

# Lehrbuch der Biochemie

*Donald Voet, Judith G. Voet und Charlotte W. Pratt*

Dritte, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Übersetzt von  
Bärbel Häcker, Otmar Asperger, Regula von Eggelkraut-Gottanka,  
Claudia Horstmann, Norman Koglin, Ulrike Krauss, Michael Langer,  
Maria Ludewig, Alexandra Prowald und Michael Richter

# Inhaltsverzeichnis

Teil I	Einführung	1	Teil II	Biomoleküle	53
<b>Kapitel 1</b>	<b>Einführung in die Chemie des Lebens</b>	<b>3</b>	<b>Kapitel 3</b>	<b>Nucleotide, Nucleinsäuren und genetische Information</b>	<b>55</b>
1.1	Der Ursprung des Lebens	3	3.1	Nucleotide	56
1.1.1	Biomoleküle entstehen aus unbelebter Materie	4	3.2	Einführung in die Nucleinsäurestruktur	59
1.1.2	Komplexe, sich selbst replizierende Systeme entwickelten sich aus einfachen Molekülen	6	3.2.1	Nucleinsäuren sind Polymere aus Nucleotiden	59
1.2	Zelluläre Strukturen	7	3.2.2	DNA bildet eine Doppelhelix	60
1.2.1	Zellen führen Stoffwechselreaktionen aus	7	3.2.3	RNA ist eine einzelsträngige Nucleinsäure	64
1.2.2	Es gibt zwei Arten von Zellen: Prokaryoten und Eukaryoten	9	3.3	Übersicht über die Nucleinsäurefunktion	64
1.2.3	Molekülanalysen offenbaren drei Abstammungsdomänen von Organismen	10	3.3.1	DNA ist Träger der genetischen Information	65
1.2.4	Organismen entwickeln sich weiter	12	3.3.2	Gene steuern die Proteinsynthese	65
1.3	Thermodynamik	14	3.4	Nucleinsäuresequenzierung	67
1.3.1	Der Erste Hauptsatz der Thermodynamik: Die Energie bleibt erhalten	14	3.4.1	Restriktionsendonucleasen schneiden die DNA an spezifischen Sequenzen	68
1.3.2	Der Zweite Hauptsatz der Thermodynamik: Die Entropie nimmt ständig zu	15	3.4.2	Die Elektrophorese trennt Nucleinsäuren entsprechend ihrer Größe	70
1.3.3	Die Freie Enthalpieänderung bestimmt die Spontaneität eines Prozesses	17	3.4.3	Die klassische Sequenzierung verwendet die Kettenabbruchmethode	71
1.3.4	Freie Enthalpieänderungen können aus den Konzentrationen der Reaktanten und Produkte berechnet werden	19	3.4.4	Sequenzierungstechniken der nächsten Generation sind massiv parallel	74
1.3.5	Das Leben erreicht Homöostase, indem es den Gesetzen der Thermodynamik gehorcht	22	3.4.5	Es wurden vollständige Genome sequenziert	75
<b>Kapitel 2</b>	<b>Wasser</b>	<b>29</b>	3.4.6	Evolution ergibt sich durch Sequenzmutationen	78
2.1	Physikalische Eigenschaften von Wasser	29	3.5	Manipulierung der DNA	81
2.1.1	Wasser ist ein polares Molekül	30	3.5.1	Eine klonierte DNA ist eine vervielfältigte Kopie	82
2.1.2	Hydrophile Stoffe lösen sich in Wasser	33	3.5.2	DNA-Bibliotheken sind Sammlungen klonierter DNA	85
2.1.3	Der hydrophobe Effekt lässt apolare Stoffe in Wasser aggregieren	34	3.5.3	DNA wird mithilfe der Polymerasekettenreaktion vervielfältigt	87
2.1.4	Wasser bewegt sich durch Osmose und gelöste Stoffe bewegen sich durch Diffusion	37	3.5.4	Die rekombinante DNA-Technologie hat zahlreiche praktische Anwendungen	88
2.2	Chemische Eigenschaften von Wasser	39	<b>Kapitel 4</b>	<b>Aminosäuren</b>	<b>101</b>
2.2.1	Wasser dissoziiert in H <sup>+</sup> - und OH <sup>-</sup> -Ionen	39	4.1	Aminosäurestrukturen	103
2.2.2	Säuren und Basen verändern den pH-Wert	41	4.1.1	Aminosäuren sind dipolare Ionen	103
2.2.3	Puffer können Änderungen des pH-Werts verhindern	45	4.1.2	Aminosäuren sind über Peptidbindungen verknüpft	103
			4.1.3	Die Seitenketten der Aminosäuren sind unpolar, polar oder geladen	106

- 4.1.4 Die  $pK$ -Werte der ionisierbaren Gruppen sind abhängig von benachbarten Gruppen 108
- 4.1.5 Die Namen der Aminosäuren werden abgekürzt 109
- 4.2 Stereochemie 110
- 4.3 Aminosäurederivate 114
  - 4.3.1 Proteinseitenketten können verändert werden 114
  - 4.3.2 Einige Aminosäuren sind biologisch aktiv 115
- Kapitel 5 Proteine: Primärstruktur 121**
  - 5.1 Diversität von Polypeptiden 121
  - 5.2 Proteinreinigung 124
    - 5.2.1 Zur Proteinreinigung ist eine Strategie nötig 124
    - 5.2.2 Durch Aussalzen kann man Proteine aufgrund ihrer Löslichkeit trennen 127
    - 5.2.3 Bei der Chromatographie kommt es zur Wechselwirkung mit der mobilen und stationären Phase 128
    - 5.2.4 Elektrophorese trennt Moleküle entsprechend ihrer Ladung und Größe 132
    - 5.2.5 Die Ultrazentrifugation trennt Makromoleküle nach ihrer Masse 134
  - 5.3 Proteinsequenzierung 135
    - 5.3.1 Im ersten Schritt werden Untereinheiten getrennt 137
    - 5.3.2 Spaltung von Polypeptidketten 140
    - 5.3.3 Edman-Abbau entfernt Aminosäuren vom N-Terminus eines Peptids 141
    - 5.3.4 Massenspektrometrie zur Bestimmung der Peptidsequenz 143
    - 5.3.5 Rekonstruierte Proteinsequenzen werden in Datenbanken gesammelt 146
  - 5.4 Evolution von Proteinen 147
    - 5.4.1 Proteinsequenzen decken evolutionäre Verwandtschaften zwischen Proteinen auf 148
    - 5.4.2 Proteine entwickelten sich durch Verdopplung von Genen oder Gensegmenten weiter 151
- Kapitel 6 Dreidimensionale Struktur von Proteinen 163**
  - 6.1 Sekundärstruktur 164
    - 6.1.1 Die planare Peptidgruppe schränkt Polypeptidkonformationen ein 164
    - 6.1.2 Die häufigsten regulären Sekundärstrukturen sind die  $\alpha$ -Helix- und die  $\beta$ -Faltblattstruktur 167
    - 6.1.3 Faserproteine haben eine sich wiederholende Sekundärstruktur 172
    - 6.1.4 Die meisten Proteine enthalten nicht repetitive Strukturen 177
  - 6.2 Tertiärstruktur 178
    - 6.2.1 Proteinstrukturen werden mithilfe der Röntgenkristallographie, Kernspinresonanz oder der Kryoelektronenmikroskopie bestimmt 178
    - 6.2.2 Die Anordnung der Seitenketten hängt von der Polarität ab 183
    - 6.2.3 Tertiärstrukturen enthalten Kombinationen von Sekundärstrukturen 185
    - 6.2.4 Die Struktur ist besser konserviert als die Sequenz 188
    - 6.2.5 Die Strukturbioinformatik liefert die Mittel zur Speicherung, Visualisierung und zum Vergleich von Proteinstrukturinformationen 189
  - 6.3 Quartärstruktur und Symmetrie 192
  - 6.4 Proteinfaltung und Stabilität 194
    - 6.4.1 Proteine werden durch mehrere Kräfte stabilisiert 195
    - 6.4.2 Proteine können denaturiert und renaturiert werden 197
    - 6.4.3 Proteine sind dynamisch 198
  - 6.5 Proteinfaltung 200
    - 6.5.1 Proteinfaltungsmechanismen 201
    - 6.5.2 Molekulare Chaperone helfen bei der Proteinfaltung 204
    - 6.5.3 Manche Krankheiten werden durch fehlgefaltete Proteine hervorgerufen 209
- Kapitel 7 Proteinfunktion: Myoglobin und Hämoglobin, Muskelkontraktion und Antikörper 221**
  - 7.1 Sauerstoffbindung an Myoglobin und Hämoglobin 221
    - 7.1.1 Myoglobin ist ein monomeres, sauerstoffbindendes Protein 222
    - 7.1.2 Hämoglobin ist ein Tetramer mit zwei Konformationen 226
    - 7.1.3 Sauerstoff bindet kooperativ an Hämoglobin 229
    - 7.1.4 Beide Konformationen des Hämoglobins unterscheiden sich in ihrem Sauerstoffbindungsverhalten 232
    - 7.1.5 Mutationen können die Struktur und Funktion des Hämoglobins beeinträchtigen 240
  - 7.2 Muskelkontraktion 243
    - 7.2.1 Muskulatur besteht aus ineinander greifenden dicken und dünnen Filamenten 243
    - 7.2.2 Muskelkontraktion kommt durch die Wanderung der Myosinköpfe entlang der dünnen Filamente zustande 252
    - 7.2.3 In Nichtmuskelzellen bildet Actin Mikrofilamente 254

- 7.3 Antikörper 256
- 7.3.1 Antikörper haben konstante und variable Regionen 257
- 7.3.2 Antikörper erkennen eine enorme Vielfalt von Antigenen 259
- Kapitel 8 Kohlenhydrate 269**
- 8.1 Monosaccharide 269
- 8.1.1 Monosaccharide sind Aldosen und Ketosen 270
- 8.1.2 Monosaccharide unterscheiden sich in Konfiguration und Konformation 271
- 8.1.3 Zucker können modifiziert und kovalent verknüpft werden 274
- 8.2 Polysaccharide 277
- 8.2.1 Lactose und Saccharose sind Disaccharide 277
- 8.2.2 Strukturpolysaccharide: Cellulose und Chitin 278
- 8.2.3 Speicherpolysaccharide: Stärke und Glykogen 281
- 8.2.4 Glykosaminoglykane bilden hoch hydratisierte Gele 283
- 8.3 Glykoproteine 286
- 8.3.1 Proteoglykane enthalten Glykosaminoglykane 286
- 8.3.2 Die Bakterienzellwand besteht aus Peptidoglykan 287
- 8.3.3 Viele eukaryotische Proteine sind glykosiliert 289
- 8.3.4 Oligosaccharide können die Struktur, Funktion und Erkennung von Glykoproteinen bestimmen 292
- Kapitel 9 Lipide und biologische Membranen 299**
- 9.1 Klassifizierung der Lipide 299
- 9.1.1 Die Eigenschaften von Fettsäuren hängen von ihren Kohlenwasserstoffketten ab 300
- 9.1.2 Triacylglycerine enthalten drei veresterte Fettsäuren 301
- 9.1.3 Glycerophospholipide sind amphiphil 303
- 9.1.4 Sphingolipide sind Aminoalkoholderivate 306
- 9.1.5 Steroide enthalten vier fusionierte Ringe 309
- 9.1.6 Andere Lipide übernehmen eine Vielzahl von Stoffwechselläufigkeiten 312
- 9.2 Lipiddoppelschichten 315
- 9.2.1 Die Bildung von Doppelschichten wird vom hydrophoben Effekt angetrieben 315
- 9.2.2 Lipiddoppelschichten besitzen flüssigartige Eigenschaften 316
- 9.3 Membranproteine 319
- 9.3.1 Integrale Membranproteine treten mit hydrophoben Lipiden in Wechselwirkung 319
- 9.3.2 Lipidgebundene Proteine sind an der Lipiddoppelschicht verankert 324
- 9.3.3 Periphere Proteine verbinden sich locker mit Membranen 327
- 9.4 Membranstruktur und -aufbau 327
- 9.4.1 Das Flüssig-Mosaik-Modell trägt der Lateraldiffusion Rechnung 327
- 9.4.2 Das Membranskelett unterstützt die Festlegung der Zellgestalt 330
- 9.4.3 Membranlipide sind asymmetrisch verteilt 332
- 9.4.4 Der Sekretionsweg erzeugt sezernierte und Transmembranproteine 336
- 9.4.5 Intrazelluläre Vesikel transportieren Proteine 340
- 9.4.6 Proteine vermitteln die Fusion von Vesikeln 345
- Kapitel 10 Membrantransport 357**
- 10.1 Thermodynamik des Transports 357
- 10.2 Passiv vermittelter Transport 359
- 10.2.1 Ionophore transportieren Ionen durch Membranen 359
- 10.2.2 Porine enthalten  $\beta$ -Fässer 361
- 10.2.3 Ionenkanäle sind hochselektiv 362
- 10.2.4 Aquaporine ermöglichen den Wassertransport durch die Membran 369
- 10.2.5 Transportproteine wechseln zwischen zwei Konformationen 373
- 10.3 Aktiver Transport 375
- 10.3.1 ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ )-ATPase transportiert Ionen in entgegengesetzte Richtungen 376
- 10.3.2  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase pumpt  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus dem Cytosol hinaus 378
- 10.3.3 ABC-Transporter sind für die Arzneimittelresistenz verantwortlich 380
- 10.3.4 Ionengradientengetriebener aktiver Transport 382
- Teil III Enzyme 391**
- Kapitel 11 Enzymatische Katalyse 393**
- 11.1 Allgemeine Eigenschaften von Enzymen 394
- 11.1.1 Enzyme werden nach der Art der katalysierten Reaktion eingeteilt 395
- 11.1.2 Enzyme wirken auf spezifische Substrate 396
- 11.1.3 Einige Enzyme benötigen Cofaktoren 397
- 11.2 Aktivierungsenergie und Reaktionsverlauf 399
- 11.3 Katalysemechanismen 401
- 11.3.1 Säure-Base-Katalyse tritt bei Protonübertragung auf 402

- 11.3.2 Kovalente Katalyse benötigt in der Regel ein Nucleophil 406
- 11.3.3 Metallionen-Cofaktoren wirken als Katalysatoren 407
- 11.3.4 Katalyse durch Nachbargruppen- und Orientierungseffekte 408
- 11.3.5 Enzyme katalysieren Reaktionen vorrangig durch Bindung des Übergangszustands 410
- 11.4 Lysozym 412
  - 11.4.1 Das aktive Zentrum des Lysozyms wurde durch Molekülmodellbau bestimmt 413
  - 11.4.2 Die Lysozymreaktion läuft über kovalente Zwischenstufen 414
- 11.5 Serinproteasen 419
  - 11.5.1 Die Aminosäurereste, die das aktive Zentrum bilden, wurden durch chemische Markierung identifiziert 419
  - 11.5.2 Mittels Röntgenstrukturanalyse erhält man Informationen zur Katalyse, Substratspezifität und Evolution 420
  - 11.5.3 Serinproteasen verwenden mehrere Katalysemechanismen 424
  - 11.5.4 Zymogene sind inaktive Vorstufen von Enzymen 430
- Kapitel 12 Enzymkinetik, Hemmung und Regulation 439**
- 12.1 Reaktionskinetik 439
  - 12.1.1 Die chemische Kinetik wird durch Geschwindigkeitsgleichungen beschrieben 440
  - 12.1.2 Die Enzymkinetik folgt oft der Michaelis-Menten-Gleichung 442
  - 12.1.3 Aus den kinetischen Daten können  $V_{\max}$  und  $K_M$  ermittelt werden 447
  - 12.1.4 Bisubstratreaktionen folgen einer von mehreren Geschwindigkeitsgleichungen 450
  - 12.1.5 Bisubstratmechanismen können durch kinetische Messungen unterschieden werden 452
- 12.2 Enzymhemmung 452
  - 12.2.1 Kompetitive Hemmung beinhaltet Bindung des Inhibitors an die Substratbindungsstelle des Enzyms 453
  - 12.2.2 Unkompetitive Hemmung beinhaltet die Bindung des Inhibitors an den Enzym-Substrat-Komplex 460
  - 12.2.3 Gemischte Hemmung beinhaltet die Bindung des Inhibitors sowohl an das freie Enzym als auch an den Enzym-Substrat-Komplex 461
- 12.3 Regulation der Enzymaktivität 462
  - 12.3.1 Allosterische Kontrolle durch Bindung an einer anderen Stelle als dem aktiven Zentrum 463
  - 12.3.2 Kontrolle durch kovalente Modifikation beinhaltet in der Regel Proteinphosphorylierung 468
- 12.4 Arzneistoffentwicklung (*Drug Design*) 472
  - 12.4.1 Die Arzneistoffentwicklung bedient sich verschiedener Techniken 473
  - 12.4.2 Die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes hängt davon ab, wie er resorbiert und im Körper transportiert wird 474
  - 12.4.3 Klinische Prüfungen geben Aufschluss über Wirksamkeit und Sicherheit 475
  - 12.4.4 An Arzneimittelnebenwirkungen sind häufig die Cytochrome P450 beteiligt 477
- Kapitel 13 Biochemische Signale 487**
- 13.1 Hormone 487
  - 13.1.1 Die Hormone der Pankreasinselzellen (Langerhans-Inseln) steuern den Brennstoffmetabolismus 489
  - 13.1.2 Adrenalin und Noradrenalin bereiten den Körper auf eine Reaktion vor 489
  - 13.1.3 Steroidhormone regulieren vielfältige Stoffwechsel- und Sexualvorgänge 492
  - 13.1.4 Das Wachstumshormon bindet an Rezeptoren im Muskel, Knochen und Knorpel 493
- 13.2 Rezeptor-Tyrosinkinasen 495
  - 13.2.1 Rezeptor-Tyrosinkinasen übermitteln Signale durch die Zellmembran 496
  - 13.2.2 Kinasekaskaden geben Signale an den Zellkern weiter 500
  - 13.2.3 Manche Rezeptoren sind mit Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen verknüpft 505
  - 13.2.4 Proteinphosphatasen sind selber Signalproteine 509
- 13.3 Heterotrimere G-Proteine 512
  - 13.3.1 G-Proteingekoppelte Rezeptoren enthalten sieben Transmembranhelices 513
  - 13.3.2 Heterotrimere G-Proteine dissoziieren bei Aktivierung 515
  - 13.3.3 Die Adenylatcyclase synthetisiert cAMP, um die Proteinkinase A zu aktivieren 517
  - 13.3.4 Phosphodiesterasen begrenzen die Aktivität des Second Messengers 522
- 13.4 Der Phosphatidylinositolweg 523
  - 13.4.1 Bei Bindung des Liganden werden im Cytoplasma die Second Messenger  $IP_3$  und  $Ca^{2+}$  freigesetzt 524

- 13.4.2 Calmodulin ist ein durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aktivierter Schalter 525
- 13.4.3 DAG ist ein fettlöslicher Second Messenger, der die Proteinkinase C aktiviert 528
- 13.4.4 Nachwort: Komplexe Systeme haben emergente Eigenschaften 529
- Teil IV Metabolismus 537**
- Kapitel 14 Einführung in den Stoffwechsel 539**
- 14.1 Allgemeine Einführung in den Stoffwechsel 539
- 14.1.1 Ernährung umfasst Nahrungsaufnahme und -verwendung 540
- 14.1.2 Vitamine und Mineralien unterstützen Stoffwechselreaktionen 541
- 14.1.3 Stoffwechselwege stellen eine Abfolge von enzymatischen Reaktionen dar 542
- 14.1.4 Die Thermodynamik bestimmt die Richtung und Regulationsmöglichkeiten von Stoffwechselwegen 546
- 14.1.5 Kontrolle des Stoffwechselflusses 548
- 14.2 Energiereiche Verbindungen 550
- 14.2.1 ATP weist ein hohes Phosphorylgruppenübertragungspotential auf 551
- 14.2.2 Gekoppelte Reaktionen ermöglichen endergone Prozesse 553
- 14.2.3 Andere phosphorylierte Verbindungen haben ein hohes Phosphorylgruppenübertragungspotential 556
- 14.2.4 Nucleosidtriphosphate sind frei ineinander umwandelbar 558
- 14.2.5 Thioester sind energiereiche Verbindungen 559
- 14.3 Redoxreaktionen (Reduktions-Oxidations-Reaktionen) 561
- 14.3.1  $\text{NAD}^+$  und FAD sind Elektronenträger 561
- 14.3.2 Die Nernst'sche Gleichung beschreibt Redoxreaktionen 562
- 14.3.3 Messung von Reduktionspotentialdifferenzen erlaubt eine Aussage zur Spontaneität einer Reaktion 564
- 14.4 Experimentelle Ansätze zur Untersuchung von Stoffwechselvorgängen 567
- 14.4.1 Nachweis von Stoffwechselvorgängen 568
- 14.4.2 Stoffwechselwege werden durch gezielte Störungen aufgeklärt 570
- 14.4.3 Die Systembiologie wird zur Untersuchung des Stoffwechsels herangezogen 571
- Kapitel 15 Glucose-Katabolismus 581**
- 15.1 Übersicht über die Glykolyse 583
- 15.2 Die einzelnen Reaktionsschritte der Glykolyse 585
- 15.2.1 Hexokinase: Verbrauch des ersten ATP 585
- 15.2.2 Glucosephosphat-Isomerase wandelt Glucose-6-phosphat in Fructose-6-phosphat um 587
- 15.2.3 Phosphofruktokinase: Verbrauch des zweiten ATP 587
- 15.2.4 Aldolase wandelt eine Verbindung mit sechs Kohlenstoffatomen in zwei Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen um 588
- 15.2.5 Triosephosphat-Isomerase wandelt Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat ineinander um 590
- 15.2.6 Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase: Bildung des ersten energiereichen Zwischenprodukts 593
- 15.2.7 Phosphoglycerat-Kinase: Produktion des ersten ATP 595
- 15.2.8 Phosphoglycerat-Mutase wandelt 3-Phosphoglycerat und 2-Phosphoglycerat ineinander um 597
- 15.2.9 Enolase: Bildung des zweiten energiereichen Zwischenprodukts 598
- 15.2.10 Pyruvatkinase: Produktion des zweiten ATP 600
- 15.3 Gärung: Der anaerobe Weg des Pyruvats 602
- 15.3.1 Milchsäuregärung setzt Pyruvat zu Lactat um 603
- 15.3.2 Alkoholische Gärung setzt Pyruvat zu Ethanol und  $\text{CO}_2$  um 604
- 15.3.3 Vitamin  $\text{B}_1$ -Mangel führt zu Beriberi und dem Wernicke-Korsakoff-Syndrom 607
- 15.3.4 Die Gärung ist energetisch günstig 608
- 15.4 Kontrolle der Glykolyse 608
- 15.4.1 Phosphofruktokinase: Das Schlüsselenzym für die Flusskontrolle der Glykolyse im Muskel 610
- 15.4.2 Der Substratkreislauf übernimmt die Feineinstellung der Flusskontrolle 613
- 15.5 Stoffwechsel von anderen Hexosen als Glucose 615
- 15.5.1 Fructose wird zu Fructose-6-phosphat oder Glycerinaldehyd-3-phosphat umgesetzt 615
- 15.5.2 Galactose wird zu Glucose-6-phosphat umgesetzt 618
- 15.5.3 Mannose wird zu Fructose-6-phosphat umgesetzt 620
- 15.6 Der Pentosephosphatweg 620
- 15.6.1 Stufe 1: Oxidation unter Bildung von NADPH und Ribulose-5-phosphat 622
- 15.6.2 Stufe 2: Isomerisierung und Epimerisierung von Ribulose-5-phosphat 623

- 15.6.3 Stufe 3: Reaktionen zur Knüpfung und Spaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen 623
- 15.6.4 Transketolase katalysiert die Übertragung von C<sub>2</sub>-Einheiten 624
- 15.6.5 Transaldolase katalysiert die Übertragung von C<sub>3</sub>-Einheiten 625
- 15.6.6 Kontrollmechanismen für den Pentosephosphatweg sind wichtig 626
- Kapitel 16 Glykogenstoffwechsel und Gluconeogenese 635**
- 16.1 Glykogenabbau 636
- 16.1.1 Glykogen-Phosphorylase baut Glykogen zu Glucose-1-phosphat ab 638
- 16.1.2 Das Glykogenentzweigungsenzym wirkt als Glucosyltransferase 641
- 16.1.3 Phosphoglucomutase wandelt Glucose-1-phosphat und Glucose-6-phosphat ineinander um 642
- 16.2 Glykogensynthese 645
- 16.2.1 UDP-Glucose-Pyrophosphorylase aktiviert Glucosyleinheiten 646
- 16.2.2 Glykogen-Synthase verlängert die Glykogenketten 647
- 16.2.3 Das Glykogen-Verzweigungsenzym (*branching enzyme*) überträgt Segmente, die aus sieben Glykogenmolekülen bestehen 648
- 16.3 Kontrolle des Glykogenstoffwechsels 649
- 16.3.1 Direkte allosterische Kontrolle von Glykogen-Phosphorylase und Glykogen-Synthase 650
- 16.3.2 Glykogen-Phosphorylase und Glykogen-Synthase werden durch kovalente Modifikation kontrolliert 651
- 16.3.3 Phosphorylase-Kinase wird durch Phosphorylierung und Ca<sup>2+</sup> aktiviert 653
- 16.3.4 Der Glykogenstoffwechsel unterliegt der hormonellen Kontrolle 656
- 16.4 Gluconeogenese 659
- 16.4.1 Pyruvat wird in zwei Schritten zu Phosphoenolpyruvat umgewandelt 660
- 16.4.2 Hydrolytische Reaktionen umgehen irreversible Glykolysereaktionen 663
- 16.4.3 Gluconeogenese und Glykolyse sind unabhängig voneinander reguliert 665
- 16.5 Biosynthesewege für andere Kohlenhydrate 667
- Kapitel 17 Citratcyclus 677**
- 17.1 Überblick 678
- 17.2 Synthese von Acetyl-Coenzym A 681
- 17.2.1 Die Pyruvat-Dehydrogenase ist ein Multienzymkomplex 681
- 17.2.2 Der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex katalysiert fünf Reaktionen 683
- 17.3 Die Enzyme des Citratcyclus 689
- 17.3.1 Die Citrat-Synthase fügt eine Acetylgruppe an Oxalacetat 689
- 17.3.2 Aconitase wandelt Citrat und Isocitrat ineinander um 690
- 17.3.3 NAD<sup>+</sup>-abhängige Isocitrat-Dehydrogenase setzt CO<sub>2</sub> frei 692
- 17.3.4 α-Ketoglutarat-Dehydrogenase ähnelt Pyruvat-Dehydrogenase 693
- 17.3.5 Succinyl-CoA-Synthetase produziert GTP 693
- 17.3.6 Succinat-Dehydrogenase erzeugt FADH<sub>2</sub> 695
- 17.3.7 Fumarase erzeugt Malat 696
- 17.3.8 Malat-Dehydrogenase regeneriert Oxalacetat 696
- 17.4 Regulation des Citratcyclus 697
- 17.4.1 Regulation der Pyruvat-Dehydrogenase durch Produkthemmung und kovalente Modifikation 698
- 17.4.2 Die drei geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme des Citratcyclus 699
- 17.5 Mit dem Citratcyclus verbundene Reaktionen 702
- 17.5.1 Stoffwechselwege, die Intermediate des Citratcyclus verbrauchen 702
- 17.5.2 Reaktionen, die Intermediate des Citratcyclus auffüllen 704
- 17.5.3 Der Glyoxylatcyclus und der Citratcyclus haben einige Schritte gemeinsam 705
- Kapitel 18 Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung 715**
- 18.1 Das Mitochondrion 716
- 18.1.1 Mitochondrien besitzen eine stark gefaltete innere Membran 717
- 18.1.2 Ionen und Metabolite gelangen über Transportsysteme in die Mitochondrien 718
- 18.2 Elektronentransport 721
- 18.2.1 Der Elektronentransport ist ein exergoner Vorgang 721
- 18.2.2 Die Reaktionsfolge des Elektronentransports 722
- 18.2.3 Komplex I empfängt Elektronen von NADH 725
- 18.2.4 Komplex II überträgt Elektronen auf Coenzym Q 731
- 18.2.5 Komplex III transloziert Protonen über den Q-Cyclus 734
- 18.2.6 Komplex IV reduziert Sauerstoff zu Wasser 739
- 18.3 Oxidative Phosphorylierung 742
- 18.3.1 Die chemiosmotische Theorie verknüpft den Elektronentransport mit der ATP-Synthese 743

- 18.3.2 Die ATP-Synthase wird durch den Fluss der Protonen angetrieben 747
- 18.3.3 Die  $F_1$ -Komponente hat eine pseudodreizählige Symmetrie 747
- 18.3.4 Der P/O-Quotient setzt die Menge des hergestellten ATPs in Bezug zur Menge des reduzierten Sauerstoffs in Bezug 753
- 18.3.5 Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung vom Elektronentransport 754
- 18.4 Kontrolle des oxidativen Stoffwechsels 756
- 18.4.1 Die Geschwindigkeit der oxidativen Phosphorylierung hängt von den ATP- und NADH-Konzentrationen ab 756
- 18.4.2 Aerober Stoffwechsel hat einige Nachteile 758
- Kapitel 19 Photosynthese 769**
- 19.1 Chloroplasten 770
- 19.1.1 Aufbau der Chloroplasten 770
- 19.1.2 Lichtabsorbierende Pigmente 771
- 19.2 Die Lichtreaktion 775
- 19.2.1 Wechselwirkung von Licht und Materie 775
- 19.2.2 Elektronentransport in photosynthetisch aktiven Bakterien 776
- 19.2.3 Der Zwei-Zentren-Elektronentransport ist ein linearer Weg, der  $O_2$  und NADPH erzeugt 780
- 19.2.4 Der Protonengradient treibt die ATP-Synthese durch Photophosphorylierung an 791
- 19.3 Die Dunkelreaktion 794
- 19.3.1 Der Calvin-Cyclus fixiert  $CO_2$  794
- 19.3.2 Die Produkte des Calvin-Cyclus werden in Stärke, Saccharose und Cellulose umgewandelt 798
- 19.3.3 Der Calvin-Cyclus wird indirekt durch Licht kontrolliert 800
- 19.3.4 Die Photorespiration konkurriert mit der Photosynthese 802
- Kapitel 20 Lipidstoffwechsel 811**
- 20.1 Verdauung, Resorption und Transport von Lipiden 811
- 20.1.1 Bevor sie absorbiert werden, werden Triacylglycerine verdaut 812
- 20.1.2 Lipide werden als Lipoproteine transportiert 814
- 20.2 Fettsäureoxidation 820
- 20.2.1 Fettsäuren werden durch Anheftung an Coenzym A aktiviert 821
- 20.2.2 Carnitin transportiert Acylgruppen durch die Mitochondrienmembran 822
- 20.2.3  $\beta$ -Oxidation baut Fettsäuren zu Acetyl-CoA ab 823
- 20.2.4 Die Oxidation von ungesättigten Fettsäuren benötigt zusätzliche Enzyme 827
- 20.2.5 Die Oxidation von Fettsäuren mit ungerader Kettenlänge erzeugt Propionyl-CoA 829
- 20.2.6 Die  $\beta$ -Oxidation in Peroxisomen unterscheidet sich von der  $\beta$ -Oxidation in Mitochondrien 836
- 20.3 Ketonkörper 837
- 20.4 Fettsäurebiosynthese 839
- 20.4.1 Acetyl-CoA aus den Mitochondrien muss ins Cytosol transportiert werden 840
- 20.4.2 Acetyl-CoA-Carboxylase produziert Malonyl-CoA 841
- 20.4.3 Fettsäure-Synthase katalysiert sieben Reaktionen 842
- 20.4.4 Fettsäuren können verlängert und Doppelbindungen eingefügt werden 848
- 20.4.5 Fettsäuren können zur Bildung von Triacylglycerinen verestert werden 849
- 20.5 Regulation des Fettsäurestoffwechsels 851
- 20.6 Synthese von Membranlipiden 853
- 20.6.1 Glycerophospholipide werden aus Intermediaten der Triacylglycerinsynthese aufgebaut 854
- 20.6.2 Sphingolipide werden aus Palmitoyl-CoA und Serin aufgebaut 858
- 20.6.3  $C_{20}$ -Fettsäuren sind die Vorstufen der Prostaglandine 860
- 20.7 Cholesterinstoffwechsel 861
- 20.7.1 Cholesterinbiosynthese aus Acetyl-CoA 862
- 20.7.2 HMG-CoA-Reduktase kontrolliert die Syntheserate von Cholesterin 867
- 20.7.3 Ein anomaler Cholesterintransport führt zu Atherosklerose 869
- Kapitel 21 Aminosäuremetabolismus 879**
- 21.1 Intrazellulärer Proteinabbau 879
- 21.1.1 Lysosomaler Abbau 880
- 21.1.2 Ubiquitin markiert Proteine für den Abbau 880
- 21.1.3 Das Proteasom entfaltet und hydrolysiert ubiquitinierte Polypeptide 882
- 21.2 Aminosäuredesaminierung 885
- 21.2.1 Transaminasen verwenden PLP zur Übertragung von Aminogruppen 886
- 21.2.2 Glutamat kann oxidativ desaminiert werden 890
- 21.3 Der Harnstoffcyclus 891
- 21.3.1 Der Harnstoffcyclus wird von fünf Enzymen bewerkstelligt 891
- 21.3.2 Der Harnstoffcyclus wird durch die Substratverfügbarkeit reguliert 895



- 21.4 Aminosäureabbau 896
    - 21.4.1 Alanin, Cystein, Glycin, Serin und Threonin werden zu Pyruvat abgebaut 896
    - 21.4.2 Asparagin und Aspartat werden zu Oxalacetat abgebaut 900
    - 21.4.3 Arginin, Glutamat, Glutamin, Histidin und Prolin werden zu  $\alpha$ -Ketoglutarat abgebaut 900
    - 21.4.4 Methionin, Threonin, Isoleucin und Valin werden zu Succinyl-CoA abgebaut 902
    - 21.4.5 Leucin und Lysin werden zu Acetoacetat und/oder Acetyl-CoA abgebaut 908
    - 21.4.6 Tryptophan wird zu Alanin und Acetoacetat abgebaut 908
    - 21.4.7 Phenylalanin und Tyrosin werden zu Fumarat und Acetoacetat abgebaut 910
  - 21.5 Aminosäurebiosynthese 912
    - 21.5.1 Biosynthese der nicht essentiellen Aminosäuren aus häufigen Metaboliten 914
    - 21.5.2 Biosynthese der essentiellen Aminosäuren in Pflanzen und Mikroorganismen 919
  - 21.6 Andere Produkte des Aminosäurestoffwechsels 924
    - 21.6.1 Häm wird aus Glycin und Succinyl-CoA synthetisiert 925
    - 21.6.2 Aminosäuren sind Vorstufen für physiologisch wirksame Amine 929
    - 21.6.3 Stickstoffmonoxid entsteht aus Arginin 931
  - 21.7 Stickstofffixierung 932
    - 21.7.1 Nitrogenase reduziert  $N_2$  zu  $NH_3$  933
    - 21.7.2 Fixierter Stickstoff wird zu biologischen Molekülen assimiliert 937
- Kapitel 22 Energiestoffwechsel der Säuger: Vernetzung und Regulation 945**
- 22.1 Spezialisierung von Organen 945
    - 22.1.1 Das Gehirn benötigt eine ständige Versorgung mit Glucose 947
    - 22.1.2 Der Muskel verwendet Glucose, Fettsäuren und Ketonkörper 949
    - 22.1.3 Fettsäuren und Hormone werden vom Fettgewebe gespeichert und freigesetzt 951
    - 22.1.4 Die Leber ist die zentrale Schaltstation für den Stoffwechsel des Körpers 951
    - 22.1.5 Die Niere filtert Abfallprodukte aus dem Blut und hält dessen pH-Wert konstant 953
    - 22.1.6 Das Blut transportiert Metabolite über Stoffwechselcyclen zwischen Organen 954
  - 22.2 Hormonelle Kontrolle des Metabolismus der Energieträger im Körper 955
    - 22.2.1 Die Freisetzung von Insulin wird durch Glucose ausgelöst 956
    - 22.2.2 Glucagon und Catecholamine wirken Insulin entgegen 958
  - 22.3 Stoffwechselhomöostase: Die Regulation von Energiestoffwechsel, Appetit und Körpergewicht 961
    - 22.3.1 Die AMP-abhängige Proteinkinase ist die Brennstoffanzeige der Zelle 962
    - 22.3.2 Adipocyten und andere Gewebe helfen bei der Regelung des Brennstoffstoffwechsels und des Appetits 964
    - 22.3.3 Der Energieaufwand kann durch die adaptive Thermogenese gesteuert werden 966
  - 22.4 Störungen im Energiestoffwechsel 967
    - 22.4.1 Hungern führt zu Stoffwechselanpassungen 967
    - 22.4.2 Ein hoher Blutzuckerspiegel ist charakteristisch bei Diabetes mellitus 970
    - 22.4.3 Fettleibigkeit (Obesitas) wird in der Regel durch eine maßlose Nahrungsaufnahme verursacht 974
    - 22.4.4 Stoffwechsel bei Krebs 975
- Teil V Genexpression und Replikation 983**
- Kapitel 23 Nucleotidmetabolismus 985**
- 23.1 Synthese von Purinribonucleotiden 985
    - 23.1.1 Purinsynthese ergibt Inosinmonophosphat 987
    - 23.1.2 IMP wird in Adenosin- und Guanosinribonucleotide umgewandelt 989
    - 23.1.3 Biosynthese von Purinnucleotiden wird in mehreren Schritten reguliert 991
    - 23.1.4 Rückgewinnung von Purinen 992
  - 23.2 Synthese von Pyrimidinribonucleotiden 993
    - 23.2.1 Synthese von UMP erfolgt in sechs Schritten 994
    - 23.2.2 UMP wird in UTP und CTP umgewandelt 996
    - 23.2.3 Die Biosynthese der Pyrimidinnucleotide wird über die ATCase oder über die Carbamoylphosphat-Synthetase II reguliert 996
  - 23.3 Bildung von Desoxyribonucleotiden 997
    - 23.3.1 Die Ribonucleotid-Reduktase wandelt Ribonucleotide in Desoxyribonucleotide um 998
    - 23.3.2 dUMP wird methyliert und es entsteht Thymin 1003

- 23.4 Nucleotidabbau 1008
  - 23.4.1 Katabolismus der Purine erzeugt Harnsäure 1008
  - 23.4.2 Manche Tiere bauen Harnsäure ab 1012
  - 23.4.3 Pyrimidine werden zu Malonyl-CoA und Methylmalonyl-CoA abgebaut 1013
- Kapitel 24 Struktur von Nucleinsäuren 1021**
  - 24.1 Die DNA-Helix 1022
    - 24.1.1 DNA kann verschiedene Konformationen annehmen 1022
    - 24.1.2 DNA hat eine begrenzte Flexibilität 1028
    - 24.1.3 DNA kann superspiralisiert sein 1030
    - 24.1.4 Topoisomerasen verändern die DNA-Superspiralisierung 1033
  - 24.2 Strukturstabilisierende Kräfte bei Nucleinsäuren 1039
    - 24.2.1 Nucleinsäuren werden durch Basenpaarung, durch Stapelwechselwirkungen und durch Ionenwechselwirkungen stabilisiert 1039
    - 24.2.2 DNA kann Denaturierung und Renaturierung erfahren 1042
    - 24.2.3 RNA-Strukturen sind hoch variabel 1043
  - 24.3 Fraktionierung von Nucleinsäuren 1048
    - 24.3.1 Nucleinsäuren können mithilfe der Chromatographie gereinigt werden 1048
    - 24.3.2 Elektrophorese trennt Nucleinsäuren entsprechend ihrer Größe 1048
  - 24.4 DNA-Protein-Wechselwirkungen 1051
    - 24.4.1 Restriktionsendonucleasen verformen DNA bei der Bindung 1052
    - 24.4.2 Prokaryotische Repressoren beinhalten oft eine DNA-bindende Helix 1054
    - 24.4.3 Eukaryotische Transkriptionsfaktoren können Zinkfinger oder Leucinzipper enthalten 1057
  - 24.5 Eukaryotische Chromosomenstruktur 1062
    - 24.5.1 DNA spiralisiert sich um Histone und bildet dabei Nucleosomen 1062
    - 24.5.2 Chromatin bildet hochgeordnete Strukturen 1065
- Kapitel 25 DNA-Replikation, DNA-Reparatur und Rekombination 1075**
  - 25.1 DNA-Replikation: Ein Überblick 1076
  - 25.2 DNA-Replikation in Prokaryoten 1078
    - 25.2.1 DNA-Polymerasen fügen die richtig gepaarten Nucleotide an 1079
    - 25.2.2 Für die Initiation der Replikation sind eine Helicase und eine Primase erforderlich 1084
    - 25.2.3 Synthese von Leit- und Folgestrang erfolgt gleichzeitig 1087
  - 25.2.4 Die Replikation stoppt an spezifischen Stellen 1091
  - 25.2.5 Genauigkeit der Replikation 1093
  - 25.3 Eukaryotische DNA-Replikation 1094
    - 25.3.1 Eukaryoten verwenden verschiedene DNA-Polymerasen 1094
    - 25.3.2 Die Replikation der eukaryotischen DNA beginnt an mehreren Startpunkten 1097
    - 25.3.3 Telomerase verlängert die Chromosomenenden 1098
  - 25.4 DNA-Schäden 1101
    - 25.4.1 Umweltfaktoren und chemische Agenzien erzeugen Mutationen 1101
    - 25.4.2 Viele Mutagene sind Carcinogene 1104
  - 25.5 DNA-Reparatur 1105
    - 25.5.1 Manche Schäden können direkt repariert werden 1105
    - 25.5.2 Die Basenexcisionsreparatur erfordert eine Glykosylase 1106
    - 25.5.3 Die Nucleotidexcisionsreparatur schneidet einen Abschnitt eines DNA-Strangs aus 1108
    - 25.5.4 Fehlpaarungsreparatur korrigiert Replikationsfehler 1109
    - 25.5.5 Manche DNA-Reparaturmechanismen führen Fehler ein 1110
  - 25.6 Rekombination 1112
    - 25.6.1 Die homologe Rekombination bezieht mehrere Proteinkomplexe mit ein 1112
    - 25.6.2 DNA kann durch Rekombination repariert werden 1120
    - 25.6.3 CRISPR-CAS, ein System zum Editieren und zur Regulation von Genomen 1122
    - 25.6.4 Die Transposition gruppiert DNA-Abschnitte um 1127
- Kapitel 26 Transkription und RNA-Prozessierung 1139**
  - 26.1 Prokaryotische RNA-Transkription 1139
    - 26.1.1 Die RNA-Polymerase ähnelt anderen Polymerasen 1140
    - 26.1.2 Die Transkription beginnt an einem Promotor 1143
    - 26.1.3 Die RNA-Kette wächst vom 5'- zum 3'-Ende 1146
    - 26.1.4 Die Transkription stoppt an spezifischen Stellen 1148
  - 26.2 Transkription in Eukaryoten 1151
    - 26.2.1 Eukaryotische RNA-Polymerasen 1152
    - 26.2.2 Jede Polymerase erkennt einen anderen Promotortyp 1158
    - 26.2.3 Transkriptionsfaktoren sind für den Start der Transkription erforderlich 1160

26.3	Posttranskriptionale Prozessierung	1167
26.3.1	An Messenger-RNAs wird eine 5'-Kappe (Cap) und ein 3'-Schwanz geheftet	1167
26.3.2	Beim Spleißen werden Introns aus eukaryotischen Genen entfernt	1169
26.3.3	Ribosomale RNA-Vorläufer können geschnitten, modifiziert und gespleißt werden	1181
26.3.4	Prozessierung von Transfer-RNAs durch Nucleotidentfernung, Addition und Modifikation	1185
<b>Kapitel 27</b>	<b>Proteinbiosynthese</b>	<b>1193</b>
27.1	Der genetische Code	1193
27.1.1	Codons sind Triplets, die sequentiell gelesen werden	1194
27.1.2	Die Entschlüsselung des genetischen Codes	1195
27.1.3	Der genetische Code ist degeneriert und nicht willkürlich	1197
27.2	Transfer-RNA und ihre Aminoacylierung	1199
27.2.1	Alle tRNAs besitzen ähnliche Strukturen	1200
27.2.2	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen	1203
27.2.3	Die meisten tRNAs erkennen nicht nur ein Codon	1207
27.3	Ribosomen	1210
27.3.1	Das prokaryotische Ribosom besteht aus zwei Untereinheiten	1210
27.3.2	Das eukaryotische Ribosom ist größer und komplexer aufgebaut	1216
27.4	Translation	1218
27.4.1	Die Ketteninitiation erfordert eine Initiator-tRNA und Initiationsfaktoren	1220
27.4.2	Das Ribosom dechiffriert die mRNA, katalysiert die Bildung der Peptidbindung und geht dann zum nächsten Codon weiter	1226
27.4.3	Freisetzungsfaktoren beenden die Translation	1239
27.5	Posttranslationale Bearbeitung	1242
27.5.1	Ribosomenassoziierte Chaperone unterstützen die Proteinfaltung	1242
27.5.2	Neu synthetisierte Proteine können kovalent modifiziert werden	1244
<b>Kapitel 28</b>	<b>Regulation der Genexpression</b>	<b>1255</b>
28.1	Organisation des Genoms	1255
28.1.1	Die Anzahl der Gene variiert zwischen Organismen	1256
28.1.2	Gencluster	1260
28.1.3	Eukaryotische Genome enthalten repetitive Sequenzen	1262
28.2	Regulation der prokaryotischen Genexpression	1265
28.2.1	Das <i>lac</i> -Operon wird vom <i>lac</i> -Repressor kontrolliert	1266
28.2.2	Katabolitrepresion: ein Beispiel für Genaktivierung	1270
28.2.3	Attenuierung reguliert die Transkriptionstermination	1272
28.2.4	Riboswitches sind metabolitregistrierende RNAs	1275
28.3	Regulation der eukaryotischen Genexpression	1277
28.3.1	Chromatinstruktur und Genexpression	1277
28.3.2	Eukaryoten enthalten mehrere Transkriptionsaktivatoren	1291
28.3.3	Posttranskriptionale Kontrollmechanismen	1298
28.3.4	Antikörpervielfalt entsteht durch somatische Rekombination und Hypermutation	1307
28.4	Zellcyclus, Krebs, Apoptose und Entwicklung	1311
28.4.1	Der Zellcyclus ist streng reglementiert	1311
28.4.2	Tumorsuppressoren verhindern Krebs	1313
28.4.3	Apoptose ist ein geordneter Vorgang	1317
28.4.4	Molekulare Grundlagen der Entwicklung	1321
	<b>Glossar</b>	<b>1335</b>
	<b>Lösungen zu den Aufgaben</b>	<b>1366</b>
	<b>Stichwortverzeichnis</b>	<b>1440</b>