α-Iduronat(1→3)-β-GalNAc-4-sulfat(1→4)-]$_n$

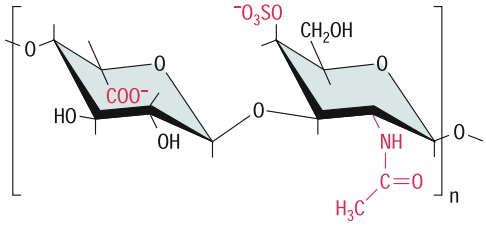
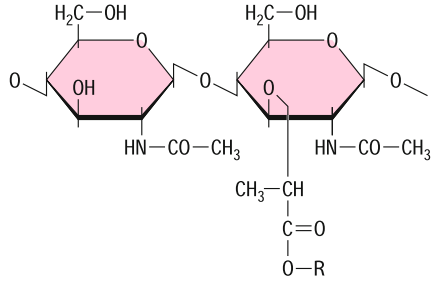


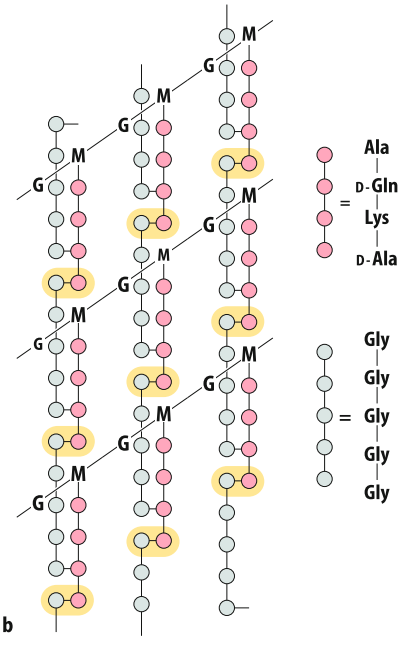
Abb. 5.7 Proteoglykane. Gezeigt ist die Struktur der repetitiven Disaccharideinheiten wichtiger Glycosaminoglykane. Die funktionellen Gruppen sind *rot* hervorgehoben

(Abb. 5.8). Dieses bildet die bakterielle Zellwand, seine Biosynthese wird durch **Penicillin** gehemmt. Weiteres über die Penicillinwirkung ▶ ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

Glycolipide sind Verbindungen, bei denen Oligosaccharide an **Sphingosin** oder bestimmte **Polyprenole** gebunden sind (▶ Kap. 5.9.1; 6.1.5).



a NAc-Glucosamin — NAc-Muraminsäure



b

Abb. 5.8 a, b Struktur des Mureins. a Auschnitt aus dem repetitiven Disaccharid aus N-Acetyl-Glucosamin und N-Acetyl-Muraminsäure. *R:* Peptidkette; **b** Schematische Darstellung der Mureinstruktur. Die Vernetzungsstellen sind *gelb* hervorgehoben. *G:* NAc-Glucosamin; *M:* NAc- Muraminsäure

In Kürze

- Monosaccharide (monomere Kohlenhydrate) sind Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole.
- Homoglykane sind Polymere aus einem einzigen Monosaccharid. Glycogen und Stärke, die wichtigsten Reservekohlenhydrate des tierischen bzw. pflanzlichen Organismus, bestehen aus α-glycosidisch verknüpften Glucosemonomeren.

▼

– Heteroglykane setzen sich aus unterschiedlichen Monosacchariden zusammen. Sie sind als Glycoproteine Bestandteile von Membran- bzw. extrazellulären Proteinen und als Proteoglykane (Glycosaminoglykane) Komponenten der extrazellulären Matrix und des Bindegewebes. Verbindungen von Sacchariden mit Lipiden werden als Glycolipide bezeichnet. Peptidoglykane kommen dagegen ausschließlich in der bakteriellen Zellwand vor.

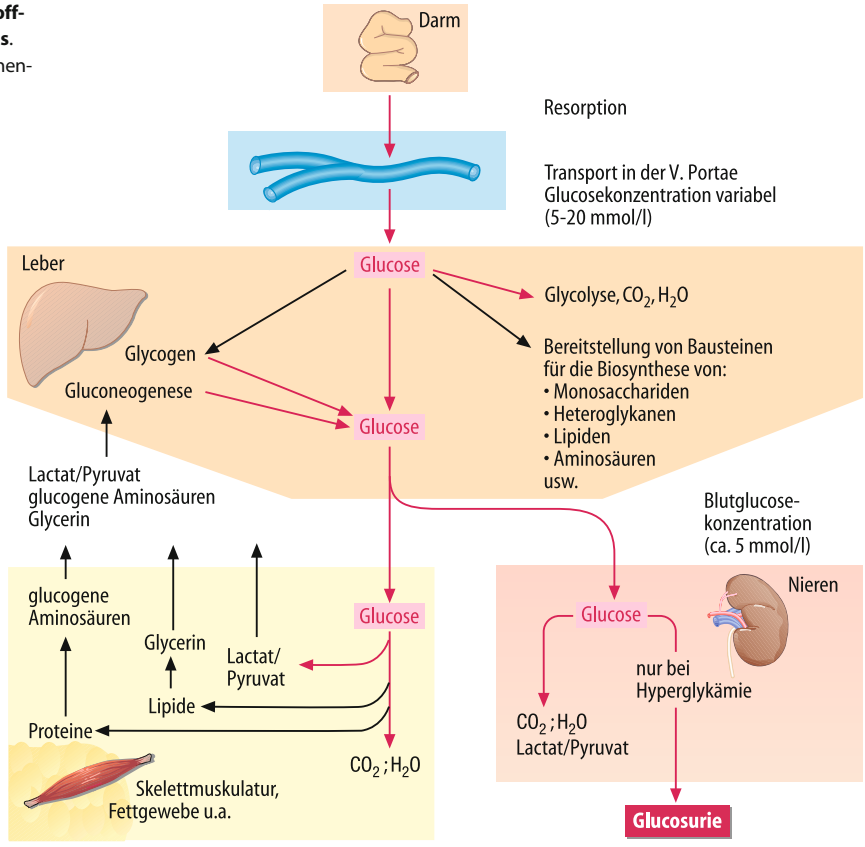
5.2 Die Funktionen von Kohlenhydraten

Entsprechend ihrer sehr unterschiedlichen Struktur haben Kohlenhydrate verschiedenartige Funktionen. Sie können unter Energiegewinn abgebaut, zur Biosynthese von Nicht-Kohlenhydratstrukturen verwendet oder als strukturgebende Teile in andere Verbindungsklassen eingebaut werden. ◘ Abbildung 5.9 gibt einen Überblick über die Grundzüge des Glucosestoffwechsels.

5.2.1 Nahrungskohlenhydrate werden im Intestinaltrakt zu Monosacchariden gespalten und mit spezifischen Transportsystemen resorbiert

Die wichtigsten Nahrungskohlenhydrate sind das Homoglykan **Stärke** sowie die Disaccharide **Saccharose** und **Lactose**. Bevor diese im Intestinaltrakt resorbiert werden können, müssen sie im Duodenum durch die dort vorhandenen **Glycosidasen** zu Monosacchariden gespalten werden (▶ Kap. 20.3.1).

Die Resorption von Kohlenhydraten beginnt mit deren Aufnahme in die intestinalen Mucosazellen. Die Aufnahme erfolgt als **sekundär aktiver Symport** mit Natriumionen, in die Pfortader gelangen die Monosaccharide durch Carrier-



◘ Abb. 5.9 Grundzüge des Glucosestoffwechsels im menschlichen Organismus. Glucose liefernde und Glucose verbrauchende Reaktionen sind rot hervorgehoben. (Einzelheiten ▶ Text)

I

vermittelte **erleichterte Diffusion** auf der basolateralen Seite der Mucosazellen (▶ Kap. 16.1.3).

5.2.2 Die Leber ist das wichtigste Organ für Speicherung, Ab- und Umbau von Nahrungskohlenhydraten

Über die Pfortader kommen die Nahrungskohlenhydrate zunächst mit der Leber in Kontakt. Sie werden durch Carrier-vermittelte **erleichterte Diffusion** durch die Hepatocyten aufgenommen.

Besondere Funktionen der Leber im Kohlenhydratstoffwechsel sind:

- **Aufnahme** von Glucose proportional zu deren Konzentration in der Pfortader;
- **Umwandlung** der Monosaccharide Galaktose und Fructose in Glucose;
- **Speicherung** von überschüssig aufgenommener Glucose als Glycogen;
- **Biosynthese** von Glucose (Gluconeogenese) aus Nichtkohlenhydraten wie Lactat, Pyruvat, Aminosäuren oder Glycerin; dieser Stoffwechselweg ist besonders bei Fehlen von Nahrungskohlenhydraten, also bei Nahrungskarenz, wichtig.
- **Abgabe** von Glucose in Mengen, die eine physiologische Glucosekonzentration im Blut aufrecht erhalten.

Glucosespeicherung als Glycogen und Glucoseabgabe als Folge von Glycogenolyse und Gluconeogenese gewährleisten also, dass die Blutglucosekonzentration unabhängig von der Nahrungszufuhr von Kohlenhydraten in engen Grenzen konstant bleibt. Dies wird auch als »**Glucostatfunktion**« der Leber bezeichnet. Lediglich bei Glucosetoleranztests oder bei Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, ▶ Kap. 17.5.4) wird die Kapazität der Leber zur Konstanthaltung der Blutglucosekonzentration überschritten.

5.2.3 Die extrahepatischen Gewebe werden in obligate und fakultative Glucoseverbraucher eingeteilt

Die extrahepatischen Gewebe können in obligate und fakultative Glucoseverbraucher eingeteilt werden. **Erythrocyten** und die Zellen des **Nierenmarks** sind auf Glucose als einziges Substrat zur Deckung ihres Energiebedarfs angewiesen. Unter normalen Ernährungsbedingungen gilt dies auch für die Zellen des **Zentralnervensystems**. Diese gewinnen jedoch nach länger dauernden Fastenperioden die Fähigkeit, Ketonkörper (▶ Kap. 6.3.7) alternativ zur Deckung des Energiebedarfs zu verwerten.

Alle anderen Gewebe und Zellen des Organismus können ihren Energiebedarf außer durch Oxidation von Glucose durch Fettsäureoxidation oder Abbau von Aminosäuren decken. Als allg. Regel gilt dabei, dass während einer Nahrungskarenz die **Fettsäureoxidation** bevorzugt vor der Glucoseoxidation abläuft.

Wie die Leber sind alle anderen Zellen zur Glycogenbiosynthese imstande. Vom Gesichtspunkt der Nährstoffbilanz spielt jedoch lediglich die Glycogenspeicherung in Leber und Skelettmuskulatur eine Rolle.

Umwandlungen von Monosacchariden ineinander und Biosynthese von Glycoproteinen und Proteoglykanen können prinzipiell von allen Zellen in Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Funktion durchgeführt werden.

Unter physiologischen Bedingungen werden Monosaccharide zwar glomerulär filtriert, jedoch vollständig tubulär reabsorbiert. Die als **Melliturie** bezeichnete Ausscheidung von Zuckern im Harn stellt also immer eine Abweichung von der Norm dar. Ursachen von Melliturien sind in ◘ Tabelle 5.3 zusammengestellt, wobei zu beachten ist, dass die durch Diabetes mellitus hervorgerufenen Melliturien mit Abstand die häufigsten sind.

◘ Tabelle 5.3 Ursachen von Melliturien

Ausgeschiedener Zucker	Erkrankung	Ursache
Glucose	Diabetes mellitus	Durch absoluten oder relativen Insulinmangel bedingte Erhöhung der Blutglucosekonzentration über die maximale renale Rückresorptionskapazität (Nierenschwelle), ca. 140–200 mg Glucose/100 ml
	Renaler Diabetes	Defekt der renalen Glucose-Rückresorption (selten)
Fructose	Hereditäre Fructoseintoleranz	Defekte des Fructosestoffwechsels der Leber mit Erhöhung der Blut-Fructose-Konzentration (sehr selten)
Galaktose	Hereditäre Galaktoseintoleranz	Defekte des Galaktosestoffwechsels der Leber mit Erhöhung der Blut-Galaktose-Konzentration (sehr selten)

In Kürze

- Vor ihrer Resorption im Intestinaltrakt müssen Nahrungskohlenhydrate zu Monosacchariden gespalten werden. Die Resorption von Monosacchariden in die Mucosazellen erfolgt als sekundär aktiver Transport.
- Die Leber ist das zentrale Organ des Kohlenhydratstoffwechsels. Hier erfolgt der Ab- und Umbau von Kohlenhydraten und die Speicherung von Glucose als Glycogen. Bei Nahrungskarenz gibt die Leber Glucose ab, um die Blutglucosekonzentration aufrecht zu erhalten.
- Erythrocyten, Nierenmark und Zentralnervensystem sind auf Glucose als Substrat zur Deckung ihres Energiebedarfes angewiesen (obligate Glucoseverbraucher). Alle anderen Gewebe können auch Fettsäuren oder Aminosäuren hierfür verwenden (fakultative Glucoseverbraucher).
- Eine Zuckerausscheidung im Harn wird als Melliturie bezeichnet und kommt nur unter pathologischen Bedingungen vor.

5.3 Abbau von Glucose in der Glycolyse

In der als **Glycolyse** (Milchsäuregärung) bezeichneten Reaktionsfolge wird Glucose anaerob unter ATP-Gewinn zu Lactat abgebaut. Die Glucose wird dabei nach der Summenformel

$$\text{Glucose} \rightarrow 2\ \text{Lactat};\ \Delta G^{o\prime} = -197\ \text{kJ/mol}$$

zerlegt. Diese Reaktionssequenz wird von elf Enzymen katalysiert und verläuft in zwei Phasen:

- Abbau eines Glucosemoleküls zu zwei äquivalenten Triosephosphaten,
- Abbau der Triosephosphate zu Lactat unter Gewinn von ATP.

Die Glycolyse kommt im Cytosol aller tierischen und pflanzlichen Zellen, in einfachen eukaryoten Organismen und in vielen Mikroorganismen vor.

In der Hefe wird in einer analogen Reaktionsfolge Glucose zu Ethanol abgebaut (alkoholische Gärung):

$$\text{Glucose} \rightarrow 2\ \text{Ethanol} + 2\ CO_2;\ \Delta G^{o\prime} = -226\ \text{kJ/mol}$$

5.3.1 In der ersten Phase der Glycolyse entstehen die Triosephosphate

Die ersten fünf Reaktionen der Glycolyse führen zu einer Spaltung des Glucosemoleküls in zwei einander äquivalente **Triosephosphate** (◘ Abb. 5.10 a). Wichtig ist dabei, dass alle Zwischenprodukte mit Phosphorsäure verestert sind. Bei den einzelnen Reaktionen handelt es sich um:

- Phosphorylierung von Glucose zu **Glucose-6-Phosphat**. Der Donor der Phosphatgruppe ist **ATP**. Diese Reaktion wird durch die **Hexokinasen** katalysiert, die in insgesamt vier Isoformen vorkommen und sich aus einem Vorläufer-Gen entwickelt haben. Die **Hexokinasen I–III** (HK I–III) werden gewebsspezifisch exprimiert, haben Michaeliskonstanten für Glucose im Bereich von 0,1mmol/l und werden durch physiologische Konzentrationen von **Glucose-6-Phosphat** gehemmt. Die Hexokinase IV (HK IV) wird auch als **Glucokinase** (GK) bezeichnet. Glucokinase wird spezifisch in Hepatozyten und den β-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas exprimiert, hat eine Michaeliskonstante für Glucose im Bereich von 10mmol/l und wird nicht durch Glucose-6-Phosphat gehemmt (▶ Kap. 5.7.1).
- Isomerisierung von Glucose-6-Phosphat zu **Fructose-6-Phosphat**. Das benötigte Enzym ist die **Hexosephosphat-Isomerase**.
- Phosphorylierung von Fructose-6-Phosphat zu **Fructose-1,6-Bisphosphat**. Donor der Phosphatgruppe ist **ATP**. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die **Phosphofructokinase I** (Fructose-6-Phosphat-1-Kinase; PFK I), deren Aktivität für die Geschwindigkeit der Glycolyse bestimmend ist und die allosterisch reguliert wird (▶ Kap. 5.7.3).
- Aldolspaltung des Fructose-1,6-Bisphosphats zu **Dihydroxyacetonphosphat** (C-Atome 1–3 der Glucose) und Glycerinaldehyd-3-Phosphat (3-Phosphoglycerinaldehyd, C-Atome 4–6 der Glucose). Das benötigte Enzym ist die **Fructose-1,6-Bisphosphat-Aldolase** (Aldolase A). Die nur in Leber und Nieren vorkommende **Aldolase B** kann außer Fructose-1,6-Bisphosphat auch Fructose-1-Phosphat spalten (▶ Kap. 5.8.1).
- Die Triosephosphate sind äquivalent, da sie durch die **Triosephosphat-Isomerase** ineinander überführt werden können.

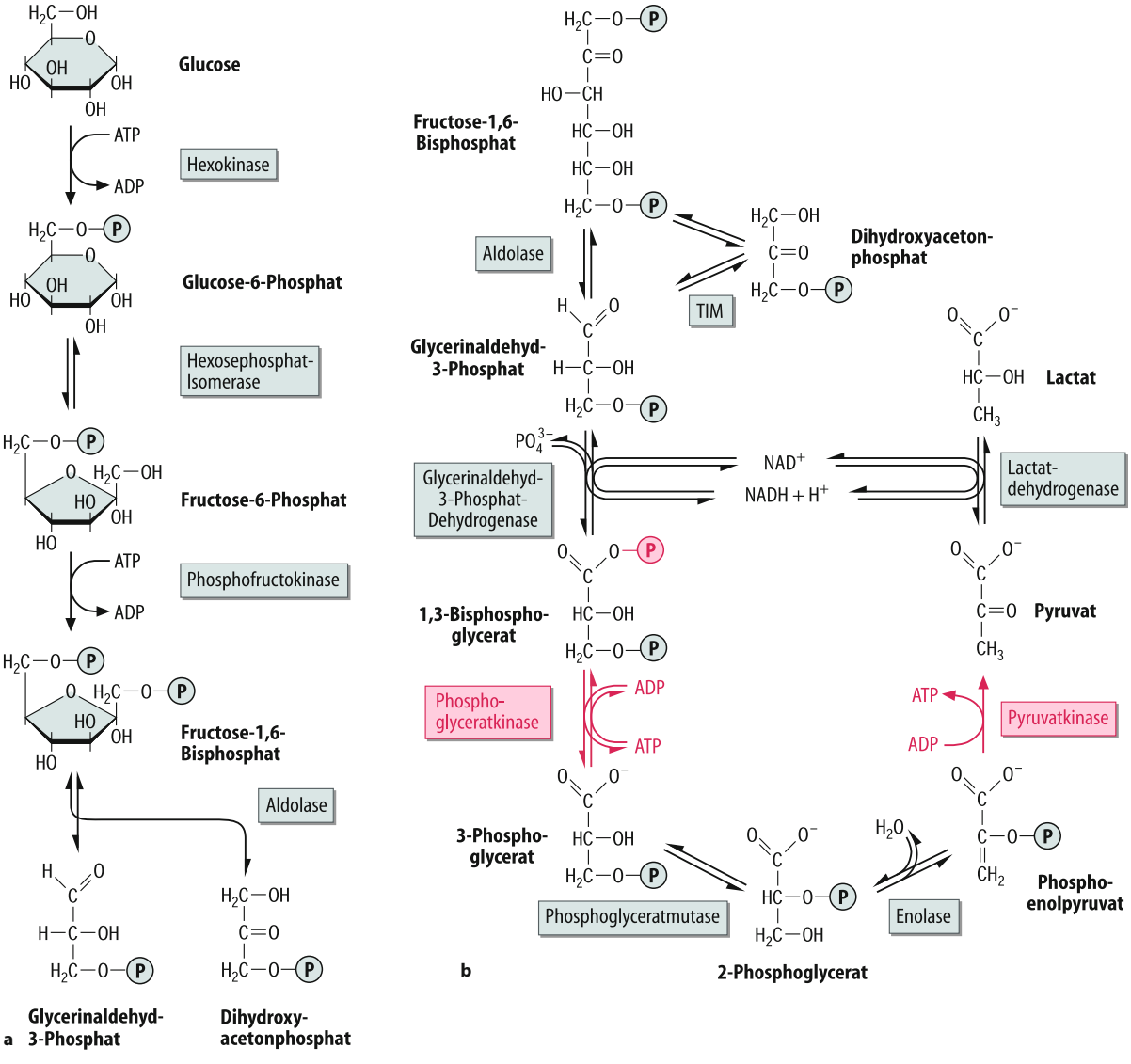


Abb. 5.10 a, b Die Einzelreaktionen der Glycolyse. a Umwandlung von Glucose in die beiden Triosephosphate Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-Phosphat; **b** vom Glycerinaldehyd-3-Phosphat zum Lactat. *TIM:* Triosephosphat-Isomerase. Die ATP-liefernden Reaktionen sind *rot* hervorgehoben

5.3.2 In der zweiten Phase der Glycolyse werden die Triosephosphate unter ATP-Gewinn zu Lactat abgebaut

In der ersten Phase der Glycolyse wird ATP verbraucht, um die phosphorylierten Triosephosphate zu erhalten. Eine positive Energiebilanz erhält die Glycolyse durch die sechs Reaktionen der zweiten Glycolysephase (Abb. 5.10 b):

- Die Aldehydgruppe des Glycerinaldehyd-3-Phosphats wird in einer exergonen Reaktion mit NAD^+ durch das Enzym **Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase** oxidiert (Abb. 5.11). Bei dieser Reaktion erfolgt eine **Energiekonservierung** in Form einer energiereichen Bindung in dem Produkt **1,3-Bisphosphoglycerat**. Jede der vier identischen Untereinheiten, aus denen das Enzym besteht, verfügt über eine für die Katalyse essentielle SH-Gruppe

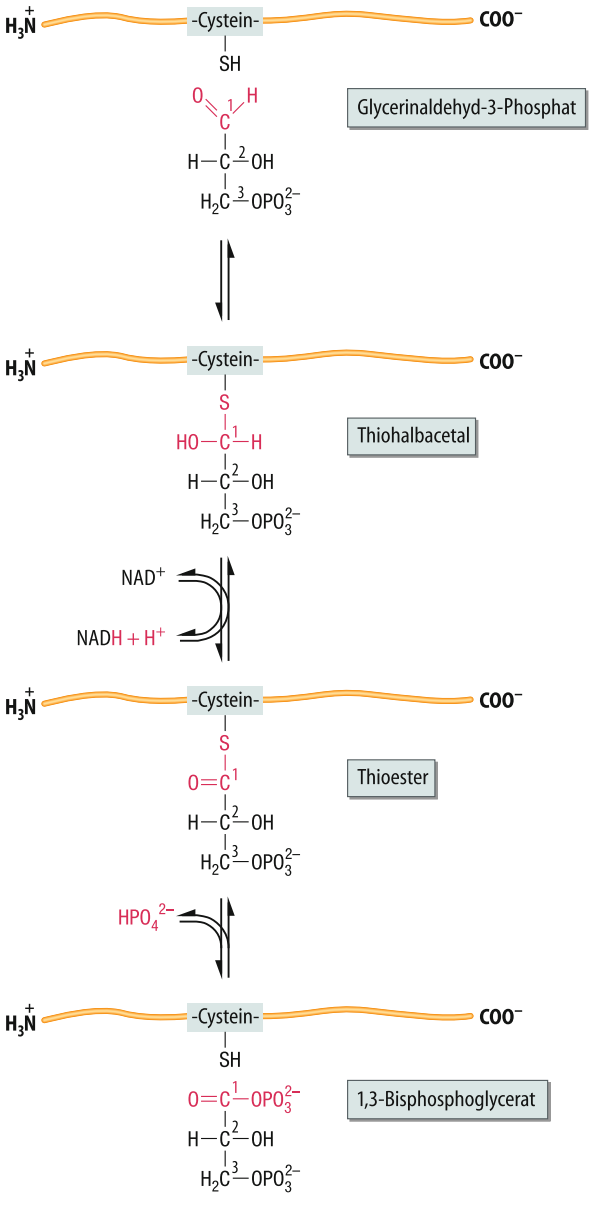


Abb. 5.11 Reaktionsmechanismus der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (Einzelheiten ▶ Text)

eines spezifischen Cysteinylrestes. Die Carbonylgruppe des Glycerinaldehyd-3-Phosphats reagiert unter Bildung eines **Thiohalbacetals** mit dieser SH-Gruppe. Anschließend erfolgt dessen exergone Oxidation, wobei ein **Thioester** als Zwischenprodukt entsteht. Thioester sind **energiereiche Verbindungen** (▶ Kap. 1.2.4). Der Thioester wird **phosphorolytisch** gespalten. Das dabei entstehende **1,3-Bisphosphoglycerat** trägt am C-Atom 1 ein **gemischtes Phosphorsäure-Carbonsäure-Anhydrid**. Phosphorsäure-Carbonsäure-Anhydride sind ebenfalls energiereiche Verbindungen.

- Durch die **Phosphoglyceratkinase** wird das energiereiche Phosphat des 1,3-Bisphosphoglycerates auf ADP übertragen. Es entsteht **ATP** und **3-Phosphoglycerat**. Diese Reaktion gehört zur Gruppe der **Substratkettenphosphorylierungen** (▶ Kap. 1.2.4).
- Der Phosphatrest im 3-Phosphoglycerat wird auf die Position 2 verschoben. Das beteiligte Enzym ist die **Phosphoglyceratmutase**.
- Aus **2-Phosphoglycerat** wird durch die **Enolase** Wasser abgespalten. Es entsteht **Phosphoenolpyruvat**. Enolphosphate sind ebenfalls energiereiche Verbindungen.
- Die Phosphatgruppe im Phosphoenolpyruvat wird auf ADP übertragen, es entsteht **ATP** und **Pyruvat**. Das beteiligte Enzym ist die **Pyruvatkinase**.
- Pyruvat wird durch die **Lactatdehydrogenase** mit Hilfe von NADH zu **Lactat** reduziert. Die Bedeutung dieser Reaktion liegt darin, dass sie den glycolytischen Glucoseabbau auch in Abwesenheit von Sauerstoff ermöglicht. Sie führt zu einer **Regenerierung** von NAD^+, das für die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase benötigt wird.

5.3.3 Die anaerobe Glycolyse liefert zwei Moleküle ATP, die aerobe dagegen 30 ATP

Die Bilanzgleichung der Glycolyse lautet demnach:

$$\text{Glucose} + 2\ P_i + 2\ ADP \rightarrow 2\ \text{Lactat} + 2\ ATP$$

Die **Energiekonservierung** erfolgt also durch eine **Redoxreaktion**, nämlich die Oxidation des Glycerinaldehyd-3-Phosphats zu 1,3-Bisphosphoglycerat. In dieser Reaktion wird NAD^+ zu NADH reduziert. Unter **anaeroben** Bedingungen erfolgt die Reoxidation des NADH in der durch die Lactatdehydrogenase katalysierten Reaktion; unter **aeroben** Bedingungen wird NADH in der Atmungskette mit Sauerstoff reoxidiert (▶ Kap. 9.1).

Die **Energiebilanz** der anaeroben Glycolyse ist in ◘ Tabelle 5.4 zusammengestellt. ◘ Abbildung 5.12 gibt einen Überblick über die Beziehungen zwischen anaerober und aerober Glycolyse sowie einen Vergleich der jeweiligen Energieausbeuten.

I

Tabelle 5.4 Energiebilanz der anaeroben Glycolyse

Enzym	Reaktion	ATP-Ausbeute
Hexokinase/Glucokinase	Glucose + ATP → Glucose-6-P + ADP	– 1 ATP
Phosphofructokinase	Fru-6-P + ATP → Fru-1,6 – P_2 + ADP	– 1 ATP
Phosphoglyceratkinase	1,3 Bisphosphoglycerat + ADP → 3-Phosphoglycerat + ATP	+ 2 ATP, aus Glucose entstehen zwei 1,3-Bisphosphoglycerat
Pyruvatkinase	Phosphoenolpyruvat + ADP → Pyruvat + ATP	+ 2 ATP, aus Glucose entstehen zwei Phosphoenolpyruvat
	Zusammen	+ 2 ATP

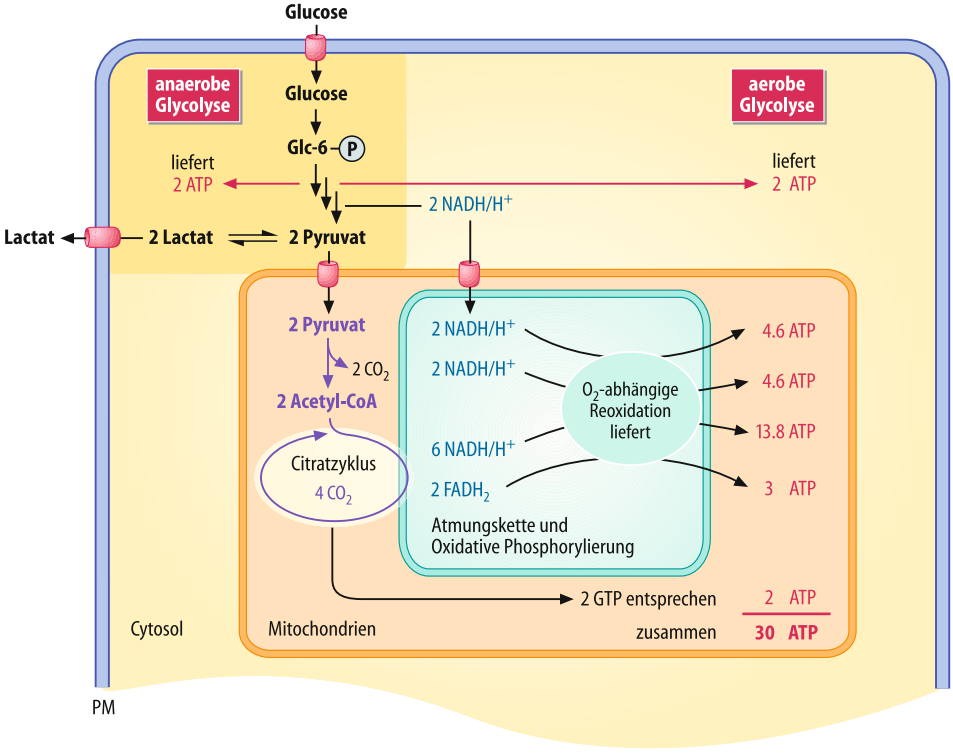


Abb. 5.12 Anaerobe und aerobe Glycolyse im Überblick. Nach Aufnahme in die Zelle wird Glucose phosphoryliert und durchläuft die Reaktionen der Glycolyse bis auf die Stufe des Pyruvats. Unter anaeroben Bedingungen muss Pyruvat in Lactat umgewandelt werden, um das für die Glycolyse benötigte NAD^+ zu erzeugen. In der Regel wird Lactat von den Zellen abgegeben. Die Energieausbeute beträgt 2 mol ATP pro mol Glucose (dunkles Gelb). Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat in die Mitochondrien aufgenommen und dort durch oxidative Decarboxylierung in Acetyl-CoA umgewandelt. Dieses durchläuft den Citratzyklus und wird dabei zu CO_2 und Reduktionsäquivalenten in Form von $NADH/H^+$ und $FADH_2$ zerlegt. Deren sauerstoffabhängige Reoxidation liefert Wasser und ist an die ATP-Bildung aus ADP und P_i geknüpft. Insgesamt beträgt die ATP-Ausbeute 30 mol ATP pro mol Glucose. Über den Mechanismus von Pyruvatoxidation, Citratzyklus, Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung ▶ Kap.8, 9). *PM:* Plasmamembran

In Kürze

- Als Glycolyse bezeichnet man den auch anaerob ablaufenden Abbau von Glucose zu Lactat.
- In der ersten Phase der Glycolyse entstehen unter Verbrauch von zwei ATP aus einem Glucosemolekül zwei einander äquivalente Triosephosphate.
- In der zweiten Phase der Glycolyse erfolgt die Energiekonservierung. Dabei wird Glycerinaldehyd-3-Phosphat zu 1,3-Bisphosphoglycerat oxidiert und anschließend das dabei gewonnene energiereiche Phosphat zur ATP-Gewinnung verwendet. Der weitere Abbau des 3-Phosphoglycerats zu Lactat dient der Rückgewinnung des in der ersten Phase investierten ATPs und der Regenerierung von NAD^+.
- In der anaeroben Glycolyse entstehen zwei ATP aus zwei ADP und zwei P_i.

5.4 Abbau von Glucose im Pentosephosphatweg

Ein weiterer, in vielen Geweben vorkommender Abbauweg der Glucose führt zur Bildung von CO_2 und Reduktionsäquivalenten in Form von NADPH (◘ Abb. 5.13, 5.14). Er wird als **Pentosephosphatweg** (Syn. Pentosephosphatzyklus, Hexosemonophosphatweg) bezeichnet.

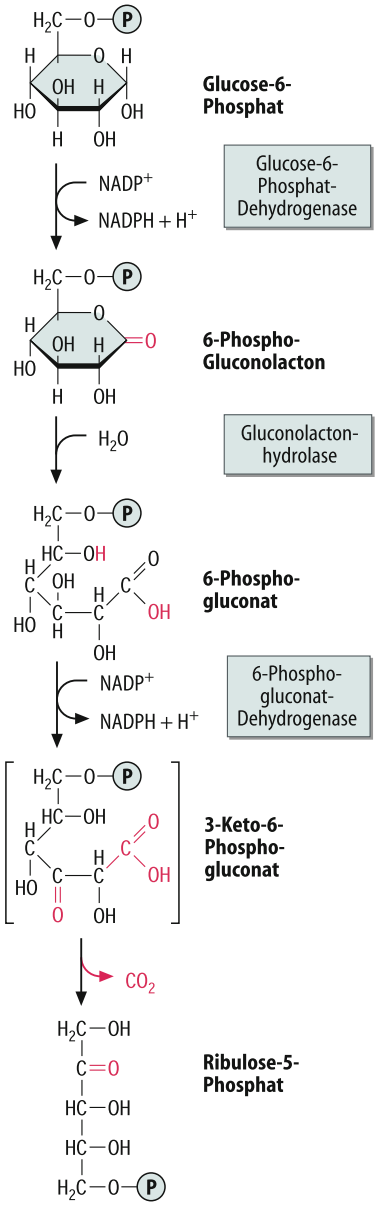
Die Hauptfunktionen des Pentosephosphatwegs sind

- die Bereitstellung von $NADPH/H^+$ für reduktive Biosynthesen sowie
- die Bereitstellung von Pentosen für die Nucleotidbiosynthese.

5.4.1 Der Pentosephosphatweg besteht aus einem oxidativen und einem regenerativen Teil

Der Abbau von Glucose im Pentosephosphatweg kann in zwei Phasen eingeteilt werden. Die erste oder **oxidative Phase** des Pentosephosphatwegs besteht aus folgenden Reaktionen:

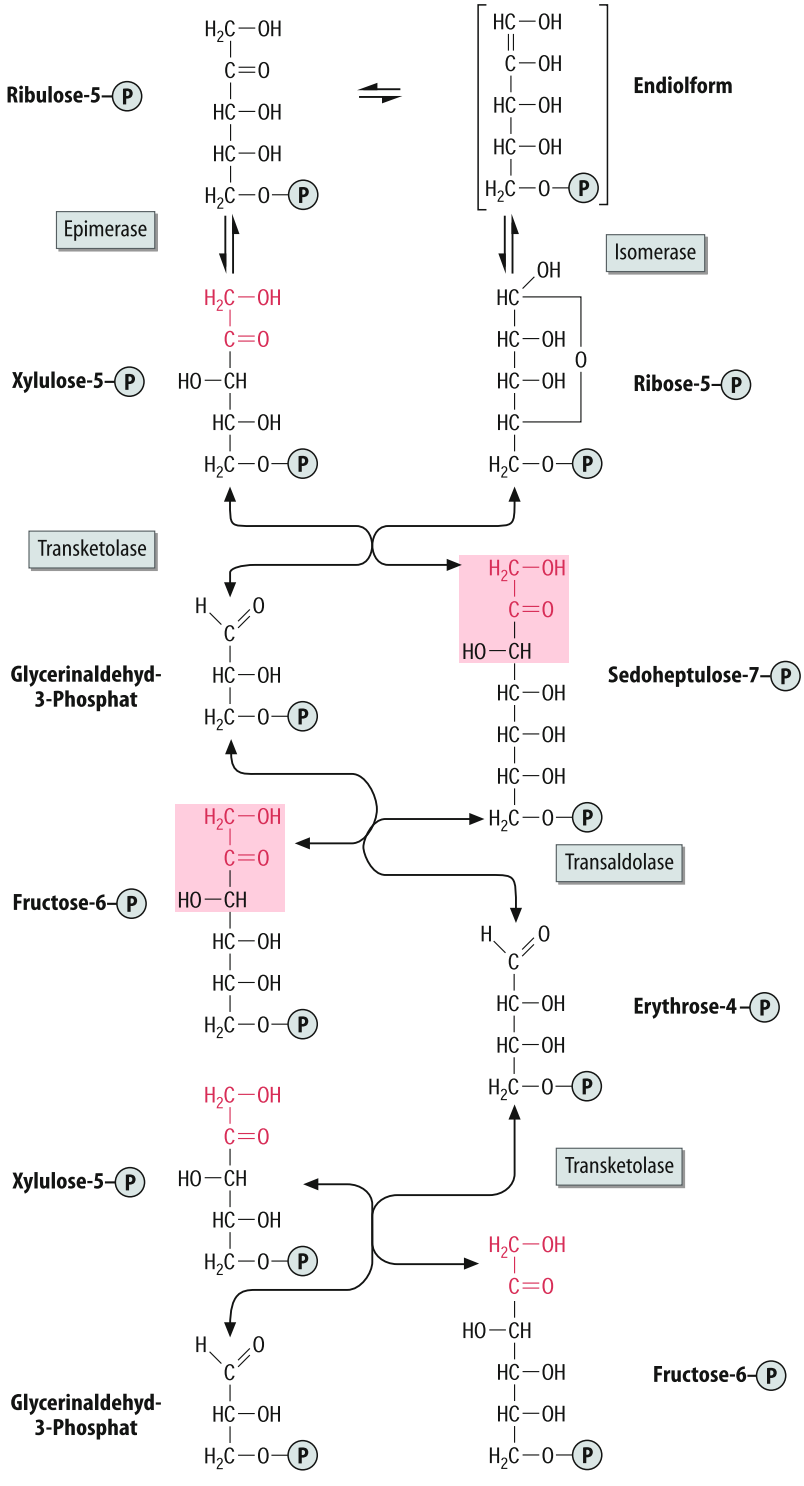
- Glucose-6-Phosphat wird mit $NADP^+$ am C-Atom 1 oxidiert, wobei 6-Phosphogluconolacton und aus diesem **6-Phosphogluconat** entsteht. Beteiligte Enzyme sind die **Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase** und **Gluconolactonhydrolase**.
- In einer weiteren $NADP^+$-abhängigen Oxidation wird 6-Phosphogluconat am C-Atom 3 oxidiert. Dies führt zur Labilisierung der COO^--Gruppe, die als CO_2 abgespalten wird. Das Reaktionsprodukt ist **Ribulose-5-Phosphat**, das verantwortliche Enzym die **6-Phosphogluconat-Dehydrogenase**.
- Durch eine **Isomerase** (Ketose-Aldose-Isomerisierung, ▶ Kap. 4.1.2) kann Ribulose-5-Phosphat in **Ribose-5-Phosphat** umgewandelt werden.



◘ Abb. 5.13 Oxidative Phase des Pentosephosphatwegs. Oxidation und Decarboxylierung von Glucose-6-Phosphat zu Ribulose-5-Phosphat

I

Abb. 5.14 Regenerative Phase des Pentosephosphatwegs. Umwandlung des in der ersten Phase des Pentosephosphatwegs entstandenen Ribulose-5-Phosphat in Fructose-6-Phosphat und Glycerinaldehyd-3-Phosphat



Durch diese Reaktionsfolge entstehen aus Glucose-6-Phosphat die Pentose Ribose-5-Phosphat, CO_2 und 2 NADPH. Ribose-5-Phosphat ist ein Substrat der Nucleotidbiosynthese (▶ Kap. 11.3.1), NADPH wird für reduktive Biosynthesen benötigt (s.u).

Die zweite oder **regenerative Phase** des Pentosephosphatwegs dient dem unter Umständen notwendigen Abbau der durch die beiden ersten Reaktionen des Pentosephosphatwegs gebildeten Pentosephosphate. Die hierzu notwendigen Reaktionen sind in ◘ Abb. 5.13 zusammengestellt:

- Ribulose-5-Phosphat wird durch **Epimerisierung** in **Xylulose-5-Phosphat** bzw. durch **Isomerisierung** in **Ribose-5-Phosphat** umgewandelt.
- Durch die Thiaminpyrophosphat-abhängige (▶ Kap. 20.2.2) **Transketolase** werden die C-Atome 1 und 2 des Xylulose-5-Phosphats auf Ribose-5-Phosphat übertragen. Dabei entstehen **Glycerinaldehyd-3-Phosphat** und **Sedoheptulose-7-Phosphat**.
- Durch die **Transaldolase** werden die drei ersten C-Atome des Sedoheptulose-7-Phosphates auf Glycerinaldehyd-3-Phosphat übertragen. Es entstehen **Fructose-6-Phosphat** und die aus 4 C-Atomen bestehende Aldose **Erythrose-4-Phosphat**.
- Aus einem weiteren Molekül Xylulose-5-Phosphat wird – wiederum durch die **Transketolase** – ein C2-Bruchstück auf Erythrose-4-Phosphat übertragen. Dabei entstehen **Fructose-6-Phosphat** und **Glycerinaldehyd-3-Phosphat**.

Da aus den Endprodukten der zweiten Phase des Pentosephosphatwegs Glucose resynthetisiert werden kann, können in der Bilanz im Pentosephosphatweg, ausgehend von 6 Molekülen Glucose-6-Phosphat, 12 Moleküle NADPH/H^+ und 6 Moleküle CO_2 gebildet werden. Es bleiben 5 Glucose-6-Phosphat-Moleküle übrig, 1 Glucose-6-Phosphat ist zu CO_2 oxidiert worden.

Formal führt der Pentosephosphatweg somit zur vollständigen Zerlegung des Glucosemoleküls zu CO_2, allerdings ohne Energiekonservierung in Form von ATP. Glucose-6-Phosphat wird zweimal $NADP^+$-abhängig oxidiert und das C-Atom 1 als CO_2 abgespalten. Das entstandene Ribulose-5-Phosphat kann in 3-Phosphoglycerinaldehyd und Fructose-6-Phosphat umgewandelt werden.

Der Pentosephosphatweg kann nur ablaufen, wenn das gebildete NADPH auch wieder reoxidiert wird. Die hierfür benötigten meist biosynthetischen Reaktionen laufen nur unter aeroben Bedingungen ab.

5.4.2 Gewebe mit einem hohen NADPH-Verbrauch haben eine hohe Aktivität des Pentosephosphatwegs

Einige Gewebe, die einen hohen Bedarf an NADPH haben, zeichnen sich durch einen besonders aktiven Pentosephosphatweg aus:

- Im **Fettgewebe** sowie in der **lactierenden Milchdrüse** wird das im Pentosephosphatweg gebildete NADPH für die **Fettsäurebiosynthese** (▶ Kap. 6.4.1) benötigt.
- In der **Nebennierenrinde,** den **Testes** und den **Ovarien** wird aus Cholesterin eine große Zahl von **Steroidhormonen** synthetisiert. Die hierbei ablaufenden **Hydroxylierungsreaktionen** benötigen ebenfalls NADPH.
- In den **Erythrocyten** wird das im Pentosephosphatweg entstehende NADPH für die Reduktion von **Glutathiondisulfid** (▶ Kap. 18.1.5) gebraucht. Reduziertes Glutathion schützt SH-Gruppen in Membranen sowie SH-Enzyme des Erythrocyten vor der Oxidation durch die in Erythrocyten herrschenden hohen O_2-Konzentrationen.

In Kürze

- Formal führt der Pentosephosphatweg zur vollständigen Zerlegung des Glucosemoleküls zu CO_2, allerdings ohne Energiekonservierung in Form von ATP. Glucose wird zweimal $NADP^+$-abhängig oxidiert und das C-Atom 1 abgespalten. Das entstandene Ribulose-5-Phosphat kann in Glycerinaldehyd-3-Phosphat umgewandelt werden.
- Der Pentosephosphatweg ist besonders aktiv in den Geweben und Zellen, die große Mengen an NADPH benötigen, wie Fettgewebe, Nebennierenrinde, Testes, Ovarien und Erythrocyten.

5.5 Gluconeogenese

Alle Zellen des menschlichen Organismus sind auf die Bereitstellung von Glucose zur Aufrechterhaltung ihrer Funktion angewiesen. Aus Glucose entstehen außerdem sämtliche Monosaccharide, die für die Biosynthese von Heteroglykanen in Glycoproteinen und Proteoglykanen benötigt werden.

Für folgende Gewebe bzw. Zellen ist Glucose das **einzige Substrat** zur Deckung des Energiebedarfs:

- Nervensystem,
- Erythrocyten,
- Nierenmark.

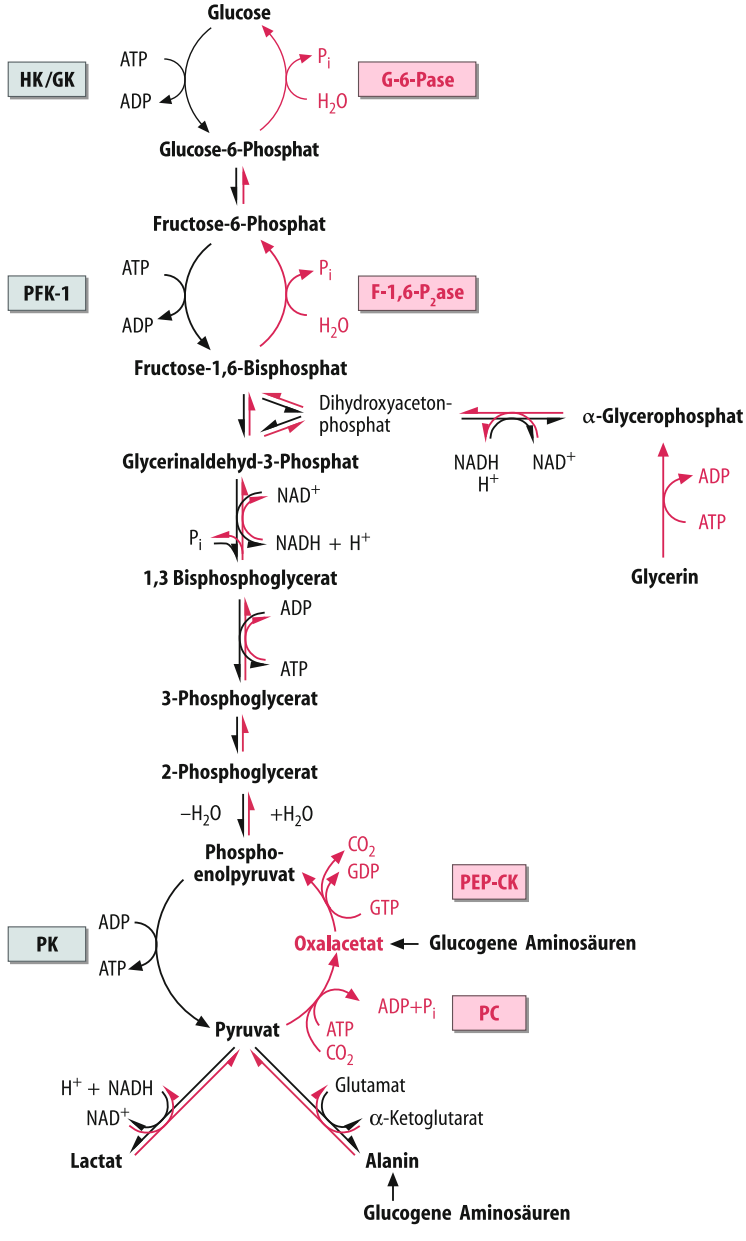
I

Der größte Glucoseverbraucher (ca. 140 g/24 h beim Menschen) unter den genannten Geweben ist das **Nervensystem**. Dieses kann allerdings bei langdauerndem Hunger (s. u.) einen Teil seines Energiebedarfs durch die Oxidation von Ketonkörpern (▶ Kap. 25.1.1) decken.

Aus den genannten Gründen ist die Fähigkeit zur Neusynthese von Glucose von besonderer Bedeutung. Dieser Stoffwechselweg wird als **Gluconeogenese** bezeichnet.

5.5.1 Außer drei Umgehungsreaktionen entspricht die Gluconeogenese einer Umkehr der Glycolyse

In der Gluconeogenese (◘ Abb. 5.15) werden dieselben Reaktionen und Enzyme wie in der Glycolyse, jedoch in umgekehrter Richtung benutzt. Da allerdings drei Glycolysereaktionen unter den zellulär herrschenden Bedingungen irreversibel sind, werden für sie folgende **Umkehr-**



◘ Abb. 5.15 Einzelreaktionen von Glycolyse und Gluconeogenese. Die Reaktionsfolge der Gluconeogenese ist *rot* hervorgehoben. Sie unterscheidet sich durch vier enzymkatalysierte Schritte von der Glycolyse. Die Bezeichnungen der jeweils verantwortlichen Enzyme sind ebenfalls rot hervorgehoben. Nur die Gewebe, die über entsprechende Aktivitäten dieser Enzyme verfügen, sind zur Gluconeogenese imstande. Neben Lactat sind glucogene Aminosäuren sowie Glycerin Substrate für die Gluconeogenese. *F-1,6-Pase:* Fructose-1,6-Bisphosphatase; *G-6-Pase:* Glucose-6-Phosphatase; *GK:* Glucokinase; *PC:* Pyruvatcarboxylase; *PEP-CK:* Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase; *PFK-1:* Phosphofructokinase-1; *PK:* Pyruvatkinase

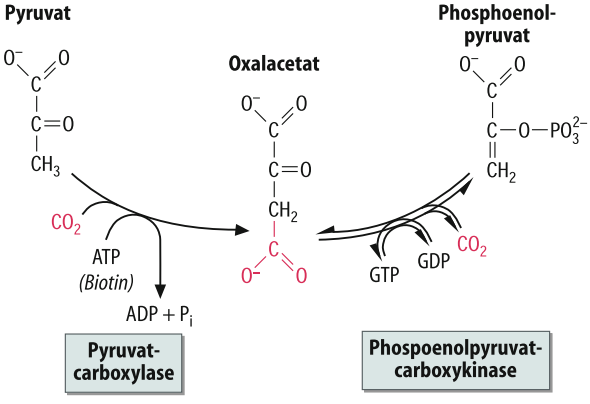


Abb. 5.16 Bildung von Phosphoenolpyruvat aus Pyruvat. Die beteiligten Reaktionen werden von der Pyruvatcarboxylase und der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase katalysiert

reaktionen benutzt, die für die Gluconeogenese typisch sind:

- Bildung von Phosphoenolpyruvat aus Pyruvat: Formal entspricht dies einer Umkehr der Pyruvatkinasereaktion. Da diese stark exergon ist, muss sie durch folgende Reaktionen umgangen werden (Abb. 5.16):

Pyruvatcarboxylase:
Pyruvat + ATP + CO_2 → Oxalacetat + ADP + P_i
Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEP-CK):
Oxalacetat + GTP ⇌ Phosphoenolpyruvat + GDP + CO_2

- Die Pyruvatcarboxylase, nicht jedoch die PEP-Carboxykinase benötigt **Biotin** (s. Kap. 20.2.2) als Coenzym.

- Bildung von Fructose-6-Phosphat aus Fructose-1,6-Bisphosphat: Formal entspricht dies einer Umkehr der Phosphofructokinase der Glycolyse, was aber aus thermodynamischen Gründen nicht möglich ist.

Die Hydrolyse des Fructose-1,6-Bisphosphats in der Gluconeogenese wird durch die **Fructose-1,6-Bisphosphatase** katalysiert:

Fructose-1,6-Bisphosphat + H_2O → Fructose-6-Phosphat + P_i

- Bildung von Glucose aus Glucose-6-Phosphat: Formal entspricht dies einer Umkehr der Glucokinase (Hexokinase) der Glycolyse, was aber ebenfalls aus thermodynamischen Gründen nicht möglich ist.

Für die Hydrolyse von Glucose-6-Phosphat in der Gluconeogenese wird die **Glucose-6-Phosphatase** benötigt, die an die Membran des glatten endoplasmatischen Reticulums gebunden ist.

Glucose-6-Phosphat + H_2O → Glucose + P_i

Der für die Gluconeogenese aus Pyruvat bzw. Pyruvat-liefernden Aminosäuren erforderliche Energiebedarf ist beträchtlich. Es werden **6 ATP pro Glucose** benötigt, verteilt auf die in Tabelle 5.5 aufgeführten Reaktionen. Oxalacetat bzw. Oxalacetat-liefernde Aminosäuren oder Glycerin sind bezüglich des Energiebedarfs günstigere Substrate der Gluconeogenese.

In vielen Organen und Geweben lassen sich nur äußerst geringe Mengen der Gluconeogeneseenzyme nachweisen. In den **Nieren** und v. a. der **Leber** ist deren Aktivität jedoch so groß, dass diese beiden Gewebe für nahezu 100 % der

Tabelle 5.5 Energiebedarf der Gluconeogenese aus verschiedenen Substraten

Substrat	Energieverbrauchende Reaktionen	Benötigtes ATP	ATP-Bedarf/Glucose Für die Biosynthese von 1 Glucose werden 2 Triosephosphate benötigt
Lactat/Pyruvat; Aminosäuren, deren Abbau Pyruvat bildet	Pyruvatcarboxylase Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase Phosphoglyceratkinase	1 ATP 1 ATP 1 ATP	6 ATP
Oxalacetat; Aminosäuren, deren Abbau Oxalacetat bildet	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase Phosphoglyceratkinase	1 ATP 1 ATP	4 ATP
Glycerin	Glycerokinase	1 ATP	2 ATP

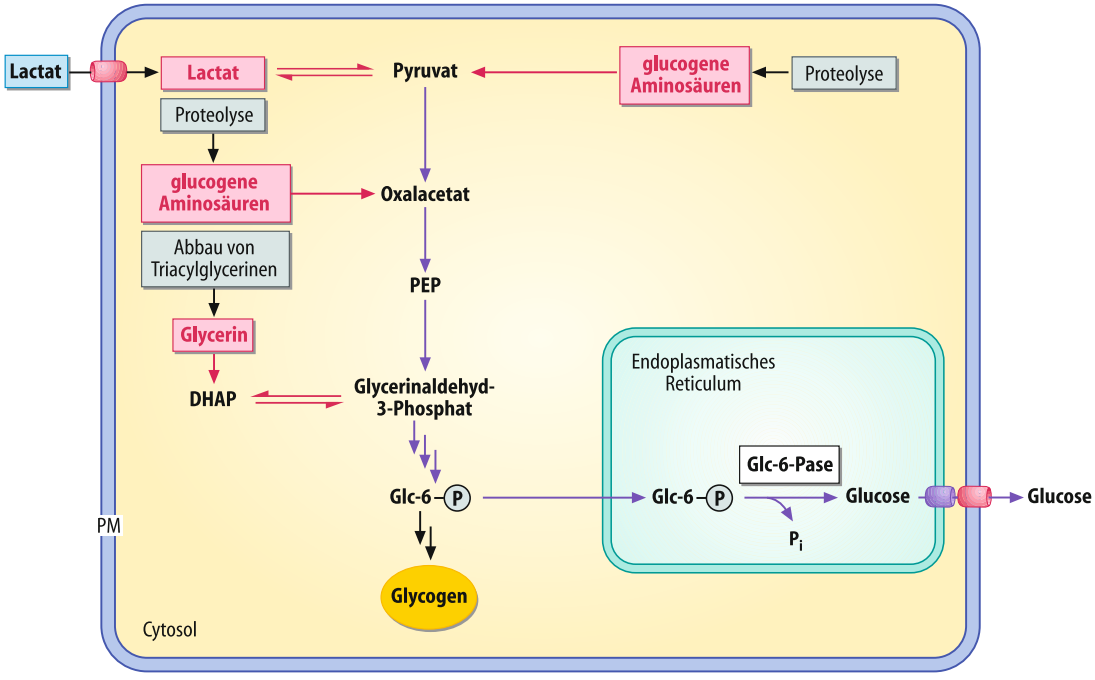
Glucoseneusynthese verantwortlich sind. Ihre Gesamtkapazität liegt beim Menschen bei etwa 180–200 g Glucose/24 h.

5.5.2 Substrate der Gluconeogenese sind Lactat, Aminosäuren und Glycerin

Der Zustand der länger dauernden Nahrungskarenz ist durch ein Ausbleiben der Kohlenhydratzufuhr durch die Nahrung sowie der Glucosebildung durch die nach etwa 24 h erschöpften Glycogenvorräte gekennzeichnet. Unter diesen Bedingungen gewinnt die Gluconeogenese ganz besondere Bedeutung (◘ Abb. 5.17).

- **Lactat**, das von vielen Zellen während des Glucoseabbaus gebildet und, soweit es nicht zu CO_2 und H_2O abgebaut wird, an das Blut abgegeben wird. Es gelangt in die Leber, wird dort zu Glucose resynthetisiert und wieder an das Blut gegeben, womit es den Glucose-verbrauchenden Geweben erneut zur Verfügung steht. Dieser Zyklus wird nach seinem Erstbeschreiber auch als **Cori-Zyklus** bezeichnet.
- **Aminosäuren**, besonders die **glucogenen Aminosäuren**. Unter diesem Begriff fasst man diejenigen Aminosäuren zusammen, deren Abbau entweder zu Pyruvat oder zu Zwischenprodukten des Citratzyklus führt, die Oxalacetat liefern (▶ Kap. 7.4.2). Im Hungerzustand werden derartige Aminosäuren von vielen extrahepatischen Geweben, besonders aber von der **Skelettmuskulatur** freigesetzt.
- **Glycerin**, das v. a. beim Triacylglycerinabbau im **Fettgewebe** entsteht (▶ Kap. 22.1.2). Es wird in der Leber mit der dort in hoher Aktivität vorkommenden **Glycerokinase** zu α-**Glycerophosphat** phosphoryliert, dieses in einer zweiten Reaktion mit **Glycerophosphatdehydrogenase** zu **Dihydroxyacetonphosphat** oxidiert:

Glycerin + ATP → α-Glycerophosphat + ADP
α-Glycerophosphat + NAD^+ ⇌ Dihydroxyacetonphosphat + NADH + H^+



◘ **Abb. 5.17 Substrate und Produkte der Gluconeogenese.** Die Gluconeogenese wird an drei Stellen mit Substraten beschickt. Pyruvat wird aus dem von Zellen aufgenommenen Lactat sowie aus einigen durch Proteolyse gebildeten glucogenen Aminosäuren gebildet. Weitere glucogene Aminosäuren liefern Oxalacetat. Glycerin, das bei der Hydrolyse von Triacylglycerinen entsteht, wird über Dihydroxyacetonphosphat in Glycerinaldehyd-3-Phosphat umgewandelt. Die Gluconeogenese liefert Glucose-6-Phosphat, das in das endoplasmatische Reticulum aufgenommen und dort durch die Glucose-6-Phosphatase in Glucose umgewandelt wird. Ein Teil des gebildeten Glucose-6-Phosphats kann jedoch auch in Glycogen eingebaut werden. *DHAP:* Dihydroxyacetonphosphat; *Glc-6-Pase:* Glucose-6-Phosphatase; *PEP:* Phosphoenolpyruvat; *PM:* Plasmamembran

Dihydroxyacetonphosphat ist ein Zwischenprodukt von Glycolyse und Gluconeogenese.

In Kürze

- Die Gluconeogenese gewährleistet die Glucoseversorgung von Nervensystem, Erythrocyten und Nierenmark bei länger dauernder Nahrungskarenz.
- Formal ist die Gluconeogenese eine Umkehr der Glycolyse, wobei allerdings drei irreversible Schritte umgangen werden müssen: die Pyruvatkinase durch die Kombination von Pyruvatcarboxylase und PEP-Carboxykinase, die Phosphofructokinase durch die Fructose-1,6-Bisphosphatase, die Gluco-/Hexokinase durch die Glucose-6-Phosphatase.
- Substrate für die Gluconeogenese, die überwiegend in Leber und Nieren stattfindet, sind Lactat/Pyruvat, glucogene Aminosäuren und Glycerin.

5.6 Glycogenstoffwechsel

Das Makromolekül Glycogen (Abb. 5.5) ist ein wichtiger Energiespeicher. Alle Körperzellen außer Erythrocyten enthalten Glycogen und können es synthetisieren. Mengenmäßig am wichtigsten sind die **Skelettmuskulatur** mit maximal 1 g/100 g bzw. die **Leber** mit 10 g/100 g. Insgesamt können damit im menschlichen Organismus ca. **400 g Glucose** als Glycogen gespeichert werden.

5.6.1 Substrat für die Glycogenbiosynthese ist Uridindiphosphat-aktivierte Glucose

Immer wenn Monosaccharide für Biosynthesen von Di-, Oligo- oder Polysacchariden verwendet werden sollen, müssen sie in eine aktivierte Form überführt werden. Im Fall des Glycogenstoffwechsels ist dies **Uridindiphosphat-aktivierte Glucose** (Uridindiphosphatglucose, UDP-Glucose). Deren Bildung erfolgt ausgehend vom Glucose-6-Phosphat mit folgenden Reaktionen (Abb. 5.18):

- Durch Verschiebung der Phosphatgruppe des Glucose-6-Phosphats entsteht **Glucose-1-Phosphat**. Das Enzym ist die **Phosphoglucomutase**.
- Unter Abspaltung von Pyrophosphat reagiert Glucose-1-Phosphat mit UTP zu **Uridindiphosphatglucose** (UDP-Glc). Das Enzym ist die **Glucose-1-Phosphat-UTP-Transferase** (auch UDP-Glucose-Pyrophosphorylase).
- Das Reaktionsprodukt Pyrophosphat wird durch die in allen Zellen nachweisbare **Pyrophosphatase** zu anorganischem Phosphat gespalten. Damit wird das Gleichgewicht der Glucose-1-Phosphat-UTP-Transferase auf die Seite der Bildung von UDP-Glucose verlagert.

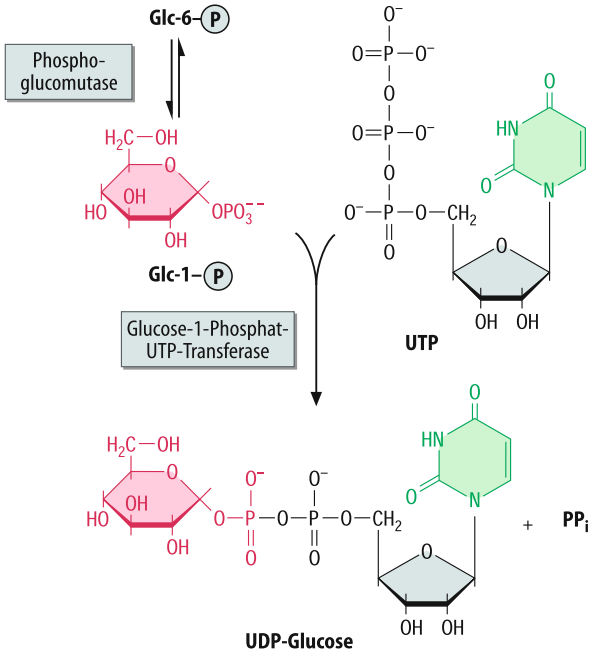


Abb. 5.18 Bildung von UDP-Glucose aus Glucose-6-Phosphat (Einzelheiten ▶ Text)

- Für die eigentliche Glycogenbiosynthese wird der Glucoserest der UDP-Glucose auf das C-Atom 4 des letzten Glucoserestes eines bereits vorhandenen »**Starter**«-**Glycogens** übertragen, so dass eine 1,4-glycosidische Bindung entsteht (Abb. 5.19). Dabei wird UDP freigesetzt. Das verantwortliche Enzym ist die **Glycogensynthase** (UDP-Glycogen-Transglucosylase). Durch diese für die Glycogensynthese geschwindigkeitsbestimmende Reaktion entsteht **unverzweigtes**, 1,4-glycosidisch verknüpftes Glycogen (Amylose).
- Für die Einführung von **Verzweigungen** wird ein aus 6–7 Glucosylresten bestehendes Ende der Glycogenkette auf das C-Atom 6 eines anderen Glucoserestes im Glycogenmolekül übertragen. Das Enzym ist die **Amylo-1,4–1,6-Transglycosylase** (*branching enzyme*, Verzweigungsenzym).

Da die Glycogen-Synthase neben UDP-Glucose immer bereits vorhandenes Glycogen benötigt, kann die Neubildung eines Glycogenmoleküls mit diesem Mechanismus nicht

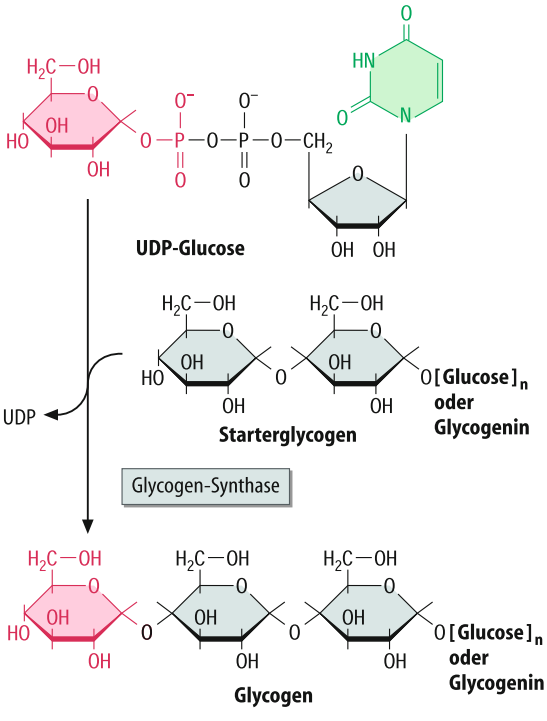


Abb. 5.19 Mechanismus der Kettenverlängerung im Glycogen (Einzelheiten ▶ Text)

erklärt werden. Für sie ist ein als **Glycogenin** bezeichnetes Protein notwendig. Glycogenin hat eine Glycosyltransferaseaktivität und kann sich selbst mit UDP-Glucose an einem Tyrosylrest glycosylieren. Glycosyliertes Glycogenin ist dann Substrat der Glycogen-Synthase. Aus diesem Grund enthält jedes Glycogenmolekül in seinem Inneren das Protein Glycogenin.

5.6.2 Der Glycogenabbau erfolgt durch phosphorolytische Spaltung glycosidischer Bindungen

Die wichtigste Reaktion für den Abbau des Glycogens ist die **phosphorolytische Spaltung** der 1,4-glycosidischen Bindungen (◘ Abb. 5.20). Das hierfür verantwortliche Enzym ist die **Glycogen-Phosphorylase**, die für die Geschwindigkeit des Glycogenabbaus bestimmend ist. Bei der durch die Phosphorylase katalysierten Reaktion entsteht **Glucose-1-Phosphat**, welches durch die **Phosphoglucomutase** (s. o.) in Glucose-6-Phosphat überführt wird. Glucose-6-Phosphat kann in die verschiedenen Reaktionen des Glucoseabbaus eingeschleust werden oder alternativ in Leber und Nieren nach Abspaltung der Phosphatgruppe durch die **Glucose-6-Phosphatase** (▶ Kap. 5.5.1) als Glucose freigesetzt werden.

Die Glycogen-Phosphorylase ist nicht zur Spaltung der 1,6-glycosidischen Bindung an den Verzweigungsstellen des »Glycogenbaums« imstande. Um diese zu entfernen, werden zwei Enzymaktivitäten benötigt:

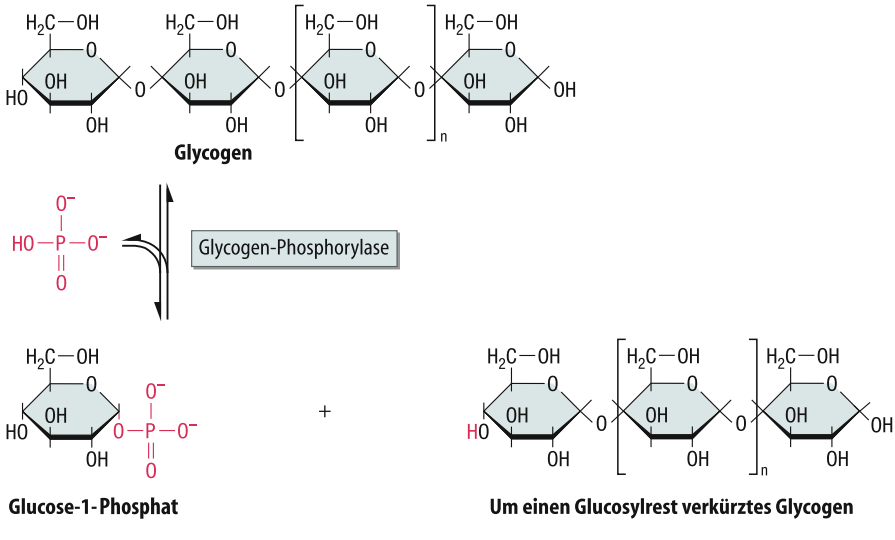


Abb. 5.20 Phosphorolytische Spaltung des Glycogens zu Glucose-1-Phosphat durch die Glycogen-Phosphorylase

- Sobald ein Zweig des Glycogenbaums bis auf eine Länge von 4 Glucoseresten abgebaut ist, überträgt eine **α(1,4)-α(1,4)-Glucantransferase** eine Trisaccharideinheit auf einen anderen Zweig. Damit ist der Verzweigungspunkt im Glycogen freigelegt.
- Die **Amylo-1,6-Glucosidase** (*debranching enzyme*) spaltet hydrolytisch die 1,6-glycosidische Bindung an der Verzweigungsstelle, wobei Glucose freigesetzt wird.

Normalerweise wird immer nur ein Teil der Äste des Glycogenbaums abgebaut. Ein vollständiger Abbau bis auf die Stufe des Glycogenins kommt praktisch nicht vor.

5.6.3 Glucose-6-Phosphat ist ein zentraler Metabolit des Glucose- und Glycogenstoffwechsels

Abbildung 5.21 fasst in schematischer Form die Beziehungen von Glycogensynthese, Glycogenabbau, Glycolyse und Gluconeogenese zusammen. Dabei zeigt sich, dass Glucose-6-Phosphat in einer zentralen Position dieses Netzwerks steht, da es ein Metabolit sämtlicher der genannten Stoffwechselwege ist:

- Wird einer Zelle Glucose angeboten, so wird diese aufgenommen und nach Phosphorylierung zu Glucose-6-Phosphat in der Glycolyse abgebaut. Diese Reaktion dient der Energiegewinnung, besonders wenn das gebildete Pyruvat in den Mitochondrien zu CO_2 und Wasser abgebaut wird.
- Überschreitet das Glucoseangebot die für die Deckung des Energiebedarfs benötigte Menge, so wird das im Überschuss gebildete Glucose-6-Phosphat in die Glycogensynthese eingeschleust und somit in der betreffenden Zelle ein Vorrat eines leicht verwertbaren Energiespeichers angelegt.
- Kann der Energiebedarf durch die Substratzufuhr nicht gedeckt werden, so wird das gespeicherte Glycogen abge-

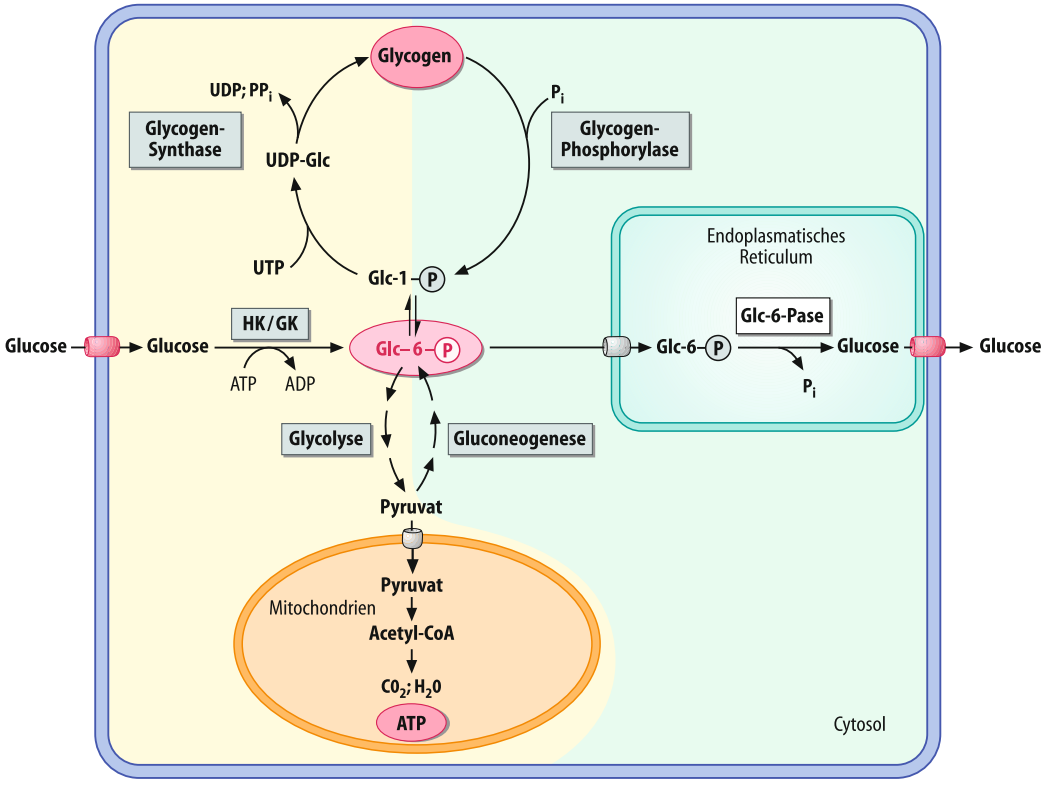


Abb. 5.21. Glucose-6-Phosphat als zentraler Metabolit von Glycolyse/Glycogensynthese sowie Gluconeogenese/Glycogenabbau. Vom Glucose-6-Phosphat gehen bei Glucosezufuhr die Glycolyse und Glycogensynthese aus (*hellgelber* Raster), bei Glucosemangel ist Glucose-6-Phosphat dagegen Zwischenprodukt der Gluconeogenese sowie des Glycogenabbaus (*hellgrüner* Raster) (Einzelheiten ▶ Text); *HK/GK:* Hexokinase/Glucokinase; *Glc-6-P:* Glucose-6-Phosphat; *Glc-6-Pase:* Glucose-6-Phosphatase

baut, wobei über die Zwischenstufe Glucose-1-Phosphat wiederum Glucose-6-Phosphat entsteht. Dieses wird in der Glycolyse abgebaut und dient der Deckung des Energiebedarfes.

- In den Zellen, die zur Gluconeogenese fähig sind, entsteht aus den verschiedenen Substraten der Gluconeogenese ebenfalls zunächst Glucose-6-Phosphat. Dieses wird in das glatte endoplasmatische Reticulum transportiert und anschließend durch die dort lokalisierte Glucose-6-Phosphatase gespalten. Die dabei gebildete Glucose wird durch ein spezifisches Transportsystem in das Blut abgegeben. Unter diesen Stoffwechselbedingungen wird natürlich auch aus dem Glycogenabbau stammendes Glucose-6-Phosphat zur Glucoseproduktion benutzt.

In Kürze

- Glycogen ist der wichtigste Glucosespeicher des Organismus. Von quantitativ größter Bedeutung im Glycogenstoffwechsel sind die Leber und die Muskulatur.
- Die Einzelschritte der Glycogenbiosynthese sind Aktivierung von Glucose-1-Phosphat zu UDP-Glucose, Übertragung des Glucoserestes der UDP-Glucose auf die 4-OH-Gruppe bereits bestehender Glycogenmoleküle und Aufbau der Verzweigungsstellen mit der Amylo-1,4-1,6-Transglycosylase.
- Der Glycogenabbau erfolgt durch die phosphorolytische Spaltung der 1,4-glycosidischen Bindungen durch die Phosphorylase unter Bildung von Glucose-1-Phosphat, welches durch die Phosphoglucomutase und Glucose-6-Phosphatase in Glucose umgewandelt werden kann. Die Verzweigungsstellen werden durch die α-(1,4)- α(1,4)-Glucantransferase und die Amylo-1,6-Glucosidase beseitigt.
- Glucose-6-Phosphat steht an einer Kreuzungsstelle des Glucose- und Glycogenstoffwechsels, da es Zwischenprodukt der Glycolyse und Gluconeogenese, Startpunkt der Glycogenbiosynthese und Endpunkt der Glycogenolyse ist.

5.7 Regulation des Glucosestoffwechsels

Mit Ausnahme der für die **Glucoseresorption** zuständigen Enterocyten des Intestinaltraktes sowie der von der Pfortader versorgten Hepatocyten sind alle Zellen des Organismus an eine extrazelluläre Glucosekonzentration von etwa **5 mmol/l** angepasst, die normalerweise nur wenig über- bzw. unterschritten wird.

- Sinkt die Blutglucosekonzentration unter 3–4 mmol/l (**Hypoglycämie**), so kommt es infolge von Minderversorgung mit diesem wichtigen Substrat zu Funktionsstörungen, die sich besonders ausgeprägt am Zentralnervensystem äußern (hypoglycämisches Coma).
- Das Überschreiten der Blutglucosekonzentration über Werte von 6 mmol/l wird als **Hyperglycämie** (▶ Kap. 17.5.3) bezeichnet. Häufig kommt es dabei zur **Glucosurie** (▶ Kap. 5.2.3).

Die Konstanz der Blutglucosekonzentration (Glucosehomöostase) erfordert eine Stoffwechselregulation auf verschiedenen Ebenen. Die daran beteiligten Mechanismen sind in ◘ Tabelle 5.6 zusammengestellt:

- Bei **Nahrungszufuhr** führt die Resorption der Nahrungskohlenhydrate zur **Hyperglycämie**. Diese wird kompensiert durch eine gesteigerte Verwendung der Glucose für Biosynthesen und Energiegewinnung. Das hierfür verantwortliche Hormon ist im Wesentlichen **Insulin**.
- Bei **Nahrungskarenz** muss Glucose nur noch für die Deckung des Energiebedarfs von **Nervensystem**, **Erythrocyten** und **Nierenmark** bereitgestellt werden. Dies geschieht durch **Abbau der Glycogenspeicher** der Leber, **Steigerung der Gluconeogenese** aus verschiedenen Substraten in Leber und Nieren und **Hemmung des Glucoseverbrauchs** in vielen extrahepatischen Geweben. Die verantwortlichen Hormone sind **Glucagon**, **Adrenalin**, **Noradrenalin** und die **Glucocorticoide**. Aufgrund ihres Effektes auf die Blutglucosekonzentration werden sie auch als **Insulinantagonisten** bezeichnet.

Für die Regulation des Glucosestoffwechsels auf molekularer Ebene stehen eine Reihe von Mechanismen zur Verfügung.

Von besonderer Bedeutung sind die unterschiedlichen Stoffwechselanforderungen bei Nahrungsaufnahme und Nahrungskarenz, die darüber hinaus eine gesonderte Betrachtung der Leber als dem Hauptorgan der Gluconeogenese und Glucoseabgabe sowie der extrahepatischen Gewebe als den wichtigsten Substratverbrauchern erforderlich macht. Die unterschiedlichen Ebenen der

Tabelle 5.6 Glucosehomöostase bei Nahrungszufuhr und Nahrungskarenz

	Erhöhung der Blutglucose-Konzentration	Senkung der Blutglucose-Konzentration
Nahrungszufuhr	Resorption von Nahrungskohlenhydraten	Gesteigerte Glycogenbiosynthese in Leber und Muskulatur; gesteigerte Triacylglycerinbiosynthese aus Glucose im Fettgewebe; bevorzugte Glucoseoxidation in vielen Geweben; hierfür verantwortliches Hormon: Insulin
Nahrungskarenz	Glycogenolyse der Leber; Gluconeogenese aus Aminosäuren, Lactat und Glycerin in Leber und Nieren; hierfür verantwortliche Hormone: Glucagon, Adrenalin, Noradrenalin, Glucocorticoide Hemmung der Glucoseoxidation durch gesteigerten Fettsäureabbau in vielen Geweben	Glucoseoxidation des Nervensystems, der Erythrocyten, des Nierenmarkes

molekularen Regulation des Glucosestoffwechsels betreffen:

- Glucoseaufnahme und -phosphorylierung,
- Glycogenaufbau und -abbau sowie
- Glycolyse und Gluconeogenese.

5.7.1 Glucoseaufnahme und -phosphorylierung sind die erste Regulationsebene des Glucosestoffwechsels

Glucosetransporter. Die Plasmamembranen sind für Glucose impermeabel. Deswegen sind für ihre Aufnahme in Zellen entsprechende **Transportproteine** notwendig:

- Ein **sekundär aktiver Symport** von Glucose mit Natriumionen (▶ Kap. 20.3.3) ermöglicht die Glucoseresorption in den Enterocyten des Intestinaltraktes sowie die Rückresorption der Glucose in den Tubulusepithelien der Nieren.
- Eine Glucoseaufnahme als **Uniport** durch **erleichterte Diffusion** (▶ Kap. 16.1.3) ermöglicht die Glucoseaufnahme in allen anderen Zellen des Organismus.
- **Glucosetransporter** für die erleichterte Diffusion von Glucose bilden eine Familie von bis heute 14 Mitgliedern, die in 3 Klassen eingeteilt werden. Es handelt sich um Membranproteine mit 12 Transmembranhelices, die die für den Glucosetransport benötigte Pore bilden. Von besonderer Bedeutung sind die Transporter der Klasse I, nämlich GLUT 1, 2, 3, 4 und 14.
- **GLUT 1** ist der am weitesten verbreitete Glucosetransporter. Seine K_M für Glucose liegt bei etwa 20 mmol/l. Sehr stark ist er in den die Blut-Hirn-Schranke bildenden Kapillarendothelien des Zentralnervensystems exprimiert.
- Der Transporter **GLUT 2** kommt nur in den Hepatocyten sowie in β-Zellen der Langerhans'schen Inseln (▶ Kap. 17.5.3) vor. Er zeichnet sich wegen einer K_M von 40 mmol/l durch eine besonders große Transportkapazität aus. Aus diesem Grund wird die Geschwindigkeit des Glucosestoffwechsels in diesen Geweben durch die nur hier vorkommende Glucokinase reguliert. Glucokinase hat im Gegensatz zur Hexokinase eine K_M, die im Bereich von etwa 10 mmol/l liegt. Damit ist die Geschwindigkeit der Glucosephosphorylierung in diesen Geweben proportional zur Glucosekonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit (Abb. 5.23.b).
- **GLUT 3** findet sich besonders in den Neuronen des Zentralnervensystems. Er zeichnet sich durch eine besonders niedrige K_M für Glucose aus, was die Versorgung der Nervenzellen auch bei niedrigen Blutglucosekonzentrationen sichert.
- In Fettgewebe und Skelettmuskulatur steht die Glucoseaufnahme unter hormoneller Kontrolle. Der in diesen Geweben vorhandene Glucosetransporter **GLUT 4** kommt außer in der Plasmamembran auch in intrazellulären Vesikeln vor, wo er funktionslos ist. Unter dem Einfluss von **Insulin** werden intrazelluläre GLUT 4-Transporter in die Plasmamembran verlagert, was zu einer Erhöhung der Aufnahmekapazität für Glucose führt. In Abwesenheit von Insulin erfolgt der umgekehrte Vorgang (Abb. 5.22). Da Insulin bei jedem Anstieg der Blutglucosekonzentration freigesetzt wird (▶ Kap. 17.5.3), führt Nahrungszufuhr zur gesteigerten Glucoseaufnahme in Fettgewebe und Muskulatur. Außerdem ist Insulin ein Induktor der GLUT 4-Expression.
- **GLUT 14** ähnelt strukturell GLUT 3, wird jedoch ausschließlich in den Testes exprimiert.

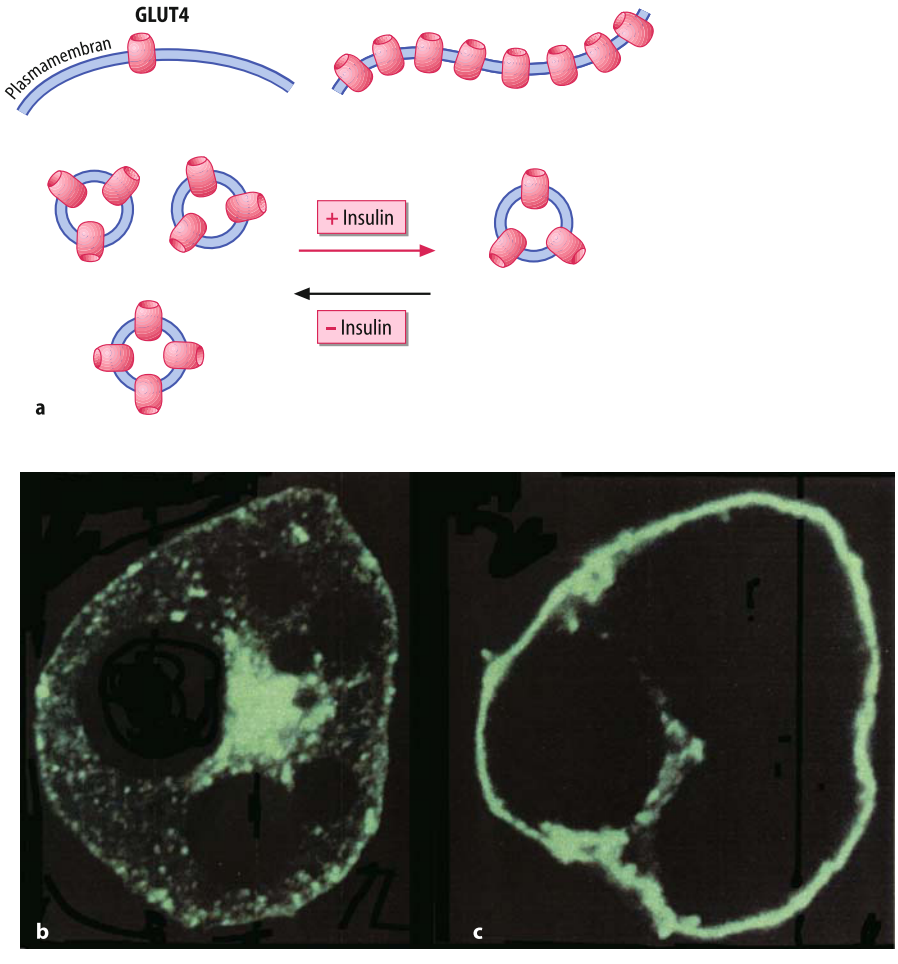


Abb. 5.22 a–c Beeinflussung der Verteilung von GLUT4-Transportern zwischen Plasmamembran und intrazellulären Vesikeln durch Insulin. a Ohne Insulin liegen die Transporter bevorzugt an intrazelluläre Vesikel gebunden vor. Die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor (▶ Kap. 17.5.3) löst die Translokation der intrazellulären Vesikel in die Plasmamembran aus. **b**, **c** In Adipocyten wurde das GLUT4-Protein mit Immunhistochemie unter Verwendung eines Anti-GLUT 4- sowie eines FITC-markierten Anti-IgA-Antikörpers nachgewiesen (*grüne* Färbung). In Abwesenheit von Insulin sind die meisten Transportmoleküle in einem Kompartiment zwischen der Plasmamembran und dem Fetttröpfchen lokalisiert (b). Nach Zugabe von Insulin zeigt sich, dass ein großer Teil der GLUT 4-Transporter innerhalb weniger Minuten in die Plasmamembran verlagert wird (c). (Mit freundlicher Genehmigung von J.E. Pessin und © The Endocrine Society, copyright 2004)

GLUT 1-3 transportieren außer Glucose Dehydroascorbat (▶ Kap. 20.2.2)

Die Glucosetransporter der Klassen II und III werden in unterschiedlichstem Umfang in den Geweben exprimiert. Über ihre Funktion ist wenig bekannt. Lediglich von GLUT 5 weiß man, dass er ein Fructosetransporter ist.

Neben der Glucoseaufnahme ist die Konzentration von **Glucose-6-Phosphat** ein wichtiger Regulator des Stoffwechselschicksals der Glucose. Abb. 5.23 a,b stellt Glucoseaufnahme und -phosphorylierung, die Regulation beider Prozesse und die Auswirkungen auf den weiteren Glucosestoffwechsel in extrahepatischen Geweben sowie in der Leber dar.

Extrahepatische Gewebe. In den extrahepatischen Geweben **Skelettmuskulatur** und **Fettgewebe** (Abb. 5.23 a) wird Glucose durch GLUT 4 in die Zelle aufgenommen. Dieser Vorgang wird durch Insulin stimuliert (▶ oben), außerdem ist Insulin ein Induktor von GLUT 4. Wegen der

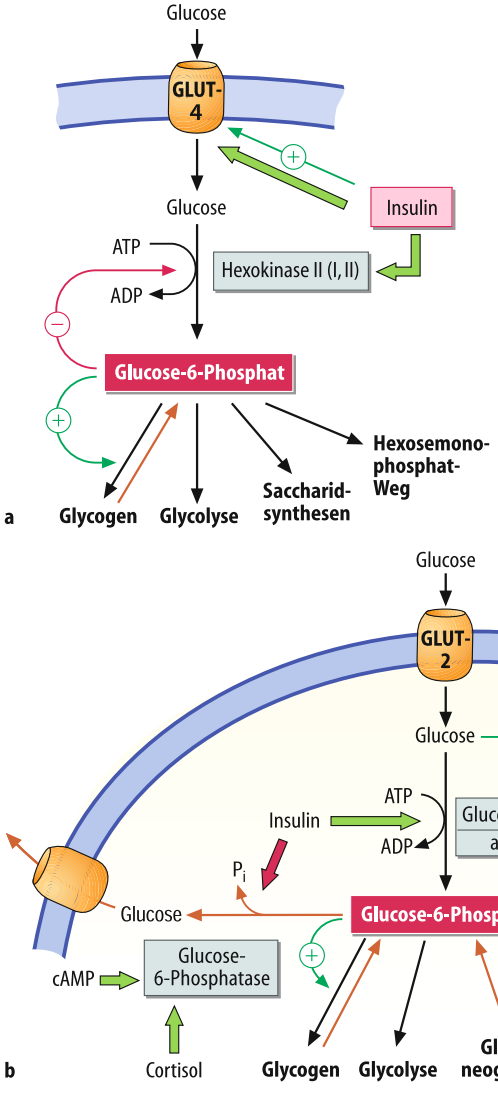


Abb. 5.23 a, b Bildung und Verwertung von Glucose-6-Phosphat. a Extrahepatische Gewebe; **b** Leber. *Dicke Pfeile*: Induktion *(grün)* bzw. Repression *(rot); dünne Pfeile*: Aktivierung *(grün)* bzw. Hemmung *(rot)*. *Orange Pfeile* markieren die für die hepatische Glucoseproduktion benötigten Reaktionen (Einzelheiten ▶ Text)

in diesen Geweben vorkommenden Hexokinase mit einer K_M für Glucose von etwa 0,1 mmol/l wird die aufgenommene Glucose sofort zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. Insulin ist auch ein Induktor der Hexokinase. Glucose-6-Phosphat ist ein Endproduktinhibitor der Hexokinase und ein Aktivator der Glycogenbiosynthese (s. u.).

Diese Regulationsmechanismen eröffnen ein sinnvolles Reagieren auf Nahrungsangebot und Nahrungskarenz:

- Bei **Nahrungsangebot** kommt es zu einer Erhöhung der Insulinspiegel (▶ Kap. 17.5.3). Dies führt neben einer Induktion der an Glucosetransport und Phosphorylierung beteiligten Proteine zu einer Steigerung der Aufnahme von Glucose, die auch rasch phosphoryliert wird. Glucose-6-Phosphat stimuliert die Glycogenbiosynthese, sodass dafür gesorgt ist, dass die aufgenommene Glucose zunächst bevorzugt als Glycogen gespeichert wird und erst danach die anderen angezeigten Stoffwechselwege beschreiten kann. Eine Überschwemmung der Zelle mit Glucose-6-Phosphat wird durch die Hemmung der Hexokinase verhindert.
- Bei **Nahrungskarenz** sind die Insulinspiegel niedrig. Dies führt zu einer Zurückverlagerung von GLUT 4 in intrazelluläre Vesikel und damit zu einer Verminderung der Glucoseaufnahme. Die Glucose-6-Phosphatkonzentration sinkt ab, womit die Stimulation der Glycogenbiosynthese

vermindert wird. Die geringen Mengen aufgenommener Glucose werden für die Glycolyse verwendet.

Leber. In die **Hepatocyten** transportiert der Glucosetransporter GLUT 2 Glucose in Abhängigkeit von ihrer extrazellulären Konzentration (◘ Abb. 5.23 b). Die für die Phosphorylierung von Glucose zu Glucose-6-Phosphat verantwortliche Glucokinase liegt in inaktiver Form im Komplex mit einem als GkRP bezeichneten Glucokinase-Regulatorprotein vor. Jeder Anstieg der Glucosekonzentration im Hepatocyten führt zu einer Lösung dieser Bindung und damit zur Aktivierung der Glucokinase. Ähnlich wie in extrahepatischen Geweben stimuliert Glucose-6-Phosphat auch in der Leber die Glycogenbiosynthese. Insulin ist ein Induktor der Glucokinase.

Diese Mechanismen ermöglichen die Reaktion auf Nahrungszufuhr bzw. Nahrungskarenz:

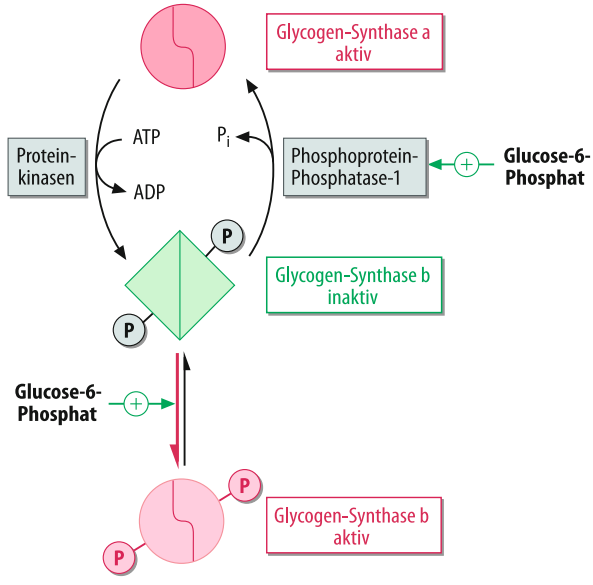
- Bei **Nahrungsaufnahme**, also bei hohem Glucoseangebot, führt dies dazu, dass durch die hohe intrazelluläre Glucosekonzentration die Glucokinase aktiviert wird und sich ansammelndes Glucose-6-Phosphat durch Aktivierung der Glycogensynthese in Glycogen eingebaut wird.
- Bei **Nahrungskarenz** hingegen kommt es zu einem Abfall der zellulären Glucosekonzentration und somit zu einer Inaktivierung der Glucokinase, womit auch die Steigerung der Glycogenbiosynthese entfällt. In diesem Zustand ist allerdings eine weitere Funktion des Hepatocyten die Glucosefreisetzung. Hierzu wird Glucose-6-Phosphat, welches durch Glycogenolyse oder Gluconeogenese entsteht, durch die Glucose-6-Phosphatase gespalten und aus den Hepatocyten ausgeschleust. Erleichtert wird dies durch die bei Nahrungskarenz niedrigen Insulinspiegel, die eine Derepression der Glucose-6-Phosphatase auslösen. Außerdem sind Catecholamine (▶ Kap. 17.5.1), Glucagon (▶ Kap. 17.5.2) sowie Glucocorticoide (▶ Kap. 17.4.9) Induktoren der Glucose-6-Phosphatase.

5.7.2 Glycogensynthese und -abbau werden durch Interkonvertierung von Glycogen-Synthase und Glycogen-Phosphorylase reguliert

Die geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme des Glycogenstoffwechsels sind

- **Glycogen-Synthase** für die Glycogenbiosynthese und
- **Glycogen-Phosphorylase** für die Glycogenolyse.

Beide unterliegen einer komplexen Regulation durch allosterische Effektoren und Interkonvertierung.



◘ Abb. 5.24 Regulation der Glycogen-Synthase durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung (Interkonvertierung) sowie durch allosterische Liganden (Einzelheiten ▶Text)

Glycogen-Synthase. Die Glycogen-Synthase a liegt als homodimeres Enzym vor und ist in dieser Form enzymatisch voll aktiv (◘ Abb. 5.24). Durch verschiedene Proteinkinasen, v.a. die cAMP-abhängige **Proteinkinase A** (PKA) sowie die **Glycogen-Synthase-Kinase-3** (GSK-3) wird sie an unterschiedlichen Serylresten phosphoryliert, was, je nach dem Ausmaß der Phosphorylierung, zu ihrer partiellen bis vollständigen Inaktivierung führt (Glycogen-Synthase b). Die Entfernung der Phosphatreste und damit die Reaktivierung der Glycogen-Synthase b wird durch die **Phosphoprotein-Phosphatase-1** katalysiert.

Glucose-6-Phosphat greift als wichtigster allosterischer Faktor in diesen Regelkreis ein. Es ist ein

- Aktivator der Phosphoprotein-Phosphatase-1 und
- Allerdings nur in hohen Konzentrationen ein Aktivator der Glycogen-Synthase b

Glycogen-Phosphorylase. Die Aktivität dieses Enzyms wird ebenfalls durch allosterische Faktoren und Interkonvertierung reguliert, wobei allerdings zwischen dem Muskel- und Leberenzym unterschieden werden muss (◘ Abb. 5.25).

In der Skelettmuskulatur liegt die Glycogen-Phosphorylase als homodimeres Enzym in inaktiver Form vor (**Phosphorylase b**). Sie dient als Energiesensor, da sie durch

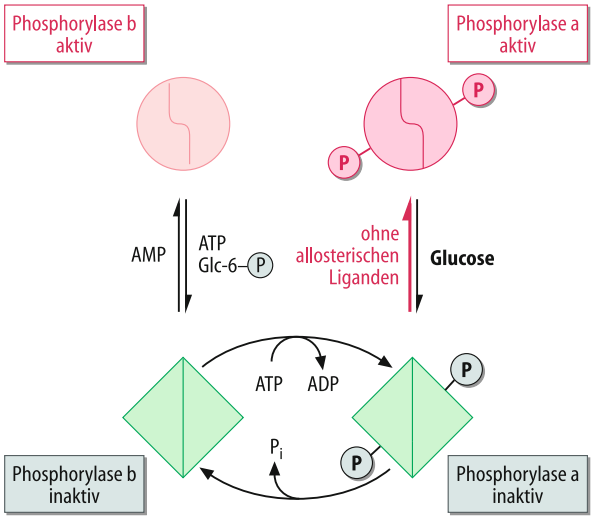


Abb. 5.25 Regulation der Glycogen-Phosphorylase durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung (Interkonvertierung) sowie durch allosterische Liganden (Einzelheiten ▶ Text)

jeden Anstieg der **AMP-Konzentration** (signalisiert verstärkten ATP-Abbau!) aktiviert wird. Die dadurch ausgelöste Steigerung der Glycogenolyse liefert das für die Wiederherstellung normaler ATP-Konzentrationen benötigte Substrat in Form von Glucose-6-Phosphat.

Die Glycogen-Phosphorylase b wird außerdem an spezifischen Serylresten phosphoryliert und damit in die enzymatisch aktive **Phosphorylase a** umgewandelt. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die **Phosphorylase-Kinase**. Für die Inaktivierung der Phosphorylase a durch Abspaltung der Phosphatreste ist die **Phosphoprotein-Phosphatase-1** verantwortlich.

Auch in der Leber liegt die Phosphorylase als inaktives Homodimer vor. Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur wirkt AMP hier nicht als allosterischer Aktivator. Außerdem wird die Phosphorylase a durch **Glucose** gehemmt und dient auf diese Weise als Glucosesensor, der die Glycogenolyse bei hohen intrazellulären Glucosekonzentrationen verhindert.

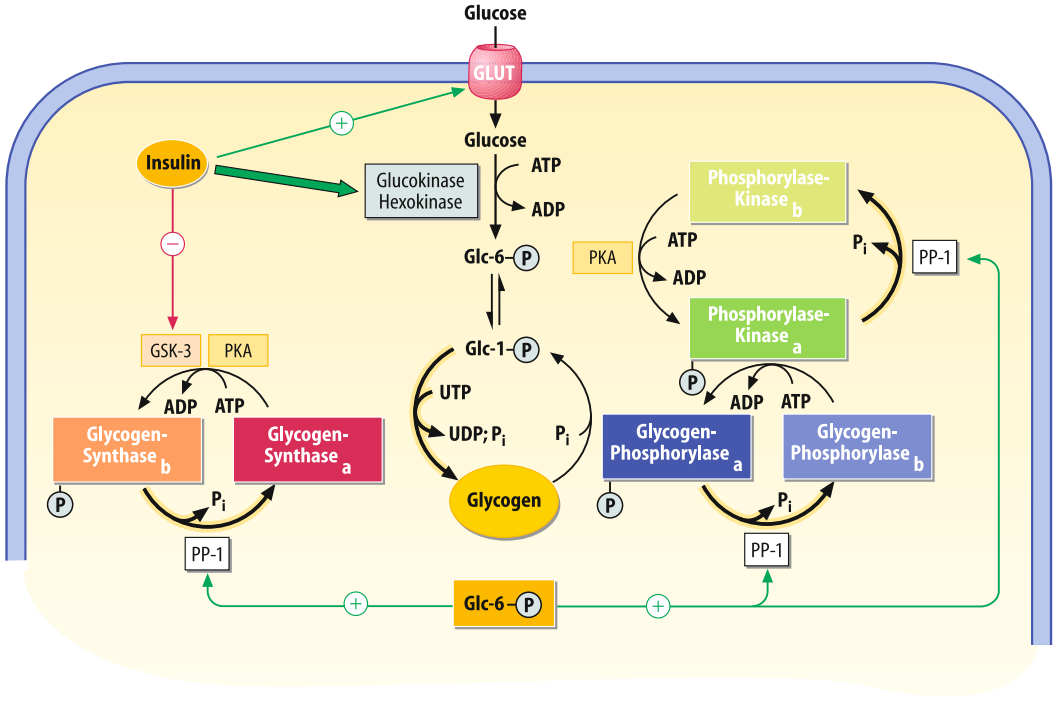


Abb. 5.26 Regulation des Glycogenstoffwechsels durch Insulin. Insulin wirkt als Induktor der Glucokinase/Hexokinase und stimuliert den Glucosetransporter GLUT 4. Außerdem ist es ein Inhibitor der Glycogen-Synthase-Kinase-3. Die durch Insulin ausgelöste Konzentrationszunahme von Glucose-6-Phosphat führt zu einer Aktivierung der Phosphoprotein-Phosphatase 1. Zusammen lösen diese Effekte eine Aktivierung der Glycogen-Synthase sowie eine Hemmung der Glycogen-Phosphorylase und damit eine gesteigerte Glycogensynthese aus. Die bevorzugte Richtung der Interkonvertierung wird durch die dicken schwarzen Pfeile angedeutet. *GSK-3:* Glycogen-Synthase-Kinase-3; *PKA:* Proteinkinase A; *PP-1:* Phosphoprotein-Phosphatase 1 (weitere Einzelheiten ▶ Text)

I

Hormonelle Regulation des Glycogenstoffwechsels. Die oben beschriebenen allosterischen Effektoren ermöglichen zusammen mit der Interkonvertierung durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung eine Feinregulation des Glycogenstoffwechsels, der unter Zuhilfenahme von Hormonen eine Reaktion auf Kohlenhydratzufuhr bzw. Nahrungskarenz ermöglicht.

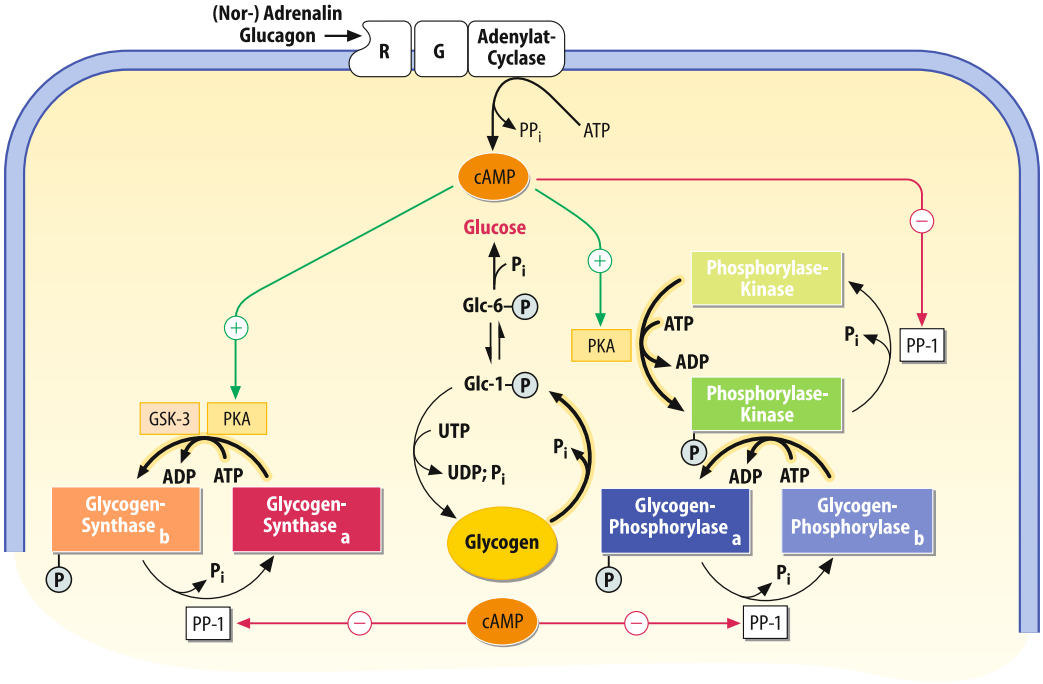
Für die Regulation des Glycogenstoffwechsels auf Kohlenhydratzufuhr ist das Hormon **Insulin** von ausschlaggebender Bedeutung (◘ Abb. 5.26). Es wird von den β-Zellen der Langerhans´schen Inseln des Pankreas als Antwort auf gestiegene Bluglucosekonzentrationen sezerniert (▶ Kap. 17.5.3). Dies löst eine Reihe von Vorgängen aus:

Zunächst kommt es zu einer Zunahme der Konzentration von **Glucose-6-Phosphat** durch Stimulierung von GLUT 4 (extrahepatische Gewebe), der Glucokinase (Leber) sowie Induktion von Hexokinase/Glucokinase (extrahepatische Gewebe und Leber). Glucose-6-Phosphat ist ein allosterischer Aktivator der Phosphoprotein-Phosphatase-1 sowie der Glycogen-Synthase a. Dies löst die Überführung der

- **Glycogen-Synthase** in die aktive a-Form,
- **Glycogen-Phosphorylase** in die inaktive b-Form sowie der
- **Phosphorylase-Kinase** in die inaktive Form aus.

Damit kommt es zu einer Steigerung der Glycogensynthese und einer Hemmung der Glycogenolyse. Diese Umschaltung des Glycogenstoffwechsels wird dadurch verstärkt, dass Insulin eine deutliche Hemmung der Glycogen-Synthase-Kinase-3 auslöst (▶ Kap. 17.5.3). Bei Nahrungszufuhr vermehrt aufgenommene Kohlenhydrate können damit als Glycogen gespeichert werden.

Bei Nahrungskarenz sinken dagegen die Insulinspiegel im Blut ab und die Insulin-antagonistisch wirkenden Hormone **Adrenalin, Noradrenalin** und in der Leber **Glucagon** überwiegen (◘ Abb. 5.27). Unter ihrer Wirkung kommt es zur Aktivierung der Adenylatcyclase und damit



◘ **Abb. 5.27 Regulation des Glycogenstoffwechsels durch Catecholamine bzw. Glucagon.** Die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie Glucagon binden an heptahelikale Rezeptoren der Plasmamembran. Dies führt zur Aktivierung der Adenylatcyclase und zu erhöhten Konzentrationen von cAMP. cAMP ist ein Aktivator der Proteinkinase A sowie ein Inhibitor der Phosphoprotein-Phosphatase-1. Deshalb kommt es zu einer Aktivitätsabnahme der Glycogen-Synthase und einer Aktivitätszunahme der Glycogen-Phosphorylase und somit zu einem gesteigerten Glycogenabbau. Die bevorzugte Richtung der Interkonvertierung wird durch die dicken schwarzen Pfeile angedeutet. *PKA:* Proteinkinase A; *GSK-3:* Glycogen-Synthase-Kinase-3; *PP-1:* Phosphoprotein-Phosphatase 1 (weitere Einzelheiten ▶ Text)

zu einer Konzentrationzunahme von cAMP. Dieses aktiviert die Proteinkinase A, welche durch Phosphorylierung entsprechender Serylreste die

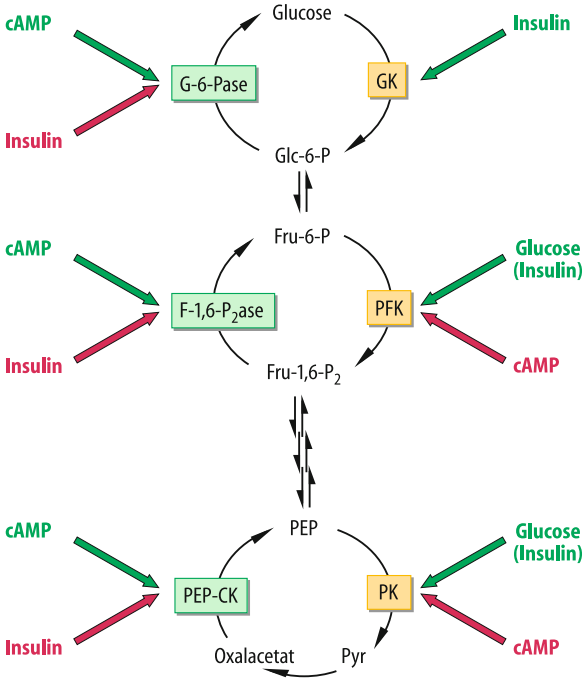
- **Glycogen-Synthase** in die inaktive,
- **Phosphorylasekinase** in die aktive und die
- **Phosphoprotein-Phosphatase** in die inaktive

Form überführt. Daraus resultiert mit Hilfe eines Effektors, nämlich des cAMP, eine Hemmung der Glycogensynthese sowie eine Aktivierung der Glycogenolyse. Damit kann das gespeicherte Glycogen für die Deckung des Energieverbrauchs von Zellen und Geweben verwendet werden.

5.7.3 Glycolyse und Gluconeogenese werden allosterisch, durch covalente Modifikation und durch Induktion und Repression reguliert

In der **Leber** laufen Glycolyse und Gluconeogenese in derselben Zelle nebeneinander ab, daher müssen die beiden Vorgänge sehr genau reguliert werden. In **extrahepatischen Geweben** kommt die Gluconeogenese zwar nicht oder nur in sehr begrenztem Umfang vor, jedoch muss hier der Glucoseverbrauch durch Glycolyse an das Vorhandensein anderer Substrate, vor allem von Fettsäuren, angepasst werden. Hierfür werden spezifische Regulationsmechanismen benötigt. In Leber und extrahepatischem Gewebe umfassen diese Induktion bzw. Repression von Enzymen. allosterische Regulation und Interkonvertierung (covalente Modifikation).

Leber. Die Enzymregulation durch **Induktion** bzw. **Repression** gewährleistet die Langzeitanpassung von Glycolyse bzw. Gluconeogenese an die jeweiligen Stoffwechselerfordernisse. Die hieran beteiligten Faktoren sind in ◘ Tabelle 5.7 und ◘ Abbildung 5.28 zusammengestellt. Folgende Tatsachen sind wichtig:



◘ **Abb. 5.28 Regulation von Glucolyse und Gluconeogenese durch Induktion bzw. Repression.** Die durch Insulin reprimierten und durch cAMP induzierten Enzyme sind *grün* hervorgehoben, die durch Insulin oder Insulin und Glucose induzierten und durch cAMP reprimierten *orange*. *G-6-Pase*: Glucose-6-Phosphatase, *GK*: Glucokinase; *F-1,6-P$_2$ase*: Fructose-1-6-Bisphosphatase; *PFK*: Phosphofructokinase-1; *PC*: Pyruvatcarboxylase; *PEP-CK*: Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase; *PK*: Pyruvatkinase (Einzelheiten ▶ Text)

- Insulin bzw. Insulin zusammen mit Glucose ist ein Induktor der Schlüsselenzyme der Glycolyse und ein Repressor der Schlüsselenzyme der Gluconeogenese.
- cAMP, welches unter dem Einfluss von Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon vermehrt gebildet wird, reprimiert die Schlüsselenzyme der Glycolyse und induziert diejenigen der Gluconeogenese.

◘ **Tabelle 5.7.** Schlüsselenzyme der Glycolyse und Gluconeogenese, deren Transkription durch Hormone oder Glucose reguliert wird

Glycolyse			Gluconeogenese		
Enzym	**Induktor**	**Repressor**	**Enzym**	**Induktor**	**Repressor**
Glucokinase	Insulin		Pyruvat-Carboxylase	cAMP, Glucocorticoide	Insulin
Phosphofructokinase 1	Insulin + Glucose	cAMP	PEP-Carboxykinase	cAMP, Glucocorticoide	Insulin
Fructose-6-phosphat-2-Kinase	Insulin + Glucose Glucocorticoide	cAMP	Fructose-1,6-Bisphosphatase	Glucocorticoide, cAMP	Insulin
Pyruvatkinase	Insulin + Glucose	cAMP	Glucose-6-Phosphatase	Glucocorticoide, cAMP	Insulin

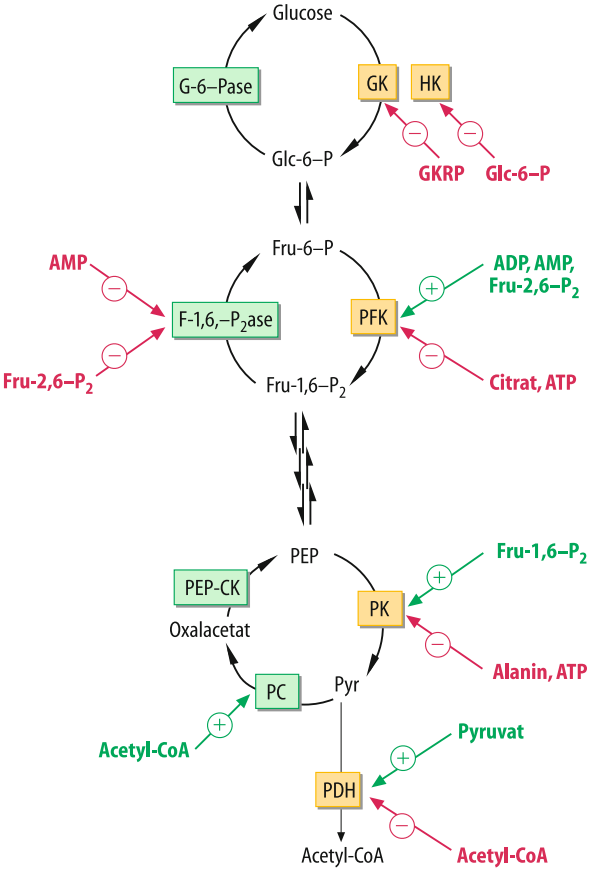


Abb. 5.29 Allosterische Regulation von Schlüsselenzymen der Glycolyse und Gluconeogenese. Aktivatoren der Glycolyse und Gluconeogenese sind *grün*, Inhibitoren der Gluconeogenese und der Glycolyse *rot* hervorgehoben. *PDH:* Pyruvat-Dehydrogenase (weitere Abkürzungen ◘ Abb. 5.28)

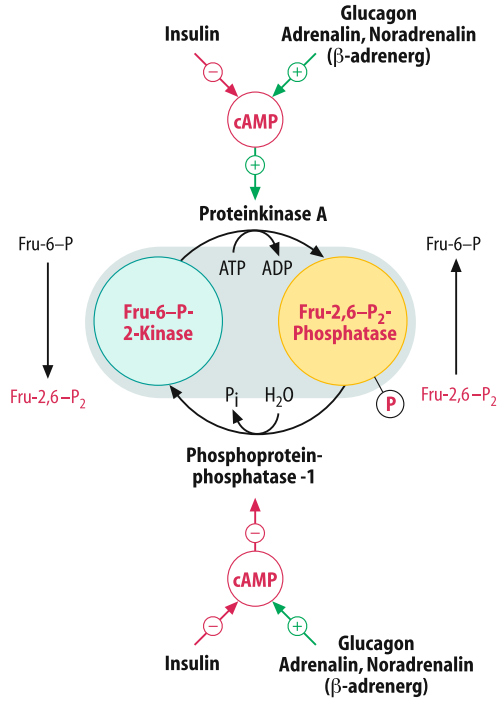


Abb. 5.30 Hormonelle Regulation der Fructose-6-Phosphat-2-Kinase/Fructose-2,6-Bisphosphatase (PFKFBP) der Leber. Die Fructose-6-Phosphat-2-Kinase und Fructose-2,6-Bisphosphatase sind unterschiedliche Aktivitäten auf einem Enzymprotein, der PFKFBP. In der dephosphorylierten Form überwiegt die Kinaseaktivität, in der phosphorylierten die Phosphataseaktivität. Insulin führt über eine Erniedrigung der cAMP-Konzentration und niedriger PKA-Aktivität zu einer verminderten Phosphorylierung, Catecholamine und Glucagon über eine Erhöhung der cAMP-Konzentration und hoher PKA-Aktivität zu einer gesteigerten Phosphorylierung (weitere Einzelheiten ▶ Text)

◘ Abbildung 5.29 stellt **allosterische Faktoren** dar, die in der Leber in die Regulation von Glycolyse und Gluconeogenese eingreifen. Das wichtigste allosterisch regulierte Enzym der Glycolyse ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Glycolyse, die **Phosphofructokinase-1**. Das Enzym dient als „Energiesensor". **ATP** und **Citrat** in hohen Konzentrationen signalisieren eine gute Energieversorgung und hemmen infolge dessen die Phosphofructokinase-1. Im Gegensatz dazu sind erhöhte Konzentrationen von **ADP** und vor allem **AMP** Signale für eine schlechte Energieversorgung. Sie sind allosterische Aktivatoren der Phosphofructokinase-1 und ermöglichen somit eine Steigerung der Glycolysegeschwindigkeit und vermehrte Erzeugung von ATP.

Fructose-2,6-Bisphosphat ist der wirkungsvollste allosterische Aktivator der Phosphofructokinase-1. In Hepatocyten hemmt diese Verbindung gleichzeitig die Fructose-1,6-Bisphosphatase, ein Schlüsselenzym der Gluconeogenese. Damit führen hohe Konzentrationen von Fructose-2,6-Bisphosphat zum Überwiegen der Glycolyse, niedrige Konzentrationen dagegen zur Steigerung der Gluconeogenese.

Bildung und Abbau von Fructose-2,6-Bisphosphat sind in ◘ Abb. 5.30 dargestellt.

– **Fructose-2,6-Bisphosphat** entsteht durch ATP-abhängige Phosphorylierung von Fructose-6-Phosphat. Das benötigte Enzym ist die **Fructose-6-Phosphat-2-Kinase**.

- Für den Abbau von Fructose-2,6-Bisphosphat wird die Phosphatgruppe in Position 2 hydrolytisch abgespalten. Die hierfür benötigte **Phosphatase** entsteht aus der **Fructose-6-Phosphat-2-Kinase** durch Phosphorylierung eines spezifischen Serylrestes mit Hilfe der **Proteinkinase A** (PKA). Fructose-6-Phosphat-2-Kinase und Fructose-2,6-Bisphosphatase existieren damit als Enzymaktivitäten auf einer Peptidkette, weswegen das Enzym auch als PFKFBP bezeichnet wird.
- Da die Proteinkinase A durch cAMP aktiviert wird, wird in Gegenwart von **Glucagon, Adrenalin** oder **Noradrenalin** durch die dann vorliegenden hohen cAMP-Konzentrationen die Glycolyse gehemmt und die Gluconeogenese stimuliert. Da die durch die Leber synthetisierte Glucose in den Kreislauf abgegeben wird, macht dies eine Glucoseversorgung von Zentralnervensystem, Erythrocyten und Nierenmark während der Nahrungskarenz möglich.
- Sind die Insulinkonzentrationen dagegen hoch, so kommt es zu einer Hemmung der cAMP-Bildung. Dies löst eine verminderte Aktivität der Proteinkinase A und ein Überwiegen der Phosphoprotein-Phosphatase-1 aus. Diese Konstellation führt zur Dephosphorylierung der PFKFBP und zu einem Überwiegen ihrer Fructose-6-Phosphat-2-Kinaseaktivität. Damit wird die Glycolyse stimuliert.

Weitere allosterisch regulierte Enzyme sind die **Pyruvatkinase** für die Glycolyse und die **Pyruvatcarboxylase** für die Gluconeogenese:

- Hohe Konzentrationen von Fructose-1,6-Bisphosphat aktivieren die Pyruvatkinase, durch hohe ATP- bzw. Alaninkonzentrationen wird das Enzym gehemmt.
- Steigt die Acetyl-CoA-Konzentration z.B. als Folge einer vermehrten β-Oxidation der Fettsäuren an, führt dies zu einer allosterischen Aktivierung der Pyruvatcarboxylase und damit zu einer Stimulierung der Gluconeogenese.

Über die Regulation von Glucokinase und Glucose-6-Phosphatase ▶ Kap. 5.7.1.

Extrahepatische Gewebe. In extrahepatischen Geweben findet sich ebenfalls eine komplexe Regulation der Enzyme des Glucosestoffwechsels, vor allem der Glycolyse.

Ähnlich wie in der Leber spielt auch hier das **Insulin** als **Induktor** vor allem der Hexokinase, daneben aber auch der Phosphofructokinase-1 und der Pyruvatkinase, eine entscheidende Rolle. Der in der Leber feststellbare Antagonismus zwischen Insulin und den über erhöhte cAMP-Konzentrationen wirkenden **Catecholaminen** lässt

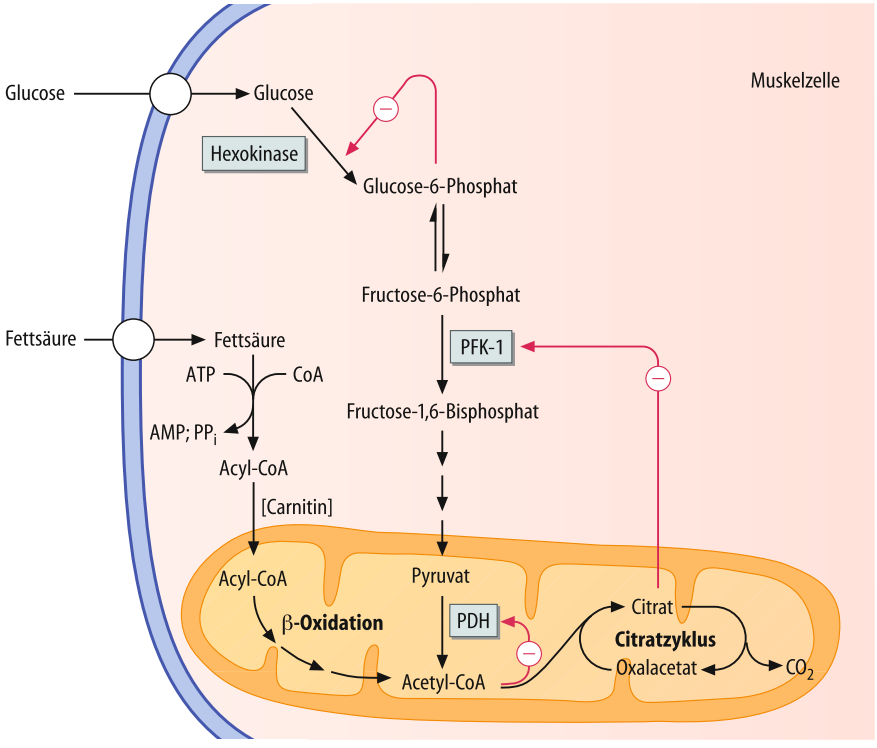


Abb. 5.31 Regulation der Glycolyse in der Muskelzelle. Das Fettsäureangebot spielt für die Glycolyse der Muskelzelle eine wichtige Rolle, da Metabolite des Fettsäureabbaus, nämlich Acetyl-CoA und Citrat Inhibitoren der Pyruvat-Dehydrogenase bzw. Phosphofructokinase-1 sind (weitere Einzelheiten ▶ Text)

I

sich jedoch nicht nachweisen. So ist **cAMP** im Herzmuskel, aber auch in der Skelettmuskulatur, ein Induktor der Hexokinase und nicht deren Repressor wie in der Leber (s.o.). Dies ist auch sinnvoll, weil die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin vor allem in Stress-Situationen freigesetzt werden, bei denen eine erhöhte Energiegewinnung durch Glucoseabbau in der Muskulatur von Vorteil ist.

Auch in der **allosterischen Regulation** der Glycolyse zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen Leber und extrahepatischen Geweben. Besonders gut ist dies am Beispiel der Regulation der Fructose-6-Phosphat-2-Kinase (Phosphofructokinase-2) des Herzmuskels untersucht. Die Phosphorylierung der hier vorliegenden Isoform des Enzyms erfolgt genau wie in der Leber durch die cAMP-abhängige Proteinkinase A. Da jedoch ein anderer Serylrest phosphoryliert wird, wird – anders als in der Leber – nicht die Phosphatase- sondern die Kinaseaktivität des Enzyms stimuliert. Dies führt zu einer Beschleunigung der Bildung von Fructose-2,6-Bisphosphat und nicht wie in der Leber zu einer Konzentrationsabnahme des allosterischen Effektors. Die Folge ist eine Beschleunigung der Glycolyse und eine Erhöhung der Konzentration von Fructose-1,6-Bisphosphat. Dieses wirkt als allosterischer Aktivator der Pyruvatkinase als weiterem Schlüsselenzym der Glycolyse.

Neben der oben geschilderten Regulation der Glycolyse durch Hormone findet sich auch eine Beeinflussung der Glycolyserate durch das jeweilige Substratangebot an die Muskelzelle (◘ Abb. 5.31):

- Bei niedrigem Fettsäureangebot wird der Energiebedarf der Muskelzelle durch Glycolyse gedeckt.
- Steigt das Fettsäureangebot jedoch an, z.B. bei fettreicher Ernährung oder im Hungern, so nehmen als Folge der gesteigerten β-Oxidation der Fettsäuren die Konzentrationen von Acetyl-CoA und Citrat zu.
- Acetyl-CoA ist ein Inhibitor der Pyruvatdehydrogenase, Citrat ein Inhibitor der Phosphofructokinase-1.
- Das sich daraufhin anhäufende Glucose-6-Phosphat hemmt die Hexokinase. Durch diese allosterischen Regulationsmechanismen kommt es zu einer Hemmung der Glycolyse bei hohem Fettsäureangebot.

In Kürze

- In Hepatocyten ist wegen der hohen Kapazität ihres Glucosetransporters GLUT 2 die Glucokinase für die Geschwindigkeit des Glucosestoffwechsels verantwortlich. Sie wird durch das Glucokinase-Regulatorprotein gebunden und inaktiviert. Hohe intrazelluläre Glucosekonzentrationen heben diese Hemmung auf und Glucose-6-Phosphat wird gebildet. Es ist ein Aktivator der Glycogenbiosynthese.
- Insulinempfindliche extrahepatische Gewebe enthalten den Glucosetransporter GLUT 4, der durch Insulin in die Plasmamembran verlagert wird. Die Hexokinase extrahepatischer Gewebe wird durch Glucose-6-Phosphat gehemmt, sodass der Glucoseeinstrom in diese Gewebe aufhört, wenn Glucose-6-Phosphat nicht weiter verstoffwechselt wird.
- Der Glycogenstoffwechsel wird durch reversible Phosphorylierung/Dephosphorylierung von Glycogen-Synthase und Glycogen-Phosphorylase reguliert. Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon lösen eine cAMP-abhängige Hemmung der Glycogenbiosynthese und Aktivierung des Glycogenabbaus aus. Insulin führt zu einer Stimulierung der Glycogenbiosynthese und Hemmung der Glycogenolyse.
- Die Mechanismen zur Regulation von Glycolyse und Gluconeogenese umfassen allosterische Regulation, covalente Modifikation und Induktion bzw. Repression. Fructose-2,6-Bisphosphat ist der wichtigste allosterische Aktivator der Glycolyse, dessen Bildung und Abbau hormonell reguliert wird.

5.8 Stoffwechsel von Monosacchariden

5.8.1 Fructose wird in der Leber auf einem Nebenweg der Glycolyse abgebaut

Der größte Teil der vom menschlichen Organismus umgesetzten Fructose entstammt dem Nahrungsdisaccharid **Saccharose**. Durch die **Saccharase** wird diese im Intestinaltrakt gespalten. **Fructose** wird wie Glucose resorbiert und gelangt über die Pfortader an die Leber. Der Fructoseabbau in der Leber unterscheidet sich in einigen Punkten vom Glucoseabbau (◘ Abb. 5.32):

- Unter Katalyse der leberspezifischen **Fructokinase** entsteht aus Fructose in einer ATP-abhängigen Reaktion **Fructose-1-Phosphat**.
- Fructose-1-Phosphat wird durch die in der Leber vorkommende **Aldolase B** (Fructose-1-Phosphat Aldolase) zu

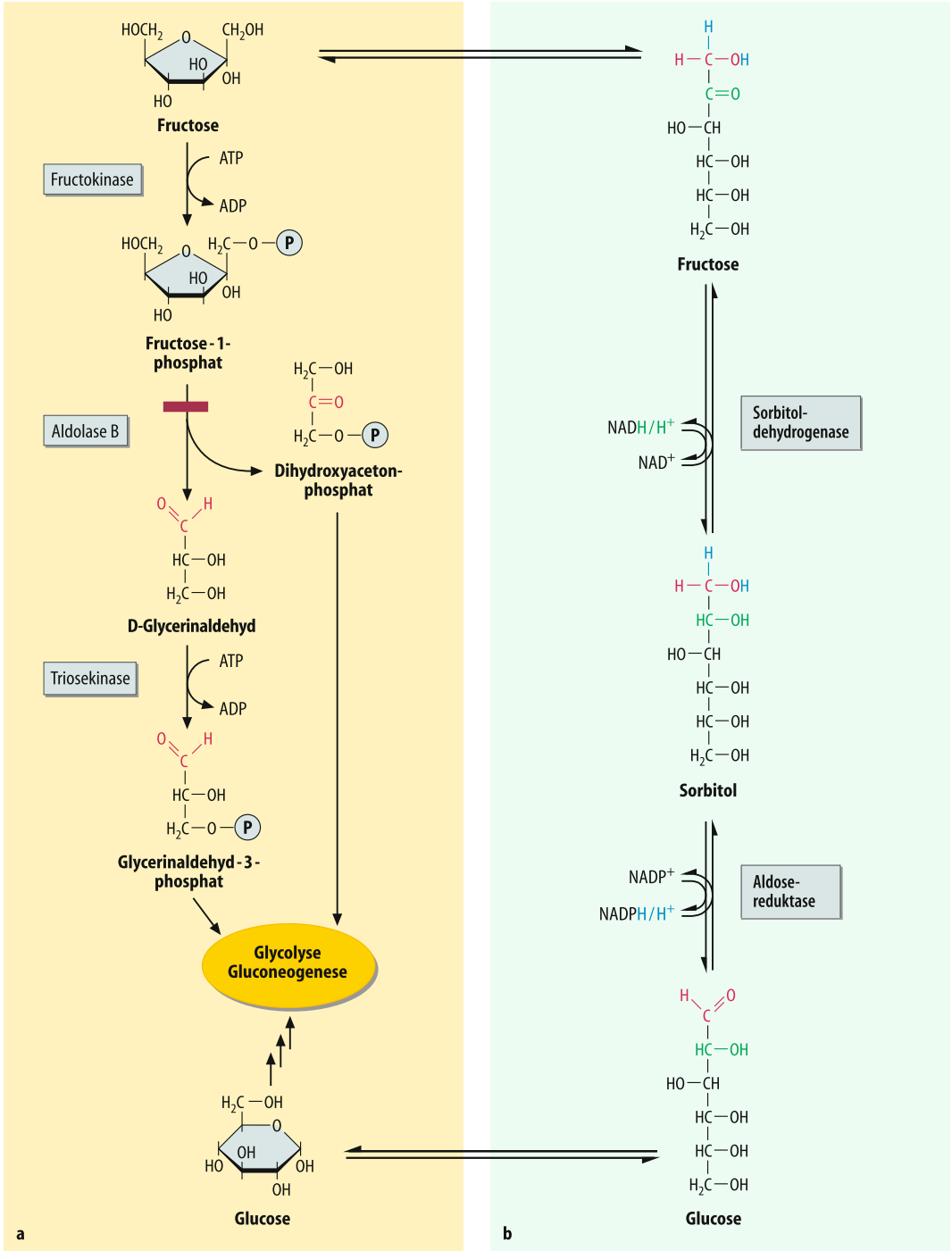


Abb. 5.32 a, b Abbau und Synthese von Fructose. a Durch Verdauung und Resorption aufgenommene Fructose wird in der Leber zu Fructose- 1-Phosphat phosphoryliert und anschließend mit der leberspezifischen Aldolase B gespalten. Die Spaltprodukte werden in die Glycolyse bzw. Gluconeogenese eingeschleust. **b** Für die Biosynthese von Fructose aus Glucose ist die Aldosereduktase sowie die Sorbitol-Dehydrogenase (Ketosereduktase) notwendig. Der rote Balken zeigt den bei der hereditären Fructoseintoleranz vorliegenden Enzymdefekt

I

Dihydroxyacetonphosphat und **Glycerinaldehyd** gespalten. Dihydroxyacetonphosphat ist ein Zwischenprodukt der Glycolyse.

- Glycerinaldehyd wird durch die **Triosekinase** ATP-abhängig zu **Glycerinaldehyd-3-Phosphat** phosphoryliert.

Da die Fructoseverwertung der Leber insulinunabhängig erfolgt, kann Fructose oder Sorbitol (s. u.) bei Diabetikern als Süßstoff verwendet werden.

> Die **hereditäre Fructoseintoleranz** ist ein seltener Enzymdefekt des Fructosestoffwechsels, der durch das Fehlen der Aldolase B verursacht wird. Hepatocyten enthalten in diesem Fall nur Aldolase A, die nicht zur Spaltung von Fructose-1-Phosphat imstande ist. Dieses häuft sich deshalb im Stoffwechsel an und hemmt u. a. die Glycogen-Phosphorylase, was zu Hypoglycämien führen kann.

Prinzipiell ist auch eine Biosynthese von Fructose aus Glucose möglich. Dazu sind zwei Enzyme notwendig (◘ Abb. 5.32):

- Die **Aldosereduktase** reduziert die Aldehydgruppe am C-Atom 1 der Glucose zu einer -CH_2OH-Gruppe. Die entstehende Verbindung heißt **Sorbitol**.
- Durch die **Sorbitoldehydrogenase** kann Sorbitol am C-Atom 2 oxidiert werden, so dass **Fructose** entsteht.

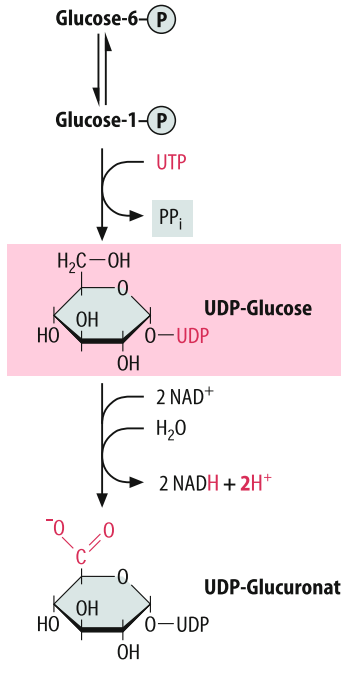
Beide Reaktionen sind reversibel, so dass prinzipiell Fructose auch in Glucose umgewandelt werden kann. In den **Samenblasen** wird Fructose auf dem oben genannten Weg aus Glucose synthetisiert und dient dann als Substrat zur Energieversorgung der **Spermien**.

5.8.2 Nucleosiddiphosphat-aktivierte Monosaccharide sind der Ausgangspunkt für viele Biosynthesen

Generell müssen Zucker in eine aktivierte Form überführt werden, damit sie für Umwandlungen und Biosynthesen verwendet werden können. Die Aktivierung erfolgt dabei am C-Atom 1, wie in ◘ Abb. 5.33 am Beispiel der Glucose dargestellt ist.

Nucleosiddiphosphat-aktivierte Zucker können am C-Atom 6 oxidiert, epimerisiert und für Biosynthesen verwendet werden.

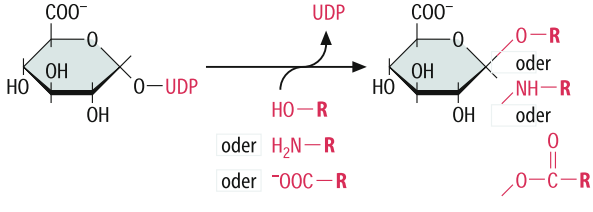
Uronsäuren. Durch zweimalige **Oxidation** von UDP-Glucose am C-Atom 6 entsteht **UDP-Glucuronsäure** (◘ Abb. 5.33). Analoge Reaktionen können auch mit anderen Nucleosiddiphosphat-aktivierten Zuckern stattfinden.



◘ **Abb. 5.33 Biosynthese von UDP-Glucuronat aus Glucose-6-Phosphat**

UDP-Glucuronat ist Bestandteil einer Reihe wichtiger Reaktionen:

- Durch Katalyse von **Glucuronyltransferasen** kann UDP-Glucuronat unter Abspaltung von UDP mit einem breiten Spektrum von Verbindungen mit -OH-, -NH_2- oder -COOH-Gruppen reagieren, wobei **Glucuronide** entstehen (◘ Abb. 5.34). Glucuronide sind polarer und damit besser wasserlöslich als die Ausgangsverbindungen. Glucuronyltransferasen sind ein wichtiger Bestandteil des **Biotransformationssystems** der Leber (▶ Kap. 21.2.2).
- Nach Abspaltung von UDP kann Glucuronat am C-Atom 1 reduziert werden, wobei **L-Gulonat** entsteht. Wird dieses am C-Atom 3 oxidiert und anschließend decarboxy-



◘ **Abb. 5.34 Biosynthesen von Glucuroniden aus UDP-Glucuronat**

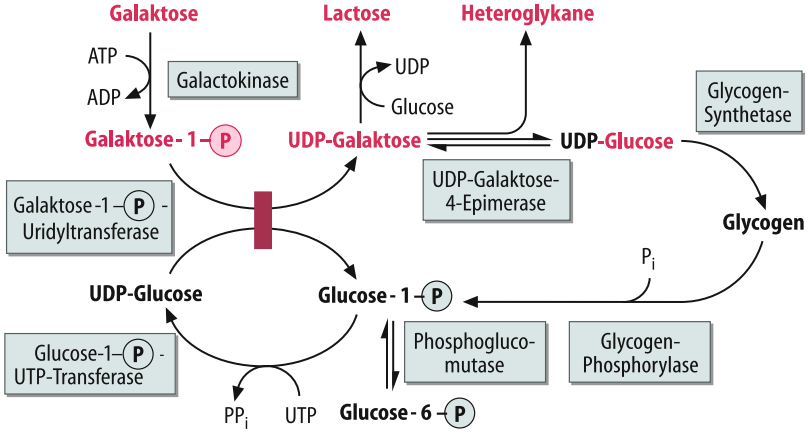


Abb. 5.35 Stoffwechsel der Galaktose. Der *rote Balken* gibt den Stoffwechseldefekt bei der hereditären Galaktosämie wieder (Einzelheiten ▶ Text)

liert, entsteht **L-Xylulose**, die mit weiteren Reaktionen in den Pentosephosphatweg eingeschleust werden kann. Außer bei Primaten und Meerschweinchen dient Gulonat nach Bildung eines Lactons und Oxidation am C-Atom 2 zur Biosynthese der **Ascorbinsäure** (Vitamin C) (▶ Kap. 20.2.2). Einzelheiten zu den dargestellten Stoffwechselwegen ▶ ausführliche Lehrbücher der Biochemie

Galaktose. Durch eine spezifische **UDP-Galaktose-4-Epimerase** entsteht aus UDP-Glucose **UDP-Galaktose** (Abb. 5.35). Diese ist Substrat für zwei wichtige Reaktionen:

- Durch Reaktion von UDP-Galaktose mit Glucose entsteht unter UDP-Abspaltung **Lactose**, das Hauptkohlenhydrat der Milch.
- UDP-Galaktose ist Substrat für die Biosynthese von **Heteroglykanen**.

Da Lactose das Hauptkohlenhydrat der Milch ist, sind die für Verdauung, Resorption und Stoffwechsel benötigten Reaktionen von besonderer Bedeutung. Durch die **Lactase** des Intestinaltraktes wird Lactose zu Galaktose und Glucose gespalten. Beide werden resorbiert und über die Pfortader zur Leber transportiert. Hepatocyten enthalten zwei zusätzliche für den Galaktosestoffwechsel essentielle Enzyme (Abb. 5.35):

- Durch die **Galaktokinase** wird Galaktose ATP-abhängig zu **Galaktose-1-Phosphat** phosphoryliert.
- Durch die **Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase** kommt es zu einem Austausch des UDP-Restes von UDP-Glucose mit Galaktose-1-Phosphat. Dabei entsteht **UDP-Galaktose** und Glucose-1-Phosphat.
- Durch die oben genannte **Epimerase** kann UDP-Galaktose in **UDP-Glucose** überführt werden, womit Galaktose in den Glucosestoffwechsel eingeschleust wird.

Eine sehr seltene angeborene Störung des Galaktosestoffwechsels ist die **hereditäre Galaktosämie**. Die Krankheit ist durch einen Mangel der **Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase** gekennzeichnet. Da die Aktivität der Galaktokinase normal ist, kommt es zu einem Anstieg des Galaktose-1-Phosphates, das infolge seiner Hemmwirkung auf Enzyme der Glycolyse und Gluconeogenese zu schweren Hypoglycämien führen kann.

Mannose und Fucose. Mannose und Fucose sind Bestandteile vieler Heteroglykane. Sie unterscheiden sich von der Glucose am C-Atom 2. Für ihre Synthese aus Glucose ist deshalb die Isomerisierung zu Fructose-6-Phosphat notwendig. Die für ihre Biosynthese notwendigen Reaktionen sind in Abb. 5.36 zusammengestellt:

- Glucose-6-Phosphat wird in **Fructose-6-Phosphat** umgewandelt (▶ Glycolyse).
- Eine spezifische Isomerase wandelt Fructose-6-Phosphat wieder in eine Aldose, jedoch in **Mannose-6-Phosphat** um.
- Durch Verschiebung der Phosphatgruppe auf das C-Atom 1 und anschließende Reaktion mit GTP entsteht **GDP-Mannose**. Für Mannose ist also die Nucleosiddiphosphat-aktivierte Form die GDP-Mannose.
- Durch Reduktion der CH_2OH-Gruppe am C-Atom 6 und sterische Umkehr entsteht aus GDP-Mannose **GDP-Fucose**.

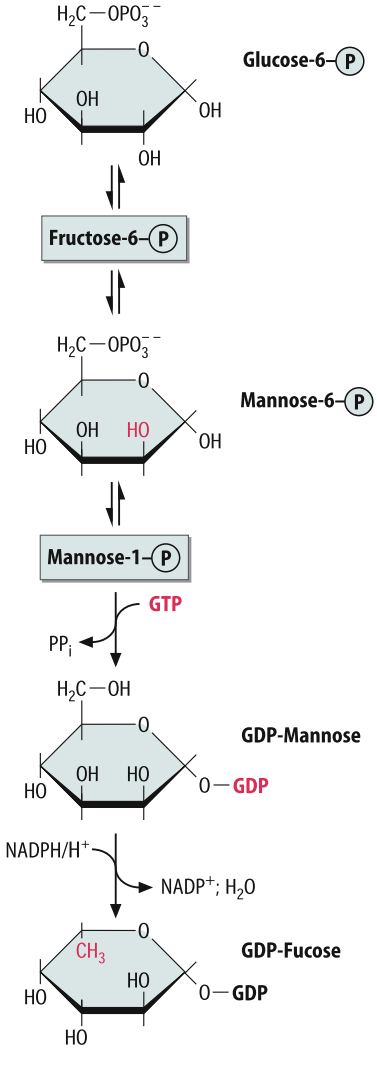


Abb. 5.36 Biosynthese von GDP-Mannose und GDP-Fucose aus Glucose-6-Phosphat

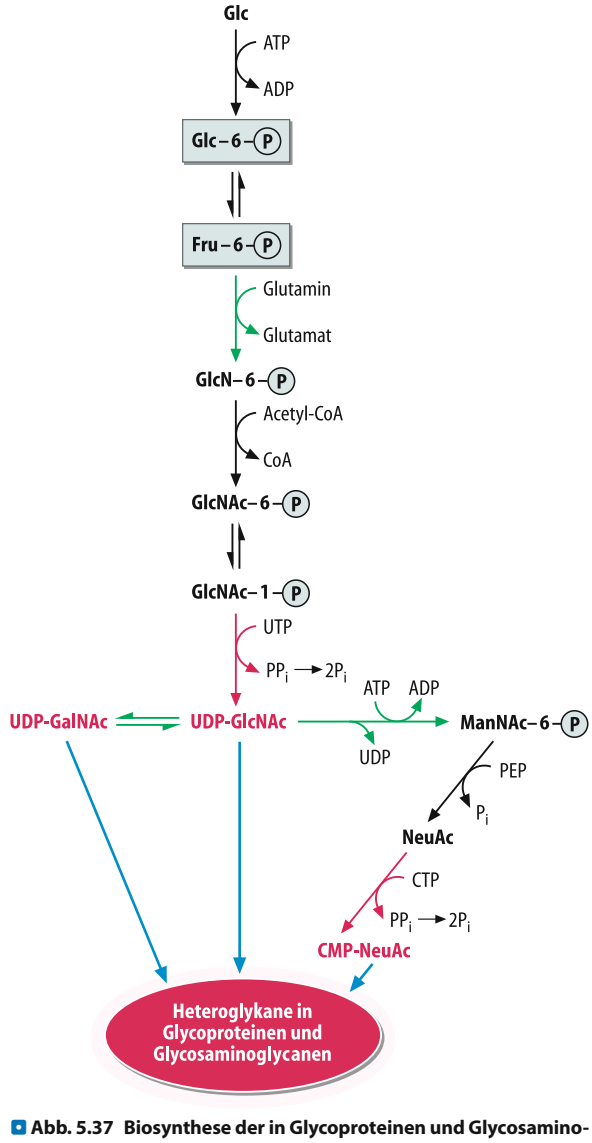


Abb. 5.37 Biosynthese der in Glycoproteinen und Glycosaminoglykanen vorkommenden Aminozucker aus Glucose. *Glc:* Glucose; *Fru:* Fructose; *Man:* Mannose; *Gal:* Galaktose; *GlcN:* Glucosamin; *GlcNAc:* N-Acetyl-Glucosamin; *GalNAc:* N-Acetyl-Galaktosamin; *ManNAc:* N-Acetyl-Mannosamin; *NeuAc:* N-Acetyl-Neuraminsäure (Sialinsäure). *Grüne Pfeile:* Epimerisierungen; *rote Pfeile*: Aktivierungen, *blaue Pfeile:* Einbau in Heteroglykane; unmittelbare Substrate für die Heteroglykansynthese sind rot hervorgehoben (weitere Einzelheiten ▶ Text)

Aminozucker. Grundsätzlich tragen die in vielen Heteroglykanen vorkommenden Aminozucker die Aminogruppe am C-Atom 2. Ausgehend vom Glucose-6-Phosphat sind zu ihrer Synthese folgende Reaktionen notwendig (Abb. 5.37):

- Isomerisierung von Glucose-6-Phosphat zu **Fructose-6-Phosphat** und
- Reaktion von Fructose-6-Phosphat mit **Glutamin**. Dabei wird der Amidstickstoff des Glutamins auf das C-Atom 2 übertragen, es entstehen **Glucosamin-6-Phosphat** und Glutamat.

- Mit Hilfe von Acetyl-CoA wird Glucosamin-6-Phosphat an der Aminogruppe acetyliert, sodass N-Acetyl-Glucosamin-6-Phosphat (GlcNAc) entsteht.
- Nach Verlagerung der Phosphatgruppe auf das C-Atom 1 erfolgt die Reaktion mit UTP unter Bildung von UDP-N-Acetyl-Glucosamin (UDP-GlcNAc).

Vom UDP-N-Acetyl-Glucosamin gehen zwei weitere Stoffwechselwege aus.

- Epimerisierung zu UDP-N-Acetyl-Galaktosamin (UDP-GalNAc) oder
- Isomerisierung unter UDP-Abspaltung und ATP-Verbrauch zu N-Acetyl-Mannosamin-6-Phosphat (ManNAc-6-P).
- Diese reagiert anschließend mit Phosphoenolpyruvat, wobei N-Acetyl-Neuraminsäure entsteht, die mit CTP zu CMP-N-Acetyl-Neuraminsäure aktiviert wird.

In Kürze

- Fructose kann aus Glucose synthetisiert oder als Bestandteil der Saccharose resorbiert und in der Leber abgebaut werden. Der Fructoseabbau in der Leber wird durch das Vorhandensein der Aldolase B ermöglicht, die bei der hereditären Fructoseintoleranz fehlt.
- UDP-aktivierte Glucose ist das Substrat für die Biosynthese zahlreicher Monosaccharide. Glucuronat entsteht durch Oxidation am C-Atom 6, UDP-Galaktose durch Epimerisierung am C-Atom 4, Mannose, Fucose durch Epimerisierung am C-Atom 2.
- Aminozucker werden aus Glucosamin-6-Phosphat synthetisiert, das durch Übertragung der Amidgruppe des Glutamins auf Fructose-6-Phosphat entsteht.

5.9 Stoffwechsel der Heteroglykane

Heteroglykane kommen zu einem beträchtlichen Teil in **Glycoproteinen** und **Proteoglykanen** vor. Es handelt sich dabei in jedem Fall um komplexe Strukturen, deren Biosynthese jedoch im Gegensatz zur Biosynthese von Nucleinsäuren oder Proteinen nicht nach einem in einer Matrize kodierten Plan erfolgt, sondern durch das Zusammenwirken einer großen Zahl unterschiedlicher Enzyme.

5.9.1 Bei der Heteroglykan-Biosynthese werden Nucleosiddiphosphat-aktivierte Monosaccharide nacheinander an einen Akzeptor geheftet

Das Prinzip der Biosynthese der unterschiedlichen Heteroglykane ist immer gleich:

- Substrate für die Biosynthese der Heteroglykane sind die Nucleosiddiphosphat-aktivierten Monosaccharide UDP-Glucose, UDP-Galaktose, UDP-N-Acetyl-Glucosamin, UDP-N-Acetyl-Galaktosamin, GDP-Mannose, GDP-Fucose und CMP-N-Acetyl-Neuraminsäure.
- **Nucleosiddiphosphat-aktivierte Zucker** werden in einer durch die Spezifität der jeweiligen Enzyme festgelegten Sequenz an einen **Akzeptor** geheftet (Abb. 5.38). Je nach der Art des Heteroglykans ist der Akzeptor unterschiedlich.
- Bei **Proteoglykanen** (Glycosaminoglykanen) ist der Akzeptor das zugrundeliegende **Core-Protein**. An dieses wird zunächst über eine O-glycosidische Bindung ein Tetrasaccarid ankondensiert. Anschließend erfolgt die schrittweise Anheftung der repetitiven Disaccaride und deren weitere Modifikation.
- Bei **O-glycosidisch verknüpften Glycoproteinen** werden die Oligosaccharidstrukturen posttranslational in den Zisternen des Golgi-Apparates mit Hilfe spezifischer Glycosyltransferasen auf den betreffenden Seryl- bzw. Threonylresten der **Peptidkette** aufgebaut, wobei Nucleosiddiphosphat-aktivierte Zucker das Substrat sind.

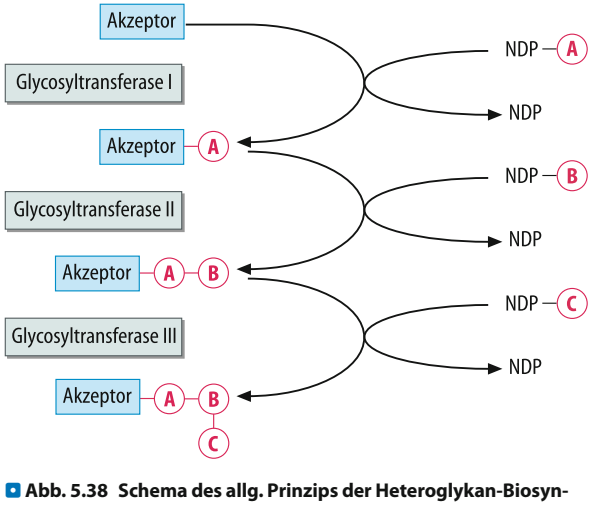


Abb. 5.38 Schema des allg. Prinzips der Heteroglykan-Biosynthese *NDP*: Nucleosiddiphosphat

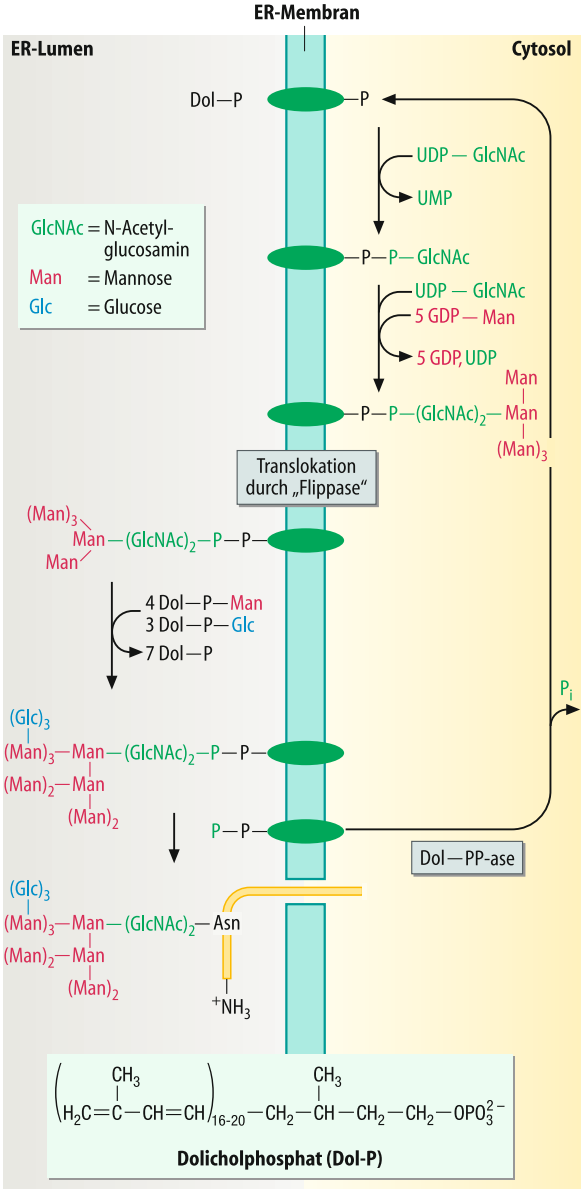


Abb. 5.39 Biosynthese der N-glycosidisch mit Glycoproteinen verknüpften Heteroglykane. Die Zuckerstruktur wird als Ganzes an Dolicholphosphat als Lipidanker synthetisiert. Die in der Abbildung dargestellten Vorgänge finden am endoplasmatischen Reticulum statt

Bei **N-glycosidisch verknüpften Glycoproteinen** erfolgt die Biosynthese im endoplasmatischen Reticulum sowie im Golgi-Apparat. Die Zuckerstruktur wird dabei mit den **Nucleosiddiphosphat-aktivierten Zuckern** als Substrate primär an einem Lipidanker, dem **Dolicholphosphat** (Abb. 5.39) aufgebaut und dann in einem Stück auf den entsprechenden Asparaginylrest des Proteins übertragen. Im Golgi-Apparat erfolgen anschließend spezifische Modifikationen der Kohlenhydratstruktur.

5.9.2 Glycoproteine und Proteoglykane haben wichtige Funktionen für den Organismus

Die Biosynthese von Proteoglykanen und Glycoproteinen erfordert vom Organismus einen beträchtlichen Aufwand. Dementsprechend wichtig und vielfältig sind auch die Funktionen der durch Proteinglycosylierung entstehenden modifizierten Proteine (Tabelle 5.8). Kohlenhydratreste können die biologische Aktivität von Proteinen beeinflussen, die für den Abbau von Proteinen entscheidenden Signale liefern oder für Zell-Zell-Wechselwirkungen verantwortlich sein.

Tabelle 5.8 Durch Proteinglycosylierung modifizierte Proteine (Auswahl)

Protein	Funktion und Beispiele
Serumproteine	Abwehr: Immunglobuline, Komplementsystem Blutgerinnung: Blutgerinnungsfaktoren Fibrinolyse: Fibrinolyseproteine Transport: Transportproteine für Vitamine, Hormone, Lipide usw.
Extrazelluläre Proteine Extrazelluläre Matrix Epitheloberflächen	Kollagene, Elastine Mucine
Membranproteine Rezeptoren Zell-Zell-Wechselwirkung Transportproteine	 Membranrezeptoren für Hormone, LDL-Rezeptoren, T-Zellrezeptor MHC-Proteine, Cadherine, Integrine Transport-ATPasen, Zucker-Carrier u. a.

In Kürze

- Für die Biosynthese von Heteroglykanen werden Nucleosiddiphosphat-aktivierte Monosaccharide benötigt. Für die Synthese von Proteoglykanen und O-glycosidisch verknüpften Glycoproteinen werden am Protein schrittweise Oligosaccharidstrukturen durch spezifische Glycosyltransferasen aufgebaut. Bei N-glycosidisch verknüpften Glycoproteinen wird die Zuckerstruktur am Dolicholphosphat aufgebaut und dann in einem Stück auf das Protein übertragen.
- Proteoglykane und Glycoproteine haben vielfältige Funktionen: Proteoglykane stellen einen wichtigen Anteil der extrazellulären Matrix dar, Glycoproteine sind hauptsächlich Membranproteine und sezernierte Proteine.

5.10 Pathobiochemie

5.10.1 Erworbene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels führen zu häufig schweren Stoffwechselkrankheiten

Erworbene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels können in den verschiedensten Formen auftreten und führen häufig zu klassischen Stoffwechselkrankheiten (◘ Tabelle 5.9):

- Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die sich anhand pathologischer Blutglucosekonzentrationen nachweisen lassen, sind die **Hyperglykämien** bzw. **Hypoglykämien**. Während die ersteren fast ausnahmslos durch die verschiedenen Formen des Diabetes mellitus (▶ Kap. 17.5.4) verursacht werden, können Hypoglykämien die unterschiedlichsten Ursachen haben. Sie treten auf beispielsweise bei **Hyperinsulinismus** infolge von Tumoren der β-Zellen des Pankreas oder infolge Fehlens von Insulinantagonisten. Auch bei einer Unreife der Gluconeogenese bei Frühgeborenen, bei Alkoholintoxikation und bei Insulinüberdosierungen findet sich in der Regel eine Hypoglykämie.
- Die **Kohlenhydratmalabsorption** tritt bei Störungen der Kohlenhydratverdauung bzw. -resorption im Duodenum auf. Hervortretendes Merkmal sind die durch die bakterielle Vergärung der nicht resorbierten Kohlenhydrate ausgelösten Durchfälle.
- Von einer **Lactatacidose** spricht man, wenn die Lactatkonzentration im Blut über den oberen Grenzwert von 1,2 – 1,5 mmol/l ansteigt. Sie wird durch Störungen des aeroben Glucoseabbaus bei Patienten mit Schocksyndrom oder generalisierten Krampfanfällen ausgelöst, kommt aber auch als Nebenwirkung mancher Arzneimittel vor, z.B. nach Gabe des früher als Antidiabetikum verwendeten Phenformins. Es handelt sich um ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild, das mit einer metabolischen Acidose einhergeht und entsprechend behandelt werden muss.
- Der **Frühgeborenen-Ikterus** ist eine besonders schwer verlaufende Form des physiologischen Neugeborenen-Ikterus. Dieser ist auf eine gesteigerte Produktion von Bilirubin aus dem Abbau fetaler Erythrocyten zurückzuführen. Infolge eines noch nicht ganz ausgereiften Glucuronidierungssystems kommt es deswegen zu einem vorübergehenden Anstieg der Bilirubinkonzentration. Bei Frühgeborenen ist dieses Glucuronidierungssystem häufig noch sehr wenig aktiv, so dass die Bilirubinwerte sehr stark ansteigen und die Gefahr eines Kernikterus mit bleibenden neurologischen Schäden besteht.

◘ **Tabelle 5.9** Erworbene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Bezeichnung	Ursache	Besprochen in Kap.
Hyperglykämie	Absoluter bzw. relativer Insulinmangel bei Diabetes mellitus	17.5.4
Hypoglykämie	Hyperinsulinismus bei Inselzelltumoren; Unreife Gluconeogenese bei Frühgeborenen; Alkoholintoxikation	5.10.1
Kohlenhydrat-Malabsorption	Gestörte intestinale Verdauung bzw. Resorption von Kohlenhydraten	20.5
Lactatacidose	Störung der aeroben Glycolyse bei Schocksyndrom, Krampfanfällen und nach bestimmten Arzneimitteln	5.10.1
Frühgeborenen-Ikterus	Mangel an Glucuronyltransferase-Aktivität	18.1.8

Nichtenzymatische Glykierung. Die nichtenzymatische Glykierung von Proteinen ist die Ursache vieler zellulärer Dysfunktionen. Wie aus Abb. 5.40 hervorgeht, reagiert Glucose mit Aminogruppen von Proteinen nichtenzymatisch unter Bildung einer **Schiff-Base**. Diese Reaktion ist reversibel, ihr Ausmaß hängt von der Dauer und der Höhe der Glucosekonzentration ab. In einem folgenden, irreversiblen Schritt, einer sog. **Amadori-Umlagerung**, bildet sich aus der Schiff-Base ein **Ketoamin**, welches vom Organismus nicht mehr gespalten werden kann. Die Menge des auf diese Weise **glykierten**, d. h. mit Glucose modifizierten Proteins, hängt von der Höhe und Dauer der Glucoseexposition, der biologischen Lebensdauer des Proteins, der Zahl der freien Aminogruppen und ihrem pK, ihrer Zugänglichkeit für Glucose und dem Vorhandensein benachbarter Aminogruppen ab.

Eine Proteinglykierung findet sich u. a.:

- Beim **Hämoglobin**, wo beim Gesunden 4–6 %, bei Patienten mit Hyperglycämien (Diabetes mellitus) ein wesentlich höherer Prozentsatz glykiert sein kann. Für die Diagnostik und Behandlung von Diabetikern ist der Nachweis des glykierten **Hämoglobins HbA_{1c}** von großer Bedeutung.
- Bei vielen Proteinen der extrazellulären Flüssigkeit (Albumin, Apolipoproteine) sowie Myelin oder Basalmembranproteine.
- Bei Geweben mit hoher **intrazellulärer** Glucosekonzentration.

Häufig hat die Glykierung keinen Einfluss auf die Proteinfunktion (z. B. glykierte Hämoglobine), gelegentlich kommt es jedoch zu massiven Störungen der Proteinfunktion bzw. Verkürzung der Lebensdauer.

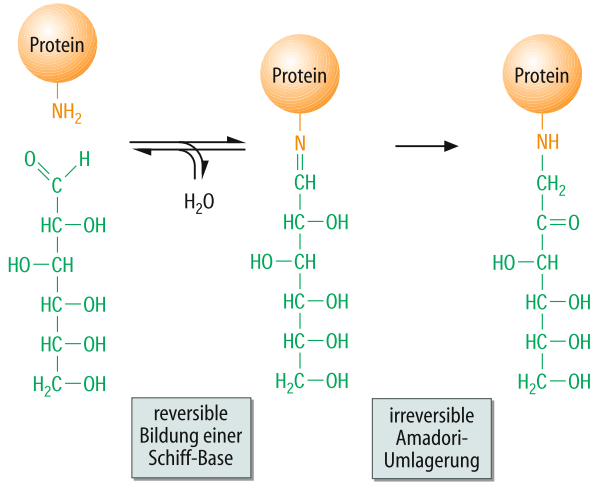


Abb. 5.40 Mechanismus der nichtenzymatischen Glykierung von Proteinen. Die Carbonylgruppe von Aldosen, besonders von Glucose, reagiert reversibel mit Aminogruppen in Proteinen. Die dabei entstehenden Schiff-Basen erfahren eine Amadori-Umlagerung zu einem Ketoamin, das nicht mehr gespalten werden kann

5.10.2 Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels sind selten

Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels sind selten. Im Prinzip kann jedes Enzym der in diesem Kapitel beschriebenen Wege des Kohlenhydratstoffwechsels betroffen sein. Eine Auswahl dieser Erkrankungen ist in Tabelle 5.10 zusammengefasst:

- Die **Galaktosämie** sowie die **Fructoseintoleranz** betreffen Enzymdefekte des Galaktose- bzw. Fructosestoffwechsels. Ihr Hauptsymptom besteht außer in Hypoglykämien in Leberfunktionsstörungen und geistiger Retardierung.

Tabelle 5.10 Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Auswahl)

Bezeichnung	Defektes Enzym	Hauptsymptom	Häufigkeit
Galaktosämie	Galaktose-1-phosphat-Uridyltransfersase Galaktokinase	Hypoglykämien, Leberfunktionsstörung, Leberzirrhose, geistige Retardierung Galaktosämie, Katarakte	1 : 55 000 1 : 50 000
Fructoseintoleranz	Aldolase B	Hypoglykämien, Leberzirrhose	1 : 130 000
Glycogenose Typ I	Glucose-6-Phosphatase	Hypoglykämie, Lebervergrößerung	1 : 100 000
Glycogenose Typ III	Amylo-1,6-Glucosidase	Hypoglykämie, Lebervergrößerung, Muskelschwäche	1 : 45 000
Glycogenose Typ VI	Leberphosphorylase	Hypoglykämie, Lebervergrößerung	1 : 45 000
angeborene hämolytische Anämie	Pyruvatkinase	Beschleunigter Abbau von Erythrozyten	1 : 30 000

Tabelle 5.10 fasst drei Beispiele der insgesamt zwölf bis heute aufgedeckten **Defekte des Glycogenstoffwechsels** zusammen. Auch hier sind Hypoglykämien ein Hauptsymptom, da Glycogenabbau und Glycogenverwertung gestört sind. Die Defekte zeigen in eindrucksvoller Weise, wie wichtig die Fähigkeit der Leber ist, bei Kohlenhydratüberschuß Glycogen zu synthetisieren, das bei Nahrungskarenz bzw. Kohlenhydratmangel zur Aufrechterhaltung der Blutglucosekonzentration verwendet wird.

Die häufigste Ursache der so genannten **angeborenen hämolytischen Anämien** ist ein Gendefekt der Pyruvatkinase der Erythrocyten. Wenn die Aktivität dieses Enzyms infolge des dadurch ausgelösten Fehlers der Proteinstruktur auf etwa 20 % der Norm reduziert ist, können reife Erythrocyten nicht mehr genügend ATP für die Aufrechterhaltung ihrer Funktionen synthetisieren. Aus diesem Grund kommt es zum vorzeitigen Altern der Erythrocyten und zu ihrer Lyse.

In Kürze

- Die häufigste erworbene Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ist der Diabetes mellitus, der auf einer Störung der Blutglucoseregulation mit Hyperglykämien beruht. Diese führen u.a. zur nichtenzymatischen Proteinglykierung, die Funktionsstörungen auslöst. Hypoglykämien können verschiedenste Ursachen haben, beruhen jedoch häufig auf einer Überdosierung von Insulin bei der Behandlung des Diabetes.
- Angeborene Erkrankungen des Kohlenhydratstoffwechsels können im Prinzip jedes beteiligte Enzym betreffen. Es handelt sich allgemein um sehr seltene Erkrankungen.

6 Lipide

GK I 6.1–6.4; 12.3, 12.4; 13.2.1–13.2.3; 15.3.1, 15.3.2; 18.4; 20.6; 21.3

Einleitung

Lipide sind für sämtliche Lebensformen unerlässlich. Sie bilden die Struktur aller Membranen, sind die energiedichtesten Speicherverbindungen und dienen als Synthesevorstufen von fettlöslichen Vitaminen, Steroidhormonen und Gallensäuren. Lipide sind nicht nur wichtige Nahrungsbestandteile, sondern können auch selbst vom Organismus synthetisiert werden. Eine Ausnahme machen lediglich die essentiellen Fettsäuren.

Dieses Kapitel betrachtet die Struktur, die physikalischen Eigenschaften und die Funktionen von Lipiden. Es gibt Einblick in Abbau und Biosynthese der Triacylglycerine und Fettsäuren und beschreibt die Regulation ihres Stoffwechsels. Darüber hinaus werden die unterschiedlichen Stoffwechselwege der Phosphoglyceride, der Sphingolipide und des Cholesterins, der Transport von Lipiden im Blut sowie die Pathobiochemie des Lipidstoffwechsels dargestellt.

6.1 Struktur und physikalische Eigenschaften von Lipiden

6.1.1 Man unterscheidet nicht-verseifbare und verseifbare Lipide

Unter der Bezeichnung Lipide werden chemisch sehr unterschiedlich aufgebaute Moleküle zusammengefasst, die sich durch die gemeinsame Eigenschaft auszeichnen, dass sie gut in organischen und relativ schlecht in wässrigen Lösungsmitteln löslich sind. In ◘ Tabelle 6.1 sind Lipide nach dem Vorkommen von **Esterbindungen** eingeteilt und somit danach, ob sie **verseifbar** sind oder nicht. Daraus ergibt sich:

- Lipide ohne Esterbindung (nicht-verseifbare Lipide) sind entweder Fettsäuren und deren Derivate, die Prostaglandine oder Isoprenderivate (Isoprenlipide).
- Esterbindung-enthaltende (verseifbare) Lipide werden nach dem beteiligten Alkohol eingeteilt. Deswegen unterscheidet man:
  - **Wachse**, mit einem langkettigen Alkohol als Strukturelement,
  - **Glycerolipide**, bei denen Glycerin den Alkohol liefert (Acylglycerine, Phosphoglyceride),
  - **Sphingolipide**, deren Alkohol Sphingosin darstellt,
  - **Cholesterinester**, in denen die Hydroxylgruppe des Cholesterins als alkoholische Gruppe dient.

6.1.2 Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer Carboxylgruppe

Im menschlichen Organismus kommen Fettsäuren in freier Form sowie als Bausteine von Acylglycerinen, Phosphoglyceriden, Sphingolipiden und Cholesterinestern vor. ◘ Abb. 6.1 zeigt den allg. Aufbau von Fettsäuren aus einer

◘ Tabelle 6.1 Klassifizierung der Lipide

Nicht verseifbare Lipide			Verseifbare (zusammengesetzte) Lipide			
Fettsäuren und Derivate	Isoprenderivate		Acylreste	Verestert mit	Weitere Komponenten	Bezeichnung
	Terpen	Steroid				
Fettsäuren Eikosanoide (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene)	Retinol Phyllochinone Tocopherol Dolichol	Cholesterin Steroidhormone D-Vitamine Gallensäuren	1	Langkettigen Alkoholen	–	Wachse
			1–3	Glycerin	–	Acylglycerine
			1–2	Glycerin-3-Phosphat	Serin, Ethanolamin, Cholin, Inositol	Phosphoglyceride
			1	Sphingosin	Phosphorylcholin, Galaktose, Oligosaccharide	Sphingolipide
			1	Cholesterin	–	Cholesterinester

I

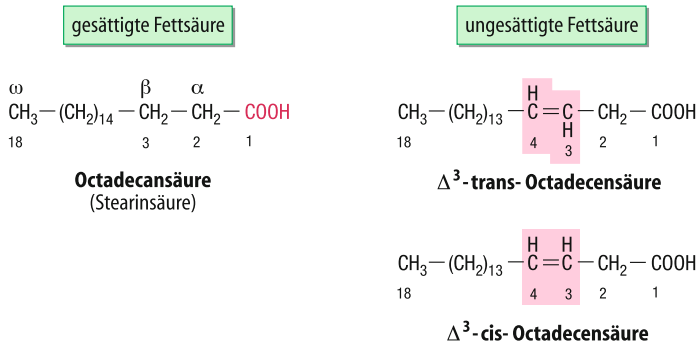


Abb. 6.1 Allgemeiner Aufbau von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren. Die Abbildung zeigt die funktionellen Gruppen von Fettsäuren (*rot*) sowie die Möglichkeiten der Zählung der einzelnen C-Atome

Kohlenwasserstoffkette und einer Carboxylgruppe sowie die Prinzipien ihrer Nomenklatur. Fettsäuren enthalten

- meist eine **gerade Anzahl** von C-Atomen, was ihrer Biosynthese aus 2-Kohlenstoffeinheiten entspricht,
- eine **Carboxylgruppe**,
- teilweise eine oder mehrere **Doppelbindungen**.

Für die Zählung der C-Atome und Doppelbindungen gilt:

- das die Carboxylgruppe tragende C-Atom ist das **C-Atom 1**. Nach einer anderen Zählweise wird das der Carboxylgruppe benachbarte C-Atom (C-Atom 2) als **α-C-Atom**, das unmittelbar folgende als **β-C-Atom** bezeichnet. In dieser Nomenklatur wird der Kohlenstoff der endständigen Methylgruppe mit ω gekennzeichnet.
- Die Stellung der Doppelbindung in einer Fettsäure wird durch ein Δ angegeben. Δ^3 entspricht z. B. einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 3 und 4 einer Fettsäure. Fast alle natürlich vorkommenden ungesättigten Fettsäuren liegen in der **Cis-Form** vor (Abb. 6.1).
- Doppelbindungen in mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind immer durch zwei C-C-Bindungen getrennt, es handelt sich also um **isolierte Doppelbindungen**.
- Fettsäuren mit Doppelbindungen, die mehr als 9 C-Atome von der Carboxylgruppe entfernt sind, können im tierischen Organismus nicht synthetisiert werden. Sie erfüllen aber wichtige Funktionen, u. a. als Präcursoren für die Biosynthese der **Eikosanoide** (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene, ▶ Kap. 6.4.5) und müssen deswegen als

Tabelle 6.2 Wichtige Fettsäuren (Auswahl)

Trivialname	Chemischer Name	Formel	Vorkommen
Gesättigte Fettsäuren: Summenformel $C_nH_{2n+1}COOH$			
Myristinsäure	Tetradecansäure	$C_{14}H_{28}O_2$	Anker für Membranproteine
Palmitinsäure	Hexadecansäure	$C_{16}H_{32}O_2$	Bestandteil tierischer und pflanzlicher Lipide
Stearinsäure	Octadecansäure	$C_{18}H_{36}O_2$	Bestandteil tierischer und pflanzlicher Lipide
Lignocerinsäure	Tetracosansäure	$C_{24}H_{48}O_2$	Bestandteil der Cerebroside und Sphingomyeline
Einfach ungesättigte Fettsäuren: Summenformel $C_nH_{2n-1}COOH$			
Palmitoleinsäure	cis-Δ^9-Hexadecensäure	$C_{16}H_{30}O_2$	In Milchfett und Depotfett, Bestandteil der Pflanzenöle
Ölsäure	cis-Δ^9-Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_2$	Hauptbestandteil aller Fette und Öle
Nervonsäure	cis-Δ^{15}-Tetracosensäure	$C_{24}H_{46}O_2$	In Cerebrosiden
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren			
Linolsäure[a]	$\Delta^{9,12}$-Octadecadiensäure	$C_{18}H_{32}O_2$	In Pflanzenölen und Depotfett
Linolensäure[a]	$\Delta^{9,12,15}$-Octadecatriensäure	$C_{18}H_{30}O_2$	In Fischölen
Arachidonsäure	$\Delta^{5,8,11,14}$-Eikosatetraensäure	$C_{20}H_{32}O_2$	In Fischölen, Bestandteil vieler Phosphoglyceride

[a] Essentielle Fettsäuren (Kap. 20.1.2).

sog. **essentielle Fettsäuren** mit der Nahrung zugeführt werden.

Tabelle 6.2 gibt eine Auswahl biologisch wichtiger Fettsäuren.

6.1.3 Triacylglycerine bilden das Speicherfett, Phosphoglyceride bauen Membranen auf

Unter der Bezeichnung Acylglycerine werden alle zusammengesetzten Lipide zusammengefasst, die als gemeinsames Bauteil den dreiwertigen Alkohol **Glycerin** enthalten. Sind alle drei Hydroxylgruppen des Glycerins mit Fettsäuren verestert, spricht man von **Triacylglycerinen**, die v. a. das Speicherfett (▶ Kap. 22) bilden (Abb. 6.2). Dementsprechend sind bei Diacylglycerinen nur zwei und bei Monoacylglycerinen nur eine Hydroxylgruppe des Glycerins mit Fettsäuren verestert.

In den natürlichen Acylglycerinen kommen Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge und unterschiedlichen Sättigungsgrades vor.

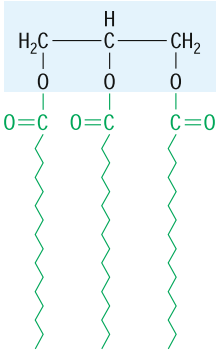


Abb. 6.2 Tripalmitoylglycerin als Beispiel für ein Triacylglycerin. *Schwarz*: Glycerinrest, *grün*: Fettsäurereste

Auch die **Phosphoglyceride** enthalten den dreiwertigen Alkohol Glycerin als Bauteil. Sie zeichnen sich durch folgende Eigenschaften aus (Abb. 6.3):

- Zwei der Hydroxylgruppen des Glycerins sind mit **langkettigen Fettsäuren** verestert.

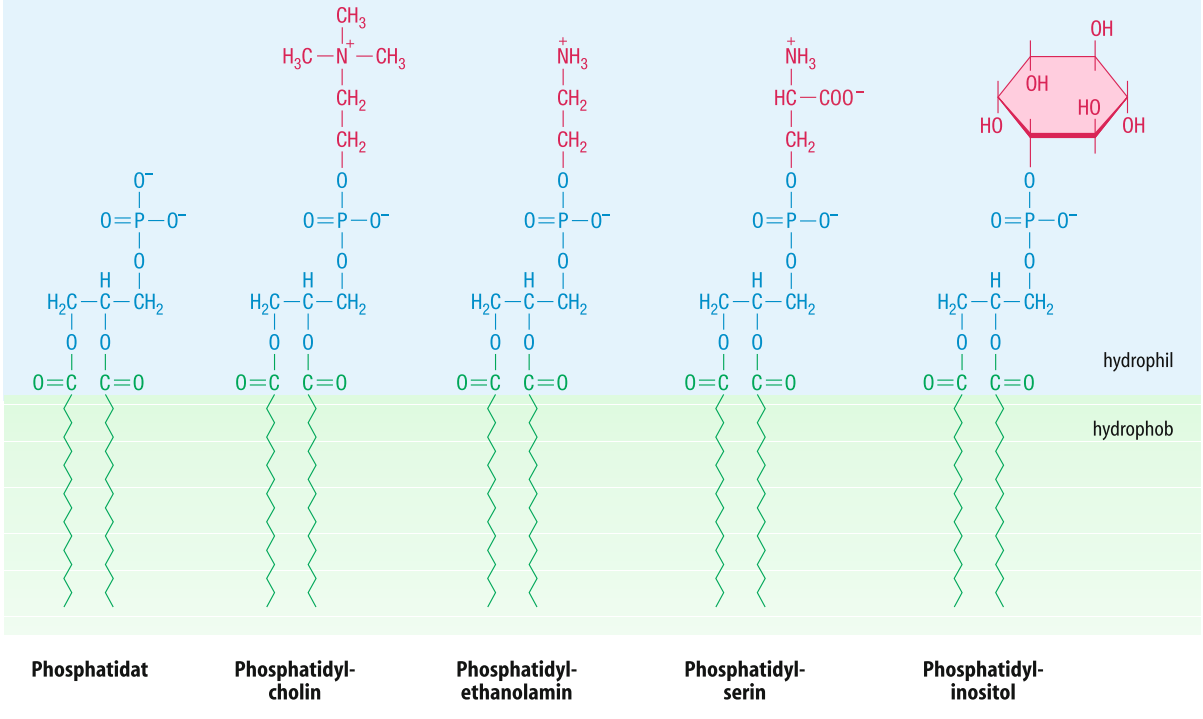


Abb. 6.3 Aufbau von Phosphoglyceriden. Zwei der drei Hydroxylgruppen des Glycerins sind mit langkettigen Fettsäuren (in der Abbildung zwei Palmitylreste) verestert. Die dritte Hydroxylgruppe ist mit Phosphorsäure verestert, welche außer beim Phosphatidat in Form eines Diesters mit weiteren Alkoholen verknüpft ist. Die Ketten der Fettsäuren (*grün*) sind für die hydrophoben, die übrigen Teile der Phosphoglyceride (*blau*) für die hydrophilen Eigenschaften verantwortlich

I

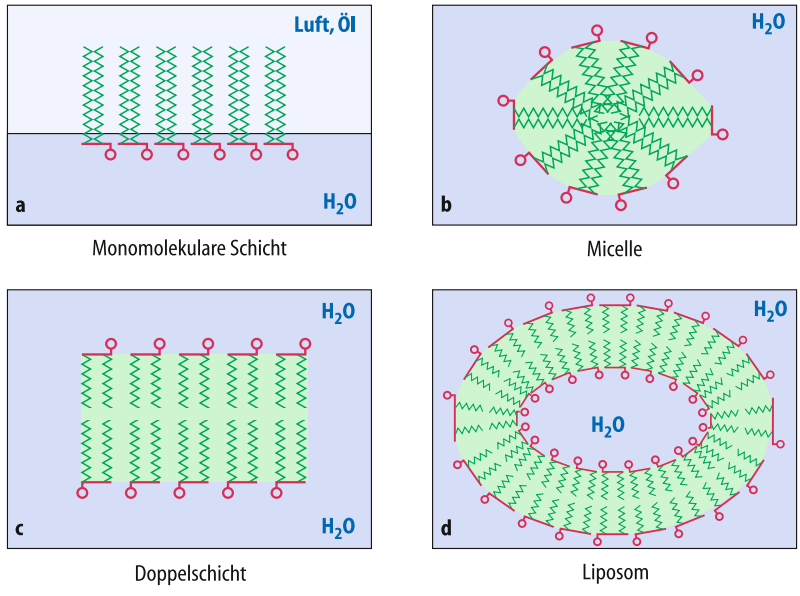


Abb. 6.4 Möglichkeiten der Anordnung von amphiphilen Lipiden. a in Grenzschichten, **b–d** im Wasser. Die *rot* hervorgehobenen Teile der Phospholipidmoleküle stellen die hydrophilen Bezirke, die *schwarz* gezeichneten die hydrophoben Bezirke dar

- Die dritte Hydroxylgruppe des Glycerins ist mit **Phosphorsäure** verestert, die dabei entstehende Verbindung wird als **Phosphatidsäure** bezeichnet.
- Die Einführung der Phosphorsäure in die dritte Position erzeugt ein Asymmetriezentrum am C-Atom 2 des Glycerinrestes. Natürliche Phosphoglyceride gehören der **L-Reihe** an.
- Der Phosphorsäurerest der Phosphatidsäure kann mit den Alkoholen Cholin, Ethanolamin bzw. Serin verestert werden. Dadurch entstehen die Phosphoglyceride **Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin** und **Phosphatidylserin**. **Phosphatidylinositol** wird durch Veresterung der Phosphatidsäure mit dem mehrwertigen zyklischen Alkohol Inositol gebildet.

Die Phosphoglyceride sind **amphiphile** Verbindungen. Man versteht hierunter die Tatsache, dass in einem Molekül hydrophobe und hydrophile Bestandteile verknüpft sind. Im Fall der Phosphoglyceride bilden die Alkanketten der Fettsäurereste den hydrophoben, die geladenen Anteile Cholin, Ethanolamin, Serin bzw.der Inositolrest zusammen mit dem geladenen Phosphatrest den hydrophilen Teil. Aufgrund dieser Tatsache können Phosphoglyceride die in Abb. 6.4 dargestellten geordneten Strukturen bilden. Von besonderer Bedeutung ist die Fähigkeit zur Ausbildung von **Lipiddoppelschichten**, welche die Grundstruktur aller biologischen Membranen darstellen (▶ Kap. 16.1.2).

6.1.4 Sphingolipide enthalten als Alkohol Sphingosin

Bei den Sphingolipiden übernimmt der Aminodialkohol **Sphingosin** die Rolle des zugrundeliegenden Alkohols (Abb. 6.5). Dieser Alkohol kann folgendermaßen modifiziert werden:

- Verknüpfung einer Fettsäure mit der Aminogruppe des Sphingosins führt zur Bildung von **Ceramid** (Abb. 6.5).
- Durch Anheftung von Phosphorylcholin an die endständige OH-Gruppe des Ceramids entsteht **Sphingomyelin** (Abb. 6.6).
- Wird die endständige OH-Gruppe des Ceramids mit Sacchariden verknüpft, so entstehen die Glycosphingolipide. Zu ihnen gehören u. a. **Cerebroside** und **Ganglioside** (Abb. 6.7).

Sphingolipide sind ebenso wie Phosphoglyceride essentielle Bestandteile tierischer Zellmembranen.

6.1.5 Isoprenderivate entstehen durch Polymerisierung des Isoprens

Der Baustein aller Isoprenderivate ist das 2-Methyl-$\Delta^{1,3}$-Butadien oder **Isopren**. Isopren bildet durch Polymerisierung einkettige Moleküle, die so genannten **Terpene** (Isoprenoide), die unter bestimmten Umständen zyklisieren können und eine große Zahl von Naturstoffen bilden

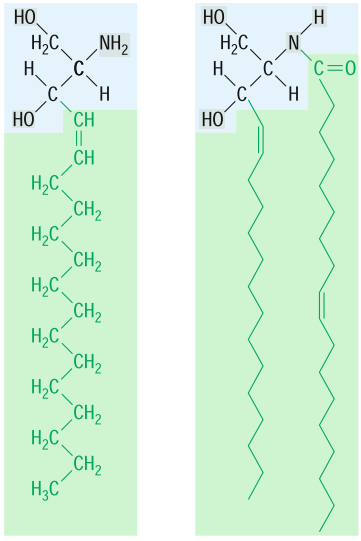


Abb. 6.5 Sphingosin als die alkoholische Komponente der Sphingolipide. Das Molekül trägt 2 Hydroxyl- und 1 Aminogruppe. Geht diese eine Amidbindung mit einer meist ungesättigten Fettsäure ein, entsteht Ceramid

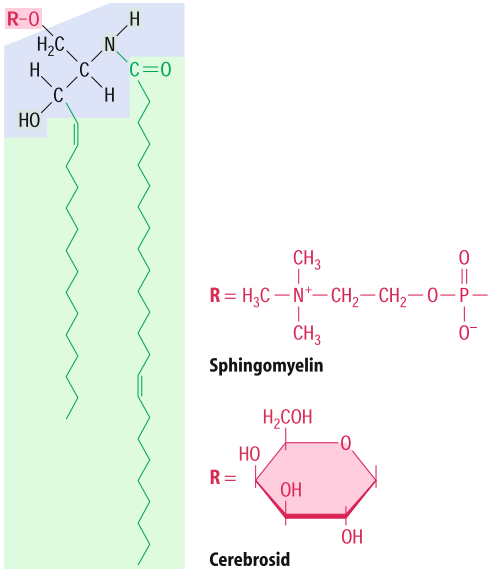
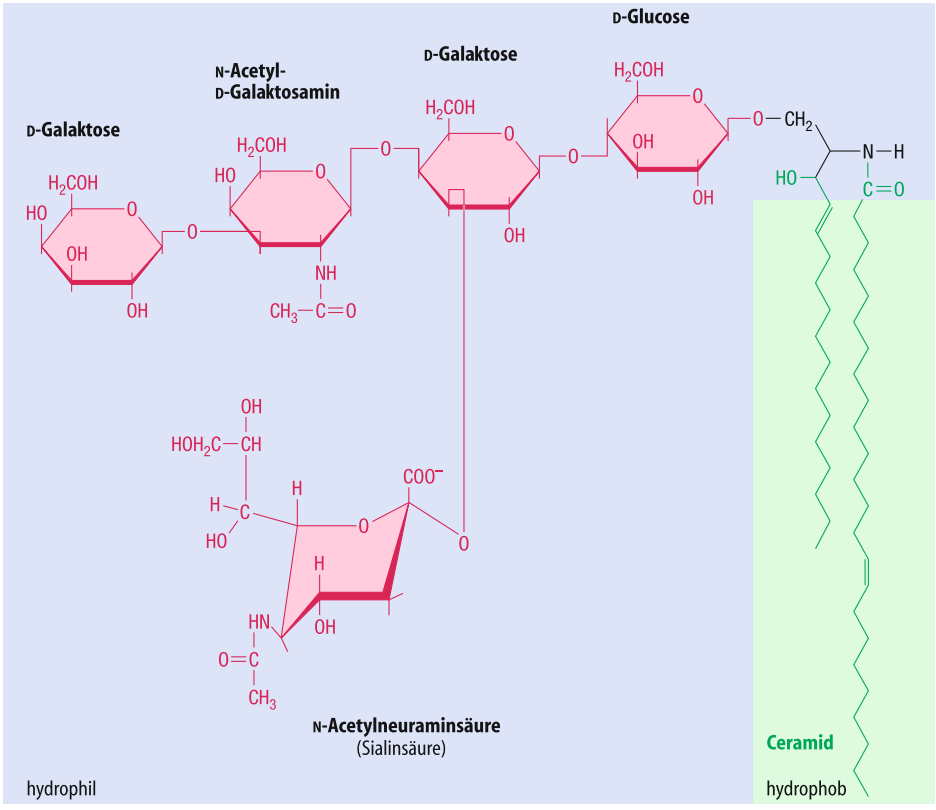


Abb. 6.6 Struktur von Sphingomyelin und Cerebrosid. Durch Veresterung einer Hydroxylgruppe des Ceramids mit Phosphorylcholin bzw. Galaktose entsteht Sphingomyelin bzw. Galaktosyl-Cerebrosid

Abb. 6.7 Struktur des Gangliosids GM-1



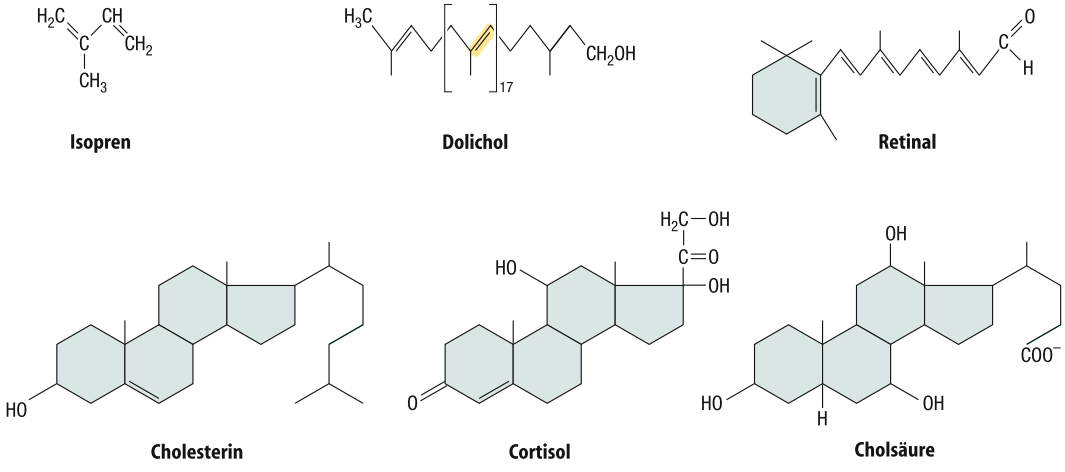


Abb. 6.8 Isopren und Isoprenderivate

(Abb. 6.8). Vertreter dieser Verbindungsklasse sind beispielsweise das Dolichol, das Retinal (Vitamin A), aber auch das Tocopherol (Vitamin E) sowie das Phyllochinon (Vitamin K) (Kapitel 20.2.2). Auch die Steroide sind Derivate des Isoprens, da sie durch Zyklisierung des Triterpens Squalen entstehen (▶ Kapitel 6.8.2). Der wichtigste Vertreter dieser Verbindungsklasse ist das **Cholesterin** (Abb. 6.8). Von ihm leiten sich u. a. eine große Zahl von Steroidhormonen (z. B. Cortisol) oder die Gallensäuren (z. B. Cholsäure) ab.

In Kürze

- Nicht-verseifbare Lipide (ohne Esterbindung) sind Fettsäuren und deren Derivate sowie Isoprenlipide; verseifbare Lipide (mit Esterbindung) sind Wachse, Glycerolipide, Sphingolipide und Cholesterinester.
- Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer Carboxylgruppe. Sie sind Bestandteil von Acylglycerinen, Phosphoglyceriden, Sphingolipiden und Cholesterinestern. Essentielle Fettsäuren dienen u. a. der Synthese von Eikosanoiden.
- In Triacylglycerinen sind die Hydroxylgruppen des Glycerins mit Fettsäuren verestert. Sie bilden das Speicherfett. Phosphoglyceride enthalten Glycerin, Fettsäuren, Phosphorsäure und einen Cholin-, Ethanolamin-, Serin- oder Inositolrest. Wegen ihres Aufbaus aus hydrophoben und hydrophilen Bestandteilen sind sie amphiphil und können Lipiddoppelschichten bilden.
- Sphingolipide enthalten Sphingosin als Alkohol und sind wie Phosphoglyceride essentielle Bestandteile tierischer Zellmembranen. Ein wichtiges Sphingolipid ist das Ceramid, es dient u. a. zur Synthese von Sphingomyelin und Glycosphingolipiden.
- Durch Polymerisierung von Isopren-Einheiten entstehen die Isoprenlipide. Sie bilden die Grundstruktur der fettlöslichen Vitamine A, D, E, K, sowie des Cholesterins und der von ihm abgeleiteten Verbindungen, der Steroide.

6.2 Funktionen von Lipiden

Entsprechend ihrer sehr unterschiedlichen Struktur haben Lipide verschiedenartige Funktionen:

- Sie sind als Triacylglycerine der umfangreichste und dichteste Energiespeicher des Organismus.
- Sie bilden als Lipiddoppelschichten die Grundstrukur aller zellulären Membranen.
- Sie sind Ausgangspunkt für die Biosynthese einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen, die als Hormone oder hormonähnlich wirkende Substanzen dienen.

Abb. 6.9 gibt einen Überblick über die Grundzüge des Lipidstoffwechsels von der Aufnahme in den Organismus bis zum Stoffwechsel der Lipide in den verschiedenen Organen und Geweben.

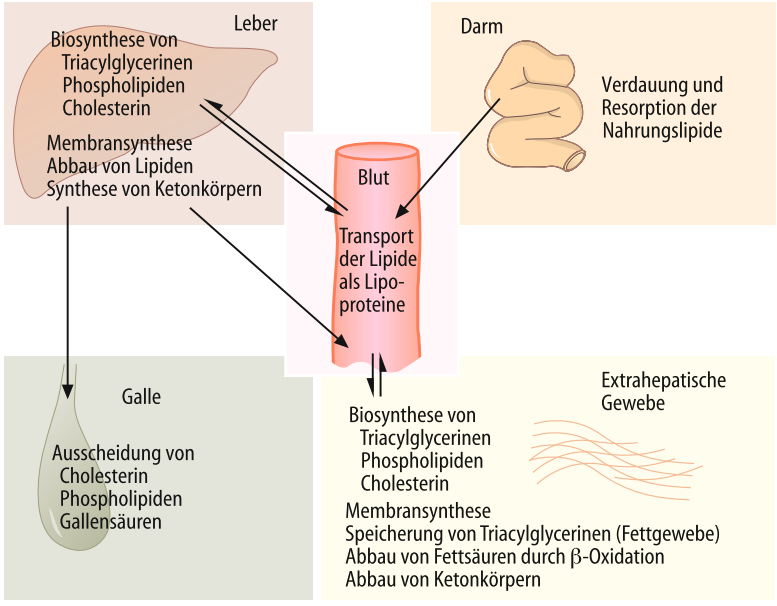


Abb. 6.9 Grundzüge des Lipidstoffwechsels im menschlichen Organismus (Einzelheiten ▶ Text)

Ein generelles Problem des Lipidstoffwechsels ist der Lipidtransport im wässrigen Medium Blut. Um Lipide transportfähig zu machen, werden sie an spezifische Proteine, die **Apolipoproteine**, unter Bildung von **Lipoproteinen** assoziiert (▶ Kap. 6.9.1). Die einzige Ausnahme hiervon machen nichtveresterte Fettsäuren, die in Bindung an Albumin transportiert werden.

6.2.1 Nach ihrer intestinalen Resorption gelangen Nahrungslipide als Chylomikronen in die Lymphbahn und von dort in das Blut

Zu den Nahrungslipiden gehören vor allem:

- Triacylglycerine (mengenmäßig überwiegend)
- Phospholipide
- Sphingolipide
- Cholesterin und Cholesterinester.

Mit Ausnahme des freien Cholesterins müssen sämtliche Nahrungsbestandteile vor ihrer Resorption in die zugrundeliegenden Bauteile zerlegt werden. Dies geschieht durch hydrolytische Spaltung der in den Lipiden vorliegenden Esterbindungen. Die hierfür benötigten Enzyme gehören in die Gruppe der Esterasen, tragen jedoch wegen ihrer Substratspezifität häufig die Endung -lipasen. Man unterscheidet **Triacylglycerinlipasen** und **Phospholipasen**, daneben **Sphingomyelinasen** und andere Sphingolipid-spaltende Enzyme sowie **Cholesterinester-Hydrolasen**.

Da die Triacylglycerine den Hauptbestandteil der Nahrungslipide ausmachen, ist die für ihre Spaltung verantwortliche **pankreatische Triacylglycerinlipase** von besonderer Bedeutung. Dieses Enzym gehört zu den im exokrinen Pankreas synthetisierten Verdauungsenzymen (▶ Kap. 20.3.3). Besondere Bedeutung für Säuglinge hat außerdem eine gastrische Lipase, die die in der Muttermilch enthaltenen Triacylglycerine spaltet.

Das **Reaktionsprodukt** des Angriffs der Pankreaslipase auf Triacylglycerine ist ein Gemisch aus Fettsäuren, Glycerin und Monoacylglycerinen.

Die nach Spaltung der zusammengesetzten Lipide im intestinalen Lumen entstandenen Produkte bilden mit Gallensäuren **Micellen**, in die auch andere Lipide, u. a. die lipidlöslichen Vitamine, eingeschlossen sind. Diese Micellen werden in die **Mucosazellen** v. a. des Duodenums aufgenommen.

Nach ihrer Resorption werden aus den durch die Lipase entstandenen Produkten Triacylglycerine resynthetisiert (▶ Kap. 20.3.3). Anschließend assoziieren diese zusammen mit anderen resorbierten Lipiden mit dem Apolipoprotein B_{48} (▶ Kap. 6.9.2), wodurch **Chylomikronen** entstehen. Diese werden in die intestinalen Lymphbahnen sezerniert, von wo aus sie ins Blutplasma gelangen.

I

6.2.2 Die Leber ist das zentrale Organ des Lipidstoffwechsels

Lipide können nicht nur aus Nahrungsbestandteilen aufgenommen, sondern auch aus endogenen Quellen, z. B. aus Glucose, synthetisiert werden. Das wichtigste hierfür verantwortliche Organ ist die Leber. Sie synthetisiert u. a. **Triacylglycerine** und **Cholesterin** und ist imstande, diese Verbindungen in VLDL (*very low density lipoproteins,* ▶ Kap. 6.9.1) zu verpacken, die gewisse Ähnlichkeit mit Chylomikronen haben. Das hieran beteiligte Apolipoprotein ist das Apolipoprotein B_{100}. Die in der Leber gebildeten Lipoproteine werden in die Blutbahn sezerniert und so auf die verschiedenen Gewebe verteilt.

6.2.3 Triacylglycerine sind die wichtigsten Energiespeicher des Organismus

Die meisten Zellen des Organismus synthetisieren und speichern eine bestimmte Menge an Triacylglycerinen. Besonders ausgeprägt ist diese Fähigkeit im **Fettgewebe**, da hier die Triacylglycerine etwa 95 % der Zellmasse ausmachen.

Die Mobilisierung von Triacylglycerinen findet im Allg. bei **Nahrungskarenz** statt. Unter diesen Umständen werden intrazelluläre Triacylglycerinlipasen aktiviert, die dabei entstehenden Reaktionsprodukte Glycerin und nichtveresterte Fettsäuren werden unter Energiegewinn abgebaut. Im Fettgewebe durch Lipasen entstandene Fettsäuren und Glycerin werden zum größten Teil von diesem ans Blut abgegeben und zu den verschiedensten Geweben transportiert, wo sie aufgenommen und ebenfalls unter Energiegewinn oxidiert werden.

6.2.4 Phospholipide, Sphingolipide und Cholesterin sind für den Aufbau zellulärer Membranen verantwortlich

Für den Aufbau der Lipiddoppelschicht (*bilayer*) sämtlicher zellulärer Membranen des Organismus sind wegen ihrer amphiphilen Eigenschaften **Phosphoglyceride** und **Sphingolipide** verantwortlich. Aus diesem Grund sind sämtliche Zellen zur Phospholipid- und Sphingolipidbiosynthese imstande. Diese findet im glatten endoplasmatischen Reticulum statt. Der intrazelluläre Transport der neu synthetisierten Membranlipide erfolgt überwiegend in Form von Vesikeln. Reife Erythrocyten sind nicht mehr zur Membransynthese befähigt. Die Lipide ihrer Plasmamembranen werden von ihren Vorläuferzellen gebildet.

Phosphoglyceride und **Sphingolipide** in Membranen liefern auch Ausgangspunkte für die Biosynthese von intrazellulären Signalmolekülen (▶ Kap. 6.6.2; 6.7.2).

Alle Zellen des Organismus mit Ausnahme der Erythrocyten sind zur Biosynthese von **Cholesterin** imstande, wenn auch die Leber die größte Kapazität hierfür hat. Außerdem wird Cholesterin als Nahrungslipid aufgenommen. Cholesterin ist essentieller Bestandteil sämtlicher zellulärer Membranen mit Ausnahme der inneren Mitochondrienmembran. Aus Cholesterin werden darüber hinaus die **Steroidhormone** synthetisiert, zu denen auch das **1,25-Dihydroxycholecalciferol** zählt (▶ Kap. 17.2., 17.6.3 o. 20.2.2). In der Leber werden aus Cholesterin die **Gallensäuren** synthetisiert und über die Gallenwege in das intestinale Lumen gegeben (enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren, ▶ Kap. 18.1.7).

In Kürze

- Vor ihrer Resorption im Intestinaltrakt werden Nahrungslipide durch Lipasen gespalten. Besonders wichtig ist dabei die pankreatische Triacylglycerinlipase, die zur Spaltung der Triacylglycerine aus der Nahrung dient.
- Nahrungslipide werden in Form von Micellen zusammen mit Gallensäuren resorbiert. In den intestinalen Mucosazellen werden Triacylglycerine resynthetisiert und durch Assoziation mit Apolipoproteinen Chylomikronen gebildet, die in die Lymphe sezerniert und in die Blutbahn aufgenommen werden.
- Die Leber ist das zentrale Organ des Lipidstoffwechsels, sie bildet Triacylglycerine und Cholesterin aus Kohlenhydraten und Fettsäuren und gibt sie als VLDL in den Kreislauf ab.
- Triacylglycerine, v.a. im Fettgewebe, dienen als Energiespeicher. Bei Nahrungskarenz werden sie im Fettgewebe in Glycerin und Fettsäuren gespalten und größtenteils zum Energiegewinn für andere Gewebe freigesetzt.
- Phospholipide und Sphingolipide sind für den Aufbau zellulärer Membranen verantwortlich; sie werden mit Ausnahme der Erythrocyten in allen Zellen synthetisiert.
- Cholesterin dient ebenso wie die Phospho- und Sphingolipide als Membranbestandteil und kann von sämtlichen Zellen des Organismus (außer den Erythrocyten) synthetisiert werden. Es ist Ausgangspunkt für die Biosynthese von Steroidhormonen und Gallensäuren.

6.3 Abbau von Triacylglycerinen und Fettsäuren

Triacylglycerine sind sehr apolare Verbindungen und können nicht durch Zellmembranen transportiert werden. Sie kommen im Organismus vor

- im **intestinalen Lumen** als Bestandteil der Nahrungslipide
- im **Blutplasma** als Bestandteile der verschiedenen Lipoproteinfraktionen (▶ Kap. 6.9.1) sowie
- **intrazellulär** als Speicher-Triacylglycerine.

Für ihren Transport durch zelluläre Membranen ist in jedem Fall eine Spaltung in die zugrunde liegenden Bestandteile Fettsäuren und Glycerin notwendig. Die hierfür verantwortlichen Enzyme werden als Lipasen bezeichnet. Folgerichtig kann man drei Typen von Lipasen unterscheiden:

- Die **intestinalen Lipasen**, v. a. die Pankreaslipase, die eine Voraussetzung für die Resorption von Nahrungslipiden darstellt (▶ Kap. 20.3.3).
- Die **Lipoproteinlipase**, welche die in Lipoproteinen vorliegenden Triacylglycerine spaltet und die v. a. an Kapillarendothelien gebunden ist und
- **intrazelluläre Lipasen** für die Spaltung von intrazellulären Lipiden.

Nach dem Transport von Fettsäuren und Glycerin durch die Zellmembran folgt gegebenenfalls wieder eine Resynthese von Triacylglycerinen.

6.3.1 Die Lipoproteinlipase hydrolysiert die Triacylglycerine in Lipoproteinen

Im Blutplasma werden die Lipide und somit auch die Triacylglycerine in Assoziation mit Apolipoproteinen in Form von Chylomikronen oder VLDL transportiert. Die Triacylglycerine der Lipoproteine können allerdings nicht direkt von den verschiedenen Zellen aufgenommen werden, sondern müssen vorher zu Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert werden. Hierfür wird die **Lipoproteinlipase** benötigt, die sich durch folgende Eigenschaften auszeichnet:

- sie spaltet Triacylglycerine in Lipoproteinen zu Fettsäuren und Glycerin;
- sie wird von vielen Zellen synthetisiert und sezerniert und erlangt ihre Aktivität nach Bindung an Heparansulfat-Proteoglykane (▶ Kap. 24.2.2), die auf der Außenseite der Plasmamembran besonders von Endothelzellen lokalisiert sind;
- die von ihr erzeugten Produkte Fettsäuren und Glycerin werden von vielen Zellen aufgenommen (▶ Kap. 6.3.3).

6.3.2 Intrazelluläre Lipasen spalten Triacylglycerine zu Fettsäuren und Glycerin

Als Energiespeicher kommen Triacylglycerine in nahezu allen Geweben vor, in der größten Menge jedoch in dem auf Triacylglycerinspeicherung spezialisierten Fettgewebe. Der Vorgang der Mobilisierung dieser Speicher, z. B. bei Nahrungskarenz, wird als **Lipolyse** bezeichnet. Diese läuft in drei Teilschritten ab, bei denen jeweils eine Fettsäure hydrolytisch vom Triacylglycerin abgespalten wird. In der Endbilanz entstehen also durch die Lipolyse pro mol Triacylglycerine 1 mol Glycerin und 3 mol Fettsäuren.

Die für die Lipolyse verantwortlichen Enzyme sind intrazelluläre **Lipasen**. Inzwischen sind mehrere derartige Enzyme mit unterschiedlicher Substratspezifität beschrieben worden. Am besten untersucht ist das lipolytische System im Fettgewebe. Es ist dafür verantwortlich, dass bei Nahrungskarenz ein großer Teil des Energiebedarfs der verschiedensten Gewebe durch die Oxidation von Fettsäuren gedeckt werden kann.

Die Einzelheiten des lipolytischen Systems im Fettgewebe sind in ◘ Abbildung 6.10 beschrieben:

- Die **Fettgewebs-Triacylglycerin-Lipase** (*Adipose Triglyceride Lipase*, ATGL) kommt in hoher Aktivität im weißen und braunen Fettgewebe vor, mit wesentlich geringerer im Skelett- und Herzmuskel sowie in den Testes. Das Enzym spaltet Triacylglycerine mit hoher Aktivität zu Diacylglycerinen, zeigt jedoch nur eine geringe Aktivität gegenüber Diacyl- und Monoacylglycerinen.
- Die **hormonsensitive Lipase** (HSL) kommt in Fettgewebe, Skelett- und Herzmuskel, Gehirn, pankreatischen β-Zellen, den Nebennieren, Ovarien, Testes und Makrophagen vor. Sie zeigt eine breite Substratspezifität, da sie die Hydrolyse von Tri-, Di- und Monoacylglycerinen, Cholesterin- und Retinsäureestern katalysiert. Ihre höchste Aktivität hat sie gegenüber Diacylglycerinen. Da sie durch cAMP-abhängige Phosphorylierung aktiviert und durch Dephosphorylierung inaktiviert werden kann, unterliegt ihre Aktivität der hormonellen Regulation durch Catecholamine (▶ Kap. 22.1.2).
- Über die Bedeutung der im Fettgewebe nachweisbaren **Monoacylglycerin-Lipase** ist nicht viel bekannt. 95 % der lipolytischen Aktivität des Fettgewebes gehen auf die Aktivitäten der ATGL sowie HSL zurück.

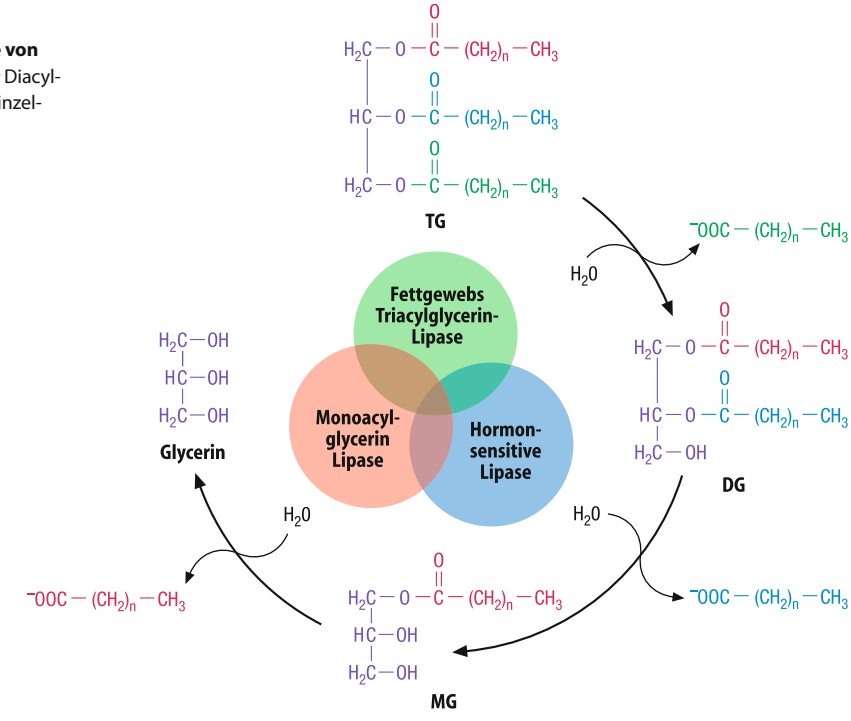


Abb. 6.10 Mechanismus der Lipolyse von Triacylglycerinen. *TG:* Triacylglycerin; *DG:* Diacylglycerin; *MG:* Monoacylglycerin (weitere Einzelheiten ▶ Text)

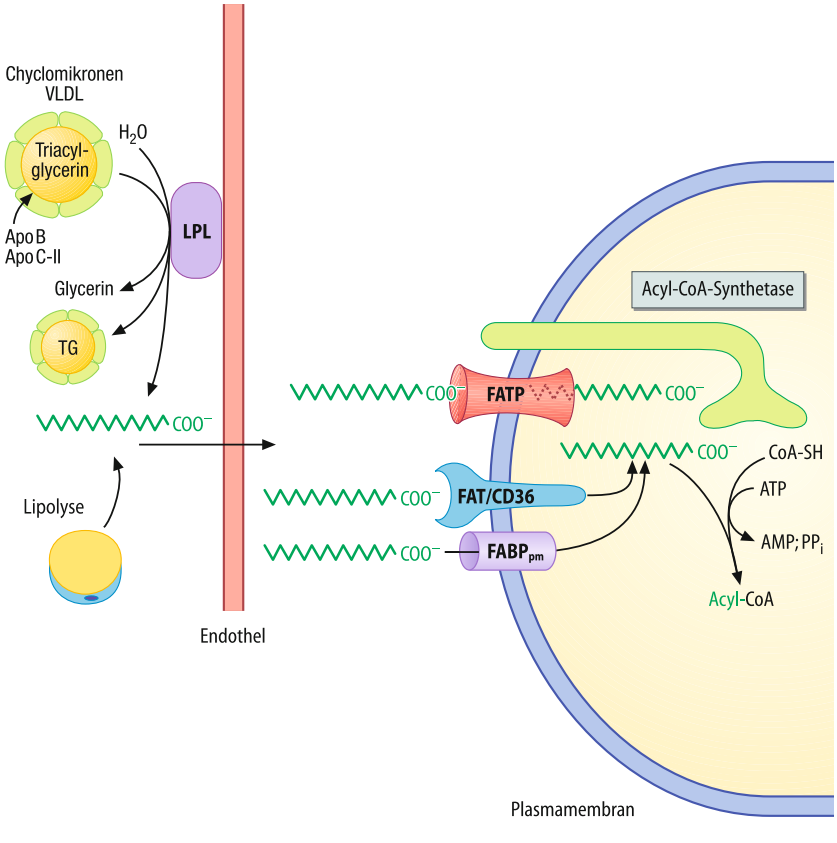


Abb. 6.11 Aufnahme von Fettsäuren durch die Plasmamembran. Die im Serum vorhandenen nichtveresterten Fettsäuren entstammen entweder der intrazellulären Lipolyse des Fettgewebes oder werden durch die Lipoproteinlipase aus triacylglycerinreichen Lipoproteinen freigesetzt. Nach Passage durch das Endothel werden sie mit Hilfe verschiedener Transportsysteme in Zellen eingeschleust, um dort unter Energiegewinnung abgebaut oder unter Bildung von Speicherfett in Triacylglycerine eingebaut zu werden. *LPL:* Lipoproteinlipase

6.3.3 Zur Aufnahme in Zellen benötigen Fettsäuren spezifische Transportproteine

In das Blut sowie die extrazelluläre Flüssigkeit gelangen Fettsäuren

- durch Freisetzung aus Lipoproteinen unter Katalyse der Lipoproteinlipase oder
- durch Freisetzung aus Fettzellen. Hierfür ist das lipolytische System verantwortlich.

In der extrazellulären Flüssigkeit sind Fettsäuren nur in sehr begrenztem Umfang löslich. Diese Schwierigkeit wird dadurch umgangen, dass sie leicht an **Serumalbumin**, das Hauptprotein des Serums, binden, wobei im Allg. ein Verhältnis von drei Fettsäuren pro Albuminmolekül vorliegt.

Zur Aufnahme in die verschiedenen Zellen müssen Fettsäuren zunächst aus ihrer Bindung an Albumin gelöst werden. Für den Transport durch die Plasmamembran kommen ausschließlich freie, nicht proteingebundene Fettsäuren infrage. Die eigentliche Passage durch die Plasmamembran kann auf folgenden Wegen erfolgen (◘ Abb. 6.11):

- **Fettsäuretransportproteine** (*fatty acid transport protein*, FATP) bilden eine Familie von bis jetzt sechs Isoformen (FATP 1-6), die gewebespezifisch exprimiert sind.
- **Fettsäuretranslokase** (*fatty acid translocase*, FAT), die auch als CD 36 bezeichnet wird, da sie ursprünglich als Oberflächenprotein von Thrombocyten isoliert wurde.
- Das **Plasmamembran-assoziierte Fettsäurebindungsprotein** (*fatty acid binding protein plasma membrane*, FABPpm).

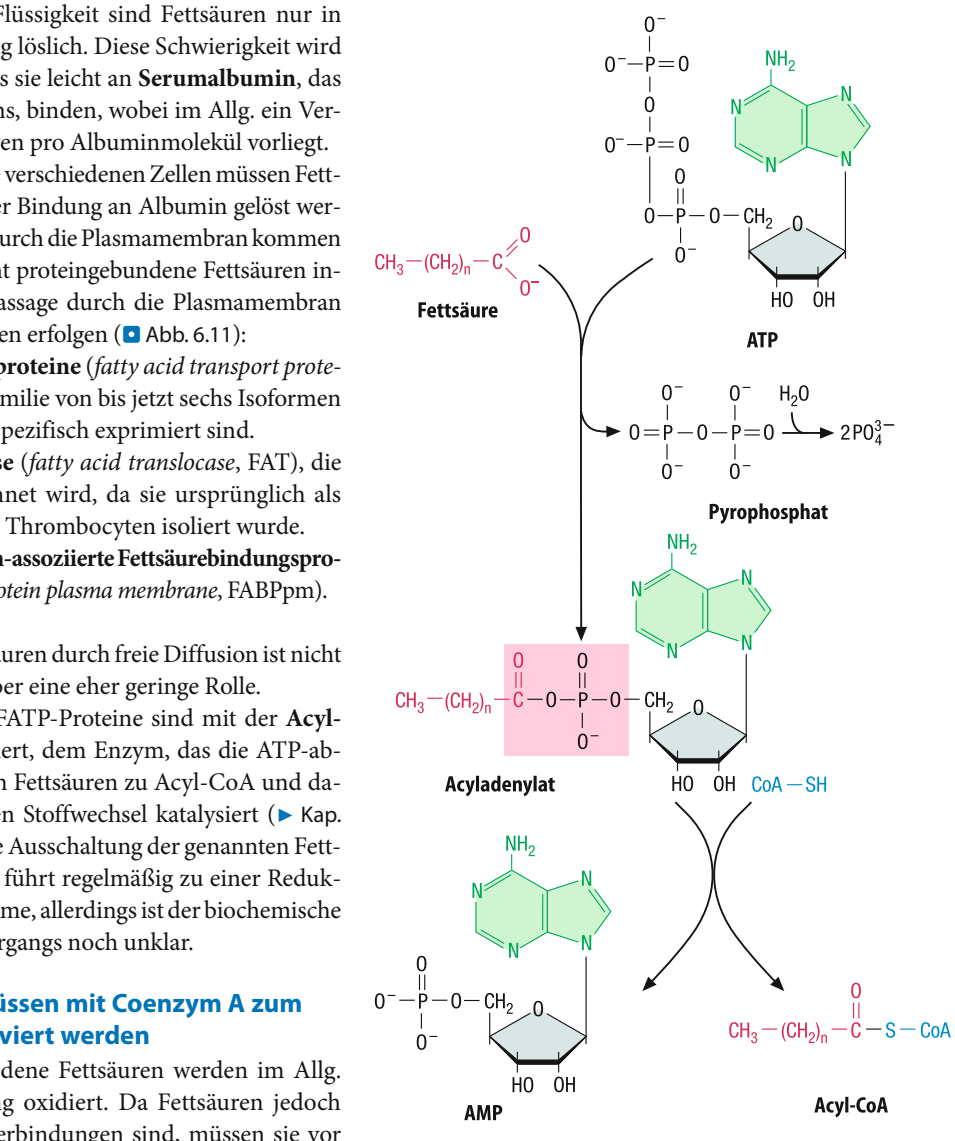
Ein Transport von Fettsäuren durch freie Diffusion ist nicht auszuschließen, spielt aber eine eher geringe Rolle.

Die Isoformen der FATP-Proteine sind mit der **Acyl-CoA-Synthetase** assoziiert, dem Enzym, das die ATP-abhängige Aktivierung von Fettsäuren zu Acyl-CoA und damit deren Eintritt in den Stoffwechsel katalysiert (▶ Kap. 6.3.4). Die gentechnische Ausschaltung der genannten Fettsäuretransportsproteine führt regelmäßig zu einer Reduktion der Fettsäureaufnahme, allerdings ist der biochemische Mechanismus dieses Vorgangs noch unklar.

6.3.4 Fettsäuren müssen mit Coenzym A zum Thioester aktiviert werden

Durch Lipolyse entstandene Fettsäuren werden im Allg. unter Energiegewinnung oxidiert. Da Fettsäuren jedoch relativ reaktionsträge Verbindungen sind, müssen sie vor ihrem Eintritt in den Stoffwechsel aktiviert werden. Diese Aktivierung erfolgt unter Bildung eines energiereichen **Thioesters** mit Coenzym A (▶ Kap. 20.2.2). Diese durch das Enzym Acyl-CoA-Synthetase (Thiokinase) katalysierte Reaktion verläuft zweistufig (◘ Abb. 6.12):

- Die Fettsäure reagiert unter Bildung von **Acyladenylat** (Acyl-AMP) mit ATP.
- Die Carbonsäure-Phosphorsäureanhydrid-Bindung im Acyladenylat wird durch die SH-Gruppe des Coenzym A gespalten. Es entsteht **Acyl-Coenzym A** (Acyl-CoA) und AMP.



◘ **Abb. 6.12 Aktivierung von Fettsäuren.** Die Bildung von Acyl-CoA durch die Acyl-CoA-Synthetase ist ein zweistufiger Prozess und benötigt Energie in Form von ATP. *Rotraster:* Carbonsäure-Phosphorsäureanhydridbindung

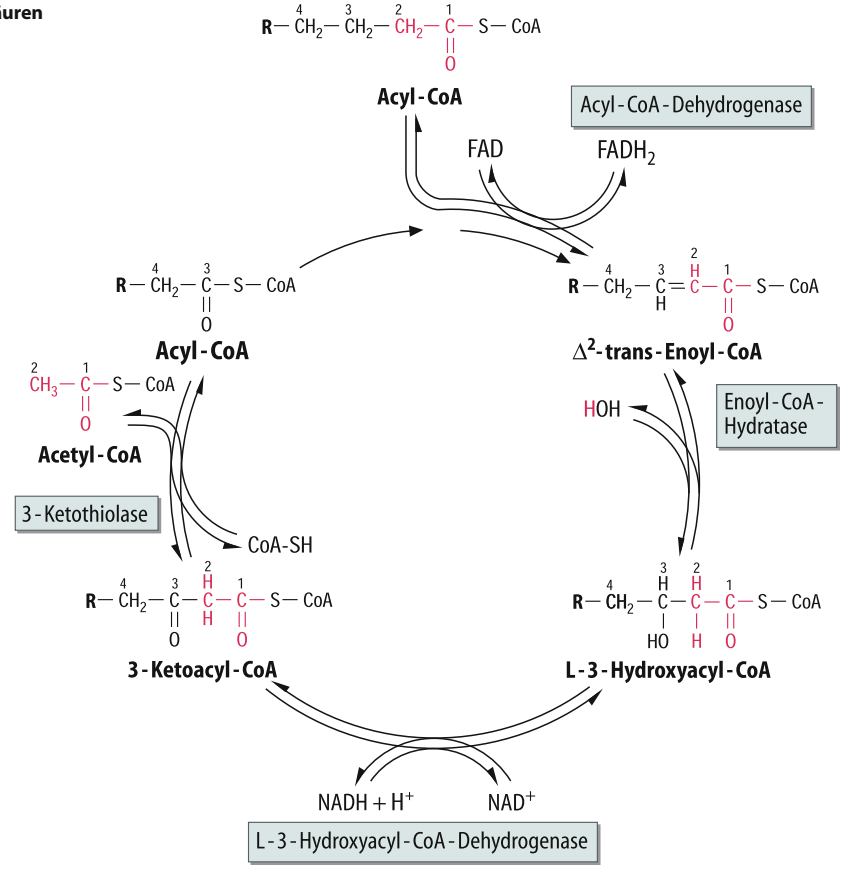


Abb. 6.13 Abbau geradzahliger Fettsäuren durch β-Oxidation (Einzelheiten ▶ Text)

- Durch die in allen Zellen vorkommenden **Pyrophosphatasen** wird das in der ersten Teilreaktion entstandene Pyrophosphat gespalten und damit das Gleichgewicht der Gesamtreaktion zur Bildung des Acyl-CoA verschoben.

6.3.5 Die β-Oxidation der Fettsäuren umfasst vier Reaktionen

Das Prinzip der Oxidation von Fettsäuren beruht auf einer Oxidation am C-Atom 3 (β-C-Atom) und wird deswegen meist als β-Oxidation der Fettsäuren bezeichnet (Abb. 6.13):

- Die Acyl-CoA-Dehydrogenase oxidiert Acyl-CoA zwischen den C-Atomen 2 und 3. Es entsteht **Δ^2-trans-Enoyl-CoA**, das Oxidationsmittel ist FAD.
- Δ^2-trans-Enoyl-CoA wird durch die Enoyl-CoA-Hydratase zu **L-3-Hydroxy-Acyl-CoA** hydratisiert.
- L-3-Hydroxy-Acyl-CoA wird durch die L-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase oxidiert. Das Oxidationsmittel ist NAD^+, es entsteht **3-Ketoacyl-CoA**.
- Durch die 3-Ketothiolase wird 3-Ketoacyl-CoA zu **Acetyl-CoA** und dem um zwei C-Atome verkürzten Acyl-CoA gespalten.
- Dieser Vorgang wiederholt sich so oft, bis die Fettsäure vollständig zu Acetyl-CoA aufgespalten ist.

Ungeradzahlige Fettsäuren werden auch nach diesem Schema abgebaut. Allerdings entsteht dabei im letzten Durchlauf durch die β-Oxidation **Propionyl-CoA**. Dieses wird biotinabhängig zu Methylmalonyl-CoA carboxyliert. Anschließend erfolgt eine Umlagerung zu Succinyl-CoA, an der Vitamin B_{12} (▶ Kap. 20.2.2) beteiligt ist. Dieses wird in den Citratzyklus eingeschleust (Abb. 6.14).

Ungesättigte Fettsäuren machen einen beträchtlichen Teil der in den verseifbaren Lipiden gebundenen Fettsäuren aus. Da ihre Doppelbindungen in aller Regel in der cis-Konformation vorliegen, bei der β-Oxidation der Fettsäuren jedoch nur die trans-Konfiguration umgesetzt wird, sind Hilfsmechanismen in Form von zwei zusätzlichen Enzy-

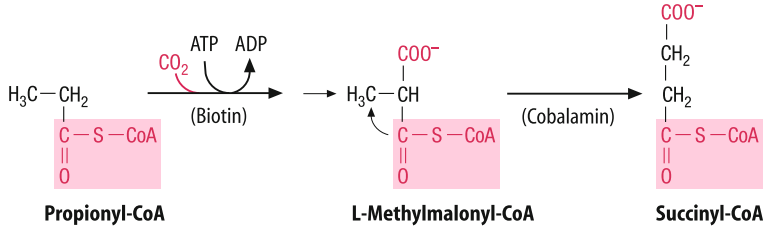


Abb. 6.14 Umwandlung von Propionyl-CoA zu Succinyl-CoA. Die Umwandlung erfolgt durch Carboxylierung und Cobalamin-abhängige Umlagerung

men notwendig (Abb. 6.15). Dabei kommt es darauf an, in welcher Position die Doppelbindung steht:

Liegt die Position der Doppelbindung auf einem ungeradzahligen C-Atom der Fettsäure ($\Delta^{ungeradzahlig}$), so erfolgt der Abbau der Fettsäure durch die Enzyme der β-Oxidation bis ein Δ^3-cis-Enoyl-CoA entstanden ist. Dieses wird durch eine Δ^3-cis-Δ^2-trans-Enoyl-CoA-Isomerase zum Δ^2-trans-Enoyl-CoA umgelagert (Abb. 6.15, links). Der weitere Abbau in der β-Oxidation verläuft jetzt ohne Schwierigkeiten.

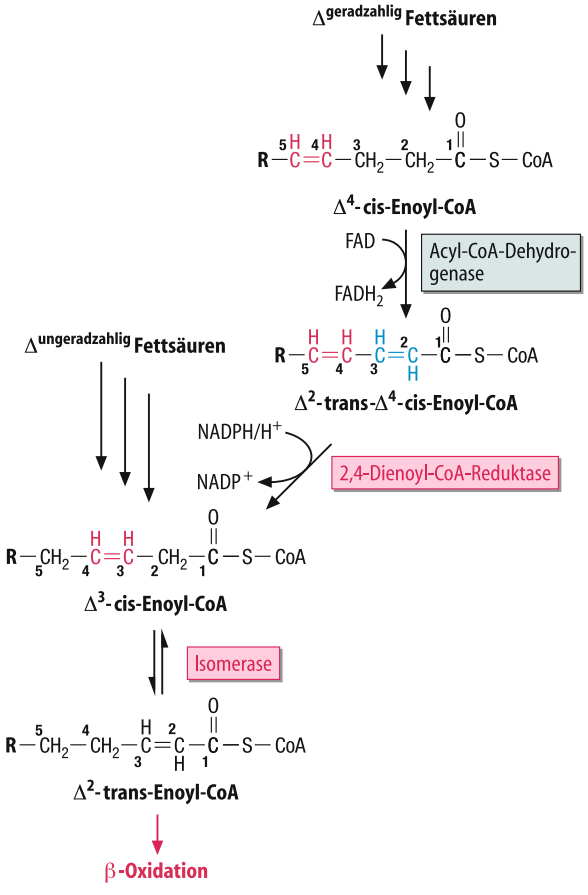


Abb. 6.15 Für die Oxidation ungesättigter Fettsäuren benötigte Hilfsmechanismen. Die zusätzlichen Enzyme sind *rot* hervorgehoben

Liegt die Doppelbindung dagegen auf einem geradzahligen C-Atom der Fettsäure ($\Delta^{geradzahlig}$), erfolgt die normale β-Oxidation bis zum Δ^4-cis-Enoyl-CoA. Es wird von der Acyl-CoA-Dehydrogenase zum Δ^2-trans-Δ^4-cis-Dienoyl-CoA oxidiert (Abb. 6.15, rechts) und in einer NADPH-abhängigen Reaktion zum Δ^3-cis-Enoyl-CoA reduziert. Durch die oben erwähnte Isomerase entsteht dann aus dem Δ^3-cis-Enoyl-CoA das Δ^2-trans-Enoyl-CoA, das durch die Enzyme der β-Oxidation weiter abgebaut werden kann.

6.3.6 Fettsäuren werden sowohl in der mitochondrialen Matrix als auch in Peroxisomen abgebaut

β-Oxidation in der mitochondrialen Matrix. Die vollständige β-Oxidation der Fettsäuren findet ausschließlich in der **mitochondrialen Matrix** statt. Da die für die Fettsäurereaktivierung notwendige Acyl-CoA-Synthetase cytosolisch lokalisiert ist, ergibt sich das Problem des Transportes von Acyl-CoA durch die mitochondrialen Membranen. Wegen des Vorkommens entsprechender Poren erfolgt der Durchtritt durch die äußere Mitochondrienmembran ohne die Einschaltung spezieller Transportmechanismen. Für den Transport von Acyl-CoA durch die **innere Mitochondrienmembran** ist dagegen ein spezifischer Transportmechanismus notwendig, der aus drei Schritten besteht (Abb. 6.16):

- Auf der Außenseite der inneren Mitochochondrienmembran erfolgt durch die **Carnitin-Acyltransferase 1** eine Übertragung des Fettsäurerestes vom Acyl-CoA auf Carnitin (Abb. 6.17), wobei **Acylcarnitin** und CoA-SH entstehen.
- Durch den **Carnitin-Acylcarnitin-Antiporter** (Carnitin-Acylcarnitin-Translokase) wird Acylcarnitin im Austausch gegen freies Carnitin durch die innere Mitochondrienmembran transportiert.

I

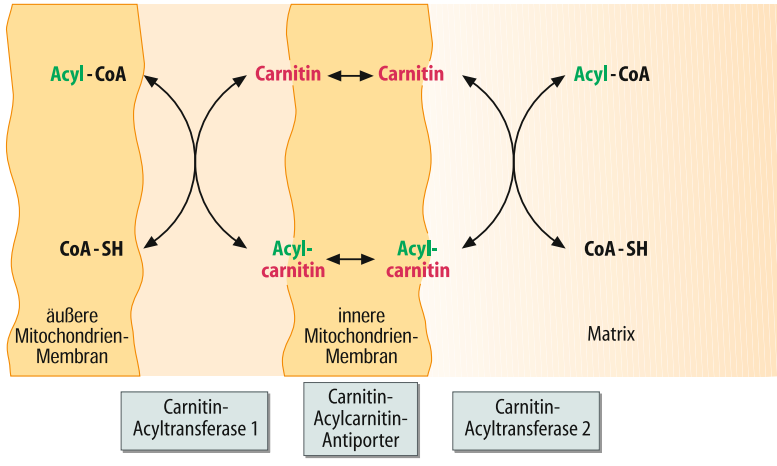


Abb. 6.16 Carnitin-Carrier. Zum Transport langkettiger Fettsäuren durch die mitochondriale Innenmembran dient Carnitin

- Durch die in der mitochondrialen Matrix lokalisierte **Carnitin-Acyltransferase 2** wird der Fettsäurerest des Acylcarnitins auf CoA übertragen, wobei Acyl-CoA und Carnitin entstehen.

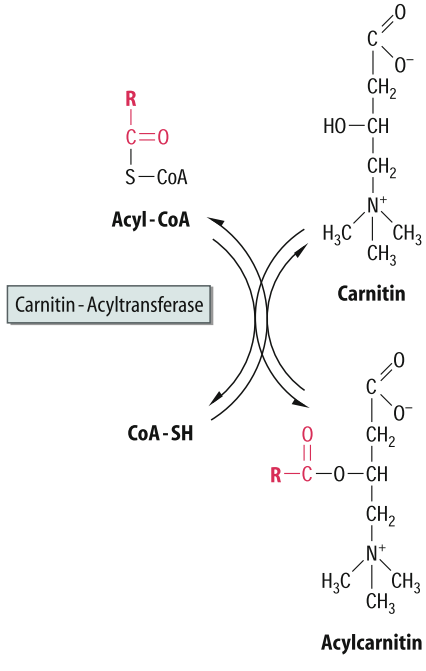


Abb. 6.17 Reversible Bildung von Acyl-Carnitin und Acyl-CoA. *Rot:* Fettsäurerest

Defekte des Carnitin-Acylcarnitin-Transportsystems lösen Muskelerkrankungen aus. Diese werden dadurch verursacht, dass entweder ein **Carnitinmangel** oder aber ein Defekt der **Carnitin-Acylcarnitin-Transferase** besteht. Die klinischen Symptome der Erkrankung reichen von gelegentlichen Muskelkrämpfen bis zu einer schweren, zum Tod führenden Muskelschwäche. Bisher sind zwei Formen dieser Erkrankung beschrieben worden:

- Der **primäre Carnitinmangel** wird durch einen Defekt des Carnitinaufnahmesystems in der Plasmamembran von Muskel-, Nieren-, Herzmuskel- und Bindegewebszellen verursacht. Da Carnitin überwiegend in der Leber synthetisiert wird, führt dies zu extrem niedrigen Carnitinspiegeln in den betroffenen Geweben und einer schweren Behinderung der β-Oxidation der Fettsäuren.
- Der **Carnitin-Acylcarnitin-Transferase-Mangel** betrifft meist die Carnitin-Acylcarnitin-Transferase 2. Die Erkrankung geht mit ähnlicher Symptomatik wie der Carnitinmangel einher.

Aus dem Befall der Muskulatur muss geschlossen werden, dass für dieses Gewebe die β-Oxidation der Fettsäuren von besonderer Bedeutung ist.

Peroxisomaler Fettsäureabbau. Außer in Mitochondrien findet auch eine β-Oxidation von Fettsäuren in den Peroxisomen verschiedener Gewebe statt. Die dabei ablaufenden Reaktionen gleichen im Prinzip denjenigen in den Mitochondrien, allerdings ergeben sich im Einzelfall beträchtliche mechanistische Unterschiede:

- Die Einschleusung von Acyl-CoA in die Peroxisomen ist nicht Carnitin-abhängig. Sie wird vielmehr von einem spezifischen Transportprotein katalysiert, das als **Adrenoleukodystrophie-Protein** (ALDP, s. u.) bezeichnet wird.
- Die peroxisomale Acyl-CoA-Dehydrogenase katalysiert folgende Reaktion

$$\text{Acyl-CoA} + O_2 \rightarrow \Delta^2\text{-trans-Enoyl-CoA} + H_2O_2$$

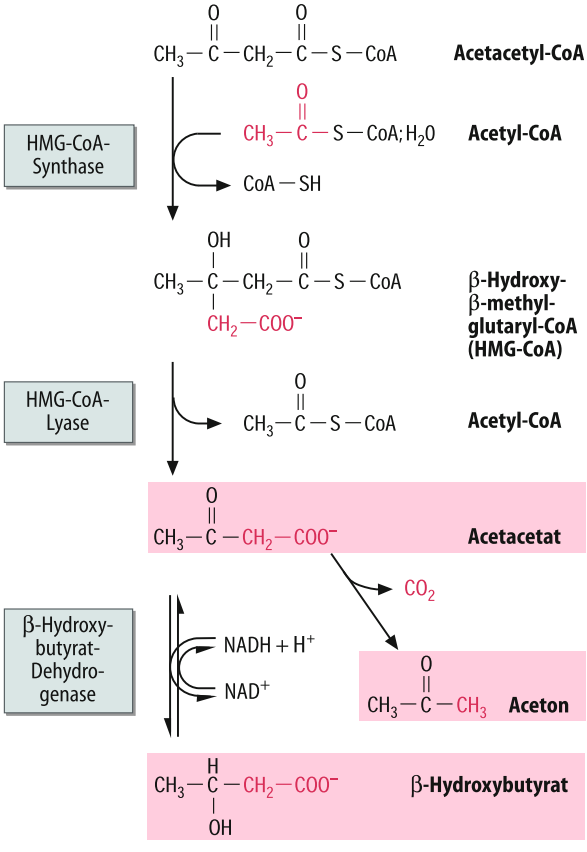
- Im Gegensatz zur mitochondrialen β-Oxidation verläuft die peroxisomale nur über zwei bis maximal fünf Zyklen. Offensichtlich dient sie eher der Verkürzung langkettiger Fettsäuren als der vollständigen Oxidation von Acetyl-CoA.

Inzwischen ist eine größere Zahl meist seltener erblicher Erkrankungen beschrieben worden, die entweder die Biogenese der Peroxisomen oder einzelne Funktionen der Peroxisomen betreffen (▶ Kap. 16.3.5). Die **Adrenoleukodystrophie** ist die am längsten bekannte peroxisomale Erkrankung. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 1:20 000 bis 1:100 000 Geburten auf. Typisch für die Adrenoleukodystrophie sind Schäden der Myelinscheiden der Nerven, vor allem in der weißen Hirnsubstanz. Außerdem ist die Funktion der Nebenniere stark beeinträchtigt. Im Vordergrund der Symptomatik der Erkrankten stehen neurologische Symptome wie Gleichgewichtsstörungen, Taubheit und Krämpfe sowie die Symptome einer allgemeinen Nebennierenrindenunterfunktion (▶ Kapitel 17.4.9). Der Erkrankung liegt ein Defekt des ALD-Proteins zugrunde, sodass die Oxidation langkettiger Fettsäuren in den Peroxisomen nicht mehr erfolgen kann. Sie sammeln sich daher intrazellulär an und führen zu schweren Stoffwechselstörungen mit der oben geschilderten Symptomatik.

6.3.7 Überschüssiges Acetyl-CoA wird in der Leber in Ketonkörper umgewandelt

Eine gesteigerte β-Oxidation von Fettsäuren führt besonders in der Leber zur Bildung von mehr Acetyl-CoA, als durch den Citratzyklus (▶ Kap. 8.3) oxidiert werden kann. In diesem Fall dient Acetyl-CoA als Substrat zur Synthese der sog. Ketonkörper **Acetacetat** und **β-Hydroxybutyrat**. Die hierfür notwendigen Reaktionen (◘ Abb. 6.18) laufen im mitochondrialen Matrixraum ab und umfassen:

- Bildung von **Acetacetyl-CoA** durch die 3-Ketothiolase;



◘ **Abb. 6.18 Ketonkörper.** Biosynthese von Acetacetat, β-Hydroxybutyrat und Aceton aus Acetacetyl-CoA und Acetyl-CoA

- Bildung von **β-Hydroxy-β-Methylglutaryl-CoA** (HMG-CoA) durch Anlagerung eines weiteren Acetyl-CoA; das hierfür benötigte Enzym ist die **HMG-CoA-Synthase**;
- Abspaltung von Acetyl-CoA vom HMG-CoA durch die **HMG-CoA-Lyase**, wobei **Acetacetat** entsteht;
- NADH-abhängige Reduktion von Acetacetat zu β-**Hydroxybutyrat** unter Katalyse der **β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase**;
- Bildung von **Aceton** durch Decarboxylierung von Acetacetat; diese nicht enzymkatalysierte Reaktion ist unter physiologischen Bedingungen von untergeordneter Bedeutung. Erst bei längerer Nahrungskarenz oder beim Coma diabeticum (▶ Kap. 17.5.4) entsteht so viel Aceton, dass es z. B. in der Ausatmungsluft nachgewiesen werden kann (▶ Fall 3).

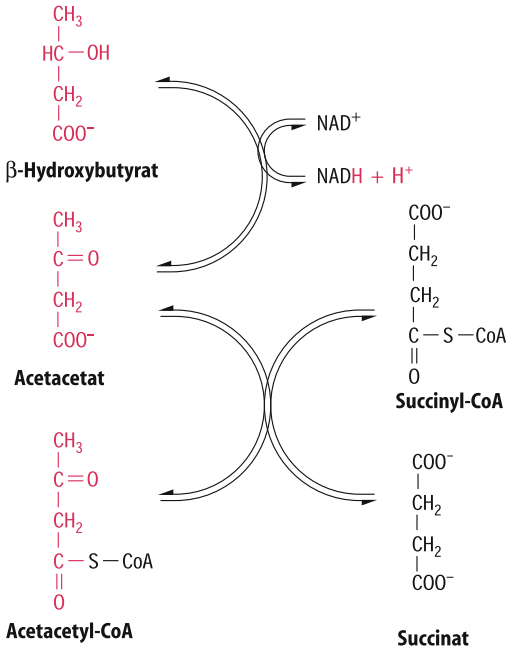


Abb. 6.19 Succinyl-CoA-abhängige Aktivierung von Ketonkörpern zu Acetacetyl-CoA

Die sog. Ketonkörper Acetacetat und β-Hydroxybutyrat sind im Gegensatz zu den Fettsäuren, die den Kohlenstoff für ihre Biosynthese liefern, gut wasserlöslich und können deswegen in großen Konzentrationen im Blut transportiert werden. Sie entstehen bevorzugt im **Hungerzustand**, unter pathologischen Bedingungen auch beim **Diabetes mellitus** (▶ Kap. 17.5.4). Ketonkörper werden von der Leber, die diese selbst nicht metabolisieren kann, an das Blut abgegeben und sind ein gutes Substrat zur Deckung des Energiebedarfs vieler extrahepatischer Gewebe. Zur Einschleusung in ihren oxidativen Stoffwechsel müssen Ketonkörper jedoch aktiviert werden. Hierzu dienen die in Abb. 6.19 dargestellten Reaktionen:

- Oxidation von β-Hydroxybutyrat zu **Acetacetat**,
- Reaktion von Acetacetat mit Succinyl-CoA unter Bildung von **Acetacetyl-CoA** und Succinat,
- Einschleusung von Acetacetyl-CoA in den Citratzyklus nach Spaltung zu **Acetyl-CoA** durch die 3-Ketothiolase (s. o.).

In Kürze

- Für die Spaltung der im Plasma als Chylomikronen und als VLDL transportierten Triacylglycerine ist die Lipoproteinlipase verantwortlich.
- Intrazelluläre Triacylglycerine werden durch Lipolyse unter Katalyse der intrazellulären Lipasen zu Fettsäuren und Glycerin gespalten. Glycerin wird bevorzugt in der Leber phosphoryliert und dann in den Glucosestoffwechsel eingeschleust.
- Fettsäuren können nur als Thioester mit Coenzym A verstoffwechselt werden. Die Aktivierung der Fettsäuren zu Acyl-CoA findet im Cytosol statt.
- Die β-Oxidation der Fettsäuren umfasst vier enzymatische Schritte: die erste Oxidation, die Hydratisierung, die zweite Oxidation und die anschließende thiolytische Abspaltung eines Acetyl-CoA vom β-C-Atom. Sie findet in der mitochondrialen Matrix und in Peroxisomen statt.
- Fettsäuren werden als Carnitinester durch die innere Mitochondrienmembran transportiert, woran zwei spezifische Carnitin-Acyltransferasen und ein Carnitin-Acylcarnitin-Antiporter beteiligt sind. Defekte dieses Transportsystems lösen Muskelerkrankungen aus. Die peroxisomale Fettsäureoxidation dient v. a. der Verkürzung langkettiger Fettsäuren. Defekte des Fettsäureimport-Proteins in die Peroxisomen lösen die Adrenoleukodystrophie aus.
- Das bei der β-Oxidation entstehende Acetyl-CoA wird entweder im Citratzyklus abgebaut oder in der Leber in die Ketonkörper Acetacetat und β-Hydroxybutyrat umgewandelt. Die Leber verwertet die Ketonkörper nicht selbst, sondern gibt sie an andere Gewebe zur Deckung des Energiebedarfs ab.

6.4 Biosynthese von Fettsäuren und Triacylglycerinen

6.4.1 Die Fettsäurebiosynthese ist im Cytosol lokalisiert und benötigt als Substrat Malonyl-CoA

In nahezu allen Zellen des Organismus können Fettsäuren aus Acetyl-CoA synthetisiert werden. Dies ist von außerordentlicher Bedeutung, u. a. da Fettsäuren Bestandteile der Membranlipide sind.

Die Fettsäurebiosynthese ist **keine Umkehr der β-Oxidation** der Fettsäuren, von der sie sich in wichtigen Punkten unterscheidet:

- Die Fettsäurebiosynthese ist **cytosolisch** lokalisiert.
- Für die Fettsäurebiosynthese ist ein Multienzymkomplex, die **Fettsäuresynthase**, notwendig.
- Substrat für die Verlängerung der wachsenden Fettsäurekette ist **Malonyl-CoA**, nicht Acetyl-CoA.
- Das für die Fettsäurebiosynthese notwendige Reduktionsmittel ist **NADPH/H⁺**.

Das Substrat für die Verlängerung der wachsenden Fettsäurekette ist nicht Acetyl-CoA, sondern Malonyl-CoA. Dieses entsteht aus Acetyl-CoA und CO_2 unter Katalyse der Acetyl-CoA-Carboxylase (Abb. 6.20).

Die zu den biotinabhängigen Carboxylasen (▶ Kap. 20.2.2) gehörende Acetyl-CoA-Carboxylase ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Fettsäurebiosynthese und unterliegt einer komplexen Regulation (s. u.).

6.4.2 Die Einzelreaktionen der Fettsäurebiosynthese werden von einem dimeren Enzymkomplex, der Fettsäuresynthase, katalysiert

Die für die Fettsäurebiosynthese aus Acetyl-CoA und Malonyl-CoA notwendigen Reaktionsschritte werden durch den dimeren Multienzymkomplex, der **Fettsäuresynthase** katalysiert. Die dabei ablaufenden Einzelreaktionen sind in Abb. 6.21 dargestellt. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass in jedem Monomer der Fettsäuresynthase zwei essentielle SH-Gruppen vorkommen:

- Die **zentrale SH-Gruppe** gehört zu einem an das Protein geknüpften **4′-Phosphopantethein** (Abb. 6.22). Dieses findet sich auch als Bauteil des Coenzym A (▶ Kap. 20.2.2).
- Die **periphere SH-Gruppe** gehört zu einem Cysteinylrest der Fettsäuresynthase.

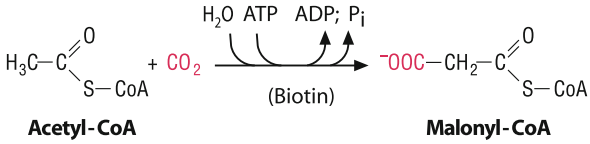


Abb. 6.20 Biotin-abhängige Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA

Sämtliche für die Fettsäurebiosynthese benötigten Teilreaktionen werden durch Teilaktivitäten einzelner Domänen der Fettsäuresynthase katalysiert (Abb. 6.21). Dabei handelt es sich um folgende Schritte:

- Aufnahme eines **Acetylrestes** vom Startermolekül Acetyl-CoA auf die zentrale SH-Gruppe (Beladung);
- Übertragung dieses Acetylrestes auf die periphere SH-Gruppe (Acyltransfer);
- Bindung eines **Malonylrestes** vom Malonyl-CoA an die zentrale SH-Gruppe (Malonyltransfer);
- Übertragung des Acetylrestes der peripheren SH-Gruppe auf den Malonylrest der zentralen SH-Gruppe (Kondensation). Dabei wird der Malonylrest decarboxyliert, was das Gleichgewicht auf die Seite der Bildung des dabei entstehenden **Acetacetylrestes** verschiebt.
- Reduktion des Acetacetylrestes zu einem **D-3-Hydroxybutyrylrest** (D-β-Hydroxybutyrylrest) mit Hilfe von NADPH/H⁺;
- Dehydratisierung des D-3-Hydroxybutyrylrestes zu einem **Δ²-trans-Enoylrest**;
- zweite Reduktion zum **Butyrylrest**; das Reduktionsmittel ist NADPH/H⁺;
- Übertragung des Butyrylrestes auf die periphere SH-Gruppe.

An die jetzt freie zentrale SH-Gruppe wird Malonyl-CoA angelagert, anschließend wiederholt sich der oben beschriebene zyklische Prozess, wobei als Endprodukt eine Fettsäure mit sechs C-Atomen entsteht. Dies setzt sich fort, bis Fettsäuren mit Kettenlängen zwischen 16 und 18 C-Atomen entstanden sind, welche dann hydrolytisch von der zentralen SH-Gruppe abgespalten werden. Die Summengleichung der in Abb. 6.21 dargestellten Reaktion für eine Fettsäurekette mit 16 C-Atomen beträgt demnach:

$$CH_3\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + 7\ HOOC\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + 14\ NADPH + 14\ H^+$$
$$\rightarrow CH_3\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}COOH + 7\ CO_2 + 7\ H_2O + 8\ CoA\text{-}SH + 14\ NADP^+$$

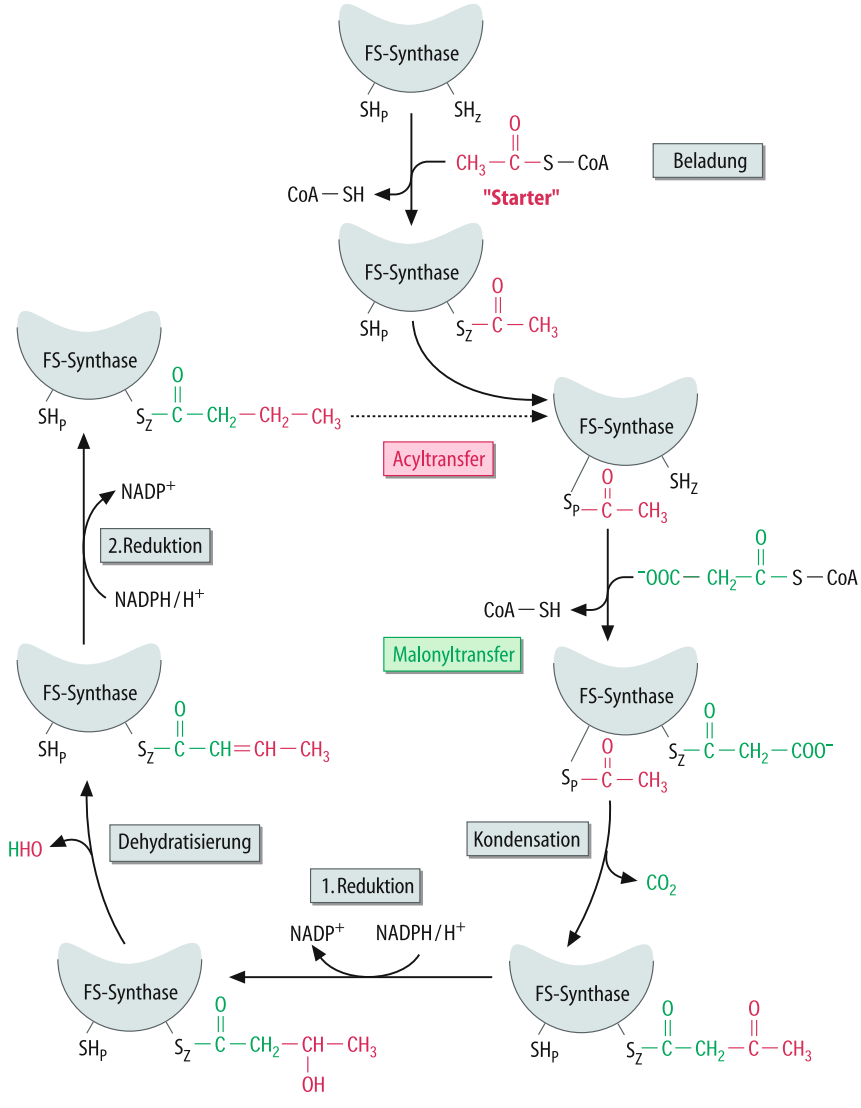


Abb. 6.21 Fettsäurebiosynthese. Einzelreaktionen der Biosynthese langkettiger, geradzahliger Fettsäuren aus Acetyl-CoA. *SH_Z*: zentrale SH-Gruppe; *SH_P*: periphere SH-Gruppe (Einzelheiten ▶ Text)

Abb. 6.22 Acyl-Carrier-Domäne (Acyl-Carrier-Protein, ACP). 4′-Phosphopantethein als prosthetische Gruppe der Acyl-Carrier-Domäne der Fettsäuresynthase

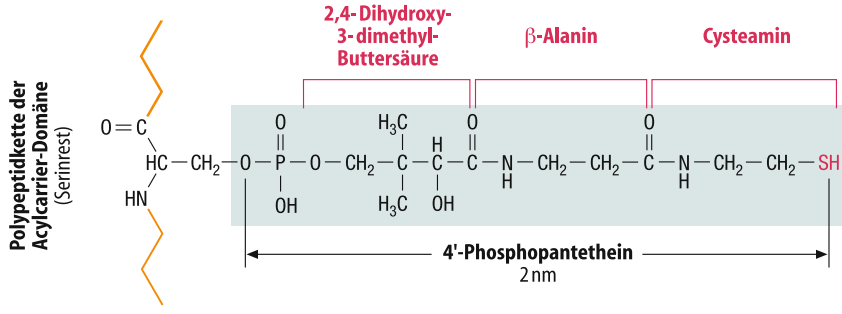


Tabelle 6.3 Die sieben Aktivitäten der einzelnen Domänen der Fettsäuresynthase

Bezeichnung	Funktion
Malonyl-Acetyl-Transferase	Beladung der zentralen und peripheren SH-Gruppen mit Acetyl- bzw. Malonyl-Rest
Ketoacyl-Synthase	Synthese des β-Ketoacylrestes unter Decarboxylierung des Malonylrestes
Ketoreduktase	Reduktion des β-Ketoacylrestes zum D-β-Hydroxyacylrest mit NADPH/H^+ als Reduktionsmittel
Dehydratase	Dehydratisierung des D-β-Hydroxyacylrestes zum Δ^2-β-Enoylrest
Enoylreduktase	Reduktion des Δ^2-β-Enoylrestes zum Acylrest mit NADPH/H^+ als Reduktionsmittel
Acyl-Carrier-Protein	Träger des 4′-Phosphopantetheinrestes als Schwingarm
Thioesterase	Abspaltung der fertigen Fettsäure

Der Aufbau der tierischen Fettsäuresynthase ist in Abb. 6.23, a, b dargestellt. Es handelt sich um ein dimeres Protein aus zwei identischen Untereinheiten. Jede Untereinheit trägt sämtliche für die Fettsäuresynthese benötigte Teilaktivitäten (Tabelle 6.3). Die Beobachtung, dass die Fettsäuresynthase nur als Dimer aktiv ist, die beiden Monomere isoliert jedoch keinerlei Aktivität zeigen, legt die Vermutung nahe, dass zwischen den beiden Untereinheiten Wechselbeziehungen herrschen. Die neuesten röntgenkristallographischen Untersuchungen lassen vermuten, dass die tierische Fettsäuresynthase als Dimer eine X-förmige Struktur besitzt, bei der die Malonyl-Acetyltransferase-Aktivitäten den einen Schenkel des X bilden, die Ketoreduktase-, ACP- und Thioesterase-Aktivitäten den anderen. In einem zentralen Teil liegen die Enoyl-Reduktase-, Dehydratase- und β-Ketoacylsynthase-Aktivitäten. Die Beladung des aktiven Komplexes erfolgt an der MAT-Stelle, die Entladung durch die Thioesterase.

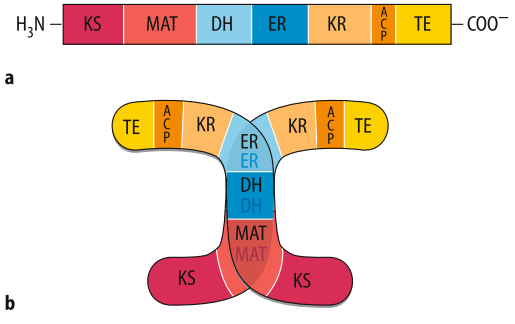


Abb 6.23 a, b Aufbau der tierischen Fettsäuresynthase. a Domänenstruktur einer Untereinheit. Auf einer Peptidkette sind sämtliche für die Fettsäurebiosynthese benötigten Aktivitäten in Form von Einzeldomänen angeordnet. Der 4′-Phosphopantetheinrest ist durch die Zickzack-Linie gekennzeichnet. **b** Aus Röntgenstruktur-Untersuchungen abgeleiteter schematischer Aufbau der tierischen Fettsäuresynthase. Den Stiel des x-förmigen Gebildes bilden die Enoylreduktase-, Dehydratase- und Ketosynthaseaktivitäten, während die Arme durch die Malonyl-Acetyltransferase-Aktivitäten auf der einen und die Ketoreduktase-, Thioesterase-Aktivitäten sowie das Acylcarrier-Protein gebildet werden. *KS:* Ketoacyl-Synthase; *MAT:* Malonyl-Acetyl-Transferase; *DH:* Dehydratase; *ER:* Enoylreduktase; *KR:* Ketoreduktase; *ACP:* Acylcarrierdomäne; *TE:* Thioesterase

6.4.3 Substrate der Fettsäurebiosynthese entstammen der Glycolyse oder dem Citratzyklus

Die Fettsäurebiosynthese steht in engen Beziehungen zum Citratzyklus und zur Glycolyse. Dabei ist im Einzelnen zu beachten (Abb. 6.24):

- **Acetyl-CoA** ist der Kohlenstoffdonator der Fettsäurebiosynthese. Eine der Hauptquellen für die Bereitstellung von Acetyl-CoA ist die Glycolyse, in deren Verlauf Pyruvat entsteht (▶ Kap. 5.3.3). Die in der **mitochondrialen Matrix** gelegene **Pyruvatdehydrogenase** (▶ Kap. 8.2.1) katalysiert die dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA. Da diese Reaktion irreversibel ist, ist es ausgeschlossen, aus dem bei der Fettsäureoxidation entstehenden Acetyl-CoA Pyruvat und damit ein Substrat für die Gluconeogenese herzustellen.
- Für den Transport der durch die Pyruvatdehydrogenase entstehenden Acetylreste aus dem mitochondrialen in den cytosolischen Raum steht kein spezifisches Transportprotein zur Verfügung. Acetyl-CoA reagiert deswegen unter Katalyse der **Citratsynthase** mit Oxalacetat, wobei **Citrat** entsteht. Dieses wird durch ein spezifisches Transportsystem aus der mitochondrialen Matrix in das Cytosol transloziert. Anschließend erfolgt seine Spaltung durch die **ATP:Citratlyase**:

$$\text{Citrat} + \text{ATP} + \text{CoA-SH} \rightarrow \text{Acetyl-CoA} + \text{Oxalacetat} + \text{ADP} + P_i$$

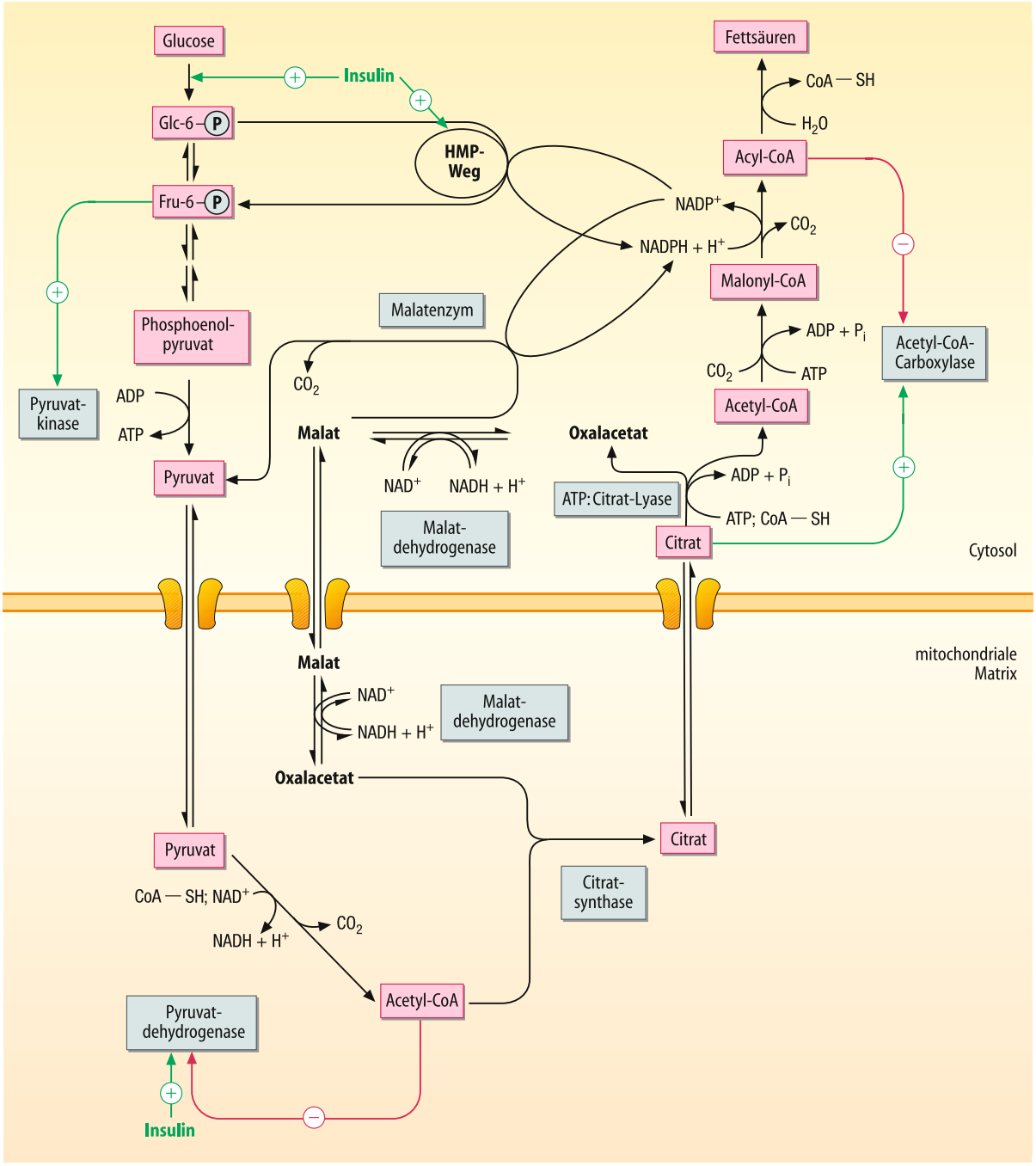


Abb. 6.24 Herkunft des für die Fettsäurebiosynthese benötigten Acetyl-CoA und NADPH/H⁺. Insulin stimuliert außer der Glycolyse die Pyruvatdehydrogenase-Aktivität, sodass unter seiner Wirkung mehr Glucose zu Acetyl-CoA abgebaut wird. Eine Gegenregulation erfolgt dadurch, dass erhöhte Konzentrationen von Acetyl-CoA die Pyruvatdehydrogenase hemmen. Die Acetyl-CoA-Carboxylase wird durch Citrat aktiviert und durch Acyl-CoA gehemmt

Das Oxalacetat kann nach Reduktion zum Malat durch ein spezifisches Transportsystem wieder in die mitochondriale Matrix zurücktransportiert werden.

- Der für die Fettsäurebiosynthese benötigte Wasserstoff wird in Form von **NADPH/H⁺** benötigt. Dieses kann entweder im **Pentosephosphatweg** (▶ Kap. 5.4.1) oder durch das **Malatenzym** erzeugt werden:

$$\text{Malat} + \text{NADP}^+ \longrightarrow \text{Pyruvat} + \text{CO}_2 + \text{NADPH/H}^+$$

6.4.4 Ungesättigte Fettsäuren entstehen durch Desaturierung

Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren kommen in den Lipiden häufig vor und haben dort wichtige Funktionen:

- Sie erniedrigen den **Schmelzpunkt** von Lipiden.
- Sie erhöhen die **Fluidität** von Membranen.
- Sie bilden das Ausgangsmaterial für die Synthese biologisch aktiver **Signalmoleküle**.

Tabelle 6.2 gibt eine Auswahl häufiger bzw. besonders wichtiger ungesättigter Fettsäuren wieder.

Enzyme, die Doppelbindungen in Fettsäuren einführen, werden als **Desaturasen** bezeichnet. Sie kommen im endoplasmatischen Reticulum vor und benötigen molekularen Sauerstoff sowie ein Reduktionsmittel. In tierischen Zellen kommen nur Δ^9-, Δ^6- und Δ^5-Desaturasen vor. Δ^6- und Δ^5-Desaturasen führen Doppelbindungen an den C-Atomen 5 bzw. 6 von ungesättigten Fettsäuren ein. Bevorzugte Substrate sind die essentiellen Fettsäuren Linoleoyl-CoA ($\Delta^{9,12}$-Octadecadienoyl-CoA) bzw. Linolenoyl-CoA ($\Delta^{9,12,15}$-Octadecatrienoyl-CoA). Die so entstehenden sogenannten mehrfach ungesättigten Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) dienen vor allem der Biosynthese der Eikosanoide (s. u.). Δ^9-Desaturasen benutzen als Substrate gesättigte Fettsäuren mit 16 bzw. 18 C-Atomen. Sie führen eine Doppelbindung am C-Atom 9 dieser Fettsäuren ein, sodass als Reaktionsprodukte die einfach ungesättigten Fettsäuren Palmityl-CoA bzw. Oleyl-CoA entstehen, die in Triacylglycerine und Membranen eingebaut werden.

Desaturasen sind komplex aufgebaute Enzymkomplexe (Abb. 6.25). Die eigentliche Desaturaseuntereinheit entzieht der gesättigten Fettsäure unter Ausbildung einer Doppelbindung zwei Wasserstoffatome und überträgt sie auf molekularen Sauerstoff. Die hierfür zusätzlich benötigten Elektronen werden von NADPH/H⁺ geliefert. Sie werden über eine Elektronentransportkette unter Katalyse der NADPH-Cytochrom b_5-Reduktase sowie des Cytochrom b_5 bereitgestellt.

Die Desaturasen tierischer Zellen zeichnen sich dadurch aus, dass sie Doppelbindungen nur zwischen der Carboxylgruppe und dem C-Atom 9 von Fettsäuren erzeugen können. Weiter entfernt gelegene Doppelbindungen können von Säugern nicht synthetisiert werden, die entsprechenden Fettsäuren sind somit essentiell und müssen mit der Nahrung aufgenommen werden (beim Menschen hauptsächlich Linol- und Linolensäure).

Durch Kombination von Desaturasen und Kettenverlängerungsenzymen können aus einfach ungesättigten Fett-

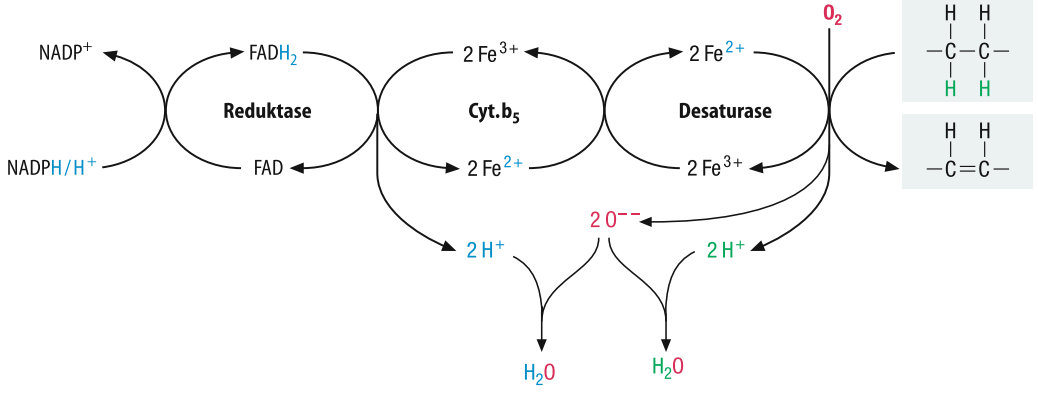


Abb. 6.25 Biosynthese ungesättigter Fettsäuren. Dargestellt ist der Mechanismus der durch Desaturasen katalysierten Biosynthese ungesättigter Fettsäuren aus gesättigten. Die Reaktionsfolge findet unter Katalyse eines membrangebundenen Enzymkomplexes aus NADPH/H⁺, Cytochrom b_5-Reduktase, Cytochrom b_5 und Desaturase statt (Einzelheiten ▶ Text)

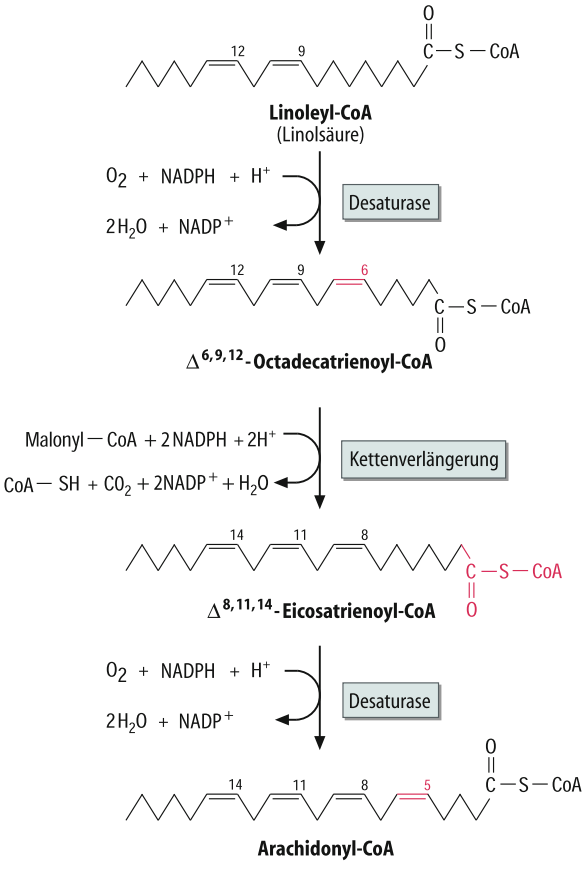


Abb. 6.26 Biosynthese von Arachidonyl-CoA aus Linoleoyl-CoA

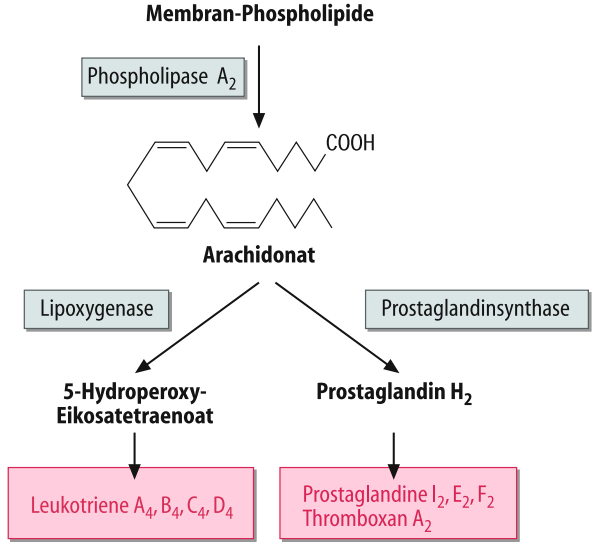


Abb. 6.27 Biosynthese von Eikosanoiden. Aus Arachidonat entstehen durch die Prostaglandinsynthase die Familie der Prostaglandine und Thromboxane, durch die Lipoxygenase die Familie der Leukotriene

säuren mehrfach ungesättigte hergestellt werden. Abb. 6.26 zeigt als Beispiel die Biosynthese von **Arachidonsäure** aus der für tierische Organismen essentiellen **Linolsäure**. Die gesamte Biosynthesekette geht von Linoleoyl-CoA aus und benötigt eine zweifache Desaturierung sowie eine Kettenverlängerung. Das Kettenverlängerungssystem ist im endoplasmatischen Reticulum lokalisiert und benutzt Malonyl-CoA als Substrat. Mechanistisch entsprechen die Reaktionen der Kettenverlängerung einer Runde der Fettsäurebiosynthese.

6.4.5 Eikosanoide entstehen aus Arachidonsäure

Die vierfach ungesättigte Arachidonsäure spielt als Derivat der essentiellen Fettsäure Linolsäure deswegen eine besondere Rolle, weil aus ihr eine große Zahl von Signalstoffen gebildet werden kann, die mit dem Sammelbegriff **Eikosanoide** (*griech.* Eikosa = 20) zusammengefasst werden. Für die Biosynthese der verschiedenen Eikosanoide (Abb. 6.27) sind folgende Tatsachen wichtig:

- Das für die Biosynthese von Eikosanoiden benötigte Arachidonat wird durch eine spezifische, regulierbare **Phospholipase A_2** (▶ Kap. 6.6.2) aus Membranphospholipiden abgespalten.
- Durch die aus den zwei Untereinheiten Cyclooxygenase und Peroxidase bestehende **Prostaglandinsynthase** entsteht sauerstoffabhängig das Prostaglandin H_2 als Muttersubstanz der **Prostaglandine** (PG) I_2, E_2, F_2 sowie des **Thromboxans A_2**.
- Eine alternative Modifikation des Arachidonats wird durch **Lipoxygenase** erzeugt, die zu den **Leukotrienen** führt.

Abb. 6.28 zeigt das Prostaglandin E_2 sowie das Leukotrien C_4 als Beispiele für die Struktur von Eikosanoiden. Eikosanoide haben ein breites Wirkungsspektrum. Tabelle 6.4 stellt dies am Beispiel der Prostaglandine dar.

Leukotriene dienen generell als Mediatoren der Entzündungsreaktion. Sie erhöhen die Kapillarpermeabilität und führen zu Ödemen. Das Leukotrien B_4 hat einen chemotaktischen Effekt auf Leukocyten. Man vermutet aus diesem Grund, dass es an der Wanderung von weißen Blutzellen in Entzündungsgebiete beteiligt ist.

Tabelle 6.4 Wirkungen von Prostaglandinen (Auswahl)

Prostaglandin	Wirkungen
D_2	Bronchiokonstriktion, Schlaferzeugung
E_2	Relaxation der glatten Muskulatur, bes. des Uterus; Stimulierung der Mucinsekretion der gastrischen Mucinzellen; Antilipolyse im Fettgewebe; Entzündungsreaktion; Fieber
$F_{2\alpha}$	Bronchiokonstriktion; Vasokonstriktion; Konstriktion der glatten Muskulatur, bes. des Uterus
I_2	Hemmung der Thrombocytenaggregation; Vasodilatation; Steigerung der Gefäßpermeabilität
Thromboxan A_2	Stimulierung der Thrombocytenaggregation; Vasokonstriktion; Bronchiokonstriktion

Tabelle 6.5 Rezeptoren für Prostaglandine

Rezeptor für	Mechanismus	Nachgewiesen in
PG D_2	Anstieg von cAMP	Ileum
PG E_2		
Subtyp EP 1	Zunahme von IP_3	Nieren
Subtyp EP 2	Zunahme von cAMP	Thymus, Lunge, Myocard, Milz, Ileum, Uterus
Subtyp EP 3	Abfall von cAMP	Fettgewebe, Magen, Nieren, Uterus
PG $F_{2\alpha}$	Zunahme von IP_3	Nieren, Uterus
Thromboxan A_2	Abfall von cAMP	Thrombocyten, Thymus, Lunge, Nieren, Myocard
Prostaglandin I_2	Zunahme von cAMP	Thrombocyten, Thymus, Myocard, Milz

Allen Eikosanoiden ist gemeinsam, dass ihre Halbwertszeit nur sehr gering ist. Sie wirken deshalb als parakrine bzw. autokrine Gewebshormone. Ihre Wirkung hängt daher in hohem Maße von den Geweben bzw. Zellen ab, die in unmittelbarer Nähe ihres Entstehungsortes liegen. Je nachdem mit welchen Eikosanoidrezeptoren diese ausgestattet sind, können die verschiedenen Wirkungen lokal begrenzt auftreten.

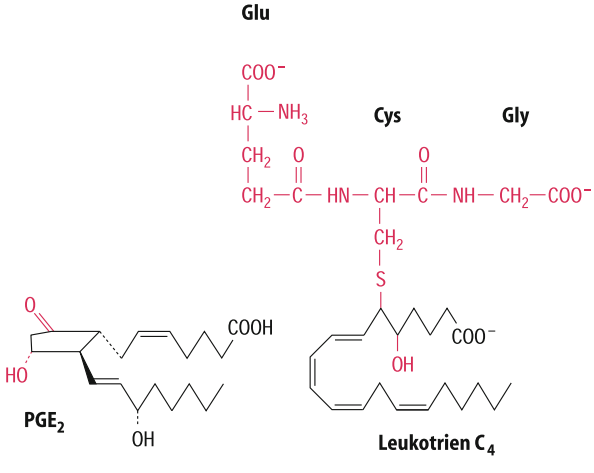


Abb. 6.28 Prostaglandine und Leukotriene. Gezeigt ist die Struktur von Prostaglandin E_2 *(links)* und Leukotrien C_4 *(rechts)* als typische Vertreter. *Rot*: die für das jeweilige Eikosanoid typischen Substituenten

Die vielfältigen Effekte der Eikosanoide werden jeweils durch spezifische Membranrezeptoren auf den Zellen der unterschiedlichen Zielgewebe vermittelt (Tabelle 6.5).

6.4.6 α-Glycerophosphat und Acyl-CoA sind die Substrate für die Triacylglycerin-Biosynthese

Die einzelnen Schritte der in vielen Zellen vorkommenden Triacylglycerinsynthese sind in Abb. 6.29 zusammengestellt:

- Acyl-CoA reagiert mit α-Glycerophosphat unter Bildung von **Lysophosphatidat**. Das hierfür benötigte Enzym ist die Glycerophosphat-Acyltransferase (GPAT).
- Lysophosphatidat wird mit einem weiteren Acyl-CoA zu **Phosphatidat** acyliert. Das beteiligte Enzym ist die Lysophosphatidat-Acyltransferase.
- Durch Abspaltung von Phosphat entsteht durch die Phosphatidat-Phosphohydrolase aus Phosphatidat **Diacylglycerin**.
- Durch Reaktion mit einem weiteren Acyl-CoA wird aus Diacylglycerin das **Triacylglycerin** gebildet.

Die an den Reaktionen beteiligten Acyltransferasen sowie die Phosphatidat-Phosphohydrolase sind im endoplasmatischen Reticulum lokalisiert.

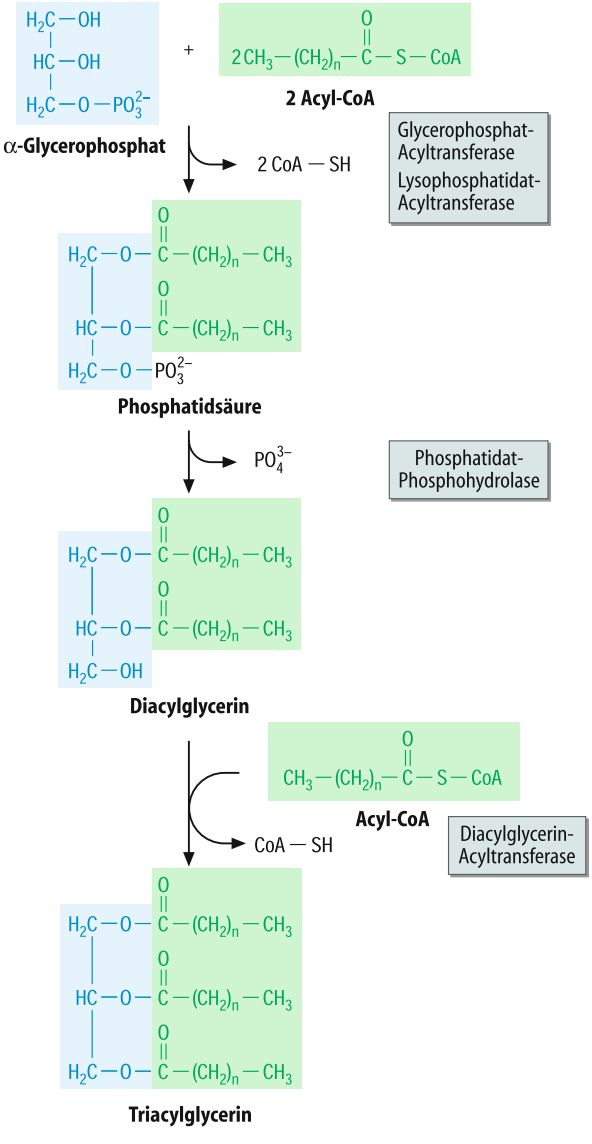


Abb. 6.29 Biosynthese von Triacylglycerinen aus α-Glycerophosphat und Acyl-CoA (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Im Gegensatz zur β-Oxidation findet die Fettsäurebiosynthese im Cytosol statt. Das für den Start der Fettsäurebiosynthese benötigte Malonyl-CoA entsteht durch Carboxylierung von Acetyl-CoA unter Katalyse der biotinabhängigen Acetyl-CoA-Carboxylase.
- Alle Teilschritte der Fettsäurebiosynthese werden durch die Fettsäuresynthase katalysiert. Dieses Enzym besteht bei Säugern aus einem dimeren Komplex zweier multifunktioneller Proteine. Durch die spezifische Anordnung der beiden Untereinheiten entstehen zwei aktive Zentren.
- Das für die Fettsäurebiosynthese benötigte Acetyl-CoA wird durch oxidative Decarboxylierung des aus der Glycolyse stammenden Pyruvats erzeugt. NADPH/H^+ wird im Pentosephosphatweg oder durch das Malatenzym gebildet.
- Ungesättigte Fettsäuren entstehen durch Desaturasen, die im tierischen Organismus Doppelbindungen bis zu einer Entfernung von 9 C-Atomen von der Carboxylgruppe einführen; Fettsäuren mit weiter entfernten Doppelbindungen sind essentiell. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren entstehen aus einer Kombination aus Desaturierung und Kettenverlängerung.
- Aus Arachidonsäure entstehen die sog. Eikosanoide, die als Gewebshormone dienen. Man unterscheidet Prostaglandine und Leukotriene.
- Bei der Triacylglycerin-Biosynthese werden an α-Glycerophosphat schrittweise zwei Acylreste geknüpft. Das entstandene Phosphatidat wird dephosphoryliert und mit dem dritten Acylrest verbunden.

6.5 Regulation des Triacylglycerin- und Fettsäurestoffwechsels

6.5.1 Die Schlüsselenzyme von Lipogenese und Lipolyse werden hormonell reguliert

Es ist klar, dass der Vorgang der Triacylglycerinspeicherung nur bei Nahrungsüberschuss und die Lipolyse nur bei gesteigertem Energiebedarf sinnvoll sind. Aus diesem Grund müssen in jeder zur Lipogenese bzw. Lipolyse befähigten Zelle diese Vorgänge sehr genau reguliert sein.

Regulation der Lipogenese. Lipogenese ist nur bei Nahrungsüberschuss sinnvoll. Dieser Zustand ist durch **hohe Insulin-** und **niedrige Adrenalin-, Noradrenalin- bzw. Glucagonkonzentrationen** gekennzeichnet. Insulin ist ein wirkungsvoller Induktor der Glycerophosphat-Acyltrans-

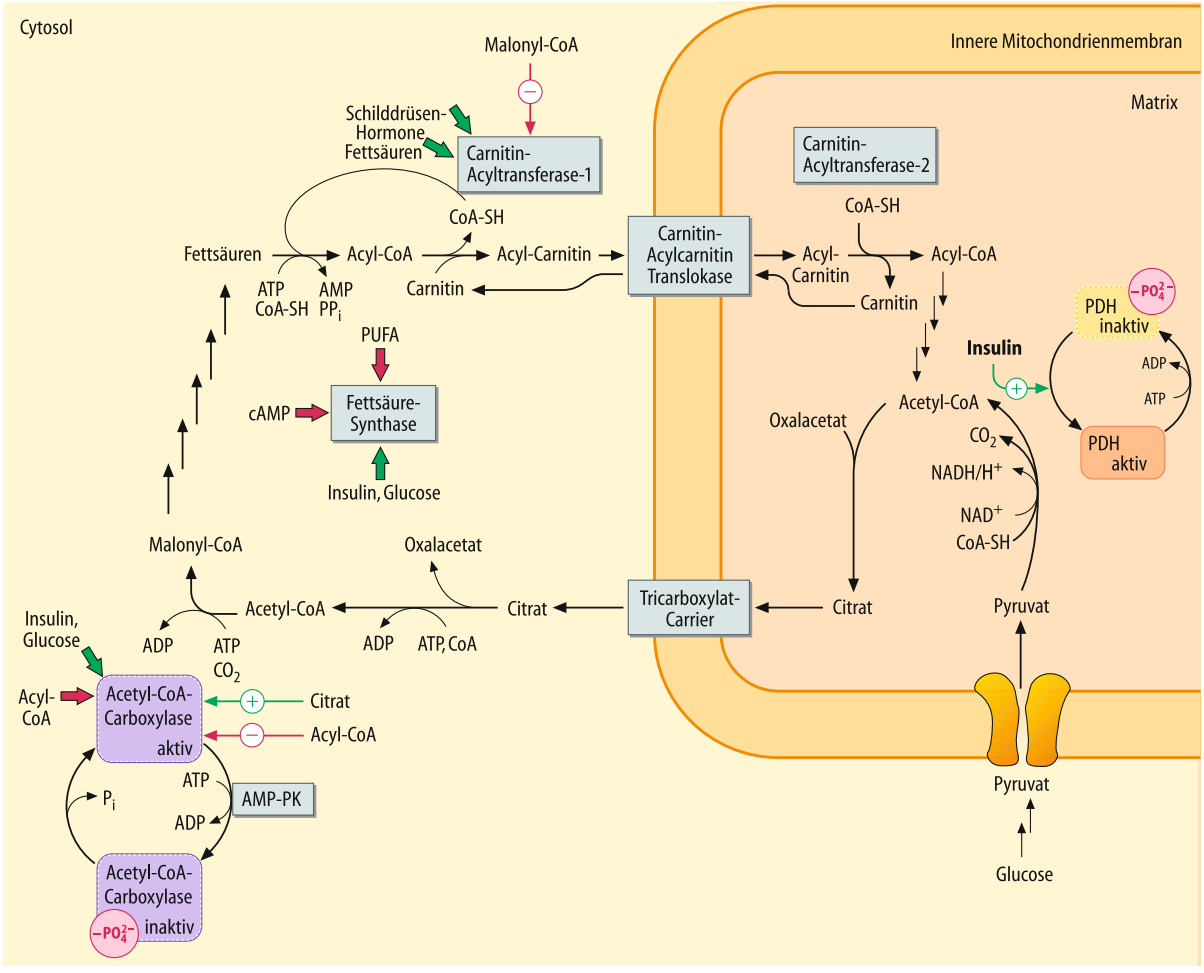
ferase (GPAT). Dieses Enzym wird außerdem (wie die Glycogen-Synthase) durch Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon gehemmt. Der zugrundeliegende Mechanismus ist eine cAMP-abhängige Phosphorylierung durch die Proteinkinase A.

Regulation der Lipolyse. Ähnlich wie die GPAT ist die hormonsensitive Lipase (HSL) ein durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung regulierbares Enzym. Phosphorylierung durch die Proteinkinase A führt zu einer Aktivierung der HSL und zu einer Hemmung der GPAT. Dies bedeutet, dass **erhöhte Adrenalin- bzw. Glucagonkonzentrationen** die Lipolyse aktivieren und die Zellen mit Fettsäuren versorgen, während die Lipogenese gehemmt wird.

6.5.2 Ein Netzwerk von Regulationsmechanismen sorgt dafür, dass Fettsäurebiosynthese und β-Oxidation nicht gleichzeitig gesteigert oder gehemmt werden

Auch die Geschwindigkeit der Fettsäurebiosynthese bzw. der β-Oxidation der Fettsäuren muss den Bedürfnissen der Zelle angepasst sein, d. h. bei Nahrungsüberschuss muss die Fettsäurebiosynthese, bei Nahrungskarenz die β-Oxidation aktiviert werden. Folgende Mechanismen spielen hierbei eine Rolle:

Regulation der Fettsäurebiosynthese. Die für eine Stimulierung der Fettsäurebiosynthese erforderlichen Regulationsmechanismen greifen an drei Punkten an (◘ Abb. 6.30):



◘ Abb. 6.30 Regulation der β-Oxidation der Fettsäuren sowie der Fettsäurebiosynthese. *AMP-PK:* AMP-abhängige Proteinkinase; *PDH:* Pyruvatdehydrogenase; *PUFA:* Mehrfach ungesättigte langkettige Fettsäuren. Dicke Pfeile bedeuten Induktion (*grün*) bzw. Repression (*rot*); dünne Pfeile bedeuten Aktivierung (*grün*) bzw. Hemmung (*rot*)

I

- **Bereitstellung von Acetyl-CoA:** Eine wichtige Quelle zur Bereitstellung von Acetyl-CoA ist die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat durch die **Pyruvatdehydrogenase**. Dieses Enzym kommt in einer phosphorylierten inaktiven und dephosphorylierten aktiven Form vor (▶ Kap. 8.4.1). Behandlung von Zellen mit Insulin löst einen Übergang des Enzyms in die aktive Form aus. Dies führt zu einer Mehrproduktion von Acetyl-CoA und stimuliert so die Fettsäuresynthese.
- **Bereitstellung von Malonyl-CoA:** Die für die Malonyl-CoA-Bereitstellung verantwortliche **Acetyl-CoA-Carboxylase** wird durch Insulin induziert und durch Acyl-CoA reprimiert. Das Enzym wird durch Acyl-CoA allosterisch gehemmt, außerdem kann es durch Phosphorylierung inaktiviert werden.
- **Fettsäuresynthase:** Die **Fettsäuresynthase** wird durch Insulin induziert, durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren und cAMP dagegen reprimiert.

Regulation der β-Oxidation der Fettsäuren. Die Geschwindigkeit der β-Oxidation der Fettsäuren wird auf der Stufe des Acyltransports durch die innere Mitochondrienmembran reguliert. Das hierfür geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist die **Carnitin-Acyltransferase 1**:

- Malonyl-CoA ist ein Inhibitor des Enzyms. Hohe Spiegel von Malonyl-CoA treten immer bei gesteigerter Fettsäurebiosynthese auf. Unter diesen Umständen wäre es sinnlos, die synthetisierten Fettsäuren der Oxidation zuzuführen.
- Langkettige Fettsäuren, wie sie beispielsweise bei gesteigerter Lipolyse auftreten, sind dagegen Induktoren der Carnitin-Acyltransferase 1.
- Auch Schilddrüsenhormone induzieren die Carnitin-Acyltransferase 1.

6.5.3 Das Fettgewebe ist der größte Energiespeicher des Organismus

In tierischen Organismen, und damit auch beim Menschen, werden Kohlenhydrat- und Lipidspeicher in vielen Zellen angelegt und ermöglichen damit eine große Unabhängigkeit von kontinuierlicher Nahrungszufuhr. Von besonderer Bedeutung ist dabei das Fettgewebe. Es ist auf die Speicherung von Triacylglycerinen spezialisiert und das umfangreichste und energiedichteste Speicherorgan. So werden im Fettgewebe eines normalgewichtigen Erwachsenen etwa 8 kg **Triacylglycerine** gespeichert, welche den Energiebedarf für etwa 40 Tage decken. Wegen seiner besonderen Bedeutung für den Energiehaushalt wird das Fettgewebe in einem eigenen Kapitel besprochen (▶ Kap. 22).

6.5.4 In der Leber werden Lipide und Lipoproteine synthetisiert und abgebaut

Die Leber spielt eine wichtige Rolle im Lipidstoffwechsel:

- Sie besitzt aktive Stoffwechselwege für den Abbau von Triacylglycerinen und Fettsäuren sowie für die Biosynthese von Ketonkörpern.
- In der Leber werden Fettsäuren und Triacylglycerine, Phospholipide, Sphingolipide und Cholesterin synthetisiert.
- Ein großer Teil der Plasmalipoproteine wird in der Leber synthetisiert.
- Die Leber ist der Ort der Galleproduktion, wodurch Cholesterin und in der Leber aus Cholesterin synthetisierte Gallensäuren in den Darm gelangen. Die letzteren machen dort die Resorption von Lipiden erst möglich.

Die Leber nimmt Fettsäuren aus den Blutlipiden sowohl bei fettreicher Ernährung wie auch bei katabolen Stoffwechsellagen wie Diabetes mellitus, Nahrungskarenz, chronischen Infekten, Intoxikationen und schwerem Stress auf (◘ Abb. 6.31):

- Bei **fettreicher Ernährung** werden die Triacylglycerine von im Darm produzierten Chylomikronen, evtl. nach Abbau zu sog. Remnants (s. u.), aber auch von anderen Lipoproteinen wie VLDL und HDL, durch die extrazellulär lokalisierte **hepatische Triacylglycerinlipase** abgebaut. Die dabei entstehenden Fettsäuren werden von der Leber aufgenommen und zu Acyl-CoA aktiviert und dienen unter diesen Umständen der Synthese von Triacylglycerinen und Phospholipiden. Die ersteren werden in Lipoproteine eingebaut, die letzteren in Lipoproteine bzw. in Membranen.
- Bei **katabolen Stoffwechsellagen** ist die Lipolyse des Fettgewebes gesteigert, es kommt zu einem Anstieg der Plasmafettsäuren und damit zu ihrer gesteigerten Aufnahme in der Leber. Nach Aktivierung zu Acyl-CoA werden sie über das Carnitin-System in die Mitochondrien translozierd und dort durch β-Oxidation abgebaut, wobei auch Ketonkörper entstehen.
- Die Regulation des Fettsäurestoffwechsels der Leber geschieht auf der Stufe der **Carnitin-Acyltransferase 1** bzw. der **Phosphatidat-Phosphohydrolase**. Die Carnitin-Acyltransferase 1 wird durch Malonyl-CoA gehemmt. Dies gewährleistet, dass bei Fettsäurebiosynthese die Fettsäureoxidation abgeschaltet ist. Die Phosphatidat-Phosphohydrolase wird durch Fettsäuren und Acyl-CoA aktiviert.

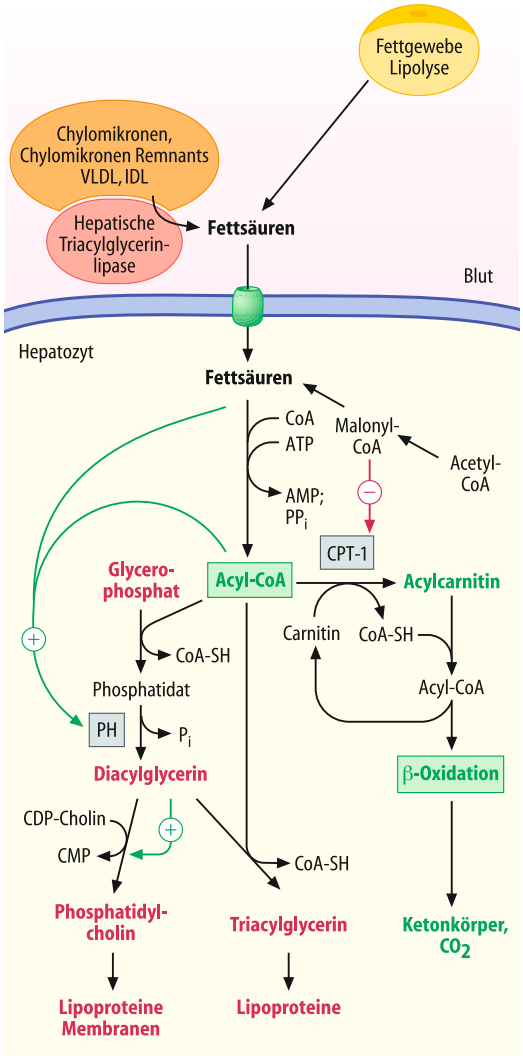


Abb. 6.31 Die Aufnahme von Fettsäuren aus Blutlipiden durch die Leber. *CAT-1*: Carnitin-Acyltransferase 1; *PH*: Phosphatidat-Phosphohydrolase (Einzelheitem ▶ Text)

6.5.5 Kohlenhydrat- und Triacylglycerinstoffwechsel sind über viele Mechanismen miteinander verknüpft

Zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bestehen enge Beziehungen. Diese sind sowohl bei Nahrungsüberschuss als auch bei Nahrungskarenz von großer Bedeutung:

- Die Ernährung in den industrialisierten Ländern enthält etwa 45–50 % Kohlenhydrate und 35–40 % Lipide. Die Nahrungskohlenhydrate werden dabei bevorzugt zur Auffüllung der **Glycogenvorräte** sowie zur Deckung des **Energiestoffwechsels** verwendet. In der Resorptionsphase findet eine Oxidation von Lipiden nur dann statt, wenn eine Deckung des Energiebedarfs durch Kohlenhydratoxidation und gegebenenfalls Oxidation von Proteinen nicht möglich ist. Dies bedeutet, dass bei **Kalorienüberschuss** die Lipide der Nahrung bevorzugt im **Fettgewebe** gespeichert werden.
- Wichtig ist, dass das Zentralnervensystem, die Erythrocyten und bestimmte Zellen des Nierenmarks auf **Glucose als alleinige Energiequelle** angewiesen sind. Das Zentralnervensystem ist allerdings imstande, bei längerem Hungern auch Ketonkörper zu oxidieren.
- Je mehr der Kohlenhydratanteil der Nahrung ansteigt, umso mehr ergibt sich die Notwendigkeit, Nahrungskohlenhydrate zu Fettsäuren umzuwandeln, aus denen v. a. Membranlipide aber auch Triacylglycerine synthetisiert werden. Bei Tieren wird dies in Form der **Kohlenhydratmast** ausgenutzt, beim Menschen spielt dieses Phänomen jedoch eine eher untergeordnete Rolle.
- **Nahrungskarenz** ist ein physiologischer Zustand, der sich durch das Fehlen der Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinzufuhr mit der Nahrung auszeichnet. Um die Glucoseversorgung von Zentralnervensystem, Erythrocyten und Nierenmark zu sichern, treten die in ◘ Abb. 6.32 dargestellten Stoffwechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Geweben in Kraft. Sie umfassen im Einzelnen die Stimulierung der
  - **Glycogenolyse** in der Leber,
  - **Lipolyse** im Fettgewebe mit gesteigerter **Fettsäureoxidation** in Muskulatur und Leber,
  - **Ketonkörpersynthese** in der Leber,
  - **Proteolyse**, v. a. der Muskulatur und
  - **Gluconeogenese** bis auf eine Synthesemenge von etwa 200 g/Tag.
- An den genannten Stoffwechselumstellungen sind vor allen Dingen ein Absinken der Insulinkonzentration im Blut und damit das Überwiegen von Insulinantagonisten wie Catecholaminen und Glucagon beteiligt.

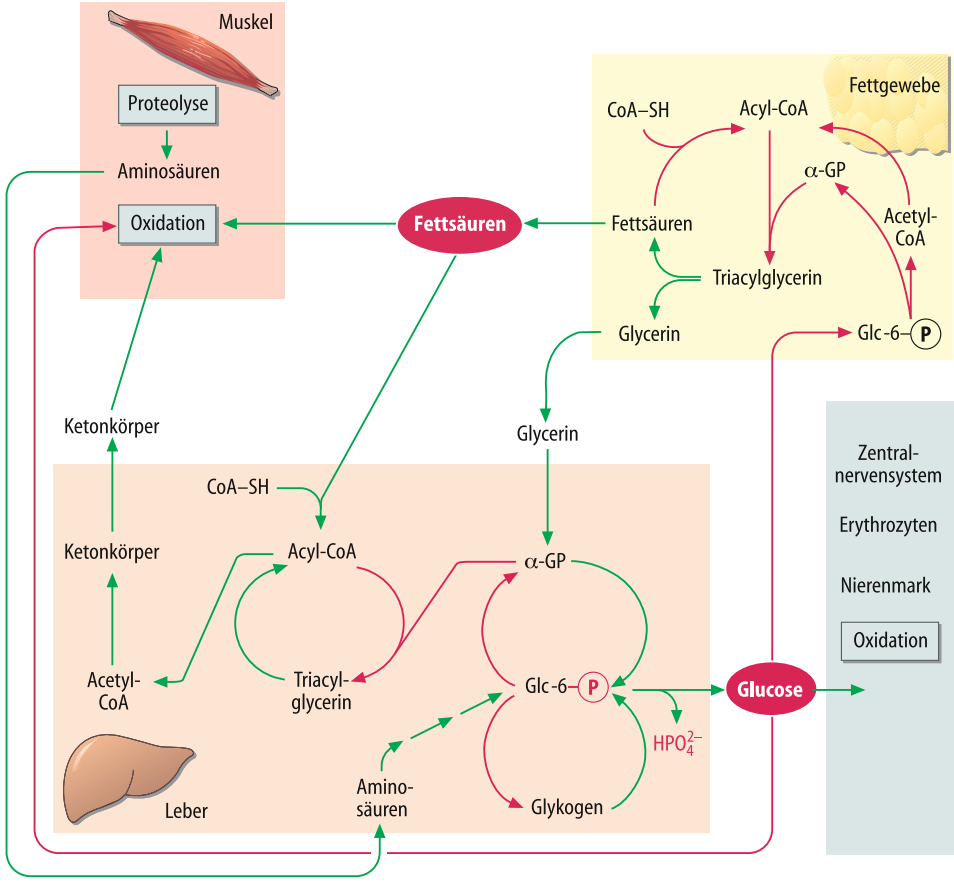


Abb. 6.32 Bedeutung gesteigerter Lipolyse im Fettgewebe für die Substratversorgung verschiedener Gewebe. Stoffwechselwege, die beschleunigt ablaufen sind *grün*, solche die verlangsamt ablaufen, *rot* hervorgehoben (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

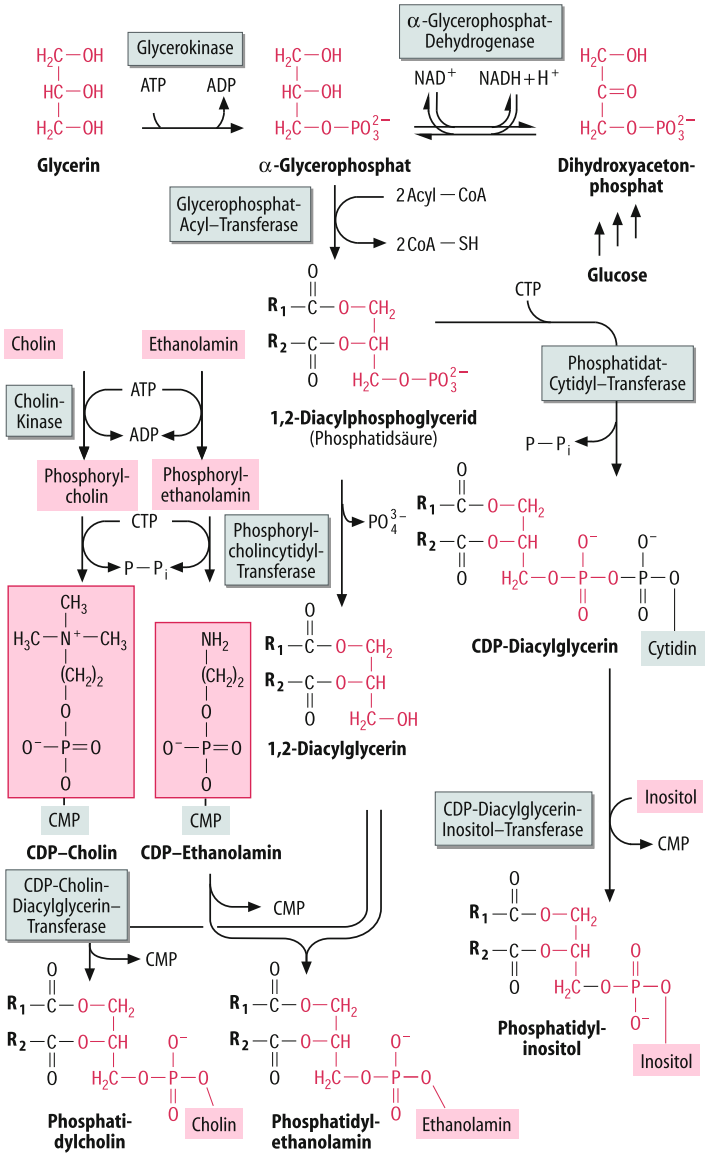
- Die Enzyme von Lipogenese und Lipolyse werden indirekt durch den Ernährungszustand und direkt durch Hormone reguliert. Bei Nahrungsüberschuss induziert Insulin die Bildung von Triacylglycerinen, bei Nahrungskarenz dagegen hemmen insulinantagonistisch wirksame Hormone (Noradrenalin, Adrenalin, Glucagon) die Lipogenese, während die Lipolyse aktiviert wird.
- Die Fettsäurebiosynthese wird auf der Stufe der Pyruvatdehydrogenase, der Acetyl-CoA-Carboxylase und der Fettsäuresynthase reguliert, die alle durch Insulin aktiviert werden. Die Regulation der β-Oxidation erfolgt auf der Stufe der Carnitin-Acyltransferase 1, die durch Malonyl-CoA gehemmt und durch langkettige Fettsäuren aktiviert wird.
- Das Fettgewebe ist der größte Energiespeicher des Organismus, da es den größten Teil der Triacylglycerine enthält. Aus ihm können Triacylglycerine je nach Bedarf in Form von Fettsäuren und Glycerin freigesetzt werden.
- In der Leber werden bei Nahrungszufuhr Triacylglycerine und Phospholipide synthetisiert und in Lipoproteine bzw. in Membranen eingebaut, während bei katabolen Stoffwechsellagen Lipolyse, β-Oxidation und Ketonkörpersynthese aktiviert werden.
- Kohlenhydrat- und Triacylglycerinstoffwechsel sind miteinander verknüpft, um eine optimale Energieversorgung sowohl bei Nahrungsüberschuss als auch bei Nahrungskarenz zu gewährleisten.

6.6 Stoffwechsel der Phosphoglyceride

Phosphoglyceride sind der mengenmäßig wichtigste Bestandteil zellulärer Membranen (▶ Kap. 16.1.2). Sie sind amphiphil und bilden die für die Membranen typischen Lipiddoppelschichten aus. Man weiß aus zahlreichen Untersuchungen, dass Membranen ein dynamisches System darstellen, welches durch eine teilweise beachtliche Geschwindigkeit des Abbaus und der Resynthese einzelner Membrankomponenten gekennzeichnet ist.

6.6.1 Für die Phosphoglyceridbiosynthese werden CDP-aktivierte Zwischenprodukte benötigt

Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und **Phosphatidylinositol** können de novo synthetisiert werden (■ Abb. 6.33). Ausgangspunkt ist in jedem Fall Phos-



■ **Abb. 6.33 Biosynthese der Phosphoglyceride** (Einzelheiten ▶ Text)

phatidat. Das für seine Biosynthese benötigte α-Glycerophosphat wird meist durch Reduktion des aus der Glycolyse stammenden Dihydroxyacetonphosphats gewonnen. V. a. in der Leber ist darüber hinaus die direkte Phosphorylierung von Glycerin durch die Glycerokinase möglich.

Es werden jedoch für die Phospholipidbiosynthese aktivierte Zwischenprodukte benötigt. Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten:

- Bei der Synthese von Phosphatidylcholin bzw. Phosphatidylethanolamin werden die beiden Aminoalkohole durch entsprechende Kinasen phosphoryliert und reagieren anschließend mit CTP (Cytidintriphosphat), wobei unter Pyrophosphatabspaltung **CDP-Cholin** bzw. **CDP-Ethanolamin** entstehen. Diese reagieren mit Diacylglycerin unter Bildung von Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin.
- Ein alternativer Weg ist die Reaktion von Phosphatidsäure mit CTP, wobei unter Pyrophosphatabspaltung **CDP-Diacylglycerin** entsteht. Dieses reagiert mit Inositol unter Bildung von Phosphatidylinositol.

Der rasche Umsatz von Phosphoglyceriden in Membranen erfordert außer der de novo-Synthese den Austausch einzelner Phosphoglyceridkomponenten. Diese sind in Abb. 6.34 dargestellt. Dabei hat Phosphatidylethanolamin eine besondere Funktion:

- Phosphatidylethanolamin kann mit **S-Adenosylmethionin** methyliert werden, sodass Phosphatidylcholin entsteht.
- Der Ethanolaminrest des Phosphatidylethanolamins kann gegen **Serin** ausgetauscht werden, sodass Phosphatidylserin entsteht.
- Durch **Decarboxylierung** kann aus Phosphatidylserin Phosphatidylethanolamin gebildet werden.

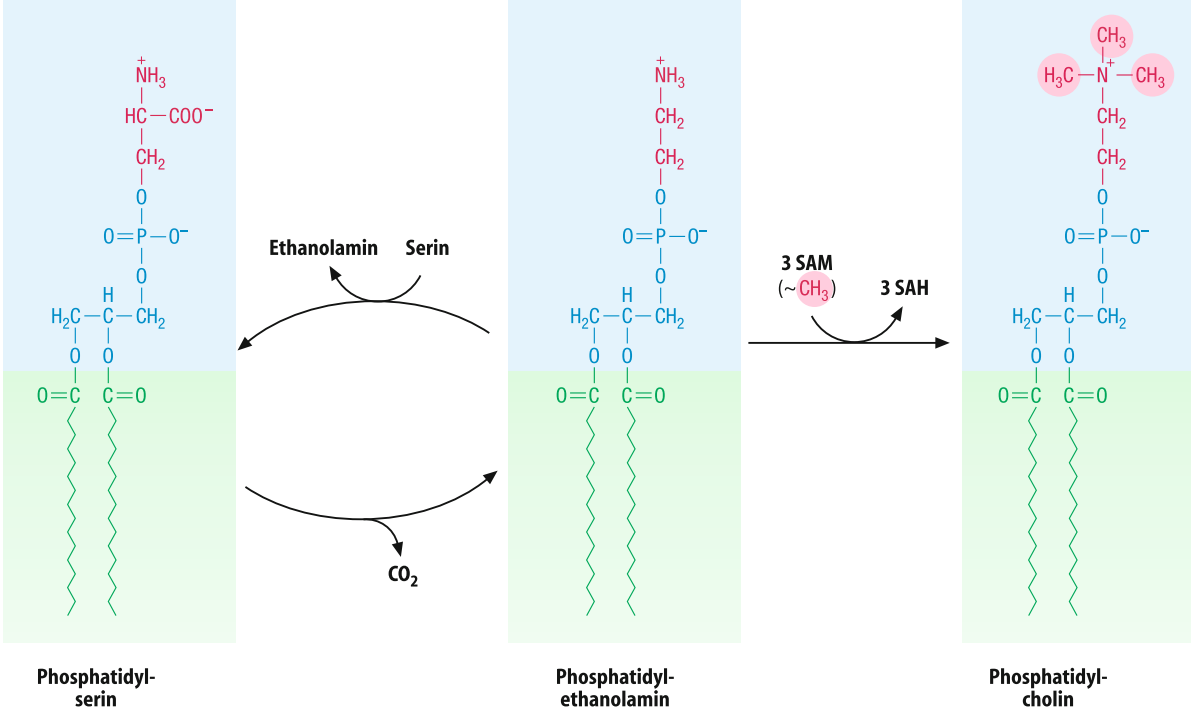


Abb. 6.34 Umwandlungen der N-haltigen Phosphoglyceride. *SAM:* S-Adenosyl-Methionin; *SAH:* S-Adenosyl-Homocystein

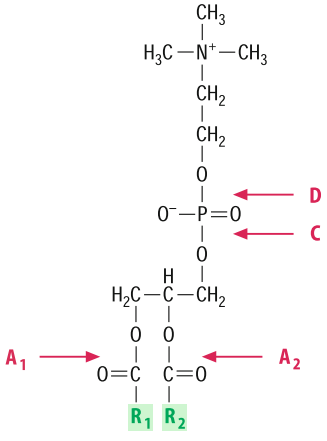


Abb. 6.35 Angriffspunkte der Phospholipasen A_1, A_2, C und D am Phosphatidylcholin

6.6.2 Spezifische Lipasen sind für den Phosphoglyceridabbau verantwortlich

Der Abbau der Phosphoglyceride wird durch Phospholipasen eingeleitet (Abb. 6.35):

- Die **Phospholipasen A_1** bzw. **A_2** spalten die entsprechenden Fettsäurereste ab.
- **Phospholipasen C** spalten die Phosphorsäurediesterbindung zum Glycerinrest.
- **Phospholipasen D** spalten die Phosphorsäurediesterbindung zur hydrophilen Gruppe (Cholin, Ethanolamin u. a.).

Neben dieser Stellungsspezifität zeigen die verschiedenen Phospholipasen auch eine hohe Spezifität bezüglich des zu spaltenden Phosphoglycerids.

Die Phospholipasen A_1 bzw. A_2 leiten nicht nur den vollständigen Abbau von Phosphoglyceriden ein, sondern sind auch Bestandteile eines **Acylierungszyklus**, in dem Fettsäurereste von Phosphoglyceriden ausgetauscht werden können (Abb. 6.36). Dies ermöglicht den raschen Umbau

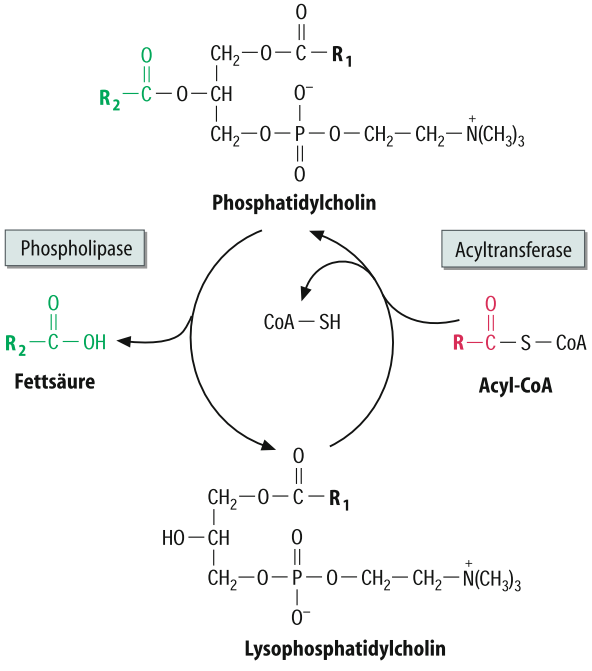


Abb. 6.36 Acylierungszyklus des Phosphatidylcholins. Durch eine Phospholipase wird Phosphatidylcholin in Lysophosphatidylcholin umgewandelt, welches wiederum mit Acyl-CoA acyliert werden kann

der als wichtige Membranbestandteile dienenden Phosphoglyceride (s. a. Biosynthese der Eikosanoide).

Zu den wesentlichen Funktionen von Zellmembranen gehört die Umwandlung extrazellulärer Signale in intrazelluläre. Dies ermöglicht beispielsweise Zellen, ihren Stoffwechsel auf hormonelle Reize umzustellen. Der Vorgang der Überführung eines extrazellulären in ein intrazelluläres Signal wird auch als **Signaltransduktion** bezeichnet. Bemerkenswert ist, dass Abbauprodukte von Phosphoglyceriden durch die verschiedenen Phospholipasen bei Signaltransduktionsvorgängen eine wichtige Rolle spielen (Tabelle 6.6).

Tabelle 6.6 Die Bedeutung von Phospholipiden für die Signaltransduktion (Auswahl)

Phospholipid	Spaltung durch	Produkt	Funktion	Kapitel
Phosphatidylinositol-bisphosphat	Phospholipase Cβ bzw. Cγ	IP_3; Diacylglycerin	Calciummobilisierung aus ER; Aktivierung von Proteinkinase C	17.3.2 17.3.2
Phosphatidylcholin, -ethanolamin, -serin	Phospholipase C; Phospholipase D mit Phosphohydrolase	Diacylglycerin	Aktivierung der Proteinkinase C	17.3.2
	Phospholipase A_2	Arachidonat	Eikosanoidsynthese	6.4.5

IP_3: Inositoltrisphosphat; *ER:* Endoplasmatisches Reticulum.

I

In Kürze

- Die Biosynthese von Phosphoglyceriden geht von CDP-aktivierten Zwischenprodukten aus. Phosphoglyceride können durch Austausch und Modifikation der alkoholischen Gruppen ineinander überführt werden.
- Abbau und Umsatz der Phosphoglyceride wird durch Phospholipasen katalysiert, die jeweils spezifisch die verschiedenen Esterbindungen spalten. Der Abbau der Phosphoglyceride liefert wichtige intrazelluläre Signalmoleküle.

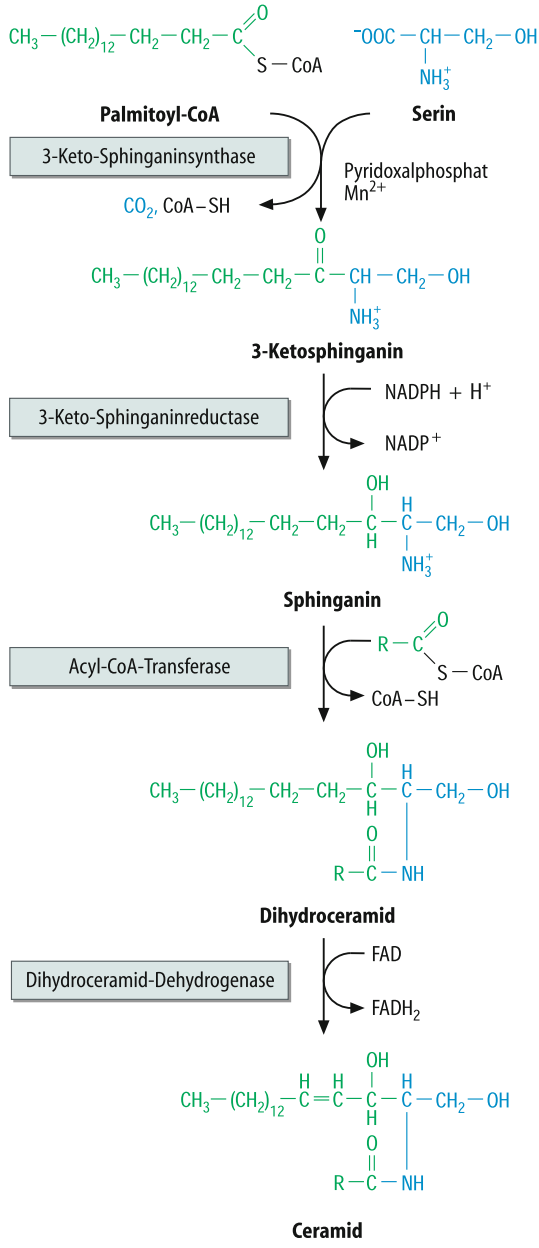
6.7 Stoffwechsel der Sphingolipide

Sphingolipide sind essentielle Membranbestandteile, da sie wie Phosphoglyceride amphiphile Moleküle sind. Auch sie unterliegen einem ständigen Auf- und Abbau.

6.7.1 Ceramid ist der Ausgangspunkt für die Synthese aller Sphingolipide

In den Sphingolipiden ist das Glycerin der Phosphoglyceride durch den Aminodialkohol **Sphingosin** ersetzt. Dieses ist allerdings kein direktes Zwischenprodukt bei der Sphingolipidbiosynthese. In einer Pyridoxalphosphat-abhängigen Reaktion entsteht aus Palmityl-CoA und Serin das **3-Ketosphinganin**. Dieses wird an der Ketogruppe reduziert und reagiert dann mit Acyl-CoA, wobei das Dihydroceramid entsteht, welches in einer FAD-abhängigen Reaktion zu **Ceramid** oxidiert wird (◘ Abb. 6.37). Ceramid ist der Ausgangspunkt für die Synthese von Sphingomyelinen, Cerebrosiden, Sulfatiden und Gangliosiden (◘ Abb. 6.38).

- Für die Synthese von **Sphingomyelin** reagiert Ceramid mit CDP-Cholin. Alternativ kann der Cholinrest auch vom Phosphatidylcholin übernommen werden.
- Für die Biosynthese von **Cerebrosiden** und **Sulfatiden** reagiert Ceramid mit UDP-Galaktose. Sollen Sulfatide erzeugt werden, so ist die Sulfatierung von Cerebrosiden mit Phosphoadenosin-Phosphosulfat (PAPS) notwendig (▶ Kap. 7.4.3).
- Für die Biosynthese von **Gangliosiden** wird am Ceramid mit Hilfe Nucleosiddiphosphat-aktivierter Zucker das für die entsprechende Gangliosidklasse typische Oligosaccharid aufgebaut (▶ Kap. 6.1.4).



◘ **Abb. 6.37** Biosynthese von Ceramid aus Palmityl-CoA und Serin

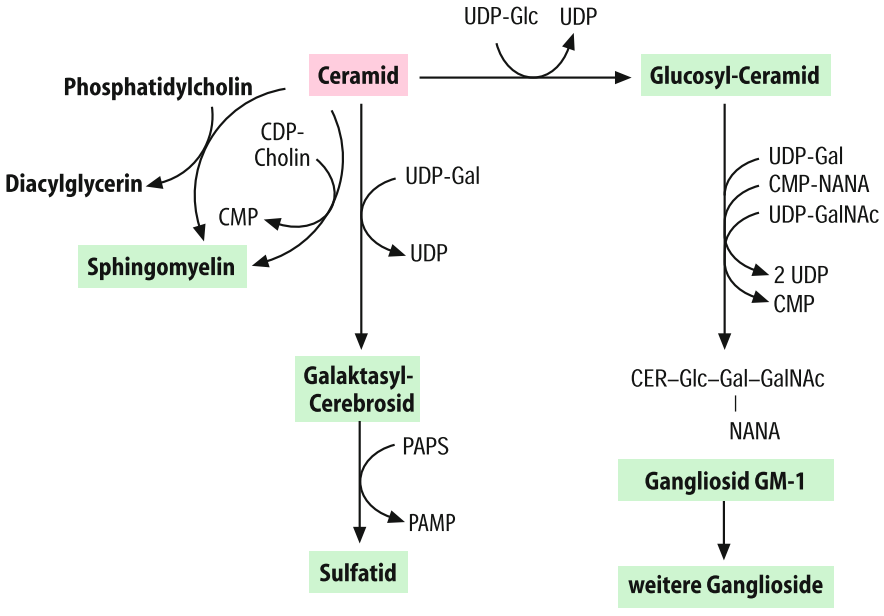


Abb. 6.38 Biosynthese von Sphingomyelin, Cerebrosiden, Sulfatiden und Gangliosiden aus Ceramid. *PAPS:* Phosphoadenosyl-Phosphosulfat; *NANA:* N-Acetyl-Neuraminat

6.7.2 Lysosomale Hydrolasen bauen Sphingolipide ab

Der Sphingolipidabbau startet mit dem Abbau der Kohlenhydratseitenketten, der durch lysosomale Hydrolasen katalysiert wird. Dabei werden

- durch **β-Galaktosidasen** die Galaktosylreste,
- durch **Neuraminidasen** die Neuraminsäurereste,
- durch **Sulfatidasen** die Sulfatreste,
- durch **Hexosaminidasen** die acetylierten Galaktosaminreste und
- durch **Sphingomyelinasen** die Phosphorylcholinreste abgespalten.

Ähnlich wie bei Phosphoglyceriden kann auch der Abbau von Sphingolipiden Signalmoleküle liefern (Abb. 6.39). Das Endprodukt der oben genannten lysosomalen Hydrolasen ist das **Ceramid**. Dieses wird durch eine Ceramidase deacyliert, sodass **Sphingosin** entsteht. Sphingosin kann ATP-abhängig zu **Sphingosin-1-Phosphat** phosphoryliert und anschließend durch die Sphingosin-1-Phosphat-Lyase zu Palmitaldehyd und Phosphorylethanolamin gespalten werden.

Ceramid ist ein Stimulator der Apoptose, Sphingosin hemmt diesen Vorgang und Sphingosin-1-Phosphat stimuliert die Proliferation vieler Zellen.

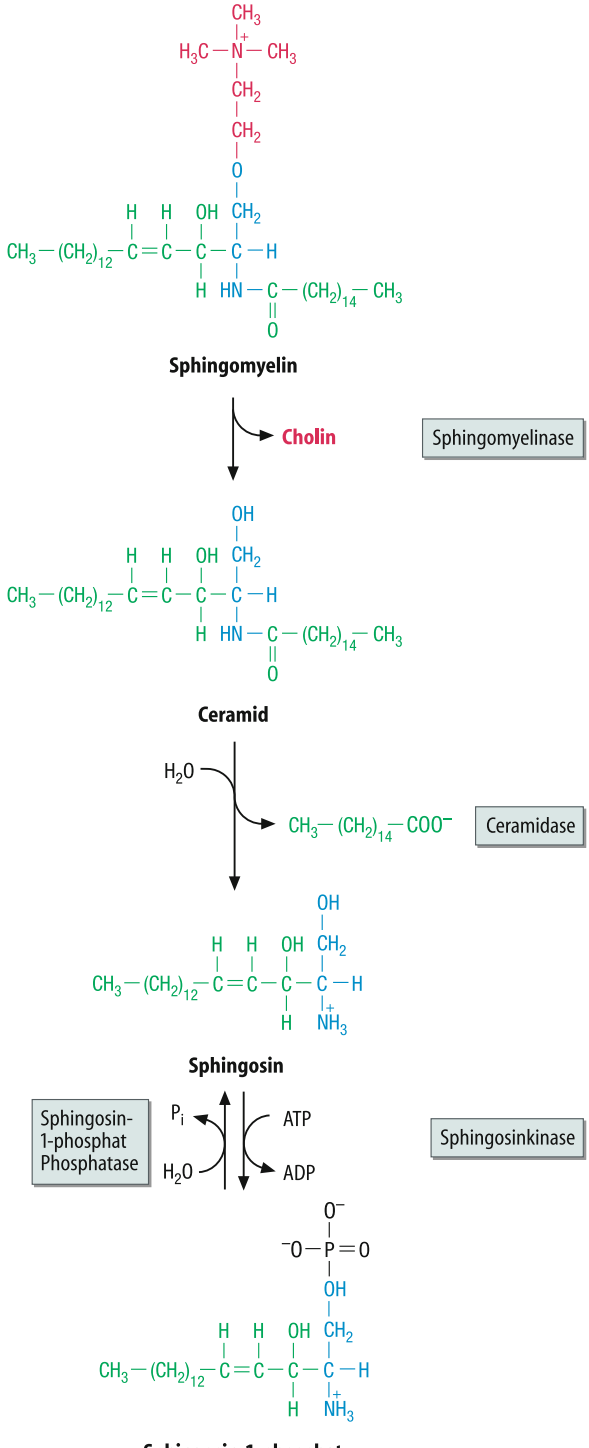


Abb. 6.39 Abbau von Sphingomyelin (Einzelheiten ▶ Text)

Seltene Gendefekte der einzelnen, am Sphingolipidabbau beteiligten Enzyme führen zu spezifischen Krankheitsbildern. Da die nicht mehr abbaubaren Sphingolipide sich intrazellulär anhäufen, wird für diese Gruppe der Erkrankungen auch der Begriff **Lipidspeicherkrankheiten** oder **Sphingolipidosen** verwendet (Abb. 6.40). Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Erkrankungen auftreten, liegt im Bereich von 1:100 000. Es handelt sich um schwere, lebensverkürzende Leiden, für die keine ursächliche Therapie existiert. Lediglich bei dem Defekt der β-Glucocerebrosidase (Morbus Gaucher) besteht die Möglichkeit der Therapie durch Injektion der dem Patienten fehlenden Glucocerebrosidase. Allerdings eignen sich hierfür nur solche Enzympräparationen, die gentechnisch mit mannosehaltigen Kohlenhydratseitenketten versehen wurden, da nur diese von den eigentlichen Zielzellen, den Makrophagen, in ausreichendem Umfang aufgenommen werden.

Krankheit	gespeicherte Verbindung	defektes Enzym
Niemann-Pick	Cer–P–Cholin	Sphingomyelase
Gaucher	Cer–Glc	β-Glucocerebrosidase
metachromatische Leukodystrophie	Cer–Gal–OSO_3^-	Sulfatidase
Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry)	Cer–Glc–Gal–Gal	β-Galactosidase
Tay-Sachs	Cer–Glc–Gal–GalNAc (NANA)	Hexosaminidase
generalisierte Gangliosidose	Cer–Glc–Gal–GalNAc–Gal (NANA)	β-Galactosidase

Abb. 6.40 Enzymdefekte, die Sphingolipidosen verursachen (Auswahl) *Cer:* Ceramid; *Gal:* Galaktose; *GalNac:* N-Acetyl-Galaktosamin; *Glc:* Glucose; *NANA:* N-Acetyl-Neuraminat. Der schwarze Balken gibt die Lokalisation des Enzymdefektes beim Sphingolipidabbau an, aus dem sich die pathologisch gespeicherte Verbindung ableitet

In Kürze

- Aus Palmityl-CoA und Serin entsteht Ceramid, der Ausgangsstoff für die Synthese von Sphingomyelin, Cerebrosiden, Sulfatiden und Gangliosiden.
- Der Sphingolipidabbau erfolgt in den Lysosomen durch eine Reihe spezifischer Hydrolasen.

6.8 Stoffwechsel der Isoprenlipide und des Cholesterins

Cholesterin ist ein unentbehrlicher Membranbestandteil. Vom menschlichen Organismus wird überwiegend in Form von Gallensäuren täglich etwa 1 g Cholesterin ausgeschieden, weswegen eine ebenso große Menge nachgeliefert werden muss. Der größere Teil davon entsteht durch Neusynthese, da bei ausgeglichener Ernährung nur etwa 0,3 g Cholesterin pro Tag aufgenommen werden.

Für das Verständnis seiner Biosynthese ist wichtig, dass Cholesterin ein Isoprenderivat ist.

6.8.1 Für die Cholesterinsynthese müssen aktive Isoprenreste aus Acetyl-CoA gebildet werden

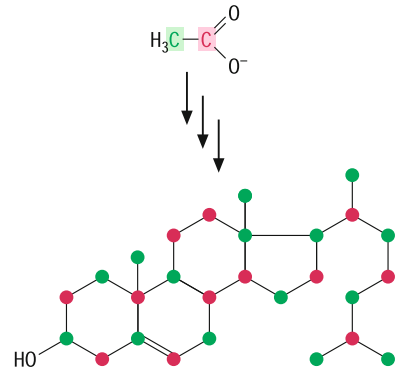
Die Aufklärung der Cholesterinbiosynthese ging von der Beobachtung aus, dass das Cholesterinmolekül vollständig aus Acetyl-CoA synthetisiert werden kann. Dabei wechseln sich in regelmäßiger Folge Methyl- und Carboxyl-C-Atome des Acetylrestes ab (◘ Abb. 6.41). Allerdings zeigte es sich, dass dem Cholesterinmolekül aus Acetyl-CoA synthetisierte **Isoprenreste** (▶ Kap. 6.1.5) zugrunde liegen. Für ihre Biosynthese wird zunächst aus Acetyl-CoA das aus 6 C-Atomen bestehende **Mevalonat** synthetisiert, anschließend wird dieses zu dem aus fünf C-Atomen bestehenden **Isopentenylpyrophosphat** decarboxyliert.

Synthese von Mevalonat. Die Biosynthese von Mevalonat ist in ◘ Abbildung 6.42 dargestellt. Sie verläuft in folgenden Schritten:

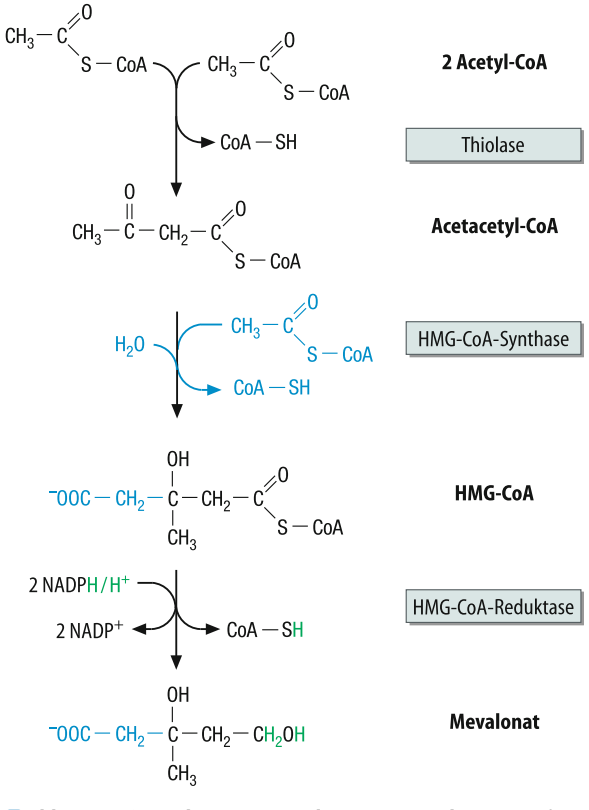
- Biosynthese von **β-Hydroxy-β-Methylbutyryl-CoA** (HMG-CoA). Diese Reaktionsfolge entspricht der HMG-CoA-Biosynthese während der Herstellung von Ketonkörpern (▶ Kap. 6.3.7). Sie findet allerdings im Gegensatz zur Ketonkörperbiosynthese im Cytosol statt.
- NADPH-abhängige Reduktion von HMG-CoA unter Abspaltung von CoA-SH, wobei **Mevalonat** entsteht. Die hierfür verantwortliche HMG-CoA-Reduktase ist das regulierte Enzym der Cholesterinbiosynthese (s. u.).

Synthese von Isopentenylpyrophosphat. Für die Synthese von Isopentenylpyrophosphat (aktives Isopren) aus Mevalonat sind drei Enzyme notwendig (◘ Abb. 6.43):

- Zunächst wird durch zweimalige ATP-abhängige Phosphorylierung an der CH_2-OH-Gruppe des Mevalonats das **5-Pyrophosphomevalonat** gebildet.



◘ **Abb. 6.41 Herkunft der C-Atome des Cholesterins.** Inkubiert man Cholesterin-synthetisierende Zellen mit Methyl- (*grün*) bzw. Carboxyl-markiertem Acetat (*rot*), finden sich im Cholesterinmolekül in regelmäßiger Folge Methyl- und Carboxyl-C-Atome des Acetats



◘ **Abb. 6.42 Biosynthese von Mevalonat aus Acetyl-CoA.** Die dargestellte Reaktionsfolge findet im Cytosol statt (weitere Einzelheiten ▶ Text)

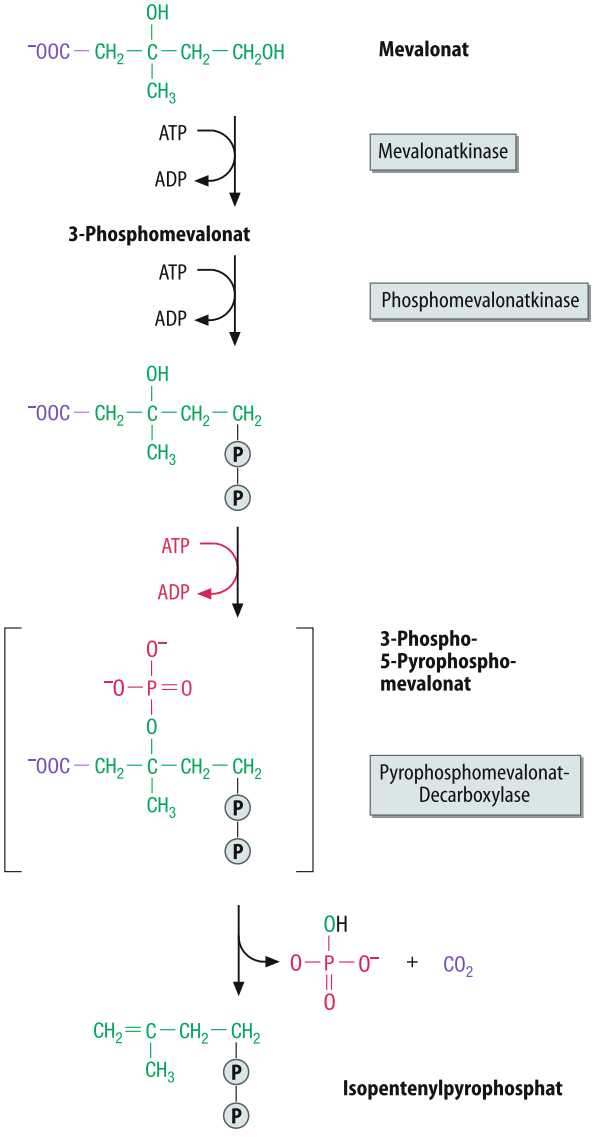


Abb. 6.43 Biosynthese von „aktivem Isopren" aus Mevalonat (Einzelheiten ▶ Text)

- Eine dritte, ebenfalls ATP-abhängige Reaktion führt zur Phosphorylierung der Hydroxylgruppe am C-Atom 3 des Mevalonats, sodass das Zwischenprodukt **3-Phospho-5-Pyrophosphomevalonat** entsteht.
- Dieses wird decarboxyliert und unter Mitnahme des aus der Hydroxylgruppe stammenden Sauerstoffs dephosphoryliert. Das entstehende **Isopentenylpyrophosphat** wird auch als aktives Isopren bezeichnet.

6.8.2 Durch Kondensation aktiver Isoprenreste entstehen Isoprenlipide und Cholesterin

Aktive Isoprenreste haben die Fähigkeit zur enzymkatalysierten Kondensation zu Polymeren, den **Isoprenlipiden** (Isoprenoiden; ▶ Kap. 6.1.5). Das bei der Cholesterinbiosynthese als Zwischenprodukt auftretende Isoprenlipid ist das Squalen. Für seine Synthese sind folgende Schritte erforderlich (◘ Abb. 6.44):

- Isopentenylpyrophosphat wird durch die Isopentenylpyrophosphat-Isomerase zu **Dimethylallylpyrophosphat** isomerisiert.
- Vom Dimethylallylpyrophosphat wird unter Katalyse der Prenyltransferase Pyrophosphat eliminiert. An das dadurch als Intermediat entstehende Carbokation kondensiert Isopentenylpyrophosphat. Nach Abspaltung eines Protons entsteht **Geranylpyrophosphat**.
- Die Prenyltransferase katalysiert nach dem gleichen Mechanismus die Kondensation von Geranylpyrophosphat mit einem weiteren Isopentenylpyrophosphat. Das Reaktionsprodukt ist das aus 15 C-Atomen bestehende **Farnesylpyrophosphat.**
- Die Squalensynthase katalysiert die Kondensation von zwei Molekülen Farnesylpyrophosphat zu dem aus insgesamt 30 C-Atomen bestehenden **Squalen**.

Aus Farnesylpyrophosphat können durch Fortsetzung der durch die Prenyltransferase katalysierten Reaktionen viele Naturstoffe synthetisiert werden. Zu ihnen gehören u.a.:

- das Dolichol (▶ Kap. 5.9.1)
- das Ubichinon (▶ Kap. 9.1.1)
- die Carotinoide (▶ Kap. 20.2.2)
- das Tocopherol (▶ Kap. 20.2.2) und
- viele pflanzliche Metabolite, u. a. Kautschuk.

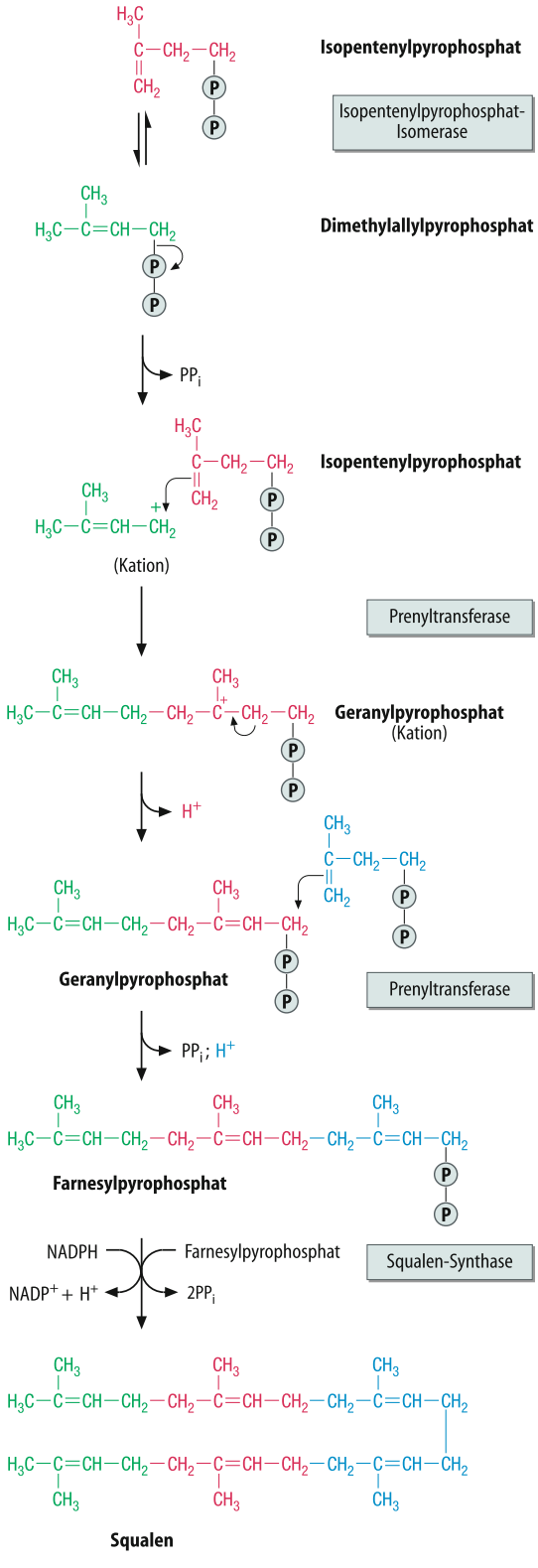
Die letzten Schritte der Cholesterinbiosynthese gehen von dem aus 30 C-Atomen bestehenden Squalen aus (◘ Abb. 6.45). In 21 Reaktionen wird aus ihm durch Ringschluss das Cholesterin gebildet.

6.8.3 Aus Cholesterin werden Gallensäuren und Steroidhormone gebildet

◘ Abb. 6.46 gibt einen Überblick über die Stoffwechselmöglichkeiten des Cholesterins. Es kann:

- reversibel in zelluläre **Membranen** eingebaut werden;
- als Cholesterinester in Zellen gespeichert werden; das hierfür verantwortliche Enzym ist die **Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase** (ACAT):

Cholesterin + Acyl-CoA ⟶ Cholesterinester + CoA-SH



◀ **Abb. 6.44 Reaktionsmechanismus der Prenyltransferase und Biosynthese von Squalen.** Nach Isomerisierung von Isopentenylpyrophosphat zu Dimethylallylpyrophosphat entsteht aus diesem durch Pyrophosphateliminierung ein Carbokation. An dieses kondensiert Isopentenylpyrophosphat. An das entstehende Geranylpyrophosphat kann unter Farnesylpyrophosphat-Bildung ein weiteres Isopentenylpyrophosphat ankondensieren. Die Squalensynthase katalysiert die Kondensation von zwei Farnesylpyrophosphat zu Squalen (Einzelheiten ▶ Text)

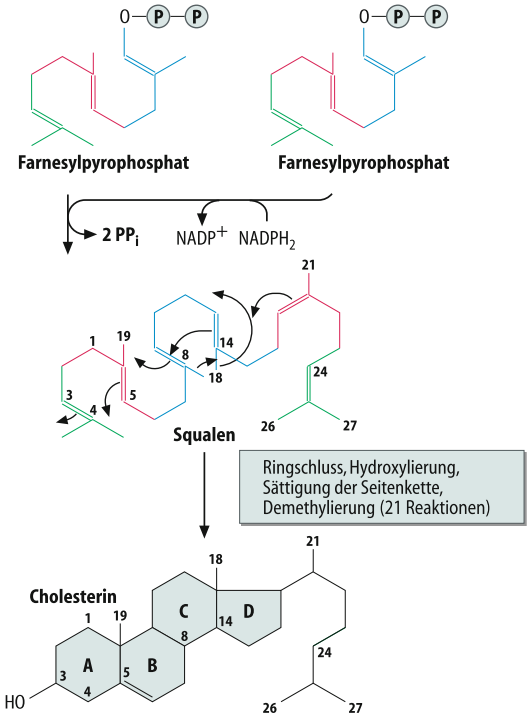


Abb. 6.45 Biosynthese von Cholesterin. Durch Kopf-an-Kopf-Kondensation von 2 Farnesylpyrophosphat entsteht Squalen. Dieses zyklisiert zum Cholesterin (Einzelheiten ▶ Text)

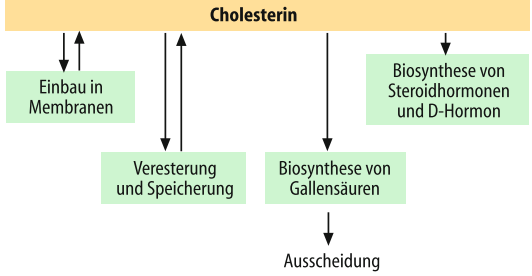


Abb. 6.46 Stoffwechselmöglichkeiten des Cholesterins. Cholesterin kann als Membranbaustein verwendet, als Cholesterinester gespeichert, in Steroidhormone umgewandelt oder in Form von Gallensäuren ausgeschieden werden

I

Für die Rückreaktion ist eine Cholesterinester-Hydrolase verantwortlich, die durch cAMP-abhängige Phosphorylierung aktiviert wird.

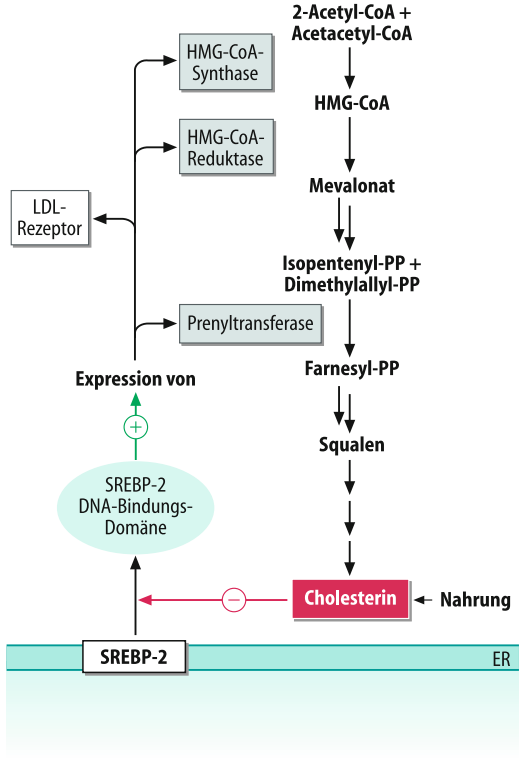
- in **Steroidhormone** umgewandelt werden; die hierfür notwendigen Reaktionsfolgen finden je nach Hormon in der Nebennierenrinde, den Ovarien, der Plazenta bzw. den Testes statt. Sie beinhalten eine Verkürzung bzw. Entfernung der Seitenkette sowie Hydroxylierungen am Ringsystem;
- in **1,25-Dihydroxycholecalciferol** (D-Hormon) umgewandelt werden;
- in **Gallensäuren** umgewandelt werden; die hierfür notwendigen in der Leber ablaufenden Reaktionen umfassen eine Verkürzung und Oxidation der Seitenkette, sodass eine Carboxylgruppe entsteht, sowie verschiedene Hydroxylierungen am Ringsystem. Die dabei entstehenden freien Gallensäuren können mit Taurin bzw. Glycin konjugiert werden (▶ Kap. 20.3.1). Cholesterin kann über die Galle in Form der Gallensäuren, aber auch als freies Cholesterin ausgeschieden werden.

6.8.4 Die Cholesterinsynthese wird auf der Stufe der HMG-CoA-Reduktase reguliert

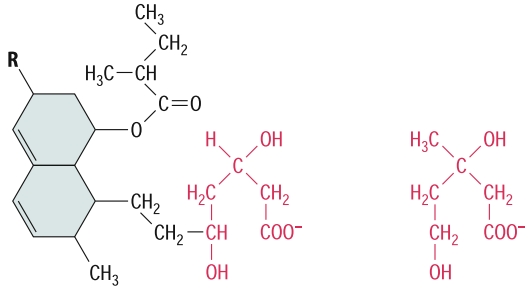
Das reaktionsgeschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinbiosynthese ist die **HMG-CoA-Reduktase**. Bei Nahrungskarenz ist die Aktivität dieses Enzyms deutlich reduziert, ähnliche niedrige Aktivitäten finden sich auch beim Diabetes mellitus.

Auf molekularer Ebene ist die Regulation der HMG-CoA-Reduktase sehr komplex, was verständlich macht, dass die Aktivität des Enzyms um zwei Größenordnungen variieren kann:

- Von besonderer Bedeutung ist die Regulation auf der Ebene der **Transkription** (■ Abb. 6.47). In den Genen der HMG-CoA-Synthase, HMG-CoA-Reduktase, Prenyltransferase, aber auch des LDL-Rezeptors (▶ Kap. 6.9.3) finden sich in der Promotorregion so genannte **Sterol Responsive Elements** (SREs). Wenn die DNA-bindende Domäne des Transkriptionsfaktors **SRE-Bindungsprotein-2** (SREBP-2) an die SREs binden, wird die Transkription dieser Gene aktiviert. SREBP-2 ist ein Membranprotein des endoplasmatischen Retikulums, das in Anwesenheit hoher zellulärer Cholesterinkonzentrationen dort festgehalten wird. Sinken die Cholesterinkonzentrationen ab, so kommt es zu einer Verlagerung von SREBP-2 in die Golgi-Membranen, wo die proteolytische Freisetzung der DNA-Bindungsdomäne des SREBP-2 erfolgt.



■ **Abb. 6.47 Regulation der Cholesterinsynthese.** Durch Cholesterin wird die Transkription von HMG-CoA-Synthase, HMG-CoA-Reduktase, Prenyltransferase und LDL-Rezeptor reguliert (Einzelheiten ▶ Text)



■ **Abb. 6.48 Struktur von Compactin und Mevinolin.** Der zum Mevalonat strukturhomologe Teil ist hervorgehoben

Zu Einzelheiten der Aktivierung von SREBPs siehe ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

- Durch die **AMP-aktivierte Proteinkinase** (▶ Kap. 10.2.4) kann die HMG-CoA-Reduktase phosphoryliert und inaktiviert werden.
- Die HMG-CoA-Reduktase ist ein im endoplasmatischen Reticulum integriertes Membranprotein. Ihre katalytische Domäne ragt in das Cytosol, das gesamte Protein ist mit acht Transmembrandomänen im endoplasmatischen Reticulum verankert und dient als Cholesterinsensor. Hohe Cholesterinkonzentrationen werden von der HMG-CoA-Reduktase gebunden und lösen dadurch die Ubiquitinylierung und den gesteigerten Abbau des Enzyms aus.

- Von besonderer medizinischer Bedeutung sind Pilzmetabolite wie **Mevinolin** oder **Compactin**. Diese sind kompetitive Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (◘ Abb. 6.48), deren Derivate als Statine bezeichnet und zur Behandlung von Hypercholesterinämien verwendet werden.

In Kürze

- Cholesterin wird ausschließlich aus Acetyl-CoA aufgebaut; die Synthese aktiver Isoprenreste leitet die Cholesterinbiosynthese ein.
- Isoprenlipide und Cholesterin entstehen durch Kondensation aktiver Isoprenreste. Bei der Cholesterinsynthese kondensieren sechs Isopren-Einheiten zu Squalen, das zyklisiert und zu Cholesterin umgelagert wird.
- Cholesterin wird in Membranen eingebaut oder als Cholesterinester gespeichert. Aus Cholesterin entstehen Steroidhormone, das D-Hormon und Gallensäuren.
- Die Cholesterinsynthese wird hauptsächlich auf der Stufe der HMG-CoA-Reduktase reguliert, dabei kann die Enzymmenge durch Kontrolle der Transkription oder die Enzymaktivität durch Phosphorylierung, Steigerung der Abbaugeschwindigkeit oder kompetitive Inhibitoren reguliert werden.

6.9 Transport der Lipide im Blut

Im Blutplasma liegen Lipide in Konzentrationen vor, die ihre Löslichkeit weit überschreiten (◘ Tabelle 6.7.). Sie müssen deswegen durch Bindung an spezifische Proteine, die Apolipoproteine, als **Lipoproteine** in Lösung gehalten werden.

◘ Tabelle 6.7 Normale Konzentrationsbereiche der im Serum vorkommenden Lipide

Lipid	Konzentrationsbereich	
	[mg/100 ml]	[mmol/l]
Triacylglycerine	50–150	0,62–2,5
Phosphoglyceride	160–250[a, b]	2,2–3,4[a]
Cholesterin (frei + verestert)	150–220[a]	3,9–6,2[a]
Nichtveresterte Fettsäuren	14–22	0,5–0,8

[a] Werte nehmen mit steigendem Lebensalter zu.
[b] Ohne klinisch-diagnostische Bedeutung.

6.9.1 Lipoproteine sind Komplexe von Lipiden mit spezifischen Transportproteinen

Durch Elektrophorese bzw. präparative Ultrazentrifugation lassen sich Lipoproteine in die in ◘ Tabelle 6.8 genannten **vier Hauptklassen** einteilen, die sich in ihrer Lipid- und Apolipoprotein-Zusammensetzung unterscheiden.

- **Chylomikronen** und **VLDL** *(very low density lipoproteins)*, in gewissem Umfang auch **IDL** *(intermediate density lipoproteins)* sind triacylglycerinreiche Lipoproteine, wobei der Cholesteringehalt zwischen 5% bei Chylomikronen und 38 % bei IDL schwankt.
- **LDL** *(low density lipoproteins)* sowie die verschiedenen **HDL-Formen** *(high density lipoproteins)* sind dagegen triacylglycerinarme und cholesterinreiche Lipoproteine.

Auffallend ist, dass die einzelnen Lipoproteinklassen mit jeweils für sie typischen **Apolipoproteinen** ausgestattet sind. Diese Apolipoproteine umhüllen den hydrophoben, aus apolaren Lipiden gebildeten Kern eines Lipoproteinpartikels (◘ Abb. 6.49) und ermöglichen so dessen Löslichkeit im Blutplasma. Über diese strukturgebende Funktion hinaus haben Apolipoproteine wichtige Aufgaben beim Lipoproteinstoffwechsel (◘ Tabelle 6.9).

6.9.2 Triacylglycerinreiche Lipoproteine entstehen in Darm und Leber und werden durch die Lipoproteinlipase abgebaut

Die triacylglycerinreichen Lipoproteine, Chylomikronen und VLDL, entstehen in Darm bzw. Leber. Ihr Stoffwechsel ist in ◘ Abb. 6.50 dargestellt:

I

Tabelle 6.8 Physikalische Eigenschaften, chemische Zusammensetzung und Hauptapolipoproteine der verschiedenen Lipoproteinklassen

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte [g/ml]	0,93	0,93–1,006	1,019–1,063	1,063–1,21
Durchmesser [nm]	75–1200	30–80	18–25	5–12
Triacylglycerine [%]	86	55	6	4
Cholesterin und Cholesterinester [%]	5	19	50	19
Phospholipide [%]	7	18	22	34
Apolipoproteine [%]	2	8	22	42
davon				
Apo A I	+	–	–	+
Apo A II	+	–	–	+
Apo A IV	+	–	–	+
*Apo B48	+ (48%)	–	–	–
*Apo B100	–	+ (25 %)	+ (95 %)	–
Apo C I	(+)	+	–	+
Apo C II	+	+	–	+
Apo C III	+	+	–	+
Apo D	–	–	–	+
Apo E	(+)	+	(+)	+

* Nicht austauschbare Apolipoproteine. Nur für diese ist in Klammern der prozentuale Anteil an der Gesamtmenge der Apolipoproteine angegeben.

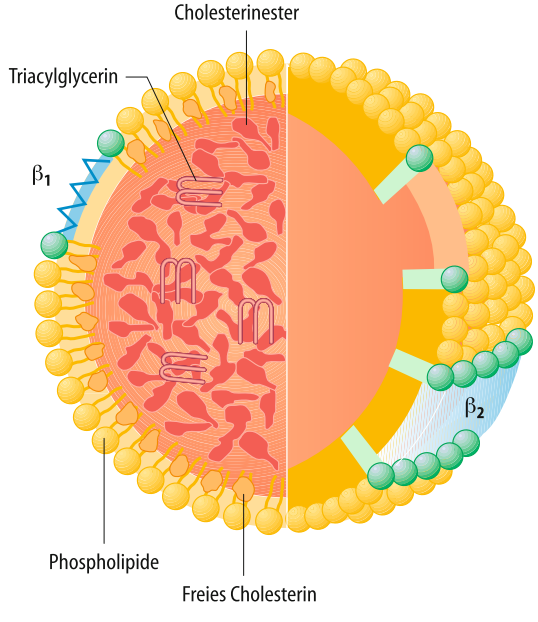


Abb. 6.49 Querschnitt durch ein LDL-Lipoprotein. Der Kern des LDL-Partikels (*rot*) ist aus Triacylglycerinen und Cholesterinestern zusammengesetzt. Die den Kern umgebenden amphiphilen Lipide sind *gelb* dargestellt, Phospholipide in der Nachbarschaft des *blau* dargestellten Faltblattanteils von $ApoB_{100}$ sind *grün*

Tabelle 6.9 Klassifizierung der Apolipoproteine des menschlichen Serums

Apolipoprotein	Lipoprotein	Molekülmasse [kDa]	Funktion
A I	HDL	28	Aktivator der LCAT
A II	HDL	17	Strukturelemente
B_{100}	VLDL, LDL	549	Ligand des Apo-B-Rezeptors
B_{48}	Chylomikronen	265	Strukturelement
C I	VLDL, HDL	7	Aktivator der LCAT
C II	VLDL, HDL	8,5	Aktivator der LPL
C III	VLDL, HDL	8,9	Unbekannt
D	HDL	21	Aktivator der LCAT, Strukturelement
E	VLDL, HDL, (LDL)	39	Ligand des Apo-E-Rezeptors

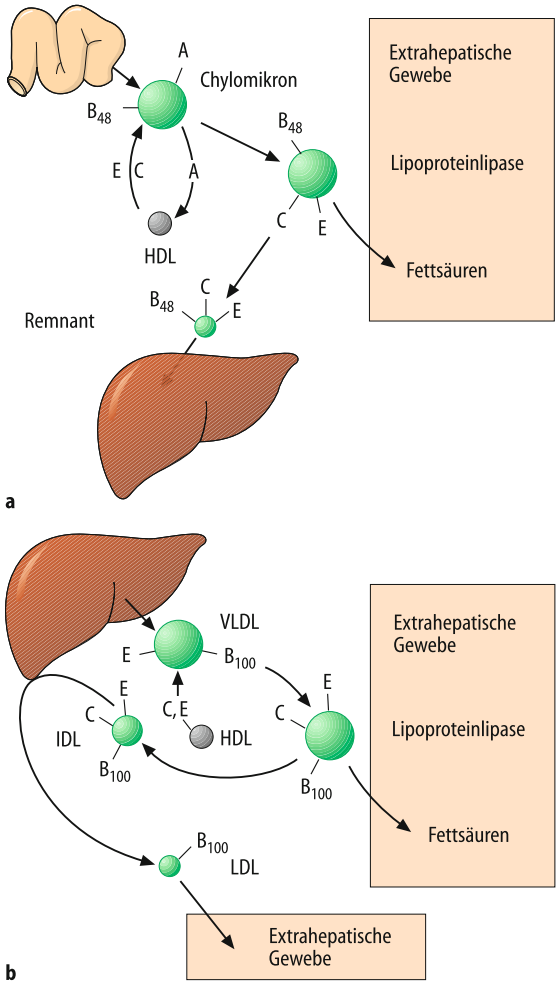


Abb. 6.50 a, b Stoffwechsel der triacylglycerinreichen Lipoproteine. a Abbau von Chylomikronen; **b** Abbau von VLDL (Einzelheiten ▶ Text)

– **Chylomikronen** entstehen bei der **Lipidresorption** in den Mucosazellen der duodenalen Schleimhaut. Sie werden an die Lymphe abgegeben, von dort ins Plasma transportiert, wo sie zusätzlich zu dem für sie typischen Apolipoprotein B_{48} die Apolipoproteine E und C erhalten. Die Triacylglycerine der Chylomikronen werden durch die Lipoproteinlipase der Gewebe (▶ Kap. 6.3.1) abgebaut, die dabei entstehenden **Restpartikel** (Remnants) von der Leber aufgenommen und weiter metabolisiert.

– **VLDL** entstehen in der **Leber** und transportieren dort synthetisierte Triacylglycerine und Cholesterin zu extrahepatischen Geweben. Außer dem für sie typischen Apolipoprotein B_{100} erhalten sie im Blutplasma die Apolipoproteine C und E aus den HDL. Der Abbau der Triacylglycerine der VLDL erfolgt ebenfalls durch die Lipoproteinlipase. Die dabei entstehenden **IDL** werden durch die Leber weiter abgebaut und modifiziert, sodass als Endprodukt die **LDL** entstehen.

6.9.3 LDL-Lipoproteine transportieren Cholesterin in extrahepatische Gewebe

Die beim VLDL-Abbau entstehenden LDL sind besonders cholesterinreich. Ihre Aufgabe ist der Transport von Cholesterin aus der Leber zu den extrahepatischen Geweben. Von diesen werden sie durch Endocytose aufgenommen. Hierbei spielt der LDL-Rezeptor eine entscheidende Rolle. Er entsteht im rauen endoplasmatischen Reticulum in Form eines Präcursorproteins und wird wie alle Glycoproteine dort sowie im Golgi-Apparat prozessiert. Etwa 45 Minuten nach seiner Synthese erscheint er in korrekter Orientierung auf der Zelloberfläche. Die Aufnahme und weitere Verarbeitung von LDL erfolgt in folgenden Schritten (◘ Abb. 6.51):

– Bindung von LDL an spezifische Rezeptoren der Plasmamembran, die **LDL-Rezeptoren**,
– Assoziation von LDL-Rezeptoren in der Plasmamembran zu sog. »**coated pits**«, die auf der cytosolischen Seite mit dem Protein **Clathrin** vernetzt sind,
– Aufnahme der LDL-Partikel durch **Endocytose**,
– Fusion der LDL-Vesikel mit **Endosomen,**
– Trennung der LDL vom Rezeptor,
– Rücktransport von rezeptorbeladenen Vesikeln zur Plasmamembran,
– Abbau der Proteine der LDL-Partikel in Lysosomen,
– Speicherung des freigesetzten Cholesterins in Form von **Cholesterinestern** unter Katalyse der ACAT (▶ Kap. 6.8.3) und
– Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese durch Cholesterin bzw. Metabolite des Cholesterins, womit eine Cholesterinüberladung von Zellen verhindert wird.

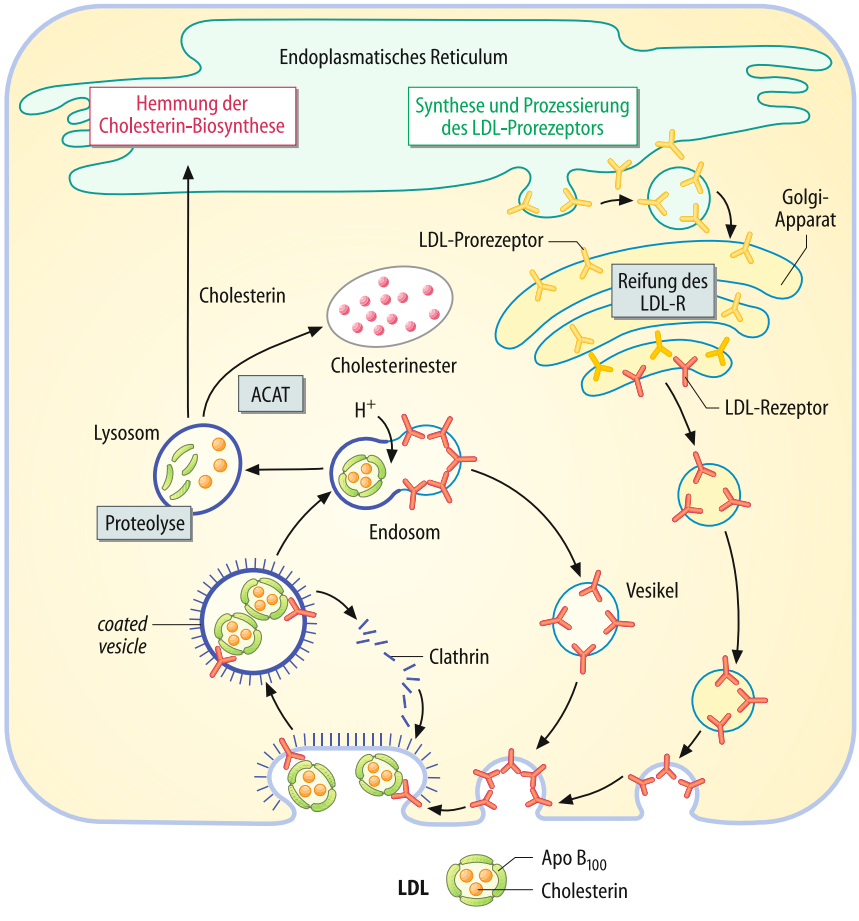


Abb. 6.51 Der intrazelluläre Kreislauf des LDL-Rezeptors. *ACAT:* Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (Einzelheiten ▶ Text)

6.9.4 HDL-Lipoproteine sind für den reversen Cholesterintransport verantwortlich

Die Hauptfunktion der HDL besteht im **reversen Cholesterintransport** von den extrahepatischen Geweben zur Leber als dem einzigen Ort der Cholesterinausscheidung bzw. -metabolisierung zu Gallensäuren. Dabei laufen folgende Reaktionen ab (Abb. 6.52):

- HDL entstehen wahrscheinlich in Darm und Leber. Sie binden im Blutplasma das Enzym **Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase** (LCAT)

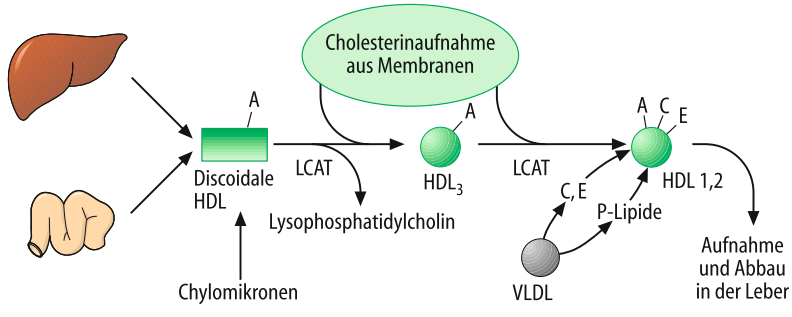


Abb. 6.52 Die Funktion der HDL beim reversen Cholesterintransport (Einzelheiten ▶ Text)

LCAT katalysiert die Reaktion:

Cholesterin + Phosphatidylcholin
⇌ Cholesterinester + Lysophosphatidylcholin

- Durch die LCAT nimmt der Gehalt der HDL an Cholesterinestern zu, gleichzeitig verringert sich ihr Gehalt an Phosphoglyceriden, da das gebildete Lysophosphatidylcholin abdiffundiert.
- In den dadurch frei werdenden Platz kann Cholesterin aus den Membranen extrahepatischer Gewebe eingelagert werden, wodurch die HDL_2 und HDL_3 entstehen. Hierfür ist der ATP-abhängige Transporter ABC-1 notwendig. HDL_2 und HDL_3 werden von der Leber aufgenommen und dort dem endgültigen Abbau zugeführt.

In Kürze

- Lipide werden im Blutplasma in Form von Lipoproteinen transportiert. Diese lassen sich in vier Hauptklassen einteilen, die sich in ihrer Lipid- und Apolipoprotein-Zusammensetzung unterscheiden.
- Triacylglycerinreiche Lipoproteine sind Chylomikronen, die bei Lipidverdauung und Resorption im Darm entstehen, sowie VLDL, die in der Leber durch hepatische Triacylglycerinbiosynthese gebildet werden. Die Triacylglycerine von Chylomikronen und VLDL werden durch die Lipoproteinlipase zu Remnants bzw. IDL abgebaut.
- LDL werden in der Leber aus IDL erzeugt. Sie transportieren Cholesterin und werden in die extrahepatischen Gewebe mit Hilfe des LDL-Rezeptors aufgenommen.
- HDL sind für den reversen Cholesterintransport von den extrahepatischen Geweben zur Leber verantwortlich und dienen damit der Ausscheidung von Cholesterin.

6.10 Pathobiochemie

Veränderungen des Lipidstoffwechsels, die Fehlfunktionen und eine Reihe von Erkrankungen zur Folge haben, sind vielfältig. Sie werden bei der Besprechung der jeweiligen Organe abgehandelt.

Pathobiochemisch können im Lipidstoffwechsel primäre und sekundäre Störungen unterschieden werden.

- Primäre Störungen des Lipidstoffwechsels mit definiertem Erbgang kommen in den verschiedensten Bereichen des Fettstoffwechsels vor. Meist handelt es sich um seltene Erkrankungen, die nicht eindeutig bestimmten Organen oder Geweben zuzuschreiben sind. Darunter fallen Veränderungen des Sphingolipidstoffwechsels (**Sphingolipidosen**) und Störungen des Lipidtransports im Blut (**Dyslipoproteinämien**).
- Wesentlich häufiger sind sekundäre Störungen des Lipidtransports im Blut, die zur Arteriosklerose führen und damit zu den häufigsten Todesursachen zählen. Sie gehen meist mit Übergewicht, Diabetes mellitus, Alkoholismus oder Hypertonie einher.

6.10.1 Bei den Sphingolipidosen kommt es zur Sphingolipidspeicherung in den verschiedensten Geweben

Sphingolipidosen sind **autosomal-rezessiv** vererbte Stoffwechseldefekte, die meist im Kindesalter auftreten und bei denen sich abnorme Ablagerungen von gelegentlich falsch aufgebauten Sphingolipiden in den betroffenen Geweben nachweisen lassen. Häufig ist das Zentralnervensystem, nicht selten sind aber auch Leber und Nieren betroffen.

Alle Defekte betreffen die Enzyme des **Sphingolipidabbaus** (▶ Kap. 6.7.2).

Im Allg. handelt es sich um schwere, noch in der Kindheit zum Tod führende Erkrankungen.

6.10.2 Dyslipoproteinämien stellen schwere Gesundheitsrisiken dar

Erkrankungen, die mit Veränderungen im Lipoproteinmuster des Plasmas einhergehen, werden als **Dyslipoproteinämien** bezeichnet. Dabei kann generell zwischen Hypo- und Hyperlipoproteinämien unterschieden werden.

Hypolipoproteinämien beruhen meist auf genetischen Defekten (Tabelle 6.10).

Hyperlipoproteinämien sind wesentlich häufiger und stellen ein schweres Gesundheitsrisiko dar. Sie führen meist zu einer Arteriosklerose, bei Befall der Herzkranzgefäße zur **koronaren Herzerkrankung**, bei Befall der Cerebralgefäße zur **Cerebralsklerose**.

Für das Auftreten erworbener, also **sekundärer Hyperlipoproteinämien** sind die in Tabelle 6.11 zusammengestellten Risikofaktoren von großer Bedeutung. Besonders auffallend ist dabei die Korrelation zwischen der Höhe des **Cholesterinspiegels** im Plasma und der Mortalität an koro-

I

Tabelle 6.10 Hypolipoproteinämien (Auswahl)

Bezeichnung	Defekt	Veränderung der Plasmalipoproteine
A-β-Lipoproteinämie	Apolipoprotein B-Synthese defekt	Verminderung von LDL, VLDL und Chylomikronen
Hypo-α-Lipoproteinämie (Tangier-Erkrankung)	ABC-1-Transporter defekt	HDL-Cholesterin vermindert

Tabelle 6.11 Risikofaktoren bei koronarer Herzerkrankung und arterieller peripherer Verschlusskrankheit

Koronare Herzerkrankung	Hyper- und Dyslipoproteinämie Rauchen Hypertonie Diabetes mellitus Übergewicht
Arterielle periphere Verschlusskrankheit	Rauchen Hyper- und Dyslipoproteinämie Diabetes mellitus

Tabelle 6.12 Primäre Hyperlipoproteinämien

Bezeichnung (Typ)	Defekt	Symptome
I	Lipoproteinlipasemangel Mangel an Apolipoprotein CII	Anstieg der Chylomikronen; Plasma-Triacylglycerine erhöht
II (familiäre Hypercholesterinämie)	Funktionsdefekt des LDL-Rezeptors	Cholesterinkonzentration im Plasma erhöht
III	Auftreten der Isoform $ApoE_2$ des Apolipoprotein E	Atypisches VLDL; Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen; Plasma-Triacyl- und Cholesterinspiegel erhöht
IV	Unbekannt	Plasma-Triacylglycerine und VLDL erhöht
V	Unbekannt	Plasma-Triacylglycerine und Cholesterin erhöht; Chylomikronen und VLDL erhöht

narer Herzerkrankung. Diese sekundäre Hypercholesterinämie betrifft 20–25% der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Man nimmt an, dass bei diesen Patienten eine genetische Disposition zu erhöhten **LDL-Konzentrationen** besteht, die jedoch durch zusätzliche exogene Faktoren verstärkt werden muss (Übergewicht, Bewegungsmangel).

Bei einer Reihe von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Übergewicht, Verschlussikterus, nephrotisches Syndrom, Gicht, Pankreatitis, Alkoholismus und Hypothyreose entstehen Hyperlipoproteinämien, die häufig den primären Hyperlipoproteinämien des Typs IV, gelegentlich auch des Typs II (s. u.) ähneln.

Primäre Hyperlipoproteinämien beruhen auf genetischen Defekten des Lipoproteinstoffwechsels. Sie werden nach dem jeweils für sie typischen Lipoproteinmuster im Plasma in fünf Typen eingeteilt (Tabelle 6.12).

In Kürze

- Bei Sphingolipidosen kommt es zur Ablagerung von Sphingolipiden in verschiedenen Geweben. Ursachen sind Defekte der Enzyme des Sphingolipidabbaus.
- Erkrankungen, die mit Veränderungen im Lipoproteinmuster des Plasmas einhergehen, werden als Dyslipoproteinämien bezeichnet. Dabei kann generell zwischen Hypo- und Hyperlipoproteinämien unterschieden werden. Häufig sind derartige Erkrankungen mit Arteriosklerose, Bluthochdruck oder Typ II Diabetes vergesellschaftet, sodass sie ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen.

7 Stoffwechsel von Proteinen und Aminosäuren

GK I 12.5.1–12.5.4; 13.3; 14.4.1–14.4.3

Einleitung

Der tägliche Proteinumsatz des Menschen liegt etwa zehnmal höher als die Proteinzufuhr und –ausscheidung. Die rasch ablaufende Proteolyse zu Aminosäuren wird dabei von intra- oder extrazellulären Proteasen katalysiert. Die Aminosäuren dienen als Bausteine für die Körperproteine, als Stickstoff- bzw. Aminogruppendonatoren für andere stickstoffhaltige Verbindungen, als Substrate für die Gluconeogenese und sie können als Signalmoleküle wirken.

Dieses Kapitel beschreibt den Abbau der Proteine und das Schicksal von Aminogruppe und Kohlenstoffskelett der unterschiedlichen Aminosäuren. Anschließend werden Störungen des Proteinstoffwechsels und die daraus entstehenden Krankheitsbilder dargestellt.

7.1 Abbau von Proteinen

Eine ausgeglichene Proteinbilanz des Erwachsenen lässt sich bei einer täglichen **Proteinzufuhr** von wenigstens 32 g hochwertigem Protein aufrechterhalten. Dementsprechend werden unter diesen Bedingungen stickstoffhaltige Verbindungen im Urin ausgeschieden, die einer Menge von mindestens 32 g Protein entsprechen.

Ungeachtet dieser Tatsache ist der **Proteinumsatz** wesentlich höher und liegt bei ca. 200–300 g/Tag (◘ Tabelle 7.1). Dies bedeutet, dass neben der Proteinbiosynthese in diesem Umfang auch **proteolytische** Vorgänge im Organismus eine große Rolle spielen müssen und selbstverständlich in regulierter Form ablaufen. Die Proteolyse kann extra- oder intrazellulär stattfinden.

◘ **Tabelle 7.1** Umsatz verschiedener Proteine des Menschen in Gramm pro 24 Stunden

	Proteinumsatz (g/24 h)
Muskelproteine	75
Intestinale Sekrete	70
Leukocytenproteine	20
Albumin	12
Hämoglobin	8
Immunglobulin	2
Fibrinogen	2

7.1.1 Proteasen sind die für den Proteinabbau, die Proteolyse, verantwortlichen Enzyme

Proteasen sind intra- und extrazellulär vorkommende Enzyme, die Peptidbindungen spalten können und deswegen für die Proteolyse verantwortlich sind. Nach ihrem Angriffspunkt unterscheidet man:

- **Endoproteasen**, die meist spezifische Peptidbindungen im Inneren einer Proteinkette spalten, und
- **Exoproteasen**, die entweder vom carboxyterminalen (Carboxypeptidasen) oder vom aminoterminalen (Aminopeptidasen) Ende aus angreifen.

◘ Tabelle 7.2 gibt eine Auswahl intra- bzw. extrazellulär angreifender Proteasen. Sie dienen keineswegs nur dem Abbau von Proteinen, sondern haben vielfach regulatorische Funktionen, da sie Proteine durch limitierte Proteolyse aktivieren (▶ Kap. 4.4.5 u. 7.1.3).

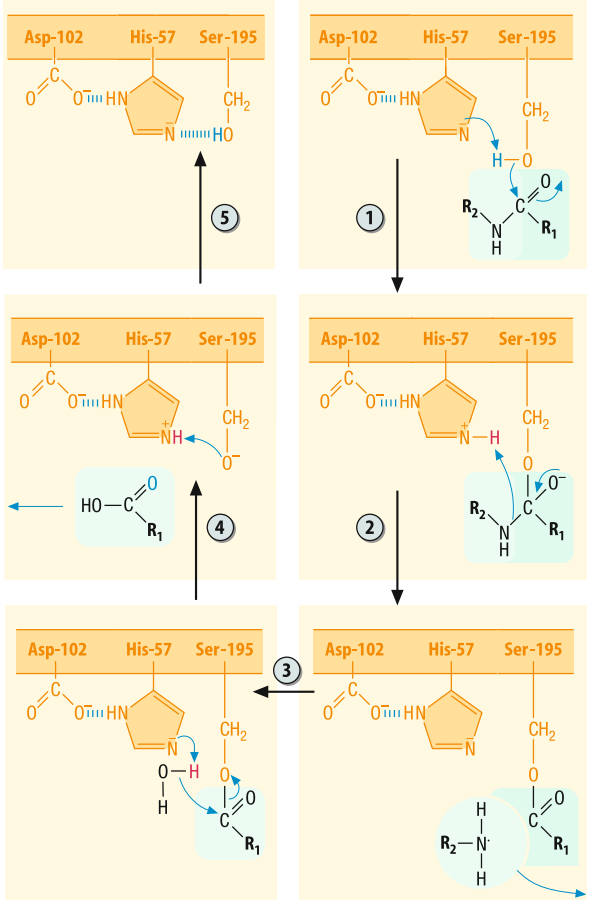
Entsprechend dem Aufbau ihres aktiven Zentrums unterscheidet man Serin-, Cystein-, Aspartat- und Metalloproteasen. **Serinproteasen** bilden eine besonders große Gruppe, weswegen ihr Katalysemechanismus am Beispiel des **Chymotrypsins** ausführlicher dargestellt werden soll (◘ Abb. 7.1):

- Im aktiven Zentrum des Chymotrypsins liegen die Aminosäuren Aspartat 102, Histidin 57 und Serin 195 in enger Nachbarschaft und bilden die sog. **katalytische Triade**. Die OH-Gruppe des Serin 195 ist über eine Wasserstoffbrücke mit Histidin 57 verbunden, das wiederum eine Wasserstoffbrücke zu Aspartat 102 bildet.
- Nach Anlagerung eines Substrats ins aktive Zentrum greift das Sauerstoffatom von Serin 195 den Carbonyl-Kohlenstoff der Peptidbindung an. Dies wird dadurch erleichtert, dass der Stickstoff des Histidin 57 das Serinproton bindet.
- Im nächsten Schritt wird die Peptidbindung gespalten, wobei der an ihrem Stickstoff fehlende Wasserstoff vom Histidin 57 geliefert wird.

I

Tabelle 7.2 Extra- und intrazelluläre Proteasen (Auswahl)

Proteasetyp	Name	Funktion	Spaltungsspezifität
Extrazellulär	Trypsin	Verdauung	Hinter basischen Aminosäuren
	Chymotrypsin	Verdauung	Hinter aromatischen Aminosäuren
	Thrombin	Blutgerinnung	Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin
	Plasminogen	Fibrinolyse	Spaltung von Fibrin
	Renin	Blutdruckregulation	Spaltung von Angiotensinogen
Intrazellulär	Signalpeptidasen	Abtrennung des Signalpeptids	Abspaltung der hydrophoben Signalsequenz
	Prohormonkonvertasen	Aktivierung von Prohormonen	Abspaltung der Prosequenz hinter basischen Aminosäuren
	Cathepsine	Proteolyse im Lysosom	
	Multikatalytische Protease	Proteolyse im Proteasom	Viele Peptidbindungen



- Der N-Terminus des Substratspaltstücks wird abgegeben, am Serin 195 befindet sich sein C-Terminus als Acyl-Enzym-Zwischenprodukt.
- Das Acyl-Enzym-Zwischenprodukt wird hydrolytisch gespalten, wobei wiederum das Histidin 57 als Wasserstoffakzeptor dient.
- Im letzten Schritt übernimmt der Sauerstoff des Serin 195 das Proton vom Histidin 57, womit die Ausgangssituation wieder hergestellt ist.

Bei allen Serinproteasen findet sich eine aus den Aminosäuren Aspartat, Histidin und Serin bestehende katalytische Triade. Auch andere Hydrolasen (z. B. Lipasen) haben ein ähnlich aufgebautes katalytisches Zentrum.

Abb. 7.1 Katalysemechanismus des Chymotrypsins. Die katalytische Triade im aktiven Zentrum des Chymotrypsins besteht aus Aspartat 102, Histidin 57 und Serin 195, die mit Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft sind. Die OH-Gruppe von Serin 195 wird durch den Imidazolrest von Histidin 57 polarisiert und greift die Carbonylgruppe des Substrates an der Spaltstelle nucleophil an. Der Imidazolring von Histidin 57 übernimmt das Proton von Serin 195 unter Bildung eines Imidazoliumions (1). Aus dem tetraedrischen Zwischenprodukt entsteht unter Deprotonierung von Histidin 57 ein Acyl-Enzym-Zwischenprodukt, das Reaktionsprodukt R_2-NH_2 wird freigesetzt (2). Das Acyl-Enzym-Zwischenprodukt wird hydrolytisch gespalten wobei Histidin 57 wieder als Protonenakzeptor dient (3, 4). Mit der Protonierung von Serin 195 wird der Anfangszustand wieder hergestellt

7.1.2 Die extrazelluläre Proteolyse kommt im Intestinaltrakt sowie im Blutplasma vor

Proteolyse im Intestinaltrakt. Vor ihrer Resorption müssen die Nahrungsproteine durch die **Verdauungsproteasen** des Intestinaltrakts auf die Stufe von Aminosäuren oder wenigstens von Di- bzw. Tripeptiden gespalten werden. Für diesen Vorgang stehen das im Magen produzierte **Pepsin** sowie die Pankreasenzyme **Trypsin, Chymotrypsin, Aminopeptidase, Carboxypeptidase** sowie **Elastase** zur Verfügung. Sie werden als inaktive Proenzyme synthetisiert und durch limitierte Proteolyse mit sog. Proenzym-Konvertasen aktiviert (▶ Kap. 4.4.5 u. 20.3.1).

Proteolyse in der extrazellulären Flüssigkeit. Eine Reihe von lebenswichtigen Vorgängen in der extrazellulären Flüssigkeit beruht auf proteolytischen Kaskaden. Zu ihnen gehören u. a.:

- das **Blutgerinnungssystem** (▶ Kap. 18.2.2),
- das **Fibrinolysesystem** (▶ Kap. 18.2.5),
- das **Komplementsystem** (▶ Kap. 19.6.1) und
- das **Renin-Angiotensin-System** (▶ Kap. 17.7.1).

Diesen proteolytischen Kaskaden ist gemeinsam, dass jeweils durch limitierte Proteolyse aus inaktiven Vorstufen biologisch aktive Moleküle freigesetzt werden, die für Blutgerinnung, Fibrinolyse oder Komplementaktivierung verantwortlich sind.

7.1.3 Die intrazelluläre Proteolyse dient der Modifikation/Aktivierung von Proteinen, aber auch deren Abbau zu Aminosäuren

Intrazelluläre, limitierte Proteolyse. Die intrazelluläre, limitierte Proteolyse ist ein häufiges Phänomen. Sie tritt u. a. auf bei:

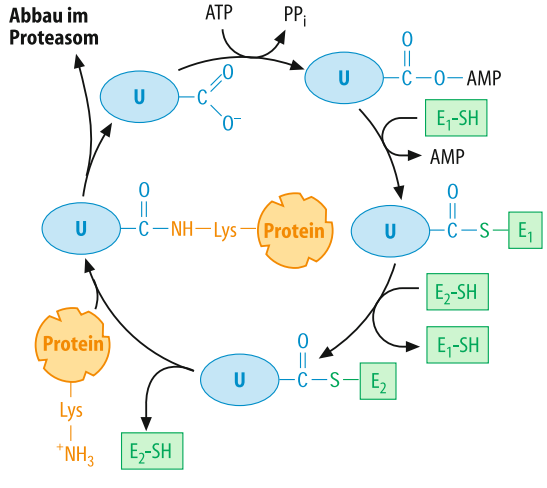
- der Abtrennung der Signalpeptide von Proteinen, die an Ribosomen des endoplasmatischen Reticulums synthetisiert werden; das benötigte Enzym ist die **Signalpeptidase** (▶ Kap. 14.3.1);
- der Herstellung fertiger Peptidhormone aus den entsprechenden Prohormonen durch **Prohormon-Konvertasen** (▶ Kap. 14.4.1);
- der zur Apoptose führenden Signalkette durch die Familie der als **Caspasen** bezeichneten Thiolproteasen (▶ Kap. 16.3.1).

Lysosomale Proteolyse. Die physiologische Funktion der in nahezu allen Zellen vorkommenden **Lysosomen** (▶ Kap. 16.3.3) besteht im Abbau von endocytiertem oder intrazellulärem Material, z. B. defekter Mitochondrien. Für den Proteinabbau verfügen Lysosomen über **Cathepsine, Kollagenasen, Elastase** und verschiedene **Peptidasen**. Die genannten Enzyme zeichnen sich dadurch aus, dass ihr pH-Optimum zwischen 4 und 6 liegt.

Das ATP-abhängige proteolytische System. Ein Abbau von intrazellulären Proteinen zu kleinen Peptiden (ca. 6–10 Aminosäuren) ist im Cytosol lokalisiert und wird auch als ATP-abhängiges proteolytisches System bezeichnet. Es ist in einem als **Proteasom** bezeichneten Proteinpartikel in der Größe von 17 × 11 nm lokalisiert und kommt in nahezu allen eukaryoten Zellen vor. Es enthält als wesentlichen Bestandteil die sog. **multikatalytische Protease**. Diese kann Peptidbindungen nach basischen, hydrophoben und sauren Aminosäuren spalten. Die mit der Proteolyse einhergehende Spaltung von ATP dient möglicherweise zur Entfaltung (Denaturierung) der abzubauenden Proteine.

Die zum Abbau vorgesehenen Proteine müssen vorher mit **Ubiquitin** markiert werden (■ Abb. 7.2). Ubiquitin ist ein relativ kleines, aus 76 Aminosäureresten bestehendes Protein. Der Ubiquitierungszyklus lässt sich in folgende Schritte einteilen:

- Das C-terminale Glycin des Ubiquitin wird mit ATP aktiviert, sodass ein Acyl-AMP-Ubiquitin entsteht.
- Mit Hilfe des Ubiquitin-aktivierenden Enzyms E1 entsteht ein über einen Thioester verknüpftes covalentes Zwischenprodukt aus Ubiquitin und E1.



■ **Abb. 7.2 Mechanismus der Ubiquitierung von Proteinen.** In dem dargestellten Ubiquitierungszyklus wird der Ubiquitinrest (*blau*) als Thioester über die Transferproteine E1 und E2 (*grün*) auf das Substrat übertragen. Über die Natur der Erkennungssignale zur Ubiquitierung ist noch nicht viel bekannt (Einzelheiten ▶ Text)

I

- Von diesem Zwischenprodukt aus wird der Ubiquitinrest auf das Ubiquitincarrierprotein E2 übertragen.
- Ubiquitinligasen katalysieren die Übertragung des Ubiquitinrestes auf ε-Aminogruppen von Lysylresten der Akzeptorproteine. Die dabei entstehende Bindung wird auch als Isopeptidbindung bezeichnet.

Ubiquitierte Proteine werden im Proteasom zu Peptiden aus 6-10 Aminosäureresten gespalten, deren vollständiger Abbau von verschiedenen Peptidasen übernommen wird. Die dabei entstehenden Aminosäuren gelangen in den **Aminosäurepool** und werden, soweit sie nicht der Proteinbiosynthese dienen, u. a. verstoffwechselt. Dabei muss zwischen dem Stoffwechsel der Aminogruppe der Aminosäuren und demjenigen ihres Kohlenstoffskeletts unterschieden werden.

Besondere Bedeutung hat die Ubiquitierung und der nachfolgende Abbau im Proteasom für

- den Abbau cytosolischer Proteine im Rahmen des normalen Proteinumsatzes,
- den Proteinabbau bei der Rückbildung von Geweben und Organen (z. B. Uterusrückbildung nach der Geburt),
- den Abbau falsch synthetisierter oder falsch gefalteter Proteine, und
- den partiellen Abbau von cytosolischen Proteinen zur Erzeugung von Peptiden, die mit dem MHC-I-System (▶ Kap. 19.3.2) präsentiert werden sollen.

In Kürze

- Alle für die Proteolyse verantwortlichen Enzyme werden als Proteasen bezeichnet; sie spalten Peptidbindungen. Je nach Angriffspunkt unterscheidet man Endo- und Exoproteasen.
- Im Intestinaltrakt werden durch extrazelluläre Proteolyse die Nahrungsproteine zu Peptiden und Aminosäuren abgebaut, die dann resorbiert werden können. Im Blutplasma dient sie u. a. der Aktivierung von Blutgerinnung, Fibrinolyse und Komplementsystem und zur Erzeugung von Angiotensin II.
- Intrazelluläre proteolytische Vorgänge dienen der Aktivierung von Proenzymen durch limitierte Proteolyse, der Reifung von Proteinen durch Signalpeptidasen und Prohormonkonvertasen sowie dem Abbau intrazellulärer Proteine in den Lysosomen oder im Cytosol. Für den Abbau im cytosolischen Proteasom werden die Proteine mit Ubiquitin markiert.

7.2 Grundlagen des Aminosäurestoffwechsels und Funktionen von Aminosäuren

7.2.1 Aus der Verdauung von Nahrungsproteinen stammende Aminosäuren werden zunächst von der Leber aufgenommen und von dort auf die verschiedenen Gewebe des Organismus verteilt

Abbildung 7.3 stellt die Grundzüge des Stoffwechsels der Aminosäuren dar. Die mit der Nahrung zugeführten Proteine werden im Darm verdaut und als freie Aminosäuren in die V. portae abgegeben. In die Leber gelangen sie unter Zuhilfenahme einer Reihe unterschiedlicher Transportsysteme. Sie bilden dort den zellulären **Aminosäurepool** der Leber. Dieser wird außerdem durch die während der Proteolyse von Leberproteinen gebildeten und die von der Leber synthetisierten (nicht essentiellen, s. u.) Aminosäuren gespeist. In der Leber selber dienen Aminosäuren als Substrate für die **Proteinbiosynthese** sowie die Biosynthese einer Reihe wichtiger N-haltiger Verbindungen (Amine, ▶ Kap. 7.4.4, Basenbestandteile der Nucleotide ▶ Kap. 11.3). Besonders bei Nahrungskarenz dient das Kohlenstoffskelett der meisten Aminosäuren als Substrat für die **Gluconeogenese**. Der dabei frei werdende Ammoniak ist toxisch und wird in der Leber in Form von **Harnstoff** fixiert. Schließlich dienen Aminosäuren in geringerem Umfang auch der Deckung des Energiebedarfs. Der bei ihrem Abbau zu CO_2 und H_2O freigesetzte Stickstoff muss dann ebenfalls als Harnstoff fixiert werden.

Zur Deckung des Aminosäurebedarfs der extrahepatischen Gewebe gibt die Leber Aminosäuren an das Blutplasma ab, sodass dessen Aminosäurekonzentration im Gegensatz zu derjenigen der Pfortader relativ konstant ist. Die Konzentrationen liegen je nach Aminosäure zwischen 20 und 200 µmol/l. Eine Ausnahme machen das **Alanin** mit etwa 350 µmol/l und das **Glutamin** mit 600 – 800 µmol/l.

In der Skelettmuskulatur und anderen extrahepatischen Geweben bilden die aus den Aminosäuren des Blutplasmas aufgenommenen zellulären Aminosäuren wiederum den jeweiligen zellulären Aminosäurepool. Dieser speist die Proteinbiosynthese und liefert Substrate für die Biosynthese N-haltiger Verbindungen sowie zur Deckung des Energiebedarfs. Der dabei freigesetzte Ammoniak wird auf bestimmte **α-Ketosäuren** (z. B. Pyruvat) übertragen, sodass Aminosäuren (z. B. Alanin) entstehen, die wie die aus der Proteolyse stammenden Aminosäuren vom zellulären Aminosäurepool aufgenommen werden. Unter bestimm-

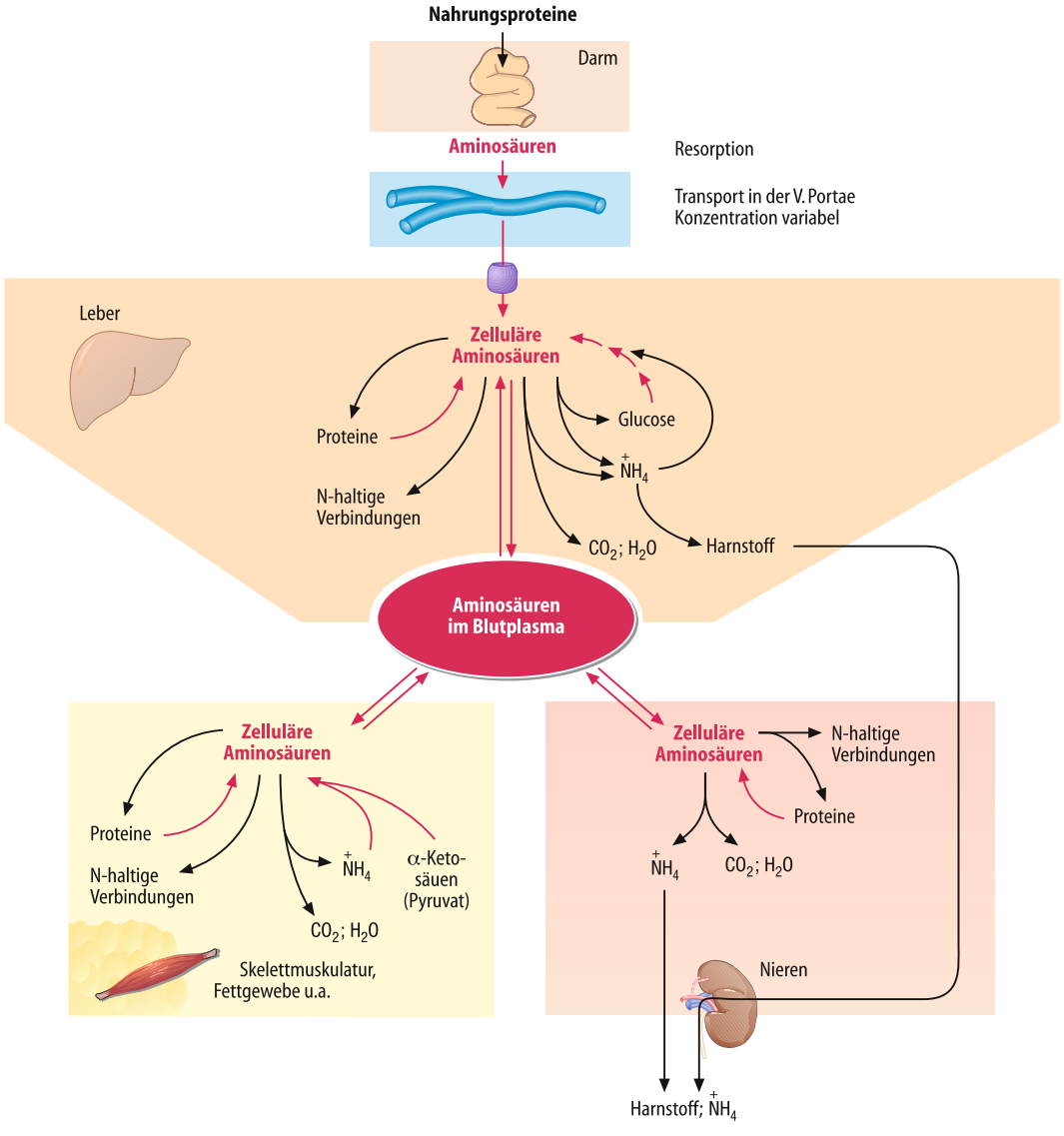


Abb. 7.3 Grundzüge des Aminosäurestoffwechsels im menschlichen Organismus (Einzelheiten ▶ Text)

ten Stoffwechselbedingungen, z. B. bei Nahrungskarenz, liefert der zelluläre Aminosäurepool extrahepatischer Gewebe Aminosäuren, die von der Leber aufgenommen und dort zur Gluconeogenese verwendet werden.

Eine besondere Funktion im Bereich des Aminosäurestoffwechsels haben die Nieren. Sie sind das Ausscheidungsorgan für den in der Leber synthetisierten Harnstoff und tragen außerdem durch ihre Fähigkeit, Ammoniumionen in den Urin abzugeben, zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts bei.

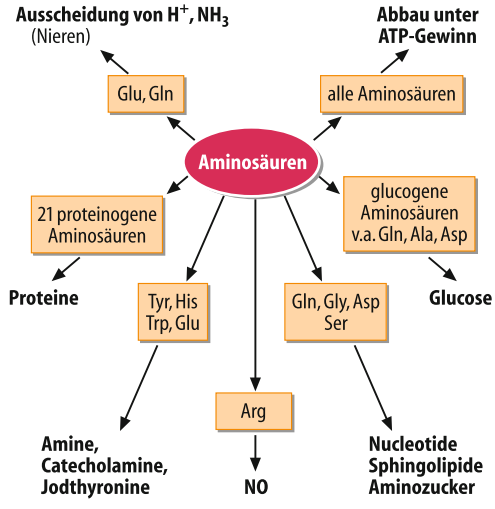
Aus den in Abbildung 7.3 dargestellten Zusammenhängen wird deutlich, dass bei der Betrachtung des Aminosäurestoffwechsels zwischen dem Stoffwechsel der Aminogruppe und demjenigen des C-Skeletts der Aminosäuren unterschieden werden muss.

I

7.2.2 Aminosäuren dienen nicht nur der Proteinbiosynthese, sondern liefern das Ausgangsmaterial für die Synthese vieler N-haltiger Verbindungen und Glucose

Die verschiedenen Aminosäuren zeichnen sich zwar alle durch den Besitz eines α-C-Atoms mit einer Carboxyl- und Aminogruppe aus, unterscheiden sich jedoch beträchtlich hinsichtlich ihrer Seitenkette. Diese Tatsache macht verständlich, dass einzelne Aminosäuren jeweils spezifische Funktionen im Stoffwechsel innehaben (◘ Abb. 7.4):

- Alle 21 proteinogenen Aminosäuren sind Substrate der Proteinbiosynthese.
- Die Aminosäuren Tyrosin, Histidin, Tryptophan und Glutamat können decarboxyliert werden und liefern dann eine Reihe von Signalmolekülen wie biogene Amine, Catecholamine, Jodthyronine (Schilddrüsenhormone) u. a. Auch das Arginin gehört in diese Gruppe, da es der Ausgangspunkt für die Synthese des Signalmoleküls NO ist.
- Die Aminosäuren Glutamin, Glycin, Aspartat und Serin sind Ausgangspunkte für die Biosynthese von Nucleotiden, Sphingolipiden und Aminozuckern.
- Alle Aminosäuren außer Leucin, Isoleucin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan sind glucogen. Dies trifft in besonderem Maße für Glutamin, Alanin und Aspartat zu. Aus ihnen kann eine de novo-Glucosesynthese (Gluconeogenese) erfolgen.
- Der Abbau der Aminosäuren Glutamin und Glutamat in den Nieren liefert Protonen und Ammoniak.
- Alle Aminosäuren können unter ATP-Gewinn abgebaut werden.



◘ **Abb. 7.4 Stoffwechselfunktionen von Aminosäuren** (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

Der Aminosäureumsatz des Organismus lässt sich in folgende Schritte einteilen:

- Verdauung der Nahrungsproteine und Resorption der dabei entstehenden Aminosäuren in die Pfortader.
- Aufnahme der Aminosäuren durch die Leber und Einschleusung in Proteinbiosynthese, andere Synthesen, Gluconeogenese und Aminosäureabbau. Das bei den beiden letzteren Vorgängen freigesetzte NH_3 wird als Harnstoff fixiert.
- Abgabe von Aminosäuren an das Blut, sodass die Plasma-Aminosäurekonzentration relativ konstant ist.
- Aufnahme von Aminosäuren in extrahepatischen Geweben. Dort erfolgt Proteinbiosynthese, Synthese N-haltiger Verbindungen und Aminosäureabbau.
- Bei Nahrungskarenz Abgabe von Aminosäuren aus extrahepatischen Geweben, um den Substratbedarf der in der Leber stattfindenden Gluconeogenese zu decken.
- Die Nieren unterscheiden sich von den anderen extrahepatischen Geweben vor allem dadurch, dass sie den in der Leber synthetisierten Harnstoff ausscheiden. Außerdem tragen sie durch ihre spezifische Fähigkeit, Protonen und Ammoniak auszuscheiden, zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts bei.

Aminosäuren dienen im Organismus

- der Proteinbiosynthese,
- der Gluconeogenese,
- der Biosynthese stickstoffhaltiger Verbindungen und
- dem unter ATP-Gewinn erfolgenden Abbau zu CO_2 und H_2O nach Entfernung der Aminogruppe.

7.3 Stoffwechsel der Aminogruppe der Aminosäuren

Viele der unter Kapitel 7.2 abgehandelten Reaktionen von Aminosäuren bedingen, dass ihre Aminogruppe abgetrennt wird. Dies kann prinzipiell dadurch erfolgen, dass

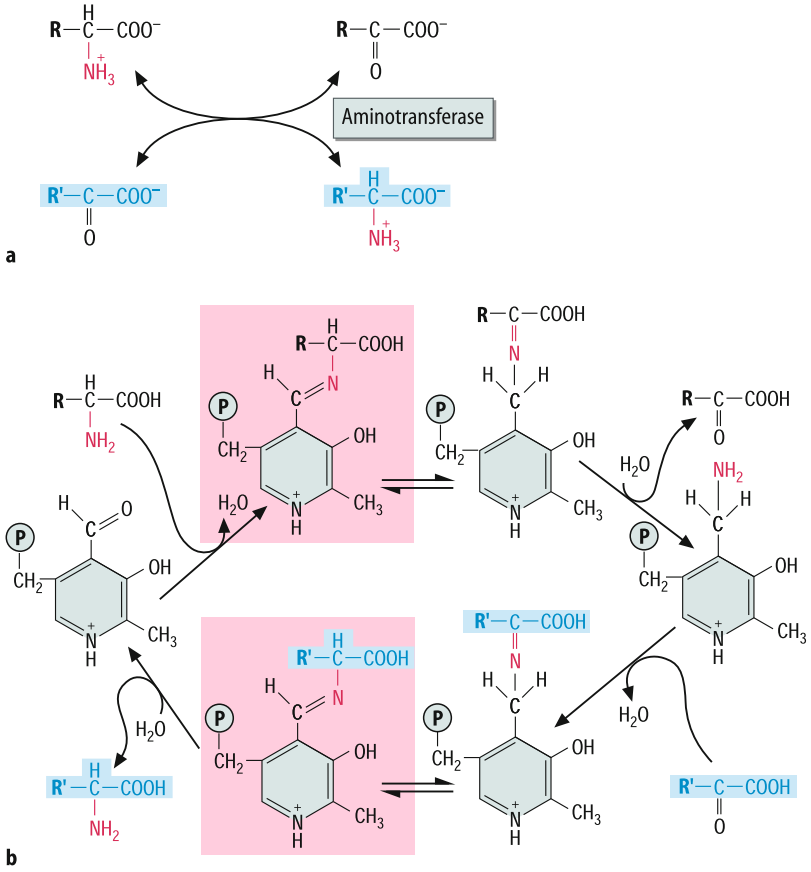
- die Aminogruppe auf eine andere Verbindung übertragen wird oder
- dass die Aminogruppe in Form von NH_3 freigesetzt wird.

7.3.1 Aminogruppen werden durch Pyridoxalphosphat-abhängige Transaminierung übertragen

Aminogruppen können zwischen Aminosäuren und α-Ketosäuren nach dem in ◘ Abb. 7.5 dargestellten Schema ausgetauscht werden. Diesen Prozess nennt man **Transaminierung**, die hieran beteiligten Enzyme werden als **Aminotransferasen** (früher Transaminasen) bezeichnet. Das Coenzym aller Aminotransferasen ist das **Pyridoxalphosphat** (PALP), das aus dem Vitamin Pyridoxin (Vitamin B_6, ▶ Kap. 20.2.2) entsteht. Die Aminotransferasereaktion kann in folgende Schritte eingeteilt werden:

- Zwischen der Aminogruppe einer Aminosäure und der Carbonylgruppe des Pyridoxalphosphats bildet sich eine **Schiff'sche Base** (Aldimin).
- Die hierdurch erfolgte Labilisierung der Bindungen am α-C-Atom der Aminosäure führt zur Umlagerung in ein **Ketimin** als tautomere Form der Schiff'schen Base.
- Das Ketimin wird zu **α-Ketosäure** und **Pyridoxaminphosphat** (PAMP) hydrolysiert.

In diesem ersten Teil des Transaminierungszyklus ist eine Aminosäure in die entsprechende α-Ketosäure umgewandelt worden, die dabei frei gewordene Aminogruppe sitzt auf dem Coenzym (PAMP). Im zweiten Teil des Transaminierungszyklus erfolgt die Rückreaktion. Eine entspre-



◘ Abb. 7.5 a, b Mechanismus der durch Aminotransferasen katalysierten Transaminierung. a Allg. Reaktionsgleichung der Aminotransferasen. **b** Funktion des Coenzyms Pyridoxalphosphat bei Aminotransferasereaktionen. Von *links* im Uhrzeigersinn: Ausbildung des Aldimins mit Schiff'scher Base (*gerastert*); Umlagerung zum Ketimin; Hydrolyse zu α-Ketosäure und Pyridoxaminphosphat; Anlagerung einer zweiten α-Ketosäure; Rückreaktion über Schiff'sche Base und Hydrolyse der entstandenen Aminosäure

I

chende α-Ketosäure lagert sich an das Pyridoxaminphosphat an. Die dabei entstehende Schiff'sche Base macht nun in umgekehrter Richtung die oben geschilderte Tautomerisierung durch und wird schließlich hydrolytisch gespalten, sodass als Endprodukt eine neue Aminosäure entsteht und das Coenzym wieder als Pyridoxalphosphat vorliegt.

7.3.2 Ein Netzwerk von Aminotransferasen verknüpft die einzelnen Aminosäuren

Abb. 7.6 zeigt die Verknüpfung des Stoffwechsels verschiedener Aminosäuren durch Aminotransferasen. Diese zeigen im Allg. eine hohe Spezifität für α-Ketoglutarat bzw. Oxalacetat als Aminogruppenakzeptor, wobei die Aminosäuren Glutamat bzw. Aspartat entstehen (Abb. 7.6, No. ① und ②).

Von größerer Spezifität sind zwei in besonders hoher Aktivität in der Leber, daneben auch in Muskel und Gehirn vorkommende Aminotransferasen:

- Die **Alanin-Aminotransferase** (ALAT, Abb. 7.6, No. 3), welche die Reaktion

$$\text{Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat} \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + \text{Glutamat}$$

katalysiert, sowie

- die **Aspartat-Aminotransferase** (ASAT, Abb. 7.6, No. 4), welche die Reaktion

$$\text{Aspartat} + \alpha\text{-Ketoglutarat} \rightleftharpoons \text{Oxalacetat} + \text{Glutamat}$$

katalysiert und darüber hinaus eine Verbindung zu den weniger spezifischen Aminotransferasen bereitstellt (Abb. 7.6, No. 2).

Beide Aminotransferasen haben beträchtliche Bedeutung in der praktischen Medizin, da sie bei Schädigungen von Leber bzw. Myocard aus dem geschädigten Gewebe ins Blut austreten und dort zu diagnostischen Zwecken nachgewiesen werden können (▶ Kap. 4.5). Die gleichzeitige Bestimmung der ALAT und ASAT bietet die Möglichkeit, zwischen Erkrankungen der Leber und des Herzmuskels zu unterscheiden. Wegen der hohen Aktivität beider Aminotransferasen in der Leber sind bei Erkrankungen dieses Organs beide Enzymaktivitäten im Serum erhöht. Da der Herzmuskel zwar hohe ASAT- aber nur geringe ALAT-Aktivitäten besitzt, ist bei Erkrankungen des Herzmuskels (z. B. Myocardinfarkt) die ASAT-, nicht aber die ALAT-Aktivität im Serum erhöht (▶ Fall 1).

Aminotransferasen katalysieren **reversible Reaktionen**. Dies bedeutet, dass Transaminierungsreaktionen nicht nur der Übertragung von Aminogruppen auf α-Ketoglutarat beim Abbau der verschiedenen Aminosäuren dienen. Auch in umgekehrter Richtung können die verschiedensten Aminosäuren aus ihren α-Ketoanalogen durch die Übertragung einer Aminogruppe des Glutamats entstehen. Aminotransferasen dienen damit nicht nur dem Abbau sondern auch der Biosynthese von Aminosäuren.

7.3.3 Durch Desaminierung von Aminosäuren wird Ammoniak freigesetzt

Unter Desaminierung versteht man die oxidative oder nicht-oxidative Freisetzung der Aminogruppe von Aminosäuren in Form von **Ammoniak**. Die Ammoniakkonzentration im menschlichen Blut ist relativ gering (0,06 mmol/l). Im Urin werden jedoch 30–50 mmol Ammoniak pro

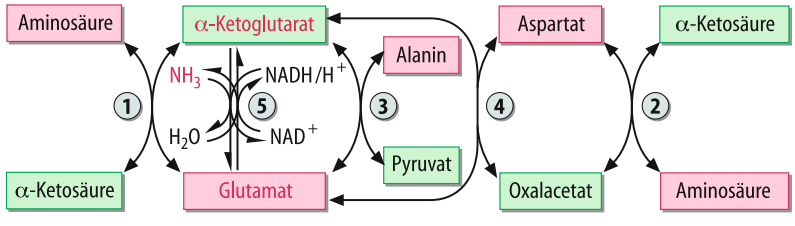


Abb. 7.6 Verknüpfung verschiedener Aminotransferasen im Aminosäurestoffwechsel. *Rot*: Aminogruppendonatoren; *grün*: Aminogruppenakzeptoren. Das Substratpaar α-Ketoglutarat/Glutamat spielt eine besondere Rolle, da es Akzeptor/Donor der Aminogruppen von Aminosäuren ist (Reaktionen 1 und 3) und Ammoniak fixieren/freisetzen kann (Reaktion 5). *1, 2* Aminotransferasen unterschiedlicher Spezifität; *3* Alanin-Aminotransferase; *4* Aspartat-Aminotransferase; *5* Glutamatdehydrogenase

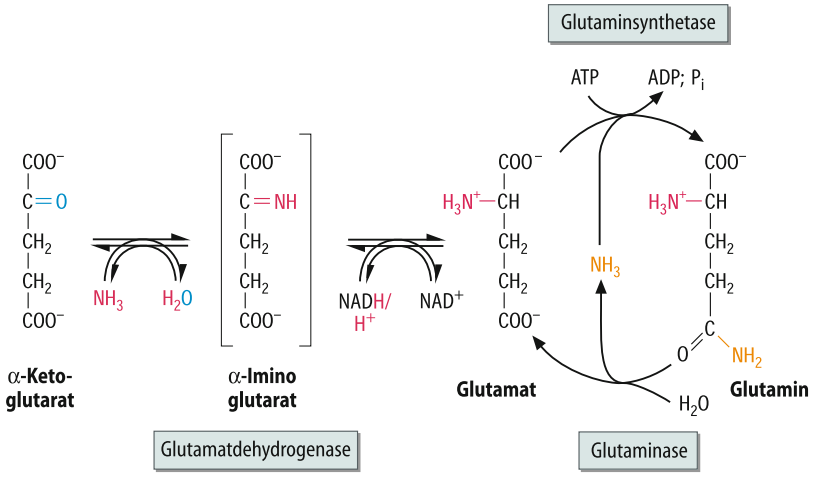


Abb. 7.7 Oxidative Desaminierung. Freisetzung von Ammoniak durch die Glutamatdehydrogenase und die Glutaminase. Im Gegensatz zur Glutamatdehydrogenase katalysiert die Glutaminase eine irreversible Reaktion. Die Ammoniakfixierung kann durch die Umkehrreaktion der Glutamatdehydrogenase oder unter ATP-Verbrauch durch die Glutaminsynthetase erfolgen

24 Stunden ausgeschieden, darüber hinaus ist ein erheblicher Teil des Harnstoffstickstoffs (300–600 mmol Harnstoff pro 24 Stunden) durch Fixierung von Ammoniak entstanden. Daraus folgt, dass die Freisetzung von Ammoniak im Organismus in beträchtlichem Umfang erfolgen muss.

Oxidative Desaminierung von Glutamat. Die **Glutamatdehydrogenase** katalysiert die reversible oxidative Desaminierung von Glutamat (Abb. 7.6, No. 5, Abb. 7.7). Diese Reaktion ist für den Aminosäurestoffwechsel von besonderer Bedeutung. Im Glutamat sammeln sich über das oben besprochene Netzwerk der Aminotransferasen die Amino-

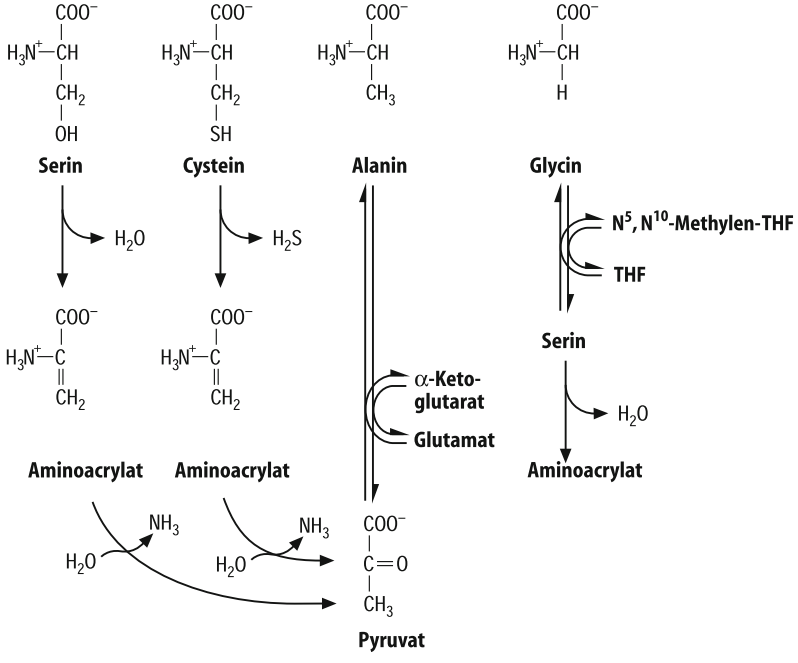


Abb. 7.8 Abbau von Serin, Cystein, Alanin und Glycin *THF:* Tetrahydrofolat

gruppen der verschiedensten Aminosäuren und können aus ihm in Form von Ammoniak freigesetzt werden.

Da die Reaktion der Glutamatdehydrogenase jedoch reversibel ist, kann bei ausreichend hohen Ammoniak-Konzentrationen und entsprechenden Stoffwechselbedingungen durch ihre Umkehr α-Ketoglutarat reduktiv mit Ammoniak aminiert werden, sodass Glutamat entsteht. Dieses kann seine Aminogruppe über die entsprechenden Aminotransferasen zur Biosynthese von Aminosäuren zur Verfügung stellen.

Desaminierung anderer Aminosäuren. Die Amidgruppe des Glutamins wird durch die Glutaminase als Ammoniak entfernt (◘ Abb. 7.7). Die Aminosäuren Serin, Cystein, Glycin (◘ Abb. 7.8) sowie Threonin, Methionin und Histidin werden nicht oxidativ unter Ammoniakbildung desaminiert.

Außerdem kommen in verschiedenen Geweben eine Reihe von **Aminosäureoxidasen** vor, deren quantitative Bedeutung am Aminosäurestoffwechsel nicht bekannt ist.

7.3.4 Die Entsorgung von Ammoniak erfolgt durch Harnstoffbiosynthese in der Leber

Da Ammoniak ein Zellgift ist, muss er vom Organismus in Form von **Harnstoff** fixiert und anschließend über die Nieren ausgeschieden werden. Die für diesen ausschließlich in der Leber ablaufenden Vorgang notwendigen Reaktionen bilden den **Harnstoffzyklus**, dessen Einzelreaktionen in ◘ Abb. 7.9 dargestellt sind:

- Durch die Carbamylphosphat-Synthetase I wird aus HCO^-_3 und NH_3 unter Verbrauch von 2 ATP **Carbamylphosphat** gebildet. Es enthält bereits einen Stickstoff sowie den Kohlenstoff des späteren Harnstoffmoleküls.
- N-Acetylglutamat ist ein essentieller Aktivator der Carbamylphosphat-Synthetase I. Seine Synthese hängt von der Glutamatkonzentration ab, die bei erhöhtem Aminosäureabbau ansteigt.
- Carbamylphosphat reagiert mit der nicht proteinogenen Aminosäure **Ornithin**, wobei **Citrullin** entsteht. Das beteiligte Enzym ist die Ornithin-Transcarbamylase.
- In einer ATP-verbrauchenden Reaktion lagert sich Aspartat an die C=O-Gruppierung des Citrullins an. Es entsteht unter Katalyse der Argininosuccinat-Synthase das **Argininosuccinat**.
- Argininosuccinat wird durch die Argininosuccinatlyase zu **Arginin** und **Fumarat** gespalten.
- Durch die Arginase wird Arginin zu **Harnstoff** und **Ornithin** gespalten.
- Das für die Argininosuccinatbildung benötigte Aspartat ist lediglich Träger einer der – NH_2-Gruppen des Harnstoffs. Durch die Argininosuccinat-Lyase wird sein Kohlenstoffskelett als Fumarat abgespalten, welches durch Fumarase, Malatdehydrogenase und Aspartat-Aminotransferase wieder zu Aspartat umgewandelt wird.

Die beiden ersten Reaktionen des Harnstoffzyklus sind in der mitochondrialen Matrix lokalisiert, die weiteren finden im cytosolischen Raum statt. Für den Austausch von Citrullin bzw. Ornithin zwischen dem intramitochondrialen und dem cytosolischen Raum bzw. umgekehrt steht ein entsprechendes Trägerprotein zur Verfügung, der **Ornithin-Citrullin-Antiporter**.

Pro mol Harnstoff werden 3 mol ATP, jedoch 4 mol energiereiche Verbindungen benötigt, weil die Argininosuccinatsynthase ATP zu AMP und Pyrophosphat spaltet, das seinerseits zu 2 P_i zerfällt. Da vom normalen Erwachsenen pro Tag 0,5–1 mol Harnstoff entsprechend einer Menge von 30–60 g synthetisiert werden, ist damit der Energieverbrauch für die Harnstoffbiosynthese beachtlich.

7.3.5 Alanin und Glutamin transportieren Aminogruppen und Ammoniak im Blut

Wegen der Giftigkeit des Ammoniaks ist es für den Organismus ungünstig, größere Mengen dieses Moleküls im Blut zu transportieren. Auf der anderen Seite werden speziell unter den Bedingungen der Nahrungskarenz (▶ Kap. 10.2.) beachtliche Mengen Aminosäuren beispielsweise in der Skelettmuskulatur abgebaut. Die dabei frei werdenden Aminogruppen müssen über den Blutweg zur Leber geschafft werden, da nur dort die für die Harnstoffbiosynthese benötigte enzymatische Ausstattung in entsprechender Menge vorhanden ist. Für diesen Transport werden die in ◘ Abb. 7.10 dargestellten Mechanismen eingeschaltet:

- Durch Aminotransferasen sammeln sich die Aminogruppen der abgebauten Aminosäuren in extrahepatischen Geweben im Glutamat und werden durch die Alanin-Aminotransferase unter Alaninbildung auf Pyruvat übertragen. Über den Blutweg gelangt **Alanin** zur Leber, in der, wiederum durch die Alanin-Aminotransferase, die Aminogruppe des Alanins auf Ketoglutarat übertragen und Glutamat gebildet wird. Dieses kann oxidativ desaminiert werden und liefert Ammoniak in den Harnstoffzyklus.
- In extrahepatischen Geweben kann durch die Glutaminsynthetase in einer ATP-abhängigen Reaktion Ammoniak in Form von **Glutamin** fixiert werden. Dieses gelangt

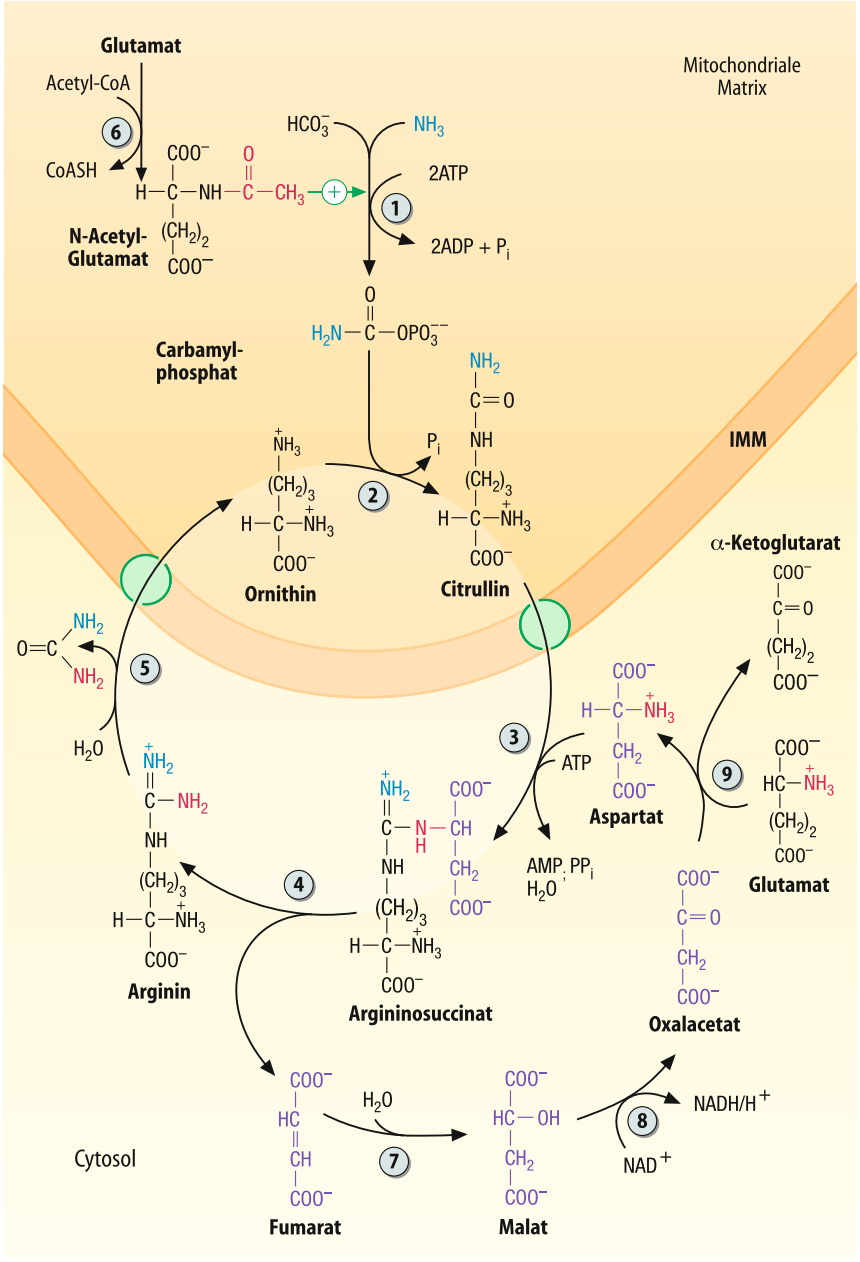


Abb. 7.9 Harnstoffzyklus und seine Verbindung zum Citratzyklus. Die einzelnen Enzyme des Harnstoffzyklus sind auf Mitochondrium und Cytosol verteilt. *1:* Carbamylphosphat-Synthetase I; *2:* Ornithin-Transcarbamylase; *3:* Argininosuccinat-Synthase; Argininosuccinat-Lyase; *5:* Arginase; *6:* N-Acetylglutamat-Synthase; *7:* Fumarase; *8:* Malatdehydrogenase; *9:* Aspartat-Aminotransferase; *IMM:* Innere Mitochondrienmembran; Ornithin/Citrullin Antiporter

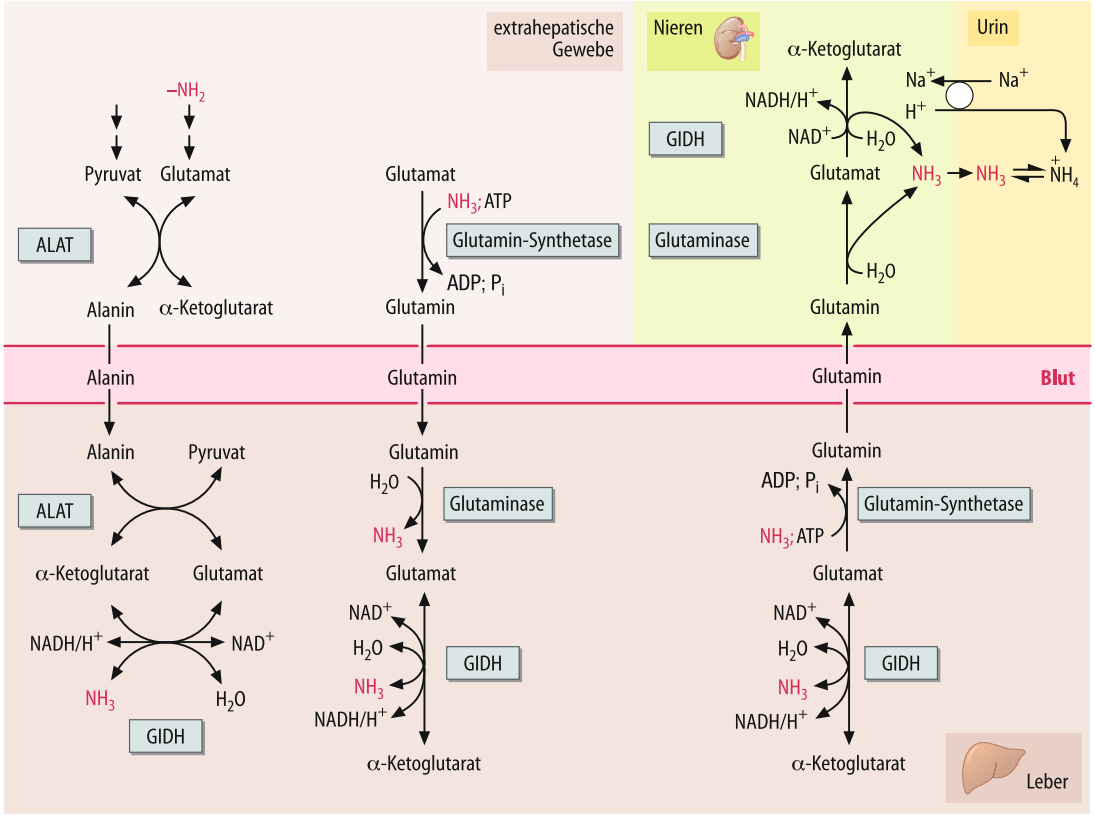


Abb. 7.10 Transport von Aminogruppen und Ammoniak zwischen den Geweben. Aminogruppen bzw. Ammoniak werden in Form der Amino- bzw. Amidgruppen des Alanins und Glutamins zwischen den extrahepatischen Geweben, der Niere und der Leber transportiert. *ALAT:* Alanin-Aminotransferase; *GIDH:* Glutamat-Dehydrogenase (Einzelheiten ▶ Text)

über den Blutweg zur Leber und wird dort durch die Glutaminase zu Glutamat und Ammoniak gespalten.

- In der Leber kann ebenfalls durch die dort lokalisierte Glutaminsynthetase Ammoniak als **Glutamin** fixiert werden. Glutamin wird von der Leber abgegeben und zu den Nieren transportiert. Dort wird Glutamin glomerulär filtriert und tubulär reabsorbiert. In den Tubulusepithelien erfolgt eine zweifache Abspaltung von Ammoniak aus dem Glutamin, wobei α-Ketoglutarat entsteht. Das dabei freigesetzte Ammoniak wird in den Urin abgegeben, wo es zu Ammoniumionen protoniert wird. Die hierfür benötigten Protonen entstammen ebenfalls den Tubulusepithelien und gelangen über einen Na^+/H^+-Antiporter in den Urin.

7.3.6 Glutamin und Aspartat liefern den Stickstoff für viele Biosynthesen

Vom Organismus werden viele stickstoffhaltige Verbindungen synthetisiert, deren Kohlenstoffskelett sich nicht von Aminosäuren ableitet. Zur Einführung der benötigten N-Atome dienen meist Aspartat und Glutamin. Die Entstehung beider Aminosäuren sowie ihre Rolle bei der Biosynthese stickstoffhaltiger Verbindungen ist in Abb. 7.11 dargestellt:

- **Glutamin** entsteht durch ATP-abhängige Amidierung von Glutamat. In wiederum ATP-abhängigen Reaktionen wird der **Amidstickstoff des Glutamins** zur Synthese von Purinen und Pyrimidinen, Aminozuckern sowie des Asparagins verwendet.
- **Aspartat** entsteht aus Oxalacetat durch die Aspartat-Aminotransferase. Seine **Aminogruppe** liefert die N-Atome 1 der Pyrimidine und Purine, die Aminogruppe des

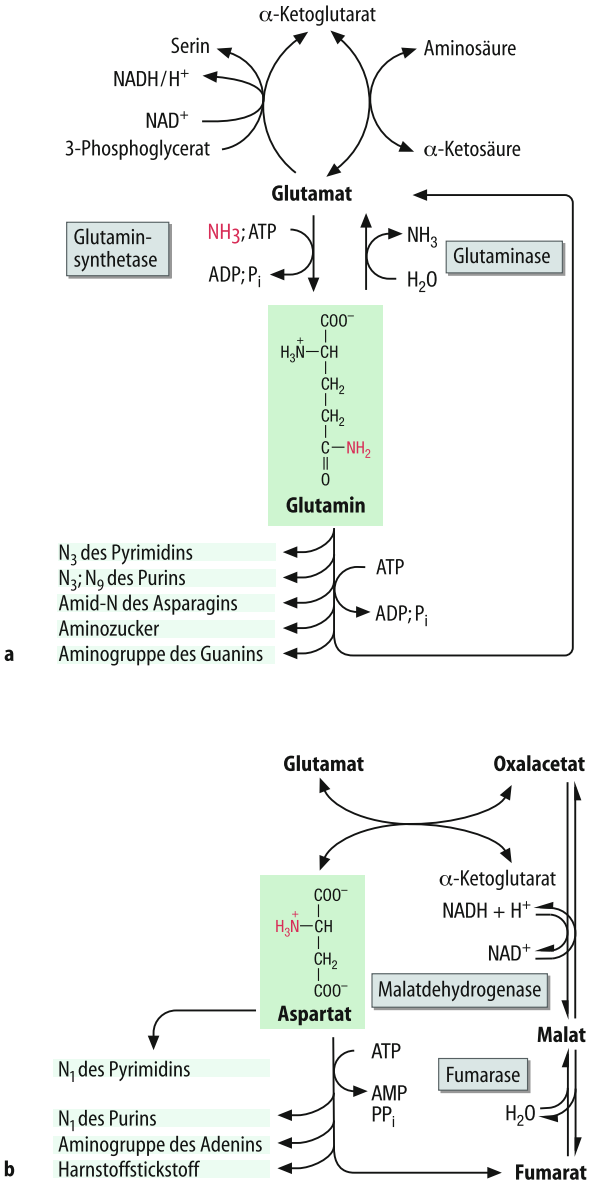


Abb. 7.11 Die Funktion von Glutamin (a) und Aspartat (b) als N-Donoren bei Biosynthesen (Einzelheiten ▶ Text)

Adenins sowie ein N-Atom des Harnstoffs. Es handelt sich mit Ausnahme des N1-Atoms des Pyrimidins um ATP-abhängige Reaktionen, aus dem Aspartat entsteht dabei Fumarat, welches über die Reaktionen des Citratzyklus in Oxalacetat umgewandelt werden kann.

In Kürze

- Bei der Transaminierung durch Aminotransferasen werden Aminogruppen von Aminosäuren auf α-Ketosäuren übertragen und dadurch neue Aminosäuren gebildet. An der Übertragung der Aminogruppen ist Pyridoxalphosphat als Coenzym aller Aminotransferasen beteiligt.
- Aminotransferasen bilden eine Gruppe von Enzymen unterschiedlicher Spezifität. Sie katalysieren frei reversible Reaktionen und sind miteinander verknüpft. Die Aminosäure Glutamat nimmt in diesem Netzwerk eine zentrale Position ein.
- Ammoniak kann durch oxidative und nicht oxidative Desaminierung von Aminosäuren freigesetzt werden. Die oxidative Desaminierung des Glutamats wird durch die Glutamatdehydrogenase katalysiert, die durch Umkehr der Reaktion auch zur Fixierung von Ammoniak in Form von Aminogruppen dient.
- Die Entsorgung des toxischen Ammoniaks erfolgt in Form von Harnstoff, der im Harnstoffzyklus in der Leber gebildet wird.
- Alanin und Glutamin transportieren Aminogruppen und Ammoniak im Blut zur Leber, wo die Harnstoffbiosynthese stattfindet. Glutamin wird von der Leber zu den Nieren transportiert, wo Ammoniak abgespalten und ausgeschieden wird.
- Die Amid- bzw. Aminogruppen der Aminosäuren Glutamin und Aspartat dienen als Stickstoffdonoren bei der Biosynthese vieler stickstoffhaltiger Verbindungen.

I

7.4 Stoffwechsel des Kohlenstoffskeletts der Aminosäuren

7.4.1 Das C-Skelett der essentiellen Aminosäuren kann vom Organismus nicht synthetisiert werden

Der Körper ist lediglich imstande, das Kohlenstoffskelett der nicht-essentiellen Aminosäuren zu synthetisieren und anschließend zu transaminieren. Vom ernährungsphysiologischen Standpunkt aus ist deshalb die Einteilung von Aminosäuren in essentielle und nicht-essentielle Aminosäuren von besonderer Bedeutung:

– **Essentielle Aminosäuren** zeichnen sich dadurch aus, dass infolge des Fehlens entsprechender enzymatischer Systeme der menschliche Organismus nicht imstande ist, das ihnen zugrundeliegende C-Skelett zu synthetisieren. Sie stellen somit durch keine andere Verbindung zu ersetzende Nahrungsbestandteile dar, die u. a. von Pflanzen und Mikroorganismen bereitgestellt werden müssen. Die für den menschlichen Organismus essentiellen proteinogenen Aminosäuren sind in ◘ Tabelle 7.3 zusammengestellt.

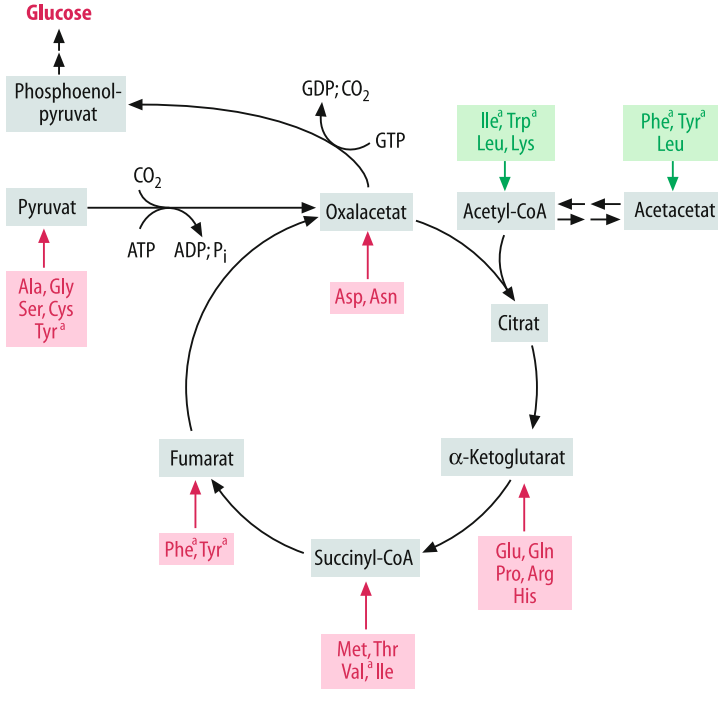
– **Nicht-essentielle Aminosäuren** können vom Organismus vollständig synthetisiert werden. Ausgangspunkte sind häufig im Intermediärstoffwechsel vorkommende α-Ketosäuren (◘ Tabelle 7.4).

◘ **Tabelle 7.3** Essentielle und nicht-essentielle proteinogene Aminosäuren beim Menschen

Absolut essentiell:	Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin Tryptophan, Valin
Bedingt essentiell:	Asparagin, Arginin, Cystein, Glutamin, Glycin, Histidin, Prolin, Tyrosin
Nicht essentiell:	Alanin, Aspartat, Glutamat, Serin

◘ **Tabelle 7.4** Biosynthese nicht-essentieller und bedingt-essentieller Aminosäuren

Nicht-essentielle Aminosäure	Vorstufe
Aspartat	Oxalacetat
Asparagin	Aspartat
Glutamat	α-Ketoglutarat
Glutamin	Glutamat
Prolin	Glutamat
Arginin	Argininosuccinat
Alanin	Pyruvat
Serin	3-Phosphoglycerat
Glycin	Serin
Cystein	Homocystein, Serin
Tyrosin	Phenylalanin



◘ **Abb. 7.12 Beziehungen zwischen Aminosäureabbau und Citratzyklus.** *Rot*: glucogene Aminosäuren; *grün*: ketogene Aminosäuren; [a] Aminosäuren, deren Abbau sowohl glucogene als auch ketogene Bruchstücke liefert

Unter dem Begriff »**bedingt-essentielle Aminosäuren**« werden Aminosäuren zusammengefasst, die aus anderen Aminosäuren synthetisiert werden (Tabelle 7.3, 7.4). So wird die Aminosäure Tyrosin aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin synthetisiert. Die anderen bedingt-essentiellen Aminosäuren werden zwar aus nicht essentiellen Aminosäuren synthetisiert, jedoch können sie bei starkem Wachstum oder gesteigertem Proteinumsatz durchaus essentiell werden.

7.4.2 Der Abbau des C-Skeletts der Aminosäuren führt meist zu Zwischenprodukten des Citratzyklus

Die meisten Abbaureaktionen von Aminosäuren stehen eng mit dem Citratzyklus in Verbindung (Abb. 7.12 ; 8.5). Man unterscheidet zwischen glucogenen und ketogenen Aminosäuren:

- **Ketogene Aminosäuren** sind Leucin, Isoleucin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan, da bei ihrem Abbau **Acetyl-CoA** bzw. **Acetacetyl-CoA** entstehen, die unter entsprechenden Bedingungen zur Ketonkörperbiosynthese verwendet werden können. Allerdings entstehen beim Abbau der Aminosäuren Isoleucin, Phenylalanin (Tyrosin) und Tryptophan auch glucogene Spaltstücke.
- Alanin, Glycin, Cystein, Serin und Teile des Tryptophans können zu **Pyruvat** umgewandelt werden. Da dieses u. a. Substrat der Gluconeogenese ist, werden diese Aminosäuren als **glucogene Aminosäuren** bezeichnet.
- Alle anderen Aminosäuren liefern Zwischenprodukte des Citratzyklus wie α-Ketoglutarat, Succinyl-CoA, Fumarat und Oxalacetat. Da diese unter entsprechenden Stoffwechselbedingungen zur Gluconeogenese (▶ Kap. 5.5.2) verwendet werden können, sind sie ebenfalls **glucogen**.

7.4.3 Beim Abbau einiger Aminosäuren entstehen wichtige Stoffwechselzwischenprodukte

Der Abbau einer Reihe von Aminosäuren liefert wichtige Stoffwechselzwischenprodukte und wird deswegen genauer besprochen.

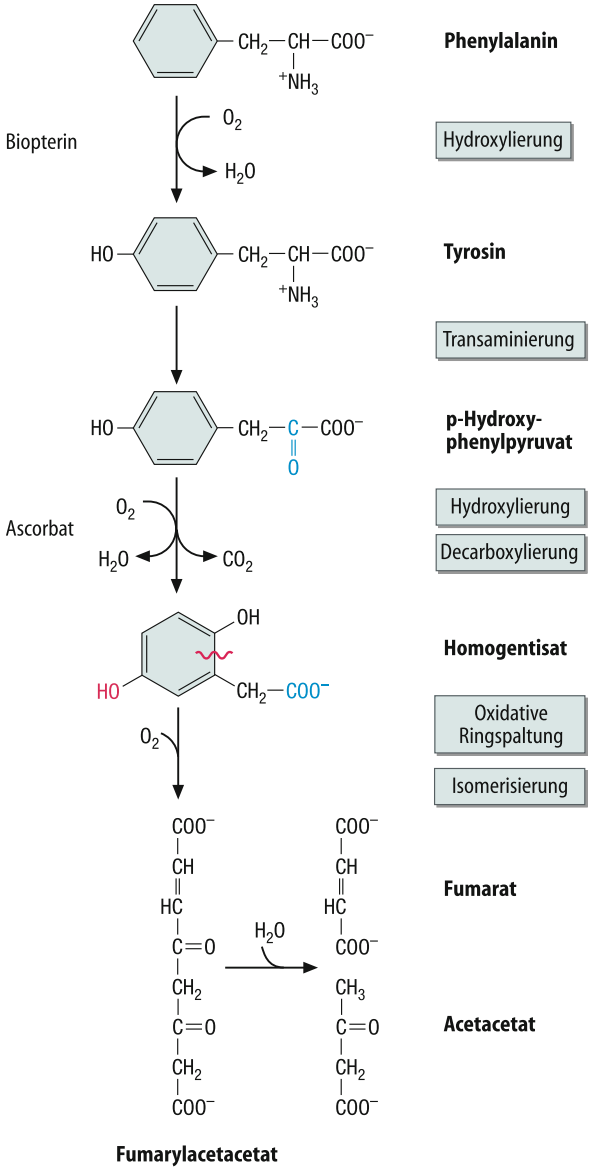


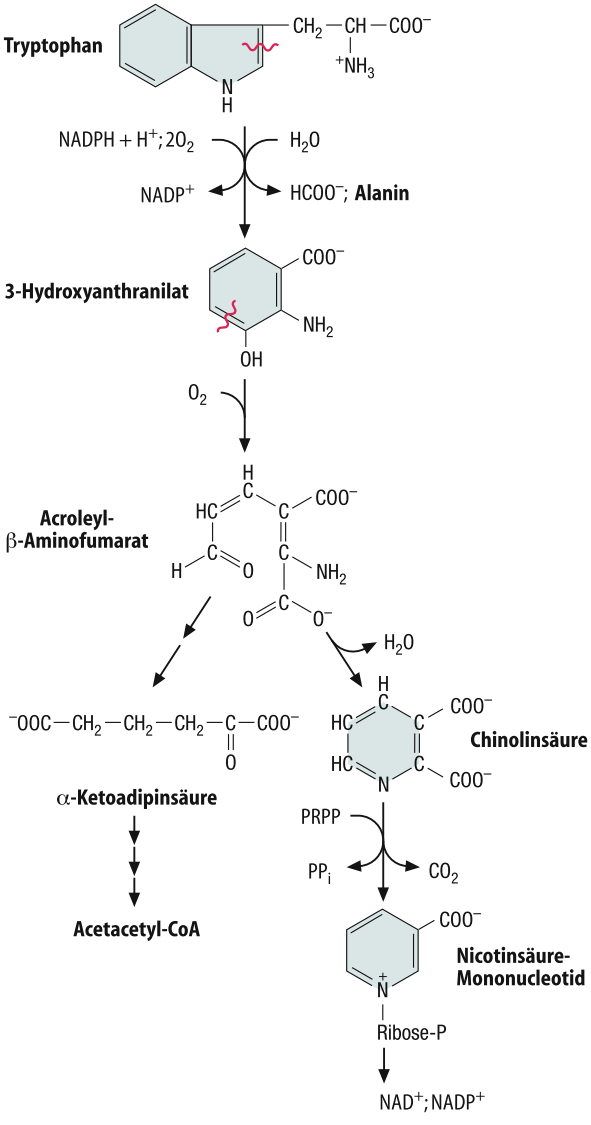
Abb. 7.13 Stoffwechsel der aromatischen Aminosäure Phenylalanin. Man beachte, dass während des Phenylalaninabbaus die Aminosäure Tyrosin entsteht

Phenylalanin. Abb. 7.13 fasst den Stoffwechsel der aromatischen Aminosäure Phenylalanin zusammen. Er erfolgt über folgende Schritte:

- **Hydroxylierung** von Phenylalanin zu Tyrosin. Aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin entsteht auf diese Weise die Aminosäure Tyrosin. Über Defekte der Tyrosinbiosynthese ▶ Kap. 7.5.3.
- **Transaminierung** von Tyrosin zu p-Hydroxyphenylpyruvat,
- **Hydroxylierung und Decarboxylierung** zu Homogentisat,
- **oxidative Ringspaltung** und **Isomerisierung** zu Fumarylacetacetat und
- **Spaltung** zu Fumarat und Acetacetat.

Tryptophan. Die wichtigsten Schritte beim Abbau der Aminosäure Tryptophan sind in ◘ Abb. 7.14 dargestellt:

- Durch eine **Dioxygenase** kommt es zur Spaltung des Fünfrings und Abspaltung von Ameisensäure.
- Das dabei entstehende **Kynurenin** wird durch eine Monooxygenase hydroxyliert und danach von der Seitenkette des Kynurenins Alanin abgespalten, sodass **3-Hydroxyanthranilsäure** entsteht.
- 3-Hydroxyanthranilat wird oxidativ zu **Acroleyl-β-Aminofumarat** gespalten.
- Dieses wird decarboxyliert, oxidiert und desaminiert, sodass **α-Ketoadipinsäure** entsteht, die zu **Acetacetyl-CoA** metabolisiert wird.
- Eine Alternative des Acroleyl-β-Aminofumarat-Stoffwechsels ist der Ringschluss zu **Chinolinsäure**, aus der durch Decarboxylierung und Phosphoribosylierung **Nicotinsäure-Mononucleotid** gebildet wird. Dieses kann für die NAD-Biosynthese verwendet werden.



◘ **Abb. 7.14 Abbau des Tryptophans.** Aus dem durch zweimalige Ringspaltung entstehenden Acroleyl-β-Aminofumarat entsteht entweder Acetacetyl-CoA oder Chinolinsäure, aus der durch Decarboxylierung und Phosphorylierung Nicotinsäure-Mononucleotid gebildet wird. Dieses kann für die NAD-Biosynthese verwendet werden

Damit ist der Organismus imstande, das Vitamin Nicotinsäure (▶ Kap. 20.2.2) auch beim Tryptophanabbau zu synthetisieren. Allerdings werden 3,7 mmol Nahrungstryptophan benötigt, um nur 0,1 mmol Nicotinsäure zu bilden. Unter den üblichen Ernährungsbedingungen reicht damit die Tryptophanzufuhr mit der Nahrung nicht aus, um einen Nicotinsäuremangel zu verhindern.

Methionin. Aus Methionin entsteht durch Reaktion mit ATP unter Abspaltung von Phosphat und Pyrophosphat das **S-Adenosyl-Methionin**. Die S-Methylgruppe ist besonders reaktiv und kann für eine Reihe von Biosynthesen benutzt werden (◘ Abb. 7.15). Dabei entsteht S-Adenosylhomocystein und nach Abspaltung von Adenosin die Aminosäure Homocystein. Diese kann entweder zu Methionin remethyliert oder zu Propionyl-CoA abgebaut werden.

Histidin und Serin. Beide Aminosäuren werden durch Übertragung von Kohlenstoffresten abgebaut, wobei **Tetrahydrofolsäure** (THF) (▶ Kap. 20.2.2) als Überträger dient. Auf die Tetrahydrofolsäure werden als 1-Kohlenstoffreste übertragen (◘ Abb. 7.16):

- Die beim **Histidinabbau** entstehende Formiminogruppe. Durch Desaminierung entsteht hieraus das **N^5, N^{10}-Methenyl-THF**. Dies kann zweimal reduziert werden, sodass **N^5,N^{10}-Methylen-THF** und **N^5-Methyl-THF** entstehen.
- Eine vom **Serin** stammende CH_2OH-Gruppe (Hydroxymethylgruppe). Diese quantitativ besonders wichtige Reaktion führt zum Glycin und nach Dehydratisierung zum **N^5,N^{10}-Methylen-THF**.

Aus den oben genannten 1-Kohlenstoffreste enthaltenden Tetrahydrofolaten können folgende Übertragungen durchgeführt werden (◘ Abb. 7.16):

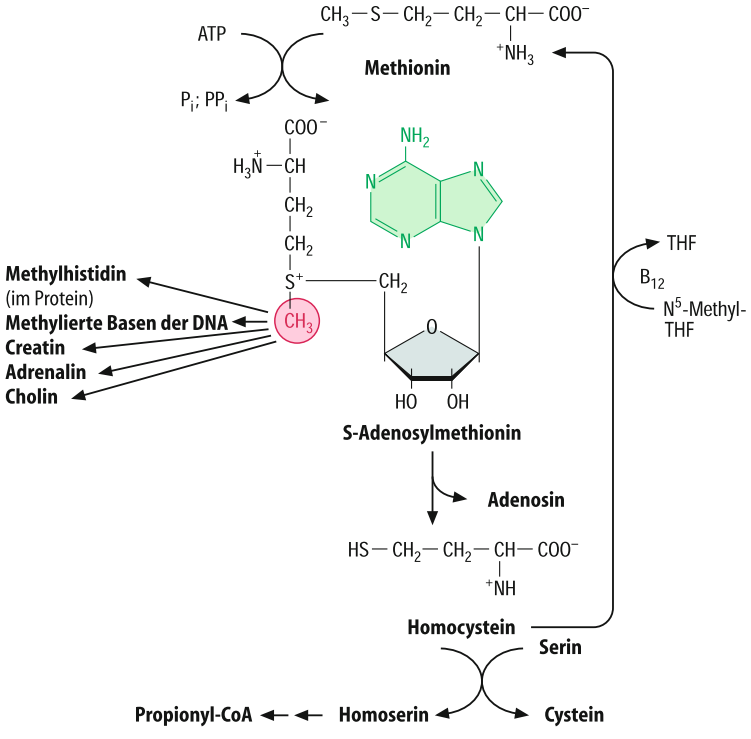


Abb. 7.15 Stoffwechsel der Aminosäure Methionin. Durch Reaktion mit ATP entsteht S-Adenosylmethionin, das als Methyldonor einer Reihe von Biosynthesen dient. Das dabei nach Adenosinabspaltung entstehende Homocystein kann entweder in einer Vitamin B_{12}-abhängigen Reaktion mit Methyl-Tetrahydrofolat remethyliert werden oder seine SH-Gruppe unter Cysteinbildung auf Serin übertragen. Homoserin wird zu Propionyl-CoA abgebaut. *THF:* Tetrahydrofolat

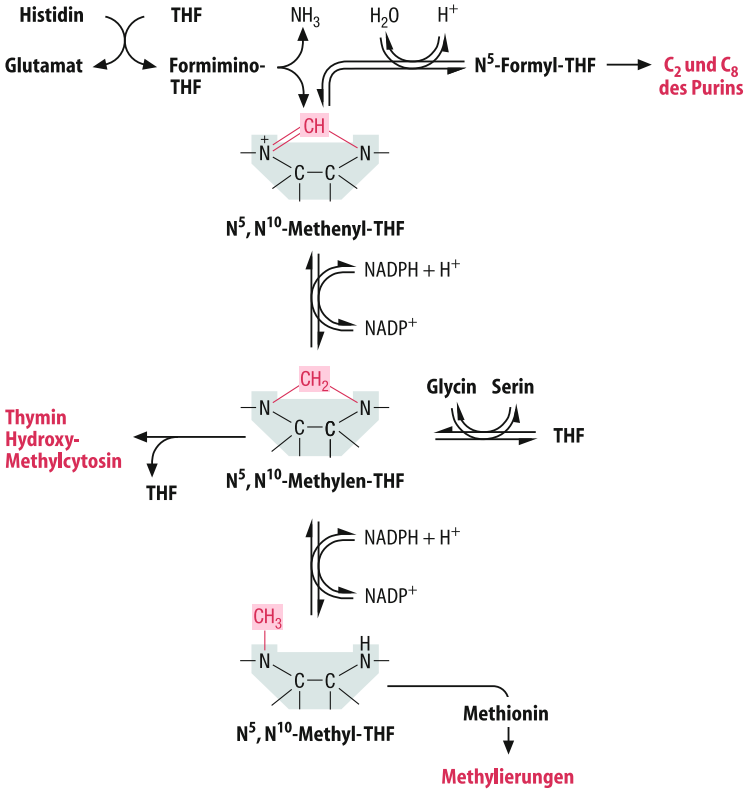


Abb. 7.16 Die Rolle des Tetrahydrofolats bei der Übertragung von 1-Kohlenstoffresten (Einzelheiten ▶ Text, die vollständige Struktur der Folsäure ▶ Kap. 20.2.2)

I

- Aus Methenyl-THF entstehen die C-Atome 2 und 8 des **Purins**.
- Aus Methylen-THF entsteht die Methylgruppe des **Thymins** sowie des **Hydroxymethylcytosins**.
- Mit Methyl-THF wird **Methionin** aus Homocystein synthetisiert. Damit dient diese Methylgruppe einer ganzen Reihe von Methylierungsreaktionen (Abb. 7.15).

Cystein. Der Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein hängt eng mit dem des Methionins zusammen (Abb. 7.15):

- Nach Aktivierung zu S-Adenosyl-Methionin dient die Methylgruppe des Methionins als Donor von Methylgruppen für eine Reihe von Reaktionen.
- Nach Methylübertragung und Abspaltung des Adenosinrestes entsteht aus Methionin **Homocystein**.
- Homocystein kann zu Methionin remethyliert werden. Diese Reaktion, die nur in Anwesenheit von Methyl-Cobalamin (Vitamin B_{12}) erfolgt, benötigt N^5-Methyl-THF als Donor der Methylgruppe.
- Alternativ kann die SH-Gruppe des Homocysteins gegen die OH-Gruppe des Serins ausgetauscht werden. Dabei entstehen **Cystein** und **Homoserin**, das zu Propionyl-CoA abgebaut werden kann.
- Cystein kann zu **Pyruvat** abgebaut werden.
- Durch Oxidation der SH-Gruppe des Cysteins zur Sulfonatgruppe entsteht nach Decarboxylierung das **Taurin**:

$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_3^-$$

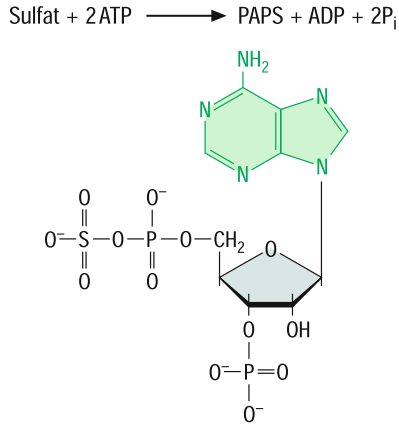


Abb. 7.17 3′-Phosphoadenosyl-5′-Phosphosulfat (PAPS)

Kopplungen an Taurin dienen der Verbesserung der Ausscheidungsfähigkeit der verschiedensten Verbindungen (z. B. Taurocholsäure, ▶ Kap. 20.3.1).

- Cystein kann zu **Mercaptopyruvat** transaminiert werden, wonach die Mercaptogruppe über mehrere Reaktionsschritte zu Sulfat oxidiert werden kann. Einzelheiten des Sulfatstoffwechsels ▶ ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

Ein Teil des beim Cysteinabbau entstehenden Sulfats wird im Urin ausgeschieden. Daneben kann Sulfat nach Aktivierung zum **Phosphoadenosylphosphosulfat** (PAPS, Abb. 7.17) für Sulfatierungsreaktionen verwendet werden. Zu ihnen gehören

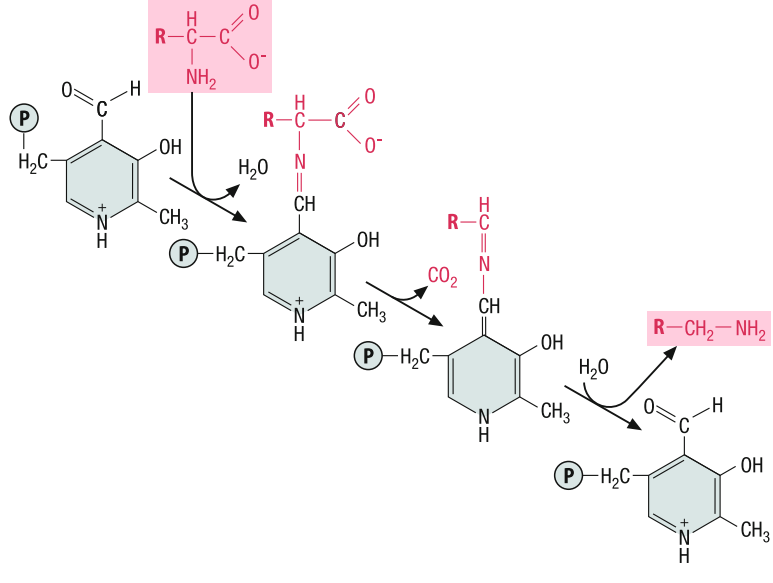


Abb. 7.18 Bildung von Aminen. Durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von Aminosäuren werden die entsprechenden Amine synthetisiert

- die Sulfatierung körpereigener und körperfremder Substanzen, die damit ausscheidungsfähig gemacht werden (Estrogensulfate) (▶ Kap. 21.2.2),
- die Biosynthese sulfatierter Verbindungen, beispielsweise der Glycosaminoglykane (▶ Kap. 5.1.6 u. 24.2.5) sowie der sulfatierten Cerebroside (▶ Kap. 6.7.1).

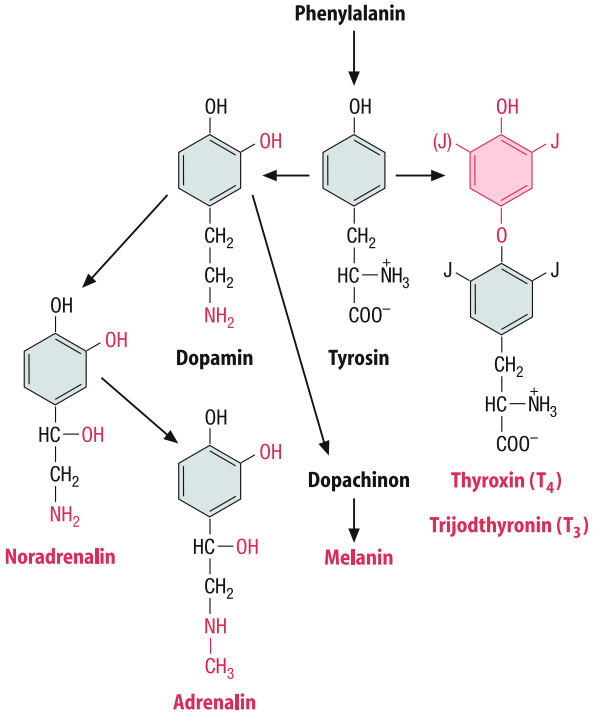
Über die Einzelheiten des Abbaus weiterer Aminosäuren ▶ ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

7.4.4 Durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstehen Hormone oder hormonähnliche Verbindungen

Der Abbau von Aminosäuren dient nicht nur der Energieerzeugung sondern ist auch mit einer Reihe wichtiger Biosynthesen verknüpft. Aus einigen Aminosäuren können Hormone und hormonähnliche Verbindungen gebildet werden. So entstehen die entsprechenden **Amine** durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung vieler Aminosäuren nach dem in ◘ Abb. 7.18 dargestellten Mechanismus. Einige Amine zeichnen sich durch hohe biologische Wirksamkeit aus und dienen als Hormone, Gewebshormone bzw. Neurotransmitter (biogene Amine, ◘ Tabelle 7.5).

Von besonderer Bedeutung ist die Aminosäure **Phenylalanin** und die durch Hydroxylierung aus ihr entstehende Aminosäure Tyrosin (◘ Abb. 7.19). Tyrosin liefert eine Reihe wichtiger Verbindungen:

- Durch Decarboxylierung, Hydroxylierung und Methylierung von Tyrosin entstehen die Transmitter bzw. Hormone **Dopamin, Noradrenalin** und **Adrenalin,** die als **Catecholamine** bezeichnet werden..
- Dopamin liefert das Dopachinon, das zum Hautpigment **Melanin** polymerisiert.



◘ **Abb. 7.19 Bildung von Catecholaminen, Schilddrüsenhormonen und Melanin.** Für die Biosynthese der Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin, der Schilddrüsenhormone sowie des Melanins dienen Phenylalanin bzw. Tyrosin als Ausgangspunkte

- Im Thyreoglobulin gebundene Tyrosinmoleküle können jodiert werden und reagieren dann mit einem weiteren jodierten aromatischen Ring eines Tyrosinmoleküls unter Bildung der Schilddrüsenhormone **Thyroxin** (T_4) und **Trijodthyronin** (T_3) (▶ Kap. 17.4.5).

◘ **Tabelle 7.5** Wichtige biogene Amine

Aminosäure	Amin	Bedeutung
Serin	Ethanolamin	Phosphatidylethanolamin (▶ Kap. 6.6.1)
Histidin	Histamin	Gewebshormon (▶ Kap. 17.9.1)
3,4-Dihydroxyphenylalanin	Dopamin	Vorstufe der Catecholamine, Transmitter (▶ Kap. 17.5.1)
5-Hydroxytryptophan	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)	Gewebshormon (▶ Kap. 17.9.1)
Glutamat	γ-Aminobutyrat	Transmitter (▶ Kap. 25.3.4)

I

In Kürze

- Die Kohlenstoffskelette der essentiellen Aminosäuren können vom Organismus nicht synthetisiert werden und müssen deshalb mit der Nahrung zugeführt werden.
- Der Abbau des Kohlenstoffskeletts der Aminosäuren führt zu Zwischenprodukten des Citratzyklus. Ketogene Aminosäuren liefern Acetyl-CoA oder Acetacetat, glucogene Aminosäuren liefern Pyruvat oder Zwischenprodukte des Citratzyklus, die zur Gluconeogenese verwendet werden können.
- Zwischenprodukt des Abbaus der aromatischen Aminosäure Phenylalanin ist Tyrosin. Beim Abbau der Aminosäure Tryptophan entsteht entweder Acetacetyl-CoA oder in geringen Mengen das Vitamin Nicotinsäure, welches zur Biosynthese von NAD verwendet werden kann. Die Aminosäure Methionin liefert Methylgruppen, die Aminosäuren Histidin und Serin 1-kohlenstoffreste für die Biosynthese von Purinen, Thymin, Hydroxymethylcytosin und Methionin. Dabei dient Tetrahydrofolsäure als Überträger des Kohlenstoffrestes. Aus Cystein bzw. Methionin stammt das für Sulfatierungsreaktionen benötigte Sulfat.
- Durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von Aminosäuren entstehen Amine, von denen einige als Signalstoffe wirken (biogene Amine). Aus Phenylalanin bzw. Tyrosin entstehen z. B. Catecholamine, Schilddrüsenhormone und Melanin.

7.5 Pathobiochemie

7.5.1 Störungen der Ammoniakausscheidung betreffen häufig die Leber und führen zu Störungen des Gehirnstoffwechsels

Eine Reihe von Erkrankungen, z. B. Virusinfekte, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch, führen zu einer **chronischen Leberschädigung**. Dabei werden viele Funktionen der Leber und u. a. auch die Entgiftung von Ammoniak zu Harnstoff eingeschränkt. Dies hat folgende Konsequenzen:

- Es kommt zu erhöhten **Ammoniakkonzentrationen** im Blut.
- Große Mengen des anfallenden Ammoniaks werden durch die **Muskulatur** und das **Gehirn** extrahiert und fixiert.
- Die Ammoniakfixierung führt zu erhöhten Konzentrationen von **Glutamat** und **Glutamin** (s. o.), was anhand der erhöhten Glutaminspiegel im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden kann.
- Dies führt zu verringertem **α-Ketoglutaratspiegel**, einer Hemmung des **Citratzyklus** und damit der **ATP-Bildung**.
- Die sich daraus ergebende Stoffwechselstörung des Gehirns (**Encephalopathie**) führt zum Flattertremor der Hände, verwaschener Sprache, Sehstörungen und in schweren Fällen zum Coma und Tod (▶ Fall 8).

Die durch die Leberinsuffizienz ausgelöste Encephalopathie wird weiter dadurch verstärkt, dass wegen der Leberinsuffizienz eine Reihe von potentiell neurotoxischen Substanzen wie **Phenol**- und **Indolkörper** nicht mehr entgiftet werden kann. Diese Verbindungen wirken möglicherweise deswegen neurotoxisch, da sie strukturelle Ähnlichkeit mit Noradrenalin, einem wichtigen Neurotransmitter, haben.

7.5.2 Enzymdefekte des Harnstoffzyklus gehen mit erhöhten Blutammoniak-Konzentrationen und Störungen des Gehirnstoffwechsels einher

Enzymatische Defekte des Harnstoffzyklus können alle am Zyklus beteiligten Enzyme betreffen (◘ Tabelle 7.6). Als homozygote Enzymdefekte kommen sie bei Neugeborenen mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 25 000 vor und führen zu einer erhöhten Blutammoniak-Konzentration und schweren Störungen des Gehirnstoffwechsels. Eine Heilung der Erkrankungen ist gegenwärtig nur durch Lebertransplanta-

◘ **Tabelle 7.6** Enzymatische Defekte des Harnstoffzyklus

Defektes Enzym	Bezeichnung der Krankheit
Carbamylphosphat-synthetase I	Kongenitale Ammoniakintoxikation (Hyperammonämie I)
Ornithintranscarbamylase	Hyperammonämie II
Argininosuccinatsynthetase	Citrullinämie
Argininosuccinatlyase	Argininbernsteinsäurekrankheit (Argininosuccinaturie)
Arginase	Hyperargininämie
N-Acetylglutamatsynthase	N-Acetylglutamatsynthasemangel

tion möglich. Eine Ausnahme macht der **Argininosuccinatlyase-Mangel**. Das sich hier anhäufende Argininosuccinat wird kontinuierlich über die Nieren ausgeschieden und erlaubt so die Ammoniakeliminierung. Allerdings kommt es zu einer schweren Beeinträchtigung der **Ornithinregeneration** und damit zum Sistieren der Argininosuccinatbildung. Als Therapie wird Arginin verabreicht, das durch Harnstoffabspaltung in Ornithin umgewandelt wird und darüber hinaus auch als Proteinbaustein verwendet werden kann.

7.5.3 Die Phenylketonurie ist die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels

Jedes Gen für ein Enzym oder Transportsystem des Aminosäurestoffwechsels kann von Mutationen betroffen sein, sodass viele angeborene Erkrankungen des Aminosäurestoffwechsels bekannt sind. Da sie selten sind, wird hier exemplarisch nur die Phenylketonurie als häufigste angeborene Erkrankung geschildert. Erworbene Störungen des Aminosäurestoffwechsels treten bei Erkrankungen der Leber, bei Vitaminmangel oder bei Änderungen des endokrinen Systems auf.

Die **Phenylketonurie** ist der häufigste Enzymdefekt des Aminosäurestoffwechsels (in der Bundesrepublik Deutschland 1 Erkrankung auf 10 000 Neugeborene, Häufigkeit der nicht erkrankten Heterozygoten 1 : 50). Ihre Ursache besteht in einer durch Mutationen ausgelösten Aktivitätsminderung oder gar einem Aktivitätsverlust der **Phenylalaninhydroxylase** der Leber. Die Konsequenz ist, dass Phenylalanin nicht in Tyrosin überführt werden kann sondern sich in den verschiedensten Geweben sowie im Blut anhäuft. Der Phenylalaninabbau weicht auf andere Stoffwechselwege aus (Abb. 7.20):

- Phenylalanin wird zu **Phenylpyruvat** transaminiert.
- Durch oxidative Decarboxylierung entstehen aus Phenylpyruvat **Phenylacetat**, durch Reduktion **Phenyllactat** sowie durch Kopplung an Glutamin **Phenylacetylglutamin**.
- Die beim fehlerhaften Abbau des Phenylalanins auftretenden Zwischenprodukte sind toxisch und hemmen u. a. die **Myelinbildung**.

Die geschilderten biochemischen Mechanismen beim gestörten Phenylalaninabbau erklären das wichtigste Symptom der **Phenylketonurie**, nämlich die gestörte geistige Entwicklung der Betroffenen. Die einzig mögliche Therapie der Erkrankung besteht aus der Zufuhr einer phenylalaninarmen Kost, sodass die Konzentrationen der beim Phenylalaninabbau entstehenden toxischen Metabolite möglichst gering bleiben. Diese Diät gewährleistet eine normale geistige Entwicklung, vorausgesetzt, dass sie zum frühestmöglichen Zeitpunkt, nämlich kurz nach der Geburt, einsetzt. Aus diesem Grund werden in der Bundesrepublik Deutschland alle Neugeborenen auf Phenylketonurie untersucht und im positiven Fall entsprechend behandelt.

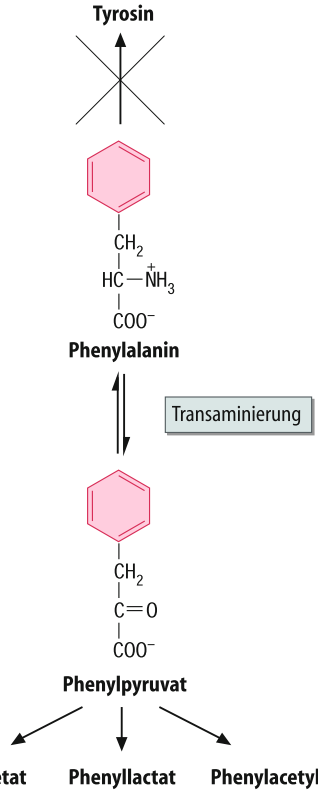


Abb. 7.20 Phenylalaninabbau bei Phenylketonurie. Wegen des Defektes der Phenylalaninhydroxylase wird Phenylalanin zu Phenylpyruvat transaminiert und dieses weiter zu Phenylacetat, Phenyllactat und Phenylacetylglutamin umgesetzt. Diese Abbauprodukte des Phenylalanins sind toxisch

I

In Kürze

- Bei schweren Leberschädigungen tritt häufig eine Minderung der Ammoniakeliminierung auf. Der erhöhte Ammoniakspiegel im Blut führt u. a. zur Entstehung einer Encephalopathie.
- Angeborene Störungen der Harnstoffbildung führen im Allg. zu erhöhten Blutammoniak-Konzentrationen und schweren Störungen des Gehirnstoffwechsels. Sie sind relativ selten und betreffen genetische Defekte der Enzyme des Harnstoffzyklus.
- Die Phenylketonurie ist die häufigste genetische Störung des Aminosäurestoffwechsels. Sie wird durch einen Defekt der Phenylalaninhydroxylase ausgelöst und führt zur Synthese von neurotoxischen Verbindungen

8 Citratzyklus

GK I 12.7; 13.4.3

Einleitung

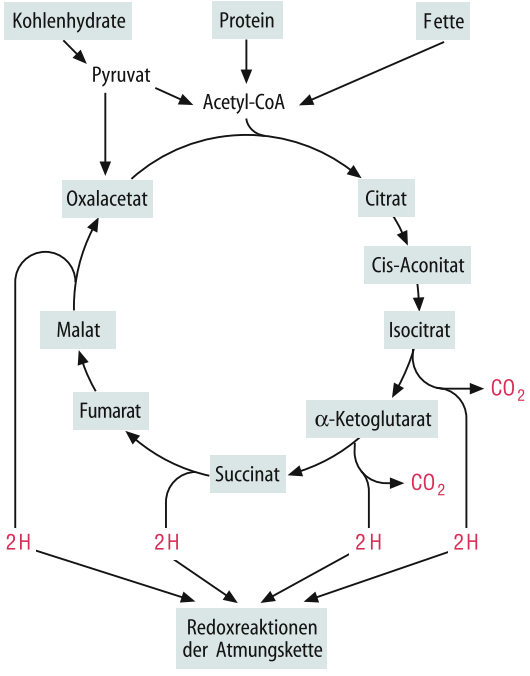
Die in der mitochondrialen Matrix ablaufenden Reaktionen des Citratzyklus haben bei der Energiekonservierung eine zentrale Bedeutung. Acetyl-CoA, das beim Abbau von Kohlenhydraten, Fettsäuren und Aminosäuren entsteht, wird im Citratzyklus unter Bildung von CO_2 oxidiert. Dabei entstehen Reduktionsäquivalente in Form von $NADH/H^+$ und $FADH_2$, die anschließend in der Atmungskette unter Energiegewinnung reoxidiert werden.

Dieses Kapitel bietet einen Überblick über die Stoffwechselbedeutung des Citratzyklus, die in ihm stattfindenden Reaktionsfolgen sowie über seine Regulation. Außerdem werden die amphibole Natur des Citratzyklus und seine Pathobiochemie dargestellt.

8.1 Bedeutung des Citratzyklus im Zellstoffwechsel

Der Abbau von Glucose in der Glycolyse führt zur Bildung von **Lactat** bzw. **Pyruvat**, der Abbau von Fettsäuren durch die β-Oxidation zu **Acetyl-CoA**. Auch der Abbau von Aminosäuren (▶ Kap. 7.3.2) liefert α-Ketosäuren mit 3–5 C-Atomen wie u. a. **Pyruvat, Oxalacetat, α-Ketoglutarat**. Damit bleiben große Teile des Kohlenstoffskeletts der abgebauten Verbindungen erhalten, energieliefernde Redoxreaktionen sind nur in beschränktem Umfang möglich und die Energieausbeute ist relativ gering.

Dass durch aeroben, vollständigen Abbau der genannten Substrate zu CO_2 und H_2O ein wesentlich größerer Energiebetrag gewonnen werden kann, ist in ◘ Tabelle 8.1 am Beispiel des anaeroben und aeroben Abbaus von Glucose zusammengestellt. Der hierfür notwendige Substratabbau erfolgt durch einen **zyklischen Prozess**, bei dem



◘ **Abb. 8.1 Beziehungen des Citratzyklus zum Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel sowie zu den Redoxreaktionen der Atmungskette**

Citrat als Zwischenprodukt auftritt und der infolgedessen als **Citratzyklus** (Tricarbonsäurezyklus) bezeichnet wird. Dieser führt formal bei einem Durchgang zur Zerlegung eines Acetyl-Restes (Acetyl-CoA) zu zwei Molekülen CO_2 und acht Wasserstoffatomen (◘ Abb. 8.1).

Der vollständige Satz der für den Citratzyklus notwendigen Enzyme befindet sich in der Zelle in der **mitochondrialen Matrix** (▶ Kap. 16.3.4).

◘ **Tabelle 8.1** Änderung der freien Energie bei anaerobem (glycolytischem) und aerobem Abbau von Glucose

Abbauweg	ΔG^{01}
Glucose → 2 Lactat	– 197 kJ/mol
Glucose + 6 O_2 → 6 CO_2 + 6 H_2O	– 2881 kJ/mol

In Kürze

– Der Citratzyklus ist in der mitochondrialen Matrix lokalisiert und dient dem oxidativen Abbau von Acetyl-CoA. Dabei entstehen 2 CO_2, 3 $NADH/H^+$, ein $FADH_2$ und 1 GTP aus GDP und P_i.

I

8.2 Bildung von Acetyl-CoA

Das für den Citratzyklus als Substrat benötigte Acetyl-CoA entsteht:

- bei der β-Oxidation der Fettsäuren (▶ Kap. 6.3.5),
- beim Abbau der ketogenen Aminosäuren (▶ Kap. 7.4.2) sowie
- aus der Glycolyse durch oxidative Decarboxylierung von Pyruvat.

Die ersten beiden Möglichkeiten sind bereits besprochen worden, die Verknüpfung von Glycolyse und Citratzyklus bedarf jedoch eines besonderen Mechanismus.

8.2.1 Die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA verknüpft Glycolyse und Citratzyklus

Um Kohlenhydrate in den Citratzyklus einzuschleusen, muss Pyruvat als Endprodukt der Glycolyse in Acetyl-CoA umgewandelt werden. Dies geschieht in einer irreversiblen Reaktion mit einem kompliziert aufgebauten Multienzymkomplex, der **Pyruvatdehydrogenase** (PDH), durch oxidative (dehydrierende) Decarboxylierung von Pyruvat.

Abb. 8.2 stellt die einzelnen Schritte der durch die PDH katalysierten oxidativen Decarboxylierung des Pyruvats dar:

- Pyruvat wird decarboxyliert. Das Coenzym für diese durch die Pyruvatdecarboxylase-Untereinheit der PDH katalysierte Reaktion ist das vom Vitamin Thiamin (▶ Kap. 20.2.2) abgeleitete **Thiaminpyrophosphat**. Das dem Stickstoffatom des Thiazolrings benachbarte sehr reaktionsfähige C-Atom greift unter Bildung einer covalenten Bindung die Carbonylgruppe des **Pyruvats** an.
- Der covalent gebundene Pyruvatrest wird decarboxyliert. Die hierfür notwendige Elektronenverschiebung wird dadurch erleichtert, dass der Thiazolring das Intermediat mesomer stabilisieren kann. Durch die Decarboxylierung entsteht **Hydroxyethyl-Thiaminpyrophosphat**. Diese Reaktion wird durch die Pyruvatdecarboxylase-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase katalysiert.
- Der einem **Acetaldehyd** entsprechende Hydroxyethylrest des Thiaminpyrophosphats wird durch die Disulfidgruppe der über eine Säureamidbindung covalent an die Lipoattransacetylase-Untereinheit geknüpften **α-Liponsäure** (α-Liponamidrest) oxidiert, wobei ein **S-Acetyl-Hydroliponamid** entsteht.
- Der Acetylrest des Acetylhydroliponamids wird auf Coenzym A übertragen, sodass **Acetyl-CoA** entsteht. Verant-

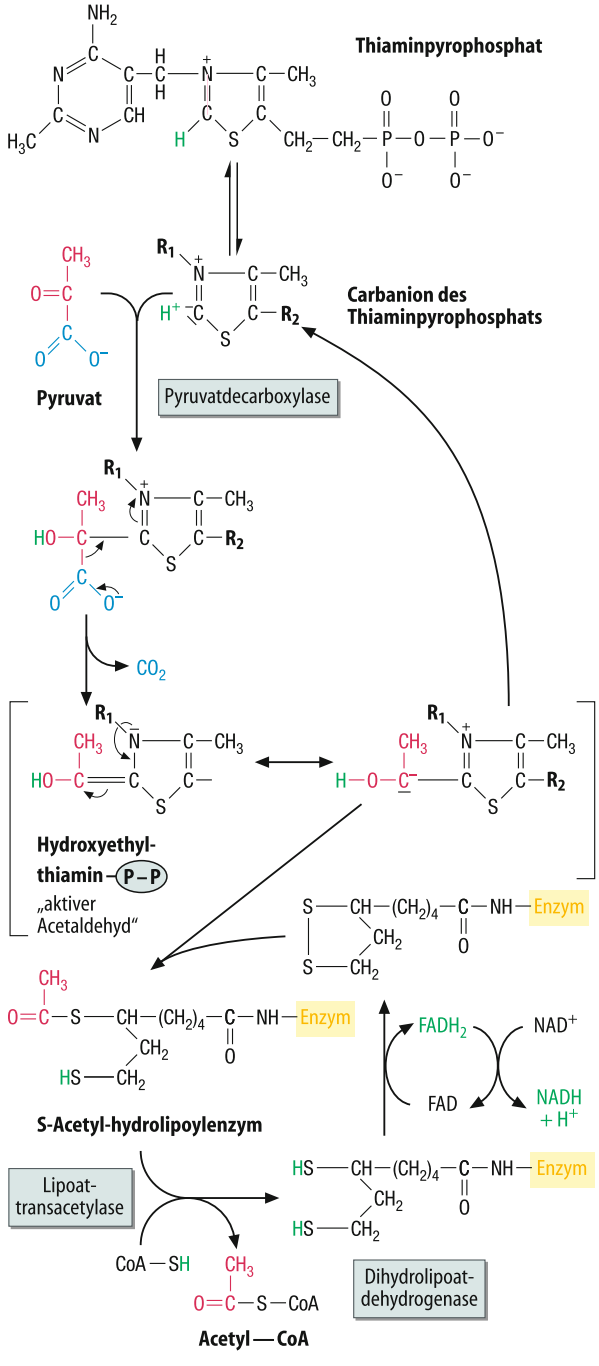


Abb. 8.2 Oxidative (dehydrierende) Decarboxylierung von Pyruvat. Gezeigt ist die Reaktionsfolge des Pyruvatdehydrogenasekomplexes. Die Atome des Pyruvats sind *rot* und *blau* hervorgehoben. Aus Platzgründen ist lediglich der Thiazolring des Thiaminpyrophosphats dargestellt

wortlich für die beiden Teilreaktionen ist die Lipoattransacetylase-Untereinheit.
- Das Dihydroliponamid wird durch die Dihydrolipoatdehydrogenase-Untereinheit mit FAD zu **α-Liponamid** reoxidiert, das dabei entstehende $FADH_2$ durch NAD^+ zu FAD und $NADH/H^+$.

Die Summenreaktion der Pyruvatdehydrogenase lautet demnach:

$$\text{Pyruvat} + \text{CoA-SH} + NAD^+ \rightarrow \text{Acetyl-CoA} + CO_2 + NADH + H^+$$

8.2.2 Die Pyruvatdehydrogenase ist ein kompliziert aufgebauter Multienzymkomplex

An der Pyruvatdehydrogenasereaktion sind insgesamt 5 Vitamine bzw. Vitamin-ähnliche Substanzen als Coenzyme beteiligt:
- Das Vitamin **Thiamin** liefert das für die Pyruvatdecarboxylierung benötigte Thiaminpyrophosphat.
- Enzymgebundene **Liponsäure** (Liponamid) ist das Oxidationsmittel für die Bildung von Acetylresten aus Pyruvat.
- **Pantothensäure** ist das Vitamin für die Synthese des Coenzyms A.
- **Riboflavin** ist das Vitamin für die Synthese des Coenzyms FAD.
- Das Vitamin **Nicotinsäure** ist Ausgangspunkt für die Synthese des Coenzyms NAD^+.

Die Pyruvatdehydrogenase liegt als **Multienzymkomplex** in der mitochondrialen Matrix vor und hat eine Molekülmasse von mehreren Millionen Da. Pyruvatdehydrogenasen aus Säugergeweben bestehen aus 20–30 Untereinheiten Pyruvatdecarboxylase, 60 Untereinheiten Lipoattransacetylase sowie 6 Untereinheiten Dihydrolipoatdehydrogenase.

In Kürze

- Acetyl-CoA entsteht durch oxidative Decarboxylierung von Pyruvat durch die Pyruvatdehydrogenase. Sie umfasst die Decarboxylierung von Pyruvat, die Oxidation des dabei entstandenen Hydroxyethylrestes zu Acetyl-Hydroliponamid, die Übertragung des Acetylrestes auf Coenzym A und die Reoxidation des Dihydroliponamids mit FAD und NAD^+.
- Die Pyruvatdehydrogenase ist ein Multienzymkomplex in der mitochondrialen Matrix. Ihre Untereinheiten sind Pyruvatdecarboxylase, Lipoattransacetylase und Dihydrolipoatdehydrogenase. Als Coenzym für die Decarboxylierung des Pyruvats enthält sie Thiaminpyrophosphat, für die anschließende Oxidation enzymgebundene Liponsäure. Außerdem sind aus den Vitaminen Pantothensäure, Riboflavin und Nicotinsäure gebildete Coenzyme an der Reaktion beteiligt

8.3 Die Reaktionsfolge des Citratzyklus

Die in ◘ Abb. 8.3 dargestellte Reaktionsfolge des Citratzyklus lässt sich in zwei Teile einteilen:
- Oxalacetat reagiert mit Acetyl-CoA unter Bildung von **Citrat,** das zweimal oxidiert und zweimal decarboxyliert wird, sodass **Succinat** entsteht.
- Durch Oxidation von Succinat wird **Oxalacetat** regeneriert.

8.3.1 Die Reaktion von Acetyl-CoA mit Oxalacetat liefert Citrat, das unter Bildung von Succinat zweimal decarboxyliert und oxidiert wird

In der ersten Teilsequenz des Citratzyklus (◘ Abb. 8.3) kommt es zu folgenden Reaktionen:
- Oxalacetat reagiert mit Acetyl-CoA unter Bildung von **Citrat**, das beteiligte Enzym ist die **Citratsynthase**.
- Unter Einwirkung des Enzyms **Aconitase** erfolgt eine Umlagerung des Citrats zu **Isocitrat**. Dabei entsteht intermediär enzymgebundenes cis-Aconitat.
- Isocitrat wird NAD^+-abhängig zu Oxalsuccinat oxidiert. Dieses ist instabil und decarboxyliert zu **α-Ketoglutarat**. Das verantwortliche Enzym ist die **Isocitratdehydrogenase**.

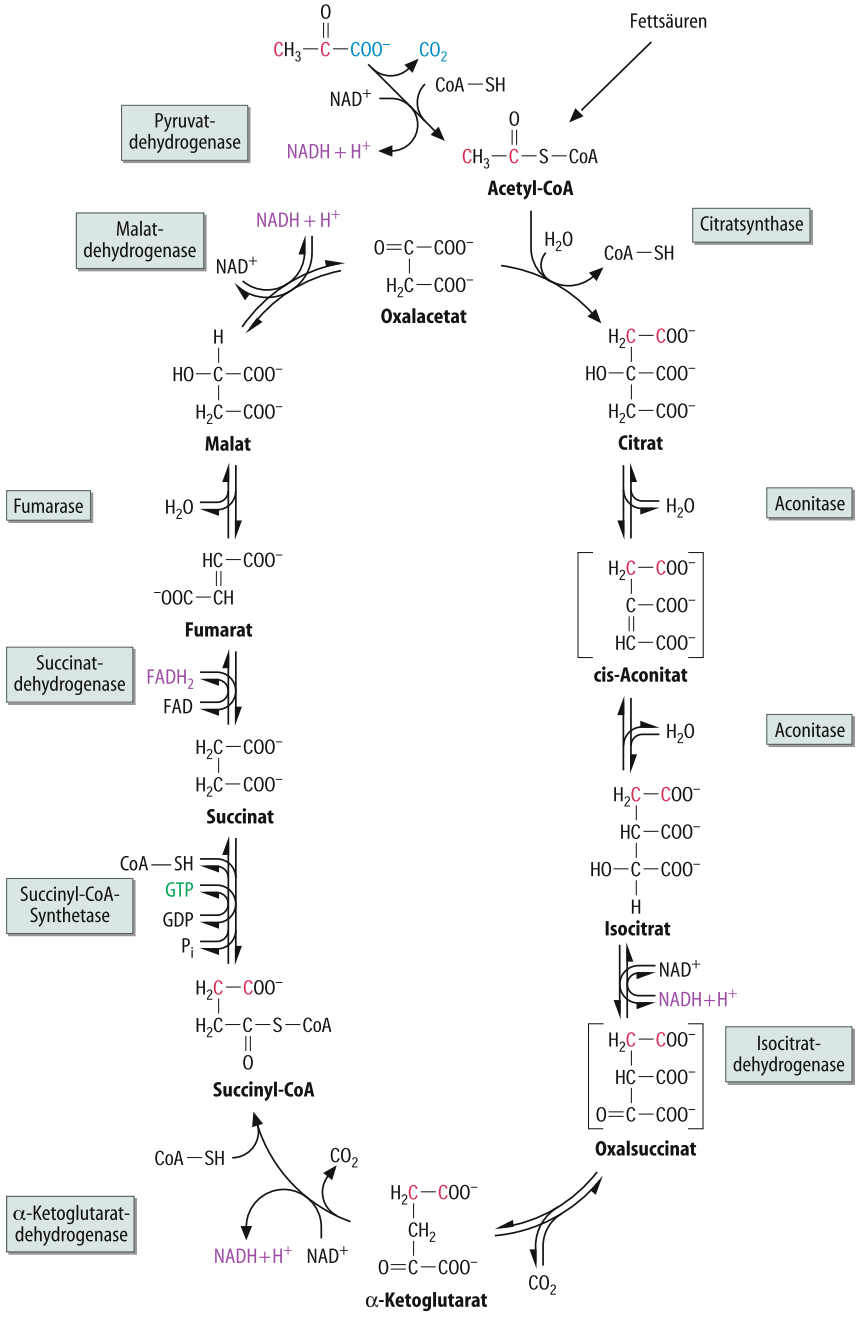


Abb. 8.3 Reaktionsfolge des Citratzyklus. Die beiden vom Acetyl-CoA abstammenden C-Atome sind *rot* hervorgehoben. Nach einmaligem Durchlauf durch den Citratzyklus sind sie auf allen vier C-Atomen des Oxalacetats nachweisbar, da Succinat eine symmetrische Verbindung ist

- Durch dehydrierende Decarboxylierung wird **α-Ketoglutarat** zu **Succinyl-CoA** oxidiert. Der Reaktionsmechanismus der für diese Reaktion verantwortlichen **α-Ketoglutaratdehydrogenase** entspricht dem der Pyruvatdehydrogenase (s. o.).
- Aus Succinyl-CoA wird Succinat gebildet. Die durch die Freisetzung von Coenzym A frei werdende Energie wird dazu benutzt, aus GDP und anorganischem Phosphat **GTP** zu erzeugen. Da GTP durch eine Phosphatgruppen-Transferreaktion nach der Gleichung

$$GTP + ADP \rightleftharpoons GDP + ATP$$

reagiert, kann ATP aus GTP erzeugt werden. Diese Reaktion gehört zu den **Substratkettenphosphorylierungen** (▶ Kap. 1.2.4).

8.3.2 Succinat wird zu Oxalacetat oxidiert

Die den Citratzyklus abschließende Reaktionsfolge der Oxidation von Succinat zu Oxalacetat entspricht mechanistisch den ersten drei Reaktionen der β-Oxidation der Fettsäuren. Sie umfasst:

- FAD-abhängige Oxidation von Succinat zu **Fumarat** durch die **Succinatdehydrogenase.** Dieses Enzym kann direkt mit dem Ubichinon der Atmungskette (▶ Kap. 9.1.1) reagieren.
- Wasseranlagerung an Fumarat mit Hilfe der **Fumarase,** wobei **Malat** entsteht.
- NAD-abhängige Oxidation von Malat zu **Oxalacetat**. Das verantwortliche Enzym ist die **Malatdehydrogenase**.

8.3.3 Die Oxidation eines Acetyl-CoA im Citratzyklus liefert etwas mehr als 9 ATP

Die Oxidation von Acetylresten im Citratzyklus verläuft nach der Summengleichung:

$$CH_3COOH + 2\,H_2O \rightarrow 2\,CO_2 + 8\,H$$

Formal wird somit Acetat vollständig zu CO_2 und H_2 abgebaut. Das Prinzip des Citratzyklus beruht darauf, dass Acetat an ein Trägermolekül, das Oxalacetat, gebunden wird, an dem dann die Dehydrierung stattfindet.

Tabelle 8.2 gibt die energetische Ausbeute der Oxidation von Acetyl-CoA im Citratzyklus wieder. Die ATP-Ausbeute ergibt sich aus der durch die Reoxidation der wasserstoffübertragenden Coenzyme gewonnenen Energie in der Atmungskette. Außerdem entsteht ein ATP-Äquivalent als GTP bei der Succinyl-CoA-Synthetase. Die Oxidation eines Acetylrestes im Citratzyklus liefert somit die Energie zur Bildung von etwas mehr als 9 ATP.

Tabelle 8.2 Energiebilanz der einzelnen Schritte des Citratzyklus

Schritt	H-Akzeptor	ATP-Ausbeute[a]
Isocitrat → α-Ketoglutarat	$NAD^+ \rightarrow NADH + H^+$	2,3
α-Ketoglutarat → Succinyl-CoA	$NAD^+ \rightarrow NADH + H^+$	2,3
Succinyl-CoA → Succinat	(Substratkettenphosphorylierung)	1
Succinat → Fumarat	$FAD \rightarrow FADH_2$	1,5
Malat → Oxalacetat	$NAD^+ \rightarrow NADH + H^+$	2,3
	Summe	9,4

[a] Über die ATP-Ausbeute bei der oxidativen Phosphorylierung ▶ Kap. 9.3.2.

In Kürze

- Durch Reaktion von Acetyl-CoA mit Oxalacetat entsteht Citrat und nach dessen zweimaliger Decarboxylierung und Oxidation Succinat.
- Succinat wird in einer der β-Oxidation der Fettsäuren ähnelnden Reaktionsfolge zu Oxalacetat oxidiert.
- Im Citratzyklus entstehen aus einem Acetylrest 8 H in Form von 3 $NADH/H^+$ und einem $FADH_2$. Deren Reoxidation in der Atmungskette liefert einen Energiebetrag von etwa 8.4 ATP pro Acetylrest. Außerdem wird ein GTP durch Substratkettenphosphorylierung gebildet.

I

8.4 Regulation des Citratzyklus

Der Citratzyklus ist eng mit der Energiekonservierung in der Atmungskette verknüpft. Seine Aktivität ist infolgedessen immer dann gesteigert, wenn der zelluläre Energiebedarf erhöht ist.

Die Regulation erfolgt dabei

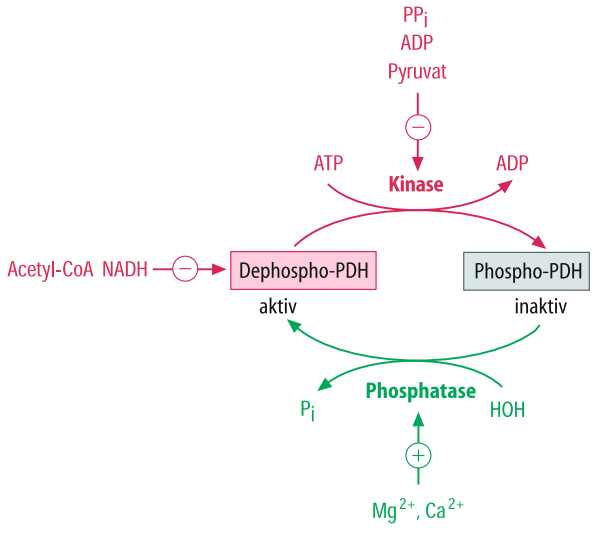
- auf der Stufe der Pyruvatdehydrogenase, und
- auf der Stufe der geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme des Citratzyklus.

8.4.1 Die Pyruvatdehydrogenase ist der regulierte Schritt bei der Acetyl-CoA-Bildung aus dem Kohlenhydratstoffwechsel

Das für den Citratzyklus notwendige mitochondriale Acetyl-CoA wird zum größten Teil durch die β-Oxidation der Fettsäuren oder die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat bereitgestellt. Die Geschwindigkeit des ersten Vorgangs wird im Wesentlichen durch das mitochondriale Fettsäureangebot bestimmt. Dagegen regulieren komplizierte Vorgänge die Geschwindigkeit der Pyruvatoxidation zu Acetyl-CoA. Die Regulation der PDH beinhaltet folgende Schritte (◘ Abb. 8.4):

- Die Pyruvatdecarboxylase-Untereinheit der PDH kann durch eine spezifische **PDH-Kinase** ATP-abhängig an einem Serylrest phosphoryliert werden, was zur Inaktivierung des Enzyms führt.
- Eine spezifische **PDH-Phosphatase** aktiviert durch Abspaltung des Phosphats von der Pyruvatdecarboxylase-Untereinheit die inaktive Phospho-PDH.
- Sowohl die PDH-Kinase als auch die PDH-Phosphatase sind Bestandteile des PDH-Komplexes.
- **Acetyl-CoA** und **NADH** hemmen die aktive Dephospho-PDH.
- **Pyrophosphat**, **ADP** und **Pyruvat** hemmen die PDH-Kinase.

Die in ◘ Abb. 8.4 dargestellten Regulationsmechanismen führen dazu, dass die PDH immer dann bevorzugt in der aktiven, dephosphorylierten Form vorliegt, wenn in Zellen



◘ **Abb. 8.4 Regulation des PDH-Komplexes.** Die Regulation kann durch Interkonvertierung sowie durch allosterische Effektoren erfolgen (Einzelheiten ▶ Text)

vermehrt Energie in Form von ATP erzeugt werden muss und Acetyl-CoA, das aus der β-Oxidation der Fettsäuren stammt, nicht für diesen Zweck zur Verfügung steht. Durch die Aktivierung der Pyruvatdehydrogenase kann dann aus dem Kohlenhydratabbau entstandenes Pyruvat in Acetyl-CoA umgewandelt werden. Da die Pyruvatdehydrogenase eine irreversible Reaktion katalysiert, kann anschließend der aus dem Pyruvat stammende Kohlenstoff nicht mehr für die Resynthese der Glucose durch Gluconeogenese verwendet werden (▶ Kap. 8.2.1). Über einen noch nicht ganz geklärten Mechanismus führt eine Behandlung von Fettzellen mit Insulin zu einem Übergang der PDH in die aktive Form.

8.4.2 Der zelluläre Energiebedarf ist ein wichtiger Regulator des Citratzyklus

Der Citratzyklus kann durch die Regulation seiner Enzyme an den Energiebedarf des Organismus angepasst werden. In ◘ Tabelle 8.3 sind die **Aktivatoren** und **Inhibitoren** von

◘ **Tabelle 8.3** Aktivatoren und Inhibitoren einzelner Enzyme des Citratzyklus in tierischen Zellen

Enzymatischer Schritt	Aktivierung	Hemmung
Citratsynthase		ATP, NADH, Citrat
NAD-Isocitratdehydrogenase	ADP, Mg^{2+}, Mn^{2+}	ATP, NADH
Succinatdehydrogenase	Succinat, Fumarat	Oxalacetat

Enzymen des Citratzyklus zusammengestellt. Aus ihr ergibt sich, dass die Oxidation von Acetylresten im Citratzyklus immer dann reduziert wird, wenn die ATP-Konzentrationen einer Zelle hoch sind, umgekehrt führen hohe ADP-Konzentrationen als Maß für den Energiemangel einer Zelle zu einer Aktivierung des Citratzyklus. Die Tatsache, dass Acetyl-CoA die PDH hemmt, verhindert eine Oxidation von Kohlenhydraten zu CO_2 und Wasser bei gesteigertem Fettsäureangebot. Sie ist somit für die Umstellung des Stoffwechsels bei Nahrungskarenz (▶ Kap. 10.2.3) von besonderer Bedeutung.

In Kürze

- Die Pyruvatdehydrogenase reguliert die Acetyl-CoA-Produktion aus dem Kohlenhydratabbau. Sie wird durch Acetyl-CoA und NADH gehemmt oder durch reversible, ATP-abhängige Phosphorylierung inaktiviert.
- Der zelluläre Energiebedarf ist der wichtigste Regulator des Citratzyklus. Die Regulation erfolgt dabei auf der Stufe der geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme, die durch ATP, NADH und Citrat gehemmt und durch ADP aktiviert werden.

8.5 Die amphibole Natur des Citratzyklus

8.5.1 Wichtige Biosynthesen nehmen ihren Ausgang von Zwischenprodukten des Citratzyklus

Der Citratzyklus steht in Beziehung zu einer großen Zahl von anderen Stoffwechselwegen (◘ Abb. 8.5). Viele der mit dem Citratzyklus verknüpften Reaktionen finden nicht in der mitochondrialen Matrix, sondern im Cytosol statt, weswegen der Transport von Zykluszwischenprodukten durch die mitochondrialen Membranen notwendig ist. Zu den vom Citratzyklus ausgehenden Biosynthesen gehören:

- **Fettsäurebiosynthese:** Da mitochondriales Acetyl-CoA die mitochondriale Innenmembran nicht passieren kann, wird es zunächst mit Oxalacetat in Citrat umgewandelt. Dieses kann aus der mitochondrialen Innenmembran transportiert und im Cytosol nach der Reaktion

$$\text{Citrat} + \text{CoA-SH} + \text{ATP} \rightarrow \text{Oxalacetat} + \text{Acetyl-CoA} + \text{ADP} + P_i$$

gespalten werden. Das verantwortliche Enzym ist die ATP:Citratlyase (▶ Kap. 6.4.3).

- **Hämbiosynthese:** In der ersten Reaktion der Hämsynthese reagiert Succinyl-CoA mit Glycin unter Bildung von δ-Aminolävulinat (▶ Kap. 18.1.7).
- **Aminosäuresynthese:** Aminotransferasen ermöglichen die Umwandlung der beiden α-Ketosäuren des Citratzyklus (Oxalacetat, α-Ketoglutarat) in die zugehörigen α-Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) (▶ Malatzyklus, Kap. 9.2.2).
- **Gluconeogenese:** Durch Decarboxylierung und gleichzeitige Phosphorylierung entsteht aus Oxalacetat Phosphoenolpyruvat. Diese durch die Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase katalysierte Reaktion ist die Schlüsselreaktion der Gluconeogenese (▶ Kap. 5.5.1).

8.5.2 Anaplerotische Reaktionen dienen der Wiederauffüllung des Citratzyklus mit Zwischenprodukten

Die Konzentration der verschiedenen Zwischenprodukte des Citratzyklus ist relativ gering. Dies bedeutet, dass der Zyklus durch die oben genannten, von ihm wegführenden biosynthetischen Reaktionen an Zwischenprodukten verarmen und damit zum Erliegen kommen würde. Damit dies nicht geschieht, gibt es eine Reihe von Reaktionen, die Kohlenstoff in den Citratzyklus einbringen und deswegen als anaplerotische (*griech.* auffüllende) Reaktionen bezeichnet werden. Zu diesen gehören vor allem:

- die **Pyruvatcarboxylase** (Reaktion 1, ◘ Abb. 8.5), welche für die anaplerotischen Reaktionen die größte Bedeutung hat:

$$\text{Pyruvat} + CO_2 + \text{ATP} \rightarrow \text{Oxalacetat} + \text{ADP} + P_i$$

Die Pyruvatcarboxylase ist biotinabhängig (▶ Kap. 5.5.1) und kommt in besonders hoher Aktivität der Leber vor.

- die **Glutamatdehydrogenase** (▶ Kap. 7.3.3) (Reaktion 2, ◘ Abb. 8.5):

$$\text{Glutamat} + NAD^+ \rightleftharpoons \alpha\text{-Ketoglutarat} + NH_3 + NADH + H^+$$

- Aminotransferasen, bei denen Pyruvat, Oxalacetat oder α-Ketoglutarat gebildet wird (Reaktion 3, ◘ Abb. 8.5) (▶ Kap. 7.3.1)
- das **Malatenzym** (Reaktion 4, ◘ Abb. 8.5) (▶ Kap. 6.4.3), welches die Reaktion

$$\text{Pyruvat} + CO_2 + NADPH + H^+ \rightleftharpoons \text{Malat} + NADP^+$$

katalysiert.

I

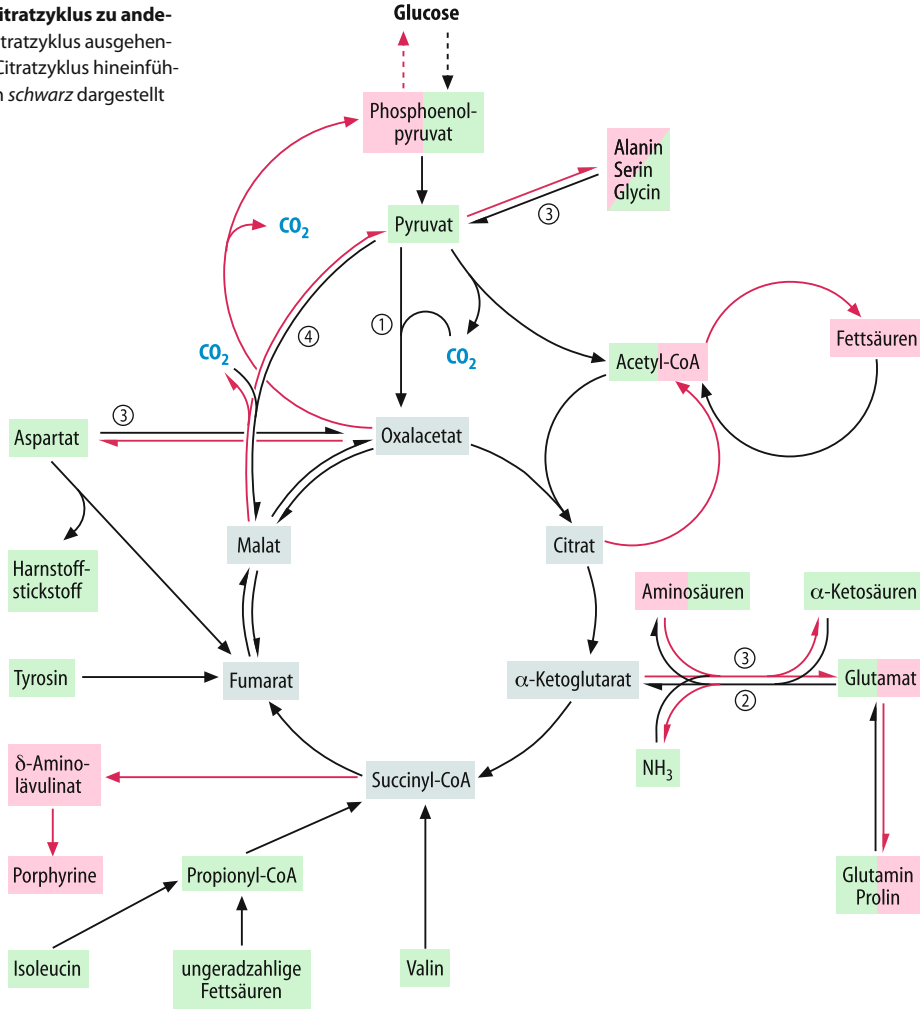


Abb. 8.5 Beziehungen des Citratzyklus zu anderen Stoffwechselwegen. Vom Citratzyklus ausgehende Biosynthesen sind *rot*, in den Citratzyklus hineinführende, anaplerotische Reaktionen *schwarz* dargestellt (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Der Citratzyklus steht in enger Beziehung zum Kohlenhydrat-, Lipid- und Aminosäurestoffwechsel. Reaktionen, die aus dem Citratzyklus herausführen, sind die Fettsäurebiosynthese, die Hämbiosynthese, die Synthese der nichtessentiellen Aminosäuren und die Gluconeogenese.
- Die sich durch die vom Citratzyklus ausgehenden Biosynthesen ergebenden Verluste an Zwischenprodukten müssen durch die sog. anaplerotischen Reaktionen aufgefüllt werden. Dies sind die Carboxylierung von Pyruvat zu Oxalacetat, die Bildung von α-Ketoglutarat aus Glutamat, von Oxalacetat aus Aspartat, sowie die Bildung von Malat aus Pyruvat.

8.6 Pathobiochemie

8.6.1 Thiaminmangel führt zu einer Aktivitätsminderung der Pyruvatdehydrogenase

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Ursache einer in Südostasien bekannten und als **Beri-Beri** bezeichneten Krankheit gefunden. Es handelt sich hierbei um einen Thiaminmangel, der besonders in Südostasien durch die Verwendung von thiaminarmem, polierten Reis als Grundnahrungsmittel ausgelöst wird. Die Beri-Beri-Erkrankung betrifft vor allem das Nervensystem, daneben aber auch Herz und Kreislaufsystem. Da ein intakter aerober Glucosestoffwechsel eine Voraussetzung für das Funktionieren des Nervensystems ist, betrifft ein Thiaminmangel dieses Gewebe besonders stark. Durch die verminderte Aktivität der thiaminabhängigen Pyruvatdehydrogenase wird der Energiestoffwechsel des Zentralnervensystems empfindlich gestört. Symptome sind chronische Müdigkeit und Reizbarkeit, Gedächtnisverlust, Schädigungen des peripheren Nervensystems, Verlust der Sensibilität und Muskelschwäche. Im Herz-Kreislauf-System finden sich Tachykardie, Herzinsuffizienz und Ödeme.

Während die Beri-Beri-Erkrankung in Südostasien immer noch vorkommt, ist sie in den industrialisierten Staaten bei normaler Ernährung sehr selten. Bei der chronischen Alkoholerkrankung ist dies allerdings anders. Hier lässt sich bei 25 % der Erkrankten ein Thiaminmangel feststellen, der in schweren Fällen zu einem als **Wernicke-Korsakoff-Syndrom** bezeichneten Krankheitsbild führt. Dieses ist neben Lähmungen der Augen-, Rumpf- und Beinmuskulatur durch psychische Störungen mit Halluzinationen und Erregungszuständen gekennzeichnet.

Die **primär biliäre** Leberzirrhose ist eine relativ seltene Form der Leberzirrhose. Die Erkrankung ist durch eine schwere Cholestase gekennzeichnet. Die fehlende Ausscheidung von Gallensäuren in den Intestinaltrakt löst dort wegen der gestörten Micellenbildung (► Kap. 20.3.3) eine Hemmung der Resorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen aus. In den Hepatocyten häufen sich dagegen die nicht ausgeschiedenen Gallenbestandteile an, was wohl ursächlich für die Entstehung der Zirrhose ist. Außerdem findet sich häufig ein Ikterus. Man findet bei den betroffenen Patienten regelmäßig Autoantikörper, die gegen die Lipoattransacetylase-Untereinheit des Pyruvatdehydrogenasekomplexes gerichtet sind. Es gibt allerdings zur Zeit noch keine Vorstellungen darüber, wie diese Autoimmunreaktion mit der Entwicklung der biliären Zirrhose in Zusammenhang zu bringen ist. Eine Krankengeschichte der primär biliären Zirrhose ► Fall 9.

8.6.2 Genetische Defekte einzelner Enzyme des Citratzyklus sind sehr selten

Als sehr seltene Erkrankungen sind genetische Defekte einzelner Enzyme des Citratzyklus, vor allem der α-Ketoglutaratdehydrogenase, Succinatdehydrogenase und Fumarase beschrieben worden. Die Krankheiten gehen meist mit dem Symptombild einer schweren Encephalopathie einher und beginnen vor dem ersten Lebensjahr. Eine Behandlung ist nicht bekannt.

In Kürze

- Zu den erworbenen Erkrankungen des Citratzyklus gehört vor allem der Thiaminmangel (Beri-Beri-Erkrankung), der zu einer Aktivitätsminderung der Pyruvatdehydrogenase führt. In industrialisierten Ländern kommt er praktisch nur bei Alkoholkranken vor.
- Eine Autoimmunreaktion gegen die Lipoattransacetylase-Untereinheit der PDH ist an der Entwicklung der primär biliären Leberzirrhose beteiligt.
- Seltene genetische Defekte einzelner Enzyme des Citratzyklus gehen mit einer schweren Encephalopathie einher.

9 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung

GK I 12.8, 12.8.2; 15.5.2

Einleitung

Zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionen benötigen alle Lebensformen die ständige Verfügbarkeit von Energie. Dabei sind die energiereichen Phosphorsäureanhydridbindungen im ATP eine universale Energiewährung. Ihre Erzeugung erfolgt durch Kopplung an exergone Redoxreaktionen, wobei die Verwendung von Sauerstoff als Oxidationsmittel die höchste Energieausbeute liefert.

Die Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme mit Sauerstoff findet bei eukaryoten Organismen in der inneren Mitochondrienmembran statt. Dabei wird ein elektrochemisches Potential aufgebaut, das zur Bildung von ATP benutzt wird.

Dieses Kapitel betrachtet die Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme in der Atmungskette, die mitochondriale ATP-Gewinnung durch oxidative Phosphorylierung sowie die Regulation dieser Prozesse. Außerdem werden die mitochondriale Thermogenese, die Einteilung und Funktion von Oxidoreduktasen und die Pathobiochemie von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung beschrieben.

9.1 Die Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme in der Atmungskette

Der direkte ATP-Gewinn durch Substratkettenphosphorylierung im Verlauf der katabolen Stoffwechselvorgänge (Glycolyse, Citratzyklus) beschränkt sich auf wenige Reaktionen und ist infolgedessen relativ gering. Dagegen fallen **reduzierte wasserstoffübertragende Coenzyme** in großer Menge an. Formal liefert die Reoxidation des an sie gebundenen Wasserstoffs mit Sauerstoff nach der Gleichung

$$H_2 + {}^1/_2\, O_2 \rightarrow H_2O;\ \Delta G^{0\prime} = -235\ \text{kJ/mol}$$

einen ganz erheblichen Energiebetrag.

Der Stoffwechsel aller **aerob** lebenden Organismen benutzt diese Reaktion zur Energiegewinnung. Statt molekularem Wasserstoff reagieren allerdings die wasserstoffübertragenden Coenzyme **NADH/H$^+$** und **FADH$_2$** mit dem Sauerstoff:

$$NADH/H^+ + {}^1/_2\, O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O;\ \Delta G^{0\prime} = -218\ \text{kJ/mol}$$
$$FADH_2 + {}^1/_2\, O_2 \rightarrow FAD + H_2O;\ \Delta G^{0\prime} = -141\ \text{kJ/mol}$$

Das sauerstoffabhängige System der Energiekonservierung zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus:

- Die für die O_2-abhängige Reoxidation von NADH/H$^+$ bzw. FADH$_2$ benötigte Redoxreaktion verläuft über mehrere Stufen und beinhaltet einen Wasserstoff- und Elektronentransport. Sie wird als **Atmungskette** bzw. **mitochondrialer Elektronentransport** bezeichnet.
- Die Konservierung der hierbei frei werdenden Energie in Form von ATP wird **oxidative Phosphorylierung** genannt und ist eng an den Elektronentransport gekoppelt. Für sie ist die mitochondriale ATP-Synthase (F_1/F_o-ATPase) verantwortlich.
- Die Enzymkomplexe von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung sind in der **inneren Mitochondrienmembran** (▶ Kap. 16.3.4) lokalisiert.

9.1.1 Vier Multienzymkomplexe sind für den mitochondrialen Elektronentransport verantwortlich

Die oben genannten Redoxreaktionen der Atmungskette werden durch vier in der mitochondrialen Innenmembran gelegene Multienzymkomplexe katalysiert (◘ Tabelle 9.1):

- Die **NADH:Ubichinon-Oxidoreduktase** (Komplex I) katalysiert die Reaktion:

$$NADH + H^+ + \text{Ubichinon} \rightarrow NAD^+ + \text{Ubichinol}$$

Der außerordentlich große Enzymkomplex besitzt am Elektronentransport beteiligte proteingebundene Eisen-Schwefel-Zentren (◘ Abb. 9.1), deren Fe-Atome am Elektronentransport teilnehmen. Außerdem enthält er das vom Vitamin Riboflavin (▶ Kap. 20.2.2) abgeleitete Coenzym FMN. Der Komplex I überträgt Wasserstoff und Elektronen des NADH/H$^+$ auf Ubichinon, welches dabei in Ubichinol übergeht. Ubichinon (Coenzym Q) ist ein sehr hydropho-

I

Tabelle 9.1 Die Enzymkomplexe der Atmungskette

Komplex No.	Bezeichnung	Molekulare Masse (kDa)	Unter-einheiten	Coenzyme	Protonen-transport
I	NADH:Ubichinon-Oxidoreduktase	940	46	FMN 8 Eisen-Schwefel-Zentren	$2H^+/e^-$
II	Succinat:Ubichinon-Oxidoreduktase	125	4	FAD 3 Eisen-Schwefel-Zentren Häm b	$0/e^-$
III	Ubichinol:Cytochrom c-Oxidoreduktase	240	11	Cytochrom b Cytochrom c_1 1 Eisen-Schwefel-Zentrum	$2H^+/e^-$
IV	Cytochrom c-Oxidase	205	13	Cytochrom a Cytochrom a_3 Cu	H^+/e^-

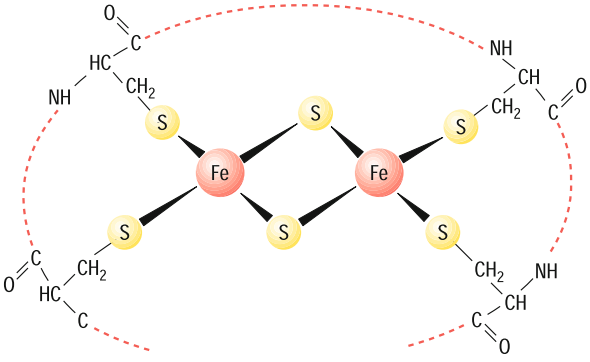


Abb. 9.1 Raumstruktur eines zweikernigen Eisen-Schwefel-Zentrums

bes Isoprenoid. Wie in Abbildung 9.2 dargestellt, kann Ubichinon in einem zweistufigen Prozess zwei Elektronen aufnehmen bzw. abgeben. Die einfach reduzierte Form wird als Ubisemichinon bezeichnet.

– Die **Succinat:Ubichinon-Oxidoreduktase** (Komplex II) ist auch Bestandteil des Citratzyklus (▶ Kap. 8.3.2) und katalysiert die Reaktion:

Succinat + Ubichinon → Fumarat + Ubichinol

Der Komplex enthält FAD (▶ Kap. 20.2.2) als Coenzym und Eisen-Schwefel-Zentren.

Außer durch Komplex I und II können Reduktionsäquivalente noch auf zwei weiteren Wegen auf das Ubichinon der Atmungskette übertragen werden:

– Im **Glycerophosphatzyklus** (Abb. 9.3) wird auf der cytosolischen Seite der inneren Mitochondrienmembran mit Hilfe der Glycerophosphatdehydrogenase Dihydroxyacetonphosphat mit $NADH/H^+$ zu α-Glycerophosphat reduziert. Durch die mit der inneren Mitochondrienmembran assoziierte Glycerophosphat-Oxidase wird α-Glycerophosphat FAD-abhängig reoxidiert, wobei Ubichinon zu Ubichinol reduziert wird.

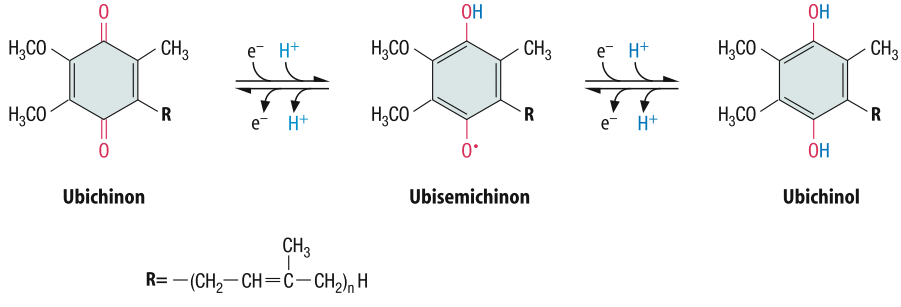


Abb. 9.2 Struktur und Redoxstufen von Ubichinon. Die Reduktion von Ubichinon zum Ubichinol ist ein zweistufiger Prozess über ein Ubisemichinon-Radikal. n = 6–10, beim Menschen 10

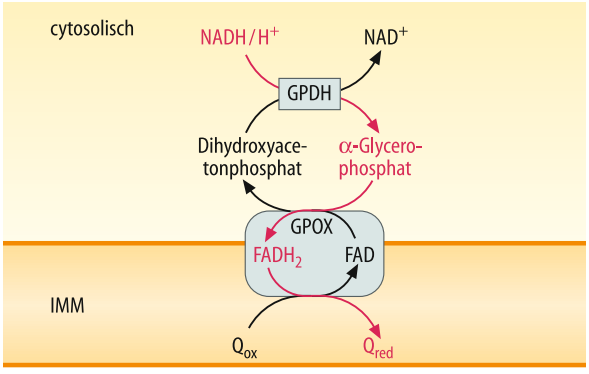


Abb. 9.3 Der Glycerophosphatzyklus für den Transport von Reduktionsäquivalenten in den Mitochondrien. Auf der cytosolischen Seite wird mit Hilfe der Glycerophosphatdehydrogenase (*GPDH*) Dihydroxyacetonphosphat mit NADH/H+ zu α-Glycerophosphat reduziert. Durch die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisierte Glycerophosphatoxidase (*GPOX*) oder Flavoproteindehydrogenase erfolgt eine Flavin-abhängige Oxidation des Glycerophosphats zu Dihydroxyacetonphosphat. Das reduzierte $FADH_2$ der Flavindehydrogenase wird mit Hilfe von Ubichinon (*Q*) reoxidiert. *IMM:* innere Mitochondrienmembran

- Aus der **Acyl-CoA-Dehydrogenase** der β-Oxidation der Fettsäuren (▶ Kap. 6.3.5) stammendes $FADH_2$ reduziert ein kleines Überträgerprotein, das **ETF** (elektronentransferierendes Flavoprotein) genannt wird. Dieses wird von der ETF:Ubichinon-Oxidoreduktase reoxidiert, womit unter Beteiligung eines Eisen-Schwefel-Zentrums Ubichinon zu Ubichinol reduziert wird.
- Die **Ubichinol:Cytochrom c-Oxidoreduktase** (Komplex III) katalysiert die Reaktion:

$$\text{Ubichinol} + 2\ \text{Cytochrom } c_{ox} \rightarrow \text{Ubichinon} + 2\ \text{Cytochrom } c_{red}$$

Das Enzym wird auch als Cytochrom c-Reduktase bezeichnet. Der Komplex besitzt ein Eisen-Schwefel-Zentrum sowie die Cytochrome b und c_1. Cytochrome enthalten eine **Hämgruppe**, deren zentrales Eisenatom am Elektronentransport teilnimmt und dabei einen entsprechenden Wertigkeitswechsel durchmacht. Die Cytochrome der Atmungskette unterscheiden sich durch die Substituenten an den Pyrrolringen und durch ihre Verknüpfung mit dem jeweiligen Protein (Abb. 9.4).

- Die **Cytochrom c-Oxidase** (Komplex IV) katalysiert die Reaktion:

$$2\ \text{Cytochrom } c_{red} + {}^1/_2\ O_2 + 2\ H^+ \rightarrow 2\ \text{Cytochrom } c_{ox} + H_2O$$

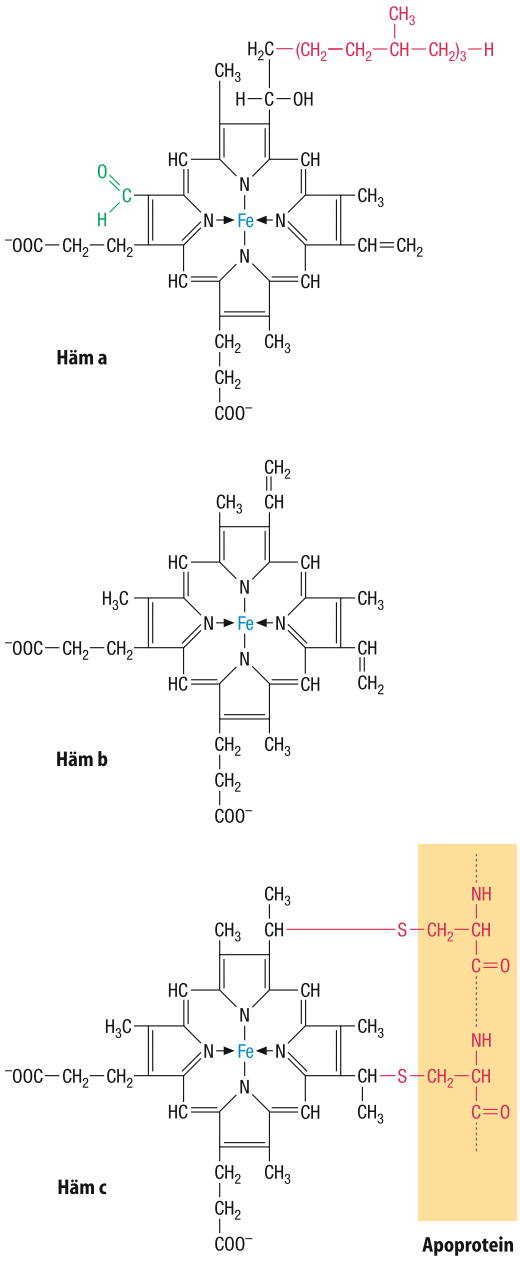


Abb. 9.4 Struktur von Häm a, b und c. Häm a ist Bestandteil der Cytochrom c-Oxidase und mit seinem langen Farnesylrest in einer hydrophoben Tasche des Proteins verankert. Häm b kommt außer im Komplex III auch im Hämoglobin und Myoglobin vor. Häm c ist über zwei Thioätherbrücken mit Cysteinylresten seines Apoproteins covalent verknüpft

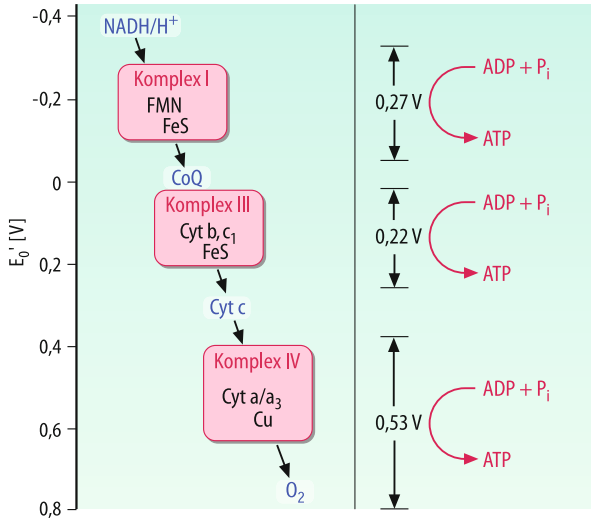


Abb. 9.5 Lokalisation der Schritte der Atmungskette, deren $\Delta E_0'$ groß genug ist, um eine ATP-Synthese zu ermöglichen. Diese Schritte entsprechen den Komplexen I, III und IV (▶ Kap. 9.1.1). Die Differenz der Redoxpotentiale zwischen dem $FADH_2$ des Komplex II (nicht dargestellt) und dem Ubichinon reicht für eine ATP-Bildung nicht aus

Der Komplex kann als einziges Protein der Atmungskette mit Sauerstoff reagieren. Der Elektronentransport erfolgt dabei über die Cytochrome a und a_3 sowie durch am Elektronentransport beteiligte Kupferionen.

Die Anordnung der Multienzymkomplexe der Atmungskette mit ihren Coenzymen ist in Abb. 9.5 dargestellt. Die Multienzymkomplexe I–IV der Atmungskette sind dabei durch **Redoxcarrier** verbunden:

- Redoxäquivalente der Komplexe I und II sammeln sich im Ubichinon, das dabei reduziert wird. Ubichinol reduziert das Cytochromeisen des Komplexes III.
- Das Cytochrom c ist ein kleines, peripheres Membranprotein und überträgt Elektronen von Komplex III auf Komplex IV.

9.1.2 Der mitochondriale Elektronentransport ist stark exergon

Der mitochondriale Elektronentransport ist, wie aus den sehr negativen $\Delta G^{0\prime}$-Werten bei der Reoxidation von $NADH/H^+$ ($\Delta G^{0\prime} = -218$ kJ/mol) bzw. $FADH_2$ ($\Delta G^{0\prime} = -141$kJ/mol) hervorgeht, eine stark exergone Reaktion. Dies lässt sich auch aus den Redoxpotentialen der Ausgangs- und Endprodukte ermitteln:

- $NADH/NAD^+$: Redoxpotential = –320 mV
- H_2O/O_2: Redoxpotential = + 820 mV

Die Differenz der Redoxpotentiale beträgt also nahezu 1200 mV und ist auf die Enzymkomplexe I, III und IV verteilt.

Über die Gleichung

$$\Delta G^{0\prime} = - n \times F \times \Delta E_o'$$

(n = Zahl der übertragenen Elektronenäquivalente, F = Ladungsmenge/mol Elektronen [96 500 Coulomb], $\Delta E_o'$ = Differenz der Redoxpotentiale bei der Elektronenübertragung unter Standardbedingungen)

lässt sich errechnen, bei welchen Schritten des Elektronentransports die Änderung der freien Energie groß genug ist, dass **ATP** aus ADP und anorganischem Phosphat entstehen kann. Wie aus Abb. 9.5 hervorgeht, geschieht dies in insgesamt drei Schritten, nämlich in den Komplexen I, III und IV.

9.1.3 Die mitochondriale Energiekonservierung beruht auf der Errichtung einer elektrochemischen Potentialdifferenz

Während es schon lange bekannt war, dass isolierte Mitochondrien dann zur Bildung von ATP aus ADP und anorganischem Phosphat imstande sind, wenn der Elektronenfluss von $NADH/H^+$ bzw. $FADH_2$ abläuft, war der zugrunde liegende Mechanismus lange Zeit unbekannt. Heute weiß man, dass die Energiekonservierung der stark exergonen Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme dadurch gewährleistet wird, dass primär eine **elektrochemische Potentialdifferenz** über der inneren Mitochondrienmembran errichtet wird. Dies kommt dadurch zustande, dass

- die Komplexe I, III und IV fähig sind, die während des Elektronentransports auftretende Änderung der freien Energie für den **aktiven Transport** von Protonen aus dem Matrixraum in den Intermembranraum der Mitochondrien zu benutzen (Abb. 9.6, Tabelle 9.1).
- die an den Elektronentransport gekoppelte Translokation von Protonen dabei mit einer festgelegten Stöchiometrie erfolgt. In den Komplexen I und III werden pro Elektronenpaar vier Protonen, im Komplex IV zwei Protonen transportiert. In Summe macht dies pro $NADH/H^+$ zehn Protonen, pro $FADH_2$ sechs Protonen aus.
- die Protonen-Translokation einen pH- und Ladungsgradienten über der inneren Mitochondrienmembran verursacht. Dieser wird auch als **elektrochemischer Gradient** bezeichnet. Die primäre Energiekonservierung beruht also auf der Errichtung einer elektrochemischen Potentialdifferenz.

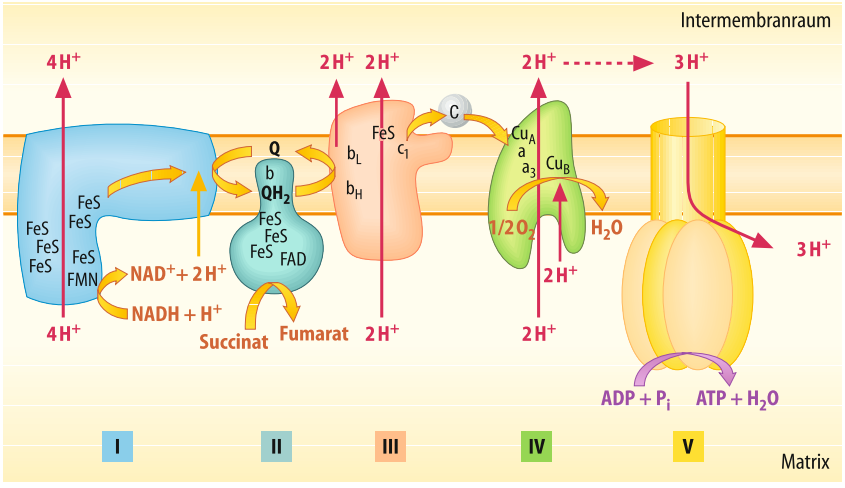


Abb. 9.6 Die fünf Komplexe von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung. Der Elektronentransport über die vier Komplexe der Atmungskette erfolgt über die mobilen Substrate Ubichinon (Q/QH_2) und Cytochrom c. Pro oxidiertem NADH werden 10 Protonen, pro oxidiertem Succinat 6 Protonen über die Membran gepumpt. Die ATP-Synthase benötigt mindestens 3 Protonen zur Synthese von einem ATP. Zusätzlich wird jeweils ein Proton für den Transport von ADP, P_i und ATP verbraucht (nicht gezeigt). (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von U. Brandt, Frankfurt) (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Die in der inneren Mitochondrienmembran ablaufende Reoxidation von NADH/H+ und $FADH_2$ mit Sauerstoff wird durch vier Multienzymkomplexe katalysiert: die NADH:Ubichinon-Oxidoreduktase (Komplex I), die Succinat:Ubichinon-Oxidoreduktase (Komplex II), die Ubichinol:Cytochrom c-Oxidoreduktase (Komplex III) sowie die Cytochrom c-Oxidase (Komplex IV).
- Die Glycerophosphat-Oxidase sowie das elektronentransferierende Flavoprotein (ETF) stellen weitere Möglichkeiten zur Reduktion von Ubichinon dar.
- Die Atmungskette beinhaltet drei Schritte, deren Änderung der freien Energie ΔE_o groß genug ist, eine ATP-Synthese aus ADP und anorganischem Phosphat zu ermöglichen. Dies sind die Reaktionsschritte in den Komplexen I, III und IV.

9.2 Die mitochondriale ATP-Gewinnung durch oxidative Phosphorylierung

9.2.1 Zur ATP-Synthese werden Teile der ATP-Synthase durch den Protonengradienten in Rotation versetzt

Das Problem des Zusammenhangs zwischen elektrochemischer Potentialdifferenz über der inneren Mitochondrienmembran und ATP-Erzeugung wurde durch die Aufklärung der Funktion der in Mitochondrien nachweisbaren **ATP-Synthase** (F_1/F_o-ATPase) aufgeklärt, die den Protonengradienten zur ATP-Synthese benutzt. In elektronenmikroskopischen Darstellungen erscheint sie als pilz- oder knopfähnliche Struktur mit einem fest in die mitochondriale Innenmembran integrierten Fuß (F_o-Teil) und einem in Richtung des Matrixraums zeigenden knopfähnlichen Gebilde (F_1-Teil, ◘ Abb. 9.7 a,b). Das Enzym hat folgende Funktionen:

- Der in der Membran liegende F_o-Teil besteht aus einem Ring von zehn c-Untereinheiten sowie einer a-Untereinheit.
- Die a-Untereinheit bildet einen Protonenkanal. Beim Rückfluss von Protonen durch diesen Kanal wird der Ring aus c-Untereinheiten um eine c-Untereinheit pro Proton gedreht.
- Diese Drehung überträgt sich auf den γ-Stiel, der in den F_1-Teil der ATP-Synthase hineinragt.

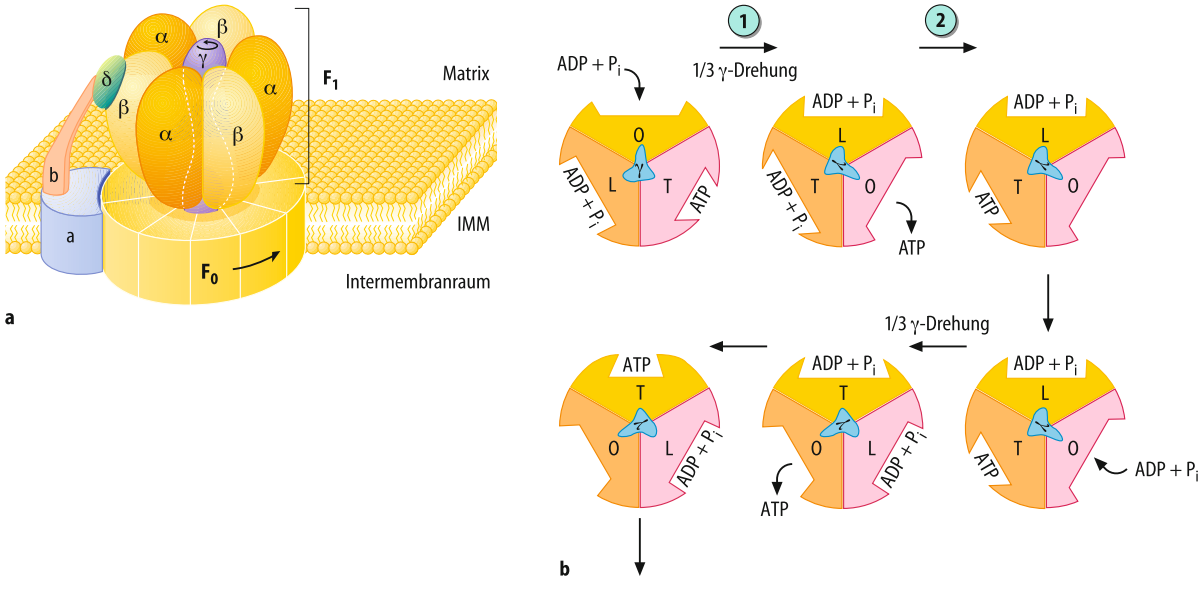


Abb. 9.7a, b Aufbau und Funktion der ATP-Synthase der inneren Mitochondrienmembran. a Der F_1-Teil besteht aus drei αβ-Untereinheiten, die zusammen eine knopfähnliche Struktur bilden. Der F_o-Teil ist fest in die innere Mitochondrienmembran integriert und besteht aus zehn c-Untereinheiten. Mit ihm ist die γ-Untereinheit verbunden, die in das Innere des F_1-Teils ragt. Die a-Untereinheit besitzt einen Protonenkanal und ist so mit dem Ring aus den c-Untereinheiten verbunden, dass sich der Ring während des Protonentransportes um je eine c-Untereinheit pro Proton dreht und dabei den γ-Stiel mitnimmt. Die Untereinheit b stellt eine Verbindung zwischen a und der an der F_1-Untereinheit lokalisierten Untereinheit δ dar und verhindert, dass der Knopf aus den αβ-Untereinheiten mitgedreht wird. **b** Mechanismus der ATP-Bildung durch die ATP-Synthase. Der zentrale γ-Stiel ist mit dem Ring aus c-Untereinheiten verknüpft und rotiert, angetrieben durch den Rückstrom der Protonen relativ zu den drei αβ-Paaren. Durch die Asymmetrie der γ-Untereinheit durchlaufen die αβ-Paare verschiedene konformative Zustände. In der T-Form wird ATP gebildet, das unter Energieaufwand beim Übergang in die O-Form freigesetzt wird (modifiziert nach U. Brandt, Frankfurt). (Einzelheiten ▶ Text)

– Die drei αβ-Untereinheiten des F_1-Teils bilden drei aktive Zentren, die zur ATP-Bildung nach der Gleichung

$$ADP + P_i \rightarrow ATP + H_2O$$

imstande sind.

Die ATP-Synthese ist ein endergoner Vorgang, dessen Energiebedarf durch den Ausgleich des durch die Atmungskettenkomplexe errichteten Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran gedeckt wird (Abb. 9.6).

Die genaue Analyse der unterschiedlichen Funktionen der einzelnen Untereinheiten der F_1/F_o-ATP-Synthase hat wesentlich zum Verständnis der bei der ATP-Synthese aus ADP und anorganischem Phosphat ablaufenden Vorgänge beigetragen.

– Die dreifache Symmetrie der αβ-Untereinheiten im F_1-Teil der ATP-Synthase entspricht funktionell drei katalytischen Zentren, die jeweils zur ATP-Biosynthese fähig sind. Wie in Abb. 9.7b dargestellt ist, kann jedes der drei katalytischen Zentren in drei unterschiedlichen Zuständen vorkommen. In der L-Form (*loose*) bindet das Zentrum ADP und Phosphat. In der O-Form (*open*) ist die Affinität sowohl für ADP + P_i als auch für ATP gering. In der dritten Konformation, der T-Form (*tight*) wird ATP mit sehr hoher Affinität gebunden, was seine Bildung aus ADP und P_i begünstigt. Während des Katalysezyklus durchlaufen die katalytischen Zentren nacheinander die drei Zustände. In der L-Form sind ADP und P_i locker gebunden. Beim Übergang der L- in die T-Form entsteht ATP, welches beim anschließenden Übergang des katalytischen Zentrums in die O-Form abgegeben wird.

– Der geregelte Zustandswechsel der drei katalytischen Zentren kommt dadurch zustande, dass die asymmetrische γ-Untereinheit zusammen mit den zehn c-Untereinheiten des F_o-Teils der ATP-Synthase rotiert. Die Rotationsbewegung wird dabei durch den Ausgleich des Protonengradienten ausgelöst, der durch die a-Untereinheit erfolgt. Wie aus Abbildung 9.7b hervorgeht, werden bei einer vollstän-

Tabelle 9.2 Mitochondriale Transportproteine (Auswahl)

	Transport-protein	Wichtiges Substrat	Transport-mechanismus	Stoffwechselbedeutung	Hauptsächliches Vorkommen
A	**Elektrogene Carrier**				
	Adeninnucleotid-Translokase	ADP^{3-}/ATP^{4-}	Antiport	Energietransfer	Ubiquitär
	Thermogenin	H^+	Uniport	Thermogenese	Braunes Fettgewebe
B	**Elektroneutrale, protonenkompensierte Carrier**				
	Phosphat-Carrier	$Phosphat/H^+$	Symport	Phosphattransfer	Ubiquitär
	Pyruvat-Carrier	$Pyruvat/H^+$, Ketonkörper/H^+	Symport	Citratzyklus, Gluconeogenese	Ubiquitär
C	**Elektroneutrale Austauschcarrier**				
	Ketoglutarat/Malat-Carrier	Ketoglutarat/Malat, Succinat	Antiport	Malat/Aspartat-Zyklus, Gluconeogenese	Ubiquitär
	Dicarboxylat/Phosphat-Carrier	Malat, Succinat/Phosphat	Antiport	Gluconeogenese, Harnstoff-synthese	Leber
	Citrat/Malat-Carrier	Citrat/Isocitrat, Malat, Succinat Phosphoenolpyruvat	Antiport	Lipogenese, Gluconeogenese	Leber
	α-Glycerophosphat/ Dihydroxyaceton-phosphat-Carrier	α-Glycerophosphat/ Dihydroxyacetonphosphat	Antiport	Glycerophosphatzyklus	Ubiquitär
D	**Neutrale Carrier**				
	Carnitin-Carrier	Carnitin/Acylcarnitin	Antiport	Fettsäureoxidation	Ubiquitär

digen Rotation der γ-Untereinheit drei ATP synthetisiert und zehn Protonen verbraucht.

9.2.2 Die innere Mitochondrienmembran enthält eine große Zahl von Transportproteinen

Während die äußere Mitochondrienmembran dank entsprechender Poren für niedermolekulare Substanzen permeabel ist, ist die innere nur für Sauerstoff, Wasser und CO_2 frei durchlässig. Damit der notwendige Stoffaustausch zwischen dem mitochondrialen Matrixraum und den übrigen zellulären Kompartimenten stattfinden kann, werden **Transportsysteme** (Carrier) benötigt, die inzwischen zu einem großen Teil gut charakterisiert sind (Tabelle 9.2). Folgende sind besonders erwähnenswert:

- Die **Adeninnucleotid-Translokase** katalysiert den Antiport von ATP und ADP und ermöglicht somit die Translokation von in den Mitochondrien erzeugtem ATP in den cytosolischen Raum, während gleichzeitig im cytosolischen Raum durch energieverbrauchende Prozesse entstandenes ADP in den Matrixraum zurücktransportiert wird.
- Ein Symporter katalysiert den Transport von **Phosphat** und **Protonen**, mit dem die Phosphatbilanz der oxidativen Phosphorylierung ausgeglichen wird.
- Die **Adeninnucleotid-Translokase** und der **Phosphat/Protonen-Symporter** ermöglichen zusammen die Energieversorgung cytosolisch lokalisierter Vorgänge. Wie in Abbildung 9.8 dargestellt, wird durch die ATP-Synthase unter Protonenverbrauch ATP aus ADP und anorganischem Phosphat hergestellt. Dieses befindet sich im mitochondrialen Matrixraum. Um die im Cytosol ablaufenden energieverbrauchenden Prozesse anzutreiben, wird es durch die Adeninnucleotid-Translokase in den cytosolischen Raum transportiert, wo es unter Bildung von ADP und anorganischem Phosphat verbraucht wird. Das ADP wird über die Adeninnucleotid-Translokase, das anorganische Phosphat unter Protonenverbrauch durch den Phosphat/Protonen-Symporter in die mitochondriale Matrix rücktransportiert.
- Eine große Zahl von Antiportern transportiert z. B. Pyruvat, Glutamat und die Dicarbon- und Tricarbonsäuren des Citratzyklus.
- Ein besonderes Problem stellt die Reoxidation von im cytosolischen Raum gebildeten $NADH/H^+$ dar, da es nicht

I

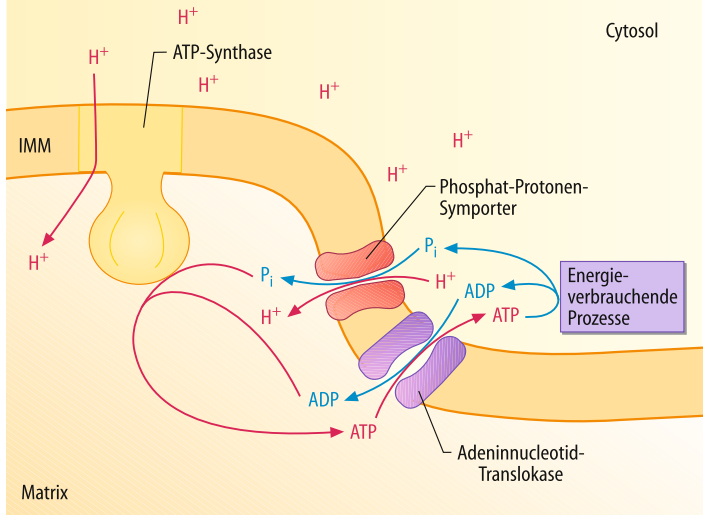


Abb. 9.8 Transport von Adeninnucleotiden und Phosphat durch die mitochondriale Innenmembran. Man beachte, dass nicht nur die Synthese von ATP, sondern auch der Import von Phosphationen in den Matrixraum Protonen verbraucht (weitere Einzelheiten ▶ Text). *IMM:* Innere Mitochondrienmembran

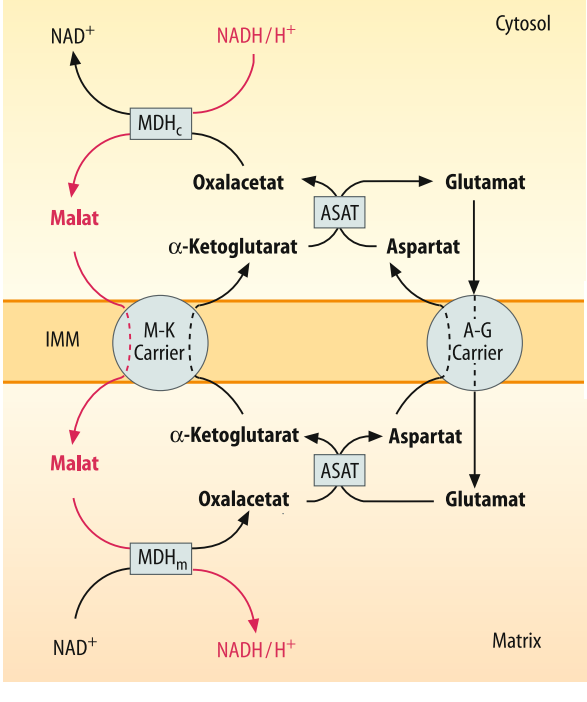


Abb. 9.9 Malatzyklus. Der Malatzyklus ermöglicht den Transport von Reduktionsäquivalenten aus den oder in die Mitochondrien. Der Transport vom Cytosol in das Mitochondrium ist *rot* hervorgehoben. Da es sich um reversible Reaktionen handelt, kann der Transport auch in umgekehrter Richtung erfolgen. *IMM:* Innere Mitochondrienmembran; *M/K-Carrier:* Malat-α-Ketoglutarat-Carrier; *A/G-Carrier:* Aspartat/Glutamat-Carrier; *MDH:* Malatdehydrogenase; *ASAT:* Aspartat-Aminotransferase

durch die mitochondriale Innenmembran transportiert werden kann. Im **Malatzyklus** (■ Abb. 9.9) ist cytosolisches NADH Substrat einer cytosolischen Malatdehydrogenase (MDH_c) und dient zur Reduktion von Oxalacetat zu Malat. Dieses wird durch den Malat/Ketoglutarat-Antiporter (M/K-Carrier) im Austausch gegen α-Ketoglutarat in den Matrixraum transloziert und dient dort der Erzeugung von Matrix-NADH/H+. Der Kohlenstoffausgleich erfolgt durch die cytosolische und mitochondriale Aspartataminotransferase und den Aspartat/Glutamat-Antiporter (A/G-Carrier).

In Kürze

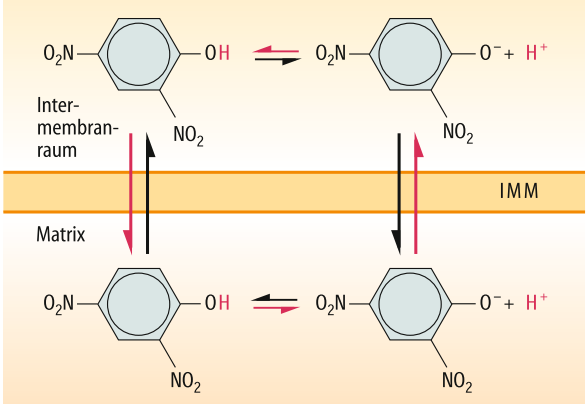
- Die Atmungskettenkomplexe I, III und IV sind elektronentransportgetriebene Protonenpumpen. Die durch sie aufgebaute elektrochemische Potentialdifferenz über der inneren Mitochondrienmembran wird zur ATP-Synthese benutzt. Atmungskette und oxidative Phosphorylierung sind also miteinander gekoppelt.
- Die mitochondriale ATP-Bildung wird durch die ATP-Synthase (F_1/F_0-ATPase) katalysiert. Die ATP-Synthese beruht auf einer Rotation von Teilen der ATP-Synthase, die durch den Protonengradienten angetrieben wird und den dadurch ausgelösten unterschiedlichen Zuständen der drei katalytischen Zentren.
- Die innere Mitochondrienmembran enthält eine große Zahl von Transportproteinen, die für den Transport von Adeninnucleotiden, Phosphat, verschiedenen Metaboliten, Wasserstoff und NADH/H+ zwischen dem cytosolischen und mitochondrialen Kompartiment sorgen.

9.3 Regulation von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung

9.3.1 Für die einzelnen Enzymkomplexe von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung gibt es spezifische Hemmstoffe

Einige Verbindungen sind imstande, spezifisch die Funktion der einzelnen Enzymkomplexe der Atmungskette zu **hemmen** (◘ Tabelle 9.3). Sie haben als experimentelle Werkzeuge zur Untersuchung der Atmungskette eine gewisse Bedeutung, daneben auch als Stoffe, die Vergiftungen auslösen können.

Keine Hemmstoffe im engeren Sinne sind die sog. **Entkoppler** der Atmungskette. Ihre Wirkung besteht darin, die Redoxreaktionen der Atmungskette von der ADP-Phosphorylierung abzutrennen. Als Resultat entwickelt sich eine unkontrollierte Atmung, bei der das Angebot an ADP oder anorganischem Phosphat nicht länger die Atmungsgeschwindigkeit bestimmt. Entkoppler sind lipophile organische Verbindungen, die leicht protoniert bzw. deprotoniert werden können. Wie in der ◘ Abb. 9.10 am Beispiel des experimentell häufig verwendeten Entkopplers **2,4-Dinitrophenol** gezeigt ist, werden sie auf der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran wegen der dort herrschenden hohen Protonenkonzentration protoniert. In dieser Form durchtreten sie dank ihrer lipophilen Eigenschaften leicht die innere Mitochondrienmembran und gelangen in den Matrixraum, wo die Deprotonierung stattfindet. Da sie auch in deprotonierter Form membrangängig sind, erfolgt in dieser Form ihr Rücktransport auf die Außenseite der inneren Mitochondrienmembran. Dieser Mechanismus führt zu einem Zusammenbruch des über der inneren Mitochondrienmembran aufgebauten elektrochemischen Potentials. Die Energie, die durch die unter diesen Bedingungen mit Maximalgeschwindigkeit ablaufenden Redoxreaktionen gebildet wird, kann nicht mehr in Form von ATP konserviert werden, sondern geht als **Wärmebildung** (▶ Kap. 9.4) verloren.



◘ **Abb. 9.10 Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung.** Wirkungsmechanismus von 2,4-Dinitrophenol

9.3.2 Die Atmungsgeschwindigkeit wird durch das ADP-Angebot reguliert

Isolierte Mitochondrien oxidieren nur dann Substrat und verbrauchen Sauerstoff, wenn ihnen ADP und anorganisches Phosphat angeboten wird. Die Kopplung von Substratoxidation und ATP-Bildung wird als **Atmungskontrolle** bezeichnet (◘ Abb. 9.11). Aufgrund experimenteller Daten mit den in ◘ Tabelle 9.3 genannten Hemmstoffen können fünf mögliche Zustände (Status) der Atmungskette definiert werden (◘ Tabelle 9.4). Von besonderer Bedeutung sind dabei Zustand 3 und 4:

- Im Zustand 4 sind zwar Sauerstoff und Substrat im Überschuss vorhanden, jedoch wird die Atmungsgeschwin-

◘ **Tabelle 9.3** Hemmstoffe der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung

Substanz	Wirkort/Mechanismus
Rotenon Barbiturate	Atmungskette zwischen FMN und Coenzym Q
Antimycin A	Atmungskette zwischen Cytochrom b und Cytochrom c
HCN, CO, H_2S	Atmungskette zwischen Cytochrom a und Sauerstoff
Oligomycin	Hemmung der ATP-Synthase
Entkoppler: 2,4-Dinitrophenol (DNP) oder m-Chlorcarbonylcyanidphenylhydrazon (CCCP)	Transport von Protonen durch innere Mitochondrienmembran
Atractylosid	ATP/ADP-Translokation

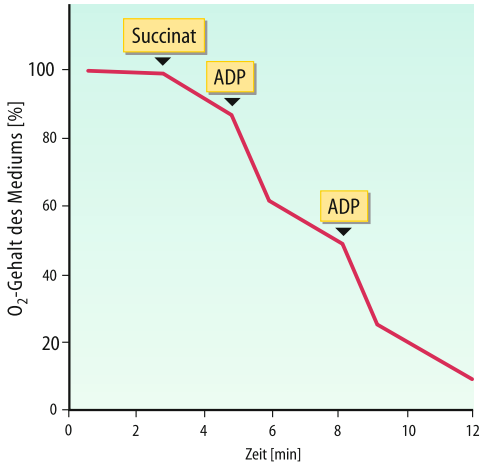


Abb. 9.11 Atmungskontrolle an isolierten Lebermitochondrien der Ratte. Isolierte Rattenlebermitochondrien wurden mit Succinat als Substrat versetzt und die Sauerstoffaufnahme gemessen. Als Messgröße dient die durch den Sauerstoffverbrauch der Mitochondrien hervorgerufene Abnahme der Sauerstoffkonzentration im Inkubationsmedium. An den mit *Pfeilen* bezeichneten Stellen wurden jeweils 0,1 µmol ADP/ml zugesetzt. Die dadurch erhöhte Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauchs (Status 3) geht zurück, sobald das zugesetzte ADP zu ATP phosphoryliert worden ist (Status 4)

digkeit durch **Mangel** an ADP limitiert. In einem derartigen Zustand befinden sich **ruhende Zellen**, da bei diesen der größte Teil der Adeninnucleotide als ATP vorliegt.

- Beim Übergang zur **zellulären Aktivität** stellt sich der Aktivitätszustand 3 der Atmungskette ein. Wegen des hohen Energiebedarfs wird ATP zu ADP und P_i abgebaut.

Tabelle 9.4 Status der Atmungskette

	Im Überschuss vorhanden	Begrenzung der Atmungsgeschwindigkeit durch
Status 1	O_2	ADP und Substrat
Status 2	O_2, ADP	Substrat
Status 3	O_2, ADP, Substrat	Maximalgeschwindigkeit der Enzyme der Atmungskette
Status 4	O_2, Substrat	ADP
Status 5	ADP, Substrat	O_2

Infolgedessen sind nicht nur Sauerstoff und Substrate im **Überschuss** vorhanden, sondern auch ADP. Deswegen läuft die Atmungskette mit maximaler Geschwindigkeit.

Der P/O-Quotient gibt an, wieviel ATP (»P«) pro verbrauchtem Sauerstoff (»O«) gebildet werden kann. Die Größe des P/O-Quotienten hängt ab:

- von der Tatsache, dass 10 Protonen für die Synthese von 3 ATP benötigt werden und
- davon, dass pro gebildetem ATP für den Protonenimport in die Matrix durch den Phosphat/Protonen-Symport (s. o.) ein weiteres Proton benötigt wird.

Insgesamt bedeutet dies, dass pro gebildetes ATP 4,3 Protonen benötigt werden. Da pro verbrauchtem Sauerstoffatom insgesamt 10 Protonen gepumpt werden können, ergibt sich ein P/O-Quotient von 2,3 für die Reoxidation von $NADH/H^+$. Für die Succinatoxidation ist der Wert entsprechend niedriger.

In Kürze

- Für die Enzymkomplexe der Atmungskette sowie für die ATP-Synthase gibt es spezifische Hemmstoffe. Entkoppler erlauben den Rücktransport von Protonen aus dem Intermembranraum in die mitochondriale Matrix unter Umgehung der ATP-Synthase. Die Energie der Reoxidation wasserstoffübertragender Coenzyme wird in diesem Fall als Wärme freigesetzt.
- Substratoxidation und ATP-Bildung sind miteinander gekoppelt (Atmungskontrolle), d. h. die Atmungsgeschwindigkeit wird durch das Angebot an ADP, Substrat und O_2 bestimmt. Unter physiologischen Bedingungen ist das ADP-Angebot der Hauptregulator für die Atmungsgeschwindigkeit. Der P/O-Quotient gibt an, wieviel ATP pro verbrauchtem Sauerstoff gebildet werden kann, für die Reoxidation von $NADH/H^+$ beträgt er 2,3.

9.4 Die mitochondriale Thermogenese

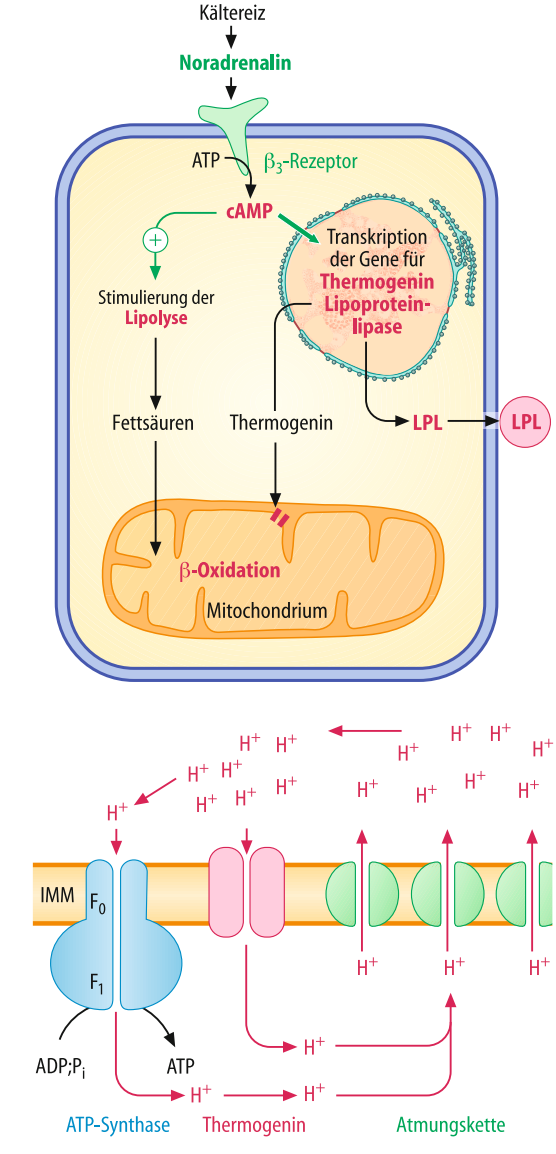
Bei allen bisher untersuchten Säugetieren findet sich die Fähigkeit, durch mitochondriale Substratoxidation Wärme zu produzieren. Diese **Thermogenese** findet hauptsächlich im **braunen Fettgewebe** statt, das in unterschiedlichem Ausmaß vorkommt und eine besondere Aktivität bei Neugeborenen zeigt. Auslöser der Thermogenese sind v. a. Kältereize, die über die in ◘ Abb. 9.12a,b dargestellten Vorgänge wirken:

- Der **Kältereiz** löst eine gesteigerte Aktivität des **sympathischen** Nervensystems aus. Das dabei freigesetzte Noradrenalin führt über spezifische β_3-Rezeptoren (▶ Kap. 17.5.1) in den Fettzellen des braunen Fettgewebes zu einer gesteigerten Produktion von **cAMP**.
- cAMP stimuliert u. a. durch Aktivierung der **hormonsensitiven Lipase** (▶ Kap. 22.1.2) die Lipolyse, die dabei freigesetzten Fettsäuren werden durch β-Oxidation abgebaut.
- cAMP induziert die **Lipoproteinlipase**. Dieses Enzym ist für die Spaltung extrazellulärer Triacylglycerine verantwortlich und ermöglicht eine gesteigerte Aufnahme von Fettsäuren aus VLDL (▶ Kap. 6.3.1). Diese werden ebenfalls durch β-Oxidation abgebaut.
- cAMP induziert das Entkopplungsprotein **Thermogenin**. Thermogenin ist ein Protonencarrier, der in die innere Mitochondrienmembran integriert wird und diese durchlässig für Protonen macht. Es wirkt damit ähnlich wie ein Entkoppler.
- Infolge der Entkopplung liefert der mitochondriale Elektronentransport nur noch **Wärmeenergie**.

Da Proteine, die dem Thermogenin sehr ähnlich sind, inzwischen auch in Mitochondrien aus der Skelettmuskulatur und dem weißen Fettgewebe nachgewiesen wurden, muss man annehmen, dass das Phänomen der mitochondrialen Thermogenese nicht nur auf das braune Fettgewebe beschränkt ist.

In Kürze

- Hauptorgan der mitochondrialen Thermogenese ist das braune Fettgewebe. Kältereize und gewisse Nahrungsstoffe induzieren die Expression eines als Thermogenin bezeichneten Protonentransporters, der in die innere Mitochondrienmembran integriert wird. Er wirkt als Entkoppler und ermöglicht so eine Wärmebildung anstatt der Energiekonservierung.



◘ Abb. 9.12a, b Induktion der Thermogenese durch einen Kältereiz. a Die durch Noradrenalin erhöhten cAMP-Spiegel führen nicht nur zu einer Erhöhung der Lipolyse sondern auch zu einer gesteigerten Expression der Gene für Lipoproteinlipase (*LPL*) und Thermogenin. Die entsprechenden Proteine werden in den Extrazellulärraum verlagert bzw. in die innere Mitochondrienmembran importiert. **b** Der durch Thermogenin gebildete Protonencarrier konkurriert mit der ATP-Synthase um Protonen und führt so zu einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung

I

Tabelle 9.5 Einteilung von Oxidoreduktasen (Auswahl)

Gruppenbezeichnung	Katalysierte Reaktion	Beispiel
Dehydrogenasen		
a. NAD^+ ($NADP^+$)-abhängig	$SH_2 + NAD(P)^+ \rightleftharpoons S + NAD(P)H/H^+$	Viele Dehydrogenasen des Intermediärstoffwechsels
b. FMN- bzw. FAD-abhängig	$SH_2 + FAD(FMN) \rightleftharpoons S + FADH_2$ ($FMNH_2$)	Succinatdehydrogenase (Kap. 8.3.2)
c. Cytochrome	$SH_2 + 2$ Häm(Fe^{3+}) $\rightleftharpoons S + 2H^+ + 2$ Häm(Fe^{2+})	Acyl-CoA-Dehydrogenase (Kap. 6.3.5) Cytochrome der Atmungskette (Kap. 9.1.1)
Oxidasen		
FMN- (FAD)-abhängig	$SH_2 + O_2 \rightarrow S + H_2O_2$ 4 $H^+ + O_2 + 4$ Häm(Fe^{2+}) $\rightarrow 2\ H_2O + 4$ Häm(Fe^{3+})	Aminooxidasen (Kap. 7.3.3) Cytochromoxidase (Kap. 9.1.1)
Hydroperoxidasen		
Peroxidase	$SH_2 + H_2O_2 \rightarrow S + 2\ H_2O$	Peroxidasen (Kap. 9.6.2)
Katalase	$H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$	Katalase (Kap. 9.6.2)
Dioxigenasen	$S + O_2 \rightarrow SO_2$	Tryptophandioxygenase (Kap. 7.4.3)
Monooxigenasen	$SH + O_2 + NADPH/H^+$ [a] $\rightarrow SOH + H_2O + NADP^+$	Cytochrom P_{450}-abhängige Monooxigenasen; (Kap. 21.2.2) Prolyl-Hydroxylase (Kap. 20.2.2)

[a] Alternativ können Ascorbat oder Tetrahydrobiopterin als Elektronendonatoren dienen.
S Substrat

9.5 Einteilung und Funktion von Oxidoreduktasen

Oxidoreduktasen haben nicht nur für die Energiegewinnung in lebenden Systemen eine ganz besondere Bedeutung, sondern erfüllen darüber hinaus im Stoffwechsel eine Vielzahl wichtiger Funktionen. Die entsprechend umfangreiche Familie der Oxidoreduktasen kann in die in Tabelle 9.5 zusammengestellten fünf Gruppen eingeteilt werden.

In Kürze

- Oxidoreduktasen können in Dehydrogenasen, Oxidasen, Hydroperoxidasen, Dioxigenasen und Monooxigenasen eingeteilt werden.

9.6 Der oxidative Stress

9.6.1 Reaktive Sauerstoffspezies entstehen spontan oder enzymkatalysiert

Die Fähigkeit zur sauerstoffabhängigen Oxidation wasserstoffübertragender Coenzyme hat allen aerob lebenden Organismen eine außerordentlich effektive Energiequelle erschlossen, die ihnen eine deutliche Überlegenheit über anaerobe Organismen gegeben hat. Eine Voraussetzung war natürlich die Entstehung großer Mengen Sauerstoff durch Photosynthese.

Ein Nachteil dieser Entwicklung ist allerdings, dass bei sauerstoffabhängigen Redoxreaktionen spontan oder enzymkatalysiert sog. **reaktive Sauerstoffspezies** entstehen, die außerordentlich reaktiv und deswegen schädlich für Biomoleküle sind (s.u.). Die **Hauptquellen** für die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies sind:

- die 1-Elektronenreduktion von molekularem Sauerstoff zum **Superoxidradikal** $O_2^{\bullet -}$.

$$O_2 \xrightarrow{e^-} O_2^{\bullet -}$$

- Entstehung von **Wasserstoffperoxid** aus zwei Superoxidmolekülen durch die Superoxiddismutase.

$$2\ O_2^{\bullet -} \xrightarrow{2\ H^+} O_2 + H_2O_2$$

- Entstehung des äußerst reaktiven **Hydroxylradikals** ($OH^{\bullet}$) sowie eines Hydroxylions durch 1-Elektronenübertragung auf H_2O_2.

$$H_2O_2 \xrightarrow{e^-} OH^- + OH^{\bullet}$$

Einzelheiten der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies s. ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

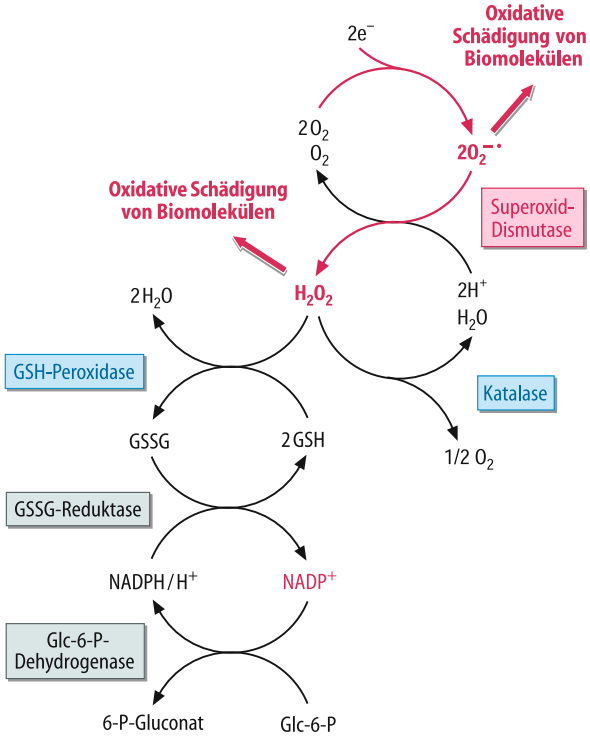
Reaktive Sauerstoffspezies sind imstande, nahezu alle Biomoleküle anzugreifen und zu schädigen:

- In der **DNA** werden Strangbrüche und Modifikationen von Basen ausgelöst.
- In **Proteinen** werden die Thiolgruppen von Cysteinen, aber auch Methionin-, Histidin- und Tryptophanreste modifiziert.
- **Membranlipide** werden durch reaktive Sauerstoffspezies verändert. Besonders empfindlich sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die durch Lipidperoxidation modifiziert werden.
- Auch **Hyaluronsäure** und **Proteoglykane** können durch reaktive Sauerstoffspezies oxidativ geschädigt werden.

9.6.2 Durch den Abbau reaktiver Sauerstoffspezies können ihre zerstörerischen Wirkungen verhindert werden

Eine Reihe von Mechanismen sorgt dafür, dass reaktive Sauerstoffspezies eliminiert werden, bevor sie wichtige Biomoleküle schädigen können. Hierfür sind vor allem zwei unterschiedliche Mechanismen von Bedeutung:

- Durch die Enzyme **Superoxiddismutase**, **Katalase** und **Glutathionperoxidase** werden reaktive Sauerstoffspezies wirkungsvoll enzymatisch eliminiert (◘ Abb. 9.13).
- Lipidperoxide können mit **α-Tocopherol** (Vitamin E, ▶ Kap. 20.2.2) reagieren. Das so entstehende Tocopherylradikal kann durch Ascorbat neutralisiert werden.



◘ Abb. 9.13 Bildung und Eliminierung reaktiver Sauerstoffspezies. Durch 1-Elektronenreduktion von Sauerstoff entsteht das Superoxidradikal und aus diesem durch die Superoxiddismutase H_2O_2. Für dessen Eliminierung stehen zwei Mechanismen zur Verfügung. Durch die Katalase wird es zu H_2O und Sauerstoff gespalten. Alternativ wird H_2O_2 dazu benutzt, Glutathion zu Glutathiondisulfid zu oxidieren, das anschließend durch die Glutathionreduktase reduziert wird. *GSH*: Glutathion; *GSSG*: Glutathiondisulfid

In Kürze

- Reaktive Sauerstoffspezies können spontan oder enzymkatalysiert gebildet werden. 1-Elektronenreduktion von molekularem Sauerstoff führt zum Superoxidradikal, aus dem H_2O_2 und das Hydroxylradikal entstehen. Reaktive Sauerstoffspezies schädigen Biomoleküle wie DNA, Proteine, die Fettsäurereste in Lipidmembranen und Heteroglykane.
- Der Abbau reaktiver Sauerstoffspezies ist ein wichtiger Mechanismus zur Verhinderung ihrer zerstörerischen Wirkung. Wichtige Werkzeuge sind dabei antioxidativ wirkende Vitamine und Enzyme wie die Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase.

I

9.7 Pathobiochemie

Atmungskette und oxidative Phosphorylierung sowie die verschiedenen Oxidoreduktasen gehören wegen ihrer Bedeutung für die Energiekonservierung zu den elementarsten zellulären Reaktionen. Dementsprechend umfangreich sind die möglichen Pathomechanismen, die zu Schädigungen dieser Systeme führen können und meist sehr schwerwiegende Krankheitsbilder auslösen.

9.7.1 Arterielle Verschlusskrankheiten lösen erworbene Störungen der Atmungskette und oxidativen Phosphorylierung aus

Eine Reihe von bekannten Giften wie CO, CN^- oder H_2S sind sehr effektive Hemmstoffe der Cytochromoxidase. Zumindest im Fall des CN^- und H_2S lässt sich ihre tödliche Wirkung auf diesen Mechanismus zurückführen.

Wesentlich häufiger sind allerdings Schädigungen der Atmungskette und oxidativen Phosphorylierung durch einen Mangel an Sauerstoff infolge **arterieller Verschlusskrankheiten**.

Diese führen in aller Regel zu einer Minderdurchblutung der distal vom Verschluss gelegenen Gewebe, was eine Minderversorgung sowohl mit Sauerstoff als auch mit Substraten zur Folge hat. Ein Paradebeispiel für die hierbei ablaufenden Pathomechanismen ist der **akute Myocardinfarkt** (▶ Fall 1):

- Durch den Verschluss einer Koronararterie oder ihres Astes kommt es rasch zu einer Minderversorgung des von ihr versorgten Myocardabschnittes mit Sauerstoff und Nährstoffen.
- Die vorhandenen Vorräte an **Phosphokreatin** und **ATP** genügen nach dem Infarktereignis noch für 3 oder 4 effektive Kontraktionsvorgänge.
- Da die Sauerstoffzufuhr sistiert, kommen die **ATP-liefernden** mitochondrialen Vorgänge rasch zum Erliegen.
- Der deswegen schnell erfolgende Anstieg der mitochondrialen **NADH-Konzentration** führt über den in ◘ Abb. 9.9 geschilderten Transportzyklus zu einem Anstau von cytoplasmatischem NADH.
- Wegen des Abfalls der ATP-Konzentration kommt es zu einem Umschalten auf **anaerobe Glycolyse**, das Substrat entstammt dem Abbau der **Glycogenvorräte** im Myocard. Dabei wird die Glycogenphosphorylase durch die erhöhten **AMP-Konzentrationen** allosterisch aktiviert.
- Die erhöhten NADH-Konzentrationen hemmen allerdings die **Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase** (▶ Kap. 5.3.2), weswegen nur etwa ein Viertel der möglichen Glycolysegeschwindigkeit erreicht wird.
- Durch die geschilderten Reaktionen wird der Abfall des myocardialen ATP verlangsamt, außerdem wird ADP durch die **Adenylatkinase** (Nucleosidmonophosphatkinase) zu ATP und AMP umgewandelt.
- Trotz dieser Stoffwechselumschaltungen beginnen etwa 20 Minuten nach dem Ende der Sauerstoffversorgung die ersten Kardiomyocyten zugrunde zu gehen, nach 60 Minuten ist ein großer Teil von ihnen abgestorben.

Neben Veränderungen des EKGs geht mit dem Zugrundegehen der Cardiomyocyten auch die Freisetzung von Myocytenproteinen in das Blut einher, die dann im Serum nachgewiesen werden können. Zu diesen gehören die Serumenzymaktivitäten der **Lactat-Dehydrogenase**, der **ASAT** und v.a. des herzmuskelspezifischen Kreatinkinase Isoenzyms **CK-MB** (▶ Kap. 4.5.2). Im Gegensatz zur ASAT finden sich meist nur normale Werte der ALAT, da die Aktivität dieses Enzyms im Herzmuskel sehr niedrig ist. Weitere aus dem Herzmuskel stammende und bei einem Infarkt freigesetzte Proteine sind das **Myoglobin** sowie das für den Herzmuskel spezifische **Troponin I.**

Durch eine frühzeitig eingeleitete **fibrinolytische Therapie** kann der Gefäßverschluss behoben und damit das hypoxische Gewebe reperfundiert werden. Dies kann dann zu einer Ausheilung des Schadens führen, wenn die betroffenen Kardiomyocyten noch nicht irreversibel geschädigt oder abgestorben sind. Noch etwas bessere Therapieerfolge als mit der fibrinolytischen Therapie lassen sich durch die als **Koronarangioplastie** bezeichnete Dehnung der verschlossenen Koronararterie im Rahmen einer Herzkatheterisierung erzielen, bei der häufig ein sog. Stent eingesetzt wird. Stents sind kleine Gittergerüste in Röhrchenform, welche die beschädigte Koronararterie dauerhaft offen halten sollen.

9.7.2 Angeborene Gendefekte der Proteine von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung führen zu schweren Krankheitsbildern

Einige Defekte der Enzymkomplexe der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierungen lassen sich auf genetische Erkrankungen zurückführen. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Defekte **kerncodierter** mitochondrialer Proteine werden nach mendelschen Regeln vererbt.
- Defekte **mitochondrial codierter** Proteine (▶ Kap. 16.3.4) werden maternal vererbt, da alle Mitochondrien eines Organismus von den in der Oocyte vorhandenen Mitochondrien abstammen.
- Defekte mitochondrial codierter Proteine betreffen häufig mehrere Enzymkomplexe, da es sich oft um große Deletionen oder um Defekte bei der tRNA-Biosynthese handelt.

Bisher sind genetische Erkrankungen aller vier Multienzymkomplexe der Atmungskette sowie der F_1/F_o-ATPase beschrieben worden. Die Erkrankungen verlaufen sehr häufig unter dem Zeichen einer Myopathie, einer Encephalopathie oder von Stoffwechselerkrankungen. Eine adäquate Therapie ist zur Zeit nicht möglich.

In Kürze

- Erworbene Störungen von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierungen können durch Gifte ausgelöst werden, die den Elektronentransport blockieren. Häufiger sind arterielle Verschlusskrankheiten, die die Sauerstoffversorgung des Elektronentransports vermindern und damit die ATP-Erzeugung zum Erliegen bringen.
- Die Enzymkomplexe der Atmungskette und oxidativen Phosphorylierung können durch angeborene Gendefekte betroffen sein. Diese führen häufig zu schweren, unspezifischen Krankheitsbildern. Es handelt sich jedoch um seltene Erkrankungen.

10 Koordinierung des Intermediärstoffwechsels

GK I 13.4.1–13.4.3; 13.5; 25.1; 25.4

Einleitung

Sowohl bei Nahrungszufuhr als auch bei Nahrungskarenz oder beim Übergang vom Ruhezustand zur Arbeit müssen die Vorgänge von Substratspeicherung und -mobilisierung in den verschiedenen Organen und Geweben mit optimaler Wirksamkeit ablaufen. Dazu müssen diese Prozesse gut aufeinander abgestimmt werden. Ein kompliziertes regulatorisches Netzwerk aus Änderungen von Enzymaktivitäten durch allosterische Effektoren oder covalente Modifikation sowie eine übergeordnete hormonelle Regelung spielen hierbei eine große Rolle.

Dieses Kapitel stellt die Koordinierung der Stoffwechselvorgänge in der Resorptionsphase und während Nahrungskarenz dar. Außerdem wird die Umstellung des Stoffwechsels bei körperlicher Arbeit beschrieben.

Die in den Kapiteln 5–9 beschriebenen Reaktionen und Stoffwechselwege dienen prinzipiell dazu,

- die während der **Resorption** von Nahrungsstoffen in gesteigertem Umfang aufgenommenen Kohlenhydrate, Lipide und Aminosäuren so im Organismus zu verteilen, dass sie in einer für den späteren Verbrauch geeigneten Form zur Verfügung stehen,
- bei **Nahrungskarenz** die gespeicherten Verbindungen so zu mobilisieren, dass eine ausreichende und adäquate Versorgung der verschiedenen Gewebe gewährleistet ist, und
- beim Übergang von Ruhe in den **Arbeitsstoffwechsel** diejenigen gespeicherten Verbindungen zu mobilisieren, deren Abbau am ehesten den gesteigerten Energiebedarf des Organismus zu decken imstande ist.

10.1 Stoffwechsel während der Resorptionsphase

Als **Resorptionsphase** bezeichnet man die Phase im Stoffwechsel, während der die mit einer vorangegangenen Mahlzeit zugeführten Nahrungsstoffe resorbiert werden. Unter diesen Umständen kommt es zu einer Aufnahme von Kohlenhydraten, Lipiden und Aminosäuren, die weit über die zur Deckung des Energiebedarfs des Organismus benötigten Mengen hinausgeht. Das Problem ist dabei, dass diese Verbindungen in einer Form gespeichert werden müssen, die deren rasche Verfügbarkeit in der späteren **Postresorptionsphase** gewährleistet.

Hierzu ist eine Adaptation des Stoffwechsels v. a. der Leber, der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes notwendig, die auf der zellulären Ebene durch die anflutenden **resorbierten Substrate** und auf der hormonellen Ebene vor allen Dingen durch das während der Resorptionsphase vermehrt sezernierte **Insulin** (▶ Kap. 17.5.3) gekennzeichnet ist.

10.1.1 Während der Resorptionsphase nimmt die Leber Monosaccharide und Aminosäuren auf

Die Leber ist während der Resorptionsphase das wichtigste Organ für die Aufnahme von Monosacchariden und Aminosäuren. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der jeweils aufgenommenen Nahrung enthält das Pfortaderblut erhebliche Mengen an **Glucose** (daneben aber auch **Fructose** und **Galaktose**) sowie **Aminosäuren**. Der Stoffwechsel der Leber unter diesen Bedingungen ist durch folgende Gegebenheiten gekennzeichnet:

- Der **Glucosespiegel** im Pfortaderblut kann nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten bis auf das Fünffache der normalen Blutglucosekonzentration ansteigen.
- Eine Hauptfunktion der Leber in der Resorptionsphase ist die Speicherung der aufgenommenen Monosaccharide in Form von **Glycogen**, wobei Galaktose und Fructose durch die in Kap. 5.8.1 und 5.8.2 geschilderten Reaktionen in Glucose umgewandelt oder in den Stoffwechsel eingeschleust werden.
- Nur ein kleiner Teil der resorbierten Glucose verlässt die Leber wieder, was das normalerweise nur leichte Ansteigen der Blutglucosekonzentration nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten verständlich macht. In der Skelettmuskulatur wird die Glucoseaufnahme und damit ebenfalls die Glycogenbiosynthese gesteigert (▶ Kap. 5.7.1).
- Besonders nach proteinreichen Mahlzeiten steigt die Konzentration von **Aminosäuren** in der Pfortader stark an. In der Leber stehen diese dann der Proteinbiosynthese und

anderen Synthesen zur Verfügung. Gegebenenfalls werden sie **desaminiert** oder **transaminiert** und sowohl in Ketosäuren als auch in andere nicht-essentielle Aminosäuren umgewandelt.

Die Leber hat eine besonders hohe Kapazität zur Biosynthese der verschiedensten Proteine. Sie synthetisiert einen großen Teil der im **Blutplasma** vorkommenden Proteine mit den unterschiedlichsten Funktionen, darunter u. a.:

- Serumalbumin,
- Hormone und Prohormone (Angiotensinogen, IGF-1 u. a.),
- die Blutgerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII,
- die Komponenten des Komplementsystems,
- die Proteinaseinhibitoren α_1-Antitrypsin, α_1-Antichymotrypsin und α_2-Makroglobulin,
- die an der Fibrinolyse beteiligten Proteine Antithrombin III und Plasminogen,
- Transportproteine wie Transcortin und Transferrin und
- Apolipoproteine.

Die während der Resorptionsphase nicht in der Leber für die Proteinbiosynthese benötigten Aminosäuren werden von der Leber abgegeben und stehen der Proteinbiosynthese in extrahepatischen Geweben zur Verfügung.

10.1.2 Resorbierte Lipide gelangen als Chylomikronen über die Lymphbahnen in den Kreislauf

Die Verteilung der resorbierten **Lipide** im Organismus unterscheidet sich grundsätzlich von derjenigen der Monosaccharide bzw. Aminosäuren. Während der Resorption werden Lipide in den Epithelzellen des Intestinaltraktes mit Hilfe des für diese Zellen typischen Apolipoproteins B_{48} in Form von **Chylomikronen** verpackt und in die extrazelluläre Flüssigkeit sezerniert. Von dort gelangen sie in die intestinalen Lymphgänge und schließlich über den Ductus thoracicus in den venösen Kreislauf. Der Stoffwechsel der Chylomikronen läuft anschließend folgendermaßen ab:

- Durch die v. a. auf den Endothelzellen der meisten Gewebe lokalisierte **Lipoproteinlipase** wird der Triacylglycerinanteil der Chylomikronen weitgehend zu Fettsäuren und Glycerin abgebaut. Diese werden dann von den entsprechenden Geweben aufgenommen und metabolisiert. Ihre Speicherung als Triacylglycerine spielt besonders im Fettgewebe (▶ Kap. 22.1.1) eine besondere Rolle.
- Durch den Abbau der Triacylglycerine der Chylomikronen verändern diese ihre Form und wandeln sich in Remnants (Überreste) um. Diese werden von Hepatocyten aufgenommen.
- Die Lipide der Remnants (Cholesterin, Phospholipide, fettlösliche Vitamine u. a.), werden in den Hepatocyten ab- und umgebaut oder gespeichert. Sie dienen u. a. der Synthese von **VLDL**, die von den Hepatocyten in die Blutbahn sezerniert und damit noch einmal den peripheren Organen angeboten werden. Der Abbau der VLDL durch die Lipoproteinlipase führt schließlich zur Lipidfraktion der **LDL** (▶ Kap. 6.9.2).

10.1.3 Die zelluläre Antwort auf die gesteigerte Substratzufuhr in der Resorptionsphase wird durch Insulin und Nahrungsstoffe reguliert

Für die Resorptionsphase ist charakteristisch, dass die Konzentrationen von **Glucose**, **Aminosäuren** und **Lipiden** im Blutplasma ansteigen. Besonders die Glucose, daneben aber auch Aminosäuren, führen in den β-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas zu einer gesteigerten Sekretion von **Insulin** (▶ Kap. 17.5.3). Über seinen Rezeptor und die sich daran anschließenden Signaltransduktionswege löst Insulin eine Reihe spezifischer Effekte auf den Stoffwechsel von Leber, Fettgewebe und Muskulatur aus (◘ Tabelle 10.1):

- Die unter Insulin in den drei Organen gesteigerte Glucoseaufnahme führt zu einer Zunahme der Glycogenbio-

◘ Tabelle 10.1 Spezifische Effekte von Insulin auf den Stoffwechsel von Leber, Fettgewebe und Muskulatur. + = Stimulierung; – = Hemmung; Ø = kein Effekt

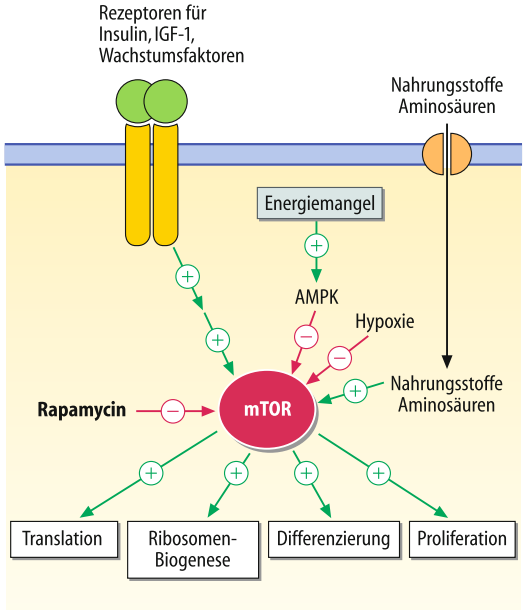
Vorgang	Leber	Fettgewebe	Muskulatur
Glucoseaufnahme	+ (indirekt)	+	+
Glycogenbiosynthese	+	Ø	+
Glycogenolyse	–	Ø	–
Glycolyse	+	+	+
Gluconeogenese	–	Ø	Ø
Aminosäureaufnahme	+	Ø	+
Proteinbiosynthese	+	Ø	+
Induktion der Lipoproteinlipase	Ø	+	+
Triacylglycerinsynthese	+	+	Ø
Lipolyse	Ø	–	Ø
VLDL-Synthese und Sekretion	+	Ø	Ø

synthese (▶ Kap. 5.7.2) und der Glycolyse, während Glycogenolyse und Gluconeogenese gehemmt sind.

– Insulin steigert in Leber und Muskulatur die Aminosäureaufnahme und Proteinbiosynthese. Im Fettgewebe ist es ein Induktor der Lipoproteinlipase und stimuliert die Triacylglycerinsynthese, während gleichzeitig die Lipolyse gehemmt ist.

Neben diesen direkten Wirkungen des Insulins auf einzelne Stoffwechselwege findet sich bei allen Geweben unter dem Einfluss eines erhöhten Angebots an Nahrungsstoffen sowie von Insulin bzw. insulinähnlich wirkenden Wachstumsfaktoren eine Stimulierung der Proteinbiosynthese, der Zelldifferenzierung, des zellulären Wachstums sowie gegebenenfalls auch der Proliferation. Für diese Effekte ist eine als **TOR** bezeichnete Proteinkinase verantwortlich. Ihr Name leitet sich vom englischen ***T**arget **o**f **R**apamycin* ab. Rapamycin ist ein aus *Streptomyces hygroscopicus* isolierter Metabolit, der Wachstum und Proliferation vieler Zellen hemmt und dessen Abkömmlinge als **Immunsuppressiva** verwendet werden. TOR kommt bei allen eukaryoten Zellen von der Hefe bis zu den komplexen Zellen der Säugetiere vor und ist immer für die Koordination des Stoffwechsels bei Nahrungsangebot, speziell bei Angebot von Aminosäuren, verantwortlich.

TOR ist eine Proteinkinase, die durch Phosphorylierungskaskaden für eine Steigerung der Translation, Ribosomenbiogenese, Differenzierung und Proliferation von Zellen verantwortlich ist (■ Abb. 10.1). Sie wird durch Rapamycin gehemmt, was die Effekte dieser Verbindung und ihrer Abkömmlinge erklärt. Bei einzelligen Organismen sind für die Aktivierung von TOR die aufgenommenen Nahrungsstoffe, vor allem Aminosäuren, verantwortlich.



■ **Abb. 10.1 Regulation und Wirkungsweise der Proteinkinase mTOR** *AMPK:* AMP-abhängige Proteinkinase (Einzelheiten ▶ Text)

Bei Säugern ist die Regulation der dort vorkommenden Isoform von TOR (mTOR, *mammalian TOR*) wesentlich komplexer. Neben der Aktivierung durch Aminosäuren wird mTOR auch durch Insulin und insulinähnliche Wachstumsfaktoren aktiviert. Eine Hemmung von TOR findet sich dagegen bei Energiemangel und wird durch die AMP-abhängige Proteinkinase (▶ Kap. 10.2.4) vermittelt. Auch Hypoxie führt zu einer Hemmung von mTOR.

In Kürze

– Monosaccharide und Aminosäuren gelangen in der Resorptionsphase über die Pfortader zur Leber. Diese speichert den größten Teil der Monosaccharide als Glycogen und benutzt die Aminosäuren für die Proteinbiosynthese. Nur ein geringer Teil der beiden aufgenommenen Nahrungsstoffe verlässt die Leber und steht anderen Geweben zur Verfügung.

– Resorbierte Lipide werden in Chylomikronen verpackt und über die Lymphe in den venösen Teil des Kreislaufsystems gegeben. Durch die endothelial lokalisierte Lipoproteinlipase werden die in Chylomikronen transportierten Triacylglycerine gespalten und die Spaltprodukte, v. a. Fettsäuren, von den extrahepatischen Geweben aufgenommen.

– Für die Umstellung des Stoffwechsels in der Resorptionsphase ist neben den vermehrt aufgenommenen Substraten vor allem das Hormon Insulin verantwortlich.

I

Tabelle 10.2 Substratspeicherung bei normalgewichtigen und adipösen Menschen.

	Normalgewichtig		Adipös	
	Menge g	Brennwert kJ	Menge g	Brennwert kJ
Triacylglycerine (Fettgewebe)	15 000	590 000	bis 80 000 und mehr	3 160 000
Glycogen (Muskel, Leber)	400	7 000	400	7 000
Protein (Muskel)	6 000	101 000	8 000	134 000

10.2 Stoffwechsel während Nahrungskarenz

Während der Resorptionsphase wird Energie in beträchtlicher Menge in Form von **Triacylglycerinen, Glycogen** und **Proteinen** gespeichert, beim normalgewichtigen Mensch mit einem Brennwert von etwa 700 000 kJ (Tabelle 10.2). Rein rechnerisch wird hierdurch das Überleben auch ohne kontinuierliche Nahrungszufuhr für einige Wochen gewährleistet. Allerdings sind die verschiedenen Gewebe des Organismus in unterschiedlichem Umfang zur Ausnutzung von Kohlenhydraten, Fetten bzw. Proteinen für die Deckung ihres Energiebedarfs ausgestattet:

- **Erythrocyten** und die Zellen des **Nierenmarks** verfügen nicht über die enzymatische Ausstattung zur Oxidation von Fettsäuren. Sie sind auf Energiegewinnung durch anaerobe Glycolyse angewiesen.
- Das **Nervengewebe** deckt unter normalen Umständen seinen Energiebedarf **ausschließlich** durch Oxidation von Glucose. Es ist ebenfalls nicht zur Fettsäureoxidation imstande, allerdings gewinnt es nach lang dauernden Hungerperioden die Fähigkeit zur zusätzlichen Energiegewinnung aus Ketonkörpern.
- Die anderen Gewebe des Organismus sind imstande, alternativ Kohlenhydrate, Lipide oder Proteine zur Deckung ihres Energiebedarfs zu nutzen.

10.2.1 Während Nahrungskarenz baut der Organismus nicht nur Triacylglycerine und Proteine ab, sondern synthetisiert Glucose für das Zentralnervensystem

Die nach 24-stündiger Nahrungskarenz im menschlichen Organismus gefundenen Substratflüsse sind in Abb. 10.2 zusammengestellt:

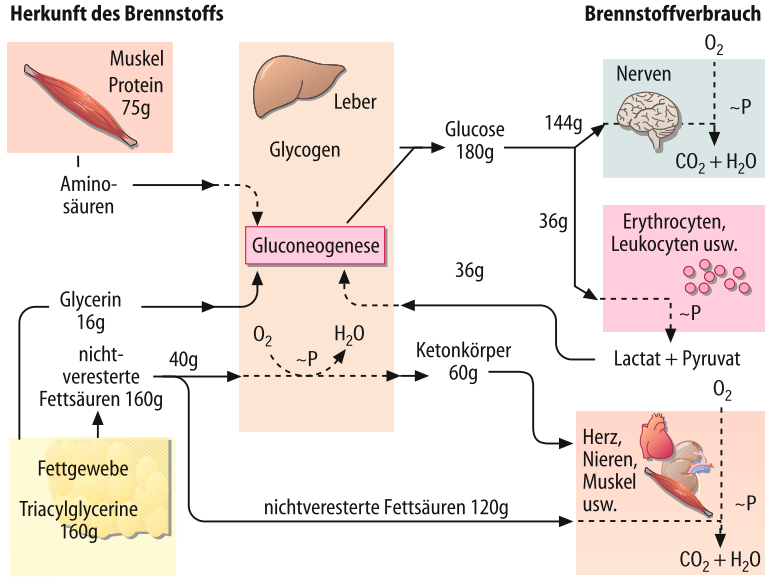


Abb. 10.2 Herkunft, Umwandlung und Verbrauch von Brennstoffen. Die dargestellten Werte sind bezogen auf einen Energieumsatz von 7 560 kJ/24 h (1 800 kcal/24 h) beim fastenden, gesunden Menschen

- Im Fettgewebe werden **160 g Triacylglycerine/24 h** zu Fettsäuren und Glycerin gespalten und an das Blut abgegeben. Fettsäuren werden zu drei Vierteln in den extrahepatischen Geweben zu CO_2 und H_2O abgebaut, das letzte Viertel gelangt in die Leber. Glycerin wird von der Leber aufgenommen und in die Gluconeogenese eingeschleust (▶ Kap. 5.5.2). Damit sind Triacylglycerine unter diesen Umständen die wichtigste Energiequelle.
- Von der **Leber** nicht zur Deckung ihres Energiebedarfs benötigte Fettsäuren werden dort in **Ketonkörper** umgewandelt, von der Leber an das Blut abgegeben und ebenfalls von extrahepatischen Geweben oxidiert.
- Da auf diese Weise auch Ketonkörper aus den Triacylglycerinen des Fettgewebes stammen, liefert der Abbau von Triacylglycerinen nach 24-stündiger Nahrungskarenz **83 %** des Energieumsatzes.
- Für die auf **Glucosezufuhr** (s. o.) angewiesenen Gewebe werden bei Nahrungskarenz von der Leber **180 g Glucose/24 h** abgegeben.
- Diese Glucoseproduktion entsteht durch Glycogenolyse und Gluconeogenese. Für die letztere werden 75 g Muskelprotein/24 Stunden benötigt.
- Bei länger dauerndem Hungerzustand gewinnt das Nervensystem die Fähigkeit zur **Ketonkörperoxidation**. Damit verringert sich der Glucosebedarf des Nervensystems auf etwa 40 g/24 Stunden, was zu einer deutlichen Reduktion des für die Gluconeogenese benötigten Aminosäurebedarfs führt.

Aus diesen Daten wird klar, dass bei Nahrungskarenz der Energiebedarf aus folgenden **Quellen** gedeckt wird:
- Triacylglycerine des Fettgewebes,
- Glycogen der Leber und
- Protein der Muskulatur.

Ein kompliziertes System der Wechselwirkungen zwischen Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel sorgt dafür, dass die Mobilisierung der entsprechenden Substrate genau dem Bedarf der verschiedenen Organe und Gewebe des Organismus entspricht. Die notwendige Regulation erfolgt sowohl auf der Ebene der **intrazellulären Wechselwirkungen** zwischen einzelnen Stoffwechselwegen als auch durch die verschiedenen, den Hungerstoffwechsel regulierenden **Hormone,** was im Folgenden besprochen werden soll.

10.2.2 Die insulinantagonistischen Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon sind für die während der Nahrungskarenz erfolgenden Stoffwechselveränderungen verantwortlich

Durch das im Hungerstoffwechsel erfolgende leichte Absinken der Glucosekonzentration kommt es zu einer Abnahme der Insulinsekretion mit einem Überwiegen der Insulinantagonisten **Adrenalin, Noradrenalin** und **Glucagon**. Diese lösen die in ◘ Tabelle 10.3 zusammengestellten Stoffwechselveränderungen aus.

Fettgewebe. Am Fettgewebe führen die Insulinantagonisten Adrenalin und Noradrenalin zu einer Steigerung der **Lipolyse**, bei der die Aktivierung der hormonsensitiven Lipase (▶ Kap. 22.1.2) eine wichtige Rolle spielt. Die hiermit verbundene Abgabe von Glycerin und Fettsäuren an das Blut hat eine Reihe von Konsequenzen:
- In allen Geweben ist die Geschwindigkeit der **Fettsäureaufnahme** ihrer Konzentration im Blutplasma proportional, d. h. Fettsäuren werden entsprechend ihrer Plasmakonzentration metabolisiert.
- **Glycerin** wird von der Leber aufgenommen und durch die in Hepatocyten sehr aktive Glycerokinase zu α-Glycerophosphat phosphoryliert. Dieses wird zu Dihydroxyacetonphosphat oxidiert und in die Gluconeogenese (s. u.) eingeschleust.

Extrahepatische Gewebe. In der **Skelettmuskulatur**, dem **Herzmuskel**, den **Nieren** und vielen anderen extrahepatischen Geweben werden die aufgenommenen Fettsäuren durch β-Oxidation abgebaut und das dabei entstehende

◘ **Tabelle 10.3** Wirkung insulinantagonistischer Hormone auf Leber, Fettgewebe und Muskulatur. + = Stimulierung; – = Hemmung; Ø = kein direkter Effekt

Vorgang	Leber	Fettgewebe	Muskulatur
Glycogenbiosynthese	–	Ø	–
Glycogenolyse	+	Ø	+
Glycolyse	–	Ø	+
Gluconeogenese	+	Ø	Ø
Triacylglycerinsynthese	–	–	Ø
Lipolyse	Ø	+	Ø
Proteinbiosynthese	Ø	Ø	–
Proteolyse	Ø	Ø	+

Acetyl-CoA im Citratzyklus zu CO_2 oxidiert. Dadurch kommt es zu einer Konzentrationszunahme von Acetyl-CoA und Citrat (s. u.).

Leber. In der **Leber** führt die durch gesteigerte Fettsäureaufnahme hervorgerufene Zunahme der β-Oxidation zur weitgehenden Reduktion der wasserstoffübertragenden Coenzyme zu NADH bzw. $FADH_2$. Die hierdurch ausgelöste Verlangsamung des Citratzyklus führt zur Erhöhung der Acetyl-CoA-Konzentration in der Leberzelle, womit das Substrat für die Ketonkörperbiosynthese bereitsteht.

- Bei Nahrungskarenz kann die menschliche Leber **50–60 g Ketonkörper** pro 24 Stunden synthetisieren und abgeben.
- Ketonkörper werden in vielen extrahepatischen Geweben zur Deckung des Energiebedarfs benutzt. Das Zentralnervensystem gewinnt allerdings erst nach längerem Hungern die Fähigkeit zur Ketonkörperoxidation, da erst dann die hierfür benötigten Enzyme (▶ Kap. 6.3.7) in vermehrter Aktivität vorliegen.

10.2.3 Durch Glycogenolyse und Gluconeogenese wird bei Nahrungskarenz der Glucosebedarf des Zentralnervensystems gedeckt

Die insulinantagonistischen Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon haben eine Reihe von Effekten, die vor allem zur Abgabe von Glucose durch die Leber an das Blutplasma führen. Diese wird zur Deckung des Energiebedarfs der obligaten Glucoseverbraucher, vor allem des Zentralnervensystems, benötigt. Auch hier ist eine koordinierte Stoffwechselanpassung von **Leber** und **extrahepatischen Geweben** notwendig.

Leber. Insulinantagonistische Hormone stimulieren über das Adenylatcyclasesystem und die cAMP-abhängige Proteinkinase A den Abbau von Glycogen in der Leber (▶ Kap. 5.7.2). Die menschliche Leber enthält allerdings maximal 150 g Glycogen. Nur dieses ist zur Aufrechterhaltung der Blutglucosekonzentration brauchbar, da nur die Leber ausreichende Aktivitäten des Enzyms Glucose-6-Phosphatase enthält, das Glucose-6-Phosphat in Glucose umwandelt. Da Hungerphasen von Tagen bis Wochen toleriert werden können, kann die Glycogenolyse nur einen geringen Beitrag zur Aufrechterhaltung einer normalen Blutglucosekonzentration leisten.

Die Stimulierung der **Gluconeogenese** ist für die Deckung des Glucosebedarfs des Organismus über längere Zeit von wesentlich größerer Bedeutung. Substrate dieses Stoffwechselweges (▶ Kap. 5.5.2) sind:

- von den verschiedensten Geweben abgegebenes **Lactat**. Es stammt u. a. aus der Glycogenolyse und der Glycolyse von Muskelzellen,
- vom Fettgewebe freigesetztes **Glycerin**, nach 24-stündigem Hungern sind dies immerhin 16 g,
- von der Skelettmuskulatur freigesetzte **Aminosäuren**. Ihre Menge entspricht bei kurzfristigem Hungern dem Abbau von etwa 75 g Muskelprotein pro 24 Stunden.

Koordinierung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Die in ◘ Abb. 10.3 gezeigten Mechanismen stellen sicher, dass bei steigendem Fettsäureangebot in den extrahepatischen Geweben und der Leber entsprechend weniger Glucose zur Deckung des Energiebedarfs herangezogen wird, obwohl sich die Glucosekonzentration im Blut nicht wesentlich verringert. Sie beruhen auf folgenden Regulationsvorgängen:

- In extrahepatischen Geweben außer dem Nervengewebe hemmen die durch die gesteigerte β-Oxidation der Fettsäuren und die Ketonkörpermetabolisierung in höheren Konzentration vorliegenden Verbindungen **Acetyl-CoA** die **Pyruvatdehydrogenase** und **Citrat** die **Phosphofructokinase-1**. Das sich dadurch anstauende **Glucose-6-Phosphat** hemmt die **Hexokinase**.
- In der Leber kommt es durch die gesteigerte β-Oxidation zu einem Konzentrationsanstieg von **Acetyl-CoA**. Dieses hemmt die **Pyruvatdehydrogenase** und aktiviert die **Pyruvatcarboxylase**. Dadurch wird der Substratfluss in die Gluconeogenese stimuliert.
- Durch das Überwiegen der insulinantagonistischen Hormone kommt es zu einem Absinken der Konzentration von **Fructose-2,6-Bisphosphat** in den Hepatocyten. Dies führt zu einer allosterischen Inaktivierung der **Phosphofructokinase-1** und Aktivierung der **Fructose-1,6-Bisphosphatase** und damit der Gluconeogenese (▶ Kap. 5. 7.3).
- Über diese schnellen Regulationsmechanismen hinaus bewirken die insulinantagonistischen Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon eine Induktion der für die Gluconeogenese verantwortlichen Enzyme und reprimieren diejenigen der Glycolyse (▶ Kap. 5.7.3).

Muskulatur. Wichtige Substrate für die Gluconeogenese sind die aus der Proteolyse v. a. des Muskelproteins entstehenden **glucogenen Aminosäuren** (▶ Kap. 7.4.2). Über die genaue Regulation der Proteolyse, die zunächst die am leichtesten entbehrlichen Proteine betrifft, ist noch re-

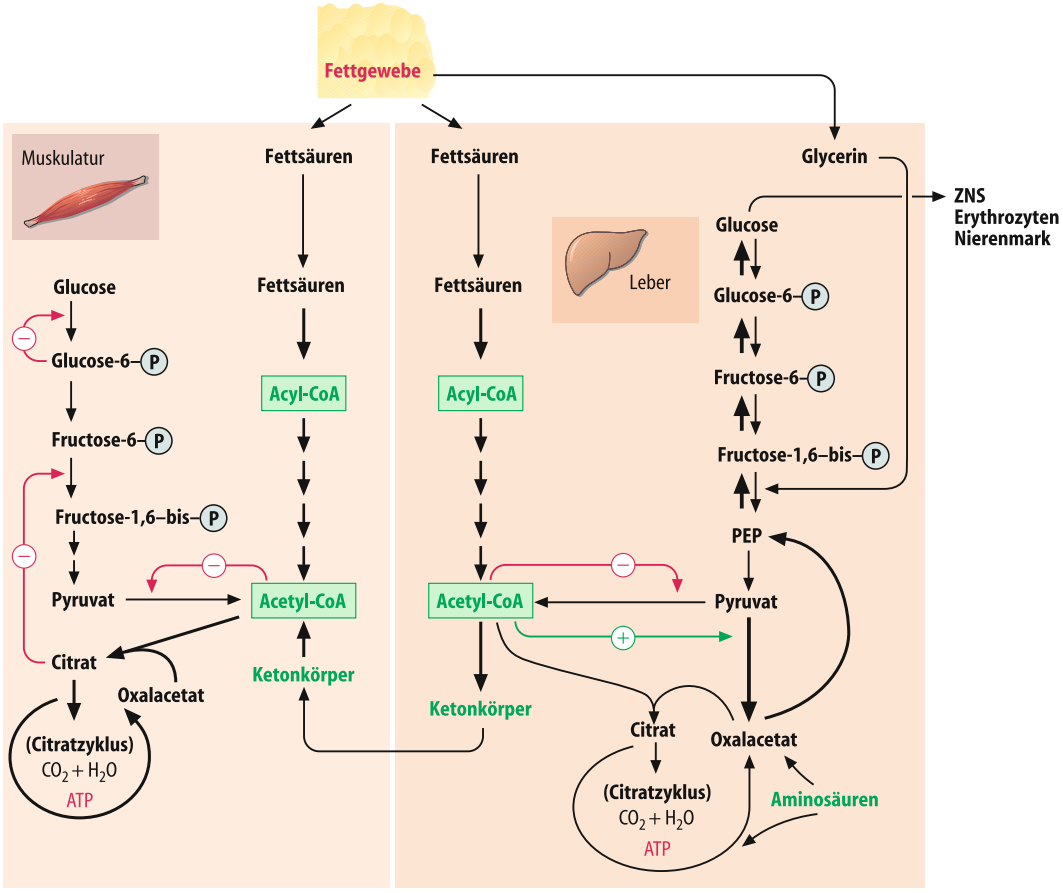


Abb. 10.3 Bei Nahrungskarenz auftretende Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel in Fettgewebe, Leber und Skelettmuskulatur. Dicke Pfeile geben Stoffwechselwege an, die beschleunigt ablaufen. Einzelheiten über die beteiligten Stoffwechselwege ▶ Text

lativ wenig bekannt. Von besonderer Bedeutung für die Proteolyse der Muskulatur und anderer extrahepatischer Gewebe und die Gluconeogenese sind die **Glucocorticoide**. Es handelt sich um in der Nebennierenrinde synthetisierte Steroidhormone, deren Hauptvertreter das **Cortisol** ist:

- Cortisol löst in extrahepatischen Geweben, vor allem der **Skelettmuskulatur** sowie im lymphatischen Gewebe, eine Hemmung der Proteinbiosynthese und eine Stimulierung der **Proteolyse** aus. Die letztere beruht darauf, dass Muskelproteine ubiquitinyliert und anschließend im Proteasom abgebaut werden. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen nicht vollständig aufgeklärt sind, weiß man, dass Glucocorticoide eine Gruppe von Genen aktivieren, die als **Atrogene** (Atrophie induzierende Gene) bezeichnet werden. Sie sind die eigentlichen Stimulatoren der Proteolyse.
- In der Leber induzieren Glucocorticoide die Biosynthese der Schlüsselenzyme des Aminosäurestoffwechsels sowie der Gluconeogenese. Es handelt sich v. a. um **Aminotransferasen** sowie die **Pyruvatcarboxylase, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, Fructose-1,6-Bisphosphatase** sowie **Glucose-6-Phosphatase.**
- Während der Nahrungskarenz findet sich eine Erhöhung der Konzentration nahezu sämtlicher Aminosäuren im Blut. Die Aminosäuren **Alanin** und **Glutamin** steigen jedoch viel mehr an als nach ihrer relativen Häufigkeit in den Proteinen zu erwarten wäre. Beide Aminosäuren dienen als Transporteure von Aminogruppen, die während des Aminosäureabbaus in der Muskelzelle selbst entstehen (▶ Kap. 7.3.5).

I

10.2.4 Für das Abschalten von Biosynthesen während der Nahrungskarenz ist die AMP-abhängige Proteinkinase verantwortlich

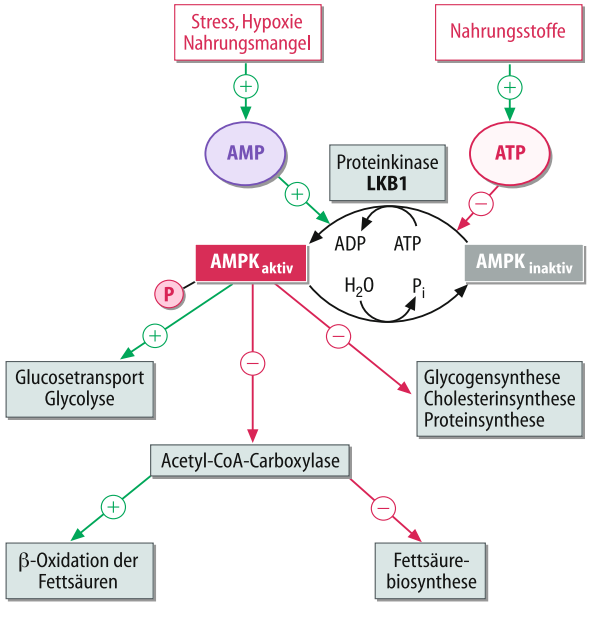
Bei Nahrungskarenz besteht für alle Zellen, von der einfachen Hefezelle bis zu den Zellen komplexer eukaryoter Organismen, das Problem einer durch die Nahrungskarenz verursachten verminderten ATP-Produktion. Es ist in dieser Situation für die Zellen von Vorteil, alle nicht für ihr Überleben unmittelbar benötigten biosynthetischen Prozesse abzuschalten und im Gegenzug die katabolen Vorgänge zu stimulieren, die zu einer gesteigerten ATP-Bildung führen.

Tatsächlich finden diese Vorgänge auch statt und beruhen auf der Aktivierung der AMP-abhängigen Proteinkinase, die als **AMPK** bezeichnet wird. Ihre Regulation und ihr Wirkungsmechanismus sind in ◘ Abb. 10.4 dargestellt:

- Die bei Nahrungskarenz verminderte ATP-Produktion führt zunächst zu einem Anstieg der ADP-Konzentration. Die in allen Zellen nachweisbare Adenylatkinase katalysiert die Reaktion

$$2\ ADP \rightarrow ATP + AMP$$

und kann so zusätzliches ATP zum Preis einer gesteigerten AMP-Bildung liefern. Dies führt zu einer **Zunahme der AMP-Konzentration** und einer deutlichen Abnahme des ATP/AMP-Verhältnisses.



◘ **Abb. 10.4 Regulation und Wirkungsweise der AMP-abhängigen Proteinkinase AMPK** (Einzelheiten ▶ Text)

- AMP ist ein Aktivator der **Proteinkinase LKB 1**. Dieses Enzym phosphoryliert die AMPK und führt sie dadurch in die aktive Form über.
- ATP, das durch Zufuhr von Nahrungsstoffen regeneriert wird, ist ein Inhibitor der Proteinkinase LKB 1.
- Die aktivierte AMPK phosphoryliert
  - die **HMG-CoA-Reduktase**. Das Enzym wird dadurch gehemmt und die Cholesterinbiosynthese abgeschaltet.
  - die **Acetyl-CoA-Carboxylase**. Das Enzym wird dadurch gehemmt und die Fettsäurebiosynthese abgeschaltet. Die verminderte Konzentration von Malonyl-CoA führt zu einer Stimulation der β-Oxidation der Fettsäuren (▶ Kap. 6.5.4).
  - die **Glycogensynthase**. Das Enzym wird dadurch gehemmt, was zu einer Verminderung der Glycogenbiosynthese vor allem in der Muskulatur führt.
  - die **Fructose-6-Phosphat-2-Kinase** der Muskulatur. Das Enzym wird dadurch aktiviert und die Glycolyse gesteigert.
- Indirekte Wirkungen sind die Stimulierung der Glucoseaufnahme durch die Muskelzelle sowie eine Hemmung der Proteinbiosynthese.

Die AMPK steht damit im Zentrum eines Netzwerks von Stoffwechselreaktionen, die Zellen das Überleben bei Energiemangel erlaubt. Außer durch Mangel an Nahrungsstoffen wird das Enzym auch durch Hypoxie und eine Reihe von Stresssituationen aktiviert.

In Kürze

- Während 24-stündiger Nahrungskarenz werden im menschlichen Organismus zur Deckung des Energieverbrauchs ca. 160 g Triacylglycerine abgebaut. Für die obligaten Glucoseverbraucher müssen gleichzeitig ca. 180 g Glucose bereitgestellt werden.
- Die Insulinantagonisten Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon stimulieren die Fettgewebslipolyse. Die freigesetzten Fettsäuren werden entsprechend ihrer Plasmakonzentration metabolisiert und in der Leber partiell in Ketonkörper umgewandelt.
- In der Leber stimulieren Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon die Glycogenolyse und die Gluconeogenese, um die von den obligaten Glucoseverbrauchern benötigte Glucose bereitzustellen. Wichtige Substrate der Gluconeogenese sind glucogene Aminosäuren, die hauptsächlich aus der Skelettmuskulatur stammen. Ihre gesteigerte Freisetzung wird v. a. durch Glucocorticoide hervorgerufen.

10.3 Stoffwechsel bei Arbeit

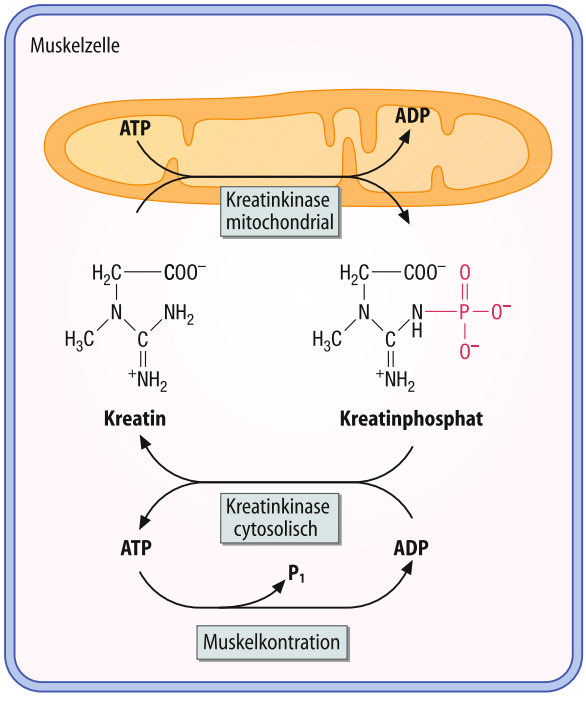
10.3.1 Die Mobilisierung anaerob verwertbarer Energiespeicher kennzeichnet den Beginn der Arbeitsphase

Ähnlich wie der Übergang von der Resorptionsphase zur Nahrungskarenz fordert auch der **Übergang von der Ruhe zur Arbeit** erhebliche Stoffwechselumstellungen. Meist ist unter Arbeitsbedingungen eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht oder nur in beschränktem Umfang möglich, außerdem müssen erheblich größere Energiebeträge für die Deckung des Energiebedarfs, v. a. der Muskulatur, bereitgestellt werden. Beim Übergang von der Ruhe zur Arbeit laufen infolgedessen folgende Stoffwechselreaktionen ab:

- Zu Beginn der Arbeitsleistung sind die den gesteigerten ATP-Verbrauch deckenden aeroben Vorgänge wegen der fehlenden Kreislaufumstellung noch nicht wirksam. Der gesteigerte ATP-Verbrauch wird deswegen durch **anaerob mobilisierbare Energiereserven** überbrückt. Eine wichtige Rolle spielt dabei das **Kreatinphosphat**. Wie in ◘ Abb. 10.5 dargestellt, wird Kreatin durch eine mitochondriale Kreatinkinase unter ATP-Verbrauch phosphoryliert, sodass Kreatinphosphat entsteht. Die Guanidinophosphatbindung im Kreatinphosphat ist energiereich. Eine cytosolische Kreatinkinase kann das Phosphat des Kreatinphosphats auf ADP übertragen. Das so entstandene ATP kann zur Deckung des für die Kontraktionsvorgänge benötigten Energiebedarfs herangezogen werden.

Die Kreatinphosphatkonzentration in der Muskulatur liegt um das Fünf- bis Zehnfache über der ATP-Konzentration, sodass es sich hier um einen effektiven Kurzzeitenergiespeicher handelt. Mit der Abnahme der Kreatinphosphatkonzentration zu Beginn der Arbeitsleistung kommt es zur ATP-Produktion durch **anaerobe Glycolyse**, wobei die Blutlactatkonzentration erheblich ansteigen kann.

- Etwa eine Minute nach Beginn der Arbeit hat die Sauerstoffzufuhr infolge der Umstellung des respiratorischen Systems und des Kreislaufs einen Wert erreicht, der den oxidativen Substratabbau erlaubt.



◘ **Abb. 10.5 Regeneration von ATP durch Kreatinphosphat.** In Ruhe wird zelluläres Kreatin durch die mitochondriale Kreatinkinase phosphoryliert. Das so gebildete Kreatinphosphat wird bei Arbeit zur Erzeugung cytosolischen ATPs verwendet und dient dann dem Kontraktionsvorgang

10.3.2 In der Arbeitsphase werden neben Substraten aus dem Plasma zelleigene Energiespeicher verwertet

In der **Arbeitsphase** verwertet die Muskulatur neben Substraten aus dem Blutplasma zelleigene Speicher. Wie aus ◘ Tabelle 10.4 hervorgeht, führt eine Arbeitsbelastung der Muskulatur von etwa 60 % des Maximums zu einer zehnfachen Steigerung des Sauerstoff- und Energieverbrauchs gegenüber dem ruhenden Muskel. Die Aufteilung dieses Substratverbrauchs auf die verschiedenen zur Verfügung stehenden Speicher ist in ◘ Abb. 10.6 zusammengestellt. Dabei ist Folgendes wichtig:

- Beim nüchternen Probanden werden aus dem Plasma stammende Fettsäuren und Glucose etwa zu gleichen Teilen von der Muskulatur aufgenommen und verbraucht.

◘ **Tabelle 10.4** Sauerstoff- und Energieverbrauch bei Ruhe, beim Gehen und Joggen (Daten nach Coyle 2000). Die angegebenen Daten beziehen sich auf einen Probanden mit einem maximalen O_2-Verbrauch von 3 l/min und einem Körpergewicht von 66 kg.

Tätigkeit	% des maximalen O_2-Verbrauchs (%)	VO_2 (l/min)	Energieverbrauch (MJ/h)
Ruhe	8	0,22	0,25
Gehen	33	1,0	1,25
Joggen	65	2,0	2,5

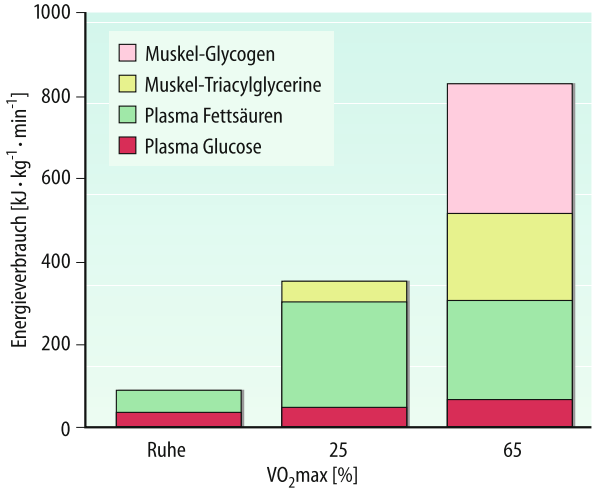


Abb. 10.6 Substratverbrauch bei Arbeitsbelastung. Gezeigt ist der Substratverbrauch eines nüchternen Probanden in Ruhe sowie nach Arbeitsbelastung mit 25 bzw. 65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme. (Nach Coyle 2000)

- Wird die Arbeitsbelastung auf 65 % des Maximums gesteigert, so ändert sich der Anteil der Glucose am Substratverbrauch nur wenig, derjenige, der aus dem Plasma stammenden Fettsäuren nimmt sehr deutlich zu. Auffallend ist, dass in diesem Zustand sowohl das Muskelglycogen als auch die Muskeltriacylglycerine zusammen mehr als 50 % der oxidierten Substrate ausmachen.
- Bei **Ausdauerbelastung** von mehr als 5–6 Stunden ändert sich das Verhältnis der einzelnen Substrate am Gesamtverbrauch nur wenig, wegen der begrenzten Glycogen- und Triacylglycerinvorräte in der Muskelzelle nimmt jedoch der Anteil an Substraten, der aus dem Plasma aufgenommen werden muss, zu. Dies kann bei länger dauernder Arbeitsleistung beispielsweise zu Hypoglycämien führen.

Die aus dem Blutplasma aufgenommenen Substrate entstammen bei Arbeitsbelastung der Muskulatur der **Glycogenolyse** der Leber und der **Lipolyse** des Fettgewebes. An ihrer Mobilisierung sind erhöhte Spiegel von **Adrenalin** und **Noradrenalin** beteiligt. Welche Mechanismen die Mobilisierung der muskulären Glycogen- und Triacylglycerinvorräte auslösen, ist noch nicht genau geklärt.

In Kürze

- Beim Übergang von Ruhe zu Arbeit ist die Umstellung des Muskelstoffwechsels auf erhöhten Substratverbrauch notwendig. In der Anfangsphase der Muskelarbeit erfolgt die Energiegewinnung anaerob aus Kreatinphosphat bzw. durch Glycolyse.
- Bei länger dauernder Arbeitsleistung werden zunächst Fettsäuren und Glucose aus dem Blutplasma aufgenommen, wobei der Anteil an Fettsäuren mit steigender Arbeitsleistung zunimmt. Darüber hinaus können von der Muskulatur zelleigene Substrate, v. a. Muskelglycogen und Muskeltriacylglycerine, mobilisiert werden.

11 Purin- und Pyrimidinstoffwechsel

GK I 7.1; 14.1

Einleitung

Purine und Pyrimidine übernehmen als Bausteine von Coenzymen und als Polynucleotide (DNA/RNA) wichtige Funktionen innerhalb eines Organismus. Sie können de novo synthetisiert, im Stoffwechsel wiederverwertet oder mit der Nahrung zugeführt werden. Der Abbau von Purinbasen führt zur Harnsäure, die in hohen Plasmakonzentrationen Gicht auslösen kann. Pyrimidinbasen können dagegen vollständig abgebaut werden.

Dieses Kapitel bietet eine Übersicht über die Struktur und Biosynthese von Purin- und Pyrimidinnucleotiden. Es betrachtet außerdem die Wiederverwertung von Purinen und Pyrimidinen innerhalb des Körpers, den Abbau von Nucleotiden sowie die Pathobiochemie des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels.

11.1 Nucleoside und Nucleotide

11.1.1 Nucleoside bzw. Nucleotide enthalten eine Purin- oder Pyrimidinbase, Ribose oder Desoxyribose und gegebenenfalls Phosphat

Abb. 11.1 stellt den allg. Aufbau von **Nucleosiden** und **Nucleotiden** dar. Sie bestehen aus

- der heterozyklischen **Purin**- bzw. **Pyrimidinbase**,
- der über eine N-glycosidische Bindung mit der Base verbundenen **Ribose** bzw. **Desoxyribose** sowie
- im Fall der Nucleotide einer **Phosphorsäuregruppe**, die über eine Esterbindung im Allg. mit dem C-Atom 5 der Ribose bzw. Desoxyribose verknüpft ist.

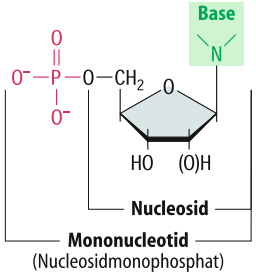


Abb. 11.1 Aufbau von Nucleosiden und Nucleotiden

In Abb. 11.2 sind die Strukturen des Purins bzw. Pyrimidins dargestellt, außerdem die von Purin bzw. Pyrimidin abgeleiteten in Nucleosiden und Nucleotiden vorkommenden Basen.

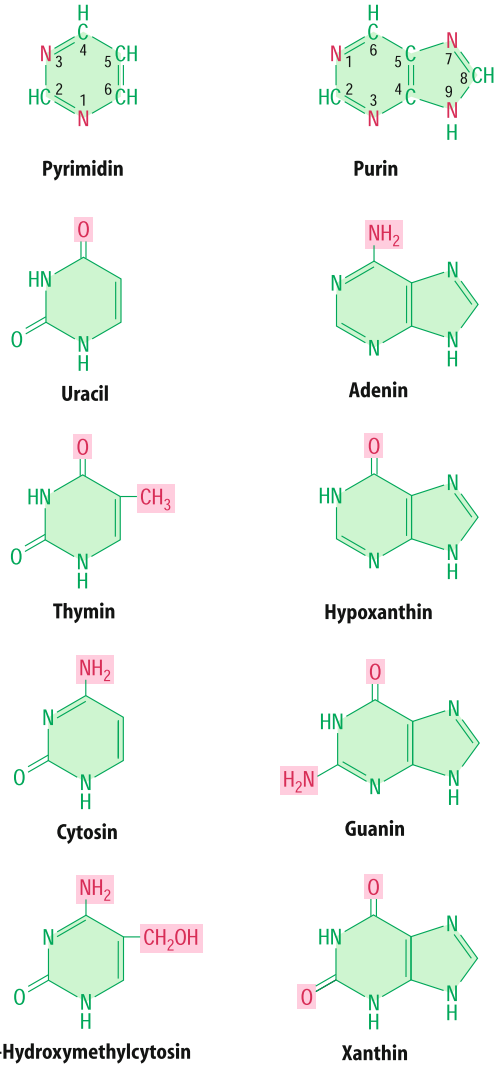


Abb. 11.2 Strukturen von Pyrimidin und Purin sowie der von ihnen abgeleiteten, in Nucleosiden und Nucleotiden vorkommenden Pyrimidin- und Purinbasen

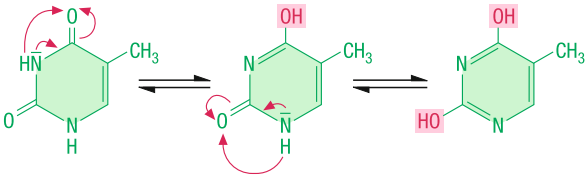


Abb. 11.3 Keto-Enol-Tautomerie. Gezeigt ist Thymin als Beispiel für die Keto-Enol-Tautomerie von Oxypurinen und Oxypyrimidinen

Oxypurine und Oxypyrimidine zeigen das Phänomen der **Keto-Enol-Tautomerie** (Abb. 11.3). Das Gleichgewicht liegt dabei stark auf der Seite der Ketoform. Oxypurine und Oxypyrimidine (z. B. Thymin) sind Bestandteil der DNA (▶ Kap. 12.1.1). Für die korrekte Informationsübertragung muss hier die Ketoform vorliegen, da durch die Enolform Fehlablesungen zustande kommen können.

11.1.2 Nucleoside haben unterschiedliche Funktionen

Zwischen dem halbacetalischen C-Atom 1′ einer Pentose[1] (Ribose bzw. Desoxyribose) sowie einer NH-Gruppe einer Base liegt die für **Nucleoside** typische N-glycosidische C-N-Bindung (Abb. 11.4). Bei Pyrimidinnucleosiden erfolgt die Verknüpfung im Allg. über das N-Atom 1 des Pyrimidinkerns, bei Purinnucleosiden über das N-Atom 9 des Purinkerns. Über die Benennung der Nucleoside Tabelle 11.1. Nucleoside erfüllen beispielsweise folgende Funktionen:

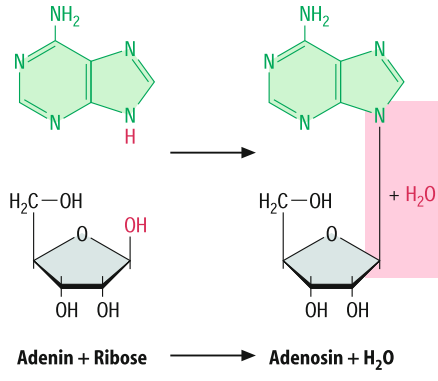


Abb. 11.4 Bildung der glycosidischen Bindung zwischen Base und Pentose. Dargestellt ist der formale Mechanismus der Bildung von Adenosin durch Wasserabspaltung zwischen Adenin und Ribose

- Durch Reaktion von Methionin mit ATP entsteht das »aktive Methionin«, das Nucleosid **S-Adenosyl-Methionin** (Kap. 7.4.3). Es dient als Donor von Methylgruppen.
- Die Durchblutung vieler Gewebe wird von dem Purinnucleosid **Adenosin** reguliert, das als extrazelluläres Signalmolekül über spezifische Adenosinrezeptoren wirkt.
- Modifizierte Nucleoside werden von vielen Zellen aufgenommen und in die entsprechenden Nucleosidtriphos-

[1] Um die C-Atome der Pentose von denen der Base unterscheiden zu können, werden die ersteren mit einem Apostroph gekennzeichnet.

Tabelle 11.1 Nomenklatur der Nucleoside

Base	Abkürzung	Pentose	Nucleosid	Abkürzung
Cytosin	Cyt	Ribose Desoxyribose	Cytidin Desoxycytidin	C dC
Thymin	Thy	Ribose Desoxyribose	Thyminribosid Thymidin	T dT
Uracil	Ura	Ribose Desoxyribose	Uridin Desoxyuridin	U dU
Adenin	Ade	Ribose Desoxyribose	Adenosin Desoxyadenosin	A dA
Guanin	Gua	Ribose Desoxyribose	Guanosin Desoxyguanosin	G dG
Hypoxanthin	Hyp	Ribose Desoxyribose	Inosin Desoxyinosin	I dI
Xanthin	Xan	Ribose Desoxyribose	Xanthosin Desoxyxanthosin	X dX

Tabelle 11.2 Nomenklatur der Adeninnucleotide

Nucleosid	Verestertes C-Atom	Nucleotid	Abkürzung
Adenosin	5′ 3′	Adenosin-5′-monophosphat Adenosin-3′-monophosphat	(5′-)AMP 3′-AMP
Desoxyadenosin	5′ 3′	Desoxyadenosin-5′-monophosphat Desoxyadenosin-3′-monophosphat	(5′-)dAMP 3′-dAMP

phate umgewandelt. Diese sind häufig Hemmstoffe der Purin- und Pyrimidinbiosynthese und werden deshalb für die Therapie von Tumor- oder Viruserkrankungen eingesetzt (▶ Kap. 12.3.3).

11.1.3 Nucleotide dienen u. a. der Energiekonservierung und dem Aufbau informationstragender Makromoleküle

Durch Veresterung einer 5′- bzw. 3′-Hydroxylgruppe der Pentose eines Nucleosids mit Phosphat entsteht aus einem Nucleosid ein **Nucleotid** (Mononucleotid) (Abb. 11.5).

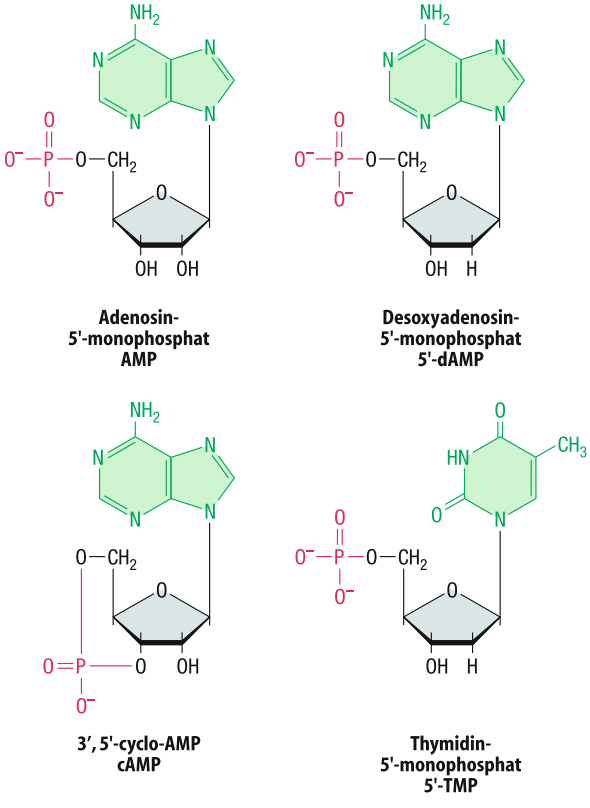


Abb. 11.5 Strukturformeln wichtiger Mononucleotide (Auswahl)

Mononucleotide sind also 5′- bzw. 3′-Nucleosidmonophosphate. Tabelle 11.2 zeigt am Beispiel der Adeninnucleotide die Nomenklatur der Nucleotide, die in analoger Weise auch für die Guanin-, Cytosin-, Uracil- und Thyminnucleotide gilt. Die an den Reaktionen des Intermediärstoffwechsels beteiligten Nucleotide tragen i. Allg. die Phosphatgruppe an der Position 5′ der Pentose. Nach Konvention wird diese sehr häufig vorkommende Position nicht durch das Präfix 5′ bezeichnet.

Tabelle 11.3 gibt einen Überblick über die vielfältigen Funktionen von Mononucleotiden. Nucleosiddi- und triphosphate enthalten Phosphosäureanhydridbindungen mit hohem Gruppenübertragungspotential. Von besonderer Bedeutung als universelle »Energiewährung« von Zellen ist das ATP (▶ Kap. 1.2.4).

Über die in der Tabelle 11.3 aufgeführten Funktionen hinaus dienen Mononucleotide als Bausteine von **Nucleinsäuren,** die in Kapitel 12 und 13 besprochen werden.

Tabelle 11.3 Funktionen von Mononucleotiden (Auswahl)

Funktion	Beispiel	Kapitel
Energieübertragung	ATP	1.2.4
Gruppenübertragung	NAD^+; FAD	4.1.3
	S-Adenosylmethionin	7.4.3
	PAPS	7.4.3
	UDP-Glucose	5.6.1
	CDP-Cholin	6.6.1
Signalübertragung	3′,5′-cyclo-AMP (cAMP)	17.3.2
	3′,5′-cyclo-GMP (cGMP)	17.3.6

I

In Kürze

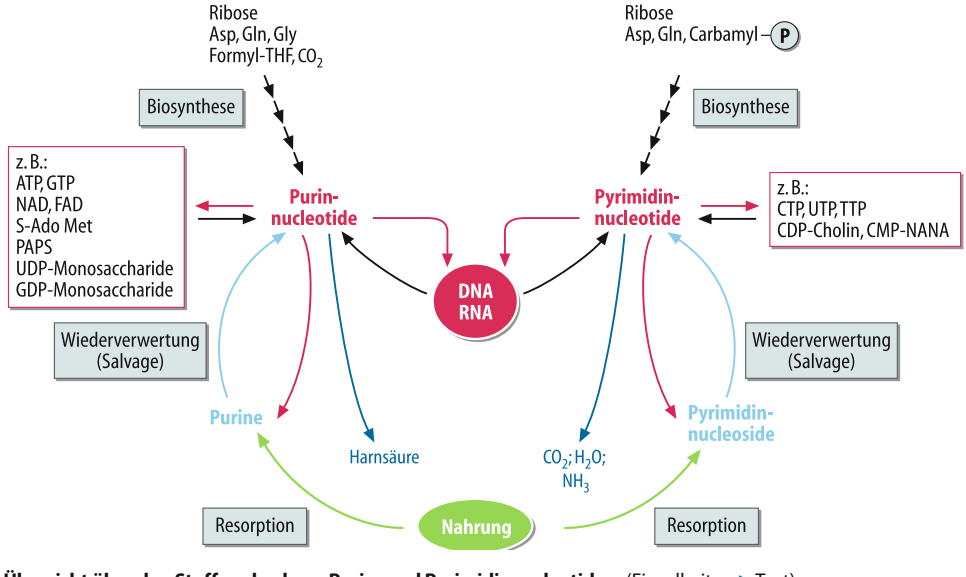
- Nucleoside und Nucleotide enthalten eine vom Purin oder Pyrimidin abgeleitete Base, eine Ribose bzw. Desoxyribose sowie im Fall der Nucleotide noch eine Phosphorsäuregruppe. Die Purinbasen sind Adenin, Guanin sowie die selteneren Xanthin und Hypoxanthin, die Pyrimidinbasen sind Uracil, Cytosin und Thymin.
- (Ribo-)Nucleoside entstehen durch Verknüpfung des N-Atoms 9 der Purin- sowie des N-Atoms 1 der Pyrimidinbasen mit Ribose durch eine glycosidische Bindung. Nucleoside dienen als Cofaktoren und Gewebshormone sowie in abgewandelter Form als Arzneimittel.
- Mononucleotide sind Nucleosidmonophosphate, die durch Phosphorylierung, meist am C-Atom 5, seltener am C-Atom 3 des Riboserestes der Nucleoside entstehen. Sie dienen u. a. der Energieübertragung (ATP) und sind Bausteine der Nucleinsäuren.

11.2 Stoffwechsel von Purin- und Pyrimidinnucleotiden

Purin- und Pyrimidinnucleotide sind für die Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen aller Zellen von ausschlaggebender Bedeutung. Dies macht verständlich, warum diese Verbindungen nicht nur in jeder Zelle *de novo* synthetisiert werden, sondern auch die Basenbestandteile der in den Nahrungsstoffen enthaltenen Nucleotide resorbiert und dem Pool der Purin- und Pyrimidinnucleotide zugeführt werden können. Außerdem können beim intrazellulären Abbau entstehende Purine bzw. Pyrimidinnucleoside in den sog. Wiederverwertungsweg eintreten.

In ◘ Abb. 11.6 sind die entsprechenden Stoffwechselwege zusammenfassend dargestellt:

- Purin- und Pyrimidinnucleotide können von allen Zellen durch Biosynthese aus einfachen Bausteinen synthetisiert werden und bilden den zellulären Purin- bzw. Pyrimidinpool.
- Vom Purin- bzw. Pyrimidinpool gehen die Biosynthesen derjenigen Verbindungen aus, die die jeweiligen Mononucleotide enthalten.
- Der Purin- und Pyrimidinpool liefert auch das Ausgangsmaterial für die Biosynthese von DNA und RNA.
- Beim Abbau von Purinnucleotiden entsteht Harnsäure als Endprodukt, beim Abbau von Pyrimidinnucleotiden CO_2, H_2O und NH_3.
- Eine Alternative zum vollständigen Abbau ist der Wiederverwertungsweg. Purinnucleotide werden auf die Stufe der Purinbasen abgebaut und können dann zur Resynthese von Purinnucleotiden verwendet werden. Auch bei den



◘ Abb. 11.6 Übersicht über den Stoffwechsel von Purin- und Pyrimidinnucleotiden. (Einzelheiten ▶ Text)

Pyrimidinnucleotiden existiert der Wiederverwertungsweg, der allerdings nur von den entsprechenden Nucleosiden bestritten werden kann.

- In der Nahrung enthaltene Nucleinsäuren und Nucleotide werden nach entsprechender Verdauung als Purine oder Pyrimidinnucleoside resorbiert und über die Enzyme des Wiederverwertungsweges zu den entsprechenden Nucleotiden synthetisiert.

Durch dieses Netzwerk von Reaktionen ist gewährleistet, dass Zellen immer mit Purin- bzw. Pyrimidinnucleotiden in ausreichender Menge versorgt werden können.

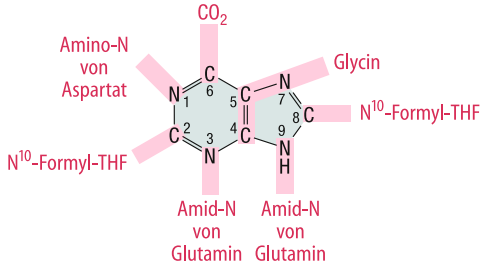
In Kürze

- Purin- und Pyrimidinnucleotide haben als Mononucleotide vielfältige Aufgaben im Stoffwechsel und liefern das Ausgangsmaterial für die Biosynthese der Nucleinsäuren DNA und RNA.
- Purin- und Pyrimidinnucleotide können aus einfachen Bausteinen synthetisiert sowie in Form von Purinen und Pyrimidinnucleosiden aus den Nucleinsäuren der Nahrung resorbiert und wiederverwertet werden.
- Der Abbau von Purinnucleotiden liefert Harnsäure, der von Pyrimidinnucleotiden CO_2, H_2O und NH_3.
- Beim Abbau von Purinnucleotiden entstehende Purine können ebenso wie beim Abbau von Pyrimidinnucleotiden entstehende Pyrimidinnucleoside durch Wiederverwertungsenzyme in die entsprechenden Nucleotide umgewandelt werden.

11.3 Biosynthese von Purin- und Pyrimidinnucleotiden

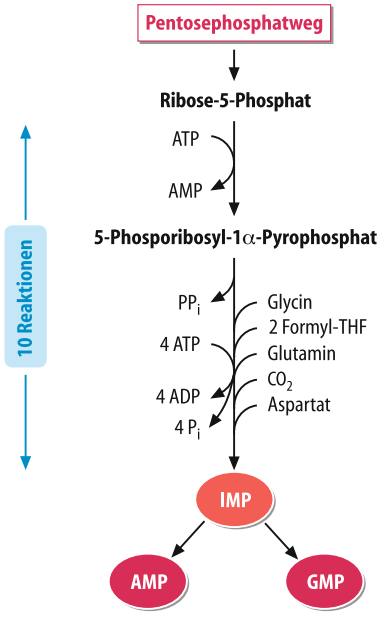
11.3.1 Der Purinkern wird aus Glutamin, Aspartat, Glycin, Formiat und HCO_3^- aufgebaut und als Ribonucleotid synthetisiert

Durch die Einführung radioaktiv markierter Präkursoren beim Studium der Biosynthese komplexer Biomoleküle war ein Werkzeug geschaffen, um auch die Synthese von Purinnucleotiden zu analysieren. ◘ Abbildung 11.7 zeigt die Herkunft der Kohlenstoff- und Stickstoffatome im Purinkern. Sie entstammen dem Glutamin, Aspartat, Glycin sowie Formiat und HCO_3^-. Der genaue Mechanismus der Biosynthese wurde allerdings erst verständlich, als gezeigt werden konnte, dass sie von der ersten Reaktion an in Form eines



◘ **Abb. 11.7 Herkunft der Kohlenstoff- und Stickstoffatome im Purinkern.** *THF:* Tetrahydrofolat

zunächst offenen, später ringförmigen **Ribonucleotids** erfolgt. Die allen Purinnucleotiden zugrunde liegende Verbindung ist das Inosinmonophosphat (IMP). Das Prinzip seiner Biosynthese ist in ◘ Abb. 11.8 dargestellt. Durch Reaktion von Ribose-5-Phosphat mit ATP entsteht unter Abspaltung von AMP das **5-Phosphoribosyl-1α-Pyrophosphat** (PRPP) (◘ Abb. 11.9). Damit ist die für Nucleotide typische Struktur einer Ribose mit einem am C-Atom 5 veresterten Phosphatmolekül gebildet. Das benötigte Enzym ist die **PRPP-Synthetase**.



◘ **Abb. 11.8 Überblick über die IMP-Biosynthese.** Der Pentosephosphatweg liefert Ribose-5-Phosphat. Dieses übernimmt einen Pyrophosphatrest vom ATP. An das entstandene 5-Phosphoribosyl-1α-Pyrophosphat werden in 10 Reaktionen die einzelnen Atome des Purinkerns angebaut. *THF:* Tetrahydrofolat

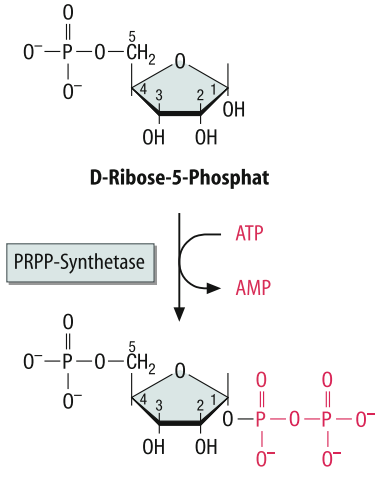


Abb. 11.9 Synthese von 5-Phosphoribosyl-1α-Pyrophosphat (PRPP) durch Übertragung eines Pyrophosphatrestes aus ATP

Die Einzelreaktionen der vom PRPP ausgehenden IMP-Biosynthese sind in Abb. 11.10 dargestellt:

- PRPP reagiert unter Pyrophosphat-Abspaltung mit Glutamin, das N-Atom 9 des Purinkerns ist angefügt (Reaktion 1).
- Die Atome 4, 5 und 7 des Purinkerns werden unter ATP-Verbrauch durch Anlagerung von Glycin angeheftet (Reaktion 2).
- Das C-Atom 8 des Purinkerns wird durch Reaktion mit N^{10}-Formyl-THF angefügt (Reaktion 3).
- Das N-Atom 3 des Purinkerns wird unter ATP-Verbrauch vom Amid-N des Glutamins geliefert (Reaktion 4).
- Durch Wasserabspaltung entsteht der Imidazolring des Purins (Reaktion 5).
- Das C-Atom 6 des Purinskeletts wird als CO_2 angelagert (Reaktion 6).
- Das N-Atom 1 des Purinskeletts wird vom Aspartat bereitgestellt (Reaktionen 7,8).
- Das C-Atom 1 des Purinskeletts wird von N^{10}-Formyl-THF bereitgestellt (Reaktion 9).
- Durch Wasserabspaltung wird IMP fertig gestellt (Reaktion 10).
- Von besonderer Bedeutung ist, dass die C-Atome 2 und 8 des Purinkerns 1-Kohlenstoffreste sind, die als **N^{10}-Formyl-Tetrahydrofolat** bereitgestellt werden müssen. Damit ergibt sich eine enge Verbindung der Purinbiosynthese mit dem Stoffwechsel der Folsäure (▶ Kap. 20.2.2; 7.4.3). Die nicht so seltenen Folsäuremangelzustände gehen mit einer Beeinträchtigung der Purinbiosynthese einher.

IMP ist der Ausgangspunkt für die Biosynthese der anderen Purinnucleotide (Abb. 11.11):

- Zur AMP-Biosynthese reagiert IMP unter GTP-Verbrauch mit Aspartat, sodass **Adenylosuccinat** entsteht. Von diesem wird Fumarat abgespalten und **AMP** gebildet.
- Für die Bildung von GMP wird IMP zunächst am C-Atom 2 oxidiert. Es entsteht **Xanthosinmonophosphat**, an dessen C-Atom 2 in einer ATP-abhängigen Reaktion unter Bildung von **GMP** eine Aminogruppe geheftet wird, wobei der Stickstoff dem Amidstickstoff des Glutamins entstammt.

Für die Überführung von AMP und GMP in die entsprechenden Di- und Triphosphate stehen transphosphorylierende Enzyme, die **Nucleosidmonophosphatkinasen** bzw. **Nucleosiddiphosphatkinasen** (NUMOKI bzw. NUDIKI) zur Verfügung, z. B.:

$$\text{GMP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ADP}$$
$$\text{GDP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{GTP} + \text{ADP}$$

11.3.2 Aspartat und Carbamylphosphat liefern die C- und N-Atome des Pyrimidinkerns

Der Pyrimidinkern der Pyrimidinnucleotide wird aus Aspartat und Carbamylphosphat gebildet. Die Einzelreaktionen der Pyrimidinbiosynthese sind in Abb. 11.12 zusammengestellt. Sie laufen in folgenden Schritten ab:

- Zunächst wird im Cytosol durch die **Carbamylphosphatsynthetase II** Carbamylphosphat gebildet.
- Unter Phosphatabspaltung reagiert Aspartat mit Carbamylphosphat, wobei **Carbamylaspartat** gebildet wird. Dieses enthält sämtliche C- und N-Atome des Pyrimidinskeletts. Die Reaktion wird durch die **Aspartattranscarbamylase** katalysiert.
- Der Ringschluss zum **Dihydroorotat** erfolgt durch Wasserabspaltung unter Katalyse des Enzyms **Dihydroorotase**.
- Dihydroorotat wird unter Bildung von **Orotat** durch die **Dihydroorotat-Dehydrogenase** oxidiert.
- Erst jetzt erfolgt mit Hilfe der **Orotat-Phosphoribosyltransferase** die Reaktion mit PRPP, bei der unter Abspaltung von Pyrophosphat das **Orotidin-5′-Monophosphat** (OMP) entsteht.
- Dieses wird durch die **OMP-Decarboxylase** decarboxyliert und dabei **UMP** gebildet.

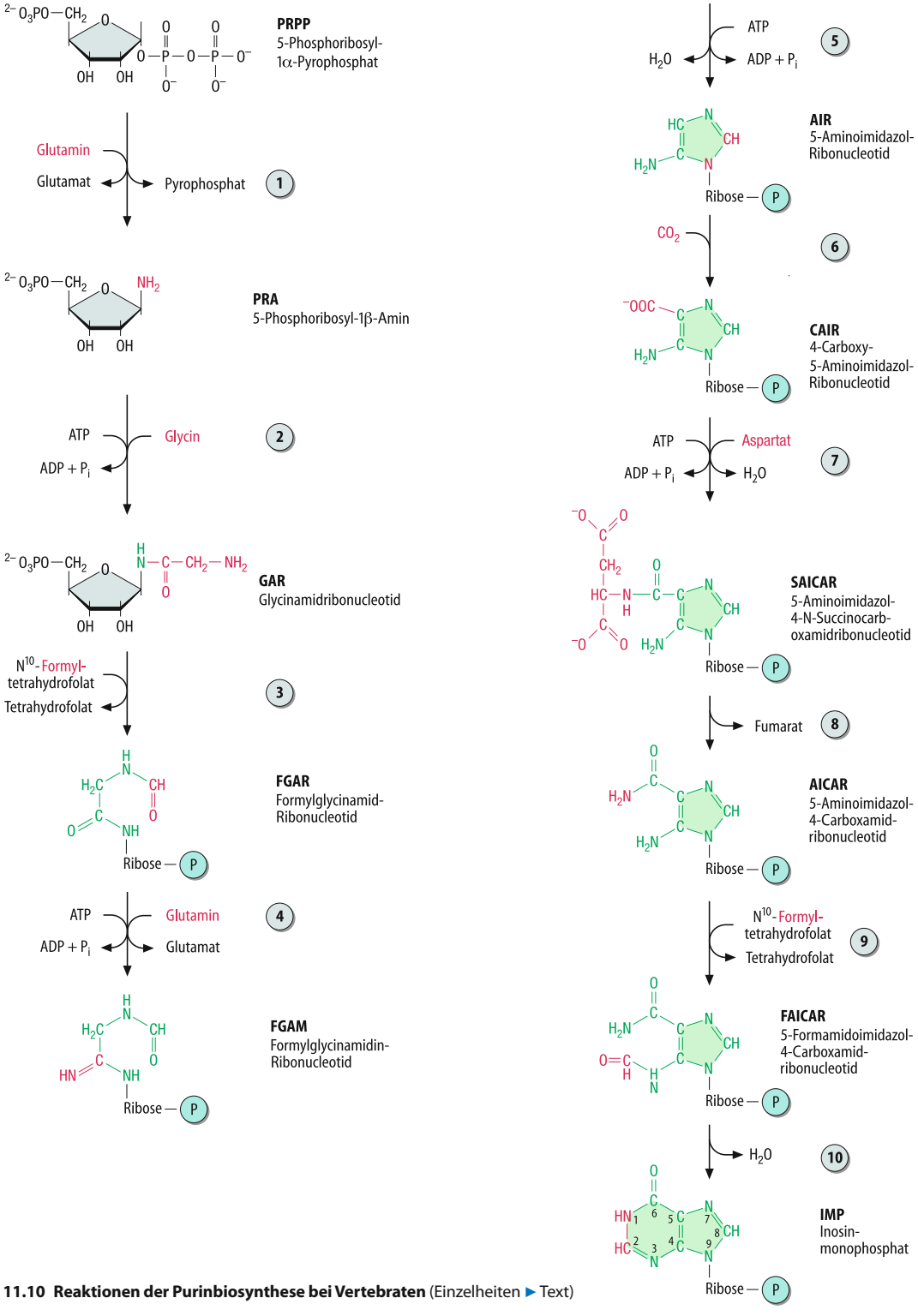


Abb. 11.10 Reaktionen der Purinbiosynthese bei Vertebraten (Einzelheiten ▶ Text)

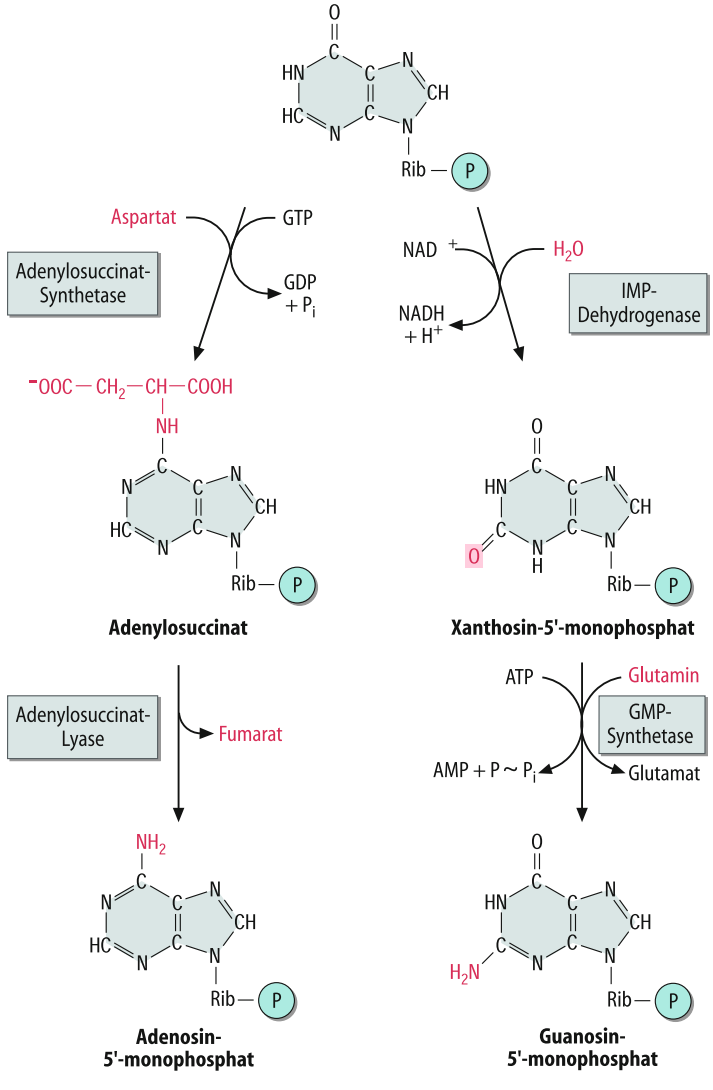


Abb. 11.11 Biosynthese von AMP und GMP aus IMP

Die Biosynthese von Uridin- und Cytidinnucleotiden ist in Abb. 11.13 dargestellt:

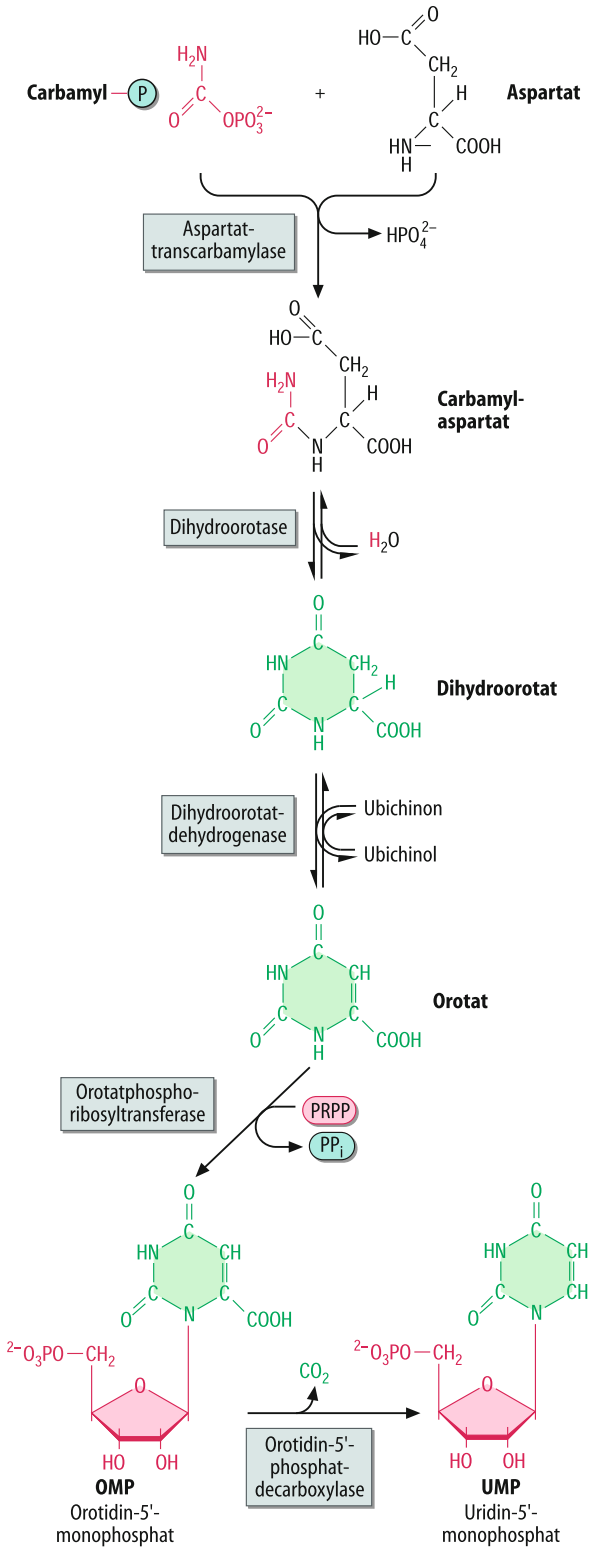
- UMP wird zweimal mit ADP phosphoryliert, sodass UTP entsteht.
- In einer weiteren, ATP-verbrauchenden Reaktion reagiert UTP mit Glutamin. Die Amidogruppe des Glutamins wird unter Bildung von CTP auf UTP übertragen, wobei Glutamat, ADP und P_i entstehen. Das verantwortliche Enzym ist die CTP-Synthase.

Zur Biosynthese von Thyminnucleotiden ▶ Kap. 11.3.4

11.3.3 Die Ribonucleotidreduktase katalysiert die Bildung von Desoxyribonucleotiden aus Ribonucleotiden

Für die Biosynthese von DNA (▶ Kap. 12.3) ist die Umwandlung von Ribonucleotiden zu **Desoxyribonucleotiden** ein entscheidender Schritt. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die **Ribonucleotidreduktase**. Die Summengleichung der von diesem Enzym katalysierten Reaktion lautet:

Ribonucleosiddiphosphat + $NADPH + H^+ \rightarrow$
Desoxyribonucleosiddiphosphat + $NADP^+ + H_2O$



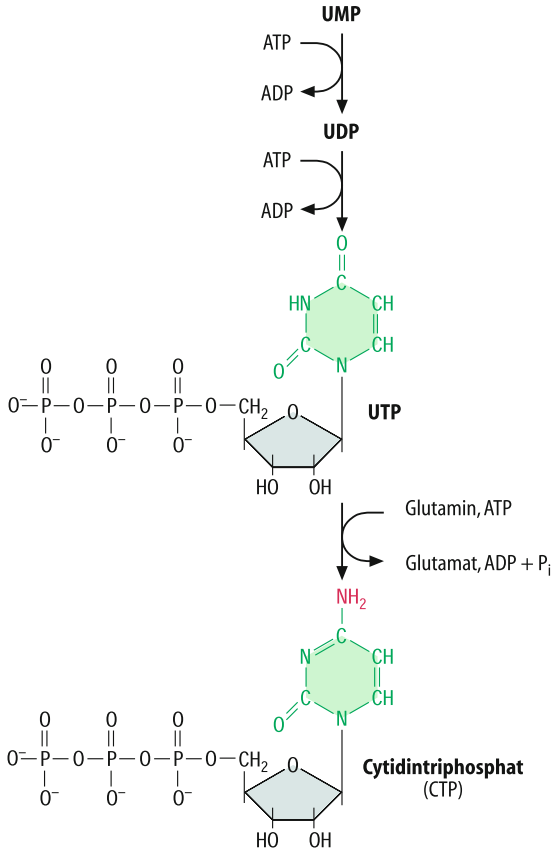


Abb. 11.13 Biosynthese von Uridin- und Cytidinnucleotide

Die Reaktionsfolge der Ribonucleotidreduktase ist relativ kompliziert, da sie Hilfsreaktionen benötigt (Abb. 11.14):

- Das für die Reduktion der Ribose zur Desoxyribose benötigte Elektronenpaar sowie der Wasserstoff entstammen dem **NADPH/H⁺** und dienen zunächst dazu, FAD zu **$FADH_2$** zu reduzieren.
- $FADH_2$ reduziert dann eine Disulfidbrücke in einem als **Thioredoxin** bezeichneten Protein.
- Das dabei entstehende Dithiol des Thioredoxins wandelt eine Disulfidbrücke der **Ribonucleotidreduktase** in 2 SH-Gruppen (Dithiol) um.
- Die SH-Gruppen der Ribonucleotidreduktase sind das Reduktionsmittel für die Umwandlung von Ribonucleosiddiphosphat in **Desoxyribonucleosiddiphosphat**.

Abb. 11.12 Die Einzelreaktionen der Pyrimidinbiosynthese

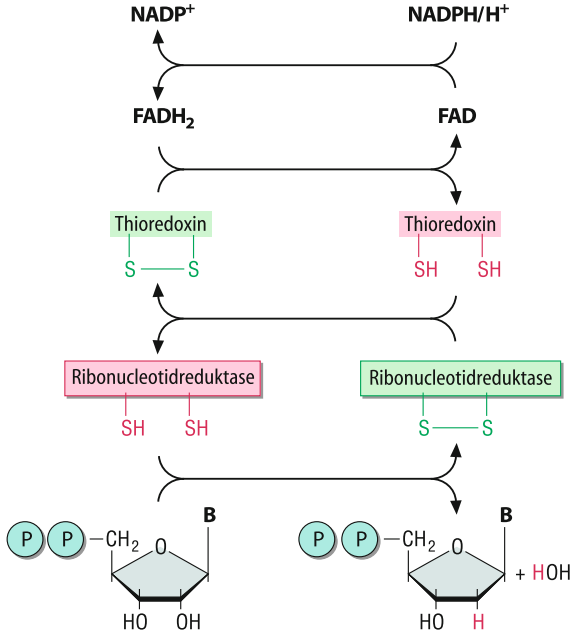


Abb. 11.14 Biosynthese von Desoxyribonucleotiden (Einzelheiten ▶ Text)

Durch die Ribonucleotidreduktase gebildete Desoxyribonucleosiddiphosphate werden mit Hilfe von ATP durch entsprechende Nucleosiddiphosphatkinasen in **Desoxyribonucleosidtriphosphate** umgewandelt:

$$dNDP + ATP \rightleftharpoons dNTP + ADP$$

Die Ribonucleotidreduktase wird sehr komplex reguliert, da die für die DNA-Biosynthese benötigten Desoxyribonucleosidtriphosphate im richtigen Verhältnis zueinander stehen müssen. Ein allgemeiner allosterischer Inhibitor ist desoxy-ATP, während ATP als Aktivator dient. ATP steigert dagegen die Reduktion von Pyrimidinnucleotiden, TTP die von GDP und desoxy-GTP die von ADP. TTP und desoxy-GTP hemmen die Reduktion von Pyrimidinnucleotiden.

Genaueres über die Regulation der Ribonucleotidreduktase s. ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

11.3.4 Thyminnucleotide entstehen durch Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat

DNA enthält anstelle der in der RNA vorkommenden Base Uracil die Base **Thymin** (▶ Kap. 12.1.1). Das für die Synthese

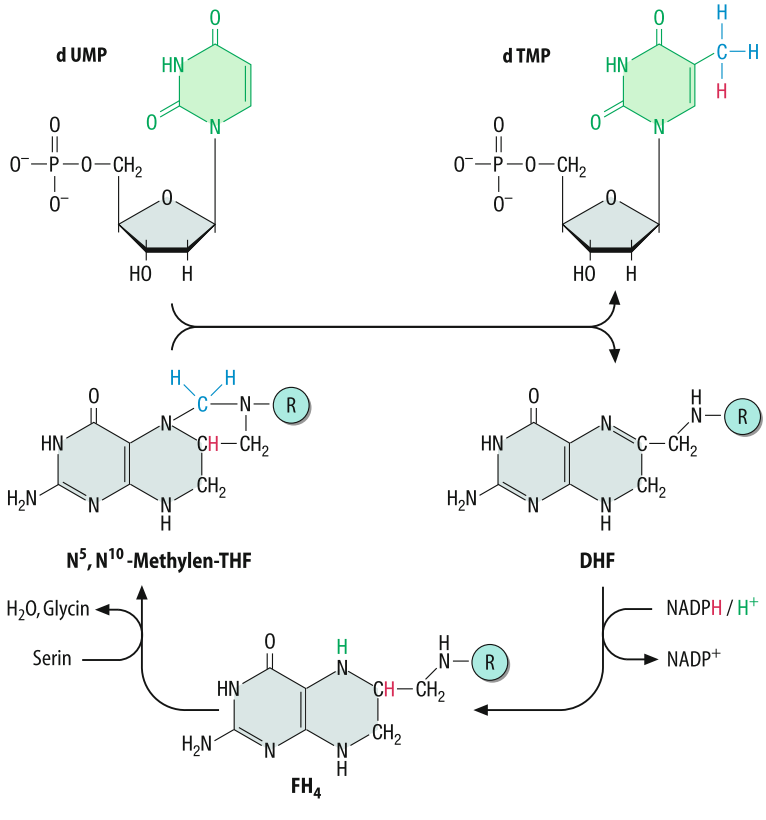


Abb. 11.15 Mechanismus der Thymidylatsynthase. Bei der Umwandlung des Methylenrestes des N^5, N^{10}-Methylentetrahydrofolats in die Methylgruppe des Thymidylats werden Reduktionsäquivalente aus der Tetrahydrofolsäure benötigt. Dies führt zur Oxidation der Tetrahydrofolsäure zu Dihydrofolsäure *(DHF)*, welche deswegen durch die Dihydrofolatreduktase zu Tetrahydrofolat *(THF)* regeneriert werden muss. *R:* N-Benzoylglutamat (▶ Kap. 20.2.2) (Einzelheiten ▶ Text).

von Thyminnucleotiden verantwortliche Enzym ist die **Thymidylatsynthase**, die folgende Reaktion katalysiert:

$$\text{dUMP} + \text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-Methylentetrahydrofolat} \rightarrow \text{dTMP} + \text{7,8-Dihydrofolat}$$

Der Mechanismus dieser Reaktion ist in ◘ Abb. 11.15 dargestellt:

- Donor der Methylgruppe ist das **N^5,N^{10}-Methylentetrahydrofolat**.
- Dieses weist eine höhere Oxidationsstufe (◘ Abb. 7.16) auf als die Methylgruppe des Thymin, weswegen das Tetrahydrofolat (THF) zusätzlich Wasserstoff und Elektronen liefert, sodass es nach der dTMP-Synthese als **Dihydrofolat** (DHF) vorliegt.
- Die Dihydrofolatreduktase reduziert mit Hilfe von NADPH/H^+ Dihydrofolat zu **Tetrahydrofolat**.
- Dieses kann einen erneuten 1-Kohlenstoffrest aufnehmen und liegt anschließend wieder als **N^5, N^{10}-Methylentetrahydrofolat** vor (▶ Kap. 20.2.2; 7.4.3).

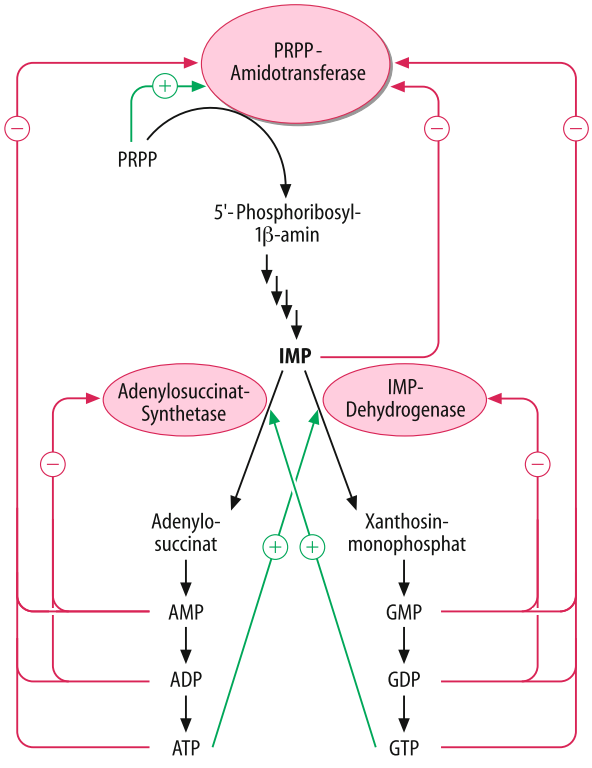
11.3.5 PRPP ist ein wichtiger Aktivator der Purin- und Pyrimidinbiosynthese

Das Prinzip der Regulation der Purinbiosynthese ist in ◘ Abb. 11.16 dargestellt.

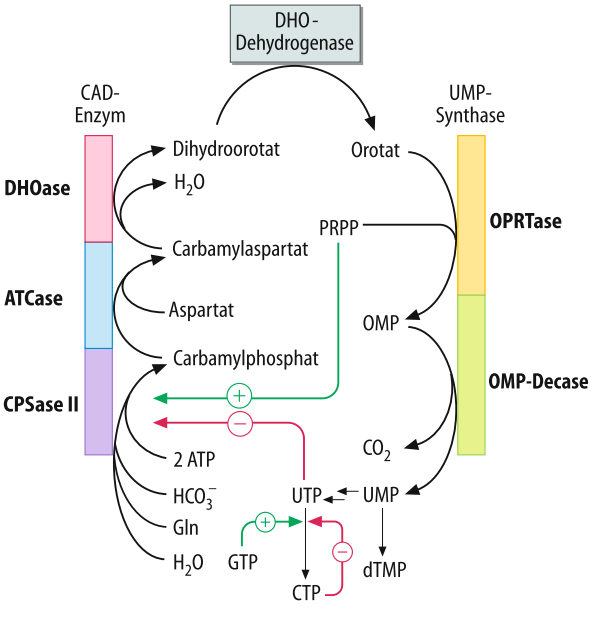
Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der IMP-Biosynthese ist die PRPP-Amidotransferase. Diese katalysiert die Glutamin-abhängige Bildung von 5-Phosphoribosylamin. Das Enzym unterliegt der Regulation durch allosterische Aktivatoren und Inhibitoren:

- **PRPP**, der Akzeptor der vom Glutamin abgespaltenen Amidgruppe, erniedrigt die K_M des Enzyms für Glutamin und führt so zu einer beträchtlichen **Aktivierung**.
- Alle **Purinnucleotide** als Endprodukte der Biosynthese sind allosterische **Inhibitoren**.
- Eine weitere Regulation beruht darauf, dass **Adeninnucleotide**, besonders ATP, die GMP-Bildung und **Guaninnucleotide**, besonders GTP, die AMP-Bildung stimulieren.

Bei Eukaryonten sind die für die Pyrimidinbiosynthese benötigten Enzyme mit Ausnahme der Dihydroorotat-De-



◘ **Abb. 11.16 Regulation der Purinbiosynthese.** *PRPP*: 5-Phosphoribosyl-1α-Pyrophosphat (Einzelheiten ▶ Text)



◘ **Abb. 11.17 Regulation der Pyrimidinbiosynthese.** *CAD:* multikatalytisches Enzym mit Carbamylphosphat-Synthetase-, Aspartattranscarbamylase- und Dihydroorotase-Aktivität; *DHO-Dehydrogenase:* Dihydroorotat-Dehydrogenase; *UMP-Synthase:* multikatalytisches Enzym mit Orotat-Phosphoribosyltransferase- und OMP-Decarboxylase-Aktivität (Einzelheiten ▶ Text)

hydrogenase in zwei **multifunktionellen Proteinen** angeordnet (Abb. 11.17). Folgende Teilaktivitäten werden dabei reguliert:

- **PRPP aktiviert** die Carbamylphosphatsynthetase II.
- **UTP** als Endprodukt der Biosynthese **hemmt** die Carbamylphosphatsynthetase II.
- **CTP hemmt** die CTP-Synthase, **GTP** ist ein allosterischer Aktivator des Enzyms und sorgt so für eine Koordinierung von Purin- und Pyrimidinbiosynthese.

In Tabelle 11.4 sind Hemmstoffe der Purin- und Pyrimidinbiosynthese zusammengestellt, die auch klinisch als Arzneimittel verwendet werden. Hauptanwendungsgebiet dieser Verbindungen ist die Behandlung bösartiger Tumoren. Da diese im Allg. eine höhere Proliferationsrate haben als normales Gewebe, reagieren sie besonders empfindlich auf diese Arzneimittel.

Tabelle 11.4 Als Arzneimittel eingesetzte Hemmstoffe der Biosynthese von Purin- und Pyrimidinnucleotiden (Auswahl)

Name	Gehemmte Reaktion
3-Deazauridin	OMP-Decarboxylase
Fluoro-dUridin	Thymidylat-Synthase
Aminopterin, Amethopterin	Ribonucleotid-Reduktase
Ribavirin	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase
Mycophenolsäure	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase

In Kürze

- Der Purinkern der Purinnucleotide wird aus Glutamin, Aspartat, Glycin sowie Formiat und HCO_3^- aufgebaut und in Form eines Ribonucleotids synthetisiert. Inosinmonophosphat (IMP) ist die Ausgangsverbindung für die Biosynthese aller anderen Purinnucleotide.
- Die Pyrimidinbiosynthese beginnt mit der Reaktion von Aspartat und Carbamylphosphat, welche bereits sämtliche C- und N-Atome des Pyrimidinkerns liefert. Das Ribonucleotid wird erst auf der Stufe der Orotsäure gebildet.
- Die NADPH-abhängige Reduktion des Riboserestes von Ribonucleotiden zum Desoxyriboserest wird von der Ribonucleotidreduktase katalysiert.
- Thyminnucleotide entstehen durch Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat unter Verwendung von Methylentetrahydrofolat, das dabei in Dihydrofolat übergeht.
- Die Purinbiosynthese wird auf der Stufe der PRPP-Amidotransferase reguliert. Sie wird durch PRPP aktiviert und durch Purinnucleotide gehemmt. Die Pyrimidinbiosynthese wird durch Orotat und UTP gehemmt sowie durch PRPP aktiviert.

11.4 Wiederverwertung von Purinen und Pyrimidinen

Purine und Pyrimidine, die beim Stoffwechsel von Mono- und Polynucleotiden sowie durch intestinale Resorption anfallen, werden in erheblichem Umfang wieder verwertet. Dieser auch als **Reutilisierung** (*salvage pathway*) bezeichnete Vorgang ist für den Organismus von beträchtlichem Vorteil, da auf diese Weise erhebliche Energiebeträge eingespart werden.

Purinbasen. Die Purinbasen Adenin, Hypoxanthin und Guanin können mit Hilfe zweier Enzyme in die entsprechenden Nucleosidmonophosphate umgewandelt werden (Abb. 11.18):

- Durch die **Adenin-Phosphoribosyltransferase** (APRT) wird Adenin in einer PRPP-abhängigen Reaktion zu AMP umgewandelt.

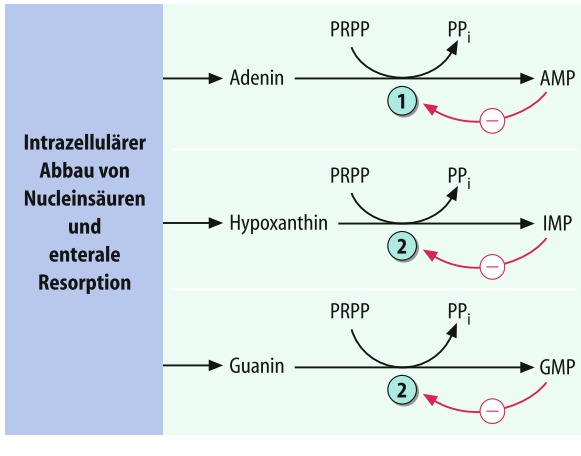


Abb. 11.18 Wiederverwertung von Adenin, Hypoxanthin und Guanin. *1*: Adenin-Phosphoribosyltransferase (*APRT*); *2*: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (*HGPRT*)

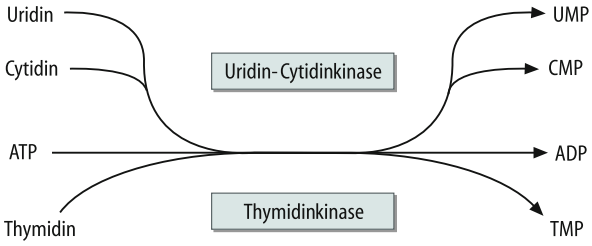


Abb. 11.19 Wiederverwertung der Pyrimidinnucleoside

- Durch die **Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase** (HGPRT) wird Hypoxanthin bzw. Guanin durch Reaktion mit PRPP in IMP bzw. GMP umgewandelt.
- Sowohl die APRT als auch die HGPRT werden durch ihre entsprechenden Reaktionsprodukte gehemmt.

Pyrimidinbasen. Freie Pyrimidinbasen können nicht wiederverwertet werden, dagegen werden Pyrimidinnucleoside mit ATP zu Pyrimidinnucleotiden phosphoryliert. Die beiden hierfür verantwortlichen Enzyme sind die **Thymidinkinase** sowie die **Uridin-Cytidinkinase** (Abb. 11.19).

In Kürze

- Für die Wiederverwertung von Purinbasen werden die Adenin-Phosphoribosyl-Transferase sowie die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase benötigt. Die Wiederverwertung von Pyrimidinen ist nur auf der Stufe der Nucleoside möglich, die durch die Uridin-Cytidinkinase sowie die Thymidinkinase zu Pyrimidinnucleotiden phosphoryliert werden.

11.5 Abbau von Nucleotiden

Purinnucleotide. Der menschliche Organismus hat keine Möglichkeit, das Purin-Ringsystem enzymatisch zu spalten und Purine damit abzubauen. Die in Abb. 11.20 zusammengestellten Reaktionen führen zur **Harnsäure**. Im Einzelnen handelt es sich um folgende, von den Purinnucleosid-Phosphaten ausgehende Reaktionen:

- Durch Nucleotidasen werden die Purinnucleotide in die entsprechenden Nucleoside überführt.
- Durch die **Adenosindesaminase** wird Adenosin zu Inosin desaminiert.
- Durch die **Nucleosidphosphorylase** wird unter Bildung von Ribose-1-Phosphat der Riboserest abgespalten, wobei die Basen **Hypoxanthin, Xanthin** oder **Guanin** entstehen.
- Hypoxanthin wird durch die **Xanthin-Oxidoreduktase** NAD^+-abhängig in Xanthin überführt.
- Guanin wird durch die **Guanase** unter Ammoniakabspaltung ebenfalls in Xanthin umgewandelt.
- Die **Xanthin-Oxidoreduktase** oxidiert unter nochmaligem Verbrauch von NAD^+ Xanthin zu Harnsäure.
- Harnsäure ist ein Enol und kann in die Ketoform tautomerisieren. Ihr Säurecharakter erklärt sich aus dem pK-Wert von 5,4 der OH-Gruppe am C-Atom 8.

Die Gesamtmenge der durch intrazellulären Purinabbau entstandenen und an die Körperflüssigkeit abgegebenen Harnsäure beträgt beim Menschen etwa 4–6 mmol/Tag. Wie aus Abb. 11.21 hervorgeht, wird die Harnsäure zunächst glomerulär filtriert. In den Tubulusepithelien erfolgt die tubuläre Reabsorption der Harnsäure, sodass schließlich weniger als 10 % der filtrierten Menge ausgeschieden werden. Für die Harnsäure-Reabsorption ist das Anionen-Austauschprotein **URAT 1** verantwortlich. Es reabsorbiert luminale Harnsäure im Austausch gegen verschiedene organische Anionen wie Lactat, Butyrat oder Acetacetat. Die Letzteren werden durch sekundär aktiven, Na^+-abhängigen Transport wieder in die Tubulusepithelien aufgenommen. Durch die Harnsäure-Reabsorption wird verhindert, dass die Harnsäure im Tubuluslumen während der Urinkonzentrierung Konzentrationen erreicht, die zu ihrer Ausfällung führen würden.

Pyrimidinnucleotide. Nach Umwandlung der Pyrimidinnucleotide in die entsprechenden Nucleoside werden diese wie die Purinnucleoside zunächst durch die **Nucleosidphosphorylase** in die freien Basen umgewandelt. Diese können im Gegensatz zu den Purinbasen vollständig zu CO_2, H_2O und NH_3 abgebaut werden.

In Kürze

- Der Abbau von Purinbasen führt beim Menschen über verschiedene Reaktionen zur schlecht wasserlöslichen Harnsäure.
- Harnsäure wird glomerulär filtriert und anschließend zu 90 % tubulär reabsorbiert, wodurch ihr Ausfallen in den Tubuli während der Urinkonzentrierung verhindert wird.
- Pyrimidinbasen werden vollständig zu CO_2, H_2O und NH_3 abgebaut.

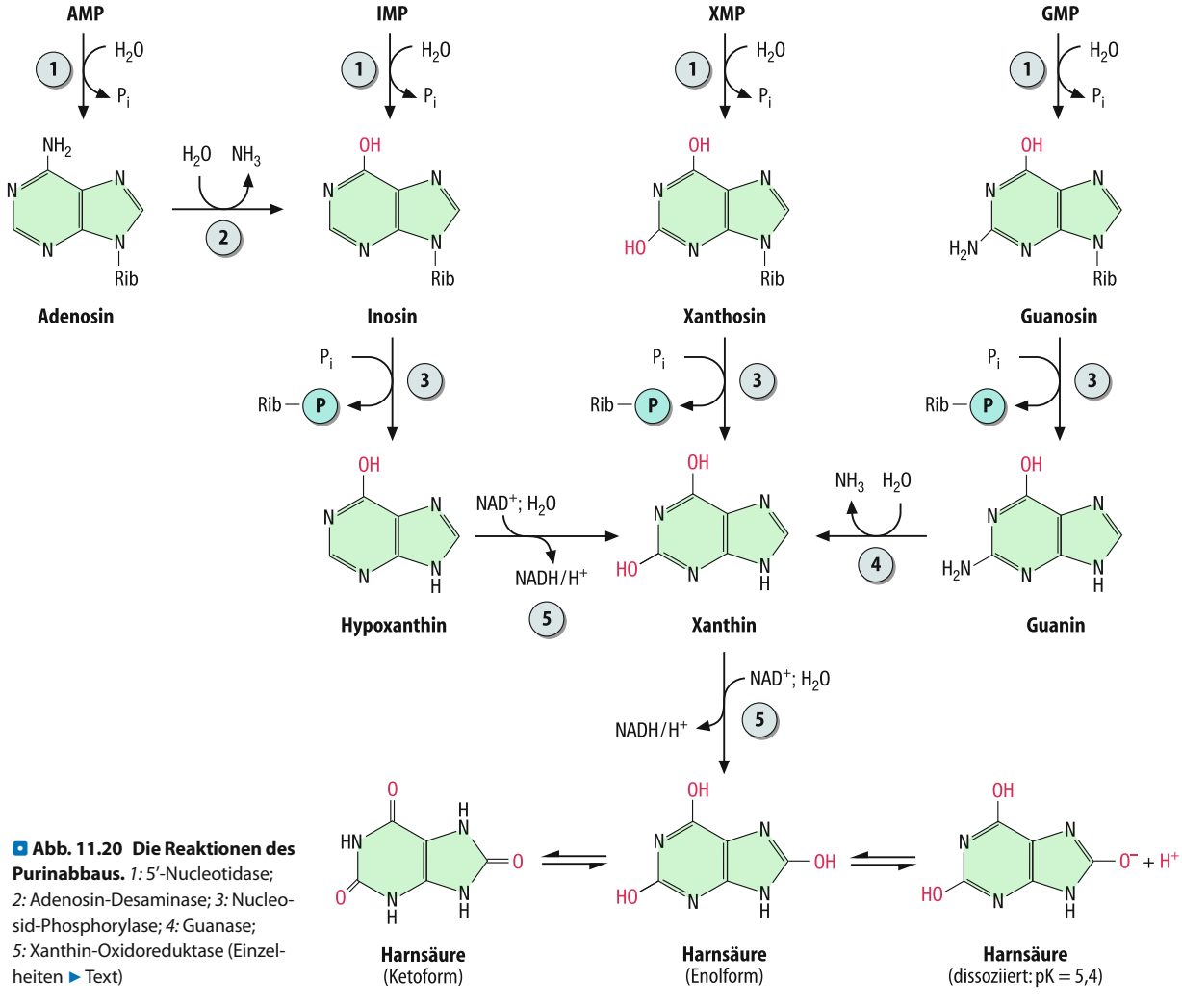


Abb. 11.20 Die Reaktionen des Purinabbaus. *1:* 5′-Nucleotidase; *2:* Adenosin-Desaminase; *3:* Nucleosid-Phosphorylase; *4:* Guanase; *5:* Xanthin-Oxidoreduktase (Einzelheiten ▶ Text)

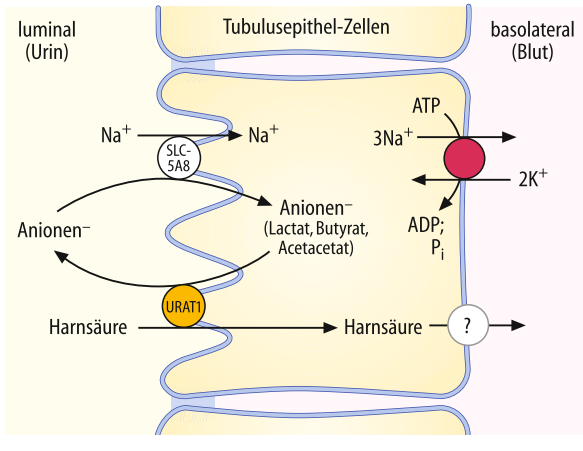


Abb. 11.21 Tubuläre Reabsorption von Harnsäure. Glomerulär filtrierte Harnsäure wird mit dem Anionen-Antiporter URAT 1 in den renalen Tubuli reabsorbiert. *SLC 5 A 8:* Na^+-abhängiger Anionentransporter (weitere Einzelheiten ▶ Text)

11.6 Pathobiochemie

11.6.1 Die Gicht ist die wichtigste Störung des Purinstoffwechsels

Die als Endprodukt des **Purinstoffwechsels** entstehende Harnsäure ist im Blut relativ schlecht löslich. Schon der normale Serumharnsäurespiegel (ca. 0,4 mmol/l) ist nur deshalb möglich, weil ein beträchtlicher Teil der Serumharnsäure proteingebunden ist. Jede Erhöhung des Harnsäurespiegels über diesen Grenzwert wird als **Hyperuricämie** bezeichnet und kann zu **Gicht** führen (▶ Fall 2). Dieses Krankheitsbild wird dadurch hervorgerufen, dass Harnsäureablagerungen in den Gelenken zu einer chronischen Entzündung mit häufigen außerordentlich schmerzhaften akuten Entzündungsschüben führen (akute Gichtarthritis, ◘ Abb. Fall 2, oben). Treten diese häufiger auf, so kommt es zu schweren Funktionseinbußen der Gelenke. Harnsäure wird außerdem häufig in Schleimbeuteln, Sehnenscheiden, der Subcutis und dem Nierenmark eingelagert. Besonders häufig sind derartige, auch als **Gichttophi** bezeichnete Einlagerungen in den Ohrmuscheln (◘ Abb. Fall 2, unten) Hyperuricämie und Gicht sind häufige Stoffwechselkrankheiten (1–2 % der männlichen und bis zu 0,4 % der weiblichen Erwachsenen).

Man unterscheidet zwischen **primärer** und **sekundärer Hyperuricämie** (◘ Tabelle 11.5):

- Bei der primären Hyperuricämie handelt es sich um **hereditäre Störungen** des Purinstoffwechsels:
  - Mit 75–80 % der Fälle am häufigsten sind Störungen im **renalen Rückresorptionssystem**, die durch eine Steigerung der Harnsäure-Reabsorption gekennzeichnet sind. Die molekulare Ursache dieser Regulationsstörung ist allerdings noch nicht bekannt. Am zweithäufigsten sind Defekte der **Adenin-Phosphoribosyltransferase** oder der **Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase**. Durch den wegen des Enzymdefekts auftretenden Minderverbrauch von PRPP kommt es zu dessen Konzentrationsanstieg und in der Folge zu einer Aktivierung der **PRPP-Amidotransferase**. Die infolge des Enzymdefektes häufig schon in der Jugend auftretende Gicht zeichnet sich dadurch aus, dass die Harnsäurekonzentrationen im Serum auch bei purinarmer Ernährung nicht absinken.
  - Fehlt die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase vollständig, kommt es zum **Lesch-Nyhan-Syndrom** mit schwerer Gicht und zusätzlichen neurologischen Symptomen mit verzögerter geistiger und motorischer Entwicklung. Besonders auffallend ist die Neigung der Patienten zu Selbstverstümmelungen.
- Die anderen auf einer Harnsäureüberproduktion beruhenden Erkrankungen sind sehr selten.
- Bei den sekundären Formen der Hyperuricämie ist das Krankheitsbild die Folge von **erworbenen Erkrankungen**, bei denen durch vermehrten Zelluntergang ein Übermaß an Purinbasen zum Abbau gelangt oder aber durch erworbene Nierenerkrankungen die Harnsäureausscheidung behindert ist.

◘ Tabelle 11.5 Primäre und sekundäre Hyperuricämien.
APRT: Adenin-Phosphoribosyltransferase; *HGPRT*: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase

Ursache	Folge	Häufigkeit (% der Fälle)
Primäre Hyperuricämie		
Steigerung der tubulären Harnsäurereabsorption (Ursache unbekannt)	Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung	75 – 80
Abnahme oder Fehlen der Wiederverwertungsenzyme APRT bzw. HGPRT	Überproduktion von Harnsäure	20 – 25
Zunahme der PRPP-Synthase- oder Xanthinoxidaseaktivität	Überproduktion von Harnsäure	Selten
Störung der Rückkopplungshemmung der Glutamin-PRPP-Amidotransferase	Überproduktion von Harnsäure	Selten
Sekundäre Hyperuricämie		
Psoriasis, Leukämien, hämolytische Anämien	Harnsäureüberproduktion durch Zunahme des Nucleinsäureumsatzes	Entsprechend der Grunderkrankung
Nierenerkrankungen, Vergiftungen, Diabetes	Verminderung der renalen Ausscheidung von Harnsäure	Entsprechend der Grunderkrankung

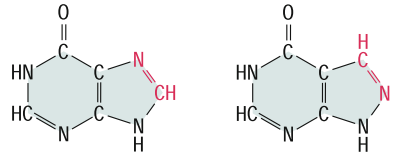
Für die **Behandlung** der Hyperuricämien gibt es drei Prinzipien:

- Purinarme Ernährung
- Medikamentöse Steigerung der renalen Ausscheidung von Harnsäure
- Hemmung der Xanthinoxidoreduktase mit **Allopurinol**, einem Strukturanalogon des Hypoxanthin (Abb. 11.22). Unter diesen Umständen sind die wesentlich besser wasserlöslichen Verbindungen Xanthin und Hypoxanthin die Endprodukte des Purinabbaus.
- Zur Behandlung des akuten Gichtanfalls wird das Gift der Herbstzeitlose, das **Colchizin**, verwendet. Colchizin ist ein sehr toxischer Mitosehemmstoff, dessen Wirkung bei der Gicht wahrscheinlich darauf beruht, dass es das Einwandern von Entzündungszellen in die Gelenke verhindert. Wegen seiner geringen therapeutischen Breite ist es mit großer Vorsicht zu verwenden. Eine Alternative zum Colchizin sind nichtsteroidale Entzündungshemmer.

11.6.2 Auch beim Pyrimidinstoffwechsel kommen primäre und sekundäre Störungen vor

Die wichtigste primäre Störung des Pyrimidinstoffwechsels ist die **hereditäre Orotacidurie**, die zu schwerwiegenden Störungen führt und deren Ursache Defekte der Orotatphosphoribosyl-Transferase sowie der OMP-Decarboxylase sind. Die Orotsäureausscheidung ist stark gesteigert. Die Erkrankung kann durch Behandlung mit Uridin in Dosen von 2–4 g/Tag behandelt werden.

Sekundäre Störungen des Pyrimidinstoffwechsels kommen bei gesteigertem Nucleinsäureumsatz sowie unter dem Einfluss verschiedener Pharmaka vor.



Hypoxanthin Allopurinol

Abb. 11.22 Hypoxanthin und Allopurinol

In Kürze

- Der Abbau von Purinbasen führt beim Menschen zur schlecht wasserlöslichen Harnsäure. Überschreitet die Harnsäureproduktion die Ausscheidungskapazität der Nieren, kommt es zur Hyperuricämie und in deren Gefolge zu Gicht.
- 70 – 80 % der primären Hyperuricämien beruhen auf einer gesteigerten tubulären Urat-Reabsorption, 25–30 % der Fälle auf einer gesteigerten Harnsäureproduktion infolge von Enzymdefekten.
- Sekundäre Hyperuricämien sind die Folge von Erkrankungen mit gesteigertem Gewebezerfall oder chronischen Nierenerkrankungen.
- Störungen des Pyrimidinstoffwechsels sind selten. Die wichtigste genetische Erkrankung ist die hereditäre Orotacidurie, bei der große Mengen Orotsäure im Urin erscheinen.

II Molekularbiologie

Kapitel 12 DNA und Gentechnik – 211

Kapitel 13 RNA und Genexpression – 243

Kapitel 14 Proteinbiosynthese und Proteinmodifikation – 265

12 DNA und Gentechnik

GK I 7.1–7.3; 14.2.1–14.2.3; 14.2.8–14.2.10

Einleitung

Eine der größten Entdeckungen der Biowissenschaften ist, dass die für die Entstehung eines Organismus aus einer befruchteten Eizelle, für seinen Aufbau und für die Aufrechterhaltung seiner individuellen Funktionen benötigte Information als Basensequenz auf der DNA enthalten ist.

Dieses Kapitel stellt den Aufbau und die Replikation der DNA sowie die Möglichkeiten der DNA-Analytik dar. Es beschreibt darüber hinaus die Verfahren der Gentechnik und die Pathobiochemie im Hinblick auf Mutationen und Reparatur von DNA-Schäden.

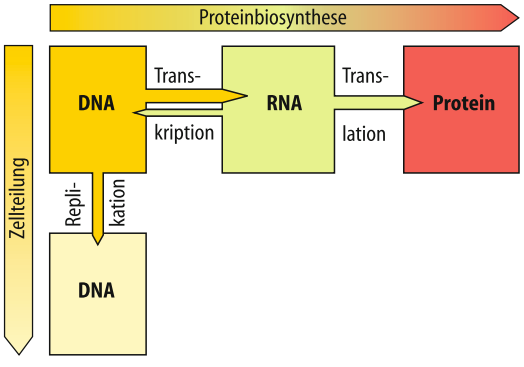


Abb. 12.1 Informationsfluss zwischen DNA, RNA und Proteinen (Zentrales Dogma der Molekularbiologie)

DNA und RNA sind die **informationstragenden Moleküle** in biologischen Systemen:

- Die Gesamtmenge der DNA einer Zelle enthält ihre vollständige genetische Information und wird als **Genom** bezeichnet.
- Einzelne DNA-Abschnitte, die entweder für ein bestimmtes Protein oder aber für ein bestimmtes RNA-Molekül codieren, sind die **Gene**.
- RNA-Moleküle sind Kopien einzelner DNA-Abschnitte. Sie enthalten immer nur die Teile der genetischen Information, die vom Organismus zu einem gegebenen Zeitpunkt für ihre Realisierung in Form von Makromolekülen, besonders von Proteinen, benötigt werden.

Der Verlauf des Informationsflusses zwischen DNA, RNA und Proteinen, der auch als das sog. **zentrale Dogma der Molekularbiologie** bezeichnet wird, ist in Abb. 12.1 dargestellt:

- Die DNA jeder Zelle enthält die gesamte genetische Information, die bei der Zellteilung durch **Replikation** verdoppelt werden muss.
- Zur Realisierung der in der DNA gespeicherten Information wird in Form der RNA das jeweils benötigte DNA-Stück, das meist einem oder mehreren Genen entspricht, kopiert. Dieser Vorgang wird als **Transkription** bezeichnet.
- Die Übersetzung der in der RNA gespeicherten Information in die Aminosäuresequenz eines Proteins erfolgt beim Vorgang der **Proteinbiosynthese** und wird als **Translation** bezeichnet.

Die Richtung des Informationsflusses führt von der DNA zur RNA und dann zum Protein. Lediglich die Organismen, die über eine sog. **reverse Transcriptase** (▶ Kap. 12.5.1; 15.2.2) verfügen (z. B. Viren), sind imstande, RNA in DNA umzuschreiben und können so auf diesem Teilstück den Informationsfluss umkehren.

12.1 Aufbau der DNA

12.1.1 Die DNA liegt als Doppelhelix vor

Abb. 12.2 zeigt die Primärstruktur eines DNA-Einzelstranges. Dieser zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus:

- Die DNA ist aus **Desoxyribonucleotiden** zusammengesetzt.
- Die einzelnen Desoxyribonucleotide sind durch **Phosphodiesterbrücken** zwischen dem C-Atom 3′ des einen und dem C-Atom 5′ des nächstfolgenden Desoxyribonucleotids verknüpft.[1] Daraus folgt, dass jeder DNA-Einzelstrang zwei unterschiedliche Enden, ein 5′- und ein 3′-Ende hat.

[1] Ähnlich wie bei Mononucleotiden werden auch bei Polynucleotiden die C-Atome des Zuckeranteils von Nucleinsäuren mit einem Apostroph gekennzeichnet.

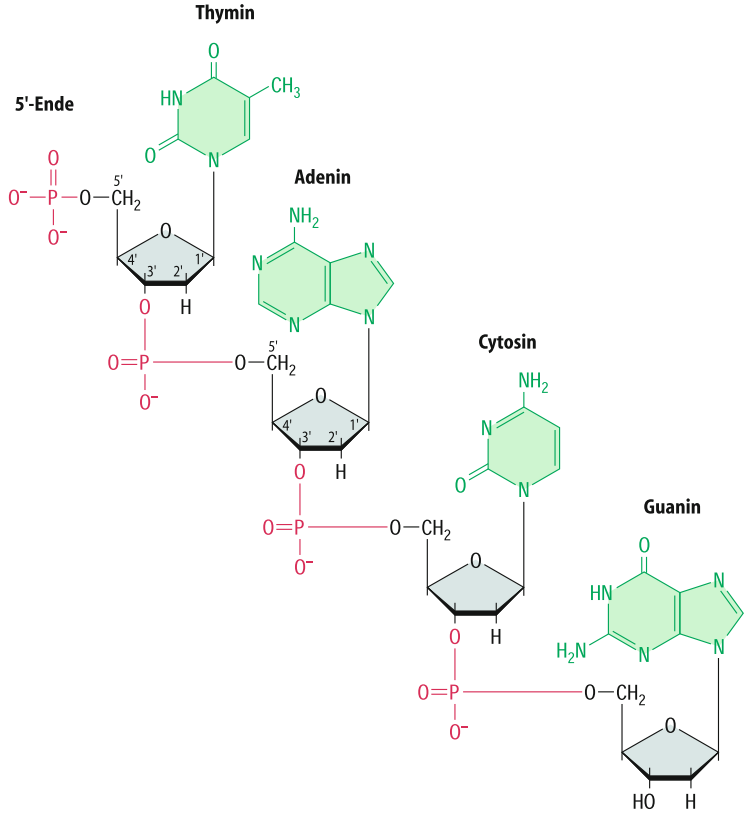


Abb. 12.2 Primärstruktur einer hypothetischen DNA-Sequenz

- Nach Konvention wird das 5′-Ende der DNA-Kette links, das 3′-Ende rechts geschrieben.
- Die Purin- oder Pyrimidinbasen sind stets über eine **glycosidische Bindung** an das C-Atom 1′ der Desoxyribose gebunden.
- In der DNA kommen die Purinbasen **Adenin** und **Guanin** sowie die Pyrimidinbasen **Cytosin** und **Thymin** vor. Selten finden sich weitere methylierte Basen.

Ganz überwiegend liegt die DNA nicht als einsträngiges Molekül vor. Aufgrund des konstanten Basenverhältnisses sowie Röntgenstrukturanalyse entdeckten James D. Watson und Francis Crick 1953, dass die DNA-Struktur eine **Doppelhelix** ist (Abb. 12.3 a, b). Diese ist durch folgende Gegebenheiten gekennzeichnet:

- Die beiden Einzelstränge der Doppelhelix verlaufen **antiparallel**. Dies bedeutet, dass die 5′-3′-Richtung in einem Strang umgekehrt verläuft wie im anderen.
- Die Anordnung des Doppelstrangs wird dadurch stabilisiert, dass sich zwischen den Basen Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin **Wasserstoffbrücken** ausbilden (Abb. 12.3 a). In der DNA beträgt damit das **molare Verhältnis** von Adenin und Thymin und das von Guanin und Cytosin 1. In tierischen Organismen liegt das Molverhältnis der Basenpaare Adenin/Thymin zu Guanin/Cytosin bei 1,3–1,5.
- Die durch die Sequenz von Desoxyribose und Phosphat gebildete negativ geladene **Rückgratstruktur** der beiden Doppelstränge ist nach außen orientiert, die hydrophoben Basen nach innen (Abb. 12.3 a).
- Die beiden Stränge sind schraubenförmig umeinander gewunden. In der überwiegend vorliegenden **B-DNA** findet sich eine rechtsgängige Doppelhelix mit etwa zehn Basenpaaren pro Wendelgang auf einer Länge von 3,3 nm und einem Durchmesser von 2,37 nm (Abb. 12.3 b).
- Wegen der strikten Einhaltung der Basenpaarung bestimmt die Sequenz des einen Stranges die des anderen.

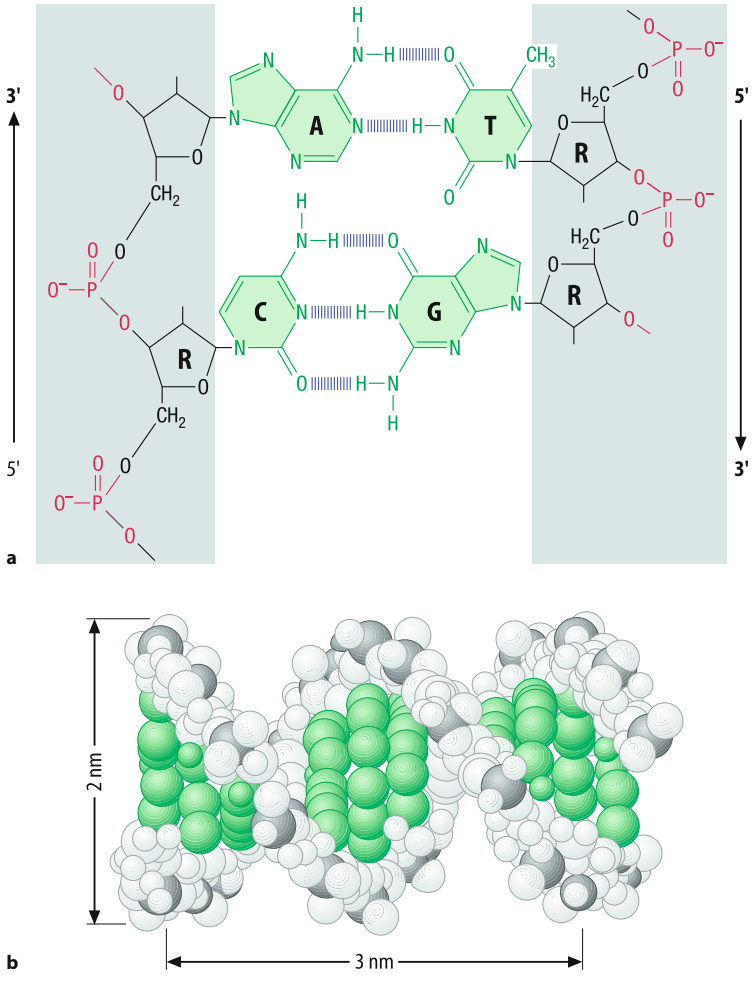


Abb. 12.3 a, b Struktur der DNA-Doppelhelix. a Ausbildung von Wasserstoffbrücken (*lila*) zwischen Adenin und Thymin bzw. Cytosin und Guanin im doppelsträngigen DNA-Molekül. **b** Struktur der DNA-Doppelhelix Typ B im Atommodell. *R:* Desoxyribose

12.1.2 Die im Zellkern eukaryoter Organismen lokalisierte DNA ist mit spezifischen Proteinen assoziiert und wird als Chromatin bezeichnet

Der DNA-Gehalt von Säugetierzellen liegt je nach Spezies zwischen 4 und 8 pg/Zelle. Dies ist etwa 1000 mal mehr als der DNA-Gehalt des Darmbakteriums E. coli. Nimmt man an, dass die gesamte DNA einer menschlichen Zelle als lineares Makromolekül vorliegen würde, so hätte sie eine Länge (sog. Konturlänge) von 1,8 m!

Während die DNA von prokaryoten Mikroorganismen meist als ringförmiges, stark gefaltetes Gebilde im Cytoplasma lokalisiert ist, befindet sich die DNA aller eukaryoten Zellen, mit Ausnahme der mitochondrialen DNA, in kondensierter Form als sog. **Chromatin** im Zellkern. Sie ist dort mit den **Histonproteinen** assoziiert, deren wesentliche Eigenschaften in Tabelle 12.1 aufgeführt sind.

Die Assoziation von DNA mit Histonen ist schematisch in Abb. 12.4 a, b zusammengestellt. Sie beruht auf folgenden Tatsachen:

Tabelle 12.1 Die 5 Histonproteine

Bezeichnung	% Arginin	% Lysin	Molekülmasse (kDa)
H1	1	29	19–23
H2A	9	11	14
H2B	6	16	14
H3	13	10	15
H4	14	11	11

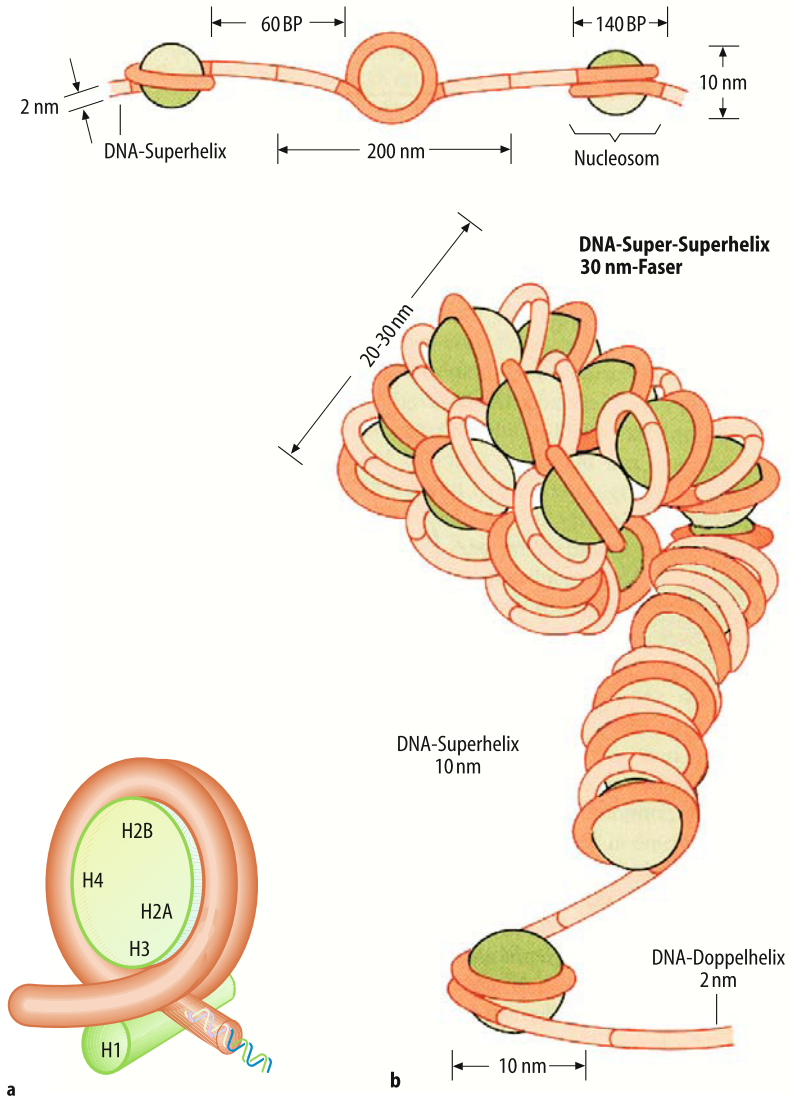


Abb. 12.4 a, b Schematische Darstellung des DNA-Histonkomplexes im Chromatin. **a** Im Nucleosom windet sich die DNA-Doppelhelix um octamere Proteinkomplexe aus den Histonen H2A, H2B, H3 und H4. Das Histon H1 ist an das Zwischenstück assoziiert. **b** Die so gebildeten Nucleosomen sind zur 30 nm-Faser verdrillt, die ihrerseits intensiv gefaltet ist. *BP*: Basenpaare

- Die Histonproteine H2A und H2B sowie H3 und H4 liegen als **Dimere** vor.
- Je vier derartige Dimere bilden ein octameres, scheibenförmiges **Nucleosomencore**.
- Um das Nucleosomencore windet sich DNA in einer Länge von 140–150 Basenpaaren unter Bildung einer flachen **linksgängigen Superhelix** mit 1,8 Windungen, wodurch das **Nucleosom** entsteht.
- Die Verbindungs-DNA zwischen den Nucleosomen ist in der Regel etwa 50–60 Basenpaare lang und mit dem Histon H1 assoziiert.
- Die Nucleosomenkette bildet eine 30 nm dicke Faser, die dadurch entsteht, dass die **Nucleosomenfaser** sich spulenförmig aufwickelt, je Windung mit etwa 6 Nucleosomen.
- Die 30 nm-Faser faltet sich zu vielen Schleifen, an deren Bildung die sog. **Nicht-Histonproteine** beteiligt sind.
- Um die DNA im Zellkern unterbringen zu können, muss sie im Vergleich zur DNA-Doppelhelix etwa um den Faktor 8000 kondensiert sein.

12.1.3 Das Chromatin ist in einer für jeden Organismus typischen Zahl von Chromosomen angeordnet

Bei eukaryoten Organismen ist die DNA in Form von **Chromosomen**, die allerdings nur während der Zellteilung gut zu beobachten sind, angeordnet. Somatische Zellen enthalten normalerweise zwei Kopien jedes Chromosoms, Gameten jedoch nur eine, weswegen man den somatischen Chromosomensatz als **diploid**, denjenigen der Gameten als **haploid** bezeichnet. Dementsprechend enthalten somatische humane Zellen 46, humane Gameten 23 Chromosomen.

Chromosomen können eigentlich nur in der Metaphase der Mitose beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt ist die S-Phase des Zellzyklus (Kap. 16.3.1) abgeschlossen und die DNA bereits verdoppelt. Das Chromosom besteht jetzt aus zwei **Schwesterchromatiden**, die am Centromer miteinander verbunden sind.

Als Beispiel für ein Metaphasechromosom ist in Abb. 12.5 das menschliche Chromosom 1 mit einer Auswahl der auf ihm lokalisierten Gene dargestellt. Es ist das größte Chromosom des Menschen, enthält 263 Millionen Basenpaare und etwas mehr als 3000 Gene, von denen 313 mit genetischen Erkrankungen des Menschen assoziiert sind. Zu diesen gehören beispielsweise die **Retinitis Pigmentosa**, das **Zellweger-Syndrom**, **Kardiomyopathien**, **Glycogenspeicherkrankheiten,** verschiedene **Leukämien** und die **Ahornsirupkrankheit**.

Näheres über Chromosomenaufbau, Chromosomenanordnung und Schicksal der Chromosomen während der Zellteilung s. ausführliche Lehrbücher der Zellbiologie und Humangenetik.

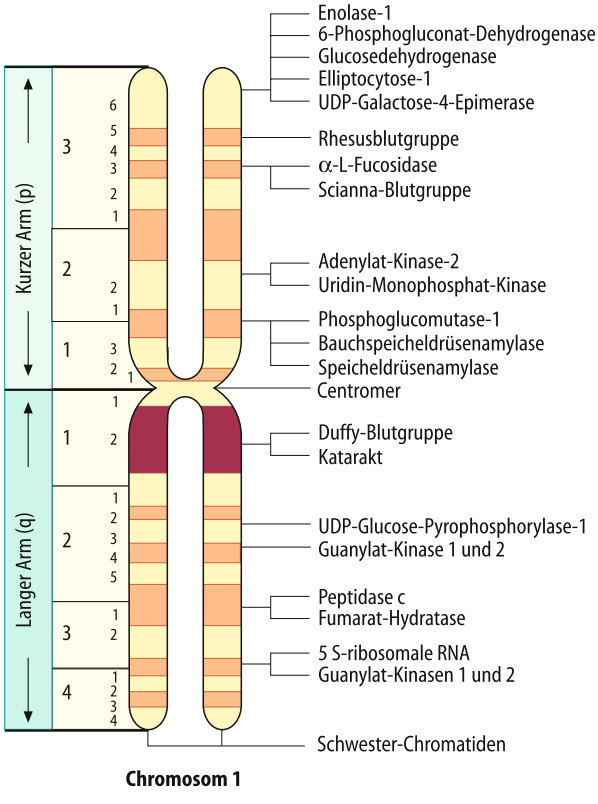


Abb. 12.5 Das humane Chromosom 1. Das Chromosom ist mit einer Auswahl von Genen dargestellt, die auf ihm lokalisiert worden sind. Das Bandenmuster entspricht der Anfärbung mit Quinacrin

In Kürze

- Der DNA-Einzelstrang ist ein langes, kettenförmiges Molekül aus Desoxyribonucleosid-Monophosphaten, die durch Phosphorsäurediesterbindungen miteinander verknüpft sind. Die DNA bildet eine Doppelhelix aus antiparallel verlaufenden Einzelsträngen, die durch die Paarung der Basen Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin zustande kommt. Daher bestimmt die Basensequenz des einen Strangs die des anderen.
- Die DNA eukaryoter Zellen ist im Zellkern lokalisiert und dort mit Histonproteinen assoziiert. Die Histone H2A, H2B, H3 und H4 bilden ein Oktamer, um das die DNA gewunden ist. Die dadurch entstehenden Nucleosomen sind zu einer Faser aufgewickelt, die in Form von Schleifen unter Beteiligung von Nicht-Histonproteinen gefaltet sind und als Chromatin bezeichnet werden.
- In eukaryoten Organismen ist das Chromatin in Form von Chromosomen angeordnet. Der somatische Chromosomensatz ist diploid (er enthält zwei Kopien eines Chromosoms) und umfasst 46 Chromosomen, derjenige der Gameten ist haploid und enthält dementsprechend 23 Chromosomen.

II

12.2 Analytik der DNA

Die analytischen Techniken sind inzwischen so weit verfeinert worden, dass die Basensequenz von DNA-Stücken der Genome auch sehr komplexer Organismen aufgeklärt werden konnte. Einen Meilenstein in dieser Hinsicht stellte die Sequenzierung des Humangenoms dar (s. u.).

12.2.1 DNA kann denaturiert und renaturiert werden

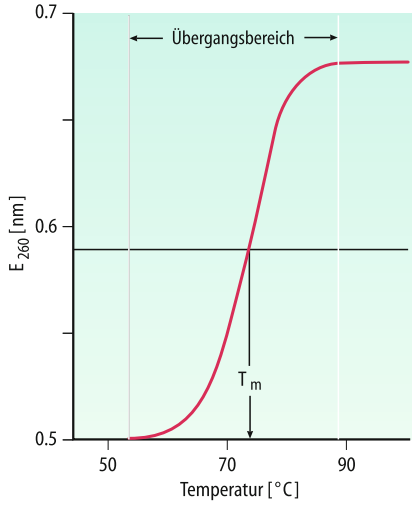
Als **DNA-Denaturierung** bezeichnet man die Trennung des DNA-Doppelstrangs in die beiden Einzelstränge. Dieser Vorgang findet statt

- unter physiologischen Bedingungen während der Replikation und Transkription,
- experimentell durch Erhitzen der DNA auf Temperaturen bis etwa 90 °C oder durch Erhöhung der Alkalikonzentration.

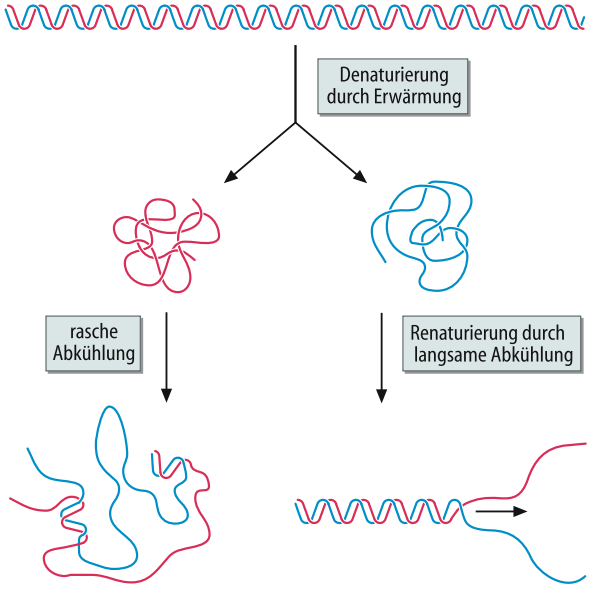
Entscheidend bei der Denaturierung ist, dass die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basenpaaren gelöst werden.

Der Vorgang der DNA-Denaturierung ist mit physikalisch-chemischen Änderungen verknüpft. Infolge der Formänderung des DNA-Moleküls nimmt seine Viskosität ab. Ein weiteres, optisch gut zu beobachtendes Phänomen ist die **Zunahme der UV-Absorption** bei 260 nm (◘ Abb. 12.6). Die UV-Absorption der DNA beruht auf dem Vorkommen der heterozyklischen Basen. In der Doppelhelix treten jedoch Wechselwirkungen zwischen den Elektronen der komplementären Basen auf, was zu einer Verminderung der Absorption führt. Bei der Denaturierung gehen diese Wechselwirkungen verloren und die UV-Absorption eines denaturierten DNA-Doppelstrangs nimmt entsprechend zu. Als **Schmelztemperatur T_M** wird dabei die Temperatur am Wendepunkt der Schmelzkurve bezeichnet. Bei ihr ist die Hälfte der vorhandenen Wasserstoffbrücken gelöst. T_M-Werte hängen vom Verhältnis von A-T-Paaren (2 Wasserstoffbrücken) zu G-C-Paaren (3 Wasserstoffbrücken) in der DNA ab.

Kühlt man denaturierte DNA rasch ab, so bleiben die beiden Einzelstränge getrennt (◘ Abb. 12.7). Beim langsamen Abkühlen über viele Stunden kommt es jedoch zur vollständigen Rückbildung des DNA-Doppelstrangs, also zur **Renaturierung**. Als **Hybridisierung** wird bezeichnet, wenn die Renaturierung nicht mit dem ursprünglichen Partner, sondern mit einem extra hergestellten DNA- bzw. RNA-Stück erfolgt, das gegebenenfalls Markierungen u. a. enthalten kann. Nucleinsäurehybridisierungen spielen in der Gentechnik (▶ Kap. 12.5.3) eine große Rolle.



◘ **Abb. 12.6 Schmelzkurve einer typischen DNA.** Beim Erwärmen einer DNA-Lösung ergibt sich in einem Temperaturbereich zwischen 55° und 85 °C eine Zunahme der Absorption bei 260 nm. Dieser Vorgang ist der Ausdruck einer DNA-Denaturierung, die in diesem Temperaturbereich erfolgt



◘ **Abb. 12.7 Denaturierung und Renaturierung der DNA** (Einzelheiten ▶ Text)

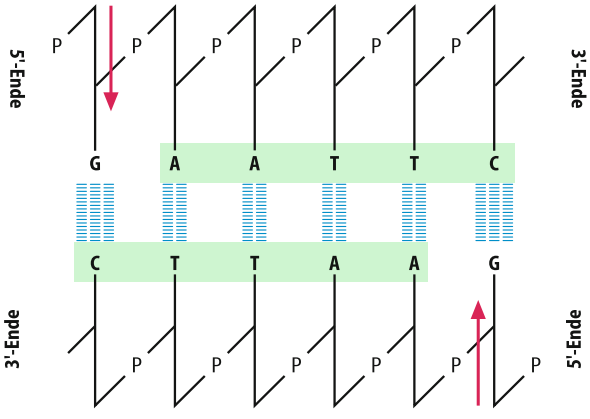


Abb. 12.8 Spaltungsspezifität der Restriktionsendonuclease Eco R1. Die Restriktionsendonuclease erkennt eine Doppelhelix an der als Palindrom vorliegenden Basensequenz GAATTC und spaltet zwischen Guanin und Adenin

12.2.2 Mit Nucleasen kann die DNA in Fragmente mit definierten Enden zerlegt werden

Der experimentelle Umgang mit den außerordentlich langen DNA-Molekülen setzt die Herstellung definierter Fragmente voraus. Dies gelingt im Allg. durch enzymatische Methoden unter Verwendung spezifischer, Nucleinsäuren abbauender Enzyme, die als **Nucleasen** bezeichnet werden. Prinzipiell unterscheidet man

- **Exonucleasen**, die Basen am 3′- bzw. 5′-Ende spalten und
- **Endonucleasen**, die innerhalb einer Nucleinsäurekette angreifen. Endonucleasen des p-Typs spalten am 3′-Teil, solche des d-Typs am 5′-Teil der Phosphosäurediester-Brücke.

Eine besondere Bedeutung als experimentelle Werkzeuge haben die **Restriktionsendonucleasen**, die nur bei Bakterien vorkommen. Restriktionsendonucleasen zeichnen sich vor allen anderen Nucleasen durch ihre hohe Spaltungsspezifität aus, da sie

- nur doppelsträngige DNA spalten und
- nur an spezifischen Sequenzen spalten, die aus wenigstens vier Basen bestehen und sich durch eine **palindromische** Struktur auszeichnen (bei der palindromischen Struktur muss die Basensequenz in den beiden Einzelsträngen, jeweils vom 5′-Ende her gelesen, identisch sein) (◘ Abb. 12.8).

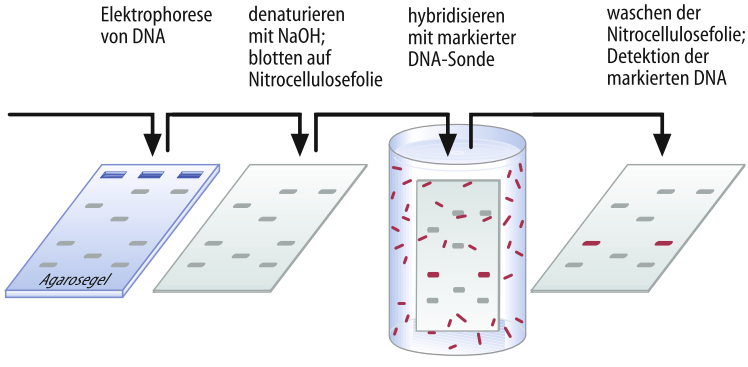
Man kennt bis heute weit über zweihundert derartige Enzyme. Sie sind deswegen beliebte experimentelle Werkzeuge, weil mit ihrer Hilfe DNA-Präparationen in Bruchstücke gespalten werden können, bei denen die Basensequenzen an den Enden entsprechend der Spezifität der jeweils benutzten Restriktionsendonucleasen genau definiert sind.

12.2.3 Durch Blotten und Hybridisieren können Nucleinsäuresequenzen identifiziert werden

DNA-Fragmente können durch **Agarosegelelektrophorese** entsprechend ihrer Größe aufgetrennt und die DNA mit Hilfe von fluoreszierenden Farbstoffen nachgewiesen werden. Häufig ist es notwendig, in dem durch die Elektrophorese aufgetrennten Nucleinsäuregemisch eine bestimmte Sequenz zu identifizieren. Das zu diesem Zweck benutzte Verfahren wird nach seinem Entdecker Edwin Southern auch als **Southern-Blot** bezeichnet (◘ Abb. 12.9). Es umfasst folgende Einzelschritte:

- Ein DNA-Gemisch wird durch **Agarosegelelektrophorese** aufgetrennt.
- Die Agarose wird danach in Natronlauge gewaschen, das Gel mit einem Blatt **Nitrocellulose-Folie** bedeckt und anschließend mit einem Gewicht beschwert. Dadurch wird die Flüssigkeit aus dem Agarosegel zusammen mit der DNA

Abb. 12.9 Southern Blot. Dargestellt ist das experimentelle Vorgehen bei der Herstellung und Entwicklung (Einzelheiten ▶ Text)



durch die Nitrozellulose gepresst, welche die DNA bindet und fixiert.

- Der Nachweis einer gesuchten Sequenz wird durch **Hybridisierung** des Blots in einer Lösung durchgeführt, die eine (häufig radioaktiv) markierte sog. Sonde enthält. Die Sonde besteht aus einem DNA- oder RNA-Stück, dessen Sequenz komplementär zu der gesuchten ist.
- Da die Sonde nur an die komplementären Sequenzen bindet (in ◘ Abb. 12.9 rot), kann das Hybrid anhand der spezifischen Markierung nachgewiesen werden.

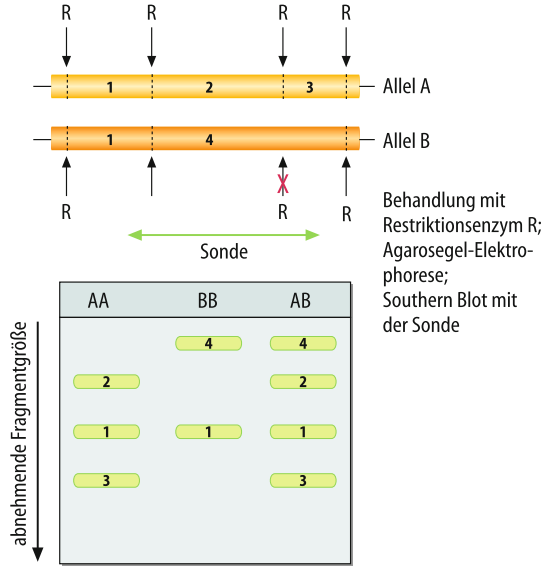
Die für die oben beschriebene Hybridisierung verwendeten Sonden können Isolate aus entsprechenden Genbanken, durch die Polymerasekettenreaktion (s. u.) hergestellte oder chemisch synthetisierte Sequenzen sein.

Wird anstatt DNA RNA auf einem Nitrozellulosefilter fixiert und anschließend mit einer komplementären, markierten RNA- bzw. DNA-Sonde detektiert, so spricht man von **Northern-Blot**.

12.2.4 Die Bestimmung von Restriktionsfragmentlängen dient der Analyse verschiedener Allele für ein bestimmtes Gen in der Population

Die Untersuchung des **Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus** (RFLP) erlaubt eine genauere Analyse von (menschlichen) Genomen mit der Aufdeckung von interindividuellen Unterschieden. Diese beruhen auf dem Vorkommen verschiedener Allele für ein bestimmtes Gen in der Population. Durch die homologe Rekombination von Chromosomen während der Meiose werden die Allele unterschiedlich auf die Nachkommen eines Elternpaares verteilt (▶ Kap. 12.4.1). Eine weitere Ursache für interindividuelle Unterschiede können Punktmutationen sein, die gegebenenfalls auch Krankheiten auslösen.

Das Verfahren zur Untersuchung des RFLP ist eine Kombination von DNA-Fragmentierung mit Restriktionsendonucleasen und Southern-Blot (◘ Abb. 12.10). Man geht dabei so vor, dass ein mit einer Sonde identifizierbarer DNA-Abschnitt mit Restriktionsendonucleasen in definierte Bruchstücke gespalten wird, die mit der Agarosegelelektrophorese separiert und danach mit Hilfe der Sonde nachgewiesen werden können. Unterschiede dieses Abschnitts innerhalb zweier Individuen, die sich auf verschiedene Allele oder eine Punktmutation innerhalb eines Gens zurückführen lassen, erzeugen gegebenenfalls zusätzliche Schnittstellen oder führen zum Verlust einer Schnittstelle. RFLPs werden häufig zur Suche nach Krankheitsgenen verwendet.



◘ **Abb. 12.10 Schematische Darstellung der Allel-Analyse eines codierenden Genabschnitts durch Bestimmung der Restriktionslängen.** Für den zu untersuchenden Genabschnitt kommen zwei Allele (A und B) in der Bevölkerung vor. Das Allel A hat vier Schnittstellen für eine Restriktionsendonuclease, beim Allel B ist durch eine Mutation oder einen Polymorphismus eine Restriktionsstelle verloren gegangen. Nach Behandlung des DNA-Abschnittes mit den Restriktionsendonucleasen können die erhaltenen Schnittstellen mit Agarosegelelektrophorese ihrer Größe nach separiert und anschließend mit einer entsprechenden Sonde detektiert werden. Individuen, die homozygot für das Allel A sind, werden drei Restriktionsfragmente haben, für das Allel B homozygote die Fragmente 1 und 4. Bei heterozygoten Individuen lassen sich alle vier Fragmente nachweisen

12.2.5 Der genetische Fingerabdruck bestimmt die Eigenschaften der DNA, die für ein bestimmtes Individuum charakteristisch sind

Das Verfahren des **genetischen Fingerabdrucks** analysiert nicht für Proteine codierende Genabschnitte, sondern kleine sich wiederholende Abschnitte auf der DNA, sog. repetitive Sequenzen, die als VNTRs (*variable number tandem repeats*) oder STRs (*short tandem repeats*) bezeichnet werden. VNTRs und STRs unterscheiden sich in der Länge der Wiederholungssequenzen, für beide gilt jedoch, dass die Anzahl der Wiederholungen für ein Allel spezifisch ist. Das beim genetischen Fingerabdruck heute im Allg. verwendete Verfahren ist in ◘ Abb. 12.11 dargestellt. Es setzt voraus, dass die eine Wiederholungssequenz flankierenden DNA-Abschnitte soweit bekannt sind, dass an sie Primer zur Amplifizierung mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion

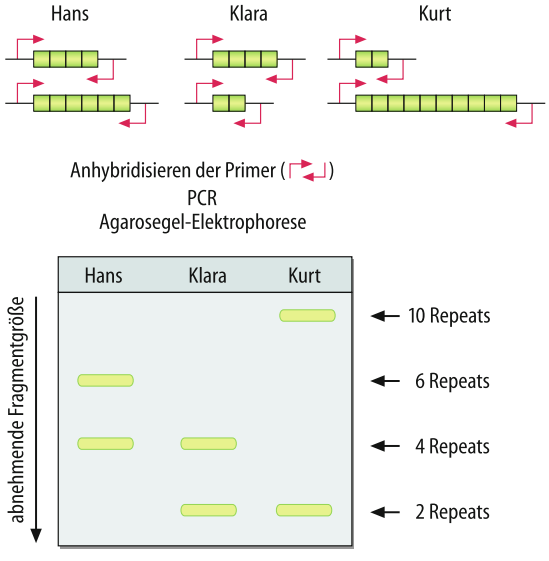


Abb. 12.11 Schematische Darstellung des Vorgehens bei der Erstellung eines genetischen Fingerabdrucks. Bei Hans und Klara sowie ihrem gemeinsamen Kind Kurt wird eine STR-Sequenz untersucht, die in verschiedenen Kopienzahlen in der Population vorkommt. Die zu untersuchende DNA der drei Personen wird mit Hilfe entsprechender Primer mit der Polymerasekettenreaktion amplifiziert und die dabei entstandenen Bruchstücke anschließend mit Hilfe der Agarosegelelektrophorese ihrer Größe nach separiert. Hans ist heterozygot für zwei Allele mit vier bzw. sechs Repeats, Klara für zwei Allele mit zwei und vier Repeats. Bei ihrem Kind finden sich zwei Allele mit zwei bzw. zehn Repeats. Diese Konstellation erweckt den Verdacht, dass Hans nicht der Vater von Kurt ist. Allerdings muss dies noch durch Einbeziehung weiterer Wiederholungssequenzen erhärtet werden

(PCR, Kap. 12.2.6) anhybridisiert werden können. Das auf diese Weise hergestellte PCR-Produkt wird anschließend mit Restriktionsendonucleasen so gespalten, dass die Länge der Wiederholungssequenzen ermittelt werden kann. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich zwei Individuen durch die Anzahl der Wiederholungssequenzen unterscheiden, ist ziemlich hoch. Dehnt man die Untersuchung auf 8–10 unterschiedliche *tandem repeats* aus, so liegt die Häufigkeit der zufälligen Übereinstimmung von zwei Individuen bei mehr als $1:10^{10}$. Aus diesem Grund wird der genetische Fingerabdruck sowohl zum Vaterschaftsnachweis als auch zum Täternachweis in der forensischen Medizin benutzt.

Das Verfahren hat gegenüber der Bestimmung des Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus den Vorteil, mit geringsten Mengen DNA (theoretisch 1 Molekül) auszukommen, da durch die Polymerasekettenreaktion eine Amplifizierung des DNA-Stücks erfolgt.

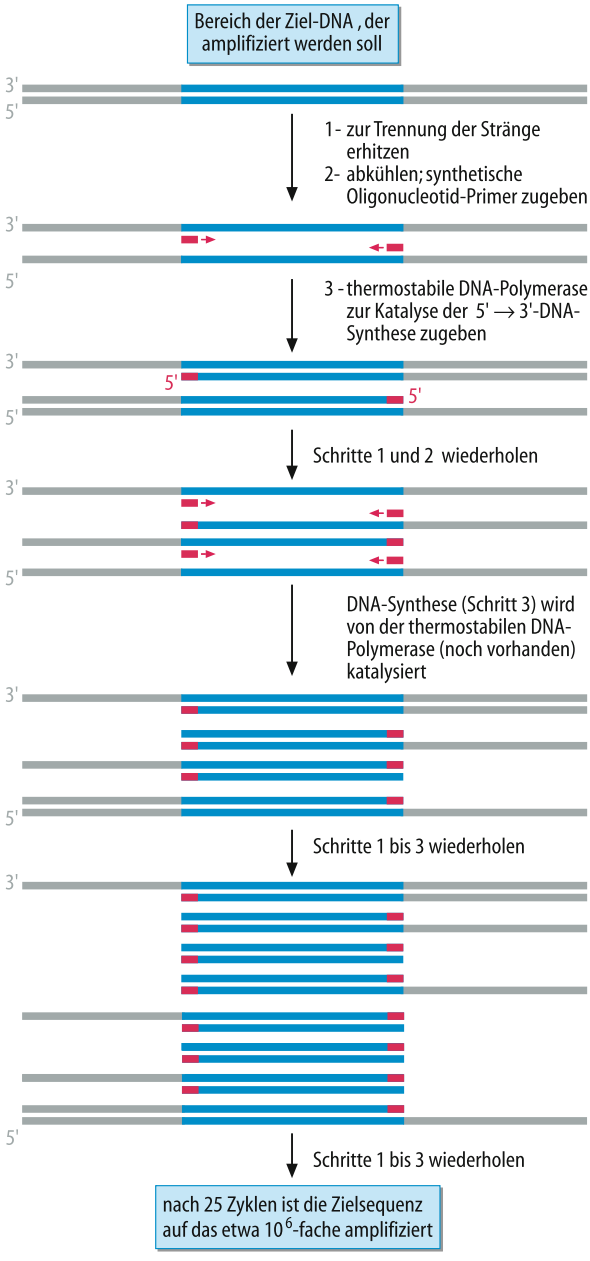


Abb. 12.12 Polymerasekettenreaktion. Durch die Polymerasekettenreaktion wird eine spezifische DNA-Sequenz amplifiziert (Einzelheiten ▶ Text)

II

12.2.6 Die Polymerasekettenreaktion dient der Amplifizierung spezifischer DNA-Sequenzen

Einen Durchbruch für den experimentellen Umgang mit der DNA stellte das 1984 von Kary Mullis entwickelte Verfahren der **Polymerasekettenreaktion** (**PCR**, *polymerase chain reaction*) dar. Ihr Prinzip ist in ◘ Abb. 12.12 am Beispiel der Amplifizierung (Vermehrung) einer spezifischen Sequenz eines DNA-Doppelstrangs dargestellt:

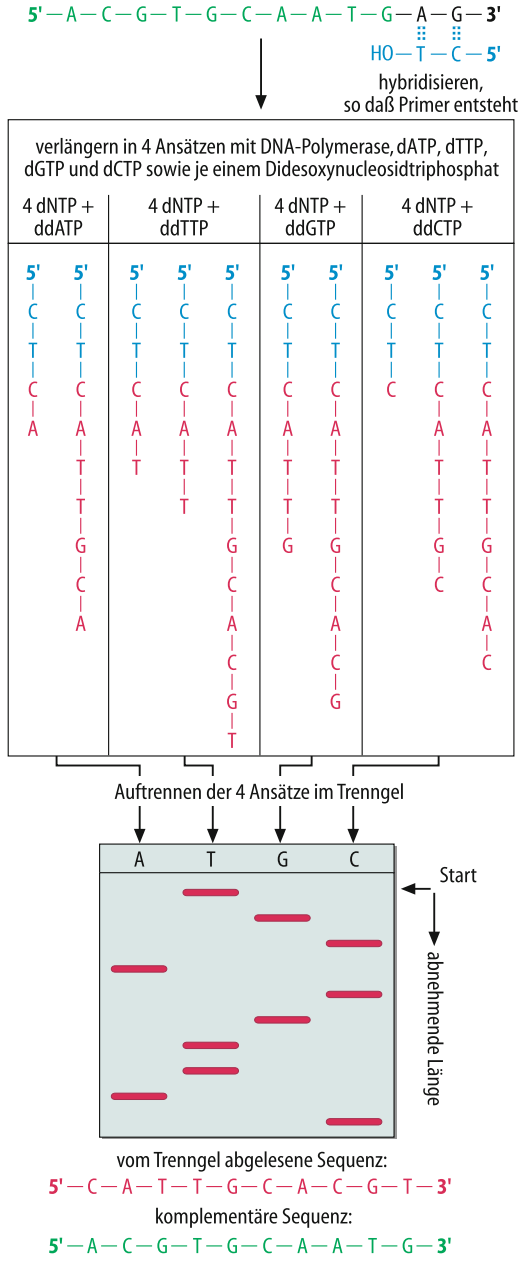
- Der Doppelstrang wird durch Erhöhen der Temperatur auf 90 °C **denaturiert**.
- Nach raschem Abkühlen auf etwa 50 °C werden zwei aus 15–25 Basen bestehende **Oligonucleotide** (Primer) zugesetzt, die der Sequenz an den 3′-Enden des DNA-Stückes komplementär sind, das amplifiziert werden soll. Um unspezifische Hybridisierungen zu verhindern, muss hierbei meist die Temperatur auf 60–70 °C erhöht werden.
- Durch Zusatz einer **DNA-Polymerase** werden die beiden Einzelstränge zum jeweiligen Doppelstrang komplementiert, sodass nun zwei Doppelstränge vorhanden sind. Die DNA-Polymerasen stammen von thermophilen Bakterien, behalten also auch bei Temperaturen bis 100 °C ihre Aktivität (z. B. TAQ-Polymerase).

Derartige Reaktionszyklen können mehrfach wiederholt werden und ergeben eine exponentielle Zunahme der amplifizierten DNA.

12.2.7 Die DNA-Sequenzierung beruht auf der gezielten Herstellung definierter Fragmente

Einen experimentellen Durchbruch der Molekularbiologie stellt das von Frederick Sanger entwickelte enzymatische Verfahren zur **DNA-Sequenzierung** dar. Dieses kann auch automatisiert durchgeführt werden, was die Möglichkeit der Sequenzierung gesamter Genome eröffnet. ◘ Abbildung 12.13 stellt das Prinzip der DNA-Sequenzierungstechnik dar. Sie beruht auf folgenden Schritten:

- Der zu sequenzierende DNA-Abschnitt wird an seinem 3′-Ende mit einem komplementären **DNA-Oligonucleotid** hybridisiert. Dies ist meist deswegen gut möglich, weil infolge der Vorbehandlung mit Restriktionsendonucleasen die Sequenz am 3′-Ende des DNA-Stücks genau bekannt ist.
- Mit Hilfe der **DNA-Polymerase** (▶ Kap. 12.3.2) kann an diese als sog. **Primer** dienende Sequenz ein zum sequenzierenden DNA-Abschnitt komplementärer Strang synthetisiert werden, wenn alle 4 Desoxynucleosidtriphosphate (dNTP) zugegeben werden.



◘ **Abb. 12.13 DNA-Sequenzierung.** Gezeigt ist das Prinzip der DNA-Sequenzierungstechnik nach Sanger und Coulson (Einzelheiten ▶ Text)

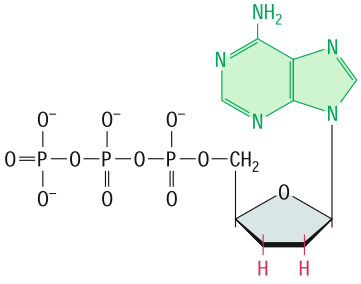


Abb. 12.14 Didesoxynucleosidtriphosphat. Als Beispiel ist Didesoxy-ATP (ddATP) gezeigt

- Ein **sequenzspezifischer Kettenabbruch** wird dadurch erzwungen, dass der Sequenzierungsansatz in vier gleiche Teile geteilt und in jeden Ansatz eine geringe Menge eines entsprechenden **2′, 3′-Didesoxyribonucleosidtriphosphates** (ddATP(Abb. 12.14), ddTTP, ddGTP, ddCTP) gegeben wird.
- Wird dieses Nucleotid anstelle des normalen in die wachsende Polynucleotidkette eingebaut, so wird das Kettenwachstum beendet, da keine freie 3′-OH-Gruppe für die Polymerisierung vorhanden ist.
- Aufgrund des jeweils spezifischen 2′, 3′-Didesoxyribonucleosidtriphosphates erfolgt der Kettenabbruch basenspezifisch, jedoch statistisch an jeder beliebigen Position, die die entsprechende Base enthält. Trennt man also die vier Ansätze in einem Agarosegel ihrer Größe nach auf, so wird sich ein Gemisch verschieden langer Bruchstücke ergeben, aus dem die Basensequenz abgelesen werden kann.

12.2.8 Automatisierte Sequenzierungstechniken ermöglichen die Aufklärung der Genome von Organismen

Aufgrund der Fortschritte der automatisierten Sequenzierung auch großer DNA-Abschnitte konnte das Genom einer Reihe von unterschiedlichen Organismen vollständig sequenziert werden (Tabelle 12.2).

Tabelle 12.2 Beispiele durchsequenzierter Genome

Organismus	Genomgröße (Megabasen)	Zahl der Gene
Hämophilus influenzae (Bakterium)	1,8	1 740
Saccharomyces cerevisiae (Bierhefe)	12,1	6 034
Caenorhabditis elegans (Fadenwurm)	97	19 099
Arabidopsis thaliana (Blattpflanze)	100	25 000
Drosophila melanogaster (Taufliege)	180	13 061
Homo sapiens (Mensch)	3000	20 000–25 000

Wie erwartet werden konnte, ist beispielsweise die Genomgröße eines komplexen Organismus wie des Menschen etwa 1500 mal größer als diejenige eines einfachen Bakteriums. Auch andere Vielzeller verfügen über große Genome, jedoch ist hier der Unterschied zu Bakterien nicht so beeindruckend.

Verblüffend ist jedoch, dass sich die Unterschiede in der Genomgröße nicht in der Zahl der bei den einzelnen Organismen nachgewiesenen Gene widerspiegeln. Im Vergleich zur Bakterienzelle verfügt der Mensch lediglich über 20–25 mal mehr Gene. Besonders auffällig ist der geringe Unterschied in der Zahl der Gene beim Vergleich des Menschen mit dem Fadenwurm oder der Taufliege.

Es hat sich allerdings herausgestellt, dass im Vergleich zu einfacheren Organismen das menschliche Genom wesentlich **komplexer** ist. Aus der relativ geringen Anzahl von Genen kann eine wesentlich größere Zahl von Genprodukten hergestellt werden, da der Vorgang des **alternativen Spleißens** (▶ Kap. 13.5.3) für die Genexpression eine große Rolle spielt. Während nur etwa 1,5 % des humanen Genoms für Proteine codieren, fallen mehr als 50 % auf sog. repetitive Sequenzen, von denen ein großer Teil Verwandtschaft mit Transposons hat.

Man unterscheidet:

- Klassische Satelliten-DNA, die aus repetitiven Sequenzen von etwa 170 Basenpaaren besteht,
- Minisatelliten-DNA aus repetitiven Sequenzen von 9–64 Basenpaaren sowie
- Mikrosatelliten-DNA mit repetitiven Sequenzen von 2–10 Basenpaaren.

Mini- und Mikrosatelliten-DNA werden für den genetischen Fingerabdruck (s. o.) verwendet.

II

In Kürze

- Die Trennung der DNA-Doppelhelix in die beiden Einzelstränge wird als Denaturierung bezeichnet, als Renaturierung deren Reassoziation. Von Hybridisierung spricht man, wenn die Renaturierung mit einem extra hergestellten DNA- bzw. RNA-Stück erfolgt.
- DNA kann durch Restriktionsendonucleasen, die an spezifischen palindromischen Schnittstellen spalten, fragmentiert werden. Die Basensequenz ist somit an beiden Enden der entstehenden DNA-Fragmente bekannt.
- Durch Blotten und Hybridisieren können Nucleinsäuresequenzen identifiziert werden. Dabei werden die nach einem Verdau mit Restriktionsendonucleasen gewonnenen DNA-Bruchstücke durch Agarosegelelektrophorese aufgetrennt, auf Nitrozellulose fixiert und anschließend durch Hybridisierung mit geeigneten Sonden identifiziert.
- Die Bestimmung des Restriktionslängen-Polymorphismus ist dank der hohen Spezifität der Restriktionsendonucleasen möglich. Sie erlaubt die Analyse der Allelverteilung in einer Population bzw. das Auffinden von Mutationen in Protein-codierenden Genen.
- Der genetische Fingerabdruck beruht auf der Analyse der Zahl der Wiederholungssequenzen in Mini- und Mikrosatelliten-DNA, die mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert wurden. Sie ist v. a. ein Werkzeug der forensischen Medizin.
- Spezifische DNA-Sequenzen können durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert werden. Dabei wird in wiederholten Reaktionszyklen DNA denaturiert, die Einzelstränge mit spezifischen Primern hybridisiert und durch DNA-Polymerasen zum jeweiligen Doppelstrang komplementiert.
- DNA-Fragmente werden nach der Kettenabbruch-Methode von Sanger sequenziert. Dabei wird mit Hilfe einer DNA-Polymerase der komplementäre Strang des zu sequenzierenden DNA-Stückes hergestellt. Durch Zusatz von Didesoxynucleotiden kommt es zu einem basenspezifischen Kettenabbruch. Die dabei entstehenden Fragmente können ihrer Größe nach aufgetrennt und von ihnen die DNA-Sequenz abgelesen werden.
- Die Automatisierung der Sequenzierungstechniken hat zur Aufklärung ganzer Genome geführt. Obwohl der Mensch im Vergleich zum Bakterium nur 20–25 mal mehr Gene besitzt, ist das menschliche Genom etwa 1500-mal größer und wesentlich komplexer. Durch alternatives Spleißen kann eine Vielzahl von Genprodukten hergestellt werden.

12.3 Die Replikation der DNA

Weil die DNA der Träger der genetischen Information jedes Organismus ist, muss bei jeder Zellteilung eine genaue Kopie von ihr erstellt werden, sodass die beiden Tochterzellen jeweils wieder über die identische genetische Information verfügen. Der Vorgang der identischen Verdoppelung (Reduplikation) der DNA wird als **Replikation** der DNA bezeichnet. Diese findet in der S-Phase des Zellzyklus (▶ Kap. 16.3.1) statt.

12.3.1 Die DNA-Replikation erfolgt semikonservativ

Die Anordnung der DNA in Form eines Doppelstrangs aus zwei antiparallelen DNA-Einzelsträngen führt zur Antwort auf die Frage nach dem Mechanismus der bei jeder Zellteilung notwendigen Verdoppelung der DNA. Wie von Matthew Meselson und Franklin Stahl gezeigt werden konnte, erfolgt die DNA-Replikation **semikonservativ** (◘ Abb. 12.15). Dies bedeutet,

- dass bei jeder Replikation eine **Aufspaltung** des DNA-Doppelstrangs in die beiden Einzelstränge stattfinden muss,
- und dass anschließend jeder Einzelstrang als **Matrize** für die Synthese eines neuen Stranges dient, dessen Basensequenz komplementär zu derjenigen des Ausgangsstranges ist.
- So sind am Ende eines Replikationszyklus zwei neue Doppelstränge entstanden, die je einen alten, sog. **parentalen**, und einen **neu synthetisierten** Einzelstrang enthalten.

Dieser Mechanismus gilt universal für alle Organismen, deren Genom aus doppelsträngiger DNA besteht.

12.3.2 Außer DNA-Polymerasen werden zahlreiche Proteinfaktoren für die Replikation benötigt

Für die Replikation des Genoms eukaryoter Zellen stehen bei Säugetieren etwa 8 Stunden zur Verfügung, in denen die ca. 2×10^9 Basen verdoppelt werden müssen. Aus die-

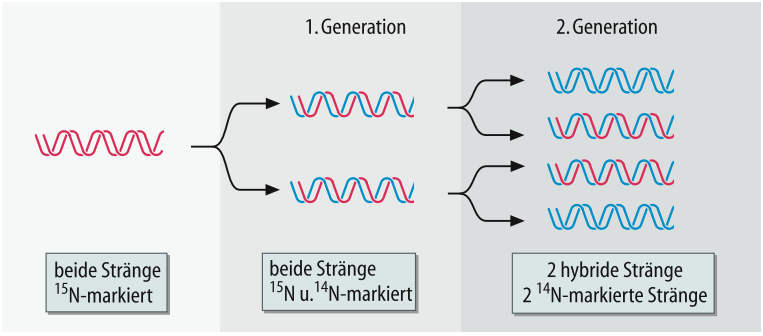


Abb. 12.15 Nachweis des semikonservativen Mechanismus der DNA-Replikation. Coli-Bakterien bauen das schwere Stickstoffisotop ^{15}N in die DNA ein (*rote* Stränge), die dadurch dichter wird. Lässt man derartige Bakterien anschließend in einem Medium mit dem normalen Isotop ^{14}N weiterwachsen, so zeigt die DNA nach einer Generation eine intermediäre Dichte zwischen derjenigen der ^{15}N- bzw. ^{14}N-markierten DNA (Stränge *rot/blau*), in der zweiten Generation jedoch zu 50 % ^{14}N-markierte DNA (*blaue* Stränge) und DNA der intermediären Dichte

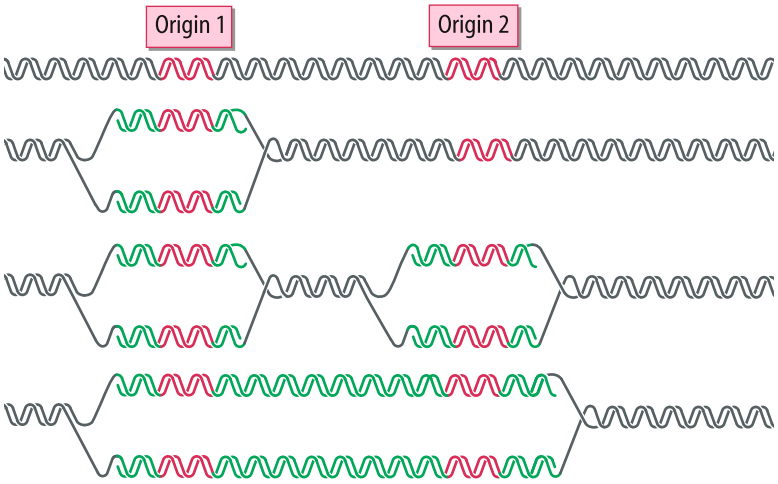


Abb. 12.16 Replikation der eukaryoten DNA mit Hilfe multipler Replikationsblasen (Einzelheiten ▶ Text)

sem Grunde ist es notwendig, dass die DNA-Replikation an vielen Stellen des Genoms gleichzeitig erfolgt. Dies wird durch die Ausbildung multipler Replikationsblasen ermöglicht (Abb. 12.16).

Von ihrem zeitlichen Ablauf her lässt sich die Replikation in die drei Stadien einteilen:

- **Initiation**,
- **Elongation** und
- **Termination**.

Die gleiche Einteilung wird auch für die Transkription und die Proteinbiosynthese verwendet (▶ Kap. 13.2, 14.1).

Initiation. Jede Initiation der DNA-Replikation muss damit beginnen, dass die als **Origin** bezeichnete Startstelle der Replikation von entsprechenden Proteinkomplexen erkannt wird. Anschließend müssen die DNA-Doppelstränge lokal entwunden und durch Denaturierung in die beiden Einzelstränge getrennt werden.

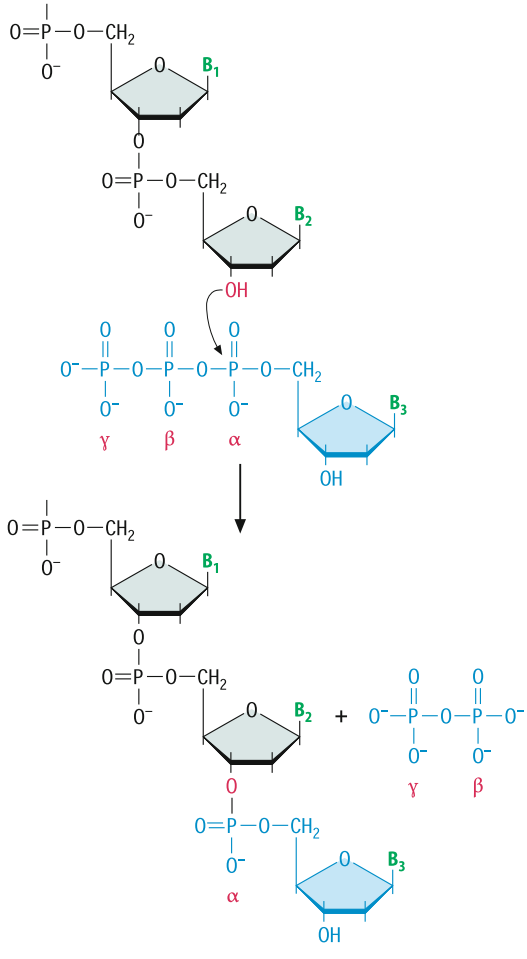
Die lokale Entwindung des DNA-Doppelstrangs ist ein ATP-abhängiger enzymkatalysierter Vorgang. Die hierfür verantwortlichen Enzyme werden als **Helicasen** bezeichnet. Die Reassoziation der getrennten Einzelstränge zum Doppelstrang wird durch sog. **Einzelstrang-Bindungsproteine** verhindert.

Jede lokale Entwindung der DNA müsste eigentlich zu einer Rotation des oberhalb der Entwindungsstelle gelegenen DNA-Abschnitts führen (eine Umdrehung bei einer Lösung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zehn Basen, da die Ganghöhe bei der DNA zehn Basen pro

Wendelgang beträgt (▶ Kap. 12.1.1)). Da die freie Drehbarkeit der DNA im Chromatin nicht gewährleiste ist, kommt es zu sog. Superspiralisierungen, welche die Replikation aus topologischen Gründen hemmen würden. In einer ATP-abhängigen Reaktion, die durch die **Topoisomerase II** katalysiert wird, werden Superspiralisierungen dadurch behoben, dass einer der beiden Stränge durchtrennt, die DNA entspannt und anschließend die Stränge wieder miteinander verknüpft werden. Die Entwindungsstelle wird auch als **Replikationsgabel** bezeichnet.

Elongation. Die für die Elongationsphase der DNA-Replikation verantwortlichen Enzyme werden als **DNA-Polymerasen** bezeichnet. Nachdem Arthur Kornberg die ersten bakteriellen DNA-Polymerasen isoliert hatte, konnte deren allg. Mechanismus festgelegt werden (◘ Abb. 12.17). Er beruht auf dem **nucleophilen** Angriff der freien 3′-OH-Gruppe des zu verlängernden DNA-Stranges an die **Pyrophosphatbindung** zwischen dem α- und β-Phosphat des anzuknüpfenden Desoxyribonucleosidtriphosphates. Als Desoxyribonucleosidtriphosphate für die DNA-Polymerasen werden die Purinnucleotide dATP und dGTP sowie die Pyrimidinnucleotide dCTP sowie dTTP verwendet. Dieser Mechanismus gilt sowohl für prokaryote als auch für eukaryote und damit auch für die beim Säuger vorkommenden DNA-Polymerasen (◘ Tabelle 12.3). Darüber hinaus müssen folgende Tatsachen berücksichtigt werden:

- Die **Verlängerung** eines DNA-Stranges erfolgt immer vom 5′-Ende zum 3′-Ende hin.
- Alle DNA-Polymerasen benötigen einen als **Matrize** bezeichneten Einzelstrang, dessen Basensequenz die Reihenfolge der für die Verlängerungsreaktion gewählten Desoxyribonucleosidtriphosphate bestimmt. Hierdurch wird gewährleistet, dass der neue Strang tatsächlich komplementär zum parentalen Strang ist.
- Da DNA-Polymerasen nicht imstande sind, ein freies 3′-OH-Ende zu produzieren, benötigen sie einen sog. **Primer** (s. u.). Man versteht hierunter ein kurzes, zur Matrize komplementäres RNA-Oligonucleotid mit einem freien 3′-OH-Ende, an das neue Basen angefügt werden können.



◘ **Abb. 12.17 Mechanismus der DNA-Replikation.** Die DNA-Replikation erfolgt durch Kettenverlängerung am 3′-OH-Ende eines DNA-Einzelstrangs durch die DNA-abhängige DNA-Polymerase (Einzelheiten ▶ Text)

Primer werden durch sog. **Primasen** gebildet, RNA-Polymerasen, die einen zu einem DNA-Einzelstrang komplementären RNA-Strang synthetisieren können (◘ Abb. 12.18).

Ein weiteres Problem für die DNA-Replikation ergibt sich daraus, dass DNA-Polymerasen die Synthese des neuen

◘ **Tabelle 12.3** Beim Säuger vorkommende DNA-Polymerasen

DNA-Polymerase	α	δ	ε	β	γ
Lokalisation	Kern	Kern	Kern	Kern	Mitochondrien
Funktion	Synthese des Primers und des Verzögerungsstrangs; enthält Primaseaktivität	Synthese des Führungsstrangs	Reparatur	Reparatur	Replikation der mitochondrialen DNA

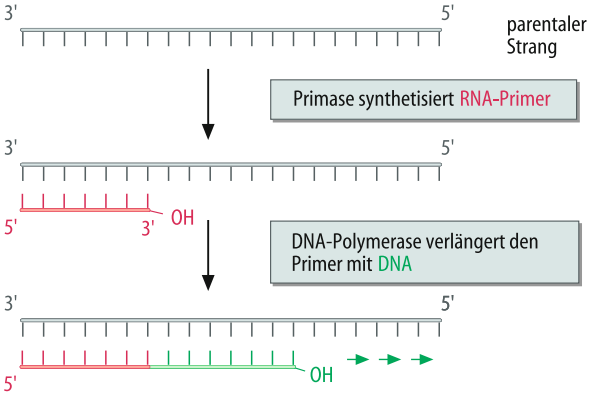


Abb. 12.18 Start der DNA-Replikation durch Synthese eines RNA-Primers. Die dafür benötigte Primase ist bei Prokaryonten ein eigenes Enzym, bei Eukaryonten eine Teilaktivität der DNA-Polymerase α

Strangs nur in der 5′-3′-Richtung durchführen können, die DNA-Doppelstränge jedoch antiparallel verlaufen (Abb. 12.19):

- Die Richtung der DNA-Polymerisierung durch die DNA-Polymerase entspricht nur am sog. **Führungsstrang** der Wanderungsrichtung der Replikationsgabel. Dieser Strang wird, nachdem einmal ein Primermolekül synthetisiert wurde, kontinuierlich und in einem Stück weiter synthetisiert.
- Beim anderen Strang verläuft die Polymerisierungsrichtung entgegengesetzt zur Wanderungsrichtung der Replikation. An diesem sog. **verzögerten Strang** erfolgt die Synthese diskontinuierlich in Stücken von einigen tausend Basen, die nach ihrem Entdecker als **Okazaki-Fragmente** bezeichnet werden. Sie entstehen dadurch, dass nach der Synthese eines derartigen Fragments jeweils wieder an der Replikationsgabel ein neuer Primer synthetisiert und durch die DNA-Polymerase so lange verlängert wird, bis er an das vorher synthetisierte Fragment stößt.

Um die Okazaki-Fragmente in DNA-Stränge umzuwandeln, werden weitere Enzymaktivitäten benötigt (Abb. 12.20). Zunächst müssen durch eine **5′-3′-Exonucleaseaktivität** die RNA-Primer entfernt werden. Bei Prokaryonten ist diese Exonuclease eine Teilaktivität der DNA-Polymerase I, bei Eukaryonten ist das entsprechende Enzym noch nicht mit Sicherheit identifiziert.

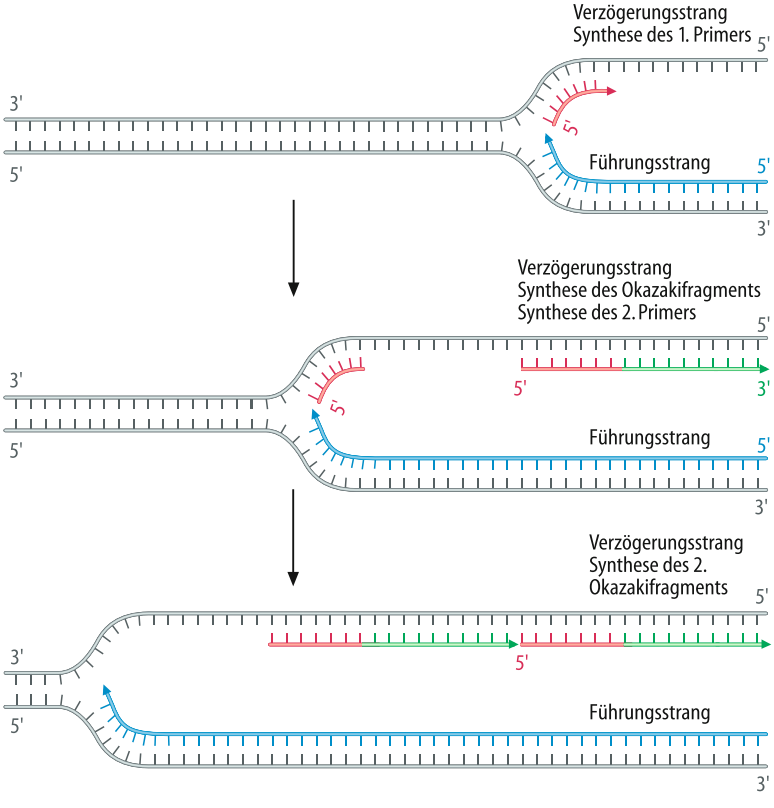


Abb. 12.19 Replikation der DNA-Doppelhelix. Da die Strangverlängerung immer nur in 5′-3′-Richtung erfolgen kann, kann die Replikation nur in einem der beiden Einzelstränge kontinuierlich ablaufen. Im antiparallelen sog. Verzögerungsstrang erfolgt die Replikation wegen der Syntheserichtung der DNA-Polymerase diskontinuierlich

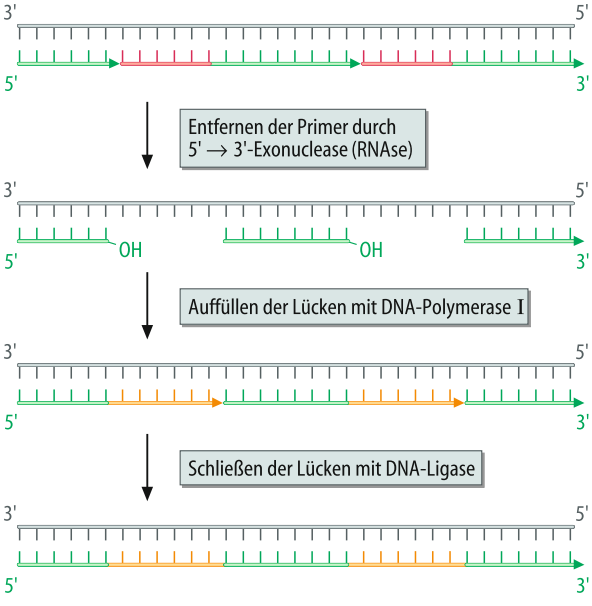


Abb. 12.20 Entfernung der Okazaki-Fragmente und Komplettierung des Verzögerungsstrangs zu einem kontinuierlichen DNA-Strang (Einzelheiten ▶ Text)

Anschließend werden durch die **DNA-Polymerase** die durch die Primerentfernung entstandenen Lücken aufgefüllt und mit Hilfe einer **DNA-Ligase** zum kontinuierlichen Strang verknüpft.

Abbildung 12.21 stellt den allgemeinen Mechanismus von **DNA-Ligasen** dar. ATP (oder NAD^+) dient dabei als Donor eines AMP-Restes, der covalent mit der ε-Aminogruppe eines Lysylrestes des Ligaseproteins verknüpft wird. Die Spaltung dieser energiereichen Bindung dient dazu, den AMP-Rest auf das 5′-Phosphat-Ende der einen DNA-Kette zu übertragen. Dabei entsteht eine Phosphorsäureanhydrid-Bindung zwischen AMP und dem 5′- Phosphatende der DNA. Unter Abspaltung dieses Restes kann nun die Verknüpfung zwischen dem 5′-Phosphatende des einen DNA- mit dem 3′-OH-Ende des nächsten DNA-Bruchstücks erfolgen, womit die Verknüpfung beendet ist.

Termination. Die Termination der Replikation findet dann statt, wenn zwei Replikationsblasen ineinander übergehen. Über die dabei ablaufenden Mechanismen und die Natur der beteiligten Proteinfaktoren ist noch sehr wenig bekannt.

Telomere und Telomerasen. Die Enden eukaryotischer Chromosomen werden als **Telomere** bezeichnet. Es handelt

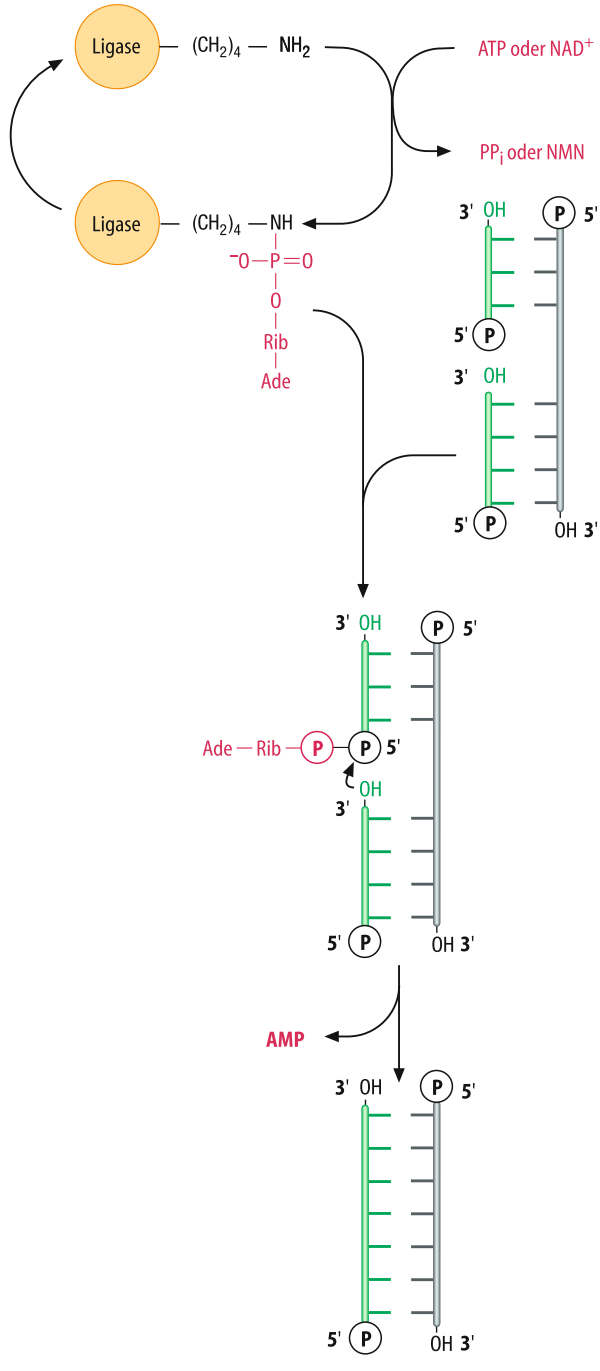


Abb. 12.21 Mechanismus der DNA-Ligasen (Einzelheiten ▶ Text)

sich um besondere Strukturen, die für die Stabilität von Chromosomen von großer Bedeutung sind. Gehen sie verloren, werden die Chromosomen instabil und fusionieren entweder mit anderen Chromosomen oder werden abgebaut. Die DNA-Strukturen an den Telomeren bestehen aus einigen hundert (einfache Eukaryonte wie Hefe) bis einigen tausend (Vertebraten) repetitiven G-reichen Sequenzen. Bei Säugern und damit auch beim Menschen lautet die repetitive Sequenz 5′-TTAGGG-3′.

Wie in Abb. 12.22 dargestellt, werden die Telomere bei jeder Replikation verkürzt. Dies kommt dadurch zustande, dass bei dem das 3′-Ende bildenden Strang zwar die Replikation noch normal mit der Synthese der entsprechenden RNA-Primer beginnen kann. Nach Entfernung der Primer durch die 5′-3′-Exonuclease hat die DNA-Polymerase an diesem Ende jedoch keine freie 3′-OH-Gruppe mehr zur Verfügung, um die vorhandene Lücke aufzufüllen. Bei jeder Replikationsrunde gehen auf diese Weise 50–250 Nucleotide verloren, was zur Verkürzung der Telomere und schließlich zur Instabilität der Chromosomen führen muss. Man hat dies auch als innere Uhr der Chromosomen bezeichnet und mit dem Alterungsprozess in Verbindung gebracht.

Die durch Telomerenverkürzung hervorgerufene Limitierung der Zellteilungszahl ist für niedere Eukaryonte (z. B. Hefe), sowie die Keimzellen und Stammzellen (z. B. blutbildende Zellen) höherer Eukaryonter natürlich nicht gegeben. Sie verfügen über ein als **Telomerase** bezeichnetes Enzym, das die Verkürzung der Chromosomen-Enden wieder beseitigt. Die hierbei ablaufenden Vorgänge sind in Abb. 12.23 dargestellt. Die Telomerasen sind Ribonucleo-

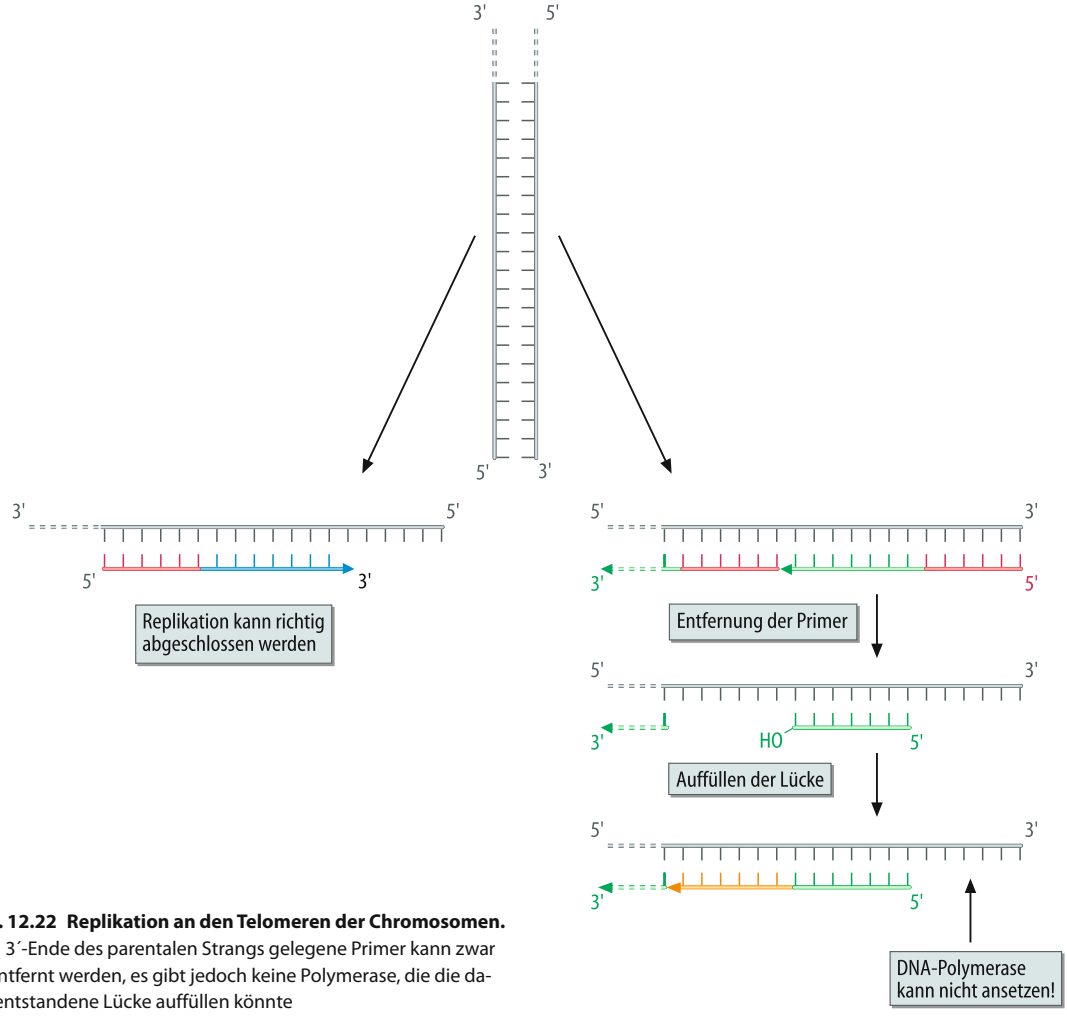
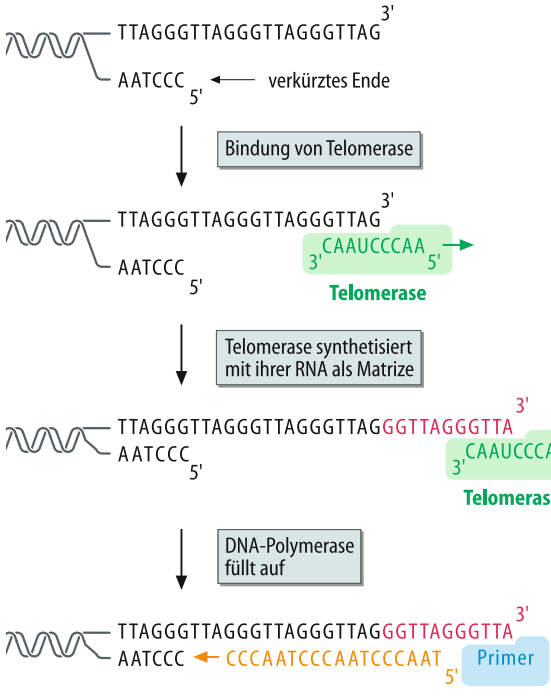


Abb. 12.22 Replikation an den Telomeren der Chromosomen. Der am 3´-Ende des parentalen Strangs gelegene Primer kann zwar noch entfernt werden, es gibt jedoch keine Polymerase, die die dadurch entstandene Lücke auffüllen könnte



◀ **Abb.12.23 Mechanismus der Telomerenverlängerung durch dieTelomerase.** Telomerasen sind Ribonucleoproteine. Sie enthalten eine RNA-Sequenz, die als Matrize für die Verlängerung des 3´-Endes eines parentalen Stranges dient. Dabei entsteht eine beträchtlich verlängerte Sequenz, die dann die komplementäre Sequenz für die Auffüllung der Verkürzung am Verzögerungsstrang liefert

protein-Enzyme. Sie enthalten ein RNA-Stück, welches eine der repetitiven Telomeren-Sequenz komplementäre Basensequenz enthält und für die Telomeren-Replikation essentiell ist. Die terminalen Nucleotide des G-reichen überhängenden Endes der Chromosomen paaren mit der entsprechenden Sequenz der Telomerase-RNA. Anschließend erfolgt die Verlängerung des 3′-Endes durch Anhängen einzelner Nucleotide, wobei wiederum die Telomerase-RNA als Matrize dient. Die Telomerase ist damit eigentlich eine reverse Transcriptase.

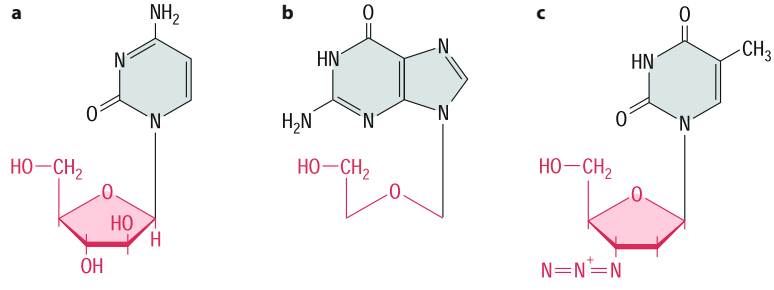
Außer den o. g. Stammzellen und Keimzellen enthalten somatische Zellen des Menschen normalerweise keine Telomerase, jedoch verfügen die meisten Tumorzellen über ein derartiges Enzym.

12.3.3 Die DNA-Replikation kann durch Antibiotika oder Basenanaloga gehemmt werden

Eine Reihe von Wirkstoffen, vor allem **Antibiotika** und **Basenanaloga**, sind potente Inhibitoren der Replikation. Je nach ihrem Angriffspunkt können sie zur Tumortherapie oder zur Behandlung von Bakterien- oder Viruserkrankungen verwendet werden (Abb. 12.24):

- **Gyrasehemmstoffe** greifen in die Beseitigung der während der Replikation auftretenden Verdrillungsvorgänge des DNA-Doppelstrangs ein. Soweit sie lediglich bei prokaryoten Organismen wirken, können sie zur Therapie bakterieller Infekte eingesetzt werden.
- **Mitomycin** verursacht die Bildung covalenter Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen und verhindert somit die für die Replikation notwendige Strangtrennung. Die Verbindung hat in der Tumortherapie einige Bedeutung.
- In Abb. 12.24 sind **Basenanaloga** dargestellt, die die Replikation beeinträchtigen. Ihnen ist gemeinsam, dass sie nach Aufnahme in die Zelle in die zugehörigen Nucleosidtriphosphate umgewandelt werden. Sie konkurrieren dann mit den natürlichen Desoxynucleosidtriphosphaten um die DNA-Polymerasen, werden meist in die wachsende DNA-Kette eingebaut und führen in der Regel zu einem Kettenabbruch. So wird beispielsweise **Cytosin-Arabinosid** (araC) als AraCTP in die DNA eingebaut, was die Kettenverlängerung hemmt. araC wird zur Behandlung von Leukämien eingesetzt.

Abb. 12.24 Basenanaloga als Hemmstoffe der DNA-Replikation. a Cytosin-Arabinosid; **b** Acycloguanosin; **c** Azidothymidin. Cytosin-Arabinosid wird zur Tumortherapie verwendet, Acycloguanosin und Azidothymin zur Behandlung von Viruserkrankungen



In Kürze

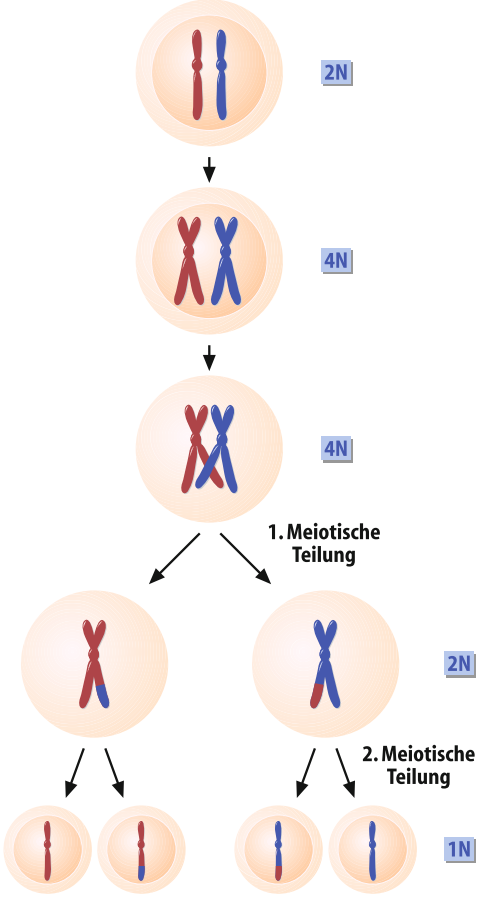
- Unter DNA-Replikation versteht man die bei jeder Zellteilung stattfindende möglichst fehlerfreie Reduplikation des Genoms. Sie beruht auf einer semikonservativen Verdopplung der DNA, bei der die neuen DNA-Doppelstränge jeweils aus einem parentalen und einem neu synthetisierten Strang bestehen.
- Bei der Replikation werden die DNA-Einzelstränge separiert und RNA-Primer komplementär zu den 3'-Enden synthetisiert. Diese werden durch die DNA-Polymerase mit Desoxyribonucleotiden verlängert.
- Am Führungsstrang erfolgt die DNA-Synthese kontinuierlich, am verzögerten Strang werden Okazaki-Fragmente gebildet, da die Syntheserichtung entgegengesetzt zur Wanderungsrichtung der Replikationsgabel verläuft. Die Primer der Okazaki-Fragmente werden abschließend durch eine Exonuclease entfernt, die entstandenen Lücken durch die DNA-Polymerase aufgefüllt und durch die DNA-Ligase geschlossen.
- Die Telomere an den Chromosomenenden sind lange repetitive Strukturen, die bei jedem Replikationsvorgang etwas verkürzt werden. Bei eukaryoten Einzellern, in den Keimbahnzellen der vielzelligen Eukaryonten sowie bei Tumoren wird der Längenverlust der Telomere bei der Replikation durch die Telomerase wieder ausgeglichen.
- Die DNA-Replikation kann durch Antibiotika (z. B. Gyrasehemmstoffe und Mitomycin) und durch Basenanaloga gehemmt werden. Diese Wirkstoffe können zur Behandlung von bakteriellen Infekten, Viruserkrankungen oder zur Tumortherapie eingesetzt werden.

12.4 Veränderungen der DNA, Mutationen und Reparatur von DNA-Schäden

12.4.1 Durch Segregation, Rekombination oder Transposition können die Sequenzen von Genen oder Genabschnitten verändert werden

Segregation und homologe Rekombination. Da Veränderungen von Organismen nur in den sehr langen Zeiträumen der Evolution auftreten, liegt die Annahme nahe, dass das Genom außerordentlich stabil ist. Trotzdem gibt es zwischen den einzelnen Genomen einer Art beträchtliche interindividuelle Unterschiede, was schon bei der einfachen Betrachtung der Nachkommen eines Elternpaares einleuchtet. Für diese Variabilität der Nachkommen gibt es zwei Ursachen:

- Bei der ersten meiotischen Teilung kommt es zur Chromosomen-Segregation. Dies bedeutet, dass die väterlichen und mütterlichen Chromatiden statistisch auf die entstehenden Zellen verteilt werden. Bei den 23 humanen Chromosomen ergeben sich auf diese Weise $2^{23} = 8{,}39$ Millionen Kombinationsmöglichkeiten.
- Die sog. homologe Rekombination von Chromosomenabschnitten tritt ebenfalls während der Meiose auf und ist in ◘ Abb. 12.25 dargestellt.



◘ Abb. 12.25 Rekombination homologer Chromosomen bei der Meiose ▶

Die homologen Chromosomen ordnen sich zu Beginn der Meiose parallel an und umschlingen sich. Durch dieses »Crossing over« kommt es dann zum Austausch von Chromosomenmaterial zwischen homologen Chromosomen. Die Folge davon ist, dass in den Gameten Chromosomen mit einer unterschiedlichen Verteilung paternaler und maternaler Gene entstehen. Dies ist die zellbiologische Grundlage für das Zustandekommen der Vielfalt in der Nachkommenschaft eines Elternpaars. Gelegentlich kommt es auch zur **nichthomologen Rekombination**. Hierbei kann es zu Genverdoppelungen oder Gendeletionen kommen, die dann im Einzelfall sehr spezifische Auswirkungen auf den Organismus haben können.

Transposition. Seit den Anfang der 40er-Jahre durchgeführten Untersuchungen von Barbara McClintock weiß man, dass auch bei eukaryoten Zellen ähnlich wie bei Bakterien in der DNA transponierbare Elemente vorkommen, die ihre Position innerhalb der Chromosomen oder von Chromosom zu Chromosom verändern können. Diese stellen möglicherweise wichtige Motoren der Evolution dar. Sie werden als **Transposons** bezeichnet. Eine weitere, bei Eukaryonten häufiger vorkommende Möglichkeit der Verschiebung genetischer Elemente innerhalb eines Genoms erfolgt dadurch, dass zunächst RNA-Transkripte hergestellt und diese anschließend nach Umschreibung in DNA in andere Stellen des Genoms reintegriert werden. Solche Elemente werden auch als **Retroelemente** oder **Retrotransposons** bezeichnet.

12.4.2 Erbliche oder erworbene Mutationen sind die Ursache vieler Erkrankungen

Dass Erkrankungen durch erbliche Defekte von am Stoffwechsel beteiligten Enzymen zustande kommen, wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts besonders durch die Untersuchungen von Archibald E. Garrod klar. Inzwischen nimmt die Kenntnis der Erkrankungen, die durch ererbte oder erworbene Defekte der Gene spezifischer Proteine ausgelöst werden, aufgrund der immer weiter fortschreitenden Analyse des humanen Genoms ständig zu. Im Prinzip kann jedes der ca. 20 000 Gene des humanen Genoms von einer Mutation betroffen sein, womit auch alle Genprodukte, d. h. neben Enzymen Transport- und Rezeptorproteine, Proteohormone, Transkriptionsfaktoren u. a., befallen sein können.

Betreffen DNA-Schädigungen beide Einzelstränge des Doppelstrangs oder entgehen sie den Reparatursystemen (▶ Kap. 12.4.3), so kommt es zu **stabilen Mutationen**. Finden diese in Keimzellen statt, so entstehen daraus **erbliche** (hereditäre) Erkrankungen, die stabil oder, wenn sie sich von Generation zu Generation verändern, dynamisch sein können. Treten Mutationen in somatischen Zellen auf, so entstehen häufig gutartige oder bösartige proliferative Erkrankungen.

Je nach der Art der Mutation kann zwischen

- Punktmutationen und
- Chromosomenmutationen

unterschieden werden.

Bei **Punktmutationen** sind einzelne Basen der DNA verändert:

- **Substitutionen** bedeuten dabei den Austausch einzelner Basen gegen andere. Man spricht von **Transition** wenn eine Pyrimidinbase gegen eine andere Pyrimidinbase bzw. eine Purinbase gegen eine andere Purinbase ausgetauscht ist. **Transversionen** sind dagegen Austausche von Purin- gegen Pyrimidinbasen und umgekehrt.
- Der Verlust einer oder mehrerer Basen wird als **Deletion** bezeichnet,
- das Einfügen einer oder mehrerer Basen ist eine **Insertion**.

Punktmutationen können speziell bei Protein-codierenden Sequenzen schwerwiegende Auswirkungen haben. Bei Insertionen und Deletionen kommt es immer zu einer Änderung der Aminosäuresequenz des zugehörigen Proteins, da der Leseraster geändert wird (Rasterschubmutation). Substitutionen führen dagegen nur dann zur Änderung der Struktur des zugehörigen Proteins, wenn durch den Basenaustausch das Codon so geändert wird, dass eine andere Aminosäure oder ein Stopcodon codiert wird.

Chromosomenmutationen betreffen häufig schon mikroskopisch sichtbare Änderungen an der Chromosomenstruktur. Chromosomen können vollständig entfernt oder verdoppelt sein (Genommutationen). Häufiger sind Brüche von Chromosomen mit einem als **Translokation** bezeichneten Austausch der Bruchstücke. Dabei fusionieren die Gene im Bereich der Bruchstellen, sodass Fusionsgene entstehen.

Die Folgen von Mutationen können entsprechend der Natur des betroffenen Gens außerordentlich vielfältig sein. Prinzipiell kann man jedoch zwischen **struktu-**

rellen bzw. **regulatorischen** Mutationen unterscheiden. Die strukturellen betreffen die qualitative Änderung der Proteinstruktur durch Aminosäuresubstitution, Veränderung des Leserasters oder vorzeitigen Abbruch der Proteinbiosynthese. Regulatorische Mutationen beeinträchtigen die Vorgänge der Genexpression und führen so zu quantitativen Änderungen der Proteinproduktion. Diese Mutationen sind meist in den Promotorregionen von Genen (▶ Kap. 13.3.1) lokalisiert.

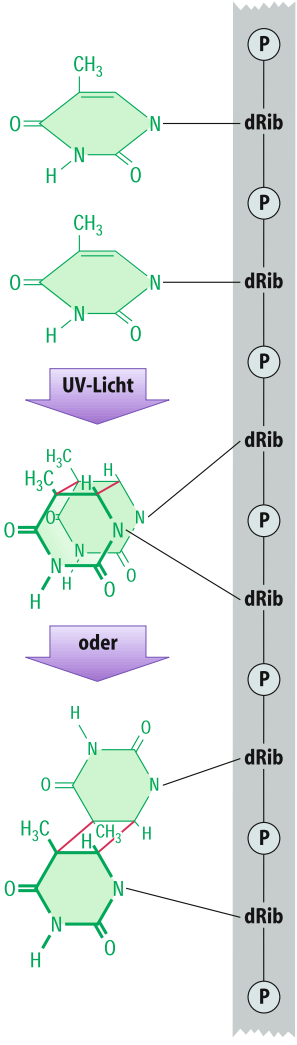
12.4.3 Veränderungen der DNA treten häufig auf und werden durch Reparaturenzyme beseitigt

Die Stabilität der Arten über große Zeiträume lässt vermuten, dass Veränderungen in der Basensequenz der DNA außerordentlich selten sind. Erstaunlicherweise ist dies nicht der Fall. DNA-Veränderungen sind häufig und betreffen z. B.

- die auch bei normaler Körpertemperatur auftretende **thermische Spaltung** der N-glycosidischen Bindung von **Purinbasen** mit der Desoxyribose (ca. 5 000 Purinbasen pro Zelle und 24 Stunden) oder
- die spontane **Desaminierung** von **Cytosin** in der DNA unter Bildung von Uracil. Auch diese Mutation ist häufig.
- DNA ist darüber hinaus anfällig gegenüber einer großen Zahl von schädigenden Agenzien. Ein Beispiel ist die durch **ultraviolette Strahlung** ausgelöste Dimerisierung benachbarter **Thyminreste** (◘ Abb. 12.26).

Dass diese häufigen Veränderungen der DNA nicht zu bleibenden DNA-Schäden führen, ist auf die Existenz sehr effektiver **DNA-Reparaturmechanismen** zurückzuführen. Dabei lassen sich zwei Mechanismen unterscheiden, die Basenexzisionsreparatur sowie die Nucleotidexzisionsreparatur:

Basenexzisionsreparatur. Basenveränderungen werden als Änderung der Raumstruktur der DNA erkannt und von spezifischen Proteinen gebunden. Wie in ◘ Abb. 12.27 dargestellt, führt dies zur Aktivierung einer spezifischen DNA-Glycosylase, die die fehlerhafte Base entfernt. Eine AP-Endonuklease (AP = Apurinic bzw. Apyrimidinic) schneidet anschließend zusammen mit einer Phosphodiesterase das jetzt freie d-Ribose-5-Phosphat heraus. Mit Hilfe von DNA-Polymerasen und Ligasen wird dann die Lücke geschlossen.



◘ **Abb. 12.26 Dimerisierung von benachbarten Thyminresten durch UV-Licht**

Nucleotidexzisionsreparatur. Wie in ◘ Abb. 12.28 dargestellt, wird hierbei ein aus etwa 20 Nucleotiden bestehendes Oligonucleotid in der unmittelbaren Umgebung einer fehlerhaften Base entfernt und anschließend die Lücke wieder aufgefüllt.

Eine Voraussetzung für diese Reparaturmechanismen ist, dass sich der Schaden auf einen der beiden Einzelstränge der Doppelhelix beschränkt.

Die Reparatur von Schäden, bei der beide Einzelstränge der DNA-Doppelhelix beschädigt sind, ist wesentlich problematischer. Die hierfür verwendeten Strategien sind entweder

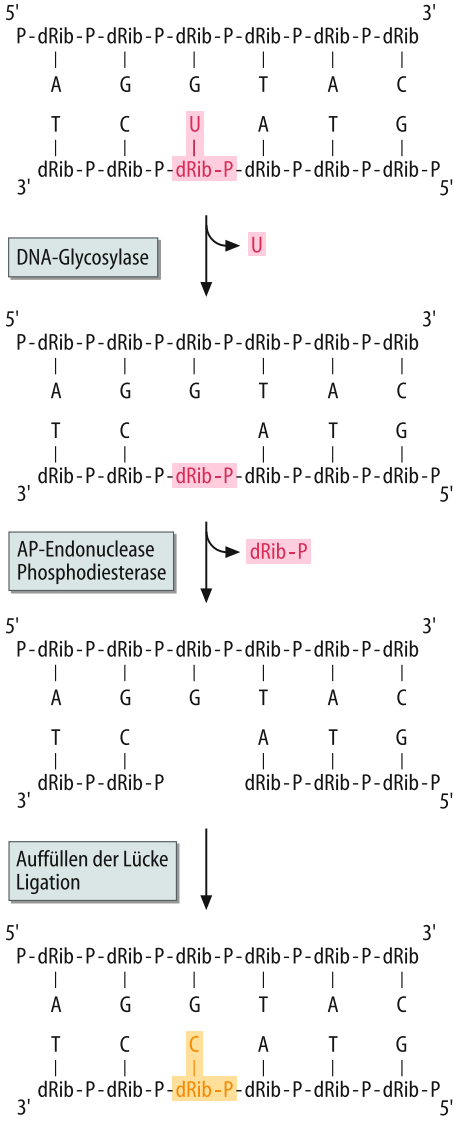


Abb.12.27 Mechanismus der Basenexzisionsreparatur. Nach dem Lokalisieren der beschädigten Stelle *(rot)* erfolgt durch DNA-Glycosylasen die Exzision der Base, anschließend die Entfernung des zugehörigen Desoxyribosephosphats durch AP-Endonucleasen. Danach wird die Lücke aufgefüllt

- das Heraustrennen des beschädigten Stücks und die Ligation der beiden entstehenden Enden. Die dabei auftretende Mutation wird dann in Kauf genommen,
- die Benutzung des zweiten homologen Chromosoms. Da ein diploider Chromosomensatz vorliegt, kann dieses dazu benutzt werden, den Schaden im ersten durch homologe Rekombination, wie bei der Meiose geschildert, zu beseitigen.

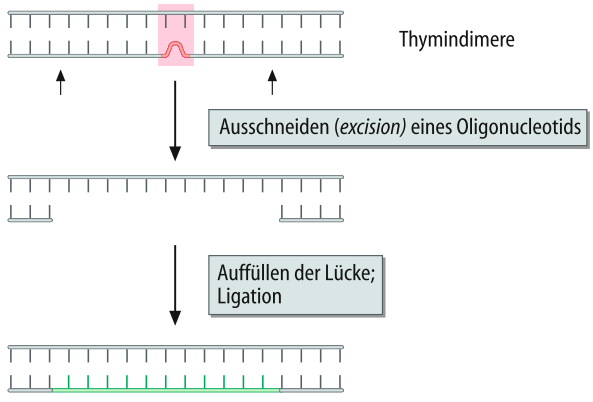


Abb.12.28 Mechanismus der Nucleotidexzisionsreparatur. Der Reparaturkomplex enthält eine Nucleaseaktivität, die ein etwa 10–20 Basen langes Oligonucleotid in der Umgebung der beschädigten Stelle entfernt. Die dabei entstehende Lücke wird anschließend aufgefüllt und mit Hilfe einer Ligase verschlossen

Fehler im Reparatursystem können zu schweren Erkrankungen führen. So beruht beispielsweise die mit einer besonderen Lichtempfindlichkeit und einer Tendenz zu Hautcarcinomen einhergehende als **Xeroderma Pigmentosum** bezeichnete Hauterkrankung auf einer Unfähigkeit, die durch UV-Licht ausgelöste Thymindimerisierung zu reparieren.

In Kürze

- Rekombination und Transposition sind Vorgänge, welche die Sequenz von Genen oder Genabschnitten im Genom verändern können. Rekombination ist der Austausch genetischen Materials zwischen homologen Chromosomen, Transposition ist die Verlagerung von Genen oder Genabschnitten innerhalb des Genoms.
- Mutationen sind durch verschiedene Schädigungen ausgelöste Veränderungen der DNA-Sequenz. Finden diese in Keimzellen statt, so entstehen daraus erbliche Mutatinen, die in der Regel einen hohen Krankheitswert haben.
- Bei Punktmutationen sind einzelne Basen ausgetauscht oder deletiert, Chromosomenmutationen betreffen Änderungen der Chromosomenstruktur mit Chromosomenbrüchen und Translokationen.

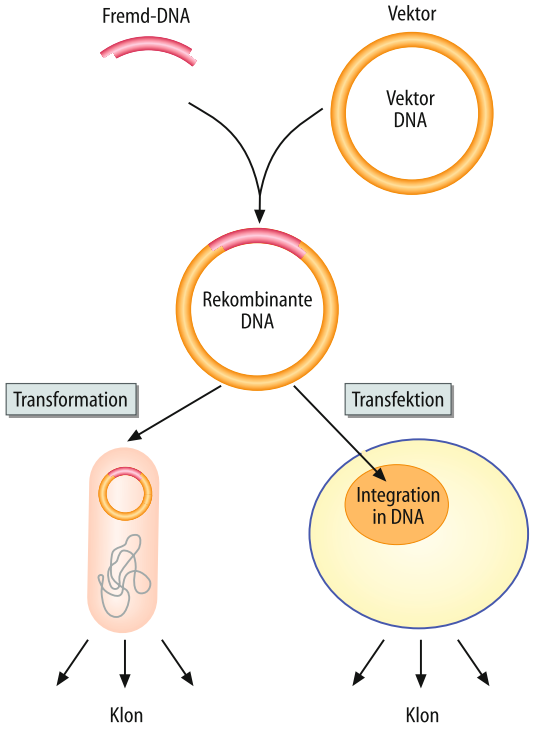
▼

- Mutationen der DNA treten häufig auf. Sie werden meist durch enzymatische Reparatursysteme behoben, vor allem dann, wenn die Veränderungen nur einen der beiden DNA-Stränge betreffen. In diesem Fall dient der andere, nicht veränderte DNA-Strang als Matrize für die Reparatur.
- Stabile Mutationen sind die Ursache vieler erblicher und erworbener Erkrankungen. Sie treten dann auf, wenn eine Mutation beide DNA-Stränge betrifft oder den Reparaturmechanismen entgeht. Man unterscheidet strukturelle Mutationen, die zur Veränderung der Proteinstruktur führen, von regulatorischen Mutationen, die die Regulation der Genexpression beeinträchtigen.

12.5 Gentechnik

Die zunehmenden Kenntnisse über DNA-Replikation, Transkription und Translation haben Möglichkeiten zur praktischen Anwendung in den verschiedensten Bereichen erbracht. Diese Techniken werden zusammenfassend als **Gentechnik** bezeichnet. Sie haben zum Ziel, Zellen oder Organismen dazu zu bringen, fremde DNA mit spezifischen Eigenschaften aufzunehmen, in ihr Genom zu integrieren, zu replizieren und gegebenenfalls die in der fremden DNA enthaltene Information als Protein zu exprimieren. Die hierzu notwendigen Schritte sind in ◘ Abb. 12.29 dargestellt:

- Isolierung der gewünschten DNA-Sequenz in hoher Reinheit. Sie wird als **Fremd-DNA** bezeichnet.
- Verknüpfung der Fremd-DNA mit einer **Träger-DNA**, die die Aufnahme in die Empfängerzelle ermöglicht. Derartige DNA-Moleküle werden als **Vektoren** bezeichnet.
- Der Einbau von Fremd-DNA in einen Vektor wird als Klonierung bezeichnet und die so entstandene DNA als **rekombinante DNA**.
- Durch die Einschleusung der rekombinanten DNA in eine Empfängerzelle wird deren Genom verändert. Man spricht von einer **gentechnisch veränderten Zelle**.
- Bringt man eine Bakterienzelle dazu, eine rekombinante DNA aufzunehmen, so spricht man von **Transformation**.
- Bringt man eine eukaryote Zelle dazu, rekombinante DNA aufzunehmen, so spricht man von **Transfektion**.
- Die Zellkolonie, die den Vektor mit der Fremd-DNA enthält und gegebenenfalls repliziert oder exprimiert, wird als **Klon** bezeichnet.



◘ **Abb. 12.29 Prinzipielle Möglichkeiten gentechnischer Verfahren** (Einzelheiten ▶ Text)

12.5.1 Fremd-DNA wird aus ganzen Genomen, durch Herstellung von cDNA oder durch in vitro-Synthese gewonnen.

Die für gentechnische Verfahren benötigte Fremd-DNA kann aus den verschiedensten Quellen stammen:

- **Genomische DNA** gewinnt man durch Isolierung der Gesamt-DNA von Zellen. Da die verschiedenen Vektoren in ihrer Aufnahmekapazität für DNA begrenzt sind (▶ Kap. 12.5.2), muss die isolierte genomische DNA in passende Stücke zerkleinert werden, was meist durch Behandlung mit Restriktionsendonucleasen, gelegentlich auch durch Anwendung physikalischer Scherkräfte gelingt. Nur ein kleiner Teil der so gewonnenen Bruchstücke wird für Proteine codieren, beim Menschen sind es gerade einmal 1,5 % (▶ Kap.12.2.8).
- Wird nur für **Proteine codierende DNA** benötigt, so geht man von der mRNA (▶ Kap. 13.1) aus. Die mRNA wird durch Behandlung mit reverser Transcriptase (▶ Kap. 15.2.2) in DNA umgeschrieben. Das hierfür benötigte Verfahren ist in ◘ Abb. 12.30 beschrieben. Alle mRNA-Moleküle zeichnen sich dadurch aus, dass an ihrem 3'-Ende eine Se-

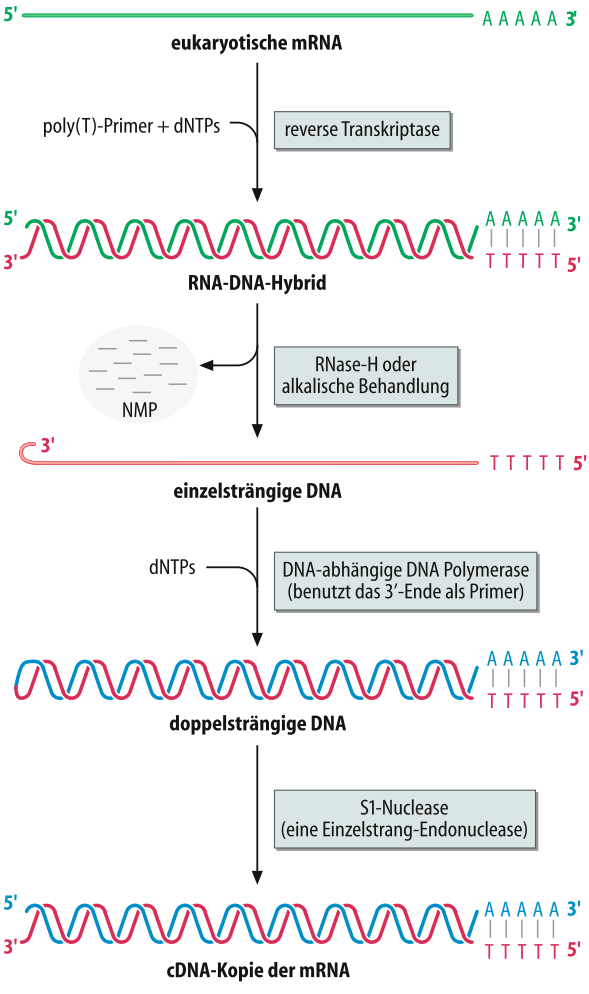


Abb. 12.30 Herstellung von cDNA durch Behandlung von mRNA mit reverser Transcriptase (Einzelheiten ▶ Text)

quenz lokalisiert ist, die aus bis zu mehreren hundert Adeninnucleotiden besteht und die deswegen als PolyA-Ende bezeichnet wird. An dieses PolyA-Ende wird ein Oligo-dT-Nucleotid anhybridisiert und anschließend mit reverser Transcriptase verlängert. Da die reverse Transcriptase eine RNA-abhängige DNA-Polymerase ist, entsteht im ersten Durchgang ein RNA-DNA-Hybrid. Durch Behandlung mit RNase entsteht eine einzelsträngige DNA, die im zweiten Durchgang ebenfalls mit reverser Transcriptase zum Doppelstrang umgeschrieben wird, dessen Einzelstrangelemente noch mit Hilfe einer spezifischen Nuclease verdaut werden müssen. Auf diese Weise erzeugte DNA-Moleküle werden als **cDNA** (*complementary DNA*) bezeichnet.

- Eine dritte Quelle für DNA ist schließlich durch die Polymerasekettenreaktion (Kap. 12.2.6) oder chemisch aus Einzelbestandteilen synthetisierte DNA.

12.5.2 Viele Vektoren leiten sich von bakteriellen Plasmiden oder aus viralen Genomen ab

Als Vektoren werden am häufigsten bakterielle Plasmide oder virale Genome sowie deren Derivate verwendet.

Plasmide. **Plasmide** sind extrachromosomale, ringförmige, bakterielle DNA-Elemente, die für die **Konjugation** von Bakterienzellen benötigt werden. Unter diesem Begriff versteht man das bei Bakterien häufige Phänomen des Austauschs von genetischem Material zweier Bakterienzellen, die zu diesem Zweck eine Verbindung eingehen. Außer den Genen für die Konjugation tragen Plasmide häufig noch die Gene für Antibiotikaresistenzen, die sich deswegen schnell innerhalb von Bakterienpopulationen ausbreiten können. Plasmide können nach Lyse der Bakterien durch einfache Zentrifugationsschritte in hoher Reinheit isoliert und entsprechend manipuliert werden. Um für gentechnische Zwecke geeignet zu sein, muss ein Plasmid eine Reihe von Eigenschaften besitzen (◘ Abb. 12.31a):

- Die **ori-Sequenz** (ori = *origin of replication*) dient dazu, das Plasmid nach Aufnahme in die Empfängerzelle zu replizieren. In der Gentechnik geht dies mit einer Vermehrung der Fremd-DNA einher.
- Das Plasmid muss eine Stelle für das Einbringen der Fremd-DNA enthalten, die als **Polyklonierungsstelle** bezeichnet wird und aus einer Basensequenz besteht, die hintereinander die Schnittstellen häufig verwendeter Restriktionsendonucleasen (▶ Kap. 12.2.2) enthält.
- Das Plasmid muss über einen Marker verfügen, der den Nachweis zulässt, dass es auch wirklich in Bakterienzellen vorhanden ist. Meist handelt es sich um **Resistenzgene** gegen Antibiotika, z. B. gegen Ampicillin. In einem mit dem jeweiligen Antibiotikum versetzten Kulturmedium überleben dann nur die Bakterien, die das Plasmid enthalten.
- Als weiteren Marker enthalten viele Plasmide noch den Promotor und das Gen für die **β-Galaktosidase**. Diese sind dabei so angeordnet, dass die Polyklonierungsstelle innerhalb der Gensequenz für die β-Galaktosidase angeordnet ist.

◘ Abbildung 12.31 b stellt die Klonierung von Fremd-DNA in einen Plasmidvektor sowie die Transformation und Selektion der Empfängerbakterien dar. Folgende Schritte sind dabei wichtig:

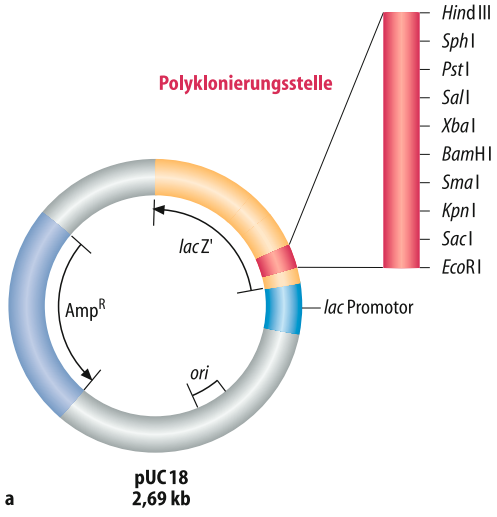
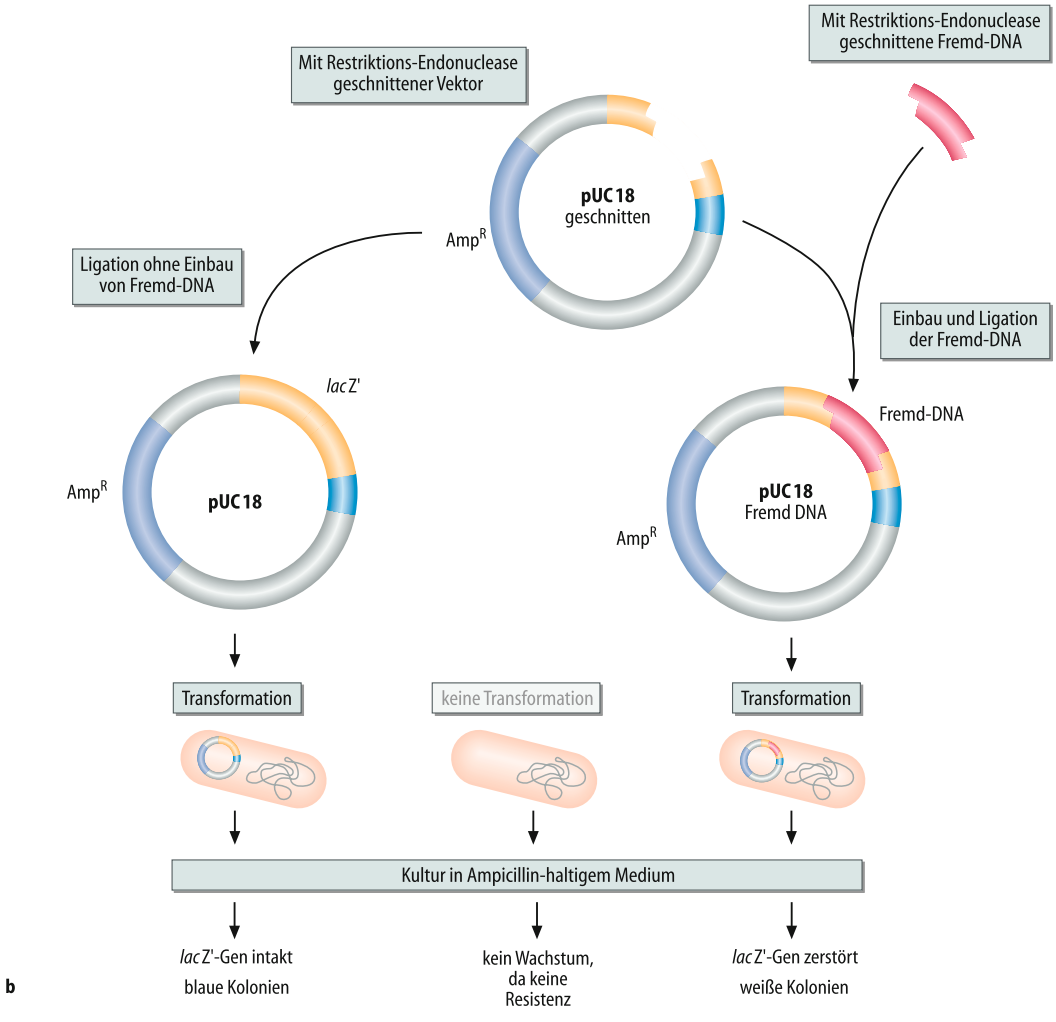


Abb. 12.31a, b Die gentechnische Transformation von Bakterien mit Plasmiden. a Aufbau des häufig verwendeten Plasmids pUC18 als Beispiel für einen typischen Plasmidvektor. **b** Klonierung von Fremd-DNA in ein Plasmid und Transformation sowie Selektion von Bakterienzellen. *ori:* Replikationsursprung in Bakterien; *Amp^R:* Gen für Ampicillin-Resistenz als Selektionsmarker; *Polyklonierungsstelle:* Sequenz mit den Schnittstellen für die angegebenen Restriktionsendonucleasen. Derartige Polyklonierungsstellen bieten entsprechende Möglichkeiten bei der Wahl der verwendeten Restriktionsendonucleasen; *lacZ´:* Fragment des lacZ-Gens aus E. coli, welches für β-Galaktosidase codiert; *lacPromotor:* Promotor für das lacZ´-Gen (weitere Einzelheiten ▶ Text)



II

- Die Fremd-DNA muss mit einer Restriktionsendonuclease zurechtgeschnitten werden, deren Schnittstelle auch auf der Polyklonierungssequenz des Vektors vorhanden ist.
- Der Vektor muss mit derselben Restriktionsendonuclease aufgeschnitten werden.
- Inkubiert man jetzt die Fremd-DNA und den Vektor in Anwesenheit einer DNA-Ligase, so wird die Fremd-DNA in den Vektor eingebaut. Man erhält eine rekombinante DNA.
- Inkubiert man Empfängerbakterien mit dem die Fremd-DNA tragenden Plasmid, so gelingt es unter bestimmten experimentellen Bedingungen, die Bakterien zur Aufnahme der Plasmide zu bringen. Diesen Vorgang bezeichnet man als Transformation.

Ein besonders wichtiger Schritt ist die sich nun anschließende Selektion der Bakterien:

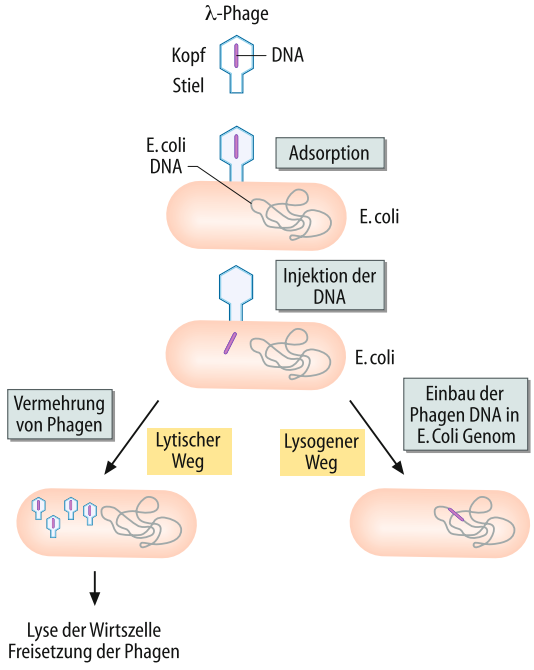
- Zunächst kommt es darauf an, die Bakterien zu finden, die überhaupt Plasmide aufgenommen haben. Dies gelingt leicht anhand des auf den Plasmiden codierten Antibiotika-Resistenzgens. Setzt man dem Kulturmedium das entsprechende Antibiotikum zu, werden alle Bakterien absterben, die kein Plasmid aufgenommen haben.
- Da die Ausbeute beim Einklonieren der Fremd-DNA in die Plasmide nie 100%ig ist, muss auch noch zwischen Bakterien, die die Fremd-DNA aufgenommen haben und solchen, die das nicht getan haben, unterschieden werden. Hierbei ist das auf den Plasmiden vorhandene lacZ-Gen hilfreich. Bakterienzellen, die Vektoren ohne Fremd-DNA aufgenommen haben, exprimieren das vom lacZ-Gen exprimierte Enzym β-Galaktosidase. Setzt man dem Kulturmedium ein Galaktosid zu, bei dessen Spaltung durch β-Galaktosidase ein blauer Farbstoff freigesetzt wird, so erkennt man Bakterien, die »leere« Plasmide enthalten daran, dass ihre Kolonien blau gefärbt sind. Ist dagegen eine Fremd-DNA in die Polyklonierungsstelle eingebaut, so ist das lacZ-Gen dadurch zerstört und die Bakterienkolonien bleiben weiß.

Der in Abb. 12.31 a dargestellte Vektor dient lediglich der Vermehrung der Fremd-DNA in den transformierten Bakterienzellen. Handelt es sich dagegen bei der Fremd-DNA um ein Gen, dessen Expression als Protein erwünscht ist, so muss man sog. **Expressionsvektoren** verwenden. Diese unterscheiden sich von den normalen Vektoren dadurch, dass sie über starke induzierbare Promotoren meist viralen Ursprungs verfügen (s. ausführliche Lehrbücher der Biochemie).

Vektoren aus viralen Genomen. Ein Nachteil der von Plasmiden abgeleiteten Vektoren ist, dass sie Fremd-DNA nur bis zu einer Größe von maximal 10 kB (10 000 Basen) aufnehmen können. Sie sind daher für den Umgang mit genomischer DNA weniger gut geeignet. DNA-Stücke bis etwa 50 kB können dann zur Transformation von Bakterien verwendet werden, wenn man Vektoren verwendet, die aus Bakteriophagen stammen. Bakteriophagen sind Viren, die spezifisch Bakterien befallen. Ein besonders häufig für gentechnische Zwecke verwendeter Bakteriophage ist der **Lambda-Phage** (λ-Phage, Abb. 12.32 a). Sein im Phagenkopf befindliches Genom besteht aus einer 48 502 Basenpaaren langen, doppelsträngigen DNA. Nach Anheftung des Phagen an die Bakterienoberfläche wird die DNA in E. coli-Bakterien injiziert. Dem Phagen stehen dann zwei Infektionsmöglichkeiten zur Verfügung. Im **lytischen Zyklus** wird die injizierte Lambda-DNA vervielfältigt, in neu synthetisierte Phagenköpfe eingebaut und danach unter Zerstörung der Wirtszelle freigesetzt. Im **lysogenen Zyklus** wird dagegen die Phagen-DNA in das Genom der E. coli-Zelle eingebaut und somit auf alle Nachkommen der Wirtszelle weitergegeben. Von hier aus kann eine Aktivierung erfolgen, die zum Übergang in den lytischen Zyklus und damit zur Zerstörung der Bakterienzelle führt.

Rund ein Drittel der Lambda-DNA wird nur für den lytischen Zyklus benötigt. Wie in Abb. 12.32 b gezeigt, kann es entfernt und in die Lücke Fremd-DNA eingefügt werden. Die so entstandene rekombinante DNA kann in vitro in Phagenköpfe eingebaut und mit diesen Zellen infiziert werden. Die Phagen-DNA wird dann stabil in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Da der Platz im Phagenkopf limitiert ist, darf die Fremd-DNA eine Größe von 20–25 kB nicht übersteigen.

Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellen **Cosmide** dar. Es handelt sich dabei eigentlich um Plasmide mit einer bakteriellen ori-Sequenz sowie einem Ampicillin-Resistenz-Gen, das aber zusätzlich die für die Verpackung in Lambda-Phagenköpfe notwendigen Gene enthält. In derartige Plasmide können Fremd-DNA-Stücke bis zu einer Länge von etwa 40–50 kB einkloniert werden. Nach Linearisierung werden die so erhaltenen Konstrukte in Phagenköpfe eingebaut und E. coli-Zellen damit infiziert. Die rekombinante DNA zirkularisiert in der Wirtszelle und wird dort wie ein normales Plasmid weiter vermehrt. Auch hier können wie bei Plasmiden entsprechende Promotoren für die Expression der Fremd-DNA als Protein eingefügt werden.



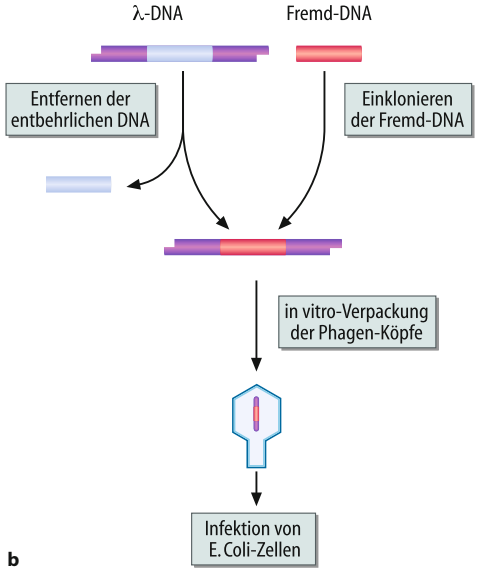


Abb.12.32a, b Infektionszyklus des Lambda-Phagen und seine Verwendung als Vektor für Fremd-DNA. a Das lineare Genom des Lambda-Phagen befindet sich im Phagenkopf und wird in E. coli-Zellen eingeschleust. Der lytische Weg führt zur Vermehrung der Phagen-DNA und zur Synthese neuer Phagen, die unter Lyse der Bakterienzelle freigesetzt werden. Der lysogene Weg führt zum stabilen Einbau der Phagen-DNA in die Bakterien-DNA. **b** Nur zwei Drittel der Phagen-DNA werden für die Verpackung in Phagenköpfe und die Integration ins Wirtsgenom benötigt. Das verbleibende Drittel kann mit Restriktionsendonucleasen entfernt und an seine Stelle Fremd-DNA eingebaut werden. Die so erhaltene rekombinante DNA wird in Phagenköpfe verpackt, in die Wirtszelle injiziert und anschließend in das Wirtsgenom eingebaut (weitere Einzelheiten ▶ Text)

Andere Verfahren. Bakterien können für die Expression eukaryoter Gene dann von Nachteil sein, wenn die exprimierten Proteine posttranslational, beispielsweise durch Anfügen von Kohlenhydratseitenketten, modifiziert werden müssen. In diesem Fall ist die Amplifizierung der Fremd-DNA in eukaryoten Zellen notwendig. Häufig werden hierfür **Hefezellen** verwendet. Sie können wie Bakterien von Plasmiden abgeleitete Vektoren aufnehmen, wenn diese nur für die Replikation in Hefe benötigte Sequenzen, sog. **ARS-Sequenzen** enthalten. Sehr große Fremd-DNA-Stücke (bis 300 kB) lassen sich mit Hilfe **künstlicher Hefechromosomen** in Hefen einklonieren. Künstliche Hefechromosomen werden auch als **YACs** *(yeast artificial chromosomes)* bezeichnet.

Auch tierische Zellen sind imstande, Fremd-DNA aufzunehmen. Ein bewährtes Verfahren hierzu ist, die Fremd-DNA mit **Calciumphosphat** auszufällen. Die entstehenden Komplexe werden von tierischen Zellen aufgenommen und, allerdings zu einem sehr kleinen Teil, stabil in DNA eingebaut. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Fremd-DNA durch **Mikroinjektion** in tierische Zellen einzuführen. Höher ist die Transfektionsausbeute, wenn **Retroviren** als Vektoren verwendet werden. Wie in Kap. 15.2.2 ausgeführt, wird das RNA-Genom von Retroviren nach Infektion der Wirtszelle in DNA umgeschrieben und in das Genom der Wirtszelle integriert. Stellt man nun künstliche retrovirale Genome her, in die in RNA umgeschriebene Fremdgene einkloniert sind, so lassen sich diese mit Hilfe der in Retroviren vorhandenen reversen Transcriptase in DNA umschreiben und anschließend in das Wirtszellgenom einbauen.

12.5.3 Aus DNA-Banken lassen sich spezifische DNA-Sequenzen isolieren

DNA-Banken sind in geeigneten Vektoren gesammelte Fragmente großer DNA-Abschnitte. Dabei unterscheidet man zwischen

- genomischen DNA-Banken und
- cDNA-Banken.

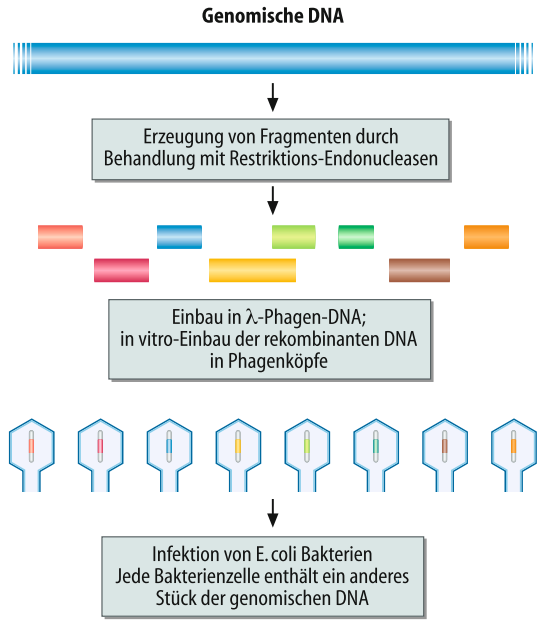


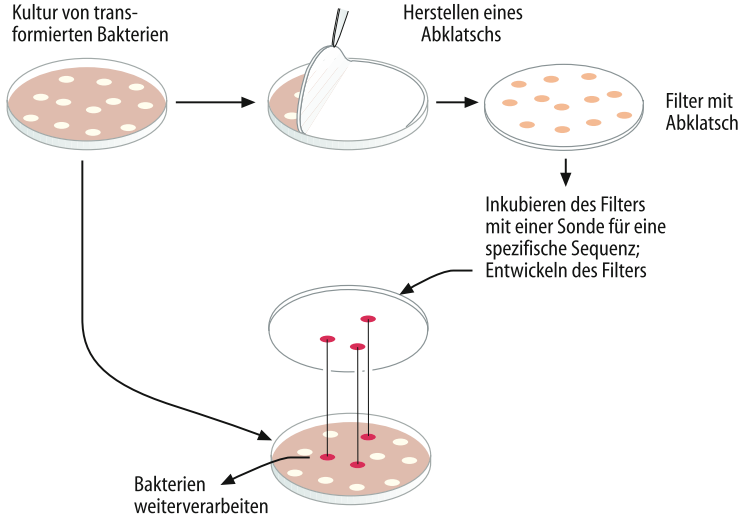
Abb. 12.33 Herstellung einer genomischen Genbank (Einzelheiten ▶ Text)

Genomische DNA-Bank. Eine **genomische DNA-Bank** enthält die gesamte DNA eines Organismus in einzelnen, auf Bakterien verteilten Fragmenten. Zu ihrer Herstellung (Abb. 12.33) wird die Gesamt-DNA einer Zellpopulation isoliert und mit Hilfe geeigneter Restriktionsenzyme in entsprechende Bruchstücke geschnitten. Dieses Gemisch wird in geeignete Vektoren, z. B. Cosmide, kloniert und anschließend mit diesen Bakterien transformiert. Unter geeigneten Bedingungen hat jede Bakterienzelle ein Cosmid und damit ein spezifisches Bruchstück der DNA des betreffenden Organismus aufgenommen.

cDNA-Banken. **cDNA-Banken** enthalten im Gegensatz zu genomischen Banken nur solche DNA-Moleküle, deren Sequenz komplementär zu den in der betroffenen Zelle vorhandenen mRNA-Molekülen (▶ Kap. 13.1) ist. Sie entsprechen infolgedessen den in der Zelle synthetisierten Proteinen. Ausgangsmaterial zur Herstellung von cDNA-Banken ist die mRNA von Zellen oder Organismen. Die gesamte mRNA wird durch Behandlung mit **reverser Transcriptase** (▶ Kap. 15.2.2) in cDNA umgeschrieben. Diese wird anschließend zur Herstellung einer Genbank verwendet. Das Verfahren entspricht dem bei der Herstellung einer genomischen Genbank beschriebenen.

Screenen von Genbanken. Das Problem, aus dem in Genbanken vorliegenden Gemisch verschiedener DNA-Bruchstücke das gewünschte zu isolieren, wird durch das sog. **Screenen** (Durchsuchen) von DNA-Banken gelöst, dessen Prinzip in Abb. 12.34 zusammengestellt ist. Eine Voraussetzung ist allerdings, dass wenigstens Teilstücke der Basensequenz des gesuchten DNA-Bruchstücks bekannt sind. Diese ermöglichen dann die Synthese einer sog. **Sonde**. Diese sollte eine zum gesuchten DNA-Bruchstück komplementäre Sequenz von 20 Nucleotiden oder mehr enthalten und mit einer radioaktiven oder anderen Gruppe versehen

Abb. 12.34 Verfahren zum Durchmustern *(screenen)* von Genbanken (Einzelheiten ▶ Text)



sein, die ihre spätere Detektion möglich macht. Das Vorgehen ist dann folgendermaßen:

- Die transformierten Bakterien werden kultiviert.
- Die kultivierten Bakterien werden auf ein Nitrozellulosefilter übertragen und auf diese Weise ein Abklatsch hergestellt, der die jeweilige DNA enthält.
- Mit Hilfe der geeigneten Sonde wird die auf dem Nitrozellulosefilter fixierte bakterielle DNA hybridisiert.
- Anhand der spezifischen Hybridisierung können die Bakterienkolonien weiter kultiviert werden, die die gesuchte Sequenz enthalten.

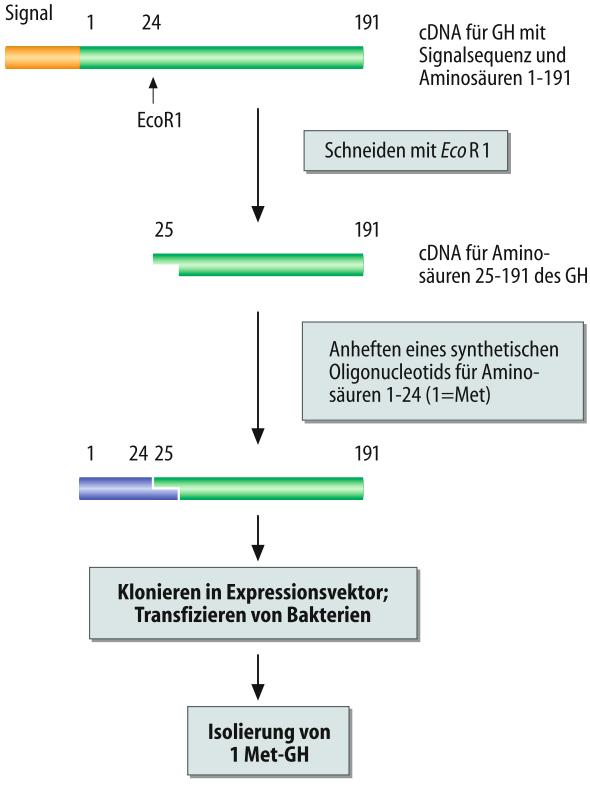
12.5.4 Gentechnische Verfahren haben viele Anwendungsmöglichkeiten

Gentechnische Verfahren haben eine große Zahl der unterschiedlichsten Anwendungsmöglichkeiten (◘ Tabelle 12.4).

Von besonderer biotechnischer Bedeutung für die Medizin ist die gentechnische **Herstellung von Proteinen**, die selten oder schwer zugänglich sind. Dies ist bis heute schon für eine Reihe von Proteinen realisiert worden, wie z. B.:

- Insulin,
- Wachstumshormon,
- Erythropoietin,
- Interferone und
- Interleukine,
- Blutgerinnungsfaktor VIII.

Das Prinzip des hierbei zur Anwendung kommenden Verfahrens ist in ◘ Abb. 12.35 am Beispiel der Herstellung von humanem **Wachstumshormon** (GH) dargestellt. Ausgangspunkt ist die vollständige cDNA für GH, welche noch die eukaryote Signalsequenz (▶ Kap. 14.3.1) enthält. Die cDNA wird mit der Restriktionsendonuclease EcoR I gespalten, wobei ein für die Aminosäuren 25–191 des GH codierendes Stück entsteht. An dieses wird ein synthetisches Oligonucleotid für die Aminosäuren 1–24 angeheftet, wobei die Aminosäure 1 Methionin sein muss, damit das Protein auch in Bakterien hergestellt werden kann (▶ Kap. 14.1.4). Diese synthetische cDNA wird in einen **Expressionsvektor** kloniert und ermöglicht dann die Herstellung großer Mengen von humanem Wachstumshormon durch die transfizierten Bakterienzellen.



◘ **Abb. 12.35 Verfahren zur gentechnischen Herstellung von humanem Wachstumshormon** (Einzelheiten ▶ Text)

◘ **Tabelle 12.4** Anwendung der Gentechnik (Auswahl)

Anwendung	Benötigte Verfahren
Analyse neuer Gene	Isolierung aus Genbanken, Sequenzierung
Herstellung schwer zugänglicher Proteine	Transformation von Bakterien mit Vektoren, die die Expression des betreffenden Gens als Protein ermöglichen (Expressionsvektoren)
Herstellung transgener Tiere	Einführung von Fremdgenen in die Keimbahn durch Injektion in Oocyten, Ausschaltung spezifischer Gene in embryonalen Stammzellen zur Herstellung von »knock out«-Mäusen

12.5.5 Gentechnische Verfahren ermöglichen die Herstellung von transgenen Tieren

Bei **transgenen Tieren** handelt es sich um Organismen mit einem durch die Einbringung eines neuen oder veränderten Gens in die Keimbahn veränderten Genom. Dadurch werden die neuen Eigenschaften stabil auf alle Nachkommen übertragen. Eine Alternative ist das gezielte Ausschalten von Genen, der sog. **Gen-knockout**.

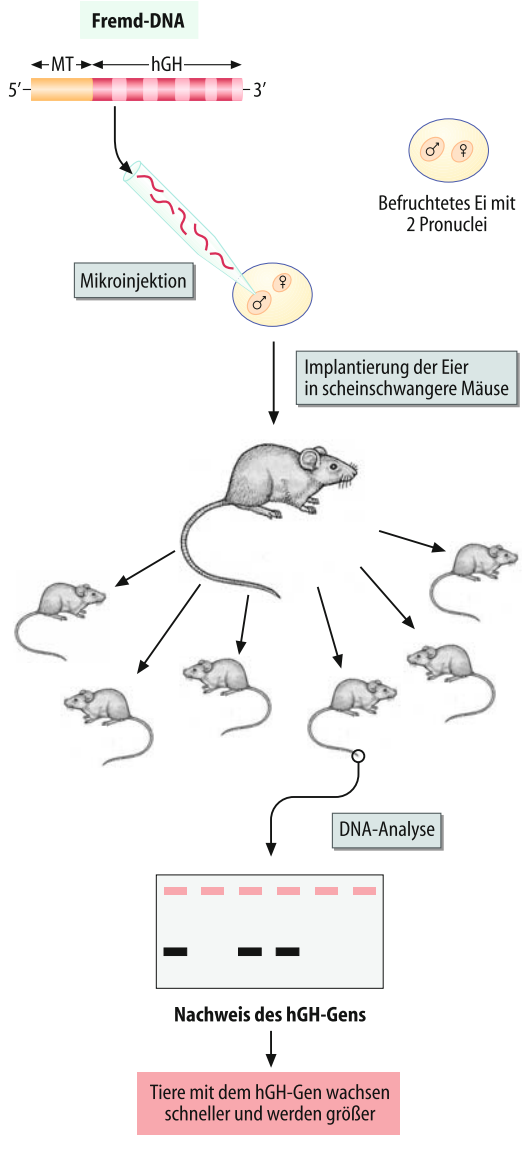
Transgene Tiere. Unter dem Begriff »transgene Tiere« versteht man höhere Organismen, die durch gentechnische Verfahren mit neuen erblichen Eigenschaften ausgestattet

sind. Die Technik der Herstellung derartiger transgener Organismen ist ursprünglich an Mäusen entwickelt worden und diente der Beantwortung von Fragen aus der Grundlagenwissenschaft. Inzwischen hat sich gezeigt, dass viele tierische und pflanzliche Organismen gentechnisch manipuliert werden können. Man sieht in solchen Verfahren die Möglichkeit, Nutztiere und Nutzpflanzen so zu manipulieren, dass sie für die Nahrungsmittelerzeugung höhere Erträge bringen. Die ökologischen und ethischen Konsequenzen dieser Verfahren werden zurzeit ausführlich diskutiert.

Das experimentelle Vorgehen bei dem Versuch, eine transgene Maus zu erzeugen, die das humane Wachstumshormon hGH (*human growth hormone*) überproduziert, ist in ◘ Abb. 12.36 dargestellt. Es verläuft in folgenden Schritten:

- Herstellung einer Fremd-DNA, die das vollständige Gen für das menschliche Wachstumshormon (hGH) einschließlich der Introns und Exons enthält. Um das Gen induzierbar zu machen, wird es mit dem Promotor für das Metallothionein-Gen der Maus verknüpft. Metallthionein ist ein Schwermetall-bindendes Protein, das in vielen Geweben, besonders in der Leber, exprimiert wird. Sein Promotor wird durch Schwermetalle aktiviert und induziert normalerweise die Transkription des Metallothionein-Gens (über die Bedeutung von Promotoren für die Genexpression ▶ Kap. 13.3.1).
- Einige hundert Kopien dieses Produktes werden in einen der beiden Pronuclei eines durch extrakorporale Befruchtung gewonnenen Mäuseeis injiziert.
- Das so modifizierte Mäuseei wird in eine scheinschwangere Maus implantiert.

Mit einer Ausbeute von bis zu 40 % wird das Fremdgen in das Genom der Nachkommen eingebaut und kann durch entsprechende DNA-Analyse (*southern blot*) nachgewiesen werden. Behandelt man die transgenen Tiere mit Schwermetallen, z. B. Cadmium, so wird der Metallothionein-Promotor aktiviert und das hGH-Gen vermehrt transkribiert. Wie in ◘ Abb. 12.36 gezeigt, sind derartige transgene Mäuse wesentlich größer als ihre normalen Wurfgeschwister und haben um ein Vielfaches erhöhte GH-Spiegel im Blut.



◘ **Abb. 12.36 Herstellung von transgenen Mäusen, die das humane Wachstumshormon überexprimieren** *MT:* Promotor für das Metallothionein-Gen der Maus; *hGH:* Gen für humanes Wachstumshormon; Exons sind *dunkelrot*, Introns *hellrot* (Einzelheiten ▶ Text)

Gezielte Ausschaltung von Genen. Das Verfahren der gezielten Genausschaltung erzeugt sogenannte **knockout-Tiere**, in aller Regel Mäuse. Derartige Tiere dienen dann dem Studium der Funktion noch wenig bekannter Genprodukte oder als Modelle für menschliche Erkrankungen. Das Prinzip des Verfahrens beruht auf dem Einbau von Fremd-DNA durch Rekombination:

Fremde DNA, welche von eukaryoten Zellen aufgenommen wird, wird zu einem geringen Anteil durch Rekombination in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Dies geschieht meist durch **heterologe Rekombination**, d. h. Einbau in eine mit dem fremden Gen nicht verwandte Sequenz. **Homologe Rekombination**, d. h. Aufnahme in die identische Sequenz des Genoms, kommt wesentlich sel-

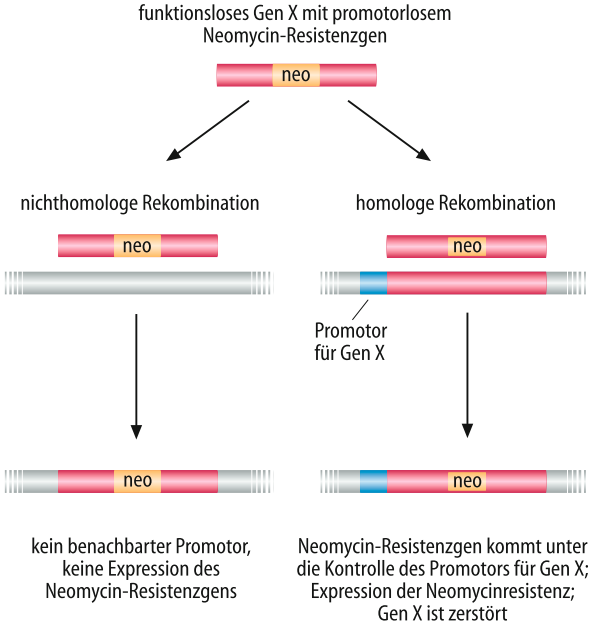


Abb.12.37 Genausschaltung durch homologe Rekombination. In die klonierte DNA des auszuschaltenden Gens wird, allerdings ohne einen Promotor, ein Resistenzgen für das cytotoxische Antibiotikum Neomycin eingebaut. Nur bei homologer Rekombination kommt dieses unter die Kontrolle eines Promotors und macht somit die Zellen resistent gegenüber dem Antibiotikum. *neo:* Neomycin-Resistenzgen

tener vor, liefert aber das experimentelle Verfahren zur gezielten Genausschaltung. Eines der häufig hierzu verwendeten Verfahren ist in Abb. 12.37 dargestellt. Es beruht darauf, dass in das durch homologe Rekombination einzubauende Gen durch gentechnische Verfahren ein Resistenzgen für ein cytotoxisches Antibiotikum, z. B. **Neomycin**, eingeführt wird. Dieses Gen darf allerdings keinen eigenen Promotor enthalten. Wird ein derartiges Konstrukt durch heterologe Rekombination in das Genom der Wirtszelle integriert, so wird wegen des Fehlens eines Promotors das Resistenzgen nicht aktiviert und die Zellen bleiben empfindlich gegenüber dem cytotoxischen Antibiotikum. Bei homologer Rekombination gelangt das Resistenzgen unter die Kontrolle des Promotors für das auszuschaltende Gen, die Zellen werden resistent gegenüber Neomycin und können aufgrund dieser Eigenschaft selektiert werden.

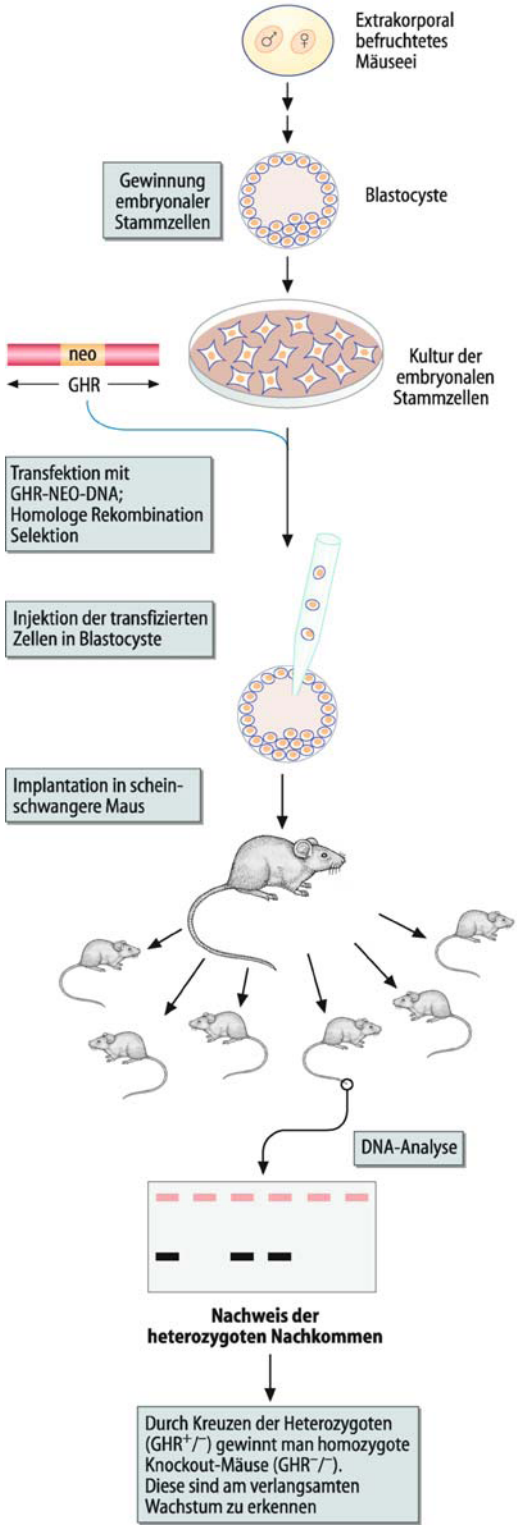


Abb. 12.38 Herstellung von knockout-Mäusen, denen das Gen für den Wachstumshormonrezeptor fehlt. *GHR:* Gen für den Wachstumshormon-Rezeptor; *neo*: Neomycin-Resistenzgen (Einzelheiten ▶ Text)

II

Abbildung 12.38 zeigt das Verfahren der gezielten Genausschaltung am Beispiel der Erzeugung einer **knockout-Maus**, der das Gen für den Wachstumshormon-Rezeptor (GH-Rezeptor, GHR) fehlt:

- Durch extrakorporale Befruchtung gewonnene Mäuseeier wachsen *in vitro* bis auf die Stufe des 64-Zellstadiums.
- Aus diesen Blastocysten werden embryonale Stammzellen der Maus gewonnen.
- Die embryonalen Stammzellen werden mit einer Fremd-DNA transfiziert, die das promotorlose GHR-Gen trägt, bei welchem ein Exon durch ein Neomycin-Resistenzgen ersetzt worden ist.
- Durch Selektion in einem Neomycin-haltigen Kulturmedium werden die Stammzellen selektiert, die das Neomycin-Resistenzgen durch homologe Rekombination eingebaut haben. Sie sind für den Defekt des GHR heterozygot.
- Die rekombinanten Zellen werden in Blastocysten injiziert und danach in scheinschwangere Mäuse implantiert.
- Durch DNA-Untersuchung werden die Nachkommen gefunden, die heterozygot für den Defekt im GHR sind **($GHR^{+/-}$)**.
- 25 % der Nachkommen dieser Heterozygoten sind homozygot für den Defekt **($GHR^{-/-}$)**.

Abbildung 12.39 stellt das Ergebnis einer Überproduktion von Wachstumshormon sowie einer Ausschaltung des Wachstumshormonrezeptors im Vergleich zu einem Normaltier dar. Man sieht deutlich die auf die erhöhten Wachstumshormon-Konzentrationen im Serum zurückzuführende Zunahme der Körpergröße sowie den Zwergwuchs beim GHR-*knockout*-Tier.



Serum-GH	hoch	normal	sehr hoch
Zahl der GH Rezeptoren	hoch	normal	fehlen

Abb. 12.39 Phänotyp transgener Mäuse, die GH überexprimieren oder keinen GH Rezeptor ($GHR^{-/-}$) haben. *GH:* Überexpression des GH-Gens; $^{+/+}$: Normaltier; $GHR^{-/-}$: GH-Rezeptor *knockout.* (Mit freundlicher Genehmigung von Horm Res, Koppchick JJ, 2003, 60, Suppl. 3: 103–112)

In Kürze

- Unter dem Begriff Gentechnik werden alle Verfahren zusammengefasst, die das Einbringen fremder DNA in Zellen und die Expression der darin enthaltenen Information beinhalten. Dabei wird Fremd-DNA in Vektoren kloniert und in die Empfängerzelle eingeschleust, was bei Prokaryonten als Transformation und bei Eukaryonten als Transfektion bezeichnet wird.
- Viele Vektoren sind bakterielle Plasmide, können jedoch auch aus dem Genom von Phagen (Cosmide) oder Hefezellen (YACs) abgeleitet sein. Ein Vektor kann in der Wirtszelle autonom repliziert oder in das Genom der Wirtszelle eingebaut werden. Wenn das zugehörige Gen exprimiert werden soll, müssen Expressionsvektoren verwendet werden, die entsprechende Promotoren enthalten.
- DNA-Banken sind Sammlungen zellulärer DNA-Fragmente in Vektoren. Man unterscheidet genomische DNA-Banken und cDNA-Banken. Die Isolierung spezifischer DNA-Sequenzen erfolgt durch Screening der DNA-Bank mit geeigneten Sonden und anschließender Kultivierung der Bakterien, die die gesuchte Sequenz enthalten.
- Durch gentechnische Verfahren können als Arzneimittel benötigte, jedoch durch Anreicherung aus Geweben oder Blut nur sehr schwer zugängliche Proteine erhalten werden. Außerdem ermöglicht die Gentechnik die gezielte Ein- bzw. Ausschaltung von Genen oder die Herstellung transgener Tiere.

13 RNA und Genexpression

GK I 14.2.4; 14.2.6

Einleitung

Jede einzelne Zelle eines Organismus enthält dessen komplettes Genom. In Abhängigkeit von ihrer biologischen Aktivität benötigt die Zelle aber zu einem gegebenen Zeitpunkt immer nur einen kleinen Teil der codierten Gene in Form von Genprodukten. Daher werden durch Transkription Kopien der entsprechenden DNA-Abschnitte in Form von einzelsträngiger RNA hergestellt. Transkription, posttranskriptionelle Modifikation der RNA sowie der RNA-Abbau unterliegen einer genauen Regulation.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über Struktur und Klassifizierung, Transkription, posttranskriptionelle Modifikation und Abbau der RNA. Es beschreibt außerdem die Regulation und die Pathobiochemie der Genexpression.

13.1 Struktur und Klassifizierung von RNA

RNA bildet, ähnlich wie DNA, kettenförmige Moleküle, bei denen Nucleosidmonophosphate durch Phosphorsäurediesterbindungen zwischen dem C-Atom 3′ des einen und dem C-Atom 5′ des nächstfolgenden Nucleosidmonophosphats verknüpft sind (Abb. 13.1). Vier Unterschiede im Vergleich zur DNA sind für RNA charakteristisch:

- RNA enthält die Pentose **D-Ribose** anstelle der für die DNA typischen Desoxyribose.
- RNA enthält die Pyrimidinbase **Uracil** anstelle der für DNA typischen Pyrimidinbase Thymin.
- RNA-Moleküle sind im Vergleich zu DNA-Molekülen wesentlich kürzer.

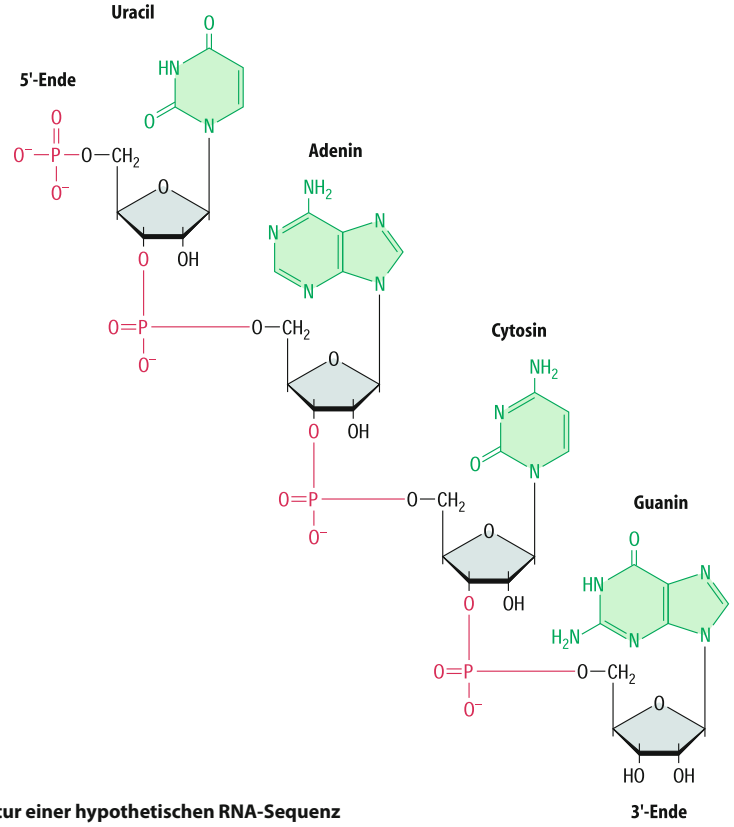


Abb. 13.1 Primärstruktur einer hypothetischen RNA-Sequenz

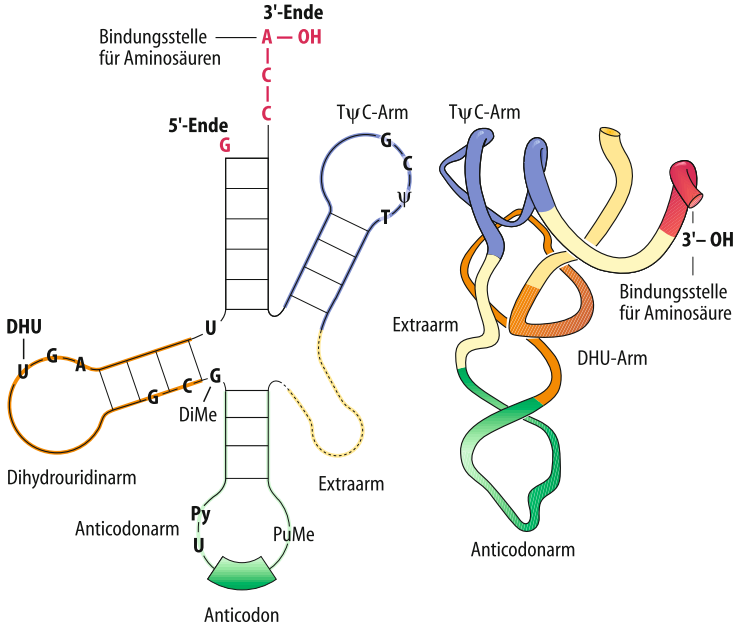


Abb. 13.2 Struktur der tRNA. *Links*: Schematische Darstellung der Struktur einer tRNA, *rechts*: Sekundärstruktur der Phenylalanin-tRNA. Da die links dargestellten einzelnen Arme in Wirklichkeit eng anliegen, liegt die t-RNA eher als stäbchenförmiges Gebilde vor. *Pu:* Purin; *Py:* Pyrimidin; *DH:* Dihydrouridin; *Ψ:* Pseudouridin; *grün:* Anticodon

– RNA-Moleküle sind immer einzelsträngig. Sie können allerdings so gefaltet vorliegen, dass innerhalb einer Kette Doppelstrangbereiche gebildet werden (s. z. B. die Arme der tRNA, Abb. 13.2).

Zellen enthalten wesentlich mehr RNA als DNA. Prinzipiell kann man zwischen codierender und nichtcodierender RNA unterscheiden (Tab. 13.1):

Codierende RNA. Unter dem Begriff codierende RNA werden die ***messenger*-RNAs** (mRNA) zusammengefasst, die als Matrize bei der Proteinbiosynthese dienen. Bei eukaryoten Organismen entstehen sie aus den Prä-mRNAs, den primären Transkripten der für Proteine codierenden Gene (beim Menschen etwa 20 000). Die Umwandlung von Prä-mRNA in mRNA ist ein komplexer Vorgang und wird in ▶ Kap. 13.4.2 beschrieben.

Nichtcodierende RNA mit strukturell/katalytischen Funktionen. Dies ist die umfangreichste Gruppe von RNA-Molekülen. Zu ihnen gehören:

– Die **Transfer-RNA** (tRNA): tRNA-Moleküle bestehen aus jeweils 65–110 Nucleotidresten. Sie bilden durch intramolekulare Hybridisierung kleeblattförmige Strukturen (Abb. 13.2) und dienen als Adaptermoleküle bei der Proteinbiosynthese (▶ Kap. 14.1.2). Hierzu verfügen sie neben einer Bindungsstelle für Aminosäuren am 3′-Ende über den sog. Anticodonarm. Dieser enthält die Basensequenz, die dem Codon der zugehörigen Aminosäure komplementär ist.

– Die **ribosomale RNA** (rRNA): rRNA-Moleküle stellen einen integrierenden Bauteil der für die Proteinbiosynthese verantwortlichen Ribosomen (▶ Kap. 14.1.3) dar und wirken katalytisch bei der Knüpfung der Peptidbindung (Peptidyltransferase, ▶ Kap. 14.1.4). rRNAs kommen in verschiedenen Fraktionen mit Sedimentationskoeffizienzen zwischen 5 und 28 S und entsprechend unterschiedlichen Molekulargewichten vor. Ähnlich wie bei der tRNA ist auch die Sekundärstruktur der rRNA-Moleküle außerordentlich komplex. So ist die kleinste rRNA, die 5 S-rRNA, ein in fünf Schleifen gefaltetes Gebilde (Abb. 13.3).

– Die anderen in Tabelle 13.1 genannten nichtcodierenden RNA-Moleküle mit strukturellen/katalytischen Funktionen werden zum Spleißen der Prä-mRNA, für Modifikationen von RNA oder für den intrazellulären Proteintransport benötigt. Zum Teil sind sie auch Bestandteile von Enzymen (z. B. Telomerase (▶ Kap. 12.3.2)).

Nichtcodierende RNA mit regulatorischen Funktionen. Regulatorische, nichtcodierende RNA-Moleküle sind erst vor kurzem entdeckt worden. Ihre Funktionen betreffen die

Tabelle 13.1 Klassifizierung der RNA

Typ	Bezeichnung	Funktion	Besprochen in Kapitel
Codierende RNA	*Messenger* RNA (mRNA)	Matrize bei der Proteinbiosynthese	14.1.4
Nicht codierende RNA (ncRNA) Strukturell katalytische Funktion	Transfer RNA (tRNA)	Translation der genetischen Information	14.1.2
	Ribosomale RNA (rRNA)	Strukturelement der Ribosomen Katalysator bei der Knüpfung der Peptidbindung	14.1.3
	Small nuclear RNA (snRNA)	Spleißen der Prä-mRNA: Strukturelement der Spleißosomen	13.4.2
	Small nucleolar RNA (snoRNA)	Modifikation von RNA (z.B. Methylierung von Riboseresten)	–
	Signal Recognition Particle-RNA (SRP)	Intrazellulärer Proteintransport	14.3.1
	Ribonuclease P-RNA	Reifung der Prä-tRNA	13.4.4
	Telomerase-RNA	DNA-Synthese an den Telomeren	12.3.2
Nicht codierende RNA (ncRNA) Regulatorische Funktion	Mikro-RNA (miRNA) Small interfering RNA (siRNA)	Abbau von mRNA	13.5.5
	Xist-RNA	Inaktivierung des X-Chromosoms	–

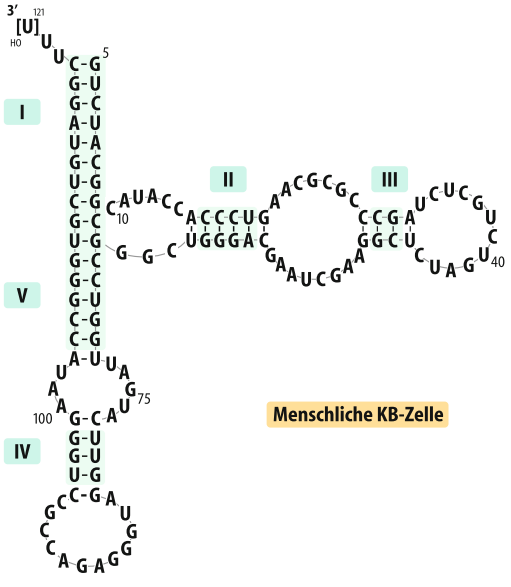


Abb. 13.3 Struktur der humanen 5 S-rRNA. Durch intramolekulare Basenpaarung ergibt sich ein T-förmiges Molekül mit insgesamt »Blasen« (mit freundlicher Genehmigung von PNAS, 1987)

Regulation des mRNA-Abbaus, der Genexpression und der Chromosomeninaktivierung.

Funktion von rRNA, mRNA und tRNA. Abbildung 13.4 gibt eine schematische Übersicht über die Funktion der 3 Hauptspezies der RNA:

- Die im Zellkern stattfindende Transkription durch die RNA-Polymerasen I, II, und III erzeugt Prä-rRNA, Prä-mRNA und Prä-tRNA.
- Durch posttranskriptionale bzw. cotranskriptionale Prozessierung entstehen rRNA, mRNA und tRNA.
- Im Nucleolus werden die ribosomalen Untereinheiten aus ribosomalen Proteinen und rRNA gebildet
- Ribosomale Untereinheiten, mRNA und tRNA werden durch die Kernmembran ins Cytosol transportiert.
- Im Cytosol sind Ribosomen, mRNA und tRNA Bestandteile der in Kapitel 14 besprochenen Proteinbiosynthese.

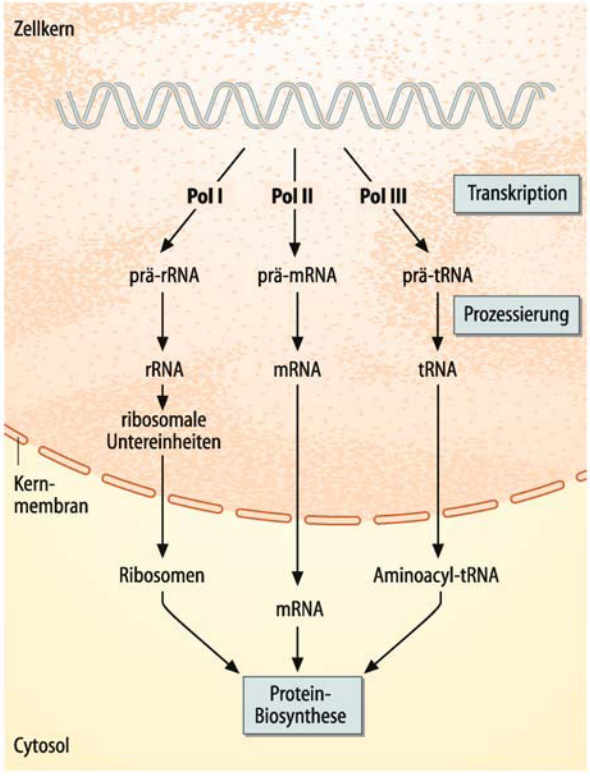


Abb. 13.4 Übersicht über Transkription und Proteinbiosynthese. Die 3 RNA-Polymerasen I, II und III transkribieren die für Prä-rRNA, Prä-mRNA und Prä-tRNA codierenden Gene. Nach entsprechender Prozessierung und der Bildung ribosomaler Untereinheiten werden die Produkte durch entsprechende Transportsysteme ins Cytosol transportiert und sind Bestandteile des Proteinbiosynthese-Apparats. *Pol:* RNA-Polymerase

In Kürze

- RNA-Moleküle sind Transkripte der DNA, die im Unterschied zur DNA Ribose statt Desoxyribose und Uracil statt Thymin enthalten. Sie sind wesentlich kürzer als DNA, weil sie immer nur die Transkripte eines Gens sind.
- Die codierende RNA entspricht der Prä-messenger-RNA und dient nach entsprechenden Modifikationen als Matrize für die Proteinbiosynthese.
- Nichtcodierende RNA mit strukturell/katalytischer Funktion sind vor allem die Transfer-RNA sowie die ribosomale RNA. Daneben kommt diese Form der RNA als Bestandteil von Enzymen sowie des Spleiß-Apparates vor.
- Nichtcodierende RNA mit regulatorischen Funktionen wird für die Regulation des mRNA-Abbaus, der Genexpression und die Inaktivierung von Chromosomen benötigt.

13.2 Funktion und Mechanismus der RNA-Polymerasen

13.2.1 RNA-Polymerasen stellen ein Transkript eines DNA-Strangs her

Unter **Transkription** versteht man die Herstellung der Kopie eines Gens in Form eines einzelsträngigen RNA-Moleküls. Die beiden das Gen bildenden Einzelstränge der DNA haben dabei eine unterschiedliche Funktion (◘ Abb. 13.5):

- Ein Strang dient als Matrize für die RNA-Synthese und wird deswegen als **Matrizenstrang** oder **Minusstrang** bezeichnet.
- Die Basensequenz des zum Matrizenstrang komplementären DNA-Strangs entspricht der Basensequenz des RNA-Transkripts. Dieser Strang wird auch als **codierender Strang, Plusstrang** oder als **Nicht-Matrizenstrang** bezeichnet.

Die für die Transkription verantwortlichen Enzyme sind die **DNA-abhängigen RNA-Polymerasen**. Ihre Funktion im Rahmen der Transkription ist in ◘ Abb. 13.5 dargestellt. Prinzipiell kann man die Transkription in drei Stadien einteilen:

- Bei der **Initiation** muss die Startstelle für die Transkription so aufgefunden werden, dass nur der für die Funktion des betreffenden Gens benötigte DNA-Abschnitt transkribiert wird. Hierfür sind **Promotorregionen** von Genen (s. u.) verantwortlich.
- Die **Elongation** setzt lediglich das Vorhandensein entsprechender Nucleosidtriphosphate und der RNA-Polymerase voraus. Allerdings werden während der Elongationsphase der RNA-Polymerase II umfangreiche Modifikationen der prä-mRNA durchgeführt (▶ Kap. 13.4.2).
- Die **Termination** benötigt eine Reihe unterschiedlicher Signale.

13.2.2 Der Katalysemechanismus der RNA-Polymerasen entspricht dem der DNA-Polymerasen

Chemisch entspricht der Reaktionsmechanismus aller RNA-Polymerasen demjenigen der DNA-Polymerasen (◘ Abb. 13.6):

- Das 3′-OH-Ende der RNA greift die **Phosphorsäureanhydridbindung** zwischen dem α- und β-Phosphat des nächsten anzukondensierenden Ribonucleotids an, sodass dieses unter Pyrophosphatabspaltung in die wachsende RNA-Kette eingebaut wird.

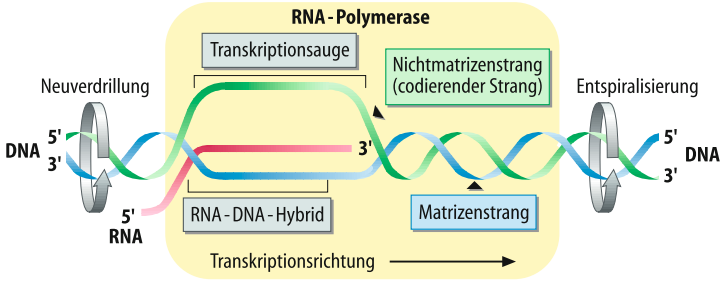


Abb. 13.5 Prinzip der DNA-Transkription durch RNA-Polymerasen. In der Gegend der Startstelle der Transkription muss die DNA lokal entwunden werden (Transkriptionsauge), worauf die RNA-Polymerase mit dem Transkriptionsvorgang beginnt und auf der DNA entlangläuft. Dabei muss vor der RNA-Polymerase die DNA entwunden und hinter ihr die DNA wieder zur Doppelhelix verwunden werden

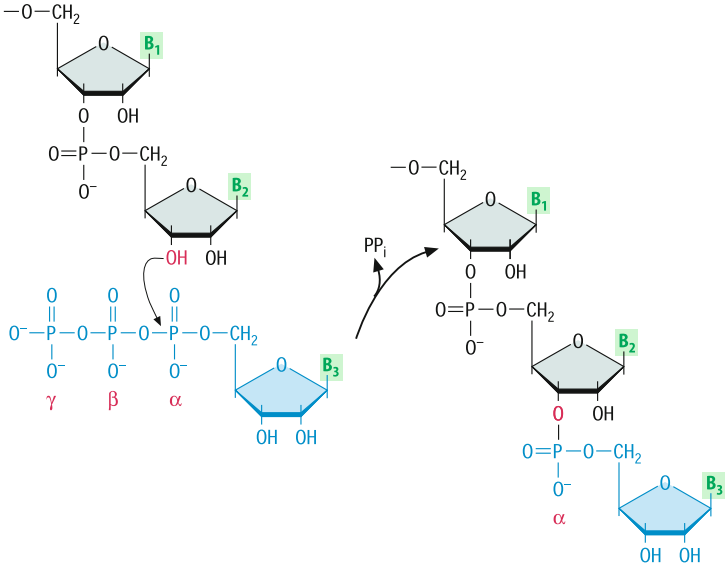


Abb. 13.6 Reaktionsmechanismus der RNA-Polymerasen. Analog zum Mechanismus der DNA-Polymerasen handelt es sich hier um den Angriff des 3′-OH-Endes der RNA auf die Phosphorsäureanhydridbindung zwischen α- und β-Phosphat des nächsten anzuheftenden Ribonucleotids

- Die Sequenz der durch diese Verlängerung eingebauten Ribonucleotide ist komplementär der Basensequenz des Matrizenstrangs und entspricht damit demjenigen des **codierenden Strangs**.
- Im Unterschied zu DNA-Polymerasen wird **kein Primer** benötigt, das neu gebildete RNA-Molekül hat infolgedessen ein Triphosphat-Ende.

Die RNA-Polymerase von Prokaryonten ist ein pentamerer Enzymkomplex aus den Untereinheiten α_2, β, β′, ω. Zur Auffindung der Startstelle der Transkription wird darüber hinaus der sog. Sigma-Faktor (σ-Faktor) benötigt.

Eukaryote Zellen verfügen über drei unterschiedliche im **Zellkern** lokalisierte RNA-Polymerasen. Diese lassen sich u. a. durch ihre Hemmbarkeit durch das Gift des Knollenblätterpilzes **α-Amanitin** unterscheiden (Tabelle 13.2). Die RNA-Polymerase I synthetisiert den größten Teil der ribosomalen RNA (28 S-, 18 S- und 5,8 S-rRNA). Die RNA-Polymerase II ist für die Herstellung der Prä-mRNA zuständig, die RNA-Polymerase III transkribiert schließlich die tRNA-Gene sowie die 5 S-RNA.

Diese RNA-Polymerasen bestehen jeweils aus mehr als zehn Untereinheiten und bilden eine Art Klammer um die DNA. Ein besonderes Merkmal der RNA-Polymerase II ist die sog. **C-terminale Domäne** (CTD) ihrer größten Untereinheit. Sie besteht aus einer repetitiven Sequenz des Heptapeptids

-Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser- .

Beim Menschen wird diese Sequenz 52mal (!) wiederholt und spielt bei der Elongation und cotranskriptionalen Modifikation der prä-mRNA eine große Rolle (s. u.).

Außer den im Zellkern lokalisierten RNA-Polymerasen findet man in eukaryoten Zellen eine mitochondriale RNA-Polymerase. Dieses Enzym ähnelt den prokaryoten RNA-Polymerasen und transkribiert die Gene des mitochondrialen Genoms.

Tabelle 13.2 RNA-Polymerasen in eukaryoten Zellen

Typ	Vorkommen	Produkt	Hemmbarkeit durch α-Amanitin
RNA-Polymerase I	Nucleolus	ribosomale RNA	-
RNA-Polymerase II	Nucleus	Prä-mRNA, nach Prozessierung mRNA	+
RNA-Polymerase III	Nucleus	transfer-RNA, 5 S-rRNA	(+)
Mitochondriale RNA-Polymerase	Mitochondriale Matrix	Vom mitochondrialen Genom codierte Gene für mRNA, rRNA und tRNA	-

In Kürze

- Durch den Vorgang der Transkription wird eine Kopie eines Gens auf der DNA in Form eines einzelsträngigen RNA-Moleküls hergestellt.
- Die für die Transkription verantwortlichen Enzyme sind die DNA-abhängigen RNA-Polymerasen.
- Der Reaktionsmechanismus aller RNA-Polymerasen entspricht demjenigen der DNA-Polymerasen. Die Verlängerung der Kette erfolgt in 5′→ 3′-Richtung.
- Im Zellkern befinden sich die drei RNA-Polymerasen I–III, die jeweils unterschiedliche Gene transkribieren. Außerdem verfügen die Mitochondrien über eine in ihrer Matrix lokalisierte RNA-Polymerase. Dieses Enzym hat Ähnlichkeit mit den prokaryoten RNA-Polymerasen und ist für die Transkription der mitochondrialen Gene verantwortlich.

13.3 Initiationsphase der Transkription

13.3.1 Transkribierbare Gene benötigen eine Promotorregion

Das erste Problem bei der Initiation der Transkription ist das Auffinden der korrekten Startstelle auf der DNA. Würde diese nur um eine oder wenige Basen verfehlt, so entstünde eine fehlerhafte RNA, die ihrer Funktion in keiner Weise gerecht werden könnte. Das Problem wird dadurch gelöst, dass

- gut konservierte **Strukturelemente von 7–10 Nucleotiden Länge**, die auf der DNA den Transkriptionsstart für ein Gen markieren und
- eine größere Anzahl von Proteinen, die als **Transkriptionsfaktoren** bezeichnet werden, die RNA-Polymerase in die genaue Startposition bringen.

Abbildung 13.7 stellt schematisch den Aufbau eines Gens dar:

- In 3′-Richtung, also »unterhalb« des Transkriptionsstartpunktes, befindet sich die **codierende Region**, wobei das erste transkribierte Nucleotid die Nummer +1 erhält. Die meisten eukaryoten Gene enthalten zusätzlich zu den als **Exons** bezeichneten codierenden Sequenzen auch **Introns**, die nicht für Aminosäuren codieren (s. u.).
- In 5′-Richtung, also »oberhalb« des Transkriptionsstartpunktes, liegt eine Region mit regulatorischen Sequenzen. Sie wird als **Promotor** oder **Promotorregion** bezeichnet und kann sich über viele tausend Basen erstrecken. Die erste Base des Promotors oberhalb des Transkriptionsstarts erhält die Nummer -1.

Das in Abb. 13.7 dargestellte Gen codiert für eine Prä-mRNA, deren Basensequenz in die Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt wird. Es wird demnach von der RNA-Polymerase II transkribiert. Orientiert man sich am Startpunkt der Transkription, so finden sich in allen Genen Sequenzmotive, die als Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren dienen. Die jeweiligen Sequenzmotive sind von Gen zu Gen nicht vollkommen identisch, jedoch weitgehend homolog. Man unterscheidet:

- **Basale Promotorelemente**. Es handelt sich hierbei um spezifische DNA-Sequenzen, die bis etwa 40 Basen oberhalb des Startpunkts der Transkription angeordnet sind, aber auch noch etwas unterhalb des Transkriptionsstarts gelegen sein können. Sie sind die Bindungsstellen für die sog. **allgemeinen Transkriptionsfaktoren** (abgekürzt TF II für Transkriptionsfaktoren der RNA-Polymerase II, entsprechend TF I bzw. TF III für Transkriptionsfaktoren der anderen RNA-Polymerasen). Diese sind für die korrekte

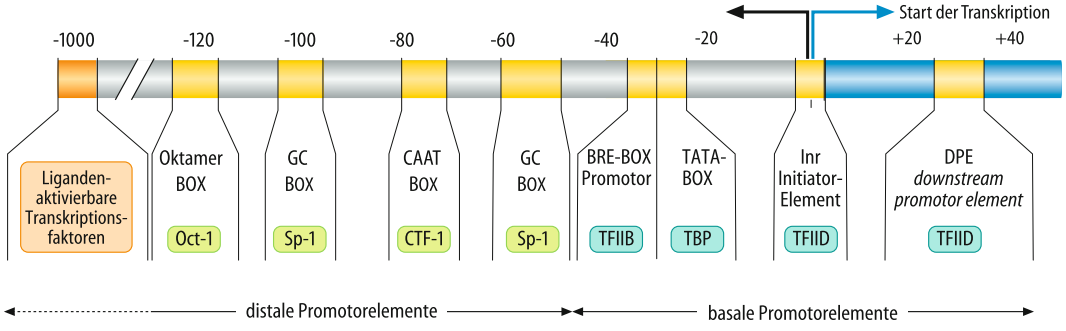


Abb. 13.7 Promotorstruktur eines durch die RNA-Polymerase II transkribierten Gens. Unterhalb der Bezeichnungen für die Promotorelemente sind die für sie spezifischen Transkriptionsfaktoren genannt. Die meisten Gene enthalten nicht alle der in der Abbildung dargestellten Strukturelemente (Einzelheiten ▶ Text)

Positionierung der RNA-Polymerase II verantwortlich. Wichtige derartige Elemente sind neben der AT-reichen **TATA-Box** die **BRE-Box**, das **Initiatorelement Inr** am Transkriptionsstart sowie etwas unterhalb das **downstream promotor element DPE**. Damit ein Promotor funktionsfähig ist, muss er wenigstens zwei dieser vier Elemente enthalten.

Distale Promotorelemente. Eine Vielzahl von hoch konservierten spezifischen DNA-Sequenzen ist zum Teil bis viele tausend Basen oberhalb des Transkriptionsstartpunktes in den einzelnen Genen angeordnet. Von besonderer Bedeutung sind die bis etwa 120 Basen oberhalb des Transkriptionsstartpunktes gelegenen **GC-**, **CAAT-** bzw. **Octamer-Boxen**. Sie sind Bindungsstellen für spezifische Transkriptionsfaktoren, die über die Effizienz der Transkription und damit über die Ausstattung von Zellen mit dem jeweiligen Protein entscheiden und gelegentlich auch als **regulatorische Transkriptionsfaktoren** oder *upstream regulatory factors* (URFs) bezeichnet werden. Dabei kommen keineswegs in jedem Gen alle Promotorelemente vor. Gelegentlich finden sich nur mehrere GC-Boxen, in anderen Genen dagegen CAAT oder Octamer-Boxen. Insgesamt entscheidet die Zahl, weniger die räumliche Anordnung der genannten Elemente über die Effektivität, mit der ein Promotor die Transkription eines spezifischen Gens beeinflusst. Genen, die für die Grundausstattung jeder Zelle mit Proteinen verantwortlich sind (*house keeping*-Gene) fehlt häufig die TATA-Box, dafür haben sie mehr GC-Boxen.

Bis zu mehr als eintausend Basen vom Transkriptionsstartpunkt entfernt sind schließlich **Enhancer-** bzw. **Silencer-Elemente**, an die ligandenaktivierbare Transkriptionsfaktoren (z. B. Steroidhormonrezeptoren u. a., ▶ Kap. 13.5.2) binden.

13.3.2 An der Bildung des Initiationskomplexes sind neben der RNA-Polymerase Transkriptionsfaktoren und Mediatorproteine beteiligt

Abbildung 13.8 stellt die Bildung eines Initiationskomplexes am Beispiel des in Abb. 13.7 skizzierten von der RNA-Polymerase II transkribierten Gens dar. Sie läuft in folgenden Schritten ab:

Zunächst bindet das **TATA-Box binding Protein** TBP an die TATA-Box. Die Bindung von TBP an die DNA führt zu einer lokalen Verbiegung der DNA, welche die für die Transkription notwendige Trennung der beiden Doppelstränge erleichtert.

TBP ist eine Untereinheit des Transkriptionsfaktors **TF IID**. Dieser enthält außer dem TBP elf weitere Untereinheiten, die beispielsweise mit dem Initiatorelement oder dem DPE in Wechselwirkung treten können.

Nach der Bindung von TF IID binden die Transkriptionsfaktoren **TF IIA, TF IIB, TF IIF** zusammen mit der **RNA-Polymerase II**.

Als letztes werden die Transkriptionsfaktoren **TF IIE** und **TF IIH** angelagert. TF IIH verfügt über eine Helicase-Aktivität, die unter Verbrauch von ATP den DNA-Doppelstrang entwindet.

Der auf diese Weise gebildete Initiationskomplex ist in vivo nicht funktionsfähig. Er benötigt noch einen aus mehr als 20 Untereinheiten bestehenden so genannten **Mediatorkomplex.** Dieser vermittelt die Wechselwirkungen mit den Transkriptionsfaktoren, die an distale Promotorelemente binden, z. B. **CTF-1** oder **Sp1**.

II

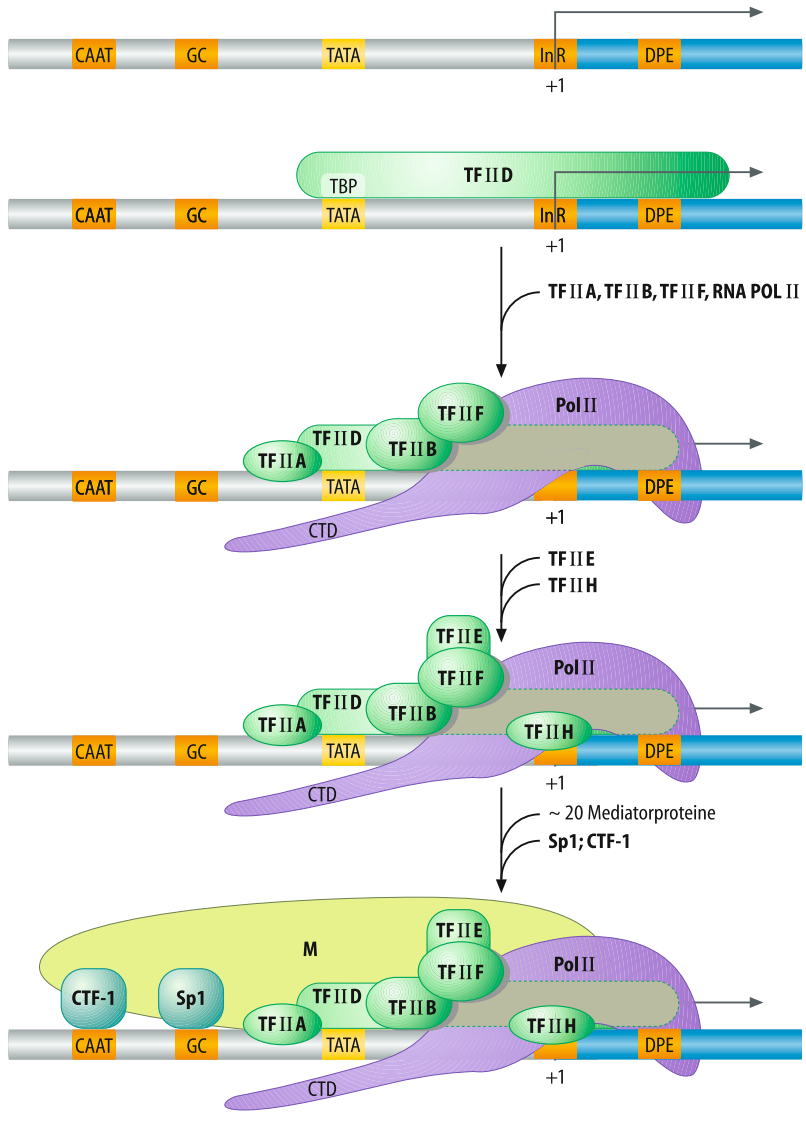


Abb. 13.8 Schrittweiser Aufbau des Initiationskomplexes der RNA-Polymerase II. Die Bildung des Initiationskomplexes beginnt mit der Anlagerung des *TATA-Box binding Proteins*, einer Untereinheit des TF IID, an die TATA-Box. Anschließend lagern sich weitere Transkriptionsfaktoren, die RNA-Polymerase II und schließlich der Mediatorkomplex M an. Dieser vermittelt den Kontakt zu den Transkriptionsfaktoren, die an die distalen Promotorelemente binden. Die Bezeichnungen der Promotorelemente entsprechen denen in Abb. 13.6. *CTD:* C-terminale Domäne (weitere Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Transkribierbare Gene benötigen außer der codierenden Region eine Promotorregion. Diese enthält Sequenzen, die Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren darstellen.
- Basale Promotorelemente dienen als Bindungsstellen für allgemeine Transkriptionsfaktoren,
- distale Promotorelemente binden regulatorische Transkriptionsfaktoren.
- Enhancer- bzw. Silencer-Elemente binden v. a. ligandenaktivierbare Transkriptionsfaktoren und können mehr als tausend Basen vom Transkriptionsstartpunkt entfernt sein.
- Die Initiationsphase der Transkription beginnt mit der Bindung des *TATA-Box binding Protein*. Anschließend wird der Initiationskomplex aufgebaut, wozu allgemeine Transkriptionsfaktoren, die RNA-Polymerase II sowie der aus mehr als 20 Untereinheiten bestehende Mediatorkomplex benötigt werden, der die Wechselwirkung mit den an distale Promotorelemente bindenden Transkriptionsfaktoren ermöglicht.

13.4 Elongations- und Terminationsphase der Transkription sowie cotranskriptionale Modifikation der Prä-mRNA

13.4.1 Für den Übergang von der Initiations- zur Elongationsphase der Transkription ist die Phosphorylierung der C-terminalen Domäne der RNA-Polymerase II notwendig

Nachdem in der Initiationsphase mit Hilfe der oben genannten zahlreichen Proteinfaktoren die korrekte Startstelle für den Beginn der Transkription gefunden ist, muss die RNA-Polymerase II aus dem Komplex mit ihren Transkriptionsfaktoren gelöst werden, damit eine rasche und erfolgreiche Transkription beginnen kann. Dies geschieht durch Phosphorylierung ihrer C-terminalen Domäne. Hierzu sind eine Reihe von Proteinkinasen imstande, besonders wichtig ist die mit dem Transkriptionsfaktor TF IIH assoziierte Proteinkinase. Die Phosphorylierung der C-terminalen Domäne führt zur Abdissoziation der anderen Transkriptionsfaktoren sowie des Mediatorkomplexes. Darüberhinaus assoziiert die RNA-Polymerase II in der Elongationsphase mit Elongationsfaktoren, die u. a. verhindern, dass sich das Enzym vor Beendigung der vollständigen Transkription von der DNA löst.

13.4.2 Die für die Reifung der prä-mRNA zur mRNA benötigten Reaktionen erfolgen cotranskriptional

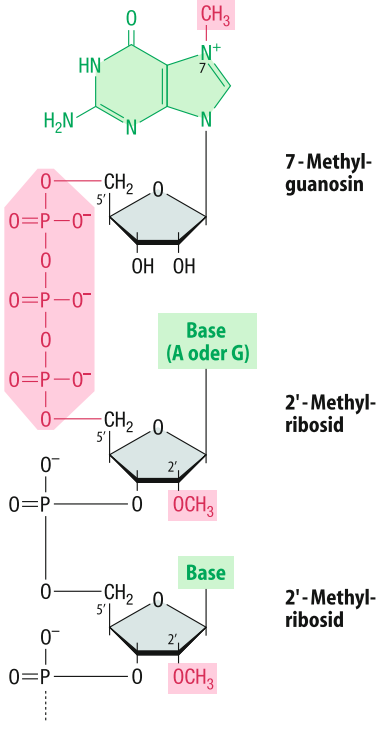
Im Allg. sind die von der RNA-Polymerase II transkribierten Prä-mRNAs noch nicht funktionsfähig. Sie müssen vielmehr durch umfangreiche Modifikationen in die biologisch aktiven mRNAs umgewandelt werden. Im Einzelnen handelt es sich um:

- Anheftung einer **Kappe** (Cap-Gruppe, meist 7-Methylguanosintriphosphat und Methylriboside) am 5′-Ende.
- Entfernung nicht codierender Sequenzen, der sog. **Introns**.
- Modifikation am 3′-OH-Ende durch Anheftung eines **Poly(A)-Endes** aus 50 bis etwa 200 oder mehr **Adenylresten** (AMP-Resten).

Die genannten Modifikationen finden bereits während der Transkription, also cotranskriptional, statt. Dabei spielt die C-terminale Domäne der RNA-Polymerase II eine entscheidende Rolle. In jedem ihrer repetitiven (beim Menschen 52) Heptapeptide befinden sich zwei Serinreste. Diese können durch stellungsspezifische Proteinkinasen phosphoryliert bzw. durch entsprechende Phosphatasen dephosphoryliert werden. Da durch Prolyl-Cis-Trans-Isomerasen außerdem die Struktur um die beiden Prolinreste modifiziert werden kann, ergibt sich eine Vielzahl struktureller Variationsmöglichkeiten für die C-terminale Domäne. Durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung spezifischer Bereiche wird sie instand gesetzt, die für die oben genannten Aufgaben benötigten Proteine zu rekrutieren.

Anheftung der 5′-Kappengruppe. mRNA-Moleküle zeichnen sich durch das Vorhandensein eines methylierten Guanin-Nucleotids am 5′-Ende aus, welches auch als 5′-Kappe *(cap)* oder Kopfgruppe bezeichnet wird (◘ Abb. 13.9). Die einzelnen Schritte, die zu dieser Modifikation führen, sind:

- Abspaltung eines Phosphatrests am 5′-Nucleosidtriphosphatende (i. Allg. A oder G) der Prä-mRNA durch eine **RNA-Triphosphatase**, sodass ein Diphosphatende entsteht.
- Anheftung eines GTPs mit einer **Guanylyltransferase**, wobei eine ungewöhnliche 5′-5′-Triphosphatverknüpfung gebildet wird.



◘ **Abb. 13.9 Struktur der 5′-Kappe der mRNA.** Die beiden Methylgruppen an den Riboseresten müssen nicht vorhanden sein. Einzelheiten zur Biosynthese der Kappengruppe (*cap*) ▶ Text

II

- Methylierung des angehefteten Guanin-Nucleotids in Position 7 und gelegentlich auch von Riboseresten der beiden folgenden Nucleotide durch Methyltransferasen.

Die für diesen Vorgang benötigten Enzymaktivitäten werden kurz nach dem Beginn der Elongationsphase, also etwa nach der Synthese der ersten 20 Nucleotide der Prä-mRNA, von der C-terminalen Domäne gebunden. Nach Synthese der Kappe fallen sie wieder ab, da sich das Phosphorylierungsmuster der CTD verändert.

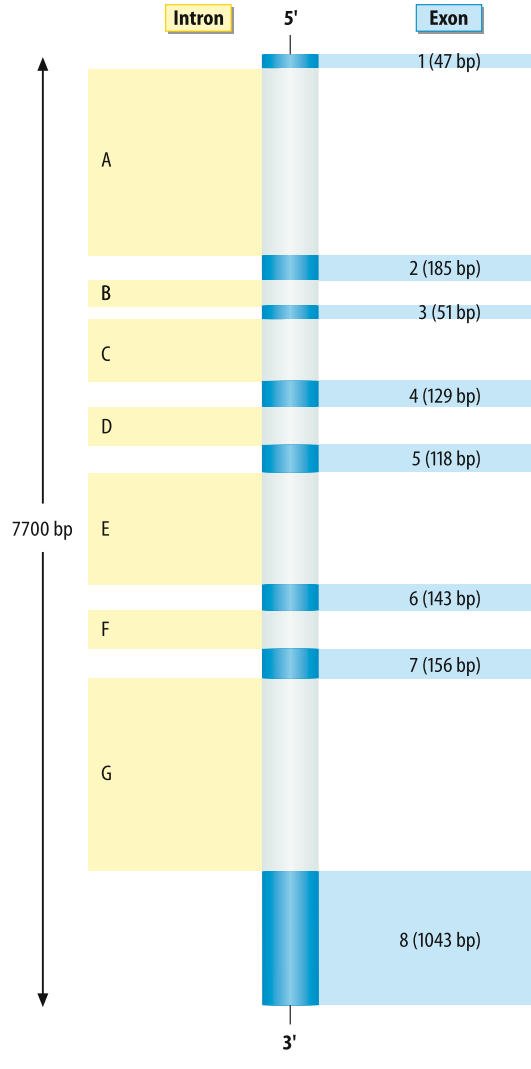
Die Kappengruppe der mRNA hat eine Reihe wichtiger Funktionen: Sie

- schützt die entstehende RNA vor dem Abbau durch Nucleasen,
- ist ein Signal für den Transport der mRNA durch die Kernporen und
- wird an die 40 S-ribosomale Untereinheit gebunden und ist damit ein wesentliches Element bei der Initiation der Translation (▶ Kap. 14.1.4).

Entfernung der Introns durch Spleißen. Die meisten Gene der höheren Eukaryonten sind diskontinuierlich angeordnet. Neben den auch als **Exons** bezeichneten codierenden Sequenzen finden sich nichtcodierende Sequenzen, die **Introns** genannt werden. Diese sind zum Teil wesentlich größer als die codierenden Sequenzen. (◘ Abb. 13.10). Da die RNA-Polymerase II nicht zwischen Exons und Introns unterscheiden kann, müssen die letzteren aus der prä-mRNA entfernt werden. Dieser Vorgang wird auch als **Spleißen** der prä-mRNA (*pre-mRNA splicing*) bezeichnet und beinhaltet die Entfernung der Introns und die **basengenaue** Verknüpfung der Exons.

Mechanistisch beruht das Spleißen auf einer zweifachen **Umesterung** (◘ Abb. 13.11):

- Vom Intron her gesehen unterscheidet man eine **5′**- und eine **3′-Spleißstelle** sowie eine **Verzweigungsstelle** im Inneren des Introns, innerhalb deren Sequenz ein A-Rest von großer Bedeutung ist. Die 5′-Spleißstelle ist durch die Basenfolge GUA/GAGU gekennzeichnet, die 3′-Spleißstelle durch eine pyrimidinreiche Sequenz gefolgt von AG.
- Die freie **2′-OH-Gruppe** des innerhalb des Introns lokalisierten Nucleotids **A** greift die Phosphodiesterbindung am 5′-Exon-Intron-Übergang an. Dadurch kommt es an dieser Stelle zum Bruch des RNA-Strangs, im Intron bildet sich durch diesen Vorgang eine **Lasso-Struktur** (*lariat*).
- Das dabei entstandene freie **3′-Ende** des ersten Exons greift nun am 3′-Übergang zum Exon 2 an, wodurch das Intron entfernt und die beiden Exons verknüpft werden.



◘ **Abb. 13.10 Diskontinuierlicher Aufbau des Eialbumin-Gens vom Huhn.** Die Gesamtlänge des Gens beträgt 7 700 Basenpaare (*bp*). Es enthält 7 Introns (*A–G*) von insgesamt 5 828 bp Länge. Die Exons (*1–8*) variieren in der Größe zwischen 47 und 1 043 Basenpaaren und ergeben eine Gesamtlänge von 1 872 bp

Im Prinzip ist für die Katalyse des Spleißvorgangs kein entsprechendes Enzym notwendig. Vielmehr hat die RNA selbst die nötige katalytische Aktivität. Die komplexe, durch die Basensequenz und die innerhalb eines Stranges vorkommenden Basenpaarungen vorgegebene Raumstruktur der RNA bildet eine wesentliche Voraussetzung für das richtige Auffinden der Spleißstellen.

Bei höheren Eukaryonten ist für das korrekte Spleißen der prä-mRNA allerdings ein sehr komplexer Apparat not-

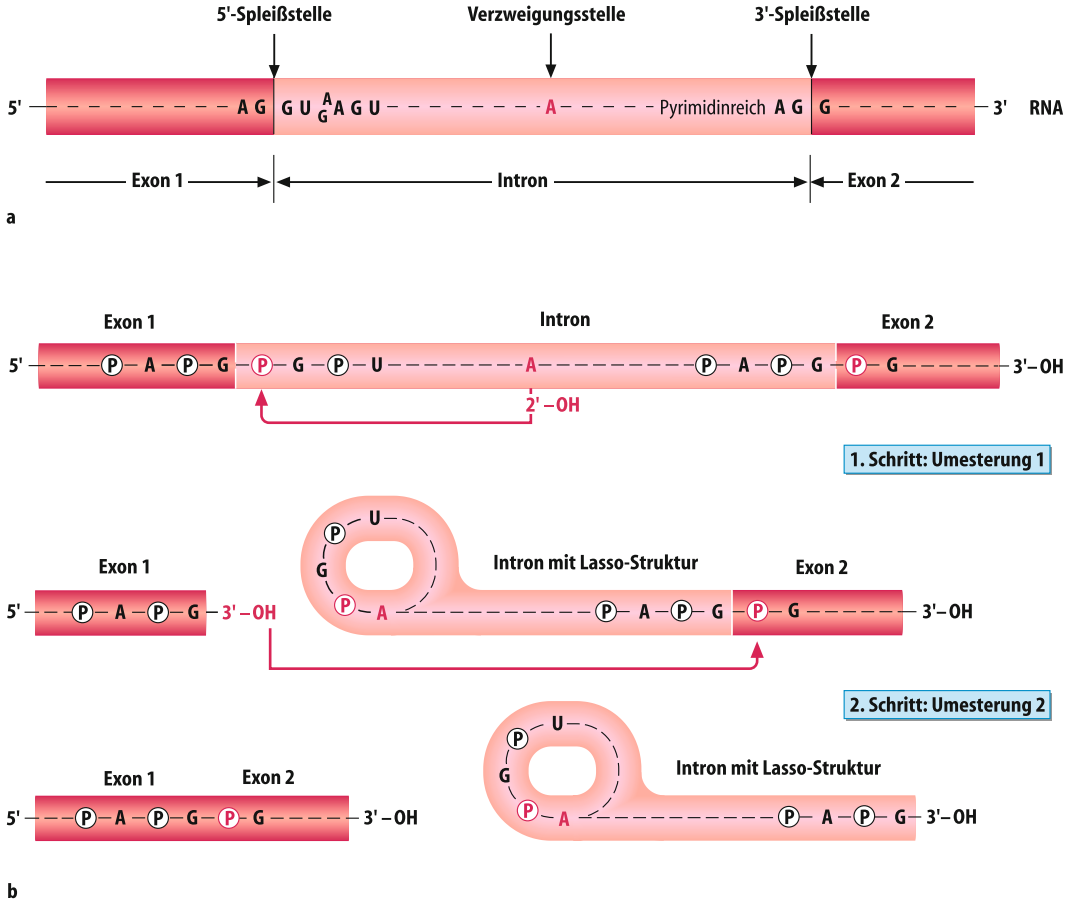


Abb. 13.11 a, b Mechanismus der Intron-Entfernung durch Spleißen. a Konservierte Strukturelemente an den Exon-Intron-Übergängen sowie in den Introns. **b** Zweifache Umesterung während des Spleißvorgangs. Ein im Intron gelegenes essentielles Adeninnucleotid greift mit seiner 2'-OH-Gruppe die Phosphorsäurediesterbindung zwischen Exon 1 und Intron an. Dadurch entsteht im Intron eine Lassostruktur. Die jetzt freie 3'-OH-Gruppe des Exon I greift im zweiten Schritt die Phosphorsäurediesterbindung am Übergang des Introns zum Exon 2 an. Als Folge wird das Intron mit der Lassostruktur freigesetzt und die beiden Exons sind korrekt verknüpft (weitere Einzelheiten ▶ Text)

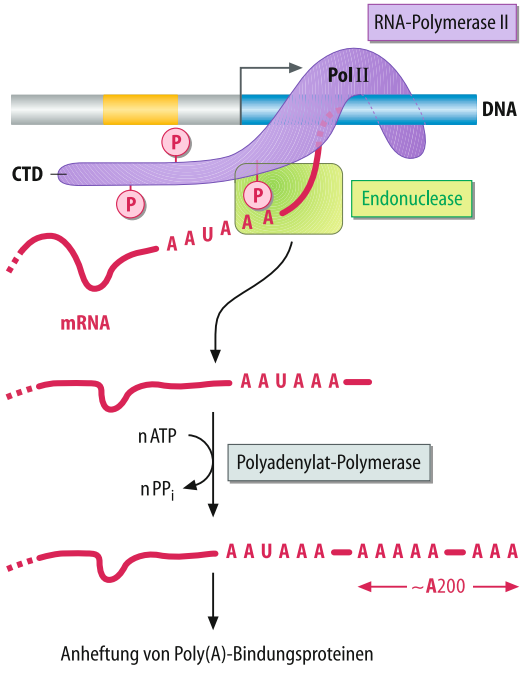
wendig, bei dem Ribonucleoproteine, d. h. Komplexe aus Proteinen und RNA, benötigt werden. Diese Komplexe lagern sich zu einem als **Spleißosom** bezeichneten eigenen Organell zusammen. Für das Spleißen wird eine Reihe von kleinen RNA-Molekülen, die snRNAs (*small nuclear RNAs*) benötigt. Diese liegen im Komplex mit Proteinen vor, sodass sie auch als **snRNPs** (RNP, *small nuclear* ***ribo****nucleo****p****roteins*) bezeichnet werden. Die assoziierten RNAs erkennen über spezifische Basenwechselwirkungen die für die Exon-Intron-Übergänge charakteristischen Sequenzen und gewährleisten so die notwendige Genauigkeit.

Auch das Spleißen erfolgt cotranskriptional. Die Anheftung der für den Spleißvorgang benötigten snRNPs sowie einer großen Zahl weiterer Proteinfaktoren (insgesamt etwa 150!) zum Spleißosom wird ebenfalls vom Phosphorylierungs-/Dephosphorylierungsmuster der C-terminalen Domäne der RNA-Polymerase II gesteuert.

Über die biologische Bedeutung der diskontinuierlichen Anordnung der Gene höherer Eukaryonten gibt es viele Spekulationen. Überraschenderweise konnte festgestellt werden, dass bei vielen, allerdings nicht allen Genen, wenigstens ein Intron in einem primären Transkript vorhanden sein muss, damit ein Export aus dem Zellkern statt-

findet. Außerdem können durch **alternatives Spleißen** (Kap.13.5.3) von einem Gen verschiedene verwandte Proteine mit veränderten Eigenschaften erzeugt werden. Die Anwesenheit vieler Introns in der DNA ermöglicht es außerdem, Exons verschiedener Gene durch Rekombination zu kombinieren und so im Verlauf der Evolution zu neuartigen Proteinen zu kommen.

Anheftung des Poly(A)-Endes. Der letzte cotranskriptionale Vorgang führt zu einer Spaltung der synthetisierten prä-mRNA an ihrem 3′-Ende, das anschließend einer weiteren Modifikation unterzogen wird. Diese besteht in der Anheftung einer Sequenz aus 50 bis mehr als 200 Adenylresten, die als **Poly(A)-Ende** bzw. **Poly(A)-Schwanz** bezeichnet wird. Das Signal für ihre Anheftung ist eine spezifische Sequenz der naszierenden Prä-mRNA, die aus den sechs Basen **AAUAAA** besteht und als **Polyadenylierungssequenz** bezeichnet wird. Zu diesem Zeitpunkt hat sich das Phosphorylierungsmuster der C-terminalen Domäne der RNA-Polymerase II erneut geändert, sodass dort gebundene Faktoren freigesetzt werden, die an die Polyadenylierungssequenz binden. Sie lösen folgende Vorgänge aus (◘ Abb. 13.12):



◘ **Abb. 13.12 Mechanismus der Polyadenylierung der mRNA**
CTD: C-terminale Domäne (Einzelheiten ▶ Text)

- Spaltung der Prä-mRNA hinter der Polyadenylierungssequenz durch eine spezifische Endonuclease
- Anheftung von AMP-Resten aus ATP durch eine Polyadenylatpolymerase
- Anheftung von Poly(A)-Bindungsproteinen

Termination. Für die Termination der Transkription eukaryoter Gene sind eine Reihe von Proteinfaktoren verantwortlich, wobei viele Einzelheiten noch nicht geklärt sind. Häufig hört die Transkription erst mehr als tausend Basenpaare unterhalb des 3′-Endes des codierenden Anteils auf.

13.4.3 Export der mRNA aus dem Zellkern

Aus dem Zellkern darf nur die vergleichsweise geringe Menge der voll funktionsfähigen mRNA-Moleküle exportiert werden. Dies bedeutet, dass z. B. die während des Spleißvorgangs entstehende Intron-RNA noch im Zellkern dem Abbau zugeführt wird.

Für den mRNA-Export aus dem Zellkern sind zwei Schritte wichtig:

- Markierung der reifen mRNA als »Export-kompetent« mit Hilfe verschiedener Proteinfaktoren
- Anlagerung spezifischer Exportfaktoren an die als Export-kompetent markierte mRNA für die Wechselwirkung mit dem Kernporenkomplex (▶ Kap.16.3.1).

13.4.4 Transkription durch die RNA-Polymerasen I und III

RNA-Polymerase I. Die RNA-Polymerase I ist im Nucleolus lokalisiert und transkribiert das Gen für das gemeinsame Vorläufermolekül der 28 S-, 18 S- und 5,8 S-rRNA. Es hat eine Sedimentationskonstante von 45 S und eine molekulare Masse von $4{,}1 \times 10^6$ Da. Sequenzen im Bereich der Startstelle der Transkription und etwa 100-180 Basenpaare oberhalb der Startstelle sind für die Bildung des Initiationskomplexes notwendig.

Nach der Transkription wird der 45 S-RNA-Vorläufer der rRNA durch entsprechende Nucleasen in die fertigen rRNA-Moleküle umgewandelt. Gleichzeitig erfolgt die für diese RNA-Klasse typische Methylierung an den 2′-OH-Gruppen der Ribosereste.

RNA-Polymerase III. Die Promotoren für die von der RNA-Polymerase III transkribierten tRNA- und 5 S-rRNA-Gene liegen zum Teil unterhalb des Startpunktes der Transkription.

Die beim Menschen 32 unterschiedlichen tRNA-Moleküle entstehen aus längeren RNA-Transkripten, die durch

entsprechende Nucleasen prozessiert werden müssen. Bemerkenswert hierbei ist die Ribonuclease P, ein Ribonucleoprotein, bei der ein gebundenes RNA-Molekül eine entscheidende Funktion beim Katalysemechanismus hat. Außerdem werden Basen modifiziert und Teile der Moleküle durch Spleißen entfernt.

13.4.5 Hemmstoffe der Transkription sind schwere Zellgifte

Einige Hemmstoffe der Transkription haben sich als wertvolle Hilfsmittel zur Aufklärung des Transkriptionsmechanismus erwiesen. Häufig sind es schwere Zellgifte, die allenfalls als Cytostatika (▶ Kap.26.1.3) eingesetzt werden können. Wirken die Hemmstoffe allerdings selektiv auf den prokaryoten Transkriptionsapparat, so können sie als Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen verwendet werden (◘ Tabelle 13.3).

◘ **Tabelle 13.3** Hemmstoffe der Transkription (Auswahl)

Verbindung	Wirkung	Eingesetzt als
Actinomycin D	Hemmung der Transkription durch Verformung der DNA	Hemmstoff der Transkription bei Pro- und Eukaryonten
Gyrase-Hemmstoffe	Hemmung der bakteriellen Topoisomerase	Antibiotikum
Rifampicin	Hemmung der RNA-Polymerase von Prokaryonten	Antibiotikum
α-Amanitin	Hemmung der RNA-Polymerase II von Eukaryonten	Experimentell zur Hemmung der Transkription. α-Amanitin ist die Giftkomponente des Knollenblätterpilzes

13.4.6 Abbau von RNA

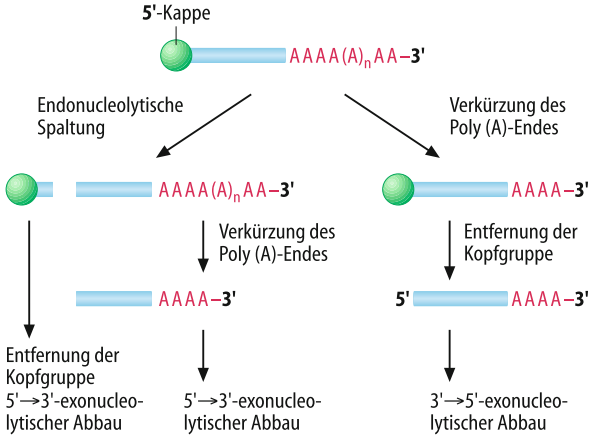
Ein erheblicher Teil der durch die RNA-Polymerasen synthetisierten RNA-Moleküle unterliegt cotranskriptional (RNA-Polymerase II) bzw. posttranskriptional (RNA-Polymerase I und III) einer umfangreichen Modifikation, in deren Verlauf große Teile der primären Transkripte durch Spleißen entfernt werden. Man schätzt, dass insgesamt weit mehr als 50 % der primär transkribierten RNA nach heutigem Wissen funktionslos ist und deswegen rasch abgebaut werden muss.

Auch die korrekt gespleißte mRNA muss wieder abgebaut werden, da sonst eine Regulation der Proteinbiosynthese nicht denkbar ist. Schließlich müssen Mechanismen vorhanden sein, die fehlerhaft synthetisierte RNA-Moleküle erkennen und dem Abbau zuführen.

Die den intrazellulären RNA-Abbau katalysierenden Enzyme werden als Ribonucleasen, gelegentlich auch als Nucleasen, bezeichnet. Man unterscheidet die vom 3′- bzw. 5′-Ende her ansetzenden Exonucleasen (exonucleolytische Spaltung) von den im Inneren des RNA-Moleküls angreifenden Endonucleasen (endonucleolytische Spaltung).

◘ Abbildung 13.13 stellt die prinzipiellen Möglichkeiten des RNA-Abbaus am Beispiel der mRNA dar. Der deadenylierungsabhängige mRNA-Abbau beginnt mit der schrittweisen Verkürzung des 3′-Poly(A)-Endes durch eine **Poly(A)-Nuclease**. Dies liefert das Signal zur Entfernung der 5′-Kappe, was anschließend den raschen RNA-Abbau durch eine **3′→ 5′-Exonuclease** auslöst. Eine weniger gut untersuchte Alternative ist die endonucleolytische Spaltung der RNA-Moleküle, wonach meist ein 5′→ 3′-exonucleolytischer Abbau der Bruchstücke erfolgt.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die für den RNA-Abbau benötigten Enzymaktivitäten in einem als **Exosom** bezeichneten Multienzymkomplex zusammengefasst sind. Man unterscheidet im Zellkern lokalisierte nucleäre Exosomen von cytosolischen Exosomen. In ihrem



◘ **Abb.13.13 Abbau von mRNA.** Deadenylierung, endonucleolytische Spaltung oder Entfernung der 5′-Kappe sind Signale für den exonucleolytischen Abbau der mRNA

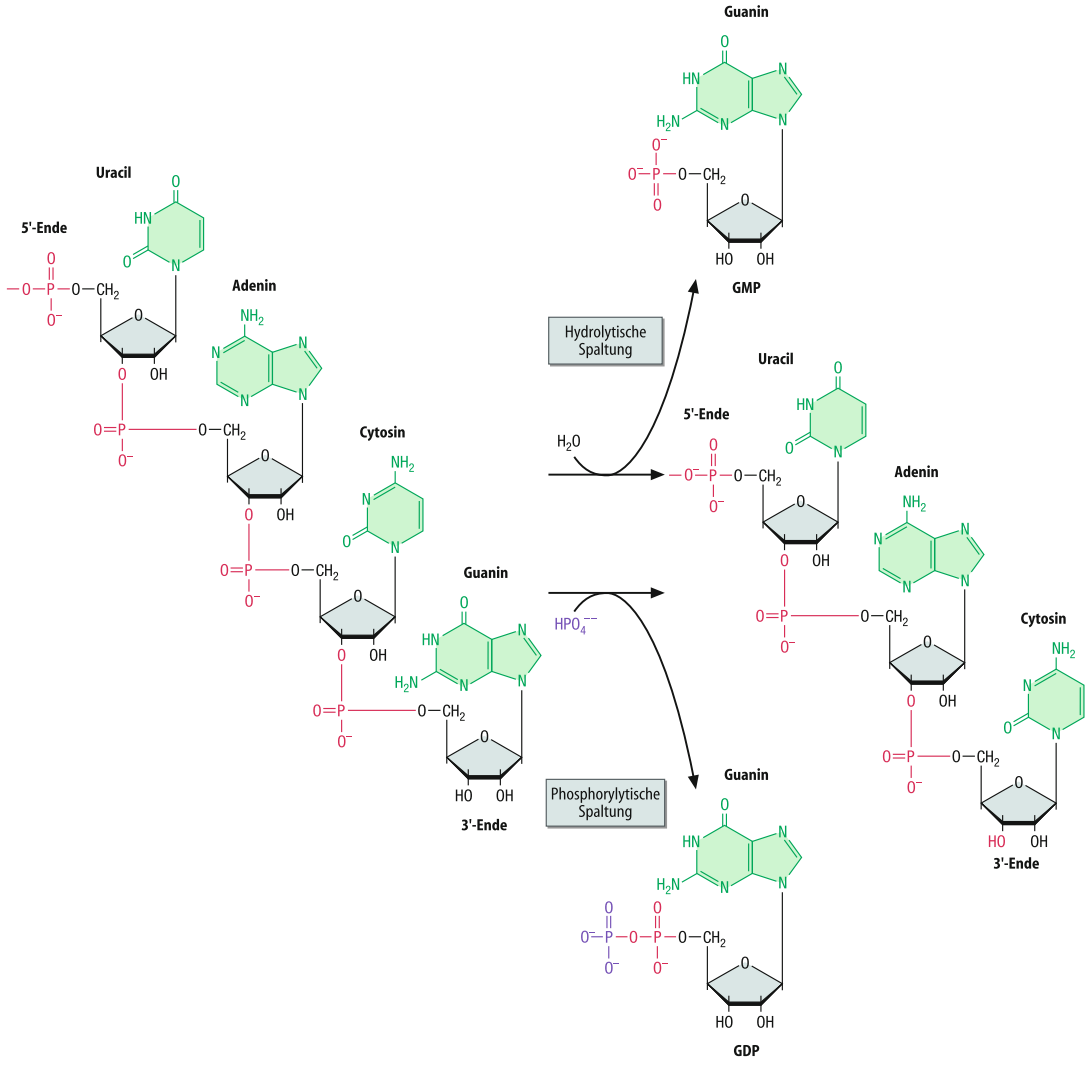


Abb. 13.14 Hydrolytische und phosphorolytische Spaltung der RNA durch Exonucleasen. Dargestellt ist ein Ausschnitt eines RNA-Moleküls, das an seinem 3′-Ende durch hydrolytische Spaltung unter Bildung eines Nucleosidmonophosphats bzw. phosphorolytische Spaltung unter Bildung eines Nucleosiddiphosphats gespalten wird. Entsprechende Enzymaktivitäten sind im Exosom vorhanden

Aufbau lassen sich gewisse Analogien zu dem für den Proteinabbau benötigten Proteasomen erkennen. Die mit dem Exosom assoziierten 3′→5′-Exonucleasen katalysieren entweder die **hydrolytische Spaltung** der Phosphorsäurediesterbindung in der RNA unter Freisetzung eines Nucleosidmonophosphats oder die **phosphorolytische Spaltung**, bei der ein Nucleosiddiphosphat als Reaktionsprodukt entsteht (Abb. 13.14).

Zu den Exosomen gehört eine ganze Reihe von Hilfsproteinen. Diese werden benötigt, um für den Abbau vorgesehene RNA-Moleküle anhand struktureller Besonderheiten zu erkennen und dem exosomalen Abbau zuzuführen.

In Kürze

- Der Übergang von der Initiations- zur Elongationsphase der RNA-Polymerase II beginnt mit der Phosphorylierung ihrer C-terminalen Domäne, was die Abdissoziation der Initiationsfaktoren ermöglicht. Darüber hinaus assoziiert die RNA-Polymerase II in der Elongationsphase mit Elongationsfaktoren, die u. a. verhindern, dass sich das Enzym vor Beendigung der vollständigen Transkription von der DNA löst.
- Funktionsfähige mRNA-Moleküle haben an ihrem 5′-Ende eine Kappengruppe aus einem methylierten Guanosintriphosphat. Diese wird cotranskriptional angeheftet.
- Eukaryote Gene enthalten in der Regel nichtcodierende Sequenzen, sog. Introns. Diese werden durch den ebenfalls cotranskriptional ablaufenden Vorgang des Spleißens aus der Prä-mRNA herausgeschnitten und die verbleibenden Enden anschließend korrekt zusammengefügt.
- Die für funktionsfähige mRNA typischen Poly(A)-Enden werden ebenfalls cotranslational angeheftet.
- Reife mRNA wird als Export-kompetent markiert und anschließend durch die Proteine des Kernporenkomplexes in das Cytosol transportiert.
- Hemmstoffe der Transkription verhindern entweder die Entwindung der DNA (Actinomycin D, Gyrasehemmstoffe) oder hemmen die RNA-Polymerasen.
- Für den RNA-Abbau stehen Enzymkomplexe zur Verfügung, die sowohl im Zellkern als auch im Cytoplasma lokalisiert sind. Neben dem in Exosomen lokalisierten 3′ → 5′-exonucleolytischen Abbau kommt ein endonucleolytischer sowie ein 5′→ 3′-exonucleolytischer Abbau vor.

13.5 Regulation der Genexpression

Die Möglichkeit, ihre Genexpression zu regulieren, ist für alle Zellen von entscheidender Bedeutung, da sie sich nur hierdurch an die variablen Umweltbedingungen anpassen können. Bei eukaryoten Zellen sind die hierbei realisierten Mechanismen außerordentlich vielfältig. Sie reichen von der Inaktivierung von Genen durch Methylierung der DNA bis zur Regulation des mRNA-Abbaus (◘ Tabelle 13.4).

13.5.1 Die Transkription kann durch Modifikation der DNA oder der Histonproteine beeinflusst werden

Eine Möglichkeit zur Beeinflussung der Expression verschiedener Gene besteht darin, in deren Promotorregionen

◘ **Tabelle 13.4** Möglichkeiten, die Transkription eukaryoter Gene zu regulieren

Regulierter Schritt	Mechanismus	Vorkommen (Beispiele)
(In-)Aktivierung von Genen	Inaktivierung durch Methylierung an CG-Paaren, Aktivierung durch Demethylierung	Viele differenzierungsabhängige Gene
Veränderung der Chromatinstruktur	Reversible Acetylierung und Phosphorylierung von Histonproteinen	Viele durch extrazelluläre Signalmoleküle regulierbare Gene
	Methylierung von Histonproteinen	Inaktivierung der Transkription
Initiation der Transkription	Aktivierung des Transkriptionskomplexes durch ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren	Aktivierung der Transkription durch Steroidhormonrezeptoren, Rezeptoren für Metabolite u. a.
Alternatives Spleißen	Verwendung alternativer Spleißstellen; Regulationsmechanismus unbekannt	Immunglobulingene, ribosomale Proteine, SV40-Antigene, Ras, Calcitonin/CGRP-Gene u. v. a.
RNA-editing	Posttranskriptionale Modifikation von Basen auf der mRNA	Erzeugung von Isoformen des Apolipoprotein B
Abbau der RNA	Verhinderung des endonucleolytischen Abbaus durch RNA-Bindungsproteine	Stabilität der Transferrinrezeptor-mRNA
	RNA-Interferenz	Abbau spezifischer mRNA-Moleküle, Abwehr von RNA-Viren, Regulation der Zelldifferenzierung

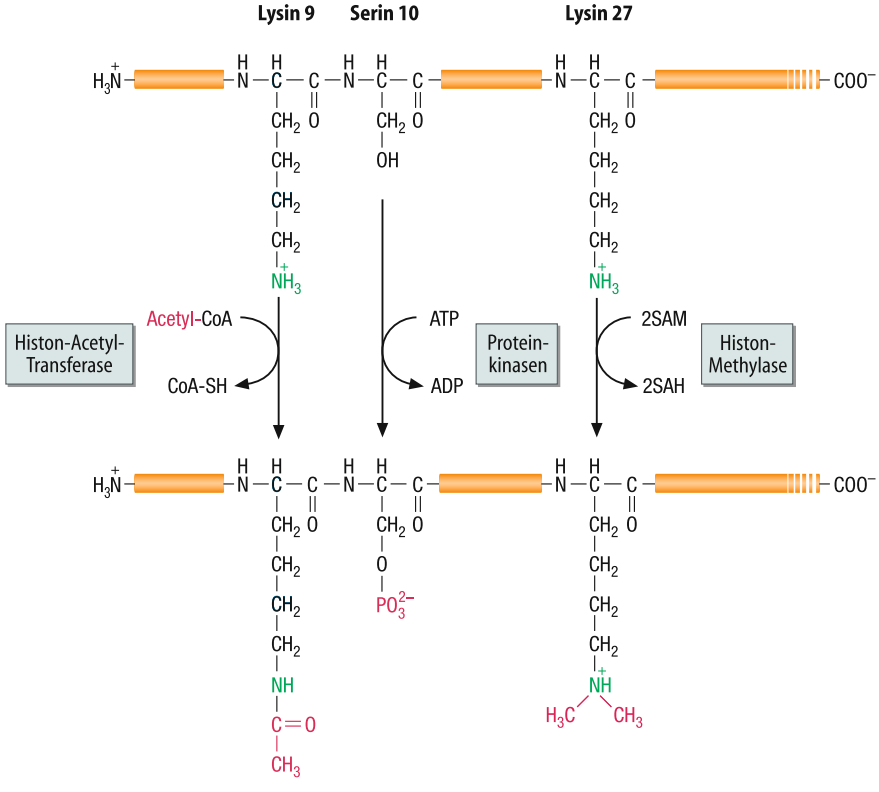


Abb.13.15 Acetylierung, Phosphorylierung und Methylierung von Histonproteinen (Einzelheiten ▶ Text)

die Cytosinreste spezifischer GC-Paare zu methylieren. Dies führt im Allg. zu einer Inaktivierung der betroffenen Gene. Man nimmt an, dass die Methylierung von Genen für die Ausprägung spezifischer zellulärer Muster der Proteinexpression während der Differenzierung der omnipotenten befruchteten Eizelle zu den hoch spezialisierten Zellen einzelner Gewebe notwendig ist.

Die Nucleosomenstruktur der eukaryoten DNA (▶ Kap. 12.1.2) stellt ein schweres Hindernis für die Transkription durch die RNA-Polymerasen dar. Damit sie überhaupt die Initiationskomplexe bilden und in die Elongations-/Terminationsphase eintreten können, ist die reversible Modifikation von Histonproteinen notwendig, die ja die Grundstruktur der Nucleosomen bilden. Als Modifikationen kommen vor

- Acetylierung/Deacetylierung von Lysinresten
- Phosphorylierung/Dephosphorylierung von Serinresten
- Methylierung von Lysin- oder Argininresten (Abb. 13.15)

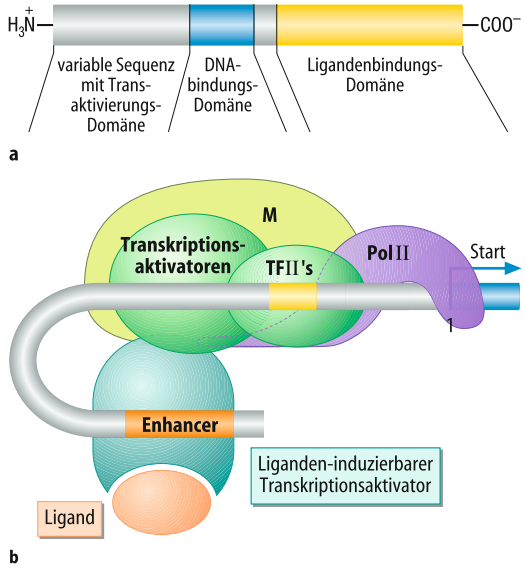
Die durch **Histonacetylasen** katalysierte Acetylierung von Lysinresten, besonders in den Schwanzregionen von Histonproteinen, führt zu einer Entfernung positiver Ladungen und damit einer Schwächung der Wechselwirkungen zwischen den Histonproteinen und der DNA. Hierdurch wird die Nucleosomenstruktur aufgelockert. Durch Histondeacetylasen werden die Änderungen der Chomatinstruktur wieder rückgängig gemacht und das Chromatin damit in einen »inaktiven« Zustand versetzt. Die reversible **Histonphosphorylierung** erhöht die Acetylierbarkeit benachbarter Lysinreste und erleichtert damit die Umstrukturierung des Chromatins der betroffenen Nucleosomen für die Initiation der Transkription. Einige der zur Histonphosphorylierung befähigten Proteinkinasen werden durch Hormone oder andere Signalstoffe aktiviert, sodass eine Verbindung zwischen extrazellulären Signalmolekülen und Histonacetylierung gegeben ist. Beispiele hierfür sind die Proteinkinase A (▶ Kap. 17.3.2) oder die mitogenaktivierte Kinase I (▶ Kap 17.3.3). Im Gegensatz zur Histonacetylierung und -phosphorylierung ist die **Histonmethylierung** möglicher-

weise ein irreversibler Vorgang und wird hauptsächlich für die Inaktivierung von Genen benutzt.

13.5.2 Regulierbare Transkriptionsfaktoren enthalten Domänen für die Liganden-bindung, die DNA-Bindung und die Transaktivierung

Regulierbare Transkriptionsfaktoren (ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren, **Enhancer**) sind Proteine, die durch Bindung meist niedermolekularer Liganden (z. B. Steroidhormone, Xenobiotika u. a.) aktiviert werden und dann imstande sind, die Transkription entsprechender Gene um ein Vielfaches zu stimulieren. In ◘ Abb. 13.16a ist der allgemeine Aufbau der regulierbaren Transkriptionsfaktoren dargestellt. Vom N-Terminus aus gesehen enthalten sie

- eine Domäne, die für die Aktivierung der Transkription verantwortlich ist (Transaktivierungsdomäne),
- eine Domäne für die DNA-Bindung sowie
- eine Domäne für die Bindung des aktivierenden Liganden.



◘ **Abb. 13.16 a, b Aufbau und Funktion von ligandenaktivierbaren Transkriptionsfaktoren. a** Aufbau von ligandenaktivierbaren Transkriptionsfaktoren aus einer N-terminalen Transaktivierungsdomäne, einer DNA-Bindungsdomäne und einer Ligandenbindungsdomäne. **b** Regulierbare Transkriptionsfaktoren werden durch Liganden aktiviert. Sie sind dann imstande, an sog. Enhancer-Elemente der DNA zu binden. Dies löst eine Steigerung der Transkription um ein Vielfaches aus

Für die Aktivierung der Transkription durch derartige Transkriptionsfaktoren sind im Prinzip folgende Schritte notwendig (◘ Abb. 13.16b):

- Bindung des aktivierenden Liganden an den Transkriptionsfaktor. Derartige Liganden haben im Allg. ein niedriges Molekulargewicht. Sie können endogen synthetisierte (z. B. Steroidhormone) oder exogen zugeführte Verbindungen (z. B. Vitamine, Xenobiotika) sein.
- Die Bindung des niedermolekularen Liganden löst eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors aus, die ihn in die Lage versetzt, an spezifische DNA-Sequenzen, so genannte **Cis-Elemente**, zu binden. Diese werden auch als **Enhancer-Elemente** bezeichnet, da sie eine Stimulierung der Transkription auslösen. Seltener kommen Silencer-Elemente vor, die ebenfalls von Transkriptionsfaktoren mit DNA-Bindungsdomänen gebunden werden können. Enhancer-Elemente der DNA enthalten kaum mehr als zwanzig Basen und sind häufig palindromisch aufgebaut oder enthalten sehr ähnliche bzw. gleichartige als Tandem wiederholte Sequenzen.
- Trotz der Tatsache, dass Enhancer-Elemente sich hunderte bis tausende von Basenpaaren oberhalb des Transkriptionsstartpunktes befinden, können sie mit dem Initiationskomplex der RNA-Polymerase II über Mediatorproteine in Verbindung treten. Auf diese Weise kommt es zu einer Transkriptionssteigerung um ein Vielfaches.

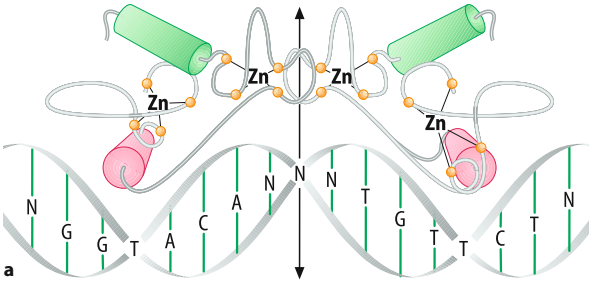
Regulierbare Transkriptionsfaktoren enthalten häufig eine der folgenden Strukturen:

- die **Zinkfingerstruktur**,
- der **Leucin-Zipper** oder
- die **Helix-Loop-Helix**-Struktur.

Es handelt sich immer um Proteinmotive, die DNA-Sequenzen spezifisch erkennen und binden können.

Zinkfingerstrukturen kommen v. a. in den regulierbaren Transkriptionsfaktoren vor, die die Großfamilie der Steroidhormonrezeptoren (▶ Kap. 17.2) bilden. Aus diesem Grund wird ihr Aufbau hier genauer besprochen:

- Die Fingerstruktur entsteht dadurch, dass Cysteinyl- bzw. Histidylreste in der Peptidkette des DNA-Bindungsproteins so positioniert sind, dass sie durch ein Zinkatom komplexiert werden können, wobei eine schleifenförmige Struktur, der **Zinkfinger**, entsteht.
- Diese Schleifen bilden **α-helicale Strukturen** oder **β-Faltblätter**, die imstande sind, in der großen Furche der DNA basenspezifische Kontakte zu knüpfen (◘ Abb. 13.17).



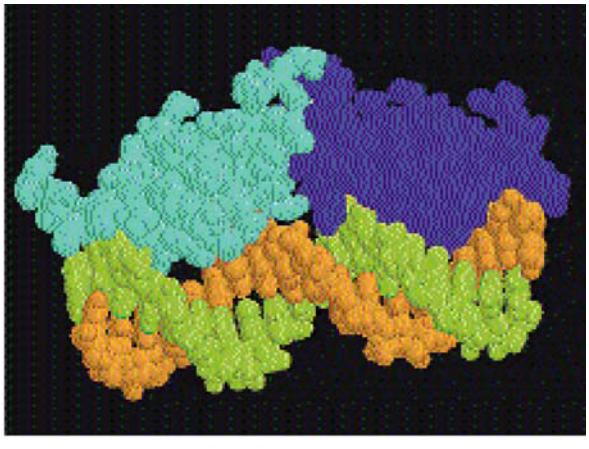


Abb. 13.17 a, b Zinkfingerstrukturen in der DNA-Bindungsdomäne des Glucocorticoidrezeptors. a Schematische Darstellung der Wechselwirkung zwischen DNA und aktiviertem Rezeptordimer. **b** Aus Röntgenstrukturdaten gewonnene Daten der DNA-Rezeptorwechselwirkungen im Glucocorticoidrezeptor (Aufnahme von SWISS-3DIMAGE, Universität Genf)

Aufgrund des palindromischen Aufbaus des zugehörigen Cis-Elementes der DNA sind funktionsfähige liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren mit Zinkfingern nur als **Dimere** aktiv. Meist handelt es sich um Homodimere, gelegentlich kommen auch Heterodimere verschiedener Transkriptionsfaktoren vor.

Auch die anderen ligandenaktivierten Transkriptionsfaktoren wie Leucin-Zipper (Abb. 13.18) oder Helix-Loop-Helix-Strukturen sind dimere Proteine mit DNA-Bindungsdomänen und Transaktivierungsdomänen.

Im Gegensatz zur DNA-Bindungsdomäne enthalten die Ligandenbindungsdomäne und die Transaktivierungsdomäne wegen der Verschiedenheit der möglichen Liganden und aufgrund des unterschiedlichen Mechanismus der Transaktivierung in ihrem Aufbau sehr unterschiedliche Motive.

Der hier anhand der Wirkungsweise von Steroidhormonen dargestellte Mechanismus ist weit verbreitet. So

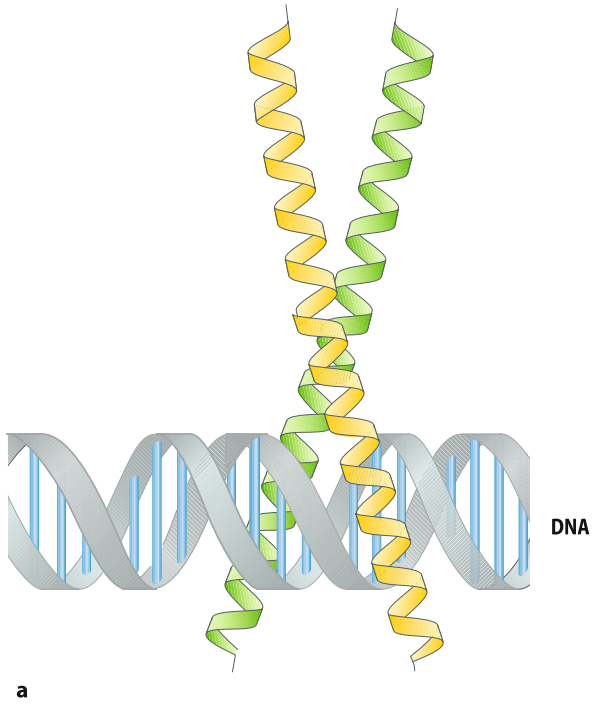


Abb.13.18 Der Leucin-Zipper als DNA-Bindungsprotein. Der Leucin-Zipper ist aus 2 Domänen aufgebaut, wobei die Bildung von Homo- oder Heterodimeren möglich ist

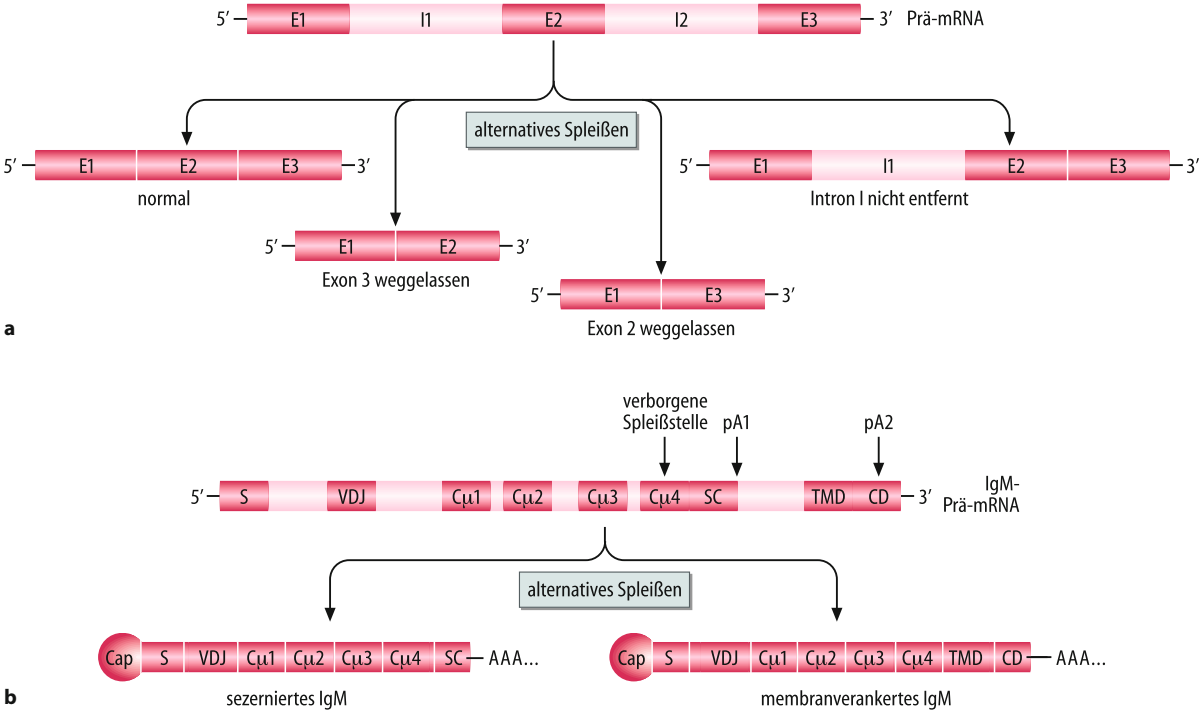
aktivieren beispielsweise **Xenobiotika** (z. B. Arzneimittel, Umweltgifte u. a.) ebenfalls Transkriptionsfaktoren, die die Expression der für ihre Metabolisierung benötigten Enzyme (▶ Biotransformation, Kap. 21.2.2) induzieren.

13.5.3 Alternatives Spleißen erzeugt Varianten von mRNA und damit unterschiedliche Proteine

Eine weitere Möglichkeit zur Regulation der Genexpression eukaryoter Organismen beruht auf der Tatsache, dass bei vielen Genen das Spleißen der Transkripte nicht nur dem Entfernen der Introns dient, sondern auch unterschiedliche mRNA-Transkripte entstehen lässt. Dieser Vorgang wird als **alternatives Spleißen** bezeichnet und kommt in einer Reihe unterschiedlicher Varianten vor (◘ Abb. 13.19a).

Bei einer hypothetischen Prä-mRNA, die aus drei Exons und zwei Introns besteht, kann unter Verwendung sämtlicher Spleißstellen eine mRNA erzeugt werden, die alle drei Exons enthält. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, Exon 3 oder 2 wegzulassen oder aber ein Intron nicht zu entfernen. Man versteht leicht, dass auf diese Weise im Prinzip ähnliche Proteine hergestellt werden können, denen jedoch bestimmte Domänen fehlen.

In ◘ Abb. 13.19b ist die Bedeutung des alternativen Spleißens am Beispiel des Immunglobulin M dargestellt. Dieses kommt in einer löslichen, sezernierten und einer membrangebundenen Form vor (▶ Kap. 19.4.3; 19.5.1). Beide Formen entstehen durch unterschiedliches Spleißen ein und derselben Prä-mRNA. Diese enthält eine Signalsequenz (S), das Exon für die variable Region der schweren Kette (VDJ) und anschließend vier Exons für den konstanten Teil der schweren Kette (Cμ1–Cμ4). Das sechste Exon dieses Komplexes (Cμ4) trägt am 3′-Ende eine SC-Sequenz, die für das carboxyterminale Ende der sezernierten IgM-Form codiert. Zwei weitere 3′-gelegene Exons codieren für eine Transmembrandomäne sowie eine cytoplasmatische Domäne (TMD, CD). Diese Prä-mRNA kann zur sezernierten Form des IgM gespleißt werden. Alternativ entsteht aus ihr unter Verwendung einer



◘ Abb. 13.19 a, b Prinzip des alternativen Spleißens und Entstehung von membrangebundenen bzw. sezernierten IgM-Molekülen durch alternatives Spleißen. a Die verschiedenen dargestellten Möglichkeiten des alternativen Spleißens führen zu jeweils unterschiedlichen Transkripten, die für funktionell unterschiedliche, strukturell jedoch ähnliche Proteine codieren, denen meist eine oder mehrere Domänen fehlen. **b** Alternatives Spleißen der IgM-mRNA; *S:* Signalsequenz; *VDJ:* VDJ Gen für den variablen Teil des Immunglobulins; *Cμ1–Cμ4:* Exons der konstanten Kette; *SC:* Sequenz für die sekretorische Domäne; *TMD:* Sequenz für die Transmembrandomäne; pA_1, pA_2: Polyadenylierungssignale (Einzelheiten ▶ Text)

II

verborgenen Spleißstelle im Cμ4-Exon eine mRNA, die die SC-Domäne verloren hat und dafür die Transmembrandomäne und das cytoplasmatische Ende enthält.

Über die gewebsspezifischen Faktoren, die in die Wahl der verschiedenen Spleißstellen eingreifen, ist noch nicht viel bekannt.

Alternatives Spleißen ist ein häufiger Vorgang. Es bietet eine Erklärungsmöglichkeit dafür, wie mit Hilfe der etwa 20 000 für Proteine codierenden Gene im menschlichen Genom die weit mehr als 100 000 Proteine gebildet werden können, die im menschlichen Organismus vorhanden sind.

13.5.4 mRNA-Editing führt zur Veränderung der Basensequenz der fertigen mRNA

Unter dem Begriff des mRNA-Editing versteht man die Modifikation der fertigen mRNA durch Vorgänge, die zu einer **Veränderung der Basensequenz** führen. Beim Menschen ist das mRNA-Editing bei der Entstehung der beiden Isoformen des **Apolipoproteins B**, nämlich $ApoB_{100}$ und $ApoB_{48}$, nachgewiesen worden:

- Das $ApoB_{100}$ wird in der Leber synthetisiert und hat eine Molekülmasse von 513 kDa.
- Das $ApoB_{48}$ wird im Darm synthetisiert und hat eine Molekülmasse von 250 kDa.

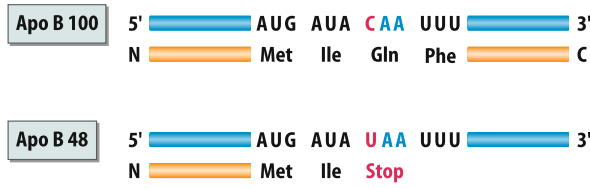


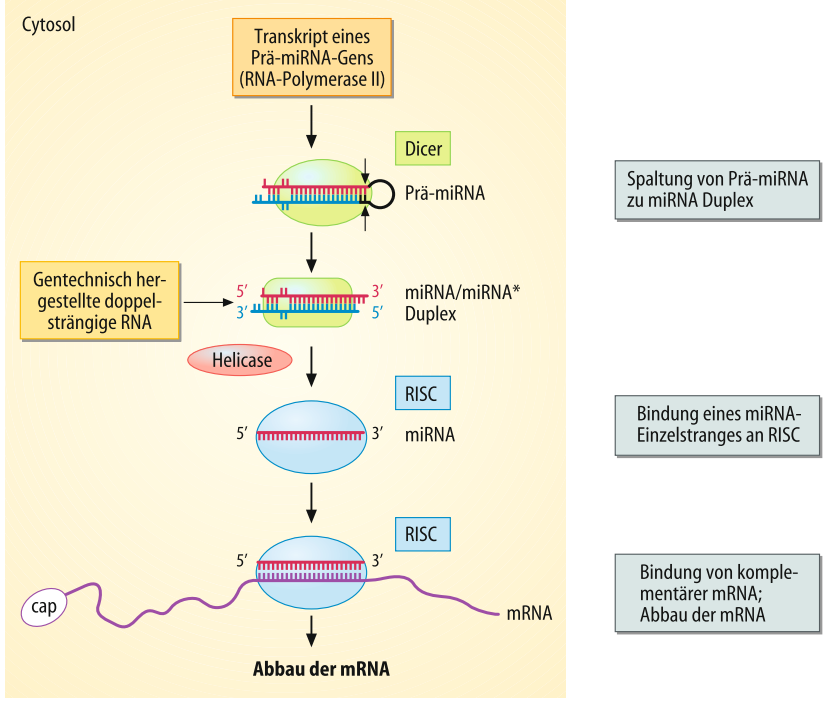
Abb. 13.20 Entstehung von $ApoB_{100}$ und $ApoB_{48}$ durch mRNA-Editing (Einzelheiten ▶ Text)

Die mRNA für beide Apolipoproteine, die durch dasselbe Gen codiert werden, ist dementsprechend identisch. Durch nur im Darm vorkommendes mRNA-Editing wird am Codon 2153 der Apolipoprotein B-mRNA ein Cytosin durch eine spezifische Cytidin-Desaminase in ein Uridin umgewandelt. Statt des für Glutamin codierenden CAA befindet sich nun das Stop-Codon UAA an dieser Stelle und die entsprechend verkürzte Form des Apolipoprotein B entsteht (Abb. 13.20).

13.5.5 Der RNA-Abbau wird durch RNA-bindende Proteine oder durch RNA-Interferenz reguliert.

Wie schon in Kap. 13.4.6 beschrieben, ist der Abbau von RNA ein sehr komplexer Vorgang. Vielfältige Regulations-

Abb.13.21 mRNA-Abbau durch RNA-Interferenz (Einzelheiten ▶ Text)



möglichkeiten ergeben sich dadurch, dass RNA-Moleküle mit Proteinen interagieren können, was je nach Protein zu gesteigertem oder vermindertem Abbau führt. Ein Beispiel für den letzteren Vorgang ist das in Kapitel 20.2.3 besprochene **Eisen-regulatorische Protein.** Es wird vermehrt bei Eisenmangel gebildet und bindet dann u. a. an das 3′-Ende der Transferrin-mRNA. Dadurch wird deren Stabilität erhöht, sodass mehr Transferrin synthetisiert werden kann.

Ein erst vor kurzem entdecktes Phänomen ist das der **RNA-Interferenz** (◘ Abb. 13.21). Sie beruht auf folgenden Tatsachen:

- Ausgangspunkt sind doppelsträngige RNA-Moleküle, die physiologischerweise als Transkripte spezifischer Gene erzeugt und als **Pri-miRNA** (*primary micro RNA*) bezeichnet werden. Experimentell können derartige Moleküle auch durch gentechnische Verfahren in Zellen eingeführt werden.
- Durch einen als **Dicer** bezeichneten cytoplasmatischen Enzymkomplex mit RNase-Aktivität wird ein micro-RNA (miRNA)-Doppelstrang erzeugt.
- Eine Helicase trennt den miRNA-Doppelstrang in die beiden Einzelstränge, von denen einer mit einem so genannten **RISC-Komplex** assoziiert. Dieser ist imstande, mRNA zu binden, die mit der miRNA komplementär ist. Dadurch wird eine RNase-Aktivität des RISC-Komplexes aktiviert, womit es zum Abbau der gebundenen mRNA kommt.

Man nimmt inzwischen an, dass etwa 20 % der menschlichen Gene in ihren Intronstrukturen die Information für miRNAs enthalten. Über ihre genaue Funktion ist nur wenig bekannt, es scheint jedoch sicher zu sein, dass viele von ihnen für die Differenzierung von Organen und Geweben von Bedeutung sind.

In Kürze

Vorgänge, welche die Expression eukaryoter Gene regulieren, sind

- die Inaktivierung von Genen durch Methylierung des Cytosins von GC-Paaren,
- die reversible Lockerung der Nucleosomenstruktur durch Acetylierung und Phosphorylierung von Histonproteinen,
- die Stimulierung (Hemmung) der Transkription durch ligandenaktivierbare Transkriptionsfaktoren, die an Enhancer (Silencer)-Elemente der Promotorregion von Genen binden,
- die Erzeugung unterschiedlicher mRNAs aus einer prä-mRNA durch alternatives Spleißen,
- die Änderung der Basensequenz der mRNA durch RNA-editing,
- die Änderung der RNA-Stabilität durch RNA-Bindungsproteine sowie
- die Stimulierung des RNA-Abbaus durch RNA-Interferenz

13.6 Pathobiochemie

Die molekulare Ursache sehr vieler Erkrankungen lässt sich auf Änderungen der Genexpression spezifischer Proteine zurückführen. Im Prinzip kommen für die geänderte Genexpression folgende Möglichkeiten in Betracht:

- Mutationen im **codierenden Bereich** von Genen führen zur Synthese von fehlerhaften oder infolge des Entstehens von Abbruchcodons zu fehlenden Genprodukten.
- Mutationen in der **Promotorregion** von Genen erlauben zwar noch die Biosynthese des richtigen Genproduktes, da dessen Basensequenz nicht betroffen ist, jedoch gelangt das Gen unter die Kontrolle eines fehlerhaften Promotors. Seine regulierte Expression wird infolgedessen beeinträchtigt oder fehlerhaft. Die Auswirkungen derartiger **regulatorischer Mutationen** werden bei den betreffenden Stoffwechselwegen besprochen.
- Eine Reihe von Störungen der Genexpression wird durch exogene Faktoren ausgelöst. Hierzu gehört beispielsweise die Änderung der Genexpression entsprechender Proteine beim Mangel an den Vitaminen A bzw. D (▶ Kap. 20.2.2).

In Kürze

- Störungen der Genexpression als Ursache für Erkrankungen sind außerordentlich häufig. Mutationen im codierenden Bereich können Veränderungen des Genproduktes auslösen, Mutationen in der Promotorregion sind regulatorische Mutationen und verändern die Regulation der Genexpression.

14 Proteinbiosynthese und Proteinmodifikation

GK I 14.2.5; 14.2.6; 14.3.1–14.3.6; 14.4.1–14.4.3

Einleitung

Die Biosynthese der Proteine erfolgt durch Translation des in der DNA und RNA verwendeten Nucleinsäurecodes in die für das Protein jeweils spezifische Aminosäuresequenz. Die Translation findet in einem eigenen Organell, dem Ribosom, statt, als Adaptermoleküle dienen die tRNAs. Nach dem Abschluss seiner Biosynthese muss sich das Protein in die für es einmalige und typische Raumstruktur falten, gegebenenfalls mit Cofaktoren ausgestattet und in vielen Fällen posttranslational modifiziert werden.

Dieses Kapitel beschreibt die Vorgänge bei der Proteinbiosynthese, die Faltung sowie die co- und posttranslationale Modifikation von Proteinen. Abschließend wird die Pathobiochemie der Proteinbiosynthese und der Proteinmodifikation dargestellt.

14.1 Proteinbiosynthese

Bei der im Zellkern erfolgenden Transkription wird unter Beibehaltung der wesentlichen Eigenschaften des Informationscodes der jeweils benötigte Teil eines Genoms kopiert (▶ Kap. 13.2). Entsteht dabei mRNA, so ist in ihr die Information für die Biosynthese eines Proteins enthalten. Das wesentliche Problem ist, dass eine Übersetzung des Nucleinsäurecodes in eine Sequenz von Aminosäuren durchgeführt werden muss.

14.1.1 Aus jeweils drei Basen bestehende Codons codieren für je eine proteinogene Aminosäure

In einem für ein Protein codierenden Gen auf der DNA ist die Information für seine Aminosäuresequenz enthalten. Für den hierfür notwendigen Code stehen als »Buchstaben« die vier in einer festgelegten Sequenz vorkommenden Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin zur Verfügung. Um die 20 (wenn Selenocystein mitgerechnet wird sogar 21) unterschiedlichen proteinogenen Aminosäuren zu codieren, wird pro Aminosäure eine Sequenz von mindestens drei Basen benötigt, die als **Codon** für eine Aminosäure bezeichnet werden.[1] Mit einer Sequenz von drei Basen pro Aminosäuren können allerdings $4^3 = 64$ Aminosäuren eindeutig festgelegt werden. Daraus geht hervor, dass mindestens einige Aminosäuren durch mehrere unterschiedliche Codeworte determiniert sind.

Der genetische Code ist in ◘ Abb. 14.1 dargestellt. Er hat folgende Eigenschaften:

- Der genetische Code ist **universal**, da er sowohl für Prokaryonten als auch für Eukaryonten gilt. Einige geringfügige Änderungen des Codes finden sich lediglich in der mitochondrialen DNA.
- Der genetische Code ist **degeneriert**. Der aus Basentripletts bestehende genetische Code umfasst 64 Codons. Drei von ihnen sind Stopcodons, sodass noch 61 Codons für die 20 (21 mit Selenocystein) proteinogenen Aminosäuren verbleiben. Mit Ausnahme von Tryptophan und Methionin besitzen alle Aminosäuren wenigstens zwei Basentripletts.
- Der genetische Code ist **konservativ**. Bei der Analyse des genetischen Codes lassen sich gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen. Bei den Basen in der dritten Position wird lediglich die Unterscheidung zwischen Purin- und Pyrimidinbasen getroffen. Die zweite Base eines Codons entscheidet darüber, ob es für eine hydrophobe, eine hydrophile oder eine amphiphile Aminosäure codiert. Daraus folgt, dass Mutationen im Bereich der dritten Position eines Codons meist keinerlei Konsequenzen für die Aminosäuresequenz haben. Mutationen im Bereich der ersten Base ändern zwar die Aminosäuresequenz, jedoch werden meist nur hydrophobe Aminosäuren gegen andere hydrophobe Aminosäuren ausgetauscht. Nur bei Mutationen im Bereich der zweiten Base können amphiphile durch hydrophile Aminosäuren entstehen und damit die Proteinstruktur geändert werden.

14.1.2 Aminoacyl-tRNA-Moleküle sind die Adapter bei der Translation

Aminosäuren sind nur dann Substrate für die Proteinbiosynthese, wenn sie in einem ATP-abhängigen Vorgang unter Katalyse von cytosolischen Enzymen an **Transfer-RNA** (tRNA, ◘ Abb. 13.2) gebunden werden. tRNA dient bei der Proteinbiosynthese nämlich als **Adapter** (◘ Abb. 14.2):

[1] Mit einer Folge von je 2 Basen pro Aminosäure könnten nur $4^2 = 16$ Aminosäuren festgelegt werden.

II

Abb. 14.1 Der genetische Code. Die hydrophoben Aminosäuren sind mit einem *gelben*, die hydrophilen mit einem *orangen* und die amphiphilen mit einem *braunen* Raster hinterlegt. Die drei Stopcodons sind hervorgehoben. In Klammern sind die entsprechenden Basen auf der DNA angegeben. [a]: Startcodon; *Sec*: Selenocystein

1.Position	2.Position U (A)	2.Position C (G)	2.Position A (T)	2.Position G (C)	3.Position
U (A)	Phe	Ser	Tyr	Cys	U (A)
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C (G)
	Leu	Ser	Stop	Stop Sec	A (T)
	Leu	Ser	Stop	Trp	G (C)
C (G)	Leu	Pro	His	Arg	U (A)
	Leu	Pro	His	Arg	C (G)
	Leu	Pro	Gln	Arg	A (T)
	Leu	Pro	Gln	Arg	G (C)
A (T)	Ile	Thr	Asn	Ser	U (A)
	Ile	Thr	Asn	Ser	C (G)
	Ile	Thr	Lys	Arg	A (T)
	Met[a]	Thr	Lys	Arg	G (C)
G (C)	Val	Ala	Asp	Gly	U (A)
	Val	Ala	Asp	Gly	C (G)
	Val	Ala	Glu	Gly	A (T)
	Val	Ala	Glu	Gly	G (C)

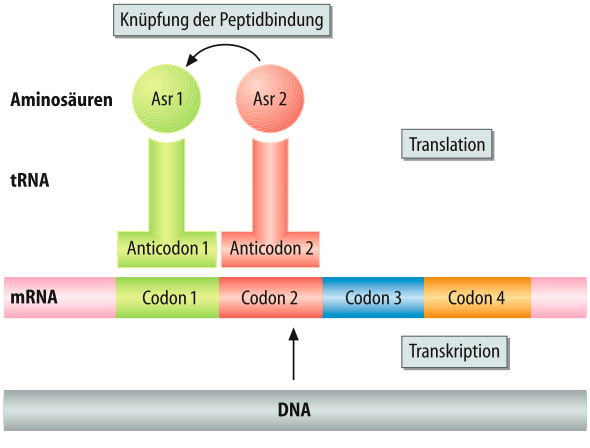


Abb. 14.2 Schematische Darstellung des Prinzips der Proteinbiosynthese. Aminoacyl-tRNA-Moleküle wirken als Adaptoren, die sequenzspezifisch an die mRNA binden und damit die Reihenfolge der Aminosäuren in einem Protein festlegen

- Das aus der Basensequenz CCA bestehende 3′-Ende des tRNA-Moleküls bindet spezifisch eine Aminosäure.
- Das aus drei Basen bestehende sog. **Anticodon** der tRNA ist dem für die entsprechende Aminosäure codierenden Codon auf der mRNA komplementär.
- Wenn die für die einzelnen Aminosäuren codierenden Abschnitte der mRNA in linearer Weise hintereinander liegen, so müssen sich die mit den entsprechenden Aminosäuren beladenen tRNA-Moleküle hintereinander an die mRNA binden, um die Aminosäuren in die richtige Reihenfolge des Proteins zu bringen. Sie müssen dann nur noch miteinander verknüpft werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass 61 der 64 zur Verfügung stehenden Codons für Aminosäuren codieren, müsste man annehmen, dass es auch 61 tRNA-Moleküle gibt. Dies ist jedoch nicht der Fall. In den verschiedenen Zellen finden

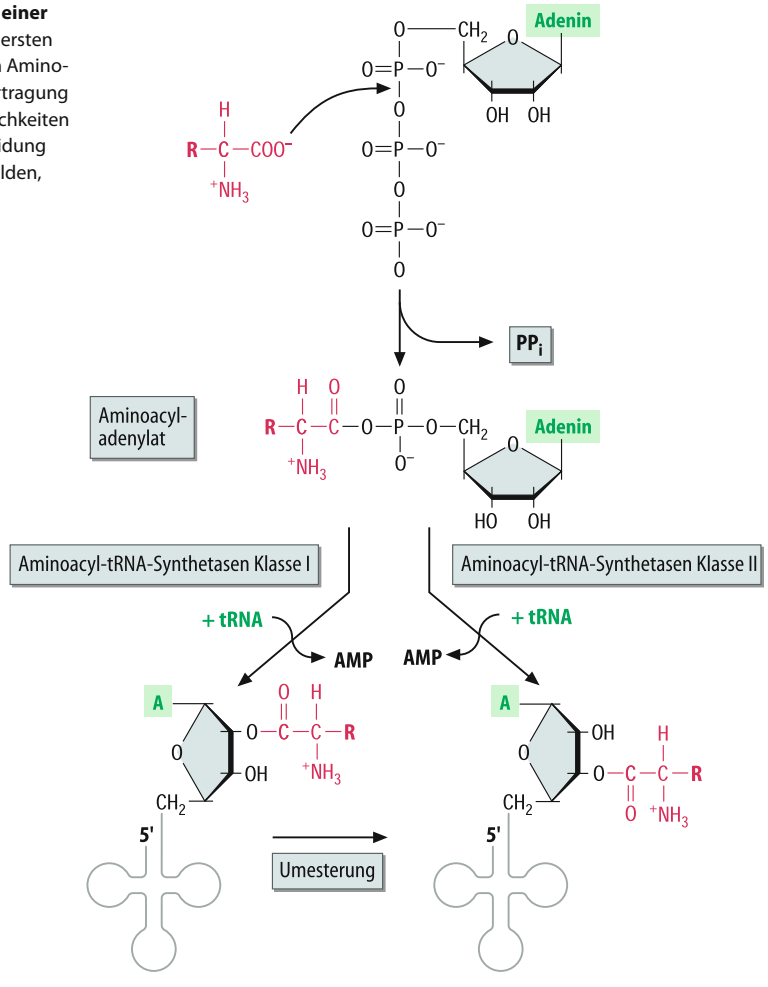


Abb. 14.3 Mechanismus der Aminoacylierung einer tRNA durch Aminoacyl-tRNA-Synthetasen. In der ersten Teilreaktion erfolgt die Bildung eines energiereichen Aminoacyl-Adenylates, in der zweiten Teilreaktion die Übertragung des Aminoacylrestes auf die tRNA. Die beiden Möglichkeiten dieser Teilreaktion, die die Grundlage der Unterscheidung von Aminoacyl-tRNA-Synthetasen in zwei Klassen bilden, sind dargestellt (Einzelheiten ▶ Text)

sich je nach Spezies 31–40 tRNA-Moleküle. Der Grund hierfür ist, dass die Paarung der ersten Base am 5′-Ende des Anticodons mit der entsprechenden dritten Base des Codons häufig nicht sehr fest und darüber hinaus nicht spezifisch ist.

Dieses Phänomen wird auch als Wackeln (*to wobble*) der Codon-Anticodon-Wechselwirkung bezeichnet. Die Konsequenzen dieses Phänomens sind, dass

- die Minimalzahl der tRNA-Moleküle bei 31 liegt und
- durch das *wobble*-Phänomen alle Codon-Anticodon-Wechselwirkungen etwa gleich stark und insgesamt etwas schwächer sind als bei klassischen Basenpaarungen zu erwarten wäre.

Dies ist für die Aufrechterhaltung einer hohen Geschwindigkeit der Proteinbiosynthese wichtig. Diese hängt nicht nur von der Erkennung von Anticodon und Codon sondern auch von der raschen Lösung der Wasserstoffbrückenbindungen während der Proteinbiosynthese ab.

Die Beladung von tRNA-Molekülen mit den zugehörigen Aminosäuren ist ein enzymkatalysierter Vorgang:

- Für jede proteinogene Aminosäure gibt es wenigstens eine **Aminoacyl-tRNA-Synthetase**.
- Im ersten Schritt der Aminoacylierung einer tRNA (Abb. 14.3) kommt es zur Reaktion der Carboxylgruppe der Aminosäure mit ATP, wobei unter Abspaltung von Pyrophosphat ein **Aminoacyladenylat** (Aminoacyl-AMP) gebildet wird (s. auch Aktivierung von Fettsäuren, ▶ Kap. 6.3.4).
- Das dabei entstehende energiereiche Carbonsäure-Phosphorsäureanhydrid wird in der zweiten Teilreaktion durch die am 3′-Ende der tRNA vorhandene freie OH-Grup-

II

pe angegriffen, sodass unter AMP-Abspaltung das **Aminoacyl-tRNA-Molekül** entsteht.

- Aminoacyl-tRNA-Synthetasen der Klasse I übertragen den Aminoacylrest auf die 2′-Hydroxylgruppe der Ribose. Durch Umesterung erfolgt dann die korrekte Positionierung auf die Position 3′-OH.

An die Genauigkeit der Aminoacyl-tRNA-Synthetasen werden besondere Anforderungen gestellt, da jede Beladung mit einer falschen Aminosäure zu einem Fehler im Protein führen würde. Aus diesem Grund verfügen einige Aminoacyl-tRNA-Synthetasen über eine **Hydrolaseaktivität**, mit Hilfe derer falsch eingebaute Aminosäuren abgespalten werden können. Dieses Phänomen wird als **Korrekturlesen** der Aminoacyl-tRNA-Synthetasen bezeichnet

14.1.3 Die Proteinbiosynthese erfolgt an den als Ribosomen bezeichneten Organellen

Ribosomen sind die für die Proteinbiosynthese verantwortlichen Organellen. Sie kommen bei Prokaryonten im Cytosol, bei Eukaryonten sowohl im Cytosol als auch in Bindung an das endoplasmatische Reticulum vor. Mit Ribosomen besetztes endoplasmatisches Reticulum wird auch als **raues endoplasmatisches Reticulum** bezeichnet.

Ribosomen lassen sich durch Zentrifugation unter entsprechenden Bedingungen in eine große sowie eine kleine Untereinheit aufteilen, wobei gewisse Unterschiede im Aufbau zwischen prokaryoten und eukaryoten Ribosomen bestehen. Diese werden üblicherweise als Unterschiede der Sedimentationskonstanten, d. h. des Verhaltens bei der Ultrazentrifugation, angegeben (Tabelle 14.1).

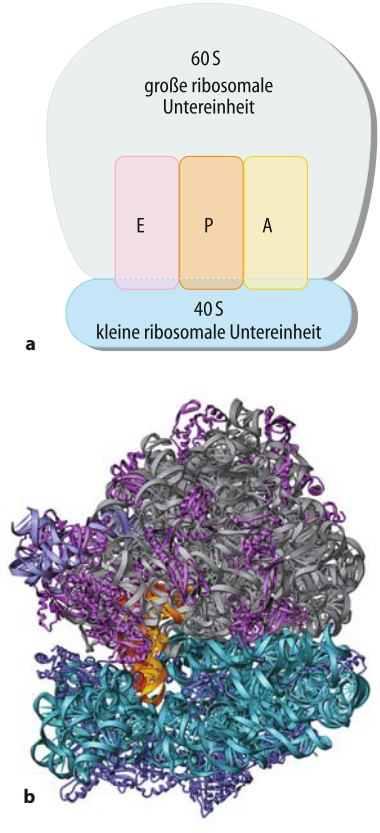


Abb. 14.4 a, b Struktur von Ribosomen. a Schematische Darstellung des eukaryoten Ribosoms mit großer und kleiner Untereinheit. *A:* Aminoacyl-Stelle (A-Stelle); *B:* Peptidyl-Stelle (P-Stelle); *E:* Exit-Stelle (E-Stelle) **b** Struktur des 70 S-Ribosoms. Die 16 S-, 23 S- und 5 S-rRNAs sind *cyan*, *grau* und *graublau* gefärbt, die Proteine der kleinen Untereinheit sind *blau* und die der großen Untereinheit in *magenta* dargestellt. Man erkennt zwei tRNAs in *gelb* und *orange* und eine mRNA in *grün* (nach Noller, H.F. 2005. Mit freundlicher Genehmigung von Science, 2007)

Tabelle 14.1 Aufbau von pro- bzw. eukaryoten Ribosomen

	Prokaryote Ribosomen	Eukaryote Ribosomen
Sedimentationskonstante große Untereinheit kleine Untereinheit	70 S 50 S 30 S	80 S 60 S 40 S
Molekulargewicht (kDa)	2 500	4 200
RNAs der großen Untereinheit	23 S; 5 S	28 S; 5.8 S; 5 S
RNAs der kleinen Untereinheit	16 S	18 S
Proteine in der großen Untereinheit	31	49
Proteine in der kleinen Untereinheit	21	33

Die Raumstruktur von Ribosomen ist relativ komplex (Abb. 14.4). Für die Funktion von Ribosomen entscheidende Positionen sind:

- die Bindungsstelle für die **mRNA**,
- zwei unterschiedliche Bindungsstellen für beladene tRNA-Moleküle, die als **Peptidyl-** bzw. **Aminoacyl-Stelle** (P-Stelle bzw. A-Stelle) bezeichnet werden (s. u.),
- eine Bindungsstelle für die leere tRNA, die auch als E-Stelle (E = *exit*) bezeichnet wird.
- eine **Peptidyltransferase-Stelle**, die die katalytische Aktivität für die Knüpfung neuer Peptidbindungen trägt und

Tabelle 14.2 Eukaryote Initiations-, Elongations- und Terminationsfaktoren der Proteinbiosynthese

Faktor	Funktion
Initiationsfaktoren	
eIF-1	Bindung der mRNA an das Ribosom
eIF-2	Transfer von Starter-Aminoacyl-tRNA auf die kleine ribosomale Untereinheit
eIF-2B	Guaninnucleotid-Exchange-Protein für eIF-2
eIF-3	Bindung der kleinen ribosomalen Untereinheit an eIF-2-Aminoacyl-$tRNA_i^{Met}$
eIF-4	Bindung der Kopfgruppe der mRNA
eIF-5	Assemblierung des vollständigen Ribosoms während der Initiation
Elongationsfaktoren	
eEF-1α	Transfer von Aminoacyl-tRNA auf die Aminoacylstelle des Ribosoms
eEF-1β	Guaninnucleotid-Exchange-Protein für eEF-1α
eEF-2	Translokation der Peptidyl-tRNA mit der mRNA auf die Peptidylstelle des Ribosoms
Terminationsfaktoren	
eRF	Freisetzungsfaktor (*Release-Faktor*)

- außerdem Bindungsstellen für **regulatorische Faktoren**, die sog. Initiations-, Elongations- und Terminationsfaktoren (Tabelle 14.2).

14.1.4 Die Proteinbiosynthese wird in die Initiations-, Elongations- und Terminationsphase eingeteilt

Initiation. Für die Initiation der Proteinbiosynthese werden benötigt:

- die beiden ribosomalen Untereinheiten,
- mRNA mit einem Initiationscodon AUG,
- eine Starter-Aminoacyl-tRNA,
- eine Reihe von Initiationsfaktoren sowie
- GTP.

Abbildung 14.5 stellt die einzelnen Schritte des Initiationsvorgangs bei Eukaryonten zusammen:

- Bindung der Starter-Aminoacyl-tRNA an den **eukaryoten Initiationsfaktor 2** (eIF-2, Tabelle 14.2). Die Starteraminosäure ist immer **Methionin**. Das für den Start benutzte $tRNA_i^{Met}$ hat im Anticodon die zum Startcodon AUG komplementäre Sequenz CAU.
- Der für die Beladung mit der Starter-tRNA verantwortliche Initiationsfaktor eIF-2 gehört zu der Familie der **G-Proteine** (▶ Kap. 17.3.2). In der aktiven, GTP-beladenen Form bindet er die Starter Aminoacyl-tRNA. Dieser Komplex lagert sich dann an die kleine 40 S-Untereinheit der Ribosomen an.
- Nachdem die kleine 40 S-ribosomale Untereinheit die Initiationsfaktoren **eIF-1** sowie **eIF-3** gebunden hat, wird sie mit dem Komplex aus **Starter-Aminoacyl-tRNA** und **eIF-2** in der mit GTP aktivierten Form beladen.
- An die 5′-Kappengruppe (*cap*) der mRNA assoziiert der Initiationsfaktor **eIF-4**. Er rekrutiert die mRNA an die bereits mit der Initiator-tRNA beladenen kleinen ribosomalen Untereinheit. Zusammen mit **eIF1** wird die mRNA nach dem ersten Startcodon, von der 5′-Kappe an gerechnet, abgesucht und auf die **P-Stelle** positioniert.
- Anschließend lagert sich die große 60 S-Untereinheit des Ribosoms an, wobei das GTP der Initiationsfaktoren eIF-2 und eIF-5 zu GDP und P_i gespalten wird. Außerdem dissoziieren die Faktoren eIF-3 und eIF-1 ab. Damit ist das funktionsfähige 80 S-Ribosom gebildet, das sämtliche Bestandteile für die sich anschließende Elongationsphase der Proteinbiosynthese enthält.
- Da der aus mehreren Untereinheiten bestehende Initiationsfaktor eIF-4 nicht nur mit der 5′-Kappengruppe in Wechselwirkung treten kann, sondern auch mit Poly(A)-Bindungsproteinen, kann die mRNA am Ribosom eine zirkuläre Struktur bilden. Auf noch unbekannte Weise erhöht dies die Effektivität der Proteinbiosynthese.
- Zur Regenerierung von eIF-2 wird der Faktor **eIF-2B** benötigt, der als **Guaninnucleotid-Austauschfaktor** dient. Er katalysiert die Abspaltung des GDP von eIF-2, welches anschließend mit GTP beladen wird und dem nächsten Initiationszyklus zur Verfügung steht. Analoge Mechanismen dienen der Regenerierung von eIF-5.

Elongation. Der Elongationszyklus bei der Proteinbiosynthese ist in Abb. 14.6 dargestellt. Man kann bei ihm folgende Schritte unterscheiden:

- Die **Starter-Aminoacyl-tRNA** ist an der **Peptidyl-Stelle** (P-Stelle) des Ribosoms gebunden.
- An die freie **Aminoacyl-Stelle** (A-Stelle) muss nun die Aminoacyl-tRNA gebunden werden, deren Anticodon komplementär zum nächstfolgenden Basentriplett auf der mRNA ist.
- Der **eukaryote Elongationsfaktor 1α** (eEF-1α) ermöglicht das Auffinden dieser Position. Es handelt sich um ein G-Protein, welches in seiner aktiven, GTP-beladenen Form

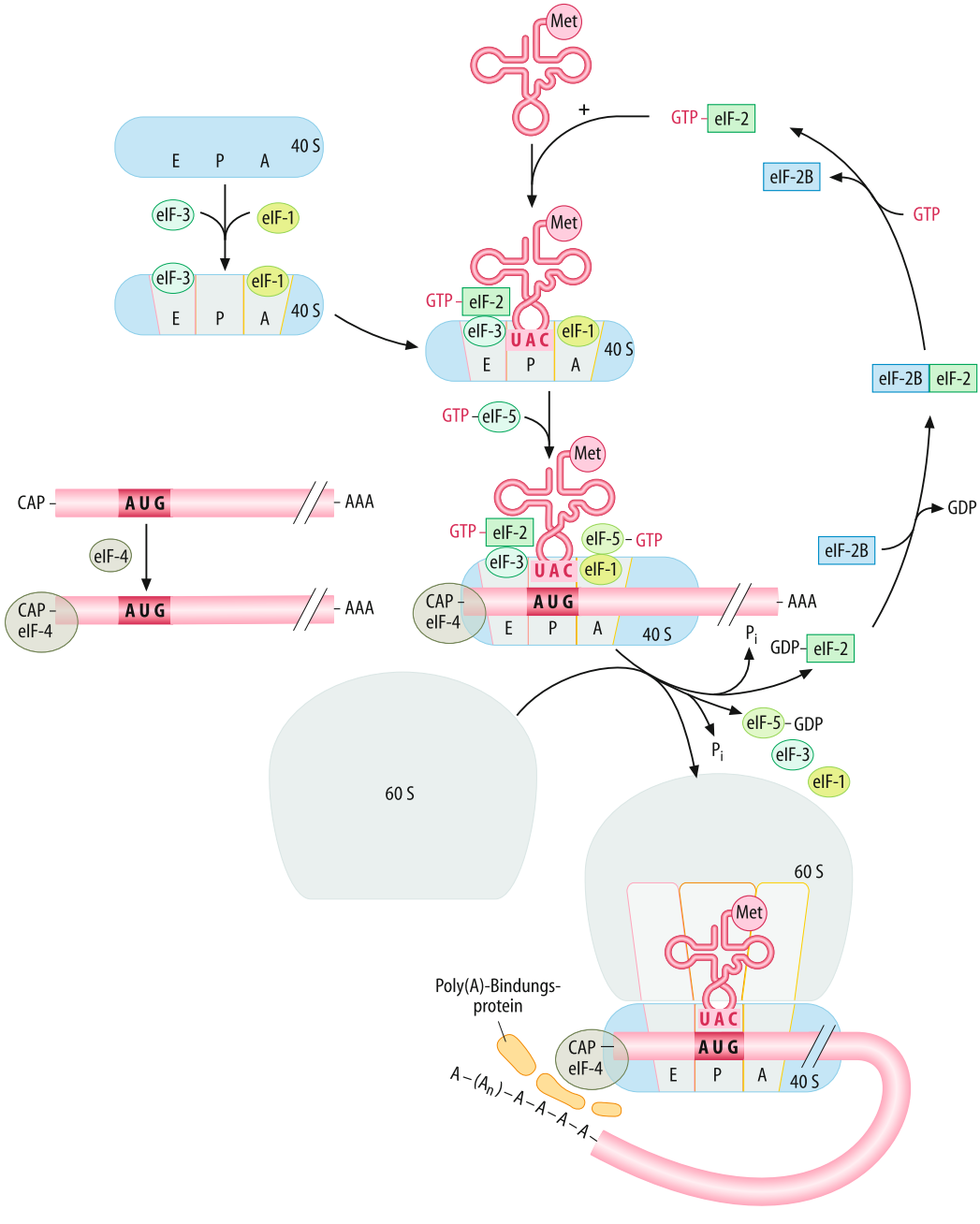


Abb. 14.5 Der eukaryote Initiationszyklus. *E, P, A:* Exit-, Peptidyl- bzw. Aminoacyl-Stelle; *40 S:* kleine ribosomale Untereinheit; *60 S:* große ribosomale Untereinheit; *eIF:* eukaryoter Initiationsfaktor; *CAP:* Kappengruppe der mRNA (Einzelheiten ▶ Text)

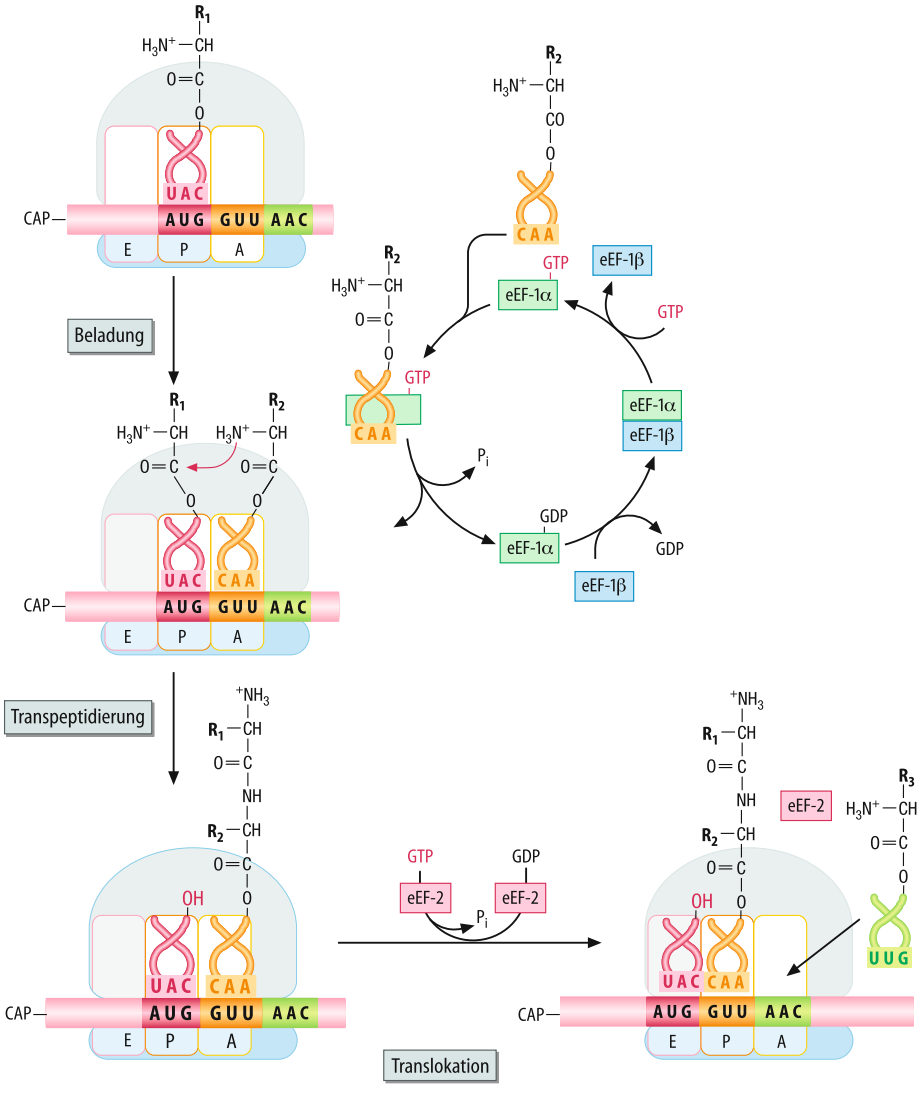


Abb. 14.6 Der eukaryote Elongationszyklus. *eEF:* eukaryoter Elongationsfaktor. Weitere Abkürzungen Abb. 14.5 (Einzelheiten ▶ Text)

Aminoacyl-tRNA-Moleküle binden und auf der mRNA positionieren kann. Dabei wird das gebundene GTP zu GDP gespalten.

- Die freie Aminogruppe der auf der A-Stelle gebundenen Aminosäure greift nun das Carbonyl-C-Atom der auf der P-Stelle lokalisierten Aminosäure an. Dies führt unter Knüpfung einer **Peptidbindung** zu einer Lösung dieser Aminosäure von der ihr zugehörigen tRNA. Durch diesen auch als **Transpeptidierung** bezeichneten Vorgang befindet sich das neu synthetisierte Peptid jetzt auf der A-Stelle.
- In einem als **Translokation** bezeichneten Vorgang rutscht nun das Ribosom genau um ein Basentriplett weiter. Dadurch gelangt das synthetisierte Peptid auf die P-Stelle, die A-Stelle ist nun zur Aufnahme der nächsten Aminoacyl-tRNA frei. Auf der E-Stelle befindet sich die leere tRNA und wird von ihr freigesetzt.
- Für den Vorgang der Translokation ist der Elongationsfaktor **eEF-2** notwendig. Auch dieser ist ein G-Protein und die Translokation verläuft unter Spaltung des gebundenen GTP zu GDP und P_i.

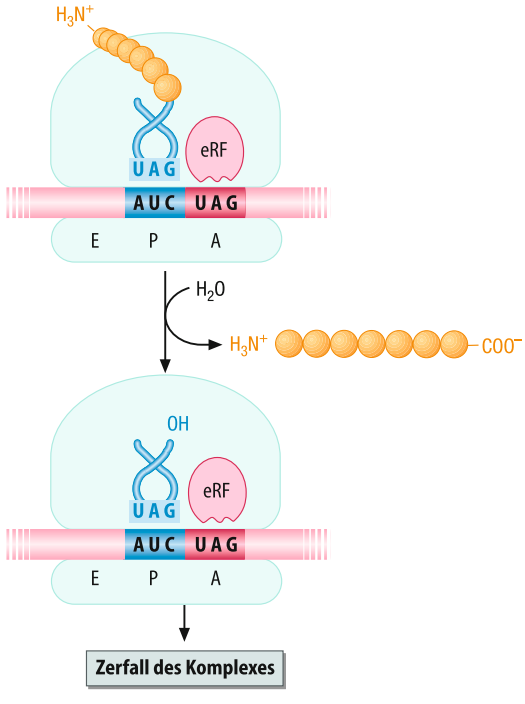


Abb. 14.7 Die Termination der Proteinbiosynthese. *eRF*: eukaryoter Release-Faktor (Einzelheiten ▶ Text)

– Für die Regenerierung des eEF-1α-GDP wird eEF-1β benötigt. Dieses dient als **Guaninnucleotid-Austauschfaktor**. GDP verlässt die Bindungsstelle am eEF-1α und wird durch GTP ersetzt. Analoge Mechanismen dienen der Regenerierung von eEF-2-GDP.

Termination. Zum **Abbruch** der Proteinbiosynthese kommt es, sobald eines der drei **Stopcodons** (s. o.) auf der Aminoacyl-Stelle des Ribosoms liegt. In diesem Fall bindet der **eukaryote Release-Faktor** eRF zusammen mit GTP an das Ribosom. Dies führt dazu, dass die Peptidyltransferase die Peptidkette von der Peptidyl-Stelle auf Wasser überträgt. Dadurch wird die Peptidkette freigesetzt, gleichzeitig wird unter Spaltung des an das eRF gebundenen GTPs zu GDP die unbeladene tRNA von der Peptidyl-Stelle abgegeben, anschließend zerfällt das Ribosom in seine Untereinheiten (Abb. 14.7).

14.1.5 Die Proteinbiosynthese wird auf der Stufe der Initiation reguliert

Die Proteinbiosynthese kann auf der Ebene der **Initiation** reguliert werden, wobei der eukaryote Initiationsfaktor **eIF-2** von besonderer Bedeutung ist. eIF-2 positioniert die Starter-Aminoacyl-tRNA an die Startposition auf der mRNA (s. o.). Anschließend wird das an eIF-2 gebundene GTP zu GDP hydrolysiert. Eine Reihe von Verbindungen aktiviert eine **eIF-2-Kinase**. Der phosphorylierte eIF-2 bindet den für seine Reaktivierung benötigten Guaninnucleotid Exchange-Factor eIF-2 B besonders fest und zieht ihn quasi aus dem Verkehr (Abb. 14.8).

Faktoren, die die eIF-2-Kinase regulieren, sind:

– **Häm,** welches die eIF-2-Kinase hemmt und auf diese Weise in Reticulocyten durch Reaktivierung von eIF-2 die Globinsynthese stimuliert.

– **Interferone**, die die eIF-2-Kinase aktivieren. Da sie als Antwort auf virale Infekte von verschiedenen Zellen produziert werden, hemmen sie die ribosomale Proteinbiosynthese virusbefallener Zellen.

– **Hitzeschock, Mangel an Wachstumsfaktoren** und an **Aminosäuren**, die ebenfalls zu einer Aktivierung der eIF-2-Kinase und damit zur Hemmung der Proteinbiosynthese führen.

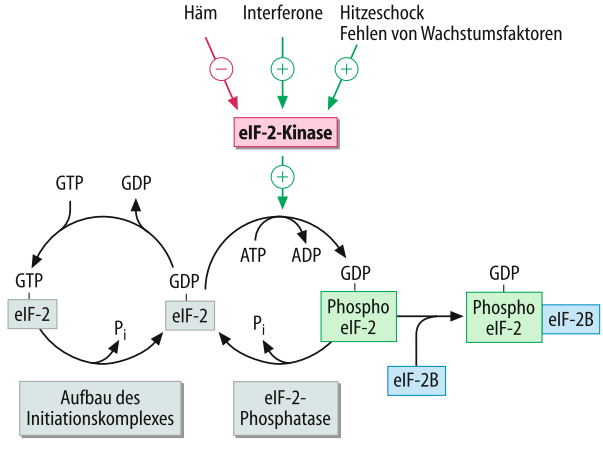


Abb. 14.8 Regulation des Initiationsfaktors eIF-2 durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung (Einzelheiten ▶ Text)

14.1.6 Antibiotika und das Diphtherietoxin hemmen die Translation

Eine Reihe von **Antibiotika**, darunter viele wichtige Medikamente, blockieren die Translation. Diejenigen von ihnen, die spezifisch nur die prokaryote Proteinbiosynthese hemmen, eignen sich für die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten (Tabelle 14.3).

Das vom Diphtherieerreger **Corynebacterium Diphtheriae** erzeugte Toxin überträgt einen von NAD^+ stammenden **ADP-Riboserest** auf den Elongationsfaktor eEF-2 und inaktiviert ihn dadurch (ADP-Ribosylierung). Dies führt zu einem Stop der Translation, da der Peptidylrest im 80 S-Ribosom nicht mehr transloziert werden kann. Näheres hierzu ▶ Kap. 14.5.

Tabelle 14.3 Hemmstoffe der Translation

Hemmstoff	Mechanismus der Hemmung	Therapeutische Anwendung
Tetracycline	Bindung der Aminoacyl-tRNA an Akzeptorstelle (vorwiegend bei 70 S-Ribosomen)	Breitbandantibiotikum
Streptomycin	Bindung an 30 S-Untereinheit mit nachfolgender Konformationsänderung des Ribosoms	Tuberkulose
Chloramphenicol	Hemmung der Peptidyltransferase von 70 S-Ribosomen	Breitbandantibiotikum (heute nur noch selten indiziert)
Fusidinsäure	Hemmung der Translokase	Staphylokokken
Puromycin	Kettenabbruch bei 70 S- und 80 S-Ribosomen	Nur experimentelle Anwendung
Cycloheximid	Hemmung der Translokase von 80 S-Ribosomen	Nur experimentelle Anwendung
Diphtherietoxin	Hemmung des Elongationsfaktors eEF-2	

In Kürze

- Die Informationsspeicherung in Nucleinsäuren beruht auf aus drei Basen bestehenden Codons, die jeweils für eine der 20 (21) proteinogenen Aminosäuren codieren. Der genetische Code ist universal, degeneriert und konservativ.
- Aminoacyl-tRNA-Moleküle sind die Adapter bei der Translation der Basensequenz der mRNA in die Aminosäuresequenz von Proteinen. Die Beladung von tRNA-Molekülen mit Aminosäuren wird durch Aminoacyl-tRNA-Synthetasen katalysiert.
- Ribosomen bestehen aus einer großen und einer kleinen Untereinheit. Sie enthalten eine Bindungsstelle für mRNA, zwei Bindungsstellen für Aminoacyl-tRNA, eine Exitstelle, eine Peptidyltransferasestelle und Bindungsstellen für regulatorische Faktoren.
- Für die Initiation der Proteinbiosynthese binden die mit Methionin beladene Starter-tRNA und die mRNA an die kleine Untereinheit der Ribosomen. Nach dem Auffinden des Translationsstarts lagert sich die große ribosomale Untereinheit an und der Initiationskomplex ist funktionsbereit. Dieser Ablauf wird durch die Initiationsfaktoren eIF1–eIF5 gesteuert.
- In der Elongationsphase lagert sich an das nächstfolgende Codon der mRNA die passende, mit der entsprechenden Aminosäure beladene Aminoacyl-tRNA an. Durch Transpeptidierung wird die Bindung zwischen den beiden Aminosäuren geknüpft. Anschließend wird das Ribosom um ein Basentriplett verschoben, sodass die leere Starter-Aminoacyl-tRNA auf der E-Stelle, die entstandene Peptidyl-tRNA auf die P-Stelle verschoben wird und die A-Stelle für die nächste Aminoacyl-tRNA frei ist. Diese Elongationszyklen wiederholen sich.
- Die Termination der Proteinbiosynthese wird dann ausgelöst, wenn ein Stopcodon an die A-Stelle kommt. An dieses bindet ein Release-Faktor, der die Hydrolyse des gebildeten Proteins von der tRNA katalysiert. Anschließend zerfällt das Ribosom.
- Eine Reihe von Mechanismen steht für die Regulation der Proteinbiosynthese zur Verfügung. Besonders wichtig ist der Initiationsfaktor eIF-2, da er durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung reguliert werden kann.

II

14.2 Die Faltung von Proteinen

Durch die Translation entsteht zunächst keineswegs ein funktionsfähiges Protein. Die neu synthetisierte Aminosäurekette muss noch die für jedes Protein spezifische und einmalige **Raumstruktur** oder **Konformation** einnehmen.

14.2.1 Die Primärstruktur von Proteinen enthält die gesamte für die korrekte Proteinfaltung benötigte Information

Christian Anfinsen hat in den 50er Jahren durch elegante Experimente bewiesen, dass die Raumstruktur eines Proteins ausschließlich durch die in der Primärstruktur vorgegebene Aminosäuresequenz determiniert wird (▶ Kap. 3.3.5).

Er konnte zeigen, dass das kleine Protein **Ribonuclease** durch Behandlung mit Harnstoff in hohen Konzentrationen und nach Zerstörung seiner Disulfidbrücken vollständig entfaltet und enzymatisch inaktiv vorliegt. Durch Entfernung des Harnstoffs durch Dialyse und Reoxidation der Disulfidbrücken gelingt es, das Enzym vollständig zu renaturieren und zu aktivieren.

Aus diesem und vielen gleichartigen Experimenten muss zwingend geschlossen werden, dass die durch die Aminosäuresequenz vorgegebene Information ausreicht, damit ein Protein seine endgültige Raumstruktur erhält.

14.2.2 Für die korrekte Proteinfaltung in vivo werden Hilfsproteine benötigt

Überträgt man die von Anfinsen gemachte Beobachtung auf den Zustand **in vivo**, so ergeben sich v. a. wegen der hohen zellulären Proteinkonzentration erhebliche Schwierigkeiten. Da im neu synthetisierten Protein hydrophobe Sequenzen noch frei liegen, besteht die Gefahr, dass sich Aggregate aus denaturierten Proteinen bilden. Es hat sich gezeigt, dass die Proteinfaltung in vivo meistens nicht ohne die Hilfe zusätzlicher Enzyme und Faktoren auskommt. Als derartige Hilfsproteine sind identifiziert worden:

Hitzeschockproteine. Schon vor Jahren wurde entdeckt, dass Zellen dann spezielle Proteine synthetisieren, wenn sie bei supraphysiologischen Temperaturen gehalten werden. Später zeigte sich, dass diese sog. **Hitzeschockproteine Hsp** (Hsp = *heat shock protein*) in homologer Form in pro- und eukaryoten Zellen vorkommen und ihre Synthese nicht nur durch Hitzeschock, sondern durch eine Reihe anderer Schädigungen ausgelöst werden kann, denen gemeinsam ist, dass sie die Denaturierung von Proteinen fördern. Bis heute ist eine große Zahl von Hsps identifiziert worden, die sich entsprechend ihrer Molekülmasse in mehrere Familien einordnen lassen (◘ Tabelle 14.4).

◘ **Tabelle 14.4** Hitzeschockproteine bei Pro- und Eukaryonten (Auswahl)

Hsp-Familie	Funktion (Auswahl)
Hsp60/Hsp10	ATP-abhängige Faltung von 15 – 30 % der zellulären Proteine; bilden größere Komplexe
Hsp70/Hsp40	ATP-abhängige Verhinderung der Aggregation ungefalteter Proteine; Beteiligung am Proteinimport in Mitochondrien
Hsp90	ATP-abhängige Bindung von Proteinen vor dem letzten Faltungsschritt, Beteiligung an der Signaltransduktion von Steroidhormonen und an der Lokalisation von Proteinen

Hitzeschockproteine, die ja auch unter normalen Temperaturbedingungen synthetisiert werden, haben physiologischerweise die Funktion, die Erreichung des nativen, korrekt gefalteten Zustands von Proteinen zu beschleunigen. Sie

- hemmen die Proteinaggregation während der Proteinfaltung,
- hemmen die Aggregation während der Entfaltung eines Proteins,
- beeinflussen die Ausbeute und Kinetik während der Proteinfaltung und
- wirken in nahezu stöchiometrischem Verhältnis zu den Proteinen.
- Ihre Aktivität geht vielfach mit dem Verbrauch von ATP einher.

Eine ihrer Hauptfunktionen ist damit also die Verhinderung unerwünschter, zur Aggregation führender Wechselbeziehungen zwischen Proteinen. Aus diesem Grund werden sie auch als **molekulare Chaperone** (*chaperone* = engl. Anstandsdame) bezeichnet.

◘ Abbildung 14.9 fasst einige Funktionen zusammen, die vom Hitzeschockprotein Hsp90, das in großen Mengen in allen eukaryoten Zellen vorkommt, wahrgenommen werden. Es bindet beispielsweise zusammen mit einigen akzessorischen Proteinen ATP-abhängig neu synthetisierte Rezeptoren der Steroidhormonsuperfamilie (▶ Kap. 17.2) und hält sie in einer Konformation, die ihren Transport in den Zellkern und die dortige Assoziation mit entsprechenden DNA-Elementen verhindert. Erst nach Bindung des zugehörigen Hormons kommt es zur Entfernung der Hitzeschockproteine und der Hormon-Rezeptor-Komplex

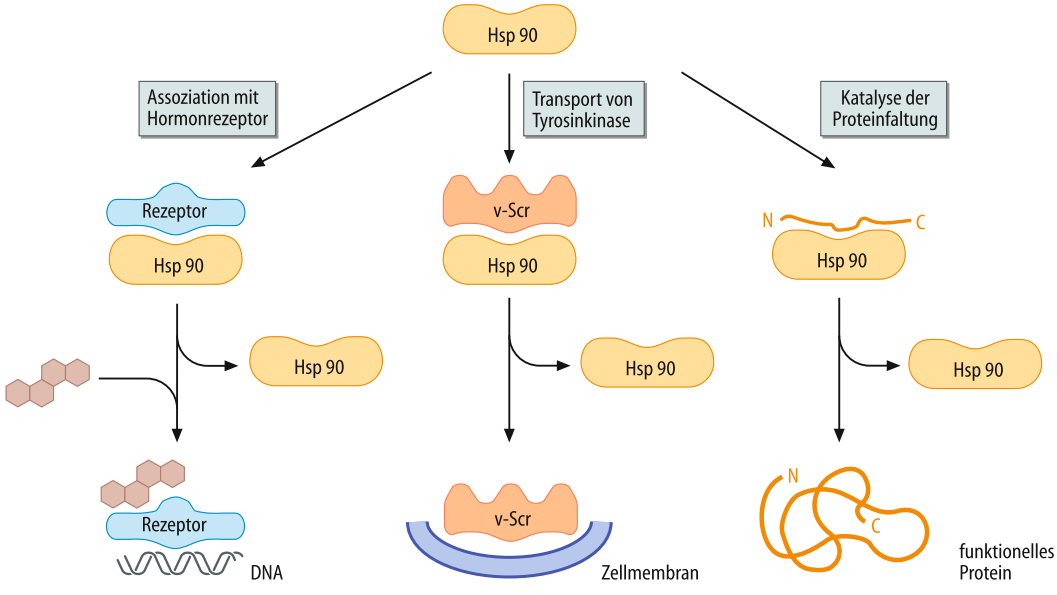
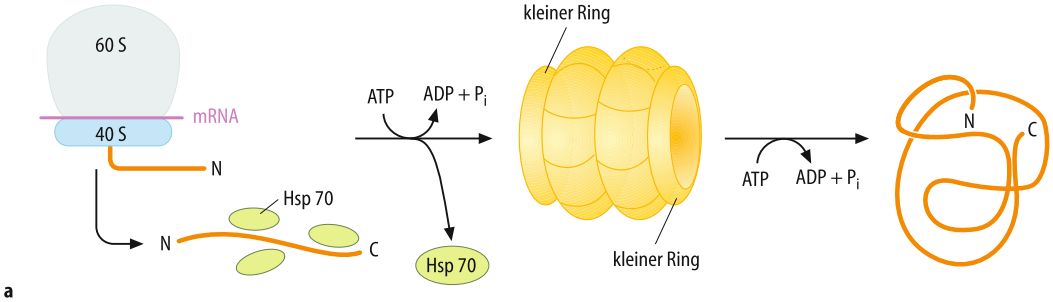
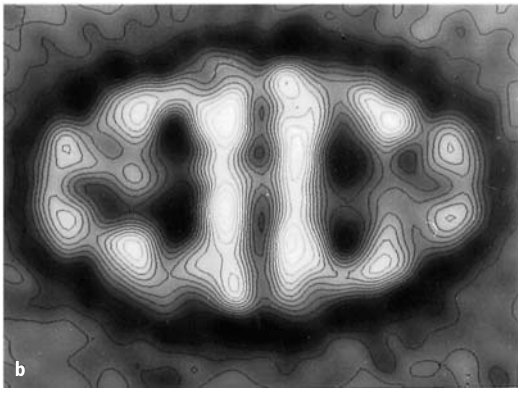


Abb. 14.9 Funktionen des Hitzeschockproteins Hsp90. Hsp90 kann zusammen mit anderen akzessorischen Proteinen vorübergehend Proteinkonformationen stabilisieren, die deren biologische Aktivität verhindern. Außerdem dient es als wichtiger Bestandteil eines Systems zur Katalyse der Faltung neu synthetisierter Proteine (Einzelheiten ▶ Text)



a



b

Abb. 14.10 a, b Wirkung der Chaperone Hsp70 und Hsp60 bei der Faltung neu synthetisierter Proteine. a Durch cytosolische Ribosomen synthetisierte Proteine werden durch Hsp70 an der Aggregation gehindert. Sie gelangen dann zu einem aus Hsp60 und Hsp10 gebildeten Komplex, der ihnen in einer ATP-abhängigen Reaktion zu ihrer nativen Konformation verhilft. **b** Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Chaperonpartikels von E. coli, welches durch die beiden Proteine GroEL und GroES gebildet wird und funktionell den Chaperonen Hsp60 und Hsp10 entspricht. GroEL und GroES bestehen aus 14 bzw. 7 Untereinheiten, der Komplex hat eine Molekülmasse von ca. 900 kDa und eine Dimension von 24 nm mal 14nm. (Die Aufnahme wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von J. Buchner, München (nach Schmidt M. et al (1994), Science 265, 656 – 659)

kann nun in den Kern translozíert werden und dort seine Funktion erfüllen. Hitzeschockproteine der Familie Hsp90 können mit Tyrosinkinasen wie dem onkogenen Virusprotein v-Src (▶ Kap 26.2.2) interagieren und binden neu synthetisiertes v-Src so lange, bis das Protein nach Myristoylierung in der Plasmamembran verankert ist (▶ Kap. 14.4.2). Die wichtigste Funktion für Hsp90 besteht wahrscheinlich darin, dass es Bestandteil einer **Chaperon-Maschinerie** ist, in der Chaperone der Gruppe Hsp90, Hsp70, Hsp60 und andere Proteine eine übergeordnete Struktur bilden, an der neu synthetisierte oder durch unterschiedlichste Schädigungen in ihrer Konformation beeinträchtigte Proteine gebunden werden. Sie erlangen dadurch die Möglichkeit, sich in die native, biologisch aktive Form zu falten.

Abbildung 14.10 a stellt schematisch die Kooperation der Hitzeschockproteine Hsp70 und Hsp60/Hsp10 dar. Ein gerade synthetisiertes Protein wird durch Hsp70 an der Aggregation gehindert. Durch Bindung an eine fassförmige, aus Hsp60/Hsp10 gebildete Struktur wird ein Reaktionsraum geschaffen, in dem das Protein in einer ATP-abhängigen Reaktion seine korrekte dreidimensionale Struktur erhält. Aus Bakterien konnte ein aus Hsps bestehendes Chaperonaggregat isoliert werden, das eine zylinderförmige Struktur bildet, an der die Proteinfaltung erleichtert wird (Abb. 14.10 b). Sehr ähnliche Strukturen werden in eukaryoten Zellen durch Hsp60 gebildet.

Proteindisulfidisomerasen sind Enzyme, die spezifische Thiolgruppen enthalten. Wie in Abb. 14.11 dargestellt, sind sie imstande, mit Disulfidbrücken anderer Proteine zu reagieren, wobei gemischte Disulfide entstehen. Diese können unter Ausbildung neuer Disulfidbrücken im Protein und der Regenerierung der ursprünglichen Form der Proteindisulfidisomerase umgelagert werden.

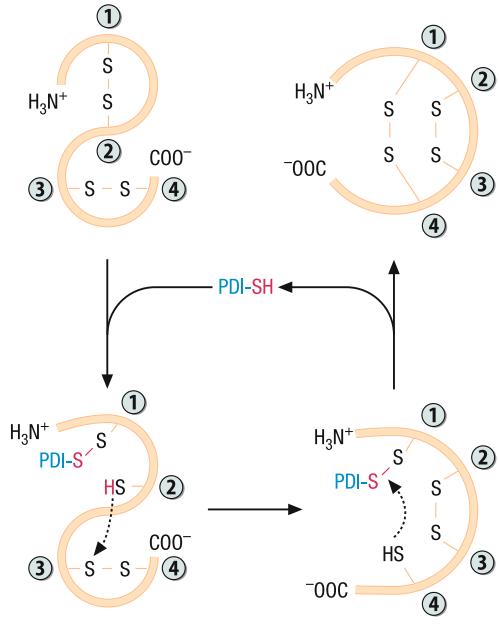


Abb. 14.11 Katalysemechanismus der Proteindisulfidisomerase (PDI). Eine katalytisch wirksame Thiolgruppe der PDI katalysiert Austauschreaktionen zwischen Disulfidbrücken innerhalb eines Proteins durch Ausbildung gemischter Disulfide. Die Reaktionssequenz wiederholt sich, bis die thermodynamisch stabilste Form des Proteins erreicht ist

Peptidyl-Prolyl-Cis-Trans-Isomerasen (PPIasen) katalysieren die Isomerisierung von Peptidyl-Prolyl-Bindungen in Proteinen und ermöglichen so die Ausbildung von β-Schleifen in Proteinen. Die bekanntesten PPIasen sind die **Cyclophiline**. Diese binden das zur Immunsuppression nach Transplantation eingesetzte Cyclosporin A.

In Kürze

In vitro können denaturierte Proteine durch Entfernung des Denaturierungsmittels in ihre native Raumstruktur rückgefaltet werden. Die Information für die Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur von Proteinen liegt also in ihrer Primärstruktur.

In vivo wird die spontane Ausbildung der nativen Proteinstruktur nach der Biosynthese durch eine Reihe von Hilfsproteinen beschleunigt. Diese sind Proteindisulfidisomerasen, Peptidyl-Prolyl-Cis-Trans-Isomerasen sowie die Chaperone Hsp60, Hsp70 und Hsp90.

14.3 Das Problem der Protein-Adressierung

Wie aus ◘ Abb. 14.12 hervorgeht, ergibt sich für jede eukaryote Zelle das Problem, synthetisierte Proteine in korrekter Weise auf die verschiedenen zellulären Kompartimente zu verteilen oder der Sekretion zuzuführen. Erfolgt dieser Vorgang nicht mit der benötigten Genauigkeit, so ergeben sich schwerwiegende Funktionsstörungen der verschiedenen zellulären Organellen und damit auch der gesamten Zelle.

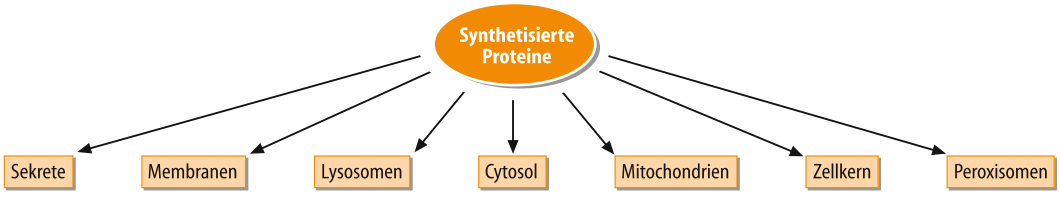
Das Problem der Verteilung von Proteinen wird dadurch gelöst, dass die Gene und damit auch die mRNA aller nicht im Cytosol lokalisierten Proteine für Präkursorproteine codieren, die als sog. **Präproteine** bezeichnet werden. Sie enthalten eine meist N-terminale sog. **Signalsequenz** aus bis zu 30 Aminosäuren. Diese dient als Adresse bei der Verteilung der Proteine auf verschiedene Kompartimente.

14.3.1 Etwa 30 % aller Proteine werden cotranslational in das endoplasmatische Reticulum transportiert und von dort weiter verteilt

Proteine, die sezerniert, in Membranen eingebaut oder in Lysosomen verpackt werden sollen, werden **cotranslational** in das raue endoplasmatische Reticulum (RER) transportiert. Von dort aus werden sie über den Golgi-Apparat mit Hilfe des vesikulären Transports (Kap. 16.1.3) auf ihre Zielkompartimente verteilt.

◘ Abbildung 14.13 zeigt die einzelnen Schritte dieses Vorgangs, bei dem eine für das endoplasmatische Reticulum spezifische **Signalsequenz** eine entscheidende Rolle spielt. Die einzelnen Schritte sind:

- Die Biosynthese der genannten Proteine beginnt zunächst wie diejenige aller anderen Proteine an Ribosomen, die im cytosolischen Raum lokalisiert sind.
- Die als erstes synthetisierte **Signalsequenz** (N-terminal gelegen) wird von einem **Ribonucleoproteinpartikel** gebunden, das als **SRP** (*signal recognition particle*) bezeichnet wird. Dadurch wird die weitere Translation der gebundenen mRNA blockiert. Für diese Funktion muss das SRP GTP gebunden haben.
- Über einen spezifischen, auf der Oberfläche des endoplasmatischen Reticulums lokalisierten **SRP-Rezeptor** wird das SRP-beladene Ribosom an die Membranen des endoplasmatischen Reticulums gebunden, das jetzt als **raues endoplasmatisches Reticulum** (RER) erscheint. Auch der SRP-Rezeptor ist nur dann aktiv, wenn er GTP gebunden hat.
- Das an das RER gebundene Ribosom bindet an ein weiteres, als **Translokon** bezeichnetes Membranprotein. Dieses bildet einen Kanal, durch den der bereits synthetisierte Bereich des Proteins gefädelt wird. Dieser Vorgang ist von der Hydrolyse des an SRP und SRP-Rezeptor gebundenen GTP zu GDP und P_i abhängig.
- Im Inneren des RER befindet sich eine **Signalpeptidase**, die spezifisch noch während der Translation das Signalpeptid abtrennt.
- Die in das endoplasmatische Reticulum transportierten Proteine werden dort mit den für sie typischen Kohlenhydratseitenketten versehen (Proteinglycosylierung, ▶ Kap. 5.9.1). Durch spezifische Chaperone wird gleichzeitig ihre korrekte Faltung katalysiert.
- Sekretproteine- und lysosomale Proteine werden vom Lumen des RER über den Golgi-Apparat in Sekretvesikel verpackt und gelangen von dort über Vesikeltransport an ihre Bestimmungsstelle (▶ Kap. 16.1.3).
- Transmembranproteine bleiben mit ihrer Transmembranhelix in der RER-Membran stecken, gelangen aber auch von dort über Vesikeltransport an ihre Bestimmungsstelle.



◘ Abb. 14.12 Verteilung synthetisierter Proteine auf zelluläre Kompartimente. Die in den Ribosomen synthetisierten Proteine bleiben nur zu einem Teil im Cytosol und damit am Syntheseort. Sie müssen darüber hinaus der Sekretion zugeführt, in Membranen eingebaut, in Mitochondrien und den Zellkern transportiert oder in die verschiedenen vesikulären Elemente der Zelle verpackt werden (Einzelheiten ▶ Text)

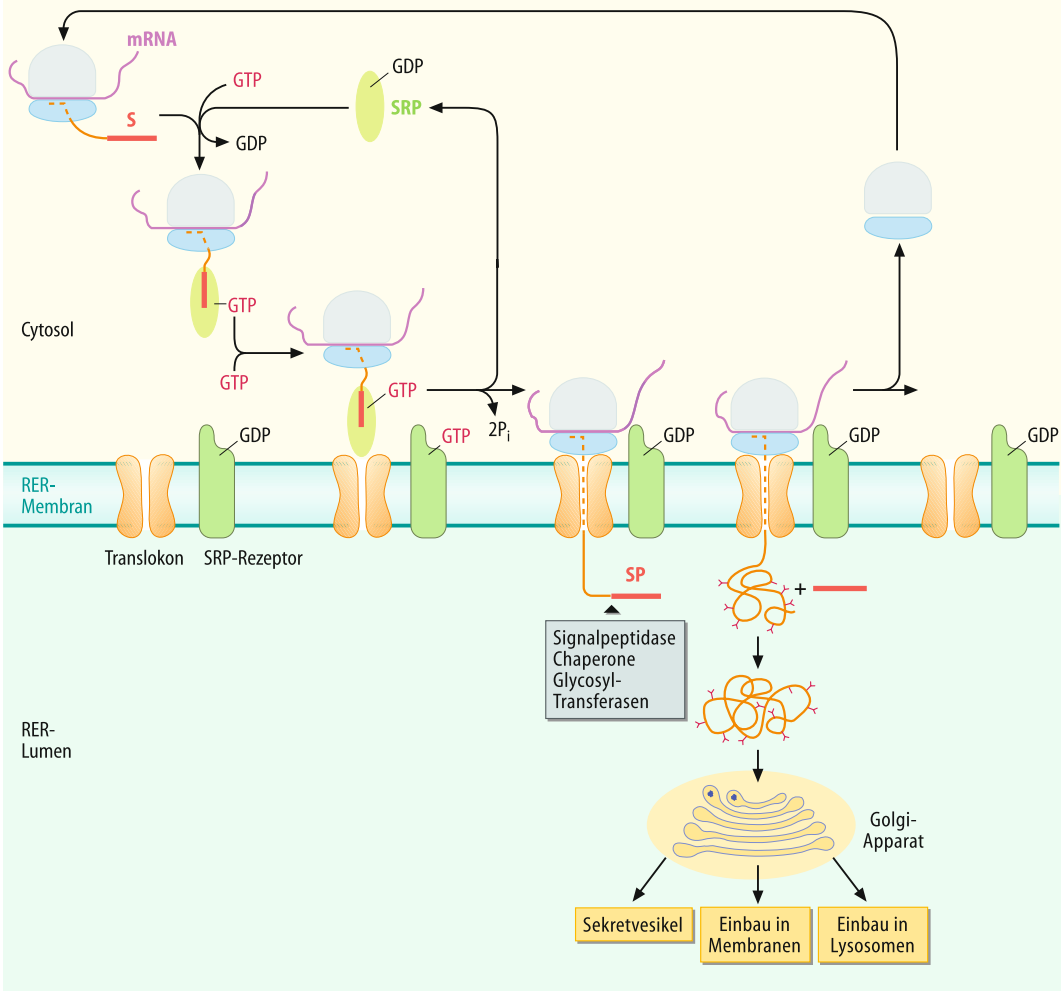


Abb. 14.13 Cotranslationaler Transport von Proteinen ins Lumen des endoplasmatischen Reticulums. Die N-terminal gelegene Signalsequenz von Proteinen, die in das endoplasmatische Reticulum transportiert werden sollen, wird vom SRP gebunden. Dies führt zu einem vorübergehenden Stop der Translation und zur Verlegung des Ribosoms an die Membran des endoplasmatischen Reticulums, wo SRP an den SRP-Rezeptor bindet. Dies ermöglicht das »Einfädeln« der Peptidkette durch das Translokon in das Lumen des endoplasmatischen Reticulums. Die Translation wird fortgesetzt, durch die Signalpeptidase wird die Signalsequenz abgetrennt, anschließend das Protein co- und posttranslational durch Anheftung von Kohlenhydratseitenketten modifiziert und mit Hilfe spezifischer Chaperone gefaltet. Die fertigen Proteine gelangen anschließend in den Golgi-Apparat und von dort in die angegebenen zellulären Kompartimente. *S:* Signalsequenz; *SRP: signal recognition particle; SP:* Signalpeptidase. Die y-förmigen Strukturen am Protein symbolisieren Kohlenhydratseitenketten (Einzelheiten ▶ Text)

14.3.2 Proteine der Mitochondrien, des Zellkerns sowie der Peroxisomen werden posttranslational transportiert

Mitochondriale Proteine. Das mitochondriale Genom codiert lediglich für 13 mitochondriale Proteine, die alle Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe sowie der ATP-Synthase sind. Alle anderen mitochondrialen Proteine werden von cytosolischen Ribosomen synthetisiert und müssen dann eine Translokation durch die äußere und gegebenenfalls die innere Mitochondrienmembran durchmachen. Voraussetzungen hierfür sind:

- Das synthetisierte Protein muss in ungefalteter Form vorliegen. Dies wird durch Bindung an Chaperone ermöglicht.

- Proteine müssen eine mitochondriale Signalsequenz enthalten. Diese besteht aus 15–30 Aminosäureresten am N-Terminus des Proteins.

Mit der Signalsequenz fädeln sich derartige Proteine in spezifische Kanäle der äußeren bzw. inneren Mitochondrienmembran ein. Diese werden als **TOM** *(transport complex of the outer membrane)* bzw. **TIM** *(transport complex of the inner membrane)* bezeichnet. Triebkraft für den Transport ist der elektrochemische Gradient über der inneren Mitochondrienmembran. Außerdem werden die Proteine im mitochondrialen Matrixraum von weiteren ATP-abhängigen Chaperonen aufgenommen und unter ATP-Verbrauch in die richtige Konformation gebracht.

Peroxisomale Proteine. Auch die Proteine der Peroxisomen benötigen spezifische Transportsignale. An diese binden cytosolische Rezeptorproteine und vermitteln deren Transport über membranständige Importkomplexe der Peroxisomenmembran.

Proteine des Zellkerns. Für den Zellkern bestimmte Proteine werden ebenfalls von cytosolischen Ribosomen synthetisiert. Sie enthalten eine Kernlokalisationssequenz, mit deren Hilfe sie an sog. **Importine** andocken, die die Translokation durch die Kernpore vermitteln (▶ Kap. 16.3.1).

In Kürze

- In eukaryoten Organismen müssen Proteine nicht nur synthetisiert, sondern auch auf die verschiedenen Zellkompartimente verteilt bzw. in Membranen eingebaut werden. Als Adressen dienen hierfür meist N-terminal gelegene Signalsequenzen aus maximal etwa 30 Aminosäuren.
- Membranproteine, sezernierte Proteine sowie lysosomale Proteine werden cotranslational in das Lumen des rauen endoplasmatischen Reticulums transportiert, dort nach Beendigung der Translation mit Kohlenhydratseitenketten modifiziert und über den Golgi-Apparat in Sekretvesikel oder Lysosomen eingebaut.
- Für den Transport in den Zellkern, die Mitochondrien oder die Peroxisomen vorgesehene Proteine werden posttranslational im entfalteten Zustand durch entsprechende, für die Organellen spezifische Carrierproteine transportiert und danach durch Chaperone in die korrekt gefaltete Form gebracht.
- Proteine, die ohne Signalsequenz synthetisiert werden, verbleiben im Cytosol.

14.4 Co- und posttranslationale Modifikationen von Proteinen

Neu synthetisierte Proteine werden häufig covalent modifiziert und erlangen erst dadurch ihre Funktionsfähigkeit. Diese Modifikationen können co- oder posttranslational erfolgen. Wichtige Beispiele sind in ◘ Tabelle 14.5 zusammengestellt.

14.4.1 Manche neu synthetisierten Proteine werden durch limitierte Proteolyse in die biologisch aktive Form gebracht

Außer der oben besprochenen proteolytischen Abtrennung der für die Proteinadressierung benötigten Signalsequenzen durch Signalpeptidasen dient der Vorgang der limitierten Proteolyse auch der – allerdings **irreversiblen** – Aktivierung von Proteinen:

- **Proenzymkonvertasen** katalysieren die Aktivierung von Enzymen durch limitierte Proteolyse. Ein bereits be-

◘ **Tabelle 14.5** Beispiele für posttranslationale Modifikationen von Proteinen

Modifikation	Mechanismus
Proteolyse	Entfernung von C- bzw. N-terminalen Aminosäuren, proteolytische Spaltung von Präkursorproteinen
Glycosylierung	N- bzw. O-glycosidische Verknüpfung mit Kohlenhydratseitenketten
Anheftung von Lipidankern	Verknüpfung mit Fettsäure- oder Farnesylresten, Übertragung auf einen Phosphatidylinositol-Anker
Modifikation einzelner Aminosäurereste	Acetylierung, Carboxylierung, Hydroxylierung, Phosphorylierung, Sulfatierung
Anheftung von Cofaktoren	Abhängig von Art des Cofaktors und der Verknüpfung

II

sprochenes Beispiel ist die Aktivierung von Verdauungsenzymen durch die Proenzymkonvertase **Enteropeptidase**. Limitierte Proteolyse zur Aktivierung von Proteasen spielt darüber hinaus bei der Blutgerinnung (▶ Kap. 18.2.3), der Fibrinolyse (▶ Kap. 18.2.5), der Komplementaktivierung (▶ Kap. 19.6) sowie der Apoptose (▶ Kap. 16.3.1) eine große Rolle.

- **Prohormonkonvertasen** sind Enzyme, die durch Entfernung entsprechender Peptidsequenzen der Prohormone diese in die entsprechenden biologisch aktiven Hormone überführen. Bekannte Beispiele sind die Umwandlung von Proinsulin in Insulin durch die Prohormonkonvertase 2 (▶ Kap. 17.5.3) oder die Spaltung des Prohormons Proopiomelanocortin (▶ Kap. 25.3.4).

14.4.2 Glycosylierung, Anheftung von Membrananken und Modifikation einzelner Aminosäuren sind weitere Mechanismen zur Fertigstellung von Proteinen

Glycosylierung. Die meisten Membran- und Sekretproteine enthalten Kohlenhydratreste, die sie während ihrer Modifikation im rauen endoplasmatischen Reticulum und im Golgi-Apparat erhalten. Man unterscheidet N- bzw. O-glycosidisch verknüpfte Kohlenhydratseitenketten in den Glycoproteinen. Über die Einzelschritte ihrer Biosynthese ▶ Kap. 5.9.1.

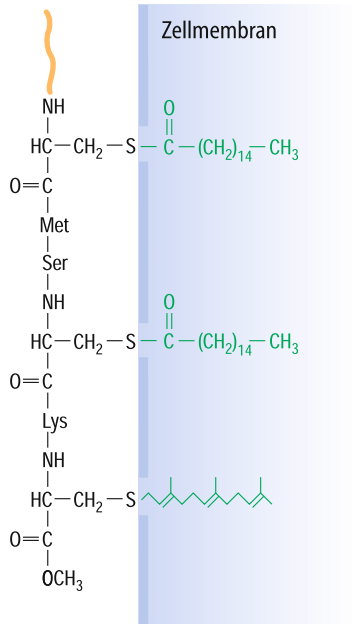


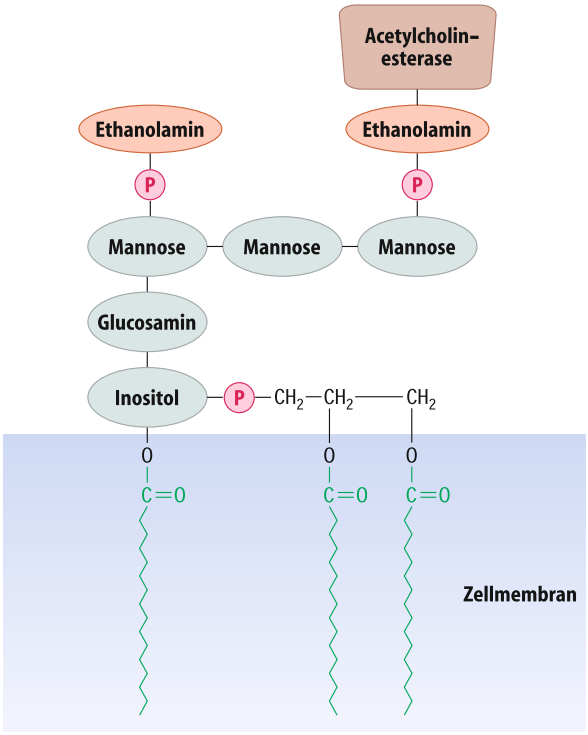
Abb. 14.14 Verankerung von peripheren Membranproteinen mit Acyl- und Prenylresten. Die Abbildung zeigt die Verankerung des Oncogens H-Ras (▶ Kap. 26.2.2) mit 2 Fettsäuren und einem Prenylrest. Beide sind covalent über Cysteinylreste mit dem Protein verknüpft

Verknüpfung mit lipophilen Ankern. Für die Bindung von Proteinen an Membranen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Integrale Membranproteine verfügen über lipophile, α-helicale Abschnitte, sog. **Transmembrandomänen**, mit denen sie in die Membrandoppelschicht integriert sind. Anders ist es dagegen mit peripheren Membranproteinen, die nur auf der extrazellulären bzw. cytosolischen Seite der Lipiddoppelschicht mit der Membran assoziiert sind. Für diese gibt es die Möglichkeit der Verknüpfung mit lipophilen Molekülen, die als **Verankerungspunkte** in der Membran benutzt werden können:

- **Modifikation mit Fettsäuren:** N-terminale Glycinreste bzw. Cysteinreste können mit Myristinsäure (14 C-Atome) bzw. Palmitinsäure (16 C-Atome) modifiziert werden.
- **Modifikation mit Prenylresten:** Bei dieser Modifikation werden Farnesyl- oder Geranyl-Geranyl-Reste covalent an die Proteine geknüpft.
- **Modifikation mit Prenylresten und Fettsäuren:** Häufig werden sowohl Fettsäuren als auch Prenylreste an einem Protein zur Verankerung benutzt. Ein Beispiel ist das in Abb. 14.14 dargestellte H-Ras-Oncogen.
- **Phosphatidylinositolanker** (GPI-Anker): Eine weitere Möglichkeit der Verankerung besonders im Außenblatt der Plasmamembran beruht auf der Anheftung eines acylierten Phosphatidylinositolrestes (GPI-Anker). Dieser Anker beruht strukturell auf dem Phosphatidylinositol (▶ Kap. 6.1.3). Der Inositolrest ist mit einer dritten Fettsäure verestert und trägt darüber hinaus ein komplex aufgebautes Oligosaccharid, an dem die betreffenden Proteine verankert sind (Abb. 14.15).

Modifiaktion einzelner Aminosäurereste. Zur Optimierung ihrer Funktion werden viele Proteine an spezifischen Aminosäureresten modifiziert. Hierzu gehört u. a.:

- Modifikation mit **prosthetischen Gruppen** und **Cofaktoren** (z. B. Verknüpfung der Hämgruppe an Hämproteine oder des Biotins an Carboxylasen).
- **γ-Carboxylierung.** Diese Vitamin K-abhängige Modifikation findet an Glutamylresten von Proteinen der Blutgerinnungskaskade statt (▶ Kap. 20.2.2).
- **Methylierung.** Histidinreste von Actin der Muskelzellen werden methyliert.



◀ **Abb. 14.15 Aufbau des GPI-Ankers der Acetylcholinesterase des Erythrocyten.** Die Verankerung des Enzyms in der Membran erfolgt durch ein Phosphatidylinositolmolekül, dessen Inositol mit einer Palmitinsäure verestert ist. Außerdem ist an den Inositolrest ein Tetrasaccharid geknüpft, mit welchem über ein Ethanolaminphosphat mittels einer Säureamidbindung der C-Terminus der Acetylcholinesterase verbunden ist

In Kürze

- Die limitierte Proteolyse ist ein häufiger Mechanismus zur irreversiblen Aktivierung von Proteinen. Die proteolytische Modifikation durch Proenzym- bzw. Prohormonkonvertasen führt dabei zur endgültigen Raumstruktur und damit Funktion der Proteine.
- Proteine können mit Kohlenhydraten oder lipophilen Ankern verknüpft oder an einzelnen Aminosäuren modifiziert werden. Der Besitz von N- bzw. O-glycosidisch verbundenen Kohlenhydratresten ist typisch für Membran- und Sekretproteine. Die Verankerung in Membranen wird bei Proteinen ohne Transmembrandomäne durch Acylierung, Prenylierung oder durch GPI-Anker ermöglicht.

14.5 Pathobiochemie

Störungen im Bereich der Proteinbiosynthese können vielfältige Ursachen haben:

- **Strukturmutationen** und **regulatorische Mutationen** führen zu fehlerhaften oder in falscher Menge bzw. zum falschen Zeitpunkt synthetisierten Genprodukten.
- Störungen durch Beeinträchtigung der **Translation** führen zu einer Verminderung der Synthese spezifischer Proteine.
- Störungen in der **posttranslationalen Modifikation** von Proteinen führen zu fehlerhaft prozessierten und damit funktionsuntüchtigen oder funktionsgestörten Proteinen.

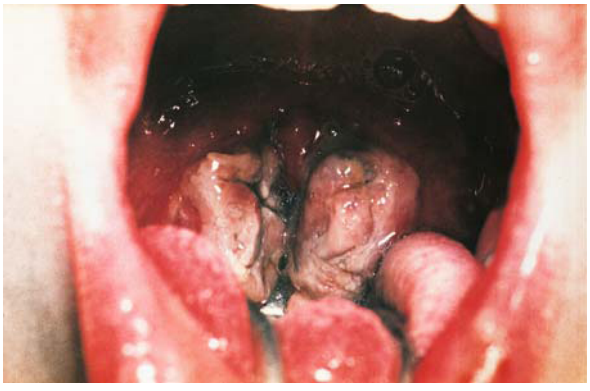
Da prinzipiell jedes Protein des Organismus von einer dieser Schädigungen betroffen sein kann, sind die Möglichkeiten außerordentlich vielfältig. Ausgewählte Beispiele werden bei der Besprechung der jeweiligen Proteine geschildert.

Einige Erkrankungen beruhen jedoch auf spezifischen Störungen der in diesem Kapitel geschilderten Vorgänge. Diese können angeboren oder erworben sein. Einige Beispiele sollen Ursachen und Folgen dieser Erkrankungen darstellen.

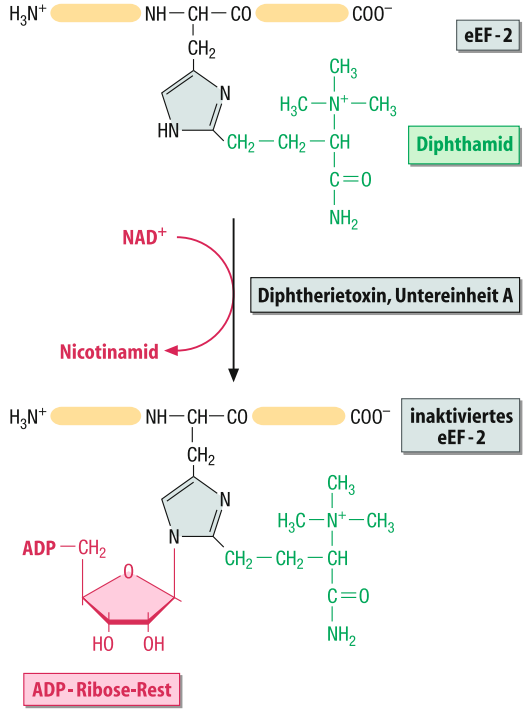
Defekt der Translation. Eine mit einer schweren Beeinträchtigung der Proteinbiosynthese auf der Stufe der Elongation einhergehende Erkrankung ist die **Diphtherie**. Die betroffenen Patienten, meist Kinder, entwickeln eine schwere, fiebrige und mit spezifischen Erscheinungen einhergehende Tonsillitis. Die Mandeln sind mit einem dicken, weißen Belag überzogen, der sich kaum abstreifen lässt und auf Gaumen und Rachen übergreift (Abb. 14.16 a). Nicht selten kommt es zu Komplikationen, z. B. einer häufig tödlich verlaufenden Myocarditis. Die Letalität der Diphtherie liegt je nach der Intensität der ärztlichen Betreuung bei 10–25 %.

Die Häufigkeit der Diphtherie hängt stark vom Ausmaß der Schutzimpfung ab. Sie ist deshalb bei uns selten, aber nicht ausgerottet. So beobachtete man 1994 in Russland nach dem Zusammenbruch des staatlichen Gesundheitswesens über 40 000 Erkrankungen in einem Jahr.

Verursacht wird die Diphtherie durch den Erreger *Corynebacterium diphtheriae*. Dieser produziert ein **Toxin**, das aus zwei Untereinheiten A und B besteht. Die Untereinheit B ist für die Aufnahme des Toxins in die Zelle verantwortlich, die Untereinheit A ist ein Enzym, das die ADP-Ribosylierung des Elongationsfaktors eEF-2 katalysiert,



a



b

Abb. 14.16 a, b Diphtherie. a Membranen auf Tonsillen und Zungengrund mit schmutziggrauen, großflächigen und fest haftenden Belägen bei Diphtherie (aus B. H. Belohradsky: Infektionskrankheiten. In Koletzko (Hrsg.), Kinderheilkunde, Springer Verlag, 2000). **b** ADP-Ribosylierung des eEF-2 durch das Diphtherietoxin. Ein ADP-Riboserest wird aus NAD^+ abgespalten und durch die A-Untereinheit des Diphtherietoxins auf einen Diphthamidrest (ein modifiziertes Histidin) des eEF-2 übertragen. Dies führt zur Inaktivierung von eEF-2

wodurch der Faktor inaktiviert wird (Abb. 14.16 b). Durch diese Wirkung kommt es zu Nekrosen der Epithelien des Rachenraums und der Tonsillen (Beläge), aber auch zu Schädigungen anderer Organe (Myocarditis).

Defekt der Proteinfaltung. Eine auf einer fehlerhaften Proteinfaltung beruhende Erkrankung des Menschen ist die **Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung**, die mit schweren neurologischen Ausfallerscheinungen und einer spongiformen Encephalopathie einhergeht. Eine analoge Erkrankung beim Rind ist die **bovine spongiforme Encephalopathie** (Rinderwahn), bei Schafen die **Scrapie-Erkrankung**. Zugrunde liegt in jedem Fall eine Fehlfaltung eines in den Membranen vieler Zellen vorkommenden **Prion-Proteins.** Dieses nimmt statt einer α-helicalen Konformation eine β-Faltblatt-Struktur an und kann deswegen große Aggregate bilden, die nicht abgebaut werden können und die Ursache der funktionellen und morphologischen Veränderungen des Zentralnervensystems sind.

Defekt des Proteintransports. Eine Reihe meist sehr seltener Erkrankungen betreffen den Proteintransport in verschiedene Organellen. Das **Zellweger-Syndrom** (Häufigkeit 1:100 000 Geburten) beruht beispielsweise auf einem Defekt des Proteinimports in Peroxisomen (▶ Kap. 16.3.5).

Defekte der limitierten Proteolyse. Die 1906 von Alois Alzheimer beschriebene **Alzheimer'sche Demenz** ist im höheren Alter erschreckend häufig (ca. 25 % aller Personen, die älter als 85 Jahre sind). Sie geht mit einem Verfall aller geistigen Funktionen einher und endet mit vollständiger Pflegebedürftigkeit.

Ursache der Erkrankung ist das Produkt einer proteolytischen Prozessierung eines als **Amyloid-Präcursorprotein APP** bezeichneten Transmembranproteins, das in in hoher Konzentration im Zentralnervensystem vorkommt, sich daneben aber auch in anderen Zellen nachweisen lässt. Wie in Abb. 14.17 dargestellt, unterliegt das Präcursorprotein einer dreifachen proteolytischen Spaltung durch als Sekretasen bezeichnete Proteasen. Die Sekretasen α und β erzeugen Bruchstücke, die eine neuroprotektive Funktion haben. Wird aber APP durch die β- und γ-Sekretase geschnitten, so entsteht ein als Aβ bezeichnetes Bruchstück, das aggregiert und sich zu den für die Erkrankung typischen **Alzheimer Plaques** zusammenlagert. Diese werden für die degenerativen Vorgänge im Zentralnervensystem verant-

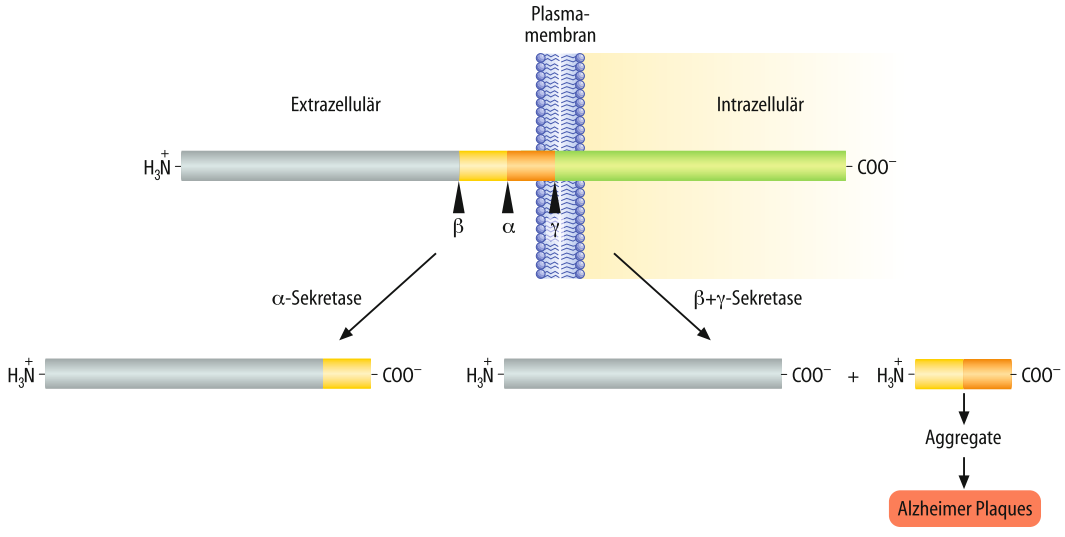


Abb. 14.17 Proteolytische Spaltung des β-Amyloid-Präcursorproteins APP. Durch die α-Sekretase wird APP in eine lösliche Form überführt und kann im Plasma nachgewiesen werden. Erfolgt die Spaltung dagegen durch die β- und γ-Sekretase, entsteht zwar ebenfalls ein lösliches APP, daneben jedoch das Aβ-Protein, welches zu Alzheimer Plaques aggregiert (Einzelheiten ▶ Text)

wortlich gemacht. 15–20 % aller Alzheimer Demenzen beruhen auf Mutationen im APP-Gen, die besonders die Bildung von Aβ-Plaques hervorrufen. Bei den Betroffenen entwickelt sich eine besonders früh einsetzende Form der Erkrankung.

In Kürze

- Die Symptomatik vieler Erkrankungen wird durch Störungen in der Biosynthese spezifischer Proteine geprägt. Die Ursachen hierfür können ebenso vielfältig sein wie die Ursachen der jeweiligen Erkrankungen.
- Beispiele für Erkrankungen, die auf spezifischen Störungen der Translation, der Proteinfaltung, des Proteintransports oder der limitierten Proteolyse beruhen sind die Diphtherie, Prion-Krankheiten, das Zellweger-Syndrom oder die Alzheimer Demenz.

III Zellen und Organe

Kapitel 15 Viren – 287

Kapitel 16 Zelluläre Membranen und Organellen – 295

Kapitel 17 Das endokrine System – 321

Kapitel 18 Das Blut – 365

Kapitel 19 Unspezifische und spezifische Abwehr – 381

Kapitel 20 Ernährung, Verdauung, Resorption – 401

Kapitel 21 Die Leber – 435

Kapitel 22 Das Fettgewebe – 443

Kapitel 23 Das Muskelgewebe – 449

Kapitel 24 Binde- und Stützgewebe – 461

Kapitel 25 Nervensystem – 471

Kapitel 26 Tumorgewebe – 479

15 Viren

GK I 14.2.7

Einleitung

Viren sind infektiöse Strukturen, die überwiegend aus Nucleinsäuren und Proteinen bestehen. Sie verursachen beim Menschen Infektionen wie z. B. Grippe, Mumps, Windpocken, Kinderlähmung oder Hepatitis. Im Gegensatz zu Bakterien besitzen Viren keinen eigenen Stoffwechsel, sondern bedienen sich der vorhandenen Stoffwechselsysteme der Wirtszelle, wobei diese in den Dienst der Virusvermehrung gestellt wird. Die hierdurch ausgelösten Änderungen der Wirtszelle führen häufig zu deren Absterben und zu teilweise sehr heftigen Reaktionen des Immunsystems gegen befallene Zellen, die u. a. für die häufig schwere Symptomatik viraler Erkrankungen verantwortlich sind.

Dieses Kapitel betrachtet die Einteilung der Viren und stellt die speziellen Eigenschaften von RNA- und DNA-Viren dar.

15.1 Allgemeine Eigenschaften von Viren

Viren sind infektiöse Partikel, die für eine große Zahl von Erkrankungen bei Bakterien, Pflanzen und Tieren verantwortlich sind und auch beim Menschen viele schwere Erkrankungen auslösen können. Viele der klassischen, über die ganze Welt verbreiteten Seuchen wie z. B. Pocken, Poliomyelitis, Masern oder AIDS werden durch Viren verursacht.

15.1.1 Viren bestehen aus einer Nucleinsäure, einer Proteinhülle und gelegentlich einer Hüllmembran

Trotz ihres sehr unterschiedlichen morphologischen Erscheinungsbildes zeigen alle Viren grundsätzlich einen gleichartigen Aufbau (Abb. 15.1):

- Im Inneren des Virus befindet sich sein Genom. Dieses besteht bei **DNA-Viren** aus einzel- oder doppelsträngiger DNA, bei **RNA-Viren** aus einzel- oder doppelsträngiger RNA. Gelegentlich sind die Doppelstränge unvollständig.
- Die viralen Nucleinsäuren sind meist mit Proteinen assoziiert. Diese können Histonproteine der Wirtszelle oder virale Proteine sein. Der Nucleinsäure-Protein-Komplex wird als **Nucleocapsid** bezeichnet.
- Das Nucleocapsid wird von einer Proteinhülle, dem sog. **Capsid**, umgeben. Bei allen Virusarten ist das Capsid aus einer unterschiedlichen Anzahl einzelner Untereinheiten, den sog. **Capsomeren**, aufgebaut.
- Viele Virusarten besitzen zusätzlich eine **Hüllmembran**. Die Lipide dieser Membran bestehen im Wesentlichen aus Teilen der Wirtszellmembran, die das Virus bei der Freisetzung »mitgenommen« hat, jedoch sind die Membranproteine teilweise viral.

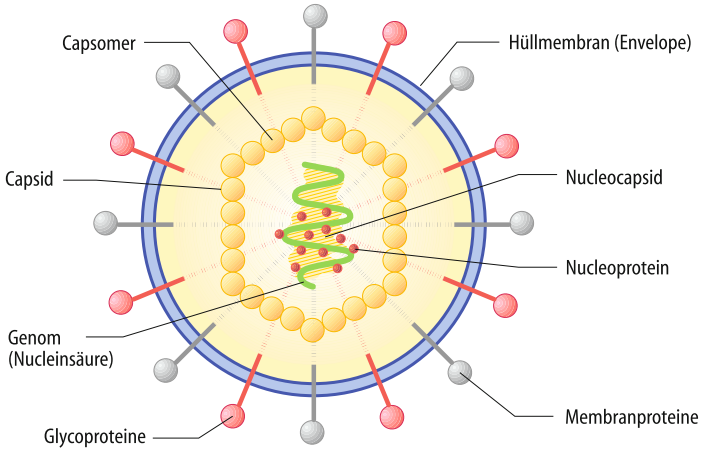


Abb. 15.1 Schematischer Aufbau eines Viruspartikels mit Membranhülle

Im Allg. werden Viren nach der Art ihres genetischen Materials in DNA- bzw. RNA-Viren eingeteilt. Viren, deren Wirte Bakterienzellen sind, werden als **Bakteriophagen** oder einfacher als Phagen bezeichnet. Unter **Virusoiden** versteht man kleinere, infektiöse DNA- bzw. RNA-Moleküle, die für wenige Proteine codieren. Für ihre Replikation ist die gleichzeitige Anwesenheit eines zweiten, intakten Virus erforderlich.

15.1.2 Der virale Infektionszyklus hat die intrazelluläre Virusvermehrung und die Virusfreisetzung zum Ziel

Da Viren nur aus einer Nucleinsäure bestehen, die von einer Proteinhülle und gelegentlich einer Membran umgeben ist, verfügen sie über **keinen eigenen Stoffwechsel**. Zur Vermehrung ihrer Nucleinsäure sowie zur Biosynthese der ihre Hüllen bildenden Proteine bedienen sie sich des Replikations-, Transkriptions- und Translationsapparates der Wirtszelle. Durch die Synthese spezifischer **regulatorischer Faktoren** sind Viren imstande, ihre Wirtszelle so umzuprogrammieren, dass diese weitestgehend in den Dienst der Virusvermehrung gestellt wird.

Der Infektionszyklus der Viren hat die intrazelluläre Virusvermehrung und die anschließende Virusfreisetzung zum Ziel. Im Infektionszyklus lassen sich eine Reihe unterschiedlicher Stadien unterscheiden:

- Die **Adsorption** ist der erste Schritt des Infektionszyklus der Viren. Man versteht hierunter die Bindung des Virus an die Zellmembran. Sehr häufig erfolgt dies durch Bindung von Bestandteilen der Virusoberfläche an Rezeptoren oder andere spezifische Strukturen auf der Zelloberfläche (Tabelle 15.1).
- Unter **Penetration** versteht man das Eindringen des Virus in die Viruszelle. Dies erfolgt sehr häufig durch Endocytose, gelegentlich unter Verwendung spezifischer Membranproteine. Manche Viren, besonders die Bakteriophagen, injizieren die infektiöse Nucleinsäure direkt in die Wirtszelle.
- Auf die Virusaufnahme in die Zelle folgt die **Freisetzung** der viralen Nucleinsäuren (*uncoating*). Das Genom von DNA-Viren wird zur Replikation und Transkription in den Zellkern aufgenommen. Die einzige Ausnahme sind Pockenviren, deren Genom im Cytosol repliziert wird. Auch die Vermehrung der RNA-Viren erfolgt mit Ausnahme der Influenza- und Bornaviren im Cytosol.
- Die **Replikation** der viralen Genome sowie die **Vermehrung** von Viren innerhalb der Wirtszelle ist von Virus zu Virus unterschiedlich (s. u.). Häufig benötigt dieser Vorgang die Anwesenheit von Enzymen und Regulationsfaktoren der Wirtszelle.
- Sog. **produktive Virusinfektionen** gehen mit massiver Freisetzung neu synthetisierter Viren aus der Wirtszelle einher. Hierfür stehen verschiedene Mechanismen zur Verfügung. Häufig erfolgt die Freisetzung durch **Knospung** (*budding*). Diese erfolgt immer unter Mitnahme zellulärer Membranen. Bei Viren ohne Hüllmembranen geht die Virusfreisetzung mit einer **Zelllyse** einher.
- Unter **Latenz** versteht man das Phänomen, dass die Wirtszelle sich in einer Art Gleichgewichtszustand mit dem Virus befindet. Dieser ist dadurch gekennzeichnet, dass es weder zu einem Verschwinden des Virus noch zu einer Schädigung der Wirtszelle kommt. Das Virusgenom ist zwar stabil in der Zelle vorhanden, wird jedoch nicht oder nur in sehr geringem Umfang exprimiert. Bei Retroviren (s. u.) entspricht dieser Zustand der stabilen Integration des in DNA umgeschriebenen Virusgenoms in die DNA der Wirtszelle. Die Expression des viralen Genoms kann dann nur durch bestimmte Transkriptionsfaktoren ausgelöst werden (z. B. NF-κB bei HIV).

Tabelle 15.1 Als Virusrezeptoren dienende Zelloberflächenmoleküle (Auswahl)

Zelloberflächenmolekül	Virus
ICAM-1	Rhinovirus
CD 4	HIV-1
Integrine	Coxsackievirus Adenovirus
Komplementrezeptor C3d (CD21)	Epstein-Barr-Virus

In Kürze

- Viren bestehen aus Nucleinsäuren als Träger des genetischen Materials, einer als Capsid bezeichneten Proteinhülle sowie gelegentlich einer Hüllmembran. Als genetisches Material verwenden Viren je nach Art RNA oder DNA, wobei einzel- oder doppelsträngige Nucleinsäuren vorkommen.
- Viren haben keinen eigenen Stoffwechsel, sondern müssen sich der enzymatischen Ausstattung der Wirtszelle bedienen. Die Stadien der Virusinfektion sind Adsorption, Penetration, intrazelluläre Freisetzung der Nucleinsäuren, Replikation der viralen Genome, Virusvermehrung sowie Virusfreisetzung.

15.2 RNA-Viren

15.2.1 Die Genome der meisten RNA-Viren sind einzelsträngig

Die RNA-Genome der wichtigsten für den Menschen infektiösen RNA-Viren (Tabelle 15.2) sind relativ klein und mit Ausnahme der Rotaviren (s. Lehrbücher der Virologie) einzelsträngig. Für die Replikation dieser Viren ist Folgendes von Bedeutung:

- Wenn die **einzelsträngige RNA** die Polarität einer mRNA hat ((+)-RNA), kann sie direkt als Matrize für die Proteinbiosynthese verwendet werden. Sie codiert dann u. a. für eine **RNA-abhängige RNA-Polymerase**, die einen (–)-Strang erzeugt, der als Matrize für die Biosynthese neuer (+)-Stränge dient.
- Ist die Polarität der einzelsträngigen RNA komplementär zur mRNA ((–)-RNA), so muss diese erst durch die **RNA-abhängige RNA-Polymerase** transkribiert und damit zur Erzeugung viraler Proteine in eine mRNA umgeschrieben werden. Aus diesem Grund muss die Polymerase Bestandteil der Proteinausstattung des Virus sein.
- **Retroviren** enthalten als Genom eine RNA mit (+)-Polarität. Die Besonderheit dieser Virusgruppe beruht darauf, dass das RNA-Genom durch eine **RNA-abhängige DNA-Polymerase** (reverse Transcriptase) in doppelsträngige

Tabelle 15.2 Humanpathogene RNA-Viren (Auswahl)

Virusgruppe	Größe des Genoms (kB)	Art des Genoms	Für Replikation benötigt	Verursachte Krankheiten (Beispiele)
Picornaviren	7,2–8,4	(+) RNA	RNA-abhängige RNA-Polymerase	Poliomyelitis, Erkältungskrankheiten, Hepatitis A, Schnupfen
Flaviviren	9,1–11	(+) RNA	RNA-abhängige RNA-Polymerase	Gelbfieber, Frühsommer-Meningo-Encephalitis, Hepatitis C
Rhabdoviren	ca. 12	(–) RNA	RNA-abhängige RNA-Polymerase	Tollwut, vesikuläre Stomatitis
Paramyxoviren	ca. 15	(–) RNA	RNA-abhängige RNA-Polymerase	Mumps, Masern
Retroviren	9,2–12	(+) RNA	RNA-abhängige DNA-Polymerase (reverse Transcriptase)	T-Zell-Leukämie, AIDS

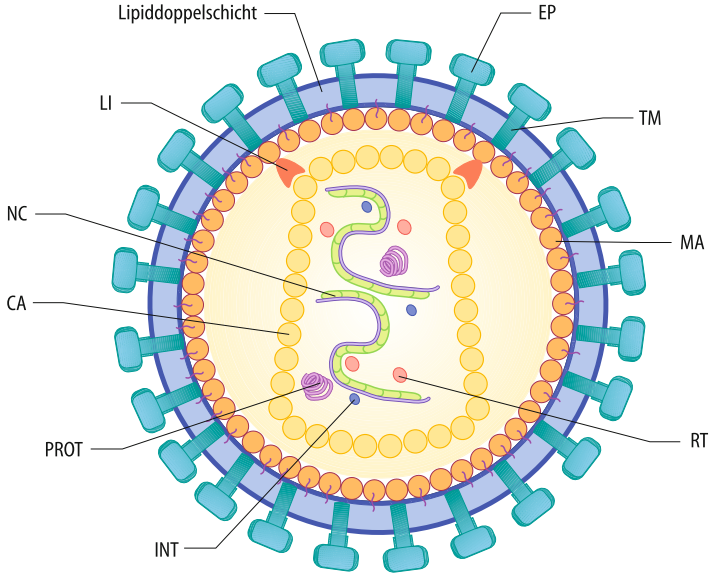


Abb. 15.2 Aufbau des humanen Immundefizienzvirus HIV-1. Die Virushülle entspricht einem Stück Plasmamembran der Wirtszelle, in die virale Hüllproteine eingelagert sind. Das Capsid enthält außer zwei Kopien der viralen RNA die viralen Enzyme HIV-Protease, reverse Transcriptase und Integrase. *EP*: externes Glycoprotein; *TM*: transmembranes Glycoprotein; *MA*: mit der Hüllmembran assoziiertes Matrixprotein, myristiliert; *LI*: Link Protein (Verbindung zwischen Capsid und Membran); *CA*: Capsidprotein; *NC*: Nucleocapsidprotein, an das RNA-Genom assoziiert; *PROT*: HIV-Protease; *RT*: reverse Transcriptase; *INT*: Integrase

DNA umgeschrieben und stabil in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Hier kann es im Zustand der Latenz ruhen. Eine produktive Virusinfektion benötigt dann spezifische Signale als Auslöser.

15.2.2 Das RNA-Genom von Retroviren wird in DNA umgeschrieben

Retroviren sind von besonderem Interesse, u. a. da der Erreger von AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), das **AIDS-Virus** oder **HIV-1** (*Human Immunodeficiency Virus*) zu den Retroviren zählt. Ihre Besonderheit ist die stabile Integration einer DNA-Kopie ihres Genoms in das der Wirtszelle, weswegen Retroviren auch als Vektoren für die Gentherapie angewandt werden.

Abb. 15.2 stellt den Aufbau von Retroviren am Beispiel des HIV-1-Virus dar:

- Das Nucleocapsid besteht aus dem **diploiden**, aus 2 identischen (+)-RNA-Strängen bestehenden Genom und den viralen Proteinen **reverse Transcriptase**, **HIV-Protease** und **Integrase** (s. u.).
- Der Aufbau des HIV-Genoms ist in Abb. 15.3 dargestellt. Die RNA enthält die drei Genbereiche **gag, pol** und **env**. Am 5′- und 3′-Ende des RNA-Genoms befinden sich für die Integration in die Wirts-DNA benötigte Sequenzen, die auch als **LTR** (*Long Terminal Repeat)* bezeichnet werden.
- Das das Nucleocapsid umhüllende Capsid besteht im Wesentlichen aus dem Capsidprotein (CA).
- Das Capsid ist von einer **Hüllmembran** umgeben. Diese entstammt der Plasmamembran der Wirtszelle, enthält allerdings einige virale Proteine. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das als ENV-Protein gp 120 oder EP (*envelope protein*, Hüllprotein) bezeichnete Protein, das für die Bindung des Virus an die Wirtszellmembran benötigt wird.

Der Infektionszyklus von Retroviren ist besonders gut am Beispiel des HIV-1 untersucht und lässt sich in folgende Schritte einteilen (Abb. 15.4):

- Die Adsorption des HIV-1 erfolgt durch Bindung des **viralen Hüllproteins EP** an ein spezifisches Membranpro-

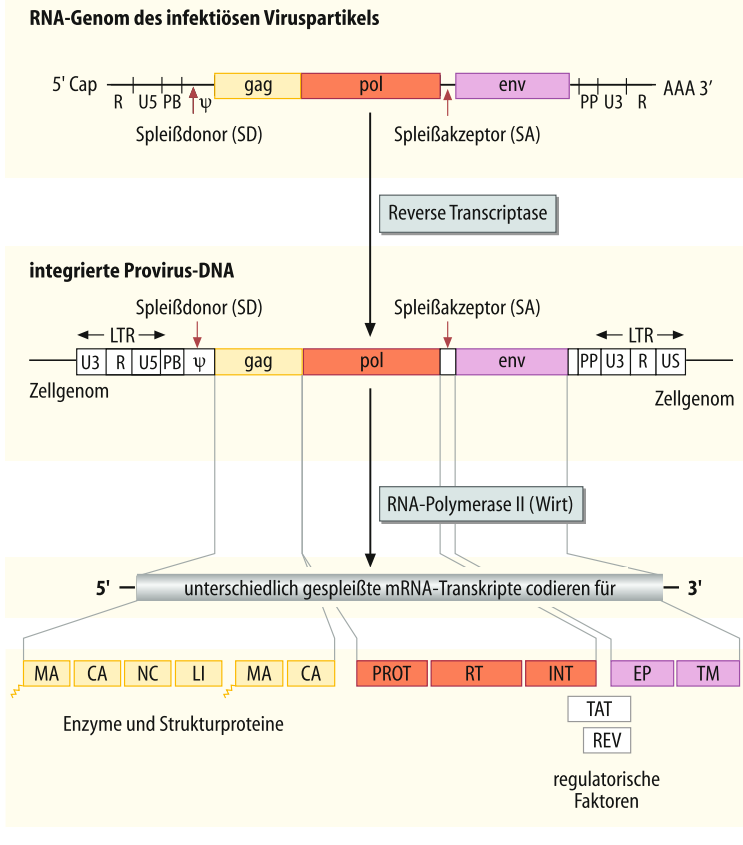


Abb. 15.3 Biosynthese der HIV-Proteine. Durch die reverse Transcriptase des HIV-Virus wird die HIV-RNA in die doppelsträngige Provirus-DNA umgewandelt. Die Provirus-DNA enthält die 3 Gene *gag*, *pol*, und *env* und ist an beiden Seiten von einer als *LTR* (long terminal repeat) bezeichneten Sequenz begrenzt. Die LTRs sind für den mit Hilfe der viralen Integrase erfolgenden Einbau in die DNA der Wirtszelle erforderlich. Durch die RNA-Polymerase II der Wirtszelle folgt die Transkription zu unterschiedlich gespleissten mRNA-Transkripten. Diese codieren für die verschiedenen HIV-spezifischen Proteine (Abkürzungen s. Legende zu Abb. 15.2). Die Proteine *TAT* und *REV* sind regulatorische Proteine, die die Transkription der Provirus-DNA stimulieren. Nicht dargestellt sind weitere durch differenzielles Spleissen gewonnene accessorische Proteinfaktoren

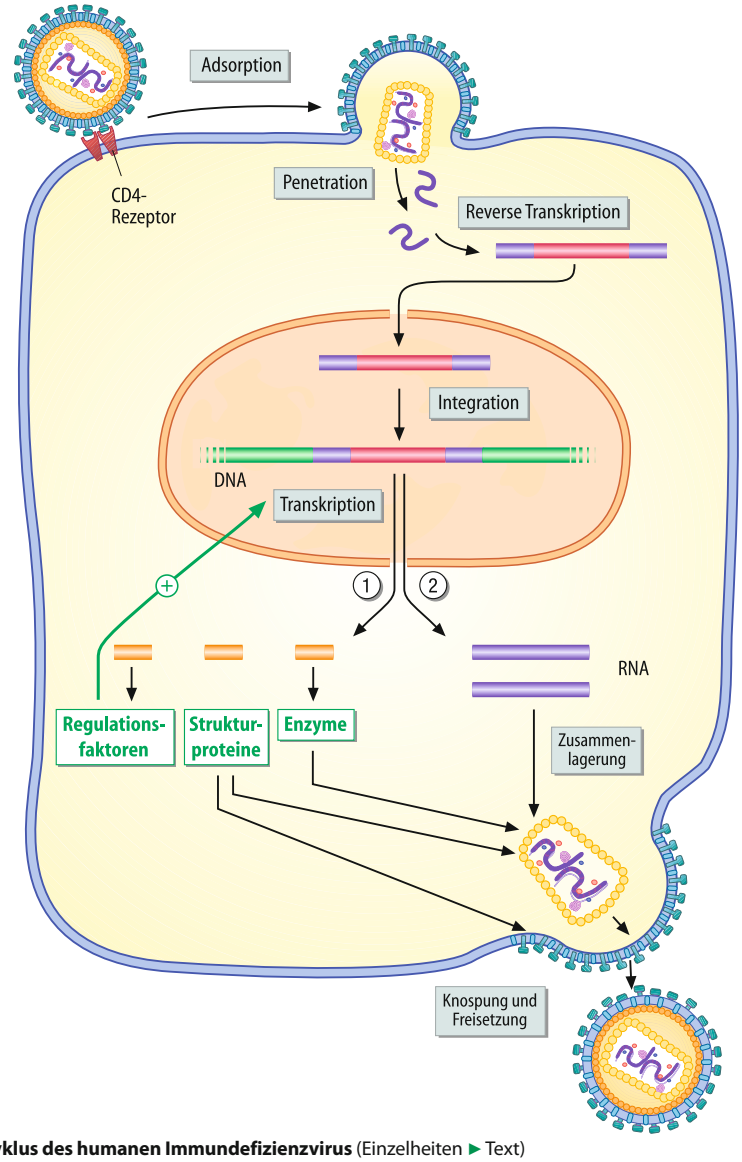


Abb. 15.4 Infektionszyklus des humanen Immundefizienzvirus (Einzelheiten ▶ Text)

tein der Wirtszelle, den **CD 4-Rezeptor**. Dieser findet sich lediglich auf T-Lymphocyten, epidermalen Langerhans-Zellen und Makrophagen (▶ Kap. 19.4.1). Hierdurch wird die **Internalisierung** (Penetration) des Virus durch Endocytose ausgelöst.

- Nach der Freisetzung des Nucleocapsids wird die virale RNA in **DNA** umgeschrieben. Hierzu wird die **virale reverse Transcriptase** benötigt, die als RNA-abhängige DNA-Polymerase dient. Als Primer benutzt sie eine zelleigene tRNA.
- Nach Aufnahme in den Zellkern wird die der viralen RNA komplementäre DNA, die sog. **Provirus-DNA**, in die Wirts-DNA integriert, wozu die virale **Integrase** notwendig ist. In diesem Zustand kann die Provirus-DNA über lange Zeiträume (Monate bis Jahre) inaktiv vorliegen.
- Unter dem Einfluss wirtseigener, später viraler Transkriptionsfaktoren wird die Provirus-DNA transkribiert. Eine besondere Bedeutung kommt beim HIV-1-Virus dem Transkriptionsfaktor **NFκB** zu.

III

– Die Transkription der Provirus-DNA führt zu verschiedenen mRNA-Spezies (Abb. 15.3). Diese werden zum Teil differenziell gespleisst und liefern die HIV-Enzyme, Strukturproteine sowie für die Transkription von HIV benötigte Regulationsfaktoren (Abb. 15.4–1). Ungespleisste RNA (Abb. 15.4-2) dient der Erzeugung des Genoms neuer Viren.

– Struktur- und Enzymproteine assemblieren zu neuen Capsiden, die das HIV-Nucleocapsid enthalten. Diese treten von innen an die Zellmembran, in die vorher virale **ENV-Proteine** eingebaut worden sind, stülpen diese nach außen und werden schließlich vollständig von der Zellmembran abgeschnürt, womit die Virusfreisetzung abgeschlossen ist.

– Die HIV-1 befallenen Zellen sterben nach Wochen bis Monaten ab.

Näheres über den Infektionszyklus sowie den typischen Verlauf der HIV-1-Infektion s. ausführliche Lehrbücher der Biochemie und Virologie.

In Kürze

– Besitzt das Genom einzelsträngiger RNA-Viren die (+)-Polarität, so dient es direkt als mRNA, muss allerdings durch eine virale RNA-abhängige RNA-Polymerase für die Replikation in einen RNA-Strang mit (–)-Polarität umgeschrieben werden. RNA-Genome mit (–)-Polarität benötigen bereits zur Herstellung der mRNA eine virale RNA-abhängige RNA-Polymerase.

– Retroviren, z. B. das HIV-I, haben ein diploides RNA-Genom, welches für zehn Gene codiert. Dieses wird durch eine reverse Transcriptase in DNA umgeschrieben und als Provirus-DNA in das Genom der Wirtszelle integriert. Virale Nucleinsäuren werden dann vom Genom aus transkribiert und translatiert, wonach im Cytosol die neuen Viren zusammengesetzt werden.

15.3 DNA-Viren

Wichtige **humanpathogene DNA-Viren** sind in Tabelle 15.3 zusammengestellt.

Es handelt sich um Viren, deren Genom entweder vollständig oder partiell (Hepatitis B-Virus) doppelsträngig ist.

Das Genom doppelsträngiger DNA-Viren wird in den Zellkern **transloziert** und dort unter Verwendung entsprechender zellulärer Enzyme transkribiert. Eine Ausnahme sind die Pockenviren, bei welchen alle Infektionsschritte im Cytoplasma erfolgen. Die dabei entstehende **mRNA** wird in die viralen Proteine translatiert. Für die Herstellung der **viralen Genome** werden unterschiedliche Strategien verfolgt.

Bei den **Hepadnaviren** schreibt eine virale reverse Transcriptase eine das Genom umspannende mRNA in DNA um. Andere Viren benutzen virale bzw. durch entsprechende Regulatorproteine umfunktionierte Wirts-DNA-Polymerasen.

In Kürze

– Die meisten humanpathogenen DNA-Viren haben ein doppelsträngiges DNA-Genom. Dieses wird nach Translokation in den Kern der Wirtszelle unter Bildung der viralen Proteine transkribiert und translatiert, sowie die virale Nucleinsäure durch Replikation vermehrt.

Tabelle 15.3 Humanpathogene DNA-Viren mit doppelsträngigem Genom (Auswahl)

Virusgruppe	Größe des Genoms (kB)	Für Replikation benötigt	Verursachte Krankheit (Beispiele)
Hepadnaviren	3,2	DNA-abhängige RNA-Polymerase (Wirt) Reverse Transcriptase (viral)	Hepatitis B, primäres Leberzellcarcinom
Papovaviren	ca. 5,2	DNA-Polymerase (Wirt)	Warzen, Cervixcarcinom
Adenoviren	ca. 36	DNA-Polymerase (viral)	Pharyngitis
Herpesviren	ca. 150	DNA-Polymerase (viral)	Windpocken, Herpes
Pockenviren	ca. 130	DNA-Polymerase (viral)	Pocken

15.4 Durch Viren ausgelöste Zellschädigungen

Die durch Viren ausgelösten **Zellschädigungen** sind vielfältig und hängen nicht nur vom Infektionszyklus des Virus, sondern auch vom jeweiligen Differenzierungszustand der Wirtszelle ab:

- Eine direkte **Zellzerstörung** ergibt sich als Konsequenz einer Virusvermehrung, die sämtliche anderen Aktivitäten der Zelle zum Stillstand bringt.
- Da über den **MHC I-Komplex** ständig Fragmente der in der Zelle synthetisierten Proteine und damit auch viraler Proteine präsentiert und durch cytotoxische T-Zellen erkannt und attackiert werden (▶ Kap. 19.4.2), kommt es durch das Immunsystem zur **Eliminierung** virusproduzierender Zellen.
- Bei vielen Virusinfektionen findet sich eine Kombination von viral und immunologisch ausgelösten Zellschädigungen, die im Allg. zur **Nekrose** der Zelle führen.
- In einigen Fällen leiten Viren eine **Apoptose** (programmierter Zelltod, ▶ Kap. 16.3.1) der von ihnen befallenen Zellen ein.
- Keine Schädigungen der Wirtszelle ergeben sich dann, wenn die viralen Genome zwar in das Wirtszellgenom eingebaut, aber nicht exprimiert werden (**Latenz**). Die Infektionsfolgen werden meist erst nach Aktivierung des integrierten Wirtsgenoms spürbar.
- Bei **chronischen Virusinfektionen** hat sich ein Gleichgewicht zwischen Virusvermehrung und Überleben der Zelle eingestellt. Es findet eine kontinuierliche, geringe Virusvermehrung und Freisetzung statt, die jedoch das Überleben der befallenen Zelle nicht beeinträchtigt. Solche chronischen Infektionen kommen z. B. beim Hepatitis B-Virus vor.

Zur Transformation von Wirtszellen und Tumorauslösung durch Viren ▶ Kap. 26

In Kürze

Folgen des Virusbefalls sind
- Zelltod als Konsequenz des Umschaltens des Zellstoffwechsels auf Virusvermehrung,
- Eliminierung virusproduzierender Zellen durch cytotoxische T-Lymphocyten oder
- Einleitung des Zelltods durch Apoptose.
- Keine oder geringgradige Schädigungen der Zelle treten bei chronischen Virusinfektionen oder im Zustand der Latenz auf.

15.5 Körpereigene Abwehr, Prävention und Chemotherapie von Virusinfektionen

Dem von einem Virus befallenen Organismus steht eine Reihe körpereigener Abwehrmechanismen zur Verfügung. Daneben können Virusinfektionen oft auch durch Prävention verhindert oder durch Medikamente behandelt werden.

15.5.1 Unspezifisches und spezifisches Immunsystem kooperieren bei der Abwehr viraler Infekte

Das Immunsystem spielt eine entscheidende Rolle bei der körpereigenen Abwehr viraler Infektionen, wobei die Komponenten des unspezifischen und spezifischen Immunsystems miteinander kooperieren. Im Einzelnen kann man dabei folgende Stufen der Abwehr unterscheiden:

- Die **angeborene Immunantwort** (▶ Kap. 19.1) ist die erste Barriere gegen virale Infektionen. An ihr sind im Wesentlichen die **neutrophilen Granulocyten** beteiligt, die über chemotaktische Signale an die Orte von Entzündungsreaktionen gelangen und die dort beteiligten Zellen und Komponenten phagocytieren oder abtöten. **Makrophagen** können körperfremdes Material durch Phagocytose aufnehmen und zerstören. Hierbei entstehen Peptide, die mit den MHC II-Proteinen interagieren und auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Auf diese Weise wird das spezifische Immunsystem aktiviert. Natürliche Killerzellen entstehen aus den T-Lymphocytenvorläufern im Knochenmark und töten u. a. virusinfizierte Zellen ab. Der hierbei benutzte Erkennungsmechanismus ist noch nicht klar.
- Das **Komplementsystem** (▶ Kap. 19.6) ist für die Eliminierung virusinfizierter Zellen von besonderer Bedeutung. Durch bestimmte Strukturen auf der Oberfläche von Viren oder virusinfizierten Zellen wird der alternative Weg der Komplementaktivierung eingeleitet, der die Lyse und damit das Abtöten der befallenen Zelle zum Ziel hat.

- Bei der **spezifischen Immunantwort** durch cytotoxische T-Lymphocyten wird deren Aktivierung durch die Präsentation von Peptidabschnitten viraler Proteine durch die auf den befallenen Zellen exprimierten MHC I-Proteine eingeleitet (▶ Kap. 19.3.2). Auch dies führt zur Lyse der betroffenen Zelle.
- Die **humorale, B-Lymphocyten-vermittelte Immunantwort** benutzt gegen Viren oder virusbefallene Zellen gerichtete Antikörper. Diese binden an spezifische Strukturen und werden dann über Fc-Rezeptoren auf der Oberfläche von Makrophagen, Monocyten oder neutrophilen Granulocyten gebunden und phagocytiert. Außerdem wird der klassische Weg der Komplementaktivierung über Immunkomplexe ausgelöst.

15.5.2 Virusinfektionen induzieren die Produktion von Zytokinen

Zytokine sind ein wichtiger Teil der körpereigenen unspezifischen Immunabwehr. Sie regulieren und koordinieren das Zusammenwirken immunologischer Systeme. Zu den Zytokinen gehören Interferone, Interleukine, Tumornekrosefaktoren, Kolonie-stimulierende Faktoren, Chemokine und transformierende Wachstumsfaktoren (TGFs). Für die Abwehr von Virusinfektionen sind besonders wichtig:

- Die **Interferone** α und β, die von virusinfizierten Zellen produziert und sezerniert werden. Sie wirken über spezifische Rezeptoren auf fast allen Zellen. Dabei wird die Vermehrung des Virusgenoms, die Proteinbiosynthese und die Zellteilung gehemmt. Interferon γ wird von T-Helferzellen (▶ Kap. 19.4.1) gebildet und ist ein Immunregulator.
- Indirekt mit Virusinfektionen in Zusammenhang zu bringen sind die **Interleukine**, eine Gruppe von wenigstens 15 Proteinfaktoren, die für die Regulation der Immunantwort von besonderer Bedeutung sind (▶ Kap. 17.4.1).

15.5.3 Durch Impfung lässt sich eine Prävention gegen Viruserkrankungen erreichen

Durch **Impfung** (Immunisierung) lässt sich ein weitgehender Schutz vor Virusinfekten aufbauen:

- Bei der **passiven Immunisierung** werden Immunglobuline gegeben, die ein bestimmtes Virus neutralisieren können.
- Bei der **aktiven Immunisierung** wird eine schützende Immunantwort im Organismus induziert. Hierfür werden lebende, abgeschwächte oder abgetötete Erreger injiziert, die eine Antikörperbildung ohne die gleichzeitige Erkrankung des Geimpften auslösen. Durch flächendeckende aktive Immunisierung ist es gelungen, bestimmte als Seuchen auftretende Viruserkrankungen wie Pocken oder Poliomyelitis entweder auszurotten oder in ihrer Häufigkeit beträchtlich zu reduzieren.

15.5.4 Die Chemotherapie von Virusinfekten beruht auf Hemmstoffen für spezifische virale Leistungen

Die Tatsache, dass Viren über keinen eigenen Stoffwechsel verfügen, sondern sich vieler funktioneller Aktivitäten ihrer Wirtszelle bedienen, hat die Entwicklung spezifisch antiviral wirkender Medikamente erschwert. Die zurzeit hauptsächlich verwendeten richten sich besonders gegen die Vorgänge bei der Replikation der viralen Genome oder gegen die viralen Proteasen, die die als primäre Translationsprodukte entstehenden Polyproteine in die funktionellen Proteine schneiden. Im Einzelnen unterscheidet man:

- **Hemmstoffe der Virusreplikation.** Diese sind überwiegend Analoga von Pyrimidin- bzw. Purinnucleosiden (▶ Kap. 12.3.3).
- **Hemmstoffe der Proteasen.** Diese hemmen die proteolytische Spaltung der viruscodierten Polyproteine in die funktionellen Proteine. Eine besondere Bedeutung hat diese Therapieform bei der Behandlung von AIDS.

In Kürze

- Durch das Immunsystem können virusbefallene Zellen durch die unspezifische, nichtadaptative Immunreaktion oder nach Bindung von spezifischen Antikörpern phagocytiert, durch das Komplementsystem eliminiert oder durch cytotoxische T-Lymphocyten zerstört werden.
- Die Induktion der Zytokinproduktion (z. B. Interferone α und β) durch Viren ist ein weiterer Teil des körpereigenen Abwehrsystems. Die Zytokine hemmen die Vermehrung des Virusgenoms, die Proteinbiosynthese und die Zellteilung.
- Durch passive oder aktive Impfung lässt sich eine Prävention gegen Viruserkrankungen erreichen. Am wirkungsvollsten ist die aktive Immunisierung, bei der die körpereigene Immunantwort stimuliert wird.
- Für die Chemotherapie von Virusinfektionen stehen Medikamente zur Verfügung, die spezifische virale Leistungen beeinträchtigen. Dies sind entweder Hemmstoffe der Virusreplikation, v. a. Analoga von Pyrimidin- bzw. Purinnucleosiden, oder Hemmstoffe der Proteasen, welche viruscodierte Polyproteine in die funktionellen Proteine spalten.

16 Zelluläre Membranen und Organellen

GK I 14.5.3; 15.2–15.10; 15.12–15.14

Einleitung

Die Kenntnis des Aufbaus eukaryoter Zellen ist wichtig, um biochemischen Veränderungen funktionelle Störungen auf zellulärem Niveau zuordnen zu können. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Membranen, deren Funktionen im Wesentlichen durch die Membranproteine vermittelt werden, die intrazellulären Organellen als Räume spezifischer Reaktionen und das Cytoskelett, das Festigkeit, Motilität und den intrazellulären Transport von Vesikeln und anderen zellulären Strukturen ermöglicht.

Der in diesem Kapitel dargestellte Stoff ist ein Grenzgebiet von Biochemie, Anatomie und Zellbiologie. Es beinhaltet den Aufbau und die Funktion von Membranen sowie die Beschreibung der Plasmamembran, der intrazellulären Organellen und des Cytoskeletts.

16.1 Membranen

16.1.1 Membranen sind für lebende Systeme unabdingbare Strukturen

Membranen sind ein für lebende Systeme unabdingbarer Bestandteil. Im einfachsten, bei prokaryoten Organismen realisierten Fall, grenzen sie das Innere einer Zelle, in dem sämtliche Lebensvorgänge in einer hoch geordneten, komplexen Form stattfinden, von der »chaotischen« Außenwelt ab, die ein hohes Maß an Variabilität und Unordnung zeigt.

Beim Betrachten einer eukaryoten Zelle (Abb. 16.1a,b) fällt auf, dass diese außer der als **Zellmembran** oder **Plasmamembran** bezeichneten äußeren Umhüllung ein komplexes System **intrazellulärer Membranen** enthält. Im menschlichen Organismus sind Erythrocyten die einzigen Zellen ohne intrazelluläre Membranen. Intrazelluläre Membranen umschließen eine Reihe von Kompartimenten. Es handelt sich um

- den **Zellkern**, der von einer äußeren und von einer inneren Kernmembran umhüllt ist,
- die Membransysteme des **rauen** und **glatten endoplasmatischen Reticulums**,
- den **Golgi-Apparat**,
- die **Mitochondrien**, die über eine äußere und innere Mitochondrienmembran verfügen und
- die membranumhüllten **Lysosomen** und **Peroxisomen**.

Außer den genannten membranumhüllten Organellen und Membransystemen findet sich beim genauen Betrachten eines elektronenmikroskopischen Bildes eine Vielzahl membranumhüllter Vesikel. Diese sorgen für den gerichteten Austausch der verschiedensten Materialien und Membranbestandteile zwischen den einzelnen Kompartimenten der Zelle.

16.1.2 Grundstruktur aller zellulären Membranen ist die Lipiddoppelschicht mit eingelagerten Proteinen

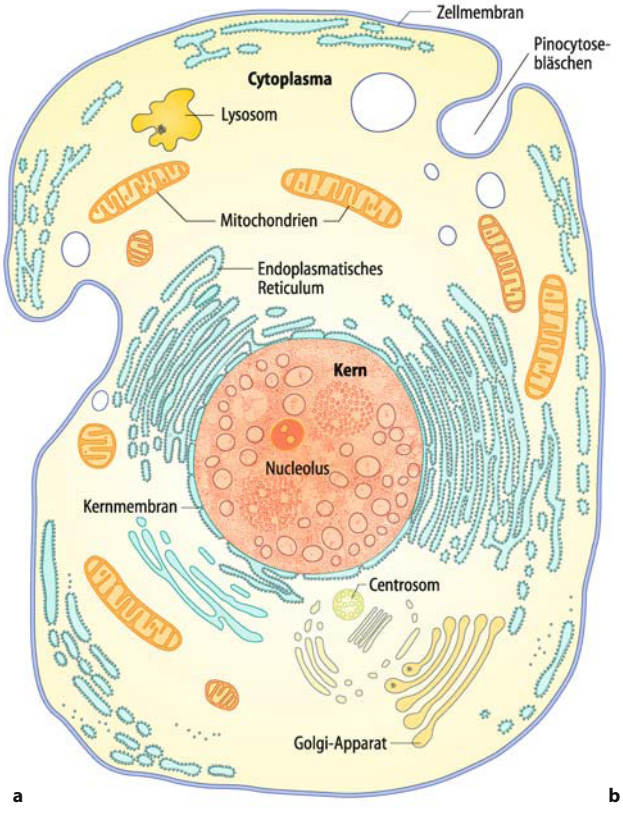
Die verschiedenen Membranen tierischer Zellen bestehen überwiegend aus Proteinen und Lipiden, daneben kommen mit weniger als 10% noch Kohlenhydrate vor (Tabelle 16.1).

Dass amphiphile Lipide (▶ Kap. 6.1.3; 6.1.4), speziell **Phosphoglyceride** und **Sphingolipide,** Doppelschichten ausbilden können, ist für den Aufbau biologischer Membranen von besonderer Bedeutung. Dieses Phänomen beruht auf der Tatsache, dass sich die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten der Fettsäurereste von amphiphilen Lipiden gegeneinander orientieren, während die hydrophilen Teile sich zur wässrigen Phase ausrichten. Die für den Membranaufbau verwendeten Lipide sind:

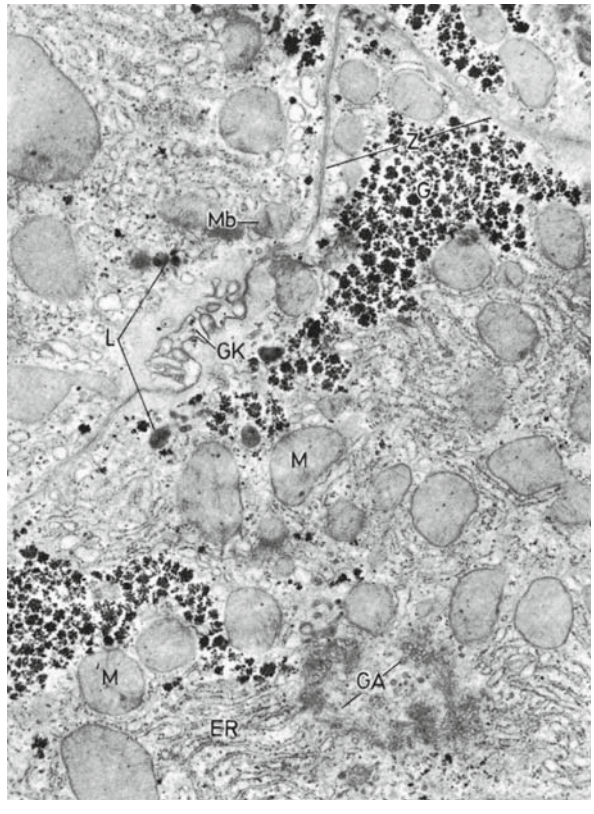
- die Phosphoglyceride **Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin**, **Phosphatidylserin** und **Phosphatidylinositol**,

Tabelle 16.1 Zusammensetzung verschiedener zellulärer Membranen

	Protein %	Lipid %	Kohlenhydrat %
Hepatocyt-Plasmamembran	46	54	2–4
Erythrocyt-Plasmamembran	49	43	8
Innere Mitochondrienmembran	76	24	–
Myelinmembranen	18	79	3



a



b

Abb. 16.1a, b Aufbau eukaryoter Zellen. a Schematische Darstellung des Aufbaus einer idealisierten eukaryoten Zelle. **b** Ausschnitt aus einer elektronenmikroskopischen Aufnahme einer Rattenleberzelle (Aufnahme von E. Siess, München). *Z*: Zellmembran; *Mb*: Peroxisom; *L*: Lysosom; *GK*: Gallenkapillare; *M*: Mitochondrium; *ER*: endoplasmatisches Reticulum; *GA*: Golgi-Apparat. Vergrößerung 19 000 : 1

- die Sphingolipide, besonders **Sphingomyelin, Cerebroside, Sulfatide** und **Ganglioside**, sowie
- **Cholesterin**.

Biosynthese und Abbau von Membranlipiden sind im Kapitel 6 beschrieben. Über Membransynthese und Vesikeltransport s. u.

Abb. 16.2 stellt schematisch die Lipidstruktur einer Membran dar.

Der Proteingehalt der zellulären Membranen schwankt zwischen 20 und 80%. Membranproteine weisen an bestimmten Arealen ihrer Oberfläche Anhäufungen von hydrophoben Aminosäuren auf, mit denen sie mit der hydrophoben Phase der Membranlipide in Wechselbeziehung treten. Diese werden auch als **Transmembrandomänen** bezeichnet. Je nach ihrer Membranorientierung und Architektur werden Membranproteine in verschiedene Klassen eingeteilt. Wie in Abb. 16.3 und Tabelle 16.2 dargestellt, lassen sich folgende Feststellungen zu Membranproteinen machen:

- **Integrale Membranproteine** durchspannen die ganze Membran. Sie verfügen hierzu über α-helicale Bereiche mit überwiegend hydrophoben Aminosäuren, die **Transmembrandomänen**.
- **Periphere Membranproteine** sind nur einer Seite der Membran angelagert. Ihre Assoziation mit der Membran erfolgt über sog. **Membrananker**. Dies können Fettsäure- oder Prenylreste sein (▶ Kap. 14.4.2). Gelegentlich kommen auch sog. Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker vor. Die reversible Verknüpfung von regulatorischen Proteinen mit Acylresten ist von großer Bedeutung.
- Häufig tragen Membranproteine covalent verknüpfte, gelegentlich verzweigte Kohlenhydratseitenketten, sind also **Glycoproteine** (▶ Kap. 5.1.5). Kohlenhydratseitenketten befinden sich immer auf der zum extrazellulären Raum gerichteten Seite der Membran.

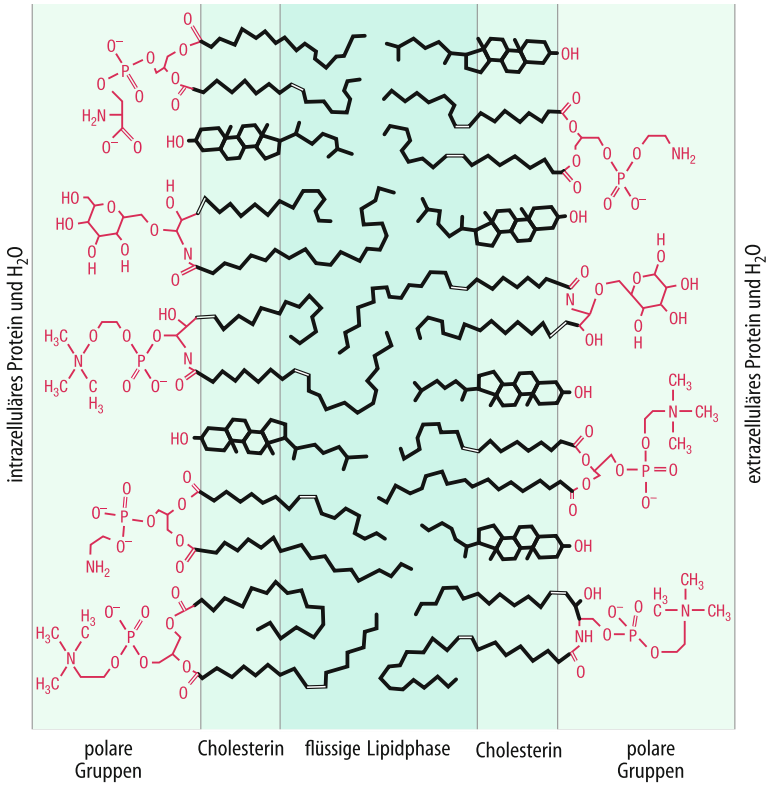


Abb. 16.2 Schematische Darstellung der Lipidstruktur einer Membran. Die polaren Gruppen der amphiphilen Lipide liegen zu beiden Seiten der Membran in Richtung der wässrigen Phase. Im Inneren der Lipidmembran finden sich die Fettsäureketten, während Cholesterinmoleküle auf beiden Seiten der Innenzone für eine gewisse Verfestigung sorgen. Im dargestellten Ausschnitt befinden sich sechs Moleküle Cholesterin, fünf Moleküle Phosphoglyceride und vier Moleküle Sphingolipide. Der Übersichtlichkeit halber wurden fast alle C-Atome weggelassen und auf die sterisch richtige Anordnung der Hydroxylgruppen der Glycolipide verzichtet

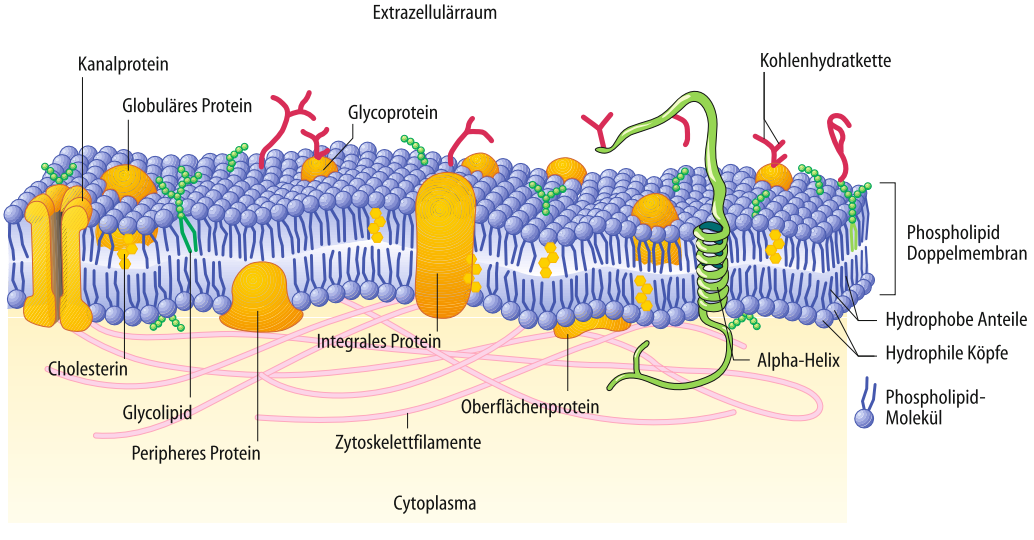
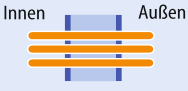
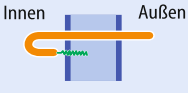
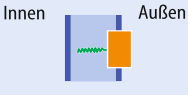
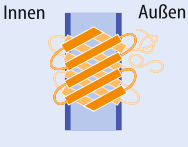


Abb. 16.3 Schematische Darstellung der Struktur einer Plasmamembran. In der Lipiddoppelschicht aus Phosphoglyceriden, Sphingolipiden und Glycolipiden schwimmen Membranproteine. Integrale Membranproteine, wie beispielsweise Kanalproteine, durchspannen die ganze Membran. Periphere Membranproteine stecken in der Membran. Kohlenhydratseitenketten von Proteinen (blau) zeigen immer auf die Außenseite der Membran. An die innere Membranoberfläche assoziiert sind Actin und Keratinfasern als Bestandteile des Cytoskeletts

Tabelle 16.2 Typen von Membranproteinen

Typ	Struktureigenschaften	Skizze
I	Eine Transmembranhelix; N-Terminus außen	
II	Eine Transmembranhelix; C-Terminus außen	
III	Ein Protein; In mehrere Transmembranhelices gefaltet	
IV	Mehrere Proteine vom Typ I oder II bilden ein oligomeres Membranprotein	
V	Transmembranprotein mit Lipidanker	
VI	Peripheres Membranprotein mit Lipidanker	
β-barrel	Transmembranprotein aus mehreren antiparallelen Faltblättern	

16.1.3 Transportsysteme sind für den Stoffaustausch durch Membranen verantwortlich

Membranen trennen generell voneinander abgeschlossene Räume. Ihre Lipiddoppelschicht ist für die meisten Biomoleküle, besonders Ionen, niedermolekulare Verbindungen wie Glucose, Aminosäuren u. a. und natürlich für größere Moleküle wie Proteine, undurchlässig. Einigermaßen gut permeabel ist sie eigentlich nur für H_2O, gelöste Gase wie O_2, CO_2 und NH_3, sowie kleinere polare Moleküle wie Ethanol oder Harnstoff.

Da Leben ohne einen geregelten Stoffaustausch zwischen Innen und Außen nicht möglich ist, übernehmen **Membranproteine** die Katalyse des Stofftransportes. Wegen ihrer hohen Spezifität sind sie für diese Aufgabe hervorragend geeignet.

Im Prinzip sind für Transportvorgänge verantwortlich:

- Membranporen,
- Membrankanäle,
- Membrantransportproteine oder Carrier,
- Membranvesikel.

Membranporen. Die bekanntesten und bei nahezu allen Vielzellern vorkommenden Membranporen sind die sog. **Gap Junctions**. Sie sind Verbindungen zwischen zwei Zellen, die durch als **Connexine** bezeichnete Membranproteine gebildet werden. Wegen ihres relativ großen Durchmessers haben sie nur eine geringe Substratspezifität und erlauben die Passage von Molekülen bis zu einer Masse von ca. 1 kDa.

Membrankanäle. Membrankanäle werden durch sog. **Kanalproteine** gebildet. Diese verfügen über mehrere Transmembrandomänen und bilden einen wassergefüllten Kanal. Wegen ihres im Vergleich zu Poren wesentlich geringeren Durchmessers und der Tatsache, dass sie geschlossen und geöffnet werden können, erlauben sie den selektiven Transport von kleinen Molekülen, häufig geladenen Ionen. **Ionenkanäle** sind überwiegend für die elektrischen Eigenschaften von Membranen verantwortlich.

Transportproteine. Transportproteine oder **Carrier-Proteine** sind für den Transport einer Vielzahl von Molekülen durch die Plasmamembran verantwortlich. Sie bilden keine wässrige Pore, sondern binden das zu transportierende Molekül und bringen es infolge einer Konformationsänderung durch die Membran. Dieser Mechanismus macht verständlich, dass die Transportgeschwindigkeit durch Carrier geringer als die durch Kanäle ist. Bezüglich der Konzentrationsabhängigkeit des Membrantransports lassen sich zwei Typen von Transportvorgängen unterscheiden (Abb. 16.4):

- **Erleichterte Diffusion:** Transport eines Moleküls durch eine Membran entlang eines Konzentrationsgradienten. Für den Transport wird das Transportprotein, aber keine Energie benötigt.
- **Aktiver Transport:** Transportvorgänge, die gegen einen Konzentrationsgradienten, also »bergauf« erfolgen. Sie benötigen in jedem Fall Energie. Ist der Transport direkt mit ATP-Verbrauch verbunden, so spricht man von **primär aktivem Transport**. Stammt die Energie jedoch aus einer anderen Quelle, so spricht man von **sekundär aktivem Transport**.

Transport mit Membranvesikeln. Viele Verbindungen, z. B. Hormone oder Transmitter, aber auch Membranproteine

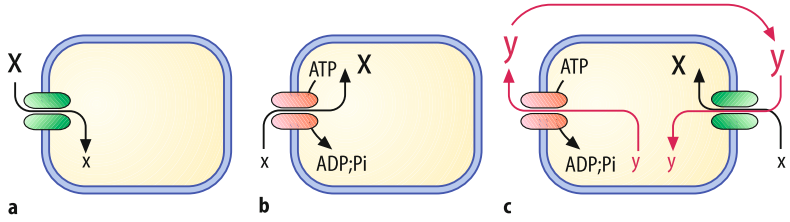


Abb. 16.4a–c Funktionsweise von Proteinen, die den Membrantransport ermöglichen. a Erleichterte Diffusion. Die Verbindung X wird entlang eines Konzentrationsgradienten in die Zelle transportiert. **b** Primär aktiver Transport. Die Verbindung X wird unter ATP-Verbrauch gegen ein Konzentrationsgefälle in die Zelle transportiert. **c** Sekundär aktiver Transport. Die Verbindung X wird gegen ein Transportgefälle in die Zelle transportiert. Die Energie hierfür stammt aus dem Cotransport von Y entlang eines Konzentrationsgradienten. Die notwendige geringe intrazelluläre Konzentration von Y wird durch primär aktiven Transport aufrechterhalten

oder -lipide, werden in membranumhüllten Vesikeln intrazellulär transportiert. Dieser vesikuläre Transport erfolgt

- vom endoplasmatischen Reticulum zum Golgi-Apparat,
- vom Golgi-Apparat zu den Lysosomen,
- vom Golgi-Apparat zur Plasmamembran. Auf diesem Transportweg werden für die Sekretion bestimmte Verbindungen, aber auch die Proteine der Plasmamembran transportiert. Dieser Vorgang wird auch als **Exocytose** bezeichnet.
- von der Plasmamembran zu Endo- bzw. Lysosomen. Dieser Vorgang wird als **Endocytose** bezeichnet.

Die Beziehungen zwischen endoplasmatischem Reticulum, Golgi-Apparat und dem vesikulären Kompartiment sind in Abbildung 16.12 dargestellt.

Im Prinzip lässt sich der Vesikeltransport in eine Reihe wohl definierter Schritte aufteilen (Abb. 16.5). Dabei wird die Membran, von der sich das Vesikel unter Mitnahme seines Inhalts abschnürt, als **Donormembran** bezeichnet und diejenige, mit der das Vesikel unter Ablieferung seines Inhalts fusioniert, als **Akzeptormembran**. An der Donormembran muss der zukünftige Vesikelinhalt gesammelt werden. Handelt es sich um Membranproteine, so sind

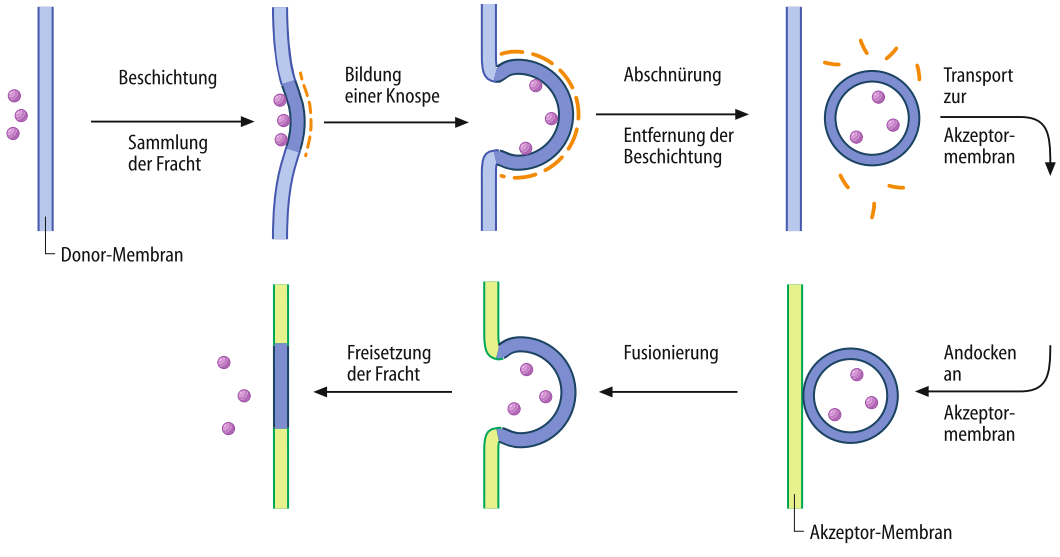


Abb. 16.5 Schematische Darstellung der Einzelschritte beim vesikulären Membrantransport. An der Donor-Membran sammeln sich die als Fracht vorgesehenen Moleküle. An dieser Stelle lagert sich die Beschichtung an, was aus sterischen Gründen zur Bildung einer Knospe führt. Diese schnürt sich von der Donormembran ab und die die Beschichtung bildenden Moleküle verlassen das Membranvesikel. Dieses wird zur Akzeptormembran transportiert, wo es andockt. Daran schließt sich die Fusionierung der beiden Membranen an, was dann zur Freisetzung der Fracht führt

Tabelle 16.3 Bestandteile des vesikulären Transportsystems

Vesikeltyp	Hüll- und Adapterproteine	Beteiligtes G-Protein	Donormembran	Akzeptormembran
Clathrin-Vesikel	Adaptin 2 ; Clathrin	Arf	Plasmamembran	Endosomenmembran
Clathrin-Vesikel	Adaptin 1; Clathrin	Arf	Golgi-Membran	Endosomenmembran
Cop-Vesikel	Cop II	Sar	Membran des ER	Golgi-Membran
Cop-Vesikel	Cop I	Arf	Golgi-Membran	Membran des ER

diese bereits Bestandteile der Donormembran, lösliche Verbindungen müssen von entsprechenden Rezeptoren gebunden werden.

Bildung von Vesikeln aus der Donormembran. Das Problem der Abschnürung eines Vesikels aus der Donormembran wird durch die Bildung von Membranvesikeln gelöst, die mit einer Hülle aus spezifischen Proteinen umgeben sind. Sie werden als **umhüllte Vesikel** (*coated vesicles*) bezeichnet. Hierfür stehen je nach Transportweg, d. h. nach der Donor- bzw. Akzeptormembran, unterschiedliche Hüllproteine zur Verfügung (Tabelle 16.3):

- **Clathrine.** Diese bilden die Hülle von Vesikeln, welche den Transport vom Golgi-Apparat zu Endosomen, Lysosomen und der Plasmamembran (regulierter sekretorischer Weg) bzw. von der Plasmamembran zu Endosomen vermitteln.
- **COP I-Proteinkomplexe.** Diese werden für die Herstellung von Vesikeln benötigt, welche den retrograden Transport vom Golgi-Apparat zum endoplasmatischen Reticulum übernehmen.
- **COP II-Komplexe.** Diese bilden die Hüllen der Vesikel, die für den Transport vom endoplasmatischen Reticulum zum Golgi-Apparat verantwortlich sind.

Die Bildung Clathrin-umhüllter Vesikel findet in folgenden Schritten statt (Abb. 16.6a):

- **Adaptine** sammeln Frachtrezeptoren und für den Transport vorgesehene Membranproteine, darunter auch für den Vesikeltransport benötigte Proteine, die vSNAREs (s. u.). Es gibt mehrere Adaptine, die für einen jeweils spezifischen Transportvorgang benutzt werden.
- Adaptine lösen die Bindung des Hüllproteins Clathrin aus. Clathrine bilden ein korbartiges Gerüst um die durch die Adaptine markierte Struktur.
- Es bildet sich zunächst eine Mulde (*coated pit*), die zur Bildung einer Knospe führt, aus der sich dann das Vesikel abschnürt.
- Die Bildung der Knospe wird durch das kleine G-Protein **Arf** reguliert. In seiner mit GTP beladenen Form rekrutiert es die Adaptine und Clathrine, sodass der *coated pit* und die Knospe gebildet werden können.
- Die Abschnürung der Knospe erfolgt durch ein weiteres, als **Dynamin** bezeichnetes G-Protein. Die Hydrolyse des GTP zu GDP ist für die Abschnürung der Knospe und die Bildung des Vesikels notwendig.

Nach Abschnürung des Vesikels kommt es durch die GTPase-Aktivität des Arf zu einer GTP-Hydrolyse, womit der Zerfall der Hülle eingeleitet wird. Wenn dieser abgeschlossen ist, bleibt schließlich nur noch ein nacktes Vesikel übrig. In seiner Membran befinden sich die für den Transport vorgesehenen Membranproteine sowie die Frachtrezeptoren, in seinem Inneren die Fracht. Die Bildung von Vesikeln, deren Hülle aus COP-Proteinen gebildet wird, erfolgt grundsätzlich gleichartig, allerdings werden keine Adaptine benötigt.

Fusionierung mit der Akzeptormembran. Für das Andocken des Vesikels an der richtigen Zielmembran sind zwei weitere Proteine notwendig, die als SNARE *(**s**oluble **N**-ethylmaleimid sensitive factor **a**ttachment protein **re**ceptor)* bezeichnet werden (Abb. 16.6b).

- Das Protein **vSNARE** (*vesicle associated SNARE*) stammt aus der Donormembran und wird während des Knospens in die Hülle eingebaut. Auch nach Zerfall der Hülle bleibt vSNARE in die Vesikelmembran eingebaut.
- Zum Andocken an die Akzeptormembran reagiert vSNARE mit einem in der Akzeptormembran lokalisierten **tSNARE** (*target associated SNARE*). Durch diese Wechselwirkung kommt es zu einer weitgehenden Annäherung der Vesikelmembran und der Donormembran. Ein Regulator für diesen Vorgang ist das kleine G-Protein **Rab** in seiner GTP beladenen Form.
- Für die Membranfusionierung, für die noch eine Reihe von Fusionsproteinen benötigt wird, ist die Hydrolyse des Rab-GTP zu GDP notwendig.

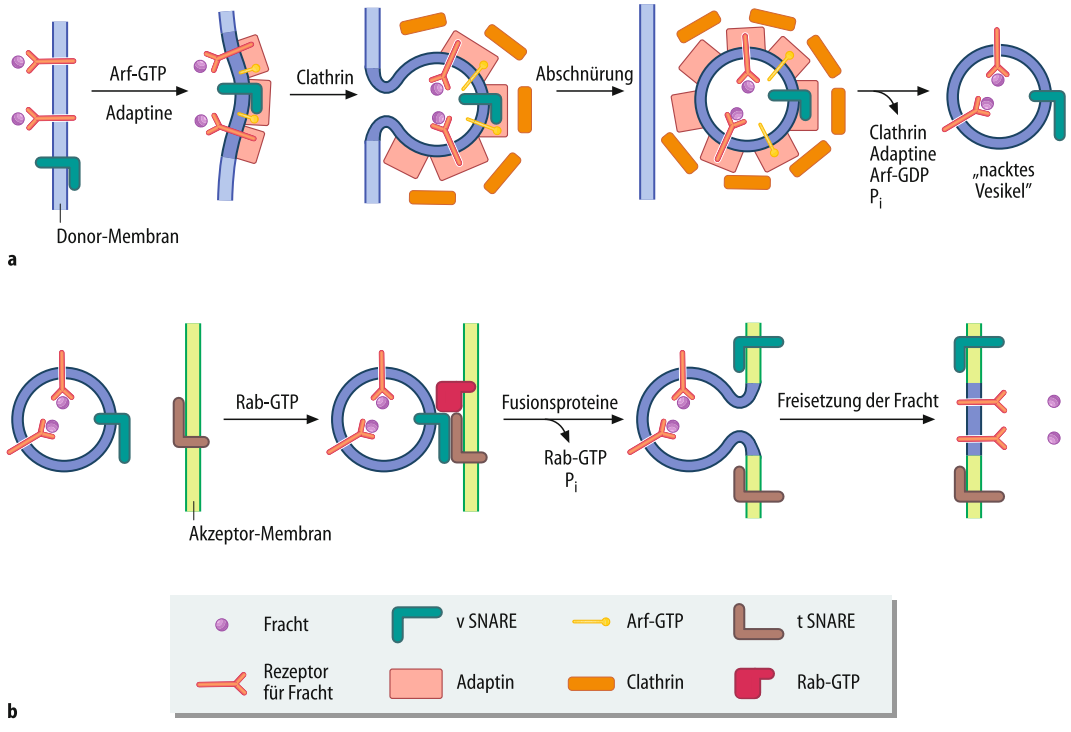


Abb. 16.6a,b Mechanismus des Clathrin-vermittelten Membrantransportes. a Bildung des Vesikels. Adaptine sammeln unter Beteiligung von Arf-GTP die in der Donormembran lokalisierten Frachtrezeptoren und das vSNARE. Damit wird eine »Mulde« gebildet, die sich unter Anlagerung von Clathrinmolekülen zur Knospe entwickelt. Unter Einschaltung des G-Proteins Dynamin kommt es zur Abschnürung des beschichteten Vesikels, das anschließend unter Spaltung von Arf-GTP zu Arf-GDP seine Beschichtung verliert und als nacktes Vesikel übrig bleibt. **b** Zur Reaktion mit der Akzeptormembran muss diese über ein tSNARE-Molekül verfügen, das mit dem vSNARE in Wechselwirkung treten kann. Unter Beteiligung des kleinen G-Proteins Rab-GTP kommt es zum Andocken an die Akzeptormembran und mit Hilfe von Fusionsproteinen unter Spaltung von Rab-GTP zu Rab-GDP zur Membranfusionierung und Freisetzung der Fracht

In Kürze

- Der Besitz von Membranen ist für alle lebenden Systeme unabdingbar. Die Plasmamembran grenzt das Zellinnere von der Außenwelt ab. Intrazelluläre Membranen umschließen den Zellkern, das endoplasmatische Reticulum, den Golgi-Apparat, die Mitochondrien, die Lysosomen und Peroxysomen sowie unterschiedliche Vesikel.
- Grundstruktur aller zellulären Membranen ist die Lipiddoppelschicht aus amphiphilen Lipiden, die den Raum innerhalb einer Membran gegenüber dem Äußeren abgrenzt. Integrale Membranproteine durchspannen die gesamte Membran, periphere Membranproteine sind mit dem inneren oder äußeren Blatt der Membran assoziiert, häufig durch lipophile Anker.
- Die meisten Membraneigenschaften werden durch die Funktion der Membranproteine geprägt. Alle Membranen enthalten Transportproteine, die für den gerichteten und regulierten Austausch zwischen dem von den Membranen eingeschlossenen Raum und dem Äußeren sorgen.
- Gap junctions werden von Connexinen gebildet, die Membranporen ausbilden. Sie sind wenig selektiv und katalysieren den Austausch von Verbindungen bis zu einer Molekülmasse von 1 kDa.
- Membrankanäle sind Transmembranproteine, die eine wassergefüllte Pore bilden, durch die kleinere Moleküle, bevorzugt Ionen (Ionenkanäle), transportiert werden.

▼

- Carrier sind Proteinmoleküle, die eine Bindung mit dem zu transportierenden Molekül eingehen, dann eine Konformationsänderung machen und dadurch den Membrantransport ermöglichen. Man unterscheidet den Carrier-vermittelten Transport entlang eines Diffusionsgradienten, der auch als erleichterte Diffusion bezeichnet wird, vom primär bzw. sekundär aktiven, ATP-abhängigen Transport.
- Vesikel dienen dem Transport von Proteinen, Lipiden und anderen Molekülen von einem Kompartiment in ein anderes. Typisch ist für sie die Abschnürung eines Vesikels von einer Donormembran, der Transport des Vesikels und die Fusion der Vesikelmembran mit einer Akzeptormembran

16.2 Die Plasmamembran

Die primäre Funktion der Plasmamembran aller Zellen ist die Abtrennung des Inneren der Zelle von der Umgebung. Wie alle Membranen ist auch die Plasmamembran für die meisten Verbindungen außer H_2O, O_2, CO_2 und NH_3 nicht oder schlecht permeabel, sodass für den gerichteten Transport spezifische Transportsysteme (s. o.) benötigt werden. Allerdings sind die Membranproteine der Plasmamembran mit einer großen Zahl weiterer Funktionen betraut, die für das Funktionieren einer Zelle essentiell sind.

Die in die Plasmamembran eingelagerten Proteine vermitteln eine Vielzahl von Funktionen, die für den Austausch von Stoffen sowie von Information zwischen dem Inneren der Zelle und dem extrazellulären Raum und damit der Umgebung benötigt werden. Besonders wichtig sind:

- Systeme für den **Stofftransport**,
- **Rezeptoren** für die Erkennung extrazellulärer Signalmoleküle, die für die Umwandlung des extrazellulären in ein intrazelluläres Signal benötigt werden (Signaltransduktion),
- Systeme für den **Zell-Zell-Kontakt**,
- Systeme für die Identifikation als »**Selbst**«.

Tabelle 16.4 Transportsysteme der Plasmamembran (Auswahl). Über die Definition der verschiedenen Transportformen ▶ Kap. 16.1.3

Name	Transportierte Verbindung	Transportmechanismus
Na/K-ATPase	Na^+, K^+	Primär aktiver Transport (Antiport)
Ca-ATPase	Ca^{2+}	Primär aktiver Transport (Uniport)
Protonen-ATPase (Magen)	H^+, K^+	Primär aktiver Transport (Antiport)
Organischer Anionentransporter	Bilirubin, organische Anionen	Primär aktiver Transport (Uniport)
Glucose-Transporter	Glucose, Na^+	Sekundär aktiver Transport (Symport)
Glucose-Carrier (GLUT 1–14)	Glucose	Erleichterte Diffusion (Uniport)

Transportsysteme. Die Zahl der Membran-assoziierten **Transportsysteme** ist außerordentlich groß (Tabelle 16.4). Die verschiedenen oben beschriebenen Transportformen kommen je nach den zellulären Funktionen in unterschiedlicher Aktivität auf den einzelnen Zellen vor. Viele von ihnen sind **ATP-abhängig**, sodass ein erheblicher Anteil der in der Zelle erzeugten Energie für die Transportarbeit aufgewandt werden muss.

Signaltransduktion. Ein beträchtlicher Teil der Proteine der Plasmamembran dienen der **Signaltransduktion** (Tabelle 16.5 und ▶ Kap. 17.3). Extrazelluläre Signale, deren Bindung an einen Rezeptor eine spezifische intrazelluläre Antwort auslöst, können dabei nicht nur **Hormone**, sondern auch **Membranproteine** benachbarter Zellen, **Plasmaproteine**, **Nahrungsbestandteile** und körperfremde Verbindungen wie beispielsweise **Arzneimittel** sein.

Zell-Zell-Verbindung und Zelladhäsion. Die Assoziation von Einzelzellen zu funktionellen Gebilden wie Geweben und Organen erfordert besonders enge und spezifische Verknüpfungen der einzelnen Zellen. Zu diesem Zweck gibt es spezifische **Zelladhäsionsmoleküle** und **Zell-Zell-Verbindungen**.

Tabelle 16.5 An der Signaltransduktion beteiligte Membranproteine (Auswahl)

Rezeptortyp	Beispiel
Heptahelicale Rezeptoren	Adrenozeptoren (Kap. 17.5.1) Glucagonrezeptor (Kap. 17.5.2) Rezeptoren für Geschmacks- und Geruchsstoffe
Tyrosinkinase-rezeptoren	Insulinrezeptor (Kap. 17.5.3) IGF-1-Rezeptor (Kap. 17.4.3)
Zytokinrezeptoren	Wachstumshormonrezeptor (Kap. 17.4.3) Erythropoietinrezeptor (Kap. 18.1.6)
T-Zellrezeptoren	T-Zellrezeptor (Kap. 19.4.2)

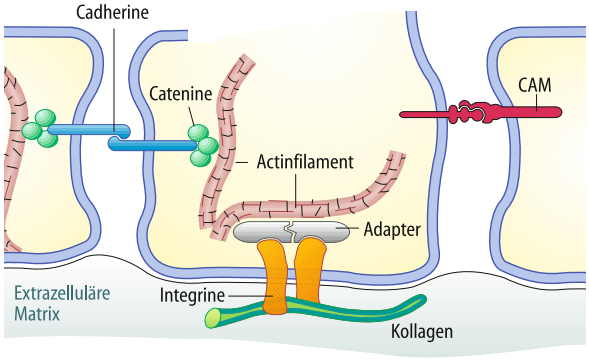


Abb. 16.7 Schematische Darstellung des Aufbaus von Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Kontakten. (Einzelheiten ▶ Text)

Prinzipiell kann man fünf Typen von Zelladhäsionsmolekülen unterscheiden, die

- Cadherine
- CAMs
- Integrine
- Selektine und
- Muzin-ähnliche Zelladhäsionsmoleküle.

Wie in Tabelle 16.6 und Abbildung 16.7 dargestellt, handelt es sich bei den Zelladhäsionsmolekülen um integrale Membranproteine, deren extrazelluläre Domänen mit entsprechenden Strukturen auf den benachbarten Zellen reagieren. Von **homophilen Bindungen** spricht man dann, wenn die extrazellulären Domänen gleichartiger Zelladhäsionsmoleküle auf benachbarten Zellen miteinander reagieren. **Heterophile Bindungen** sind dann gegeben, wenn die für die Zelladhäsion benötigten Moleküle unterschiedlich sind.

Besonders feste Zell-Zell-Verbindungen werden durch die **Cadherine** gebildet, die auf der intrazellulären Seite unter Einschaltung so genannter **Catenine** mit Strukturen des Cytoskeletts, besonders den Actinfilamenten, verknüpft sind. Außer Zell-Zell-Verbindungen kommen Zell-Matrix-Verbindungen vor. Diese werden beispielsweise benötigt, um Epithelzellen auf der Basalmembran festzuhalten. Für Zell-Matrix-Interaktionen sind die **Integrine** von besonderer Bedeutung. Die durch Cadherine bzw. Integrine vermittelten Kontakte sind Calcium-abhängig. Sie lösen sich in Abwesenheit von Calcium, was experimentell zur Herstellung von Einzelzellen aus Organen verwendet werden kann.

Besonders bei Epithelien kommen spezifische Zell-Zell-Verknüpfungen vor. Man unterscheidet

- **tight junctions,**
- **Desmosomen** sowie
- **Hemidesmosomen.**

An den **tight junctions** ist der Interzellularraum stark verengt und die Passage zwischen den Zellen für größere Teilchen verschlossen. Diese Kontaktstellen werden durch spezifische Proteine, das Claudin und das Occludin gebildet, die homophile Verbindungen miteinander eingehen. *Tight junctions* bilden eine die apikale Membran der Epithelzellen umschließende Struktur, die **Zonula Occludens**. Auf diese

Tabelle 16.6 Übersicht über Zell-Adhäsionsmoleküle

	Adhäsionsmolekül (Auswahl)	Ligand	Ca^{2+}-Abhängigkeit	Assoziation an Cytoskelett
Zell-Zell-Verbindungen	Cadherine	Cadherin auf Nachbarzelle	Ja	Actinfilamente, Intermediärfilamente
	Cell-Adhesion Molecules (CAMs)	CAMs auf Nachbarzelle	Nein	Nein
Zell-Matrix-Verbindungen	Integrine	Extrazelluläre Matrixproteine	Ja	Actinfilamente, Intermediärfilamente

Weise ergibt sich eine strenge physikalische Trennung zwischen dem apikalen und basolateralen Raum von Epithelzellen (s. Lehrbücher der Anatomie).

Desmosomen sind scheibenähnliche Strukturen, die einer mechanisch stabilen Verknüpfung zwischen Zellen dienen. Grundstruktur bilden Cadherine, die über Adaperproteine Verbindung mit intermediären Filamenten herstellen.

Hemidesmosomen sind Strukturen, die der Verankerung von Zellen, meist Epithelzellen, auf der Basalmembran dienen. Die Verankerungsstruktur sind Integrine, die auf der intrazellulären Seite mit Ankerproteinen an Keratinfilamente binden, auf der extrazellulären Seite jedoch an Laminin, einem Bestandteil der Basalmembran (▶ Kap. 24.2.2).

Wenn bei der Ausbildung der Zell-Matrix- bzw. Zell-Zell-Verknüpfung Actinfilamente (▶ Kap. 16.4.2) beteiligt sind, so spricht man von (Hemi-)Desmosomen Typ II. Zell-Zell-Kontakte unter Einbeziehung der Intermediärfilamente werden dagegen als (Hemi-)Desmosomen Typ I bezeichnet.

Häufig lösen Zell-Zell-Kontakte spezifische intrazelluläre Antworten aus, sodass die Abgrenzung zu Hormonrezeptoren (s. o.) willkürlich erscheint.

Identifikation als Selbst. Alle Zellen des Organismus signalisieren dem Immunsystem, dass sie körpereigen, d. h. »**Selbst**« sind. Sie tun dies dadurch, dass sie Fragmente aller in der Zelle synthetisierten Proteine über die Komponenten des **MHC I-Komplexes** auf der Plasmamembran präsentieren (▶ Kap. 19.3.2). Zellen, die fremde Proteinfragmente präsentieren, weil sie sich in Tumorzellen umgewandelt haben oder von Viren befallen sind, werden dann vom Immunsystem identifiziert und attackiert (▶ Kap. 19.3.2).

In Kürze

Die Plasmamembran ist die Barriere zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Sie dient

- dem Stofftransport durch die Membran,
- der Umsetzung extrazellulärer in intrazelluläre Signale durch Rezeptoren,
- den Zell-Zell-Kontakten und der Zelladhäsion zur Bildung von Geweben und Organen aus Einzelzellen sowie
- der Identifizierung einer Zelle als »Selbst«.

16.3 Intrazelluläre Organellen

16.3.1 Der Zellkern enthält den größten Teil der zellulären DNA sowie die Ausstattung für die regulierte Replikation und Transkription

Aufbau des Zellkerns. Der Zellkern ist die auffälligste intrazelluläre Struktur. Mit Ausnahme der mitochondrialen DNA (s. u.) findet sich die gesamte DNA der Zelle im Zellkern. Sie ist an Histon- und Nicht-Histonproteine gebunden und bildet das **Chromatin** (▶ Kap. 12.1.2). Im **Heterochromatin**, das besonders intensiv anfärbbar ist, ist die DNA stark kondensiert und transkriptionell inaktiv. Das **Euchromatin** wird weniger stark angefärbt und die dort lokalisierte DNA kann unter dem Einfluss entsprechender Signale transkribiert werden. Außerdem findet sich im Zellkern noch der **Nucleolus**. Er ist der Ort der rRNA-Biosynthese und der Bildung der ribosomalen Untereinheiten, außerdem wird in ihm das NAD^+ synthetisiert.

Der Zellkern ist von einer Doppelmembran umhüllt, die die sog. **Kernporen** enthält, durch die der Transport von Proteinen, RNA-Molekülen und der ribosomalen Untereinheiten vonstatten geht.

Der Zellkern hat vielfältige Beziehungen zu seiner Umgebung:

- Zur **Mitose** führende Signale werden im Cytosol erzeugt und gelangen von dort in den Kern.
- Für die **Replikation** oder **Transkription** benötigte Mononucleotide müssen durch die Kernmembran transportiert werden.
- **mRNA- und tRNA-Moleküle** müssen durch die Kernmembran in das Cytosol transportiert werden.
- **rRNA** assoziiert noch im Kern mit im Cytosol erzeugten und in den Kern transportierten ribosomalen Proteinen zu **ribosomalen Untereinheiten** (▶ Kap. 14.1.3), die anschließend ins Cytosol transportiert werden müssen.
- **Histon**- und **Nicht-Histonproteine**, die im Cytosol synthetisiert werden, müssen in den Kern translociert werden.
- Die **NAD-Synthese** erfolgt im Nucleolus.

Kerntransport. Für den gerichteten Transport von Molekülen in den Zellkern hinein bzw. aus ihm hinaus, sind die Kernporen (◘ Abb. 16.8 a,b) verantwortlich. Die molekulare Masse der Kernporen übertrifft mit etwa 125 Millionen Da diejenige von Ribosomen bei weitem. Kernporen enthalten mehr als 30 unterschiedliche Proteine, sog. Nucleoporine, die zu einem Gebilde mit einer oktagonalen Symmetrie an-

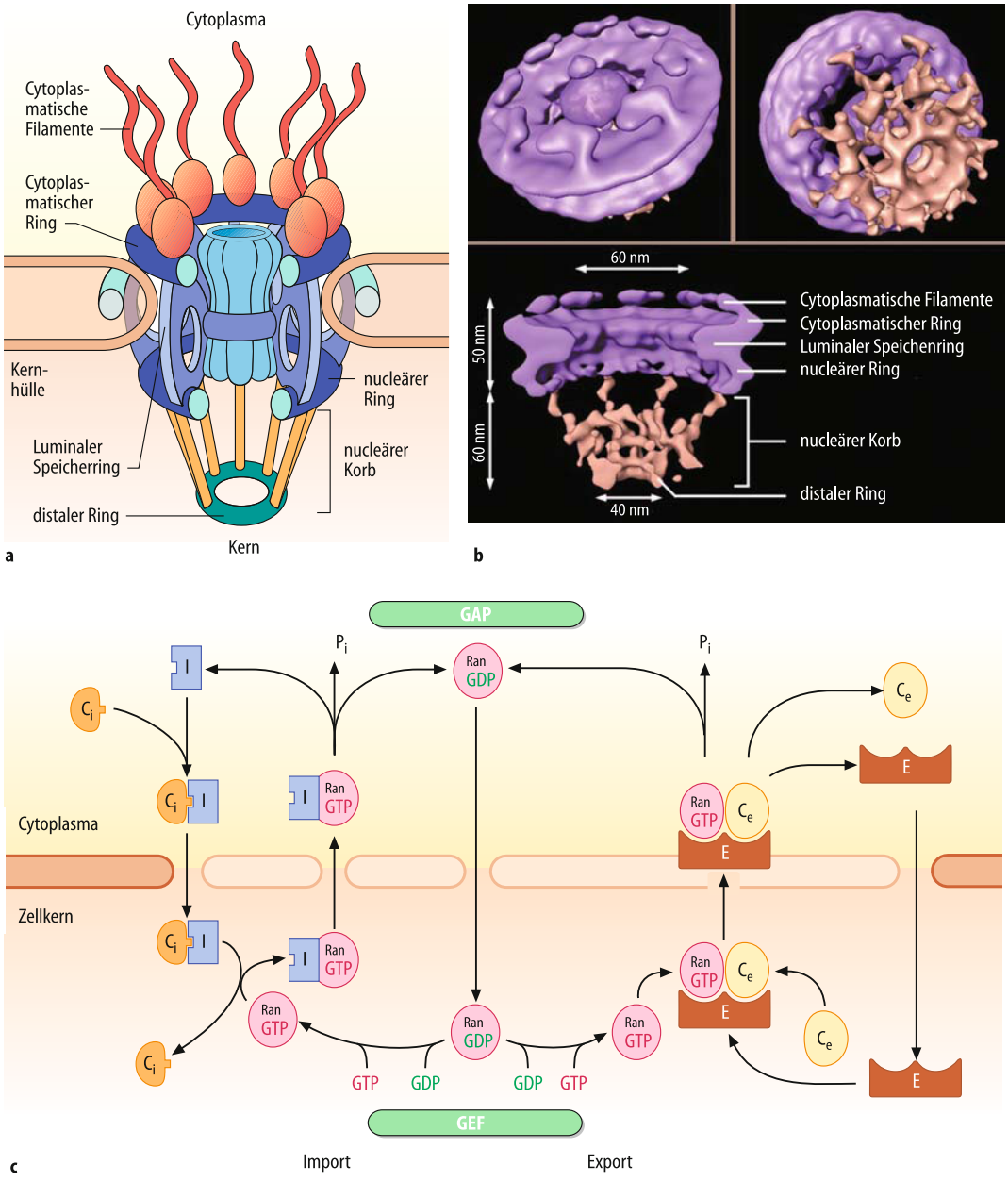


Abb. 16.8a–c Transport von Proteinen durch Kernporen. **a** Schematische Darstellung der Struktur einer Kernpore. **b** Kryo-elektronenmikroskopische Darstellung von Kernporen. Oben links von der cytosolischen Seite, oben rechts von der nucleären Seite aus gesehen. Unten Querschnitt durch eine Kernpore Nach Beck, M et al, *Science* **306**, 1387 (2004);. Mit freundlicher Genehmigung von Science, 2004 **c** Import von Proteinen in den Zellkern und Export aus dem Zellkern. C_i: zu importierendes Protein (C = *cargo* Fracht); C_e: zu exportierendes Protein; *I:* Importin; *E:* Exportin; *GAP*: GTPase-aktivierendes Protein; *GEF*: *guaninnucleotide exchange factor*. (Einzelheiten ▶ Text)

geordnet sind. Die zentrale Struktur ist der sog. **innere Speichenring** (Abb. 16.8a, b), der einen in seiner Struktur und Funktion noch wenig untersuchten Transporter umschließt. Auf der nucleären Seite ist der Speichenring über einen **nucleären Ring** mit dem sog. **nucleären Korb** verknüpft. Auf der cytoplasmatischen Seite findet sich ebenfalls eine Ringstruktur, welche mit **cytoplasmatischen Fibrillen** verbunden ist.

Man schätzt, dass durch jeden Kernporenkomplex pro Minute mehrere tausend Moleküle transportiert werden. Hiervon macht speziell bei proliferierenden Zellen der Import von Histonmolekülen, die für die Verpackung der neu synthetisierten DNA gebraucht werden, den Hauptteil aus.

Außerdem müssen pro Minute ca. 6 neu assemblierte große und kleine ribosomale Untereinheiten aus dem Kern in das Cytosol transportiert werden. Abb. 16.8c zeigt schematisch die wichtigsten Schritte des nucleären Transports:

Import in den Zellkern. Proteine, die in den Zellkern transportiert werden sollen, müssen ein nucleäres Importsignal besitzen, eine Aminosäuresequenz aus meist basischen Aminosäuren (Signalsequenz, ▶ Kap. 14.3). Die einzelnen Schritte des Proteinimports sind dann:

- Bindung des zu importierenden Proteins an so genannte **Importine**. Diese gehören zur Gruppe der **Karyopherin-Proteine**. Sie sind imstande, ein in den Kern zu importierendes Protein zu erkennen, zu binden und durch die Kernpore zu lotsen.
- Ist der Komplex aus zu importierendem Protein und Importin im Inneren des Zellkerns angelangt, wird die Fracht durch das kleine G-Protein **Ran** in der GTP-beladenen Form abgelöst. Der Komplex Importin-Ran-GTP wird nach außen transportiert. Auf der cytoplasmatischen Seite wird unter Hilfe eines GTPase-aktivierenden Proteins Ran-GTP zu Ran-GDP gespalten, was zur Freisetzung des Importins führt, welches somit für den nächsten Transportzyklus zur Verfügung steht.
- Ran-GDP wird durch die Kernpore in das Innere des Zellkerns transportiert. Dort ist ein Guaninnucleotid-Austauschfaktor (*guanine nucleotide exchange factor*) lokalisiert, der den Austausch von GDP gegen GTP katalysiert.

Das Zusammenspiel zwischen GTPase-aktivierendem Protein und damit der GTP-Spaltung auf der cytosolischen Seite mit dem Guaninnucleotid-Austauschfaktor im Zellkern sorgt dafür, dass die Konzentration von Ran-GTP im Zellkern hoch und diejenige von Ran-GDP niedrig ist. Deswegen wird im Cytosol entstandenes Ran-GDP rasch in den Kern importiert, wo es in Ran-GTP umgewandelt wird. Die Spaltung von GTP zu GDP ist somit die Triebkraft für den Proteinimport in den Zellkern.

Export aus dem Zellkern. Proteine, die aus dem Kern exportiert werden sollen, müssen eine Exportsignal-Sequenz enthalten. Die einzelnen Schritte des Exports sind:

- Bindung eines **Exportins** an das zu exportierende Protein.
- Ein Export ist nur möglich, wenn an den Komplex des zu exportierenden Proteins mit dem Exportin das kleine G-Protein **Ran-GTP** gebunden hat.
- Auf der cytosolischen Seite wird Ran-GTP unter Beteiligung des GTPase-aktivierenden Proteins zu Ran-GDP gespalten, was zur Freisetzung des zu exportierenden Proteins sowie des Exportins führt.
- Das Exportin gelangt ebenso wie Ran-GDP wieder zurück in das Innere des Zellkerns.

Damit ist auch beim Export aus dem Zellkern die Spaltung von Ran-GTP zu Ran-GDP die Triebkraft für den Transport.

Zellzyklus. Der Lebenszyklus aller eukaryoten Zellen beginnt mit einer vorangegangenen Zellteilung (Mitose) und hört mit der erneuten Teilung wieder auf. Die Zeit dazwischen wird in verschiedene Phasen eingeteilt und als **Zellzyklus** bezeichnet (Abb. 16.9a,b):

- Nach Beendigung einer Mitose treten proliferierende Zellen in die **G_1-Phase** des Zellzyklus ein, während der die Zelle wächst und ihre Bestandteile synthetisiert.
- Als Antwort auf noch unbekannte Signale, die häufig mit terminaler Differenzierung einhergehen, können Zellen in die **G_0-Phase** eintreten, in der sie sich über sehr lange Zeiträume aufhalten können.
- Unter dem Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren (Tabelle 16.7) treten Zellen in die **S-Phase** ein. In ihr erfolgt die Replikation der DNA, sodass die Zelle am Ende der S-Phase tetraploid ist.
- Nach der S-Phase treten Zellen in die **G_2-Phase** ein, die häufig relativ kurz ist.
- Der Zellzyklus wird durch die nächste **Mitose** abgeschlossen.

Bei schnell proliferierenden menschlichen Zellen dauert ein Durchgang durch den Zellzyklus etwa 24–30 Stunden. Der Zyklus muss sehr genau reguliert werden, da es zum Zelltod

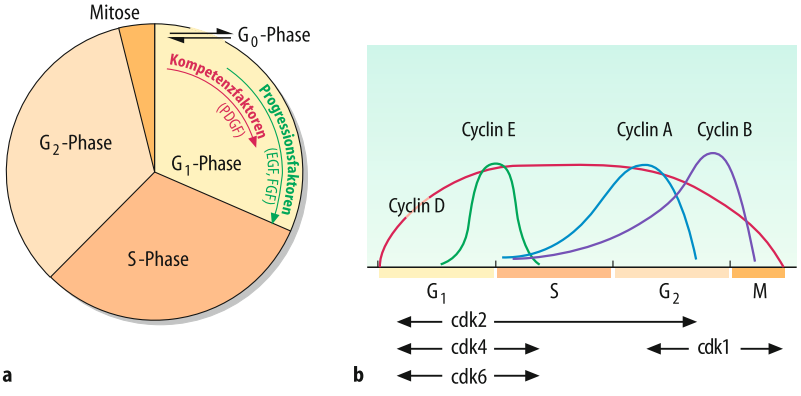


Abb. 16.9 Zellzyklus. a Die einzelnen Phasen des Zellzyklus werden sequenziell von der Zelle durchlaufen, wobei Kompetenz- und Progressionsfaktoren den Übertritt von einer Phase in die andere Phase ermöglichen. Fehlen diese Faktoren, treten Zellen in die G_0-Phase ein oder werden apoptotisch. **b** Spiegel von Cyclinen und Cdks während einzelner Phasen des Zellzyklus. Jede Phase ist von einer bestimmten Kombination eines Cyclins sowie einer durch das Cyclin aktivierten Cdk gekennzeichnet

führen würde, beispielsweise die S-Phase zu beginnen ohne in der G_1-Phase entsprechend gewachsen zu sein oder in die Mitose einzutreten, bevor die S-Phase ganz abgeschlossen ist. Die Kontrolle über die einzelnen Phasen des Zellzyklus wird dabei durch eine Reihe von Proteinkinasen ausgeübt, die als **cyclinabhängige Proteinkinasen** oder **Cdks** bezeichnet werden. Diese haben folgende Eigenschaften:

- Cdk 2, 4 und 6 sind für die G_1 und S-Phase des Zellzyklus spezifisch, Cdk 1 für die G_2-Phase.
- Die Cdks sind in ihrer aktiven Form heterodimere Proteine aus einer katalytischen Untereinheit, der Kinase, sowie einer regulatorischen Untereinheit, die auch als Cyclin bezeichnet wird. **Cycline** werden Zellzyklus-spezifisch exprimiert, erreichen während einer bestimmten Phase des Zellzyklus ein Maximum und werden danach sehr rasch abgebaut. Da einzelne Cycline mit verschiedenen Cdks und verschiedene Cdks mit verschiedenen Cyclinen komplexieren können, ergibt sich für jede Phase des Zellzyklus eine jeweils spezifisch aktivierte Cdk.
- Eine wichtige regulatorische Funktion haben darüber hinaus spezifische Inhibitoren der Cdks, die so genannten **Cdk-Inhibitoren** oder **CKIs**. Diese werden in zwei Familien eingeteilt, die INK4- und die CIP/KIP-Familie. Inhibitoren aus der INK4-Familie hemmen spezifisch Cdk 4 und 6, während die Inhibitoren der CIP/KIP-Familie eine wesentlich weitere Spezifität zeigen.
- Für den Übergang von der G_2-Phase zur Mitose ist beispielsweise die durch Cyclin B und Cyclin A aktivierte Cdk 1 verantwortlich, für den Übergang von der S-Phase in die G_2-Phase die Kombination Cdk 2 und Cyclin A.

Ein Mechanismus, der verhindert, dass Zellen mit fehlerhafter DNA in den Zellzyklus eintreten, beruht auf dem Zusammenspiel zweier Tumorsuppressor-Proteine, nämlich dem Protein p53 und dem Retinoblastom-Protein pRb mit den cyclinabhängigen Proteinkinasen Cdk 4 und Cdk 2 (Abb. 16.10):

- Beim Übergang von der G_1- zur S-Phase muss die Transkription einer großen Zahl von Enzymen aktiviert werden, die u. a. für die DNA-Synthese notwendig sind. Hierfür ist der Transkriptionsfaktor E2F verantwortlich.
- In der G_1-Phase ist E2F inaktiv, da er an das Tumorsuppressorprotein pRb gebunden ist.
- Eine Freisetzung von E2F kann nur dann erfolgen, wenn pRb an mehreren Phosphorylierungsstellen phosphoryliert wird. Hierfür ist ein aktiver Cyclin D/Cdk4- und Cyclin E/A/Cdk2-Komplex notwendig.

Tabelle 16.7 Wachstumsfaktoren im Serum (Auswahl)

Faktor	Funktion
Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGF)	Dient als sog. Kompetenzfaktor, d. h. führt dazu, dass Zellen für andere Wachstumsfaktoren sensitiv werden
Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)	Dienen als Progressionsfaktoren, d. h. stimulieren Proliferation von Zellen, die durch PDGF kompetent gemacht wurden
Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-1 und IGF-2)	Dienen als Proliferations- und Differenzierungsfaktoren

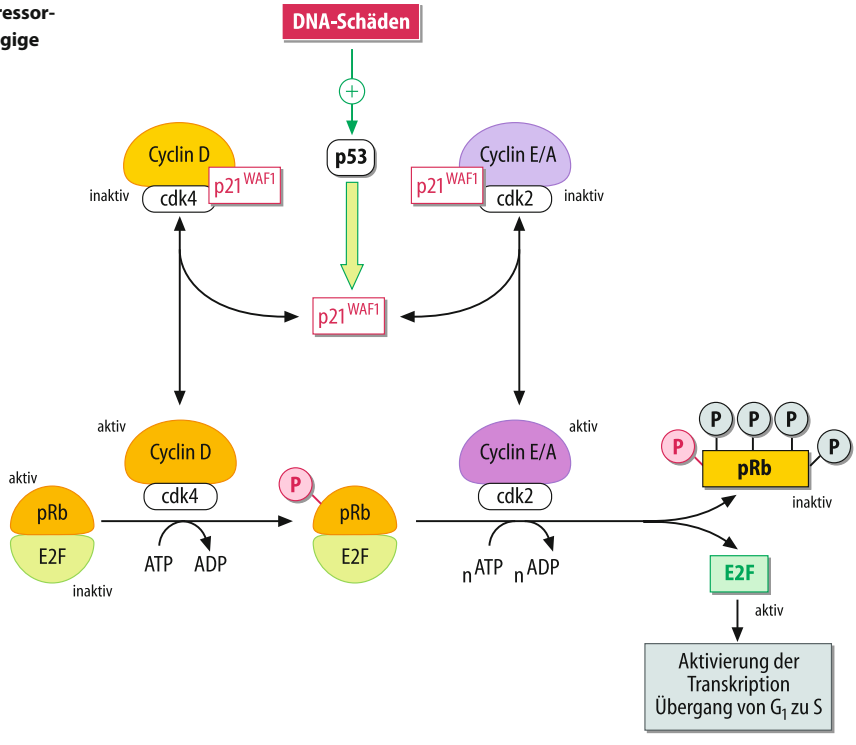


Abb. 16.10 Wirkung der Tumorsuppressor-Proteine pRb und p53 auf Cyclin-abhängige Proteinkinasen und die Regulation der Transkription. (Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von M. Montenarh, Homburg)

- Ein Inhibitor für beide cyclinabhängigen Proteinkinasen ist das Protein $p21^{WAF1}$. Dieses gehört zur Familie der KIP/CIP-Inhibitoren. Stress oder noch mehr DNA-Schädigungen lösen eine vermehrte Transkription des Proteins p53 aus. Dieses ist ein Transkriptionsfaktor für das Gen des $p21^{WAF1}$: Seine vermehrte Transkription führt über die Hemmung der cyclinabhängigen Proteinkinasen zu einem Arrest des Zellzyklus am G_1/S-Übergang.

Das Verbleiben von Zellen im zur Proliferation führenden Zellzyklus hängt von der Anwesenheit von **Wachstumsfaktoren** (Tabelle 16.7) ab. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie über Rezeptoren mit **Tyrosinkinaseaktivität** (▶ Kap. 17.3.3) wirken. Dadurch wird die Transkription von Genen induziert, die für

- gesteigerten Stoffwechsel,
- Biosynthese von extrazellulärer Matrix,
- Nucleotid- und DNA-Biosynthese,
- Transkriptionsfaktoren und
- Signaltransduktion verantwortlich sind.
- Hierzu gehört auch, dass die Transkription einer Reihe cyclinabhängiger Kinasen und Cycline durch die genannten Wachstumsfaktoren induziert wird.

Fehlen die genannten Wachstumsfaktoren, so treten Zellen entweder in die G_0-Phase ein oder sterben durch Apoptose.

Apoptose. Die Zahl der Zellen eines komplexen, vielzelligen Organismus muss genau kontrolliert werden. Hierzu gehört nicht nur eine sehr feine Regulation der Proliferation sondern auch das Vermögen, Zellen aus dem Zellverband zu lösen und abzutöten. Dieser Vorgang wird als **programmierter Zelltod** oder **Apoptose** bezeichnet. Er unterscheidet sich deutlich vom Zelluntergang durch **Nekrose**, der immer durch eine Ausschüttung zellulären Inhaltes in die Umgebung und daran anschließende Entzündungsreaktionen gekennzeichnet ist. Bei der Apoptose findet dies nicht statt, die Zellen schrumpfen, ihre DNA wird fragmentiert, die Zellmembran löst sich in kleine Vesikel auf und erzeugt Signale zur Phagocytose der Überreste der apoptotischen Zelle.

Apoptose kommt häufig vor. Sie findet beispielsweise statt

- bei der Entwicklung des **Nervensystems**, wo weit mehr als die Hälfte der angelegten Neuronen absterben, weil ihre Axone keinen Partner gefunden haben,
- im **Immunsystem** bei der Eliminierung von Zellen, die gegen »selbst« gerichtet sind,

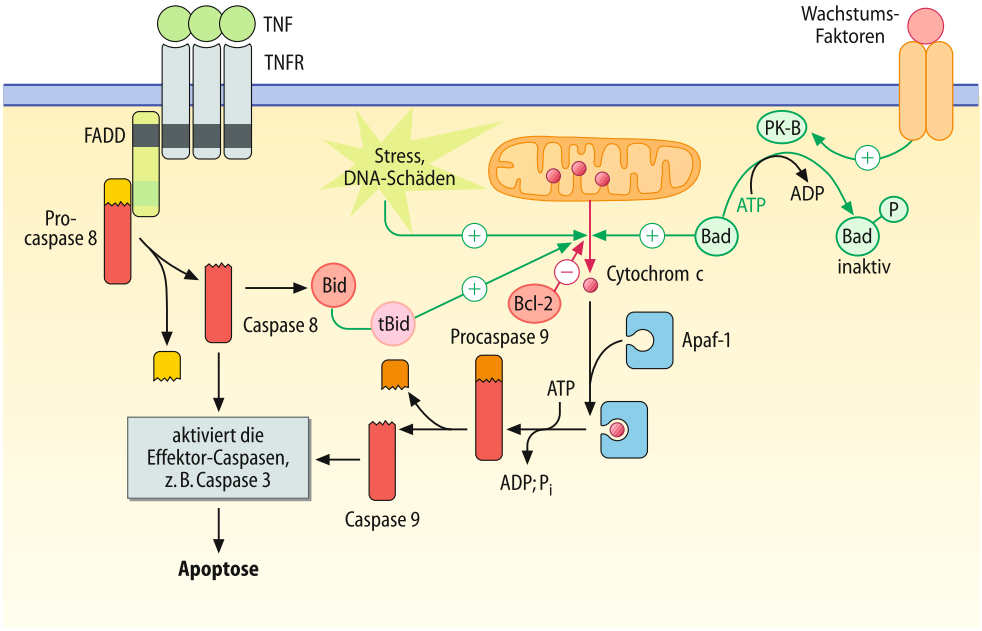


Abb. 16.11 Zur Apoptose führende Signalwege. Die Apoptose kann einmal über Rezeptoren mit Todesdomänen, z. B. den TNFα-Rezeptor ausgelöst werden. Hier kommt es über das Adaptorprotein FADD zur Spaltung und Aktivierung der Procaspase 8, die direkt Effektor-Caspasen aktiviert und somit die Apoptose auslöst. Alternativ können intrazelluläre Stresssituationen oder die aktivierte Caspase 8 unter Einschaltung des Bid-Proteins eine Cytochrom c-Freisetzung aus Mitochondrien auslösen. Dieses bindet an das Adaptorprotein Apaf-1, was zu einer ATP-abhängigen Aktivierung der Procaspase 9 führt. Diese aktiviert, ähnlich wie die Caspase 8, die Effektor-Caspasen. (Einzelheiten ▶ Text)

- in der Haut bei der Entstehung der verhornten Epidermalschicht,
- bei allen mit einer **Involution** einhergehenden Vorgängen.

Die für die Auslösung der Apoptose verantwortlichen Signalwege und die an der Apoptose beteiligten Reaktionen sind in Abb. 16.11 dargestellt. Dabei ist Folgendes von Bedeutung:

- Die intrazelluläre Signaltransduktion und die Auslösung der zur Apoptose führenden zellulären Veränderungen wird durch eine Familie von proteolytischen Enzymen katalysiert, die als **Caspasen** bezeichnet werden und von denen inzwischen mehr als 10 Mitglieder identifiziert werden konnten. Es handelt sich um Cysteinproteasen, die hinter Aspartyl-Resten von Proteinen schneiden.
- Alle Caspasen liegen intrazellulär als enzymatisch inaktive Procaspasen vor. Ihre Aktivierung erfolgt durch limitierte Proteolyse.
- Sog. **Effektorcaspasen**, z. B. die Caspase 3, spalten und inaktivieren wichtige zelluläre Proteine, z. B. Reparaturenzyme, Lamine, Proteinkinase C. Außerdem kommt es zu einer durch die Caspase ausgelösten Aktivierung einer spezifischen DNase, die als Caspase-aktivierte DNase (CAD) bezeichnet wird. Die Aktivierung dieses Enzyms beruht auf der Proteolyse eines Inhibitors, der die DNase normalerweise bindet und somit von der DNA fern hält.
- Die Aktivierung des Apoptoseweges benötigt sog. **Initiatorcaspasen**, die durch den extrinsischen oder Todesrezeptorweg (*death receptor pathway*) oder den intrinsischen oder mitochondrialen Weg aktiviert werden können.

Aktivierung über den extrinsischen Weg. Die Aktivierung über den extrinsischen Weg läuft in folgenden Schritten ab:

- **Todesrezeptoren** sind integrale Membranproteine aus der TNF-Rezeptorfamilie (▶ Kap. 17.4.1), z. B. der Fas-Rezeptor oder CD 95.
- Bindung entsprechender Liganden an diese Rezeptoren führt zur Anlagerung eines Adaptormoleküls (FADD), an das sich die Initiatorcaspase Procaspase 8 anlagert und dort proteolytisch aktiviert wird.

- Die aktive Caspase 8 führt dann zur Aktivierung von Effektorcaspasen, z. B. der Caspase 3.

Aktivierung über den intrinsischen Weg. Die Aktivierung über den intrinsischen Weg (mitochondrialer Weg) setzt die Freisetzung von **Cytochrom c** (▶ Kap. 9.1.1) aus den Mitochondrien voraus. Cytochrom c bindet dann an ein als **Apaf-1** bezeichnetes Protein, das anschließend ATP-abhängig oligomerisiert und die Initiatorcaspase 9 aktiviert. Diese ist anschließend zur proteolytischen Aktivierung von Effektorkaspasen imstande. Die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien ist ein komplexer Vorgang, der durch eine Vielzahl von Faktoren geregelt wird:

- Zellulärer Stress, vor allem **DNA-Schäden**.
- Eine Verknüpfung zwischen dem extrinsischen und dem intrinsischen Apoptoseweg stellt das Protein **Bid** dar. Dieses wird durch die Caspase 8 gespalten, sodass tBid (*truncated Bid*) entsteht. tBit ist ein Aktivator der Cytochrom c-Freisetzung. Ebenfalls aktivierend wirkt das Protein Bad. Bad kann durch die Proteinkinase B ATP-abhängig phosphoryliert und damit inaktiviert werden. Da die Proteinkinase B durch Wachstumsfaktoren aktiviert wird, erklärt sich so deren antiapoptotische Wirkung.
- Das Protein Bcl-2 ist schließlich ein Inhibitor der Cytochrom c-Freisetzung.

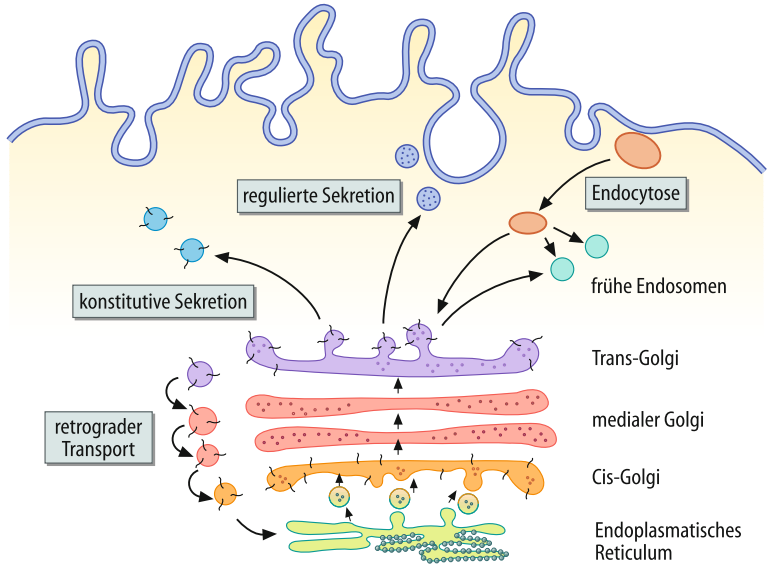
Damit ergibt sich das Ausmaß der auf dem intrinsischen Weg erfolgenden Aktivierung von Effektorcaspasen aus dem Gleichgewicht zwischen inhibitorischen und stimulierenden Faktoren, die für die Cytochrom c-Freisetzung verantwortlich sind.

16.3.2 Im endoplasmatischen Reticulum und Golgi-Apparat werden Lipide, Membranen und Glycoproteine synthetisiert

Ein weit verzweigtes Netzwerk intrazellulärer Schläuche, Lamellen und Vesikel wird durch die Membransysteme des **endoplasmatischen Reticulums** (ER) und des **Golgi-Apparates** gebildet, die in enger funktioneller Verbindung stehen (◘ Abb. 16.12).

Morphologisch kann man zwischen **rauem** und **glattem ER** unterscheiden:

- Im **glatten ER** (SER, *smooth ER*) werden v. a. Lipide und Membranen synthetisiert sowie körpereigene und körperfremde Verbindungen einschließlich vieler Pharmaka metabolisiert.
- Am **rauen ER** (RER) sind **Ribosomen** gebunden. Sie synthetisieren Proteine, die auf die verschiedenen intrazellulären Kompartimente verteilt oder aus der Zelle sezerniert werden müssen (▶ Kap. 14.3.1).
- Der **Golgi-Apparat** ist eine Ansammlung übereinander gestapelter flacher Membranvesikel oder Zisternen mit hoch organisierter Membranstruktur. Die den Membranen des RER zugeneigte Seite des Golgi-Apparates wird die **cis**-Seite genannt, die von der **medialen** und anschließend der **trans**-Seite gefolgt ist.



◘ Abb. 16.12 Beziehungen zwischen endoplasmatischem Reticulum, Golgi-Apparat und dem vesikulären Kompartiment. Der Golgi-Apparat ist eine zentrale Station für die Modifikation, Adressierung und den Transport zellulärer Proteine. (Einzelheiten ▶ Text)

Glattes endoplasmatisches Reticulum. Im glatten endoplasmatischen Reticulum werden sämtliche in den zellulären Membranen vorkommenden Lipide mit Hilfe der in Kap. 6 bereits besprochenen Reaktionen synthetisiert. Ein Problem dabei ist allerdings, dass die für die Synthese verantwortlichen Enzyme mit dem cytosolischen Blatt der Lipiddoppelschicht des glatten ER assoziiert sind und infolgedessen nur Lipide in diesem Blatt synthetisieren. Da ein spontaner Austausch der amphiphilen Membranlipide zwischen den beiden Blättern aus thermodynamischen Gründen wegen der polaren Kopfgruppen kaum stattfindet, werden spezifische Transportproteine, sog. **Scramblasen** (*to scramble*, verrühren) für den Austausch von Phospholipiden innerhalb der beiden Membranblätter benötigt. In Membranen mit asymmetrischer Verteilung der Membranlipide, z. B. der Plasmamembran, sorgen sog. **Flippasen** in einer ATP-abhängigen Reaktion für die Aufrechterhaltung der asymmetrischen Verteilung.

Weitere wichtige Funktionen des glatten ER außer der Membranbiosynthese sind die **Biotransformationsreaktionen** (▶ Kap. 21.2.2) sowie die **Calciumspeicherung**. Ein hierfür besonders spezialisiertes glattes ER ist das sog. **sarcoplasmatische Reticulum** der Skelettmuskulatur (▶ Kap. 23.1.3).

Raues endoplasmatisches Reticulum. Die Hauptfunktion des rauen endoplasmatischen Reticulums ist die Biosynthese und partielle Modifizierung von Proteinen, die in Membranen eingebaut, sezerniert oder auf andere zelluläre Kompartimente verteilt werden müssen. Es kann im elektronenmikroskopischen Bild leicht identifiziert werden, da es von einer großen Zahl membrangebundener Ribosomen besetzt ist, die für die Biosynthese der genannten Proteine verantwortlich sind. Die hierbei ablaufenden Vorgänge der Proteinbiosynthese, Adressierung und Glycosylierung sind in den Kapiteln 5 und 14 bereits beschrieben worden.

Golgi-Apparat. Der Golgi-Apparat steht in enger Verbindung zum endoplasmatischen Reticulum (◘ Abb. 16.12).

- Vom ER schnüren sich Cop II-Membranvesikel ab, die im ER synthetisierte Lipide und lösliche bzw. membrangebundene Proteine enthalten (▶ Kap. 16.1.3). Durch Fusionierung bilden diese Vesikel anschließend die *cis*-Golgi-Zisternen.
- Jede *cis*-Golgi-Zisterne bewegt sich von der *cis*-Seite über die mediale zur *trans*-Seite des Golgi-Apparates, wobei luminale Proteine und Membranproteine eine Reihe von Reifungsschritten durchmachen, was zumeist die Modifikation ihrer Kohlenhydratseitenketten betrifft (▶ Kap. 5.9.1).
- Von den *trans*-Golgi-Zisternen schnüren sich Clathrin-Vesikel (Kap. 16.1.3) ab, die durch konstitutive oder regulierte Sekretion mit der Plasmamembran fusionieren oder ihre Proteinladung in Endosomen einbringen, aus denen u. a. die Lysosomen entstehen.
- Durch Endocytose aufgenommene Membranen wandern ebenfalls als Clathrin-Vesikel zu den *trans*-Golgi-Zisternen zurück.
- Die für die Proteinmodifikationsreaktionen im Golgi-Apparat benötigten Proteine werden unter Beteiligung von Cop I-Vesikeln durch retrograden, vesikulären Transport von den *trans*-Golgi- zu den *cis*-Golgi-Zisternen gebracht.

16.3.3 Lysosomen sind die Organellen der Abfallbeseitigung

Lysosomen sind von einer Membran umhüllte, morphologisch außerordentlich variable Vesikel. Sie haben einen Durchmesser von etwa 0,5 µm und kommen in praktisch allen eukaryoten Zellen vor. Lysosomen sind die Organellen der Abfallbeseitigung, sie enthalten eine große Zahl von **Hydrolasen**, die für den Abbau von Nucleinsäuren, Proteinen, Lipiden, Kohlenhydraten und anderen Verbindungen geeignet sind (◘ Tabelle 16.8). Diesen Enzymen ist ein pH-Optimum von etwa 5 gemeinsam, das dem pH-Wert in den Lysosomen entspricht. Der niedrige intralysosomale pH-

◘ **Tabelle 16.8** Lysosomale Hydrolasen (Auswahl)

Substrat	Enzym
Nucleinsäuren	DNase RNase Phosphodiesterase
Proteine	Cathepsin Kollagenase Elastase Peptidase
Lipide	Phospholipase Esterase Triacylglycerin-Lipase Glucocerebrosidase
Kohlenhydrate	α-Glucosidase α-Mannosidase β-Glucuronidase β-Galaktosidase Hyaluronidase
Verschiedene	Sulfatidase Neuraminidase

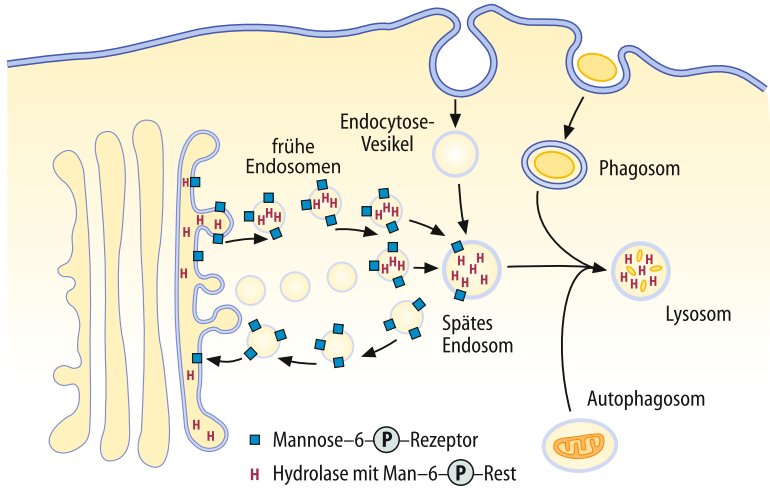


Abb. 16.13 Schematische Darstellung der Entstehung und Funktion von Lysosomen. (Einzelheiten ▶ Text)

Wert wird durch eine **ATP-abhängige Protonenpumpe** (Protonen-ATPase) sowie einen Cl^--Kanal in der lysosomalen Membran aufrechterhalten. Ihre Aktivität entspricht dem Hineinpumpen von HCl in das Innere der Lysosomen. Die durch die lysosomalen Hydrolasen freigesetzten Bausteine der dort verdauten Makromoleküle werden von den Lysosomen, gegebenenfalls unter Verwendung von entsprechenden Transportmolekülen, in die Umgebung abgegeben.

Lysosomen stellen eine Art Sammelpunkt unterschiedlicher intrazellulärer Vesikeltransportsysteme dar (Abb. 16.13). Für ihre Bildung sind insbesondere drei Vorgänge von Bedeutung:

- Eine beträchtliche Zahl von Verbindungen, die durch **Endocytose** mittels Clathrin-beschichteter Vesikel aufgenommen werden, muss intrazellulär abgebaut werden. Die Endocytosevesikel verschmelzen zu diesem Zweck mit sog. **frühen Endosomen**, die sich von den trans-Golgi-Zisternen abschnüren. Sie enthalten bereits geringe Mengen saurer Hydrolasen und ihr pH-Wert liegt bei etwa 6. Durch Verschmelzung von frühen Endosomen mit Endocytosevesikeln entstehen sog. **späte Endosomen**. In diese werden weitere aus den trans-Golgi-Zisternen stammende saure Hydrolasen und Protonen-ATPasen eingebaut, sodass ihr pH-Wert weiter absinkt und die intravesikulären Hydrolysevorgänge beschleunigt ablaufen. Aus dem späten Endosom ist ein **Lysosom** geworden.
- Intrazelluläre, funktionsunfähig gewordene Organellen (z. B. Mitochondrien) bilden unter Beteiligung des endoplasmatischen Reticulums membranumhüllte **Autophagosomen**, welche ebenfalls mit späten Endosomen fusionieren und auf diese Weise Lysosomen bilden.
- Durch Phagocytose, beispielsweise von Bakterien, entstandene **Phagosomen** fusionieren mit späten Endosomen, bilden so Lysosomen und ermöglichen den Abbau der aufgenommenen Organismen.

Das zentrale Ereignis bei der Entstehung von späten Endosomen und Lysosomen ist die Aufnahme der sauren Hydrolasen aus den trans-Golgi-Zisternen. Hierfür sind spezifische Vesikel mit **Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren** verantwortlich:

- Die sauren lysosomalen Hydrolasen sind Glycoproteine, die anders als andere Glycoproteine an N-glycosidisch verknüpften Saccharidresten einen terminalen **Mannose-6-Phosphatrest** enthalten.
- Proteine mit Mannose-6-Phosphatresten werden von **Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren** in der Membran von trans-Golgi-Zisternen gebunden, schnüren sich anschließend vesikulär ab, wandern zu späten Endosomen und fusionieren mit der Endosomenmembran. Wegen des leicht sauren pHs im späten Endosom löst sich die Bindung zwischen Rezeptor und Mannose-6-Phosphat-haltigem Protein. Die jetzt leeren Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren werden vesikulär wieder zum trans-Golgi zurücktransportiert.

16.3.4 In Mitochondrien wird der größte Teil der von Zellen benötigten Energie erzeugt

Mitochondrien sind besonders hoch strukturierte zelluläre Organellen, zu deren Hauptfunktion die **aerobe Reoxidation** wasserstoffübertragender Coenzyme unter Bildung von **ATP** gehört (▶ Kap. 9).

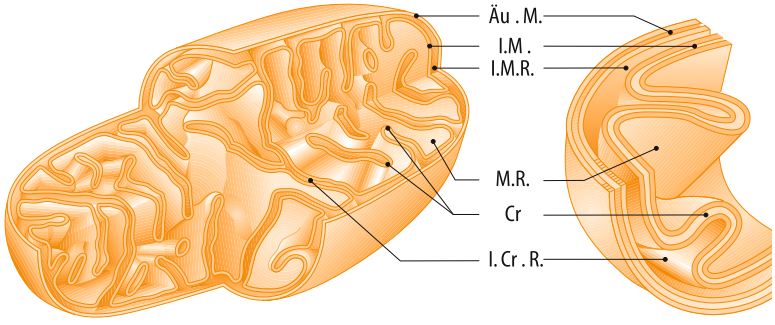


Abb. 16.14 Schematische Darstellung und Ausschnittsvergrößerung des Aufbaus eines Mitochondriums. *Äu. M.*: äußere Membran; *I. M.*: innere Membran; *I. M. R.*: Intermembranraum; *CR*: Cristae; *I. Cr. R.*: Intercristaeraum; *M. R.*: Matrixraum

Mitochondrien sind im Elektronenmikroskop annähernd ellipsoide, gelegentlich auch kugelförmige, 2–4 µm lange und 1 µm dicke Körperchen. Ihr Aufbau ist schematisch in Abb. 16.14 dargestellt.Mitochondriale Strukturen sind:

- Die **äußere Mitochondrienmembran**. Diese enthält Porine, die Poren bilden, durch die Verbindungen bis zu einer Molekülmasse von etwa 10 kDa passieren können.
- Die **innere Mitochondrienmembran**, die sehr stark gefaltet ist und die sog. **Cristae** bildet. Diese ist für Moleküle außer O_2, CO_2 und H_2O undurchlässig. Für den Stoffaustausch werden deswegen entsprechende Transportsysteme benötigt.

Der zwischen den beiden Membranen gelegene Raum wird als Intermembranraum bzw. Intercristaeraum bezeichnet. Unter Matrixraum versteht man den von der inneren Mitochondrienmembran umhüllten Raum.

Neben den Enzymkomplexen der **oxidativen Phosphorylierung** enthalten Mitochondrien die vollständige Ausstattung für die **β-Oxidation der Fettsäuren** (▶ Kap. 6.3.5) sowie für den **Citratzyklus** (▶ Kap. 8.3).

Mitochondrien sind imstande, einen Teil der von ihnen benötigten Proteine selbst zu synthetisieren. Sie verfügen hierzu über ein in der Matrix lokalisiertes aus 16 569 Basenpaaren bestehendes **ringförmiges DNA-Molekül** ohne Histone, dessen Gene für die zwei rRNA mitochondrialer Ribosomen, die 22 für die mitochondriale Proteinbiosynthese benötigten tRNAs sowie für 13 Proteine mitochondrialer Enzymkomplexe codieren. Sowohl die mitochondriale DNA als auch mitochondriale RNA-Polymerasen und Ribosomen ähneln den entsprechenden Molekülen prokaryoter Organismen. Dies ist eine der Stützen der sog. **Endosymbiontenhypothese** der Mitochondrienentstehung.

Weil ihr die entsprechenden Reparaturenzyme fehlen, ist die mitochondriale DNA wesentlich anfälliger für Mutationen als die chromosomale DNA. Infolgedessen sind zum Teil schwere mitochondriale Defekte relativ häufig. Diese bleiben allerdings meist folgenlos, da in einer Zelle viele Mitochondrien und in jedem Mitochondrium etwa 10 Kopien des mitochondrialen Genoms vorkommen. Dieses Phänomen wird als **Heteroplasmie** bezeichnet. Bei einer zu großen Ansammlung mitochondrialer Defekte kommt es jedoch zu mitochondrialen Erkrankungen, die meist mit der Symptomatik einer angeborenen Encephalomyopathie einhergehen.

Mitochondrien werden **maternal** vererbt, da die Mitochondrien der Spermienzellen bei der Befruchtung nicht in die Oocyte gelangen.

16.3.5 In Peroxisomen finden spezifische, O_2-abhängige Reaktionen statt

Peroxisomen sind membranumhüllte intrazelluläre Organellen ähnlicher Größe wie Lysosomen (Durchmesser 0,5 µm), in denen spezifische Reaktionen stattfinden. Sie enthalten:

- Enzyme der **peroxisomalen β-Oxidation** der Fettsäuren, die jedoch im Wesentlichen der Fettsäureverkürzung dienen.
- Die Enzymsysteme für die Biosynthese der **Etherlipide** und der **Gallensäuren** sowie
- die Enzyme des **Peroxidabbaus**. Hierzu gehören zunächst die Peroxidasen. Diese oxidieren in einer sauerstoffabhängigen Reaktion Verbindungen nach dem Schema

$$R\text{-}H_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$$

Da Wasserstoffperoxid (H_2O_2) ein starkes Zellgift ist, wird dieses unter Wirkung der Katalase in folgender Reaktion weiter abgebaut

$$2\,H_2O_2 \rightarrow 2\,H_2O + O_2$$

Bei der Biogenese der Peroxisomen werden die peroxisomalen Proteine bereits fertig gefaltet und in nativer Form in die Peroxisomen eingebracht. Die hierfür verantwortlichen Transportvorgänge sind in Kap. 14.3.2 geschildert worden.

Zellweger-Syndrom. Das Zellweger-Syndrom gehört mit einer Häufigkeit von schätzungsweise 1 von 100000 Neugeborenen zu den seltenen Erbkrankheiten. Mädchen und Jungen sind gleich häufig betroffen. Verursacht wird das Zellweger-Syndrom durch Defekte bei der Entstehung von Peroxisomen. Diese betreffen in der Regel die Proteine, die für den Import peroxisomaler Proteine in die Mitochondrien verantwortlich sind. In diesem Fall fehlen die Peroxisomen in den Zellen. Kinder mit Zellweger-Syndrom zeigen Entwicklungsstörungen des Gehirns, der Augen, des Schädels sowie der inneren Organe. Eine Therapie dieser Erkrankung ist bis jetzt nicht bekannt. Die betroffenen Kinder sterben in der Regel im Verlauf der ersten Monate nach ihrer Geburt.

In Kürze

- Der Zellkern enthält nahezu die gesamte zelluläre DNA sowie die Ausstattung für Replikation und Transkription. Wachstum und Proliferation von Zellen sind streng voneinander getrennt, ihr zeitlicher Ablauf wird im Zellzyklus durch das Cdk/Cyclinsystem gesteuert. Die DNA-Replikation findet in der S-Phase des Zellzyklus statt. Bei Apoptose (programmiertem Zelltod) kommt es zur Fragmentierung der nucleären DNA.
- Die Membransysteme des endoplasmatischen Reticulums und des Golgi-Apparates dienen der Synthese von Lipiden und Membranen, den Reaktionen der Biotransformation, der Synthese des Kohlenhydratanteils der Glycoproteine, sowie der Adressierung von Proteinen, die auf die verschiedenen zellulären Kompartimente verteilt oder sezerniert werden müssen.
- Lysosomen sind Vesikel, die Hydrolasen enthalten. Sie entstehen aus späten Endosomen und sind für den Abbau nicht mehr benötigter intrazellulärer Strukturen oder durch Exocytose aufgenommener Materialien notwendig.
- In Mitochondrien wird der größte Teil der von Zellen benötigten Energie erzeugt. Sie enthalten die Enzymsysteme des Citratzyklus, der β-Oxidation der Fettsäuren, der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung. Sie verfügen über eine eigene DNA, die repliziert, transkribiert und translatiert wird und für etwa 15% der mitochondrialen Proteine codiert.
- In Peroxisomen finden sauerstoffabhängige Reaktionen, der teilweise Abbau von Fettsäuren und die Entgiftung von H_2O_2 statt.

16.4 Cytoskelett

Alle eukaryoten Zellen werden von einem Netzwerk aus spezifischen Proteinen durchzogen, das als **Cytoskelett** bezeichnet wird. In ◘ Tabelle 16.9 sind die einzelnen Komponenten des Cytoskeletts zusammengestellt. Man unterscheidet im Prinzip **Mikrotubuli, Actinfilamente** und **intermediäre Filamente**. Mit Hilfe spezifischer Antikörper kann das Cytoskelett sichtbar gemacht werden (◘ Abb. 16.15 a–c).

16.4.1 Mikrotubuli werden für den Vesikeltransport, die Mitose und den Aufbau von Cilien benötigt

Mikrotubuli sind in allen eukaryoten Zellen vorkommende röhrenförmige Gebilde von 25 nm Durchmesser und sehr variabler Länge. Sie bestehen aus zwei globulären Proteinen, dem **α-** sowie dem **β-Tubulin** (◘ Abb. 16.16a–c). Der Aufbau von Mikrotubuli aus den Tubulin-Monomeren erfolgt in mehreren Schritten:

- Sowohl das α- als auch das ß-Tubulin binden je ein GTP. Dies ist eine Voraussetzung für ihre Dimerisierung zum α, β-Tubulindimer.
- α, β-Tubulindimere können zu Protofilamenten polymerisieren. Dabei ist die Anlagerung an ein freies β-Tubulin leichter möglich als an freies α-Tubulin. Das bedeutet, dass Protofilamente bevorzugt am β-Ende wachsen, das auch als **Plus-Ende** bezeichnet wird.
- Während das GTP im α-Tubulin unverändert bleibt, verfügt das β-Tubulin über eine GTPase. Diese hat allerdings nur eine geringe Aktivität, sodass am Plus-Ende bevorzugt GTP-Tubuline vorliegen. Bei langsamem Wachs-

◘ **Tabelle 16.9** Elemente des Cytoskeletts

Typ	Monomere	Vorkommen und Funktion (Auswahl)
Mikrotubuli	α- und β-Tubulin	Bewegung und Transport von Organellen, Mitosespindel, Cilien, Flagellen
Actinfilamente	β- und γ-Actin	Zellmobilität, Phagocytose, Mikrovilli, Stereocilien
Intermediärfilamente	Vimentin Desmin Neurofilamentprotein Cytokeratine Lamine	Mesenchymale Zellen, Endothelien Muskelzellen Axone Epitheliale Zellen Zellkerne

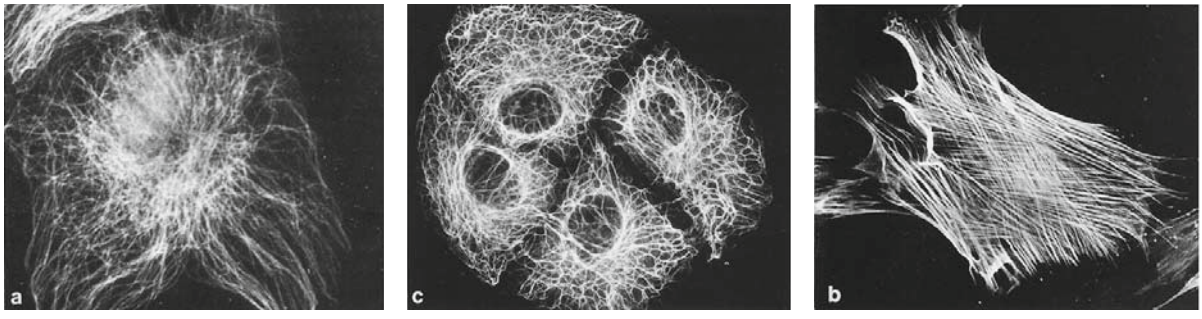


Abb. 16.15a–c Darstellung wichtiger Elemente des Cytoskeletts durch Immunfluoreszenz-Mikroskopie. a Darstellung von Mikrotubuli. Die flexiblen Gebilde strecken sich vorwiegend in radiärer Anordnung über das Cytoplasma. **b** Darstellung von Actinfilamenten. Die starren Actinfilamentbündel erstrecken sich an der Bodenseite der Zelle über das gesamte Cytoplasma hin. **c** Darstellung von Intermediärfilamenten des Cytokeratintyps. Das wabige Flächenwerk der Filamentbündel erstreckt sich über das Cytoplasma und läuft auf die die interzellulären Bindungsstrukturen bildenden Desmosomen zu, an denen die Filamente verankert sind. (Aufnahmen von W. W. Franke, Heidelberg)

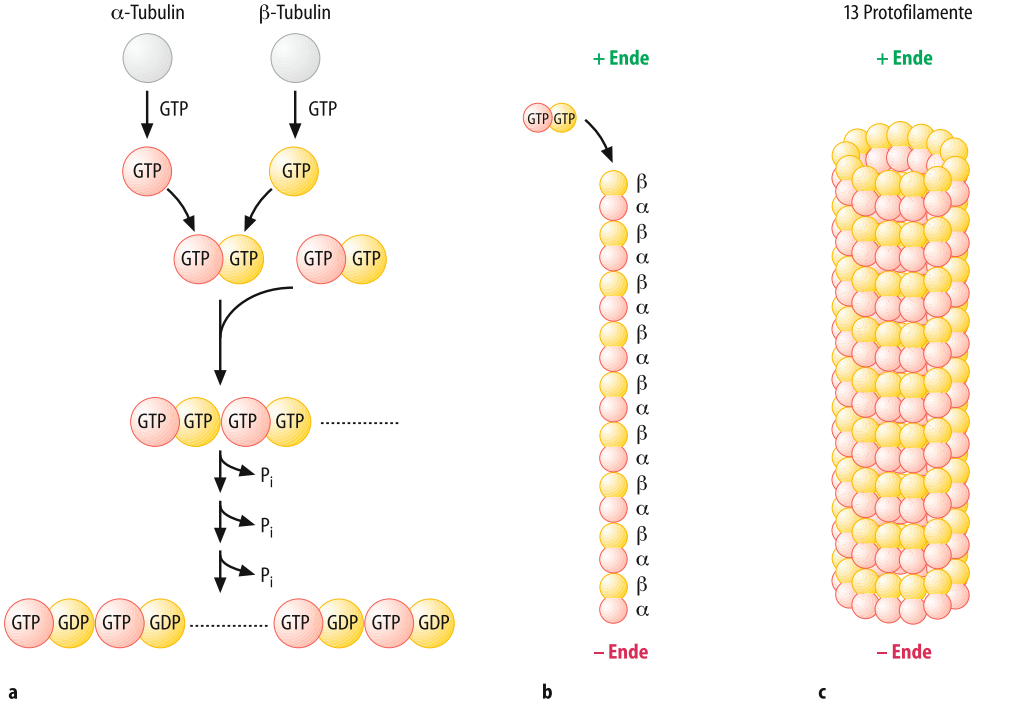


Abb. 16.16 a–c Polymerisierung von Tubulinen und Bildung von Mikrotubuli. a Nach Bindung von je einem GTP dimerisieren α- und β-Tubulin. Dieser Vorgang setzt sich weiter fort bis Protofilamente entstehen. Durch die GTPase-Aktivität des β-Tubulins liegen die zum Minusende gelegenen β-Tubuline in der GDP-Form vor. **b** Aufbau und Verlängerung eines Protofilaments. **c** Aufbau eines Mikrotubulus aus 13 Protofilamenten. (Einzelheiten ▶ Text)

tum überwiegt allerdings die GTPase, sodass dann auch das Tubulin der Plus-Enden in der GDP-Form vorliegt. Dies macht Protofilamente und Mikrotubuli (s. u.) instabil, sie zerfallen und verkürzen sich auf diese Weise.

- Je 13 Protofilamente lagern sich zu einem röhrenförmigen Mikrotubulus zusammen. Auch dieser verfügt über ein Plus- und ein Minus-Ende.
- Da am **Minus-Ende** infolge der GTPase-Aktivität der β-Untereinheiten vermehrt GDP-Tubulin vorliegt, tendieren die Minus -Enden zum Zerfall des Tubulus.

Damit erscheinen Mikrotubuli als Strukturen, die sich durch eine sog. **dynamische Instabilität** auszeichnen. Ihre Verlängerung hängt davon ab, dass die Anlagerung neuer Tubulin-Dimere am Plus-Ende schneller erfolgt als die Hydrolyse des vom β-Tubulin gebundenen GTP zu GDP. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist eine hohe Konzentration an freiem Tubulin. Je länger die Mikrotubuli wachsen, umso mehr wird diese Konzentration absinken und der Mikrotubulus dadurch instabil werden und zum Zerfall neigen. Prinzipiell liegt ein ähnliches Gleichgewicht zwischen Wachstum und Zerfall auch am Minus-Ende des Mikrotubulus vor. Dieser ist jedoch meistens an sog. **Mikrotubulus-Organisationszentren** gebunden, die bei tierischen Zellen in den **Zentriolen** lokalisiert sind. Dies verleiht ihnen Stabilität.

Mikrotubuli sind dynamische Strukturen, die an sehr wichtigen zellbiologischen Phänomenen beteiligt sind:

- Sie sind für die Ausbildung von **Axonen** und **Dendriten** unerlässlich und am **axoplasmatischen Transport** beteiligt,
- sie bilden während der Mitose die **Teilungsspindel**,
- sie vermitteln den intrazellulären Organellentransport.

Mikrotubuli, die von Organisationszentren aus zur Plasmamembran gehen, dienen als »Schienen« für den Vesikeltransport. Sie benötigen hierfür spezifische Transportproteine, die Vesikel binden können und quasi auf den Mikrotubuli wandern. **Dyneine** vermitteln den Transport von Vesikeln vom Minus- zum Plus-Ende von Mikrotubuli, **Kinesine** vom Plus- zum Minus-Ende. Besonders markant ist diese Funktion von Mikrotubuli beim axoplasmatischen Transport in den Nervenzellen.

Eine besondere Struktur bilden die Mikrotubuli in Form von **Cilien** bzw. **Flagellen**. Cilien sind haarähnliche Gebilde von etwa 250 nm Durchmesser, die viele Zellen besitzen und dazu benutzen, Flüssigkeit über die Zelloberfläche zu bewegen. Besonders eindrucksvoll sind die Cilien auf den Epithelien des Atmungstraktes, wo sie mit einer

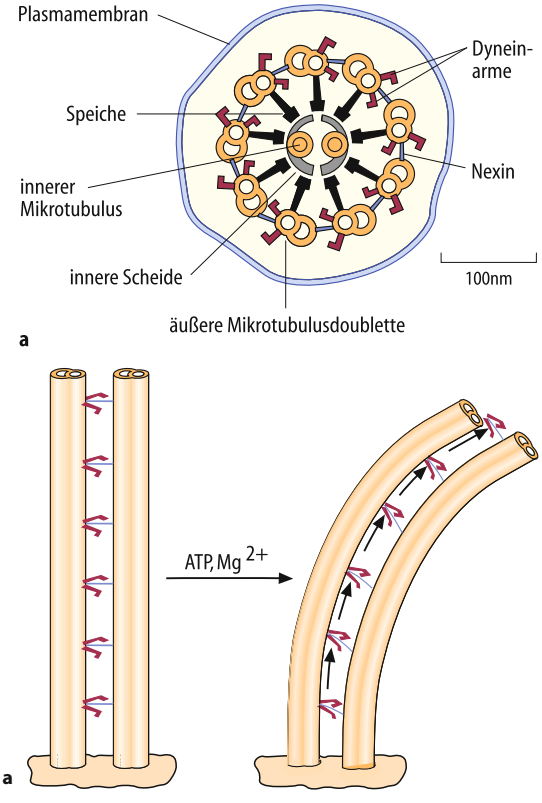


Abb. 16.17a, b Aufbau und Funktion einer Cilie. a Querschnitt durch eine Cilie. Man erkennt neun äußere Mikrotubulusdoubletten sowie zwei innere Mikrotubuli (*orange*). Diese sind durch Speichenproteine miteinander verknüpft. Zwischen den äußeren Mikrotubulusdoubletten wird durch Dyneinarme sowie das Protein Nexin eine Verbindung hergestellt. **b** Zwei äußere Mikrotubulusdoubletten, die durch das Protein Dynein verbunden sind. In Anwesenheit von ATP wird die Dynein-ATPase aktiviert. Es kommt zum »Wandern« der Dyneinarme auf der benachbarten Mikrotubulusdoublette. Da die Mikrotubuli der Cilie in der Basalplatte fest verankert sind, muss dies zu einer Verbiegung der Cilie führen

Dichte von $10^9/cm^2$ vorkommen. Die Flagellen oder Geißeln, mit denen sich eukaryote Einzeller fortbewegen, unterscheiden sich nur durch ihre Größe von Cilien. Die Geißeln der Bakterien sind jedoch gänzlich anders aufgebaut und haben mit Tubulinen nichts zu tun.

Abbildung 16.17a,b stellt schematisch den Aufbau von Cilien dar. Sie bestehen aus einem äußeren Ring aus 9 jeweils als Doublette angeordneten Mikrotubuli sowie einer zentralen Doublette. Äußere und zentrale Doublette sind über **Speichenproteine** miteinander verbunden. Die Doubletten des äußeren Ringes sind über zwei Proteine, **Nexin** und **Dynein**, miteinander verknüpft. Das Dynein der Cilien

entspricht in seiner Funktion dem für den Organellentransport verwendeten Dynein. Es handelt sich allerdings um einen außerordentlich großen Proteinkomplex mit einem Molekulargewicht von 2.000 kDa. Ciliendynein ist mit einer Domäne fest mit einer mikrotubulären Doublette verknüpft und trägt auf einer anderen Domäne eine ATP-Bindungsstelle. In Abhängigkeit von der ATP-Spaltung kann diese Domäne analog dem Wandern der Myosinköpfe auf den Actinfilamenten des Muskels (▶ Kap. 23.1.2) wandern. Da das gesamte Gebilde durch Nexin stabilisiert ist, muss daraus eine Verbiegung der Cilien resultieren, was sich morphologisch im Cilienschlag äußert.

16.4.2 Actinfilamente vermitteln Zell-Zell-Kontakte und sind für die Motilität nötig

Actinfilamente sind in allen Zellen vorkommende Gebilde mit einem Durchmesser von etwa 7 nm, die als Bündel und Netzwerke organisiert sind. Actinfilamente sind überall in der Zelle verteilt, besonders häufig jedoch direkt unterhalb der Plasmamembran. **Filamentöses Actin** (F-Actin) entsteht durch Polymerisation aus **globulärem Actin** (G-Actin). Beim Menschen kommen drei Isoformen des G-Actins vor. α-Actin findet sich ausschließlich in der Muskulatur und ist Bestandteil der Myofibrillen (▶ Kap. 23.1.1). β- und γ-Actin finden sich dagegen in allen Zellen.

Abbildung 16.18 stellt die Einzelheiten der Polymerisierung von G-Actin zu F-Actin dar:

- G-Actin ist zur Polymerisierung zu F-Actin erst fähig, nachdem es ein ATP gebunden hat.
- F-Actin besteht aus zwei Ketten von polymerisiertem G-Actin, die sich umeinander winden.
- Da Actin kein vollständig symmetrisches Molekül ist, hat das F-Actin zwei unterschiedliche Enden.
- Am Plus-Ende erfolgt das Anpolymerisieren neuer Actinmonomere.
- Wegen einer ATPase-Aktivität im Actin wird ATP langsam zu ADP gespalten. Dies führt zu einer Destabilisierung des F-Actins vor allem am Minus-Ende.
- Am Minus-Ende freigesetzte Actin-Monomere verlieren ihr ADP und werden anschließend erneut mit ATP beladen.
- Sind der Anbau am Plus-Ende und der Abbau am Minus-Ende im Gleichgewicht, so ergibt sich ein Actinfilament gleichbleibender Länge.

Actin macht ungefähr 5% des Gesamtproteins tierischer Zellen aus. Die Eigenschaften der Actinfilamente werden in vielfacher Weise durch Actin-bindende Proteine beeinflusst. Manche von ihnen erleichtern die G-Actin-Anlagerung am Plus-Ende und führen damit zu einem Wachstum des Filaments, andere blockieren diesen Vorgang. Daneben gibt es quervernetzende Actin-bindende Proteine oder Motorproteine, die mit benachbarten Actinfilamenten in Wechselwirkung treten und sie gegeneinander bewegen. Wichtige Funktionen von Actinfilamenten sind:

- Die Bildung des **Zellkortex** als einem Netzwerk von Actinfilamenten, die die äußere Zelloberfläche unterstützt und ihr mechanische Widerstandskraft verleiht.
- Beteiligung an der Bildung von **Desmosomen** (▶ Kap. 16.2),
- Beteiligung an der Zellwanderung durch Actinfilamente der **Filopodien**,
- Bildung von **Mikrovilli** in verschiedenen Epithelien,
- Aufbau der **Stereocilien** der Haarzellen im Ohr, sowie
- Beteiligung an **kontraktilen Vorgängen** unter Vermittlung von **Nichtmuskelmyosin**.

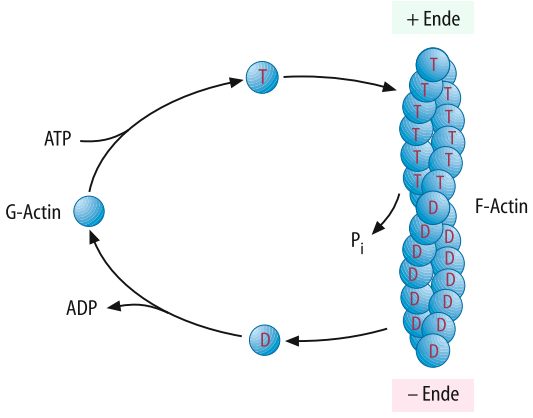


Abb. 16.18 Polymerisierung von F-Actin aus G-Actin. *T*: ATP-beladenes Tubulin; *D*: ADP beladenes Tubulin (Einzelheiten ▶ Text)

16.4.3 Intermediäre Filamente verleihen Zellen mechanische Stabilität

Auch **intermediäre Filamente** sind Polymere aus monomeren Untereinheiten, die allerdings für einen gegebenen Zelltyp spezifisch sind. Die monomeren Bausteine sind lange faserförmige Moleküle, die leicht dimerisieren und als Dimere zu den Filamenten assoziieren. Intermediärfilamente nehmen mit einer Dicke von etwa 10 nm eine Zwischenstellung zwischen Mikrotubuli und Actinfilamenten ein.

Eine Hauptaufgabe der intermediären Filamente ist die Aufrechterhaltung der zellulären Stabilität bei mecha-

nischer Belastung, die Vernietung epithelialer Schichten durch Desmosomen sowie die Aufrechterhaltung der von neuronalen Strukturen benötigten Festigkeit.

Die im Cytoplasma aller Zellen vorkommenden Intermediärfilamente können in vier Klassen eingeteilt werden:

- die **Keratinfilamente** der Epithelzellen,
- **Vimentin** und **Vimentin-verwandte** Filamente. Diese kommen in den Zellen des Bindegewebes, der Muskulatur sowie in den Gliazellen vor.
- Die **Neurofilamente** der Nervenzellen, die vor allem für die Stabilität der Axone verantwortlich sind.
- Die **Lamine**, die auf der Innenseite der inneren Kernmembran lokalisiert sind und diese verstärken.

In Kürze

- Mikrotubuli sind röhrenförmige Gebilde aus dem globulären Protein Tubulin. Sie werden für den Vesikeltransport, zum Aufbau des Spindelapparates bei der Mitose sowie zum Aufbau von Cilien benötigt.
- Actinfilamente vermitteln den Zellen die Motilität, da sie in Wechselwirkung mit dem Nichtmuskelmyosin treten können. Außerdem sind sie für den Aufbau von Zell-Zell-Kontakten notwendig.
- Intermediäre Filamente verleihen Zellen mechanische Stabilität.

16.5 Pathobiochemie

Genetische Defekte beim Aufbau einzelner Komponenten des Cytoskeletts führen meist zu schweren, tödlich verlaufenden Erkrankungen. Beispiele für derartige Erkrankungen sind:

- Das **Kartagener Syndrom** ist eine seltene Erkrankung (Häufigkeit 1 auf ca. 15000 Geburten), die auf einer gestörten Funktion der **Cilien** beruht, wobei meist die Zahl der Dyneinarme vermindert ist. Die Patienten leiden an einem situs inversus, einer chronischen Nasennebenhöhlen-Entzündung und häufigen Bronchitiden, die zu Bronchiektasen führen. Außerdem besteht wegen einer Bewegungsstörung der Samenzellen eine verminderte Fertilität. Die Erkrankung kommt auch ohne situs inversus vor und wird dann als primäre ciliäre Dyskinesie bezeichnet.
- Weitere Störungen der Funktion des Cytoskeletts sind beispielsweise gewisse Formen der **Muskeldystrophie** oder die **Epidermolysis Bullosa** der Haut, die bei den jeweiligen Kapiteln besprochen werden.

Eine Reihe von Hemmstoffen führt zu Störungen der Ausbildung des Cytoskeletts. Sie haben zum Teil in der Tumortherapie Verwendung gefunden. Im Einzelnen handelt es sich um

- **Cytochalasine**. Diese aus Schimmelpilzen isolierten Verbindungen hemmen die Depolymerisierung von Actinfilamenten. Dies führt zum »Einfrieren« des Cytoskeletts, sodass viele Bewegungsvorgänge nicht mehr stattfinden können.
- **Phalloidin** ist neben dem **Amanitin** (▶ Kap. 13.2.2) die zweite Giftkomponente des Knollenblätterpilzes. Phalloidin hemmt die Polymerisierung von Actinfilamenten. Da es jedoch im Gegensatz zum Amanitin nach Verzehr von Knollenblätterpilzen nicht resorbiert wird, spielt es für die Symptomatik der Knollenblätterpilz-Vergiftung keine Rolle. Es wird jedoch für experimentelle Studien zur Funktion von Actinfilamenten benutzt.
- **Colchizin** ist ein in Samen, Blüten und Knollen der Herbstzeitlose vorkommendes Gift. Es bindet an freie Tubulin-Untereinheiten, sodass diese nicht mehr für die Bildung von Mikrotubuli zur Verfügung stehen. Wegen der Behinderung der Entwicklung des Spindelapparates wirkt es als Mitosehemmstoff, blockiert jedoch auch alle anderen Vorgänge, die von intakten Mikrotubuli abhängig sind. In der Medizin wird es gelegentlich zur Behandlung akuter Gichtanfälle (▶ Kap. 11.6.1 und Fall 2) verwendet. Seine Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung der Einwanderung von Entzündungszellen in die Gelenke. Die Behandlung ist jedoch nicht ungefährlich und geht mit schweren Nebenwirkungen einher.
- Eine ähnliche Wirkung wie Cholchizin haben die Alkaloide des Madagaskar-Immergrün, der früher Vinca Rosea genannt wurde. Der Hauptvertreter ist das **Vinblastin**. Auch hier werden freie Tubulinmonomere gebunden, weswegen die Zellteilung gehemmt wird. Vinca-Alkaloide werden als Mitosehemmer in der Chemotherapie bei Krebspatienten eingesetzt.
- Ebenfalls als Chemotherapeutikum bei der Tumortherapie wird das aus der pazifischen Eibe gewonnene **Taxol** verwendet. Auch dieses Alkaloid ist ein Mitosehemmstoff, im Gegensatz zu dem oben erwähnten Cholchizin- und den Vinca-Alkaloiden bindet es jedoch fest an Mikrotubuli und verhindert so deren Abbau. Da es auf alle Zellen wirkt, zeigt es erhebliche Nebenwirkungen.

In Kürze

- Genetische Defekte einzelner Komponenten des Cytoskeletts lösen schwere Erkrankungen wie das Kartagener Syndrom, Muskeldystrophien oder die Epidermolysis bullosa aus.
- Verschiedene Hemmstoffe der Assemblierung oder des Zerfalls von Cytoskelettelementen sind Zellgifte und werden z. T. als Arzneimittel, v. a. bei der Tumortherapie verwendet.

17 Hormone und Zytokine

GK I 11.1; 18.1–18.9

Einleitung

Bei der Regulation zellulärer Funktionen spielen extrazelluläre Botenstoffe aus dem endokrinen System eine große Rolle, die durch unterschiedliche Signaltransduktionswege die biologische Aktivität ihrer Zielzellen beeinflussen. Man unterscheidet Gewebshormone, Zytokine und die von endokrinen Drüsen in die Blutbahn sezernierten Hormone.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über Hormone als extrazelluläre Botenstoffe und ihren Einfluss auf die Regulation von Wachstum und Differenzierung, den Intermediärstoffwechsel und den Wasser- und Mineralhaushalt. Es beschreibt außerdem die Peptidhormone des Hypophysenhinterlappens und die Gewebshormone und stellt die zentrale Bedeutung dar, die Störungen des endokrinen Systems bei der Entstehung von Krankheiten zukommt.

17.1 Einteilung der extrazellulären Botenstoffe

17.1.1 In vielzelligen Organismen werden zelluläre Leistungen mit Hilfe extrazellulärer Botenstoffe koordiniert

Mit der Entstehung vielzelliger Organismen und der immer weitergehenden Spezialisierung von Zellgruppen zu Organen und Geweben mit spezifischen Funktionen ergab sich die Notwendigkeit der Signalübermittlung von Zelle zu Zelle. Diese **humorale** Signalübermittlung bedient sich chemischer Verbindungen als materielle **Signalüberträger**, die allg. als **extrazelluläre Botenstoffe** oder meist als **Hormone** (s. u.) bezeichnet werden[1]. Extrazelluläre Botenstoffe regulieren in vielzelligen Organismen Stoffwechselleistungen, Wachstum und Differenzierung. Die bei der Signalübertragung prinzipiell realisierten Möglichkeiten sind in Abb. 17.1 zusammengestellt:

- Um **parakrine Signalübermittlung** handelt es sich, wenn der Botenstoff durch Diffusion von der sezernierenden auf die benachbarte Zelle gelangt, die über einen spezifischen Rezeptor verfügen muss. Zu derartigen Botenstoffen gehören u. a. die **Gewebshormone** und **Zytokine**.
- Um **juxtakrine Signalübermittlung** handelt es sich, wenn der Botenstoff in der Plasmamembran der produzierenden Zelle verankert ist und für die Wechselwirkung mit dem entsprechenden Rezeptor auf der Zielzelle ein direkter Zell-Zell-Kontakt nötig ist.
- Bei der **autokrinen Signalübermittlung** wirken die von einer sezernierenden Zelle gebildeten Botenstoffe auf diese Zelle selbst zurück.
- Um **endokrine Signalübermittlung** handelt es sich, wenn der Botenstoff von den Zellen einer spezifischen endokrinen Drüse in die Blutbahn abgegeben wird, um seine Funktion an weiter entfernten Zellen auszuüben. Man spricht in diesem Fall auch von **glandulären Hormonen**.

17.1.2 Extrazelluläre Botenstoffe lassen sich nach ihrer Funktion einteilen

Hormone oder extrazelluläre Botenstoffe lassen sich nach dem Typ der sezernierenden Zelle einteilen:

- **Glanduläre Hormone** werden von spezifischen, in endokrinen Drüsen lokalisierten sekretorischen Zellen synthetisiert. Sie wirken im Allgemeinen **endokrin**.

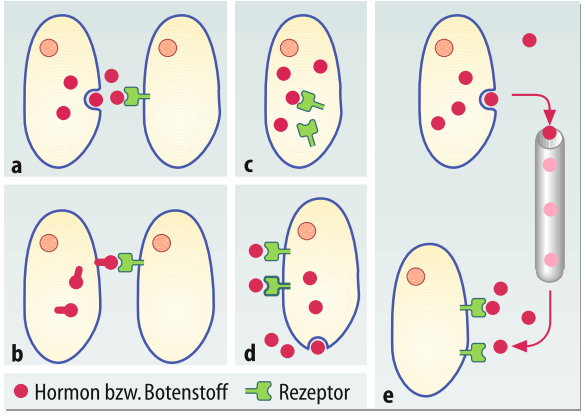


Abb. 17.1 a–e Möglichkeiten der interzellulären Signalübermittlung. a parakrin; **b** juxtakrin; **c** intern autokrin; **d** extern autokrin; **e** endokrin

[1] Da die Wirkungsmechanismen der unterschiedlichen Hormone und Zytokine gleichartig sind, wird bei ihrer Besprechung (17.1–17.3) die allgemeinere Bezeichnung **extrazelluläre Botenstoffe** verwendet.

- **Gewebshormone** werden von in den verschiedensten Geweben lokalisierten endokrin aktiven Zellen gebildet und abgegeben. Sie wirken im Allgemeinen **parakrin**.
- **Zytokine** werden von den verschiedensten Zellen gebildet und regulieren meist als **parakrine** Faktoren Proliferation bzw. Differenzierung und Funktion ihrer Zielzellen. Von besonderer Bedeutung sind die Zytokine, die Proliferation und Differenzierung der zellulären Bestandteile des Blutes regulieren.

Nach ihrem **chemischen Aufbau** können extrazelluläre Botenstoffe folgendermaßen eingeteilt werden:
- Steroidhormone. Sie leiten sich vom Cholesterin ab, sind daher schlecht wasserlöslich und müssen im Blut in Bindung an Plasmaproteine transportiert werden.
- Peptidhormone. Sie werden häufig in Form von Vorläufermolekülen durch Proteinbiosynthese synthetisiert und intrazellulär in Vesikeln gespeichert. Erst auf spezifische Stimuli hin werden sie durch Sekretion freigesetzt.
- Aminosäurederivate. Diese werden aus entsprechenden Aminosäure-Vorstufen synthetisiert und ähnlich wie Peptidhormone, in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf freigesetzt.

Alternativ zur Einteilung nach den produzierenden Zellen oder ihrer chemischen Natur können Hormone bzw. Botenstoffe auch nach funktionellen Aspekten eingeteilt werden (Abb. 17.2). Bei der Besprechung der einzelnen Hormone (s. u.) wird nach dieser Einteilung vorgegangen.
- In den ersten beiden Gruppen befinden sich Botenstoffe, die Wachstum und Differenzierungsvorgänge beeinflussen. Hierzu gehören einmal die Zytokine und in der zweiten Gruppe eine Reihe glandulärer Hormone. Es handelt sich um das Wachstumshormon, die Hormone der Schilddrüse, die männlichen und weiblichen Sexualhormone sowie die in der Nebennierenrinde gebildeten Glucocorticoide. Die Aktivität dieser endokrinen Drüsen wird durch hypophysäre und hypothalamische Hormone reguliert.
- In der dritten Gruppe sind die Hormone zusammengefasst, deren Wirkungseintritt sehr rasch, das heißt innerhalb weniger Minuten erfolgt und die aus diesem Grund für die schnelle Umstellung des Stoffwechsels zu sorgen haben. Zu ihnen gehören vor allem das Insulin sowie seine Gegenspieler Glucagon und die Catecholamine.
- In einem vierten Funktionskreis finden sich die für die Regulation von Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen verantwortlichen Hormone.

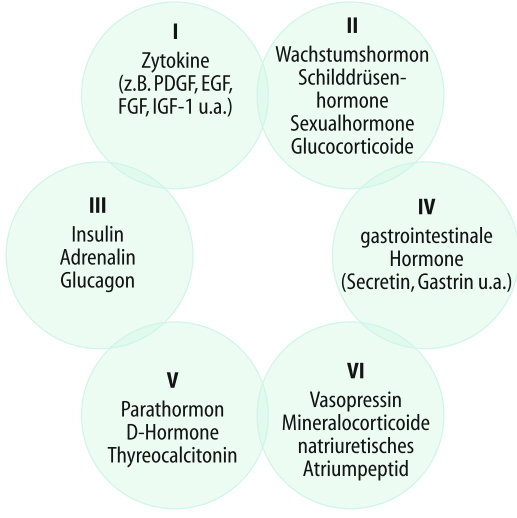


Abb. 17.2 Einteilung der extrazellulären Botenstoffe nach funktionellen Zusammenhängen (Einzelheiten ▶ Text)

- Der fünfte Funktionskreis umfasst Hormone, die in den Stoffwechsel von Calcium und Phosphat eingreifen. Es handelt sich um das Parathormon, das Thyreocalcitonin sowie die biologisch aktiven Formen des Vitamin D, die D-Hormone.
- In der sechsten Gruppe finden sich die Hormone, die den Stoffwechsel von Wasser und Elektrolyten regulieren. Es sind das Vasopressin, das Angiotensin, die Mineralocorticoide und das natriuretische Atriumpeptid.

Wie in der Zeichnung angedeutet, bestehen enge Beziehungen zwischen den einzelnen Funktionskreisen. So können beispielsweise die insulinantagonistischen Hormone Glucagon oder Adrenalin nur dann an Hepatocyten wirken, wenn Glucocorticoide in ausreichenden Mengen vorhanden sind.

17.1.3 Grundlage der Wirkung extrazellulärer Botenstoffe ist ihre Wechselwirkung mit einem Rezeptorprotein

Ein schon zu Beginn des letzten Jahrhunderts formuliertes Konzept über den Mechanismus der Hormonwirkung postuliert, dass diese ihre Funktion nur in solchen Zellen erfüllen können, die über ein entsprechendes, spezifisches **Rezeptorprotein** (meist als Rezeptor bezeichnet) verfügen. Die Bindung des extrazellulären Botenstoffes an das Rezeptorprotein führt zu dessen Aktivierung und löst eine Kaskade intrazellulärer Ereignisse aus, an deren Ende die zel-

luläre Antwort steht. Diese Kaskade wird auch als **Signaltransduktion** bezeichnet.

Man kann im Prinzip zwei Typen von Rezeptoren für extrazelluläre Botenstoffe unterscheiden:

- **Intrazelluläre Rezeptoren** reagieren mit dem Botenstoff nach seiner Aufnahme in die Zielzellen.
- Bei den **Plasmamembranrezeptoren** erzeugt die Bindung des Botenstoffs an den in der Plasmamembran lokalisierten Rezeptor ein **intrazelluläres Signal**, das gelegentlich auch als **zweiter Botenstoff** (*second messenger*) oder intrazellulärer Botenstoff bezeichnet wird.

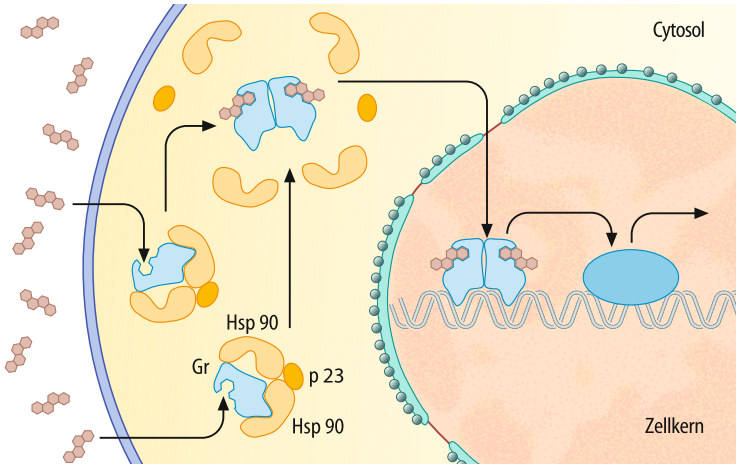
In Kürze

- Die Gruppe der extrazellulären Signalmoleküle oder extrazellulären Botenstoffe reguliert in vielzelligen Organismen Stoffwechsel, Wachstum und Differenzierung. Die Signalübermittlung kann parakrin, juxtakrin, autokrin oder endokrin sein.
- Extrazelluläre Botenstoffe werden nach Art der sezernierenden Zellen eingeteilt in glanduläre Hormone, Gewebshormone oder Zytokine. Außerdem lassen sie sich nach funktionellen Gesichtspunkten unterscheiden.
- Der molekulare Mechanismus der Wirkung von extrazellulären Botenstoffen beruht auf der Wechselwirkung mit einem Rezeptorprotein, das die intrazelluläre Antwort vermittelt. Es gibt intrazelluläre Rezeptoren und Plasmamembranrezeptoren.

17.2 Signaltransduktion intrazellulärer Rezeptoren

Eine Reihe von Hormonen, v. a. die Steroidhormone, die Schilddrüsenhormone oder die Vitamin D-Hormone wirken durch Änderung der **Transkription** spezifischer Gene. Ihr Wirkungsmechanismus beruht generell darauf, dass sie Liganden und Aktivatoren spezifischer **Transkriptionsfaktoren** sind. Diese werden im Allgemeinen als **ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren** (Kap. 13.3.1) bezeichnet. Zu dieser Gruppe gehört auch die Familie der Steroidhormon-Rezeptoren. Das Prinzip ihres Wirkungsmechanismus ist in ◘ Abb. 17.3 am Beispiel der Aktivierung des Glucocorticoid-Rezeptors (▶ Kap. 13.5.2) dargestellt:

- Glucocorticoide sind gut durch die Plasmamembran ihrer Zielzellen permeabel.
- Glucocorticoide binden im Cytosol der Zielzellen an den **Glucocorticoid-Rezeptor**, der dort inaktiv im Komplex mit dem Hitzeschockprotein Hsp90 und einem Protein p23 vorliegt.
- Bindung des Glucocorticoids an den Rezeptor löst die Abdissoziation von Hsp90 und p23 sowie die **Dimerisierung** des Rezeptors aus.



◘ Abb. 17.3 Aktivierung intrazellulärer Hormonrezeptoren durch Liganden. Die Abbildung zeigt den bei Glucocorticoiden aufgedeckten Mechanismus. *Gr*: Glucocorticoidrezeptor; *Hsp90*: Hitzeschockprotein Hsp90, *p23*: Protein p23 (Einzelheiten ▶ Text)

Tabelle 17.1 Hormone und Botenstoffe als Aktivatoren von ligandenaktivierten Transkriptionsfaktoren (Auswahl)

Gruppe	Hormone	Kapitel
Steroidhormone	Glucocorticoide Mineralocorticoide Progesteron Estrogene Androgene	17.4.9 17.7.1 17.4.8 17.4.8 17.4.7
Schilddrüsenhormone	Trijodthyronin	17.4.5
Vitamin D-Hormone	1,25-Dihydroxycholecalciferol	20.2.2
Retinoate	all-trans-Retinoat 9-cis-Retinoat	20.2.2 20.2.2

- Der dimere, durch das Glucocorticoid aktivierte Rezeptor wird in den Zellkern transloziert und bindet in der Promotorregion entsprechend regulierter Gene an spezifische Basensequenzen, sog. **Enhancer-Sequenzen** (▶ Kap. 13.5.2).
- Dies führt zu Änderungen der **Expression** der entsprechend regulierten Gene.

In Tabelle 17.1 findet sich eine Zusammenstellung von Botenstoffen mit dem geschilderten Wirkungsmechanismus. Dieser wird noch von anderen Verbindungen, z. B. Nahrungsbestandteilen, Xenobiotika oder manchen Arzneimitteln benutzt.

In Kürze

- Intrazelluläre Rezeptoren binden extrazelluläre Botenstoffe nach deren Aufnahme in die Zelle und werden dadurch aktiviert. Sie wirken dann als Transkriptionsfaktoren, welche die Transkription spezifischer Gene aktivieren oder seltener hemmen.

17.3 Signaltransduktion von Membranrezeptoren

17.3.1 Durch Bindung extrazellulärer Botenstoffe an spezifische Membranrezeptoren werden intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst

Die meisten extrazellulären Botenstoffe wirken über Rezeptoren, die als integrale Membranproteine in der **Plasmamembran** lokalisiert sind (Membranrezeptoren). Diese lassen sich in 5 Gruppen einteilen (Tabelle 17.2).

Ligandenaktivierte Ionenkanäle. Entsprechende Ionenkanäle werden durch die jeweiligen Liganden (Hormone, Transmitter etc.) geöffnet oder geschlossen. Eine Signalweiterleitung in den intrazellulären Raum ist nicht notwendig.

Heptahelicale Rezeptoren. Derartige Rezeptoren haben als Gemeinsamkeit, dass sie mit sieben **Transmembrandomänen** in der Plasmamembran verankert sind, weswegen sie auch als **7-Transmembrandomänen-Rezeptoren**[2] bezeichnet werden. Für ihre Signaltransduktion benötigen sie immer **heterotrimere G-Proteine** (s. u.).

Tyrosinkinaserezeptoren. Hier löst die Bindung des extrazellulären Botenstoffes an den Rezeptor dessen Autophosphorylierung an einem oder mehreren Tyrosylresten des Rezeptors aus.

Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen. Diese Rezeptoren haben gewisse strukturelle Ähnlichkeiten mit den Tyrosinkinaserezeptoren, unterscheiden sich jedoch von

[2] In diesem Kapitel wird generell der Ausdruck heptahelicaler Rezeptor verwendet.

Tabelle 17.2 Einteilung der Plasmamembranrezeptoren

Rezeptortyp	Signaltransduktion	Beispiel	Kapitel
Ligandenaktivierte Ionenkanäle	Keine	Nicotinischer Acetylcholinrezeptor, IP_3-Rezeptor	25.3.4, 17.3.2
Heptahelicale Rezeptoren (7-Transmembrandomänen-Rezeptoren)	Heterotrimere G-Proteine	β-adrenerge Rezeptoren α_1-adrenerger Rezeptor	17.5.1 17.5.1
Tyrosinkinase-Rezeptoren	Proteine mit SH_2-Domänen	Insulinrezeptor Wachstumsfaktorrezeptoren	17.5.3 17.4.1
Zytokinrezeptoren	JAKs, STATs	Wachstumshormonrezeptor	17.4.3
Guanylatcyclasen	Keine	ANP-Rezeptor	17.7.2

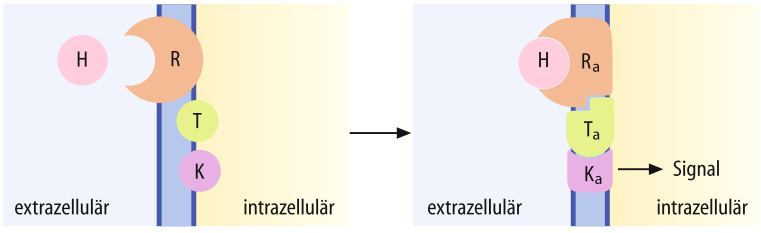


Abb. 17.4 Prinzip der Signaltransduktion durch Membranrezeptoren. *H:* Hormon oder Botenstoff; *R:* Rezeptor; *T:* Transduktor; *K:* katalytische Einheit, die für die Bildung des intrazellulären Signals verantwortlich ist. Mit a markierte Verbindungen sind aktiviert (Einzelheiten ▶ Text)

diesen durch das Fehlen einer Tyrosinkinaseaktivität in ihrem cytoplasmatischen Anteil. Aktivierte Rezeptoren sind jedoch imstande, cytoplasmatische Tyrosinkinasen zu binden.

Membrangebundene Guanylatcyclase. Die **membrangebundene Guanylatcyclase** ist ein monomeres Transmembranprotein, auf dessen extrazellulärer Seite die Bindungsstelle für aktivierende Liganden liegt. Nur wenn diese gebunden haben, erfolgt eine cGMP-Produktion aus GTP durch das Enzym.

Ungeachtet aller Verschiedenheiten in ihrem Aufbau gilt für alle Plasmamembranrezeptoren der gleiche prinzipielle Mechanismus (Abb. 17.4):

- Die Bindung des **extrazellulären Botenstoffes** oder **extrazellulären Signals** an den Rezeptor löst eine Konformationsänderung aus, die auch als **Aktivierung** bezeichnet wird.
- Die Konformationsänderung wird an ein als **Transduktor** wirkendes Membranprotein weitergegeben.
- Dadurch wird eine katalytische Einheit aktiviert, die für die Bildung des **intrazellulären Botenstoffes** oder **intrazellulären Signals** verantwortlich ist.
- Alternativ ist die katalytische Einheit Bestandteil des Rezeptors und wird durch die Bindung des Hormons oder Botenstoffes aktiviert.
- Der intrazelluläre Botenstoff löst eine **intrazelluläre Signalkaskade** aus.

17.3.2 Heptahelicale Rezeptoren benötigen zur Signaltransduktion heterotrimere G-Proteine

G-Proteine. Bei vielen Signaltransduktionsvorgängen, vor allem den von heptahelicalen Rezeptoren benutzten, übernehmen Guaninnucleotid-bindende Proteine (sog. G-Proteine) die Funktion der Signaltransduktoren. Sie haben dabei die Funktion von **molekularen Schaltern** (Abb. 17.5):

- In inaktiver Form hat das als Signaltransduktor dienende G-Protein GDP gebunden.
- Durch einen **Guaninnucleotid-Austausch-Faktor** GEF (*guanine nucleotide exchange factor*) wird die Abgabe von GDP ausgelöst. Bei den Signalketten, die durch extrazelluläre Botenstoffe ausgelöst werden, übernimmt der heptahelicale Rezeptor dann die Aufgabe eines GEF, wenn er durch Ligandenbindung aktiviert ist.
- Das jetzt leere G-Protein hat eine hohe Affinität für GTP und bindet dieses.
- Das mit GTP beladene G-Protein aktiviert zelluläre Proteinfunktionen.
- Zur Inaktivierung des G-Proteins wird das gebundene GTP hydrolytisch zu GDP gespalten, womit die Ausgangssituation wieder hergestellt ist. Bei heterotrimeren G-Proteinen ist die dazu benötigte GTPase-Aktivität in der Gα-Untereinheit enthalten.

G-Proteine bilden eine Großfamilie mit bis heute mehr als 50 Mitgliedern. Sie lassen sich nach Aufbau und Funktion in drei Gruppen einteilen:

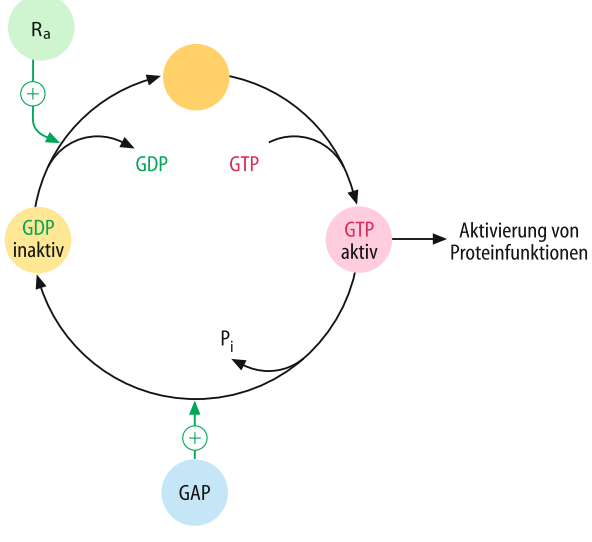


Abb. 17.5 G-Proteine als molekulare Schalter. *GAP:* GTPase aktivierendes Protein; R_a: aktivierter Rezeptor (Einzelheiten ▶ Text)

- Die mit heptahelicalen Rezeptoren assoziierten großen **heterotrimeren G-Proteine**. Diese bestehen aus je einer α-, β- und γ-Untereinheit. Nur die α-Untereinheit ist imstande, Guaninnucleotide zu binden.
- **Kleine G-Proteine**, die als molekulare Schalter bei der Regulation von Wachstum und Differenzierung, aber auch beim Vesikeltransport (▶ Kap. 16.1.3) oder beim Transport durch Kernporen (▶ Kap. 16.3.1) benötigt werden, sowie
- als **Tranlationsfaktoren** dienende G-Proteine (▶ Kap. 14.1.4).

Tabelle 17.3 fasst Rezeptoren zusammen, die an stimulierende bzw. hemmende G-Proteine gekoppelt sind. Es ist bemerkenswert, dass zu den Liganden derartiger Rezeptoren nicht nur Hormone, sondern auch Geruchsstoffe und sogar Photonen zählen.

Die Aktivierung von an heterotrimere G-Proteine gekoppelten Rezeptoren durch extrazelluläre Botenstoffe führt typischerweise zu einer

- Aktivierung oder Hemmung der **Adenylatcyclase** oder
- Aktivierung der **Phospholipase Cβ**.

Tabelle 17.3 Extrazelluläre Botenstoffe und Rezeptoren für heterotrimere G-Proteine (Auswahl)

Extrazellulärer Botenstoff	G-Protein	Gekoppelt an	Intrazellulärer Effekt
Adrenalin Noradrenalin Glucagon Histamin ACTH, LH, FSH, TSH u. a. Geruchsstoffe	G_s G_{olf}	Adenylatcyclase	cAMP↑
Noradrenalin Prostaglandine Opiate Angiotensin II	G_i	Adenylatcyclase	cAMP↓
Noradrenalin Adrenalin Vasopressin Serotonin	G_o, G_q	Phospholipase Cβ	IP_3 Diacylglycerin
Photonen	G_T	cGMP-Phosphodiesteras	cGMP↓

Adenylatcyclase. Viele extrazelluläre Botenstoffe beeinflussen über heterotrimere G-Proteine die Aktivität der an der Innenseite der Plasmamembran lokalisierten Adenylatcyclase. Diese katalysiert die Biosynthese von 3′,5′-cyclo-AMP (cAMP, ▶ Kap. 5.7.2; 11.1.3):

$$ATP \rightarrow cAMP + Pyrophosphat$$

Abbildung 17.6 stellt die möglichen Reaktionen der Adenylatcyclase auf einen entsprechenden Stimulus dar:

- Extrazelluläre Botenstoffe, die die Adenylatcyclase stimulieren, binden an **stimulierende heptahelicale Rezeptoren.**
- Die hierdurch ausgelöste Aktivierung des Rezeptors führt zur Aktivierung eines **stimulierenden heterotrimeren G-Proteins**. Dies löst den Zerfall des Komplexes in die α- und die β/γ-Untereinheit aus.
- Von der α-Untereinheit wird GDP abgegeben und dafür ein GTP aufgenommen.
- Die GTP-beladene α-Untereinheit aktiviert die **Adenylatcyclase**.
- Es erfolgt eine vermehrte Bildung von **cAMP**.
- cAMP aktiviert die **Proteinkinase A** (PKA).

Die Inaktivierung der Adenylatcyclase erfolgt dadurch, dass das GTP der Gα-Untereinheit durch die intrinsische GTPase-Aktivität zu GDP hydrolysiert wird. Dieses assoziiert dann mit den β- und γ-Untereinheiten, womit der Ausgangspunkt wieder hergestellt ist (in Abb. 17.6 nicht dargestellt).

Extrazelluläre Botenstoffe, die die Aktivität der Adenylatcyclase vermindern, binden hierzu an inhibitorische Rezeptoren. Diese aktivieren inhibitorische heterotrimere G-Proteine, deren α-Untereinheiten nach Beladung mit GTP die Adenylatcyclase hemmen.

Je nach Rezeptortyp ergibt sich demnach ein Anstieg (stimulierendes G-Protein) oder eine Abnahme (hemmendes G-Protein) der intrazellulären cAMP-Konzentration. Aus diesem Grund wird cAMP auch als zweiter Botenstoff (*second messenger*) und der extrazelluläre Botenstoff als erster Botenstoff (*first messenger*) bezeichnet.

Die einzige intrazelluläre Funktion des cAMP ist die Aktivierung einer spezifischen Proteinkinase, der **Proteinkinase A** (PK A) (Abb. 17.7). Dieses Enzym phosphoryliert ATP-abhängig **Serylreste** spezifischer Proteine, die dadurch ihre biologische Aktivität ändern (▶ Kap. 4.4.4; 5.7.2). Im Einzelnen handelt es sich um:

- Regulation der Aktivität von Schlüsselenzymen des Stoffwechsels. Eine Auswahl dieser Proteine findet sich in Tabelle 17.4.
- Regulation des **Transkriptionsfakors CREBP** (*cAMP-responsive element binding protein*). Nach Phosphorylierung durch die Proteinkinase A bindet CREBP an CRE-Elemente

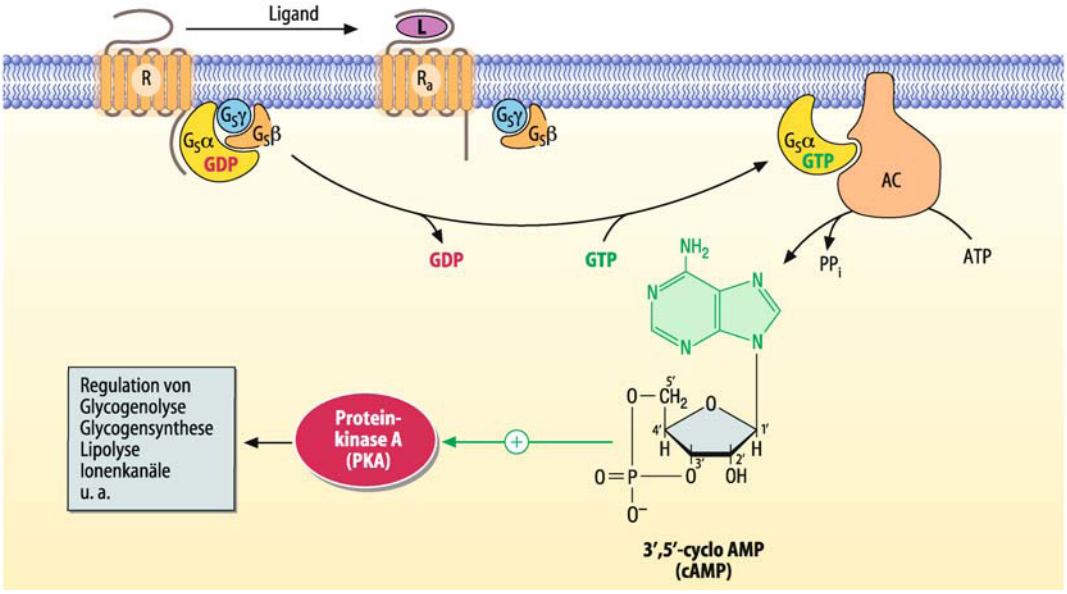


Abb. 17.6 Der Aufbau des Adenylatcyclasesystems. Extrazelluläre Botenstoffe oder Liganden, die die Adenylatcyclase stimulieren, binden an heptahelicale Rezeptoren. Die hierdurch ausgelöste Konformationsänderung löst eine Dissoziation des stimulierenden heterotrimeren G_s-Proteins aus. Die stimulierende $G_s\alpha$-Untereinheit gibt ihr GDP ab und nimmt anstatt dessen ein GTP-Molekül auf. Sie aktiviert anschließend die Adenylatcyclase, die cAMP produziert. Dieses bindet an die Proteinkinase A, die dadurch aktiviert wird und Stoffwechselenzyme, Ionenkanäle und die Genexpression durch Phosphorylierung reguliert. *AC:* Adenylatcyclase; *L:* aktivierender Ligand; *R:* heptahelicaler Rezeptor; R_a: aktivierter heptahelicaler Rezeptor; G_s: aktivierendes G-Protein (Einzelheiten ▶ Text)

(*cAMP responsive elements*) in der Promotorregion entsprechender Gene und steuert so deren Transkription..

– Aktivierung von Ionenkanälen durch Phosphorylierung. Beispiele hierfür sind der epitheliale Natriumkanal oder der L-Typ-Calciumkanal des Myocards.

Phospholipase Cβ. Eine Reihe von extrazellulären Botenstoffen löst über heptahelicale Rezeptoren einen Anstieg der cytosolischen Ca^{2+}-Konzentration aus. Auch hieran sind spezifische G-Proteine beteiligt, deren aktivierte, GTP-beladene Form nicht die Adenylatcyclase, sondern die **Phospholipase Cβ** stimuliert. Dieses Enzym katalysiert die Reaktion (Abb. 17.8a):

Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat + H_2O
→ Inositol-1,4,5-trisphosphat + Diacylglycerin

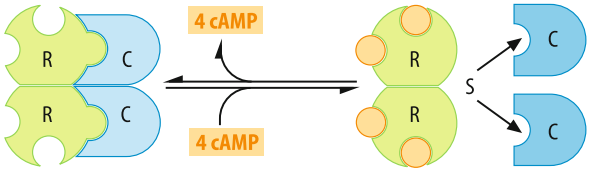


Abb. 17.7 Aktivierung der Proteinkinase A durch cAMP. Durch die Bindung von cAMP an die beiden Bindungsstellen jeder R-Untereinheit erfolgt eine Konformationsänderung, die eine Abtrennung der C-Untereinheiten und damit deren Aktivierung auslöst. Diese phosphorylieren dann entsprechende Zielproteine

Tabelle 17.4 Substrate der Proteinkinase A (Auswahl)

Auslösendes Hormon	Phosphoryliertes Protein	Funktion	Kapitel
Glucagon	Phosphorylase Glycogensynthase	Glycogenolyse Glycogensynthese	5.7.2
Catecholamine	Phosphorylase Glycogensynthase Hormonsensitive Lipase Myosinkinase	Glycogenolyse Glycogensynthese Lipolyse Relaxation	5.7.2 6.3.2 23.1.3
ACTH	Cholesterinester-Hydrolase	Steroidhormon-Biosynthese	17.4.6

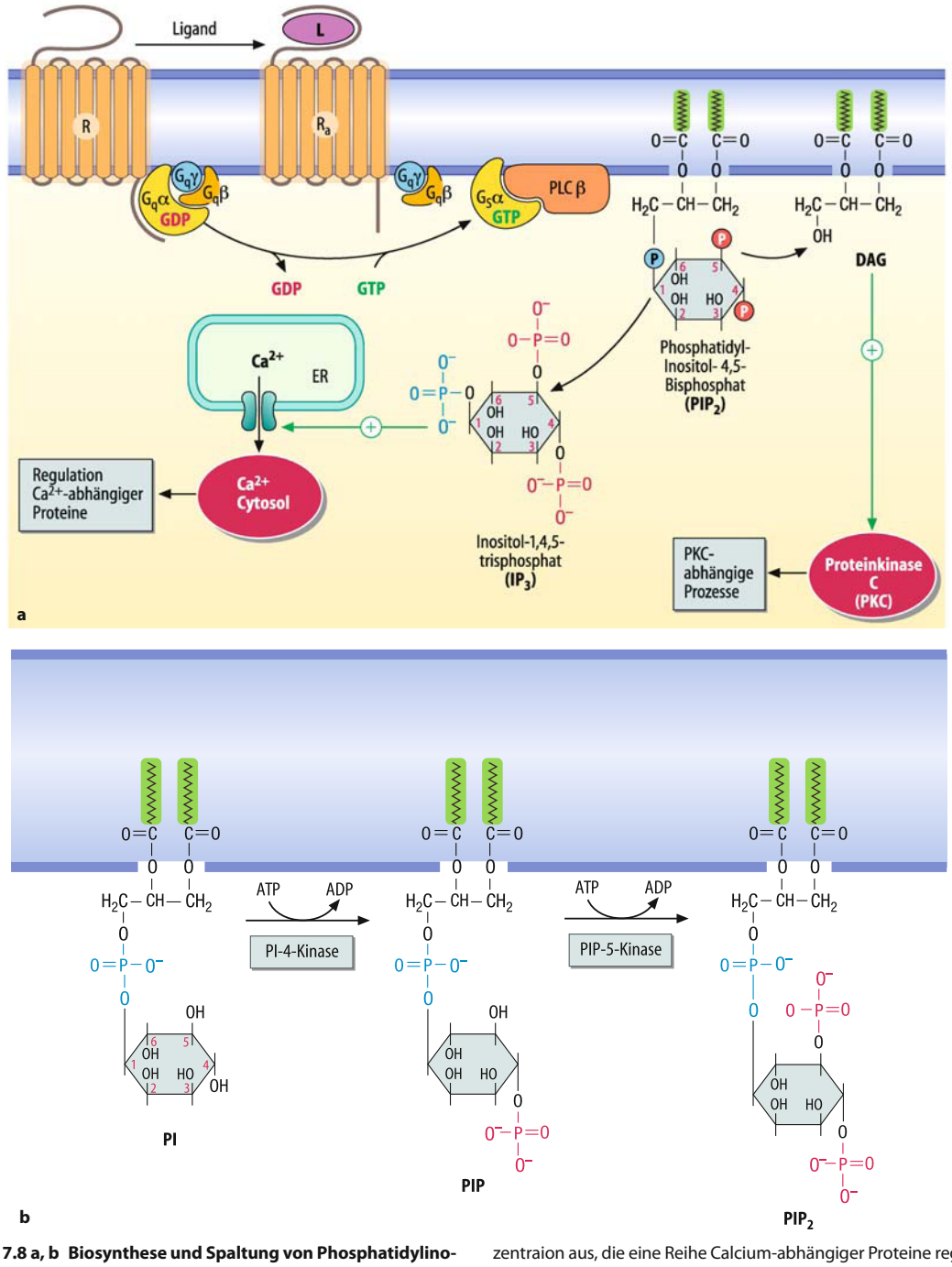


Abb. 17.8 a, b Biosynthese und Spaltung von Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2). a die Bindung eines entsprechenden Liganden an heptahelicale Rezeptoren löst die Dissoziation eines heterotrimeren G-Proteins G_q aus. Die Untereinheit $G_q\alpha$ aktiviert die Phospholipase Cβ. Sie spaltet spezifisch Phosphatidyl-Inositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2) zu Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG). IP_3 ist ein aktivierender Ligand eines Calciumkanals des endoplasmatischen Reticulums. Es löst einen Anstieg der cytosolischen Ca^{2+}-Konzentraion aus, die eine Reihe Calcium-abhängiger Proteine reguliert. Diacylglycerin ist ein Aktivator der Proteinkinase C (PKC), die durch Phosphorylierung entsprechender Proteine PKC-abhängige Prozesse reguliert. **b** PIP_2 entsteht durch ATP-abhängige Phosphorylierung des Membranphospholipids Phosphatidylinositol. Die beteiligten Enzyme sind die PI-4-Kinase sowie die PIP-5-Kinase *R:* heptahelicaler Rezeptor; R_a: aktivierter Rezeptor; G_q: aktivierendes G-Protein; *PLCβ:* Phospholipase Cβ

Eine Auswahl von Rezeptoren, deren Aktivierung über entsprechende G-Proteine zu einer Stimulierung der Phospholipase Cβ führt, findet sich in ◘ Tabelle 17.3.

Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2) entsteht durch zweimalige Phosphorylierung des Membranphospholipids Phosphatidylinositol (◘ Abb. 17.8b). Diese Reaktionssequenz beginnt mit der Phosphorylierung an Position 4 des Inositolrestes unter Katalyse der PI-4-Kinase, das dabei entstehende Phosphatidylinositol-4-Phosphat wird nochmals, diesmal in Position 5 des Inositolrings phosphoryliert, sodass Phosphatidyl-4,5-Bisphosphat gebildet wird. Das beteiligte Enzym ist die PIP-5-Kinase.

Die Spaltung des **PIP_2** erzeugt zwei intrazelluläre Botenstoffe, das **Inositol-1,4,5-Trisphosphat** (IP_3) sowie das **Diacylglycerin**. Diese haben folgende Funktionen:

- **IP_3** führt zu einer Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration aus Speichern des endoplasmatischen Reticulums. Der molekulare Mechanismus des IP_3 beruht darauf, dass es an einen dort lokalisierten ligandenaktivierten **Calciumkanal** bindet, diesen öffnet und so den Calcium-Efflux ins Cytosol aktiviert.
- **Diacylglycerin** ist Aktivator einer weiteren Proteinkinase, der **Proteinkinase C** (PK C). Diese wird durch Calciumionen aktiviert und greift durch Phosphorylierung spezifischer Proteine in Genexpression und Differenzierung ein.

Der Calcium/Calmodulin-Komplex reguliert vielfältige zelluläre Funktionen. Bei ruhenden Zellen ist im Allgemeinen die cytosolische Konzentration an Ca^{2+} außerordentlich gering (10^{-7}-10^{-8} mol/l). Sie liegt damit um mehrere Größenordnungen unter der extrazellulären Calciumkonzentration (ca. 2×10^3 mol/l). Jede Aktivierung von Zellen geht mit einer Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration, meist auf Werte um 10^{-5}mol/l, einher. Da Zellaktivierungen immer das Ergebnis von Regulationsmechanismen sind, kommt somit der Regulation der cytosolischen Calciumkonzentration eine besondere Bedeutung zu. ◘ Abbildung 17.9a fasst die Vorgänge zusammen, die zu einer Erhöhung der cytosolischen Ca^{2+}-Konzentration führen:

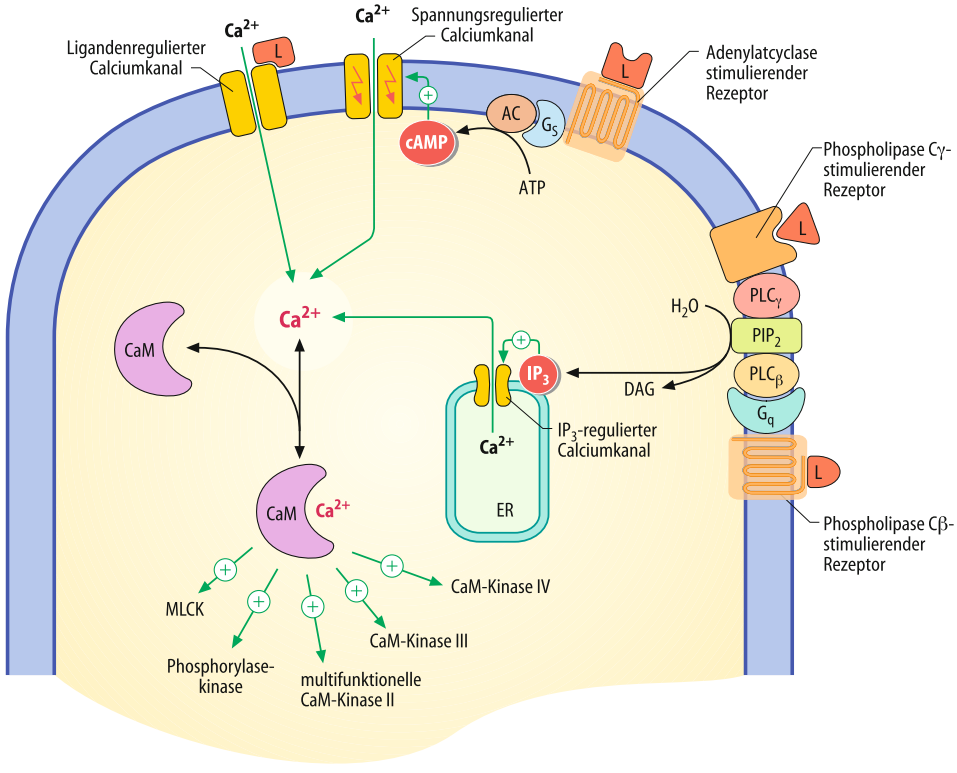
- Calciumionen können aus dem extrazellulären Raum durch **Liganden-regulierte Calciumkanäle** in das Cytosol gelangen. Ein Beispiel für derartige Kanäle sind die purinergen Calcium-Kanäle im Zentralnervensystem.
- **Spannungsregulierte Calciumkanäle** öffnen sich meist als Antwort auf eine Depolarisierung von Zellen. Ihre Aktivität kann u. a. durch Phosphorylierung mit Hilfe der cAMP-abhängigen Proteinkinase A moduliert werden. Dies eröffnet die Möglichkeit der Regulation durch heptahelicale Rezeptoren, die an das Adenylatcyclasesystem gekoppelt sind.
- Die Calciumfreisetzung aus intrazellulären Speichern des endoplasmatischen Reticulums benötigt ebenfalls einen **Liganden-regulierten Calciumkanal**. Er wird durch IP_3 reguliert, für dessen Erzeugung aus dem Membranphospholipid PIP_2 zwei regulierbare Phospholipasen bereitstehen. Die Aktivierung der Phospholipase Cβ erfolgt über die Aktivierung von G-Protein-gekoppelten heptahelicalen Rezeptoren (Kap. 17.3.2). Die andere Möglichkeit beruht auf der Aktivierung von Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität, die die Phospholipase Cγ aktivieren (Kap. 17.3.3).

In aller Regel entfalten cytosolische Calciumionen ihre Wirkung nicht direkt. Sie binden vielmehr an ein als **Calmodulin** bezeichnetes Protein, das dadurch eine Konformationsänderung durchmacht. Der Ca^{2+}/Calmodulin-Komplex ist dann der eigentliche Aktivator zellulärer Prozesse, z. B. durch Aktivierung von Enzymaktivitäten. Zu diesen gehören die

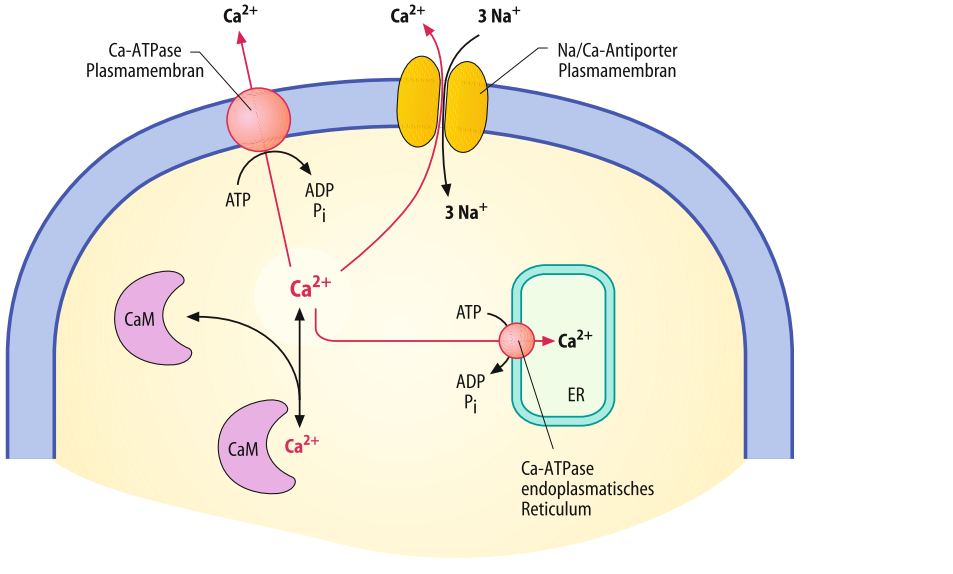
- Myosin-Leichte-Kette-Kinase (MLCK) (Kap. 23.1.3)
- Phosphorylase-Kinase (Kap. 5.7.2)
- Ca^{2+}/Calmodulinkinase II (CaM-Kinase II), die in besonders hoher Aktivität im Nervensystem vorkommt und an der neuronalen Plastizität beteiligt sein soll
- Ca^{2+}/Calmodulinkinase III (CaM-Kinase III), welche den eukaryoten Elongationsfaktor 2 (Kap.14.1.3) phosphoryliert.
- Ca^{2+}/Calmodulinkinase IV (CaM-Kinase IV), die Transkriptionsfaktoren phosphoryliert und somit in die Genexpression eingreift.

Um aus dem aktivierten in den ruhenden Zustand zu gelangen, müssen Zellen imstande sein, ihre cytosolische Calciumkonzentration wieder zu senken. Wie in ◘ Abbildung 17.9b dargestellt, gibt es dafür drei Möglichkeiten:

- Export von Ca^{2+} aus dem Cytosol in den extrazellulären Raum mit Hilfe einer in der Plasmamembran lokalisierten Calcium-ATPase. Ihr Aufbau und Reaktionsmechanismus entspricht der Na/K-ATPase.
- Export von cytosolischem Ca^{2+} in den Extrazellulärraum durch einen Na/Ca-Antiporter, der ebenfalls in der Plasmamembran lokalisiert ist. Hier erfolgt der Export von einem Ca^{2+} im Austausch gegen den Import von 3 Na^+.



a



b

Abb. 17.9 a, b Regulation der cytosolischen Calciumkonzentration. a Vorgänge, die zu einer Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration führen. Für den Import von Calcium aus dem extrazellulären Raum sind ligandenregulierte bzw. spannungsregulierte Calciumkanäle verantwortlich. Für den Calciumimport aus intrazellulären Speichern des endoplasmatischen Reticulums ist die Aktivierung eines dort lokalisierten Calciumkanals durch IP_3 verantwortlich. Dieses wird aus dem Membranphospholipid PIP_2 durch Aktivierung der Phospholipase Cγ bzw. Cβ erzeugt. **b** Für den Export von cytosolischem Calcium in den extrazellulären Raum wird eine Calcium-ATPase bzw. ein Na/Ca-Antiporter der Plasmamembran benötigt. Die Aufnahme von cytosolischem Calcium in das endoplasmatische Reticulum ist von der Aktivität einer dort lokalisierten Ca-ATPase abhängig (Einzelheiten s. Text). *L:* Ligand; *AC:* Adenylatcyclase; *G:* aktivierendes G-Protein; *PLC*: Phospholipase C; *CaM*: Calmodulin

- Der Export von cytosolischem Calcium in das endoplasmatische Reticulum. Hierfür ist eine spezifische Ca-ATPase notwendig.

Das Zusammenspiel der in ◘ Abbildung 17.9a und b dargestellten Vorgänge ermöglicht die Aufrechterhaltung einer niedrigen cytosolischen Calciumkonzentration im Ruhezustand und deren Erhöhung als Antwort auf die verschiedensten, zur zellulären Aktivierung führenden extrazellulären Botenstoffe.

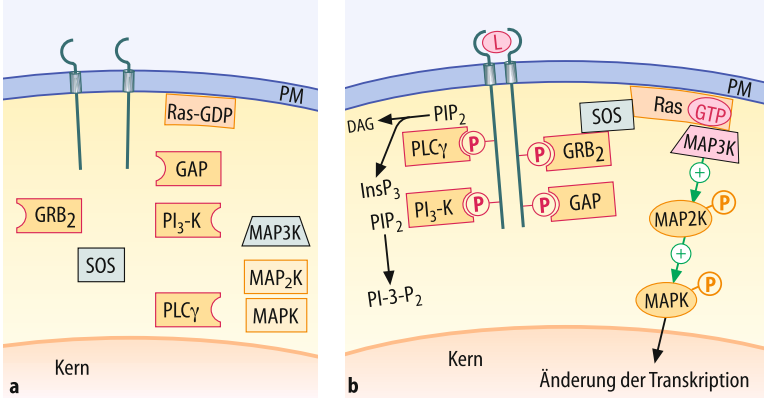
17.3.3 Die Ligandenbindung an Tyrosinkinaserezeptoren führt zu deren Autophosphorylierung an Tyrosylresten

Tyrosinkinaserezeptoren sind in der Regel monomere Membranproteine mit einer Transmembrandomäne. Ihre Aktivierung und Signaltransduktion ist in ◘ Abb. 17.10 dargestellt:

- Die Bindung des Liganden führt zur **Dimerisierung** des Tyrosinkinaserezeptors.
- Tyrosinkinaserezeptoren verfügen über eine **Tyrosinkinaseaktivität** in ihrem cytosolischen Anteil, die durch die Bindung des Liganden aktiviert wird und zur **Autophosphorylierung** des Rezeptors an einem oder mehreren spezifischen Tyrosylresten führt.
- An die **Phosphotyrosinreste** des Rezeptors können Proteine mit sog. **SH2-Domänen** andocken und werden auf diese Weise aktiviert. Zu diesen gehören GRB_2, die Phospholipase Cγ sowie die PI_3-Kinase.
- An **GRB2** dockt **SOS** an, welches als *guanine nucleotide exchange factor* wirkt und das kleine G-Protein Ras in die GTP-Form bringt. **GTP-Ras** aktiviert eine als **MAP-Kinase-Kaskade** (MAP-Kinase = *mitogen activated protein kinase*) bezeichnete Folge von Proteinkinasen, die die Genexpression verändert und Proliferation bzw. Differenzierung auslöst. Sie besteht aus den drei hintereinander geschalteten Proteinkinasen MAP3K, MAP2K und MAPK. Die Aktivierung der **Phospholipase Cγ**, die in ihrer katalytischen Aktivität und Spezifität der Phospholipase Cβ entspricht, führt zur Spaltung von PIP_2 und damit zur Freisetzung von IP_3 und Diacylglycerin (s. o.). Die Aktivierung der **PI_3-Kinase** löst schließlich eine Reihe metabolischer Effekte aus (▶ Kap. 17.5.3).

17.3.4 Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen werden nach Ligandenbindung durch cytosolische Tyrosinkinasen phosphoryliert

Diese Rezeptoren haben gewisse strukturelle Ähnlichkeiten mit den Tyrosinkinaserezeptoren, unterscheiden sich je-



◘ Abb. 17.10 a, b Intrazelluläre Signalkette von Tyrosinkinaserezeptoren. a Ohne Liganden liegen die Rezeptoren in monomerer Form vor, im Cytosol befindet sich eine Reihe von Proteinen, die nach Aktivierung mit dem Rezeptor interagieren können. **b** Die Bindung des Liganden löst die Dimerisierung des Rezeptors aus. Über sog. SH2-Domänen kann eine Reihe von Proteinen an Phosphotyrosylresten des Rezeptors andocken. Eines der Adapterproteine, GRB2, bindet ein Guaninnucleotid releasing Protein, SOS, welches das kleine G-Protein Ras aktiviert. Hieran schließt sich eine Kaskade von Proteinkinasen an, die eine Änderung der Genexpression und die Auslösung von Proliferation zur Folge hat. Andere Proteine mit SH2-Domänen sind die Phospholipase Cγ (Spaltung von PIP_2), die Phosphatidylinositol-3-Kinase sowie das GTPase aktivierende Protein. *L:* Ligand, der den Rezeptor aktiviert; *MAP3K:* MAP-Kinase-Kinase-Kinase; *MAP2K*: MAP-Kinase-Kinase; *MAPK*: MAP-Kinase; *MAP*: mitogenaktivierte Proteinkinase; *PI_3-K*: Phosphatidylinositol-3-Kinase; *PLCγ*: Phospholipase Cγ; *GAP*: GTPase aktivierendes Protein

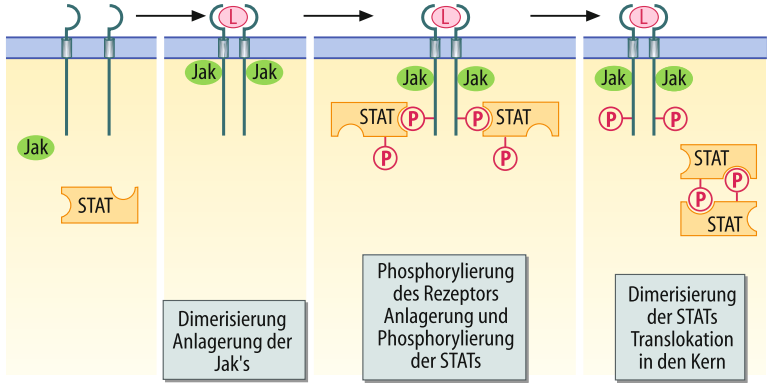


Abb. 17.11 Signaltransduktionsmechanismus von Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen *L:* Ligand, der den Rezeptor aktiviert; *Jak:* Januskinase; *STAT:* signal transducer and activator of transcription (Einzelheiten ▶ Text)

doch von diesen durch das Fehlen einer Tyrosinkinaseaktivität in ihrem cytoplasmatischen Anteil. Da viele Zytokine diesen Rezeptortyp benutzen, wird er auch als Zytokinrezeptor bezeichnet. Meist bedarf der eigentliche Rezeptor zusätzlicher Membranproteine zur Signaltransduktion (in Abb. 17.11 nicht dargestellt). Abbildung 17.11 gibt den für diese Rezeptoren gültigen Signaltransduktionsmechanismus wieder:

- Die Bindung des Liganden löst die **Oligomerisierung**, häufig Dimerisierung, des Rezeptors aus.
- Der oligomerisierte Rezeptor kann cytosolische **tyrosinspezifische Proteinkinasen**, sog. **Januskinasen** oder **Jaks** binden.
- Jaks phosphorylieren spezifische **Tyrosylreste** der Rezeptoren, an die anschließend über SH2-Domänen sog. **STATs** (*signal transducers and activators of transcription*) binden.
- Nach Phosphorylierung **dimerisieren** die STATs und werden in den Kern translociert, wo sie die **Transkription** spezifischer Gene verändern.

17.3.5 Membrangebundene Guanylatcyclasen bilden nach Ligandenbindung 3',5'-cyclo-GMP

Membrangebundene Guanylatcyclasen sind monomere Transmembranproteine, auf deren extrazellulärer Seite die Bindungsstelle für aktivierende Liganden liegt. Nur wenn diese gebunden haben, erfolgt eine cGMP-Produktion aus GTP. Liganden, die die membrangebundenen Guanylatcyclasen aktivieren können, sind das **natriuretische Atriumpeptid** (▶ Kap. 17.7.2) sowie als **Guanyline** bezeichnete intestinale Peptide.

Außer den membrangebundenen Guanylatcyclasen kommt in vielen Zellen eine lösliche Guanylatcyclase vor. Dieses dimere Enzym wird durch das aus Arginin gebildete **Nitroxid** (NO) aktiviert.

cGMP hat wichtige Funktionen:

- Es reguliert eine Reihe von Ionenkanälen, z. B. in den Photorezeptoren der Retina (Kap. 20.2.2).
- Es aktiviert cGMP-abhängige Proteinkinasen.

Viele Fälle der gefürchteten Reisediarrhoe beruhen darauf, dass ein Enterotoxin von Enterobakterien an Stelle der Guanyline die Guanylatcyclase aktiviert. Dies löst eine gesteigerte Ionen- und Wassersekretion in das intestinale Lumen aus.

In Kürze

- Membranrezeptoren werden eingeteilt in ligandenaktivierte Ionenkanäle, heptahelicale Rezeptoren, Tyrosinkinaserezeptoren, Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen und membrangebundene Guanylatcyclasen. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der Erzeugung eines intrazellulären Botenstoffes.
- Bei heptahelicalen Rezeptoren erfolgt die Signaltransduktion durch heterotrimere G-Proteine, die die Aktivitäten von Adenylatcyclase bzw. Phospholipase Cβ regulieren. Die Adenylatcyclase erzeugt den intrazellulären Botenstoff cAMP, die Phospholipase Cβ bildet IP_3 und Diacylglycerin.

▼

- Die ligandeninduzierte Autophosphorylierung von Tyrosinkinaserezeptoren löst deren Signalkaskade aus. Diese führt u. a. zur Aktivierung des kleinen G-Proteins Ras und anschließenden Phosphorylierungskaskaden mit Änderung der Genexpression, zur Aktivierung der Phospholipase Cγ mit Freisetzung von IP_3 und Diacylglycerin sowie zur Aktivierung der PI_3-Kinase, die metabolische Effekte auslöst.
- Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen aktivieren cytosolische Tyrosinkinasen (Jaks), die die Rezeptoren phosphorylieren. Diese binden STATs, welche nach Phosphorylierung dimerisieren, in den Kern transloziert werden und dort die Transkription ihrer Zielgene regulieren.
- Bei membrangebundenen Guanylatcyclasen erfolgt die Signaltransduktion durch die durch den Liganden ausgelöste Konformationsänderung der Cyclase.

17.4 Regulation von Wachstum und Differenzierung

17.4.1 Zytokine sind lokal wirksame extrazelluläre Botenstoffe, die Wachstum und Differenzierung regulieren

Unter dem Begriff Zytokine fasst man eine große Zahl von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (bis heute weit über 100) zusammen, die von den verschiedensten Zellen freigesetzt werden können. Sie regulieren überwiegend, allerdings nicht ausschließlich, als **lokal wirkende Faktoren** Wachstum und Differenzierung spezifischer Zellen und Gewebe und sind in Entzündungsvorgänge, Immunantwort und Abwehrprozesse eingeschaltet (◘ Tabelle 17.5).

Zytokine können eingeteilt werden in

- Wachstumsfaktoren,
- Interleukine,
- Interferone und
- Chemokine.

Wachstumsfaktoren. Eine Reihe von Wachstumsfaktoren wie PDGF, EGF, IGF-1 oder TGFβ wirken als mitogene Faktoren auf viele Zellen, besonders jedoch auf mesenchymale Zellen. Sie sind u. a. wichtig für die Wundheilung. Andere Wachstumsfaktoren haben ein spezifischeres Wirkungsspektrum. Zu ihnen gehört beispielsweise das Erythropoietin (▶ Kap. 18.1.6) oder die für die Bildung der zellulären Blutbestandteile aus den entsprechenden Stammzellen benötigten Faktoren.

Interleukine. Zurzeit sind 33 Interleukine (IL) beschrieben worden, die ganz wesentliche Funktionen bei der Immunabwehr, der Entzündungsreaktion, der Hämatopoese und der Apoptose haben. Häufig unterscheidet man

- **proinflammatorische Interleukine**, zu denen u. a. das IL-1 sowie der Tumornekrose-Faktor α (TNFα) gehören. Proinflammatorische Interleukine werden im Rahmen der angeborenen Immunantwort (▶ Kap. 19.1.1) von den verschiedensten Zellen abgegeben. Sie lösen in ihren Zielzellen

◘ **Tabelle 17.5** Zytokine (Auswahl). *IL* Interleukin

Wirkung	Bezeichnung	Rezeptor
Wachstum und Differenzierung	PDGF (plateled derived growth factor)	Tyrosinkinase-Rezeptor
	EGF (epidermal growth factor)	Tyrosinkinase-Rezeptor
	IGF-1 (insulin like growth factor)	Tyrosinkinase-Rezeptor
	TGF-β (transforming growth factor β)	Eigene Familie (Serin-Threoninkinase-Rezeptor)
Immunabwehr Entzündung Apoptose	*proinflammatorisch:*	
	IL-1, -6, TNFα (tumor necrosis factor alpha)	Rezeptor mit assoziierten Tyrosinkinasen
	antiinflammatorisch:	
	IL-4, -10, -13	Rezeptor mit assoziierten Tyrosinkinasen
	immunmodulatorisch:	
	IL-2, -3, -4, -6, -7, -9	Rezeptor mit assoziierten Tyrosinkinasen
Hemmung der Virusvermehrung	IFN α, β, γ (Interferon α, β, γ)	Rezeptor mit assoziierten Tyrosinkinasen
Chemotaxis	IL-8	Heptahelicaler Rezeptor

die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren aus, wozu chemotaktische Faktoren, Komplement-Faktoren, Prostaglandine, Thromboxane und Prostacycline gehören, die auf die Blutgefäße im Sinne einer Vasodilatation und Permeabilitätszunahme wirken. Eine besondere Bedeutung hat IL-1 für die koordinierte Reaktion des Organismus auf bakterielle Infektionen oder Gewebsverletzungen. Es induziert in der Leber die Synthese der Akute-Phase-Proteine (▶ Kap. 21.2.1), ist durch eine Wirkung auf den Hypothalamus für den Anstieg der Körpertemperatur (Fieber) verantwortlich, löst die Freisetzung und Aktivierung von Neutrophilen aus, stimuliert B-Lymphocyten zur Antikörperproduktion und T-Lymphocyten zur Produktion von anderen Zytokinen, z. B. dem IL-2.

- **Antiinflammatorische Interleukine**, z. B. IL-4, IL-10 und IL-13 dämpfen die Entzündungsreaktion und sind an ihrer Lokalisierung beteiligt. Dies ist von erheblicher Bedeutung, da eine generalisierte Entzündungsreaktion zum Schocksyndrom und multiplem Organversagen führen kann (s. u.).
- Interleukine, die pro- und antiinflammatorische Effekte haben können, sind u. a. IL-6 und IL-11.
- **Immunmodulatorische Interleukine**, zu denen u. a. IL-2 und IL-4 gehören. IL-2 ist ein wichtiger Stimulator der T-Zelldifferenzierung. IL-4 wirkt antagonistisch zu IL-2, stimuliert jedoch besonders die IgE-produzierenden B-Lymphocyten und spielt deswegen eine wichtige Rolle bei allergischen Reaktionen, aber auch bei der Entstehung des Asthma bronchiale.

Interferone. Interferon α und β werden von Monocyten, Makrophagen und Fibroblasten produziert, Interferon γ von T-Zellen und natürlichen Killerzellen. Interferone hemmen sämtliche Stadien der Virusreplikation, angefangen von der Virusaufnahme bis zur Freisetzung. Außerdem hemmen sie die Proliferation virusbefallener Zellen und lösen in diesen eine Apoptose aus.

Chemokine. Der Begriff Chemokine umfasst eine große Zahl von Faktoren mit chemotaktischer Funktion. Sie sind damit wesentlich an der Entzündungsreaktion beteiligt. Ungeachtet seines Namens ist IL-8 ein Chemokin. Es ist einer der potentesten chemotaktischen Faktoren für Neutrophile, spielt aber auch eine Rolle bei Angiogenese und Zellteilung.

Pathobiochemie. Die Reaktionen der angeborenen Immunantwort sind normalerweise streng lokalisiert und haben den Sinn, bakterielle Infektionen auf den Ort ihrer Entstehung zu beschränken und zu beenden (Kap. 19.1). Kommt es jedoch zu einem Übertritt von Bakterien und bakteriellen Endotoxinen in die Blutbahn, so entwickelt sich eine generalisierte Entzündungsreaktion, die auch als **Sepsis** bezeichnet wird und mit einer hohen Mortalität einhergeht. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 150 000 Menschen an einer Sepsis erkranken, von denen nahezu die Hälfte stirbt.

Von entscheidender Bedeutung bei der Auslösung der Sepsis ist eine Zellwandkomponente v. a. gramnegativer Bakterien, das sog. **Lipopolysaccharid** (LPS). Es wird im Blut an ein als LBP (LPS-Bindeprotein) bezeich-

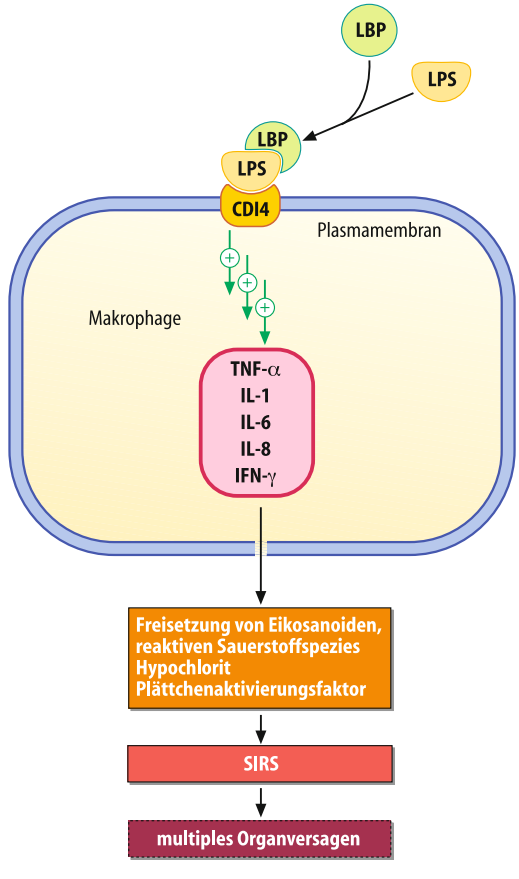


Abb. 17.12 CD14-abhängige Aktivierung von Zellen durch das bakterielle Lipopolysaccharid. *LPS:* bakterielles Lipopolysaccharid; *LBP*: LPS-Bindungsprotein; *IL:* Interleukin; *IFN:* Interferon; *SIRS: systemic inflammatory response syndrome* (Einzelheiten ▶ Text)

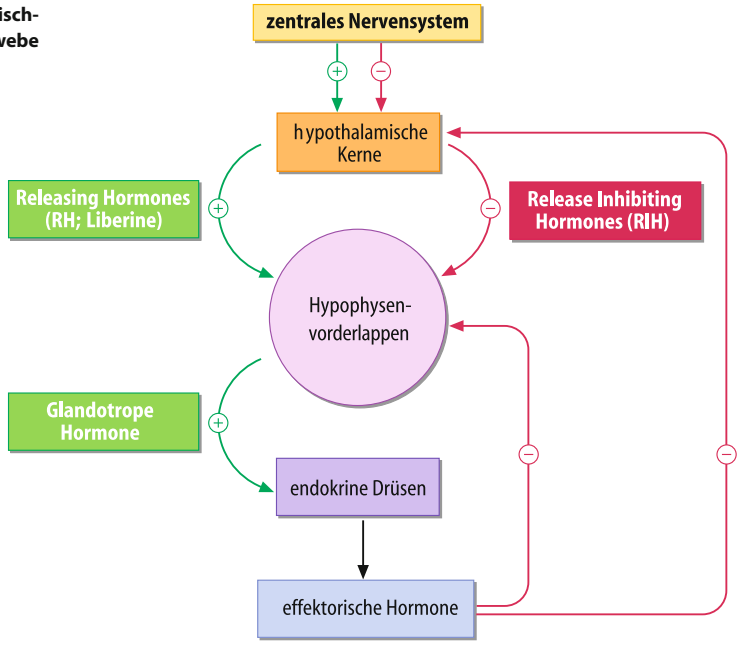
netes Protein gebunden. An Makrophagen/Granulocyten bindet der LPS/LBP-Komplex an einen als CD14 bezeichneten Membranrezeptor. Dies löst eine sehr komplexe Reaktionskaskade aus, die zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen führt. In denjenigen Geweben, die über die entsprechenden Rezeptoren verfügen, kommt es in der Folge zur generalisierten Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxyd, Eikosanoiden, dem Plättchen-aktivierenden Faktor u. a. (◘ Abb. 17.12). In der Konsequenz ergeben sich daraus Gewebeschäden, Gewebeödeme, Minderung der Perfusion von Geweben und Gewebshypoxie, die zusammen als **SIRS** (*systemic inflammatory response syndrome*) bezeichnet werden und zu einem häufig tödlich verlaufenden Organversagen führen.

17.4.2 Für Wachstum und Differenzierung verantwortliche Hormone werden durch ein hierarchisches System glandotroper Hormone reguliert

Für die eigentlichen, von endokrinen Drüsen gebildeten und Wachstum und Differenzierung regulierenden glandulären Hormone spielt das in ◘ Abb. 17.13 dargestellte Regulationssystem aus **Hypothalamus** und **Hypophysenvorderlappen** eine große Rolle:

- Aus dem Hypothalamus werden unter dem Einfluss neuraler oder humoraler Stimuli **Freisetzungshormone** (*releasing hormones*, Liberine) abgegeben.
- Freisetzungshormone wirken spezifisch auf hormonproduzierende Zellen des Hypophysenvorderlappens. Sie bewirken dort die Freisetzung **glandotroper Hormone**.
- Hormone, die die Freisetzung glandotroper Hormone hemmen, sog. ***Release Inhibiting Hormones*** (RIH) werden im Hypothalamus gebildet und wirken als Antagonisten der Freisetzungshormone.
- Glandotrope Hormone stimulieren die Aktivität **peripherer Hormondrüsen**.
- Die von den peripheren Hormondrüsen freigesetzten **effektorischen Hormone** wirken im Sinn einer negativen Rückkopplung hemmend auf Hypophysenvorderlappen und Hypothalamus.

Über derartige Regelkreise werden die Plasmakonzentrationen von **Wachstumshormon, Prolactin, Schilddrüsenhormonen, männlichen** und **weiblichen Sexualhormonen, plazentaren Hormonen** und **Glucocorticoiden** reguliert (◘ Tabelle 17.6). Schädigungen des Hypothalamus oder des Hypophysenvorderlappens, meist als Folge von Tumoren, lösen immer schwere Erkrankungen aus, die v. a. durch Elektrolytentgleisungen, Hypoglycämien und Hypothyreose gekennzeichnet sind (▶ Fall 6)



◘ Abb. 17.13 Prinzip der Regulation des hypothalamisch-hypophysären Systems und seiner peripheren Zielgewebe (Einzelheiten ▶ Text)

Tabelle 17.6 Endokrine Organe, deren Sekretion durch das hypothalamisch-hypophysäre System reguliert wird

Effektorisches Hormon	Endokrines Organ	Glandotropes Hormon	Liberin *(Releasing Hormone)*	Inhibitor der Freisetzung *(Release Inhibiting Hormone)*
IGF-1, IGF-2	Leber, viele andere Zellen	Somatotropes Hormon (STH, GH)	*Growth hormone releasing Hormone* (GHRH)	Somatostatin *(GH Release inhibiting Hormone,* GHRIH)
Prolactin	Hypophysen-vorderlappen	–	*Growth hormone releasing Hormone* (GHRH)	Dopamin
Thyroxin, Trijodthyronin	Schilddrüse	Thyreotropes Hormon (TSH)	*Thyreotropin releasing Hormone* (TRH)	Somatostatin
Testosteron (Androgene)	Hoden, Leydig Zellen, Nebennierenrinde	Luteinisierungshormon (LH)	*Gonadotropin releasing Hormone* (GnRH)	Inhibin (Sertolizellen)
Estrogene	Ovarien, Graaf'sche Follikel und Corpus luteum	Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierungshormon (LH)	*Gonadotropin releasing Hormone* (GnRH)	
Gestagene (Progesteron)	Ovarien, Corpus luteum	Luteinisierungshormon (LH)	*Gonadotropin releasing Hormone* (GnRH)	
Glucocorticoide (Cortisol)	Nebennierenrinde	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH, Corticotropin)	*Corticotropin releasing Hormone* (CRH)	Vasopressin (Hypophysen-hinterlappen)

17.4.3 Das Wachstumshormon wirkt über die Produktion insulinähnlicher Wachstumsfaktoren

Biosynthese und Sekretion. Das Wachstumshormon (somatotropes Hormon, STH, Somatotropin, *growth hormone*, GH) wird in den acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert. Es handelt sich um ein Peptidhormon mit einer molekularen Masse von etwa 21 000 Da. Die Regulation der Sekretion von STH ist komplex:

- **GHRH** (*growth hormone releasing hormone*, Somatoliberin) wird durch Dopamin, bei Tiefschlaf oder bei Hypoglycämien von hypothalamischen Zellen freigesetzt und steigert die **STH-Sekretion** des Hypophysenvorderlappens.
- **STH** gelangt auf dem Blutweg zur Leber und löst dort, in geringerem Umfang auch in anderen Geweben, die Synthese der **insulinähnlichen Wachstumsfaktoren IGF-1** und **IGF-2** aus. IGF-1 und IGF-2 sind einkettige Polypeptide aus 67 bzw. 70 Aminosäuren, die etwa 50 % Homologie zu Proinsulin und etwa 70 % zueinander aufweisen (Abb. 17.14).
- Die **IGFs** sind für Wachstum und Differenzierung unerlässliche Faktoren. So sind sie für die Wirkungen des Wachstumshormons auf das Knochenwachstum verantwortlich (s. u.).
- Die **IGFs** hemmen die GHRH-Ausschüttung des Hypothalamus sowie die STH-Ausschüttung der Hypophyse.
- **Somatostatin** wird im Hypothalamus gebildet und hemmt die STH-Sekretion der Hypophyse.

Zelluläre Wirkungen. Das Wachstumshormon ist für das **Längenwachstum** des Skeletts notwendig, welches an den **Epiphysenfugen** der Röhrenknochen stattfindet. Hier wird durch die **Chondrocyten** die extrazelluläre Matrix gebildet. Dieser Vorgang wird allerdings nicht direkt durch STH,

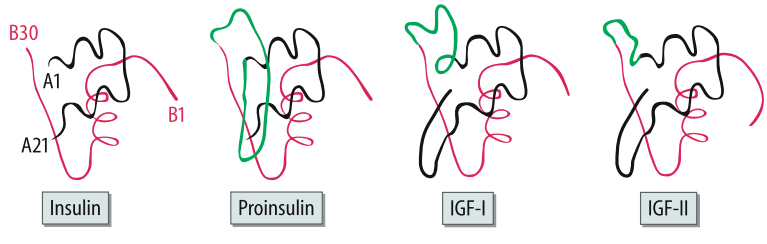


Abb. 17.14 Raumstruktur von Insulin und Insulin-ähnlichen Hormonen. *Schwarz*: A-Kette; *rot*: B-Kette; *grün*: C-Peptid

sondern durch die unter seinem Einfluss v. a. in der Leber gebildeten **IGF-1** und **IGF-2** stimuliert.

Über den in vielen Zellen exprimierten STH-Rezeptor hat STH noch einige **metabolische Effekte**. Zu diesen gehören eine Verminderung der Glucoseaufnahme sowie eine Stimulierung der Lipolyse. Aus diesem Grund kommt es bei einer Überproduktion von STH zu einer gestörten Glucosetoleranz und gelegentlich zu Diabetes mellitus.

Neben ihrer Wirkung auf die Chondrocyten der Epiphysenfugen haben die IGFs eine Reihe **insulinähnlicher Effekte**, die allerdings erst in hohen Konzentrationen zum Tragen kommen. So stimulieren sie Glucoseaufnahme sowie Lipogenese im Fettgewebe und hemmen die durch Catecholamine stimulierte Lipolyse.

Biochemischer Mechanismus. Der STH-Rezeptor, der v. a. in der Leber, daneben aber auch in vielen anderen Geweben nachweisbar ist, gehört in die Gruppe der Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen.

IGF-1 und -2 haben unterschiedliche Zellmembranrezeptoren. Der **IGF-1-Rezeptor** ist ein Tetramer aus je 2 α- und β-Untereinheiten, der große Ähnlichkeit mit dem Insulinrezeptor aufweist (▶ Kap. 17.5.3) und auch durch IGF-2 aktiviert werden kann. Der **IGF-2-Rezeptor** ist dagegen ein einkettiges Glycoprotein. Möglicherweise ist er für den Abbau von IGF-2 verantwortlich.

Pathobiochemie. Störungen der STH-Biosynthese und -Sekretion sind relativ seltene Erkrankungen. Eine STH-Überproduktion aufgrund von STH-produzierenden Tumoren der Hypophyse führt zum **Riesenwuchs**, wenn sie vor dem Schließen der Epiphysenfugen, also in der Wachstumsphase, auftritt. Später bewirkt eine Steigerung der STH-Sekretion nur noch appositionelles Knochenwachstum und eine Vergrößerung der Eingeweide, also eine **Akromegalie** und eine **Visceromegalie**. Tritt während der Wachstumsphase eine Verminderung der STH-Produktion ein, so kommt es zum sog. **hypophysären Zwergwuchs**. Dieser kann heute gut mit rekombinantem Wachstumshormon behandelt werden.

17.4.4 Prolactin stimuliert die Differenzierung des Brustdrüsenepithels und die Produktion von Milchkomponenten

Prolactin stimuliert die Differenzierung der **Brustdrüsenepithelzellen** und die Produktion von **Milchkomponenten**. Es ist ein aus 198 Aminosäuren aufgebautes Hypophysenhormon, das große strukturelle Ähnlichkeit mit STH hat. Die Sekretion von Prolactin wird durch **GHRH** (▶ Kap. 17.4.3) sowie nerval über Reizung von Mechanorezeptoren in den Brustwarzen stimuliert. Erhöhte Prolactinspiegel führen zu einer vermehrten Freisetzung von Dopamin im Hypothalamus, was die Prolactinsekretion hemmt.

Prolactin ist zusammen mit Insulin, STH und Glucocorticoiden für die Umwandlung der Epithelzellen der Milchdrüse in **sekretorische Zellen** während der Schwangerschaft verantwortlich. Mit dem Ende der Schwangerschaft fällt der Gestagenspiegel steil ab, der die Milchproduktion während der Schwangerschaft hemmt. Da der Prolactinspiegel weiter erhöht ist, kommt die Milchsekretion in Gang.

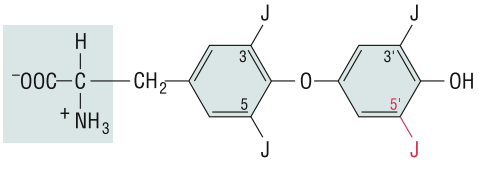
Beim Mann potenziert Prolactin die Wirkung von LH auf die Leydig-Zellen und wirkt synergistisch mit Testosteron am männlichen Reproduktionstrakt.

Eine Überproduktion von Prolactin durch Hypophysentumore führt zur Hemmung der Testosteronsynthese und zu einer peripheren Testosteronresistenz. Diese Symptomatik kann nur durch Gabe von Dopaminagonisten beseitigt werden.

17.4.5 Schilddrüsenhormone sind für Wachstum und Differenzierung notwendig und induzieren spezifische Proteine

Biosynthese und Sekretion. Die Hormone der Schilddrüse sind das **Tetrajodthyronin** oder **Thyroxin** (T_4) sowie das **Trijodthyronin** (T_3) (■ Abb. 17.15). T_3 und T_4 sind jodierte Derivate des Tyrosins. Aus diesem Grund ist der Stoffwechsel der Schilddrüse eng mit dem des Jods verbunden. Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone erfolgt in mehreren Schritten (■ Abb. 17.16):

Aufnahme von Jod in das Follikellumen. Die Aufnahme von Jod in das Lumen der Schilddrüsenfollikel erfolgt in zwei Schritten:



■ **Abb. 17.15 Struktur von T_3 und T_4.** *Rot*: zusätzliches Jodatom im T_4

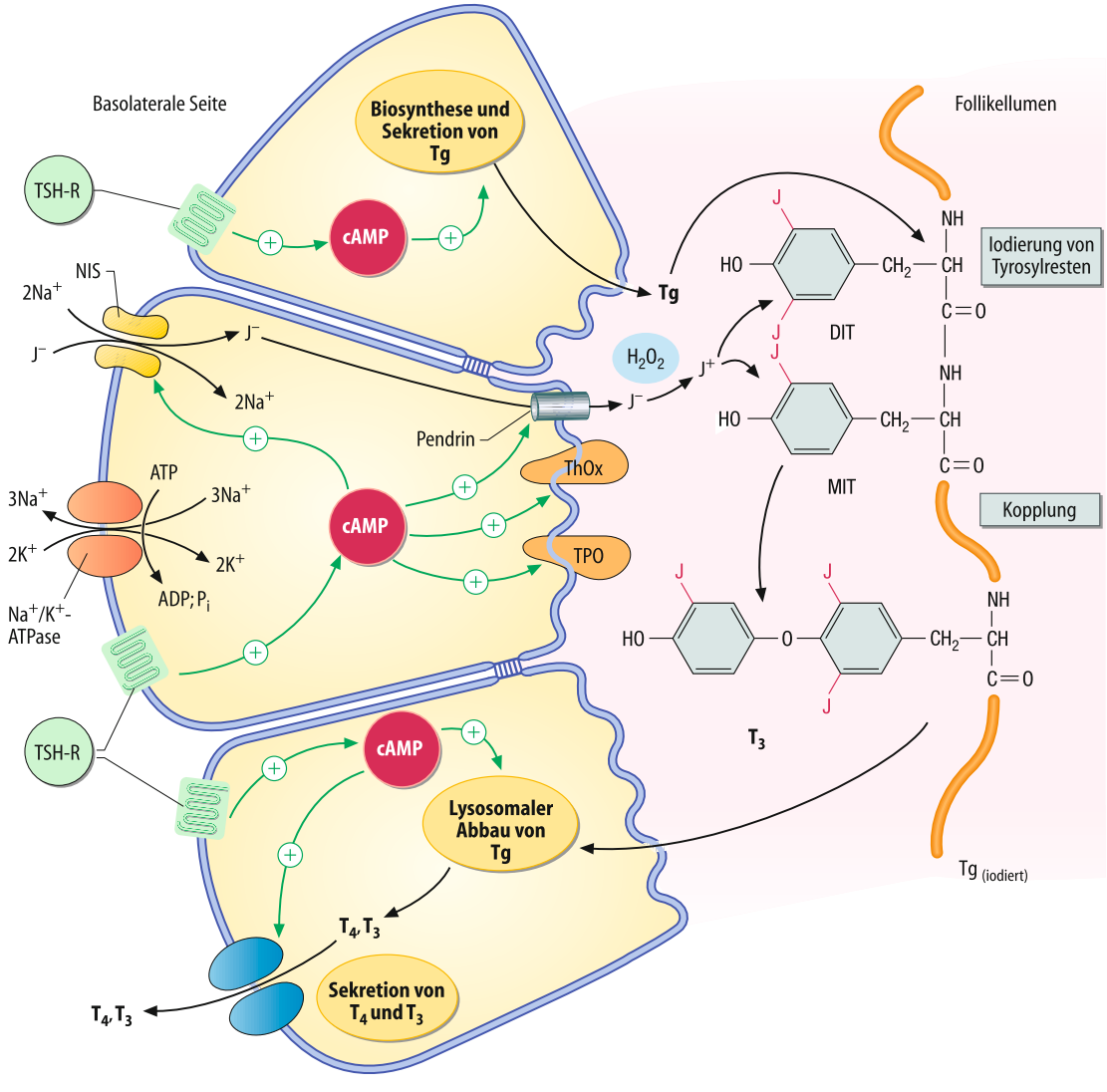


Abb. 17.16 Biosynthese der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4. Jodid wird über den Transporter NIS in die Thyreocyten aufgenommen und konzentriert. Durch den Ionenkanal Pendrin wird Jodid ins Follikellumen abgegeben. Mit der Thyrooxidase wird H_2O_2 erzeugt, mit dem Jodid in Jodoniumionen umgewandelt wird. Diese dienen der Jodierung von Tyrosylresten im Thyreoglobulin. Mit Hilfe der Thyreoperoxidase erfolgt die Kopplung jodierter Tyrosylreste im Proteinverbund des Thyreoglobulins, sodass T_3 und T_4 modifizierte Aminosäurereste dieses Proteins darstellen. Thyreoglobulin wird von Thyreocyten aus dem Follikellumen aufgenommen und intrazellulär lysosomal abgebaut, wobei die Schilddrüsenhormone T_4 und T_3 freigesetzt und anschließend sezerniert werden. Die genannten Vorgänge werden durch cAMP stimuliert, das unter dem Einfluss von TSH über einen heptahelicalen TSH-Rezeptor in der Thyreocytenmembran gebildet wird. *DIT:* Dijodtyrosin; *MIT:* Monjodtyrosin; *NIS:* Na/J-Symporter; *TSH-R:* TSH-Rezeptor; *ThOx:* Thyrooxidase; *TPO:* Thyreoperoxidase; *Tg:* Thyreoglobulin (Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von J. Köhrle, Berlin)

- Jod wird als **Jodid** mit der Nahrung zugeführt und in die Epithelzellen der Schilddrüse durch einen nur dort vorkommenden **Natrium-Jodid-Symporter** (NIS-Transporter) um etwa das 50fache gegenüber dem Extrazellulärraum angereichert. Die Triebkraft dieser Reaktion ist die durch die Na/K-ATPase aufrecht erhaltene niedrige intrazelluläre Natriumkonzentration.
- In die Follikelepithelzellen aufgenommenes Jodid wird durch einen in der apikalen Membran der Epithelzellen lokalisierten und als **Pendrin** bezeichneten Ionenkanal in das Follikellumen abgegeben.

Biosynthese der Schilddrüsenhormone im Follikellumen. Für die eigentliche Biosynthese der Schilddrüsenhormone werden zunächst Tyrosylreste des in das Follikellumen sezernierten Proteins **Thyreoglobulin** jodiert. Hierfür sind folgende Schritte notwendig:

- Oxidation des in das Follikellumen aufgenommenen Jodids zum Jodoniumion:

$$I^- + H_2O_2 \rightarrow I^+ + 2\,OH^-$$

- Das für diese Reaktion benötigte H_2O_2 wir durch eine in der apikalen Membran der Schilddrüsenepithelzellen lokalisierte **Thyrooxidase** erzeugt.
- Die **Thyreoperoxidase** ist sowohl für die Erzeugung des Jodoniumions als auch für die anschließende Jodierung von Tyrosylresten des Thyreoglobulins verantwortlich. Das gleiche Enzym katalysiert außerdem die Kopplung von je zwei jodierten Tyrosylresten des Thyreoglobulins zu Thyreoglobulin-gebundenen Trijodthyronin- bzw. Thyroxinresten. Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 liegen damit in Form von modifizierten Aminosäuren im Thyreoglobulin gebunden vor und werden so im Follikellumen gespeichert.

Sekretion der Schilddrüsenhormone. Für die **Sekretion** von T_4 und T_3 wird Thyreoglobulin durch Endocytose in die Schilddrüsenepithelzellen aufgenommen. Thyreoglobulin wird in Lysosomen **proteolytisch** abgebaut und als Endprodukte T_3 und T_4 von den Epithelzellen ans Blut abgegeben. Die Schilddrüsenhormone sind schlecht wasserlöslich. Sie werden infolgedessen im Blutplasma in Bindung an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG) transportiert.

Biosynthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone werden durch das hypothalamisch-hypophysäre System reguliert (◘ Abb. 17.13, ◘ Tabelle 17.6):

- Das in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildete **thyreotrope Hormon** (TSH) stimuliert die Jodidaufnahme, den Einbau von Jod in das Thyreoglobulin und die Biosynthese und Sekretion von T_3 und T_4. Der TSH-Rezeptor gehört zu den heptahelicalen Rezeptoren und stimuliert das Adenylatcyclasesystem. Alle Schritte der Schilddrüsenhormon-Biosynthese und -Sekretion werden durch cAMP stimuliert.
- Die Sekretion von TSH wird durch hohe **T_4-Spiegel** gehemmt.
- Das im Hypothalamus gebildete **TRH** (*TSH-releasing hormone*, Thyreoliberin) stimuliert die TSH-Sekretion und
- **T_4** hemmt die TRH-Freisetzung durch den Hypothalamus.

Zelluläre Wirkungen. In physiologischen Konzentrationen haben **Schilddrüsenhormone** eine stimulierende Wirkung auf den Zellstoffwechsel:

- Schilddrüsenhormone steigern den **Sauerstoffverbrauch** nahezu aller Gewebe. Dieser Effekt ist auf einen gesteigerten Substratumsatz sowie eine erhöhte Expression der **Na/K-ATPase** zurückzuführen. Mit dem gesteigerten Energieumsatz der Gewebe geht auch eine gesteigerte **Thermogenese** einher.
- Schilddrüsenhormone aktivieren **Gluconeogenese, Glycogenolyse** und **Lipogenese** durch Induktion der jeweils beteiligten Schlüsselenzyme.
- Schilddrüsenhormone stimulieren durch Induktion der **HMG-CoA-Reduktase** die Cholesterinsynthese. Da gleichzeitig auch Cholesterinumsatz und -ausscheidung gesteigert sind, kommt es zu einer **Erniedrigung** des Cholesterinspiegels im Blut.
- Schilddrüsenhormone fördern das **Körperwachstum** durch Stimulierung der Biosynthese von **STH** in der Hypophyse und durch einen direkten Effekt auf den Knochen.
- Schilddrüsenhormone erhöhen die **Kontraktilität** des Herzmuskels durch Zunahme der β-Rezeptoren im Myocard und eine Steigerung der Myosinexpression.
- Schilddrüsenhormone besitzen eine Schlüsselfunktion bei **Differenzierungsvorgängen**, v. a. der Hirnentwicklung bei Neugeborenen.

Biochemischer Mechanismus. Für das Verständnis der molekularen Wirkung der Schilddrüsenhormone sind drei Dinge wichtig:

- Durch **5′-Dejodasen** wird in peripheren Geweben T_4 in das biologisch wesentlich aktivere T_3 umgewandelt.
- Aus dem Cytosol der jeweiligen Zielzelle gelangt T_3 in den **Zellkern** und bindet dort an **T_3-Rezeptoren**. Diese ge-

hören zur Familie der ligandenaktivierten Transkriptionsfaktoren (▶ Kap. 13.5.2; 17.2) und haben Strukturähnlichkeiten zur Familie der Steroidhormonrezeptoren. T_3-aktivierte T_3-Rezeptoren bilden **Homodimere** und **Heterodimere** mit dem **Retinoat-X-Rezeptor** (RXR, ▶ Kap. 20.2.2).

- Homo- bzw. Heterodimere des T_3-Rezeptors beeinflussen die **Expression** spezifischer Gene.

Abbau. Fast die Hälfte des T_4 wird durch Monodejodierung in biologisch inaktives 3,3′,5′-T_3 überführt. Der Rest der Schilddrüsenhormone wird in der Leber durch Konjugation mit Sulfat oder Glucuronat in eine ausscheidungsfähige Form überführt.

Pathobiochemie. Erkrankungen der Schilddrüse gehören zu den häufigeren endokrinen Störungen. Im Prinzip kann man zwischen **Schilddrüsenunterfunktion** (Hypothyreose), **Schilddrüsenüberfunktion** (Hyperthyreose) und der **Vergrößerung** des Schilddrüsengewebes (Struma, Kropf) unterscheiden (◘ Tabelle 17.7):

- Beim angeborenen Fehlen, bei Minderentwicklung oder bei Störungen der Biosynthese der Schilddrüsenhormone (Hypothyreose) kommt es zum **Kretinismus**. Dieser Zustand ist durch eine Wachstumsstörung, eine zum Schwachsinn führende Störung der Gehirnentwicklung und eine allg. Verlangsamung der Stoffwechselprozesse gekennzeichnet. Bei rechtzeitiger Entdeckung des Krankheitsbildes unmittelbar nach der Geburt kann die Erkrankung durch Gabe von Schilddrüsenhormon gut behandelt werden. Die Häufigkeit dieser Erkrankung ist mit 1 : 4 000 Geburten relativ hoch. Aus diesem Grund wird routinemäßig bei Neugeborenen nach dieser Störung gesucht. Das infrage kommende Verfahren ist dabei die Bestimmung der TSH-Konzentration im Nabelschnurblut, die bei Fehlen oder Minderentwicklung der Schilddrüse infolge der dann erniedrigten Konzentration von T_3 bzw. T_4 stark erhöht ist.
- Die verschiedenen Formen der **Schilddrüsenüberfunktion** (Hyperthyreose) sind durch eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, der Thermogenese und des Grundumsatzes gekennzeichnet. Die Patienten klagen über Nervosität, eine Beschleunigung des Herzschlages und häufig über einen Exophthalmus (»Glotzauge«), der durch eine Vergrößerung des retrobulbären Fettgewebes verursacht wird. Die meisten Hyperthyreosen werden durch Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor verursacht. Diese binden an den Rezeptor und aktivieren ihn dadurch, sodass sie wie eine Überproduktion von TSH wirken. Eine andere Ursache der Hyperthyreose sind sog. heiße Knoten. Diese beruhen auf der meist knotenförmigen Zunahme autonomer, d. h. nicht der Kontrolle durch das hypothalamisch-hypophysäre System unterliegender Schilddrüsenzellen (▶ Fall 4)
- Die häufigste Erkrankung der Schilddrüse ist eine als **Struma** (Kropf) bezeichnete Vergrößerung, die wenigstens in den Anfangsstadien der Erkrankung meist ohne deutliche Störung der Schilddrüsenfunktion einhergeht (euthyreote Struma). Verursacht wird sie durch den bei uns weit verbreiteten **Jodidmangel** in den Nahrungsmitteln und im Wasser. Dieser löst in den Thyreocyten eine vermehrte Bildung von Wachstumsfaktoren (IGF-1, EGF, FGF) aus. Zusammen mit den wegen des Rückgangs der Hormonproduktion in der Schilddrüse erhöhten TSH-Spiegeln entwickelt sich dadurch eine Hypertrophie und Hyperplasie der Schilddrüse (▶ Fall 5). Der Sinn dieser Regulation ist die Vergrößerung der Menge an Epithelzellen der Schilddrüse, womit die Jodidextraktion aus dem Serum gesteigert wird. Die Prävention der Erkrankung besteht in einer Erhöhung der Jodidzufuhr, z. B. durch jodiertes Speisesalz. Bei längerem Bestehen des Jodidmangels können autonome Bezirke in der Schilddrüse entstehen, deren Hormonproduktion nicht mehr reguliert wird.

◘ **Tabelle 17.7** Übersicht über die Erkrankungen der Schilddrüse

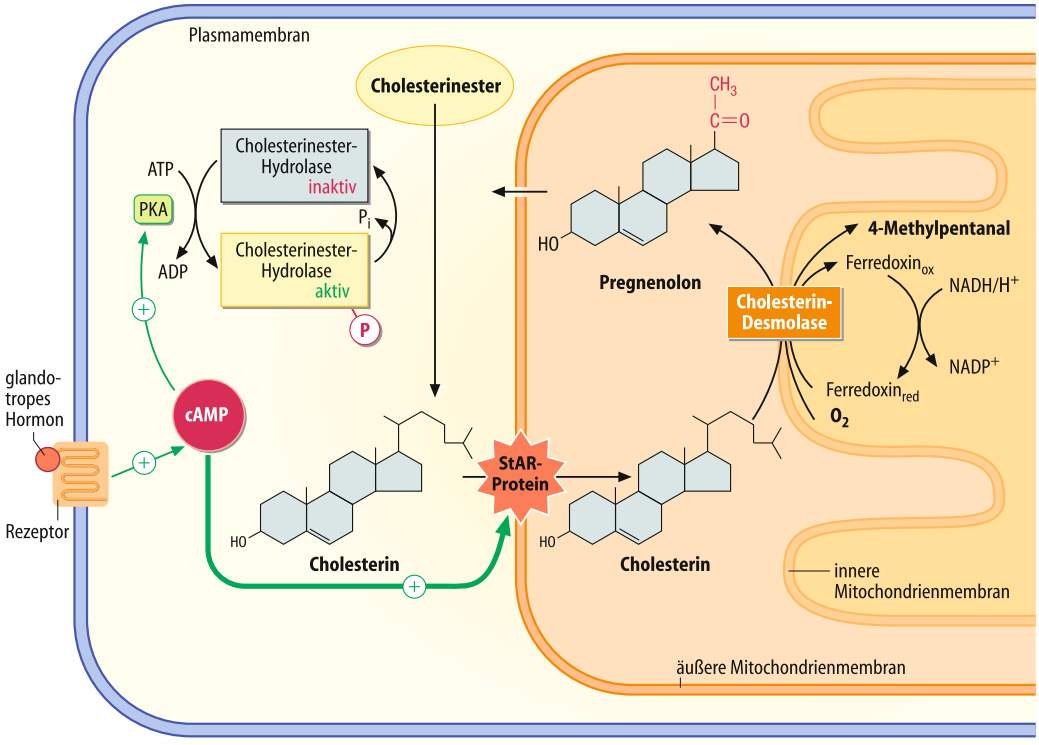
Funktionsstörung	Ursache	Folge
Hypothyreose	Angeborene Defekte des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises; TSH-Resistenz der T_3- und T_4-Synthese	Kretinismus
	Erworben durch Autoantikörper gegen verschiedene Proteine der Schilddrüsenepithelzellen oder bei Jodidmangel	Erniedrigung des Grundumsatzes; Verminderung der Thermogenese
Hyperthyreose	Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (80 % der Fälle), die wie TSH wirken	Morbus Basedow: Erhöhung des Grundumsatzes, gesteigerte Thermogenese, Gewichtsverlust, Tachykardie, Exophthalmus
Struma	Jodidmangel	Vergrößerung der Schilddrüse

17.4.6 Die ersten Schritte der Biosynthese aller Steroidhormone (Sexualhormone, Glucocorticoide, Mineralocorticoide) dienen der Abspaltung der Seitenkette des Cholesterins

Die männlichen und weiblichen Sexualhormone sowie die in der Nebennierenrinde synthetisierten Gluco- und Mineralocorticoide werden als Steroidhormone bezeichnet und aus Cholesterin synthetisiert. Die ersten Schritte hierbei sind bei allen Steroidhormonen identisch (◘ Abb. 17.17):

- Intrazellulär wird Cholesterin als Cholesterinester mit langkettigen Fettsäuren gespeichert. Seine Freisetzung erfolgt durch eine **Cholesterinester-Hydrolase.**
- Der nun folgende, geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Steroidhormonbiosynthese wird durch das **StAR-Protein** *(steroidogenic acute regulatory protein)* vermittelt. Es katalysiert den Import von Cholesterin durch die äußere Mitochondrienmembran.
- In einer durch die **Cholesterin-Desmolase** katalysierten O_2-abhängigen Reaktion wird die Cholesterin-Seitenkette verkürzt. Die Desmolase ist in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert, die Reaktion findet jedoch im Intermembranraum statt.
- Das gebildete **Pregnenolon** wird je nach steroidogenem Gewebe in das Cytosol exportiert und dort in weitere Steroidhormone umgewandelt.

Hormone, die das Adenylatcyclase-System stimulieren, stimulieren auch die Steroidhormon-Biosynthese. Ihr Angriffspunkt beruht einmal auf einer Proteinkinase A-abhängigen Phosphorylierung und Aktivierung der **Cholesterinester-Hydrolase**, zum anderen auf einer Proteinkinase A-abhängigen Induktion des **StAR-Proteins**. In steroidogenen Geweben sind dies v. a. die hypophysären, glandotropen Hormone, also ACTH, FSH, LH.



◘ Abb. 17.17 Entstehung von Pregnenolon in steroidogenen Geweben. Nach Stimulation durch die entsprechenden tropen Hormone des Hypophysenvorderlappens kommt es zu einem Anstieg der cAMP-Konzentration und einer Aktivierung der PKA. Damit wird die Cholesterinesterhydrolase durch Phosphorylierung aktiviert. Das durch dieses Enzym freigesetzte Cholesterin wird vom StAR-Protein gebunden und durch die äußere Mitochondrienmembran transloziert, sodass es von der in der inneren Mitochondrienmembran gelegenen Cholsterin-Desmolase umgesetzt werden kann. Die Reaktion benötigt O_2 und reduziertes Ferredoxin. Als Produkte entstehen Pregnenolon, 4-Methylpentanal und oxidiertes Ferredoxin. cAMP ist ein Induktor des StAR-Proteins (Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von J. Köhrle, Berlin)

17.4.7 Androgene sind für die Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale verantwortlich

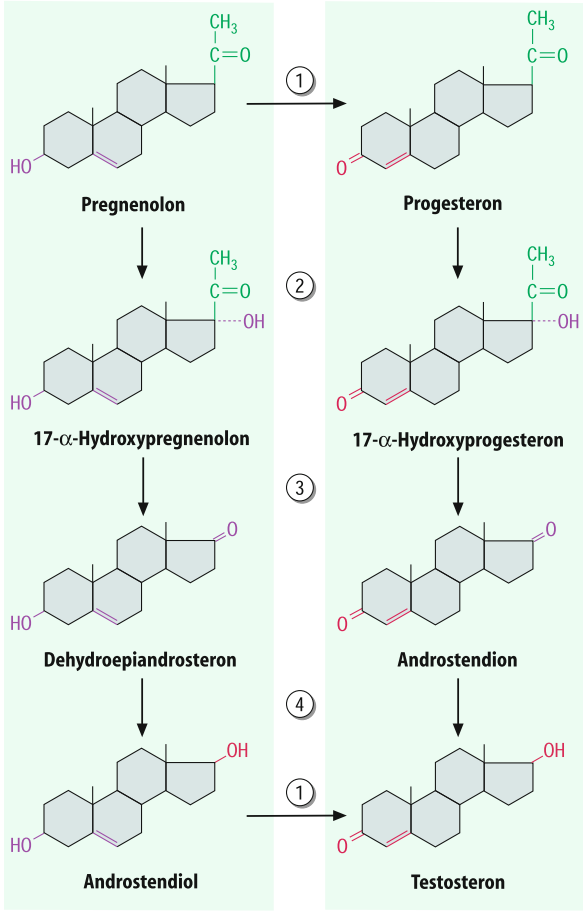
Biosynthese und Sekretion. Der Sammelbegriff **Androgene** gilt für alle Steroidhormone, die die Entwicklung der männlichen Geschlechtsmerkmale fördern. Androgene werden von der **Nebennierenrinde** und v. a. von den **Leydig-Zellen** des Hodens synthetisiert. Nach Kastration sinkt der Androgenspiegel im Blut auf deutlich erniedrigte Werte ab. Daraus muss geschlossen werden, dass der größere Teil der Androgene im Hoden synthetisiert wird. Die Synthese verläuft in folgenden Schritten (◘ Abb. 17.18):

- **Pregnenolon** bzw. dessen Oxidationsprodukt **Progesteron** bilden den Ausgangspunkt für die in drei Schritten erfolgende Androgen-Biosynthese.
- Die oxidative vollständige Abspaltung der Seitenkette führt zu den androgen wirksamen Hormonen **Dehydroepiandrosteron** und **Androstendion**, die anschließend zu **Androstendiol** und **Testosteron** reduziert werden.

Wegen ihrer schlechten Löslichkeit werden Androgene von einem Testosteron-Estrogen-bindenden Protein gebunden und so im Blutplasma transportiert.

Die Androgensynthese wird durch das **hypothalamisch-hypophysäre** System reguliert, das außerdem die **Spermatogenese** steuert (◘ Abb. 17.13, ◘ Tabelle 17.6). Seine Bestandteile sind:

- **GnRH** (*Gonadotropin Releasing Hormone*), auch als Luteinisierungshormon-Freisetzungshormon (LH-RH, *luteinizing hormone releasing hormone*) bezeichnet, wird vom Hypothalamus freigesetzt. Es stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Freisetzung der Gonadotropine **Luteinisierungshormon** (LH) und **follikelstimulierendes Hormon** (FSH). LH und FSH sind Proteohormone und ähneln in ihrem Aufbau dem TSH.
- **LH** stimuliert in den Leydig-Zellen des Hodens die **Androgensynthese** und in gewissem Umfang die Synthese von Estrogenen aus Androgenen (▶ Kap. 17.4.7).
- **FSH** stimuliert zusammen mit **Testosteron** die Aktivität der **Sertoli-Zellen** des Hodens. Diese ernähren die sich entwickelnden Spermatozoen und produzieren Proteine, die in das Tubuluslumen sezerniert werden, sowie andere für die Spermienbewegung wichtige Verbindungen.
- **Testosteron** sowie in gewissem Umfang die in den Leydig-Zellen produzierten **Estrogene** hemmen die GnRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus sowie die Gonadotropinfreisetzung aus der Hypophyse. Einen gleichartigen Effekt auf die LH-Freisetzung hat das von den Sertolizellen abgegebene Protein **Inhibin**.

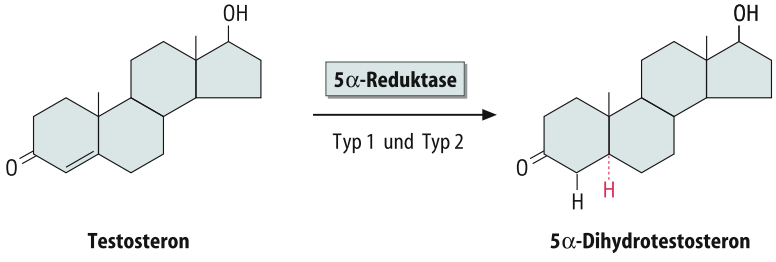


◘ **Abb. 17.18 Biosynthese der Androgene aus Pregnenolon.** *1*: 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase und $\Delta^{4,5}$-Ketosteroid-Isomerase; *2*: 17α-Steroidhydroxylase; *3*: C_{17}-C_{20}-Lyase; *4*: 17β-Hydroxysteroid-dehydrogenase

Zelluläre Wirkungen. Androgene, besonders das **Testosteron**, fördern Wachstum und Entwicklung der **männlichen Fortpflanzungsorgane** wie Samenleiter, Prostata, Vesikulardrüsen und Penis. Außerdem sind sie für die normale **Spermatogenese** unerlässlich. Auch die Ausbildung der **sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale** wird durch Androgene reguliert.

Außer seinen typisch androgenen Wirkungen hat Testosteron einen ausgeprägten **anabolen Effekt**. Es führt zu einer vermehrten Proteinbiosynthese in der Muskelzelle und damit zur Massenzunahme der Muskulatur. Es gelingt,

Abb. 17.19 Umwandlung von Testosteron in 5α-Dihydrotestosteron



chemisch Derivate der natürlichen Androgene herzustellen die eine weitaus stärkere anabole Wirkung und eine schwächere androgene haben. Verbindungen dieser Art werden auch als **Anabolika** bezeichnet und gelegentlich bei konsumierenden Erkrankungen, aber auch zum Doping eingesetzt.

In der Pubertät steigt der Testosteronspiegel an, was zu einer Steigerung der Wachstumsrate des Skeletts und anschließend zum Schließen der Epiphysenfugen und zum Stopp des Wachstums führt.

Biochemischer Mechanismus. In vielen Geweben (Prostata, Samenbläschen, Talgdrüsen, Nieren, Hoden und Gehirn) wird Testosteron durch das Enzym **5α-Reduktase** zu 5α-Dihydrotestosteron (Abb. 17.19) reduziert. Dieses Androgen hat im Vergleich zum Testosteron die zweieinhalbfache biologische Aktivität. Von der 5α-Reduktase existieren 2 Isoformen: das Typ 2 Enzym kommt besonders in der Prostata vor, das Typ 1 Enzym dagegen in vielen Geweben.

Wie andere Steroidhormone bindet Testosteron oder 5α-Dihydrotestosteron an spezifische cytosolische Rezeptoren, die zur Großfamilie der **Steroidhormonrezeptoren** (▶ Kap. 13.5.2; 17.2) gehören. Diese Rezeptoren sind ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren, die die Transkription der für die Androgenwirkung spezifischen Proteine regulieren.

Abbau. Der Abbau erfolgt über die Oxidation zu Androstendion mit anschließender Hydrierung der Doppelbindung im Ring A und Reduktion der Ketogruppe an C-Atom 4 zur Hydroxylgruppe. Die entstehenden 17-Ketosteroide werden entweder in freier Form oder als sulfatierte bzw. glucuronidierte Derivate im Urin ausgeschieden.

17.4.8 Estrogene sind für die Entwicklung weiblicher Geschlechtsmerkmale verantwortlich und regulieren zusammen mit den Gestagenen den Menstruationszyklus

Biosynthese und Sekretion. **Estrogene** werden v. a. in Thekazellen der Graafschen Follikel und im Corpus luteum gebildet. Geringere Mengen entstehen auch in den Testes, der Nebennierenrinde und dem Fettgewebe.

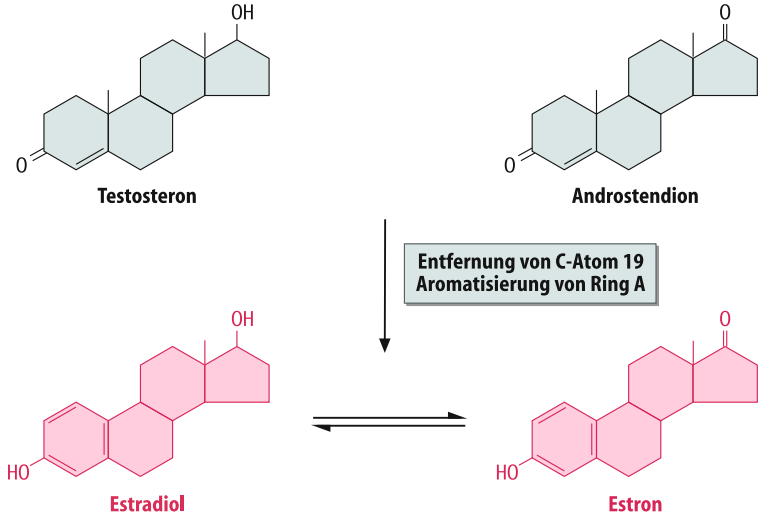
Wie die aller anderen Steroidhormone geht auch die **Estrogenbiosynthese** vom Pregnenolon aus, das aus Cholesterin synthetisiert wird (Kap. 17.4.6). Sie führt zunächst auf bekannten Wegen zu den Androgenen, die nach entsprechender Hydroxylierung die Methylgruppe am C-Atom 19 verlieren. Nach Aromatisierung des Rings A durch eine **Aromatase** entstehen die beiden wichtigsten Estrogene, das **Estradiol** sowie das **Estron** (Abb. 17.20).

Der wichtigste Vertreter der **Gestagene** ist das **Progesteron**. Es ist ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese einer Reihe von Steroidhormonen (Abb. 17.18) und wird im Corpus luteum gebildet, das sich nach dem Eisprung aus dem Graafschen Follikel bildet. Besonders im zweiten Teil der Schwangerschaft entsteht Progesteron auch in der Plazenta. Estrogene werden durch das Testosteron-Estrogen-Bindungsprotein im Plasma transportiert. Der Transport von Progesteron erfolgt in Bindung an Transcortin, das Cortisol-bindende Protein.

Wie beim männlichen Organismus sind auch beim weiblichen das hypothalamische **GnRH** und die hypophysären Gonadotropine **LH** und **FSH** die entscheidenden regulatorischen Polypeptide (Abb. 17.13, Tabelle 17.6). Allerdings zeigen die Gonadotropine bei der Frau einen sehr spezifischen Rhythmus, der für den Ablauf des **Menstruationszyklus** verantwortlich ist (Abb. 17.21):

- In der ersten Zyklushälfte kommt es zunächst unter dem Einfluss leicht erhöhter FSH-Spiegel zur Rekrutierung und Reifung eines Follikels. LH stimuliert in den Theka-Interna-Zellen die Synthese von Androgenen, die freigesetzt werden und über die Follikelflüssigkeit in die Granu-

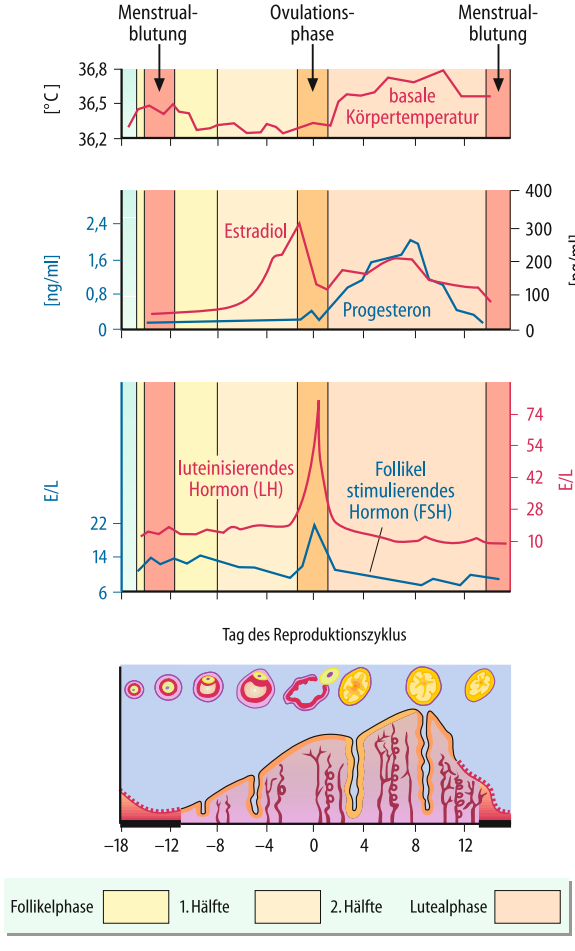
Abb. 17.20 Biosynthese der Estrogene aus Androgenen. Zur Synthese von Testosteron und Androstendion Abb. 17.18



losazellen diffundieren. Dort werden sie zu Estrogenen aromatisiert.

- Der Gipfel der Estradiolspiegel wird einen Tag vor dem steilen Anstieg des LH-Spiegels erreicht, der für die **Ovulationsphase** typisch ist.
- Nach der Ovulation entsteht aus dem Zellkomplex von Granulosa- und Theka-Interna-Zellen das **Corpus luteum**, das für sieben bis acht Tage nach dem LH-Gipfel erhalten bleibt. Durch LH wird die Progesteronsekretion durch das Follikelepithel stimuliert. Gleichzeitig hemmt das Hormon die Estrogenproduktion.

Zelluläre Wirkungen. **Estrogene** sind für die Ausprägung und die Aufrechterhaltung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Darüber hinaus haben sie eine schwache proteinanabole Wirkung. Nach der Pubertät induzieren Estrogene die Proliferationsphase der Uterusschleimhaut und bereiten den Uterus auf die anschließende Gestagenwirkung (s. u.) und die Schwangerschaft vor.



◀ **Abb.17.21 Hormonsekretionsmuster während des Menstruationszyklus.** In der ersten Hälfte der Follikelphase steigen die Plasmaspiegel der Gonadotropine (FSH und LH) an, in der zweiten Hälfte der Follikelphase kommt es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Estradiol. Der Gipfel des Estradiolspiegels wird 1 Tag vor dem steilen Anstieg des LH-Spiegels (Ovulationsphase) erreicht. Mit dem Anstieg des Progesteronspiegels während der Lutealphase geht ein Anstieg der Körpertemperatur einher. In der späten Lutealphase fallen die Spiegel der Gonadotropine und Steroidhormone des Ovars vor dem Einsetzen der Menstruationsblutung wieder ab

Gleichzeitig kommt es zu charakteristischen Veränderungen im Eileiterepithel und in der Vagina.

Progesteron wird im Menstruationszyklus v. a. nach der Ovulation gebildet und führt zum Wachstum des Uterus sowie zur Umwandlung des Endometriums vom Proliferations- zum Sekretionsstadium, wodurch die Nidation des befruchteten Eis und die Ernährung des entstehenden Embryos vorbereitet werden. Progesteron hemmt die Ovulation und über eine hypothalamische Rückkopplung die Sekretion von LH durch die Hypophyse.

Biochemischer Mechanismus. Estrogene und Gestagene binden an spezifische cytosolische Rezeptoren, die beide zur Großfamilie der Steroidhormonrezeptoren gehören und aus diesem Grunde ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren sind.

Abbau. Estrogene werden in der Leber glucuronidiert oder sulfatiert und über die Nieren ausgeschieden. Ein mangelnder Abbau und eine ungenügende Ausscheidung, z. B. bei einer Leberzirrhose, führen beim Mann zum Anstieg der Plasmaestradiolspiegel und zur Feminisierung. Progesteron wird ebenfalls nach Glucuronidierung oder Sulfatierung über die Galle in den Darm und in den Urin ausgeschieden.

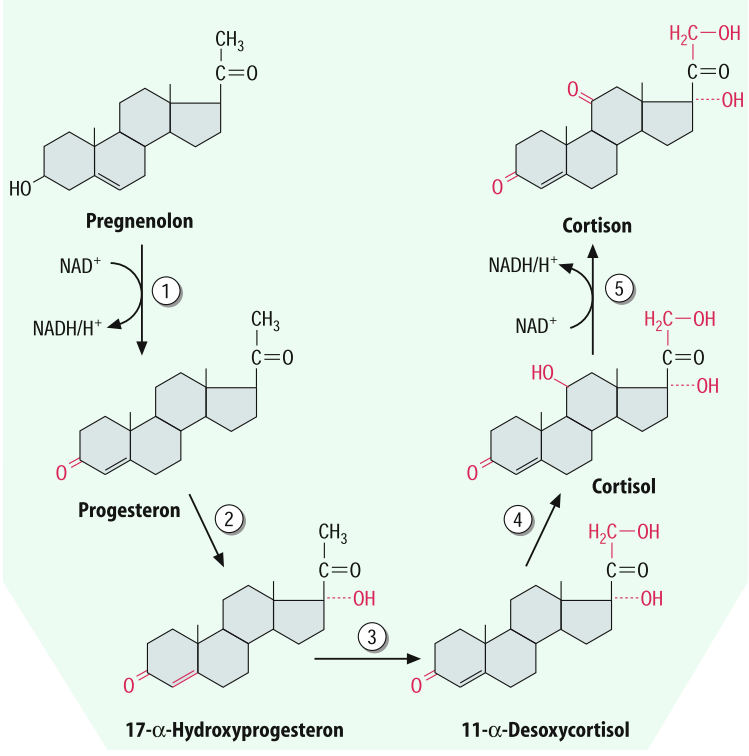
Plazentare Hormone. In der Plazenta wird eine Reihe von Proteohormonen produziert, die funktionell und strukturell Ähnlichkeiten mit den glandotropen Hormonen der Hypophyse haben:

- **Choriongonadotropin** (CG),
- **Chorionsomatomammotropin** (CS) und
- **Chorionthyrotropin** (CT).

Humanes CG (hCG) weist Strukturähnlichkeiten mit LH auf. Es wird bereits einen Tag nach der Implantation des Eies vom Blastocysten und später vom Syncytiotrophoblasten der Plazenta gebildet. Wegen dieser frühen Produktion dient der Nachweis von hCG im Urin als Schwangerschaftstest.

17.4.9 Glucocorticoide lösen die bei längerer Nahrungskarenz auftretenden Stoffwechseländerungen aus

Biosynthese und Sekretion. ◘ Abb. 17.22 zeigt die wichtigsten Stufen der **Glucocorticoidbiosynthese**, wobei auch



◘ Abb. 17.22 Biosynthese des Cortisols und Cortisons. *1*: 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase und $\Delta^{4,5}$-Ketosteroid-Isomerase; *2*: 17α-Steroidhydroxylase; *3*: 21β-Steroidhydroxylase; *4*: 11β-Steroidhydroxylase; *5*: 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase

hier wieder von dem aus Cholesterin abgeleiteten Pregnenolon ausgegangen wird:

- Durch Oxidation am C-Atom 3 und Verschiebung der Doppelbindung in den Ring A entsteht aus **Pregnenolon** das **Progesteron**.
- Durch dreifache **Hydroxylierung** an den Positionen 17α, 11β und 21β entsteht das **Cortisol**.
- Durch Oxidation der OH-Gruppe an Position 11 zur Ketogruppe entsteht aus Cortisol das **Cortison**.

Sowohl die Synthese als auch die Sekretion von Cortisol wird durch das hypothalamisch-hypophysäre System reguliert (◘ Abb. 17.13, ◘ Tabelle 17.6):

- Vom Hypothalamus wird unter dem Einfluss verschiedener Faktoren das **CRH** (*corticotropin releasing hormone*, Corticoliberin) freigesetzt.
- CRH löst die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons **ACTH** durch die Hypophyse aus. ACTH ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches durch limitierte Proteolyse aus dem Vorläuferprotein Proopiomelanocortin entsteht.
- ACTH stimuliert in der Nebennierenrinde das Adenylatcyclasesystem. Die hierdurch ausgelöste Aktivierung der PKA ist für Biosynthese und Abgabe von **Cortisol** verantwortlich.
- Cortisol hemmt durch negative Rückkopplung die **ACTH-Sekretion** des Hypophysenvorderlappens sowie die **CRH-Sekretion** des Hypothalamus.
- Im Blutplasma wird Cortisol in Bindung an das Protein Transcortin transportiert.

Zelluläre Wirkungen. Die biologische Bedeutung der Glucocorticoidhormone besteht darin, dass sie dem Organismus die Möglichkeit zum Überstehen längerer Hungerperioden geben:

- In extrahepatischen Geweben wird die **Proteolyse** und die Abgabe von **Aminosäuren** an die Blutbahn stimuliert.
- In der Leber dienen diese Aminosäuren der **Gluconeogenese** (▶ Kap. 5.5.2), was die Energieversorgung der glucoseabhängigen Gewebe des Organismus gewährleistet.

Die Mechanismen der Auslösung der Proteolyse in den extrahepatischen Geweben sind noch nicht genau bekannt. Wahrscheinlich spielt eine Hemmung der Proteinbiosynthese dabei eine wichtige Rolle. Die durch Glucocorticoide ausgelöste Stimulierung der Gluconeogenese in der Leber kommt vor allen Dingen dadurch zustande, dass Cortisol eine Induktion einiger für den Umbau von Aminosäuren zu Glucose benötigter Enzyme auslöst. Es handelt sich vor allen Dingen um verschiedene **Aminotransferasen**, daneben die für die Gluconeogenese verantwortlichen Schlüsselenzyme **Pyruvatcarboxylase, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, Fructose-1,6-Bisphosphatase** und **Glucose-6-Phosphatase** (▶ Kap. 5.5.2).

Die katabolen Wirkungen von Glucocorticoiden in extrahepatischen Geweben werden therapeutisch ausgenützt:

- Glucocorticoide haben einen **immunsuppressiven** Effekt, der durch eine Hemmung der Proteinbiosynthese in lymphatischen Geweben erklärt werden kann. Außerdem werden andere zelluläre Abwehrreaktionen, wie z. B. die Leukocyteneinwanderung in Entzündungsgebiete, gehemmt.
- Glucocorticoide wirken **entzündungshemmend**.

Die katabolen Wirkungen von Glucocorticoiden sind auch die Ursache der Nebenwirkungen, wenn Glucocorticoide zum Zweck der Entzündungshemmung oder der Immunsuppression angewandt werden. Diese Nebenwirkungen betreffen Muskelgewebe und Knochen, beim Letzteren können sie durch Demineralisierung zu **Osteoporose** führen. Durch die gesteigerte Gluconeogenese kommt es zu einer Belastung des Organismus mit Glucose, die unter gegebenen Bedingungen zum Ausbruch eines **Diabetes mellitus** (Steroiddiabetes) führt.

Biochemischer Mechanismus. Nach Aufnahme in die Zellen binden Glucocorticoide an den **Glucocorticoidrezeptor**, der zur Familie der Steroidhormonrezeptoren gehört. Nach Dimerisierung tritt der aktivierte Rezeptor in den Kern ein und bindet dort an die **Enhancer-Elemente** der unter Glucocorticoidregulation stehenden Gene. Dadurch wird deren Transkription meist stimuliert, seltener gehemmt (▶ Kap. 13.5.2; 17.2).

Abbau. Cortisol wird in der Leber durch Reduktion der Doppelbindung und der Ketogruppe inaktiviert. Anschließend erfolgt die Umwandlung der entstandenen Tetrahydro-Verbindungen in Glucuronide oder Sulfatester. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren.

Pathobiochemie. Charakteristisch für eine **Nebennierenrinden-Überfunktion** ist die permanente Erhöhung des Plasmacortisolspiegels. Dies führt zu **Glucoseintoleranz** und **Diabetes**, gesteigertem **Bluthochdruck**, einer **Stammfettsucht** und häufig einer Reduktion der Muskelmasse an den Extremitäten. Ursächlich ist in zwei Drittel aller Fälle eine tumorbedingte Mehrproduktion von **CRH** im Hypothalamus bzw. **ACTH** in der Hypophyse. Diese Erkrankung wird nach ihrem Erstbeschreiber auch als **Cushing-Syndrom** bezeichnet. Seltener kommt es zur Nebennierenrinden-Überfunktion aufgrund von Adenomen oder Carcinomen der Nebennierenrinde. Auch bei therapeutischer Zufuhr von Glucocorticoiden besteht die Gefahr eines Hypercortisolismus mit Glucoseintoleranz, Diabetes, Blutdruckerhöhung und Stammfettsucht.

Eine **Unterfunktion der Nebennierenrinde** führt zu einer chronischen Erniedrigung der Plasmacortisolspiegel. Die Ursache ist meist eine Zerstörung der Zellen der Zona fasciculata der Nebennierenrinde.

Seltener liegen einem Hypocortisolismus genetische Defekte der Enzyme zugrunde, die für die Biosynthese aus Cholesterin verantwortlich sind. Betreffen diese die Hydroxylasen, meistens die 21-Hydroxylase, so kommt es wegen der verminderten Cortisolspiegel zu einem Anstieg der ACTH-Konzentration und ACTH-Wirkung auf die Nebennierenrinde. Das dadurch vermehrt gebildete Progesteron wird jetzt v. a. zur **Androgenbiosynthese** verwendet. Dies führt bei Jungen zur frühzeitigen Pubertät (**pubertas praecox**), bei Mädchen zur Virilisierung. Die Erkrankung wird auch als **Adrenogenitales Syndrom** bezeichnet.

In Kürze

- Zytokine, eine Gruppe von über 100 Gewebshormonen, regulieren als lokal wirkende Faktoren Wachstum und Differenzierung spezifischer Zellen und Gewebe. Sie können in Wachstumsfaktoren, Interleukine, Interferone und Chemokine eingeteilt werden. Besondere Bedeutung haben sie für die Wundheilung, die Entzündungsreaktion und die Immunantwort.
- Für Wachstum und Differenzierung verantwortliche glanduläre Hormone sind Wachstums-, Schilddrüsen- und Sexualhormone sowie die Glucocorticoide. Sie werden durch ein hierarchisches hypothalamisch-hypophysäres System glandotroper Hormone reguliert, welches über den Hypothalamus mit dem Zentralnervensystem verknüpft ist und auch nervale Reize verarbeiten kann. In der Plazenta werden Proteohormone gebildet, die funktionell und strukturell den glandotropen Hormonen der Hypophyse ähneln.
- Das Wachstumshormon wirkt über die Produktion insulinähnlicher Wachstumsfaktoren (IGF-1 und -2). Es dient vor allem der Kontrolle des Längenwachstums des Skeletts an den Epiphysenfugen der Röhrenknochen.
- Das Hypophysenhormon Prolactin stimuliert die Umwandlung der Brustdrüsenepithelzellen in sekretorische Zellen und die Produktion von Milchkomponenten während der Schwangerschaft. Beim Mann wirkt Prolactin synergistisch mit Testosteron.
- Schilddrüsenhormone sind jodierte Derivate des Tyrosins. Sie stimulieren Sauerstoffverbrauch und Thermogenese nahezu aller Gewebe, aktivieren Gluconeogenese, Glycogenolyse und Lipogenese, fördern das Körperwachstum, erhöhen die Kontraktilität des Herzmuskels und steuern Differenzierungsvorgänge.
- Als Androgene werden alle Steroidhormone bezeichnet, die die Entwicklung der männlichen Geschlechtsmerkmale fördern, wie z. B. Testosteron. Sie werden von der Nebennierenrinde und v. a. von den Leydig-Zellen des Hodens synthetisiert.
- Estrogene (z. B. Estradiol) sind Steroidhormone, die die Entwicklung weiblicher Geschlechtsmerkmale fördern. Zusammen mit Gestagenen (z. B. Progesteron) regulieren sie den Menstruationszyklus.
- Glucocorticoide (Cortisol) lösen die bei längeren Hungerperioden auftretenden Stoffwechselveränderungen aus. Sie stimulieren die Proteolyse und in der Leber die Gluconeogenese, haben einen immunsuppressiven Effekt und wirken entzündungshemmend.

III

17.5 Regulation des Intermediärstoffwechsels

17.5.1 Adrenalin und Noradrenalin ermöglichen eine schnelle Substratmobilisierung

Biosynthese und Sekretion. **Adrenalin** und **Noradrenalin** bilden zusammen mit Dopamin die Gruppe der **Catecholamine**. Ihre Biosynthese geht von der Aminosäure **Tyrosin** aus, die durch Hydroxylierung aus **Phenylalanin** entsteht (◘ Abb. 17.23):

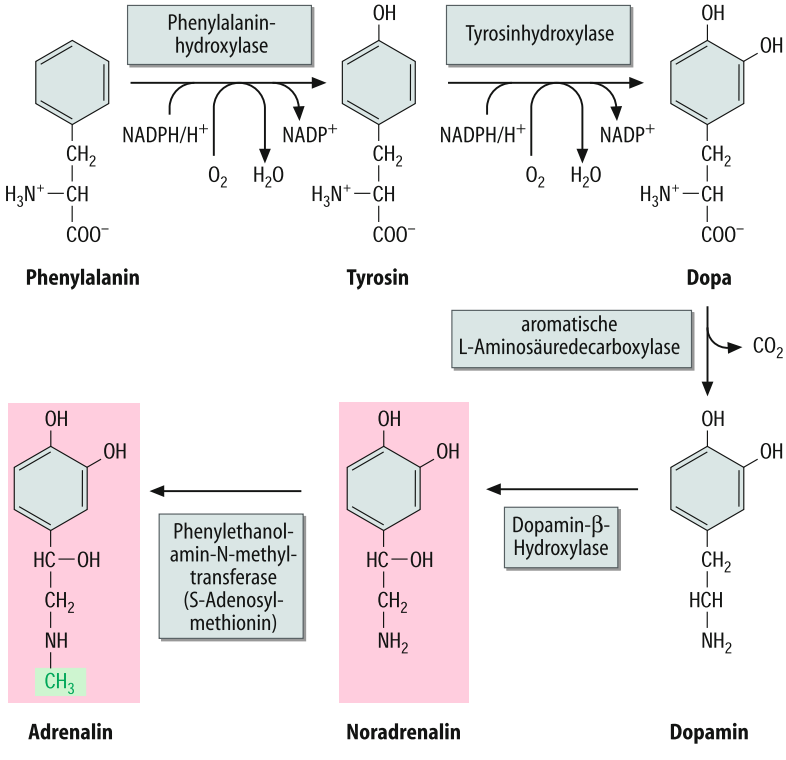
- Tyrosin wird durch die Tyrosinhydroxylase zu **Dihydroxyphenylalanin** (Dopa) hydroxyliert.
- Dopa wird Pyridoxalphosphat-abhängig zu **Dopamin** decarboxyliert.
- Dopamin wird durch die Dopamin-β-Hydroxylase unter Bildung von **Noradrenalin** hydroxyliert.
- Im Nebennierenmark, nicht aber in den adrenergen Ganglien, erfolgt die N-Methylierung von Noradrenalin zu **Adrenalin**. Das benötigte Enzym ist die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase, die benötigte Methylgruppe stammt vom S-Adenosylmethionin (▶ Kap. 7.4.3).

Demnach wird Noradrenalin in adrenergen Nervenendigungen als **Neurotransmitter**, Adrenalin und Noradrenalin jedoch im Nebennierenmark als **Hormon** synthetisiert.

Sowohl in den adrenergen (sympathischen) Nervenendigungen als auch im Nebennierenmark werden Catecholamine in spezifischen, von einer Membran umhüllten Granula gespeichert. Die Sekretion der Catecholamine wird durch neurale Reize ausgelöst. Der dabei wirksame chemische Transmitter ist das **Acetylcholin**.

Zelluläre Wirkungen. Das Nebennierenmark bildet zusammen mit den adrenergen Nervenendigungen das **adrenerge System**, welches in Notfallsituationen aktiviert wird und so eine Reaktion auf Gefahren ermöglicht. Diese besteht in spezifischen Reaktionen der glatten Muskulatur, der Blutgefäße sowie der Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens. Adrenalin und Noradrenalin ermöglichen eine schnelle Substratmobilisierung durch eine Reihe von Stoffwechseleffekten:

- Adrenalin und Noradrenalin stimulieren in der Leber und im Skelettmuskel die **Glycogenolyse**, wodurch es zu



◘ **Abb. 17.23 Biosynthese der Catecholamine** (Einzelheiten ▶ Text)

Tabelle 17.8 Funktion und Mechanismus von Catecholaminrezeptoren

Rezeptor	Signaltransduktion	Intrazelluläres Signalmolekül	Effekt (Auswahl)
α_1	G-Protein vermittelte Aktivierung der Phospholipase Cβ	Inositoltrisphosphat; Ca^{2+}-Freisetzung	Glycogenolyse; Vasokonstriktion u. a. im Splanchnicusgebiet
α_2	G_i-Protein vermittelte Hemmung der Adenylatcyclase	Senkung des cAMP-Gehaltes	Hemmung der Lipolyse; Hemmung der Insulinsekretion
β_1	G_s-Protein vermittelte Stimulierung der Adenylatcyclase	Steigerung des cAMP-Gehaltes	Steigerung von Glycogenolyse und Gluconeogenese der Leber; Stimulierung der Insulinsekretion; Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens
β_2	G_s-Protein vermittelte Stimulierung der Adenylatcyclase	Steigerung des cAMP-Gehaltes	Steigerung der Lipolyse des Fettgewebes; Vasodilatation in Skelettmuskulatur; Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur
β_3	G_s-Protein vermittelte Stimulierung der Adenylatcyclase	Steigerung des cAMP-Gehaltes	Steigerung der Lipolyse und Thermogenese im braunen Fettgewebe

einem Anstieg der Glucose- und Lactatkonzentration im Blut kommt.

- Adrenalin und Noradrenalin stimulieren in der Leber die **Gluconeogenese**, was ebenfalls zur Erhöhung der Blutglucosekonzentration beiträgt.
- Adrenalin und Noradrenalin fördern am Fettgewebe die **Lipolyse**, sodass die Konzentration an nicht veresterten Fettsäuren im Blut zunimmt.

Biochemischer Mechanismus. Adrenalin und Noradrenalin entfalten ihre Wirkungen durch eine Reihe unterschiedlicher Rezeptoren (Adrenozeptoren), die alle zur Gruppe der heptahelicalen Rezeptoren (▶ Kap. 17.3.2) gehören (Tabelle 17.8):

- Die in verschiedenen Organen in unterschiedlichem Ausmaß verteilten **β-Rezeptoren** wirken immer über eine Aktivierung des **Adenylatcyclasesystems** und verursachen somit in den jeweiligen Zielzellen eine Erhöhung der Konzentration an cAMP.
- **α_1-Rezeptoren** stimulieren die **Phospholipase Cβ** und damit den Abbau von Phosphatidylinositol-Bisphosphat zu Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin. Sie führen damit in den zugehörigen Geweben zu einer Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration und einer Aktivierung der Proteinkinase C.
- **α_2-Rezeptoren** führen dagegen zu einer Hemmung des **Adenylatcyclasesystems** und zur Erniedrigung der zellulären cAMP-Konzentrationen.

Da die verschiedenen Rezeptoren gewebespezifisch verteilt sind, führt die Erhöhung der Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin zu der typischen oben geschilderten Reaktion auf Notfallsituationen.

Ebenso rasch wie die Catecholaminwirkung einsetzt, muss sie auch wieder beendet werden können. Aus diesem Grund ist der in Abb. 17.24 dargestellte Abbau von Adrenalin und Noradrenalin außerordentlich schnell. Er erfolgt durch die Enzyme **Catechol-O-Methyltransferase** und **Monoaminoxidase** durch O-Methylierung und oxidative Desaminierung unter Bildung des 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäurealdehyds, der zum Mandelsäurederivat oxidiert bzw. zum Phenylglycolderivat reduziert werden kann.

17.5.2 Glucagon ist für die Gegenregulation beim Abfall der Blutglucosekonzentration verantwortlich

Biosynthese und Sekretion. Glucagon ist ein durch die α-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas synthetisiertes Peptidhormon. Es wird aus einer höhermolekularen Vorstufe, dem **Präproglucagon**, synthetisiert und in den α-Zellen in Form spezifischer Granula gespeichert.

Der für die Glucagonabgabe entscheidende Reiz ist der **Abfall** der Glucosekonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit. Der kritische Wert für die Erhöhung der Plasmaglucagonkonzentration liegt bei einer Glucosekonzentration von etwa 2,8 mmol/l. Außer durch einen Abfall der Glucosekonzentration führt ein Anstieg der Aminosäurekonzentration im Blut zu einer gesteigerten Glucagonfreisetzung.

Zelluläre Wirkungen. Glucagon ist für die Stoffwechselveränderungen bei Hunger verantwortlich. Das wesentliche

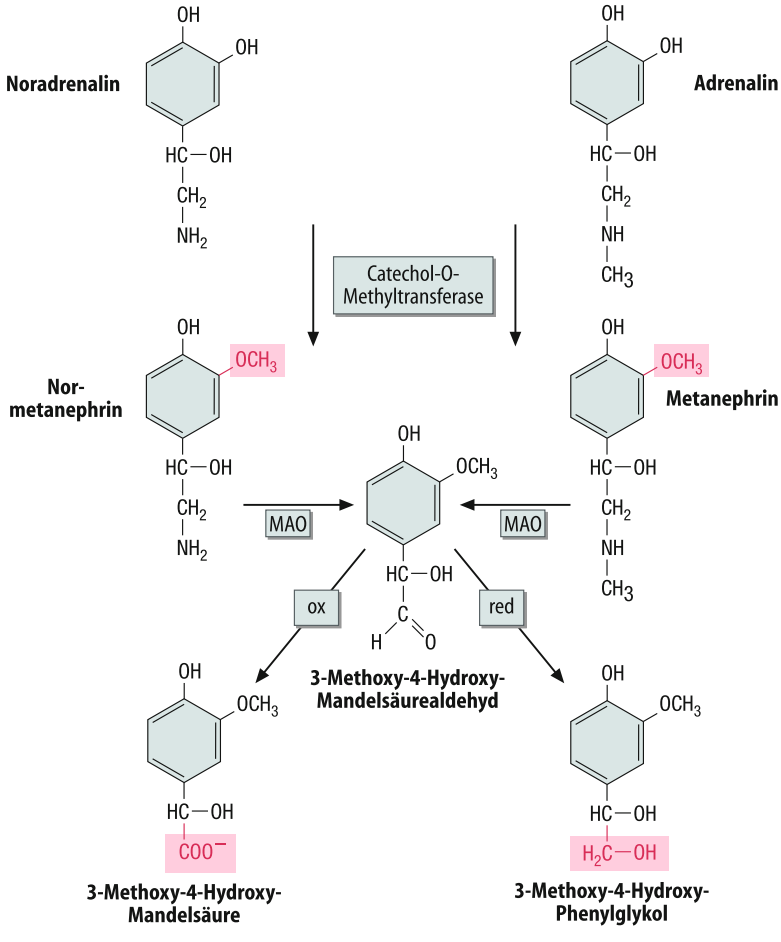


Abb. 17.24 Abbau der Catecholamine. Der Abbau erfolgt durch Catechol-O-Methyltransferase und Monoaminoxidase (*MAO*)

Zielorgan des Glucagons ist die Leber. Glucagon ist hier ein wichtiger Antagonist des Insulins.

Es führt zu einer Hemmung der Glycogenbiosynthese und Steigerung des Glycogenabbaus und fördert die Gluconeogenese. Sein Effekt ist damit eine Steigerung der **Glucoseabgabe** durch die Leber und eine Erhöhung der Blutglucosekonzentration. Der lipolytische Effekt des Glucagons am Fettgewebe ist von fraglicher physiologischer Bedeutung.

Biochemischer Mechanismus. Glucagon wirkt über einen spezifischen Rezeptor mit sieben Transmembrandomänen (▶ Kap. 17.3.2). Bindung des Glucagons an diesen Rezeptor führt über einen G-Protein-vermittelten Vorgang zu einer Stimulierung der **Adenylatcyclaseaktivität** und damit zu erhöhten cAMP-Spiegeln in der Leber. Außerdem erfolgt über die Stimulierung eines G_q-Proteins eine Aktivierung der Phospolipase C mit Freisetzung von IP_3 und Diacylglycerin.

17.5.3 Insulin ist das wichtigste anabole Hormon

Biosynthese und Sekretion. Insulin ist ein Peptidhormon aus 51 Aminosäuren. Diese liegen in Form von zwei Ketten, der A- und der B-Kette vor, die durch zwei Disulfidbrücken verknüpft sind. Die Struktur der A-Kette wird durch eine weitere Disulfidbrücke stabilisiert.

Die Biosynthese und Speicherung von Insulin erfolgt in den β-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas (Abb. 17.25):

- Insulin wird in Form eines Vorläufermoleküls, des **Präproinsulins,** gebildet.

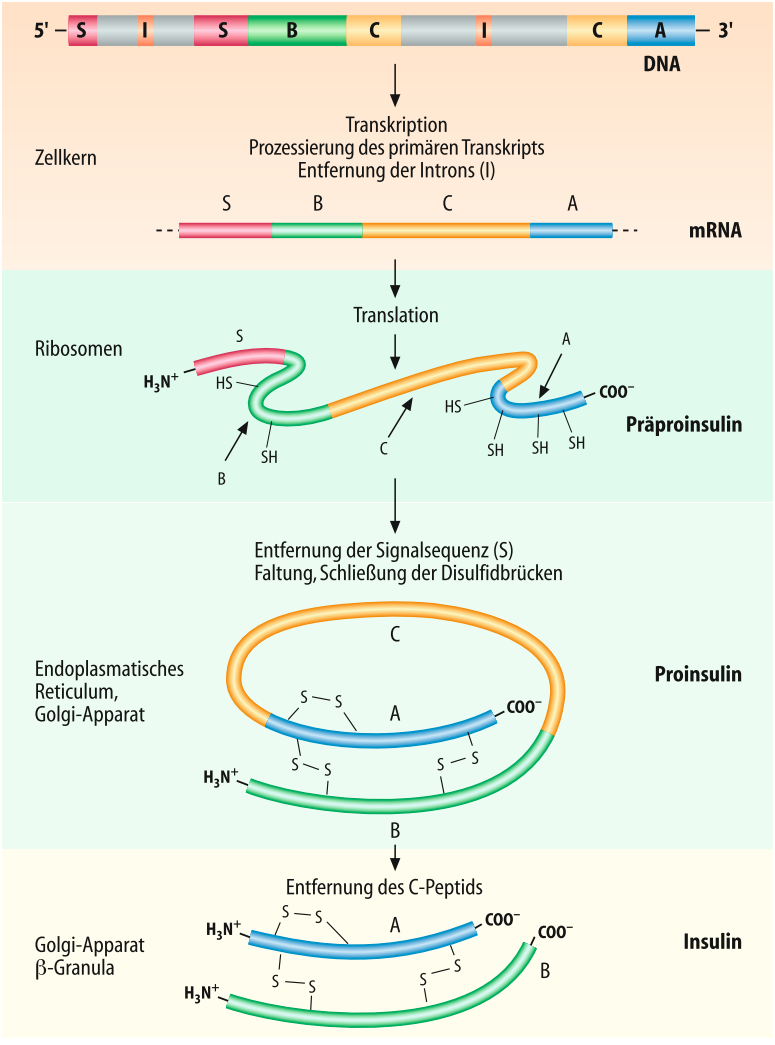


Abb. 17.25 Biosynthese von Insulin. Das Insulingen enthält zwei Introns. Diese werden posttranskriptional entfernt. Nach Translation der dabei entstehenden mRNA entsteht Präproinsulin, welches post-translational prozessiert werden muss, damit natives Insulin entsteht. *S*: Signalpeptid; *B*: B-Kette; *C*: C-Peptid; *A*: A-Kette; *I*: Intron

Das **Präproinsulin-Gen** enthält zwei Introns und drei Exons. Die zugehörige mRNA codiert für die Aminosäuresequenz des Präproinsulins.

Präproinsulin besteht, vom N-Terminus an gerechnet, aus einer **Signalsequenz** (▶ Kap. 14.3.1), an die sich die 30 Aminosäuren der **B-Kette** anschließen. Die letzten 21 Aminosäuren bis zum Carboxy-Terminus bilden die Sequenz der **A-Kette**. Das in der Mitte liegende Stück besteht je nach Spezies aus 30–35 Aminosäuren und wird auch als **C-Peptid** (*connecting peptide*) bezeichnet.

Die Tertiärstruktur des Präproinsulins gewährleistet, dass die für die Ausbildung der **Disulfidbrücken** notwendigen Cysteinylreste in enge Nachbarschaft geraten, sodass ihre Oxidation leicht möglich ist.

Zur Fertigstellung von Insulin muss die Signalsequenz entfernt und anschließend nach dem Schließen der Disulfidbrücke durch eine spezifische Protease (Prohormonkonvertase 2) das **C-Peptid** abgespalten werden.

Insulin gelangt vom rauen endoplasmatischen Reticulum in den Golgi-Apparat und von dort in die für β-Zellen ty-

pischen Sekretgranula, die auch als **β-Granula** bezeichnet werden.

Die durch Exocytose der β-Granula ausgelöste **Insulinsekretion** hängt von der Höhe der Glucosekonzentration im extrazellulären Raum ab. Steigt diese über den im Nüchternzustand vorliegenden Wert von etwa **4 mmol/l** an, so kommt es rasch zu einer Insulinfreisetzung. Bis zu einer Glucosekonzentration von etwa 15 mmol/l besteht eine Proportionalität zwischen der Menge freigesetzten Insulins und der Glucosekonzentration.

Verbindungen, die über den Glucoseeffekt hinaus die Insulinsekretion stimulieren oder hemmen, sind **verzweigtkettige Aminosäuren**, **gastrointestinale Hormone**, v. a. das **GIP** (▶ Kap. 20.3.2) sowie Pharmaka, besonders die in der Diabetes-Therapie verwendeten **Sulfonylharnstoffe**. Wichtige physiologische Hemmstoffe der Insulinsekretion sind die Catecholamine.

Zelluläre Wirkungen. Die wichtigsten zellulären Wirkungen des Insulins sind in ◘ Tabelle 17.9 zusammengestellt, wobei zwischen rasch, d. h. innerhalb von wenigen Minuten und langsam, d. h. innerhalb von Stunden und Tagen eintretenden Effekten unterschieden werden muss. Während für die letzteren eine Beeinflussung der Genexpression spezifischer Proteine ausschlaggebend ist (◘ Tabelle 17.10), beruhen die raschen Stoffwechseleffekte hauptsächlich auf einer

- Stimulierung der Glucoseaufnahme durch den Glucosetransporter GLUT 4 (Fettgewebe und Muskulatur)
- Senkung des zellulären cAMP-Spiegels durch Stimulierung des cAMP-Abbaus durch eine spezifische Phosphodiesterase
- Stimulierung des Aminosäuretransportes durch Aktivierung entsprechender Transportsysteme sowie
- Stimulierung der zellulären K^+-Aufnahme durch gesteigerte Translokation der Na/K-ATPase aus intrazellulären Vesikeln in die Plasmamembran.

Fasst man zusammen, so ist Insulin v. a. für das Umschalten auf die **resorptive Phase** des Stoffwechsels notwendig, bei der aufgrund ihrer Masse die Muskulatur, das Fettgewebe und die Leber die größte Rolle spielen.

Aus den Insulinwirkungen ergeben sich für den Organismus folgende Konsequenzen:

- Mit der Nahrung aufgenommene Kohlenhydrate werden nach der Resorption in der Leber sowie der Muskulatur für die Synthese von **Glycogen** und damit zur Energiespeicherung verwendet. Gleichzeitig kommt es durch die gesteigerte Glucoseaufnahme zu einem Absinken der **Blutglucosekonzentration**.
- In Leber, Fettgewebe und Muskulatur wird unter Insulineinfluss die **Triacylglycerinsynthese** stimuliert. Substrate hierfür sind Nahrungskohlenhydrate, daneben aber auch die mit der Nahrung aufgenommenen **Lipide**.
- In den drei genannten Geweben werden Aminosäuren verstärkt aufgenommen und für die **Proteinbiosynthese**

◘ **Tabelle 17.9** Stoffwechselwirkungen von Insulin

Wirkungstyp	Stoffwechselwirkung
Schnell	Senkung der Blutglucosekonzentration; Steigerung der Glycogensynthese und Glycolyse der Skelettmuskulatur; Steigerung der Triacylglycerinsynthese im Fettgewebe
	Steigerung der Glycogensynthese in der Leber
	Senkung des cAMP-Spiegels; im Fettgewebe Hemmung der Lipolyse; in Leber und Skelettmuskel Hemmung der Glycogenolyse; in Leber Hemmung der Gluconeogenese
	Steigerung der zellulären Aminosäurekonzentration; Stimulierung der Proteinbiosynthese
Langsam (Induktion bzw. Repression von Enzymen)	Steigerung der Spaltung von VLDL-Triacylglycerinen; Stimulierung der Triacylglycerinbiosynthese
	Stimulierung der Glycolyse
	Hemmung der Gluconeogenese

◘ **Tabelle 17.10** Enzyme und Transportproteine, deren Biosynthese durch Insulin reguliert wird (Auswahl)

Gewebe	Insulin induziert	Insulin reprimiert
Fettgewebe	GLUT 4 Phosphofructokinase Pyruvatkinase Acetyl-CoA-Carboxylase Fettsäuresynthase Lipoproteinlipase	
Leber	Glucokinase Phosphofructokinase Pyruvatcarboxylase Acetyl-CoA-Carboxylase Fettsäuresynthase	Pyruvatcarboxylase PEP-Carboxykinase Fructose-2,6-Bisphosphatase Glucose-6-Phosphatase
Muskulatur	GLUT 4 Aminosäuretransportsysteme	

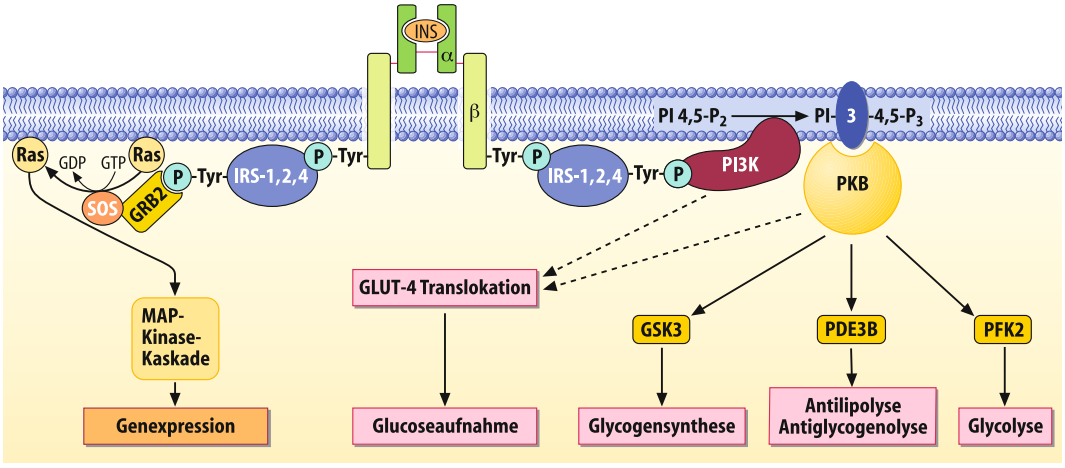


Abb. 17.26 Mechanismus der Signaltransduktion durch den Insulinrezeptor. Nach Phosphorylierung von IRS-Proteinen durch den Insulinrezeptor bestehen zwei Möglichkeiten: Bindung und Aktivierung der PI_3-Kinase führt zu metabolischen Insulineffekten (rechts), alternativ kommt es durch Bindung von GRB2 und die anschließende Aktivierung der MAP-Kinase-Kaskade zu Änderungen der Genexpression (links).*IRS-1,2,4:* Insulin-Rezeptorsubstrate 1 bis 4; *PI3K:* PI_3-Kinase; *PKB:* Proteinkinase B; *GSK3:* Glycogen-Synthase-Kinase 3; *PDE3B:* Phosphodiesterase 3B; *PFK2:* Phosphofructokinase 2 (Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von H. Staiger et al., Tübingen)

verwendet. Gleichzeitig ist die Proteolyse und in der Leber die Harnstoffbildung vermindert.

Biochemischer Mechanismus. Sämtliche Insulinwirkungen werden durch die Bindung des Insulins an den Insulinrezeptor ausgelöst (Abb. 17.26):

- Der Insulinrezeptor ist ein tetrameres Transmembranprotein der Struktur $\alpha_2\beta_2$. Die Untereinheiten sind durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft.
- Der Insulinrezeptor gehört in die Familie der **Tyrosinkinase-Rezeptoren**. Nach Bindung von Insulin an die α-Untereinheiten wird die Tyrosinkinaseaktivität der β-Untereinheiten aktiviert und es kommt zur Phosphorylierung spezifischer Tyrosylreste der β-Untereinheiten des Rezeptors.
- Über SH2-Domänen dockt ein als **Insulinrezeptor-Substrat** (IRS) bezeichnetes Protein, von dem bis heute 4 homologe Formen (IRS-1 bis IRS-4, allerdings ist IRS-3 bisher nur bei Nagern nachgewiesen worden) gefunden wurden, an den Insulinrezeptor an, was zur Phosphorylierung spezifischer Tyrosylreste der IRS-Proteine führt.

Die Signaltransduktionsvorgänge vom IRS zu den verschiedenen Insulineffekten sind bis jetzt nur in Teilschritten bekannt:

- An die Phosphotyrosinreste des IRS docken spezifisch Proteine mit SH2-Domänen an.
- Eine Signaltransduktionskaskade benutzt die Proteine GRB2, SOS und Ras, wodurch die **MAP-Kinase-Kaskade** aktiviert wird. Dies führt zur Aktivierung spezifischer Transkriptionsfaktoren und damit zur Änderung der Genexpression.
- Zu einer Modifizierung von Membranphospholipiden führt die Bindung und Aktivierung der **PI_3-Kinase**. Dieses Enzym phosphoryliert Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat zum Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat. Dieses Membranphospholipid ist ein Aktivator der **Proteinkinase B** (PKB).
- PKB phosphoryliert und inaktiviert die Glycogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3), was zu einer Stimulierung der Glycogensynthese führt.
- PKB phosphoryliert und aktiviert die Phosphodiesterase 3B. Dies hat eine gesteigerte Spaltung von cAMP zur Folge.
- Auch an der durch Insulin stimulierten Translokation des GLUT 4-Transporters ist die PKB beteiligt. Allerdings sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch unklar.
- PKB phosphoryliert und aktiviert die PFK-2 des Herzmuskels, was dessen gesteigerte Glycolyse unter dem Einfluss von Insulin erklären kann.

Daraus ergibt sich an biochemischen Effekten:

- Insulin stimuliert die **Glucoseaufnahme** in Skelettmuskulatur und Fettgewebe durch Translokation des Glucose-

transporters **GLUT 4** in die Plasmamembran (▶ Kap. 5.7.1). Dies führt zu einer Steigerung des Glucosestoffwechsels in den genannten Geweben.

- In Leber und Fettgewebe führt Insulin zu einer Aktivierung der **cAMP-Phosphodiesterase** und dadurch zu einer Verminderung der cAMP-Spiegel. Dieser Effekt tritt deutlich zutage, wenn das Adenylatcyclasesystem beispielsweise durch Catecholamine aktiviert ist. Die erniedrigten cAMP-Spiegel führen zu einer Hemmung der Glycogenolyse und Stimulierung der Glycogensynthese, zu einer Hemmung der Gluconeogenese und Stimulierung der Glycolyse. Am Fettgewebe wird die Lipolyse reduziert, sodass die Fettsäurekonzentration im Serum absinkt.
- V. a. in der Skelettmuskulatur stimuliert Insulin Aminosäure-Transportsysteme, was zu einer Steigerung der **Proteinbiosynthese** führt.
- V. a. in der Leber ist Insulin ein Induktor der Schlüsselenzyme des **Glucosestoffwechsels**, wie Glucokinase, Phosphofructokinase-1 und Pyruvatkinase. Darüber hinaus wird die Biosynthese von **Glycogen** aus Glucose stimuliert.
- Insulin ist ein spezifischer Induktor weiterer Enzyme, v. a. der **Lipoproteinlipase**. Dies löst eine gesteigerte Spaltung von Chylomikronen und VLDL (▶ Kap. 6.9.2) aus, sodass die dabei freigesetzten Fettsäuren vermehrt, v. a. in Leber und Fettgewebe aufgenommen und zur Triacylglycerinbiosynthese verwendet werden können.

17.5.4 Insulinmangel führt zum Diabetes mellitus

Der **Diabetes mellitus** ist eine Stoffwechselerkrankung, welche auf einem **Insulinmangel** beruht. Dabei können zwei Diabetesformen unterschieden werden.

Typ I-Diabetes. Der **Typ I-Diabetes** tritt meist in juvenilem Alter auf. Er ist gekennzeichnet durch eine aufgrund von Virusinfekten oder Autoimmunreaktionen ausgelöste Zerstörung der β-Zellen mit der Folge eines **akuten Insulinmangels**. Die Konsequenzen für den Organismus sind (▶ F3):

- Verminderung der Glucoseaufnahme und -oxidation im **Fettgewebe** mit Hemmung der Fettsäure- und Triacylglycerinbiosynthese. Durch das Überwiegen insulinantagonistischer Hormone ist die Lipolyse mit Freisetzung von Glycerin und nichtveresterten Fettsäuren in die Blutbahn gesteigert. Dies führt zu einem Überangebot mit gesteigerter **Fettsäureoxidation** in der Leber und überschießender Produktion von Ketonkörpern. Die Konsequenz sind **Ketonämie** und **Ketonurie**.
- Hemmung von Glucosetransport und Glucoseverwertung in der **Skelettmuskulatur**. Insulinantagonistische Hormone überwiegen, was eine Verminderung der Glycogenbiosynthese, Steigerung der Glycogenolyse und **Hyperglycämie** auslöst.
- Hemmung der Proteinbiosynthese, v. a. in der Skelettmuskulatur. Infolge Überwiegens insulinantagonistischer Hormone Stimulierung der Proteolyse mit **Aminoacidämie**.
- Steigerung der **Gluconeogenese** aus Aminosäuren in der **Leber** (Verstärkung der Hyperglycämie) sowie gesteigerte **Harnstoffbiosynthese**.

Unter akutem Insulinmangel erreichen die oben genannten Fehlregulationen in kürzester Zeit ein bedrohliches Ausmaß. Es kommt zum **Coma diabeticum**, dessen Fehlregulationen schematisch in ◘ Abb. 17.27 zusammengefasst sind:

- Die Hyperglycämie führt zur Glucosurie mit Wasser- und Elektrolytverlusten, die Ketonämie zur metabolischen Acidose.
- Direkte und indirekte Folgen dieser sich oft innerhalb weniger Stunden bis Tage einstellenden Entwicklung sind Elektrolytverarmung, Hypovolämie, Minderdurchblutung wichtiger Gewebe und schließlich das Coma diabeticum. Dieses führt unbehandelt zum Tod.

Neben der Insulinsubstitution sind bei der Behandlung des Coma diabeticum v. a. eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und die Korrektur der Elektrolytstörungen erforderlich, wobei besonders auf die Serum-Kaliumwerte zu achten ist, da Insulin zu einer gesteigerten zellulären Kaliumaufnahme führt (Kap. 17.5.3).

Typ II-Diabetes. Der **Typ II-Diabetes** ist für das höhere Lebensalter typisch. Trotz deutlicher Hyperglycämie finden sich häufig nur leicht erniedrigte, normale oder in Einzelfällen sogar erhöhte Insulinkonzentrationen im Blut. Sehr häufig geht der Typ II-Diabetes mit **Übergewicht, Hyperlipidämie** und **Hypertonie** einher. Diese Kombination wird auch als **metabolisches Syndrom** bezeichnet und bessert sich meist nach Gewichtsreduktion, sodass gelegentlich sogar die Behandlungsbedürftigkeit des Diabetes verschwindet. Ursache des Typ II-Diabetes ist eine **Insulinresistenz**, v. a. in der Muskulatur. An der Aufklärung der Ursache der Insulinresistenz wird gegenwärtig intensiv gearbeitet.

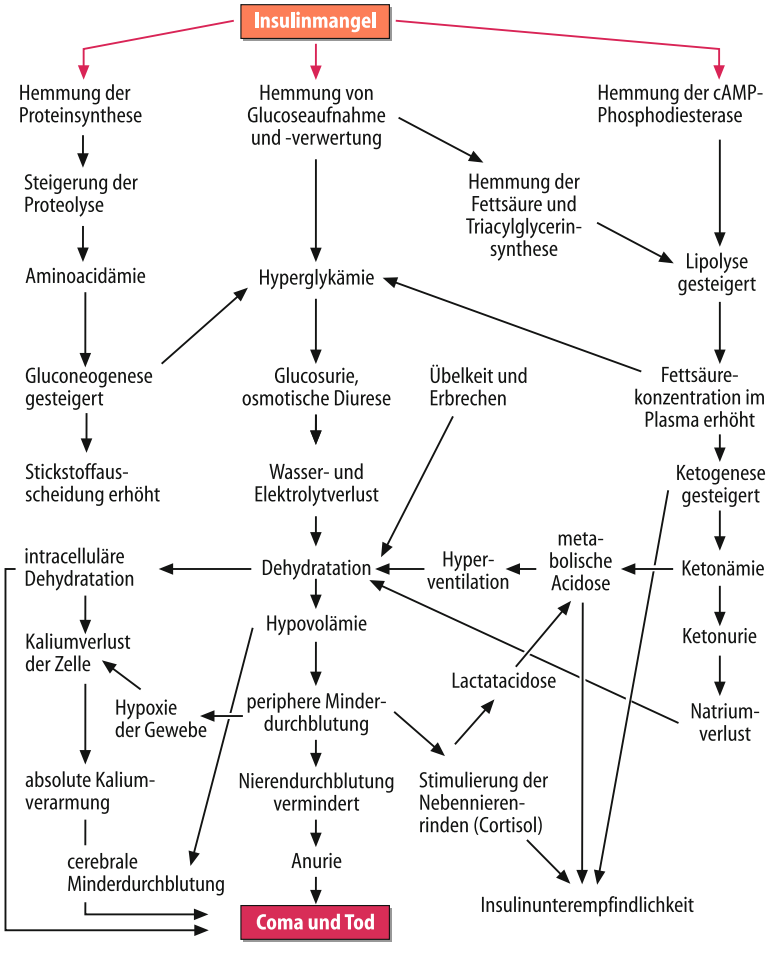


Abb. 17.27 Mechanismen der Entstehung des Coma diabeticum (Einzelheiten ▶ Text)

Das diabetische Spätsyndrom. Chronischer Insulinmangel und insbesondere eine schlechte Einstellung eines Diabetes mellitus führen zu dauerhaften Hyperglykämien und dem metabolischen Syndrom. V. a. ist die immer wieder erhöhte Glucosekonzentration im Blut eine entscheidende Störgröße für die Entwicklung der **diabetischen Spätkomplikationen**. Diese beruhen auf Schäden im Bereich der kleinen Blutgefäße, weswegen sie auch als Mikroangiopathie bezeichnet werden. Es kommt v. a. zur

- **diabetischen Retinopathie**, die unbehandelt zur Erblindung führt,
- **diabetischen Nephropathie** mit Veränderungen der glomerulären Basalmembran und Übergang in das Nierenversagen sowie zur
- **diabetischen Neuropathie**.

Eine wesentliche Ursache für die Entwicklung der genannten Erkrankungen scheint die nichtenzymatische Glykierung von Proteinen zu sein (▶ Kap. 5.10.1). Die Bestimmung des prozentualen Anteils glykierter Hämoglobine beim diabetischen Patienten ist ein gutes Maß zur Abschätzung der Güte seiner Stoffwechseleinstellung.

In Kürze

- Adrenalin und Noradrenalin stimulieren über β-Rezeptoren die Adenylatcyclase, über α_1-Rezeptoren die Phospholipase Cβ und hemmen über α_2-Rezeptoren die Adenylatcyclase. In der Leber, wo die β-Rezeptoren überwiegen, führt dies zu einer Stimulierung der Glycogenolyse sowie der Gluconeogenese, im Fettgewebe zu einer Stimulierung der Lipolyse.
- Glucagon stimuliert hauptsächlich in der Leber die Adenylatcyclase und führt so zu einer Stimulierung der Glycogenolyse sowie der Gluconeogenese. Es wirkt somit als Insulinantagonist und ist für die Stoffwechselveränderungen bei Hunger verantwortlich.
- Insulin ist das wichtigste anabole Hormon. Es stimuliert den Glucosetransport in Muskulatur und Fettgewebe, hemmt die Gluconeogenese und stimuliert die Glycogenbiosynthese in der Leber. Im Fettgewebe hemmt es die Lipolyse und stimuliert die Triacylglycerin-Biosynthese. Insulin hat außerdem einen stimulierenden Effekt auf die Proteinbiosynthese und ist ein Induktor vieler Schlüsselenzyme anaboler Stoffwechselwege.
- Insulinmangel ist die Ursache des Diabetes mellitus, der unbehandelt zu Coma und Tod führen kann. Als Typ II-Diabetes ist er ein häufiges, oft mit Übergewicht, Hyperlipidämie und Hypertonie einhergehendes Krankheitsbild.

17.6 Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Calciumaufnahme, Calciumstoffwechsel und Calciumausscheidung sind nicht nur für das Skelettsystem von großer Bedeutung, sondern auch für die Aufrechterhaltung nahezu aller zellulären Funktionen. Die Konzentration an ionisiertem Calcium wird im Blut erstaunlich konstant gehalten und liegt bei etwa 1,1–1,4 mmol/l. Etwa gleich viel kommt darüber hinaus in proteingebundener Form vor. Diese Konstanz ergibt sich durch das Zusammenwirken von **Vitamin D** mit dem aus den Nebenschilddrüsen stammenden **Parathormon** (PTH) sowie dem **Thyreocalcitonin** aus den C-Zellen der Schilddrüse.

17.6.1 Parathormon ist für die Calciumfreisetzung aus dem Knochen verantwortlich

Biosynthese und Sekretion. Parathormon (PTH) ist ein Peptidhormon aus 84 Aminosäuren, von denen allerdings nur die ersten 29 N-terminalen für die biologische Wirkung notwendig sind. PTH wird in den Nebenschilddrüsen nicht gespeichert, sondern kontinuierlich synthetisiert und sezerniert.

Die PTH-Sekretion hängt vom Spiegel an Calciumionen im Serum ab: Fällt dieser, steigt die cAMP-Konzentration in der Nebenschilddrüse und damit die PTH-Sekretion an. Hierfür ist ein Calciumrezeptor verantwortlich. Es handelt sich um einen heptahelicalen Rezeptor, der über ein inhibitorisches G-Protein mit der Adenylatcyclase verknüpft ist (▶ Kap. 17.3.2).

Zelluläre Wirkungen. Nach Zufuhr von PTH kommt es im Blutplasma zu einem Abfall der Konzentration von anorganischem Phosphat sowie einem Anstieg des Calciums. Diese Effekte lassen sich durch die PTH-Wirkung an drei Geweben erklären:

- Am **Knochen** führt PTH nach einer Latenzphase von etwa 60 Minuten zu einer **Calciummobilisierung**, die auf einer Osteoklastenaktivierung (▶ Kap. 24.3.1) beruht.
- An den **Nieren** führt PTH zu einer Hemmung der Phosphatreabsorption mit entsprechender **Phosphaturie** sowie zu einer **Verminderung der Calciumausscheidung**. Außerdem stimuliert PTH die Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol zum biologisch aktiven **1,25-Dihydroxycholecalciferol** (▶ Kap. 20.2.2). Dieses steigert die intestinale Calciumresorption.
- An der **Dünndarmmucosa** stimuliert PTH die Resorption von **Calcium** und **Magnesium**.

Biochemischer Mechanismus. PTH wirkt auf seine Zielzellen über einen heptahelicalen Rezeptor, welcher über stimulierende G-Proteine mit der Adenylatcyclase verknüpft ist. Die Effekte des PTHs können durch Behandlung mit cAMP imitiert werden.

17.6.2 Thyreocalcitonin steigert den Einbau von Calcium in die Knochen

Biosynthese und Sekretion. **Thyreocalcitonin** ist ein Polypeptid aus 32 Aminosäuren, das in den **C-Zellen** der Schilddrüse durch proteolytische Prozessierung eines aus 136 Aminosäuren bestehenden Präcursors gebildet wird. Jede Erhöhung des Spiegels an ionisiertem Calcium im

Plasma führt zu einer Thyreocalcitoninabgabe aus der Schilddrüse.

Zelluläre Wirkungen. Am Knochengewebe wirkt Thyreocalcitonin als direkter **Antagonist** des PTHs, d. h. es hemmt die Calciumfreisetzung und führt zum Calciumeinbau. Der Hormoneffekt wirkt sich über eine Hemmung der Osteoklastentätigkeit sowie über die Stimulierung von Knochenanbauprozessen aus.

Biochemischer Mechanismus. Calcitoninrezeptoren kommen in zwei Isoformen vor und gehören zur Familie der heptahelicalen Rezeptoren. Je nach Subtyp sind diese über G-Proteine an das Adenylatcyclasesystem bzw. Phospholipase Cβ gekoppelt.

17.6.3 Vitamin D induziert die für die intestinale Calciumresorption notwendigen Proteine

Biosynthese. Die **D-Vitamine oder Calciferole** leiten sich von den Steroiden ab. Ergocalciferol (Vitamin D_2) und **Cholecalciferol** entstehen aus den entsprechenden Provitaminen, dem pflanzlichen Ergosterol bzw. dem aus Cholesterin gebildeten **7-Dehydrocholesterin**. Durch UV-Bestrahlung in der Haut wird Cholecalciferol gebildet und aus diesem nach zweimaliger Hydroxylierung das biologisch aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol (▶ Kap. 20.2.2).

Zelluläre Wirkungen. 1,25-Dihydroxycholecalciferol stimuliert die intestinale **Calciumresorption** durch Induktion eines Calciumtransportsystems. Außerdem führt 1,25-Dihydroxycholecalciferol, sehr wahrscheinlich ebenfalls durch Aktivierung eines Calciumtransportsystems, am Knochen zur Calciummobilisierung.

Biochemischer Mechanismus. 1,25-Dihydroxycholecalciferol benutzt einen intrazellulären Rezeptor, der zur Familie der **Steroidhormonrezeptoren** gehört und damit ein liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor ist.

17.6.4 Über- oder Mangelversorgung mit PTH oder Vitamin D führen zu Störungen des Skelettsystems

Erkrankungen der Nebenschilddrüse mit Unter- bzw. Überfunktion sind relativ selten. Dagegen kommt eine Minderversorgung mit Vitamin D häufiger vor und führt zu schweren Krankheitsbildern. Einige Erkrankungen der Hormone des Calcium- und Phosphatstoffwechsels sind in ◘ Tabelle 17.11 zusammengestellt.

◘ **Tabelle 17.11** Pathobiochemie der Hormone des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Erkrankung	Häufigste Ursachen	Symptome
Hypoparathyreoidismus	Meist Entfernung der Nebenschilddrüsen bei Schilddrüsenoperationen	Plasmacalcium erniedrigt, Plasmaphosphat erhöht. PTH-Spiegel erniedrigt Gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit, Tetanien
Primärer Hyperparathyreoidismus	Tumoren der Nebenschilddrüsen	Knochenentkalkung, Spontanfrakturen, Kalkablagerung in Weichteilen, Nierensteine, Plasmacalcium und PTH erhöht
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	Überfunktion der Nebenschilddrüse aufgrund von Hypocalciämien verschiedenster Genese (▶ Fall 12)	Plasmacalcium erniedrigt, PTH erhöht Osteoporose, Spontanfrakturen
Gesteigerte Produktion von Thyreocalcitonin	Ektopische Produktion durch verschiedene Tumoren	Meist keine durch Thyreocalcitonin ausgelösten Symptome
Rachitis (D-Hypovitaminose)	Mangel an D-Vitaminen infolge Fehlernährung oder mangelnder UV-Exposition	Mineralisationsstörungen des Skelettsystems, mangelnde Ca-Resorption
Osteomalacie	Verminderte Vitamin D-Resorption	Wie oben
D-Hypervitaminose	Überdosierung von Vitamin D	Knochenentkalkung, Nephrocalcinose

In Kürze

- PTH führt zur Calciummobilisierung aus dem Knochen und vermindert die Calciumausscheidung durch die Nieren. Es wirkt über G-Protein-gekoppelte heptahelicale Rezeptoren.
- Thyreocalcitonin ist ein PTH-Antagonist. Es hemmt die Osteoklasten und stimuliert den Calciumeinbau in den Knochen.
- Die D-Vitamine sind vom Cholesterin abgeleitete Hormone, deren Hauptfunktion die Förderung der intestinalen Calciumresorption ist.
- Störungen in der Sekretion der im Calciumstoffwechsel regulierten Hormone führen meist zu schweren Störungen des Knochenstoffwechsels.

17.7 Regulation des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels

Besonders die Landlebewesen sind auf eine genaue Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes angewiesen. Die den Elektrolythaushalt regulierenden Hormone sind **Mineralocorticoide** und das **natriuretische Atriumpeptid**.

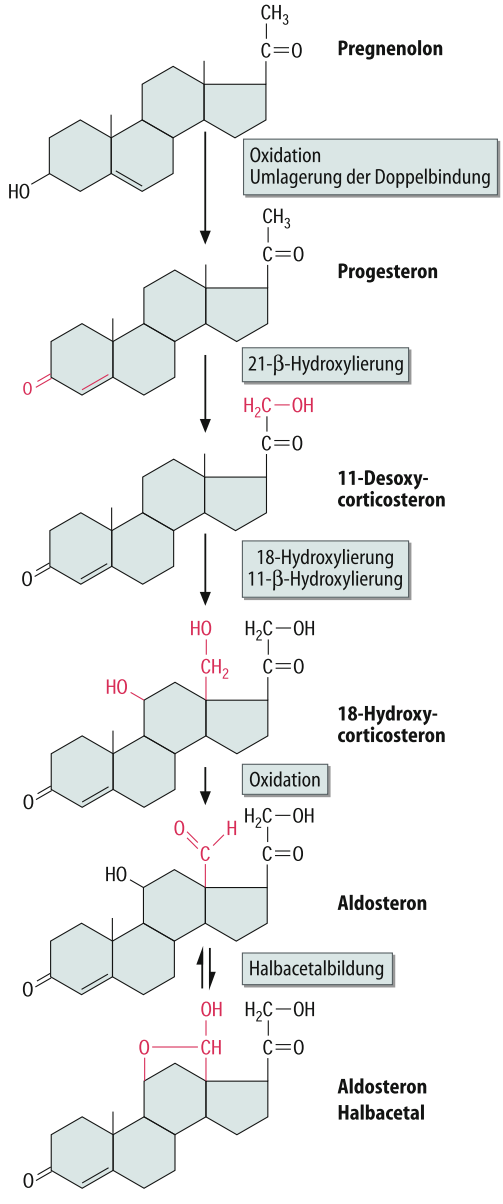
17.7.1 Mineralocorticoide sind wegen ihrer Natrium-konservierenden Wirkung lebensnotwendig

Biosynthese und Sekretion. Die beiden von den Nebennieren produzierten Mineralocorticoide sind das 11-Desoxycorticosteron sowie vor allen Dingen **Aldosteron** (◘ Abb. 17.28). Die Biosynthese geht wie die der anderen Steroidhormone vom Pregnenolon aus und umfasst folgende Schritte:

- Umwandlung von Pregnenolon in **Progesteron**,
- **Hydroxylierungen** an den C-Atomen 21, 18 und 11β,
- Oxidation der CH_2-OH-Gruppe am C-Atom 18 zur **Aldehydgruppe**.

Biosynthese und Sekretion von Aldosteron werden durch das Octapeptid **Angiotensin II** maximal stimuliert. ◘ Abb. 17.29 stellt die einzelnen Komponenten des sog. **Renin-Angiotensin-Systems** dar:

- Bei **Hypovolämie**, einem **Druckabfall** im Bereich des Vas efferens des Glomerulums oder einem **Abfall der Natriumkonzentration** im Harn des distalen Tubulus geben die juxtaglomerulären Zellen der Niere die Protease **Renin** in die Zirkulation ab.
- Renin spaltet dort das Glycoprotein **Angiotensinogen** an einer spezifischen Spaltstelle, sodass das Decapeptid **Angiotensin I** entsteht.



◘ **Abb. 17.28 Biosynthese der Mineralocorticoide 11-Desoxycorticosteron und Aldosteron** (Einzelheiten ▶ Text)

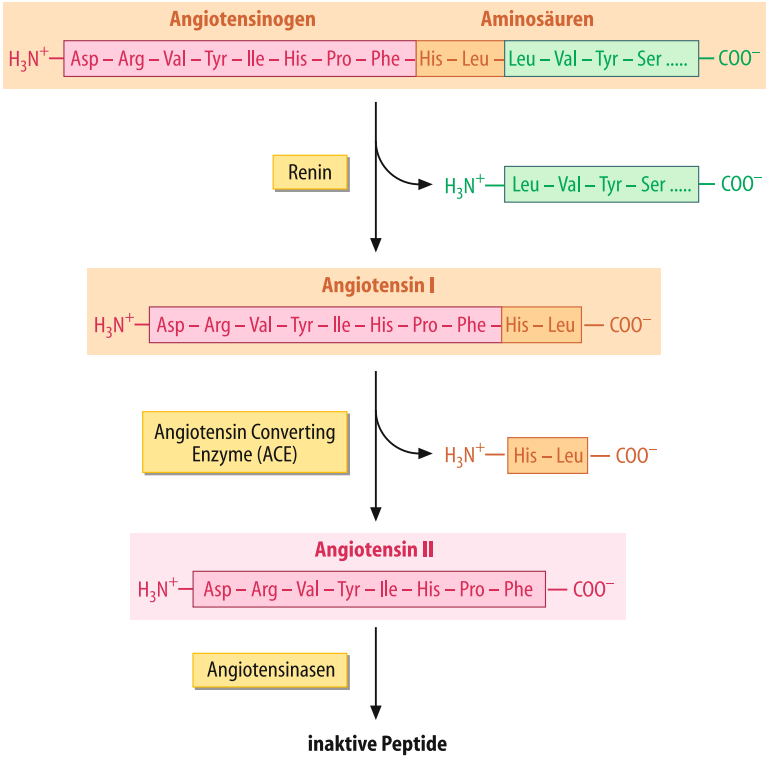


Abb. 17.29 Biosynthese und Abbau von Angiotensin II (Einzelheiten ▶ Text)

- Durch eine in vielen Geweben nachweisbare, als **Angiotensin converting enzyme** (ACE) bezeichnete Protease werden zwei weitere Aminosäuren vom Angiotensin I unter Bildung des biologisch aktiven **Angiotensin II** abgespalten.
- Angiotensin II ist der stärkste Stimulator der **Aldosteronsekretion** durch die Nebennierenrinde. Darüber hinaus hat es einen **vasokonstriktiven Effekt** und erhöht den Blutdruck.
- Angiotensin II wirkt auf seine Zielgewebe über Angiotensin II-Rezeptoren des Typs 1 (AT 1-Rezeptoren). Diese gehören zu den heptahelicalen Rezeptoren, ihre Signaltransduktion ist jedoch außerordentlich komplex und im Einzelnen noch nicht genau aufgeklärt.

Zelluläre Wirkungen. Aldosteron und das schwächer als Mineralocorticoid wirksame 11-Desoxycorticosteron steigern die Reabsorption von **Natrium**- und **Chloridionen** durch den proximalen und den distalen Nierentubulus. Gleichzeitig kommt es zu einer gesteigerten Ausscheidung von Kalium- und Ammoniumionen sowie von Protonen. In ähnlicher Weise wird auch die Natriumausscheidung durch die Schweißdrüsen, die Speicheldrüsen und die Epithelzellen des Colons verlangsamt. Mineralocorticoide sind zur Verhinderung von Natriumverlusten des Organismus **lebensnotwendig**.

Biochemischer Mechanismus. Aldosteron und 11-Desoxycorticosteron aktivieren den **Mineralocorticoidrezeptor**. Dieser gehört zur Familie der Steroidhormonrezeptoren und ist ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor. Gene, deren Transkription durch den aktivierten Mineralocorticoidrezeptor stimuliert werden, sind u.a.:

- ein in der apikalen Zellmembran der Tubulusepithelien gelegener **Natriumkanal**,
- eine **Na/K-ATPase**,
- einige Enzyme des **Citratzyklus**.

17.7.2 Das natriuretische Atriumpeptid stimuliert die renale Natriumausscheidung

Biosynthese und Sekretion. Das **natriuretische Atriumpeptid** (ANP, Synonym: ANF, *atrial natriuretic factor*) ist ein aus 33 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches durch limitierte Proteolyse aus einem wesentlich größeren Präcur-

sor hergestellt wird. Seine Synthese findet v. a. im rechten Vorhof des Herzens statt.

Der auslösende Reiz für die Sekretion des ANP ist ein mit einer Vorhofdehnung einhergehender Anstieg des **Vorhofdrucks**. Dieser kann durch Volumen- oder Kochsalzbelastung, aber auch pharmakologisch durch **Vasopressin** (▶ Kap. 17.8) oder **Catecholamine** (▶ Kap. 17.5.1) ausgelöst werden.

Zelluläre Wirkungen. ANP steigert die renale Wasser- und Salzausscheidung. Direkte Wirkungen des ANP sind:

- Erhöhung der **glomerulären Filtrationsrate** durch Relaxation der glatten Muskulatur der renalen Arteriolen,
- Hemmung der **Natriumrückresorption** in Tubulusepithelien,
- Hemmung der **Aldosteronfreisetzung** durch die Nebennierenrinde,
- Hemmung der **Reninfreisetzung** der Niere.

Biochemischer Mechanismus. Rezeptoren für ANP sind in den Glomerula und den medullären und papillären Vasa recta der Nieren, daneben auch im Zentralnervensystem, der Nebennierenrinde, der glatten Muskulatur der Arteriolen und Endothelzellen gefunden worden. ANP aktiviert die **membrangebundene Guanylatcyclase** und führt auf diese Weise in seinen Zielgeweben zu erhöhten cGMP-Spiegeln, die für die ANP-Wirkung verantwortlich sind.

17.7.3 Gesteigerte Synthese von Aldosteron oder Störungen im Renin-Angiotensin-System führen zur Hypertonie

Eine Überproduktion von Mineralocorticoiden kommt als **primärer Hyperaldosteronismus** als Folge von Adenomen oder Carcinomen der Nebennierenrinde vor. Bei den betroffenen Patienten findet sich eine erhöhte Natriumretention bei gesteigerter Kaliumausscheidung. Daraus ergibt sich v. a. eine Wasserretention mit Ausbildung von **Ödemen** und häufig von **Hypertonie**. Der **sekundäre Hyperaldosteronismus** ist durch eine gesteigerte Aldosteronproduktion als Folge einer Überaktivität im Renin-Angiotensin-System gekennzeichnet.

Alle mit Hypovolämie bzw. Hyponatriämie einhergehenden Zustände führen zu einer gesteigerten Reninsekretion, damit zu erhöhten **Angiotensin II-Spiegeln** und zu **Hypertonien**. Zur Behandlung derartiger Erkrankungen sind Hemmstoffe des Angiotensin converting enzyme (ACE-Hemmstoffe) oder AT 1-Rezeptorantagonisten sehr erfolgreich im Einsatz.

Eine **primäre Reninüberproduktion** entwickelt sich bei einseitiger Stenose der Nierenarterien. Die dabei herabgesetzte renale Durchblutung löst in der befallenen Niere eine stark gesteigerte Reninproduktion und -freisetzung aus. Die Folge ist eine massive Hypertonie.

In Kürze

- Mineralocorticoide sind Steroidhormone der Nebennierenrinde. Sie verursachen eine Natrium- und damit Wasserretention in den Nieren, vermindern die Natriumausscheidung im Colon und stimulieren die Kaliumausscheidung. Angiotensin II ist der wichtigste Stimulator der Mineralocorticoidsekretion.
- Das natriuretische Atriumpeptid ist ein Antagonist der Mineralocorticoide. Es wird in myoendokrinen Zellen des Myocards als Antwort auf eine Vorhofdehnung freigesetzt. Das natriuretische Atriumpeptid steigert die glomeruläre Filtrationsrate und damit die Ausscheidung von Natrium und Wasser.
- Eine gesteigerte Aldosteronsynthese oder Störungen im Renin-Angiotensin-System (primärer bzw. sekundärer Hyperaldosteronismus) führen zur Hypertonie.

17.8 Peptidhormone des Hypophysenhinterlappens

Das bekannteste Hormon, das im Hypothalamus gebildet und im Hypophysenhinterlappen sezerniert wird, ist das **Vasopressin**. Vasopressin erhöht den peripheren Gefäßwiderstand und wirkt antidiuretisch. Das ebenfalls im Hypophysenhinterlappen vorkommende Peptidhormon **Ocytocin** (Oxytocin) unterscheidet sich vom Vasopressin lediglich in zwei Aminosäuren. Ocytocin bringt die Uterusmuskulatur zur Kontraktion.

Biosynthese und Sekretion. Vasopressin wird in den neurosekretorischen Neuronen der paraventriculären Kerne des Hypothalamus gebildet. Das primäre Translationsprodukt des Vasopressin-Gens ist das **Präprovasopressin**, aus dem nach Abtrennung der N-terminalen Signalsequenz das N-terminal gelegene Nonapeptid Vasopressin entsteht. Der Rest des Moleküls wird als **Neurophysin II** bezeichnet. Er ist das Trägerprotein für Vasopressin, das vom Ort der Biosynthese entlang entsprechender Axone in den Hypophysen-

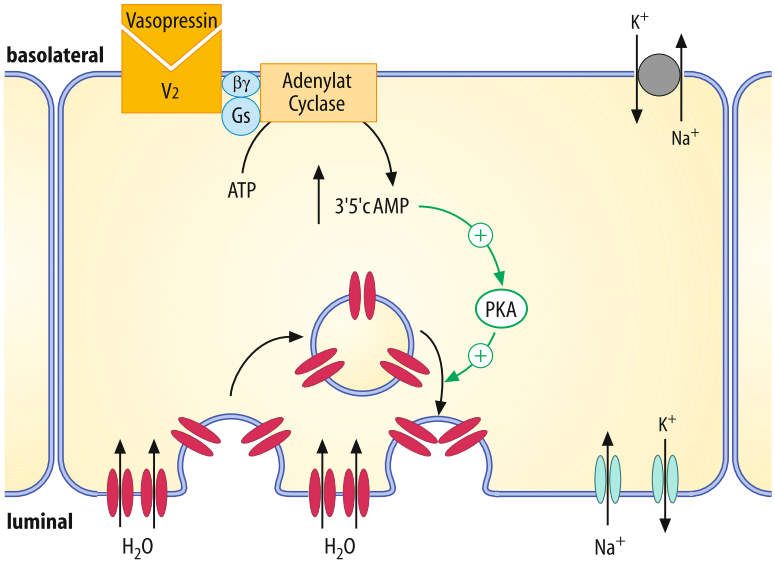


Abb. 17.30 Wirkungsmechanismus von Vasopressin an den Sammelrohrepithelien der Nieren. *Rot*: Aquaporine (Einzelheiten ▶ Text)

hinterlappen, den Ort der Vasopressin-Sekretion, transportiert wird.

Der wichtigste auslösende Reiz für die Vasopressin-Sekretion ist eine **Zunahme der Serumosmolarität**, die über Osmorezeptoren des Zentralnervensystems registriert und als nervaler Reiz an den Hypophysenhinterlappen weitergegeben wird.

Zelluläre Wirkung. Vasopressin erhöht den Blutdruck durch Erhöhung des **peripheren Widerstands** der glatten Muskelzellen der Blutgefäße. Außerdem wirkt Vasopressin stark antidiuretisch und wird infolgedessen auch als **antidiuretisches Hormon** (ADH) bezeichnet.

Biochemischer Mechanismus. Vasopressin wirkt über zwei unterschiedliche Rezeptortypen:

- **V_1-Rezeptoren** in den glatten Muskelzellen der Blutgefäße gehören in die Familie der heptahelicalen Rezeptoren und sind über G-Proteine an den Phosphatidylinositolzyklus gekoppelt. Ihre Aktivierung führt zu einer Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration und damit zu einer Zunahme der Kontraktion glatter Muskelzellen.
- **V_2-Rezeptoren** sind ebenfalls heptahelicale Rezeptoren, die jedoch über G-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt sind. Sie kommen in den Epithelien der Sammelrohre der Niere vor und lösen die Verlagerung von Wasserkanal-Molekülen (Aquaporinen) aus intrazellulären Vesikeln in die Plasmamembran der Epithelzellen aus (Abb. 17.30).

Das Zusammenspiel von ANP, Vasopressin, Angiotensin II und Aldosteron erlaubt die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts, sowie die des peripheren Gefäßwiderstandes. Die für die Abgabe der genannten Hormone spezifischen Reize sind Änderungen des Plasmavolumens, der Plasmaosmolarität bzw. Natriumverluste. Das Zusammenspiel der genannten Hormone ist in Abb. 17.31 zusammengestellt:

- Eine Erhöhung der **Plasmaosmolarität** signalisiert Wasserverluste. Dies löst einen Anstieg der Vasopressinsekretion aus. Vasopressin hemmt die Wasserausscheidung und erhöht den peripheren Gefäßwiderstand.
- **Na^+-Verluste** des Organismus verursachen über eine erhöhte Reninfreisetzung aus den Nieren die Produktion von Angiotensin II. Dieses erhöht, wie Vasopressin, den peripheren Gefäßwiderstand. Außerdem stimuliert es die Aldosteronsekretion durch die Nebennierenrinde. Aldosteron hemmt die Na^+-Ausscheidung.
- Ein Anstieg des **Plasmavolumens**, gemessen an der Myokarddehnung, löst die Sekretion von ANP aus. Dieses wirkt als Antagonist zu Vasopressin und Renin. Es hemmt die Reninfreisetzung und erniedrigt den peripheren Gefäßwiderstand. Gleichzeitig erhöht es die glomeruläre Filtrationsrate und stimuliert die Na^+-Ausscheidung.

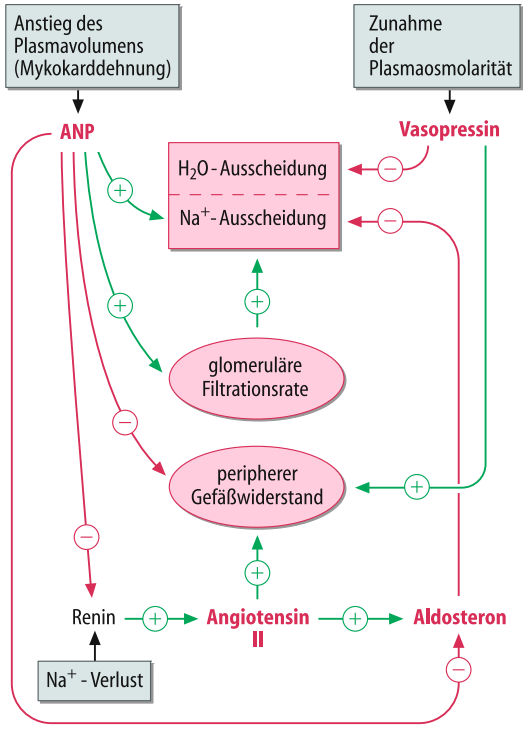


Abb. 17.31 Hormonelle Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Die Regulation erfolgt durch das Zusammenspiel von ANF, Vasopressin, Angiotensin II und Aldosteron (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Vasopressin wird im Hypothalamus gebildet und im Hypophysenhinterlappen sezerniert, ausgelöst durch eine Zunahme der Osmolarität des Plasmas. Es stimuliert die Wasser- und Natriumrückresorption in den Sammelrohrepithelien der Nieren, erhöht den peripheren Widerstand und führt so zu einer Blutdruckerhöhung. Vasopressin reguliert zusammen mit Mineralocorticoiden und Angiotensin II den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel.

17.9 Gewebshormone

Als **Gewebshormone** bezeichnet man Hormone, die nicht in endokrinen Drüsen gebildet werden, sondern für deren Produktion einzelne, häufig über die verschiedensten Gewebe verteilte Einzelzellen verantwortlich sind. Prinzipiell lassen sich Gewebshormone in vier Gruppen einteilen:

- **Amine**,
- **Kinine**,
- **Eikosanoide** (▶ Kap. 6.4.5) und
- **gastrointestinale Hormone** (▶ Kap. 20.3.2).

17.9.1 Als Amine werden die Decarboxylierungsprodukte von Aminosäuren bezeichnet

Amine entstehen generell durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von Aminosäuren (▶ Kap. 7.4.4). Viele Amine haben biologische Effekte, von besonderer Bedeutung sind jedoch das Histamin und das Serotonin.

Histamin wird v. a. in den Mastzellen synthetisiert und vesikulär gespeichert, daneben aber auch in den ECL-Zellen der Magenmucosa. Über an die Phospholipase Cβ gekoppelte H_1-Rezeptoren wirkt Histamin als Entzündungsmediator, führt zur Dilatation kleiner Gefäße, erhöht die Gefäßpermeabilität und ist Mediator der Typ 1-Allergie. Über an das Adenylatcyclasesystem gekoppelte H_2-Rezeptoren steigert es die Salzsäuresekretion.

Serotonin entsteht durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan. Chemisch kann es deswegen auch als 5-Hydroxytryptamin bezeichnet werden. Serotonin wird in enterochromaffinen Zellen, Thrombocyten und im Nervensystem in serotoninergen Neuronen gebildet. Über cAMP gekoppelte 5-HT_1-Rezeptoren vermittelt Serotonin eine endothelvermittelte Vasodilatation in Haut und Skelettmuskulatur, über Phospholipase Cβ gekoppelte 5-HT_2-Rezeptoren führt es zu einer Kontraktion der Darm-, Gefäß- und Bronchialmuskulatur. Der im Nervensystem lokalisierte 5-HT_3-Rezeptor ist ein Kationenkanal.

17.9.2 Kinine entstehen aus dem Plasmaprotein Kininogen

Einige Peptide spielen als extrazelluläre Botenstoffe eine wichtige Rolle. Zu ihnen gehört u. a. das schon besprochene Angiotensin II. Weitere Peptide, die die Prostaglandinsynthese und das Adenylatcyclasesystem beeinflussen, darüber hinaus auch die Glucoseverwertung des arbeitenden Muskels steigern, sind die **Kinine**. Zu ihnen zählt man das Nonapeptid Bradykinin sowie das Dekapeptid Kallidin

(Abb. 17.32). Sie bewirken eine Vasodilatation, erhöhen die Kapillarpermeabilität und stimulieren die Migration von Leukocyten. Kinine entstehen aus einem als Kininogen bezeichneten Plasmaprotein unter der Einwirkung von spezifischen Proteasen, die als Kallikreine bezeichnet werden. Kallikreine werden aus entsprechenden Proenzymen, den Präkallikreinen, gebildet und kommen im Blutplasma oder den Granulocyten, Speichel-, Tränen- und Schweißdrüsen vor. Kinine besitzen eine außerordentlich kurze Halbwertszeit, da sie innerhalb von Sekunden durch entsprechende Peptidasen inaktiviert werden. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem **Angiotensin converting enzyme** zu.

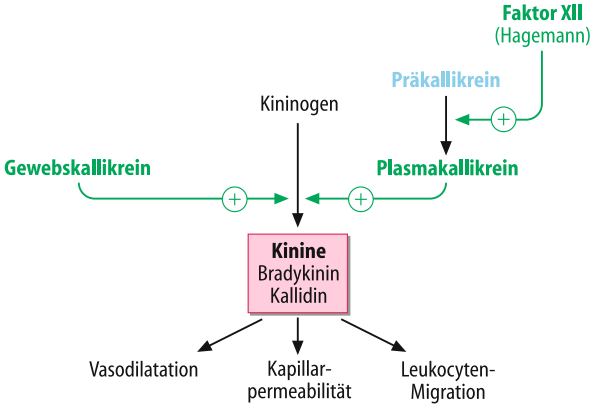


Abb. 17.32 Das Kallikrein-Kinin-System (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Zu den Aminen gehören Histamin und Serotonin. Histamin dient als Entzündungsmediator, führt zur Dilatation kleiner Gefäße, erhöht die Gefäßpermeabilität und steigert die Salzsäuresekretion. Serotonin bewirkt eine Vasodilatation in Haut und Skelettmuskulatur und eine Kontraktion der Darm-, Gefäß- und Bronchialmuskulatur.
- Kinine, u. a. Bradykinin und Kallidin, sind Peptide, die unter der Einwirkung von Kallikreinen aus Kininogen gebildet werden. Sie wirken vasodilatatorisch, erhöhen die Kapillarpermeabilität und stimulieren die Leukocyten-Migration.

18 Das Blut

GK I 20.1–20.2; 20.4–20.6

Einleitung

Blut ist ein flüssiges Organ mit vielfältigen Funktionen im Stoffwechsel des Organismus. Es dient dem Transport von niedermolekularen Substanzen, ausscheidungspflichtigen Verbindungen sowie Sauerstoff und CO_2 durch die Erythrocyten. Es enthält außerdem die mit den Abwehrreaktionen betrauten oder der Blutgerinnung dienenden Zellen und Proteine und es beinhaltet Puffersysteme, die der Aufrechterhaltung des Blut-pH dienen.

In diesem Kapitel werden der Aufbau der Erythrocyten und ihre Funktion beim Sauerstofftransport, die Thrombocyten und die Blutgerinnung sowie die wichtigsten Funktionen des Blutplasmas geschildert.

Blut ist ein **flüssiges Organ**. Blut wird vom Herzen durch das Gefäßsystem gepumt und stellt somit die Verbindung zwischen den verschiedenen Geweben des Organismus her. Zu seinen Aufgaben gehören:

- Pufferung des pH-Wertes der extrazellulären Flüssigkeit,
- Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid,
- Transport von aufgenommenen Nahrungsstoffen zu den verschiedenen Geweben,
- Transport von Stoffwechselendprodukten zu den Ausscheidungsorganen Leber und Niere,
- Transport von extrazellulären Botenstoffen,
- Abwehr körperfremder Organismen und Verbindungen.

Im Blut kann man zwischen **corpuskulären** Elementen und dem wässrigen, proteinhaltigen, als **Plasma** bezeichneten Medium unterscheiden. **Erythrocyten** und **Thrombocyten** dienen dem Transport der Atemgase bzw. der Blutgerinnung, **Leukocyten** und **Lymphocyten** der Abwehr (wegen seiner besonderen Bedeutung wird dieser Vorgang und die an ihm beteiligten Zellen eigens in Kap. 19 besprochen).

18.1 Die Erythrocyten

Erythrocyten stellen mit 4–6 Millionen pro Mikroliter den mengenmäßig bedeutendsten Anteil der corpusculären Elemente des Blutes dar. Sie sind bei Säugern kern- und mitochondrienlose Zellen, deren einzige Aufgabe im Transport von Sauerstoff von der Lunge zu den Geweben sowie dem Rücktransport von CO_2 von den Geweben zur Lunge besteht. Zur Erfüllung dieser Aufgabe enthalten sie in hoher Konzentration als spezifisches Transportprotein das **Hämoglobin**.

18.1.1 Hämoglobin ist auf den Transport der Atemgase spezialisiert

- Alle beim Menschen vorkommenden Hämoglobine sind **tetramere** Moleküle aus je zwei identischen Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von je etwa 16 000 (Abb. 18.1).
- Jede Untereinheit des Hämoglobins enthält in zentraler Position als prosthetische Gruppe das **Häm**, das über eine covalente Bindung mit einem Histidylrest der Proteinkette verknüpft ist.

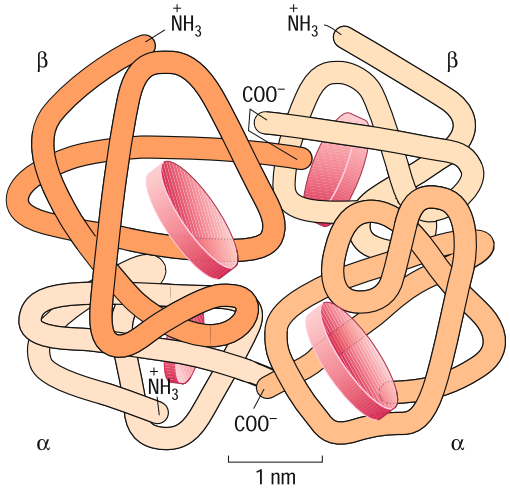
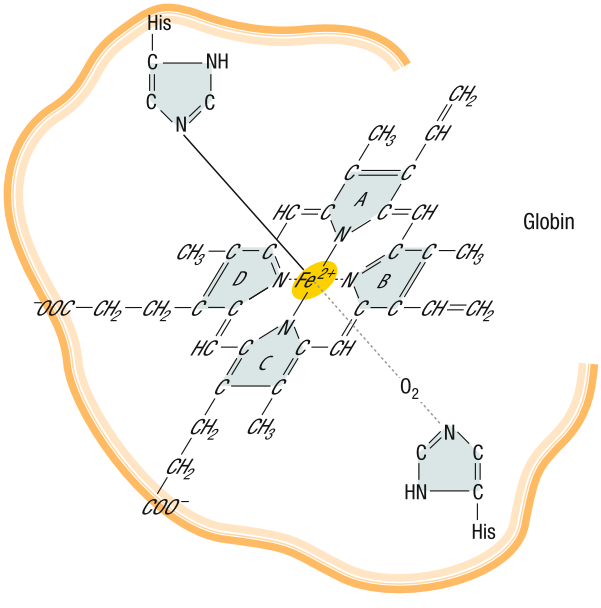


Abb. 18.1 Die Konformation des Hämoglobintetramers. Die *roten Scheiben* stellen Hämgruppen dar

- Beim **Erwachsenenhämoglobin**, dem HbA, werden die beiden Untereinheiten als α- bzw. β-Ketten bezeichnet, sodass seine Summenformel Hb$\alpha_2\beta_2$ lautet.
- Während des größten Teils der Fetalphase findet sich ein als **fetales Hämoglobin** (HbF) bezeichnetes Hämoglobin, das sich vom HbA dadurch unterscheidet, dass die β-Ketten durch γ-Ketten ausgetauscht sind. Seine Summenformel lautet Hb$\alpha_2\gamma_2$. HbF hat eine im Vergleich zum HbA wesentlich höhere Affinität zum Sauerstoff, was seine O_2-Beladung unter den Bedingungen des fetalen Kreislaufs sehr erleichtert.

Die Hämgruppe und ihre Beziehungen zu den einzelnen Peptidgruppen des Hämoglobins sind in ◘ Abb. 18.2 dargestellt:

- Häm besteht aus einem **Tetrapyrrol**, welches über die vier Stickstoffatome der Pyrrolringe ein **Eisenatom** als Komplex gebunden hat.
- Die Bindung des Eisens erfolgt über eine Hauptvalenz mit dem Stickstoff der **Pyrrolringe** A und C, während die Bindungen mit den Pyrrolringen B und D Nebenvalenzen sind.
- Eine weitere Hauptvalenz des Eisens ist an den Imidazolstickstoff eines **Histidylrestes** der Peptidkette geknüpft.



◘ **Abb. 18.2 Bindung von Häm im oxigenierten Hämoglobinmolekül** (Einzelheiten ▶ Text)

18.1.2 Die O_2-Anlagerung an Hämoglobin hängt vom pH-Wert, dem CO_2-Partialdruck und spezifischen Metaboliten ab

Eine der Hauptfunktionen des Hämoglobins besteht in der **reversiblen Bindung** von Sauerstoff unter dem in der Lunge herrschenden hohen Sauerstoffpartialdruck und dem Transport zu den O_2-verbrauchenden Geweben, wo der Sauerstoff abgegeben wird. ◘ Abb. 18.3 zeigt die Abhängigkeit der Sauerstoffbeladung des Hämoglobins vom Sauerstoffpartialdruck. Die dem Vorgang zugrundeliegende Gleichung[1] lautet:

$$Hb + O_2 \rightleftharpoons Hb\,(O_2)$$

Diese Reaktion ist **keine Oxidation** des Hämoglobins, sondern nur eine Sauerstoffbeladung, weswegen man auch von **Oxigenierung** spricht.

An der Kinetik der Sauerstoffbeladung von Hämoglobin ist Folgendes bemerkenswert:

- Die Anlagerung des Sauerstoffs erfolgt an das **zweiwertige Eisen** des Häms, sodass pro Hämoglobintetramer insgesamt vier O_2 gebunden werden können.
- Bei der Sauerstoffbeladung ist ein **kooperativer Effekt** zu beobachten, wie dem sigmoiden Verlauf der Beziehung zwischen Sauerstoffsättigung und Sauerstoffpartialdruck entnommen werden kann. Die Anlagerung von Sauerstoff erfolgt also umso leichter, je mehr Untereinheiten bereits mit Sauerstoff beladen sind. Dieses Verhalten ist demjenigen der Substratbindung **allosterischer Enzyme** (▶ Kap. 4.4.3) analog.
- Die Kooperativität der Sauerstoffbeladung setzt voraus, dass Hämoglobin aus mehreren Untereinheiten besteht. Das zu einer Hämoglobinuntereinheit strukturhomologe **Myoglobin** ist das sauerstoffspeichernde Protein der Muskelzelle. Hier erfolgt die Sauerstoffanlagerung nach der Kinetik einer klassischen Sättigungskurve (▶ Kap. 4.2.3). Da Myoglobin monomer ist, lässt sich kein kooperativer Effekt nachweisen.

Der Verlauf der Sauerstoffanlagerungskurve lässt sich durch eine Reihe von Faktoren wie **pH-Wert** und **CO_2-Par-**

[1] Diese allg. übliche Darstellung der Oxigenierungsreaktion repräsentiert nur die Reaktion einer Untereinheit. Streng genommen müsste sie lauten:

$$Hb_4 + 4O_2 \rightleftharpoons Hb_4\,(O_2)_4$$

Nach Konvention werden auch in den folgenden Gleichungen immer nur Reaktionen einer Untereinheit dargestellt.

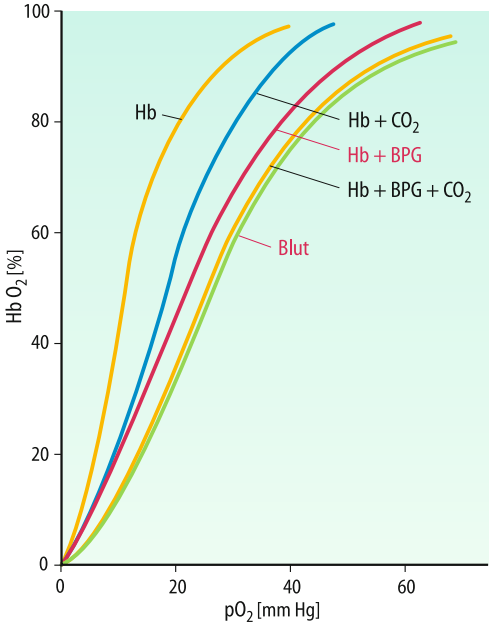


Abb. 18.3 Sauerstoffanlagerungskurven an Hämoglobin. Gezeigt ist die Abhängigkeit der Hämoglobinoxigenierung vom pO_2 bei reinem Hämoglobin (*Hb*), im Blut und in Anwesenheit verschiedener Effektoren. *BPG*: 2,3-Bisphosphoglycerat

tialdruck sowie einigen **Metaboliten** nach rechts bzw. nach links verschieben:

- Unter dem Begriff **Bohr-Effekt** versteht man, dass jede Erhöhung der H^+- bzw. CO_2-Konzentration zu einer **Rechtsverschiebung** der Sauerstoffbindungskurve führt, d. h., dass die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins abnimmt. Dies ist für die **Desoxigenierung** des Hämoglobins von großer Bedeutung. Im Gegensatz zu den Lungen herrscht in den Geweben ein niedriger O_2- und hoher CO_2-Partialdruck, außerdem ist die H^+-Konzentration größer, was die Desoxigenierung von Hämoglobin erleichtert.
- **2,3-Bisphosphoglycerat** lagert sich an das desoxigenierte Hämoglobinmolekül an und setzt dessen Sauerstoffaffinität herab. Wie beim Bohr-Effekt ergibt sich dadurch eine **Erleichterung** der Sauerstoffabgabe in den Geweben.

Dieser Vorgang hat eine besondere Bedeutung bei der **Höhenanpassung** des Organismus. In Gebirgshöhen ab 4 500 m kommt es zu einer deutlichen Zunahme der 2,3-Bisphosphoglyceratkonzentration, ebenso übrigens auch bei Anämien oder anderen hypoxischen Zuständen. 2,3-Bisphosphoglycerat entsteht durch einen für Erythrocyten spezifischen Umweg während der Glycolyse (Abb. 18.4).

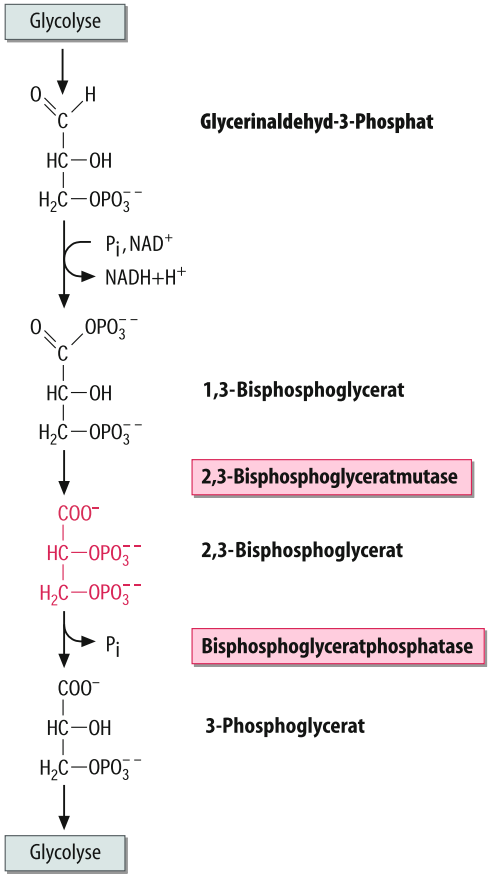


Abb. 18.4 Bildung und Abbau von 2,3-Bisphosphoglycerat während der Glycolyse der Erythrocyten

Die beiden hierfür notwendigen Enzyme sind:

- die **2,3-Bisphosphoglyceratmutase** und
- die **Bisphosphoglyceratphosphatase**.

Beide Enzyme kommen in Erythrocyten in besonders hoher Konzentration vor. Dabei ist zu beachten, dass die Glycolyse ohne ATP-Gewinn abläuft. Dass dies für den Erythrocyten trotzdem unschädlich ist, erklärt sich aus der Tatsache, dass nur ein kleiner Teil des Glucosestoffwechsels für die Erzeugung von 2,3-Bisphosphoglycerat verwendet wird.

Im Vergleich zum Sauerstoff hat **Kohlenmonoxid** (CO) eine etwa 300mal höhere Affinität zum Hämoglobin. Es vermindert die Sauerstoffbindung und damit die Kapazität des Sauerstofftransports im Blut. Gleichzeitig führt CO zu einer **Linksverschiebung** der Sauerstoffbindungskurve, sodass auch die Sauerstoffabgabe in den Geweben behindert

wird. Die einzig sinnvolle Therapie einer CO-Vergiftung besteht in einer Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes, sodass HbCO in HbO_2 überführt werden kann.

Sowohl Sauerstoff als auch CO können nur dann von Hämoglobin gebunden werden, wenn das Hämeisen in **zweiwertiger** Form vorliegt. Dieses kann jedoch besonders bei höheren Sauerstoffpartialdrucken nach der Gleichung

$$Hb\,(Fe^{2+}) + O_2 \rightarrow Hb\,(Fe^{3+}) + O_2^{-\bullet}$$

zu **Methämoglobin** mit einem dreiwertigen Eisen oxidiert werden. Dabei entsteht aus dem Sauerstoff das toxische **Superoxid-Anion**, welches durch die **Superoxiddismutase** in H_2O_2 umgewandelt und anschließend durch die **Peroxidase** (Katalase) entgiftet wird (▶ Kap. 9.6.2).

Im Gegensatz zum Hämoglobin kann Methämoglobin keinen Sauerstoff mehr binden. Eine Anhäufung von Methämoglobin in den Erythrocyten wird durch die **Methämoglobinreductase** verhindert, die die NADH-abhängige Reduktion von Methämoglobin katalysiert:

$$2Hb\,(Fe^{3+}) + NADH \rightarrow 2Hb\,(Fe^{2+}) + NAD^+ + H^+$$

Bei Patienten mit dem relativ seltenen, angeborenen Mangel an Methämoglobinreductase kann die Methämoglobinkonzentration auf Werte bis zu 30 % ansteigen, was zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung der Gewebe führt.

18.1.3 Hämoglobin ist für den CO_2-Transport unerlässlich

Da im Gewebestoffwechsel CO_2 in Mengen entsteht, die die maximale physikalische Löslichkeit dieses Gases im Serum übersteigen, benötigt der Organismus auch für den Transport des CO_2 Hilfsmechanismen:

- 10 % des CO_2 können in **physikalischer Lösung** transportiert werden.
- 10 % des CO_2 reagieren mit nichtprotonierten Aminogruppen des Hämoglobins, meist N-terminalen Valinresten. Dabei entstehen entsprechende **Carbaminoderivate**:

$$CO_2 + R\text{-}NH_2 \rightarrow R\text{-}NH\text{-}COO^- + H^+$$

- Der weitaus größte Teil des CO_2 wird durch die in den Erythrocyten in hoher Aktivität vorkommende **Carboanhydrase** zu **Hydrogencarbonat** hydratisiert:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Das gebildete Hydrogencarbonat gelangt entlang des Konzentrationsgefälles aus den Erythrocyten in das Blutplasma, die Protonen dienen der Protonierung von Desoxyhämoglobin. Dies ist deswegen möglich, weil Hämoglobin nach der Sauerstoffabgabe zu einer schwächeren Säure wird.

Weitere Einzelheiten über den O_2- und CO_2-Transport im Blut s. ausführliche Lehrbücher der Biochemie und Physiologie

18.1.4 Mutationen im Hämoglobinmolekül können zu Hämoglobinopathien führen

Unter der Bezeichnung **Hämoglobinopathie** versteht man im Gefolge von Mutationen (▶ Kap. 12.4.2) entstandene Änderungen der Primärstruktur einzelner Hämoglobinuntereinheiten. Da der genetische Code degeneriert ist (▶ Kap. 14.1.1), bleiben Punktmutationen meistens folgenlos oder führen nur zum Austausch von Aminosäuren mit gleichen Eigenschaften. Die Funktion des Hämoglobins ist in diesem Fall nur wenig beeinträchtigt. Seltener verursachen Punktmutationen den Austausch von Aminosäuren mit unterschiedlichen Eigenschaften, was die Funktionen des Hämoglobins empfindlich stören kann.

Von besonderem Interesse ist die **Sichelzellanämie**, die in Europa nur selten, jedoch häufiger in Afrika bei Schwarzen auftritt. Klinisch findet sich bei den Betroffenen, besonders bei den Homozygoten, eine schwere Störung der Sauerstofftransportfunktion der Erythrocyten. Diese neigen besonders im desoxigenierten Zustand dazu, sich sichelförmig zu verformen und zu hämolysieren. Die Ursache der Erkrankung besteht im Austausch eines hydrophilen Glutamatrestes in Position 6 der β-Kette gegen die hydrophobe Aminosäure **Valin**. Im desoxigenierten Zustand neigt ein derartiges Hämoglobin zur Aggregation, was die Sichelzellbildung und Hämolyse verursacht.

Die homozygote Form der Erkrankung ist im Allg. tödlich. Dagegen zeigen heterozygote Krankheitsträger zwar eine deutliche Anämie, jedoch verläuft bei ihnen die **Malaria tropica** milder als bei Normalpersonen. Offenbar ist der Lebenszyklus des Malariaerregers in den Sichelzellen gestört. Dieser Befund bietet eine Erklärung für die Tatsache, dass die Sichelzellanämie in Malariagebieten häufiger vorkommt.

Bei der **Hämoglobinopathie Milwaukee** ist das Valin 67 der β-Kette des Hämoglobins gegen ein Glutamat ausgetauscht. Dadurch wird die Bindungstasche für die Hämgruppe hydrophiler, was die Oxidation des Hämeisens zum Fe^{3+} erleichtert. Infolgedessen leiden Patienten mit dieser Mutation an **Methämoglobinämie**.

Thalassämien werden dagegen dadurch verursacht, dass die Biosynthese ganzer Untereinheiten des Hämoglobins gestört ist (bei der α-Thalassämie diejenige der

α-Ketten, bei der β-Thalassämie diejenige der β-Ketten). Als Folge der Erkrankung entstehen bei der α-Thalassämie Hämoglobine mit vier β-Ketten (HbH), bei der β-Thalassämie kommt es dagegen zum Persistieren embryonaler Hämoglobine. Die homozygoten Formen der Thalassämien führen meist zum Tod im frühen Kindesalter, dagegen haben heterozygote Patienten eine etwas höhere Lebenserwartung.

18.1.5 Erythrocyten verwenden ausschließlich Glucose zur Deckung ihres Energiebedarfs

Die Erythrocyten sind auf den Sauerstoff- und CO_2-Transport spezialisierte Zellen. Sie haben im Verlauf ihres Reifungsprozesses die intrazellulären Membranen und Kompartimente sowie Mitochondrien und den Kern verloren. Damit fehlen ihnen Stoffwechselmöglichkeiten wie:

- membrangebundene Biosynthesen, z. B. Lipidsynthese,
- sauerstoffverbrauchende Stoffwechselprozesse,
- Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung und
- Replikation, Transkription und Proteinbiosynthese.

Für Erythrocyten besteht die einzige Möglichkeit der ATP-Gewinnung in der **Glycolyse**, deren Endprodukt das Lactat ist, da Pyruvat wegen des Fehlens von Mitochondrien nicht weiter abgebaut werden kann. Das hierbei gebildete **ATP** wird v. a. für den aktiven Transport von Ionen benötigt. Erythrocyten enthalten eine aktive **Na/K-ATPase** sowie eine **Calcium-ATPase**. Mit Hilfe beider Enzyme wird die im Vergleich zur extrazellulären Flüssigkeit niedrige intrazelluläre Natrium- und Calcium-, sowie hohe intrazelluläre Kaliumkonzentration aufrecht erhalten.

Als seltene hereditäre Erkrankungen auftretende Defekte der Pyruvatkinase der Erythrocyten führen zu einer deutlich verringerten ATP-Produktion. Als Folge hiervon stellt sich eine besondere Empfindlichkeit der Erythrocyten ein, die eine sog. **hämolytische Anämie** zur Folge hat.

ATP wird außerdem zur Aufrechterhaltung der **Erythrocytenform** sowie für die Biosynthese von **Glutathion** benötigt. Glutathion ist ein Tripeptid aus Glutamat, Cystein und Glycin (Abb. 3.14). Dieses kommt in allen Zellen des Organismus, in Erythrocyten jedoch in besonders hoher Konzentration vor. Seine Biosynthese erfolgt enzymkatalysiert in zwei ATP-abhängigen Reaktionen.

Glutathion gehört wegen seiner SH-Gruppe zu den **Sulfhydrylverbindungen**. In reduzierter Form schützt es die SH-Gruppen von Proteinen (Hexokinase, Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, Hämoglobin der Erythrocyten) vor der Oxidation, die wegen des besonders hohen Sauerstoffpartialdrucks leicht erfolgen kann (Abb. 18.5). Außerdem ist Glutathion Bestandteil eines Systems zur **Entgiftung von Peroxiden**, deren Bildung in Erythrocyten wegen der hohen Sauerstoffkonzentration ebenfalls leicht erfolgt:

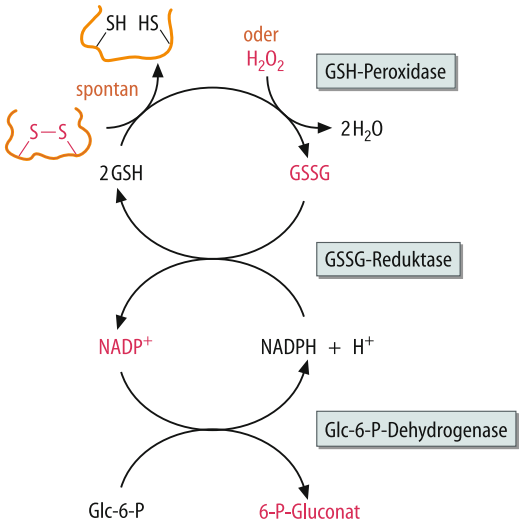


Abb. 18.5 Funktion von Glutathion-SH (GSH). Dargestellt ist die spontan erfolgende Reduktion von Disulfidgruppen, die durch Oxidation von SH-Gruppen von Enzymen oder anderen Proteinen entstanden sind. Das dabei entstehende GSSG muss regeneriert werden. GSSG entsteht auch bei der Eliminierung von H_2O_2 durch die GSH-Peroxidase. *GSH*: reduziertes Glutathion; *GSSG*: Glutathiondisulfid (Einzelheiten ▶ Text)

- Durch die **GSH-Peroxidase** wird Glutathion unter Reduktion der Peroxide zu **Glutathiondisulfid** oxidiert.
- Die Rückgewinnung reduzierten Glutathions erfolgt in einem NADPH-abhängigen Prozess durch die **Glutathionreductase**.
- Die Regenerierung des NADPH erfolgt durch die **Glucose-6-Phosphatdehydrogenase** und ist damit an den **Pentosephosphatweg** geknüpft.
- In Erythrocyten erfolgt etwa 10% des Glucoseumsatzes über den Pentosephosphatweg und dient damit der **Peroxid-Eliminierung**.

Bei genetischen Defekten im Pentosephosphatweg, v. a. dem **Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel**, kommt es zu einer Störung der Erythrocytenfunktion, die sich als **hämolytische Anämie** äußert. Besonders gefürchtet sind hämolytische Krisen nach Gabe gewisser Medikamente (Sulfonamide, Antimalariamittel) oder

nach Genuss mancher Nahrungsmittel, z. B. roher Acker- oder Saubohnen. Die Erkrankung wird auch als Favismus (Vicia Fava, Saubohne) bezeichnet.

III

18.1.6 Die Erythropoese findet im Knochenmark statt

Die als **Erythropoese** bezeichnete Neubildung von Erythrocyten ist ein außerordentlich aktiver Vorgang, der während der Fetalphase in der Leber, danach im **Knochenmark** stattfindet:

- Die Gesamtmenge der Erythrocyten im menschlichen Blut beträgt ca. $2{,}5 \times 10^{13}$.
- Erythrocyten leben 110–130 Tage.
- Pro Sekunde werden etwa 2,4 Millionen Erythrocyten neu produziert.

Aus diesen Daten wird verständlich, dass das Knochenmark, in dem die Erythropoese des Erwachsenen abläuft, zu den teilungsaktivsten Organen des Organismus gehört. Es reagiert besonders empfindlich auf einen Mangel an Cofaktoren der Purin- und Pyrimidinbiosynthese und anderer für die Zellteilung notwendigen Verbindungen. Aus diesem Grund führt ein Mangel oder Fehlen von **Folsäure** bzw. **Vitamin B_{12}** (▶ Kap. 20.2.2) zu einer typischen Anämieform, der **megaloblastischen Anämie**. Wesentlich häufiger sind allerdings Anämien als Folge einer mangelhaften Zufuhr von Eisen, sog. **Eisenmangelanämien**.

Der wichtigste Faktor für die Regulation der Erythropoese ist das Zytokin **Erythropoetin**. Es handelt sich um ein Glycoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 30 000 Da, welches v. a. in den peritubulären Fibroblasten der **Nieren** und zu einem kleineren Teil in der Leber gebildet wird. Der wichtigste Reiz für die Erythropoetinausschüttung ist ein **Abfall des Sauerstoffpartialdrucks** im arteriellen Blut. Erythropoetin bewirkt im Knochenmark eine Steigerung der Erythropoese, die in folgenden Stufen abläuft:

- Aus pluripotenten Stammzellen entstehen zunächst **myeloische Stammzellen**.
- Aus myeloischen Stammzellen entstehen im Verlauf mehrerer Zellteilungen unter dem Einfluss von Erythropoetin **Proerythroblasten** und anschließend **Erythroblasten**.
- Der Erythropoetinrezeptor ist ein Rezeptor mit assoziierter Tyrosinkinase (▶ Kap. 17.3.4).
- Schon während der Teilung der Proerythroblasten setzt die Biosynthese von **Hämoglobin** ein. Gleichzeitig kondensiert der Kern und wird schließlich aus der Zelle ausgestoßen. Außerdem gehen die anderen intrazellulären Membranen und Kompartimente durch Abbau verloren.
- Nachdem diese Vorgänge abgeschlossen sind, tritt der Erythrocyt in den Kreislauf über. Er enthält noch ein mit bestimmten Farbstoffen anfärbbares Reticulum, das aus ribosomaler RNA und den Resten der Zellorganellen besteht und innerhalb der ersten 48 Stunden verloren geht. In diesem Stadium werden Erythrocyten auch als **Reticulocyten** bezeichnet.

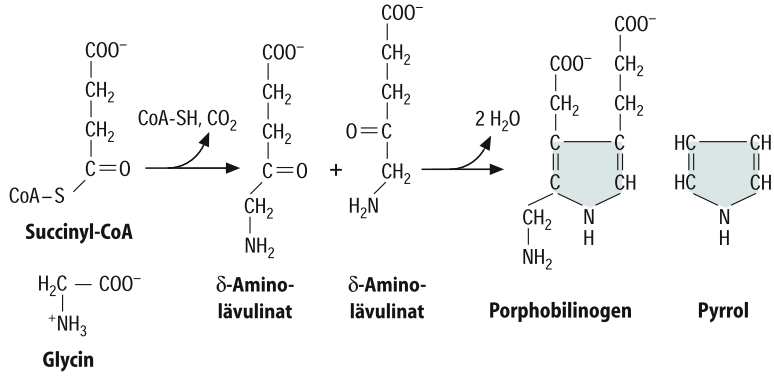
Seit einiger Zeit steht gentechnisch hergestelltes Erythropoetin zur Verfügung. Es hat zu einer Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten mancher Anämieformen geführt, wird allerdings auch als Dopingmittel missbraucht.

18.1.7 Das aus Glycin und Succinyl-CoA synthetisierte Häm wird zu Bilirubin und Stercobilin abgebaut

Hämbiosynthese. Die Biosynthese der Hämgruppe des Hämoglobins geht von **Succinyl-CoA** und der Aminosäure **Glycin** aus (◘ Abb. 18.6):

- Succinyl-CoA und Glycin kondensieren unter Decarboxylierung des Glycins und CoA-Abspaltung zu **δ-Amino-**

◘ **Abb. 18.6 Biosynthese von Porphobilinogen aus Succinyl-CoA und Glycin**



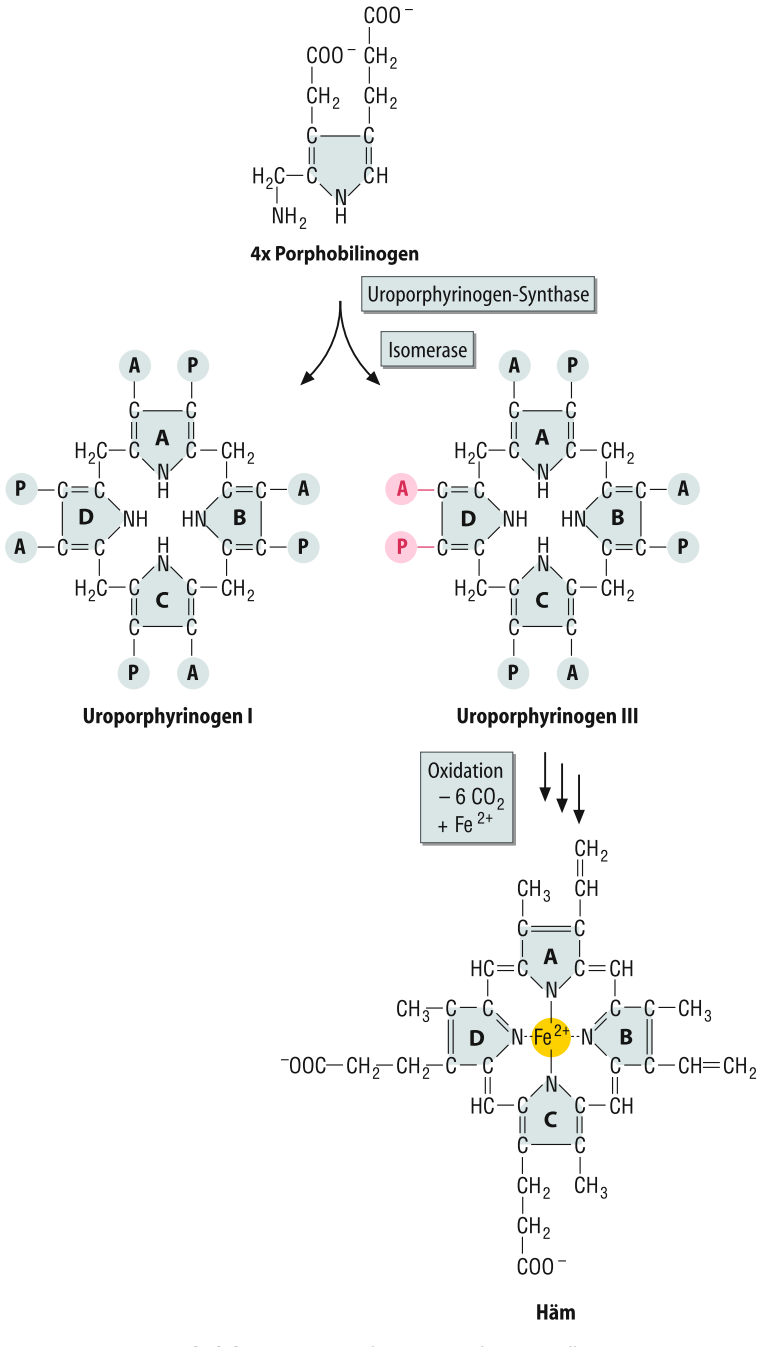


Abb. 18.7 Biosynthese von Häm aus Porphobilinogen *A*: Acetylrest; *P*: Propylrest (Einzelheiten ▶ Text)

III

lävulinat. Diese durch das Enzym **δ-Aminolävulinatsynthase** katalysierte Reaktion ist Pyridoxalphosphat-abhängig.

- Zwei Moleküle δ-Aminolävulinat kondensieren unter Wasserabspaltung zu **Porphobilinogen**. Dieses Molekül enthält die für das Häm typische **Pyrrolstruktur**.
- Unter Desaminierung kondensieren vier Porphobilinogenmoleküle zu einer Tetrapyrrolverbindung, dem **Uroporphyrinogen III** (Abb. 18.7). Die vier Pyrrolringe tragen jeweils einen Acetyl- bzw. Propionylrest und sind durch Methylengruppen verknüpft. Beim Uroporphyrinogen III sind im Ring D infolge der Aktivität der **Porphobilinogenisomerase** die Acetyl- und Propionylreste vertauscht.
- Uroporphyrinogen III wird decarboxyliert und zweimal oxidiert. Das dabei entstehende **Protoporphyrin III** enthält jetzt die für Häm typischen Methingruppen zwischen den Pyrrolringen und nimmt unter Beteiligung der **Ferrochelatase** das Eisenatom auf.

Die Hämbiosynthese wird sehr genau reguliert. Häm als Endprodukt der Synthese ist ein allosterischer Inhibitor des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Biosynthese, der **δ-Aminolävulinatsynthase**. Außerdem reprimiert Häm die Biosynthese dieses Enzyms.

Hämabbau. Das sowohl im Hämoglobin wie auch in den verschiedenen hämhaltigen Enzymen (Hämproteine, z. B. Cytochrome) enthaltene Häm kann im Gegensatz zu den anderen Bestandteilen der Hämproteine nicht wiederverwertet werden, sondern muss dem Abbau zugeführt werden. Dieser findet überwiegend in der Milz statt und verläuft in den in Abb. 18.8 dargestellten Schritten:

- Häm wird an der zwischen den Pyrrolringen A und B vorliegenden Methinbrücke oxidativ gespalten, wobei Eisen und Kohlenmonoxid freigesetzt werden. Die die Reaktion katalysierende **Hämoxigenase** gehört zur Gruppe der Monooxigenasen.
- Das dabei entstehende **Biliverdin** wird durch die Biliverdinreductase zum **Bilirubin** reduziert, wobei NADPH als Donor der Reduktionsäquivalente dient.
- Das praktisch wasserunlösliche Bilirubin wird an Albumin gebunden zur Leber transportiert und dort zum **Bilirubindiglucuronid** glucuronidiert.
- Bilirubindiglucuronid wird über ein spezifisches Transportsystem in die **Galle** ausgeschieden.
- Im Darm wird unter der Einwirkung von Darmbakterien Glucuronsäure abgespalten und Bilirubin zum **Stercobilin** abgebaut.
- Ein Teil der Zwischenprodukte des Bilirubinabbaus zum Stercobilin wird im Darm wieder reabsorbiert und über die Pfortader der Leber zugeleitet, wo er erneut ausgeschieden wird (enterohepatischer Kreislauf der Gallenfarbstoffe). Ein kleiner Teil gelangt über den großen Kreislauf zur Niere und wird dort in den Urin ausgeschieden. So ist

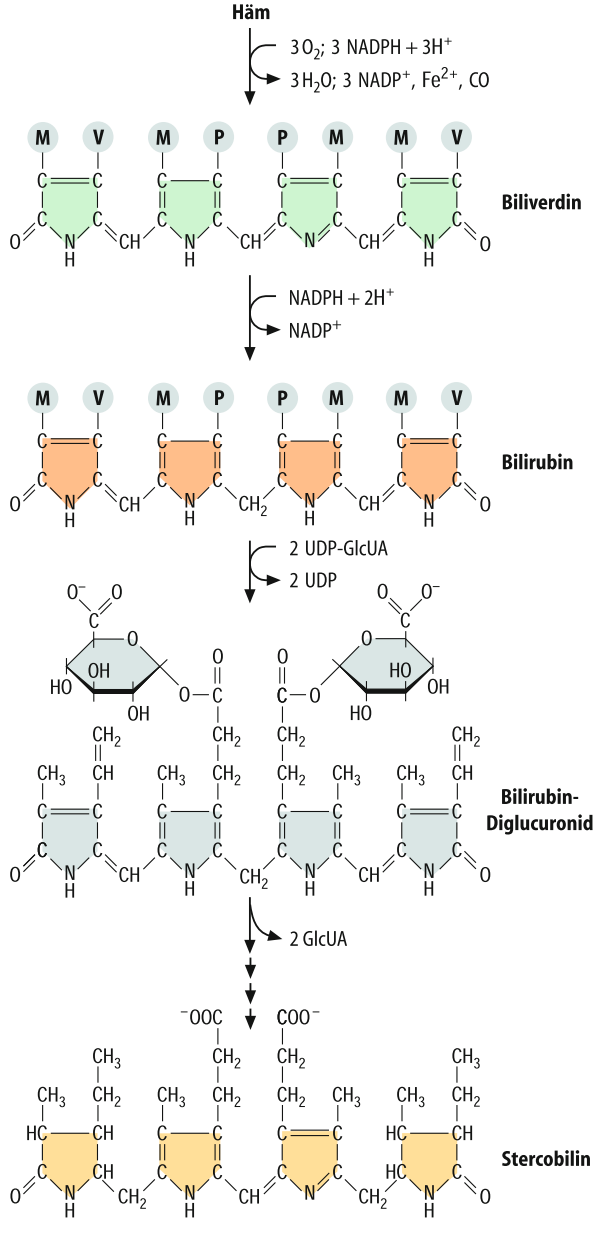


Abb. 18.8 Die wichtigsten Abbauprodukte des Häm *P*: Propyl; *V*: Vinyl; *M*: Methyl; *UDP-GlcUA*: Uridindiphosphat-Glucuronat

das auch unter physiologischen Bedingungen in Spuren im Urin nachweisbare **Urobilinogen** mit Stercobilinogen identisch.

Die Menge der täglichen Ausscheidung an Bilirubindiglucuronid entspricht in etwa der Menge des abgebauten Hämoglobins, da dieses den weitaus größten Teil des Häms im Körper ausmacht. Da der tägliche Hämoglobinumsatz etwa 90 mg/kg Körpergewicht beträgt, lässt sich errechnen, dass täglich etwa 220 mg Bilirubin gebildet und zum größten Teil als Stercobilin mit den Faeces ausgeschieden werden.

Über das Schicksal und die Wiederverwertung des beim Hämabbau frei werdenden Eisens ▶ Kap. 20.2.3.

18.1.8 Als Folge einer Hyperbilirubinämie kommt es zum Ikterus

Steigt der Gehalt an Gesamtbilirubin über eine Konzentration von 2–3 mg/100ml (34–51 µmol/l) Plasma an, so liegt eine Hyperbilirubinämie vor und das Bilirubin tritt in die Gewebe über. Die damit verbundene **Gelbfärbung der Haut und Skleren** bezeichnet man als **Gelbsucht** oder **Ikterus**. Eine Gelbsucht kann folgende Ursachen haben:

- Wenn die Bildung von Bilirubin so gesteigert ist, dass sie die Ausscheidungskapazität der gesunden Leber übersteigt, handelt es sich um einen **prähepatischen Ikterus** (▶ Fall 10). Dieser findet sich bei einem erhöhten Abbau von Erythrocyten (hämolytische Krise) und löst eine gesteigerte Bildung von Bilirubin aus. Übersteigt diese die Kapazität zur Glucuronidierung und anschließenden Ausscheidung in die Galle, so kommt es zur Hyperbilirubinämie und damit zum hämolytisch bedingten Ikterus, bei dem das **nichtkonjugierte, d. h. an Albumin gebundene Bilirubin** im Plasma erhöht ist.
- Wenn eine geschädigte Leber nicht mehr fähig ist, das in normalen Mengen produzierte Bilirubin auszuscheiden, handelt es sich um einen **intrahepatischen Ikterus.** Medikamente oder Hepatitisviren können eine Schädigung der Leberparenchymzellen mit Störungen des Bilirubinexports in die Gallenkapillaren auslösen. Es kommt dadurch zum Übertritt von **an Glucuronsäure konjugiertem Bilirubin** in das Blutplasma. Oft verursachen dabei akut entzündliche Veränderungen auch eine mechanische Verengung intrahepatischer Gallenkapillaren mit nachfolgendem intrahepatischen Gallenstau.

Wenn die ableitenden Gallenwege innerhalb bzw. nach der Leber verlegt sind, kommt es in den Leberzellen zu einem Stau des Bilirubins, das weiterhin von der arteriellen Seite her aufgenommen und glucuronidiert wird. Durch Rückstau tritt das glucuronidierte Bilirubin in die Interzellulärspalten, die Lymphgefäße und die ableitenden Lebervenen über. Man spricht vom **posthepatischen Ikterus** (▶ Fall 9).

Oft gibt es auch Mischformen dieser Gelbsuchtsarten. Beim Vorliegen eines Ikterus wird als erstes untersucht, ob die Hyperbilirubinämie durch albumingebundenes oder durch glucuronidiertes Bilirubin verursacht ist. Ersteres wird als indirekt reagierendes, letzteres als direkt reagierendes Bilirubin bezeichnet.

Bei **Neugeborenen** tritt normalerweise eine Hyperbilirubinämie auf. Dieser **physiologische Ikterus** ist das Resultat einer erhöhten Bilirubinproduktion infolge des gesteigerten Abbaus von Erythrozyten, die das fetale Hämoglobin HbF enthalten. Kommt es während dieser Periode jedoch zu einer stärkeren Hämolyse, z. B. bei einer Rhesus-Inkompatibilität, so tritt ein **pathologischer Neugeborenenikterus** auf, der bei Nichtbehandlung zur Schädigung bestimmter Hirnkerne (deshalb auch als Kernikterus bezeichnet) führen kann. Die Behandlung erfolgt entweder durch Phototherapie, bei der durch Bestrahlung des Neugeborenen mit Licht einer Wellenlänge von 400–500 nm nicht glucuronidiertes Bilirubin wasserlöslich gemacht wird, oder durch Austauschtransfusionen.

Darüber hinaus gibt es als seltenere Erkrankungen durch genetische Defekte ausgelöste Hyperbilirubinämien.

- Die unkonjugierte Hyperbilirubinämie beim **Morbus Meulengracht** wird durch Mutationen im Bereich des **Promotoranteils** des UDP-Glucuronyltransferase I-Gens verursacht. Es wird geschätzt, dass der Morbus Meulengracht bei 3–10 % der Bevölkerung vorkommt.
- Auf einem Defekt der Glucuronyltransferase beruht das mit schwerer Hyperbilirubinämie einhergehende **Crigler-Najjar-Syndrom**.
- Genetische Defekte im Bilirubinexportsystem der Hepatocyten sind schließlich die Ursache des **Dubin-Johnson**- und **Rotor-Syndroms**.

In Kürze

- Erythrocyten enthalten das für den Sauerstofftransport benötigte Protein Hämoglobin, welches aus je zwei α- und zwei β-Untereinheiten besteht. Jede Untereinheit enthält eine Hämgruppe, die aus vier über Methinbrücken bestehenden Pyrrolringen zusammengesetzt ist. Jede Hämgruppe bindet ein zentrales Eisenatom.
- Die Sauerstoffanlagerung an Hämoglobin hängt vom pH-Wert, dem CO_2-Partialdruck und dem Vorhandensein spezifischer Metabolite ab. Die reversible Bindung bzw. Abgabe von Sauerstoff wird durch das zentrale Eisenatom des Häms ermöglicht, das sich dazu im zweiwertigen Zustand befinden muss.
- 10 % des in den Geweben gebildeten CO_2 bildet mit Aminogruppen des Hämoglobins Carbaminogruppen, 80 % werden durch die erythrocytäre Carboanhydrase zu Hydrogencarbonat hydratisiert.
- Mutationen im Hämoglobinmolekül können zu Änderungen der Primärstruktur einzelner Hämoglobinuntereinheiten führen. Diese können u. a. Aggregation des Hämoglobins (Sichelzellanämie), vermehrte Bildung von Methämoglobin (Hämoglobinopathie Milwaukee) oder Störungen der Hämoglobinbiosynthese (Thalassämien) verursachen.
- Erythrocyten sind zu ihrer Energiegewinnung auf Glycolyse angewiesen. Das dabei entstehende ATP wird v. a. für die Aufrechterhaltung von Ionengradienten und zur Biosynthese von Glutathion benötigt. Glutathion wird für die Regenerierung von Thiolgruppen in Proteinen und die Entgiftung von Peroxiden verwendet.
- Die Erythropoese findet im Knochenmark statt. Der wichtigste Regulator der Erythropoese ist das Zytokin Erythropoetin, dessen Ausschüttung bei Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im arteriellen Blut erfolgt. Mangel an Folsäure, Vitamin B_{12} oder Eisen führen zu einer Störung der Erythropoese.
- Die Biosynthese der Hämgruppe geht von Succinyl-CoA und Glycin aus und erfolgt über verschiedene Zwischenstufen. Der Abbau der Hämgruppe findet vor allem in der Milz statt und führt zu Bilirubin, das in der Leber glucuronidiert, in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden und im Darm zu Stercobilin abgebaut wird.

18.2 Thrombocyten und Blutgerinnung

Durch den Mechanismus der **Blutstillung** schützt sich der Organismus bei Verletzungen der Blutgefäße vor Blutverlust. Für die Blutstillung sind zwei Vorgänge wichtig:

- eine **reflektorische Kontraktion** der verletzten Blutgefäße und
- die Bildung eines **Thrombus**, der das verletzte Blutgefäß schließt.

Für die Bildung eines derartigen Thrombus sind

- **aggregierte Thrombocyten** und
- das **plasmatische System der Blutgerinnung** notwendig.

18.2.1 Nach Verletzungen aggregieren Thrombocyten und bewirken damit einen Gefäßverschluss

Thrombocyten entstehen durch Abschnürung aus **Megakaryocyten** des Knochenmarks. Ihre Lebensdauer beträgt 8–10 Tage. Thrombocyten enthalten keinen Zellkern mehr, jedoch noch Mitochondrien und eine Reihe von Sekretgranula. Ihren Energiestoffwechsel decken sie überwiegend aus aerober Glycolyse. Geraten sie mit geschädigten Blutgefäßen in Kontakt, so kommt es zur Thrombocytenaggregation:

- Durch die mit der Gefäßverletzung verbundene Schädigung des Endothels werden Matrixproteine wie **Kollagen, Fibronektin** oder **Laminin** freigesetzt. Für jedes dieser Matrixproteine besitzt der Thrombocyt spezifische Membranrezeptoren, die den Integrinen (▶ Kap. 16.2; 24.2.2) entsprechen. Hierdurch beginnt die Thrombocytenadhäsion.
- Diese wird durch den **von-Willebrand-Faktor** verstärkt, der von Endothelzellen gebildet und in der subendothelialen Matrix gebunden wird. Für dieses Protein benutzen Thrombocyten ebenfalls einen Rezeptor.
- **Fibrinogen** (s. u.) bindet an spezifische Fibrinogenrezeptoren der Thrombocytenmembran, womit die Aggregation der Thrombocyten untereinander beginnt.
- Die Bindung der genannten Thrombocytenmembranrezeptoren durch ihre jeweiligen Liganden löst eine Formänderung und die Ausschüttung von Verbindungen aus, die die Aggregation verstärken. Zu ihnen gehören ADP, Serotonin und v. a. das vasokonstriktorisch wirkende **Thromboxan A_2** (▶ Kap. 6.4.5).

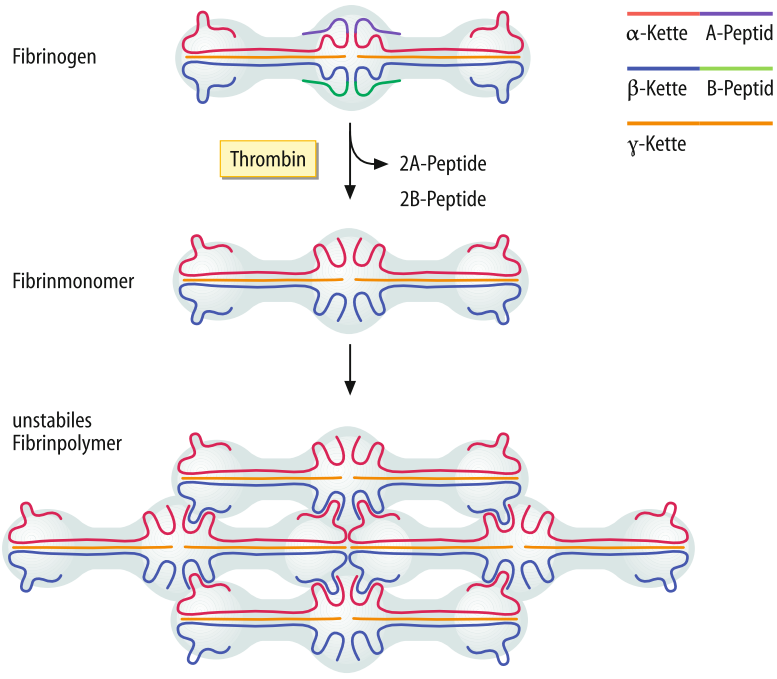


Abb. 18.9 Schematische Darstellung der Fibrinpolymerisierung. Das lösliche Fibrinogen ist ein hexameres Protein der Struktur $(A\alpha)_2(B\beta)_2\gamma_2$. Durch die Protease Thrombin werden die Fibrinopeptide A und B abgespalten. Dies legt hydrophobe Bezirke im Fibrinmolekül frei, die zur Wechselwirkung mit globulären Domänen benachbarter Fibrinmoleküle führen

Der auf diese Weise aus Thrombocyten gebildete Pfropf (Thrombus) kann das Gefäß nur dann dauerhaft verschließen, wenn ihm durch die anschließenden plasmatischen Vorgänge der Blutgerinnung eine ausreichende Festigkeit verliehen wird.

Endothelzellen bilden Verbindungen, die die Thrombocytenaggregation hemmen. Zu diesen gehören das **Prostacyclin** (PGI_2), der **endotheliale, relaxierende Faktor** (EDRF) sowie **NO**.

18.2.2 Die Blutgerinnung beruht auf der proteolytischen Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin

Das entscheidende Ereignis bei der Blutgerinnung ist die Polymerisierung des löslichen Proteins Fibrinogen zum unlöslichen Fibrin. Diese Reaktion verläuft in mehreren Stufen (Abb. 18.9):

- **Fibrinogen** ist ein hexameres Molekül der Struktur $(A\alpha)_2(B\beta)_2\gamma_2$. Es besteht aus zwei Hälften, bei denen je eine Aα-, Bβ- und γ-Kette über Disulfidbrücken miteinander eine stäbchenförmige Struktur ausbilden. Die beiden Hälften sind ebenfalls über Disulfidbrücken miteinander verknüpft (Die Disulfidbrücken sind in Abbildung 18.9 nicht dargestellt).
- Die Bildung von **Fibrin** aus Fibrinogen beginnt mit der proteolytischen Abspaltung der beiden kleinen Fibrinopeptide A und B von den Aα bzw. Bβ-Ketten durch die Serinprotease **Thrombin**.
- Dadurch entstehen an der Spaltstelle hydrophobe Strukturen, die mit den globulären Endstücken an den terminalen Enden der beiden Molekülhälften in Verbindung treten können.
- Dieser Vorgang wiederholt sich bis zum Aufbau von langen polymeren **Fibrinaggregaten**.
- Durch den als **Transglutaminase** (Abb. 18.10) wirkenden aktivierten **Faktor XIIIa**[1] entstehen covalente **Quervernetzungen** im polymeren Fibrin.

Die für die Abspaltung der Fibrinopeptide verantwortliche Serinprotease Thrombin (Faktor IIa) wird durch proteolytische Aktivierung aus **Prothrombin** (Faktor II) gebildet (Abb. 18.11):

[1] An der Blutgerinnung beteiligte Proteinfaktoren werden mit römischen Ziffern bezeichnet. Das Suffix a gibt an, dass es sich um eine aktivierte Form eines derartigen Proteins handelt. Meist erfolgt die Aktivierung durch enzymatische Abspaltung eines Peptids.

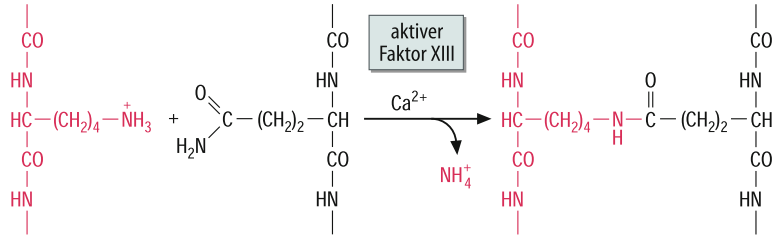


Abb. 18.10 Knüpfung einer covalenten Bindung im Fibrin. Die Bindung entsteht zwischen Lysyl- und Glutaminylresten von Fibrinmonomeren durch den als Transglutaminase wirkenden Faktor XIIIa

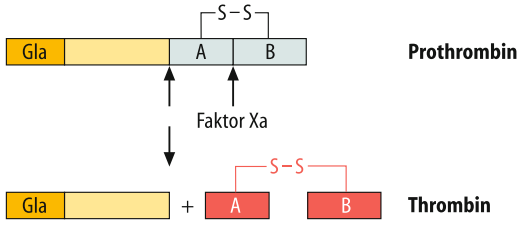


Abb. 18.11 Entstehung von Thrombin aus Prothrombin durch den als Prothrombinase wirkenden aktivierten Faktor Xa. Der aktivierte Faktor Xa spaltet das Prothrombinmolekül an zwei Stellen (*Pfeile*). Dadurch wird Prothrombin in ein N-terminales Peptid sowie die Protease Thrombin gespalten. Diese besteht aus zwei als A und B bezeichneten Peptiden, die durch eine Disulfidbrücke verknüpft sind. *Gla*: γ-Carboxyglutamylreste

- Prothrombin wird in der Leber synthetisiert und enthält bis zu 14 **γ-Carboxyglutamylreste**, die unter Einwirkung von **Vitamin K** (▶ Kap. 20.2.2) synthetisiert werden.
- Die Aktivierung des Prothrombins zu Thrombin beruht auf der **proteolytischen Spaltung** an der Plasmamembran v. a. von Thrombocyten. Dort vorhandene Phospholipide binden Calcium und das wegen der γ-Carboxyglutamylreste stark negativ geladene **Prothrombin**.
- Für die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin (Abb. 18.12) ist ein als **Prothrombinase** bezeichneter Komplex aus den Blutgerinnungsfaktoren Va und Xa verantwortlich. Xa ist wieder eine Serinprotease.
- Der Gerinnungsfaktor Va entsteht durch Aktivierung des Gerinnungsfaktors V durch einen in der Plasmamembran von Thrombocyten befindlichen Rezeptor. Für die Aktivierung der Gerinnungsprotease X zur **Gerinnungsprotease Xa** ist das **intravasculäre** bzw. **extravasculäre** System der Blutgerinnung verantwortlich.

18.2.3 Die Aktivierung des Faktors X erfolgt im extravasculären System durch Gefäßverletzungen und im intravasculären durch Kontakt mit benetzbaren Oberflächen

Ein entscheidender Faktor für die Aktivierung der Prothrombinase ist die Aktivierung des Faktors X zum Faktor Xa. Hierfür stehen das extra- bzw. das intravasculäre System zur Verfügung (Abb. 18.12).

Extravasculäres System der Aktivierung des Faktors X. Das extravasculäre System der Aktivierung des Faktors X gewährleistet die rasche Blutgerinnung nach Verletzungen. Sie läuft mit folgenden Schritten ab:

- Durch die Verletzung wird das **Gewebsthromboplastin** (Gewebsfaktor III) freigelegt.
- Gewebsthromboplastin ist ein Membranprotein, dessen extrazelluläre Domäne ein Rezeptor für den **Faktor VII** ist.
- Durch die Bindung an Gewebsthromboplastin wird der Faktor VII zu **Faktor VIIa** aktiviert und bildet zusammen mit Calcium und Phospholipiden eine Serinprotease, die den Faktor X zum **Faktor Xa** aktiviert.

Intravasculäres System der Aktivierung des Faktors X. Das Intravasculäre System für die Erzeugung des Faktors Xa gibt die Möglichkeit zur Blutgerinnung im intakten Gefäßsystem und tritt beispielsweise bei Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf. Es läuft in folgenden Schritten ab:

- Der Faktor XII wird zum **Faktor XIIa** aktiviert, wofür außer Kontakt mit dem Gefäßendothel auch aus Präkallikrein entstandenes **Kallikrein** (▶ Kap. 17.9.2) notwendig ist.
- Der **Faktor XIIa** ist eine Protease, die einerseits weiteres Kallikrein aus Präkallikrein erzeugt, andererseits den Faktor XI zum Faktor XIa spaltet.
- Der **Faktor XIa** ist eine Protease, die in Anwesenheit von Calciumionen den Faktor IX zum **Faktor IXa** spaltet.

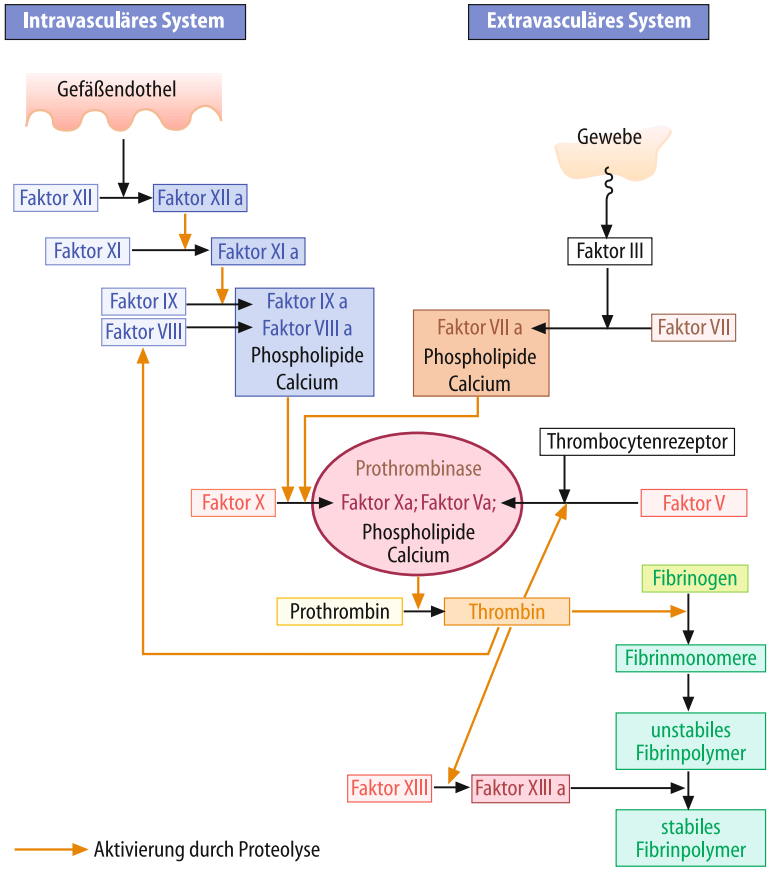


Abb. 18.12 Schema der Blutgerinnung. Sowohl das intra- als auch das extravasculäre System führen zur proteolytischen Aktivierung des Faktors X zu Xa und lösen damit die Aktivierung der Prothrombinase aus. Die aktivierten Faktoren sind hervorgehoben, proteolytische Aktivierungen durch die *orangen Pfeile* dargestellt (Einzelheiten ▶Text)

- Im Komplex mit Phospholipiden und Calcium ist der Faktor IXa imstande, den Faktor X proteolytisch zum **Faktor Xa** zu aktivieren.
- Diese Aktivierungsreaktion erfolgt allerdings außerordentlich langsam. Sie wird durch den Faktor VIII und noch effektiver durch den **Faktor VIIIa** um mehrere Größenordnungen beschleunigt. Für die Aktivierung von Faktor VIII zu VIIIa ist der **Faktor XIa** oder **Thrombin** notwendig.

Die Biosynthese und Sekretion der für die Blutgerinnung notwendigen Faktoren VII, IX, X sowie Prothrombin werden durch die **K-Vitamine** reguliert. Diese dienen als Cofaktoren bei der **γ-Carboxylierung** von Glutamylseitenketten, die im aminoterminalen Bereich der genannten Blutgerinnungsenzyme liegen (▶ Kap. 20.2.2). Durch die Einführung dieser zusätzlichen Carboxylgruppen werden die Wechselwirkungen mit **Calciumionen** und den für die Aktivierung notwendigen Membranphospholipiden ermöglicht. Die Bindung an Membranen ist für die Lokalisierung des Gerinnungsvorgangs auf die Stelle der Gewebsverletzung unerlässlich und verhindert eine generalisierte Blutgerinnung.

18.2.4 Inhibitoren verhindern die Ausbreitung einer lokalen Blutgerinnung

Das Blut enthält eine Reihe von **Inhibitoren**, die die Fibrinbildung verzögern und damit eine Schutzfunktion zur Aufrechterhaltung der Zirkulation und zur Vermeidung der Ausbreitung lokaler Gerinnungen ausüben.

- Das Protein **Antithrombin III** hemmt die aktivierten Faktoren XIIa, XIa, IXa, Xa und Thrombin durch Bildung eines stabilen Enzyminhibitorkomplexes.
- Die **Proteine C** und **S** inaktivieren die Faktoren Va und VIIIa.
- **Heparine** sind stark sulfatierte Glycosaminoglykane, die in den Mastzellen der perikapillären Geweben der Lungen und der Leber sowie in den Granulocyten des Blutes vorkommen. Sie verstärken die Aktivität von **Antithrom-**

Tabelle 18.1 Hemmstoffe der Blutgerinnung (Auswahl)

Verbindung	Mechanismus
in vivo Vitamin K-Antagonisten (Cumarine)	Verhindern die Vitamin K-abhängige γ-Carboxylierung von Blutgerinnungsfaktoren
in vitro Heparin	Aktiviert (auch in vivo) Antithrombin III;
Citrat, EDTA	binden das für die Blutgerinnung notwendige Calcium

bin III durch Bildung eines **Heparin-Antithrombin III-Komplexes**, der ein starker Inhibitor **aller Serinproteasen** und damit auch der Proteasen des Blutgerinnungssystems ist.

Eine Reihe von Wirkstoffen (Tabelle 18.1) hemmt die Blutgerinnung. Von besonderer Bedeutung sind die **Vitamin K-Antagonisten**. Diese hemmen die γ-Carboxylierung von Blutgerinnungsfaktoren, da sie Vitamin K bei der posttranslationalen Modifikation der Faktoren VII, IX, X sowie des Prothrombins kompetitiv verdrängen.

18.2.5 Die Protease Plasmin spaltet Fibrinpolymere

Das Blutgerinnungssystem befindet sich in einem dynamischen Zustand. Dies bedeutet, dass ständig Fibrin entsteht und nach seiner Ablagerung auch wieder abgebaut werden muss. Außerdem ist für eine erfolgreiche Wundheilung die Auflösung von Fibrinpfropfen für die Rekanalisierung von Blutgefäßen notwendig. Die hierfür notwendige Protease wird als **Plasmin** bezeichnet und löst Fibrin unter Bildung löslicher Spaltprodukte. Analog dem Blutgerinnungssystem unterliegt auch das fibrinolytische System einer **proteolytischen Aktivierung** durch spezifische Serinproteasen:

- Plasmin entsteht aus einer größeren Vorstufe, dem **Plasminogen**.
- Proteasen, die für diesen Vorgang zuständig sind, werden als **Plasminogenaktivatoren** bezeichnet und unterliegen einer komplexen Regulation.
- Körpereigene Plasminogenaktivatoren sind die **Urokinase** sowie der **Gewebsplasminogenaktivator** (t-PA). Der letztere kann heute gentechnisch hergestellt werden und wird bei der Therapie von Gefäßverschlüssen verwendet, u. a. beim akuten Myocardinfarkt.

Streptokinase ist ein aus Streptokokken gewonnenes Protein, welches mit Plasminogen einen Komplex bildet, der weitere Plasminogenmoleküle in Plasmin umwandelt.

18.2.6 Mutationen der beteiligten Proteine können Störungen von Blutgerinnung und Fibrinolyse auslösen

Eine Reihe von Erkrankungen, die mit **Störungen der Blutgerinnung** bzw. der **Fibrinolyse** einhergehen, beruhen auf **genetischen Defekten** der Blutgerinnungs- bzw. Fibrinolyseproteine (Tabelle 18.2). Die bekannteste Erkrankung aus dieser Gruppe ist die **Hämophilie A**, die durch einen Mangel an Faktor VIII zustande kommt (▶ Fall 7).

Die Hämophilie A wird **X-chromosomal** vererbt, das Gen für den Faktor VIII macht etwa 0,1 % des X-Chromosoms aus. Die Hämophilie A tritt mit einer Häufigkeit von 1 : 50 000 beim männlichen Geschlecht auf und ist damit die häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung des Menschen. Sie manifestiert sich klinisch nur bei Männern, heterozygote Frauen bleiben aufgrund ihres zweiten intakten X-Chromosoms symptomlos, homozygote Frauen kommen nicht vor.

Je nach der Art der Mutation kommen unterschiedlich schwere Verlaufsformen vor. Während bei leichten Verläufen noch etwa 25 % der Faktor VIII-Aktivität vorhanden ist, ist bei schweren Formen nur noch ca. 1 % vorhanden. Die Erkrankung ist durch eine erhöhte Blutungsneigung charakterisiert, wobei v. a. Blutungen nach geringfügigen Verletzungen unstillbar sind. Häufig treten Hämatome oder eine Hämaturie auf, gelegentlich auch Blutungen in Gelenke oder Hirnblutungen.

Besonders vor Operationen, Zahnextraktionen und anderen mit einer Blutungsgefahr einhergehenden medizi-

Tabelle 18.2 Angeborene Blutgerinnungsstörungen (Auswahl)

Bezeichnung	Defektes Protein	Symptom
Hämophilie A	Faktor VIII	Erhöhte Blutungsneigung
Hämophilie B	Faktor IX	Erhöhte Blutungsneigung
APC-Resistenz	Faktor V	Thrombosen, da Faktor Va wegen einer Punktmutation nicht mehr vom Protein C gespalten werden kann

nischen Eingriffen müssen die Patienten mit Faktor VIII-Konzentraten behandelt werden. Früher wurden diese aus Blutplasma hergestellt (mit der Gefahr der Übertragung von Viruserkrankungen wie Hepatitis oder AIDS), heute stehen rekombinant hergestellte Präparate zur Verfügung. Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht in der Gabe von Vasopressin oder seinen Analoga, die die Freisetzung von Faktor VIII aus Speichern im Endothel stimulieren.

Ein Mangel am Gerinnungsfaktor IX führt zur ebenfalls X-chromosomal vererbten **Hämophilie B.** Die Symptomatik ähnelt derjenigen der Hämophilie A. Die Behandlung erfolgt mit Faktor IX , meist aus Blutplasma.

Ein partieller Mangel an Hemmstoffen der Blutgerinnung begünstigt die Entstehung von **Thrombosen**, d. h. die Bildung von Blutgerinnseln innerhalb der nicht eröffneten Blutbahn. Die häufigste Ursache hierfür ist die sog. **APC-Resistenz**. Sie beruht darauf, dass das aktivierte Protein C sein Substrat, den Faktor V, nicht spalten kann, da durch eine Mutation im Faktor V-Gen die Spaltstelle verändert ist.

In Kürze

- Bei Verletzungen aggregieren Thrombocyten und bewirken einen Gefäßverschluss. Ausgelöst wird die Thrombocytenaggregation durch Komponenten der freigelegten extrazellulären Matrix, durch den von-Willebrand-Faktor, durch Fibrinogen sowie durch von den aggregierenden Thrombocyten freigesetzte Mediatoren.
- Die Blutgerinnung beruht auf der proteolytischen Spaltung von Fibrinogen durch die Protease Thrombin und anschließender Quervernetzung der Fibrinpolymere. Die zur Bildung von Thrombin aus Prothrombin benötigte Prothrombinase wird durch proteolytische Kaskaden bei Gefäßverletzungen im extrazellulären System oder bei Verlangsamung des Blutflusses im intravasculären System aktiviert.
- Die Überführung des Faktors X zum aktiven Faktor Xa ist ein entscheidender Schritt für die Aktivierung der Prothrombinase. Faktor X wird im extravasculären System durch Gefäßverletzungen und im intravasculären durch Kontakt mit benetzbaren Oberflächen aktiviert.
- Inhibitoren der Blutgerinnung sind das Antithrombin III, welches durch Heparin aktiviert werden kann, sowie die Proteine C und S. Die Blutgerinnung kann pharmakologisch durch Vitamin K-Antagonisten gehemmt werden.
- Fibrin wird durch die Protease Plasmin abgebaut. Für die Aktivierung ihrer Vorstufe Plasminogen durch limitierte Proteolyse sind Plasminogenaktivatoren notwendig.
- Störungen von Blutgerinnung und Fibrinolyse können durch Mutationen der beteiligten Proteine ausgelöst werden. Die häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung ist die Hämophilie A, bei der das Gen für den Faktor VIII geschädigt ist. Thrombosen entstehen aus einem Mangel an Hemmstoffen der Blutgerinnung.

18.3 Blutplasma

Die nicht corpusculären Bestandteile des Blutes können in **hochmolekulare** Bestandteile wie **Proteine** und **Lipoproteine** sowie in **niedermolekulare** Bestandteile eingeteilt werden.

18.3.1 Blutplasma enthält weit über 100 unterschiedliche Proteine

Nach Abtrennung der corpusculären Elemente des Blutes erhält man das **Blutplasma**. Dieses enthält weit über 100 unterschiedliche Proteine als physiologische Bestandteile. Es handelt sich überwiegend um **Glycoproteine**, die meist in der Leber oder im Lymphgewebe synthetisiert werden.

Eine Grobauftrennung der Plasmaproteine ist durch die **Trägerelektrophorese** möglich. Dabei lassen sich fünf Fraktionen unterscheiden, nämlich Albumin, α1-, α2-, β- und γ-Globuline. Die relativen Verhältnisse der einzelnen Fraktion geben gewisse Aufschlüsse über zugrundeliegende Erkrankungen wie Lebererkrankungen, Infektionen, Störungen des Immunsystems u. a. Eine Verfeinerung dieser Methode lässt sich durch die **Immunelektrophorese** oder andere immunologische Verfahren erzielen, die jedoch einen wesentlich größeren analytischen Aufwand erfordern.

Nach ihrer Funktion lassen sich die Plasmaproteine in mehrere Gruppen einteilen:

- **Immunglobuline** sind mit der Abwehr betraut, ihre Funktion wird in ▶ Kap. 19 besprochen.
- Bei den **Komponenten des Komplementsystems** handelt es sich um insgesamt etwa 19 Proteine, deren Zusammenspiel für die Komplementaktivierung und Komplementfunktion von großer Bedeutung ist (▶ Kap. 19.6).

- Bei den Proteinen der **Blutgerinnung** und **Fibrinolyse** handelt es sich um ein Kaskadensystem von Proteasen einschließlich der zugehörigen **Proteinaseinhibitoren** (s. o.).
- Zu den Hauptfunktionen der **Transportproteine** gehört der Transport anderer Proteine bzw. schlecht wasserlöslicher Verbindungen. Ein Hauptvertreter dieser Gruppe ist das **Albumin**. Andere Proteine sind für den Transport von Steroidhormonen, fettlöslichen Vitaminen, Cobalamin sowie Spurenelementen verantwortlich. **α2-Haptoglobin** ist ein für den Hämoglobintransport im Blut verantwortliches Protein.
- **Lipoproteine** stellen Komplexe aus Lipiden und Apolipoproteinen dar und sind für den Transport der verschiedenen Lipidgruppen im Blut verantwortlich. Funktion und Stoffwechsel der Lipoproteine werden in Kap. 6.9 besprochen.
- **Akute-Phase-Proteine** werden von der Leber in der akuten Phase von Entzündungsreaktionen freigesetzt und sind Bestandteile der angeborenen Immunantwort (▶ Kap. 19.1).

18.3.2 Die Konzentration von im Blut transportierten niedermolekularen Stoffen entspricht ihrem Austausch zwischen den Geweben, ihrer Zufuhr sowie ihrer Ausscheidung

Als niedermolekulare Komponenten des Blutplasmas werden die Energieträger **Glucose, Lactat, Ketonkörper, Fettsäuren** sowie **Aminosäuren** transportiert. Die Konzentration dieser Stoffe spiegelt Aufnahme, Austausch zwischen Geweben und Ausscheidung wider. Die ihrer enteralen Resorption, ihrem Transport im Blut sowie ihrem Stoffwechsel in unterschiedlichen Geweben zugrundeliegenden Vorgänge sind in den entsprechenden Kapiteln besprochen.

Die sog. **Reststickstoff-Fraktion** gibt Auskunft über den Umsatz im Aminosäure- und Proteinstoffwechsel sowie die Funktion der Nieren. Zu dieser Fraktion gehören als wichtigstes Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels der **Harnstoff**, daneben die **Harnsäure** als Endprodukt des Purinstoffwechsels, das **Kreatin** und **Kreatinin** sowie **freie Aminosäuren**. Jeder stärkere Anstieg des Reststickstoffs im Serum wird als **Azotämie** oder **Urämie** bezeichnet und beruht auf der mangelnden Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen durch die Nieren.

Außer Energieträgern und ausscheidungspflichtigen Verbindungen wird im Plasma eine große Zahl weiterer Verbindungen transportiert, z. B. **Alkali-** und **Erdalkalimetalle** sowie **Spurenelemente**. Darüber hinaus ist das Plasma der Träger der **Puffersysteme** des Blutes. Über Säure-Basen-Haushalt und Puffersysteme des Blutes s. Lehrbücher der Physiologie

In Kürze

- Das Blutplasma enthält weit über 100 unterschiedliche Proteine, deren Funktion u. a. die Abwehr, der Transport der verschiedensten meist hydrophoben Verbindungen sowie das Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystem ist.
- Im Blut transportierte niedermolekulare Stoffe spiegeln Aufnahme, Austausch zwischen Geweben sowie Ausscheidung von Substraten und Ionen wider. Transportiert werden v. a. resorbierte Nahrungsstoffe, Vitamine, Ionen und ausscheidungspflichtige Substanzen.

19 Angeborene und erworbene Immunantwort

GK I 19.1, 19.2; 20.1.6

Einleitung

Zur Abwehr körperfremder Moleküle, Molekülverbände und Organismen gibt es zum einen die angeborene Immunantwort, die auch als unspezifisches Abwehrsystem bezeichnet wird. Zum anderen verfügt der Organismus über das adaptive Immunsystem, welches für die erworbene Immunantwort zuständig ist. Das Erstere schützt den Organismus in der Frühphase von Infekten, bis das adaptive Immunsystem aktiv geworden ist. Es besteht aus zellulären phagocytierenden Elementen sowie dem auf dem alternativen Weg aktivierten Komplementsystem. Das adaptive Immunsystem beruht auf der Aktivität von T- und B-Lymphocyten, die durch den Kontakt mit Fremdstoffen (Antigenen) aktiviert werden. T-Lymphocyten attackieren und lysieren fremde Erreger, während B-Lymphocyten Antikörper sezernieren, die sehr spezifisch an die Antigene binden. Diese werden daraufhin durch Phagocytose oder aber durch Lyse infolge der klassischen Aktivierung des Komplementsystems eliminiert.

Dieses Kapitel bietet eine Übersicht über die angeborene Immunantwort, Antigene und deren Präsentation, die Mechanismen der erworbenen Immunantwort und Aufbau, Biosynthese und Funktion von Immunglobulinen. Es beschreibt außerdem das Komplementsystem und die Immuntoleranz.

19.1 Die angeborene Immunantwort

Die angeborene Immunantwort ist ein bei allen Vertebraten nachweisbares Abwehrsystem, das im Vergleich zur erworbenen Immunantwort wesentlich weniger spezifisch ist. Sie ist gegen Mikroorganismen aller Art gerichtet und wird innerhalb kurzer Zeit aktiviert. Die nur bei Säugetieren vorkommende wesentlich spezifischere erworbene Immunantwort benötigt zu ihrer Aktivierung dagegen einige Tage. Diese Zeitspanne wird bei Säugern durch die angeborene Immunantwort überbrückt. Im Mittelpunkt der angeborenen Immunanwort stehen:

- die Schleimhäute, die eine erste Barriere gegen Mikroorganismen, v. a. Bakterien, bilden. Sie produzieren eine Reihe von Verbindungen, die mit dem Schleim sezerniert werden. Zu diesen gehört das **Lysozym**, eine Glycosidase, welche die Peptidoglykanhüllen der bakteriellen Zellwand zerstören kann. Ebenfalls in den Schleim sezernierte Verbindungen sind die **Defensine**, Peptide mit bakterizider Wirkung.
- Das Komplementsystem, wenn es über den alternativen Weg aktiviert wird. Dies führt entweder direkt zur Bakterienlyse oder zu deren Opsonisierung (▶ Kap. 19.6).
- Makrophagen,
- Granulocyten,
- NK-Zellen (natürliche Killerzellen).

19.1.1 Makrophagen sind zur Phagocytose fähig und produzieren Interleukine

Die aus Blutmonocyten gebildeten Makrophagen sind zur **Phagocytose** von Bakterien imstande, besonders wenn diese opsoniert sind. Hierunter versteht man die »Markierung« bakterieller Zelloberflächen mit körpereigenen Proteinen, den **Opsoninen**, sodass diese leichter phagocytiert werden können. Opsonine sind das Immunglobulin G (▶ Kap. 19.5.1), der Komplementfaktor C3b (▶ Kap. 19.6) sowie das C-reaktive Protein (▶ Kap. 21.2.1). Während das Erstere Bestandteil der erworbenen Immunantwort ist, sind die beiden Letzteren für die angeborene Immunantwort von besonderer Bedeutung.

Während der Phagocytose setzen Makrophagen eine Reihe von **Interleukinen** frei, die wichtige lokale und gegebenenfalls systemische Effekte haben.

Von Makrophagen produzierte Interleukine sind hauptsächlich:

- **Interleukin 1:** IL-1 verbessert den Zugang von Granulocyten durch Aktivierung des Gefäßendothels. Außerdem führt IL-1 zu einer Produktion von IL-6 und löst über hypothalamische Zentren die Fieberreaktion aus.
- **Interleukin 8:** IL-8 ist ein wichtiger chemotaktischer Faktor für Granulocyten (s. u.).
- **TNFα:** TNFα führt zu einer Aktivierung von Endothelzellen mit gesteigerter Produktion niedermolekularer Mediatorstoffe (▶ Kap. 17.4.1).
- **Interleukin 6:** IL-6 löst eine Lymphocytenaktivierung aus. Systemisch ist es ein wichtiger Mediator für die Produktion der Akute-Phase-Proteine (▶ Kap. 21.2.1), von denen v. a. das **C-reaktive Protein** (CRP) als Opsonin dient. Außerdem ist es an der Fieberreaktion beteiligt.

III

19.1.2 Granulocyten sind zur Abtötung von Bakterien fähig

Die Leukocytenfraktion des Blutes lässt sich in Lymphocyten, Monocyten und Granulocyten unterteilen. Von diesen Zellen sind für die angeborene Immunantwort die Granulocyten die wichtigsten. Wie ihr Name sagt, sind sie an der Vielzahl als Granula bezeichneter intrazellulärer Vesikel zu erkennen. Entsprechend ihrem Verhalten gegenüber bestimmten Farbstoffen unterscheidet man neutrophile, eosinophile bzw. basophile Granulocyten.

Neutrophile Granulocyten. Die Vesikel der neutrophilen Granulocyten enthalten

- **Proteasen**, z. B. Elastase, Kollagenasen oder Cathepsin G,
- **Lysozym**,
- **NADPH-Oxidase** ,
- **Superoxiddismutase** sowie die
- **Myeloperoxidase**.

Mit Hilfe dieses Arsenals sind neutrophile Granulocyten imstande, **Bakterien abzutöten**. Dabei werden die Bakterien zunächst durch Phagocytose aufgenommen, wodurch Phagosomen entstehen. Die Vesikel mit den oben genannten Komponenten verschmelzen mit der Phagosomenmembran. **Lysozym** vermittelt die Zerstörung der bakteriellen Zellwand. Durch die **NADPH-Oxidase** werden Superoxidanionen ($O_2^{\bullet}$) erzeugt:

$$NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\bullet}$$

Durch die **Superoxiddismutase** kann aus Superoxidanionen Wasserstoffperoxid entstehen oder Hydroxylradikale ($OH^{\bullet}$) gebildet werden.

Durch die **Myeloperoxidase** werden zusätzlich Chloridionen durch Wasserstoffperoxid unter Bildung von Hypochloritionen oxidiert:

$$H_2O_2 + Cl^- \rightarrow H_2O + OCl^-$$

Es handelt sich um **hoch toxische Verbindungen**, die dazu fähig sind, die phagocytierten Bakterien abzutöten. Die verschiedenen **Proteasen** katalysieren zusätzlich den Abbau bakterieller Proteine.

Die auf diese Weise gebildete mit dem abgetöteten Bakterium gefüllte Phagosomenvacuole wird allerdings nach einigen Stunden durchlässig, ihr Inhalt ergießt sich in das Cytosol des Granulocyten und zerstört ihn.

Eosinophile Granulocyten. Ihr Anteil an der Granulocytenfraktion beträgt lediglich 3–5 %. Ihre Granula enthalten eine Reihe von toxischen Substanzen, die freigesetzt werden können und v. a. gegen Parasiten gerichtet sind. Ist der Organismus von Parasiten, z. B. den verschiedenen intestinalen Würmern, befallen, so steigt die Konzentration der eosinophilen Granulocyten im Blut an.

Basophile Granulocyten. Basophile Granulocyten machen weniger als 2 % der Granulocytenfraktion aus, ihre Granula enthalten besonders Histamin und Heparin. Diese Zellen sind an Immunglobulin E-vermittelten allergischen Reaktionen beteiligt (▶ Kap. 19.8.2)

19.1.3 NK-Zellen dienen der Beseitigung virusinfizierter Zellen

NK-Zellen stehen für die Beseitigung von virusinfizierten Zellen bereit. Es handelt sich hierbei um Lymphocyten, die weder der T- noch der B-Reihe zugeordnet werden können. Sie sind imstande, Tumorzellen oder Zellen, welche mit Viren und anderen intrazellulären Krankheitserregern infiziert sind, abzutöten. Für ihre Aktivierung ist u. a. das Interleukin IL-1 verantwortlich.

19.1.4 Die Phagocytose von Mikroorganismen ist ein entscheidender Schritt bei der Aktivierung der angeborenen Immunantwort

Abbildung 19.1 stellt die einzelnen Schritte der angeborenen Immunantwort im Zusammenhang dar.

Erreger, die beispielsweise durch Hautverletzungen eingedrungen sind und sich im Gewebe befinden, werden durch **Makrophagen** phagocytiert und dadurch aktiviert. Dieser Vorgang setzt allerdings voraus, dass die Mikroorganismen auch vom Makrophagen »erkannt« werden können. Sie verfügen hierzu über ein ganzes Repertoire an Rezeptoren, welche bestimmte Strukturmerkmale der Bakterienhülle erkennen. Derartige Rezeptoren werden auch als ***pattern-recognition receptors*** (PRR) bezeichnet. Zu diesen gehören Rezeptoren, die die Lipide bzw. Polysaccharide der Bakterienhüllen erkennen können. Die größte Gruppe der PRRs sind die sog. ***Toll-like*-Rezeptoren**, die ursprünglich in Drosophila entdeckt wurden. Bei Säugern sind wenigstens zehn Toll-like-Rezeptoren nachgewiesen worden, deren Aktivierung durch die entsprechenden Liganden über komplexe Signaltransduktionswege zur Freisetzung von Zytokinen sowie Entzündungsmediatoren führt.

Von aktivierten Makrophagen werden Interleukine bzw. TNFα freigesetzt. Diese lösen u. a. in der Leber die Produk-

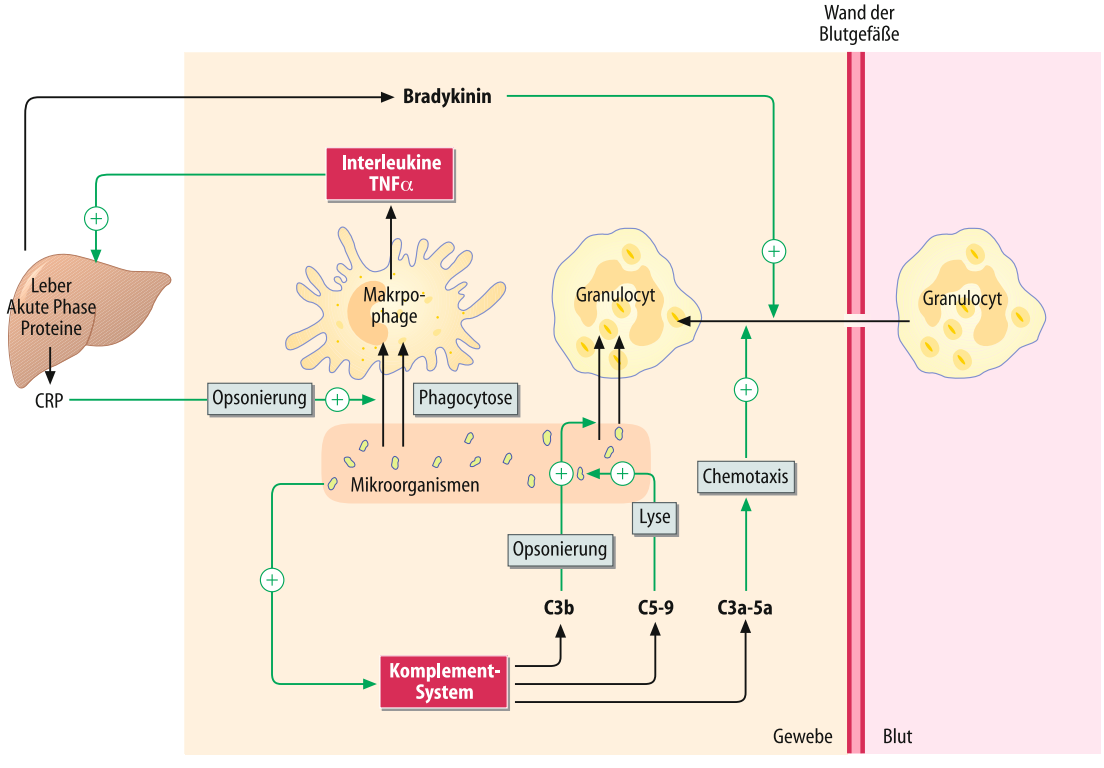


Abb. 19.1 Überblick über die Reaktionen der angeborenen Immunantwort. Im Zentrum der angeborenen Immunantwort steht die Phagocytose eingedrungener Mikroorganismen durch Makrophagen, die Freisetzung von Interleukinen durch Makrophagen sowie die Aktivierung des Komplementsystems auf dem alternativen Weg. Mikroorganismen werden, besonders nach Opsonierung von Granulocyten phagocytiert und abgetötet. *CRP*: C-reaktives Protein (Einzelheiten ▶ Text)

tion der sog. **Akute-Phase-Proteine** aus (▶ Kap. 21.2.1). Zu ihnen gehört das **C-reaktive Protein** (CRP). Es dient als **Opsonin** und markiert damit die Oberfläche der eingedrungenen Mikroorganismen. Dies erleichtert deren Phagocytose durch Makrophagen.

Ein anderes Akute-Phase-Protein ist das Kininogen, ein Bestandteil des Kallikrein-Kinin-Systems (▶ Kap. 17.9.2). Sein Produkt, das **Bradykinin,** wirkt chemotaktisch. Durch Erhöhung der Gefäßpermeabilität erleichtert es das Einwandern von **neutrophilen Granulocyten** aus der Blutbahn ins Gewebe. Über die oben geschilderten Mechanismen leiten diese dort die Abtötung der eingewanderten Mikroorganismen ein.

Über den alternativen Aktivierungsweg lösen eingedrungene Mikroorganismen eine Aktivierung des **Komplementsystems** aus (▶ Kap. 19.6). Die dabei freigesetzten Peptide wirken als Opsonine (C3b), bilden einen cytolytischen Komplex zur Abtötung von fremden Mikroorganismen (C5-9) und wirken chemotaktisch (C3a, C4a, C5a) und ermöglichen so das Einwandern von Leukocyten.

Diese konzentrierte Aktion von Proteinfaktoren und Entzündungszellen führt normalerweise zur raschen Eliminierung eingedrungener Mikroorganismen, ohne dass das erworbene Immunsystem aktiviert werden muss. Erst wenn die Infektion mehrere Tage andauert und nicht abklingt, wird dieses aktiviert.

In Kürze

Die angeborene Immunantwort beruht auf der Aktivität

- der verschiedenen Schleimhäute und v. a. des von ihnen sezernierten Lysozyms.
- von Makrophagen, die einen besonders wichtigen Teil des angeborenen Abwehrsystems darstellen. Sie werden aus Blutmonocyten gebildet, phagocytieren Bakterien und setzen dabei die Interleukine IL-1, IL-6, IL-8 sowie TNFα frei. Diese sind wichtige Faktoren bei der Auslösung der Entzündungsreaktion.
- von Granulocyten, die über ein vielfältiges Arsenal zur Phagocytose und anschließender Beseitigung von Bakterien verfügen. Sie bilden Superoxidanionen, Hydroxylradikale und Hypochloritionen, die hoch toxisch sind und die phagocytierten Bakterien abtöten.
- von NK-Zellen, die auf die Beseitigung virusinfizierter Zellen spezialisiert sind.

19.2 Prinzip der erworbenen Immunantwort

Abbildung 19.2 stellt die wesentlichen Schritte der erworbenen Immunantwort dar, die prinzipiell in die **zelluläre** und **humorale Immunantwort** unterteilt werden kann:

- Im Zentrum stehen als fremd erkannte Moleküle, die als **Antigene** bezeichnet werden. Antigene können sowohl von körpereigenen Zellen produzierte Proteine (z. B. Viruproteine, Tumorproteine) als auch exogen zugeführte Makromoleküle, meist Proteine, sein.
- Antigene werden von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen, proteolytisch in Fragmente von etwa 10 Aminosäuren gespalten und mit sog. **Haupthistokompatibilitäts-Proteinen** (MHC-Proteine, *major histocompatibility proteins)* auf Zelloberflächen präsentiert.
- Bei der **zellulären Immunantwort** löst die hoch spezifische Bindung präsentierter Antigenfragmente an den T-Zellrezeptor von **T-Lymphocyten** deren Differenzierung zu **cytotoxischen T-Lymphocyten** aus. Diese sind imstande, die das Antigen präsentierenden Zellen abzutöten.
- Bei der **humoralen Immunantwort** löst die Bindung des präsentierten Antigenfragments an den B-Zellrezeptor von **B-Lymphocyten** deren Differenzierung zu Plasmazellen aus. Diese sind zur Produktion von Immunglobulinen imstande.
- **Immunglobuline**
  - binden an lösliche Antigene und ermöglichen so deren Phagocytose,

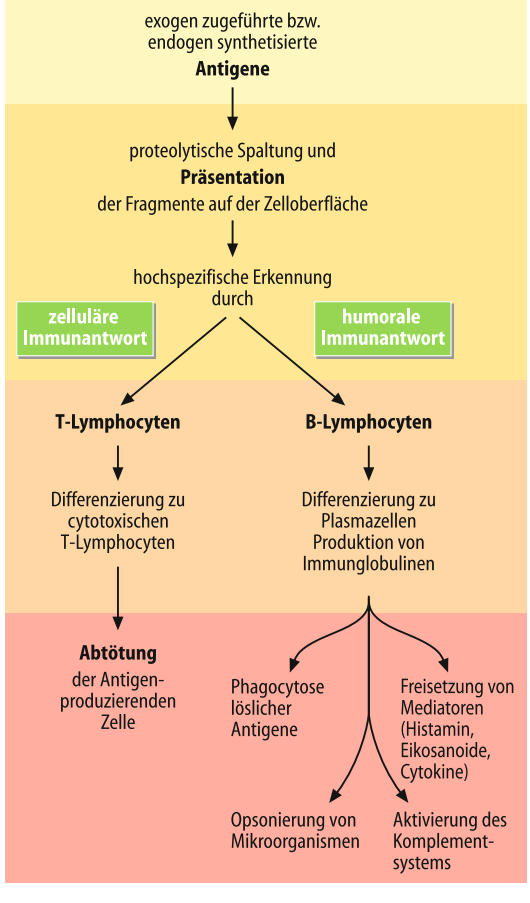


Abb. 19.2 Überblick über die Reaktionen der erworbenen, adaptiven Immunantwort als Reaktion auf Protein-Antigene. Protein-Antigene werden proteolytisch prozessiert und mit den Proteinen des MHC-Komplexes präsentiert. Bei der zellulären Immunantwort kommt es zur Differenzierung von T-Lymphocyten zu zytotoxischen T-Lymphocyten, welche imstande sind, die antigenproduzierenden Zellen abzutöten. Die humorale Immunantwort beruht auf der Differenzierung von B-Lymphocyten zu Plasmazellen. Diese produzieren Immunglobuline, die die Phagocytose von löslichen Antigenen auslösen, Mikroorganismen opsonieren, das Komplementsystem aktivieren und Mastzellen zur Abgabe von Mediatorstoffen wie beispielsweise Histamin anregen (Einzelheiten ▶ Text)

- dienen als Opsonine und ermöglichen damit die Phagocytose von Mikroorganismen,
- aktivieren das Komplementsystem über den klassischen Weg,
- führen zur Ausschüttung von Mediator-Verbindungen wie Histamin durch Mastzellen.

In Kürze

- Antigene sind als körperfremd erkannte Makromoleküle, meist Proteine.
- Antigene werden intrazellulär einer partiellen Proteolyse unterzogen und anschließend zusammen mit MHC-Proteinen auf der Zelloberfläche präsentiert.
- Bei der zellulären Immunantwort löst die Bindung der präsentierten Antigenfragmente durch den T-Zellrezeptor von T-Lymphozyten deren Differenzierung zu cytotoxischen T-Zellen aus.
- Bei der humoralen Immunantwort löst die Bindung der präsentierten Antigenfragmente durch den B-Zellrezeptor von B-Lymphocyten deren Differenzierung zu Plasmazellen aus, die Immunglobuline synthetisieren.

19.3 Antigene und Antigenpräsentation

Die besondere Leistungsfähigkeit der **erworbenen, adaptiven Immunantwort** beruht darauf, dass die einzelnen zellulären Bestandteile des Immunsystems die hochspezifische Eliminierung körperfremder Moleküle oder Molekülaggregate, die als **Antigene** bezeichnet werden, **erlernen**. Dies macht verständlich, warum das Immunsystem auch solche Stoffe als Antigene erkennen kann, die erst in jüngster Zeit erstmalig chemisch synthetisiert wurden und damit Verbindungen darstellen, die theoretisch im Bauplan des Organismus gar nicht vorhanden sein können (z. B. Umweltgifte, aber auch Arzneimittel!).

19.3.1 Antigene sind Strukturen, die vom Immunsystem spezifisch als »fremd« erkannt werden

Jede Verbindung, die spezifisch als »fremd« erkannt wird und dadurch eine Aktivierung der erworbenen, adaptiven Immunantwort auslöst, wird als Antigen bezeichnet. Verbindungen, die als Antigene dienen können, sind:

- **körperfremde Substanzen höheren Molekulargewichts**, überwiegend Proteine, gelegentlich aber auch Nucleinsäuren, Polysaccharide, komplexe Oberflächenstrukturen von Bakterien, Viren sowie Pflanzen- und Staubteilchen.
- Als körperfremd und damit antigen können auch molekulare Strukturen erkannt werden, die unter pathologischen Umständen im Organismus selbst gebildet werden. Dies trifft v. a. für Proteine zu, die durch das virale Genom codiert, aber intrazellulär synthetisiert werden.
- In seltenen Fällen kommt es zur Ausbildung von Antikörpern gegen körpereigene Verbindungen, was entsprechende Krankheitserscheinungen auslöst. Man spricht dann von sog. **Autoimmunerkrankungen**.

Eine genaue Analyse des Verhältnisses von Molekülgröße und Auslösung der Immunantwort hat ergeben, dass häufig nur ein kleiner Teil eines Makromoleküls zur Auslösung der Immunantwort ausreicht. Dieser wird als **Epitop** oder **antigene Determinante** bezeichnet und hat bei Proteinen meist eine Größe von etwa 10 Aminosäuren. Auf einem Protein sind demnach eine größere Zahl Epitope vorhanden, was für die Spezifität der Immunantwort (s. u.) von großer Bedeutung ist.

Der Organismus kann auch auf niedermolekulare Verbindungen mit einer Antikörperbildung reagieren (Arzneimittelallergien, z. B. Penicillinallergie). In diesem Fall spricht man nicht von Antigenen sondern von **Haptenen**. Ein Hapten löst nur dann eine Immunantwort aus, wenn es relativ fest an ein Trägerprotein gebunden ist.

19.3.2 Die Präsentation von Antigenen bzw. Antigenfragmenten ist eine Voraussetzung der Immunantwort

Es ist erstaunlich, dass immer mehrere Oberflächenbereiche eines Makromoleküls als Epitope dienen und dass jedes einzelne dieser Epitope die Ausbildung einer spezifischen Immunantwort im Organismus auslösen kann. Diese Tatsache konnte durch die Entdeckung der Präsentation von Proteinfragmenten (Peptidantigenen) als einem Grundprinzip bei der Antigenerkennung befriedigend erklärt werden. Dieses Konzept sieht folgende Schritte bei der Antigenerkennung vor:

- Beim erstmaligen Kontakt eines Proteinantigens mit dem Organismus wird dieses von **Antigen-präsentierenden Zellen** internalisiert. Handelt es sich von vornherein um ein intrazelluläres Antigen, ist dieser Schritt nicht notwendig.
- Anschließend wird das Antigen intrazellulär durch **Proteolyse** fragmentiert.

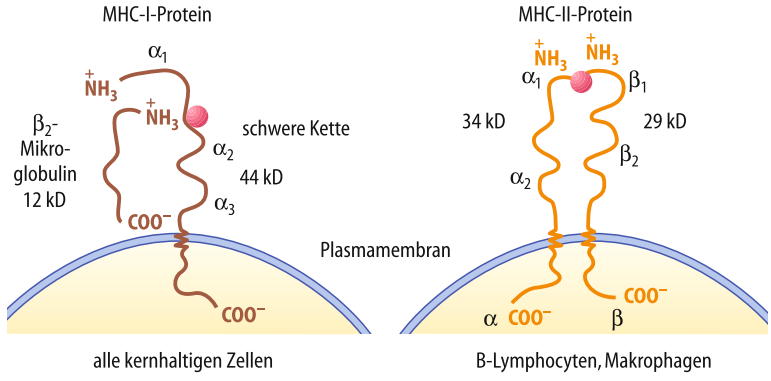


Abb. 19.3 Aufbau der MHC-Proteine. Das MHC-I-Protein (links) ist ein monomeres integrales Membranprotein. Das präsentierte Peptid (*rot*) befindet sich in einer Spalte zwischen den Domänen α_1 und α_2. Ein weiterer Bestandteil des MHC-I- Komplexes ist das β_2-Mikroglobulin. Das MHC-II-Protein (rechts) ist ein symmetrisches Heterodimer aus einer α- und einer β-Kette. Die Peptidbindungsstelle wird durch die beiden N-terminalen Domänen gebildet

Die dabei entstehenden Fragmente werden zusammen mit spezifischen Membranproteinen auf der **Zelloberfläche** präsentiert.

Die für diese Präsentation notwendigen Proteine wurden ursprünglich bei Transplantationsexperimenten identifiziert und werden infolgedessen als **Haupthistokompatibilitätskomplex** (**MHC**-Komplex, *major histocompatibility complex*) bezeichnet. Proteine des MHC-Komplexes kommen in den Klassen I und II vor. Da MHC-Proteine besonders auf Lymphocyten nachweisbar sind, werden sie auch als **humane Lymphocytenantigene** (HLA) bezeichnet.

MHC-I- bzw. MHC-II-Proteine unterscheiden sich nicht nur im Aufbau, sondern auch in ihrer Funktion (Abb. 19.3 und 19.4 a, b).

MHC-I-Proteine. MHC-I-Proteine finden sich auf **allen kernhaltigen Zellen**. Es handelt sich um monomere, integrale Membranproteine mit drei extrazellulären Domänen α_1, α_2 und α_3. MHC-I-Proteine sind mit einem als **β_2-Mikroglobulin** bezeichneten Protein assoziiert (Abb. 19.3, links).

Peptide, die von MHC-I-Proteinen präsentiert werden, entstehen durch Proteolyse **intrazellulär synthetisierter** Proteine im **Proteasom** (▶ Kap. 7.1.3). Unter Vermittlung des **TAP-1/TAP-2-Transportkomplexes** gelangen die dabei entstehenden Fragmente in das endoplasmatische Reticulum und werden dort von MHC-I-Proteinen in einer Spalte zwischen der α_1- und α_2-Domäne gebunden. Anschließend werden sie vesikulär an die Zelloberfläche transportiert und dort präsentiert (Abb. 19.4a). **Dies führt dazu, dass jede Körperzelle ihrer Umgebung einen Satz von Peptiden präsentiert, durch den sie als »selbst« erkennbar ist.** Werden Körperzellen z. B. von Viren befallen, die den zelleigenen Proteinbiosyntheseapparat in ihren Dienst stellen, werden **körperfremde, virale** Peptidfragmente präsentiert, die eine Identifikation und Eliminierung derartiger Zellen durch das Immunsystem möglich machen. Auf ähnliche Weise können transformierte Zellen entfernt werden.

MHC-II-Proteine. MHC-II-Proteine werden nur auf **B-Lymphocyten, Makrophagen** und den **epidermalen Langerhans-Zellen des Immunsystems** exprimiert. Das MHC-II-Protein ist ein symmetrisches Heterodimer aus einer α- und β-Kette. Die Peptidbindungsstelle wird durch die beiden N-terminalen Domänen gebildet (Abb. 19.3 rechts).

Zellen, die MHC-II-Proteine enthalten, sind sog. **Antigen-präsentierende Zellen**. In ihnen werden die Antigene nach Bindung an entsprechende Rezeptoren durch Endocytose aufgenommen und in **Lysosomen** (▶ Kap. 16.3.3) zu Peptiden fragmentiert. Diese werden von MHC-II-Proteinen gebunden und anschließend vesikulär in die Plasmamembran transloziert (Abb. 19.4b). **Antigen-präsentierende Zellen präsentieren damit Fragmente von Protein-Antigenen, die durch Endocytose aufgenommen wurden.**

Gene des MHC-Komplexes. Die Gene für die Proteine des MHC-Komplexes liegen auf Chromosom 6. Sie kommen dort in einer Vielzahl verschiedener **Allele** vor, durch die sich Menschen voneinander unterscheiden. Alle Gene des menschlichen MHC-Komplexes werden **codominant** exprimiert, d. h. gleichberechtigt vom väterlichen oder mütterlichen Chromosom. Die Gene kommen in jedem Haplotyp insgesamt dreimal vor. Dies bedeutet, dass

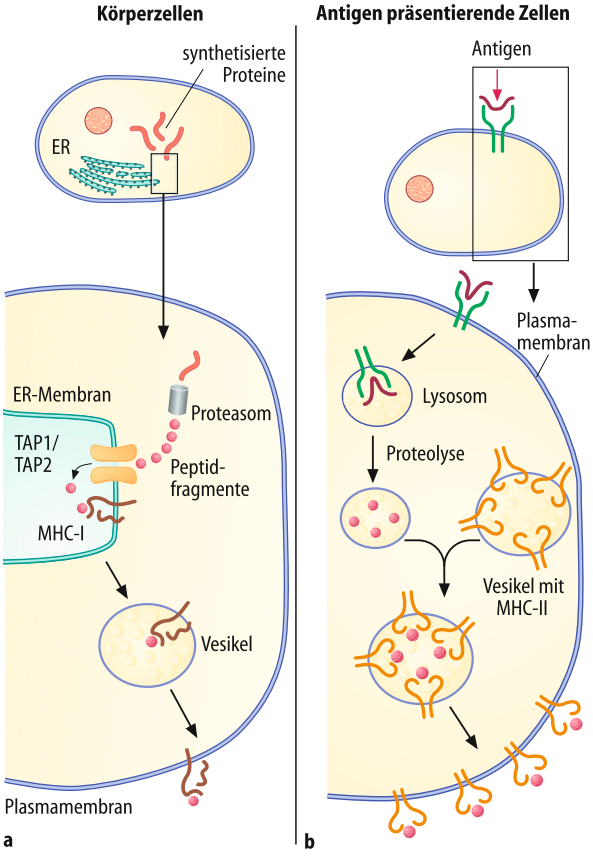


Abb. 19.4 a, b Antigenpräsentation durch MHC-Proteine. a Ein Teil der intrazellulär synthetisierten Proteine wird im Proteasom fragmentiert. Die dabei entstehenden Peptide werden durch einen Transportkomplex in das endoplasmatische Reticulum transportiert, wo sie von MHC-I-Proteinen gebunden und mit ihnen an die Zelloberfläche transportiert werden. **b** Extrazelluläre Antigene werden mit Hilfe von Rezeptoren von Antigen-präsentierenden Zellen durch Endocytose aufgenommen und lysosomal zu Peptiden fragmentiert. Nach Fusionierung mit aus dem Golgi-Apparat stammenden, MHC-II-Proteine enthaltenden Vesikeln, erfolgt die Bindung an MHC-II-Proteine und der anschließende Transport an die Zelloberfläche

jede Zelle eines Menschen sechs möglicherweise verschiedene MHC-I-Proteine und aufgrund von α-β-Mischungen noch mehr MHC-II-Proteine exprimiert. Damit wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum mit einem nichtverwandten Individuum zufällig die gleichen MHC-Gene besitzt, außerordentlich gering. Diese Unterschiede in der Ausstattung mit MHC-Proteinen sind für die **Abstoßungsreaktion** bei Transplantationen verantwortlich.

In Kürze

- Das adaptive Immunsystem dient der spezifischen Eliminierung von körperfremden Molekülen oder Molekülaggregaten (Antigenen). Für die Auslösung der Immunantwort ist häufig nur ein kleiner als Epitop bezeichneter Bereich des Antigens notwendig.
- Intrazellulär synthetisierte Antigene werden in Proteasomen proteolytisch gespalten und die entstandenen Fragmente mit MHC-I-Proteinen präsentiert, die auf allen Körperzellen vorkommen.
- Durch Endocytose aufgenommene Antigene werden in Makrophagen, B-Lymphocyten und epidermalen Langerhans-Zellen proteolytisch gespalten und die entstandenen Fragmente mit MHC-II-Proteinen präsentiert

19.4 Mechanismen der erworbenen, adaptiven Immunantwort

19.4.1 T- bzw. B-Lymphocyten sind die zellulären Komponenten des adaptiven Immunsystems

Die Lymphocyten sind die wichtigsten Träger des adaptiven Abwehrsystems des Organismus gegen Antigene jeder Art. Außerdem richtet sich ihre Aktivität gegen fremde (Bakterien) oder veränderte eigene Zellen (z. B. Krebszellen), welche auf ihrer Oberfläche spezifische (Protein-)Strukturen enthalten, die ebenfalls als Antigene wirken.

Im **peripheren Blut** lassen sich etwa 2000–4000 Lymphocyten/mm^3 nachweisen. Diese Zahl stellt jedoch nur einen geringen Teil der Gesamtpopulation dar. 99 % der insgesamt etwa 10^{12} Lymphocyten des Organismus befinden sich in lymphatischen Organen:

- Lymphocyten entstehen aus **pluripotenten Stammzellen** des Knochenmarks und sind zunächst noch nicht immunkompetent.
- In den **primären lymphatischen Organen**, nämlich Thymus und Knochenmark, werden immunkompetente Lymphocyten gebildet. Das Knochemark ist für die Entstehung von B-Lymphocyten verantwortlich, der Thymus für diejenige von T-Lymphocyten (s. u.)
- In den **sekundären lymphatischen Organen** (Lymphknoten, Milz, Tonsillen und Peyersche Plaques) treffen immunkompetente Lymphocyten mit Antigenen zusammen, wodurch die adaptive Immunantwort ausgelöst wird.

Im Organismus existieren zwei unterschiedliche Lymphocytenfamilien:

- Die **B-Lymphocyten** machen etwa 10 % des zirkulierenden Lymphocytenpools aus. Um funktionsfähig zu werden, machen B-Lymphocyten eine Differenzierung durch, die bei Säugern im Lymphknoten, der Milz und anderen sekundären Lymphorganen stattfindet. Differenzierte B-Lymphocyten werden durch Kontakt mit einem Antigen aktiviert, welches zunächst an entsprechende Oberflächenrezeptoren der B-Lymphocyten, die **B-Zellrezeptoren**, gebunden ist. Dies löst die Umwandlung in sog. **Plasmazellen** aus, die spezifische, gegen das Antigen gerichtete **Immunglobuline** oder **Antikörper** bilden und durch Sekretion an das Blut abgeben. Damit sind B-Lymphocyten und die von ihnen abgeleiteten Plasmazellen die Träger der **humoralen Immunantwort**.
- **T-Lymphocyten** machen etwa 70 % der im Blut zirkulierenden Lymphocyten aus. Ihre Differenzierung erfolgt im Thymus. T-Lymphocyten verfügen über einen als **T-Zellrezeptor** bezeichneten, in ihrer Plasmamembran lokalisierten Proteinkomplex (s. u.). Dieser kann Antigene binden, die ihm mit Hilfe der **MHC-Komplexe** präsentiert werden. Die maximale Bindungsfähigkeit erlangt der T-Zellrezeptor allerdings nur zusammen mit einem **Corezeptor.** Dieser kommt in zwei unterschiedlichen Formen vor, die jeweils T-Lymphocyten-Subtypen charakterisieren und deren Funktion bestimmen.
- **Cytotoxische T-Lymphocyten** tragen den Corezeptor **CD 8** (CD, *cluster of differentiation*). Ihr T-Zellrezeptor reagiert mit MHC-I-Proteinen, die »fremde« Antigenpeptide tragen und damit mit allen virusinfizierten bzw. transformierten Körperzellen.
- **T-Helfer-Lymphocyten** und **inflammatorische T-Lymphocyten** tragen den Corezeptor **CD 4**. Ihr T-Zellrezeptor reagiert mit MHC-II-Proteinen, die »fremde« Antigenpeptide tragen und damit mit Antigen-präsentierenden Zellen.
- Etwa 20 % der im Blut zirkulierenden Lymphocyten lassen sich keiner der genannten Subtypen zuordnen.

19.4.2 Die Aktivierung von T-Lymphocyten führt zu ihrer Umwandlung in Effektorzellen

Die Aktivierung von T-Lymphocyten zu **Effektorzellen** setzt den Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen voraus. Dabei sind folgende Schritte von Bedeutung:

- T-Lymphocyten verfügen über einen **T-Zellrezeptor**. Dieser ist ein aus einer α- und einer β-Kette bestehendes dimeres **Transmembranprotein**, das auf der extrazellulären Seite eine variable Region besitzt. Diese entsteht ähnlich wie bei den Immunglobulinen der B-Lymphocyten durch **genetische Rekombination** aus einer Vielzahl von V-, D- und J-Genen (▶ Kap. 19.5.2). Dies führt dazu, dass die T-Zellrezeptoren eine ähnlich umfangreiche Vielfalt wie die Antikörper aufweisen.
- Mit Hilfe des T-Zellrezeptors werden hoch spezifisch Peptidantigene erkannt, die mit MHC-I- bzw. MHC-II-Proteinen präsentiert werden (s.u.).
- Die Signaltransduktion durch den T-Zell-Rezeptor hängt außer von der Bindung präsentierter Proteine von der Anwesenheit weiterer Transmembranproteine ab, die als **CD3-Komplex** bezeichnet werden und aus ε- bzw. γ-Ketten bestehen.
- Der vollständig aktivierte T-Rezeptor löst eine komplexe intrazelluläre Signalkaskade aus, in deren Verlauf über das kleine G-Protein Ras (▶ Kap. 17.3.2; 17.3.3) die MAP-Kinase-Kaskade sowie die Phospholipase Cγ aktiviert werden. Dies führt zur Änderung der Transkription verschiedener Gene sowie zur Produktion des autokrin wir-

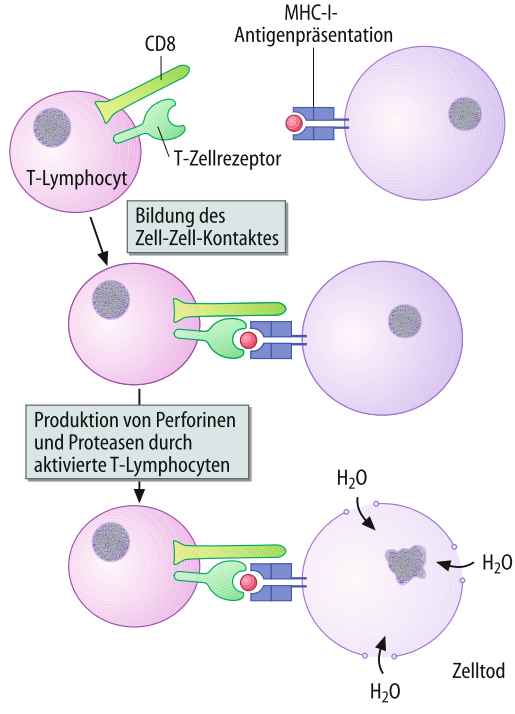


Abb. 19.5 Molekularer Mechanismus der Signalübertragung in CD8-T-Lymphocyten. Der CD8-T-Lymphocyt wird durch Bindung seines T-Zellrezetors an ein Antigen-beladenes MHC-I-Protein aktiviert. Dies führt zur Produktion von Perforinen und Proteasen, welche die Antigen-präsentierende Zelle abtöten (Einzelheiten ▶ Text)

kenden IL-2. Dabei sind folgende Unterschiede zwischen den verschiedenen T-Lymphocyten zu beachten:

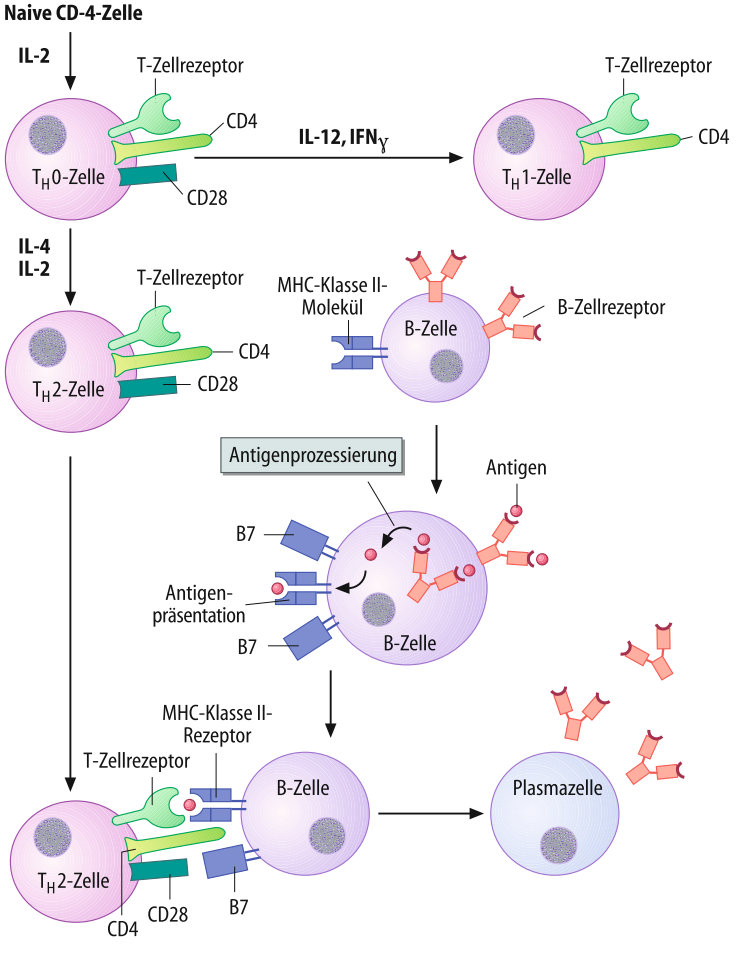
Aktivierung von T-Lymphocyten zu cytotoxischen CD 8-T-Lymphocyten. T-Lymphocyten mit dem **Corezeptor CD 8** treten mit Hilfe ihres T-Zellrezeptors in Wechselwirkung mit Zellen, die Antigenpeptide mit Hilfe der **MHC-I-Proteine** präsentieren. In Frage kommen also grundsätzlich alle Körperzellen, die von ihnen selbst synthetisierte aber als »**nicht selbst**« erkannte Peptide präsentieren. Meist handelt es sich um **virusinfizierte** oder **transformierte** Zellen. ◘ Abb. 19.5 stellt den dabei entstehenden Komplex dar.

Die Bindung des entsprechenden Liganden an den T-Zellrezeptor löst eine komplexe Signaltransduktion aus, die letztendlich zur Änderung der Genexpression in den jetzt aktivierten cytotoxischen T-Lymphocyten führt. Sie lösen jetzt folgende Vorgänge aus:

- Die Antigen-spezifische Cytolyse virusinfizierter Zellen.
- Die Antigen-spezifische Cytolyse von Tumorzellen.
- Die Antigen-spezifische Cytolyse von Makrophagen, in denen sich Bakterien befinden.

Hierfür synthetisieren CD 8-T-Lymphocyten cytotoxische Proteine wie Membranporen-bildende **Perforine** und **Proteasen**, die die Antigen-präsentierenden Zellen gezielt abtöten, meist durch Einleitung der Apoptose.

Aktivierung von T-Lymphocyten zu CD 4-T-Helferzellen. T-Lymphocyten mit dem **Corezeptor CD 4** treten mit Antigen-präsentierenden Zellen in Kontakt, die **MHC-II-Proteine** präsentieren. Es handelt sich also im Wesentlichen um **Makrophagen** und **B-Lymphocyten**. ◘ Abb. 19.6 stellt den Ablauf dieses Vorgangs dar. Die Antigenpräsentation durch B-Lymphocyten und die Bindung an den T-Zell-



◘ Abb. 19.6 Entstehung von T_H1- oder T_H2-Zellen und Wechselwirkungen zwischen T_H2-Zellen und B-Lymphocyten. Aus naiven CD4-Zellen entstehen unter dem Einfluss von IL-2 T_H0-Zellen, die zu T_H1- oder T_H2-Zellen differenzieren können. T_H2-Zellen treten dann mit B-Lymphocyten in Wechselwirkung. Die Reaktion von Antigenpeptid-beladenem MHC-II-Protein mit dem T-Zellrezeptor führt zur Expression des Proteins B 7, das mit dem CD28 des T-Lymphocyten interagiert. Dies führt zur vermehrten Freisetzung der Interleukine 2 und 4 und zur Umwandlung der B-Zelle in eine Immunglobulin-sezernierende Plasmazelle (Einzelheiten ▶ Text)

rezeptor führt zur Expression des Proteins B 7 auf dem B-Lymphocyten, das mit dem CD 28 des T-Lymphocyten interagiert. Die Konsequenz dieser Vorgänge ist, dass in den T-Lymphocyten **IL-2** gebildet wird. Hierdurch kommt es zu einer Proliferation der T-Lymphocyten und zu ihrer Umwandlung in sog. T_H0-Zellen. In Abhängigkeit von weiteren Interleukinen, die von den T_H0-Zellen, Makrophagen oder anderen Zellen gebildet werden, verläuft die anschließende Differenzierung:

- vor allen Dingen unter dem Einfluss von IL-4 differenzieren T_H0-Zellen zu T_H2-Zellen. Diese sind imstande, v. a. das IL-4, daneben aber die Interleukine 5, 9, 10 und 13 zu bilden, die für die Differenzierung von B-Lymphocyten zu Plasmazellen notwendig sind.
- In Gegenwart von IL-12 und Interferon γ entwickeln sich T_H0-Zellen zu T_H1-Zellen. Diese produzieren v. a. IL-2, Interferon γ und TNFα. Hiermit werden Makrophagen aktiviert oder infizierte Zellen abgetötet, sodass sie von Makrophagen phagocytiert werden können.

Der Ausfall der hier beschriebenen Funktionen von CD 4-T-Lymphocyten durch Infektion mit dem AIDS-Virus (▶ Kap. 15.2.2) macht die Gefährlichkeit dieser Erkrankung verständlich.

19.4.3 Die Aktivierung von B-Lymphocyten führt zu ihrer Differenzierung zu Antikörper-sezernierenden Plasmazellen

Die Aktivierung von B-Lymphocyten ist ein komplexer, mehrstufiger Prozess, der mit der Expression des **B-Lymphocytenrezeptors** auf B-Lymphocyten beginnt und mit deren Umwandlung in eine Antikörper-produzierende **Plasmazelle** endet (◘ Abb. 19.6). Die einzelnen Stufen dieses Vorgangs sind:

- Die Expression des B-Zellrezeptors auf der Oberfläche von B-Lymphocyten. Strukturell entspricht der B-Zellrezeptor einem **monomeren IgM** oder **IgD-Molekül** mit einer **Transmembrandomäne** (▶ Kap. 16.1.2; 13.5.3), dessen Antigenbindungsstelle durch Genumlagerung (s. u.) entstanden ist.
- Bindet ein Antigen an den B-Zellrezeptor, so wird der entstehende **Liganden-Rezeptor-Komplex** internalisiert, lysosomal fragmentiert und die dabei entstehenden Antigenpeptide mit Hilfe von **MHC II-Proteinen** präsentiert.
- Die oben geschilderte Wechselwirkung mit **CD 4-positiven T-Lymphocyten** führt zur Aktivierung der B-Lymphocyten. Es kommt zur Freisetzung von **IL-4**, welches die **klonale Expansion** (Proliferation, s. u.) des B-Lymphocyten in Gang setzt.
- Schließlich differenzieren die aktivierten B-Lymphocyten zu **Plasmazellen**, die auf die Synthese und Sekretion von **Immunglobulinen** (s. u.) spezialisiert sind.
- Eine Alternative ist die Umwandlung der aktivierten B-Lymphocyten in **Gedächtniszellen**, die zwar bei der primären Immunantwort keine Immunglobuline sezernieren, dies aber bei erneuter Exposition mit demselben Antigen tun. Die zur Bildung von Gedächtniszellen führenden Vorgänge sind noch unklar.

Die hier geschilderte T-Zell-abhängige Aktivierung von B-Lymphocyten setzt die Internalisierung, Proteolyse und anschließende Präsentation von Antigenen voraus, die deshalb auch als TD-Antigene (*T-cell dependent*) bezeichnet werden. Daneben gibt es auch Antigene, die B-Lymphocyten direkt aktivieren können, sog. TI-Antigene (*T-cell independent*). Es handelt sich überwiegend um Kohlenhydratstrukturen bzw. bakterielle Oberflächen. Entscheidend für die direkte Aktivierung ist die Vernetzung Antigen-bindender Strukturen auf der Oberfläche von B-Lymphocyten.

In Kürze

- T- bzw. B-Lymphocyten sind die zellulären Komponenten des adaptiven Immunsystems. Sie werden im Thymus und im Knochenmark gebildet und lösen in den sekundär lymphatischen Organen die adaptive Immunantwort aus.
- Cytotoxische T-Lymphocyten reagieren mit ihrem Corezeptor CD 8 mit Zellen, die Antigenfragmente mit MHC-I-Proteinen präsentieren. Dies führt zur Expression cytotoxischer Proteine, die diese Zellen gezielt abtöten. T-Lymphocyten mit dem Corezeptor CD 4 erkennen Antigene, die ihnen mit dem MHC-II-Protein präsentiert werden. Sie setzen daraufhin IL-2 und IL-4 frei, die der Umwandlung von B-Lymphocyten in Plasmazellen dienen, sowie IL-12, Interferon γ und TNFα, die Makrophagen aktivieren.
- Die Bindung eines Antigens an den B-Lymphocyten-Rezeptor führt zur Internalisierung und lysosomalen Fragmentierung des Antigens, das anschließend mit MHC-II-Proteinen präsentiert wird. Nach Kontakt mit T-Helferzellen erfolgt unter der Einwirkung des von diesen Zellen produzierten IL-4 die Proliferation und Differenzierung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen.

19.5 Aufbau, Biosynthese und Funktion von Immunglobulinen

19.5.1 Immunglobuline sind tetramere Proteine mit antigenbindenden Domänen

Immunglobuline sind von **Plasmazellen** synthetisierte und sezernierte Glycoproteine, die mit Antigenen reagieren können. In der Serumelektrophorese wandern sie mit der Fraktion der **γ-Globuline**. Sie werden auch als **Antikörper** bezeichnet.

Abb. 19.7 zeigt am Beispiel des **Immunglobulins G** (IgG) den Aufbau eines charakteristischen Antikörpermoleküls. IgG kommt im Vergleich zu den anderen Immunglobulinen im menschlichen Serum in der höchsten Konzentration vor. Seine Strukturelemente finden sich jedoch auch in den anderen Immunglobulinklassen:

- IgG ist ein symmetrisches, aus insgesamt **vier Ketten** aufgebautes Protein.
- Je zwei identische **schwere Ketten** (H-Ketten, *heavy chains*) und zwei **leichte Ketten** (L-Ketten, *light chains*) werden durch nichtcovalente Bindungen sowie durch Disulfidbrücken verknüpft, sodass eine stabile Y-förmige Struktur entsteht.

Durch Spaltung mit der Protease **Papain** lassen sich Antikörper in drei Fragmente zerlegen (Abb. 19.7):

- Die beiden **F_{ab}-Fragmente** (ab: *antigen binding*) sind imstande, Antigene zu binden. Sie bestehen aus den beiden Schenkeln des Y-förmigen Immunglobulins, die jeweils aus den **L-Ketten**, sowie einem Teil der **H-Ketten** gebildet werden.
- Das **F_c-Fragment** wird aus dem verbleibenden Rest der H-Ketten gebildet. Es enthält den gesamten Kohlenhydratanteil des Antikörpers.

Vergleicht man die Aminosäuresequenz von Antikörpermolekülen, so lassen sich Bereiche feststellen, die keine oder nur sehr geringe Unterschiede aufweisen, weswegen man sie auch als **invariabel** oder **konstant** bezeichnet. Der konstante Teil der H-Kette wird dementsprechend als **C_H**, derjenige der leichten Kette als **C_L** bezeichnet.

Speziell in der Gegend der Antigenbindungsstelle findet sich jedoch eine außerordentliche Variabilität der Aminosäuresequenz, sodass hier von **variablen** bzw. sogar **hypervariablen Bezirken** gesprochen wird. Für die H-Ketten spricht man vom **V_H-Bereich**, für die L-Ketten vom **V_L-Bereich**. Diese Variabilität spiegelt die Tatsache wider, dass Antikörper in sehr spezifischer Weise mit den verschiedensten Antigenen zu reagieren haben, was nur durch genaue Anpassung der Antikörperstruktur nach dem »Schlüssel-Schloss-Prinzip« an das jeweilige Antigen gelingt. Man nimmt an, dass der Organismus imstande ist,

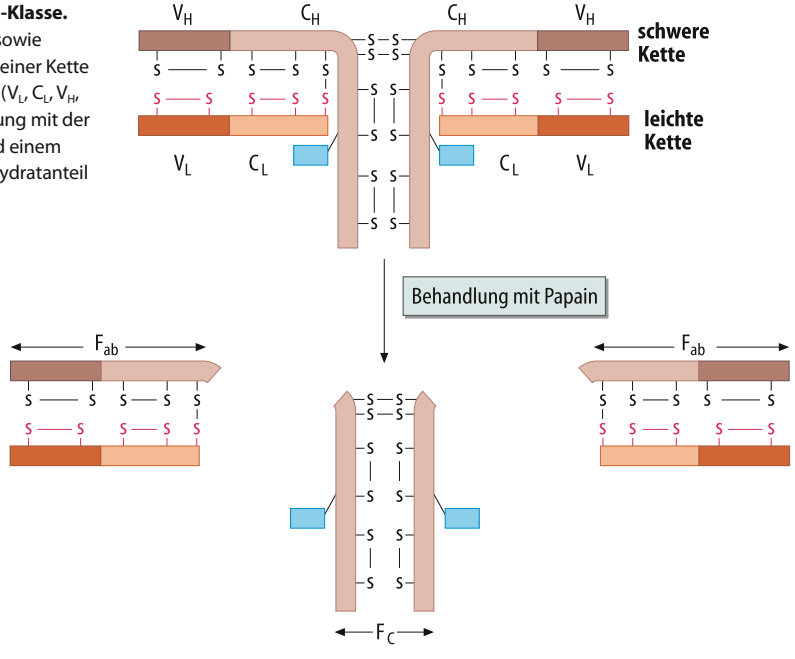


Abb. 19.7 Aufbau eines Antikörpers der IgG-Klasse. Die Ketten sind über nicht-covalente Bindungen sowie Disulfidbrücken miteinander verbunden. Auch in einer Kette werden jeweils innerhalb einer Homologieregion (V_L, C_L, V_H, C_H1–3) Disulfidbrücken ausgebildet. Die Aufspaltung mit der Protease Papain führt zu zwei F_{ab}-Fragmenten und einem F_c-Fragment. *Blau* hervorgehoben ist der Kohlenhydratanteil

Tabelle 19.1 Die Immunglobuline des menschlichen Serums

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molekülmasse	150 kDa	160 kDa (+ Aggregate)	900 kDa (+ Aggregate)	184 kDa	190 kDa
Schwere Ketten	γ	α	μ	δ	ε
Leichte Ketten	κ/λ	κ/λ	κ/λ	κ/λ	κ/λ
Gehalt im Normalplasma [g/l]	8–18	0,9–4,5	0,6–2,8	0,003–0,4	$1–14 \times 10^{-4}$

spezifische Antikörper gegen etwa 10^7–10^8 unterschiedliche Antigene zu bilden.

Die im menschlichen Plasma vorkommenden Immunglobuline werden in **fünf Klassen** oder **Isotypen** unterteilt (Tabelle 19.1). Diese Unterteilung beruht darauf, dass die **schweren Ketten** der Immunglobuline in fünf Varianten vorkommen, die mit den griechischen Buchstaben γ, α, μ, δ und ε bezeichnet werden. So gehört ein Immunglobulin bei identischer leichter Kette zur Klasse IgG, wenn die schwere Kette dem γ-Typ zugehört, zum Typ IgA, wenn sie dem α-Typ zugehört usw. Die leichten Ketten kommen in den 2 Isoformen κ bzw. λ vor.

Die Immunglobulinklassen haben unterschiedliche Funktionen:

- **IgG** sind mengenmäßig die wichtigsten Vertreter der Immunglobuline und kommen im Plasma sowie der Kolostralmilch vor. IgG binden z. B. von Bakterien gebildete, im Plasma vorkommende **Toxine**, aber auch **Mikroorganismen**, sodass diese besser phagocytiert oder durch das Komplementsystem (s. u.) eliminiert werden können. IgG sind die einzigen Immunglobuline, die placentagängig sind und infolgedessen die Feten mit einem Immunschutz ausstatten können.
- **IgA** kommen im Speichel, der Tränen- und Nasalflüssigkeit, dem Schweiß, sowie in den Sekreten der Lunge und des Gastrointestinaltraktes vor. Sie liegen dort als Dimere in Kombination mit einem **Joining Protein** (J-Protein) sowie einem weiteren Glycoprotein, der sog. **sekretorischen Komponente** (SC-Komponente) (▶ Kap. 20.4) vor. Die Funktion der IgA ist der Schutz der **Schleimhautoberfläche** des Organismus vor bakteriellen Infektionen.
- **IgM** sind pentamere Aggregate. Sie werden hierzu wie die IgA durch ein J-Protein verknüpft. IgM gehören zu den frühesten im Verlauf einer Immunantwort produzierten Immunglobulinen. Sie sind besonders wirksame Aktivatoren des **Komplementsystems** (▶ Kap. 19.6.1). Eine Besonderheit der IgM ist, dass diese in einer membrangebundenen und einer löslichen, sezernierten Form vorkommen, die durch alternatives Spleißen (Kap.13.5.3) entstehen. Die membrangebundene Form entspricht dem B-Zellrezeptor.
- **IgE** spielen eine besondere Rolle bei allergischen Reaktionen. Sie binden an einen spezifischen Rezeptor der **Mastzellen** und bewirken auf diese Weise nach Kontakt mit Antigen die Freigabe von Mediatorsubstanzen wie **Histamin** u. a. (▶ Kap. 17.9.1).
- Die biologische Funktion der **IgD** ist unbekannt.

19.5.2 Die Antikörpervielfalt kommt durch genetische Rekombination zustande

Die Fähigkeit zur Produktion von etwa 10^7–10^8 unterschiedlichen Antikörperspezifitäten bedeutet, dass jeweils spezifische Aminosäuresequenzen in den variablen Teilen der F_{ab}-Fragmente der Antikörpermoleküle synthetisiert werden.

Diese Variabilität der V-Regionen und damit der Antikörpervielfalt wird durch **genetische Rekombination** hervorgerufen. Abbildung 19.8 stellt deren Mechanismus am Beispiel der Herstellung einer L-Kette eines Immunglobulins dar:

- Bei nicht differenzierten B-Lymphocyten liegen – wie übrigens auch in allen anderen somatischen Zellen des Organismus – im Genom einige hundert unterschiedliche sog. **V-Gene** (V-Segmente) vor, die für die ersten 95 N-terminalen Aminosäuren des V-Teils einer L-Kette codieren.
- Davon abgesetzt finden sich fünf unterschiedliche **J-Gene**, von denen jedes die genetische Information für weitere fünf Aminosäuren des V-Teils der L-Kette enthält.
- Etwas weiter davon entfernt liegt schließlich das **C-Gen**, das für den konstanten Teil der L-Kette codiert.
- Die Entwicklung von funktionsfähigen B-Lymphocyten beginnt mit der Verknüpfung eines **beliebigen** V-Gens an ein **beliebiges** J-Gen. Dabei werden die dazwischen liegenden Gensegmente eliminiert.
- Die zwischen dem erwählten J-Gen und dem C-Gen gelegenen DNA-Abschnitte werden zwar noch transkribiert, danach aber durch Spleißen (▶ Kap. 13.4.2) entfernt, sodass schließlich eine aus einem **V**-, einem **J**- und einem

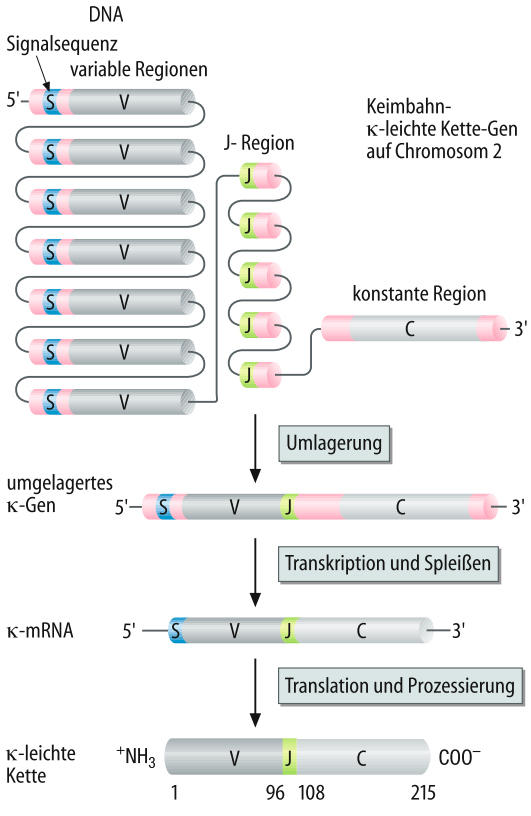


Abb. 19.8 Biosynthese einer L-Kette eines Immunglobulins durch genetische Rekombination. *S*: Signalsequenz für die Einschleusung ins raue endoplasmatische Reticulum; *V*: V-Sequenz für den variablen Teil; *J*: J-Sequenz für den variablen Teil; *C*: C-Sequenz für den konstanten Teil; *rot*: Introns (Einzelheiten ▶ Text)

C-Gentranskript bestehende mRNA entsteht, die die Matrize für die Herstellung einer fertigen L-Kette liefert. Allein mit den ca. 200 V-, den fünf J-Genen und einem C-Gen können also etwa 1000 L-Ketten mit verschiedenen variablen Teilen entstehen.

Im Prinzip erfolgt die Herstellung der H-Ketten in ähnlicher Weise. Außer den V- und den J-Genen lassen sich hier allerdings noch weitere Gene, die sog. **D-Gene** (*D* für Diversität) nachweisen. Man geht davon aus, dass beim Menschen je eines aus etwa 75–100 V-Genen, 10–20 D-Genen und 6 J-Genen für die H-Kette kombiniert werden. Bei beliebiger Kombination können somit etwa 12 000 H-Ketten hergestellt werden. Da L- und H-Ketten wiederum beliebig kombinierbar sind, lassen sich auf diese Weise etwa 10^7–10^8 unterschiedliche Antikörperspezifitäten erreichen.

Die hier geschilderten Rekombinationsereignisse finden während der Reifung von B-Lymphocyten aus Stammzellen des Knochenmarks **unabhängig** von der Anwesenheit eines Antigens statt. Dies führt zu einer entsprechend großen Zahl von B-Lymphocyten, die sich nur dadurch unterscheiden, dass jede ein anderes Gen für L- und H-Ketten besitzt. Diese Gene werden auch unabhängig von der Anwesenheit eines Antigens transkribiert und exprimiert, wobei zunächst eine **schwere Kette** des **Typs** μ verwendet wird, die im Gegensatz zu dem später vorhandenen IgM eine **Transmembrandomäne** besitzt (▶ Kap. 13.5.3). Dieser Subtyp des IgM dient demnach als **membrangebundener B-Zellrezeptor** (s. o.) in der Plasmamembran von B-Lymphocyten, die im Zustand der Ruhe verbleiben können. Nach Kontakt mit einem zum B-Zellrezeptor passenden Antigen erfolgen zwei weitere Schritte:

- Die somatische Hypermutation in den hypervariablen Bereichen der L- bzw. H-Ketten durch Punktmutationen löst eine weitere Erhöhung der Antikörperspezifität aus.
- Die Antigenbindung an einen spezifischen B-Zellrezeptor führt zur **Proliferation** dieses B-Lymphocyten und anschließend zu seiner **Differenzierung** zu Plasmazellen. Diese produzieren und sezernieren die entsprechenden Antikörper. Dieser Vorgang wird auch als **klonale Selektion** bezeichnet und hängt von T_H2-Zellen ab (▶ Kap. 19.4.3).

Da die meisten Antigene über mehrere antigene Determinanten verfügen, werden auch mehrere unterschiedliche B-Lymphocyten aktiviert, sodass eine entsprechend größere Zahl von Plasmazellklonen entsteht. Die von ihnen gebildeten Antikörper werden in ihrer Gesamtheit auch als **polyklonale Antikörper** bezeichnet.

Zu den Vorgängen zur Entstehung der Immuntoleranz ▶ Kap. 19.7.

Zu Beginn jeder Immunantwort werden zunächst IgM-Moleküle gebildet. Im Serum machen diese jedoch nur 10 % der Immunglobuline aus, die überwiegend aus IgG bestehen. Die Grundlage dieses Phänomens ist der sog. **Immunglobulin-Klassenwechsel**:

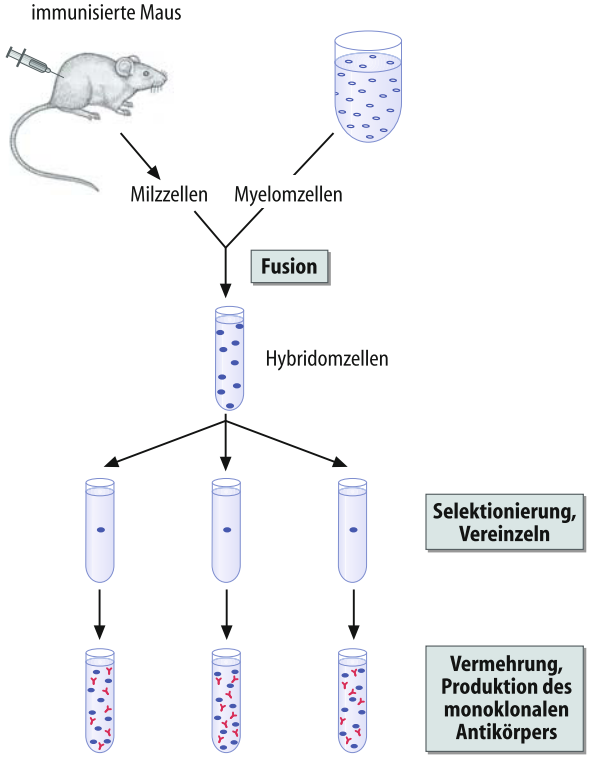
- Nach der Zusammensetzung des variablen Teils der H-Ketten wird dieser zunächst mit der Cμ-Gensequenz verknüpft, die den D-Genen am nächsten liegt. Dies führt zur Bildung von IgM-Immunglobulinen.
- Unter dem Einfluss von Zytokinen (IL-4, IL-5, TGF-β) kann es anschließend zur Verknüpfung der Gensequenz für den variablen Teil der H-Kette mit den weiter entfernt liegenden Cγ-, Cα- und Cε-Genen kommen, sodass IgG-, IgA- und IgE-Immunglobuline gebildet werden können.

- Die von **einem** aktivierten B-Lymphocyten bzw. einer Plasmazelle gebildeten Antikörperklassen unterscheiden sich also nur in den C-Teilen der H-Ketten.

19.5.3 Monoklonale Antikörper erkennen jeweils nur ein Epitop eines Antigens

Für viele experimentelle und diagnostische Zwecke ist es von Vorteil, statt des üblichen polyklonalen Antikörpergemisches nach Immunisierung mit einem Antigen eine einheitliche, nur von einem B-Zellklon produzierte Antikörperspezies zur Verfügung zu haben. Ein Verfahren zur Herstellung derartiger **monoklonaler Antikörper**, die jeweils nur ein Epitop eines Antigens erkennen, ist vor einigen Jahren von Köhler und Milstein entwickelt worden (◘ Abb. 19.9):

- Zunächst wird eine Maus mit dem in Frage kommenden Antigen immunisiert. Hierbei entsteht je nach Art des Antigens eine mehr oder weniger große Zahl von **aktivierten B-Lymphocyten**, die aus der Milz gewonnen werden können.



◘ Abb. 19.9 Herstellung eines monoklonalen Antikörpers.
Rote Y-förmige Strukturen: sezernierte monoklonale Antikörper (Einzelheiten ▶ Text)

- Um jeweils einen einzigen dieser B-Lymphocyten zu isolieren und seine Antikörperproduktion für möglichst lange Zeit aufrecht zu erhalten, muss dessen normalerweise innerhalb weniger Tage erfolgendes Absterben verhindert werden. Hierzu werden **Milzzellen** der immunisierten Maus experimentell mit **Myelomzellen** fusioniert, wobei sog. **Hybridomzellen** entstehen.
- Da Myelomzellen als bösartig entartete Plasmazellen immortal sind, führt die Fusionierung zur **Immortalisierung** der Hybridomzellen. Diese können beliebig lange in Zellkultur gehalten werden und sind zur **Antikörperproduktion** imstande.
- Durch entsprechende **Selektionsverfahren** werden nichtfusionierte Myelomzellen bzw. B-Lymphocyten abgetrennt.
- Durch Vereinzeln der Hybridomzellen lassen sich Klone herstellen, die von je einem B-Lymphocyten abstammen und damit nur **eine** Antikörperspezies erzeugen.

In Kürze

- Immunglobuline sind tetramere, von Plasmazellen synthetisierte Glycoproteine aus je zwei leichten und zwei schweren Ketten. Man unterscheidet fünf Klassen, die sich innerhalb des konstanten Teils der schweren Kette unterscheiden. Die Antigen-Bindungsstelle liegt in den ersten 90–100 N-terminalen Aminosäuren der schweren und leichten Ketten.
- Die Vielfalt der Antigen-Bindungsstellen in Immunglobulinen (ca. 10^7–10^8) entsteht ohne Kontakt mit einem Antigen während der Reifung der B-Lymphocyten durch Rekombination von V-, J- und D-Genen. Da die meisten Antigene mehrere Epitope besitzen, löst der Kontakt des Antigens mit dem Immunsystem die Aktivierung unterschiedlicher B-Lymphocyten aus. Diese produzieren demgemäß ein Gemisch von Antikörpern (polyklonale Antikörper).
- Experimentell können monoklonale Antikörper hergestellt werden. Nach Immunisierung eines Versuchstiers werden die entstandenen aktivierten B-Lymphocyten mit Myelomzellen hybridisiert und damit immortalisiert. Nach Vereinzelung sind die dabei entstehenden Hybridom-Zellen imstande, in Kultur einen Klon zu bilden, der jeweils nur ein spezifisches Immunglobulin produziert.

19.6 Das Komplementsystem

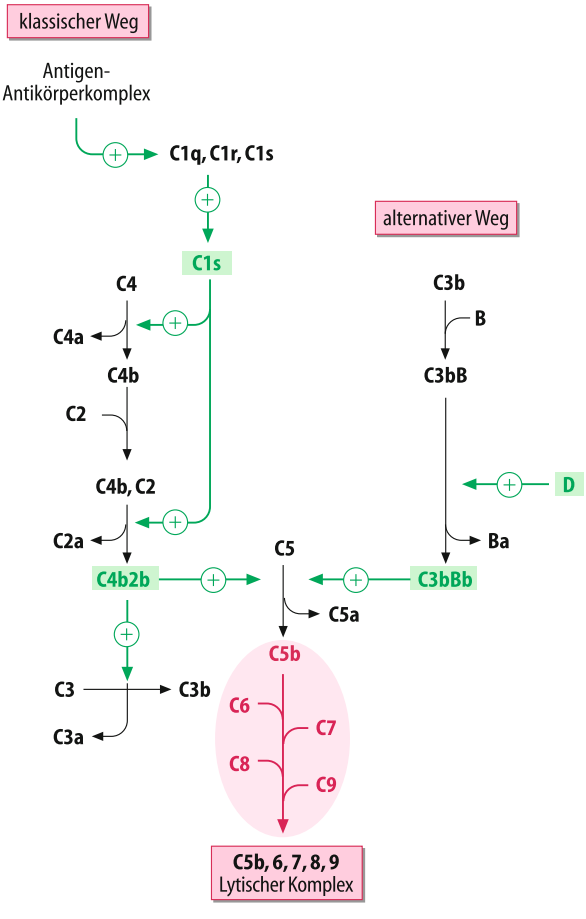
Durch die nach entsprechender Aktivierung der B-Lymphocyten erfolgende Immunglobulinproduktion und durch die darauf folgende Bildung der Antigen-Antikörperkomplexe werden antigene Strukturen zwar mit Antikörpern »markiert«[1], sie sind jedoch damit noch nicht unschädlich gemacht.

Bei löslichen Antigen-Antikörperkomplexen erfolgt die Eliminierung durch **Granulocyten**, die einen **Fc-Rezeptor** besitzen, der Antigen-Antikörperkomplexe bindet, die danach durch **Phagocytose** aufgenommen und abgebaut werden.

Anders ist es dagegen bei der Eliminierung von Bakterienzellen. Wenn diese mit Antikörpern markiert sind, kommt es u. a. zur Aktivierung des **Komplementsystems** (◘ Abb. 19.10). Dieses ist aus mehr als 20 verschiedenen Plasmaproteinen zusammengesetzt, die ähnlich wie die Proteine der Blutgerinnung oder der Fibrinolyse in einem Kaskadensystem zusammenwirken, bei dem spezifische Proteasen durch limitierte Proteolyse aktiviert werden. Die einzelnen Komponenten des Komplementsystems werden mit **C** (*complement*) und einer Ziffer bezeichnet, aktive Proteasen zusätzlich gelegentlich mit einer Überstreichung. Das Komplementsystem hat drei wesentliche Funktionen:

- gezielte Abtötung fremder Organismen, meist Bakterienzellen.
- Bereitstellung von Opsoninen. Opsonine sind körpereigene Proteine, die an körperfremde Partikel und Zellen, aber auch an virusbefallene oder transformierte körpereigene Zellen binden, wodurch deren Phagocytose durch Makrophagen ausgelöst wird.
- Bereitstellung von chemotaktisch wirksamen Peptiden, die die Einwanderung von Granulocyten aus der Blutbahn in die Gewebe erleichtern

Die Aktivierung des Komplementsystems führt zur Ausbildung der **Zelllyse** der attackierten (Bakterien-)Zellen. Diese beruht auf der Bildung einer auch elektronenoptisch sichtbaren **Pore** in der Zellmembran, die durch die Komponenten **C5 b, C6, C7, C8** und **C9** des Komplementsystems gebildet wird. Der Auslöser hierfür ist die Komponente **C5 b**, die durch **limitierte Proteolyse** aus der Komplementkomponente C5 entsteht. Die Pore ermöglicht beispielsweise das Eindringen von Ionen in die betroffene Zelle bzw. den Verlust zellulärer Komponenten und führt damit schließlich zur Zelllyse.



◘ Abb. 19.10 Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen bzw. den alternativen Weg. Aktive Proteasen sind *grün* dargestellt, proteolytische und/oder zur Aktivierung führende Reaktionen sind mit *grünen Pfeilen* hervorgehoben. (Einzelheiten ▶ Text)

Für die Aktivierung der Komplementkomponente C5 zu C5 b stehen zwei Wege zur Verfügung, der **klassische** bzw. der **alternative Weg**.

19.6.1 Der klassische Weg der Komplementaktivierung benötigt wenigstens zwei benachbarte F_c-Enden von Antikörpermolekülen, die mit Antikörpern beladen sind

Der klassische Weg der Komplementaktivierung führt in folgenden Schritten zur proteolytischen Aktivierung des Faktors C5:

[1] Eine derartige Markierung von antigenen Strukturen auf Zelloberflächen wird auch als Opsonierung bezeichnet. Immunglobuline sowie Komplementkomponenten wie C3 b sind sog. Opsonine.

- Zunächst bindet die Komplementkomponente **C1q** an ein **Antigen-Antikörper-Aggregat** auf der Oberfläche der zu lysierenden Zelle. Damit dies erfolgreich geschehen kann, sind wenigstens **zwei** benachbarte F_c-Teile von Antikörpern notwendig. Damit ist der wirksamste Aktivator des Komplementsystems das pentamere **IgM**, bei dem die Nachbarschaft der F_c-Teile vorgegeben ist.
- An C1q lagern sich die Komponenten **C1r** und **C1s** an. Dies führt zur Aktivierung der proteolytischen Aktivität von C1s.
- C1s spaltet die Komplementkomponente C4 zu C4a und C4b, wobei das Bruchstück C4b an die mikrobielle Oberfläche bindet.
- An C4b bindet C2, das anschließend von C1s zu C2b und C2a gespalten wird.
- Der Komplex der Komplementkomponenten C4b und C2b (**C4b,2b**) ist proteolytisch als C3/C5-Konvertase aktiv.
- Die C3/C5-Konvertase spaltet die Komplementkomponente C3 in C3a und C3b. C3b opsoniert z. B. Bakterienoberflächen und liefert diese damit dem Angriff durch Makrophagen aus. Außerdem setzt es den alternativen Weg der Komplementaktivierung (s. u.) in Gang und verstärkt so den klassischen Weg.
- Die C3/C5-Konvertase spaltet C5 in C5a und C5b, welches die Bildung des lytischen Komplexes auslöst.

19.6.2 Der alternative Weg der Komplementaktivierung ist Antikörper-unabhängig

Der alternative Weg der Komplementaktivierung ist vermutlich immer in geringem Umfang aktiv. Er ist Antikörper-unabhängig und Teil der angeborenen Immunantwort. Er verläuft in folgenden Schritten:

- In geringen Mengen durch die Aktivität von Plasmaproteasen entstehendes **C3b** wird von (Bakterien-)Zelloberflächen gebunden und lagert sich mit einer als **B** bezeichneten Komplementkomponente zusammen.
- Dieser Komplex ist Substrat der **Protease D**, welches nun die B-Untereinheit des Komplexes C3bB spaltet.
- Der dabei entstehende **C3b,Bb-Komplex** dient als C5-Konvertase und löst damit ebenfalls die Bildung des lytischen Komplexes aus.

Da die Komplementkomponente C3b sowohl in einer Antikörper-abhängigen Reaktion gebildet werden kann, als auch spontan durch Plasmaproteasen entsteht und dann auf der Oberfläche von Bakterien fixiert wird, stellt das Komplementsystem eine Verbindung des adaptiven mit dem angeborenen Immunsystem dar. Es ist für die Eliminierung von Bakterien von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus lösen die löslichen Komplementfragmente C3a, C4a und C5a eine **lokale Entzündungsreaktion** aus. Sie führen zu Kontraktionen der glatten Muskulatur, erhöhen die Gefäßpermeabilität und rekrutieren Granulocyten und Monocyten an Gefäßwände, was die Voraussetzung für deren Einwanderung in das Entzündungsgebiet darstellt.

In Kürze

- Der klassische Weg der Komplementaktivierung benötigt wenigstens zwei benachbarte F_c-Enden von Antikörpermolekülen, die ein Antigen gebunden haben. Die Bindung von C1q an Antigen-Antikörper-Komplexe löst eine proteolytische Kaskade aus, bei der die C3/C5-Konvertase entsteht. Diese katalysiert die Bildung von Opsonin C3b und von C5b, dem Ausgangspunkt für die Produktion des lytischen Komplexes.
- Der alternative Weg der Komplementaktivierung ist Antikörper-unabhängig. Er benötigt die Komplementkomponente C3b auf Bakterienoberflächen. Zusammen mit den Faktoren B und D wird hierdurch eine C5-Konvertase erzeugt, die C5 in C5b umwandelt.

19.7 Immuntoleranz

Das Immunsystem ist außerordentlich effektiv bei der Eliminierung körperfremder Antigene und Zellen. Eine ernsthafte Bedrohung ergäbe sich allerdings, wenn es auch körpereigene Strukturen attackieren würde. Aus diesem Grunde ist die Fähigkeit des Immunsystems, zwischen »selbst« und »fremd« unterscheiden zu können, von besonderer Bedeutung. Dies wird durch eine Reihe unterschiedlicher Mechanismen ermöglicht:

Zentrale Toleranz: Die zentrale Toleranz entsteht im Thymus während der Entwicklung von T-Lymphocyten. Mit ihrem T-Zellrezeptor »suchen« sie nach Antigenpeptiden, die ihnen von Thymuszellen mit MHC-Proteinen präsentiert werden. Ist eine derartige Reaktion nicht möglich, gehen sie in Apoptose. Das gleiche geschieht, wenn sie eine sehr feste Bindung mit dem Antigen eingehen. Übrig bleiben nur diejenigen T-Lymphocyten, die eine nur lockere Bindung eingehen. Sie sind imstande, die eigenen MHC-Proteine zu binden, ohne jedoch mit dem Antigenpeptid zu reagieren.

Periphere Toleranz: Da nicht alle Antigenpeptide eines Organismus im Thymus präsentiert werden, ist eine weitere Selektion in der Peripherie notwendig. Diese beruht darauf, dass nach der Ausbildung des Komplexes aus MHC-Molekül, Antigenpeptid und dem T-Zellrezeptor eine Proliferation der T-Lymphocyten nur dann erfolgt, wenn ein weiteres sog. costimulatorisches Signal von den Antigen-präsentierenden Zellen bereitgestellt wird (CD80 oder 86). Fehlt dieses, so fallen die T-Lymphocyten in den Zustand der Anergie und können nicht mehr aktiviert werden. Zu einem Absterben des T-Lymphocyten kommt es außerdem, wenn ihm ein Antigen fortwährend in sehr hoher Konzentration präsentiert wird.

Da diese Vorgänge nicht nur mit CD8-T-Lymphocyten, sondern auch mit CD4-T-Lymphocyten erfolgen, verhindern sie auch eine B-Zell-Differenzierung und Immunglobulinproduktion, da die für beide Vorgänge notwendigen Interleukine nicht gebildet werden könnten. Da aktivierte B-Lymphocyten ohne diese Faktoren innerhalb weniger Tage absterben, führt dieser Mechanismus zur Immuntoleranz.

In Kürze

– Die Immuntoleranz verhindert, dass sich die Aktivitäten des adaptiven Immunsystems gegen den eigenen Organismus richten. Sie beruht darauf, dass gegen »selbst« gerichtete T- bzw. B-Lymphocyten in frühen Stadien der Lymphocytendifferenzierung eliminiert werden. Die pathologische Störung der Immuntoleranz führt zu Autoimmunerkrankungen.

19.8 Pathobiochemie des Immunsystems

Erkrankungen des Immunsystems sind relativ häufig und reichen von harmlosen Erscheinungen wie dem **Heuschnupfen** bis hin zu lebensbedrohenden Erkrankungen wie beispielsweise **AIDS** (▶ Kap. 15.2.2) oder schweren Autoimmunerkrankungen. ◘ Tabelle 19.2 stellt eine Auswahl dieser Erkrankungen zusammen. Prinzipiell kann unterschieden werden zwischen Defekten des Immunsystems (Immunschwäche-Erkrankungen) und Erkrankungen, die durch fehlerhafte oder überschießende Aktivität des Immunsystems ausgelöst werden.

19.8.1 Immunschwächeerkrankungen beruhen auf Gendefekten oder sind Folge einer HIV-Infektion

Immunschwäche-Erkrankungen können erblich oder erworben sein. Erbliche Immunschwäche-Erkrankungen sind selten. Am häufigsten ist der selektive IgA-Mangel (Inzidenz 1:300–1:800), der mit gehäuften Erkrankungen des Respirationstraktes einhergeht. Andere Gendefekte führen dazu, dass keine T- bzw. B-Lymphocyten gebildet werden können oder die Immunantwort wegen Defekten in den notwendigen Signaltransduktionsketten nicht ablaufen kann. Als **schwerer kombinierter Immundefekt** (SCID, *severe combined immunodeficiency)* werden Erkrankungen

◘ **Tabelle 19.2** Störungen der Funktion des Immunsystems (Auswahl)

	Ursache	Erkrankungen (Beispiele)	Folgen
Immunschwäche	Gendefekte	ADA-Mangel	Allg. Infektanfälligkeit wegen des Fehlens von T-Zellen
	HIV-Infektion	AIDS	Tod nach Verschwinden von CD4-T-Lymphocyten durch Befall mit HIV
Verstärkte Immunreaktionen	Verstärkte IgE-Produktion	Allergien vom Soforttyp	Heuschnupfen, Asthma bronchiale
	Überaktivität inflammatorischer T-Lymphocyten	Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ	Kontakthypersensibilität der Haut
	Antikörperproduktion gegen »Selbst«	Autoimmunerkrankungen	Typ I-Diabetes Hyperthyreose
	Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphocyten gegen »fremd«-MHC-I-Proteine	Transplantatabstoßung	–

ADA Adenosindesaminase.

bezeichnet, bei denen alle Bereiche der erworbenen Immunantwort betroffen sind. SCID kann u. a. durch einen genetischen Defekt der **Adenosindesaminase** (▶ Kap. 11.5) hervorgerufen werden. Dadurch steigen die Konzentrationen von ATP, dATP, ADP und dADP sowie Adenosin an. Diese Verbindungen sind toxisch für alle Formen der Lymphocyten, sodass sich eine schwere Lymphopenie mit allen Zeichen eines Immundefektes ausbildet.

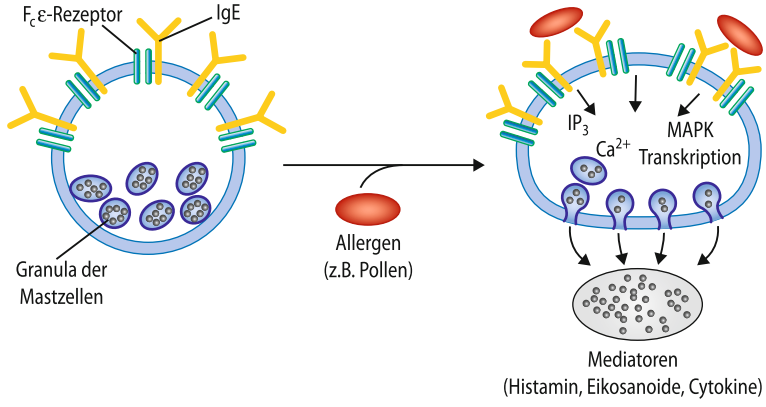
Die schwerwiegendste erworbene Immunschwächeerkrankung ist **AIDS** *(aquierd immunodeficiency syndrome)*. Diese durch **HIV** *(human immunodeficiency virus)* (▶ Kap. 15.2.2) verursachte Erkrankung führt nach meist mehrjähriger Latenzzeit zum allmählichen Verschwinden von **CD4-T-Lymphocyten.** Der Grund hierfür ist, dass der HIV das CD4-Protein als Rezeptor für seinen Eintritt in die Zelle benutzt. Wegen des Fehlens der CD4-T-Lymphocyten erleiden die Patienten einen allg. Zusammenbruch des Immunsystems, der durch das Auftreten sog. **opportunistischer Infektionen** gekennzeichnet ist. Zu diesen gehören z. B. Pilzinfektionen, Tuberkulose oder Pneumonien. Außerdem können maligne Tumoren, z. B. das Kaposi-Sarkom, auftreten.

19.8.2 Die Überaktivität des Immunsystems führt zu häufigen Erkrankungen wie Allergien oder Asthma bronchiale

Besonders vielfältig sind die Erkrankungen des Immunsystems, die auf einer überschießenden oder fehlerhaften Immunreaktion beruhen. So reichen IgE-vermittelte allergische Reaktionen vom **Heuschnupfen** und **Asthma bronchiale**, bei dem das Allergen durch Inhalation aufgenommen wird, bis zur **Nahrungsmittelallergie** und im schlimmsten Fall der zum Tod führenden **systemischen Anaphylaxie**, wenn das Allergen intravenös zugeführt wird. Zugrunde liegt eine Prädisposition für IgE-vermittelte Immunantworten, die häufig vererbt wird. Zum Zustandekommen einer **akuten allergischen Reaktion** (■ Abb. 19.11) ist

- ein Erstkontakt mit einem Allergen notwendig, welches die Aktivierung IgE-produzierender B-Lymphocyten verursacht.
- Die sezernierten, allergenspezifischen IgEs binden an spezifische Rezeptoren aus Mastzellen, die Fcε-Rezeptoren. Es handelt sich um tetramere Transmembranproteine der Struktur α,β,γ_2.
- Bei einem zweiten oder folgenden Kontakt mit dem Allergen bindet dieses an die IgEs der Mastzellen und führt zu einer Quervernetzung der Rezeptoren.
- Hierdurch wird eine komplexe Signaltransduktionskaskade ausgelöst. Sie beinhaltet u. a. die Aktivierung der PLCγ mit anschließender Ca^{2+}-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Reticulum, sowie die Stimulierung der MAP-Kinase-Kaskade.
- Die Folge hiervon ist die Freisetzung von Mediatoren, v. a. von Histamin, Eikosanoiden, Cytokinen, Chemokinen und Interleukinen, die für die Symptomatik der Allergie verantwortlich sind.

Bei allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ steht die Aktivierung von eosinophilen Granulocyten im Vordergrund, die durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Chemokine, Cytokine, Eikosanoide) gekennzeichnet ist.



■ Abb. 19.11 Freisetzung von Histamin aus IgE-tragenden Mastzellen. Mastzellen sind imstande, IgE-Moleküle (*gelb*) mit spezifischen $F_c\varepsilon$-Rezeptoren (*grün*) an ihre Plasmamembran zu fixieren. Werden von diesen IgEs die jeweiligen Allergene (*rot*) gebunden und damit quervernetzt, führt dies zur Freisetzung von Mediatorstoffen wie Histamin, Eikosanoiden, Chemokinen, Cytokinen und Interleukinen (Einzelheiten ▶ Text)

19.8.3 Autoimmunerkrankungen beruhen auf einer überschießenden Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen.

Autoimmunerkrankungen beruhen darauf, dass das Immunsystem »irrtümlicherweise« körpereigene Strukturen für »fremd« hält und entsprechend darauf reagiert. Die genauen Ursachen hierfür sind unklar. Man nimmt an, dass eine genetische Disposition vorliegen muss. Auslöser von Autoimmunerkrankungen können auch immunologische Reaktionen gegen bestimmte bakterielle Epitope sein, die mit körpereigenen Strukturen Ähnlichkeit haben. Autoimmunreaktionen können ein oder mehrere Gewebe befallen, wobei Mischformen mehrerer Autoimmunerkrankungen nicht selten sind.

Bis heute sind etwa 60 Erkrankungen bekannt, bei denen eine Autoimmunpathogenese beteiligt ist. Generell können Autoimmunerkrankungen in

- organspezifische Autoimmunerkrankungen und
- systemische Autoimmunerkrankungen

eingeteilt werden.

Zu den **organspezifischen Autoimmunerkrankungen** gehören u. a. der Typ I Diabetes mellitus (▶ Kap. 17.5.4; ▶ Fall 3), die Hyperthyreose (Morbus Basedow; ▶ Kap. 17.4.5), die autoimmunhämolytische Anämie (▶ Fall 10) oder die Myasthenia gravis (▶ Kap. 25.4.2). **Systemische Autoimmunerkrankungen** gehören häufig dem rheumatischen Formenkreis an.

Die Symptomatik von Autoimmunerkrankungen ist vielfältig und hängt vom betroffenen Organ/Gewebe ab, das in seiner Funktion durch die Autoantikörper meist empfindlich gestört wird. Eine Ausnahme machen die gegen den TSH-Rezeptor der Schilddrüsen-Epithelzellen gerichteten Autoantikörper bei der Basedow-Hyperthyreose. Diese wirken wie TSH und lösen eine Stimulation der Schilddrüsenhormon-Produktion aus.

19.8.3 Die Abstoßungsreaktion ist eine gefürchtete Komplikation von Organtransplantationen.

Die gravierendste Komplikation nach Organtransplantationen ist die sog. **Abstoßungsreaktion**. Sie beruht in aller Regel auf immunologischen Reaktionen des Empfängers gegen das transplantierte Organ. Das Umgekehrte, nämlich eine immunologische Reaktion des transplantierten Organs gegen den Empfänger, ist demgegenüber viel seltener.

Je nach ihrem zeitlichen Zusammenhang mit der Transplantation kann die Abstoßungsreaktion in drei verschiedenen Formen auftreten:

- Der **hyperakute Typ** der Transplantatabstoßung findet innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Transplantation statt. Er beruht auf dem Vorhandensein bereits existierender Antikörper unbekannter Genese. Diese binden an die Endothelzellen des Transplantats und aktivieren das Komplementsystem. Diese Form der Abstoßung ist heute außerordentlich selten, da derartige Antikörper vor der Transplantation nachgewiesen werden können.
- Die **akute Abstoßungsreaktion** tritt Tage bis Wochen nach der Transplantation auf. Sie beruht im Wesentlichen auf der Aktivierung cytotoxischer T-Lymphocyten, die meist gegen die fremden MHC-Proteine des Transplantats gerichtet sind und zu einer Zell-Lyse des Transplantats führen (akute zelluläre Abstoßungsreaktion). Gegen Antigene des Transplantat-Endothels gerichtete Antikörper führen ebenfalls zur Komplementaktivierung, allerdings steht hier die sich anschließende Gefäßschädigungen im Vordergrund (akute vaskuläre Abstoßungsreaktion).
- Bei der nach Wochen bis Jahren auftretenden **chronischen Abstoßungsreaktion** findet sich ein bindegewebiger Ersatz normaler Organstrukturen. Er beruht wahrscheinlich auf der Sekretion von Wachstumsfaktoren durch aktivierte Makrophagen, die einen Fibrosierungsprozess einleiten. Die hiermit einhergehende Schädigung von Blutgefäßen führt zur Minderdurchblutung.

Durch den gezielten Einsatz immunsuppressiver Medikamente gelingt es, das Ausmaß und die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen zu vermindern.

In Kürze

- Eine Minderaktivität des Immunsystems wird als Immunschwäche bezeichnet und kann als Gendefekt auftreten (z. B. SCID) oder erworben sein (z. B. AIDS).
- Die Überaktivität des Immunsystems äußert sich u. a. in allergischen Reaktionen, der systemischen Anaphylaxie sowie Autoimmunerkrankungen.
- Der Transplantatabstoßung liegt die Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphocyten durch die körperfremden MHC-Proteine des Transplantats zugrunde.

20 Ernährung, Verdauung, Resorption

GK I 8.1–8.3; 16.3; 18.4; 22.1–22.5; 28

Einleitung

Die in den Lebensmitteln enthaltenen Nährstoffe dienen der ATP-Erzeugung und dem Aufbau der verschiedenen Bestandteile von Zellen, Geweben und Organen. Voraussetzung für die Resorption der Nahrungsstoffe ist ihre Verdauung im Gastrointestinaltrakt, wo sie in ihre monomeren Bestandteile zerlegt und durch die Epithelzellen des Intestinaltraktes transportiert werden. Ein komplexes System von gastrointestinalen Hormonen reguliert die Aktivität der Verdauungsdrüsen sowie die Motilität des Darms. Im Intestinaltrakt kommt der Organismus auch mit Fremdstoffen sowie fremden Organismen wie Parasiten in Kontakt, die mit dem gastrointestinalen Immunsystem eliminiert werden.

Dieses Kapitel stellt die für die Energiegewinnung benötigten Nahrungsbestandteile sowie die wichtigen Vitamine und Spurenelemente vor. Es beschreibt die gastrointestinalen Sekrete und die Verdauung und Resorption einzelner Nahrungsbestandteile. Darüber hinaus bietet es einen Einblick in das Immunsystem und die Pathobiochemie des Intestinaltraktes.

20.1 Für die Energiegewinnung benötigte Nahrungsbestandteile

20.1.1 Die Energieausbeute bei der biologischen Oxidation von Nahrungsstoffen entspricht dem physikalischen Brennwert

Bei ausgeglichener Ernährung bleibt das Körpergewicht des gesunden Erwachsenen konstant. Er nimmt also genau soviel Nahrungsstoffe auf, wie zur Deckung des Energiebedarfs notwendig sind. Untersucht man die dabei entstehenden Ausscheidungsprodukte, so sind dies v. a. **CO_2, Wasser** und **Harnstoff**. Diese Verbindungen entstehen auch, wenn die wichtigsten Nahrungsbestandteile, nämlich Kohlenhydrate, Fette und Proteine in einer Kalorimeterbombe mit Sauerstoff verbrannt werden. Eine Ausnahme hiervon macht lediglich der beim Abbau von Proteinen und Aminosäuren anfallende Ammoniak, der im tierischen Organismus in Form des Harnstoffs ausgeschieden wird, in der Kalorimeterbombe jedoch zu Salpetersäure oxidiert wird.

- Da im Stoffwechsel aus Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen dieselben Endprodukte entstehen wie bei deren Oxidation in der Kalorimeterbombe, muss nach den Gesetzen der Thermodynamik die Energieausbeute beim Stoffwechsel dem Energiegewinn bei der Oxidation in der Kalorimeterbombe entsprechen. Daraus ergibt sich, dass für die Berechnung des **physiologischen Brennwertes** eines Nahrungsmittels in erster Näherung dessen Brennwert aus dem Kalorimeter, der physikalische Brennwert, eingesetzt werden kann (Tabelle 20.1). Genaueres s. Lehrbücher der Physiologie bzw. der Ernährungslehre.
- Die Ermittlung des Energieumsatzes im Organismus kann durch Bestimmung der Wärmeproduktion in einem Kalorimeter erfolgen. Dieses auch als **direkte Kalorimetrie** bezeichnete Verfahren ist technisch aufwendig. Eine Alternative ist die **indirekte Kalorimetrie**. Hierbei geht man von der Tatsache aus, dass der Wasserstoff aller Substrate in der mitochondrialen Atmungskette mit Sauerstoff unter Wasserbildung reagiert, wobei gleichzeitig Energie freigesetzt wird. Damit wird der Sauerstoffverbrauch ein indirekter Parameter für die **Substratoxidation** im Organismus und für den Energieumsatz.

Die Berechnung der Energiebilanz eines Organismus nur aus der Menge an zugeführten Nahrungsstoffen kann leicht zu fehlerhaften Ergebnissen führen:

- Bei Überernährung ergibt sich eine **positive Energiebilanz**, da im Überschuss zugeführte Nahrungsstoffe in körpereigene Speicherverbindungen umgewandelt werden.
- Bei Unterernährung ergibt sich eine **negative Energiebilanz**, da die Energiespeicher des Organismus zur Deckung des Fehlbetrages herangezogen werden.

Tabelle 20.1 Physiologische Brennwerte der Grundstoffe der Nahrung sowie von Ethanol

1 g Protein	16,7 kJ (4,1 kcal)
1 g Kohlenhydrat	16,8 kJ (4,1 kcal)
1 g Fett	37,6 kJ (9,3 kcal)
1 g Ethanol	29,8 kJ (7,1 kcal)

Der Organismus verfügt über drei wichtige Energiespeicher:

- **Glycogen** ist der einzige Kohlenhydratspeicher und kommt in höherer Konzentration in der Leber und in der Muskulatur vor. Beim 70 kg schweren, normal Ernährten beträgt seine Menge maximal etwa **400 g**.
- Die im Fettgewebe gespeicherten **Triacylglycerine** sind die größten Lipidspeicher. Beim normal ernährten, 70 kg schweren Menschen findet sich etwa **10–12 kg Fett,** v. a. im Fettgewebe. Bei positiver Energiebilanz kann die Fettspeicherung unter Umständen groteske Formen annehmen.
- Einen potentiellen Speicher stellt auch das im Organismus vorhandene Protein, besonders das **Muskelprotein,** dar. Im Gegensatz zu den anderen Speicherformen kann es jedoch nicht zu weniger als etwa 50 % abgebaut werden, da sonst Proteine verloren gingen, die für die Strukturerhaltung des Organismus unentbehrlich sind.

Kohlenhydrate, Fette und Proteine können nicht ohne weiteres ineinander überführt werden. Der Abbau von Fetten führt zum Acetyl-CoA, welches nicht in Glucose umgewandelt werden kann. Der umgekehrte Vorgang, d. h. die Lipogenese aus Kohlenhydraten ist dagegen ohne weiteres möglich, wenn auch dieser Stoffwechselweg beim Menschen von eher untergeordneter Bedeutung ist. Auch die beim Proteinabbau entstehenden Aminosäuren können nur dann zur Gluconeogenese beitragen, wenn es sich um sog. glucogene Aminosäuren handelt. Glucogen sind diejenigen Aminosäuren, deren Abbau Pyruvat oder Zwischenprodukte des Citratzyklus mit fünf oder vier C-Atomen liefert (▶ Kap. 7.4.2).

20.1.2 Hauptbestandteile der Nahrung sind Proteine, Kohlenhydrate und Lipide sowie essentielle Nahrungsbestandteile

Proteine. Die in den Nahrungsproteinen enthaltenen Aminosäuren werden vom Organismus für folgende Zwecke benötigt:

- Die **20 proteinogenen Aminosäuren** sind das Ausgangsmaterial für die Synthese sämtlicher vom Organismus benötigten **Proteine** (▶ Kap. 2.2.2).
- **Aminosäurestickstoff** wird für die Biosynthese stickstoffhaltiger Verbindungen wie **Purine** oder **Pyrimidine** u. a. benötigt (▶ Kap. 7.3.6; 11.3).
- Nach **Decarboxylierung** liefern manche Aminosäuren **Signalmoleküle** (z. B. Histamin, Serotonin, ▶ Kap. 17.9.1).
- Die **glucogenen Aminosäuren** dienen v. a. bei Nahrungskarenz der **Gluconeogenese** (▶ Kap. 7.4.2).

Tabelle 20.2 Für den Menschen essentielle Aminosäuren

Aminosäure	Bedarf des Erwachsenen mg/kg Körpergewicht/Tag
Lysin	12
Methionin	10
Threonin	8
Isoleucin	12
Valin	14
Leucin	16
Phenylalanin	16
Tryptophan	3

Für die Proteinbiosynthese benötigt der Organismus 20 proteinogene Aminosäuren. Von diesen sind acht sog. **essentielle Aminosäuren** (Tabelle 20.2). Sie zeichnen sich dadurch aus, dass ihr C-Skelett vom Organismus nicht synthetisiert werden kann. Sie sind jedoch Bestandteile des Körperproteins und müssen deswegen mit der Nahrung aufgenommen werden. Im Gegensatz dazu können die nichtessentiellen Aminosäuren auch ohne Proteinzufuhr vom Organismus synthetisiert werden. Voraussetzung ist nur, dass genügend Stickstoff, wenigstens in Form von NH_3, zur Verfügung steht.

Bei ausgeglichener Ernährung scheidet ein gesunder Erwachsener im Stoffwechselgleichgewicht genau diejenige Menge stickstoffhaltiger Verbindungen aus, die dem Stickstoffgehalt des zugeführten Nahrungsproteins entspricht. Er hat also eine **ausgeglichene Stickstoffbilanz**. Das Hauptausscheidungsorgan stickstoffhaltiger Verbindungen ist die **Niere**, die ausgeschiedenen Verbindungen sind

- Harnstoff,
- Kreatinin,
- Ammoniak und
- in geringem Umfang Aminosäuren.

Über einen relativ weiten Bereich ist die Stickstoffausscheidung proportional der Proteinzufuhr. Fällt diese allerdings auf sehr niedrige Werte ab oder ernährt man sich gar proteinfrei, so stellt sich ein relativ konstanter Wert der Ausscheidung stickstoffhaltiger Verbindungen ein, wobei niemals der Wert 0 erreicht wird. Unter derartigen Bedingungen kommt es also zu einer **negativen Stickstoffbilanz**, d. h., es werden mehr stickstoffhaltige Verbindungen ausgeschieden als es der Proteinzufuhr entspricht. Dieser **obligatorische Stickstoffverlust** beträgt bei proteinfrei er-

nährten Erwachsenen etwa 50 mg/kg Körpergewicht. Da Proteine ziemlich genau 16 % Stickstoff enthalten, lässt sich daraus errechnen, dass der tägliche Stickstoffverlust einer Menge von etwa **340 mg Protein/kg Körpergewicht** entspricht. Auf einen 70 kg schweren Erwachsenen umgerechnet bedeutet dies, dass bei proteinfreier Ernährung ein Verlust von etwa 24 g Protein/24 Std. auftritt. Theoretisch müsste eine tägliche Proteinzufuhr in dieser Höhe zur Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Stickstoffbilanz ausreichen. Aus Sicherheitsgründen nimmt man aber einen höheren Wert an, sodass nach Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation eine tägliche Proteinzufuhr von 0,7–1 g/kg Körpergewicht zur Aufrechterhaltung der Gesundheit empfohlen wird.

Ein wichtiger Wert für die Beurteilung eines Nahrungsstoffes als Proteinquelle ist die sog. **biologische Wertigkeit**. Theoretisch erreicht sie beim Menschen dann den maximal möglichen Wert, wenn ein mit der Nahrung zugeführtes Protein dieselbe Aminosäurezusammensetzung wie diejenige menschlicher Proteine hat. Es ist klar, dass ein Protein, dessen Aminosäurezusammensetzung hiervon wesentlich abweicht, eine niedrigere biologische Wertigkeit hat.

Die tierischen Proteine aus Milch und Fleisch haben eine hohe biologische Wertigkeit, während pflanzliche Proteine deutlich niedrigere Werte zeigen. Gelatine, der die essentielle Aminosäure Tryptophan fehlt, hat beispielsweise eine besonders niedrige biologische Wertigkeit.

Kohlenhydrate. Bei normaler Ernährung sind Kohlenhydrate der wichtigste Nahrungsbestandteil. Sie dienen in erster Linie der Deckung des Energiebedarfs, daneben auch als Ausgangsprodukt für die Biosynthese einer großen Zahl von Verbindungen wie Lipiden, nichtessentiellen Aminosäuren usw. Bei der europäischen Durchschnittskost wird der größte Teil der mit der Nahrung zugeführten Kohlenhydrate in Form von **Stärke** bzw. **Saccharose** zugeführt. Vergleichsweise gering ist zusätzlich die Kohlenhydratzufuhr in Form von Fructose. Neugeborene und Säuglinge decken den größten Teil ihres Kohlenhydratbedarfs durch **Lactose** (▶ Kap. 5.1.3; 5.8.2).

Bei ausgeglichener Ernährung sollten etwa 50–55 % des Energiebedarfs durch Kohlenhydrate gedeckt werden.

Fette. Nahrungslipide sind das energiedichteste Nahrungsmittel, da sie pro Gramm etwa 37 kJ enthalten. Sie eignen sich aus diesem Grund besonders gut zur Deckung eines erhöhten Energiebedarfs, wie er z. B. bei schwerster körperlicher Arbeit auftritt.

Nahrungslipide bestehen im Wesentlichen aus **Triacylglycerinen**. In der Nahrung sind Lipide darüber hinaus die Träger der **fettlöslichen Vitamine** (▶ Kap. 20.2.2) sowie der **essentiellen Fettsäuren**. Außerdem gehört **Cholesterin** zu den Nahrungslipiden.

Der Bedarf an Nahrungslipiden liegt bei etwa 60 g/24 Std. Damit ist auch der Bedarf an fettlöslichen Vitaminen und essentiellen Fettsäuren gedeckt. Unter den bei uns herrschenden Ernährungsbedingungen werden allerdings pro Tag bis zu 130 g Fett zugeführt. Dies hat einige bemerkenswerte Konsequenzen:

- Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit erfolgt der Fett-Transport im Blut immer in Form von **Lipoproteinen** (▶ Kap. 6.9). Steigt die Konzentration besonders der cholesterinreichen Lipoproteine (LDL) über den physiologischen Wert an, so besteht die Gefahr, dass Fette in der Gefäßwand abgelagert werden und dort der Bildung **arteriosklerotischer Plaques** Vorschub leisten.
- Ein großer Teil des im Überschuss zugeführten Nahrungsfettes wird im Fettgewebe gespeichert, führt also zur **Adipositas** (▶ Kap. 22.3).

Essentielle Fettsäuren gehören zur Gruppe der ungesättigten Fettsäuren und können vom Organismus nicht synthetisiert werden (■ Tabelle 6.2). Lediglich die Arachidonsäure wird aus Linolsäure gebildet und steht damit ebenfalls in enger Beziehung zur Gruppe der essentiellen Fettsäuren.

Essentielle Fettsäuren sind wichtige Bausteine von **Membranlipiden** und außerdem Ausgangspunkt für die Biosynthese der **Eikosanoide** (Prostaglandine und Derivate, Leukotriene, ▶ Kap. 6.4.5).

Vitamine, Elektrolyte, Spurenelemente und Ballaststoffe. Die bis jetzt besprochenen Nahrungsbestandteile dienen dem Energiegewinn oder als Bausteine körpereigener Moleküle. Zu diesen gehören auch die bereits besprochenen essentiellen Aminosäuren und essentiellen Fettsäuren. Nahrungsbestandteile, die gänzlich andere Funktionen haben, sind:

- **Vitamine**, die überwiegend in Form von Coenzymen oder Cofaktoren katalytische Funktionen übernehmen,
- **Elektrolyte**, die der Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichtes, des Calcium- und Phosphathaushaltes und damit u. a. der Knochenstruktur dienen,
- **Spurenelemente**, die als Bestandteil des katalytischen Zentrums von Enzymen, bei Redoxreaktionen oder für die Biosynthese von Schilddrüsenhormonen benötigt werden sowie

– **Ballaststoffe**. Hiermit werden die vor allem in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft enthaltenen Gerüstsubstanzen bezeichnet, die von den Verdauungsenzymen nicht gespalten werden können. Sie regen wegen ihres Volumens die Darmmotilität an, sind Ionenaustauscher und binden Gallensäuren.

In Kürze

– Die Hauptbestandteile der Nahrung sind Kohlenhydrate, Lipide und Proteine. Die Energieausbeute bei ihrer biologischen Oxidation entspricht ihrem physikalischen Brennwert. Die wichtigsten Energiespeicher sind das Glycogen in Muskel und Leber, die Triacylglycerine im Fettgewebe und die Muskelproteine.

– Nahrungsproteine versorgen den Organismus mit den für die körpereigene Proteinbiosynthese benötigten Baustoffen, was besonders für die essentiellen Aminosäuren zutrifft. Die Zufuhr von Nahrungsproteinen ist außerdem zur Deckung obligater Stickstoffverluste notwendig.

– Kohlenhydrate sind der mengenmäßig wichtigste Nahrungsbestandteil. Sie bestehen überwiegend aus Stärke, in geringerem Umfang aus Saccharose und Lactose.

– Fette sind der energiedichteste Nahrungsbestandteil. Nahrungslipide sind überwiegend Triacylglycerine und enthalten außerdem die essentiellen Fettsäuren und die fettlöslichen Vitamine sowie das Nahrungscholesterin.

– Außer essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren müssen mit der Nahrung die benötigten Vitamine, Spurenelemente, Elektrolyte und Ballaststoffe aufgenommen werden. Diese sind nicht mit dem Energiestoffwechsel bzw. dem Baustoffstoffwechsel verknüpft, sondern haben vielfältige andere wichtige Funktionen.

20.2 Vitamine und Spurenelemente

20.2.1 Vitamine können vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden

Vitamine sind Nahrungsbestandteile, die nur in geringsten, katalytisch wirksamen Mengen in der Nahrung enthalten sein müssen.

– Sie können vom Organismus nicht synthetisiert werden.

– Sie haben essentielle Funktionen z. B. als Coenzyme oder Cofaktoren vieler Reaktionen.

◘ Tabelle 20.3 stellt die bekannten Vitamine zusammen, die in **wasser**- bzw. **fettlösliche Vitamine** eingeteilt werden können. Die früher übliche Kennzeichnung mit den großen Buchstaben des Alphabets wird heute mehr und mehr durch eine Nomenklatur ersetzt, die auf chemischen Trivialnamen beruht.

Die mangelhafte bzw. fehlende Versorgung mit einem Vitamin führt zu einem als **Hypovitaminose** bzw. **Avitaminose** bezeichneten Zustand, der im Allgemeinen mit einer Reihe mehr oder weniger spezifischer pathologischer Veränderungen einhergeht. Allen Vitaminmangelzuständen ist gemeinsam, dass ein vollständiges Fehlen eines bestimmten Vitamins in der Nahrung in kürzerer oder längerer Zeit zum Tod führt.

Zustände mit überhöhter Vitaminzufuhr können zur **Hypervitaminose** führen und kommen praktisch erst seit der Einführung von Vitaminpräparaten in hoch gereinigter Form vor. Wasserlösliche Vitamine werden leicht über die Nieren ausgeschieden, sodass bei ihnen das Krankheitsbild einer Hypervitaminose nicht auftritt. Anders ist es bei den fettlöslichen Vitaminen, die im Organismus in den verschiedensten Organen gespeichert werden können. Zufuhr hoher Mengen derartiger Vitamine in Form von Arzneimitteln führt zu einer entsprechenden Hypervitaminose mit spezifischer Symptomatik.

20.2.2 Vitamine dienen als Coenzyme oder Cofaktoren enzymatischer Reaktionen

Für die in ◘ Tabelle 20.3 zusammengestellten Vitamine ist nicht nur die biologisch aktive Form, sondern auch der molekulare Wirkungsmechanismus genau bekannt. Im Allgemeinen dienen Vitamine nach entsprechender Modifikation ihrer Struktur als **Coenzyme** im Stoffwechsel. Sie sind für **Carboxylierungen, Decarboxylierungen, Redoxreaktionen** und **Gruppenübertragungen** unerlässliche Verbindungen (▶ Tabelle 4.2).

Aufgrund der genauen Kenntnis ihrer biologischen Funktion sind für eine Reihe von Vitaminen kompetitive Hemmstoffe synthetisiert worden, sog. **Antivitamine**. Zum Teil haben sich derartige Wirkstoffe als wertvolle Werkzeuge bei der Untersuchung des Wirkungsmechanismus von Vitaminen erwiesen, zum Teil werden sie jedoch auch therapeutisch verwendet, z. B. als **Vitamin K-Antagonisten** (Cumarine) oder die **Folsäureanaloga** (Aminopterin bzw. Amethopterin) (▶ Kap. 18.2.4; 11.3.5).

Thiamin (Vitamin B1). Thiamin besteht aus einem substituierten Thiazolring sowie einem Pyrimidinring (◘ Abb. 20.1).

Tabelle 20.3 Vitamine, biologisch aktive Formen und biochemische Funktionen

Buchstabe	Name	Biologisch aktive Form	Biochemische Funktion
Fettlösliche Vitamine			
A	Retinol	Retinol, Retinal bzw. Retinoat	Photorezeption, Regulation der Genexpression, Stabilisierung von Membranen
D	Cholecalciferol	1,25-Dihydroxycholecalciferol	Regulation der extrazellulären Calciumkonzentration
E	Tocopherol	Tocopherol	Schutz von Membranlipiden vor (Per-)Oxidation
K	Phyllochinon	Difarnesylnaphthochinon	γ-Carboxylierung von Glutamylresten in Proteinen (Coenzym)
Wasserlösliche Vitamine			
B_1	Thiamin	Thiaminpyrophosphat	Oxidative Decarboxylierungen (Coenzym)
B_2	Riboflavin	FMN, FAD	Wasserstoffübertragungen (Coenzym)
–	Nicotinsäure (-amid)	NAD^+, $NADP^+$	Wasserstoffübertragungen (Coenzym)
B_6	Pyridoxin	Pyridoxalphosphat	Transaminierungen, Decarboxylierungen, Eliminierungen (Coenzym)
–	Pantothensäure	CoA-SH, Acyl-Carrier Protein	Acylübertragungen (Coenzym)
–	Biotin	Biocytin	Carboxylierungen (Coenzym)
–	Folsäure	Tetrahydrofolsäure	1-Kohlenstoffatom-Übertragungen (Coenzym)
B_{12}	Cobalamin	5'-Desoxyadenosylcobalamin Methylcobalamin	C-C-Umlagerungen (Coenzym) 1-Kohlenstoffatom-Übertragungen (Coenzym)
C	Ascorbinsäure	Ascorbinsäure	Redoxsystem, Hydroxylierungen (Coenzym)

Seine biologisch aktive Form ist das **Thiaminpyrophosphat**. Es wirkt als Coenzym bei

- oxidativen Decarboxylierungen (z. B. Pyruvatdehydrogenase, ▶ Kap. 8.2.1) sowie
- der Transketolase (▶ Kap. 5.4.1).

Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Acidität des dem Stickstoff im Thiazolring benachbarten C-Atoms, das Verbindungen mit Ketogruppen anlagern und auf diese Weise reaktionsfreudiger machen kann.

Thiaminmangelzustände sind relativ selten. In unseren Breiten finden sie sich gelegentlich bei Alkoholikern als Folge der durch die Alkoholkrankheit bedingten Fehlernährung.

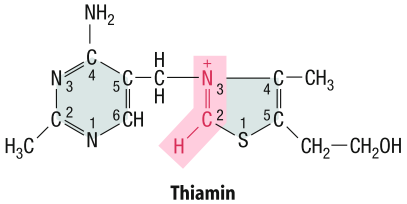


Abb. 20.1 Thiamin. Der für die Wirkung verantwortliche Teil des Moleküls ist *rot* hervorgehoben

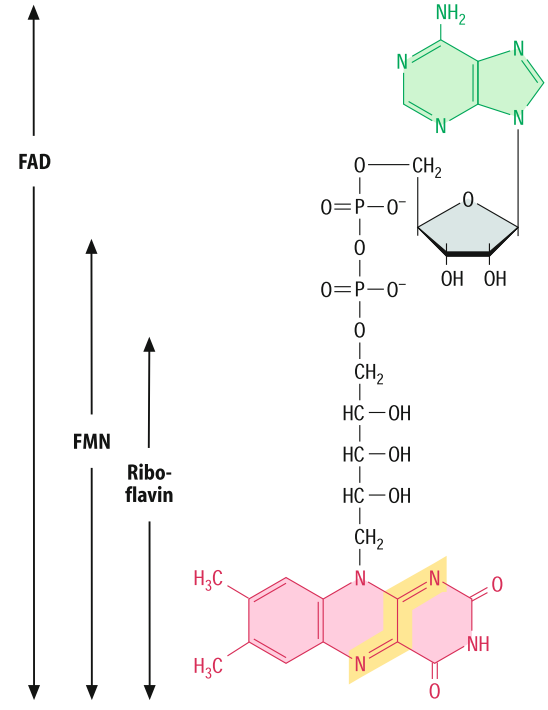


Abb. 20.2 Riboflavin und die von ihm abgeleiteten Coenzyme. Die Stickstoffatome, an denen die Anlagerung von 2 H erfolgt, sind *gelb* hervorgehoben

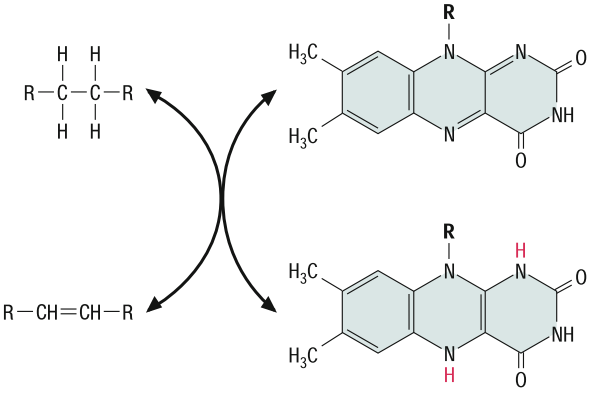


Abb. 20.3 Mechanismus der Flavin-katalysierten Redoxreaktion an einer C-C-Bindung

Riboflavin (Vitamin B_2). Abbildung 20.2 zeigt die chemische Struktur des Riboflavins sowie der von ihm abgeleiteten wasserstoffübertragenden Coenzyme **Flavinmononucleotid** (FMN) sowie **Flavinadenindinucleotid** (FAD). Flavinnucleotide enthaltende Enzyme (Flavoproteine) katalysieren Redoxreaktionen wie

- oxidative Desaminierungen,
- Dehydrierungen von CH_2-CH_2-Gruppen zu CH = CH-Gruppen (Abb. 20.3).,
- Oxidationen von Aldehyden zu Säuren sowie
- Transhydrogenierungen

Nikotinsäureamid. Die biologisch aktive Form von Nikotinsäureamid bzw. Nikotinsäure sind die wasserstoffübertragenden Coenzyme **NAD^+** sowie **$NADP^+$** (Abb. 20.4). Als Zwischenprodukt bei der im Nucleolus stattfindenden NAD^+ ($NADP^+$)-Biosynthese tritt **Nikotinsäuremononucleotid** auf, welches in geringem Umfang beim Stoffwechsel des Tryptophans aus Chinolinsäure entsteht (▶ Kap. 7.4.3).

Redoxreaktionen mit NAD^+ bzw. $NADP^+$ (Abb. 4.1) sind im Intermediärstoffwechsel außerordentlich häufig, sodass ein Nikotinsäuremangel zu schweren aber unspezifischen Stoffwechselstörungen führt. Diese treten allerdings nur dann auf, wenn die Nahrung relativ arm an Proteinen und speziell an Tryptophan ist.

Über die Bedeutung von NAD^+ bzw. $NADP^+$ für die Bestimmung von Enzymaktivitäten ▶ Kap. 4.1.4.

Pyridoxin (Vitamin B_6). Pyridoxin kommt in der Natur als Alkohol (Pyridoxol) bzw. als Aldehyd (Pyridoxal) vor. Die

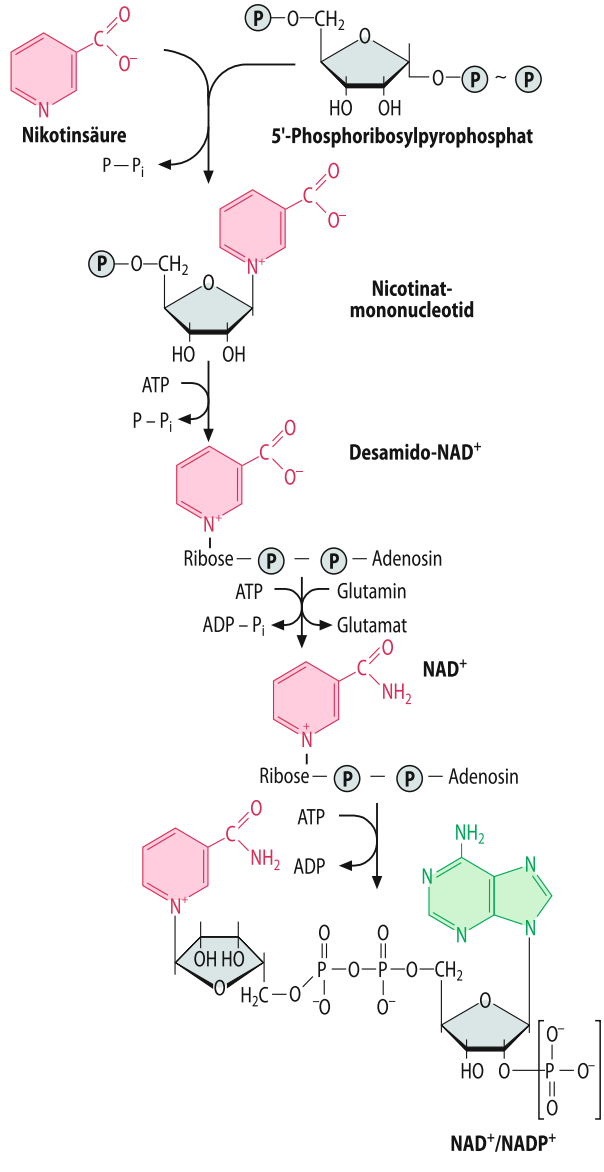
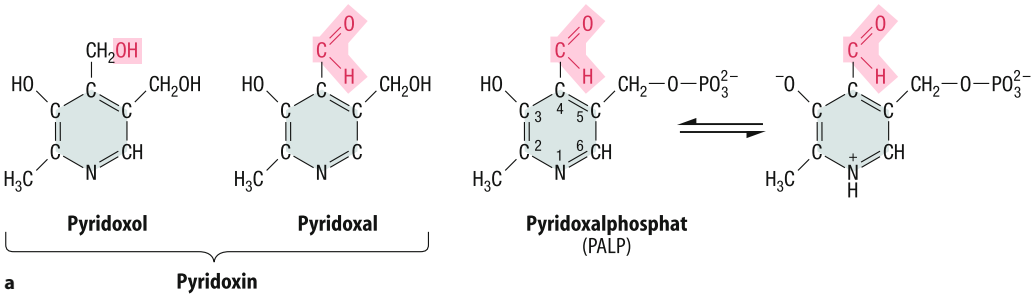


Abb. 20.4 Biosynthese von NAD^+ und $NADP^+$ aus Nikotinsäure

Coenzymform ist das **Pyridoxalphosphat** (PALP), welches eine wesentliche Rolle bei vielen Reaktionen des Aminosäurestoffwechsels spielt (Abb. 20.5a) (▶ Kap. 7.3.1; 7.4.4). Das Prinzip aller Pyridoxalphosphat-abhängigen Reaktionen beruht auf der Bildung einer **Schiff'schen Base** zwischen der Aldehydgruppierung des Pyridoxalphosphats und der Aminogruppe von Aminosäuren (Abb. 20.5b). Infolge der elektronenanziehenden Wirkung des Pyridin-



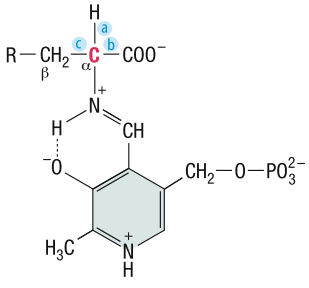


Abb. 20.5 a, b Pyridoxin und Pyridoxalphosphat. a Struktur von Pyridoxin und Pyridoxalphosphat **b** Mit der α-Aminogruppe der Aminosäuren bildet Pyridoxalphosphat eine Schiff´sche Base, was zu einer Labilisierung der Bindungen am α-C-Atom führt. Dadurch werden Transaminierungen, Decarboxylierungen bzw. die Spaltung der α-β-Bindung je nach dem beteiligten Enzym ermöglicht

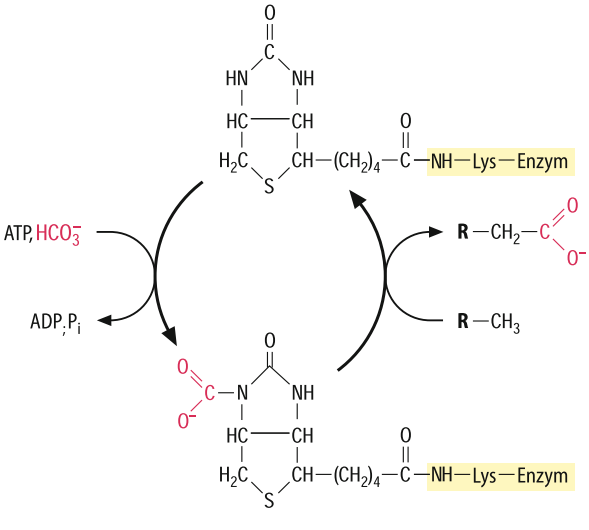


Abb. 20.6 Biotin und seine Funktion als Coenzym bei Carboxylierungen. Das an das jeweilige Enzym kovalent gebundene Biotin wird zunächst ATP-abhängig carboxyliert. In einer zweiten Reaktion überträgt Carboxybiotin die Carboxygruppe auf das jeweilige Substrat

stickstoffs kommt es zu einer Labilisierung der Bindungen am α-C-Atom der Aminosäure. Je nachdem, welche Bindung in Abhängigkeit vom jeweiligen Enzymprotein labilisiert wird, werden **Transaminierungen**, **Decarboxylierungen** oder **Eliminierungen** katalysiert. Bei normaler ausgewogener Ernährung tritt ein Pyridoxinmangel nicht auf.

Biotin. Biotin ist ein Harnstoffderivat, das mit einem entsprechend modifizierten Thiophanring substituiert ist (◘ Abb. 20.6). In seiner aktiven Form ist Biotin über eine Säureamidbindung zwischen der Carboxylgruppe seiner Seitenkette und der ε-Aminogruppe eines Lysylrestes der Peptidkette an die jeweiligen Enzymproteine gebunden (Biocytin).

Biotin ist das Coenzym für eine Reihe von **Carboxylierungsreaktionen** (▶ Kap. 5.5.1; 6.4.1). Es dient dabei als Überträger der Carboxylgruppe (◘ Abb. 20.6):

- In einer ersten ATP-abhängigen Teilreaktion wird Biotin zum Carboxybiotin carboxyliert.
- Anschließend erfolgt die Übertragung der Carboxylgruppe auf den geeigneten Akzeptor.

Biotin kommt in nahezu allen Nahrungsstoffen vor und wird darüber hinaus von Bakterien der Darmflora in großen Mengen produziert. Aus diesem Grund ist ein nahrungsbedingter Biotinmangel außerordentlich selten. Rohes Hühnereiweiß enthält das Glycoprotein **Avidin**, das Biotin bindet, seine Resorption verhindert und außerdem alle Biotin-katalysierten Reaktionen hemmt.

Pantothensäure. Pantothensäure (◘ Abb. 20.7) ist Bestandteil von **Coenzym A** und der **Fettsäuresynthase** (▶ Kap. 6.4.2). Pantothensäure besteht aus **β-Alanin** und der vom tierischen Organismus nicht synthetisierbaren **2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbuttersäure**. Nach Phosphorylierung reagiert es mit Cystein, das entstehende Produkt wird zum 4-Phosphopantethein decarboxyliert. Für die Synthese

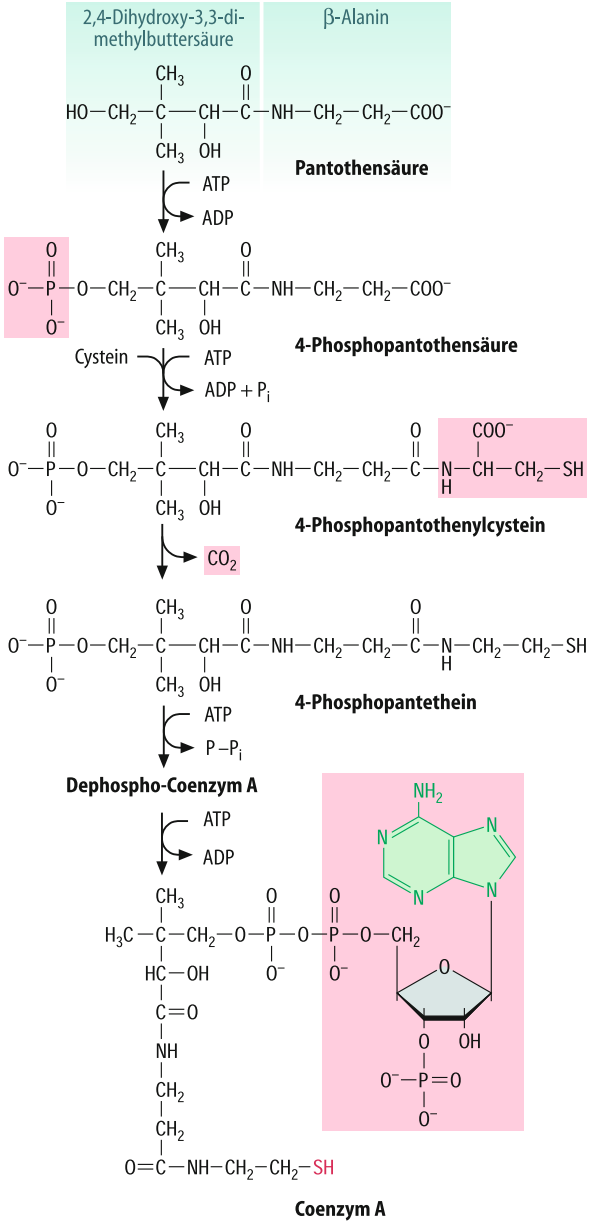


Abb. 20.7 Biosynthese von Coenzym A aus Pantothensäure

von Coenzym A ist die Verknüpfung mit einem Adenylat und die Phosphorylierung am Riboserest notwendig.

Coenzym A ist das wichtigste Coenzym für den Fettstoffwechsel. Es bildet mit der Carboxylgruppe von Fettsäuren **Thioester**, welche infolge ihres hohen Gruppenübertragungspotentials besonders reaktionsfreudig sind.

Tabelle 20.4 Reaktionen von CoA-SH und seinen Derivaten (Auswahl)

CoA-SH	Thiolytische Spaltungen [β-Ketoacyl-CoA (Kap. 6.3.5), Acyladenylat (Kap. 6.3.4)], Umesterungen [Acetyllipoat (Kap. 8.2.1), Succinyllipoat (Kap. 8.3.1)]
Acetyl-CoA	Transfer der Acetylgruppe: Acetylierungen [Acetyl-Cholin, N-Acetylierung von Zuckern (Kap. 5.8.2), Fettsäuresynthase (Kap. 6.4.1)]. Reaktionen an der CH_3-Gruppe: Bildung von Citrat (Kap. 8.3.1), Malonyl-CoA (Kap. 6.4.1)
Succinyl-CoA	Spaltung des Thioesters unter GTP-Gewinn (Kap. 8.3.1), Kondensation mit Glycin unter Bildung von δ-Aminolaevulinsäure (Kap. 18.1.7)
Acyl-CoA	β-Oxidation (Kap. 6.3.5), Acyltransfer bei Veresterungen, Lipidsynthese (Kap. 6.4.6)

Reaktionen, an denen Coenzym A oder seine Derivate beteiligt sind, sind in Tabelle 20.4 zusammengestellt.

Infolge der weiten Verbreitung in allen Nahrungsmitteln gibt es keinen gesicherten Hinweis für die Existenz eines durch Fehlernährung hervorgerufenen Pantothensäuremangels beim Menschen.

Folsäure. Folsäure besteht aus Pteridin, p-Aminobenzoesäure und L-Glutamat. Die biologisch aktive Form der Folsäure ist das **Tetrahydrofolat** (THF), das durch NADPH-abhängige Reduktion mit Hilfe der **Folatreduktase** (Bildung von Dihydrofolat, DHF) und der **Dihydrofolatreduktase** entsteht (Abb. 20.8).

THF ist das Coenzym für die Übertragung von **1-Kohlenstoffresten** in Form von Methyl-, Formyl-, Formiat- bzw. Hydroxymethylresten. Die Träger dieser 1-Kohlenstoffgruppen sind die N-Atome in Position 5 bzw. 10 des Pteroylrestes (Abb. 7.16). Durch die entsprechenden Dehydrogenasen bzw. Isomerasen können die 1-Kohlenstoffreste ineinander überführt werden. Die an THF gebundenen 1-Kohlenstoffreste sind für verschiedene Biosynthesen wichtig. Sie liefern:

- die C-Atome 2 und 8 des Purinkerns (▶ Kap. 11.3.1),
- den Kohlenstoff für die Methylgruppen von Thymin und Hydroxymethylcytosin (▶ Kap. 11.3.4),
- den β-Kohlenstoff des Serins bei der Umwandlung von Glycin in Serin,
- den Kohlenstoff für die Methylierung von Homocystein zu Methionin (▶ Kap. 7.4.3).

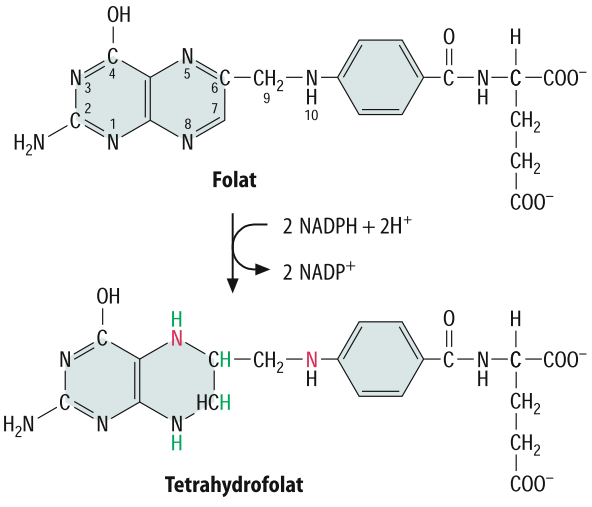


Abb. 20.8 Die Bildung von Tetrahydrofolat aus Folat. Die Reaktion wird von zwei Enzymen katalysiert, der Folatreduktase und der Dihydrofolatreduktase

Der **Folsäuremangel** gehört auch bei der Bevölkerung industrialisierter Länder zu den häufigeren Mangelerscheinungen (bis zu 4 % der Bevölkerung). Aufgrund des oben geschilderten Wirkungsspektrums ist es verständlich, dass er zu charakteristischen Störungen führt, die besonders sich rasch teilende Gewebe betreffen. Zu ihnen gehören:

- Eine **hyperchrome makrozytäre Anämie**. Diese ist durch das Auftreten einer verminderten Zahl vergrößerter und besonders hämoglobinreicher Erythrozyten gekennzeichnet.
- Störungen der Embryonalentwicklung, wobei besonders Neuralrohrdefekte wie eine **Spina Bifida** oder **Anenzephalie** auftreten.

Aus diesem Grund wird die Einnahme von Folsäure in der Schwangerschaft empfohlen, die nachweislich das Auftreten dieser Missbildungen reduziert. Sie ist allerdings nur wirkungsvoll, wenn das Folsäurepräparat während der ersten vier Wochen der Schwangerschaft eingenommen wird. Da dieser Zeitpunkt häufig verpasst wird, wird in einigen Ländern (z. B. USA, Kanada) eine Anreicherung des Mehls mit Folsäure durchgeführt. Da dieses Bestandteil vieler Grundnahrungsmittel ist, lässt sich so eine wirkungsvolle Prophylaxe des Folsäuremangels erzielen.

Auch Mikroorganismen benötigen Folsäure für die oben genannten Reaktionen, können diese jedoch selber synthetisieren. Arzneimittel vom Typ der **Sulfonamide** sind Strukturanaloga der **p-Aminobenzoesäure** und wirken infolgedessen als kompetitive Hemmstoffe der Folsäurebiosynthese. Aus diesem Grund können sie als Chemotherapeutika gegen eine Reihe von bakteriellen Infekten eingesetzt werden. Da Folsäure im tierischen Organismus ein Vitamin ist, greifen Sulfonamide hier nicht in den Folsäurestoffwechsel ein.

Folsäureanaloga (Aminopterin, Amethopterin) wirken als Antivitamine. Sie hemmen die Reduktion von Folsäure zu Tetrahydrofolsäure und wirken deshalb als Hemmstoffe der **Nucleinsäurebiosynthese**, die klinisch bei der Behandlung verschiedener Tumoren eingesetzt werden (▶ Kap. 11.3.5).

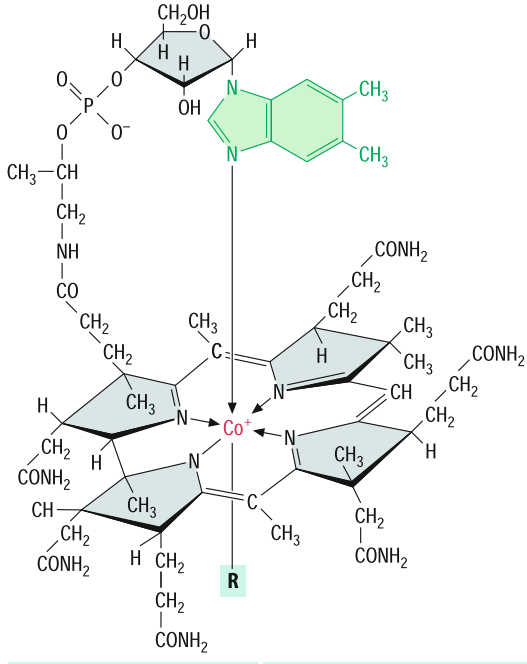
Cobalamin (Vitamin B_{12}). Cobalamin (Abb. 20.9) besteht aus vier reduzierten und substituierten Pyrrolringen, die um ein zentrales **Cobaltatom** gelagert sind. Cobalamin ist der einzige Naturstoff, in dem Cobalt bisher nachgewiesen wurde. Weitere Bestandteile des Cobalamins sind ein 5,6-Dimethyl-Benzimidazolribosid, welches über Phosphat und Aminopropanol mit der Seitenkette des Rings IV verknüpft ist. Cobalamin wird ausschließlich durch Mikroorganismen synthetisiert, zu denen auch die Enterobakterien des menschlichen Darms gehören.

Zur Resorption muss Cobalamin an ein Glycoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 50 000 Da gebunden werden, das in den Belegzellen der Magenschleimhaut gebildet und als **Intrinsic factor** bezeichnet wird. Die Resorption des Komplexes aus Cobalamin und Intrinsic factor erfolgt Ileum. Für den Cobalamintransport im Blut stehen zwei Transportproteine, die **Transcobalamine I** und **II** zur Verfügung.

Cobalamin kommt in zwei biologisch aktiven Formen vor:

- Ist das Cobalt mit einer **5′-Desoxyadenosylgruppe** substituiert, so dient das Vitamin als Cofaktor bei intramolekularen Umlagerungen von Alkylresten (z. B. Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA, ▶ Kap. 6.3.5).
- Ist das Cobalt dagegen mit einer **Methylgruppe** substituiert, so ist das Vitamin an der folsäureabhängigen Remethylierung von Homocystein zu **Methionin** beteiligt (▶ Kap. 7.4.3).

Der Cobalaminmangel ist in aller Regel nicht Folge einer Fehl- oder Mangelernährung, sondern wird durch eine **gestörte intestinale Resorption** infolge eines Mangels an **Intrinsic factor** hervorgerufen. Dieser Mangel kann aufgrund atrophischer Erkrankungen der Magen-



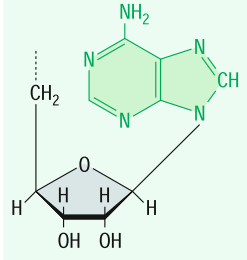
Rest R	Name des Derivates
	5-Desoxyadenosylcobalamin
	Methylcobalamin

Abb. 20.9 Struktur von Cobalamin (Vitamin B_{12})

schleimhaut auftreten, findet sich jedoch auch bei Patienten mit Magenresektion. Auch Erkrankungen des Ileums können einen Cobalaminmangel auslösen, da das Vitamin dort resorbiert wird (▶ Fall 13). Als Krankheitsbilder werden durch Cobalaminmangel ausgelöst:

- Schwere, häufig irreversible neurologische Störungen wie die **funiculäre Myelose**. Diese geht mit einer herdförmigen Entmarkung der Hinterstrang- und Pyramidenbahnen einher und verläuft mit ataktischen spastischen Störungen.
- **Hyperchrome, makrozytäre Anämie.** Diese Erkrankung wird auch als **perniziöse Anämie** bezeichnet, ihre Symptomatik entspricht derjenigen beim Folsäuremangel.

Bei jeder oralen Therapie mit Vitamin B_{12} muss darauf geachtet werden, dass die Produktion von Intrinsic factor in ausreichendem Umfang gewährleistet ist.

Ascorbinsäure (Vitamin C). Ascorbinsäure kann von allen Tierspezies aus Glucose synthetisiert werden. Die einzigen Ausnahmen sind das Meerschweinchen, Primaten sowie der Mensch. Ascorbinsäure bildet das in Abb. 20.10 dargestellte Redoxsystem. Im Stoffwechsel hat sie folgende Funktionen:

- Ascorbinsäure wirkt als wasserlösliches **Antioxidans**, da aus ihr durch zweimalige 1-Elektronenübertragung mit der Zwischenstufe des **Ascorbyl-Radikals** Dehydroascorbinsäure entstehen kann (Abb. 20.10).
- Ascorbinsäure spielt bei einer Reihe von Hydroxylierungsreaktionen, z. B. der Dopamin β-Hydroxylase (▶ Kap. 17.5.1) die Rolle eines **Elektronendonators**.
- Ascorbinsäure hat eine wichtige Schutzfunktion bei der Prolylhydroxylierung im Kollagen. Sie enthält das für diese Reaktion benötigte **Eisen** in der zweiwertigen Form (Abb. 20.11).

Ascorbinsäuremangel führt zum **Skorbut** mit massiven Störungen des Bindegewebsstoffwechsels, da die Hydroxylierungsreaktionen beeinträchtigt sind. Skorbut tritt häufig bei Unterernährung auf. Im 20. Jahrhundert kam er v. a. in den Konzentrationslagern der Nationalsozialisten sowie den Straflagern in der Sowjetunion vor. In der Nachkriegszeit war er unter den Kindern der Heimatvertriebenen verbreitet. Skorbut tritt unter den bei uns herrschenden Ernährungsgewohnheiten nicht mehr auf.

Retinol (Vitamin A). Retinol ist ein aus vier Isopreneinheiten zusammengesetzter Alkohol, der in der Nahrung im Allgemeinen in Form von Provitaminen, den sog. **Carotinen** vorliegt. Aus ihnen entsteht durch oxidative Spaltung der Vitamin A-Aldehyd, das **Retinal**. Dieses kann durch Reduktion zu **Retinol** bzw. durch Oxidation in **Retinoat** umgewandelt werden.

Vitamin A bzw. seine Oxidations- und Reduktionsprodukte haben im Stoffwechsel folgende Funktionen:

- **Retinal** ist ein essentieller Bestandteil des **Rhodopsins** (Sehpurpur) und damit am Sehvorgang beteiligt (Abb. 20.12). Rhodopsin ist ein zusammengesetztes Pro-

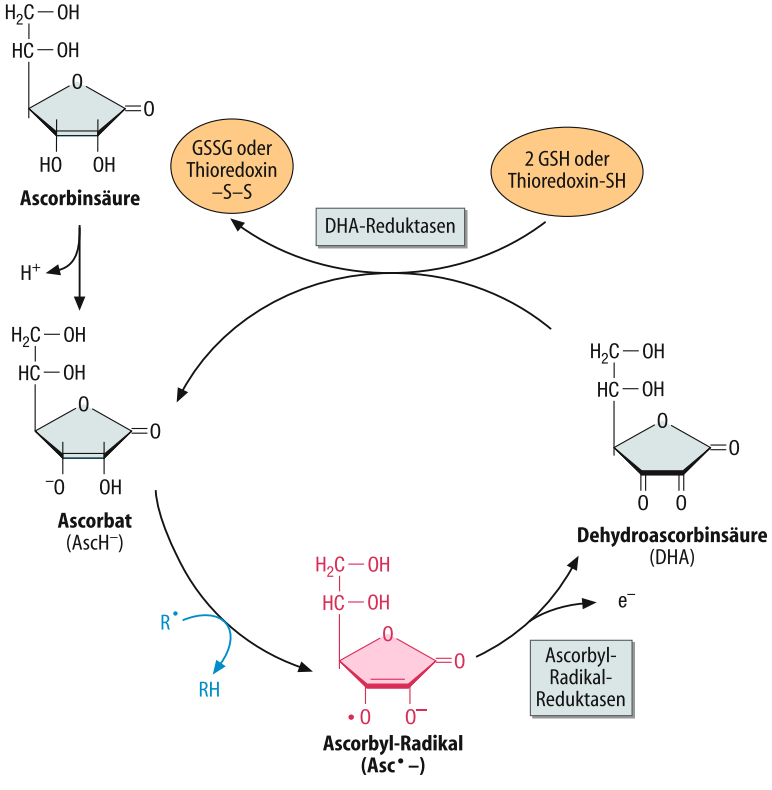


Abb. 20.10 Ascorbinsäure als Redoxsystem (Mit freundlicher Genehmigung von G. Löffler, R. Brigelius-Flohé, Nuthetal)

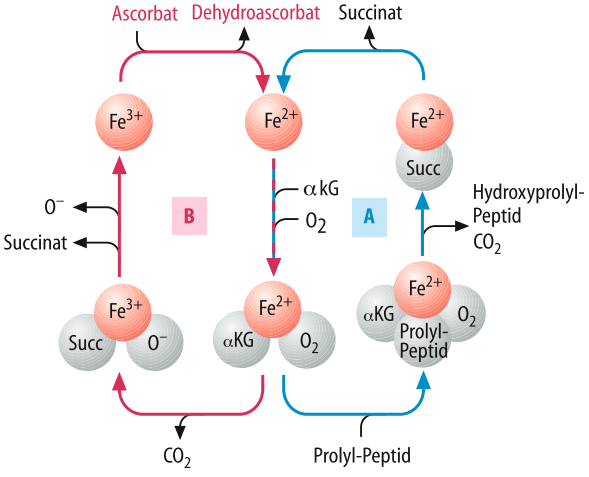


Abb. 20.11 Schema des Mechanismus der Prolylhydroxylierung durch die Prolyl-4-Hydroxylase. Beim normalen Reaktionszyklus (*A*) entsteht ein Hydroxyprolyl-Peptid unter Decarboxylierung und Oxidation von α-Ketoglutarat zu Succinat. Die Wertigkeit des enzymgebundenen Eisens ändert sich nicht. Bei nichtgekoppelten Reaktionszyklen (*B*) kommt es zur Decarboxylierung und Oxidation von α-Ketoglutarat. Sauerstoff wird dabei als O^- abgespalten und Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert. Eine Regenerierung von Fe^{2+} ist mit Hilfe von Ascorbat möglich

tein mit **Opsin** als Proteinanteil und **11-cis-Retinal** als prosthetischer Gruppe. Bei Belichtung erfolgt eine reversible sterische Umlagerung des 11-cis-Retinals im Rhodopsin in das **all-trans-Retinal**. Dabei macht der Proteinanteil des Rhodopsins eine Reihe von Konformationsänderungen durch. Eines der dabei entstehenden Zwischenprodukte wird als **aktives Rhodopsin** oder **Metarhodopsin** (R*) bezeichnet. Wie in Abb. 20.13 dargestellt, bindet Metarhodopsin an das heterotrimere G-Protein **Transducin** und löst in diesem einen Austausch von GDP gegen GTP aus. Die das GTP tragende **α-Untereinheit** aktiviert eine cGMP-abhängige Phosphodiesterase, was zu einem außerordentlich raschen Abfall des **cGMP-Spiegels** führt. cGMP hält **Natriumkanäle** in der Retinazelle offen, was im Dunkeln zu einer ständigen Depolarisierung mit Freisetzung eines inhibitorischen Transmitters an der Synapse mit der zugehörigen Nervenzelle führt. Der durch den Lichtreiz ausgelöste Abfall der cGMP-Konzentration verursacht die Schließung der Natriumkanäle und eine **Hyperpolarisierung** der Retinazelle. Durch die Hyperpolarisierung hört die Freisetzung des inhibitorischen Transmitters auf und die postsynaptischen Neurone wer-

III

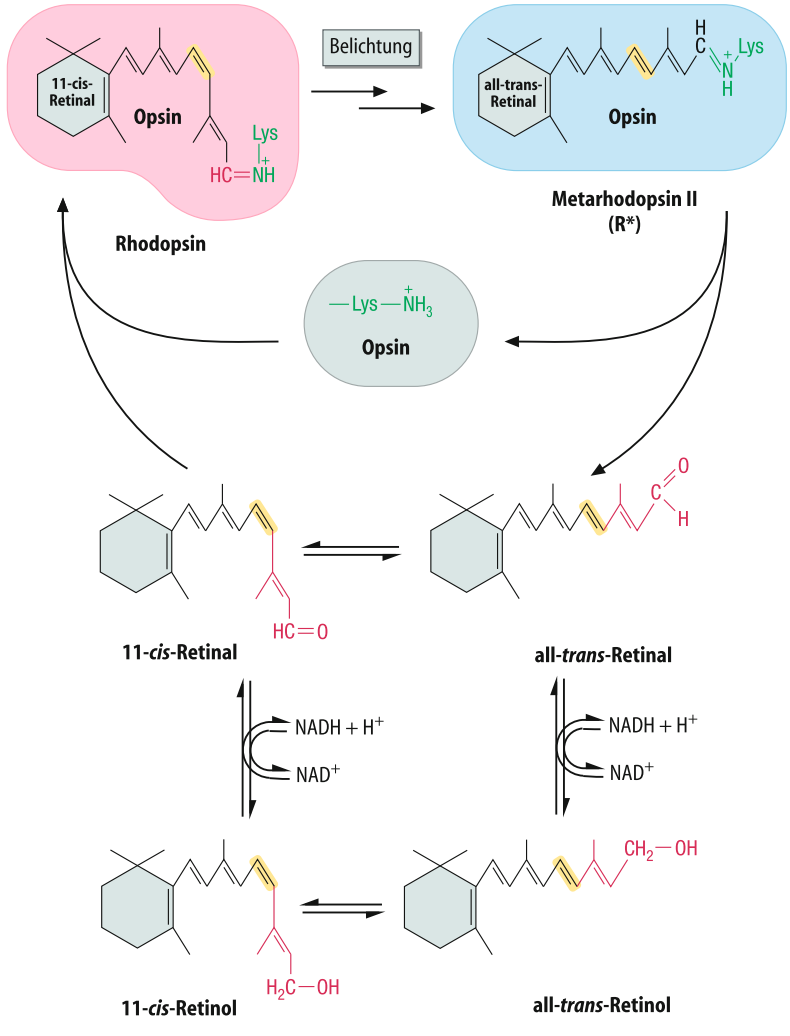


Abb. 20.12 Rhodopsinspaltung und Zyklusdes Retinals bei Belichtung der Photorezeptormembran. Die cis- bzw. trans-Doppelbindungen sind *gelb* unterlegt (Einzelheiten ▶ Text)

den desinhibiert, d. h. erregt. In der Regenerierungsphase wird all-trans-Retinal, gegebenenfalls nach Reduktion zu all-trans-Retinol, durch eine Isomerase in die 11-cis-Form umgewandelt (Abb. 20.12).

Die vom Retinal durch Oxidation abgeleiteten **Retinoate**, besonders das **all-trans-** aber auch das **9-cis-Retinoat** beeinflussen eine große Zahl biologischer Vorgänge einschließlich **Embryogenese, Morphogenese, Wachstum, Differenzierung** und **Fertilität**. Außerdem sind Retinoate Cofaktoren für die Wirkung von **Schilddrüsenhormonen** und dem **Vitamin D**. Die biochemische Grundlage dieser Effekte liegt in der Fähigkeit der Retinoate, die Transkription spezifischer Gene zu regulieren. Die hierfür benötigten Rezeptoren (RAR und RXR) sind ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren aus der Großfamilie der Steroidhormonrezeptoren (▶ Kap. 13.5.2; 17.2).

Vitamin A ist unerlässlich für die Erhaltung der Integrität der Epithelzellen der Haut und Schleimhaut. Sehr wahrscheinlich ist hierfür der Vitamin A-Alkohol, das **Retinol**, verantwortlich. In phosphorylierter Form ist es für die Biosynthese von Glycoproteinen epithelialer Zellen von Bedeutung.

Zustände mit Vitamin A-Mangel durch Fehlernährung sind besonders in den Ländern der Dritten Welt relativ häufig.

Die Ursache der **Nachtblindheit** ist eine Störung der nach Belichtung notwendigen Rhodopsinregenerierung infolge von Retinalmangel.

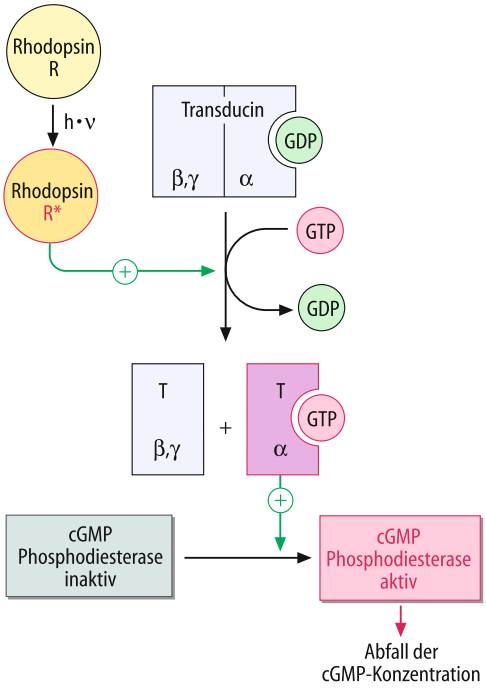


Abb. 20.13 Reaktionskaskade bei der Reizübertragung in photosensiblen Zellen. *T*:Transducin (Einzelheiten ▶ Text)

Xerophthalmie ist eine durch Retinalmangel ausgelöste zur Blindheit führende Verhornung der Cornea. Sie ist in den Entwicklungsländern besonders bei Kindern eine der Hauptursachen der Blindheit.

Bei Jugendlichen treten unter Vitamin A-Mangel Störungen des **Wachstums** und der **Knochenbildung** auf, bei Vitamin A-Mangel in der Schwangerschaft kommt es zu Missbildungen des Fetus.

In sehr seltenen Fällen ist eine **Retinolhypervitaminose** beschrieben worden. Sie findet sich allerdings nur bei überhöhter Zufuhr synthetischer Vitamin A-Präparate. Symptome sind Schmerzattacken, Verdickung des Periosts der langen Knochen, Verlust der Haare und gelegentlich teratogene Wirkungen bei Schwangeren.

Calciferol (Vitamin D). Die **Calciferole oder D-Vitamine** leiten sich von den Steroiden ab. **Ergocalciferol** (Vitamin D_2) und **Cholecalciferol** (Vitamin D_3) (Abb. 20.14) entstehen aus entsprechenden Provitaminen, dem Ergosterol bzw. dem 7-Dehydrocholesterin. Diese Umwandlung

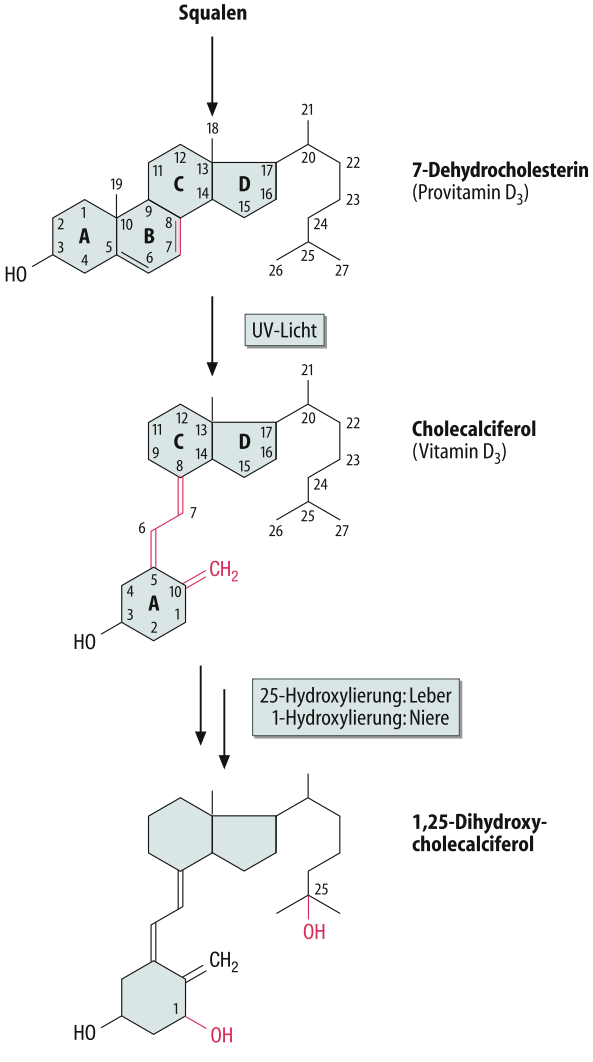


Abb. 20.14 Biosynthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol aus Squalen

erfolgt in einer durch **UV-Bestrahlung** katalysierten Reaktion in der Haut und beruht auf der Spaltung des Rings B des Steranskeletts. Im Gegensatz zum Ergosterol kann 7-Dehydrocholesterin, das praktisch in allen Geweben vorkommt, im Organismus aus Squalen synthetisiert werden. Die Synthese des aktiven Cholecalciferols setzt nur eine ausreichend lange UV-Bestrahlung der Haut voraus. Damit gehört das Cholecalciferol streng genommen nicht in die Gruppe der Vitamine, sondern steht eher den Steroidhormonen nahe. Erst die in den Industriegesellschaften herrschenden Lebensbedingungen haben die von der Sonnen-

bestrahlung limitierte Fähigkeit des Organismus zur Vitamin D-Synthese gezeigt.

Zur Überführung in die physiologisch aktive Form muss Cholecalciferol noch zweimal hydroxyliert werden:

- durch eine in der Leber vorkommende Hydroxylase in der **Position 25** und
- durch eine in den Nieren vorkommende Hydroxylase in **Position 1**.

Das dabei entstehende **1,25-Dihydroxycholecalciferol** ist für die Aufrechterhaltung eines normalen Plasmacalciumspiegels von großer Bedeutung:

- Es steigert die **intestinale Calciumresorption** durch Induktion eines Calciumtransportsystems in der intestinalen Mucosa.
- Es steigert in Anwesenheit von Parathormon (▶ Kap. 17.6.1) die renale **Calcium**- und **Phosphatreabsorption**.
- Es ist am Aufbau der **Knochenmatrix** und deren Calcifizierung durch Osteoblasten beteiligt, da Vitamin D-Rezeptoren sich in Knochen nur auf diesen Zellen nachweisen lassen.
- Es ist besonders bei Überdosierung von Vitamin D für den Knochenabbau durch Osteoklastenaktivierung verantwortlich. Diese kommt auf noch unbekannte Weise über Wechselwirkungen zwischen Osteoblasten und Osteoklasten zustande.

Der biochemische Wirkungsmechanismus von Vitamin D beruht auf der Existenz von **Vitamin D-Rezeptoren**, die als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren wirken und strukturell der Großfamilie der Steroidhormonrezeptoren nahe stehen. Derartige Rezeptoren lassen sich in den verschiedensten Geweben und Zellen nachweisen, was zu der Beobachtung passt, dass Calciferole viele biologische Vorgänge beeinflussen können. Zu ihnen zählen u. a.

- Wachstum und Differenzierung epidermaler Zellen,
- Differenzierung von Zellen des hämatopoetischen Systems,
- Immunmodulation und
- Beeinflussung der Carcinogenese.

Die häufigste Calciferolhypovitaminose ist die kindliche **Rachitis**. Ihre Symptomatik wird durch den allg. **Calciummangel** hervorgerufen, der durch die Behinderung der intestinalen Calciumresorption infolge Fehlens des Vitamins ausgelöst wird. Das Krankheitsbild ist durch schwere Mineralisationsstörungen des Knochens gekennzeichnet. Beim Erwachsenen kommt echte Rachitis sehr selten vor, dagegen gibt es eine Reihe von sekundären Vitamin D-Mangelerscheinungen. Eine wichtige Ursache ist die gestörte Vitamin D-Resorption. Bei einer Reihe chronischer Leber- und Nierenerkrankungen ist die Hydroxylierung von Cholecalciferol gestört, was sehr häufig zu einem Calciumschwund im Skelettsystem führt.

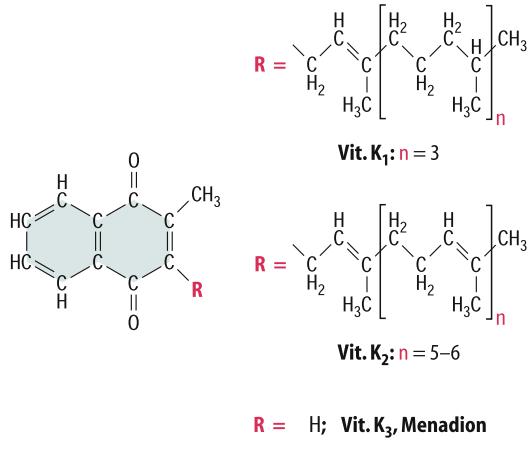
Eine Vitamin **D-Hypervitaminose** durch Fehlernährung ist unbekannt, kann aber bei Überdosierung mit Vitamin D-Präparaten vorkommen. Im Vordergrund ihrer Symptomatik steht die calciummobilisierende Wirkung der Calciferole auf den Knochen mit massiver Entkalkungssymptomatik.

Über das Zusammenwirken der D-Vitamine mit den für die Calciumhomöostase verantwortlichen Hormonen ▶ Kap. 17.6.

Phyllochinon (Vitamin K). Grundkörper aller Verbindungen mit Vitamin K-Wirkung (◘ Abb. 20.15) ist das 2-Methyl-1,4-Naphthochinon (Menadion). Die natürlichen Phyllochinone (Vitamin K_1 und K_2) tragen eine Phytylseitenkette bzw. einen Difarnesylrest aus 6 Isopreneinheiten. Die biologisch aktive Form des Vitamin K ist das **Difarnesylnaphthochinon**.

Phyllochinone kommen in allen grünen Pflanzen in ausreichenden Mengen vor. Ein Phyllochinonmangel durch Fehl- oder Mangelernährung ist praktisch nicht möglich, da darüber hinaus intestinale Mikroorganismen beträchtliche Phyllochinonmengen synthetisieren.

Phyllochinone sind für die Funktion der Blutgerinnungsfaktoren VII, IX, X sowie des Prothrombins verant-



◘ **Abb. 20.15 Strukturen von Vitamin K (Phyllochinone)**

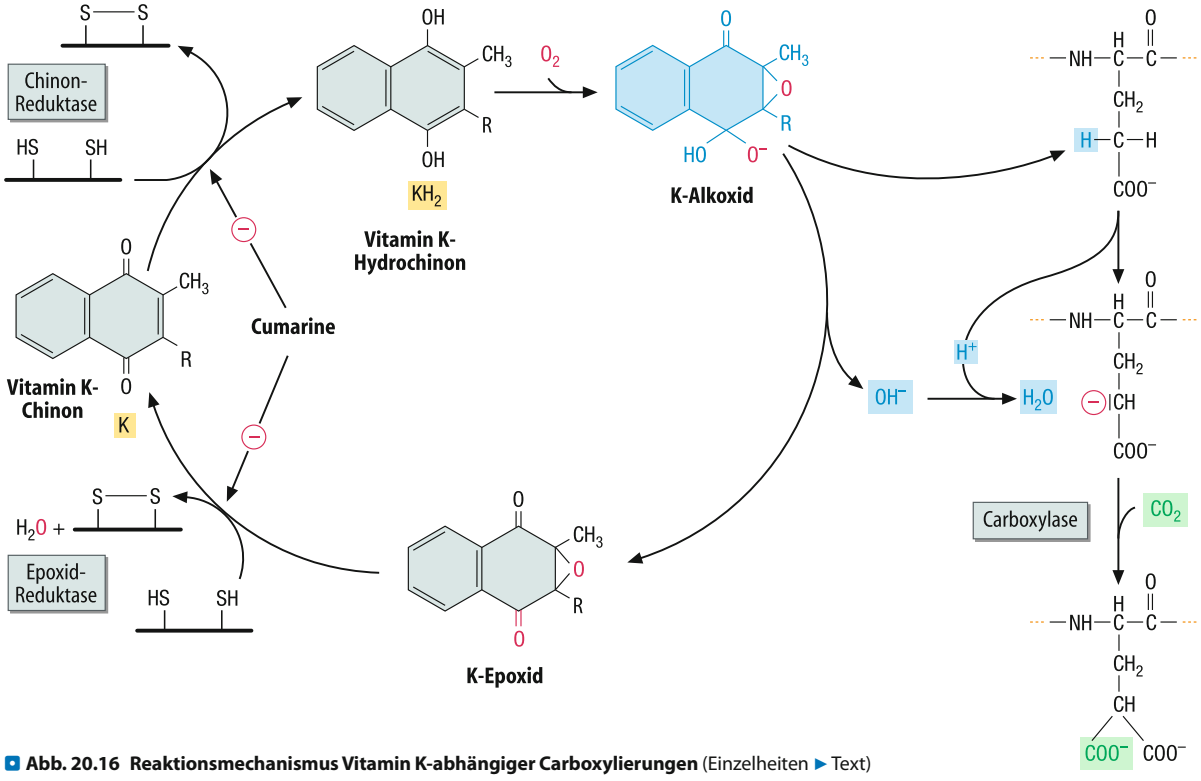


Abb. 20.16 Reaktionsmechanismus Vitamin K-abhängiger Carboxylierungen (Einzelheiten ▶ Text)

wortlich. Sie dienen dabei als Cofaktoren bei der **γ-Carboxylierung** von Glutamylseitenketten, die im aminoterminalen Bereich der genannten Blutgerinnungsproteine liegen. Die durch die Carboxylierung hervorgerufene Zunahme an negativen Ladungen ermöglicht die Wechselwirkung der genannten Gerinnungsproteine mit Membranphospholipiden und gewährleistet damit ihre enzymatische Aktivität (▶ Kap. 18.2.3). Außerdem wird eine Reihe weiterer Proteine Vitamin K-abhängig carboxyliert. Zu diesen gehören Proteine der Antikoagulation (Protein C und S) sowie des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin).

Der Mechanismus der γ-Glutamyl-Carboxylierung ist in Abb. 20.16 zusammengefasst:

- Vitamin K wirkt in der Hydrochinonform und muss deshalb zunächst über die Chinonreduktase zum **Vitamin K-Hydrochinon** reduziert werden.
- Dieses reagiert mit Sauerstoff, sodass als starke Base das **Vitamin K-Alkoxid** entsteht.
- Dieses zieht ein Proton von dem zu modifizierenden Glutamylrest eines der genannten Blutgerinnungsfaktoren ab, es entsteht ein Carbanion, an das unter Bildung eines γ-Carboxyglutamylrestes CO_2 angelagert werden kann.
- Unter Abgabe eines OH^- entsteht das **Vitamin K-Epoxid**, das durch eine entsprechende Epoxidreduktase wieder in die Chinonform umgewandelt wird.

Tocopherol (Vitamin E). Tocopherole bestehen aus einem Chromanring und einer isoprenoiden Seitenkette, deren Größe variabel ist (Abb. 20.17). Sie werden ausschließlich im Pflanzenreich synthetisiert. Tocopherole dienen als **Redoxsystem**. Ihre Wirkung beruht auf einem Schutz empfindlicher Verbindungen vor Oxidation. Als lipophile Substanzen wirken sie in lipidreicher Umgebung und schützen v. a. **Carotinoide, Thiolgruppen** und **ungesättigte Fettsäuren** in Membranen (Abb. 20.17). Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass sie in 1-Elektronenreaktionen mit organischen Peroxylradikalen nach der Gleichung:

$$ROO^{\cdot} + \text{Tocopherol-OH} \rightarrow ROOH + \text{Tocopherol-O}^{\cdot}$$

zu Tocopheroxylradikalen reagieren können.

Diese Reaktion ist für die Unterbrechung von **Radikalketten** bei der oxidativen Schädigung von Membranfettsäuren von besonderer Bedeutung. Dabei ist es sehr wich-

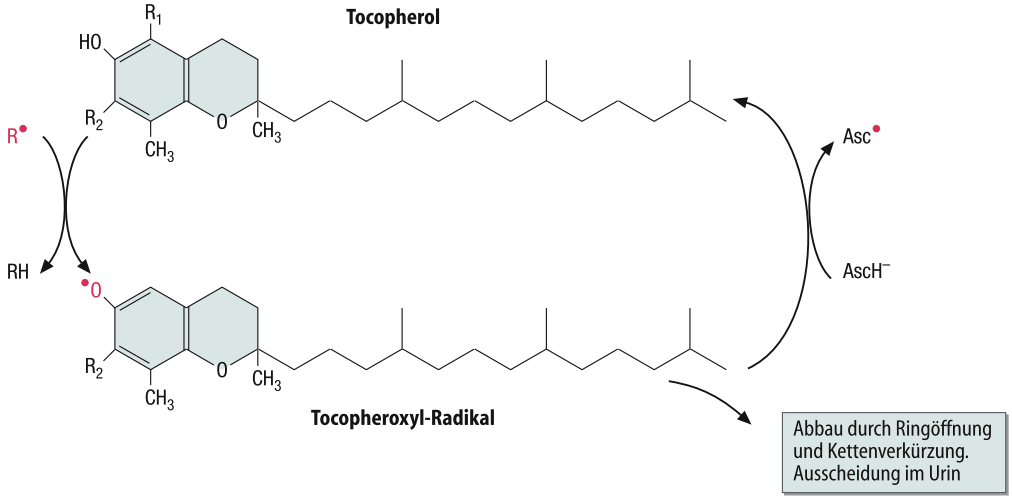


Abb. 20.17 α-Tocopherol und seine Funktion als Radikalfänger. Tocopherol reagiert mit einem Radikal (R•) zum Tocopheroxylradikal. Dieses kann z. B. durch Ascorbat regeneriert werden, wird anderenfalls jedoch abgebaut. *AscH⁻:* Ascorbat; *Asc•:* Ascorbyl-Radikal. (Mit freundlicher Genehmigung von G. Löffler, R. Brigelius-Flohé, Nuthetal)

tig, dass das Tocopheroxylradikal durch Reaktion mit wasserlöslichen Antioxidantien wie **Ascorbat** oder **Thiolen** wie Glutathion reduziert wird (▶ Kap. 9.6.2).

20.2.3 Spurenelemente sind Bestandteile von Enzymen und Transportproteinen

Spurenelemente kommen im Organismus in Konzentrationen zwischen 10^{-6}–10^{-12} g/g Feuchtgewicht vor. Wegen dieser geringen Konzentration werden sie auch als **Mikroelemente** bezeichnet (Tabelle 20.5). Die Wirkungsweisen der einzelnen Spurenelemente sind sehr unterschiedlich und zum Teil nicht vollständig aufgeklärt. Soweit es sich um Metalle handelt, dienen sie häufig als Katalysatoren in Enzymsystemen. Dies gilt besonders für Eisen, Kupfer, Zink und Mangan.

Eisen. Der menschliche Organismus enthält etwa 3–5 g Eisen. Es ist Bestandteil der Hämgruppe von Hämoproteinen sowie von verschiedenen Proteinen mit Eisen-Schwefelclustern (▶ Kap. 9.1.1) und nimmt damit an absolut lebensnotwendigen Reaktionen teil.

- 60 % des Eisens sind im Hämoglobin und etwa 5 % im Myoglobin gebunden und nehmen somit am Sauerstofftransport in Blut und Geweben teil.
- Etwa 2 % des Eisens sind Bestandteile von Oxidoreduktasen (Cytochrome, Peroxidasen, Katalasen, Eisen-Schwefelcluster) und nehmen am Elektronentransport teil.
- Der Rest des Eisens befindet sich in verschiedenen Eisenspeichern (s. u.).

Abbildung 20.18 gibt einen Überblick über den **Eisenumsatz** im menschlichen Organismus. Dabei muss von folgenden Gegebenheiten ausgegangen werden:

- Eisen wird in einer Menge von 1–2 mg/24 Std. über abschilfernde Darmepithelzellen ausgeschieden.
- Um den täglichen Eisenverlust auszugleichen, müssen also 1–2 mg Eisen/24 Std. zugeführt werden.
- Der Plasmaeisenpool beträgt etwa 4 mg, der Eisenumsatz etwa 25–26 mg. Der weitaus größte Teil hiervon, nämlich 20 mg, geht zu Lasten der Hämoglobinbiosynthese im

Tabelle 20.5 Die Spurenelemente

Mit Sicherheit lebensnotwendig	Möglicherweise lebensnotwendig
Eisen	Fluor
Kupfer	Nickel
Molybdän	Brom
Cobalt	Arsen
Zink	Cadmium
Mangan	Barium
Chrom	Strontium
Jod	Silicium
Zinn	Aluminium
Selen	
Vanadium	

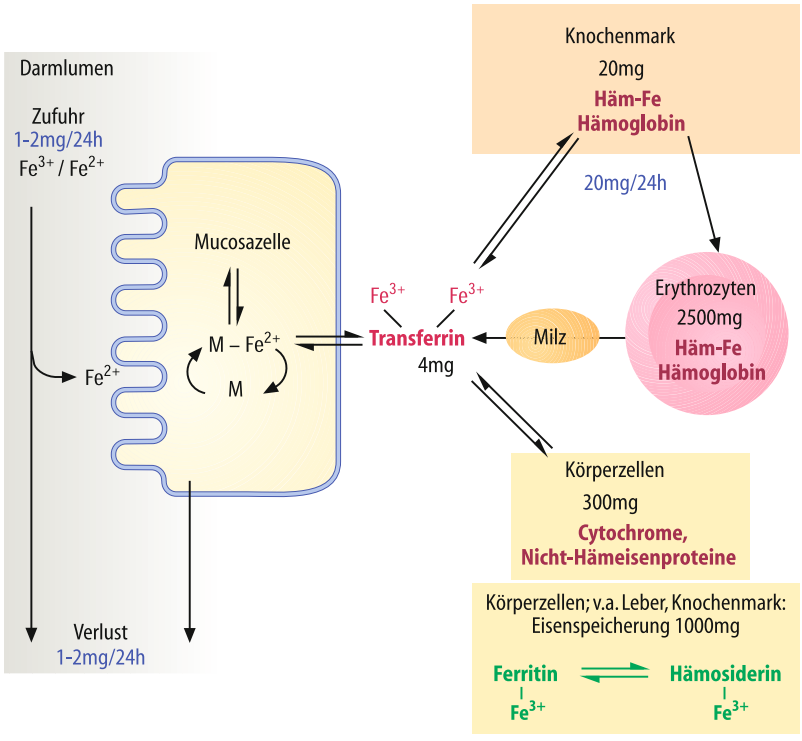


Abb. 20.18 Eisenumsatz im menschlichen Organismus. Transferrin ist das Eisentransportprotein im Blut. Die Eisenaufnahme in die Zellen erfolgt über einen in der Abbildung nicht dargestellten Transferrinrezeptor. *M*: Mobilferrin (Einzelheiten ▶ Text)

Knochenmark und des Erythrocytenabbaus über die Milz. 3 mg Eisen werden für die Biosynthese und den Abbau von Myoglobin und anderen eisenhaltigen Proteinen aufgewendet, weitere 3 mg tauschen mit dem Eisenspeicher Ferritin aus.

Mit der Nahrung zugeführtes Eisen wird zu etwa 10–40 % resorbiert, wobei das Eisen möglichst in **zweiwertiger Form** vorliegen muss. Der Aufnahmeprozess durch die Epithelzellen des Intestinaltrakts ist komplex (Abb. 20.19):

- Nahrungseisen liegt zum größten Teil dreiwertig vor und wird als solches nicht resorbiert. Es muss vielmehr durch eine mit der Mucosaoberfläche assoziierte **Ferrireduktase** (Dcytb) in die zweiwertige Form umgewandelt werden.
- Die Aufnahme des zweiwertigen Eisens in die Mucosazelle erfolgt über einen transmembranären Transporter für zweiwertige Metalle (*divalent metal transporter 1*; DMT 1).
- Nach Aufnahme in die Mucosazelle wird das zweiwertige Eisen an das intrazelluläre Transportprotein **Mobilferrin** gebunden.
- Sind die Eisenspeicher des Organismus gut gefüllt, so wird das Eisen des Mobilferrins durch das intrazelluläre Eisenspeicher-Protein **Ferritin** gebunden, wozu allerdings seine Oxidation in die dreiwertige Form notwendig ist. Da die Mucosazellen nur eine Lebensdauer von zwei bis drei Tagen haben, geht ihr Ferritineisen nach Abschilferung im Stuhl verloren.
- Bei Eisenmangel erfolgt der Export des an Mobilferrin gebundenen Eisens durch die basolaterale Membran mit Hilfe eines Komplexes aus dem Metalltransporter **Ferroportin** (IREG-Protein) und **Hephaestin**. Das letztere oxidiert das Fe^{2+} des Mobilferrins wieder zu Fe^{3+}.
- Vom Ferroportin wird das Eisen auf das Eisentransportprotein des Blutplasmas, das **Transferrin**, übertragen und mit diesem über die Pfortader in die Leber transportiert.

Die Menge des in der Membran der Mucosazelle vorhandenen Ferroportins bestimmt das Schicksal des Eisens: Bei hohem Gehalt an Ferroportin wird Eisen in das Pfortaderblut abgegeben, bei niedrigem Ferroportingehalt verbleibt es in der Mucosazelle und geht mit ihr im Stuhl verloren.

Der Eisentransport, die Eisenaufnahme in die Zellen und die Eisenspeicherung hängt von der Aktivität der in Tabelle 20.6 zusammengestellten Proteine ab:

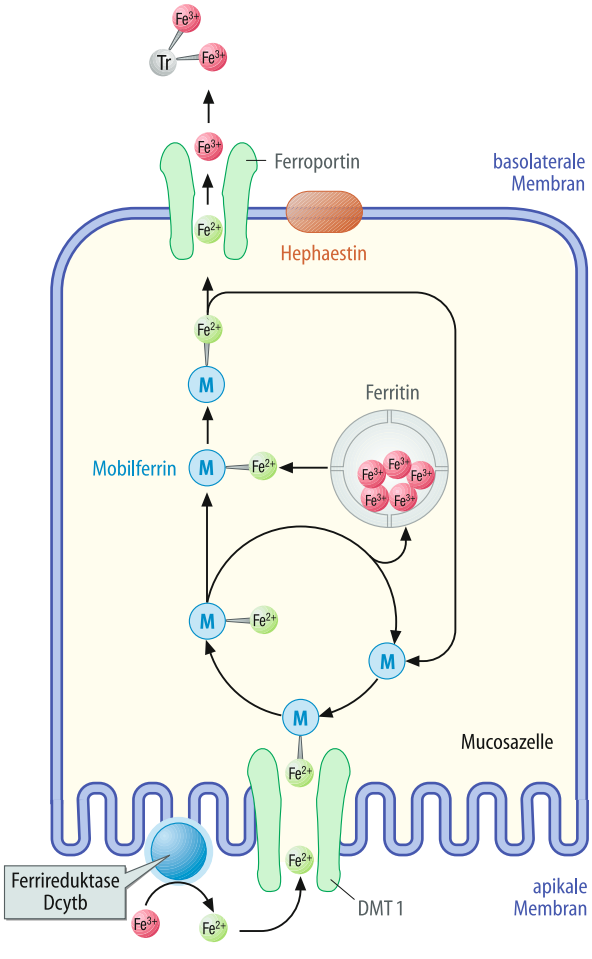


Abb. 20.19 Intestinale Eisenresorption. Das durch die Ferrireduktase in die zweiwertige Form gebrachte Eisen wird durch den Transporter DMT 1 aufgenommen und assoziiert mit dem intrazellulären Transporter Mobilferrin. Der Eisenexport erfolgt durch den Ferroportin/Hephaestin-Komplex. *M*: Mobilferrin; *TR*: Transferrin (Einzelheiten ▶ Text)

Tabelle 20.6 Am Eisenstoffwechsel beteiligte Proteine (Auswahl)

Bezeichnung	Funktion
Mobilferrin	Transportprotein für Fe^{2+} in Mucosazellen
Transferrin	Transportprotein für Fe^{3+} im Blut (2 Fe^{3+}/Transferrin)
Transferrin-rezeptor	Rezeptorprotein für Transferrin auf der Zellmembran; wird für die Aufnahme von Transferrin-2Fe^{3+} benötigt
Ferritin	Intrazelluläres Speicherprotein aus 24 identischen Untereinheiten; speichert bis zu 4500 mol Fe^{3+}/mol Ferritin
Hämosiderin	Fe^{3+}-Protein-Komplexe zusammen mit Ferritin bei Eisenüberladung von Zellen

Transferrin ist ein Glycoprotein, das zwei Atome dreiwertigen Eisens binden kann und für den Eisentransport im Plasma verantwortlich ist. Für die Überführung von zweiwertigem in dreiwertiges Eisen und damit dessen Bindung an Transferrin wird eine Ferrooxidase benötigt.

Die Eisenaufnahme in Zellen wird durch einen **Transferrinrezeptor** vermittelt. Die Affinität des Transferrinrezeptors zum Transferrin wird durch das **HFE-Protein** herabgesetzt. Es handelt sich um ein Transmembranprotein, das mit dem β_2-Mikroglobulin des MHC-I-Komplexes assoziiert ist. Der Komplex von eisenbeladenem Transferrin mit dem Transferrinrezeptor wird zusammen mit dem HFE-Protein durch Endocytose aufgenommen.

Das dabei freigesetzte Eisen wird nach Reduktion zum **Fe^{2+}** in eisenhaltige Proteine eingebaut.

Überschreitet die Eisenaufnahme in die Zellen den Eisenverbrauch, so wird überschüssiges Eisen in dreiwertiger Form als **Ferritineisen** abgelagert. Apoferritin ist ein Protein aus 24 identischen Untereinheiten, welches bis zu 4500 mol Fe^{3+} pro mol speichern kann. Aus Ferritin kann Eisen relativ leicht freigesetzt werden, da Ferritin eine **Ferritinreduktaseaktivität** besitzt.

Bei Eisenüberladung von Zellen bilden sich Assoziate von Proteinen und möglicherweise Lipiden zusammen mit Eisen und eisenbeladenem Ferritin, die als **Hämosiderin** bezeichnet werden.

Die Regulation des Eisenstoffwechsels im Organismus erfolgt auf unterschiedlichen Ebenen (Abb. 20.20):

Der für den Eisenexport aus den Mucosazellen verantwortliche Transporter **Ferroportin** unterliegt einem regulierten Abbau. Das von den Hepatocyten produzierte und sezernierte Protein **Hepcidin** bindet an Ferroportin, was zu dessen Internalisierung und anschließendem Abbau führt. Die Hepcidinsekretion durch die Leber ist vom HFE-Protein abhängig und wird bei Hypoxie gehemmt. Eisenüberschuss sowie die Interleukine IL-2 und vor allem IL-6 sind Stimulatoren der Hepcidinsekretion und damit Hemmstoffe der Eisenresorption.

Die Biosynthese von **Transferrinrezeptoren**, des **Ferritins**, des **Ferroportins** und der **δ-ALA-Synthase-2** (▶ Kap. 18.1.7) wird durch **eisenregulatorische Proteine**

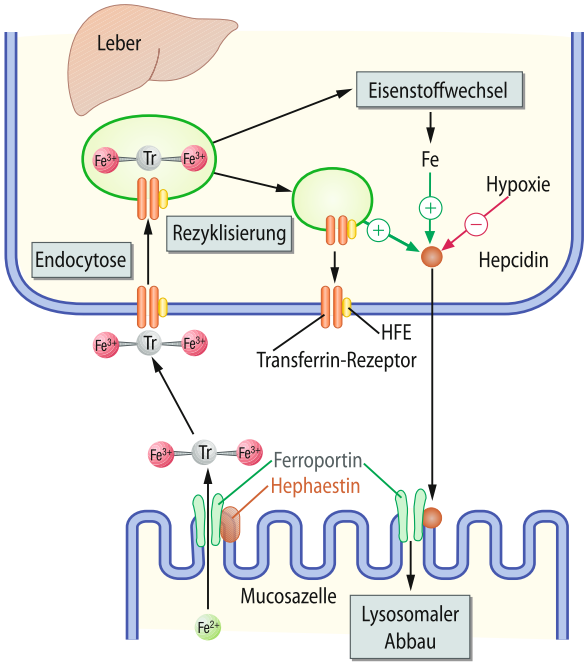


Abb. 20.20 Regulation des Eisenstoffwechsels. Eisenbeladenes Transferrin wird vom Transferrinrezeptor/HFE-Komplex gebunden und durch Endocytose aufgenommen. Das Eisen wird dem Eisenstoffwechsel zugeführt, der Rezeptor/HFE-Komplex in die Plasmamembran rezyklisiert. Eisen und das HFE-Protein sind für die Expression des Hepcidin-Proteins notwendig. Dieses wird von der Leber sezerniert und bindet an den Ferroportin-Transporter der Mucosazellen, was dessen lysosomalen Abbau auslöst (Einzelheiten ▶ Text)

(iron regulatory proteins, IRP-1 und IRP-2) reguliert. Bei niedrigen intrazellulären Eisenkonzentrationen binden IRPs an eisenregulatorische Elemente *(iron regulatory elements, IREs)*. Es handelt sich um RNA-Abschnitte von etwa 30 Basen Länge, die sich im Fall der Ferritin-, δ-ALA-Synthase-2- und Ferroportin-mRNA in der 5′-nichttranslatierten Region und im Fall der Transferinrezeptor-mRNA in der 3′-nichttranslatierten Region befinden. Die Bindung von IRPs am 5′-Ende verhindert die Initiation am Ribosom und hemmt damit die Translation der entsprechenden Proteine. Durch die Bindung von IRP am 3′-Ende der mRNA des Transferrinrezeptors wird dessen Stabilität erhöht, was zu einer gesteigerten Translation dieser mRNA führt.

Der zur sog. **Eisenmangelanämie** führende Eisenmangel ist mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 600 Millionen Erkrankten weltweit einer der häufigsten Mangelzustände. Er kommt nicht nur in unterentwickelten Ländern vor, sondern auch in Industriestaaten. Verursacht werden kann er

- durch ein unzureichendes Eisenangebot in der Nahrung,
- durch erhöhten Eisenverlust bei Blutungen und
- durch erhöhten Eisenbedarf infolge Wachstum oder Schwangerschaft.

Typisch für die Eisenmangelanämie ist ein erniedrigter **Hämoglobinwert** (Hb < 13,5 g/dl beim Mann und < 12,0 g/dl bei der Frau), wobei die Hämoglobinkonzentration im einzelnen Erythrocyten niedriger als normal (hypochrome Anämie) sowie ihre Reifung gestört (mikrozytäre Anämie) ist. Die betroffenen Patienten sind blass und klagen über chronische Müdigkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit.

Zustände mit einer **Eisenüberladung** des Organismus sind relativ selten. Sie werden immer durch erhöhte Resorption ausgelöst. Das überschüssige Eisen wird als **Hämosiderin** im reticuloendothelialen System oder in den Parenchymzellen einiger Organe gespeichert. Bei Leberzirrhose sowie nach häufigen Transfusionen findet sich eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber, die als **Hämosiderose** bezeichnet wird und selbst keinerlei Funktionsstörungen verursacht.

Bei der sog. **idiopathischen Hämochromatose** (▶ Fall 11) handelt es sich um eine angeborene Erkrankung, bei der während des ganzen Lebens vermehrt Eisen resorbiert wird. Dies führt zu einer in fast allen Organen, besonders jedoch der Leber, dem Pankreas, dem Myocard und endokrinen Drüsen nachweisbaren **Eisenablagerung**. Die Erkrankung geht mit einer vermehrten **Hautpigmentierung** und einem **Diabetes mellitus** einher. Die häufigste Ursache der Hämochromatose ist eine Mutation im **HFE-Gen**. Dies führt zu einer erhöhten Affinität des Transferrinrezeptors und zu niedrigen Hepcidinspiegeln. Die Folge ist eine gesteigerte intestinale Eisenresorption und eine vermehrte Eisenaufnahme in Gewebe und Organe. Die Behandlung der Erkrankung besteht in Aderlässen.

Kupfer. Kupfer ist Bestandteil vieler **Oxidasen**. Diese stehen am Ende von Oxidationsketten und übertragen Elektronen auf Sauerstoff. Kupferproteine sind beispielsweise die Cytochrom c-Oxidase, die Superoxiddismutase, Monoaminoxidasen, Tyrosinasen sowie die für die Kollagenbiosynthese benötigte Lysyloxidase (▶ Kap. 24.2.1).

Kupfer wird in einer Menge von 0,5–1 mg/24 h durch die Duodenalschleimhaut aufgenommen, durch eine auch als **Menkes-Protein** bezeichnete Cu-ATPase (ATP7A) auf der basolateralen Seite nach außen gepumpt und im Plasma locker an die Transportproteine Albumin und Transcuprein gebunden. Die Leber ist das zentrale Organ des Kupferstoffwechsels. Aufgenommenes Kupfer wird hier in kupferhaltige Enzyme eingebaut. Außerdem wird Kupfer für die in Vesikeln stattfindende Synthese des Plasmaproteins **Caeruloplasmin** verwendet, das dann in das Blut sezerniert oder als überschüssiges Kupfer in die Galle abgegeben wird. Für beide Vorgänge wird eine zweite Cu-ATPase (ATP7B) benötigt, die auch als **Wilson-Protein** bezeichnet wird.

Genetische Defekte des Menkes-Proteins führen zur **Menkes Erkrankung**, die durch die Symptomatik eines Kupfermangels mit entsprechenden Ausfällen der Kupferenzyme gekennzeichnet ist.

Eine weitere wichtige Störung des Kupferstoffwechsels ist die **hepatolenticuläre Degeneration** (Morbus Wilson). Bei dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung wird Kupfer vermehrt im Gehirn, der Leber, der Cornea und den Nieren abgelagert und tritt als freies Kupfer vermehrt im Plasma, Liquor und Urin auf, wobei gleichzeitig die Caeruloplasmin-Spiegel erniedrigt sind. Der Erkrankung liegt ein Defekt des Wilson-Proteins ATP7B zugrunde. Der Defekt des zellulären Kupferexports führt im Laufe der Zeit zu schweren Funktionsstörungen der betroffenen Organe. Therapeutisch kann versucht werden, die Zunahme der Kupferablagerung durch kupferarme Kost zu verhindern. Darüber hinaus kann ein Kupferentzug mit Chelatbildnern für Kupfer (z. B. β,β-Dimethylcystein (D-Penizillamin)) erreicht werden.

Zink, Mangan, Cobalt und Molybdän. ◘ Tabelle 20.7 gibt einen Überblick über die biochemische Funktion dieser Metalle. Sie sind Bestandteile von Enzymen bzw. Coenzymen und haben damit eine große Bedeutung für viele biochemische Reaktionen. Infolge des geringen täglichen Bedarfs sowie des ausreichenden Vorkommens in den üblichen Nahrungsmitteln sind jedoch durch Fehlernährung verursachte pathologische Mangelzustände der genannten Metalle beim Menschen nicht bekannt.

Jod. Die Bedeutung des Jods als Spurenelement wird im Abschnitt Schilddrüsenhormone (▶ Kap. 17.4.5) besprochen.

◘ **Tabelle 20.7** Funktionen einiger Spurenelemente

Element	Funktion
Zink	Bestandteil des aktiven Zentrums von Enzymen (z. B. Carboanhydrase, Alkoholdehydrogenase, Carboxypeptidase, Glutamatdehydrogenase); essentiell für Insulinspeicherung in den Granula der β-Zellen des Pankreas; Bestandteil von Zinkfinger-Proteinen
Mangan	Bestandteil der Pyruvatcarboxylase sowie einiger Glycosyltransferasen der Proteoglykanbiosynthese
Cobalt	Bestandteil des Vitamin B_{12}, möglicherweise für Erythropoese wichtig
Molybdän	Bestandteil von Enzymen, die Redoxreaktionen katalysieren (z. B. Aldehydoxidase, Xanthinoxidase)

Fluor. Fluor gehört nicht zu den lebensnotwendigen Spurenelementen, hat jedoch eine besondere Bedeutung erlangt, da mit entsprechenden Fluoridgaben eine wirkungsvolle **Kariesprophylaxe** erreicht werden kann. Fluorid greift dabei in den Prozess der **Remineralisierung** der Zahnoberfläche ein. An ihr finden nämlich durch die verschiedensten Nahrungsbestandteile immer wieder Auflockerungen der Struktur statt, die durch den an Zahnmineralien gesättigten Speichel aufgefüllt werden. Jede Störung dieses Auffüllmechanismus führt zu Defekten des Zahnschmelzes, zur Demineralisierung und schließlich unter Bakterienbesiedelung zur Karies. Fluorid stimuliert den Vorgang der Remineralisierung um das Mehrfache, über seinen molekularen Mechanismus ist noch nichts bekannt.

Selen. Die einzige Funktion des Spurenelementes Selen ist die Bildung der Aminosäure Selenocystein. Diese kommt in zwei Enzymen vor:

- der Thyroxin-5′-Dejodase, die Thyroxin in das biologisch aktive Trijodthyronin überführt (▶ Kap. 17.4.5) sowie
- der Glutathionperoxidase, die ein wichtiges Glied beim Peroxidabbau und damit bei der Bewältigung des oxidativen Stresses darstellt (▶ Kap. 9.6.2).

In Kürze

- Vitamine sind Nahrungsbestandteile, die nur in geringsten, katalytisch wirksamen Mengen in der Nahrung enthalten sein müssen und vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden können. Sie werden allgemein in wasser- und fettlösliche Vitamine eingeteilt.
- Allen Vitaminen ist gemeinsam, dass sie nach unterschiedlichen Modifikationen als Coenzyme bzw. Cofaktoren enzymatischer Reaktionen benötigt werden. Dazu gehören Redoxreaktionen, Carboxylierungen, oxidative Decarboxylierungen, Transaminierungen, die Ausbildung von Thioestern, Methylierung und Gruppenverschiebungen. Außerdem sind Vitamine am Schutz vor Sauerstoffradikalen beteiligt.
- Spurenelemente sind als Bestandteile von Transport- und Enzymproteinen sowie von Hormonen von besonderer Bedeutung. Metalle dienen häufig als Katalysatoren in Enzymsystemen, wie z. B. Eisen, Kupfer, Zink und Mangan.

20.3 Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe

Die menschliche Nahrung besteht überwiegend aus Makromolekülen wie **Proteinen, Polysacchariden** und zusammengesetzten **Lipiden**. Da diese die Membranbarrieren des Intestinaltraktes nicht passieren können, werden zunächst in einer ersten Phase, der **Verdauung**, im Darmlumen die Nahrungsstoffe in ihre niedermolekularen Bauteile zerlegt. Hierzu dienen die **Salzsäure** im Magensaft sowie die in den verschiedenen Sekreten des Verdauungstraktes vorkommenden **Hydrolasen**. Erst danach beginnt die eigentliche **Resorption**, d. h. die Aufnahme der im Darmlumen befindlichen Nahrungsstoffe durch Mucosazellen des Darmlumens hindurch in die Blut- bzw. Lymphbahn.

20.3.1 Gastrointestinale Sekrete enthalten Verdauungsenzyme und Elektrolyte

Das Volumen der verschiedenen Sekrete des Gastrointestinaltraktes ist mit 9–10 l/24 Std. beträchtlich. Die Menge und Zusammensetzung der einzelnen Sekrete sind in ◘ Tabelle 20.8 zusammengestellt:

Tabelle 20.8 Die Sekrete des Gastrointestinaltraktes

Sekret	Sekretmenge (ml/24 h)	Enzyme	Sonstige Bestandteile
Speichel	1000–1500	Speichelamylase	Mucin, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-
Magensaft	ca. 3000	Pepsin	HCl, Mucin
Pankreassekret	ca. 3000	Trypsin Chymotrypsin Carboxypeptidasen Elastase Amylase Lipase Cholesterinesterase Ribonuclease Desoxyribonuclease	HCO_3^-
Galle	ca. 500		Gallensäuren Bilirubin Cholesterin Mucin
Duodenalsekret	1000–2000	Enteropeptidase	Mucin

Speichelflüssigkeit. Dank des hohen Gehaltes an **Mucinen** (▶ Kap. 5.9.2) werden die zugeführten Nahrungsstoffe gleitfähig gemacht. Die **Ptyalin** genannte Speichelamylase hat nur eine geringe Aktivität und spielt infolge der kurzen Verweilzeit der Speise in der Mundhöhle für die Polysaccharidverdauung eine untergeordnete Rolle.

Magensaft. Magensaft enthält die Protease **Pepsin**, die aus der inaktiven, in den Hauptzellen synthetisierten Vorstufe **Pepsinogen** im Magenlumen durch limitierte Proteolyse freigesetzt wird. Pepsin hat ein pH-Optimum von 1–2 und ist damit der hohen Salzsäurekonzentration (maximal etwa 0,1 mol/l, pH 1) angepasst.

Salzsäure wird durch aktiven Transport aus den Belegzellen der Magenmucosa ausgeschleust, wobei eine **H^+/K^+-ATPase** eine entscheidende Rolle spielt. ◘ Abb. 20.21). In die Plasmamembran der luminalen Seite der Belegzellen ist eine **Protonenpumpe** integriert, welche unter ATP-Verbrauch Protonen im Austausch mit Kaliumionen gegen einen erheblichen Konzentrationsgradienten ins Lumen transportiert. Die Protonenkonzentration im Magensaft kann bis etwa 0,1 mol/l entsprechend einem pH-Wert von 1 betragen. Da die Protonenkonzentration intrazellulär bei etwa 10^{-7}mol/l entsprechend einem pH von 7,0 liegt, ent-

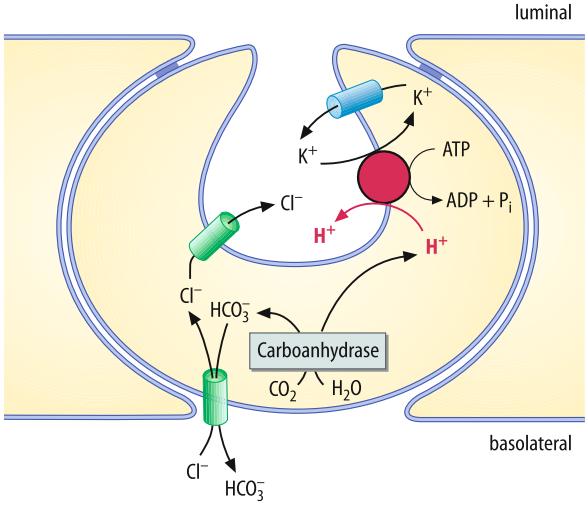


Abb. 20.21 Mechanismus der Salzsäurebildung in den Belegzellen der Magenschleimhaut. *Rot*: Protonen-ATPase (Einzelheiten ▶ Text)

spricht dies einem Konzentrationsgradienten von etwa 10^6. Die für den Austausch benötigte Energie entstammt der Hydrolyse von ATP mit einer Stöchiometrie von je $2H^+$ bzw. K^+ pro ATP. Die für die Salzsäureproduktion benötigten Protonen werden mit Hilfe der **Carboanhydrase** aus CO_2 und H_2O gebildet. Das dabei entstehende Hydrogencarbonat wird durch einen auf der basolateralen Seite der Belegzellen lokalisierten Antiporter gegen Chloridionen ausgetauscht, die über einen speziellen **Chloridkanal** in das Lumen abgegeben werden. Auch die für das Funktionieren der Protonenpumpe notwendigen K^+-Ionen gelangen durch einen entsprechenden Kanal auf die luminale Seite der Belegzellen.

In den Nebenzellen des Magenepithels werden die **Magenmucine** synthetisiert und sezerniert, die eine entscheidende Bedeutung beim Schutz des Magenepithels vor Selbstverdauung spielen. Diese bilden eine 200–500 µm dicke Schleimschicht, die zwischen dem Epithel und der Umgebung lokalisiert ist. Mucine sind sehr stark glycosylierte Glykoproteine, die z. T. über eine Transmembranhelix in der Plasmamembran verankert sind. Abb. 20.22 stellt die Struktur des gastrischen Mucins 6 dar. Die überwiegend O-glycosidisch verknüpften Oligosaccharidketten befinden sich an repetitiven Sequenzen des Proteinanteils, die überwiegend die Aminosäuren Threonin und Serin enthalten.

Pankreas. Das Pankreassekret enthält zwei für die Verdauungsvorgänge essentielle Komponenten:

- Das durch die Epithelzellen der Pankreasgänge sezernierte **Hydrogencarbonat**. Es verleiht dem Pankreassekret seinen typischen pH-Wert von etwa 8 und ist zur Neutralisierung des schubweise ins Duodenum gelangenden stark sauren Mageninhaltes notwendig.
- Die im Pankreassekret enthaltenen **Verdauungsenzyme** (Tabelle 20.9). Ähnlich wie beim Pepsin liegen auch die Proteasen des Pankreassekretes sowohl im Pankreas als auch nach der Sekretion in den Ausführungsgängen der Drüse in Form von inaktiven Vorstufen, sog. **Zymogenen**, vor und werden im Darmlumen durch limitierte Proteolyse (▶ Kap. 4.4.5) aktiviert. Hierfür ist die in der intestinalen Mucosa produzierte **Enteropeptidase** verantwortlich. Sie katalysiert die Abspaltung eines Peptids vom Trypsinogen, wobei die aktive Protease Trypsin entsteht. Diese wiederum katalysiert die limitierte Proteolyse der anderen Proteasen.

Gallenflüssigkeit. Die Gallenflüssigkeit wird als relativ wasserreiche Flüssigkeit von der Leber sezerniert und in der Gallenblase konzentriert (Tabelle 20.10). Sie hat für die Verdauung durch ihren hohen Gehalt an den verschiedenen

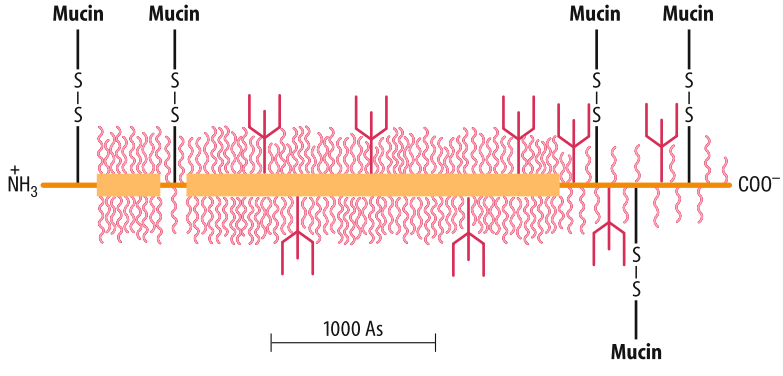


Abb. 20.22 Schematischer Aufbau des gastrischen Mucins 6. Der glycosylierte Anteil ist hervorgehoben und besteht vorwiegend aus O-glycosidisch verknüpften Oligosacchariden (wellenförmige Linien) sowie aus wenigen N-glycosidisch verknüpften Oligosacchariden (verzweigte Strukturen). Die dargestellten Disulfidbrücken vernetzen Mucine untereinander (modifiziert nach Bansil R, Stanley E, LaMont JT, 1995)

Tabelle 20.9 Gastrointestinale Verdauungsenzyme (Auswahl)

Bildungsort	Enzym	Inaktive Vorstufe	Cofaktoren	Substrat	Reaktionsprodukt
Speicheldrüsen	Ptyalin	–		Stärke	Maltose
Magenschleimhaut	Pepsin Renin	Pepsinogen –	Cl^- Ca^{2+}	Proteine Lösliches Casein	Peptide Unlösliches Casein
Pankreas, exokrin	Trypsin Chymotrypsin Carboxypeptidasen A u. B Elastase Lipase Cholesterinesterase α-Amylase Ribonuclease Desoxyribonuclease	Trypsinogen Chymotrypsinogen Procarboxypeptidasen A und B Proelastase – – – – –	– – – – Gallensäuren, Colipase Gallensäuren – – –	Proteine, Polypeptide Proteine, Polypeptide C-terminale Aminosäuren von Proteinen Elastin Triacylglycerine Cholesterinester Stärke Ribonucleinsäuren Desoxyribonucleinsäuren	Oligopeptide Oligopeptide Aminosäuren Peptide PeptideFettsäuren, α- u. β-Monoacylglycerine Cholesterin, Fettsäuren Maltose Ribonucleotide Ribonucleotide
Intestinale Mucosa	Aminopeptidase Dipeptidasen Enteropeptidase Saccharase Maltase Lactase Isomaltase Polynucleotidase Nucleosidasen Phosphatase	– – – – – – – – – –	– – – – – – – – – –	N-terminale Aminosäuren von Proteinen Dipeptide Trypsinogen Saccharose Maltose Lactose Isomaltose Nucleinsäuren Nucleoside Organische Phosphorsäureester	Aminosäuren, Peptide Aminosäuren Trypsin Fructose, Glucose Glucose Galaktose, Glucose Glucose Nucleotide Purin-bzw. Pyrimidinbase, Pentose Phosphat

Tabelle 20.10 Zusammensetzung menschlicher Leber- und Blasengalle

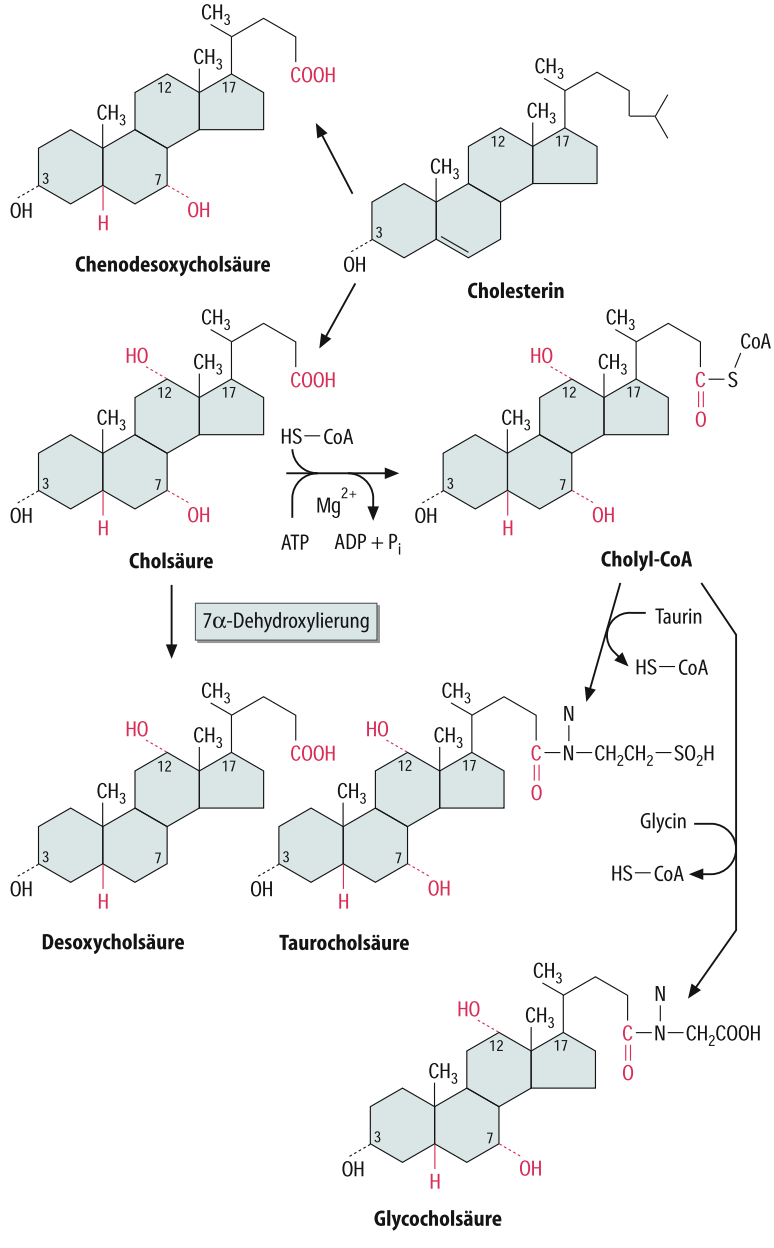
	Lebergalle [% des Gesamtgewichts]	Blasengalle [% des Gesamtgewichts]
Wasser	96,64	86,7
Gallensäuren	1,9	9,1
Mucin und Gallenfarbstoffe	0,5	3,0
Cholesterin	0,06	0,3
Fettsäuren	0,1	0,3
Anorganische Salze	0,8	0,6
pH	7,1	6,9–7,7

Gallensäuren, die in der Leber aus Cholesterin synthetisiert werden (Abb. 20.23), eine besondere Bedeutung. Gallensäuren lösen im Duodenalsaft die für die Lipidresorption notwendige **Mizellenbildung** (s. u.) aus. Darüber hinaus enthält Gallenflüssigkeit Cholesterin und ist ein wichtiges Vehikel für eine Vielzahl körpereigener und körperfremder Substanzen, die mit der Galle ausgeschieden werden. Hierher gehören vor allen Dingen das Bilirubin, daneben Steroidhormone und viele Medikamente.

20.3.2 Das gastrointestinale endokrine System reguliert die gastrointestinale Sekretion

Im Intestinaltrakt erfolgt die Aufarbeitung und Resorption eines ständig wechselnden Angebots an Nahrungsmitteln. Es ist daher verständlich, dass die funktionellen Zustände einzelner Darmabschnitte sowie der anderen an der Verdauung beteiligten Organe sehr genau aufeinander abgestimmt werden müssen, damit eine optimale Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe gewährleistet ist. Darüber hinaus muss der größte Teil des mit den Verdauungssäften in den Intestinaltrakt gelangenden Wassers und der Elektrolyte wieder rückresorbiert werden. Für die Regulation dieser Vorgänge steht eine beträchtliche Zahl **gastrointestinaler Hormone** sowie **parakrin** wirksamer hormonartiger Faktoren zur Verfügung (Tabelle 20.11). Die ge-

Abb. 20.23 Bildung von Gallensäuren und Gallensäurekonjugaten aus Cholesterin



nannten Verbindungen werden von endokrinen Zellen, die im Intestinaltrakt verstreut sind, gebildet.

Regulation der Magensaftsekretion. Für die **Salzsäuresekretion** der Belegzellen des Magens ist das Zusammenspiel **cholinerger Reize** mit dem aus den Gastrinzellen stammenden **Gastrin**, dem aus ECL-Zellen stammenden **Histamin**, sowie dem durch die D-Zellen gebildeten **Somatostatin** notwendig (Abb. 20.24).

Der wichtigste, die Salzsäuresekretion stimulierende Faktor ist **Histamin**, das in den Enterochromaffin-ähnlichen Zellen (*enterochromaffin-like cells*, ECL-Zellen) der Magenmucosa produziert wird. Es reagiert mit **H_2-Histaminrezeptoren** der Belegzellen.

Tabelle 20.11 Gastrointestinale Peptidhormone und Neurotransmitter (Auswahl)

Bezeichnung	Aminosäurereste	Vorkommen	Wichtigste Funktion
Hormone			
Gastrin	17 bzw. 34	Antrum des Magens, oberes Duodenum	Stimulierung der HCl-Sekretion
Sekretin	27	Duodenum, Jejunum	Stimulierung der pankreatischen HCO^-_3-Sekretion
Cholecystokinin/ Pankreozymin[a]	33	Duodenum, Jejunum	Stimulierung der pankreatischen Enzymsekretion Kontraktion der Gallenblase
Gastroinhibitorisches Peptid (GIP)	43	Duodenum bis oberes Jejunum	Stimulierung der Insulinsekretion
Motilin	22	Oberes Jejunum, Duodenum	Stimulierung der Motilität von Magen und Dünndarm
Neurotensin	13	Unterer Dünndarm, Colon	Stimulierung der Sekretion von Insulin, Glucagon, Gastrin
Enteroglucagon	~ 70	Ileum und Colon	Trophischer Faktor für Epithelzellen des Intestinaltraktes
Somatostatin[a]	14	Gesamter Intestinaltrakt, Pankreas	Hemmung sekretorischer Vorgänge
Neurotransmitter			
Vasoaktives intestinales Peptid[a] (VIP)	14/28	Neurone und Nervenfasern des Intestinaltraktes	Vasodilatation, Relaxation der glatten Muskulatur
Substanz P[a]	11	Gesamter Intestinaltrakt	Kontraktion der glatten Muskulatur
Bombesin[a]	14	Magen, Duodenum, Jejunum	Pankreassekretion?
Enkephalin[a]	5	Gesamter Intestinaltrakt	?

[a] Vorkommen im Zentralnervensystem gesichert.

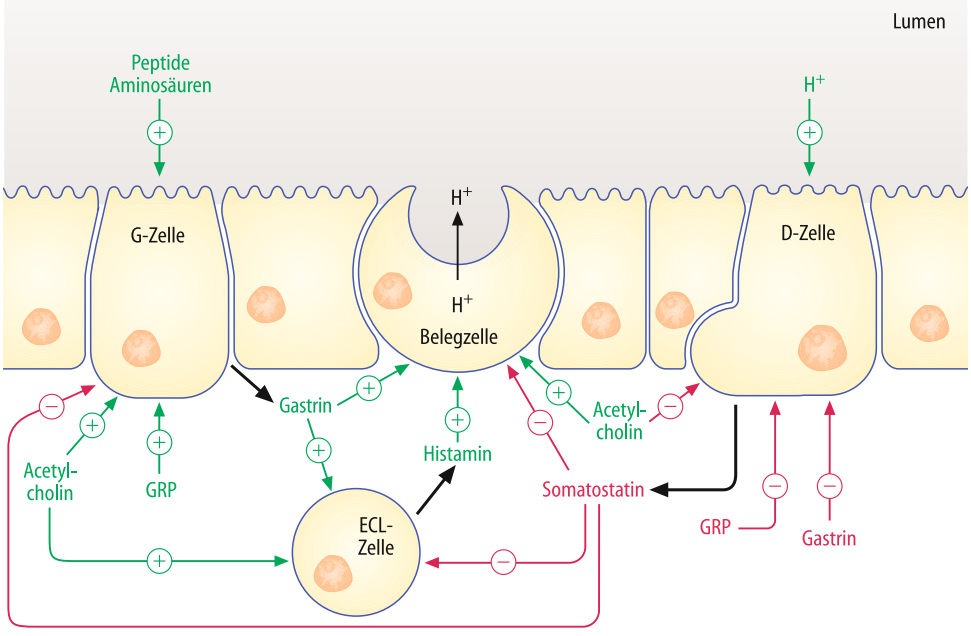


Abb. 20.24 Regulation der Salzsäureproduktion durch die Belegzellen. Für die Regulation der Salzsäureproduktion ist das Zusammenspiel cholinerger und peptiderger Impulse mit dem aus den Gastrinzellen stammenden Gastrin, dem aus den ECL-Zellen stammenden Histamin, sowie den durch die D-Zellen gebildeten Somatostatin notwendig. *GRP*: gastrin releasing peptide (Einzelheiten ▶ Text)

III

- Enteroendokrine Zellen im Antrum des Magens, sog. Gastrinzellen (G-Zellen), setzen als Antwort auf Dehnungsreize, Anstieg des pH-Wertes, Alkohol, Coffein sowie vor allen Dingen auf bei der Proteinverdauung entstehende Peptide das Peptidhormon **Gastrin** frei. Über den Blutweg gelangt es zu den Belegzellen und reagiert dort mit **Gastrinrezeptoren**.
- Vom Zentralnervensystem über den Nervus Vagus ausgehende Impulse stimulieren über **muscarinische Acetylcholinrezeptoren** der Klasse 3 die Salzsäureproduktion der Belegzellen.
- Diese Regelkreise können weiter moduliert werden: Über muscarinische Acetylcholinrezeptoren stimuliert der Nervus Vagus sowohl die Histaminproduktion der ECL-Zellen als auch die Gastrinsekretion der G-Zellen.
- Von peptidergen postganglionären parasympathischen Nervenfasern und Neuronen des enteralen Nervensystems wird ein Peptid aus 27 Aminosäuren freigesetzt, das Strukturhomologie zu einem Peptid in der Froschhaut, dem Bombesin, zeigt und als **gastrin releasing peptide** (GRP) bezeichnet wird. GRP stimuliert die Gastrinsekretion von Gastrinzellen.
- **Somatostatin** ist ein sehr wirkungsvoller Hemmstoff der Salzsäureproduktion. Es wird in enteroendokrinen Zellen des Intestinaltrakts, den sog. D-Zellen, gebildet. In der Magenschleimhaut wird die Somatostatinfreisetzung dieser Zellen auf der basolateralen Seite durch cholinerge Neurone, Gastrin und GRP gehemmt und von der luminalen Seite durch hohe Protonenkonzentrationen stimuliert. Somatostatin hemmt die Histaminfreisetzung der ECL-Zellen sowie direkt die Salzsäureproduktion der Parietalzellen

Die Sekretion von **Pepsinogen** durch die Hauptzellen des Magenfundus wird durch **cholinerge Reize** sowie ebenfalls durch **Gastrin** stimuliert.

Die **Mucinproduktion** durch die Mucinzellen des Magens wird durch **cholinerge Reize, Sekretin** und **Prostaglandin E_1** stimuliert sowie durch **Glucocorticoide** gehemmt.

Regulation der Pankreassekretion. Für die Bildung des Pankreassekretes sind nervale und endokrine Faktoren verantwortlich (Abb. 20.25):

- **Sekretin** und das **vasoaktive intestinale Peptid** (VIP) stimulieren in den Gangzellen des Pankreas die **Wasser-** und **Hydrogencarbonatsekretion**.
- Die **Enzym-** und **Proenzymsekretion** durch die Acinuszellen des Pankreas wird durch **Acetylcholin** über den muscarinischen Acetylcholinrezeptor stimuliert. Einen ebenfalls stimulierenden Effekt hat das in den I-Zellen des Duodenums und Jejunums als Antwort auf die Anwesenheit von Fettsäuren, Aminosäuren und Peptiden sezernierte

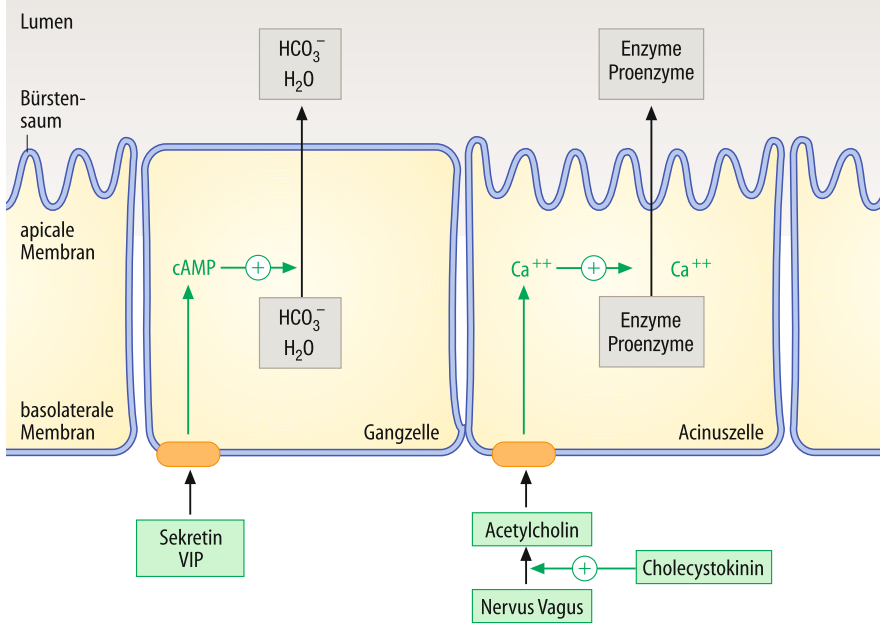


Abb. 20.25 Enzym-, Wasser- und Hydrogencarbonatsekretion durch Acinus- bzw. Gangzellen des Pankreas. *VIP*: vasoaktives intestinales Peptid (Einzelheiten ▶ Text)

Peptidhormon **Cholecystokinin/Pankreozymin**. Beim Menschen wirkt es allerdings nicht direkt, sondern löst über spezifische Rezeptoren die Acetylcholinfreisetzung durch vagale afferente Nerven aus.

Regulation der Gallensekretion. Die Sekretion der Gallenflüssigkeit wird auf zweifache Weise reguliert:

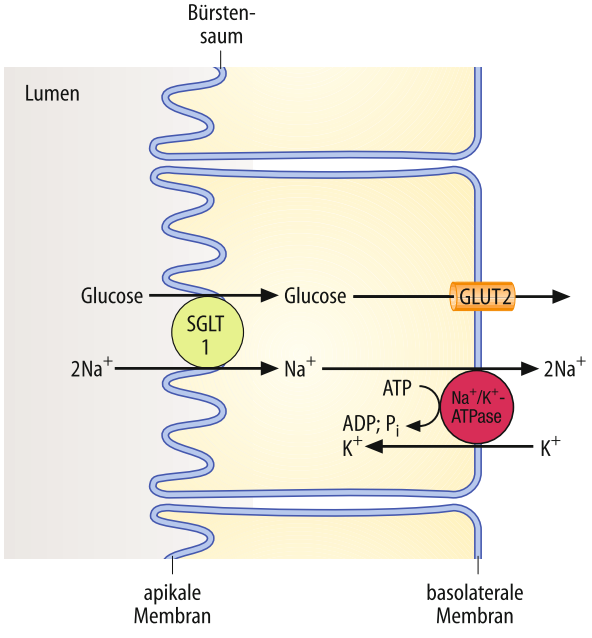
- Substanzen, die die Gallensekretion durch Hepatocyten stimulieren, werden als **Choleretica** bezeichnet. Die wichtigsten Choleretica sind die Gallensäuren.
- **Cholecystokinin/Pankreozymin** führt dagegen zu einer Kontraktion der Gallenblase mit Entleerung von Gallenflüssigkeit in das Duodenum.

20.3.3 Die Resorption von Nahrungsstoffen kostet erhebliche Energiebeträge

Kohlenhydrate. Die Nahrungskohlenhydrate sind überwiegend Stärke, daneben Disaccharide wie Saccharose und Lactose. Die Stärkespaltung erfolgt hauptsächlich im Duodenum unter Einwirkung der **Pankreasamylase**, das Reaktionsprodukt ist ein Gemisch aus Maltotriose und Maltose. Für deren Spaltung sowie für die Spaltung von Saccharose und Lactose sind **Disaccharidasen** (Isomaltase, Maltase, Lactase, Saccharase) verantwortlich, die im Bürstensaum der Mucosazelle lokalisiert sind.

In unmittelbarer Nachbarschaft zum Ort der Disaccharidspaltung im Bürstensaum der Mucosazellen befinden sich die für die **Monosaccharidresorption** zuständigen Transportsysteme. Die Einzelheiten der Monosaccharidaufnahme sind in ◘ Abb. 20.26 am Beispiel der Glucoseresorption zusammengestellt:

Auf der luminalen Seite befindet sich ein als **SGLT-1** (*sodium dependent glucose transporter-1*) bezeichnetes Transportsystem, welches Glucose im **Symport** mit zwei Natriumionen in das Cytosol der Mucosazelle transportiert. Die Triebkraft für den dabei notwendigen Bergauf-Transport der Glucose gegen ein Konzentrationsgefälle ist der steile **Natriumgradient** zwischen Darmlumen und dem cytosolischen Raum der Mucosazellen. Dieser wird durch die Aktivität der **Na/K-ATPase** aufrechterhalten, die auf der Serosaseite der Mucosazellen lokalisiert ist. Für den Transport der Glucose aus dem Inneren der Mucosazelle in den Extrazellulärraum dient der Glucosetransporter **GLUT 2** aus der GLUT-Familie (▶ Kap. 5.7.1). SGLT-1 ist außer für die Resorption von Glucose auch für die der Galaktose zuständig. Fructose wird dagegen mit Hilfe des GLUT 5 Transporters aus dem Lumen des Duodenums aufgenommen.



◘ **Abb. 20.26 Natriumabhängiger Transportmechanismus für die Glucoseresorption** (Einzelheiten ▶ Text)

Lipide. Unter Einwirkung der **Pankreaslipase** und einem als **Colipase** bezeichneten Hilfsprotein werden die Triacylglycerine der Nahrung in ein Gemisch von **Monoacylglycerinen, Fettsäuren** und **Glycerin** zerlegt. Monoacylglycerine, Fettsäuren und Gallensäuren bilden anschließend gemischte **Micellen**, in die u. a. Cholesterin und fettlösliche Vitamine eingelagert werden. Am Bürstensaum der Mucosazellen zerfallen derartige Micellen, und die Micellen bildenden Lipide werden in die Mucosazelle aufgenommen. Dort erfolgt eine **Resynthese** von **Triacylglycerinen** (◘ Abb. 20.27).

Wesentlich komplexer sind dagegen die Verhältnisse bei der Resorption von **Cholesterin** und verwandten Verbindungen (◘ Abb. 20.28). Bei ausgewogener Diät werden pro Tag etwa 250–500 mg Cholesterin, aber auch 200–400 mg andere Sterole aufgenommen. Diese sind wie das **Sitosterol** überwiegend pflanzlicher Herkunft und können vom menschlichen Organismus nicht verwertet werden. Für die Aufnahme der aus den zerfallenden Micellen freigesetzten Sterole in die Mucosazelle ist ein spezifisches Transportprotein verantwortlich, das als **Niemann-Pick C 1-like 1** (*NPC1like1*) bezeichnet wird, jedoch nicht zwischen Cholesterin und den anderen meist pflanzlichen Sterolen unterscheiden kann. Erst ein in dem vesikulären Kompartiment

III

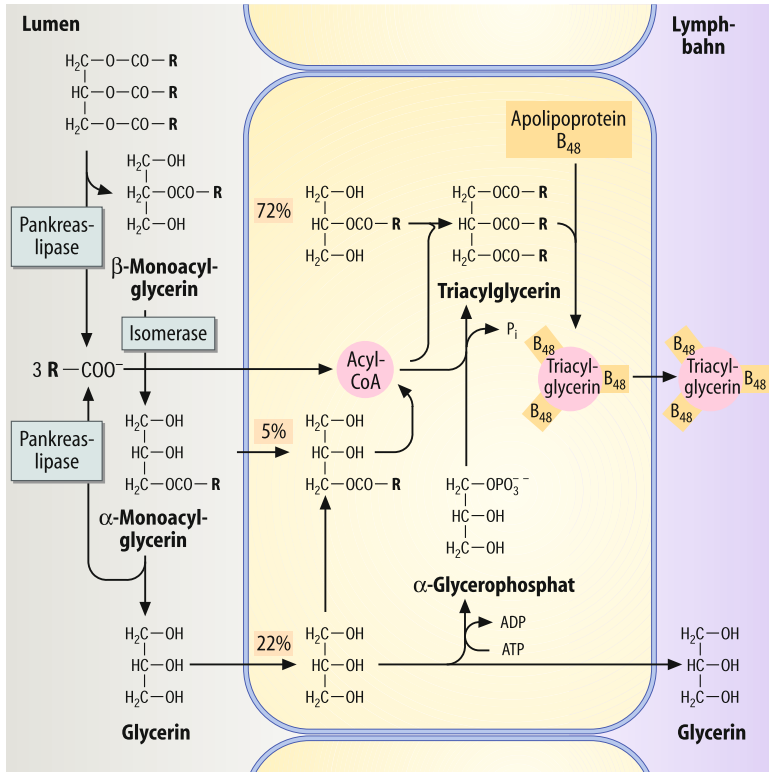


Abb. 20.27 Intestinale Spaltung und Resynthese von Triacylglycerinen

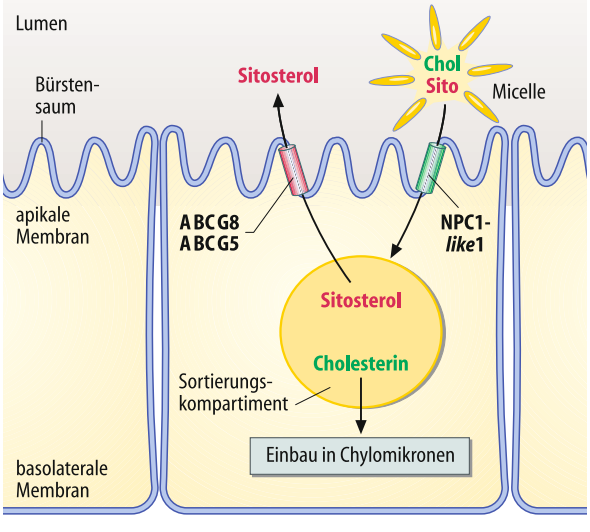


Abb. 20.28 Resorption von Sterolen. *NPC 1 like 1* =:Niemann Pick C like 1 Steroltransporter; *ABCG5* und *ABCG8* : ABC-Transporter für den Export von Sitosterol und ähnlichen Verbindungen; *Chol* : Cholesterin; *Sito* : Sitosterol (Einzelheiten ▶ Text)

der Mucosazellen lokalisierter Sortierungsvorgang trennt Cholesterin und die anderen Sterole. Diese werden mit Hilfe spezifischer Transporter wieder in das duodenale Lumen zurücktransportiert, während freies Cholesterin verestert wird. Hemmstoffe des *NPC1like1*-Transporters werden erfolgreich zur Behandlung der Hypercholesterinämie eingesetzt.

Im Anschluss an die Biosynthese von Triacylglycerinen und Cholesterinestern erfolgt ihre Assoziation an das Apolipoprotein B_{48}. Hierzu müssen die im glatten endoplasmatischen Reticulum synthetisierten Triacylglycerine, Cholesterinester und Phospholipide durch das **Triglycerid-Transfer-Protein** zum Golgi-Apparat transportiert werden. Dort erfolgt dann die Assemblierung mit dem Apolipoprotein B_{48} zu **Chylomikronen**. Diese werden durch Exocytose (Kap6.9.2) von den Mucosazellen freigesetzt. Es ist zurzeit nicht klar, wie die Chylomikronen vom Interzellulärraum durch die Basalmembran in die Lymphgefäße gelangen.

Proteine. Bei der Proteinverdauung werden durch die verschiedenen Proteasen der Verdauungssekrete Oligopeptide und freie Aminosäuren erzeugt.

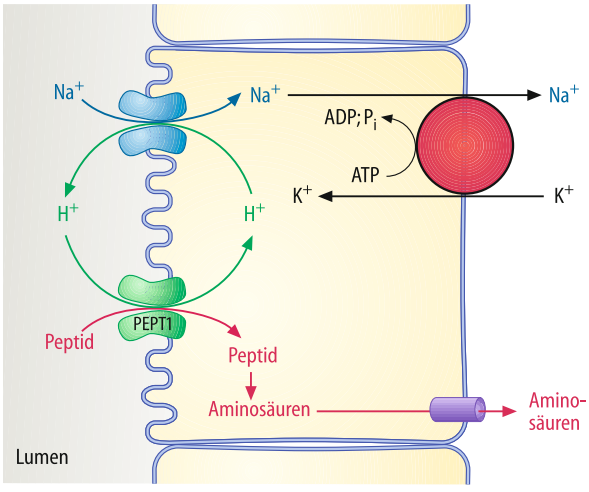


Abb. 20.29 Mechanismus der Aufnahme von Peptiden oder Peptidantibiotika durch Mucosazellen. Der Transport erfolgt gegen ein Konzentrationsgefälle als Protonencotransport. *Grün* : Peptidtransporter PEPT1; *Blau* : Na^+/H^+-Antiporter; *Rot* : Na/K-ATPase; *Lila* : serosaseitiger Aminosäuretransporter (Einzelheiten ▶ Text)

Für die Aufnahme von **Oligopeptiden** ist der Peptidtransporter **PepT1** verantwortlich, der einen **sekundär aktiven, protonenabhängigen Transport** in die Mucosazellen katalysiert. Der hierfür notwendige Protonengradient wird durch einen **Na^+/H^+-Austauscher** aufrechterhalten, der an die serosaseitig gelegene **Na/K-ATPase** gekoppelt ist. Intrazellulär werden Peptide zu Aminosäuren gespalten, die dann durch entsprechende Transportsysteme auf der Serosaseite aus der Mucosazelle ausgeschleust werden (Abb. 20.29). Mit Hilfe dieses Mechanismus werden auch Peptidantibiotika aufgenommen.

Ähnlich wie für Monosaccharide kommen auch für **Aminosäuren** spezifische Transportsysteme in der Mucosazelle vor, die einen sekundär aktiven, energieabhängigen Aminosäuretransport in die Mucosazelle ermöglichen. Zum Teil entspricht ihr Transportmechanismus dem für Monosaccharide beschriebenen, allerdings werden basische Aminosäuren und Cystein Na^+-unabhängig aufgenommen.

Wasser und Elektrolyte. Die Wasserrückresorption erfolgt größtenteils im **Jejunum** und **Colon**. Im Jejunum wird sie durch den Export von **Natriumionen** auf die Serosaseite der Mucosazellen aufrecht erhalten, dessen Ausmaß von der Resorption von Monosacchariden bzw. Aminosäuren abhängt (s. o.). Dies führt zum Entstehen eines **osmotischen Gradienten** zwischen intra- und extrazellulärem Raum, der dafür verantwortlich ist, dass Wasser aus den Mucosazellen hinaus transportiert wird und in das Plasma gelangt (Abb. 20.30a).

Im Ileum und Colon erfolgt dagegen die Resorption von Natrium und Wasser unabhängig von der Anwesenheit von Monosacchariden oder Aminosäuren, wobei zwei Möglichkeiten bestehen:

- Die elektroneutrale NaCl-Resorption, die in Abb. 20.30 b (oben) dargestellt ist. Sie beruht auf der Aktivität eines Na^+/H^+-Antiporters, dessen Aktivität an die basolateral gelegene Na/K-ATPase gekoppelt ist. Carboanhydrasen werden zum Ausgleich von Protonen sowie Chlorid-Ionen benötigt.
- Die elektrogene Na^+-Aufnahme erfordert die Aktivität eines epithelialen Natriumkanals, der ebenfalls an die Na/K-ATPase gekoppelt ist (Abb. 20.30 b unten).

Die Resorption von Wasser erfolgt in beiden Fällen im Sinne eines **osmotischen Ausgleichs** entlang des durch den aktiven Natriumtransport aufgebauten osmotischen Gradienten.

Ähnlich wie in den Nieren wirken die **Mineralocorticoide** auch im Darm im Sinne einer **Natriumkonservierung**. V. a. das Aldosteron stimuliert am Ileum und Colon die Rückresorption von Natrium (▶ Kap. 17.7.1).

Schicksal der Nahrungsstoffe im Colon. Die im Darminhalt noch vorhandenen organischen Verbindungen werden, soweit sie nicht im Duodenum, Jejunum und Ileum resorbiert werden, durch die im Colon vorhandenen Bakterien abgebaut. Dabei werden Kohlenhydrate und Fette zu **organischen Säuren** wie Lactat, Acetat und Butyrat fermentiert, wobei verschiedene **Gase** wie CO_2, Methan und Wasserstoff entstehen können. Aminosäuren werden häufig zu **toxischen Aminen** decarboxyliert:

- Aus Lysin entsteht Cadaverin,
- aus Arginin entsteht Agmatin,
- aus Tyrosin entsteht Tyramin,
- aus Ornithin entsteht Putrescin und
- aus Histidin entsteht Histamin.

Ein weiteres im Darm entstehendes Abbauprodukt ist **Ammoniak**, welcher in beträchtlichem Umfang rückresorbiert wird und zur Leber gelangt, wo er im Wesentlichen als Harnstoff fixiert werden muss (▶ Kap. 7.3.4).

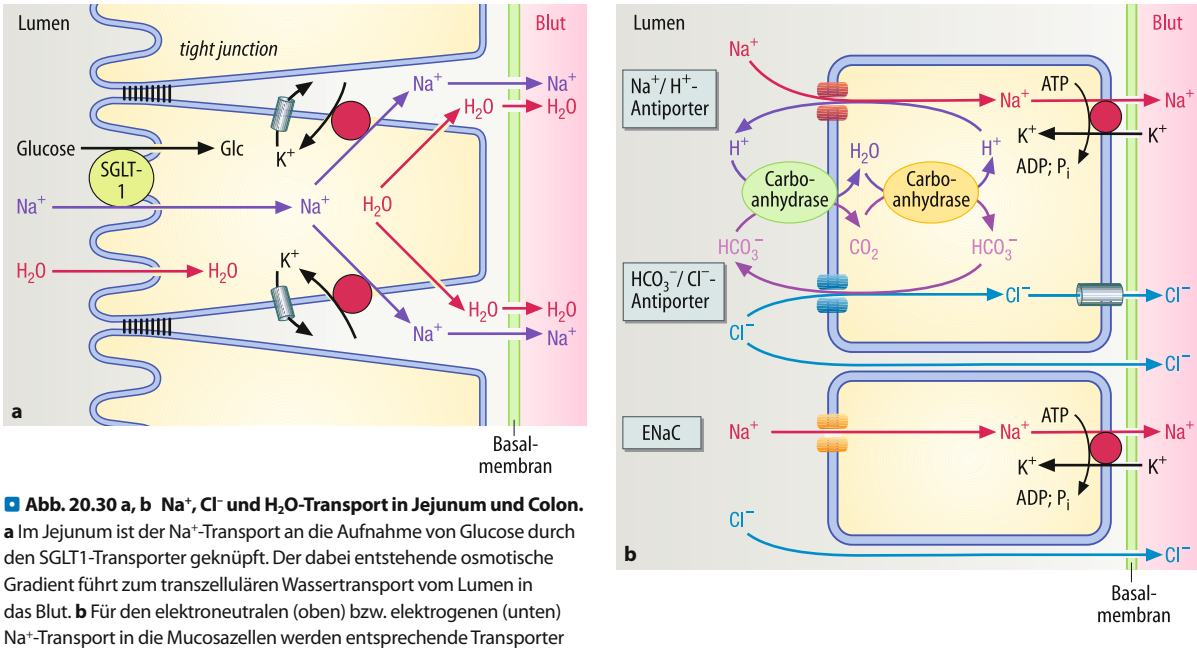


Abb. 20.30 a, b Na^+, Cl^- und H_2O-Transport in Jejunum und Colon. **a** Im Jejunum ist der Na^+-Transport an die Aufnahme von Glucose durch den SGLT1-Transporter geknüpft. Der dabei entstehende osmotische Gradient führt zum transzellulären Wassertransport vom Lumen in das Blut. **b** Für den elektroneutralen (oben) bzw. elektrogenen (unten) Na^+-Transport in die Mucosazellen werden entsprechende Transporter benötigt. Die auch hierbei entstehenden osmotischen Gradienten sorgen für den Wassertransport (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Unter Verdauung versteht man die hydrolytische Zerlegung der komplexen Nahrungsstoffe in ihre monomeren Bestandteile. Hierbei spielen die Sekrete des Intestinaltraktes eine entscheidende Rolle, die in einer Menge von ca. 9 l/24 h abgegeben werden. Sie enthalten die Salzsäure des Magensaftes sowie die in den verschiedenen Drüsen des Intestinaltraktes gebildeten Verdauungsenzyme.
- Die Sekretion der Verdauungssäfte wird durch das gastrointestinale endokrine System reguliert. Das komplexe Zusammenspiel gastrointestinaler Hormone sorgt dabei für die zeit- und bedarfsgerechte Ausschüttung der Verdauungsenzyme.
- Nach ihrer Verdauung durch die Saccharidasen des Intestinaltraktes werden die entstandenen Monosaccharide durch sekundär aktive, natriumabhängige Transportsysteme resorbiert. Der Export auf die Serosaseite der Mucosazellen erfolgt durch erleichterte Diffusion.
- Lipide werden durch intestinale Lipasen gespalten, in Micellen zum Bürstensaum der Mucosazellen transportiert und nach dem Zerfall der Micellen in die Mucosazellen aufgenommen. Dort erfolgt eine Resynthese von Triacylglycerinen und die Bildung von Chylomikronen. Diese enthalten Triacylglycerine, Nahrungscholesterin und fettlösliche Vitamine und werden in die intestinalen Lymphbahnen sezerniert..
- Durch die Einwirkung intestinaler Proteasen entstandene Peptide werden durch sekundär aktiven protonenabhängigen Symport aufgenommen, intrazellulär zu Aminosäuren zerlegt und anschließend auf der Serosaseite durch entsprechende Transportsysteme ausgeschleust. Aminosäuren werden ähnlich wie Kohlenhydrate natriumabhängig in die Mucosazellen transportiert.
- Die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten erfolgt zum größten Teil im Jejunum und im Colon. Die Resorption von Na^+ erzeugt einen osmotischen Gradienten, der durch die Resorption von Wasser ausgeglichen wird. Die Na^+-Resorption wird durch Mineralocorticoide stimuliert.
- Die intestinale Bakterienflora zersetzt nichtresorbierte organische Nahrungsbestandteile. Dabei entstehen organische Säuren, Gase und toxische Amine. Ebenfalls im Darm anfallender Ammoniak wird in die Leber transportiert und als Harnstoff fixiert.

20.4 Das Immunsystem des Intestinaltraktes

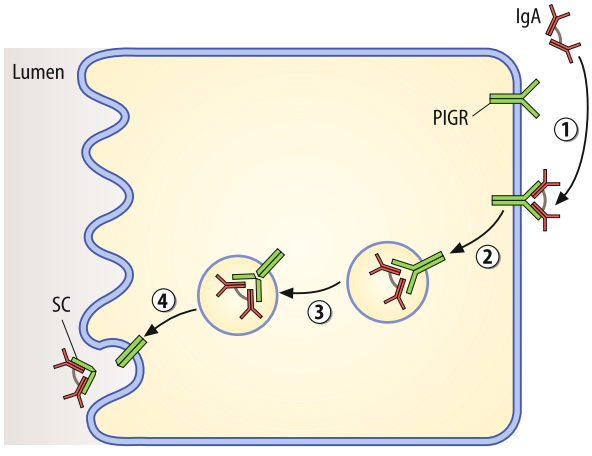
Der Intestinaltrakt enthält eine besondere Barriere gegen das Eindringen von Bakterien, Viren, Toxinen und anderen Fremdstoffen. Einen wesentlichen Bestandteil dieser Barriere bildet das **mucosale Immunsystem** (■ Abb. 20.31):

- Aktivierte B-Lymphocyten des Intestinaltraktes sammeln sich nach Differenzierung zu **IgA-produzierenden Plasmazellen** in der Lamina propria des Darms.
- IgA-Antikörper assoziieren auf der basolateralen Seite der Epithelzellen mit einem **Poly-Immunglobulin-Rezeptor (Poly-Ig-Rezeptor)** (1).
- Dies löst die Internalisierung des Poly-Ig-Rezeptor-IgA-Komplexes aus (2), der dann in einem Transportvesikel an die apikale Oberfläche der Epithelzelle befördert wird (3). Während dieser Transcytose wird der Immunglobulin-Rezeptor enzymatisch gespalten, sein extrazellulärer Anteil bleibt jedoch mit dem IgA-Dimer verknüpft und bildet die sog. **sekretorische Komponente** (4).
- Diese schützt das IgA-Molekül im Intestinaltrakt vor proteolytischer Spaltung.

IgA-Antikörper binden die unterschiedlichsten Antigene im Intestinaltrakt und verhindern damit die Aufnahme bakterieller Toxine, die Aufnahme von Viren und die Anheftung von Bakterien an Zelloberflächen, die für die Infektiosität intestinaler Bakterien von großer Bedeutung sind.

Ein weiterer wichtiger Mechanismus des intestinalen Immunsystems beruht auf IgE-vermittelten Reaktionen (▶ Kap. 19.8.2):

- Unterhalb der Epithelschicht lokalisierte Mastzellen werden nach Kontakt mit entsprechenden Antigenen aktiviert und setzen Mediatoren wie **Histamin**, **Serotonin** und **Eikosanoide** frei.
- Diese aktivieren das enterale Nervensystem und lösen gleichzeitig in den Epithelzellen eine **Chlorid**- und **Wassersekretion** sowie in den glatten Muskelzellen eine Kontraktion aus.
- Die damit einhergehenden heftigen **Durchfälle** lösen die Eliminierung des infektiösen Agens, häufig auch von Parasiten, aus.



■ **Abb. 20.31 Mechanismus der Transcytose von IgA durch die intestinalen Mucosazellen.** *PIGR*: Poly-Ig-Rezeptor; *SC*: sekretorische Komponente; *BM*: Basalmembran (Einzelheiten ▶ Text)

In Kürze

- Von subendothelial gelegenen B-Lymphocyten wird IgA sezerniert und durch Transcytose durch die Epithelschicht transportiert. IgA bindet eine Vielzahl von Antigenen, die anschließend u. a. durch Phagocytose eliminiert werden können.
- IgE-vermittelte Reaktionen beinhalten die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Serotonin und Eikosanoiden, was heftige Durchfälle und die Eliminierung des infektiösen Agens auslöst.

20.5 Pathobiochemie

Erkrankungen des Intestinaltrakts sind außerordentlich häufig und spielen damit in der Medizin eine große Rolle. Eine Zusammenstellung wichtiger gastrointestinaler Erkrankungen findet sich in ■ Tabelle 20.12. Einige Erkrankungen sind wegen ihrer Häufigkeit oder der Schwere ihres Verlaufs von besonderer Bedeutung.

Magen- und Duodenalulcus. In der Pathogenese dieser Erkrankungen spielt eine Störung des Gleichgewichts von HCl-Produktion durch die Belegzellen und Mucinproduktion durch die Nebenzellen eine entscheidende Rolle:

- Zur Steigerung der HCl-Produktion kommt es durch eine Fehlregulation der Belegzellen mit einer gesteigerten Sekretion von Gastrin, Histamin oder durch Vagusreize.

Tabelle 20.12 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Auswahl)

Erkrankung	Ursache
Magen- und Duodenalulcus	Verminderte Produktion von Mucinen aufgrund verschiedenster Noxen wie Hitze, Kälte, Röntgenbestrahlung, Behandlung mit Glucocorticoiden usw.
	Gesteigerte Produktion von HCl als Antwort auf Vagusreize, Histamin, Gastrin usw. Infektion mit Helicobacter Pylori
Akute Pankreatitis	Aktivierung der als Proenzyme vorliegenden Proteasen sowie der Phospholipase in der interstitiellen Flüssigkeit des Pankreas oder intrazellulär; kann zur Pankreasnekrose führen
Exokrine Pankreasinsuffizienz	Häufig durch chronischen Alkoholismus, aber auch durch andere Noxen ausgelöste sekretorische Insuffizienz des Pankreas mit entsprechenden Störungen der Verdauung
Disaccharidasemangel	Als primärer Disaccharidasemangel genetisch verursachte Abnahme der Disaccharidase- (meist Lactase-) Aktivität und damit einhergehender Defekt der Kohlenhydratverdauung. Als sekundärer Disaccharidasemangel Begleiterscheinung bei vielen gastrointestinalen Erkrankungen
Störungen der Fettresorption	Als erworbene, meist mit Fettstühlen einhergehende Erkrankung, meist durch verminderte intestinale Gallensäurekonzentration infolge gestörter Gallenbildung oder Verlegung der Gallenwege ausgelöst
Defekte von Proteinverdauung und Resorption	Als erworbene Erkrankung bei exokriner Pankreasinsuffizienz, seltener als Gendefekte von Proteasen oder von Aminosäuretransportsystemen
Nahrungsmittelallergien	IgE-vermittelte Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten, als Antigene wirkenden Nahrungsbestandteilen, meist mit Erbrechen oder Durchfällen einhergehend

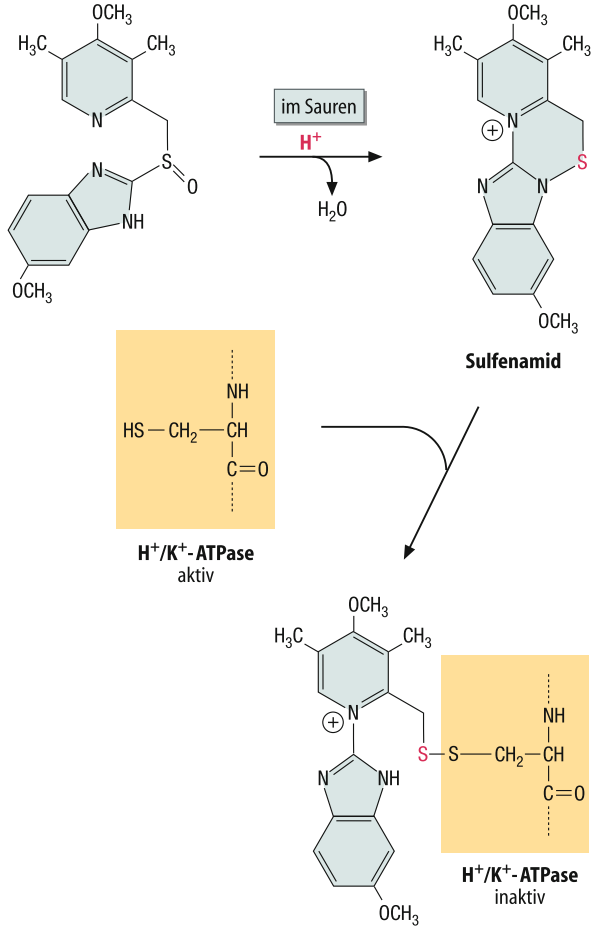


Abb. 20.32 Struktur und Wirkungsweise von Omeprazol. Nach Umlagerung zum Sulfenamid reagiert der rot hervorgehobene Schwefel mit SH-Gruppen der H^+/K^+-ATPase (Einzelheiten ▶ Text)

- Eine weitere wichtige Komponente ist eine Besiedlung der Magenschleimhaut durch das Bakterium *Helicobacter pylori*. Diese löst eine häufig asymptomatische Gastritis aus. Die Bakterien produzieren, wohl um dem stark sauren Milieu zu entgehen, große Mengen an Ammoniak. Dies löst allerdings eine gesteigerte Gastrin- und damit Salzsäureproduktion aus.
- Die Mucinproduktion wird durch verschiedene Noxen (Hitze, Kälte Nitrate, Kochsalz u. a.), Hemmung der Prostaglandin E-Synthese (Aspirin) oder durch Glucocorticoide gehemmt.

Die Entwicklung spezifischer Hemmstoffe der Protonenpumpe der Belegzelle ist ein wichtiger Fortschritt in der Therapie derartiger Erkrankungen. H^+/K^+-ATPase-Inhibitoren, die sog. **Protonenpumpenblocker**, hemmen die Säuresekretion wesentlich effektiver als Blocker der Histaminrezeptoren (H_2-Blocker) oder Acetylcholinantagonisten. **Omeprazol** war der erste Vertreter dieser Substanzklasse, der therapeutisch zum Einsatz kam. Protonenpumpenblocker werden als ungeladene Moleküle von den Belegzellen des Magens aufgenommen und erfahren im sauren Milieu der Vesikel der Belegzellen eine Umlagerung zu einem reaktiven **Sulfenamid** (Abb.20.32). Dieses reagiert mit Cysteinylresten der H^+/K^+-ATPase und inaktiviert auf diese Weise das Enzym in der Regel irreversibel. Eine

erneute HCl-Produktion ist erst nach der Synthese neuer Protonenpumpen möglich.

Pankreasinsuffizienz. Zur **akuten Pankreatitis** kommt es bei Erkrankungen der Gallenwege oder bei Alkoholabusus. Der Erkrankung liegt immer eine vorzeitige Aktivierung der als Zymogene vorliegenden Proteasen, insbesondere des Trypsinogens, zugrunde. Dabei spielt eine Störung des Transportes der Zymogengranula in den Acinuszellen eine wichtige Rolle. Es kommt zu einer Fusionierung der Zymogengranula mit Lysosomen, eine sog. **Crinophagie**. Durch die in den Lysosomen vorhandene Protease Cathepsin B wird Trypsinogen zu Trypsin aktiviert, was die Selbstverdauung des Pankreas (Pankreasnekrose) auslöst. Diese geht mit einem schweren Krankheitsverlauf einher, wobei besonders die Infektion der Pankreasnekrosen durch Dickdarmbakterien von Bedeutung ist. Die **chronische Pankreatitis** ist in 60–80 % der Fälle die Folge eines chronischen **Alkoholabusus**. Sie entwickelt sich wahrscheinlich aus der Folge mehrerer Schübe einer akuten Pankreatitis und führt zur chronischen Pankreasinsuffizienz mit entsprechenden Verdauungsstörungen.

Maldigestion und Malabsorption. Zur Maldigestion kommt es, wenn die Verdauungsvorgänge gestört sind. Dies ist beispielsweise beim **Disaccharidasemangel** der Fall. Sehr häufig betrifft dieser das Enzym Lactase. Ein **primärer Lactasemangel** wird durch eine genetisch bedingte Abnahme einer bei der Geburt noch normalen Lactaseaktivität ausgelöst. Er kommt bevorzugt bei Bewohnern des vorderen Orients oder der australischen Urbevölkerung vor. Der **sekundäre Lactasemangel** findet sich dagegen als Begleiterscheinung vieler gastrointestinaler Erkrankungen. Die Therapie besteht in der Reduktion von Lactose in der Nahrung. Die häufigsten Defekte der Proteinverdauung finden sich bei der exkretorischen Pankreasinsuffizienz, sehr selten treten angeborene Enzymdefekte z. B. des Trypsinogens oder der Enteropeptidase auf.

Malabsorptionen sind dagegen Erkrankungen, bei denen die Systeme der Resorption defekt sind. Sehr selten sind diese im Bereich der Monosaccharid- bzw. Aminosäureresorption angesiedelt (Defekte des SGLT1 oder der Aminosäuretransporter). Häufiger sind Defekte der Fettresorption. Diese werden dadurch verursacht, dass es durch eine gestörte Sekretion oder einen behinderten Abfluss der Gallenflüssigkeit zu einer verminderten intestinalen Gallensäurekonzentration kommt. Dadurch wird die für die Fettresorption essentielle Micellenbildung (▶ Kap. 20.3.3) verhindert. Es kommt dann zu Fettstühlen und bei längerem Bestehen auch zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen, da deren Resorption an das Vorhandensein von Gallensäuren geknüpft ist.

Durchfallerkrankungen. Weltweit gehen an akuter Diarrhoe jährlich mehrere Millionen Patienten, vor allem Kinder, zugrunde. Die meisten Fälle ereignen sich in Entwicklungsländern mit schlechten hygienischen Verhältnissen und einer unzureichenden ärztlichen Versorgung. Aber auch in industrialisierten Ländern mit entsprechender Infrastruktur sind akute oder chronische Durchfälle keinesfalls eine Seltenheit.

Für die akuten Durchfallserkrankungen ist folgende Einteilung üblich:

- Osmotische Durchfälle und
- Sekretorische Durchfälle

Osmotische Durchfälle. Zu osmotischen Durchfällen kommt es immer dann, wenn nicht oder nur schlecht resorbierbare, niedermolekulare, wasserlösliche Verbindungen in die tieferen Darmabschnitte gelangen. Sie lösen dort aufgrund ihrer hohen osmotisch wirksamen Konzentration einen Transport von Wasser in das intestinale Lumen aus, dem Na^+- und Cl^--Ionen nachfolgen. Eine Ursache für osmotische Durchfälle kann der Verzehr nicht oder schlecht resorbierbarer Zucker sein. Beispiel hierfür ist die Verwendung von Sorbitol oder Xylitol als Nahrungszusätze. Eine weitere Ursache osmotischer Durchfälle sind die oben geschilderten Defekte der enzymatischen Systeme, die für die Aufspaltung von Disacchariden oder die Resorption von Monosacchariden verantwortlich sind.

Sekretorische Durchfälle. Sekretorische Durchfälle werden durch eine gesteigerte Sekretion von Na^+- und Cl^-- Ionen in das intestinale Lumen ausgelöst, denen passiv Wasser nachfolgt. Besonders gut untersucht ist dabei die durch den Choleraerreger *Vibrio Cholerae* ausgelöste Diarrhoe. Dieser produziert ein **Enterotoxin**, welches aus einer dimeren A-Untereinheit und fünf identischen B-Untereinheiten besteht. Die B-Untereinheiten sind für die Bindung des Choleratoxins an das **Gangliosid GM 1** verantwortlich, das einen wesentlichen Bestandteil der intestinalen Bürstensaummembranen darstellt. Hierdurch kann die A-Untereinheit aufgenommen werden, die nun die ADP-Ribosylierung (▶ Kap. 14.1.5) des stimulierenden G-Proteins (G_s) der Adenylatcyclase auslöst. Hierdurch wird dieses konstitutiv aktiv und führt zu einer Dauerstimulierung der Adenylat-

cyclase. In den Mucosazellen des Intestinaltrakts löst dies über die Proteinkinase A eine Aktivierung des **CFTR-Chloridkanals** aus. Die Folge ist eine gesteigerte Sekretion von Chlorid und ihm folgenden Natriumionen mit entsprechender Wassersekretion.

Dieses pathogenetische Prinzip findet sich nicht nur beim Choleratoxin, sondern auch bei den Toxinen einer Reihe anderer Mikroorganismen sowie im Rahmen der IgE-vermittelten mucosalen Immunantwort. Außerdem kommt es bei einem sehr seltenen endokrinen Tumor, dem Werner-Morrison-Syndrom, vor. Dieser zeichnet sich durch eine vermehrte Sekretion von VIP (vasoaktives intestinales Peptid) aus.

Die Gliadin-induzierte Sprue. Die im Kindesalter **Zöliakie**, im Erwachsenenalter **Gliadin-induzierter Sprue** oder **einheimische Sprue** (Sprue ist ein Sammelbegriff für Durchfallserkrankungen unterschiedlicher Genese) genannte Erkrankung ist eine **Autoimmunerkrankung** mit genetischen, immunologischen und Umweltkomponenten (▶ Fall 12).

Gliadine sind Bestandteile der als **Gluten** bezeichneten Proteinfraktion des Weizens und verwandter Getreidesorten. Sie haben Molekülmassen von ca. 70kDa und werden durch die intestinalen Proteasen nur schlecht abgebaut. Bruchstücke von etwa 30 Aminosäuren Länge werden aufgenommen und durch eine enterale Transglutaminase desamidiert. Sie lösen, besonders im Komplex mit der Transglutaminase, bei den Betroffenen eine allgemeine Störung der Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen infolge einer weitgehenden Atrophie der Dünndarmzotten mit entsprechenden Veränderungen des Dünndarmepithels aus. Es ist bis jetzt noch nicht sicher bekannt, ob die Gliadine selbst auf das Dünndarmepithel toxisch wirken oder ob es sich um eine Autoimmunreaktion aufgrund von Kreuzreaktivität handelt. Gliadine werden auch in die Blutbahn aufgenommen und führen dort zur Bildung spezifischer Antikörper, die sich bei allen Patienten mit Sprue nachweisen lassen und die ihrerseits für die Schädigung des Dünndarmepithels verantwortlich sein könnten. Ferner finden sich im Serum Autoantikörper gegen Transglutaminase.

Die mit der Zottenatrophie verbundene Funktionsstörung des Dünndarmepithels erklärt die Beschwerden und Befunde der Patienten. Es kommt zu massiven Fettstühlen, Blähungen und Durchfällen. Das Körpergewicht nimmt ab und die Patienten werden antriebsarm. Aufgrund der gestörten Resorption kommt es zum Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Die Folge sind Blutgerinnungsstörungen (Vitamin K) sowie Störungen des Calciumstoffwechsels (sekundärer Hyperparathyreoidismus) aufgrund eines Vitamin D-Mangels und gestörter Calciumresorption.

Chromisch entzündliche Darmerkrankungen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen kommen vor allem als **Colitis ulcerosa** (Befall des gesamten Colons) sowie als **Morbus Crohn** (Befall des gesamten Gastrointestinaltrakts) vor (▶ Fall 13). Ihre Häufigkeit in der Bevölkerung liegt bei etwa 100:100 000. Die genauen Ursachen der beiden Erkrankungen sind nicht geklärt. Bei ihrer Entstehung spielen genetische und Umweltfaktoren eine große Rolle. Darüber hinaus finden sich Hinweise auf eine Autoimmunpathogenese.

Bei beiden Erkrankungen finden sich Hinweise auf eine überschießende Aktivierung des intestinalen Immunsystems. Die chronische Entzündung verursacht Schmerzen, Durchfälle, narbige Stenosen und wegen der allgemeinen Behinderung der Resorptionsvorgänge die Symptome einer Maldigestion und Malabsorption einschließlich der sich daraus ergebenden Vitaminmangelzustände.

In Kürze

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts spielen in der Medizin eine große Rolle und können jeden seiner Teile und jede seiner Funktionen betreffen.

- Typische Erkrankungen, die auf fehlerhafter Sekretion der Verdauungssekrete beruhen sind das Magen- und Duodenalulcus oder die Pankreasinsuffizienz
- Maldigestion und Malabsorption bilden eine Gruppe von Erkrankungen mit einer gestörte Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen.
- Die sehr häufigen Durchfallserkrankungen lassen sich in osmotische und sekretorische Durchfälle einteilen.
- Die einheimische Sprue ist ein Beispiel für eine intestinale Autoimmunerkrankung
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn lösen schwere Störungen der intestinalen Funktionen aus und führen zu Maldigestion und Malabsorption

21 Die Leber

GK I 12.6; 21.1–21.6

Einleitung

In der Leber laufen die meisten der heute bekannten Reaktionen des Intermediärstoffwechsels ab, darüber hinaus synthetisiert sie eine Reihe wichtiger Verbindungen, metabolisiert körpereigene und körperfremde Substanzen und ist ein Ausscheidungsorgan. Da die Leber über eine besondere Regenerationsfähigkeit verfügt, können akute und chronische Schädigungen von ihr relativ gut bewältigt werden. Dauern diese jedoch wie beispielsweise beim Alkoholabusus über Jahre an, können sie allerdings zur Fettleber und dann zur Leberzirrhose führen.

Dieses Kapitel beinhaltet die Beschreibung der zellulären Bestandteile der Leber, der Funktionen des Leberparenchyms, der Leber als exkretorisches Organ und die Funktion der Nicht-Parenchymzellen. Anschließend werden die Reaktionen der Leber auf toxische Verbindungen dargestellt.

21.1 Zelluläre Bestandteile der Leber

Abbildung 21.1 gibt eine schematische Darstellung von **Hepatocyten** und ihren anatomischen Beziehungen zu Nicht-Parenchymzellen und dem Dissé-Raum wieder. Die Leber besteht aus einer Reihe unterschiedlicher Zellen, die grob in Parenchym- und Nicht-Parenchymzellen eingeteilt werden können. Im Einzelnen handelt es sich um:

- **Hepatocyten** (Leberparenchymzellen), die etwa 60–70 % der Zellmasse der Leber ausmachen,
- **Cholangiocyten**, die Zellen der Gallengangsepithelien,
- **Sinusoidale Endothelzellen**, die ein gefenstertes Endothel bilden,
- **Kupfferzellen**, die ebenfalls an die Wand der Sinusoide adherieren aber sehr wahrscheinlich beweglich sind,
- **Sternzellen** (Lipocyten), die Lipide, bes. Vitamin A, speichern und nach ihrem Entdecker auch als Ito-Zellen bezeichnet werden,
- **Pit-Zellen** (Lymphocyten), die zur Gruppe der NK-Zellen (▶ Kap. 19.1) gehören.

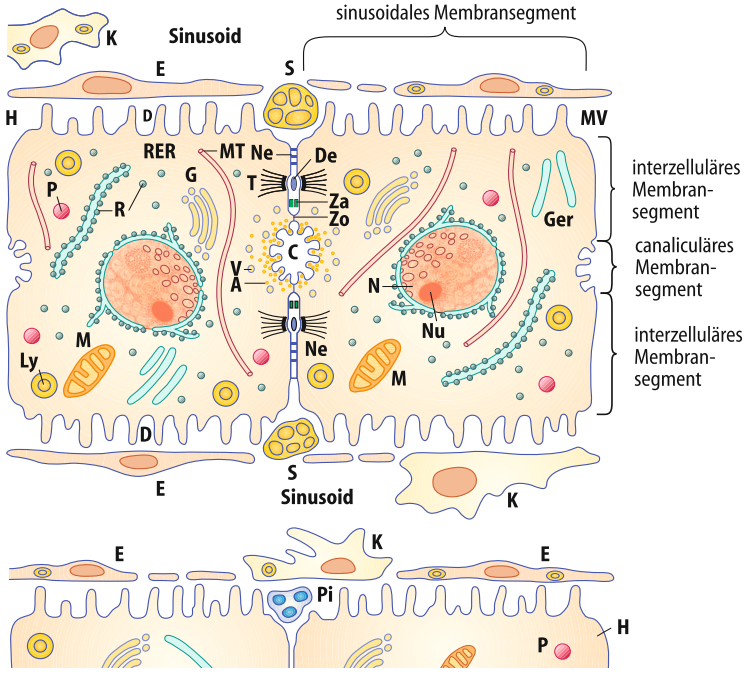


Abb. 21.1 Schematische Darstellung von Hepatocyten und ihren anatomischen Beziehungen zu Nicht-Parenchymzellen und dem Dissé-Raum. *A*: Actinfilamente; *C*: Gallecanaliculus; *D*: Dissé-Raum; *De*: Desmosom; *E*: Endothelzelle; *G*: Golgi-Apparat; *GER*: glattes endoplasmatisches Reticulum; *H*: Hepatocyt; *K*: Kupfferzelle; *Ly*: Lysosomen; *M*: Mitochondrien; *Mt*: Mikrotubuli; *Mv*: Mikrovilli; *N*: Zellkern; *Ne*: Nexus; *Nu*: Nucleolus; *P*: Peroxisomen; *Pi*: Pit-Zelle; *R*: Ribosomen; *RER*: raues endoplasmatisches Reticulum; *S*: Sternzelle; *T*: Tonofilamente; *V*: pericanaliculäre Vesikel; *Za*: Zona adhärens; *Z*: Zonula occludens (tight junction)

In Kürze

- Die Leber besteht aus unterschiedlichen Zelltypen. Die eigentlichen Leberparenchymzellen oder Hepatocyten machen etwa 60–70 % der Zellmasse aus. Andere Zellen sind Cholangiocyten, Endothelzellen, Kupfferzellen, Sternzellen und Pit-Zellen.

21.2 Funktionen der Leberparenchymzellen

21.2.1 Die Leber ist das zentrale Organ des Intermediärstoffwechsels und der Syntheseort wichtiger Proteine

Die Leber ist ein zentrales Organ des Intermediärstoffwechsels. ◘ Tabelle 21.1 gibt eine Zusammenstellung der wichtigsten spezifischen Stoffwechselfunktionen der Leber wieder. Diese spielen sich im Bereich des Stoffwechsels der Kohlenhydrate, der Lipide, der N-haltigen Verbindungen sowie der Proteine ab. Die einzelnen Stoffwechselfunktionen sind an den entsprechenden Stellen des Buches gesondert besprochen.

Eine besonders wichtige Funktion der Leber ist die Biosynthese verschiedener Proteine, die für den Organismus von großer Bedeutung sind (◘ Tabelle 21.2). In diesem Zusammenhang ist eine besonders wichtige Funktion die Freisetzung der sog. **Akute-Phase-Proteine.** Diese werden innerhalb von 6–48 Stunden nach dem Auftreten einer lokalen Entzündungsreaktion im Organismus von der Leber vermehrt abgegeben (◘ Tabelle 21.3). Der auslösende Reiz dafür ist eine vermehrte Freisetzung der Interleukine IL-6 und IL-1.

21.2.2 Die Leber ist das wichtigste Organ zur Entgiftung körpereigener und körperfremder Verbindungen

Jeder Organismus nimmt ständig aus der Umwelt toxische, meist lipophile Verbindungen auf, die nicht oder nur unvollständig abgebaut werden können (z. B. pflanzliche Metabolite, Umweltgifte, Arzneimittel u. a. Außerdem entstehen auch im körpereigenen Stoffwechsel Verbindungen, die wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit nur schwer eliminierbar sind. Um diese Verbindungen ausscheiden zu können, verfügt die Leber über das sog. **Biotransformationssystem**, welches in zwei (gelegentlich drei) Phasen eingeteilt wird (◘ Abb. 21.2).

◘ **Tabelle 21.1** Übersicht über die wichtigsten Stoffwechselfunktionen der Leber (Auswahl)

Stoffwechsel	Funktion	Kapitel
Kohlenhydrate		
Glycogen	Homöostase der Blutglucose durch hormonelle Regulation von Glycogensynthese und Glycogenolyse	5.7.2; 10.1.1.
Glucose	Glycolyse, Glucoseabbau im Pentosephosphatweg; Homöostase der Blutglucose durch Glucosebiosynthese aus Nichtkohlenhydraten (Gluconeogenese)	5.3; 5.4; 5.5
Galaktose	Verwertung von Galaktose aus Lactose, Biosynthese von Galaktose	5.8.2
Fructose	Verwertung von Fructose aus Saccharose	5.8.1
Lipide		
Lipoproteine	Biosynthese, Assemblierung und Abbau von VLDL, LDL und HDL	6.9.2; 6.9.3; 6.9.4
Fettsäuren	β-Oxidation der Fettsäuren; Biosynthese von Ketonkörpern	6.3.5; 6.3.7
Cholesterin	Biosynthese von Cholesterin in Abhängigkeit vom Nahrungscholesterin Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren	6.8.2 20.3.1
N-haltige Verbindungen		
Aminosäuren	Biosynthese nicht-essentieller Aminosäuren Abbau essentieller und nicht-essentieller Aminosäuren Decarboxylierung von Aminosäuren zu »biogenen Aminen“	7.4.1 7.4.3 7.4.4
Harnstoff	Biosynthese von Harnstoff im Harnstoffzyklus	7.3.4
Kreatin	Biosynthese	23.2.1
Proteine	◘ Tabelle 21.2	21.2.1

Tabelle 21.2 Produktion für den Organismus wichtiger Proteine durch die Leber (Auswahl)

Proteine
Akute-Phase-Proteine
Albumin
Angiotensinogen
Antithrombin III
Komplementsystem
α-Fetoprotein
Fibrinogen
Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII
IGF-1; IGF-2
Kininogen
α_2-Makroglobulin
Nascierende HDL
Orosomucoid
Plasminogen
Transcortin
Transferrin
VLDL

Tabelle 21.3 Akute-Phase-Proteine (Auswahl)

Gruppe	Protein	Funktion
Gerinnungs-faktoren	Prothrombin Fibrinogen	Blutgerinnung, Hemmung der Ausbreitung der Entzündung, Reparatur
Komplement-system	Komponenten C1–C9	Opsonierung, Bakterienlyse
Kallikrein-Kinin-System	Präkallikrein	Vasodilatation, Gefäßpermeabilität
Proteinase-inhibitoren	α_1-Antitrypsin α_1-Antichymotrypsin	Antiproteolyse
Opsonine	C-reaktives Protein	Opsonierung
Transport-proteine	Caeruloplasmin	Radikalfänger

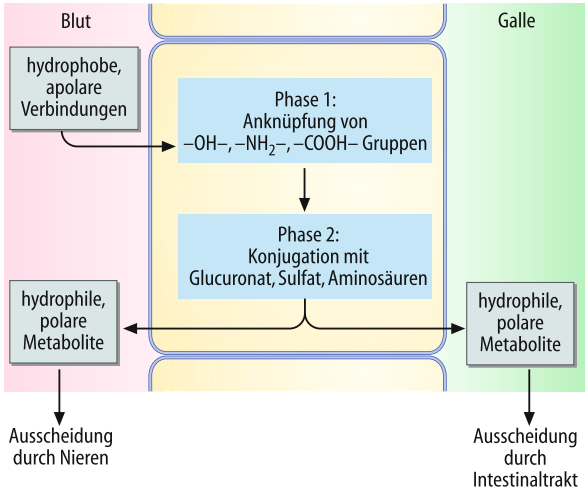


Abb. 21.2 Biotransformation. Gezeigt ist das Prinzip der zweistufigen Metabolisierung hydrophober, apolarer Verbindungen durch das Biotransformationssystem der Leber (Einzelheiten ▶ Text)

Tabelle 21.4 Wichtige, durch Monooxigenasen katalysierte Reaktionen

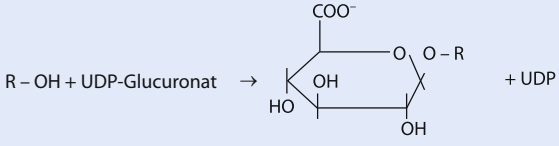
Hydroxylierung		
R – H	O_2 NADPH + H^+ → H_2O $NADP^+$	R – OH
O-Dealkylierung		
R – O – CH_3	O_2 NADPH + H^+ → H_2O $NADP^+$	R – OH + HCHO
N-Dealkylierung		
R – N – CH_3 (R′)	O_2 NADPH + H^+ → H_2O $NADP^+$	R – NH + HCHO (R′)

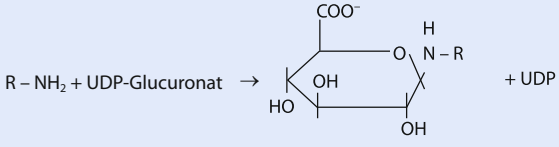
Phase 1 der Biotransformation. Meist werden die in Frage kommenden Verbindungen zunächst durch die Aktivität der sog. **Monooxigenasen** (▶ Kap. 9.5) oxidiert. Tabelle 21.4 gibt einen Überblick über die wichtigsten durch diese Enzyme vermittelten Reaktionen. Andere oxidative Reaktionen im Gefolge von Teil 1 der Biotransformation sind **Desaminierung** unter Ausbildung einer CO-Gruppe und Ammoniakfreisetzung sowie die **oxidative Spaltung** der Seitenkette des Cholesterins unter Bildung der Gallensäuren (▶ Kap. 20.3.1). Sehr selten werden ausscheidungspflichtige, körpereigene bzw. körperfremde Substanzen im Teil 1 der Biotransformation durch **Reduktionen** modifiziert. Dabei entstehen z. B. aus Nitrogruppen Aminogruppen. Gelegentlich entstehen durch die genannten Reaktionen aus zunächst unwirksamen Verbindungen biologisch aktive Metabolite.

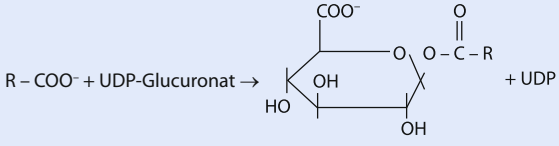
III

Tabelle 21.5 Möglichkeiten der Konjugation von Metaboliten, die durch die Oxidation oder Reduktion körpereigener bzw. körperfremder Substanzen entstanden sind

Glucuronidierung





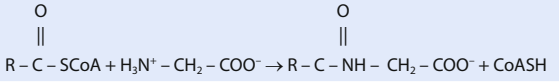


Sulfatierung

$R-OH + PAPS \rightarrow R-O-SO_3^- + PAMP$

$R-NH_2 + PAPS \rightarrow R-NH-SO_3^- + PAMP$

Konjugation mit Glycin



Dieser auch als »**Giftung**« bezeichnete Vorgang kann für die Herstellung aktiver Formen von Arzneistoffen wichtig sein. Im Allg. führt er jedoch zu toxischen Verbindungen. So wird das durch Schimmelpilze produzierte **Aflatoxin** erst durch das Biotransformationssystem in ein Epoxid umgewandelt, das DNA-Addukte bildet und deswegen kanzerogen ist.

Phase 2 der Biotransformation. In der Phase 2 der Biotransformation werden die in der Phase 1 durch Oxidationen bzw. Reduktionen entstandenen Metabolite an hydrophile Verbindungen gekoppelt. Hierzu stehen an erster Stelle Konjugation mit **Glucuronat, Sulfat** bzw. mit **Glycin** zur Verfügung (Tabelle 21.5).

Durch Konjugation mit Glucuronsäure entstehen die sog. **Glucuronide**. Für die Konjugationsreaktion muss Glucuronsäure als **UDP-Glucuronat** (▶ Kap. 5.8.2) vorliegen. Diese Konjugation kann mit OH-Gruppen, primären und sekundären Aminen sowie Carboxylatgruppen erfolgen.

Für die Sulfatierung, die vor allen Dingen mit OH-Gruppen aber auch mit Aminogruppen erfolgt, ist das aktivierte Sulfat **PAPS** (▶ Kap. 7.4.3) notwendig.

Zur Phase 2 der Biotransformation gehört schließlich die **Amidierung** von Carboxylaten mit der Aminosäure **Glycin**. Hierbei muss zunächst die Carboxylgruppe ATP-abhängig zum entsprechenden Acyl-CoA aktiviert werden, anschließend erfolgt unter Ausbildung eines Säureamids die Reaktion mit Glycin.

Außer den genannten drei Reaktionstypen kommen noch die **Methylierung**, die **Acetylierung** sowie die Ausbildung von **Thioethern** vor.

Die verschiedenen, für die Biotransformation benötigten Enzymsysteme sind leicht induzierbar, was bedeutet, dass ihre Aktivität bei besonders hoher oder lang dauernder Zufuhr der betreffenden Verbindung durch vermehrte Synthese des entsprechenden Enzymproteins zunimmt. Dies hat für den Stoffwechsel vieler Pharmaka und auch vieler Umweltgifte besondere Bedeutung.

Bei Neugeborenen oder Kleinkindern sind die betreffenden Aktivitäten der Biotransformationsenzyme noch außerordentlich niedrig. Daraus ergibt sich, dass Neugeborene gegen eine ganze Reihe von Arzneimitteln besonders empfindlich sind. Der bei Neugeborenen gelegentlich zu beobachtende **Ikterus** beruht auf einer noch ungenügenden Glucuronidierung des durch den vermehrten Erythrocytenabbau entstandenen Bilirubins.

Phase 3 der Biotransformation. Als Phase 3 der Biotransformation wird der Transport der in Phase 2 erzeugten Konjugate durch die kanalikuläre Plasmamembran der Hepatocyten in die Gallenkapillaren bezeichnet. Die hierfür benötigten Transporter sind ATP-abhängig und gehören zur Familie der MRPs *(multidrug resitance related proteins)*.

In Kürze

- Durch Glycogensynthese, Glycogenolyse und Gluconeogenese regulieren die Hepatocyten die Blutglucosekonzentration. Sie produzieren Ketonkörper und Cholesterin und synthetisieren Transportproteine, Blutgerinnungsfaktoren, Proteine des Komplementsystems, Akute-Phase-Proteine, Apolipoproteine, Angiotensinogen, Kininogen und Proteinaseinhibitoren.
- Die Leber ist das wichtigste Organ zur Entgiftung körpereigener und körperfremder Verbindungen durch Biotransformation. Dabei werden lipophile Substanzen hydroxyliert oder mit anderen reaktiven Gruppen versehen und anschließend mit hydrophilen Verbindungen konjugiert, wobei Glucuronide, Sulfatester, acetylierte Verbindungen u. a. entstehen, die leicht über die Gallenwege ausgeschieden werden können.

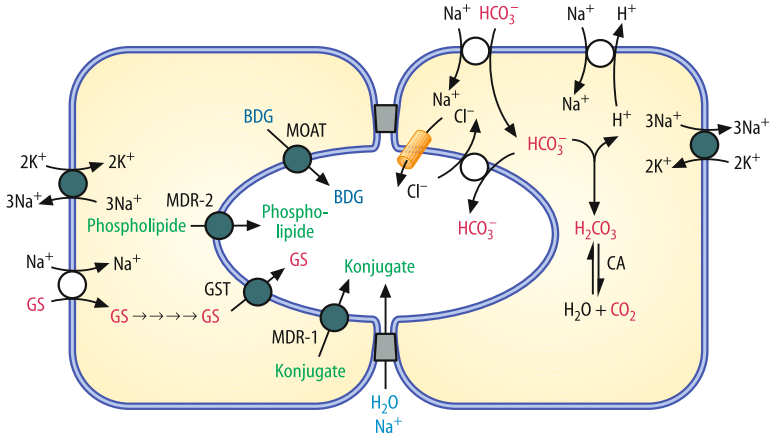


Abb. 21.3 An der Gallenbildung beteiligte hepatozelluläre Transportsysteme. *MOAT*: organischer Anionentransporter; *BDG*: Bilirubindiglucuronid; *MDR*: Multi Drug Resistance Transporter; *GST*: Gallensäuretransporter; *CA*: Carboanhydrase; *GS*: Gallensäuren. Geschlossene Symbole geben ATP-abhängige, offene Symbole sekundär aktive oder passive Transportsysteme wieder (Einzelheiten ▶ Text)

21.3 Die Leber als exkretorisches Organ

Neben den Nieren ist die Leber ein wichtiges Ausscheidungsorgan des Organismus, da sie über die **Gallenflüssigkeit** eine Reihe von körpereigenen und körperfremden Verbindungen in den Intestinaltrakt abgibt. Beim Menschen beträgt das tägliche Volumen der Gallenproduktion etwa 500–700 ml. Die Gallenflüssigkeit enthält **Gallensäuren, Cholesterin** und **Phospholipide**, **Bilirubinkonjugate, Proteine** sowie **Elektrolyte** wie Na^+, K^+, Ca^{2+} und HCO_3^- (▶ Kap. 20.3.1). Die von der Leber abgegebene Gallenflüssigkeit wird in der Gallenblase gespeichert und konzentriert. ◘ Tabelle 20.10 zeigt die Zusammensetzung menschlicher Leber- bzw. Blasengalle.

Für die Sekretion der Gallenflüssigkeit in die **Gallenkapillaren** ist die **biliäre kanalikuläre Membran** von besonderer Bedeutung (◘ Abb. 21.3). Es handelt sich um spezifische, durch *tight junctions* von dem Rest der sinusoidalen Membran des Hepatocyten abgegrenzte Membranabschnitte. Dadurch, dass die kanalikulären Membranen zweier benachbarter Hepatocyten aneinander stoßen, entsteht die Gallenkapillare. Kanalikuläre Membranen enthalten eine Reihe wichtiger Transportsysteme, die für den Gallenfluss entscheidende Bedeutung haben. Im Einzelnen handelt es sich um Transportsysteme für

- Gallensäuren,
- verschiedene Fremdstoffe,
- Phospholipide,
- Bilirubindiglucuronid und
- Hydrogencarbonat.

Die das **Gallengangsepithel** bildenden **Cholangiocyten** sind imstande, die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit zu modifizieren. Sie können Wasser und HCO_3^- in die Gallenflüssigkeit sezernieren, wobei diese Leistung durch **Sekretin** (▶ Kap. 20.3.2) stimuliert wird.

Gallensäuren bilden einen besonders wichtigen Bestandteil der Galle, da sie für die **Lipidresorption** von essentieller Bedeutung sind (▶ Kap. 20.3.3). Der tägliche Umsatz an Gallensäuren beträgt etwa 10 g, die tägliche Synthese jedoch nur 200–500 mg, was genau der täglichen Ausscheidung von Gallensäuren bzw. deren bakteriellen Abbauprodukten mit den Faeces entspricht.

Diese offensichtliche Diskrepanz wird durch den **enterohepatischen Kreislauf** der Gallensäuren erklärt:

- Über die Gallenwege in das Duodenum sezernierte Gallensäuren bilden die für die Lipidresorption entscheidenden **Micellen**.
- Nach dem Zerfall der Micellen am Bürstensaum des Mucosaepithels werden Gallensäuren im unteren Duodenum mit Hilfe eines **aktiven Transportsystems** resorbiert und über das Pfortadersystem zur Leber zurückgebracht.
- Im Symport mit Natriumionen werden Gallensäuren durch einen **sekundär aktiven Transport** in die Hepatocyten aufgenommen, wo sie dann für die erneute Sekretion in die Gallenflüssigkeit zur Verfügung stehen.

In Kürze

- Die Leber ist wegen ihrer Fähigkeit zur Gallebildung ein exkretorisches Organ. Über die Galle werden Gallensäuren als Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels, Bilirubindiglucuronid, Cholesterin und Phospholipide sowie die Produkte der Biotransformation ausgeschieden. Die Gallensäuren durchlaufen dabei einen enterohepatischen Kreislauf.

III

21.4 Funktionen der Nicht-Parenchymzellen der Leber

Etwa 20–30 % der Leber bilden die sog. Nicht-Parenchymzellen:

- **Hepatische Endothelzellen** verfügen über Rezeptoren für die Aufnahme von Glycoproteinen, F_c-Teile von Immunkomplexen sowie LDL-Apolipoproteine. Darüber hinaus können sie in beträchtlichem Umfang Kollagen sowie Proteoglykane durch Endocytose aufnehmen und zum Abbau von Bindegewebskomponenten beitragen.
- **Die Kupfferzellen** (nach ihrem Entdecker K. W. von Kupffer) leiten sich von Knochenmarksstammzellen ab und gehören in die Reihe der mononucleären Phagocyten. Sie sind zur Phagocytose von Viren, Bakterien, Immunkomplexen und Endotoxinen imstande.
- Sternzellen, nach ihrem Entdecker auch **Ito-Zellen** genannt, sind auf die Speicherung von Retinol spezialisiert. Von besonderer Bedeutung ist, dass diese Zellen sich unter dem Einfluss von Zytokinen in **myoepitheliale Zellen** umwandeln, welche die für die Leber spezifischen Komponenten der extrazellulären Matrix produzieren. Dies betrifft besonders die in der Leber vorkommenden Kollagene des Typs I, III, IV und VI sowie Chondroitin- und Dermatansulfat-Proteoglykane.
- Über die Funktion der **Cholangiocyten** s. o.

In Kürze

- Hepatische Endothelzellen dienen dem Abbau von Immunkomplexen, Apolipoproteinen, Glycoproteinen sowie Bindegewebskomponenten. Kupfferzellen sind mononucleäre Phagocyten. Ito-Zellen speichern spezifisch Retinol, können sich aber in myoepitheliale Zellen umwandeln und produzieren dann Komponenten der extrazellulären Matrix.

21.5 Pathobiochemie

Akute Leberzellnekrose. Eine **akute Zellnekrose** der Leber kann bei **Sauerstoffmangel**, **Vergiftung** mit bakteriellen Endotoxinen, Leberzellgiften wie Tetrachlorkohlenstoff, Knollenblätterpilzgift oder **Virusinfekten** vorkommen. Der Auslöser für die Zellnekrose ist häufig eine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels mit Aktivierung von Lysosomen, Schädigung des Cytoskeletts sowie der Zellmembranen. Die akute Zellnekrose führt innerhalb weniger Tage zum Tod.

Chronische Leberzellschädigung. Chronische Schädigungen der Leberzelle können immer dann vorkommen, wenn die Leber über viele Jahre schädigenden Einflüssen ausgesetzt ist. Das bei uns häufigste Beispiel für die chronische Leberzellschädigung ist der **Alkoholismus**. Die Schädigung kommt dabei im Wesentlichen durch die beim gesteigerten Alkoholabbau in vermehrter Menge anfallenden Stoffwechselzwischenprodukte zustande (Abb. 21.4). Im Einzelnen handelt es sich um:

- Die beim Abbau durch die cytosolische Alkoholdehydrogenase gebildeten **Reduktionsäquivalente**. Diese hemmen die hepatische Fettsäureoxidation und führen zur vermehrten Bildung von α-Glycerophosphat, gesteigerter Fettsäure- und damit **Triacylglycerinsynthese**. Hierin liegt die Ursache für die speziell am Anfang des Alkoholismus zu beobachtende **Fettleber**.

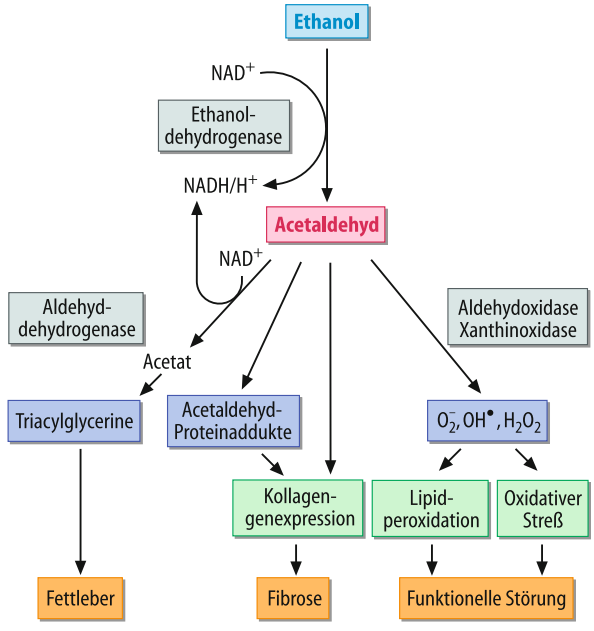


Abb. 21.4 Der Stoffwechsel des Ethanols in der Leber. Die erste Oxidation wird durch die cytosolische Alkoholdehydrogenase katalysiert und liefert $NADH/H^+$. Bei der zweiten Oxidation entsteht ebenfalls $NADH/H^+$, darüber hinaus Acetat, das nach Aktivierung zu Acetyl-CoA als Substrat für die Lipidsynthese dient und so zur Fettleber beiträgt (weitere Einzelheiten ▶ Text)

- Der im Verlauf des Ethanolabbaus gebildete **Acetaldehyd** ist die Ursache weiterer Schädigungen. Er bildet Proteinaddukte und aktiviert damit u. a. die **Kupffer-Zellen**. Diese sezernieren Zytokine, darunter PDGF, was die Umwandlung von Ito-Zellen in **myoepitheliale Zellen** und damit eine gesteigerte Produktion von extrazellulärer Matrix auslöst. Acetaldehyd führt außerdem zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die Lipide oxidieren und Membranen schädigen.

Aufgrund dieser Schädigungen kommt es zum dauernden Untergang kleiner Bezirke des Leberparenchyms. Da die Leber über eine besondere Regenerationsfähigkeit verfügt, versucht sie, die entstandenen Schäden zu beheben. Dabei kommt es jedoch durch die gesteigerte Bindegewebsneubildung zu fibrotischen Veränderungen, die letzten Endes zu einem Umbau der typischen Läppchenstruktur der Leber, zu einer Störung der Blutzirkulation und zur **Leberzirrhose** führen.

Leberzirrhose. Die Leberzirrhose ist das meist irreversible Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Sie ist durch Nekrosen von Leberzellen, den Umbau der Läppchenstruktur, eine Störung der hepatischen Blutzirkulation und einen allmählichen Verlust typischer Leberfunktionen gekennzeichnet.

Die Störung der hepatischen Blutzirkulation führt zu einem Druckanstieg in der Pfortader, der durch sog. Umgehungskreisläufe, z. B. über Ösophagusvenen, entlastet wird. Eine Folge können Ösophagusvarizen sein, die zu schweren Blutungen führen können.

Eine Einschränkung von Leberfunktionen zeigt sich am allmählichen Verlust leberspezifischer Syntheseleistungen (z. B. Mangel an Gerinnungsfaktoren) sowie der Fähigkeit, Ammoniak als Harnstoff zu fixieren und andere toxische stickstoffhaltige Verbindungen zu eliminieren, weswegen deren Konzentrationen im Blutplasma ebenso wie die Ammoniakkonzentration zunimmt. Da diese Verbindungen neurotoxisch sind, kommt es zu schweren cerebralen Störungen, die bis hin zum Coma hepaticum und zum Tod führen können.

Die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose sind

- Chronischer Alkoholabusus sowie
- Chronische Virus-Hepatitis nach Infektion mit dem Hepatitis B oder C-Virus (▶ Fall 8)

Eine seltene Form der Leberzirrhose ist die primär biliäre Zirrhose (▶ Fall 9). Die Erkrankung beginnt mit einer chronischen Entzündung der kleinen Gallengänge, die dabei zunehmend zerstört werden und eine Cholestase mit Übertritt von Gallenfarbstoffen in das Blut auslösen (▶ Kap. 18.1.8). Die Entzündung greift dann auf die ganze Leber über und endet nach jahrelangem Verlauf in der Zirrhose. Für eine Autoimmunpathogenese der Erkrankung spricht, dass sich bei den Patienten (überwiegend Frauen) immer Autoantikörper gegen die Lipoattransacetylase-Untereinheit des Pyruvatdehydrogenasekomplexes nachweisen lassen.

Ikterus. Unter **Ikterus** versteht man eine Störung oder Überbelastung der exkretorischen Funktion der Leber, die mit einer Konzentrationszunahme des Serumbilirubins über 2–3 mg/dl (normal 0,3–1 mg/dl) einhergeht. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer Bilirubinablagerung in die Skleren und die Haut mit entsprechender Gelbfärbung (Gelbsucht). Die verschiedenen Formen des Ikterus werden in ▶ Kap 18.1.8 besprochen.

Gallensteine. Allein in Deutschland wird die Zahl der Steinträger auf ca. 5 Millionen geschätzt, wobei Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen sind als Männer. Im Prinzip unterscheidet man folgende **Gallensteine**:

- **Cholesterinsteine** machen etwa 90 % aller Gallensteine aus und haben einen Cholesteringehalt von etwa 70 %. Sie entstehen durch Auskristallisation von Cholesterin in der Gallenblase und sind Folge einer Störung des Verhältnisses von Cholesterin und seinen Lösungsvermittlern, den Gallensäuren und Phospholipiden.
- **Pigmentsteine** bestehen überwiegend aus den Calciumsalzen des Bilirubins, sowie Calciumphosphat und -carbonat. Ein wichtiger Auslöser der Pigmentsteinbildung ist die Dekonjugierung von Bilirubindiglucuronid in der Gallenblase, die bei bakterieller Besiedlung der Gallenwege auftritt. E. coli setzt große Mengen einer β-Glucuronidase frei, sodass Bilirubindiglucuronid in das wesentlich schlechter lösliche Bilirubin umgewandelt wird.

In Kürze

Die Leber kann von einer großen Zahl der unterschiedlichsten Noxen geschädigt werden. Sie reagiert auf diese durch

- akute Zellnekrose,
- chronische Leberzellschädigung (z. B. bei Alkoholabusus oder chronische Virushepatitis), die zur Leberzirrhose führen kann,
- Störungen der exkretorischen Funktion (Ikterus) oder
- Bildung von Gallensteinen aus Cholesterin oder Gallenfarbstoffen.

22 Das Fettgewebe

GK I 23.1, 23.2

Einleitung

Das Fettgewebe macht normalerweise etwa 12 % des Körpergewichts aus und ist damit der größte Energiespeicher des Organismus. Durch Lipogenese werden in ihm Triacylglycerine unter dem Einfluss von Insulin synthetisiert und gespeichert. Diese werden durch Lipolyse unter der Kontrolle von Catecholaminen wieder freigesetzt. Darüber hinaus werden im Fettgewebe Hormone wie Estrogene, Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems, einige Zytokine sowie Leptin synthetisiert.

Dieses Kapitel gibt eine Übersicht über die Bedeutung des Fettgewebes als Substratspeicher und als endokrines Organ. Es umfasst außerdem die Darstellung der Pathobiochemie, insbesondere der Adipositas, die auf einer starken Vergrößerung der Fettdepots beruht.

22.1 Fettgewebe als größter Substratspeicher des Organismus

22.1.1 Im Fettgewebe des normalgewichtigen Erwachsenen werden 8–10 kg Triacylglycerine gespeichert

Das Fettgewebe macht beim normalgewichtigen Menschen etwa 12 % des Körpergewichts aus. Zu seinen Aufgaben gehören:

- Energiespeicherung,
- Wärmeisolierung und Thermogenese,
- Schutz vor mechanischen Traumen,
- Polsterung wichtiger Organe,
- Produktion von Hormonen und Zytokinen.

Eine wesentliche Voraussetzung für das Funktionieren des Fettgewebes als Energiespeicher ist allerdings, dass es in der Lage ist, rasch und effektiv im Überschuss aufgenommene Nahrungsstoffe in Triacylglycerine umzulagern und zu speichern, diese jedoch bei Bedarf ebenso rasch und effektiv zu mobilisieren.

In tierischen Organismen, und damit auch beim Menschen, werden Kohlenhydrat- und Lipidspeicher in vielen Zellen angelegt und ermöglichen damit eine große Unabhängigkeit von kontinuierlicher Nahrungszufuhr. Die Größe der Energiespeicher ist allerdings sehr unterschiedlich:

- In Leber und Muskulatur können maximal 400 g Kohlenhydrate als **Glycogen** gespeichert werden und sind imstande, den Energiebedarf des menschlichen Organismus für etwa 24 Stunden zu decken.
- Im Fettgewebe eines normalgewichtigen Erwachsenen werden dagegen etwa 8–10 kg **Triacylglycerine** gespeichert, welche den Energiebedarf für etwa 40 Tage decken.
- Bei Übergewicht sind die im Fettgewebe gespeicherten Energievorräte dementsprechend größer.

22.1.2 Durch Wechsel zwischen Lipogenese und Lipolyse nimmt das Fettgewebe aktiv am Stoffwechsel des Organismus teil

Das Fettgewebe ist für den Energiestoffwechsel des Organismus von besonderer Bedeutung:

- Bei reichlichem Nahrungsangebot werden überschüssig aufgenommene Nahrungsbestandteile in Triacylglycerine umgewandelt und im Fettgewebe gespeichert. Dieser Vorgang wird als **Lipogenese** bezeichnet. Die zur Triacylglycerinsynthese führenden Reaktionen sind in Kapitel 6.4.6 erläutert.
- Bei Nahrungskarenz werden die im Fettgewebe gespeicherten Triacylglycerine zu Fettsäuren und Glycerin gespalten und an das Blut abgegeben. Dieser Vorgang wird als **Lipolyse** bezeichnet, deren Mechanismus einschließlich der beteiligten Enzyme ebenfalls in Kapitel 6.3.2. erläutert wurde. ◘ Abbildung 22.1 stellt die bei Lipogenese und Lipolyse ablaufenden Vorgänge schematisch zusammen.

Lipogenese. Für die Lipogenese hat das Fettgewebe zwei Möglichkeiten:

Für die Lipogenese ausschließlich aus Glucose, die sog. **Liponeogenese**, müssen sowohl der Glycerin- als auch der Fettsäureanteil der Triacylglycerine aus Glucose bereitgestellt werden:

- Das benötigte **α-Glycerophosphat** entsteht durch Reduktion des Glycolyse-Zwischenproduktes Dihydroxyacetonphosphat durch die Glycerophosphatdehydrogenase:

$$\text{Dihydroxyacetonphosphat} + \text{NADH/H}^+ \rightleftharpoons \alpha\text{-Glycerophosphat} + \text{NAD}^+$$

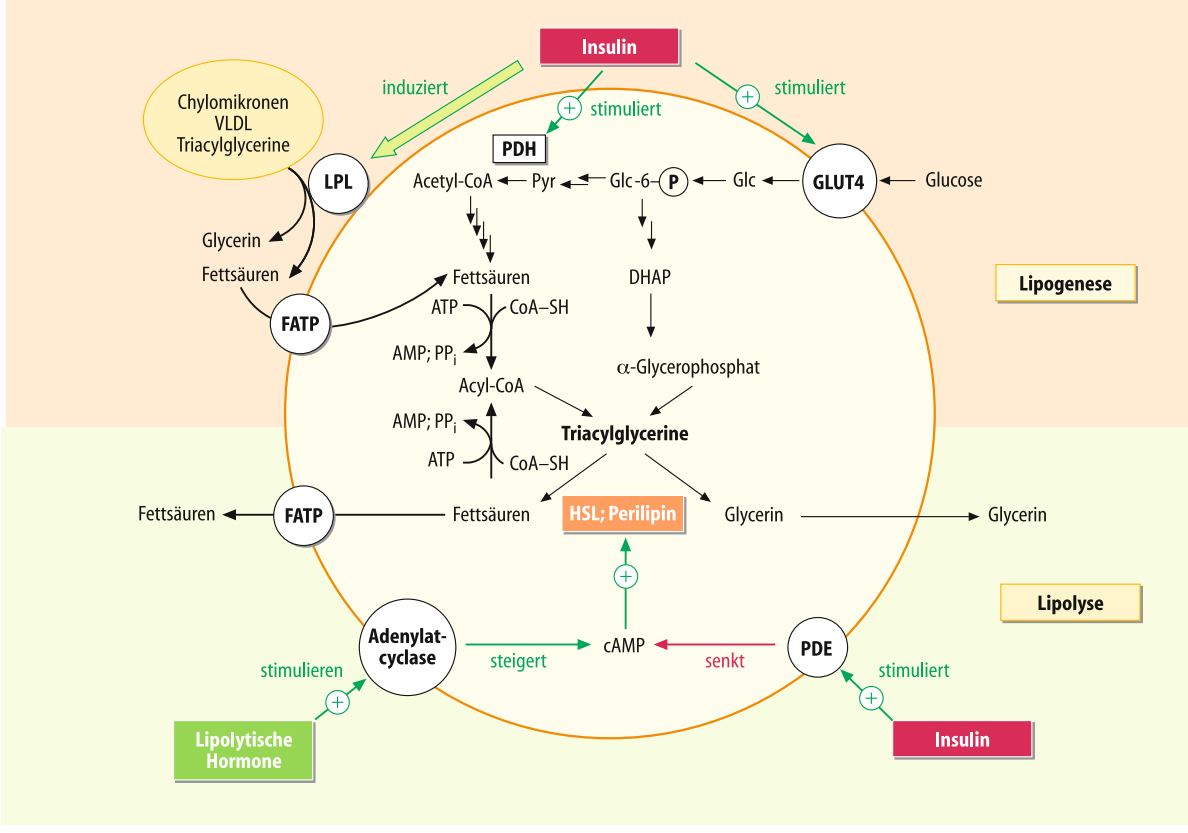


Abb. 22.1 Metabolische Aktivitäten der Fettzelle. Obere Hälfte: Lipogenese: Insulin stimuliert die Glucoseaufnahme. Dadurch wird Substrat für die Bildung von α-Glycerophosphat und Pyruvat bereitgestellt. Durch die Aktivierung der PDH wird das für die Fettsäurebiosynthese benötigte Acetyl-CoA erzeugt. Die Induktion der LPL durch Insulin ermöglicht die Freisetzung der für die Triacylglycerinbiosynthese benötigten Fettsäuren aus Triacylglycerinen des Blutplasmas. Da Insulin die PDE stimuliert, hat es einen zusätzlichen antilipolytischen Effekt. Untere Hälfte: Lipolyse: Lipolytische Hormone aktivieren die Adenylatcyclase und damit die Proteinkinase A. Diese phophoryliert Perilipin und die HSL, was zur Stimulation der Lipolyse führt. *GLUT-4:* Glucose-carrier-4; *FATP:* Fettsäuretransporter; *HSL:* hormonsensitive Lipase; *PDE:* Phosphodiesterase; *LPL:* Lipoproteinlipase; *PDH:* Pyruvat-Dehydrogenase (Einzelheiten ▶ Text)

– Das für die Fettsäurebiosynthese benötigte **Acetyl-CoA** wird durch dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat durch die in der mitochondrialen Matrix lokalisierte Pyruvatdehydrogenase (▶ Kap. 8.2.1) erzeugt:

$$\text{Pyruvat} + NAD^+ + \text{CoA-SH} \rightarrow \text{Acetyl-CoA} + NADH + H^+ + CO_2$$

– Für die im Cytosol stattfindende Fettsäurebiosynthese muss das mitochondriale Acetyl-CoA über das Zusammenspiel von Citratsynthase, Tricarboxylat-Transporter und ATP-Citrat-Lyase ins Cytosol verschoben werden (▶ Kap. 6.4.3).

Beim Menschen ist wegen der von ihm bevorzugten besonders lipidreichen Ernährung die Lipogenese aus den Triacylglycerinen des Blutplasmas bei weitem wichtiger als die Liponeogenese aus Glucose:

– Die Triacylglycerine der VLDL bzw. Chylomikronen (▶ Kap. 6.9.2) werden durch die extrazellulär lokalisierte **Lipoproteinlipase** (▶ Kap. 6.3.1) gespalten.

– Die dabei entstehenden Fettsäuren werden vom Fettgewebe aufgenommen, zu Acyl-CoA aktiviert und anschließend für die jetzt intrazellulär ablaufende Resynthese von Triacylglycerinen verwendet.

– Genau wie bei der Liponeogenese muss das für die Triacylglycerinsynthese benötigte α-Glycerophosphat durch die oben geschilderten Reaktionen aus Glucose erzeugt werden.

Lipolyse. Für die Lipolyse werden im Fettgewebe die in Kapitel 6.3.2 beschriebenen Lipasen benötigt:

- die Triacylglycerinlipase ATGL,
- die hormonsensitive Lipase HSL, sowie eventuell
- die Monoacylglycerinlipase

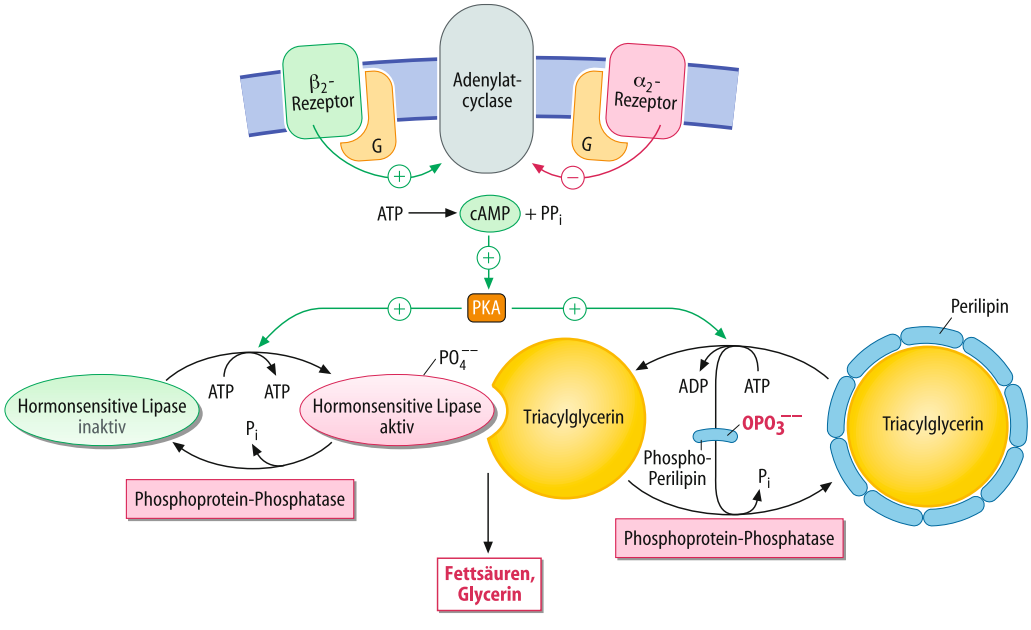
Glycerin und Fettsäuren werden vom Fettgewebe an das Plasma abgegeben, wobei die Fettsäuren in Bindung an Serumalbumin transportiert werden müssen.

Regulation von Lipogenese und Lipolyse. Die Lipogenese wird v. a. durch **Insulin** reguliert. Insulin stimuliert die Glucoseaufnahme von Fettzellen durch

- Translokation des **Glucosetransporters GLUT 4** in die Plasmamembran. Hierdurch werden die für die Lipogenese benötigten Substrate vermehrt bereitgestellt.
- Aktivierung der **Pyruvatdehydrogenase** des Fettgewebes. Im Fall der Liponeogenese dient dies der Erzeugung des für die Fettsäurebiosynthese benötigten Acetyl-CoA.
- Induktion der **Lipoproteinlipase**. Hierdurch wird die Spaltung der an triacylglycerinreiche Lipoproteine des Blutplasmas gebundenen Triacylglycerine gesteigert und die für die Triacylglycerinsynthese in der Fettzelle benötigten Fettsäuren werden bereitgestellt.
- Aktivierung der cAMP-Phosphodiesterase. Insulin aktiviert dieses für den Abbau von cAMP verantwortliche Enzym. Dadurch werden die hormonsensitive Lipase (s. u.) und damit der Abbau von Triacylglycerinen gehemmt.

Für die Regulation der Lipolyse sind v. a. die insulinantagonistisch wirksamen Hormone verantwortlich. Die wichtigsten Vertreter dieser Hormongruppe sind die Catecholamine **Adrenalin** und **Noradrenalin**. Über β_2- und evtl. β_3-Adrenozeptoren stimulieren sie das Adenylatcyclase-System, sodass es zu einem Konzentrationsanstieg von cAMP und damit zu einer Aktivierung der Proteinkinase A kommt. Die Konsequenzen einer gesteigerten Proteinkinase A-Aktivität sind in ◘ Abb. 22.2 a, b dargestellt:

- Die **hormonsensitive Lipase**, die beim Menschen das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Lipolyse ist, wird durch Phosphorylierung aktiviert.
- Das die Lipidvakuole der Fettzelle umhüllende Protein **Perilipin** wird phosphoryliert. Es verliert dadurch seine



◘ Abb. 22.2 Hormonelle Regulation der Lipolyse des Fettgewebes. Unter Beteiligung von G-Proteinen (*G*) kommt es über β_2-Rezeptoren der Fettzelle zu einer Aktivitätssteigerung, über α_2-Rezeptoren zu einer Aktivitätsverminderung der Adenylatcyclase und damit zu erhöhten bzw. erniedrigten cAMP-Spiegeln. cAMP aktiviert die Proteinkinase A, die spezifische Serylreste der hormonsensitiven Lipase phosphoryliert und das Enzym damit von der inaktiven in die aktive Form überführt. Die Phosphoproteinphosphatase 1 ist für die Dephosphorylierung der hormonsensitiven Lipase verantwortlich. Außerdem wird das die Lipidvakuolen umhüllende Protein Perilipin phosphoryliert, was zu dessen Ablösung von der Vakuole und zur Freigabe für den Angriff durch die hormonsensitive Lipase führt (Einzelheiten ▶ Text)

Affinität zum Fetttropfen, löst sich von diesem ab und erlaubt so den Angriff der hormonsensitiven Lipase.

Unter bestimmten Umständen können Subpopulationen von Fettzellen auch α_2-Adrenozeptoren exprimieren. Diese wirken inhibitorisch auf das Adenylatcyclase-System und hemmen auf diese Weise die Lipolyse. Eine derartige Konstellation findet sich z. B. bei den gynoiden, d. h. an den Oberschenkeln und am Gesäß lokalisierten Fettzellen während der Schwangerschaft. Sie dient der Erhaltung der Fettvorräte, um den Triacylglyceringehalt der Milch während der Lactationsphase aufrechterhalten zu können.

Über die Regulation der anderen an der Lipolyse beteiligten Enzyme ist noch nicht viel bekannt.

Unter besonderen Bedingungen werden die durch Lipolyse freigesetzten Fettsäuren vom Fettgewebe selbst oxidiert. Dies kommt besonders bei der im braunen Fettgewebe stattfindenden mitochondrialen **Thermogenese** zum Tragen (▶ Kap. 9.4).

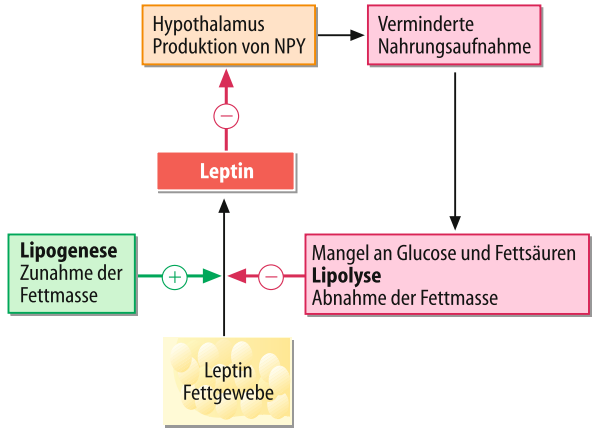
In Kürze

- Im Fettgewebe werden 8–10 kg Triacylglycerine gespeichert, was ca. 12 % des Körpergewichts ausmacht und den Energiebedarf für 30–40 Tage abdeckt. Daneben dient das Fettgewebe der Wärmeisolierung und Thermogenese, dem Schutz vor mechanischen Traumen, der Polsterung wichtiger Organe und der Produktion von Hormonen und Zytokinen.
- Durch Wechsel zwischen Lipogenese und Lipolyse nimmt das Fettgewebe aktiv am Stoffwechsel teil. Zur Lipogenese werden meist Plasma-Triacylglycerine benutzt, die aus der Nahrung stammen; Glucose kann zur Liponeogenese verwendet werden. Die durch Lipolyse freigesetzten Fettsäuren werden an das Plasma abgegeben oder vom Fettgewebe selbst oxidiert.

22.2 Fettgewebe als endokrines Organ

Fettgewebe nimmt nicht nur intensiv am Energiestoffwechsel des Organismus teil, sondern ist auch imstande, eine Reihe von Hormonen und andere biologisch aktive Signalmoleküle zu synthetisieren (◘ Tabelle 22.1). Einige von diesen wirken parakrin, d. h. sie beeinflussen die Aktivitäten der benachbarten Zellen. Wichtige derartige Faktoren sind IGF-1 und TNFα. Da die nicht mit Triacylglycerinen gefüllten Stromazellen des Fettgewebes über eine relativ große Aromataseaktivität (▶ Kap. 17.4.8) verfügen, sind sie zur **Estrogensynthese** fähig. Der größte Teil der Estrogene des Mannes sowie der Frau nach der Menopause stammt aus dem Fettgewebe.

Über die physiologische Bedeutung der anderen im Fettgewebe produzierten Hormone bzw. Zytokine ist noch nicht viel bekannt. Eine Ausnahme davon macht das erst 1994 entdeckte Peptidhormon **Leptin** (◘ Abb. 22.3). Es



◘ **Abb. 22.3 Regulation der Fettmasse durch Leptin.** Fettzellen synthetisieren und sezernieren Leptin proportional zur Fettmasse. Leptin wirkt über spezifische Rezeptoren auf hypothalamische Zentren und löst so eine Hemmung der Nahrungsaufnahme aus (Einzelheiten ▶ Text)

◘ **Tabelle 22.1** Vom Fettgewebe produzierte und sezernierte Mediatoren und Hormone (Auswahl)

Mediator/Hormon	Wirkungsweise	Produziert von	Effekte
IGF-1	parakrin	Adipocyten	Stimulierung der Lipogenese und Bildung neuer Fettzellen
TNFα	parakrin	Adipocyten	Stimulierung der Lipolyse, Hemmung der Neubildung von Fettzellen; Insulinresistenz
Estrogene	systemisch	Stromazellen	Systemische Estrogenwirkungen
Leptin	systemisch	Adipocyten	Regulation des Hunger- und Sättigungsgefühls
Adiponectin	systemisch	Adipocyten	Steigerung der Insulinempfindlichkeit
Angiotensinogen	systemisch	Adipocyten, Stromazellen	Blutdruckregulation

wird nahezu ausschließlich im Fettgewebe produziert und sezerniert, wobei eine direkte Beziehung zur Fettmasse besteht: nimmt diese zu, so steigt auch die Leptinsekretion. Auf dem Blutweg gelangt Leptin zu den hypothalamischen Appetit- und Sättigungszentren, wo es eine Verminderung der Nahrungsaufnahme auslöst, vor allem durch die Hemmung des den Appetit fördernden Hormons Neuropeptid Y (NPY). Kommt es deswegen zu einer Verminderung der Fettmasse, so sinkt die Leptinsekretion entsprechend. Hierdurch wird normalerweise die über Jahre bestehende Konstanz des prozentualen Anteils der Fettmasse am Körpergewicht gewährleistet. Bei Übergewicht und Adipositas (s. u.) scheint dieser Regelkreis gestört zu sein, wohl überwiegend aufgrund einer Resistenz gegen Leptin.

In Kürze

- Fettgewebe nimmt nicht nur am Energiestoffwechsel teil, sondern produziert und sezerniert eine Reihe von Signalmolekülen.
- IGF-1 und TNFα wirken vorwiegend parakrin und steuern Lipogenese und Lipolyse.
- Leptin ist ein wichtiges Glied in der Reihe von Faktoren, die für die Konstanz des Körpergewichts verantwortlich sind. Es wird bei jeder Zunahme der Fettmasse sezerniert und hemmt die hypothalamische NPY-Freisetzung und damit das Hungergefühl.

22.3 Pathobiochemie

Die Fähigkeit, im Überschuss aufgenommene Nahrungsstoffe in Triacylglycerine umzuwandeln und im Fettgewebe als dem hierfür spezialisierten Speichergewebe zu speichern, ist prinzipiell ein evolutionärer Vorteil, da größere Energiespeicher bessere Überlebenschancen gewährleisten. Erst die heute in den Ländern mit technisierter Ernährungswirtschaft vorliegenden Ernährungsbedingungen mit jederzeit verfügbarem reichlichen Nahrungsangebot haben die als **Adipositas** bezeichnete, über die Norm hinausgehende Vergrößerung des Fettgewebes als Erkrankung manifest werden lassen. Zur Definition der Adipositas bedient man sich dabei der Größe des **Körpermassenindex**, der auch als **BMI** (*body mass index*) bezeichnet wird. Er errechnet sich durch Division des Körpergewichts durch das Quadrat der Körpergröße in Meter:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht } [kg]}{(\text{Körpergröße } [m])^2}$$

Dabei gelten folgende Grenzwerte:

- BMI 20 bis 25: Normalgewicht
- BMI 25–30: Übergewicht
- BMI 30–35: Adipositas
- BMI über 35: schwere Fettsucht

Tabelle 22.2 Begleiterkrankungen der Adipositas

Typ II-Diabetes
Hypertonie
Dyslipidämie
Arteriosklerose
Gallensteine
Erkrankungen des Bewegungsapparates

Ca. 40 % der Bevölkerung haben Übergewicht, 16 % eine Adipositas und 4 % eine schwere Fettsucht.

Adipositas und schwere Fettsucht sind nicht nur wegen ihrer Häufigkeit, sondern auch wegen der mit ihnen verbundenen Erkrankungen (Tabelle 22.2) behandlungsbedürftig. Im Vordergrund der Behandlung sollte dabei eine zur Gewichtsreduktion führende Umstellung der Ernährungsgewohnheiten sowie regelmäßige körperliche Aktivität stehen.

In Kürze

- Etwa 40 % der Bevölkerung in Deutschland sind übergewichtig und 16 % adipös. Die Adipositas ist ein ernst zu nehmendes Gesundheitsproblem, da mit ihr eine Reihe von Erkrankungen einhergehen, die zu einer Verkürzung der Lebenserwartung führen und deren Behandlung hohe Kosten verursacht.

23 Das Muskelgewebe

GK I 25.1–25.4

Einleitung

Die Entwicklung der Muskulatur als kontraktiles Gewebe war eine Voraussetzung für die Entstehung höherer Lebensformen. Die bei Wirbeltieren vorkommenden Muskeltypen sind die quergestreifte und die glatte Muskulatur sowie die Herzmuskulatur. Die Kontraktion aller Muskeltypen beruht auf einer Wechselwirkung zwischen Myosin- und Actinmolekülen und wird durch Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration ausgelöst. Die Muskelkontraktion benötigt Energie in Form von ATP, das über verschiedene Mechanismen in den Muskelzellen bereitgestellt wird.

Dieses Kapitel betrachtet den kontraktilen Apparat und den Energieumsatz der Muskelzelle, den Mechanismus der Muskelkontraktion sowie die Pathobiochemie des Muskelgewebes.

23.1 Der kontraktile Apparat der Muskelzelle

In biologischen Systemen ist das Phänomen der Beweglichkeit in vielfältigster Weise verwirklicht. Es findet sich als Bewegung intrazellulärer Organellen (Kernteilung), bei Einzellern (Geißelbewegungen, amöboide Bewegungen) sowie bei vielzelligen tierischen Organismen, hier in Form eines spezialisierten Gewebes, des Muskelgewebes.

23.1.1 Myofibrillen bilden den kontraktilen Apparat der Muskeln und enthalten dicke und dünne Filamente

Muskelgewebe kann in quergestreifte Muskulatur, glatte Muskulatur und Herzmuskulatur eingeteilt werden. Die erste bildet die willkürlich innervierbaren Muskeln und zeichnet sich durch eine charakteristische Querstreifung im lichtmikroskopischen Bild aus. Die glatte Muskulatur zeigt das Phänomen der Querstreifung nicht und dient der vegetativ innervierten Bewegung der Organe im Gastrointestinaltrakt, im Urogenitaltrakt, der Lungen sowie der Blutgefäße. Der ebenfalls quergestreifte Herzmuskel nimmt eine Mittelstellung zwischen Skelettmuskel und glattem Muskel ein. Näheres zum morphologischen Aufbau der Muskulatur s. Lehrbücher der Anatomie.

Die in großer Zahl in der Muskelfaser vorkommenden **Myofibrillen** stellen den kontraktilen Apparat der Muskelfasern dar. Sie enthalten die dünnen und dicken Filamente, die im quergestreiften Muskel in einem sich regelmäßig wiederholenden Muster angeordnet sind und so zum Phänomen der Querstreifung führen (Abb. 23.1). Die in Abb. 23.1 dargestellten vier Proteine bilden die wesentlichen Bestandteile des **Sarcomers** als der funktionellen Grundeinheit der Myofibrille (Tabelle 23.1):

- **Myosin** bildet dabei das dicke Filament.
- **G-Actin, Tropomyosin** und **Troponin** bilden das dünne Filament.

23.1.2 Wechselwirkungen zwischen den Proteinen Myosin und Actin ermöglichen die Kontraktilität der Muskulatur

Abbildung 23.2 gibt eine schematische Darstellung des Mechanismus des Kontraktionsvorgangs im Sarcomer wieder. Hierfür sind folgende Phänomene wichtig:

Tabelle 23.1 Die quantitativ wichtigsten Muskelproteine

Protein	Gewichtsanteil (%) am Myofibrillengewicht	Lokalisation	Funktion
Myosin	55–60	Dickes Filament	Brückenbildung mit Actin; ATPase-Aktivität; Kraftentwicklung
Actin	20	Dünnes Filament	Brückenbildung mit Myosin; Kraftentwicklung
Tropomyosin	4,5	Dünnes Filament	Regulation der Actin-Myosin-Wechselwirkung
Troponine T, I und C	3–5	Dünnes Filament	Regulation der Actin-Myosin-Wechselwirkung

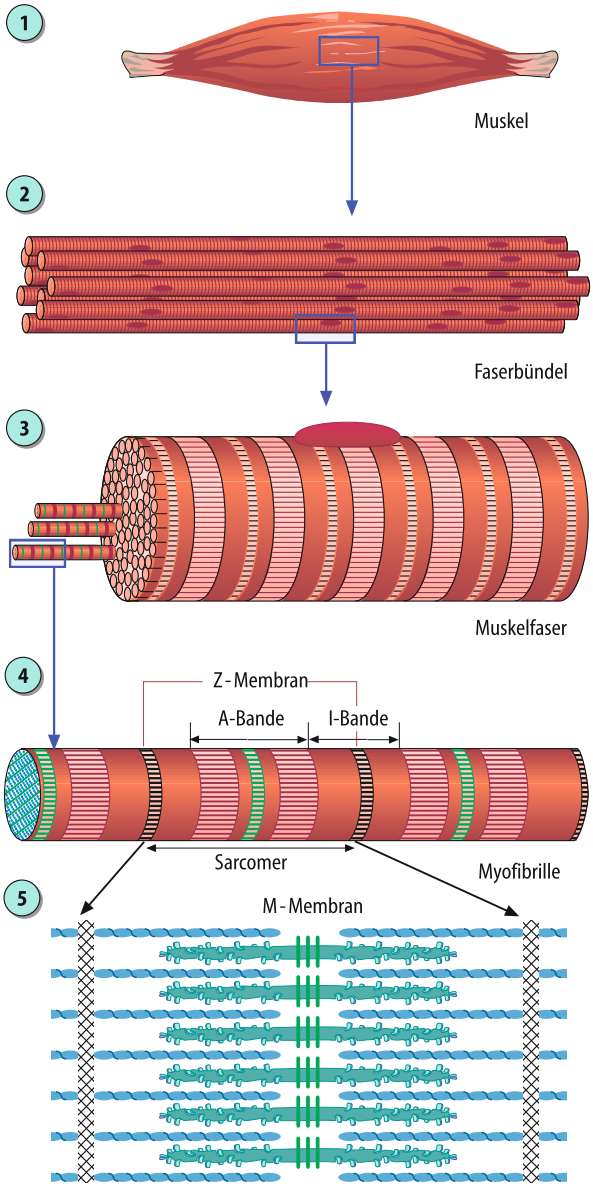


Abb. 23.1 Die einzelnen Organisationsebenen des quergestreiften Muskels *1*: Muskel; *2*: Faserbündel; *3*: Muskelfaser; *4*: Myofibrille; *5*: Aufbau des Sarcomers; *grün*: dickes Filament; *blau*: dünnes Filament

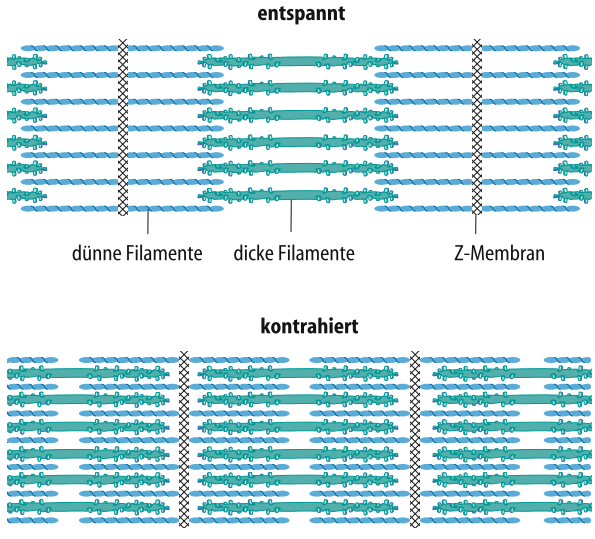


Abb. 23.2 Gleitmodell der Muskelkontraktion. Die dicken und dünnen Myofilamente gleiten aneinander vorbei, wodurch es zur Verkürzung des Sarcomers kommt

- Im **dicken Filament** (Abb. 23.3) sind ca. 500 Myosinmoleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen zu Bündeln assoziiert, die durch Ausläufer gekennzeichnet sind. Diese entsprechen den Kopfregionen des Myosinmoleküls und enthalten die **Myosin-ATPase**. Die Myosinköpfe sind gegenüber dem Myosinfilament beweglich.

- Hauptbestandteil des **dünnen Filaments** ist F-Actin, das durch Polymerisierung des globulären Proteins G-Actin entstanden ist. Nach Assoziation mit Tropomyosin und Troponin entsteht das dünne Filament (Abb. 23.4).
- Zur Kontraktion des Sarcomers kommt es dadurch, dass dicke und dünne Myofilamente aneinander vorbei gleiten (Abb. 23.2).

Das mit Muskelkontraktion einhergehende Ineinandergleiten der dicken und dünnen Filamente im Sarcomer beruht auf ATP-abhängigen Wechselwirkungen des Myosinkopfes mit Actin. Diese werden auch als **Querbrückenzyklus** bezeichnet, da die Kopfgruppen der dicken Filamente zyklisch ihre räumliche Beziehung zu den dünnen Filamenten ändern. Der Querbrückenzyklus lässt sich in folgende Phasen einteilen (Abb. 23.5):

- In Abwesenheit von ATP bildet Myosin eine starke Bindung mit Actin aus (Abb. 23.5-1), diese Verbindung wird gelegentlich auch als Actomyosin bezeichnet.
- Bindung von ATP an das aktive Zentrum der Myosin-ATPase des Myosinkopfes führt zu einer Lösung der Bindung von Myosin an Actin (Abb. 23.5-2).
- Die Spaltung von ATP zu ADP und P_i durch die ATPase-Aktivität des Myosinkopfes, die sog. **Myosin-ATPase**, führt zu einer Konformationsänderung mit der erneuten Bindung des Myosinkopfes an eine benachbarte Actinuntereinheit (Abb. 23.5-3).

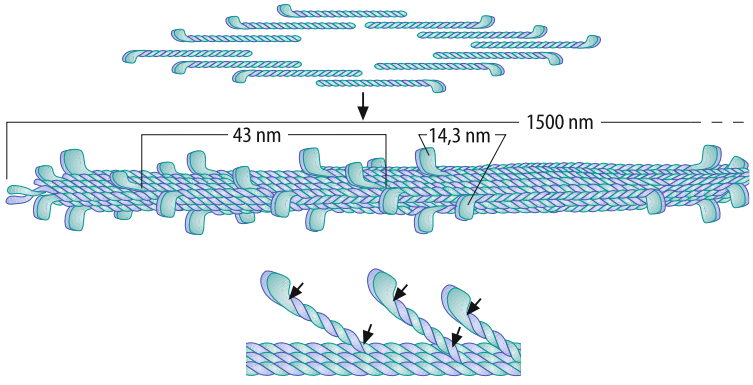


Abb. 23.3 Assoziation von Myosinhexameren zum dicken Myofilament. Die Myosinköpfe sind in zwei Bereichen *(Pfeile)* flexibel

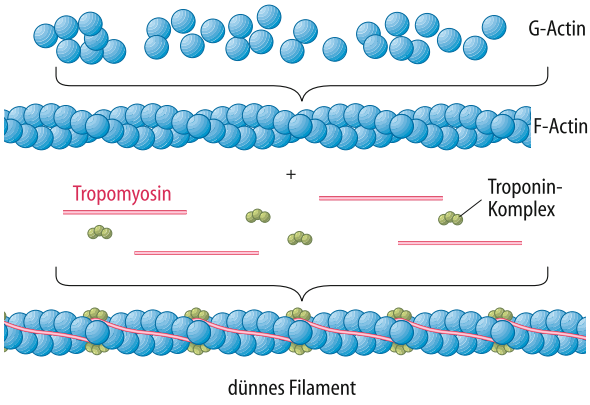


Abb. 23.4 Assoziation von Actin, Tropomyosin und dem Troponin-Komplex zum dünnen Myofilament

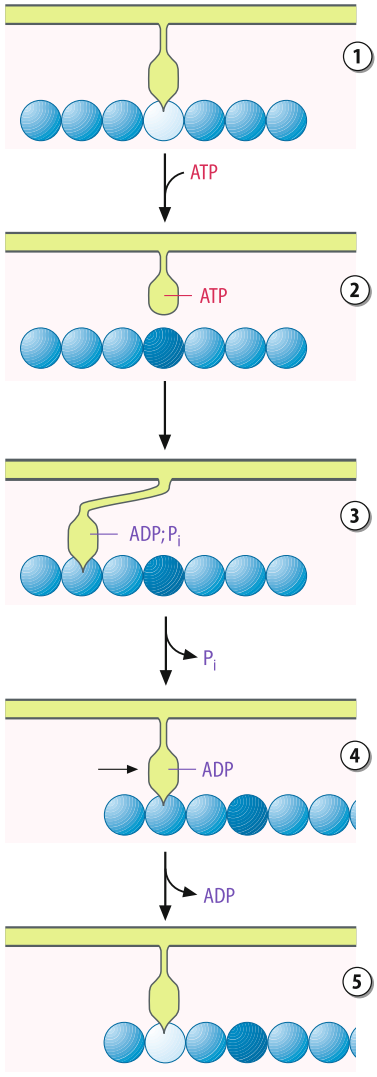


Abb. 23.5 1–5 Mechanismus der Muskelkontraktion. Molekulares Modell der Kraftentwicklung im Muskel im Verlauf des Querbrückenzyklus (Einzelheiten ▶ Text) ▶

— Die Freisetzung des bei der ATP-Spaltung entstandenen anorganischen Phosphats verursacht eine Bewegung im Myosinkopf um etwa 5 nm. Da Myosin fest an Actin gebunden ist, wird diese Bewegung auf das Actinfilament übertragen und führt so zu einer Verschiebung des Actins gegenüber dem Myosin (Abb. 23.5-4).

— Am Ende des Querbrückenzyklus wird ADP freigesetzt. Myosin ist fest an Actin gebunden und zur erneuten ATP-Aufnahme bereit (Abb. 23.5-5).

Bei einer raschen Muskelkontraktion muss jede Kopfgruppe der etwa 500 Myosinmoleküle in einem dicken Filament etwa 5 Querbrückenzyklen pro Sekunde durchmachen.

III

Das Phänomen der **Totenstarre** lässt sich durch die Beziehung von Myosinköpfen zum Actin erklären. Durch das Sistieren der Stoffwechselvorgänge kommt es zum Verschwinden von ATP, wodurch die Bindung der Myosinköpfe an Actin sehr fest wird.

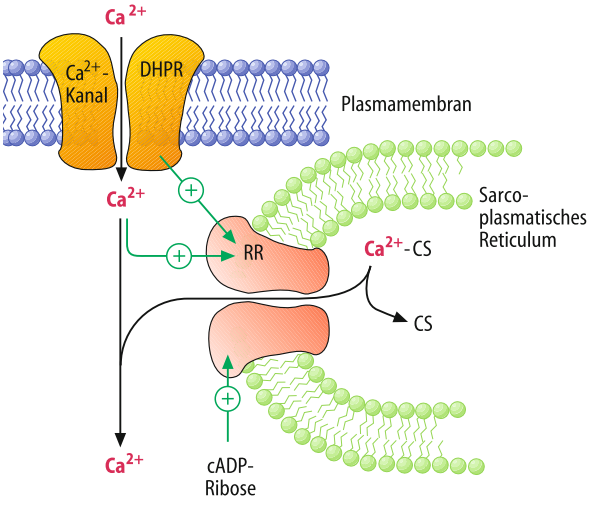
23.1.3 Calciumionen vermitteln die Kopplung zwischen Erregung und Kontraktion der Muskulatur

Die Kopplung zwischen nervaler Erregung und Kontraktion beruht auf einem System der Informationsvermittlung von der Zelloberfläche (z. B. an der motorischen Endplatte) ins Innere der kontraktilen Fasern. Dabei haben **Calciumionen** eine besondere Bedeutung. Die auch als **elektromechanische Kopplung** bezeichnete Verknüpfung von Erregung und Kontraktion verläuft in folgenden Schritten (◘ Abb. 23.6):

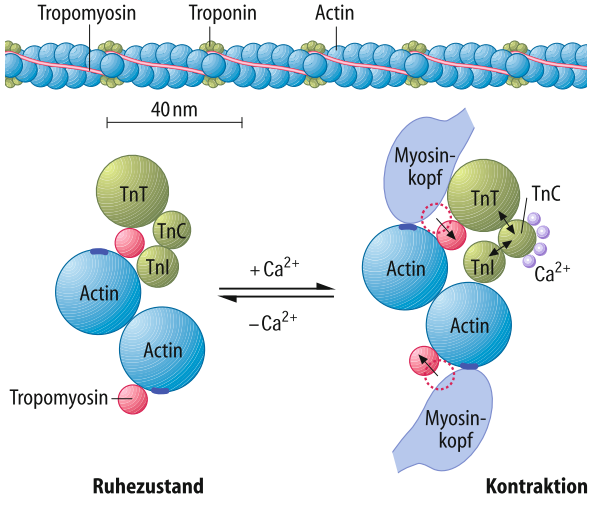
- Die Erregung führt zu einer **Depolarisierung** der Zellmembran der Muskelzellen und damit zu einer Steigerung der **Calciumpermeabilität**.
- Calciumionen dringen über einen spannungsabhängigen **Calciumkanal** (L-Typ-Calciumkanal, Dihydropyridinrezeptor) in das Faserinnere ein.
- Bei dicken Fasern des Myocards oder der Skelettmuskulatur wird die Depolarisierung über die **transversalen Tubuli** (▶ Lehrbücher der Anatomie) ins Faserinnere weitergeleitet.
- Über synapsenartige Kontaktstellen sind die transversalen Tubuli mit dem **sarcoplasmatischen Reticulum** verknüpft, der ein **intrazellulärer Calciumspeicher** ist. Die Depolarisierung im transversalen Tubulus führt über diese Strukturen zu einer Freisetzung von Calciumionen aus dem sarcoplasmatischen Reticulum. Der hierbei benutzte Calciumkanal wird auch als **Ryanodinrezeptor-Calciumkanal** bezeichnet.
- Außerdem kann die mit der Depolarisierung einhergehende Konformationsänderung des spannungsabhängigen Calciumkanals direkt auf den Ryanodinrezepor übertragen werden und so die Calciumfreisetzung auslösen. Schließlich kann der Ryanodinrezepor durch Liganden aktiviert werden, z. B. durch **Cyclo-ADP-Ribose** oder **Acylcarnitin**.
- Durch Erhöhung der Calciumpermeabilität der Zellmembran der Muskelzellen sowie durch Freisetzung aus dem sarcoplasmatischen Reticulum kommt es zu einem Anstieg der Konzentration an freien Calciumionen im Cytosol von 10^{-8} auf 10^{-5} mol/l.

Jede Erhöhung der Calciumkonzentration im Cytosol auf etwa 10^{-5} mol/l führt zur Muskelkontraktion. Das Vorhandensein von Calcium ist die Voraussetzung für die Bildung des Actin-Myosin-Komplexes (◘ Abb. 23.7):

- Das langgestreckte Protein **Tropomyosin** liegt in der Furche des F-Actins und erstreckt sich über sieben Actinmonomere. Es blockiert bei niedrigen Calciumkonzentra-



◘ **Abb. 23.6 Calciumfreisetzung.** Molekulare Mechanismen bei der Aktivierung der intrazellulären Calciumfreisetzung der Muskelzelle. *CS*: Calsequestrin; *DHPR*: Dihydropyridinrezeptor; *RR*: Ryanodinrezeptor (Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von D. O. Fürst et al., Bonn)



◘ **Abb. 23.7 Wechselwirkung von Actin, Tropomyosin und Troponin C, I und T** (Einzelheiten ▶ Text)

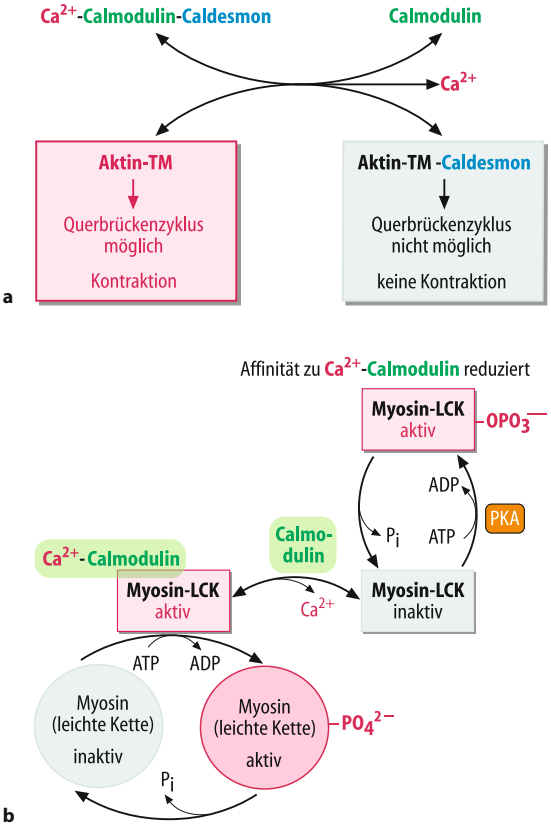


Abb. 23.8 a, b Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur. a Bedeutung von Caldesmon für die Wechselwirkung des Actins mit Myosin. **b** Bedeutung der Myosin-leichte-Kette-Kinase (Myosin LCK (*light chain kinase*)) für die Kontraktion der glatten Muskelzelle. *TM:*Tropomyosin; *LCK:* Myosin- leichte-Kette-Kinase (weitere Einzelheiten ▶ Text)

tionen oder in Abwesenheit von Calcium die Wechselwirkung zwischen Actin und Myosin.

- Durch den **Troponinkomplex**, der aus den drei Proteinen **Troponin C**, **Troponin I** und **Troponin T** besteht, wird die Lage des Tropomyosins auf dem F-Actin stabilisiert. **Troponin C** ist ein Calcium-bindendes Protein. Es dient als Ligand für die während der Erregung freigesetzten Calciumionen und macht dabei eine **Konformationsänderung** durch. Diese wird auf das Tropomyosin weitergeleitet, welches dadurch die Myosinbindungsstellen freigibt, womit der Kontraktionsvorgang ausgelöst werden kann.

In der **glatten Muskulatur** erfolgt die elektromechanische Kopplung entweder durch Wechselwirkungen mit dem F-Actin oder dem Myosin:

Wechselwirkung mit F-Actin (■ Abb. 23.8a). Glatte Muskelzellen verfügen über Tropomyosin, jedoch fehlt ihnen Troponin. Im relaxierten Zustand bindet das Protein **Caldesmon** an das Tropomyosin und verhindert so die Wechselwirkung des Actins mit dem Myosin. Bei ansteigender Calciumkonzentration binden die dann entstehenden Ca^{2+}-Calmodulin-Komplexe an Caldesmon und entfernen es auf diese Weise aus seiner Bindung an Tropomyosin. Die Actin-Myosin-Wechselwirkung kann jetzt stattfinden.

Wechselwirkung mit Myosin (■ Abb. 23.8b)

- Die **Myosin-ATPase**, die für den Kontraktionszyklus verantwortlich ist, ist nur in phosphorylierter Form aktiv.
- Für diese Phosphorylierung ist die **Myosinkinase** (Myosin-LCK = *myosin light chain kinase*) verantwortlich. Sie wird durch den Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert
- Die Phosphorylierung der Myosinkinase durch die cAMP-abhängige **Proteinkinase A** (▶ Kap. 17.3.2) verursacht eine Herabsetzung der Affinität dieses Enzyms für Calcium. Stoffe, die zu einer Aktivierung des Adenylatcyclasesystems in der glatten Muskulatur führen (z. B. Catecholamine, Agonisten für β-Rezeptoren (▶ Kap. 17.5.1), lösen auf diese Weise eine **Relaxation** der glatten Muskulatur aus und werden beispielsweise bei der Behandlung des **Asthma Bronchiale** eingesetzt.

23.1.4 Auch für die Relaxation der Muskulatur wird ATP benötigt

Die Relaxations- bzw. Erschlaffungsphase der Muskulatur wird durch eine Erniedrigung der cytosolischen Calciumkonzentration von 10^{-5} mol/l auf ca. 10^{-8} mol/l eingeleitet. Hierfür sind zwei Vorgänge notwendig:

- Calcium wird durch eine **Calcium-ATPase** unter ATP-Verbrauch gegen ein Konzentrationsgefälle in die Zisternen des sarcoplasmatischen Reticulums zurückgepumpt.
- Calcium wird durch einen in der Plasmamembran der Myocyten gelegenen **Na/Ca-Antiporter** aus dem Cytosol in den Extrazellulärraum gepumpt. Der hierfür notwendige Natriumgradient zwischen extra- und intrazellulärem Raum wird durch die **Na/K-ATPase** aufrechterhalten.

23.1.5 Das muskuläre Cytoskelett ist unerlässlich für die Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion des Muskels

Die durch das Ineinandergleiten der dicken und dünnen Filamente erzeugte Kontraktion der Sarcomere muss über die Muskelansatzstellen an den Knochen auf die Gelenke übertragen werden. Dies ist nur dann möglich, wenn die

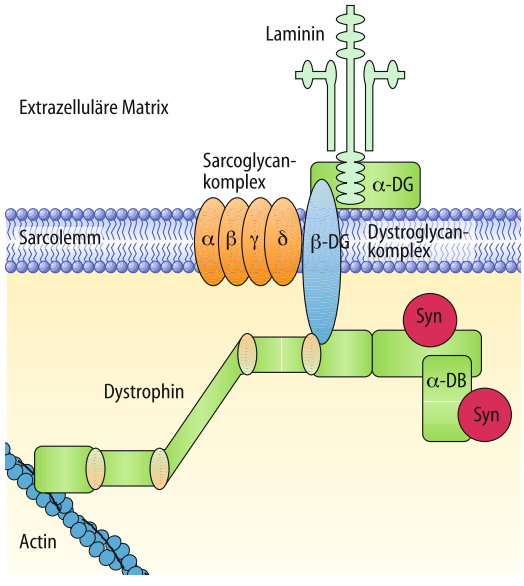


Abb. 23.9 Schematische Darstellung des Dystrophin-Glycoprotein-Komplexes. Das an Actinfilamente gebundene Dystrophin stellt über Dystroglycane eine Verbindung zur extrazellulären Matrix der Muskelzellen her. Das an Actinfilamenten gebundene Dystrophin stellt über Dystroglycane eine Verbindung zur extrazellulären Matrix der Muskelzellen her. *αDB* : α-Dystrobrevin; *αDG* : α-Dystroglycan; *βDG* : β-Dystroglycan; *Syn* : Syntrophin (Mit freundlicher Genehmigung von American Physiological Society); (Einzelheiten ▶ Text)

Myofibrillen mit der Zellmembran und der extrazellulären Matrix der Muskelzellen verknüpft sind. Eine ganze Familie von Proteinen ist für diese Aufgabe verantwortlich. Sie werden als **Dystrophin-Glycoprotein-Komplex** (Abb. 23.9) bezeichnet und bestehen aus:

- **Dystrophin.** Es wird von dem größten, bis jetzt bekannten Gen codiert (2,6 Millionen Basenpaare, 0,6 % (!) Exons, 99,4 % Introns) und hat eine Molekülmasse von 427 kDa. Das cytosolische Protein bindet mit seinem N-Terminus an Actinfilamente und mit dem C-Terminus an einen in der Plasmamembran gelegenen Proteinkomplex aus dem
- **β-Dystroglycan** und verschiedenen **Sarcoglycanen**. Diese stellen auf der extrazellulären Seite eine Verbindung mit dem
- **α-Dystroglycan** her. Dieses ist v. a. über Laminin (▶ Kap. 24.2.2) mit der extrazellulären Matrix der Muskelzellen verknüpft.

Mutationen im Dystrophin-Gen führen zu Muskeldystrophien (▶ Kap. 23.3.2)

In Kürze

- Im Sarcomer, der funktionellen Einheit einer Myofibrille, kommen dicke und dünne Filamente vor. Die dicken Filamente enthalten Myosin, die dünnen Filamente sind aus F-Actin, Tropomyosin und Troponin aufgebaut.
- Die Kontraktilität der Muskulatur wird durch Wechselwirkungen zwischen Actin und Myosin innerhalb des Querbrückenzyklus vermittelt. Dabei gleiten die dicken Myosinfibrillen an den Actinfilamenten vorbei, indem sich die Myosin-ATPase enthaltenden Kopfgruppen der Myosinmoleküle unter ATP-Verbrauch auf den Actinfilamenten bewegen.
- In Ruhe sind die Wechselwirkungen zwischen Actin und Myosin im quergestreiften Muskel durch Tropomyosin blockiert. Depolarisierung führt zu einem Anstieg der Calciumkonzentration und dessen Bindung an Troponin C, was durch Verschiebung von Tropomyosin zum Freilegen der Bindungsstellen für Myosin auf den Actinfilamenten führt. In der glatten Muskulatur führt eine Erhöhung der Calciumkonzentration zur Bindung von Caldesmon an Ca^{2+}-Calmodulin und ermöglicht so die Actin-Myosin-Wechselwirkung. Die für die Phosphorylierung und somit Aktivierung der Myosin-ATPase verantwortliche Myosinkinase benötigt Calcium für ihre volle Aktivität.
- Auch für die Relaxation der Muskulatur wird ATP benötigt. Es dient in diesem Fall der Senkung der cytosolischen Calciumkonzentration mit Hilfe der im sarcoplasmatischen Reticulum lokalisierten Calcium-ATPase bzw. eines Na/Ca-Antiporters.
- Für die Funktionalität der Muskulatur ist die Verknüpfung der Actinfilamente mit der Plasmamembran der Muskelzelle sowie ihrer extrazellulären Matrix notwendig. Dies geschieht über den aus mehreren Proteinen bestehenden Dystrophin-Glycoprotein-Komplex.

23.2 Energieumsatz der Muskelzelle

In der quergestreiften Muskulatur kommen zwei unterschiedliche Fasertypen vor:

- **Rote Muskelfasern** des Typs I haben einen hohen Mitochondriengehalt. Bei ihnen überwiegen die Aktivitäten der Enzyme der Fettsäureoxidation über diejenigen der Glycolyse. Ihre Kontraktionsgeschwindigkeit ist relativ niedrig und sie sind für Halte- bzw. Dauerarbeit geeignet.
- **Weiße Muskelfasern** des Typs II haben eine relativ niedrige Aktivität der Enzyme der β-Oxidation der Fettsäuren, dagegen eine hohe Glycolysekapazität. Sie haben eine hohe Kontraktionsgeschwindigkeit und sind auf die Durchführung rascher Bewegungen spezialisiert.
- Die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit von Herzmuskelfasern ist niedriger als die der Typ I-Fasern, entsprechend höher ist auch die Aktivität der Enzyme der β-Oxidation der Fettsäuren.

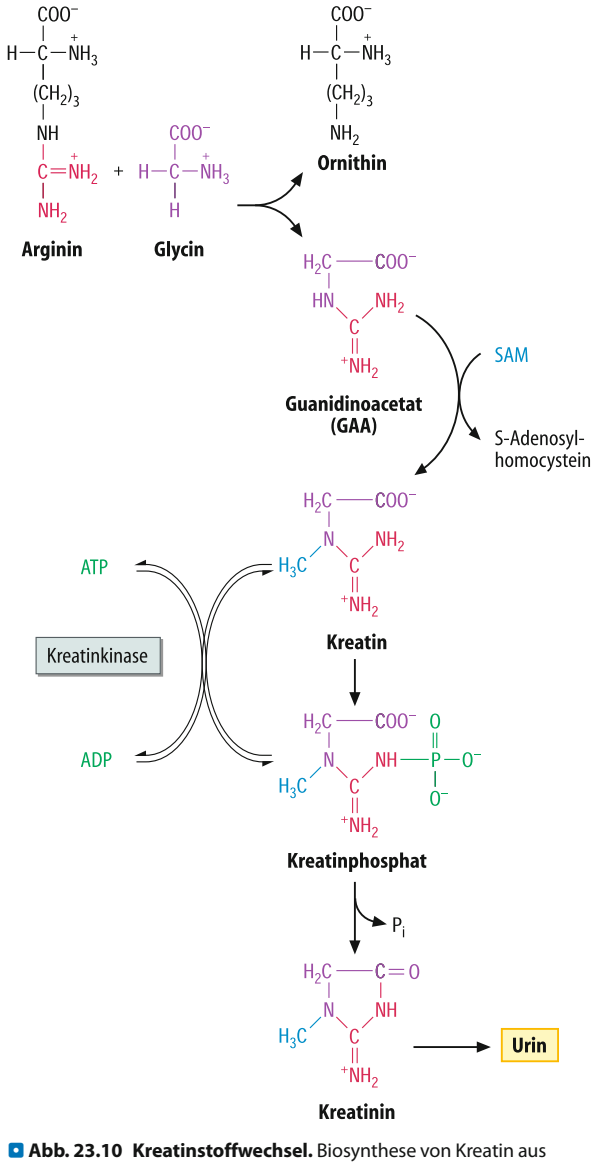
Der Energieverbrauch der arbeitenden Muskulatur ist beträchtlich und dies macht verständlich, dass für dessen Deckung eine Reihe unterschiedlichster Mechanismen zur ATP-Erzeugung bereitstehen.

23.2.1 Kreatinphosphat ist ein sehr kurzfristig verfügbarer Energiespeicher der Muskulatur

Für kurz dauernde Muskelaktivität steht der Muskelzelle neben dem intrazellulären ATP eine weitere energiereiche Verbindung, das **Kreatinphosphat**, zur Verfügung. Seine Biosynthese ist in ◘ Abb. 23.10 dargestellt und verläuft in folgenden Schritten:

- Die Aminosäure **Arginin** überträgt ihre Guanidinogruppe auf Glycin, sodass **Guanidinoacetat** und Ornithin entstehen.
- Guanidinoacetat wird mit Hilfe von **S-Adenosylmethionin** (▶ Kap. 7.3.3) N-methyliert, wobei **Kreatin** entsteht.
- Kreatin kann in einer reversiblen Reaktion mit ATP zu **Kreatinphosphat** phosphoryliert werden. Dank der benachbarten Guanidinogruppe handelt es sich um eine **energiereiche Bindung,** deren Hydrolyseenergie im Bereich derjenigen des ATPs liegt. Hieran beteiligte Enzyme werden als **Kreatinkinasen** bezeichnet. Über die diagnostische Bedeutung der Kreatinkinase beim Myocardinfarkt ▶ Kap. 4.5.2.

Kreatinphosphat ist für den Energiestoffwechsel der Muskelzelle unerlässlich.



◘ **Abb. 23.10 Kreatinstoffwechsel.** Biosynthese von Kreatin aus Glycin, der Guanidinogruppe von Arginin und der Methylgruppe von Methionin sowie Abbau von Kreatinphosphat zu Kreatinin. *SAM*: S-Adenosylmethionin

- Bei hohen ATP-Spiegeln wird Kreatin unter Katalyse von Kreatinkinasen unter ATP-Verbrauch zu Kreatinphosphat phosphoryliert.
- Die Kreatinphosphatkonzentration des ruhenden Skelettmuskels liegt um ein Mehrfaches über derjenigen des ATP.
- Bei ATP-Mangel, also immer dann, wenn der ATP-Verbrauch die Kapazität zur ATP-Erzeugung in der Atmungs-

kette übersteigt, wird mit Hilfe von Kreatinkinasen ADP unter Verbrauch von Kreatinphosphat zu ATP phosphoryliert. Dieses steht dann dem Kontraktionsvorgang zur Verfügung.

Der geschilderte Mechanismus erlaubt die kurzfristige Bereitstellung von Energie für den Kontraktionsvorgang, ohne dass hierfür eine Substratoxidation notwendig wäre.

Kreatin wird als **Kreatinin** mit dem Urin ausgeschieden. Der hierfür notwendige Ringschluss (◘ Abb. 23.10) erfolgt unter Abspaltung von anorganischem Phosphat aus Kreatinphosphat. Kreatinin wird in den Nieren glomerulär filtriert und ausgeschieden. Da die Geschwindigkeit der Kreatininbildung nur von der Muskelmasse abhängt, sind – bei normaler Muskelfunktion – Erhöhungen des Kreatininspiegels im Plasma Ausdruck von **Nierenfunktionsstörungen**.

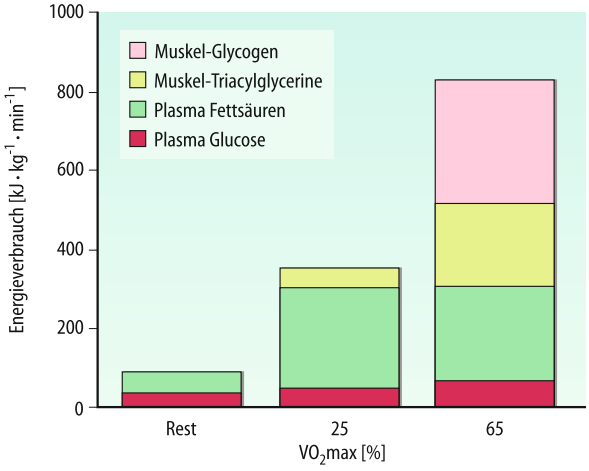
23.2.2 Bei länger dauernder Arbeit verwertet die Muskulatur nicht nur Substrate aus dem Blutplasma, sondern auch zelleigene Energiespeicher

Länger dauernde körperliche **Arbeit** auch mäßigen Ausmaßes (etwa 65 % der maximal möglichen Leistung) führen zu einer erheblichen **Steigerung des Energieumsatzes**. Während des Joggens wird beispielsweise der Energieumsatz gegenüber dem Grundumsatz um den Faktor 6–8 gesteigert. Darin spiegelt sich die vermehrte, der muskulären ATP-Gewinnung dienende O_2-abhängige Substratoxidation in den Mitochondrien wider.

◘ Abbildung 23.11 zeigt den Substratverbrauch nüchterner Probanden in Ruhe sowie nach Arbeitsbelastung mit 25 bzw. 65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme:

- In Ruhe sind Fettsäuren und Plasmaglucose die Hauptenergieträger.
- Bei leichter körperlicher Arbeit wird die Zunahme an Energiebedarf im Wesentlichen durch Steigerung der Oxidation von Fettsäuren gedeckt, die aus dem Blutplasma aufgenommen werden. Bei weiterer Steigerung der körperlichen Arbeit auf 65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme kann die Oxidation der aus dem Plasma entnommenen Substrate nicht weiter gesteigert werden. Jetzt kommt es zur Steigerung des Abbaus von **Muskelglycogen** und **Muskeltriacylglycerinen**.

Die in ◘ Abb. 23.11 zusammengestellten Daten wurden an Probanden nach 12-stündiger Nahrungskarenz erhoben. Das Verhältnis der oxidierten Nahrungsstoffe kann natürlich je nach der Ausgangslage variieren. Der Anteil der oxidierten Ketonkörper wird mit der Länge der Nahrungskarenz zunehmen, umgekehrt lässt sich die Lipidoxidation durch kohlenhydratreiche Mahlzeiten vor der körperlichen Belastung unterdrücken.



◘ **Abb. 23.11 Substratverbrauch.** Dargestellt ist der Verbrauch verschiedener Substrate durch nüchterne Probanden in Ruhe sowie nach Arbeitsbelastung mit 25 bzw. 65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme (nach Coyle 2000)

Überschreitet die der Muskulatur abgeforderte Arbeitsleistung die Kapazität zum oxidativen O_2-abhängigen Stoffwechsel, so kann der daraus resultierende Mehrbedarf an Energie durch eine weitere Beschleunigung von Glycogenolyse und Glycolyse erzielt werden. Hier steht allerdings kein Sauerstoff mehr zur Verfügung, sodass dann **Lactat** das Endprodukt des Glucoseabbaus darstellt.

Ein besonders im Myocard, aber auch in der quergestreiften Muskulatur auftretendes und für den Hungerstoffwechsel bedeutsames Phänomen ist dabei die Hemmung des Glucosestoffwechsels durch Fettsäureoxidation (◘ Abb. 23.12):

- Fettsäuren werden von der Muskelzelle in Abhängigkeit von deren extrazellulärer Konzentration aufgenommen und oxidiert, Glucose benötigt dagegen die Glucosecarrier aus der GLUT-Familie, wobei Insulin für die Glucoseaufnahme von besonderer Bedeutung ist (▶ Kap. 5.7.1).
- Jede gesteigerte Oxidation von Fettsäuren führt zu einer Erhöhung der Konzentrationen von **Acetyl-CoA** und **Citrat** in der Muskelzelle.
- Acetyl-CoA ist ein Inhibitor der **Pyruvatdehydrogenase** (▶ Kap. 8.4.1), Citrat ein Inhibitor der **Phosphofructokinase** (▶ Kap. 5.7.3).

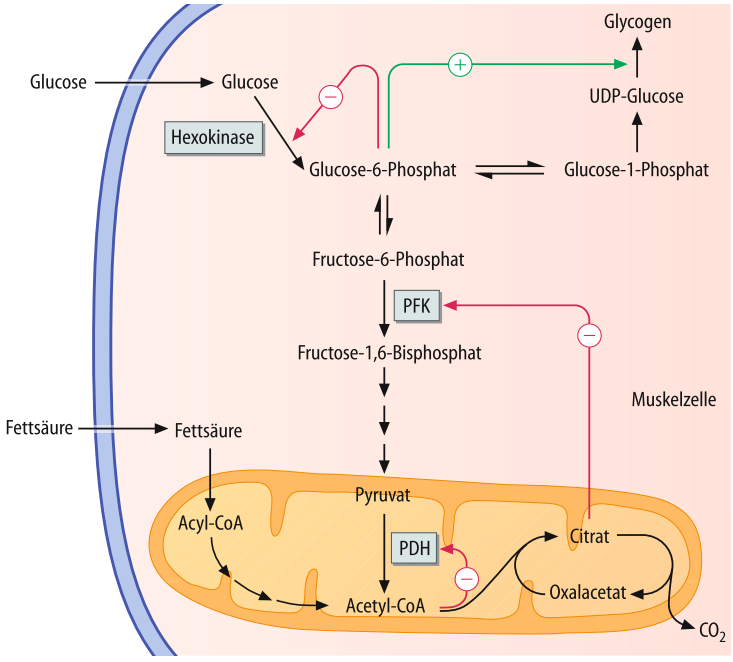


Abb. 23.12 Der Glucose-Fettsäure-Zyklus in der Muskulatur *PDH*: Pyruvatdehydrogenase; *PFK*: Phosphofructokinase

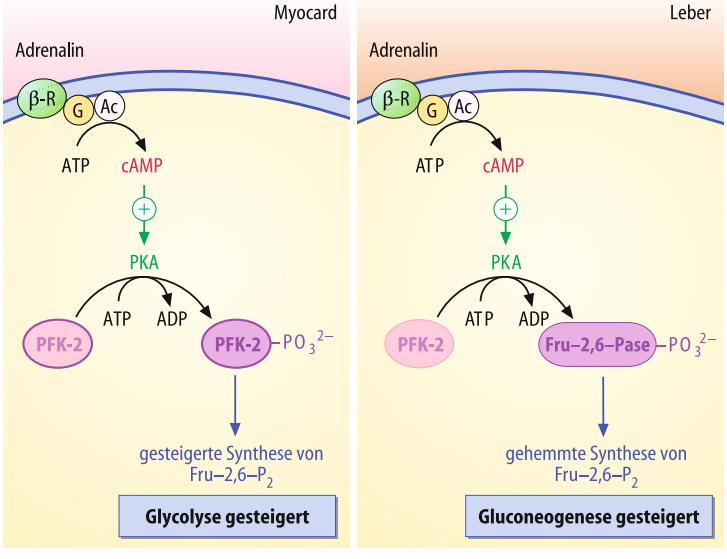


Abb. 23.13 Regulation von Glycolyse bzw. Gluconeogenese in Myocard und Leber. Zellen des Myocards und Hepatocyten reagieren auf Adrenalin über β-Rezeptoren mit einer Steigerung der cAMP-Konzentration, die zu einer Erhöhung der Aktivität der Proteinkinase A führt. Diese phosphoryliert unter anderem die Fructose-6-Phosphat-2-Kinase in beiden Zelltypen. Im Myocard führt dies zu einer Aktivierung des Enzyms mit gesteigerter Synthese von Fructose-2,6-Bisphosphat. Hierdurch wird die Glycolyse gesteigert. In Hepatocyten führt die Phosphorylierung der Fructose-6-Phosphat-2-Kinase zu ihrer Umwandlung in eine Fructose-2,6-Bisphosphatase (▶ Kap. 5.7.3) und einer Abnahme von Fructose-2,6-Bisphosphat. Dies löst eine Steigerung der Gluconeogenese aus. Die auf diese Weise unter Adrenalineinfluss in der Leber synthetisierte Glucose steht dem Myocard zur Verfügung. *β-R:* β-Rezeptor; *G*: G-Protein, heterotrimer; *AC*: Adenylatcyclase; *PKA*: Proteinkinase A; *PFK-2*: Fructose-6-Phosphat-2-Kinase

- Hierdurch kommt es zu einer Zunahme der Konzentration an Glucose-6-Phosphat, welches die **Hexokinase** und damit den Glucosestoffwechsel hemmt.

Die genannten Stoffwechselbeziehungen werden auch als **Glucose-Fettsäure-Zyklus** bezeichnet. Sie ermöglichen eine für Arbeitsleistungen benötigte Energieproduktion in der Muskulatur auch bei Glucosemangel und haben einen Glucose-einsparenden Effekt im Hungerzustand.

Von besonderer Bedeutung ist, dass durch die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin der Glucose-Fettsäure-Zyklus aufgehoben wird. Dies gewährleistet, dass in Stress-Situationen auch bei hohen Fettsäurekonzentrationen Glucose vom Myocard zur Deckung des dann gesteigerten Substratbedarfs verwertet werden kann. Der zugrunde liegende Mechanismus beruht auf einer **Erhöhung der cAMP-Konzentrationen** durch Aktivierung der im Myocard vorhandenen β-Rezeptoren. Erhöhte cAMP-Konzentrationen führen dann im Myocard zu

- erhöhter Glucoseaufnahme und Aktivierung der Pyruvatdehydrogenase (Pyruvat steigt an) (▶ Kap. 8.4.1), sowie
- einer Phosphorylierung der Fructose-6-Phosphat-2-Kinase.

Im Gegensatz zu dem entsprechenden Enzym in der Leber (▶ Kap. 5.7.3) löst die Phosphorylierung hier eine Zunahme der Maximalgeschwindigkeit V_{max} der Kinase sowie eine Abnahme ihrer Empfindlichkeit gegenüber dem Inhibitor Citrat aus. Dadurch kommt es zu erhöhten Fructose-2,6-Bisphosphatspiegeln und zur Aktivierung der Phosphofructokinase-1 des Myocards (◘ Abb. 23.13).

In Kürze

- Kreatinphosphat ist ein kurzfristig verfügbarer Energiespeicher der Muskelzelle. Um für die Muskelkontraktion benötigtes ATP zu erzeugen, wird mit Hilfe von Kreatinkinasen ADP unter Verbrauch von Kreatinphosphat zu ATP phosphoryliert.
- Bei länger dauernder Arbeit verwertet die Muskulatur neben Substraten aus dem Blutplasma (Glucose und nicht veresterte Fettsäuren, Ketonkörper) zelleigene Speicher, v. a. Glycogen und Triacylglycerine. Jede Steigerung der Fettsäureoxidation führt zu einer Hemmung der Glycolyse und hat damit einen glucoseeinsparenden Effekt (Glucose-Fettsäure-Zyklus).

23.3 Pathobiochemie

23.3.1 Erworbene Muskelerkrankungen

Erworbene Muskelerkrankungen können die unterschiedlichsten Ursachen haben. Häufig treten sie als Folge von Veränderungen im **endokrinen System** auf, wobei die Schilddrüsen- und Nebennierenrindenhormone von besonderer Bedeutung sind.

Ein wichtiges klinisches Problem sind die Erkrankungen des **Herzmuskels**. Diese werden durch Volumenbelastung, Ischämie oder Infarkte ausgelöst und führen zu markanten Änderungen nicht nur der hämodynamischen Funktionen des Herzmuskels, sondern auch der Genexpression im Myocard. So wird die Expression von **Struktur-** und **Enzymproteinen** sowie von **Ionenkanalproteinen** bei Zuständen mit Herzinsuffizienz verändert. Die hierfür verantwortlichen Signalwege werden zurzeit intensiv untersucht. Peptidwachstumsfaktoren wie **TGF-β** oder **FGF**, aber auch Hormone wie **Catecholamine** oder **Angiotensin II** sowie Gewebshormone wie **Bradykinin** spielen hierbei eine besondere Rolle. Die genannten Änderungen der Genexpression stehen in Zusammenhang mit dem unter pathologischen Bedingungen stattfindenden strukturellen Umbau des Myocards. Über die Änderung des Myocardstoffwechsels beim Infarkt ▶ Kap. 9.7.1.

Eine relativ seltene neuromuskuläre Erkrankung ist die in ▶ Kap. 25.4.2 besprochene **Myasthenia gravis pseudoparalytica.** Es handelt sich hierbei um eine Störung der neuromuskulären Übertragung. Ursache ist eine Autoimmunreaktion, bei der Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor die Reizübertragung an der motorischen Endplatte blockieren

23.3.2 Angeborene Muskelerkrankungen

Durch die Fortschritte der Molekularbiologie werden die Ursachen der **angeborenen Muskelerkrankungen** zunehmend weiter aufgeklärt (◘ Tabelle 23.2).

Die mit Muskelschwund einhergehenden **Dystrophien** beruhen überwiegend auf Mutationen der Proteine des **Dystrophin-Glycoprotein-Komplexes** und sind damit eigentlich Erkrankungen des muskulären Cytoskeletts. Die bekannteste ist die **Muskeldystrophie vom Typ Duchenne,** bei der es durch eine X-chromosomal vererbte Mutation im Dystrophin-Gen zum Fehlen dieses Proteins kommt. Die Folge ist eine fortschreitende Zerstörung der Skelettmuskulatur. Die Betroffenen werden kaum älter als 20 Jahre und sterben an

Tabelle 23.2 Angeborene Muskelerkrankungen (Auswahl)

Bezeichnung	Ursachen
Muskeldystrophien	Mutationen im Dystrophin-Gen
Myotonien	Mutationen in Genen für Natrium- bzw. Chloridkanäle
Familiäre hypertrophe Cardiomyopathie	Mutationen in verschiedenen Genen der kardialen Sarcomerproteine
McArdle-Syndrom	Defekt der Glycogenphosphorylase des Skelettmuskels

Lähmungen der Atemmuskulatur. Die Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von 1:3 500 Geburten auf. Daneben gibt es eine Reihe weiterer Muskeldystrophien, die auf Mutationen der anderen Proteine des Komplexes beruhen.

Mutationen in Ionenkanalproteinen können zu **Myotonien** führen, eine Gruppe von Erkrankungen, die sich durch eine verlangsamte Muskelrelaxation auszeichnen.

Mutationen im Myosin, Troponin oder Tropomyosin der Cardiomyocyten führen zur **familiären hypertrophen Cardiomyopathie**.

Ein Defekt der Glycogenphosphorylase des Muskels (**McArdle-Syndrom**) führt zwar zur Erhöhung des Glycogengehalts des Skelettmuskels um das Zehnfache, da das Muskelglycogen jedoch bei körperlicher Belastung nicht abgebaut werden kann, resultieren eine vorzeitig auftretende Ermüdbarkeit und Muskelschwäche, die bei schwerer Belastung zu Lähmungserscheinungen führen kann.

Auch einige seltene Erkrankungen der Mitochondrien können schwere Beeinträchtigungen der muskulären Morphologie und Funktion auslösen. Diese betreffen v.a. die mit einem Carnitinmangel einhergehenden Erkrankungen (▶ Kap. 6.3.6)

In Kürze

- Erworbene Erkrankungen der Skelettmuskulatur beruhen oft auf Stoffwechselerkrankungen und Störungen im endokrinen System. Von besonderer Bedeutung sind die erworbenen Erkrankungen des Herzmuskels, deren Ursache häufig Volumenbelastung oder Ischämie ist und die durch eine Änderung der Genexpression im Myocard zu dessen Umbau führen.
- Angeborene Muskelerkrankungen können in Dystrophien, Myotonien und Stoffwechselerkrankungen der Muskulatur eingeteilt werden. Meist liegen Mutationen im Bereich der das Sarcomer bildenden Strukturproteine vor, gelegentlich auch Defekte von Stoffwechselenzymen.

24 Binde- und Stützgewebe

GK I 15.11; 26.1–26.4

Einleitung

Binde- und Stützgewebe kommt als Knochengewebe, als Gewebe von Sehnen und Bändern, als Knorpelgewebe und als Interzellularsubstanz in einer großen Zahl von Organen vor. Die Funktionsbreite des Binde- und Stützgewebes beruht auf der Vielfalt der von dessen zellulären Elementen gebildeten extrazellulären Matrix, die aus Kollagen, Elastin, Proteoglykanen und Hyaluronat besteht.

Dieses Kapitel bietet einen Überblick über die zellulären-Bestandteile und Makromoleküle des Binde- und Stützgewebes und über den Aufbau von Knochen. Es betrachtet außerdem die Pathobiochemie, die meist die Zusammensetzung und damit die Funktion der extrazellulären Matrix betrifft und zu schweren Krankheitsbildern führt.

24.1 Zelluläre Bestandteile des Binde- und Stützgewebes

Binde- und Stützgewebe erfüllt im Organismus eine große Zahl unterschiedlichster Funktionen. Es bildet **Knochen, Knorpel** und die für das Funktionieren des Bewegungsapparates unerlässlichen **Bänder** und **Sehnen**. Daneben ist das Bindegewebe für die Architektur parenchymatöser Organe, für den Aufbau der Blutgefäße, des Intestinaltraktes sowie des Fettgewebes unerlässlich. Diesen vielen unterschiedlichen Funktionen entsprechend kann man auch eine Reihe unterschiedlicher zellulärer Elemente des Bindegewebes unterscheiden. Allen ist gemeinsam, dass sie von undifferenzierten, mesenchymalen Stammzellen abstammen und eine Mischung von Glycoproteinen und Proteoglykanen sezernieren, die auch als **extrazelluläre Matrix** bezeichnet wird. Von der mesenchymalen Stammzelle leiten sich ab:

- **Fibroblasten**, die zu **Fibrocyten** differenzieren, welche die extrazelluläre Matrix (s. u.) von Sehnen und Bändern produzieren,
- **Chondroblasten**, die als **Chondrocyten** die extrazelluläre Matrix des Knorpelgewebes bilden,
- **Osteoblasten**, die zu **Osteocyten** differenzieren und für die Aufrechterhaltung der Struktur des reifen Knochens sorgen, sowie
- **Endothelzellen** und **Mastzellen**.

Die genannten Zellen des Bindegewebes produzieren zum Teil erhebliche Mengen der **extrazellulären Matrix**. In dieser finden sich in jeweils unterschiedlichen Proportionen vier Typen von Makromolekülen:

- **Kollagene,**
- **Elastin,**
- **Proteoglykane** und
- **Nichtkollagene Glycoproteine.**

In Kürze

- Die zellulären Bestandteile des Binde- und Stützgewebes sind Abkömmlinge undifferenzierter mesenchymaler Stammzellen. Ihre primäre Funktion besteht in der Biosynthese und Sekretion der einzelnen Komponenten der extrazellulären Matrix. So entstehen Knochen, Knorpel, Bänder und Sehnen.

24.2 Die Makromoleküle des Binde- und Stützgewebes

24.2.1 Die Kollagene bilden eine umfangreiche Familie von fibrillären Makromolekülen

Einteilung. Mengenmäßig gehören die **Kollagene** zu den am weitesten verbreiteten Proteinen des Organismus (Tabelle 24.1). Parenchymatöse Organe wie die Leber enthalten relativ wenige Kollagene, dagegen sind diese Proteine in allen Binde- und Stützgeweben weit verbreitet und machen hier mengenmäßig den Hauptanteil aus. Kollagene, die eine aus mehr als 20 Mitgliedern bestehende Großfamilie von Proteinen bilden, sind für die Eigenschaften des Binde- und Stützgewebes von größter Bedeutung. Ihre wesentliche Funktion liegt darin, Geweben und Organen mechanische Stabilität zu verleihen.

Die Großfamilie der Kollagene lässt sich einteilen in

- **fibrilläre Kollagene** und
- **nicht-fibrilläre Kollagene**.

Struktur der fibrillären Kollagene. Die Fibrillen-bildenden Kollagene mit den Haupttypen **Kollagen I, II** und **III** bilden 90 % aller Körperkollagene. Ihr wesentliches Struk-

III

Tabelle 24.1 Gehalt einiger Gewebe an Kollagen, Elastin und Proteoglykanen [g/100 g Trockengewebe]

Gewebe	Kollagen	Elastin	Polyanionische Proteoglykane
Leber	4	0,16–0,30	
Lungen	10	3–7	
Aorta	12–24	28–32	6,0
Ligamentum nuchae (Rind)	17	75	
Knorpel	46–64		20–37
Cornea	68		4,5
Haut	72	0,6	
Achillessehne	86	4,4	0,5
Gesamter Knochen	23		0,2
Mineralfreier Knochen	88		0,8

turmerkmal ist die **Tripelhelix** (Abb. 24.1). Strukturell zeichnen sich die Fibrillen-bildenden Kollagene durch folgende Eigenschaften aus:

- Grundstruktur ist die für Kollagene typische linksgängige **Kollagenhelix**. Fast über die gesamte Polypeptidkette stellt **Glycin** jede dritte Aminosäure dar, weshalb Kollagen auch als Polymer von Tripeptideinheiten mit der Formel $(Gly\text{-}X\text{-}Y)_n$ bezeichnet werden kann. Die Aminosäure in der X-Position ist meist **Prolin**, die dritte Aminosäure häufig **Hydroxyprolin**. Eine weitere strukturelle Besonderheit ist das relativ häufige Vorkommen von **Hydroxylysinresten**, welche zum Teil aus Galaktose und Glucose gebildete Disaccharide tragen. Prolin- bzw. Hydroxyprolinreste schränken die Beweglichkeit des Peptidfadens stark ein, da aufgrund ihrer Struktur keine Drehbarkeit der Bindung zwischen dem α-C-Atom und der α-Aminogruppe mehr möglich ist.
- Je drei linksgängige Kollagenhelices bilden zusammen eine rechtsgängige **Superhelix** oder **Tripelhelix**.
- Kollagene Mikrofibrillen entstehen dadurch, dass sich je fünf Kollagentripelhelices versetzt zusammenlagern, wobei sehr lange Strukturen entstehen können. Die versetzte Zusammenlagerung wird durch elektrostatische Anziehung und covalente Vernetzung der Monomere erzielt.

Biosynthese der fibrillären Kollagene. Die Biosynthese der Fibrillen-bildenden Kollagene findet intra- und extrazellulär statt. In den Bindegewebszellen, den Fibroblasten, erfolgt die Biosynthese folgendermaßen:

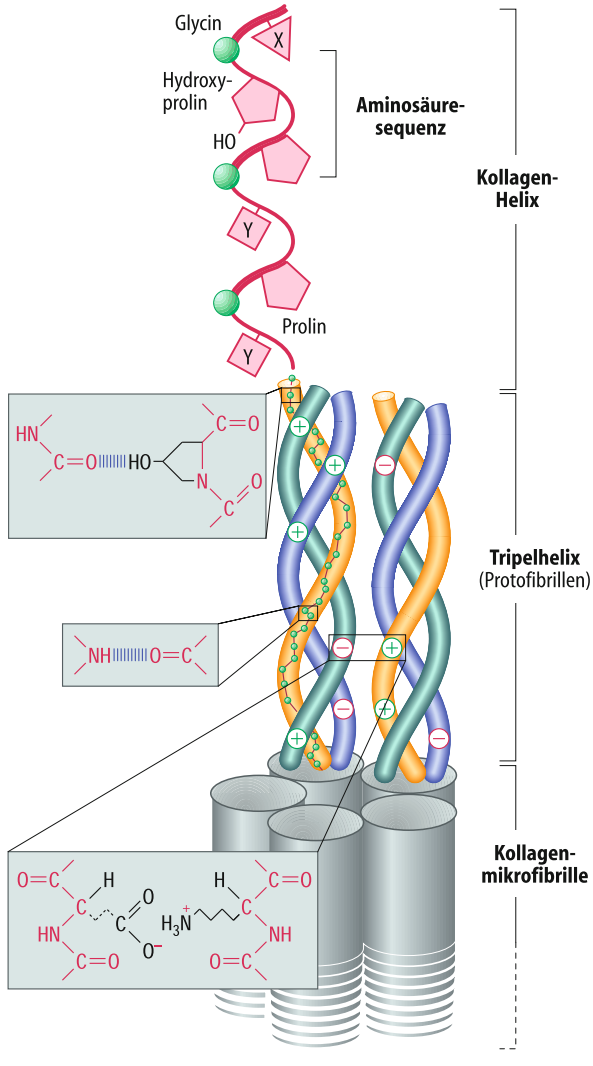


Abb. 24.1 Aufbau der fibrillären Kollagene. Je drei Kollagenhelices assoziieren zu einer Tripelhelix, die durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Helices zusammengehalten wird. Fünf Tripelhelices bilden zusammen eine Kollagenmikrofibrille (Weitere Einzelheiten ▶ Text)

- Zunächst werden die als **α1-** bzw. **α2-Prokollagene** bezeichneten Kollagenhelices synthetisiert. Sie enthalten N- bzw. C-terminale Propeptide, die eine Voraussetzung für die spätere Assoziation zur Tripelhelix sind.
- Eine weitere Voraussetzung der Assoziation zur Tripelhelix ist, dass etwa 50 % der Prolyl- und 10–80 % der Lysylreste durch entsprechende **Hydroxylasen** hydroxyliert werden. Dabei handelt es sich um Ascorbinsäure-abhängige Reaktionen (▶ Kap. 20.2.2). Außerdem werden an einzelne

Hydroxylysylreste aus Galaktose und Glucose bestehende Disaccharideinheiten geheftet. Die entstandene Tripelhelixstruktur wird durch die Bildung von Disulfidbrücken im C- bzw. N-terminalen Bereich stabilisiert.

- Fertig modifizierte Prokollagen-Moleküle gelangen durch **Sekretion** in den extrazellulären Raum.
- Im Extrazellulärraum werden die Propeptide durch entsprechende Peptidasen entfernt.
- Die sezernierten Kollagenmoleküle lagern sich parallel zu **Mikrofibrillen** zusammen.
- Besonders wichtig für die Kollagenstabilität ist die **Quervernetzung** der Tripelhelices. Hierzu werden Lysylreste durch eine extrazelluläre **Lysyloxidase** unter Bildung reaktiver Aldehydgruppen desaminiert. Diese reagieren z. B. mit ε-Aminogruppen von Lysylresten benachbarter Tripelhelices unter Bildung von Schiff'schen Basen.

Nicht-fibrilläre Kollagene. Nicht-fibrilläre Kollagene sind eine sehr heterogene Gruppe. Ihre tripelhelicalen Segmente sind von sehr unterschiedlicher Länge und z. T. durch nicht-tripelhelicale Segmente unterbrochen. Außerdem enthalten sie zahlreiche Domänen, die keinerlei Verwandtschaft mit den Kollagendomänen haben. Das bekannteste nicht-fibrilläre Kollagen ist das **Kollagen Typ IV**. Aufgrund seiner Flexibilität bildet Kollagen IV ein flächiges Netzwerk und ist die wichtigste Komponente der Basalmembran.

24.2.2 Elastin, Proteoglykane, Hyaluronat und nichtkollagene Glycoproteine sind weitere wichtige Bestandteile der extrazellulären Matrix

Elastin. Viele Bindegewebe müssen zur Erfüllung ihrer physiologischen Funktionen über **elastische Eigenschaften** verfügen. Hierzu gehören z. B. große Arterien, der Respirationstrakt, die Stimmbänder, die Ligamenta flava der Wirbel sowie die Haut. Die genannten Gewebe enthalten alle das Protein Elastin. Es handelt sich um ein Protein mit einem Molekulargewicht von 68 kDa welches zu Aggregaten polymerisiert und anschließend mit Kollagen und verschiedenen Glycoproteinen eine **elastische Faser** bildet. Für die Bildung funktionsfähiger Elastinfasern ist das Protein **Fibrillin** (Molekülmasse 350 kDa) notwendig.

Proteoglykane und Hyaluronat. Außer den Kollagenen sowie dem Elastin enthält die extrazelluläre Matrix der verschiedenen Binde- und Stützgewebe unterschiedliche Mengen Proteoglykane und Hyaluronat (Tabelle 24.1):

- **Proteoglykane** bestehen aus Proteinen, die Kohlenhydratseitenketten tragen. Diese Seitenketten werden auch als **Glycosaminoglykane** bezeichnet, da eines der Monosaccharide der zugrunde liegenden Disaccharideinheiten immer ein **Hexosamin** bzw. dessen N-acetyliertes Derivat ist. Der zweite Zucker ist stickstofffrei, liegt jedoch meist in Form einer **Uronsäure** vor (Tabelle 24.2). Viele Glycosaminoglykane tragen darüber hinaus **Sulfatgruppen**, die über Esterbindungen mit den Hydroxylgruppen der Monosaccharide verknüpft sind (▶ auch Abb. 5.7, Kap. 5.1.5). Der Proteinanteil der Glycosaminoglykane ist außerordentlich vielfältig. Bis heute sind mehr als 100 Gene hierfür identifiziert worden, wobei die Größe der Proteine von etwa 10 kDa bis über 400 kDa variiert. Aufgrund der Vielfalt der Kohlenhydrat- und Proteinstrukturen ist die Zahl der Proteoglykane außerordentlich groß. Sie sind dabei gewebsspezifisch verteilt und gehen Bindungen mit anderen Komponenten der extrazellulären Matrix, aber auch Ionen und Wasser ein.
- Für die Bildung der extrazellulären Matrix ist als weiteres Glycosaminoglykan die **Hyaluronsäure** von großer Bedeutung. Sie enthält keinen Proteinanteil und hat ein Molekulargewicht von $1–3 \times 10^6$. Das ihr zugrunde liegende Disaccharid besteht aus **N-Acetylglucosamin** und **Glucuronsäure**, die in β-glycosidischer Bindung miteinander verknüpft sind.

Proteoglykane und Hyaluronat bilden zusammen mit Kollagenen und Elastin ein dreidimensionales Netzwerk (Abb. 24.2). Die räumliche Anordnung des Netzwerkes wird dabei durch Wechselwirkungen zwischen positiv geladenen Aminosäureresten der Kollagen- und Elastinfasern sowie negativen Ladungen auf den Proteoglykanen gegeben. Außerdem bestimmt das Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander die mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes:

- **Straffes Bindegewebe** zeichnet sich durch einen sehr hohen Gehalt an parallel zueinander verlaufenden Kollagenfasern aus, was eine hohe Zugfestigkeit ergibt. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel hierfür sind die Sehnen.
- Im **Knorpel**, der sich vor allen Dingen durch elastische Eigenschaften auszeichnet, sowie im **lockeren Bindegewebe** findet sich ein vergleichsweise hoher Gehalt an Proteoglykanen. Dank ihres hydrophilen Charakters binden diese viel Wasser und durch ihre polyanionische Struktur enthalten sie darüber hinaus Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium.

Tabelle 24.2 Repetitive Disaccharide der Glycosaminoglykane in Hyaluronsäure und Proteoglykanen

	Molekulargewicht (D)	Hexosen	Stellung des Sulfats	Bindung	Vorkommen
Hyaluronsäure[a]	$1 – 3 \times 10^6$	N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure	–	β (1 → 4) β (1 → 3)	Synovialflüssigkeit, Glaskörper, Nabelschnur
Chondroitin-4-sulfat (Chondroitinsulfat A)	$2 – 5 \times 10^4$	N-Acetylgalaktosamin, Glucuronsäure	4	β (1 → 4) β (1 → 3)	Knorpel, Aorta
Chondroitin-6-sulfat (Chondroitinsulfat C)	$2 – 5 \times 10^4$	N-Acetylgalaktosamin, Glucuronsäure	6	β (1 → 4) β (1 → 3)	Herzklappen
Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)	$2 – 5 \times 10^4$	N-Acetylgalaktosamin, Iduronsäure oder Glucuronsäure	4	β (1 → 4) α (1 → 3)[b] β (1 → 3)	Haut, Blutgefäße, Herzklappen
Heparin	$0{,}5 – 3 \times 10^4$	Glucosamin, Glucuronsäure oder Iduronsäure	3, 6, N	α (1 → 4) β (1 → 4) α (1 → 4)[b]	Lunge, Mastzellen
Heparansulfat (Heparitinsulfat)	$2 – 10 \times 10^3$	Glucosamin oder N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure oder Iduronsäure	N ?, 3, 6 2	α (1 → 4) β (1 → 4) α (1 → 4)[b]	Blutgefäße, Zelloberfläche
Keratansulfat	$5 – 20 \times 10^3$	N-Acetylglucosamin, Galaktose	6 6	β (1 → 3) β (1 → 4)	Cornea, Nucleus pulposus, Knorpel

[a] Eine Bindung von Hyaluronsäure an Protein ist nicht nachgewiesen.
[b] Diese glycosidische Bindung der L-Iduronsäure entspricht sterisch der β-glycosidischen Bindung der D-Glucuronsäure, wird jedoch wegen der L-Konfiguration der Iduronsäure als α-glycosidisch bezeichnet.

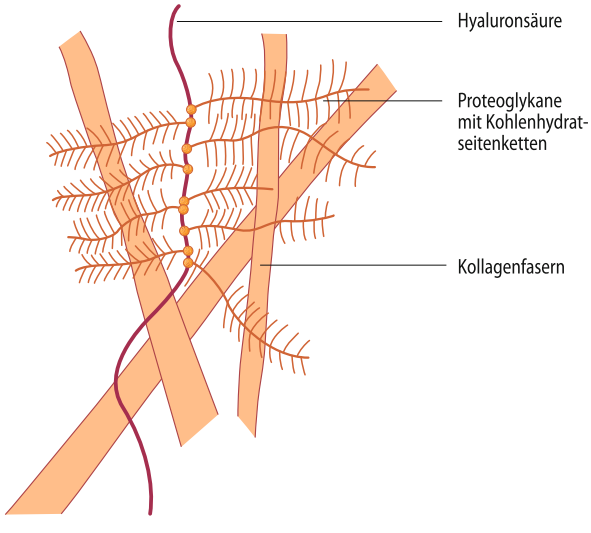


Abb. 24.2 Kollagene Fasern und Proteoglykane als Strukturelemente beim Aufbau der extrazellulären Matrix. An die sehr langen Hyaluronsäuremoleküle lagern sich mit Hilfe spezifischer Proteine Proteoglykane an. Diese stark verzweigte und geladene Struktur tritt mit Kollagen- bzw. Elastinfibrillen in Wechselwirkung

Nichtkollagene Proteine. Die extrazelluläre Matrix ist nicht nur ein Substrat für die Anheftung von Zellen, sondern bietet den Zellen auch ein spezifisches Milieu für ihre Differenzierung zu den funktionsfähigen zellulären Bestandteilen beispielsweise eines Organs. Hierfür sind also Wechselwirkungen zwischen zellulären Membranrezeptoren und spezifischen Komponenten der extrazellulären Matrix notwendig, die auch als nichtkollagene Proteine bezeichnet werden. Diese üben **regulatorische Funktionen** aus. Zu ihnen gehören u. a.:

- **Fibronektine**. Fibronektine liegen als Heterodimere aus zwei etwa 230 kDa großen Polypeptidketten vor. Durch alternatives Spleißen des Fibronektin-Gens entstehen mehr als 20 verschiedene Varianten dieses Proteins. Fibronektine besitzen eine **Brückenfunktion** zwischen Kollagenfibrillen und anderen Komponenten der extrazellulären Matrix und bestimmten Adhäsionsmolekülen verschiedener Zellen. Um diese Funktion erfüllen zu können, enthalten sie Bindungsregionen für Kollagen, Fibrin, Heparin sowie eine Zellbindungsregion. Diese tritt in Wechselwirkung mit spezifischen Integrin-Rezeptoren (s. u.).
- **Laminine**. Die Laminine bilden eine Multigenfamilie und sind Heterotrimere, bestehend aus einer α-, β- und

γ-Kette. Auch Laminine verfügen über Bindungsstellen für Glycosaminoglykane, Kollagen und Zellmembrankomponenten. Sie sind eine der Hauptkomponenten aller **Basalmembranen** und stimulieren je nach Zelltyp und Isoform Zelladhäsion, Zellwanderung, Zellproliferation oder Differenzierung.

Zelluläre Membranrezeptoren, die mit den oben genannten Komponenten der extrazellulären Matrix in Wechselwirkung treten können, werden als **Integrine** bezeichnet. Es handelt sich um heterodimere Transmembranproteine aus einer α- und β-Untereinheit, die in einer großen Zahl unterschiedlicher Isoformen vorkommen. Bindungen von Komponenten der extrazellulären Matrix an Integrine lösen eine intrazelluläre Signalkette aus, die eine Aktivierung des Cytoskeletts bewirkt und darüber hinaus die Genexpression über Proteinkinasekaskaden reguliert, die mit den von Wachstumsfaktoren benutzten (▶ Kap. 17.3.3; 17.4.1) identisch sind.

24.2.3 Für den Abbau der extrazellulären Matrix sind spezifische Enzymaktivitäten verantwortlich

Die extrazelluläre Matrix unterliegt einem ständigen Umbau auch dann, wenn sie nicht durch Verletzungen geschädigt ist. Die Halbwertszeit von Kollagenfibrillen liegt beispielsweise zwischen 30 und 200 Tagen. Auch die Zusammensetzung der Proteoglykane passt sich an die jeweiligen Bedingungen an und ändert sich im Verlauf des Lebens. Im Einzelnen sind folgende Enzymaktivitäten von Bedeutung:

- Für den Kollagenabbau sind **Kollagenasen** verantwortlich, die häufig für einzelne Kollagentypen spezifisch sind. Es handelt sich um Zinkproteasen, weswegen die Kollagenasen auch als **Matrix-Metalloproteinasen** bezeichnet werden. Matrix-Metalloproteinasen werden von Fibroblasten, Endothelzellen und anderen Zellen gebildet und als inaktive Proenzyme in den Extrazellulärraum sezerniert. Dort werden sie proteolytisch aktiviert. In ähnlicher Weise erfolgt der Elastinabbau durch **Elastasen**.
- Kollagenasen von Mikroorganismen ermöglichen das Eindringen dieser Erreger in die Haut und andere Bindegewebe.
- Der Abbau von Proteoglykanen erfolgt durch das Zusammenwirken einer Reihe von Hydrolasen, die aus den Lysosomen stammen und Spezifität für die einzelnen in Proteoglykanen vorkommenden Bindungstypen zeigen. So unterscheidet man **Sulfatidasen** für die Abspaltung von Sulfatresten und **Hexosaminidasen** bzw. **Galaktosidasen** für die Abspaltung einzelner Zuckerreste der Proteoglykane.

In Kürze

- Die Kollagene bilden eine Familie von mehr als 20 unterschiedlichen Proteinen, denen die Kollagen-Tripelhelix gemeinsam ist. Die fibrillären Kollagene verfügen über große tripelhelicale Bereiche und lagern sich zu Fibrillen zusammen, nicht-fibrilläre Kollagene sind Bestandteile der Basalmembranen und der extrazellulären Matrix.
- Elastin bildet zusammen mit Fibrillin elastische Fasern. Proteoglykane sind Proteine mit langen repetitiven Disaccharideinheiten, Hyaluronsäure besteht aus repetitiven Disaccharideinheiten ohne Proteinanteil. Kollagene, Elastin und Proteoglykane lagern sich zu Riesenaggregaten zusammen. Nichtkollagene Proteine (v. a. Fibronektin und Laminin) ermöglichen eine Verbindung zwischen der extrazellulären Matrix und den Integrinen und haben regulatorische Funktionen.
- Für den Abbau der Komponenten der extrazellulären Matrix sind spezifische Enzyme verantwortlich. Die Matrix-Metalloproteinasen spalten Kollagen, die Elastase Elastin und eine Reihe lysosomaler Hydrolasen bauen die einzelnen Zuckerkomponenten der Glycosaminoglykane spezifisch ab.

24.3 Knochen

Knochen ist ein hochdifferenziertes **Stützgewebe**, das an sämtlichen Bewegungen des Körpers beteiligt ist und darüber hinaus wichtige Organe schützt. Außerdem dient Knochen für Calcium- und Phosphationen als **Speicher**, der mit dem Extrazellulärraum im Gleichgewicht steht.

Knochen besteht zu etwa 70 % aus **Calcium-Hydroxylapatit**, einem Calciumphosphatkomplex mit einem geringen Anteil sonstiger Mineralien. Etwa 20 % des Knochenmaterials besteht aus extrazellulärer Matrix, wobei der größte Teil auf **Typ I-Kollagen** fällt.

Als zelluläre Elemente lassen sich im Knochen drei Typen von Zellen unterscheiden, die in enger Beziehung zueinander stehen:

- **Chondroblasten/Chondrocyten**,
- **Osteoblasten**, aus denen sich Osteocyten differenzieren, und
- **Osteoklasten**.

Chondroblasten und Osteoblasten sind Abkömmlinge von mesenchymalen Stammzellen, dagegen entstammen Osteoklasten monocytären Stammzellen des Knochenmarks.

24.3.1 Die Knochenstruktur wird durch die Aktivitäten der zellulären Bestandteile des Knochens bestimmt

Abbildung 24.3 zeigt die Beziehungen der einzelnen zellulären Komponenten des Knochen. Von einer pluripotenten Mesenchymzelle entstehen durch Differenzierung:

- **Chondrocyten**. Diese Zellen synthetisieren und sezernieren die für die Knorpelgrundsubstanz typischen Proteine wie Kollagen-1 und das Proteoglykan Aggrecan. Sie bilden den Knorpel an den Wachstumszonen der Knochen.
- **Osteoblasten/Osteocyten**. Diese Zellen sezernieren das für Knochen typische anorganische Material aus Calcium und Phosphat, Hydroxylapatit. An organischen Verbindungen werden Kollagen-I und eine Reihe verschiedener Knochenproteine produziert. Nach Stimulierung mit 1,25 Dihydroxycholecalciferol (▶ Kap. 20.2.2), PTH (▶ Kap. 17.6.1) und Eikosanoiden (▶ Kap. 6.4.5) exprimieren sie als integrales Membranprotein RANKL (RANK-Ligand; RANK, *receptor for activation of nuclear factor kappa B)*.
- Aus Monocyten/Makrophagen entstehen durch Differenzierung Vorläuferzellen von **Osteoklasten**. Diese exprimieren als Membranrezeptor RANK. Die Bindung von RANKL an RANK löst die Differenzierung dieser Vorläuferzellen zum reifen, mehrkernigen Osteoklasten aus.

Osteoklasten stimulieren den Knochenabbau folgendermaßen (Abb. 24.4):

- **Anheftung** der Osteoklasten an die Knochenoberfläche, wobei am äußeren Rand der Anheftungszone eine dichte Verbindung zwischen Knochen und Zelle aufgebaut wird, an der Integrine beteiligt sind. Hierdurch wird ein abgeschlossener Reaktionsraum gebildet.
- Zum Abbau des Hydroxylapatits wird zunächst durch eine **Protonen-ATPase** der pH erniedrigt und damit Hydroxylapatit aufgelöst. Freiwerdendes Calcium und Phosphat werden ans Blut abgegeben.

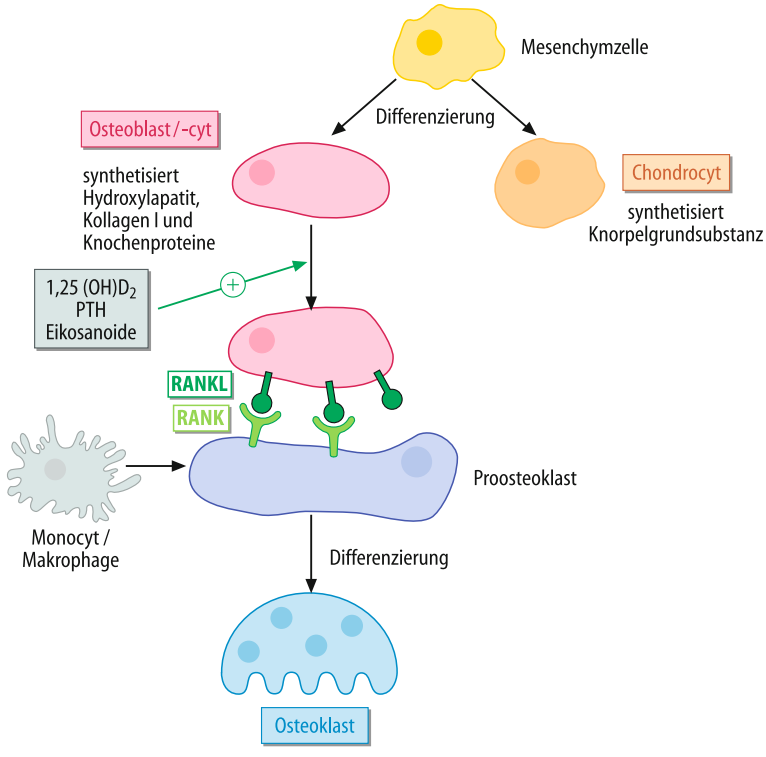


Abb. 24.3 Entstehung von Osteoblasten und Osteoklasten. Aus mesenchymalen Stammzellen differenzieren Chondrocyten und Osteoblasten/Osteocyten. Unter dem Einfluss von $1,25(OH)_2D_3$, PTH und Eikosanoiden exprimieren diese das Membranprotein RANKL. Wenn dieses an den Rezeptor RANK auf der Membran von Proosteoklasten bindet, differenzieren diese zu funktionsfähigen Osteoklasten (Weitere Einzelheiten ▶ Text)

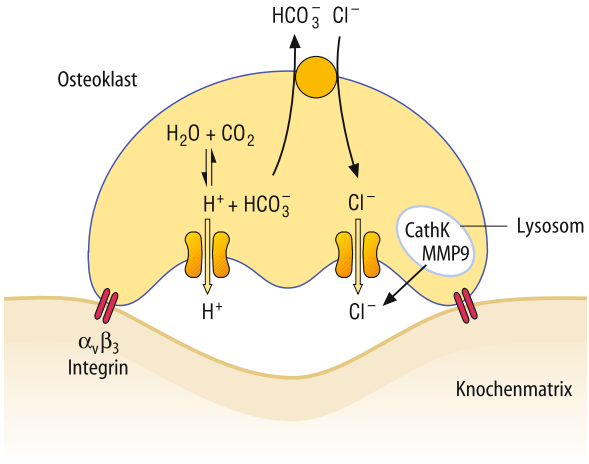


Abb. 24.4 Mechanismus der Knochenresorption durch Osteoklasten. *CathK*: Cathepsin K; *MMP9*: Matrix-Metalloproteinase 9 (Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von R. Deutzmann et al., Regensburg)

- Die jetzt entmineralisierte Knochenmatrix wird durch **lysosomale Proteasen**, v. a. Cathepsin K und Matrix-Metalloproteinasen (MMP's), abgebaut.
- Osteoklasten resorbieren Knochen bis zu einer Tiefe von 50–70 µm. Sie gehen dann in **Apoptose** über, wobei wahrscheinlich von Osteoblasten gebildetes TGF-β eine wichtige Rolle spielt. Die Resorption des Knochengewebes ist Voraussetzung für seine Neubildung durch die Aktivität der Osteoblasten/Osteocyten, die in die von den Osteoklasten gebildeten Höhlen einwandern.

24.3.2 Die Aufrechterhaltung der Knochenstruktur hängt vom Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten ab

Während der Wachstumsphase ist der Knochenstoffwechsel durch die Bildung neuer Knochensubstanz unter dem Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren gekennzeichnet. Auch im Erwachsenenalter bleibt das Knochengewebe sehr aktiv. Hier stellt sich ein **Gleichgewicht** zwischen Knochenanbau und Knochenabbau ein, das auch als ständiger Knochenumbau (*remodeling*) bezeichnet werden kann. Der Knochenumbau ist notwendig, damit der Knochen seiner Funktion als Calciumspeicher (▶ Kap. 17.6) nachkommen und sich außerdem geänderten Belastungsverhältnissen anpassen kann.

Der Knochenumbau wird durch Hormone und Zytokine reguliert. Den Abbau stimulieren

- **Parathormon** und **1,25(OH)$_2$-D$_3$.** Unter ihrer Wirkung wird in Osteoblasten die Expression von RANKL induziert und so die Differenzierung von Osteoklasten stimuliert.
- **Interleukin-1.** IL-1 ist neben anderen Interleukinen ein wichtiger Aktivator der Osteoklasten. Es stimuliert nicht nur die Osteoklasten-Differenzierung, sondern auch deren Aktivität.
- **Glucocorticoide.** Aus vielen Experimenten, aber auch aus klinischen Erfahrungen weiß man, dass hohe Glucocorticoidspiegel zu einer Entmineralisierung des Knochens führen. Die hiermit einhergehende Aktivierung der Osteoklasten ist jedoch nicht auf einen direkten Effekt von Glucocorticoiden zurückzuführen, da Osteoklasten keine Glucocorticoid-Rezeptoren haben. Der Glucocorticoid-Wirkung am Knochen liegt vielmehr eine Hemmung der Osteoblasten durch Glucocorticoide zugrunde.

Der Aufbau von Knochensubstanz wird stimuliert durch

- **IGF-1.** IGF-1 stimuliert v. a. während der Wachstumsphase das Längenwachstum des Skeletts. Sein Effekt beruht auf einer Stimulierung der Chondrocyten in den Epiphysenfugen. Nach ihrer Schließung hört die Wirkung von IGF-1 auf das Knochenwachstum auf. Der Schluss der Epiphysenfugen wird sowohl beim Mann als auch bei der Frau von Estrogenen vermittelt.
- **Thyreocalcitonin** (▶ Kap. 17.6.2).
- **Estrogene** und **Androgene.** Estrogene und Androgene stimulieren Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten. Der molekulare Mechanismus dieser Wirkung ist noch nicht bekannt. Außerdem hemmen sie die Bildung von inhibitorischen Zytokinen, besonders des IL-1.

In Kürze

- Calciumhydroxylapatit und Kollagen I werden von Osteoblasten synthetisiert, die aus mesenchymalen Stammzellen entstehen. Sie liefern den für die Osteoklasten-Differenzierung notwendigen RANKL. Osteoklasten sind zur Knochenresorption fähig, das durch ihre Aktivität entstehende Calcium und Phosphat wird an die Blutbahn abgegeben.
- Der Knochen unterliegt einem ständigen Umbau durch das Zusammenspiel von Osteoklasten und Osteoblasten, deren Aktivität durch Hormone und Zytokine reguliert wird. PTH, 1,25(OH)$_2$D$_3$, IL-1 und Glucocorticoide fördern den Knochenabbau, IGF-1, Thyreocalcitonin, Estrogene und Androgene stimulieren den Knochenanbau.

III

24.4 Pathobiochemie

24.4.1 Genetische Erkrankungen des Bindegewebsstoffwechsels lösen schwere Krankheitsbilder aus

Bei einer Reihe von Erkrankungen kommt es infolge von genetischen Defekten zu Störungen der Biosynthese bzw. des Abbaus von Komponenten der extrazellulären Matrix. Dabei kann unterschieden werden zwischen:

- **Mucopolysaccharidosen:** Diese Gruppe von Erkrankungen zeichnet sich durch Skelettdeformitäten und Defizite der Gehirnentwicklung aus. Ursächlich den verschiedenen Erkrankungen dieser Gruppe zugrunde liegend sind Defekte von Enzymen, die für den **Abbau der Disaccharidketten** von Proteoglykanen verantwortlich sind. Die einzelnen, nicht mehr abbaubaren Glucosaminoglykane akkumulieren sich in Geweben und Körperflüssigkeiten.
- **Störungen der Kollagenbiosynthese:** Patienten mit Mutationen im Gen der Lysylhydroxylase leiden beispielsweise an einem **Ehlers-Danlos-Syndrom Typ VI**. Durch die Beeinträchtigung der Lysylhydroxylierung kommt es zur Störung der Kollagenquervernetzung. Die Folgen sind eine dehnbare Haut, Überstreckbarkeit der Gelenke und Deformitäten der Wirbelsäule. Mutationen in den Genen für Prokollagen I sind die Ursache der **Osteogenesis Imperfecta**, die etwa einen von 10 000 Menschen betrifft. Leitsyndrom sind brüchige Knochen, daneben gibt es Funktionsstörungen anderer Gewebe, die viel Kollagen Typ I enthalten (Sehnen, Fascien, Skleren, Zähne).
- **Defekt der Fibrillin-Synthese:** Störung der Synthese des elastischen Bindegewebes aufgrund genetischer Defekte im Fibrillin-Gen führen zum **Marfan-Syndrom**. Dieses ist durch Hochwuchs, Spinnenfinger und Linsenveränderungen gekennzeichnet. Im Verlauf der Krankheit kommt es zur Bildung von Aneurysmen und Aortenrupturen.

Die **Epidermolysis bullosa** (Häufigkeit etwa 1:50 000 bis 1:10 0000 Geburten) gehört zu den Blasen bildenden Hautkrankheiten. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sich in der Haut schon nach geringfügiger mechanischer Belastung Blasen bilden. Ursächlich hierfür sind Gendefekte in Bestandteilen des Cytoskeletts, die für die Verbindung zwischen Dermis und Epidermis (dermo-epidermale Junktionszone) verantwortlich sind. Grundsätzlich können die Gene für alle beteiligten Proteine betroffen sein, weswegen es mindestens 10 Epidermolysis bullosa-Formen gibt. Bei der Epidermolysis bullosa simplex handelt es sich beispielsweise um Mutationen der Keratine 5 bzw. 14 und damit um einen Defekt von Intermediärfilamenten (Kap. 16.4.3), die für die Verankerung der basalen Keratinocyten auf der Basalmembran verantwortlich sind.

24.4.2 Viele erworbene Erkrankungen gehen mit Störungen des Bindegewebsstoffwechsels einher

Störungen des Bindegewebsstoffwechsels kommen bei einer großen Zahl erworbener Erkrankungen vor und sind demgemäß häufig. Zu ihnen gehören u. a.:

- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
- Erkrankungen der Blutgefäße, z. B. die Arteriosklerose oder die als Mikroangiopathie bezeichneten Gefäßerkrankungen beim diabetischen Spätsyndrom,
- der als Leberzirrhose bezeichnete fibrotische Umbau des Lebergewebes,
- die Lungenfibrose,
- Nierenerkrankungen, die mit einer Störung der extrazellulären Matrix der Glomerula einhergehen.

Die Therapie der genannten Erkrankungen ist schwierig und bringt bis heute keineswegs immer den erwünschten Erfolg.

Die häufigste erworbene Knochenerkrankung ist die **Osteoporose**, die jenseits des 40. Lebensjahres beginnt und sich durch eine allmähliche Verringerung der Knochenmasse mit einer Verschlechterung der Knochenarchitektur auszeichnet. Diese Erkrankung ist bei Frauen häufiger als bei Männern. Etwa 25 % der Frauen in der Postmenopause haben eine um 10–25 % reduzierte Knochendichte. Dies stellt ein großes gesundheitliches Problem dar, da bereits ein 10 %iger Verlust an Knochenmasse das Risiko eines Knochenbruchs verdoppelt.

Die häufigste Ursache der Osteoporose bei Frauen ist der Abfall an Estrogenen in der Menopause. Bei Männern ist der in höherem Lebensalter stattfindende Abfall der Androgenproduktion für die Osteoporose verantwortlich. Eine häufige Ursache für das Auftreten einer Osteoporose ist außerdem die Behandlung mit Cortisonpräparaten.

Neben der Osteoporose wird der Knochen auch durch Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis geschädigt. Hier kommt es infolge der chronischen Entzündung zu einer Erhöhung der Konzentration verschiedener Zytokine, darunter v. a. des IL-1. Dies führt zu einer gesteigerten Osteoklastenbildung, sodass nicht nur der Gelenkknorpel zerstört wird, sondern eine exzessive subchondrale Knochenresorption stattfindet.

In Kürze

- Genetische Störungen des Bindegewebsstoffwechsels betreffen überwiegend die Biosynthese von Kollagen bzw. den Abbau der Glycosaminoglykane. Immer entstehen Erkrankungen mit schweren Deformitäten.
- Erworbene Störungen des Bindegewebsstoffwechsels sind sehr häufig und treten oft auch als Begleiterscheinungen anderer Erkrankungen auf. Sie können Gelenke, Bänder, Sehnen und Gefäße befallen, kommen daneben aber auch als fibrotischer Umbau parenchymatöser Organe vor. Die häufigste erworbene Knochenerkrankung ist die Osteoporose.

25 Nervensystem

GK I 27.1–27.4

Einleitung

Das Nervensystem ist das zentrale Organ jedes höheren Organismus. Es verarbeitet Sinneseindrücke, erzeugt motorische Signale, steuert alle vitalen Funktionen und ist der Sitz von Bewusstsein und Gedächtnis. Das Nervensystem besteht aus mehr als 10^{11} Neuronen, über deren Depolarisation und Repolarisation die Reize weitergeleitet werden. Die Verbindung zwischen den Neuronen erfolgt mit Hilfe chemischer Mediatoren, der Transmitter, über die Synapsen.

Dieses Kapitel stellt den Energiestoffwechsel des zentralen Nervensystems sowie die Bildung und Zusammensetzung des Liquor Cerebrospinalis und der Myelinscheiden dar. Es beschreibt darüber hinaus die Mechanismen der Erregungsleitung und Übertragung.

25.1 Der Energiestoffwechsel des zentralen Nervensystems

25.1.1 Das zentrale Nervensystem deckt seinen Energiebedarf durch aerobe Glucoseoxidation

Das Gehirn macht zwar nur etwa 2 % der Körpermasse eines normalgewichtigen Erwachsenen aus. Seine Durchblutung beträgt jedoch 15 % des Minutenvolumens des Herzens, was die enorme metabolische Aktivität dieses Organs zeigt.

Unter Normalbedingungen liegt der respiratorische Quotient des Gehirns sehr nahe bei 1, woraus man schließen kann, dass **Glucose** das Hauptsubstrat des Gehirns ist. Tatsächlich entsprechen dieser Überlegung die durch Untersuchung gewonnenen Daten:

- Glucose wird vom Gehirn in einer Menge von 0,54 mol/24 h entsprechend ca. 100 g/24 h extrahiert.
- 0,44 mol Glucose werden zu CO_2 und H_2O oxidiert, der Rest in Form von Lactat und Pyruvat abgegeben.

Außer bei länger dauernder Nahrungskarenz (s. u.) kann das Gehirn nicht auf andere Substrate zur Deckung seines Energiebedarfs ausweichen. Aus diesem Grund führt ein Absinken der Blutglucosekonzentration sehr rasch zu Störungen der Gehirnfunktion mit Bewusstlosigkeit, Krämpfen und schließlich zum Tod (**hypoglykämisches Koma**).

Bei kurz dauernder Nahrungskarenz (1–2 Tage) muss die für die Funktion des Nervensystems notwendige Glucose durch Glycogenolyse und Gluconeogenese, v. a. in der Leber bereitgestellt werden. Bei länger dauernder Nahrungskarenz (mehrere Tage) erlangt das Gehirn die Fähigkeit, außer Glucose auch **Ketonkörper** zur Deckung seines Energieverbrauches zu oxidieren (▶ Kap. 10.2.2).

25.1.2 Der Liquor Cerebrospinalis trägt wesentlich zur Konstanz des Milieus des Nervensystems bei

Der Liquor Cerebrospinalis füllt die Gehirnventrikel und den Subarachnoidalraum aus und steht mit der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns in enger Verbindung. Beim Menschen entspricht das Liquorvolumen mit etwa 150 ml einem Zehntel des Hirnvolumens. Der Liquor wird in den Kapillaren des Plexus chorioideus als Filtrat des Blutplasmas abge-

Tabelle 25.1 Konzentrationsvergleich einiger Substanzen im Liquor Cerebrospinalis und im Blutplasma. Werte in mmol/l, bei Proteinen in g/l

Substanz	Liquor	Plasma
Na^+	150	145
K^+	2,9	4,6
Ca^{2+}	1,2	2,4
Mg^{2+}	1,1	0,9
Cl^-	120	102
HCO^-_3	25	24
PO^{3-}_4	0,5	1,2
Lactat (mg/100 ml)	1,1–2,0	2
Glucose	3,3	5
Gesamt-Protein ventrikulär lumbal	 0,1–0,25 0,2–0,45	75
Albumin (lumbal)	0,1–0,3	38–49
IgG	0,01–0,04	8–18

presst. Die Liquorsekretion beträgt etwa 0,3–0,4 ml/min., über die Arachnoidalvilli fließt der Liquor wieder in die venösen Sinus ab.

Angesichts der Bedeutung des Nervensystems für den Organismus ist eine möglichst weitgehende Konstanz seines Milieus erforderlich. Diese wird dadurch aufrechterhalten, dass der Liquor Cerebrospinalis ein spezifisches und in seiner Zusammensetzung unter physiologischen Bedingungen konstantes Plasmafiltrat darstellt. Aus den in ◘ Tabelle 25.1 zusammengestellten Daten wird erkenntlich, dass die ionische Zusammensetzung des Liquors in etwa derjenigen des Blutplasmas entspricht, jedoch ist die Glucosekonzentration auf etwa 60 % der Plasmakonzentration erniedrigt, wohingegen Proteine nur mehr in sehr geringen Mengen nachweisbar sind.

Viele neurologische Erkrankungen gehen mit spezifischen Veränderungen der Liquorzusammensetzung einher. In dem durch **Lumbalpunktion** gewonnenen Liquor werden hierzu u. a. Parameter wie Zellzahl, Konzentration von Glucose, Lactat und Protein sowie der IgG-Gehalt ermittelt.

25.1.3 Die Blut-Hirn-Schranke bestimmt den Stoffaustausch zwischen Blutplasma und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns

Als Blut-Hirn-Schranke bezeichnet man eine spezifische Eigenschaft der **Hirnkapillaren**, den Stoffaustausch zwischen Blutplasma und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns zu bestimmen. Die Endothelzellen der Hirnkapillaren sind über Tight Junctions (Schlussleisten) fest miteinander verbunden. Die Hirnkapillaren sind von einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben, auf der in dichter Anordnung Pericyten und Ausläufer von Astrocyten sitzen. Hierdurch wird der Stoffaustausch limitiert. Die Hirnschranke ist nur permeabel für Gase wie O_2, CO_2 und NH_3. Für viele niedermolekulare Substanzen einschließlich Aminosäuren und Elektrolyte und erst recht Makromoleküle ist sie jedoch kaum durchlässig.

Vom Gehirn benötigte Substanzen werden durch spezifische **Transportmechanismen** aufgenommen:

- für Aminosäuren sind dies die verschiedenen Aminosäuretransporter,
- für Glucose das Transportprotein GLUT1.
- Lipophile Verbindungen, wie beispielsweise eine Reihe von Arzneimitteln, können die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht passieren. Allerdings enthalten die Endothelzellen Transportsysteme, die solche Verbindungen wieder in das Kapillarvolumen zurücktransportieren.

In Kürze

- Das zentrale Nervensystem ist zur Deckung seines Energiebedarfs auf die aerobe Oxidation von Glucose angewiesen; beim Erwachsenen werden etwa 100 g Glucose/24 h benötigt. Nach längerer Nahrungskarenz können auch Ketonkörper oxidiert werden.
- Der Liquor Cerebrospinalis trägt wesentlich zur Konstanz des Milieus des Nervensystems bei. Seine ionische Zusammensetzung entspricht in etwa der des Blutplasmas, er enthält jedoch weniger Glucose und wesentlich weniger Proteine.
- Durch die Blut-Hirn-Schranke wird der Stoffaustausch zwischen Blutplasma und der extrazellulären-Flüssigkeit des Gehirns bestimmt. Sie beruht auf den spezifischen Eigenschaften der Hirnkapillaren, die für niedermolekulare Substanzen kaum permeabel sind. Vom Gehirn benötigte Substanzen werden durch spezifische Transportproteine aufgenommen.

25.2 Zelluläre Komponenten des Nervensystems

25.2.1 Neurone sind die Grundeinheiten der spezifischen Gehirnleistungen

Wie in ◘ Abb. 25.1 dargestellt besteht ein Neuron aus

- einem Zellkörper
- einer großen Zahl weit verästelter Fortsätze, den Dendriten, sowie den
- myelinisierten oder nicht-myelinisierten Axonen.

Dendriten sind auf den Erregungsempfang spezialisiert, die Axone geben die Erregungen ab.

Insgesamt besitzt das menschliche Gehirn etwa 10^{11} Neurone, von denen jedes einzelne über Synapsen mit mehr als tausend weiteren Neuronen Verknüpfungen besitzt. Über Reizleitung und -übertragung ▶ Kap. 25.3.

25.2.2 Die Myelinscheiden werden von Oligodendroglia-Zellen und Schwann-Zellen produziert

Alle markhaltigen Neurone verfügen über sog. Myelinscheiden, die für deren Funktion von ausschlaggebender Bedeutung sind (s. ausführlicher Lehrbücher der Anatomie und Physiologie). Das Myelin der Axone wird

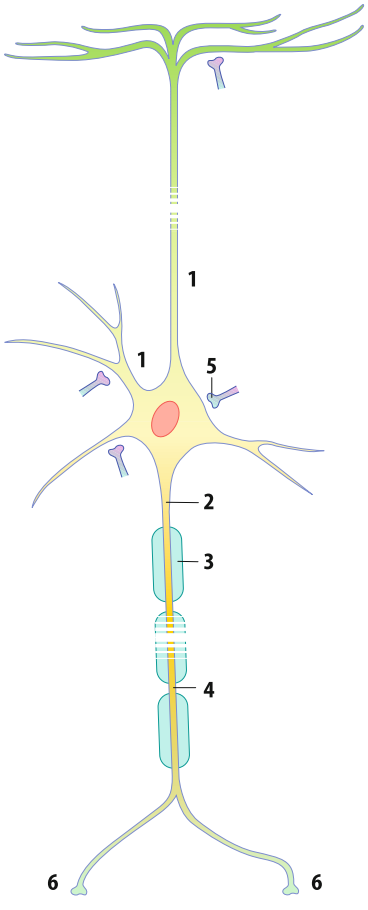


Abb. 25.1 Strukturelemente eines Neurons. Über Synapsen (*5*) an Zellkörper und Dendriten (*1*) erhält das Neuron Informationen, über das Axon (*2*) leitet es Informationen an andere Zellen, wobei die Erregung über spezifischen Nervenendigungen (*6*) weitergegeben wird. Myelinisierte Axone sind von Myelinscheiden (*3*) umgeben, die durch Ranvier'sche Schnürringe (*4*) unterbrochen sind (Aus: Lang, F., Basiswissen Physiologie. Springer 2000)

- im zentralen Nervensystem von den **Oligodendroglia-Zellen** gebildet und
- im peripheren Nervensystem von den **Schwann-Zellen**.

Im Prinzip sind die durch die Glia-Zellen gebildeten Myelinscheiden Ausstülpungen der Plasmamembran, die sich spiralig um die Axone wickeln, wobei das Cytosol weitgehend aus den Fortsätzen abgepresst wird. Die Myelinscheiden bestehen daher aus den Plasmamembranlipiden der Glia-Zellen (Tabelle 25.2). In diese sind spezifische Myelinproteine eingelagert:

Tabelle 25.2 Zusammensetzung des Myelins von zentralem und peripherem Nervensystem

	ZNS	PNS
Gesamtprotein (%-Anteil am Myelin)	**30,0**	**28,7**
Gesamtlipid (%-Anteil am Myelin)	**70,0**	**71,3**
Cholesterin (%-Anteil am Myelinlipid)	*27,7*	*23,0*
Sphingoglycolipide (%-Anteil am Myelinlipid)	*27,5*	*22,1*
Cerebroside	23,7	16,1
Sulfatide	3,8	6,0
Gesamtphospholipid (%-Anteil am Myelinlipid)	*43,1*	*54,9*
Phosphatidylethanolamin	16,6	19,0
Phosphatidylcholin	11,2	8,1
Phosphatidylserin und -inositol	6,4	9,2
Sphingomyelin	8,9	18,6

- Die Myelinscheiden des ZNS enthalten v.a. das basische Myelinprotein, den Proteolipidkomplex sowie das Myelin- bzw. Oligodendrocyten-assoziierte Glycoprotein.
- In den Myelinscheiden des peripheren Nervensystems befinden sich außer dem basischen Myelinprotein das Protein Null (P_0) sowie das periphere Myelinprotein.

Die multiple Sklerose, die häufigste entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (Inzidenz etwa 150 Erkrankte pro 100000 Personen) geht mit Autoantikörpern gegen verschiedene Myelinproteine einher. Man nimmt an, dass diese die Ursache der fortschreitenden Demyelinisierung bei den Erkrankten sind (▶ Kap. 25.4.2).

In Kürze

- Neurone sind die Grundeinheiten der spezifischen Gehirnleistungen. Sie bestehen aus dem Zellkörper, den Dendriten sowie den Axonen, die myelinisiert sein können.
- Oligodendroglia-Zellen und Schwann-Zellen produzieren die Myelinscheiden, indem sich Ausstülpungen ihrer Plasmamembran spiralig um die Axone wickeln. Dementsprechend enthalten die Myelinscheiden die Plasmamembranlipide und Proteine der Glia-Zellen.

III

25.3 Erregungsleitung und Übertragung

25.3.1 Die Aktivität des Nervensystems beruht auf Änderungen des Membranpotentials der Neurone

Die Aktivität des Nervensystems geht mit Änderungen des Membranpotentials der Neurone einher. Durch die Aktivität der **Na/K-ATPase** entsteht eine ungleiche Verteilung von Na^+- und K^+-Ionen zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Intrazellulär ist die K^+-Konzentration wesentlich höher als extrazellulär, die Na^+-Konzentration jedoch wesentlich niedriger. Da die Plasmamembran jedoch infolge des Vorkommens gut permeabler Kaliumkanäle für Kalium relativ durchlässig ist, diffundieren Kaliumionen von innen nach außen. Da nicht-diffusible, negativ geladene Ionen im Zellinneren zurückbleiben, führt dies zu einer **negativen Aufladung des intrazellulären Raums** gegenüber dem extrazellulärem, die den weiteren Kaliumausstrom bremst. Das sich einstellende Gleichgewichtspotential wird auch als **Ruhepotential** bezeichnet. Es weist einen Wert von etwa –70 mV auf.

Das **Aktionspotential** ist weitgehend abhängig von der Eigenschaft **spannungsabhängiger Na^+-Kanäle**. Wird die Zelle bis zum Schwellenwert spannungsabhängiger Na^+-Kanäle depolarisiert, kommt es zu einer schlagartigen Öffnung dieser Kanäle mit einem lawinenartigen Einstrom von Na^+ in die erregbare Zelle, die zu einer völligen **Depolarisierung** führen kann. Diese dauert allerdings wegen der raschen Inaktivierung der Na^+-Kanäle nur etwa eine Millisekunde.

Wie bei anderen Zellen geht jede Aktivierung von Neuronen mit spezifischen Änderungen des Membranpotentials einher. In der Regel nimmt es über die geschilderten Mechanismen ab, was als Aktionspotential gemessen werden kann. An der Nervenzelle können Aktionspotentiale über Dendriten und Axone weitergeleitet werden, wobei Geschwindigkeiten von 1 m/s bis 120 m/s erreicht werden. Weiteres zum Ruhe- und Aktionspotential siehe ausführliche Lehrbücher der Physiologie.

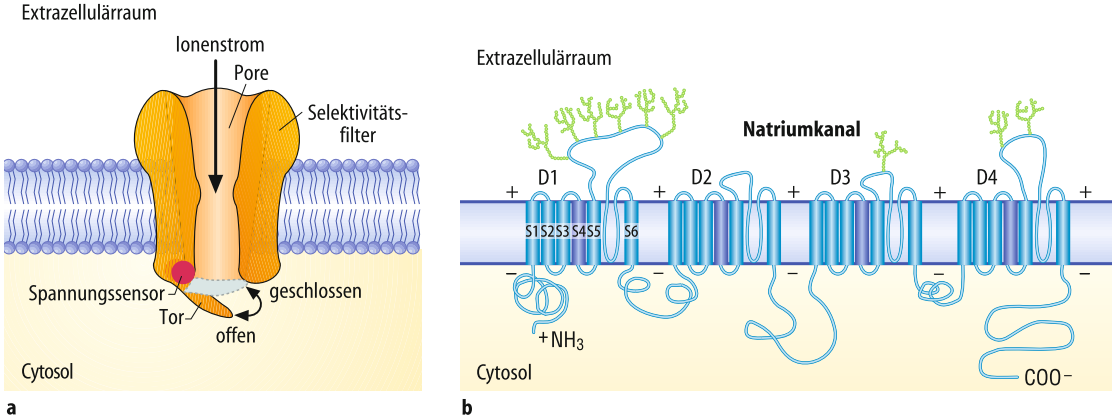
25.3.2 Ionenkanäle können spannungsgesteuert oder ligandenreguliert sein

Bei Ionenkanälen unterscheidet man **passive**, denen das Ruhepotential zugrunde liegt und **aktive Kanäle**, die in einem offenen oder geschlossenen Zustand vorliegen können. Aktive Kanäle können spannungsgesteuert oder ligandengesteuert sein:

- **Spannungsgesteuerte Ionenkanäle** sind für die Entstehung des Aktionspotentials und damit für die Produktion von Nervenimpulsen verantwortlich.
- **Ligandenregulierte Ionenkanäle** sind meist in postsynaptischen Membranen lokalisiert (s. u.).

Ruhepotential und Aktionspotential von Zellen resultieren im Wesentlichen aus der Aktivität spannungsregulierter K^+, Na^+ sowie Ca^{2+}-Kanäle. Bis heute ist die aus der cDNA abgeleitete Primärstruktur einer großen Zahl derartiger Kanäle geklärt worden (◘ Abb. 25.2).

Im Prinzip besteht ein spannungsgesteuerter Ionenkanal aus einer **ionenselektiven Membranpore**, die über



◘ **Abb. 25.2 Aufbau und Primärstruktur spannungsgesteuerter Ionenkanäle. a** Allgemeiner Aufbau eines Kanals. **b** Lineare Darstellung des Aufbaus eines spannungsgesteuerten Natriumkanals. Man erkennt die 4 Domänen D1–D4, die aus jeweils 6 α-helicalen Transmembransegmenten bestehen (Weitere Einzelheiten ▶ Text) (Mit freundlicher Genehmigung von H. Betz et al., Frankfurt)

einen spannungsabhängigen Verschlussmechanismus verfügt. Dieser besteht aus einem Spannungssensor und einem »Tor« oder *engl.* »*gate*«.

Der molekulare Aufbau derartiger Ionenkanäle ist komplex:

- Natrium- und Calciumkanäle bestehen aus einer Polypeptidkette, die sich in vier homologe Domänen aufteilt, wobei jede Domäne aus 6 α-helicalen transmembranären Segmenten zusammengesetzt ist.
- Bei Kaliumkanälen werden die vier Domänen von vier unterschiedlichen Genen kodiert. Die vier daraus entstehenden Proteine lagern sich jedoch in ähnlicher Weise zu einer selektiven Pore zusammen, wie dies bei den von nur einem Gen codierten Natrium- bzw. Calciumkanälen der Fall ist.

25.3.3 Die Signalübertragung im Nervensystem erfolgt über elektrische oder chemische Synapsen

Synapsen sind die Strukturen, an denen Nervenzellen untereinander sowie mit reizaufnehmenden Zellen (z. B. Sinneszellen) oder effektorischen Zellen (z. B. Muskelzellen) kommunizieren.

Im Prinzip können zwei Typen von Synapsen unterschieden werden:

- **Elektrische Synapsen**, die von **Gap Junctions** (▶ Kap. 16.1.3) gebildet werden und die infolge der damit verbundenen Pore zwischen zwei Zellen für sehr schnelle Synchronisierungen verantwortlich sind.
- **Chemische Synapsen**, die den größten Teil der im Nervensystem vorkommenden Synapsen darstellen. Bei chemischen Synapsen erfolgt die Informationsübertragung durch chemische Verbindungen, sog. **Transmitter**.

Abbildung 25.3 zeigt den Aufbau und das Funktionsprinzip von chemischen Synapsen. Man unterscheidet:

- eine **präsynaptische Struktur**, die in einer Verdickung des Nervenendes besteht. Sie enthält sog. **synaptische Vesikel**, die den für die jeweilige Synapse typischen Transmitter enthalten.
- Die Depolarisierung des präsynaptischen Nervenendes führt zu einer Öffnung von Na^+-Kanälen und anschließend von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen. Die daraus resultierende Erhöhung der Calciumkonzentration führt zu einer **Exocytose** des synaptischen Vesikels mit Ausschüttung des Transmitters in den etwa 20 nm breiten synaptischen Spalt.
- In der **postsynaptischen Membran** sind Rezeptoren für den Transmitter lokalisiert. Diese lösen im Allgemeinen eine Depolarisierung der postsynaptischen Zellmembran aus (excitatorisches postsynaptisches Potential). Seltener ist die mit einer Aktivierung von K^+-Kanälen einhergehende Hyperpolarisation der synaptischen Membran (inhibitorisches postsynaptisches Potential).
- Zur Beendigung der Reizübertragung muss der Transmitter **inaktiviert** werden. Das geschieht entweder durch den Abbau des Transmitters oder durch seine Wiederaufnahme in die synaptische Struktur.

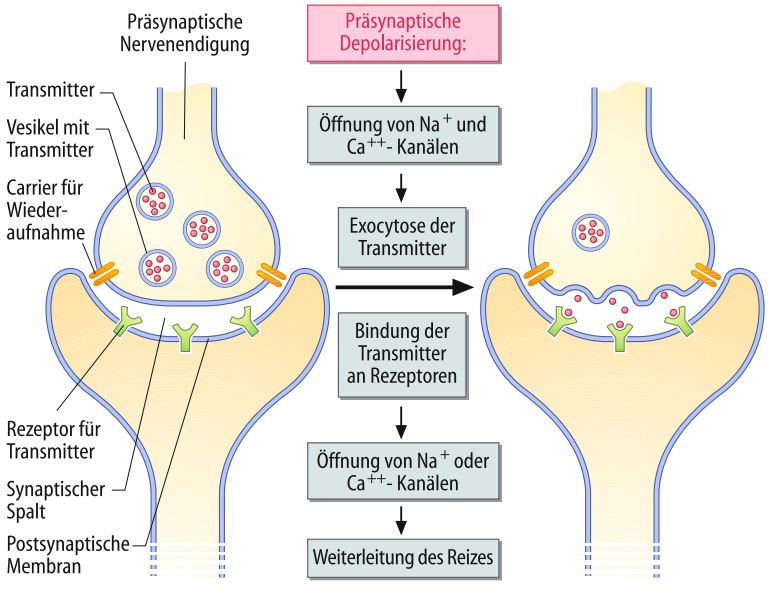


Abb. 25.3 Aufbau und Funktionsprinzip von Synapsen. (Einzelheiten ▶ Text)

Tabelle 25.3 Übersicht über wichtige Neurotransmitter

Transmitter	Vorstufe	Inaktivierung
Acetyl-Cholin	Acetyl-CoA und Cholin	Acetylcholinesterase, Wiederaufnahme von Cholin
Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin	Tyrosin	Wiederaufnahme, enzymatischer Abbau
Glutamat		Wiederaufnahme
γ-Aminobutyrat	Glutamat	Wiederaufnahme
Glycin		Wiederaufnahme
Serotonin	Tryptophan	Wiederaufnahme, enzymatischer Abbau
Endorphine, Enkephaline	Proopio-melanocortin	enzymatischer Abbau

25.3.4 Mit Ausnahme von Acetyl-Cholin sind Transmitter Aminosäuren, deren Derivate oder Peptide

Die Reizübertragung an Synapsen setzt die Bereitstellung entsprechender Transmitter voraus. Diese sind zum überwiegenden Teil Aminosäuren oder deren Abkömmlinge. Die wichtigsten im Nervensystem vorkommenden Transmitter sind in Tabelle 25.3 zusammengestellt:

- **Acetyl-Cholin** entsteht in den entsprechenden Neuronen aus Acetyl-CoA und Cholin. Seine Inaktivierung erfolgt im synaptischen Spalt durch die Acetylcholinesterase. Das dabei frei gesetzte Cholin wird präsynaptisch wieder aufgenommen und zur Resynthese von Acetyl-Cholin verwendet.
- **Dopamin**, **Noradrenalin** und **Adrenalin** werden aus Tyrosin synthetisiert. Sie werden vorwiegend durch Wiederaufnahme in die präsynaptischen Vesikel inaktiviert, außerdem durch Desaminierung und O-Methylierung.
- **γ-Aminobutyrat** wird aus **Glutamat** gebildet, das seinerseits ebenfalls ein Neurotransmitter ist. Ihre Inaktivierung erfolgt durch Wiederaufnahme in die präsynaptischen Vesikel.
- Die Inaktivierung des Transmitters **Glycin** erfolgt durch Wiederaufnahme in die synaptischen Vesikel.
- **Serotonin** wird aus der Aminosäure Tryptophan gebildet. Seine Inaktivierung erfolgt durch Methylierung oder Desaminierung oder durch Wiederaufnahme in präsynaptische Vesikel.
- **Endorphine** sind durch limitierte Proteolyse aus Proopiomelanocortin gebildete Transmitter. Ihre Inaktivierung erfolgt durch Proteolyse.

Die präsynaptisch freigesetzten Transmitter reagieren in der postsynaptischen Membran mit entsprechenden **Rezeptoren**. Wie den Daten in Tabelle 25.4 zu entnehmen ist, handelt es sich bei vielen dieser Rezeptoren um ligandenregulierte Ionenkanäle. Andere Rezeptoren für Transmitter sind über heterotrimere G-Proteine an entsprechende Signaltransduktionsmechanismen gekoppelt.

Tabelle 25.4 Rezeptoren für Transmitter

Transmitter	Rezeptor	Typ
Acetyl-Cholin	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor Muskarinischer Acetylcholinrezeptor	Natriumkanal G-Protein gekoppelt
Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin	Dopaminrezeptoren D1–D5 α- und β-Rezeptoren	G-Protein gekoppelt
Glutamat	NMDA-Rezeptor AMPA-Rezeptor Kainat-Rezeptor	Calcium- und Natriumkanal Calcium- und Natriumkanal Calcium- und Natriumkanal
γ-Aminobutyrat	$GABA_A$-Rezeptor $GABA_B$-Rezeptor	Chloridkanal G-Protein gekoppelt
Glycin	Glycinrezeptor	Chloridkanal
Serotonin	5HT1-, 5HT2-, 5HT4-Rezeptor 5HT3-Rezeptor	G-Protein gekoppelt Natriumkanal
Endorphine, Enkephaline	Opiatrezeptor	G-Protein gekoppelt

5HT Serotonin (5-Hydroxytryptamin)

In Kürze

- Die Aktivität des Nervensystems beruht auf einer Änderung des Membranpotentials der Neurone. Diese tritt dann ein, wenn spannungsabhängige Na^+-Kanäle bis zum Schwellenwert depolarisiert werden, sich daraufhin öffnen und Na^+ in die Zelle einströmt.
- Sowohl für das Ruhepotential als auch für das Aktionspotential spielen Ionenkanäle eine wichtige Rolle. Spannungsregulierte Ionenkanäle sind für die Fortleitung von Aktionspotentialen verantwortlich, ligandenregulierte Ionenkanäle für die Reizübertragung an Synapsen.
- Die Signalübertragung im Nervensystem erfolgt über elektrische oder chemische Synapsen. Chemische Synapsen enthalten präsynaptisch Transmitter, die bei Depolarisierung in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden und durch Bindung an Rezeptoren in der postsynaptischen Membran die zur Reizweiterleitung nötige Depolarisierung auslösen. Die Inaktivierung der Transmitter erfolgt durch enzymatischen Abbau oder durch Wiederaufnahme in die präsynaptischen Vesikel.
- Mit Ausnahme von Acetyl-Cholin sind Transmitter Aminosäuren, deren Derivate oder Peptide. Die Rezeptoren für viele Transmitter sind ligandenregulierte Ionenkanäle.

25.4 Pathobiochemie

25.4.1 Viele Nervengifte greifen an Ionenkanälen oder der synaptischen Reizübertragung an

Viele von Schlangen, Insekten aber auch von Pflanzen abgegebene Nervengifte beeinflussen hoch spezifisch die Funktion von Ionenkanälen oder beeinträchtigen die Reizübertragung an Synapsen. Diese Verbindungen selbst oder synthetisch hergestellte Derivate von ihnen werden medizinisch angewendet: **Lidocain** ist ein vom Kokain abgeleiteter Wirkstoff, der als Lokalanästhetikum vielfach angewandt wird. Sein molekularer Mechanismus beruht auf einer Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle und damit auf einer Blockade der Nervenleitung. Afferente Fasern sind dabei wesentlich empfindlicher als efferente.

Curare ist ein von Indianern als Pfeilgift aus Pflanzen gewonnenes Alkaloid, das kompetitiv die Bindung von Acetylcholin an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor hemmt. Es wirkt bevorzugt an der motorischen Endplatte und löst Lähmungen aus. In der Medizin werden Abkömmlinge des Curare zur Muskelrelaxation verwendet.

Das **Botulinustoxin** wird von Clostridium botulinum gebildet. Es ist eine hochspezifische Protease, die an der präsynaptischen Membran die SNARE-Proteine (▶ Kap.16.1.3) spaltet. Es verhindert damit die Exocytose von Acetylcholin-Vesikeln der Motoneurone. Die Konsequenz ist eine schlaffe Lähmung, bei Vergiftungen mit dem Toxin erfolgt häufig eine zum Tod führende Atemlähmung. Botulinustoxin wird therapeutisch bei verschiedenen Muskelspasmen sowie in der kosmetischen Medizin zur Besserung mimischer Falten verwendet.

Ergotamin ist das Hauptalkaloid aus dem vom Pilz Claviceps purpurea gebildeten Mutterkorn, das sich z.B. an infizierten Roggenähren findet und früher gelegentlich zu Massenvergiftungen geführt hat. Ergotamin und seine Derivate sind Agonisten von Serotonin-Rezeptoren, darüber hinaus stimulieren sie Dopamin-Rezeptoren. In der Medizin werden sie zur Behandlung von Migräne, der Parkinson Krankheit und als Wehenmittel eingesetzt.

25.4.2 Entzündlich-immunologische und degenerative Vorgänge im Nervensystem sind die Ursache vielfältiger Krankheitsbilder

Das Nervensystem kann von einer Vielzahl von Störungen betroffen werden (Tabelle 25.5). Besonders häufig betreffen diese die cerebrale Durchblutung, sind infektiöser oder toxischer Natur oder beruhen auf Neoplasien. Bei einigen Erkrankungen des Nervensystems spielen entzündlich-immunologische Vorgänge eine wichtige Rolle:

Die **Myasthenia gravis pseudoparalytica** ist eine Autoimmunerkrankung. Die Antikörper richten sich dabei gegen die Acetylcholinrezeptoren an Synapsen-ähnlichen Strukturen der motorischen Endplatte. Zunächst ist das Krankheitsbild durch die Lähmung kleinerer Muskeln, z. B. der Augenlider und der äußeren Augenmuskeln gekennzeichnet. Es kommt zum Hängen der Augenlider (Ptosis). Bei schwererem Verlauf kann die Lähmung auf die gesamte Muskulatur übergreifen. Behandelt wird die Erkrankung mit Hemmstoffen der Acetylcholin-Esterase (Physostigmin,

III

Tabelle 25.5 Erkrankungen des Nervensystems (Auswahl)

Ursachen	Beispiele
Vaskulär	Cerebrale Blutungen, Hirninfarkte Hirnvenenthrombosen
Infektiös	Verschiedene Formen der Meningitis Hirnabszesse
Toxisch	Alkoholdelir Intoxikationen mit Psychopharmaka
Neoplastisch	Meningiome Astrozytome Glioblastome Cerbrale Metastasen
Entzündlich-immunologisch	Multiple Sklerose
Degenerativ	Alzheimer Krankheit Parkinson Krankheit

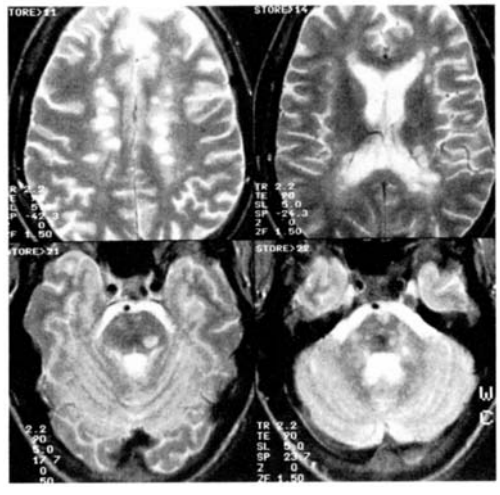


Abb. 25.4 Magnetische Resonanztomographie (MRT) bei Patienten mit multipler Sklerose. Man erkennt deutlich die weißen Herde, die durch den Verlust der Markscheiden entstanden sind. (Aus: Reuter, Springer Lexikon Medizin. Springer 2004)

Neostigmin), welche die Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen und somit den Autoantikörper kompetitiv verdrängen.

Eine ebenfalls entzündlich-immunologische Erkrankung des Zentralnervensystems ist die **multiple Sklerose**. Sie ist mit einer Inzidenz von etwa 150 auf 100000 Personen eine der häufigsten Erkrankungen des ZNS und tritt bevorzugt bei jüngeren Personen auf. Ein charakteristisches Merkmal sind die herdförmigen Läsionen, die durch den Verlust der Markscheiden entstehen (Abb. 25.4). Je nach Lokalisation der Herde kommt es zu den verschiedenartigsten Lähmungserscheinungen. Bei der Entstehung der Erkrankung spielen neben genetischen Faktoren Autoimmunreaktionen gegen verschiedene Myelinproteine eine wichtige Rolle. Diese können T_H1-Zell-vermittelt sein oder auf der Bildung von Autoantikörpern mit Aktivierung des Komplementsystems beruhen. Therapeutisch werden neben Glucocorticoiden Immunsuppressiva verwendet.

Mit dem zunehmenden Lebensalter der Bevölkerung werden degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems immer häufiger. Die **Alzheimersche Erkrankung** ist bereits in ▶ Kapitel 14.5 besprochen worden. Ebenfalls zu den degenerativen Hirnerkrankungen gehört die **Parkinson Krankheit**, von der etwa 1,5–2 % der über 80-Jährigen betroffen ist. Sie ist eine Erkrankung des Extrapyramidal-motorischen Systems. Ursache ist eine Degeneration von Dopamin-produzierenden Neuronen in der Substantia nigra. Ihr Ausfall führt zu einer Hemmung aller Körperbewegungen, sodass die typischen Symptome der Erkrankung, nämlich Zittern der Hände, Steifigkeit der Extremitäten sowie Bewegungsarmut entstehen (s. Lehrbücher der Physiologie). Therapeutisch wird zunächst versucht, den Mangel an Dopamin auszugleichen. Da dieses die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird die Vorstufe des Dopamins, L-Dopa gegeben. Dieses wird über Aminosäuretransporter über die Blut-Hirn-Schranke transportiert und im Hirn zu Dopamin decarboxyliert. Eine vorzeitige Decarboxylierung im Blut muss durch gleichzeitige Gabe von Hemmstoffen der Dopa-Decarboxylase verhindert werden.

26 Tumorgewebe

GK I 14.5

Einleitung

Bösartige Tumoren sind die zweithäufigste Todesursache. Sie entstehen durch Entartung körpereigener Zellen aufgrund von Störungen der normalen Regulation der Proliferationsfähigkeit, infiltrieren und zerstören ihre Umgebung und bilden Metastasen in den verschiedensten Gebieten des Organismus. Krebsauslösende Oncogene beruhen oft auf Mutationen von Wachstumsfaktoren, deren Rezeptoren und Proteinen, die für die Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren verantwortlich sind. Als Antioncogene bezeichnet man Proteine, die den Zellzyklus an definierten Stellen anhalten. Sehr viele menschliche Tumoren zeichnen sich dadurch aus, dass bei ihnen Mutationen von Antioncogenproteinen vorliegen, die diese funktionslos machen.

Dieses Kapitel gibt einen Einblick in die Tumorentstehung als Ausdruck einer Fehlregulation von Wachstum und Differenzierung. Es betrachtet Oncogene, Antioncogene sowie die Invasion und Metastasierung von Tumoren.

26.1 Tumorentstehung als Ausdruck einer Fehlregulation von Wachstum und Differenzierung

26.1.1 Infiltrierendes Wachstum und Metastasierung sind Eigenschaften bösartiger Tumoren

Tod infolge Erkrankung an bösartigen **Tumoren** ist die zweithäufigste Todesursache in den Ländern der westlichen Welt. Je nach dem Gewebe, von dem sie abstammen, können bösartige Tumoren eingeteilt werden in:

- **Carcinome**, die von Epithelzellen abstammen,
- **Sarkome**, die von Mesenchymzellen abstammen, sowie
- **Leukämien**, die von den blutbildenden Zellen abstammen.

Im Gegensatz zu den gutartigen (benignen) Tumoren zeichnen sich bösartige (maligne) Tumoren durch eine Reihe von Eigenschaften aus, die letztendlich den Tod des Betroffenen hervorrufen:

- Die **Wachstumsregulation** bösartiger Tumoren ist ganz oder wenigstens teilweise aufgehoben.
- Im Gegensatz zu benignen Tumoren wachsen maligne Tumoren **infiltrierend**. Dies bedeutet, dass sie in gesundes, nicht befallenes Gewebe einwachsen und es dabei zerstören.
- Im Gegensatz zu benignen Tumoren haben maligne Tumoren die Neigung zur **Metastasierung**. Man versteht hierunter die Tatsache, dass einzelne Zellen eines malignen Tumors in die Blutbahn und mit dieser in zum Teil weit entfernte Kapillargebiete gelangen. Dort bilden die Tumorzellen dann neue Kolonien, sog. Metastasen.

Die genannten Eigenschaften von Tumorzellen machen verständlich, dass Tumorerkrankungen häufig mit schweren Organschäden infolge des infiltrierenden Wachstums verknüpft sind. Außerdem kommt es durch die multiplen Metastasen von Tumoren zu weiteren Störungen, z. B. Spontanfrakturen des Knochens oder neurologischen Störungen.

26.1.2 Bösartige Tumoren können durch chemisch oder physikalisch ausgelöste Veränderungen des Genoms hervorgerufen werden

Dass Veränderungen des Genoms, also **Mutationen**, Tumoren verursachen können, ist bereits Anfang des letzten Jahrhunderts als Hypothese aufgestellt worden. Ein Beweis, dass mutagene Verbindungen Tumoren auslösen können, konnte durch die Untersuchung des Wirkungsmechanismus einer Reihe **chemischer Cancerogene** geführt werden. Im Allgemeinen sind derartige Cancerogene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine und Amide, Nitrosamine und Nitrosamide, halogenierte Kohlenwasserstoffe u. a.

Sehr häufig entstehen die eigentlichen Cancerogene erst durch die Modifikationen der genannten Verbindungen durch das Biotransformationssystem der Leber (▶ Kap. 21.2.2).

Außer chemischen Carcinogenen gibt es eine Reihe **physikalischer Cancerogene**. Sehr bekannt ist hierbei ultraviolettes Licht, daneben auch Röntgenstrahlen oder die von radioaktiven Elementen ausgesandten α-, β- bzw. γ-Strahlen.

III

Ultraviolettes Licht löst eine **Thymindimerisierung** der DNA aus, die normalerweise durch **Reparaturenzyme** (▶ Kap. 12.4.3) erkannt und beseitigt wird. Bei Defekten des Reparatursystems kommt es zu multiplen Carcinomen der Haut (Xeroderma pigmentosum).

Häufig kann eine Beteiligung chemischer oder physikalischer Cancerogene an der Entstehung humaner Tumoren nach heutigem Kenntnisstand nicht bewiesen werden. Dies schließt jedoch nicht aus, dass die Carcinome durch noch unbekannte Cancerogene ausgelöst werden oder auf dem Boden spontaner Mutationen entstehen.

Eine gemeinsame Eigenschaft aller Tumoren ist, dass in ihnen das **Gleichgewicht von Wachstum und Differenzierung** gestört ist. Auf der Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts beruht die Tatsache, dass der aus 10^{12}–10^{14} Zellen bestehende menschliche Organismus in Organe und Gewebe eingeteilt werden kann, von denen jedes einzelne ganz unterschiedliche Proliferationsgeschwindigkeiten aufweist, die u. a. auch von seinem Differenzierungsgrad abhängen. So teilen sich beispielsweise Nervenzellen des Menschen praktisch nie, während auf der anderen Seite beim Erwachsenen 2,4 Millionen Erythrocyten pro Sekunde ins Blut abgegeben werden, die ja durch Teilung entsprechender Präkursorzellen entstanden sein müssen.

Wachstum, Differenzierung und Zelltod unterliegen außerordentlich komplexen **Regulationsmechanismen**, die in ◘ Abb. 26.1 schematisch dargestellt sind:

- Jede Zelle hat zunächst das Potential, sich durch **Zellteilung** zu vermehren. Sie muss dazu den Zellzyklus (▶ Kap. 16.3.1) durchlaufen.
- Häufig als Folge von Differenzierung und damit Spezialisierung können Zellen in einen nicht mehr teilungsfähigen, sog. **terminal differenzierten** Zustand (G_0-Phase) übergehen. Wenn Zellen wieder aus diesem Zustand in den Proliferationszyklus zurückkehren sollen, bedarf es besonderer Signale.
- Als **Apoptose** bezeichnet man den programmierten Zelltod, der durch extrazelluläre Signale oder bei nicht mehr behebbaren DNA-Schäden auftritt (Kap. 16.3.1)
- Als **Nekrose** bezeichnet man den Zelltod aufgrund externer Stimuli (Virusbefall, Gifte, physikalische Schäden u. a.). Diese ist im Gegensatz zur Apoptose immer mit Entzündungszeichen verbunden.

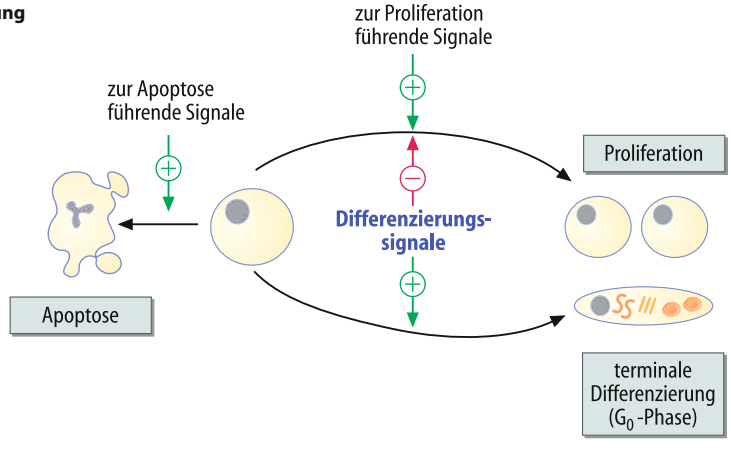
Die Entstehung von Tumoren mit ihrer Tendenz zum nicht regulierten, infiltrierenden Wachstum lässt sich als eine Störung des in ◘ Abb. 26.1 dargestellten Gleichgewichtes darstellen:

- Zur Proliferation führende Signale können **permanent aktiv** werden.
- Der Weg in die terminale Differenzierung und damit die Beendigung der Proliferation kann durch entsprechende Signale **aufgehoben** sein.
- Der Weg in die Apoptose infolge von DNA-Schäden kann **blockiert** sein.

26.1.3 Die medikamentöse Tumortherapie verwendet Arzneimittel, die in die Nucleinsäuresynthese oder die Replikation eingreifen

Arzneimittel, die zur Therapie von Tumorerkrankungen eingesetzt werden können, werden auch als **Cytostatika** bezeichnet. Cytostatika können eingeteilt werden in:

- **Antimetabolite:** Antimetabolite sind Strukturanaloga von Purin- bzw. Pyrimidinbasen oder von Nucleosiden, die



◘ Abb. 26.1 Regulation von Wachstum, Differenzierung und Zelltod (Einzelheiten ▶ Text)

die Biosynthese der für die DNA-Replikation benötigten Bausteine hemmen. Sie sind in Kap. 11.3.5 und 12.3.3 besprochen worden.

- **Alkylierende Verbindungen:** Alkylierende Verbindungen, z. B. das Cyclophosphamid, führen durch eine covalente Brückenbindung zwischen den DNA-Strängen zu einer Hemmung der Replikation.
- Cytostatisch wirkende **Antibiotika** interkalieren zwischen den DNA-Strängen und hemmen somit die DNA-Polymerase.
- **Mitosehemmstoffe:** Mitosehemmstoffe sind beispielsweise Vinca-Alkaloide (▶ Kap. 16.5), die über eine Hemmung des Spindelapparates die Mitose blockieren.

In Kürze

- Bösartige Tumoren werden eingeteilt in Carcinome, Sarkome und Leukämien. Sie haben hohe Wachstumsraten und die Tendenz, in das benachbarte Gewebe einzuwachsen und dieses zu zerstören (infiltrierendes Wachstum). Außerdem können sie in die Blutbahn einbrechen und an häufig weit entfernten Stellen Tochtergeschwülste, sog. Metastasen, bilden.
- Allen Tumoren liegen Veränderungen des Genoms zugrunde, die durch chemische oder physikalische Schädigungen ausgelöst werden oder spontan auftreten. Diese Mutationen führen immer dann zu Tumoren, wenn die normale Regulation der Proliferation derartiger Zellen beeinträchtigt wird und dabei konstitutive wachstumsfördernde Signale auftreten.
- Die zur medikamentösen Tumortherapie verwendeten Arzneimittel werden als Cytostatika bezeichnet. Sie lassen sich einteilen in Antimetabolite, Alkylanzien, cytostatische Antibiotika und Mitosehemmer.

26.2 Oncogene

26.2.1 Wachstum und Differenzierung werden durch extrazelluläre Signalstoffe reguliert

Die Proliferation von Zellen ist ein in verschiedene Stadien einteilbarer Vorgang, der auch als **Zellzyklus** bezeichnet wird (▶ Kap. 16.3.1, ◘ Abb. 16.8):

Für den Übergang von einer Phase des Zellzyklus in die andere ist die Phosphorylierung spezifischer Signalproteine notwendig, wofür spezifische Proteinkinasen benötigt werden. Diese werden durch zyklusspezifische sog. Cyclin-Proteine aktiviert und aus diesem Grund auch als **Cyclin-abhängige Proteinkinasen** (*engl.* cyclin dependent kinases oder **Cdk**) bezeichnet.

◘ Tabelle 26.1 Wachstumsfaktoren im Serum (Auswahl)

Faktor	Funktion
Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGF)	Dient als sog. Kompetenzfaktor, d. h. führt dazu, dass Zellen für andere Wachstumsfaktoren sensitiv werden.
Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)	Dienen als Progressionsfaktoren, d. h. stimulieren Proliferation von Zellen, die durch PDGF kompetent gemacht wurden.
Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-I und IGF-II)	Dienen als Proliferations- und Differenzierungsfaktoren.

Das Verbleiben von Zellen in dem zur Proliferation führenden Zellzyklus hängt von der Anwesenheit von **Wachstumsfaktoren** (◘ Tabelle 26.1) ab. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie über Rezeptoren mit **Tyrosinkinaseaktivität** (▶ Kap. 17.3.3) wirken. Dadurch wird die Transkription von Genen induziert, die für

- gesteigerten Stoffwechsel,
- Biosynthese von extrazellulärer Matrix,
- Nucleotid- und DNA-Biosynthese,
- Transkriptionsfaktoren und
- Signaltransduktion verantwortlich sind.
- Hierzu gehört auch, dass die Transkription einer Reihe cyclinabhängiger Kinasen und Cycline durch die genannten Wachstumsfaktoren induziert wird.

Fehlen die genannten Wachstumsfaktoren, so treten Zellen entweder in die G_0-Phase ein oder sterben durch Apoptose (s. u.).

26.2.2 Mutationen der für die Wachstums- und Differenzierungsregulation verantwortlichen Protooncogene führen zu tumorauslösenden Oncogenen

In den letzten Jahren ist es gelungen, eine große Zahl von Genen zu isolieren, die für Tumoren charakteristisch sind und infolge dessen auch als **Oncogene** bezeichnet werden (◘ Tabelle 26.2). Ein überraschendes Ergebnis bei der Charakterisierung der Oncogene und der Aufklärung der Aminosäuresequenz der zugehörigen Proteine war die Tatsache, dass viele Oncogenproteine Strukturähnlichkeiten mit den an der **Wachstumsregulation** beteiligten Faktoren

III

Tabelle 26.2 Protooncogene und zugehörige c-Oncogene (Auswahl)

Wachstumsfaktoren	
PDGF (Platelet derived growth factor)	sis-Oncogen
FGF (Fibroblast growth factor)	int 2-Oncogen
Transmembranäre Wachstumsfaktorrezeptoren	
EGF-Rezeptor	erbB-Oncogen
M-CSF-Rezeptor	fms-Oncogen
Membranassoziierte Tyrosinkinasen	
Abl-Tyrosinkinase	abl-Oncogen
Nicht rezeptorgebundene Tyrosinkinasen	
Src-Tyrosinkinase	Src-Onkogen
Membranassoziierte Guaninnucleotid-bindende Proteine	
Ras-Protein	ras-Oncogen
Cytosolische Serin-Threoninkinasen	raf-mil-Oncogen mos-Oncogen
Cytosolische Hormonrezeptoren	
Schilddrüsenhormonrezeptor	erbA-Oncogen
Transkriptionsfaktoren	fos-, jun-, myc-, myb-, rel-Oncogene
Apoptosefaktoren	bcl2-Oncogen

zeigen. Dies hat zu der Annahme geführt, dass sie aus den normalen, für die Proliferation von Zellen notwendigen Genen entstanden sind.

- Als **Protooncogene** werden die normalen für Zellwachstum benötigten Gene bezeichnet.
- Als **zelluläre Oncogene** (c-Oncogene) werden die mit diesen strukturverwandten, durch Mutation entstandenen tumorerzeugenden Gene bezeichnet.
- Als **virale Oncogene** (v-Oncogene) werden entsprechende Gene aus Viren (s. u.) bezeichnet.

Oncogene können dabei mutierte Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren oder Bestandteile der intrazellulären Signaltransduktion der Wachstumsfaktoren sein. Entscheidend ist in jedem Fall, dass sie zu einer **permanenten Aktivierung** der zur Proliferation benötigten Signalwege führen. Dies ist in Abb. 26.2 am Beispiel des **ras-Oncogens** dargestellt, das durch Mutation aus dem natürlicherweise vorkommenden ras-Gen entstanden ist.

26.2.3 Tumorauslösende Viren besitzen aus Protooncogenen abstammende virale Oncogene

Eine Reihe von RNA-Viren sind tumorerzeugend und werden infolgedessen als **oncogene RNA-Viren** (Oncorna-Viren) bezeichnet. Zusätzlich zu den für den normalen Infektionszyklus der Viren benötigten Genen (▶ Kap. 15.2) besitzen sie **v-Oncogene**, die ähnlich wie die oben genannten c-Oncogene strukturelle Ähnlichkeiten mit zellulären Protooncogenen haben. Da während des Infektionszyklus von RNA-Viren deren Genom in DNA umgeschrieben und in das Wirtsgenom eingebaut wird, liegt die Annahme nahe, dass Protooncogene oder zumindest Teile von ihnen bei diesem Vorgang in das virale Genom gelangt sind und dort möglicherweise Mutationen durchgemacht haben, die dann zur Entstehung derartiger v-Oncogene geführt haben.

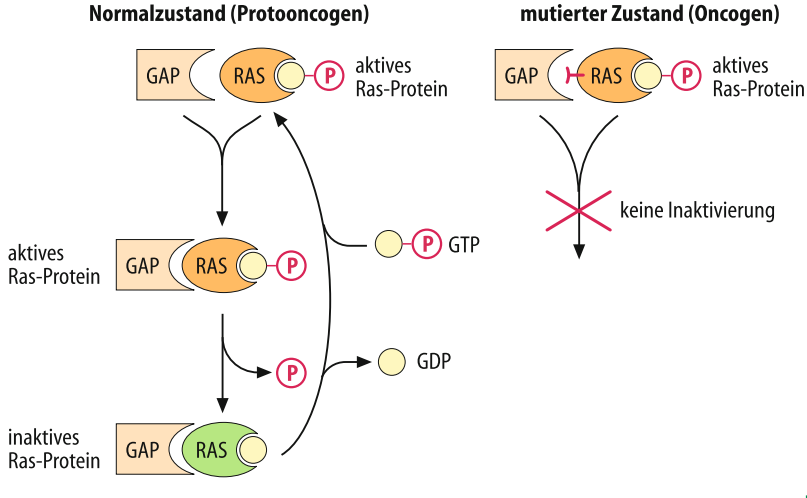


Abb. 26.2 Das Ras-Protein als Protooncogen und im zum Oncogen mutierten Zustand. Das Ras-Protein ist ein G-Protein, welches in die Signaltransduktion der den Zellzyklus regulierenden Wachstumsfaktoren eingeschaltet ist. Für die Inaktivierung des GTP-beladenen Ras-Proteins in die GDP-beladene Form ist ein GAP-Protein (GTPase-aktivierendes Protein) notwendig. Mutationen im Ras-Protein, die die Bindung von GAP verhindern, stabilisieren das an Ras gebundene GTP, womit Ras daueraktiviert bleibt

Bei anderen Retroviren, die häufig nach einer längeren Latenzzeit Tumoren erzeugen können, lassen sich keine Oncogene nachweisen. Man nimmt an, dass die tumorerzeugende Aktivität dieser Viren dadurch zustande kommt, dass das Retrovirus in unmittelbarer Nähe eines zellulären Oncogens oder Protooncogens ins Wirtsgenom integriert wird, welches dadurch vermehrt exprimiert wird.

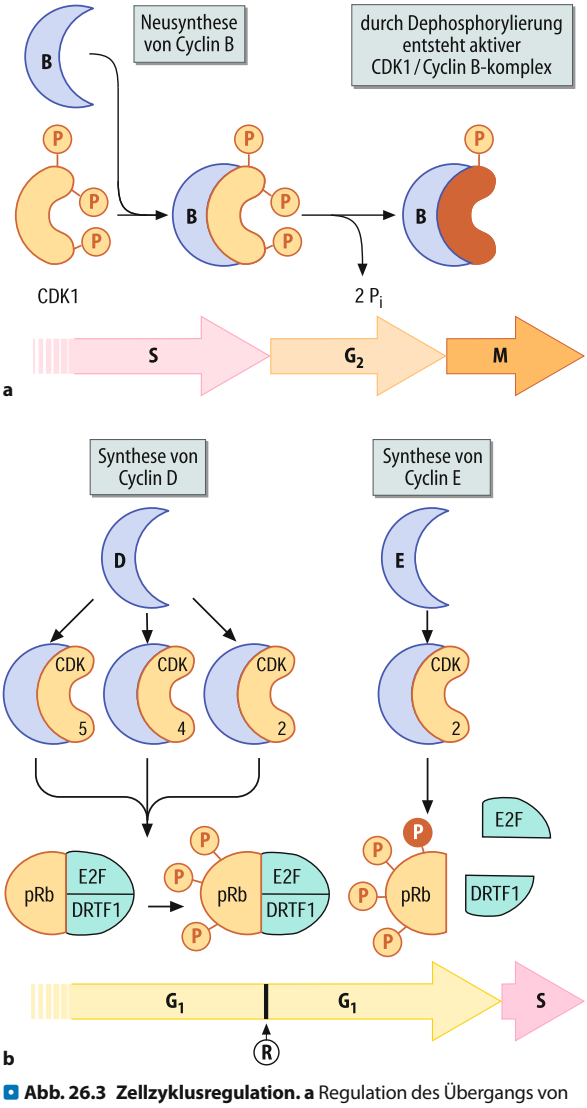
In Kürze

- Normale wachsende Gewebe sind für das Durchlaufen des Zellzyklus auf eine Reihe von Wachstumsfaktoren angewiesen. Diese stimulieren die Proliferation und verhindern, dass die Zellen entweder in den Differenzierungsweg oder in die Apoptose eintreten.
- Bei Tumoren findet sich dagegen häufig eine Unabhängigkeit der Proliferation von Wachstumsfaktoren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in Tumoren Oncogene exprimiert werden, die durch Mutationen der für die Regulation von Wachstum und Differenzierung verantwortlichen Protooncogene entstehen.
- Viele tumorauslösende RNA-Viren enthalten Gene, die mit Protooncogenen verwandt sind und deswegen als virale Oncogene bezeichnet werden. Die Integration eines Retrovirus ins Wirtsgenom in unmittelbarer Nähe eines Protooncogens kann evtl. zu dessen vermehrter Expression führen.

26.3 Antioncogene

Eigenschaften von Antioncogenen. Bei normalen Zellen führen Beschädigungen der DNA, die durch die verschiedensten Noxen ausgelöst werden können, dann zum Stillstand der Proliferation und häufig zum Absterben durch Apoptose, wenn die zellulären DNA-Reparatursysteme (▶ Kap. 12.4.3) nicht zur Beseitigung des Defekts imstande sind. Eine wichtige Rolle hierbei spielen Proteine, die den Zellzyklus regulieren und als **Antioncogene** bzw. **Tumorsuppressorproteine** bezeichnet werden. Besonders gut aufgeklärt ist der Wirkungsmechanismus von zwei Tumorsuppressorproteinen, dem **Protein p53** sowie dem **Retinoblastomprotein pRb** (▶ Kap. 16.3.1):

- Die normale Funktion von **pRb** besteht darin, für den Übergang in die S-Phase des Zellzyklus benötigte Transkriptionsfaktoren zu binden und damit zu inaktivieren (◘ Abb. 26.3). Erst nach Phosphorylierung von pRb



◘ **Abb. 26.3 Zellzyklusregulation. a** Regulation des Übergangs von der G_2-Phase zur M-Phase des Zellzyklus durch Cdk 1. Die Proteinkinase Cdk 1 wird während des gesamten Zellzyklus synthetisiert. Sie kann mit Cyclin B assoziieren, welches während der G_2-Phase synthetisiert wird. Wegen der Phosphorylierung der Aminosäuren Thr 14 und Tyr 15 in der ATP-Bindungsstelle der Kinase ist der Komplex jedoch inaktiv. Ein am Ende der S-Phase entstehendes Signal dephosphoryliert die genannten Aminosäurereste und legt damit das aktive Zentrum des Cdk 1-Cyclin B-Komplexes frei. **b** Regulation des Übergangs von der G_1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus. Die Cdks 5, 4 und 2 sind während des gesamten Zellzyklus nachweisbar. Vor dem Restriktionspunkt werden sie durch Assoziation mit Cyclin D aktiviert. Sie phosphorylieren dann das Retinoblastom Protein pRb, welches die Transkriptionsfaktoren E2F und DRTF1 bindet. Nach dem Restriktionspunkt (*R*) wird Cyclin E synthetisiert, welches die Cdk 2 aktiviert. Diese phosphoryliert jetzt das pRb-Protein (*Rb 105*) an einer vierten Stelle, was zu einer Freisetzung der Transkriptionsfaktoren führt, die für die S-Phase benötigt werden

durch cyclinabhängige Kinasen werden diese Transkriptionsfaktoren freigesetzt und der Zellzyklus kann weiterlaufen.

- Die normale Funktion von **p53** ist die Hemmung des Übergangs in die S-Phase des Zellzyklus bei DNA-Schädigungen. p53 wird als Antwort auf eine DNA-Schädigung vermehrt synthetisiert. Dies löst eine Konzentrationszunahme einer Reihe weiterer Proteine, z. B. des p21-Proteins aus. Dieses bindet Cyclin-abhängige Kinasen und hemmt die Phosphorylierung von pRb und damit kann die Zelle nicht von der G_1 in die S-Phase übertreten.
- Eine weitere Funktion von p53 ist die Aktivierung von Signalen, die zum programmierten Zelltod, der **Apoptose**, führen (▶ Kap. 16.3.1).

Mutationen in Antioncogenen. pRb ist bei mehr als 60 % aller menschlichen Tumoren und p53 bei über der Hälfte aller menschlichen Tumoren deletiert oder zur Funktionsunfähigkeit mutiert. Damit entfallen wichtige Kontrollelemente für den Zellzyklus, was verständlich macht, dass Zellen mit derartigen Mutationen zu gesteigerten Proliferationsraten neigen.

Auch die beispielsweise an der Entstehung des Gebärmutterhalskrebses beteiligten **Papillomviren** verfügen über Mechanismen zur Ausschaltung von p53 und pRb. Sie synthetisieren die Virusproteine E6 und E7, die an p53 und pRb binden und diese damit inaktivieren.

In Kürze

- Antioncogene verhindern die Zellteilung bei DNA-Schäden, welche daraufhin repariert werden oder zur Apoptose der Zelle führen. Mutationen von Antioncogenen (Tumorsuppressor-Proteine) sind für viele Tumoren charakteristisch. Zwei besonders wichtige Tumorsuppressor-Proteine sind das Protein p53 sowie das Retinoblastom-Protein pRb.

26.4 Invasion und Metastasierung von Tumoren

Solange Tumoren auf ihre Ausgangspunkte beschränkt sind, können sie meist durch einen operativen Eingriff entfernt werden. In vielen Fällen zeigen Tumoren jedoch die Tendenz, in die Gefäßbahn einzubrechen und sekundäre Tumoren zu bilden, die an den verschiedensten Stellen des Organismus lokalisiert sein können und als **Metastasen** bezeichnet werden.

Für die Invasion und Metastasierung von Tumoren sind eine Reihe von Mechanismen notwendig, die u. a. potentiell Möglichkeiten zu therapeutischem Eingreifen bieten:

- Ab einer bestimmten Tumorgröße müssen Tumoren mit Blutgefäßen versorgt werden. Dies induziert das Tumorgewebe selbst durch Freisetzung **angiogenetischer Faktoren**.
- Tumorzellen können in Blut- bzw. Lymphgefäße eindringen, wenn es ihnen gelingt, aus dem Tumorzellverband auszubrechen, mit der Basalmembran der Blutgefäße Kontakt aufzunehmen, diese durch entsprechende **Proteinasen** (Matrix-Metalloproteinasen) aufzulösen und aufgrund gesteigerter Motilität in die Blutbahn zu gelangen.
- Nach dem Transport in die Blutbahn bleiben Tumorzellen meist im Kapillarbett stecken, wonach der umgekehrte Vorgang der **Extravasation** und der Ansiedlung in einer neuen Umgebung stattfindet.

Zurzeit wird intensiv versucht, Arzneimittel zu entwickeln, die die durch Tumorzellen ausgelöste Angiogenese verhindern. Damit könnte sowohl das Tumorwachstum reduziert als auch die Tendenz zur metastatischen Ausbreitung vermindert werden.

In Kürze

- Tumoren können mittels angiogenetischer Faktoren Anschluss an Gefäße erlangen und in diese mit spezifischen Proteasen eindringen. Bleibt Tumorgewebe im Kapillarbett stecken, tritt es aus der Blutbahn aus und besiedelt neues Gewebe (Extravasation). Die bei der Metastasierung ablaufenden Vorgänge, besonders die Induktion der Angiogenese, gilt als potentieller Angriffspunkt neu zu entwickelnder Arzneimittel.

Anhang

Maßeinheiten, Präfixe und Normwertbereiche – 487

Abkürzungsverzeichnis – 489

Sachverzeichnis – 493

Maßeinheiten, Präfixe und Normwertbereiche

Maßeinheiten

Die IFCD (International Federation for Clinical Chemistry) und die IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) haben gemeinsame Empfehlungen zur Vereinheitlichung von Maßeinheiten verabschiedet, die sog. SI-Einheiten (Système International d'unités).

Das Maßsystem basiert auf den Grundeinheiten: Meter (m), Kilogramm (kg), Sekunde (s), Ampère (A), Kelvin (K), Mol (mol), Candela (cd) (Tab. 1).

Die Einheiten für z. B. Volumen, Konzentration, Kraft und Druck werden von diesen Grundeinheiten abgeleitet (Tab. 2).

Tabelle 1. SI-Basiseinheiten, Namen und Symbole

SI-Basisgröße	SI-Einheit	Symbol	Bemerkungen
Länge	Meter	m	1 Ångström (Å) = 10^{-10} m = 0,1 nm
Masse	Kilogramm	kg	
Zeit	Sekunde	s	1 min = 60 s 1 h = 3600 s 1 d = 86400 s
Stromstärke	Ampère	A	
Temperatur	Kelvin	K	Temp. in °C = Temp. in K – 273,2
Stoffmenge	Mol	mol	1 mol = 6,022 · 10^{23} Teilchen (Avogadro-Konstante)
Lichtstärke	Candela	cd	

Tabelle 2. Abgeleitete Basiseinheiten, Namen und Symbole

Abgeleitete Größe	Einheit	Symbol	Ableitung	Bemerkungen
Volumen	Liter	l	10^{-3} m^3	1 l = 1 dm^3 1 ml = 1 cm^3 1 µl = 1 mm^3 1 nl = 1 $µm^3$
Konzentration	Molarität	M	mol l^{-1}	1 mmol l^{-1} = 1 mol m^{-3} 1 µmol l^{-1} = 1mmol m^{-3} Angaben in g%, g/100 ml, mg/100 ml sowie mol%, mval/l oder äq/l, mäq/l sollten nicht mehr verwendet werden
molare Masse, Molmasse (früher: Molekulargewicht)	Dalton	Da	g mol^{-1}	Molekulare Masse (M) = Masse (m)/Stoffmenge (n)
Masse	–	m	g	
Kraft	Newton	N	kg m s^{-2}	
Druck	Pascal	Pa	N m^2	1 Bar = 10^5 Pa = 750 mm Hg 1 mm Hg = 133,3 Pa 1 atm = 1,0133 bar 1 Torr = 1,3332 mbar
Energie, Arbeit, Wärmemenge	Joule	J	N m	1 Kalorie (cal) = 4,1868 J 1 Elektronenvolt (eV) = 1,602 10^{-19} J
Frequenz	Hertz	Hz	s^{-1}	
Leistung	Watt	W	J s^{-1}	
Elektrische Ladung	Coulomb	C	A s	
Spannung	Volt		W A^{-1}	
Reaktionsgeschwindigkeit	–	v	mol s^{-1}	
Katalytische Aktivität	Einheit	U	µmol min^{-1}	
Sedimentationskoeffizient	Svedberg	S	10^{-13} s	
Radioaktivität	Bequerel	Bq	1 Zerfall s^{-1}	1 Curie (Ci) = 3,7 10^{10} Bq

Tabelle 3. Häufig verwendete Zehnerpotenzen, Präfixe und Symbole

Faktor	Präfixum	Symbol
10^{15}	Peta	P
10^{12}	Tera	T
10^{9}	Giga	G
10^{6}	Mega	M
10^{3}	Kilo	k
10^{2}	Hekto	h
10	Deka	da
10^{-1}	Dezi	d
10^{-2}	Centi	c
10^{-3}	Milli	m
10^{-6}	Mikro	µ
10^{-9}	Nano	n
10^{-12}	Pico	p
10^{-15}	Femto	f

Reaktionsschemata

Es bedeuten:

$A \rightleftarrows B$ Hin- und Rückreaktion werden von **verschiedenen Enzymen** katalysiert.

$A \rightleftharpoons B$ Hin- und Rückreaktion werden von **demselben Enzym** katalysiert.

C ⊖↓

$A \rightleftharpoons B$ C **reguliert** die Reaktion von A nach B über eine **Hemmung**; D **reguliert** die Reaktion von B nach A über eine **Aktivierung**.

↑⊕

D

➡ Induktion

➡ Repression

Normwertbereiche

Da in diesem Buch bei einigen biologisch-chemischen Größen, wie z. B. bei der Konzentration der Glucose, den Aminosäuren oder Lipiden im Blut, quantitative Angaben gemacht werden, soll kurz einiges zum Begriff des Normbereiches gesagt werden.

Bestimmt man in einem größeren, klinisch nichtkranken Kollektiv z. B. die Blutzuckerkonzentration, so erhält man eine wichtige Größe, den **Mittelwert**, als das arithmetische Mittel der Werte aller untersuchten Personen: dabei wird die Summe aller Einzelwerte durch die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen dividiert:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

wobei $\bar{x}$ (gelesen »x quer«) den Mittelwert, x_i die Einzelmessung und n die Anzahl der untersuchten Personen (bzw. Untersuchungen) darstellt.

Die Kenntnis des Mittelwertes reicht jedoch nicht aus, da er nichts über die Streubreite, d. h. die Differenz zwischen dem höchsten und niedrigsten Wert aussagt. Die Angabe der Streu- oder Variationsbreite ist wiederum unbefriedigend, da 1. nur die beiden Extremwerte berücksichtigt werden und 2. die Variationsbreite durch die Anzahl der Messungen bestimmt wird. Je mehr Messwerte vorliegen, desto höher wird die Differenz zwischen den beiden Extremwerten.

Aus diesen Gründen berechnet man die Standardabweichung (s) oder Variabilität nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Sie stellt ein Maß für die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert dar. Ermittelt man die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Messgrößen in einem Kollektiv, so kann diese eine beliebige Kurvenform haben. Im Idealfall gruppieren sich die Messwerte in Form einer **Normalverteilung** (GAUSS-Verteilung) um den Mittelwert ($\bar{x}$). Die GAUSS-Verteilung entspricht einer Glockenkurve, wobei die beiden Wendepunkte von entscheidender Bedeutung sind: der Abstand zwischen $\bar{x}$ und dem Wendepunkt ist der Wert s, die Standardabweichung.

Um die Normalwerte von den pathologischen Resultaten deutlich zu trennen, muss man auf beiden Seiten der Kurve Grenzen zwischen den bei Gesunden häufigen bzw. den seltenen Werten ziehen. Als Grenze des sog. **Normwertbereiches** definiert man im Allgemeinen – beim Vorliegen einer Normalverteilung – die Spanne innerhalb der **doppelten Standardabweichung** ($\bar{x} \pm 2s$) zu beiden Seiten des Mittelwertes. Dieser Bereich schließt die mittleren 95% der Verteilung ein (Vertrauensbereich oder Normbereich).

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
ABC	ATP bindende Kassette
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	*Acquired Immunodeficiency Syndrome*
Ala	Alanin
δ-ALA	δ-Aminolävulinat
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-abhängige Proteinkinase
ANF	atrialer natriuretischer Faktor
ANP	atriales natriuretisches Peptid
Arg	Arginin
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
AVP	Arginin-Vasopressin
bp	Basenpaare; *base pairs*
BSE	bovine spongiforme Encephalopathie
C	Cytosin
CaM	Calmodulin
CAM	*cell adhesion molecule*
cAMP	3′,5′-cyclo-AMP
CCK/PZ	Cholecystokinin/Pankreozymin
CD	Differenzierungscluster (*Cluster of Differentiation*)
cdk	Cyclin abhängige Proteinkinase (*cyclin dependent kinase*)
cDNA	complementary DNA (komplementäre DNA)
CDP	Cytidindiphosphat
CFTR	*cystic fibrosis transmembrane conductance*
CK	Kreatinkinase
CMP	Cytidinmonophosphat
CoA	Coenzym A
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CoQ	Coenzym Q (Ubichinon)
CREB	cAMP response-element binding protein
CRH	*corticotropin releasing hormone*
CT	Thyreocalcitonin
CTP	Cytidintriphosphat
Cys	Cystein
Da	Dalton
DHF	Dihydrofolat
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNase	Desoxyribonuklease
Dopa	Dihydroxyphenylalanin
Dopamin	Dihydroxyphenylamin
ECM	*extracellular matrix*
EDRF	*endothelium-derived releasing factor*
EDTA	Ethylendiamin-Tetraacetat
eEF	eukaryoter Elongationsfaktor
EGF	*epidermal growth factor*; epidermaler Wachstumsfaktor
EPO	Erythropoietin
ER	endoplasmatisches Reticulum
FAD	Flavinadenindinucleotid
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FMN	Flavinmononucleotid
Fru	Fructose
Fuc	Fucose
G	Guanin
GABA	γ-Aminobutyrat
Gal	Galaktose
GAP	GTPase aktivierendes Protein
GDP	Guanosindiphosphat
GH	*growth hormone;* Wachstumshormon
GIP	gastrisches inhibitorisches Peptid
GK	Glucokinase
Glc	Glucose
GlcN	Glucosamin
GlcNAc	N-Acetyl-Glucosamin
GLDH	Glutamatdehydrogenase
Gln	Glutamin
GLP	*glucagon like peptide*; Glucagon-ähnliches Peptid
Glu	Glutaminsäure
GLUT	Glucose-Transporter
Gly	Glycin
GMP	Guanosinmonophosphat
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPI	Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRE	*glucocorticoid responsive element*
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathion-Disulfid
GTP	Guanosintriphosphat
Hb	Hämoglobin
HDL	*high density lipoprotein*
His	Histidin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HK	Hexokinase
HLA	humanes Lymphocytenantigen
HMG-CoA	β-Hydroxy-β-Methyl-Glutaryl-CoA
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie; *high performance liquid chromatography*
Hsp	Hitzeschockprotein
Hyp	Hydroxyprolin
IDL	*intermediate density lipoprotein*
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IGF	insulin like growth factor
IL	Interleukin
Ile	Isoleucin
IP_3	Inositol-(1,4,5)-Trisphosphat
ITP	Inosintriphosphat
Jak	Januskinase
kb	Kilobase
kJ	Kilojoule
K_M	Michaeliskonstante
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
Leu	Leucin
LH	Luteotropes Hormon
LH-RH	LH-*releasing hormone*
Lys	Lysin
Man	Mannose
MAP	Mitogen aktivierte Proteinkinase
MAPK	MAP Kinase
MAPKK	MAP Kinase Kinase
MDR	Multidrug-Resistenz
Met	Methionin
MHC	*major histocompatibility complex*
MMP	Matrix-Metallproteinasen
mRNA	messenger RNA
miRNA	Mikro-RNA
MSH	β-Melanocyten-stimulierendes Hormon
NAD^+	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
$NADP^+$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NANA	N-Acetyl-Neuraminsäure
NDP	Nucleosiddiphosphat
NGF	*nerve growth factor*
NMR	Magnetische Kernresonanz
NMP	Nucleosidmonophosphat
NTP	Nucleosidtriphosphat
OMP	Orotidinmonophosphat
P_i, P_a	anorganisches Orthophosphat
PALP	Pyridoxalphosphat
PAMP	Pyridoxaminphosphat
PAPS	3′-Phosphoadenosyl-5′-Phosphosulfat
PCR	Polymerase Kettenreaktion; *polymerase chain reaction*
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	*platelet derived growth factor*
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PDI	Proteindisulfid-Isomerase
PEP	Phosphoenolpyruvat
PEP-CK	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
PFK	Phosphofructokinase
PG	Prostaglandin
Phe	Phenylalanin
PIH	*prolactin release inhibiting hormone*
PIP_2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PK	Proteinkinase
pO_2	Sauerstoff-Partialdruck
PP_i, PP_a	anorganisches Pyrophosphat
PRL	Prolactin
Pro	Prolin
PRPP	Phosphoribosyl-Pyrophosphat
PTH	Parathormon
RANK	*receptor for activation of nuclear factor κB*
RANKL	Ligand für RANK
RAR	Retinoat-Rezeptor
RER	rauhes endoplasmatisches Reticulum
RFLP	Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus

RNA	Ribonucleinsäure
RNase	Ribonuclease
rRNA	ribosomale RNA
RXR	Retinoat-X-Rezeptor
SCID	*severe combined immunodeficiency*
scRNA	*small cytoplasmic RNA*
SDS	Na-Dodecylsulfat
Sec	Selenocystein
Ser	Serin
SH2	src-Homologie 2
siRNA	*small interfering RNA*
snRNA	*small nuclear RNA*
STAT	*signal transducer and activator of transcription*
STH	somatotropes Hormon, Wachstumshormon
T	Thymin
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
TBP	TATA-Box Bindungsprotein
TF	Transkriptionsfaktor
TGF	*transforming growth factor*
TGN	Trans-Golgi-Netzwerk
TH	T-Helferzellen
THF	Tetrahydrofolat
Thr	Threonin
TMP	Thymidinmonophosphat
TNF	Tumornekrose Faktor
TRH	*thyreotropin releasing hormone*
tRNA	transfer RNA
Trp	Tryptophan
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTP	Thymidintriphosphat
TXA	Thromboxan
Tyr	Tyrosin
U	Uracil
UDP	Uridindiphosphat
UDPG	Uridindiphosphat-Glucose
UMP	Uridinmonophosphat
UTP	Uridintriphosphat
Val	Valin
VLDL	*very low density lipoprotein*
vWF	von-Willebrand-Faktor
YAC	*yeast artifical chromosome*; künstliches Hefechromosom

Sachverzeichnis

Im Druck **fett** hervorgehoben sind die Seiten, auf denen das Stichwort ausführlich dargestellt ist. (F) verweist auf eine Abbildung. Grün markierte Einträge verweisen auf einen Krankheitsfall (Fall 1)

A

Abstoßungsreaktion 387, **399**
ACE-Hemmer 42
Acetacetat 105, 106, 149 (F)
Acetacetyl-CoA 106, 106 (F), 148
Acetaldehyd 158, 441
Acetoacetat 105, 105 (F), 106 (F)
Aceton 105
Acetylcholin 348, 476
Acetyl-CoA 102, 105, 106, 107 (F), 110, 116, 148, **158**, 188, 444, 456
– Bildung 158, 162
– Oxidation 161
– Regulation **162**, **163**
Acetyl-CoA-Carboxylase 110 (F), 115 (F), 116, 190
Aconitase 159
ACTH 31, 326, 327, 336, 346, 347
Actin **317**, 449–452, 452 (F)
– filamentöses 317
– globuläres 317
– Polymerisierung 317, 317 (F)
Actinfilamente 317
Acyl-Carnitin 104, 104 (F)
Acylcarrier 109, 109 (F)
Acyl-CoA 101, 104 (F), 113
Acyl-CoA-Dehydrogenase 122 (F), 169
Acyl-CoA-Synthetase 101
Adapter 265
Adaptine 300
Adenin 193 (F), 194
Adeninnucleotide 203
Adenosin, Durchblutung 194
Adenosindiphosphat ▶ ADP
Adenosinmonophosphat ▶ AMP
Adenosintriphosphat ▶ ATP
Adenylatcyclase 326, 327 (F), 349, 350
Adenylatkinase 180
Adhäsionsproteine 31
Adiponectin 446
Adipositas 447
ADP 78, 162, 190
Adrenalin 70, 76, 79, 114, 115, 192, **348**, **476**
– Lipolyse 187, 445
adrenocorticotropes Hormon ▶ ACTH
adrenogenitales Syndrom 347
Adrenoleukodystrophie 105
Affinitätschromatographie 24, 25 (F)
Aflatoxin 438
Agarosegelelektrophorese 217
Ahornsirupkrankheit 215
AIDS 397, **398**
Akromegalie 337
Aktionspotential 474
akute allergische Reaktion 398
Akute-Phase-Proteine 380, 383, 436
Akzeptormembran 299
Alanin 14 (F), 138, 144, 144 (F), 146 (F), 148, 189
Albumin 135
Aldosen 49
Aldosteron 358, **360**
Alkoholabusus 433, 440, 441
Alkylantien 481
Allergie 12
Allopurinol 42, 208
Alzheimer-Erkrankung 282, 478
Alzheimer-Plaques 282
Amadori-Umlagerung 88
Amanitin 31, 318
Amethopterin 42
Amine, biogene 140, **153**
Aminoacyl-tRNA 265–268
Aminoacidämie 354
Aminopeptidase 137
Aminosäuren 9, 10, **13–19**
– Abbau 137, 148
– aromatische 13
– bedingt essentielle 148
– Biosynthese 148, 163
– Dansylierung 20
– Decarboxylierung 153
– Derivatisierung 18 (F)
– Desaminierung 141–143, 143 (F), 144
– Einteilung 13, 14
– essentielle 15, 148, **402**
– Funktionen 140 (F)
– glucogene 15, 66, **148**, 188, 402
– ketogene 15, 148
– nicht-essentielle 15, 148
– nichtproteinogene 15
– Plasmakonzentration 138
– proteinogene **14**, 14 (F), 15, 138, 402
– Resorption 183
– Säure-Basen-Eigenschaften 16
– Stoffwechsel **138**, **139**, 139 (F), **140**, 141–153
– Struktur 13. 13 (F)
– Transaminierung 141, 141 (F), 184
– Trennung 17
Aminosäureoxidasen 143
Aminosäuresequenz, Proteine 26
Aminozucker 53
Aminotransferasen **141**, **142**
Ammoniak 142
– intestinale Rückresorption 429
– Plasmakonzentration 142–144, 154
AMP 78, 190
– Bildung 198
Amylose 52 (F)
Anabolika 343
Anämie
– angeborene hämolytische 88, 89
– Eisenmangel 370, 419
– hämolytische 88, 89, 369, Fall 10
– hyperchrome makrozytäre 409, 410
– hypochrome 419
– makrozytäre 409, 410

Anämie
– megaloblastische 370
– mikrozytäre 419
– perniziöse 410
Anaphylaxie 12
– systemische 398
Androgene **342**, 342 (F)
– Biosynthese 342 (F)
– Knochenstoffwechsel 467
– Wirkungen 342, 343
Anenzephalie 409
Angiogenese 484
angiotensin converting enzyme 359, 363
Angiotensin 31, 358, 359, 359 (F), 458
Angiotensinogen 358, 446
ANP ▶ natriuretisches Atriumpeptid
Antibiotika 228, 273
– cytostatisch wirkende 481
Antibiotikaresistenz 234
Anticodon 266
antigene Determinante 385
Antigene 384, **385**, **386**
Antigenpräsentation **385**, **386**
Antigen-präsentierende Zellen 385, 386
Antigenprozessierung 389 (F)
Antikörper 391
– monoklonale 394, 394 (F)
– polyklonale 393, 394
Antimetabolite 480
Antioncogene 483
Antioxidantien 410
Antithrombin 377
Antivitamine 404
APC-Resistenz 378, 379
Apoenzym 34
Apolipoproteine 97, 129, 130
Apoptose 293, **308**, 309 (F), **309**, 467, 480, 484
Arachidonsäure 112
Arbeitsbelastung 191, 192
Arbeitsphase 191
Arbeitsstoffwechsel 183
Arginin 14 (F), 148
Argininosuccinaturie 154
Aromatase 343
ARS-Sequenz 237
arterielle Verschlusskrankheit 134, 180
Ascorbinsäure 35, 83, 149 (F), **410**, 411 (F)
Ascorbinsäuremangel 410
Asparagin 14 (F), 148
Aspartat 14 (F), 146, 148
– Pyrimidinsynthese 198
Asthma bronchiale 398
Atmungskette **167–170**, 170 (F), 171, 171 (F), **172–179**
– Enzyme 168
– Regulation 175
Atmungskettenphosphorylierung 9
Atmungskontrolle 175
ATP 8, 8 (F), 33, **57–59**, 78, 190, 312, 453
– Regeneration 191, 191 (F)
ATP-Bildung
– Atmungskontrolle 175
– Citratzyklus 161
– Hemmung 154
– mitochondriale **171**, **172**
ATP-Synthase 171, 172, 172 (F)
Atrogene 189
Ausdauerbelastung 192
Autoimmunerkrankungen 385, **399**
– organspezifische 399
– systemische 399
Autophagosomen 312
Axon 316

B

Bakteriophagen 236, 288
Ballaststoffe 404
Basenanaloga 228
Basenexzisionsreparatur 231, 232 (F)
Bilirubin 372
Bindegewebe **461–465**
– lockeres 463
– straffes 463
Bindung
– energiereiche 8
– glycosidische 51, 53
Biopterin 149 (F)
Biotin 65, **407**, 407 (F)
Biotransformationssystem 436, 437, 437 (F), 438
1,3-Bisphosphoglycerat 58 (F)
Biuretreaktion 24
Blutgerinnung **375**, 375 (F), **376**, 376 (F), **378**, **379**
– Inhibitoren 377
– Störungen 378
Blut-Hirn-Schranke 471
Bluthochdruck 347, 354, 360
Blutplasma **379**, **380**
B-Lymphocyten 294, 384, 386, 387, **388**, 389, 389 (F)
– Aktivierung 390, 394
BMI 447
Body-Mass-Index 447
Bombesin 425
Botenstoffe, extrazelluläre 324–326
– ▶ a. Hormone
Botulinustoxin 477
Bradykinin 362, 383, 458
Brennwert
– physikalischer 401
– physiologischer 401

C

Cadherine 32, **303**
Caeruloplasmin 420
Calciferol 413, 414
Calcium/Calmodulin-Komplex 329
Calcium-ATPase 330 (F), 369, 453
Calciumfreisetzung, intrazelluläre 452, 452 (F)
Calcium-Hydroxylapatit 465
Calciumkanal 329, 330 (F), 452
Calciummangel 414
Calciumresorption 357
– intestinale 414
Calciumspeicher, intrazelluläre 452
Calciumstoffwechsel, Regulation **356**, **357**
Caldesmon 453
Calmodulin **329**
cAMP 77, 77 (F), 80, 326, 327 (F), 458
Cancerogene
– chemische 479
– physikalische 479

Capsid 287
Capsomer 287
Carboanhydrase 422
Carboxypeptidase 137
Carcinom 479
Cardiomyopathie, familiäre hypertrophe 459
Carnitin 103, 104
Carnitin-Acylcarnitin-Transferase 104, 104 (F)
– Mangel 104
Carnitin-Acyltransferase 103
Carnitinmangel 104
Carotine 410
Carrier-Proteine ▶ Transportproteine
Caspasen 309
Catecholamine 153, 153 (F), **348**, **349**, 360
– Biosynthese 348, 348 (F)
Catenine 303
Cathepsin 136, 137
CD4-T-Helfer-Lymphocyten 388, 389
CD8-T-Lymphocyten, cytotoxische 389
cDNA 234
cDNA-Bank 238
Ceramid 94, 122, 122 (F), 123, 123 (F)
Cerebralsklerose 133
Cerebroside 94, 95 (F), 122, 13 (F)
C-Gen 392
cGMP 411
Chaperone 274, 275 (F), 276
Chemokine **334**
Chloramphenicol 273
Chloridkanal 422
Chloridrückresorption 431
Cholangiocyten 435, **439**, 440
Cholecalciferol 357, 413
Cholecystokinin 425, 427
Cholestase Fall 9
Cholesterin 91, 96, 98, **125**, 125 (F), **126–128**, 341, 424 (F)
– Biosynthese 125–128, 128 (F)
– Resorption 427, 428 (F)
– Serumkonzentration 129
– Transport 131
Cholesterinester 91
Cholesterinester-Hydrolase 327
Cholesterinstein 441
Cholsäure 96 (F)
Chondroblasten 461, 466
Chondrocyten 336, 461, **466**
Choriongonadotropin 345
Chorionsomatomammotropin 345
Chorionthyrotropin 345
Chromatin 213, 214, **215**, 304
Chromatographie **17–19**, 23–25
Chromosom 10, **215**, 215 (F)
Chromosomenmutation 230
Chromosomensegregation 229
Chylomikronen 97, 129, 131, 184, 428
Chymotrypsin **47**, 47 (F), 135, 136, 136 (F), 137
Cilien 316, 316 (F)
Citrat 159
Citratsynthase 109, 110 (F), 162
Citratzyklus 9 (F), 10, 109, 148, 148 (F), **157**, 157 (F), **158**, **159**, 160 (F), **161–164**, 164 (F)
– Aktivierung 162
– Energiebilanz 161
– Hemmung 154, 162
– Reaktionsfolge 159, 160
– Regulation 162
– Wiederauffüllung 163
Citrullin 144
Citrullinämie 154
Clathrin 131, 300
Cobalamin 35, 409, 410, 410 (F)
Cobalt 420
Codon **265**
Coenzym A **101**, 407
– Biosynthese 408 (F)
Coenzyme 34, **35**, 404
– wasserstoffübertragende 167
Colchizin 208, 318
Colitis ulcerosa 434
Coma
– diabeticum 354, 355 (F)
– hepaticum 154, 441
Compactin 128 (F), 129
complementary DNA ▶ cDNA
Connexine 298
Cop-Proteine 300
Cori-Zyklus 66
Corticotropin Releasing Hormone 31
Cortisol 336, **346**
– Biosynthese 345, 345 (F), 346
Cortison **346**
Cosmide 236
COX ▶ Cyclooxygenase 112
COX-Hemmer 42
C-Peptid 351
C-reaktives Protein 381, 383
Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung 282
CRH 31
Crigler-Najjar-Syndrom 373
Crinophagie 433
Cromatin 213
C-terminale Domäne 247, 251
CTP 204
Curare 477
Cushing-Syndrom 347
3′,5′-cyclo-AMP 326
Cycloheximid 273
Cyclophiline 276
Cystein 14 (F), 142 (F), 148, 152
Cytochalasin 318
Cytochrom C 169, 310
Cytosin 194
Cytoskelett **314**, **315**, 315 (F), **316–318**
Cytostatika 480, 481

D

Defensine 381
Degeneration, hepatolenticuläre 420
Dendriten 316
Desaturasen 111, 111 (F)
Desmosomen 304, 317
Desoxyribonucleinsäure ▶ DNA
Desoxyribonucleotide 299
Desoxyribose 49, 193
D-Gen 393
Diabetes mellitus 105, 346
– Spätkomplikationen 355
– Typ I 399, 354, Fall 3
– Typ II 354
Diacylglycerin 112 (F), 329
Diarrhoe 433
Digitalisglycoside 51
Diphtherie 281

Diphtherietoxin 273
Disaccharide 51, 51 (F), 52
Disaccharidasemangel 433
Disulfidbindung 28
DNA 3, 10, , **211–242**
– Aufbau **211**, **212**, 212 (F), **213**, 213 (F)
– Denaturierung 216, 216 (F)
– genomische 233
– Insertion 230
– Nucleinsäuresequenz 217, 218
– proteincodierende 233
– rekombinante 233
– Substitution 230
– Transition 230
– Transversion 230
DNA-Bank 237, 238
DNA-Ligase 226, 226 (F)
DNA-Polymerase 220, 222, 223, **224**
DNA-Reparaturenzyme 480
DNA-Reparaturmechanismen **231**, 480
DNA-Replikation 10, **222**, **223**, 223 (F), **224–228**
– Elongation 224
– Hemmung 228, 229
– Initiation 223
– Termination 226
DNA-Schädigung 179
DNA-Sequenzierung 217, 218, **220**, 220 (F), **221**
DNA-Viren 287, **292–294**
– humanpathogene 292
Dolichol 91
Dolicholphosphat 86, 86 (F)
Donormembran 299, 300
Dopamin 153, **476**
Doppelhelix 211
Dubin-Johnson-Syndrom 373
Dünnschichtchromatographie 17
Duodenalulcus 431
Durchfall 433
Duchenne-Muskeldystrophie 459
Dynamin 300
Dynein 316
Dyslipoproteinämie 133, 134
Dystrophin 454, 454 (F)
Dystrophin-Glycoprotein-Komplex 454, 454 (F), 458

E

Edman-Methode 26
Effektorcaspasen 309
Effektorzellen 388
EGF 333
Ehlers-Danlos-Syndrom 468
Eikosanoide 92, 112, 403
– Biosynthese 112, 112 (F)
– Freisetzung 431
Eisen 416
Eisenmangelanämie 370, 419
Eisenresorption, intestinale 417, 418, 418 (F)
Eisenstoffwechsel 416, 417, 417 (F)
– Regulation 418, 419, 419 (F)
Eisenüberladung 419
Eiweiße ▶ Proteine
Elastase 137, 465
Elastin 461, **463**
Elektrolyte 403
– Resorption 429, 430 (F)
Elektrolytstoffwechsel, Regulation **358–360**, 362 (F)
Elektronentransport, mitochondrialer 167, 170
elektrostatische Wechselwirkung, Enzymkatalyse 43
Elongationsfaktoren, Proteinbiosynthese 269
Encephalopathie 154, 165
– bovine spongiforme 282
Endocytose 6, 299, 312
Endonuclease 217
endoplasmatisches Reticulum **310**, 310 (F), **311**
– glattes 4, 295, 310, **311**
– raues 4, 268, 295, 310, **311**
– sarcoplasmatisches 452
Endorphine 31, 476
Endosomen
– frühe 312
– späte 312
Endosymbiontenhypothese 313
Endothelzellen
– Bindegewebe 461
– hepatische 435, 440
Energiebedarf, zellulärer 162, 163
Energiespeicherung 186, 402
Energiestoffwechsel 117
Energieumsatz, Steigerung 456
Enhancer 249, **259**, 324
Enkephalin 31, 425
Enoyl-CoA 102, 102 (F), 103 (F)
Enoyl-CoA-Hydratase 102, 102 (F)
Enoyl-Reduktase 109
Enteroglucagon 425
Enteropeptidase 280, 422
Enterotoxin 433
Enthalpie, freie 6
Enzymaktivität **34–37**
– Bestimmung 35, 36, 36 (F), 37
– klinische Bedeutung 48
Enzyme 31, **33–48**
– aktives Zentrum 39, 43
– Cofaktoren 34
– Einteilung **34**
– geometrische Spezifität 39
– Halbwertszeit 44
– Interkonvertierung 45, 46
– Neusynthese 48
– Nomenklatur 33
– Phosphorylierung 45, 46 (F)
– prosthetische Gruppe 34
– Stereospezifität 39
– zelluläre 48
Enzyminduktion 44
Enzyminhibitoren 41–43
Enzymkatalyse 43
Enzymkinetik **38–42**
Enzymregulation **44–47**
– allosterische 45
– Interkonvertierung 45
Enzymrepression 44
Enzym-Substrat-Komplex 38
epidermal growth factor 333
Epidermolysis bullosa 318, 468
Epitop 385
EPO ▶ Erythropoetin
Ergocalciferol 413
Ergotamin 477
Erkrankungen, genetische 12
Erregungsleitung, Nervensystem **474**, **475**
Erythroblasten 370

Erythrocyten **365–373**
– Energiestofwechsel 369
– Glycolyse 367
Erythropoese 370
Erythropoetin 370
Erythrose 49
Erythrose-4-Phosphat 62 (F)
Erythrulose 49
Estradiol 343
Estrogene 342, **343–345**, 345 (F), 446
– Knochenstoffwechsel 467
– Synthese 446
Ethanol, Stoffwechsel 440, 440 (F)
Euchromatin 304
Exocytose 6, 299, 475
Exon **248**, 252
Exonuclease 217
Exosom 255
Exportine 306
Expressionsvektor 236, 239

F

F-Actin 453
FAD 405 (F), 406
$FADH_2$ 167, 170, 201
Ferritin 417, 418
Ferroportin 417, 418
Fette 403
Fettgewebe **443–448**
– Funktionen 443
– Hormonsekretion 446
Fettresorption, Störungen 432
Fettsäuren 91, **92**
– Abbau 99, 103–105
– – peroxisomaler 104, 105
– Aktivierung 101, 101 (F), 102
– Aufnahme 100 (F), 101
– Biosynthese 63, **107**, **108**, 108 (F), **109**, **110**, 110 (F), **111**, 111 (F), **112–114**, 115, 116, 163
– essentielle 93, 403
– gesättigte 92, 92 (F)
– langkettige 93
– Oxidation 56, **102**, 102 (F), **103**, 103 (F), 116
– Proteinmodifikation 280
– Transportproteine 101
– ungeradzahlige 102
– ungesättigte 92, 92 (F), 102, 111
Fettsäurestoffwechsel, Regulation **114–118**, 115 (F)
Fettsäuresynthase 107–110, 115
Fettsäuretransportproteine 101
Fettsäuretranslokase 101
Fettsäurebindungsprotein, Plasmamembran-assoziiertes 101
Fettsucht 447
Fibrillin 463
Fibrin 375
Fibrinogen 135, 374, 375
Fibrinolyse 180, **378**, 380
Fibrinolysestörungen 378
Fibroblasten 461
Fibrocyten 461
Fibronektin 374, 464
Filamente, intermediäre 317, 318
Filipodien 317
Flagellen 318
Fluor 420
FMN 405 (F), 406
follikelstimulierendes Hormon **342**, 343
Folsäure 35, 408, 409
Folsäureanaloga 409
Folsäuremangel 409
Freisetzungshormone 335
Fructokinase 80
Fructose 49
– Resorption 183
– Stoffwechsel **80**, **81**, 81 (F)
Fructose-1,6-Bisphophat 58 (F), 64 (F), 188
Fructose-2,6-Bisphosphat 58 (F), 78, 188
Fructose-1-Phosphat 80
Fructose-6-Phosphat 57, 58 (F), 62 (F), 63, 65, 83, 84
Fructose-6-Phosphat-2-Kinase 78, 79
Fructoseintoleranz 88
– hereditäre 56, 82
Frühgeborenen-Ikterus 87
FSH **342**, 343
Fucose 83
Fumarase 147 (F), 161
Furanose 50
Fusidinsäure 273

G

G-Actin 449
Galaktokinase 83, 83 (F)
Galaktosämie 88
– hereditäre 83
Galaktose 49, 53, 83, 83 (F)
– Resorption 183
– Stoffwechsel 83, 83 (F)
Galaktoseintoleranz, hereditäre 56
Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase 83, 83 (F)
Gallenflüssigkeit 422, 439
Gallensäuren **126–128**, 423
– Bildung 424 (F)
– hepatischer Kreislauf 439
Gallensteine 441
Ganglioside 94, 95 (F), 122, 123 (F)
Gap Junction 298, 475
Gastrin 424–426
gastroinhibitorisches Peptid 425
GDP 411
GDP-Fucose 83, 83 (F)
GDP-Mannose 83
Gedächtniszellen 390
Gelbsucht ▶ Ikterus
Gelchromatographie 23, 24
Gen 10
Genbank 238, 238 (F)
genetischer Fingerabdruck 218, 219, 219 (F)
Genexpression 10, 11
– Regulation **256–263**
Gen-knockout 239
Genom 10, 211
– Sequenzierung 221
Gentechnik **233–242**
– Anwendung 239
Gerinnungsfaktoren 375, **376**, **377**
Gestagene 336, 343
Gewebe 3
– Funktion 11
Gewebshormone 322, 324, **362**, **363**

GHRH 336, 337
Gicht 207, Fall 2
Giftung 438
glattes endoplasmatisches Reticulum 4, 295, 310, **311**
Gliadin 434
Glucagon 31, 70, 76, 76 (F), 79, 114, 115, **349**
Glucocorticoide 189, 335, 345, **346**
– Abbau 346
– Biosynthese 345, 345 (F), 346
– Knochenstoffwechsel 467
– zelluläre Wirkungen 346
Glucokinase 57, 71, 74, 77
Gluconeogenese **63**, **64**, 64 (F), **65**, **66**, 66 (F), 70, 77, 77 (F), 78 (F), 117, 138, 140, 163, 188, 346, 402
– Regulation 339, 457 (F)
– Stimulation 349
Glucose 9, 49, 50 (F)
– Abbau 57
– Biosynthese 186, 187
– Blutkonzentration 184
– Reaktionsmöglichkeiten 50 (F)
– Resorption 70, 183
– – intestinale 427, 427 (F)
– Verwertung im Nervensystem 471
Glucose-1-Phosphat 82 (F), 83
Glucose-6-Phosphat 57, 58 (F), 65, **69**, 69 (F), 72, 73 (F), 74 (F), 76, 188
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase 61
– Mangel 369
Glucose-1-Phosphat-UTP-Transferase 67 (F), 83 (F)
Glucoseaufnahme 71, 72
– Stimulation 353
Glucosebedarf 188
Glucose-Fettsäure-Zyklus 457 (F), 458
Glucoseintoleranz 347
Glucosephosphorylierung 71, 72
Glucosestoffwechsel 55 (F)
– Regulation **69–80**
Glucosetransporter 71, 72, 445
Glucosurie 70, 354
Glucuronide 82, 438
Glucuronsäure 463
GLUT ▶ Glucosetransporter
Glutamat 14 (F), 146 (F), 147 (F), 148, 476
– Abbau 140
– Leberschaden 154
Glutamatdehydrogenase 144
Glutamin 14 (F), 84, 138, 144, 146, 146 (F), 147 (F), 148, 189
– Abbau 140
– Leberschaden 154
Glutaminase 146 (F)
Glutamin-Synthetase 146 (F), 147 (F)
Glutathion 30, 30 (F), **369**, 369 (F)
Glutathiondisulfid 63
Glutathionperoxidase 179
Gluten 434
Glycin 142 (F), 144, 148
Glycerin 66, 188
– Phosphorylierung 187
Glycerinaldehyd 49
Glycerinaldehyd-3-Phosphat 58, 58 (F), 62 (F), 63
Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase 58, 58 (F), 59, 59 (F)
Glycerolipide 91
α-Glycerophosphat 64 (F), 66
Glycerophosphatzyklus 168, 169 (F)
Glycosaminoglykane 463, 464
Glycogen **53**, 68 (F), 117, 183, 186, 352, 402, 443
– Abbau 68, 68 (F), 69, 74, 180, 456
– Biosynthese **67**, 68, 74
– Muskelgewebe 456
Glycogenin 68
Glycogenolyse 188, 192
– Regulation 339
– Stimulation 348
Glycogen-Phosphorylase 46, 68 (F), 74, 75 (F), 76 (F)
Glycogenspeicherkrankheiten 215
Glycogenstoffwechsel 67–70
– Regulation 76, 76 (F), 78 (F)
– Störungen 88, 89
Glycogen-Synthase 46, 67, 68 (F), 74, 74 (F), 75 (F), 76 (F), 77, 190
Glycolipide 54
Glycolyse **57–59**, 58 (F), 77, 77 (F), 79 (F)
– aerobe 60 (F)
– anaerobe 59, 60, 60 (F), 180
– Regulation 457 (F)
Glycogenose 88
Glycoproteine 22, **53**, 53 (F), 84 (F), **85**, **86**, 86 (F), 296
– Blutplasma 379
Glycosaminoglykane 5, 53, 85, 463, 468
Glycosidase 55
Glycosidbindung 212
GMP 198
GnRH 342, 343
Golgi-Apparat 4, 295, 310, 310 (F), **311**
G-Proteine 324–326
Granulocyten 382, 395
– neutrophile 293, 382
growth hormone ▶ Wachstumshormon
growth hormone releasing hormone ▶ GHRH
GTP 331, 511
Guanin 194, 205
Guaninnucleotide 203
Guanylatcyclase, membrangebundene 325, **332**, 360
Gyrasehemmer 228

H

Halbacetal 49
Häm 169 (F), 272, **365**, 366 (F)
– Abbau 372, 372 (F)
– Biosynthese 163, **370**, 371 (F), **372**
– Struktur 169
Hämochromatose 419, Fall 11
Hämoglobin 88, 135, **365**, 365 (F), **366**, 416, 419
– Biosynthese 370
– CO_2-Transport 368
– fetales 366
– O_2-Anlagerung 366, 367, 367 (F), 368
Hämoglobinopathie 368
Hämophilie A 378, Fall 7
Hämophilie B 378, 379
Hämosiderin 419
Hämosiderose 419
Hämoxigenase 372
Haptoglobin 380

Harnsäure **205**, 206 (F), 207
– Abbau 205, 206
Harnstoff 138, **144**
– Biosynthese 144
Harnstoffzyklus **144**, 145 (F)
– Störungen 154, 155
Haupthistokompatibilitäts-Proteine
▶ MHC-Proteine
HDL 129, 130
Helicase 223
Helix-Loop-Helix 259
Hemidesmosomen 304
Hepadnaviren 292
Heparine 377
Hepatisches Koma Fall 8
Hepatocyten 435, 435 (F)
Hepcidin 418
Hephaestin 417
Herzerkrankung, koronare 133, 134
Herzglycoside 51
Heterochromatin 304
Heteroglykane 5, **53**
– Biosynthese 83, **85**, **86**, 86 (F)
– Stoffwechsel 85, 85 (F), 86
Heteroplasmie 313
Heterozygotie 12
Heuschnupfen 397, **398**
Hexokinase 33, 57, 58 (F), 188, 458
Hexosaminidase 123
Hexosephosphat-Isomerase 58 (F)
high density lipoprotein ▶ HDL
Histamin 362
– Freisetzung 431
Histidin 14 (F), 153
– Abbau 150
Histonproteine 31, 213, 214 (F), 257, 258 (F), 304
Hitzeschockproteine 41, **274**, 275 (F)
HIV-Infektion **398**
HI-Virus 289 (F), **290**, 398
HLA 386
HMG-CoA-Lyase 105, 105 (F)
HMG-CoA-Reduktase 190, 339
HMG-CoA-Synthase 105 (F)
Holoenzym 34
Homocystein 152
Homgentisinsäure 149 (F)
Homoglykane 5, 52, 53
Homoserin 152
Homozygotie 12
Hormone 31, **321**, **322**, **335**, **336**
– effektorische 335
– Einteilung 321, 322, 322 (F)
– gastrointestinale 424, 425
– glandotrope 335
– glanduläre 321
– insulinantagonistische 187
– lipolytische 444 (F)
– plazentare 335, 345
Hormonrezeptoren **322–332**
Hyaluronsäure 179, **463**
Hybridomzellen 394
Hydrolasen 311
– lysosomale 123
β-Hydroxybutyrat 105, 105 (F)
Hydroxylradikal 178
5-Hydroxymethylcytosin 193 (F)
5-Hydroxytryptophan 153
Hyperaldosteronismus
– primärer 360
– sekundärer 360
Hyperammonämie 154
Hyperargininämie 154
Hyperbilirubinämie 373
Hypercholesterinämie 134
Hyperglycämie 70, 87, 354
Hyperinsulinismus 87
Hyperlipidämie 354
Hyperlipoproteinämie 133, 134
Hyperparathyreoidismus 357
Hyperplasie 6
Hyperthyreose 340, 399, Fall 4
Hypertonie 347, 354, 360
Hypertrophie 6
Hyperuricämie 207, 208, 354, Fall 2
Hypervitaminose 404
Hypoglycämie 70, 87
Hypolipoproteinämie 133, 134
Hypoparathyreoidismus 357
Hypophyseninsuffizienz Fall 6
Hypothyreose 340
Hypovitaminose 404
Hypovolämie 358
Hypoxanthin 193 (F), 194, 205

I

IDL 129
IFN ▶ Interferon
IgA 392, 431
IgD 392
IgE 392
IGF-1 333, 336, 337
IGF-2 336, 337
IgG 391, 392
IgM 392
Ikterus 373, 441
– intrahepatischer 373
– Neugeborene 87
– posthepatischer 373
– prähepatischer 373
Immunantwort
– angeborene **381–383**, 382 (F)
– erworbene **384**, 384 (F), **385**, **387–390**
– humorale 384
– zelluläre 384
Immundefekt, schwerer kombinierter 397
Immunglobuline 31, 379, 384, 391–394
– Aufbau 391, 391 (F), 392
– Biosynthese 392, 393, 393 (F)
– Klassenwechsel 393
Immunisierung
– aktive 294
– passive 294
Immunschwäche 397
Immunsuppression, Glucocorticoide 346
Immunsuppressiva 184
Immunsystem, mucosales 431, 431 (F)
Immuntoleranz 396, 397
Impfung 294
Importine 279, 306
Infektion, opportunistische 398
Infektionskrankheiten 12
Inhibin 342
Initiationsfaktoren, Proteinbiosynthese 269, 272
Initiatorcaspase 309
Inositol-1,4,5-Trisphosphat 327, 328 (F), 329

Insertion 230
Insulin 31, 70, 71, 75 (F), 76, 114, 183, **350**, **351**, 351 (F), **352**, 444 (F), 445
– Sekretion 352
– Sekretionssteigerung 184
– Stoffwechselwirkungen 184, 352, 353
Insulinantagonisten 70
insulin like growth factor ▶ IGF
Insulinmangel 354
Insulinresistenz 354
Integrase 291
Integrine 303, 465
Interferone 272, **294**, 333, **334**
Interkonvertierung 45
Interleukin 1 333, 381
Interleukin 2 333, 390
Interleukin 3 333
Interleukin 4 333, 334
Interleukin 6 333, 381
Interleukin 7 333
Interleukin 8 333, 381
Interleukin 10 333, 334
Interleukin 13 333, 334
Interleukine **294**, **333**, 381, 467
– antiinflammatorische 334
– immunmodulatorische 334
– proinflammatorische 333
Intermediärfilamente 317, 318
Intermediärstoffwechsel
– Leber 436
– Regulation 183–192, **348–355**
Intrinsic factor 409
Intron **248**, 251, 252
Ionenaustauschchromatographie 17, 23, 24 (F)
Ionenbindung 28, 43
Ionenkanäle **474**, 474 (F)
– ligandenaktivierte 324
– ligandenregulierte 474
– spannungsgesteuerte 474
IP_3 ▶ Inositol-1-4,5-Trisphosphat
isoelektrischer Punkt 16, 26
Isoenzyme 37
Isoleucin 14 (F)
Isomaltose 51, 52
Isopren 94, 96 (F), 125
– aktives 125, 126 (F)
Isoprenlipide 125–127
Ito-Zellen 435, 440

J

Januskinasen 332
Jod 420
Jodmangelstruma Fall 5
Joining Protein 392
J-Protein 392

K

K_M ▶ Michaeliskonstante
Kallikrein-Kinin-System 362, 363 (F)
Kalorimetrie 401
Kanalproteine 298
Kariesprophylaxe 420
Kartagener-Syndrom 318
Karyopherin-Proteine 306
Katalase 179
Katalyse 43
katalytische Triade 135
Keratinfilamente 318
Kernporen 304, 305 (F)
3-Ketoacyl-CoA 102, 102 (F)
Ketoamin 88
Keto-Enol-Tautomerie 194, 194 (F)
α-Ketoglutarat 146 (F), 148 (F), 154
Ketonämie 354
Ketonkörper
– Oxidation 106, 187, 188
– Synthese 105, 105 (F), 117
Ketonurie 354
Ketosäuren 138
Ketosen 49
Kinine 362
Knochen **465–468**
Knochenmark, Funktionen 11
Knockout-Tiere 240, 241 (F), 242
Knorpel 461, 462
Kodierung 10
Kohlenhydrate **49–89**, **403**
– Funktion **55**, **56**
– Speicherung 56
– Struktur 49–54
Kohlenhydratmalabsorption 87, 433
Kohlenhydratstoffwechselstörungen 87, 88
Kollagen 31, 374, **461–463**
– Biosynthese 462, 463
– – Störungen 468
– fibrilläres 461, 462, 462 (F)
– nicht-fibrilläres 463
– Typ I 465
– Typ IV 463
Kollagenase 137, 465
Koma, hepatisches Fall 8
Koma, hypoglykämisches 471
Kompartiment 3
Komplementaktivierung 395, 395 (F), 396
Komplementsystem 293, 379, 383, 392, **395**, 395 (F), **396**
Koronarangioplastie 180
koronare Herzerkrankung 133, 134
Kreatin **455**
Kreatinin 456
Kreatinphosphat 191, 455
Kreatinstoffwechsel 455, 455 (F)
Kretinismus 340
Kupfer 419, 420
Kupfferzellen 435, 440, 441
Kynurenin 150

L

Lactasemangel 433
Lactat 157
Lactatacidose 87
Lactatdehydrogenase 58 (F), 59, 180
Lactose 51, 55, 83, 403
Lambda-Phage 236, 237 (F)
Lamine 318
Laminin 374, 464, 465
Lasso-Struktur 252
LDL 129, 130
Leber
– Biosynthese von Plasmaproteine 184
– exkretorische Funktionen 439

– Fettsäureaufnahme 188
– Funktionen 11, **436–438**
– Gluconeogenese 77
– Glucosetransport 74
– Glycogenolyse 117
– Glycolyse 77
– Harnstoffbiosynthese 144
– Kohlenhydratspeicherung 56
– Lipidstoffwechsel 98, 116
– zellulärer Aufbau 435
Leberinsuffizienz 154
Leberzellnekrose 440
Leberzirrhose 441, Fall 9
– primär biliäre 165
Leptin 446, 446 (F)
Lesch-Nyhan-Syndrom 207
Leucin 14 (F)
Leucin-Zipper 259, 260 (F)
Leukämie 479
Leukotriene 91, 92, 112, 113, 113 (F)
LH **342**, 343
Lidocain 477
Lineweaver-Burk-Diagramm 41, 41 (F)
Linolsäure 112
Lipasen **99, 100**, 121
– hormonsensitive 46, 100, 177, 445
– intestinale 100
– intrazelluläre 100
Lipide 5, 9, **91–136**
– amphiphile 94, 94 (F)
– Funktion **96–98**
– Klassifizierung 91
– Resorption 131, 184
– Serumkonzentration 129
– Struktur **91–96**
– Transport im Blut **129–133**
Lipidspeicherkrankheiten 124
Lipidstoffwechsel 96, 97 (F), 98
Lipocyten ▶ HO-Zellen
Lipogenese **443**, 444 (F)
– Regulation **114**, **115**, 339, 445
Lipolyse 100, 100 (F), 192, 443, **445**
– Regulation **115**, 445, 445 (F)
– Stimulation 349
Liponsäure 35, 159
Lipoproteine 22, 97, 99, 129, 403
– Abbau 129, 130
– Blutplasma 380
– physikalische Eigenschaften 130
Lipoproteinlipase 99, 129, 130, 184, 444, 445
– Mangel 134
Lipoxygenase 112
Liquor Cerebrospinalis 471
Lumbalpunktion 471
Luteinisierungshormon **342**, 343
L-Xylulose 83
Lymphocyten 11
Lymphocytenantigene, humane ▶ HLA
Lysin 14 (F)
Lysosomen 4, 137, **311**, **312**, 386
Lysozym 381, 382

M

Magensaft 421
Magensaftsekretion, Regulation 424
Magenschleimhaut, Salzsäurebildung 421, 422, 422 (F)
Magenulcus 431
major histocompatibility proteins ▶ MHC-Proteine
Makromoleküle 3, 5
Makrophagen 293, 382
Malabsorption 433, Fall 13
Malaria tropica 368
Malatenzym 110 (F)
Malatdehydrogenase 110 (F), 147 (F)
Malatzyklus 174, 174 (F)
Maldigestion 433
Malonyl-CoA 107, 110 (F), 116
Maltose 51, 52
Mangan 420
Mannose 49, 53, 83
Mannose-1-Phosphat 84 (F)
Mannose-6-Phosphat 83, 84 (F)
Mastzellen 392, 398 (F)
– Bindegewebe 461
Matrix-Metalloproteinasen 465, 484
McArdle-Syndrom 459
Megakaryocyten 374
Melanin 153 (F)
Melliturie 56
Membran **295–301**
– ▶ a. Zellmembran
Membrananker 296
Membrankanäle 298
Membranlipide 403
– Schädigung 179
Membranpotential 484
Membranproteine 31, **296**, **298**
– integrale 296
– periphere 296
Membrantransport 6, **298–301**, 301 (F)
Membranvesikel 298
Menkes-Protein 420
Menstruationszyklus 343, 344 (F)
messenger-RNA ▶ mRNA
metabolisches Syndrom 354
Metallionenkatalyse 43
Metastasierung 479, **484**
Methämoglobin 368
Methämoglobinämie 368
Methionin 14 (F), 151 (F)
– Abbau 150
Mevalonat 125, 126 (F)
Mevinolin 128 (F), 129
MHC-Proteine 384, 385, **386**, 386 (F), 387 (F), 389, 390
Michaeliskonstante 39, 40
Mikrotubuli **314–316**
Mikrovilli 317
Mineralocorticoide 358, 358 (F), 429
Mitochdondrien 4, 295, **312**, **313**, 313 (F)
Mitomycin 228
Mitose 306
Mitosehemmstoffe 481
Mizellenbildung 423, **427**
Mobilferrin 417
Molybdän 420
Monoacylglycerin-Lipase 99, 100 (F)
Monooxigenasen 436
Monosaccharide 49, 50 (F)
– Stoffwechsel **80–85**
Morbus
– Alzheimer 478
– Basedow 399
– Crohn 434, Fall 13
– Meulengracht 373
– Parkinson 478
– Wilson 420

Motilin 425
mRNA **244**, **245**, 251 (F), 304
– Abbau 255, 255 (F), 262 (F)
– Biosynthese 248–255
– Export 254
– Polyadenylierung 254, 254 (F)
mRNA-editing 262
Mucine 421, **422**, 422 (F), 426
Mucopolysaccharidosen 468
multiple Sklerose 473, 478
Murein 53, 54 (F)
Muskeldystrophie 318
– Duchenne 459
Muskelerkrankungen
– angeborene 458, 459
– erworbene 458
Muskelfaser
– rote 455
– weiße 455
Muskelgewebe **449–459**
– Energiespeicherung 455
– Energieumsatz 455
– glattes 453, 453 (F)
– Glycogen 456
– quergestreiftes 449, 450 (F)
– Triacylglycerine 456
Muskelkontraktion 450, 451 (F), 453 (F)
Muskelproteine 449
Muskelrelaxation 453
Mutation 12, **230–232**, 479
– regulatorische 231, 263, 280
– stabile 230
– strukturelle 230, 231
Myasthenia gravis pseudoparalytica 458, 477
Myelin 473
Myelinscheide 472
Myeloperoxidase 382
Myelose, funiculäre 410
Myocardinfarkt, akuter 48, 180, Fall 1
Myofibrillen 449
Myofilamente 450, 451 (F)
Myoglobin 180, 366
Myosin 32, **449–451**
Myosin-ATPase 450, 453
Myosinkinase 453
Myotonie 459

N

N-Acetyl-Glucosamin 53
N-Acetyl-Muraminsäure 53
N-Acetyl-Neuraminsäure 53
Nachtblindheit 412
NAD 406, 406 (F)
– Synthese 304
NADH 10, 59, 162, 167, 170
NADP 37, 406, 406 (F)
NADPH 37, 107, 201
NADPH-Oxidase 382
Nahrungskarenz **186–190**
– Stoffwechseländerungen 189 (F), 345, 346
Nahrungsmittelallergie 398, 432
Na/K-ATPase 339, 369, 427, 429, 453
– Membranpotential 474
Natrium-Jodid-Symporter 339
Natriumkanal 359, 411, 474 (F)
Natriumrückresorption 360
natriuretisches Atriumpeptid **359**, **360**
Nebennierenrinden-Überfunktion 347
Nebennierenrinden-Unterfunktion 347
Nekrose 480
Nephropathie, diabetische 355
Nervensystem **471–477**
– Erregungsleitung 474, 475
– Signalübertragung 475
– zentrales 471, 472
Neuraminidase 123
Neurofilamente 318
Neuron 472, 473 (F)
Neuropathie, diabetische 355
Neurotensin 425
Neurotransmitter **31**, 348. 425
Nicotinsäure 35, 159
Nierenfunktionsstörungen 456
Nikotinsäureamid **406**
Ninhydrinmethode 18 (F), 20
Nitroxid 332
NK-Zellen 382, 435
Noradrenalin 70, 76, 79, 114, 153, 192, **348**, **476**
– Lipolyse 187, 445
Northern Blot 218
Nucleasen **217**
Nucleinsäurebiosynthese, Hemmung 409
Nucleinsäuren 195
– ▶ a. DNA
– ▶ a. RNA
Nucleocapsid 287
Nucleolus 304
Nucleoporine 304
Nucleoproteine 22
Nucleoside **193**, 193 (F), **194**
– Aufbau 193
– Übersicht 194
Nucleosidphosphorylase 205
Nucleosom 214, 258
Nucleotide **192**, **193**, 193 (F), **194**, **195**, 195 (F), **196–206**
– Abbau **205**
– Aufbau 193
– Biosynthese 140
– Funktion 195
Nucleotidexzisionsreparatur 231, 232 (F)

O

Okazaki-Fragment 225
Oligodendroglia-Zellen 473
Oligopeptide 22
Oligosaccharide 52
Omeprazol 432, 432 (F)
Oncogene 481
– virale 482
– zelluläre 482
Oncorna-Viren 482
Opsin 411
Opsonin 381, 383
Organ 3
– Funktion 11
Organelle 3, **304–314**
– Beweglichkeit 6
Organismus
– Aufbau 3
– Energiespeicherung 98, 116, 402, 443
– heterotropher 7

ori-Sequenz 234
Ornithin 144
Ornithin-Citrullin-Antiporter 144
Orotacidurie, hereditäre 208
Orotat 198
Osteoblasten 461, 466 (F), 467
Osteocyten 461, **466**
Osteoklasten 466 (F), 467, 467 (F)
Osteomalacie 357
Osteoporose 346, 468
Ovulationsphase 344
Oxalacetat 64 (F), 110 (F), 147 (F), 148 (F), 159, 161
oxidative Phosphorylierung 167, **175**, 175 (F), 313
oxidativer Stress 178, 179
Oxidoreduktasen **178**
Oxytocin 360

P

p-Aminobenzoesäure 409
Pankreas 422
Pankreasamylase 427
Pankreasinsuffizienz 433
– chronische 433
– exokrine 432
Pankreaslipase 427
Pankreassekret 422
Pankreassekretion, Regulation 426, 426 (F), 427
Pankreatitis, akute 432
Pantothensäure 35, 159, **407**, **408**, 408 (F)
Papillomviren 484
Parathormon 322, **356**, 467
Parkinson-Krankheit 478
pattern-recognition receptors 382
PCR ▶ Polymerasekettenreaktion
PDGF 333
Pendrin 339
Penicillin **31**, 31 (F), 54, 42
Pentosephosphatweg **61**, 61 (F), **62**, 62 (F), **63**, 369
Pepsin 137, 421
Pepsinogen 421, 426
Peptid
– gastroinhibitorisches 425
– vasoaktives intestinales 425, 426
Peptidbindung **21**, 21 (F), 27, 27 (F), 271
Peptide
– Aufbau **21**
– Einteilung 22
– Resorption 429, 429 (F)
Peptidhormone **31**, 322, 360
Peptidoglykane 53
Perilipin 445
Peroxidabbau 313, 369
Peroxisomen 4, **313**
Phagen ▶ Bakteriophagen
Phagocytose 313, 381, **382**, 395
Phalloidin 31, 318
Phenylacetat 155
Phenylalanin 14 (F), 149 (F), 155, 155 (F)
– Abbau 148
– Hydroxylierung 153
Phenylalaninhydroxylase 155
Phenylketonurie 155
Phenylpyruvat 155, 155 (F)
Phosphatidsäure 94
Phosphatidylcholin 93, 93 (F), 295
Phosphatidylethanolamin 93, 93 (F), 119
Phosphatidylinositol 93, 93 (F), 119
Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat 327, 328 (F)
Phosphatidylserin 93, 93 (F), 119
Phosphatstoffwechsel, Regulation 356, 357
Phosphaturie 356
Phosphoenolpyruvat 58 (F), 64 (F), 65 (F), 110 (F), 148 (F)
Phosphofructokinase I 57, 60, 78, 456
Phosphoglucomutase 67, 67 (F), 68
6-Phospho-Gluconat 61 (F)
6-Phosphogluconat-Dehydrogenase 61 (F)
6-Phospho-Gluconolacton 61 (F)
2-Phosphoglycerat 58 (F), 64 (F)
3-Phosphoglycerat 64 (F)
Phosphoglyceratkinase 60 (F), 65
Phosphoglyceratmutase 58 (F)
Phosphoglyceride **93**, 93 (F), 295
– Biosynthese 119, 119 (F), 120
– Plasmakonzentration 192
– Stoffwechsel **119–121**
Phosphokreatin 180
– ▶ a. Kreatinphosphat
Phospholipase 97, 112, 121
– C 327, 331
Phospholipide 98
– 5-Phosphoribosyl-1α-Pyrophosphat ▶ PRPP
– Signaltransduktion 121
Phosphorylierung, oxidative 167, **175**, 175 (F), 313
Phyllochinon 91, 414, 414 (F), 415
Pit-Zellen 435
Plasmamembran **302–304**
Plasmamembranrezeptoren 323, 324
Plasmazellen **302–304**
– IgA-produzierende 431
Plasmide 234–236, 235 (F)
Plasmin 378
Plasminogen 378
plateled derived growth factor 333
Polymerasekettenreaktion **219**, 219 (F)
Polyprenole 54
Polysaccharide 52
Porphobilinogen 372
Postresorptionsphase 183
Potentialdifferenz, elektrochemische 170
prä-mRNA 244, 251–255
Pregnenolon 341, 342, 346
Primasen 24, 219, 225
Primer 220, 225
Prion 282
Proenzymkonvertasen 279
Progesteron 343, **345**, 346, 358
Prohormonkonvertase 280, 351
Prolactin 335, 336, **337**
Prolin 14 (F), 148
Promotor **248**
Propionyl-CoA 102
Prostacyclin 375
Prostaglandine 92, 112, 113, 113 (F)
– Wirkungen 113
– Rezeptoren 113
Protease D 396

Proteasen **21–32**, 47, **135**, **136**, 382
– extrazelluläre 135, 136
– Hemmstoffe 294
– intrazelluläre 135, 136
– lysosomale 467
– multikatalytische 137
Proteasom 137, 386
Protein C 377
Protein S 377
Proteinadressierung 277
Proteinaseinhibitoren 380
Proteinbiosynthese 138, 211, 246 (F), **265–272**, 352
– Elongation 269, 271 (F)
– Initiation 269, 270 (F)
– Regulation 272, 273
– Termination 272, 272 (F)
Proteine 3, **21–32**, **402**
– Abbau **135–138**
– Aminosäurenzusammensetzung 25, 26
– Aufbau **21**
– cotranslationale Modifikation 279
– Denaturierung 29
– Domäne 22
– Einteilung 22
– Faltung 274–275
– fibrilläre 22
– globuläre 22
– Glycosylierung 86, 280
– Isolierung 23
– hydrophobe 22
– mitochondriale 278
– nichtenzymatische Glykierung 89
– peroxisomale 279
– posttranslationale Modfikation 279, 281
– Primärstruktur 274
– Quartärstruktur 29
– Raumstruktur **27–30**
– Sekundärstruktur 27
– Tertiärstruktur 27, 28, 28 (F), 29 (F)
– Verdauung 428, 429
– Zellkern 279
Proteinfaltung, Defekt 282
Proteinkinase 46, 74, 74 (F), 184
– A 74, 326, 327 (F), 453
– B 353
– C 328 (F), 329
– AMP-abhängige 190
– cyclinabhängige 307, 481
– tyrosinspezifische 332
Proteoglykane 54, 54 (F), 85–87, 461, **463**, **464**, 464 (F)
– Schädigung 179
Proteolyse 117, **135**
– Defekte 282
– extrazelluläre 137
– intrazelluläre 137
– limitierte 46, 47
– lysosomale 137
– Stimulation 189, 346
Prothrombin 375, 376
Protonen-ATPase 466
Protonenpumpe 312, 421
Protonenpumpenblocker 432
Protooncogene 482, 482 (F)
PRPP 197, 198 (F), 199, 203, 204
Ptyalin 421
Punktmutation 230
Purinabbau 206 (F)
Purinbiosynthese 199 (F)
Purine 402
– Wiederverwertung 204
Purinnucleotide 203
– Biosynthese **197**
– Stoffwechsel **196**
Purinstoffwechsel **196–206**
Pyranose 50
Pyridoxalphosphat 141, 406, 407 (F)
Pyridoxin 35, 406, 407, 407 (F)
Pyrimidinbiosynthese 201 (F), 203 (F)
Pyrimidine 402
– Wiederverwertung 204
Pyrimidinnucleotide
– Biosynthese **197**
– Stoffwechsel **196**
Pyrophosphatase 67
Pyruvat 65, 65 (F), 148, 157, 158 (F), 162
– oxidative Decarboxylierung 158
Pyruvatcarboxylase 65, 65 (F), 79, 163, 189
Pyruvatdehydrogenase 109, 116, **159**, 162, 188, 445, 456
Pyruvatkinase 58 (F), 59, 60, 65, 77, 79

R

Rachitis 357, 414
Ras-Protein 482
raues endoplasmatisches Reticulum 4, 268, 295, 310, **311**
Reaktion
– akute allergische 398
– endergone 6
– energieliefernde 10
– exergone 6, 8 (F)
Redoxcarrier 170
Redoxkette, elektrochemische 7, 7 (F)
Redoxpotential 7
Redoxreaktion 7, 8, 406
Regulationsstörungen 12
Rekombination **229**, **230**
– heterologe 240
– homologe 229, 229 (F), 240, 241 (F)
– nicht-homologe 230
Release Inhibiting Hormones 335
Releasing Hormones 335
Renin 358, 360
Replikation **222–229**, 304
– ▶ DNA-Replikation
RER ▶ raues endoplasmatisches Reticulum
Resorptionsphase 183
Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus 218, 218 (F)
Reticulocyten 370
Retinal 410
Retinitis pigmentosa 215
Retinol 91, 410–412
Retrotransposon 230
Retroviren 237, **289**, 290, 483
reverse Transcriptase 211, 238, 291
Rezeptoren
– assoziierte Tyrosinkinase 331
– Guanylatcyclase 332
– heptahelical 32, 324, 326
– intrazellulär 323
– Plasmamembran 324–333
– Tyrosinkinase 331
Rhodopsin 410, 411, 412 (F), 413 (F)
Riboflavin 35, 405 (F)
Ribonuclease 274

Ribonucleinsäure ▶ RNA
Ribonucleotide 197
Ribonucleotidreduktase 200, 201
Ribose 49, 193
Ribose-5-Phosphat 61, 62 (F)
Ribosomen **268**, 268 (F)
– Struktur 268, 268 (F)
Ribozyme 33
Ribulose 49
Ribulose-5-Phosphat 61, 61 (F), 62 (F)
Riesenwuchs 337
Rinderwahn 282
RNA 3, **243–263**
– Abbau 255, 256, 262, 263
– codierende 244
– nichtcodierende 244
– ribosomale ▶ rRNA
– Struktur 243–246, 243 (F)
RNA-editing 257
RNA-Interferenz 262 (F), 263
RNA-Polymerasen **246**, 247 (F), **254**, **255**
RNA-Viren 287, **289–292**
– humanpathogene 289
– Infektionszyklus 290, 291 (F)
– oncogene 482
Rotor-Syndrom 373
rRNA 10, **244**, **245**, 304
– Aminoacylierung 267 (F)

S

Saccharose 51, 55, 80, 403
Salzsäurebildung, Magenschleimhaut 421, 422, 422 (F), 425 (F)
Sarcomer 449
sarcoplasmatisches Reticulum 452
Sarkom 479
Säulenchromatographie 17
Säure-Basen-Katalyse 43
Schiffsche Base 88, 141, 406
Schilddrüsenhormone 322, 324, 335, **337**, 338 (F), **339**, 412
– Biosynthese 337, 338 (F), 339
– Jodaufnahme 337, 339
– Sekretion 339
– zelluläre Wirkungen 339
Schilddrüsenüberfunktion 340
Schilddrüsenunterfunktion 340
Schlüsselenzyme 44, 45
Schwann-Zellen 473
Scrapie 282
SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese 24, 26 (F)
Sedoheptulose 49
Sedoheptulose-7-Phosphat 62 (F)
Segregation, Chromosomen 229
Sekretenzyme 48
Sekretin 425, 426, 439
Selen 420
Selenocystein 14 (F), 15
Sepsis 334
Serin 14 (F), 153
– Abbau 142 (F), 150
Serinproteasen 135
Serotinin 476, 362
– Freisetzung 431
Sexualhormone 335, 341
Sichelzellanämie 368
Signalpeptidase 137, 277
Signalsequenz 277
Signaltransduktion 121, 302, **323**, **324**
– autokrine 321
– endokrine 321
– Insulinrezeptor 353
– interzelluläre 321, 321 (F)
– intrazelluläre Rezeptoren 323, 324
– juxtakrine 321
– Membranrezeptoren 324, 325, 325 (F)
– Nervensystem 475
– parakrine 321
– T-Lymphocyten 388 (F)
Signalübermittlung ▶ Signaltransduktion
Silencer-Elemente 249
Sitosterol 427
Sklerose, multiple 473, 478
Skorbut 410
snRNA 253
Somatostatin 336, **424–426**
somatotropes Hormon ▶ Wachstumshormon
Sorbitol 81 (F)
Southern Blot 217, 217 (F)
Speichelflüssigkeit 421
Speichenproteine 316
Spermatogenese 342
Sphingolipide 91, 94, 98, **122**, 295
– Biosynthese 140
– Stoffwechsel 122–124, 122 (F), 123 (F), 124 (F)
Sphingolipidose 124, 133
Sphingomyelin 94, 95 (F), 123 (F), 124 (F)
Sphingomyelinase 97, 123
Sphingosin 91, 94, 122, 123
Spina Bifida 409
Spleißen 221, **252**, **253**, 253 (F)
– alternatives 254, 257, **261**, 261 (F)
Spleißosom 253
Sprue, einheimische Fall 12
Spurenelemente 403, **416–420**
Squalen 126, 127 (F)
SRP-Rezeptor 277
Stammfettsucht 347
Stammzellen, pluripotente 387
Stärke 52 (F), 53, 55, 403
Stercobilin 372
Stereocilien 317
Stereospezifität 39
Sternzellen 435
Steroidhormone 98, 322, 324, **341–343**
– Biosynthese 127, 128, 341, 341 (F)
Sterol Responsive Elements 128
Stickstoffbilanz 402
Stoffwechsel
– anaboler 9
– chemische Grundlagen 5, 6
– kataboler 9
Stoffwechselregulation, Prinzipien 44
Streptokinase 378
Streptomycin 273
Stress, oxidativer 178, 179
Strophantin 51, 51 (F)
Struma 340
Substanz P 425
Substratkettenphosphorylierung 9, 59, 161
Succinat 106, 106 (F), 159, 161
Succinatdehydrogenase 162
Succinyl-CoA 103 (F), 106 (F), 148 (F), 161

Sulfatidasen 123
Sulfonamide 409, 432, 432 (F)
Superoxiddismutase 179, 382
Superoxidradikal 178
Synapse **475**, 475 (F)
Syndrom
– adrenogenitales 347
– metabolisches 354

T

T_3 ▶ Trijodthyronin
T_4 ▶ Thyroxin
TATA-Box 249, 250 (F)
Telomerase 227, 228 (F)
Telomere 226, 227, 227 (F)
Terpene 94
Testosteron 342, 343
Tetracycline 273
Tetrahydrofolat 194
Tetrajodthyronin 337
Thalassämie 368
Thermogenese 446
– mitochondriale **177**, 177 (F)
Thermogenin 177
Thiamin 35, 159, 404, 405, 405 (F)
Thiaminmangel 165
Thioredoxin 201
Threonin 14 (F)
Thrombin 375
Thrombocyten **374**, **375**
Thrombose 379
Thromboxan A_2 112, 113, 374
Thymin 193 (F), 194, 203
Thyminnucleotide 202, 203
Thyreocalcitonin 322, **356**, 467
Thyreoglobulin 339
Thyreoperoxidase 339
Thyreotropin releasing Hormone 31
Thyroxin 153, 336, 337, 337 (F)
Tiere, transgene 239, 240, 240 (F), 242 (F)
tight junction 303, 439
TIM 279
T-Lymphocyten **388**, 389 (F)
– Aktivierung 388, 389
– CD4-positive 390
– CD8-positive 388, 397
– cytotoxische 384
– inflammatorische 388
TNF-α 333, 381, 382, 390
Tocopherol 179, **415**, **416**, 416 (F)
Todesrezeptoren 309
Toll-like-Rezeptoren 382
TOM 279
Topoisomerase II 224
TOR 184
Totenstarre 451
Toxine 31
Transaldolase 63
Transfektion 233
Transferrin 417
Transfer-RNA ▶ tRNA
Transformation 233
transgene Tiere 239, 240, 240 (F), 242 (F)
Transition 230
Transketolase 63
Transkription 10, 128, 211, **246**, 246 (F), 247 (F), **248–255**, 304, 323
– Elongation 251
– Hemmstoffe 255
– Initiation 248, 257
– Termination 254
Transkriptionsfaktoren
– allgemeine 248, 249
– ligandenaktivierte **259,**323
– regulatorische 32, 249
Translation 10, 211, 265
– Hemmstoffe 273
– Pathobiochemie 281
Translokon 277
Transmembrandomäne 280, 296
Transmitter 475
Transpeptidierung 271
Transportproteine 71, **298**
– Blutplasma 380
– mitochondriale 173
Transposition 230
Transposon 230
Transversion 230
TRH 31
Triacylglycerine 93, 98, **186**, 402, 403
– Abbau 99, 186, 187
– Biosynthese 113, 114, 440
– Energiespeicher 116
– Muskelgewebe 456
– Plasmakonzentration 192
– Resynthese 427, 428 (F)
– Speicherung 11, 443
– Stoffwechselregulation 114
Triacylglycerin-Lipase 97, 99, 100 (F)
Trijodthyronin 153, 336, 337, 337 (F)
Triosephosphate 57
tRNA 10, **244**, 244 (F), **245**, 265
Tropomyosin 449, **452**, 452 (F)
Troponin 449, **453**
– C 453
– I 180, 453
– T 453
Trypsin **47**, 47 (F), 136, 137
Tryptophan 14 (F), 150 (F)
– Abbau 149, 150 (F)
Tubuline, Polymerisierung 314, 315 (F), 316
Tumorgewebe **479–484**
Tumornekrosefaktor 381, 446
Tumorsuppressor-Proteine 308, 308 (F), 483
Tyrosin 14 (F), 148, 149 (F), 153
Tyrosinkinaserezeptoren 324, 331, 331 (F), 333
T-Zellrezeptor 388

U

Ubichinon 167, 168 (F)
Ubichinon-Oxidoreduktase 167
Ubiquitin 137, 137 (F)
UDP-Galaktose 83, 83 (F)
UDP-Glucose 67, 67 (F), 68 (F), 82, 82 (F), 83
UDP-Glucuronsäure 82, 82 (F)
Ulcus duodeni 431
Ultrazentrifugation 25
UMP 198
Uracil 193 (F), 194
Urobilinogen 373
Urokinase 378
Uronsäure 53, 82
UTP 204

V

Valin 14 (F)
vasoaktives intestinales Peptid 425, 426
Vasopressin 31, **360**, **361**
Verdauung **421–430**
Verdauungsenzyme 421–423
Verschlusskrankheit, arterielle 180
Verteilungschromatographie 17–20, 18 (F)
very low density lipoproteins ▶ VLDL
V-Gene 392
Vimentin 318
Vinblastin 318
Viren **287–294**
– Adsorption 288
– Aufbau 287, 287 (F)
– Penetration 288
– Replikation **288**
– – Hemmstoffe 294
Virusinfektion
– Chemotherapie 294
– Immunabwehr 293
– Zellschädigung 293
Virusoid 288
Visceromegalie 337
Vitamine 403, **404–416**
– fettlösliche 403, 404, **405**
– wasserlösliche 404, **405**
Vitamin A 410–412
– Hypervitaminose 413
– Mangel 412, 413
Vitamin B_1 35, 404, 405, 405 (F)
Vitamin B_2 35, 405 (F), 406
Vitamin B_6 35, 406, 407
Vitamin B_{12} 35, 370, **409**, **410**, 410 (F), Fall 13
Vitamin C 35, 83, **410**, 411 (F)
Vitamin D 91, 356, 357, **412**, **413**
– Hypervitaminose 357, 414
– Mangel 414
– Rezeptor 414
Vitamin-D-Hormone 324
Vitamin E 415, 416, 416 (F)
Vitamin K 35, 414, 414 (F), 415, 415 (F)
– Antagonisten 378
VLDL 129, 130, 184
Vollacetal 51
von-Willebrand-Faktor 374

W

Wachse 91
Wachstumsfaktoren 307, 308, 333, 481
– insulinähnliche 336
Wachstumshormon 239, 240, 335, **336**
Wachstumsregulation 481
Wasserrückresorption 429, 430 (F), 431
Wasserstoffbrückenbindung 27, 28, 28 (F), 43
Wasserstoffwechsel, Regulation **358–360**, 362 (F)
Wernicke-Korsakoff-Syndrom 165
Wilson-Protein 420

X

Xanthin 193 (F), 194, 205
Xenobiotika 261
Xeroderma pigmentosum 232
Xerophthalmie 412
Xylose 49
Xylulose 49
Xylulose-5-Phosphat 62 (F), 63

Z

Zelladhäsion 302, 303
Zelladhäsionsmoleküle 302
Zelle 3, 4 (F)
– Aufbau 4, 296 (F)
– Motilität 6
– Antigen-präsentierende 385, 386
Zellenzyme 48
Zellkern 295, 304, **304**, **306**
– Proteintransport 304, 305 (F)
– Export 306
– Import 306
Zelllyse 48, 395
Zell-Matrix-Verbindung 303, 303 (F)
Zellmembran **294**
– Funktion 302
– Struktur 295, 296, 297 (F)
Zellteilung 6
Zellulose 52, 53
Zellweger-Syndrom 215, 314
Zell-Zell-Verbindung 302, 303 (F)
Zellzyklus **306**, 307 (F)
– Regulation 483 (F)
Zink 420
Zinkfingerstruktur 259, 260 (F)
Zwergwuchs, hypophysärer 337
Zymogene 422
Zytokine **294**, 322, **333**

Patientenbeispiele mit Fragen und Antworten

Myocardinfarkt ► Fall 1

Gicht ► Fall 2

Diabetes Typ I ► Fall 3

Hyperthyreose ► Fall 4

Jodmangelstruma ► Fall 5

Hypophyseninsuffizienz ► Fall 6

Hämophilie A ► Fall 7

Hepatisches Koma ► Fall 8

Cholestase ► Fall 9

Hämolytische Anämie ► Fall 10

Hämochromatose ► Fall 11

Einheimische Sprue ► Fall 12

Morbus Crohn mit Gallensäuren- und Vitamin B_{12}-Malabsorption ► Fall 13

Fall 1 Myocardinfarkt

Ein 60-jähriger Finanzbeamter wird wegen linksthorakaler Schmerzen mit Ausstrahlung in die linke Schulter vorstellig. Sie sind beim Holzhacken aufgetreten. Früher war er starker Raucher, ansonsten sind keine Vorerkrankungen bekannt.

Bei der Untersuchung findet sich ein erhöhter Blutdruck von 165/90 mmHg, eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute. Ansonsten liegen keine klinischen Auffälligkeiten vor.

Im Labor wird eine auf 748 U/l erhöhte Kreatinkinase (CK) (normal < 174 U/l), eine auf 115,3 U/l erhöhte CK-MB (Kreatinkinase Isoenzym MB) (normal < 24) gemessen. Der daraus errechnete Quotient von CK-MB/CK liegt bei 15,4 % (normal < 6). Zusätzlich ist die ASAT (Aspartat-Aminotransferase; auch GOT, Glutamat-Oxalat-Transaminase, genannt) auf 140 U/l (normal < 50 U/l) erhöht. Die ALAT (Alanin-Aminotransferase; auch GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, genannt) ist mit 35 U/l (normal < 50 U/l) normal. Ebenfalls erhöht sind LDH (Lactatdehydrogenase) mit 295 U/l (normal < 247U/l), das Myoglobin mit 278 µg/l (normal < 90 µg/l) und das Troponin I mit 25,1 ng/ml (normal < 0.04 ng/ml).

Im EKG finden sich ST-Hebungen in V_2, V_3 und V_4 (Abb. F1).

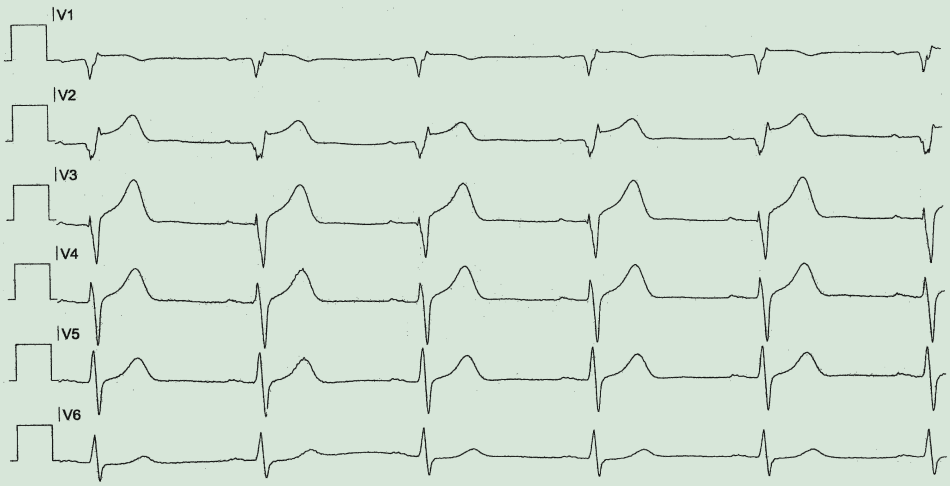


Abb. F1 Elektrokardiogramm mit den für den Myocardinfarkt typischen ST-Hebungen in V2 – V4

Die daraufhin rasch durchgeführte Koronarangiographie ergibt eine hochgradige Stenose des Ramus interventricularis anterior, die mit einem Stent versorgt wird. Im Anschluss bleibt der Patient stabil, sein Blutdruck wird auf normale Werte gesenkt und er erhält die beiden Hemmstoffe der Thrombocytenaggregation Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zur Vermeidung einer Stentthrombose.

Fragen:

1. Was bedeutet der erhöhte CK-MB/CK-Quotient?
2. Welche Enzyme und Proteine sind spezifisch für den Herzmuskel?
3. Warum ist die ASAT (GOT) erhöht, nicht aber die ALAT (GTP)?

Antworten zu Fall 1

Myocardinfarkt

Der Myocardinfarkt ist eine akut lebensbedrohliche Erkrankung des Herzens, die auf einer durch eine arterielle Stenose ausgelösten Durchblutungsstörung des Myocards beruht (▶ Kap. 9.7.1).

1. Die Erhöhung des Quotienten weist auf eine Schädigung des Myocards hin. Die Kreatinkinase kommt in den drei Isoenzymen CK-MM, CK-BB und CK-MB vor (▶ Kap. 4.1.6). Die CK-MB ist spezifisch für das Myocard. Normalerweise sind 6 % der gesamten Kreatinkinase die CK-MB. Wird dieser Wert überschritten, muss man von einer Schädigung des Myocards ausgehen.

2. CK-MB, ASAT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), Troponin T und Troponin I, Myoglobin. Für die genannten Enzyme und Strukturproteine des Myocards stehen entsprechende Testverfahren zur Verfügung. Von ihnen zeigt die CK-MB die höchste Spezifität für das Myocard, gefolgt von den Troponinen. Die anderen Proteine sind weniger spezifisch für den Myocardinfarkt und daher zur Diagnostik weniger geeignet.

3. Bezogen auf die Proteinmenge enthält das Myocard etwa zehnmal mehr ASAT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) als ALAT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase).

Fall 2 Gicht

Ein 68-jähriger übergewichtiger (87 kg/168 cm) Landwirt stellt sich mit ausgeprägten Schmerzen im rechten Vorfuß vor. Er kann nicht mehr laufen. Im Gespräch erzählt er, dass am Vortrag eine Geburtstagsfeier mit Verzehr eines Spanferkels und großen Mengen Bier stattgefunden hat.



Die Untersuchung ergibt ein stark gerötetes und geschwollenes Großzehengrundgelenk (Abb. F2a), das extrem berührungsempfindlich ist.

Abb. F2a akute Entzündung des Großzehen-Grundgelenks. Ein typischer Gicht-Befund

Laborchemisch findet sich eine Leukocytose mit 12.700/nl (normal < 10.800/nl), eine mit 265 U/l erhöhte LDH (normal < 247 U/l) und eine mit 9,5 mg/dl erhöhte Harnsäure (normal < 7,0 mg/dl).

Der Patient erhält nach der Diagnose **Gichtanfall** eine Therapie mit Colchicin und nicht-steroidalen Antiphlogistika sowie Allopurinol 300 mg/Tag. Zusätzlich wird eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr sichergestellt.



Darunter kommt es zur Besserung der Beschwerden im Laufe der nächsten Tage. Eine gründliche Untersuchung zeigt Tophi (Knoten) an den Ohren (Abb. F2b). Es wird eine Dauertherapie mit Allopurinol eingeleitet und eine Diätberatung durchgeführt.

Abb. F2b Gichttophus. Ein typischer Befund bei Gicht

Fragen:

1. Warum kann der Genuss von Fleisch zu einem Gichtanfall führen?
2. Warum kann der Genuss von Alkohol zu einem Gichtanfall führen?
3. Warum sind besonders Füße, Hände und Ohren betroffen?
4. Warum kann es zu Nierensteinen kommen?

Antworten zu Fall 2

Gicht

Gicht: Gicht ist eine Erkrankung des Purinstoffwechsels, die in Schüben verläuft und durch Ablagerung von Harnsäurekristallen in verschiedenen Geweben gekennzeichnet ist (▶ Kap. 11.6.1)

1. Fleisch ist ein besonders purinreiches Nahrungsmittel. Es ist seit langem bekannt, dass purinreiche Nahrungsmittel die Gefahr von Gichtanfällen erhöhen. Purinreich sind im Prinzip alle Nahrungsstoffe, die reich an Zellkernen mit ihrem hohen DNA-Gehalt sind. Hierzu gehören besonders die verschiedenen Fleischsorten.

2. Unter Alkoholeinfluss findet sich ein erhöhter Umsatz von Purinnucleotiden. Das beim Alkoholabbau in großem Umfang anfallende Acetat muss durch eine entsprechende Thiokinase in Acetyl-CoA umgewandelt werden. Dabei wird ATP zu AMP abgebaut, das anschließend in den Purinabbau eingeschleust wird. Eine wichtige Rolle spielt auch der Puringehalt alkoholischer Getränke. So enthält beispielsweise Bier sehr viele Purine, Wein jedoch wenige.

3. Ausfallen von Harnsäurekristallen. Füße, Hände und Ohren sind Körperteile mit einer relativ geringen Temperatur. Daher kommt es dort leichter zur Ausfällung von Harnsäurekristallen.

4. Ausfällung von Harnsäure. Bei stark erhöhten Harnsäurespiegeln wird die Uratkonzentration im Urin so hoch, dass das Löslichkeitsprodukt überschritten wird und Urate in den Nierenhohlräumen ausfallen.

Fall 3 Typ I Diabetes

Ein 19-jähriger Bankkaufmann wird von seiner Freundin bewusstlos in seinem Apartment aufgefunden. Sie bemerkt einen Acetongeruch und eine tiefe langsame Atmung.

Er hatte seit einigen Wochen über starken Durst geklagt und musste entsprechend häufig Wasser lassen. Außerdem hat er an Gewicht verloren und an Müdigkeit gelitten.

Der herbeigerufene Notarzt stellt im Schnelltest einen stark erhöhten Blutzucker und einen niedrigen pH-Wert im Blut fest. Er infundiert Flüssigkeit und Bicarbonat und bringt den Patienten in die Notaufnahme.

Hier wird laborchemisch ein auf 692 mg/dl stark erhöhter Blutzucker (normal < 120) und eine Acidose mit pH 7,03 (normal > 7,34) gemessen. Im Urin ist die mit dem Teststreifen durchgeführte Probe auf Ketonkörper positiv. Später finden sich Inselzell-Antikörper in den abgenommenen Blutproben.

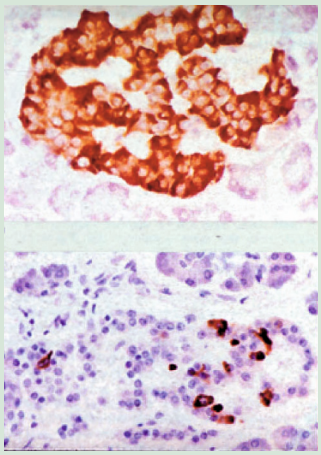


Abb. F3 Histochemischer Insulinnachweis in Langerhansschen Inseln einer Normalperson (*oben*) und eines im Coma diabeticum verstorbenen Typ 1-Diabetikers

Der Patient erhält intravenös Insulin und Kalium über Dauerperfusoren. Der Blutzucker wird dadurch langsam auf 250 mg/dl abgesenkt, die Kaliumwerte im Serum bleiben durch die Substitution stabil und der pH-Wert normalisiert sich ebenfalls.

Der Patient erholt sich rasch, die Diagnose eines **Diabetes mellitus Typ I** belastet ihn zunächst aber sehr. Nach intensiver Schulung beginnt er, unterstützt von seiner Freundin, eine intensivierte Insulintherapie mit Selbstmessung und Selbstdosierung von Insulin. Der Patient treibt wieder Sport und arbeitet normal.

Fragen:

1. Warum kommt es bei Diabetes Typ I zu Polyurie und Polydipsie (gesteigertes Durstempfinden)?
2. Warum werden vermehrt Ketonkörper gebildet?
3. Warum ist die Kaliumzufuhr während der Insulingabe und der Blutzuckersenkung wichtig?
4. Wie kommt es zur Acidose?

Antworten zu Fall 3

Typ I Diabetes

Typ 1-Diabetes: Der Typ 1-Diabetes mellitus ist eine durch einen absoluten Insulinmangel hervorgerufene Stoffwechselkrankheit, die unbehandelt zu Coma und Tod führt (▶ Kap. 17.5.4).

1. Osmotische Diurese. Bei Blutglucosekonzentrationen über 180 mg/dl wird die maximale Rückresorptionskapazität der Niere überschritten. Dies bedeutet, dass Glucose im Primärharn verbleibt und bei dessen tubulärer Konzentrierung osmotisch wirksame Konzentrationen erreicht. Diese müssen durch einen vermehrten Wasserausstrom aus den Tubulusepithelien in den Urin kompensiert werden. In Abhängigkeit von der Höhe der Blutglucosekonzentration ist dieser Wasserausstrom beträchtlich, sodass eine Polyurie die Folge ist. Der dadurch ausgelöste Wasserverlust des Körpers wird über Osmorezeptoren registriert und löst ein vermehrtes Durstgefühl (Polydipsie) aus (▶ Kap. 17.7; 17.8).

2. Vermehrte β-Oxidation der Fettsäuren. Das Überwiegen insulinantagonistischer Hormone führt zu einer gesteigerten Lipolyse im Fettgewebe (▶ Kap. 6.3.2; 6.5.3; 10.2.2; 22.1.2). Soweit sie in der Leber abgebaut werden, erfolgt dort die Synthese der Ketonkörper Acetacetat und β-Hydroxybutyrat (▶ Kap. 6.3.7). Da die Leber diese nicht selbst verwerten kann, werden sie ins Blut abgegeben und von den extrahepatischen Geweben oxidiert. Wegen der massiv gesteigerten Lipolyse werden beim unbehandelten Typ 1-Diabetes mehr Ketonkörper gebildet als in der Peripherie oxidiert werden können.

3. Wegen der Gefahr einer Hypokaliämie. Während der osmotischen Diurese kommt es zu massiven Elektrolytverlusten über den Urin. Um trotzdem eine normale Serumkalium-Konzentration aufrecht zu erhalten, wird Kalium aus den Zellen abgegeben, sodass ein zellulärer Kaliummangel entsteht. Mit Einsetzen der Insulintherapie wird nicht nur die Glucose-, sondern auch die Kaliumaufnahme in die Zellen stimuliert (▶ Kap. 17.5.3). Ohne Kaliumzufuhr kann es zu schweren Hypokaliämien kommen.

4. Durch den Anstieg der Ketonkörperkonzentration im Blut. Die Ketonkörper Acetacetat und β-Hydroxybutyrat sind organische Säuren. Ihr Konzentrationsanstieg im Blut bei absolutem Insulinmangel löst eine metabolische Azidose aus.

Fall 4 Hyperthyreose

Bei einer 52-jährigen Hausfrau, die keine relevanten Vorerkrankungen hatte, wird jetzt im Rahmen einer »Vorsorgeuntersuchung« eine kontrastmittelgestützte Ganzkörpercomputertomographie durchgeführt. Wenige Tage später erfolgt die Notaufnahme der Patientin mit einer ausgeprägten Tachykardie (120/min) und leicht stechenden Schmerzen über der Herzspitze. Zudem leidet die Patienten unter mäßiger Diarrhoe, Unruhe, Schlaflosigkeit und Schwitzen.

Im EKG sind eine Sinustachykardie (122/min) und ein Linksschenkelblock sichtbar. Laborchemisch findet sich eine erhöhte Kreatinkinase mit 157 U/l (normal < 80 U/l) bei ansonsten unauffälligen Routinelaborparametern. TSH ist nicht messbar. Daraufhin erfolgt die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone: freies Trijodthyronin (FT_3) 11,2 ng/l (normal < 4,2 ng/l), freies Thyroxin (FT_4) 34 ng/l (normal < 17 ng/l).

Sonographisch findet sich ein Knoten in der Schilddrüse (Abb. F4). Szintigraphisch ergibt sich eine nicht supprimierbare Anreicherung in diesem Bereich.

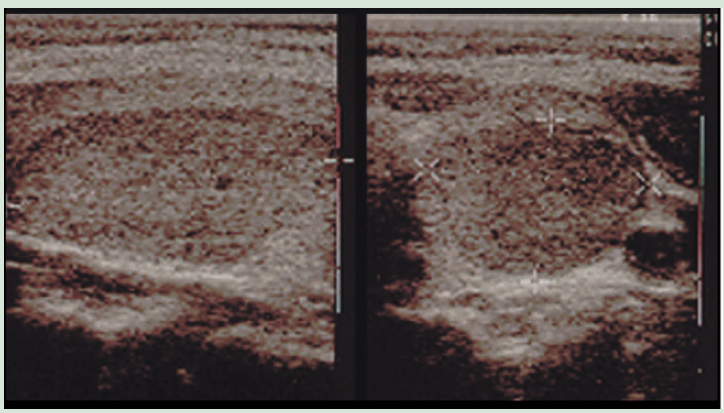


Abb. F4 Sonogramm eines autonomen Adenoms der Schilddrüse. Im Längsschnitt (*links*) und im Querschnitt (*rechts*) echoarme ovale Struktur im linken Lappen mit echoarmem Saum. Durchmesser 37 x 25 x 18 mm

Dies ergibt die Diagnose eines »heißen Knotens« bei einem autonomen Adenom mit **Hyperthyreose**.
Die Patientin wird mit dem Thyreostaticum Thiamazol 40 mg/Tag und Betablockern behandelt. Nach klinischer Besserung erfolgt die operative Entfernung des Knotens. Die Patientin erholt sich rasch und ist ohne Medikation völlig beschwerdefrei.

Fragen:

1. Wie kommt es durch die Computertomographie zur Manifestation der Hyperthyreose?
2. Warum ist TSH nicht messbar?
3. Warum ist die Anreicherung in der Szintigraphie nicht unterdrückbar?
4. Wie lassen sich die Symptome erklären?

Antworten zu Fall 4

Hyperthyreose

Hyperthyreose: Über den Bedarf hinausgehende Produktion von Thyroxin und Trijodthyronin durch die Schilddrüse aufgrund verschiedenster Ursachen (▶ Kap. 17.4.5).

1. Das bei der Computertomographie verwendete Kontrastmittel ist jodhaltig. Besonders in Gegenden mit einer Jodidunterversorgung kommt es zu hormonproduzierenden Knoten in der Schilddrüse, deren Hormonproduktion autonom ist, d.h. nicht mehr vom hypothalamisch-hypophysären Regelsystem abhängt. Bei der Gabe großer Mengen an Jodid durch Röntgenkontrastmittel veranlasst dieses die autonomen Knoten (heiße Knoten) des Schilddrüsengewebes zu verstärkter Hormonproduktion.

2. Die TSH-Spiegel sind deswegen nicht messbar, weil die erhöhten Plasmakonzentrationen an Schilddrüsenhormonen die TRH- und TSH-Sekretion in Hypothalamus bzw. Hypophyse unterbinden.

3. Das Adenom ist autonom. Bei der Schilddrüsen-Szintigraphie wird als Tracer meist ^{99m}Tc-Pertechnetat eingesetzt. Dieser Gammastrahler mit einer kurzen Halbwertszeit wird wie Jodid in das Schilddrüsengewebe aufgenommen, jedoch nicht in Schilddrüsenhormone eingebaut. Um autonomes Schilddrüsengewebe von normalem abzugrenzen, wird die Suppressions-Szintigraphie durchgeführt. Hierbei werden die Patienten mit Schilddrüsenhormon vorbehandelt. In normalem Gewebe ist in diesem Fall die Pertechnetat-Aufnahme sehr gering, nicht aber im autonomen Gewebe, bei dem die Hormon-Biosynthese nicht mehr durch die hypothalamisch-hypophysäre Achse reguliert wird.

4. Stoffwechselsteigerung. Die von der Patientin angegebenen Symptome sowie die Tachykardie werden durch die erhöhten Konzentrationen der Schilddrüsenhormone verursacht. Diese führen zu einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung mit Erhöhung des Substratumsatzes (▶ Kap. 17.4.5).

Fall 5 Jodmangelstruma

Ein 58-jähriger Patient leidet unter Müdigkeit, Erschöpfung, Schwindel und Druckgefühl im Halsbereich. Seit längerem ist ein Diabetes mellitus Typ II bekannt. Eine arterielle Verschlusskrankheit hat zur Amputation des rechten Unterschenkels geführt.

Die Untersuchung ergibt eine Bradykardie mit 48 Herzschlägen pro Minute, einen leicht erniedrigten Blutdruck mit 110/75 mmHg und einen sehr verlangsamten Patienten mit großer tastbarer knotiger Struma.

Im Labor findet sich ein erhöhtes TSH mit 28 mU/l (normal < 4,5 mU/l) und ein deutlich erniedrigtes freies Trijodthyronin (FT_3) mit 1,2 ng/l (normal > 2,0 ng/l) und freies Thyroxin (FT_4) mit 5 ng/l (normal > 8 ng/l). Die Jodidkonzentration im Urin war deutlich vermindert.

Sonographisch findet sich eine stark vergrößerte Schilddrüse mit zahlreichen Knoten. In der Szintigraphie ergibt sich eine massiv vergrößerte Schilddrüse mit extremer Aufnahme des markierten Jods.

Es wird daher die Diagnose einer **Jodmangelstruma** gestellt und eine Substitution mit L-Thyroxin eingeleitet. Der Patient wird nach klinischer Besserung operiert.



Abb. F5 Operationspräparat einer multinodösen Struma

Fragen:

1. Warum führt ein Jodmangel zur Struma?
2. Warum ist TSH so stark erhöht?
3. Wie kommt es zur Bradykardie?

Antworten zu Fall 5

Jodmangelstruma

Jodmangelstruma: Unter Jodmangelstruma versteht man eine Vergrößerung der Schilddrüse, an deren Entstehung ein Jodmangel ursächlich beteiligt ist (▶ Kap. 17.4.5)

1. Erniedrigte Jodidkonzentrationen in den Epithelzellen der Schilddrüse führen zur Hyperplasie. Jodidmangel in den Epithelzellen der Schilddrüse löst dort die Bildung von Wachstumsfaktoren wie IGF-1, EGF und FGF aus. Diese wirken parakrin und autokrin und führen zusammen mit dem aus der Hypophyse stammenden TSH zu einer Hyperplasie der Schilddrüsenfollikel, zur Vermehrung von Bindegewebszellen und zum Einsprießen von Blutgefäßen. Dauert der Jodmangel jahrelang an, kommt es zu degenerativen Änderungen in der Schilddrüse sowie zur Bildung autonomer Knoten, deren Hormonproduktion nicht mehr der hypothalamisch-hypophysären Kontrolle unterliegt.

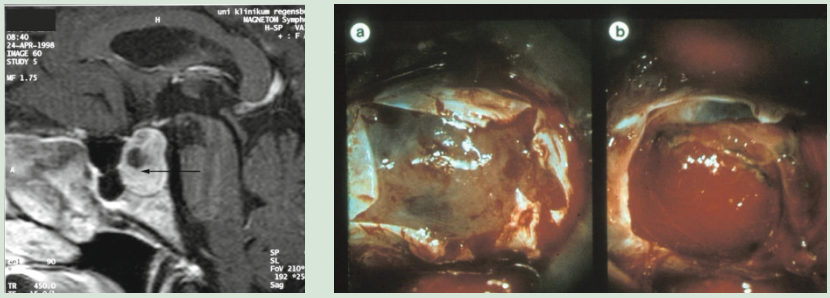
2. Wegen des Fehlens der Rückkopplungshemmung durch T_3 und T_4. Die niedrigen Spiegel an freiem T_3 und T_4 sind nicht imstande, die Sekretion von TRH durch den Hypothalamus und von TSH durch die Hypophyse zu hemmen. Die TSH-Konzentration im Blut steigt an.

3. Schilddrüsenhormone führen zu einer Zunahme von β-Rezeptoren im Myocard und zu einer Erhöhung der Kontraktilität. Fehlen sie, ergibt sich eine geringere Kontraktilität und eine erniedrigte Stimulierbarkeit durch das sympathische Nervensystem.

Fall 6 Hypophyseninsuffizienz

Bei einer 66-jährigen Patientin fand 1989 eine transsphenoidale Resektion eines Hypophysenadenoms (■ Abb. F6) bei zentralem Morbus Cushing (▶ Kap. 17.4.9) statt. Anschließend erfolgte eine Substitution mit 15 – 5 – 0 mg Hydrocortison und 0,2 mg Desmopressin sowie 100 µg L-Thyroxin täglich.

Jetzt wird die Patientin bewusstlos in die Notaufnahme gebracht. Es findet sich eine Hypoglycämie, ein Nierenversagen bei ausgeprägter Exsikkose (Austrocknung des Körpers) und Rhabdomyolyse (Auflösung von quergestreifter Muskulatur) wohl nach Sturz bei Bewusstseinsverlust.



■ **Abb. F6 Makroadenom der Hypophyse.** *links*: Kernspintomographische Aufnahme des Hypophysenadenoms. Man erkennt deutlich den mit einem Pfeil gekennzeichneten Tumor. *rechts*: **a** Operationssitus mit Blick auf das Keilbein; **b** Blick auf den freigelegten Tumor

Es liegen folgende Laborbefunde vor:

- Blutzucker 30 mg/dl (normal 60–100 mg/dl),
- Natrium 107 mmol/l (normal 135–150 mmol/l),
- Kalium 7,3 mmol/l (normal < 5,5 mmol/l),
- Kreatinin 8,4 mg/dl (normal < 0,9 mg/dl),
- Harnstoff 260 mg/dl (normal < 50 mg/dl).

Bei der Patientin wird der Notfallausweis bezüglich der Adenomresektion gefunden.

Sie wird daraufhin unverzüglich mit einem Hydrocortisonbolus von 150 mg i. v. und einer folgenden Hydrocortisondauergabe von 10 mg/h sowie durch Flüssigkeit und Elektrolytsubstitution sowie Gabe von 40% Glukose i. v. behandelt. Zusätzlich erfolgt nach der Steroidgabe die Applikation von 500 µg L-Thyroxin i. v.

Fremdanamnestisch ergibt sich dann, dass die Patientin 14 Tage lang an einer infektiösen Diarrhoe nach einem Urlaub in Griechenland gelitten hatte. Sie hatte die Medikamenteneinnahme nicht modifiziert und trotz der Diarrhoe weiterhin Hydrocortison und L-Thyroxin oral zugeführt.

Unter der genannten Therapie erholt sich die Patientin im Laufe einiger Tage und wird nach Normalisierung der Laborparameter mit einer zunächst noch erhöhten Substitution von Hydrocortison entlassen. Sie wird ausführlich informiert, dass bei Infektionen die Cortisondosis erhöht werden muss und bei möglicher Fehlresorption, zum Beispiel einer Darminfektion, eine parenterale Applikation erforderlich ist.

Fragen:

1. Welche Hormonachse führt zur Elektrolytentgleisung?
2. Welche Hormonachse führt zu Hypoglycämie?
3. Warum soll die L-Thyroxin-Gabe nach der Steroidgabe erfolgen?
4. Warum ist bei einer Infektion der Bedarf an Cortisol erhöht?
5. Warum kann ein Sturz zum Nierenversagen führen?

Antworten zu Fall 6

Hypophyseninsuffizienz

Hypophyseninsuffizienz: Unter Hypophyseninsuffizienz versteht man eine Störung der Produktion und Ausschüttung der Hormone der Hypophyse (▶ Kap.17.4.2). Die häufigsten Ursachen der Erkrankung sind Entzündungen und Tumore, die chirurgische Eingriffe erforderlich machen.

1. Elektrolytentgleisung durch Mangel an Mineralocorticoiden: Der wichtigste Regulator des Mineralocorticoidspiegels ist die Konzentration von Angiotensin II (▶ Kap. 17.7.1). Daneben hat aber auch ACTH eine stimulierende Wirkung auf die Mineralocorticoidsekretion. Diese fällt bei Hypophyseninsuffizienz weg, weswegen ein Mineralocorticoidmangel entsteht. Verstärkt wird die Entgleisung des Elektrolythaushaltes durch die bei der Patientin vorliegende Durchfallserkrankung mit entsprechenden Natriumverlusten.

2. Hypoglycämie aufgrund des Mangels an Cortisol und Wachstumshormon. Das Fehlen von ACTH führt zu einer starken Verminderung der Cortisolsekretion durch die Nebennierenrinde (▶ Kap. 17.4.9). Cortisol wird benötigt, um bei Nahrungskarenz durch Stimulierung von Gluconeogenese die Versorgung des Organismus mit Glucose aufrecht zu erhalten (▶ Kap. 5.7.1; 17.4.9). Das Fehlen von Wachstumshormon aufgrund der Hypophyseninsuffizienz verstärkt diesen Effekt, da seine diabetogene Wirkung wegfällt (▶ Kap. 17.4.3).

3. Thyroxin wirkt nur bei stabilen Kreislaufverhältnissen. Die Substitution der Patienten mit Thyroxin darf erst dann erfolgen, wenn durch die Gabe von Hydrocortison sowie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution die Kreislaufverhältnisse wieder normalisiert sind. Erfolgt dies nicht, so würde Thyroxin die Symptomatik verstärken.

4. In Streßsituationen ist der Cortisolbedarf erhöht. Infekte, wie auch andere Stress-Situationen, erhöhen den Cortisolbedarf des Organismus. Bei Hypophyseninsuffizienz mit mangelnder Bildung von ACTH kann dieser Mehrbedarf nicht gedeckt werden.

5. Durch den Untergang von Muskeln infolge des Sturzes kommt es zum Crush-Syndrom. Unter Crush-Syndrom (myorenales Syndrom) versteht man ein nach größeren Muskelverletzungen (Muskelquetschungen nach Unfällen oder Stürzen) auftretendes Nierenversagen. Dieses liegt bei der Patientin vor, wie sich aus den erhöhten Harnstoff- und Kreatinin-Werten im Serum ablesen lässt. Ursächlich für das Nierenversagen sind eine Verstopfung der Nierentubuli durch Myoglobin und andere Muskelproteine sowie eine Schock-bedingte Verminderung der Nierendurchblutung.

Fall 7 Hämophilie A

In seiner Kindheit ist bei einem 30-jährigen Patienten nach operativen Eingriffen oder schweren Traumen eine erhöhte Blutungsneigung aufgefallen. Im Alter von 6 Jahren ist bei einer Zahnextraktion die Gabe mehrerer Blutkonserven erforderlich gewesen. In der Familienanamnese finden sich mehrere männliche Vorfahren mit erhöhter Blutungsneigung. Der Patient hat nach der Blutkonservengabe damals eine milde Gelbsucht durchgemacht, inzwischen ist die Diagnose einer chronischen Hepatitis C gestellt worden.

Jetzt wird der Patient wegen einer bevorstehenden Gallenblasenoperation bei symptomatischen Gallensteinen vorgestellt.

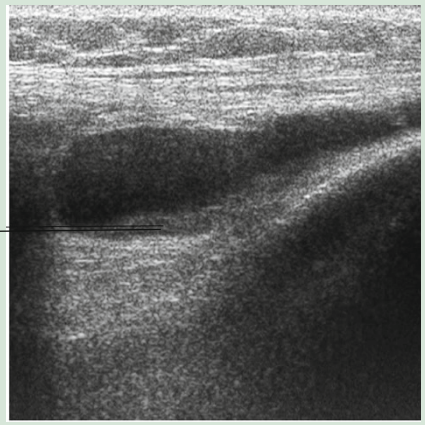


Abb. F7 Sonographiebild einer Gelenkblutung bei Hämophilie A

Es wird die Faktor VIII-Aktivität mit 9% bestimmt (normal 70–150%), was einer leichten Hämophilie A entspricht. Die Gabe von 30 U Faktor VIII-Konzentrat gefolgt von 15 U alle 12 Stunden für 5 Tage wird eingeleitet. Zusätzlich erhält der Patient 2 Stunden vor der Operation ein Vasopressin-Analogon intranasal.

Die Operation verläuft problemlos, der Patient wird nach 7 Tagen beschwerdefrei entlassen. Eine während der Operation durchgeführte Leberbiopsie ergab eine mäßig aktive chronische Hepatitis ohne zirrhotischen Umbau. Es wird eine Therapie mit Interferon α und Ribavirin eingeleitet.

Fragen:

1. Wie kommt es zur Hämophilie A?
2. Warum sind in der Familienanamnese nur Männer betroffen?
3. Was bewirkt ein Faktor VIII-Mangel in der Gerinnungskaskade?
4. Wie wirkt das Vasopressin-Analogon?
5. Warum haben viele Patienten mit Hämophilie eine chronische Hepatitis oder eine HIV-Infektion?

Antworten zu Fall 7

Hämophilie A

Hämophilie A: Die Hämophilie A ist eine nur bei Männern vorkommende Erbkrankheit, bei der die Blutgerinnung infolge eines Mangels des Blutgerinnungsfaktors VIII schwer gestört ist (▶ Kap. 18.2.6).

1. Die Hämophilie A ist eine Erbkrankheit. Die Hämophilie beruht auf einem erblichen Defekt im Gen für den Blutgerinnungsfaktor VIII. Das Gen für den Faktor VIII umfasst 186.000 Basenpaare und codiert für ein Protein aus 2.351 Aminosäuren und einer Molekularmasse von etwa 400 kDa. Bisher sind 943 (!) verschiedene Mutationen des Gens beschrieben worden, die sehr geringgradige, aber auch vollständige Funktionsausfälle des Proteins auslösen.

2. Der Erbgang ist X-chromosomal recessiv. Das Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und umfasst 0,1% seiner DNA. Mutationen führen bei Männern immer zur Erkrankung, da diese nur ein X-Chromosom besitzen. Sie kommen mit einer Häufigkeit von 1:10.000 vor. Heterozygote Frauen bleiben aufgrund ihres zweiten intakten X-Chromosoms symptomlos, sind jedoch Konduktorinnen.

3. Die Beschleunigung der Aktivierung des Faktors X zu Xa unterbleibt. Faktor VIII beschleunigt die Aktivierung von Faktor X zu Xa (▶ Kap. 18.2.3). Mutationen führen zum Ausfall dieser Funktion und sind die Ursache für die erhöhte Blutungsneigung bei Hämophilie A.

4. Durch Freisetzung von gespeichertem Faktor VIII. Ein Teil des synthetisierten Faktors VIII wird in Endothelzellen gespeichert. Dies trifft auch für den mutierten Faktor VIII zu. Die Behandlung mit dem Vasopressin-Analogon dient dazu, diese Restaktivitäten freizusetzen

5. Aufgrund früherer Bluttransfusionen. Viele gerade ältere Patienten haben in den achtziger und neunziger Jahren Bluttransfusionen oder aus Blut hergestellte Faktor VIII-Konzentrate erhalten, bevor diese mit entsprechender Sicherheit auf HIV bzw. Hepatitis C-Virus getestet werden konnten.

Fall 8 Hepatisches Koma

Eine 55-jährige Dialyseschwester leidet seit vielen Jahren unter Hepatitis C als Berufskrankheit und an einer dadurch bedingten Leberzirrhose (Abb. F8-1) mit Ösophagusvarizen.

Die Patientin steht auf der Warteliste für eine Lebertransplantation wegen mehrfacher Dekompensation mit Aszites und Malnutrition. Jetzt erfolgt die Aufnahme wegen zunehmender Somnolenz.



Die Untersuchung ergibt eine Patientin in ordentlichem Allgemeinzustand, blass und mit den typischen Zeichen der Leberzirrhose: Palmarerythem, Spidernaevi und Umgehungskreisläufen. Bei der rektalen Untersuchung findet sich Teerstuhl am Fingerling.

Abb. F8-1 Zirrhotische Leber neben der Faust des Operateurs

Laborchemisch finden sich

- eine normochrome Anämie mit Hb 9,8 g/dl (normal > 13 g/dl),
- gering erhöhte Leberwerte mit ASAT (GOT, Glutamat-Oxalat-Transaminase) 38 U/l (normal < 35 U/l), ALAT (GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase) 43 U/l (normal < 35 U/l) und
- ein deutlich erhöhter Ammoniakspiegel im Blut von 234 µg/dl (normal < 82 µg/dl)
- sowie eine Acidose mit pH 7,2 (normal > 7,37), Bicarbonat 15 mmol/l (normal > 21)
- und eine Basenabweichung von –9 mmol/l (normal –2 – +3).

Es wird eine Endoskopie durchgeführt, die die Zeichen einer stattgehabten Blutung aus Ösophagusvarizen ergibt, letztere werden ligiert. Die Patientin wird mit einem Lactuloseeinlauf behandelt, der reichlich altes Blut abführt und erhält hochkalorische Glucose und Bicarbonat intravenös.



Darunter fällt die Ammoniakkonzentration rasch ab, es zeigt sich eine milde Alkalose (pH 7,45) und die Patientin erwacht im Verlauf der nächsten 24 Stunden.

Daraus ergibt sich die Diagnose einer **hepatischen Encephalopathie** (Abb. F8-2) bei Blutung infolge portaler Hypertension auf dem Boden einer Leberzirrhose.

Abb. F8-2 »Bedside« Tests für die hepatische Encephalopathie. Im Streichholztest wird der Patient aufgefordert, aus zehn Streichhölzern eine symmetrische Figur – etwa einen Stern – zu legen. Trotz angestrengten Bemühens gelingt es nicht, »Ordnung zu schaffen«. Besonders deutlich wird die Unfähigkeit zur koordinierten Handlung bei einer Schriftprobe

Fragen:

1. Wie kommt es zur hepatischen Encephalopathie?
2. Welche Rolle spielen die Umgehungskreisläufe?
3. Warum begünstigt Blut im Darm die hepatische Encephalopathie?
4. Warum ist Bicarbonat hilfreich bei der Therapie?
5. Warum wird hochprozentige Glucose gegeben?

Antworten zu Fall 8

Hepatisches Koma

Hepatisches Koma: Das hepatische Koma ist die Folge eines akuten oder chronischen Leberversagens, das durch Ikterus, hepatische Encephalopathie, Störungen der Blutgerinnung und portale Hypertension gekennzeichnet ist (▶ Kap. 21.5).

1. Die hepatische Encephalopathie entsteht infolge der Unfähigkeit der Leber, im Stoffwechsel anfallende neurotoxische Verbindungen abzubauen oder ausscheidungsfähig zu machen. Derartige Verbindungen sind vor allem Ammoniak, eine Reihe von Aminen, die durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstanden sind, γ-Aminobuttersäure und beim Abbau schwefelhaltiger Verbindungen entstehende Mercaptane.

2. Sie vermindern die Eliminierung toxischer Verbindungen durch die Leber. Durch den Umbau der Leberarchitektur kommt es zu einer Verminderung des Blutdurchflusses durch die Leber. Daraus entwickeln sich eine portale Hypertension und entsprechende Umgehungskreisläufe. Diese führen dazu, dass ein immer größer werdender Anteil des aus dem Intestinaltrakt stammenden, mit neurotoxischen Verbindungen (Ammoniak!) beladenen Bluts unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf gelangt. Die dadurch bedingte Erhöhung der Konzentration neurotoxischer Verbindungen führt zum Coma hepaticum (▶ Kap. 7.5.1).

3. Steigerung der Ammoniakproduktion im Intestinaltrakt. Darmbakterien bauen die Bestandteile des Blutes ab. Vor allem durch den Abbau von Proteinen und den daraus entstehenden Aminosäuren werden große Mengen an Ammoniak produziert (▶ Kap. 7.3.3), die rückresorbiert werden und dadurch in den Kreislauf gelangen. Durch die Gabe von Lactulose (Lactulose ist ein Disaccharid aus Galactose und Fructose) werden die Milchsäure-produzierenden Darmbakterien stimuliert und Ammoniak-bildende Darmbakterien zurückgedrängt.

4. Stimulierung der Harnstoffsynthese. Zur Synthese von Harnstoff ist nicht nur Ammoniak sondern auch Bicarbonat notwendig.

5. Verminderung der katabolen Stoffwechsellage. Durch die Gabe hochprozentiger Glucose als Infusion wird die katabole Stoffwechsellage und damit der Proteinabbau vermindert. Das Resultat ist eine Reduktion der Ammoniakproduktion.

Fall 9 Cholestase

Eine 57-jährige Lehrerin ist seit 5 Jahren wegen chronischer Müdigkeit berentet. Damals lagen auch leicht erhöhte Leberwerte vor. Früher war sie nie ernstlich krank gewesen. In den letzten 3 Jahren hat die Patientin 5 kg Gewicht verloren. Medikamente nimmt sie keine ein. Die Mutter der Patientin ist an Leberversagen verstorben.

Die Patientin leidet seit 3 Wochen am einem Ikterus (Gelbsucht), hellem Stuhl und dunklem Urin. Bei Bagatelltraumen bilden sich ausgeprägte Hämatome, außerdem quält sie ein Juckreiz.

Die Untersuchung ergibt neben dem Ikterus eine verhärtete Leber, eine vergrößerte Milz und geringgradigen Aszites sowie Xanthelasmen.



Abb. F9 Fortgeschrittene Cholestase bei primär biliärer Leberzirrhose.
Der schwere Ikterus sowie die Xanthelasmen sind deutlich zu erkennen

Die Laboruntersuchungen ergeben eine auf 7,3 mg/dl (normal < 1,3 mg/dl) erhöhte Serum-Bilirubinkonzentration, überwiegend in der direkten Form (6,1 mg/dl). Erhöht sind die Serum-Enzymaktivitäten der alkalischen Phosphatase (630 U/l, normal < 130 U/l), der Gamma-GT (Gammaglutamyltransferase) (420 U/l, normal < 28) und der GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Alanin-Aminotransferase (ALAT)) (60 U/l, normal < 35). Der Quickwert (Thromboplastinzeit) ist mit 18% stark erniedrigt (normal > 70). Nach der oralen Gabe von Vitamin K steigt er nicht an, nach intravenöser Gabe rasch auf 65%. Bei diesem Test wird die Gerinnungszeit im Blutplasma der Patientin nach Zugabe von Gewebsthromboplastin gemessen. Er zeigt also die Aktivität der Gerinnungsfaktoren an.

Die weitere Abklärung ergibt positive antimitochondriale Antikörper und eine erhöhte IgM-Fraktion und somit die Diagnose einer **primär biliären Zirrhose**. Diese ist durch einen Verlust von Gallengängen mit resultierender Cholestase gekennzeichnet. Darunter versteht man einen Rückstau gallepflichtiger Substanzen in die Leber und Mangel von Galle im Darm.

Es kommt zu einer raschen weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Leberwerte bis zu einem Bilirubinwert von 18,2 g/dl. Die Patientin wird für eine Lebertransplantation vorgesehen, die inzwischen erfolgreich verlief.

Fragen:

1. Warum ist der Stuhl der Patientin hell?
2. Warum ist nur die intravenöse Gabe von Vitamin K wirksam?
3. Wie kommt es zum Gewichtsverlust?
4. Warum ist die Milz vergrößert?

Antworten zu Fall 9

Cholestase

Unter dem Begriff der Cholestase versteht man den Rückstau von Bilirubin, Gallensäuren und anderen Gallebestandteilen durch verminderten oder fehlenden Abfluss von Galle in den Darm.

1. Fehlen der Bilirubinabbauprodukte im Stuhl: Das beim Häm-Abbau entstehende Bilirubin (▶ Kap. 18.1.7) wird normalerweise im Darm zu Stercobilin umgebaut, das für die dunkle Farbe des Stuhls verantwortlich ist. Bei Cholestase gelangt viel weniger Bilirubin in den Darm.

2. Fehlende Vitamin K-Resorption. Eine Voraussetzung für die Resorption des fettlöslichen Vitamin K ist dessen Einbau in die mit Hilfe von Gallensäuren gebildeten Micellen (▶ Kap. 20.3.3). Wegen der Cholestase fehlen die Gallensäuren und es können keine Micellen gebildet werden. Deswegen kann oral zugeführtes Vitamin K nicht aufgenommen werden, wohl aber intravenös zugeführtes. Vitamin K wird für die γ-Carboxylierung der Blutgerinnungsfaktoren VII, IX, X und Prothrombin und damit für deren Funktion benötigt (▶ Kap. 18.2; 20.2.2).

3. Fettmalabsorption. Durch Gallensäuremangel und deswegen gestörte Micellenbildung kommt es zur Fettmalabsorption (▶ Kap. 20.5). Da Nahrungsfett 30–40% der Energiezufuhr durch Nahrung ausmacht (▶ Kap. 20.1.2), erklärt sich der Gewichtsverlust.

4. Rückstau von Blut im Portalvenensystem. Durch die Cholestase kommt es zum Untergang von Leberparenchymzellen. Aufgrund der Regenerationsfähigkeit der Leber werden diese Verluste ausgeglichen, allerdings um den Preis eines Verlustes der Leberarchitektur mit der Folge einer Zirrhose. Diese führt zu einer Störung der Durchblutung mit einem Rückstau von Blut im Portalvenensystem (portale Hypertension), der bis in die Milz reicht.

Fall 10 Hämolytische Anämie

Ein 31-jähriger Patient mit langjähriger chronischer Darmentzündung befindet sich unter Gabe von 5-Aminosalicylsäure stabil in Remission. In der Familienanamnese gibt es mehrere Patienten mit Diagnosen aus dem Gebiet der Autoimmunerkrankungen.

Jetzt wird der Patient nach einem protrahierten Infekt, der wohl virusbedingt war, aufgenommen wegen Ikterus, Schwäche und deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Bei der Untersuchung finden sich eine Herzfrequenz von 95 Schlägen pro Minute, ein erniedrigter Blutdruck von 110/70 und eine mäßig vergrößerte Milz. Die Leber ist unauffällig, die übrigen körperlichen Befunde ebenfalls.

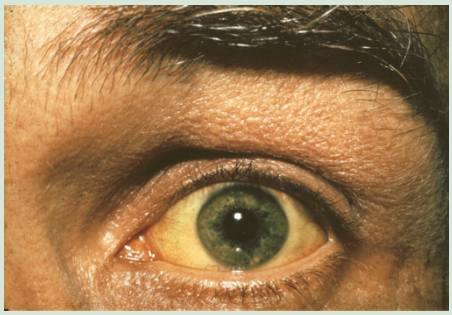


Abb. F10 Deutlicher Skleren- und mäßiger Hautikterus bei autoimmunhämolytischer Anämie

Die Laboruntersuchungen ergeben eine deutliche Erhöhung des Gesamtbilirubins (10,8 mg/dl; normal < 1,3 mg/dl), das direkte Bilirubin ist mit 1,7 mg/dl nur gering erhöht (normal < 0,2 mg/dl). Bei den Serumenzymen ist die alkalische Phosphatase mit 63 U/l normal (normal < 124 U/l), die ASAT (Aspartat-Aminotransferase, GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase) mit 230 U/l erhöht (normal < 50 U/l), hingegen ist die ALAT (Alanin-Aminotransferase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase) mit 45 U/l normal (normal < 50 U/l). Die Aktivität der LDH (Lactatdehydrogenase) ist mit 1.312 U/l (normal < 247 U/l) deutlich erhöht. Die Haptoglobinkonzentration im Serum ist mit 15 mg/dl (normal > 30) erniedrigt. Der Patient hat eine ausgeprägte Anämie mit einem Hämoglobinwert von 8,1 g/dl (normal > 13,3) und mit 78 ‰ (normal < 20) einen deutlich erhöhten Anteil der Retikulocyten. Der direkte Coombs-Test (Antiglobulintest) ist positiv und ergibt somit den Nachweis von gegen Erythrocyten gerichteten Antikörpern.

Aufgrund dieser Befunde kann die Diagnose einer **autoimmunhämolytischen Anämie** gestellt werden. Unter Gabe des Glucocorticoids Prednisolon (60 mg pro Tag) erfolgt eine rasche Besserung. Die LDH und die GOT normalisieren sich, der Coombs-Test wird negativ. Es kommt zu einer langsamen Normalisierung des Bilirubins, seither trat auch nach Reduktion und »Ausschleichen« des Prednisolons kein Rezidiv (Rückfall) auf.

Fragen:

1. Warum ist die ASAT (GOT) und nicht die ALAT (GPT) erhöht?
2. Was ist der Unterschied von direktem und indirektem Bilirubin?
3. Was bedeutet die Haptoglobinerniedrigung?
4. Warum sind die Retikulocyten bei erniedrigtem Hämoglobin erhöht?

Antworten zu Fall 10

Hämolytische Anämie

Autoimmunhämolytische Anämie: Die autoimmunhämolytische Anämie wird durch Autoantikörper gegen Erythrozyten verursacht, die zu einer Hämolyse führen (▶ Kap. 19.8.3).

1. Die ASAT (Aspartat-Aminotransferase, GOT)-Aktivität der Erythrocyten ist höher als die ALAT (Alanin-Aminotransferase, GTP)-Aktivität.

2. Unter direkt reagierendem Bilirubin versteht man in der Leber glucuronidiertes und besser lösliches Bilirubin.

3. Eine Erniedrigung des Haptoglobinspiegels im Serum ist ein Zeichen für Hämolyse. Haptoglobin ist im Blut das Transportprotein für Hämoglobin, welches durch Hämolyse freigesetzt wurde. Der Komplex aus Hämoglobin und Haptoglobin wird rasch durch die Leber aufgenommen und abgebaut. Aus diesem Grund erniedrigt sich der Haptoglobinspiegel bei Hämolysen.

4. Eine Erhöhung des Retikulocytenanteils an den Erythrocyten ist ein Zeichen für eine durch die Hämolyse ausgelöste gesteigerte Erythrocytenneubildung. Reticulocyten sind junge Erythrocyten, die noch Reste intrazellulärer Organellen enthalten.

Fall 11 Hämochromatose

Ein 59-jähriger normalgewichtiger Manager leidet unter starker Müdigkeit, leicht erhöhten Leberwerten und neu aufgetretenem Diabetes mellitus. Gelegentlich treten Gelenkschmerzen auf. Vor einem Jahr fand eine kardiologische Abklärung wegen Rhythmusstörungen statt, die jedoch ohne Ergebnis blieb. Der Vater des Patienten ist an Leberkrebs verstorben, eine Tante väterlicherseits an Herzinsuffizienz und Diabetes. Bei verschiedenen väterlichen Verwandten sind Leberschäden aufgefallen. Die Mutter lebt und ist gesund.

Die Untersuchung ergibt eine etwas vergrößerte konsistenzvermehrte Leber, ein dunkles Hautkolorit, auch an nicht sonnenexponierten Stellen, und verdickte, etwas druckempfindliche Metacarpalgelenke an beiden Händen.

Laborchemisch finden sich erhöhte Leberwerte:
ALAT (Alanin-Aminotransferase, GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase) 54 U/l (normal < 35 U/l), ASAT (Aspartat-Aminotransferase, GOT, Glutamat-Oxalat-Transaminase) 39 U/l (normal < 35 U/l), Gamma-GT (γ-Glutamyltransferase) 69 U/l (normal < 28 U/l).

Das Ferritin ist mit 2056 ng/ml deutlich erhöht (normal < 200 ng/ml), die Transferrinsättigung mit 95% sehr hoch (normal < 50%).

Eine genetische Analyse ergibt eine homozygote Mutation des Hämochromatose-Gens (HFE-Gen: C282T). Die Insulinausschüttung nach Glucosegabe ist reduziert.

Eine Leberbiopsie ergibt eine starke Eisenablagerung in der Leber (Abb. F11). Der hepatische Eisenindex (µmol Lebereisen/g Trockengewicht/Lebensalter) ist mit 5,5 µmol/g/TG/Jahr deutlich erhöht (normal < 1,9 µmol/g/TG/Jahr).

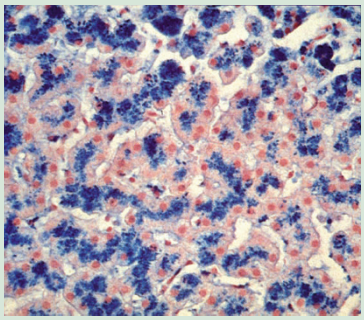


Abb. F11 Berliner Blau Färbung zum Eisennachweis in der Leber eines Patienten mit Hämochromatose

Nach der entsprechenden Diagnose einer **primären Hämochromatose** wird der Patient mit Aderlässen (1 x wöchentlich) behandelt. Nach 4 Monaten fällt der Ferritin-Wert rasch ab und liegt nach 12 Monaten unter 50 µg/l. Die Transferrinsättigung fällt nach 12 Monaten ab und liegt nach 14 Monaten unter 20%. Unter Fortsetzung der Aderlässe alle 2 bis 3 Monate halten sich diese Werte stabil, die Leberwerte bleiben normal. Der Patient ist weiter insulinpflichtig, ansonsten beschwerdefrei. Seine Kinder werden getestet und es finden sich bei 2 von 4 heterozygote Mutationen.

Fragen:

1. Warum manifestiert sich die Erkrankung erst nach dem 45. Lebensjahr?
2. Warum wird der Eisenindex und nicht der absolute Wert des Eisens in der Leber bestimmt?
3. Warum ist der Diabetes nicht reversibel?
4. Warum kommt es zu Symptomen am Herzen und an den Gelenken?

Antworten zu Fall 11

Hämochromatose

Hämochromatose: Die Hämochromatose ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit mit einer Eisenüberladung, insbesondere von Leber, Bauchspeicheldrüse, Herz, Milz, Schilddrüse und Haut (▶ Kap. 20.2.3).

- **1. Langsame Zunahme der Eisenbelastung verschiedener Organe.** Da die tägliche Eisenzufuhr relativ gering ist, dauert es Jahre, bis die unregulierte Eisenresorption und -speicherung in verschiedenen Organen ein Ausmaß annimmt, das zu Funktionsstörungen führt.

- **2. Wegen der langsamen Zunahme ist eine Korrektur des Eisengehaltes mit dem Lebensalter notwendig.** Der hepatische Eisenindex wird meist in µmol/g Leber-Trockengewicht/Lebensjahr angegeben. Bei Normalpersonen liegt er unter 1,9.

- **3. Irreversible Zerstörung der β-Zellen des Pankreas.** Durch die Eisenüberladung werden die pankreatischen β-Zellen irreversibel zerstört. Eine Regeneration ist nicht möglich.

- **4. Eisenablagerungen finden auch in anderen Organen wie der Leber statt, u.a. auch im Herz und den Gelenken.**

Fall 12 Einheimische Sprue

Ein 59-jähriger Kaufmann, bei dem seit langem eine Hyperlipidämie und eine mäßige Adipositas (82 kg bei 174 cm, *body mass index* 27) bekannt ist, erlitt vor 8 Jahren einen Herzinfarkt und wird seitdem mit Lipidsenkern und Acetylsalicylsäure behandelt. Eine Knochendichtemessung hatte den Befund einer »präsenilen Osteoporose« ergeben. In der Familienanamnese kommen Nierensteine der Mutter vor.

Dem Hausarzt fällt jetzt eine Normalisierung der Cholesterinwerte auf, auch nach Absetzen der Lipidsenker, sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, ein Eisenmangel und ein erniedrigter Quickwert (Thromboplastinzeit). Zudem hat der Patient 8 kg an Gewicht abgenommen und fühlt sich angeschlagen und müde. Unter dem Verdacht auf Leberschaden wird er zur Abklärung vorgestellt.

Bei der körperlichen Untersuchung fallen Blässe und Mundwinkelrhagaden auf, ansonsten ist der Befund unauffällig. Insbesondere die Leber ist in Größe und Konsistenz normal.

Die Laboruntersuchungen ergeben keinerlei Entzündungszeichen. Das Hämoglobin ist mit 10,9 g/dl (normal > 14,0 g/dl), der Hämoglobingehalt der Erythrocyten mit 23,5 pg (normal > 26 pg), das Ferritin mit 9 ng/ml (normal > 50 ng/ml), der Quickwert mit 40% (normal > 70%), das Calcium im Serum mit 2,1 mmol/l (normal > 2,25 mmol/l), die Folsäure mit 1,2 ng/ml (normal > 2,5 ng/ml) und das Cholesterin mit 150 mg/dl (niedrig normal) erniedrigt. Erhöht dagegen ist die alkalische Phosphatase mit 273 U/l (normal < 124 U/l).

Aus diesen Befunden ergibt sich die Verdachtsdiagnose eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Malabsorption. Dementsprechend werden gezielte Laboruntersuchungen durchgeführt und ergeben ein mit 220 ng/ml erhöhtes Parathormon (normal < 72 ng/ml), einen hochpathologischen Xyloseabsorptionstest und den positiven Nachweis von Gliadin-Antikörpern. Die daraufhin durchgeführte endoskopische Untersuchung von Magen und Duodenum (Gastroduodenoskopie) ergibt eine völlig abgeflachte Schleimhaut. Histologisch findet sich ein Zottenverlust mit Kryptenhypertrophie (Abb. F12).

Somit ergibt sich als Diagnose eine Spätmanifestation einer **einheimischen Sprue** mit Malabsorption von Eisen (→ Anämie), fettlöslichen Vitaminen (Vitamin K → Quickwerterniedrigung) und Calcium (→ **sekundärer Hyperparathyreoidismus** mit Knochendichtereduktion und Erhöhung der alkalischen Phosphatase). Die daraufhin durchgeführte glutenfreie Diät führt zu einer Normalisierung aller pathologischen Werte, einer Gewichtszunahme von 13 kg sowie leider einer Rückkehr der Hyperlipidämie mit erneuter Notwendigkeit einer Therapie.

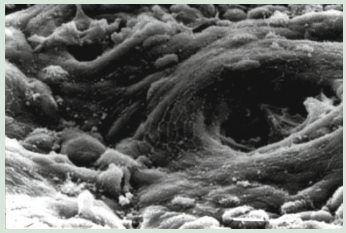
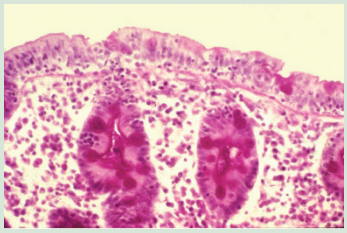




Abb. F12 Dünndarmzotten (Villi). *Links:* normale Zotten im rasterelektronenmikroskopischen Bild; *Mitte:* Dünndarmzotten bei einheimischer Sprue im rasterelektronenmikroskopischen Bild; *Rechts:* Biopsie der Dünndarmschleimhaut bei einheimischer Sprue

Fragen:

1. Warum führt eine Malabsorption von Vitamin K zu Gerinnungsstörungen?
2. Wie kommt es bei Malabsorption zu Osteoporose?
3. In welchem Darmabschnitt werden fettlösliche Vitamine und zweiwertige Mineralstoffe absorbiert?
4. Wie kommt es durch Glutenzufuhr zum Zottenverlust bei der einheimischen Sprue?
5. Warum liegt bei der Sprue eine mikrozytäre Anämie vor?

Antworten zu Fall 12

Einheimische Sprue

Einheimische Sprue: Die einheimische Sprue ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Dünndarmschleimhaut mit ausgedehnter Atrophie der Darmepithelzellen. Ursache ist eine Unverträglichkeit gegen Komponenten des Glutens, die Gliadine (▶ Kap. 20.5).

1. Infolge der allgemeinen Malabsorption kann das für die Synthese der Blutgerinnung (▶ Kap.18.2) benötigte Vitamin K nicht mehr in ausreichenden Mengen resorbiert werden.

2. Die Zottenatrophie führt zur Vitamin D- und Calcium-Malabsorption. Die Letztere wird dadurch verstärkt, dass durch Verdauung von Triacylglycerinen entstandene Fettsäuren Calciumsalze bilden, die nicht resorbierbar sind. Die durch verminderte Aufnahme von Vitamin D und Calcium ausgelöste Hypocalcämie stimuliert die Parathormonsekretion der Nebenschilddrüse (▶ Kap. 17.6.4) mit der Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Es kommt zum gesteigerten Knochenab- und -umbau, wobei durch die Osteoblasten vermehrt alkalische Phosphatase produziert wird.

3. Die Resorption von fettlöslichen Vitaminen und zweiwertigen Ionen erfolgt im Duodenum und oberen Jejunum.

4. Immun- und Autoimmunreaktion gegen Komponenten der im Weizenprotein enthaltenen Glutene. Die als Gluten bezeichnete Proteinfraktion des Weizens enthält Glutenine und Gliadine. Letztere können nur partiell im Intestinaltrakt abgebaut werden. Die Degradationsprodukte werden durch die intestinale Transglutaminase desamidiert. Besonders der Komplex aus Transglutaminase und Gliadin-Spaltprodukten löst eine Immunreaktion aus, bei der sowohl Autoantikörper gegen die Transglutaminase als auch Antikörper gegen Gliadine nachgewiesen werden (▶ Kap. 20.5). Diese oder die Gliadine selbst lösen die toxische Reaktion aus, die zum Untergang des Zottenepithels mit einem Malabsorptionssyndrom führt.

5. Durch den Verlust der Zottenepithelzellen kommt es zu einer Eisen-Malabsorption. Der sich daraus ergebende Eisenmangel führt zur mikrocytären Anämie (▶ Kap. 20.2.3).

Fall 13 Morbus Crohn mit Gallensäuren- und Vitamin B_{12}-Malabsorption

Eine 23-jährige Jurastudentin hat seit 6 Wochen rezidivierende krampfartige Schmerzen im rechten Unterbauch und einen Gewichtsverlust von 3 kg (jetzt 55 kg bei 172 cm).

Die Patientin war früher immer gesund, in der Familienanamnese findet sich eine »Darmentzündung« bei einer Tante.

Die Untersuchung ergibt eine schlanke Patientin in ordentlichem Allgemeinzustand mit deutlichem Druckschmerz im rechten Unterbauch. Eine Sonographie zeigt verdickte Darmwände und eine Stenose im terminalen Ileum. Endoskopisch findet sich eine nicht passierbare Stenose der Bauhin'schen Klappe bei **Morbus Crohn**.

Der Hausarzt stellte eine erhöhte Blutsenkung (38 pro Stunde) (normal < 20), ein erhöhtes CRP (C-reaktives Protein) mit 37 mg/l (normal < 5 mg/l) bei ansonsten normalen Laborwerten fest.

Nach vergeblichen medikamentösen Therapieversuchen wird eine Ileocoecalresektion durchgeführt, wobei 30 cm des narbig stenosierten Ileums entfernt werden.

Der Patientin geht es postoperativ rasch wieder besser, es treten allerdings wässrige Durchfälle ohne Entzündungszeichen oder sonstige Beschwerden auf (5 bis 8 Mal pro Tag). Die Gabe des Gallensäurenbinders Cholestyramin bessert diese Durchfälle schlagartig, was den Verdacht auf eine **chologene Diarrhoe** bestätigt.

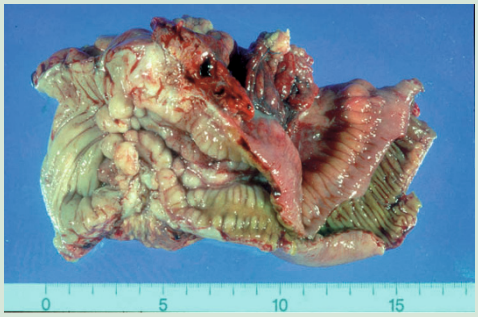


Abb. F13 Resektionspräparat bei M. Crohn mit narbiger Stenose am ileocoecalen Übergang. Das Präparat stammt von einem anderen Patienten mit weniger ausgedehntem Ileumbefall

Zwei Jahre später stellt sich die Patientin wegen ausgeprägter Müdigkeit und Schwäche vor, sie hat das Examen deswegen unterbrechen müssen.

Es findet sich eine ausgeprägte Anämie mit einem Hämoglobin von 9,8 g/dl (normal > 12,4 g/dl), die makrozytär ist (MCV 109 fl, normal < 100 fl). Der Vitamin B_{12} Spiegel liegt bei 12 pg/dl (normal > 180 pg/dl).

Es wird die Diagnose einer **Vitamin B_{12}-Malabsorption** gestellt und eine Substitution eingeleitet. Sonographisch finden sich zusätzlich Nierensteine bei der Patientin und die Untersuchung des Urins ergibt Oxalatkristalle.

Fragen:

1. Was ist die Ursache der Hyperoxalurie?
2. Warum kommt es zu einem Vitamin B_{12}-Mangel, wenn der *Intrinsic Factor* im Magen offenbar normal g bildet wird?
3. Warum bessern sich die Durchfälle nach Gabe des Gallensäurenbinders?
4. Warum liegt bei der Patientin eine makrozytäre Anämie vor?

Antworten zu Fall 13

Morbus Crohn mit Gallensäuren- und Vitamin B_{12}-Malabsorption

Morbus Crohn: Der Morbus Crohn ist eine schubweise verlaufende chronisch entzündliche Erkrankung, die den gesamten Intestinaltrakt befallen kann (▶ Kap. 20.5).

1. Vermehrte Resorption von Oxalat im Colon. Infolge der Dysfunktion im terminalen Ileum kommt es zu einer Fettmalabsorption mit einem erhöhten Anteil an freien Fettsäuren in den tieferen Darmabschnitten. Diese bilden mit Calcium Calciumseifen aus. Die im Colon durch die Aktivität der Bakterienflora gebildete Oxalsäure kann deswegen nicht mehr als Calciumoxalat gebunden werden. Sie wird resorbiert und über die Nieren ausgeschieden. Wegen ihrer schlechten Löslichkeit bilden sich dadurch Oxalatkristalle und Oxalatsteine in den Hohlräumen der Nieren.

2. Störung der Vitamin B_{12}-Reabsorption im terminalen Ileum. Vitamin B_{12} wird insbesondere in den letzten 30 Zentimetern des terminalen Ileums resorbiert. Wenn diese erkrankt sind oder wie im vorliegenden Fall reseziert werden mussten, kann Vitamin B_{12} trotz normaler Bildung des Intrinsic factors nicht resorbiert werden.

3. Rückgang der cAMP-Produktion in den Mucosazellen des Colons. In den Mucosazellen des Colons findet sich, wie in anderen Geweben auch, ein spezifischer Gallensäurerezeptor, der über stimulierende G-Proteine mit der Adenylatcyclase gekoppelt ist. Wenn infolge der Fehlfunktion im terminalen Ileum Gallensäuren nicht rückresorbiert werden und ins Colon gelangen, stimulieren diese die Adenylatcyclase. Hohe cAMP-Spiegel führen zu einer Steigerung der Elektrolyt- und Wassersekretion im Colon (▶ Kap. 20.3.3) und führen damit zu Durchfällen. Gallensäurebinder reduzieren die Gallensäurekonzentration im Colon.

4. Mangel an Vitamin B_{12}. Die Patienten haben einen Vitamin B_{12}-Mangel (▶ Frage 2), der zu einer makrozytären Anämie (▶ Kap. 20.2.2) führt.