

Inhalt

Teil A Energiestoffwechsel

1 Der Energiestoffwechsel im Überblick 3

J. Rassow

- 1.1 Worum geht es in diesem Kapitel? 3
- 1.2 Woher stammt die Energie für Lebensprozesse? 3
 - 1.2.1 Die Bedeutung der energetischen Kopplung 3
 - 1.2.2 Die Bedeutung des ATP als Energieträger 4
 - Wo im ATP steckt die Energie? 5
 - Warum wird bei der Hydrolyse von ATP Energie freigesetzt? 6
- 1.3 Wie entsteht ATP? 6
- 1.4 Woher stammt die Energie für die ATP-Synthese? 7
 - 1.4.1 Ein Protonenfluss als Energiequelle der ATP-Synthese 8
 - 1.4.2 Die Atmungskette als Protonenpumpe 8
 - 1.4.3 Die Herkunft der Elektronen der Atmungskette 9
 - Herkunft des Sauerstoffs 9
 - Herkunft der Elektronen 9

2 Biochemisch relevante Stoffklassen – eine erste Einführung 11

J. Rassow

- 2.1 Aminosäuren, Peptide und Proteine 11
- 2.2 Kohlenhydrate 12
- 2.3 Lipide und Fettsäuren 13
- 2.4 Weitere Stoffklassen 15

3 Triebkraft und Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen 16

J. Rassow

- 3.1 Die Triebkraft biochemischer Reaktionen 16
 - 3.1.1 Die Bedeutung der Freien Energie 17
 - 3.1.2 Die Bedeutung des chemischen Gleichgewichts 17
 - 3.1.3 Was geschieht bei Annäherung an das chemische Gleichgewicht mit der Freien Energie? 20
 - 3.1.4 Die Bedeutung der Entropie 20
- 3.2 Die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen 21
 - 3.2.1 Prinzipien der chemischen Reaktionskinetik 21
 - 3.2.2 Enzyme als Katalysatoren biochemischer Reaktionen 22
 - Die Funktion der Enzyme 22

- Die Bedeutung der katalytischen Zentren 23
- Klassifizierung von Enzymen 24
- 3.2.3 Enzymkinetik 24
 - Die maximale Reaktionsgeschwindigkeit $v_{\max}$ 24
 - Die Michaelis-Menten-Konstante K_m 26
 - Die Michaelis-Menten-Gleichung 27
 - Das Lineweaver-Burk-Diagramm 28
 - Die katalytische Aktivität 28
 - Die Wechselzahl 28
 - Enzymhemmung 29
 - Allosterische Effekte 32

4 Die molekulare Struktur der wichtigsten Nahrungsstoffe: Kohlenhydrate, Triacylglycerine und Aminosäuren 34

J. Rassow

- 4.1 Kurzübersicht 34
- 4.2 Kohlenhydrate 34
 - 4.2.1 Chemie der Kohlenhydrate 34
 - Monosaccharide 34
 - Di-, Oligo- und Polysaccharide 39
 - Verbindungen von Kohlenhydraten mit Peptiden und Proteinen 41
 - 4.2.2 Funktion der Kohlenhydrate im Energiestoffwechsel 43
- 4.3 Triacylglycerine (TAG) 44
 - 4.3.1 Struktur 44
 - 4.3.2 Funktion der TAG im Energiestoffwechsel 49
- 4.4 Aminosäuren 50
 - 4.4.1 Grundstruktur und Eigenschaften 50
 - 4.4.2 Die proteinogenen Aminosäuren 52
 - Die charakteristischen Aminosäurereste und ihre biochemische Relevanz 52
 - Nicht essenzielle und essenzielle proteinogene Aminosäuren 57
 - 4.4.3 Der Sonderfall Selenocystein 58
 - 4.4.4 Nicht proteinogene Aminosäuren 58
 - 4.4.5 Funktion im Energiestoffwechsel 59

5 Die wichtigsten biochemischen Funktionsträger: Proteine 62

J. Rassow

- 5.1 Grundlagen 62
- 5.2 Die Peptidbindung 62
- 5.3 Proteinstrukturen 63
 - 5.3.1 Primärstruktur 64
 - 5.3.2 Sekundärstruktur 64
 - Grundlagen 64
 - α -Helix 65
 - β -Faltblatt 66
 - Schleife 67
 - 5.3.3 Tertiär- und Quartärstruktur 67
 - Stabilisierung der Tertiärstruktur 67

6	Abbau der Kohlenhydrate zu Pyruvat bzw. Lactat	70
	<i>J. Rassow</i>	
6.1	Kurze Einführung	70
6.2	Die Glykolyse	70
6.2.1	Grundlagen	70
6.2.2	Die einzelnen Reaktionsschritte der Glykolyse	70
	Abschnitt 1	71
	Abschnitt 2	73
	Energiebilanz	77
	Reversible und irreversible Schritte	77
	Was wird aus dem Pyruvat?	78
6.2.3	Die Regulation der Glykolyse	79
	Schlüsselenzyme	79
	Bedeutung und Regulation von Hexokinase und Glucokinase	80
	Bedeutung und Regulation der Phosphofructokinase-1	81
	Regulation der Pyruvat-Kinase	84
6.3	Reduktion und Oxidation von Pyruvat	85
6.3.1	Reduktion von Pyruvat zu Lactat (Lactatgärung)	85
	Funktion	85
	Die Lactat-Dehydrogenase (LDH)	86
	Der weitere Abbau des Lactats	87
6.3.2	Oxidativer Abbau von Pyruvat	87
6.4	Abbau von Glykogen	87
6.4.1	Einführung	87
6.4.2	Der Glykogenabbau	88
	Abbau an freien Glykogen-Enden	88
	Abbau an Verzweigungsstellen	89
6.4.3	Die Regulation des Glykogenabbaus	90
6.5	Abbau der Stärke	91
6.6	Abbau der Fructose	91
6.7	Abbau der Galaktose	93
7	Oxidativer Abbau von Pyruvat: Die Reaktionen der Pyruvat-Dehydrogenase und des Citratzyklus	97
	<i>J. Rassow</i>	
7.1	Einführung	97
7.2	Die Pyruvat-Dehydrogenase (PDH)	98
7.2.1	Grundlagen	98
7.2.2	Der Aufbau der Pyruvat-Dehydrogenase	98
7.2.3	Die einzelnen Reaktionsschritte	100
	Bilanz	102
7.2.4	Die Regulation der Pyruvat-Dehydrogenase	102
7.3	Der Citratzyklus	103
7.3.1	Grundlagen	103
	Funktionen des Citratzyklus	103
	Die Substratspezifität der Dehydrogenasen: ein Schlüssel zum Verständnis des Citratzyklus	104
7.3.2	Die einzelnen Reaktionsschritte	106
7.3.3	Energieausbeute des Citratzyklus	113

7.3.4	Regulation des Citratzyklus	113
7.3.5	Auffüllung des Citratzyklus: Anaplerotische Reaktionen	114

8 Abbau von Triacylglycerinen und Ketonkörpern **116**

J. Rassow

8.1	Grundlagen	116
8.2	Physiologische Bedeutung	116
8.2.1	Triacylglycerine (TAG)	116
	Speicherorte der TAG	117
	TAG im Vergleich mit Glykogen	118
8.2.2	Ketonkörper	118
8.3	Hydrolyse von Triacylglycerinen durch Lipasen	118
8.4	Was wird aus den Hydrolyseprodukten Glycerin und Fettsäuren?	121
8.4.1	Abbau von Glycerin	121
8.4.2	Abbau der Fettsäuren (β -Oxidation)	122
	Grundlagen	122
	Import der Fettsäuren in die Mitochondrien	123
	β -Oxidation gesättigter, geradzahliger Fettsäuren	124
	β -Oxidation ungesättigter Fettsäuren	127
	β -Oxidation ungeradzahliger Fettsäuren	127
	β -Oxidation in Peroxisomen	128
	Energiebilanz der mitochondrialen	
	β -Oxidation	129
	Regulation der β -Oxidation	130
8.5	Abbau von Ketonkörpern	130

9 Abbau von Proteinen und Aminosäuren **136**

J. Rassow

9.1	Grundlagen	136
9.2	Transport von Stickstoff im Blut: Alanin, Glutamin und Harnstoff	136
9.3	Der Harnstoffzyklus	139
9.3.1	Grundlagen	139
9.3.2	Die einzelnen Reaktionsschritte	140
9.3.3	Energiebilanz	143
9.3.4	Was wird aus dem Fumarat?	143
9.3.5	Regulation des Harnstoffzyklus	143
9.4	Ammoniak im Stoffwechsel	143
9.4.1	Bildung von Ammoniak	143
9.4.2	Entgiftung von Ammoniak	145
9.5	Abspaltung von Aminogruppen durch Transaminierung und Desaminierung	146
9.5.1	Transaminierung	146
9.5.2	Desaminierung	148
	Oxidative Desaminierung von Glutamat	148
	Hydrolytische Desaminierung von Glutamin und Asparagin	149
	Eliminierende Desaminierung von Serin, Threonin und Cystein	149

9.6 Wege des Kohlenstoffs im Abbau der Aminosäuren	150
9.6.1 Grundlagen: glucogene und ketogene Aminosäuren	150
Abbau zu Pyruvat und Metaboliten des Citratzyklus	150
Abbau zu Acetyl-CoA	150
9.6.2 Abbau der einzelnen Aminosäuren	151
9.7 Wichtige Produkte des Aminosäureabbaus	157
9.7.1 Aminosäure-Abbauprodukte mit Mediatorfunktion: Biogene Amine	157
9.7.2 Stickstoffmonoxid (NO) als Abbauprodukt des Arginins	157
9.7.3 S-Adenosylmethionin als Überträger von Methylgruppen	158
9.7.4 Aminosäuren als Vorstufen weiterer Synthesen	160

10 ATP-Synthese durch oxidative Phosphorylierung **161**

J. Rassow

10.1 Einführung: Mechanismen der ATP-Synthese im Stoffwechsel	161
10.2 Die ATP-Synthase	161
10.2.1 Aufbau	161
10.2.2 Funktionsweise	163
10.2.3 Triebkraft der ATP-Synthase	163
10.3 Die Atmungskette	163
10.3.1 Einführung	163
10.3.2 Die Komponenten der Atmungskette	166
Komplex I	166
Das Coenzym Ubichinon	168
Komplex II	168
Die ETF-Ubichinon-Oxidoreduktase	169
Die Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase	170
Komplex III und der Q-Zyklus	170
Cytochrom c	171
Komplex IV	172
10.3.3 Die Redoxpotenziale der Atmungskette	173
10.3.4 Regulation der Aktivität der Atmungskette	174
10.4 Import und Export von Metaboliten über die Mitochondrienmembran	174
10.5 Transport von Reduktionsäquivalenten über die mitochondriale Innenmembran	175
10.5.1 Glycerin-3-phosphat-Shuttle	176
10.5.2 Malat-Aspartat-Shuttle	176
10.5.3 Vergleich beider Shuttle-Systeme	176
10.6 Entkoppler des OXPHOS-Systems	177
10.6.1 Der physiologische Entkoppler Thermogenin	177
10.6.2 Toxische Entkoppler	177
10.7 Angeborene Defekte des OXPHOS-Systems	178
10.8 Bakterielle Atmungsketten	178

11 Ernährung und Verdauung **180**

J. Rassow

11.1 Einführung	180
11.2 Ernährung	180
11.2.1 Zusammensetzung der Nahrung	180
11.2.2 Parenterale Ernährung	185
11.2.3 Energiegehalt der Nahrung	185
Der tägliche Energieumsatz	185
Bestimmung des Energiegehalts der Nahrung	186
11.3 Verdauung	187
11.3.1 Überblick	187
11.3.2 Die Verdauungssekrete	188
Speichel	189
Magensaft	190
Pankreassekret	193
Galle	195
Dünndarmsekret	199
11.3.3 Verdauung der Nahrungsbestandteile	199

12 Speicherung und Bereitstellung von Kohlenhydraten **200**

J. Rassow

12.1 Aufnahme der Kohlenhydrate aus der Nahrung	200
12.1.1 Wichtige Kohlenhydrate in der Nahrung	200
12.1.2 Verdauung der Kohlenhydrate	200
α-Amylase in Speichel und Pankreassaft	200
Enzyme im Bürstensaum der Enterozyten	200
12.1.3 Resorption der Kohlenhydrate im Darm	202
12.1.4 Transport in Hepatozyten	203
12.1.5 Transport der Glucose in die Zellen extrahepatischer Gewebe	203
Transport in Skelettmuskel- und Fettzellen	203
Transport in die Zellen des ZNS und in Erythrozyten	204
Rückresorption der Glucose in den Nierentubuluszellen	204
12.2 Glykogensynthese	205
12.2.1 Mechanismus der Glykogensynthese	205
Einbau von Glucose in Glykogenmoleküle	205
Neubildung von Glykogen	207
12.2.2 Regulation der Glykogensynthese	210
Regulation bei steigendem Bedarf an Glucose	210
Regulation bei Überangebot an Glucose	210
12.3 Gluconeogenese	212
12.3.1 Funktion der Gluconeogenese im Stoffwechsel	212
12.3.2 Ort der Gluconeogenese	212
12.3.3 Mechanismus der Gluconeogenese	213
Reaktionsschritte	214
Energiebilanz	217
12.3.4 Ausgangsstoffe der Gluconeogenese	217
12.3.5 Regulation der Gluconeogenese	218
Allosterische Regulation	219
Hormonelle Regulation	219

13 Die Bereitstellung von Fettsäuren, Triacylglycerinen und Ketonkörpern 221

J. Rassow

13.1	Überblick	221
13.2	Aufnahme der Lipide aus der Nahrung	221
13.2.1	Verdauung der Lipide	221
13.2.2	Resorption der Lipid-Hydrolyseprodukte	223
13.3	Fettsäuresynthese	225
13.3.1	Bereitstellung von Acetyl-CoA	226
13.3.2	Mechanismus der Fettsäuresynthese	226
	Prinzip	226
	Die Acetyl-CoA-Carboxylase als Schrittmacherenzym der Fettsäuresynthese	227
	Der Reaktionszyklus der Fettsäuresynthese ..	228
	Freisetzung der synthetisierten Fettsäure ...	230
	Energiebilanz	231
	Physiologische Funktionen der Fettsäuren ...	231
13.3.3	Regulation der Fettsäuresynthese	231
13.3.4	Bildung ungesättigter Fettsäuren	233
13.4	Woher stammt das NADPH für die Fettsäuresynthese?	234
13.4.1	Das Malat-Enzym als Quelle von NADPH für die Fettsäuresynthese	234
13.4.2	Der Pentosephosphatweg	235
	Grundlagen	235
	Abschnitte des Pentosephosphatwegs	235
	Reaktionsschritte des Pentosephosphatwegs ..	236
	Regulation	239
13.5	Lipogenese: Biosynthese der Triacylglycerine (TAG)	239
13.5.1	Reaktionsschritte der TAG-Synthese	239
13.5.2	Regulation der TAG-Synthese	241
13.6	Ketonkörpersynthese (Ketogenese)	242
13.6.1	Grundlagen	242
13.6.2	Die Reaktionen der Ketonkörpersynthese ...	242
13.7	Lipoproteine: Transport von Lipiden im Blut ..	243
13.7.1	Aufbau und Einteilung	243
13.7.2	Der Stoffwechsel der Lipoproteine	243
	Chylomikronen	243
	VLDL (Very low Density Lipoproteins)	245
	LDL (Low Density Lipoproteins)	246
	HDL (High Density Lipoproteins)	248

14 Proteine als Nahrungsmittel 252

J. Rassow

14.1	Verdauung der Proteine	252
14.1.1	Hydrolyse der Proteine durch Proteasen	252
14.1.2	Resorption der Hydrolyseprodukte	253
14.2	Proteasen und ihre Reaktionsmechanismen ..	255
14.2.1	Vorkommen und Aufgaben der Proteasen ...	255
14.2.2	Reaktionsmechanismen	255
	Serin-Proteasen	255
	Metall-abhängige Proteasen	256
14.2.3	Proteaseinhibitoren	256

15 Regulation des Energiestoffwechsels 258

J. Rassow

15.1	Einführung	258
15.2	Regulation bei kurzfristig erhöhtem Energiebedarf	258
15.3	Regulation bei Ausdauerleistungen	259
15.4	Regulation bei Nahrungsmangel	261
15.5	Regulation im Anschluss an eine Mahlzeit ...	264
15.6	Schlüsselenzyme des Energiestoffwechsels	266
15.7	Zentrale Kontrollpunkte in der Regulation des Energiestoffwechsels	269
15.7.1	Die Koordination des Energiestoffwechsels in den peripheren Organen	269
15.7.2	Die Regulation des Hungergefühls	270
	Leptin	270

16 Vitamine 273

K. Hauser

16.1	Grundlagen	273
16.1.1	Vitaminbedarf	273
16.1.2	Vitaminosen	273
	Hypo- und Avitaminosen	273
	Hypervitaminosen	275
16.1.3	Einteilung der Vitamine	275
16.2	Fettlösliche Vitamine	275
16.2.1	Retinol – Vitamin A	275
16.2.2	Calciferole – Vitamin D	278
16.2.3	Tocopherol – Vitamin E	279
16.2.4	Vitaminosen	281
16.2.5	Phyllochinon – Vitamin K	281
16.3	Wasserlösliche Vitamine	283
16.3.1	Thiamin – Vitamin B ₁	283
16.3.2	Riboflavin – Vitamin B ₂	285
16.3.3	Niacin	287
16.3.4	Pyridoxin – Vitamin B ₆	289
16.3.5	Pantothensäure	291
16.3.6	Folsäure	292
16.3.7	Cobalamin – Vitamin B ₁₂	297
16.3.8	Biotin	300
16.3.9	Ascorbinsäure – Vitamin C	301

17 Spurenelemente 304

K. Hauser

17.1	Grundlagen	304
17.1.1	Einteilung der Spurenelemente	304
17.1.2	Bedarf an Spurenelementen	305
17.2	Die einzelnen Spurenelemente	305
17.2.1	Eisen	305
17.2.2	Magnesium	309
17.2.3	Kupfer	310
17.2.4	Zink	311
17.2.5	Mangan	313
17.2.6	Cobalt	313
17.2.7	Schwefel	314

17.2.8	Fluor	314
17.2.9	Iod	315
17.2.10	Selen	315
17.2.11	Molybdän	316
17.2.12	Chrom	316
17.2.13	Cadmium, Blei, Quecksilber	316

Teil B Zellbiologie

1 Einführung 321

J. Rassow

1.1 Einführung 321

2 Aufbau der Zelle 323

K. Hauser

2.1 Überblick 323

2.2 Aufbau der Prokaryontenzelle 323

2.3 Aufbau der Eukaryontenzelle 324

2.3.1 Besonderheiten in mehrzelligen Organismen 325

2.3.2 Vorteile der Kompartimentierung 325

2.4 Fraktionierung von Zellen 325

3 Aufbau und Synthese biologischer Membranen 328

K. Hauser

3.1 Überblick 328

3.2 Membranlipide 329

3.2.1 Das Grundprinzip: Die Lipiddoppelschicht ... 329

3.2.2 Struktur und Verteilung 329

Phospholipide 329

Glykolipide 331

Cholesterin 332

3.2.3 Biosynthese 333

Glycerophospholipide 333

Sphingolipide 336

Cholesterin 336

3.2.4 Abbau 339

Glycerophospholipide 339

Sphingolipide 340

Cholesterin 340

3.2.5 Biosynthese von Membranen 340

3.2.6 Membranfluidität 341

3.3 Membranproteine 341

3.3.1 Aufbau 341

Integrale Membranproteine 341

Periphere Membranproteine 342

3.3.2 Funktion 342

3.4 Kohlenhydrate 343

3.4.1 Struktur 343

N-Glykosylierung 343

O-Glykosylierung 344

3.4.2 Funktion 345

4 Funktion biologischer Membranen 346

K. Hauser

4.1 Vielfalt der Membranfunktion 346

4.2 Transport 346

4.2.1 Passiver und aktiver Transport 346

Passiver Transport 346

Aktiver Transport 347

4.2.2 Transportproteine in Membranen 348

Ionenkanäle 348

Porine 348

Transporter 348

4.2.3 Transport mithilfe von Membranvesikeln ... 350

Endozytose 351

Exozytose 353

Transzytose 353

Autophagozytose 353

Vesikelfluss innerhalb der Zelle 354

4.3 Signalvermittlung 354

4.4 Vermittlung von Zell-Zell-Kontakten 354

4.4.1 Tight Junctions 354

4.4.2 Adhäsionsverbindungen 354

4.4.3 Desmosomen 355

4.4.4 Hemidesmosomen 355

4.4.5 Fokaladhäsionen 356

4.4.6 Gap Junctions 356

5 Zellorganellen 358

K. Hauser

5.1 Einführung 358

5.2 Zytosol und Zytoplasma 358

5.3 Zellkern 358

5.3.1 Aufbau 359

Die Kernhülle 359

Die Kernporen 359

Der Nukleolus 360

5.3.2 Funktion 361

Informationsspeicherung und DNA-Synthese 361

RNA-Synthese 361

NAD⁺-Synthese 362

Zusammenbau der ribosomalen Unter-

einheiten 362

5.4 Mitochondrien 362

5.4.1 Aufbau 362

Endosymbiontentheorie 363

5.4.2 Funktion 363

Innere Mitochondrienmembran 363

Mitochondriale Matrix 365

Proteintransport ins Mitochondrium 365

5.5 Endoplasmatisches Retikulum 366

5.5.1 Aufbau 366

5.5.2 Funktion 366

Raues ER 366

Glattes ER 367

5.6 Golgi-Apparat 368

5.6.1 Aufbau 368

5.6.2	Funktion	368
	Glykosylierung von Proteinen und Membranlipiden	368
	Proteinsortierung	368
5.7	Lysosomen	370
5.7.1	Aufbau	370
5.7.2	Funktion	371
5.7.3	Biogenese	372
5.8	Peroxisomen	372
5.8.1	Aufbau	372
5.8.2	Funktion	372
5.8.3	Biogenese	373
5.9	Proteasom	373
5.9.1	Aufbau	373
5.9.2	Funktion	374
5.9.3	Das Ubiquitinsystem	374

6 Zytoskelett 376

K. Hauser

6.1	Überblick	376
6.2	Mikrofilamente	376
6.2.1	Aufbau	376
6.2.2	Funktion	377
6.3	Mikrotubuli	378
6.3.1	Aufbau	378
6.3.2	Funktion	380
	Formgebung	380
	Transport	380
6.3.3	Komplexe Mikrotubulistrukturen	381
	Zentriolen und Basalkörper	381
	Kinozilien und Flagellen	382
	Kernteilungsspindel	383
6.4	Intermediärfilamente	383
6.4.1	Aufbau	383
6.4.2	Funktion	384
	Keratinfilamente	384
	Neurofilamente	385
	Vimentinfilamente	385
	Laminfilamente	385

7 Extrazelluläre Matrix 386

K. Hauser

7.1	Überblick	386
7.2	Komponenten der extrazellulären Matrix	386
7.2.1	Kollagen	387
	Struktur	387
	Biosynthese	388
7.2.2	Elastin	391
7.2.3	Glykosaminoglykane	392
	Aufbau	392
	Biosynthese	394
	Abbau	394
	Funktion	394
7.2.4	Proteoglykane	394
	Aggrecan	395
	Decorin	395
	Perlecan	395

7.2.5	Nicht kollagene Glykoproteine	396
	Fibronektin	396
	Laminin	397
7.3	Abbau der extrazellulären Matrix	397
7.4	Extrazelluläre Matrix des Knochens	398
7.4.1	Anorganische Matrix	398
7.4.2	Organische Matrix	398
7.5	Extrazelluläre Matrix des Knorpels	398

Teil C Zellzyklus und molekulare Genetik

R. Netzker

1 Nukleotide 401

1.1	Einführung	401
1.2	Aufbau der Nukleotide	401
1.3	Funktionen der Nukleotide	403
1.3.1	Energieträger	403
1.3.2	Synthesestufen	404
	Bausteine von DNA und RNA	404
	Vorstufen weiterer Synthesen	405
1.3.3	Bestandteil von Coenzymen	405
1.3.4	Signalmoleküle	405
1.3.5	Allosterische Effektoren	405
1.4	Stoffwechsel der Nukleotide	406
1.4.1	Stoffwechsel der Purinnukleotide	406
	De-novo-Synthese der Purinnukleotide	406
	Energiebilanz und Regulation der De-novo-Synthese	407
	Abbau der Purinnukleotide	409
	Wiederverwertung der Purine (Salvage Pathway)	411
1.4.2	Stoffwechsel der Pyrimidinnukleotide	411
	Synthese der Pyrimidinnukleotide	411
	Abbau der Pyrimidinnukleotide	413
1.4.3	Synthese von Desoxyribonukleotiden aus Ribonukleotiden	413
	Desoxyribonukleotide mit den Basen Adenin, Guanin und Cytosin	413
	Desoxyribonukleotide mit der Base Thymin	415

2 Nukleinsäuren (Polynukleotide) 417

2.1	Grundlagen	417
2.2	DNA	419
2.2.1	Die DNA-Doppelhelix	419
2.2.2	Die Verpackung der DNA	420
2.3	RNA	421
2.3.1	Struktur	421
2.3.2	Typen der RNA	422
2.4	Das humane Genom	422

3	Einführung in die Molekularbiologie	423	5.5	Proteinfaltung	466
3.1	Grundbegriffe	423	5.5.1	Motor und Ablauf der Proteinfaltung	466
3.2	Zentrales Dogma der Molekularbiologie	423	5.5.2	An der Proteinfaltung beteiligte Proteine	467
4	Replikation der DNA	425		Chaperone	467
4.1	Einführung	425		Faltungshelferenzyme	469
4.2	Ablauf der Replikation	425	5.6	Cotranslatationaler Proteintransport in das endoplasmatische Retikulum	470
4.2.1	Überblick	425	5.7	Co- und posttranslationale Modifikation von Proteinen	470
4.2.2	Erkennung der Replikationsstartstelle(n) und Strangtrennung	426	6	Gentechnik und Nachweis bzw. Analyse von Nukleinsäuren	473
4.2.3	Synthese des Primers	427	6.1	Einführung	473
4.2.4	DNA-Synthese	427	6.2	Die Werkzeuge	474
	Prinzip	427	6.2.1	Plasmide	474
	Reaktionsmechanismus	428		Natürliche Funktion	474
4.2.5	Ligation der Okazaki-Fragmente	429		Anwendung	476
4.2.6	Replikation eukaryontischer Chromosomen-Enden	430	6.2.2	Restriktionsendonukleasen	476
4.3	Hemmstoffe der Replikation	431		Natürliche Funktion und Eigenschaften	476
5	Genexpression	432		Anwendung in der Gentechnik	477
5.1	Überblick	432	6.2.3	Reverse Transkriptase	477
5.2	Transkription	433		Natürliche Funktion und Eigenschaften	477
5.2.1	Die Transkriptionsprodukte: die verschiedenen RNA-Typen	433		Anwendung in der Gentechnik	478
	Kodierende RNA-Typen	433	6.2.4	Weitere Enzyme	478
	Nicht kodierende RNA-Typen	434	6.3	Methodik der Gentechnik: Klonierung	478
5.2.2	Die Transkriptionsenzyme: RNA-Polymerasen	437	6.3.1	Werkzeuge	478
	Prokaryontische RNA-Polymerase	437		Spender-DNA	478
	Eukaryontische RNA-Polymerasen	437		Klonierungsvektoren	478
5.2.3	Ablauf der Transkription	438		Restriktionsendonukleasen und DNA-Ligasen	479
	Ablauf der Transkription bei Prokaryonten	438		Empfängerzellen	480
	Ablauf der Transkription bei Eukaryonten	440	6.3.2	DNA-Transfermethoden	480
5.2.4	Regulation der Transkription	442		DNA-Transfer in Bakterien	480
	Regulation der Transkription prokaryontischer Gene	443		DNA-Transfer in Eukaryonten: Transfektion	481
	Regulation der Transkription eukaryontischer Gene	446	6.3.3	Ablauf einer Klonierung	481
5.2.5	Hemmstoffe der Transkription	449	6.3.4	Einsatzgebiete	481
5.3	Entstehung und Nachbearbeitung der mRNA	449	6.4	Nachweis und Analyse von Nukleinsäuren	482
5.3.1	Prozessierung der hnRNA	450	6.4.1	Polymerasekettenreaktion (PCR)	482
	Capping	450	6.4.2	Reverse Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)	484
	Splicing	450	6.4.3	Agarose- und Polyacrylamid-Gelelektrophorese	484
	Polyadenylierung	453	6.4.4	Blot-Hybridisierung	485
5.3.2	RNA-Editing	453		Southern-Blot	485
	A-zu-I-RNA-Editing	454		Northern-Blot	486
	C-zu-U-Editing	454		Western-Blot	486
5.4	Translation	455	6.4.5	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP)	486
5.4.1	Der genetische Code	455	6.4.6	DNA-Profilanalyse (Genetischer Fingerabdruck)	487
5.4.2	Beladung der tRNAs mit Aminosäuren	456		Grundlagen	487
5.4.3	Ablauf der Translation	457		Verfahren zur DNA-Profilanalyse	488
	Initiation	458	6.4.7	DNA-Sequenzierung	488
	Elongation	460		RNA-Interferenz	490
	Termination	462	6.4.8	Knock-out-Tiere und transgene Tiere	490
5.4.4	Hemmstoffe der Translation	462			
	Posttranskriptionelle und translationale Regulation durch kleine RNA	464			

7 Mutationen und DNA-Reparatur . . . 492

7.1 Mutationen	492
7.1.1 Mutationsformen	492
Genommutation	492
Chromosomenmutation	492
Gen- und Punktmutation	493
7.1.2 Entstehung von Mutationen	494
Mechanismen endogener DNA-Schäden	494
Mechanismen exogener DNA-Schäden	495
7.2 Reparatur der DNA-Schäden	496
7.2.1 Direkte Reparatur	496
Photoreaktivierung	496
Reparatur von Alkylschäden	496
7.2.2 Basen-Exzisionsreparatur	496
7.2.3 Nukleotid-Exzisionsreparatur	498
7.3 Kontrolle der Replikationsgenauigkeit und Fehlpaarungsreparatur (Mismatch-Reparatur)	499
7.4 Reparatur von Doppelstrangbrüchen	500

8 Der Zellzyklus 501

8.1 Ablauf	501
8.2 Regulation	502
8.2.1 Kontrollpunkte im Zellzyklus	502
8.2.2 Komponenten des Zellzyklus-Kontrollsystems	503
8.2.3 Steuerung der Phasenübergänge bzw. der S-Phase	504
Steuerung des G1/S-Übergangs	504
Kontrolle der S-Phase	505
Steuerung des G2/M-Übergangs	505

9 Die Apoptose 506

9.1 Einführung	506
9.2 Bedeutung der Apoptose	506
9.3 Komponenten des Apoptose-Apparates	507
9.3.1 Caspasen	507
9.3.2 Proteine der Bcl-2-Familie	507
9.3.3 Inhibitors of Apoptosis Proteins (IAPs)	508
9.4 Auslösung der Apoptose	508
9.4.1 Extrinsischer Signalweg	508
9.4.2 Intrinsischer Signalweg	509
9.4.3 Granzym/Perforin-Weg	509
9.5 Wirkung der Effektor-Caspasen	510
9.6 Fehlregulationen der Apoptose	510

10 Molekulare Onkologie 511

10.1 Einführung	511
10.2 Tumorentstehung (Kancerogenese)	512
10.2.1 Somatische Mutationen als Auslöser der Transformation	512
Protoonkogene	512
Mutation von Protoonkogenen zu Onkogenen	513
Tumorsuppressorgene	515
10.2.2 Die Bedeutung regulatorischer RNA für die Tumorentstehung	518

10.2.3 Tumorstörer als Auslöser der Transformation	518
Retroviren	519
Papillomaviren	519
10.2.4 Bakterien als biologisches Karzinogen	520
10.3 Tumorentwicklung: Die Bildung von Tumorgefäßen und Tochterkolonien	520
10.3.1 Angiogenese	521
10.3.2 Metastasierung	521
10.4 Tumorthherapie	522
10.4.1 Zytostatika	522
10.4.2 Neuere Entwicklungen in der Tumorthherapie	523
Hormonantagonisten	523
Monoklonale Antikörper	523
Tyrosinkinase-Hemmer	523
Angiogenese-Hemmer	523

Teil D Zelluläre Kommunikation

R. Deutzmann

1 Grundlagen 527

1.1 Einführung	527
1.2 Prinzipien der Signalübertragung zwischen Zellen	527
1.2.1 Gap Junctions	528
1.2.2 Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion	528
1.2.3 Extrazelluläre Signalübertragung	528
Endokrine Signalübermittlung	528
Parakrine Signalübermittlung	528
Autokrine Signalübermittlung	529
1.3 Hormone und Zytokine	529
1.3.1 Einteilung der Hormone	529
Glanduläre Hormone	529
Aglanduläre Hormone	529
1.3.2 Eigenschaften und Wirkprinzip von Hormonen	529
1.3.3 Hormonelle Regelkreise	531
Einfache Rückkopplung (biologischer Regelkreis)	531
Steuerung über das ZNS (neuroendokrine Systeme)	531
1.3.4 Zytokine	532
1.4 Nachweismethoden	532
1.4.1 Radioimmunoassay (RIA)	532
1.4.2 Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)	533

2 Mechanismen der Signaltransduktion 534

2.1 Einführung	534
2.2 Rezeptoren in der Zellmembran	535
2.2.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	535
Mechanismus der Signaltransduktion	535
Die Adenylatzyklen	538
Die Phospholipase C β	541
Wirkungen der G _{12/13} -Untereinheiten	545

2.2.2	Ligandenaktivierte Ionenkanäle	545
2.2.3	Enzymgekoppelte Rezeptoren	546
	Guanylatzyklen	546
	Rezeptortyrosinkinasen	549
	Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen	551
	Rezeptor-Serin/Threoninkinasen	553
2.3	Intrazelluläre Rezeptoren (Kernrezeptoren)	553
2.3.1	Steroidhormonrezeptoren	554
2.3.2	Rezeptoren für Schilddrüsenhormone, Vitamin D und Retinsäure	555
2.3.3	Kernrezeptor-Superfamilie – Rezeptoren der PPAR-Familie	555
3	Hormone	557
3.1	Pankreashormone	557
3.1.1	Insulin	557
	Struktur und Biosynthese	557
	Sekretion	558
	Abbau	559
	Molekulare Mechanismen der Insulinwirkung	559
	Zelluläre Wirkungen von Insulin	561
3.1.2	Glukagon	566
	Biosynthese	566
	Sekretion	566
	Abbau	566
	Molekulare und zelluläre Wirkungen	566
	Glukagon-ähnliche Peptide	567
3.2	Die Katecholamine Adrenalin und Nor- adrenalin	569
3.2.1	Biosynthese und Sekretion	569
3.2.2	Abbau	571
3.2.3	Molekulare Mechanismen	572
3.2.4	Zelluläre Wirkungen	572
	Wirkungen auf den Stoffwechsel	572
	Wirkungen auf Organsysteme	574
3.3	Hormone des hypothalamisch-hypophysären Systems	576
3.3.1	Hypothalamus	576
3.3.2	Hypophyse	578
	Hormone der Adenohypophyse	578
	Hormone der Neurohypophyse	579
3.3.3	Rückkopplungsmechanismen	580
3.4	Schilddrüsenhormone (Thyroxin und Triiodthyronin)	581
3.4.1	Biosynthese, Speicherung, Transport und Abbau	581
	Biosynthese	581
	Regulation der Biosynthese	582
	Transport im Blut und Aufnahme in die Zelle	583
	Aktivierung und Abbau	583
3.4.2	Wirkungen	583
	Molekulare Wirkungen	583
	Zelluläre Wirkungen	584
3.5	Hormone der Nebennierenrinde	588
3.5.1	Überblick	588
	Allgemeiner Überblick über die Biosynthese der Steroidhormone	589

	Freisetzung, Transport und Inaktivierung der Steroidhormone	592
3.5.2	Glucocorticoide	592
	Regulation der Biosynthese	592
	Molekulare Wirkungen	593
	Zelluläre Wirkungen	594
3.5.3	Androgene	596
3.6	Hormone der Gonaden	600
3.6.1	Androgene	601
	Biosynthese und Transport	601
	Regulation der Biosynthese	601
	Molekulare Wirkungen	601
	Zelluläre Wirkungen	601
3.6.2	Östrogene und Gestagene	602
	Biosynthese und Transport	602
	Regulation der Biosynthese	603
	Molekulare Wirkungen	603
	Zelluläre Wirkungen	603
3.7	Wachstumshormon	608
3.7.1	Struktur und Regulation der Biosynthese	608
3.7.2	Molekulare und zelluläre Wirkungen	608
	Molekulare Wirkungen	608
	Zelluläre Wirkungen	609
3.8	Prolaktin	610
3.9	Gastrointestinale Hormone	611
3.9.1	Gastrin	612
3.9.2	Sekretin	613
3.9.3	Cholecystokinin (CCK)	614
3.10	Hormone mit Wirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt	615
3.10.1	Regulation des Wasserhaushalts: Antidiure- tisches Hormon	615
	Biosynthese und Sekretion	615
	Regulation der Sekretion	615
	Molekulare und zelluläre Wirkungen	616
3.10.2	Hormonelle Regulation des Natriumhaushalts Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	617
	Aldosteron	619
	Atrial natriuretisches Peptid (ANP)	621
3.10.3	Hormonelle Regulation des Kaliumhaushalts	621
	Insulin	621
	Aldosteron	621
3.10.4	Hormone mit Wirkung auf den Calcium- und Phosphathaushalt	622
	Parathormon	623
	Calcitonin	624
	Calciferole	624
	FGF 23	626

4 Mediatoren 627

4.1	Eikosanoide	627
4.1.1	Biosynthese	627
	Freisetzung der Arachidonsäure	627
	Biosynthese der Prostaglandine und des Thromboxans A ₂	628
	Biosynthese der Leukotriene	629

4.1.2	Wirkungen	629
	Prostaglandine und Thromboxan A ₂	629
	Leukotriene	632
4.2	Stickstoffmonoxid (NO)	633
4.2.1	Biosynthese und Inaktivierung	633
4.2.2	Wirkungen	634
4.3	Kinine	635
4.3.1	Biosynthese und Inaktivierung	635
	Biosynthese	635
	Prozessierung und Inaktivierung	635
4.3.2	Wirkungen	636
4.4	Histamin	637
4.4.1	Biosynthese, Speicherung und Inaktivierung	637
4.4.2	Wirkungen	637
4.5	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)	639
4.5.1	Biosynthese, Speicherung und Inaktivierung	639
4.5.2	Wirkungen	640
5	Zytokine	645
5.1	Grundlagen	645
5.2	Wachstumsfaktoren	645
5.3	Zytokine mit Wirkung auf die Hämatopoese	648
5.4	Zytokine des Immunsystems	650

Teil E Infektionen, Verletzungen und Vergiftungen

J. Rassow

1	Molekulare Immunologie	653
1.1	Einführung	653
1.2	Das angeborene (unspezifische) Immunsystem	654
1.2.1	Abwehr von Mikroorganismen an Oberflächen	654
1.2.2	Erkennung von Mikroorganismen durch das angeborene Immunsystem	657
	Das Komplementsystem	657
	Rezeptorproteine des angeborenen Immunsystems	660
1.3	Das adaptive Immunsystem	662
1.3.1	Einführung	662
1.3.2	Antikörper	663
	IgG	663
	IgA	665
	IgM	666
	IgD und IgE	667
	Genetische Grundlagen der Antikörpervielfalt	668
	Polyklonale und monoklonale Antikörper	670
1.3.3	Zelluläre und molekulare Grundlagen adaptiver Immunantworten	670
	Auslösung einer adaptiven Immunantwort	670
	B-Zellen	673
	T-Zellen	676

1.3.4	Das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS)	680
1.3.5	Allergie	681
1.4	Entzündung	686
1.4.1	Grundlagen	686
1.4.2	Die Aktivierung der Leukozyten	687
1.4.3	Die Leukozyten im Entzündungsherd	688
	Neutrophile Granulozyten	688
	Monozyten und Makrophagen	689
1.4.4	Entzündung als zentrales Konzept der molekularen Pathologie	689
1.5	Mediatoren des Immunsystems	691
	Interferone (IFN)	691
	Interleukine	691
	TNF α	692
	TGF- β	692
	Weitere Mediatoren	692
1.6	Immunologie der Blutgruppenantigene	693
1.6.1	Das ABO-System	693
1.6.2	Das Rhesus-System	694
1.7	Tumorimmunologie	695

2	Blutstillung und Blutgerinnung	699
2.1	Einführung	699
2.2	Blutstillung: Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten	699
2.2.1	Thrombozytenadhäsion	699
2.2.2	Thrombozytenaggregation	700
2.2.3	Freisetzung von Inhaltsstoffen aus aktivierten Thrombozyten	702
2.2.4	Hemmung der Thrombozytenaggregation am intakten Endothel	704
2.3	Blutgerinnung	704
2.3.1	Das Prinzip	704
2.3.2	Die Blutgerinnung im Detail	705
	Auslösung und Beschleunigung der Gerinnung	705
	Zusammenfassung und Überblick	708
	Vitamin K, γ -Carboxylierung und Calcium-Ionen	709
2.4	Fibrinolyse	711
2.5	Hemmung der Blutgerinnung	711
2.6	Thrombusbildung und Ischämie	713

3	Entgiftung	718
3.1	Entgiftung organischer Fremdstoffe: Biotransformation	718
3.1.1	Phase-I-Reaktionen	719
	Cytochrom-P-450-Enzyme	719
	Weitere Enzyme der Phase-I-Reaktionen	721
3.1.2	Phase-II-Reaktionen	722
3.2	Die Entgiftung anorganischer Fremdstoffe: Stoffwechsel der Schwermetalle	724

Teil F Blut, Leber und Niere

J. Rassow

1	Biochemie des Blutes	727
1.1	Einführung	727
1.2	Transport von O ₂ und CO ₂ im Blut	727
1.2.1	O ₂ -Transport durch Hämoglobin	727
	Die strukturellen Grundlagen der O ₂ -Bindung des Hämoglobins	728
	Die Regulation der O ₂ -Bindung des Hämoglobins	731
1.2.2	Transport von CO ₂	733
1.2.3	Die verschiedenen Hämoglobine des Menschen	734
1.2.4	Schutz des Hämoglobins vor Oxidation	735
1.3	Erythropoese und Porphyrinstoffwechsel	738
1.3.1	Erythropoese	738
1.3.2	Hämbiosynthese	739
1.3.3	Häm-Abbau	740
1.4	Die Proteine des Blutserums	744
2	Biochemie der Leber	745
2.1	Einführung	745
2.2	Stoffwechselfunktionen der Leber	746
2.2.1	Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels	746
2.2.2	Synthese von Ketonkörpern, Triacylglycerinen und Cholesterin	747
2.2.3	Aufgaben der Leber im Aminosäurestoffwechsel	747
2.3	Produktion von Serumproteinen	748
2.4	Ausscheidungsfunktion der Leber	748
2.4.1	Bestandteile der Galle	748
2.4.2	Gallesekretion	749
3	Biochemie der Niere	750
3.1	Einführung	750
3.2	Ultrafiltration im Nierenkörperchen	751
3.3	Funktionen des proximalen Tubulus	752
3.3.1	Gluconeogenese	752
3.3.2	Resorption und Sekretion	753
3.4	Funktionen der Henle-Schleife	755
3.5	Funktion des distalen Tubulus und des Sammelrohrs	756
3.6	Regulation der Nierenfunktionen	757
3.6.1	Das antidiuretische Hormon ADH (Vasopressin)	757
3.6.2	Aldosteron	757
3.6.3	Funktionen des juxtaglomerulären Apparates	757
3.6.4	Das atriale natriuretische Peptid und andere Peptidhormone	758
3.7	Aufgaben der Niere im Säure-Basen- und Stickstoffhaushalt	758

Teil G Muskulatur und Nervensystem

J. Rassow

1	Biochemie der Muskulatur	765
1.1	Übersicht	765
1.2	Muskelgewebe	765
1.2.1	Einteilung und Aufbau	765
	Skelettmuskulatur	765
	Herzmuskulatur	767
	Glatte Muskulatur	767
1.3	Molekulare Mechanismen der Muskelkontraktion	768
1.3.1	Querbrückenzyklus	768
1.3.2	Kontrolle der Aktin-Myosin-Bindung	769
1.3.3	Elektromechanische Kopplung	770
1.4	Muskelkrankheiten (Myopathien)	774
1.4.1	Myasthenia gravis	774
1.4.2	Muskeldystrophien	774
1.4.3	Metabolische Muskelkrankheiten	775
1.4.4	Dilatative Kardiomyopathie	775
2	Neurochemie	778
2.1	Einführung	778
2.2	Energiestoffwechsel des Nervensystems	778
2.3	Gliazellen und Myelin	779
2.4	Schrankensysteme des ZNS	781
2.4.1	Blut-Hirn-Schranke	781
2.4.2	Blut-Liquor-Schranke (inkl. Liquor)	782
2.5	Ionenkanäle	782
2.5.1	Struktur und Funktion der Ionenkanäle	782
2.5.2	Röntgenkristallstrukturen der Ionenkanäle	785
2.6	Synapsen, motorische Endplatte und nicotinischer Acetylcholinrezeptor	789
2.7	Neurotransmitter	793
2.7.1	Acetylcholin (ACh)	793
2.7.2	Glutamat (Glu)	794
2.7.3	Katecholamine	794
	Noradrenalin	795
	Dopamin	796
2.7.4	Serotonin	796
2.7.5	GABA	798
2.7.6	Glycin	799
2.7.7	Neuropeptide	800
	Opioide	800
	Purine	801
2.8	Wichtige Erkrankungen des ZNS	802
2.8.1	Multiple Sklerose (MS)	802
2.8.2	Alzheimer-Krankheit	803
2.8.3	Parkinson-Krankheit	806
2.8.4	Chorea Huntington	808
2.9	Sinnesorgane und Sinneszellen	809
2.9.1	Riechsinneszellen	809
2.9.2	Geschmackssinneszellen	810
2.9.3	Das Ohr: Hören und Gleichgewicht	810
2.9.4	Das Auge	811

Teil H Ausblick

J. Rassow

1	Biochemie des langen Lebens	818
1.1	Hat sich der Einzug der Wissenschaften in die Medizin gelohnt?	818
1.2	Gibt es Unsterblichkeit?	819
1.3	Was setzt dem Leben der Zellen höherer Eukaryonten ein Ende?	820

1.4	Was schädigt die Zellen?	821
1.5	Geht die Zellalterung von den Mitochondrien aus?	822
1.6	Überlebensstrategien	823
1.7	Überlebensmutanten	824
1.8	Was kann man tun?	826

Sachverzeichnis	827
----------------------------------	------------

► Fallbeispiel: Die Idee

Anhand von Fallgeschichten aus dem klinischen Alltag lernen Sie nicht nur ausgewählte Krankheitsbilder kennen, sondern können durch die anschließenden Fragen zu biochemischen Hintergründen dieser Erkrankungen Ihr erworbenes Wissen testen und direkt anwenden. Die gleichen Patienten werden auch in anderen Duale-Reihe-Lehrbüchern für die Vorklinik

(Physiologie und Anatomie) vorgestellt und ihr Krankheitsbild unter den jeweils fachspezifischen Gesichtspunkten vertieft. Diese fächerübergreifende Vernetzung trainiert den Blick für Zusammenhänge und eignet sich somit perfekt für die Vorbereitung auf den mündlichen Teil der 1. Ärztlichen Prüfung sowie auf Ihre spätere klinische Tätigkeit.