

Errata zu MÜLLER-ESTERL, Biochemie, 3., korr. Auflage 2018 (ISBN 978-3-662-54850-9)

Auf den folgenden fünf Seiten des Buches sind durch ein technisches Problem beim Druck Teile des Textes entfallen und z. T. Abbildungselemente unscharf wiedergegeben:

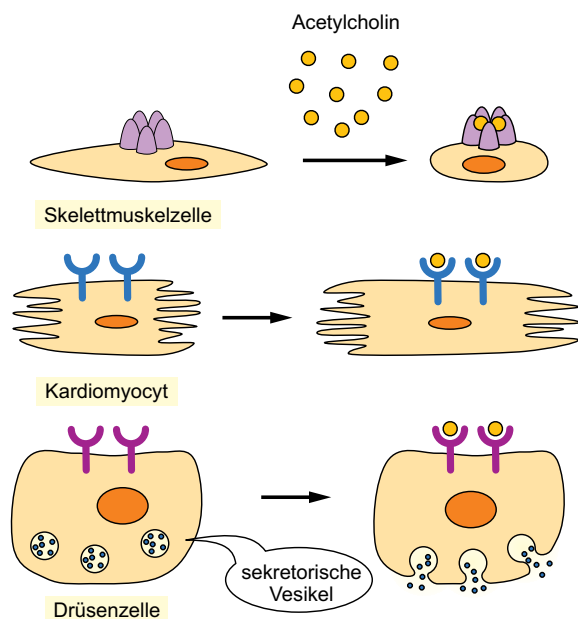
S. 366, S. 445, S. 495, S. 593, S. 682

Diese Seiten sind als Einzelseiten aus den Druckdaten nun auf dieser Website (www.springer.com/9783662548509) in korrekter Form downloadbar.

Wir entschuldigen uns bei allen Käufern/Nutzern des Buches für diese Unannehmlichkeit.

vierung von Enzymkaskaden, Assemblierung von Multiproteinkomplexen und Synthese von intrazellulären Signalstoffen. Aktivierung und Assemblierung finden nebeneinander statt und erlauben einem einzelnen Liganden-Rezeptor-Komplex eine Vielzahl **sekundärer Botenstoffe** (engl. *second messenger*) freizusetzen, die letztlich das Verhalten der stimulierten Zelle verändern. Dazu zählen chemisch so unterschiedliche Stoffe wie die cyclischen Nucleotide cAMP und cGMP, Ionen wie Ca^{2+} oder Lipidkomponenten wie Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG). Aufgrund ihrer geringen Größe können sich die meisten sekundären Botenstoffe rasch in einer stimulierten Zelle ausbreiten. Typischerweise wirken sekundäre Botenstoffe als **allosterische Aktivatoren**; daher wird ihre cytosolische Konzentration streng reguliert. So sind viele sekundäre Botenstoffe chemisch labil und werden rasch wieder abgebaut; andere werden sequestriert, d. h. in zelluläre Kompartimente wie z. B. das ER verschoben und damit „neutralisiert“.

Zellen reagieren nicht immer gleichförmig auf einen Liganden: Vielmehr können sie auf ein und denselben Liganden mit einer **Reaktionsvielfalt** antworten (Abbildung 27.8). Variationsmöglichkeiten sind auf den Ebenen des Rezeptors und der intrazellulären Signalverschaltung realisiert. Paradigmatisch ist auch der Transmitter Acetylcholin, für den es zwei spezifische Rezeptortypen gibt. Der ionotrope **nicotinische Acetylcholinrezeptor** ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal (► Abschnitt 26.7), während der metabotrope **muscarinische Acetylcholinrezeptor** zur Klasse der G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehört (► Abschnitt 28.1). Skelettmuskelzellen, die den



27.8 Diversität der zellulären Antworten auf Acetylcholin. Skelettmuskelzellen tragen den nicotinischen Rezeptor, während Herzmuskel- und Drüsenzellen den muscarinischen Rezeptortyp exponieren. Sie antworten mit ihren unterschiedlichen Rezeptoren bzw. Signalkaskaden auf ein und denselben Liganden in differenzieller Weise. [AN]

nicotinischen Rezeptortyp tragen, reagieren auf Acetylcholin mit einer Kontraktion, während Herzmuskelzellen, die den muscarinischen Typ tragen, mit einer Relaxation antworten. Schließlich reagieren Drüsenzellen, die ebenfalls muscarinische Rezeptoren besitzen, aber an andere Signalwege koppeln als Muskelzellen, auf Acetylcholin mit einer Sekretion. Ionotrope vs. metabotrope Rezeptortypen finden sich auch bei anderen Neurotransmittern wie z. B. GABA oder Glutamat (► Abschnitt 32.6).

27.3

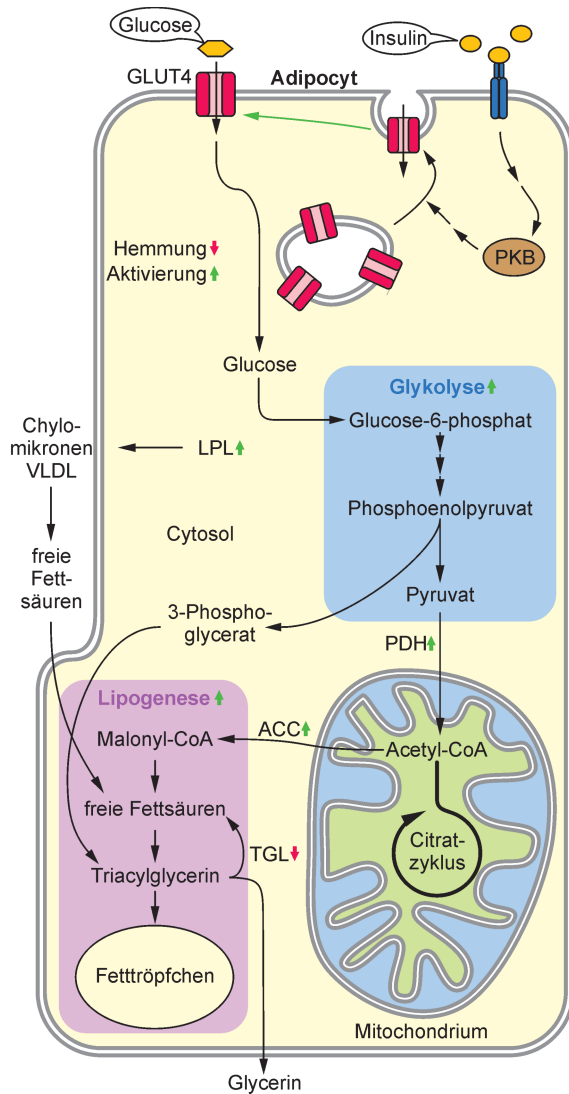
Fundamentale Signalwege vermitteln die interzelluläre Kommunikation

So unübersichtlich die interzelluläre Kommunikation aufgrund der Vielfalt an Botenstoffen, Rezeptoren und Effektoren zunächst auch erscheinen mag, so lassen sich doch knapp ein Dutzend Hauptsignalrouten definieren, die den Großteil der zellulären Signaltransduktion bewältigen. Um einen ersten Überblick zu gewinnen, wollen wir diese fundamentalen Signalwege zunächst einmal kursorisch betrachten, bevor wir in den nachfolgenden Kapiteln ins Detail gehen.

Lipophile Hormone wie Glucocorticoide, Thyroxine und Retinsäure entfalten ihre Wirkung über intrazelluläre Rezeptoren (Signalweg 1), die im Cytosol oder im Zellkern vorliegen und nach der Bindung des passenden Liganden zu einer Aktivierung oder Reprimierung der Expression ihrer Zielgene führen (Abbildung 27.9a). Dieser Signalweg kommt also ohne sekundäre Botenstoffe aus, da die zugehörigen Rezeptoren selbst als spezifische Transkriptionsfaktoren – alleine oder im Verbund mit anderen Faktoren – genregulatorisch wirken.

Ein weiterer Signaltransduktionsweg läuft über **liganden-gesteuerte Ionenkanäle** (Signalweg 2), die wir bereits am Fall des nicotinischen Acetylcholinrezeptors studiert haben (► Abschnitt 26.7). Diese membranassoziierten ionotropen Rezeptoren finden sich extra- oder intrazellulär und vermitteln ihre Wirkung über einen ligandeninduzierten Einstrom von mono- oder divalenten Ionen wie z. B. Na^+ , K^+ oder Ca^{2+} (Abbildung 27.9b). Ihre Effekte beschränken sich dabei im Allgemeinen auf Änderungen der cytosolischen Ionenkonzentrationen und des Membranpotenzials, während die Genexpressionsmuster bestenfalls sekundär beeinflussen.


Ein prominenter Signalweg bei membrangebundenen Rezeptoren der Zelloberfläche läuft über **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (Signalweg 3), für die eine Vielzahl an biogenen, aber auch synthetischen Liganden existiert (Abbildung 27.10a). Man schätzt, dass ca. 50% aller gängigen Medikamente auf diesen Rezeptortypus abzielen (► Tafeln D1–D4). Die Bindung eines Liganden wie z. B. Adrenalin führt zur Aktivierung von rezeptorassoziierten trimeren GTP-bindenden Proteinen, die wiederum das Signal ins Zell-

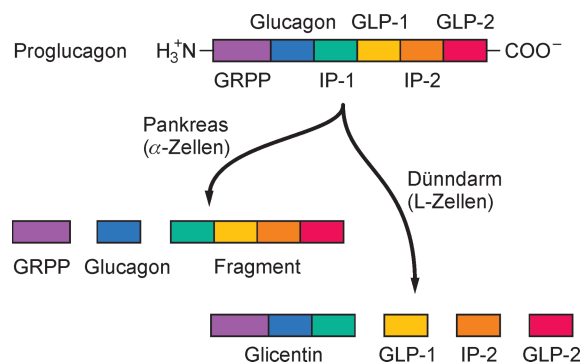


31.18 Effekte von Insulin auf Adipocyten. Insulin stimuliert die Translokation von GLUT4 aus cytosolischen Vesikeln an die Plasmamembran, sodass mehr Glucose importiert wird. Daraus entsteht letztlich 3-Phosphoglycerat, das mit CoA-aktivierten Fettsäuren zu Triacylglycerinen reagiert. Insulin hemmt hormonsensitive Lipase, die u.a. durch Catecholamine stimuliert wird, und steigert die Expression von Lipoprotein-Lipase, die den Nachschub an freien Fettsäuren aus Lipoproteinen sichert. ACC, Acetyl-CoA-Carboxylase; LPL, membranständige Lipoproteinlipase; PDH, Pyruvat-Dehydrogenase; PKB, Protein Kinase-B; TGL, Triglyceridlipase. [AN]

Auch in **Muskelzellen** steigert Insulin die Glucoseaufnahme über den vermehrten Einbau von cytosolischem **GLUT4** in die Plasmamembran. Durch Aktivierung von **Hexokinase** und **Glykogen-Synthase** fördert Insulin wiederum den Einbau von Glucose in Glykogen. Gleichzeitig aktiviert es Schlüsselenzyme der Glykolyse wie **Phosphofructokinase** und **Pyruvat-Dehydrogenase**, wodurch vermehrt Glucose zu Acetyl-CoA abgebaut wird. Damit wird die Muskulatur zum wichtigsten insulinabhängigen Glucoseverwerter. Schließlich stimuliert Insulin in Myocyten – ebenso wie in Hepato-

cyten – die Synthese zahlreicher Proteine und hemmt gleichzeitig ihren Abbau. Diese anabolen Effekte vermittelt PDK (Abbildung 31.16), indem sie die **Kinase mTOR** aktiviert, die wiederum das **Bindungsprotein** für den **Initiationsfaktor eIF-4E** phosphoryliert (▶ Exkurs 35.6). Das phosphorylierte Bindungsprotein gibt daraufhin eIF-4E frei, das nun die Proteinbiosynthese der Zelle „ankurbelt“ (▶ Abschnitt 18.4). Über mTOR, einen negativen Regulator der Autophagie (▶ Abschnitt 3.4), hemmt Insulin auch die intrazelluläre Proteolyse, sodass es netto über ausgeprägte **anabole Effekte** verfügt. *Insulin verschiebt also in Muskel- und Leberzellen das Schwergewicht bei der ATP-Erzeugung von der Lipolyse und Proteolyse hin zur Glykolyse, senkt dadurch den Blutzuckerspiegel und schont gleichzeitig Fett- und Proteinreserven z.B. für Zeiten der Nahrungskarenz.* Mit der Vielfalt seiner Wirkungen nimmt Insulin eine Ausnahmestellung unter den Proteohormonen des Stoffwechsels ein; auch sein wichtigster Gegenspieler, Glucagon, der ebenfalls dem endokrinen Pankreas entstammt, besitzt eine erstaunliche Wirkungsbreite.

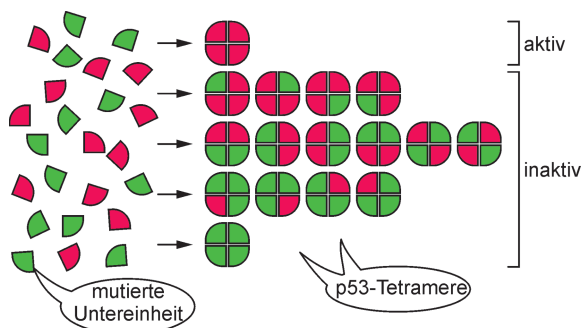
Glucagon  ist ein Polypeptid von 29 Aminosäuren. Ähnlich wie Insulin wird es zunächst als **Präprohormon** synthetisiert; allerdings ist seine Vorstufe komplexer aufgebaut und enthält neben Glucagon auch noch die strukturverwandten Polypeptide GRPP, GLP-1 und GLP-2 sowie IP-1 und IP-2: Wir haben es also mit einem echten „Polyhormon“ zu tun. Zwei Zelltypen sind die wichtigsten Produzenten von Präproglucagon; **pankreatische α -Zellen** sind dabei die alleinigen Hersteller von Glucagon, während neuroendokrine L-Zellen des Dünndarms durch alternative Prozessierung der Vorstufe vor allem das Hormon **GLP-1** erzeugen (Abbildung 31.19). Strukturell ist Glucagon eng verwandt mit Sekretin, das u.a. wichtige Funktionen im exokrinen Pankreas erfüllt (Abchnitt 31.3). Die wichtigsten Stimulatoren der Glucagonausschüttung aus α -Zellen sind **Aminosäuren** – allen voran



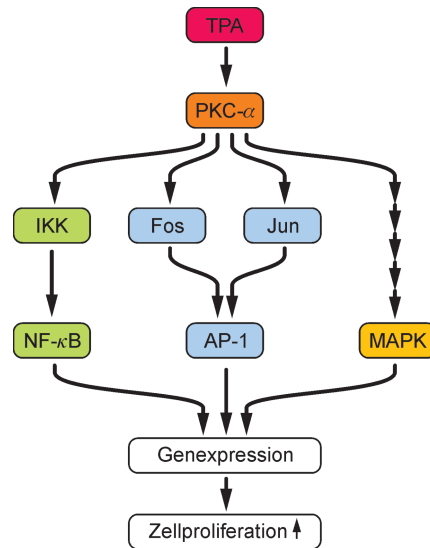
31.19 Biosynthese von Glucagon. Das menschliche Gen auf Chromosom 2 liefert die mRNA für Präproglucagon. Nach Entfernung des Signalpeptids spalten die Konvertasen von α -Zellen das Prohormon in Glucagon, GRPP (engl. *glucagon-related polypeptide*) und ein C-terminales Fragment. Im Gegensatz dazu liefert die alternative Prozessierung durch Konvertasen in den L-Zellen des Dünndarms vor allem GLP-1 und GLP-2 (engl. *glucagon-like peptide*), ein N-terminales Fragment („Glicentin“) sowie das inhibitorische Peptid IP-2. Die Halbwertszeit von Glucagon im Blut beträgt 3 bis 6 min. [AN]

sion treten Tumorzellen praktisch nicht mehr in die G₀-Phase ein, sondern durchlaufen einen Teilungszyklus nach dem anderen. Betrachten wir diese Entwicklung am Beispiel des Colonkarzinoms: In der Phase der Tumoriinitiation findet sich oft ein **benignen Tumor** wie z.B. ein Polyp oder ein Adenom – ein nichtmaligner Tumor epithelialer Herkunft –, der lokal wächst und nicht in das umliegende Gewebe eindringt. Daraus kann – z.B. begünstigt durch Tumorpromotion – ein **malignes Karzinom** entstehen, das die Basallamina des umgebenden Bindegewebes durchbricht und in das darunter gelegene Gewebe einwandert. Später kommt es zur Penetration der Colonwand und regionaler **Metastasierung** mit Absiedelungen in abdominalen Organen wie Blase und Dünndarm. Schließlich erlaubt die Invasion von Blut- und Lymphgefäßen dem Tumor, im gesamten Organismus zu streuen und dabei multiple Metastasen zu setzen (Abbildung 35.16).

Tumoren haben typischerweise eine **multifaktorielle Genese**. Die wichtigsten auslösenden Faktoren bei der Tumoriinitiation sind ererbte Defekte, spontane somatische Mutationen sowie sämtliche Noxen, die somatische Mutationen induzieren können, wie z.B. Karzinogene, radioaktive Strahlen oder Tumoviren. Prototyp eines **hereditären Defekts**, der ein hohes Risiko für die Bildung multipler Tumoren in sich birgt, ist das **Li-Fraumeni-Syndrom** (► Exkurs 34.3). Diesem Syndrom liegen Mutationen des Gens für den **Transkriptionsfaktor p53** zugrunde, der als Tumorsuppressor eine zentrale Rolle bei der Überwachung des Zellzyklus besitzt (► Abschnitt 34.4). Die meisten Mutationen (> 75%) des p53-Gens, die in menschlichen Tumoren vorkommen, sind Punktmutationen, die einen **dominant-negativen Effekt** haben: Der Einbau einer einzigen mutierten Untereinheit in das p53-Tetramere führt zum Funktionsverlust des gesamten Komplexes, da seine DNA-Bindungsfähigkeit kompromittiert ist (Abbildung 35.3). Ein weiteres Beispiel für eine genetisch bedingte Prädisposition zur Tumorentwicklung ist das **Retinoblastom**, bei der ein weiterer Tumorsuppressor – das **Rb-Protein** – betroffen ist (► Exkurs 34.2). Wir werden auf



35.3 Effekt dominant-negativer Mutanten von p53. Normales p53 (rot) bildet funktionelle Tetramere. Mutiertes p53 (grün) ist zwar dysfunktional, kann aber immer noch Tetramere bilden, die dann aber inaktiv sind. Ist eine Zelle hinsichtlich ihrer p53-Allele heterozygot, so sind 94 % (15/16) aller Tetramere funktionell defekt, da sie mindestens eine mutierte p53-Untereinheit besitzen. [AN]



35.4 Wirkweise von Tumorpromotoren. Der Phorbolster TPA stimuliert ebenso wie das strukturell verwandte Diacylglycerin (DAG) die Proteinkinase-C, die wiederum über MAP-Kinasen, AP-1 (► Abschnitt 29.4) bzw. NF-κB (Abbildung 35.23) die Expression zahlreicher Zielgene steuert. Die molekularen Details der Tumorpromotion sind noch nicht alle verstanden. Zu den Tumorpromotoren im weiteren Sinne zählen Baustoffe wie Asbest, Viren, Bakterien wie *Helicobacter pylori* sowie pathologische Entzündungsreize wie bei der Refluxösophagitis oder der chronisch-ulzerativen Colitis. [AN]

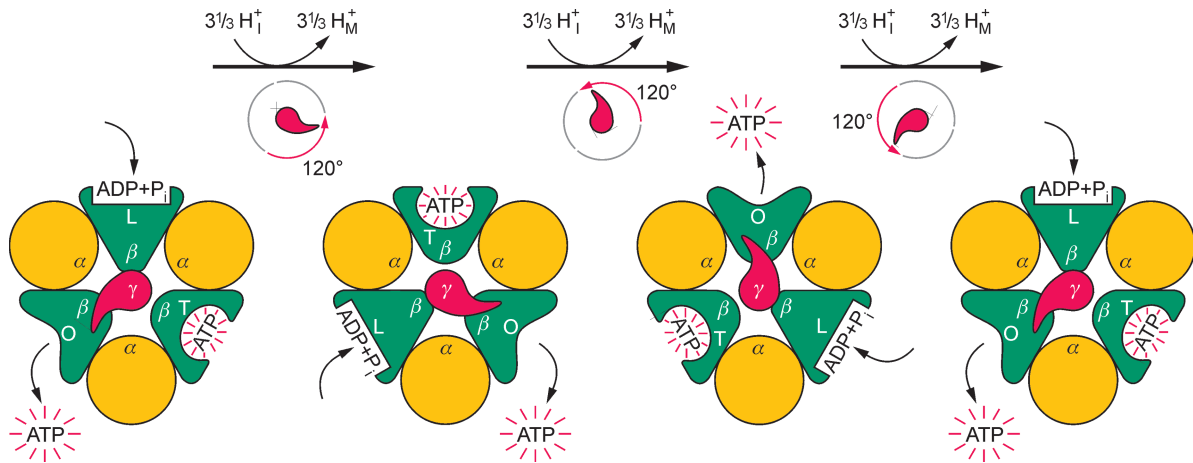
p53 und Rb als Schlüsselfaktoren tumorrelevanter Signalwege noch näher eingehen (Abschnitt 35.5).

Im Unterschied zu den meisten Kanzerogenen sind **proliferationsfördernde Tumorpromotoren** *per se* keine mutagenen Agenzien. Strukturell und funktionell gesehen ist die Klasse der **Tumorpromotoren** außerordentlich heterogen (Abbildung 35.4). Dazu zählen z.B. **Östrogene**, die zur Proliferation der Uterusschleimhaut führen und daher bei einer postmenopausalen Therapie zur Erhöhung des Tumorrisikos beitragen können (► Abschnitt 30.5). Experimentell eingesetzte Tumorpromotoren sind z.B. **Phorbolster** wie Tetradeacanoylphorbolacetat (TPA; ► Exkurs 29.1).

35.3

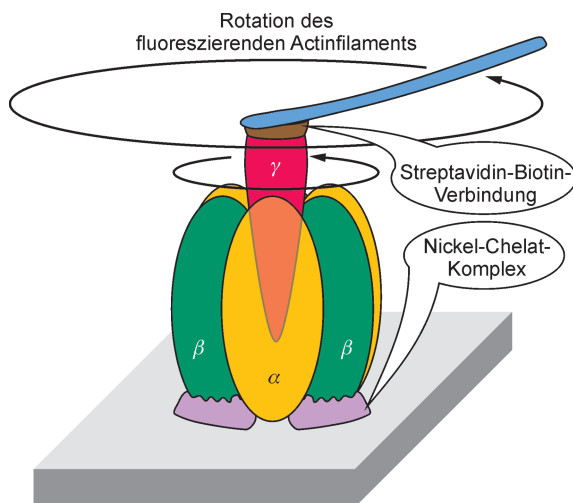
Mutagene Agenzien können Krebs auslösen

Eines der potentesten **Mutagene** ☞ ist der Teer des Tabakrauchs, der Ursache für > 30% aller Krebstodesfälle ist. Teer enthält zahlreiche chemische Mutagene, die meist als Tumoriinitiatoren wirken; dazu gehören **Benzo[a]pyren** (► Abbildung 23.3), Dibenz[a,h]anthracen, Nickel-tetracarbonyl und Dimethylnitrosamin (Abbildung 35.5). **Senfgas**, das im Ersten Weltkrieg als Kampfmittel eingesetzt wurde, zählt zur Gruppe alkylierender Substanzen. Auch **2-Naphthylamin**, eine Vorstufe der Azofarbstoffe, ist ein potentes Mutagen, das bei Dauerexposition Harnblasenkrebs auslösen kann.



41.18 Katalytischer Zyklus der ATP-Synthase. Die drei β -Untereinheiten nehmen je nach Stellung der rotierenden γ -Untereinheit unterschiedliche Konformationen ein. Von der Matrixseite oberhalb der Papierebene aus betrachtet dreht der Nanomotor *gegen* den Uhrzeigersinn.

Der **experimentelle Nachweis** für den beschriebenen Rotationsmechanismus kann über die Rückreaktion, also die ATP-Hydrolyse, eindrucksvoll geführt werden: Zunächst werden $\alpha_3\beta_3$ -Hexamere auf einer Glasplatte fixiert. Nach ATP-Zugabe kann dann die Rotation der im Zentrum befindlichen γ -Untereinheit sichtbar gemacht werden, indem man ein mehrere μm langes, fluoreszierendes Actinfilament an dieser „Welle“ fixiert und seine Bewegung im Fluoreszenzmikroskop verfolgt (Abbildung 41.19). Ein weiteres Beispiel für ATP-getriebenen Protonentransport haben wir bereits mit der lysosomalen H^+ -ATPase kennen gelernt (Abschnitt 26.3).

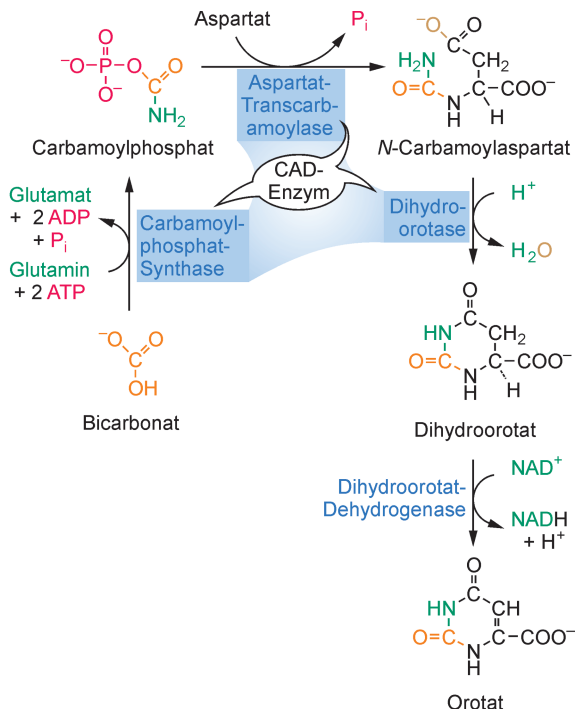


41.19 Nachweis der F_1 -Rotation. Das $\alpha_3\beta_3$ -Hexamer ist über seine β -Untereinheiten „kopfüber“ auf einer Glasplatte über einen Ni^{2+} -Chelat-Komplex an der Oberfläche fixiert; seine katalytische Kapazität bleibt dabei erhalten. Die durch ATP-Hydrolyse getriebene Rotation der γ -Untereinheit kann nun indirekt über ein fluoreszierendes Actinfilament, das über ein Avidin-Biotin-Gelenk mit dem Rotor verbunden ist, im Mikroskop verfolgt werden.

Eine Translokase lässt Nucleotide über Membranen fließen

Die Synthese von ATP findet in der Mitochondrienmatrix statt, während ATP-Verbrauch bzw. ADP-Bildung in biosynthetisch aktiven Zellkompartimenten wie dem Cytosol am höchsten sind. Da die negativ geladenen Nucleotide die innere mitochondriale Membran *per se* nicht passieren können, übernimmt der Antiporter **ATP/ADP-Translokase** diese Aufgabe (Abbildung 41.20). Bei dem gekoppelten Transport wird pro Molekül ATP, das aus der Matrix exportiert wird, ein Molekül ADP aus dem Intermembranraum importiert. Von dort aus kann ATP durch die Poren der äußeren mitochondrialen Membran ins Cytoplasma diffundieren.

Da ATP eine negative Ladung mehr trägt als ADP, findet bei diesem Transport gleichzeitig ein **Ladungsausgleich** zwischen Matrix (negativer Ladungsüberschuss) und Intermembranraum (positiv) statt. Das **Membranpotenzial** wird also genutzt, um Nucleotide bedarfsgerecht auf beide Seiten der inneren mitochondrialen Membran zu verteilen. Die bei der ATP-Synthese benötigten Phosphatreste werden vom **Phosphat-Carrier** im Symport mit Protonen ($\text{P}_i + \text{H}^+$) über die innere Mitochondrienmembran geschleust, der vom osmotischen Protonengradienten angetrieben wird. Für den Import von jedem $\text{ADP} + \text{P}_i$ in die Matrix und den Export des gebildeten ATP ins Cytosol fließt also netto ein Proton zurück in die Matrixraum; entsprechend erhöhen sich die energetischen Kosten für die ATP-Synthese. Zum Schutz vor oxidativem Stress in der mitochondrialen Matrix exprimieren Mitochondrien in ihrer inneren Membran das Enzym **Transhydrogenase** (Exkurs 41.7).



49.9 Synthese von Orotat. Das trifunktionelle CAD-Enzym und Dihydroorotat-Dehydrogenase katalysieren diese Reaktionen.

UMP ist ein wichtiger Nucleotidbaustein vorhanden, der *via* UTP zwei weitere Pyrimidinnucleotide – Cytidylphosphat und Thymidylphosphat – liefert.



Exkurs 49.2: Multifunktionelle Enzyme

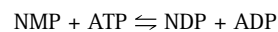
Das **CAD-Enzym** ist Prototyp eines multifunktionellen Enzyms, das mehrere aktive Zentren auf einer Polypeptidkette vereint; ein weiteres Beispiel ist die Fettsäure-Synthase (► Abbildung 45.16). Anders als bei den Multienzymkomplexen sind bei den multifunktionellen Enzymen mehrere aktive Zentren kovalent über *eine* Polypeptidkette miteinander verknüpft. Multifunktionelle Enzyme sind im Laufe der Evolution durch **exon shuffling** entstanden, d. h. durch Neukombination funktioneller Module auf Genebene. Dadurch entstandene „Mosaikproteine“ sind z. B. der LDL-Rezeptor (► Abbildung 46.14) sowie viele Gerinnungsfaktoren (► Abbildung 14.9). Treibende Kraft

bei dieser Entwicklung waren vermutlich größere Effizienz, verbesserte Ökonomie und geringere Fehlerrate solcher „Fließband“-Enzyme. Die Möglichkeit zur geordneten Weitergabe des Substrats von einem Reaktionszentrum zum nächsten ist ein Grund dafür, dass multifunktionelle Enzyme besonders häufig in **komplexen Reaktionsfolgen** des Stoffwechsels anzutreffen sind.

49.5

Nucleosidtriphosphate entstehen unter Verbrauch von ATP

Purin- und Pyrimidinbiosynthese liefern also drei Nucleosidmonophosphate; die biologisch aktiven Nucleotide sind aber typischerweise Di- und Triphosphate. Diese können durch eine Serie einfacher Reaktionen ineinander umgewandelt werden. **Nucleosidmonophosphat-Kinasen** katalysieren unter ATP-Verbrauch die Phosphorylierung zum korrespondierenden Diphosphat (N steht hier allgemein für Nucleosid):

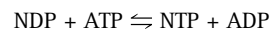


Im speziellen Fall der Adeninnucleotide handelt es sich um eine „Symproportionierung“:

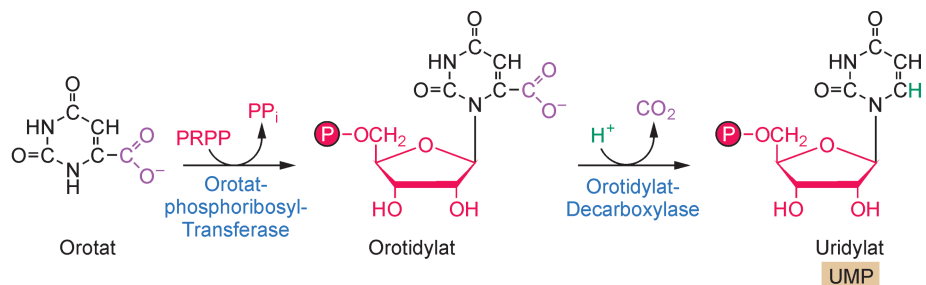


Adenylat-Kinase (Myokinase) katalysiert diese vollständig reversible Reaktion. Mit dieser biosynthetischen „Abkürzung“ kann eine Zelle bei niedriger Energieladung (wenig ATP) *ohne* Einschaltung der Atmungskette rasch ATP aus ADP regenerieren. Bei hoher Energieladung (viel ATP) verschiebt sich das Gleichgewicht wieder in Richtung der Nucleosiddiphosphate (► Exkurs 38.4).

Nucleosiddiphosphat-Kinasen katalysieren den Phosphataustausch der Diphosphate mit Nucleosidtriphosphaten. Der wichtigste Phosphatgruppendonator ist dabei wiederum ATP.



Auf diesem Wege entsteht auch **Uridintriphosphat** (UTP) aus UMP. Damit ist der Weg frei für die Synthese der Pyrimidinbase Cytosin, die aus Uracil durch Austausch des Sauerstoffatoms an C4 gegen eine Aminogruppe hervorgeht. Dazu überträgt wiederum Glutamin unter ATP-Verbrauch die Aminogruppe seiner Seitenkette auf den Pyrimidinring (Abbildung 49.11).



49.10 Biosynthese von UMP. Orotatphosphoribosyl-Transferase und Orotidylat-Decarboxylase katalysieren die abschließenden Reaktionen der Pyrimidinbiosynthese.

Biochemie

Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler

- Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka,
Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger
Müller-Esterl, W.

2018, XX, 740 S. 1059 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-54850-9