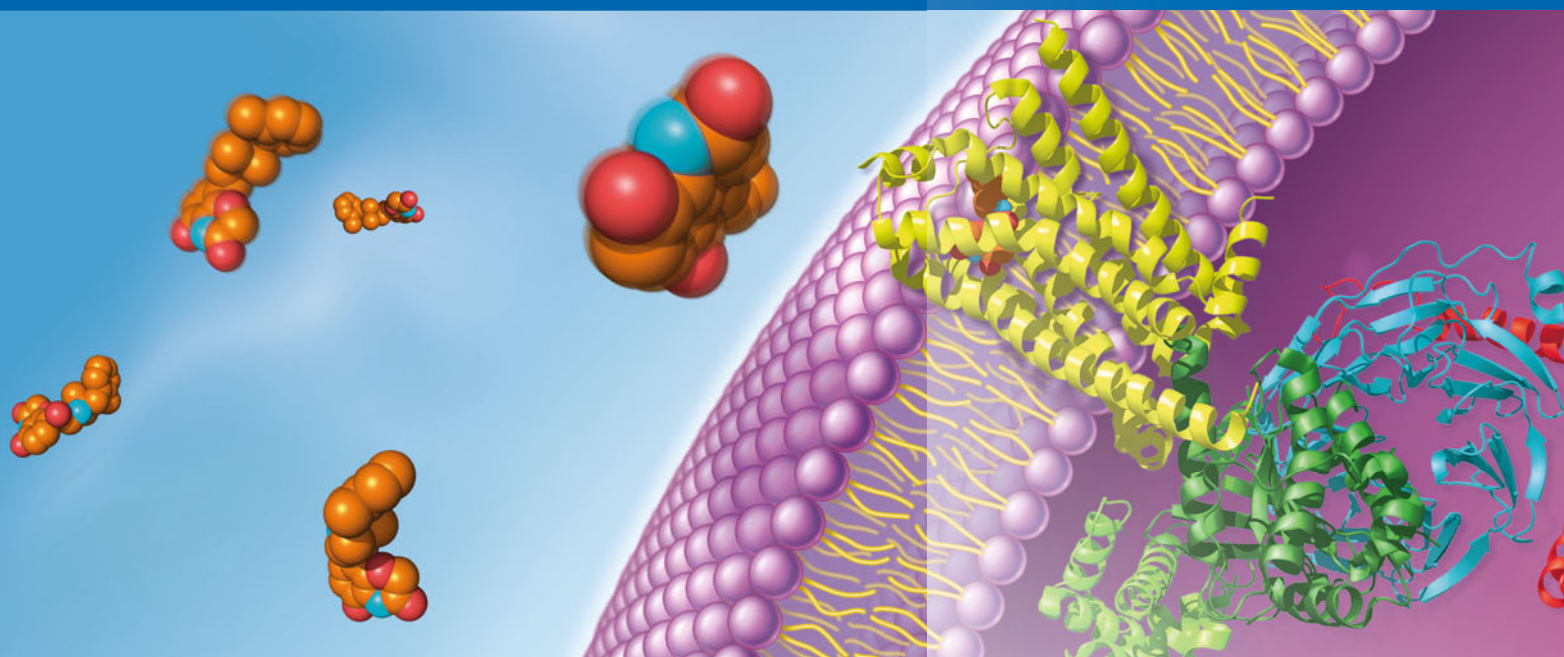


Heinrich · Müller · Graeve

**Löffler/Petrides**  
**Biochemie und**  
**Pathobiochemie**

9. Auflage



Heinrich · Müller · Graeve

**Löffler/Petrides**

# Biochemie und Pathobiochemie

9. Auflage



Peter C. Heinrich, Matthias Müller, Lutz Graeve (Hrsg.)

# **Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie**

**9., vollständig überarbeitete Auflage**

Mit 1080 farbigen Abbildungen

**Prof. Dr. Peter C. Heinrich**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie, ZBMZ  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Stefan-Meier-Straße 17  
79104 Freiburg  
E-Mail: peter.c.heinrich@biochemie.uni-freiburg.de

**Prof. Dr. Matthias Müller**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie, ZBMZ  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Stefan-Meier-Straße 17  
79104 Freiburg  
E-Mail: matthias.mueller@biochemie.uni-freiburg.de

**Prof. Dr. Lutz Graeve**

Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft (140c)  
Universität Hohenheim  
Garbenstraße 30  
70599 Stuttgart  
E-Mail: graeve@uni-hohenheim.de

ISBN-13 978-3-642-17971-6

ISBN 978-3-642-17972-3 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-17972-3

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

**Springer Medizin**

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1975, 1979, 1985, 1990, 1997, 1998, 2003, 2007, 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

**Produkthaftung:** Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Christine Ströhla, Heidelberg

Copyedition: Dr. Gaby Seelmann-Eggebert, Limburgerhof

Projektmanagement: Rose-Marie Doyon, Heidelberg

Projektkoordination: Michael Barton, Heidelberg

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: Kristallstruktur erstellt von Dr. Christophe Wirth – Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Freiburg.

Die Abbildung zeigt die Kristallstruktur des aktivierten Komplexes aus Ligand (rot),  $\beta_2$ -adrenergem Rezeptor (gelb) und seinem trimeren Gs-Protein bestehend aus den Untereinheiten  $\alpha$  (grün),  $\beta$  (hellblau) und  $\gamma$  (rot)

(Kristallstruktur erstellt anhand PDB 3SN6 nach: Rasmussen et al. 2011, Nature 477, 549–555).

Grafische Gestaltung: KLEIN medicalARTWORK, Mainz

Zeichnungen: Julius Ecke, München; Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg; Bitmap, Mannheim

Satz und Reproduktion der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media  
[www.springer.com](http://www.springer.com)

Der Springer-Verlag dankt seinen langjährigen Herausgebern und Gründervätern  
der *Biochemie und Pathobiochemie*  
Professor Georg Löffler und Professor Petro E. Petrides.

# Geleitwort

## »65 Jahre molekulare Medizin – wohin führt der Weg?«

40 Jahre Lehrbuch *Biochemie und Pathobiochemie* geben Anlass zu einem Rückblick über die Entwicklung einer molekular orientierten Medizin in den letzten vier Jahrzehnten. In der Einleitung zur 1. Auflage im Jahre 1975 war zu lesen, dass »biochemisches Wissen und Methodik Eingang in nahezu alle Fachgebiete der Medizin gefunden hatten«. Dies war das Ergebnis einer Entwicklung, die 30 Jahre zuvor begonnen hatte, als im Frühjahr 1945 nachts auf dem Weg von Denver nach Chicago William Castle, Hämatologe in Boston, und Linus Pauling, Chemiker, damals in Pasadena, über die Wechselwirkung von Antikörpern mit den zugehörigen Antigenen ins Gespräch kamen. In diesem Zusammenhang erwähnte Castle, dass bei der vererbten Sichelzellanämie die Erythrozyten bei Sauerstoffabgabe eine Sichelform ausbilden und dabei im polarisierten Licht eine Doppelbrechung zeigen. Dies sprach für eine molekulare Umordnung des Hämoglobins als Träger des Sauerstoffmoleküls.

Sichelzellen und die Sichelzellerkrankheit waren zwar schon im Jahre 1910 von James Herrick, einem praktischen Arzt mit wissenschaftlichen Interessen in Chicago, erstmalig beschrieben worden. Aber erst im Jahre 1946 begann Paulings Arbeitsgruppe mit der Untersuchung des Hämoglobins von Patienten mit Sichelzellanämie. Für eine Beteiligung des Hämoglobins an dem pathologischen Geschehen sprach, dass Erythrozyten, aus denen das Hämoglobin entfernt worden war, bei Entzug von Sauerstoff die Sichelzellform nicht mehr ausbildeten. Im Sommer 1948 entdeckten die Forscher, dass Hämoglobin aus Sichelzellen bei der Elektrophorese eine veränderte Mobilität aufwies. Die Untersuchungen ergaben weiterhin, dass viele Individuen sowohl normales wie verändertes Hämoglobin enthielten. Sie waren offensichtlich heterozygot für die vermutete Mutation, hatten also ein normales und ein mutiertes Gen. Diese Ergebnisse, die 1949 in einem klassisch gewordenen Artikel veröffentlicht wurden, offenbarten eine direkte Verbindung zwischen der Existenz veränderter Hämoglobin-Moleküle und den entstehenden pathologischen Phänomenen. Mit dieser Schlussfolgerung wurde das Konzept der *molekularen Krankheit* in die Medizin eingeführt.

In den 50er-Jahren gelang es in Cambridge (UK) erstmals dem Biochemiker Frederick Sanger, eine exakte Aminosäure-Sequenz eines Polypeptids, nämlich der A- und der B-Kette des Insulins, zu bestimmen. Damit war der Grundstein für die molekulare Analyse

von Peptiden und später von Proteinen anhand ihrer Sequenz gelegt. Im Jahre 1953 publizierten James Watson und Francis Crick ihr bahnbrechendes Modell der Doppelhelix der DNS und lieferten damit eine Erklärung des Mechanismus der Kopierung dieser Erbsubstanz.

Mit der Entwicklung der Technik der Sequenzierung wurde auch die Ermittlung der Primärstruktur des mutierten Sichelzell-Hämoglobins im Jahre 1957 möglich.

Die auf diese Pionierarbeiten folgenden zwei Jahrzehnte führten zu einem vertieften Verständnis des Stoffwechsels von Zellen und Geweben auf dem eingeschlagenen methodischen Weg der molekularen Analyse. Der Fortschritt war jedoch trotz allem eine »Schnecke«. Noch 1975, als die 1. Auflage des vorliegenden Lehrbuches erschien, hieß es, dass es »aufgrund der Größe und monotonen Sequenz der DNS noch nicht gelungen sei, die Basensequenz einzelner Gene zu bestimmen«.

Vier Jahre später, in der 2. Auflage (1978), wurden die ersten neu entwickelten Sequenzierungsmethoden von Frederick Sanger und Alan Coulson bzw. Alan Maxam und Walter Gilbert (Boston) besprochen (Erste Generation-Sequenzierung). Es waren erstaunliche Verfahren, die sich den Mechanismus der Synthese von DNS mit genauer Einhaltung der Nukleotidsequenz einer Vorlage zunutze machten, wie sie überall in der Natur stattfindet (katalysiert vom Enzym DNS-Polymerase). Der geniale Trick, der die Ablesung der gesuchten Sequenz durch Neusynthese ermöglichte, bestand darin, dass die neugebildeten Moleküle eine physikalisch nachweisbare Markierung trugen (radioaktiv, später mit fluoreszierenden Farbstoffmolekülen). Dieses hochspezifische Verfahren wurde immer weiter ausgebaut, vervollkommen und miniaturisiert. Weitere 20 Jahre später, fast zeitgleich mit der Jahrhundertwende, wurde die komplette Sequenz des menschlichen Genoms in weltweit zugänglichen Datenbanken gespeichert.

Seit der letzten Auflage dieses Lehrbuches im Jahre 2006 hat sich diese Entwicklung exponentiell beschleunigt. Es blieb nicht bei der Ermittlung der Sequenz eines einzigen typisch menschlichen Genoms. Vielmehr wurde es zunehmend möglich, die Unterschiede festzustellen, die der Genomtext zwischen einzelnen Individuen aufweist. Hatte die Ermittlung der ersten, sogenannten Referenz-Sequenz noch Jahrzehnte internationaler kooperativer Forschung und den Einsatz von mehr als einer Milliarde Dollar erfordert, so machte bereits 10 Jahre danach die Ankündigung eines »1000 Dollar Genoms« die Runde. Gegenwärtig ist es möglich, die individuelle Sequenz der

DNS eines Menschen (mit rund 3 Milliarden Basenpaaren) innerhalb von wenigen Tagen zu ermitteln. Beschränkt man die Sequenzierung auf die besonders wichtigen ca. 180 000 Abschnitte (Exons), die die ca. 23 000 Codes für die menschlichen Proteine enthalten (insgesamt als Exom bezeichnet), dann fallen Kosten von nur noch etwa 2000 Euro an. Diese technische Revolution beruht auf der massiv-parallelen Durchführung der erforderlichen enzymatisch katalysierten Synthesen. Mithilfe der Methoden der sogenannten »Nächste Generation Sequenzierung« können heute – bei Erscheinen der 9. Auflage – ursächliche Mutationen bei angeborenen und erworbenen Erkrankungen durch Untersuchung großer Kollektive betroffener Menschen schnell ermittelt werden.

Diese Entwicklung hat die Medikamentenentwicklung in der Krebsmedizin und vielen anderen Fachgebieten der Medizin revolutioniert. Heute kann man die intrazellulären Stoffwechselwege von menschlichen Tumoren molekular analysieren und die auftretenden Mutationen nachweisen. Anschließend werden neu entwickelte Medikamente eingesetzt, die im Idealfall spezifisch auf die mutierten Proteine wirken. Die Untersuchung menschlichen Tumorgewebes hat damit zur »personalisierten Medizin« geführt. Die Therapie ist auf die konkreten molekularen Defekte bestimmter »Tumorgene« des einzelnen Patienten ausgerichtet. Nur dadurch ist eine wirklich wirksame Therapie möglich geworden. Kritische Autoren sprechen dagegen von einer Stratifizierung zur Vermeidung von Ineffektivität, d. h., bestimmte Therapien werden nicht verabreicht, wenn die molekularen Voraussetzungen nicht vorliegen.

Heute ist eine reduktionistische Entwicklung zu beobachten, die die Tumorerkrankung auf die Charakterisierung einiger weniger Tumorgene reduzieren möchte. Holistische Ansätze dagegen versuchen, durch die Untersuchung möglichst vieler Parameter (z. B. des Proteoms = Gesamtanalyse des Proteinspektrums einer Zelle oder eines Gewebes) tiefgreifende Unterschiede zu identifizieren, die für die Krankheitsentstehung von entscheidender Bedeutung sind.

Wir stehen damit am Anfang einer Entwicklung, die in Zukunft für jeden Menschen innerhalb kurzer Zeit und zu erträglichen Kosten die Ablesung des individuellen Genoms ermöglichen wird. Da nahezu alle Krankheiten durch die Wechselwirkung der genetischen Konstitution mit den Umweltbedingungen, der Lebensweise und der Einwirkung von Noxen entstehen, wird sich eine Medizin der Zukunft nicht mehr auf den anonymen »Fall« aus einem mehr oder minder großen Kollektiv mit derselben Diagnose, sondern ganzheitlich auf das konkrete Schicksal der Person richten. Es sind allerdings auch ernst zu nehmende Bedenken formuliert worden, dass eine derart

vollständige molekulare Beschreibung den Menschen auf seine biologische Verfassung reduzieren und damit zahlreiche ursächlich wirkende soziale und ethnisch-kulturelle Faktoren beim Patienten ausblenden könnte.

Damit ist in den 65 Jahren seit der Erstbeschreibung einer molekularen Erkrankung bis zum heutigen Tage eine sich zuletzt abrupt beschleunigende Entwicklung abgelaufen. Sie mündet in die Erkennung der molekularen Grundlagen unserer persönlichen Individualität und der damit verbundenen individuellen Ausprägung von Krankheiten. So erfreulich diese Entwicklung aus naturwissenschaftlicher Perspektive auch ist, darf sie uns den Blick auf die mitlaufenden Risiken einer hochgradig technifizierten zellbiologisch-genetischen Medizin nicht verstellen.

Es ist ein besonderes Privileg, diese eindrucksvolle Entwicklung der modernen Biochemie (Zell- und Molekularbiologie) mit ihrer Bedeutung für die klinische Medizin über die vergangenen 40 Jahre einem großen Leserkreis vermittelt haben zu dürfen.

#### Petro E. Petrides und Jens Reich

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides, Arzt und Biochemiker, hat vor mehr als 40 Jahren die Gründung dieses Lehrbuches angeregt und seitdem mitherausgegeben. Er hat an verschiedenen Universitäten des In- und Auslandes (Ludwigs-Universität-München, Salk-Institut La Jolla, und Stanford-Universität, Palo Alto, Kalifornien, Charité Humboldt Universität Berlin) gearbeitet. An der aktuellen Auflage beteiligt er sich noch mit einzelnen Kapiteln. Er ist in eigener Praxis als Arzt und Dozent an der LMU München (Hämatologie/Onkologie) tätig.

Prof. Dr. med. Jens Reich hat die Weiterentwicklung des Lehrbuches von Anfang an mit Interesse beobachtet und mit kritischen Anmerkungen befruchtet. Er hatte den Lehrstuhl für Bioinformatik am Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin an der Humboldt-Universität – Charité in Berlin inne und war von 2001 bis 2012 Mitglied des Deutschen (vormals Nationalen) Ethikrates.



## Vorwort

Gegenstand der Biochemie ist die Aufklärung der molekularen Grundlagen des Lebens. Insbesondere auf Grund einer Vielzahl moderner Techniken und Forschungsansätze hat die Biochemie sehr stark ihre Nachbardisziplinen, wie die Zellbiologie, Molekularbiologie, Genetik, Entwicklungsbiologie, Physiologie, Pharmakologie, aber auch die klinische Medizin geprägt. Die Biochemie hat sich aber wegen ihrer Ausrichtung auf das molekulare Verständnis physiologischer Prozesse, wie z. B. der Stoffwechselvorgänge, stets ihre Individualität erhalten.

Die seit Jahren mit ungebrochener Geschwindigkeit voranschreitende Zunahme unserer Kenntnisse in den Biowissenschaften, und hier speziell in der Biochemie, Molekular- und Zellbiologie, hat für die Medizin wichtige Konsequenzen. So haben neue Erkenntnisse zum tieferen Verständnis physiologischer Vorgänge, wie z. B. der Hormonwirkung, neurobiologischer Prozesse und immunologischer Reaktionen, aber auch pathobiochemischer Zusammenhänge geführt. Wir haben mit der vorliegenden 9. Auflage des Lehrbuches »Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie« versucht, dieser rasanten Entwicklung möglichst weitgehend Rechnung zu tragen. So war es uns ein besonderes Anliegen, das moderne biochemische, vor allem aber das molekular- und zellbiologische Grundwissen zu aktualisieren und dabei dennoch kompakt darzustellen. Mit Sektion V »Funktionelle Biochemie der Organe« ist auch die neue Auflage des Lehrbuches »Biochemie und Pathobiochemie« seiner traditionell starken Vernetzung von Biochemie/Molekularbiologie mit der Klinik treu geblieben. Wichtige Bezüge von Biochemie/Molekularbiologie zur Pathobiochemie werden nun entweder in eigenen kurzen Kapiteln beschrieben oder sind am Ende der meisten Kapitel hervorgehoben worden.

Mit der 9. Auflage hat sich das Herausbergremium verändert. Die Gründerväter des Buches Löffler und Petrides sind als Herausgeber ausgeschieden, als Kapitelaufgaben aber weiterhin präsent geblieben. Als neue Herausbergerkollegen konnten Matthias Müller und Lutz Graeve gewonnen werden, die beide über jahrelange Erfahrung in der akademischen Lehre und Lehrorganisation verfügen.

Was ist außerdem neu an der 9. Auflage? Gegenüber der 8. Auflage mit 35 Kapiteln weist die »Biochemie und Pathobiochemie« jetzt 5 Sektionen mit insgesamt 74 Kapiteln auf. Die inhaltliche Umstrukturierung und Konzentrierung einzelner Themen auf kleinere Kapitel soll einer besseren Übersicht des Lehrstoffs

verbunden mit größerer Leserfreundlichkeit dienen. 17 Kapitel wurden völlig neu geschrieben. Grundlegend überarbeitet wurden neun Kapitel der Molekularbiologie. Durch Einbringung zahlreicher neuer Abbildungen sind die molekularbiologischen Themen aktualisiert und umfassender behandelt. Auch die 17 Kapitel, die sich mit dem Energiestoffwechsel, der Synthese von Speicher- und Baustoffen, sowie der Regulation des Stoffwechsels beschäftigen, wurden neu gestaltet. Alle übrigen Kapitel sind in intensiver Zusammenarbeit der Autoren mit den Herausbergern überarbeitet worden.

Zu allen Kapiteln finden die Leserinnen und Leser wichtige und wertvolle Literaturhinweise im Internet auf einer Webseite des Springer-Verlags [www.springer.com/978-3-642-17971-6](http://www.springer.com/978-3-642-17971-6).

Die biochemischen Inhalte des neuen Gegenstandskatalogs des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) von 2014 werden mit der vorliegenden 9. Auflage des Lehrbuches »Biochemie und Pathobiochemie« umfassend abgedeckt. Die Benutzung unseres Lehrbuches wird die Studierenden der Medizin in die Lage versetzen, den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung erfolgreich zu bestehen.

Das Lehrbuch »Biochemie und Pathobiochemie« ist auf ein molekulares Verständnis pathobiochemischer Zusammenhänge als Grundlage und Vorbereitung für die ärztliche Tätigkeit ausgerichtet. Mit seiner umfassenden Darstellung biochemischer und molekularbiologischer Themen richtet es sich aber auch an Biologen, Biochemiker, Ernährungswissenschaftler, Pharmakologen, Pharmazeuten und Psychologen. Darüber hinaus ist es als eine Orientierungshilfe für die in der Klinik und Praxis tätigen Ärztinnen und Ärzte gedacht.

Ein Buch ist niemals perfekt. Es lebt von der Kritik und den Anregungen seiner Leserinnen und Leser. Wir sind daher – wie in der Vergangenheit – auch künftig dankbar für Kommentare, Korrekturen und Verbesserungsvorschläge.

Unseren Leserinnen und Lesern wünschen wir viel Freude an dem spannenden Fach Biochemie/Pathobiochemie.

**Die Herausgeber**

Februar 2014

## Danksagung

---

Die folgenden Kollegen haben durch kritische und kompetente Durchsicht der verschiedenen Kapitel ganz wesentlich zum Gelingen des Buches beigetragen: Christian Bästlein (Freiburg), Willi Bannwarth (Universität Freiburg), Wolfgang Bettray (RWTH Aachen), Wilhelm Jahn Dechent (RWTH Aachen), Ernst-Peter Fischer (Universität Konstanz), Otto Halter (Universität Freiburg), Carola Hunte (Universität Freiburg), Katrin Kuscher (Universität Freiburg), Christine Lambert (Universität Hohenheim), Chris Meisinger (Universität Freiburg), Khosrow Mottaghy (RWTH Aachen), Tobias Recker (RWTH Aachen), Natalie Rinis (RWTH Aachen), Harald Wajant (Universität Würzburg),

Christophe Wirth (Universität Freiburg) danken wir für die Hilfe beim Entwurf der Cover-Abbildung und Ernst-Peter Fischer (Universität Konstanz) für die Überlassung des Textes in »Übrigens« (Kapitel 10).

Für die unermüdliche Hilfe bei der Anfertigung zahlreicher neuer Abbildungen möchten sich die Autoren bei Peter Freyer (Aachen) und zum Kapitel 49 bei Carlo Maurer (Universität Freiburg) recht herzlich bedanken.

Ganz besonderer Dank geht an Katrin Kuscher, Severin Weigend, Matthias Behringer und Markus Bever für ihren Enthusiasmus und ihre Hilfe bei Literatur-Recherchen und der Korrespondenz zwischen Autoren, Herausgebern und dem Springer-Verlag.

Bei unseren Studierenden bedanken wir uns für zahlreiche Kommentare und Vorschläge.

Ebenso wie für die vergangenen Auflagen war auch für die neunte Auflage der unermüdliche Einsatz der Lehrbuchabteilung des Springer-Verlages von großer Bedeutung: Ganz besonders möchten wir in diesem Zusammenhang Rose-Marie Doyon, Renate Scheddin, Christine Ströhla und Dorit Müller danken. Volker W. Klein (Mainz) sind wir für die graphische Umsetzung des Covers zu Dank verpflichtet. Besonderer Dank gilt auch unserer Lektorin Gaby Seelmann-Eggebert.

Sehr zu Dank verpflichtet ist Peter Heinrich dem Direktor des Instituts für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Freiburg, Prof. Nikolaus Pfanner für die großzügige Unterstützung der Arbeit an dem Lehrbuch. Auch die Hilfe von Wolfgang Fritz und Hans-Peter Henninger darf nicht unerwähnt bleiben. Zum Schluss möchten wir unseren Familien für ihre Geduld und ihr Verständnis für unsere Arbeit an diesem Buch herzlich danken.

### Die Herausgeber

Februar 2014

## Die Herausgeber



### Peter C. Heinrich

Studierte Chemie an den Universitäten in Frankfurt und Marburg. Promotion bei Karl Dimroth an der Universität Marburg, *research associate* an der *Yale University* (J. S. Fruton), im Anschluss wissenschaftlicher Assistent am Biochemischen Institut der Universität Freiburg (H. Holzer). Von 1970–1973 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Firma Hoffmann LaRoche, Basel. 1975 Habilitation für das Fach Biochemie an der Universität Freiburg. 1980 Professur für Biochemie an der Universität Freiburg. 1986 *visiting professor* an der *Stanford University Medical School* (G. Ringold). Von 1987 bis 2007 Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie und Molekularbiologie und Geschäftsführender Direktor des Institutes für Biochemie an der RWTH Aachen. 1994–2004 Sprecher der DFG-Forschergruppe/Sonderforschungsbereichs 542 »Molekulare Mechanismen Zytokin-gesteuerter Entzündungsprozesse: Signaltransduktion und pathophysiologische Konsequenzen«. *Editorial Board Member*: 1994–2001 *Biochemical Journal*; 1995–2008 *Journal of Interferon and Cytokine Research*; 2003–2007 *Journal of Biological Chemistry*.

Wichtige wissenschaftliche Beiträge: Identifikation des Hepatozyten-stimulierenden Faktors als Interleukin-6; Entdeckung des Transkriptionsfaktors APRF/STAT3 $\alpha$ ; Aufklärung der molekularen Mechanismen der Interleukin-6 Signaltransduktion über den Jak/STAT-Weg und deren Signalabschaltung. Seit 2008 Gastprofessor im Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Freiburg. 2012 *visiting professor* am *Beckman Research Institute* und der *Irell & Manella Graduate School of Biological Sciences*, Pasadena.

Professor Heinrich hat langjährige Erfahrung in der Lehre und Betreuung von Medizin-, Biologie- und Biochemiestudenten.



### Matthias Müller

Studium der Humanmedizin an der Universität Freiburg. Am Biochemischen Institut der Universität Freiburg Promotion bei Gerhard Schreiber und nach der Approbation Wissenschaftlicher Assistent bei Helmut Holzer. Anschließend Postdoktorand und später Assistant Professor bei Günter Blobel, The Rockefeller University, New York. Habilitation für das Fach Biochemie an der Universität Freiburg (1987). Professor für Biochemie/Molekularbiologie von 1993–1997 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, seit 1997 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg. Neben zahlreichen anderen nationalen und internationalen Forschungsförderungen, seit 1988 Projektleiter in mehreren Sonderforschungsbereichen. Forschungsschwerpunkte: Sec- und Tat-abhängiger Proteintransport in Bakterien; molekulare Chaperone; Biogenese von  $\alpha$ -helikalen und  $\beta$ -tonnenförmigen Membranproteinen; Sekretion von bakteriellen Pathogenitätsfaktoren. Langjähriges und breitgefächertes, transregionales Engagement in der Biochemielehre und deren Organisation.



### Lutz Graeve

Studierte Biologie an der Universität Hamburg. Promotion am Institut für Physiologische Chemie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, bei Joachim Kruppa. Von 1986–1990 als Postdoktorand bei Enrique Rodriguez-Boulan im Department of Anatomy and Cell Biology an der Cornell University Medical School in New York. Von 1990–2000 als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Biochemie des Klinikums der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule in Aachen bei Peter C. Heinrich. 1995 Habilitation für das Fach Biochemie an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen. Seit 2000 Professor für das Fachgebiet Biochemie der Ernährung an der Universität Hohenheim in Stuttgart. Von 2005–2012 Studiendekan, seit 2013 Studiengangsleiter für die ernährungswissenschaftlichen Studiengänge.

Die Arbeitsgebiete umfassen zelluläre Signaltransduktion insbesondere von Interleukin-6-Typ Zytokinen, Biologie von Lipid Rafts, Rolle von Caveolae und Matrix-Metalloproteinasen in der Tumorbio- und Einfluss sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe auf zelluläre Signalvorgänge.

## 35 Rezeptoren und ihre Signaltransduktion

Peter C. Heinrich, Serge Haan, Heike M. Hermanns, Gerhard Müller-Newen, Fred Schaper

### Einleitung

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Prinzipien der Signaltransduktion (► Kap. 33) und extrazelluläre Mediatoren, Hormone und Cytokine (► Kap. 34) besprochen. In diesem Kapitel werden die verschiedenen Rezeptoren und deren Signaltransduktion vorgestellt. Die meisten Rezeptoren extrazellulärer Signalmoleküle durchspannen die Plasmamembran. An die Aktivierung dieser membranverankerten Rezeptoren schließen sich auf deren cytoplasmatischer Seite **Signaltransduktionskaskaden** an, bei denen aufeinander folgend verschiedene Proteine aktiviert werden.

Im Gegensatz dazu liegen nucleäre Rezeptoren im Zellinneren vor und binden ihre lipophilen Liganden nach deren Transport durch die Plasmamembran. Diese ligandenbeladenen Rezeptoren können selbst als mobile Signalweiterleiter angesehen werden, die nach Ligandenbindung die Information bis in den Zellkern und an die DNA tragen können. Sowohl für nucleäre als auch für membranverankerte Rezeptoren führt die Signaltransduktion zu Veränderungen im Stoffwechsel, zur Differenzierung, Proliferation, Apoptose, Migration oder zu einer gesteigerten oder verminderten Transkription von Zielgenen.

Wegen ihrer grundsätzlich unterschiedlichen Wirkungsweise werden im Folgenden die Signaltransduktion über nucleäre Rezeptoren und über membranständige Rezeptoren getrennt beschrieben.

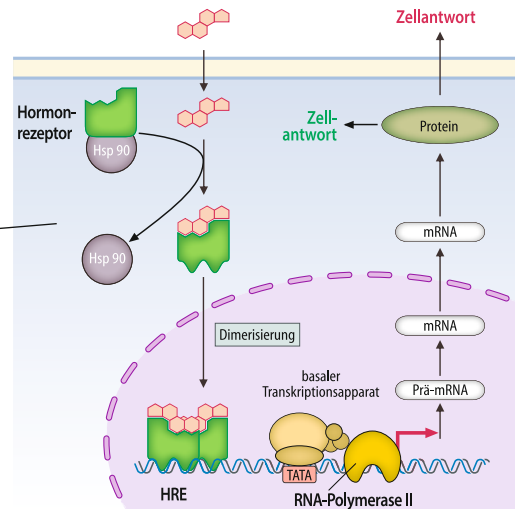
### Schwerpunkte

- Nucleäre Rezeptoren als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren
- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren als größte Rezeptorfamilie
- Zwei Klassen von Rezeptorkinasen: Tyrosin- und Serin-/Threonin-Rezeptorkinasen
- Rezeptoren mit assoziierten Janus-Kinasen
- Rezeptoren mit TIR- und Todesdomänen: Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor-Signaltransduktion
- Desensibilisierung und Internalisierung (Endocytose) von Membranrezeptoren
- Septischer Schock und Multiorganversagen

### 35.1 Nucleäre Rezeptoren

**Durch die Bindung des Signalmoleküls an intrazelluläre Rezeptoren entsteht ein Komplex, der als Transkriptionsfaktor wirkt**

Die Plasmamembran einer Zelle stellt in vielerlei Hinsicht eine Barriere dar, nicht zuletzt auch für die meisten Hormone und alle Cytokine. Daher signalisieren diese hydrophilen Mediatoren



**Abb. 35.2 Signaltransduktion nucleärer Rezeptoren.** Die Abbildung zeigt den bei Glucocorticoiden aufgeklärten Mechanismus. Glucocorticoide diffundieren durch die Zellmembran und binden an den intrazellulären Glucocorticoidrezeptor. Das zuvor an diesen gebundene Hitzeschockprotein Hsp90 löst sich ab und gibt die DNA-Bindungsdomäne und die Kernlokalisierungssequenz (NLS) des Rezeptors frei. Dieser wird in dimerer Form in den Zellkern transportiert, bindet dort an *enhancer*-Sequenzen responsiver Gene und führt zur Aktivierung des basalen Transkriptionsapparats

über integrale Membranproteine der Plasmamembran. Nur die lipophilen Hormone können die Membran passieren und an Rezeptoren im Zellinneren (nucleäre Rezeptoren) binden.

Die Mitglieder der Superfamilie der nucleären Rezeptoren weisen untereinander eine große Ähnlichkeit auf.

### Übrigens

#### G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Wegen der Vielzahl an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und ihrer großen Bedeutung bei nahezu allen physiologischen Prozessen wurde diese Rezeptorklasse zum wichtigsten Ziel für therapeutische Interventionen. Über die Hälfte der verschreibungspflichtigen Medikamente beeinflussen GPCR-vermittelte Signale.

Es ist von besonderem medizinischem Interesse, dass die Effekte einiger Bakterientoxine offensichtlich über Wechselwirkungen mit den G-Proteinen vermittelt werden.

**Übrigens:** Interessante Zusatzinfos zum Vertiefen und zum Schmökern

**Einleitung:** Kurzer Einstieg ins Thema

**Abbildungen:** Mehr als 1000 Abbildungen veranschaulichen komplexe Zusammenhänge

**Schwerpunkte:** Zentrale Themen des Kapitels auf den Punkt gebracht

**Roter Faden:** Zusammenfassende Kernaussagen

### 35.2.1 Pathobiochemie: Septischer Schock und multiples Organversagen

Für die Abwehr lokaler bakterieller Infekte ist die **unspezifische Immunantwort** von großer Bedeutung (► Kap. 70.2). Ihre frühen Ereignisse sind die Freisetzung proinflammatorischer Cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 und IL-18) und die Bildung von chemotaktischen Faktoren (Chemokine, Komplementfaktoren C3a, C5a), Prostaglandinen, Thromboxanen und Prostacyclinen, die auf die Gefäße im Sinne einer Vasodilatation und Permeabilitätszunahme wirken. Diese Vorgänge sind lokal und leiten die spezifische Immunantwort u. a. durch Bildung von IL-12 und IL-18 sowie IL-4 und IL-10 ein.

#### Der Übertritt bakterieller Infektionen in die Zirkulation führt zu einer systemischen generalisierten Entzündungsreaktion

Die Reaktionen der unspezifischen Immunantwort sind normalerweise streng lokalisiert und haben den Sinn, die bakterielle Infektion auf den Ort ihrer Entstehung zu beschränken und zu beenden (► Kap. 70.2).

Kommt es jedoch zu einem Übertritt von Bakterien, z. B. Gram-negativen Pathogenen und bakteriellen Endotoxinen, in die Blutbahn, entwickelt sich eine Sepsis. Diese verläuft mit einer Symptomatik, die auch nach schweren Traumen oder Verbrennungen vorkommt und als systemische Entzündungsreaktion oder SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) bezeichnet

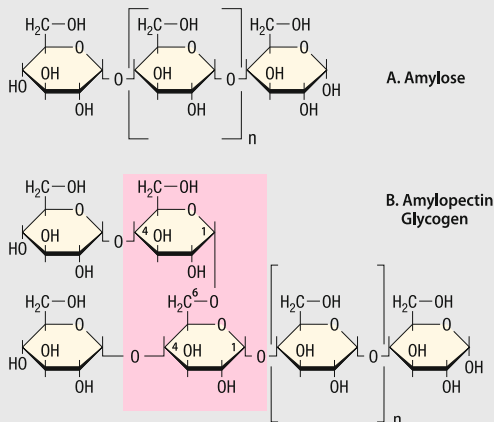
wird. Unter dem Begriff Sepsis versteht man heute ein durch bakterielle Infektion ausgelöstes SIRS. Es handelt sich hierbei um eine akut lebensbedrohliche Situation. Man schätzt, dass z. B. in den USA jährlich 300.000–500.000 Sepsisfälle vorkommen, wobei die Mortalität zwischen 20 und 40 % liegt. Dieser Zustand ist mit einer Mortalität von 60–70 % verknüpft.

#### Zusammenfassung

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind mit sieben Transmembrandomänen in der Plasmamembran verankert. Sie können durch eine Vielzahl von extrazellulären Signalen sehr unterschiedlicher chemischer Natur aktiviert werden und signalisieren über heterotrimere G-Proteine. Die Adenylatcyclase ist ein integrales Membranenzym, das durch verschiedene G-Proteine aktiviert ( $G_s$ -Proteine) bzw. inhibiert ( $G_i$ -Proteine) wird. Sie ist für die Synthese des intrazellulären *second messengers* cAMP verantwortlich, das unter anderem die Proteinkinase A aktiviert und dadurch in den Stoffwechsel vieler Zellen und Gewebe eingreift. Ein weiteres durch G-Proteine reguliertes Enzym ist die Phospholipase C $\beta$ . Sie spaltet das Membranphospholipid PIP<sub>2</sub>, wobei Diacylglycerin und IP<sub>3</sub> gebildet werden. IP<sub>3</sub> löst eine Calciumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum aus, die zur Zellaktivierung und zusammen mit Diacylglycerin zur Aktivierung der Proteinkinase C führt.

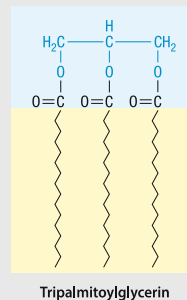
**Zusammenfassung:**  
Das Wichtigste zum Kapitel in Kürze

#### I.4 Aufbau von Stärke und Glycogen



■ **Tafel I.4 A, B Aufbau von Stärke und Glycogen.** A Amylose. Die Glucosereiste sind wie bei der Maltose durch  $\alpha$ -(1→4)-glycosidische Bindungen verknüpft. B Amylopectin und Glycogen. Sie bestehen ebenfalls aus glycosidisch verknüpften Glucosereisten, enthalten jedoch zusätzlich Verzweigungsstellen über die Hydroxylgruppe am C-Atom 6 ( $\alpha$ -(1→6)-glycosidische Bindung)

#### II.2 Tripalmitoylglycerin als Beispiel für ein Triacylglycerin



■ **Tafel II.2 Tripalmitoylglycerin als Beispiel für ein Triacylglycerin.** Die Fettsäurereste (Acylreste) sind schwarz, der Glycerinanteil blau dargestellt. Gemischte Triacylglycerine mit Fettsäuren verschiedener Kettenlänge und unterschiedlichem Sättigungsgrad kommen allerdings in tierischen Geweben wesentlich häufiger vor. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren finden sich dabei häufig in der Position 2 von Glycerin

**Tafelteil:**  
Wichtige Formeln sind in einem separaten Tafelteil am Ende von Kapitel 3 zusammengestellt

#### Literatur:

Eine umfassende Literaturliste finden Sie auf der Produktseite unter [springer.com/978-3-642-17971-6](https://www.springer.com/978-3-642-17971-6)

## Die Autoren

---

### Prof. Dr. Siegfried Ansorge

IMTM GmbH  
ZENIT-Technologiepark  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg

### Prof. Dr. Cord-Michael Becker

Institut für Biochemie  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Fahrstraße 17  
91054 Erlangen

### Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hubert E. Blum

Abteilung Innere Medizin II  
Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg

### Prof. Dr. Hans Bock

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

### Prof. Dr. Burkhardt Brandt

Institut für Klinische Chemie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Straße 3 (Haus 17)  
24105 Kiel

### Prof. Dr. Ulrich Brandt

Nijmegen Centre for Mitochondrial Disorders (NCMD)  
Department of Pediatrics  
Radboud University Nijmegen Medical Centre  
Geert Groteplein-Zuid 10, Route 772  
NL-6525 GA Nijmegen

### Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé

Deutsches Institut für Ernährungsforschung  
Abt. Biochemie der Mikronährstoffe  
Potsdam-Rehbrücke  
Arthur-Scheunert-Allee 114–116  
14558 Nuthetal

### Dr. Jan Brix

Institut für Biochemie und Molekularbiologie, ZBMZ  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Stefan-Meier-Straße 17  
79104 Freiburg

### Prof. Dr. Peter Bruckner

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie  
Universitätsklinikum Münster  
Waldeyerstraße 15  
48129 Münster

### Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman

Klinik für Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hauptstraße 7  
79104 Freiburg

### Prof. Dr. Hannelore Daniel

Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie  
Technische Universität München  
Gregor-Mendel-Straße 2  
85350 Freising-Weihenstephan

### Prof. Dr. Rainer Deutzmann

Lehrstuhl für Biochemie I  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 31  
93053 Regensburg

### Prof. Dr. Hartmut Follmann †

(ehemals) Biochemie – Institut für Biologie  
Universität Kassel  
Heinrich-Plett-Straße 40  
34109 Kassel

### Prof. Dr. Dieter O. Fürst

Institut für Zellbiologie  
Universität Bonn  
Ulrich Haberlandstraße 61a  
53121 Bonn

### Prof. Dr. Lutz Graeve

Institut für Biologische Chemie  
und Ernährungswissenschaft (140c)  
Universität Hohenheim  
Garbenstraße 30  
70599 Stuttgart

### Prof. Dr. Serge Haan

Life Sciences Research Unit  
University of Luxembourg  
162A, Avenue de la Faiencerie  
L-1511 Luxembourg



**Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring**

Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie,  
Nephrologie und Klinische Chemie  
Medizinische Universitätsklinik Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. Dieter Häussinger**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

**Prof. Dr. Peter C. Heinrich**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie, ZBMZ  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Stefan-Meier-Straße 17  
79104 Freiburg

**PD Dr. Heike Hermanns**

Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin  
Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2 (D15)  
97080 Würzburg

**Prof. Dr. Dr. Hans R. Kalbitzer**

Institut für Biophysik und Physikalische Biochemie  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 31  
93053 Regensburg

**Prof. Dr. Monika Kellerer**

Zentrum für Innere Medizin I  
Marienhospital Stuttgart  
Böheimstraße 37  
70199 Stuttgart

**Prof. Dr. Hans-Georg Koch**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie, ZBMZ  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Stefan-Meier-Straße 17  
79104 Freiburg

**Prof. Dr. Josef Köhrle**

Institut für Experimentelle Endokrinologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. Thomas Kriegel**

Institut für Physiologische Chemie  
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden

**Prof. Dr. Armin Kurtz**

Lehrstuhl f. Physiologie I  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 31  
93053 Regensburg

**Prof. Dr. Georg Löffler**

Institut für Biochemie  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 31  
93053 Regensburg

**Prof. Dr. Monika Löffler**

Institut für Physiologische Chemie  
Universität Marburg  
Karl-von-Frisch-Straße 1  
35032 Marburg

**Prof. Dr. Petra May**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

**Prof. Dr. Joachim Mössner**

Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie  
und Rheumatologie  
Department für Innere Medizin, Neurologie  
und Dermatologie  
Universitätsklinikum Leipzig, AöR  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig

**Prof. Dr. Matthias Müller**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie; ZBMZ  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Stefan-Meier-Straße 17  
79104 Freiburg

**Prof. Dr. Gerhard Müller-Newen**

Institut für Biochemie und Molekularbiologie  
RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52057 Aachen

**Prof. Dr. Petro E. Petrides**

Hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxis  
Am Isartor  
Zweibrückenstraße 2  
80331 München  
und  
Medizinische Klinik  
Ludwig-Maximilians-Universität München