

Lehninger  
Grundkurs Biochemie



Albert L. Lehninger

# Grundkurs Biochemie

übersetzt und bearbeitet von

Diether Neubert

und

Ferdinand Hucho

2., verbesserte Auflage



Walter de Gruyter  
Berlin · New York 1985

*Der deutschsprachigen Ausgabe liegen zugrunde*

Short Course in Biochemistry

Copyright © 1973

by Worth Publishers, Inc.

New York, New York 10016

und auszugsweise

Principles of Biochemistry

Copyright © 1982

by Worth Publishers, Inc.

New York, New York 10016

*Autor der beiden Originalausgaben*

Albert L. Lehninger, Ph. D.

Professor of Biochemistry

The Johns Hopkins University

School of Medicine

725 N. Wolfe Street

Baltimore, Maryland 21205

*Deutschsprachige Ausgabe*

Professor Dr. Diether Neubert

Freie Universität Berlin

Institut für Toxikologie und

Embryonalpharmakologie

Garystraße 9

1000 Berlin 33

Professor Dr. Ferdinand Hucho

Freie Universität Berlin

Institut für Biochemie

Fabeckstraße 34–36

1000 Berlin 33

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

*Lehninger, Albert L.:*

Grundkurs Biochemie / Albert L. Lehninger. Übers. u.

bearb. von Diether Neubert u. Ferdinand Hucho. –

2., verb. Aufl. – Berlin ; New York : de Gruyter, 1985.

Orig.-Ausg. gesondert u. d. T.: Lehninger, Albert L.:

Short course in biochemistry u.: Lehninger, Albert L.:

Principles of biochemistry

ISBN 3-11-0102210-8

NE: Neubert, Diether [Bearb.]

Copyright © 1984 by Walter de Gruyter & Co., Berlin 30. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Printed in Germany. Satz und Druck: Tutte, Druckerei GmbH, Salzweg-Passau. Bindearbeiten: Lüderitz & Bauer Buchgewerbe GmbH, Berlin. Umschlagentwurf: K. Lothar Hildebrand, Berlin

# Inhalt

|            |                                                       |   |
|------------|-------------------------------------------------------|---|
| Einleitung | Die molekulare Logik in lebenden Organismen . . . . . | 1 |
|------------|-------------------------------------------------------|---|

## Teil I

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| Biomoleküle . . . . .                                                     | 11  |
| Kapitel 1 Wasser . . . . .                                                | 15  |
| Kapitel 2 Aminosäuren und Peptide . . . . .                               | 25  |
| Kapitel 3 Proteine . . . . .                                              | 43  |
| Kapitel 4 Enzyme . . . . .                                                | 65  |
| Kapitel 5 Kohlenhydrate . . . . .                                         | 83  |
| Kapitel 6 Lipide und Membranen . . . . .                                  | 99  |
| Kapitel 7 Nucleotide und die Grundstruktur<br>der Nucleinsäuren . . . . . | 115 |
| Kapitel 8 Vitamine und Coenzyme . . . . .                                 | 135 |

## Teil II

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Katabolismus und die Knüpfung energiereicher<br>Phosphatbindungen . . . . .   | 153 |
| Kapitel 9 Ein Überblick über den<br>Intermediär-Stoffwechsel. . . . .         | 155 |
| Kapitel 10 Bioenergetische Prinzipien und der<br>ATP-Cyclus . . . . .         | 175 |
| Kapitel 11 Glykolyse . . . . .                                                | 193 |
| Kapitel 12 Der Tricarbonsäure-Cyclus<br>und der Phosphogluconat-Weg . . . . . | 215 |
| Kapitel 13 Elektronentransport und oxidative<br>Phosphorylierung . . . . .    | 237 |
| Kapitel 14 Die Oxidation von Fettsäuren . . . . .                             | 257 |
| Kapitel 15 Oxidativer Abbau von Aminosäuren . . . .                           | 267 |
| Der Harnstoff-Cyclus . . . . .                                                | 267 |
| Kapitel 16 Photosynthese . . . . .                                            | 279 |

### **Teil III**

|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Biosynthese und Verwertung der Energie<br>in Phosphatbindungen . . . . .                 | 295 |
| Kapitel 17 Die Biosynthese der Kohlenhydrate . . . .                                     | 297 |
| Kapitel 18 Die Biosynthese von Fettsäuren und Lipiden                                    | 311 |
| Kapitel 19 Die Biosynthese von Aminosäuren und<br>Nucleotiden . . . . .                  | 321 |
| Kapitel 20 Resorption, Transport und die<br>Stoffwechselregulation bei Säugetieren . . . | 337 |

### **Teil IV**

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Die molekulare Weitergabe genetischer Information . .                                   | 373 |
| Kapitel 21 Die Desoxyribonucleinsäure und die<br>Struktur von Chromosomen und Genen . . | 377 |
| Kapitel 22 Replikation und Transkription der DNA . .                                    | 393 |
| Kapitel 23 Die Protein-Synthese und ihre Regulation .                                   | 425 |
| Kapitel 24 Mehr über Gene: Reparatur, Mutation,<br>Rekombination und Klonen . . . . .   | 469 |
| Sachregister . . . . .                                                                  | 503 |

## Vorbemerkungen zur deutschsprachigen Ausgabe

Vor geraumer Zeit hat sich der Verlag entschlossen, das in den USA und in anderen englischsprachigen Ländern weit verbreitete und bei Studenten und Lehrern geschätzte Lehrbuch von

### **Lehninger: Short Course in Biochemistry**

in Deutsch herauszubringen.

Obwohl im *Short Course* hauptsächlich Basiswissen behandelt wird, waren einige der Aussagen und Formulierungen, bedingt durch die schnelle Entwicklung der biochemischen Forschung, nicht mehr vertretbar. Wichtige Themenkreise, z. B. aus der Molekularbiologie und Genetik, fehlten. Durch Überarbeitung von Teilen des *Short Course* und Hinzufügen einiger Kapitel (in gekürzter Fassung) aus

### **Lehningers neuem Buch: Principles of Biochemistry\*)**

wird der Anspruch an ein inhaltlich modernes, in die Biochemie einführendes Lehrbuch erfüllt.

Der Verlag dankt allen Beteiligten für die Bereitschaft zur Mitarbeit und für den persönlichen Einsatz sehr herzlich.

Berlin, September 1983

\*) Die Übersetzung der Kapitel aus *Principles of Biochemistry* besorgte Frau Dr. Gislinde Peters  
Redaktion *Hoppe-Seyler's Zeitschrift  
für Physiologische Chemie*  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
8033 Martinsried.





# Einleitung

## Die molekulare Logik in lebenden Organismen

Lebende Organismen bestehen aus „leblosen“ Molekülen. Diese Moleküle gehorchen jedoch – einmal aus dem Organismus herausgelöst und einzeln betrachtet – durchaus allen physikalischen und chemischen Gesetzen, die für die nichtbelebte Natur erkannt wurden. Dennoch besitzen lebende Organismen außergewöhnliche Merkmale, die bei der unbelebten Natur nicht vorhanden sind. Die Analyse einiger dieser speziellen Merkmale versetzt uns in die Lage, bei dem Studium der Biochemie leichter zu erkennen, was das eigentliche Anliegen dieses Forschungsgebietes darstellt.

### Die Besonderheiten, an denen die lebende Materie erkannt werden kann

Die wohl auffallendsten Merkmale der lebenden Materie zeigen sich daran, daß es sich um äußerst komplizierte und hoch organisierte Systeme handelt. In diesen Systemen existieren komplizierte innere Strukturen, die aus vielen Arten komplexer Moleküle aufgebaut sind. Darüber hinaus kommen diese Systeme in einer enormen Zahl verschiedener Spezies vor. Die unbelebte Materie unserer Umwelt – wie sie beispielsweise in der Form von Erde, Wasser oder Gesteinen zu finden ist – besteht demgegenüber gewöhnlich aus regellosen Mischungen einfacher chemischer Verbindungen mit vergleichsweise geringer struktureller Organisation.

Es ist auffällig, daß jeder Bestandteil eines lebenden Organismus offenbar einen bestimmten Zweck zu erfüllen hat oder eine bestimmte Funktion ausübt. Dies gilt nicht nur für zelluläre Strukturen, wie zum Beispiel den Zellkern oder die Zellmembran, sondern auch für individuelle chemische Verbindungen innerhalb der Zelle, wie zum Beispiel Lipide, Proteine oder Nucleinsäuren. Darum ist es bei der Analyse eines lebenden Organismus auch durchaus legitim, sich zu fragen, welche

Funktion ein bestimmtes Molekül ausübt. Im Gegensatz dazu ist es weitgehend bedeutungslos, derartigen Fragestellungen im Zusammenhang mit Molekülen der unbelebten Materie nachzugehen.

Des weiteren muß die Fähigkeit lebender Organismen erwähnt werden, aus ihrer Umgebung Energie aufzunehmen und für ihre Zwecke umzuformen. Diese Energie wird zusammen mit einfachen Rohmaterialien dazu benutzt, die eigene komplexe Struktur der Lebewesen aufzubauen und zu erhalten. Lebewesen können darüber hinaus andere Formen sinnvoller Arbeit verrichten, zum Beispiel mechanische Arbeit zur Fortbewegung. Unbelebte Materie hingegen besitzt nicht diese Fähigkeit, von außen zugeführte Energie – z. B. Wärme oder Licht – zur Erhaltung ihrer eigenen strukturellen Organisation zu nutzen. Vielmehr geht sie bei der Energieaufnahme in der Regel in weniger geordnete Zustände über.

Die hervorstechendste Eigenschaft lebender Organismen ist jedoch ihre Fähigkeit, sich aus sich selbst heraus in sehr präziser Weise zu reproduzieren. Diese Fähigkeit kann als die eigentliche Quintessenz des Lebens angesehen werden. Keine der uns bekannten Formen der unbelebten Natur zeigt die Fähigkeit, sich zu Strukturen zu reproduzieren, die dem Ausgangsmaterial in Masse, Form und innerem Aufbau gleichen – und das über „Generationen und Generationen“.

## Biochemie und der Zustand des „Lebens“

Es stellt sich nun die Frage: Wenn lebende Organismen aus Molekülen zusammengesetzt sind, die ihrem Wesen nach unbelebt sind, warum unterscheidet sich dann ein Lebewesen so wesentlich von unbelebter Materie, die ebenfalls aus unbelebten Molekülen besteht? Warum scheint ein lebender Organismus mehr zu sein als die Summe seiner unbelebten Teile? Mittelalterliche Philosophen hätten geantwortet, daß der lebende Organismus mit einer mysteriösen und göttlichen Lebenskraft ausgerüstet sei. Diese Doktrin – Vitalismus genannt – wird jedoch von der modernen Wissenschaft abgelehnt. Die grundlegende Aufgabe der Biochemie ist es heute aufzuklären, wie die vielen unbelebten Moleküle, die einen lebenden Organismus bilden, miteinander in Wechselwirkung treten, um den Zustand des Lebens zu erhalten und auf Dauer zu garantieren.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Moleküle, die einen lebenden Organismus ausmachen, den uns geläufigen Gesetzen der Chemie gehorchen. Zusätzlich jedoch reagieren diese Mole-

küle miteinander nach weiteren Gesetzen, die wir – etwas pauschal – als *molekulare Logik im lebenden Zustand* bezeichnen wollen. Diese Prinzipien beruhen nicht notwendigerweise auf bisher unentdeckten physikalischen Gesetzen oder Kräften. Man sollte sie eher als eine besondere Art von „Grundregeln“ auffassen, an die sich die spezifischen Molekülarten eines lebenden Organismus – die wir „Biomoleküle“ nennen wollen – ihrer Natur nach, in ihrer Funktion und bei ihren Wechselwirkungen halten.

Im folgenden soll versucht werden, einige der wichtigen Axiome der molekularen Logik im lebendigen Zustand zu erkennen.

## Biomoleküle

Die meisten chemischen Komponenten lebender Organismen sind organische Verbindungen, in denen der Kohlenstoff in relativ reduzierter oder hydrogenierter Form vorliegt. Viele organische Biomoleküle enthalten außerdem Stickstoff.

Die in der lebenden Materie vorkommenden organischen Verbindungen treten in außergewöhnlicher Vielfalt auf. Die meisten dieser organischen Substanzen sind zudem ungewöhnlich komplex. Die einfachste und kleinste Zelle – ein Bakterium – enthält bereits eine sehr große Zahl verschiedener organischer Moleküle. Man hat berechnet, daß in dem Bakterium *Escherichia coli* etwa 5000 verschiedene organische Verbindungen enthalten sind, davon etwa 3000 verschiedene Arten von Proteinen und 1000 verschiedene Arten von Nucleinsäuren. Es kommt hinzu, daß Proteine und Nucleinsäuren sehr große Moleküle – auch *Makromoleküle* genannt – darstellen und daß zur Zeit die Strukturen von nur wenigen dieser Verbindungen bekannt sind. Im menschlichen Organismus mögen bis zu 5 Millionen verschiedene Arten von Proteinen vorkommen. Keines der Proteine, die in *E. coli* identifiziert wurden, ist mit irgendeinem der Proteine identisch, die beim Menschen gefunden werden, obgleich einige in sehr ähnlicher Weise funktionieren. Man muß heute wohl annehmen, daß jede Spezies die für sie charakteristische Ausstattung an Proteinmolekülen und Nucleinsäuremolekülen besitzt. Da es wahrscheinlich über 1200000 verschiedene Spezies lebender Organismen gibt – in ihrer Komplexität so verschieden wie *E. coli* und der menschliche Organismus – kann man ausrechnen, daß alle lebenden Spezies zusammen zwischen  $10^{10}$  und  $10^{12}$  verschiedene Arten von Proteinmolekülen enthalten und etwa  $10^{10}$  verschiedene Arten von Nucleinsäuren.

Unter diesem Gesichtspunkt müßte der Versuch von Biochemikern, all diese verschiedenen in lebenden Organismen vorkommenden organischen Moleküle zu isolieren, identifizieren und synthetisieren, als ein hoffnungsloses Unterfangen betrachtet werden. Paradoxerweise kann jedoch die ungeheure Verschiedenartigkeit der organischen Moleküle in lebenden Organismen auf ein schon beinahe absurd anmutendes einfaches Prinzip reduziert werden: Alle in den Zellen enthaltenen Makromoleküle sind aus einfachen und kleinen Bausteinmolekülen zu langen Ketten zusammengefügt. Die Proteine bestehen zum Beispiel aus Ketten von 100 oder mehr kovalent miteinander verbundenen Aminosäuremolekülen – einfachen Verbindungen bekannter Struktur. Von diesen Aminosäuren werden in Proteinen nur etwa 20 verschiedene Variablen gefunden. Diese sind jedoch in sehr unterschiedlicher Reihenfolge (Sequenz) aneinandergereiht, um die vielen verschiedenen Arten von Proteinen zu bilden. Auch die bereits erwähnten etwa 3000 Proteine, die in einer *E. coli*-Zelle vorkommen, bestehen alle nur aus diesen 20 kleinen Grundbausteinen.

In Übereinstimmung mit diesem Prinzip sind auch die langen Nucleinsäure-Fadenmoleküle – von denen beispielsweise in einer *E. coli*-Zelle mehr als 1000 vorkommen – aus nur vier verschiedenen Bausteinen (den Nucleotiden) aufgebaut. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die 20 verschiedenen Aminosäuren, aus denen Proteine aufgebaut sind, und die vier verschiedenen Nucleotide, aus denen Nucleinsäuren bestehen, in allen lebenden Spezies identisch sind. Dies könnte als Hinweis dafür gewertet werden, daß alle lebenden Organismen auf einen gemeinsamen Ursprung zurückgeführt werden können. Den Bausteinmolekülen, aus denen alle Makromoleküle aufgebaut sind, kommt noch eine weitere interessante Eigenschaft zu: Jedem dieser Moleküle ist in der lebenden Zelle mehr als eine Funktion zugeordnet. So dienen die Aminosäuren der Zelle nicht nur als Bausteine bei dem Aufbau von Proteinen, sondern sie stellen auch die Vorstufen zur Synthese von Hormonen, Alkaloiden, Porphyrinen, Farbstoffen und vielen anderen Biomolekülen dar. In ähnlicher Weise dienen die Mononucleotide nicht nur als Bausteine beim Aufbau von Nucleinsäuren, sondern sie haben auch Funktionen als Coenzyme und als energieübertragende Moleküle. Soweit wir es heute übersehen können, enthält ein lebender Organismus normalerweise keine funktionslosen Verbindungen, obgleich zugegeben werden muß, daß es Biomoleküle gibt, deren Funktion wir zur Zeit noch nicht vollständig verstehen.

Wir können jetzt versuchen, einige Axiome der molekularen

Logik im lebenden Zustand zu formulieren: *Grundsätzlich ist die molekulare Organisation einer Zelle von erstaunlicher Einfachheit. Alle lebenden Organismen scheinen einen gemeinsamen „Vorfahren“ zu besitzen. Die Eigenheit jeder Spezies von Organismen bleibt durch die Tatsache erhalten, daß sie eine charakteristische Ausstattung an Nucleinsäuren und Proteinen besitzt. Darüber hinaus wird die molekulare Ökonomie der Zelle von klaren Prinzipien beherrscht.* Lebende Zellen scheinen nur Moleküle zu enthalten, die so einfach wie möglich aufgebaut sind und die in der geringst möglichen Zahl verschiedener Typen vorkommen. Die Variabilität derartiger Bausteine scheint auf das notwendige Minimum beschränkt zu sein, gerade ausreichend, um diesen Molekülen unter den gegebenen Umweltbedingungen die Attribute des „Lebens“ und der Speziesidentität zuordnen zu können.

## Energietransformationen in lebenden Zellen

Lebende Organismen stellen gegenüber den Gesetzen der Thermodynamik keine Ausnahme dar. Für den ausgeprägten Grad der bestehenden molekularen Ordnung in ihnen muß, da diese nicht spontan aus „Unordnung“ entstehen kann, in irgendeiner Weise bezahlt werden. Lebende Organismen entnehmen ihrer Umgebung Energie in bestimmter Form, die für sie unter den speziellen Lebensbedingungen (z.B. Temperatur und Druck) verwertbar ist. Die Organismen führen andererseits an ihre Umgebung eine äquivalente Menge Energie in einer Form ab, die für die Erhaltung des Lebens weniger nutzbringend ist. Die verwertbare Energie, die Zellen aufnehmen, ist die *freie Energie (free energy)*. Man bezeichnet damit den Energieanteil, der bei dem Stoffumsatz unter konstantem Druck und konstanter Temperatur als nutzbringende Arbeit auftritt. Die anderen Energieanteile, die von den Zellen an ihre Umgebung wieder abgegeben werden, sind weniger nützlich. Es ist größtenteils Wärme, die sich schnell in der Umgebung verteilt und das Ausmaß an „Unordnung“ oder Entropie erhöht.

Hier haben wir ein weiteres Axiom der molekularen Logik im lebenden Zustand erkannt: *Lebende Organismen stellen den für sie spezifischen Grad an Ordnung her, und sie erhalten ihn auf Kosten ihrer Umwelt, der sie dadurch ein erhöhtes Maß an „Unordnung“ aufzwingen.*

Die energietransformierende Maschinerie lebender Zellen ist vollständig aus relativ fragilen und wenig beständigen organischen Molekülen aufgebaut, die keineswegs in der Lage sind,

hohe Temperaturen, starke elektrische Ströme oder extreme saure oder basische Umweltbedingungen auszuhalten. Die lebende Zelle ist darüber hinaus ein vollkommen isothermes System, d. h. zu jedem gegebenen Zeitpunkt haben alle Teile der Zelle genau die gleiche Temperatur. Darüber hinaus sind signifikante Druckunterschiede in verschiedenen Teilen einer Zelle nicht nachweisbar. Aus diesem Grunde sind Zellen nicht in der Lage, Wärme als Energiequelle zu benutzen. Wärme kann nämlich bei konstantem Druck nur dann Arbeit verrichten, wenn sie von einem hohen Temperaturniveau auf ein niedrigeres übertritt. Aus diesem Grunde können lebende Zellen nicht mit Dampfmaschinen oder Stromaggregaten verglichen werden – d. h. mit den Apparaten, die uns als Energielieferanten besonders vertraut sind. Statt dessen gilt – und dies ist ein weiteres wichtiges Axiom in der molekularen Logik des lebenden Zustandes: *Lebende Zellen sind „chemische Maschinen“, die bei konstanter Temperatur (isotherm) arbeiten.* Zellen beziehen ihre chemische Energie aus ihren organischen Nährstoffen oder aber vom Sonnenlicht. Diese chemische Energie benutzen sie dann, um weitere chemische Arbeit zur Biosynthese von Zellbestandteilen zu leisten, oder osmotische Arbeit (um Materialien in die Zelle hineinzutransportieren) oder aber mechanische Arbeit der Kontraktion und der Bewegung.

## Enzyme und die Katalyse chemischer Reaktionen in lebenden Zellen

Zellen können deshalb als „chemische Maschinen“ funktionieren, weil sie *Enzyme* besitzen, das heißt, Katalysatoren, die fähig sind, die Reaktionsgeschwindigkeit spezifischer chemischer Reaktionen stark zu beschleunigen. Diese Enzyme sind hochspezialisierte Proteinmoleküle, die in den Zellen aus den einfachen Aminosäuren aufgebaut werden. Jeder Typ eines Enzyms kann nur eine spezifische Art von chemischer Reaktion katalysieren. Bis heute sind weit mehr als tausend verschiedene Enzyme nachgewiesen worden. In ihrer Spezifität, ihrer katalytischen Effizienz und besonders in der Fähigkeit, unter Bedingungen von gemäßigter Temperatur und Wasserstoffionenkonzentration zu funktionieren, übertreffen Enzyme bei weitem alle Katalysatoren, die vom Menschen hergestellt wurden. Derartige Enzyme können in Millisekunden Reaktionsfolgen katalysieren, die in einem chemischen Laboratorium eine Arbeitszeit von Tagen, Wochen oder gar Monaten beanspruchen würden. Enzymkatalysierte Reaktionen laufen mit hun-

dertprozentiger Ausbeute ab, und es entstehen keine Nebenprodukte.

Im Gegensatz dazu entstehen bei organisch-chemischen Reaktionen im Laboratorium mit künstlichen Katalysatoren fast immer ein oder mehrere Nebenprodukte. Enzyme können eine gegebene Substanz in einen ganz bestimmten Reaktionsweg einschleusen, ohne daß dabei gleichzeitig andere an dem Molekül prinzipiell mögliche Reaktionen stattfinden. Auf diese Weise kann der lebende Organismus gleichzeitig viele verschiedene chemische Reaktionen durchführen, ohne in einem Sumpf von nutzlosen Nebenprodukten stecken zu bleiben. Die Hunderte von enzymkatalysierten chemischen Reaktionen sind zu vielen Sequenzen aufeinanderfolgender Reaktionen verbunden. Solche Sequenzen – die aus nur 2 oder in anderen Fällen sogar aus mehr als 20 Reaktionsschritten bestehen können – bilden ihrerseits wiederum netzartige konvergierende oder divergierende Muster. Aus dieser Anordnung ergeben sich mehrere wichtige biologische Konsequenzen: Eine z. B. ist, daß ein solches System aufeinanderfolgender Reaktionen es dem Organismus möglich macht, Substanzen durch diese „Kanalsysteme“ auf spezifischen Wegen hindurchzuschleusen. Eine andere Konsequenz ist, daß durch diese Anordnung die Übertragung chemischer Energie von einem Biomolekül auf ein anderes möglich wird.

## Der Energiecyclus in Zellen

Lebende Organismen gewinnen und verwerten Energie hauptsächlich mit Hilfe eines spezifischen Moleküls – nämlich dem *Adenosintriphosphat* oder ATP. Diese Verbindung hat die Funktion des wesentlichen Trägers chemischer Energie in den Zellen aller Lebewesen. Bei der Übertragung seiner Energie auf andere Moleküle wird die terminale Phosphatgruppe des ATP abgespalten, und es entsteht *Adenosindiphosphat* oder ADP. Das Diphosphat kann andererseits chemische Energie aufnehmen, indem es durch Anlagerung einer Phosphatgruppe wieder in das ATP überführt wird. Dieser Prozeß kann in Zellen, die zur Photosynthese befähigt sind, durch Sonnenenergie in Gang kommen; in tierischen Zellen wird chemische Energie benötigt und umgesetzt. Das ATP-System ist das Bindeglied zwischen zwei großen Systemen enzymkatalysierter Reaktionen: Eines dieser Systeme wandelt chemische Energie der Umgebung in eine für die Zelle verwertbare Energieform um – durch Phosphorylierung des energiearmen ADP zu dem energiereichen ATP. Das andere System verbraucht

die ATP-Energie für Biosynthesen von Zellkomponenten aus einfachen Vorstufen (Präkursoren) bei gleichzeitiger Umwandlung von ATP in ADP. Diese komplexen enzymatischen Reaktionen sind in allen lebenden Organismen weitgehend identisch – ähnlich wie es bereits für die Bausteinmoleküle ausgeführt wurde.

Wachsende Zellen können gleichzeitig Tausende verschiedener Arten von Protein- und Nucleinsäuremolekülen synthetisieren, und zwar in genau den Proportionen, die notwendig sind, um lebendes, funktionsfähiges Protoplasma zu bilden. Die enzymkatalysierten Reaktionen des Stoffwechsels werden so genau reguliert, daß nur solche Mengen der Bausteinmoleküle gebildet werden, die zur Herstellung einer bestimmten Zahl von spezifischen Proteinen, Nucleinsäuren, Lipiden oder Polysacchariden notwendig sind. Lebende Zellen besitzen auch die Fähigkeit, die Synthese ihrer eigenen Katalysatoren zu regulieren. So kann die Zelle die Synthese von Enzymen, die für die Herstellung eines bestimmten Produkts aus seinen Vorstufen erforderlich sind, in dem Moment „abschalten“, wenn das Produkt fertig aus der Umgebung aufgenommen werden kann. Solche Fähigkeiten zur Anpassung und zur Selbstregulation sind für die Erhaltung des Fließgleichgewichts (engl.: steady state) der lebenden Zelle lebensnotwendig und für ihre Leistungsfähigkeit bei der Energieumwandlung unerlässlich. Wir können also ein weiteres Axiom der molekularen Logik im lebenden Zustand definieren: *Lebende Zellen sind automatisierte Maschinen, deren Selbststeuerungs-Mechanismen sich so einstellen, daß sie nach dem Prinzip der größtmöglichen Wirtschaftlichkeit arbeiten.*

## Die „Selbsterneuerung“ (Replikation) lebender Organismen

Die bemerkenswerteste aller Eigenschaften der lebenden Zellen ist ihre Fähigkeit, sich mit fast vollkommener Genauigkeit zu reproduzieren, und das nicht nur ein- oder zweimal – was schon erstaunlich genug wäre –, sondern über Hunderte und Tausende von Generationen. Drei Merkmale stechen sofort ins Auge. Erstens: Einige lebende Organismen sind so ungeheuer komplex, daß die Menge der zu übertragenden genetischen Information in keinem Verhältnis zur Winzigkeit ihrer Trägerzelle zu stehen scheint – d.h. der einzelnen Samenzelle und der einzelnen Eizelle. Wir wissen heute, daß die gesamte Information im Zellkern dieser Zellen zusammengefaßt ist. Sie ist dort in der Nucleotidsequenz eines einzigen, großen Des-



oxyribonucleinsäure-(DNA-)Moleküls enthalten, bzw. in einigen wenigen solcher Moleküle, die insgesamt nicht mehr als  $6 \times 10^{-12}$  Gramm wiegen. Hier haben wir ein weiteres Axiom der molekularen Logik im lebenden Zustand: *Teile von einzelnen, großen DNA-Molekülen stellen das Substrat dar, in dem die genetische Information niedergelegt ist.*

Eine für die Selbsterneuerung lebender Organismen bemerkenswerte und charakteristische Eigenschaft ist die außerordentliche Beständigkeit der in der DNA gespeicherten genetischen Information. Sehr wenige der frühen historischen Aufzeichnungen des Menschen hatten eine lange Lebensdauer, obwohl sie in Kupfer gestochen oder in Stein gehauen waren und man sie vor dem Einfluß der Elemente geschützt hatte. Die Schriftrollen des Toten Meeres und der Rosettastein zum Beispiel sind nur wenige tausend Jahre alt. Aber man kann mit Sicherheit annehmen, daß heute lebende Bakterien fast die gleiche Größe, Form und innere Struktur haben und daß sie dieselben Arten von Bausteinmolekülen und von Enzymen besitzen wie jene, die vor Milliarden Jahren lebten – und das trotz der Tatsache, daß Bakterien wie alle Organismen einem ständigen Wandel während der Evolution unterliegen.

Genetische Information wird nicht auf einer Kupferplatte oder in Stein gehauen übermittelt, sondern in Form von Desoxyribonucleinsäure (DNA). Dieses organische Molekül ist so zerbrechlich, daß es – nach Isolation und in Lösung – in viele Stücke zerbricht, wenn die Lösung auch nur gerührt oder pipettiert wird. Man kann heute mit ziemlicher Sicherheit sagen, daß sogar in der intakten Zelle häufig DNA-Stränge brechen können. Dort werden sie jedoch schnell und automatisch wieder repariert. Die bemerkenswerte Fähigkeit lebender Zellen, ihr genetisches Material zu bewahren, beruht auf dem Prinzip von *komplementären Strukturen*: Ein DNA-Strang dient jeweils als Matrize für die enzymatische Replikation oder Reparatur eines strukturell komplementären DNA-Stranges.

Es gibt noch ein drittes bemerkenswertes Charakteristikum für die Übertragung genetischer Information in lebenden Organismen. Die genetische Information ist festgelegt in Form einer linearen, eindimensionalen Sequenz aus verschiedenen DNA-Bausteinen. Lebende Zellen sind in ihrer Struktur jedoch dreidimensional, wie auch ihre Bestandteile oder Komponenten dreidimensional sind. Die eindimensionale Information der DNA wird in die für lebende Organismen spezifische dreidimensionale Information übersetzt, und zwar durch die Translation der DNA-Struktur in eine Proteinstruktur. Im Gegensatz zu DNA-Molekülen knäueln sich Proteinmoleküle von selbst auf, und sie falten sich zu spezifischen drei-

dimensionalen Strukturen. Die genaue geometrische Form jedes Proteintyps wird von seiner Aminosäuresequenz bestimmt.

Jetzt können wir die verschiedenen Axiome des lebenden Zustandes folgendermaßen zusammenfassen:

*Eine lebende Zelle ist ein isothermes System von Molekülen, das sich selbst aufbaut, reguliert und fortpflanzt. Dieses System tauscht mit seiner Umgebung Materie und Energie aus. Es führt viele hintereinandergeschaltete organische Reaktionen durch, die durch zelleigene organische Katalysatoren ermöglicht werden. Das System arbeitet nach dem Prinzip der größtmöglichen Wirtschaftlichkeit im Hinblick auf seine Bestandteile und auf die Reaktionsabläufe. Seine mit größter Genauigkeit erfolgende Selbstreproduktion (Replikation) wird durch einen linearen molekularen Code sichergestellt.*

Bei der Untersuchung der molekularen Logik in lebenden Zellen haben wir nirgendwo eine Verletzung bekannter physikalischer Gesetze gefunden, noch war es notwendig, neue Gesetze zu definieren. Die Reaktionsabläufe in lebenden Zellen halten sich an die gleichen Gesetze, denen auch die vom Menschen erfundenen Maschinen unterworfen sind. In den Zellen laufen die chemischen Reaktionen und Prozesse jedoch mit einer Perfektion ab, welche die Möglichkeiten unserer heutigen chemischen Technik bei weitem übertrifft.

In dieser, der Orientierung dienenden Übersicht stellen wir fest, daß die Biochemie einer Reihe von übergeordneten Prinzipien unterworfen ist. Sie stellt also keine bloße Sammlung unzusammenhängender chemischer Fakten über die belebte Materie dar. Wenn wir jetzt mit dem Studium der Biochemie beginnen, sollten uns diese übergeordneten Grundprinzipien als Gerüst dienen, auf dem wir aufbauen können. Wir beginnen mit der Erläuterung der verschiedenen Arten von Biomolekülen (Teil I). Dann werden wir die isothermen, sich selbst regulierenden, fortlaufend miteinander verbundenen enzymkatalysierten Reaktionen analysieren, die den Stoffwechsel ermöglichen, d. h. den Austausch von Materie und Energie zwischen dem Organismus und der Umgebung. Der Stoffwechsel besteht aus zwei verschiedenen Stoffwechsel-„Netzen“: Das System, das chemische Energie in Form von ATP erzeugt, wird im Teil II dieses Buches behandelt. Im Teil III werden wir dann das andere große System untersuchen, das ATP zur chemischen Arbeit der Biosynthesen verbraucht. Schließlich werden wir im Teil IV die molekularen Grundlagen der Selbstreproduktion (Replikation) von Zellen und die Übertragung der eindimensionalen Information der DNA in die dreidimensionale Struktur der Proteine betrachten.

## Teil I

# Biomoleküle

Im Teil I dieses Buches sollen die Strukturen und Eigenschaften der Hauptklassen von „Biomolekülen“ besprochen werden. Der Ausdruck Biomoleküle wird im folgenden zur Bezeichnung der charakteristischen organischen Komponenten lebender Zellen benutzt. Beim Studium der Biomoleküle sollten wir natürlich ihre Eigenschaften in der gleichen Weise analysieren, wie wir das bei nichtbiologischen Molekülen tun würden, nämlich mit Hilfe der Prinzipien und der Verfahrensweisen der klassischen Chemie. Aber wir müssen diese Moleküle auch unter dem Gesichtspunkt und nach der Hypothese betrachten, daß Biomoleküle das Produkt einer Selektion während der Evolution darstellen und daß sie die für ihre biologische Funktion geeignetste Form von Molekülen sind. Darüber hinaus treten sie nach den sehr spezifischen Gesetzmäßigkeiten, die wir die molekulare Logik im lebenden Zustand genannt haben, miteinander in Wechselwirkung.

Die Zusammensetzung der lebenden Materie aus den Elementen ist sehr verschieden von der Zusammensetzung der Lithosphäre und der Atmosphäre. Nur 27 der in der Erdrinde vorkommenden 92 chemischen Elemente stellen essentielle Komponenten des lebenden Organismus dar (Tab. 1-1). Darüber hinaus ist das Verteilungsverhältnis dieser Elemente in lebenden Organismen nicht das gleiche wie in der Erdrinde. Die vier Elemente, die am häufigsten in der Trockensubstanz lebender Organismen vorkommen und die 99% der Bestandteile in den meisten Zellen ausmachen – nämlich Wasserstoff, Sauerstoff, Kohlenstoff und Stickstoff –, sind in der belebten Materie in wesentlich größerem Umfang zu finden als in der Erdrinde. Wir können daher annehmen, daß Verbindungen aus diesen Elementen in einzigartiger Weise geeignet sind, die molekularen Prozesse zu vollziehen, die in ihrer Gesamtheit den lebenden Zustand darstellen.

Die feste Materie lebender Zellen besteht fast ausschließlich aus organischen Verbindungen, d.h. Verbindungen des Elements Kohlenstoff vor allem mit den Elementen Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff. Diese vier Elemente besitzen gemein-

---

Tab. 1-1 Die Bioelemente.

Die farbig wiedergegebenen Elemente sind in allen Organismen vorhanden. Die übrigen sind nur für einige Spezies essentiell.

---

### Elemente der organischen Materie

C  
H  
O  
N  
P  
S

### einatomige Ionen

Na<sup>+</sup>  
K<sup>+</sup>  
Mg<sup>2+</sup>  
Ca<sup>2+</sup>  
Cl<sup>-</sup>

### Spurenelemente

|    |    |
|----|----|
| Fe |    |
| Cu |    |
| Zn |    |
| Mn | Co |
| B  | As |
| Al | Se |
| V  | F  |
| Mo | Cr |
| I  | Sn |
| Si | Ni |

---

same Eigenschaften: Sie gehen leicht kovalente Bindungen über ein gemeinsames Elektronenpaar ein. Sie können sich jedoch auch miteinander verbinden, indem sie gegenseitig ihre äußere Elektronenschale auffüllen und so kovalente Bindungen ausbilden. Drei dieser Elemente (C, N und O) können sich außerdem ein oder zwei gemeinsame Elektronenpaare so teilen, daß entweder Einzel- oder Doppelbindungen entstehen. Diese Fähigkeit verleiht ihnen eine beträchtliche Vielfalt an Bindungsmöglichkeiten. Besondere Bedeutung besitzt die Eigenschaft der Kohlenstoffatome, miteinander in Wechselwirkung zu treten, indem sie stabile, kovalente C—C-Bindungen ausbilden. Das beruht auf der Tatsache, daß Kohlenstoffatome zur Ausbildung einer kompletten äußeren Achterschale vier Elektronen entweder aufnehmen oder abgeben können.

Jedes Kohlenstoffatom kann mit vier anderen Kohlenstoffatomen kovalente Bindungen eingehen, wodurch die Bildung einer Vielzahl verschiedener, organischer Moleküle ermöglicht wird. Ebenso leicht können Kohlenstoffatome mit Sauerstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen kovalente Bindungen eingehen. Dadurch kann eine große Anzahl verschiedenartiger funktioneller Gruppen in die Strukturen organischer Moleküle eingebaut werden. Organische Kohlenstoffverbindungen haben aber noch ein anderes charakteristisches Merkmal, das in der Biologie von Bedeutung ist: Durch die tetraedrische Anordnung der gemeinsamen Elektronenpaare (oder Bindungen) um das C-Atom können die verschiedenen Arten organischer Moleküle unterschiedliche dreidimensionale Strukturen besitzen. Kein anderes chemisches Element ist in der Lage, stabile Moleküle von so unterschiedlicher Größe und Form zu bilden – und mit einer solchen Vielfalt an funktionellen Gruppen.

In Tabelle 1–2 ist die grobe molekulare Zusammensetzung des Bakteriums *Escherichia coli* wiedergegeben. Wie man sieht, ist Wasser die am häufigsten vorkommende Einzelverbindung in der *E. coli*-Zelle –, und das ist in allen Zellarten und Organismen der Fall. Ebenso bemerkenswert ist, daß der Anteil an anorganischen Elementen in der gesamten Zelle nur klein ist. Mengenmäßig besteht die organische Zellsubstanz fast ausschließlich aus vier Hauptklassen von Verbindungen: aus Proteinen, Nucleinsäuren, Kohlenhydraten und Lipiden. Proteine (Griech.: *proteios* = das Erste) sind diejenigen organischen Moleküle, die am reichlichsten in *E. coli*-Zellen vorhanden sind – d. h., etwa die Hälfte des gesamten organischen Materials besteht aus Proteinen.

Die vier Hauptklassen der Biomoleküle haben in allen Zellarten identische Funktionen. Die Nucleinsäuren besitzen über-

Tab. I-2    Molekulare Komponenten einer *E.coli*-Zelle

| Komponente                                                  | Anteil<br>an der<br>Gesamt-<br>masse (%) | Anzahl<br>jeder<br>Kom-<br>ponente |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| Wasser                                                      | 70                                       | 1                                  |
| Proteine                                                    | 15                                       | ~ 3000                             |
| Nucleinsäuren                                               |                                          |                                    |
| DNA                                                         | 1                                        | 1                                  |
| RNA                                                         | 6                                        | > 3000                             |
| Kohlenhydrate                                               | 3                                        | ~ 50                               |
| Lipide                                                      | 2                                        | ~ 20                               |
| andere Struktur-<br>bestandteile und<br>Intermediärprodukte | 2                                        | ~ 500                              |
| anorganische Ionen                                          | 1                                        | 20                                 |

all die Aufgabe, genetische Information zu speichern und weiterzugeben. Die Proteine sind die direkten Produkte und auch die Repressoren der Genexpression. Die genetische Information wird in sie eingebaut. Die meisten Proteine besitzen eine spezifische katalytische Aktivität, und sie fungieren als Enzyme. Andere Proteine dienen als Strukturelemente. Darüber hinaus kommen diesen vielseitigsten aller Biomoleküle noch viele andere biologische Funktionen zu. Die Polysaccharide haben zwei hauptsächliche Aufgaben zu erfüllen: einige – unter anderen z. B. Stärke, – stellen Speicherformen der energieliefernden „Brennstoffe“ für die Zelle dar; andere – darunter zum Beispiel Zellulose – dienen als extrazelluläre Strukturelemente. Auch den Lipiden kommen zwei Hauptaufgaben zu: sie sind die wesentlichen Strukturkomponenten für Membranen und bilden Speicherformen für energiereichen „Brennstoff“.

Wie in der Einleitung ausgeführt wurde, baut sich die ungeheuer große Zahl von verschiedenen Proteinen und Nucleinsäuren in der lebenden Materie aus einer kleinen Anzahl verschiedener Bausteinmoleküle auf. Diese Bausteinmoleküle sind in allen Arten lebender Organismen identisch. Alle Proteine werden aus nur 20 verschiedenen Aminosäuren und alle Nucleinsäuren aus wenigen stickstoffhaltigen Basen, zwei Zuckern und Phosphorsäure gebildet. Man hat berechnet, daß tatsächlich mehr als 90 % des gesamten organischen Zellmaterials – das aus vielen tausend verschiedenen Verbindungen besteht – aus nur 40 einfachen, kleinen, organischen Molekülen aufgebaut ist. So braucht man nur die Strukturen und Eigenschaften einer relativ kleinen Anzahl verschiedener Verbindungen zu kennen, um die übergeordneten Grundprinzipien der Biochemie zu verstehen.

Aus verschiedenen Hinweisen kann man schließen, daß die ersten lebenden Zellen vor etwa 4 Milliarden Jahren entstanden sind. Sie wurden gebildet, als die ersten Urbiomoleküle zusammengefügt wurden. Diese Urbiomoleküle wurden wahrscheinlich aus den Gasen Ammoniak, Methan und Wasserdampf unter der Einwirkung von Energie (Wärme, ultraviolettes Licht, Blitzentladungen, Erdbeben) aufgebaut. Solche Vorgänge können im Labor leicht simuliert werden. Aus vielen Arten organischer Moleküle, die auf diese Weise gebildet wurden, entstanden die ersten lebenden Zellen. Vermutlich hatten dabei gewisse spezifische organische Moleküle den Vorrang, weil sie zufälligerweise besser „geeignet“ waren als andere, um den ersten solcher primitiven Zellen oder Zellpartikel das Überleben zu ermöglichen. Man kann daher annehmen, daß jedes heute bekannte Biomolekül den einfachsten und für seine spezielle Aufgabe in der Zelle optimal angepaßten Auf-

bau besitzt. Es geziemt uns wohl, die einfachen Bausteinmoleküle mit Ehrfurcht und Bewunderung zu betrachten, denn sie stehen in einer außergewöhnlichen und einzigartigen Beziehung zueinander: sie bilden das „Alphabet des Lebens“.

Kapitel 1

Wasser

Das Studium der Biochemie beginnt mit dem Studium des Wassers und seiner Eigenschaften. Erstens ist Wasser die im lebenden Organismus am häufigsten vorkommende chemische Verbindung. Zwischen 60 und 95 % der Gesamtmasse bei Zellen, Geweben und Organismen sind Wasser. Die meisten Gewebe enthalten etwa 75 % Wasser. Zweitens stellt Wasser die kontinuierliche Phase für lebende Organismen dar: es durchdringt alle Anteile einer jeden Zelle und eines jeden Gewebes. Drittens beeinflussen die Eigenschaften des Wassers und seiner Ionisationsprodukte ( $H^+$ - und  $OH^-$  Ionen) die Eigenschaften vieler wichtiger Zellkomponenten – wie zum Beispiel Enzyme, Proteine, Nucleinsäuren und Lipide – ganz wesentlich. Wir sind geneigt, Wasser als eine „langweilige“ inerte Flüssigkeit zu betrachten. In Wirklichkeit jedoch ist es eine hochaktive Substanz mit außergewöhnlichen Eigenschaften.

Physikalische Eigenschaften des Wassers

Wasser besitzt einen höheren Schmelzpunkt und Siedepunkt sowie eine höhere Verdampfungswärme als die meisten anderen uns bekannten Flüssigkeiten (Tab. 1–1). Diese Eigenschaften weisen auf starke Anziehungskräfte hin, die zwischen benachbarten Wassermolekülen wirken und die dieser Substanz starke innere Haftung (Kohäsion) verleihen. So ist z. B. die in Tab. 1–1 angegebene Verdampfungswärme ein direktes Maß für die Energie, die man der Flüssigkeit zuführen muß, um die Anziehungskräfte zwischen benachbarten Molekülen zu überwinden, damit diese sich voneinander lösen und in den gasförmigen Zustand übergehen können.

Warum nun bestehen zwischen den Wassermolekülen solche starken Anziehungskräfte? Die Antwort liegt in der Struktur des Wassermoleküls. Jedes der zwei Wasserstoffatome hat ein Elektronenpaar mit dem Sauerstoffatom gemeinsam. Die Geometrie dieser Elektronenpaare in der äußeren Schale des Sauer-

Tab. 1-1 Verdampfungswärmen ( $\Delta H$ ) einiger häufig benutzter Flüssigkeiten.

Die in der Tabelle angegebenen  $\Delta H$ -Werte beziehen sich auf 1 g Substanz bei deren Siedetemperatur und dem Druck  $p = 1,013$  bar.

| Substanz   | $\Delta H$<br>$Jg^{-1}$ |
|------------|-------------------------|
| Wasser     | 2260                    |
| Methanol   | 1101                    |
| Ethanol    | 854                     |
| Propanol   | 687                     |
| Aceton     | 523                     |
| Benzol     | 394                     |
| Chloroform | 247                     |

(Zur Umrechnung in die bisher gebräuchliche Energieeinheit cal gilt  $1J = 0,239 cal$ .)

stoffatoms bedingt eine V-förmige Konfiguration des Moleküls (Abb. 1–1). Infolge der starken elektronenanziehenden Tendenz des Sauerstoffatoms bildet sich an der Spitze des V-förmigen Moleküls eine lokale negative Ladung aus und an den beiden Wasserstoffatomen eine lokale positive Ladung. Obgleich das Wassermolekül als Ganzes elektrisch neutral ist, d.h. keine Gesamtladung aufweist, wirkt es infolge der unterschiedlichen Schwerpunkte der lokalisierten positiven bzw. negativen Ladungen als ein *elektrischer Dipol*. Dieser ist vor allem für die Anziehungskräfte zwischen den Wassermolekülen verantwortlich zu machen. Eine starke elektrostatische Anziehung tritt zwischen der örtlichen negativen Ladung des Sauerstoffatoms eines Wassermoleküls und der örtlichen positiven Ladung am Wasserstoffatom eines benachbarten Wassermoleküls auf. Diese Art elektrostatischer Wechselwirkung trägt zur *Wasserstoffbindung* oder *Wasserstoffbrücke* bei (Abb. 1–1). Da die Elektronen am Sauerstoffatom nahezu in Tetraederform angeordnet sind, kann ein Wassermolekül durch Wasserstoffbindungen theoretisch mit vier benachbarten Wassermolekülen verbunden sein. Man nimmt an, daß es bei Zimmertemperatur drei bis vier solcher Bindungen sind. Im Eis aber ist jedes Wassermolekül über die maximalen vier Wasserstoffbindungen mit anderen Wassermolekülen vernetzt, so daß eine reguläre Gitterstruktur entsteht (Abb. 1–2). Im Gegensatz dazu zeigen die Moleküle anderer bekannter Flüssigkeiten – zum Beispiel Ethanol oder Benzol – nur eine geringe Neigung, einander anzuziehen. Darum ist auch nur verhältnismäßig wenig Energie notwendig, um z.B. Benzolmoleküle voneinander zu trennen.

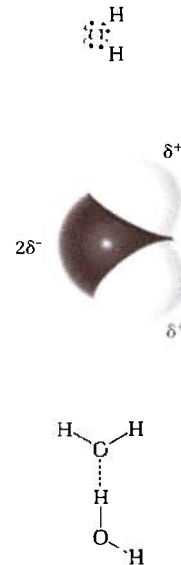


Abb. 1-1

#### Die Dipolnatur des Wassermoleküls

Da die Elektronegativität von Sauerstoff viel höher als die von Wasserstoff ist, besitzen die beiden Wasserstoffatome lokale positive Partialladungen ( $\delta^+$ ) und das Sauerstoffatom eine lokale negative Partialladung ( $\delta^-$ ). Im unteren Teil der Abbildung sind zwei durch eine Wasserstoffbrücke zusammengehaltene Wassermoleküle wiedergegeben.

## Eigenschaften der Wasserstoffbindungen

Wasserstoffbindungen sind viel schwächer als kovalente Bindungen. Messungen haben ergeben, daß die Wasserstoffbindungen im flüssigen Wasser eine Bindungsenergie von nur etwa  $19 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$  besitzen; im Vergleich zu der Bindungsenergie von etwa  $460 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$  für die H—O-Elektronenpaarbindung also sehr wenig (Bindungsenergie ist die Energie, die notwendig ist, um eine Bindung aufzubrechen). Trotzdem reicht diese geringe Bindungsenergie für die starke Kohäsion des Wassers aus. Obgleich die meisten Moleküle im flüssigen Wasser in jedem Augenblick Wasserstoffbindungen ausgebildet haben, ist die Halbwertszeit (half-life) jeder einzelnen Wasserstoffbindung kürzer als eine Millionstel Sekunde. Flüssiges Wasser besitzt daher trotz der starken Kohäsion eine äußerst geringe Viskosität.



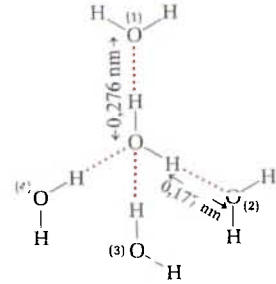
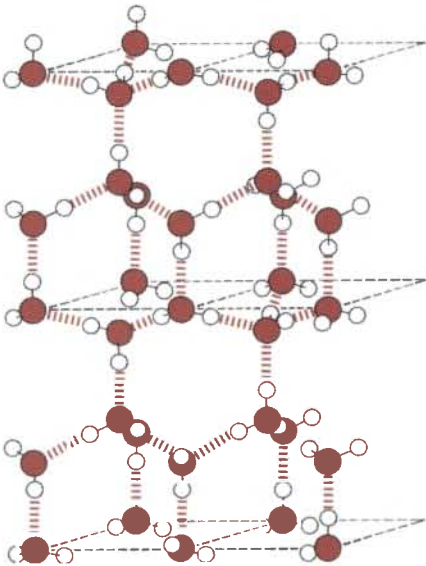


Abb. 1-2

Die Struktur des Eises.

(Oben) Im Eiszustand sind um ein zentrales Wassermolekül weitere Moleküle tetraederförmig angeordnet. Sie werden durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten. Die Moleküle 1 und 2 sowie das zentrale Molekül sind in der Zeichenebene angeordnet, Molekül 3 befindet sich darüber und Molekül 4 darunter.

(Links) Reguläre Gitterstruktur des Eises

Der englische Ausdruck „flickering clusters“ (deutsch etwa: momentane Zusammenballungen) für die kurzlebigen „eisähnlichen“ Gruppierungen von Wassermolekülen beschreibt dies Phänomen sehr treffend.

Wasserstoffbindungen kommen nicht nur beim Wasser vor sondern allgemein zwischen elektronegativen Atomen – wie zum Beispiel Sauerstoff, Stickstoff oder Fluor – und einem elektropositiven Wasserstoffatom, das kovalent an ein anderes elektronegatives Atom gebunden ist. Wasserstoffbrücken können sich zwischen zwei Molekülen, aber auch zwischen zwei Teilen des gleichen Moleküls ausbilden. Einige Beispiele für biologisch wichtige Wasserstoffbindungen sind in Abb. 1-3 zusammengestellt.

Wasserstoffbindungen zeigen die Tendenz, Moleküle in einer bestimmten Weise auszurichten (Abb. 1-3). Sie sind also in der Lage, zwei auf diese Weise verbundene Moleküle oder Gruppen in einer sehr spezifischen geometrischen Anordnung zu fixieren. Wir werden später sehen, daß sich durch diese Eigenschaft der Wasserstoffbindungen sowohl bei Protein- als auch Nucleinsäuremolekülen sehr genau festgelegte dreidimensionale Strukturen ausbilden.

## Die Eigenschaften des Wassers als Lösungsmittel

Wasser ist aufgrund des Dipolcharakters seiner Moleküle ein weit besseres Lösungsmittel als die meisten üblichen Flüssig-

keiten. Die meisten kristallinen Salze lösen sich leicht in Wasser, sind hingegen nahezu unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln wie etwa Chloroform oder Benzol. Da die Kristallgitter eines Salzes – zum Beispiel Natriumchlorid – von sehr starken elektrostatischen Kräften zwischen den alternierenden positiven und negativen Ionen zusammengehalten werden, ist eine erhebliche Energie notwendig, um diese Ionen voneinander zu trennen.

Wasser kann jedoch Natriumchloridkristalle auflösen, weil die starken elektrostatischen Anziehungskräfte zwischen den Wasserdipolen einerseits und den  $\text{Na}^+$ - und den  $\text{Cl}^-$ -Ionen andererseits zur Ausbildung sehr stabiler, *hydratisierter*  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen führen. Diese Kräfte sind wesentlich stärker als die Tendenz von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$ , einander anzuziehen. Wasser kann auch viele einfache organische Verbindungen lösen, wenn diese Carboxyl- oder Aminogruppen enthalten, die eine Tendenz besitzen, durch Wechselwirkung mit Wasser zu ionisieren.

Eine zweite Klasse von Substanzen, die in Wasser löslich sind, umfaßt neutrale organische Verbindungen, die polare funktionelle Gruppen besitzen – wie zum Beispiel Zucker, einfache Alkohole, Aldehyde und Ketone. Ihre Löslichkeit beruht auf der Neigung der Wassermoleküle, mit diesen polaren funktionellen Gruppen – zum Beispiel Hydroxylgruppen von Zuckern und Alkoholen sowie der Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen – Wasserstoffbindungen einzugehen (Abb. 1-3).

Die dritte Klasse von Substanzen, die im Wasser gleichmäßig verteilt werden können, sind *amphipathische* Verbindungen. Dies sind Stoffe, die sowohl hydrophobe als auch hydrophile Gruppen enthalten. Ein einfaches Beispiel ist das Natrium Salz der Ölsäure, einer langkettigen Fettsäure. Da die lange Kohlenwasserstoffkette dieser Substanz in Wasser grundsätzlich unlöslich ist, besitzt Natriumoleat (eine Seife) nur geringe Neigung, sich in Wasser in Form einer echten molekularen Lösung zu verteilen. Die Substanz kann jedoch leicht in Wasser in Form von Aggregaten suspendiert werden, die man *Micellen* nennt. Eine Micelle besteht aus einer Vielzahl von Kettenmolekülen, die radial so angeordnet sind, daß die negativ geladenen Carboxylgruppen nach außen, also zum Wasser hin, die unpolaren unlöslichen Kohlenwasserstoffketten dagegen nach innen gerichtet sind. Solche Seifenmicellen bleiben in Wasser gleichmäßig suspendiert, da sie alle negativ geladen sind und so die Tendenz haben, sich gegenseitig abzustöß. Micellen können Hunderte oder Tausende von Molekülen enthalten. Die charakteristische Ausrichtung der

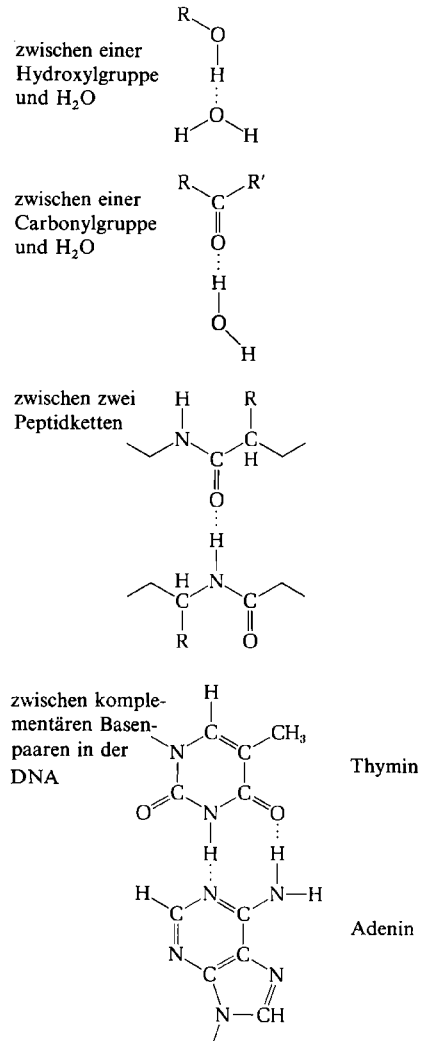


Abb. 1-3  
Einige Wasserstoffbrücken in biologisch wichtigen Strukturen

unpolaren Gruppen innerhalb der Micelle resultiert aus der Eigenschaft der umgebenden Wassermoleküle, untereinander Wasserstoffbrücken auszubilden und mit den hydrophilen Carboxylgruppen in Wechselwirkung zu treten. Dadurch werden die Kohlenwasserstoffketten in das Innere der Micelle verbannt, wo sie keinen Kontakt mit dem Wasser haben. Wasser „liebt“ Wasser mehr, als es Kohlenwasserstoffketten „liebt“, die keine Wasserstoffbrücken ausbilden können. Wir benutzen den Ausdruck *hydrophobe Bindung* oder *hydrophobe Wechselwirkungen*, um die Assoziation hydrophober Anteile amphipathischer Moleküle in solchen Micellen zu kennzeichnen.

Viele Zellkomponenten sind amphipathisch und besitzen die Tendenz, Strukturen auszubilden, in denen die unpolaren hydrophoben Teile vom Wasser abgewandt sind. Dies sind besonders die Phospholipide, die Proteine und die Nucleinsäuren.

## Einfluß gelöster Substanzen auf das Wasser; kolligative Eigenschaften

Die Eigenschaften des flüssigen Wassers – insbesondere vier, die man als *kolligative Eigenschaften* zusammenfaßt, – werden wesentlich modifiziert, wenn Substanzen im Wasser gelöst sind. Der Ausdruck kolligativ bedeutet „miteinander verbunden“ und bezieht sich auf die Tatsache, daß diese vier Eigenschaften eine gemeinsame Ursache besitzen. Es handelt sich um (1) den Gefrierpunkt, (2) den Siedepunkt, (3) den Dampfdruck und (4) den osmotischen Druck.

Es sei 1 Mol einer idealen, nichtflüchtigen Substanz in 1000 Gramm Wasser gelöst (1 molale Lösung). Man kann dann – bei einem Druck von 1,013 bar (760 mm Hg) – mit geeigneten Apparaturen feststellen, daß die Gegenwart der gelösten Substanz den Gefrierpunkt des Wassers um 1,86 °C erniedrigt, den Siedepunkt um 0,543 °C erhöht und einen osmotischen Druck von 22,7 bar erzeugt (Abb. 1-5). Eine „ideale“ zu lösende Substanz ist in diesem Zusammenhang eine Verbindung, die weder in zwei oder mehr Komponenten dissoziiert (zerfällt) noch sich in einer Weise mit anderen Substanzen verbindet, daß die Gesamtzahl der gelösten Partikel vermindert wird. Die kolligativen Eigenschaften hängen allein von der *Anzahl* der gelösten Moleküle pro Volumeneinheit des Lösungsmittels ab und sind unabhängig von der chemischen Struktur der zu lösenden Substanz. Dies beruht auf der Tatsache, daß ein Mol jeder nicht-ionisierten Verbindung  $6,03 \times 10^{23}$  Moleküle enthält (Avogadro-Zahl). Daher kann man erwarten, daß eine 1 molare

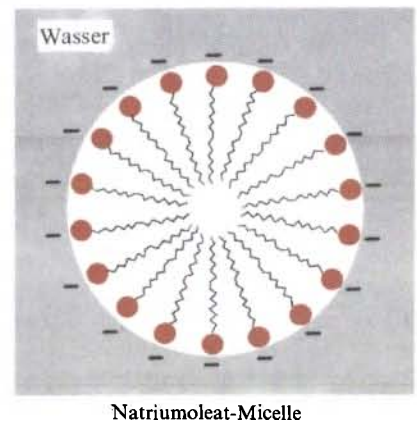
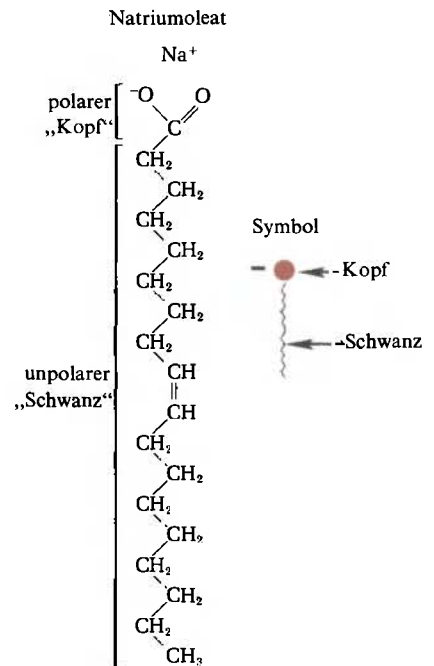


Abb. 1-4

*Bildung einer Seifenmicelle in Wasser*  
Der unpolare „Schwanz“ des Natriumoleats ist dem Wasser abgewandt, die negativ geladene Carboxylgruppe dagegen zum Wasser hin orientiert.

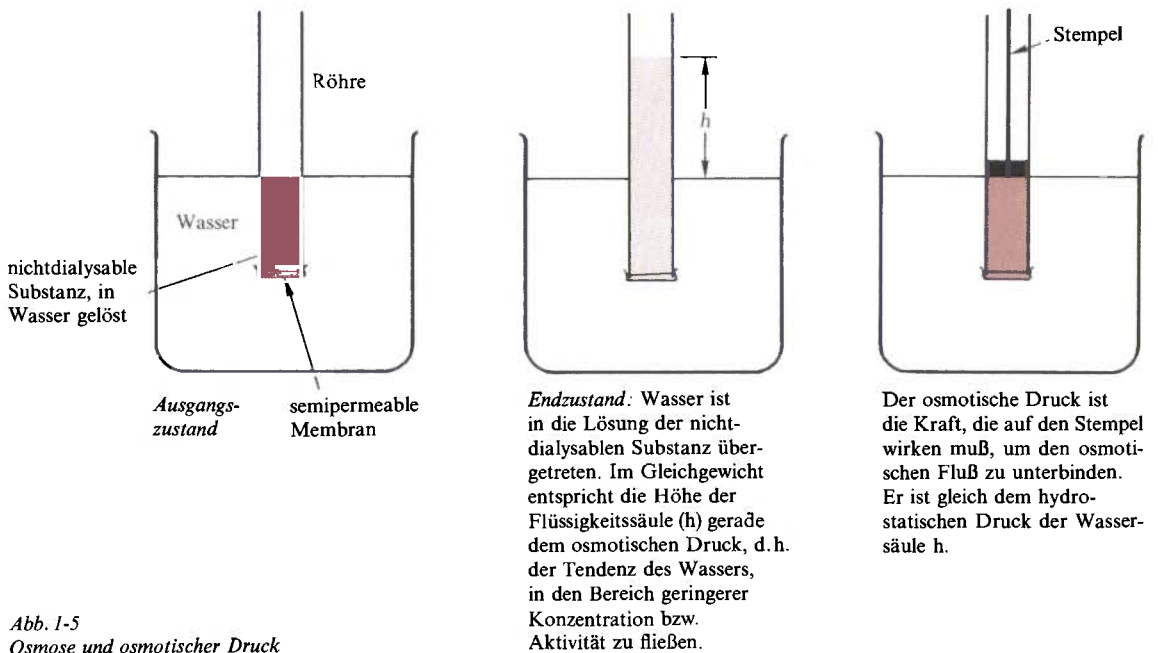


Abb. 1-5  
Osmose und osmotischer Druck

wäßrige Lösung von Glycerin (molare Masse 92) und eine solche von Glucose (molare Masse 180) beide den gleichen Gefrierpunkt ( $-1,86^{\circ}\text{C}$ ), Siedepunkt ( $100,54^{\circ}\text{C}$ ) und osmotischen Druck (22,7 bar) besitzen, weil beide Lösungen die gleiche Anzahl von Molekülen pro Liter Wasser enthalten. Eine 0,1 molale Lösung von Glucose würde jedoch nur  $\frac{1}{10}$  dieser Gefrierpunktniedrigung hervorrufen. Sie würde bei  $-0,186^{\circ}\text{C}$  gefrieren, denn sie enthält gegenüber einer 1 molalen Lösung nur  $\frac{1}{10}$  der Anzahl Moleküle pro Liter. Bei einer 0,1 molalen Lösung von NaCl, das vollständig in  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen dissoziiert ist, würde man andererseits einen Gefrierpunkt von  $-0,372^{\circ}\text{C}$  erwarten, da sie zweimal so viele gelöste Teilchen pro Liter enthält wie eine 0,1 molale Glucoselösung. Die kolligativen Gesetze und Konstanten gelten genau und quantitativ nur für sehr verdünnte Lösungen.

Diese Einflüsse gelöster Substanzen auf die Eigenschaften des Wassers besitzen eine erhebliche biologische Bedeutung. Fische z. B. können im Wasser auch bei Gefriertemperatur am Leben bleiben. Die Konzentration der gesamten im Blut der Fische gelösten Substanzen ist ausreichend hoch, um das Blut unter diesen Bedingungen am Gefrieren zu hindern. Darüber hinaus besteht im Blut durch die Konzentration derjenigen gelösten Stoffe, die die Blutbahn nicht verlassen können – das

sind besonders die Proteine –, ein höherer osmotischer Druck als in der extrazellulären Flüssigkeit. Als Folge davon besitzt das Wasser in der Extrazellularflüssigkeit die Tendenz, in die Blutkapillaren hineinzudiffundieren. Hierdurch wird das Blutssystem gefüllt gehalten und ein Kollaps verhindert.

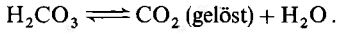
Weiterhin beeinflussen gelöste Verbindungen die Eigenschaften des Wassers, indem sie die Wasserstoffbindungen zwischen Wassermolekülen stören. Die Gegenwart einer gelösten Substanz – die wie NaCl in Ionen dissoziiert – verursacht deshalb eine deutliche Veränderung in der Struktur des flüssigen Wassers, weil  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen von einer Schale aus Wasserdipolen umgeben sind. Diese *hydratisierten Ionen* besitzen eine etwas andere Struktur als die Assoziat der durch Wasserstoffbrücken zusammengehaltenen Wassermoleküle. Sie sind in ihrer Struktur besonders geordnet und regelmäßig. Gelöste Salze neigen deshalb dazu, die normale Struktur des Wassers „aufzubrechen“ und seine Lösungseigenschaften zu verändern. Wir werden später sehen, daß die Löslichkeit von Proteinen durch gleichzeitig gelöste neutrale Salze wesentlich vermindert wird, und zwar in so ausgeprägter Weise, daß wir diese Eigenschaft dazu benutzen können, verschiedene Proteine voneinander zu trennen.

## Eigenschaften des wäßrigen Milieus in der Zelle

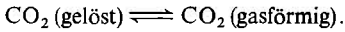
Intrazelluläre Flüssigkeiten lebender Organismen enthalten konjugierte Säure-Basen-Paare, die als Puffer wirken. Das bevorzugte intrazelluläre Puffersystem enthält das konjugierte Säure-Basen-Paar  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  ( $\text{pK}' = 7,2$ ). Das Blutplasma und die interstitielle Flüssigkeit von Wirbeltieren enthalten ebenfalls sehr wirksame Puffersysteme. Die ungewöhnliche Pufferkapazität des Blutplasmas kann durch den folgenden Vergleich veranschaulicht werden: Wenn 1 ml einer 10 N HCl zu 1,0 Liter einer physiologischen Kochsalzlösung (0,15 M NaCl) vom pH = 7,0 zugesetzt wird, fällt der pH-Wert der Kochsalzlösung auf pH = 2,0, da NaCl-Lösungen keine Pufferkapazität besitzen. Wenn jedoch 1 ml 10 N HCl zu einem Liter Blutplasma zugegeben wird, verändert sich der pH-Wert nur wenig, nämlich von pH = 7,4 auf etwa pH = 7,2.

Der wesentliche Puffer im Blutplasma ist das Bicarbonat-Puffersystem ( $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$ ). Dieses konjugierte Säure-Basen-Paar wirkt in der gleichen Weise als Puffer wie andere konjugierte Säure-Basen-Paare. Der Protonendonator Koh-

lensäure befindet sich jedoch in einem reversiblen Gleichgewicht mit gelöstem  $\text{CO}_2$ :



Wenn ein solches flüssiges System an eine Gasphase grenzt, wird das gelöste  $\text{CO}_2$  wiederum ein Gleichgewicht ausbilden zwischen der Gasphase und der Flüssigkeitsphase:



Physiologisch kann das Bicarbonatsystem bei einem  $\text{pH} \approx 7$  als wirksames Puffersystem fungieren, da der Protonendonator  $\text{H}_2\text{CO}_3$  im Blut in einem labilen Gleichgewicht mit einer relativ großen Reservemenge an gasförmigem  $\text{CO}_2$  in den Lungen steht. Immer dann, wenn das Blut eine größere Menge an  $\text{OH}^-$ -Ionen abfangen muß, wird die  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -Menge, die verbraucht und in  $\text{HCO}_3^-$  umgewandelt wird, schnell aus dem großen Vorrat an gasförmigem  $\text{CO}_2$  in den Lungen ersetzt.

Der pH-Wert des Blutplasmas von Wirbeltieren bleibt erstaunlich konstant. Das Blutplasma des Menschen besitzt normalerweise einen pH von 7,40. Sollte das pH-regulierende System einmal versagen, was bei krankhaften Zuständen geschehen kann, und der pH-Wert des Blutes fällt unter 7,0 oder steigt über 7,8 an, dann können irreversible Schäden auftreten. Es stellt sich die Frage, welche molekularen Mechanismen so ungewöhnlich empfindlich reagieren, daß eine Veränderung der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration von nicht mehr als  $3 \times 10^{-8} \text{ M}$  (entsprechend etwa der Differenz zwischen dem pH des Blutes von 7,4 und 7,0) letal sein kann. Obgleich viele Vorgänge an Zellstrukturen und -funktionen durch den pH-Wert modifiziert werden, ist es die katalytische Aktivität von Enzymen, die ganz besonders empfindlich reagiert. Wie die in Abb. 1-6 wiedergegebene typische Kurve zeigt, besitzen Enzyme eine maximale Aktivität bei einem charakteristischen pH – dem *pH-Optimum* – und ihre Aktivität sinkt oft auf beiden Seiten des Optimums steil ab. Die biologische Kontrolle des pH-Werts innerhalb von Zellen und in Körperflüssigkeiten ist daher von entscheidender Bedeutung bei allen Aspekten des Intermediärstoffwechsels und der Zellfunktionen.

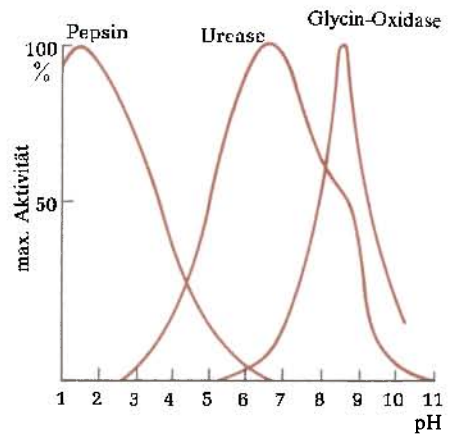


Abb. 1-6  
Einfluß des pH-Werts auf die Aktivität einiger Enzyme  
Jedes Enzym besitzt ein charakteristisches pH-Aktivitätsprofil.

## Die Bedeutung des Wassers als Lebensraum für lebende Organismen

Lebende Organismen haben sich sehr erfolgreich an das Wasser als Umweltfaktor angepaßt, und sie haben sogar Mechanismen entwickelt, um die ungewöhnlichen Eigenschaften des Wassers zu nutzen: Die hohe spezifische Wärme des Wassers ist für die Zelle nützlich, da Wasser als „Hitze-Puffer“ wirken kann und es ermöglicht, daß die Temperatur der Zelle relativ konstant bleibt, auch dann, wenn die Temperatur der Umgebung schwankt. Darüber hinaus wird die hohe Verdampfungswärme des Wassers als ein wirksamer Mechanismus benutzt, Wärme durch den Vorgang des Schwitzens abzuführen. Die auf Wasserstoffbindungen beruhende innere Kohäsion des Wassers wird von höheren Pflanzen ausgenutzt, um gelöste Nährstoffe von den Wurzeln bis in die Blätter zu transportieren. Sogar die Tatsache, daß Eis eine geringere Dichte besitzt als flüssiges Wasser und daher schwimmt, hat wichtige biologische Konsequenzen für das Leben von Organismen, die im Wasser leben. Am bedeutungsvollsten für alle lebenden Organismen ist jedoch die Tatsache, daß viele wichtige biologische Eigenschaften von Makromolekülen der Zelle, besonders die von Proteinen und Nucleinsäuren, auf ihre Wechselwirkungen mit den Wassermolekülen des umgebenden Mediums zurückgeführt werden können.

## Zusammenfassung

Lebende Organismen bestehen ganz überwiegend aus Wasser. Der relativ hohe Gefrierpunkt, Siedepunkt und die relativ hohe Verdampfungswärme sind das Resultat starker intermolekularer Wechselwirkungen in Form von Wasserstoffbindungen zwischen Wassermolekülen. Flüssiges Wasser besitzt durchaus eine bemerkenswerte Struktur, und es besteht aus vielen kurzlebigen Zusammenballungen von Molekülen („flickering clusters“). Seine Polarität und die Fähigkeit, Wasserstoffbrücken auszubilden, machen das Wassermolekül zu einem geeigneten Lösungsmittel für viele ionisierte Verbindungen und neutrale Moleküle. Im Wasser können auch amphipathische Moleküle, wie zum Beispiel Seifen, in Form von Micellen verteilt werden. Hierbei handelt es sich um Molekülansammlungen, in denen die hydrophoben Gruppen von den Wassermolekülen abgewandt angeordnet sind und die geladenen Gruppen nach außen, d. h. zum Wasser hin, zeigen.

Die wichtigsten biologischen Puffersysteme sind:  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  und  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ . Die katalytische Aktivität von Enzymen wird durch pH-Änderungen erheblich beeinflusst.





## Kapitel 2

# Aminosäuren und Peptide

Eine Gruppe von 20 verschiedenen  $\alpha$ -Aminosäuren stellt die primären Bausteine aller Proteine dar, unabhängig von der Spezies, von der das Untersuchungsmaterial stammt. Jede dieser Aminosäuren besitzt eine für sie charakteristische Seitenkette, die ihre chemische „Individualität“ bestimmt. Praktisch kann man diese Gruppe von 20 Aminosäuren als das „Alphabet der Proteinstrukturen“ betrachten.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Aminosäuren gegeben werden, da hieraus viele der wichtigen Eigenschaften von Proteinmolekülen abgeleitet werden können. Es soll ebenfalls die Struktur der Peptide besprochen werden, in denen Aminosäuren durch Peptidbindungen kettenförmig miteinander verbunden sind.

## Die allgemein in Proteinen vorkommenden Aminosäuren

Alle 20 allgemein in Proteinen vorkommenden Aminosäuren besitzen als gemeinsames Merkmal mindestens eine Carboxylgruppe und eine Aminogruppe am  $\alpha$ -C-Atom (Abb. 2-1). In allen Aminosäuren – außer Prolin – ist die  $\alpha$ -Aminogruppe frei oder nicht substituiert. Jede Aminosäure besitzt darüber hinaus eine charakteristische Seitenkette oder R-Gruppe. Um die Zusammensetzung und die Sequenz der Aminosäuren in Polypeptidketten leichter ausdrücken zu können, hat man den verschiedenen Aminosäuren je eine aus drei Buchstaben bestehende Abkürzung zugeordnet (Tab. 2-1).

Die R-Gruppen unterscheiden sich in Struktur, Größe und in dem Bestreben, mit Wasser in Wechselwirkung zu treten – einer Funktion ihrer Polarität. Am sinnvollsten klassifiziert man Aminosäuren nach der Polarität ihrer R-Gruppen in Wasser bei  $\text{pH} \approx 7$ .

Danach kann man vier Hauptgruppen von Aminosäuren un-

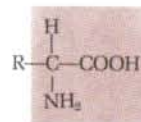


Abb. 2-1  
Allgemeine Strukturformel der in den Proteinen enthaltenen Aminosäuren.  
Die farbig unterlegte Gruppierung kommt in jeder Aminosäure vor.

terscheiden: (1) unpolare oder hydrophobe, (2) polare ungeladene, (3) positiv geladene, (4) negativ geladene.

#### *Aminosäuren mit unpolaren R-Gruppen*

Die unpolaren R-Gruppen in dieser Klasse von Aminosäuren sind ihrer Natur nach Kohlenwasserstoffe und daher hydrophob (Abb. 2-2). Zu dieser Gruppe gehören fünf Aminosäuren mit aliphatischen R-Gruppen (*Alanin*, *Leucin*, *Isoleucin*, *Valin* und *Prolin*), zwei Aminosäuren mit aromatischen Ringen (*Phenylalanin* und *Tryptophan*) und eine Schwefel enthaltende Aminosäure (*Methionin*).

Innerhalb dieser Gruppe muß Prolin besonders erwähnt werden, da seine  $\alpha$ -Aminogruppe mit einem Teil der R-Gruppe substituiert ist und hieraus eine cyclische Struktur resultiert.

#### *Aminosäuren mit ungeladenen polaren R-Gruppen*

Durch die ungeladenen polaren R-Gruppen dieser Aminosäuren (Abb. 2-2) sind diese besser wasserlöslich als die unpolaren Aminosäuren, weil ihre funktionellen Gruppen mit Wassermolekülen Wasserstoffbrücken ausbilden können. Zu diesen Aminosäuren gehören: *Serin*, *Threonin*, *Tyrosin*, *Asparagin*, *Glutamin*, *Cystein* und *Glycin*. Die Polarität von Serin, Threonin und Tyrosin kommt durch ihre Hydroxylgruppen zustande, die von Asparagin und Glutamin durch ihre Amidgruppen und die von Cystein durch seine Sulfhydryl- oder Thiolgruppe. Die R-Gruppe des Glycins – ein einzelnes Wasserstoffatom – ist zu klein, um den erheblichen Grad an Polarität der  $\alpha$ -Amino- und  $\alpha$ -Carboxylgruppen zu beeinflussen.

Asparagin und Glutamin sind Derivate von zwei anderen Aminosäuren, die in Proteinen vorkommen. Sie stellen die Amide von Asparaginsäure und Glutaminsäure dar, in die sie auch leicht durch Säuren oder Basen hydrolysiert werden können. Zwei Aminosäuren dieser Klasse – Cystein und Tyrosin – besitzen R-Gruppen, die eine gewisse Bereitschaft besitzen,  $H^+$ -Ionen abzugeben. Bei  $pH = 7,0$  sind die Sulfhydrylgruppe des Cysteins und die phenolische Hydroxylgruppe des Tyrosins geringfügig ionisiert.

Cystein muß noch aus einem anderen Grunde besonders erwähnt werden. Es kommt nämlich in Proteinen in zwei Formen vor, entweder als Cystein selbst oder als *Cystin*, in dem zwei Cysteinmoleküle durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind – entstanden durch die Oxydation ihrer Thiol-

Tab. 2-1 Abkürzungen für die Aminosäuren

| <i>Aminosäure</i> | <i>Abkürzung</i> |
|-------------------|------------------|
| Alanin            | Ala              |
| Arginin           | Arg              |
| Asparagin         | Asn              |
| Asparaginsäure    | Asp              |
| Asn + Asp         | Asx              |
| Cystein           | Cys              |
| Glutamin          | Gln              |
| Glutaminsäure     | Glu              |
| Gln + Glu         | Glx              |
| Glycin            | Gly              |
| Histidin          | His              |
| Isoleucin         | Ile              |
| Leucin            | Leu              |
| Lysin             | Lys              |
| Methionin         | Met              |
| Phenylalanin      | Phe              |
| Prolin            | Pro              |
| Serin             | Ser              |
| Threonin          | Thr              |
| Tryptophan        | Trp              |
| Tyrosin           | Tyr              |
| Valin             | Val              |

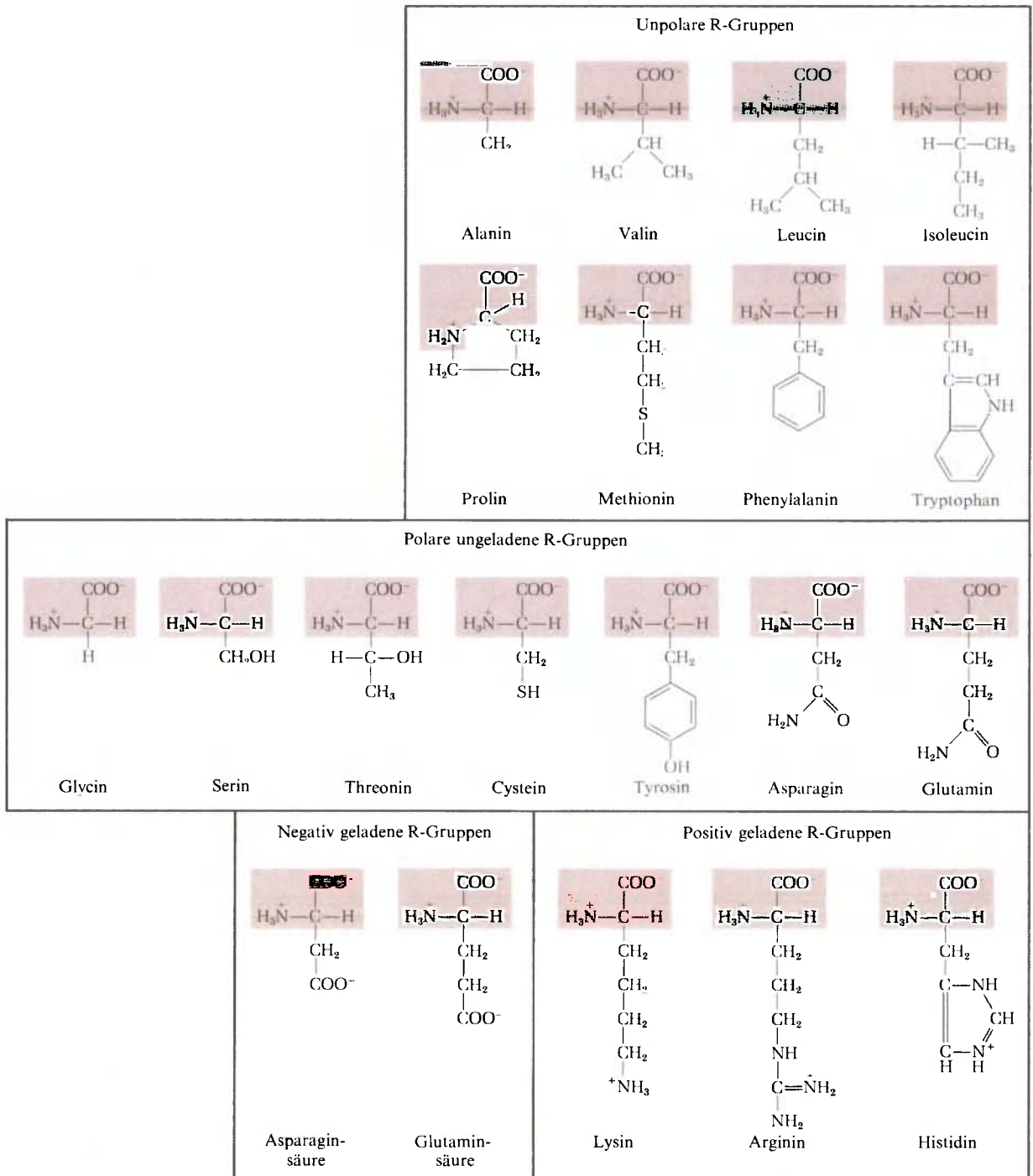


Abb. 2-2

Die in Proteinen enthaltenen 20 Aminosäuren. Sie sind in ionisierter Form (Amino- und Carboxylgruppen) wiedergegeben – so wie sie bei pH 7,0 vorliegen.

gruppen (Abb. 2-3). Cystin spielt eine besondere Rolle innerhalb der Proteinstruktur, da seine beiden Cysteinanteile in zwei verschiedene Polypeptidketten eingebaut sein können, und diese Ketten dann durch die Disulfidbrücke miteinander vernetzt sind.

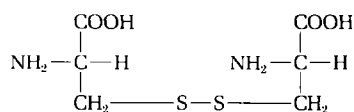


Abb. 2-3  
Cystin

#### Aminosäuren mit positiv geladenen (basischen) R-Gruppen

Die Aminosäuren (Abb. 2-2), deren R-Gruppen bei pH = 7 eine positive Nettoladung besitzen, sind *Lysin*, das eine zweite Aminogruppe in der  $\epsilon$ -Position seiner aliphatischen Seitenkette trägt, *Arginin* mit einer positiv geladenen Guanidin-Gruppe und *Histidin* mit einer schwach ionisierten Imidazol-Gruppe.

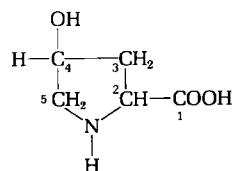
#### Aminosäuren mit negativ geladenen (sauren) R-Gruppen

Die beiden Aminosäuren, deren R-Gruppen bei pH = 7 eine negative Nettoladung besitzen, sind die *Asparaginsäure* und die *Glutaminsäure*. Beide tragen eine zweite Carboxylgruppe (Abb. 2-2). Diese Aminosäuren sind die Ausgangssubstanzen für Asparagin und Glutamin (siehe oben).

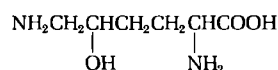
### In Proteinen selten vorkommende Aminosäuren

Außer den 20 Aminosäuren, die gewöhnlich in Proteinen vorkommen, gibt es noch einige, die in nur geringer Menge in einigen speziellen Proteintypen gefunden wurden (Abb. 2-4). Jede von ihnen leitet sich von einer der 20 allgemein vorkommenden Aminosäuren ab, z. B. das *4-Hydroxyprolin* – ein Derivat des Prolins – und das *5-Hydroxylysin*. Beide finden sich in dem fibrillären Protein Collagen. *N-Methyllysin* kommt in dem Muskelprotein Myosin vor.

4-Hydroxyprolin



5-Hydroxylysin



$\epsilon$ -N-Methyllysin

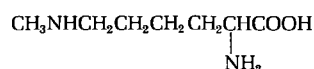


Abb. 2-4

Drei in speziellen Proteinen enthaltene „seltene“ Aminosäuren

### In Proteinen nicht enthaltene Aminosäuren

Außer den in Proteinen enthaltenen 20 allgemeinen und einigen seltenen Aminosäuren gibt es noch viele andere Aminosäuren, die niemals als Proteinbestandteile auftreten, sondern biologisch in freier oder irgendwie kombinierter Form existieren. Viele von diesen sind Derivate der  $\alpha$ -Aminosäuren, die in Proteinen vorkommen, wie zum Beispiel das *Ornithin* und das *Citrullin* (Abb. 2-5). Sie sind Derivate des Arginins und dienen als Zwischenprodukte bei der Bildung von Harnstoff, dem bevorzugten Endprodukt des Stickstoff-Stoffwechsels in Säugetieren.

tieren. Einige Aminosäuren in dieser Gruppe tragen ihre Aminogruppe in der  $\beta$ -Position oder  $\gamma$ -Position, wie zum Beispiel das  $\beta$ -Alanin – eine wichtige Vorstufe des Vitamins Panthothensäure – und die  $\gamma$ -Aminobuttersäure, die als ein chemischer Überträgerstoff in bestimmten Abschnitten des Zentralnervensystems fungiert.

## Die Stereochemie der Aminosäuren

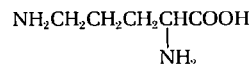
Alle durch milde Hydrolyse aus Proteinen gewonnenen Aminosäuren – ausgenommen Glycin – besitzen optische Aktivität, d. h. sie drehen die Ebene des linear polarisierten Lichts. Optische Aktivität kommt allen Verbindungen zu, die in zwei zueinander spiegelbildlichen Formen existieren können (Abb. 2-6). Diese Voraussetzung wird bei Verbindungen mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom, das ist ein C-Atom, das vier verschiedene Substituenten trägt, erfüllt. Da die Valenzbindungen eines Kohlenstoffatoms in der Form eines Tetraeders angeordnet sind, können die vier verschiedenen Substituenten um das zentrale Kohlenstoffatom in zwei verschiedenen Konfigurationen angeordnet sein. Solch eine Verbindung besitzt dann zwei verschiedene optische Isomere, die auch als *Stereoisomere* oder *Enantiomere* bezeichnet werden: eines dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach links (entgegen dem Uhrzeigersinn), es wird daher als *linksdrehendes* Isomeres (–) bezeichnet. Das andere dreht die Ebene im gleichen Umfang, aber nach rechts (im Uhrzeigersinn), und wird daher als *rechtsdrehendes* Isomeres (+) bezeichnet.

Wenn eine Verbindung zwei oder mehr nicht identische asymmetrische C-Atome besitzt, kommt sie in  $2n$  stereoisomeren Formen vor, wobei  $n$  die Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome bedeutet. Da Glycin kein asymmetrisches C-Atom besitzt, kann es nicht in stereoisomeren Formen vorliegen. Alle anderen Aminosäuren, die normalerweise in Proteinen vorkommen, enthalten mindestens ein asymmetrisches C-Atom. Threonin und Isoleucin besitzen sogar zwei asymmetrische C-Atome und bilden daher vier Stereoisomere.

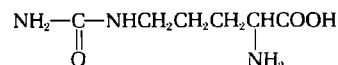
Die optische Aktivität von Stereoisomeren wird quantitativ durch die *spezifische Drehung* (*Rotation*) ausgedrückt. Diese errechnet man aus ihrer optischen Drehung in einer Lösung gegebener Konzentration, die sich in einem Röhrchen bekannter Länge in einem Polarimeter befindet, nach der Beziehung

$$[\alpha]_D^{25^\circ} = \frac{\text{gemessene Drehung (Winkelgrad)}}{\text{Lichtweg (dm)} \times \text{Konzentration (g/ml)}}.$$

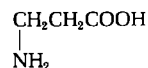
Ornithin



Citrullin



$\beta$ -Alanin



$\gamma$ -Aminobuttersäure

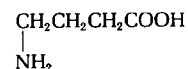


Abb. 2-5

Einige in der Natur vorkommende Aminosäuren, die nicht in Proteinen gefunden werden

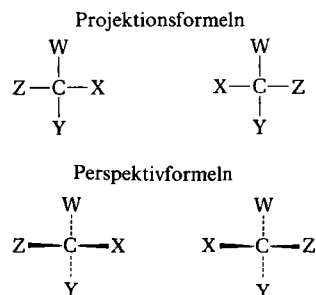


Abb. 2-6

Asymmetrisches C-Atom.

Die Abb. zeigt zwei verschiedene Formeldarstellungen:

Durch verschiedenartige Anordnung der vier Substituenten W, X, Y, Z am C-Atom sind zwei isomere Verbindungsformen möglich, deren Strukturen zueinander spiegelbildlich sind (Spiegelbild- oder Stereoisomie).

Die Projektionsformeln (Fischer) – Die in der Waagrechten angeordneten Substituenten (X,Z) denke man sich oberhalb der Zeichenebene liegend, die in der Senkrechten angeordneten (W,Y) unterhalb der Zeichenebene liegend. Die Perspektivformeln: In diesen sind die oberhalb der Zeichenebene liegend gedachten Substituenten (X,Z) durch keilartige Bindungsstriche gekennzeichnet, die unterhalb der Zeichenebene liegend gedachten (W,Y) durch gepunktete Bindungsstriche.

Die Temperatur und die benutzte Wellenlänge (meist die D-Linie des Natriums, 589,3 nm = 5893 Å) müssen angegeben werden.

Neben der Bezeichnung „linksdrehend“ und „rechtsdrehend“ gibt es jedoch eine grundlegendere und systematische Art der Klassifizierung von Stereoisomeren: Alle optisch aktiven Verbindungen werden nach der absoluten Konfiguration der vier um das asymmetrische Kohlenstoffatom tetraedrisch angeordneten unterschiedlichen Substituenten klassifiziert. Zu diesem Zweck wurde eine willkürlich gewählte Substanz als Referenzverbindung oder Standard ausgewählt, mit der alle anderen optisch aktiven Verbindungen verglichen werden. Diese Vergleichsverbindung ist der drei C-Atome tragende *Glycerinaldehyd*, der einfachste Zucker mit einem einzelnen asymmetrischen C-Atom. (Die Chemie der Zucker wird im Kapitel 5 behandelt.)

Übereinkunftsgemäß werden die beiden möglichen Stereoisomeren des Glycerinaldehyds als L bzw. D bezeichnet (beachte die Benutzung von kleineren Großbuchstaben). Sie besitzen die in Abb. 2-7 wiedergegebene Konfiguration, die durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt wurde. Direkt unter den Stereoisomeren des Glycerinaldehyds sind in der Abb. 2-7 die beiden entsprechenden Stereoisomeren der Aminosäure Alanin wiedergegeben. Man kann erkennen, daß die Aminogruppe am asymmetrischen C-Atom des L-Alanins sterisch der Hydroxylgruppe am asymmetrischen C-Atom des L-Glycerinaldehyds entspricht, während die Carboxylgruppe des L-Alanins der Aldehydgruppe des L-Glycerinaldehyds und die R-Gruppe des L-Alanins der  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe des L-Glycerinaldehyds entsprechen. In ähnlicher Weise entspricht die absolute Konfiguration des D-Alanins der des D-Glycerinaldehyds. Auf diese Weise können die Stereoisomeren aller natürlich vorkommenden Aminosäuren strukturell mit den beiden Stereoisomeren des Glycerinaldehyds verglichen werden. Alle Stereoisomeren, die dem L-Glycerinaldehyd entsprechen, werden mit L bezeichnet und die dem D-Glycerinaldehyd entsprechenden mit D – unabhängig von der Richtung der Drehung des polarisierten Lichts durch die Isomeren. Die Symbole D und L bezeichnen daher die absolute Konfiguration, nicht die Richtung der Lichtdrehung. In Tab. 2-2 ist die spezifische Rotation einiger L- und D-Aminosäuren zusammengestellt. Es ist klar ersichtlich, daß bei pH = 7,0 einige L-Aminosäuren linksdrehend und einige rechtsdrehend sind.

Immer wenn die absolute Konfiguration einer Verbindung mit einem asymmetrischen C-Atom bekannt ist, wird sie der Konvention entsprechend als D oder L bezeichnet. Die Angabe

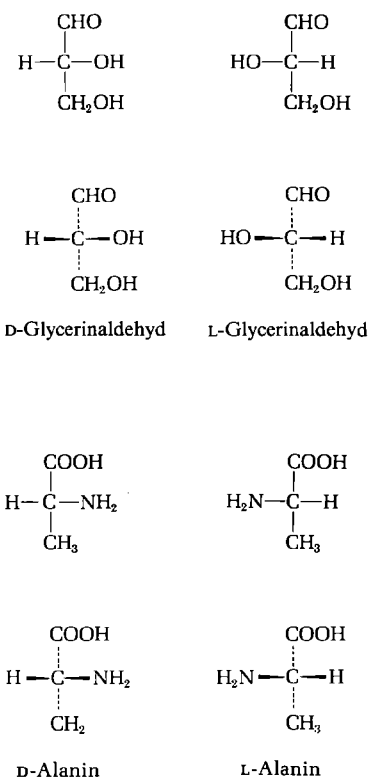


Abb. 2-7

Vergleichende Darstellung der Stereoisomeren von Alanin und Glycerinaldehyd.

Es sind die Projektionsformeln und die Perspektivformeln angegeben.

Tab. 2-2 Spezifische Rotation  $[\alpha]_D^{25}$  einiger L- und D-Aminosäuren

| Säure            | $[\alpha]_D^{25}$ |
|------------------|-------------------|
| L-Alanin         | + 1,8             |
| D-Alanin         | - 1,8             |
| L-Glutaminsäure  | + 12,0            |
| D-Glutaminsäure  | - 12,0            |
| L-Lysin          | + 13,5            |
| D-Lysin          | - 13,5            |
| L-Leucin         | - 11,0            |
| L-Phenylalanin   | - 34,5            |
| L-Asparaginsäure | + 5,0             |

der Rotation ist dann unnötig. Wenn – allerdings – die absolute Konfiguration einer optisch aktiven Verbindung noch nicht bekannt ist, können solche Substanzen mit (+) oder (–) bezeichnet werden, um die Richtung der Rotation anzuzeigen.

Alle natürlich in Proteinen vorkommenden Aminosäuren – mit Ausnahme des Glycins – sind L-Aminosäuren. D-Aminosäuren kommen biologisch vor, jedoch niemals in Proteinen. Ein Beispiel dafür ist die D-Glutaminsäure, eine wichtige Komponente in der Struktur von Bakterienzellwänden und in gewissen Antibiotica.

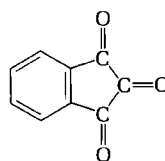
Im allgemeinen werden organische Verbindungen mit optischer Aktivität nicht als Produkte nichtbiologischer chemischer Reaktionen gefunden. Wenn zum Beispiel eine Verbindung mit einem asymmetrischen C-Atom synthetisiert wird, ist sie optisch inaktiv. In diesem Fall bildet sich ein *Racemat*, das ist eine äquimolare Mischung von D- und L-Stereoisomeren, ausgedrückt durch die Symbole DL-. Andererseits sind die in einer Zelle synthetisierten Aminosäuren optisch aktiv, weil die synthetisierenden Enzyme eine stereochemische Spezifität besitzen.

Racemate können nur durch umständliche Fraktionierungsmethoden in ihre D- und L-Isomeren getrennt werden. Andererseits können optisch aktive Aminosäuren durch Kochen mit einer starken Base in Racemate überführt werden. Starkes Erhitzen mit Säuren jedoch führt zu keiner Racemisierung optisch aktiver Aminosäuren. Wenn also die optische Aktivität von Aminosäurekomponenten eines Proteins erhalten bleiben soll, muß man die Hydrolyse mit heißer Säure durchführen.

## Chemische Reaktionen der Aminosäuren

Wie es für alle organischen Verbindungen gilt, so ist auch die chemische Reaktionsweise der Aminosäuren durch ihre funktionellen Gruppen charakterisiert –, in diesem Falle also durch die Amino- und Carboxylgruppen und durch die anderen funktionellen Gruppen, die in der Seitenkette der Aminosäure vorliegen. Es sollen hier nicht alle organischen Reaktionen der Aminosäuren erwähnt werden, sondern nur zwei, die von praktischem Interesse sind und vielfach zum Nachweis und zur Bestimmung von Aminosäuren benutzt werden. Die eine ist die *Ninhydrinreaktion* (Abb. 2-8), die benutzt wird, um sehr kleine Mengen von Aminosäuren quantitativ zu bestimmen. Alle Aminosäuren mit einer freien  $\alpha$ -Aminogruppe ergeben beim Erhitzen mit Ninhydrin im Überschuß ein blaues Produkt.

Ninhydrin



durch Reaktion mit  $\alpha$ -Aminosäuren gebildeter blauer Farbstoff

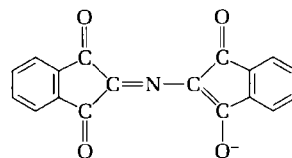


Abb. 2-8  
Die Ninhydrinreaktion

Prolin, bei dem die  $\alpha$ -Aminogruppe substituiert ist, ergibt ein Derivat mit einer charakteristischen gelben Färbung.

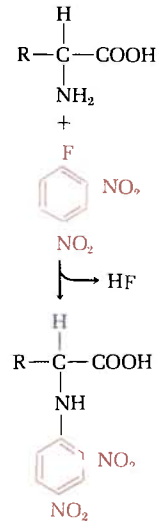
Eine andere wichtige Reaktion der  $\alpha$ -Aminogruppe ist die mit dem Reagenz *1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol* (abgekürzt FDNB). Diese Reaktion wurde von *Sanger* für die quantitative Markierung von Aminogruppen in Aminosäuren und Peptiden eingeführt: In schwach alkalischer Lösung reagiert FDNB mit  $\alpha$ -Aminosäuren unter Bildung eines gelben 2,4-Dinitrophenylderivats (Abb. 2-9). Wie wir sehen werden, ist diese Reaktion außerordentlich wertvoll bei der Identifizierung der aminoterminalen Aminosäure von Polypeptidketten (Kapitel 3).

## Säure-Basen-Eigenschaften der Aminosäuren

Die Kenntnis der Säure-Basen-Eigenschaften der Aminosäuren ist außerordentlich wichtig für das Verständnis vieler Eigenschaften der Proteine. Darüber hinaus beruht die ganze Kunst der Trennung, Identifizierung und Quantifizierung der verschiedenen Aminosäuren auf ihren charakteristischen Säure-Basen-Eigenschaften. Die angegebenen Methoden stellen wichtige Schritte dar bei der Bestimmung der Aminosäurezusammensetzung und der Sequenz von Proteinen.

Aminosäuren kristallisieren aus neutralen wässrigen Lösungen in voll ionisierter Form – d. h., als *dipolare Ionen* oder *Zwitterionen* – und nicht in ihrer nichtionisierten Form (Abb. 2-10). Diese Tatsache kann man aus den relativ hohen Schmelzpunkten der kristallisierten Aminosäuren ableiten, die 200°C übersteigen. Obgleich solche dipolaren Ionen als Ganzes elektrisch neutral sind und in einem elektrischen Feld nicht wandern, besitzen sie an ihren beiden Polen doch entgegengesetzte elektrische Ladungen. Wenn sie kristallisieren, wird die Kristallgitterstruktur durch starke elektrostatische Kräfte zusammengehalten, die sich zwischen positiv und negativ geladenen Gruppen benachbarter Moleküle ausbilden – ähnlich wie bei der stabilen Kristallgitterstruktur des NaCl. Man muß sehr hohe Temperaturen anwenden, um in solchen Gitterstrukturen die positiven und negativen Ladungen voneinander zu trennen. Im Gegensatz dazu besitzen einfache, nichtionisierte organische Verbindungen mit niedriger molarer Masse relativ niedrige Schmelzpunkte – in Übereinstimmung mit ihrer relativ „weichen“ und instabilen nichtionischen Kristallgitterstruktur.

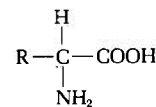
Wenn eine kristalline zwitterionische Aminosäure, wie zum Beispiel Alanin, in Wasser gelöst wird, kann sie entweder als



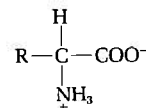
2,4-Dinitrophenylaminosäure

Abb. 2-9

Bildung von 2,4-Dinitrophenylderivaten der Aminosäuren



undissoziierte Form



Zwitterion oder dipolare Form

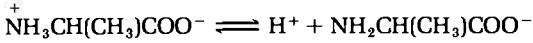
Abb. 2-10

Undissoziierte Form und Zwitterionenform der Aminosäuren

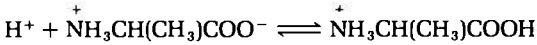


Säure (Protonendonator) oder als Base (Protonenakzeptor) reagieren.

Als Säure:



Als Base:



Substanzen mit solchen Eigenschaften sind *amphoter* (griech. *amphi* zwei). Sie werden auch oft *Ampholyte* genannt, ein Ausdruck, der sich von „**amphotere Elektrolyte**“ ableitet. Das Säure-Basen-Verhalten der Ampholyte, einschließlich der Aminosäuren, kann sehr einfach nach der *Brönsted-Lowry*-Theorie der Säuren und Basen verstanden werden: Eine einfache Monoamino-Monocarboxyl- $\alpha$ -Aminosäure, wie zum Beispiel Alanin, wird als eine zweibasische Säure aufgefaßt, wenn sie vollständig protoniert ist, d.h., wenn sowohl die Carboxylgruppe als auch die Aminogruppe Protonen akzeptiert hat. In dieser Form kann sie während einer kompletten Titration mit einer Base zwei Protonen abgeben. Die Vorgänge während einer solchen Zweistufentitration mit Natriumhydro-

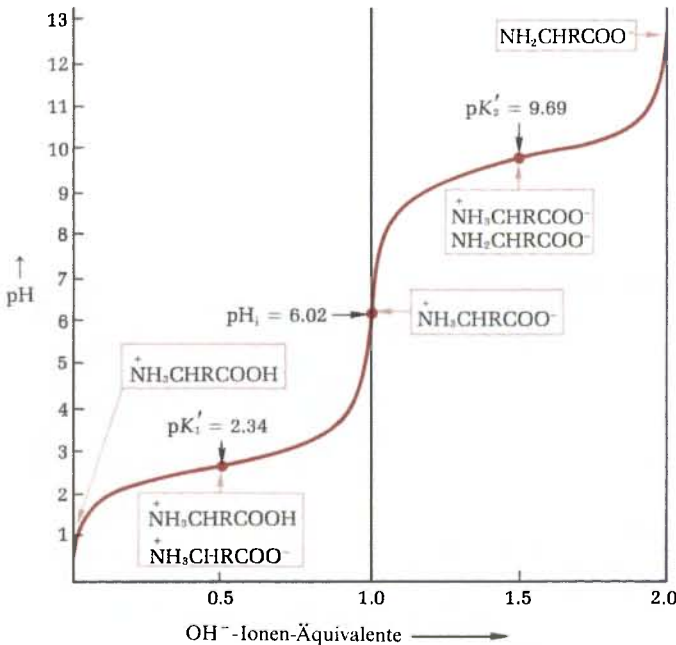


Abb. 2-11  
Die Titrationskurve von Alanin.  
In den Kästchen sind die überwiegen-  
den Ionenarten angegeben.

xid können durch die folgenden Gleichungen wiedergegeben werden. Folgende ionisierten Komponenten treten auf:

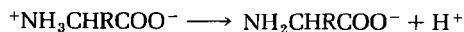
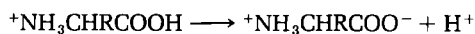


Abb. 2-11 zeigt die Titrationskurve für Alanin. Man erkennt zwei gegeneinander abgesetzte Stufen entsprechend der Titration der beiden Protonen des voll protonierten Moleküls. Jeder Teil der Kurve repräsentiert die typische Titrationskurve einer einbasischen Säure. So hat jeder Anteil seinen Mittelpunkt, bei dem der pH-Wert des Systems dem  $\text{pK}'$ -Wert der protonierten Gruppe, die titriert wird, entspricht. Der erste Anteil der Kurve mit dem Mittelpunkt bei  $\text{pH} = 2,34$  entspricht der Dissoziation eines Protons von der Carboxylgruppe. Der zweite Teil mit dem Mittelpunkt bei  $\text{pH} = 9,69$  entspricht der Dissoziation eines Protons von der  $\text{NH}_3^+$ -Gruppe. Bei  $\text{pH} = 2,34$  sind äquimolare Konzentrationen von  $^+\text{NH}_3\text{CHR}\text{COOH}$  und  $^+\text{NH}_3\text{CHR}\text{COO}^-$ , bei  $\text{pH} = 9,69$  äquimolare Konzentrationen von  $^+\text{NH}_3\text{CHR}\text{COO}^-$  und  $\text{NH}_2\text{CHR}\text{COO}^-$  vorhanden. Jeder der beiden Abschnitte der zweiphasigen Kurve genügt der *Henderson-Hasselbalch-Gleichung*. Wir können daher das Verhältnis der ionisierten Komponenten bei jedem pH-Wert berechnen, wenn die Werte für  $\text{pK}'_1$  und  $\text{pK}'_2$  bekannt sind.

Bei  $\text{pH} = 6,02$  existiert ein Umkehrpunkt zwischen den beiden getrennten Anteilen der Titrationskurve des Alanins. Bei diesem pH-Wert existiert an dem Molekül keine elektrische Nettoladung mehr, d.h., das Molekül wird in einem elektrischen Feld nicht wandern.

Dieser pH-Wert wird der *isoelektrische pH-Wert* ( $\text{pH}_i$ ) oder der *isoelektrische Punkt* genannt. Er ist das arithmetische Mittel der zwei  $\text{pK}'$ -Werte,

$$\text{pH}_i = \frac{1}{2}(\text{pK}'_1 + \text{pK}'_2)$$

So ist das isoelektrische pH von Alanin 6,02, das heißt der Mittelwert von 2,34 ( $\text{pK}'_1$ ) und 9,69 ( $\text{pK}'_2$ ). Bei jedem pH-Wert oberhalb des isoelektrischen Punktes hat die Aminosäure eine negative Nettoladung, und bei jedem pH-Wert unterhalb des isoelektrischen Punktes besitzt sie eine positive Nettoladung.

Alle Aminosäuren, die nur eine  $\alpha$ -Aminogruppe und nur eine Carboxylgruppe und keine weitere ionisierte Gruppe besitzen, weisen Titrationskurven auf, die der des Alanins sehr ähnlich sind. Diese Gruppe von Aminosäuren, zu der Glycin, Alanin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Valin und andere

$$\text{pH} = \text{pK}' - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}.$$

*Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung*

gehören, ist durch sehr ähnliche  $pK'$ -Werte charakterisiert, nämlich  $pK'_1 \approx 2,2$  und  $pK'_2 \approx 9,7$ .

Die Aminosäuren mit einer ionisierbaren R-Gruppe ergeben komplexere Titrationskurven mit drei Abschnitten entsprechend den drei Dissoziationsstufen. Der dritte oder zusätzliche Anteil fällt jedoch gewöhnlich teilweise mit einem der beiden anderen Anteile zusammen. So besitzen beispielsweise die Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure zwei Carboxylgruppen und damit zwei entsprechende Protonen-Dissoziationsstufen im Bereich  $pH < 7,0$  (Abb. 2-12). Ihr isoelektrisches pH liegt daher relativ niedrig-, d. h., es ist  $pH_i \approx 4$ . Andererseits besitzt die Aminosäure Lysin zwei Aminogruppen, die beide im Bereich  $pH > 7,0$  dissoziieren. Ihr isoelektrisches pH ist daher relativ hoch:  $pH_i = 10,5$ . Eine hervorstechende praktische Konsequenz der Säure-Basen-Eigenschaften der verschiedenen Aminosäuren beruht auf der Tatsache, daß die Nettoladung und damit die Richtung und die Geschwindigkeit der Wanderung jeder Aminosäure in einem elektrischen Feld bei einem vorgegebenen pH-Wert des Systems vorausgesagt werden kann.

## Die Analyse von Aminosäuremischungen

Die Trennung, Identifizierung und quantitative Bestimmung der Menge jeder einzelnen der 20 Aminosäuren in einem Proteinhydrolysat ist mühsam und schwierig, wenn sie mit den klassischen Methoden der organischen Chemie – wie fraktionierter Destillation oder Kristallisation – durchgeführt werden soll. Heute stehen jedoch sehr zuverlässige und empfindliche Methoden zur Verfügung, mit denen diese Aufgabe schnell durchgeführt werden kann. Hierbei handelt es sich im besonderen um die Chromatographie und die Elektrophorese.

Die Methode der Chromatographie findet mannigfaltige Anwendung nicht nur bei der Trennung von Aminosäuremischungen, sondern auch von Mischungen anderer biologischer Substanzen, zum Beispiel Zuckern, Nucleotiden und Lipiden. Sie kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden; das physikalische Grundprinzip ist jedoch immer das gleiche: *das Prinzip der Verteilung*. Es soll im folgenden an einem Beispiel erklärt werden.

Die wäßrige Lösung einer Aminosäure wird mit dem gleichen Volumen eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels – z. B. n-Butanol – geschüttelt. Dabei geht solange Aminosäure in die Lösungsmittelphase über, bis sich ein Konzentrationsgleichgewicht eingestellt hat, d. h. die Aminosäure-

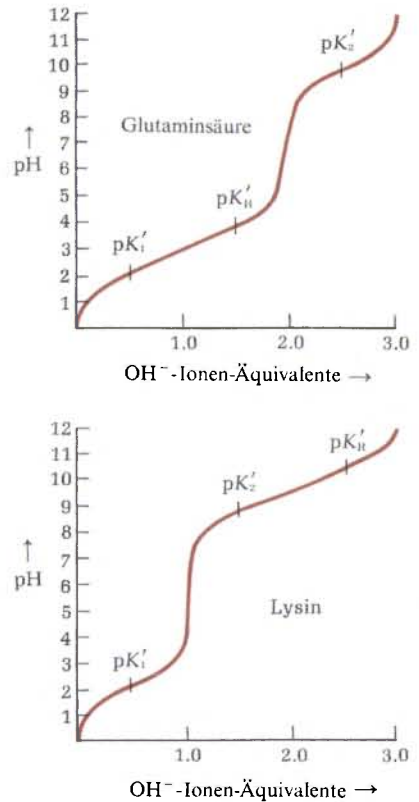


Abb. 2-12

Die Titrationskurven von Glutaminsäure und Lysin.  $pK'_R$  bedeutet das  $pK'$  der R-Gruppe.

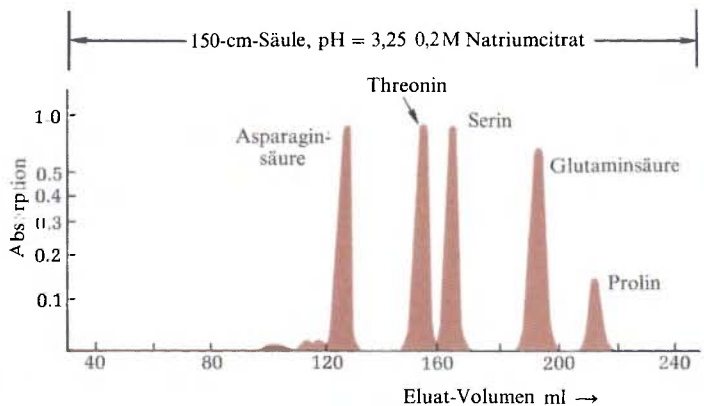
konzentration in jeder flüssigen Phase konstant bleibt. Das Verhältnis der beiden Aminosäurekonzentrationen zueinander nennt man den *Verteilungskoeffizienten*. Er hat für jede Aminosäure bei gegebenen Lösungsmitteln und gegebener Temperatur einen charakteristischen Wert. Durch viele nacheinander durchgeführte Verteilungen zwischen zwei Flüssigkeitsphasen ist es möglich, eine Mischung von Aminosäuren aufzutrennen. Ein solcher Prozeß ist jedoch sehr zeitraubend, wenn er manuell durchgeführt wird. Durch *Verteilungschromatographie* kann jedoch eine enorme Zahl solcher Verteilungsschritte durchgeführt werden. Man verwendet dazu ein senkrecht stehendes Glas- oder Kunststoffrohr – „Säule“ genannt. Diese Säule ist mit einer hydratisierten inerten Substanz – z. B. Stärke – gefüllt. Jedes Stärkepartikel enthält einen Anteil fest gebundenen Wassers, der als stationäre wäßrige Phase dient. Ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel tritt mit dieser stationären Phase in Kontakt, wenn es innerhalb der Säule hinab fließt. Auf diese Weise wird mittels einer Stärkesäule eine große Zahl von Trennungsschritten in mikroskopischer Dimension ermöglicht. Die verschiedenen Aminosäuren einer Mischung werden sich nun mit verschiedenen Geschwindigkeiten die Säule hinabbewegen, in Abhängigkeit von ihrem Verteilungskoeffizienten zwischen der beweglichen Phase und der an den Partikeln adsorbierten wäßrigen Phase. Die am Boden der Säule austretende Flüssigkeit – das *Eluat* – wird mit einem automatischen Fraktionssammler in kleinen Fraktionen gesammelt und kann mittels der quantitativen Ninhydrinreaktion analysiert werden. Wenn man die Menge der Aminosäuren in jedem Röhrchen hintereinander graphisch aufträgt, erhält man eine Serie von Maxima („peaks“), von denen jeder einer bestimmten Aminosäure zuzuordnen ist.

Abb. 2-13

*Automatisch registrierte chromatographische Aminosäureanalyse mit Hilfe eines Ionenaustauschers.*

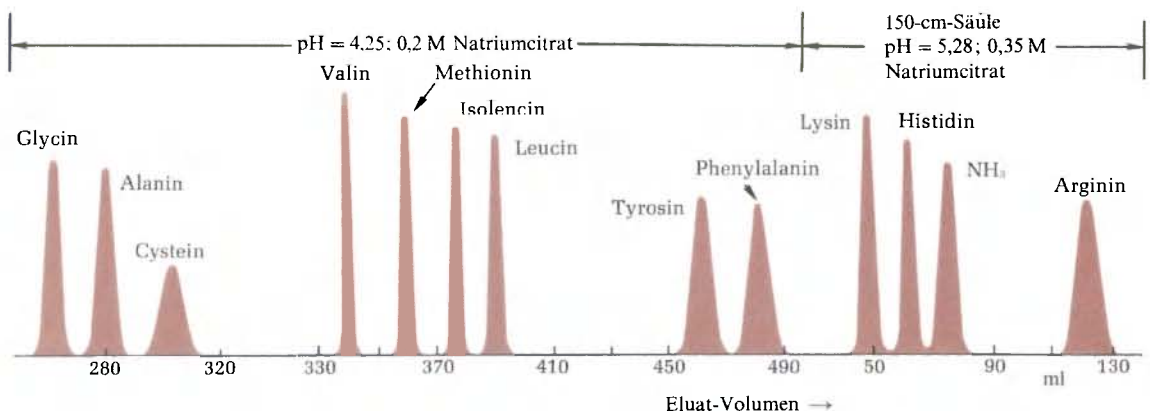
*Die Elution wurde mit verschiedenen Puffern von ansteigendem pH-Wert durchgeführt. Das Eluat wurde in kleinen Portionen aufgefangen und die Aminosäuremenge in jeder Fraktion automatisch analysiert. Die Fläche unter jedem „peak“ ist der Aminosäuremenge proportional.*

*(Umgezeichnet nach: D. H. Spackman, W. H. Stein und S. Moore, *Analyt. Chem.*, **30**: 1190 (1958).*



Das Prinzip der Verteilungschromatographie liegt auch der *Papierchromatographie* von Aminosäuren zugrunde. Die Zellose der Filterpapierfasern ist hydratisiert. Wenn ein Lösungsmittel, das eine Aminosäuremischung enthält, durch Kapillarkraft in das senkrecht stehende Papier hochgesaugt wird (oder bei einer absteigenden Chromatographie langsam herabfließt), erfolgen viele Verteilungen der Aminosäuren im mikroskopischen Bereich zwischen der beweglichen Phase und der stationären Wasserphase, die an die Papierfasern gebunden ist. Am Ende des Prozesses haben die einzelnen Aminosäuren voneinander unterschiedliche Strecken vom Startpunkt aus zurückgelegt. Die Papierchromatographie einer Mischung von Aminosäuren kann auch „zweidimensional“ durchgeführt werden. Bei diesem Verfahren läßt man auf einem quadratischen Filterpapier zwei verschiedene Lösungsmittelsysteme nacheinander in zwei zueinander senkrechte Richtungen wandern. Dadurch erhält man ein zweidimensionales Muster der verschiedenen Aminosäuren. Um die Position der Aminosäuren nach einer eindimensionalen oder zweidimensionalen Chromatographie zu lokalisieren, wird das Papier getrocknet, mit einer Ninhydrinlösung besprüht und erwärmt. An den entsprechenden Stellen erscheint dann die Farbe der Ninhydrinderivate der Aminosäuren. Proben bekannter Aminosäuren werden als „marker“ benutzt, um ihre Lage im Papierchromatogramm festzulegen.

Die *Ionenaustauscher-Chromatographie* beruht ebenfalls auf dem Prinzip der Verteilungschromatographie. Die verschiedenen Aminosäuren werden den Differenzen ihrer Säure-Basen-Eigenschaften entsprechend „sortiert“. Zu diesem Zweck wird eine Chromatographiesäule mit einem synthetischen Harz gefüllt, das geladene Gruppen enthält. Es gibt zwei Hauptklassen von Ionenaustauschern: solche mit anionischen



Gruppen – die *Kationenaustauscher* – und solche mit kationischen Gruppen – die *Anionenaustauscher*.

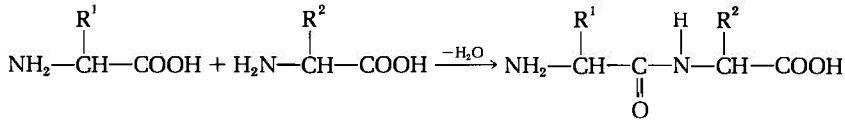
Aminosäuren werden gewöhnlich über Säulen getrennt, die Kationenaustauscher-Harze enthalten, deren anionische Gruppen zunächst mit  $\text{Na}^+$  „beladen“ werden. Eine saure Lösung ( $\text{pH} = 3,0$ ) der Aminosäuremischung wird dann auf die Säule gegeben und sickert in ihr hinunter. Bei  $\text{pH} = 3,0$  sind die Aminosäuren überwiegend Kationen mit positiver Nettoladung, die sich im Grad der Ionisierung unterscheiden. Die kationischen Aminosäuren werden daher die an die Austauscherpartikel gebundenen  $\text{Na}^+$ -Ionen verdrängen. Bei  $\text{pH} = 3,0$  werden die am stärksten basischen Aminosäuren (Lysin, Arginin und Histidin)  $\text{Na}^+$  zuerst verdrängen und besonders fest an das Austauscherharz gebunden. Die am stärksten sauren Aminosäuren dagegen (Glutaminsäure und Asparaginsäure) werden am lockersten gebunden. Die verschiedenen Aminosäuren werden daher in der Säule mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten nach unten wandern. Das Eluat wird dann fraktionsweise gesammelt und quantitativ mittels der Ninhydrinreaktion analysiert. Der gesamte Vorgang – die Elution, das Sammeln der Fraktionen, die Analyse jeder Fraktion und die Registrierung der Versuchsergebnisse – kann heute automatisiert in einem *Aminosäureanalysator* durchgeführt werden (Abb. 2-13).

Eine weitere Methode zur Trennung der Aminosäuren ist die *Papier-Elektrophorese*. Bei dieser Methode wird ein Tropfen einer Lösung verschiedener Aminosäuren auf Filtrierpapier gegeben, an das man dann Hochspannung anlegt. Unter der Einwirkung des starken elektrischen Feldes beginnen die Aminosäuren zu wandern, und zwar wegen ihrer verschiedenen  $\text{pK}'$ -Werte in verschiedenen Richtungen und mit verschiedenen Geschwindigkeiten – in Abhängigkeit vom  $\text{pH}$ -Wert des Systems und der angelegten Spannung. So besitzen beispielsweise Histidin, Arginin und Lysin bei  $\text{pH} = 1,0$  eine Ladung von  $+2$ , sie bewegen sich schneller zur Kathode als die anderen Aminosäuren, deren Ladung nur  $+1$  beträgt. Bei  $\text{pH} = 6,0$  werden die positiv geladenen Aminosäuren (Lysin, Arginin, Histidin) zur Kathode und die negativ geladenen Aminosäuren (Asparaginsäure und Glutaminsäure) zur Anode wandern. Alle anderen Aminosäuren werden am Auftragungspunkt verbleiben, da sie bei  $\text{pH} = 6$  isoelektrisch sind.

## Peptide

Zwei Aminosäuremoleküle können zu einem *Dipeptid* zusammengefügt werden. Dies geschieht durch eine *Peptidbindung*,

die unter Wasserabspaltung zwischen der Carboxylgruppe der einen Aminosäure und der  $\alpha$ -Aminogruppe der anderen unter Einwirkung eines kondensierenden Agens geknüpft wird.



In ähnlicher Weise können drei Aminosäuren zu einem *Tripeptid* zusammengefügt werden. In Abb. 2-14 ist die Struktur eines Pentapeptids wiedergegeben. Peptide werden entsprechend der Sequenz ihrer Aminosäurebestandteile bezeichnet, beginnend am Amino-Ende. Wenn viele Aminosäurereste zu einer langen Kette zusammengefügt sind, nennt man dies ein *Polypeptid*.

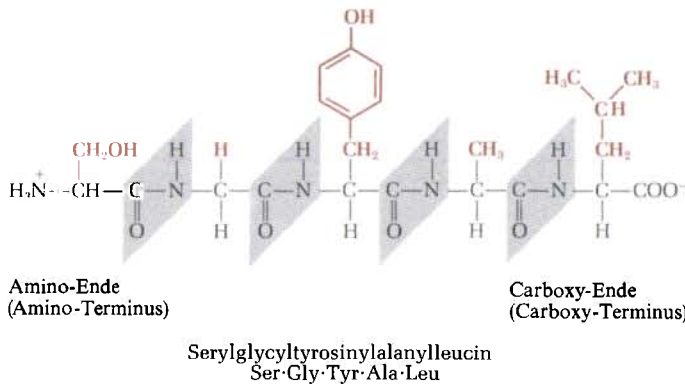


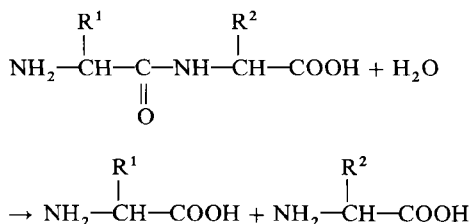
Abb. 2-14  
Struktur eines Pentapeptids  
Bei der Benennung eines Peptids beginnt man mit dem  $\text{NH}_2$ -ständigen Ende. Die Peptidbindungen sind grau unterlegt.

Verschieden lange Peptide entstehen auch bei der partiellen Hydrolyse sehr langer Polypeptidketten von Proteinen. Darüber hinaus gibt es jedoch andere biologisch vorkommende Peptide, die nicht aus Proteinen entstehen. Hierzu gehört zum Beispiel das Tripeptid Glutathion (Abb. 2-15), das eine ungewöhnliche Peptidbindung enthält, an der eine Aminogruppe beteiligt ist, die nicht in  $\alpha$ -Position steht. Oxytocin und Vasopressin – Hormone, die von dem Hypophysen-Hinterlappen gebildet werden – sind große zyklische Peptide.

Peptide enthalten an ihren Enden nur eine freie  $\alpha$ -Aminogruppe und eine freie  $\alpha$ -Carboxylgruppe. Diese Gruppen sind in ähnlicher Weise ionisiert, wie dies bei einfachen Aminosäuren der Fall ist. Alle anderen  $\alpha$ -Amino- und  $\alpha$ -Carboxylgruppen sind an Peptidbindungen beteiligt, die nicht ionisiert sind. Die R-Gruppen der verschiedenen Aminosäurereste in den Peptiden können als Seitenketten angesehen werden, die aus der Grundstruktur der Kette herausragen. Da die R-Gruppen

einiger Aminosäuren Protonen aufnehmen oder abgeben können, lassen sich die Säure-Basen-Eigenschaften eines Peptids anhand seiner freien  $\alpha$ -Amino- und  $\alpha$ -Carboxylgruppen an jedem Ende der Kette sowie anhand der Natur und Anzahl seiner ionisierten R-Gruppen voraussagen. Peptide besitzen ebenfalls ein charakteristisches isoelektrisches pH, bei dem sie in einem elektrischen Feld nicht wandern. Peptide mit verschiedener Aminosäurezusammensetzung können voneinander durch Chromatographie oder Elektrophorese auf der Grundlage der Unterschiede in ihren Säure-Basen-Eigenschaften getrennt werden.

Es gibt zwei wichtige chemische Reaktionen der Peptide. Die eine ist deren Hydrolyse – zum Beispiel durch Erhitzen mit einer starken Säure oder Base – zu den Aminosäuren, aus denen sie zusammengesetzt sind:



Die andere ist die Reaktion mit 2,4-Dinitrofluorobenzol, die benutzt wird, um die Aminosäuresequenz der Peptide aufzuklären. Wir haben bereits gesehen, daß dieses Reagens mit der  $\alpha$ -Aminogruppe einer freien Aminosäure unter Bildung eines 2,4-Dinitrophenylderivats reagiert. Und ebenso reagiert es mit der  $\alpha$ -Aminogruppe eines Peptids – unabhängig von dessen Länge. Auf diese Weise kann die aminoterminal Aminosäure mit der Dinitrophenyl-Gruppierung unter Bildung eines Dinitrophenylpeptids, das gelb gefärbt ist, „markiert“ werden. In Kapitel 3 wird erläutert werden, wie diese Reaktion zu Bestimmung der Aminosäuresequenz benutzt wird.

#### Biologisch wichtige Peptide:

Zahlreiche Hormone sind Peptide (Insulin, Glucagon, Corticotropin etc.). Bestimmte Antibiotica (Valinomycin, Gramicidin etc.), Releasingfaktoren wie der im Hypothalamus gebildete Thyrotropinreleasing Faktor, ferner Hirnpeptide wie die opiatartigen Enkephaline gehören zu dieser wichtigen Substanzklasse.

Glutathion  
( $\gamma$ -Glutamylcysteinylglycine)

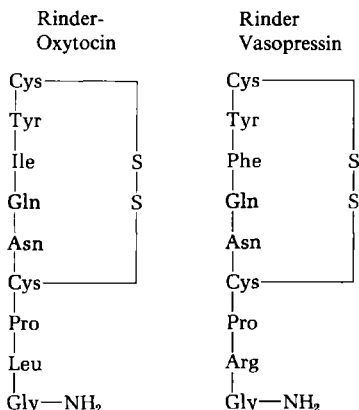
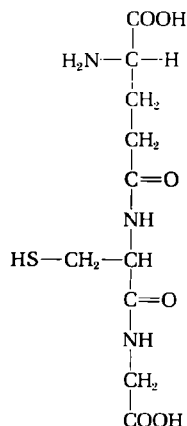


Abb. 2-15  
Drei biologisch aktive Peptide



## Zusammenfassung

Die gewöhnlich als Hydrolyseprodukte von Proteinen gefundenen 20 Aminosäuren enthalten eine  $\alpha$ -Carboxylgruppe, eine  $\alpha$ -Aminogruppe und eine typische R-Gruppe, die am  $\alpha$ -C-Atom haftet. Die Aminosäuren werden auf der Basis der Polarität ihrer R-Gruppen klassifiziert. Die nichtpolare Klasse enthält die Aminosäuren Alanin, Leucin, Isoleucin, Valin, Prolin, Phenylalanin, Tryptophan und Methionin. Die Klasse der polaren neutralen Aminosäuren enthält Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin und Glutamin. Die negativ geladenen (sauren) Aminosäuren sind Asparaginsäure und Glutaminsäure, und die positiv geladenen (basischen) Aminosäuren sind Arginin, Lysin und Histidin.

Monoaminomonocarboxylsäuren sind bei einem niedrigen pH zwei-basische Säuren ( $^+NH_3CHRCOOH$ ). Wenn der pH-Wert auf etwa 6 – den isoelektrischen Punkt – erhöht wird, wird ein Proton der Carboxylgruppe abgespalten. Dadurch bildet sich eine dipolare Komponente oder ein Zwitterion ( $^+NH_3CHRCOO^-$ ), das elektrisch neutral ist. Bei weiterem Anstieg des pH-Wertes kommt es zu einem Verlust auch des zweiten Protons unter Bildung der ionisierten Komponente  $NH_2CHRCOO^-$ . Die Aminosäuren mit ionisierbaren R-Gruppen können in einer zusätzlichen Ionenform existieren, in Abhängigkeit von dem pH-Wert des Mediums. Das  $\alpha$ -C-Atom der Aminosäuren (mit Ausnahme von Glycin) ist asymmetrisch und kann daher in mindestens zwei stereoisomeren Formen existieren. Nur die L-Stereoisomeren, die dem L-Glycerinaldehyd entsprechen, finden sich in Proteinen.

Aminosäuren bilden mit Ninhydrin gefärbte Derivate. Komplexe Mischungen von Aminosäuren können mittels der Papierchromatographie oder der Ionenaustausch-Chromatographie getrennt, identifiziert und bestimmt werden. Beide Verfahren beruhen auf dem Prinzip der Verteilung von Aminosäuren zwischen zwei Phasen.

Mehrere Aminosäuren können kovalent zu Peptiden gebunden werden. Diese können andererseits auch bei der unvollständigen Hydrolyse von Proteinen entstehen. Die Säure-Basen-Eigenschaften des Peptids sind eine Funktion seiner  $NH_2$ -terminalen Aminogruppe, seiner  $COOH$ -terminalen Carboxylgruppe und der ionisierbaren R-Gruppen. Peptide können zu freien Aminosäuren hydrolysiert werden. Die freie Aminogruppe eines Peptids kann mit 2,4-Dinitrofluorobenzol unter Bildung eines charakteristischen, gelbgefärbten Derivates reagieren.



## Kapitel 3

# Proteine

Proteine sind die in den meisten Zellen am häufigsten vorkommenden Makromoleküle. Sie machen 50 % oder mehr der Trockenmasse der Zellen aus. Sie sind als Substanzen, durch die die genetische Information ausgedrückt wird, grundlegende Komponenten in allen biologischen Systemen. Es handelt sich bei ihnen um sehr vielseitige Zellkomponenten: einige sind Enzyme, einige dienen als Strukturkomponenten, und einige besitzen hormonelle Aktivität.

Proteine repräsentieren wohl die komplexeste und mannigfaltigste Klasse von Makromolekülen in der Zelle. Die in den letzten Jahren gewonnenen Erfahrungen beim Studium der Proteine haben das Verständnis ihrer Struktur und ihres Verhaltens erleichtert.

## Zusammensetzung der Proteine

Viele Proteine konnten in reiner, kristallisierter Form isoliert werden (s. Abb. 3-1). Alle enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff, und nahezu alle enthalten Schwefel. Einige Proteine enthalten zusätzliche Elemente, insbesondere Phosphor, Eisen, Zink und Kupfer. Bei saurer Hydrolyse ergeben alle Proteine  $\alpha$ -Aminosäuren als Endprodukte. Tab. 3-1 zeigt die Aminosäure-Zusammensetzung von zwei typischen Proteinen. Die Mengen der in irgendeinem Protein vorhandenen Aminosäuren sind voneinander verschieden und auch nicht alle Proteine enthalten alle 20 allgemeinen  $\alpha$ -Aminosäuren.

Proteine werden aufgrund ihrer Zusammensetzung in zwei Hauptklassen unterteilt: *einfache* und *zusammengesetzte Proteine*. *Einfache Proteine* sind solche, die bei der Hydrolyse nur Aminosäuren ergeben und keine weiteren organischen oder anorganischen Hydrolyseprodukte. Sie enthalten in der Regel etwa 50 % Kohlenstoff, 7 % Wasserstoff, 23 % Sauerstoff, 16 % Stickstoff und bis zu 3 % Schwefel. *Zusammengesetzte Proteine* sind solche, die bei der Hydrolyse nicht nur Aminosäuren

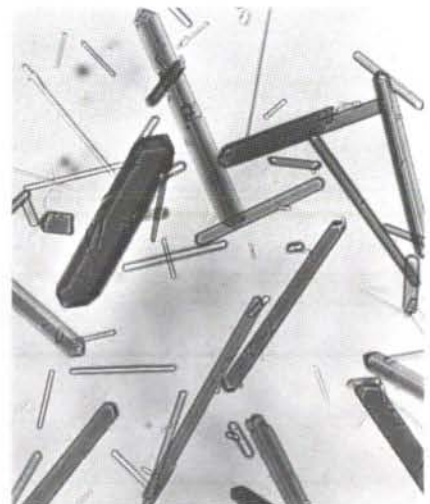


Abb. 3-1  
Kristalle von Cytochrom c (Pferd).  
Dieses Protein ist für den Elektronentransport  
bei der Atmung wichtig.

ergeben, sondern auch andere organische oder anorganische Komponenten. Diese bezeichnet man als *prosthetische Gruppen*. Zusammengesetzte Proteine können nach der chemischen Natur ihrer prosthetischen Gruppe klassifiziert werden (Tab. 3-2).

Polypeptidketten von Proteinen

In Proteinmolekülen sind die aufeinanderfolgenden Aminosäurereste kovalent durch Peptidbindungen miteinander verbunden. Hierdurch entstehen lange unverzweigte Ketten, die Polypeptide genannt werden. Diese Ketten können zwischen 100 und mehreren Hundert Aminosäurereste enthalten. Proteine stellen jedoch nicht einfach willkürlich zusammengesetzte Polymere verschiedener Länge dar. Vielmehr sind alle Moleküle eines bestimmten Proteintyps identisch in der Aminosäurezusammensetzung, der Sequenz und der Länge der Polypeptidkette.

Einige Proteine enthalten nur eine Polypeptidkette, andere dagegen – *oligomere Proteine* genannt – sind aus zwei oder mehr Polypeptidketten aufgebaut. So besitzt zum Beispiel das Protein Ribonuclease – ein Enzym, das Ribonucleinsäuren hydrolysieren kann – nur eine Polypeptidkette, während das Hämoglobin – der sauerstofftransportierende Farbstoff der roten Blutzellen – aus vier Polypeptidketten zusammengesetzt ist.

Die Größe der Proteinmoleküle

Die molare Masse der Proteine kann durch verschiedene physikochemische Methoden bestimmt werden. Einige charakteristische Werte sind in Tab. 3-3 zusammengestellt. Die molaren Massen der meisten Proteine liegen in der Größenordnung

Tab. 3-2    Zusammengesetzte Proteine

| Klasse          | prosthetische Gruppe | Beispiele                      |
|-----------------|----------------------|--------------------------------|
| Nucleoproteide  | Nucleinsäuren        | Tabakmosaikvirus               |
| Lipoproteide    | Lipide               | $\beta$ -Lipoprotein des Bluts |
| Glykoproteide   | Kohlenhydrate        | $\gamma$ -Globulin des Bluts   |
| Phosphoproteide | Phosphatgruppen      | Casein der Milch               |
| Hämoproteide    | Häm (Eisenporphyrin) | Hämoglobin, Cytochrom c        |
| Metalloproteide | Eisen                | Ferritin                       |
|                 | Zink                 | Alkohol-Dehydrogenase          |

Tab. 3-1    Aminosäure-Zusammensetzung von zwei Proteinen

| Aminosäure                       | menschliches Cytochrom c | Rinder-Chymotrypsinogen A |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Ala                              | 6                        | 22                        |
| Arg                              | 2                        | 4                         |
| Asn                              | 5                        | 15                        |
| Asp                              | 3                        | 8                         |
| Cys                              | 2                        | 10                        |
| Gln                              | 2                        | 10                        |
| Glu                              | 8                        | 5                         |
| Gly                              | 13                       | 23                        |
| His                              | 3                        | 2                         |
| Ile                              | 8                        | 10                        |
| Leu                              | 6                        | 19                        |
| Lys                              | 18                       | 14                        |
| Met                              | 3                        | 2                         |
| Phe                              | 3                        | 6                         |
| Pro                              | 4                        | 9                         |
| Ser                              | 2                        | 28                        |
| Thr                              | 7                        | 23                        |
| Trp                              | 1                        | 8                         |
| Tyr                              | 5                        | 4                         |
| Val                              | 3                        | 23                        |
| Gesamtanzahl der Aminosäurereste | 104                      | 245                       |

Tab. 3-3 Größe einiger Proteine

| <i>Protein</i>                          | <i>molare<br/>Masse</i> | <i>Anzahl<br/>der<br/>As.-Reste</i> | <i>Anzahl<br/>der<br/>Ketten</i> |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Insulin (Rind)                          | 5 733                   | 51                                  | 2                                |
| Ribonuclease<br>(Rinderpancreas)        | 12 640                  | 124                                 | 1                                |
| Lysozym (Eiweiß)                        | 13 930                  | 129                                 | 1                                |
| Myoglobin (Pferdeherz)                  | 16 890                  | 153                                 | 1                                |
| Chymotrypsin<br>(Rinderpancreas)        | 22 600                  | 241                                 | 1                                |
| Hämoglobin (Mensch)                     | 64 500                  | 574                                 | 4                                |
| Serumalbumin (Mensch)                   | 68 500                  | ~ 550                               | 1                                |
| Hexokinase (Hefe)                       | 104 000                 | ~ 800                               | 2                                |
| $\gamma$ -Globulin (Pferd)              | 149 900                 | ~ 1 250                             | 4                                |
| Glutamat-Dehydrogenase<br>(Rinderleber) | 330 000                 | 3 000                               | 6                                |

zwischen 12 000 und 1 000 000 oder mehr. Es ist nicht möglich, Verallgemeinerungen über die Größe von Proteinen zu machen – selbst nicht bei Proteinen, denen die gleiche Funktion zukommt. Verschiedene Enzyme haben beispielsweise molare Massen, die über eine weite Spanne schwanken können. Die Anzahl der Aminosäurereste in einem einfachen Protein, das keine prosthetische Gruppe enthält, kann man angenähert ermitteln, indem man die molare Masse durch 120 teilt. (Die mittlere molare Masse jeder der 20 verschiedenen Aminosäuren in Proteinen ist etwa 138. Da bei der Knüpfung jeder Peptidbindung jedoch ein Molekül Wasser – molare Masse 18,0 – austritt, ist die mittlere molare Masse eines Aminosäurerestes etwa 120). In Tab. 3-3 ist auch die angenäherte Anzahl der Aminosäurereste für einige Proteine verschiedener Größe und Funktion wiedergegeben. Ribonuclease, Cytochrom c und Myoglobin, die zu den bestbekannten kleinen Proteinen gehören, enthalten zwischen 100 und 155 Aminosäurereste.

## Globuläre und fibrilläre Proteine

Proteine können auch aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften in zwei große Klassen unterteilt werden: in *globuläre* und *fibrilläre Proteine*.

*Globuläre Proteine* sind in wässrigen Systemen löslich und diffundieren leicht. Ihre Polypeptidkette bzw. -ketten sind eng zu einer kompakten, sphärischen oder globulären Form zusammengefaltet. Globuläre Proteine haben gewöhnlich eine