

## 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.

#### 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.

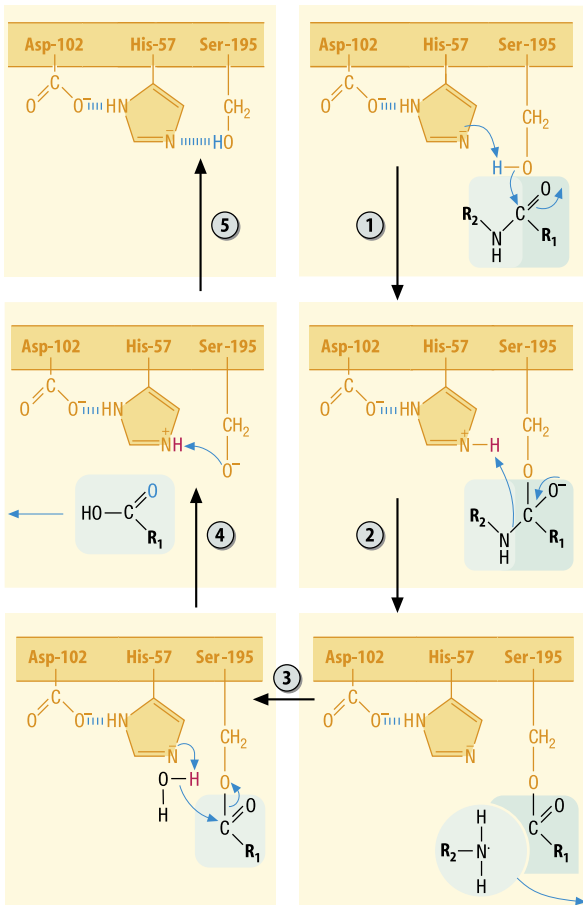
■ Im nächsten Schritt wird die Peptidbindung gespalten, wobei der an ihrem Stickstoff fehlende Wasserstoff vom Histidin 57 geliefert wird.

■ **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

■ **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 Imidazoliums (1). Aus dem tetraedrischen Zwischenprodukt entsteht unter Deprotonierung von Histidin 57 ein Acyl-Enzym-Zwischenprodukt, das Reaktionsprodukt R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 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 **Fibrinolyse-System** (► 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).

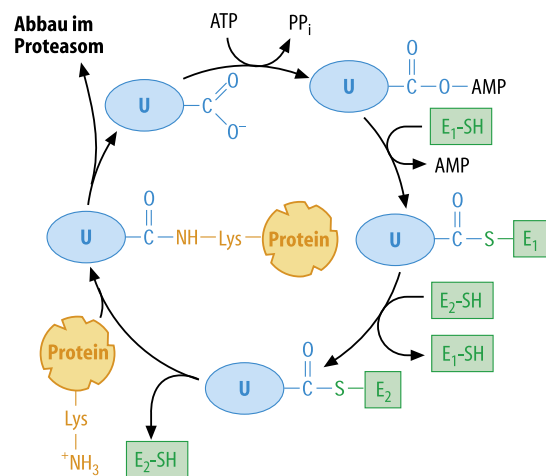
**Lysosomale Proteolyse.** Die physiologische Funktion der in nahezu allen Zellen vorkommenden **Lysosomen** (► Kap. 16.3.3) besteht im Abbau von endocytisiertem oder intrazellulärem Material, z. B. defekter Mitochondrien. Für den

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  $17 \times 11$  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 abzubauenen 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 verknüpft 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)

- Von diesem Zwischenprodukt aus wird der Ubiquitinrest auf das Ubiquitincarrierprotein E2 übertragen.
- Ubiquitinligasen katalysieren die Übertragung des Ubiquitinrestes auf  $\epsilon$ -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.

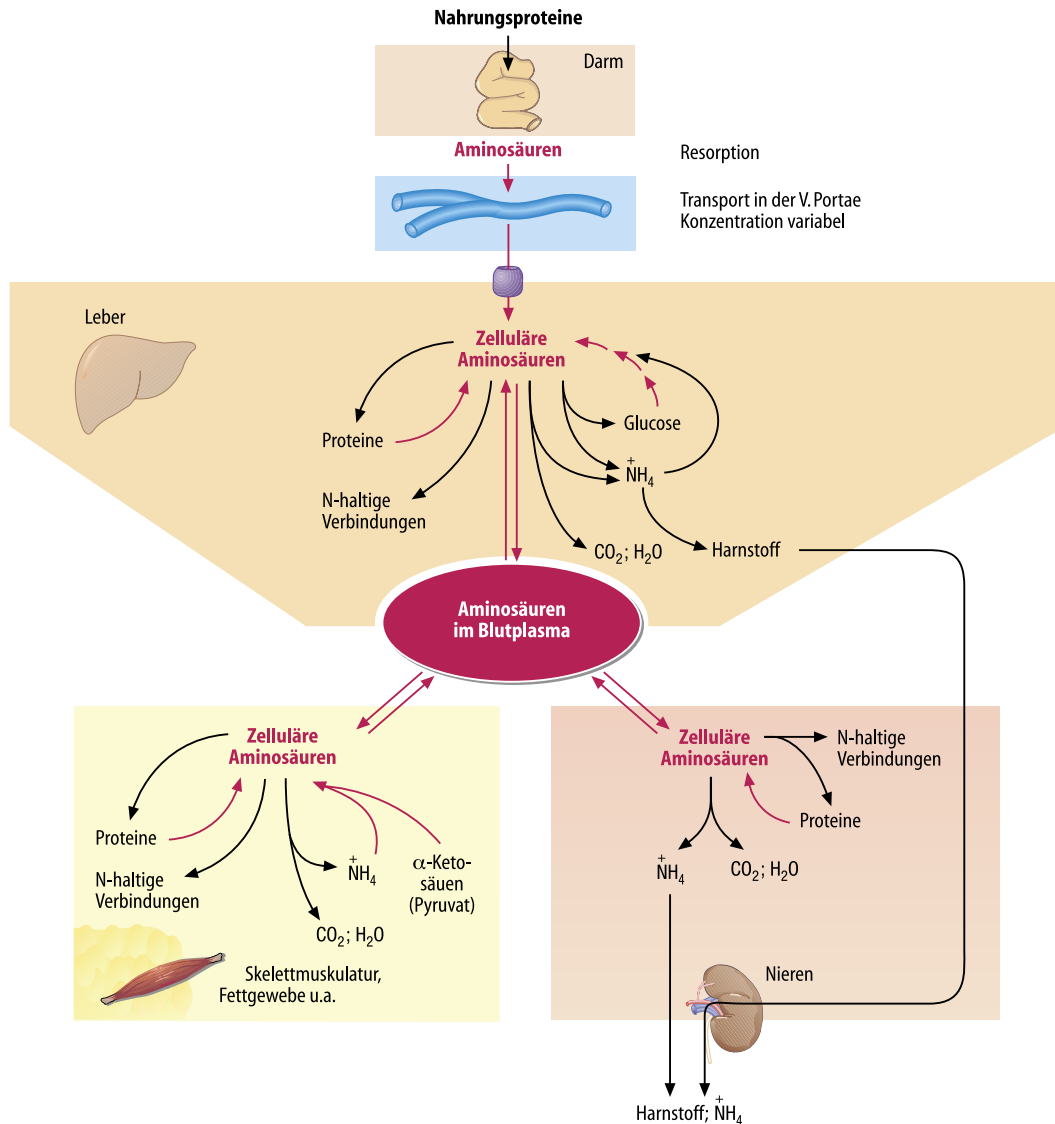
## 7.2 Grundlagen des Aminosäurestoffwechsels und Funktionen von Aminosäuren

### 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  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\mu\text{mol/l}$ . Eine Ausnahme machen das **Alanin** mit etwa 350  $\mu\text{mol/l}$  und das **Glutamin** mit 600 – 800  $\mu\text{mol/l}$ .

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  **$\alpha$ -Ketosauren** (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 Glukoneogenese verwendet werden.

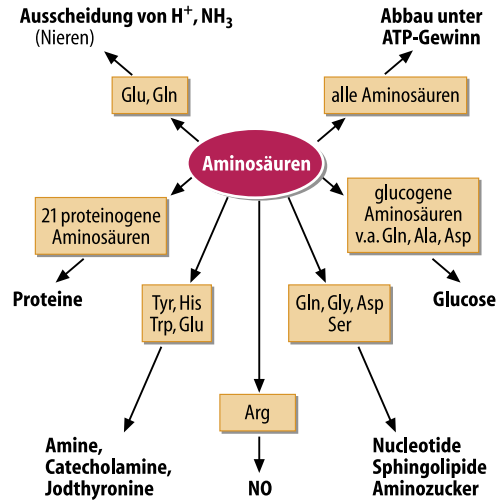
Eine besondere Funktion im Bereich des Aminosäurestoffwechsels haben die Nieren. Sie sind das Ausscheidungsorgan für den in der Leber synthetisierten Harnstoff und tragen außerdem durch ihre Fähigkeit, Ammoniumionen in den Urin abzugeben, zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts bei.

Aus den in ■ Abbildung 7.3 dargestellten Zusammenhängen wird deutlich, dass bei der Betrachtung des Aminosäurestoffwechsels zwischen dem Stoffwechsel der Amino- und demjenigen des C-Skeletts der Aminosäuren unterschieden werden muss.

### 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  $\alpha$ -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 Aminoszuckern.
- Alle Aminosäuren außer Leucin, Isoleucin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan sind glucogen. Dies trifft in besonderem Maße für Glutamin, Alanin und As-



■ Abb. 7.4 Stoffwechselfunktionen von Aminosäuren (Einzelheiten ► Text)

partat 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.

#### 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  $\text{NH}_3$  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  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\text{NH}_3$  freigesetzt wird.


### 7.3.1 Aminogruppen werden durch Pyridoxal-phosphat-abhängige Transaminierung übertragen

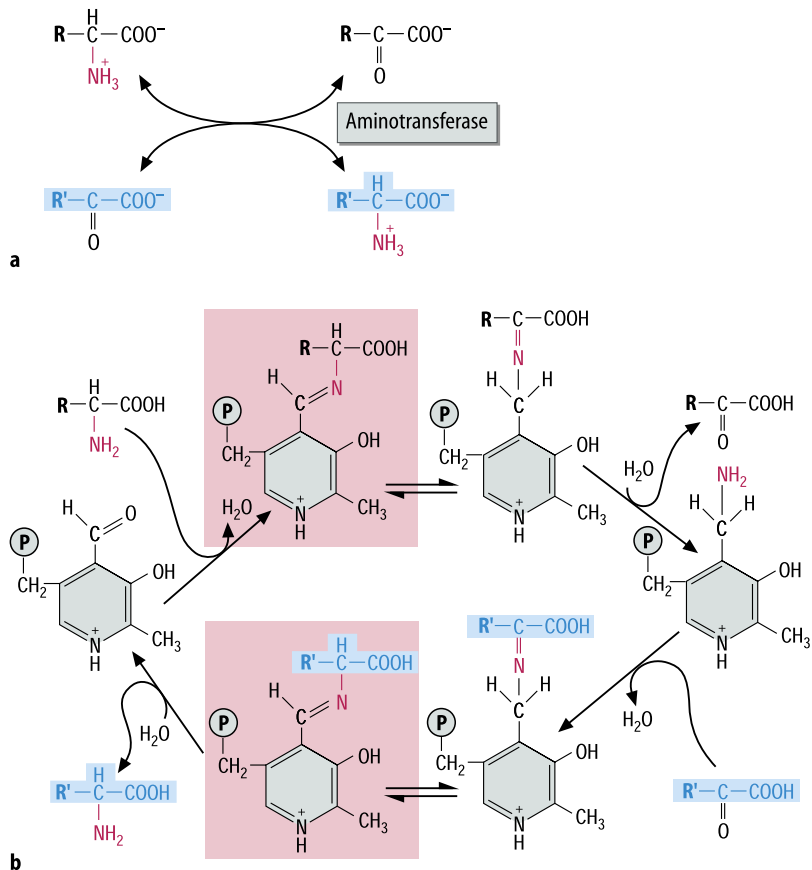
Aminogruppen können zwischen Aminosäuren und  $\alpha$ -Ketosäuren nach dem in  Abb. 7.5 dargestellten Schema ausgetauscht werden. Diesen Prozess nennt man **Transaminierung**, die hieran beteiligten Enzyme werden als **Aminotransferasen** (früher Transaminasen) be-

zeichnet. Das Coenzym aller Aminotransferasen ist das **Pyridoxalphosphat** (PALP), das aus dem Vitamin Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>, ► Kap. 20.2.2) entsteht. Die Amino-transferasereaktion 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  $\alpha$ -C-Atom der Aminosäure führt zur Umlagerung in ein **Ketimim** als tautomere Form der Schiff'schen Base.
- Das Ketimim wird zu  **$\alpha$ -Ketosäure** und **Pyridoxaminphosphat** (PAMP) hydrolysiert.

In diesem ersten Teil des Transaminierungszyklus ist eine Aminosäure in die entsprechende  $\alpha$ -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 Coenzym Pyridoxalphosphat bei Aminotransferasereaktionen. Von links im Uhrzeigersinn: Ausbildung des Aldimins mit Schiff'scher Base (gerastert); Umlagerung zum Ketimim; Hydrolyse zu  $\alpha$ -Ketosäure und Pyridoxaminphosphat; Anlagerung einer zweiten  $\alpha$ -Ketosäure; Rückreaktion über Schiff'sche Base und Hydrolyse der entstandenen Aminosäure





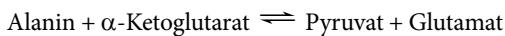
chende  $\alpha$ -Ketosäure lagert sich an das Pyridoxaminphosphat an. Die dabei entstehende Schiff'sche Base macht nun in umgekehrter Richtung die oben geschilderte Tautomerisierung durch und wird schließlich hydrolytisch gespalten, sodass als Endprodukt eine neue Aminosäure entsteht und das Coenzym 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  $\alpha$ -Ketoglutarat bzw. Oxalacetat als Aminogruppenakzeptor, wobei die Aminosäuren Glutamat bzw. Aspartat entstehen (■ Abb. 7.6, No. ① und ②).

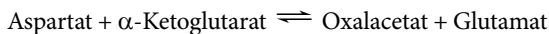
Von größerer Spezifität sind zwei in besonders hoher Aktivität in der Leber, daneben auch in Muskel und Gehirn vorkommende Aminotransferasen:

■ Die **Alanin-Aminotransferase** (ALAT, ■ Abb. 7.6, No. 3), welche die Reaktion



katalysiert, sowie

■ die **Aspartat-Aminotransferase** (ASAT, ■ Abb. 7.6, No. 4), welche die Reaktion



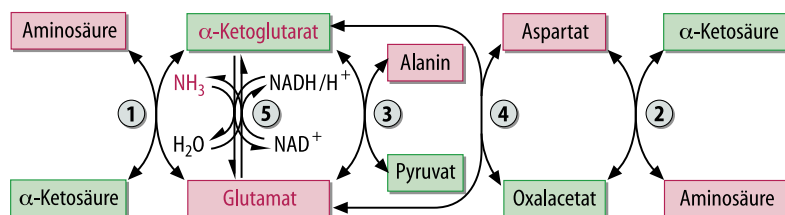
katalysiert und darüber hinaus eine Verbindung zu den weniger spezifischen Aminotransferasen bereitstellt (■ Abb. 7.6, No. 2).

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  $\alpha$ -Ketoglutarat beim Abbau der verschiedenen Aminosäuren dienen. Auch in umgekehrter Richtung können die verschiedensten Aminosäuren aus ihren  $\alpha$ -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

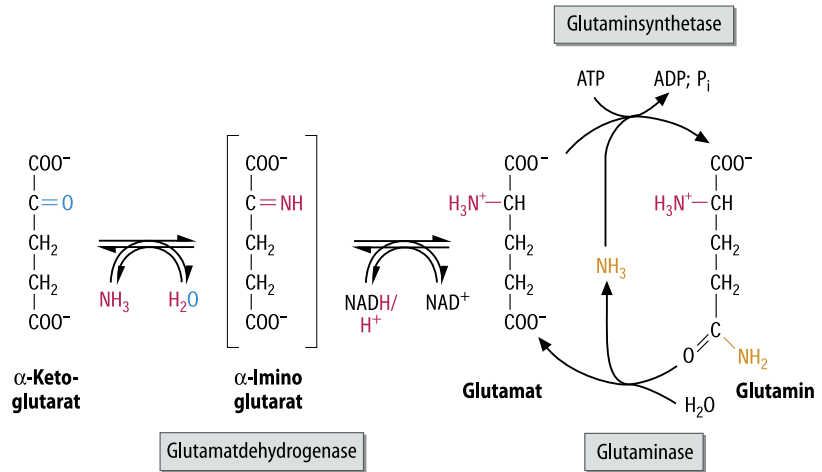


■ Abb. 7.6 Verknüpfung verschiedener Aminotransferasen im Aminosäurestoffwechsel. Rot: Aminogruppendonatoren; grün: Aminogruppenakzeptoren. Das Substratpaar  $\alpha$ -Ketoglutarat/Glutamat spielt eine besondere Rolle, da es Akzeptor/Donor der Aminogruppen

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



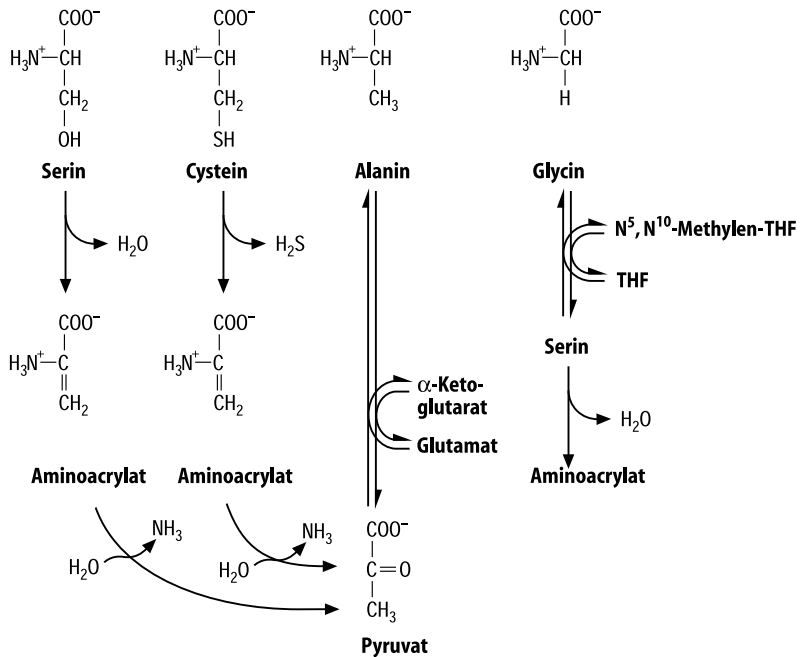
**Abb. 7.7 Oxidative Desaminierung.** Freisetzung von Ammoniak durch die Glutamatdehydrogenase und die Glutaminsynthetase. Im Gegensatz zur Glutamatdehydrogenase katalysiert die Glutaminsynthetase eine irreversible Reaktion. Die Ammoniakfixierung kann durch die Umkehrreaktion der Glutamatdehydrogenase 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  $\alpha$ -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  $\text{HCO}_3^-$  und  $\text{NH}_3$  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 Argininosuccinatlase 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  $-\text{NH}_2$ -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**.

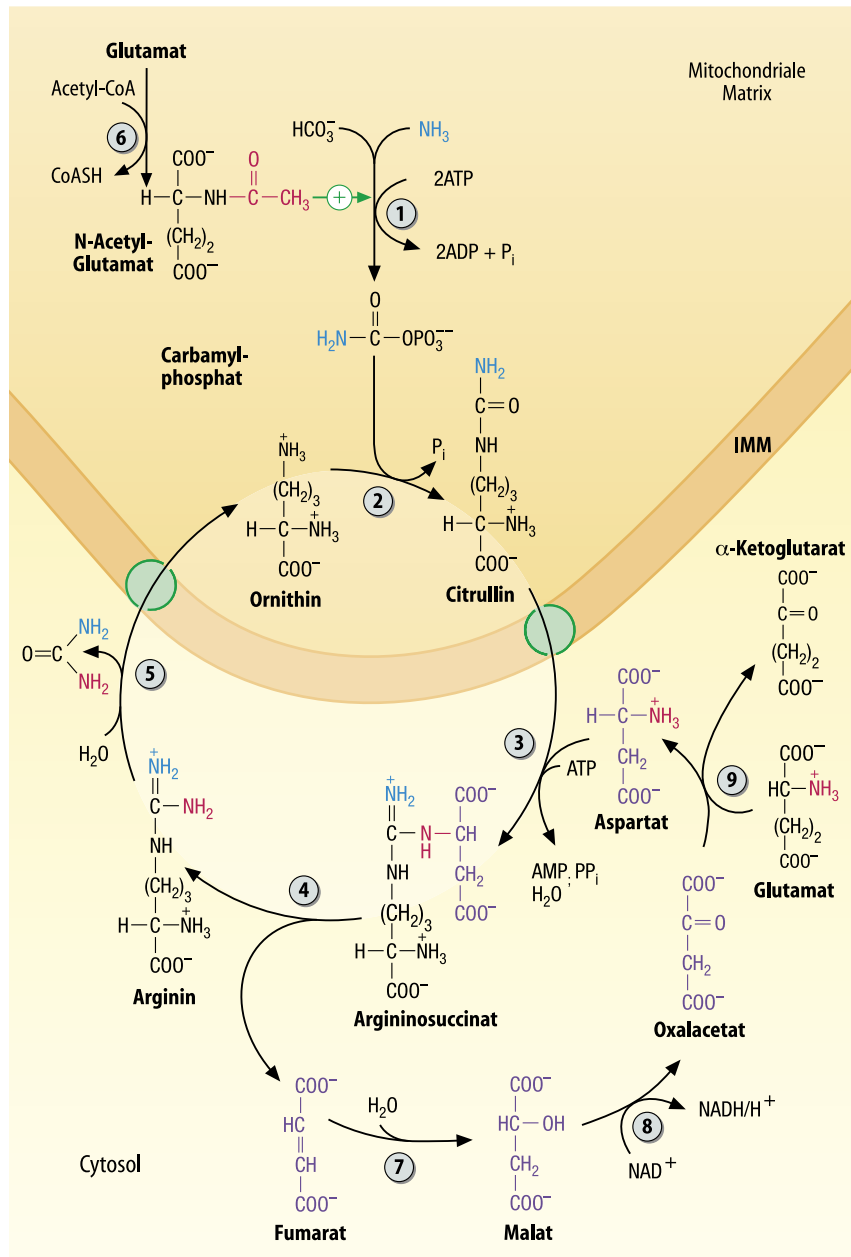
Pro mol Harnstoff werden 3 mol ATP, jedoch 4 mol energiereiche Verbindungen benötigt, weil die Argininosuccinatsynthase ATP zu AMP und Pyrophosphat spaltet, das seinerseits zu 2  $\text{P}_i$  zerfällt. Da vom normalen Erwachsenen pro Tag 0,5–1 mol Harnstoff entsprechend einer Menge von 30–60 g synthetisiert 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:

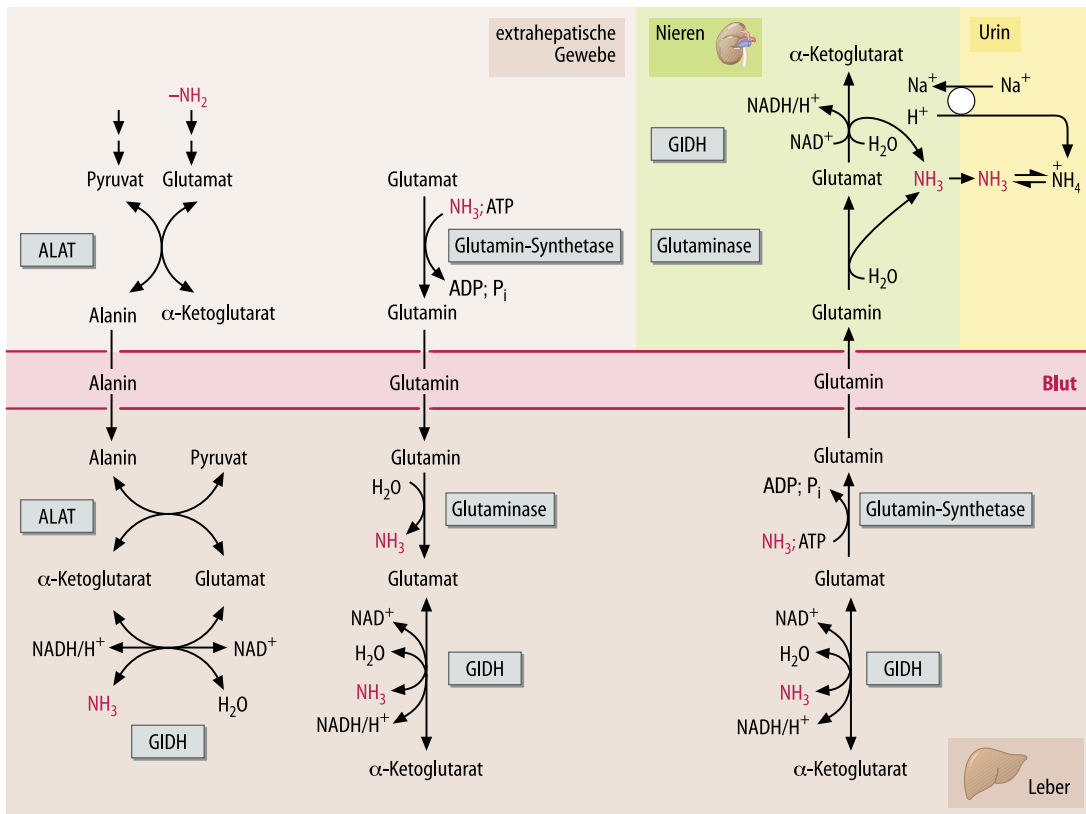
- Durch Aminotransferasen sammeln sich die Aminogruppen der abgebauten Aminosäuren in extrahepatischen Geweben im Glutamat und werden durch die Alanin-Aminotransferase unter Alaninbildung auf Pyruvat übertragen. Über den Blutweg gelangt **Alanin** zur Leber, in der, wiederum durch die Alanin-Aminotransferase, 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 Citrat-zyklus.** 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.

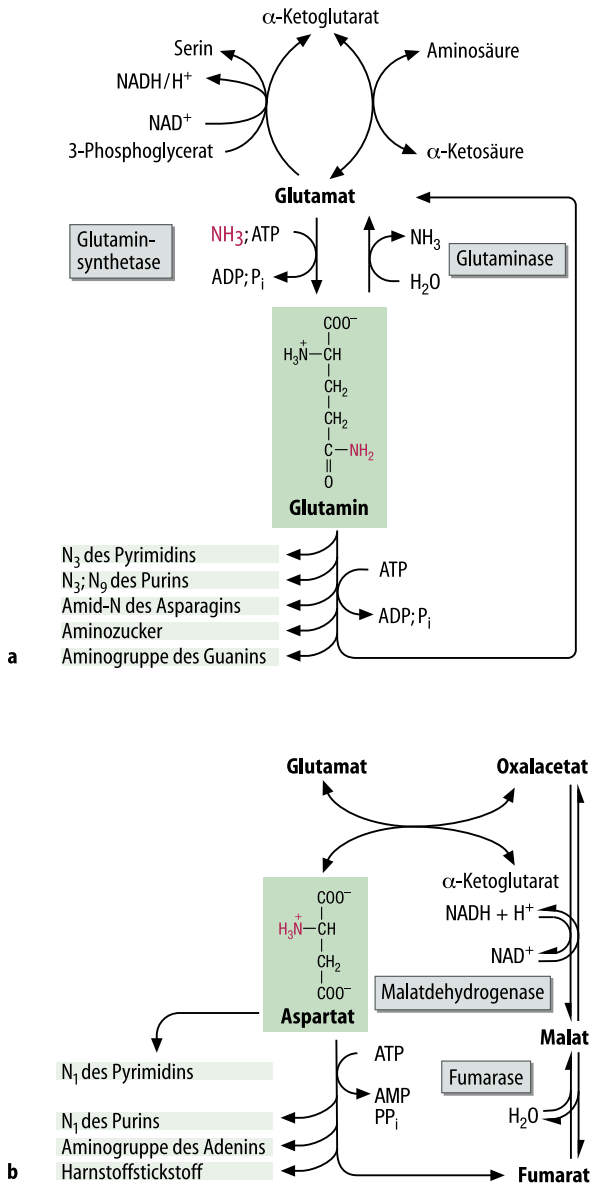
— In der Leber kann ebenfalls durch die dort lokalisierte Glutaminsynthetase Ammoniak als **Glutamin** fixiert werden. Glutamin wird von der Leber abgegeben und zu den Nieren transportiert. Dort wird Glutamin glomerulär filtriert und tubulär reabsorbiert. In den Tubulusepithelien erfolgt eine zweifache Abspaltung von Ammoniak aus dem Glutamin, wobei  $\alpha$ -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  $Na^+/H^+$ -Antipporter 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, Aminosukcern 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  $\alpha$ -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.

## 7.4 Stoffwechsel des Kohlenstoff-skeletts 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

■ **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

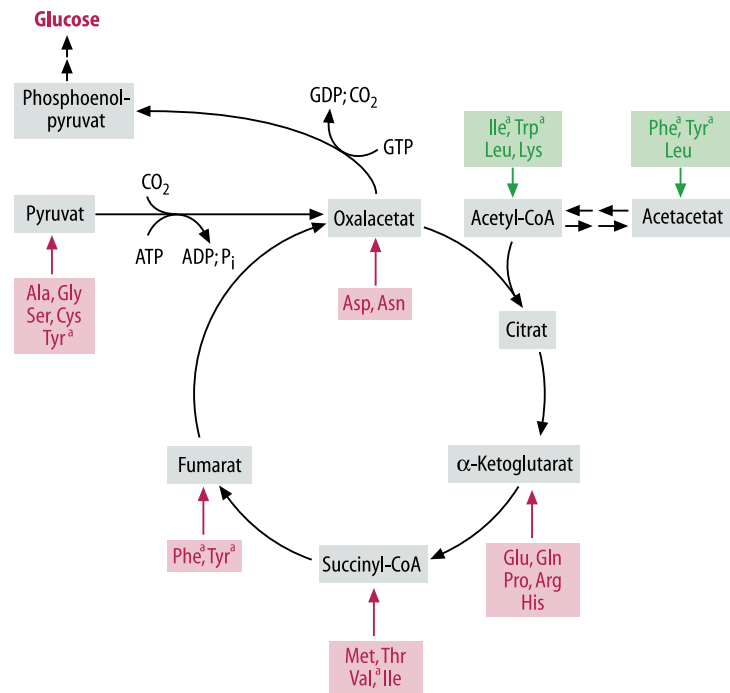
Nahrungsbestandteile dar, die u. a. von Pflanzen und Mikroorganismen bereitgestellt werden müssen. Die für den menschlichen Organismus essentiellen proteinogenen Aminosäuren sind in ■ Tabelle 7.3 zusammengestellt.

— **Nicht-essentielle Aminosäuren** können vom Organismus vollständig synthetisiert werden. Ausgangspunkte sind häufig im Intermediärstoffwechsel vorkommende  $\alpha$ -Ketosäuren (■ Tabelle 7.4).

■ **Tabelle 7.4** Biosynthese nicht-essentieller und bedingt-essentieller Aminosäuren

Nicht-essentielle Aminosäure	Vorstufe
Aspartat	Oxalacetat
Asparagin	Aspartat
Glutamat	$\alpha$ -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; <sup>a</sup> 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.

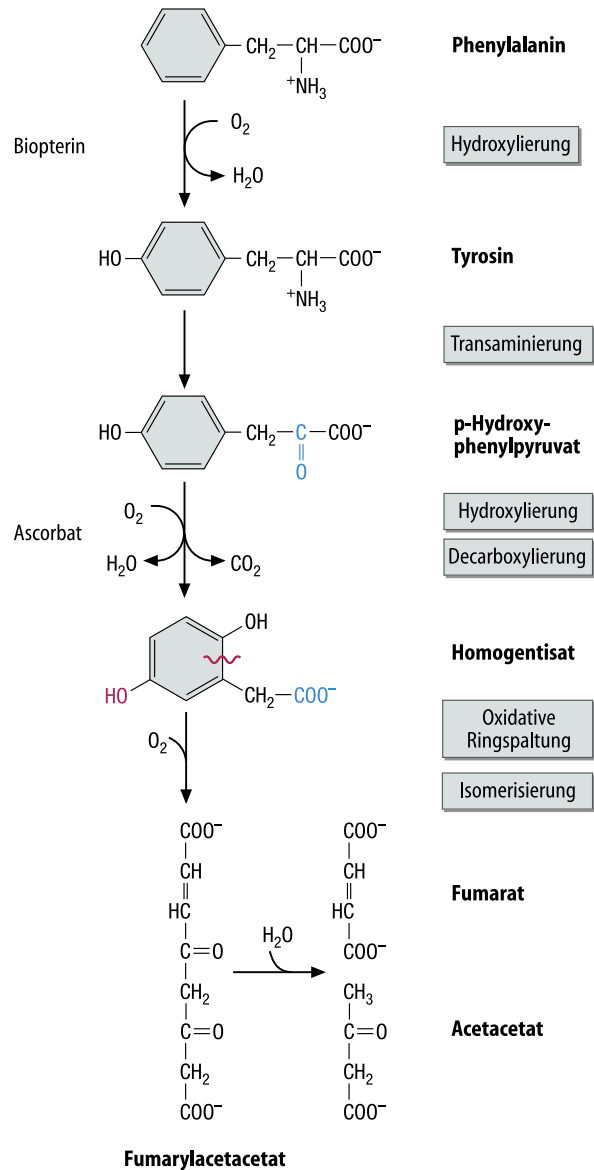
— Alle anderen Aminosäuren liefern Zwischenprodukte des Citratzyklus wie  $\alpha$ -Ketoglutarat, Succinyl-CoA, Fumarat und Oxalacetat. Da diese unter entsprechenden Stoffwechselbedingungen zur Gluconeogenese (► Kap. 5.5.2) verwendet werden können, sind sie ebenfalls **glucogen**.

#### 7.4.3 Beim Abbau einiger Aminosäuren entstehen wichtige Stoffwechselzwischenprodukte

Der Abbau einer Reihe von Aminosäuren liefert wichtige Stoffwechselzwischenprodukte und wird deswegen genauer besprochen.

**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.



■ **Abb. 7.13 Stoffwechsel der aromatischen Aminosäure Phenylalanin.** Man beachte, dass während des Phenylalaninabbaus die Aminosäure Tyrosin entsteht

— **Transaminierung** von Tyrosin zu p-Hydroxyphenylpyruvat,

— **Hydroxylierung und Decarboxylierung** zu Homogentisat,

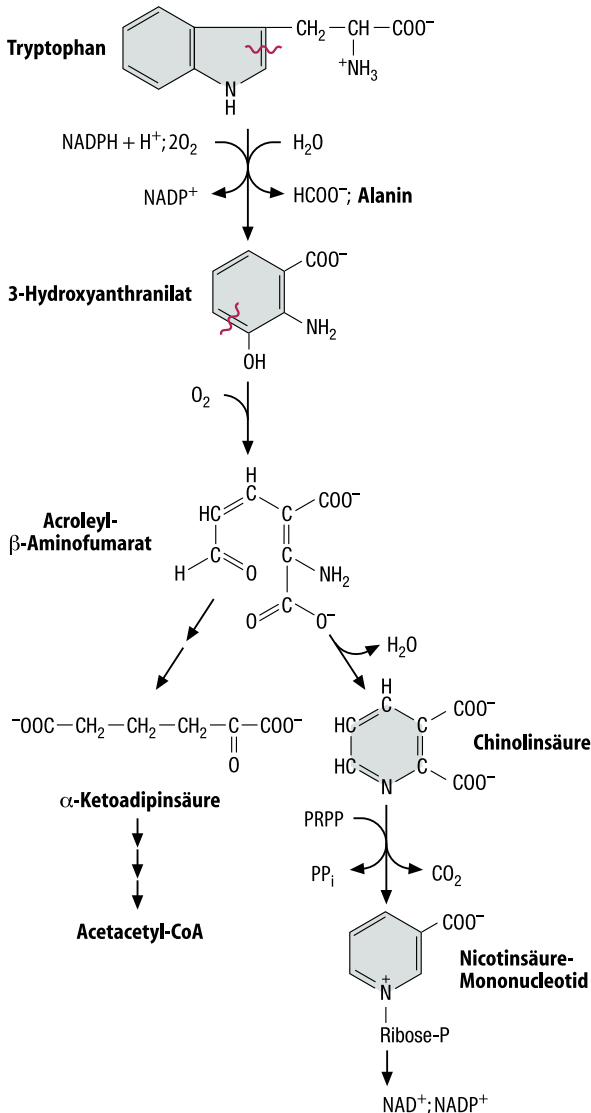
— **oxidative Ringspaltung und Isomerisierung** zu Fumarylacetaetat und

— **Spaltung** zu Fumarat und Acetacetaat.



**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



**Abb. 7.14 Abbau des Tryptophans.** Aus dem durch zweimalige Ringspaltung entstehenden Acrolein- $\beta$ -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

des Kynurenins Alanin abgespalten, sodass **3-Hydroxyanthranilsäure** entsteht.

— 3-Hydroxyanthranilat wird oxidativ zu **Acrolein- $\beta$ -Aminofumarat** gespalten.

— Dieses wird decarboxyliert, oxidiert und desaminiert, sodass  **$\alpha$ -Ketoadipinsäure** entsteht, die zu **Acetacetyl-CoA** metabolisiert wird.

— Eine Alternative des Acrolein- $\beta$ -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.

Damit ist der Organismus imstande, das Vitamin Nicotinsäure ([Kap. 20.2.2](#)) auch beim Tryptophanabbau zu synthetisieren. Allerdings werden 3,7 mmol Nahrungs-tryptophan 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](#)):

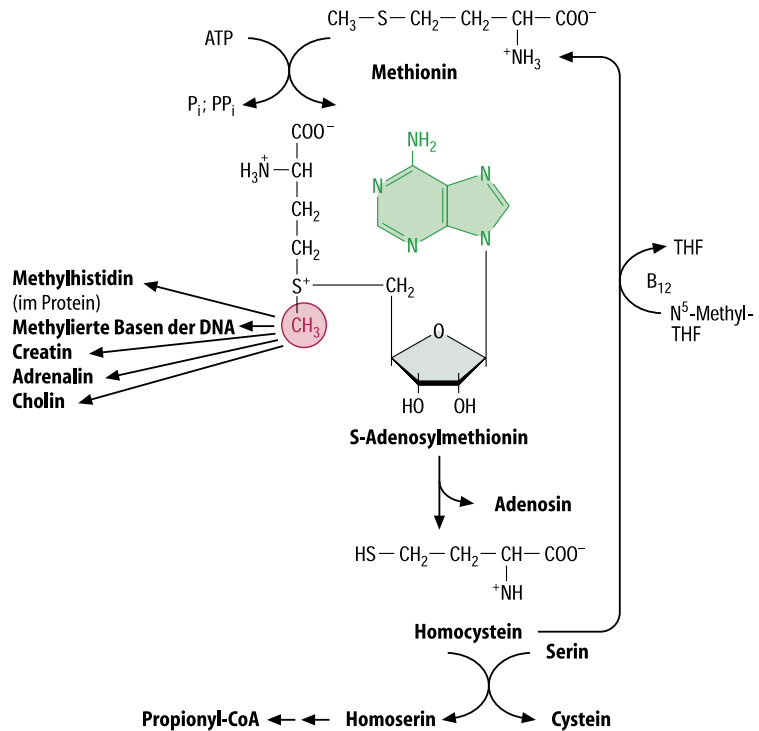
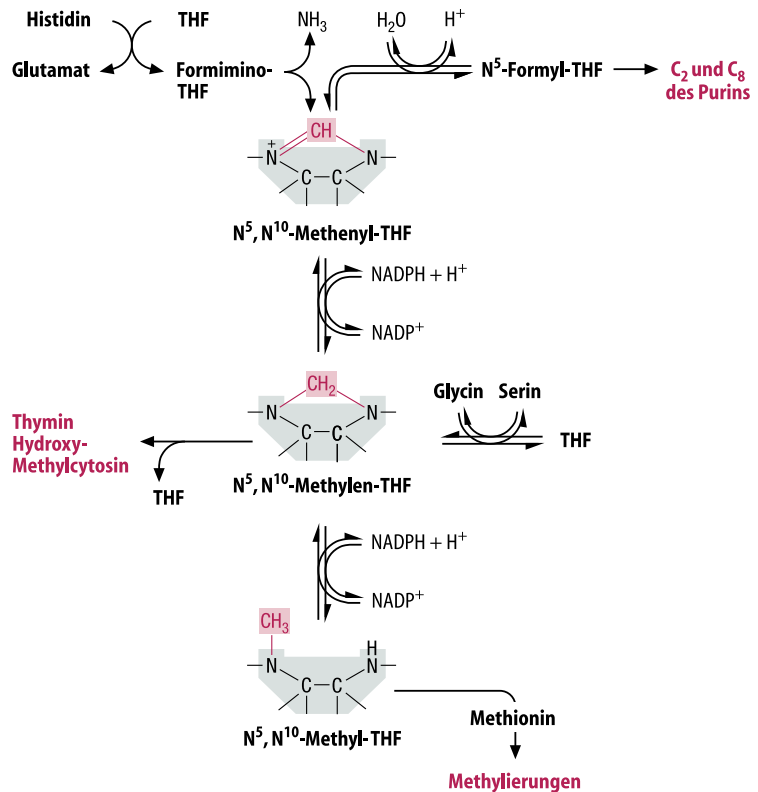
— Die beim **Histidinabbau** entstehende Formiminogruppe. Durch Desaminierung entsteht hieraus das **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-Methylen-THF**. Dies kann zweimal reduziert werden, sodass **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-Methylen-THF** und **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-Methyl-THF** entstehen.

— Eine vom **Serin** stammende  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe (Hydroxymethylgruppe). Diese quantitativ besonders wichtige Reaktion führt zum Glycin und nach Dehydratisierung zum **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-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.**

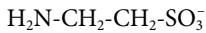
**Methionin.** Durch Reaktion mit ATP entsteht S-Adenosylmethionin, das als Methyl donor einer Reihe von Biosynthesen dient. Das dabei nach Adenosinabspaltung entstehende Homocystein kann entweder in einer Vitamin B<sub>12</sub>-abhängigen Reaktion mit Methyl-Tetrahydrofolat remethyliert werden oder 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)

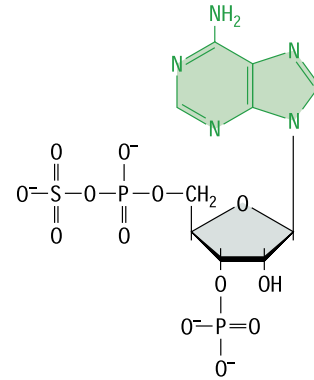
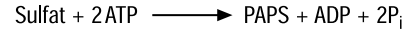
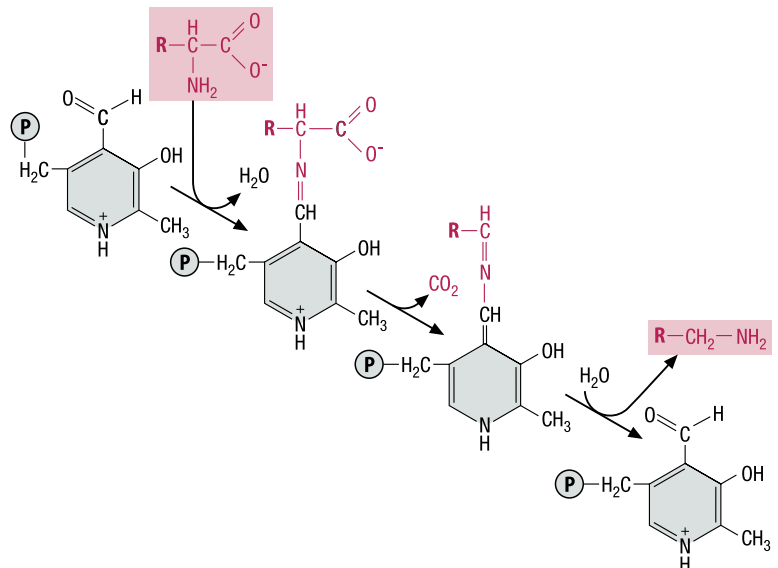
- Aus Methenyl-THF entstehen die C-Atome 2 und 8 des **Purins**.
- Aus Methylen-THF entsteht die Methylgruppe des **Thymins** sowie des **Hydroxymethylcytosins**.
- Mit Methyl-THF wird **Methionin** aus Homocystein synthetisiert. Damit dient diese Methylgruppe einer ganzen Reihe von Methylierungsreaktionen (■ 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<sub>12</sub>) erfolgt, benötigt N<sup>5</sup>-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**:



■ **Abb. 7.18 Bildung von Aminen.** Durch Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von Aminosäuren werden die entsprechenden Amine synthetisiert



■ **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

- 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).

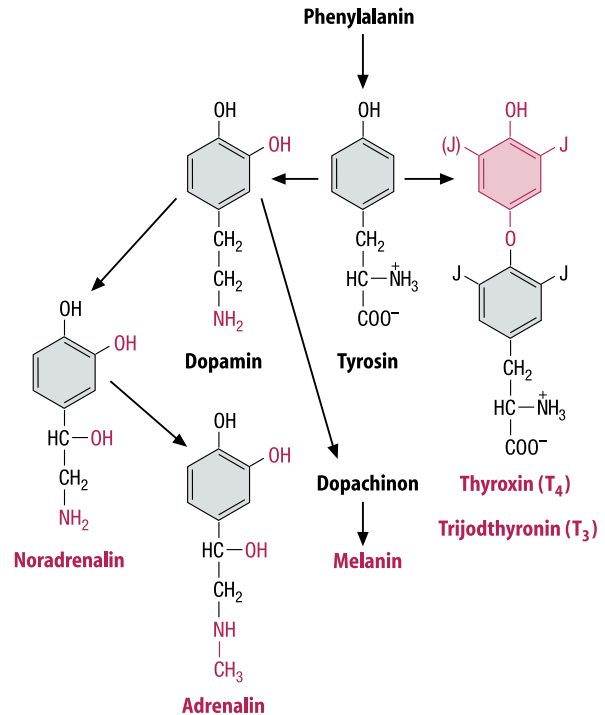
Über die Einzelheiten des Abbaus weiterer Aminosäuren  
► ausführliche Lehrbücher der Biochemie.

#### 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 Dopachinin, 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<sub>4</sub>)** und **Trijodthyronin (T<sub>3</sub>)** (► 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)

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  **$\alpha$ -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 Subs-

tanzen 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
Argininosuccinatlase	Argininbernsteinsäurekrankheit (Argininosuccinaturie)
Arginase	Hyperargininämie
N-Acetylglutamatsynthase	N-Acetylglutamatsynthasemangel

tion möglich. Eine Ausnahme macht der **Argininosuccinatlase-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.

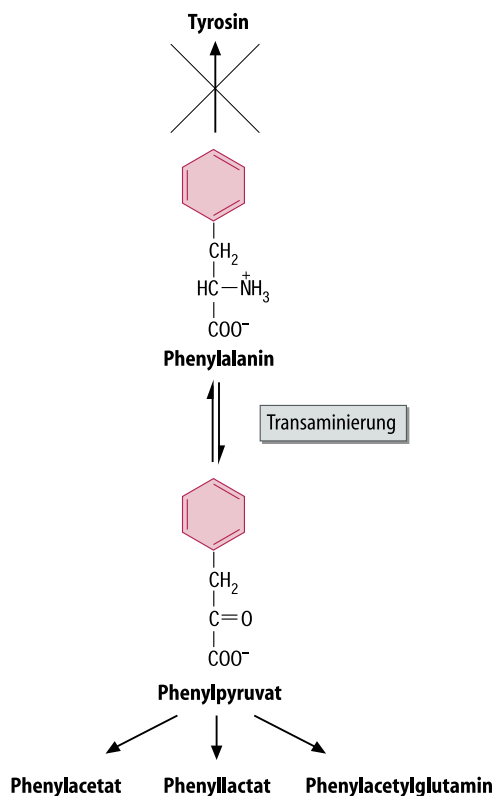
### 7.5.3 Die Phenylketonurie ist die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels

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 Symp-



■ **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

tom 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.

**In Kürze**

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





<http://www.springer.com/978-3-540-76511-0>

Basiswissen Biochemie

mit Pathobiochemie

Löffler, G.

2008, XIII, 509 S., Softcover

ISBN: 978-3-540-76511-0