

Springer-Lehrbuch

## Lehninger Biochemie

Bearbeitet von

David Nelson, Michael Cox, Gerhard Heldmaier, Bärbel Häcker, Andreas Held, Gudrun Maxam, Claudia Schön, Nina Zellerhoff

4. Aufl. 2009, 3., korr. Nachdruck 2010 2010. Buch. XLIV, 1668 S. Hardcover

ISBN 978 3 540 68637 8

Format (B x L): 21 x 27,9 cm

[Weitere Fachgebiete > Chemie, Biowissenschaften, Agrarwissenschaften > Biochemie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

  
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](http://beck-shop.de) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

# Kurzinhalt

1	Die Grundlagen der Biochemie	1
<b>Teil I</b>	<b>Struktur und Katalyse</b>	<b>55</b>
2	Wasser	57
3	Aminosäuren, Peptide und Proteine	95
4	Die dreidimensionale Struktur von Proteinen	149
5	Proteinfunktion	201
6	Enzyme	243
7	Kohlenhydrate und Glycobiologie	311
8	Nucleotide und Nucleinsäuren	361
9	DNA-Rekombinationstechnik	401
10	Lipide	457
11	Biologische Membranen und Transport	493
12	Biologische Signale	553
<b>Teil II</b>	<b>Bioenergetik und Stoffwechsel</b>	<b>639</b>
13	Bioenergetik und chemische Reaktionstypen	645
14	Glycolyse, Gluconeogenese und der Pentosephosphatweg	697
15	Grundlagen der Stoffwechselregulation	755
16	Der Citratzyklus	813
17	Abbau von Fettsäuren	855
18	Aminosäureoxidation und die Produktion von Harnstoff	891
19	Oxidative Phosphorylierung und Photophosphorylierung	935
20	Biosynthese von Kohlenhydraten in Pflanzen und Bakterien	1023
21	Biosynthese von Lipiden	1065
22	Biosynthese von Aminosäuren, Nucleotiden und verwandten Molekülen	1123
23	Hormonelle Regulation und Integration des Stoffwechsels von Säugetieren	1187
<b>Teil III</b>	<b>Wege der Informationsübertragung</b>	<b>1247</b>
24	Gene und Chromosomen	1251
25	DNA-Stoffwechsel	1287
26	RNA-Stoffwechsel	1349
27	Proteinstoffwechsel	1409
28	Regulation der Genexpression	1473
<b>A</b>	<b>Biochemische Abkürzungen</b>	<b>1531</b>
<b>B</b>	<b>Lösungen der Aufgaben</b>	<b>1537</b>
	Quellenverzeichnis	1587
	Glossar	1601
	Sachverzeichnis	1629
	Danksagung	1665

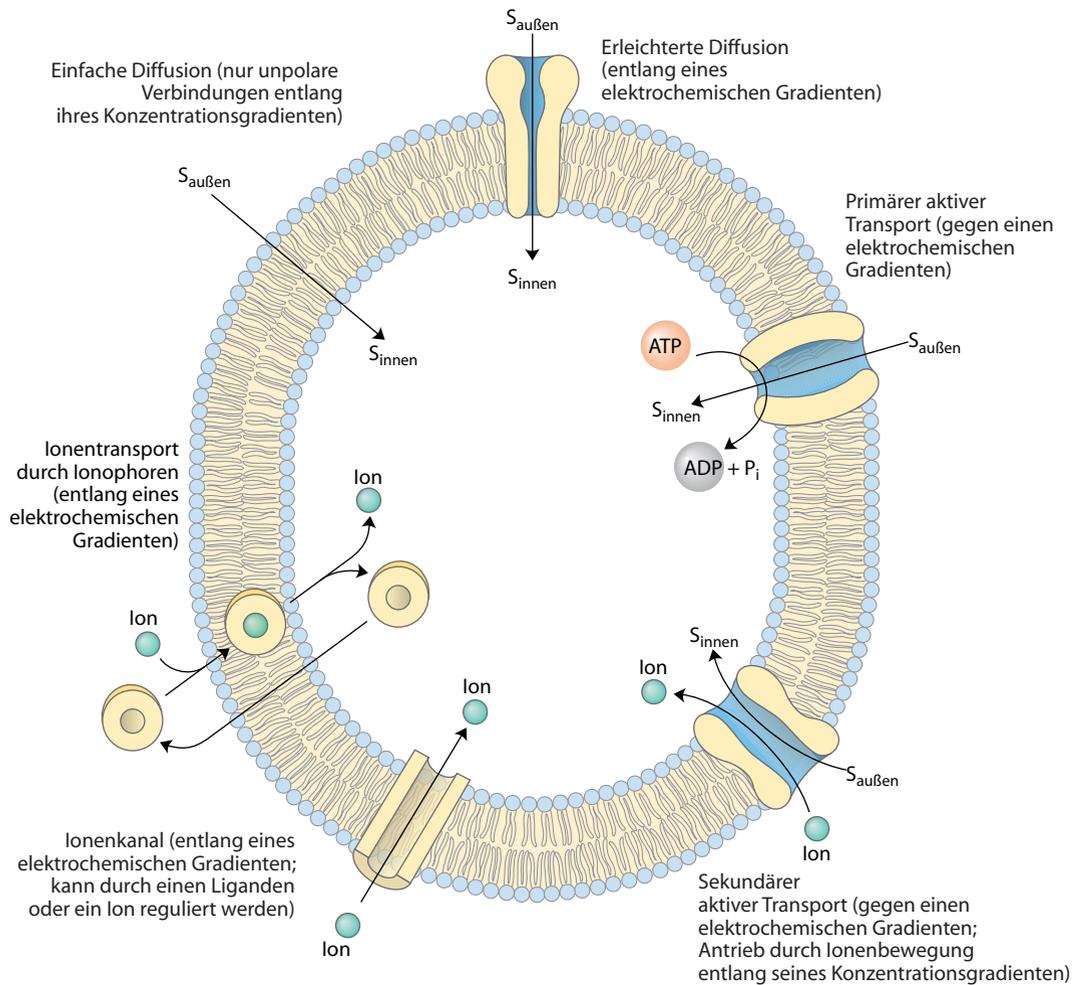
- Lipide in Biomembranen können im flüssig-geordneten und im flüssig-ungeordneten Zustand vorkommen; im letztgenannten Zustand bewirkt die thermische Bewegung der Acylketten, dass das Innere der Doppelschicht flüssig ist. Die Fluidität wird durch die Temperatur, die Fettsäurezusammensetzung und den Steringehalt beeinflusst.
- Eine Flip-Flop-Diffusion der Lipide zwischen der inneren und der äußeren Schicht der Membran vollzieht sich sehr langsam, es sei denn, dass sie durch spezifische Enzyme – Flippasen, Floppasen und Scramblasen – katalysiert wird.
- Lipide und Proteine können in der Membranebene seitwärts diffundieren, aber die Mobilität ist durch Wechselwirkungen der Membranproteine mit inneren Cytoskelettstrukturen sowie durch Wechselwirkungen der Lipide mit den Lipidflößen einschränkt. Eine Klasse der Lipidflöße besteht aus Sphingolipiden und Cholesterin mit einer Untergruppe von Membranproteinen, die GPI-verknüpft oder mit mehreren langkettigen Fettsäureresten verbunden sind.
- Caveolin ist ein integrales Membranprotein, das sich mit der inneren Schicht der Plasmamembran verbindet und diese dazu bringt, sich nach innen zu wölben und Caveolen zu bilden, die wahrscheinlich am Membrantransport und der Signalübertragung beteiligt sind.
- Spezielle Proteine verursachen eine lokale Membranwölbung und vermitteln die Verschmelzung von 2 Membranen, ein Vorgang, der die Endo- und Exocytose sowie Virusinfektionen begleitet.
- Integrine sind Transmembranproteine der Plasmamembran; sie wirken auf zweierlei Weise: Sie heften Zellen aneinander und sie übermitteln Botschaften zwischen der extrazellulären Matrix und dem Cytoplasma.

### 11.3 Transport gelöster Stoffe durch Membranen

Jede lebende Zelle muss aus ihrer Umgebung die Rohstoffe für die Biosynthese und für die Energieerzeugung aufnehmen und die Abfallprodukte des Stoffwechsels an sie abgeben. Einige wenige unpolare Verbindungen können sich in der Lipiddoppelschicht lösen und ohne Hilfe die Membran passieren; damit sich eine geladene Verbindung oder ein Ion durch die Membran bewegen können, ist ein Membranprotein unerlässlich. In manchen Fällen erleichtert ein Membranprotein einfach die Diffusion des gelösten Stoffes in Richtung seines Konzentrationsgradienten; der Transport kann aber auch gegen den Konzentrationsgradienten, gegen die elektrische Ladung oder gegen beides stattfinden: In diesem Fall ist für den Transport Energie erforderlich (**Abb. 11-25**). Die Energie kann direkt aus der ATP-Hydrolyse stammen oder in Form eines gelösten Stoffes geliefert werden, der sich in Richtung seines Konzentrationsgradienten bewegt und dabei genug Energie freisetzt, um einen anderen gelösten Stoff entgegen dessen Konzentrationsgradienten zu treiben. Ionen können die Membran auch durch Ionenkanäle aus Proteinen passieren, oder sie können durch Ionophore transportiert werden; das sind kleine Moleküle, die die Ladung des Ions maskieren und ihnen damit den Durchtritt durch die Membran ermöglichen. Von sehr wenigen Ausnahmen abgesehen, kommt der Transport kleiner Moleküle durch die Plasmamembran mithilfe von Proteinen wie Transmembrankanälen, Carrier oder Pumpen zustande. Innerhalb eukaryotischer Zellen enthalten die verschiedenen Kompartimente unterschiedliche Konzentrationen an Ionen und Stoffwechselzwischenprodukten und -produkten, und auch diese passieren die intrazellulären Membranen in streng geregelten, proteinvermittelten Vorgängen.

#### 11.3.1 Membranproteine erleichtern den passiven Transport

Wenn 2 wässrige Kompartimente, die unterschiedliche Konzentrationen einer gelösten Verbindung oder eines Ions enthalten, durch eine permeable Trennwand (Membran) abgeteilt sind, wandert die gelöste Substanz über



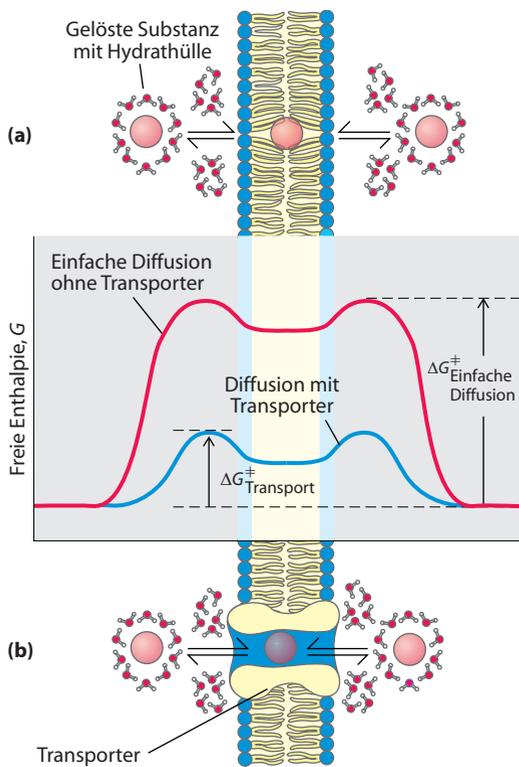
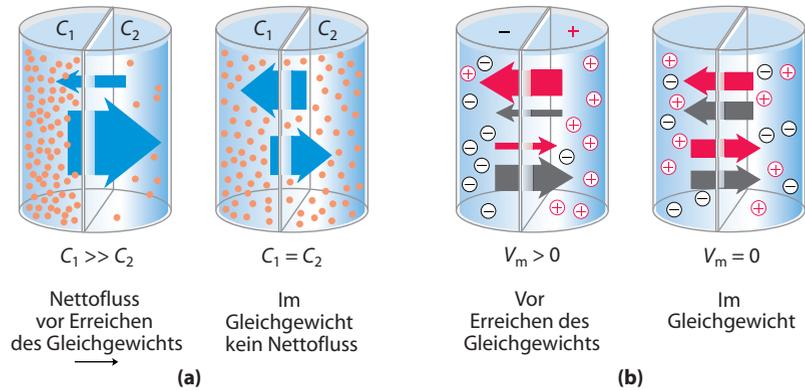
**einfache Diffusion** so lange vom Bereich höherer Konzentration hin zum Bereich mit der geringeren Konzentration durch die Membran, bis die Konzentration dieses gelösten Stoffes in beiden Kompartimenten gleich groß ist (**Abb. 11-26a**). Sind unterschiedlich geladene Ionen durch eine permeable Membran getrennt, dann herrscht an der Membran ein elektrischer Gradient, das **Membranpotenzial**,  $V_m$  (angegeben in Millivolt). Dieses Membranpotenzial erzeugt eine Kraft, die den Ionenbewegungen, welche  $V_m$  erhöhen, entgegengerichtet ist und Ionenbewegungen, durch die  $V_m$  verringert wird, antreibt (**Abb. 11-26b**). Somit hängt die Richtung, in die ein Ion spontan durch eine Membran wandert, sowohl von seinem chemischen Gradienten (dem Unterscheid in den Konzentrationen des Ions) als auch vom elektrischen Gradienten ( $V_m$ ) an der Membran ab. Zusammengefasst bezeichnet man diese beiden Faktoren als **elektrochemischen Gradienten** oder **elektrochemisches Potenzial**. Dieses Verhalten von gelösten Stoffen steht mit dem Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik im Einklang: Moleküle sind bestrebt, sich möglichst zufällig zu verteilen und die geringste Energie einzunehmen.

Um eine Lipiddoppelschicht passieren zu können, muss ein polarer oder geladener gelöster Stoff zuerst seine Wechselwirkungen mit den Wassermolekülen in seiner Hydrathülle lösen und dann etwa 3 nm durch eine Substanz (Lipid) diffundieren, in der er schlecht löslich ist (**Abb. 11-27**). Die Energie, die eingesetzt wird, um die Hydrathülle abzustreifen, die polare Verbindung aus der wässrigen Umgebung in das Lipid zu überführen und

**Abbildung 11-25** Übersicht über die Transportarten

**Abbildung 11-26 Bewegung von gelösten Stoffen durch eine permeable Membran.**

**a** Bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat, gibt es eine Nettobewegung von elektrisch neutralen gelösten Teilchen zu der Seite mit der geringeren Konzentration des gelösten Stoffes. Die Konzentrationen der gelösten Stoffe auf der linken und rechten Seite der Membran werden als  $C_1$  und  $C_2$  bezeichnet. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Stoffe durch die Membran bewegen, ist zum Konzentrationsgradienten  $C_2/C_1$  proportional, was durch die Pfeile angedeutet wird. **b** Die Nettobewegung von elektrisch geladenen gelösten Stoffen wird durch das elektrische Potenzial ( $V_m$ ) und die unterschiedliche chemische Konzentration ( $C_2/C_1$ ) an der Membran vorgegeben; die Nettoionenbewegung setzt sich solange fort, bis das elektrochemische Potenzial bei null angekommen ist



**Abbildung 11-27 Energieänderungen beim Durchtritt eines hydrophilen gelösten Stoffes durch die Lipiddoppelschicht einer Biomembran.**

**a** Bei einer einfachen Diffusion ist die Beseitigung der Hydrathülle stark endergon, und die Aktivierungsenergie ( $\Delta G^\ddagger$ ) für die Diffusion durch die Doppelschicht ist sehr hoch. **b** Ein Transporterprotein verringert die Aktivierungsenergie für die Diffusion des gelösten Stoffes durch die Membran, indem es nichtkovalente Wechselwirkungen mit dem dehydratisierten gelösten Stoff eingeht, um die Wasserstoffbrücken mit Wasser zu ersetzen, und indem es einen hydrophilen Weg durch die Membran bildet

dann durch die Doppelschicht zu bringen, wird wieder zurückgewonnen, wenn die Verbindung die Membran auf der Außenseite verlässt und erneut hydratisiert wird. Das Zwischenstadium der Membranpassage ist jedoch ein hoch energetischer Zustand, vergleichbar mit dem Übergangszustand bei einer enzymkatalysierten chemischen Reaktion. In beiden Fällen muss eine Aktivierungsbarriere überwunden werden, um den Zwischenzustand zu erreichen (Abb. 11-27; vgl. mit Abb. 6-3). Die Aktivierungsenergie ( $\Delta G^\ddagger$ ) zur Verschiebung eines polaren gelösten Stoffes durch die Doppelschicht ist so groß, dass reine Lipiddoppelschichten für polare und geladene Moleküle über Zeiträume, die für das Zellwachstum und die -teilung von Bedeutung sind, praktisch undurchlässig sind.

Membranproteine verringern die Aktivierungsenergie für den Transport polarer Verbindungen und Ionen, indem sie für bestimmte gelöste Stoffe einen alternativen Weg durch die Doppelschicht bieten. Proteine, die diese **erleichterte Diffusion** oder **passiven Transport** bewerkstelligen, sind keine Enzyme im herkömmlichen Sinne; ihre „Substrate“ werden von einem Kompartiment zu einem anderen befördert, aber dabei chemisch nicht verändert. Membranproteine, die die Bewegung von gelösten Stoffen durch eine Membran beschleunigen, indem sie die Diffusion erleichtern, heißen **Transporter** oder **Permeasen**.

Wie Enzyme binden auch Transporter ihre Substrate mit stereochemischer Spezifität durch zahlreiche schwache, nichtkovalente Wechselwirkungen. Die Änderung der negativen Freien Enthalpie, die mit diesen schwachen Wechselwirkungen verbunden ist,  $\Delta G_{\text{Bindung}}$ , gleicht die Änderung der positiven Freien Enthalpie,  $\Delta G_{\text{Dehydratisierung}}$ , die mit dem Verlust der Hydrathülle des Substrats einhergeht, aus; dabei wird  $\Delta G^\ddagger$  für die Passage durch die Membran herabgesetzt (Abb. 11-27). Transporter durchziehen die Lipiddoppelschicht mehrfach und bilden dabei einen Kanal durch die Membran, der mit hydrophilen Aminosäureseitenketten ausgekleidet ist. Der Kanal dient einem bestimmten Substrat als alternativer Weg, auf dem dieses Substrat die Lipiddoppelschicht passieren kann, ohne dass es sich in der Doppelschicht lösen muss, was  $\Delta G^\ddagger$  für die Diffusion durch die Membran weiter herabsetzt. Das Ergebnis ist eine Zunahme der Geschwindigkeit der Substratpassage durch die Membran um mehrere bis viele Größenordnungen.

**11.3.2 Transporter lassen sich anhand ihrer Struktur in Superfamilien einteilen**

Aus Genomuntersuchungen wissen wir, dass Transporter einen bedeutenden Anteil aller Proteine ausmachen, die im Genom sowohl einfacher als

auch komplexer Lebewesen codiert sind. Im menschlichen Genom gibt es wahrscheinlich Tausende verschiedene Transporter. Transporter gliedern sich in 2 sehr umfassende Klassen: Carrier und Kanäle (Abb. 11-28). **Carrier** binden ihr Substrat mit hoher Stereospezifität, katalysieren den Transport mit Geschwindigkeiten, die weit unterhalb der Grenzen der freien Diffusion liegen, und sie sind wie Enzyme zu sättigen: Es gibt eine Substratkonzentration, oberhalb der eine weitere Zunahme der Konzentration keine höhere Transportgeschwindigkeit bewirkt. **Kanäle** ermöglichen im Allgemeinen die Bewegung durch die Membran mit Geschwindigkeiten, die um Größenordnungen über jenen von typischen Carriern liegen – Geschwindigkeiten, die sich der Grenze der ungehinderten Diffusion nähern. Kanäle zeigen normalerweise weniger Stereospezifität als Carrier und sind gewöhnlich nicht zu sättigen. Die meisten Kanäle sind oligomere Komplexe aus mehreren, oft identischen Untereinheiten, dagegen arbeiten viele Carrier als monomere Proteine. Die Einteilung in Carrier oder Kanal ist bei Transportern die am weitesten gefasste Unterscheidung. Innerhalb jeder dieser Klassen gibt es zahlreiche Superfamilien, die nicht nur durch ihre Primär-, sondern auch durch ihre Sekundärstrukturen festgelegt sind. Manche Kanäle sind vor allem aus helikalen Transmembransegmenten aufgebaut, andere haben  $\beta$ -Fass-Strukturen. Bei den Carriern erleichtern manche einfach die Diffusion in Richtung des Konzentrationsgradienten; sie bilden die Superfamilie der **passiven Transporter**. **Aktive Transporter** können Substrate entgegen dem Konzentrationsgradienten durch die Membran transportieren; manche benutzen dazu Energie, die direkt aus einer chemischen Reaktion stammt (primär aktive Transporter) und manche koppeln den „Bergauftransport“ eines Substrats mit dem „Bergabtransport“ eines anderen Substrats (sekundär aktive Transporter). Wir betrachten nun einige gut untersuchte Vertreter der wichtigsten Transportersuperfamilien. Einigen dieser Transporter werden wir in späteren Kapiteln im Zusammenhang mit den Stoffwechselwegen wieder begegnen, an denen sie beteiligt sind.

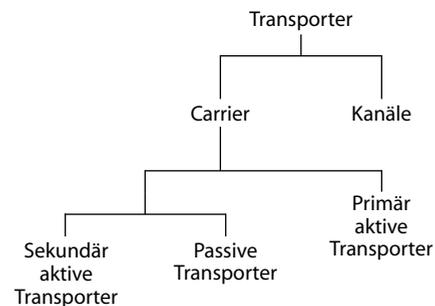
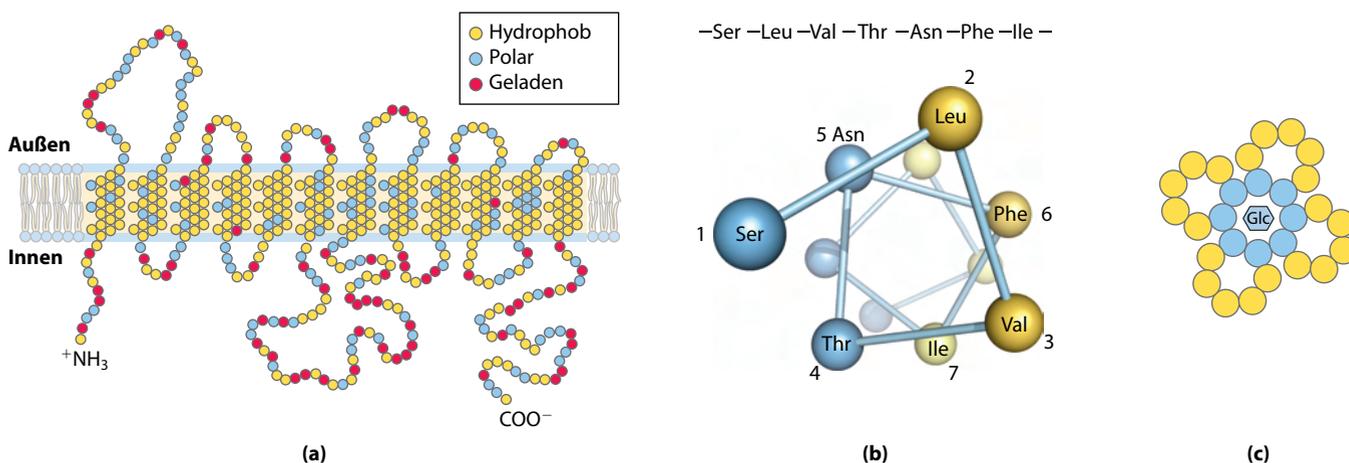


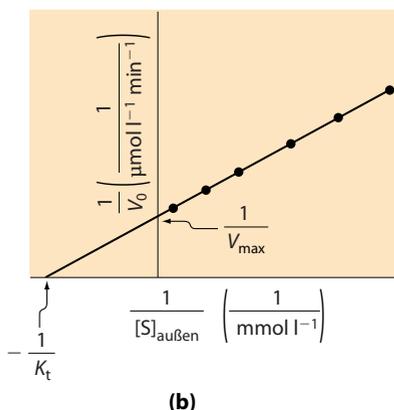
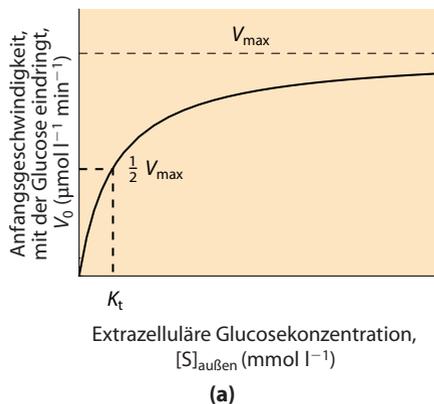
Abbildung 11-28 Einteilung der Transporter

**Abbildung 11-29 Hypothetische Struktur von GLUT1.** **a** Die Transmembranhelices sind als schräge (winkelige) Reihen aus 3 oder 4 Aminosäureresten dargestellt, von denen jede einer Umdrehung der  $\alpha$ -Helix entspricht. Neun der 12 Helices enthalten 3 oder mehr polare oder geladene Aminosäurereste (blau oder rot), die häufig durch mehrere hydrophobe Reste (gelb) getrennt sind. Diese Darstellung der Topologie soll keine dreidimensionale Struktur verkörpern. **b** Eine helikale Radprojektion zeigt, wie die polaren und unpolaren Reste auf der Oberfläche eines helikalen Abschnitts verteilt sind. Die Helix ist so dargestellt, als wenn man vom Aminoende aus in Achsenrichtung sehen würde. Benachbarte Reste in der linearen Sequenz sind miteinander verbunden; jeder Rest ist in der helikalen Radprojektion dort abgebildet, wo er sich auf der Helix befindet. Es sei daran erinnert, dass für die vollständige Windung einer  $\alpha$ -Helix 3,6 Reste erforderlich sind. In diesem Beispiel befinden sich die polaren Reste (blau) auf einer Seite der Helix und die hydrophoben Reste (gelb) auf der anderen. Daher handelt es sich hier definitionsgemäß um eine amphipathische Helix. **c** Durch Aneinanderlagerung von 4 amphipathischen Helices, bei denen jeweils die polare Seite zur Hohlraummitte entstehen, kann ein Kanal durch die Membran entstehen, der mit polaren (und geladenen) Resten ausgekleidet ist. Dieser Kanal bietet einem Glucosemolekül, das durch den Transporter wandert, zahlreiche Gelegenheiten, Wasserstoffbrücken auszubilden

### 11.3.3 Der Glucosetransporter der Erythrocyten vermittelt einen passiven Transport

Für ihre Energieerzeugung ist es für Erythrocyten essenziell, ständig mit Glucose aus dem Blutplasma versorgt zu werden, in dem stets eine Glucosekonzentration von etwa  $5 \text{ mmol l}^{-1}$  aufrechterhalten wird. Die Glucose gelangt durch erleichterte Diffusion mithilfe eines spezifischen Glucosetransporters in die Erythrocyten; die Geschwindigkeit, mit der sich dies abspielt,



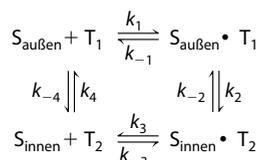


**Abbildung 11-30 Kinetik des Glucosetransports in Erythrocyten.** **a** Mit welcher Anfangsgeschwindigkeit ( $V_0$ ) die Glucose in einen Erythrocyten eindringt, hängt davon ab, wie hoch die Glucosekonzentration,  $[S]_{\text{außen}}$ , auf der Außenseite ist. **b** Doppelt-reziproke Auftragung der Daten von **a**. Die Kinetik der erleichterten Diffusion ist zur Kinetik einer Reaktion, die durch ein Enzym katalysiert wird, analog. Man vergleiche die Diagramme mit Abbildung 6-11 und mit Abbildung 1 in Exkurs 6-1. Zu beachten ist, dass  $K_t$  der Michaelis-Konstante,  $K_m$ , entspricht

**Abbildung 11-31 Modell des Glucosetransports in Erythrocyten durch GLUT1.** Der Transporter kann 2 Konformationen annehmen: Bei  $T_1$  ist die Glucosebindungsstelle auf der Außenseite der Plasmamembran zugänglich und bei  $T_2$  auf der Innenseite. Der Glucosetransport vollzieht sich in 4 Schritten: ① Glucose im Blutplasma bindet an eine stereospezifische Stelle auf  $T_1$ ; dies senkt die Aktivierungsenergie für ② eine Konformationsänderung von  $\text{Glucose}_{\text{außen}} \cdot T_1$  zu  $\text{Glucose}_{\text{innen}} \cdot T_2$ ; auf diese Weise gelangt Glucose durch die Membran. Im Schritt ③ entlässt  $T_2$  Glucose ins Cytoplasma, und im Schritt ④ nimmt der Transporter wieder seine  $T_1$ -Konformation an; nun kann er ein weiteres Glucosemolekül transportieren

liegt etwa 50 000-mal höher als bei der nichtkatalysierten Diffusion durch die Membran. Der Glucosetransporter der Erythrocyten (der als GLUT1 bezeichnet wird, um ihn von den verwandten Glucosetransportern in anderen Geweben zu unterscheiden) ist ein integrales Protein vom Typ III ( $M_r$  etwa 45 000) mit 12 hydrophoben Abschnitten, von denen vermutlich jeder eine Helix bildet, die sich durch die Membran windet. Die genaue Struktur von GLUT1 ist noch unbekannt, jedoch gibt es ein plausibles Modell. Demzufolge sind wahrscheinlich mehrere Helices so nebeneinander angeordnet, dass ein Kanal durch die Membran entsteht; dieser ist mit hydrophoben Resten ausgekleidet, die mit der Glucose Wasserstoffbrücken bilden können, wenn sie durch den Kanal wandert (Abb. 11-29).

Man kann den Vorgang des Glucosetransports analog zu einer enzymatischen Reaktion beschreiben, in der das „Substrat“ der Glucose entspricht, die sich außerhalb der Zelle befindet ( $S_{\text{außen}}$ ), während das „Produkt“ der Glucose im Inneren der Zelle entspricht ( $S_{\text{innen}}$ ); und das „Enzym“ ist der Transporter T. Wird die Geschwindigkeit, mit der Glucose aufgenommen wird, in Abhängigkeit von der externen Glucosekonzentration bestimmt (Abb. 11-30), ergibt sich eine Hyperbel; bei hohen externen Glucosekonzentrationen erreicht die Aufnahmegeschwindigkeit nahezu  $V_{\text{max}}$ . Formal kann man solch einen Transportvorgang mit folgenden Gleichungen beschreiben:

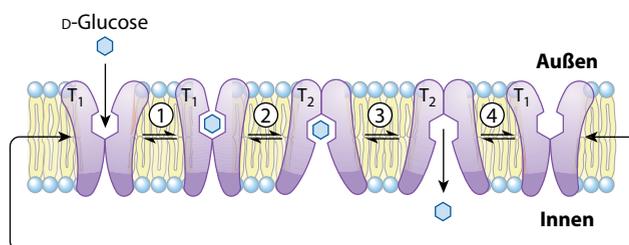


Hierbei sind  $k_1, k_{-1}$  usw. die vorwärts bzw. rückwärts gerichteten Geschwindigkeitskonstanten für jeden Schritt.  $T_1$  ist die Transporterkonformation, bei der die Glucosebindungsstelle nach außen zeigt und  $T_2$  die Konformation, bei der sie nach innen zeigt. Die Schritte sind in Abbildung 11-31 zusammengefasst. Wenn man voraussetzt, dass jeder Schritt in der Abfolge umkehrbar ist, dann vermag der Transporter grundsätzlich gleichermaßen, Glucose in die Zelle hinein oder aus ihr heraus zu befördern. Glucose bewegt sich jedoch immer in Richtung ihres Konzentrationsgradienten, was normalerweise *in* die Zelle bedeutet. In die Zelle gelangte Glucose wird im Allgemeinen sofort umgesetzt, und die intrazelluläre Glucosekonzentration wird dabei im Vergleich zur Konzentration im Blut niedrig gehalten.

Genauso wie bei den enzymatischen Reaktionen (s. Kap. 6) kann man auch für diesen Vorgang die Geschwindigkeitsgleichungen herleiten; man erhält einen Ausdruck, entsprechend zur Michaelis-Menten-Gleichung:

$$V_0 = \frac{V_{\text{max}}[S]_{\text{außen}}}{K_t + [S]_{\text{außen}}} \quad (11-1)$$

Hierin ist  $V_0$  die Anfangsgeschwindigkeit, mit der sich die Glucose in der Zelle ansammelt, wenn ihre Konzentration im umgebenden Medium



$[S]_{\text{au\ss en}}$  ist, und  $K_t$  ( $K_{\text{Transport}}$ ) ist eine Konstante analog zur Michaelis-Konstante, eine Kombination von Geschwindigkeitskonstanten, die für jedes Transportsystem charakteristisch ist. Aus dieser Gleichung ergibt sich die *Anfangsgeschwindigkeit*, die Geschwindigkeit, die zu beobachten ist, wenn  $[S]_{\text{innen}} = 0$  ist. Wie bei enzymkatalysierten Reaktionen beschreibt die Achsenabschnittsform der Gleichung eine lineare Auftragung von  $1/V_0$  gegen  $1/[S]_{\text{au\ss en}}$ , aus der wir die Werte für  $K_t$  und  $V_{\text{max}}$  ablesen können (Abb. 11-30b). Wenn  $[S]_{\text{au\ss en}} = K_t$  ist, dann ist die Aufnahmegeschwindigkeit  $\frac{1}{2} V_{\text{max}}$ ; der Transportvorgang ist zur Hälfte gesättigt. Die Glucosekonzentration im Blut liegt bei  $4,5\text{--}5 \text{ mmol l}^{-1}$ , etwa 3-mal  $K_t$ , was sicherstellt, dass GLUT1 nahezu mit Substrat gesättigt ist und dicht bei  $V_{\text{max}}$  arbeitet.

Da bei der Umwandlung von  $S_{\text{au\ss en}}$  zu  $S_{\text{innen}}$  chemische Bindungen weder gebildet noch gelöst werden, ist an sich weder das „Substrat“ noch das „Produkt“ stabiler; daher ist der Vorgang des Eindringens in die Membran vollständig umkehrbar. Wenn  $[S]_{\text{innen}}$  sich  $[S]_{\text{au\ss en}}$  nähert, werden die Aus- und Eintrittsgeschwindigkeiten gleich. Mit einem solchen System kann sich daher das Substrat in den Zellen nicht in Konzentrationen anreichern, die über denen des umgebenden Mediums liegen; mit dem System stellt sich einfach nur sehr viel schneller ein Glucosegleichgewicht auf beiden Seiten der Membran ein, als es ohne einen spezifischen Transporter der Fall wäre. GLUT1 ist für D-Glucose spezifisch und hat einen  $K_t$ -Wert von  $1,5 \text{ mmol l}^{-1}$ . Bei den nahe verwandten Analoga D-Mannose und D-Galactose, die sich nur in der Position einer einzigen Hydroxylgruppe unterscheiden, liegen die  $K_t$ -Werte bei 20 bzw.  $30 \text{ mmol l}^{-1}$ ; und für L-Glucose übersteigt  $K_t$  sogar  $3000 \text{ mmol l}^{-1}$ . GLUT1 weist damit die 3 Kennzeichen des passiven Transports auf: eine hohe Diffusionsgeschwindigkeit in Richtung des Konzentrationsgradienten, hohes Sättigungsvermögen und hohe Spezifität.

Im menschlichen Genom sind 12 Glucosetransporter codiert, von denen jeder besondere kinetische Eigenschaften, Verteilungsmuster im Gewebe und Funktionen hat (Tabelle 11-3). In der Leber transportiert GLUT2 Glucose aus den Hepatocysten, wenn das Glycogen der Leber abgebaut wird, um die Glucose im Blut aufzufüllen. GLUT2 hat einen  $K_t$ -Wert von etwa  $66 \text{ mmol l}^{-1}$  und kann daher auf erhöhte intrazelluläre Glucosespiegel reagieren (die durch den Glycogenabbau zustande kommen), in dem es den Transport nach außen steigert.

Skelett- und Herzmuskel sowie das Körperfettgewebe besitzen jedoch einen anderen Glucosetransporter, GLUT4 ( $K_t = 5 \text{ mmol l}^{-1}$ ), der sich anhand seiner Reaktion auf Insulin unterscheiden lässt: Seine Aktivität steigt,

**Tabelle 11-3 Glucosetransporter im menschlichen Genom**

<sup>a</sup> Ein Strich bedeutet, dass die Funktion unbekannt ist

Transporter	Vorkommen in Gewebe(n)	Gen	Funktion <sup>a</sup>
GLUT1	Ubiquitär	<i>SLC2A1</i>	Allgemeine Glucoseaufnahme
GLUT2	Leber, Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse, Darm	<i>SLC2A2</i>	In der Leber die Beseitigung der Glucose aus dem Blut; in der Bauchspeicheldrüse die Regulation der Insulinfreisetzung
GLUT3	Gehirn (Nervenzellen)	<i>SLC2A3</i>	Allgemeine Glucoseaufnahme
GLUT4	Muskel, Fett, Herz	<i>SLC2A4</i>	Aktivität wird durch Insulin gesteigert
GLUT5	Darm, Hoden, Niere, Sperma	<i>SLC2A5</i>	Hauptsächlich Fructosetransport
GLUT6	Milz, Leukocyten, Gehirn	<i>SLC2A6</i>	Möglicherweise keine Transporterfunktion
GLUT7	Mikrosomen in der Leber	<i>SLC2A7</i>	–
GLUT8	Hoden, Blastocyste, Gehirn	<i>SLC2A8</i>	–
GLUT9	Leber, Niere	<i>SLC2A9</i>	–
GLUT10	Leber, Bauchspeicheldrüse	<i>SLC2A10</i>	–
GLUT11	Herz, Skelettmuskel	<i>SLC2A11</i>	–
GLUT12	Skelettmuskel, Körperfett, Dünndarm	<i>SLC2A12</i>	–

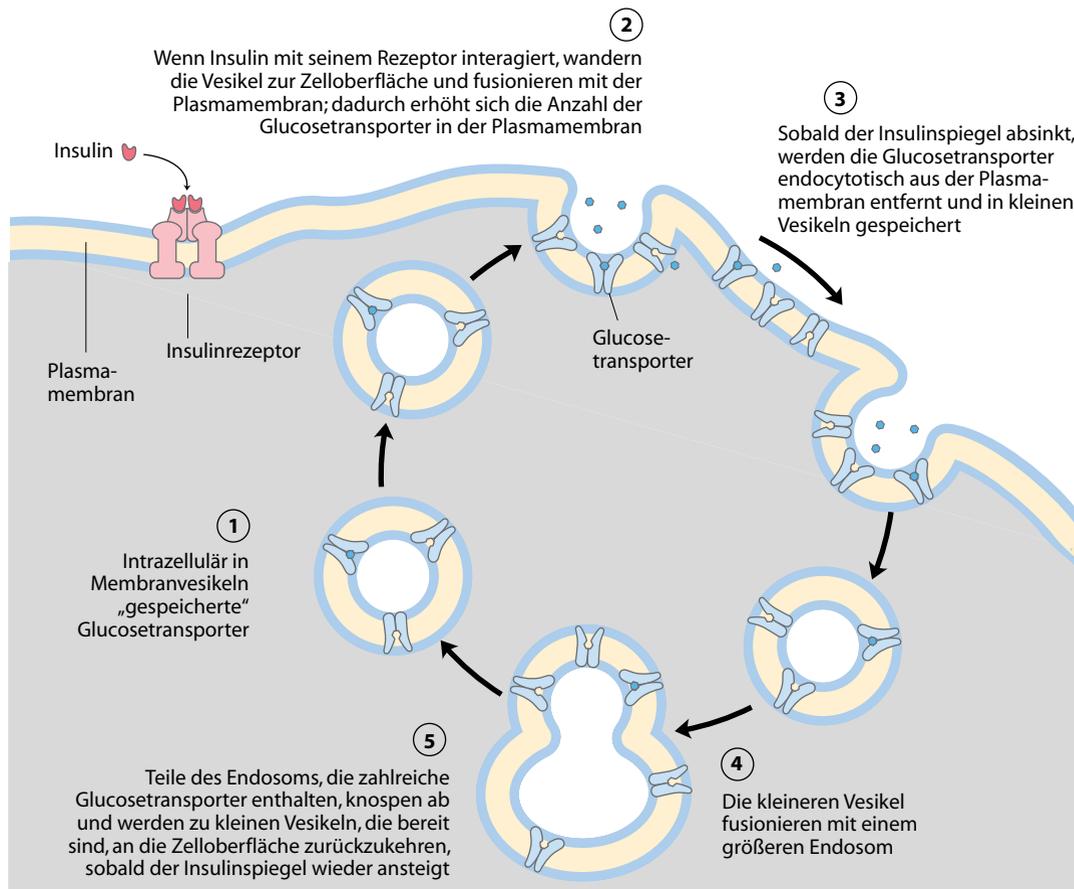


Nimmt man eine kohlenhydratreiche Mahlzeit zu sich, übersteigt der Blutglucosespiegel die übliche Konzentration zwischen 2 Mahlzeiten ( $5 \text{ mmol l}^{-1}$ ). Die überschüssige Glucose wird dann von den Muskelzellen des Herzens und der Skelettmuskulatur aufgenommen, die sie als Gycogen speichern, und von Fettzellen, die sie in Triacylglycerine umwandeln. Der Glucosetransporter GLUT4 sorgt für die Aufnahme der Glucose in Muskel- und Fettzellen. Zwischen den Mahlzeiten enthält die Plasmamembran dieser Zellen einige GLUT4-Moleküle, die Mehrzahl befindet sich jedoch in den Membranen kleiner intrazellulärer Vesikel (Abb. 1). Insulin, das bei einem hohen Blutglucosespiegel von der Bauchspeicheldrüse freigesetzt wird, veranlasst diese intrazellulären Vesikel, zur Plasmamembran zu wandern und mit dieser zu verschmelzen, sodass sich die GLUT4-Moleküle auf der Zellaußenseite befinden (s. Abb. 12-16). Kommen mehr GLUT4-Moleküle zum Einsatz, dann steigt die Glucoseaufnahme um das 15fache oder mehr. Sobald der Blutglucosespiegel wieder auf seinen Normalwert abgefallen ist, verlangsamt sich die Insulinfreisetzung, und die meisten GLUT4-Moleküle werden aus der Plasmamembran abgezogen und erneut in Vesikeln gespeichert.

Beim Diabetes mellitus Typ 1 (Jugenddiabetes oder juveniler Diabetes) führt das Unvermögen, Insulin freizusetzen (und damit den Glucosetransporter

zu mobilisieren) dazu, dass das Muskel- und Fettgewebe Glucose zu langsam aufnimmt. Eine Folge davon ist, dass der Glucosespiegel im Blut nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit über einen längeren Zeitraum erhöht ist. Auf dieser Gegebenheit beruht der Glucosetoleranztest, den man zur Diagnose von Diabetes heranzieht (s. Kap. 23).

Das Sammelrohr der Niere ist mit Epithelzellen ausgekleidet, deren apikale, also dem Lumen des Rohrs zugewandten Plasmamembranen ein Aquaporin (AQP-2) enthält, sodass diese Zellen für Wasser durchlässig sind. Genauso wie Insulin in Muskel- und Fettgewebe GLUT4 mobilisiert, reguliert das antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin) die Resorption des Wassers, indem es AQP-2-Moleküle mobilisiert, die in den Vesikelmembranen der Epithelzellen gespeichert sind. Verschmelzen die Vesikel mit der Plasmamembran der Epithelzellen, steigt die Permeabilität für Wasser stark an, und Wasser wird verstärkt aus dem Sammelrohr resorbiert und ins Blut zurückgeleitet. Sinkt der Vasopressinspiegel, wird AQP-2 erneut in die Vesikelmembran aufgenommen und die Wasserretention verringert sich. Bei Diabetes insipidus, einer relativ seltenen Erkrankung des Menschen, führt ein genetischer Defekt im AQP-2 dazu, dass nicht genügend Wasser in der Niere rückresorbiert wird. Als Folge davon wird massenhaft ein sehr verdünnter Urin ausgeschieden.



**Abbildung 1** Der durch GLUT4 vermittelte Glucosetransport in eine Muskelzelle wird durch Insulin reguliert

wenn Insulin einen hohen Blutglucosespiegel signalisiert; dadurch nimmt die Geschwindigkeit der Glucoseaufnahme in das Muskel- und Fettgewebe zu (Exkurs 11-2 beschreibt einige Fehlfunktionen dieses Transporters).

### 11.3.4 Der Chlorid-Hydrogencarbonat-Austauscher katalysiert den elektroneutralen Cotransport von Anionen durch die Plasmamembran

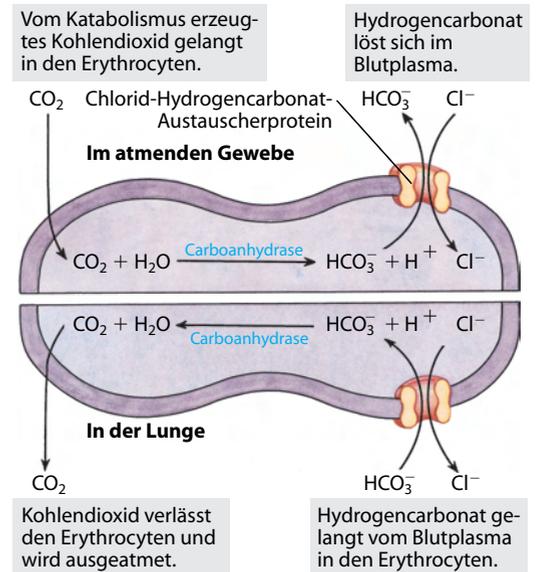
Erythrocyten besitzen ein anderes System der erleichterten Diffusion, einen Anionenaustauscher, der für den  $\text{CO}_2$ -Transport von den Geweben wie Skelettmuskel und Leber zur Lunge unverzichtbar ist.  $\text{CO}_2$ , das aus dem sauerstoffverbrauchenden Gewebe in das Blutplasma abgegeben wird, gelangt in die Erythrocyten, wo es durch die Carboanhydrase in Hydrogencarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) umgewandelt wird. (Es sei daran erinnert, dass  $\text{HCO}_3^-$  der primäre Puffer des Blut-pH-Werts ist; s. Abb. 2-20).  $\text{HCO}_3^-$  gelangt erneut ins Blutplasma, um zur Lunge befördert zu werden (Abb. 11-32). Da sich  $\text{HCO}_3^-$  im Blutplasma viel besser löst als  $\text{CO}_2$ , erhöht dieser „Kreisverkehr“ die Kapazität des Blutes, Kohlendioxid aus den Geweben zur Lunge zu transportieren. In der Lunge dringt  $\text{HCO}_3^-$  wieder in die Erythrocyten ein und wird in  $\text{CO}_2$  umgewandelt, das schließlich in den Lungenbläschen freigesetzt und ausgeatmet wird. Damit dieser Shuttle effizient ist, muss  $\text{HCO}_3^-$  sehr schnell durch die Erythrocytenmembran geschleust werden.

Der **Chlorid-Hydrogencarbonat-Austauscher**, auch als **Anionenaustauschprotein** oder **AE-Protein** (AE für engl. *anion exchange*) bezeichnet, erhöht die Geschwindigkeit des  $\text{HCO}_3^-$ -Transports durch die Erythrocytenmembran um einen Faktor von über einer Million. Er ist wie der Glucosetransporter ein integrales Protein, das die Membran wahrscheinlich mindestens 12-mal durchspannt. Dieses Protein sorgt dafür, dass 2 Anionen gleichzeitig transportiert werden: Für jedes  $\text{HCO}_3^-$ , das in die eine Richtung wandert, bewegt sich ein  $\text{Cl}^-$ -Ion in die andere Richtung (Abb. 11-33), ohne dass es eine Nettobewegung von Ladung gäbe; der Austausch ist **elektro-neutral**. Diese Kopplung von  $\text{Cl}^-$ - und  $\text{HCO}_3^-$ -Transport ist obligatorisch: Sind keine Chlorid-Ionen vorhanden, wird auch kein Hydrogencarbonat befördert. In dieser Hinsicht ist der Anionenaustauscher typisch für alle Systeme, die 2 gelöste Stoffe gleichzeitig durch eine Membran schleusen, so genannte **Cotransportsysteme**. Wenn, wie in diesem Fall, die beiden Substrate in entgegengesetzte Richtungen transportiert werden, bezeichnet man den Vorgang als **Antiport**. Beim **Symport** werden die beiden Substrate gleichzeitig in dieselbe Richtung befördert. Transportsysteme, die wie der Glucosetransporter des Erythrocyten nur ein Substrat transportieren, werden als **Uniporter** bezeichnet (Abb. 11-33).

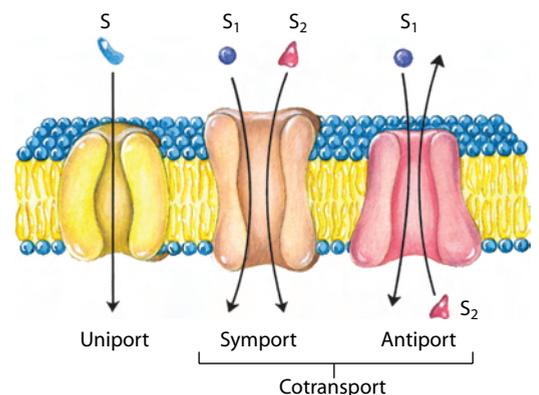
Das menschliche Genom verfügt über die Gene für 3 eng verwandte Chlorid-Hydrogencarbonat-Austauscher, die alle die gleiche vorhergesagte Transmembrantopologie besitzen. Erythrocyten enthalten den AE1-Transporter, AE2 hat in der Leber Bedeutung, und AE3 kommt in den Plasmamembranen des Gehirns, des Herzens und der Netzhaut vor. Auch in Pflanzen und Mikroorganismen finden sich ähnliche Anionenaustauscher.

### 11.3.5 Durch aktiven Transport werden gelöste Stoffe gegen einen Konzentrations- oder elektrochemischen Gradienten bewegt

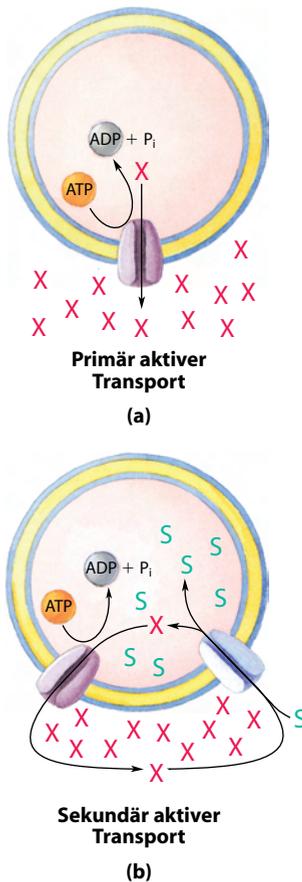
Beim passiven Transport werden die transportierten Substanzen immer in Richtung ihres elektrochemischen Gradienten befördert und reichern sich nicht weiter an, sobald das Konzentrationsgleichgewicht erreicht ist. Beim aktiven Transport wird der gelöste Stoff dagegen auch über einen Gleich-



**Abbildung 11-32 Chlorid-Hydrogencarbonat-Austauscher in der Erythrocytenmembran.** Dieses Cotransportsystem ermöglicht, dass  $\text{HCO}_3^-$  in den Erythrocyten gelangt und aus ihm ausgeschleust wird, ohne dass sich das elektrische Membranpotenzial ändert. Seine Aufgabe besteht darin, die  $\text{CO}_2$ -Aufnahmefähigkeit des Bluts zu erhöhen



**Abbildung 11-33 Drei häufige Klassen von Transportsystemen.** Transporter unterscheiden sich darin, wie viele gelöste Stoffe (Substrate) sie transportieren und in welche Richtung sie diese befördern. Beispiele für alle 3 Transporterklassen werden im Text behandelt. Man beachte, dass diese Einteilung nichts darüber aussagt, ob diese Vorgänge Energie benötigen (aktiver Transport) oder nicht (passiver Transport)



**Abbildung 11-34 Zwei Arten des aktiven Transports.** **a** Beim primär aktiven Transport sorgt die bei der ATP-Hydrolyse freigesetzte Energie dafür, dass sich gelöste Stoffe gegen einen elektrochemischen Gradienten bewegen. **b** Beim sekundär aktiven Transport wurde durch einen primär aktiven Transport ein Gradient des Ions X (häufig  $\text{Na}^+$ ) erzeugt. Bewegt sich X nun in Richtung seines elektrochemischen Gradienten, so liefert dies die Energie für den Cotransport einer zweiten gelösten Substanz (S) gegen deren elektrochemischen Gradienten

gewichtspunkt hinaus angereichert. Da der aktive Transport thermodynamisch ungünstig ist (endergon), erfolgt er nur, wenn er – direkt oder indirekt – mit einem exergonen Vorgang gekoppelt ist: Dies kann die Absorption von Sonnenlicht, eine Oxidationsreaktion, der ATP-Abbau oder der gleichzeitige Fluss einer anderen chemischen Substanz in Richtung deren elektrochemischen Gradienten sein. Beim **primär aktiven Transport** ist die Anreicherung des gelösten Stoffes direkt an eine exergone chemische Reaktion, wie die Umwandlung von ATP zu ADP +  $\text{P}_i$ , gekoppelt (**Abb. 11-34**).

Beim **sekundär aktiven Transport** ist der endergone (bergauf gerichtete) Transport eines gelösten Stoffes an den exergonen (bergab gerichteten) Fluss eines anderen gelösten Stoffes gekoppelt, der ursprünglich mithilfe des primär aktiven Transports bergauf, also gegen seinen Konzentrationsgradienten, gepumpt wurde.

Wie viel Energie benötigt wird, um eine gelöste Substanz gegen einen Gradienten zu transportieren, kann man aus dem anfänglichen Konzentrationsgradienten errechnen. Die allgemeine Gleichung für die Änderung der Freien Enthalpie einer chemischen Reaktion, bei der S zu P umgewandelt wird, lautet:

$$\Delta G = \Delta G'^{\circ} + RT \ln\left(\frac{[P]}{[S]}\right) . \quad (11-2)$$

Dabei ist  $\Delta G'^{\circ}$  die Änderung der Freien Standardenthalpie,  $R$  ist die Gaskonstante,  $8,315 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$  und  $T$  die absolute Temperatur. Wenn bei der „Reaktion“ einfach nur eine gelöste Substanz aus einem Bereich mit der Konzentration  $C_1$  in einen anderen mit der Konzentration  $C_2$  transportiert wird, dann werden keine Bindungen hergestellt oder gelöst, und  $\Delta G'^{\circ}$  ist null. Die Änderung der Freien Enthalpie für den Transport,  $\Delta G_t$ , beträgt dann

$$\Delta G_t = RT \ln(C_2/C_1) . \quad (11-3)$$

Wenn sich die Konzentrationen zweier Kompartimente um das 10fache unterscheiden, muss für den Bergauftransport von 1 mol einer ungeladenen Substanz durch eine Membran, die die Kompartimente trennt, bei  $25^\circ\text{C}$  folgende Energie aufgebracht werden:

$$\begin{aligned} \Delta G &= (8,315 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1})(298 \text{ K}) \ln(10/1) = 5700 \text{ J mol}^{-1} \\ &= 5,7 \text{ kJ mol}^{-1} . \end{aligned}$$

Gleichung 11-3 gilt für alle ungeladenen gelösten Stoffe.

### Arbeitsbeispiel 11-1 Energieaufwand zum Pumpen eines ungeladenen gelösten Stoffes

Berechnen Sie den Energieaufwand (die Änderung der Freien Enthalpie), die benötigt wird, um einen ungeladenen gelösten Stoff bei  $25^\circ\text{C}$  gegen einen  $1,0 \cdot 10^4$ fachen Konzentrationsgradienten zu pumpen.

**Lösung** Beginnen Sie mit der Gleichung 11-3. Setzen Sie  $1,0 \cdot 10^4$  für  $(C_2/C_1)$ ,  $8,315 \text{ J mol}^{-1}$  für  $R$  und  $289 \text{ K}$  für  $T$  ein:

$$\begin{aligned} \Delta G_t &= RT \ln(C_2/C_1) \\ &= (8,315 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1})(298 \text{ K}) \ln(1,0 \cdot 10^4) \\ &= 23 \text{ kJ mol}^{-1} . \end{aligned}$$

Ist die gelöste Substanz ein *Ion*, führt ihre Bewegung ohne ein begleitendes Gegen-Ion zu einer endergonen Trennung positiver und negativer Ladung, und es entsteht ein elektrisches Potenzial; einen solchen Transport

bezeichnet man als **elektrogen** (spannungserzeugend). Wie viel Energie aufgewendet werden muss, um ein Ion zu bewegen, hängt vom elektrochemischen Potenzial ab (Abschn. 11.3.1), der Summe der chemischen und elektrischen Gradienten:

$$\Delta G_t = RT \ln(C_2/C_1) + ZF\Delta\psi \quad (11-4)$$

wobei  $Z$  die Ladung des Ions,  $F$  die Faraday-Konstante ( $96\,480\text{ J V}^{-1}\text{ mol}^{-1}$ ) und  $\Delta\psi$  das elektrische Potenzial an der Membran (in Volt) ist. Das elektrische Potenzial an der Plasmamembran eukaryotischer Zellen beträgt in der Regel etwa  $0,05\text{ V}$  (wobei die Innenseite gegenüber der Außenseite negativ ist); daher kann der zweite Term in Gleichung 11-4 beim Transport eines Ions für einen bedeutenden Teil der gesamten Änderung der Freien Enthalpie verantwortlich sein. Die meisten Zellen sorgen dafür, dass sich die Ionenkonzentrationen an ihren Plasma- und intrazellulären Membranen jeweils um mehr als das 10fache unterscheiden; daher ist der aktive Transport für viele Zellen und Gewebe ein Vorgang, für den erhebliche Energien benötigt werden.

### Arbeitsbeispiel 11-2 Energieaufwand zum Pumpen eines geladenen gelösten Stoffes

Berechnen Sie den Energieaufwand (die Änderung der Freien Enthalpie), der nötig ist, um  $\text{Ca}^{2+}$  vom Cytosol, in dem seine Konzentration etwa  $1 \cdot 10^{-7}\text{ mol l}^{-1}$  beträgt, in die extrazelluläre Flüssigkeit, wo es in einer Konzentration von  $1,0\text{ mmol l}^{-1}$  vorliegt, zu pumpen. Nehmen Sie als Temperatur  $37^\circ\text{C}$  (Körpertemperatur eines Säugetiers) an und für die Plasmamembran ein Standardmembranpotenzial von  $50\text{ mV}$  (innen negativ).

**Lösung** Bei dieser Berechnung müssen sowohl der Konzentrationsgradient als auch das elektrische Potenzial berücksichtigt werden. Setzen Sie in Gleichung 11-4  $8,315\text{ J mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$  für  $R$  und  $310\text{ K}$  für  $T$  ein, desweiteren  $1,0 \cdot 10^{-3}$  für  $C_2$ ,  $1,0 \cdot 10^{-7}$  für  $C_1$ ,  $96\,500\text{ J V}^{-1}\text{ mol}^{-1}$  für  $F$ ,  $+2$  (die Ladung eines  $\text{Ca}^{2+}$ -Ions) für  $Z$  und  $0,050\text{ V}$  für  $\Delta\psi$ . Beachten Sie, dass das Membranpotenzial  $50\text{ mV}$  beträgt (innen negativ); somit ergibt sich eine Potenzialänderung von  $50\text{ mV}$ , wenn ein Ion von innen nach außen wandert.

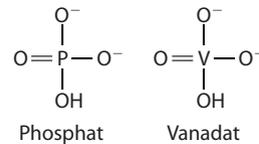
$$\begin{aligned} \Delta G_t &= RT \ln(C_2/C_1) + ZF\Delta\psi \\ &= (8,315\text{ J mol}^{-1}\text{ K}^{-1})(310\text{ K}) \ln \frac{1,0 \cdot 10^{-3}}{1,0 \cdot 10^{-7}} \\ &\quad + 2(96\,500\text{ J V}^{-1}\text{ mol}^{-1})(0,050\text{ V}) \\ &= 33\text{ kJ mol}^{-1} . \end{aligned}$$

Der aktive Transportmechanismus ist in der Biologie von grundlegender Bedeutung. Wie wir in Kapitel 19 sehen werden, wird ATP in den Mitochondrien und Chloroplasten auf eine Art und Weise gebildet, die hauptsächlich einem umgekehrten ATP-abhängigen Ionentransport entspricht. Anhand von Gleichung 11-4 lässt sich berechnen, wie viel Energie aufgrund des spontanen Protonenflusses durch eine Membran verfügbar wird; hierbei darf man nicht vergessen, dass  $\Delta G$  für einen Fluss *in Richtung* des elektrochemischen Gradienten ein negatives Vorzeichen hat und für den Transport eines Ions *gegen* den elektrochemischen Gradienten ein positives.

### 11.3.6 ATPasen von P-Typ werden während ihrer katalytischen Zyklen phosphoryliert

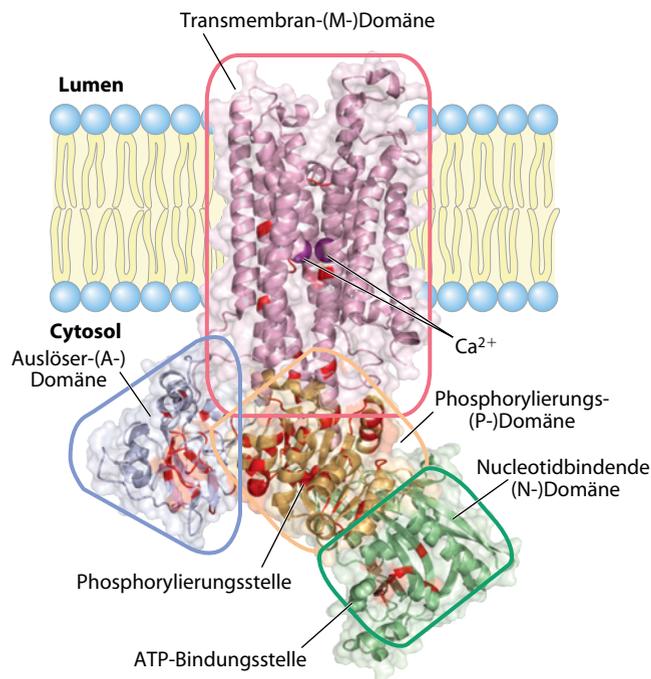
Die Familie der aktiven Transporter, die so genannten **ATPasen vom P-Typ**, sind Kationentransporter, die im Laufe des Transportzyklus reversibel von

ATP (daher die Bezeichnung P-Typ) phosphoryliert werden. Die Phosphorylierung erzwingt eine Konformationsänderung, die für die Bewegung des Kations durch die Membran von zentraler Bedeutung ist. Das menschliche Genom codiert für mindestens 70 ATPasen vom P-Typ, die ähnliche Aminosäuresequenzen und eine ähnliche Topologie besitzen, insbesondere in der Nähe des Asp-Restes, der phosphoryliert wird. Alle sind integrale Proteine, die in einem einzigen Polypeptid 8 oder 10 vorausgesagte membrandurchspannende Bereiche aufweisen (Typ III in Abbildung 11-8), und allesamt sind sie leicht durch das Phosphatanalogon **Vanadat** zu hemmen.



ATPasen vom P-Typ sind bei Eukaryoten und Bakterien weit verbreitet. Im tierischen Gewebe sind die  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (ein Uniporter für  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen) und die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase (ein Antiporter für  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Ionen) ATPasen vom P-Typ, die für ein Ungleichgewicht in der Ionenzusammensetzung zwischen Cytosol und Extrazellularraum sorgen. Parietalzellen in der Schleimhaut des Säugermagens besitzen eine ATPase vom P-Typ, die  $\text{H}^+$  und  $\text{K}^+$  durch die Plasmamembran pumpt und so den Mageninhalt ansäuert. Wie oben schon angemerkt, sind Lipidflippasen strukturell und funktionell mit den Transportern vom P-Typ verwandt. In Gefäßpflanzen pumpt eine P-Typ-ATPase Protonen aus der Zelle heraus und etabliert so einen Unterschied von 2 pH-Einheiten und eine Spannungsdifferenz von 250 mV an der Plasmamembran. Eine ähnliche P-Typ-ATPase im Brotschimmel *Neurospora* pumpt Protonen aus der Zelle heraus, um innen ein negatives Membranpotenzial zu erzeugen; dieses wird dazu verwendet, um über einen sekundär aktiven Transport Substrate und Ionen aus dem umgebenden Medium aufzunehmen. Bakterien verwenden P-Typ-ATPasen, um giftige Schwermetall-Ionen wie  $\text{Cd}^{2+}$  und  $\text{Cu}^{2+}$  aus der Zelle zu schleusen.

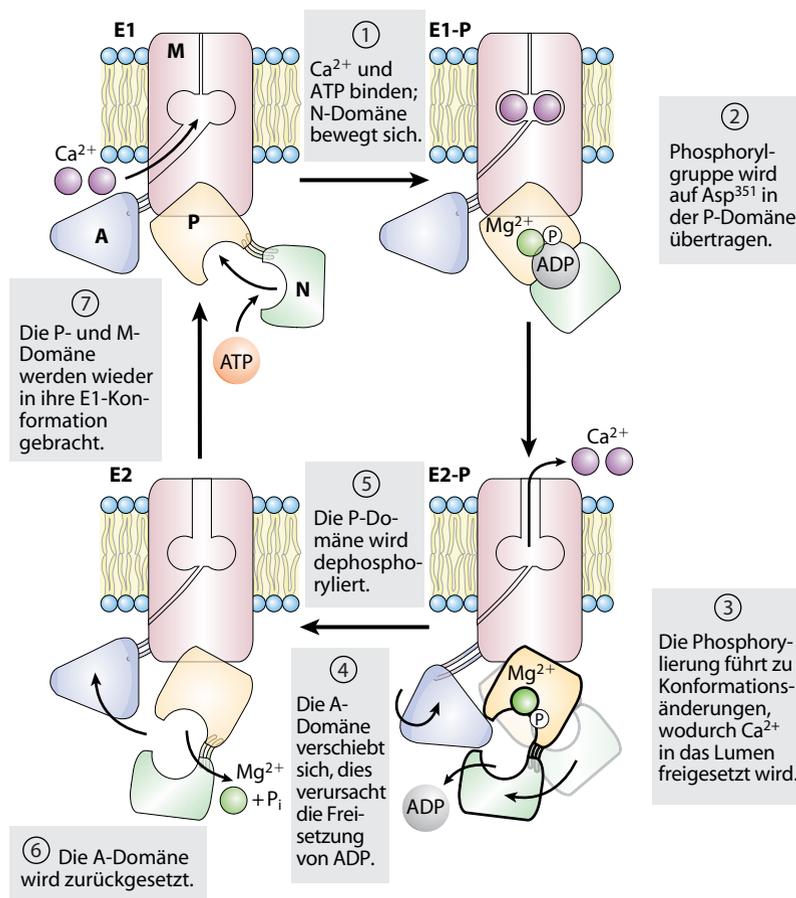
**Abbildung 11-35 Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe des sarkoplasmatischen Reticulums: eine SERCA-Pumpe.** (PDB ID 1EUL) 10 Transmembranhelices (die M-Domäne, rot eingerahmt) umgeben den Weg, den  $\text{Ca}^{2+}$  durch die Membran nimmt. Zwei dieser Helices sind in der Mitte der Doppelschicht unterbrochen; ihre nichthelikalen Bereiche bilden die Bindungsstellen für 2  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen (violett). Die Carboxylatgruppen eines Asp-Restes in einer Helix und ein Glu-Rest in einer anderen wirken an den  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen mit. Drei globuläre Domänen ragen aus der dem Cytosol gewandten Seite: die N-(nucleotidbindende) Domäne (grün eingerahmt) enthält die Bindungsstelle für ATP; die P-(Phosphorylierungs-)Domäne (orange umrandet) enthält den  $\text{Asp}^{351}$ -Rest, der reversibel phosphoryliert wird, und die A-(Auslöser-)Domäne (im blauen Dreieck) vermittelt die Strukturveränderungen, die die Affinität der  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstelle verändern und dafür verantwortlich sind, ob die Bindungsstelle vom Cytosol oder vom Lumen aus zugänglich ist. Man beachte die große Entfernung zwischen der Phosphorylierungsstelle und der  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstelle. Die Struktur der SERCA-Pumpe ist der Prototyp für alle ATPasen vom P-Typ, und sie enthält einige Reste (rot dargestellt), die bei allen Vertretern der ATPase-Familie von P-Typ konserviert sind



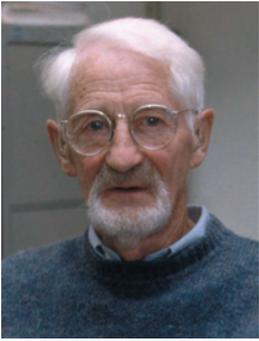
Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpen sind die am besten untersuchten Pumpen vom P-Typ; sie halten bei praktisch allen Zellen eine niedrige  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Cytosol aufrecht. Die  **$\text{Ca}^{2+}$ -Pumpen der Plasmamembran** befördern Calcium-Ionen aus der Zelle heraus, und eine andere Pumpe vom P-Typ im endoplasmatischen Reticulum schleust  $\text{Ca}^{2+}$  in das ER-Lumen. (In Muskelzellen wird  $\text{Ca}^{2+}$  normalerweise in einem spezialisierten ER gespeichert, dem so genannten sarkoplasmatischen Reticulum; wird dieses  $\text{Ca}^{2+}$  freigesetzt, so löst dies eine Muskelkontraktion aus.)

Die **Calciumpumpen des sarkoplasmatischen und endoplasmatischen Reticulums (SERCA-Pumpen)** sind ATPasen vom P-Typ, die hinsichtlich ihrer Struktur und ihres Mechanismus eng verwandt sind. Die SERCA-Pumpe des sarkoplasmatischen Reticulums, die 80% des Proteins in dieser Membran ausmacht, ist ein einzelnes Polypeptid ( $M_r$  etwa 110 000), das die Membran 10-mal durchspannt (Abb. 11-35). Die Transmembranhelices sind über 3 cytosolische Domänen aus langen Schleifen miteinander verbunden: die N-Domäne, an die das Nucleotid ATP und  $\text{Mg}^{2+}$  binden; die P-Domäne, die den phosphorylierten Asp-Rest beinhaltet, welcher für alle P-Typ-ATPasen charakteristisch ist, und die A-(Auslöser-)Domäne, die Bewegungen der N- und P-Domänen auf die 2  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen überträgt. Die M-Domäne enthält die Transmembranhelices und die  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen, welche sich nahe zur Mitte der Membrandoppelschicht, 4–5 nm entfernt vom phosphorylierten Asp-Rest, befinden – die Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Asp hat somit keinen direkten Einfluss auf die  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung.

Der Mechanismus, der für die SERCA-Pumpen postuliert wird (Abb. 11-36), berücksichtigt die starken Konformationsänderungen und



**Abbildung 11-36 Hypothetischer Mechanismus der SERCA-Pumpe.** Zu Beginn des Transportzyklus befindet sich das Protein in der E1-Konformation, in der die  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen zum Cytosol zeigen. Zunächst binden an den Transporter 2  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und dann ATP, wodurch Asp<sup>351</sup> phosphoryliert wird, sodass E1-P entsteht. Die Phosphorylierung begünstigt die zweite Konformation, E2-P, in der die  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen, die jetzt eine verringerte Affinität zu  $\text{Ca}^{2+}$  haben, auf der anderen Membranseite (dem Lumen oder extrazellulären Raum) zugänglich sind, und das freigesetzte  $\text{Ca}^{2+}$  diffundiert. Schließlich wird E2-P dephosphoryliert, und das Protein kehrt in die E1-Konformation zurück und steht für einen neuen Transportzyklus bereit



Jens Skou

die Phosphorylierung und Dephosphorylierung des entscheidenden Asp-Restes in der P-Domäne, von denen man weiß, dass sie während eines katalytischen Zyklus stattfinden. Jeder katalytische Zyklus befördert 2  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen durch die Membran und wandelt ATP zu ADP und  $\text{P}_i$  um. Die Aufgabe der Bindung und Hydrolyse von ATP ist, 2 Transporterkonformationen (E1 und E2) ineinander umzuwandeln. In der E1-Konformation sind die beiden  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen auf der cytosolischen Seite des endo- oder des sarkoplasmatischen Reticulums zugänglich, und sie binden  $\text{Ca}^{2+}$  mit hoher Affinität. Die Bindung von ATP und die Phosphorylierung von Asp treiben eine Konformationsänderung von E1 zu E2 an; in der E2-Konformation sind die  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen jetzt auf der dem Lumen zugewandten Seite der Membran zugänglich, und ihre Affinität für  $\text{Ca}^{2+}$  ist stark verringert, was die  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung in das Lumen auslöst. Die bei diesem Mechanismus durch die ATP-Hydrolyse während eines Phosphorylierungs-Dephosphorylierungs-Zyklus freigesetzte Energie treibt  $\text{Ca}^{2+}$  gegen einen starken elektrochemischen Gradienten durch die Membran.

Eine Variante dieses Grundmechanismus findet man bei der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase der Plasmamembran, die im Jahre 1957 von Jens Skou entdeckt wurde. Dieser Cotransporter koppelt die Phosphorylierung-Dephosphorylierung des entscheidenden Asp-Restes an den gleichzeitig stattfindenden Transport von sowohl  $\text{Na}^+$  als auch  $\text{K}^+$  gegen deren elektrochemischen Gradienten (Abb. 11-37). Die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase ist für den Erhalt von niedrigen  $\text{Na}^+$ - und hohen  $\text{K}^+$ -Konzentrationen in der Zelle im Vergleich zur extrazellulären Flüssigkeit verantwortlich (Abb. 11-38). Für jedes ATP-Molekül, das

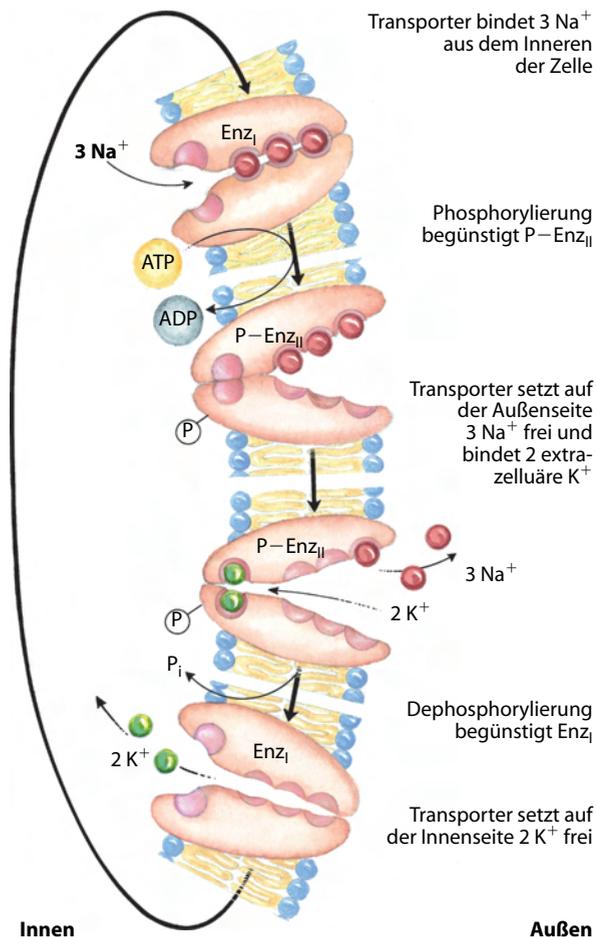
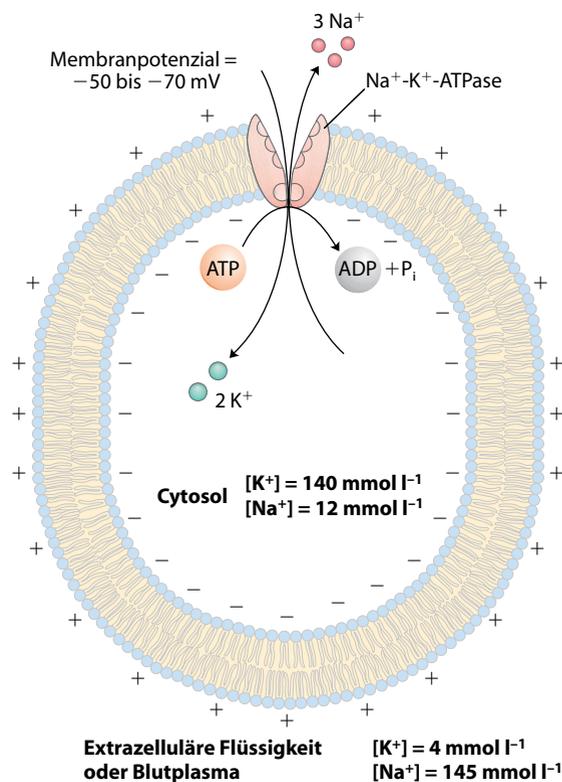


Abbildung 11-37 Hypothetischer Mechanismus einer  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase

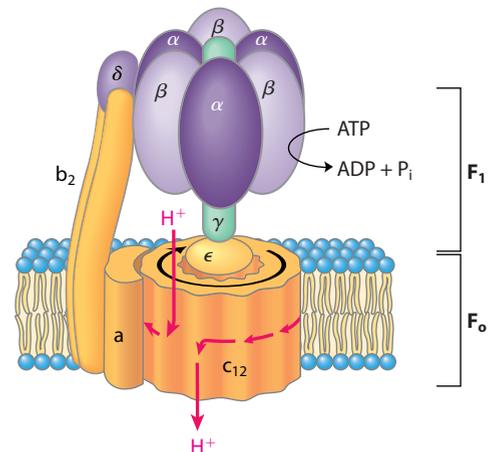


**Abbildung 11-38 Die Funktion der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in tierischen Zellen.** Dieses aktive Transportsystem ist in tierischen Zellen vor allem für das Errichten und den Erhalt der intrazellulären  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Konzentrationen verantwortlich sowie für die Erzeugung des Membranpotenzials. Dies geschieht, indem für je 3  $\text{Na}^+$ , die die Zelle verlassen, 2  $\text{K}^+$  eingeschleust werden. Das elektrische Potenzial an der Plasmamembran ist für die elektrische Signalübertragung in Nervenzellen von zentraler Bedeutung, und der  $\text{Na}^+$ -Gradient wird in vielen Zelltypen dazu verwendet, um gleichzeitig gelöste Stoffe (Cotransport) gegen den Konzentrationsgradienten zu befördern

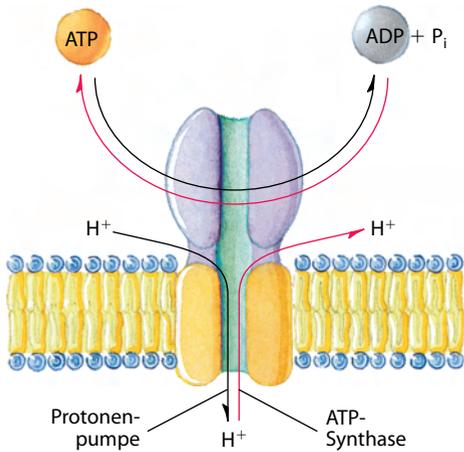
zu ADP und  $\text{P}_i$  umgewandelt wird, befördert der Transporter 2  $\text{K}^+$ -Ionen durch die Membran einwärts und 3  $\text{Na}^+$ -Ionen nach außen. Daher ist der Cotransport elektrogen – er erzeugt eine Nettoladungstrennung durch die Membran; bei Tieren entsteht dadurch das Membranpotenzial von  $-50$  bis  $-70$  mV (innen im Vergleich zu außen negativ), das für die meisten Zellen typisch und für die Leitung eines Aktionspotenzials in Nervenzellen unverzichtbar ist. Die zentrale Rolle der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  spiegelt sich in der Energie wider, die in diese einzelne Reaktion investiert wird: Es sind etwa 25% des gesamten Energieverbrauchs eines ruhenden Menschen!

### 11.3.7 ATPasen vom F-Typ sind reversible, durch ATP angetriebene Protonenpumpen

Die aktiven **ATPase-Transporter vom F-Typ** katalysieren den Durchtritt von Protonen durch die Membran gegen den Konzentrationsgradienten und werden dabei durch die Hydrolyse von ATP angetrieben. Die Bezeichnung „F-Typ“ rührt daher, dass man diese ATPasen als energiegekoppelnde Faktoren identifiziert hat. Der integrale Membranproteinkomplex  $\text{F}_0$  (Abb. 11-39; der Index O geht auf die Hemmung durch den Arzneistoff Oligomycin zurück) stellt Protonen einen Weg durch die Membran zu Verfügung, und das periphere Protein  $\text{F}_1$  (die tiefgestellte 1 zeigt an, dass es sich um den ersten von mehreren Faktoren handelt, die aus Mitochondrien isoliert wurden) nutzt die Energie aus ATP, um Protonen gegen den Konzentrationsgradienten (in einen Bereich mit einer höheren  $\text{H}^+$ -Konzentration) zu treiben. Die  $\text{F}_0\text{F}_1$ -Struktur der protonenpumpenden Transporter muss sich sehr früh in der Evolution entwickelt haben. Bakterien wie *E. coli* verwenden einen  $\text{F}_0\text{F}_1$ -ATPase-Komplex in ihrer Plasmamembran, um Protonen nach außen zu pumpen, und Archaeobakterien besitzen eine stark homologe Protonenpumpe, die  $\text{A}_0\text{A}_1$ -ATPase.



**Abbildung 11-39  $\text{F}_0\text{F}_1$ -ATPase/ATP-Synthase.** ATPasen vom F-Typ besitzen eine periphere Domäne,  $\text{F}_1$ , die aus 3  $\alpha$ -Untereinheiten, 3  $\beta$ -Untereinheiten, einer  $\delta$ -Untereinheit (violett) sowie einem zentralen Schaft (die  $\gamma$ -Untereinheit, grün) besteht, der mit der integralen Domäne über  $\epsilon$  verbunden ist. Die integrale Domäne,  $\text{F}_0$  (orange), hat mehrere  $c$ -Untereinheiten (hier sind 12 dargestellt), 1  $\alpha$ -Untereinheit und 2  $\beta$ -Untereinheiten.  $\text{F}_0$  bildet einen Kanal durch die Membran, durch den Protonen gepumpt werden (rote Pfeile); für jedes ATP, das auf der  $\beta$ -Untereinheit von  $\text{F}_1$  hydrolysiert wird, sind dies etwa 4 Protonen. Der bemerkenswerte Mechanismus, durch den diese beiden Ereignisse gekoppelt sind, wird in Kap. 19 ausführlich beschrieben. Bei diesem Mechanismus dreht sich  $\text{F}_0$  im Verhältnis zu  $\text{F}_1$  (schwarzer Pfeil). Die Strukturen der  $\text{V}_0\text{V}_1$ - und der  $\text{A}_0\text{A}_1$ -ATPasen sind im Wesentlichen ähnlich zur Struktur von  $\text{F}_0\text{F}_1$ , und wahrscheinlich ähneln sich auch die Mechanismen



**Abbildung 11-40 Die Umkehrbarkeit der ATPasen vom F-Typ.** Ein durch ATP angetriebener Protonentransporter katalysiert auch die Synthese von ATP (rote Pfeile), wenn Protonen in Richtung ihres elektrochemischen Gradienten fließen. Dies ist die zentrale Reaktion bei der oxidativen Phosphorylierung und der Photophosphorylierung, die beide in Kapitel 19 ausführlich beschrieben werden

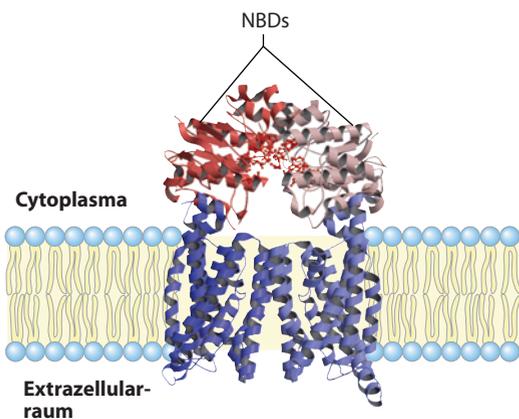
Die Reaktion, die von ATPasen vom F-Typ katalysiert wird, ist reversibel, damit kann ein Protonengradient die Energie liefern, um die Rückreaktion, die ATP-Synthese, anzutreiben (Abb. 11-40). Wenn sie in diese Richtung arbeiten, dann werden die F-Typ-ATPasen passender als **ATP-Synthasen** bezeichnet. Die ATP-Synthasen sind von zentraler Bedeutung bei der ATP-Synthese in Mitochondrien während der oxidativen Phosphorylierung und in Chloroplasten während der Photophosphorylierung sowie auch bei Bakterien und Archaeobakterien. Der für die ATP-Synthese erforderliche Protonengradient wird von anderen Typen von Protonenpumpen erzeugt, die durch die Substratoxidation oder durch Sonnenlicht gespeist werden. In Kapitel 19 beschreiben wir diese Vorgänge ausführlich.

**ATPasen vom V-Typ**, eine Klasse von protonentransportierenden ATPasen, die strukturell (und möglicherweise auch mechanistisch) mit den ATPasen vom F-Typ verwandt sind, sind in vielen Lebewesen für die Ansäuerung der intrazellulären Kompartimente verantwortlich (daher V für Vakuole). Die Protonenpumpen dieses Typs halten in den Vakuolen von Pilzen und höheren Pflanzen den pH-Wert zwischen 3 und 6, also deutlich unter dem pH-Wert des umgebenden Cytosols (pH 7,5). Auch für die Ansäuerung von Lysosomen, Endosomen, des Golgi-Apparats und der sekretorischen Vesikel in tierischen Zellen sind V-Typ-ATPasen verantwortlich. Alle ATPasen vom V-Typ besitzen eine ähnlich komplexe Struktur mit einer integralen (Transmembran-)Domäne ( $V_o$ ), die als Protonenkanal dient, und einer peripheren Domäne ( $V_1$ ), welche die ATP-Bindungsstelle und die ATPase-Aktivität enthält. Den Mechanismus, mit dessen Hilfe die V-Typ-ATPasen die ATP-Hydrolyse mit dem Protonentransport gegen den Konzentrationsgradienten koppeln, ist noch nicht bis ins Einzelne verstanden.

### 11.3.8 ABC-Transporter verwenden ATP, um den aktiven Transport eines breiten Spektrums an Substraten anzutreiben



Die **ABC-Transporter** (Abb. 11-41) bilden eine große Familie von ATP-abhängigen Transportern: Diese pumpen Aminosäuren, Peptide, Proteine, Metallionen, zahlreiche Lipide, Gallensalze und viele hydrophobe Verbindungen, einschließlich Arzneistoffe, gegen einen Konzentrationsgradienten aus der Zelle. Ein ABC-Transporter beim Menschen, der **Multidrug-Transporter (MDR1)**, ist für die auffällige Resistenz bestimmter Tumoren verantwortlich, die diese gegen manche, im Allgemeinen wirksamen Antitumormedikamente zeigen. MDR1 besitzt eine breite Substratspezifität für hydrophobe Verbindungen, dazu zählen z. B. die Chemotherapeutika Adriamycin, Doxorubicin und Vinblastin. Indem der Transporter diese Arzneistoffe aus der Zelle pumpt, verhindert er, dass sie sich in einem Tumor anreichern können und unterdrückt so ihre therapeutische Wirkung. MDR1 ist ein integrales Membranprotein ( $M_r$  170 000) mit 12 membrandurchspannenden Abschnitten sowie 2 ATP-bindenden Domänen („Kassetten“), von denen die Familie ihre Bezeichnung hat: ATP-bindende Kassettentransporter (engl. *ATP-binding cassette transporters*).



**Abbildung 11-41 Ein ABC-Transporter von E. coli.** Der Transporter, der Vitamin  $B_{12}$  einschleust, BtuCD (PDB ID 1L7V), ist ein Homodimer mit 10 helikalen Transmembrandomänen pro Monomer (blau) und 2 nucleotidbindenden Domänen (NBDs; rot), die in das Cytoplasma ragen. Die Reste, die an der ATP-Bindung und -Hydrolyse beteiligt sind, sind als Kugel-Stab-Strukturen dargestellt

Alle ABC-Transporter verfügen über 2 nucleotidbindende Domänen (NBD) und 2 Transmembrandomänen. Manchmal befinden sich all diese Domänen in einem einzigen langen Polypeptid; andere ABC-Transporter besitzen 2 Untereinheiten, die jeweils zu einer NBD und einer Domäne mit 6 (in manchen Fällen 10; Abb. 11-41) Transmembranhelices beitragen. Viele ABC-Transporter sind in der Plasmamembran lokalisiert, aber manche sind auch im endoplasmatischen Reticulum und in den Membranen von Mitochondrien und Lysosomen zu finden. Die meisten ABC-Transporter arbeiten als



<http://www.springer.com/978-3-540-68637-8>

Lehninger Biochemie

Nelson, D.; Cox, M.

2009, XLIV, 1668 S. 1318 Abb., 1083 in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-540-68637-8