

Biomoleküle – Bausteine des Lebens

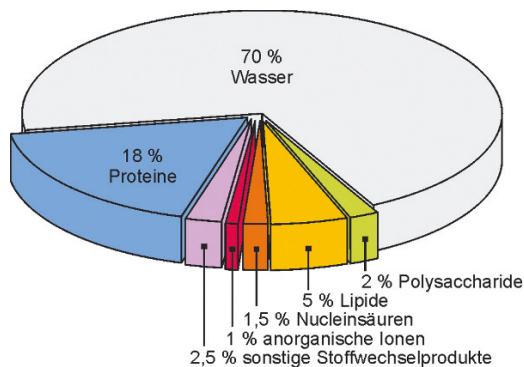
Kapitelthemen: 2.1 Hauptklassen der Biomoleküle 2.2 Monosaccharide 2.3 Aldohexosen 2.4 Disaccharide 2.5 Polysaccharide 2.6 Aufbau von Nucleinsäuren 2.7 Polynucleotide 2.8 Genetischer Informationsfluss 2.9 Aufbau von Proteinen 2.10 Aufbau von Aminosäuren 2.11 Aminosäuren als Ampholyte 2.12 Peptidbindungen 2.13 Triacylglycerine 2.14 Phospholipide und Glykolipide 2.15 Biomembranen

Die moderne Biochemie richtet ihr Hauptaugenmerk auf Objekte, die zwischen belebter und unbelebter Welt angesiedelt sind: Biologische Makromoleküle wie Proteine, Lipide, Kohlenhydrate und Nucleinsäuren sind ebenso Produkte biologischer Aktivität wie Ausgangsmaterial für biologische Ab- und Umbauprozesse. Für sich genommen sind solche Biomoleküle aber unbelebte Strukturen. Wir können sie daher als *Bausteine des Lebens* bezeichnen, die komplexe biochemische Vorgänge in Zellen und Organismen ermöglichen. Ebenso wie ein Bausatz mit wenigen unterschiedlichen Teilen auskommt, die beliebig miteinander kombinierbar sind, so zeichnen sich auch Biomoleküle durch das Prinzip einer vielfältigen Kombinatorik aus.

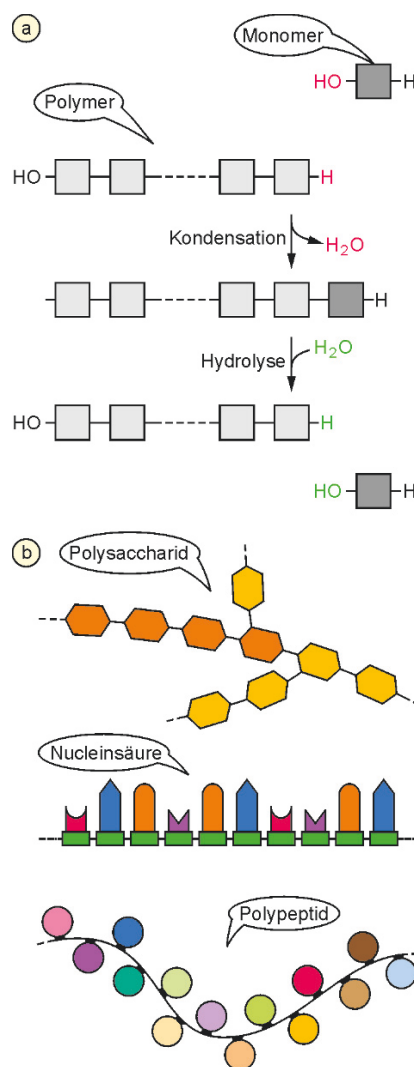
Vier Klassen von Biomolekülen dominieren die Biochemie

2.1

Die Chemie des Lebens spielt sich im wässrigen Milieu ab. So verwundert es nicht, dass ca. 70% des Gewichts einer lebenden Zelle auf Wasser entfallen (Abbildung 2.1). Den Löwen-



2.1 Stoffliche Zusammensetzung einer Säugetierzelle. Die Angaben erfolgen in Prozent des Gesamtgewichts einer lebenden Zelle. Die Zusammensetzung einer Bakterienzelle ist weitgehend ähnlich.



2.2 Synthese und Abbau von Polymeren durch Kondensation und Hydrolyse. a) Schematische Darstellung. b) Prototypen von Biopolymeren. Für ihre Biosynthese sind „aktivierte“ Bausteine nötig (► Abschnitt 18.2).

anteil unter den organischen Molekülen nehmen Eiweißstoffe oder **Proteine** mit ca. 18% ein; als „Werkzeuge“ der Zelle nehmen sie vielfältige strukturelle und funktionelle Aufgaben wahr. Die Gruppe der Fettstoffe oder **Lipide** macht ca. 5% des Zellgewichts aus; sie sind wichtige Nährstoffe und spielen als Strukturträger biologischer Membranen eine überragende Rolle. **Kohlenhydrate**, auch Saccharide oder Zucker genannt, sind bedeutende Energielieferanten, haben aber auch strukturelle Aufgaben; sie machen ca. 2% des Zellgewichts aus. Mit 1,5% folgen **Nucleinsäuren**, die Informationsträger der Zellen. Schließlich tragen anorganische Ionen wie Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^{2-} und HPO_4^{2-} in ihrer Gesamtheit ca. 1% zum Gesamtgewicht der Zelle bei.

Die aufgezählten Biomoleküle gehören völlig unterschiedlichen Stoffklassen an. Mit Ausnahme der Lipide, die auch *ohne* kovalente Bindungen größere Molekülverbände ausbilden können, entstehen große **Biopolymere** wie Proteine, Kohlenhydrate und Nucleinsäuren formal durch **Kondensation**, d.h. unter Wasserabspaltung aus ihren monomeren Bausteinen (Abbildung 2.2). Die Abfolge der Bausteine in den kovalent verknüpften Biopolymeren und die Kettenlänge der entstehenden **Makromoleküle** sind dabei extrem variabel. Hingegen ist die Zahl unterschiedlicher Grundbausteine eng begrenzt: So kommen in den beiden Haupttypen von Nucleinsäuren insgesamt nur fünf verschiedene Nucleotide vor, und Proteine greifen auf einen Satz von 20 Standardamino säuren zurück. Lediglich Kohlenhydrate weisen mit über 100 Monomertypen ein deutlich größeres Spektrum auf, wobei aber wenige Grundbausteine wie Glucose, Galactose, Ribose und Desoxyribose dominieren. *Proteine und Nucleinsäuren bilden im Allgemeinen lineare, unverzweigte Ketten, während Polysaccharide oft verzweigt sind.* Allen Makromolekülen gemein ist ihr Abbau durch **Hydrolyse**, der oft wieder zu den Grundbausteinen führt. Wir beginnen unsere Betrachtung bei den Sacchariden


und dienen als **Signalstoffe**. Beispiele hierfür sind die Monosaccharide **Glucose** (Traubenzucker) und **Fructose** (Fruchtzucker), die Disaccharide **Saccharose** (Rohrzucker) und **Lactose** (Milchzucker) sowie das saure Oligosaccharid **Heparin**, ein Hemmstoff der Blutgerinnung. Die glucosehaltigen Polysaccharide **Glykogen** und **Stärke** fungieren als Energiespeicher bei Tieren bzw. Pflanzen. Das Polysaccharid **Chitin** bildet mit Calciumcarbonat das harte Außenskelett von Gliedertieren. **Cellulose**, ein Gigant unter den Polysacchariden, liefert den wichtigsten Gerüststoff für Pflanzen: Mit einer jährlichen Produktion von rund 10^{12} Tonnen ist Cellulose das meistsynthetisierte Biomolekül überhaupt!

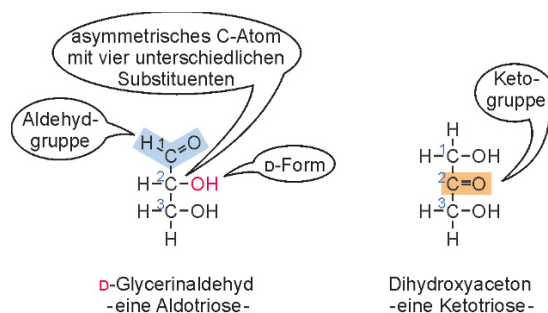
Monosaccharide sind relativ einfach gebaut: Ihre Grundformel ist $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$ – daher „Kohlenhydrat“ – wobei $n \geq 3$ ist. Monosaccharide mit drei C-Atomen werden als **Triosen** bezeichnet; entsprechend enthalten Tetrosen vier, Pentosen fünf, Hexosen sechs, Heptosen sieben C-Atome. Die einfachsten Monosaccharide sind Glycerinaldehyd und Dihydroxyaceton (Abbildung 2.3). Die beiden **Konstitutionsisomere** haben unterschiedliche funktionelle Gruppen: Die **Aldehydgruppe** weist Glycerinaldehyd als **Aldose** aus, während die **Ketogruppe** Dihydroxyaceton zu einer **Ketose** macht. Dihydroxyaceton ist ein symmetrisches Molekül; hingegen besitzt Glycerinaldehyd mit dem asymmetrischen C-Atom in Position C2 ein **chirales Zentrum**. Dadurch kann das Molekül in zwei spiegelbildlichen **L- bzw. D-Enantiomeren** vorkommen (► Abschnitt 1.4). *In der Natur dominieren bei Kohlenhydraten D-Enantiomere, während bei Aminosäuren L-Enantiomere vorherrschen.*

Unter den Monosacchariden dominieren **Pentosen** und **Hexosen**. Diese liegen bevorzugt als fünf- oder sechsgliedrige Ringe vor, die durch eine intramolekulare Reaktion entstehen und mit ihren linearen Formen im chemischen Gleichgewicht stehen (Abbildung 2.4). Potenzielle Siebeneringe bei Hexosen sind zu instabil, sodass auch sie Ringsysteme mit fünf oder sechs Atomen bevorzugen. Betrachten wir die Pentose **Ribose**: Die Aldehydgruppe an C1 und die Hydroxylgruppe von C4 bilden unter Ringschluss ein **Halb-acetal**, das dem heterocyclischen Aromaten Furan ähnelt

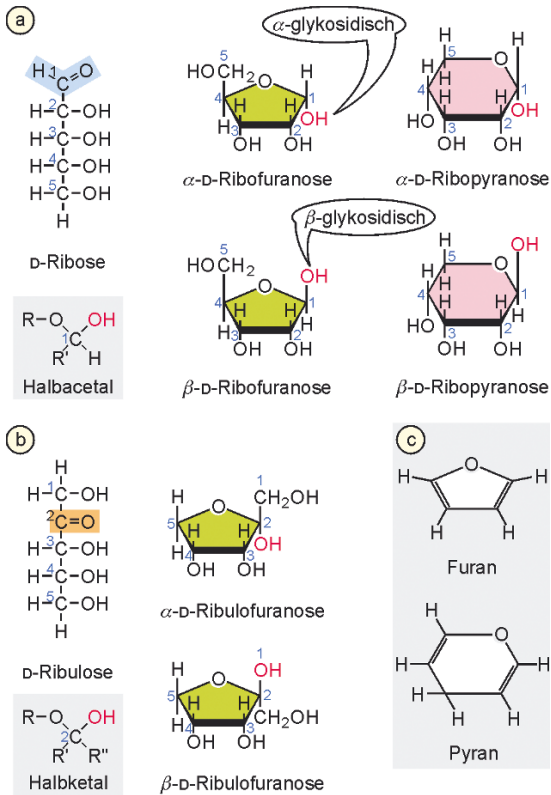
2.2

Monosaccharide sind die Grundbausteine der Kohlenhydrate

Grundeinheiten der Kohlenhydrate  sind relativ kleine organische Ketone und Aldehyde mit zwei oder mehr Hydroxylgruppen, die Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthalten; ihre Derivate können auch Stickstoff, Phosphor oder Schwefel aufweisen (► Tafeln A5, A6). Je nach Polymerisationsgrad unterscheidet man Einfachzucker oder Monosaccharide von Mehrfachzuckern wie Di-, Oligo- oder Polysacchariden (griech. *sakcharon*, Zucker). *Kohlenhydrate gehören zu den vielseitigsten Bausteinen des Lebens: Sie dienen als Energiewandler und -speicher, erkennen und sortieren zelluläre Strukturen, liefern mechanische Stütz- und Schutzstrukturen für Zellen, Gewebe oder ganze Organismen*



2.3 Struktur von Triosen. Die beiden Kohlenhydrate sind Konstitutionsisomere. Die Bezeichnung der C-Kette beginnt an dem Ende, das die Aldehydgruppe trägt bzw. der Ketogruppe näher ist. Das asymmetrische C-Atom von Glycerinaldehyd ermöglicht zwei Enantiomere: Neben der gezeigten D-Form gibt es die seltene L-Form.



2.4 Struktur wichtiger Pentosen. Die Aldose D-Ribose und die Ketose D-Ribulose sind als offene Ketten (Fischer-Projektion) sowie in der Ringform (Haworth-Projektion) in (a) bzw. (b) gezeigt. Zwei Ringgrößen (Furanose bzw. Pyranose) mit jeweils zwei möglichen Stellungen der glykosidischen Hydroxylgruppe (α bzw. β) an C1 sind dargestellt. Ketopentosen können nur Fünfringe schließen; sie bilden dabei Halbketale (R: weiterer Kohlenwasserstoffrest). Zum Vergleich sind Furan und Pyran gezeigt (c). Triosen und Tetrosen liegen praktisch nur linear vor, da die Ringspannung der entsprechenden zyklischen Derivate zu groß wäre.

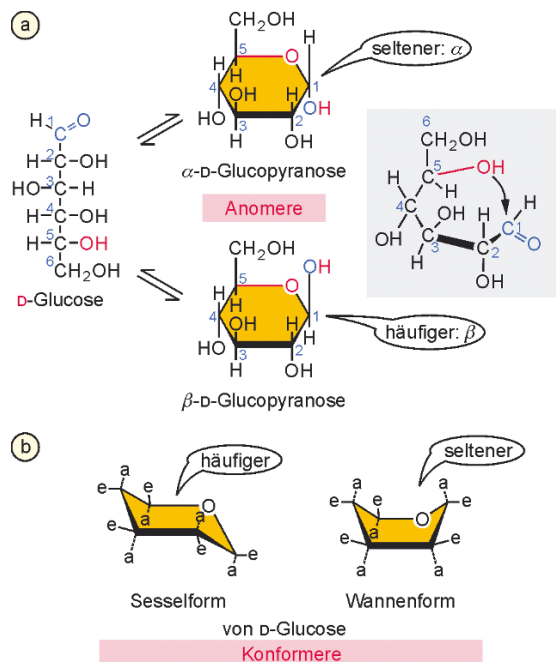
und daher **Furanosering** heißt (Abbildung 2.4). Dabei wird kein Wasser abgespalten; vielmehr entsteht an C1 ein asymmetrisches C-Atom, dessen Hydroxylgruppe zwei Orientierungen einnehmen kann: α - bzw. β -Stellung. Die neu entstandene **glykosidische Hydroxylgruppe** an C1 ist – im Unterschied zu den übrigen Hydroxylgruppen des Moleküls – besonders reaktiv. Es sei darauf hingewiesen, dass die **Zucker-ringe nicht planar** (eben) sind, auch wenn die schematisch vereinfachte Darstellung dies suggeriert. Bei Furanoseringen können entweder ein Atom (*envelope*-Form) oder zwei Atome (*twist*-Form) außerhalb der Ebene liegen (nicht gezeigt), während Pyranoseringe in „Sessel“- oder „Wannen“-Konformation vorliegen (siehe unten).

2.3

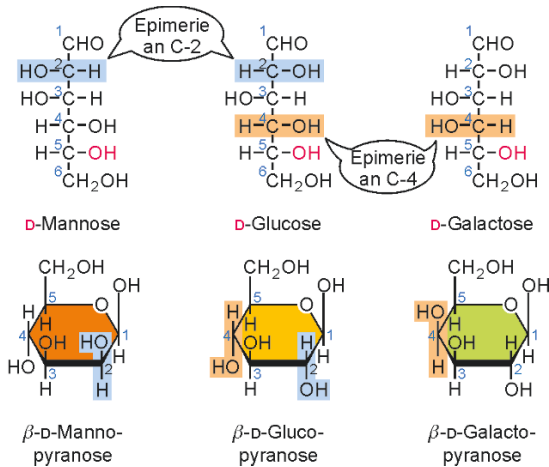
Aldohexosen sind Monosaccharide mit pyranähnlichem Ringgerüst

Die Aldohexose **Glucose** cyclisiert praktisch ausschließlich zu einem **Pyranosering**. Cyclische Monosaccharide werden perspektivisch mithilfe der **Haworth-Projektion** dargestellt, bei der im Ring „vorne“ liegende Bindungen dick markiert sind. Dabei steht C1 konventionsgemäß rechts (Abbildung 2.5). Die glykosidische Hydroxylgruppe an C1 kann unterhalb (α -Form) oder oberhalb (β -Form) der Ringebene liegen: Wir sprechen bei dieser speziellen Konfigurationsisomerie von **Anomerie**; entsprechend bildet C1 ein **anomeres Zentrum**. In Lösung stehen α - und β -Anomere über die lineare Form im Gleichgewicht miteinander: Sie sind also interkonvertierbar. Eine *Derivatisierung der glykosidischen Hydroxylgruppe „friert“ eine der anomeren Formen ein*: So liegt polymerisierte D-Glucose in Glykogen und Stärke einzig in der α -Form vor, während Cellulose ausschließlich ihre β -Form nutzt.

Bei den Aldohexosen ist nicht nur C5 ein chirales Zentrum: Alle weiteren C-Atome außer C1 und C6 sind ebenfalls „stereogen“. Kombinatorisch ergeben sich damit $2^4 = 16$ ste-



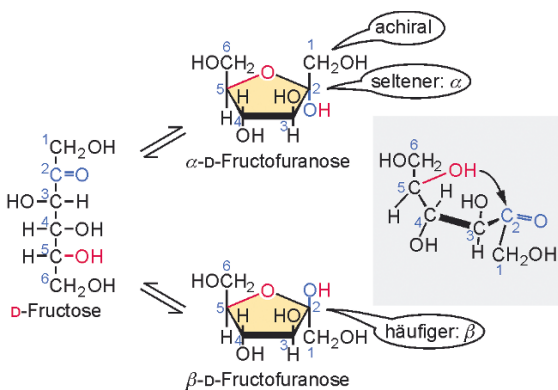
2.5 Glucose und ihre Anomere. a) Durch Ringschluss (grau unterlegt) entsteht aus Aldehyd- und Hydroxylgruppe ein intramolekulares Halbacetal, dessen asymmetrisches C-Atom die beiden Anomere α -D-Glucose (36%) und β -D-Glucose (64%) in der Pyranoseform liefert. b) β -D-Glucopyranose bevorzugt unter den beiden Konformationsisomeren die Sesselform, bei der alle größeren Substituenten in der Äquatorialebene des Rings liegen und sich somit sterisch kaum behindern. a, axial; e, äquatorial.



2.6 Glucose und ihre wichtigsten Epimere.

reoisomere Aldohexosen der Summenformel $C_6H_{12}O_6$. Die wichtigsten Aldohexosen sind **D-Glucose**, **D-Mannose** und **D-Galactose** (Abbildung 2.6). Dabei unterscheiden sich D-Glucose und D-Mannose lediglich durch ihre Konfiguration an C2: Es handelt sich also um **Epimere** (► Abschnitt 1.4). Ein weiteres Epimerenpaar sind D-Glucose und D-Galactose, die sich durch die Stellung ihrer Substituenten an C4 unterscheiden. Das Monosaccharid Glucose spielt als „Treibstoff“ des zellulären Stoffwechsels eine zentrale Rolle (► Abschnitt 3.10).

Hexosen können sowohl als Aldehyd- wie auch als Ketoformen vorkommen. Dabei ist die Ketogruppe zumeist an C2 positioniert, wodurch Keto-hexosen ein asymmetrisches Zentrum weniger haben als Aldohexosen und damit auch „nur“ acht stereoisomere Formen. Die wichtigste Keto-hexose ist **D-Fructose** (Abbildung 2.7). Freie Fructose liegt überwiegend in der Pyranoseform vor; in kovalenter Verbindung mit anderen Zuckern findet sie sich aber praktisch ausschließlich in der Furanoseform.



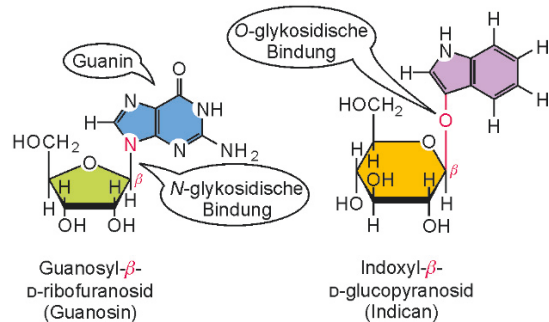
2.7 Fructose, eine Keto-hexose. Durch Ringschluss (grau unterlegt) entsteht aus der Ketogruppe und der Hydroxylgruppe ein intramolekulares Halbketal, das Pendant zum Halbacetal der Aldosen. Gezeigt sind die beiden Anomere der D-Fructofuranose, wobei die β -Form bei weitem überwiegt. C1 trägt zwei H-Atome und ist damit *nicht* chiral.

Disaccharide sind über glykosidische Bindungen verknüpft

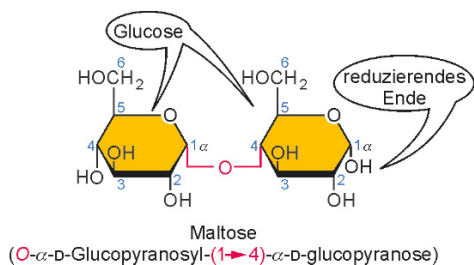
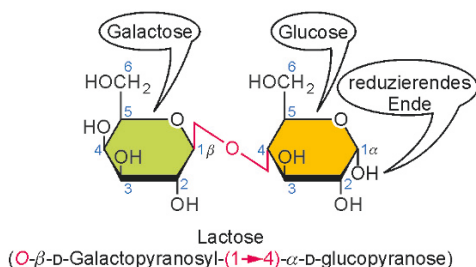
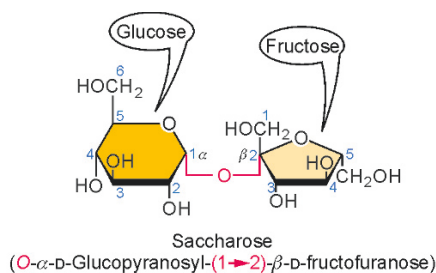
Die durch den Ringschluss entstehende glykosidische Hydroxylgruppe an C1 geht bevorzugt Bindungen ein. Durch die Reaktion mit Aminen entstehen **N-glykosidische Bindungen**, die fast immer in der β -Konfiguration vorliegen (Abbildung 2.8). Wichtige N-glykosidische Derivate sind die Nucleotidbausteine der Nucleinsäuren. Glykosidische Hydroxylgruppen reagieren auch leicht mit anderen Hydroxylgruppen. Dabei entstehen **O-glykosidische Bindungen**, die α - oder auch β -Konfiguration haben können; sie kommen vor allem in Polysacchariden vor.

Durch O-glykosidische Bindung zwischen zwei Monosacchariden entstehen **Disaccharide** wie Saccharose (Rohrzucker), Lactose (Milchzucker) und Maltose (Malzzucker), die sämtlich D-Glucopyranose enthalten (Abbildung 2.9). **Saccharose** (engl. *sucrose*) , die industriell aus Zuckerrohr und Zuckerrüben gewonnen wird, ist ein Disaccharid mit einer α -1,2-glykosidischen Bindung zwischen C1-OH von α -D-Glucose und C2-OH von β -D-Fructofuranosid. **Lactose**, eine β -1,4-glykosidische Verknüpfung von β -D-Galactose mit α -D-Glucose, kommt in großen Mengen in der Milch vor; ein Defekt im Abbauweg für Milchzucker führt zur Lactoseintoleranz (Exkurs 2.1). **Maltose** ist ein α -1,4-D-Glucopyranosid-Dimer, das bei der Malzherstellung in großen Mengen aus Stärke freigesetzt wird. Beim Bierbrauen spaltet dann das Enzym Maltase aus gekeimter Gerste die Maltose zu Glucose, die wiederum bei der nachfolgenden alkoholischen Fermentation von Hefen zu Ethanol vergoren wird.

Durch Kondensation weiterer Monomere entstehen aus Disacchariden größere Einheiten, die als **Oligosaccharide** bezeichnet werden; dabei ist die Grenze zu Polysacchariden fließend. In **Homoglykanen** kommen nur gleichartige, in **Heteroglykanen** dagegen unterschiedliche Monosaccharide vor. Oligo- und Polysaccharide übernehmen als Komponenten von Glykosaminoglykanen, Proteoglykanen, Glykoproteinen und Glykolipiden wichtige biologische Aufgaben. Wir werden später darauf zurückkommen.



2.8 Glykosidische Bindungen. Als Beispiele sind hier das Ribonucleosid Guanosin und das Glucuronosid Indican, eine Vorstufe des blauen Indigo-Farbstoffs, der z.B. für *Blue Jeans* verwendet wird, aufgeführt.



2.9 Wichtige Disaccharide. Das anomere C-Atom, das eine freie glykosidische Hydroxylgruppe trägt, wird als „reduzierendes Ende“ bezeichnet, weil die Carbonylgruppe nach Ringöffnung zur Carboxylfunktion oxidiert werden kann und dabei selbst reduzierend wirkt (► Abschnitt 44.1). Bei Saccharose sind beide glykosidischen Gruppen in der α -1,2-Bindung engagiert; daher hat sie *kein* reduzierendes Ende. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind hier alle ringständigen H-Atome weggelassen; diese vereinfachte Haworth-Darstellung wird auch für nachfolgende Abbildungen verwendet.



Exkurs 2.1: Lactoseintoleranz

Lactose ist ein Hauptbestandteil der Muttermilch. Säuglinge und Kleinkinder können dieses Disaccharid mithilfe des Enzyms **Lactase** abbauen und die Monosaccharide Glucose und Galactose über das Dünndarmepithel ins Blut aufnehmen. Im adulten Organismus sinkt die Lactaseproduktion. Bei den meisten Nordeuropäern ist aber immer noch genügend Lactase im Darm vorhanden, um die mit der Nahrung zugeführte Lactose zu spalten. Bei asiatischen und afrikanischen Populationen hingegen kommt es zu einer drastisch verminderten Expression des Lactasegens, sodass viele Erwachsene keine Milchprodukte mehr vertragen. Der Genuss von Milch führt bei ihnen zu einer Akkumulation unverdaulicher und nicht resorbierbarer Lactose im Dickdarm. Darmbakterien bauen die reichlich vorhandene Lactose zu toxischen Produkten ab, die zu Diarrhö und Krämpfen führen. Eine mit Lactase vorbehandelte Milch ist dagegen ohne weiteres verträglich. Die Toleranz bei Nordeuropäern scheint eine relativ junge evolutionäre An-

passung zu sein, die sich nach Einführung der Milchviehhaltung in Europa positiv auswirken konnte. Weit verbreitet ist hingegen die **Fructose-Malabsorption** (intestinale Fructose-Intoleranz). Hier liegt eine Defizienz des GLUT-5-Transporters der Darmepithelzellen vor, der auf die Aufnahme von Fructose spezialisiert ist (► Abschnitt 31.2).

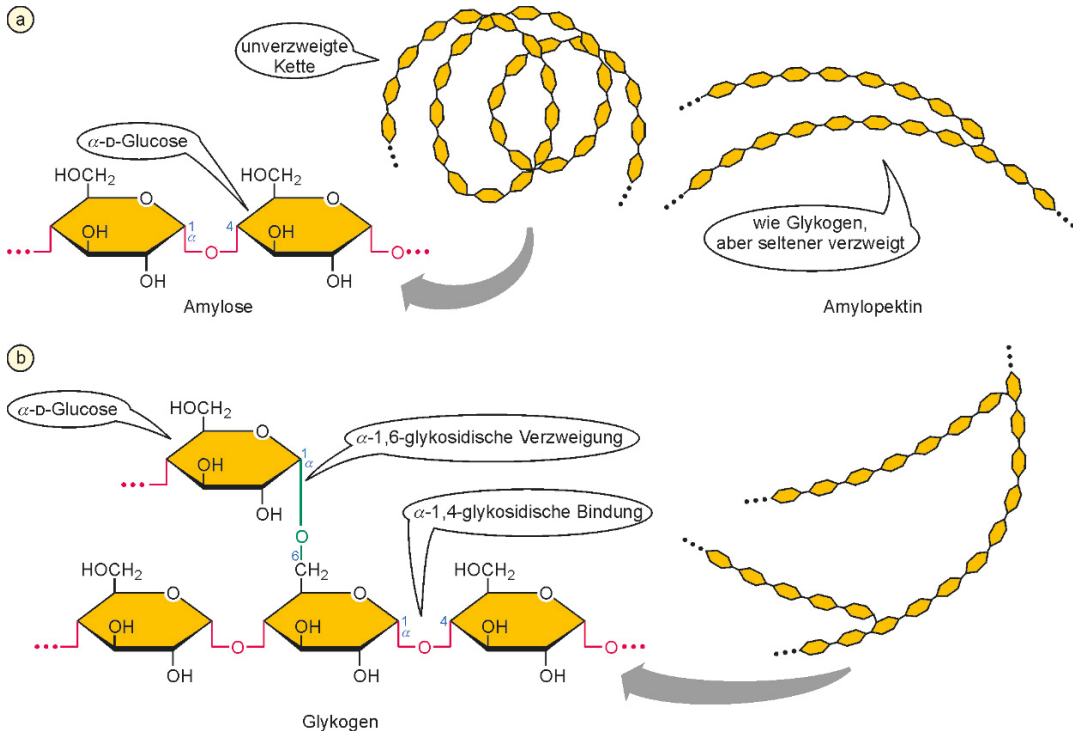
2.5

Polysaccharide sind wichtige Speicher- und Gerüststoffe

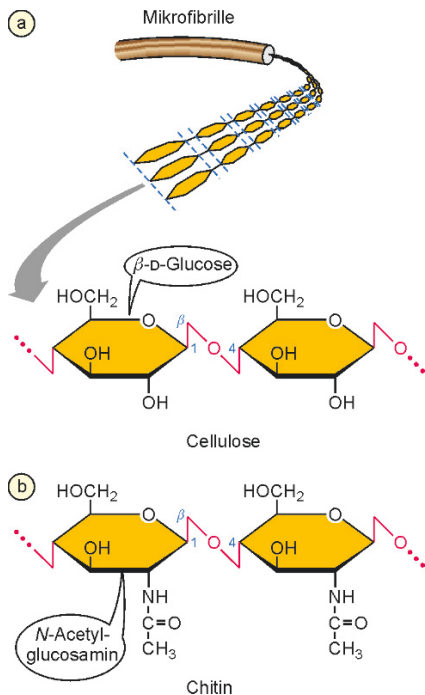
Kohlenhydrate können zu langen **Polysacchariden** kondensieren, die in Pflanzen und Tieren wichtige Speicherfunktionen erfüllen. Pflanzliche **Stärke**, ein Hauptbestandteil unserer Nahrung, ist ein Gemisch aus zwei Glucosepolymeren. Sie besteht zu 20–30% aus **Amylose**, bei der α -D-Glucopyranoseeinheiten α -1,4-glykosidisch zu linearen Polymeren verknüpft sind, die sich schraubenförmig zu einer Helix winden. Auch die Hauptkomponente **Amylopektin** (70–80%) besteht aus α -1,4-glykosidisch verknüpfter α -D-Glucopyranose, die sich allerdings ca. alle 25 Einheiten über eine α -1,6-Bindung verzweigt (Abbildung 2.10). Bei Tieren wird Glucose in Form von **Glykogen** gespeichert: Auch hier sind die Monomere α -1,4-glykosidisch verknüpft und die Ketten über α -1,6-glykosidische Bindungen verzweigt. Glykogen verzweigt sich jedoch häufiger als Amylopektin: Durchschnittlich bei jeder zehnten Einheit findet sich eine α -1,6-Verzweigung.

Polysaccharide sind auch Basis wichtiger Schutz- und Stützstrukturen: Lineare Polymere aus β -1,4-verknüpften β -D-Glucopyranoseeinheiten formieren sich zu **Cellulose**, dem Hauptbestandteil der Pflanzenzellwand. Etwa 150 unverzweigte Polysaccharidketten liegen parallel in einem Bündel, das durch Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. Aus 10^3 bis 10^4 Glucosebausteinen entsteht so eine stabförmige Mikrofibrille von außergewöhnlich hoher Reißfestigkeit (Abbildung 2.11). In pflanzlichen Zellwänden sind Cellulosemikrofibrillen parallel zu einer sperrholzartigen Schichttextur angeordnet, deren Stabilität durch Einlagerung von Lignin – einem weiteren biologischen Polymer – noch beträchtlich erhöht wird. Das Homoglykan **Chitin**, eine wichtige Komponente im Exoskelett von Insekten und anderen Gliedertieren, besteht aus β -1,4-verknüpften D-Glucopyranoseeinheiten, die durch N-Acetylaminogruppen an C2 modifiziert sind.

Die strukturelle Vielfalt der Mono- und Polysaccharide wird noch einmal durch **chemische Modifikation** erhöht (► Tafel A6). Dazu zählt z.B. die Veresterung von Hydroxylgruppen mit Phosphorsäure wie in Mannose-6-phosphat (► Abbildung 19.22) oder durch Schwefelsäure wie im Heparin (► Abschnitt 8.6). **Glykosaminoglykane** sind extrem langkettige Polysaccharide, bei denen nichtglykosidische Hydroxylgruppen durch (acetylierte) Aminogruppen substituiert sind – z.B. Glucosamin und N-Acetyl-D-Glucosamin – oder



2.10 Stärke und Glykogen sind wichtige Speicherpolysaccharide. Stärke (a) ist ein Gemisch aus Amylose und Amylopektin; sie wird in Form cytosolischer Granula – Stärkekörnchen – in pflanzlichen Zellen gespeichert. Glykogen (b) wird bei Mensch und Tier in Organen wie Leber und Muskel als cytosolische Granula gespeichert (► Abbildung 44.2).



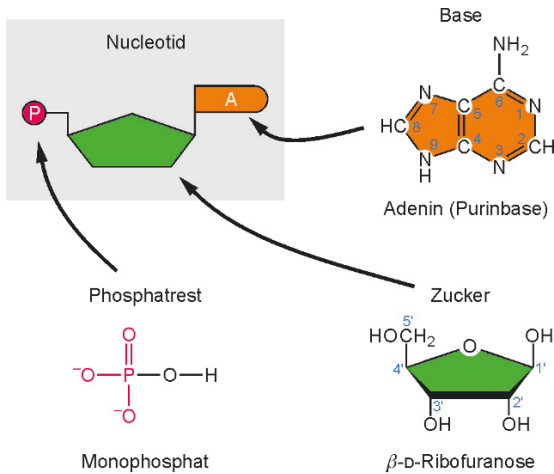
2.11 Cellulose und Chitin sind wichtige Strukturpolysaccharide. Das beim Abbau von Cellulose (a) entstehende Disaccharid heißt Cellobiose. Lagert sich Calciumcarbonat in die lederartige Hülle aus Chitin (b) ein, so entstehen z. B. die gehärteten Panzer der Krebse.

endständige Hydroxyl- zu Carboxylgruppen oxidiert sind, wie z. B. in der Glucuronsäure. Glykosaminoglykane wie **Hyaluronsäure** bilden gallertartige Substanzen mit interzellulärer Klebe-, Schmier- und Kittfunktion (► Abschnitt 8.6). *Der funktionellen Vielfalt von Biopolymeren liegen also die freie Kombination und gezielte Modifikation von Komponenten eines relativ kleinen Repertoires an Grundbausteinen zu Grunde.* Die Natur spielt diese Kombinatorik bei den Kohlenhydraten aus, um eine reiche Vielfalt an Zuckermolekülen mit verschiedensten chemischen Eigenschaften zu generieren. Bei Nucleinsäuren, die wir im nächsten Abschnitt kennen lernen, hat die Linearisierung von Nucleotiden primär die Aufgabe, den Bauplan des Lebens zu codieren.

2.6

Nucleotide sind die Bausteine von Nucleinsäuren

Nucleinsäuren sind die Informationsspeicher der Zellen. Als langkettige Biopolymere bestehen sie aus Nucleotidbausteinen, deren lineare Abfolge den gesamten Bauplan eines Lebewesens codiert. Diese Erbinformation befindet sich bei vielzelligen Organismen größtenteils im Kern von Zellen, daher die Benennung Nucleinsäuren (lat. *nucleus*, Kern). Es

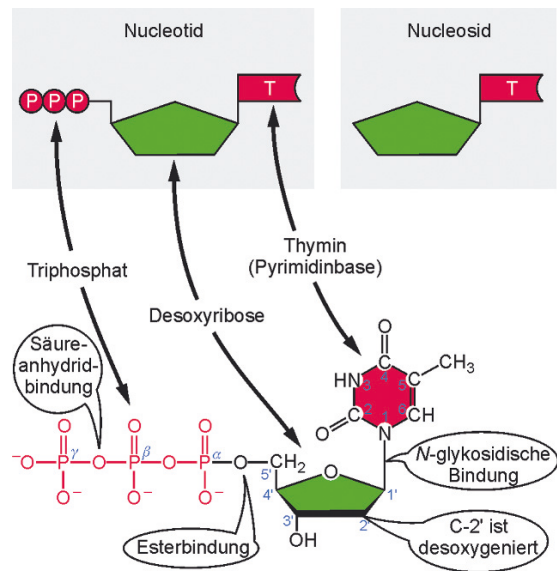


2.12 Nucleotide bestehen aus einer Base, einem Zucker und einem Phosphatrest. Beispielhaft sind hier Adenin als Base und β -D-Ribose als Zucker gezeigt. Um die Ringatome von Base bzw. Zucker zu unterscheiden, werden die Positionen in der Ribose mit einem Hochstrich versehen (sprich: dreistrich, fünfstrich). Das komplette Nucleotid (grau unterlegt) ist hier symbolhaft dargestellt.

gibt zwei Typen von Nucleinsäuren: die **Ribonucleinsäure** oder **RNA** (engl. *ribonucleic acid*), die typischerweise aus vier unterschiedlichen Ribonucleotiden aufgebaut wird, und die **Desoxyribonucleinsäure** oder **DNA** (engl. *deoxyribonucleic acid*), die aus vier verschiedenen Desoxyribonucleotiden besteht (► Tafel A9). In der Zelle verkörpert die DNA den dauerhaften Speicher für die Erbinformation, während RNA meist eine „Arbeitskopie“ der DNA ist. Sie entspricht einer Abschrift von aktuell benötigten Teilinformationen der DNA. **Nucleotide** bestehen ihrerseits aus drei Komponenten: Monosaccharid, Base und Phosphatrest (Abbildung 2.12). Kohlenhydratanteil ist dabei immer eine Pentose, und zwar β -D-Ribofuranose bei RNA bzw. β -D-2'-Desoxyribofuranose bei der DNA. Als Basen dienen Pyrimidine und Purine, d.h. stickstoffhaltige Heterocyclus.

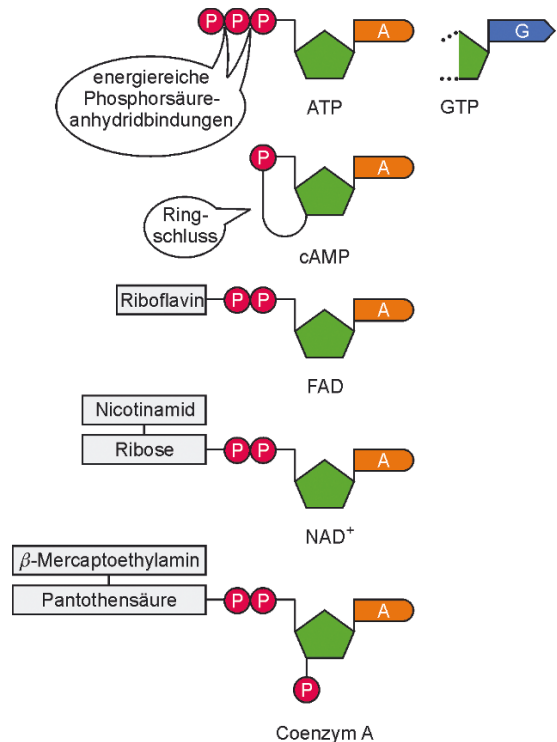
Die **Purinbasen** Adenin (A) und Guanin (G) sind bicyclisch und enthalten vier N-Atome; dagegen bestehen die **Pyrimidinbasen** Cytosin (C), Thymin (T) und Uracil (U) aus einem Ring mit zwei N-Atomen. Adenin, Guanin und Cytosin kommen in beiden Nucleinsäuretypen vor, während Thymin (T) *nur* in DNA und Uracil (U) *nur* in RNA vorkommt. Durch N-glykosidische Verknüpfung einer Base mit der 1'-Position eines Zuckers entsteht ein **Nucleosid**; durch Veresterung der 5'-terminalen Hydroxylgruppe des Zuckers mit Phosphorsäure entsteht daraus ein **Nucleotid**. Je nach Zahl der gebundenen Phosphatreste (maximal drei) unterscheiden wir Nucleosidmono-, -di- bzw. -triphosphate. Für die Nucleinsäuresynthese werden Nucleosidtriphosphate benötigt, also z.B. 2'-Desoxythymidintriphosphat (dTTP) (Abbildung 2.13). Zwischen den einzelnen Phosphatresten wird eine „energiereiche“ Säureanhydridbindung geknüpft (► Abschnitt 3.10).

Nucleotide werden mit Kürzeln bezeichnet, so steht z.B. dTTP für 2'-Desoxythymidintriphosphat oder UTP für Uridin-



2'-Desoxythymidintriphosphat (dTTP)

2.13 Struktur von Nucleosiden und Nucleotiden. Beim Nucleotid 2'-Desoxythymidintriphosphat ist die Base Thymin N-glykosidisch mit dem Monosaccharid β -D-Desoxyribofuranose verknüpft, das wiederum über seine 5'-Hydroxylgruppe mit einem Triphosphatrest verestert ist. Nucleoside bestehen dagegen nur aus Base und Zucker (grau unterlegt).



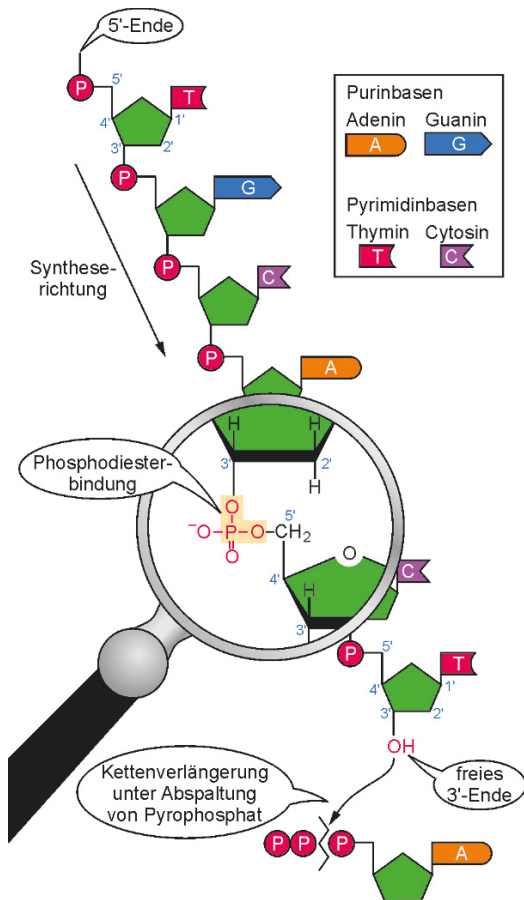
2.14 Wichtige Nucleotide und ihre Derivate (symbolhafte Darstellung). ATP ist der bedeutendste Energielieferant der Zellen (► Abschnitt 3.10).

triphosphat. Sie sind nicht nur Bausteine der Nucleinsäuren, sondern nehmen – oft in modifizierter Form – weitere wichtige Aufgaben wahr: Ribonucleotide wie Adenosintriphosphat (ATP) und Guanosintriphosphat (GTP) dienen als Phosphatgruppenüberträger, cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) als intrazellulärer Botenstoff und Nucleotide wie Nicotinamidadenindinucleotid (NAD^+), Flavinadenindinucleotid (FAD) oder Coenzym A (CoA) als **Cofaktoren** bei enzymatischen Reaktionen (Abbildung 2.14).

2.7

Nucleinsäuren haben eine Direktionalität

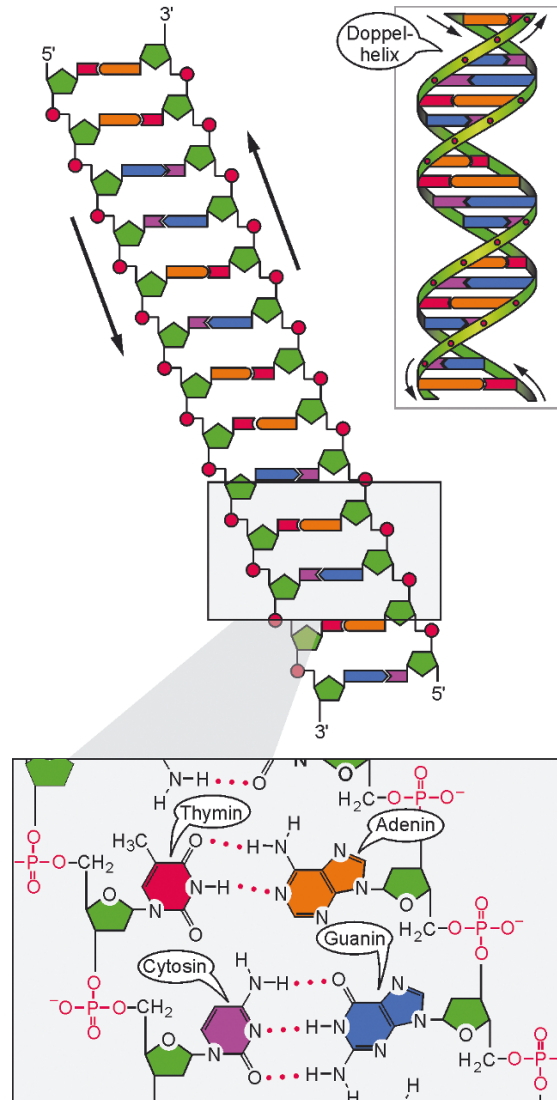
Bei der Nucleinsäuresynthese werden Nucleosidtriphosphate (NTP) zu linearen Polymeren verknüpft (Abbildung 2.15). Generell haben Nucleotide zwei Verknüpfungsstellen, nämlich das phosphorylierte 5'-Ende sowie die freie 3'-Hydroxylgruppe (Abbildung 2.13). Zunächst bildet die 3'-Hydro-



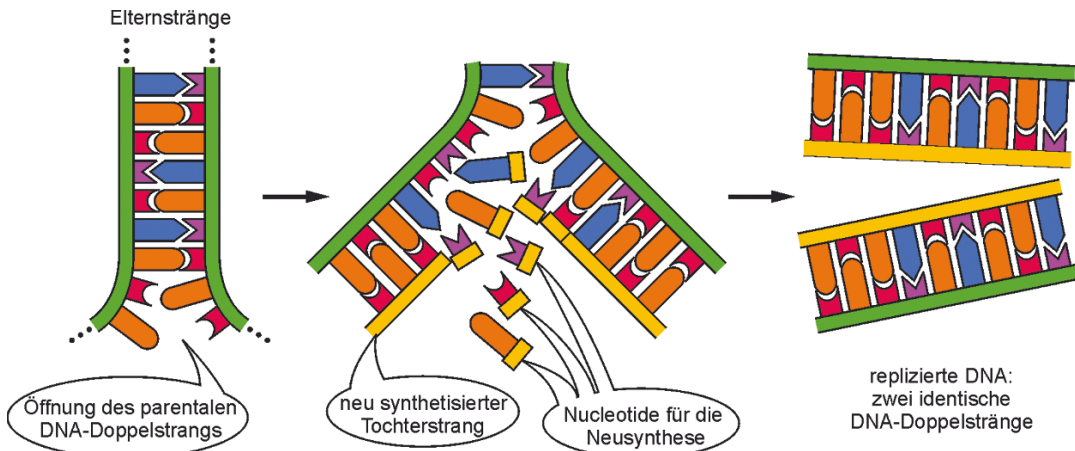
2.15 Polymerisation von Nucleotiden zur einsträngigen DNA-Sequenz 5'-TGCACT-3'. Die Phosphatgruppe zwischen zwei Desoxyriboseresten bildet eine Phosphodiesterbindung.

xylgruppe eines ersten Nucleotids mit der 5'- α -Phosphatgruppe eines zweiten Nucleotids eine kovalente **Phosphodiesterbindung** unter Abspaltung von Diphosphat (Pyrophosphat). Am 5'-Ende trägt das entstandene Dinucleotid eine Phosphatgruppe und am 3'-Ende eine freie Hydroxylgruppe, an der nun die Kettenverlängerung erfolgt: *Nucleinsäuren wachsen in 5'-3'-Richtung und besitzen damit eine Direktionalität.* Man gibt konventionsgemäß die Sequenz der fertigen Nucleinsäurekette im Einbuchstabencode der Basen in 5'-3'-Reihenfolge wieder, z. B. 5'-TGCAC-3'.

Werden nur einige Nucleotide verknüpft, so entstehen **Oligonucleotide**; längere Polymere heißen dagegen **Polynucleotide**. Oligonucleotide, die im Reagenzglas (lat. *in vitro*) her-



2.16 Basenpaarung beim DNA-Doppelstrang. Über Wasserstoffbrücken (•••) assoziiert G spezifisch mit C bzw. A mit T. Der DNA-Doppelstrang bildet eine wendeltreppenartige rechtsdrehende Doppelhelix (oben rechts). Die Orientierung der Stränge ist durch Pfeile angedeutet.



2.17 Semikonservative Replikation. Zur Vereinfachung ist hier nur ein kurzes DNA-Stück mit neun Basenpaaren gezeigt. Die Synthese entlang der „Schienen“ der beiden entwundenen DNA-Einzelstränge führt zu zwei identischen DNA-Doppelsträngen. Diese bestehen aus je einem Elternstrang (grün) und einem neu synthetisierten Tochterstrang (orange) – daher „semikonservative“ Replikation (lat. *semi*, halb).

gestellt werden, spielen eine überragende Rolle in der Forschung sowie in der medizinischen und forensischen Diagnostik (Exkurs 2.2). *Polynucleotide können extrem lang sein: Ein einziges DNA-Molekül in einem Chromosom kann mehr als 100 Millionen kontinuierlich verknüpfte Nucleotide tragen!* Zwei DNA-Stränge, die gegensinnige Orientierungen aufweisen, können sich über Wasserstoffbrücken zwischen ihren Basen zu einem stabilen **Doppelstrang** zusammenlagern (Abbildung 2.16). Dabei assoziiert G spezifisch mit C bzw. A mit T: Wir sprechen von Paaren **komplementärer Basen** oder – nach den Entdeckern – Watson-Crick-Basenpaaren, die miteinander wechselwirken.



Exkurs 2.2: Oligonucleotide in der Forensik

Die **kriminalistische Diagnostik** (Forensik) nutzt molekularbiologische Methoden, um Verbrechen aufzuklären. So können z.B. kleinste Mengen an menschlichem Erbmateriale aus Blut, Haaren oder Sperma, die am Tatort gefunden wurden, mit hoher Sicherheit einem Individuum zugeordnet werden. Dazu werden Sätze von Oligonucleotiden synthetisiert, die als Versatzstücke menschlicher DNA ein „Raster“ vorgeben, innerhalb dessen die gefundene DNA analysiert werden kann (► Abschnitt 22.6). Dazu werden *in vitro* Kopien der gefundenen DNA im vorgegebenen Raster hergestellt, mit molekularen „Scheren“ – Nucleasen – zerlegt und dann elektrophoretisch analysiert. Die dabei entstehenden charakteristischen Muster von **DNA-Bruchstücken** liefern einen genetischen „**Fingerabdruck**“ (engl. *fingerprint*), der praktisch für jeden Menschen anders ausfällt und damit individuell kennzeichnend ist (► Exkurs 22.4). Der Vergleich mit DNA-Mustern, die aus biologischen Proben der Verdächtigen gewonnen wurden, erlaubt die Identifizierung des Täters mit hoher Wahrscheinlichkeit.

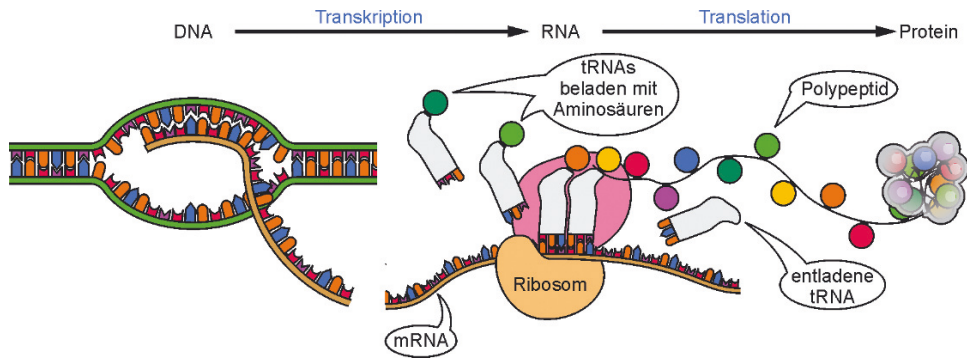
Vor einer Zellteilung muss das Erbmateriale identisch verdoppelt, also repliziert werden. Die Komplementarität der beiden DNA-Stränge lässt dabei eine **semikonservative Replikation**

zu: Mit der Auftrennung des Doppelstrangs und der schrittweisen Synthese von neuen Strängen entlang der beiden vorhandenen „Matrizenstränge“ entstehen zwei identische DNA-Moleküle, die auf die beiden Tochterzellen verteilt werden (Abbildung 2.17).

2.8

Der genetische Informationsfluss läuft von der DNA über RNA zum Protein

Im zellulären „Archiv“ der DNA sind sämtliche Bauanleitungen für Proteine als die ausführenden Werkzeuge der Zelle niedergelegt. Eine solche Bauanleitung wird als **Gen** bezeichnet, die Grundeinheit der Erbinformation: Ein Gen codiert im einfachsten Fall die Sequenz eines Proteins. Eine direkte Übersetzung der Information von der DNA in Proteine ist allerdings nicht möglich; vielmehr treten hier Ribonucleinsäuren als Informationsübermittler in Form von Boten-RNA, kurz **mRNA** (engl. *messenger-RNA*), auf den Plan. Dieser Prozess der Umschrift oder **Transkription** überträgt den DNA-Code getreu in einen RNA-Code, wobei Uracil anstelle von Thymin als komplementäre Base zu Adenin verwendet wird (Abbildung 2.18). *Ergebnis dieser Transkription sind mRNAs als relativ kurze Abschriften von aktuell benötigten Informationen, die gezielt aus dem riesigen Datenfundus der DNA herausgelesen werden.* Bei der nachfolgenden **Translation** wird der genetische Code, der in der mRNA-Sequenz verschlüsselt ist, in die Aminosäuresequenz des gewünschten Proteins „übersetzt“. Dabei codieren jeweils drei aufeinander folgende mRNA-„Buchstaben“ als **Basentriplett** oder **Codon** für eine der 20 verfügbaren Aminosäuren. Zwei weitere RNA-Typen assistieren bei der **Proteinbiosynthese**: Die **Transfer-RNAs**, kurz **tRNAs**, binden jeweils eine Aminosäure, assoziieren mit ihren **Anticodons** aus drei Basen an die ent-



2.18 Fluss der genetischen Information von DNA über RNA zu den Proteinen. Einige Viren nutzen als Erbtäger RNA, die erst in DNA umgeschrieben werden muss, bevor der „normale“ Weg via mRNA beschritten werden kann (► Abschnitt 23.9).

sprechenden Codons der mRNA und reihen so die Bausteine der Proteine nach den Instruktionen der mRNA auf. Die Verknüpfung der Aminosäuren und damit die Montage der Proteine erfolgt an Ribosomen, deren Struktur- und Funktionsträger ribosomale RNAs oder **rRNAs** sind.

Der Weg von der DNA über mRNA-Transkripte bis zu den fertigen Proteinen findet in Säugetierzellen an verschiedenen Stationen statt (Abbildung 2.19). DNA liegt stark kondensiert in Form von **Chromosomen** im Zellkern vor. Dort findet sowohl die Replikation als auch die Transkription statt. Bei der Transkription entsteht zunächst eine komplette Abschrift des betreffenden Gens, die als **prä-mRNA** – also Vorstufe einer mRNA – bezeichnet wird und noch einer „Reifung“ bedarf. Bei dieser Prozessierung werden Zwischensequenzen, kurz **Introns** (engl. *intervening sequences*) genannt, welche die proteincodierenden Abschnitte – **Exons** (*expressed sequences*) – in der prä-mRNA unterbrechen, durch **Spleißen** entfernt. Ebenso werden die 5'- und 3'-Enden der prä-mRNA modifiziert und damit die mRNA transportfähig gemacht (► Abschnitt 17.6). Nach dem Export aus dem Zellkern ins Cytoplasma wird die „gereifte“ mRNA nun an den Ribosomen übersetzt. Das dabei entstehende lineare Polymer aus Aminosäuren – die Polypeptidkette – nimmt im Prozess der Proteinfaltung eine kompakte dreidimensionale Struktur an, wird anschließend oft noch chemisch modifiziert und an den Bestimmungsort des fertigen Proteins inner- oder außerhalb der Zelle verschickt.

falt unterschiedlichster Proteine hervorbringen. Das **humane Genom** – also die Gesamtheit der Erbinformation des Menschen – enthält ca. 21 000 Gene, die für ebenso viele unterschiedliche Proteine codieren. Durch diverse Tricks geht daraus eine noch viel größere Zahl an Proteinvarianten hervor. Die Gesamtheit dieser exprimierten Proteine heißt **Proteom** und umfasst nach (groben) Schätzungen mehrere hunderttausend verschiedene Proteine. Als polymere Makromoleküle entstehen die Proteine durch lineare Verknüpfung der 20 verschiedenen Aminosäuren in präzise vorgegebener Abfolge (► Tafeln A7, A8). Meist nehmen die fertigen Polypeptidketten durch **Proteinfaltung** (► Abschnitt 5.11) eine definierte dreidimensionale Raumstruktur an. Die Proteinviefalt ergibt sich aus der schier unbegrenzten Kombinatorik, mit der die 20 Buchstaben des Proteinalphabets zu „Wörtern“ zusammengesetzt werden können. Das gemeinsame Strukturmerkmal aller **proteinogenen Aminosäuren** ist ein zentrales C-Atom (C_α), um das sich vier Substituenten gruppieren: ein H-Atom, eine Aminogruppe ($-NH_2$), eine Carboxylgruppe ($-COOH$) sowie eine variable Seitenkette ($-R$), die für jede Aminosäure charakteristisch ist (Abbildung 2.20).

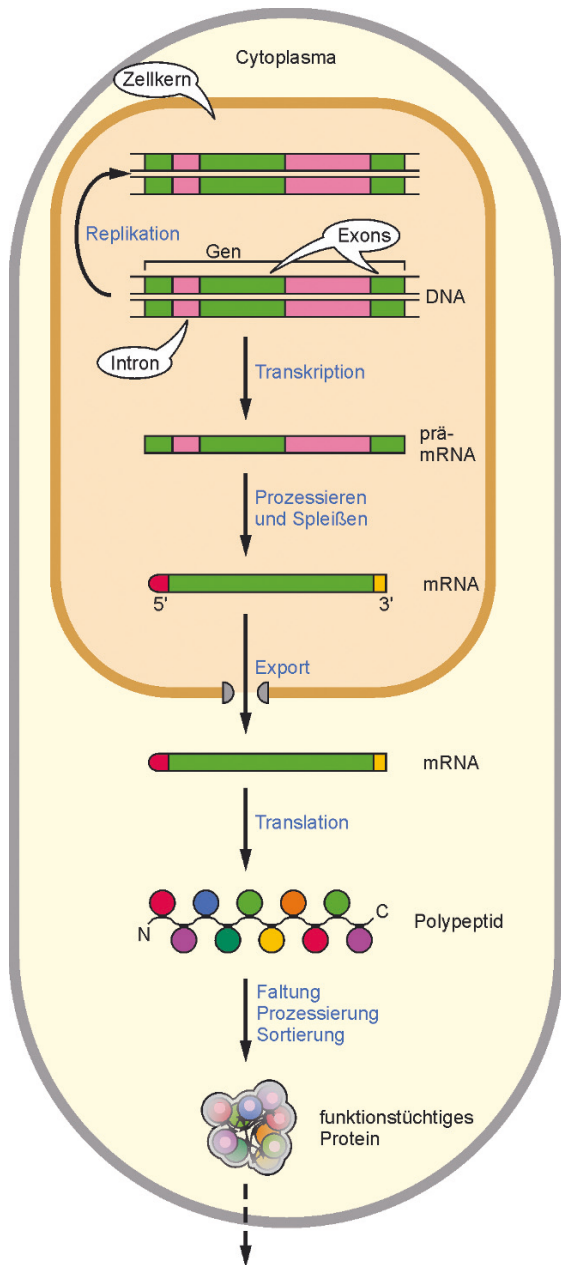
Mit Ausnahme der kleinsten α -Aminosäure, Glycin, die statt einer Seitenkette ein weiteres H-Atom trägt, haben alle proteinogenen Aminosäuren vier unterschiedliche Substituenten an C_α : Sie besitzen damit ein chirales Zentrum und kommen in enantiomeren D- und L-Formen vor (Abbildung 2.21). Biologische Syntheseprozesse sind hochgradig enantioselektiv und liefern Proteine, die ausschließlich aus **L- α -Aminosäuren** bestehen. Im Folgenden beziehen wir uns daher immer – wenn nicht ausdrücklich anders gesagt – auf die L-Form der Aminosäuren. Warum L-Aminosäuren gegenüber ihren D-Enantiomeren in der Evolution von Proteinen bevorzugt wurden, ist bislang nicht geklärt.

Im nahezu neutralen pH-Milieu der Zellen sind Carboxyl- und Aminogruppe(n) von Aminosäuren ionisiert: Die Carboxylgruppe ist deprotoniert und liegt in der Carboxylatform (COO^-) vor, während die Aminogruppe ein Proton zur Ammoniumform ($-NH_3^+$) aufnimmt (Abbildung 2.22). Die Ladungen dieser **zwitterionischen Form** verleihen „freien“ Aminosäuren im Allgemeinen eine gute Wasserlöslichkeit. Im

Der Bausatz der Proteine umfasst 20 Aminosäuren

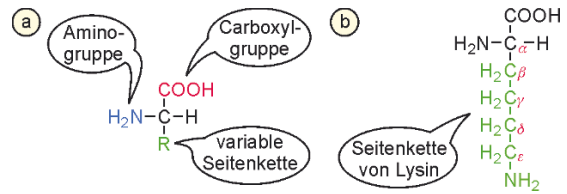
2.9

Der komplette Bauplan eines Menschen ist in 46 riesigen DNA-Molekülen niedergelegt, die mit einem Mini-Alphabet von lediglich vier „Buchstaben“ auskommen. Das Alphabet der **Proteine** (griech. *proteios*, erstrangig) ist dagegen viel komplexer und enthält 20 Standardbuchstaben (Aminosäuren), die – anders als die relativ einförmige DNA – eine Viel-

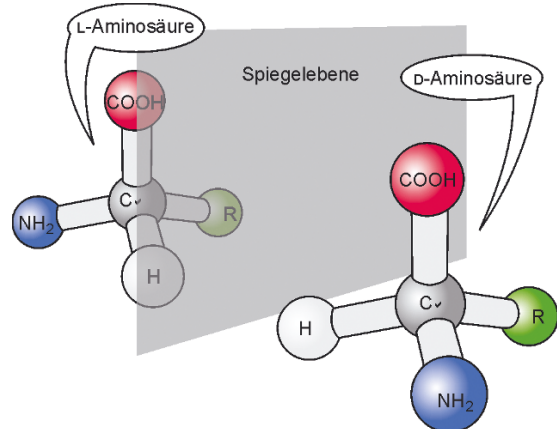


2.19 Weg von der DNA zum Protein. Im Nucleus wird die DNA in prä-mRNA transkribiert, die dann zur fertigen mRNA reift. Nach ihrem Export ins Cytosol wird die mRNA an den Ribosomen in die zugehörige Aminosäuresequenz translatiert. Dabei sorgen aminosäurebeladene tRNAs für die Decodierung der RNA-Sequenz. [AN]

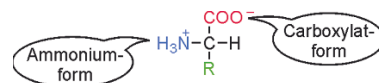
Polymerverbund des Proteins gehen Amino- und Carboxylgruppen unter Wasserabspaltung Peptidbindungen ein, die keine Ladung mehr tragen (Abschnitt 2.12). Der verbleibende Teil wird als **Aminosäurerest** oder einfach nur als „Rest“ bezeichnet; er verkörpert die Seitenkette. *Im Polymer bestimmen die Eigenschaften dieser Seitenketten, ob ein Protein gut oder schlecht wasserlöslich ist.*



2.20 Struktur proteinogener Aminosäuren. Allgemein (a): Das zentrale Kohlenstoffatom wird mit C_α bezeichnet; R (Rest) steht für eine variable Seitenkette. Z.B. werden bei der Aminosäure Lysin (b) die C-Atome der Seitenketten mit C_β , C_γ etc. benannt.



2.21 Enantiomere Formen von α -Aminosäuren. Die L- bzw. D-Form sind durch bloße Drehung nicht zur Deckung zu bringen (► Abbildung 1.10). Das chirale Zentrum ist jeweils das C_α -Atom. Einige bakterielle Peptide enthalten auch D-Aminosäuren, die allerdings *nicht* während der Translation eingebaut werden, sondern erst durch nachträgliche Umwandlung entstehen.

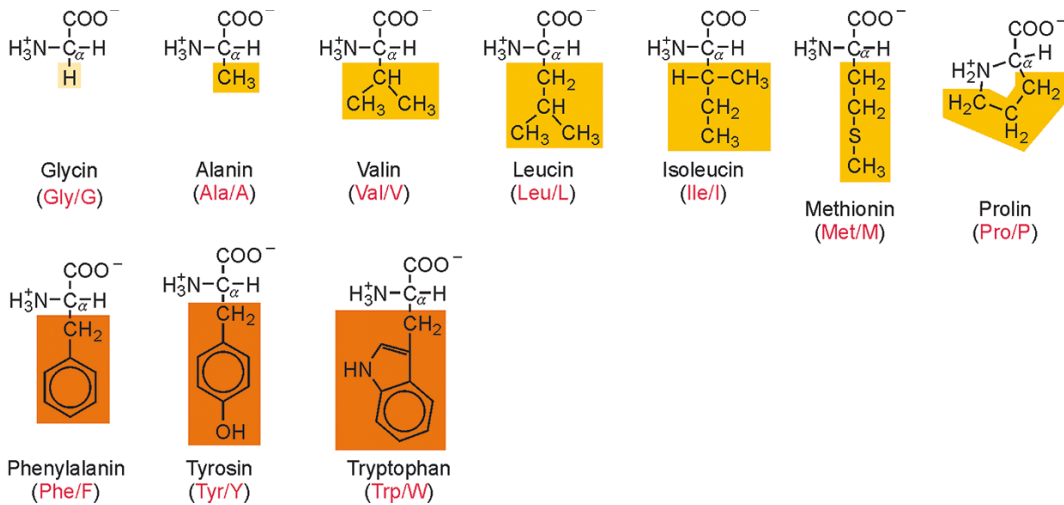


2.22 Aminosäuren als Zwitterionen. Bei physiologischem pH hat die Aminogruppe durch Aufnahme eines Protons die positiv geladene Ammoniumform angenommen, während die Carbonsäuregruppe als negativ geladenes Carboxylat vorliegt.

2.10

Aminosäuren unterscheiden sich in ihren Seitenketten

Proteinogene Aminosäuren werden auch als **Standardamino-säuren** bezeichnet. Ihre Trivialnamen leiten sich mitunter von der Quelle ab, aus der sie erstmals isoliert wurden, so z.B. Asparagin aus Spargel (*Asparagus officinalis*). Häufig werden Aminosäuren durch Kürzel repräsentiert. Beim so genannten **Dreibuchstabencode** werden in der Regel die ersten drei Buchstaben des Trivialnamens angegeben, z.B. „Gly“ für Glycin. Für lange Abfolgen von Aminosäuren wird der **Einbuchstabencode** bevorzugt, z.B. „G“ für Glycin. *Aufgrund ihrer Seitenketten unterscheiden sich Aminosäuren in Größe, Form, elektrischer Polarität bzw. Ladung und chemi-*



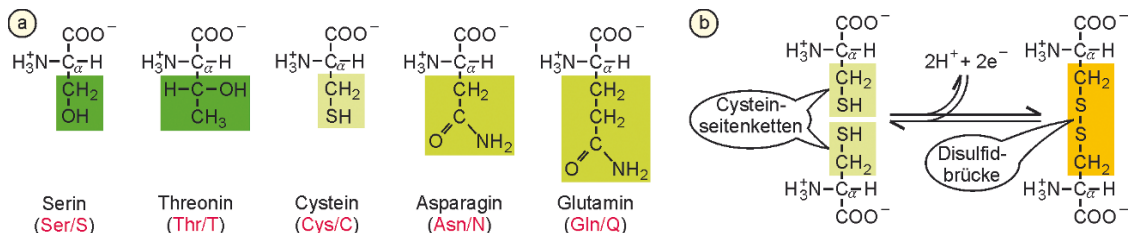
2.23 Aminosäuren mit unpolaren Seitenketten. Glycin trägt ein Wasserstoffatom in der Position der Seitenkette. Sechs Aminosäuren besitzen aliphatische Seitenketten unterschiedlicher Größe und Geometrie; drei Aminosäuren haben aromatische Seitenketten. In Klammern: Drei- bzw. Einbuchstabencode.

scher Reaktivität. Diese Vielfalt auf der Ebene der Bausteine trägt entscheidend zur Proteindiversität bei. Anhand der **Polarität ihrer Seitenkette** werden Aminosäuren in drei große Gruppen unterteilt. Die Hälfte aller Standardamino-säuren trägt eine unpolare Seitenkette (Abbildung 2.23). Diese unpolaren Aminosäuren lösen sich nur schlecht in Wasser und neigen aufgrund des hydrophoben Effekts (► Abschnitt 1.6) zur Aggregation, was wiederum für die Proteinfaltung von erheblicher Bedeutung ist.

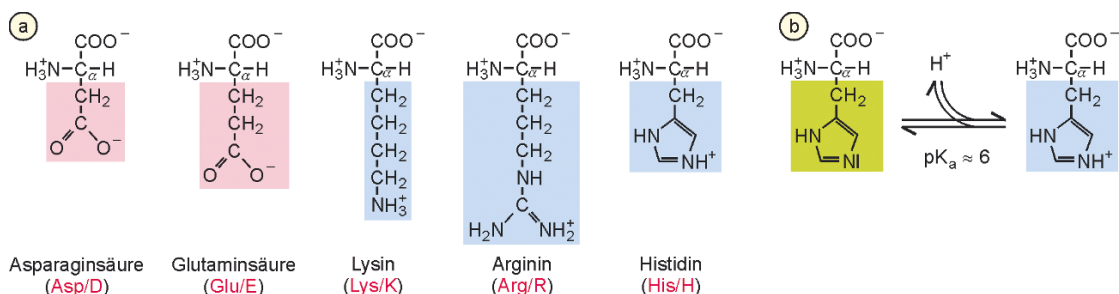
Glycin kommt eine Sonderstellung zu: „Engpässe“ in einer Proteinstruktur lassen oft nur diesen kleinsten Aminosäurerest (H) zu. Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin und Prolin besitzen **unpolare aliphatische Seitenketten**. Dabei unterscheiden sich Alanin, Valin und Leucin lediglich durch die Anzahl der C-Atome in ihren Seitenketten. Leucin und Isoleucin sind Konstitutionsisomere. *Die fein abgestuften Größen der hydrophoben Seitenketten erlauben ein passgerechtes Ausfüllen des kompakten Innenraums von Proteinen* (► Abbildung 5.23). Methionin trägt eine unpolare Thioethergruppe (-S-CH₃) in der Seitenkette. Prolin besitzt als einzige Aminosäure eine sekundäre α -Aminogruppe (-NH-), an der sich die Seitenkette zu einem Pyrrolidin-Heterocyclus schließt. Dies schränkt die Konformationsfreiheit von Prolin ein, was wiederum Auswirkungen auf die Proteinfaltung hat

(► Abschnitt 5.11). Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan tragen große, „sperrige“ **aromatische Seitenketten** (Abbildung 2.23). Aufgrund der Hydroxylgruppe bzw. des Stickstoffatoms sind Tyrosin und Tryptophan aber deutlich weniger hydrophob als Phenylalanin. *Die aromatischen π -Systeme dieser Aminosäuren absorbieren UV-Licht im Bereich um 280 nm, was für den Nachweis von Proteinen bei Trennverfahren nützlich ist.*

Das Quintett Serin, Threonin, Cystein, Asparagin und Glutamin hat **polare, hydrophile Seitenketten**: Ihre funktionellen Gruppen bilden H-Brücken zum umgebenden Wasser. Serin und Threonin tragen eine Hydroxylgruppe an Seitenketten unterschiedlicher Länge (Abbildung 2.24a). Die Hydroxylgruppen sind chemisch reaktiv und spielen oft wichtige mechanistische Rollen, etwa bei der Enzymkatalyse. Asparagin und Glutamin leiten sich von Asparaginsäure bzw. Glutaminsäure ab und besitzen unterschiedlich lange Seitenketten mit je einer ungeladenen Carboxamidgruppe (-CONH₂). Die Thiolgruppe (-SH) verleiht Cystein eine polare Natur. Zwei Cysteine können unter Oxidation ihrer Thiole eine kovalente **Disulfidbrücke** (-C-S-S-C-) ausbilden (Abbildung 2.24b). *Disulfidbrücken sind von großer Bedeutung für die Proteinstruktur, weil sie zusätzliche kovalente Bindungen innerhalb eines Proteins, aber auch zwischen Proteinen ermöglichen.*



2.24 Aminosäuren mit polaren Seitenketten. a) Serin und Threonin tragen eine alkoholische Gruppe, Cystein eine Thiolgruppe, Asparagin und Glutamin eine Carboxamidgruppe. b) Die Thiolgruppen zweier Cysteine können zur Disulfidbrücke oxidiert werden; das entstehende Dimer wird auch Cystin genannt.



2.25 Aminosäuren mit geladenen Seitenketten. a) Asparaginsäure und Glutaminsäure unterscheiden sich durch eine Methylengruppe. Lysin trägt als einzige Aminosäure zwei primäre Aminogruppen in α - bzw. ϵ -Position. Die protonierte Guanidino-Gruppe von Arginin wird durch die Resonanz zwischen Doppelbindung und freiem Elektronen-paar des Aminstickstoffs stabilisiert. b) Der pK_a -Wert der Histidinseitenkette liegt nahe am Neutralpunkt.

Am hydrophilsten sind Aminosäuren mit **geladenen Seitenketten** (Abbildung 2.25a). Die Carboxylgruppen in den Seitenketten der **sauren Aminosäuren** Asparaginsäure und Glutaminsäure sind im physiologischen pH-Bereich deprotoniert und damit negativ geladen. Die ionisierten Formen werden als Aspartat bzw. Glutamat bezeichnet; oft werden diese Namen auch ungeachtet des Ionisierungszustands verwendet. Die Seitenketten **basischer Aminosäuren** sind bei physiologischem pH meist positiv geladen. Lysin trägt eine Amino-, Arginin eine Guanidino- und Histidin eine Imidazolgruppe in der Seitenkette. Die funktionellen Gruppen von Lysin und Arginin sind stark basisch und daher bei neutralem pH immer protoniert. Histidin hat als einzige Aminosäure eine Seitenkette, deren pK_a -Wert nahe am Neutralpunkt liegt: Bei pH 6 sind 50% der Imidazolgruppen von freiem Histidin positiv geladen (Abbildung 2.25b). *Innerhalb eines Proteins vermag die Mikroumgebung den*

effektiven pK_a -Wert verändern und die Imidazolgruppe saurer oder basischer zumachen; daher kann Histidin in katalytischen Reaktionen als Donor bzw. Akzeptor von Protonen dienen.

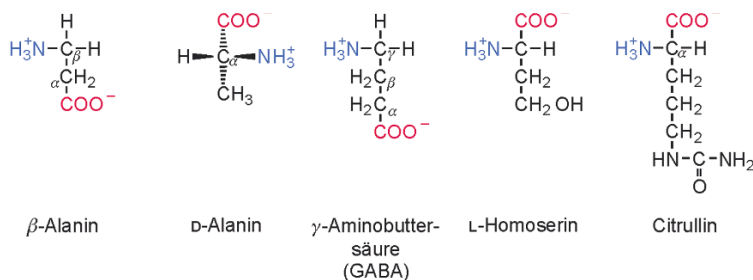
Während Pflanzen und Mikroorganismen meist imstande sind, alle proteinogenen Aminosäuren zu synthetisieren, haben der Mensch und andere Säugetiere dies zum Teil „verlernt“: *Elf nichtessenzielle Aminosäuren können vom erwachsenen Menschen selbst hergestellt werden, während neun essenzielle Aminosäuren mit der Nahrung aufgenommen werden müssen* (► Tafeln A7, A8). Neben den Standardamino-säuren sind noch zwei weitere seltene proteinogene Aminosäuren bekannt: Einige Spezies verwenden die Aminosäuren Selenocystein bzw. Pyrrolysin zur Synthese bestimmter Proteine. Darüber hinaus sind Hunderte von Aminosäuren biologischen Ursprungs bekannt, die *nicht* zu den proteinogenen Bausteinen zählen (Exkurs 2.3).



Exkurs 2.3: Nichtproteinogene Aminosäuren

Die nichtproteinogenen Aminosäuren leiten sich häufig von Standardamino-säuren ab. Einige sind Synthesevorstufen oder Abbauprodukte von proteinogenen Aminosäuren; andere haben eigenständige Aufgaben. Durch Abspaltung der α -Carboxylgruppe von Aspartat entsteht **β -Alanin**, ein Baustein von Coenzym A (Abbildung 2.26). Der inhibitorische Neurotransmitter **γ -Aminobuttersäure** (engl. *γ -amino butyric acid*; **GABA**) wird durch Decarboxylierung von Glutamat gebildet. Anders als bei der „konventionellen“ α -Aminosäure befindet sich hier die Aminogruppe am C_γ -Atom. Das jodhaltige

Schilddrüsenhormon **Thyroxin** leitet sich von der Aminosäure Tyrosin her (► Abbildung 48.9). **Homoserin** ist Zwischenstufe bei der Argininsynthese, und Citrullin, ein Intermediat im Harnstoffcyclus, stammt wiederum von Arginin ab. Eine große Vielfalt nichtproteinogener Aminosäuren findet sich in Pflanzen, wo sie möglicherweise als Abwehrstoffe fungieren; ihre präzisen Funktionen sind oft noch unklar. Einige nichtproteinogene Aminosäuren besitzen die D -Konfiguration: **D -Alanin** und **D -Glutamat** sind Bausteine der bakteriellen Zellwand (► Exkurs 3.1). Diese ungewöhnlichen Enantiomere schützen die Bakterienhülle vor den attackierenden Wirtsenzymen, die nur L -Aminosäuren erkennen.



2.26 Struktur ausgewählter nichtproteinogener Aminosäuren. Nicht aufgeführt ist Sarkosin (*N*-Methylglycin), ein Zwischenprodukt bei der Aminosäuresynthese.

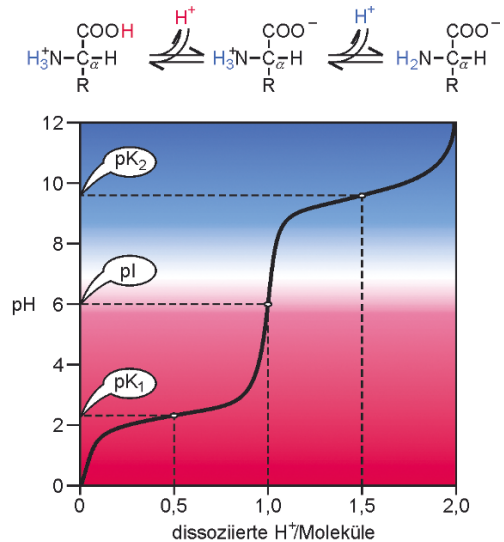
2.11

Aminosäuren wirken als Säuren und Basen

Aminosäuren können gleichzeitig als Säuren *und* als Basen wirken (Abbildung 2.27). Moleküle mit dieser dualen Funktion sind **amphot**er und werden als **Ampholyte** bezeichnet. Dabei wirkt die Aminogruppe als Protonenakzeptor und die Carboxylgruppe als Protonendonator. Sind beide funktionellen Gruppen geladen, spricht man von einem **Zwitterion**.

Anhand der **Titration**skurve von Glycin wollen wir Amphoterie genauer studieren (Abbildung 2.28). Bei niedrigen pH-Werten sind Amino- und Carboxylgruppe voll protoniert: Glycin liegt in seiner kationischen Form ($\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COOH}$) vor. Die Titration mit einer starken Base wie Natriumhydroxid (NaOH) liefert eine Kurve mit drei Wendepunkten: Am Wendepunkt bei $\text{pH}=2,3$ liegen 50% der Moleküle in der kationischen, die anderen 50% in der zwitterionischen Form ($\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COO}^-$) mit einer deprotonierten Carboxylgruppe vor. Der Wendepunkt bei $\text{pH}=9,6$ markiert die Deprotonierung der Aminogruppe: Die Hälfte aller Glycinmoleküle ist von der zwitterionischen in die anionische Form ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$) gewechselt. Definitionsgemäß entsprechen diese beiden Punkte den **pK-Werten** von Carboxyl- bzw. Aminogruppe. Am mittleren Wendepunkt ($\text{pH}=6,0$) ist die erste Deprotonierung weitgehend abgeschlossen, die zweite fängt gerade erst an: Glycin trägt an diesem **isoelektrischen Punkt (pI)** keine Nettoladung ($\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COO}^-$). Eine Aminosäure tritt in wässriger Lösung also nie in ungeladener Form auf. Der pI ist eine Kenngröße von Aminosäuren; im Fall von Glycin liegt er beim arithmetischen Mittel der beiden pK-Werte, also bei ca. 6,0.

Besitzt die Seitenkette einer Aminosäure eine zusätzliche saure oder basische Gruppe, so weist ihre Titrationskurve einen weiteren Wendepunkt auf. In einem Protein sind – abgesehen von den endständigen Aminosäuren – nur die geladenen Gruppen der Seitenketten titrierbar, da α -Amino- und α -Carboxylgruppen miteinander Bindungen eingegangen sind (Abschnitt 2.12). Allerdings sind bei Proteinen kaum noch individuelle Wendepunkte auszumachen, da es fünf Typen ionisierbarer Seitenketten sowie die endständigen



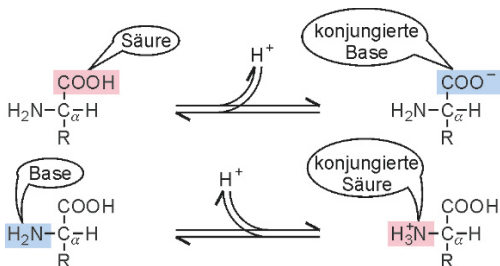
2.28 Titrationskurve von Glycin. Abszisse: Zahl der Protonen pro Glycinmolekül, die durch NaOH-Zugabe dissoziiert wurden. Ordinate: pH-Wert der sauren (rot) bzw. alkalischen (blau) Lösung. Oben: schrittweise Deprotonierung von Glycin (von links).

Amino- und Carboxylgruppen gibt. Darüber hinaus kann die Proteinumgebung den effektiven pK-Wert einzelner Seitenketten, etwa durch elektrostatische Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrücken, verändern. Dagegen ist der isoelektrische Punkt von Proteinen, an dem die gegensätzlichen Ladungen aller sauren bzw. basischen Gruppen ausgeglichen sind, im Allgemeinen gut zu messen. Der **pI-Bereich** von Proteinen ist groß: So haben die stark positiv geladenen DNA-bindenden Histone einen $\text{pI} > 10$, das stark negativ geladene Verdauungsenzym Pepsin hingegen einen $\text{pI} < 1$. Unterschiede in pI-Werten und damit in Nettoladungen bilden die physikochemische Basis für Verfahren zur Trennung von Proteingemischen (► Abschnitt 6.3 ff).

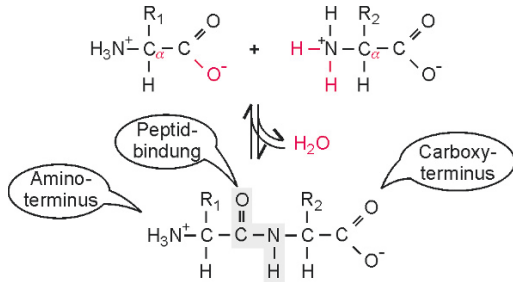
2.12

Aminosäuren sind Glieder einer Polypeptidkette

Die Verknüpfung von Aminosäuren zu polymeren Ketten setzt eine Aktivierung dieser Bausteine unter ATP-Verbrauch voraus (► Abschnitt 18.2). Vereinfachend können wir die Reaktion zwischen zwei Aminosäuren als **Kondensation** beschreiben, wobei die α -Carboxylgruppe einer ersten Aminosäure an die α -Aminogruppe einer zweiten Aminosäure unter Wasserabspaltung bindet. Die resultierende kovalente $-\text{CO}-\text{NH}-$ Verknüpfung ist von der chemischen Nomenklatur her eine Säureamidbindung und wird hier als **Peptidbindung** bezeichnet (Abbildung 2.29). Das entstandene Dipeptid hat einen Amino- und einen Carboxyterminus, an den nun




2.27 Aminosäuren als Ampholyte. Die Säure steht mit ihrer konjugierten Base ($-\text{COO}^-$) bzw. die Base mit ihrer konjugierten Säure ($-\text{NH}_3^+$) im Gleichgewicht.




2.29 Verknüpfung von Aminosäuren zu einem Polymer. Die Peptidbindungen bilden das „Rückgrat“ eines Polypeptids, von dem die Seitenketten R_1 , R_2 etc. wie Rippen abgehen.

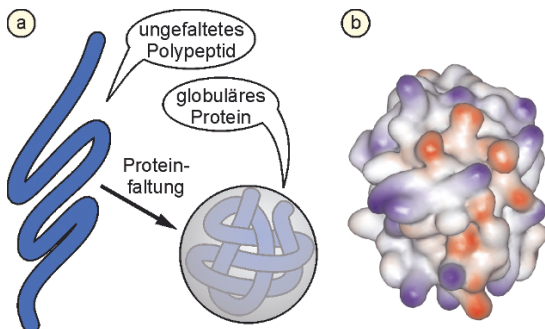
eine dritte Aminosäure angefügt werden kann: *Die Biosynthese von Proteinen schreitet immer vom Amino- zum Carboxyterminus fort, sodass der entstehende Polypeptidstrang eine Direktionalität erhält.* Entsprechend werden **Aminosäuresequenzen** auch immer in dieser Richtung angegeben: $\text{NH}_3^+\text{-Lys-Val-Asp-Ser-COO}^-$ (KVDS) ist von seinen molekularen Eigenschaften her etwas völlig anderes als $\text{NH}_3^+\text{-Ser-Asp-Val-Lys-COO}^-$ (SDVK). Die Aminosäuresequenz eines Proteins wird auch als seine **Primärstruktur** bezeichnet.

Ein Polymer aus einigen wenigen Aminosäuren heißt **Oligopeptid**. Typische Vertreter sind das gefäßerweiternde Hormon Bradykinin mit neun Aminosäureresten oder das etwas längere Glucagon – ein Gegenspieler des Insulins – mit 29 Resten. Ab ca. 50 Resten spricht man von **Polypeptiden** oder Proteinen; allerdings ist der Übergang zwischen Oligo- und Polypeptiden eher fließend. Polypeptide sind zunächst lange „Fäden“, aus denen die Zelle dann „kunstvolles Garn spinnt“: Nach Vorgabe ihrer Aminosäuresequenz und unter der Assistenz von Chaperonproteinen – molekularen „Gouvernanten“ – falten sich Polypeptide zu einer dreidimensionalen Struktur. Am häufigsten sind kugelförmige, **globuläre Proteine** (Abbildung 2.30). Die Kugelform ist Konsequenz des hydrophoben Effekts: *Im Inneren des Proteins kapseln sich die hydrophoben Seitenketten von der wässrigen Umgebung ab, während polare und vor allem geladene Seitenketten*

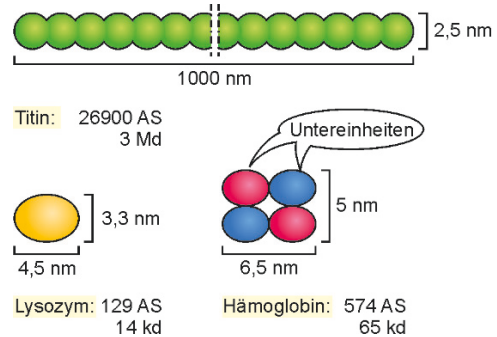
meist an der Oberfläche liegen. Daneben sind auch elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und van-der-Waals-Kräfte bei der **Proteinfaltung** von Bedeutung. **Fibrilläre Proteine** wie das Kollagen , denen mechanische Stütz- und Haltefunktionen in Zellen und Geweben zukommen, besitzen hingegen eine langgestreckte Struktur.

Die Länge von Polypeptiden und damit die Größe von Proteinen ist extrem variabel. Ein kleines Protein wie Lysozym aus Hühner-Eiklar, das die Zellwand von Bakterien auflösen kann, besteht aus 129 Resten und hat eine Molekülmasse von 14 000 Dalton (14 kd) (Abbildung 2.31). Titin aus menschlichem Muskel hat hingegen die wahrhaft „titanische“ Größe von rund 26 900 Aminosäuren mit einer Masse von 3×10^6 Dalton (3 Md). Es besteht aus einem einzigen Polypeptid, das sich zu ca. 300 globulären Abschnitten oder **Domänen** faltet, die perlschnurartig aneinandergereiht sind (Exkurs 9.1). Die **Molekülmasse** eines Proteins lässt sich aus der Anzahl der Reste des Polypeptids multipliziert mit 110 Dalton, der durchschnittlichen Masse eines Aminosäurerests, abschätzen. Das Gros der Proteine hat eine Molekülmasse zwischen 5 und 250 kd. *Proteine bestehen oft aus einem einzigen Polypeptidstrang. Sie können aber auch Multimere* (griech. *meros*, Teil) aus mehreren gleichen (*Homomultimere*) oder unterschiedlichen Polypeptiden (*Heteromultimere*) sein. So ist Hämoglobin , der Sauerstofftransporter in roten Blutkörperchen, ein Heterotetramer, d.h. ein „Vierteiler“ mit je zwei Paaren unterschiedlicher Polypeptide (Abbildung 2.31). Die **Untereinheiten** von Hämoglobin sind *nicht* über Peptidbindungen oder Disulfidbrücken, sondern vornehmlich über ionische Interaktionen und Wasserstoffbrücken miteinander verbunden.

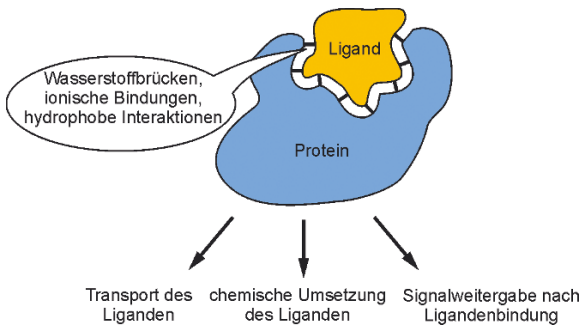
Die ungeheure Vielfalt der Proteine (vgl. Abschnitt 2.9) macht es schwierig, verallgemeinernde Aussagen über ihre Funktionen und Aufgaben zu treffen. *Ein übergreifendes Charakteristikum der meisten Proteine ist, dass sie spezifisch andere Moleküle erkennen und vorübergehend binden können* (Abbildung 2.32). Diese **Liganden** können Proteine, DNA, Polysaccharide, kleinere organische Moleküle, aber auch gasförmige Moleküle oder Metallionen sein. Die spezifische



2.30 Raumstruktur eines Proteins. a) Ein lineares Polypeptid faltet sich zu einer globulären Proteinstruktur. b) Oberflächenkontur des fertig gefalteten Proteins Cytochrom c. Negative (rot) bzw. positive Ladungen (blau) befinden sich auf der Oberfläche der äußerst kompakten, annähernd kugelförmigen Struktur.



2.31 Größe von Proteinen. Hämoglobin besteht aus je zwei α - bzw. β -Untereinheiten mit insgesamt 574 Aminosäureresten (65 kd).



2.32 Molekulare Erkennung durch Proteine. Auf ihrer Oberfläche bieten Proteine dem richtigen Liganden eine optimale Passform an und binden ihn spezifisch und reversibel. Auch van-der-Waals-Kräfte tragen zur Ligandenbindung bei. Exemplarisch sind nachgeschaltete Effekte der Ligandenbindung angegeben.

Bindungsstärke zwischen Protein und Ligand nennt man **Affinität**. Die Erkennung des „richtigen“ Liganden beruht auf seiner strukturellen Komplementarität zum Protein: Er kann – im Gegensatz zu „falschen“ Liganden – die vorhandene Bindungsstelle passgenau ausfüllen. Dabei können Ligand und Protein über Wasserstoff- und Salzbrücken oder hydrophobe Interaktion reversible Bindungen miteinander eingehen. Enzyme können ihre Liganden – hier meist **Substrate** genannt – vorübergehend sogar auch kovalent binden.

Was nach der Ligandenbindung passiert, hängt vom Typ des erkennenden Proteins ab: Transportproteine wie Hämoglobin bringen ihren Liganden O_2 an entfernte Orte. Enzyme wie das Lysozym katalysieren chemische Reaktionen und verändern dabei den gebundenen Liganden. Rezeptorproteine wie z. B. der Rezeptor für den Neurotransmitter Dopamin geben nach Ligandenbindung ein „Signal“ an Zielproteine im Zellinnern weiter. Andere Rezeptorproteine wie der LDL-Rezeptor sorgen für die Aufnahme ihres Liganden in die Zielzelle. Im Fall von LDL (engl. *low density lipoprotein*) werden dabei vor allem Lipide in die Zelle importiert; diesen Biomolekülen wenden wir uns nun zu.

2.13

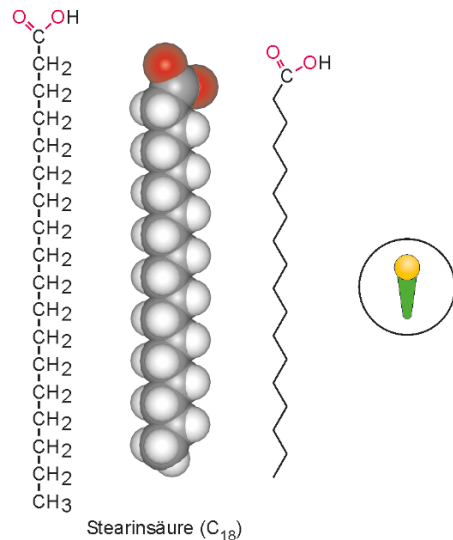
Triacylglycerine sind Prototypen von Lipiden

Die vierte Klasse biologischer Bausteine besteht aus einer heterogenen Gruppe von Molekülen, den **Lipiden** (griech. *lipos*, Fett) . Lipide erfüllen wichtige Aufgaben als Komponenten biologischer Membranen, als Energiespeicher von Reservedepots und als Botenstoffe in der zellulären Kommunikation. Anders als Kohlenhydrate, Nucleotide und Aminosäuren bilden Lipide keine polymeren, kovalent verknüpften Makromoleküle. Ein weiteres übergreifendes Merkmal dieser Stoffklasse ist die schlechte Löslichkeit in Wasser und die gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln; daher wer-

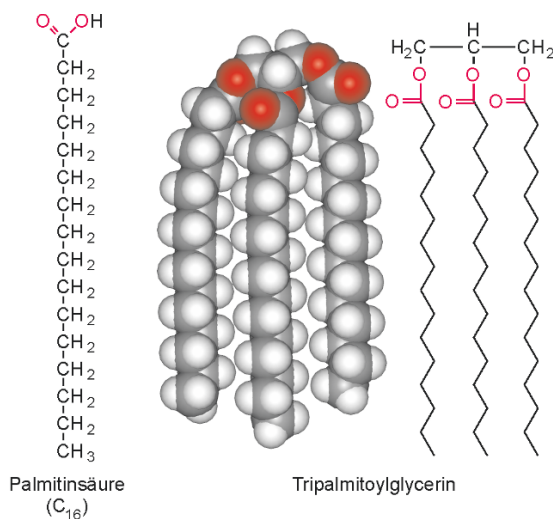
den so unterschiedliche Substanzen wie Fette, Wachse, Öle, Steroide und Isoprenoide unter der Gruppe der Lipide subsumiert (► Tafeln A3, A4). Lipidmoleküle sind oft amphiphil (synonym: amphipatisch; griech. *amphi*, zweiteilig), d. h. sie bestehen aus einem polaren, hydrophilen Teil und einem unpolaren, hydrophoben Teil. Diese **Amphiphilie** ermöglicht Lipiden, im wässrigen Milieu zu hochmolekularen Verbänden wie Membranen oder Micellen zu assoziieren. Um dieses wichtige Phänomen verstehen zu können, befassen wir uns zunächst einmal mit Fettsäuren.

Fettsäuren sind Bestandteile von Speicher- und Membranlipiden. Sie besitzen einen hydrophoben Kohlenwasserstoffkörper und eine hydrophile Carboxyl-Kopfgruppe (Abbildung 2.33). Natürlich vorkommende, **unverzweigte** Fettsäuren haben typischerweise eine gerade Zahl an C-Atomen (C_{16} , C_{18} , usw.). Sind sie **gesättigt**, tragen sie *keine* Doppelbindungen in ihrer Kohlenstoffkette. Die **ungesättigten** Fettsäuren besitzen dagegen eine oder mehrere $C=C$ -Doppelbindungen (► Nomenklatur: Exkurs 45.1). Die Doppelbindungen sind gewöhnlich durch mindestens eine Methylengruppe ($-CH_2-$) getrennt und damit **nicht konjugiert**. Sie liegen im Allgemeinen in der **cis-Konfiguration** vor, d. h. die angrenzenden C-Atome sind gleichseitig orientiert und erzeugen damit einen Knick in der Kohlenwasserstoffkette (siehe unten).

Durch Veresterung dreier Fettsäuremoleküle (Acylreste) mit dem dreiwertigen Alkohol Glycerin entstehen **Fette** oder **Triacylglycerine** (Abbildung 2.34). Viele Triacylglycerine tragen drei identische Acylreste; es gibt aber auch „gemischte“ Typen mit zwei oder drei unterschiedlichen Acylresten. Die Carbonsäuren der Fette haben meist eine Länge zwischen 14 und 24 C-Atomen, wobei C_{16} (Palmitinsäure) und C_{18} (Stearinsäure) beim Menschen dominieren. Der Sättigungsgrad und die Kettenlänge der Acylreste bestimmen wesentlich die

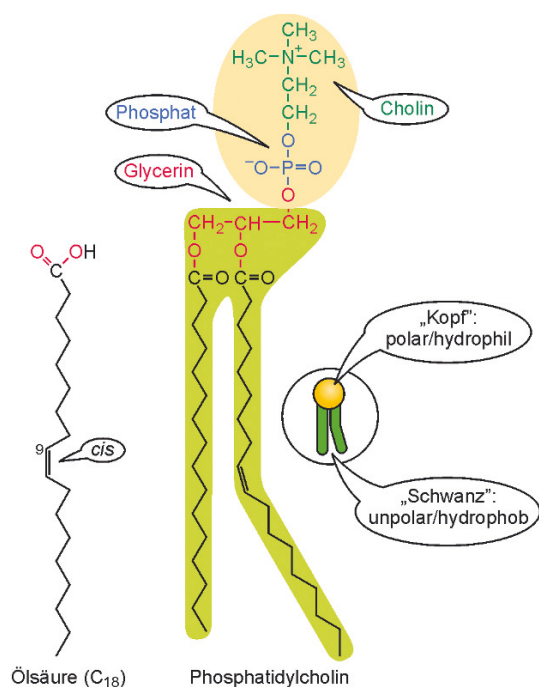


2.33 Struktur einer Fettsäure. Stearinsäure besitzt 18 C-Atome. Strukturformel (links), Kalottenmodell (Mitte) und vereinfachte Darstellung (rechts). Im Kreis: Symbol für Fettsäure.



2.34 Struktur eines Fettmoleküls. Tripalmitoylglycerin im Kalottenmodell (Mitte) und in vereinfachter Darstellung (rechts); zum Vergleich die Strukturformel von „freier“ Palmitinsäure (links).

Eigenschaften der Fette: je kurzkettiger und ungesättigter die Acylreste, desto flüssiger und flüchtiger die Fette. Pflanzliche Fette sind stark ungesättigt und bei Raumtemperatur oft flüssig: Sie werden dann als **Öle** bezeichnet. Durch chemische Hydrierung werden ihre Doppelbindungen zu Einfachbindungen umgewandelt; damit lassen sich Fette künstlich „härten“. Erdnussbutter und Margarine werden so aus Pflanzenölen gewonnen. Im Innern von Fettzellen – den **Adipocyten** – bilden Triacylglycerine kugelförmige Tröpfchen (engl. *lipid droplets*) von bis zu 1 µm Durchmesser.

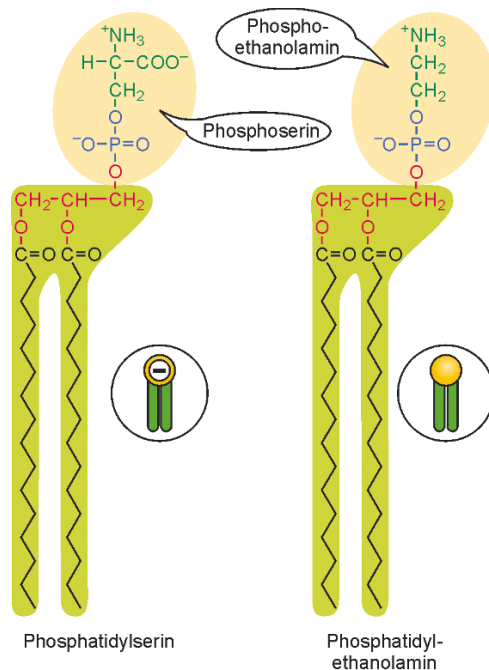


2.35 Struktur eines Phosphoglycerids. Die Strukturkomponenten von Phosphatidylcholin sind farblich hervorgehoben; eine symbolische Darstellung ist rechts gezeigt. Die dargestellten Acylreste sind Palmitat (links) und Oleat (rechts). Die Acylreste können 14 bis 24 C-Atome haben und bis zu 6 Doppelbindungen – typischerweise in *cis*-Konformation – tragen.

Phospholipide und Glykolipide sind Komponenten von Biomembranen

2.14

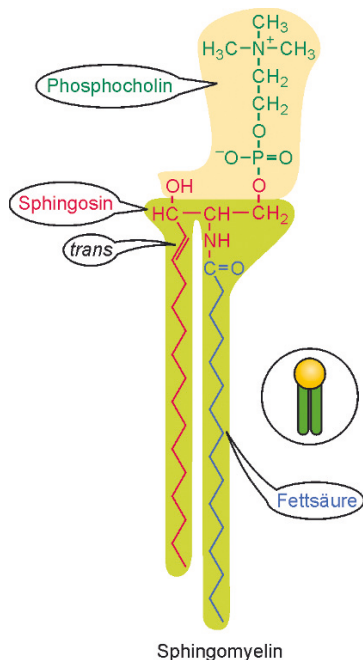
Biologische Membranen sind aus amphiphilen Molekülen aufgebaut, die sich in drei Hauptklassen einteilen lassen: Phospholipide, Glykolipide und Cholesterine. Dabei gliedern sich **Phospholipide** in zwei Untergruppen, nämlich Glycerophospholipide und Sphingophospholipide. Die Glycerophospholipide, meist **Phosphoglyceride** genannt, besitzen ebenso wie Triacylglycerine einen Glycerinrest. Zwei benachbarte Hydroxylgruppen sind wie bei Triglyceriden mit langkettigen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren verestert. Häufige Acylreste sind wiederum Palmitinsäure (C₁₆) sowie Ölsäure (C₁₈), eine einfach ungesättigte Fettsäure. Die dritte Hydroxylgruppe des Glycerinrests ist hingegen über eine Phosphodiesterbindung mit einem Aminoalkohol – Cholin, Serin, Ethanolamin – oder mit einem Polyalkohol wie z.B. Inositol verknüpft. *Der hydrophile Phosphat-„kopf“ und die hydrophoben Acyl-„schwänze“ machen Phospholipide zu Prototypen amphiphiler Verbindungen.*



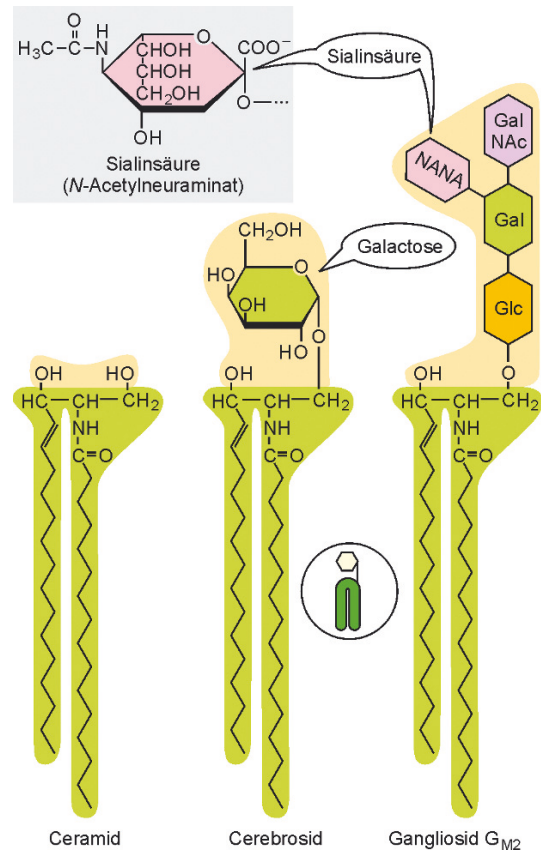
2.36 Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin. Zur Vereinfachung sind hier nur gesättigte Acylreste mit 16 C-Atomen (Palmitat) dargestellt; zugehörige Symbole sind eingekreist.

Wichtige Phosphoglyceride sind **Phosphatidylcholin** (Abbildung 2.35) und **Phosphatidylethanolamin** (Abbildung 2.36). Die positiv geladene Aminogruppe der Aminoalkohole kompensiert dabei die negative Ladung des Phosphatrests: Wir haben es mit zwitterionischen Verbindungen zu tun. Im **Phosphatidylserin** trägt der Serinrest neben Amino- und Hydroxylgruppe auch einen Carboxylatrest, die dem Phosphoglycerid eine negative Nettoladung verleiht. Das ebenfalls negativ geladene **Phosphatidylinositol** (►Tafel A3) kommt nur in kleinen Mengen in Biomembranen vor. Es spielt aber wichtige Rollen als Anker für Membranproteine (►Abschnitt 25.2) und als Vorstufe für biologische Botenstoffe (►Abschnitt 28.7).

Neben den Phosphoglyceriden umfasst die Klasse der Phospholipide als zweite große Gruppe die Sphingophospholipide, meist **Sphingomyeline** genannt. Sie tragen an Stelle von Glycerin ein C_{18} -Sphingosinmolekül. Der Kopfteil von **Sphingosin**, der zwei Hydroxylgruppen und eine Aminogruppe trägt, geht in einen langkettigen, einfach ungesättigten Alkylrest über (Abbildung 2.37). Damit ähnelt Sphingosin strukturell einem Monoacylglycerin mit einem ungesättigten Fettsäurerest, wobei dieser aber in *trans*-Konfiguration vorliegt. Durch Acylierung der freien Aminogruppe und Veresterung der endständigen Hydroxylgruppe mit Phosphocholin entsteht Sphingomyelin. *Trotz struktureller Unterschiede weisen Sphingomyeline und Phosphoglyceride in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften eine verblüffende Ähnlichkeit auf.*



2.37 Chemische Struktur eines Sphingomyelins. An dem Sphingosingerüst (rot) sind eine Phosphocholingroupe (grün) sowie ein Fettsäurerest (Palmitat; blau) via Säureamidbindung fixiert. Im Kreis: Symbol für Sphingomyelin (►Tafel A3).

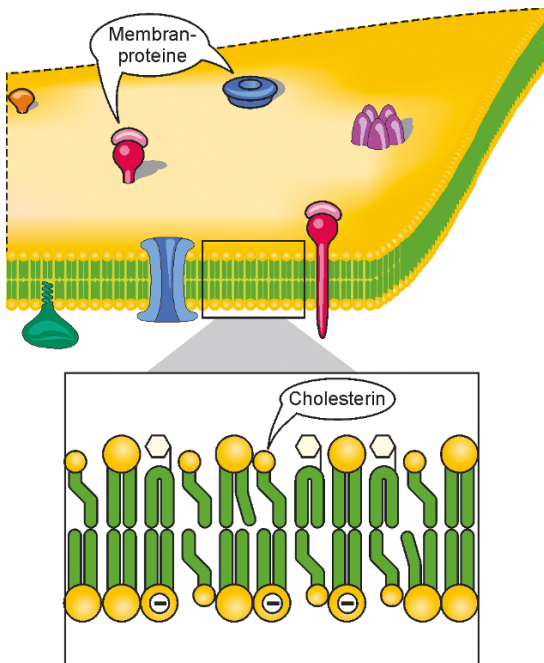


2.38 Struktur der Glykolipide. Von Ceramid leiten sich die einfach bzw. mehrfach glykosylierten Sphingoglykolipide vom Typ der Cerebroside und Ganglioside ab. Gal, Galactose; GalNAc, *N*-Acetylgalactosamin; Glc, Glucose; NANA, Sialinsäure. Im Kreis: Symbol für Glykolipide.

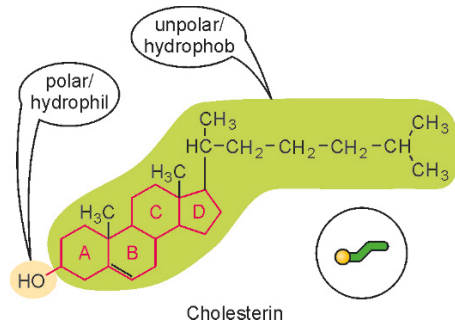
Sphingoglykolipide, kurz **Glykolipide** genannt, verkörpern die dritte wichtige Komponente biologischer Membranen. Grundkörper ist hier das **Ceramid**, das – ähnlich wie Sphingomyelin – ein Sphingosingerüst besitzt, jedoch *keine* Phosphocholingroupe. Durch Glykosylierung von Ceramid entstehen Glykolipide, die einen oder mehrere Zuckerreste tragen (Abbildung 2.38). Die einfachsten Derivate sind die **Cerebroside** mit einem einzelnen Zuckerrest, meist Glucose oder Galactose. Cerebroside, die besonders häufig in den Membranen des Nervensystems vorkommen, sind ungeladen. Durch Addition weiterer, z.T. modifizierter Zuckerreste wie *N*-Acetylgalactosamin (GalNAc) und **Sialinsäure** (engl. *N*-acetylneuraminic acid: NANA), das eine freie Carboxylatgruppe trägt, entsteht das komplexe Gangliosid G_{M1} (Abbildung 2.38). **Ganglioside** sind durch einen oder mehrere Sialinsäurereste negativ geladen; sie kommen gehäuft in der Plasmamembran von Nervenzellen des Gehirns vor und dienen als Vorstufen wichtiger Signalmoleküle.

Lipide organisieren sich spontan zu Membranen

Anders als die zuvor besprochenen Bausteine – Nucleotide, Aminosäuren, Zucker – können sich Lipide zu hochmolekularen Verbänden zusammenlagern, ohne dabei kovalente Bindungen einzugehen. Aufgrund der amphiphilen Struktur haben ihre hydrophilen Kopfgruppen Kontakt mit Wassermolekülen, während ihre hydrophoben Schwanzteile – bedingt durch den hydrophoben Effekt (► Abschnitt 1.6) – miteinander unter Wasserausschluss aggregieren. Dabei bilden die keilförmigen Fettsäuremoleküle sphärische Micellen (► Abbildung 24.2), während sich die röhrenförmigen Phospho- und Glykolipide zu planaren Doppelschichten, den **Biomembranen** (►), formieren (Abbildung 2.39). Die lipophilen Reste interagieren auf der wasserabgewandten Seite und halten den Molekülverband vor allem über hydrophobe Effekte und van-der-Waals-Kräfte zusammen. Die Kopfgruppen an den Oberflächen der Membranschichten bilden Wasserstoffbrücken und gegebenenfalls ionische Bindungen mit dem wässrigen Medium aus. *Biomembranen sind die*



2.39 Struktur einer Zellmembran. Die Plasmamembran besteht aus einer ca. 5–8 nm dicken kontinuierlichen Phospholipiddoppelschicht, die auch Glykolipide und Cholesterin enthält. Membranständige Proteine wie z. B. Enzyme, Pumpen, Kanäle, Träger oder Rezeptoren sind in der Membran verankert.



2.40 Struktur von Cholesterin. Der Steroidgrundkörper ist in rot gezeigt. Zur Vereinfachung ist er hier flach dargestellt (► Exkurs 46.4). Im Kreis: symbolische Darstellung.

„Häute“ der Zellen; sie trennen das Innere vom Äußeren, das Cytoplasma vom Extrazellulärraum.

Ein wesentliches Merkmal biologischer Membranen sind ihre assoziierten Proteine. Diese **Membranproteine** (►) (Abbildung 2.39) können einseitig angelagert und mit Lipidankern in der Membran gehalten werden oder als integrale Membranproteine die Lipiddoppelschicht komplett durchspannen. Biomembranen sind keine starren Gebilde, sondern dynamische und flexible Systeme mit mobilen Komponenten und werden daher modellhaft als **flüssiges Mosaik** (engl. *fluid mosaic*) (►) beschrieben (► Abschnitt 24.6).

Die **Lipiddoppelschichten** biologischer Membranen sind semipermeabel und wirken für polare und geladene Moleküle als Barrieren. Dadurch separieren sie wässrige Milieus mit ganz unterschiedlichen Molekül- und Ionenkonzentrationen. Dies gilt auch für den Binnenraum von eukaryotischen Zellen, wo Membranen abgetrennte Reaktionsräume schaffen. Die dabei entstehenden Zellkompartimente ermöglichen eine effiziente intrazelluläre Arbeitsteilung (► Abschnitt 3.3). Zelluläre Membranen können Einstülpungen oder Abschnürungen ausbilden, was Grundlage des Vesikeltransports ist (► Abschnitt 19.10). Als „Kleber“ fungiert dabei das Lipidmolekül **Cholesterin** (►) (Abbildung 2.40). Mit seinem Steroidgerüst hat es eine völlig andere Grundstruktur als Phospho- oder Glykolipide, teilt aber mit ihnen die Amphiphilie. Cholesterin erfüllt noch weitere Aufgaben: So ist es Ausgangspunkt bei der Synthese von Steroidhormonen, Gallensäuren und Vitamin D (► Abschnitt 46.7).

Damit haben wir einen ersten Überblick über die komplexe Welt der Biomoleküle gewonnen; in späteren Kapiteln werden wir dieses Wissen vertiefen. Zunächst einmal wollen wir der Frage nachgehen, wie aus diesen relativ einfachen Bausteinen eine biologische Zelle als kleinste lebende Funktionseinheit entstehen kann. Dazu machen wir erst einen kurzen Abstecher in die Frühphase des Lebens und dann einen Rundgang durch die Zelle.

Zusammenfassung

- Als „Bausteine des Lebens“ fungieren vier Hauptklassen von **Biomolekülen**: Kohlenhydrate, Nucleinsäuren, Proteine und Lipide.
- **Kohlenhydrate** dienen als Nährstoffe und Energieträger. Ihre Grundbaustoffe, die Monosaccharide, enthalten neben mehreren Hydroxylgruppen entweder eine Aldehydgruppe (**Aldosen**) oder eine Ketogruppe (**Ketosen**). Nach ihrer **Konfiguration** werden Monosaccharide in **D- und L-Enantiomere** unterschieden, wobei die D-Form vorherrscht. **Pentosen** (mit fünf C-Atomen, z.B. Ribose) und **Hexosen** (sechs C-Atome, z.B. Glucose und Fructose) sind die dominierenden **Monosaccharide**. Sie können in linearer Form vorliegen oder einen Ringschluss vollziehen, bei dem eine glykosidische Hydroxylgruppe entsteht. Diese kann mit einer Hydroxylgruppe eines zweiten Monosaccharids eine **O-glykosidische Bindung** eingehen. Prominente **Disaccharide** sind Saccharose und Lactose. Durch lineare, z.T. auch verzweigte Verkettung mehrerer Monosaccharide entstehen **Oligo-** bzw. **Polysaccharide**.
- **Nucleinsäuren** sind die Informationsträger der Zelle. Man unterscheidet Ribonucleinsäuren (RNA) aus **Ribonucleotiden** und Desoxyribonucleinsäure (DNA) mit **Desoxyribonucleotiden** als Einzelbausteinen. Nucleotide sind aus einem Monosaccharid, einer Purin- oder Pyrimidinbase und einem Phosphatrest aufgebaut. Durch Kondensation der 5'-Phosphatgruppe eines Nucleotids mit der 3'-OH-Gruppe eines weiteren Nucleotids entsteht ein Dinucleotid. Die weitere Inkorporation von Nucleotiden erfolgt immer in 5'-3'-Richtung und liefert Oligo- und Polynucleotide.
- Zwei DNA-Stränge können zu einer **Doppelhelix** assoziieren. **Komplementäre Basen** sind dabei Adenin (A) und Thymin (T) sowie Guanin (G) und Cytosin (C); bei RNA ist Thymin durch die Base Uracil ersetzt. Bei der **semi-konservativen Replikation** der DNA dient jeweils einer der beiden Stränge als Vorlage zur Synthese eines neuen DNA-Strangs.
- Bei der **Transkription** wird von der Erbinformation der DNA im Zellkern eine „Arbeitskopie“ in Form von mRNA erstellt. In der **Translation** am Ribosom wird die mRNA in ein Polypeptid übersetzt.
- Die **Proteine** als Werkzeuge der Zelle entstehen durch lineare Verknüpfung aus einem Bausatz von zwanzig verschiedenen **Standardamino-säuren**. Diese bilden durch Kondensation eine **Peptidbindung**; dabei erfolgt die Verknüpfung immer vom Amino- zum Carboxyterminus. Die Abfolge der Aminosäuren in der Peptidsequenz wird als **Primärstruktur** bezeichnet. Oligopeptide sind z.B. Hormone. Längere Polypeptide werden als Proteine bezeichnet und bilden durch Faltung typischerweise **globuläre Strukturen** aus.
- **Lipide** dienen als Energiespeicher (Fett) und als Bausteine biologischer Membranen. Ihr amphiphiler Charakter erlaubt ihnen eine Selbstorganisation in Form von Membranen oder Micellen.
- **Fettsäuren** bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer Carboxyl-Kopfgruppe. Gesättigte Fettsäuren haben keine, ungesättigte Fettsäuren hingegen eine oder mehrere Doppelbindungen. Durch Veresterung von Fettsäuren mit Glycerin entstehen **Triacylglycerine**, die als Fette gespeichert werden.
- **Phospholipide** sind Bausteine von Membranen mit einer hydrophilen Phosphorsäure-Kopfgruppe. Man unterscheidet Phosphoglyceride, Sphingophospholipide und Sphingoglykolipide, die zusammen mit Cholesterin durch nichtkovalente Aggregation zu doppelschichtigen biologischen Membranen assoziieren.

Biochemie

Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler

- Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka,
Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger
Müller-Esterl, W.

2018, XX, 740 S. 1059 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-54850-9