

# Kurzinhalt

Die Autoren	VI
Vorwort	VII
Danksagung	XII

## I. Der molekulare Bauplan des Lebens

1. Prolog: Die Biochemie und die Revolution der Genomforschung	3
2. Biochemische Evolution	21
3. Struktur und Funktion der Proteine	45
4. Erforschung der Proteine	85
5. DNA, RNA und der Fluss der genetischen Information	129
6. Erforschung der Gene	159
7. Erforschung der Evolution	189
8. Enzyme: Grundlegende Konzepte und Kinetik	209
9. Katalytische Strategien	249
10. Regulatorische Strategien: Enzyme und Hämoglobin	287
11. Kohlenhydrate	323
12. Lipide und Zellmembranen	349
13. Membrankanäle und -pumpen	377

## II. Übertragung und Speicherung von Energie

14. Der Stoffwechsel: Konzepte und Grundmuster	407
15. Signaltransduktionswege: eine Einführung in den Informationsstoffwechsel	431

16.	Glykolyse und Gluconeogenese	465
17.	Der Citratzyklus	509
18.	Die oxidative Phosphorylierung	535
19.	Die Lichtreaktionen der Photosynthese	575
20.	Der Calvin-Zyklus und der Pentosephosphatweg	603
21.	Der Glykogenstoffwechsel	631
22.	Der Fettsäurestoffwechsel	659
23.	Proteinumsatz und Aminosäurekatabolismus	695

### **III. Synthese der Moleküle des Lebens**

24.	Biosynthese der Aminosäuren	731
25.	Biosynthese der Nucleotide	763
26.	Biosynthese der Membranlipide und Steroide	787
27.	Replikation, Rekombination und Reparatur von DNA	819
28.	Synthese und Spleißen von RNA	859
29.	Proteinsynthese	893
30.	Koordination des Stoffwechsels	929
31.	Kontrolle der Genexpression	953

### **IV. Reaktionen auf Umweltveränderungen**

32.	Sensorische Systeme	985
33.	Das Immunsystem	1013
34.	Molekulare Motoren	1047

# Anhang

A: Physikalische Konstanten und Umrechnungen von Einheiten	1076
B: Säurekonstanten	1077
C: Standardbindungsängen	1078
Glossar der Verbindungen	1079
Lösungen zu den Aufgaben	1086

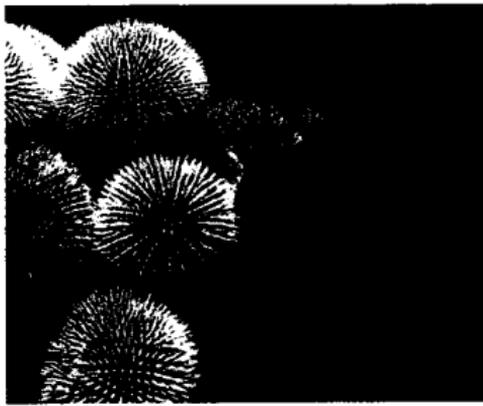
# Verzeichnisse

Methoden	1120
Medizinische Zusammenhänge	1122
Molekulare Evolution	1124
Index	1127

# Inhalt

## I. Der molekulare Bauplan des Lebens

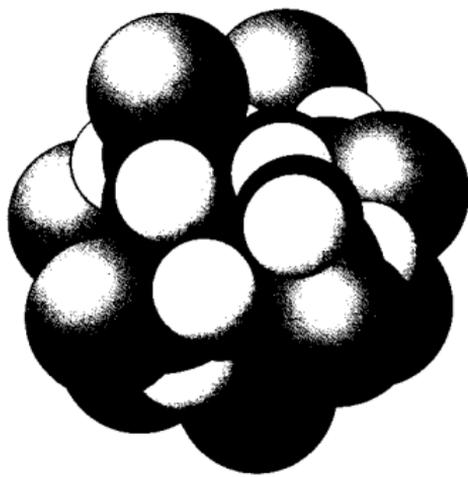
- 1 Prolog: Die Biochemie und die Revolution der Genomforschung 3
- 1.1 Die DNA verdeutlicht die Beziehung zwischen Form und Funktion 4
  - 1.1.1 Die DNA besteht aus vier unterschiedlichen Bausteinen 5
  - 1.1.2 Zwei DNA-Einzelstränge finden sich zur Doppelhelix zusammen 5
  - 1.1.3 Die RNA ist eine Zwischenstufe im Fluss der genetischen Information 6
  - 1.1.4 Proteine, die von Nucleinsäuren codiert werden, führen in der Zelle die meisten Funktionen aus 7
- 1.2 Hinter der biologischen Vielfalt steckt biochemische Einheitlichkeit 8
- 1.3 Chemische Bindungen in der Biochemie 9



- 1.3.1 Reversible Wechselwirkungen zwischen Biomolekülen werden durch drei Typen nichtkovalenter Bindungen vermittelt 10
  - 1.3.2 Die Eigenschaften des Wassers beeinflussen die Bindungsfähigkeit der Biomoleküle 11
  - 1.3.3 Entropie und die Hauptsätze der Thermodynamik 13
  - 1.3.4 Proteinfaltung kann man unter dem Gesichtspunkt der Veränderung der freien Enthalpie verstehen 15
  - 1.4 Biochemie und die Biologie des Menschen 16
- 2 Biochemische Evolution 21
  - 2.1 Lebewesen bedienen sich einiger entscheidender organischer Moleküle 22
    - 2.1.1 Viele Bestandteile biochemischer Makromoleküle können durch einfache präbiotische Reaktionen entstehen 23
    - 2.1.2 Über die Entstehung einiger entscheidender Biomoleküle besteht Unsicherheit 23
  - 2.2 Evolution erfordert Reproduktion, Variation und Selektionsdruck 24
    - 2.2.1 Die Prinzipien der Evolution lassen sich *in vitro* nachvollziehen 25

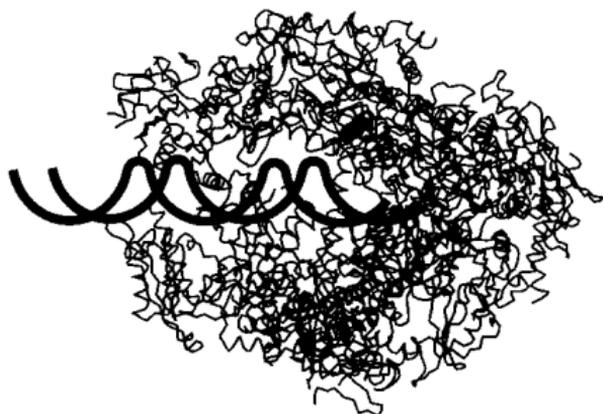
- 2.2.2 RNA-Moleküle können als Katalysatoren wirken 25
- 2.2.3 Aminosäuren und ihre Polymere können sowohl an der Biosynthese als auch an der Katalyse mitwirken 26
- 2.2.4 RNA- und Proteinwelt sind durch die von einer RNA-Matrize gesteuerte Polypeptidsynthese verknüpft 27
- 2.2.5 Der genetische Code wirft Licht auf die Evolutionsmechanismen 28
- 2.2.6 Transfer-RNAs veranschaulichen die Evolution durch Genduplikation 29
- 2.2.7 DNA ist ein stabiler Speicher für genetische Information 29
- 2.3 Zur Erhaltung der Lebewesen ist Energieumwandlung notwendig 31**
- 2.3.1 Durch den Abbau organischer Moleküle kann ATP entstehen, eine allgemeine biochemische „Energiewährung“ 31
- 2.3.2 Durch Einschluss der Nucleinsäuren in Membranen entstanden Zellen 33
- 2.3.3 Im Zuge der Kompartimentierung mussten sich Ionenpumpen entwickeln 34
- 2.3.4 Protonengradienten können die ATP-Synthese antreiben 35
- 2.3.5 Molekularer Sauerstoff, ein giftiges Nebenprodukt mancher Photosyntheseprozesse, kann für den Stoffwechsel nutzbar gemacht werden 36
- 2.4 Zellen können auf Veränderungen in ihrer Umwelt reagieren 37**
- 2.4.1 Filamentstrukturen und molekulare Motoren machen die Bewegung von Zellen und Zellbestandteilen möglich 38
- 2.4.2 Manche Zellen können in Wechselwirkung treten und Kolonien mit spezialisierten Funktionen bilden 39
- 2.4.3 Die Entwicklung vielzelliger Lebewesen erfordert die genau koordinierte Differenzierung von Zellen 40
- 2.4.4 Wegen der Einheitlichkeit biochemischer Vorgänge kann man durch die Untersuchung anderer Organismen viele Aufschlüsse über die Biologie des Menschen gewinnen 41
- 3 Struktur und Funktion der Proteine 45**
- 3.1 Proteine sind aus einem Repertoire von 20 Aminosäuren aufgebaut 47**
- 3.2 Primärstruktur: Peptidbindungen verknüpfen die Aminosäuren zu Polypeptidketten 56**
- 3.2.1 Proteine besitzen spezifische Aminosäuresequenzen, die durch Gene festgelegt werden 57
- 3.2.2 Polypeptidketten sind flexibel, aber dennoch in ihren Konformationsmöglichkeiten eingeschränkt 58

**3.3 Sekundärstruktur: Polypeptidketten können sich zu regelmäßigen Strukturen wie  $\alpha$ -Helix,  $\beta$ -Faltblatt, Kehren und Schleifen falten 61**



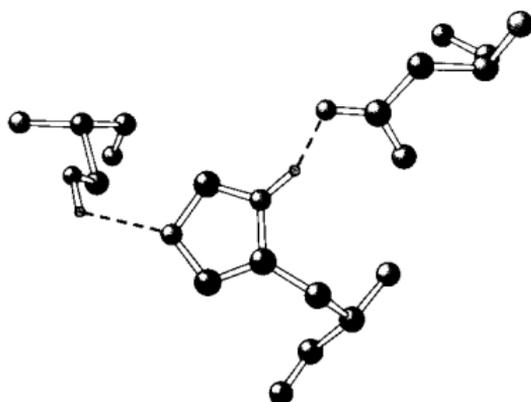
- 3.3.1 Die  $\alpha$ -Helix ist eine gewundene Struktur, die durch Wasserstoffbrücken innerhalb der Kette stabilisiert wird 62
- 3.3.2 Die  $\beta$ -Faltblatt-Struktur wird von Wasserstoffbrücken zwischen den Strängen stabilisiert 64
- 3.3.3 Polypeptidketten können ihre Richtung umkehren, indem sie Kehren und Schleifen ausbilden 66
- 3.4 Tertiärstruktur: Wasserlösliche Proteine falten sich zu kompakten Strukturen mit einem unpolaren Kern 67**
- 3.5 Quartärstruktur: Polypeptidketten können sich zu Komplexen aus vielen Untereinheiten zusammenfinden 69**
- 3.6 Die Aminosäuresequenz eines Proteins legt dessen dreidimensionale Struktur fest 71**
  - 3.6.1 Aminosäuren zeigen unterschiedliche Neigungen zur Ausbildung von  $\alpha$ -Helices,  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen und  $\beta$ -Kehren 72
  - 3.6.2 Die Faltung von Proteinen ist ein hochkooperativer Vorgang 74
  - 3.6.3 Die Proteinfaltung verläuft über eine fortschreitende Stabilisierung von Zwischenprodukten und nicht durch zufälliges Ausprobieren 75
  - 3.6.4 Die Vorhersage der dreidimensionalen Struktur aus der Aminosäuresequenz ist und bleibt eine schwierige Aufgabe 76
  - 3.6.5 Durch Modifikation und Spaltung erhalten Proteine neue Eigenschaften 77
- 4 Erforschung der Proteine 85**
  - 4.0.1 Das Proteom, die funktionelle Repräsentation des Genoms 86
  - 4.1 Die Aufreinigung eines Proteins ist der erste Schritt zum Verständnis seiner Funktion 87**
    - 4.1.1 Der Assay: Woran erkennen wir das Protein, nach dem wir suchen? 87
    - 4.1.2 Damit ein Protein aufgereinigt werden kann, muss es aus der Zelle freigesetzt werden 88
    - 4.1.3 Proteine lassen sich entsprechend ihrer Größe, Löslichkeit, Ladung und Bindungsaffinität aufreinigen 89

- 4.1.4 Proteine können durch Gelelektrophorese getrennt und anschließend sichtbar gemacht werden 91
- 4.1.5 Ein Protokoll zur Aufreinigung von Proteinen lässt sich quantitativ auswerten 95
- 4.1.6 Die Ultrazentrifugation eignet sich zur Trennung von Biomolekülen und zur Bestimmung des Molekulargewichts 96
- 4.1.7 Die Masse eines Proteins kann durch Massenspektrometrie präzise bestimmt werden 98
- 4.2 Aminosäuresequenzen können durch automatisierten Edman-Abbau bestimmt werden 100**
  - 4.2.1 Man kann Proteine spezifisch in kleine Peptide zerlegen, um die Analyse zu erleichtern 103
  - 4.2.2 Aminosäuresequenzen liefern vielfältige Informationen 105
  - 4.2.3 Die Gentechnik hat die Proteinsequenzierung revolutioniert 107
- 4.3 Die Immunologie liefert wichtige Methoden zur Untersuchung von Proteinen 107**
  - 4.3.1 Gegen ein Protein lassen sich spezifische Antikörper herstellen 108
  - 4.3.2 Monoklonale Antikörper von fast jeder gewünschten Spezifität sind leicht herzustellen 109
  - 4.3.3 Mithilfe eines enzymgekoppelten Immunoassays lassen sich Proteine nachweisen und quantifizieren 111
  - 4.3.4 Western-Blotting erlaubt den Nachweis von per Gelelektrophorese aufgetrennten Proteinen 112
  - 4.3.5 Mit Fluoreszenzfarbstoffen lassen sich Proteine in Zellen sichtbar machen 113
- 4.4 Peptide lassen sich mit automatisierten Festphasenmethoden synthetisieren 114**
- 4.5. Die dreidimensionale Struktur eines Proteins lässt sich durch NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallographie ermitteln 116**
  - 4.5.1 Die Kernspinresonanzspektroskopie vermag die Struktur von Proteinen in Lösung aufzuklären 117
  - 4.5.2 Die Röntgenkristallographie erhellt die dreidimensionale Struktur in ihren atomaren Einzelheiten 120
- 5 DNA, RNA und der Fluss der genetischen Information 129**
  - 5.1 Eine Nucleinsäure besteht aus vier verschiedenen Basen, die mit einem Rückgrat aus Zucker- und Phosphatgruppen verknüpft sind 131**
    - 5.1.1 RNA und DNA unterscheiden sich bezüglich der beteiligten Zucker und einer ihrer Basen 131
    - 5.1.2 Die monomeren Einheiten der Nucleinsäuren sind die Nucleotide 132
  - 5.2 Zwei Nucleinsäureketten mit komplementären Sequenzen können eine Doppelhelix bilden 134**
    - 5.2.1 Die Doppelhelix wird durch Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen stabilisiert 134

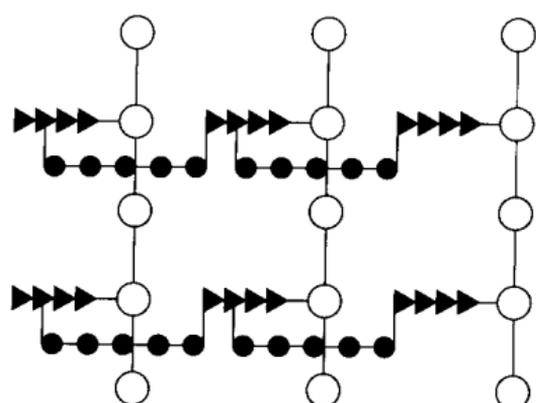


- 5.2.2 Die Doppelhelix ermöglicht die genaue Weitergabe von genetischer Information 136
- 5.2.3 Die Doppelhelix kann reversibel geschmolzen werden 138
- 5.2.4 Einige DNA-Moleküle sind ringförmig und bilden Superhelices 139
- 5.2.5 Einzelsträngige Nucleinsäuren können komplexe Formen annehmen. 139
- 5.3 DNA wird durch Polymerasen repliziert, die ihre Instruktionen von Matrizen beziehen 140**
- 5.3.1 DNA-Polymerasen katalysieren die Bildung von Phosphodiesterbrücken 141
- 5.3.2 Die Gene einiger Viren bestehen aus RNA 142
- 5.4 Genexpression bedeutet Umsetzung der in der DNA enthaltenen Information in funktionale Moleküle 143**
- 5.4.1 Bei der Genexpression spielen unterschiedliche Arten von RNA eine Rolle 143
- 5.4.2 Die gesamte zelluläre RNA wird von RNA-Polymerasen synthetisiert 144
- 5.4.3 RNA-Polymerasen erhalten ihre Instruktionen von DNA-Vorlagen 145
- 5.4.4 Die Transkription beginnt in der Nähe von Promotorstellen und endet an Terminationsstellen 146
- 5.4.5 Die Transfer-RNA fungiert bei der Proteinsynthese als Adaptermolekül 147
- 5.5 Die Aminosäuren werden ab einem bestimmten Startpunkt von Gruppen aus jeweils drei Basen codiert 147**
- 5.5.1 Die Haupteigenschaften des genetischen Codes 148
- 5.5.2 Die Messenger-RNA enthält Start- und Stoppsignale für die Proteinsynthese 149
- 5.5.3 Der genetische Code ist nahezu universell 150
- 5.6 Die meisten eukaryotischen Gene sind Mosaik aus Introns und Exons 151**
- 5.6.1 Durch RNA-Prozessierung entsteht reife RNA 151
- 5.6.2 Viele Exons codieren Proteindomänen 152
- 6 Erforschung der Gene 159**
- 6.1 Die Grundwerkzeuge der Genforschung 160**
- 6.1.1 Restriktionsenzyme spalten DNA in spezifische Fragmente 161
- 6.1.2 Restriktionsfragmente können durch Gelelektrophorese getrennt und sichtbar gemacht werden 162
- 6.1.3 DNA wird meistens durch kontrollierten Abbruch der Replikation sequenziert (Didesoxymethode nach Sanger) 163

- 6.1.4 DNA-Sonden und Gene können mit automatisierten Festphasenmethoden synthetisiert werden 164
- 6.1.5 Ausgewählte DNA-Sequenzen können mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) beliebig vermehrt werden 166
- 6.1.6 Die PCR ist eine leistungsfähige Technik in der medizinischen Diagnostik, der Forensik und der molekularen Evolution 167
- 6.2 Die Gentechnik hat die Biologie auf allen Ebenen revolutioniert 168**
  - 6.2.1 Restriktionsenzyme und DNA-Ligase sind unentbehrliche Werkzeuge für die Gentechnik 168
  - 6.2.2 Plasmide und der Phage  $\lambda$  sind bevorzugte Vektoren für die DNA-Klonierung in Bakterien 170
  - 6.2.3 Aus enzymatisch gespaltener genomischer DNA können einzelne Gene spezifisch kloniert werden 172
  - 6.2.4 Chromosomenwanderung erlaubt die effiziente Analyse langer DNA-Bereiche 174
- 6.3 Manipulation von Eukaryotengen 175**
  - 6.3.1 Mit mRNA hergestellte komplementäre DNA kann in Wirtszellen exprimiert werden 175
  - 6.3.2 Die Genexpressionslevel lassen sich vergleichend untersuchen 176
  - 6.3.3 In Eukaryotenzellen eingebaute neue Gene können effizient exprimiert werden 177
  - 6.3.4 Transgene Tiere beherbergen und exprimieren Gene, die in ihre Keimbahn eingeführt wurden 178
  - 6.3.5 Das Ausschalten von Genen liefert Hinweise auf deren Funktion 179
  - 6.3.6 Mit tumorinduzierenden Plasmiden kann man neue Gene in Pflanzenzellen einschleusen 180
- 6.4 Neuartige Proteine kann man durch ortsspezifische Mutagenese konstruieren 182**
  - 6.4.1 Gezielte Veränderungen der DNA können Proteine mit neuartigen Funktionen hervorbringen 182
  - 6.4.2 Die Gentechnologie hat neue Perspektiven eröffnet 183
- 7 Erforschung der Evolution 189**
  - 7.1 Homologe stammen von einem gemeinsamen Vorfahren ab 191**
  - 7.2 Die statistische Analyse von Sequenzalignments deckt Homologien auf 192**
    - 7.2.1 Die statistische Signifikanz von Alignments lässt sich durch Rearrangieren von Sequenzen ermitteln 194
    - 7.2.2 Entferntere evolutionäre Beziehungen lassen sich durch den Einsatz von Substitutionsmatrizes ermitteln 194
    - 7.2.3 Mithilfe von Datenbanken lassen sich homologe Sequenzen ausfindig machen 197
  - 7.3 Die Untersuchung der dreidimensionalen Struktur vermittelt ein besseres Verständnis von den evolutionären Verwandtschaftsbeziehungen 198**



- 7.3.1 Die Tertiärstruktur wird stärker konserviert als die Primärstruktur 198
- 7.3.2 Das Wissen um dreidimensionale Strukturen kann bei der Auswertung von Sequenzvergleichen überaus hilfreich sein 199
- 7.3.3 Motivwiederholungen lassen sich durch Sequenzvergleiche innerhalb einer Sequenz nachweisen 200
- 7.3.4 Konvergente Evolution: gemeinsame Lösungen für biochemische Probleme 201
- 7.3.5 Der Vergleich von RNA-Sequenzen ermöglicht Einblicke in die Sekundärstruktur 202
- 7.4 Auf der Basis von Sequenzinformationen lassen sich Stammbäume konstruieren 203**
- 7.5 Moderne Verfahren ermöglichen die experimentelle Untersuchung von Evolutionsprozessen 203**
- 7.5.1 In manchen Fällen lässt sich urtümliche DNA amplifizieren und sequenzieren 204
- 7.5.2 Die experimentelle Untersuchung der molekularen Evolution 204
- 8 Enzyme: Grundlegende Konzepte und Kinetik 209**
- 8.1 Enzyme sind leistungsstarke und hochspezifische Katalysatoren 210**
- 8.1.1 Viele Enzyme benötigen für ihre Aktivität Cofaktoren 211
- 8.1.2 Enzyme können verschiedene Energieformen ineinander umwandeln 212
- 8.1.3 Enzyme klassifiziert man anhand der Reaktionstypen, die sie katalysieren 213
- 8.2 Die freie Enthalpie ist eine wichtige thermodynamische Funktion zum Verständnis von Enzymen 214**
- 8.2.1 Die Änderung der freien Enthalpie liefert Informationen über die Spontaneität einer Reaktion, aber nicht über ihre Geschwindigkeit 214
- 8.2.2 Die Beziehung zwischen der Veränderung der freien Standardenthalpie und der Gleichgewichtskonstanten einer Reaktion 215
- 8.2.3 Enzyme können nur die Reaktionsgeschwindigkeit, aber nicht das Reaktionsgleichgewicht verschieben 217
- 8.3 Enzyme beschleunigen Reaktionen durch Erleichterung der Bildung von Übergangszuständen 217**
- 8.3.1 Die Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes ist der erste Schritt bei der enzymatischen Katalyse 219

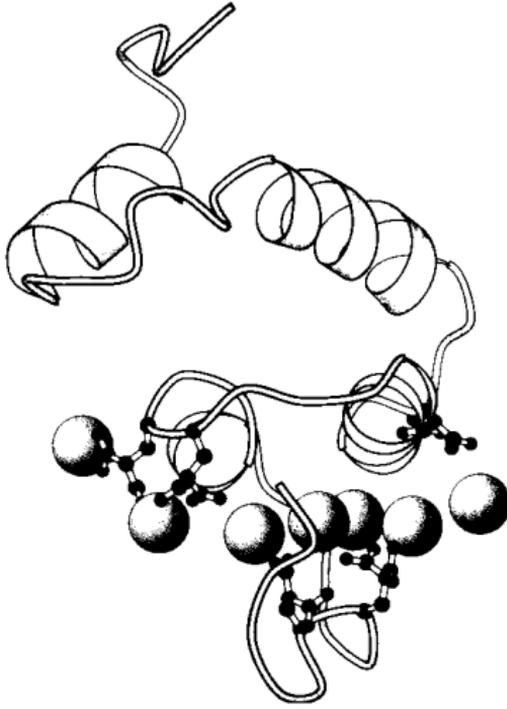


- 8.3.2 Die aktiven Zentren von Enzymen haben einige gemeinsame Eigenschaften 220
- 8.4. Das Michaelis-Menten-Modell erklärt die kinetischen Eigenschaften vieler Enzyme 222**
- 8.4.1 Die Bedeutung der  $K_M$ - und  $V_{max}$ -Werte 225
- 8.4.2 Das kinetische Optimum der enzymatischen Katalyse: das  $k_{kat}/K_M$ -Kriterium 226
- 8.4.3 Die meisten biochemischen Reaktionen beinhalten mehrere Substrate 228
- 8.4.4 Allosterische Enzyme gehorchen nicht der Michaelis-Menten-Kinetik 230
- 8.5 Enzyme können durch spezifische Moleküle gehemmt werden 230**
- 8.5.1 Kompetitive und nichtkompetitive Hemmung lassen sich kinetisch unterscheiden 231
- 8.5.2 Irreversible Inhibitoren können zur Untersuchung des aktiven Zentrums verwendet werden 232
- 8.5.3 Analoga des Übergangszustands sind starke Enzyminhibitoren 235
- 8.5.4 Katalytische Antikörper demonstrieren die Wichtigkeit der selektiven Bindung des Übergangszustands für die Enzymaktivität 235
- 8.5.5 Penicillin hemmt irreversibel ein Schlüsselenzym der Zellwandsynthese in Bakterien 236
- 8.6 Vitamine und Coenzyme 238**
- 8.6.1 Wasserlösliche Vitamine fungieren als Coenzyme 239
- 8.6.2 Fettlösliche Vitamine sind an so unterschiedlichen Prozessen wie der Blutgerinnung und dem Sehvorgang beteiligt 241
- 9 Katalytische Strategien 249**
- 9.0.1 Einige grundlegende katalytische Mechanismen sind vielen Enzymen gemeinsam 250
- 9.1 Proteasen ermöglichen eine schwer durchführbare Reaktion 251**
- 9.1.1 Chymotrypsin besitzt einen hochreaktiven Serinrest 252
- 9.1.2 Die Chymotrypsinreaktion erfolgt in zwei Schritten, die über ein kovalent gebundenes Zwischenprodukt miteinander verknüpft sind 253
- 9.1.3 Serin ist Teil einer katalytischen Triade mit Histidin und Aspartat 254
- 9.1.4 Katalytische Triaden kommen auch bei anderen hydrolytischen Enzymen vor 256
- 9.1.5 Die katalytische Triade wurde mithilfe ortsspezifischer Mutagenese genau untersucht 258

- 9.1.6 Cystein-, Aspartat- und Metalloproteasen sind weitere wichtige Klassen von peptidspaltenden Enzymen 259
- 9.1.7 Proteaseinhibitoren sind wichtige Medikamente 262
- 9.2 Carboanhydrasen machen eine schnelle Reaktion noch schneller 263**
  - 9.2.1 Carboanhydrasen enthalten ein gebundenes Zinkion, das für die katalytische Aktivität essenziell ist 263
  - 9.2.2 Bei der Katalyse kommt es zur Aktivierung eines Wassermoleküls durch Zink 264
  - 9.2.3 Ein Protonen-Shuttle ermöglicht die schnelle Regeneration der aktiven Enzymform 266
  - 9.2.4 Durch konvergente Evolution sind bei verschiedenen Carboanhydrasen aktive Zentren auf der Basis von Zink entstanden 267
- 9.3 Restriktionsenzyme führen hochspezifische Spaltungsreaktionen an DNA aus 268**
  - 9.3.1 Die Spaltung erfolgt über eine *in-line*-Verdrängung des 3'-Sauerstoffatoms am Phosphor durch magnesiumaktiviertes Wasser 269
  - 9.3.2 Restriktionsenzyme benötigen für die katalytische Aktivität Magnesium 271
  - 9.3.3 Der vollständige katalytische Apparat bildet sich nur mit Komplexen aus passenden DNA-Molekülen und sichert so die Spezifität 272
  - 9.3.4 Typ-II-Restriktionsenzyme besitzen einen übereinstimmenden katalytischen Core-Bereich und sind wahrscheinlich durch horizontalen Gentransfer miteinander verwandt 275
- 9.4 Nucleosidmonophosphat-Kinasen katalysieren den Austausch von Phosphorylgruppen ohne vorhergehende Hydrolyse 276**
  - 9.4.1 NMP-Kinasen sind eine Familie von Enzymen, die P-Schleifen-Strukturen enthalten 277
  - 9.4.2 Komplexe von Nucleosidtriphosphaten mit Magnesium (oder Mangan) sind die eigentlichen Substrate für grundsätzlich alle NTP-abhängigen Enzyme 278
  - 9.4.3 Die Bindung von ATP induziert starke Konformationsänderungen 279
  - 9.4.4 P-Schleife-NTPase-Domänen sind in zahlreichen wichtigen Proteinen vorhanden 280
- 10 Regulatorische Strategien: Enzyme und Hämoglobin 287**
  - 10.1 Die Aspartat-Transcarbamoylase wird durch das Endprodukt der Pyrimidinbiosynthese allosterisch gehemmt 289**
    - 10.1.1 Die Aspartat-Transcarbamoylase besteht aus regulatorischen und katalytischen Untereinheiten, die sich voneinander trennen können 290
    - 10.1.2 Allosterische Wechselwirkungen in der ATCase werden von großen Veränderungen der Quartärstruktur vermittelt 291
    - 10.1.3 Allosterisch regulierte Enzyme folgen nicht der Michaelis-Menten-Kinetik 294
    - 10.1.4 Allosterische Regulatoren modulieren das T-R-Gleichgewicht 294
    - 10.1.5 Das konzertierte Modell lässt sich in quantitativer Form ausdrücken 295

10.1.6 Auch mit sequenziellen Modellen lassen sich allosterische Effekte erklären 296

**10.2 Hämoglobin ermöglicht einen effizienten Sauerstofftransport durch kooperative Bindung 297**



10.2.1 Die Sauerstoffbindung induziert grundlegende Strukturveränderungen an den Eisenbindungsstellen im Hämoglobin 297

10.2.2 Die Sauerstoffbindung führt im Hämoglobin zu einer ausgeprägten Veränderung der Quartärstruktur 298

10.2.3 Einstellen der Affinität des Hämoglobins: die Wirkung von 2,3-Bisphosphoglycerat 299

10.2.4 Der Bohr-Effekt: Wasserstoffionen und Kohlendioxid fördern die Freisetzung von Sauerstoff 300

**10.3 Isozyme ermöglichen die Regulation in spezifischen Geweben und bestimmten Entwicklungsstadien 301**

**10.4 Kovalente Modifikationen sind ein Mittel für die Regulation der Enzymaktivität 302**

10.4.1 Phosphorylierung ist ein sehr effektiver Mechanismus, um die Aktivität von Zielproteinen zu regulieren 303

10.4.2 Zyklisches AMP aktiviert die Proteinkinase A durch Veränderung der Quartärstruktur 305

10.4.3 ATP und das Substratprotein binden an eine tiefe Spalte der katalytischen Untereinheit von Proteinkinase A 306

**10.5 Viele Enzyme werden durch eine spezifische proteolytische Spaltung aktiviert 307**

10.5.1 Chymotrypsinogen wird durch spezifische Spaltung einer einzigen Peptidbindung aktiviert 308

10.5.2 Die proteolytische Aktivierung von Chymotrypsinogen lässt eine Substratbindungsstelle entstehen 309

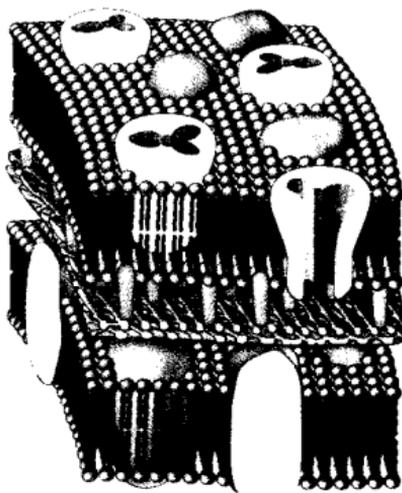
10.5.3 Die Erzeugung von Trypsin aus Trypsinogen führt zur Aktivierung von anderen Zymogenen 309

10.5.4 Für einige proteolytische Enzyme gibt es spezifische Inhibitoren 310

10.5.5 Die Blutgerinnung erfolgt über eine Kaskade von Zymogenaktivierungen 312

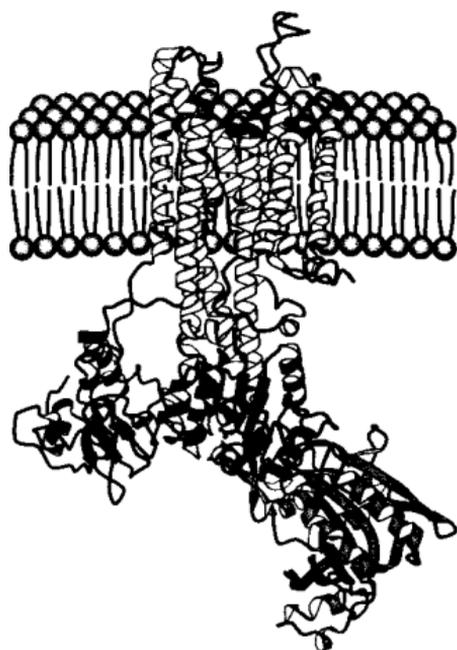
- 10.5.6 Fibrinogen wird durch Thrombin in ein Fibringerinnsel umgewandelt 313
- 10.5.7 Eine Vitamin-K-abhängige Modifikation bereitet Prothrombin für die Aktivierung vor 315
- 10.5.8 Die Bluterkrankheit (Hämophilie) verriet einen frühen Gerinnungsschritt 316
- 10.5.9 Der Gerinnungsprozess muss genau reguliert werden 316
  
- 11 Kohlenhydrate 323
- 11.1 Monosaccharide sind Aldehyde oder Ketone mit vielen Hydroxylgruppen 324**
  - 11.1.1 Pentosen und Hexosen zyklisieren zu Furanose- und Pyranoseringen 326
  - 11.1.2 Die Konformation der Pyranose- und Furanoseringe 328
  - 11.1.3 Kohlenhydrate sind mit Alkoholen und Aminen durch glykosidische Bindungen verknüpft 329
- 11.2 Komplexe Kohlenhydrate entstehen durch Verknüpfung von Monosacchariden 330**
  - 11.2.1 Saccharose, Lactose und Maltose sind die häufigsten Disaccharide 330
  - 11.2.2 Glykogen und Stärke sind mobilisierbare Glucosespeicher 331
  - 11.2.3 Die Cellulose, das wichtigste strukturbildende Polymer der Pflanzen, besteht aus linearen Ketten von Glucoseeinheiten 331
  - 11.2.4 Glykosaminoglykane sind anionische Polysaccharidketten aus repetitiven Disaccharideinheiten 332
  - 11.2.5 Für die Oligosaccharidsynthese sind spezifische Enzyme verantwortlich 333
- 11.3 Die Bindung von Kohlenhydraten an Proteine führt zu Glykoproteinen 334**
  - 11.3.1 Kohlenhydrate können an Proteine durch Asparagin (*N*-glykosidisch) oder durch Serin oder Threonin (*O*-glykosidisch) gebunden werden 335
  - 11.3.2 Die Glykosylierung der Proteine findet im endoplasmatischen Reticulum und im Golgi-Komplex statt 335
  - 11.3.3 *N*-glykosidische Glykoproteine erhalten ihre ersten Kohlenhydrate von Dolicholdonoren im endoplasmatischen Reticulum 336
  - 11.3.4 Zur weiteren Glykosylierung und Sortierung bringen Transportvesikel Proteine vom ER zum Golgi-Komplex 338
  - 11.3.5 Mannose-6-phosphat lenkt lysosomale Enzyme zu ihrem Bestimmungsort 339
  - 11.3.6 Angefügte und abgespaltene Glucosereste helfen bei der Proteinfaltung 339
  - 11.3.7 Oligosaccharide können „sequenziert“ werden 340
- 11.4 Lectine sind spezifische kohlenhydratbindende Proteine 341**
  - 11.4.1 Lectine vermitteln Wechselwirkungen zwischen Zellen 342
  - 11.4.2 Influenzaviren binden an Sialinsäurereste 343

- 12 Lipide und Zellmembranen 349
- 12.1 Viele gemeinsame Merkmale bilden die Grundlage für die Vielfalt biologischer Membranen 350
- 12.2 Fettsäuren sind die Hauptbestandteile der Lipide 351



- 12.2.1 Die Nomenklatur der Fettsäuren 351
- 12.2.2 Fettsäuren variieren in Kettenlänge und Sättigungsgrad 352
- 12.3 Es gibt drei Haupttypen von Membranlipiden 352
  - 12.3.1 Phospholipide stellen den größten Anteil der Membranlipide 353
  - 12.3.2 Die Membranen der Archaea enthalten Etherlipide mit verzweigten Ketten 354
  - 12.3.3 Membranlipide können auch Kohlenhydrateinheiten enthalten 355
  - 12.3.4 Cholesterin ist ein Lipid mit einem Steroidgerüst 355
  - 12.3.5 Ein Membranlipid ist ein amphipathisches Moleküle mit einem hydrophilen und einem hydrophoben Anteil 356
- 12.4 Phospholipide und Glykolipide bilden in wässrigen Medien leicht bimolekulare Schichten 356
  - 12.4.1 Aus Phospholipiden können Lipidvesikel entstehen 358
  - 12.4.2 Lipiddoppelschichten sind für Ionen und die meisten polaren Moleküle nicht permeabel 359
- 12.5 Proteine bewerkstelligen die meisten Prozesse an Membranen 359
  - 12.5.1 Proteine sind in der Lipiddoppelschicht unterschiedlich angeordnet 360
  - 12.5.2 Zwischen Proteinen und Membranen gibt es verschiedene Wechselwirkungen 361
  - 12.5.3 Kovalent gebundene hydrophobe Gruppen verbinden Proteine mit Membranen 364
  - 12.5.4 Transmembranhelices können aus Aminosäuresequenzen exakt vorausgesagt werden 364
- 12.6 Lipide und viele Membranproteine diffundieren schnell in der Membranebene 366
  - 12.6.1 Das Flüssigmosaikmodell erlaubt laterale Bewegung in der Membran, aber keinen Wechsel der Membranseite 367
  - 12.6.2 Die Membranfluidität wird von der Fettsäurezusammensetzung und vom Cholesteringehalt bestimmt 368

- 12.6.3 Alle biologischen Membranen sind asymmetrisch 369
- 12.7 Eukaryotenzellen enthalten Kompartimente, die von inneren Membranen umgeben sind 369**
- 12.7.1 Proteine werden durch Signalsequenzen zu spezifischen Kompartimenten gelenkt 370
- 12.7.2 Membranknospung (*budding*) und -fusion bestimmen viele wichtige biologische Prozesse 372
- 13 Membrankanäle und -pumpen 377**
- 13.1 Der Transport von Molekülen durch eine Membran kann aktiv oder passiv sein 378**
- 13.1.1 Viele Moleküle benötigen Proteintransporter, um Membranen zu durchqueren 378
- 13.1.2 Die freie Enthalpie, die in Konzentrationsgradienten enthalten ist, kann quantitativ bestimmt werden 379
- 13.2 Eine Familie von Membranproteinen nutzt die ATP-Hydrolyse, um Ionen durch Membranen zu pumpen 380**
- 13.2.1 Die  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase des sarcoplasmatischen Reticulums ist ein integrales Membranprotein 381
- 13.2.2 ATPasen vom P-Typ wurden in der Evolution konserviert und haben viele verschiedene Funktionen 382
- 13.2.3 Digitalis hemmt spezifisch die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -Pumpe, indem es ihre Dephosphorylierung blockiert 383
- 13.3 Multidrug-Resistenz und Cystische Fibrose illustrieren eine Familie von Membranproteinen mit ATP-bindenden Kassetten 383**



- 13.4 Sekundäre Transporter nutzen einen Konzentrationsgradienten, um die Bildung eines anderen Konzentrationsgradienten anzutreiben 384**
- 13.5 Spezifische Kanäle transportieren Ionen rasch durch Membranen 386**
- 13.5.1 Mit Patch-Clamp-Leitfähigkeitsmessungen kann man die Aktivität eines einzelnen Kanals bestimmen 387
- 13.5.2 Ionenkanalproteine sind aus ähnlichen Einheiten aufgebaut 387

- 13.5.3 Aktionspotenziale entstehen durch vorübergehende Änderungen der  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Permeabilität 390
- 13.5.4 Der Natriumkanal ist ein Beispiel für einen spannungskontrollierten Kanal 391
- 13.5.5 Kaliumkanäle sind homolog zum Natriumkanal 392
- 13.5.6 Die Struktur eines Kaliumkanals enthält die Grundlage für den schnellen, spezifischen Ionenfluss 392
- 13.5.7 Mit der Struktur des Kaliumkanals lassen sich die hohen Transportgeschwindigkeiten erklären 395
- 13.5.8 Der Kanal wird durch Verschluss der Pore inaktiviert: das Kugel-Ketten-Modell 396
- 13.6 *Gap junctions* ermöglichen den Fluss von Ionen und kleinen Molekülen zwischen kommunizierenden Zellen 397**

## II. Übertragung und Speicherung von Energie

- 14 Der Stoffwechsel: Konzepte und Grundmuster 407**
  - 14.0.1 Zellen wandeln verschiedene Formen von Energie ineinander um 408
  - 14.1 Der Metabolismus besteht aus vielen gekoppelten Reaktionen 409**
    - 14.1.1 Eine thermodynamisch ungünstige Reaktion kann durch eine günstige Reaktion angetrieben werden 410
    - 14.1.2 ATP ist die universelle Währung der freien Enthalpie in biologischen Systemen 411
    - 14.1.3 Die ATP-Hydrolyse treibt den Metabolismus, indem sie das Gleichgewicht gekoppelter Reaktionen verschiebt 412
    - 14.1.4 Die strukturelle Grundlage für das hohe Phosphorylgruppenübertragungspotenzial des ATP 413
    - 14.1.5 Das Phosphorylgruppenübertragungspotenzial ist eine wichtige Form der Energieumwandlung in der Zelle 414
  - 14.2 Die Oxidation von Kohlenstoffverbindungen ist für die Zelle eine wichtige Energiequelle 415**
    - 14.2.1 Verbindungen mit hohem Phosphorylgruppenübertragungspotenzial können die Kohlenstoffoxidation an die ATP-Synthese koppeln 416
    - 14.2.2 Ionengradienten über eine Membran sind eine wichtige Form zellulärer Energie, die an die ATP-Synthese gekoppelt werden kann 417
    - 14.2.3 Die einzelnen Abschnitte der Energiegewinnung aus Nahrungsstoffen 417
  - 14.3 Stoffwechselwege enthalten viele wiederkehrende Muster 418**
    - 14.3.1 Aktivierte Carrier sind charakteristisch für den modularen Aufbau und die Wirtschaftlichkeit des Stoffwechsels 418
    - 14.3.2 Schlüsselreaktionen wiederholen sich im Stoffwechsel 421

- 14.3.3 Stoffwechselprozesse werden auf drei grundlegende Arten reguliert 425
- 14.3.4 Evolution von Stoffwechselwegen 426
- 15 **Signaltransduktionswege: eine Einführung in den Informationsstoffwechsel** 431
  - 15.0.1 Signalübertragung beruht auf molekularen Schaltkreisen: ein Überblick 432
  - 15.1 **Rezeptoren mit sieben Transmembranhelices ändern nach der Bindung eines Liganden ihre Konformation und aktivieren G-Proteine** 434
    - 15.1.1 Die Bindung eines Liganden an einen 7TM-Rezeptor führt zur Aktivierung eines G-Proteins 435
    - 15.1.2 G-Proteine wechseln zwischen der Bindung von GDP und GTP hin und her 436
    - 15.1.3 Aktivierte G-Proteine binden an andere Proteine und übertragen so das Signal 438
    - 15.1.4 G-Proteine gehen durch Hydrolyse des GTP spontan wieder in den Ausgangszustand über 438
    - 15.1.5 Zyklisches AMP regt über Aktivierung der Proteinkinase A die Phosphorylierung vieler Zielproteine an 439
  - 15.2 **Die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-bisphosphat durch die Phospholipase C lässt zwei Botenstoffe entstehen** 440
    - 15.2.1 Inositol-1,4,5-trisphosphat öffnet Kanäle, sodass Calciumionen aus Speichern in der Zelle freigesetzt werden 442
    - 15.2.2 Diacylglycerin aktiviert die Proteinkinase C, die viele Zielproteine phosphoryliert 443
  - 15.3 **Calcium ist im Cytosol ein weit verbreiteter Botenstoff** 445
    - 15.3.1 Mit Ionophoren kann man die Veränderungen der Calciumkonzentration sichtbar machen 445
    - 15.3.2 Calcium aktiviert das Regulationsprotein Calmodulin, das viele Enzyme und Transportproteine stimuliert 447
  - 15.4 **Manche Rezeptoren bilden nach der Ligandenbindung Dimere und geben Signale durch gegenseitige Phosphorylierung weiter** 449
    - 15.4.1 Manche Rezeptoren enthalten Tyrosin-Kinase-Domänen in ihrer kovalenten Struktur 452
    - 15.4.2 Ras: eine weitere Klasse von G-Proteinen für die Signalübertragung 453
  - 15.5 **Defekte in Signaltransduktionswegen können zu Krebs und anderen Krankheiten führen** 454
    - 15.5.1 Proteinkinaseinhibitoren könnten wirksame Krebsmedikamente sein 456
    - 15.5.2 Cholera und Keuchhusten entstehen durch die veränderte Aktivität von G-Proteinen 457
  - 15.6 **Immer wiederkehrende Merkmale der Signaltransduktionswege machen entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaftsverhältnisse deutlich** 457

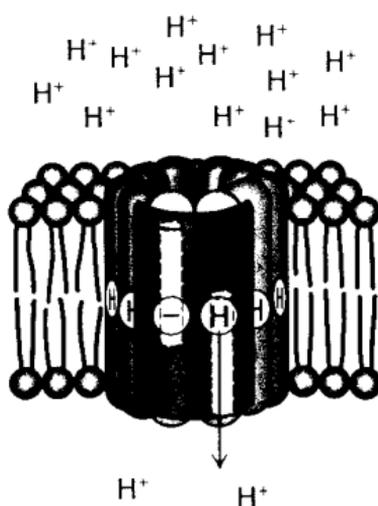
- 16 Glykolyse und Gluconeogenese 465
- 16.0.1 Glucose ist für die meisten Organismen ein wichtiger Brennstoff 466
- 16.0.2 Gärungen erzeugen in Abwesenheit von Sauerstoff nutzbare Energie 467
- 16.1 Die Glykolyse ist ein energieumwandelnder Stoffwechselweg in vielen Organismen 468**
- 16.1.1 Die Hexokinase fängt Glucose in der Zelle ein und beginnt die Glykolyse 468
- 16.1.2 Bildung von Fructose-1,6-bisphosphat aus Glucose-6-phosphat 470
- 16.1.3 Die Aldolase spaltet das C<sub>6</sub>-Kohlenhydrat in zwei C<sub>3</sub>-Fragmente 471
- 16.1.4 Die Triosephosphat-Isomerase gewinnt ein C<sub>3</sub>-Fragment zurück 472
- 16.1.5 Energieumwandlung: Über ein Thioester-Zwischenprodukt sind Phosphorylierung und Oxidation des Glycerinaldehyd-3-phosphats miteinander verbunden 474
- 16.1.6 Die Bildung von ATP aus 1,3-Bisphosphoglycerat 476
- 16.1.7 Die Erzeugung eines weiteren ATP und die Bildung von Pyruvat 477
- 16.1.8 Der Energiegewinn aus der Umwandlung von Glucose in Pyruvat 478



- 16.1.9 Die Aufrechterhaltung des Redoxgleichgewichts: Die unterschiedliche Verwertung des Pyruvats 479
- 16.1.10 Die NAD<sup>+</sup>-Bindungsstelle ist bei vielen Dehydrogenasen sehr ähnlich 481
- 16.1.11 Der Eintritt von Fructose und Galactose in die Glykolyse 481
- 16.1.12 Viele Erwachsene vertragen keine Milch, weil ihnen die Lactase fehlt 483
- 16.1.13 Wenn die Transferase fehlt, ist Galactose stark toxisch 484
- 16.2 Die Glykolyse wird streng kontrolliert 485**
- 16.2.1 Die Phosphofruktokinase ist das Schlüsselenzym bei der Kontrolle der Glykolyse 485
- 16.2.2 Ein reguliertes bifunktionelles Enzym synthetisiert Fructose-2,6-bisphosphat und baut es ab 487
- 16.2.3 Hexokinase und Pyruvat-Kinase bestimmen ebenfalls die Geschwindigkeit der Glykolyse 488
- 16.2.4 Eine Familie von Transportproteinen ermöglicht es der Glucose, in tierische Zellen zu gelangen oder sie zu verlassen 490
- 16.2.5 Krebs und Glykolyse 491

- 16.3 Glucose lässt sich aus Molekülen, die keine Kohlenhydrate sind, synthetisieren** 491
  - 16.3.1 Die Gluconeogenese ist keine Umkehr der Glykolyse 493
  - 16.3.2 Die Umwandlung von Pyruvat in Phosphoenolpyruvat beginnt mit der Bildung von Oxalacetat 494
  - 16.3.3 Oxalacetat wird in das Cytosol eingeschleust und in Phosphoenolpyruvat umgewandelt 495
  - 16.3.4 Die Umwandlung von Fructose-1,6-bisphosphat in Fructose-6-phosphat und Orthophosphat ist ein irreversibler Schritt 496
  - 16.3.5 Die Bildung freier Glucose ist ein wichtiger Kontrollpunkt 496
  - 16.3.6 Sechs Phosphorylgruppen mit hohem Übertragungspotenzial müssen für die Synthese von Glucose aus Pyruvat aufgewendet werden 497
- 16.4 Gluconeogenese und Glykolyse werden reziprok reguliert** 498
  - 16.4.1 Substratzyklen verstärken Stoffwechselsignale und erzeugen Wärme 499
  - 16.4.2 Das bei der Muskelkontraktion entstehende Lactat und Alanin wird von anderen Organen verwendet 500
  - 16.4.3 Glykolyse und Gluconeogenese sind durch die Evolution miteinander verbunden 502
- 17 Der Citratzyklus** 509
  - 17.0.1 Ein Überblick über den Citratzyklus 510
  - 17.1 Der Citratzyklus oxidiert Einheiten aus zwei Kohlenstoffatomen** 511
    - 17.1.1 Die Entstehung des Acetyl-CoA aus Pyruvat 511
    - 17.1.2 Durch flexible Bindungen kann sich das Liponamid zwischen verschiedenen Zentren bewegen 514
    - 17.1.3 Die Citrat-Synthase bildet Citrat aus Oxalacetat und Acetyl-Coenzym A 516
    - 17.1.4 Citrat wird zu Isocitrat isomerisiert 518
    - 17.1.5 Isocitrat wird durch Oxidation und Decarboxylierung in  $\alpha$ -Ketoglutarat überführt 519
    - 17.1.6 Succinyl-CoA entsteht durch oxidative Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat 519
    - 17.1.7 Eine Verbindung mit hohem Phosphorylgruppenübertragungspotenzial geht aus Succinyl-CoA hervor 520
    - 17.1.8 Die Regenerierung von Oxalacetat durch Oxidation von Succinat 522
    - 17.1.9 Die Stöchiometrie des Citratzyklus 523
  - 17.2 Der Eintritt in den Citratzyklus und sein Stoffumsatz werden kontrolliert** 525
    - 17.2.1 Die Regulation des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes erfolgt allosterisch und durch reversible Phosphorylierung 525
    - 17.2.2 Der Citratzyklus wird an verschiedenen Stellen kontrolliert 526
  - 17.3 Der Citratzyklus liefert zahlreiche Biosynthesevorstufen** 526
    - 17.3.1 Der Citratzyklus muss schnell aufgefüllt werden 527

- 17.3.2 Die Entgleisung des Pyruvatstoffwechsels ist die Ursache von Beriberi sowie von Quecksilber- und Arsenitvergiftungen 527
- 17.3.3 Spekulationen zur Evolution des Citratzyklus 529
- 17.4 Der Glyoxylatzyklus ermöglicht es Pflanzen und Bakterien, mit Acetat zu wachsen 529**
- 18 Die oxidative Phosphorylierung 535**
- 18.1 Die oxidative Phosphorylierung findet bei Eukaryoten in den Mitochondrien statt 537**
- 18.1.1 Mitochondrien sind von einer Doppelmembran umschlossen 537
- 18.1.2 Mitochondrien sind das Resultat eines endosymbiotischen Ereignisses 538
- 18.2 Die oxidative Phosphorylierung hängt vom Elektronentransfer ab 539**
- 18.2.1 Elektronen hoher Energie: Redoxpotenziale und Änderungen der freien Enthalpie 539
- 18.2.2 Eine Potenzialdifferenz von 1,14 V zwischen NADH und  $O_2$  treibt die Elektronentransportkette an und begünstigt die Bildung eines Protonengradienten 541
- 18.2.3 Elektronen können zwischen Gruppen übertragen werden, die nicht in Kontakt stehen 542
- 18.3 Die Atmungskette besteht aus vier Komplexen: drei Protonenpumpen und einer direkten Verbindung zum Citratzyklus 543**



- 18.3.1 Am Anfang der Atmungskette werden Elektronen mit hohem Potenzial vom NADH auf die NADH-Q-Oxidoreduktase übertragen 544
- 18.3.2 Über Ubichinol treten Elektronen vom  $FADH_2$  der Flavoproteine in die Atmungskette ein 547
- 18.3.3 Die Elektronen fließen vom Ubichinol über die Q-Cytochrom-c-Oxidoreduktase zum Cytochrom c 547
- 18.3.4 Transmembrantransport von Protonen: der Q-Zyklus 548
- 18.3.5 Die Cyrochrom-c-Oxidase katalysiert die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasser 549
- 18.3.6 Das Superoxidradikal und andere toxische Derivate des  $O_2$  werden durch Schutzenzyme abgefangen 552
- 18.3.7 Die Konformation des Cytochrom c blieb im Wesentlichen mehr als eine Milliarde Jahre lang konstant 553

- 18.4 Ein Protonengradient treibt die ATP-Synthese an** 554
  - 18.4.1 Die ATP-Synthase besteht aus einer protonenleitenden und einer katalytischen Einheit 555
  - 18.4.2 Der Protonenfluss durch die ATP-Synthase führt zur Freisetzung von fest gebundenem ATP: der Mechanismus des Bindungswechsels 556
  - 18.4.3 Der kleinste molekulare Motor der Welt: die Rotationskatalyse 558
  - 18.4.4 Der Protonenfluss rund um den c-Ring treibt die ATP-Synthese an 559
  - 18.4.5 ATP-Synthase und G-Proteine besitzen mehrere gemeinsame Eigenschaften 560
- 18.5 Viele Shuttle-Systeme ermöglichen den Transport durch mitochondriale Membranen** 561
  - 18.5.1 Die Elektronen des cytosolischen NADH gelangen durch Shuttle-Systeme in die Mitochondrien 561
  - 18.5.2 Der Eintritt von ADP in die Mitochondrien ist mit dem Austritt von ATP durch eine ATP-ADP-Translokase gekoppelt 562
  - 18.5.3 Die mitochondrialen Transporter für Metaboliten haben ein gemeinsames dreiteiliges Strukturmotiv 563
- 18.6 Die Regulation der oxidativen Phosphorylierung wird hauptsächlich durch den ATP-Bedarf bestimmt** 564
  - 18.6.1 Die vollständige Oxidation der Glucose ergibt etwa 30 ATP 564
  - 18.6.2 Die Geschwindigkeit der oxidativen Phosphorylierung wird durch den ATP-Bedarf bestimmt 565
  - 18.6.3 Die oxidative Phosphorylierung kann an vielen Stellen gehemmt werden 566
  - 18.6.4 Ein Kurzschluss im Protonengradienten erzeugt Wärme 567
  - 18.6.5 Mitochondrienkrankheiten werden entdeckt 567
  - 18.6.6 Mitochondrien spielen bei der Apoptose eine Schlüsselrolle 568
  - 18.6.7 Energieübertragung durch Protonengradienten: ein zentrales Prinzip der Bioenergetik 568
- 19 Die Lichtreaktionen der Photosynthese** 575
  - 19.0.1 Die Photosynthese im Überblick 576
  - 19.1 Die Photosynthese findet in den Chloroplasten statt** 577
    - 19.1.1 Die Primärprozesse der Photosynthese laufen in den Thylakoidmembranen ab 578
    - 19.1.2 Die Evolution der Chloroplasten 578
  - 19.2 Die Lichtabsorption durch Chlorophyll führt zu einem Elektronentransfer** 578
    - 19.2.1 Photosynthetisch aktive Bakterien und die photosynthetischen Reaktionszentren der grünen Pflanzen besitzen den gleichen Kern 580
    - 19.2.2 Ein spezielles Paar von Chlorophyllen führt zur Ladungstrennung 580

- 19.3 Zwei Photosysteme erzeugen in der sauerstoffproduzierenden Photosynthese einen Protonengradienten und NADPH 582**
- 19.3.1 Das Photosystem II überträgt Elektronen vom Wasser zum Plastochinon und erzeugt einen Protonengradienten 583
- 19.3.2 Das Cytochrom *bf* verbindet Photosystem II mit Photosystem I 585
- 19.3.3 Das Photosystem I verwendet Licht zur Erzeugung von Ferredoxin, einem starken Reduktionsmittel 586
- 19.3.4 Die Ferredoxin-NADP<sup>+</sup>-Reduktase überführt NADP<sup>+</sup> in NADPH 588
- 19.4 Ein Protonengradient über die Thylakoidmembran treibt die ATP-Synthese an 589**
- 19.4.1 Die ATP-Synthasen von Chloroplasten, Mitochondrien und Prokaryoten sind einander sehr ähnlich 589
- 19.4.2 Ein zyklischer Elektronenfluss durch das Photosystem I führt zur Produktion von ATP anstelle von NADPH 590
- 19.4.3 Die Absorption von acht Photonen erzeugt ein O<sub>2</sub>, zwei NADPH und drei ATP-Moleküle 591
- 19.5 Zusätzliche Pigmente leiten Energie in die Reaktionszentren 592**
- 19.5.1 Die Übertragung von Resonanzenergie erlaubt die Energiebewegung vom ursprünglichen Absorptionsort zum Reaktionszentrum 592
- 19.5.2 Lichtsammelnde Komplexe enthalten zusätzliche Chlorophylle und Carotinoide 593
- 19.5.3 Phycobilisomen dienen in Cyanobakterien und Rotalgen als molekulare Lichtleiter 594
- 19.5.4 Die Komponenten der Photosynthese sind hochorganisiert angeordnet 595
- 19.5.5 Viele Herbizide hemmen die Lichtreaktionen der Photosynthese 596
- 19.6 Die Fähigkeit, Licht in chemische Energie umzuwandeln, ist alt 596**
- 20 Der Calvin-Zyklus und der Pentosephosphatweg 603**
- 20.1 Der Calvin-Zyklus synthetisiert Hexosen aus Kohlendioxid und Wasser 604**
- 20.1.1 CO<sub>2</sub> reagiert mit Ribulose-1,5-bisphosphat unter Bildung von zwei Molekülen 3-Phosphoglycerat 605
- 20.1.2 Katalytische Unvollkommenheit: Die Rubisco katalysiert auch eine verschwenderische Oxygenasereaktion 607
- 20.1.3 Hexosephosphate werden aus Phosphoglycerat gebildet und Ribulose-1,5-bisphosphat wird regeneriert 609
- 20.1.4 Drei ATP und zwei NADPH werden verbraucht, um CO<sub>2</sub> auf die Energiestufe einer Hexose zu überführen 611
- 20.1.5 Stärke und Saccharose sind die wichtigsten Kohlenhydratspeicher der Pflanzen 612

**20.2 Die Aktivität des Calvin-Zyklus hängt von den Umweltbedingungen ab 612**

20.2.1 Die Rubisco wird durch Veränderungen der Protonen- und Magnesiumionenkonzentration aktiviert, die durch Licht hervorgerufen werden 613

20.2.2 Thioredoxin spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Calvin-Zyklus 613



20.2.3 Der C<sub>4</sub>-Weg tropischer Pflanzen beschleunigt die Photosynthese durch Anreicherung von CO<sub>2</sub> 614

20.2.4 Der Crassulaceensäurestoffwechsel erlaubt ein Wachstum in trockenen Ökosystemen 615

**20.3 Der Pentosephosphatweg erzeugt NADPH und C<sub>5</sub>-Kohlenhydrate 616**

20.3.1 Zwei NADPH werden bei der Umwandlung von Glucose-6-phosphat in Ribulose-5-phosphat erzeugt 617

20.3.2 Pentosephosphatweg und Glykolyse sind über die Transketolase und die Transaldolase miteinander verbunden 617

20.3.3 Transketolase und Transaldolase stabilisieren carbanionische Zwischenprodukte über verschiedene Mechanismen 619

**20.4 Der Stoffwechsel von Glucose-6-phosphat im Pentosephosphatweg ist mit der Glykolyse koordiniert 621**

20.4.1 Der NADP<sup>+</sup>-Spiegel kontrolliert die Geschwindigkeit des Pentosephosphatweges 621

20.4.2 Die Verwertung von Glucose-6-phosphat hängt vom Bedarf an NADPH, Ribose-5-phosphat und ATP ab 622

20.4.3 Im Spiegel betrachtet: der Calvin-Zyklus und der Pentosephosphatweg 624

**20.5 Die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase spielt eine Schlüsselrolle beim Schutz vor reaktiven Sauerstoffverbindungen 624**

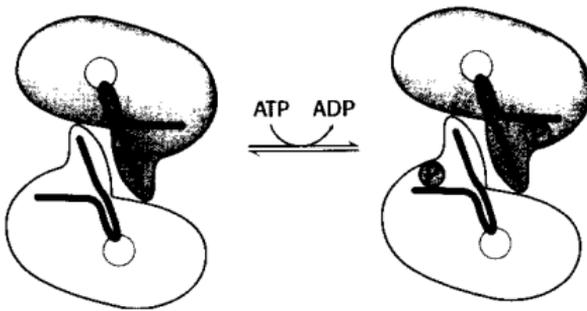
20.5.1 Ein Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ruft eine arzneimittelinduzierte hämolytische Anämie hervor 625

20.5.2 Ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel verleiht in einigen Fällen einen evolutionären Vorteil 626

**21 Der Glykogenstoffwechsel 631**

21.0.1 Ein Überblick über den Glykogenstoffwechsel 632

- 21.1 Der Glykogenabbau erfordert das Zusammenspiel mehrerer Enzyme** 633
- 21.1.1 Die Phosphorylase katalysiert die phosphorolytische Spaltung des Glykogens zu Glucose-1-phosphat 634
  - 21.1.2 Ein *debranching enzyme* ist ebenfalls zum Glykogenabbau notwendig 634
  - 21.1.3 Die Glucosephosphat-Mutase wandelt Glucose-1-phosphat in Glucose-6-phosphat um 636
  - 21.1.4 Die Leber enthält Glucose-6-phosphatase, ein Hydrolyseenzym, das der Muskulatur fehlt 636
  - 21.1.5 Pyridoxalphosphat ist an der phosphorolytischen Spaltung des Glykogens beteiligt 637
- 21.2 Die Phosphorylase wird durch allosterische Wechselwirkungen und reversible Phosphorylierung reguliert** 639



- 21.2.1 Die Muskelphosphorylase wird über die intrazelluläre Energieladung reguliert 639
  - 21.2.2 Die Leberphosphorylase erzeugt Glucose zum Nutzen anderer Gewebe 641
  - 21.2.3 Die Phosphorylase-Kinase wird durch Phosphorylierung und Calciumionen aktiviert 642
- 21.3 Adrenalin und Glucagon signalisieren den Bedarf, Glykogen abzubauen** 642
- 21.3.1 G-Proteine übertragen das Signal für den Beginn des Glykogenabbaus 643
  - 21.3.2 Der Glykogenabbau muss rasch gestoppt werden können 644
  - 21.3.3. Mit der Evolution der Glykogen-Phosphorylase wurde ihre Regulation immer ausgeklügelter 644
- 21.4 Glykogen wird auf verschiedenen Wegen synthetisiert und abgebaut** 645
- 21.4.1 UDP-Glucose ist eine aktivierte Form der Glucose 645
  - 21.4.2 Die Glykogen-Synthase katalysiert die Übertragung von Glucose aus der UDP-Glucose auf eine wachsende Kette 646
  - 21.4.3 Ein Verzweigungsenzym (*branching enzyme*) bildet  $\alpha$ -1,6-Bindungen 647
  - 21.4.4 Die Glykogen-Synthase ist das wichtigste regulatorische Enzym der Glykogensynthese 647
  - 21.4.5 Glykogen ist eine effiziente Speicherform der Glucose 648
- 21.5 Glykogenabbau und -synthese werden reziprok reguliert** 648
- 21.5.1 Die Proteinphosphatase 1 kehrt die Steuerungseffekte der Kinasen auf den Glykogenstoffwechsel um 649
  - 21.5.2 Insulin stimuliert die Glykogensynthese, indem es die Proteinphosphatase 1 aktiviert 650
  - 21.5.3 Der Glykogenstoffwechsel in der Leber reguliert den Blutglucosespiegel 650

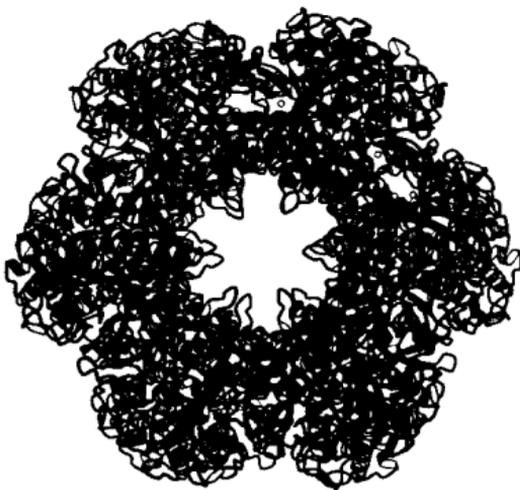
- 21.5.4 Glykogenspeicherkrankheiten kann man biochemisch verstehen 651
  
- 22 Der Fettsäurestoffwechsel 659**
  - 22.0.1 Ein Überblick über den Fettsäurestoffwechsel 660
  - 22.1 Triacylglycerine stellen hochkonzentrierte Energiespeicher dar 661**
    - 22.1.1 Lipide aus der Nahrung werden von Pankreas-Lipasen verdaut 662
    - 22.1.2 Nahrungsfette werden in Chylomikronen transportiert 663
  - 22.2 Um Fettsäuren als Brennstoff nutzen zu können, sind drei Verarbeitungsschritte erforderlich 663**
    - 22.2.1 Triacylglycerine werden durch cAMP-gesteuerte Lipasen hydrolysiert 664
    - 22.2.2 Vor der Oxidation werden Fettsäuren an Coenzym A gebunden 665
    - 22.2.3 Carnitin transportiert langkettige aktivierte Fettsäuren in die mitochondriale Matrix 666
    - 22.2.4 Acetyl-CoA, NADH und FADH<sub>2</sub> werden in jeder Runde der Fettsäureoxidation erzeugt 666
    - 22.2.5 Die vollständige Oxidation von Palmitat liefert 106 Moleküle ATP 668
  - 22.3 Für den Abbau bestimmter Fettsäuren sind zusätzliche Schritte erforderlich 669**
    - 22.3.1 Zur Oxidation ungesättigter Fettsäuren sind eine Isomerase und eine Reduktase erforderlich 669
    - 22.3.2 Ungeradzahlige Fettsäuren liefern im letzten Thiolyseschnitt Propionyl-Coenzym A 670
    - 22.3.3 Propionyl-CoA wird in einer Reaktion, für die Vitamin B<sub>12</sub> erforderlich ist, in Succinyl-CoA umgewandelt 671
    - 22.3.4 Fettsäuren werden auch in Peroxisomen oxidiert 673
    - 22.3.5 Wenn der Fettabbau vorherrscht, entstehen Ketonkörper aus Acetyl-CoA 674
    - 22.3.6 In einigen Geweben sind Ketonkörper der Hauptbrennstoff 675
    - 22.3.7 Tiere können Fettsäuren nicht in Glucose umwandeln 676
  - 22.4 Synthese und Abbau der Fettsäuren erfolgen auf getrennten Wegen 676**
    - 22.4.1 Der entscheidende Schritt in der Fettsäuresynthese ist die Bildung von Malonyl-Coenzym A 677
    - 22.4.2 Die Zwischenprodukte der Fettsäuresynthese sind an ein Acyl-Carrier-Protein (ACP) gebunden 677
    - 22.4.3 Der Verlängerungszyklus in der Fettsäuresynthese 678
    - 22.4.4 Fettsäuren werden in Eukaryoten von einem multifunktionellen Enzymkomplex synthetisiert 679
    - 22.4.5 Die flexible Phosphopantetheineinheit von ACP transportiert das Substrat von einem aktiven Zentrum zum anderen 680
    - 22.4.6 Die Stöchiometrie der Fettsäuresynthese 681
    - 22.4.7 Citrat transportiert Acetylgruppen zur Fettsäuresynthese aus den Mitochondrien in das Cytosol 682

- 22.4.8 Die Quellen des NADPH für die Fettsäuresynthese 682
- 22.4.9 Fettsäure-Synthase-Inhibitoren können nützliche Medikamente sein 683
- 22.4.10 Variationen eines Themas: Polyketid- und nichtribosomale Peptid-Synthetasen ähneln der Fettsäure-Synthase 683
- 22.5 Die Acetyl-CoA-Carboxylase spielt eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle des Fettsäurestoffwechsels 684**
- 22.6 Zusätzliche Enzyme führen die Verlängerung der Fettsäuren und die Einführung von Doppelbindungen durch 686**
  - 22.6.1 Membrangebundene Enzyme erzeugen ungesättigte Fettsäuren 686
  - 22.6.2 Eicosanoidhormone leiten sich von mehrfach ungesättigten Fettsäuren ab 687
- 23 Proteinumsatz und Aminosäurekatabolismus 695**
  - 23.1 Proteine werden zu Aminosäuren abgebaut 696**
    - 23.1.1 Die Verdauung und Absorption von Proteinen aus der Nahrung 696
    - 23.1.2 Der Abbau zellulärer Proteine erfolgt mit unterschiedlicher Geschwindigkeit 697
  - 23.2 Der Proteinumsatz unterliegt einer strengen Regulation 698**
    - 23.2.1 Ubiquitin markiert Proteine für den Abbau 698
    - 23.2.2 Das Proteasom verdaut mit Ubiquitin markierte Proteine 700
    - 23.2.3 Der Proteinabbau kann zur Regulation biologischer Funktionen dienen 701
    - 23.2.4 Bei Prokaryoten gibt es Gegenstücke zum Ubiquitinweg und zum Proteasom 701
  - 23.3 Der erste Schritt beim Aminosäureabbau ist die Abspaltung von Stickstoff 702**
    - 23.3.1  $\alpha$ -Aminogruppen werden durch oxidative Desaminierung von Glutamat in Ammoniumionen überführt 702
    - 23.3.2 In Aminotransferasen bildet Pyridoxalphosphat Schiff-Basen als Zwischenprodukt 704
    - 23.3.3 Die Aspartat-Aminotransferase ist ein Vertreter einer großen und vielfältigen Familie pyridoxalabhängiger Enzyme 705
    - 23.3.4 Serin und Threonin können direkt desaminiert werden 707
    - 23.3.5 Periphere Gewebe transportieren Stickstoff zur Leber 707
  - 23.4 Ammoniumionen werden bei den meisten terrestrischen Wirbeltieren in Harnstoff umgewandelt 708**
    - 23.4.1 Der Harnstoffzyklus beginnt mit der Bildung von Carbamoylphosphat 709
    - 23.4.2 Der Harnstoffzyklus ist mit dem Citratzyklus verbunden 710
    - 23.4.3 Die Evolution des Harnstoffzyklus 711
    - 23.4.4 Ererbte Defekte im Harnstoffzyklus verursachen Hyperammonämie und können zu Gehirnschädigungen führen 712
    - 23.4.5 Überschüssiger Stickstoff kann nicht nur in Form von Harnstoff entsorgt werden 713

- 23.5 Kohlenstoffatome aus dem Aminosäureabbau tauchen in wichtigen Stoffwechselzwischenprodukten auf** 713
- 23.5.1 Pyruvat als Eintrittsstelle in den Stoffwechsel 714
- 23.5.2 Oxalacetat als Eintrittsstelle in den Stoffwechsel 715
- 23.5.3  $\alpha$ -Ketoglutarat als Eintrittsstelle in den Stoffwechsel 715
- 23.5.4 Succinyl-CoA ist eine Eintrittsstelle für einige unpolare Aminosäuren 716
- 23.5.5 Der Abbau von Methionin erfordert die Bildung von S-Adenosylmethionin, einem entscheidenden Methylgruppendonator 717
- 23.5.6 Aus den Aminosäuren mit verzweigten Seitenketten entstehen Acetyl-CoA, Acetacet oder Propionyl-CoA 717
- 23.5.7 Für den Abbau aromatischer Aminosäuren sind Oxygenasen erforderlich 719
- 23.6 Angeborene Stoffwechseldefekte können den Abbau von Aminosäuren stören** 720

### III. Synthese der Moleküle des Lebens

- 24 Biosynthese der Aminosäuren** 731
- 24.0.1 Die Synthese von Aminosäuren im Überblick 732
- 24.1 Stickstoff-Fixierung: Mikroorganismen können mithilfe von ATP und einem hochwirksamen Reduktionsmittel atmosphärischen Stickstoff in Ammoniak umwandeln** 733
- 24.1.1 Der Eisen-Molybdän-Cofaktor der Nitrogenase bindet und reduziert atmosphärischen Stickstoff 734
- 24.1.2 Das Ammoniumion wird über Glutamat und Glutamin in Aminosäuren aufgenommen 735
- 24.2 Aminosäuren entstehen aus Zwischenprodukten des Citratzyklus und anderer wichtiger Stoffwechselwege** 737



- 24.2.1 Der Mensch kann einige Aminosäuren selbst synthetisieren, andere muss er mit der Nahrung aufnehmen 737
- 24.2.2 Die Chiralität aller Aminosäuren wird durch einen gemeinsamen Schritt festgelegt 738
- 24.2.3 Um aus Asparagin Aspartat zu bilden, ist ein adenyliertes Zwischenprodukt erforderlich 740

- 24.2.4 Glutamat ist die Vorstufe von Glutamin, Prolin und Arginin 741
- 24.2.5 Serin, Cystein und Glycin werden aus 3-Phosphoglycerat synthetisiert 741
- 24.2.6 Tetrahydrofolat überträgt aktivierte Ein-Kohlenstoff-Einheiten verschiedener Oxidationsstufen 742
- 24.2.7 S-Adenosylmethionin ist der wichtigste Methylgruppeldonor 744
- 24.2.8 Cystein wird aus Serin und Homocystein synthetisiert 746
- 24.2.9 Hohe Konzentrationen an Homocystein gehen mit Gefäßerkrankungen einher 746
- 24.2.10 Shikimat und Chorimat sind Zwischenprodukte bei der Biosynthese aromatischer Aminosäuren 747
- 24.2.11 Die Tryptophan-Synthetase verdeutlicht das Prinzip der Substratkanalisierung bei der enzymatischen Katalyse 749
- 24.3 Die Aminosäurebiosynthese wird durch Rückkopplungshemmung reguliert 750**
- 24.3.1 Für verzweigte Stoffwechselwege ist eine ausgeklügelte Regulation erforderlich 751
- 24.3.2 Die Aktivität der Glutamin-Synthetase wird durch eine Enzymkaskade reguliert 753
- 24.4 Aminosäuren sind die Vorstufen einer großen Zahl von Biomolekülen 754**
- 24.4.1 Glutathion, ein  $\gamma$ -Glutamylpeptid, dient als Sulphydrylpuffer und Antioxidans 754
- 24.4.2 Stickstoffmonoxid, ein kurzlebiges Signalmolekül, entsteht aus Arginin 755
- 24.4.3 Säuger synthetisieren Porphyrine aus Glycin und Succinyl-Coenzym A 756
- 24.4.4 Porphyrine akkumulieren bei einigen erblichen Defekten des Porphyrinmetabolismus 758
- 25 Biosynthese der Nucleotide 763**
- 25.0.1 Ein Überblick: Nucleotidbiosynthese und -nomenklatur 764
- 25.1 Bei der *de novo*-Synthese wird der Pyrimidinring aus Hydrogencarbonat, Aspartat und Glutamin aufgebaut 765**
- 25.1.1 Hydrogencarbonat und andere sauerstoffhaltige Kohlenstoffverbindungen werden durch Phosphorylierung aktiviert 765
- 25.1.2 Die Seitenkette des Glutamins kann zur Erzeugung von Ammoniak hydrolysiert werden 766
- 25.1.3 Zwischenprodukte erreichen die aktiven Zentren durch einen Kanal 766
- 25.1.4 Orotat übernimmt eine Ribosephosphateinheit aus dem PRPP unter Bildung eines Pyrimidinnucleotids, das dann in Uridylat übergeht 767
- 25.1.5 Nucleotidmono-, di- und triphosphate sind ineinander umwandelbar 768
- 25.1.6 CTP wird durch Aminierung von UTP gebildet 768
- 25.2 Purinbasen können *de novo* synthetisiert oder wiederverwertet werden (*salvage pathways*) 769**
- 25.2.1 Recycling spart intrazelluläre Energieausgaben 769



- 25.2.2 Das Purinringsystem wird am Ribosephosphat aufgebaut 769
- 25.2.3 Der Aufbau des Purinringes verläuft über aufeinander folgende Schritte von Aktivierung durch Phosphorylierung und anschließende Substitution 770
- 25.2.4 AMP und GMP entstehen aus IMP 772
- 25.3 Ein radikalischer Mechanismus reduziert Ribonucleotide zu Desoxyribonucleotiden 773**
- 25.3.1 Thymidylat entsteht durch Methylierung von Desoxyuridylat 775
- 25.3.2 Die Dihydrofolat-Reduktase katalysiert die Regeneration von Tetrahydrofolat, einem Überträger von C<sub>1</sub>-Einheiten 776
- 25.3.3 Einige wertvolle krebshemmende Medikamente blockieren die Synthese des Thymidylats 777
- 25.4 Entscheidende Schritte der Nucleotidbiosynthese werden durch Rückkopplungshemmung reguliert 778**
- 25.5 NAD<sup>+</sup>, FAD und Coenzym A werden aus ATP gebildet 779**
- 25.6 Störungen im Nucleotidstoffwechsel können zu pathologischen Zuständen führen 780**
- 26.6.1 Purine werden im Menschen zu Urat abgebaut 780
- 25.6.2 Das Lesch-Nyhan-Syndrom ist eine dramatische Folge von Mutationen in einem Recyclingenzym 781
  
- 26 Biosynthese der Membranlipide und Steroide 787
- 26.1 Phosphatidat ist ein gemeinsames Zwischenprodukt bei der Synthese von Phospholipiden und Triacylglycerinen 788**
- 26.1.1 Die Synthese der Phospholipide erfordert die Bildung eines aktivierten Zwischenprodukts 789
- 26.1.2 Plasmalogene und andere Etherphospholipide entstehen aus Dihydroxyacetonphosphat 791
- 26.1.3 Sphingolipide entstehen aus Ceramid 792

- 26.1.4 Ganglioside sind kohlenhydratreiche Sphingolipide, die saure Zucker enthalten 793
- 26.1.5 Sphingolipide machen Struktur und Funktion von Lipiden vielgestaltig 794
- 26.1.6 Das Atemnotsyndrom und die Tay-Sachs-Krankheit sind die Folge einer Störung im Lipidstoffwechsel 794
- 26.2 Cholesterin wird in drei Schritten aus Acetyl-Coenzym A synthetisiert 795**
- 26.2.1 Die Synthese von Cholesterin beginnt mit der Erzeugung von Mevalonat, das zu Isopentenylpyrophosphat aktiviert wird 795
- 26.2.2 Squalen ( $C_{30}$ ) wird aus sechs Molekülen Isopentenylpyrophosphat ( $C_5$ ) synthetisiert 796
- 26.2.3 Squalen zyklisiert zu Cholesterin 798
- 26.3 Die komplexe Regulation der Cholesterinbiosynthese erfolgt auf mehreren Ebenen 799**
- 26.3.1 Lipoproteine transportieren Cholesterin und Triacylglycerine durch den Körper 800
- 26.3.2 Die Konzentrationen bestimmter Lipoproteine können bei der Diagnose hilfreich sein 801
- 26.3.3 Lipoproteine mit geringer Dichte spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Cholesterinstoffwechsels 801
- 26.3.4 Der LDL-Rezeptor ist ein Transmembranprotein mit fünf verschiedenen funktionellen Domänen 803
- 26.3.5 Das Fehlen des LDL-Rezeptors führt zu Hypercholesterinämie und Atherosklerose 803
- 26.3.6 Die klinische Behandlung des Cholesterinspiegels lässt sich aufgrund der biochemischen Vorgänge ableiten 804
- 26.4 Zu den wichtigen Abkömmlingen des Cholesterins gehören die Gallensalze und die Steroidhormone 805**
- 26.4.1 Die Nomenklatur der Steroidhormone 806
- 26.4.2 Steroide werden durch Cytochrom- $P_{450}$ -Monooxygenasen hydroxyliert, die NADPH und  $O_2$  verwenden 807
- 26.4.3 Das Cytochrom- $P_{450}$ -System ist weit verbreitet und übt eine Schutzfunktion aus 808
- 26.4.4 Pregnenolon, eine Vorstufe für zahlreiche andere Steroide, entsteht aus Cholesterin durch Abspaltung einer Seitenkette 809
- 26.4.5 Die Synthese des Progesterons und der Corticosteroide aus Pregnenolon 809
- 26.4.6 Die Synthese der Androgene und Östrogene aus Pregnenolon 810
- 26.4.7 Vitamin D entsteht aus Cholesterin unter der ringöffnenden Wirkung von Licht 811
- 26.4.8 Isopentenylpyrophosphat ist eine Vorstufe für eine Vielzahl von Biomolekülen 812
- 27 Replikation, Rekombination und Reparatur von DNA 819**
- 27.1 DNA kann verschiedene Formen annehmen 821**
- 27.1.1 Die A-DNA ist eine Doppelhelix mit anderen Eigenschaften als die der häufigeren B-DNA 821

- 27.1.2 Die große und die kleine Furche werden von sequenzspezifischen Gruppen gesäumt, die Wasserstoffbrücken ausbilden können 822
  - 27.1.3 Die Untersuchung einzelner DNA-Kristalle zeigte lokale Strukturabweichungen 823
  - 27.1.4 Die Z-DNA ist eine linksgängige Doppelhelix, in der die Phosphatgruppen des Rückgrats im Zickzack verlaufen 824
- 27.2 DNA-Polymerasen benötigen eine Matrize und einen Primer 825**



- 27.2.1 Alle DNA-Polymerasen haben gemeinsame Strukturmerkmale 825
  - 27.2.2 An der Polymerasereaktion sind zwei gebundene Metallionen beteiligt 826
  - 27.2.3 Für die Spezifität der Replikation sorgen Wasserstoffbrücken und die komplementären Formen der Basen 826
  - 27.2.4 Viele Polymerasen unterziehen die neu angefügten Basen einem Korrekturlesen und schneiden Fehlstellen aus 827
  - 27.2.5 Die Trennung der DNA-Stränge erfordert spezifische Helikasen und die Hydrolyse von ATP 828
- 27.3 Doppelsträngige DNA kann sich um sich selbst herumwinden und superspiralisierte Strukturen bilden 829**
- 27.3.1 Die Verwindungszahl der DNA ist eine topologische Eigenschaft und bestimmt das Ausmaß der Superspiralisierung 830
  - 27.3.2 Die helikale Verdrehung und die superhelikale Windung sind über die Verwindungszahl verknüpft 831
  - 27.3.3 Typ-I-Topoisomerasen katalysieren die Entspannung superspiralisierter Strukturen 832
  - 27.3.4 Typ-II-Topoisomerasen erzeugen durch Kopplung an die ATP-Hydrolyse negative Superspiralen 833
- 27.4 Die Replikation beider DNA-Stränge schreitet von spezifischen Startpunkten aus schnell voran 836**
- 27.4.1 Ein RNA-Primer wird von der Primase synthetisiert und ermöglicht den Start der DNA-Synthese 836
  - 27.4.2 Ein Strang der DNA wird kontinuierlich synthetisiert, der andere entsteht in Fragmenten 837
  - 27.4.3 Die DNA-Ligase verknüpft DNA-Enden in Doppelstrangregionen 838
  - 27.4.4 Die DNA-Replikation erfordert hochprozessive Polymerasen 839

- 27.4.5 Leit- und Folgestrang werden koordiniert synthetisiert 839
- 27.4.6 Bei Eukaryoten ist die DNA-Synthese komplizierter als bei Prokaryoten 840
- 27.4.7 Telomere sind besondere Strukturen an den Enden linearer Chromosomen 841
- 27.4.8 Telomere werden von der Telomerase repliziert, einer spezialisierten Polymerase, die ihre eigene RNA-Matrize mitbringt 842
- 27.5 Doppelsträngige DNA-Moleküle mit ähnlicher Sequenz rekombinieren manchmal 843**
  - 27.5.1 Rekombinationsreaktionen verlaufen über Holliday-Zwischenstrukturen 843
  - 27.5.2 Die Rekombinasen sind entwicklungsgeschichtlich mit den Topoisomerasen verwandt 845
- 27.6 Mutationen sind mit Veränderungen in der Basensequenz der DNA verbunden 845**
  - 27.6.1 Manche chemischen Mutagene wirken sehr spezifisch 846
  - 27.6.2 Ultraviolettes Licht lässt Pyrimidindimere entstehen 847
  - 27.6.3 Die DNA-Reparatur verläuft auf verschiedenen Wegen 847
  - 27.6.4 DNA enthält Thymin anstelle von Uracil, um die Reparatur von desaminiertem Cytosin zu ermöglichen 849
  - 27.6.5 Viele Krebsarten entstehen durch fehlerhafte DNA-Reparatur 849
  - 27.6.6 Manche genetisch bedingten Erkrankungen entstehen durch die Vermehrung von Wiederholungseinheiten aus drei Nucleotiden 850
  - 27.6.7 Viele potenzielle Karzinogene lassen sich aufgrund ihrer mutagenen Wirkung auf Bakterien nachweisen 851
- 28 Synthese und Spleißen von RNA 859**
  - 28.0.1 RNA-Synthese: ein Überblick 860
  - 28.1 Die RNA-Polymerase katalysiert die Transkription 862**
    - 28.1.1 Die Transkription beginnt an Promotorstellen auf der DNA-Matrize 862
    - 28.1.2 Die Sigma-Untereinheiten der RNA-Polymerase erkennen Promotorstellen 864
    - 28.1.3 Damit die Transkription stattfinden kann, muss die RNA-Polymerase die Doppelhelix der Matrize entwinden 865
    - 28.1.4 RNA-Ketten beginnen *de novo* und wachsen in 5'→3'-Richtung 865
    - 28.1.5 Die Elongation findet an Transkriptionsblasen statt, die sich entlang der DNA-Matrize bewegen 866
    - 28.1.6 Bei manchen Genen sorgt eine Stamm-Schleife-Struktur in der RNA gefolgt von mehreren Uracilresten, für die Termination der Transkription 867
    - 28.1.7 Das Rho-Protein hilft bei der Termination der Transkription einiger Gene 868
    - 28.1.8 Vorstufen der Transfer- und der ribosomalen RNA werden nach der Transkription gespalten und chemisch verändert 869

- 28.1.9 Antibiotika als Transkriptionshemmer 870
- 28.2 Bei Eukaryoten sind Transkription und Translation räumlich und zeitlich getrennt 871**
- 28.2.1 In Eukaryotenzellen wird die RNA von drei verschiedenen RNA-Polymerasen synthetisiert 872
- 28.2.2 *Cis*- und *trans*-aktive Elemente: Schlösser und Schlüssel der Transkription 873
- 28.2.3 Die meisten Promotoren für die RNA-Polymerase II enthalten in der Nähe der Transkriptionsstartstelle eine TATA-Box 874
- 28.2.4 Das TATA-Box-Bindeprotein initiiert den Zusammenbau des aktiven Transkriptionskomplexes 874
- 28.2.5 Eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren tritt mit eukaryotischen Promotoren in Wechselwirkung 875
- 28.2.6 Enhancer-Sequenzen können die Transkription an Startstellen stimulieren, die Tausende von Basen entfernt liegen 876
- 28.3 Die Transkriptionsprodukte aller drei eukaryotischen RNA-Polymerasen werden weiterverarbeitet 877**
- 28.3.1 Die Enden der transkribierten Prä-mRNA werden mit einem 5'-Cap und einem 3'-Poly(A)-Schwanz versehen 877
- 28.3.2 RNA-Editing verändert die von der mRNA codierten Proteine 878
- 28.3.3 Die Spleißstellen in mRNA-Vorläufern sind durch Sequenzen an den Enden der Introns gekennzeichnet 879
- 28.3.4 Das Spleißen besteht aus zwei Umesterungsreaktionen 880
- 28.3.5 Kleine Kern-RNAs in den Spleißosomen katalysieren das Spleißen der mRNA-Vorstufen 882
- 28.3.6 Manche Prä-mRNA-Moleküle können alternativ gespliced werden und liefern dann verschiedene mRNAs 884
- 28.4 Die Entdeckung katalytischer RNA lieferte wichtige Aufschlüsse über Reaktionsmechanismen und Evolution 884**
  
- 29 Proteinsynthese 893
- 29.1 Zur Proteinsynthese müssen Nucleotidsequenzen in Aminosäuresequenzen translatiert werden 894**
- 29.1.1 Die Synthese langer Proteine erfordert eine geringe Fehlerhäufigkeit 895
- 29.1.2 Die Moleküle der tRNA haben ein gemeinsames Konstruktionsprinzip 896
- 29.1.3 Die aktivierte Aminosäure und das Anticodon liegen an entgegengesetzten Enden des L-förmigen tRNA-Moleküls 897
- 29.2 Aminoacyl-tRNA-Synthetasen lesen den genetischen Code 898**
- 29.2.1 Aminosäuren werden zunächst durch Adenylierung aktiviert 898
- 29.2.2 Aminoacyl-tRNA-Synthetasen besitzen hochspezifische Stellen für die Aminosäureaktivierung 899

- 29.2.3 Das Korrekturlesen durch die Aminoacyl-tRNA-Synthetase steigert die Genauigkeit der Proteinsynthese 900
- 29.2.4 Synthetas erkennen die Anticodonschleife und den Akzeptorstamm der Transfer-RNA-Moleküle 901
- 29.2.5 Die Aminoacyl-tRNA-Synthetasen kann man in zwei Klassen einteilen 903
- 29.3 Ein Ribosom ist ein Ribonucleoproteinpartikel (70S) aus einer kleinen (30S) und einer großen (50S) Untereinheit 904**



- 29.3.1 Die ribosomalen RNAs (5S-, 16S- und 23S-rRNA) spielen für die Proteinsynthese eine zentrale Rolle 905
- 29.3.2 Proteine werden vom Amino- zum Carboxylende synthetisiert 907
- 29.3.3 Die Messenger-RNA wird in 5'→3'-Richtung translatiert 907
- 29.3.4 Vor dem Startsignal AUG (oder GUG) liegen mehrere Basen, die sich mit der 16S-rRNA paaren 908
- 29.3.5 Die Proteinsynthese der Bakterien beginnt mit Formylmethionyl-tRNA 909
- 29.3.6 Ribosomen enthalten drei tRNA-Bindungsstellen, die Brücken zwischen 30S- und 50S-Untereinheit darstellen 909
- 29.3.7 Die wachsende Polypeptidkette wird bei der Ausbildung der Peptidkette von einer tRNA auf die andere übertragen 910
- 29.3.8 Allein die Wechselwirkungen zwischen Codon und Anticodon bestimmen darüber, welche Aminosäure eingebaut wird 912
- 29.3.9 Manche Transfer-RNA-Moleküle erkennen durch das „Wobble“ der Basenpaarung mehrere Codons 913
- 29.4 Proteinfaktoren spielen in der Proteinsynthese eine Schlüsselrolle 915**
- 29.4.1 Die Formylmethionyl-tRNA<sub>f</sub> wird während der Bildung des 70S-Initiationskomplexes in der P-Stelle des Ribosoms angeordnet 915
- 29.4.2 Elongationsfaktoren liefern die Aminoacyl-tRNA zum Ribosom 916
- 29.4.3 Auf die Bildung einer Peptidbindung folgt die von GTP angetriebene Translokation der tRNAs und der mRNA 916
- 29.4.4 Die Proteinsynthese wird durch Freisetzungsfaktoren beendet, die Stoppcodons lesen 917

- 29.5 Pro- und eukaryotische Proteinsynthese unterscheiden sich vor allem in der Initiation der Translation 918**
  - 29.5.1 Viele Antibiotika üben ihre Wirkung aus, indem sie die Proteinsynthese hemmen 920
  - 29.5.2 Das Diphtherietoxin hemmt die Translokation und blockiert so bei Eukaryoten die Proteinsynthese 921
  
- 30 Koordination des Stoffwechsels 929**
  - 30.1 Der Stoffwechsel besteht aus stark untereinander vernetzten Wegen 930**
    - 30.1.1 Immer wiederkehrende Motive der Stoffwechselregulation 931
    - 30.1.2 Die wichtigsten Stoffwechselwege und Kontrollstellen 932
    - 30.1.3 Wichtige Knotenpunkte: Glucose-6-phosphat, Pyruvat und Acetyl-CoA 934
  - 30.2 Jedes Organ hat ein einzigartiges Stoffwechselprofil 936**
  - 30.3 Nahrungsaufnahme und Hunger bewirken Änderungen des Stoffwechsels 939**
    - 30.3.1 Stoffwechselanpassungen minimieren bei langen Hungerperioden den Proteinabbau 941
    - 30.3.2 Die Stoffwechsellentgleisungen bei Diabetes beruhen auf einem relativen Insulinmangel und Glucagonüberschuss 943
    - 30.3.3 Kalorische Homöostase: Ein Weg zur Regulation des Körpergewichts 944
  - 30.4 Die Auswahl der Energiequelle während der Muskelarbeit wird durch Intensität und Dauer der Aktivität bestimmt 944**
  - 30.5 Ethanol verändert den Energiestoffwechsel der Leber 946**
  
- 31 Kontrolle der Genexpression 953**
  - 31.1 DNA-bindende Proteine der Prokaryoten heften sich spezifisch an Regulationsstellen in den Operons 954**
    - 31.1.1 Ein Operon besteht aus Regulationselementen und proteincodierenden Genen 955
    - 31.1.2 Der *lac*-Operator hat eine symmetrische Basensequenz 956
    - 31.1.3 In Abwesenheit von Lactose bindet das *lac*-Repressorprotein an den Operator und blockiert die Transkription 956
    - 31.1.4 Die Ligandenbindung kann Strukturveränderungen der Regulationsproteine auslösen 958
    - 31.1.5 Das Operon ist bei Prokaryoten eine allgemein übliche Regulationseinheit 959
    - 31.1.6 Proteine, die mit der RNA-Polymerase Kontakt aufnehmen, können die Transkription stimulieren 959
    - 31.1.7 Viele DNA-bindende Proteine der Prokaryoten enthalten das Helix-Kehre-Helix-Motiv 960

- 31.2 Die größere Komplexität der Eukaryotengenome erfordert ausgefeilte Genregulationsmechanismen** 961
- 31.2.1 Nucleosomen sind Komplexe aus DNA und Histonen 962
- 31.2.2 Die Eukaryoten-DNA ist in den Nucleosomen um die Histone gewickelt 963
- 31.2.3 Die Steuerung der Genexpression erfordert die Umgestaltung des Chromatins 964
- 31.2.4 Enhancer können die Chromatinstruktur stören und dadurch die Transkription stimulieren 965
- 31.2.5 Durch DNA-Modifikation kann sich das Genexpressionsmuster ändern 966
- 31.3 Aktivierung und Repression der Transkription erfolgen durch Protein-Protein-Wechselwirkungen** 966



- 31.3.1 Steroide und ähnliche hydrophobe Moleküle durchqueren Membranen und heften sich an DNA-bindende Rezeptoren 967
- 31.3.2 Die Zellkernhormonrezeptoren regulieren die Transkription, indem sie Coaktivatoren und Corepressoren zum Transkriptionskomplex hinzuziehen 969
- 31.3.3 Steroidhormonrezeptoren sind Angriffspunkte für Medikamente 970
- 31.3.4 Die Chromatinstruktur wird durch kovalente Modifikation der Histonschwänze abgewandelt 971
- 31.3.5 Histondeacetylasen tragen zur Repression der Transkription bei 972
- 31.3.6 Die Bindung eines Liganden an einen Membranrezeptor kann über eine Phosphorylierungskaskade die Transkription regulieren 973
- 31.3.7 Durch die Chromatinstruktur sinkt die effektive Größe des Genoms 974
- 31.4 Die Genexpression kann auch nach der Transkription noch kontrolliert werden** 975
- 31.4.1 Die Attenuation ist ein prokaryotischer Mechanismus, der die Transkription durch Abwandlung der Sekundärstruktur neu entstehender RNA-Moleküle reguliert 975
- 31.4.2 Gene, die am Eisenstoffwechsel mitwirken, werden bei Tieren über die Translation reguliert 976

## IV. Reaktionen auf Umweltveränderungen

- 32 Sensorische Systeme 985
- 32.1 Der Geruchssinn nimmt ein breites Spektrum organischer Verbindungen wahr 987**
- 32.1.1 Der Geruch wird durch eine riesige Familie von Rezeptoren mit sieben Transmembranhelices wahrgenommen 987
- 32.1.2 Gerüche werden durch einen kombinatorischen Mechanismus entschlüsselt 990
- 32.1.3 Die Kernspintomographie zeigt, in welchen Gehirnbereichen sensorische Informationen verarbeitet werden 991
- 32.2 Geschmack ist eine Kombination mehrerer Sinne mit unterschiedlichen Mechanismen 992**
- 32.2.1 Die Sequenzierung des menschlichen Genoms führte zur Entdeckung einer großen Familie von 7TM-Rezeptoren für bitteren Geschmack 993
- 32.2.2 Auf süße Substanzen spricht eine Familie von 7TM-Rezeptoren an 995
- 32.2.3 Für die Wahrnehmung von salzigem Geschmack sorgen vorwiegend Natriumionen, die durch Ionenkanäle strömen 996
- 32.2.4 Saurer Geschmack entsteht durch die Wirkung von Wasserstoffionen (Säuren) auf Ionenkanäle 996
- 32.2.5 Umami, der Geschmack von Glutamat, wird durch einen spezialisierten Glutamatrezeptor wahrgenommen 997
- 32.3 Photorezeptormoleküle im Auge nehmen sichtbares Licht wahr 997**



- 32.3.1 Rhodopsin, ein spezialisierter 7TM-Rezeptor, absorbiert sichtbares Licht 998
- 32.3.2 Die Lichtabsorption induziert eine spezifische Isomerisierung des gebundenen 11-*cis*-Retinals 999
- 32.3.3 Die lichtinduzierte Senkung der Calciumkonzentration koordiniert die Regeneration 1000
- 32.3.4 Für das Farbsehen sorgen drei zu Rhodopsin homologe Zapfenrezeptoren 1001
- 32.3.5 Umordnungen in den Genen für Grün- und Rotpigmente führen zur „Farbenblindheit“ 1003
- 32.4 Das Hören beruht auf der schnellen Wahrnehmung mechanischer Reize 1003**
- 32.4.1 Haarzellen nehmen winzige Bewegungen mit einem Bündel verbundener Stereocilien wahr 1004

- 32.4.2 In *Drosophila* und Bakterien identifizierte man einen mutmaßlichen mechanosensorischen Kanal 1005
- 32.5 Zum Tastsinn gehört die Wahrnehmung von Druck, Temperatur und anderen Faktoren** 1006
- 32.5.1 Bei der Untersuchung des Capsaicins, des aktiven Bestandteils in „scharfen“ Paprikaschoten, stieß man auf einen Rezeptor für die Wahrnehmung hoher Temperaturen und anderer schmerzhafter Reize 1006
- 32.5.2 Feine sensorische Systeme nehmen das Erdmagnetfeld und andere Umweltfaktoren wahr 1007
- 33 Das Immunsystem** 1013
- 33.0.1 Das Immunsystem passt sich an und nutzt dazu die Prinzipien der Evolution 1014
- 33.1 Antikörper besitzen abgegrenzte Antigenbindungs- und Effektoreinheiten** 1015
- 33.2 Die Immunglobulinfaltung besteht aus einem Beta-Sandwich als Gerüst und hypervariablen Schleifen** 1019
- 33.3 Antikörper binden über ihre hypervariablen Schleifen spezifische Moleküle** 1020
- 33.3.1 Röntgenstrukturanalysen zeigen, wie Antikörper ihre Antigene binden 1020
- 33.3.2 Große Antigene binden über zahlreiche Wechselwirkungen an Antikörper 1021
- 33.4 Die Umordnung von Genen erzeugt Vielfalt** 1023
- 33.4.1 J-(*joining*-) und D-(*diversity*-)Gene steigern die Antikörpervielfalt 1023
- 33.4.2 Durch kombinatorische Verknüpfung und somatische Mutation können mehr als  $10^8$  verschiedene Antikörper entstehen 1025
- 33.4.3 Die Oligomerbildung von Antikörpern, die auf der Oberfläche unreifer B-Zellen exprimiert werden, löst die Antikörpersekretion aus 1025
- 33.4.4 Die verschiedenen Antikörperklassen entstehen durch das Springen von  $V_H$ -Genen 1027
- 33.5 Die Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes präsentieren auf der Zelloberfläche Peptidantigene, die von T-Zell-Rezeptoren erkannt werden** 1028
- 33.5.1 Die von MHC-Proteinen präsentierten Peptide besetzen eine tiefe, von  $\alpha$ -Helices gesäumte Grube 1030
- 33.5.2 T-Zell-Rezeptoren sind antikörperähnliche Proteine mit variablen und konstanten Regionen 1031
- 33.5.3 CD8 auf cytotoxischen T-Zellen wirkt mit den T-Zell-Rezeptoren zusammen 1032
- 33.5.4 Helfer-T-Zellen stimulieren Zellen, die an MHC-Klasse-II-Proteine gebundene körperfremde Peptide präsentieren 1034
- 33.5.5 Helfer-T-Zellen bedienen sich des T-Zell-Rezeptors und des Proteins CD4, um körperfremde Peptide auf antigenpräsentierenden Zellen zu erkennen 1035
- 33.5.6 MHC-Proteine sind sehr vielgestaltig 1036

- 33.5.7 Die menschlichen Immunschwächeviren unterwandern das Immunsystem durch Zerstörung von Helfer-T-Zellen 1037
- 33.6 Immunreaktionen gegen Selbstantigene werden unterdrückt 1038**
  - 33.6.1 T-Zellen unterliegen im Thymus der positiven und negativen Selektion 1039
  - 33.6.2 Autoimmunerkrankungen entstehen durch eine Immunreaktion auf Selbstantigene 1040
  - 33.6.3 Das Immunsystem spielt auch für die Krebsverhütung eine Rolle 1041
- 34 Molekulare Motoren 1047**
  - 34.1 Die meisten Proteine, die als molekulare Motoren wirken, gehören zur Superfamilie der P-Schleife-NTPasen 1048**
    - 34.1.1 Ein Motorprotein besteht aus einem ATPase-Core und einer länglichen Struktur 1049
    - 34.1.2 Bindung und Hydrolyse von ATP sorgen für Veränderungen in Konformation und Bindungsaffinität der Motorproteine 1051
  - 34.2 Myosine wandern an Aktinfilamenten entlang 1053**
    - 34.2.1 Der Muskel ist ein Komplex aus Myosin und Aktin 1054

- 34.2.2 Aktin ist ein polares, dynamisches Polymer, das sich von selbst zusammenlagert 1055
- 34.2.3 Bewegungen einzelner Motorproteine lassen sich unmittelbar beobachten 1057
- 34.2.4 Die Freisetzung von Phosphat löst den Kraftschlag des Myosins aus 1058
- 34.2.5 Die Länge des Hebelarmes bestimmt die Motorgeschwindigkeit 1059
- 34.3 Kinesin und Dynein wandern an Mikrotubuli entlang 1060**
- 34.3.1 Mikrotubuli sind hohle, zylinderförmige Polymere 1060
- 34.3.2 Die Bewegung des Kinesins ist hochprozessiv 1062
- 34.3.3 Kleine Strukturveränderungen können die Polarität der Motoren umkehren 1064
- 34.4 Ein Rotationsmotor treibt die Bewegung von Bakterien an 1065**
- 34.4.1 Bakterien schwimmen mit rotierenden Flagellen 1065
- 34.4.2 Ein Protonenfluss treibt die Rotation der Bakterienflagellen an 1066
- 34.4.3 Die Chemotaxis der Bakterien beruht auf einer Richtungsumkehr der Flagellenrotation 1067