

Auf einen Blick

Über den Autor	11
Einführung	33
Teil I: Alles im Fluss: Stoffwechsel	37
Kapitel 1: Ein paar Gedanken zur Thermodynamik	39
Kapitel 2: Energiegewinnung	45
Kapitel 3: Immer schön angepasst, Stoffwechselphasen	71
Kapitel 4: Stoffwechselregulation, leider nicht ohne Enzymkinetik	81
Kapitel 5: Expressionskontrolle	101
Kapitel 6: Transkription	113
Kapitel 7: Einige einführende Gedanken zu Kohlenhydraten	127
Kapitel 8: Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten	135
Kapitel 9: Stoffwechsel der Monosaccharide in der Leber und im Skelettmuskel	141
Kapitel 10: Regulation der Regulatoren: Insulin, Glucagon und Adrenalin	169
Kapitel 11: Ein kurzer Blick auf Aminosäuren, Peptide und Proteine	177
Kapitel 12: Stoffwechsel von Aminosäuren	189
Kapitel 13: Verdauung von Proteinen, Resorption von Aminosäuren und Stickstoffbilanz	211
Kapitel 14: Proteinsynthese und Proteostase	223
Kapitel 15: Stoffwechsel der Lipide, Grundlagen	255
Kapitel 16: Verdauung und Resorption von Lipiden	265
Kapitel 17: Stoffwechsel der Lipoproteine	273
Kapitel 18: Synthese, Speicherung und Verwertung von Fettsäuren	287
Kapitel 19: Stoffwechsel des Cholesterols	313
Kapitel 20: Stoffwechsel der Pyrimidine und Purine	327
Kapitel 21: Natrium, Kalium und Wasserhaushalt	341
Kapitel 22: Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts	359
Kapitel 23: Spurenelemente	369
Kapitel 24: Vitamine	385
Teil II: Ohne Kommunikation läuft gar nichts: Signaltransduktion	415
Kapitel 25: Arbeitsteilung braucht Koordination, Grundprinzipien der Signaltransduktion	417
Kapitel 26: Ectorezeptoren I: Ligand-aktivierte Ionenkanäle und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	425
Kapitel 27: Ectorezeptoren II: Rezeptorenenzyme, Enzym-assoziierte Rezeptoren, Plattform-bildende Rezeptoren und Zelladhäsionsrezeptoren	451
Kapitel 28: Hormonsystem I: Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis: Schilddrüsenhormon, Steroidhormone und Wachstumshormon	481

14 Auf einen Blick

Kapitel 29: Hormonsystem II: Gastrointestinale Hormone, Gewebshormone, biogene Amine und Lipidmediatoren	515
Kapitel 30: Cytokine und Organokine	531
Teil III: Ganz schön speziell: Biochemische Aspekte der Zell- und Organbiologie	549
Kapitel 31: Zellzykluskontrolle, DNA-Synthese und Apoptose	551
Kapitel 32: Mutation und DNA-Reparatur	573
Kapitel 33: Blut, nicht nur roter Saft	591
Kapitel 34: Immunsystem	609
Kapitel 35: Alles in Bewegung	627
Kapitel 36: Zehn Sternstunden der Biochemie	649
Abbildungsverzeichnis	655
Stichwortverzeichnis	677

Inhaltsverzeichnis

Über den Autor	11
Über den Fachkorrektor	11
Danksagungen des Autors	11
Einführung	33
Was ist Biochemie und wozu braucht man sie?	33
Törichte Annahmen über die Leser	33
Konventionen in diesem Buch	34
Symbole in diesem Buch	35
Wie es weitergeht	36
Nicht nur Dummies machen Fehler	36
TEIL I	
ALLES IM FLUSS: STOFFWECHSEL	37
Kapitel 1	
Ein paar Gedanken zur Thermodynamik	39
Thermodynamisches Gleichgewicht und ΔG	40
Auf Leben und Tod: Das Fließgleichgewicht	41
Den Berg hinaufgehen - Von der Kopplung exergonter und endergonter Reaktionen	42
Kapitel 2	
Energiegewinnung	45
Energie liefern und Leistung erbringen	45
Das ATP-System	48
Energiegewinnung 1, ohne Sauerstoff geht nur mit Zucker	49
Energiegewinnung 2, mit Sauerstoff ist mehr drin	54
Schon immer gab es Links: Pyruvatdehydrogenase-Reaktion, die »link reaction«	54
Citratzyklus	55
Schlappe Ausbeute und ein Problem	58
Die Atmungskette, kontrollierte Wasserstoffverbrennung ohne Knalleffekt	59
Fette Beute, die Gesamtbilanz	68
Wer arbeitet, macht radikale Fehler	69
Gefahr erkannt, Gefahr gebannt	69
Kapitel 3	
Immer schön angepasst, Stoffwechselphasen	71
Wechsel zwischen Überfluss und Mangel	71
Feinschmecker unter den Organen	72

16 Inhaltsverzeichnis

Substratfluss zwischen den Organen	73
Resorptionsphase	73
Postresorptionsphase	73
Festen	74
Hormonelle Regulation	77
Bilanz und deren Messung	78
Exakt aber unpraktisch: Direkte Calorimetrie	78
Fast genau so exakt und alltagstauglich	78
Ganz schön vermassen	79

Kapitel 4 Stoffwechselregulation, leider nicht ohne Enzymkinetik

81

Regulation des Substratflusses	81
Über den Berg kommen, von Katalyse und Enzymen	82
Berechnung der Anfangsgeschwindigkeit	84
Zusammenarbeit ist wichtig	88
Den richtigen Weg einschlagen, Steuerung des Flusses durch Stoffwechselwege	90
Die Weichen stellen, Regulation der Enzymaktivität	91
Regulation der Enzymaktivität I: Schlechte Affinität, aber guter Messfühler	93
Regulation der Enzymaktivität II: Kompetitive Hemmung oder »Reise nach Jerusalem«	94
Regulation der Enzymaktivität III: Es geht auch ohne Kompetition	95
Regulation der Enzymaktivität IV: Reversibler Umbau	98
Regulation der Enzymaktivität V: Viel hilft viel (manchmal)	98

Kapitel 5 Expressionskontrolle

101

Ebenen der Expressionskontrolle	101
Transkriptionskontrolle	102
Angriffspunkte für die Regulation von Transkriptionsfaktoren	103
Regulation der Aktivität von Transkriptionsfaktoren durch kovalente Modifikation	103
Regulation der Aktivität von Transkriptionsfaktoren durch Bindeproteine	105
Zu eng gewickelt – Von DNA, Histon-Modifikation und Co-Regulatoren	106
Optimale Bedingungen schaffen, Regulation der Transkription durch weitere Histon- und DNA-Modifikationen	107
Wegwerfmentalität und Sitzblockade – Von mRNA-Abbau und -Translatierbarkeit	109
Bindung vorne oder hinten, das macht den Unterschied	109
Ziemlich klein, aber ganz schön zerstörerisch, miRNAs	110
Wegwerfmentalität, die Zweite	111

Kapitel 6	Transkription	113
Eine kurze Wiederholung des Grundwissens	113	
Kontrolle des Transkriptionsstarts, der Promotor	115	
Erst mal den Anfang finden, der Minimalpromotor	115	
Loslaufen, kurze Pause und weitermachen – RNA-Synthese durch die RNA-Polymerase II	116	
Nicht immer wieder von null anfangen – Funktion der Transkriptionsfaktoren	117	
Besonderheiten der mRNA-Synthese bei Eukaryonten.....	121	
Schickes Cap: Verändertes 5'-Ende der mRNA.....	121	
Nicht nur »nutzloser Müll«: Introns.....	122	
Ein besonders Ende.....	124	
Kapitel 7	Einige einführende Gedanken zu Kohlenhydraten	127
Wozu braucht man Kohlenhydrate?.....	127	
Ein fauler Kompromiss	128	
Was sind eigentlich Kohlenhydrate?.....	129	
Aufbau und Eigenschaften der Monosaccharide	129	
Warum synthetisieren Zellen Disaccharide?	131	
Ein weiteres Problem mit dem Speichern	132	
Kapitel 8	Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten	135
Verdauen.....	135	
Resorption der Monosaccharide aus dem Darm	136	
Proximaler Nierentubulus, der zweite Darm.....	137	
Unverdaulich, aber trotzdem wertvoll	138	
Kapitel 9	Stoffwechsel der Monosaccharide in der Leber und im Skelettmuskel	141
Glucose-Stoffwechsel in der Leber	141	
Glykolyse	143	
Gluconeogenese, leider nur <u>fast</u> alles andersrum	144	
An die Regeln halten	146	
Pyruvatdehydrogenase, eine besonders wichtige Kontrollstelle	149	
Glykogensynthese	151	
Glykogenabbau	152	
Auch bei Glykogenauf- und -abbau gilt: Nur nicht leerlaufen!	154	
Oxidativer Pentosephosphatweg	155	
Ein fairer Vergleich.....	159	
Heterogenität des Glucosestoffwechsels in der Leber	160	

18 Inhaltsverzeichnis

Stoffwechsel anderer Monosaccharide in der Leber	161
Verwertung von Fructose in der Leber	161
Verwertung von Galactose in der Leber	162
Glucosestoffwechsel im Skelettmuskel	164
Purer Egoismus	164
Regulation der Glucoseaufnahme	164
Abbau bei Energiehunger, Einbau bei Energieüberschuss	166
Anaerob doch nicht so egoistisch?	167

Kapitel 10 Regulation der Regulatoren: Insulin, Glucagon und Adrenalin

169

Regulation der Insulinfreisetzung	169
Synthese und Regulation der Expression des Insulins	172
Synthese des Insulins	172
Regulation der Insulin-Expression	173
Regulation der Glucagonfreisetzung	174
Regulation der Adrenalinfreisetzung	174

Kapitel 11 Ein kurzer Blick auf Aminosäuren, Peptide und Proteine

177

Die Bausteine: Aminosäuren	178
Immer schön der Reihe nach: Primärstruktur von Proteinen	178
Der rechte Dreh oder Zickzack: Sekundärstruktur von Proteinen	180
Ordentlich falten: Tertiärstruktur von Proteinen	182
Gemeinsam noch stärker: Quartärstruktur von Proteinen	183
Analyse von Proteingemischen	184
Bestimmung der Proteinkonzentration	184
Trennung von Proteinen	184

Kapitel 12 Stoffwechsel von Aminosäuren

189

Synthese von Aminosäuren	190
Super simpel: Ammoniak hin- und herschieben	190
Ammoniak einbauen	191
Teil anderer Stoffwechselwege und zwei Extrawürste	193
Abbau von Aminosäuren	194
Am Anfang steht die Scheidung	194
Der Citratzyklus ist die Drehscheibe des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäuren	195
Von ziemlich häufig bis weißer Rabe: Spezielle Abbaewege einiger Aminosäuren und ihre Defekte	198

Entgiftung, die Entsorgung des Ammoniaks	202
Ammoniakentgiftung im Harnstoffzyklus am »Oberrhein«.....	202
Ammoniakentgiftung in der Glutaminsynthetase-Reaktion am »Niederrhein«.....	204
Aminosäuren braucht man nicht nur für die Proteinsynthese.....	206
Ganz schön »nervig«, Aminosäuren und deren Derivate als Neurotransmitter.....	206
Ein paar alte Bekannte sind Kinder von Aminosäuren.....	207
Farbe bekennen	207
Ganz schön bullig: Taurin	208
Kraftmeier	209
Stickstoffsteinbruch.....	210

Kapitel 13 Verdauung von Proteinen, Resorption von Aminosäuren und Stickstoffbilanz..... 211

Schrittweise klein hacken: Proteolyse in Magen und Dünndarm.....	211
Große und kleine Happen: Resorption von Peptiden und Aminosäuren	214
Große Happen: Resorption von Peptiden	214
Kleine Happen: Resorption von Aminosäuren.....	215
Fast ein zweiter Darm: Rückresorption von Peptiden und Aminosäuren in der Niere	216
Bilanz des Aminosäurestoffwechsels	218
Immer schön ausgeglichen: Die Stickstoffbilanz.....	218
Veggi gegen Carnivor, Proteinwertigkeit.....	220
Dem Ribosom Dampf machen, Regulation der Proteinsynthese	220

Kapitel 14 Proteinsynthese und Proteostase 223

Eine kurze Wiederholung des Schulwissens	224
Herstellung der Werkzeuge	224
Struktur und Synthese der Aminoacyl-tRNAs	224
Aufbau und Synthese von Ribosomen	226
Aller Anfang ist schwer, Translationsinitiation	227
Auch die Elongation braucht Hilfsfaktoren	229
Translation hört nicht einfach auf, sie wird beendet	231
Regulation der Translation durch Insulin und Aminosäuren	232
Regulation von TORC-1 durch Insulin	233
Regulation durch Aminosäuren.....	233
Translationshilfsfaktoren als TORC-1-Ziele	234
Translation von sekretorischen Proteinen und Membranproteinen.....	236
Kurze Pause erlaubt den Übertritt.....	236
Co-translationaler Einbau von Transmembranproteinen	237

20 Inhaltsverzeichnis

Protein falten	239
Anstandsdamen verhindern falsche Faltung	239
Peptid-Bindungsverdreher	239
Schweflige Quervernetzer.....	239
Protein zuckern	241
Nur mit Lipid-Flip-Flop: Mechanismus der N-Glykosylierung	241
Teilweise mehr Zucker als Protein: O-Glykosylierung.....	243
Adressaufkleber, Wasserbinder und mehr: Funktion der Glykosylierung	243
Qualitätskontrolle	244
Prozessierung eines speziellen Transkriptionsfaktors	245
Hemmung der generellen CAP-abhängigen Translation	245
Notfalls Notbremse: kontrollierter Zelltod.....	246
Proteinverteilung in der Zelle	248
Vesikulärer Transport zwischen ER, Golgi und Zielmembran	248
Kleiner Grenzverkehr mit Passierschein: Kernimport	250
Coole Jungs und Mädels, die den mitochondrialen Proteinimport stemmen: TOM, TIM, PAM, MIA und SAM.....	252

Kapitel 15

Stoffwechsel der Lipide, Grundlagen 255

Fettsäuren.....	256
Membranlipide.....	256
Spontanes Get-Together.....	258
Ganz schön aggressiv: Überschuss an Fettsäuren stört	
Membranfunktion und muss in inerter Form gespeichert werden.....	259
Isoprenoide und Sterole.....	260
Polyketide	261
Die Angst vor dem anderen und andere Grenzprobleme.....	261
Ein lösbares Löslichkeitsproblem	261
Stoffwechsel nur an der Grenze	263

Kapitel 16

Verdauung und Resorption von Lipiden 265

Verdauung und Resorption von Triacylglyceriden und Phospholipiden	265
Kleinschnippeln	265
Die Bruchstücke aufnehmen	266
Die Kleinen machen's anders.....	269
Verdauung und Resorption von Cholesterolen und Cholesterol	270
Recycling der Gallensäuren	271

Kapitel 17**Stoffwechsel der Lipoproteine 273**

Einteilung, Aufbau und Eigenschaften der Lipoproteine.....	273
Genereller Aufbau der Lipoproteine	273
Unterschiedliche Klassen von Lipoproteinen.....	275
Stoffwechsel und Funktion der Lipoproteine	276
Reise vom Darm zu Peripherie, Chylomikronen	276
Cholesteroltransport vom Darm zur Leber, Chylomikronenreste	278
Recycling und Zwischenspeicherung, VLDL-Synthese in der Leber	279
Abbau der VLDL	280
Schrumpfen oder Verschwinden, Stoffwechsel der IDL.....	281
Cholesterol-Lieferant für periphere Zellen, Stoffwechsel der LDL	281
Reverser Cholesteroltransport, der Job der HDL	282
Vereinfachte Gesamtschau der Aufgaben die Lipoproteine	283
»Gutes« und »böses« Cholesterol im Blut	284

Kapitel 18**Synthese, Speicherung und Verwertung
von Fettsäuren 287**

Aufbau und Mobilisation von Triglyceridspeichern im weißen Fettgewebe	288
Aufbau der Triglyceridspeicher und Regulation der Speicherung	288
Zelluläre Organisation der Triglyceridsynthese.....	291
Abbau der Triglyceridspeicher und Regulation der Mobilisation	292
Verwertung von Fettsäuren zur Energiegewinnung.....	294
Beschränkter Zutritt: Mitochondriale β -Oxidation 1	294
Abwärtsspirale, Mitochondriale β -Oxidation 2	295
Lösbare Probleme: Falsche Doppelbindungen und krumme Zahlen	296
Zubereitung kleinerer Häppchen: Ketonkörper	298
Abbau der ganz großen Brocken: Peroxisomale β -Oxidation.....	300
Zu viel Zucker macht Fett: Fettsäuresynthese.....	302
Wenn das Mitochondrium überläuft: Bereitstellung der Bausteine für die Fettsäuresynthese im Cytosol	302
Aufwärtsspirale: Die Fettsäuresynthase-Reaktion	303
Cis-Doppelbindungen einführen: Desaturasen.....	305
Ein wenig länger geht noch: Elongase.....	306
Monosaccharide und Insulin stimulieren die Fettsäuresynthese	307
Wie Fettsäuren ihr eigenes Schicksal bestimmen: PPARs	309
Fettsäuren verbrennen, PPAR α	310
Fettsäuren einspeichern, PPAR γ	310
Fettstoffwechsel koordinieren, PPAR β/δ	311

22 Inhaltsverzeichnis

Kapitel 19

Stoffwechsel des Cholesterols 313

Endogene Cholesterolsynthese.....	314
Synthese der Grundbausteine	314
Synthese des Sterolgerüsts	314
Cholesterolsynthese ist ganz schön »teuer«	316
Gute Gründe für strenge Kontrolle	316
Ganz schön brutal: Abbau eines wichtigen Synthaseenzyms	317
Wehret den Anfängen: Hemmung der Transkriptionsfaktorprozessierung.....	317
Ab in den Keller: Speicherung als Cholesterolester	318
Gerechte Verteilung: Cholesteroltransport zwischen Organen über Lipoproteine	319
Gut für die Zelle, problematisch für den Organismus: Regulation der LDL-Rezeptorexpression	319
An Absender zurück, reverser Cholesteroltransport	321
Aktiv beladen	321
Cholesterol provoziert eigenen Rausschmiss	321
Physiologische Funktionen von Cholesterol	322
Funktion von Cholesterol als Bestandteil zellulärer Membranen	322
Gallensäuresynthese und Cholesterolausscheidung in der Leber.....	323

Kapitel 20

Stoffwechsel der Pyrimidine und Purine 327

Man muss schon wissen, wovon man redet: Nomenklatur	327
Nucleotidpool, Recycling geht vor!	329
Synthese von Pyrimidin-Nucleotiden	329
Synthese von Purin-Nucleotiden.....	331
Wie das »D« für die DNA-Bausteine gemacht wird.....	334
Nicht erlaubtes dNTP dreht Ehrenrunde	335
Abbau von Pyrimidinen und Purinen	336
Zufuhr über die Nahrung	336
Harnsäure, der Peiniger der Könige	337
Harnsäure: Nur Gefahr oder auch nützlicher Müll?	339

Kapitel 21

Natrium, Kalium und Wasserhaushalt 341

Verteilung von Wasser zwischen Körperkompartimenten	342
Unglaubliche Transportleistung: Die tubuläre Rückresorption von Natrium	342
Zwei Enzyme und zwei Hormone, das RAAS	346
Um die Ecke gedacht: Regulation der Reninfreisetzung.....	346
Kaum zu glauben: Auch hier kann man mal wieder V_{max} und K_m gebrauchen	347
Nicht nur Spannung erhöhen: Wirkungen von Angiotensin II.....	349

Wissenswertes über Aldosteron	350
Aldosteronsynthese	350
Wirkungsmechanismus des Aldosteron	351
Immer muss einer dazwischenquatschen: Das Problem mit dem Cortisol und seine Lösung	352
Hormonelle Regulation des Plasmavolumens	353
Hormonelle Regulation der Plasmaosmolarität	355
Normalerweise wasserdicht, das distale Sammelrohr als Zielstruktur des ADH	355
Pseudonym ist Programm: Vasopressin	356
Ein kurzer Blick aufs Kalium	356
Kaliumhomöostase: Umverteilung und Bilanzierung	357
Das Kaliumparadox der Regulation der renalen Kalium-Ausscheidung durch Aldosteron	357
Kapitel 22	
Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts	359
Calcium, ein »Mangelmengenelement«	360
Regulation des Serumcalcium- und Serumphosphatspiegels durch Parathormon, FGF-23 und D-Hormon (Vitamin D)	360
Parathormonwirkung an der Niere	361
Von hinten durch die Brust ins Auge: Pfeilscharfe Parathormonwirkung am Knochen	364
Indirekte Wirkung des Parathormons über das aktivierte D-Hormon (1,25-Dihydroxycalciferol)	365
Regulation des Phosphathaushalts durch FGF23	366
Bloß nicht an der falschen Stelle ausfallen: Das Calciumphosphat-Problem	367
Kapitel 23	
Spurenelemente	369
Eigentlich gar kein Spurenelement: Eisen	370
Resorption und Recycling des Eisens	375
Regulation der Eisenaufnahme	375
Von RNA-Schleifen, einem alten Bekannten und der Expression der Proteine des Eisenhaushalts	377
Kupfer, ein »Elektronenzwischenlager« in Enzymen	377
Kupferaufnahme und Verteilung	378
Leber als Kupfer-Ausscheidungsorgan	379
Störungen des Kupferhaushalts	379
Molybdän	380
Mangan	380
Zink	381
Chrom	381
Kobalt	382
Selen, der »Schwefelersatz«	382
Nur für die Schilddrüse: Iod	382
Lokal oder systemisch, Fluorid für harte Zähne und feste Knochen	383

24 Inhaltsverzeichnis

Kapitel 24

Vitamine	385
Radikalfänger und Redoxpartner	387
Wasserlöslicher Radikalfänger und Reduktionsmittel: Vitamin C	387
Spezialist für fette Radikale, Vitamin E	390
Elektronenschlepper	392
Riboflavin	392
Eigentlich kein Vitamin: Niacin	393
Gruppenüberträger	396
Das Vitamin des Glucosestoffwechsels: Thiamin	396
Pantothenäsäure, Baustein des Acetyl- und	
Acyl-Gruppenschleppers	398
Pyridoxalphosphat (Vitamin B6), das Vitamin des	
Aminosäurestoffwechsels	399
Folsäure, der C1-Gruppenschlepper	401
Cobalamin, der Spezialist für zwei lebenswichtige Reaktionen	404
Biotin, der CO ₂ -Fänger	406
Vitamin K, noch mal Carboxylierung, aber anders	407
Rezeptorliganden	410
Gute Augen und mehr, Vitamin A	410
Starke Knochen und mehr, Vitamin D	412

TEIL II

OHNE KOMMUNIKATION LÄUFT GAR NICHTS: SIGNALTRANSDUKTION

415

Kapitel 25

Arbeitsteilung braucht Koordination, Grundprinzipien der Signaltransduktion	417
Kommunikation zwischen Zellen und Organen	418
Fast schon wie eine Zelle, Gap junctions	418
Telekommunikation einmal biochemisch	418
Immer noch dicht beieinander, aber klar getrennt und Einbahnstraße	420
Schnell und gezielt oder langsam und diffus	420
Variationen der Hormonidee	421
Selbstmotivation oder Gruppendynamik	421
Signalweiterleitung in der Zelle	421
Second Messenger	421
Kaskaden zur Signalverstärkung und Feinregulation	422
Molekulare Schalter	422
So ähnlich wie Enzyme: Die Eigenschaften von Rezeptoren	423

Kapitel 26**Ectorezeptoren I: Ligand-aktivierte Ionenkanäle und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 425**

Ligand-modulierte Ionenkanäle	425
Triangel: Trimere P2X-Rezeptoren.....	426
Quadrat, tetramere Glutamatrezeptorfamilie.....	427
Pentagon, pentamere Cystein-Schleife-Rezeptoren.....	427
Gemeinsame Merkmale G-Protein-gekoppelter Rezeptoren	428
Klassen der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.....	428
Klasse A der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren	429
Noch mal unterteilt: Klasse B der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren	429
Fallensteller-Pärchen: Die Klasse C der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren	431
Ganz schön bitter und ungekämmt: Klasse F der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.....	432
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind GEFs	432
Man muss abschalten können!	434
Heterotrimere G-Proteine, eine heterogene Großfamilie	436
Ziemlich wichtigste Namensgeber, die α -Untereinheiten	436
Viel zu lange im Schatten der Alphas: Die β/γ -Untereinheiten	437
Adenylylatcyclase hü oder hott: Gs- und Gi-gekoppelte Rezeptoren	438
Proteinkinase A	438
EPAC	439
cAMP-abhängige Ionenkanäle	440
Regulierte Signalabschaltung durch Phosphodiesterasen	440
Ganz schön giftig: Choleratoxin und Pertussistoxin	441
Zwei second Messenger auf einen Streich: PLC β -Signalkette	443
Selbst wieder ein Rezeptorligand, Inositoltrisphosphat.....	443
Neues Lipid in der Membran, DAG	444
Fest in GPCR-Hand: Sehen, Schmecken und Riechen	446
Sehvorgang und Opsinrezeptoren	446
Geschmackssinn: Süß-, Umami- und Bittergeschmack	447
Olfaktorische Rezeptoren	448

Kapitel 27**Ectorezeptoren II: Rezeptorenzyme, Enzym-assoziierte Rezeptoren, Plattform-bildende Rezeptoren und Zelladhäsionsrezeptoren 451**

Direkte second-Messenger-Synthese, Rezeptorguanylylatcyclasen.....	452
ANP-Rezeptoren.....	452
Guanylylatcyclase C	453
Rezeptortyrosinkinasen, die Wachstumsfaktorrezeptoren.....	454
Sich selber auf dem Rücken kratzen ist schwer: Aktivierung der Rezeptortyrosinkinasen durch Rezeptordimerisierung	455

26 Inhaltsverzeichnis

Phosphotyrosine sind neu entstandene Andockstellen in der Plasmamembran.....	456
Typ-2-Rezeptortyrosinkinasen, alles ein wenig anders	460
Aktivierung des Insulinrezeptors.....	461
Insulinrezeptorsubstrate, eine zusätzliche Schaltebene	462
Akt-Kinase als Schlüssel der Stoffwechselregulation durch den Insulinrezeptor	462
Signalabschaltung und -verstärkung.....	464
Negative Rückkopplung und pathologische Insulinresistenz	465
Rezeptor-Serin/Threoninkinasen, die TGF β -Rezeptorfamilie	467
Konstitutiv aktive Typ-II-Rezeptor-Serinkinase phosphoryliert und aktiviert Typ-I-Rezeptor-Serinkinase	467
Kurzer Signalweg: direkte Aktivierung von Transkriptionsfaktoren	468
Obendrein noch ein wenig Tyrosinkinase	469
Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren	469
Ligand-vermittelte Assemblierung des Signalkomplexes an der Plasmamembran	469
Abgeschnittene Lockvögel, die Decoy-Rezeptoren	471
Geschwister und entferntere Verwandte	471
Eigentlich gar nicht signalgebender Rezeptor, sondern Co-Ligand, der IL-6-Rezeptor.....	472
GP130 ist der eigentliche signalgebende Rezeptor.....	472
Plattformbildende Rezeptoren	474
IL-1 β -Rezeptorsignalkette	474
Ist das eine Buche oder eine Eiche? Egal! Es ist ein Baum! Mustererkennungsrezeptoren	475
Ziemlich kluger Widerspruch, die Signalwege des TNF α -Rezeptors 1	476
Klebeprotein oder Rezeptor?.....	478
Integrine und Fokale-Adhäsionskinasen in Epithelen	478
Integrine und Fokale-Adhäsionskinasen in mobilen Zellen.....	478

Kapitel 28

Hormonsystem I: Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis: Schilddrüsenhormon, Steroidhormone und Wachstumshormon

481

Grundprinzip des hypothalamisch-hypophysären Systems zur Kontrolle peripherer endokriner Organe.....	482
Hypothalamisch-hypophysäre Kontrolle der Schilddrüsenhormonproduktion.....	483
Releasing-Hormon aus dem Hypothalamus: TRH.....	483
Stimulations-Hormon aus der Hypophyse: TSH	484
Stimulation der peripheren Hormonbildung und Rückkopplungsschleife	484
Schilddrüsenhormonsynthese.....	485
So unnötig wie ein Kropf.....	487
Hauptsächlich proteingebunden, Plasmapool der Schilddrüsenhormone.....	487

Wirkung der Schilddrüsenhormone	488
Unterschiedliche Rezeptoren für gewebespezifische Wirkung	488
Nicht auf dem üblichen Weg: Schilddrüsenhormonwirkung ohne nucleäre Rezeptoren	490
Regulation der Hormonaktivität in der Zelle: Deiodasen	490
Inaktivierung und Abbau von Schilddrüsenhormonen	491
Allgemeines zu Steroidhormonen	492
Problematische Doppelfunktion: Die Glucocorticoide	493
Wer ist der Boss? Hypothalamus und Hypophyse oder Entzündungszelle	493
Regulation mit Star: Cortisol synthese in der Nebenniere	495
Wirkung von Cortisol	497
Gleiches Prinzip bei Mann und Frau: Regulation der Geschlechtshormonproduktion	499
Der erste Kuss: Kisspeptin	500
Activin gegen Inhibin in der Hypophyse	500
Regulation der Geschlechtshormonproduktion beim Mann	501
Testosteronsynthese	501
Geschlechtshormon-Regelkreise und -Wirkung beim Mann	503
Regulation der Geschlechtshormonproduktion bei der Frau	503
Zyklusphasen	503
Abbau männlicher und weiblicher Geschlechtshormone	508
Hormon und hypophysäres Stimulations-Hormon: Das Wachstumshormon	510
Klassischer hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis mit Leber als endokrinem Organ	511
Regulation der Wachstumshormonfreisetzung durch Ghrelin, das Hungersignal	511
Komplexe periphere Regulation, das IGF-System	512
Wachstumshormon im strengen Sinne	513
Wachstumshormon in der Stoffwechselregulation	513
Kapitel 29 Hormonsystem II: Gastrointestinale Hormone, Gewebshormone, biogene Amine und Lipidmediatoren	515
Von saurem Segen, Pankreassäften und Gallenblasenzuckungen: Gastrointestinale Hormone	516
Gastrin	516
Sekretin	517
Cholecystokinin	517
Hauptsächlich lokal wirksam, Kinine	518
Biogene Amine	519
Catecholamine	519
Histamin	520
Serotonin	521

28 Inhaltsverzeichnis

Eikosanoide und andere Lipidmediatoren	522
Arachidonsäure	522
Prostanoide, die Cyclooxygenase-Produkte	523
Cyclooxygenasen sind wichtige Zielstrukturen für die Pharmakotherapie	525
Pro-inflammatorische Lipoxygenaseprodukte: Leukotriene	526
Entzündung hört nicht einfach auf: Lipoxine und andere antiinflammatorische Lipidhydroperoxidderivate	528
Endogenes Haschisch: Endocannabinoide	528
Sphingolipid-Derivate als Signalsubstanzen	529

Kapitel 30

Cytokine und Organokine

531

Cytokinfamilien	532
IL-1-Familie, die Zellschädigungssignale	532
TNF-Familie, die gnädigen Killer	533
TGF β -Cytokin-Familie	533
Klasse-I- und Klasse-II-Cytokin-Familien	534
IL-17-Cytokinfamilie	534
Eine Einteilung, die es eigentlich gar nicht geben darf	535
Sauerstoffhunger, Regulation der Erythropoietinexpression als »Organokin« der Niere	535
Fett oder nicht fett, Adipokine	537
Leptin	537
Adiponectin	539
Hepatokine	540
Adropin	540
FGF21	541
Fetuin A	542
Das Fett gerecht verteilen: Angiopoietin-like-Proteine	543
Kontrolle der Muskelmasse: Myokine, Osteokine und noch ein Hepatokin	544
Myostatin und Follistatin, Regulation des Muskelabbaus	545
Kooperation beim Muskelaufbau: IL-6 und Osteocalcin	545
Hey Leute, ich arbeite: Irisin, Cathepsin B, β -Hydroxybutyrat und Lactat als Aktivitätsbotschafter des Muskels	546

TEIL III

GANZ SCHÖN SPEZIELL: BIOCHEMISCHE ASPEKTE DER ZELL- UND ORGANBIOLOGIE

549

Kapitel 31

Zellzykluskontrolle, DNA-Synthese und Apoptose

551

Zellzyklusphasen	552
Kontrolleure des Zellzyklus: Cycline und Cyclin-abhängige Kinasen	552
Wachstumsfaktor-abhängiger Übertritt über den Restriktionspunkt	553
Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser: Zusatzkontrolle durch CDK-Inhibitoren	555

Verdopplung der Erbinformation, die DNA-Synthese	556
Schulwissen, kurz wiederholt	556
Die DNA-Synthese wird schon in der G1-Phase vorbereitet	557
Knotenbildung verhindern: Topoisomerasen	558
Aufbau der Replikationsgabeln und DNA-Synthese	558
Überprüfung und Teilung, die G2- und M-Phase	566
Qualitätskontrolle während des Zellzyklus	567
Ein Transkriptionsfaktor als Not-Aus-Schalter	567
Letzter Ausweg, Apoptose	568
Intrinsischer Weg	569
Extrinsischer Weg	569
Gemeinsame Endstrecke	569
Labiles Gleichgewicht zwischen Leben und Tod	569
Kapitel 32	
Mutation und DNA-Reparatur	573
Mehr oder weniger schlecht, zwei Seiten der Mutation	573
Von Katastrophe bis unbemerkt, Arten der Mutation	574
Zufällig oder gerichtet, das ist hier die Frage	577
Nicht nur Geschichte	577
Gefährliche Abwehr, Aktivierung von Mutagenen durch Fremdstoff-metabolisierende Enzyme	577
DNA-Reparatursysteme	579
Trotz Proofreading, Fehler bei der Replikation und ihre Korrektur	579
Was, wenn eine Base einfach runterfällt, AP-Sites	581
Verbogene Basen in der DNA	581
Größter Feind von innen, DNA-Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies	582
DNA-Alkylierung, von BER, Vitamin C und Selbstmordenzymen	584
Waffe gegen UV-Schäden und Bulky-Adducts,	
Nucleotide-Excision-Repair	585
Immer ein Problem: Doppelstrangbrüche	587
Kapitel 33	
Blut, nicht nur roter Saft	591
Sauerstoff- und CO ₂ -Transport	591
Mehr geht fast nicht, der Erythrocyt als Hämoglobintransporter	591
Hämoglobin, das Musterbeispiel für relaxte Kooperativität	592
Kopplung von Sauerstoffabgabe und CO ₂ -Aufnahme und umgekehrt	593
Sauerstoffversorgung des Fetus, ein besonderes Hämoglobin	594
Ein Nachteil als evolutionärer Vorteil	595
Falscher Partner und oxidiertes Eisen, Vergiftung des Hämoglobins	597
Stofftransport	598
pH-Homöostase	598
Hämostase	600
Zell-vermittelte Hämostase	600
Humorale Hämostase	604

30 Inhaltsverzeichnis

Kapitel 34

Immunsystem

609

Humorale angeborene Immunabwehr, das Komplementsystem	610
Komplementaktivierung über den alternativen Weg	610
Gemeinsame Endstrecke: Der Membran-Angriffs-Komplex	611
Die klassische und Lectin-vermittelte Aktivierung	611
Nicht nur Überbleibsel, die Anaphylatoxine C3a und C5a	611
Humorale adaptive Immunabwehr, die Antikörper	612
Ein vierkettiges Ypsilon	613
Immunglobulinklassen: Nur die schweren Ketten unterscheiden sich	614
Grobe Verletzung eines Dogmas erlaubt Antikörpervielfalt	614
Selektion der passenden Antikörper-produzierenden Zellen	617
Zelluläre angeborene Immunabwehr	618
Fremdes erkennen	618
Wege der Verteidigung, (1) Oxidantien	619
Wege der Verteidigung, (2) Phagocytose	620
Wege der Verteidigung, (3) Abwehrenzyme und Peptide	620
Wege der Verteidigung (4), professionelle Killer	621
Zelluläre adaptive Immunabwehr, T-Lymphocyten und T-Zellrezeptoren	621
Aufbau der T-Zellrezeptoren	621
Auf dem Teller präsentiert und nicht ohne fremde Hilfe, MHC-Komplexe und Co-Rezeptoren	622
Selektion funktioneller T-Lymphocyten	623
Den anderen Dampf machen: T-Helferzellen	623
Wie NK-Zellen, nur spezifisch: Cytotoxische T-Zellen	623
Auswanderung ins Gewebe	624

Kapitel 35

Alles in Bewegung

627

Extrazelluläre Matrix	628
Fibrilläre Collagene	628
Nicht-fibrilläre Collagene und multiadhäutive Proteine	630
Wasserbindende Komponenten der extrazellulären Matrix	630
Cytoskelett	632
Intermediärfilamente	632
Actinfilamente	633
Mikrotubuli	635
Motorproteine	636
Kinesine	636
Dynein	637
Myosine	638
Muskelkontraktion	640
Struktur der kontraktilen Einheit im Skelettmuskel	640
Ein paar kurze Gedanken zur Ökonomie	642

Elektromechanische Kopplung.....	642
Fast genauso, der Herzmuskel.....	643
Auch mit cytosolischem Calcium, aber anders: Regulation der Kontraktion im glatten Muskel	644
Kapitel 36	
Zehn Sternstunden der Biochemie	649
Top 1	649
Top 2	650
Top 3	650
Top 4	650
Top 5	650
Top 6	651
Top 7	651
Top 8	651
Top 9	652
Top 10	652
Abbildungsverzeichnis.....	655
Stichwortverzeichnis	677