



© Luk Cox/Stock.adobe.com

Kapitel 14

Molekularbiologie

- 14.1 Die Chemie der Nukleotide 349
- 14.2 Die Chemie der Nukleinsäuren 357
- 14.3 Die Replikation der DNA 360
- 14.4 Die Transkription 370
- 14.5 Die Translation 380
- 14.6 Molekulare Onkologie 389
- 14.7 Molekularbiologische Methoden zur Analyse von Nukleinsäuren 394

Ein Bauplanfehler

Kaum zu glauben, dass man **unser gesamtes Erbgut** mit den Buchstaben T, C, G und A ausdrücken kann. Mit Hilfe der Basen Thymin, Cytosin, Guanin und Adenin sind alle wichtigen Informationen auf der DNA, der Desoxyribonukleinsäure, verschlüsselt. Bei manchen Menschen haben sich Fehler in die Bauanleitung auf der DNA eingeschlichen. So auch bei Peter. Er leidet an Mukoviszidose.

OP nach der Geburt

Dass Peter krank ist, wurde gleich nach seiner Geburt entdeckt. Er litt an einem Mekoniumileus. Mekonium nennt man den Stuhl des Neugeborenen; Ileus ist die Bezeichnung für einen Darmverschluss. Peter musste operiert werden. Da über 95 % der Babys mit Mekoniumileus an Mukoviszidose leiden, lag es nahe, die Erkrankung auch bei Peter zu vermuten. Ein Test auf Mukoviszidose wird bei allen Babys in der ersten Lebenswoche durchgeführt. Bei Peter war die Diagnose positiv.

Eine Aminosäure zu wenig

Dieser autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankung liegt ein genetischer Defekt zugrunde. Dem Protein, welches den Transport von Chlorid und Bicarbonaten durch die Zellmembranen regelt, fehlt bei den meisten Mukoviszidosepatienten die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 des CFTR-Proteins (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein). Dieser kleine Baufehler in der DNA hat gewaltige Konsequenzen. In zahlreichen Drüsen des Körpers ist das produzierte Sekret nicht flüssig genug und kann nicht abfließen. Betroffen sind z. B. Lunge, Pankreas, Leber, Schweißdrüsen und die Keimdrüsen des Mannes. Leitsymptome bei Mukoviszidose sind eine chronische Bronchitis und Maldigestion, also eine Störung der Verdauung. In der Lunge wird zähflüssiges Sekret gebildet,

das durch die Flimmerhärchen nicht gut nach draußen transportiert werden kann. Die Folge sind regelmäßige Infekte, die schließlich die Lunge zerstören können. Die Verdauungsstörung ist auf fehlende Enzyme des Pankreas zurückzuführen. Denn auch dort wird zähes Sekret produziert, das die Ausführungsgänge verstopft. Die Patienten leiden an einem geblähten Bauch, chronischen Durchfällen und Gedeihstörungen, da die Nährstoffe nicht vom Körper aufgenommen werden können.

Tägliche Therapie

Peters Eltern waren ratlos, als sie von der Diagnose erfuhren. Was bedeutete das für ihr Kind? Mukoviszidose ist nicht heilbar, und unbehandelt kann die Erkrankung schon nach wenigen Jahren zum Tod führen. Therapierte Mukoviszidosepatienten werden heute jedoch durchschnittlich 35 Jahre alt. Um den Kranken ein möglichst normales Leben zu ermöglichen, werden Pankreasenzyme gegeben. Aufwendiger ist die Therapie der Atemwegssymptome. Tägliche Physiotherapie und Inhalationen sind unverzichtbar. Infektionen werden mit Antibiotika bekämpft.

Heute ist Peter 25 Jahre alt und in einer Selbsthilfegruppe für Mukoviszidosepatienten aktiv. Er studiert Sozialpädagogik und möchte möglichst lange möglichst normal leben können. Deshalb interessiert er sich besonders für neue Therapiemöglichkeiten. Seine große Hoffnung ist die Gentherapie: Wenn es eines

Tages möglich ist, die Gensequenz mit dem Bauplanfehler gegen die richtige auszutauschen, wäre Mukoviszidose heilbar.



14.1 Die Chemie der Nucleotide



Lerncoach

- Die Molekularbiologie gewinnt zunehmend an Bedeutung und wird deswegen auch häufiger geprüft. Nehmen Sie sich also ausreichend Zeit für dieses Kapitel.
- Um den roten Faden nicht zu verlieren, ist es hilfreich, sich die Bausteine der Nucleotide (Zucker, Phosphat, Base) einzeln anzuschauen und dann die Nucleotide Stück für Stück zusammenzubauen.

14.1.1 Überblick und Funktion

Die **Nucleotide** sind die **Bausteine** der Nucleinsäuren. Sie setzen sich aus einem **Zucker**, einem **Phosphatrest** und einer **Base** zusammen (Abb. 14.1). Der Feinbau des Zuckers variiert je nach Art der Nucleinsäure.

Es gibt zwei Formen von Nucleinsäuren:

- Desoxyribonucleinsäure (engl. desoxyribonucleic acid, DNA): Sie ist unser Erbgut. In ihr ist der **Bauplan sämtlicher Proteine unseres Körpers gespeichert**.
- Ribonucleinsäure (engl. ribonucleic acid, RNA): Es gibt verschiedene Formen, die wichtige Werkzeuge der Proteinbiosynthese darstellen.

14.1.2 Der Aufbau

Ein Nucleotid besteht aus drei Komponenten:

- **Zucker**
- **Phosphat**
- heterozyklische **Base**

Die Kombination der Komponenten Zucker und Base bezeichnet man als **Nucleosid**, die Kombination aller drei Komponenten als **Nucleotid** oder Nucleosidmonophosphat.

MERKE

Nucleosid: Zucker + Base

Nucleotid: Zucker + Base + Phosphat

Die einzelnen Bausteine sind über verschiedene Bindungen miteinander verknüpft. Der **Zucker** und die **Base** (je nach Art der Nucleinsäuren Ribose oder Desoxyribose) sind **N-glykosidisch** miteinander verbunden. **Phosphat** ist mit dem **Zucker** durch eine **Esterbindung** verknüpft, d.h. die Säuregruppe des Phosphats verbindet sich unter Wasserabspaltung mit der Alkoholgruppe am **C₅-Atom** des Zuckers (Abb. 14.2).

Zucker

Das Zuckermolekül in einem Nucleotid besteht aus fünf C-Atomen, d.h. es handelt sich um eine Pentose. Die Nucleotide der **RNA** enthalten **Ribose**, die der **DNA** enthalten **Desoxyribose** (daher die Bezeichnung Ribo- bzw. Desoxyribonucleinsäure). Man spricht

14

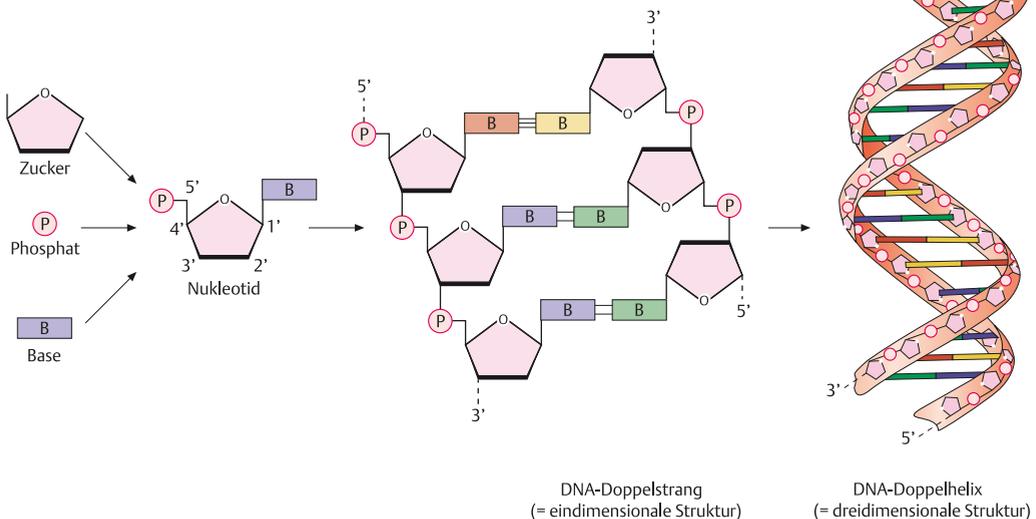


Abb. 14.1 Struktur der Nucleinsäure DNA (im DNA-Doppelstrang werden die Basen über Wasserstoffbrücken zusammengehalten).

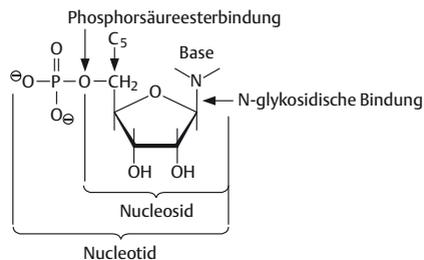


Abb. 14.2 Aufbau eines Nucleotids.

von Ribo- bzw. Desoxyribonucleotiden. Ribose und Desoxyribose sind die wichtigsten Pentosen im menschlichen Organismus.

MERKE

In einer Nucleinsäure kommt als Zuckermolekül entweder Ribose oder Desoxyribose vor.

Bei der **Umwandlung von Ribose in Desoxyribose** wird aus Ribose ein Sauerstoffatom entfernt (Abb. 14.3). Dieser Schritt ist eine **Reduktion** und wird durch die Ribonucleotid-Reduktase katalysiert. Das Enzym setzt Ribose nur dann in Desoxyribose um, wenn am betroffenen Nucleosid zwei Phosphatreste vorhanden sind, d. h. ein Nucleosiddiphosphat vorliegt. Bei der Reaktion wird das Sauerstoffatom am zweiten C-Atom der Ribose entfernt. Dies geschieht mithilfe des **Proteins Thioredoxin**, welches bei diesem Vorgang selbst oxidiert wird, also zwei Wasserstoffatome abgibt. Diese Wasserstoffatome verbinden sich mit dem Sauerstoff und so wird bei dieser Reaktion Wasser (H_2O) frei. Thioredoxin enthält zwei SH-Gruppen, die bei der Oxidation eine Disulfidbrücke ausbilden. Um Thioredoxin wieder in seine reduzierte Form zu überführen, werden ver-

schiedene Coenzyme benötigt: **FADH₂** gibt zwei Wasserstoffatome an Thioredoxin ab und **NADPH + H⁺** liefert zwei „neue“ Wasserstoffatome an FAD. Neues NADPH + H⁺ kann im Pentosephosphatweg gebildet werden.

Letztendlich wird so für die Umwandlung von Ribose in Desoxyribose ein NADPH + H⁺ verbraucht.

MERKE

Die Umwandlung von Ribose in Desoxyribose durch die Ribonucleotid-Reduktase geschieht auf der Stufe der Nucleosiddiphosphate.

Phosphat

Phosphat ist die zweite Komponente eines Nucleotids. Es dient zur Knüpfung von **Phosphorsäurediesterbindingen**, die die Nucleotide miteinander zu einem Nucleotidstrang, der Nucleinsäure, verbinden.

Base

Die Basen der Desoxyribonucleotide bilden untereinander Wasserstoffbrücken aus, die für die Doppelstrangbildung der DNA verantwortlich sind. Die Basen beider Nucleinsäure-Formen spielen für die Proteinsynthese eine Rolle.

Man unterscheidet **Pyrimidin-** und **Purinbasen**. Die Begriffe Pyrimidin bzw. Purin bezeichnen den Ringaufbau aus Kohlenstoff (C)- und Stickstoff (N)-Atomen. Pyrimidinbasen bestehen aus einem einzigen Ring, Purinbasen aus einem Doppelring (Abb. 14.4). Zu den **Purinbasen** zählen (Abb. 14.5):

- Adenin (A)
- Guanin (G)
- Hypoxanthin (wichtige Zwischenstufe beim Abbau der Purinbasen)

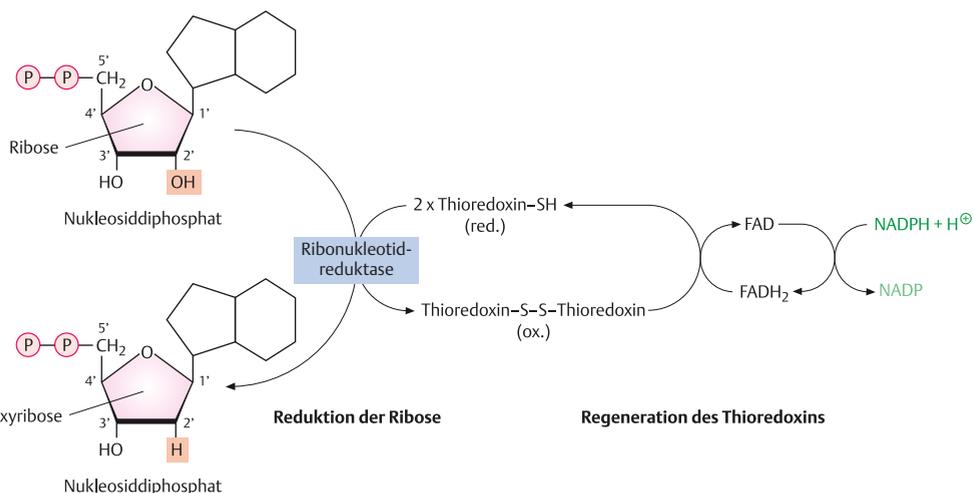
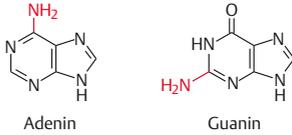


Abb. 14.3 Umwandlung von Ribose in Desoxyribose.



Pyrimidin

Purin

Abb. 14.4 Grundstruktur von Pyrimidin- und Purinbasen.

Adenin

Guanin

Abb. 14.5 Die Purinbasen Adenin und Guanin.

Cytosin

Thymin

Uracil

Abb. 14.6 Die Pyrimidinbasen Cytosin, Thymin und Uracil.**Tab. 14.1****Nomenklatur der Nucleoside.**

Base	Nucleosid	Nucleotid
Adenin	Adenosin	Adenosinmonophosphat (AMP)
Cytosin	Cytidin	Cytidinmonophosphat (CMP)
Guanin	Guanosin	Guanosinmonophosphat (GMP)
Thymin	Thymidin	Thymidinmonophosphat (TMP)
Uracil	Uridin	Uridinmonophosphat (UMP)
Hypoxanthin	Inosin	Inosinmonophosphat (IMP)

Zu den **Pyrimidinbasen** gehören (**Abb. 14.6**):

- Cytosin (C)
- Thymin (T)
- Uracil (U)

Die Nucleotide der DNA enthalten Adenin, Guanin, Cytosin oder **Thymin**, Nucleotide der RNA Adenin, Guanin, Cytosin oder **Uracil**.

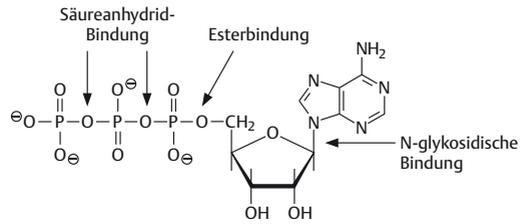
MERKE

DNA-Basen: ATGC
RNA-Basen: AUGC
RNA enthält statt Thymin Uracil.

Die Base ist für die Bezeichnung des Nucleosids bzw. Nucleotids ausschlaggebend. Die Nomenklatur der Nucleoside und Nucleotide ist in **Tab. 14.1** aufgeführt.

14.1.3 Die Funktion

Die folgenden Nucleosidtriphosphate werden für den **Aufbau von DNA bzw. RNA** benötigt, spielen aber

**Abb. 14.7 Adenosintri-phosphat (ATP).**

zum Teil auch in anderen Stoffwechselbereichen eine wichtige Rolle:

- **Adenosintri-phosphat (ATP, Abb. 14.7):** Diese in unserem Stoffwechsel zentrale Substanz wird vornehmlich in der Atmungskette generiert. ATP dient dem Körper aufgrund seiner sehr energiereichen Phosphorsäureanhydridbindungen (**Abb. 14.7**) als **Energief Lieferant** für verschiedenste enzymatische Reaktionen. Unter anderem wird es für die Aktivierung von Fettsäuren (S.63) und Aminosäuren (S.382) herangezogen. Des Weiteren kann ATP in **cAMP** umgewandelt werden, das ein weit verbreiteter **Second Messenger** ist.
- **Guanosintri-phosphat (GTP):** Aufgrund seiner Phosphorsäureanhydridbindungen dient GTP wie ATP in vielen Stoffwechselwegen als **Energief Lieferant**. GTP ist außerdem wichtiger **Bestandteil der G-Proteine**.
- **Uridintri-phosphat (UTP):** Die Energie seiner Phosphorsäureanhydridbindungen wird zur Aktivierung verschiedener Monosaccharide verwendet, z. B. von Glucose. Die Bereitstellung von UDP-Glucose ist wesentlich für die **Glykogensynthese**. Außerdem spielt UTP eine wichtige Rolle bei der **Bio-transformation** (S.244) in der Leber: Mit seiner Hilfe wird Glucuronsäure zu UDP-Glucuronsäure aktiviert.
- **Cytidintri-phosphat (CTP):** Dieses wird für die Herstellung der **Glycerophospholipide** (S.76) benötigt. Hierbei reagiert z. B. CDP-Cholin mit Diacylglycerin zu Phosphatidylcholin (= Lecithin).
- **Thymidintri-phosphat (TTP):** Dieses Nucleosidtriphosphat hat als einziges nur eine Aufgabe: die Mitwirkung am Aufbau von DNA.

14.1.4 Die Synthese der Nucleotide**Die Synthese der Purinnucleotide****Lerntipp**

Schauen Sie sich an, woher die C- und N-Atome für den Aufbau des Purinrings kommen, dies wird häufig geprüft. Achten Sie deshalb auf neu auftretende Gruppen, die in den Abbildungen markiert sind.

Ausgangspunkt für die Synthese der Purinnucleotide ist **Ribose-5-phosphat**, ein Produkt des Pentosephosphatzyklus (S.40). Um bei den weiteren Syntheseschritten als „Halierung“ dienen zu können, muss Ribose-5-phosphat zum energiereichen Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) aktiviert werden. An diesen Grundbaustein wird in mehreren Schritten der Purinring angebaut (**Abb. 14.8**). Bei Ringschluss entsteht **Inosinmonophosphat (IMP)**, das wiederum **Ausgangspunkt für die Synthese von Adenosin- und Guaninmonophosphat (AMP bzw. GMP)** ist.

MERKE

Die Synthese des Purin-Doppelrings findet schrittweise an einer „Halierung“ aus Ribose-5-phosphat statt.

Die Aktivierung von Ribose-5-phosphat (Synthese von Phosphoribosylpyrophosphat): Auf das C₁-Atom von Ribose-5-phosphat wird Pyrophosphat, das aus einem ATP-Molekül stammt, übertragen. Es entsteht Phosphoribosylpyrophosphat (**Abb. 14.8**).

Die IMP-Synthese: Im ersten Schritt der IMP-Synthese wird Pyrophosphat durch eine **Aminogruppe** ersetzt, die aus dem **Glutamin** stammt. Glutamin ist der häufigste Aminogruppendonor und wird hierbei in Glutamat umgewandelt.

Im nächsten Schritt erfolgt eine Verknüpfung mit der Aminosäure **Glycin**. Glycin liefert damit für den Purinring sowohl Kohlenstoff als auch Stickstoff.

Daraufhin wird eine C₁-Gruppe in Form einer **Formylgruppe** in den wachsenden Ring eingebaut. Sie wird von Tetrahydrofolat (FH₄) geliefert, der aktiven Form des Vitamins Folsäure (S.179). FH₄ kann verschiedene C₁-Gruppen übertragen.

Als nächste Schritte werden eine **Aminogruppe** – wiederum aus **Glutamin** – und **freies Kohlendioxid (CO₂)** eingebaut. Es entsteht so der 5-Ring (Imidazol) des späteren Purins.

Eine weitere **Aminogruppe** wird von **Aspartat** geliefert. Aspartat wird dabei zu Fumarat, welches in den Citratzyklus eingeschleust werden kann und über Zwischenprodukte wieder in Aspartat (S.110) umgewandelt wird.

Als letzter Schritt wird eine weitere **C₁-Gruppe** von **Tetrahydrofolat** geliefert und eingebaut. Durch **Ringschluss** entsteht die **Purinbase Hypoxanthin** und damit – da sie an Ribose-5-phosphat „hängt“ – das Nucleotid **IMP**.

MERKE

Stickstoff-Donatoren für den Purinring sind die Aminosäuren Glutamin (2 ×), Glycin und Aspartat.

Kohlenstoff-Donatoren sind Tetrahydrofolat (2 ×), Glycin (da es komplett eingebaut wird) und freies (!) CO₂.

IMP wird im nächsten Schritt entweder in AMP oder GMP umgewandelt. Diese Nucleotide werden für den Aufbau der DNA, aber auch – in der Form der Triphosphate – als Energieträger benötigt (S.140).

Die AMP-Synthese: Zur Synthese der Base **Adenin** wird das Sauerstoffatom des Hypoxanthins durch eine **Aminogruppe** ersetzt, die von Aspartat stammt. Die für diese Reaktion nötige Energie liefert die Hydrolyse von GTP.

Die GMP-Synthese: Zunächst wird Hypoxanthin zu Xanthin oxidiert, sodass Xanthosinmonophosphat (XMP) entsteht. Dann wird das neu hinzugekommene Sauerstoffatom durch eine von **Glutamin** stammende **Aminogruppe** ersetzt (**Abb. 14.8**).

MERKE

Eselsbrücke für die Herkunft der Aminogruppe in Adenin und Guanin:

2 × A: Adenin – Aspartat

2 × G: Guanin – Glutamin

Die Synthese der Pyrimidinnucleotide**Lerntipp**

Hier ist es wichtig, sich zu merken, in welcher Reihenfolge die Nucleotidkomponenten (Base, Zucker, Phosphat) synthetisiert bzw. bereitgestellt werden.

Die Synthese der Pyrimidinnucleotide beginnt mit der **Synthese des Pyrimidinrings**. Dieser wird mit aktiviertem Ribose-5-phosphat – Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) (S.352) – verknüpft (**Abb. 14.9**). Hierdurch entsteht das Nucleotid **Orotidinmonophosphat (OMP)**, das in **Uridinmonophosphat (UMP)** umgewandelt wird. UMP ist der **Ausgangspunkt für die Synthese der Thymin- und Cytosinnucleotide (Abb. 14.9)**.

Synthese des Pyrimidinrings: Dieser entsteht „lediglich“ aus **Carbamoylphosphat** und der Aminosäure **Aspartat**. Bei der Reaktion von Carbamoylphosphat und Aspartat werden Phosphat und Wasser frei (Letzteres entsteht beim Ringschluss). Sowohl Carbamoylphosphat als auch Aspartat liefern Kohlenstoff (C)- und Stickstoff (N)-Atome für den Ring. Das Reaktionsprodukt, Dihydroorotsäure, wird anschließend in Orotsäure umgewandelt.

Beachte: Carbamoylphosphat (S.105) spielt auch im Harnstoffzyklus eine Rolle, anders als dort wird das zur Pyrimidinsynthese benötigte Carbamoylphosphat jedoch im Zytosol synthetisiert, wobei Glutamin als Stickstoffquelle dient.

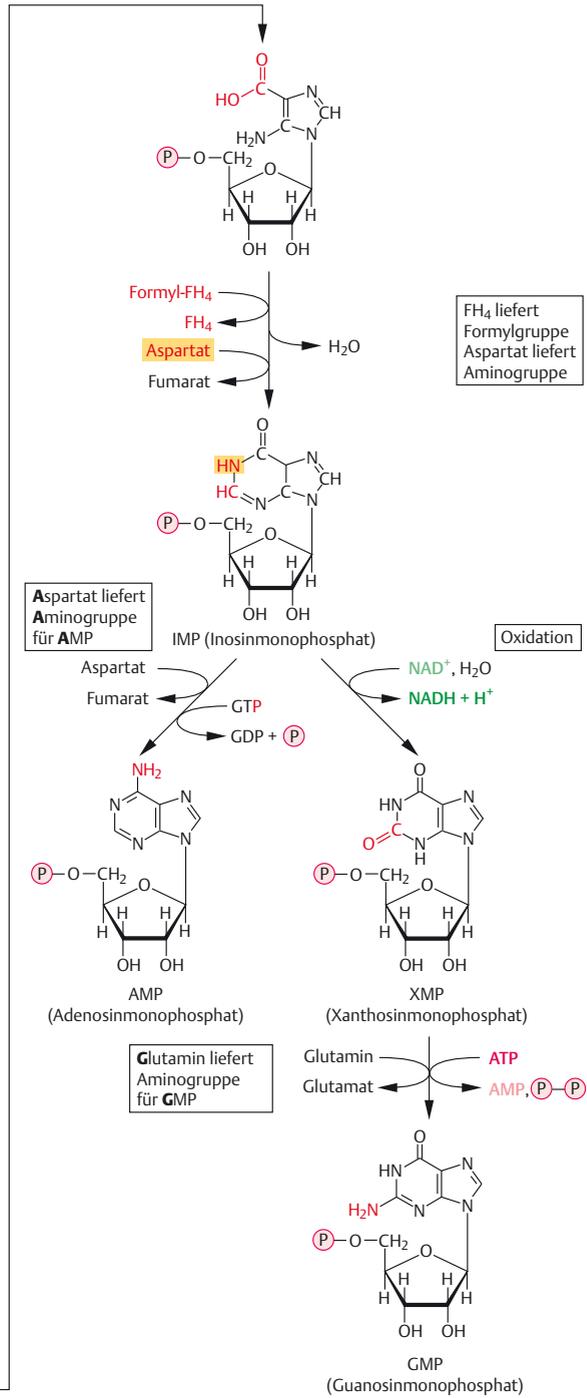
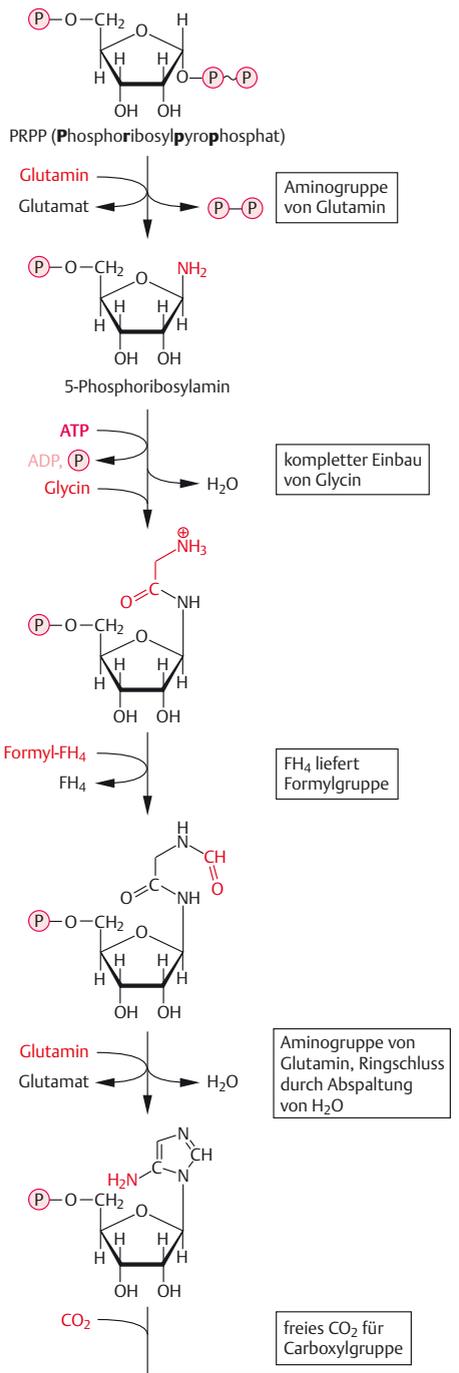


Abb. 14.8 Synthese der Purinnucleotide.

MERKE

Am Ringaufbau sind „nur“ Carbamoylphosphat und Aspartat beteiligt. Beide liefern sowohl C- als auch N-Atome.

Die Synthese von OMP: Der Pyrimidinring der Orotsäure wird über eine N-glykosidische Bindung mit **PRPP** verknüpft. Durch die Abspaltung von Pyrophosphat entsteht das **Nucleotid** Orotidinmonophosphat (OMP), bestehend aus einer Pyrimidinbase, Ribose und Phosphat.

MERKE

Die Synthese der Pyrimidinbasen beginnt mit der Herstellung des Pyrimidinrings. Erst wenn der Ringschluss vollzogen ist, kommt es zur N-glykosidischen Bindung mit der Ribose, die bereits über eine Esterbindung mit dem Phosphatrest verbunden ist.

Die Synthese von UMP: Die weiteren Syntheseschritte betreffen nur noch die Pyrimidinbase: Durch **Abspaltung von CO₂** entsteht die erste Pyrimidinbase, die in der RNA vorkommt: **Uracil**. Da diese Base bereits mit der Ribose und diese mit dem Phosphatrest verknüpft ist, ist hiermit Uridinmonophosphat (**UMP**) entstanden (zur Nomenklatur s. **Tab. 14.1**).

MERKE

Uracil (Bestandteil des Nucleotids UMP) ist der Ausgangspunkt für die Synthese der Basen Thymin und Cytosin.

Die Synthese von dTMP: Die Base Thymin kommt nur in der DNA vor. In einem ersten Syntheseschritt **reduziert** die Ribonucleotid-Reduktase (S.350) die **Ribose** des UDP zu Desoxyribose, sodass **dUDP** entsteht.

Im Anschluss wird dUDP zu dUMP dephosphoryliert und dem Pyrimidinring noch eine **Methylgruppe** (-CH₃) „angehängt“: Es entsteht **dTMP** (**Abb. 14.9**). Die Methylgruppe wird von dem Coenzym **Tetrahydrofolat** (FH₄) geliefert (S.179). FH₄ liegt hierzu als Methylene-FH₄ vor. Bei der Umsetzung des Methylene-rests in eine Methylgruppe kommen Wasserstoffatome von FH₄ zum Einsatz, sodass FH₄ zu Dihydrofolat (FH₂) oxidiert wird.

Die Synthese von dTMP wird durch die **Thymidylat-synthase** katalysiert.

MERKE

dTMP hat eine Methylgruppe von Tetrahydrofolat!

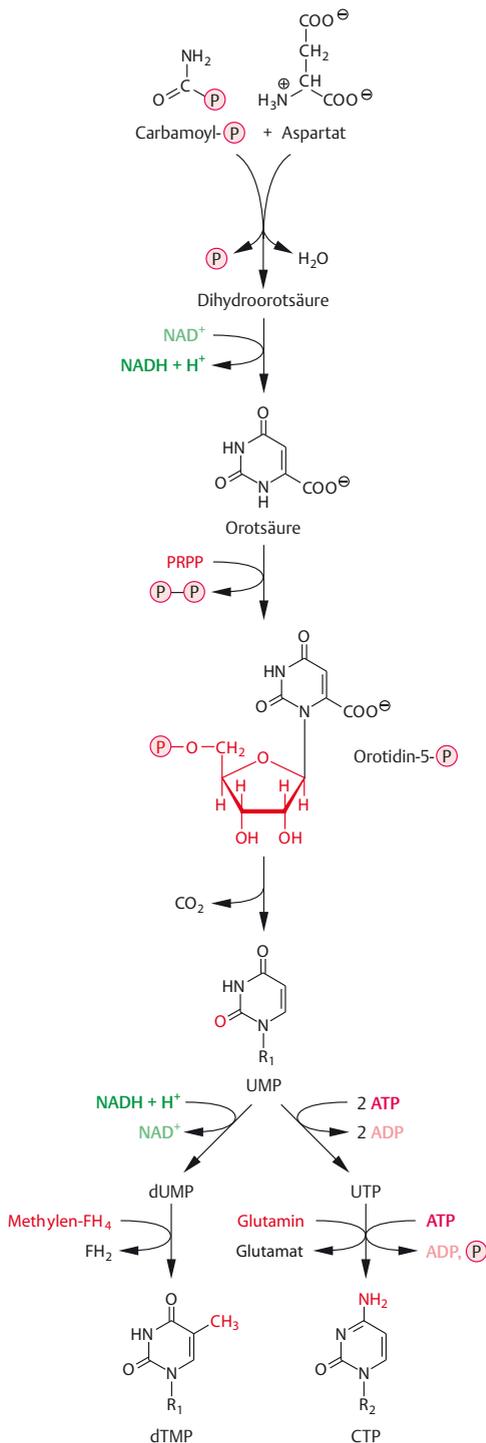


Abb. 14.9 Synthese der Pyrimidinnucleotide.

Klinischer Bezug**Eingriffe in den Folsäurestoffwechsel als Therapieansatz**

Tumorthherapie mit Methotrexat. Die aktive Form des Vitamins Folsäure, Tetrahydrofolat (FH_4), spielt als Überträger von C_1 -Gruppen eine wichtige Rolle bei der Synthese der Nukleotide und damit bei der DNA-Synthese. Ein **Mangel an FH_4** führt zur Hemmung der DNA-Synthese und somit zu einer **Hemmung von Zellvermehrung und -wachstum**. Dies ist bei Tumoren erwünscht. Daher setzt man in der Tumorthherapie Methotrexat ein. Es verhindert die enzymatische Umwandlung von Folsäure in FH_4 und bewirkt somit einen FH_4 -Mangel. Aus diesem Grund bezeichnet man Methotrexat als Folsäure-Antagonist.

Tumorthherapie mit Fluorouracil. Das Enzym Thymidylatsynthase lässt sich durch das Pyrimidinanalogon Fluorouracil hemmen, was in der Tumorthherapie ausgenutzt wird: Fluorouracil reduziert die Zahl der Thyminnukleotide und hemmt so die DNA-Synthese insbesondere sich schnell teilender Zellen (z. B. Tumorzellen).

Antibiotikatherapie mit Folsäuresynthesehemmern (Sulfonamiden). Im Gegensatz zum Menschen können Bakterien Folsäure synthetisieren. Ein wichtiger Folsäurebaustein ist p-Aminobenzoensäure. **Sulfonamide** sind Substratanaloga der p-Aminobenzoensäure, d. h. sie konkurrieren in Bakterien mit p-Aminobenzoensäure um den Einbau in Folsäure, wodurch die Folsäuresynthese gehemmt wird. Da auch Bakterien FH_4 zur Nucleinsäuresynthese benötigen, hemmen Sulfonamide die Vermehrung von Bakterien.

Die Synthese von CTP: Cytosin kommt sowohl in DNA als auch in RNA vor. Im ersten Syntheseschritt wird UMP in das aktivierte Triphosphat **UTP** umgewandelt. Anschließend wird eine **Aminogruppe**, die von Glutamin stammt, dem Pyrimidinring hinzugefügt. Es entsteht **CTP** (Abb. 14.9).

MERKE

CTP hat eine Aminogruppe von Glutamin!

14.1.5 Die Wiederverwertung (salvage pathway)**Lerntipp**

Purine werden vom Körper wiederverwertet. Die Enzyme, die am Wiederaufbau der Nucleotide beteiligt sind, enthalten im Namen die Reaktion, die sie katalysieren. Diese Namen, können Ihnen dabei helfen, die Enzyme ihren Reaktionen zuzuordnen.

Die **Synthese** der Purin- und Pyrimidinnucleotide, insbesondere der Basen, ist kompliziert und benötigt viele Enzyme, Substrate und Energie. Aus diesem Grund nutzt der Körper vor allem die aus der Nahrung resorbierten oder die beim Abbau der Nucleinsäuren in Körperzellen anfallenden Basen. Diese Wiederverwertung nennt man auch salvage pathway.

Die Wiederverwertung der Purine

In unserer Nahrung sind neben den drei Hauptnährstoffgruppen (Kohlenhydrate, Proteine und Lipide) auch Nucleinsäuren enthalten. Diese werden im Darm durch Ribonucleasen gespalten und die einzelnen Purinbasen werden resorbiert. Neben **Guanin** und **Adenin** wird vor allem **Hypoxanthin** aufgenommen, da es durch eine Aminierung in Adenin und über Xanthin in Guanin umgewandelt werden kann. Guanin und Hypoxanthin fallen auch beim Abbau der Purinnucleotide (S. 356) in unseren Körperzellen an.

Die Basen werden über N-glykosidische Bindungen mit **PRPP verknüpft**, an dieser Reaktion sind folgende Transferasen beteiligt:

- Die **Adenin-Phosphoribosyl-Transferase (APRT)** wandelt Adenin in AMP um (Abb. 14.10).
- Die **Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT)** wandelt Hypoxanthin in IMP und Guanin in GMP um (Abb. 14.10).

Beide Enzyme werden durch die Produkte AMP bzw. IMP und GMP im Sinne einer **Produktthemmung** (Abb. 14.10) reguliert, d. h., wenn genügend Purinnucleotide vorhanden sind, werden keine Purinbasen aus der Nahrung verwertet.

Die Wiederverwertung der Pyrimidine

Von den Pyrimidinen können nicht die freien Basen wiederverwendet werden, sondern nur die Nucleoside. Die Vorgänge der Wiederverwertung sind noch nicht ausreichend aufgeklärt.

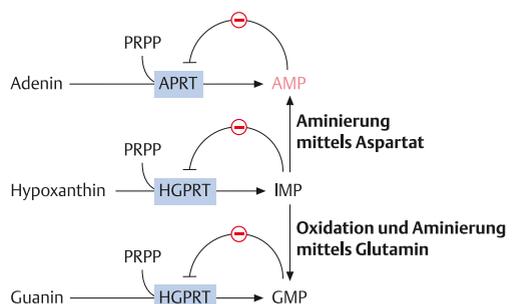


Abb. 14.10 Wiederverwertung von Adenin, Hypoxanthin und Guanin und ihre Regulation (APRT = Adenin-Phosphoribosyltransferase; HGPRT = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase).

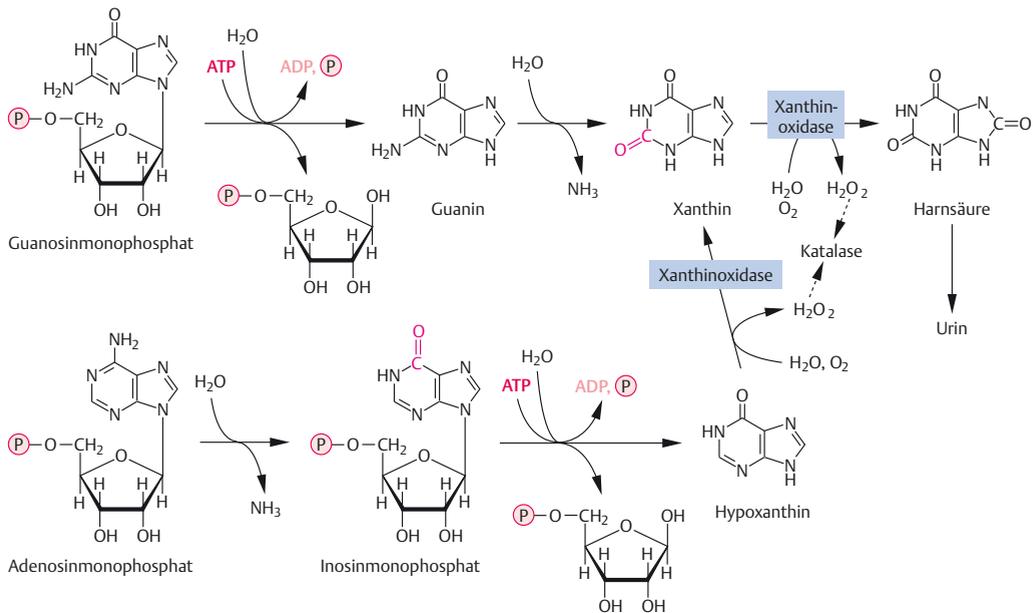


Abb. 14.11 Abbau der Purinnucleotide GMP und AMP.

14.1.6 Der Abbau

Der Abbau der Purinnucleotide

Der Abbau der Purinnucleotide beginnt auf der Stufe der Nucleosidmonophosphate.

Der Abbau von GMP: Hier wird als Erstes die **N-glykosidische Bindung** zwischen der Base und dem Zucker **getrennt**. So wird Guanin frei (Abb. 14.11).

Als Nächstes wird die **Aminogruppe entfernt**, wodurch **Xanthin** entsteht. Dabei wird Ammoniak frei, ein (besonders das ZNS schädigendes) Zellgift, das über den Harnstoffzyklus entfernt wird.

Das Enzym **Xanthinoxidase** wandelt Xanthin in **Harnsäure** um. Diese ist für den menschlichen Organismus (und die Primaten) nicht weiter verwertbar und muss ausgeschieden werden. Der größte Teil wird über die Niere **mit dem Urin ausgeschieden**. Andere Säuger können Harnsäure mithilfe des Enzyms Uri-case zum besser wasserlöslichen Allantoin abbauen. Bei der Umwandlung von Xanthin in Harnsäure wird den Substraten Sauerstoff zugeführt (Oxidation) und als Nebenprodukt entsteht Wasserstoffperoxid. Dieses wird durch eine Katalase in Wasser umgewandelt (Abb. 14.11).

Der Abbau von AMP: AMP wird als Erstes zu IMP desaminiert. Erst jetzt wird die N-glykosidische Bindung gelöst, sodass **Hypoxanthin** entsteht. Dieses kann durch die Xanthinoxidase in Xanthin umgewandelt werden, sodass die Abbauewege beider Pu-

rinbasen (Adenin und Guanin) zusammentreffen (Abb. 14.11).

MERKE

Beachte: Harnsäure nicht mit Harnstoff verwechseln! Beides sind nicht weiter verwertbare Substanzen, die ausgeschieden werden, kommen aber aus voneinander unabhängigen katabolen Vorgängen (Harnsäure: Purinbasenabbau, Harnstoff: Aminosäurenabbau)!

Der Abbau der Pyrimidinnucleotide

Die Pyrimidinnucleotide werden als Erstes in Nucleoside umgewandelt. Aus diesen wird dann die Base freigesetzt. Anschließend wird der Ring der Pyrimidinbasen gespalten und „zerlegt“, nach mehreren Reaktionen entstehen **CO₂** und **Ammoniak**. CO₂ wird abgeatmet, Ammoniak über den Harnstoffzyklus entfernt. Abgesehen von Ammoniak bleibt beim Abbau der Pyrimidinbasen im Gegensatz zum Purinabbau keine Substanz „übrig“, die ausgeschieden werden muss.

14.1.7 Störungen im Nucleotidstoffwechsel

Störungen des Pyrimidinstoffwechsels sind sehr selten. Dagegen ist eine **Störung des Purinstoffwechsels**, die **Hyperurikämie** bzw. ihre manifeste Form, die **Gicht**, häufig.