

Jeremy M. Berg
John L. Tymoczko
Lubert Stryer

Biochemie

7. Auflage

Unter Mitwirkung von Gregory J. Gatto, Jr.

Aus dem Englischen übersetzt von
Andreas Held, Manuela Held, Birgit Jarosch,
Gudrun Maxam, Lothar Seidler



Springer Spektrum

Inhalt

1 Biochemie: Evolution einer Wissenschaft	1
1.1 Der biologischen Vielfalt liegt eine biochemische Einheitlichkeit zugrunde	1
1.2 Die DNA verdeutlicht die Beziehung zwischen Form und Funktion	4
Die DNA besteht aus vier unterschiedlichen Bausteinen	4
Zwei DNA-Einzelstränge bilden eine DNA-Doppelhelix	5
Mit der DNA-Struktur lässt sich die Vererbung und die Speicherung von Information erklären	6
1.3 Modellvorstellungen aus der Chemie erklären die Eigenschaften biologischer Moleküle	6
Die Doppelhelix kann sich aus ihren Teilsträngen bilden	6
Für die Struktur und Stabilität von biologischen Molekülen sind kovalente und nichtkovalente Bindungen von Bedeutung	7
Die Doppelhelix ist das Ergebnis der Regeln der Chemie	10
Die Hauptsätze der Thermodynamik bestimmen das Verhalten von biochemischen Systemen	11
Bei der Bildung der Doppelhelix wird Wärme frei	13
Säure-Base-Reaktionen sind bei vielen biochemischen Vorgängen von zentraler Bedeutung	13
Säure-Base-Reaktionen können die Doppelhelix trennen	15
Puffer regulieren den pH-Wert in Lebewesen und im Labor	16
1.4 Die genomische Revolution verändert Biochemie und Medizin	18
Die Sequenzierung des menschlichen Genoms ist ein Meilenstein in der Geschichte des Menschen	18
Genomsequenzen codieren Proteine und Expressionsmuster	19
Individualität beruht auf dem Wechselspiel zwischen Genen und Umgebung	20
Anhang: Darstellung von molekularen Strukturen I: Kleine Moleküle	22
Schlüsselbegriffe	23
Aufgaben	24
2 Zusammensetzung und Struktur der Proteine	25
2.1 Proteine sind aus einem Repertoire von 20 Aminosäuren aufgebaut	27
2.2 Primärstruktur: Peptidbindungen verknüpfen die Aminosäuren zu Polypeptidketten	33
Proteine besitzen spezifische Aminosäuresequenzen, die durch Gene festgelegt werden	35
Polypeptidketten sind flexibel, aber dennoch in ihren Konformationsmöglichkeiten eingeschränkt	36
2.3 Sekundärstruktur: Polypeptidketten können sich zu regelmäßigen Strukturen wie α -Helix, β -Faltblatt, Kehlen und Schleifen falten	39
Die α -Helix ist eine gewundene Struktur, die durch Wasserstoffbrücken innerhalb der Kette stabilisiert wird	39
Die β -Faltblatt-Struktur wird von Wasserstoffbrücken zwischen den Strängen stabilisiert	41
Polypeptidketten können ihre Richtung umkehren, indem sie Kehlen und Schleifen ausbilden	43
Fibrilläre Proteine stützen die Struktur von Zellen und Geweben	43
2.4 Tertiärstruktur: Wasserlösliche Proteine falten sich zu kompakten Strukturen mit einem unpolaren Kern	45
2.5 Quartärstruktur: Polypeptidketten können sich zu Komplexen aus vielen Untereinheiten zusammenlagern	47
2.6 Die Aminosäuresequenz eines Proteins legt dessen dreidimensionale Struktur fest	48
Aminosäuren neigen unterschiedlich stark zur Ausbildung von α -Helices, β -Faltblatt-Strukturen und β -Kehlen	50
Die Faltung von Proteinen ist ein hochkooperativer Vorgang	52
Die Proteinfaltung verläuft über eine fortschreitende Stabilisierung von Zwischenprodukten und nicht durch zufälliges Ausprobieren	53
Die Vorhersage der dreidimensionalen Struktur aus der Aminosäuresequenz ist und bleibt eine schwierige Aufgabe	54
Einige Proteine sind in sich unstrukturiert und können in mehreren Konformationen vorliegen	55
Die falsche Faltung und Aggregation von Proteinen ist in einigen Fällen mit neurologischen Erkrankungen verknüpft	57
Durch Modifikation und Spaltung erhalten Proteine neue Eigenschaften	58
Zusammenfassung	60
Anhang: Darstellung von molekularen Strukturen II: Proteine	62
Schlüsselbegriffe	64
Aufgaben	64

3	Erforschung der Proteine und Proteome	66	Röntgenstrukturanalysen zeigen die dreidimensionale Struktur in ihren atomaren Einzelheiten	99
	Das Proteom ist die funktionelle Darstellung des Genoms	67	Die Kernspinresonanzspektroskopie vermag die Struktur von Proteinen in Lösung aufzuklären	101
3.1	Die Reinigung eines Proteins ist der erste Schritt zum Verständnis seiner Funktion	67	Zusammenfassung	105
	Der Assay: Woran erkennen wir das Protein, nach dem wir suchen?	68	Schlüsselbegriffe	107
	Damit ein Protein gereinigt werden kann, muss es aus der Zelle freigesetzt werden	68	Aufgaben	107
	Proteine lassen sich entsprechend ihrer Größe, Löslichkeit, Ladung und Bindungsaffinität reinigen	69		
	Proteine können durch Gelelektrophorese getrennt und anschließend sichtbar gemacht werden	72	4	DNA, RNA und der Fluss der genetischen Information
	Ein Protokoll zur Reinigung von Proteinen lässt sich quantitativ auswerten	76	4.1	Eine Nucleinsäure besteht aus vier verschiedenen Basen, die mit einem Rückgrat aus Zucker- und Phosphatgruppen verknüpft sind
	Die Ultrazentrifugation eignet sich zur Trennung von Biomolekülen und zur Bestimmung der Molekülmasse	77		111
	Die Proteinreinigung lässt sich mithilfe der DNA-Rekombinationstechnik vereinfachen	79		RNA und DNA unterscheiden sich bezüglich der beteiligten Zucker und einer ihrer Basen
3.2	Die Aminosäuresequenzen von Proteinen können experimentell bestimmt werden	80		111
	Aminosäuresequenzen können durch automatisierten Edman-Abbau bestimmt werden	82		Die monomeren Einheiten der Nucleinsäuren sind die Nucleotide
	Man kann Proteine spezifisch in kleine Peptide zerlegen, um die Analyse zu erleichtern	83		112
	Genomische und proteomische Methoden ergänzen sich	85		DNA-Moleküle sind sehr lang
3.3	Die Immunologie liefert wichtige Methoden zur Untersuchung von Proteinen	85	4.2	Zwei Nucleinsäureketten mit komplementären Sequenzen können eine Doppelhelix bilden
	Gegen ein Protein lassen sich spezifische Antikörper herstellen	86		114
	Monoklonale Antikörper von fast jeder gewünschten Spezifität sind leicht herzustellen	87		Die Doppelhelix wird durch Wasserstoffbrücken und van-der-Waals-Kräfte stabilisiert
	Mithilfe eines enzymgekoppelten Immuntests lassen sich Proteine nachweisen und quantifizieren	89		114
	Western-Blotting erlaubt den Nachweis von Proteinen, die über eine Gelelektrophorese aufgetrennt wurden	90		DNA kann verschiedene Strukturformen annehmen
	Mit Fluoreszenzfarbstoffen lassen sich Proteine in Zellen sichtbar machen	90		116
3.4	Die Massenspektrometrie ist ein leistungsfähiges Verfahren zur Identifizierung von Proteinen	92		Die große und die kleine Furche werden von sequenzspezifischen Gruppen gesäumt, die Wasserstoffbrücken ausbilden können
	Die Masse eines Proteins lässt sich mithilfe der Massenspektrometrie genau bestimmen	92		117
	Peptide können mithilfe der Massenspektrometrie sequenziert werden	94		Z-DNA ist eine linksgängige Helix, bei der die Phosphatgruppen des Rückgrats eine Zickzacklinie bilden
	Mithilfe der MALDI-TOF-Massenspektrometrie lassen sich einzelne Proteine identifizieren	94		118
3.5	Peptide lassen sich mit automatisierten Festphasenmethoden synthetisieren	96		Einige DNA-Moleküle sind ringförmig und bilden Superhelices
3.6	Die dreidimensionale Struktur eines Proteins lässt sich durch Röntgenstrukturanalysen und NMR-Spektroskopie ermitteln	99		119
			4.3	Die Doppelhelix ermöglicht die genaue Weitergabe von genetischer Information
				120
				Durch Unterschiede in der DNA-Dichte ließ sich beweisen, dass die Hypothese der semikonservativen Replikation zutrifft
				121
				Die Doppelhelix kann reversibel geschmolzen werden
				121
			4.4	DNA wird durch Polymerasen repliziert, die ihre Instruktionen von Matrizen beziehen
				123
				DNA-Polymerasen katalysieren die Bildung von Phosphodiesterbrücken
				123
				Die Gene einiger Viren bestehen aus RNA
				124
			4.5	Genexpression bedeutet Umsetzung der in der DNA enthaltenen Information in funktionelle Moleküle
				125
				Bei der Genexpression spielen unterschiedliche Arten von RNA eine Rolle
				125
				Die gesamte zelluläre RNA wird von RNA-Polymerasen synthetisiert
				127

RNA-Polymerasen erhalten ihre Instruktionen von DNA-Vorlagen	128
Die Transkription beginnt in der Nähe von Promotorstellen und endet an Terminationsstellen	128
Die Transfer-RNAs fungieren bei der Proteinsynthese als Adaptermoleküle	129
4.6 Die Aminosäuren werden ab einem bestimmten Startpunkt von Gruppen aus jeweils drei Basen codiert	130
Die Haupteigenschaften des genetischen Codes	131
Die Messenger-RNA enthält Start- und Stoppsignale für die Proteinsynthese	132
Der genetische Code ist nahezu universell	133
4.7 Die meisten eukaryotischen Gene sind Mosaik aus Introns und Exons	134
Durch RNA-Prozessierung entsteht reife RNA ..	135
Viele Exons codieren Proteindomänen	135
Zusammenfassung	137
Schlüsselbegriffe	139
Aufgaben	139
5 Erforschung der Gene und Genome	142
5.1 Die Grundwerkzeuge der Genforschung	143
Restriktionsenzyme spalten DNA in spezifische Fragmente	144
Restriktionsfragmente können durch Gelelektrophorese getrennt und sichtbar gemacht werden	144
DNA kann durch kontrollierten Abbruch der Replikation sequenziert werden	145
DNA-Sonden und Gene können mit automatisierten Festphasenmethoden synthetisiert werden	147
Ausgewählte DNA-Sequenzen können mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) beliebig vermehrt werden	148
Die PCR ist eine leistungsfähige Technik in der medizinischen Diagnostik, der Forensik und für die Untersuchung der molekularen Evolution ..	149
Mithilfe der Methoden der DNA-Rekombinationstechnik ließen sich Mutationen identifizieren, die Krankheiten verursachen	151
5.2 Die Gentechnik hat die Biologie auf allen Ebenen revolutioniert	152
Restriktionsenzyme und DNA-Ligase sind unentbehrliche Werkzeuge für die Gentechnik ..	152
Plasmide und der Phage λ sind bevorzugte Vektoren für die DNA-Klonierung in Bakterien ..	153
Künstliche Chromosomen für Bakterien und Hefen	155
Aus enzymatisch gespaltenen genomischen DNA können einzelne Gene spezifisch kloniert werden	156
Mit mRNA hergestellte komplementäre DNA kann in Wirtszellen exprimiert werden	157
Durch ortsspezifische Mutagenese lassen sich Proteine mit neuartigen Funktionen konstruieren	159
Durch Rekombinationsmethoden ist es möglich, die funktionellen Auswirkungen von krankheitsverursachenden Mutationen zu untersuchen	161
5.3 Ganze Genome wurden sequenziert und analysiert	161
Genome von Bakterien bis hin zu vielzelligen Eukaryoten wurden sequenziert	162
Die Sequenzierung des menschlichen Genoms ist abgeschlossen	163
Mit Sequenzierungsmethoden der „nächsten Generation“ ist es nun möglich, die Sequenz eines ganzen Genoms schnell zu bestimmen	164
Die vergleichende Genomik ist zu einer effektiven Methode geworden	164
5.4 Eukaryotische Gene lassen sich mit großer Genauigkeit gezielt verändern	165
Die Stärke der Genexpression lässt sich im Vergleich untersuchen	165
In eukaryotischen Zellen eingebaute neue Gene können effizient exprimiert werden	167
Transgene Tiere tragen und exprimieren Gene, die in ihre Keimbahn eingeführt wurden	168
Das Ausschalten von Genen liefert Hinweise auf deren Funktion	169
Mithilfe der RNA-Interferenz ist es ebenfalls möglich, die Genexpression zu blockieren	169
Mit tumorinduzierenden Plasmiden kann man neue Gene in Pflanzenzellen einschleusen	170
Die Gentherapie des Menschen birgt ein großes Potenzial in der Medizin	171
Zusammenfassung	172
Schlüsselbegriffe	173
Aufgaben	173
6 Erforschung der Evolution und die Bioinformatik	176
6.1 Homologe stammen von einem gemeinsamen Vorfahren ab	177
6.2 Die statistische Analyse von Sequenzalignments deckt Homologien auf ..	178
Die statistische Signifikanz von Alignments lässt sich durch Rearrangieren von Sequenzen ermitteln	180
Entfernere evolutionäre Beziehungen lassen sich durch den Einsatz von Substitutionsmatrizen ermitteln	181
Mithilfe von Datenbanken lassen sich homologe Sequenzen auffindig machen	184
6.3 Die Untersuchung der dreidimensionalen Struktur vermittelt ein besseres Verständnis von den evolutionären Verwandtschaftsbeziehungen	185
Die Tertiärstruktur wird stärker konserviert als die Primärstruktur	185
Das Wissen um dreidimensionale Strukturen kann bei der Auswertung von Sequenzvergleichen überaus hilfreich sein	187

Motivwiederholungen lassen sich durch Sequenzvergleiche innerhalb einer Sequenz nachweisen	188	Die Akkumulation freier α -Hämoglobinketten wird verhindert	211
Übereinstimmende Lösungen für biochemische Probleme sind durch konvergente Evolution erklärbar	188	Im menschlichen Genom sind zusätzliche Globine codiert	212
Der Vergleich von RNA-Sequenzen ermöglicht Einblicke in die Sekundärstruktur	189	Zusammenfassung	212
6.4 Auf der Grundlage von Sequenzinformationen lassen sich Stammbäume konstruieren	190	Anhang: Bindungsmodelle lassen sich quantitativ formulieren: der Hill-Plot und das konzentrierte Modell	214
6.5 Moderne Verfahren ermöglichen die experimentelle Untersuchung von Evolutionsprozessen	191	Schlüsselbegriffe	216
In manchen Fällen lässt sich urtümliche DNA amplifizieren und sequenzieren	191	Aufgaben	216
Die experimentelle Untersuchung der molekularen Evolution	192		
Zusammenfassung	193	8 Enzyme: Grundlegende Konzepte und Kinetik	219
Schlüsselbegriffe	195	8.1 Enzyme sind leistungsstarke und hochspezifische Katalysatoren	220
Aufgaben	195	Viele Enzyme benötigen für ihre Aktivität Cofaktoren	221
		Enzyme können verschiedene Energieformen ineinander umwandeln	222
7 Hämoglobin: Porträt eines Proteins in Aktion	196	8.2 Die freie Enthalpie ist eine wichtige thermodynamische Funktion zum Verständnis von Enzymen	223
7.1 Myoglobin und Hämoglobin binden Sauerstoff an Eisenatome im Häm	197	Die Änderung der freien Enthalpie liefert Informationen über die Spontaneität einer Reaktion, aber nicht über ihre Geschwindigkeit	223
Veränderungen der Elektronenstruktur bei der Bindung von Sauerstoff bilden die Grundlage für funktionelle Magnetresonanzzanalysen	198	Die Beziehung zwischen der Veränderung der freien Standardenthalpie und der Gleichgewichtskonstanten einer Reaktion	223
Die Struktur von Myoglobin verhindert die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies	199	Enzyme können nur die Reaktionsgeschwindigkeit, aber nicht das Reaktionsgleichgewicht verschieben	225
Menschliches Hämoglobin ist aus vier myoglobinähnlichen Untereinheiten zusammengesetzt	200	8.3 Enzyme beschleunigen Reaktionen durch Erleichterung der Bildung von Übergangszuständen	226
7.2 Hämoglobin bindet Sauerstoff kooperativ ..	200	Die Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes ist der erste Schritt bei der enzymatischen Katalyse	228
Die Bindung von Sauerstoff führt zu ausgeprägten Veränderungen der Quartärstruktur von Hämoglobin	202	Die aktiven Zentren von Enzymen haben einige gemeinsame Eigenschaften	228
Die Kooperativität von Hämoglobin lässt sich potenziell anhand mehrerer Modelle erklären ..	203	Die Bindungsenergie zwischen Enzym und Substrat ist für die Katalyse von Bedeutung ...	230
Strukturelle Veränderungen der Hämgruppen werden auf den $\alpha_1\beta_1$ - $\alpha_2\beta_2$ -Zwischenbereich übertragen	204	8.4 Die Michaelis-Menten-Gleichung beschreibt die kinetischen Eigenschaften vieler Enzyme	231
2,3-Bisphosphoglycerat in den Erythrocyten ist entscheidend für die Einstellung der Sauerstoffaffinität von Hämoglobin	204	Kinetik ist die Untersuchung von Reaktionsgeschwindigkeiten	231
Kohlenstoffmonoxid kann den Transport von Sauerstoff durch Hämoglobin behindern	206	Die Annahme eines Fließgleichgewichts erleichtert die Darstellung der Enzymkinetik ..	232
7.3 Wasserstoffionen und Kohlendioxid fördern die Freisetzung von Sauerstoff: der Bohr-Effekt	206	Schwankungen des K_M -Werts können physiologische Auswirkungen haben	234
7.4 Mutationen in den Genen für die Hämoglobinuntereinheiten können Krankheiten hervorrufen	208	Die K_M - und V_{max} -Werte können auf vielfache Art und Weise bestimmt werden	235
Sichelzellanämie resultiert aus der Aggregation mutierter Desoxyhämoglobinmoleküle ...	209	K_M und V_{max} sind wichtige Charakteristika eines Enzyms	235
Thalassämie wird durch eine unausgeglichene Produktion der Hämoglobinketten verursacht ..	210	k_{kat}/K_M ist ein Maß für die katalytische Effizienz	237
		Die meisten biochemischen Reaktionen beinhalten mehrere Substrate	239
		Allosterische Enzyme gehorchen nicht der Michaelis-Menten-Kinetik	241

8.5	Enzyme können durch spezifische Moleküle gehemmt werden	241	Die Spaltung erfolgt über eine <i>in line</i> -Verdrängung des 3'-Sauerstoffatoms am Phosphor durch magnesiumaktiviertes Wasser	276
	Reversible Inhibitoren lassen sich anhand der Kinetik unterscheiden	243	Restriktionsenzyme benötigen für die katalytische Aktivität Magnesium	278
	Zur Untersuchung des aktiven Zentrums können irreversible Inhibitoren verwendet werden	245	Der vollständige katalytische Apparat bildet sich nur mit Komplexen aus passenden DNA-Molekülen und sichert so die Spezifität	279
	Analoge des Übergangszustands sind starke Enzyminhibitoren	247	Wirtszell-DNA wird durch Anhängen von Methylgruppen an bestimmte Basen geschützt	281
	Katalytische Antikörper demonstrieren die Wichtigkeit der selektiven Bindung des Übergangszustands für die Enzymaktivität	248	Typ-II-Restriktionsenzyme besitzen einen übereinstimmenden katalytischen Core-Bereich und sind wahrscheinlich durch horizontalen Gentransfer miteinander verwandt	282
8.6	Enzyme können Molekül für Molekül erforscht werden	250	9.4 Myosine nutzen Veränderungen der Enzymkonformation, um die Hydrolyse von ATP mit mechanischer Arbeit zu koppeln	283
	Zusammenfassung	251	Bei der Hydrolyse von ATP greift Wasser an der γ -Phosphorylgruppe an	284
	Anhang: Enzyme werden anhand der von ihnen katalysierten Reaktionen klassifiziert	253	Die Bildung eines Übergangszustands für die ATP-Hydrolyse geht mit einer erheblichen Konformationsänderung einher	285
	Schlüsselbegriffe	254	Die veränderte Konformation von Myosin bleibt über eine beträchtliche Zeitspanne erhalten	286
	Aufgaben	254	Myosine sind eine Familie von Enzymen, die P-Schleifen-Strukturen enthalten	288
9	Katalytische Strategien	257	Zusammenfassung	289
	Einige grundlegende katalytische Mechanismen sind vielen Enzymen gemeinsam	258	Schlüsselbegriffe	290
9.1	Proteasen ermöglichen eine schwer durchführbare Reaktion	259	Aufgaben	291
	Chymotrypsin besitzt einen hochreaktiven Serinrest	259	10 Regulatorische Strategien	292
	Die Chymotrypsinreaktion erfolgt in zwei Schritten, die über ein kovalent gebundenes Zwischenprodukt miteinander verknüpft sind	260	10.1 Die Aspartat-Transcarbamoylase wird durch das Endprodukt der Pyrimidinbiosynthese allosterisch gehemmt	293
	Serin ist Teil einer katalytischen Triade mit Histidin und Aspartat	261	Allosterisch regulierte Enzyme folgen nicht der Michaelis-Menten-Kinetik	294
	Katalytische Triaden kommen auch bei anderen hydrolytischen Enzymen vor	264	Die Aspartat-Transcarbamoylase besteht aus regulatorischen und katalytischen Untereinheiten, die sich voneinander trennen können	294
	Die katalytische Triade wurde mithilfe ortsspezifischer Mutagenese genau untersucht	265	Allosterische Wechselwirkungen in der ATCase werden von großen Veränderungen der Quartärstruktur vermittelt	295
	Cystein-, Aspartat- und Metalloproteasen sind weitere wichtige Klassen von peptidspaltenden Enzymen	266	Allosterische Regulatoren modulieren das T-R-Gleichgewicht	298
	Proteaseinhibitoren sind wichtige Medikamente	268	10.2 Isozyme ermöglichen die Regulation in spezifischen Geweben und bestimmten Entwicklungsstadien	300
9.2	Carboanhydrasen machen eine schnelle Reaktion noch schneller	270	10.3 Kovalente Modifikation ist ein Mittel zur Regulation der Enzymaktivität	301
	Carboanhydrasen enthalten ein gebundenes Zinkion, das für die katalytische Aktivität essenziell ist	270	Kinasen und Phosphatasen regulieren das Ausmaß der Phosphorylierung von Proteinen	301
	Bei der Katalyse kommt es zur Aktivierung eines Wassermoleküls durch Zink	271	Phosphorylierung ist ein sehr effektiver Mechanismus, um die Aktivität von Zielproteinen zu regulieren	303
	Ein Protonenshuttle ermöglicht die schnelle Regeneration der aktiven Enzymform	273	Zyklisches AMP aktiviert die Proteinkinase A durch Veränderung der Quartärstruktur	304
	Durch konvergente Evolution sind bei verschiedenen Carboanhydrasen aktive Zentren auf der Basis von Zink entstanden	274		
9.3	Restriktionsenzyme katalysieren hochspezifische Spaltungsreaktionen an DNA	275		

ATP und das Substratprotein binden an einen tiefen Spalt der katalytischen Untereinheit von Proteinkinase A	305
10.4 Viele Enzyme werden durch eine spezifische proteolytische Spaltung aktiviert	306
Chymotrypsinogen wird durch spezifische Spaltung einer einzigen Peptidbindung aktiviert	307
Die proteolytische Aktivierung von Chymotrypsinogen lässt eine Substratbindungsstelle entstehen	307
Die Erzeugung von Trypsin aus Trypsinogen führt zur Aktivierung anderer Zymogene	308
Für einige proteolytische Enzyme gibt es spezifische Inhibitoren	310
Die Blutgerinnung erfolgt über eine Kaskade von Zymogenaktivierungen	311
Fibrinogen wird durch Thrombin in ein Fibringerinnsel umgewandelt	312
Eine Vitamin-K-abhängige Modifikation bereitet Prothrombin für die Aktivierung vor	314
Die Bluterkrankheit (Hämophilie) verriet einen frühen Gerinnungsschritt	315
Der Gerinnungsprozess muss genau reguliert werden	316
Zusammenfassung	317
Schlüsselbegriffe	318
Aufgaben	319
11 Kohlenhydrate	321
11.1 Monosaccharide sind die einfachsten Kohlenhydrate	322
Viele häufige Zucker liegen in zyklischer Form vor	324
Pyranose- und Furanoseringe können unterschiedliche Konformationen einnehmen	326
Glucose ist ein reduzierender Zucker	327
Monosaccharide sind durch glykosidische Bindungen mit Alkoholen und Aminen verknüpft	328
Phosphorylierte Kohlenhydrate sind wichtige Zwischenstufen bei Biosynthesen und bei der Energieerzeugung	328
11.2 Monosaccharide sind zu komplexen Kohlenhydraten verknüpft	329
Saccharose, Lactose und Maltose sind die häufigsten Disaccharide	329
Glykogen und Stärke sind Speicherformen von Glucose	330
Cellulose, ein strukturbildendes Polymer von Pflanzen, besteht aus Glucoseketten	330
11.3 Kohlenhydrate können mit Proteinen zu Glykoproteinen verknüpft sein	332
Kohlenhydrate können über Asparagin (N-glykosidisch) oder über Serin beziehungsweise Threonin (O-glykosidisch) an Proteine gebunden werden	332
Das Glykoprotein Erythropoetin ist ein wichtiges Hormon	333
Proteoglykane bestehen aus Polysacchariden und Proteinen und erfüllen eine wichtige Funktion als Strukturmaterial	334
Proteoglykane sind wesentliche Bestandteile von Knorpel	334
Mucine sind Glykoproteinbestandteile von Schleim	335
Die Glykosylierung der Proteine findet im endoplasmatischen Reticulum und im Golgi-Komplex statt	336
Für die Oligosaccharidsynthese sind spezifische Enzyme verantwortlich	337
Die unterschiedlichen Blutgruppen beruhen auf dem Proteinglykosylierungsmuster	337
Fehler bei der Glykosylierung können Stoffwechselkrankheiten verursachen	339
Oligosaccharide können „sequenziert“ werden	339
11.4 Lectine sind spezifische kohlenhydratbindende Proteine	340
Lectine vermitteln Wechselwirkungen zwischen Zellen	341
Lectine kann man in verschiedene Klassen unterteilen	341
Influenzaviren binden an Sialinsäurereste	342
Zusammenfassung	343
Schlüsselbegriffe	345
Aufgaben	345
12 Lipide und Zellmembranen	348
Viele gemeinsame Merkmale bilden die Grundlage für die Vielfalt biologischer Membranen ..	349
12.1 Fettsäuren sind die Hauptbestandteile der Lipide	349
Fettsäuren sind nach den Kohlenwasserstoffen benannt, von denen sie sich ableiten	350
Fettsäuren variieren in Kettenlänge und Sättigungsgrad	350
12.2 Es gibt drei Haupttypen von Membranlipiden	351
Phospholipide stellen den größten Anteil der Membranlipide	351
Membranlipide können Kohlenhydrateinheiten enthalten	353
Cholesterin ist ein Lipid mit einem Steroidgerüst	353
Die Membranen der Archaeen enthalten Etherlipide mit verzweigten Ketten	354
Ein Membranlipid ist ein amphipathisches Molekül mit einem hydrophilen und einem hydrophoben Anteil	354
12.3 Phospholipide und Glykolipide bilden in wässrigen Medien leicht bimolekulare Schichten	355
Aus Phospholipiden können Lipidvesikel entstehen	356
Lipiddoppelschichten sind für Ionen und die meisten polaren Moleküle nicht permeabel ...	357
12.4 Proteine bewerkstelligen die meisten Prozesse an Membranen	358

Proteine sind in der Lipiddoppelschicht unterschiedlich angeordnet	358
Zwischen Proteinen und Membranen gibt es verschiedene Wechselwirkungen	359
Kovalent gebundene hydrophobe Gruppen verbinden Proteine mit Membranen	362
Transmembranhelices können anhand von Aminosäuresequenzen exakt vorausgesagt werden	362
12.5 Lipide und viele Membranproteine diffundieren in der Membranebene schnell	364
Das Flüssigmosaikmodell erlaubt eine laterale Bewegung in der Membran, aber keinen Wechsel der Membranseite	365
Die Membranfluidität wird von der Fettsäurezusammensetzung und dem Cholesteringehalt bestimmt	365
<i>Lipid rafts</i> sind äußerst dynamische Komplexe aus Cholesterin und bestimmten Lipiden	366
Alle biologischen Membranen sind asymmetrisch	367
12.6 Eukaryotische Zellen enthalten Kompartimente, die von inneren Membranen umgeben sind	367
Zusammenfassung	370
Schlüsselbegriffe	372
Aufgaben	372
13 Membrankanäle und -pumpen	374
Die Stoffwechselaktivitäten eines Zelltyps werden größtenteils durch die Expression von Transportern festgelegt	375
13.1 Der Transport von Molekülen durch eine Membran kann aktiv oder passiv sein	375
Viele Moleküle benötigen Proteintransporter, um Membranen zu durchqueren	375
Die freie Enthalpie, die in Konzentrationsgradienten enthalten ist, kann quantitativ bestimmt werden	376
13.2 Zwei Familien von Membranproteinen nutzen die ATP-Hydrolyse, um Ionen und Moleküle durch Membranen zu pumpen ...	377
P-Typ-ATPasen koppeln die Phosphorylierung an Konformationsänderungen, wodurch Calciumionen durch die Membran gepumpt werden	378
Digitalis hemmt spezifisch die Na ⁺ -K ⁺ -Pumpe, indem es ihre Dephosphorylierung blockiert ..	380
P-Typ-ATPasen wurden in der Evolution konserviert und haben viele verschiedene Funktionen	381
Bei der <i>multidrug</i> -Resistenz steht eine Familie von Membranpumpen mit ATP-bindenden Kassettenomänen im Mittelpunkt	381
13.3 Die Lactose-Permease ist ein Archetyp von sekundären Transportern, die einen Konzentrationsgradienten nutzen, um die Bildung eines anderen Konzentrationsgradienten anzutreiben	383
13.4 Spezifische Kanäle transportieren Ionen rasch durch Membranen	385
Aktionspotenziale entstehen durch vorübergehende Änderungen der Na ⁺ - und K ⁺ -Permeabilität	385
Mit Patch-Clamp-Leitfähigkeitsmessungen kann man die Aktivität eines einzelnen Kanals ermitteln	386
Die Struktur eines Kaliumionenkanals stellt einen Archetyp für viele Ionenkanalstrukturen dar	387
Die Struktur des Kaliumkanals enthält die Grundlage der Ionenspezifität	388
Mit der Struktur des Kaliumkanals lassen sich die hohen Transportgeschwindigkeiten erklären	390
Bei spannungsgesteuerten Ionenkanälen müssen sich spezifische Domänen erheblich umstrukturieren	391
Der Kanal wird durch Verschluss der Pore inaktiviert: das Kugel-Ketten-Modell	392
Der Acetylcholinrezeptor ist ein Archetyp der ligandengesteuerten Ionenkanäle	392
Aktionspotenziale vernetzen die Aktivitäten mehrerer gleichzeitig arbeitender Ionenkanäle	393
Die Zerstörung von Ionenkanälen durch Mutationen oder Fremdstoffe kann potenziell lebensbedrohlich sein	396
13.5 Gap junctions ermöglichen den Fluss von Ionen und kleinen Molekülen zwischen kommunizierenden Zellen	397
13.6 Spezifische Kanäle erhöhen die Permeabilität einiger Membranen für Wasser	398
Zusammenfassung	399
Schlüsselbegriffe	400
Aufgaben	401
14 Signaltransduktionswege	404
Signalübertragung beruht auf molekularen Schaltkreisen	405
14.1 Heterotrimere G-Proteine übertragen Signale und kehren von selbst wieder in den Grundzustand zurück	406
Die Bindung eines Liganden an einen 7TM-Rezeptor führt zur Aktivierung heterotrimerer G-Proteine	408
Aktivierte G-Proteine binden an andere Proteine und übertragen so das Signal	408
Zyklisches AMP regt über Aktivierung der Proteinkinase A die Phosphorylierung vieler Zielproteine an	409
G-Proteine gehen durch Hydrolyse des GTP spontan wieder in den Ausgangszustand über	410
Einige 7TM-Rezeptoren aktivieren die Phosphoinositidkaskade	411
Das Calciumion ist ein weit verbreiteter Second Messenger	412
Calciumionen aktivieren häufig das regulatorische Protein Calmodulin	413

14.2	Signalgebung durch Insulin: An vielen Signalübertragungsprozessen sind Phosphorylierungskaskaden beteiligt	415	Unterschieden zwischen ATP und seinen Hydrolyseprodukten	437
	Der Insulinrezeptor ist ein Dimer, das ein gebundenes Insulinmolekül umschließt	415	Das Phosphorylgruppenübertragungspotenzial ist eine wichtige Form der Energieumwandlung in der Zelle	438
	Nach der Bindung von Insulin kommt es zu gegenseitiger Phosphorylierung und Aktivierung des Insulinrezeptors	416		
	Die aktivierte Insulinrezeptorkinase löst eine Kinasekaskade aus	417		
	Phosphatasen beenden das Insulinsignal	418		
14.3	Signalgebung durch EGF: Signaltransduktionssysteme sind ständig reaktionsbereit	419	15.3 Die Oxidation von Kohlenstoffverbindungen ist für die Zelle eine wichtige Energiequelle	438
	Nach der Bindung von EGF bildet der EGF-Rezeptor ein Dimer	419	Verbindungen mit hohem Phosphorylgruppenübertragungspotenzial können die Kohlenstoffoxidation an die ATP-Synthese koppeln	439
	Der EGF-Rezeptor wird an seinem carboxyterminalen Ende phosphoryliert	421	Ionengradienten über einer Membran sind eine wichtige Form zellulärer Energie, die an die ATP-Synthese gekoppelt werden kann	440
	Die Signalgebung durch EGF aktiviert das kleine G-Protein Ras	421	Die Energiegewinnung aus Nahrungsstoffen erfolgt in einem dreistufigen Prozess	441
	Aktiviertes Ras löst eine Proteinkinasekaskade aus	421		
	Proteinphosphatasen und die intrinsische GTPase-Aktivität von Ras beenden die Signalgebung durch EGF	422	15.4 Stoffwechselwege enthalten viele wiederkehrende Muster	442
14.4	Verschiedene Signaltransduktionswege enthalten immer wiederkehrende Elemente mit leichten Variationen	423	Aktivierte Carrier sind charakteristisch für den modularen Aufbau und die Wirtschaftlichkeit des Stoffwechsels	442
14.5	Defekte in Signaltransduktionswegen können zu Krebs und anderen Krankheiten führen	424	Viele aktivierte Carrier leiten sich von Vitaminen ab	445
	Mit monoklonalen Antikörpern lassen sich Signalübertragungswege in Tumoren hemmen	425	Schlüsselreaktionen wiederholen sich im Stoffwechsel	447
	Proteinkinaseinhibitoren könnten wirksame Krebsmedikamente sein	425	Stoffwechselprozesse werden auf drei grundlegende Arten reguliert	450
	Cholera und Keuchhusten entstehen durch die veränderte Aktivität von G-Proteinen	426	Bestimmte Aspekte des Stoffwechsels könnten sich aus einer RNA-Welt entwickelt haben	451
	Zusammenfassung	426	Zusammenfassung	452
	Schlüsselbegriffe	428	Schlüsselbegriffe	453
	Aufgaben	428	Aufgaben	454
15	Der Stoffwechsel: Konzepte und Grundmuster	431	16 Glykolyse und Gluconeogenese	456
15.1	Der Stoffwechsel besteht aus vielen gekoppelten Reaktionen	432	Glucose wird aus Kohlenhydraten der Nahrung hergestellt	457
	Der Stoffwechsel umfasst energieliefernde und energieerfordernde Reaktionen	432	Glucose ist für die meisten Organismen ein wichtiger Brennstoff	457
	Eine thermodynamisch ungünstige Reaktion kann durch eine günstige Reaktion angetrieben werden	433		
15.2	ATP ist die universelle Währung der freien Enthalpie in biologischen Systemen	434	16.1 Die Glykolyse ist in vielen Organismen ein energieumwandelnder Stoffwechselweg	458
	Die Hydrolyse von ATP verläuft exergonisch	434	Die Hexokinase fängt Glucose in der Zelle ein und beginnt die Glykolyse	458
	Die ATP-Hydrolyse treibt den Metabolismus an, indem sie das Gleichgewicht gekoppelter Reaktionen verschiebt	435	Fructose-1,6-bisphosphat wird aus Glucose-6-phosphat gebildet	460
	Das hohe Phosphorylgruppenübertragungspotenzial von ATP resultiert aus strukturellen		Das C ₆ -Kohlenhydrat wird in zwei C ₃ -Fragmente gespalten	461
			Mechanismus: Die Triosephosphat-Isomerase gewinnt ein C ₃ -Fragment zurück	462
			Die Oxidation eines Aldehyds zu einer Säure treibt die Bildung einer Verbindung mit hohem Phosphorylgruppenübertragungspotenzial an	464
			Mechanismus: Die Phosphorylierung ist durch ein Thioester-Zwischenprodukt an die Oxidation des Glycerinaldehyd-3-phosphats gekoppelt	465
			Die Bildung von ATP durch Übertragung der Phosphorylgruppe von 1,3-Bisphosphoglycerat	466

Ein weiteres ATP wird während der Bildung von Pyruvat erzeugt	467
Bei der Umwandlung von Glucose zu Pyruvat entstehen zwei Moleküle ATP	469
NAD ⁺ wird durch Abbau von Pyruvat regeneriert	470
Gärungen erzeugen in Abwesenheit von Sauerstoff nutzbare Energie	472
Die NAD ⁺ -Bindungsstelle ist bei vielen Dehydrogenasen sehr ähnlich	472
Fructose und Galactose werden in Zwischenprodukte der Glykolyse umgewandelt	472
Viele Erwachsene vertragen keine Milch, weil ihnen die Lactase fehlt	475
Galactose ist stark toxisch, wenn die Transferase fehlt	475
16.2 Die Glykolyse wird streng kontrolliert	476
Im Muskel wird die Glykolyse reguliert, um den ATP-Bedarf zu decken	476
Die Regulation der Glykolyse in der Leber spiegelt die biochemische Vielseitigkeit der Leber wieder	479
Eine Familie von Transportproteinen ermöglicht es der Glucose, in tierische Zellen zu gelangen oder sie zu verlassen	481
Krebs und Ausdauertraining beeinflussen die Glykolyse in ähnlicher Weise	482
16.3 Glucose lässt sich aus Molekülen, die keine Kohlenhydrate sind, synthetisieren ...	483
Die Gluconeogenese ist keine Umkehr der Glykolyse	485
Die Umwandlung von Pyruvat in Phosphoenolpyruvat beginnt mit der Bildung von Oxalacetat	486
Oxalacetat wird in das Cytoplasma eingeschleust und in Phosphoenolpyruvat umgewandelt	487
Die Umwandlung von Fructose-1,6-bisphosphat in Fructose-6-phosphat und Orthophosphat ist ein irreversibler Schritt	488
Die Bildung freier Glucose ist ein wichtiger Kontrollpunkt	488
Sechs Phosphorylgruppen mit hohem Übertragungspotenzial müssen für die Synthese von Glucose aus Pyruvat aufgewendet werden	489
16.4 Gluconeogenese und Glykolyse werden reziprok reguliert	490
Die Energieladung entscheidet, ob Glykolyse oder Gluconeogenese stärker aktiviert wird ...	490
Das Gleichgewicht zwischen Glykolyse und Gluconeogenese in der Leber reagiert empfindlich auf die Blutglucosekonzentration	490
Substratzyklen verstärken Stoffwechselsignale und erzeugen Wärme	493
Die bei der Muskelkontraktion entstehenden Lactat- und Alaninmoleküle werden von anderen Organen verwendet	494
Glykolyse und Gluconeogenese sind durch die Evolution miteinander verbunden	495
Zusammenfassung	496
Schlüsselbegriffe	497
Aufgaben	498
17 Der Citratzyklus	501
Der Citratzyklus liefert energiereiche Elektronen	502
17.1 Die Pyruvat-Dehydrogenase verbindet die Glykolyse mit dem Citratzyklus	503
Mechanismus: Die Synthese von Acetyl-Coenzym A aus Pyruvat erfordert drei Enzyme und fünf Coenzyme	504
Durch flexible Bindungen kann sich das Liponamid zwischen verschiedenen Zentren bewegen	506
17.2 Der Citratzyklus oxidiert Einheiten aus zwei Kohlenstoffatomen	508
Die Citrat-Synthase bildet Citrat aus Oxalacetat und Acetyl-Coenzym A	508
Mechanismus: Der Mechanismus der Citrat-Synthase verhindert unerwünschte Reaktionen	508
Citrat wird zu Isocitrat isomerisiert	510
Isocitrat wird durch Oxidation und Decarboxylierung in α -Ketoglutarat überführt	511
Succinyl-CoA entsteht durch oxidative Decarboxylierung von α -Ketoglutarat	511
Aus Succinyl-CoA geht eine Verbindung mit hohem Phosphorylgruppenübertragungspotenzial hervor	512
Mechanismus: Die Succinyl-CoA-Synthetase wandelt verschiedene Formen biochemischer Energie ineinander um	512
Oxalacetat wird durch Oxidation von Succinat regeneriert	513
Im Citratzyklus entstehen Elektronen mit einem hohen Übertragungspotenzial, ATP und CO ₂	515
17.3 Der Eintritt in den Citratzyklus und sein Stoffumsatz werden kontrolliert	517
Der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex wird allosterisch und durch reversible Phosphorylierung reguliert	517
Der Citratzyklus wird an verschiedenen Stellen kontrolliert	518
17.4 Der Citratzyklus liefert zahlreiche Biosynthesevorstufen	520
Der Citratzyklus muss rasch wieder aufgefüllt werden	520
Die Entgleisung des Pyruvatstoffwechsels ist die Ursache von Beriberi sowie von Quecksilber- und Arsenvergiftungen	521
Der Citratzyklus könnte sich aus zuvor bestehenden Stoffwechselwegen entwickelt haben	522
17.5 Der Glyoxylatzyklus ermöglicht es Pflanzen und Bakterien, mit Acetat zu wachsen	523
Zusammenfassung	524
Schlüsselbegriffe	525
Aufgaben	525

18 Die oxidative Phosphorylierung	528
18.1 Die oxidative Phosphorylierung findet bei Eukaryoten in den Mitochondrien statt	529
Mitochondrien sind von einer Doppelmembran umschlossen	529
Mitochondrien sind das Resultat eines endosymbiotischen Ereignisses	530
18.2 Die oxidative Phosphorylierung hängt vom Elektronentransfer ab	532
Das Elektronenübertragungspotenzial eines Elektrons wird quantitativ als Redoxpotenzial gemessen	532
Eine Potenzialdifferenz von 1,14 V zwischen NADH und O ₂ treibt die Elektronentransportkette an und begünstigt die Ausbildung eines Protonengradienten	534
18.3 Die Atmungskette besteht aus vier Komplexen: drei Protonenpumpen und einer direkten Verbindung zum Citratzyklus	535
Die Elektronen des NADH treten mit ihrem hohem Potenzial über die NADH-Q-Oxidoreduktase in die Atmungskette ein	537
Über Ubichinol treten Elektronen vom FADH ₂ der Flavoproteine in die Atmungskette ein	538
Die Elektronen fließen vom Ubichinol über die Q-Cytochrom-c-Oxidoreduktase zum Cytochrom c	539
Der Q-Zyklus leitet Elektronen vom Zwei-Elektronen-Transporter auf einen Ein-Elektronen-Transporter um und pumpt Protonen	540
Die Cytochrom-c-Oxidase katalysiert die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasser	541
Das Superoxidradikal und andere toxische Derivate des O ₂ werden durch Schutzenzyme abgefangen	544
Elektronen können zwischen Gruppen übertragen werden, die nicht in Kontakt stehen	546
Die Konformation des Cytochrom c blieb im Wesentlichen mehr als eine Milliarde Jahre lang konstant	547
18.4 Ein Protonengradient treibt die ATP-Synthese an	548
Die ATP-Synthase besteht aus einer protonenleitenden und einer katalytischen Einheit	549
Der Protonenfluss durch die ATP-Synthase führt zur Freisetzung von fest gebundenem ATP: der Mechanismus des Bindungswechsels	550
Die Rotationskatalyse ist der kleinste molekulare Motor der Welt	551
Der Protonenfluss rund um den c-Ring treibt die ATP-Synthase an	552
ATP-Synthase und G-Proteine besitzen mehrere gemeinsame Eigenschaften	554
18.5 Viele Shuttlesysteme ermöglichen den Transport durch mitochondriale Membranen	555
Die Elektronen des cytoplasmatischen NADH gelangen durch Shuttlesysteme in die Mitochondrien	555
Der Eintritt von ADP in die Mitochondrien ist mit dem Austritt von ATP durch eine ATP-ADP-Translokase gekoppelt	556
Die mitochondrialen Transporter für Metaboliten haben ein gemeinsames dreiteiliges Strukturmotiv	557
18.6 Die Regulation der oxidativen Phosphorylierung wird hauptsächlich durch den ATP-Bedarf bestimmt	558
Die vollständige Oxidation der Glucose ergibt etwa 30 ATP	558
Die Geschwindigkeit der oxidativen Phosphorylierung wird durch den ATP-Bedarf bestimmt	559
Eine regulierte Entkopplung erzeugt Wärme	560
Die oxidative Phosphorylierung kann an vielen Stellen gehemmt werden	562
Mitochondrienkrankheiten werden entdeckt	563
Mitochondrien spielen bei der Apoptose eine Schlüsselrolle	563
Energieübertragung durch Protonengradienten: ein zentrales Prinzip der Bioenergetik	563
Zusammenfassung	564
Schlüsselbegriffe	566
Aufgaben	566
19 Die Lichtreaktionen der Photosynthese	569
Die Photosynthese wandelt Lichtenergie in chemische Energie um	570
19.1 Die Photosynthese findet in den Chloroplasten statt	571
Die Primärprozesse der Photosynthese laufen in den Thylakoidmembranen ab	571
Chloroplasten entstanden durch ein endosymbiotisches Ereignis	572
19.2 Die Lichtabsorption durch Chlorophyll führt zu einem Elektronentransfer	573
Ein spezielles Paar von Chlorophyllen führt zur Ladungstrennung	574
Ein zyklischer Elektronenfluss reduziert das Cytochrom des Reaktionszentrums	576
19.3 In der sauerstoffproduzierenden Photosynthese erzeugen zwei Photosysteme einen Protonengradienten und NADPH	576
Das Photosystem II überträgt Elektronen von Wasser auf Plastochinon und erzeugt einen Protonengradienten	577
Das Cytochrom <i>bf</i> verbindet Photosystem II mit Photosystem I	578
Das Photosystem I verwendet Licht zur Erzeugung von Ferredoxin, einem starken Reduktionsmittel	579
Die Ferredoxin-NADP ⁺ -Reduktase überführt NADP ⁺ in NADPH	580
19.4 Ein Protonengradient über die Thylakoidmembran treibt die ATP-Synthese an	581

Die ATP-Synthasen von Chloroplasten, Mitochondrien und Prokaryoten sind einander sehr ähnlich	582
Ein zyklischer Elektronenfluss durch das Photosystem I führt zur Produktion von ATP anstelle von NADPH	582
Die Absorption von acht Photonen erzeugt ein O ₂ , zwei NADPH und drei ATP-Moleküle	583
19.5 Zusätzliche Pigmente leiten Energie zu den Reaktionszentren	584
Die Übertragung von Resonanzenergie erlaubt die Weiterleitung der Energie vom ursprünglichen Absorptionsort zum Reaktionszentrum ..	585
Lichtsammelkomplexe enthalten zusätzliche Chlorophylle und Carotinoide	585
Die Komponenten der Photosynthese sind hochorganisiert angeordnet	586
Viele Herbizide hemmen die Lichtreaktionen der Photosynthese	588
19.6 Die Fähigkeit, Licht in chemische Energie umzuwandeln, ist alt	588
Zusammenfassung	589
Schlüsselbegriffe	590
Aufgaben	590
20 Der Calvin-Zyklus und der Pentosephosphatweg	592
20.1 Der Calvin-Zyklus synthetisiert Hexosen aus Kohlendioxid und Wasser	593
CO ₂ reagiert mit Ribulose-1,5-bisphosphat unter Bildung von zwei Molekülen 3-Phosphoglycerat	594
Die Aktivität der Rubisco hängt von Magnesium und Carbamat ab	594
Katalytische Unvollkommenheit: Die Rubisco katalysiert auch eine verschwenderische Oxygenasereaktion	596
Hexosephosphate werden aus Phosphoglycerat gebildet und Ribulose-1,5-bisphosphat wird regeneriert	597
Drei ATP- und zwei NADPH-Moleküle werden verbraucht, um CO ₂ auf die Energiestufe einer Hexose zu überführen	600
Stärke und Saccharose sind die wichtigsten Kohlenhydratspeicher der Pflanzen	600
20.2 Die Aktivität des Calvin-Zyklus hängt von den Umweltbedingungen ab	601
Die Rubisco wird durch lichtgetriebene Veränderungen der Protonen- und Magnesiumionenkonzentration aktiviert	601
Thioredoxin spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Calvin-Zyklus	601
Der C ₄ -Weg tropischer Pflanzen beschleunigt die Photosynthese durch Anreicherung von CO ₂	602
Der Crassulaceen-Säurestoffwechsel erlaubt ein Wachstum in trockenen Ökosystemen	603
20.3 Der Pentosephosphatweg erzeugt NADPH und C₅-Kohlenhydrate	604
Bei der Umwandlung von Glucose-6-phosphat in Ribulose-5-phosphat werden zwei NADPH erzeugt	604
Pentosephosphatweg und Glykolyse sind über die Transketolase und die Transaldolase miteinander verbunden	604
Mechanismus: Transketolase und Transaldolase stabilisieren carbanionische Zwischenprodukte über verschiedene Mechanismen	608
20.4 Der Stoffwechsel von Glucose-6-phosphat im Pentosephosphatweg ist mit der Glykolyse koordiniert	610
Der NADP ⁺ -Spiegel kontrolliert die Geschwindigkeit des Pentosephosphatweges	610
Die Verwertung von Glucose-6-phosphat hängt vom Bedarf an NADPH, Ribose-5-phosphat und ATP ab	610
Der Calvin-Zyklus und der Pentosephosphatweg sind Spiegelbilder	612
20.5 Die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase spielt eine Schlüsselrolle beim Schutz vor reaktiven Sauerstoffverbindungen	613
Ein Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ruft eine arzneimittelinduzierte hämolytische Anämie hervor	613
Ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel verleiht in einigen Fällen einen evolutionären Vorteil	614
Zusammenfassung	615
Schlüsselbegriffe	616
Aufgaben	616
21 Der Glykogenstoffwechsel	619
Der Glykogenstoffwechsel wird durch die Freisetzung und das Speichern von Glucose reguliert	620
21.1 Der Glykogenabbau erfordert das Zusammenspiel mehrerer Enzyme	621
Die Phosphorylase katalysiert die phosphorolytische Spaltung des Glykogens zu Glucose-1-phosphat	621
Mechanismus: Pyridoxalphosphat ist an der phosphorolytischen Spaltung des Glykogens beteiligt	622
Ein <i>debranching enzyme</i> ist ebenfalls für den Glykogenabbau notwendig	624
Die Glucosephosphat-Mutase wandelt Glucose-1-phosphat in Glucose-6-phosphat um	625
Die Leber enthält Glucose-6-phosphatase, ein hydrolytisches Enzym, das der Muskulatur fehlt	626
21.2 Die Phosphorylase wird durch allosterische Wechselwirkungen und reversible Phosphorylierung reguliert	626
Die Muskelphosphorylase wird über die intrazelluläre Energieladung reguliert	626
Die Leberphosphorylase erzeugt Glucose zum Nutzen anderer Gewebe	627

Die Phosphorylasekinase wird durch Phosphorylierung und Calciumionen aktiviert	629
21.3 Adrenalin und Glucagon signalisieren den Bedarf, Glykogen abzubauen	630
G-Proteine übertragen das Signal für den Beginn des Glykogenabbaus	630
Der Glykogenabbau muss, falls erforderlich, rasch gestoppt werden können	632
Mit der Evolution der Glykogen-Phosphorylase wurde die Regulation des Enzyms immer weiter verfeinert	632
21.4 Glykogen wird auf verschiedenen Wegen synthetisiert und abgebaut	632
UDP-Glucose ist eine aktivierte Form der Glucose	633
Die Glykogen-Synthase katalysiert die Übertragung von Glucose aus der UDP-Glucose auf eine wachsende Kette	633
Ein Verzweigungsenzym (<i>branching enzyme</i>) bildet α -1,6-Bindungen	634
Die Glykogen-Synthase ist das wichtigste regulatorische Enzym der Glykogensynthese ..	635
Glykogen ist eine effiziente Speicherform der Glucose	635
21.5 Glykogenabbau und -synthese werden reziprok reguliert	636
Die Proteinphosphatase 1 kehrt die regulatorischen Effekte der Kinasen auf den Glykogenstoffwechsel um	636
Insulin stimuliert die Glykogensynthese, indem es die Glykogen-Synthase-Kinase inaktiviert ..	638
Der Glykogenstoffwechsel in der Leber reguliert den Blutglucosespiegel	638
Glykogenspeicherkrankheiten kann man biochemisch verstehen	639
Zusammenfassung	641
Schlüsselbegriffe	643
Aufgaben	643
22 Der Fettsäurestoffwechsel	645
Die chemischen Reaktionen beim Abbau und bei der Synthese von Fettsäuren verlaufen spiegelbildlich zueinander	646
22.1 Triacylglycerine stellen hochkonzentrierte Energiespeicher dar	647
Lipide aus der Nahrung werden von Pankreas-Lipasen verdaut	648
Nahrungsfette werden in Chylomikronen transportiert	648
22.2 Um Fettsäuren als Brennstoff nutzen zu können, sind drei Verarbeitungsschritte erforderlich	649
Triacylglycerine werden durch hormonstimulierte Lipasen hydrolysiert	649
Vor der Oxidation werden Fettsäuren an Coenzym A gebunden	651
Carnitin transportiert langkettige aktivierte Fettsäuren in die mitochondriale Matrix	652
In jeder Runde der Fettsäureoxidation werden Acetyl-CoA, NADH und FADH ₂ erzeugt	653
Die vollständige Oxidation von Palmitat liefert 106 Moleküle ATP	654
22.3 Für den Abbau ungesättigter und ungeradzahligter Fettsäuren sind zusätzliche Schritte erforderlich	655
Zur Oxidation ungesättigter Fettsäuren sind eine Isomerase und eine Reduktase erforderlich	655
Ungeradzahlige Fettsäuren liefern im letzten Thiolyseschnitt Propionyl-Coenzym A	656
Vitamin B ₁₂ enthält einen Corrinring und ein Cobaltatom	657
Mechanismus: Methylmalonyl-CoA-Mutase katalysiert eine Umlagerung, durch die Succinyl-CoA gebildet wird	658
Fettsäuren werden auch in Peroxisomen oxidiert	659
Wenn der Fettabbau vorherrscht, entstehen Ketonkörper aus Acetyl-CoA	660
In einigen Geweben sind Ketonkörper der Hauptbrennstoff	661
Tiere können Fettsäuren nicht in Glucose umwandeln	663
22.4 Fettsäuren werden durch die Fettsäure-Synthase gebildet	664
Synthese und Abbau von Fettsäuren erfolgen auf unterschiedlichen Wegen	664
Die Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese ist die Bildung von Malonyl-CoA	665
Die Zwischenprodukte der Fettsäuresynthese sind an ein Acyl-Carrier-Protein (ACP) gebunden	665
Die Fettsäuresynthese besteht aus einer Abfolge von Kondensations-, Reduktions-, Dehydratisierungs- und Reduktionsreaktionen ..	666
Bei Tieren werden Fettsäuren von einem multifunktionellen Enzymkomplex synthetisiert	667
Zur Synthese von Palmitat sind 8 Moleküle Acetyl-CoA, 14 Moleküle NADPH und 7 Moleküle ATP erforderlich	669
Citrat transportiert Acetylgruppen zur Fettsäuresynthese aus den Mitochondrien in das Cytoplasma	670
Das NADPH für die Fettsäuresynthese stammt aus mehreren Quellen	670
Inhibitoren der Fettsäure-Synthase können nützliche Medikamente sein	671
22.5 Zusätzliche Enzyme verlängern die Fettsäuren und führen Doppelbindungen ein	672
Membrangebundene Enzyme erzeugen ungesättigte Fettsäuren	672
Eicosanoidhormone leiten sich von mehrfach ungesättigten Fettsäuren ab	673
22.6 Die Acetyl-CoA-Carboxylase spielt eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle des Fettsäurestoffwechsels	674
Acetyl-CoA-Carboxylase wird durch die Bedingungen in der Zelle reguliert	674

Acetyl-CoA-Carboxylase wird durch verschiedene Hormone reguliert	675
Zusammenfassung	676
Schlüsselbegriffe	678
Aufgaben	678
23 Proteinumsatz und Aminosäurekatabolismus	681
23.1 Proteine werden zu Aminosäuren abgebaut	682
Die Verdauung von Proteinen aus der Nahrung beginnt im Magen und wird im Darm abgeschlossen	682
Der Abbau zellulärer Proteine erfolgt mit unterschiedlicher Geschwindigkeit	682
23.2 Der Proteinumsatz unterliegt einer strengen Regulation	683
Ubiquitin markiert Proteine für den Abbau	683
Das Proteasom spaltet ubiquitinmarkierte Proteine	686
Bei Prokaryoten gibt es Gegenstücke zum Ubiquitinweg und zum Proteasom	686
Der Proteinabbau kann zur Regulation biologischer Funktionen dienen	688
23.3 Der erste Schritt beim Aminosäureabbau ist die Abspaltung von Stickstoff	689
α -Aminogruppen werden durch oxidative Desaminierung von Glutamat in Ammoniumionen überführt	689
Mechanismus: In Aminotransferasen bildet Pyridoxalphosphat Schiff-Basen als Zwischenprodukt	690
Die Aspartat-Aminotransferase ist eine archetypische pyridoxalabhängige Transaminase ...	692
Pyridoxalphosphatenzyme katalysieren ein breites Spektrum an Reaktionen	693
Serin und Threonin können direkt desaminiert werden	694
Periphere Gewebe transportieren Stickstoff zur Leber	694
23.4 Ammoniumionen werden bei den meisten terrestrischen Wirbeltieren in Harnstoff umgewandelt	695
Der Harnstoffzyklus beginnt mit der Bildung von Carbamoylphosphat	695
Der Harnstoffzyklus ist mit der Gluconeogenese verbunden	697
Die Enzyme des Harnstoffzyklus sind evolutionär mit den Enzymen anderer Stoffwechselwege verbunden	698
Ererbte Defekte des Harnstoffzyklus verursachen Hyperammonämie und können zu Gehirnschädigungen führen	698
Überschüssiger Stickstoff kann nicht nur in Form von Harnstoff entsorgt werden	699
23.5 Kohlenstoffatome aus dem Aminosäureabbau tauchen in wichtigen Stoffwechselzwischenprodukten auf	700
Pyruvat bildet für eine Reihe von Aminosäuren eine Eintrittsstelle in den Stoffwechsel	700
Oxalacetat bildet für Aspartat und Asparagin eine Eintrittsstelle in den Stoffwechsel	702
α -Ketoglutarat bildet für Aminosäuren mit fünf Kohlenstoffatomen eine Eintrittsstelle in den Stoffwechsel	702
Succinyl-CoA ist eine Eintrittsstelle für einige unpolare Aminosäuren	702
Der Abbau von Methionin erfordert die Bildung von S-Adenosylmethionin, einem entscheidenden Methylgruppendonor	703
Aus den Aminosäuren mit verzweigten Seitenketten entstehen Acetyl-CoA, Acetacetat oder Propionyl-CoA	703
Für den Abbau aromatischer Aminosäuren sind Oxygenasen erforderlich	705
23.6 Angeborene Stoffwechseldefekte können den Abbau von Aminosäuren stören	707
Zusammenfassung	709
Schlüsselbegriffe	710
Aufgaben	710
24 Biosynthese der Aminosäuren	714
Die Synthese von Aminosäuren erfordert Lösungen für drei grundlegende biochemische Probleme	715
24.1 Stickstofffixierung: Mikroorganismen können atmosphärischen Stickstoff mithilfe von ATP und einem hoch wirksamen Reduktionsmittel in Ammoniak umwandeln	715
Der Eisen-Molybdän-Cofaktor der Nitrogenase bindet und reduziert atmosphärischen Stickstoff	717
Das Ammoniumion wird über Glutamat und Glutamin in Aminosäuren aufgenommen	718
24.2 Aminosäuren entstehen aus Zwischenprodukten des Citratzyklus und anderer wichtiger Stoffwechselwege	720
Der Mensch kann einige Aminosäuren selbst synthetisieren, andere muss er mit der Nahrung aufnehmen	720
Aspartat, Alanin und Glutamat werden durch Addition einer Aminogruppe an eine α -Ketosäure gebildet	721
Die Chiralität aller Aminosäuren wird durch einen gemeinsamen Schritt festgelegt	722
Für die Bildung von Asparagin aus Aspartat ist ein adenyliertes Zwischenprodukt erforderlich	722
Glutamat ist die Vorstufe von Glutamin, Prolin und Arginin	723
3-Phosphoglycerat ist die Vorstufe von Serin, Cystein und Glycin	724
Tetrahydrofolat überträgt aktivierte Ein-Kohlenstoff-(C ₁ -)Einheiten verschiedener Oxidationsstufen	724
S-Adenosylmethionin ist der wichtigste Methylgruppendonor	726
Cystein wird aus Serin und Homocystein synthetisiert	728

Hohe Konzentrationen an Homocystein gehen mit Gefäßerkrankungen einher	728	Enzyme der Purinsynthese sind <i>in vivo</i> miteinander assoziiert	753
Shikimat und Chorismat sind Zwischenprodukte bei der Biosynthese aromatischer Aminosäuren	729	Recycling spart intrazelluläre Energie	755
Die Tryptophan-Synthase verdeutlicht das Prinzip der Substratkanalisierung bei der enzymatischen Katalyse	732	25.3 Eine Radikalreaktion reduziert Ribonucleotide zu Desoxyribonucleotiden ..	755
24.3 Die Aminosäurebiosynthese wird durch Rückkopplungshemmung reguliert	732	Mechanismus: Ein Tyrosylradikal ist entscheidend für den Wirkungsmechanismus der Ribonucleotid-Reduktase	755
Für verzweigte Stoffwechselwege ist eine ausgeklügelte Regulation erforderlich	733	Andere Ribonucleotid-Reduktasen nutzen andere stabile Radikale und keine Tyrosylradikale ..	758
Die Aktivität der Glutamin-Synthetase wird durch eine Enzymkaskade moduliert	734	Thymidylat entsteht durch Methylierung von Desoxyuridylat	758
24.4 Aminosäuren sind die Vorstufen einer großen Zahl von Biomolekülen	735	Die Dihydrofolat-Reduktase katalysiert die Regeneration von Tetrahydrofolat, einem Überträger von C ₁ -Einheiten	759
Glutathion, ein γ -Glutamylpeptid, dient als Sulfhydrylpuffer und Antioxidans	736	Einige wertvolle Medikamente für die Chemotherapie von Krebserkrankungen blockieren die Synthese des Thymidylats	759
Stickstoffmonoxid, ein kurzlebiges Signalmolekül, entsteht aus Arginin	737	25.4 Entscheidende Schritte der Nucleotidbiosynthese werden durch Rückkopplungshemmung reguliert	761
Porphyrine werden aus Glycin und Succinyl-Coenzym A synthetisiert	737	Die Pyrimidinbiosynthese wird durch die Aspartat-Transcarbamoylase reguliert	761
Porphyrine akkumulieren bei einigen erblichen Defekten des Porphyrinmetabolismus	739	Die Synthese der Purinnucleotide wird an mehreren Stellen durch Rückkopplungshemmung kontrolliert	761
Zusammenfassung	740	Die Desoxyribonucleotidsynthese wird durch die Regulation der Ribonucleotid-Reduktase kontrolliert	762
Schlüsselbegriffe	742	25.5 Störungen im Nucleotidstoffwechsel können zu pathologischen Prozessen führen	763
Aufgaben	742	Ein Verlust der Adenosin-Desaminase-Aktivität führt zu einem schweren kombinierten Immundefekt	763
25 Biosynthese der Nucleotide	744	Gicht wird durch hohe Uratspiegel im Serum induziert	764
Nucleotide können durch <i>de novo</i> -Synthese oder über Recyclingwege (<i>salvage pathways</i>) entstehen	745	Das Lesch-Nyhan-Syndrom ist eine dramatische Folge von Mutationen in einem Recyclingenzym	765
25.1 Der Pyrimidinring wird <i>de novo</i> synthetisiert oder mithilfe von Recyclingwegen zurückgewonnen	746	Ein Folsäuremangel fördert Geburtsdefekte wie Spina bifida	765
Hydrogencarbonat und andere sauerstoffhaltige Kohlenstoffverbindungen werden durch Phosphorylierung aktiviert	746	Zusammenfassung	765
Die Seitenkette des Glutamins kann zur Erzeugung von Ammoniak hydrolysiert werden	747	Schlüsselbegriffe	767
Zwischenprodukte erreichen die aktiven Zentren durch einen Kanal	747	Aufgaben	767
Orotat übernimmt eine Ribosephosphateinheit aus dem PRPP unter Bildung eines Pyrimidinnucleotids, das dann in Uridylat übergeht	748	26 Biosynthese der Membranlipide und Steroide	769
Nucleotidmono-, di- und -triphosphate sind ineinander umwandelbar	749	26.1 Phosphatidat ist ein gemeinsames Zwischenprodukt bei der Synthese von Phospholipiden und Triacylglycerinen	770
CTP wird durch Aminierung von UTP gebildet ..	749	Die Synthese der Phospholipide erfordert die Bildung eines aktivierten Zwischenprodukts ..	771
Recyclingwege gewinnen Pyrimidinbasen zurück	750	Sphingolipide entstehen aus Ceramid	773
25.2 Purinbasen können <i>de novo</i> synthetisiert oder mithilfe von Recyclingwegen zurückgewonnen werden	750	Ganglioside sind kohlenhydratreiche Sphingolipide, die saure Zucker enthalten	774
Das Purinringsystem wird am Ribosephosphat zusammengesetzt	750	Sphingolipide vermitteln die vielfältige Struktur und Funktion von Lipiden	774
Der Aufbau des Purinringes verläuft über aufeinanderfolgende Aktivierungen durch Phosphorylierung und anschließende Substitution ..	751		
AMP und GMP entstehen aus IMP	752		

Atemnotsyndrom und Tay-Sachs-Krankheit sind Folge einer Störung im Lipidstoffwechsel .	775
Die Phosphatidsäure-Phosphatase ist ein Schlüsselenzym für die Regulation des Lipid- stoffwechsels	776
26.2 Cholesterin wird in drei Schritten aus Acetyl-Coenzym A synthetisiert	777
Die Synthese von Cholesterin beginnt mit der Erzeugung von Mevalonat, das zu Isopentenyl- pyrophosphat aktiviert wird	778
Squalen (C ₃₀) wird aus sechs Molekülen Isopen- tenylpyrophosphat (C ₅) synthetisiert	779
Squalen zyklisiert zu Cholesterin	780
26.3 Die komplexe Regulation der Cholesterinbiosynthese erfolgt auf mehreren Ebenen	781
Lipoproteine transportieren Cholesterin und Triacylglycerine durch den Körper	783
Die Konzentrationen bestimmter Lipoproteine im Blut können bei der Diagnose hilfreich sein	784
Lipoproteine mit geringer Dichte spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Choleste- rinstoffwechsels	785
Das Fehlen des LDL-Rezeptors führt zu Hyper- cholesterinämie und Atherosklerose	786
Mutationen im LDL-Rezeptor verhindern die Freisetzung des LDL und führen zu einem	
Abbau des Rezeptors	787
HDL scheint vor Atherosklerose zu schützen ..	788
Die klinische Behandlung des Cholesterin- spiegels lässt sich auf biochemischer Ebene nachvollziehen	789
26.4 Zu den wichtigen Derivaten des Cholesterins gehören die Gallensalze und die Steroidhormone	790
Buchstaben bezeichnen die Steroidringe und Ziffern die Kohlenstoffatome	791
Steroide werden durch Cytochrom-P ₄₅₀ -Mono- oxygenasen hydroxyliert, die NADPH und O ₂ verwenden	792
Das Cytochrom-P ₄₅₀ -System ist weit verbreitet und übt eine Schutzfunktion aus	792
Pregnenolon, eine Vorstufe für zahlreiche an- dere Steroide, entsteht durch Abspaltung einer Seitenkette aus Cholesterin	793
Die Synthese des Progesterons und der Corti- costeroide aus Pregnenolon	794
Die Synthese der Androgene und Östrogene aus Pregnenolon	795
Durch die ringöffnende Wirkung von Licht entsteht aus Cholesterin Vitamin D	795
Zusammenfassung	797
Schlüsselbegriffe	798
Aufgaben	799
27 Koordination des Stoffwechsels	801
27.1 Die kalorische Homöostase ist ein Weg zur Regulation des Körpergewichts	802
27.2 Bei der kalorischen Homöostase spielt das Gehirn eine Schlüsselrolle	804
Signale aus dem Magendarmtrakt rufen ein Sättigungsgefühl hervor	805
Leptin und Insulin regulieren langfristig die kalorische Homöostase	806
Leptin ist eines von zahlreichen Hormonen, die vom Fettgewebe sezerniert werden	806
Leptinresistenz kann zur Entwicklung einer Adipositas beitragen	807
Gegen Adipositas hilft eine Diät	808
27.3 Diabetes ist eine weit verbreitete Stoffwechselerkrankung, die häufig von Adipositas verursacht wird	809
In der Muskulatur setzt Insulin einen komple- xen Signaltransduktionsweg in Gang	810
Einem Typ-II-Diabetes geht häufig das metabo- lische Syndrom voraus	811
Überschüssige Fettsäuren in der Muskulatur beeinflussen den Stoffwechsel	812
Eine Insulinresistenz der Muskulatur begüns- tigt eine Störung im Pankreas	812
Stoffwechselentgleisungen, die mit Typ-I- Diabetes einhergehen, beruhen auf einem In- sulinmangel und einem Glucagonüberschuss	814
27.4 Sport beeinflusst die in den Zellen ablaufenden biochemischen Vorgänge positiv	815
Muskelaktivität stimuliert die Biogenese von Mitochondrien	815
Die Auswahl der Energiequelle während der Muskelarbeit wird durch Intensität und Dauer der Aktivität bestimmt	816
27.5 Nahrungsaufnahme und Hungern bewirken Änderungen des Stoffwechsels ...	818
Der Hunger-Sättigungs-Zyklus ist eine physio- logische Reaktion auf Hunger	818
Stoffwechselanpassungen minimieren bei langen Hungerperioden den Proteinabbau ...	820
27.6 Ethanol verändert den Energistoffwechsel der Leber	822
Der Ethanolabbau führt zu einem Überschuss an NADH	822
Übermäßiger Alkoholkonsum führt zu Störun- gen des Vitaminstoffwechsels	823
Zusammenfassung	825
Schlüsselbegriffe	826
Aufgaben	827
28 Replikation, Rekombination und Reparatur von DNA	829
28.1 Die DNA-Replikation erfolgt durch die Polymerisation von Desoxynucleosidtriphosphaten entlang einer Matrize	830
DNA-Polymerasen benötigen eine Matrize und einen Primer	830

Alle DNA-Polymerasen haben gemeinsame Strukturmerkmale	831	Viele potenzielle Karzinogene lassen sich aufgrund ihrer mutagenen Wirkung auf Bakterien nachweisen	854
An der Polymerasereaktion sind zwei gebundene Metallionen beteiligt	831	28.5 Die DNA-Rekombination spielt bei der Replikation, Reparatur und anderen Reaktionen der DNA eine wichtige Rolle	855
Die komplementären Formen der Basen bewirken die Spezifität der Replikation	832	RecA kann die Rekombination in Gang setzen, indem es eine Stranginvasion bewirkt	856
Ein RNA-Primer wird von der Primase synthetisiert und ermöglicht den Start der DNA-Synthese	833	Bei einigen Rekombinationsreaktionen bilden sich vorübergehend Holliday-Strukturen	856
Ein Strang der DNA wird kontinuierlich synthetisiert, der andere entsteht in Fragmenten	833	Zusammenfassung	857
Die DNA-Ligase verknüpft DNA-Enden in Doppelstrangregionen	834	Schlüsselbegriffe	859
Die Trennung der DNA-Stränge erfordert spezifische Helikasen und die Hydrolyse von ATP ...	835	Aufgaben	860
28.2 Entwindung und Superspiralisierung der DNA werden durch Topoisomerasen gesteuert	836	29 Synthese und Prozessierung von RNA ..	862
Die Verwindungszahl der DNA ist eine topologische Eigenschaft und bestimmt das Ausmaß der Superspiralisierung	836	Die RNA-Synthese umfasst drei Phasen: Initiation, Elongation, Termination	863
Topoisomerasen bereiten die Doppelhelix auf die Entwindung vor	838	29.1 Die RNA-Polymerasen katalysieren die Transkription	864
Typ-I-Topoisomerasen katalysieren die Entspannung superspiralisierter Strukturen	839	RNA-Ketten beginnen <i>de novo</i> und wachsen in 5'→3'-Richtung	865
Typ-II-Topoisomerasen erzeugen negative Superspiralen durch Kopplung an die ATP-Hydrolyse	840	RNA-Polymerasen bewegen sich rückwärts und korrigieren Fehler	867
28.3 Die DNA-Replikation erfolgt genau koordiniert	842	Die RNA-Polymerase bindet an Promotorstellen auf der DNA-Matrize und setzt so die Transkription in Gang	867
Die DNA-Replikation erfordert hochprozessive Polymerasen	842	Die σ -Untereinheiten der RNA-Polymerase erkennen Promotorstellen	868
Leit- und Folgestrang werden koordiniert synthetisiert	843	Damit die Transkription stattfinden kann, muss die RNA-Polymerase die Doppelhelix der Matrize entwinden	869
Bei <i>Escherichia coli</i> beginnt die DNA-Replikation an einer einzigen Stelle	845	Die Elongation findet an Transkriptionsblasen statt, die sich entlang der DNA-Matrize bewegen	870
Bei Eukaryoten beginnt die DNA-Synthese an mehreren Stellen	845	Sequenzen in der neu transkribierten RNA geben das Signal für die Termination	870
Telomere sind besondere Strukturen an den Enden linearer Chromosomen	847	Einige Messenger-RNAs können die Metabolitenkonzentrationen direkt erkennen	871
Telomere werden von der Telomerase repliziert, einer spezialisierten Polymerase, die ihre eigene RNA-Matrize mitbringt	847	Das Rho-Protein ist an der Termination der Transkription einiger Gene beteiligt	872
28.4 Viele Arten von DNA-Schäden können repariert werden	848	Einige Antibiotika hemmen die Transkription ..	873
Bei der DNA-Replikation kann es zu Fehlern kommen	848	Vorstufen der Transfer- und der ribosomalen RNA werden bei Prokaryoten nach der Transkription gespalten und chemisch verändert ..	875
Basen können durch oxidierende oder auch alkylierende Agenzien und durch Licht beschädigt werden	849	29.2 Bei Eukaryoten wird die Transkription stark reguliert	875
DNA-Schäden können auf verschiedene Weise erkannt und repariert werden	850	In Eukaryotenzellen wird die RNA von drei verschiedenen RNA-Polymerasen synthetisiert ..	876
Da DNA Thymin anstelle von Uracil enthält, ist die Reparatur von desaminiertem Cytosin möglich	852	Die Promotorregion der RNA-Polymerase II enthält drei gemeinsame Elemente	879
Manche genetisch bedingten Erkrankungen entstehen durch die Vermehrung von Wiederholungseinheiten aus drei Nucleotiden	853	Der TFIID-Proteinkomplex initiiert den Zusammenbau des aktiven Transkriptionskomplexes ..	879
Viele Krebsarten entstehen durch fehlerhafte DNA-Reparatur	853	Eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren tritt mit eukaryotischen Promotoren in Wechselwirkung	880
		Enhancersequenzen können die Transkription an Startstellen stimulieren, die Tausende von Basen entfernt liegen	881

29.3	Die Transkriptionsprodukte aller drei eukaryotischen RNA-Polymerasen werden prozessiert	881
	Die RNA-Polymerase I erzeugt drei ribosomale RNAs	882
	Die RNA-Polymerase III erzeugt Transfer-RNA	882
	Das Produkt der Polymerase II, das Prä-mRNA-Transkript, erhält eine 5'-Cap-Struktur und einen 3'-Poly(A)-Schwanz	883
	Die kleinen regulatorischen RNAs werden aus größeren Vorstufen herausgeschnitten	884
	RNA-Editing verändert die von der mRNA codierten Proteine	885
	Die Spleißstellen in mRNA-Vorläufern sind durch Sequenzen an den Enden der Introns gekennzeichnet	885
	Das Spleißen besteht aus zwei Umesterungsreaktionen	887
	Kleine nucleäre RNAs in den Spleißosomen katalysieren das Spleißen der mRNA-Vorstufen	887
	Transkription und Prozessierung der mRNA sind gekoppelt	890
	Mutationen, die das Spleißen der Prä-mRNA beeinflussen, können Krankheiten verursachen	890
	Beim Menschen können die meisten Prä-mRNAs alternativ gespleißt werden und liefern dann unterschiedliche Proteine	891
29.4	Die Entdeckung katalytischer RNA lieferte wichtige Aufschlüsse über Reaktionsmechanismen und Evolution	892
	Zusammenfassung	895
	Schlüsselbegriffe	897
	Aufgaben	897
30	Proteinsynthese	899
30.1	Zur Proteinsynthese müssen Nucleotidsequenzen in Aminosäuresequenzen translatiert werden	900
	Die Synthese langer Proteine erfordert eine geringe Fehlerhäufigkeit	900
	Die Moleküle der tRNA haben ein gemeinsames Konstruktionsprinzip	901
	Manche Transfer-RNA-Moleküle erkennen durch das „Wobble“ der Basenpaarung mehrere Codons	903
30.2	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen lesen den genetischen Code	905
	Aminosäuren werden zunächst durch Adenylierung aktiviert	905
	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen besitzen hochspezifische Stellen für die Aminosäureaktivierung	906
	Das Korrekturlesen durch die Aminoacyl-tRNA-Synthetase steigert die Genauigkeit der Proteinsynthese	907
	Synthetasen erkennen verschiedene Merkmale der Transfer-RNA-Moleküle	908
	Die Aminoacyl-tRNA-Synthetasen kann man in zwei Klassen einteilen	909
30.3	Das Ribosom ist der Ort der Proteinsynthese	910
	Die ribosomalen RNAs (5S-, 16S- und 23S-rRNA) spielen für die Proteinsynthese eine zentrale Rolle	910
	Ribosomen enthalten drei tRNA-Bindungsstellen, die Brücken zwischen 30S- und 50S-Untereinheit darstellen	911
	Das Startsignal ist normalerweise AUG und davor liegen mehrere Basen, die sich mit der 16S-rRNA paaren	911
	Die Proteinsynthese der Bakterien beginnt mit Formylmethionyl-tRNA	914
	Die Formylmethionyl-tRNA _i wird während der Bildung des 70S-Initiationskomplexes in der P-Stelle des Ribosoms positioniert	914
	Elongationsfaktoren bringen die Aminoacyl-tRNA zum Ribosom	915
	Die Peptidyltransferase katalysiert die Bildung der Peptidbindung	916
	Auf die Bildung einer Peptidbindung folgt die von GTP angetriebene Translokation der tRNAs und der mRNA	917
	Die Proteinsynthese wird durch Freisetzungsfaktoren beendet, die Stoppcodons lesen	918
30.4	Pro- und eukaryotische Proteinsynthese unterscheiden sich vor allem in der Initiation der Translation	919
	Mutationen im Initiationsfaktor 2 führen zu einer seltsamen Erkrankung	921
30.5	Eine Reihe verschiedener Antibiotika und Toxine können die Proteinsynthese hemmen	921
	Einige Antibiotika hemmen die Proteinsynthese	921
	Das Diphtherietoxin hemmt die Translokation und blockiert so bei Eukaryoten die Proteinsynthese	922
	Ricin modifiziert die ribosomale 28S-RNA auf gefährliche Weise	923
30.6	Ribosomen, die an das endoplasmatische Reticulum gebunden sind, produzieren sekretorische und membranspezifische Proteine	923
	Signalsequenzen markieren Proteine für die Translokation durch die Membran des endoplasmatischen Reticulums	924
	Transportvesikel bringen Proteine an ihre Bestimmungsorte	926
	Zusammenfassung	927
	Schlüsselbegriffe	929
	Aufgaben	929
31	Kontrolle der Genexpression bei Prokaryoten	933
31.1	Viele DNA-bindende Proteine erkennen spezifische DNA-Sequenzen	934
	Viele DNA-bindende Proteine der Prokaryoten enthalten das Helix-Kehre-Helix-Motiv	935

31.2	DNA-bindende Proteine der Prokaryoten heften sich spezifisch an Regulationsstellen in den Operons	935	Induzierte pluripotente Stammzellen lassen sich herstellen, indem man vier Transkriptionsfaktoren in differenzierte Zellen einschleust	956
	Ein Operon besteht aus Regulationselementen und proteincodierenden Genen	936		
	In Abwesenheit von Lactose bindet das <i>lac</i> -Repressorprotein an den Operator und blockiert die Transkription	937		
	Die Ligandenbindung kann Strukturveränderungen der regulatorischen Proteine auslösen	938		
	Das Operon ist eine unter Prokaryoten weit verbreitete Regulationseinheit	939		
	Proteine, die mit der RNA-Polymerase in Wechselwirkung treten, können die Transkription stimulieren	940		
31.3	Regulatorische Regelkreise können zu einem Umschalten zwischen verschiedenen Genexpressionsmustern führen	941	32.3	Die Steuerung der Genexpression kann ein Chromatin-Remodeling erfordern
	Der λ -Repressor reguliert seine eigene Expression	941		956
	Ein Regelkreis auf der Basis des λ -Repressors und Cro bildet einen genetischen Schalter	942		Durch DNA-Methylierung kann sich das Genexpressionsmuster ändern
	Viele prokaryotische Zellen setzen Signalmoleküle frei, die die Genexpression in anderen Zellen regulieren	942		957
	Biofilme sind komplexe Gemeinschaften aus Prokaryoten	943		Steroide und ähnliche hydrophobe Moleküle durchqueren Membranen und heften sich an DNA-bindende Rezeptoren
31.4	Die Genexpression kann auch nach der Transkription noch kontrolliert werden	943		958
	Die Attenuation ist ein prokaryotischer Mechanismus, der die Transkription durch Abwandlung der Sekundärstruktur neu entstehender RNA-Moleküle reguliert	944		Die Zellkernhormonrezeptoren regulieren die Transkription, indem sie Coaktivatoren zum Transkriptionskomplex rekrutieren
	Zusammenfassung	946		959
	Schlüsselbegriffe	947		Steroidhormonrezeptoren sind Angriffspunkte für Medikamente
	Aufgaben	947		960
				Die Chromatinstruktur wird durch kovalente Modifikation der Histonschwänze abgewandelt
				961
				Histon-Deacetylasen tragen zur Repression der Transkription bei
				962
			32.4	Die Genexpression kann auch nach der Transkription noch kontrolliert werden
				963
				Gene, die am Eisenstoffwechsel mitwirken, werden bei Tieren über die Translation reguliert
				964
				Kleine RNAs regulieren die Expression vieler eukaryotischer Gene
				966
				Zusammenfassung
				967
				Schlüsselbegriffe
				968
				Aufgaben
				969
32	Kontrolle der Genexpression bei Eukaryoten	949	33	Sensorische Systeme
				970
32.1	Eukaryotische DNA ist als Chromatin verpackt	950	33.1	Der Geruchssinn nimmt ein breites Spektrum organischer Verbindungen wahr
	Nucleosomen sind Komplexe aus DNA und Histonen	951		971
	In den Nucleosomen ist die DNA um die Histone gewunden	951		Der Geruchssinn wird durch eine riesige Familie von Rezeptoren mit sieben Transmembranhelices vermittelt
				972
				Gerüche werden durch einen kombinatorischen Mechanismus entschlüsselt
				974
32.2	Transkriptionsfaktoren binden an die DNA und regulieren die Einleitung der Transkription	953	33.2	Geschmackswahrnehmung ist eine Kombination mehrerer Sinne, die über unterschiedliche Mechanismen funktionieren
	DNA-bindende Proteine der Eukaryoten nutzen eine Reihe von DNA-bindenden Strukturen	953		976
	Aktivierungsdomänen interagieren mit anderen Proteinen	954		Die Sequenzierung des menschlichen Genoms führte zur Entdeckung einer großen Familie von 7TM-Rezeptoren für bitteren Geschmack
	Bei Eukaryoten interagieren mehrere Transkriptionsfaktoren mit den Regulationsstellen	955		977
	Enhancer können in spezifischen Zelltypen die Transkription stimulieren	955		Ein 7TM-Rezeptor-Heterodimer spricht auf süße Substanzen an
				978
				Umami, der Geschmack von Glutamat und Aspartat, wird durch einen heterodimeren Rezeptor vermittelt, der mit dem Süß-Rezeptor verwandt ist
				979
				Die Wahrnehmung von salzigem Geschmack bewirken vorwiegend Natriumionen, die durch Ionenkanäle strömen
				979
				Saurer Geschmack entsteht durch die Wirkung von Wasserstoffionen (Säuren) auf Ionenkanäle
				980
			33.3	Photorezeptormoleküle im Auge nehmen sichtbares Licht wahr
				980

Rhodopsin, ein spezialisierter 7TM-Rezeptor, absorbiert sichtbares Licht	981
Die Lichtabsorption induziert eine spezifische Isomerisierung des gebundenen 11- <i>cis</i> -Retinals	982
Die lichtinduzierte Senkung der Calciumkonzentration koordiniert die Regeneration	983
Für das Farbsehen sorgen drei zu Rhodopsin homologe Zapfenrezeptoren	984
Umordnungen in den Genen für Grün- und Rotpigmente führen zur „Farbenblindheit“	986
33.4 Das Hören beruht auf der schnellen Wahrnehmung mechanischer Reize	986
Haarzellen nehmen winzige Bewegungen mit einem Bündel verbundener Stereocilien wahr	986
Bei <i>Drosophila</i> und Bakterien identifizierte man einen mechanosensorischen Kanal	987
33.5 Zum Tastsinn gehört die Wahrnehmung von Druck, Temperatur und anderen Faktoren	988
Bei der Untersuchung von Capsaicin stieß man auf einen Rezeptor für die Wahrnehmung hoher Temperaturen und anderer schmerzhafter Reize	988
Weitere sensorische Systeme müssen noch untersucht werden	989
Zusammenfassung	990
Schlüsselbegriffe	991
Aufgaben	991
34 Das Immunsystem	993
Die angeborene Immunität ist ein evolutionsgeschichtlich altes Abwehrsystem	994
Das adaptive Immunsystem reagiert, indem es die Prinzipien der Evolution nutzt	995
34.1 Antikörper besitzen abgegrenzte Antigenbindungs- und Effektoreinheiten	997
34.2 Antikörper binden spezifische Moleküle über hypervariable Schleifen	999
Die Immunglobulinfaltung besteht aus einem β -Sandwich als Gerüst und hypervariablen Schleifen	999
Röntgenstrukturanalysen zeigen, wie Antikörper ihre Antigene binden	1000
Große Antigene binden über zahlreiche Wechselwirkungen an Antikörper	1002
34.3 Die Umordnung von Genen erzeugt Vielfalt	1003
<i>J</i> -(<i>joining</i> -) und <i>D</i> -(<i>diversity</i> -)Gene steigern die Antikörpervielfalt	1003
Durch kombinatorische Verknüpfung und somatische Mutation können mehr als 10^6 verschiedene Antikörper entstehen	1004
Die Oligomerbildung von Antikörpern, die auf der Oberfläche unreifer B-Zellen exprimiert werden, löst die Antikörpersekretion aus	1005
Die verschiedenen Antikörperklassen entstehen durch das Springen von V_H -Genen	1007
34.4 Die Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes präsentieren auf der Zelloberfläche Peptidantigene, die von T-Zell-Rezeptoren erkannt werden	1008
Die von MHC-Proteinen präsentierten Peptide besetzen eine tiefe, von α -Helices gesäumte Furche	1009
T-Zell-Rezeptoren sind antikörperähnliche Proteine mit variablen und konstanten Regionen	1011
CD8 auf cytotoxischen T-Zellen wirkt mit den T-Zell-Rezeptoren zusammen	1011
T-Helferzellen stimulieren Zellen, die an MHC-Klasse-II-Proteine gebundene körperfremde Peptide präsentieren	1012
T-Helferzellen bedienen sich des T-Zell-Rezeptors und des Proteins CD4, um körperfremde Peptide auf antigenpräsentierenden Zellen zu erkennen	1013
MHC-Proteine sind sehr vielgestaltig	1014
Die menschlichen Immunschwächeviren unterwandern das Immunsystem durch Zerstörung von T-Helferzellen	1016
34.5 Das Immunsystem trägt zur Vorbeugung und zur Entstehung von Krankheiten des Menschen bei	1017
T-Zellen unterliegen im Thymus der positiven und negativen Selektion	1017
Autoimmunerkrankungen entstehen durch eine Immunreaktion auf Selbstantigene	1018
Das Immunsystem spielt auch für die Krebsverhütung eine Rolle	1019
Impfstoffe sind ein wirksames Mittel, um Krankheiten vorzubeugen oder sie sogar auszurotten	1019
Zusammenfassung	1020
Schlüsselbegriffe	1022
Aufgaben	1022
35 Molekulare Motoren	1025
35.1 Die meisten Proteine, die als molekulare Motoren wirken, gehören zur Superfamilie der P-Schleife-NTPasen	1026
Molekulare Motoren sind im Allgemeinen oligomere Proteine mit einem ATPase-Core und einer länglichen Struktur	1027
Bindung und Hydrolyse von ATP bewirken Veränderungen in Konformation und Bindungsspezifität der Motorproteine	1028
35.2 Myosine gleiten an Actinfilamenten entlang	1030
Actin ist ein polares, dynamisches Polymer, das sich von selbst zusammenlagert	1031
Kopfdomänen von Myosin heften sich an Actinfilamente	1032
Bewegungen einzelner Motorproteine lassen sich unmittelbar beobachten	1033
Die Freisetzung von Phosphat löst den Kraftschlag des Myosins aus	1034

Der Muskel ist ein Komplex aus Myosin und Actin	1034
Die Länge des Hebelarmes bestimmt die Motorgeschwindigkeit	1037
35.3 Kinesin und Dynein gleiten an Mikrotubuli entlang	1037
Mikrotubuli sind hohle, zylinderförmige Polymere	1038
Die Bewegung des Kinesins ist hochprozessiv	1039
35.4 Ein Rotationsmotor treibt die Bewegung von Bakterien an	1042
Bakterien schwimmen mit rotierenden Flagellen	1042
Ein Protonenfluss treibt die Rotation der Bakterienflagellen an	1042
Die Chemotaxis der Bakterien beruht auf einer Richtungsumkehr der Flagellenrotation	1044
Zusammenfassung	1046
Schlüsselbegriffe	1047
Aufgaben	1047
 36 Entwicklung von Arzneistoffen	1049
36.1 Die Entwicklung von Arzneistoffen ist eine große Herausforderung	1050
Arzneistoffkandidaten müssen leistungsfähige Modulatoren ihrer Zielstrukturen sein	1050
Arzneistoffe müssen geeignet sein, um ihre Zielmoleküle zu erreichen	1051
Die Toxizität kann die Wirksamkeit des Arzneistoffes einschränken	1056
36.2 Arzneistoffkandidaten können durch einen glücklichen Zufall oder ein Screening gefunden oder gezielt konzipiert werden	1057
Zufällige Entdeckungen können die Entwicklung von Arzneistoffen vorantreiben	1058
Das Screening von Präparatbibliotheken kann Arzneistoffe oder Leitstrukturen für Arzneistoffe liefern	1060
Anhand der dreidimensionalen Struktur von Zielmolekülen lassen sich Arzneistoffe gezielt konzipieren	1063
36.3 Genomanalysen sind für die Entdeckung von Arzneistoffen vielversprechend	1065
Im Humanproteom lassen sich potenzielle Zielstrukturen identifizieren	1066
Potenzielle Zielmoleküle für Arzneistoffe können in Tiermodellen getestet werden	1066
Im Genom von Krankheitserregern lassen sich potenzielle Zielstrukturen identifizieren	1067
Genetische Unterschiede beeinflussen die individuelle Reaktion auf Arzneistoffe	1067
36.4 Die Entwicklung von Arzneistoffen erfolgt in mehreren Stufen	1069
Klinische Studien sind zeitintensiv und kostspielig	1069
Die Entwicklung einer Arzneistoffresistenz kann die Nützlichkeit von Arzneistoffen gegen infektiöse Erreger oder Krebs einschränken ..	1071
Zusammenfassung	1072
Schlüsselbegriffe	1074
Aufgaben	1074
 Anhang	1076
A: Lösungen zu den Aufgaben	1076
B: Ausgewählte Literatur	1120
Subject Index	1161