

E. Buddecke

Grundriß
der
Biochemie

GRUNDRISS DER BIOCHEMIE

Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften

Von

ECKHART BUDDECKE

o. Prof. für Physiologische Chemie
an der Universität Münster/Westf.

Mit mehr als 400 Formeln, Tabellen und Diagrammen



WALTER DE GRUYTER & CO.

vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung · J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung
Georg Reimer · Karl J. Trübner · Veit & Comp.

Berlin 1970

©

Copyright 1970 by Walter de Gruyter & Co.,
vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung, J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung,
Georg Reimer, Karl J. Trübner, Veit & Comp., Berlin 30

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe,
der Herstellung von Mikrofilmen und der Übersetzung, vorbehalten

Archiv-Nr. 56 41 701

Printed in Germany

Einband: U. Hanisch, Berlin 37

Satz und Druck: Walter de Gruyter & Co., Berlin 30

Vorwort

Seit der Erkenntnis der Universalität molekularbiologischer Lebensvorgänge hat sich die Biochemie zu einer Grundlagenwissenschaft entwickelt, deren Ergebnisse alle biologischen Disziplinen in steigendem Maße beeinflußt. Mikrobiologie, Virologie und Genetik sind umfangreiche biochemische Spezialgebiete geworden. Die Medizin hat mit Anwendung biochemischer Methoden und der Kenntnis zahlreicher „Molekularkrankheiten“ ein naturwissenschaftliches Fundament erhalten.

Die progressive Zunahme des biochemischen Fachwissens erfordert eine überschaubare und zusammenfassende Darstellung der Biochemie. Der vorliegende Grundriß gliedert den Wissensstoff in die Kapitel „Stoffe und Stoffwechsel“, „Stoffwechselregulation“ und „Funktionelle Biochemie der Organe und Gewebe“. Er soll dem Mediziner und Biologen einen ersten Einblick in die Chemie der Lebensvorgänge vermitteln, den Interessierten rasch informieren und zu ausführlichem Studium anregen.

Für den Arzt und Studierenden der Medizin sind darüber hinaus die vielfältigen Beziehungen der Biochemie zur Medizin und ihre Anwendungsmöglichkeiten in der Klinischen Chemie von Interesse. Die Tatsache, daß viele Krankheiten ihre Ursache in gestörten physiologisch-chemischen Reaktionen haben und die Biochemie häufig zu ihrer Erkennung beitragen kann, wurde an zahlreichen Beispielen unter bewußter Einführung in die pathologisch-biochemische Propädeutik erläutert. Sie sollen das Verständnis und Erlernen klinischen Fachwissens erleichtern.

Der Frage, ob das Gesamtgebiet der Biochemie in einem Buch des vorliegenden Umfangs ohne bedenkliche Vereinfachungen dargestellt werden kann, steht die berechtigte Forderung des Studierenden nach einem übersichtlichen Basiswissen gegenüber, das in angemessenem Zeitraum zu erwerben ist und ihn in die Lage versetzt, Probleme der Medizin oder Biologie als biochemische bzw. molekularbiologische Probleme zu erkennen. Aus diesen Erwägungen heraus mußte auf viele lehrreiche Einzelheiten — vor allem auf die Mechanismen biochemischer Reaktionen, die Biochemie der Pflanzen und zum größten Teil auch der Mikroorganismen — verzichtet werden. Ebenso fehlen eine Erörterung der zugrunde liegenden experi-

mentellen Beweise und eine Beschreibung methodischer Grundlagen, die in bewährten Praktikumsanleitungen — wie z. B. dem „Praktikum der Physiologischen Chemie“ von SIEGMUND, SCHÜTTE, KÖRBER — dargestellt sind.

Anregungen für ein Studium der Originalliteratur geben bibliographische Hinweise, die neben Standardwerken vorwiegend neuere Monographien und Übersichtsartikel aus Fachzeitschriften enthalten.

Mein Dank gilt Fachkollegen, Mitarbeitern und Studenten für Kritik, Anregung und Hilfe bei der Korrektur des Manuskriptes. Dem Verlag WALTER DE GRUYTER danke ich für verständnisvolle Zusammenarbeit.

Münster, im Januar 1970

E. Buddecke

Inhaltsübersicht

Vorwort	V
Inhaltsübersicht	VII
Nomenklatur	XXIV
Reaktionsschemata	XXVI
Tabelle der Abkürzungen	XXVII
Häufig benutzte Einheiten	XXXI

A. Stoffe und Stoffwechsel

I. Bauprinzip und Stoffwechsel lebender Organismen	3
1. Chemische Zusammensetzung	3
2. Stoffwechsel als Merkmal lebender Organismen	4
3. Die Zelle als Zentrum des Stoffwechsels	5
II. Kinetik und Energetik biochemischer Reaktionen	7
1. Kinetik	7
2. Energetik (Thermodynamik) chemischer Reaktionen	9
Enthalpie	9
Freie Energie	10
Elektrisches Potential	10
3. Chemische Reaktion und Katalyse	11
III. Enzyme	13
1. Das Prinzip enzymkatalysierter Reaktionsketten.	13
2. Natur und Wirkungsweise der Enzyme	15
3. Bedingungen der Enzymaktivität	17
Substratkonzentration	17
Michaelis-Konstante	18
Substratkonstante.	20
Enzymkonzentration	20
Temperatur	20
pH-Optimum	22
4. Enzymspezifität	23
Gruppenspezifität	23
Optische Spezifität	23
Isoenzyme	23

5. Hemmung enzymatischer Reaktionen	24
Nichtkompetitive Hemmung	24
Kompetitive Hemmung	24
Unkompetitive Hemmung	25
Hemmung durch Substratüberschuß	25
Allosterische Hemmung	25
Antienzyme	26
6. Wirkungsweise der Enzyme in der lebenden Zelle.	26
7. Nomenklatur, Systematik und Aktivitätseinheiten der Enzyme .	27
Klassifikation	27
Enzymeinheiten	28
8. Medizinisch-diagnostische Bedeutung der Enzymologie	29
IV. Coenzyme	31
1. Coenzyme, Cosubstrate und prosthetische Gruppen von Enzymen	31
2. Coenzyme und Vitamine	31
3. Einteilung und Nomenklatur der Coenzyme	32
4. Energiereiche Nucleosidtriphosphate als Coenzyme	33
Adenosintriphosphat (ATP)	33
„Aktives Sulfat“ = 3'-Phosphoadenosin-5'-Phospho-Sulfat (PAPS)	35
Uridintriphosphat (UTP)	35
Cytidintriphosphat (CTP)	36
Guanosintriphosphat (GTP)	36
5. Gruppenübertragende Coenzyme	37
Pyridoxalphosphat, Pyridoxaminphosphat	37
Thiaminpyrophosphat	38
Coenzym A (CoA)	39
Tetrahydrofolsäure	40
Biotin	41
Cobalamin	42
Liponsäure	42
6. Wasserstoff-, Elektronen- und Sauerstoff-übertragende Coenzyme	43
Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD) und Nicotinamid- Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP)	43
Flavin-Mono-Nucleotid (FMN) und Flavin-Adenin-Dinu- cleotid (FAD)	44
Ubichinon	45
Eisenporphyrine	46
Kupfer als Coenzym	46
V. Aminosäuren	47
1. Chemie und Eigenschaften der Aminosäuren	47
Aminosäuren als Proteinbausteine.	47
Chemie der Aminosäuren	49
Dipolnatur der Aminosäuren	50
Nachweis und Trennung von Aminosäuren	51
2. Übersicht über den Stoffwechsel der Aminosäuren	53
Erbliche Störungen des Aminosäurestoffwechsels	54

3. Essentielle und nichtessentielle Aminosäuren	55
Biosynthese essentieller Aminosäuren	56
4. Transaminierung und Desaminierung von Aminosäuren	57
Transaminierung	57
Desaminierung	58
Stoffwechsel des Ammoniaks	59
Schicksal der α -Ketosaure	60
Glucoplastische- und ketoplastische Aminosäuren	60
5. Decarboxylierung der Aminosäuren	61
6. Harnstoffbildung	62
Carbamylphosphatbildung	63
Citrullinbildung	63
Reaktion Citrullin \rightarrow Arginin	63
Enzymdefekte des Harnstoffzyklus	64
7. Glycin	64
Biosynthese	64
Abbau	65
Angeborene Störungen des Glycinstoffwechsels	66
8. Alanin	66
Biosynthese und Abbau	66
9. Serin	67
Biosynthese	67
Abbau	67
10. Threonin	68
Abbau	68
11. Valin, Leucin, Isoleucin	68
Valin	68
Leucin	69
Isoleucin	70
12. Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin	71
13. Arginin (Ornithin)	72
Biosynthese	72
Abbau und Umbau	72
14. Lysin	73
Abbau	74
15. Methionin, Cystein, Cystin	74
Methionin	75
Methylgruppentransfer und Abbau	75
Cystein und Cystin	75
Abbau	77
Störungen des Cysteinstoffwechsels	77
16. Phenylalanin, Tyrosin	78
Biosynthese des Tyrosins	78
Abbau des Tyrosins	79
Biosynthese des Melanins	80
Weitere Stoffwechselwege	80
Störungen des Tyrosinstoffwechsels	80
17. Tryptophan	82
Abbau und Umbau	82
Weitere Stoffwechselwege	85

Indikanbildung	85
Störungen der Tryptophanresorption	86
18. Histidin	86
Abbau	86
Histidinderivate	87
Störungen des Histidinstoffwechsels	88
19. Prolin, Hydroxyprolin.	88
Abbau	89
Abbaustörungen	89
20. Peptidbindung und Peptide	90
VI. Nucleinsäuren	93
1. Biologische Bedeutung und Strukturprinzip	93
2. Struktur und Biosynthese der Nucleinsäurebausteine	94
Struktur	94
Biosynthese der Purinbasen	97
Biosynthese der Pyrimidinbasen	98
Biosynthese der Desoxyribose	99
Biosynthese der Nucleotide und ihre Regulation	100
Regulation der Nucleotidsynthese	100
3. Struktur und Funktion der Nucleinsäuren	101
4. Desoxyribonucleinsäure	102
Chemie	102
DNA-Replikation	103
DNA-Code	104
5. Übertragung der genetischen Information von DNA auf RNA	106
6. Messenger-Ribonucleinsäure (m-RNA)	106
7. Ribosomale Ribonucleinsäure (r-RNA)	109
8. Transfer-Ribonucleinsäure (t-RNA)	109
9. Proteinbiosynthese	111
Peptidsynthese am Ribosom	112
Zusammenfassung der Proteinbiosynthese	113
10. Hemmstoffe der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese	114
Hemmstoffe der Purinbiosynthese	115
Hemmstoffe der Pyrimidinbiosynthese	115
Hemmstoffe der DNA- bzw. RNA-Biosynthese	115
Hemmstoffe der Proteinbiosynthese	116
11. Regulation der Proteinbiosynthese	117
Regulation der Transkription	117
Regulation der Translation.	119
12. Mutation	119
13. Viren	121
Chemische Zusammensetzung	121
Mechanismus der Virusvermehrung in der Wirtszelle	123
Interferon	123
14. Abbau der Nucleinsäuren und Nucleotide	124
Desoxyribonuclease und Ribonuclease	125
Mononucleotidasen (Phosphomonoesterasen).	126
ATP- und NAD-abbauende Enzyme	126
Nucleosidasen und Nucleosid-Phosphorylasen	126

Abbau der Purinbasen	126
Abbau der Pyrimidinbasen	128
15. Störungen des Purinstoffwechsels	129
VII. Proteine	130
1. Chemische Struktur	130
Primärstruktur	130
Kettenkonformation	131
Proteinkonformation	134
2. Quartärstruktur von Proteinen	135
3. Klassifizierung der Proteine	135
Globuläre Proteine	136
Fibrilläre Proteine	136
4. Zusammengesetzte Proteine (Proteide)	137
Glykoproteine	137
Nucleoproteine	140
Phosphoproteine	140
Chromoproteine	140
Lipoproteine	140
Metalloproteine	140
5. Eigenschaften der Proteine.	140
Proteine als Ampholyte	140
Löslichkeit von Proteinen	141
Denaturierung	142
6. Molekulargewicht und Molekülform	142
Mol.-Gew. und osmotischer Druck	142
Mol.-Gew.-bestimmung durch Ultrazentrifugation	143
Mol.-Gew.-bestimmung durch Lichtstreuung	143
Molekülform.	145
7. Trennung von Proteingemischen	146
Trennung nach Löslichkeit	146
Trennung nach elektrischer Ladung	146
Trennung nach Molekulargewicht	146
Trennung nach Molekülgröße	147
VIII. Kohlenhydrate	148
1. Die Stoffklasse der Kohlenhydrate	148
2. Monosaccharide	148
Chemie und Eigenschaften der Glucose	150
α - und β -Form der Glucose	151
Mutarotation.	151
Konformationsformeln	152
Glykosidbindung	153
3. Oligosaccharide und Polysaccharide	154
Disaccharide und Oligosaccharide.	154
Polysaccharide	154
Nachweis von Zuckern und Trennung von Monosaccharid- gemischen	155
4. Stoffwechselwege der Glucose	157

5. Glykolyse und Gluconeogenese	157
Glucosetransport in die Zelle und Bildung von Glucose-6-phosphat	157
Glykolyse	158
Alkoholische Gärung	163
Bilanz der Glykolyse	163
Gluconeogenese	164
Bilanz der Gluconeogenese	165
Regulation der Glykolyse und Gluconeogenese	165
6. Pentosephosphatzyklus	166
Reaktionsmechanismus	166
Bilanz	170
Physiologische Bedeutung und Regulation	170
7. Glykogen	171
Chemie	171
Synthese und Abbau	173
Regulation von Synthese und Abbau von Glykogen	176
Glykogenspeicherkrankheiten	176
8. Spezielle Stoffwechselwege der Glucose	177
D-Glucuronsäure	177
Ascorbinsäurebiosynthese	178
Konjugierte Glucuronsäuren	179
Galaktose	180
D-Mannose, L-Fucose	181
D-Fructose	182
Aminozucker	184
Neuraminsäure	184
9. Saure Mucopolysaccharide	187
10. Polysaccharide der Bakterienzellwand	189
Murein	190
Polysaccharide gramnegativer Bakterien	191
IX. Lipide	193
1. Biologische Funktion und Klassifizierung	193
Funktion	193
Klassifizierung	194
2. Chemie und Eigenschaften biogener Fettsäuren	194
3. Übersicht über den Stoffwechsel der Fettsäuren und Lipide.	196
4. Acyl-Coenzym-A-Verbindungen	197
5. Synthese und Abbau von Fettsäuren	198
Fettsäuresynthese	198
Fettsäureabbau	200
Energiegewinnung beim Fettsäureabbau	201
Regulation der Fettsäuresynthese	201
6. Entstehung und Abbau von Ketonkörpern	202
Ketogenese	202
Ketolyse	204
7. Stoffwechsel der ungesättigten Fettsäuren	205
Biosynthese	205
Abbau	205

8. Neutralfette (Triglyceride, Triacylglycerine)	206
Biosynthese	206
Abbau	208
9. Glycerinphosphatide	208
Lecithinbiosynthese	208
Cholinbiosynthese	209
Inositphosphatidbiosynthese	210
Plasmalogene	210
Abbau der Glycerinphosphatide	211
10. Sphingolipide	211
Sphingosinbiosynthese	211
Sphingomyelin	212
Sphingoglykolipide	212
Abbau	213
11. Steroide	214
Stoffklasse der Steroide	214
Cholesterinbiosynthese	214
Stereochemie der Steroide	217
Endogene Cholesterinbiosynthese und Nahrungscholesterin	218
Regulation der Cholesterinbiosynthese	219
Stoffwechselwege des Cholesterins	219
Biosynthese der Gallensäuren	220
Sterane als Naturstoffe	221
12. Carotinoide	222
Biosynthese	223
Chemische Struktur	223
Weitere Polyisoprenoide	225
13. Ablagerung und Mobilisierung von Lipiden, Lipidspeicher- krankheiten	225
X. Porphyrine	228
1. Chemie und Nomenklatur	228
2. Porphyrinbiosynthese	229
Hämbiosynthese	229
Regulation.	229
Störungen der Porphyrinbiosynthese	231
3. Porphyrinproteine	232
Hämoproteine	233
Eisenporphyrinproteine der Atmungskette (Cytochrome)	234
Eisenporphyrin-Enzyme	235
4. Abbau	236
Bildung der Gallenfarbstoffe	236
Pathophysiologie der Gallenfarbstoffe	237
XI. Citratzyklus	239
1. Bedeutung	239
2. Oxydation des Pyruvats	240
3. Reaktionen und Enzyme.	241
4. Regulation.	243

5. Beziehungen des Citratzyklus zu anabolen und katabolen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels	244
6. Nebenwege und Kurzschlüsse	245
XII. Biologische Oxydation	248
1. Prinzip der Atmungskette	248
2. Redoxpotentiale der Enzyme der Atmungskette.	248
3. Wasserstoff- und Elektronentransport in den Mitochondrien	248
4. Energieübertragung in der Atmungskette	259
5. Regulation der Atmungskette	251
6. Enzyme der Atmungskette.	151
NAD bzw. NADP als Coenzym der Dehydrogenasen	151
Flavinenzyme	253
Ubichinon	254
Cytochrome	254
7. Hemmstoffe der Atmungskette	254
8. Mikrosomaler Wasserstoff- bzw. Elektronentransport	255
9. Sauerstoff-aktivierende Enzyme	256
Oxydasen	256
Dioxygenasen (Pyrrolasen)	256
Monooxygenasen (Hydroxylasen)	257
10. Peroxidasen und Katalase	257
XIII. Wasserhaushalt	258
1. Wasser als Lebensfaktor	258
2. Physikalische und chemische Eigenschaften des Wassers	259
3. Funktionen des Wassers	260
4. Funktionelle Verteilung des Wassers	262
5. Wasseraustausch	263
6. Bilanz des Wasserhaushaltes	264
7. Niere und Wasserhaushalt	265
8. Störungen des Wasserhaushaltes	265
XIV. Mineralhaushalt	267
1. Elektrolythaushalt	267
Gibbs-Donnan-Effekt	268
Selektive Ionenverteilung durch aktiven Transport	269
2. Säure-Basenhaushalt	270
Hydrogencarbonat enthaltendes Puffersystem	270
Phosphat-Puffersystem	271
Hämoglobin-Puffersystem	271
Proteinat-Puffersystem	272
3. Acidose und Alkalose	272
Metabolische Acidose	272
Respiratorische Acidose	273
Experimentelle Acidose	273
Metabolische Alkalose.	273
Respiratorische Alkalose	273

4. Regulation des Säure-Basenhaushaltes	273
Regulation durch die Atmung	273
Regulation durch die Niere	274
Regulation durch die Leber	274
5. Natrium, Kalium, Chlorid	274
Salzsäurebildung und Sekretion im Magen	276
6. Magnesium	276
7. Calcium, Phosphat	277
Calciumresorption	278
Calcium und Phosphat im Blut	278
Calcium und Phosphat im Skelett	278
Intrazelluläre Phosphatverteilung	278
Ausscheidung	278
8. Schwefel	279
9. Eisen	279
Eisenbestand des menschlichen Organismus	280
Eisenresorption	280
Eisentransport im Blutserum	281
Bildung des Funktionseisens	281
Eisenspeicherung	281
Eisenausscheidung	282
Störungen des Eisenstoffwechsels	282
Ökonomie des Eisenstoffwechsels	283
10. Spurenelemente	283
Kupfer	283
Zink	284
Mangan	284
Cobalt	285
Molybdän	285
Weitere Spurenelemente	285

B. Stoffwechselregulation

I. Prinzipien der Stoffwechselregulation	289
1. Selbstregulation durch Rückkopplung	289
Genetische Rückkopplung	290
Allosterische Rückkopplung	290
Hormonelle Rückkopplung	292
2. Regulation durch Metabolitkonzentrationen	293
Begrenzende Substrat- und Coenzymkonzentration	293
Produktthemmung von Enzymen	293
3. Enzymkonkurrenz	294
Konkurrenz zweier oder mehrerer Enzyme um ein Substrat	294
4. Enzymaktivitätsänderung durch Enzyme.	294
II. Hormone	296
1. Einführung	296
Klassifizierung	296

Wirkungsweise	297
Regulation der Hormonwirkung	297
Medizinische Bedeutung der Hormone	298
2. Schilddrüsenhormone	299
Biosynthese	299
Stoffwechselwirkungen	299
Hyperthyreose	302
Hypothyreose	302
Abbau	303
Antithyreoidale Substanzen	303
3. Thyreotropin (TSH)	304
Chemie	304
Stoffwechselwirkungen	304
Unterfunktion	304
Regulation der Bildung und Ausschüttung von TSH	304
Exophthalmus-produzierende Substanz	304
4. Nebenschilddrüsenhormon (Parathormon)	305
Chemie	305
Stoffwechselwirkungen	305
Hyperparathyreoidismus	306
Hypoparathyreoidismus	306
Substanzen mit Parathormonwirkung	307
5. Thyreo-Calcitonin	307
Chemie	307
Stoffwechselwirkungen	307
Regulation des Calciumhaushaltes	307
6. Hormone des Nebennierenmarks (Katechinamine)	308
Biosynthese und Chemie	308
Biologische und Stoffwechsel-Wirkungen	309
Störungen der Adrenalinproduktion	310
Abbau	310
Regulation der Adrenalinausschüttung	310
Sympathikomimetika	311
7. Insulin	312
Chemie	312
Biosynthese und chemische Synthese	313
Wirkungsmechanismus	313
Hyperinsulinismus	314
Diabetes mellitus	316
Nachweis und quantitative Bestimmung des Insulins im Serum	317
Insulin-ähnliche Aktivität	317
Abbau	317
Orale Antidiabetika	318
Experimenteller Diabetes mellitus	318
8. Glukagon	319
Chemie	319
Stoffwechselwirkungen	319
Abbau	320

9. Wachstumshormon (STH)	320
Chemie	320
Biologische Wirkungen	320
Über- und Unterproduktion	322
10. Hormone der Nebennierenrinde (NNR)	322
Biosynthese und Chemie	322
Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide	324
Stoffwechselwirkungen der Mineralocorticoide	326
Überproduktion von Nebennierenrindenhormon	327
Fehlen bzw. Unterproduktion von Nebennierenrindenhormon	327
Stoffwechsel und Ausscheidung der Nebennierenrindenhormone	328
Funktionsdiagnostik der Nebennierenrindenhormone	328
11. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	329
Chemie	329
Stoffwechselwirkungen	329
Regulation der Nebennierenrindenhormonwirkung	330
12. Übersicht über Sexualhormone	331
Allgemeines	331
Beziehungen zwischen Gonaden und gonadotropen Hormonen	331
Chemie der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL)	332
13. Androgene	333
Biosynthese und Chemie	333
Stoffwechselwirkungen	333
Wechselwirkungen der Androgene und gonadotropen HVL-Hormone	335
Abbau und Ausscheidung	335
14. Östrogene und Gestagene	335
Biosynthese und Chemie der Östrogene	335
Stoffwechselwirkungen der Östrogene	336
Inaktivierung und Ausscheidung	337
Stoffwechselwirkungen der Gestagene	337
Zusammenwirkung von Gonadotropinen und Sexualhormonen bei der Frau	337
Orale Kontrazeptiva	339
15. Hormone des Hypophysenmittellappens (Pars intermedia)	339
Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)	339
Chemie	339
Biologische Wirkungen	340
16. Epiphysenhormon Melatonin	340
Biosynthese und Chemie	340
Biologische Wirkungen	340
17. Hormone des Hypophysenhinterlappens (HHL)	341
Chemie	342
Biologische Wirkungen des Oxytocins	242
Biologische Wirkungen des Vasopressins	343
Ausfallerscheinungen	343
Regulation der Adiuretinwirkung	343

18. Serotonin	344
Biosynthese und Chemie	344
Biologische Wirkungen	344
Abbau	344
19. Histamin	345
Biosynthese und Chemie	345
Biologische Wirkungen	345
Abbau	346
20. Erythropoietin	346
Chemie	346
Biologische Wirkungen	346
21. Plasmakinine	347
Biosynthese und Chemie	347
Biologische Wirkungen	347
Abbau	347
22. Renin-Angiotensin-System	347
Biosynthese und Chemie	347
Biologische Wirkungen	348
Klinische Bedeutung	348
23. Prostaglandine	349
Biosynthese und Chemie	349
Biologische Wirkungen	349
24. Relaxin	349
25. Neurohormone	350
26. Hormone des Gastro-Intestinaltraktes	350
III. Vitamine	351
1. Definition und Klassifizierung	351
Definition	351
Klassifizierung	352
2. Thiamin	353
Chemie	353
Biosynthese und Vorkommen	353
Stoffwechsel und Funktion	353
Bedarf und Mangelercheinungen	353
Therapie	354
3. Riboflavin	354
Chemie	354
Biosynthese und Vorkommen	354
Stoffwechsel und Funktion	354
Bedarf und Mangelercheinungen	355
4. Nicotinamid	356
Chemie	356
Biosynthese und Vorkommen	356
Stoffwechsel und Funktion	356
Bedarf und Mangelercheinungen	357
Therapie	357
5. Pantothersäure	358
Chemie	358
Biosynthese und Vorkommen	358

	Stoffwechsel und Funktion	358
	Bedarf und Mangelerscheinungen	359
6.	Biotin	359
	Chemie	359
	Biosynthese und Vorkommen	359
	Stoffwechsel und Funktion	359
	Bedarf und Mangelerscheinungen	360
7.	Folsäure	360
	Chemie	360
	Biosynthese und Vorkommen	361
	Stoffwechsel und Funktion	361
	Bedarf und Mangelerscheinungen	361
	Therapie	362
	Folsäureantagonisten	362
8.	Cobalamin	363
	Chemie	363
	Biosynthese und Vorkommen	364
	Stoffwechsel und Funktion	365
	Bedarf und Mangelerscheinungen	366
	Therapie	366
9.	Pyridoxin	366
	Chemie	366
	Biosynthese und Vorkommen	367
	Stoffwechsel und Funktion	367
	Bedarf und Mangelerscheinungen	367
10.	α -Liponsäure	368
	Chemie	368
	Vorkommen	368
11.	Phyllochinon	368
	Chemie	368
	Biosynthese und Vorkommen	369
	Stoffwechsel und Funktion	369
	Bedarf und Mangelerscheinungen	369
	Therapie und Toxizität	370
12.	Retinol	370
	Chemie	370
	Biosynthese und Vorkommen	371
	Stoffwechsel und Funktion	371
	Bedarf und Mangelerscheinungen	372
	Therapie und Toxizität	373
13.	Calcipherol	373
	Chemie	373
	Biosynthese und Vorkommen	373
	Stoffwechsel und Funktion	374
	Bedarf und Mangelerscheinungen	375
	Therapie	375
14.	Tocopherol	376
	Chemie	376
	Biosynthese und Vorkommen	376
	Stoffwechsel und Funktion	376

	Bedarf und Mangelercheinungen	377
	Therapie und Toxizität	377
15.	Ascorbinsäure	377
	Chemie	377
	Biosynthese und Vorkommen	378
	Stoffwechsel und Funktion	377
	Bedarf und Mangelercheinungen	379
	Therapie und Toxizität	379
16.	Vitaminähnliche Wirkstoffe	380

C. Organe und Gewebe

I.	Zelle und subzelluläre Strukturelemente	383
	1. Trennung subzellulärer Partikel	384
	2. Zellkern	386
	3. Mitochondrien	386
	4. Mikrosomenfraktion	387
	5. Lysosomen	388
	6. Zytoplasma	389
	7. Zellmembran	389
	8. Stofftransport durch die Zellmembran	389
	Passiver Transport	389
	Aktiver Transport	390
	Pinozytose und Phagozytose	391
II.	Blut	392
	1. Funktion und Inhaltsbestandteile	392
	2. Erythrozyten	393
	Stoffwechsel	393
	Hämoglobin	394
	CO-Hämoglobin	395
	Methämoglobin	395
	3. Blutgruppensubstanzen	396
	Das menschliche ABO-System	396
	Weitere menschliche Blutgruppensubstanzen	397
	4. Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten	398
	5. Blutplasma	398
	Chemische Zusammensetzung	398
	Blutplasmaproteine	399
	Lipide im Serum	401
	Enzyme im Serum	402
	Reststickstoff im Serum	403
	Blutzucker	403
	6. Blutgerinnungssystem	404
	Fibrinolyse	406
	Gerinnungshemmende Faktoren	406
	Blutgerinnungsstörungen	407

III. Leber	409
1. Die Leber im Intermediärstoffwechsel	409
Aminosäure- und N-Stoffwechsel	409
Lipidstoffwechsel	409
Kohlenhydratstoffwechsel	409
2. Konjugations- und Detoxikationsreaktionen	410
Bildung von Glucuroniden	410
Bildung von Schwefelsäureestern	410
Glycinkonjugation	410
Acetylierungsreaktion	411
Mercaptursäurebildung	411
Weitere Konjugationsreaktionen	411
Entgiftung durch chemische Veränderung	412
3. Bildung und Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit	413
Lebergalle und Blasengalle	413
Bildung der Gallensäuren	414
Funktion der Gallenflüssigkeit	414
Gallenfarbstoffe im Blut	416
4. Leberfunktionsproben	416
Verminderung der Syntheseleistung	416
Verwertungsstörungen	417
Sekretionsstörungen	417
Enzymdiagnostik der Leber	417
5. Fettleber und lipotrope Faktoren	418
IV. Ernährung. Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen 420	
1. Ernährung und Nahrungsstoffe.	420
Ernährungsnormen	420
Kalorimetrie	421
Grundumsatz	421
2. Verdauungssekrete	422
Speichel	422
Magensaft	422
Pankreassekret	423
Dünndarmsekret	424
Gallenflüssigkeit	426
3. Abbau und Resorption von Nahrungsstoffen	426
Proteine.	427
Lipide	428
Kohlenhydrate	429
Erbliche Störungen des intestinalen Kohlenhydratabbaus.	430
Nucleinsäuren	431
4. Bakterielle Abbauvorgänge im Intestinaltrakt und Bildung der Faeces	431
V. Niere und Urin	433
1. Funktion	433
2. Harnbildung und Regulation der Nierentätigkeit	433

Durchblutung und Filtration	433
Isoosmotische Rückresorption und Sekretion im proximalen Tubulussystem	434
Resorption und Sekretion im distalen Tubulus	434
3. Kontrolle der Nierentätigkeit	435
4. Störungen der Nierentubulusfunktion	435
5. Zusammensetzung des Harns.	436
Normale Bestandteile	436
Pathologische Harnbestandteile	437
Harnkonkremente	438
6. Nierenfunktionprüfungen	439
Clearance	439
Farbstoffausscheidung	440
7. Künstliche Niere	440
VI. Muskelgewebe	441
1. Baubestandteile.	441
Proteine	441
Glykogen	442
Energiereiche Phosphate.	442
Kalium-Natrium-Gehalt	442
2. Energiestoffwechsel des Muskels	442
Kreatinkinaseaktion	443
Adenylatkinaseaktion	444
3. Erregung, Kontraktion, Relaxation	445
4. Klinisch-chemische Diagnostik von Muskelerkrankungen	447
VII. Nervengewebe.	448
1. Chemische Zusammensetzung	448
Nucleinsäuren	448
Proteine und Aminosäuren.	449
Lipide	449
Kohlenhydrate	450
2. Energiestoffwechsel	450
3. Nervenleitung und Erregungsstoffe	451
Ionenbewegung während der Erregungsleitung.	451
Acetylcholin	452
Serotonin	453
γ -Aminobuttersäure	454
VIII. Binde- und Stützgewebe	455
1. Stoffwechsel und Bausteine des Bindegewebes	455
Kollagen	456
Elastin	458
Saure Mucopolysaccharide	459
2. Knochen und Knochenbildung	461
3. Störungen des Bindegewebsstoffwechsels	463

IX. Wachstum und Abwehr	465
1. Wachstum und Differenzierung	465
2. Bösartiges Wachstum	466
3. Immunchemie	468
Antikörper	468
Antigene	470
Immuntoleranz	471
 Bibliographie	 473
 Namen und Daten zur historischen Entwicklung der Biochemie .	 480
 Sachverzeichnis	 483

Nomenklatur

Die Internationale Union für Reine und Angewandte Chemie (IUPAC = International Union for Pure and Applied Chemistry) und die Internationale Union für Biochemie (IUB) haben 1965 vorläufige Regeln für die Verwendung von **Abkürzungen** und **Symbolen chemischer Namen** herausgegeben, die in der biologischen Chemie von Interesse sind. Obwohl grundsätzliche Bedenken gegen die Verwendung von Abkürzungen erhoben werden können, hat sich ihre Einführung als nützlich erwiesen. Häufige Wiederholungen unhandlicher Ausdrücke (besonders in Gleichungen, Tabellen und Abbildungen) können dadurch vermieden werden. Auch die Darstellung großer Moleküle erfordert oft eine abgekürzte Schreibweise. Klarheit und Eindeutigkeit sind jedoch Voraussetzung für Verwendung von Abkürzungen. Die in diesem Buch verwendeten Abkürzungen folgen den Regeln der IUPAC und IUB. Zusätzlich aufgenommene Abkürzungen und Abweichungen von diesen Regeln sind in der Tabelle der Abkürzungen durch*) gekennzeichnet.

Bei der Darstellung organischer Säuren, saurer und basischer Gruppen in chemischen Formeln wurde in der Regel der Ionisationszustand **nicht** berücksichtigt. Aus Gründen der Vereinfachung wurde jeweils der nicht ionisierte Zustand dargestellt, obwohl organische Säuren bei physiologischem pH fast ausschließlich als Anionen vorliegen. Dem entspricht eine allgemeine Konvention, vom Citratzyklus und Zitronensäurezyklus zu sprechen. Auch hier werden Säuren und Anionen als Synonyma gebraucht (Milchsäure = Lactat, Brenztraubensäure = Pyruvat, Glutaminsäure = Glutamat usw.). Im Sprachgebrauch hat sich zunehmend die Benennung der anionischen Form organischer Säuren durchgesetzt. Eine Ausnahme machen Säuren, bei denen die Benennung als Anion sprachlich nicht möglich (z. B. Aminosäuren) oder nicht gebräuchlich (z. B. Neuraminsäure) ist.

Nach einem Vorschlag der IUB erhält ein **Enzym** einen **systematischen Namen** und eine fünfstellige Codenummer, wenn die von diesem Enzym katalysierte Reaktion und der Reaktionstyp bekannt sind. Der systematische Name wird nach den auf S. 27 beschriebenen Regeln gebildet. Neben den systematischen Namen werden

Trivialnamen angegeben, die wegen ihrer Kürze für den **allgemeinen Gebrauch** empfohlen und auch hier benutzt werden.

In der chemischen Nomenklatur ist die Endung „id“ für alle binären anorganischen Verbindungen charakteristisch (z. B. Natriumhydroxid, Wasserstoffperoxid). Diese Benennung hat keinen Einfluß auf Bezeichnungen wie **Oxydation** und **oxydieren**, die nichts mit binären Verbindungen zu tun haben. Die Schreibweise „Oxidation“ bzw. „oxidieren“ hat sich jedoch teilweise eingebürgert.

Reaktionsschemata

Chemische Reaktionen sind durch einen **Reaktionspfeil** (\longrightarrow) gekennzeichnet. Er gibt die jeweils darzustellende Reaktionsrichtung an, schließt jedoch die Reversibilität der Reaktion nicht aus. Soll der reversible Charakter der Reaktion betont werden, so sind die Reaktionspartner durch zwei in entgegengesetzte Richtung weisende Reaktionspfeile verbunden (\longleftrightarrow). Reaktionsfolgen, bei denen ein (oder mehrere) Zwischenprodukt(e) nicht in die schematische Darstellung aufgenommen wurde(n), sind durch einen unterbrochenen Reaktionspfeil (\dashrightarrow) gekennzeichnet. Ein gestrichelter Reaktionspfeil (\cdashrightarrow) bezeichnet einen Stoffwechsel**nebenweg** oder gibt an, daß die Reaktion nur unter bestimmten — im Stoffwechsel meist nicht gegebenen — Bedingungen reversibel ist.

Ist bei Enzym-katalysierten Reaktionen das Enzym angegeben, steht es — eingerahmt — jeweils rechts neben oder über dem (den) Reaktionspfeil(en). Bei Teilnahme eines Coenzym, eines Cosubstrats und/oder anderer Cofaktoren an einer Enzym-katalysierten Reaktion sind diese in abgekürzter Schreibweise dargestellt, und die Reaktionsrichtung ist durch einen zusätzlichen **gewinkelten Reaktionspfeil** ($\nearrow\searrow$) kenntlich gemacht. Ist die Reaktion reversibel, und wird sie durch das gleiche Enzym katalysiert, so gilt der gewinkelte Reaktionspfeil auch für die Rückreaktion ($\overleftarrow{\nearrow\searrow}$). Enzyme, Coenzyme und andere Cofaktoren (z. B. H_2O , Amino-, Methylgruppen usw.) sind jedoch nur insoweit angegeben, als es für die jeweilige Darstellung und deren Verständnis wesentlich ist.

Tabelle der Abkürzungen

*) bezeichnet Abkürzungen, die **nicht** in der von der IUPAC bzw. IUB empfohlenen Abkürzungstabelle enthalten sind.

1. Symbole für monomere Einheiten in Makromolekülen oder in phosphorylierten Verbindungen

Symbol	monomere Einheit
A	Adenosin
Ala	Alanin
Arg	Arginin
Asp	Asparaginsäure
*Asp-NH ₂	Asparagin
C	Cytidin
Cys ₁ oder Cys ₂	Cystin (halb)
Cys	Cystein
d	„desoxy“ in Kohlenhydraten und Nucleotiden
dRib	2-Desoxyribose
Fru	Fructose
Gal	Galaktose
Glc	Glucose (auch G, wenn keine Verwechslung mit Guanosin möglich ist)
G	Guanosin
GlcA	Gluconsäure
GlcN	Glucosamin
GlcNAc	N-Acetylglucosamin
GlcUA	Glucuronsäure
Glu	Glutaminsäure
*Glu-NH ₂	Glutamin
Gly	Glycin (bzw. Glykokoll)
His	Histidin
Hyl	Hydroxylysin
Hyp	Hydroxyprolin

Symbol	monomere Einheit
I	Inosin
Ile	Isoleucin
Leu	Leucin
Lys	Lysin
Man	Mannose
Met	Methionin
NANA	N-Acetylneuraminsäure
Orn	Ornithin
*Ⓟ	anorganisches Phosphat
*Ⓟ—	Phosphoryl-(Esterphosphat)
*Ⓟ—Ⓟ	Pyrophosphat (Diphosphat)
*Ⓟ—Ⓟ—	Pyrophosphoryl-(Diphosphatester)
Phe	Phenylalanin
Pro	Prolin
Rib	Ribose
Ser	Serin
Thr	Threonin
Trp	Tryptophan (auch Try)
T	Thymidin
dT	Desoxyribosylthymidin
Tyr	Tyrosin
U	Uridin
Val	Valin

2. Abkürzungen für halbsystematische oder Trivialnamen

Acetyl-CoA	Acetylcoenzym A
ACTH	Adrenocorticotropin, adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
AMP	Adenosin-5'-phosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
CDP	Cytidin-5'-diphosphat
CMP	Cytidin-5'-phosphat
CoA	freies Coenzym A
*—CoA	Coenzym A in Thioesterbindung
*— CoA	Coenzym A in Thioesterbindung (in Formeln)
CTP	Cytidin-5'-triphosphat

DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOPA	Dihydroxy-phenylalanin
FAD	Flavinadenindinucleotid
FMN	Riboflavin-5'-phosphat
GDP	Guanosin-5'-diphosphat
GMP	Guanosin-5'-phosphat
GSH	Glutathion
GSSG	oxydiertes Glutathion
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
*[H]	$H^+ + e^-$
HHL	Hypophysenhinterlappen
Hb, HbCO, HbO ₂	Hämoglobin, Kohlenmonoxid-hämoglobin, Oxyhämoglobin
IDP	Inosin-5'-diphosphat
IMP	Inosin-5'-phosphat
ITP	Inosin-5'-triphosphat
*I. P.	Isoelektrischer Punkt
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NAD	NAD ⁺ , Nicotinamidadenindinucleotid (früher DPN)
*NADH ₂	NADH + H ⁺ , reduziertes NAD
NADP	NADP ⁺ , Nicotinamidadenindinucleotid- phosphat (früher TPN)
*NADPH ₂	NADPH + H ⁺ , reduziertes NADP
NMN	Nicotinamidmononucleotid
NNR	Nebennierenrinde
PAPS	3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat
RNA	Ribonucleinsäure
STH	Somatotropes Hormon
UDP	Uridin-5'-Diphosphat
UDPG	Uridin-5'-diphosphat-glucose
UMP	Uridin-5'-phosphat
UTP	Uridin-5'-triphosphat

3. Symbole in der Enzymkinetik

v	Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion
V	Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion bei Substratsättigung (= Maximalgeschwindigkeit)

K_m	MICHAELIS-Konstante. Substratkonzentration, bei der $v = V/2$ ist.
K_s	Substratkonstante. Geschwindigkeits-(Dissoziations-)konstante der Reaktion $E + S \rightleftharpoons ES$
K_i	Inhibitorkonstante. Geschwindigkeits-(Dissoziations-)konstante der Reaktion $E + I \rightleftharpoons EI$
k_{+n}, k_{-n}	Geschwindigkeitskonstanten der Hin- und Rückreaktion beim n.Schritt einer enzymatischen Reaktion
U	Enzymeinheit. Eine Einheit ist die Menge eines Enzyms, welche die Umwandlung von $1 \mu\text{Mol}$ Substrat/Min. unter definierten Bedingungen katalysiert.

4. Allgemeine Abkürzungen und Symbole

Å	Angström-Einheit ($1 \text{ Å} = 10^{-10}\text{m}$)
Abb.	Abbildung
Atm	Atmosphäre ($1/760 \text{ Atm} = 1 \text{ Torr} = 1 \text{ mm Hg}$)
e^-	Elektron
g	Erdbeschleunigung (Fallbeschleunigung) = $9,81 \text{ m/sec}^2$
Kap.	Kapitel
Min.	Minute
Mol.-Gew.	Molekulargewicht
Std.	Stunde
Stdn.	Stunden
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett
z. T.	zum Teil
Ø	Durchmesser
>	größer als
<	kleiner als
~	„energiereiche“ Bindung

Weitere Abkürzungen und Symbole im Text.

Häufig benutzte Einheiten

a) Vielfache und Teile von Einheiten

k Kilo (10^3)	m milli (10^{-3})
M Mega (10^6)	μ mikro (10^{-6})
G Giga (10^9)	n nano (10^{-9})
T Tera (10^{12})	p pico (10^{-12})

b) Grundeinheiten

m	Meter
g	Gramm
sec	Sekunde

c) Masseeinheiten

Mol	Molekulargewicht (Molekülmasse) in Gramm (Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ Molekülen).
Val	Äquivalentgewicht in Gramm, Grammäquivalent (= Mol/Wertigkeit, Ionenmasse mit insgesamt $6,023 \cdot 10^{23}$ Valenzen).
g-Atom	Atomgewicht (Atommasse) in Gramm, Grammatom (Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ Atomen).
Osm	Osmol, Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ gelösten osmotisch wirksamen Teilchen, identisch mit Mol, wenn keine Dissoziation in Lösung vorliegt.
l	Liter, ein kg Wasser der Dichte bei $3,98^\circ \text{C}$ und 760 Torr.

d) Konzentrationseinheiten

M	Eine Lösung, die ein Mol eines gelösten Stoffes/1000 ml Gesamtlösung enthält, wird als molare Lösung (M) bezeichnet.
---	--

- N Eine Lösung, die ein Val eines gelösten Stoffes/1000 m/ Gesamtlösung enthält, wird als normale Lösung (N) bezeichnet.
- mg/100 g mg des gelösten Stoffes in 100 g Gesamtlösung. Bei Angabe für Organe oder Gewebe wird das Frischgewicht oder Trockengewicht des Organs mit dem Gewicht der Gesamtlösung gleichgesetzt.
- mg/100 m/ mg des gelösten Stoffes in 100 m/ Gesamtlösung (z. B. Blut, Plasma, Serum, Harn).

A. Stoffe und Stoffwechsel

- I. Bauprinzip und Stoffwechsel
lebender Organismen
- II. Kinetik und Energetik
biochemischer Reaktionen
- III. Enzyme
- IV. Coenzyme
- V. Aminosäuren
- VI. Nucleinsäuren
- VII. Proteine
- VIII. Kohlenhydrate
- IX. Lipide
- X. Porphyrine
- XI. Citratzyklus
- XII. Biologische Oxydation
- XIII. Wasserhaushalt
- XIV. Mineralhaushalt

I. Bauprinzip und Stoffwechsel lebender Organismen

1. Chemische Zusammensetzung

Am Aufbau lebender Organismen haben die Verbindungen des Kohlenstoffs — die „organischen Verbindungen“ — wesentlichen Anteil. Alle organischen Grundbausteine des Tier- und Pflanzenreiches und der Mikroorganismen sind Kohlenstoffverbindungen. Der in der „Biosphäre“ in dieser Form enthaltene Kohlenstoff beträgt etwa $2,7 \cdot 10^{11}$ t. Die große Zahl organischer Verbindungen kann durch die Elektronenstruktur des Kohlenstoffs erklärt werden. Mit seinen vier Valenzelektronen vermag er vier starke kovalente Bindungen auszubilden und zwar nicht nur in unbeschränktem Maße mit weiteren Kohlenstoffatomen, sondern auch mit Atomen anderer Elemente. In den biogenen Kohlenstoffverbindungen sind neben dem **Kohlenstoff** vor allem **Wasserstoff**, **Stickstoff** und **Sauerstoff** enthalten. Sie sind zusammen mit über 90% am Aufbau der belebten Materie beteiligt.

Vergleich der stofflichen Zusammensetzung des Menschen (Durchschnittswerte des Gesamtorganismus) und der Hefezelle (*Saccharomyces cerevisiae*)

Baubestandteile	Beispiele	g/100 g	
		Mensch (70 kg)	Hefezelle
Wasser		60	65
stickstoffhaltige Verbindungen	Nucleinsturen, Nucleotide, Proteine, Peptide, Aminosuren, Porphyrine u.a.	19	18
Fettstoffe (Lipide)	Neutralfette, Phospholipide, Sterine, Carotinoide	15	0,5
Kohlenhydrate	Polysaccharide, Monosaccharide und Derivate	1	13
Anorganische Bestandteile (Mineralien)	K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Chlorid, Phosphat, Carbonat, Sulfat, Spurenelemente	5	3,5

Trotz der Vielgestaltigkeit ihrer Formen besitzen alle lebenden Organismen* eine gemeinsame strukturelle und funktionelle Organisationseinheit: die Zelle. Mikroorganismen (Bakterien, Amöben usw.) bestehen aus einer Zelle, höhere Organismen sind Vielzeller, deren Zellen zu Zellverbänden (Organe, Gewebe) zusammengeschlossen sind und auf diese Weise differenzierte Leistungen vollbringen oder spezielle Funktionen ausüben. Der Mensch besteht aus 10^{13} — 10^{14} Zellen (ohne Blutzellen).

Alle lebenden Organismen besitzen eine im Prinzip ähnliche chemische Zusammensetzung. Die Grundbausteine Nucleinsäuren und Proteine finden sich in gleicher Weise und auch in angenähert konstantem Mengenverhältnis sowohl beim Einzeller wie beim Vielzeller. Ein Vergleich der „chemischen Zusammensetzung“ des erwachsenen Menschen und der Hefezelle — wie ihn die Tabelle auf S. 3 wiedergibt — macht dies deutlich. Die Konstanz des Anteils an stickstoffhaltigen Verbindungen, an denen die Proteine zu etwa 70—80% und die stickstoffhaltigen Basen der Nucleinsäuren zu etwa 15% beteiligt sind, ist bemerkenswert. Lipide und Kohlenhydrate sind weitere Zellbausteine. Auch anorganische Stoffe (Mineralien) gehören zu den regelmäßigen und integrierenden Bestandteilen lebender Organismen.

2. Stoffwechsel als Merkmal lebender Organismen

Es ist ein Kennzeichen des Lebens, daß sich die Bestandteile der lebenden Materie in einem ständigen Aufbau, Abbau und Umbau befinden und dieser Prozeß die ständige Zufuhr von Energie erfordert. Während die chemische Struktur vieler in Pflanzen und Tieren vorkommenden Verbindungen der **organischen Chemie** schon lange bekannt sind, beschreibt die **Biochemie** die chemischen Prozesse, durch die sich die Stoffumwandlungen in lebenden Organismen vollziehen, und die Energiequellen, die hierfür nutzbar gemacht werden. Die Biochemie versucht ferner, eine Antwort auf die Frage zu geben, nach welchem chemischen Organisationsprinzip die Zelle aufgebaut ist, wie die zahlreichen gleichzeitig in einer Zelle ablaufenden Reaktionen koordiniert werden, welche chemischen Vorgänge mit der Zellteilung und Zelldifferenzierung verbunden sind und welche Regulationsmechanismen bei dem ständigen Materie- und Informationsaustausch der Zelle mit ihrer Umgebung und bei der Konstanthaltung des Stoffwechsels bei Vielzellern wirksam werden.

Alle Lebensäußerungen, alle Stoffwechselfvorgänge lassen sich auf chemische Reaktionen zurückführen. Ihre Kenntnis ist von elementarer Bedeutung für alle biologischen Naturwissenschaften und grundlegend für das Verständnis aller Lebensvorgänge. Auch für die Medizin sind sie von großer Wichtigkeit, da sich nicht nur viele physiologische Funktionen auf der Basis der Biochemie deuten lassen, sondern auch zahlreiche Erkrankungen ihre Ursache in fehlenden oder gestörten Reaktionen des Stoffwechsels haben und als „molekulare Pathologie“ ein

* Viren werden als separate Phänomene des Lebens betrachtet (Kap. Nucleinsäuren, S. 93).

neues, jedoch erst in den Anfängen stehendes Teilgebiet der Medizin bzw. der Biochemie geworden sind.

Der Energiebedarf lebender Organismen ist dadurch bedingt, daß ihre chemische Gesamtstruktur ein thermolabiles System darstellt, das durch ununterbrochene Energiezufuhr auf einem bestimmten Energieniveau gehalten bzw. ständig erneuert werden muß. Außerdem verbrauchen lebende Organismen andauernd Energie, wie etwa durch geleistete mechanische Arbeit, exergonische chemische Synthesen oder Stofftransport gegen ein Konzentrationsgefälle. Der Warmblüter benötigt weitere Energie zur Aufrechterhaltung seiner Körpertemperatur. Die hierfür notwendige Energie wird durch chemische Reaktionen des Stoffwechsels gedeckt. Sie vollziehen sich nach den Grundgesetzen der Thermodynamik, die in gleicher Weise für lebende Organismen wie für die unbelebte Natur gelten. Der Prozeß der Energiegewinnung besteht im Prinzip darin, daß die in den chemischen Bindungen der Nahrungsstoffe enthaltene Energie z. T. als „freie Energie“, z. T. als Wärme gewonnen wird.

3. Die Zelle als Zentrum des Stoffwechsels

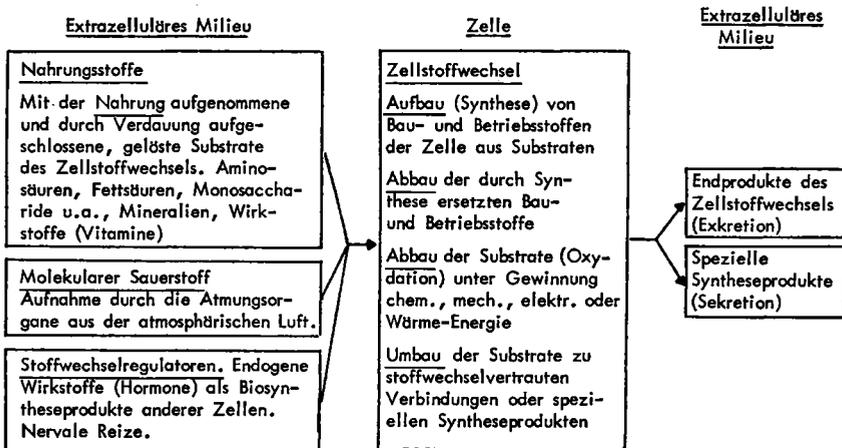
Viele biochemische Reaktionen werden von einzelligen Lebewesen in gleicher Weise ausgeführt wie von Vielzellern. Obgleich sich in vielzelligen Lebewesen im Laufe der Entwicklung eine Differenzierung zu ganz verschiedenen Zelltypen mit Spezialfunktionen und Fähigkeit zu charakteristischen Stoffwechselleistungen vollzogen hat, ist die Einzelzelle immer ein autonomes Stoffwechselzentrum, das auch für sich allein — z. B. in der Zellkultur — über längere Zeit lebens- und teilungsfähig bleiben kann.

Jede Zelle nimmt zur Aufrechterhaltung ihres Stoffwechsels ständig — wenn auch mit wechselnder Geschwindigkeit — organische und anorganische Substanz aus dem sie umgebenden Medium auf. Substanzen, die im Stoffwechsel der Zelle durch chemische Reaktionen verändert werden, bezeichnet man als **Substrate**. Bevorzugte organische Substrate tierischer Zellen sind Glucose, Aminosäuren und Fettsäuren. Die Abbildung auf S. 6 gibt ein Schema des allgemeinen Stoffwechsels einer „idealisierten“ tierischen Zelle.

Die Glucose ist in Form ihrer polymeren Verbindungen (Cellulose, Stärke u. a.) die bei weitem häufigste organische Verbindung der Erde. Von den Fettsäuren (Monocarbonsäuren der aliphatischen Reihe) und den Aminosäuren (α -Aminocarbonsäuren) gibt es je 20 bis 30 verschiedene biologisch wichtige Vertreter. Dazu kommen zahlreiche andere organische Verbindungen, die von der Zelle verwertet („metabolisiert“) werden können. Ihre Chemie und ihr Stoffwechsel ist in den folgenden Kapiteln abgehandelt.

Die meisten vom Menschen mit der **Nahrung** aufgenommenen Substrate des Zellstoffwechsels sind dort nicht in freier Form vorhanden, sondern müssen erst durch die Verdauungsenzyme des Magen-Darmkanals aufgeschlossen werden. In den Hauptnahrungsmitteln liegen sie in komplexer Form als Eiweiße (= Proteine), Nucleinsäuren, Fette (= Lipide) und Zucker (= Kohlenhydrate) vor. Die Be-

Schematische Darstellung des Stoffwechsels einer tierischen Zelle



zeichnung Proteine, Nucleinsäuren, Lipide und Kohlenhydrate sind Sammelbegriffe für die großen Stoffklassen, aus denen die lebenden Organismen aufgebaut sind, die sie in ihrem Stoffwechsel „umsetzen“ und aus denen oder deren Bruchstücken die Zellen Energie gewinnen und ihre spezifischen Syntheseprodukte herstellen.

Die beim Abbau der Substrate gewonnene **Energie** benötigt die Zelle für Syntheseleistungen, d. h. für die Erneuerung ihrer chemischen Bausteine, die Aufrechterhaltung ihrer Temperatur, aber auch zur Produktion spezifischer Stoffwechselprodukte, die von der Zelle abgegeben (sezerniert) werden, um im Organismus weitere Funktionen zu erfüllen. Die Bildung der Verdauungsenzyme, der Hormone und der Gallenflüssigkeiten sind Beispiele für spezifische Stoffwechselleistungen, die nur von bestimmten Zellen ausgeführt werden können.

Bei der Energiegewinnung fallen als Endprodukte des Stoffwechsels Kohlensäure und Wasser, z. T. auch stickstoffhaltige Verbindungen oder Stoffwechselzwischenprodukte wie Milchsäure und (bei der Hefezelle) Alkohol an. Sie können jedoch z. T. von anderen Zellen des gleichen Organismus weiter „verstoffwechselt“ (metabolisiert) werden.

Die Energiegewinnung erfolgt bei höher entwickelten Organismen vorzugsweise durch eine stufenweise Oxydation der Substrate des Zellstoffwechsels, bei der schließlich eine Übertragung von Elektronen auf molekularen Sauerstoff erfolgt (Kap. Biol. Oxydation, S. 246). Die Gewinnung von Energie kann jedoch auch ohne Mitwirkung von Sauerstoff vor sich gehen wie z. B. bei der Glykolyse oder Gärung (Kap. Kohlenhydrate, S. 157).

Regulation und Koordination aller in der Zelle ablaufenden Stoffwechselprozesse sind ein charakteristisches Merkmal lebender Systeme. Sie dienen der Aufrechterhaltung des Ordnungszustandes der Zelle und umfassen zahlreiche Kontroll- und Regelmechanismen, die ihren Sitz z. T. in der Zelle selbst haben, bei vielzelligen Organismen jedoch auch durch nervale Reize und Hormone — also extrazelluläre Faktoren — gesteuert werden.

II. Kinetik und Energetik biochemischer Reaktionen

Die Kenntnis der Gesetzmäßigkeit chemischer Reaktionen ist die Voraussetzung für das Verständnis der in lebenden Organismen ablaufenden biochemischen Prozesse. Zahlreiche Reaktionen, die im Reagenzglas nur unter Abgabe oder Aufnahme großer Energiemengen (Wärme), unter hohem Druck oder unter beträchtlicher Volumenänderung ablaufen, finden auch in der lebenden Zelle statt. Sie verlaufen hier jedoch bei (nahezu) konstanter Temperatur, konstantem Druck und ohne Volumenänderung.

Die Triebkraft einer chemischen Reaktion, die dabei erfolgende Energieänderung und die Einstellung des Gleichgewichtes der Reaktionspartner sind jedoch im Reagenzglas („in vitro“) wie im lebenden Organismus („in vivo“) identische und für jede Reaktion konstante Größen, die den Gesetzen der **Thermodynamik** unterliegen. Die Thermodynamik (Energetik) chemischer Reaktionen unter biologischen Bedingungen vereinfacht sich aber dadurch, daß hier im allgemeinen die Änderung von Druck, Volumen und Temperatur so geringfügig sind, daß sie nicht berücksichtigt zu werden brauchen.

In der Geschwindigkeit chemischer oder biochemischer Reaktionen können große Unterschiede bestehen. Während sich Neutralisationsreaktionen und die meisten Ionenreaktionen „unmeßbar schnell“ (10^{-10} — 10^{-11} sec) vollziehen, verlaufen viele Reaktionen der organischen Chemie und der Biochemie wesentlich langsamer. Der zeitliche Ablauf einer chemischen Reaktion wird durch die Gesetze der **Kinetik** beschrieben.

1. Kinetik

Die **Geschwindigkeit** einer chemischen Reaktion (v) wird im allgemeinen aus der Änderung der Konzentration des reagierenden Stoffes oder Produktes (dc) in der Zeiteinheit (dt) bestimmt und in der Dimension $\text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ angegeben.

$$v = \frac{-dc}{dt}$$

c = initiale Konzentration des Stoffes ($\text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$)

t = Zeit (sec)

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist das Produkt aus der **Reaktionskonstanten** oder **Geschwindigkeitskonstanten** (k) und der Konzentration (c): $v = k \cdot c$. Die Geschwindigkeitskonstante gibt den Prozentsatz der wirksamen Zusammenstöße der bei der Reaktion beteiligten Moleküle an. Die Geschwindigkeit einer Reaktion kann sich jedoch mit der Zeit charakteristisch ändern. Dies führt zur Unterscheidung verschiedener Reaktionstypen.

1. Ist die Geschwindigkeit unabhängig von c , so wird in der Zeiteinheit jeweils eine konstante Menge des reagierenden Stoffes umgesetzt, und die Reaktionsgeschwindigkeit ändert sich nicht mit der Zeit. Solche Reaktionen werden als Reaktionen **nullter Ordnung** bezeichnet

$$-\frac{dc}{dt} = k_{0, \text{ Ordnung}} \cdot$$

2. Die Geschwindigkeit ist abhängig von c , ändert sich also je nach der Menge des noch vorhandenen Stoffes und nimmt daher mit der Zeit ab. Da dies für eine Reaktion gilt, bei der nur Moleküle gleicher Art zusammenstoßen, wird sie als **monomolekulare Reaktion**, deren empirischer Ablauf mit dem Zeitgesetz für Reaktionen 1. Ordnung beschrieben werden kann

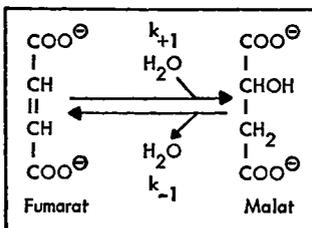
$$-\frac{dc}{dt} = k_{1, \text{ Ordnung}} \cdot c \cdot$$

3. Eine Reaktion, bei der zwei Molekülararten (der Konzentration c_1 und c_2) zusammenstoßen, bezeichnet man als **bimolekulare Reaktion**. Sie kann nach dem Gesetz für Reaktionen 2. Ordnung ablaufen.

$$-\frac{dc_1}{dt} - \frac{dc_2}{dt} = k_{2, \text{ Ordnung}} \cdot c_1 \cdot c_2 \cdot$$

Alle chemischen Reaktionen sind theoretisch reversibel (umkehrbar), so daß sich Geschwindigkeitskonstanten (k) sowohl für die „Hinreaktion“ als auch für die „Rückreaktion“ angeben lassen. Man kann sich diese Verhältnisse am Beispiel der Reaktion Fumarat \rightleftharpoons Malat veranschaulichen.

Die Reaktion Fumarat \rightleftharpoons Malat ist vom chemischen Standpunkt aus eine Aufnahme oder Abgabe von Wasser. Sie ist prinzipiell reversibel. Nimmt man an, daß zu Beginn der Reaktion nur Fumarat vorhanden ist, so bildet sich entsprechend der hohen Anfangskonzentration Malat mit einer entsprechend großen Geschwindigkeit („Hinreaktion“). Mit abnehmender Fumaratkonzentration steigt die Malatkonzentration an, so daß es zu einer zunehmenden „Rückreaktion“ kommt. Die **Geschwindigkeitskonstante** (k) wird bei der „Hinreaktion“ (Fumarat \rightarrow Malat)



mit dem **Index + 1**, bei der „Rückreaktion“ (Malat \rightarrow Fumarat) dagegen mit dem **Index -1** versehen. Die für eine reversible Reaktion angegebenen Geschwindigkeitskonstanten k_{+1} bzw. k_{-1} sagen aber nichts über den Reaktionstyp (0., 1., 2. oder höherer Ordnung) aus. Der Reaktionstyp muß für Hinreaktion und Rückreaktion nicht identisch sein.

Die **Gleichgewichtskonstante** gibt an, in welchem Konzentrationsverhältnis sich die Reaktionspartner befinden, wenn die Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes abgewartet wird. Es ist üblich, für die Gleichgewichtskonstante den Wert anzugeben, der unter „Standardbedingungen“, d. h. bei einmolarer Konzentration der Reaktionspartner und einer Temperatur von 25° gemessen wird. Für das vorliegende Beispiel beträgt dieser Wert 4,03, was bedeutet, daß bei Ablauf der Reaktion unter geeigneten Bedingungen die Bildung von Malat begünstigt ist.

Die eckige Klammer bezeichnet die „aktive Masse“ (Aktivität der Reaktionspartner). In der Praxis wird an ihre Stelle meist die Konzentration gesetzt ($[] = \text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$).

$$\frac{[\text{Malat}]}{[\text{Fumarat}][\text{Wasser}]} = 4,03 = K_{\text{Gleichg.}}$$

Im Gleichgewichtszustand sind die Geschwindigkeiten der Reaktionen in beiden entgegengesetzten Richtungen gleich, d. h. es entsteht zwar noch Fumarat aus Malat und umgekehrt, aber mit jeweils gleicher Geschwindigkeit, so daß sich die Konzentration der Reaktionspartner nicht ändert. Infolgedessen verhalten sich die Geschwindigkeitskonstanten k_{+1} und k_{-1} wie

$$\frac{k_{+1}}{k_{-1}} = K_{\text{Gleichg.}}$$

2. Energetik (Thermodynamik) chemischer Reaktionen

Enthalpie. Nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik ist jede chemische Reaktion mit einer Änderung des „Wärmeinhalts“ (Enthalpie) der Reaktionspartner verbunden.

$$H = G + T \cdot S$$

Da bei einer gegebenen chemischen Reaktion die Differenz (Δ) der Zustände vor und nach Reaktionsablauf von Interesse ist, gilt bei isothermem Ablauf der Reaktion:

$$\Delta H = \Delta G + T \cdot \Delta S$$

H = Wärmeinhalt (Enthalpie) eines Systems

ΔH = Änderung des Wärmeinhalts nach Ablauf einer chemischen Reaktion = Wärmetönung
(Dimension: kcal)

G (ΔG) = freie Energie (freie Enthalpie) bzw. Änderung der freien Energie (ΔG) eines Systems.

G bezeichnet den Energieanteil eines Systems, der in andere Energieformen umwandelbar ist.

ΔG° = Änderung der freien Energie eines Systems unter Standardbedingungen (1 M Konzentration, 1 at, 298° K) (Dimension: kcal · Mol⁻¹). Ein negatives Vorzeichen ($-\Delta G^\circ$) bedeutet, daß bei der Reaktion Energie freigesetzt wird (exergonische Reaktion). Bei positivem Vorzeichen ($+\Delta G^\circ$) erfordert die Reaktion Zufuhr von Energie (endergonische Reaktion).

T = absolute Temperatur (Dimension: °K = Kelvin-Grade) $T = t + 273$.

S = Entropie, Maß für die innere Unordnung eines Systems (Dimension: kcal · Grad⁻¹). Die Bestimmung der Wärmetönung ΔH ist nach den bekannten Methoden der Thermochemie möglich. Messungen der Wärmetönung, die bei der Verbrennung von Nahrungsstoffen entsteht, ergeben Werte zwischen 4 und 9 kcal/g. ΔH ist jedoch kein direktes Maß für die treibende Kraft einer chemischen Reaktion.

Freie Energie. Die freie Energie einer chemischen Reaktion ist für biologische Reaktionsabläufe von besonderer Bedeutung, weil sie ein Maß für den Anteil der Energie ist, der während des Stoffumsatzes als nutzbringende Arbeit gewonnen werden kann und weil sie eine quantitative Aussage über die potentielle Bereitschaft einer Substanz zur physikalischen Umwandlung macht. Zwischen der freien Energie und der Gleichgewichtskonstanten besteht folgende Beziehung:

$$G^\circ = -R \cdot T \cdot \ln K_{\text{Gleichg.}}$$

R = Gaskonstante (1,98 cal · Grad⁻¹ · Mol⁻¹).

Anhand dieser Beziehung kann ΔG einer gegebenen Reaktion durch Messung der Konzentration der Reaktionsteilnehmer bestimmt werden.

Für die Reaktion von Fumarat + H₂O → Malat beträgt die freie Energie unter Standardbedingungen $\Delta G^\circ = -0,88$ kcal · Mol⁻¹. Dies bedeutet:

a) bei der Reaktion wird Energie freigesetzt, d. h. nach außen abgegeben. Die Reaktion ist exergonisch, kann also (muß aber nicht!) freiwillig ablaufen.

b) Die Reaktion läuft solange, bis 880 cal abgegeben sind, d. h. bis $\Delta G^\circ = 0$ wird. Damit ist der Gleichgewichtszustand der Reaktion erreicht.

c) Die Reaktion verläuft in vorliegendem Falle bis zur Einstellung des Gleichgewichtes von links nach rechts, d. h. bei 1 M Ausgangskonzentration der Partner wird aus Fumarat und H₂O Malat gebildet. Dies wird durch das negative Vorzeichen zum Ausdruck gebracht.

In den meisten Fällen liegen die Reaktionspartner nicht in einmolarer Konzentration vor. Damit ergibt sich für die freie Energie ein anderer Wert, der sich jedoch berechnen läßt nach

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \cdot \ln \frac{[\text{Malat}]}{[\text{Fumarat}] [\text{Wasser}]}$$

Ist die Konzentration von Malat groß gegen die Konzentration von Fumarat, so würde sich zwar auch das durch die Gleichgewichtskonstante festgelegte Gleichgewicht einstellen, ΔG hätte jedoch ein positives Vorzeichen, d. h. die Reaktion würde von rechts nach links ablaufen. Die Konzentration der Reaktionspartner bestimmt also die Richtung der Reaktion.

Elektrisches Potential. Die bei einer chemischen Reaktion auftretende freie Energie steht weiterhin in direktem Zusammenhang mit dem elektrischen Potential nach folgender Gleichung:

$$G = E \cdot F \cdot n$$

E = Spannung (Dimension: Volt (V))

F = Elektrizitätsmenge, die von einem Grammäquivalent Elektronen transportiert wird
(= 96 500 Coulomb)

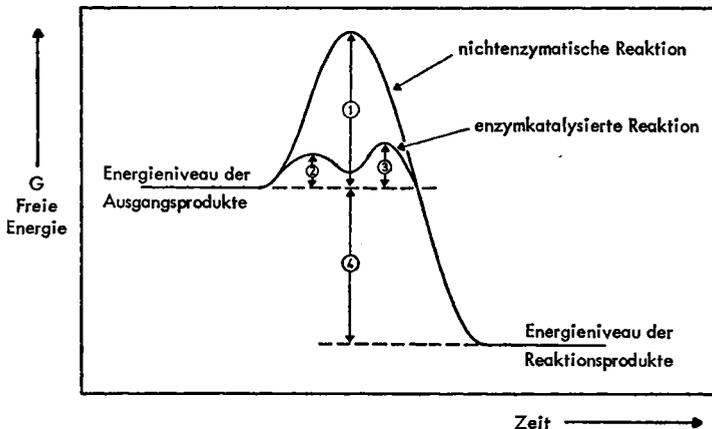
n = Zahl der übertragenen Elektronenäquivalente.

Eine Bestimmung der freien Energie aufgrund dieser Beziehung ist durch Potentialmessung, aber natürlich nur bei solchen Reaktionen möglich, bei denen Elektronenübertragungen stattfinden.

3. Chemische Reaktion und Katalyse

Ein Katalysator kann die Gleichgewichtslage einer Reaktion nicht verschieben. Das folgt aus der Tatsache, daß $K_{\text{Gleichg.}}$ eine Konstante für eine gegebene chemische Reaktion darstellt und die freie Energie in Gegenwart eines Katalysators nicht verschieden sein kann. Ein Katalysator kann jedoch die Einstellung der Gleichgewichtslage beschleunigen, d. h. die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen.

Die Reaktion Fumarat \rightarrow Malat läuft nämlich in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur auch dann nicht ab, wenn sich die Reaktionspartner nicht im Gleichgewicht befinden. Dieser Zustand wird als metastabil bezeichnet. Erst nach Zufuhr eines gewissen Energiebetrages — der „Aktivierungsenergie“ — kann die Reaktion eintreten. Je höher die Aktivierungsenergie, um so geringer ist die Bereitschaft der Reaktionspartner zur Reaktion.



- ① = Aktivierungsenergie für die nichtenzymatische Reaktion
- ② = Aktivierungsenergie für die Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes
- ③ = Aktivierungsenergie für die enzymkatalysierte Reaktion
- ④ = Nettobetrag der Änderung der freien Energie

Die Aktivierungsenergie kann z. B. durch Erwärmen der Lösung zugeführt werden. Eine andere Möglichkeit besteht im Zusatz eines Katalysators, der in der Lage ist, die Aktivierungsenergie herabzusetzen und damit die Einstellung des Gleichgewichtes zu beschleunigen. Im Stoffwechsel der lebenden Zelle übernehmen **Enzyme** oder **Fermente** die Rolle der Katalysatoren. Sie gehören ausnahmslos in die Stoffklasse der Proteine, sind also makromolekulare Verbindungen mit einem Mol.-Gew. von etwa 10000 bis 10^6 .

Im Gegensatz zu den aus der Chemie bekannten Nichtprotein-Katalysatoren wie H^+ , OH^- oder Metallionen weisen die Enzyme eine hohe Wirkungsspezifität auf, d. h. sie katalysieren jeweils nur eine sehr geringe Anzahl chemischer Reaktionen (von vielen thermodynamisch möglichen), meistens nur eine bestimmte. Nur für diese Reaktion wird die Aktivierungsenergie so weit herabgesetzt, daß die Reaktion mit meßbarer Geschwindigkeit in Richtung auf den Gleichgewichtszustand abläuft.

III. Enzyme

1. Das Prinzip enzymkatalysierter Reaktionsketten

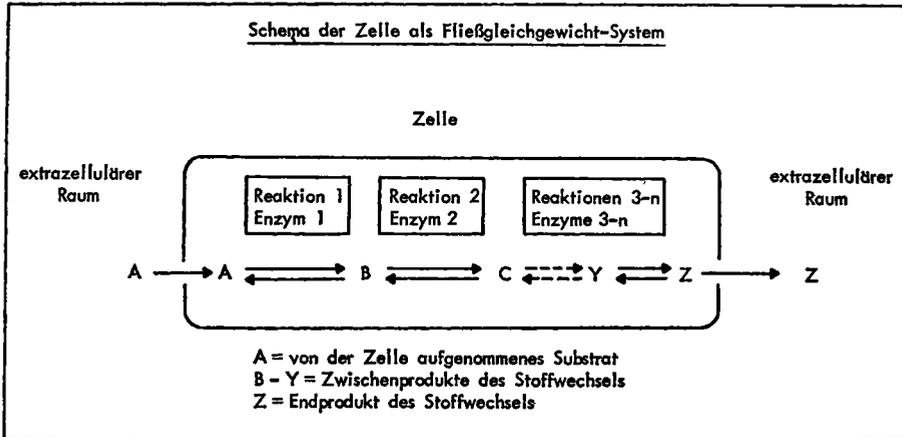
Die in lebenden Organismen ablaufenden Stoffumwandlungen würden sich in Abwesenheit von Enzymen mit unmeßbar kleiner Geschwindigkeit vollziehen. Erst die Gegenwart von Enzymen bewirkt eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in einer für den Stoffwechsel und die laufende Energiegewinnung erforderlichen Größenordnung.

Trotzdem wird auch in der lebenden Zelle das Gleichgewicht einer chemischen Reaktion niemals erreicht. Dies hängt damit zusammen, daß die entstehenden Reaktionsprodukte praktisch immer durch eine Folgereaktion verbraucht werden oder ihre Konzentration durch Diffusion und Abtransport durch die Zirkulation ständig sehr klein bleibt.

Von diesem Prinzip macht die Zelle in weitem Umfang durch Reaktionsketten und Reaktionszyklen Gebrauch, bei denen eine große Anzahl von Einzelreaktionen hintereinander geschaltet ist und das Reaktionsprodukt der ersten Reaktion durch die nächste Reaktion fortlaufend verbraucht wird. Auf diese Weise wird nicht nur die Gleichgewichtseinstellung einer Reaktion im lebenden Organismus niemals erreicht (ein echtes Gleichgewicht stellt sich nur beim Tod der Zelle und Stillstand des Stoffwechsels ein), sondern der Verlauf der chemischen Reaktion oder einer Reaktionsfolge vollzieht sich auch vorzugsweise in einer Richtung (unidirektional). Die Situation ist ähnlich wie bei einer Wassermühle, bei der das Wasser prinzipiell in beiden Richtungen bewegt werden kann, der Fluß jedoch praktisch immer nur in einer Richtung erfolgt.

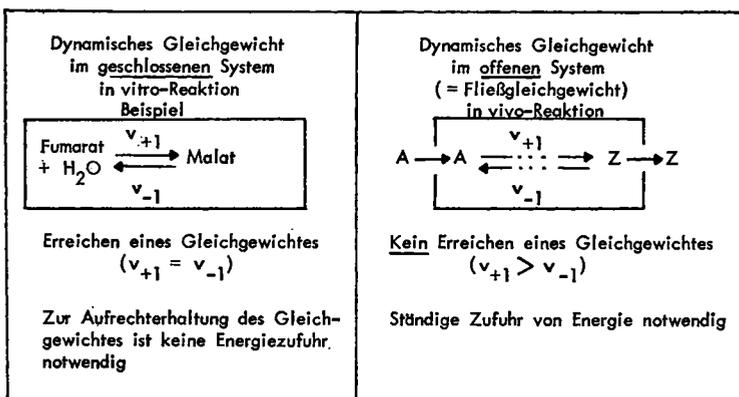
Ist die Zufuhr des Substrates A in der Zeiteinheit konstant, und wird das letzte Reaktionsprodukt als Endprodukt des Stoffwechsels (Z) laufend entfernt, so stellt sich eine von der Aktivität der Enzyme abhängige „stationäre Konzentration“ der Zwischenprodukte (B — Y) — ein sog. „**Fließgleichgewicht**“ (steady state) — ein, das für die jeweilige Stoffwechsellage charakteristisch ist.

Auf diese Weise können auch Energie-verbrauchende Reaktionen (man nehme an, die Reaktion $A \longrightarrow B$ sei endergonisch), bei denen das Reaktionsprodukt (B) nur in sehr geringer Menge gebildet wird, vollständig ablaufen, da das Zwischenprodukt B durch die Reaktion 2 laufend entfernt und die Einstellung eines Gleichgewichtes auf diese Weise ständig vermieden wird. Die Reaktion $B \longrightarrow C$ muß dann aber exergonisch sein, d. h. daß das ΔG der Gesamtreaktion $A \longrightarrow C$ ein negatives Vorzeichen trägt.



Auch die lebende Zelle kann als ein Fließgleichgewichtssystem betrachtet werden, bei dem die Reaktionsprodukte — also die Zwischenprodukte des Stoffwechsels, auch Metabolite genannt — über lange Zeiträume eine relativ konstante Konzentration aufweisen. Die große Anpassungsfähigkeit dieses Fließgleichgewichtes zeigt sich schon darin, daß seine Konstanz gewahrt bleibt, trotz starker Schwankungen im Stoffwechsel, die durch Nahrungsaufnahme, Arbeitsleistung oder wechselnde Außentemperatur bedingt sind. Als **biologische Halbwertszeit** (Turnoverrate) wird diejenige Zeit bezeichnet, in der von einer bestimmten Substanz (A — Z) im Stoffwechsel die Hälfte umgesetzt, abgebaut oder ausgeschieden und durch Neusynthese ersetzt wird. Die biologische Halbwertszeit ist somit ein Maß für die Synthese- bzw. Abbaugeschwindigkeit einer Substanz in einem Organismus, in einem Organ oder einem Kompartiment. Ihr Wert ist nur eindeutig, wenn steady state-Bedingungen bestehen.

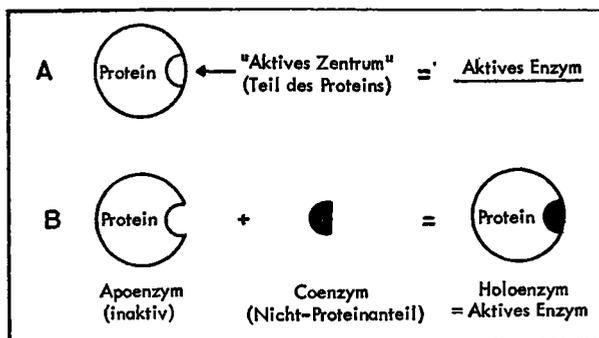
Das dynamische Gleichgewicht einer chemischen Reaktion und das Fließgleichgewicht lebender Organismen unterscheiden sich dadurch, daß sie sich in einem geschlossenen bzw. offenen System einstellen. Als Konsequenz ergeben sich charakteristische Differenzen in der Kinetik und Thermodynamik beider Systeme.



2. Natur und Wirkungsweise der Enzyme

Alle bisher untersuchten Enzyme gehören in die Stoffklasse der Proteine. Obgleich ursprünglich angenommen wurde, daß sich die katalytische Aktivität der Enzyme auf die intakte Zelle beschränkt, ist es doch möglich, viele Enzyme ohne Verlust ihrer biologischen Aktivität aus der Zelle zu extrahieren und sogar als kristallisierte Proteine zu erhalten. Die Enzymwirkung kann somit auch außerhalb der Zelle studiert werden. Solche Untersuchungen haben wichtige Aufschlüsse über den Verlauf von Stoffwechselreaktionen gegeben, ja es ist sogar möglich, ganze Stoffwechselketten im Reagenzglas durch Zusammenfügen der isolierten Enzyme und Zusatz des entsprechenden Substrates nachzuahmen.

Derjenige Teil eines Enzymmoleküls, der für die Wirkung direkt verantwortlich ist, wird als „aktiver Bezirk“ (aktives Zentrum) bezeichnet. An einem Enzymmolekül können mehrere aktive Zentren vorhanden sein. Der aktive Bezirk kann entweder ein bestimmter Teil des Proteinmoleküls selbst sein (A), oder es handelt sich um ein Coenzym mit Nichtprotein-Charakter, aber spezieller Struktur (B), das sich mit dem allein nicht wirksamen Enzymprotein (Apoenzym) zum aktiven Enzym (Holoenzym) verbindet. Coenzyme besitzen ein relativ geringes Mol.-Gew. von 10^2 bis 10^3 und sind im Gegensatz zu Proteinen relativ thermostabil. In vielen Fällen lassen sie sich vom Enzym ablösen. Viele Coenzyme sind Derivate von Vitaminen (Kap. Coenzyme, S. 31, bzw. Vitamine, S. 351).



Das Trägerprotein bestimmt im allgemeinen die Substratspezifität, d. h. die Wahl der Reaktionspartner, es entscheidet also, welcher Stoff umgesetzt werden soll. Das aktive Zentrum bzw. das Coenzym ist dagegen meistens für die Art der enzymatischen Umsetzung verantwortlich und entscheidet, was mit dem Substrat zu geschehen hat. Von dieser Grundregel sind allerdings Ausnahmen bekannt. So kann z. B. das Glucose-6-phosphat — wie das nachstehende Schema zeigt — durch verschiedene Enzyme umgesetzt werden.

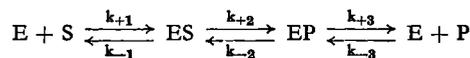
Jede dieser Reaktionen wird durch ein anderes Enzym katalysiert, wobei die Oxydations-Reaktion z. B. ein Coenzym benötigt. Es können also mehrere Enzyme um das gleiche Substrat konkurrieren. Es ist einleuchtend, daß Regulationen im

Stoffwechsel durch Änderungen der Aktivität der einzelnen Enzyme oder durch Änderungen der Substratkonzentration (und damit Begünstigung eines bestimmten Enzyms) vorgenommen und auf diese Weise Stoffumwandlungen in eine ganz bestimmte Richtung gelenkt werden können.

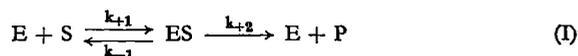
Substrat	Enzym	Reaktionsprodukt	Reaktionstyp
Glucose-6-phosphat	Phosphoglucomutase	Glucose-1-phosphat	Intramolekulare Umesterung
	Glucose-6-phosphat-Isomerase	Fructose-6-phosphat	Epimerisierung
	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (NADP-abhängig)	Gluconsturelacton-6-phosphat	Oxydation
	Glucose-6-phosphat-Phosphatase	Glucose + Phosphat	Hydrolyse

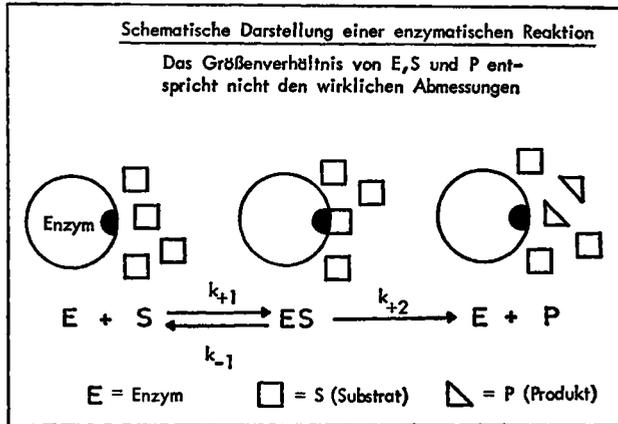
Die Wirkungsweise von Enzymen besteht im wesentlichen in der Bildung einer sehr reaktionsfähigen, aber kurzlebigen Enzym-Substrat-Zwischenverbindung. In Form dieser Enzym-Substrat-Zwischenverbindung (Enzym-Substrat-Komplex) befindet sich das Substrat in aktiviertem Zustand. Dabei bedarf es nur einer Ladungs- bzw. Elektronenverschiebung, um die betreffende Reaktion auszulösen. Der molekulare Reaktionsmechanismus, der in einer feinabgestimmten Wechselwirkung vom Substrat mit dem aktiven Zentrum des Enzyms besteht, ist bei manchen Reaktionen bereits bekannt. Nach erfolgter Umsetzung werden die gebildeten Reaktionsprodukte sofort abgelöst und das aktive Zentrum wird für weitere Umsetzungen gleicher Art freigegeben. Das ganze stellt einen Kreisprozeß dar, der mit sehr hoher Geschwindigkeit abläuft. Sie schwankt je nach Enzym zwischen 10^2 und 10^7 Substratmolekülen/Min./aktives Zentrum. Von einem Enzym (E) kann in 1 Minute bis zum tausendfachen seines Eigengewichtes an Substrat (S) umgesetzt werden.

Unter der Annahme einer kurzlebigen Enzym-Substrat-Zwischenverbindung (ES) läßt sich der Ablauf einer enzymatischen Reaktion wie folgt formulieren:



Da die Umwandlung $ES \longrightarrow EP$ augenblicklich, d. h. mit sehr viel höherer Geschwindigkeit als alle anderen Reaktionen erfolgt und da ferner zu Beginn der enzymatischen Reaktion das Reaktionsprodukt P noch sehr klein ($k_{-3} = 0$) ist, läßt sich die Gleichung vereinfachen und es ergibt sich





Eine für die rechnerische Behandlung der Enzymkinetik wesentliche Voraussetzung — die in vielen Fällen auch zutrifft — besteht in der Annahme, daß die Reaktion $ES \longrightarrow E + P$ wesentlich langsamer verläuft als die Reaktion $E + S \rightleftharpoons ES$ und damit geschwindigkeitsbestimmend für den Ablauf der Gesamtreaktion wird.

3. Bedingungen der Enzymaktivität

Die Geschwindigkeit (v), mit der eine enzymatische Reaktion abläuft, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

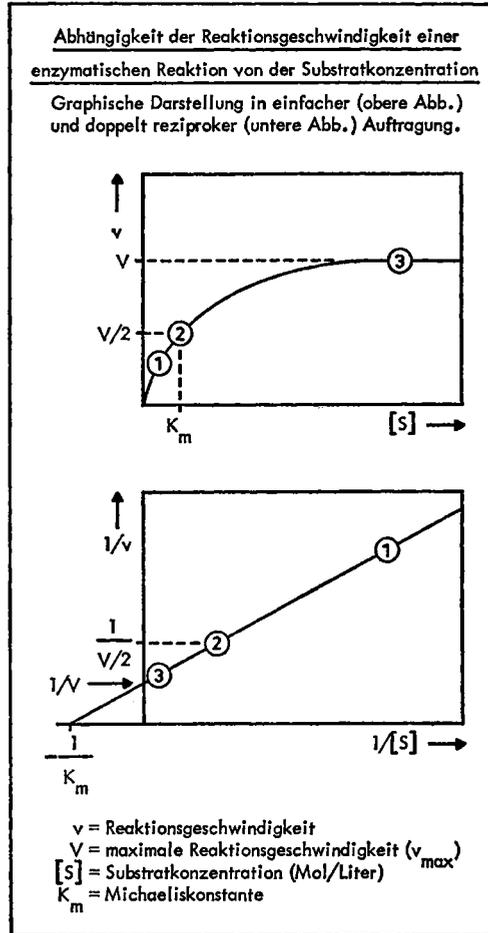
Substratkonzentration. Bei steigender Substratkonzentration nimmt die initiale Reaktionsgeschwindigkeit (die Geschwindigkeit, die gemessen wird, wenn erst sehr wenig Substrat reagiert hat) bis zu einem Maximalwert zu, der auch bei weiterer Substratzugabe nicht erhöht werden kann. Trägt man in einem Diagramm die Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion der Substratkonzentration auf, so erhält man eine Sättigungskurve, die diese Verhältnisse erklärt.

Bei sehr geringer Substratkonzentration ① liegen die Enzymmoleküle vorwiegend als freies Enzym und nur zum geringen Teil als Enzym-Substrat-Komplex vor ($E > ES$). Dies ist auch dann der Fall, wenn mehr Substratmoleküle als Enzymmoleküle vorhanden sind, da die Gleichgewichtskonstante der Reaktion $E + S \xrightleftharpoons{k_{+1}} ES$ nicht unendlich groß ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist in diesem Falle nur gering.

Bei Zunahme der Substratkonzentration ② erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenstoßes von E und S und damit die Geschwindigkeit der Reaktion. Liegt die Hälfte des Enzyms in freier Form, die andere Hälfte als Enzym-Substrat-Komplex vor, so entspricht die Substratkonzentration einer Halbsättigung des Enzyms ($E = ES$). Es wird halbmaximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht.

Bei hoher Substratkonzentration ③ liegt alles Enzym als Enzym-Substrat-Komplex vor ($E \ll ES$). Es herrscht Substratsättigung und maximale Reaktionsge-

schwindigkeit wird erreicht. Eine weitere Substratzugabe kann die Geschwindigkeit nicht erhöhen, weil kein freies Enzym mehr zur Reaktion zur Verfügung steht.



Michaelis-Konstante. Nach Gleichung (I) ist die Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion proportional der Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes

$$v = k_{+2} [ES] \quad (\text{II})$$

Da im Zustand der Substratsättigung das gesamte Enzym als Enzym-Substrat-Komplex vorliegt, hängt die maximale Reaktionsgeschwindigkeit (V) von der Gesamtmenge des Enzyms ab

$$V = k_{+2} [E_t] \quad (\text{III})$$

$$E_t = \text{Gesamtenzym (E + ES)}$$

Da die Substratkonzentration, bei der gerade maximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird, sich methodisch nicht sehr exakt bestimmen läßt, die maximale Ge-

schwindigkeit jedoch eine wichtige Kenngröße für Enzyme darstellt, wird im allgemeinen diejenige Substratkonzentration angegeben, bei der die Hälfte der Enzymmoleküle mit Substrat gesättigt und demzufolge die halbe Maximalgeschwindigkeit erreicht ist. Diese Konzentration wird als **Michaelis-Konstante** (K_m) — Punkt 2 der Abbildung — bezeichnet und kann graphisch ermittelt werden. Bei **graphischer Ermittlung** der Michaelis-Konstante ermöglicht die doppelt reziproke Auftragung ($1/v$ gegen $1/[S]$) eine leichtere Auswertung, da man hier keine Sättigungskurve, sondern eine Gerade erhält. Die Konstante hat wesentliche praktische Bedeutung, da sie einmal unabhängig von der Substratkonzentration ist, und aus ihr die relative Größe von v einer enzymatischen Reaktion für jede Substratkonzentration bestimmt werden kann. Die Michaelis-Konstante ist ein Maß für die Affinität des Enzyms zum Substrat und hat die Dimension Mol/Liter.

Die **Michaelis-Konstante** erhält man auch durch folgende ältere Ableitung: da sich Enzym und Substrat zu einem Enzym-Substrat-Komplex verbinden, gilt nach dem Massenwirkungsgesetz

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = K \quad (\text{IV})$$

Da bei halbmaximaler Reaktionsgeschwindigkeit die Konzentration des freien Enzyms (E) und des Enzym-Substrat-Komplexes (ES) gleich groß sind, wird der Quotient $[E]:[ES]$ gleich 1 und

$$\boxed{[S]_{v/2} = K_m} \quad (\text{V})$$

Eine neuere Ableitung der **Michaelis-Konstante** ergibt sich, wenn man die Enzymreaktion im stationären Zustand, d. h. im Zustand eines Fließgleichgewichtes betrachtet und dabei von folgenden Annahmen ausgeht:

1. der Enzym-Substrat-Komplex zerfällt einerseits in E und S (k_{-1}), andererseits jedoch in E und P (k_{+2}). Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeit des Enzym-Substrat-Komplexes sind gleich.
2. Die Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes bleibt im Zustand des Fließgleichgewichtes konstant.
3. Die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion $E + P \longrightarrow ES$ ist vernachlässigbar klein ($k_{-2} = 0$) und bleibt unberücksichtigt.

Unter diesen Bedingungen ergibt sich für die Bildungsgeschwindigkeit

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{+1}([E_t] - [ES])[S], \quad (\text{VI})$$

wobei $[E_t]$ die Gesamt-Konzentration des Enzyms darstellt. Für die Zerfallsgeschwindigkeiten dagegen gilt

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{-1}[ES] + k_{+2}[ES]. \quad (\text{VII})$$

Bei gleicher Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeit des Enzym-Substrat-Komplexes im Zustand des Fließgleichgewichtes folgt daraus

$$\frac{([E_t] - [ES])[S]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = K_m. \quad (\text{VIII})$$

Bei Auflösen der Gleichung (VIII) nach $[ES]$ erhält man

$$[ES] = \frac{[E_t] \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

und durch Einsetzen in Gleichung (II)

$$v = \frac{[E_t] \cdot k_{+2} [S]}{K_m + [S]}$$

Da nach Gleichung (III) $[E_t] \cdot k_{+2} = V$ ist, ergibt sich

$$v = \frac{V \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

oder der reziproke Ausdruck

$$\boxed{\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V}}$$

Er entspricht der allgemeinen Funktion einer Geraden

$$y = a \cdot x + b$$

in der a die Steigung der Geraden und b den Schnittpunkt auf der y -Achse (für $x = 0$) darstellen. Die Gleichung ist jedoch nichts anderes als der mathematische Ausdruck für die graphische Darstellung der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion von der Substratkonzentration in doppelt reziproker Auftragung nach Lineweaver-Burk (Auftragung $\frac{1}{v}$ gegen $\frac{1}{[S]}$).

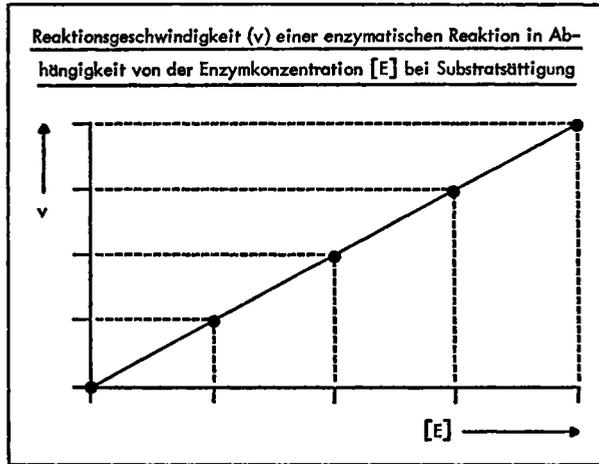
Substratkonstante. In der Mehrzahl der Fälle wird der Ablauf der Gesamtreaktion durch k_{+2} limitiert, d. h. $k_{+2} \ll k_{+1}$ bzw. k_{-1} und man erhält

$$\frac{k_{-1}}{k_{+1}} = K_s$$

K_s bezeichnet die „Substratkonstante“. Sie ist die Dissoziationskonstante des Enzym-Substrat-Komplexes und in vielen Fällen numerisch gleich mit der Michaelis-Konstanten. Sind K_s und K_m verschieden, so ist $1/K_s$ immer größer als $1/K_m$.

Enzymkonzentration. Da das Enzym mit dem Substrat als Partner einer chemischen Reaktion eine (labile) Bindung eingeht, ist die Geschwindigkeit der enzymatischen Reaktion direkt proportional der Enzymkonzentration, vorausgesetzt, daß Substratsättigung vorliegt. Die Enzymkonzentration hat dabei natürlich keinen Einfluß auf die Gleichgewichtskonstante.

Temperatur. Wie alle chemischen Reaktionen ist auch die enzymatische Katalyse temperaturabhängig und zwar nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit zunächst mit zunehmender Temperatur zu als Ausdruck einer zunehmenden kinetischen Energie der reagierenden Moleküle. Nach Erreichen eines Temperaturoptimums fällt die Reaktionsgeschwindigkeit jedoch meist rapide ab. Dies ist dadurch bedingt, daß die Enzyme als thermolabile Proteine bei Temperaturerhöhung zunehmend denaturiert werden. Die Energiebarriere für die Lösung der Sekundär-



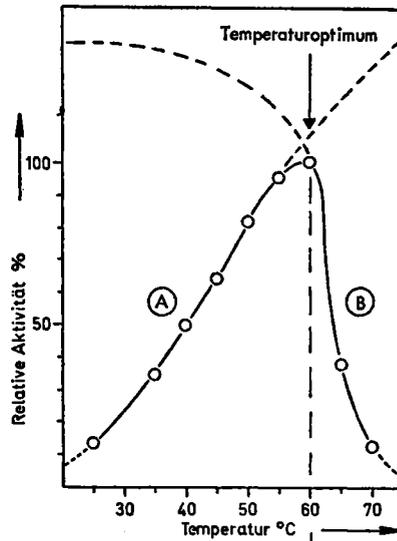
bindungen, die das Enzym in seiner notwendigen räumlichen Struktur (Proteinkonformation, Kap. Proteine, S. 134) halten, wird überwunden, und es tritt ein Verlust der enzymatischen Aktivität ein. Die temperaturabhängige Denaturierung kann schon bei $+30^\circ$ — vor allem bei langer Versuchsdauer — beträchtlich sein. Das Temperaturoptimum eines Enzyms liegt um so niedriger, je länger die Versuchsdauer gewählt wird.

Die Enzymaktivitätskurve bei verschiedenen Temperaturen zeigt einen asymmetrischen Verlauf, da der Prozeß der Reaktionsbeschleunigung durch die Temperaturerhöhung und die Denaturierung des Enzyms von Beginn an nebeneinander, aber bei verschiedenen Temperaturen nicht im gleichen Ausmaß ablaufen.

Für tierische Enzyme liegt das Temperaturoptimum oft in der Nähe der Körpertemperatur, bei pflanzlichen Enzymen kann es zwischen 60° und 70° und bei Mikroorganismen, die sich in ihrem Wachstum auf natürliche heiße Quellen adaptiert haben, sogar in der Nähe des Siedepunktes des Wassers liegen.

In der lebenden Zelle muß die thermische Denaturierung durch ständige Neusynthese von Enzymen ausgeglichen werden, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, da hierbei auch die unterschiedliche Thermo-

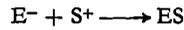
Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Temperatur



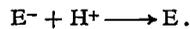
- | | |
|--|---|
| <p>(A) = Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Zunahme der kinetischen Energie</p> | <p>(B) = Denaturierung des thermolabilen Enzyms</p> |
|--|---|

labilität der einzelnen Enzyme und die Zusammensetzung des Milieus von Bedeutung ist.

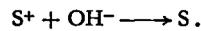
pH-Optimum. Die H^+ -Konzentration, bei der die Aktivität des Enzyms am höchsten ist, bezeichnet man als pH-Optimum. Oft ist es nur ein sehr scharf begrenzter Bereich auf der pH-Skala, da das Enzym einerseits bei hohen H^+ -Konzentrationen einer Säuredenaturierung unterworfen ist und zum anderen die H^+ -Konzentration die elektrische Ladung von E und S beeinflusst. Reagieren z. B. ein negativ geladenes E mit einem positiv geladenen S,



so wird bei niedrigen pH-Werten E protoniert und verliert damit seine negative Ladung



Analoge Verhältnisse für das Substrat liegen bei höheren pH-Werten vor



Abhängigkeit der Enzymaktivität von der
Wasserstoffionenkonzentration

Die pH-Aktivitätskurve ist die Resultante der Dissoziationskurven kationischer und anionischer Gruppen

