

Taschenlehrbuch

Biochemie

Gerhard Püschel
Hartmut Kühn
Thomas Kietzmann
Wolfgang Höhne

Bruno Christ
Detlef Doenecke
Jan Koolman

2., unveränderte Auflage



Thieme

Auf einen Blick

Die Grundprinzipien

Wissen schaffen

1

Aufbau des Organismus

2

Grundprinzipien des Stoffwechsels

3

Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel

Aminosäuren

4

Peptide und Proteine

5

Enzyme

6

Kohlenhydrate

7

Lipide

8

Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus

9

Atmungskette und oxidative Phosphorylierung

10

Vitamine und Spurenelemente

11

Nukleotide und Nukleinsäuren

12

Molekularbiologie

Zellzykluskontrolle und DNA-Replikation

13

Transkription

14

Proteinbiosynthese

15

Regulation der Genexpression

16

Viren

17

Tumorentstehung

18

Gentechnik

19

Kommunikation, Signaltransduktion Immunabwehr

Biomembranen und Transportsysteme

20

Signaltransduktion

21

Hormonsystem

22

Nervensystem

23

Immunsystem

24

Stoffwechselleistungen

Stoffwechselleistungen einiger Organsysteme

25

Zusammenspiel der Organe

26

Synopsis

Biochemie in der Medizin

27

Taschenlehrbuch

Biochemie

Gerhard Püschel
Hartmut Kühn
Thomas Kietzmann
Wolfgang Höhne
Bruno Christ
Detlef Doenecke
Jan Koolman

2., unveränderte Auflage

573 Abbildungen
70 Tabellen

*Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig!

Bitte schreiben Sie uns unter:

www.thieme.de/service/feedback.html

1. Auflage 2011

© 2019 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Italy

Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Umschlagfoto: Mopic/Adobe Stock
Zeichnungen: BITmap, Mannheim
Satz: Druckhaus Götz GmbH, 71636 Ludwigs-
burg, gesetzt in 3B2, Version 9.1, Unicode
Druck: LEGO S. p. A., Vicenza

DOI: 10.1055/b-006-163310

ISBN 978-3-13-242902-4 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (pdf) 978-3-13-242903-1

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Die Biochemie: Für uns Autoren ist sie tatsächlich die „Chemie des Lebens“, für viele unserer Leserinnen und Leser ein eher schwieriges Fach. Der Hauptgrund dafür dürfte sein, dass es vielen Lernenden nicht gelingt, einen strukturierten Überblick über die komplexen biochemischen Vorgänge in unserem Körper zu bekommen, diese sinnvoll miteinander zu verbinden und die Brücke von der so theoretisch wirkenden Chemie zu den physiologischen Prozessen zu schlagen.

Am Erklären eben dieser Zusammenhänge haben sich schon viele Autoren vor uns versucht. Es entstanden umfangreiche, großformatige Lehrbücher, von denen (und das wollen wir ausdrücklich betonen!) einige sehr gut sind – aber das Gefühl vermitteln, dass der Stoff bis zur Prüfung nicht zu schaffen sei. Auf der anderen Seite findet man schmale Kompendien, die zwar die Hoffnung vermitteln, den Inhalt komplett durcharbeiten zu können – andererseits aber Zweifel daran aufkommen lassen, ob dieses „Wissensminimum“ ein ausreichendes Rüstzeug für die anstehende Prüfung darstellt. Mit unserem „Taschenlehrbuch Biochemie“ sind wir bewusst einen Mittelweg gegangen. Der Plan war, ein Buch zu schreiben, das

- kompakt genug ist, um Sie fast überallhin begleiten zu können,
- trotzdem ausreichend umfangreich ausfällt, um den gesamten Prüfungsstoff abzudecken, ohne auf die eine oder andere zusätzliche wissenswerte Information zu verzichten, und
- mit vielen Beispielen aus der Medizin die Bedeutung der vorgestellten biochemischen Aspekte unterstreicht.

Dabei war es unser Anliegen, den Schwerpunkt weniger auf „Chemie“ als vielmehr auf „Bio“ zu legen und die Grundprinzipien im Kontext mit organspezifischen physiologischen Prozessen zu zeigen: Wie funktioniert das? In welcher Situation wird der eine Stoffwechselweg beschritten und in welcher ein anderer? Vor allem aber sollte es ein Buch werden, in dem man nicht jeden Satz dreimal lesen muss, um ihn zu verstehen. Ob wir das alles letztlich geschafft und gut umgesetzt haben, müssen Sie als unsere Leserinnen und Leser beurteilen. Wir sind gespannt auf Ihre Rückmeldungen! Doch auch wenn es an der einen oder anderen Stelle wohl – wie bei jedem Erstlingswerk – noch Optimierungsspielraum geben dürfte, hoffen wir, dass uns eines gelungen ist: Ihnen den Zugang zu „unserer“ Disziplin zu erleichtern und die Begeisterung für die Biochemie bei Ihnen zu wecken, die wir als Autoren dieses Buches alle teilen.

Als Autoren möchten wir uns bei Frau Marianne Mauch, Frau Simone Claß und Frau Dr. Heike Degenhardt herzlich bedanken, die dieses Projekt im Thieme Verlag redaktionell begleitet und koordiniert haben, außerdem bei Frau Elsbeth Elwing für die Betreuung der herstellerischen Prozesse und bei Herrn Thomas Heinemann für die grafische Umsetzung unserer Abbildungsideen.

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Bruno Christ
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Department für Innere Medizin
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Heinrich-Damerow-Straße 1
06120 Halle/Saale

Prof. Dr. med. Detlef Doenecke
Georg-August-Universität Göttingen
Institut für Biochemie
Humboldtallee 23
37073 Göttingen

Prof. Dr. sc. nat. Wolfgang Höhne
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Biochemie
Oudenarder Str. 16
13347 Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Kietzmann
Universität von Oulu
Abteilung für Biochemie
P.O. Box 3000
FI-90014 Oulu
Finnland

Prof. Dr. rer. nat. Jan Koolman
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin
Institut für Physiologische Chemie
Karl-von-Frisch-Str. 1
35043 Marburg

Prof. Dr. sc. med. Hartmut Kühn
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Biochemie
Oudenarder Str. 16
13347 Berlin

Prof. Dr. med. Gerhard Püschel
Universität Potsdam
Institut für Ernährungswissenschaft
Arthur-Scheunert-Allee 114 – 116
14558 Nuthetal

Inhaltsverzeichnis

Die Grundprinzipien

1	Wissen schaffen	3
1.1	Das Taschenlehrbuch: Biochemie in sechs Akten	3
1.2	Die Biochemie als Wissenschaft	4
	Detlef Doenecke	
2	Aufbau des Organismus: Biomoleküle – Zelle – Organismus	7
	Thomas Kietzmann	
2.1	Die chemische Organisation des Lebens	7
2.1.1	Die chemischen Elemente des Lebens	8
2.1.2	Die Bindungen – Voraussetzung für die Entstehung größerer Moleküle	10
2.1.3	Reaktionen – vermittelt durch funktionelle Gruppen	13
2.1.4	Die fünf Grundreaktionen des Lebens	18
2.2	Die Entstehung von Zellen: Prokaryonten und Eukaryonten	26
2.2.1	Aufbau und Funktion von Zellorganellen – ein kurzer Überblick	30
2.2.2	Organisationsformen von Zellen: Organe und Organismus .	35
3	Grundprinzipien des Stoffwechsels	36
	Gerhard Püschel	
3.1	Konzepte und Grundmuster des Stoffwechsels	36
3.1.1	Vereinfachte Übersicht über die Grundlagen der Thermo- dynamik und Kinetik	36
3.1.2	Energiekonservierung	42
3.1.3	Grundprinzipien der Regulation von Stoffwechselflüssen ..	45
3.2	Energiehaushalt und Ernährung im Überblick	49
3.2.1	Grundzüge der Ernährung	50
3.2.2	Beurteilung des Ernährungszustands	58

Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel

4	Aminosäuren	63
	Wolfgang Höhne	
4.1	Aminosäuren als Bausteine der Proteine	63
4.2	Stoffwechsel der Aminosäuren	69
4.2.1	Essenzielle Aminosäuren	70
4.2.2	Synthese nicht essenzieller Aminosäuren	71
4.2.3	Aminosäureabbau	75
4.2.4	Biogene Aminosäurederivate	91
5	Peptide und Proteine	97
	Wolfgang Höhne	
5.1	Funktionelle Kategorien	97
5.1.1	Peptide	97
5.1.2	Proteine	98
5.2	Aminosäurezusammensetzung	100
5.3	Peptidbindung	102
5.4	Allgemeine Proteinstruktur	103
5.4.1	Strukturebenen der Proteine	103
5.4.2	Faltungsfamilien und Proteindomänen	108
5.4.3	Strukturstabilisierende Kräfte	110
5.4.4	Die Flexibilität der Proteinstruktur	111
5.5	Spezielle Proteineigenschaften	113
5.5.1	Ladung und isoelektrischer Punkt	113
5.5.2	Löslichkeit und Stabilität	114
5.5.3	Lichtabsorption	118
5.6	Spezielle funktionsbedingte Proteinstrukturen	119
5.6.1	Fibrilläre Proteine	119
5.6.2	Membranproteine	125
6	Enzyme	130
	Wolfgang Höhne	
6.1	Mechanismen der Enzymkatalyse	130
6.1.1	Substratbindung	131
6.1.2	Katalysemechanismus	132
6.1.3	Temperaturabhängigkeit der Katalyse	137
6.1.4	pH-Abhängigkeit der Katalyse	138
6.2	Cofaktoren	139
6.3	Substrat- und Reaktionsspezifität	142

6.4	Enzymklassifizierung und -nomenklatur	144
6.5	Enzymkinetik	147
6.6	Regulation der Enzymaktivität	155
6.6.1	Direkte Beeinflussung der Enzymaktivität	156
6.6.2	Kompartimentierung	160
6.6.3	Inaktivierung und Abbau von Enzymen	161
7	Kohlenhydrate	162
	Bruno Christ	
7.1	Monosaccharide	162
7.1.1	Struktur und Chemie der Monosaccharide	162
7.1.2	Reaktionen und Verbindungen der Monosaccharide	165
7.2	Komplexe Kohlenhydrate	167
7.2.1	Disaccharide	167
7.2.2	Polysaccharide	168
7.3	Stoffwechsel der Kohlenhydrate	174
7.3.1	Zelluläre Aufnahme der Monosaccharide	174
7.3.2	Organspezifische Glucoseverwertung	178
7.3.3	Glykolyse: ATP-Gewinn durch Glucoseabbau	179
7.3.4	Fructoseabbau	188
7.3.5	Polyolweg	190
7.3.6	Galactoseabbau	190
7.3.7	Glucosesynthese durch Gluconeogenese	192
7.3.8	Reziproke Regulation von Glykolyse und Gluconeogenese ..	196
7.3.9	Glykogenstoffwechsel	198
7.3.10	Koordination des Glucosestoffwechsels	205
7.3.11	Glucoseabbau im Pentosephosphatweg	207
8	Lipide	213
	Hartmut Kühn	
8.1	Klassifizierung der Lipide	213
8.2	Komplexe Lipide	218
8.2.1	Fettsäuren	218
8.2.2	Glycerol	222
8.2.3	Wachse	222
8.2.4	Sphingolipide	223
8.2.5	Membranbildende Phospholipide	224
8.2.6	Cardiolipin	227
8.3	Anaboler Lipidstoffwechsel	228
8.3.1	Biosynthese gesättigter Fettsäuren	229
8.3.2	Biosynthese der Sphingoidbasen	234
8.3.3	Biosynthese der Glycerolipide	235

8.3.4	Biosynthese der Sphingolipide	237
8.3.5	Biosynthese von Cholesterol	238
8.3.6	Biosynthese der Ketonkörper	244
8.4	Kataboler Lipidstoffwechsel	247
8.4.1	Hydrolyse der Ester- und Amidolipide	247
8.4.2	Fettsäureabbau (β -Oxidation)	249
8.4.3	Cholesteroleliminierung über Gallensäure	255
8.5	Lipoproteine	257
8.6	Lipidhormone	263
8.6.1	Steroidhormone	263
8.6.2	Eicosanoide	263
8.6.3	Sphingolipide	271
9	Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus	272
	Bruno Christ	
9.1	Bildung von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA)	272
9.1.1	Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex	273
9.1.2	Regulation des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes	276
9.2	Citratzyklus	278
9.2.1	Einzelreaktionen	278
9.2.2	Energieausbeute der Acetyl-CoA-Oxidation im Citratzyklus	281
9.2.3	Regulation des Citratzyklus	282
9.2.4	Anaplerotische Reaktionen des Citratzyklus	283
10	Atmungskette und oxidative Phosphorylierung	285
	Bruno Christ	
10.1	Elektronentransport	285
10.1.1	Die Komplexe der Atmungskette	286
10.1.2	Energetik des Elektronentransports	292
10.2	Oxidative Phosphorylierung	293
10.2.1	Elektrochemische Kopplung	293
10.2.2	ATP-Synthase	294
10.2.3	Mitochondriale Transportsysteme	295
10.2.4	Regulation der oxidativen Phosphorylierung	297
10.3	Thermogenese	298
10.4	Oxidativer Stress	299
11	Vitamine und Spurenelemente	301
	Gerhard Püschel	
11.1	Vitamine	301
11.1.1	Resorption von Vitaminen	301

11.1.2	Vitamine des Protonen- und Elektronentransports	304
11.1.3	Vitamine als Coenzyme bei der Gruppenübertragung	306
11.1.4	Schutz gegen reaktive Sauerstoffspezies	315
11.1.5	Rezeptorliganden	318
11.2	Spurenelemente	321
11.2.1	Eisen	322
11.2.2	Kupfer	326
11.2.3	Zink	328
11.2.4	Selen	328
11.2.5	Andere Metalle	329
11.2.6	Jod	329
12	Nukleotide und Nukleinsäuren	330
	Thomas Kietzmann	
12.1	Nukleotide, die Grundbausteine der Nukleinsäuren	330
12.1.1	Die Basen	331
12.1.2	Die Pyrimidinsynthese	332
12.1.3	Die Purinsynthese	335
12.1.4	Desoxyribonukleotid-Biosynthese	338
12.1.5	Regulation der Nukleotidsynthese	339
12.1.6	Abbau der Nukleotide	341
12.1.7	Wiederverwertung der Basen (Salvage-Pathway)	343
12.2	Nukleinsäuren	345
12.2.1	Struktur und Basen	346
12.2.2	Die DNA	350
12.2.3	Die RNA	357

Molekularbiologie

13	Zellzykluskontrolle und DNA-Replikation	363
	Thomas Kietzmann	
13.1	Zellzyklus	363
13.1.1	Die Phasen des Zellzyklus	364
13.1.2	Ablauf und Regulation des Zellzyklus	365
13.2	Apoptose	372
13.2.1	Apoptose versus Nekrose	373
13.2.2	Der intrinsische Weg	373
13.2.3	Der extrinsische Weg	376
13.2.4	Die gemeinsame Endstrecke und antiapoptotische Proteine	376
13.3	Replikation der DNA	378

13.3.1	Die Initiationsphase	379
13.3.2	Die Elongationsphase	382
13.3.3	Die Terminationsphase	384
13.4	Mutationen und DNA-Reparatur	387
13.4.1	Mutationstypen	387
13.4.2	Die funktionellen Konsequenzen	389
13.4.3	DNA-Reparatur	390
13.4.4	Rekombination und Rekombinationsreparatur	395
14	Transkription	397
	Detlef Doenecke	
14.1	RNA-Arten	397
14.2	Synthese von Ribonukleinsäuren	398
14.2.1	Prinzip der Ribonukleinsäure-Synthese	398
14.2.2	Die drei Phasen der RNA-Synthese	400
14.2.3	RNA-Polymerasen	401
14.2.4	Eukaryontische Promotoren und Transkriptionsinitiation ..	402
14.2.5	Kontrolle der Transkription bei Eukaryonten	404
14.3	Reifung der Primärprodukte der Transkription	404
14.3.1	Prozessierung von Vorläufer-tRNA zur reifen tRNA	405
14.3.2	Synthese und Prozessierung von ribosomaler RNA	407
14.3.3	Synthese und Prozessierung von prä-mRNA zu mRNA bei Eukaryonten	409
14.3.4	RNA-Editing	414
15	Proteinbiosynthese	415
	Wolfgang Höhne	
15.1	Translation	415
15.1.1	Der genetische Code	415
15.1.2	Transfer-RNA (tRNA)	417
15.1.3	Ribosomenstruktur	418
15.1.4	Mechanismus der Translation	421
15.1.5	Hemmung der Translation	424
15.1.6	Regulation der Translation	425
15.2	Sekundäre Proteinmodifizierung	426
15.2.1	Limitierte Proteolyse	427
15.2.2	Prosthetische Gruppen	427
15.2.3	Modifizierung von Aminosäureseitenketten	427
15.3	Gerichtete Proteinverteilung („Protein-Targeting“)	434
15.4	Faltung, Fehlfaltung und Abbau der Proteine	440
15.4.1	Zelluläre Proteinfaltung	440
15.4.2	Proteinabbau	443

16	Regulation der Genexpression	445
	Detlef Doenecke	
16.1	Genregulation bei Prokaryonten	445
16.2	Genregulation bei Eukaryonten	447
	16.2.1 Transkriptionskontrolle bei Eukaryonten	447
	16.2.2 Posttranskriptionelle Regulation	458
17	Viren	462
	Thomas Kietzmann	
17.1	Virenaufbau	462
17.2	Der Lebenszyklus von Viren	465
17.3	Replikation und Expression von Virusgenomen	466
17.4	Retroviren	469
	17.4.1 Lebenszyklus	469
	17.4.2 HI-Viren	471
17.5	Antivirale Abwehr, Prophylaxe und Therapie	473
18	Tumorentstehung	477
	Thomas Kietzmann	
18.1	Tumoren und Krebs	477
	18.1.1 Krebsentstehung (Karzinogenese)	478
	18.1.2 Krebsauslösende Noxen	480
18.2	Protoonkogene und Onkogene	484
	18.2.1 Einteilung	484
	18.2.2 Aktivierung von Protoonkogenen	485
18.3	Tumorsuppressorgene	489
18.4	Tumorwachstum, Tumorangiogenese und Metastasierung	490
	18.4.1 Tumorangiogenese	490
	18.4.2 Tumormetastasierung	491
18.5	Tumorthherapie	492
19	Gentechnik	494
	Thomas Kietzmann	
19.1	Gentechnik und gentechnische Verfahren	494
	19.1.1 DNA-modifizierende Enzyme	494
	19.1.2 Vektoren	497
	19.1.3 Herstellung rekombinanter DNA und Klonierung	499
	19.1.4 Expression rekombinanter Proteine in E. coli	500
	19.1.5 Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und ihre Anwendungen	502
	19.1.6 Quantitative Verfahren zur Expressionsanalyse	504

19.1.7	DNA-Sequenzierung	506
19.1.8	Transgene und Knockout-Tiere	506
19.1.9	Inaktivierung von Genen durch RNA-Interferenz	508
19.2	Therapeutische Anwendung	509

Kommunikation, Signaltransduktion, Immunabwehr

20	Biomembranen und Transportsysteme	513
	Hartmut Kühn	
20.1	Aufbau und Funktion von Biomembranen	513
20.1.1	Allgemeines	513
20.1.2	Membranlipide	516
20.1.3	Membranproteine	517
20.1.4	Glykokalix	518
20.1.5	Die Asymmetrie von Biomembranen	518
20.1.6	Das Fluid-Mosaik-Modell	521
20.2	Substrattransport über Biomembranen	522
20.2.1	Einfache Diffusion	524
20.2.2	Erleichterte Diffusion	524
20.2.3	Aktiver Transport (Transport-ATPasen)	529
20.2.4	Gekoppelte Transportsysteme	532
20.3	Membranvermittelte Zell-Zell-Interaktion	534
20.3.1	Tight Junctions	534
20.3.2	Gap Junctions	535
20.3.3	Desmosomen	536
20.4	Membranvesikel und Membransynthese	536
20.4.1	Vesikulation und Membranverschmelzung	536
20.4.2	Intrazellulärer Transport von Membranvesikeln	537
20.4.3	Synthese von Biomembranen (Membranogenese)	538

21	Signaltransduktion	540
	Gerhard Püschel	
21.1	Ektorezeptoren	541
21.1.1	Liganden-gesteuerte Ionenkanäle	541
21.1.2	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	542
21.1.3	Rezeptorenzyme	553
21.1.4	Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren	559
21.1.5	Plattformbildende Rezeptoren	562
21.2	Intrazelluläre Rezeptoren	565
21.2.1	Nukleäre Rezeptoren	565

21.2.2	Andere intrazelluläre Rezeptoren	571
21.3	Schlussbetrachtung zur Signaltransduktion	572
22	Hormonsystem	574
	Gerhard Püschel	
22.1	Akutregulation des Stoffwechsels durch Insulin, Glucagon und Catecholamine	574
22.1.1	Stoffwechselregulation durch Insulin	575
22.1.2	Regulation des Stoffwechsels durch Glucagon und Catecholamine	583
22.2	Hypothalamisch-hypophysäre hormonelle Regelkreise	586
22.2.1	Schilddrüsenhormone	588
22.2.2	Grundprinzipien der Steroidhormonsynthese	596
22.2.3	Glucocorticoide	599
22.2.4	Geschlechtshormone	603
22.2.5	Regulation von Wachstum und Differenzierung	611
22.3	Hormonelle Regulation des Mineral- und Wasserhaushalts	614
22.3.1	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	615
22.3.2	Atriales natriuretisches Peptid (ANP)	619
22.3.3	Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin)	620
22.3.4	Regulation der Calcium-Homöostase	621
22.4	Gewebshormone	626
22.4.1	Eicosanoide	627
22.4.2	Amine	628
22.4.3	Kinin-Kallikrein-System	630
23	Nervensystem	632
	Hartmut Kühn	
23.1	Nervensystem und Liquor cerebrospinalis	632
23.2	Stoffwechsel des ZNS	634
23.2.1	Energie liefernde Substrate	634
23.2.2	Aminosäuren	635
23.2.3	Myelin	635
23.2.4	Amyloid-Precursor-Protein	636
23.3	Reizleitung über Synapsen	638
23.3.1	Synaptische Vesikel	638
23.3.2	Neurotransmitter	644
23.4	Sinnesbiochemie	651
23.4.1	Sehen – Photorezeption	652
23.4.2	Geruchswahrnehmung	655
23.4.3	Geschmackswahrnehmung	656
23.4.4	Hörprozess	658

24	Immunsystem	659
	Hartmut Kühn	
24.1	Funktion und prinzipieller Aufbau	659
24.1.1	Prinzipien der Erkennungs- und Abbaumechanismen	659
24.1.2	Immunzellen	661
24.1.3	Extrazelluläre Abwehrmoleküle	664
24.1.4	Die Teilsysteme im Überblick	665
24.2	Nicht adaptives Immunsystem	668
24.2.1	Phagozyten und die Mechanismen der Phagozytose	668
24.2.2	Natürliche Killerzellen	673
24.2.3	Das Komplementsystem und Lysozyme	673
24.3	Adaptives Immunsystem	677
24.3.1	B-Zellen	678
24.3.2	T-Zellen	681
24.3.3	Immunglobuline	685
24.3.4	B-Zell-Rezeptoren	692
24.3.5	T-Zell-Rezeptoren	695
24.3.6	Antigenpräsentation	698
24.4	Wechselspiel von adaptiven und nicht adaptiven Immun- mechanismen	703

Stoffwechselleistungen und Zusammenspiel der Organsysteme

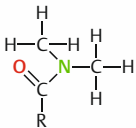
25	Besondere Stoffwechselleistungen einiger Organsysteme	707
25.1	Binde- und Stützgewebe	707
	Bruno Christ	
25.1.1	Zellen des Binde- und Stützgewebes	707
25.1.2	Extrazelluläre Matrix	708
25.2	Muskelgewebe	718
	Bruno Christ	
25.2.1	Molekulare Grundlagen kontraktiler Strukturen	718
25.2.2	Molekularer Mechanismus der Kontraktion und Relaxation	721
25.2.3	Stoffwechsel in der Muskulatur	726
25.3	Herz-Kreislauf-System	732
	Hartmut Kühn	
25.3.1	Besonderheiten der Herzmuskelkontraktion	732
25.3.2	Energiestoffwechsel des Herzens	733

25.3.3	Stoffwechseleränderungen bei Ischämie und Reperfusion .	734
25.3.4	Stoffwechselbesonderheiten der Arterien	737
25.4	Magen, Darm, Pankreas	742
	Bruno Christ	
25.4.1	Sekrete des Gastrointestinaltraktes	743
25.4.2	Regulation der Sekretbildung	748
25.4.3	Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten	750
25.4.4	Verdauung und Resorption von Proteinen	752
25.4.5	Verdauung und Resorption von Lipiden	754
25.4.6	Verdauung und Resorption von Nukleinsäuren	756
25.4.7	Resorption von Elektrolyten und Wasser	756
25.4.8	Intestinale Mikroorganismen	756
25.4.9	Intestinales Immunsystem	757
25.5	Blut	758
	Hartmut Kühn	
25.5.1	Zusammensetzung, Funktionen und diagnostische Bedeutung des Blutes	759
25.5.2	Erythrozyten	761
25.5.3	Thrombozyten	782
25.5.4	Hämatopoiese	785
25.5.5	Blutplasma	787
25.6	Leber	797
	Gerhard Püschel	
25.6.1	Anatomische Voraussetzungen für die Leberfunktion	797
25.6.2	Aufgaben der Leber im Intermediärstoffwechsel	801
25.6.3	Die Leber als endokrines Kontrollorgan	803
25.6.4	Plasmaproteinsynthese	803
25.6.5	Die Leber als exokrine Drüse	804
25.6.6	Fremdstoffmetabolismus	807
25.7	Fettgewebe	812
	Gerhard Püschel	
25.7.1	Weißes Fettgewebe	813
25.7.2	Braunes Fettgewebe	816
25.7.3	Fettgewebe als endokrines Organ	816
25.8	Niere und Wasser-Elektrolyt-Haushalt	818
	Jan Koolman	
25.8.1	Niere	818
25.8.2	Wasserhaushalt	830
25.8.3	Elektrolyte	831
25.8.4	Säure-Basen-Haushalt	836
25.8.5	Homöostase des pH-Werts im Blutplasma	838

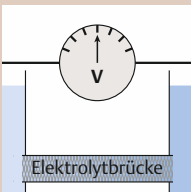
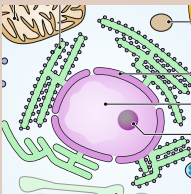
26	Energiestoffwechsel im Zusammenspiel der Organe	840
	Gerhard Püschel	
26.1	Messung der zellulären Energie- und Substratversorgung	840
	26.1.1 Messung der zellulären Energieversorgung	840
	26.1.2 Messung von Energiesubstraten und Sauerstoff	842
26.2	Regulation der Substratverteilung zwischen den Organen	843
	26.2.1 Verteilung des Sauerstoffs	843
	26.2.2 Speicherorgane	844
	26.2.3 Aufteilung der Glucose zwischen den Organen	844
	26.2.4 Lactat und Lactat-Shuttles	846
	26.2.5 Aufteilung der Aminosäuren zwischen den Organen	848
	26.2.6 Aufteilung von Fettsäuren zwischen den Organen	848

Synopsis der Pathobiochemie

27	Wozu kann man Biochemiekenntnisse in der Medizin gebrauchen?	853
	Gerhard Püschel	
27.1	Monogen und polygen vererbte Erkrankungen	854
	27.1.1 Fall 1	856
	27.1.2 Fall 2	858
27.2	Somatische Mutation und Tumorentstehung	859
27.3	Epigenetische Veränderungen	859
	27.3.1 Fall 3	860
27.4	Erkrankungen als Folge der Übersteuerung des biologischen Regelkreissystems	861
	27.4.1 Fall 4	862
	27.4.2 Fall 5	863
27.5	Fehlerhafte Proteinfaltung als Krankheitsursache	864
	27.5.1 Fall 6	864
27.6	Altern	866
	27.6.1 Fall 7	866
27.7	Intoxikation	867
	27.7.1 Fall 8	868
	Sachverzeichnis	870



tertiäres Amid



Die Grundprinzipien

1 Wissen schaffen

1

1.1 Das Taschenlehrbuch: Biochemie in sechs Akten

Diabetes, Parkinson, Mukoviszidose – **Krankheiten** sind interessant. Aber die **Biochemie**? Nein? Nur ein Wust aus Rezeptoren, Liganden, Translationen? Andererseits: Wer die Funktion von Chloridkanälen kennt, weiß, welche Symptomatik bei der Mukoviszidose zu erwarten ist, wer sich mit Glucosetransportern auskennt, weiß um die Gefahr plötzlicher körperlicher Anstrengung für den Typ-I-Diabetiker.

„Zu erkennen, was die Welt im Innersten zusammenhält“, das gelang weder Goethes Faust noch gelingt es der Biochemie. Letztere zeigt allerdings, welche Vorgänge den Organismus antreiben und am Leben halten – und das macht die Biochemie zu einem der wichtigsten Fächer für den Arzt in spe. Der wiederum hat vor ihr meist großen Respekt, denn mit ihrer Stofffülle und den komplexen Abläufen kann die Biochemie eine echte Herausforderung für die Studierenden sein. Dabei braucht man eigentlich gar nicht viel: hauptsächlich Wasser-, Kohlen- und Sauerstoff, Schwefel, Phosphor – und ein klar strukturiertes Buch.

1. Akt: Grundprinzipien. Hier wird das Fundament für die folgenden Kapitel gelegt, und die wichtigsten Elemente der Biochemie, die funktionellen Gruppen, die grundsätzlichen Reaktionsmöglichkeiten und Bindungsarten werden vorgestellt. Die Zelle als kleinste Lebenseinheit mit ihrer Kompartimentierung durch Membranen und Zellorganellen wird besprochen, ebenso wie die Grundlagen von Energiestoffwechsel und Substratfluss.

2. Akt: Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel. Die Strukturen werden komplexer. Mit den Aminosäuren, Peptiden, Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Vitaminen und Spurenelementen stellt der zweite Block die einzelnen „Player“ im Energie- und Baustoffwechsel vor. Das Prinzip der enzymatischen Katalyse wird eingeführt, und mit dem Citratzyklus und der Atmungskette werden die zentralen Vorgänge der Energiegewinnung erklärt. Die Vorstellung von Nukleotiden und Nukleinsäuren schafft den Übergang zu Block 3.

3. Akt: Molekularbiologie. Die Erbinformation ist Thema dieses Blocks. Mit dem Zellzyklus und der DNA-Replikation wird ihre Weitergabe im Rahmen der Zellteilung dargestellt, mit Translation und Transkription die Übersetzung der genetischen Information in Proteine. Es wird beschrieben, wie diese Vorgänge regu-

liert werden, welche Mechanismen möglichen Fehlern entgegenwirken und welchen Modifikationen die Proteine nach ihrer Synthese unterliegen. Die Apoptose wird erklärt, ebenso der Aufbau und die Replikation von Viren und die Entstehung von Tumoren. Schließlich hat auch die Beschreibung häufig verwendeter molekularbiologischer Labormethoden hier ihren Platz.

4. Akt: Kommunikation, Signaltransduktion, Immunabwehr. Hier sind die Vorgänge beschrieben, die der Weitergabe von Signalen zugrunde liegen. Dabei werden mit dem Hormon- und Nervensystem zwei Funktionssysteme aufgegriffen, bei denen das Zusammenspiel von Rezeptor und Botenstoff besonders stark im Vordergrund steht. Auch die Immunabwehr erfordert eine letztlich auf Signaltransduktion und interzellulärer Kommunikation basierende Aktion ihrer einzelnen Komponenten, weshalb das Immunsystem in diesem Zusammenhang beschrieben wird.

5. Akt: Stoffwechselleistungen, Zusammenspiel der Organsysteme. Die einzelnen Abläufe und Bausteine sind nun bekannt, die Fäden laufen zusammen. Es werden die einzelnen Organsysteme mit ihren biochemischen Spezialisierungen betrachtet und dabei auch die Abstimmung von Stoffwechselleistungen und die Substratverteilung zwischen den verschiedenen Geweben beschrieben. Aus vielen kleinen Details entsteht ein großes Ganzes.

6. Akt: Synopsis der Pathobiochemie. An welchen grundlegenden Punkten können Störungen auftreten, und was sind die Folgen? Im letzten Kapitel wird ein Überblick über die Prinzipien der Krankheitsentwicklung auf den verschiedenen biochemischen „Ebenen“ gegeben – damit Sie auch in der Vorklinik schon die Klinik im Blick haben.

1.2 Die Biochemie als Wissenschaft

Detlef Doenecke

Die Biochemie gehört als wissenschaftliche Disziplin innerhalb der Lebenswissenschaften zu den **grundlegenden Fächern**. Sie hat die Aufgabe, biologische Vorgänge zu erforschen, systemische und molekulare Zusammenhänge aufzuklären und für die Forschung in angrenzenden Wissenschaftsgebieten gesichertes Wissen anzubieten. Dadurch werden Fragestellungen benachbarter Grundlagenfächer, aber auch angewandter Disziplinen partnerschaftlich ergänzt. Historisch betrachtet bedeutet dies, dass die Biochemie als Grundlagenwissenschaft aus **mehreren Disziplinen** hervorgegangen ist und umgekehrt in viele biowissenschaftliche Bereiche hineinwirkt.

Eine noch junge Fachrichtung

In der Medizin war die Chemie der Lebensvorgänge zunächst als Physiologische Chemie eine Spezialdisziplin der Physiologie und erlangte an vielen Universitäten erst in der **Mitte des 20. Jahrhunderts** eine gewisse Selbständigkeit. In der Chemie stand lange die Strukturaufklärung von Naturstoffen im Vordergrund biochemischer Fragestellungen, und auch hier gingen eigenständige biochemische Abteilungen erst vergleichsweise spät aus der Organischen Chemie hervor. Naturgemäß war in der Biologie als breit gefächerter Grundlagenwissenschaft das Interesse an biochemischen Fragestellungen aufgrund vieler Einzelphänomene, deren chemische Natur evident war, schon früh entwickelt, aber erst mit der Einführung moderner analytischer Verfahren konnte sich auch in der Biologie die Subdisziplin Biochemie entwickeln.

Es war eine logische Entwicklung, dass sich allmählich die Biochemie als eigenes Studienfach etablierte, denn es wurde immer deutlicher, dass keine der mit biochemischen Fragestellungen beschäftigten „klassischen“ Fachrichtungen eine integrierte methodische und theoretische Ausbildung in den Grundlagen dieser neuen Disziplin anzubieten hatte.

In der Medizin ist biochemisches Grundwissen die **Voraussetzung für das Verständnis vieler Pathomechanismen**, für diagnostische Verfahren und für therapeutische Ansätze, insbesondere auf dem Feld der **Pharmakotherapie**. Besonders deutlich mag das Verständnis biochemischer Reaktionswege auf dem Gebiet angeborener Stoffwechselerkrankungen sein. Auch wenn viele dieser erblich bedingten metabolischen Störungen vergleichsweise selten sind, so bilden sie doch eindrucksvolle Belege für die Bedeutung einzelner, enzymatisch katalysierter Schritte im Stoffwechselgeschehen. Es sind aber andererseits auch gerade die häufigen Erkrankungen des Stoffwechsels und andere Störungen physiologischer Funktionen, deren Verständnis auf biochemischen Erkenntnissen beruht.

Mit der Entwicklung **molekularbiologischer bzw. molekulargenetischer Verfahren** im letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts wurde gerade die biochemische Forschung um eine entscheidende Dimension erweitert. Die Möglichkeit, Nukleotidsequenzen von Genen zu bestimmen und damit auch die Primärstruktur entsprechender Proteine festzustellen, war eine erste Grundlage für deren funktionelle Analyse. Die Expression der jeweiligen Gene oder gezielt mutierter Gene in Bakterien und Eukaryontenzellen erlaubt inzwischen die Erzeugung größerer Proteinmengen zur weiteren funktionellen Analyse im Reagenzglas oder in der entsprechend umprogrammierten Zelle. Darüber hinaus erleichtert die Möglichkeit, größere Mengen einzelner definierter Proteine zu synthetisieren und mit präparativen Methoden zu reinigen, deren strukturelle Analyse durch Röntgenkristallografie oder NMR-Spektroskopie. Die Ergebnisse dieser Verfahren wiederum sind häufig nicht nur für das Verständnis der Struktur und Funktion der jeweiligen Proteine entscheidend, sie können auch die Grundlage der Entwicklung pharmakologischer Strategien sein.

Interdisziplinäre Schnittstelle

Die Entwicklung und Spezialisierung der Grundlagenfächer in der Medizin, Biologie, Chemie, Pharmazie und anderen Disziplinen hat zu einer weitgehenden Aufhebung der Grenzen zwischen den Fächern geführt und biochemische Erkenntnisse auch in angrenzende Forschungsgebiete übertragen. In den medizinischen Grundlagenfächern der Vorklinik liefert die Biochemie für ihre grundlagenwissenschaftlichen Partner sowohl in der **Physiologie** als auch in der mikroskopischen und zellbiologischen anatomischen Forschung wesentliche Beiträge. Die **Humangenetik** ist in der Erforschung erblich bedingter Erkrankungen ein wichtiger Partner biochemischer Forschung. **Immunologie** und Biochemie sind in ihren Fragestellungen und Techniken einander benachbart und tragen gemeinsam zum Grundwissen über die Chemie der Lebensvorgänge bei. Es liegt auf der Hand, dass für die Beeinflussung biochemischer Funktionen durch **Pharmaka** eine enge Kooperation klinischer, biochemischer und physiologischer Forschergruppen unabdingbar ist. Auch ein großer Teil klinischer Forschung basiert auf der Einbeziehung biochemischer Methoden, Strategien und Erkenntnisse bei der Analyse pathophysiologischer oder pathobiochemischer Zusammenhänge.

Biochemische Forschung ist also in vielen Disziplinen fest verankert und damit eine **Querschnittswissenschaft** in der Medizin. Dies gilt in gleicher Weise für andere naturwissenschaftliche Fachrichtungen mit den dort etablierten Spezialisierungen. Hier seien in der Biologie die Biochemie der Pflanzen, der Tiere und der Mikroorganismen mit ihren weit auseinanderweichenden Fragestellungen von der Entwicklungsbiologie bis zur Strukturbiologie genannt, die man ebenso gut als chemische oder physikalisch-chemische Disziplinen bezeichnen könnte. Entsprechend ist die Biochemie auch eine Disziplin, die zur Biophysik und zur biophysikalischen Chemie komplementär ist.

Neben diesen naturwissenschaftlichen Kernfächern ist biochemische Grundlagenforschung in weiteren Fakultäten zu Hause, insbesondere in der biotechnologischen Forschung und Ausbildung oder auch in der **Forst-** oder **Agrarwissenschaft**. Hier sind biochemisches Wissen, aber auch die entsprechenden Arbeitsmethoden von großem Gewicht. Auch in diesen Fächern ist die Biochemie also nicht nur eine Teildisziplin wissenschaftlicher Forschung, sondern auch ein essenzielles Lehrfach in den jeweiligen Grundlagen.

Die breite Anwendung ihrer Erkenntnisse ist natürlich kein Alleinstellungsmerkmal der Biochemie. Die kooperative Wechselwirkung zwischen unterschiedlichsten Disziplinen und der wechselseitige Austausch von Daten, Methoden, Erkenntnissen und begründeten Hypothesen könnte auch aus der Sicht anderer Fächer ähnlich dargestellt werden und verdeutlichen, dass heute enge Fachgrenzen in den lebenswissenschaftlichen Grundlagenfächern nicht mehr existieren.

2 Aufbau des Organismus: Biomoleküle – Zelle – Organismus

2

Thomas Kietzmann

2.1 Die chemische Organisation des Lebens

Die Funktion des menschlichen Organismus begründet sich auf die gemeinsame Nutzung der chemischen Elemente C, O, H, N, S, P in einem Milieu, das zu etwa 70% aus Wasser besteht. Die dabei generierten **Bindungen** und die Ausbildung **funktioneller Gruppen** sind die Grundlage für weitere Stoffwechselreaktionen dieser Moleküle. Dabei sind die Hydroxyl-, die Aldehyd-, die Carbonyl-, die Carboxyl-, die Thiol- und die Aminogruppe von besonderer Bedeutung. Nur fünf prinzipielle **Grundreaktionen** von Verbindungen mit diesen reaktiven Gruppen – die Redoxreaktionen, Gruppenübertragungen, Synthesen, Kondensationen und Hydrolysen sowie Isomerisierungen – sind die Grundlage dafür, dass die Vielfalt der chemischen Verbindungen in unserem Körper entstehen kann.

Die Vielfalt des auf der Erde existierenden Lebens ist das Ergebnis eines lang andauernden und ständigen Evolutionsprozesses. Obwohl teilweise erhebliche phänotypische Unterschiede zwischen den einzelnen Lebensformen bestehen, funktioniert das Programm, das zur Ausprägung und Aufrechterhaltung dient, nach gleichen chemischen und physikalischen Grundsätzen. Dabei hat die Nutzung gleicher Prinzipien im Energiestoffwechsel und bei der Übertragung der Erbinformation ihren Ursprung in der gemeinsamen Verwendung einer Vielzahl von gleichen biochemischen Bausteinen.

Dies ist ursächlich auf die gemeinsame Entstehung des Lebens vor ca. vier Milliarden Jahren zurückzuführen. Als die Erde erkaltete und die Urozeane entstanden, dominierten in der damals nahezu sauerstofffreien, aber wasserdampfhaltigen Atmosphäre Moleküle wie Methan (CH_4), Ammoniak (NH_3), Stickstoff (N_2), Schwefeldioxid (SO_2), Schwefelwasserstoff (H_2S). Innerhalb dieser Verbindungen waren alle grundlegenden chemischen Elemente vorhanden, die auch heute noch Bestandteil des Lebens sind. Hauptsächlich sind diese Elemente Kohlenstoff (C), Sauerstoff (O), Wasserstoff (H), Stickstoff (N) und Schwefel (S). Neben diesen Elementen kommen in unserem Körper heute weitere Elemente wie Phosphor (P), Chlor (Cl), Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Eisen (Fe) oder Magnesium (Mg) in geringen Mengen vor.

Um die eigentlichen chemischen Reaktionen des Lebens verstehen zu können, müssen wir uns vorab kurz mit der atomaren Struktur dieser Elemente befassen.

2.1.1 Die chemischen Elemente des Lebens

Die Atome der Elemente bestehen aus einem Kern, der durch das Vorhandensein von Protonen positiv geladen ist (Neutronen befinden sich ebenfalls im Kern, haben aber keine Ladung) und einer Hülle. Die Hülle wird durch eine oder mehrere Schalen gebildet, auf denen sich negativ geladene Elektronen aufhalten und die die Ladung des Kerns ausgleichen. Für Details hierzu sei auf die gängigen Lehrbücher der Chemie verwiesen – in diesem Biochemie-Taschenbuch können nur die wesentlichsten Grundlagen grob rekapituliert werden.

Grundprinzip der chemischen Bindung. Das Wesen aller chemischen oder biochemischen Reaktionen ist, dass sich Atome miteinander verbinden oder die Verbindungen gelöst werden. Die Verbindung zweier Atome erfolgt durch die gemeinsame Nutzung von sogenannten Außenelektronen oder **Valenzelektronen** (= Bindungselektronen), die sich auf der äußersten Schale befinden. Dabei strebt jedes Atom nach einer mit acht Elektronen besetzten und damit vollen Außenschale. In dieser sog. Edelgaskonfiguration sind Atome besonders stabil. Dies gilt nicht nur für die Edelgase selbst, die mit Ausnahme des Heliums acht Elektronen auf der Valenzschale haben und nur schwer chemische Reaktionen eingehen, sondern auch für alle Atome innerhalb von Molekülen. Auf dieser Anordnung beruht die Edelgasregel, die in vielen Fällen der organischen Chemie mit der Oktettregel identisch ist.

Die **Oktettregel** der organischen Chemie (lat. octo = acht) besagt, dass Elemente dazu neigen, Reaktionen einzugehen, durch die ihre Außenschale auf acht Elektronen aufgefüllt wird.

Diese Oktettregel gilt streng für Atome ab der zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, also nicht für Wasserstoff und Helium, die mit zwei Außenelektronen besonders stabil sind. So kann **Wasserstoff** nur noch ein Elektron aufnehmen, dies geschieht meist durch Bindung eines weiteren Wasserstoffatoms, was dazu führt, dass dieses Gas als H_2 -Molekül vorkommt.

Bindungsmöglichkeiten wichtiger Bioelemente. Die Elemente Kohlenstoff (C), Stickstoff (N) und Sauerstoff (O) erreichen durch Aufnahme von Elektronen in den meisten ihrer Verbindungen die Elektronenkonfiguration des Edelgases Neon. Die Stellung der Elemente im Periodensystem gibt Auskunft über die Anzahl ihrer Außenelektronen, denn sie ist identisch mit der Nummer der Hauptgruppe. Nebengruppenelemente verfügen in der Regel über zwei Außenelektronen.

Der **Kohlenstoff** macht den Hauptanteil aller Atome in den für den menschlichen Stoffwechsel wichtigen Verbindungen aus. Ursache dafür ist seine beson-

dere Elektronenkonfiguration, die ihm erlaubt, verschiedene Reaktionen einzugehen. Als Element der 4. Hauptgruppe (4 Elektronen in der Außenschale) kann er vier Bindungen eingehen. Am wichtigsten ist seine Fähigkeit, sehr stabile C–C-Einfachbindungen auszubilden; jedoch können auch zwei oder drei gemeinsame Elektronenpaare ausgebildet werden, wodurch Doppel- und Dreifachbindungen entstehen (Abb. 2.1). Auch ringförmige Moleküle können sich durch die Zusammenlagerung von Kohlenstoffatomen bilden.

Stickstoff als Atom aus der 5. Hauptgruppe benötigt noch drei Elektronen bis zur Edelgaskonfiguration und erreicht dies durch Ausbildung von drei Bindungen (er ist „dreibindig“). Das Stickstoffatom kann die Edelgaskonfiguration auch erreichen, indem es mit einem anderen Stickstoffatom eine Bindung eingeht, sodass Stickstoff als Gas in Form des N_2 -Moleküls vorliegt (Abb. 2.1).

Sauerstoff steht in der 6. Hauptgruppe und verfügt demzufolge über 6 Außenelektronen. Davon sind 4 gepaart und 2 Einzelelektronen. Die Edelgaskonfiguration kann es erreichen, indem 2 weitere Elektronen akquiriert werden. Dies kann durch Bindungen mit zwei verschiedenen anderen Atomen geschehen oder durch Bindung mit ein und demselben, wobei eine Doppelbindung entsteht. Im O_2 -Molekül liegt allerdings je ein Elektron an jedem O-Atom ungepaart vor, was dem Molekül seinen partiellen diradikalischen Charakter verleiht (Abb. 2.1).

Bei Schwefel und Phosphor gibt es mehr Möglichkeiten der Bindungsbildung. Aufgrund ihres relativ großen Radius können sie ihre äußeren Elektronen weniger stark festhalten, und so können sich manchmal sogar mehr als vier Elektronenpaare um das Zentralatom ausbilden.

Schwefel als Element der 6. Hauptgruppe hat eine ähnliche Elektronenkonfiguration wie Sauerstoff, besitzt allerdings eine Schale mehr, wodurch mehr Möglichkeiten für Bindungen entstehen. Das Vorkommen von Schwefel ist besonders augenfällig in Aminosäuren oder Proteinen, wo er dazu beiträgt, dass Disulfidbrücken ausgebildet werden können.

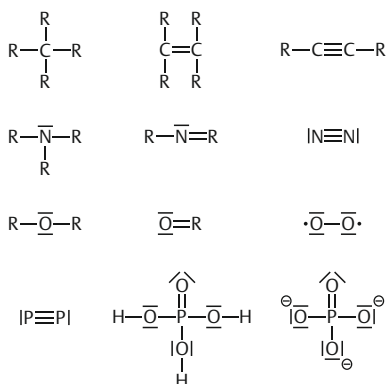


Abb. 2.1 **Bindungsverhältnisse am Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff und Phosphoratom.** Jedes Elektronenpaar wird durch einen Strich symbolisiert, einzelne Elektronen durch einen Punkt. Für Phosphor sind auch die Verhältnisse in der ortho-Phosphorsäure (Mitte) und dem negativ geladenen Phosphatrest (rechts) dargestellt. R: Rest.

Beim **Phosphor** ist die Situation ähnlich wie beim Stickstoff; beide sind Elemente der 5. Hauptgruppe, jedoch hat Phosphor wieder eine Schale mehr und kann daher mehr Bindungen eingehen. Im menschlichen Organismus kommt Phosphor hauptsächlich als Derivat der ortho-Phosphorsäure mit der Oxidationsstufe 5 vor (Abb. 2.1). So finden wir Phosphor überwiegend als Phosphat im Knochen und als Komponente des pH-Puffersystems im Blut. Es ist aber auch wichtiger Bestandteil von Zuckerphosphaten, Phospholipiden und Nukleotiden. Letztere spielen als Coenzyme und Bausteine des Erbmaterials, aber auch als Energieträger eine wichtige Rolle. Weiterhin ist die kovalente Proteinmodifikation durch Phosphorylierung einer der wichtigsten Regulationsmechanismen in unserem Organismus.

2.1.2 Die Bindungen – Voraussetzung für die Entstehung größerer Moleküle

Um zu wissen, welche Bindungen sich zwischen Atomen ausbilden können, müssen wir deren Elektronegativität (EN) kennen. Die EN kennzeichnet die Kraft, mit der zwei Atome an dem Bindungselektronenpaar zwischen ihnen ziehen, und wird durch einen Wert (er ist relativ und hat keine Einheit) zwischen 1 und 4 beschrieben. Sie ist abhängig von der Ladungsdichte des betrachteten Atoms, die sich aus dem Atomradius und der Protonenzahl im Kern ergibt. Je größer die Protonenzahl, also die positive Ladung im Kern, desto stärker zieht der Kern am negativen Bindungselektronenpaar. Je größer hingegen der Atomradius, desto weiter sind positiver Kern und negatives Bindungselektronenpaar voneinander entfernt, und desto schwächer ist folglich die Anziehungskraft zwischen ihnen.

Kovalente Bindung. Wenn zwei Atome mit sehr ähnlicher oder gleicher Elektronegativität miteinander verbunden sind, zieht keiner der Partner mehr oder weniger, und sie teilen sich das Bindungselektronenpaar. Die daraus resultierende Bindung ist als **Atom-** oder **kovalente Bindung** (kovalent = gleichwertig) bekannt.

Bei den kovalenten Bindungen wird die höchste Stabilität von Dreifachbindungen erreicht, gefolgt von Doppel- und Einfachbindungen (Abb. 2.2). Dabei wird die Stärke der Bindung in Form der Bindungsenergie messbar. Darunter versteht man die Energie, die nötig ist, um diese Bindungen zu lösen. Spaltet man eine Atombindung durch hochfrequentes Licht, Wärme oder Druck, erhält jedes der beiden



Abb. 2.2 **Kovalente Bindung und homolytische Spaltung.** **a** Kovalente Bindungen in Form der Dreifachbindung im Stickstoffmolekül. **b** Homolytische Spaltung am Beispiel von H_2 und Entstehung von H-Radikalen.

an der Bindung beteiligten Atome ein Elektron des Bindungselektronenpaars, wodurch zwei Teilchen mit je einem freien, ungepaarten Valenzelektron, sogenannte **Radikale**, entstehen. Dies wird als **homolytische Spaltung** bezeichnet. Radikale sind sehr reaktiv, weil sie schnellstmöglich wieder ihre Edelgaskonfiguration erreichen möchten. Diese Reaktionsfreude macht sie für uns gefährlich.

Polare Atombindung. Sind die Elektronegativitäten zwischen den bindenden Atomen unterschiedlich, sodass das Bindungselektronenpaar leicht zum elektronegativeren Atom hin verschoben ist, dann entsteht dort eine negative und beim schwächer elektronegativen Atom eine positive Teilladung (Abb. 2.3). Diese Ladungen werden als δ^+ oder δ^- bezeichnet. Daraus entsteht die **polare Atombindung**, die den Molekülen ihren Dipolcharakter verleiht, und die wesentlich häufiger als die kovalente Bindung ist. Ebenso ist eine Spaltung dieser polaren Atombindungen wesentlich häufiger, und die Elektronen werden ungleichmäßig verteilt, sodass der eine Partner die Bindungselektronen aufnimmt und zum negativ geladenen Ion wird, der andere Partner wird dementsprechend positiv geladen. Dies wird als **heterolytische Spaltung** bezeichnet. Oft ist es schwer, diese Bindung von der eigentlichen Ionenbindung zu unterscheiden.



Abb. 2.3 **Polare Atombindung im Wassermolekül.** Der Sauerstoff kann aufgrund seiner Elektronegativität beide Bindungselektronenpaare zu sich heranziehen. Dadurch erhalten die H-Atome jeweils eine positive Teilladung.

Koordinative Bindung. Im Gegensatz zur kovalenten Bindung, wo jeder Bindungspartner ein Elektron für die Bindung liefert, stammen die Bindungselektronen in sog. koordinativen Bindungen nur von einem der beiden Bindungspartner. Dabei wird dies weniger direkt von der Elektronegativität bestimmt, sondern unmittelbare Voraussetzung ist, dass ein Bindungspartner eine Elektronenlücke aufweist und der andere ein freies Elektronenpaar besitzt. Dabei bezeichnet man das Molekül oder Ion mit Elektronenmangel auch als Akzeptor (= **Lewis-Säure**) und das mit dem freien Elektronenpaar als Donator (= **Lewis-Base**). Dieser Bindungstyp ist in der Biochemie von großer Bedeutung, denn er tritt in Metallkomplexen auf, die wir als Eisenkomplex im Häm und in den Cytochromen finden oder als Kobaltkomplex im Cobalamin.

Ionenbindung. Verbinden sich Atome, die starke Unterschiede in der Elektronegativität aufweisen, zieht der elektronegativere Partner so stark am Bindungselektronenpaar, dass er beide Elektronen bekommt. Durch diese Umverteilung der Elektronen entstehen ein positiv und ein negativ geladenes Teilchen (= **Ion**); die Bindung zwischen ihnen ist die Ionenbindung.

Interessanterweise neigen die Atome mit einer geringen Anzahl an Valenzelektronen (1. und 2. Hauptgruppe) dazu, Elektronen abzugeben, um die Edelgaskonfiguration zu erreichen. Dabei entstehen durch den Verlust der negativen Ladung **Kationen** (= positiv geladene Ionen). Bekannte Beispiele sind Natrium (Na^+) und Magnesium (Mg^{2+}). Im Gegensatz dazu nehmen Elemente der 7. Hauptgruppe lieber ein zusätzliches Elektron auf und werden auf diese Weise zu **Anionen**, z. B. Chlor zu Chlorid (Cl^-).

Obwohl das Kristallgitter die bevorzugte Anordnung von gebundenen Ionen ist, wird diese Form im menschlichen Körper nicht erreicht. In unserem Körper sind Ionen in H_2O gelöst und daher mit einer Hülle aus H_2O -Molekülen umgeben. Dadurch ist der Abstand zwischen den Ionen vergrößert und sie ziehen sich nicht oder nur schwach an. Deshalb handelt es sich bei den Ionenbindungen innerhalb des Körpers auch um Nebenvalenzen. Zu diesen gehören auch H-Brückenbindungen, Van-der-Waals-Bindungen und hydrophobe Wechselwirkungen (s. u.). Alle diese Wechselwirkungen sind schwache Bindungen, die trotzdem darüber entscheiden, wie die endgültige Struktur von Makromolekülen aussieht.

Wasserstoffbrückenbindungen. Wassermoleküle, OH- und NH-Gruppen haben einen Dipolcharakter, da der Sauerstoff oder der Stickstoff aufgrund ihrer Elektronegativität je ein Bindungselektronenpaar vom Wasserstoff zu sich heranziehen. Dadurch werden die H-Atome jeweils positiv geladen. Kommen nun diese positiv geladenen H-Atome in die Nähe anderer, negativ geladener Dipolmoleküle, bildet sich eine Wechselwirkung zwischen dem positiven H-Atom des einen Dipols und dem negativen Teil des anderen Dipols heraus, und es entsteht die **Wasserstoffbrückenbindung** (Abb. 2.4). Diese kann bereits am H_2O -Molekül selber beobachtet werden, hier bilden die Valenzen des Sauerstoffs einen Winkel von 104° , sodass das durch die H-Brückenbindungen resultierende Gitter (man spricht auch von Clustern [engl.: Haufen]) für die physikalischen Eigenschaften des Wassers verantwortlich zeichnet. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Zellen unseres Körpers zu ca. 70% aus H_2O bestehen.

Wasserstoffbrückenbindungen treten jedoch auch in Proteinen oder zwischen den Basenpaaren der DNA unter Beteiligung einer NH-Gruppe auf und verleihen so diesen Molekülen ihre typischen Eigenschaften.

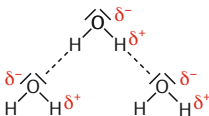


Abb. 2.4 Wasserstoffbrückenbindung zwischen Wassermolekülen. Kommen die partiell positiv geladenen H-Atome des Wassermoleküls in die Nähe anderer, negativ geladener Dipolmoleküle, dann kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen dem positiven H-Atom des einen Wassermoleküls mit dem negativen Teil des Sauerstoffs des anderen Dipols. Es entsteht die Wasserstoffbrückenbindung (gestrichelt).

Van-der-Waals-Bindungen. Die Grundlage für die Van-der-Waals-Wechselwirkungen ist in der Dynamik der Elektronen zu sehen. Die Elektronen sind nicht statisch, sondern bewegen sich ständig. Daraus resultiert, dass bei der Häufung der Elektronen an einer Seite um den Kern kurzfristig eine negative Ladung entsteht, wohingegen die Gegenseite positiv wird. Dieser kurzzeitig entstehende elektrische Dipol kann dann Elektronen in benachbarten Molekülen anziehen oder abstoßen, sodass sie ebenfalls zu Dipolen werden. Die beiden Dipole können sich dann kurzfristig gegeneinander anziehen, was als die Van-der-Waals-Bindung bekannt geworden ist.

Hydrophobe Wechselwirkungen. Bei dieser Art von Wechselwirkungen handelt es sich um die Abstoßung unpolarer Molekülanteile durch die polaren H_2O -Moleküle. Dieser unpolare Molekülanteil wird hydrophober Anteil genannt (hydros: Wasser; phobos: Angst, Flucht). Durch die Wassermoleküle werden derartige Anteile zusammengedrängt und erreichen so den energetisch günstigsten Zustand. Besitzen Moleküle sowohl einen hydrophoben als auch einen hydrophilen Anteil, dann lagern sich die Moleküle mit dem hydrophoben Anteil zusammen und lassen die lösliche (hydrophile) Seite ins Wasser ragen. Diese Wechselwirkungen spielen eine besondere Rolle beim Aufbau der Zellmembranen (S. 513).

2.1.3 Reaktionen – vermittelt durch funktionelle Gruppen

Das Reaktionsverhalten und die Eigenschaften eines Moleküls werden maßgeblich durch das Vorhandensein sogenannter **funktioneller Gruppen** bestimmt. Diese Gruppen sind oft durch das Vorhandensein von Bereichen oder Zentren im Molekül charakterisiert, die polare Atombindungen aufweisen. Das bedeutet, dass diese Gruppen entweder über eine hohe negative oder eine stark positive Ladung verfügen, die es erlauben, mit anderen polaren Anteilen zu reagieren. Wir unterscheiden nun funktionelle Gruppen mit verschiedenen beteiligten Atomen (**Heteroatomen**), von denen in der Biochemie des menschlichen Organismus Sauerstoff- und Stickstoff-haltige Gruppen die Hauptrolle spielen.

Hydroxyl-Gruppe (–OH). Die erste wichtige funktionelle Gruppe ist die Hydroxyl-Gruppe, die auch OH- oder Alkohol-Gruppe genannt wird. Damit ist die OH-Gruppe das Merkmal der **Alkohole**, deren prominentester Vertreter Ethanol oder Ethylalkohol ist, umgangssprachlich oft auch nur als Alkohol bezeichnet. Man unterscheidet primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole (Abb. 2.5). Dabei sind **primäre Alkohole** dadurch gekennzeichnet, dass die OH-Gruppe immer an einem C-Atom sitzt, das als Rest nur ein weiteres C-Atom gebunden hat. Bei **sekundären Alkoholen** hat das C-Atom mit der OH-Gruppe zwei weitere C-Atome als Nachbarn. In **tertiären Alkoholen** sitzt die OH-Gruppe an einem C-Atom, das drei weitere Kohlenstoffreste besitzt.

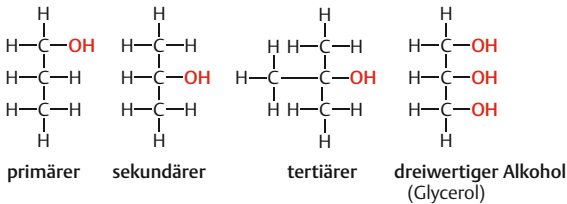


Abb. 2.5 **Alkohole** können als primäre, sekundäre oder tertiäre und nach Anzahl der Hydroxylgruppen als mehrwertige Alkohole vorkommen.

Die Anzahl der OH-Gruppen gibt weiterhin Auskunft über die **Wertigkeit** der Alkohole, so ist Ethanol ein einwertiger, Glycerol – als Bestandteil von Triglyceriden – mit seinen drei OH-Gruppen ein dreiwertiger Alkohol.

Moleküle, in denen die OH-Gruppe gegen eine SH-Gruppe (Thiol- oder Sulfhydryl-Gruppe) ausgetauscht ist, werden als **Thioalkohole** bezeichnet (s. u.).

Aldehyd-Gruppe (–CHO) und Carbonyl-Gruppe (>C=O). Wenn primäre Alkohole oxidiert werden, entstehen daraus Verbindungen mit einer Aldehyd-Gruppe, die **Aldehyde**. Dabei bildet der Sauerstoff statt der Einfachbindung eine Doppelbindung und zieht dadurch mehr Elektronen vom C-Atom weg (Abb. 2.6). Bei der Oxidation von sekundären Alkoholen entstehen **Ketone**, die durch die **Carbonyl-Gruppe** gekennzeichnet sind. Diese Oxidation ist möglich, da sich an dem C-Atom, an dem die OH-Gruppe gebunden ist, noch ein Wasserstoffrest befindet.

Tertiäre Alkohole besitzen kein solches freies Wasserstoffatom und lassen sich demzufolge nicht in dieser Art weiter oxidieren.

Carboxyl-Gruppe (–COOH). Oxidiert man Aldehyde weiter, entstehen die **Carbonsäuren**, die durch Aufnahme eines Sauerstoffatoms und Ausbildung der Carboxyl-

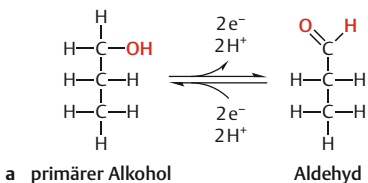
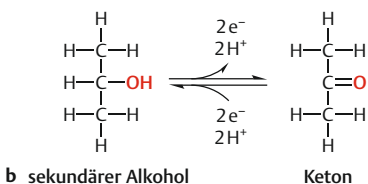


Abb. 2.6 **Oxidation von Alkoholen und Aldehyden.**



Gruppe gekennzeichnet sind. Ketone und tertiäre Alkohole lassen sich nicht auf diese Weise zu Carboxyl-Gruppen oxidieren.

Oxidiert man die Carboxyl-Gruppe weiter, so kann man unter Wasserstoffabspaltung an der Hydroxylgruppe eine weitere Doppelbindung einfügen und CO_2 abspalten, was bei vielen Stoffwechselreaktionen geschieht; allerdings wird das CO_2 in unserem Körper sofort fixiert.

Etherbildung. Reagieren zwei OH-Gruppen miteinander, wie es z. B. in zwei Alkoholen der Fall sein kann, dann entstehen **Ether** (Abb. 2.8). Sie enthalten somit eine Sauerstoffbrücke zwischen zwei Alkylresten.

Viele von den Einfachzuckern (Monosacchariden) liegen in einer zyklischen Form vor (Halbacetal, s. u.; Abb. 2.7a), die einem intramolekularen Ether entspricht. Die Bindungen zwischen mehreren Monosacchariden (glykosidische Bindungen, s. u.) sind ebenfalls Sauerstoffbrücken zwischen zwei Kohlenstoffatomen, also Etherbindungen. Auch viele durch ihren charakteristischen Geruch auffällige Aromastoffe sind Ether, z. B. Vanillin.

Halbacetale und Acetale. Wenn Aldehyde oder Ketone mit Alkoholen reagieren, entstehen zunächst **Halbacetale** (Abb. 2.7a). Durch den induktiven Effekt des Sauerstoffatoms im Ring ist die am nächsten stehende OH-Gruppe am reaktivsten und kann weiter mit Hydroxylgruppen anderer Zucker zu **Acetalen** reagieren (Abb. 2.7b). Die dabei entstehende Bindung nennt man bei Zuckermolekülen **glykosidische Bindung** (S. 166). So sind in diesen Molekülen zwei Alkoxygruppen (dies ist eine Gruppe, in der ein Sauerstoffatom mit einer Alkylgruppe verbunden ist, z. B. $-\text{OCH}_3$) oder Aryloxygruppen ($-\text{OR}$, nur hier ist R ein aromatisches Molekül) über das Sauerstoffatom an ein Kohlenstoff-Atom gebunden.

Sind statt der Hydroxylgruppen eine oder mehrere Thiolgruppen (SH-Gruppen) als funktionelle Gruppen vorhanden, entstehen bei der analogen Reaktion **Thioacetale**.

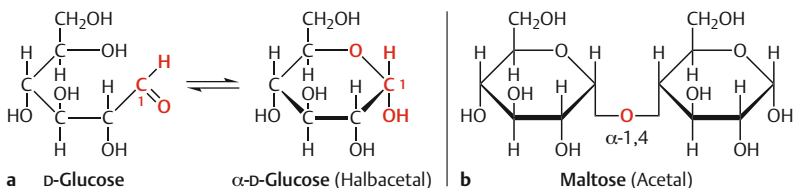


Abb. 2.7 **Halbacetal und Acetal am Beispiel der α-D-Glucose.** **a** Die Bildung eines Halbacetals ist exemplarisch für den Ringschluss der Glucose gezeigt: Das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe (C1) wird zu einer exozyklischen OH-Gruppe, und der Sauerstoff der Hydroxylgruppe am C5 bildet den Ringsauerstoff. **b** Bildung eines Acetals für die α-1,4-glykosidische Bindung.

Esterbildung. Reagiert ein Alkohol mit einer Säure, dann entsteht unter Wasserabspaltung ein **Ester** (Abb. 2.8). Die Bindung zwischen Alkohol und Säure wird dementsprechend als Esterbindung bezeichnet. Wichtig sind Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerol mit Fettsäuren in Triglyceriden und Ester der ortho-Phosphorsäure mit Zuckern wie Ribose oder Desoxyribose, die in Nukleinsäuren vorkommen.

Carbonsäureanhydrid. Wenn zwei Säuren miteinander reagieren, entsteht unter H_2O -Abspaltung eine sehr energiereiche Verbindung, ein Säureanhydrid (Abb. 2.8). Besondere Bedeutung hat dies bei den Nukleotiden. In diesen sind Phosphorsäuren durch Phosphorsäureanhydrid-Bindungen gebunden. Ein Beispiel ist das Adenosintriphosphat (ATP, S. 42) mit zwei Phosphorsäureanhydrid-Bindungen und einer Esterbindung, die das dritte Phosphat mit der Ribose verknüpft.

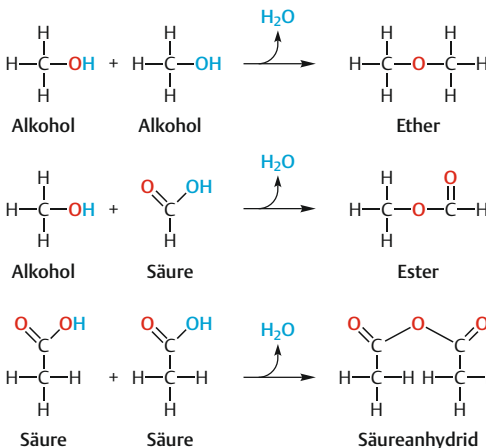


Abb. 2.8 Reaktion von Alkoholen und Säuren zu Ether, Ester und Anhydrid.

Thiol-Gruppe ($-\text{SH}$). Moleküle mit einer SH-Gruppe (**Thioalkohole**) können prinzipiell die gleichen Reaktionen wie Alkohole eingehen. Dabei sind Thioester ziemlich energiereich, als Beispiel sei Acetyl-CoA genannt, ein Thioester aus Acetat und Coenzym A (S. 273). Die energiereiche Thiol-Gruppe lässt sich relativ einfach übertragen und ermöglicht so zahlreiche Synthesen und Abbaureaktionen. Proteine, in denen Aminosäuren mit SH-Gruppen vorkommen, können durch Abspaltung des Wasserstoffes Disulfidbrücken ausbilden.

Amino-Gruppe, Amine und Amide. Amine sind Alkylderivate des Ammoniaks (NH_3). Die Gruppierung ($-\text{NH}_2$) heißt **Aminogruppe** und ist die eigentliche funktionelle Gruppe der primären Amine und der Aminosäuren. Da das freie Elek-

tronenpaar des Stickstoffatoms ein Proton (H^+) von einer Säure aufnehmen kann, fungiert sie als basische funktionelle Gruppe. Solange das Stickstoffatom von nur einem Kohlenstoffatom gebunden und der Rest mit zwei Wasserstoffatomen besetzt ist, spricht man von den **primären Aminen**. Ist das Stickstoffatom mit zwei Kohlenstoffatomen und nur einem Wasserstoffatom verbunden, spricht man von den **sekundären Aminen**. Bei **tertiären Aminen** ist das N-Atom mit drei Kohlenstoffatomen verbunden und trägt überhaupt keinen Wasserstoff mehr. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs hat die Fähigkeit, mit noch einem vierten C-Atom zu reagieren; dabei entsteht ein **quartäres**, positiv geladenes **Ammoniumion** (Abb. 2.9). Ein physiologisch wichtiges quartäres Amin ist z.B. das Cholin im Acetylcholin (S. 644), das als Neurotransmitter eine Rolle spielt.

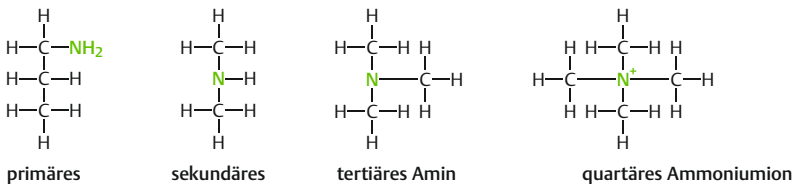


Abb. 2.9 **Amine** können als primäre, sekundäre, tertiäre Amine oder als quartäres Ammoniumion auftreten.

Ist der Stickstoff an den Rest über eine Doppelbindung gebunden, sodass die Gruppe $R=NH$ vorliegt, wird diese als **Iminogruppe** bezeichnet.

Die **Amide** sind Säurederivate, die aus der Kombination von Ammoniak oder Aminen mit einer Säure entstehen. So sind bei Carbonsäureamiden eines oder mehrere der Wasserstoffatome des Ammoniaks durch Carbonsäurereste ersetzt. Dabei wird, vereinfacht dargestellt, der Stickstoff-tragende Molekülanteil gegen die OH -Gruppe in der Carboxylgruppe der Säure getauscht. Hier kann man ebenfalls die primären von den sekundären und tertiären Amiden unterscheiden (Abb. 2.10a). Auch bei den Amiden kann es zur Ausbildung zyklischer Verbindungen kommen, die dann als **Lactame** bezeichnet werden. Biochemisch wichtig sind Säureamide, die durch die Verbindung von Aminosäuren entstehen. Die aus der Reaktion der Carboxylgruppe und der Aminogruppe entstehende Bindung wird dann als **Peptidbindung** bezeichnet und stellt den Spezialfall einer Säureamidbindung dar (Abb. 2.10b).

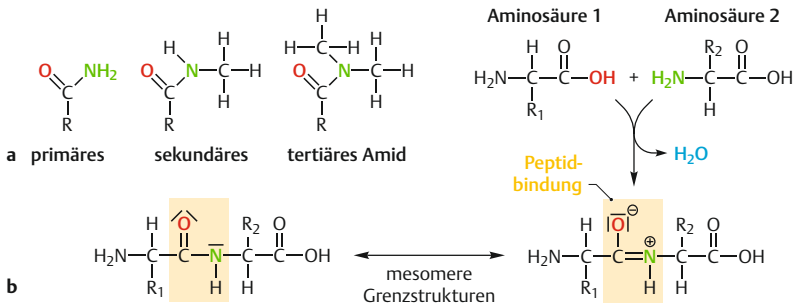


Abb. 2.10 **Amide**. **a** Primäre, sekundäre und tertiäre Amide. **b** Reagieren zwei Aminosäuren (AS) miteinander, so verbinden sich die Carboxylgruppe der einen und die Aminogruppe der anderen AS zu einem sekundären Amid. Die entstehende Bindung bezeichnet man als Peptidbindung.

2.1.4 Die fünf Grundreaktionen des Lebens

Obwohl in unserem Körper sehr viele verschiedene Reaktionen gleichzeitig und miteinander vernetzt ablaufen, lässt sich diese scheinbare Unmenge **fünf prinzipiellen chemischen Reaktionstypen** zuordnen. Die Kenntnis dieser Prinzipien wird es uns später ermöglichen, das scheinbare Durcheinander im biochemischen Zellalltag besser zu verstehen. Wie bei vielen chemischen Reaktionen werden auch biochemische Reaktionen durch **Katalysatoren** beschleunigt, die die Aktivierungsenergie herabsetzen, die notwendig ist, damit die Reaktion stattfinden kann. In der Biochemie handelt es sich bei diesen Katalysatoren um Proteine, die im Verlauf der Evolution entstanden sind und als **Enzyme** (S. 130) bezeichnet werden. Diese Enzyme sind mit dafür verantwortlich, dass die Grundreaktionstypen im Körper ablaufen können.

Oxidationen und Reduktionen als Bestandteil von Redoxreaktionen

Der Begriff Oxidation leitet sich aus historischer Sicht durch die Bildung von Verbindungen ab, die das Molekül Sauerstoff enthalten, und auch heute wird dies häufig mit dem Begriff Oxidation assoziiert. Jedoch ist der Begriff wesentlich erweitert worden und wird heute aus elektronentheoretischen Gesichtspunkten interpretiert. So handelt es sich bei einer **Oxidation** um eine **Elektronenabgabe**. Demgegenüber steht die **Reduktion**, bei der es sich um eine **Elektronenaufnahme** handelt. Die Verbindung, welche die Elektronen abgibt, wird dabei oxidiert; im Gegenzug wird die Verbindung, auf die die Elektronen übertragen werden, reduziert. Somit finden beide Vorgänge, Oxidation und Reduktion, immer zusammen

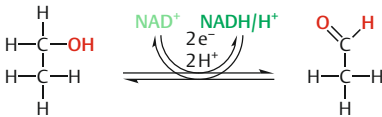


Abb. 2.11 **Redoxreaktion** am Beispiel von Ethanol. Im menschlichen Körper wird Alkohol in einer Enzymreaktion zum Aldehyd oxidiert, die abgegebenen Elektronen und Protonen reduzieren das Coenzym Nicotinamidadenindinukleotid (NAD^+ , S. 42).

statt, sodass man die Gesamtreaktion als **Redoxreaktion** bezeichnet. In der Biochemie sind Oxidationen und Reduktionen oft mit dem Transfer von Wasserstoffmolekülen verbunden. So wird die Oxidation auch als **Dehydrierung** (Abspaltung von Wasserstoff) und die Reduktion als **Hydrierung** (Anlagerung von Wasserstoff) bezeichnet (Abb. 2.11).

In der Zelle werden Redoxreaktionen durch Enzyme katalysiert, die einer ganzen Gruppe ihren Namen gegeben haben und die man als **Oxidoreduktasen** (Klasse 1) bezeichnet.

Gruppenübertragungen

Diese Reaktionen haben eine besondere Bedeutung, denn hier werden ganze funktionelle Gruppen, wie z. B. die Methylgruppe oder sogar ganze Glucosemoleküle, von einem Molekül auf ein anderes übertragen (Abb. 2.12). Die dafür zuständigen Enzyme werden als **Transferasen** (Klasse 2) bezeichnet.



Abb. 2.12 **Gruppenübertragung**. Übertragung einer Methylgruppe auf eine primäre Aminogruppe.

Kondensationen und Hydrolysen

Wenn bei einer Reaktion eine neue Bindung durch Austritt von Wasser entsteht, so wird diese Reaktion als **Kondensation** bezeichnet. Umgekehrt werden Reaktionen, bei denen die Spaltung einer Bindung unter Wassieranlagerung erfolgt, als **Hydrolyse** bezeichnet. Beide Reaktionsarten werden von der Enzymgruppe katalysiert, die als **Hydrolasen** (Klasse 3) bezeichnet werden. Diese Reaktionen sind biochemisch insofern von Bedeutung, als die Aufspaltung von Esterbindungen in Fetten und die von Peptidbindungen in Proteinen hydrolytisch erfolgt (Abb. 2.13).

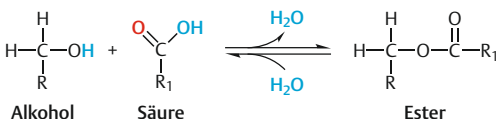


Abb. 2.13 **Kondensation und Hydrolyse**. Die Bildung eines Esters erfolgt durch Kondensation, seine Spaltung durch Hydrolyse.

Synthesen: Knüpfen und Spalten von Bindungen

2

Diese Reaktionen sind oftmals Bestandteil komplexer Biosynthesen. Dabei greift häufig, jedoch nicht immer, der Reaktionspartner mit Elektronenüberschuss das Substrat „kernsuchend“, d. h. nucleophil, an. Man spricht dabei von **nucleophiler Addition**.

In der Zelle werden derartige Reaktionen durch die Enzyme katalysiert, die oft die Zusatzbezeichnung **Synthase** haben. Diese gehören zur Klasse 4 der Enzyme, den sogenannten **Lyasen**. Dieser Begriff leitet sich von der Umkehrreaktion der Synthese ab, bei der die nicht hydrolytische Spaltung eines Moleküls in Produkte mit einer neuen Doppelbindung oder unter Ausbildung einer Ringstruktur erfolgt. Wichtig ist nun noch, dass Lyasen (Synthasen) keine zusätzliche Energie benötigen.

Diesen Enzymen stehen Energie-verbrauchende gegenüber, die man als **Ligasen** (**Synthetasen**, man achte auf den feinen Unterschied) bezeichnet und die zur Klasse 6 gehören (Abb. 2.14).

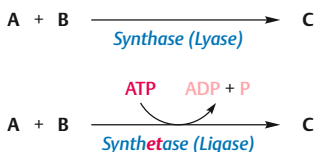


Abb. 2.14 **Synthasen und Synthetasen**. Lyasen arbeiten ohne Verbrauch zusätzlicher Energie, wohingegen Ligasen für ihre Reaktionen zusätzliche Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) benötigen.

Isomerisierungen

Moleküle mit gleicher Summenformel aber unterschiedlicher Struktur werden als **Isomere** (griech. ίσος [isos] = gleich; μέρος [mesos] = Teil) bezeichnet (Abb. 2.15).

Somit ist der Reaktionstyp der Isomerisierung dafür verantwortlich, dass sich innerhalb eines Moleküls durch Umlagerungen eine Änderung der Atomfolge oder eine Änderung der räumlichen Anordnung ergibt.

Häufig erfolgt dabei eine Verlagerung einer funktionellen Gruppe von einer Seite eines sog. asymmetrischen C-Atoms (= C-Atom mit vier verschiedenen Bindungspartnern) auf eine andere. Die daraus resultierenden Isomere haben oft

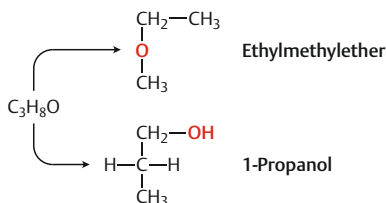


Abb. 2.15 **Isomerie**. Moleküle mit gleicher Summenformel können unterschiedliche Strukturen aufweisen.

Tab. 2.1 Einteilung der Isomerie

Strukturisomerie	Stereoisomerie	
Konstitutionsisomerie	Konfigurationsisomerie	Konformationsisomerie
Tautomerie	<i>cis-trans</i> -Isomerie	• Sesselform
• Keto-Enol-Tautomerie	Enantiomerie (Spiegelbildisomerie)	• Wannenform
	Diastereomerie	• Twistform
	• Epimerie	
	• Anomerie	

ähnliche oder sogar die gleiche Bindungsenergie wie das Ausgangsmolekül, können aber ganz andere chemische und physikalische Eigenschaften besitzen. Im Reagenzglas finden Isomerisierungen oft spontan statt, in der Zelle werden sie jedoch durch die **Isomerasen** (Klasse 5) durchgeführt.

Dabei lassen sich Isomere weiter unterteilen in Strukturisomere (Struktur = Konstitution, daher auch Konstitutionsisomere) und Stereoisomere (= optische Isomere) (Tab. 2.1).

Struktur-/Konstitutionsisomerie

Bei den Konstitutionsisomeren handelt es sich um Verbindungen mit der gleichen Summenformel, die aber durch Veränderungen in der Reihenfolge von Atomen oder Atomgruppen eine unterschiedliche Struktur aufweisen, sodass sich die Isomere oft in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Ein Beispiel ist in Abb. 2.15 gegeben. Eine Sonderform der Konstitutionsisomerie ist die **Tautomerie** (Abb. 2.16), bei der die Isomere in einer reversiblen Reaktion ineinander übergehen, indem Teile des Moleküls ihren Platz wechseln. Bei dieser Reaktion stellt sich immer ein chemisches Gleichgewicht zwischen den Isomeren ein. Biochemisch wichtig ist vor allem die **Keto-Enol-Tautomerie**.

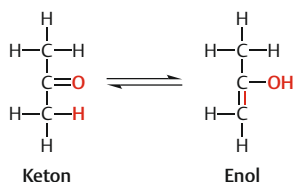


Abb. 2.16 **Tautomerie**. Die Isomere gehen durch reversible Reaktion ineinander über und es stellt sich ein Gleichgewicht ein.

Stereoisomerie

Bei den Stereoisomeren ist die Reihenfolge der Atome gleich, jedoch unterscheidet sich deren räumliche Anordnung (bei der Konstitutionsisomerie spielt dies keine Rolle). Die Stereoisomere werden auch als optische Isomere bezeichnet und lassen sich weiter unterteilen in die **Konfigurationsisomere** und die **Konformationsisomere**. Die Information über die räumliche Anordnung wird über die Kon-

figuration vermittelt. Die Atome bzw. Gruppen können sich aber zusätzlich um ihre Bindungsachse drehen, diese Information wird dann bei der Konformation mit berücksichtigt.

Konfigurationsisomerie. Zu dieser Gruppe gehören die *cis-trans*-Isomerie, die Enantiomerie (Spiegelbildisomerie) und die Diastereomerie.

Cis-trans-Isomere. Eine *cis-trans*-Isomerie tritt in der Regel bei Gruppierungen mit einer Doppelbindung oder an einem Ring auf. Bei der *cis-trans*-Isomerie wird die Richtung der einer Doppelbindung benachbarten Gruppen oder der an ein Ringsystem gebundenen Gruppen berücksichtigt. Bei der *cis*-Form zeigen diese Gruppen in eine gemeinsame Richtung (= beide nach oben oder beide nach unten), bei der *trans*-Form zeigen sie in unterschiedliche Richtungen (Abb. 2.17). Diese Isomerie ist wichtig bei der Verstoffwechselung von ungesättigten Fettsäuren oder den für das Sehen mitverantwortlichen Molekülen wie Rhodopsin.

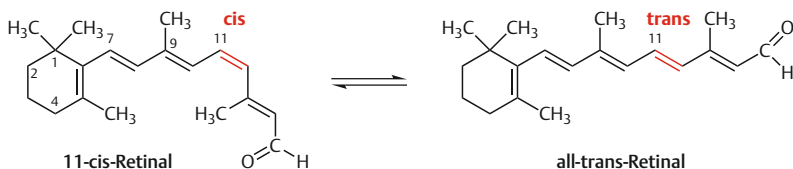
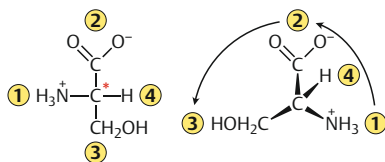


Abb. 2.17 **cis-trans-Isomerie.** Zeigen die einer Doppelbindung benachbarten Gruppen in eine gemeinsame Richtung, liegt die *cis*-Form vor, bei der *trans*-Form zeigen sie in unterschiedliche Richtungen.

Enantiomere (Spiegelbildisomere). Zwei Isomere, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, nennt man Enantiomere. Wenn die Spiegelbilder nicht deckungsgleich sind, dann verhalten sie sich zueinander wie rechte und linke Hand, deshalb bezeichnet man sie auch als chiral (griech. χερ [chir] = Hand). Voraussetzung hierfür ist, dass eine Verbindung mindestens **ein C-Atom mit vier unterschiedlichen** Substituenten besitzt; dieses C-Atom wird dann auch als asymmetrisches C-Atom und als Chiralitätszentrum bezeichnet.

Zur Unterscheidung der Enantiomere bedient man sich der **R-S-Nomenklatur** (R, rectus = rechts; S, sinister = links) nach dem Cahn-Ingold-Prelog-System, mit der die räumliche Anordnung der Substituenten beschrieben wird (Abb. 2.18). Hierzu werden die Substituenten am asymmetrischen C-Atom nach ihrer Priorität geordnet, die Rangzahl entspricht dabei der Ordnungszahl der betreffenden Atome. Angewendet wird die R-S-Nomenklatur vornehmlich bei Substanzen mit nur einem chiralen C-Atom, da hier die D-/L-Zuordnung (s. u.) oft nicht eindeutig getroffen werden kann.



L-Serin, S-Form

Abb. 2.18 **R-S-Nomenklatur** am Beispiel der Aminosäure Serin. Jeder Substituent am chiralen C-Atom (*) erhält eine Rangzahl entsprechend der Ordnungszahl der betreffenden Atome (H=1, N=7, O=8, C=6). Das Molekül wird dann so orientiert, dass der Substituent mit der Rangzahl 4 (niedrigster Rang) aus der Papierebene nach hinten zeigt. Wenn nun die Sequenz 1, 2, 3 in Uhrzeigerichtung gelesen werden kann, besteht die R-Konfiguration, wenn 1, 2, 3 entgegen dem Uhrzeigersinn verlaufen, besteht die S-Konfiguration.

Bei den biochemisch besonders wichtigen Substanzklassen wie Zuckern oder Aminosäuren wird überwiegend die ältere **D-L-Nomenklatur** verwendet, deren Grundlage die Fischer-Projektion ist. Dabei wird die Unterscheidung zwischen D- und L-Form anhand des in der Fischer-Projektion zuunterst stehenden asymmetrischen C-Atoms getroffen. Steht, wie in der Glucose, die OH-Gruppe dort rechts, dann wird diese als D-Glucose (lat. dexter = rechts) bezeichnet. Umgekehrt steht die OH-Gruppe in der L-Glucose links (lat. laevus = links) (Abb. 2.19).

Chirale Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer **optischen Aktivität**. Darunter versteht man die Fähigkeit einer Substanz, die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht um einen bestimmten Winkel zu drehen. Dreht eine Substanz die Schwingungsebene nach rechts, bezeichnet man dies mit (+), ist sie linksdrehend, mit (-).

Die Bezeichnung D- und L- hat nichts mit der Drehrichtung (+) und (-) des Lichts zu tun, z.B. dreht D-Glucose nach rechts, D-Fructose aber nach links. Allerdings sind D- und L-Enantiomere desselben Zuckers immer auch optische Antipoden: D-Glucose dreht das Licht nach rechts (+), L-Glucose dreht das Licht um die gleiche Gradzahl in die Gegenrichtung (-). Das bedeutet, dass ein Gemisch, das zu gleichen Teilen aus L- und D-Enantiomer besteht, das linear polarisierte Licht nicht mehr drehen kann; dieses Gemisch wird **Racemat** genannt.

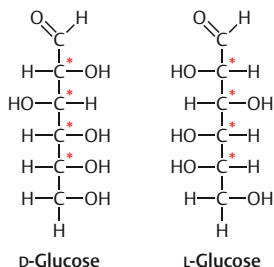


Abb. 2.19 **Isomere der Glucose**. Bei Zuckermolekülen wird meist die Unterscheidung zwischen D- und L-Isomeren anhand der Fischer-Projektion getroffen. Steht am untersten asymmetrischen C-Atom die OH-Gruppe rechts, dann ist dies die D-Form.

Diastereomere. Konfigurationsisomere, die keine Enantiomere (Spiegelbildisomere) sind, heißen Diastereomere. Diese besitzen zwei oder mehrere chirale Zentren, unterscheiden sich in den Drehwerten des linear polarisierten Lichts und haben unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften. Unterteilt werden können die Diastereomere in Epimere und Anomere. **Epimere** besitzen mehrere Stereozentren, unterscheiden sich aber nur an einem dieser Zentren. So unterscheiden sich Glucose und Galactose nur in der Stellung einer OH-Gruppe (Abb. 2.20a). **Anomere** gibt es nur in der Zuckerchemie als Spezialfall der Epimere, der dann eintritt, wenn die Zucker in der Ringform vorliegen. Dadurch entsteht nämlich ein neues asymmetrisches C-Atom am früheren Aldehyd- oder Keton-Kohlenstoffatom, das auch als anomeres Zentrum bezeichnet wird. Wenn in der Haworth-Schreibweise die OH-Gruppe unter diesem C-Atom steht, dann spricht man von der α -Form, steht sie oben, dann liegt die β -Form vor (Abb. 2.20b).

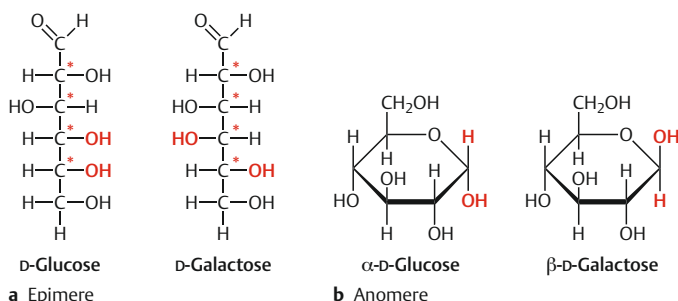


Abb. 2.20 **Epimere und anomere Zucker.** **a** Epimere besitzen mehrere Stereozentren, unterscheiden sich aber nur an einem dieser Zentren. **b** Anomere Zucker: Durch den Ringchluss entsteht ein neues asymmetrisches C-Atom, an dem sich die Stellung der OH-Gruppe unterscheiden kann. Steht sie unten, dann liegt die α -Form vor.

Konformationsisomere. Da die Atome oder Gruppen eines Zuckermoleküls um ihre Bindungen rotieren können, entstehen unterschiedliche räumliche Anordnungen, sog. Konformationen (lat. conformatio = Gestalt). Daraus resultieren bei ringförmigen Hexosen drei unterschiedliche Konformationen, die als Sessel-, Wannen- und Twistform bekannt sind (Abb. 2.21a). Diese drei Konformationen unterscheiden sich auch im Energiegehalt und in der Stabilität. Die Sesselform ist die stabilste, die Wanne die labilste Form; dazwischen steht die Twistform. Dabei können dann die Substituenten an den C-Atomen entweder axial (a) oder äquatorial (e) stehen (Abb. 2.21b).

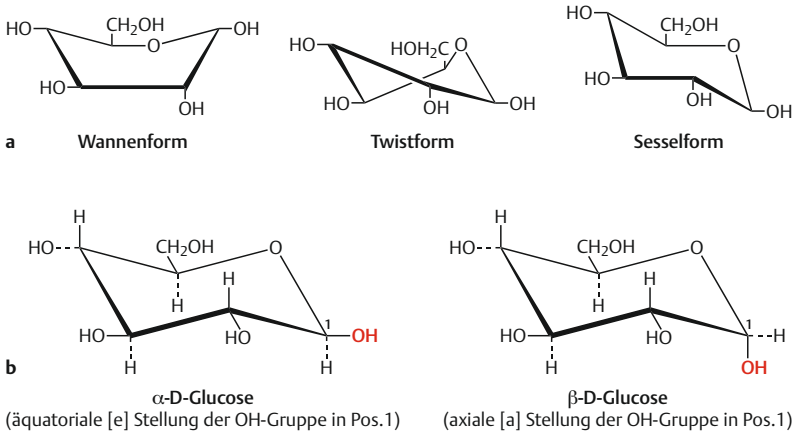


Abb. 2.21 **Konformationsisomerie.** **a** Wannen-, Twist- und Sesselform der α -Glucose. **b** Ausbildung unterschiedlicher Konformationen durch Rotation der Gruppen um die Bindungen. Dabei können die Substituenten an den C-Atomen entweder axial (a) oder äquatorial (e) stehen, dargestellt am Beispiel der Sesselform.

Mesomerie – keine Isomerie

Wenn die Bindungsverhältnisse und die Elektronenverteilung in einem Molekül nicht durch eine einzige Strukturformel, sondern nur durch mehrere Grenzformeln beschrieben werden können, dann spricht man von Mesomerie (griech. mesos = mitten, zwischen). In den Formeln wird das Vorliegen einer Mesomerie durch einen zweiköpfigen Pfeil ($\leftrightarrow$) zwischen den Grenzformeln dargestellt (Abb. 2.22). Die Mesomerie hat ihre Ursache in der Art der Elektronenverteilung innerhalb von Molekülen mit mindestens einer Doppelbindung oder mehreren konjugierten Doppelbindungen. Die unterschiedliche Elektronenverteilung beruht darauf, dass die Doppelbindungen sich aus einer π (Pi)- und einer σ (Sigma)-Bindung zusammensetzen. Die an der σ -Bindung beteiligten Elektronen verweilen sozusagen relativ konstant zwischen den beiden Atomen, wohingegen die π -Elektronen weniger ortsgebunden sind und keinem der beiden an der Bindung beteiligten C-Atome permanent zugeordnet werden können. Dadurch gehören sie beiden Atomen gleichermaßen, man bezeichnet diesen Zustand als **delokalisiert**. Besonders augenfällig ist diese Art der Elektronenverteilung in aromatischen Verbindungen, die durch ihr delokalisiertes π -Elektronensystem stabilisiert werden.



Abb. 2.22 **Mesomere Grenzstrukturen.** Ursache ist die Elektronenverteilung innerhalb von Molekülen mit mindestens einer Doppelbindung oder mehreren konjugierten Doppelbindungen.

2.2 Die Entstehung von Zellen: Prokaryonten und Eukaryonten

Im Verlauf der Evolution entstanden aus einfachsten Zellen, den Protobionten, die **Prokaryonten** (Bacteria und Archaea), von denen sich die **Eukaryonten** abzweigten, zu denen auch der Mensch zählt. Die Zellen sind die kleinsten Funktionseinheiten in unserem Körper. Im Gegensatz zur Bakterienzelle enthalten die menschlichen Zellen **Organellen** wie den Zellkern, die Mitochondrien, das endoplasmatische Retikulum, den Golgi-Apparat, die Lysosomen, die Peroxisomen und das Cytoskelett, die die Zelle in Kompartimente aufteilen. Durch diese Aufteilung ist eine **funktionelle Spezialisierung** möglich. Obwohl wir Zellen verschiedenster Art besitzen, funktionieren viele Vorgänge in ihnen nach gemeinsamen Prinzipien. So sind funktionell spezialisierte Zellen in **Gewebeverbänden** zusammengefasst, die wiederum **Organe** bilden. Das koordinierte Zusammenspiel von Organen und den darin enthaltenen Zellen bildet die Grundvoraussetzung für die Funktion eines gesamten Organismus.

Entstehung des Lebens. Die bei der Entstehung der Erde vorherrschenden hohen Temperaturen, gepaart mit hoher UV-Strahlung, Radioaktivität und elektrischen Entladungen, aber auch die anaeroben Redoxprozesse zwischen reduzierten vulkanischen Gasen und teilweise oxidierten sulfidischen Mineralien wie Pyrit (FeS_2), schafften die energetischen Bedingungen, unter denen **organische Moleküle** wie einfache Carbon- und Aminosäuren, Ribosen oder bereits Ribonukleotide entstehen konnten. Diese Moleküle waren wiederum den gleichen Verhältnissen ausgesetzt, sodass **Polymere** dieser Verbindungen, wie Ribonukleinsäuren (RNA), Lipide oder Peptide kondensiert werden konnten, die dann die Basis für komplexere Reaktionen bildeten. So stellt man sich vor, dass kurze **RNA-Oligonukleotide** eine Art „Urgen“ repräsentierten (RNA-Welt-Hypothese von Walter Gilbert), da sie schon eine Matrize für die Anlagerung komplementärer Stränge durch Wasserstoffbrücken darstellten, die dann durch Synthese ergänzt bzw. verlängert werden konnten. Derartige Reaktionen stellten damit die Urform von Replikations- und Transkriptionsmechanismen dar, die durch die katalytischen Eigenschaften von RNA, die uns heute noch in Form der Ribozyme begegnet und deren Prinzip bis heute konserviert ist, weiter moduliert werden konnten.

Die Kondensation von Aminosäuren führte dann zu Vorstufen von **Proteinen**. Deren Synthese wurde durch Komplexe aus Proteinen und zunächst RNA beschleunigt, sogenannten **Proteinoiden**, die man auch heute noch in Zellen vorfindet. Die Verkettung von Lipidmolekülen führte zur Entstehung von **Membranfäden**, die sowohl die einfachen organischen Verbindungen als auch die gebilde-

ten Makromoleküle einschlossen: Dadurch entstanden zunächst die **Protobionten**. Man kann sich nun leicht vorstellen, dass in dem gebildeten abgeschlossenen Raum die Reaktionen viel effizienter ablaufen und an veränderte Bedingungen angepasst werden konnten. So entstanden im Verlauf der weiteren Entwicklung neue und komplexere Moleküle, die durch die Hinzunahme von DNA als Träger von Erbmaterial ergänzt wurden. In dieser frühen Phase der Entstehung des Lebens konnten die genetischen Informationen, also die Erbinformationen, des quasi gemeinsamen Genpools frei getauscht werden. Dieser sog. **horizontale Gentransfer** zwischen den primitiven Zellen führte dazu, dass im Verlauf der Entwicklung vor ca. 3,5 Milliarden Jahren die drei Domänen **Archaea** (früher Archaeobakterien), **Bacteria** (früher Eubakterien) und **Eukarya** entstanden. Archaea und Bacteria werden allgemein als **Prokaryonten** bezeichnet und stellen den Prototyp von 0,2 – 700 µm großen Lebewesen dar, die uns heute noch begleiten.

Prokaryonten (griech. pro = vor; karyon = Kern). Die entscheidenden Charakteristika der Prokaryonten lassen sich wie folgt beschreiben: In dem von der Zellmembran umschlossenen Zytoplasma befindet sich das Erbmaterial, die Desoxynukleinsäure (DNA), das sogenannte **Nukleoid**, das im Gegensatz zu den höheren Organismen (s. u.) keine Histonproteine enthält, und das meist als ringförmiges Chromosom in sich geschlossen ist. Proteinbiosynthese findet im Zytoplasma an den **70S-Ribosomen** statt; Transkription und Translation finden ebenfalls im Zytoplasma statt. Neben der chromosomalen DNA kommen sehr häufig meist zirkulär in sich geschlossene extrachromosomale DNA-Elemente vor, sogenannte **Plasmide** (S. 497, Abb. 2.23).

Interessant ist auch der relativ komplexe Aufbau der **Zellhüllen** bei Bakterien, der für die klinisch wichtige Einteilung in Gram-positive und Gram-negative Bakterien charakteristisch ist. Die Bakterien besitzen zusätzlich zu der eigentlichen Plasmamembran eine weitere, durch einen schmalen Zwischenraum abgegrenzte, schützende und formgebende Zellwand, die aus dem Peptidoglykanpolymer **Murein** besteht (S. 171). Bei einigen Bakterien (Gram-positiv) ist diese Mureinhülle relativ dick und mehrschichtig. Dahingegen besitzen die Gram-negativen Bakterien nur eine dünne Mureinhülle, die dann nochmals von einer äußeren Lipidmembran aus Glykolipiden ummantelt ist.

Die **Gram-Färbung** ist nach dem dänischen Arzt und Bakteriologen Hans Christian Gram benannt, der sie am Ende des 19. Jahrhunderts entwickelte. Die Bakterien eines Ausstriches werden zunächst auf einem Objektträger mit Phenol-Gentianaviolett eingefärbt. Danach werden sie mit einer Jod-Lösung (Lugolscher Lösung) behandelt, wodurch sich größere Farbstoff-Komplexe bilden und alle Bakterien dunkel blauviolett erscheinen. Dann werden die so gefärbten Bakterien mit Alkohol (96% Ethanol) behandelt. Bei den Bakterien mit dünner Zellwand, die von der zusätzlichen Lipidschicht umgeben sind, löst der Alkohol die Lipide, und die Farbstoffkomplexe werden ausgewaschen; diese Bakterien sind Gram-negativ. Bei den Bakterien mit

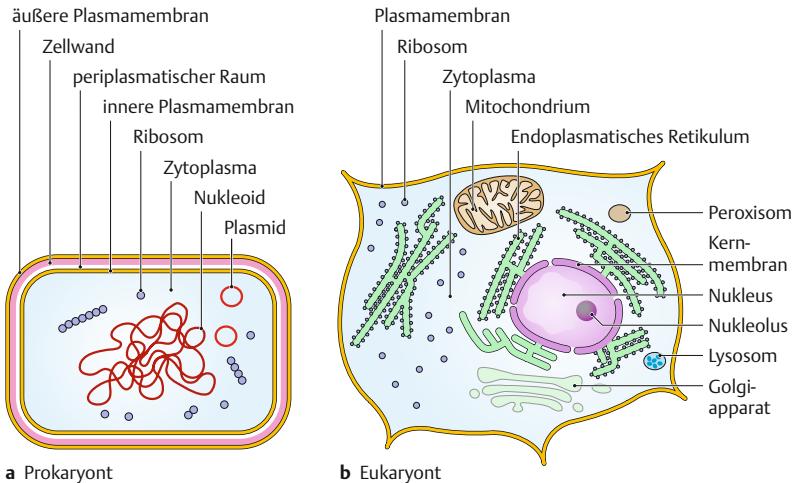


Abb. 2.23 **Prokaryonte und eukaryonte Zelle.** Schematische Darstellung **a** eines (Gram-negativen) Prokaryonten und **b** einer eukaryonten Zelle. Die Darstellung ist nicht maßstabsgerecht (Bakterium ca. 1 μm , Epithelzelle durchschnittlich 12 – 15 μm).

dicker, mehrschichtiger Zellwand wirkt der Alkohol dehydrierend, die Zwischenräume werden enger und die Farbkomplexe verbleiben zwischen den Mureinschichten; die Bakterien bleiben **blau** und sind **Gram-positiv**. Klassischerweise wurden die **Gram-negativen** Bakterien dann mit Karbolfuchsin **rot** gefärbt. In der heutigen Praxis kann dieser Schritt entfallen, da die moderne Phasenkontrastmikroskopie eine Unterscheidung erlaubt. ■

Wie Bacteria sind die **Archaea** einzellige Organismen und weisen ein freies, im Zytoplasma liegendes, meist in sich geschlossenes DNA-Molekül auf. Ihre Abgrenzung gegenüber den Bacteria ergibt sich durch Differenzen in der Sequenz der RNA, die in den kleinen ribosomalen Untereinheiten (16S-rRNA) auftritt, und in einer Reihe von weiteren genetischen und biochemischen Eigenschaften.

Hervorzuheben ist dabei, dass die Zellwände in ihrem Aufbau von sehr einfach bis hoch komplex sein können und generell **kein Murein** enthalten. Archaea sind teilweise in der Lage, unter extremen Bedingungen ihren Stoffwechsel aufrechtzuerhalten. So können einige Archaea noch bei Temperaturen über 100 °C, bei Anoxie, in sehr saurem Milieu (pH-Wert 1–4) oder hohem hydrostatischem Druck (1000 bar) wachsen. Diese Eigenschaften machen sie auch für Anwendungen in Industrie, Land- und Forstwirtschaft interessant. Bisher sind keine Krankheitserreger bekannt, die dieser Domäne entstammen.

Eukaryonten (griech. eu = gut; karyon = Kern). Interessanterweise deuten Untersuchungen zur Konservierung ribosomaler RNA-Sequenzen darauf hin, dass die Linie der Eukarya oder Eukaryonten vor etwas mehr als 2 Milliarden Jahren aus den Archaea hervorging. Die zunehmende Komplexität der Organismen innerhalb der Domänen machte den horizontalen Gentransfer dann immer schwieriger, und die Gene wurden weniger häufig an die Organismen der Nachbarschaft weitergegeben, sondern vorwiegend an die eigenen Nachkommen (**vertikaler Gentransfer**). So entstanden aus den frühen Eukaryonten mehrere große Reiche, darunter die sog. Opisthokonta, zu denen die Tiere (und damit auch der Mensch) und die Pilze gehören, sowie die Archaeplastida, zu denen die Pflanzen gehören. In der Regel sind eukaryonte Zellen größer als Prokaryonten (ca. 10 – 100-mal) und weisen als entscheidendes Merkmal, das ihnen auch den Namen gegeben hat, einen **Zellkern** auf, der durch eine eigene Membran begrenzt ist und den Hauptanteil der Erbinformation in Form mehrerer Chromosomen enthält. Im Gegensatz zu Prokaryonten sind Eukaryonten in der Lage, aus derselben DNA-Information durch alternatives Splicing (S.412) unterschiedliche Proteine herzustellen.

Weiterhin sind eukaryontische Zellen durch **Zellorganellen** wie Chloroplasten, Mitochondrien, Lysosomen, Golgi-Apparat, glattes und raues Endoplasmatisches Retikulum sowie Peroxisomen in verschiedene **Kompartimente** aufgeteilt. Mitochondrien und – insbesondere bei Pflanzen – Plastiden enthalten je nach Art auch ein eigenes Genom (s. u., Endosymbiontentheorie). Diese Strukturierung erlaubt eine funktionelle Spezialisierung innerhalb der Zelle, so wie wir das von den unterschiedlichen Organen des menschlichen Körpers her kennen. Dabei wird die Form der Zelle durch das **Zytoskelett** aufrechterhalten, das aus Mikrotubuli, Actinfasern und Mikrofilamenten besteht.

Viren. Sie fallen nicht in die Kategorie lebender Organismen, da sie, obwohl sie das Programm und eventuell einige Hilfsproteine zu ihrer Vermehrung enthalten, **nicht selbst-replizierend** sind und **keinen eigenen Stoffwechsel** besitzen (S.462). Zur Vermehrung sind sie deshalb auf den Stoffwechsel einer Wirtszelle angewiesen, die sowohl eukaryontischen (Pflanzen, Tiere, Pilze) als auch prokaryontischen Ursprungs (Bakterien, Archaeen) sein kann. Viren, die Bakterienzellen befallen, werden auch als **Bakteriophagen** bezeichnet. Sie sind damit **intrazelluläre Parasiten**.

Endosymbiontentheorie. Mit zunehmender Komplexität der Zellen und ihrer Abgrenzung gegenüber ihrer Umwelt erschwerte sich der Austausch von Stoffen, die zur Gewinnung von Energie nötig waren. So haben die Zellen verschiedene Strategien entwickelt, mit denen die zum Überleben notwendige Energie optimal generiert werden konnte. In der zunächst sauerstofffreien Erdatmosphäre dominierten Mechanismen, die entweder direkt auf Energieträger zurückgriffen oder aber unter Verwendung der Lichtenergie aus Wasser und CO₂ organische Stoffe generierten; bei letzterem Prozess entstand molekularer Sauerstoff (O₂). Diese als **Photosynthese** bekannte Reaktion gehört somit zu den ältesten biochemischen Prozessen der Erde und ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass die heutige O₂-haltige

Atmosphäre entstehen konnte. Vor etwa 1,5 Mrd. Jahren traten dann die ersten **aeroben Prokaryonten** auf, die den Sauerstoff verwendeten, indem sie ihn als Elektronenakzeptor bei der Energiegewinnung durch Oxidation nutzten (Atmungskette, S. 285). Dadurch erlangten Atmung und Photosynthese ein Gleichgewicht.

Man kann sich nun vorstellen, dass unter bestimmten Bedingungen einige solcher aerob lebender Zellen von anaerob lebenden Zellen aufgenommen, jedoch nicht degradiert wurden. Daraus ergab sich die Möglichkeit, die hohen Energiemengen, die durch die Atmungskette in den aufgenommenen Zellen generiert wurden, auch für den ursprünglichen Anaerobier zu nutzen. Im Verlauf der Evolution hat sich das Zusammenspiel der beiden zellulären Organismen so entwickelt, dass keiner der beiden Partner mehr ohne den anderen überleben konnte. Da diese Symbiose (griech. sym = zusammen, mit; bios = Leben) im Inneren einer Zelle stattfand, wurde sie **Endosymbiose** genannt. So entstanden die ersten Zellorganellen und im Laufe der Evolution immer komplexere Lebewesen, die auch dadurch charakterisiert sind, dass die jeweiligen „Zellen“ ihr genetisches Material umverteilten: Vom Endosymbionten nicht mehr benötigte Teile gingen verloren oder wurden in die DNA des Zellkerns integriert. So findet man heute einige Multiprotein-Komplexe, wie z. B. die ATP-Synthase, die sowohl aus kernkodierten als auch aus mitochondrial kodierten Untereinheiten besteht.

2.2.1 Aufbau und Funktion von Zellorganellen – ein kurzer Überblick

Wie bereits ausgeführt, unterscheiden sich Prokaryonten und Eukaryonten nicht nur hinsichtlich ihrer Größe, sondern auch durch die innere Kompartimentierung. Die Prokaryonten erscheinen als relativ unstrukturiert; ihr gesamter Zellinhalt, auch **Zytoplasma** genannt, wird lediglich durch ihre Zellwand von der Umgebung abgegrenzt. Dahingegen zeigt die eukaryontische Zelle – wie ein Wohnhaus – eine deutliche räumliche Untergliederung. Die gegenseitige Abgrenzung dieser Räume erfolgt, wie bei der Abgrenzung zur Außenwelt auch, durch ausgedehnte Membranen. Der Vorteil dieser Aufteilung ist die funktionelle Spezialisierung dieser Kompartimente oder Zellorganellen, von denen der **Zellkern** (lat. nucleus = Kern) am auffälligsten ist. Er ist das eigentliche Hauptmerkmal zur Unterscheidung zwischen Eukaryonten und Prokaryonten.

Neben dem Zellkern fällt das **Endoplasmatische Retikulum (ER)** auf, das ausgedehnteste Membransystem innerhalb der Zellen. Es nimmt bis zu 50% des Gesamtmembranvolumens ein. Gefolgt wird das ER von den **Mitochondrien**, die in etwa 30% einnehmen. Die restlichen Anteile entfallen auf die Membransysteme der anderen Organellen wie **Golgi-Apparat**, **Lysosomen**, **Endosomen** und **Perisomen**.

Der Zellkern nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als dass er nicht zu den Bestandteilen des Zytoplasmas gerechnet wird, wohingegen alle anderen Zellorganellen, das Zytoskelett und das flüssige Medium des Zellinneren, das man als **Zytosol** bezeichnet, Bestandteile des Zytoplasmas sind.

Der Zellkern (Nukleus). Die überwiegende Anzahl eukaryonter Zellen enthält genau einen Kern, jedoch gibt es auch Ausnahmen. So können Hepatozyten oder Skelettmuskelzellen mehrere Zellkerne enthalten. Die Form des Zellkerns variiert von kugelig über oval bis gelappt, wie es beispielsweise bei den Granulozyten zu beobachten ist.

Der Nukleus ist durch eine **Doppelmembran** abgegrenzt, die aus jeweils einer inneren und einer äußeren Lipiddoppelschicht besteht, die wiederum die sog. **perinukleäre Zisterne** bilden. Die Kernmembran wird an der Innenseite durch eine Auskleidung mit Laminfilamenten gestützt. Die äußere Kernmembran geht fließend in das ER über und ist mit Ribosomen bestückt. Des Weiteren ist die Kernmembran mit Poren durchsetzt, sog. **Kernporenkomplexen** (Abb. 15.14, S. 439), durch die ein gesteuerter Stoffaustausch (rRNA, mRNA, Proteine) mit dem Zytoplasma ermöglicht wird.

Im Inneren des Zellkerns befindet sich der Hauptanteil der Erbinformation in Form von Protein-assoziierten DNA-Molekülen. Sie können als **Chromatin** mikroskopisch sichtbar gemacht werden. Etwa 2 Meter DNA sind im Zellkern einer menschlichen Zelle auf diese Weise untergebracht. Vor Zellteilungen verdichtet sich das Chromatin zu **Chromosomen**, wodurch eine geordnete und gleichmäßige Verteilung der Erbinformation auf die Tochterzellen gewährleistet werden kann. Ein weiteres Charakteristikum des Zellkerns ist das Vorhandensein von Kernkörperchen oder **Nukleoli**. Sie sind reich an ribosomaler RNA (rRNA) und verantwortlich für die Bildung der ribosomalen Untereinheiten (60S und 40S), die dann durch die Kernporen ins Zytoplasma gelangen.

Endoplasmatisches Retikulum (ER). Es ist das größte, Röhren und Zisternen bildende Membransystem eukaryonter Zellen. Es geht direkt in die äußere Kernmembran über. Das Innere des Endoplasmatischen Retikulums (lat. rete = Netz; reticulum = kleines Netz), das ER-Lumen, steht also mit dem perinukleären Raum in direkter Verbindung. Teile des ER können mit Ribosomen besetzt sein, das dann als raues ER bezeichnet wird, wohingegen die Ribosomen-freien Anteile das glatte ER darstellen. Während das **raue ER** vorwiegend Funktionen in der Proteinbiosynthese wie Translation, Proteinfaltung, posttranslationale Modifikation und Proteintransport wahrnimmt, ist das **glatte ER** in die Synthese von Lipiden, Fettsäuren und Steroiden eingebunden. Zusätzlich spielen Enzyme, die mit dem glatten ER assoziiert sind, eine wichtige Rolle im Stoffwechsel der Kohlenhydrate und körperfremder Substanzen (Xenobiotika) sowie bei Signaltransduktionsprozessen, die mit der Freisetzung und Einlagerung von Calcium in das ER gekoppelt sind. So ist z. B. die Kontraktion der Muskelzellen (dort nennt man das ER sarkoplasmatisches Retikulum; griech. sarkos = Fleisch) an die Freisetzung von Ca^{2+} gebunden (S. 723).

Golgi-Apparat. Das nach dem italienischen Pathologen Camillo Golgi benannte Membransystem bildet flache Hohlräume aus, sogenannte Zisternen. Der Golgi-

Apparat, für dessen Membranstapel man auch die Bezeichnung **Dictyosom** findet, ist in die Umwandlung, Sortierung, Lagerung und Konzentration von überwiegend neu synthetisierten **Proteinen** eingebunden. So können im Inneren des Golgi-Apparats Oligo- und Polysaccharidketten an Proteine geheftet werden. Diese glykosylierten Proteine werden dann in Golgi-Vesikeln zu anderen Zellorganellen oder zur Zellmembran transportiert, um dort als integrale Membranproteine zu fungieren oder als Sekretproteine die Zelle zu verlassen.

Die Lage des Golgi-Apparates bestimmt Struktur und Funktion, sodass man eine *cis*- und eine *trans*-Seite unterscheidet, die durch den medialen Golgi-Anteil verbunden werden. In der Regel nimmt die konvexe, meist dem ER zugewandte *cis*-Seite Substanzen in den Golgi-Apparat auf, die dann im medialen Teil modifiziert werden und den Golgi-Apparat auf der zur Plasmamembran gewandten *trans*-Seite verlassen. Dabei erfolgt der Transport nicht nur unilateral, sondern kann auch in umgekehrter Richtung stattfinden. Die zu transportierenden Moleküle sind immer in membranumschlossenen Vesikeln verpackt.

Das ER und der Golgi-Apparat sind funktionell besonders eng bei der **Glykosylierung** verknüpft, also bei dem Anheften von Zuckerresten an Proteine und Fette. An diesen sehr komplexen Vorgängen sind in beiden Kompartimenten eine Vielzahl von Enzymen wie Glykosyltransferasen, Glykosidasen und Transportproteine beteiligt. Angeborene Defekte dieser Enzyme können zu Fehlern in der Glykosylierung von Proteinen führen, was sich als sog. **Congenital Disorders of Glycosylation** (CDG = angeborene Defekte der Glykoproteinbiosynthese) manifestiert. ■

Mitochondrien. Sie werden oft auch als die Kraftwerke der Zellen bezeichnet und kommen im Gegensatz zu Nukleus, ER und Golgi-Apparat in weit größerer Anzahl vor, nämlich im Schnitt mit etwa 2000 – 3000 Exemplaren pro Zelle. Das Vorhandensein von Mitochondrien in unseren Zellen ist eng mit der Endosymbiontentheorie (s. o.) verknüpft. Die Mitochondrien sind von einer Doppelmembran umgeben, bei der sich der Aufbau der **äußeren Membran** deutlich vom Aufbau der **inneren Membran** unterscheidet. Während die äußere Membran über Kanäle den Austausch von Molekülen zwischen dem Mitochondrium und dem Zytosol ermöglicht, ist die innere Membran für die Funktion der **Atmungskette** und die damit verbundene Synthese von ATP aus ADP unabdingbar. Dabei wird die Oberfläche der inneren Membran durch falten- oder röhrenförmige Einstülpungen erheblich vergrößert (Cristae-Typ [lat. crista = Kamm] bzw. Tubuli-Typ).

Die interne Flüssigkeit des Mitochondriums, die **Matrix**, wird von der inneren Membran umschlossen und enthält Enzyme, unter anderem die des **Citratzyklus**. Als weiteren Hinweis auf die Endosymbiose sind das Genom der Mitochondrien (mtDNA) sowie ein eigener Proteinsyntheseapparat (mit eigenen Ribosomen und tRNAs) vorhanden.

Neben ihrer Funktion als **Energielieferanten** im Intermediärstoffwechsel sind Mitochondrien zusammen mit dem ER maßgeblich an der Regulation des Ca^{2+} -Haushalts und des programmierten Zelltods, der Apoptose, beteiligt.

Die Mitochondrien, deren Vermehrung jeweils vom Bedarf abhängt, werden als **semi-autonom** bezeichnet, da sie diese Vermehrung nicht selbstständig durchführen können. Obwohl die mitochondriale DNA als ringförmiger Doppelstrang vorliegt und einen eigenständigen Verdopplungszyklus hat, kodieren 13 der 37 Gene des menschlichen mitochondrialen Genoms nur für einen kleinen Teil der in Mitochondrien benötigten Proteine. Der Rest und damit der überwiegende Teil der mitochondrialen Proteine ist Kern-codiert, wird im Zytosol synthetisiert und in die Mitochondrien transportiert. Da die Mitochondrien embryonal von der Mutter abstammen und das Mitochondriengenom phylogenetisch relativ alt ist, können Veränderungen zur Identifizierung von Abstammungslinien genutzt werden.

Mitochondrien sind nicht statisch, sie können ihre Form verändern und sich zu mitochondrialen Netzwerken zusammenlagern.

Lysosomen. Sie werden auch als zelluläre „Müllkippe“ bezeichnet und stellen von einer Membran umschlossene Bläschen dar, die zahlreiche **hydrolysierende Enzyme** wie Proteasen Nukleasen und Lipasen mit niedrigem pH-Optimum enthalten. Der im Inneren herrschende, niedrige pH-Wert von 4,5–5 wird durch einen spezifischen, energieverbrauchenden Transportmechanismus aufrechterhalten (S. 529). Die Enzyme sind bei niedrigem pH in der Lage, sowohl zelleigenes (Autophagie) als auch zellfremdes (Heterophagie) Material zu verdauen, sind allerdings bei neutralem pH, wie er im Zytosol vorherrscht oder bei Verlust der Integrität eines Lysosoms entsteht, nahezu inaktiv.

Lysosomen kommen in allen Zelltypen vor, in besonders großer Zahl jedoch in **Phagozyten** oder **Makrophagen**, die mit der Verdauung zellfremden Materials befasst sind. Dieses wird durch Phago- oder Endozytose aufgenommen (S. 668). Dadurch entstehen zunächst sog. **frühe Endosomen** im Bereich der Zellperipherie, die sich dann zu **späten Endosomen** entwickeln. Letztere finden sich eher im Bereich des Nukleus und verschmelzen mit den vom *trans*-Golgi abgeschnürten, Enzym-haltigen **primären Lysosomen** zu den **sekundären Lysosomen**. Die während der Hydrolyse im Lysosom entstandenen Fragmente zellfremden Materials werden mithilfe von MHC-II-Rezeptoren (Major Histocompatibility Complex, S. 702) an die Zelloberfläche geleitet und dort als Antigenfragmente präsentiert. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Immunantwort.

Auch zelleigenes Material kann von den Lysosomen hydrolysiert werden. Dieser Vorgang, der auch als **Autophagie** bezeichnet wird, erlaubt, dass Zellorganellen oder Zytosolbestandteile verdaut werden, was zur Erneuerung und zum Recycling von Zellbestandteilen beiträgt.

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die durch erbliche Defekte in lysosomalen Enzymen hervorgerufen werden. Dabei kommt es in der Regel zur Anhäufung von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten in den Lysosomen. Unter diese Erkrankun-

gen fallen **Mucopolysaccharidosen**, **Sphingolipidosen**, **Lipidspeicherkrankheiten** und **lysosomale Transportdefekte**. ■

2

Peroxisomen. Es handelt sich um kleine (200 – 500 nm Durchmesser), mit einer einfachen Membran umhüllte Vesikel im Zytoplasma einer Zelle. Sie sind evolutionär alte Organellen und ihr Auftreten wird unmittelbar mit dem Auftreten von O_2 in der Atmosphäre in Verbindung gebracht. Sie enthalten **Monooxygenasen** und **Oxidasen**, die molekulare O_2 nutzen, um mit dem H_2 aus dem oxidativen Abbau von Fettsäuren, Alkohol und anderen schädlichen Verbindungen Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu generieren. Das H_2O_2 kann dann durch **Katalasen** und **Peroxisidasen** weiter abgebaut werden.

Darüber hinaus finden in Peroxisomen wichtige Schritte bei der Biosynthese von Lipiden (Plasmalogene) der Myelinscheide von Nerven statt – daher gehen Störungen ihrer Funktion oft mit neurologischen Schäden einher. Auch werden hier Fettsäuren abgebaut, wobei dies exklusiv auf die gesättigten, unverzweigten und sehr langen (> 24 C-Atome) Fettsäuren zuzutreffen scheint (S. 253).

Eine Erkrankung, bei der die Integrität der Peroxisomen gestört ist, ist das **Zellweger-Syndrom**, bei dem eine gestörte Bildung der Markscheiden und Fehlbildungen des ZNS vorliegen. Bei der **neonatalen Adrenoleukodystrophie** ist der Abbau langkettiger Fettsäuren gehemmt, und es kommt zur Speicherung dieser Fettsäuren in Zellen des ZNS. Beide Erkrankungen gehen mit neurologischen Ausfällen und schweren psychomotorischen Störungen einher. ■

Zytoskelett. Die Form und die Funktion einer Zelle ist auch an das Vorhandensein von stützenden Molekülen gebunden, die die Zelle wie ein Trägergerüst stabilisieren, die jedoch auch – je nach physiologischem Zustand – für dynamische Veränderungen in der Zellform mit verantwortlich sind. Dabei übernehmen **Mikrotubuli** mit einem Durchmesser von ca. 25 nm, **Intermediärfilamente** von ca. 10 nm und **Mikrofilamente** von ca. 7 nm die Hauptfunktionen. Die Dynamik des Zytoskeletts wird durch das **Zentrosom** mithilfe seiner beiden **Zentriolen** kontrolliert.

Mit der Entstehung von eukaryontischen Zellen und ihrer Organisation in Kompartimente wurde es nötig, dass Stoffe, die aus der Umgebung aufgenommen, oder Stoffe, die aus der Zelle abgegeben sind, zum einen durch die Zellmembran und zum anderen zwischen den Zellorganellen und dem Zytosol transportiert werden müssen. Hierzu bedient sich die Zelle verschiedener **Transportmechanismen** (S. 522).

2.2.2 Organisationsformen von Zellen: Organe und Organismus

Nachdem im Verlauf der Evolution die Entwicklung von Prokaryonten zu Eukaryonten geführt hat, ist im Rahmen der weiteren Entwicklung und insbesondere bei der des Menschen eine zunehmende Differenzierung und Spezialisierung hinzugekommen. Dadurch wurden Zellen mit immer neuen Qualitäten hervorgerufen. So sind die ca. 40 000 Milliarden Zellen des Menschen nicht „gleich“, sondern differenziert. Dies beginnt bereits während der Embryonalentwicklung durch **Differenzierungsprozesse**, bei denen vier Haupttypen von Zellen unterschieden werden können: die Nervenzellen, die Muskelzellen, die Epithelzellen und die Bindegewebszellen. Diese verschiedenen Zellen können sich dann zu **Gewebeverbänden** mit speziellen funktionellen Einheiten organisieren, wie z. B. einem Leberacinus. Eine Vielzahl derartiger funktioneller Einheiten bilden die **Organe**. Die Integration und das Zusammenwirken mehrerer Organe mit spezieller Funktion ergibt dann die nächste höhere Organisationsform, den **Organismus** (Abb. 2.24).

Die Ausformung des Organismus im Zuge der embryonalen Entwicklung, aber auch im weiteren Verlauf unseres Lebens ist mit der ständigen Neubildung und dem Absterben der Zellen verbunden. Die Zellneubildung erfolgt durch Zellteilung, die einem komplexen und stark regulierten Zyklus unterliegt, dem sogenannten **Zellzyklus** (S. 363). Im Gegensatz dazu kann das Absterben von Zellen sowohl programmiert (durch Apoptose) als auch nicht programmiert (durch Nekrose) erfolgen (S. 372).

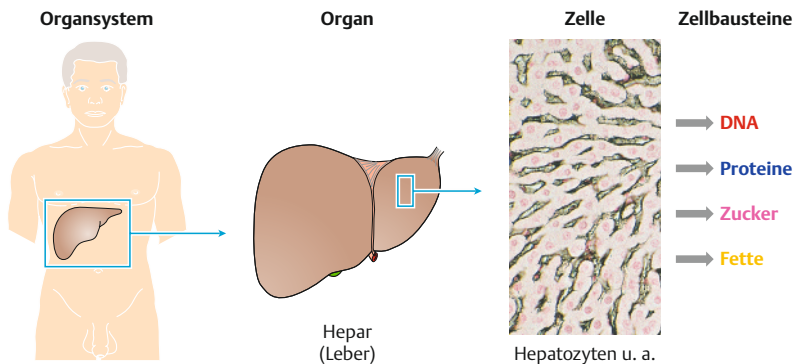


Abb. 2.24 Organisationsform des menschlichen Organismus.

3 Grundprinzipien des Stoffwechsels

Gerhard Püschel

3.1 Konzepte und Grundmuster des Stoffwechsels

Aus biochemischer Sicht ist Leben ein System hoher Ordnung, das sich in seiner Zusammensetzung von dem umgebenden Milieu unterscheidet und ein **Fließgleichgewicht** oberhalb des thermodynamischen Gleichgewichts darstellt. Zur Erhaltung müssen dem System dauernd Baustoffe und Energie zugeführt werden. Heterotrophe Organismen müssen Nährstoffe sowohl zur Bereitstellung der Energie als auch für die Versorgung mit Baustoffen aufnehmen. Der Stoffwechsel dient dazu, die in den Nährstoffen gespeicherte **Energie** nutzbar zu machen und die Baustoffe in **systemeigene Stoffe** umzuwandeln.

3.1.1 Vereinfachte Übersicht über die Grundlagen der Thermodynamik und Kinetik

Erster Hauptsatz der Thermodynamik

Der **erste Hauptsatz der Thermodynamik** besagt, dass Energie nicht entstehen kann und nicht verschwinden kann. Es können nur unterschiedliche Formen von Energie ineinander umgewandelt werden. Lebende Organismen sind sogenannte offene Systeme, die Energie und Stoffe sowohl aus ihrer Umgebung aufnehmen als auch Energie in Form von Arbeit oder Wärme an die Umgebung abgeben können. Prozesse, bei denen Wärme an die Umgebung abgegeben wird, werden als **exotherm**, solche bei denen Wärme vom System aufgenommen wird als **endotherm** bezeichnet. Die Summe der im System enthaltenen Energie, der vom System verrichteten Arbeit und der aufgenommenen oder abgegebenen Wärmeenergie ist konstant.

Die in einem System enthaltene Energie ist eine Größe, die unabhängig davon ist, wie die Energie in das System gekommen ist. Im Umkehrschluss heißt das, dass man die im System enthaltene Energie bestimmen kann, indem man die Wärmeabgabe bei vollständiger Umwandlung in Wärmeenergie bestimmt. Diese Technik wendet man zum Beispiel an, wenn man den für biologische Systeme relevanten Anteil des **Energiegehalts** von Nahrungsmitteln durch Verbrennung kalorimetrisch bestimmt. Der Energiegehalt wird in **kcal** oder, nach dem SI-System, in **kJ** angegeben. Änderungen der „inneren Energie“ eines Systems kann man also unter der Annahme, dass Druck und Volumen – wie bei den meisten biochemischen Reaktionen – gleich bleiben, als die vom System aufgenommene oder abgegebene Wärme bestimmen.

Genau genommen ist für biochemische Systeme die **Enthalpie** (H) die relevante Größe, also die innere Energie zuzüglich des Produkts aus Druck $\times$ Volumen. Die Änderung der Enthalpie ΔH entspricht bei konstantem Druck der aufgenommenen Wärme, unabhängig davon, ob sich das Volumen des Systems ändert, z. B. wenn bei einer Reaktion Gase entstehen oder verbraucht werden. Nur wenn Druck **und** Volumen konstant bleiben, sind die Änderungen der inneren Energie und der Enthalpie exakt gleich.

Das Universum strebt auf eine gleichmäßige Verteilung der Energie zu. Daher wird ein System spontan so lange Energie an seine Umgebung abgeben, bis es sich nicht mehr von seiner Umgebung unterscheidet. Aus Sicht des Systems ist bei diesem spontan ablaufenden Prozess die Änderung der Enthalpie (ΔH) negativ, der Vorgang ist exotherm.

Zweiter Hauptsatz der Thermodynamik

Der **zweite Hauptsatz der Thermodynamik** sagt aus, dass das Universum der maximalen Unordnung der Energieverteilung entgegenstrebt. Das trifft auf jeden Teil des Universums zu, also auch auf einen lebenden Organismus. Das Maß der Unordnung ist die **Entropie** (S).

Am einfachsten kann man sich die Entropie an einem Tropfen Tinte in einem Glas mit Wasser verdeutlichen. Lässt man das Glas lange genug stehen, wird sich die Tinte gleichmäßig im Wasserglas verteilen und das Wasser gleichmäßig anfärben. Der umgekehrte Vorgang, dass sich die Tinte aus dem gleichmäßig gefärbten Wasser zu einem Tintentropfen vereinigt, ist unendlich unwahrscheinlich. Ebenso unwahrscheinlich ist aus Sicht des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik die Entstehung eines Organismus.

Die Unordnung im System nimmt also spontan zu, dabei ist aus Sicht des Systems die Änderung der Entropie (ΔS) positiv. Allgemein nimmt die Entropie abgeschlossener Systeme mit der Temperatur zu. Im Umkehrschluss muss also umso mehr Energie aufgewandt werden, um Ordnung zu halten, je höher die Temperatur ist.

Gibbs freie Energie

Die Überlegungen zu Enthalpie und Entropie haben deutlich gemacht, dass ein System sich dann **spontan verändert**, wenn die **Enthalpie negativ** oder die **Entropie positiv** ist. Wir kennen aber auch Prozesse, die spontan ablaufen, obwohl die Ordnung im System zunimmt, z. B. die Verbrennung von Wasserstoff zu Wasser. Im Wasser können sich die vorher getrennt vorliegenden Moleküle des Wasserstoffs und Sauerstoffs nicht mehr unabhängig voneinander bewegen, die Unordnung ist also kleiner und nicht größer geworden. Aber das System hat Wärme abgegeben, die Enthalpie ist daher negativ. Die negative Enthalpie kann also offensichtlich den Verlust an Unordnung wettmachen. Diesen Zusammenhang

kann man unter Berücksichtigung des Einflusses der Temperatur wie folgt zusammenfassen:

$$\Delta G = \Delta H - T \times \Delta S$$

3

ΔG wird dabei als die **Änderung der freien Enthalpie** (Gibbs free energy) bezeichnet. Solange ΔG **negativ** ist, laufen Änderungen im System spontan ab, die Reaktion ist **exergon**. Wird ΔG **positiv**, kann die Änderung nicht spontan ablaufen, die Reaktion ist **endergon**. Das trifft auch auf biochemische Reaktionen zu. Man kann sich nun 4 unterschiedliche Szenarien vorstellen:

1. **ΔH ist negativ und ΔS ist positiv:** Die Reaktion wird sowohl durch die Enthalpie- als auch durch die Entropieänderung begünstigt, sie läuft bei jeder Temperatur spontan ab. Beispiel: Der exotherme Zerfall eines großen Moleküls in 2 kleinere.
2. **ΔH und ΔS sind negativ:** Der Verlust an Unordnung muss durch die Enthalpieänderung kompensiert werden, die Reaktion ist enthalpiegetrieben. Das geht so lange, wie $T < \Delta H/\Delta S$. Bei höheren Temperaturen läuft die Reaktion nicht mehr spontan ab. Ein Beispiel ist die Faltung von Proteinen.
3. **ΔH und ΔS sind positiv:** Die Enthalpiezunahme muss durch eine Entropiezunahme kompensiert werden, die Reaktion ist entropiegetrieben. Das geht nur, wenn $T > \Delta H/\Delta S$. Ein Beispiel ist das Schmelzen von DNA. Das Spalten der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Strängen ist enthalpisch ungünstig, wird aber durch die steigende Entropie möglich.
4. **ΔH ist positiv und ΔS ist negativ:** Diese Reaktion läuft unter keiner Bedingung spontan ab.

Reaktionsgleichgewicht

Das Beispiel mit dem Tintentropfen hat deutlich gemacht, dass es einen Zusammenhang zwischen der Entropie und dem Volumen gibt: Je größer nämlich das Wasserglas ist, in dem sich der Tropfen Tinte verteilen kann, umso größer ist die mögliche Unordnung. Entsprechend besteht ein Bezug zur Konzentration. Wenn ein Zusammenhang zwischen Entropie und Konzentration besteht, dann auch zwischen der freien Enthalpie und der Konzentration. Ob eine Reaktion spontan abläuft, hängt damit auch von der **Konzentration** der Reaktionspartner ab. Jede Reaktion läuft nur so lange ab, bis ein **Reaktionsgleichgewicht** erreicht ist, bei dem Hin- und Rückreaktion gleich schnell ablaufen, netto also keine Veränderung eintritt. Dieser Zustand wird durch die **Gleichgewichtskonstante** (K) beschrieben: Für die Reaktion $A + B \rightleftharpoons C + D$ gilt

$$K = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Die freie Enthalpie und die Gleichgewichtskonstante hängen dann über folgende Beziehung miteinander zusammen:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln K$$

Da keine Nettoreaktion abläuft, wenn das Gleichgewicht erreicht ist und damit auch die Änderung der freien Energie $\Delta G = 0$ ist, folgt:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

Aus diesen Überlegungen wird auch ersichtlich, dass jede Reaktion so lange spontan in jeder Richtung abläuft, bis das Gleichgewicht erreicht ist. Für einige Reaktionen liegt das Gleichgewicht aber so weit auf einer Seite, dass unter physiologisch relevanten Bedingungen die Reaktion immer nur in einer Richtung ablaufen kann.

ΔG^0 ist für **Standardbedingungen** definiert, d. h. alle Reaktanden sind in einer wirksamen Konzentration von $1 \text{ mol} \times \text{kg}^{-1}$ vorhanden. Da biochemische Reaktionen in aller Regel im Wasser (die Konzentration von Wasser in Wasser ist 55,56 M) und bei neutralem pH (Protonenkonzentration 10^{-7} M) ablaufen, wird für biochemische Reaktionen auf ΔG^0 bei dieser Wasserkonzentration und neutralem pH umgerechnet. Unabhängig davon entspricht eine 10-fache Änderung des Wertes der Gleichgewichtskonstanten einer Änderung ΔG^0 oder ΔG^0 um ca. 5,7 kJ/mol.

Fließgleichgewichte

In lebenden Organismen wird nie das chemische Gleichgewicht aller Reaktionen erreicht. Dennoch variieren die Konzentrationen der Metaboliten in den einzelnen Kompartimenten eines Organismus nur in engen Grenzen. Sie befinden sich scheinbar in einem Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht wird aber nur so lange aufrechterhalten, wie von außen etwas zufließt und nach außen etwas abgegeben wird – gleichsam einem Eimer mit Loch, in den neues Wasser genauso schnell eingefüllt wird, wie es durch das Loch herausfließt. Man bezeichnet diesen stationären Zustand daher als **dynamisches Gleichgewicht** oder **Fließgleichgewicht**.

Wenn man entweder die Zufluss- oder Abflussgeschwindigkeit geringfügig ändert, dann verschiebt sich das Fließgleichgewicht entsprechend. Stellt man die Zufuhr ganz ab, läuft das Fließgleichgewicht auf das thermodynamische Gleichgewicht zu. Biochemisch entspricht das dem **Tod des Organismus**.

Aktivierungsenergie

Reaktionspartner, die in einer exergonen Reaktion miteinander spontan reagieren können, liegen oft jahrelang nebeneinander in einem Gemisch vor, ohne dass die Reaktion abläuft. Dies liegt an einer Energiebarriere, die sich aus der Stabilität der Reaktionspartner ergibt und die als **Aktivierungsenergie** (E_A) bezeichnet wird. Um die Reaktion in Gang zu setzen, muss diese Aktivierungsenergie aufgebracht werden (Abb. 3.1). Je geringer die Aktivierungsenergie, umso schneller stellt sich das Gleichgewicht einer Reaktion ein.

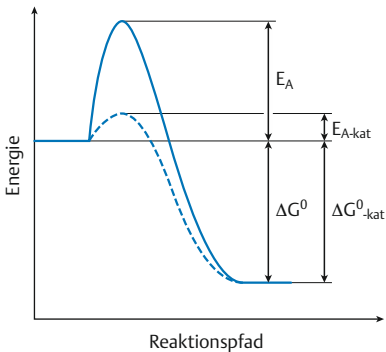


Abb. 3.1 **Reduktion der Aktivierungsenergie durch einen Katalysator.** Einzelheiten s. Text.

Katalysatoren senken die Aktivierungsenergie. Die freie Enthalpie ΔG , also das Ausgangs- und das Endenergieniveau, werden dabei nicht beeinflusst. Da die Gleichgewichtskonstante und ΔG über die Gleichung $\Delta G^0 = -RT \ln K$ miteinander in Beziehung stehen, verändert der Katalysator also auch die Lage des Gleichgewichts nicht. Ein Katalysator beschleunigt unter sonst gleichen Bedingungen die Einstellung des Gleichgewichts, ohne die Gleichgewichtslage zu beeinflussen. Der Katalysator geht unverändert aus der Reaktion hervor. Die notwendige Konzentration an Katalysator ist in der Regel gegenüber den Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer vernachlässigbar gering.

In biologischen Systemen übernehmen **Enzyme** die Aufgabe der Katalysatoren.

Energetische Koppelung von Reaktionen

In einem Organismus müssen viele Reaktionen ablaufen, die aufgrund ihres ΔG nicht spontan ablaufen können. Aus diesem Dilemma hilft die **Koppelung endergoner und exergoner Reaktionen**. Wenn die Reaktion $A \rightleftharpoons C + Z$ ein positives ΔG hat, kann sie nicht spontan ablaufen. Reagiert aber eines der Produkte dieser Reaktion (Z) mit einem weiteren Reaktionspartner B zu einem Produkt D in einer stark exergonen Reaktion, deren ΔG so negativ ist, dass die Summe der ΔG beider Reaktionen negativ wird, so läuft die Reaktion $A + B \rightleftharpoons C + D$ spontan ab. Die endergone Reaktion A nach C ist also über das Zwischenprodukt (Z) an eine exergone Reaktion, Z + B nach D, gekoppelt. Die endergone Reaktion wird durch die stärker exergone Reaktion mitgerissen.

In lebenden Systemen werden energetisch ungünstige Konformationsänderungen von Proteinen an exergone chemische Reaktionen gekoppelt, um z. B. mechanische Arbeit zu verrichten (Muskelkontraktion, s. Kap. 25.2.2, S. 723). Auch können an exergone Reaktionen gekoppelte Konformationsänderungen von Proteinen genutzt werden, um Transportprozesse gegen einen Gradienten zu ermöglichen (K^+/Na^+ -ATPase, S. 530). Umgekehrt können bestehende Gradienten genutzt werden, um endergone chemische Reaktionen zu ermöglichen (F_1/F_0 -ATP-Synthase, s. Kap. 10.2.2, S. 294).

Redoxreaktionen

In heterotrophen Organismen wird die Energie zur Aufrechterhaltung der hohen Organisation aus der **Oxidation von Energiesubstraten** gewonnen. In der Regel werden dabei organische Verbindungen zu CO_2 und Wasser oxidiert.

Oxidation beinhaltet die **Übertragung von Elektronen** von einem Donor, der oxidiert wird, auf einen Akzeptor, der reduziert wird. Auch hier gilt, dass die Übertragung spontan abläuft, wenn die freie Energie ΔG negativ ist. Trennt man die beiden Reaktionspartner in 2 Halbzellen (Abb. 3.2), die durch eine Elektrolytbrücke miteinander verbunden sind, kann man zwischen den beiden Halbzellen ein Potenzial messen, das der freien Energie der chemischen Reaktion umgekehrt proportional ist, die **Differenz der Redoxpotenziale** (ΔE). Dabei gilt der Zusammenhang:

$$\Delta G^0 = -nF\Delta E^0$$

Dabei ist **n** die Anzahl der übertragenen Elektronen, **F** die Faraday-Konstante und **ΔE^0** die Redoxpotenzialdifferenz unter Standardbedingungen. Da Reaktionen spontan ablaufen, wenn ΔG^0 negativ ist, folgt, dass sie spontan ablaufen, wenn ΔE^0 positiv ist.

Analog zu ΔG^0 wird für biologische Systeme auch ΔE^0 für wässrige Lösungen bei pH 7,0 definiert.

Als **Referenzelektrode** wird eine Normalwasserstoffelektrode benutzt.

Die ideale Normalwasserstoffelektrode ist eine Platinelektrode, die in eine Protonenlösung mit der Aktivität 1 eingetaucht ist und mit Wasserstoff bei einem Druck von 1 bar umspült wird. Aus praktischen Gründen kann man diese Bedingungen nicht einhalten und nutzt in der Realität einen Aufbau, der diesen Bedingungen möglichst nahe kommt. Anschließend korrigiert man die Messergebnisse rechnerisch auf die Idealbedingungen.

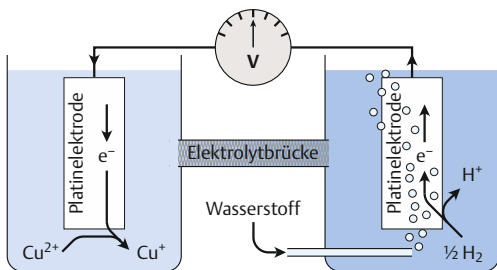
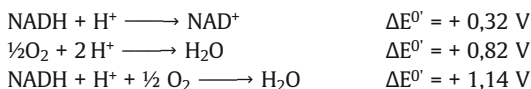


Abb. 3.2 **Anordnung zur Messung des Redoxpotenzials.** In der linken Kammer taucht die Platinelektrode in ein Gemisch aus Cu^+ - und Cu^{2+} -Ionen in je 1 M Lösung, in der rechten Kammer umströmt Wasserstoff bei einem Druck von 1 bar eine Platinelektrode, die in eine 1 M Protonenlösung eintaucht. Eine Elektrolytbrücke zwischen den Kammern ermöglicht einen Ionenfluss, macht ein Vermischen der Lösungen aber unmöglich.

Dem Redoxpaar H/H^+ in der Normalwasserstoffelektrode wird dabei willkürlich das Redoxpotenzial 0 V zugeordnet. Verbindet man diese Referenzelektrode z. B. mit einer Kammer, in der Cu^+ und Cu^{2+} jeweils unter Standardbedingungen vorliegen, misst man ein Potenzial von + 0,17 V (Abb. 3.2). In analoger Weise kann man die Redoxpotenziale organischer Verbindungen bestimmen.

Ein wichtiges Redoxpaar ist für biochemische Prozesse das Coenzym **NAD⁺/NADH + H⁺**. ΔE_{NAD}^0 für dieses Redoxpaar ist -0,32 V. Im Rahmen der Zellatmung werden die Elektronen und Protonen vom NADH + H⁺ auf Sauerstoff übertragen. Das Redoxpaar $\frac{1}{2} \text{O}_2 + 2 \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ hat ein $\Delta E_{\text{O}_2}^0$ von + 0,82 V. Die Werte werden immer für die Reaktion von der oxidierten zur reduzierten Form angegeben. Betrachtet man die gegenläufige Reaktion, kehrt sich das Vorzeichen für ΔE um. Für die Übertragung der Elektronen und Protonen von NADH + H⁺ auf Sauerstoff muss man die beiden Teilgleichungen also wie folgt schreiben:



Die Reaktion ist also unter Standardbedingungen stark exergon und läuft spontan ab. Sie hat ein ΔG^0 von ca. - 220 kJ/mol.

3.1.2 Energiekonservierung

Für den Organismus ist es nicht gewinnbringend, wenn die Energie, die bei der Oxidation von Energiesubstraten frei wird, als Wärme abgegeben wird. Sie muss in einer für den Organismus nutzbaren Form konserviert werden. Dazu dienen zum einen die schon erwähnten **Coenzyme**, die in Redoxreaktionen Protonen und Elektronen reversibel aufnehmen können. Neben **NAD⁺** sind das **NADP⁺** und **FAD**. Die wichtigste Art, die frei werdende Energie für die Zelle nutzbar zu machen, ist aber die Konservierung in Verbindungen mit einem hohen Gruppenübertragungspotenzial. Der wichtigste Vertreter ist das **ATP** (Abb. 7.8b, S. 167). Die Spaltung einer der beiden Phosphorsäure-Anhydridbindungen, die umgangssprachlich als „energiereiche Bindung“ bezeichnet werden, liefert direkt oder indirekt die Energie für viele endergone Prozesse in Organismen. Wegen seiner universellen Verwendung wird ATP auch häufig als die „**Energiewährung der Zelle**“ bezeichnet.

ATP-Erzeugung

Mithilfe der Energie aus der Oxidation von Energiesubstraten kann **ATP** in der Zelle auf 2 Weisen aus **ADP** generiert werden:

1. durch **Übertragung einer Phosphatgruppe** von einer Verbindung mit einem negativeren Gruppenübertragungspotenzial, der sogenannten **Substratkettenphosphorylierung** (s. Kap. 7.3.3, S. 180, und Kap. 9.2.1, S. 280) oder

Tab. 3.1 Verbindungen mit hohem und niedrigem Gruppenübertragungspotenzial (bei 25 °C und pH 7) (aus: Doenecke et al., Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Thieme, 2005)

Verbindung	ΔG^0 (kJ $\times$ mol ⁻¹)
Adenylylsulfat (APS)	- 88
Phosphoenolpyruvat	- 60
1,3-Bisphosphoglycerat	- 54
Kreatinphosphat	- 43
Carbamoylphosphat	- 39
ATP ($\rightarrow$ AMP + PP _i)	- 37
ATP ($\rightarrow$ ADP + P _i)*	- 35
Acetyl-Coenzym A und andere	- 35
Acyl-CoA-Verbindungen, Aminoacyl-tRNA	- 35
Diphosphat ($\rightarrow$ 2 Phosphate)	- 33
Glucose-1-phosphat	- 21
Glucose-6-phosphat	- 14

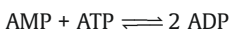
* Unter physiologischen Bedingungen beträgt die freie Energie der ATP-Hydrolyse ca. 50 kJ $\times$ mol⁻¹

2. in einer von der **F₁/F₀-ATP-Synthase** katalysierten endergonen Reaktion, die durch einen **Protonengradienten** an der inneren Mitochondrienmembran getrieben wird (s. Kap. 10.2.2, S. 294).

ATP-Spaltung

Die bei der Spaltung von ATP zu ADP frei werdende Energie kann genutzt werden, um endergone Reaktionen anzutreiben. Einige Reaktionen im Stoffwechsel sind so stark endergon, dass die bei der Spaltung von ATP zu ADP frei werdende Energie nicht ausreicht, die Reaktionen anzutreiben. In diesen Fällen muss ATP zu AMP und PP_i gespalten werden. Auch wenn das Gruppenübertragungspotenzial der Bindung zwischen dem α - und β -Phosphat nur unwesentlich negativer ist als zwischen dem β - und γ -Phosphat, ist das gesamte ΔG^0 fast doppelt so groß, weil unter physiologischen Bedingungen das Gleichgewicht zwischen Pyrophosphat (PP_i) und Phosphat (P_i) weit auf der Seite von P_i liegt. Die bei der **Spaltung von Pyrophosphat** frei werdende Energie kommt also in der Gesamtgleichung noch zu dem Gruppenübertragungspotenzial hinzu.

Es gibt keine Reaktion, die aus AMP in einem Schritt ATP regenerieren kann. In der **Myokinase-reaktion** (Adenylat-Kinase, s. Kap. 25.3.2, S. 734) muss zunächst ADP gebildet werden:



Diese Reaktion kann unter physiologischen Bedingungen je nach ATP-, AMP- und ADP-Konzentration in beide Richtungen ablaufen. So dient sie im Muskel der schnellen Bereitstellung von ATP, wenn zuvor ATP zu ADP gespalten wurde.

3

Die Myokinasereaktion ist auch noch unter einem anderen Gesichtspunkt wichtig. Um eine Auskunft über ihre Energieversorgung zu bekommen, nutzt der Zelle die Messung des absoluten ATP-Spiegels wenig. Der ATP-Spiegel wird nämlich möglichst lange konstant gehalten, um den Ablauf vitaler zellulärer Prozesse nicht zu gefährden. Aufgrund der Myokinasereaktion **steigt** aber der **AMP-Spiegel** stark an, wenn ATP nicht oder nicht in hinreichendem Umfang durch andere Prozesse regeneriert werden kann. Dieses Signal wird durch den Sensor der zellulären Energieversorgung, die **AMP-abhängige Proteinkinase**, weiterverarbeitet (s. Kap. 26.1, S. 840).

Energie- und Leistungsstoffwechsel

Heterotrophe Organismen müssen die Energie, die zur Aufrechterhaltung des thermodynamischen ungünstigen Fließgleichgewichts notwendig ist, über reduzierte Energiesubstrate von außen zuführen. Im Energiestoffwechsel werden diese Substrate dann schrittweise oxidiert (Glykolyse, s. Kap. 7.3.3, S. 179, Citratzyklus, s. Kap. 9.2.1, S. 278). Die frei werdende Energie wird für den Organismus in Form **reduzierter Coenzyme** ($\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2) und **ATP** konserviert. Diese können dann die endergonen Reaktionen im Leistungsstoffwechsel antreiben. Der größte Teil des Leistungsstoffwechsels ist die **osmotische Arbeit** (Aufrechterhaltung von Konzentrationsunterschieden zwischen Kompartimenten), hinzu kommen **Synthesearbeit** und **mechanische Arbeit**. Sowohl im Energiestoffwechsel als auch im Leistungsstoffwechsel geht ein Anteil von 30–60% der umgesetzten Energie als Wärmeenergie verloren (Abb. 3.3).

Um auch unter Bedingungen einer diskontinuierlichen Zufuhr von Energiesubstraten überleben zu können, legen Organismen Speicher von Energiesubstraten an. Dazu werden die Energiesubstrate unter Aufwendung von Energie in **Poly-**

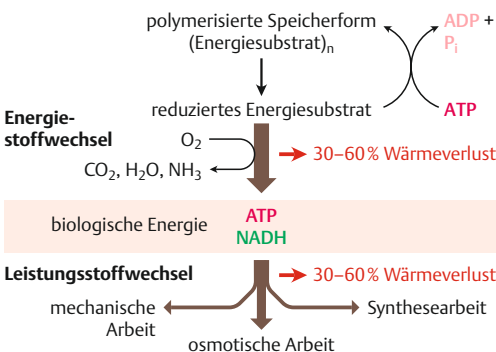


Abb. 3.3 Verbindung von Energie- und Leistungsstoffwechsel über ATP und reduzierte Coenzyme.

mere (Glykogen, Protein) oder in **wasserunlösliche Verbindungen** (Triglyceride) umgewandelt. Das ist sinnvoll, da die osmotische Aktivität der Polymere pro kJ gespeicherter Energie wesentlich kleiner ist, als die der Monomere. Bei den wasserunlöslichen Triglyceriden beträgt sie sogar 0. Weil die osmotische Arbeit den höchsten Anteil am Leistungsstoffwechsel hat, ist die Energie, die zur Synthese der Speicherformen benötigt wird, gut investiert.

3.1.3 Grundprinzipien der Regulation von Stoffwechselflüssen

Organismen müssen ihr Fließgleichgewicht unter teilweise stark wechselnden Umweltbedingungen aufrechterhalten können. Eutrophe Organismen müssen sich an den Wechsel von Licht- und Dunkelphasen anpassen, heterotrophe an einen Wechsel von Nährstoffüberschuss und -mangel. Wie das simple Beispiel mit dem löchrigen Eimer verdeutlicht, müssen Schwankungen im Energiezufluss durch Regulation des Abflusses kompensiert werden, soll das Fließgleichgewicht aufrechterhalten werden.

In höheren Organismen beschränkt sich die Regulation nicht nur auf den „Durchfluss“, sondern umfasst auch die Regulation von Substratflüssen zwischen unterschiedlichen Kompartimenten, z. B. Organellen oder Organen. Im Folgenden werden die Grundprinzipien dieser Regulation besprochen.

Regulation des Substratflusses durch enzymkatalysierte Reaktionen

Praktisch alle Reaktionen des Stoffwechsels laufen unter der Katalyse von Enzymen ab. Weil Enzyme als Katalysatoren nicht die Lage eines Gleichgewichtes verändern können, können sie unter Gleichgewichtsbedingungen unabhängig von ihrer Aktivität auch nicht zu einer Konzentrationsveränderung der an einer Reaktion beteiligten Reaktanden führen. Anders unter den Bedingungen des Fließgleichgewichtes: In einer Reaktionskette kann eine Veränderung der Enzymaktivität die Konzentration der Metaboliten beeinflussen:

In der Reaktionskette $A \rightarrow B \rightarrow C$, die durch die Enzyme a und b katalysiert wird, kann unter geeigneten Bedingungen z. B. eine Aktivitätsverringerung von b dazu führen, dass die Konzentration von B ansteigt (Abb. 3.4a).

Wie kann der Substratfluss durch enzymkatalysierte Reaktionen reguliert werden? Die **Reaktionsgeschwindigkeit** einer enzymkatalysierten Reaktion hängt ab von der

- Substratkonzentration,
- Enzymmenge und
- Geschwindigkeitskonstanten des Enzyms.

Substratkonzentration. Die Abhängigkeit des Substratflusses von der Substratkonzentration bei einer enzymkatalysierten Reaktion ist physiologisch nur dann relevant, wenn der **K_M -Wert** (S. 149) des Enzyms innerhalb oder oberhalb des physiologischen Schwankungsbereiches der Substratkonzentration liegt. Das kann man am besten am Beispiel der Glucokinase- und Hexokinase-Reaktion verdeutlichen:

- In **Hepatozyten** und **pankreatischen β -Zellen** soll die Glucose in Abhängigkeit vom Blutglucose-Spiegel unterschiedlich schnell umgesetzt werden (s. Kap. 7.3.1, S. 175). Beide Zellarten verfügen über die **Glucokinase**, die einen K_M -Wert im Bereich von **12 mM** hat, also im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite der Blutglucosekonzentration (4–20 mM) liegt. Hier wirken sich geringe Schwankungen der Substratkonzentration auf den Substratfluss aus. Erst bei Glucosekonzentrationen, die weit oberhalb des physiologisch relevanten Schwankungsbereichs liegen, erreicht die Glucokinase-Reaktion ihre Maximalgeschwindigkeit ($V_{\max}$).
- **Alle anderen Zellen**, z. B. auch die Erythrozyten, die obligat auf Glucose als Energiesubstrat angewiesen sind, verfügen über die **Hexokinase 1**, die einen K_M -Wert von ca. **100 μ M** hat, der weit unter der physiologischen Glucosekonzentration liegt. Durch diesen niedrigen K_M -Wert arbeitet die Hexokinase im Gegensatz zur Glucokinase bei allen physiologisch relevanten Blutglucosekonzentrationen immer mit $V_{\max}$, also der schnellstmöglichen Reaktionsgeschwindigkeit.

Enzymmenge. Die Regulation der Flussrate bei einer enzymkatalysierten Reaktion durch die Enzymmenge ist bei jeder Substratkonzentration möglich. Es besteht unter physiologisch relevanten Bedingungen praktisch immer eine **lineare Abhängigkeit** der Umsatzgeschwindigkeit von der Enzymkonzentration. Die Enzymkonzentration kann geändert werden durch:

- Induktion oder Repression der **Transkription** des Enzymgens
- Veränderung der **Translatierbarkeit** der mRNA
- Veränderung der **mRNA-Stabilität**
- **Sequestrierung** des Enzymproteins in einem inaktiven Proteinkomplex
- **Abbau** des Enzymproteins

Geschwindigkeitskonstante. Der Fluss durch eine enzymkatalysierte Reaktion kann bei sonst konstanten Bedingungen durch eine Änderung der Geschwindigkeitskonstanten des Enzyms reguliert werden. Dies kann erreicht werden durch (s. Enzymkinetik):

- **allosterische Regulation** und
- **kovalente Enzymmodifikation.**

Besonders relevant ist die Regulation des Substratflusses durch enzymkatalysierte Reaktionen an Verzweigungsstellen des Stoffwechsels (Abb. 3.4b).

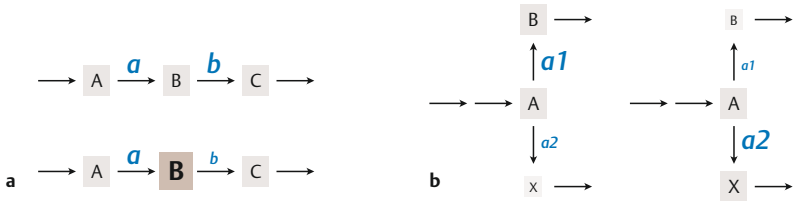


Abb. 3.4 **Substratfluss bei unterschiedlichen Stoffwechselaktivitäten.** **a** Regulation der Metabolitspiegel im Fließgleichgewicht durch die Enzymaktivität. Reduktion der Aktivität des Enzyms b führt unter bestimmten Bedingungen zu einem Anstieg des Intermediats B. Beachte: Dies trifft nur zu, wenn A stetig zu- und C stetig abfließt, sich also das thermodynamische Gleichgewicht **nicht** einstellen kann. **b** Verteilung des Substratflusses auf unterschiedliche Stoffwechselwege durch das Verhältnis der Konzentration zweier Enzyme, die beide dasselbe Substrat umsetzen.

Angenommen:

$A \rightarrow B$ durch das Enzym a_1 ,

$A \rightarrow X$ durch das Enzym a_2 ,

dann kann durch die Veränderung der **relativen Aktivität** von a_1 zu a_2 auch das Verhältnis zwischen den Produkten B und X variiert werden.

Umkehrung von Substratflüssen

Ein besonderes Problem stellt im Stoffwechsel die Umkehrung von Substratflüssen dar. Diese ist überall dort notwendig, wo ein Substrat bei einem **Überangebot** verwertet und **engespeichert** werden soll, bei **Mangel** jedoch eine **Mobilisation** der Speicher oder eine **Neusynthese** des Substrats erfolgen soll.

Hin- und Rückreaktion dürfen dabei auf keinen Fall gleichzeitig ablaufen, weil sonst Leerlaufzyklen entstehen und damit viel Energie als Wärme verloren geht. Wie die Überlegungen zur Thermodynamik und zur Enzymkinetik gezeigt haben, kann man durch Änderung der Enzymaktivität zwar die Geschwindigkeit des Substratflusses verändern, nicht aber die Richtung. Hin- und Rückreaktion werden also gleichermaßen beschleunigt oder verlangsamt. Daraus ergibt sich, dass eine Umkehr der Flussrichtung in einem Stoffwechselweg nur dann möglich ist, wenn zumindest ein Teil der Reaktion auf dem Hinweg von anderen Enzymen katalysiert wird als die korrespondierenden Reaktionen auf dem Rückweg (Abb. 3.5). Dabei nutzen die Enzyme zwar identische Substrate, aber **unterschiedliche Cosubstrate** (s. Kap. 6.2, S. 140). Es handelt sich also nicht um eine Rückreaktion im strengen Sinne.

Sehr gut zur Umkehr von Substratflüssen eignen sich Stoffwechselschritte, bei denen unter physiologischen Bedingungen das Gleichgewicht beider Reaktionen sehr stark auf der Produktseite liegt, wie z. B. bei den Paaren Kinase ($X + \text{ATP} \rightarrow X\text{-P} + \text{ADP}$) und Phosphatase ($X\text{-P} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow X + \text{P}_i$).

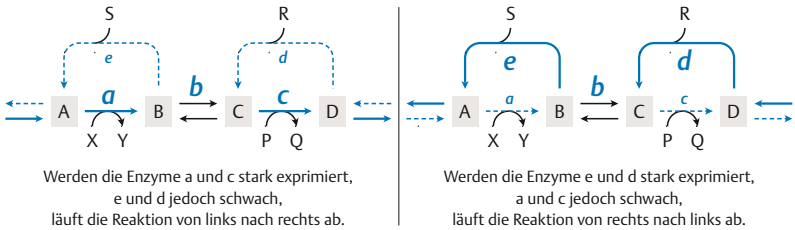


Abb. 3.5 **Umkehrung der Flussrichtung in einem Stoffwechselweg durch Induktion/Repression von Enzymen.** Beachte: Teilreaktionen auf dem Hinweg nutzen andere Enzyme und Cosubstrate als die Reaktionen auf dem Rückweg.

Kompartimentierung und Transport

Kompartimente sind durch beschränkt durchlässige Grenzen voneinander getrennte Reaktionsräume, in denen Stoffwechselvorgänge teilweise unabhängig voneinander reguliert werden können. Kompartimentierung beinhaltet die Verteilung von Stoffwechselprozessen auf unterschiedliche Organe, unterschiedliche Zellen in den Organen und unterschiedliche Organellen in den Zellen. Die Lage von Fließgleichgewichten und Metabolitkonzentrationen kann zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten stark variieren. Das biochemische Korrelat der Kompartimentengrenzen sind die **Lipidmembranen**, die für die meisten an biochemischen Reaktionen beteiligten Verbindungen undurchlässig sind. Damit Verbindungen die Kompartimentengrenzen überschreiten können, sind in die Membranen spezifische **Transportproteine** oder **-enzyme** eingebaut, die einen Ausgleich der Substratkonzentration über die Kompartimentgrenze oder, unter Energieverbrauch, eine Anreicherung eines Substrates auf einer Seite der Grenze katalysieren können (s. Kap. 20.2, S. 522). Analog der Flussrate durch enzymkatalysierte Reaktionen kann der Transport über Kompartimentengrenzen durch Menge und Eigenschaften der Transportproteine beeinflusst werden. Dies kann an folgenden Beispielen (Abb. 3.6) verdeutlicht werden:

Ein **Transporter** erlaubt den Übertritt eines Substrates A über eine Membran, die ein Kompartiment umschließt, hier eine Zelle. Innerhalb der Zelle wird A sehr schnell von einem **Enzym a** zu B umgesetzt, die **Konzentration von A** in der Zelle

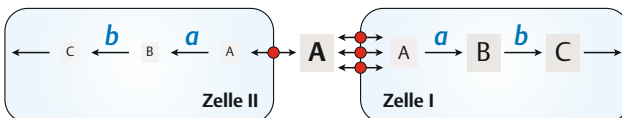


Abb. 3.6 **Umverteilung eines Substrates zwischen unterschiedlichen Zellen durch Modulation der Transportermenge in der Plasmamembran.**

ist dadurch sehr klein. A fließt entsprechend seinem Konzentrationsgradienten genauso schnell in die Zelle, wie es die Menge des Transporters erlaubt. Wird nun die Zahl der Transporter in der Plasmamembran von Zelle I erhöht, steigt die Aufnahme von A in die Zelle I und die Konzentration von A außerhalb der Zelle I, z. B. im Blut, sinkt. Durch den **Abfall der Konzentration von A** im Blut steht dem Stoffwechsel einer anderen Zelle II, in deren Plasmamembran die Menge des Transporters nicht erhöht wurde, weniger A zur Verfügung (Abb. 3.6).

Das ist ein alltägliches gefährliches Problem, dem **Typ-I-Diabetiker** ausgesetzt sind. Durch Insulin und motorische Aktivität wird der Glucosetransporter **GLUT-4** vermehrt in die Plasmamembran eingebaut, was zur verstärkten Aufnahme von Glucose in den Muskel führt. Muss ein Typ-I-Diabetiker nach erfolgter Insulininjektion plötzlich und unerwartet eine hohe körperliche Leistung erbringen, werden mehr Transporter in die Muskelzellmembran eingebaut, die dann eine größere Menge Glucose als vorgesehen in den Muskel transportieren (s. Kap. 7). Der Blutglucosespiegel sinkt. Die Anzahl der Glucosetransporter, die für die Versorgung des Gehirns mit Glucose zuständig sind (**GLUT-1** und **GLUT-3**), wird hingegen nicht erhöht. Als Folge wird das Gehirn unterversorgt. Das kann tödlich enden. ■

Über **Membrantransport** kann auch die Verteilung von Substraten zwischen unterschiedlichen Stoffwechselwegen reguliert werden. Dies verdeutlicht folgendes Beispiel: Substrat A wird in einem Kompartiment durch das Enzym a in B umgesetzt. Außerhalb des Kompartiments wird dasselbe Substrat A durch ein Enzym b in C umgewandelt. In der Membran des Kompartiments befindet sich ein Transporter, der A aus dem Kompartiment hinaustransportieren kann. Die Menge von C, die außerhalb des Kompartiments entsteht, kann nun über die Transporteraktivität reguliert werden, da nur bei durchlässiger Membran Substrat für die Reaktion $A \rightarrow C$ zur Verfügung steht. Ein Beispiel dafür ist die Regulation des ersten Schritts der Steroidhormon-Biosynthese durch das StAR-Protein (s. Kap. 22.2.2, S. 598).

3.2 Energiehaushalt und Ernährung im Überblick

Auch der Mensch ist als heterotropher Organismus auf die Zufuhr von Energiesubstraten und Baustoffen von außen angewiesen, die er über die Nahrung aufnimmt. Zur Deckung des Energiebedarfs werden **Kohlenhydrate**, **Fettsäuren** und **Ketonkörper** oxidiert. Auch der Kohlenstoffanteil der im Überschuss zugeführten **Aminosäuren** kann zur Energiegewinnung herangezogen werden. Überschreitet die Zufuhr an Substraten des Energiestoffwechsels den Bedarf, werden sie als **Glykogen**, **Proteine** und **Triglyceride** gespeichert und bei Bedarf wieder aus den Speichern mobilisiert.

Neben den Substraten für den Energiestoffwechsel müssen über die Nahrung organische Verbindungen zugeführt werden, die der Mensch nicht selber synthetisieren kann, z. B. essenzielle Amino- und Fettsäuren, Vitamine sowie Mineralstoffe und Spurenelemente. Ein länger bestehendes Ungleichgewicht zwischen Nahrungszufuhr und Energieverbrauch bzw. Baustoffverlust führt zu krankhaften Zuständen: der **Adipositas** bei positiver Bilanz und der **Auszehrung** bei negativer Bilanz.

3.2.1 Grundzüge der Ernährung

Der Mensch ist als heterotropher Organismus auf die Zufuhr von Nährstoffen von außen angewiesen. **Nahrungszufuhr** ist notwendig

- zur Deckung des **Energiebedarfs**,
- zur Versorgung mit **Grundbausteinen** zur Synthese körpereigener Verbindungen,
- zur Versorgung mit **komplexen Bausteinen**, die der Körper nicht selbst synthetisieren kann,
- zur Versorgung mit **Mineralstoffen** und **Spurenelementen**.

Gewinnung von Energie aus Nahrungsbestandteilen

Das von allen Zellen bevorzugte Substrat des Energiestoffwechsels ist die **Glucose**. Sie wird mit den Nahrungskohlenhydraten zugeführt. Andere in den Nahrungskohlenhydraten enthaltene Zucker werden vorwiegend in der Leber in Glucose umgewandelt, bevor sie im Energiestoffwechsel genutzt werden. Glucose kann sowohl unter Verwendung von Sauerstoff (**aerob**) als auch, mit deutlich geringerer Energieausbeute, ohne Sauerstoff (**anaerob**) oxidiert werden. Die dabei frei werdende Energie steht als **ATP** dem Leistungsstoffwechsel zur Verfügung.

Einige Organe bzw. Zellen sind **obligatorisch** auf Glucose als Energielieferant angewiesen. Dies sind:

- **Erythrozyten**, sie verfügen nicht über Mitochondrien und sind daher auf anaerobe Glykolyse als einzige Energiequelle angewiesen,
- das **Zentralnervensystem (ZNS)**,
- das **Nierenmark**.

Da das **ZNS** obligatorisch auf Glucose angewiesen ist und eine Unterversorgung des Gehirns mit Glucose zu einer unter Umständen tödlichen Funktionsstörung des ZNS führt, muss eine von der Nahrungszufuhr unabhängige **kontinuierliche Versorgung mit Glucose** immer sichergestellt sein. Glucose kann aus Glykogenspeichern (s. u.) mobilisiert werden oder aus Lactat, Glycerol und Aminosäuren in der Gluconeogenese (s. u.) neu synthetisiert werden. Eine Gewinnung von Glucose aus Fettsäuren ist nicht möglich. Alle anderen Organe können ihren Ener-

giebedarf auch durch die Oxidation von Fettsäuren oder Ketonkörpern decken. Diese werden zunächst auf die Stufe von Acetyl-CoA abgebaut und dann über Citratzyklus und Atmungskette in den Mitochondrien zur aeroben ATP-Gewinnung genutzt.

Anpassung an wechselnde Nahrungszufuhr

Phasen der Nahrungszufuhr. Die Zufuhr der Nahrung erfolgt diskontinuierlich. Man kann 3 Phasen unterscheiden, die fließend ineinander übergehen:

1. Die **Resorptionsphase**, in der aus dem Darm Nährstoffe in den Organismus aufgenommen werden, wobei in der Regel das Angebot den aktuellen Bedarf übersteigt. Die im Überschuss zugeführten Nährstoffe werden eingespeichert:
 - **Glykogen** ist ein Glucosepolymer, in das in Leber und Muskel Glucose schnell eingelagert und aus dem Glucose bei Bedarf auch schnell wieder mobilisiert werden kann.
 - **Protein** wird vorwiegend im Muskel gespeichert und dient als indirekte Glucosequelle, da die beim Proteinabbau frei werdenden Aminosäuren die wichtigste Quelle für die Gluconeogenese darstellen.
 - **Triglyceride** sind die Speicherform von Fettsäuren im Fettgewebe (Abb. 3.7).

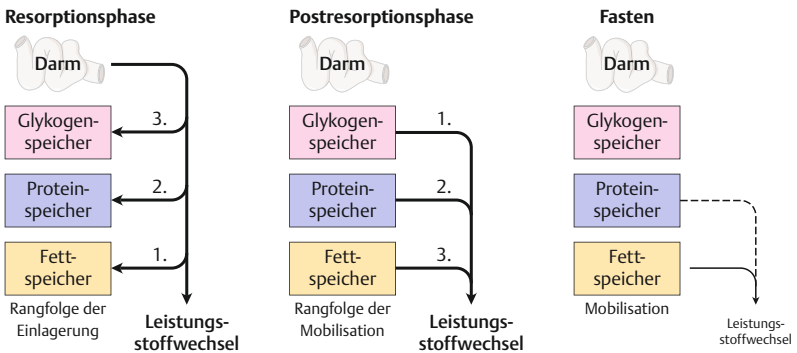


Abb. 3.7 Umlenkung der Substratflüsse und Anpassung des Energieverbrauchs in Resorptions-, Postresorptionsphase und Fasten. In der Resorptionsphase werden die Energiesubstrate, die nicht für die Deckung des Energiebedarfs im Leistungsstoffwechsel benötigt werden, in Speicher eingelagert. Der akute Bedarf wird vorzugsweise durch die Verbrennung von Glucose, gefolgt von Aminosäuren und schließlich Fettsäuren gedeckt; entsprechend umgekehrt ist die Präferenz bei der Einlagerung in die Depots. In der Postresorptionsphase werden die Speicher in umgekehrter Präferenz wieder mobilisiert. Der Leistungsstoffwechsel wird uneingeschränkt fortgeführt. Im Fasten stehen praktisch keine Glykogenspeicher zur Verfügung, die Proteinspeicher werden so weit wie möglich geschont und der Leistungsstoffwechsel, dessen Energiebedarf zum großen Teil durch Energiesubstrate aus den Fettspeichern gedeckt werden muss, wird gedrosselt.

2. In der **Postresorptionsphase** werden keine Nährstoffe aus dem Darm aufgenommen. In Erwartung einer baldigen nächsten Mahlzeit werden aber keine Maßnahmen zur Einsparung von Energiereserven getroffen. Der Nährstoffbedarf wird durch Abbau schnell mobilisierbarer Speicher gedeckt, vornehmlich **Glykogen** und **Protein**.
3. Die Postresorptionsphase geht nach längerer Nahrungskarenz in das **Fasten** über, wobei im Fasten eine Reihe von Umstellungen im Stoffwechsel vorgenommen werden, um ein möglichst langes Überleben ohne Nahrungszufuhr zu erlauben. Dazu gehören an vorderster Stelle die Reduktion des Energieverbrauchs und eine Glucose- und damit auch Proteineinsparung.

Energiespeicher. Der Mensch verfügt über folgende Energiespeicher:

- **Glykogen:** Es liegen ca. 150 g Glykogen in der Leber vor, aus dem unmittelbar Glucose für die obligat auf Glucose angewiesenen Organe mobilisiert werden kann. Etwa 300 g Glykogen befinden sich in der Muskulatur, die jedoch die Glucose nicht für den Gesamtorganismus bereitstellen kann, da das Muskelglykogen nur bis zum Glucose-6-phosphat abgebaut werden kann (s. Kap. 7.3.9, S. 198).
- **Protein:** Vornehmlich in der Muskulatur liegen ca. 30 kg Protein vor. Maximal 50% davon werden bei extremem Fasten abgebaut, um Aminosäuren für die Gluconeogenese zur Glucoseversorgung der obligat auf Glucose angewiesenen Organe bereitzustellen (s. Kap. 4.2.3, S. 75, und Kap. 7.3.7, S. 195). Wird mehr Protein abgebaut, werden Vitalfunktionen wie Atmung aufgrund des Muskelschwundes eingeschränkt.
- **Triglyceride:** Im Fettgewebe können praktisch unlimitierte Energiemengen in Form von Triglyceriden gespeichert werden. Damit kann über lange Zeit auch im Fasten der wesentliche Teil des Energiebedarfs gedeckt werden.

Substratflüsse. In der **Postresorptionsphase** und im **Fasten** ist der Körper auf die Bereitstellung von Energie und Glucose durch Mobilisation der Speicher angewiesen. Der wesentliche Unterschied zwischen Postresorptionsphase und Fasten besteht darin, dass durch eine **Fastenadaptation** der Energieverbrauch und vor allem der Glucose- und damit Proteinverbrauch gesenkt wird.

Postresorptionphase. In dieser Phase (Abb. 3.8) werden pro Tag ca. 180 g Glucose durch **Glykogenabbau** ($\frac{1}{3}$) und **Gluconeogenese** ($\frac{2}{3}$) bereitgestellt, die überwiegend vom Gehirn aerob oxidiert werden (140 g) und zum kleineren Teil von den Erythrozyten anaerob zu Lactat verstoffwechselt werden, das der Gluconeogenese zugeführt wird. Neben diesem Lactat dienen als Substrate der Gluconeogenese vor allem Aminosäuren aus dem Abbau von Muskelprotein sowie Glycerol aus der Hydrolyse von Triglyceriden. In der Postresorptionsphase ist der Anteil des Glycerols an der Gluconeogenese klein. Um den Bedarf an Gluconeogenesesubstrat zu decken, müssen täglich 75 g Muskelprotein abgebaut werden, die in den nach-

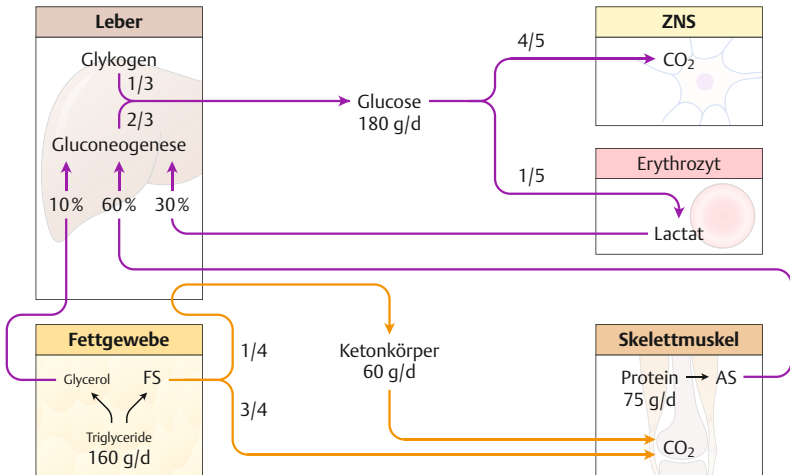


Abb. 3.8 **Substratfluss zwischen den Organen in der Postresorptionsphase.** Lila: Kohlenhydratstoffwechsel, gelb: Fettsäurestoffwechsel. FS = Fettsäure, AS = Aminosäure. (nach: GF Cahill, NEJM 282: 668; 1970)

folgenden Resorptionsphasen wieder aufgebaut werden. Die aus den Triglyceridspeichern mobilisierten Fettsäuren werden direkt oder nach Umwandlung in Ketonkörper überwiegend von der Muskulatur zur Energiegewinnung genutzt.

Fasten. Bei längerer Nahrungskarenz (Abb. 3.9) sinkt der tägliche Glucosebedarf auf ca. 80 g, der allerdings zu 100% durch Gluconeogenese gedeckt werden muss. Die Erythrozyten beanspruchen davon unverändert ca. 40 g. Den wesentlichen Beitrag zur Einsparung von Glucose leistet das Gehirn. Insgesamt verbraucht es statt der rund 140 g in der Postresorptionsphase im Fasten nur ca. 40 g Glucose, die es teilweise auch nur anaerob bis zum Lactat abbaut, das in der Gluconeogenese wieder umgewandelt werden kann. Da das **Gehirn im Fasten** aber einen unverändert hohen Energiebedarf hat, muss die Lücke durch eine andere Energiequelle geschlossen werden. Das Gehirn kann zwar keine Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzen, wohl aber, nach Adaptation, **Ketonkörper**. In der Leber werden daher die aus den Fettspeichern stammenden Fettsäuren zu Ketonkörpern umgewandelt, die im Fasten ausschließlich das Gehirn zur Energiegewinnung nutzt. Der **Muskel** deckt seinen Energiebedarf im Fasten ausschließlich durch die Oxidation von **Fettsäuren**. Da der Bedarf an Glucose im Fasten weniger als halb so groß ist wie in der Postresorptionsphase, und weil Lactat in größerem Ausmaß die Gluconeogenese speisen kann, sinkt der Aminosäurebedarf, es müssen daher nur ca. 25 g Protein pro Tag abgebaut werden. Der relative Anteil von Glycerol aus dem Abbau der Triglyceride an der Gluconeogenese steigt ebenfalls

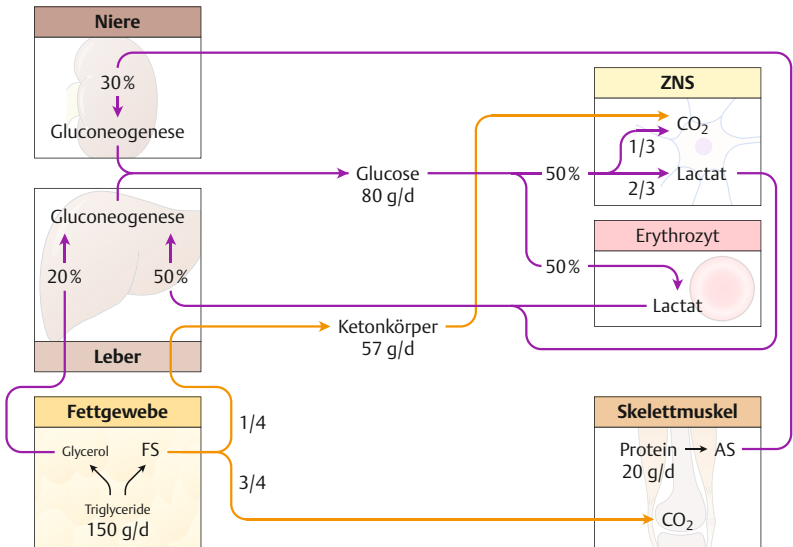


Abb. 3.9 **Substratfluss zwischen den Organen nach ca. 5 Wochen Fasten.** Die wesentlichen Veränderungen gegenüber der Postresorptionsphase sind der deutlich geringere Glucoseverbrauch durch das ZNS, das seinen Energiebedarf größtenteils durch Ketonkörper deckt, und die dadurch ermöglichte dramatische Einsparung von Proteinreserven. FS = Fettsäure, AS = Aminosäure. (nach: GF Cahill, NEJM 282: 668; 1970)

auf das Doppelte an, der absolute Umfang des Triglyceridabbaus bleibt aber konstant oder sinkt leicht, da der Energieumsatz im Fasten sinkt.

Es ist immer wieder zu lesen, dass die Ketonkörperproduktion im Fasten steigt. Das ist nicht der Fall. Es steigen die Ketonkörper- und Fettsäurekonzentration im Plasma, was nicht auf eine gesteigerte Produktion, sondern auf eine effizientere renale Rückresorption der glomerulär filtrierten Ketonkörper im Fasten zurückzuführen ist.

Energiebilanz

Kalorimetrie. Gemäß dem ersten Hauptsatz der Thermodynamik gilt, dass, solange sich der Energiegehalt eines Systems nicht ändert, die dem System zugeführte und die vom System abgegebene Energie gleich groß sein müssen. Die zur Energiegewinnung zugeführten Nahrungsbestandteile werden im Körper vollständig zu CO₂, Wasser und in geringerem Umfang Ammoniak oxidiert. Aus diesen Überlegungen lässt sich Folgendes herleiten:

- Die bei der vollständigen Oxidation der Nahrungsbestandteile im Bombenkalorimeter frei werdende (Wärme-)Energie muss der bei der Oxidation im Körper frei werdenden Energie entsprechen.

- Unter der Annahme, dass die Körperzusammensetzung konstant bleibt und Nahrungsbestandteile vollständig oxidiert werden, muss die Messung der Wärmeabgabe des Körpers (direkte Kalorimetrie) dem Energieumsatz im Körper entsprechen.

Diese beiden Annahmen stimmen mit tatsächlichen Messungen weitgehend überein.

- Übersteigt in einer bestimmten Zeit die Wärmeabgabe des Körpers die über die Nahrung zugeführte Energie, liegt eine **negative Energiebilanz** vor, d. h. es sind körpereigene Reserven verbrannt worden.
- Übersteigt umgekehrt die über die Nahrung zugeführte Energie die Wärmeabgabe des Körpers, ist die **Energiebilanz positiv**, ein Teil der Energie ist als später oxidierbares, reduziertes Substrat im Körper verblieben.

In der Praxis ist die direkte Kalorimetrie zur Messung des Energieumsatzes nicht sehr gut geeignet. Häufiger wird die **indirekte Kalorimetrie** angewandt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die durch Oxidation der Nahrungsbestandteile gewonnene Energie proportional zum Sauerstoffverbrauch ist. Es wird also der Sauerstoffverbrauch gemessen, wobei bei gemischter Kost das kalorische Äquivalent $20,11 \text{ O}_2/\text{kJ}$ ist. Über den **respiratorischen Quotienten**, das Verhältnis von CO_2 -Ausscheidung und Sauerstoffaufnahme ($V_{[\text{CO}_2]}/V_{[\text{O}_2]}$), lässt sich darüber hinaus noch der Anteil von Kohlenhydrat-, Protein- und Fettverbrennung an der Energiegewinnung ermitteln. Der respiratorische Quotient bei der Verbrennung von Kohlenhydraten (Summenformel $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$) zu CO_2 und H_2O beträgt 1, der bei der Verbrennung von Triglyceriden (Summenformel z. B. $\text{C}_{55}\text{H}_{104}\text{O}_6$) 0,7, da ein Teil des aufgenommenen Sauerstoffs für die Oxidation der Wasserstoffe benötigt wird. Der respiratorische Quotient für Proteine liegt bei etwa 0,8.

Energiegehalt der Substrate. Der Energiegehalt der einzelnen Substrate in der Nahrung ist unterschiedlich. Als Faustregel kann man annehmen:

- Kohlenhydrate: $4,0 \text{ kcal/g}$ (17 kJ/g)
- Proteine: $4,0 \text{ kcal/g}$ (17 kJ/g)
- Fette: $9,0 \text{ kcal/g}$ (38 kJ/g)
- Alkohol: $7,0 \text{ kcal/g}$ (29 kJ/g)

Das **Isodynamiegesetz** besagt, dass die einzelnen Energiesubstrate sich im Energiestoffwechsel gegenseitig ersetzen können. Dies trifft mit einigen wichtigen Einschränkungen zu:

- Unabhängig von der Energiebereitstellung muss eine **minimale Versorgung mit Glucose** immer gewährleistet sein (s. o.).
- Unter Bedingungen einer positiven Energiebilanz werden die Nährstoffe nicht proportional zu ihrem Anteil in der Nahrung verbrannt, sondern es besteht eine Hierarchie: Zunächst wird Glucose umgesetzt, dann Proteine verbrannt,

überschüssige Fette werden vorwiegend gespeichert (s.o.). Dies ist einer der Gründe für das präferenzielle **Anwachsen der Fettspeicher** bei einer hyperkalorischen gemischten Kost (Abb. 3.7).

3

Da es keine Möglichkeit gibt, **Alkohol** zu speichern, wird über die Nahrung zugeführter Alkohol vollständig verbrannt. Er steht in der Hierarchie noch vor Glucose.

Verteilung des Energiebedarfs auf Teilprozesse

Der **Grundumsatz** (Basic metabolic Rate, BMR) bezeichnet den Energieumsatz eines Menschen unter folgenden Bedingungen:

- komplette Ruhe im Liegen
- Postresorptionsphase 12 h nach der letzten Mahlzeit
- unmittelbar nach dem Aufwachen
- thermoneutraler Status (d. h. es muss keine Energie aufgewandt werden, um die Körpertemperatur konstant zu halten)

Da diese Bedingungen praktisch nicht einzuhalten sind, wird als beste Näherung in der Regel der **Ruhe-Nüchtern-Umsatz** (Resting Energy Expenditure, REE) gemessen, für den im Prinzip die gleichen Bedingungen gelten wie für die Grundumsatzmessung, bei denen der Proband sich aber vor der Messung bewegt haben darf. Die REE ist etwa 10 % höher als die BMR.

Die mit der **Nahrungsaufnahme** verbundenen energieverbrauchenden Transportprozesse und die endergonen Stoffwechselreaktionen zur Umwandlung und Speicherung der aufgenommenen Substrate steigern den Energiebedarf. Dies spiegelt sich in der **postprandialen Thermogenese** (Diet-induced Thermogenesis, DIT) wider.

Der Anteil der postprandialen Thermogenese an der gesamten zugeführten Energie ist bei den unterschiedlichen Nährstoffen verschieden: Am niedrigsten ist er mit 2 – 3 % bei Fetten, gefolgt von Kohlenhydraten mit 6 – 10 %; am höchsten ist der Anteil bei Proteinen mit bis zu 30 %.

Schließlich kommt noch der Energieverbrauch durch **körperliche Aktivität** hinzu (Activity-dependent Energy Expenditure, AEE). Die Summe dieser Einzelkomponenten ist der **Gesamtenergieumsatz** (Total Energy Expenditure, TEE). Der REE ist unter normalen Umständen weitgehend konstant. DIT und vor allem AEE sind variabel.

Der **Physical Activity Level** (PAL) gibt die relative Steigerung durch diese variablen Komponenten an der TEE wieder. Er ist definiert als:

$$\text{PAL} = \text{TEE}/\text{REE} \text{ oder } \text{REE} \times \text{PAL} = \text{TEE}$$

Der PAL-Wert für Gesunde liegt zwischen 1,4 für z. B. Büroangestellte mit vorwiegend sitzender Tätigkeit und 2,5 bis über 3 bei körperlicher Extremarbeit wie bei Bergarbeitern. Bei Studierenden liegt der Wert bei ca. 1,6.

Was man sich immer wieder vor Augen führen muss ist die Tatsache, dass kurzzeitige Steigerung der körperlichen Aktivität den PAL-Wert, der über 24 h gemittelt wird, nicht dramatisch verändert. So steigert man durch 30 min Joggen zwar während der 30 min den Energieumsatz etwa auf das 6-fache, auf den Tag gemittelt macht das aber nur eine Steigerung des PAL-Wertes um das 1,06-fache aus. Viel dramatischer wirkt sich aus, wenn man 8 h im Stehen statt im Sitzen arbeitet.

Zufuhr von Bausteinen

Der menschliche Organismus kann eine Reihe organischer Verbindungen synthetisieren, die neben Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, die mit Kohlenhydraten oder Fetten aufgenommen werden, weitere Elemente enthält.

- Der in vielen Verbindungen vorkommende **Stickstoff** muss als Aminogruppe mit den Aminosäuren oder als Ammoniak aufgenommen werden. Zur Fixierung molekularen Stickstoffs oder zur Verwendung von Stickstoffoxiden ist der Mensch nicht in der Lage.
- Der Mensch kann **Schwefel** nur in Form von Sulfat de novo in organische Verbindungen einbauen. Der Schwefel in allen anderen Verbindungen, die der Mensch selber synthetisieren kann, kommt aus den schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein und Methionin.
- **Phosphor** wird als anorganisches Phosphat aufgenommen, das in verschiedene organische Verbindungen, meist nach vorherigem Einbau in ATP, als Phosphorsäureester inkorporiert wird.

Neben den Bausteinen für organische Verbindungen müssen natürlich auch alle Mineralstoffe und Spurenelemente in adäquaten Mengen aufgenommen werden (s. Kap. 11, S. 301).

Zufuhr von essenziellen organischen Verbindungen

Eine Reihe organischer Verbindungen kann der Mensch nicht selbst synthetisieren, auch wenn alle entsprechenden Grundbausteine in ausreichender Menge vorhanden sind. Diese Verbindungen sind essenzielle Nahrungsbestandteile. Dazu gehören:

- **essenzielle Aminosäuren** (s. Kap. 4.2.1):
 - die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tryptophan
 - die schwefelhaltige Aminosäure Methionin
 - die verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleucin, Leucin, Valin
 - Lysin
 - Threonin

- **essenzielle Fettsäuren** (s. S. 221):
 - ω 6-mehrfach ungesättigte Fettsäuren
 - ω 3-mehrfach ungesättigte Fettsäuren
- **Vitamine**

3.2.2 Beurteilung des Ernährungszustands

Generelle Über- oder Unterernährung

Auf lange Sicht müssen sich Energiezufuhr und Energieverbrauch sowie Baustoffzufuhr und -verlust die Waage halten. Im Überschuss zugeführte Energiesubstrate können in Glykogen- und Proteinspeicher nicht in beliebiger Menge eingelagert werden. Daher stellt das **Fettgewebe** den größten Energiespeicher dar. In ihm können praktisch unlimitierte Mengen an Energiereserven aufgebaut werden. Da aus Fettsäuren keine Glucose gewonnen werden kann, sind für die maximale Dauer einer Nahrungskarenz nur diejenigen Reserven limitierend, aus denen Glucose bereitgestellt werden kann, namentlich die Proteinreserven. Wird über einen längeren Zeitraum zu wenig Energie und gleichzeitig zu wenig Protein über die Nahrung zugeführt, spricht man von einer **Protein-Energie-Malnutrition**.

Die Protein-Energie-Malnutrition kommt in zwei klinischen Bildern vor, dem **Marasmus** und dem Kwashiorkor. Marastische Patienten erscheinen als „Haut und Knochen“. Im Gegensatz zum Marasmus steht beim **Kwashiorkor** der Proteinmangel im Vordergrund. Wegen des ausgeprägten Albuminmangels kommt es zur Ausbildung von Ödemen, sodass die Patienten auf den ersten Blick nicht unterernährt aussehen und wegen der Wassereinlagerung ins Gewebe häufig auch einen normalen BMI haben. ■

Ein klinisch häufiges Krankheitsbild ist die **Kachexie**. Hierbei kommt es trotz adäquater Energie- und Proteinzufuhr zu einer zunehmenden Auszehrung des Patienten auf der Grundlage einer konsumierenden Erkrankung, etwa eines Tumorleidens oder einer chronischen Herzinsuffizienz. Im Vordergrund steht ein Versagen der Mechanismen, die für eine Einsparung der Proteinreserven im Fasten sorgen. ■

Zur **Beurteilung des Ernährungszustandes** eignen sich einige objektivierbare Parameter. Dabei ist keiner dieser Parameter für sich alleine genommen aussagekräftig, da auch andere Faktoren einen Einfluss haben können.

- **Body-Mass-Index (BMI):** Er ist definiert als das Körpergewicht in kg geteilt durch das Quadrat der Körperlänge in m. Als Normalbereich gilt ein BMI zwischen 18,5 und 25, ein BMI über 25 und bis 30 gilt als Übergewicht, ein BMI über 30 als krankhafte Adipositas.
- **Albumin-Plasmaspiegel:** Albumin ist das wichtigste Plasmaprotein. Ein Abfall des Plasmaalbuminspiegels kann ein Hinweis auf eine Proteinunterversorgung

sein, jedoch ist der Albuminspiegel auch bei einer Reihe von Erkrankungen unabhängig vom Ernährungszustand erniedrigt.

- **Andere Plasmaproteine:** Für sie gilt im Prinzip das Gleiche wie für Albumin. Die Konzentration der sogenannten positiven Akutphaseproteine wird z. B. durch Infektionen erhöht und kann daher bei Proteinmangelernährung mit gleichzeitig bestehender Infektionskrankheit im Normalbereich liegen.

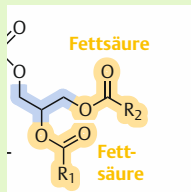
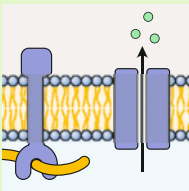
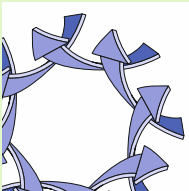
Ein ganz einfacher ernährungsabhängiger anthropometrischer Parameter ist der **Taillenumfang**. Besser als der komplizierter zu ermittelnde BMI sagt eine Zunahme des Taillenumfangs das Risiko der Entwicklung eines **Typ-II-Diabetes** voraus (German Diabetes Risk Score, <http://www.dife.de>). ■

Isolierter Nährstoffmangel

Wesentlich häufiger als eine generelle Unterernährung findet man einen isolierten Nährstoffmangel. Je nach Ausmaß des Mangels können die Symptome lange Zeit sehr mild und daher schwer zu diagnostizieren sein. Soweit die Symptome isolierten Nährstoffmangels bestimmten Stoffwechselvorgängen zugeordnet werden können, werden sie an entsprechender Stelle in diesem Buch besprochen.

Weltweit der häufigste isolierte Nährstoffmangel ist ein **Vitamin-A-Mangel**, der zur Erblindung durch die **Xerophthalmie** und zu einer erhöhten **Müttersterblichkeit** während der Geburt führt. ■

Aminosäuren	4
Peptide und Proteine	5
Enzyme	6
Kohlenhydrate	7
Lipide	8
Pyruvat-Dehydrogenase und Citratzyklus	9
Atmungskette und oxidative Phosphorylierung	10
Vitamine und Spurenelemente	11
Nukleotide und Nukleinsäuren	12



Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel

4 Aminosäuren

Wolfgang Höhne

4.1 Aminosäuren als Bausteine der Proteine

4

Aminosäuren sind organische Säuren, die mindestens eine **Carboxyl-** und eine **Aminogruppe** enthalten, dazu eine **variable Seitenkette**. Ist die Aminogruppe in Position 2 in Bezug auf den Carboxylrest, also in α -Stellung, angeordnet, spricht man von α -Aminosäuren. An diesem α -C-Atom entsteht ein Asymmetriezentrum, da 4 verschiedene Substituenten daran gebunden sind. Es existieren dann 2 spiegelbildsymmetrische Varianten von jeder Aminosäure, die D- und die L-Form (Abb. 4.1). Alle bekannten Proteine sind aus **L- α -Aminosäuren** aufgebaut. Im physiologischen pH-Bereich liegen die Aminosäuren als **Zwitterionen** vor, das heißt die Carboxylgruppe ist negativ und die Aminogruppe positiv geladen.

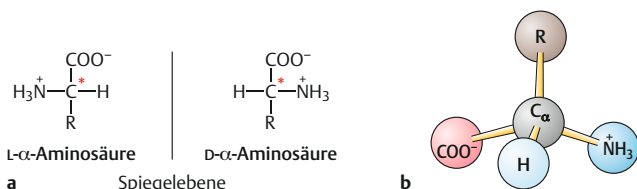


Abb. 4.1 Spiegelbildisomere D- α - und L- α -Aminosäure in Fischer-Projektion (a) und L- α -Aminosäure in räumlicher Darstellung (b). Das chrale Zentrum ist mit einem Stern markiert. R = Rest.

Durch die ausschließliche Verwendung von **α -Aminosäuren** in Proteinen ist die Flexibilität der Polypeptidkette eingeschränkt. Dies erleichtert jedoch die Ausbildung sogenannter nativer Proteinstrukturen mit **definierter räumlicher Faltung**, wie Vergleiche mit synthetischen poly- β -Aminosäureketten zeigen.

Ein Grund für den ausschließlichen Einbau von **L-Aminosäuren** ist schwieriger zu finden, da die entsprechenden D-Aminosäuren sich chemisch praktisch identisch verhalten. Sicher ist, dass ein Gemisch beider Formen innerhalb einer Polypeptidkette die Ausbildung definierter Strukturen verhindern würde. Möglicherweise waren in einer sehr frühen Phase der präbiotischen Evolution bestimmte aus L-Aminosäuren bestehende Polypeptidpopulationen durch Zufall funktionell besonders erfolgreich im Vergleich mit aus D-Aminosäuren aufgebauten Konkurrenten.

Die Proteine aller Lebewesen, ob Bakterium oder Säuger, sind aus 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut, den sogenannten **proteinogenen Aminosäuren** (Tab. 4.1). Gelegentlich wird noch eine 21. Aminosäure hinzugezählt, das **Selenocystein**, das allerdings nur in einem verschwindend geringen Prozentsatz von Proteinen vor-

Tab. 4.1 **Die proteinogenen Aminosäuren.** Die Polaritätseinteilung ist von der zugrunde gelegten Hydrophobizitätsskala abhängig. Der 3-Buchstaben-Code (3B) ist die gängige Abkürzung entsprechend den codierenden Basentriplets, für Sequenzangaben findet überwiegend der Einbuchstaben-Code (1B) Verwendung.

Aminosäure mit Amidgruppe	Aminosäure mit O- oder S-Seitenkette
saure Aminosäure	Aminosäure mit aromatischer Seitenkette
basische Aminosäure	Aminosäure mit aliphatischer Seitenkette

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Alanin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	apolar	Ala	A
Arginin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{NH}_2^+ \end{array}$	polar, geladen	Arg	R
Asparagin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	polar	Asn	N
Aspartat, Asparaginsäure	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$	polar, geladen	Asp	D
Cystein	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	polar	Cys	C
Glycin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	polar	Gly	G

Fortsetzung ►

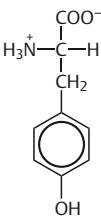
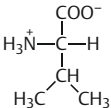
Tab. 4.1 Fortsetzung

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Glutamat, Glutaminsäure	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array} $	polar, geladen	Glu	E
Glutamin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	polar	Gln	Q
Histidin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \quad \text{CH} \\ \backslash \quad / \\ \text{HC} = \text{N} \end{array} $	polar	His	H
Isoleucin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	apolar	Ile	I
Leucin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	apolar	Leu	L
Lysin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ ^+\text{NH}_3 \end{array} $	polar, geladen	Lys	K

Tab. 4.1 Fortsetzung

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Methionin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	apolar	Met	M
Phenylalanin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	apolar	Phe	F
Prolin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_2\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{H}_2 \end{array} $	polar	Pro	P
Selenocystein	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Se} - \text{H} \end{array} $	polar	Sec	U
Serin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	polar	Ser	S
Threonin	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	polar	Thr	T
Tryptophan	$ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N} \end{array} $	apolar	Trp	W

Tab. 4.1 Fortsetzung

Bezeichnung	Strukturformel	Polarität	3B	1B
Tyrosin		apolar	Tyr	Y
Valin		apolar	Val	V

kommt (beim Menschen findet man es lediglich in 25 von insgesamt mehr als 100 000 Proteinen). In den fertig synthetisierten Proteinen finden sich noch weitere Aminosäurevarianten, die aber durch sekundäre chemische Modifizierungen – also erst nach der eigentlichen Proteinbiosynthese – entstehen (s. Kap. 15).

Einteilung. Die 20 proteinogenen Aminosäuren lassen sich nach ihren physikalischen Eigenschaften in bestimmte Gruppen zusammenfassen. Generell werden die Seitenketten der verbleibenden 19 Aminosäuren (Glycin besitzt keine Seitenketten) in **polare** (= hydrophile) und **apolare** (= hydrophobe) **Reste** eingeteilt, in Abhängigkeit von ihrer Fähigkeit, mit dem Lösungsmittel Wasser in Wechselwirkung treten zu können. Am gefalteten Protein finden sich die polaren Reste überwiegend an der Oberfläche, also dem Wasser zugewandt, die apolaren dagegen überwiegend im Inneren verborgen. Daher sind globuläre Proteine gut wasserlöslich, obwohl sie einen hohen Anteil an hydrophoben Aminosäuren aufweisen. Eine andere Einteilung erfolgt entsprechend der chemischen Struktur der Reste (**aliphatische** und **aromatische** Reste) und in Abhängigkeit von der Ladung (**geladene** und **ungeladene** Seitenketten). Apolare Seitenketten sind im physiologischen pH-Bereich generell ungeladen.

Manche Aminosäuren sind sich so ähnlich, dass sie sich in evolutionär nahe verwandten Proteinen an vielen Positionen ersetzen können, ohne dass dadurch die Proteineigenschaften wesentlich beeinflusst werden. Man spricht in solchen Fällen von konservativen oder konservierten Aminosäureaustauschen (s. auch Kap. 13.4, S. 387, Mutationen).

Sonderfälle. Glycin hat unter den Aminosäuren eine gewisse Sonderstellung. Da es keine Seitenkette besitzt, existiert am C2-Atom kein Asymmetriezentrum, es gibt von Glycin also keine D- und L-Form. Eine besondere Rolle unter den proteinogenen Aminosäuren nehmen auch Prolin und Cystein ein:

- Beim **Prolin** liegt die α -Aminogruppe nicht frei vor, sondern ist mit der Seitenkette zu einem Ring geschlossen. Chemisch ist also Prolin ein **internes Imin**.
- **Cystein** ist in der Lage, mit einem zweiten Cystein unter Wasserstoffabspaltung, also in einer Oxidationsreaktion, ein Disulfid auszubilden (Abb. 4.2). Solcherart dimerisiertes Cystein wird auch als **Cystin** bezeichnet. **Disulfidbrücken** haben in Proteinstrukturen eine wichtige stabilisierende Funktion.

Die Gruppeneinteilung der Seitenketten von Aminosäuren wird zumeist auf der Basis sogenannter **Hydrophobizitätsskalen** durchgeführt, die einerseits experimentell, andererseits auch theoretisch abgeleitet werden können. Entsprechend ergeben sich abweichende Zuordnungen.

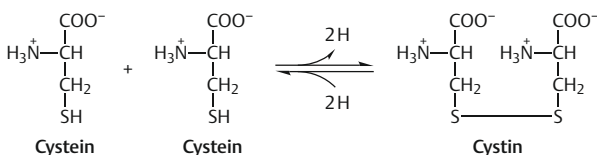


Abb. 4.2 **Disulfidbildung**. Die SH-Gruppen zweier Cysteine können unter Wasserstoffabspaltung eine Disulfidbrücke ausbilden. Die entstehende Verbindung heißt Cystin.

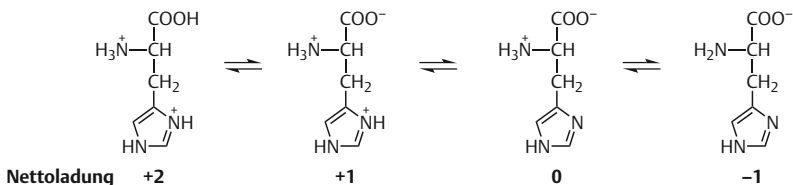
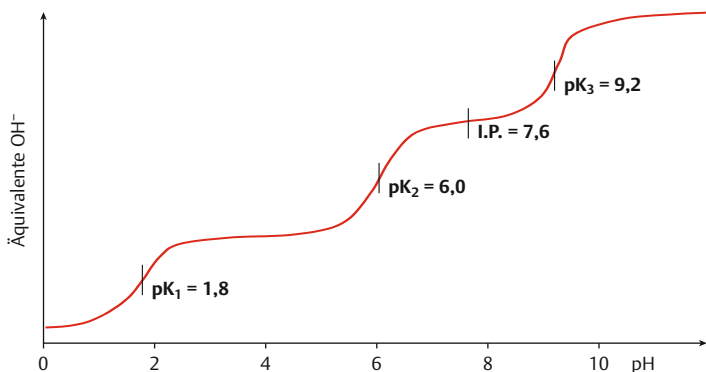


Abb. 4.3 **Titrationsturve von Histidin**. Der Carboxylrest verhält sich als schwache Säure, die Aminogruppe und der Imidazolrest reagieren als schwache Base. Der isoelektrische Punkt ergibt sich aus $\text{I.P.} = (\text{pK}_2 + \text{pK}_3)/2$. Hier trägt die Aminosäure genau eine positive und eine negative Ladung, ist nach außen hin also neutral.

Zur Gruppe der **polaren geladenen** Aminosäuren zählen Aspartat und Glutamat mit zusätzlicher negativer Ladung sowie Lysin und Arginin mit zusätzlicher positiver Ladung. Dies gilt jeweils für den physiologischen pH-Bereich. Der polare, heterozyklische Imidazolring des Histidins kann ebenfalls Protonen anlagern, der entsprechende pK-Wert liegt allerdings bei 6,0. Das bedeutet, dass Histidin bei physiologischen pH-Werten zwischen 7,2 und 7,4 neutral wäre (Abb. 4.3). Allerdings kann sich der pK-Wert umgebungsabhängig beträchtlich verschieben (z. B. durch Ausbildung von H-Brücken) und Histidin daher auch bei pH-Werten über 7 eine zusätzliche Ladung tragen. Wichtig ist die Feststellung, dass die Puffereigenschaften von Proteinen im physiologischen pH-Bereich auf diese Histidinreste zurückzuführen sind. **Polare ungeladene** Seitenketten tragen die aliphatischen Aminosäuren Asparagin, Glutamin, Serin und Threonin.

Typische **apolare aliphatische** Seitenketten finden wir bei den Aminosäuren Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin und auch Methionin, obwohl Letzteres mit Schwefel ein zusätzliches polares Atom enthält. **Apolare aromatische** Seitenketten weisen Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan auf, die beiden Letzteren ebenfalls mit einem zusätzlichen polaren Atom (O bzw. N).

Eine gewisse **Mittelstellung** zwischen polaren und apolaren Resten nehmen schließlich Cystein und Prolin ein. Selenocystein ist in seinen Eigenschaften annähernd dem Cystein gleichzusetzen, allerdings liegt der pK_a-Wert der SeH-Gruppe bei 5,3, das heißt bei physiologischem pH-Wert ist das Proton abdissoziiert und Selen negativ geladen.

Zusätzlich zu den proteinogenen Aminosäuren finden sich im Stoffwechsel noch zahlreiche weitere, **nicht proteinogene Aminosäuren**, von denen einige lediglich als Zwischenprodukte in Erscheinung treten, andere mit sehr spezifischen Funktionen verbunden sind, z. B.:

- **γ-Aminobuttersäure:** Neurotransmitter
- **β-Alanin:** Bestandteil von Coenzym A, das im Fettsäurestoffwechsel eine wichtige Rolle spielt
- **Ornithin** und **Citrullin:** Metabolite des Harnstoffzyklus
- **Homoserin:** Zwischenprodukt der Argininsynthese und des C1-Stoffwechsels

Durch Decarboxylierung von Aminosäuren können zudem sogenannte **biogene Amine** entstehen, die vielfältige regulatorische Funktionen wahrnehmen (s. Kap. 4.2.4, S. 91).

D-α-Aminosäuren spielen im menschlichen Organismus keine aktive physiologische Rolle, sind jedoch im Murein von Bakterienwänden enthalten und werden in Körperzellen des Menschen aufgenommen.

4.2 Stoffwechsel der Aminosäuren

Aminosäuren spielen im Stoffwechsel unseres Organismus eine wesentliche Rolle, nicht nur als Proteinbausteine, sondern auch in Abbauwegen (Katabolismus) zur Energiegewinnung.

Der Organismus verfügt über einen **Aminosäurepool**, wobei freie Aminosäuren im Blutplasma, der interstitiellen Flüssigkeit und der intrazellulären Räume miteinander im Austausch stehen. Dieser Pool wird aus dem Abbau von zelleigenen und mit

der Nahrung aufgenommenen Proteinen gespeist, aber auch durch körpereigene Synthese. Letzteres trifft nicht für alle Aminosäuren zu, ein Teil der Aminosäuren stammt prinzipiell aus Nahrungsproteinen (**essenzielle Aminosäuren**), da sie nicht vom Körper selbst hergestellt werden können.

Die Aminosäuren werden zur Neusynthese von **Proteinen** verwendet, in **biogene Amine** und **andere Verbindungen** umgewandelt oder zur **Energiegewinnung** abgebaut. Der Aminosäurestoffwechsel ist daher vielfältig mit anderen Stoffwechselwegen verknüpft, speziell dem Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel.

Da dieser Stoffwechsel sehr komplex ist, verwundert es nicht, dass es hierbei auch eine Vielzahl unterschiedlicher Enzymdefekte gibt. Dabei können sich unphysiologische Zwischenprodukte anhäufen, was zu schweren, überwiegend neuronalen Störungen führen kann.

4.2.1 Essenzielle Aminosäuren

Der menschliche Organismus kann nicht alle proteinogenen Aminosäuren selbst synthetisieren. Ein Teil muss mit der Nahrung über den Darm aufgenommen werden.

Der Transfer von Aminosäuren durch Zellmembranen erfolgt nicht über spontane Diffusion, sondern unter Verwendung von speziellen **Transportproteinen**. Werden Aminosäuren im Darm durch Verdauungsproteasen freigesetzt, so müssen sie aus dem Darmlumen in die Mucosazellen resorbiert werden, was einen Transport entgegen dem Konzentrationsgefälle erfordert. Die für diesen Transport zuständigen Transporter sind daher an einen **Natrium-ionentransport** gekoppelt, der wiederum mit dem Konzentrationsgefälle, also freiwillig, abläuft.

Wir gehen meist von **8 essenziellen Aminosäuren** aus (auch „nicht verzichtbare“ AS, Tab. 4.2), wobei für die Synthese bestimmter Aminosäuren im Stoffwechsel (Tyrosin, Arginin, Glycin, Cystein) einige dieser essenziellen Aminosäuren vorhanden sein müssen. Bei anderen Aminosäuren reicht die körpereigene Synthese unter Umständen für den Bedarf nicht aus, sie werden dadurch partiell essenziell (Histidin, Arginin), zumindest im Kindesalter. Demzufolge schwanken die Angaben bezüglich der essenziellen Aminosäuren in der Literatur etwas.

Die **biologische Wertigkeit** von Nahrungsproteinen ergibt sich aus dem relativen Anteil an **essenziellen Aminosäuren**. Eine hohe Wertigkeit folgt, wenn das Verhältnis der enthaltenen essenziellen Aminosäuren dem Bedarf des Menschen am nächsten kommt.

Definiert ist diese Wertigkeit als die relative Menge an Protein, die benötigt wird, um das Körpergewicht um ein Gramm zu erhöhen. Hühnervollei ist hierbei willkürlich gleich 100% gesetzt. Es existieren demzufolge auch Proteine bzw. Proteingemische mit Wertigkeiten über 100%. Tierische Eiweiße sind in ihrer Zusammensetzung den Proteinen des Menschen

Tab. 4.2 **Die essenziellen Aminosäuren mit Angabe des täglichen Bedarfs.** Angabe in mg/kg Körpergewicht, entsprechend den WHO-Richtlinien. Die während der Wachstumsphase notwendigen minimalen Mengen liegen zum Teil erheblich höher.

essenzielle Aminosäuren	täglicher Bedarf (mg/kg KG)
Lysin	30
Threonin	15
Methionin	15*
Isoleucin	20
Leucin	39
Valin	26
Phenylalanin	25**
Tryptophan	4

* mit ausreichend Cystein; ** mit ausreichend Tyrosin

in der Regel ähnlicher als pflanzliche Proteine. Durch geeignetes Kombinieren pflanzlicher Nahrungsstoffe, die Proteine unterschiedlicher Zusammensetzung an essenziellen Aminosäuren enthalten, kann aber auch hier eine hohe Wertigkeit erreicht werden, was für vegetarische Ernährung von Bedeutung ist.

4.2.2 Synthese nicht essenzieller Aminosäuren

Die Synthese der nicht essenziellen Aminosäuren erfordert teilweise nur wenige Schritte. **Tyrosin** entsteht beispielsweise direkt durch Hydroxylierung von **Phenylalanin**, diese Reaktion wird durch das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase katalysiert (Abb. 4.4).

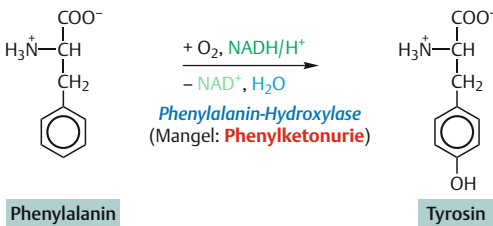


Abb. 4.4 Synthese der Aminosäure Tyrosin.

Die anderen nicht essenziellen Aminosäuren entstehen aus Vorstufen, die als Metaboliten des Zwischenstoffwechsels verfügbar sind (s. Kap. 9.2, S. 278).

- **Glutamat** wird aus **α -Ketoglutarat**, einem Zwischenprodukt des Citratzyklus, durch Transaminierung (Übertragung der Aminogruppe von Alanin oder Aspartat) oder direkte Aminierung gebildet. Letztere Reaktion wird durch die Glutamat-Dehydrogenase katalysiert (Abb. 4.5).

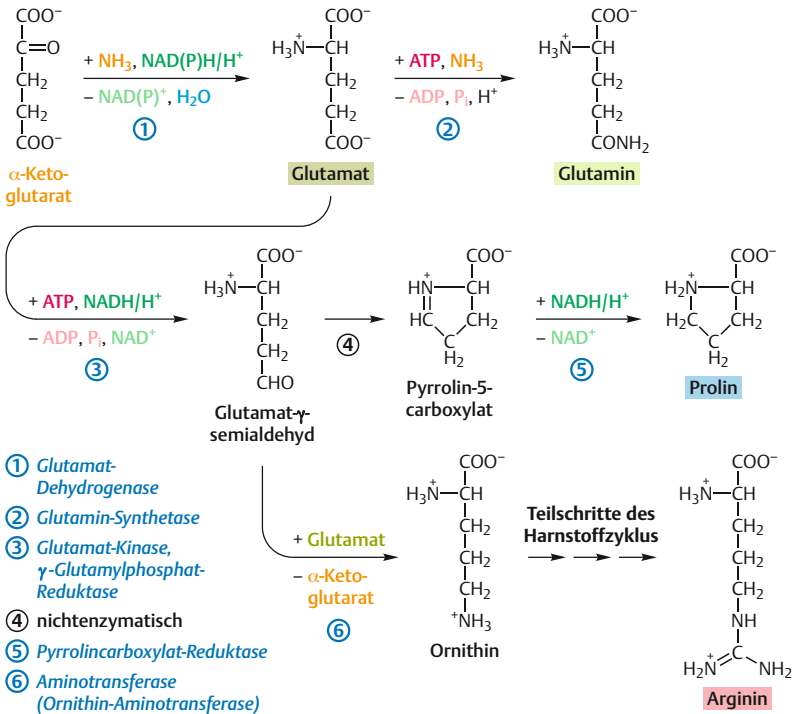


Abb. 4.5 Biosynthese der Aminosäuren Glutamat, Glutamin, Prolin und Arginin.

- Aus Glutamat entstehen über mehrere Reaktionsstufen **Prolin** und **Arginin** bzw. durch direkte Amidierung **Glutamin** (Abb. 4.5). Arginin kann auch in der Niere aus Citrullin synthetisiert werden.
- Aus **Oxalacetat** des Citratzyklus wird durch Transaminierung **Aspartat** und durch nachfolgende Amidierung **Asparagin** (Abb. 4.6).

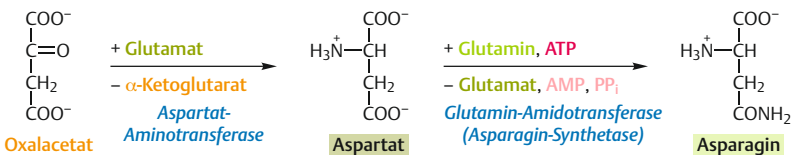


Abb. 4.6 Biosynthese der Aminosäuren Aspartat und Asparagin.

Glykolysemetaboliten können ebenfalls zur Aminosäuresynthese Verwendung finden:

- **Pyruvat** wird durch Transaminierung in **Alanin** umgewandelt (Abb. 4.7) und
- **3-Phosphoglycerat** führt zu **Serin**, **Glycin** und **Cystein** (Abb. 4.8).
- Von **Phosphoribosylpyrophosphat** und **ATP** schließlich führt ein relativ komplizierter Syntheseweg über 8 enzymkatalysierte Reaktionsschritte zum **Histidin** (Abb. 4.9).

4

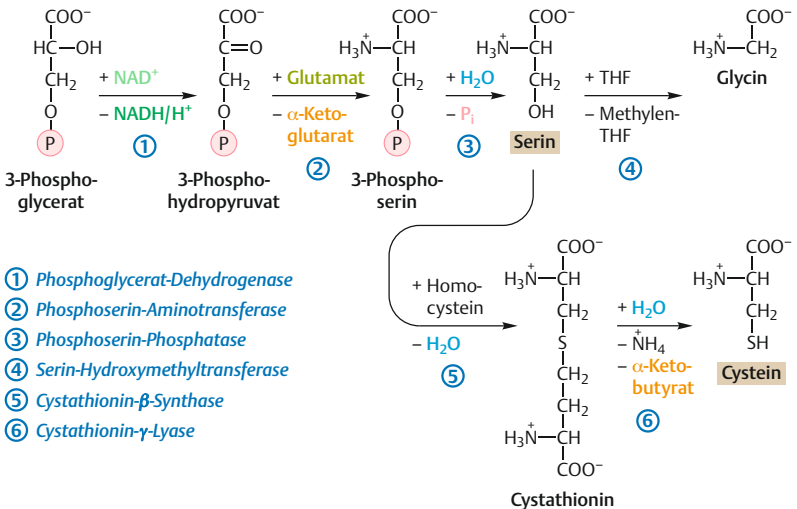
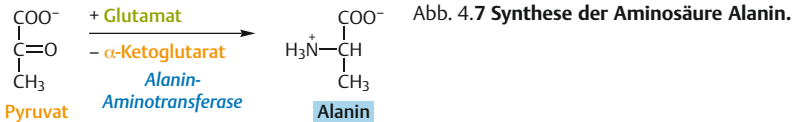
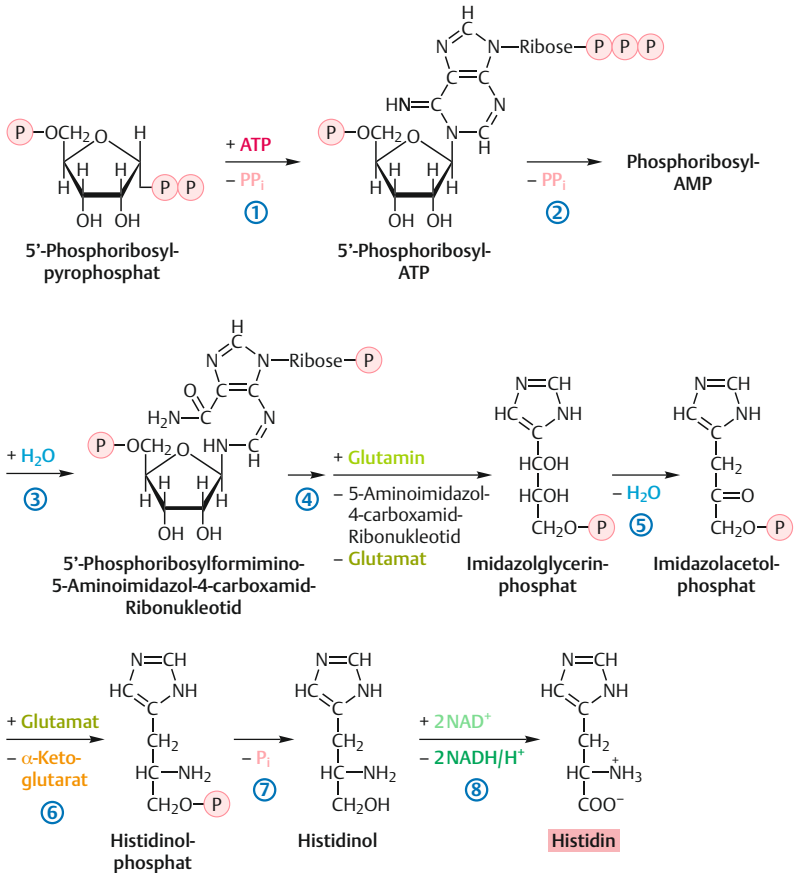


Abb. 4.8 Biosynthese der Aminosäuren Serin, Glycin und Cystein.

Aminosäureanalytik. Die Zusammensetzung der Aminosäuren des Blutplasmas kann im klinisch-chemischen Labor nach geeigneter Derivatisierung qualitativ und quantitativ analysiert werden. Hierbei kommen Methoden der Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) oder eine Kombination aus Flüssigkeitschromatografie und Massenspektrometrie (LC/MS) zum Einsatz. Solche Analysen spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose spezieller Erkrankungen des Aminosäurestoffwechsels. Mit **Ninhydrin** reagieren freie α-Aminogruppen unter Bildung eines blauen Farbstoffs. Diese Reaktion wird daher zur fotometrischen Quantifizierung von Aminosäuren genutzt. ■



- | | |
|--|--|
| ① ATP-Phosphoribosyl-Transferase | ⑥ Imidazolglycerinphosphat-Transaminase
(Histidinolphosphat-Aminotransferase) |
| ② Phosphoribosyl-ATP-Phosphohydrolase | ⑦ Histidinolphosphat-Phosphatase |
| ③ Phosphoribosyl-AMP-Cyclohydrolase | ⑧ Histidinol-Dehydrogenase |
| ④ Amidotransferase/Cyclase | |
| ⑤ Imidazolglycerinphosphat-Dehydratase | |

Abb. 4.9 Biosynthese der Aminosäure Histidin.

Eine charakteristische Störung der Aminosäuresynthese ist die **Phenylketonurie (PKU)**. Dieser erbliche Gendefekt beruht auf einem **Mangel an Phenylalanin-Hydroxylase**, wodurch Phenylalanin nicht mehr in Tyrosin umgewandelt werden kann. Tyrosin wird so für die Betroffenen zu einer essenziellen Aminosäure. Zusätzlich