

Teil III

Molekularbiologie

12	Die Grundstoffe	280
12.1	Das menschliche Genom	280
12.2	Biosynthese der Nukleotide	284
12.3	Das Vitamin Folsäure	291
12.4	Abbau der Nukleotide	295
13	Zellzyklus und Apoptose	298
13.1	Über Leben und Tod unserer Zellen	298
13.2	Interphase des Zellzyklus	298
13.3	Mitose und Zellteilung	300
13.4	Regulation des Zellwachstums	302
13.5	Apoptose – der programmierte Zelltod	310
14	Zellalltag einer menschlichen Zelle	314
14.1	Von der DNA zum Protein	314
14.2	Transkription der DNA – Herstellung von RNA	315
14.3	Posttranskriptionale Prozessierung – was nach der Transkription geschieht	322
14.4	Nukleozytoplasmatischer Transport	326
14.5	Translation – die Proteinbiosynthese	328
15	Regulation der Genexpression	334
15.1	Wann und wo wird ein Gen exprimiert?	334
15.2	Differenzielle Genexpression im Menschen	334
15.3	Transkriptionelle Regulation	334
15.4	Posttranskriptionelle Regulation	339
15.5	Translationale Regulation	340
15.6	Die Epigenetik	340

16	DNA-Vervielfältigung	341
16.1	So vermehrt sich DNA	341
16.2	DNA-Replikation	341
16.3	PCR: Polymerase-Kettenreaktion	345
16.4	DNA-Sequenzierung	348
17	Angriffe auf unser Erbgut	350
17.1	DNA-Schäden und ihre Reparatur	350
17.2	Molekulare Tumorbiologie	354
18	Genetik der Bakterien und Viren	360
18.1	Medizinisch relevante Mikroorganismen	360
18.2	Bakterien	360
18.3	Viren	365
18.4	Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)	367
18.5	Viren in der Gentherapie	372

12 Die Grundstoffe

12.1 Das menschliche Genom

In diesem Abschnitt soll es um die Organisation unseres Genoms gehen, wobei man als Genom die Gesamtheit aller Gene und die intergene (zwischen den Genen gelegene) DNA einer Zelle bezeichnet.

Zunächst geht es darum, wie es unsere Zellen schaffen, die riesige Menge an Daten, die auf 46 Chromosomen aufgeteilt ist, überhaupt in dem nicht gerade geräumigen Zellkern unterzubringen. Anschließend folgt ein kurzer Überblick über das menschliche Genom.

12.1.1 Chromatin und Chromosomen – oder wie bekommt man einen 2-m-DNA-Faden in einen 10 µm großen Zellkern?

Auf unserem Erbgut steht die Information für viele zehntausend Proteine und für eine Reihe von RNA-Molekülen. Man kann sich also leicht vorstellen, dass unsere DNA nicht gerade ein handliches Gebilde darstellt. Die Kunst liegt nun darin, diese rund 2 Meter lange DNA (46 Chromosomen je etwa 5 cm) in einen nicht einmal 10 µm großen Zellkern zu bekommen.

An dieser Verpackung der DNA sind **Histone** (basische Proteine) und **Nicht-Histonproteine** (Enzyme wie Polymerasen, Transkriptionsfaktoren u. a.) beteiligt. Die Chromosomen, die man schon lichtmikroskopisch sehen kann, stellen dabei schon die maximal verdichtete Form der DNA dar.

Das Chromatin

Die DNA liegt nicht einsam in den Zellkernen unserer Zellen herum, sondern ist an viele Proteine gebunden. DNA und assozierte Proteine zusammen bezeichnet man als Chromatin, das sich noch weiter in Heterochromatin und Euchromatin unterscheiden lässt (gr. *chromos* = Farbe).

Im **Heterochromatin** liegt die DNA dichter gepackt vor und lässt sich daher dunkel anfärbaren (gr. *heteros* = verschieden [von der Umgebung]). Heterochromatin ist transkriptionell inaktiv, davon werden also keine Gene abgelesen. Ein Beispiel dafür ist das zweite X-Chromosom der Frauen, das **Barr-Körperchen** (Erstbeschreibung 1949 durch Murray Llewellyn Barr und Kollegen).

Das **Euchromatin** ist schlecht anfärbbar und ebenfalls zum großen Teil transkriptionell inaktiv. Aber auch die wenigen zu einem bestimmten Zeitpunkt transkriptionell aktiven Gene gehören zum Euchromatin.

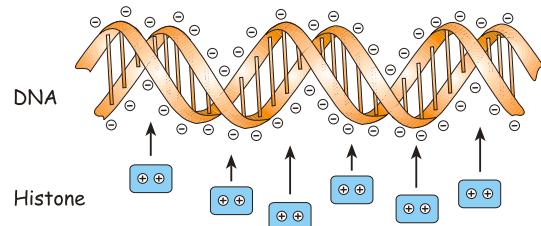
Obwohl über die genauen Strukturen der Verpackung noch sehr wenig bekannt ist, teilt man sie heute in 3 Stufen ein:

1. Die erste Stufe stellen sogenannte **Nukleosomen** dar, an deren Bildung Histone beteiligt sind.
2. Nukleosomen winden sich zur **30-nm-Chromatinfaser**.
3. **Chromosomen** stellen die höchste Organisationsform dar.

Histone und Nukleosomen – die erste Stufe

Die DNA liegt nicht isoliert in der Gegend herum, sondern ist an Proteine – die basischen Histone – gebunden (gr. *istos* = Webbaum, Gewebe).

Da die DNA wegen der Phosphate stark negativ geladen ist, bietet es sich an, als Histone möglichst positiv geladene Moleküle zu wählen – die binden sich dann aufgrund der ionischen Wechselwirkungen ganz von alleine an die DNA (☞ 12.1).

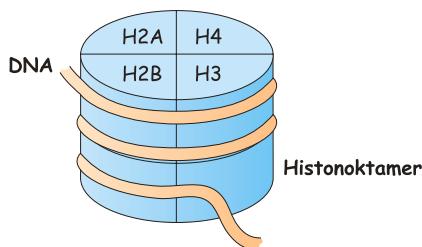


☞ 12.1 Positiv geladene Histone binden an die negativ geladene DNA.

Die 3 einzigen basischen und damit positiv geladenen Aminosäuren sind Arginin, Lysin und Histidin. Daher wundert es nicht, dass Histone reichlich Arginin und Lysin enthalten – je nach Histonart zwischen 20 und 30 %.

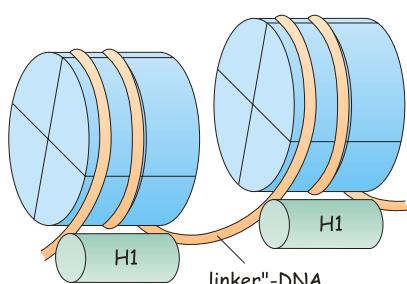
Eine Zelle besitzt riesige Mengen an Histon – verglichen mit anderen Proteinen. Auch hier kann man wieder zwei verschiedene Sorten unterscheiden. Zum einen die Nukleosomenhistone, zum anderen das H1-Histon, auch Verbindungshiston genannt.

Die Nukleosomenhistone. Vier verschiedene Histone (H2A, H2B, H3 und H4) lagern sich zu einem **Oktamer** zusammen – von jeder Sorte immer 2 Moleküle. Um diese Oktamere windet sich die DNA (146 Basenpaare) nun fast 2-mal herum (☞ 12.2).



☞ 12.2 Nukleosomenhistone.

H1-Histon. Das H1-Histon verbindet verschiedene Nukleosome miteinander, indem es an die DNA-Abschnitte bindet, die 2 Nukleosome miteinander verbinden. Dementsprechend werden diese Histone auch als „linker“-Histone (engl. *to link* = verbinden) bezeichnet (☞ 12.3).



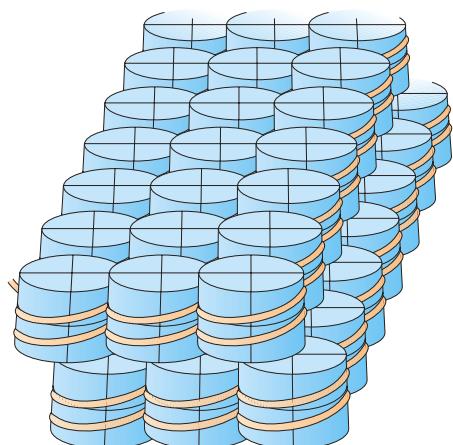
☞ 12.3 „Linker“-Histone.

Den Komplex aus DNA und Histonen bezeichnet man als **Nukleosom** (Core-Partikel). Ein Nukleosom besteht aus 9 Proteinen und rund 200 Nukleotiden. Eine Reihe von Nukleosomen erscheint im Elektronenmikroskop als Perlenschnur, und die DNA ist damit schon einmal um den Faktor 6 kürzer geworden.

Histone (besonders H3 und H4) sind übrigens evolutio-när sehr stark konserviert, weshalb sich die Aminosäure-Sequenzen dieser Proteine bei Tieren und Pflanzen fast nicht unterscheiden. Das wiederum bedeutet, dass sich diese Struktur in der Evolution ganz gut bewährt hat.

30-nm-Chromatinfaser – die zweite Stufe

Die H1-Histone vermitteln die Organisation der Nukleosomen zu übergeordneten Strukturen, indem sie die einzelnen Nukleosome untereinander verbinden. Hierbei entsteht die 30-nm-Chromatinfaser, die manchmal auch als **Solenoid** bezeichnet wird – ein Begriff, der aus der Physik stammt (☞ 12.4).

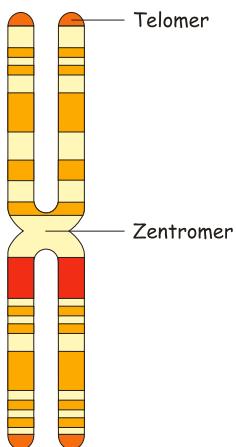


☞ 12.4 Solenoid (30-nm-Chromatinfaser).

Diese 30-nm-Chromatinfasern bilden schleifenartige Überstrukturen (Supertwist), die allerdings noch sehr schlecht verstanden sind. Etwa 20 Schleifen formieren **Minibanden**, die man nach Anfärbung schon lichtmikroskopisch sehen kann. Diese enthalten schon ungefähr 1,5 Millionen Basenpaare und sind ein wichtiger Faktor bei der Zuordnung der Chromosomen zu ihren Gruppen. Noch immer rätselft man, wie es zu diesen Banden kommt...

Chromosomen – die dritte Stufe

Die Chromosomen stellen die „Transportform“ der DNA dar. Streng genommen bezeichnet man das Erbmaterial nur in der Metaphase (S.301) als Chromosom, in den anderen Phasen des Zellzyklus liegen die DNA-Moleküle als Chromatin vor. Der Name röhrt daher, dass man das Erbgut in der Metaphase gut anfärben und dadurch lichtmikroskopisch sichtbar machen kann (gr. *chromos* = Farbe und *somatos* = Körper, also Farbkörper, ☞ 12.5).

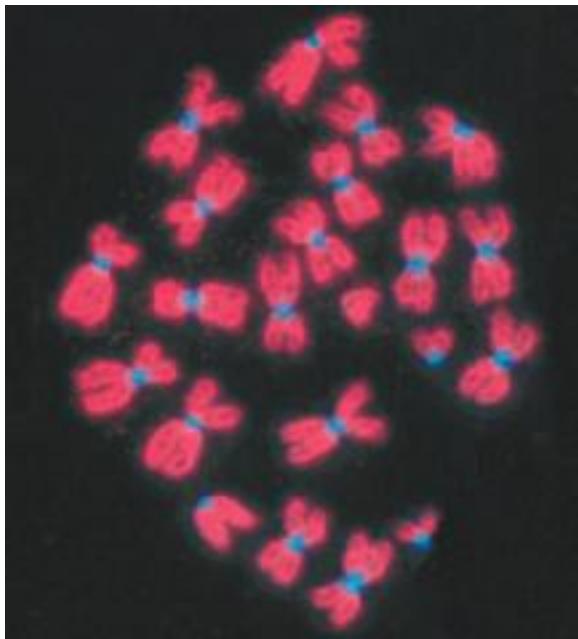


☞ 12.5 Chromosom.

Die Chromosomen stellen die am stärksten verdichtete Form der DNA dar (fast 10 000-fache Verkürzung gegenüber der B-Form), die verständlicherweise viel besser zu transportieren ist, als das langgestreckte Chromatin. Dafür ist aber eine Transkription in diesem Zustand nicht möglich.

Bei den Chromosomen muss man noch die Ein-Chromatid-Chromosomen von den Zwei-Chromatid-Chromosomen unterscheiden. Letztere sind eine Folge der Replikation (S.341) und besitzen verdoppelten DNA-Gehalt; sie liegen also nur in der S-Phase des Zellzyklus (S.300) so vor.

Durch Phosphorylierung bestimmter Histone wird der Prozess der Kondensierung des Chromatins (S.335) zu Chromosomen eingeleitet (die Acetylierung und Desacetylierung von Histonen spielt eine wichtige Rolle bei der Genexpression).



☞ 12.6 Diploider Chromosomensatz. (aus Kühnel, Taschenatlas Histologie, Thieme, 2014)

Zwei der 46 Chromosomen bestimmen dabei das Geschlecht des Organismus. Man bezeichnet sie als **Gonosomen** (gr. *gonos* = Geschlecht), die anderen 22 nennt man **Autosomen**.

Nur die Geschlechtszellen, also Ei- und Samenzellen und deren Vorläufer haben einen **haploiden Chromosomensatz** (gr. *haploos* = einfach) mit insgesamt 23 Chromosomen. Die befruchtete Eizelle besitzt dann wieder den vollen diploiden Chromosomensatz.

Die beiden sich entsprechenden Chromosomen eines diploiden Satzes (z.B. Chromosom Nummer 17 vom Vater und Nummer 17 von der Mutter) bezeichnet man als **homologe Chromosomen**. Sie enthalten die Information für das gleiche Produkt, können sich jedoch in einzelnen Nukleotiden – bedingt durch Mutationen – unterscheiden.

Führt eine Mutation auf einem Gen zu einem funktionslosen Produkt, kann die Aktivierung des analogen Gens auf dem zweiten Chromosom (das normalerweise inaktiviert wird) dessen Funktion häufig übernehmen.

12.1.2 Unser Genom

12

Mit wenigen Ausnahmen besitzt jede menschliche Zelle 46 Chromosomen, wobei 23 von der Mutter und 23 vom Vater stammen. Man nennt dies einen **diploiden Chromosomensatz** (gr. *diploos* = doppelt), da jedes der 23 Chromosomen 2-mal vorhanden ist (☞ 12.6).

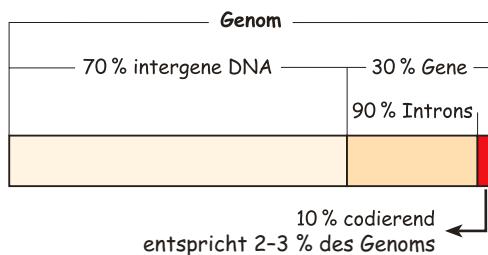
Die Chromosomen liegen dabei als Ein-Chromatid-Chromosomen vor, erst bei der Verdopplung des genetischen Materials – der Replikation – entstehen die Zwei-Chromatid-Chromosomen.

Was auf unserer DNA alles steht

Es mag überraschen, aber nur etwa 30 % unseres Erbguts sind Gene oder genähnliche Sequenzen. Die restlichen 70 % bezeichnet man als intergene DNA, die keine Information zu tragen scheint (zumindest ist sie noch nicht bekannt...).

Von den 30 % genähnlicher DNA sind jedoch noch einmal etwa 90 % nicht codierend, da sie Abschnitte innerhalb von Genen darstellen, die vor der Proteinbiosynthese

entfernt werden (die sogenannten Introns). Alles in allem sind also nur etwa 2 – 3 % unseres Genoms überhaupt für ein Genprodukt codierend (☞ 12.7).



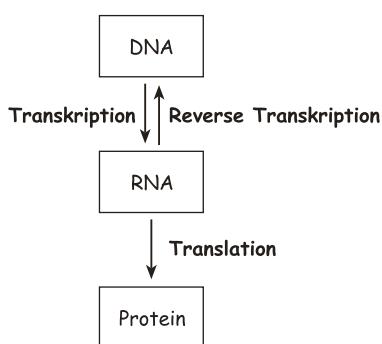
☞ 12.7 Nur 2 – 3 % unseres Genoms codieren für ein Genprodukt.

In diesen wenigen codierenden Bereichen liegt aber die Information aller unserer Gene (die Wissenschaftler der HUman Genom Organisation gehen heute von etwa 20 000 bis 30 000 Genen aus; am Anfang vermuteten sie noch knappe 100 000!).

Wiederholungen auf unserem Erbgut. Man unterscheidet Einzelkopie-DNA (die meisten proteincodierenden Gene) von der repetitiven DNA, von der es 10- bis Millionenfache Wiederholungen gibt. Beispielsweise die Gene für rRNA und tRNA können dabei in Tandemanordnung hintereinander liegen (moderat repetitiv); einfache, kurze DNA-Sequenzen können über das Genom verstreut als kleine Inseln (Mikrosatelliten) vorliegen.

Vor allem im Bereich des Zentromers und der Telomere findet man die hochrepetitiven, kurzen DNA-Sequenzen. Da sie bei verschiedenen Menschen sehr unterschiedlich ausfallen, werden sie als genetische Marker verwendet.

Das Dogma der Molekularbiologie. Bis 1970 ging man davon aus, dass der Fluss der Erbinformation immer von der DNA über die RNA zum Protein laufen müsse. 1970 hat man dann ein Enzym bei Viren gefunden, das diesem „Dogma der Molekularbiologie“ zuwiderlief. Es handelt sich um die Reverse Transkriptase (S.369), die in der Lage ist, RNA in DNA umzuschreiben. Der Weg vom Protein zur RNA zurück scheint aber nicht möglich zu sein (☞ 12.8).



☞ 12.8 Informationsfluss zwischen DNA, RNA und Protein.

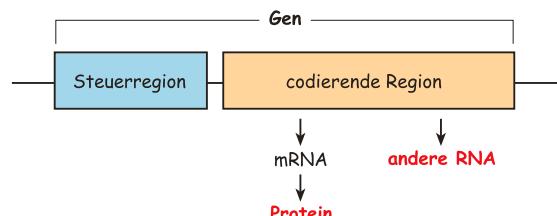
Gene und Allele

Wie schon erwähnt, enthält unser Erbgut die Information für einige zehntausend Gene. Diese Gene codieren zum einen für eine ganze Menge Proteine (v.a. Enzyme), zum anderen jedoch auch für verschiedene Sorten von RNA. (Wobei natürlich auch die Information für die Proteine erst einmal an eine RNA, die mRNA, weitergegeben werden muss.) Ein Gen trägt also *immer* die Information für ein RNA-Moleköl.

Der Bereich auf der DNA, der die Information für eine RNA trägt, inklusive aller diese Sequenz betreffenden regulatorischen Elementen, wird als Gen bezeichnet (gr. – *gen* = erzeugend). Die Information steht entweder nur für eine RNA oder wird nochmals zum Protein umgeschrieben.

Menschliche Gene haben sehr variable Größen. Die kleinsten Gene (unter 100 Basenpaare) sind die für tRNAs. Die großen Gene für Proteine können durchaus über 2 Millionen Basenpaare lang sein.

Zusätzlich zur codierenden Region gibt es Bereiche auf der DNA, die für die Steuerung der Transkription dieser Region verantwortlich sind, aber nicht mit abgeschrieben werden. Auch diese Bereiche gehören noch zum „Gen“ (☞ 12.9).



☞ 12.9 Aufbau von Genen aus Steuerregion und codierender Region.

Introns. Die Information eines Gens steckt ja bekanntlich in der Abfolge der Basen, entspricht also der Basenfolge auf der DNA im betreffenden Abschnitt. Dabei werden bei eukaryontischen Genen codierende Bereiche – die **Exons** (für exprimierte Regionen) – von nicht codierenden Bereichen – den **Introns** (für intervenierende Sequenzen) – unterbrochen (☞ 12.10).



☞ 12.10 Aufbau von Genen aus Steuerregion, Exons und Introns.

Über die Funktion der Introns ist in letzter Zeit einiges mehr bekannt geworden. Sie scheinen u.a. eine Rolle beim Transport von RNA aus dem Zellkern in das Zytosol zu spielen. Dieser kann erst dann erfolgen, wenn die Introns entfernt (herausgespleißt) wurden.

Allele. Gene, die auf homologen Chromosomen an der gleichen Stelle liegen, werden als Allele bezeichnet. Sind die beiden Allele identisch, so ist das Individuum homozygot (reinerbig) in Bezug auf dieses Genpaar. Bestehen hier Unterschiede, so ist der Genotypus heterozygot (= mischerbig).

Mitochondrien-Gene

Nicht nur im Zellkern gibt es DNA, sondern auch in unseren Mitochondrien. Die Transkription und anschließende Proteinbiosynthese dieser DNA erfolgt ebenfalls in den Mitochondrien. Allerdings erfolgt die Synthese nur für den Eigenbedarf und vieles muss zusätzlich „importiert“ werden.

In jedem menschlichen Mitochondrium liegen dabei 10 identische Moleküle einer ringförmigen DNA. Jedes DNA-Molekül besteht aus 16 569 Basenpaaren – eine Zahl, die man sich nicht unbedingt merken muss...

Auf der mitochondrialen DNA gibt es 37 Gene. Sie enthalten die Information für alle benötigten RNAs (2 rRNA-Gene und 22 tRNA-Gene – die Mitochondrien kommen mit weniger aus tRNAs aus als die dazugehörige Zelle) und für 13 Proteine, die sie für sich selbst herstellen. Alle anderen werden von der DNA im Zellkern codiert und gelangen über ein spezielles Signal ins Mitochondrium (S.208).

Das Mitochondriengenom ist dabei unheimlich kompakt, nur wenige Nukleotide gehören nicht zu einem offenen Leserahmen.

Die Gründe für die im Laufe der Evolution erfolgte Wanderung von Mitochondriengenen in den Zellkern sind noch nicht geklärt, aber Gegenstand intensiver Forschung.



Auch wenn man es nicht übertreiben sollte, sind doch einige Punkte der Nukleotid-Biosynthese für angehende Ärzte von großem Interesse. Denn auch in diesem Bereich gibt es wieder den einen oder anderen **Enzymdefekt**, so z.B. beim **Lesch-Nyhan-Syndrom** (S.288). Außerdem wird für einige Schritte der Nukleotid-Biosynthese das Vitamin **Folsäure** (S.291) benötigt, was aus zweierlei Hinsicht bemerkenswert ist:

1. Ein **Folsäremangel** ist auch in unseren Breiten nicht so selten und muss behandelt werden. Vor allem Schwangere sind auf eine erhöhte Zufuhr angewiesen, um das werdende Kind versorgen zu können.
2. Auch andere Zellen, die sich häufig teilen, sind in besonderem Maße auf Folsäure angewiesen. Daher sind **Folsäure-Antagonisten** häufig eingesetzte Medikamente in der Krebstherapie.

Purine und Pyrimidine. Die Biosynthese der Purine und Pyrimidine läuft auf sehr verschiedene Art und Weise ab, weshalb wir sie auch nacheinander vorstellen.

Was jedoch bei beiden Basenarten gleich ist, ist der Zucker, den wir schon aus dem Pentosephosphatweg kennen. Es handelt sich um das **Ribose-5-Phosphat**, das zunächst zu Phosphoribosyl-Pyrophosphat (PRPP) aktiviert werden muss, um verwendet werden zu können.

Bevor wir also in die einzelnen Biosynthesen einsteigen, schauen wir uns die Herstellung des PRPP an, die nicht besonders schwierig, aber sehr wichtig ist.

12.2.1 PRPP-Biosynthese

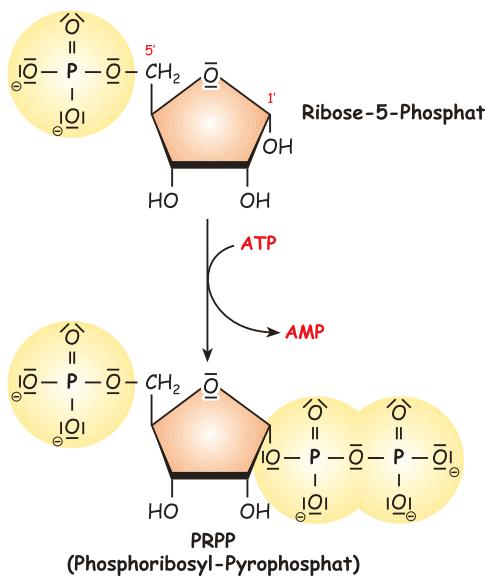
Das hauptsächlich aus dem Pentosephosphatweg stammende Ribose-5-Phosphat liefert für die Nukleotide nicht nur den Zuckeranteil, sondern auch das erste Phosphat. Um jedoch verwendet werden zu können, muss es zunächst – wie so vieles im Körper – in einer ATP-abhängigen Reaktion aktiviert werden.

Diese Aktivierung erfolgt durch Pyrophosphat, das von einem ATP auf das 1'-C-Atom des Ribose-5-Phosphats übertragen wird. (Der Einsatz von Pyrophosphat bedeutet formal, dass 2 ATP verbraucht wurden, da man zur Regeneration von ATP auch wieder 2 ATP opfern muss.)

Durch diese Pyrophosphorylierung entsteht Phosphoribosyl-Pyrophosphat oder kurz **PRPP**. Das beteiligte Enzym heißt dankenswerter Weise einfach **PRPP-Synthetase**. Man beachte, dass das Pyrophosphat hier in der α -Konfiguration gebunden ist – es hängt also unten an der Ribose (☞ 12.11).

12.2 Biosynthese der Nukleotide

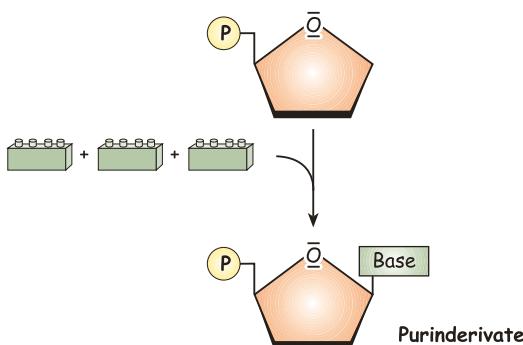
Wir wissen, wie die Nukleotide (S.79) und Nukleinsäuren in unseren Zellen aussehen. Das Problem ist bloß, dass der Körper die Nukleotide nicht so systematisch und didaktisch einleuchtend synthetisiert. Wir müssen uns also noch damit beschäftigen, wie unsere Zellen zu den fertigen Nukleotiden kommen.



☞ 12.11 PRPP-Biosynthese.

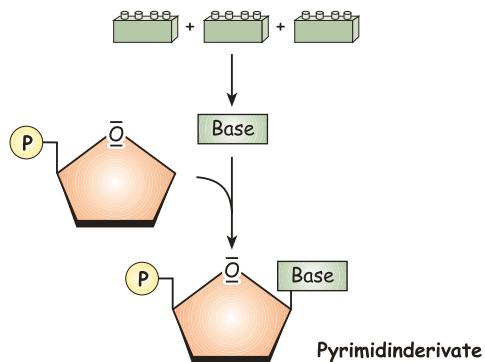
Es gibt nun einen entscheidenden Unterschied zwischen der Purin- und der Pyrimidin-Biosynthese.

Bei den **Purinderivaten** wird die Base Stück für Stück an ein schon bestehendes Grundgerüst aus Ribose und Phosphat synthetisiert (ein PRPP-Nachfolger). Die Zelle ist strenggenommen gar nicht in der Lage, Purin-Biosynthese zu betreiben, sondern nur eine **Purinnukleotid-Biosynthese** (☞ 12.12).



☞ 12.12 Prinzip der Purinnukleotid-Biosynthese.

Bei den **Pyrimidinderivaten** erfolgt zuerst die Fertigstellung der Base, an die dann der Zucker mit seinem Phosphatrest (als PRPP) angehängt wird (☞ 12.13).



☞ 12.13 Prinzip der Pyrimidinnukleotid-Biosynthese.

12.2.2 Purinnukleotid-Biosynthese

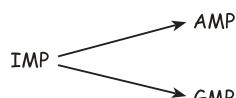
Bei der Herstellung der Purinnukleotide stehen unseren Zellen 2 Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Sie sind in der Lage, die Nukleotide vollständig neu zusammenzubauen, was man als **De-novo-Synthese** bezeichnet.
2. Sie haben die Möglichkeit, durch eigenen Abbau oder durch die Nahrung in die Zelle gelangte Basen direkt wieder zu vollständigen Nukleotiden aufzubauen. Diesen Vorgang, der 80 – 90 % der Purinnukleotid-Biosynthese ausmacht, bezeichnet man als **Salvage-Pathway** („Bergungsweg“).

Ob es diesen Bergungsweg in menschlichen Zellen auch für **Pyrimidine** gibt, ist zur Zeit noch nicht bekannt.

De-novo-Synthese der Purine

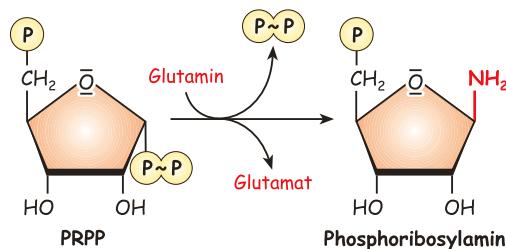
Ausgangsmolekül für die Biosynthese der Purine ist das PRPP, an das nach und nach die Base synthetisiert wird. Das PRPP liefert dabei mit seinem Pyrophosphat die für diesen ersten Schritt notwendige Energie. Der weitere Aufbau der Nukleotide erfolgt dann über die Synthese der Purinbase Inosin-Monophosphat (IMP). Vom IMP aus können AMP und GMP hergestellt werden (☞ 12.14).



☞ 12.14 Vom IMP aus können AMP und GMP hergestellt werden.

5-Phosphoribosylamin. In der ersten Reaktion wird die Pyrophosphatgruppe des PRPP durch die Amidseitengruppe eines **Glutamins** ersetzt, wodurch 5-Phosphoribosylamin entsteht (☞ 12.15). Hierbei kommt es zu einer Konfigurationsänderung, da die Amino-Gruppe in der β -Stellung gebunden ist – im Gegensatz zum Pyrophosphat,

das noch in α -Stellung gebunden war. Diese glykosidische C-N-Bindung in β -Konfiguration ist typisch für alle natürlichen Nukleotide.



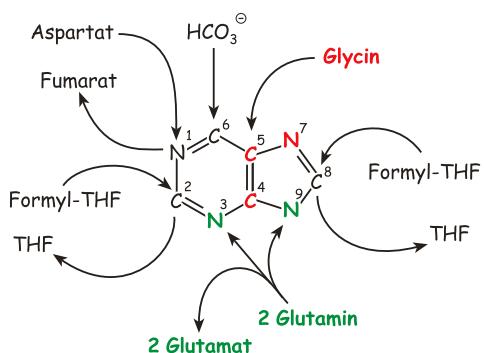
☞ 12.15 Schrittmacherreaktion: Die Synthese von 5-Phosphoribosylamin.

Diese Reaktion ist besonders wichtig, da sie für die gesamte Biosynthese geschwindigkeitsbestimmend ist und damit die **Schrittmacherreaktion** darstellt. Das beteiligte Enzym besitzt den etwas spaßfreien Namen **Amido-Phosphoribosyl-Transferase**.

Ringbildung. Der genaue Mechanismus der Entstehung des kompletten Ringsystems der Base ist unheimlich kompliziert und medizinisch ziemlich uninteressant. Wir beschränken uns daher darauf, die Herkunft der einzelnen Ringbestandteile aufzuzeigen.

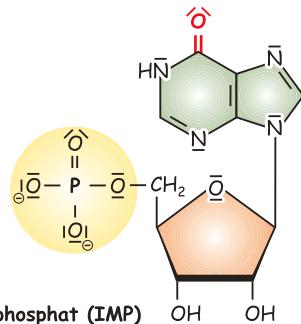
Zunächst wird an das Phosphoribosylamin die Aminosäure **Glycin** gehängt, die C⁴, C⁵ und N⁷ zum Ring beiträgt. 2 **Glutamine** steuern ihre Amid-Gruppe bei (für N³ und N⁹) und das **Aspartat** sogar seine Amino-Gruppe (für N¹). HCO₃⁻ geht in C⁶ und der daran hängenden Keto-Gruppe auf (bemerkenswerterweise ist zu dieser Carboxylierung *kein* Biotin erforderlich!).

Bei C² und C⁸ wird es jetzt klinisch relevant, denn beide C-Atome kommen vom Vitamin **Folsäure**. Aktiviert zur Tetrahydrofolsäure (THF) überträgt sie als **Formyl-THF** die C¹-Gruppen auf den wachsenden Ring (☞ 12.16). Wie man sich leicht vorstellen kann, führt ein Mangel an Folsäure zu Störungen im Purinstoffwechsel.



☞ 12.16 Ringbildung und Wirkung der Folsäure in Form der THF.

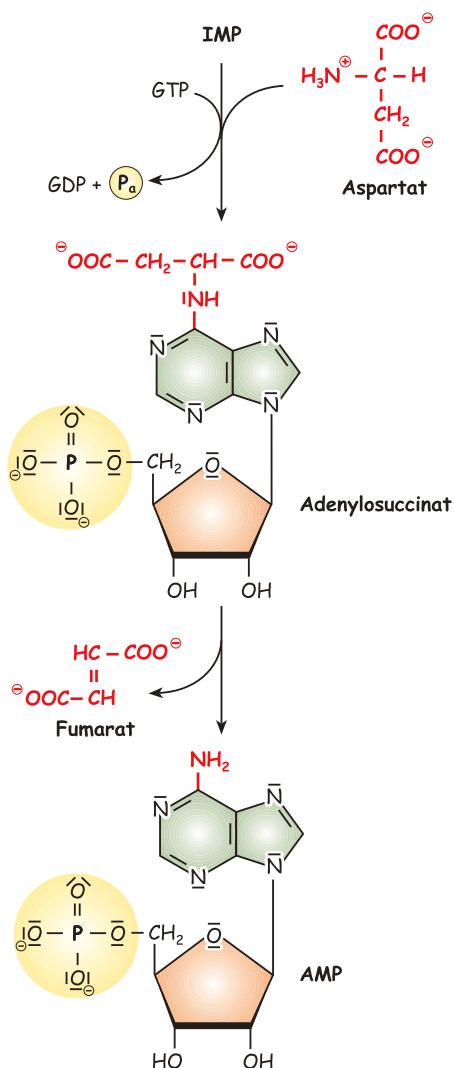
Als Produkt der Ringbildung ist das Inosin-Monophosphat (IMP) entstanden, das die Ausgangsverbindung für die Purinnukleotide AMP und GMP und damit auch deren Triphosphate darstellt. Die Base des IMP ist das bereits bekannte Hypoxanthin (☞ 12.17).



Inosin-Monophosphat (IMP)

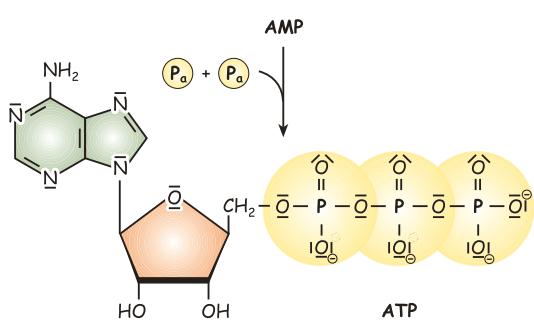
☞ 12.17 Inosin-Monophosphat (IMP) als Produkt der Ringbildung.

Herstellung des ATP. Zur Herstellung von AMP aus IMP muss die Keto-Gruppe an C⁶ durch eine Amino-Gruppe ersetzt werden. Hierzu wird zunächst **Aspartat** in einer **GTP-abhängigen** Reaktion an IMP angelagert, was als Zwischenprodukt Adenylosuccinat liefert. Anschließend wird Fumarat entfernt, womit unser AMP entstanden ist (☞ 12.18).



☞ 12.18 Herstellung des AMP als Vorstufe des ATP.

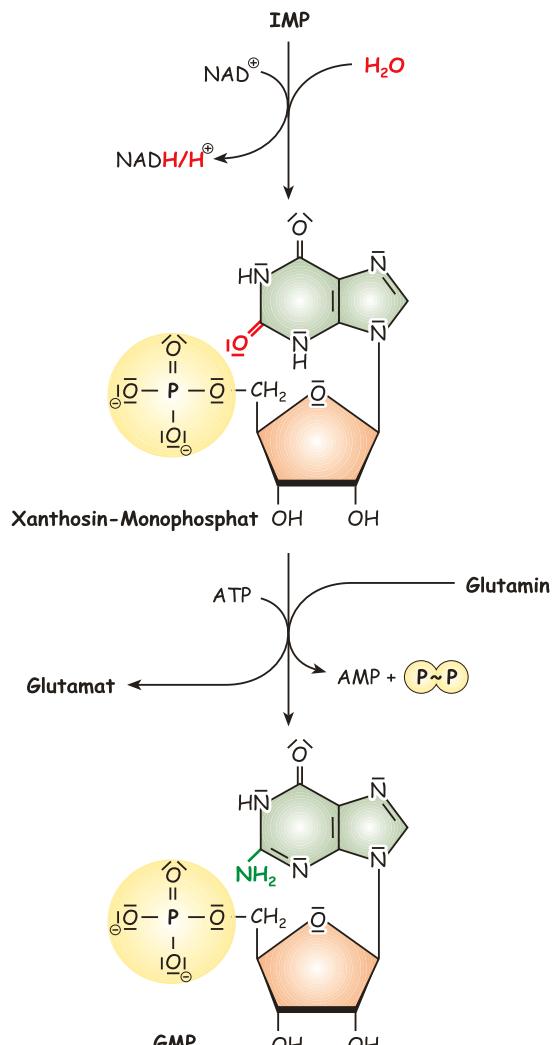
Die Herstellung des Triphosphats ATP erfolgt durch zweifache Phosphorylierung mithilfe der Nukleosid-monophosphat-Kinase und Nukleosiddiphosphat-Kinase oder durch einfache Phosphorylierung aus ADP im Rahmen der Atmungskette (☞ 12.19).



☞ 12.19 Herstellung des ATP.

Herstellung des GTP. Für die GTP-Herstellung benötigen wir zusätzlich zur schon vorhandenen Keto-Gruppe an C⁶ eine Amino-Gruppe an C², die wie immer über den Umweg einer Keto-Gruppe eingebaut wird. Aus IMP wird also zunächst ein Stoff namens Xanthosin-Monophosphat (XMP), der anschließend eine NH₂-Gruppe von Glutamin erhält. Hier ist im Gegenzug die Hydrolyse eines ATP notwendig. Das entstandene Produkt ist das GMP.

Die Herstellung des GTP erfolgt analog zu ATP durch zweifache Phosphorylierung des GMP (☞ 12.20).



☞ 12.20 Herstellung des GMP als Vorstufe des GTP.