

Biomoleküle – Bausteine des Lebens

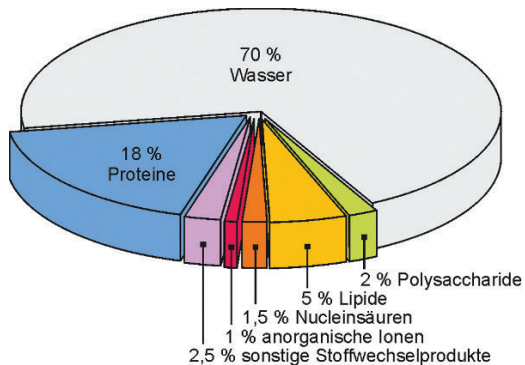
Kapitelthemen: 2.1 Hauptklassen der Biomoleküle 2.2 Monosaccharide 2.3 Aldohexosen 2.4 Disaccharide 2.5 Polysaccharide 2.6 Aufbau von Nucleinsäuren 2.7 Polynucleotide 2.8 Genetischer Informationsfluss 2.9 Aufbau von Proteinen 2.10 Aufbau von Aminosäuren 2.11 Aminosäuren als Ampholyte 2.12 Peptidbindungen 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.

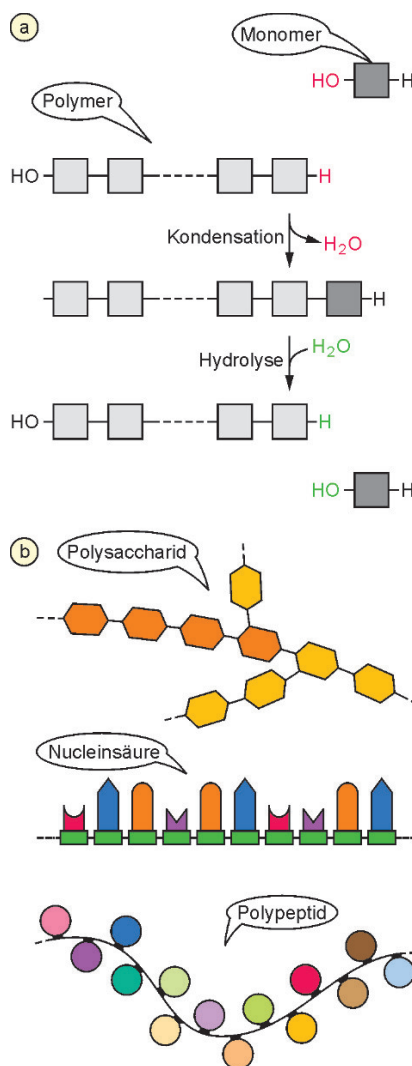
Vier Klassen von Biomolekülen dominieren die Biochemie

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^- 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!

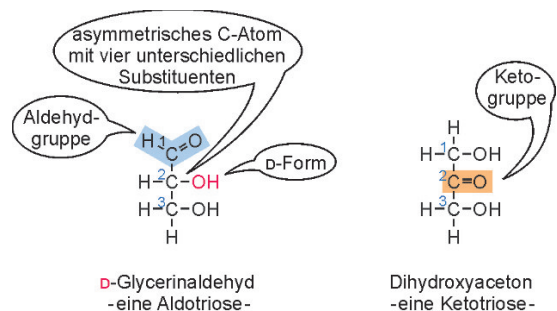
Monosaccharide sind relativ einfach gebaut: Ihre Grundformel ist $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$ – daher „Kohlenhydrat“ – wobei $n \geq 3$ ist. Monosaccharide mit drei C-Atomen werden als **Triosen** bezeichnet; entsprechend enthalten Tetrosen vier, Pentosen fünf, Hexosen sechs, Heptosen sieben C-Atome. 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

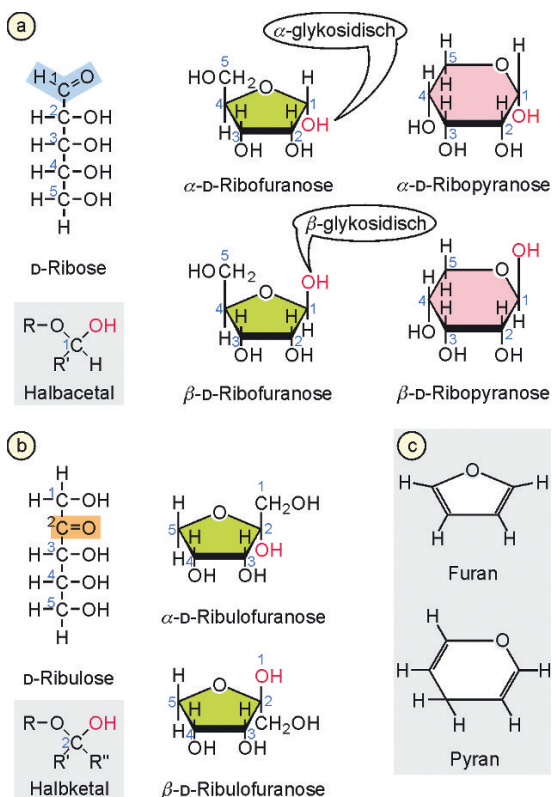
2.2

Monosaccharide sind die Grundbausteine der Kohlenhydrate

Grundeinheiten der Kohlenhydrate $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$ 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 Bezifferung 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 seltenere *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.

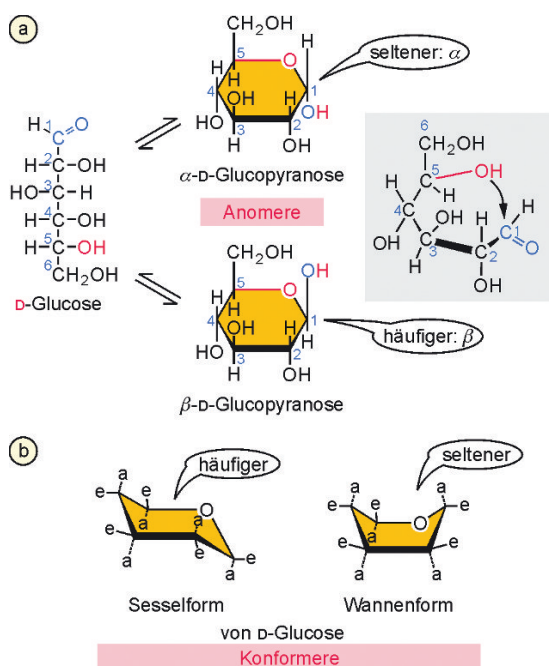
und daher **Furanosering** heißt (Abbildung 2.4). Dabei wird kein Wasser abgespalten; vielmehr entsteht an C1 ein asymmetrisches C-Atom, dessen Hydroxylgruppe zwei Orientierungen einnehmen kann: α - bzw. β -Stellung. Die neu entstandene **glykosidische Hydroxylgruppe** an C1 ist – im Unterschied zu den 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

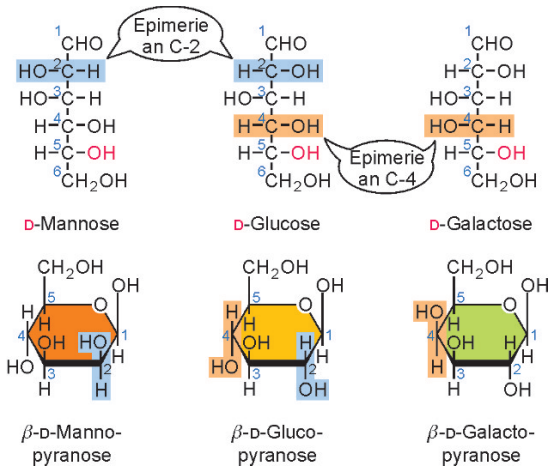
Aldohexosen sind Monosaccharide mit pyranähnlichem Ringgerüst

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-



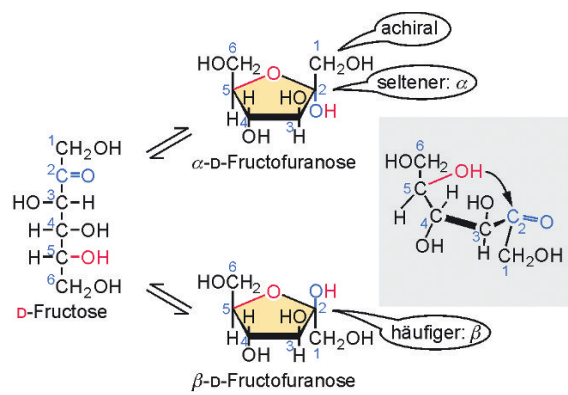
2.5 Glucose und ihre Anomere. a) Durch Ringschluss (grau unterlegt) entsteht aus Aldehyd- und Hydroxylgruppe ein intramolekulares Halbacetal, dessen asymmetrisches C-Atom die beiden Anomere α -D-Glucose (36%) und β -D-Glucose (64%) in der Pyranoseform liefert. b) β -D-Glucopyranose bevorzugt unter den 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 Aldohehexosen der Summenformel $C_6H_{12}O_6$. Die wichtigsten Aldohehexosen 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 Ketoform zumeist an C2 positioniert, wodurch Ketohehexosen ein asymmetrisches Zentrum weniger haben als Aldohehexosen und damit auch „nur“ acht stereoisomere Formen. Die wichtigste Ketohehexose 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.



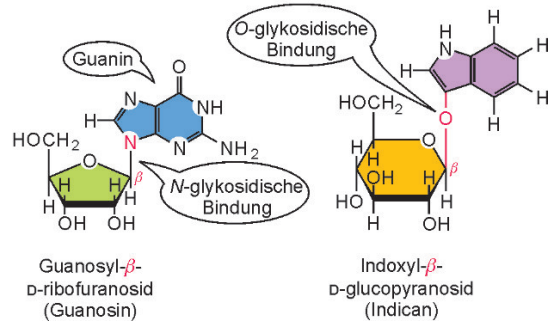
2.7 Fructose, eine Ketohehexose. Durch Ringschluss (grau unterlegt) entsteht aus der Ketoform und der Hydroxylgruppe ein intramolekulares Halbketal, das Pendant zum Halbacetal der Aldohehexosen. Gezeigt sind die beiden Anomere der D-Fructofuranose, wobei die β -Form bei weitem überwiegt. C1 trägt zwei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

Disaccharide sind über glykosidische Bindungen verknüpft

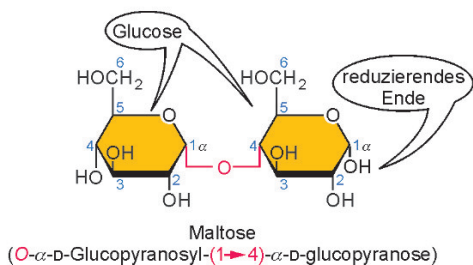
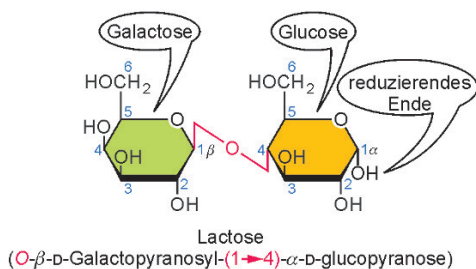
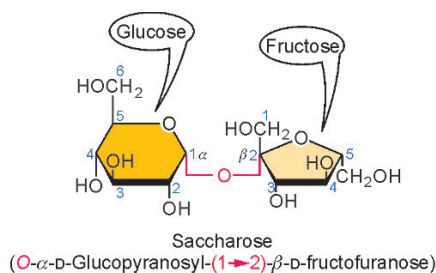
Die durch den Ringschluss entstehende glykosidische Hydroxylgruppe an C1 geht bevorzugt Bindungen ein. Durch die Reaktion mit Aminen entstehen **N-glykosidische Bindungen**, die fast immer in der β -Konfiguration vorliegen (Abbildung 2.8). Wichtige N-glykosidische Derivate sind die Nucleotidbausteine 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*) \checkmark , 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 \checkmark 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 Glucanucleosid 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 unverdauter 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).

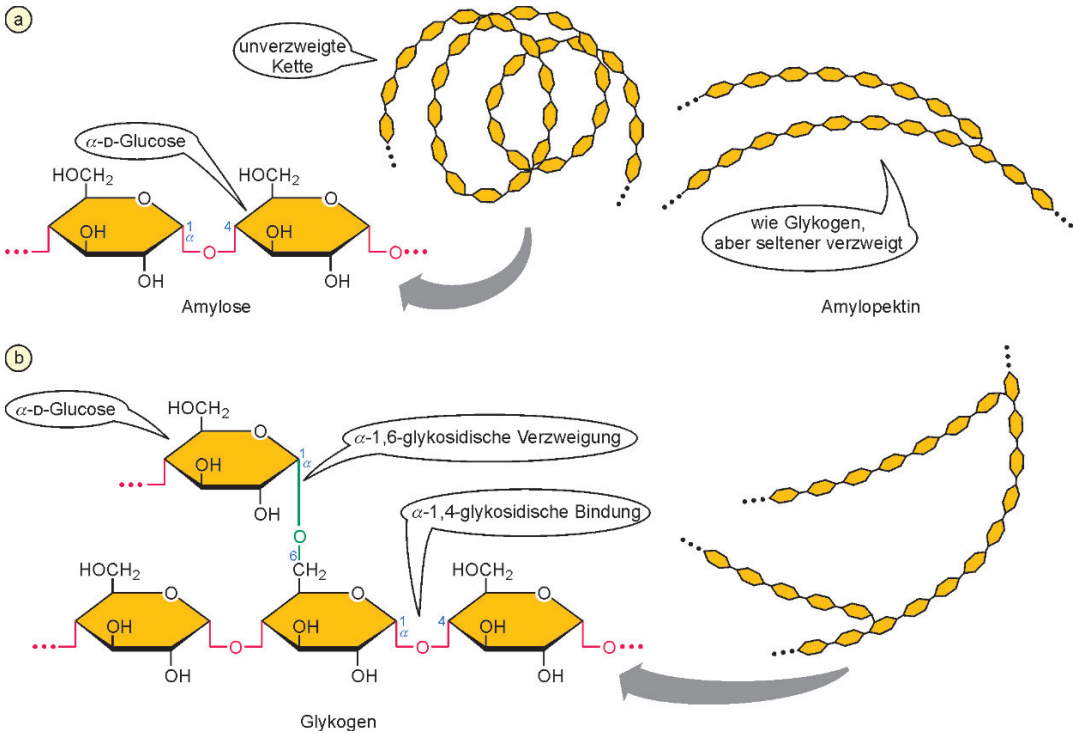
2.5

Polysaccharide sind wichtige Speicher- und Gerüststoffe

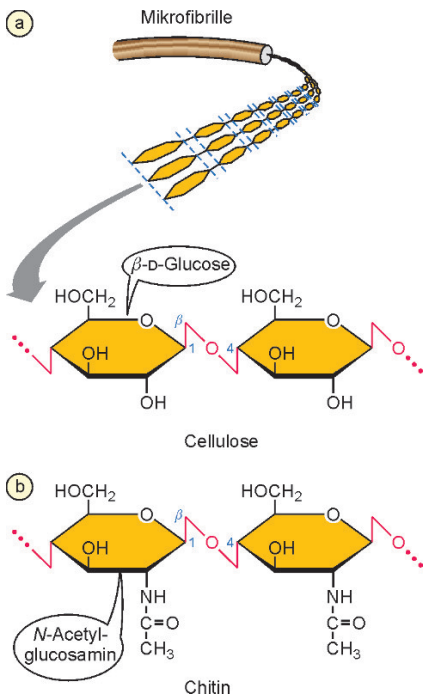
Kohlenhydrate können zu langen **Polysacchariden** kondensieren, die in Pflanzen und Tieren wichtige Speicherfunktionen erfüllen. Pflanzliche **Stärke**, ein Hauptbestandteil unserer Nahrung, ist ein Gemisch aus zwei Glucosepolymeren. Sie besteht zu 20–30% aus **Amylose**, bei der α -D-Glucopyranoseeinheiten 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 Schichtungstextur 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 Amylopectin; 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).



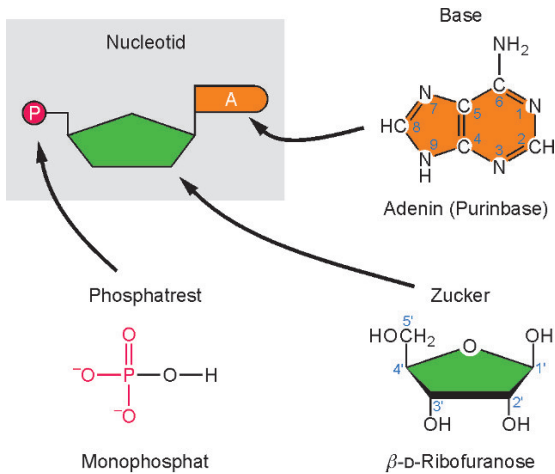
2.11 Cellulose und Chitin sind wichtige Strukturpolysaccharide. Das beim Abbau von Cellulose (a) entstehende Disaccharid heißt Cellobiose. Lagert sich Calciumcarbonat in die lederartige Hülle aus Chitin (b) ein, so entstehen z. B. die gehärteten Panzer der Krebse.

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 zugrunde.* 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

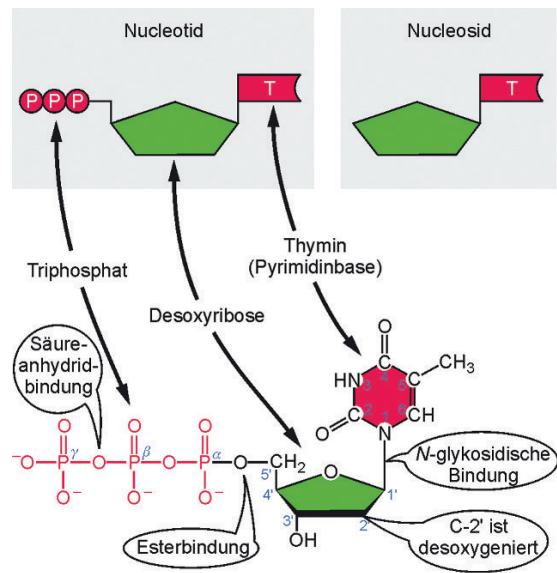


2.12 Nucleotide bestehen aus einer Base, einem Zucker und einem Phosphatrest. Beispielhaft sind hier Adenin als Base und β-D-Ribose als Zucker gezeigt. Um die Ringatome von Base bzw. Zucker zu unterscheiden, werden die Positionen in der Ribose mit einem Hochstrich versehen (sprich: dreistrich, fünfstrich).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

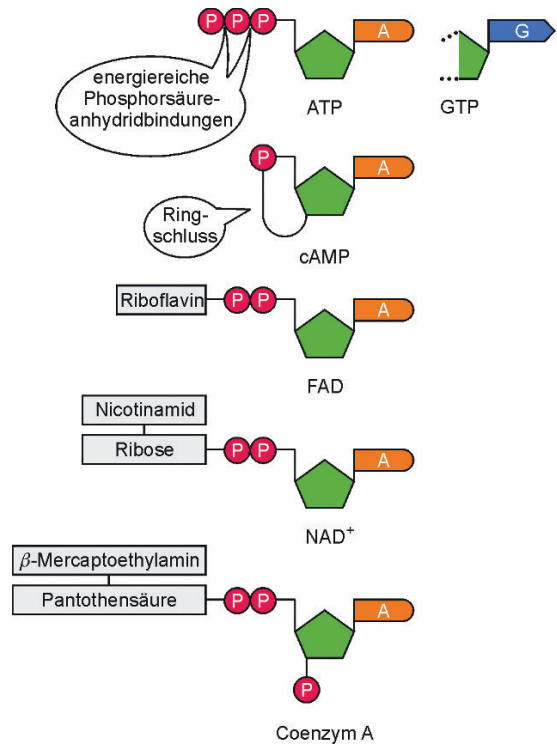
Die **Purinbasen** Adenin (A) und Guanin (G) sind bicyclisch und enthalten vier N-Atome; dagegen bestehen die **Pyrimidinbasen** Cytosin (C), Thymin (T) und Uracil (U) aus einem Ring mit zwei N-Atomen. Adenin, Guanin und Cytosin kommen in beiden Nucleinsäuretypen vor, während Thymin (T) *nur* in DNA 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).



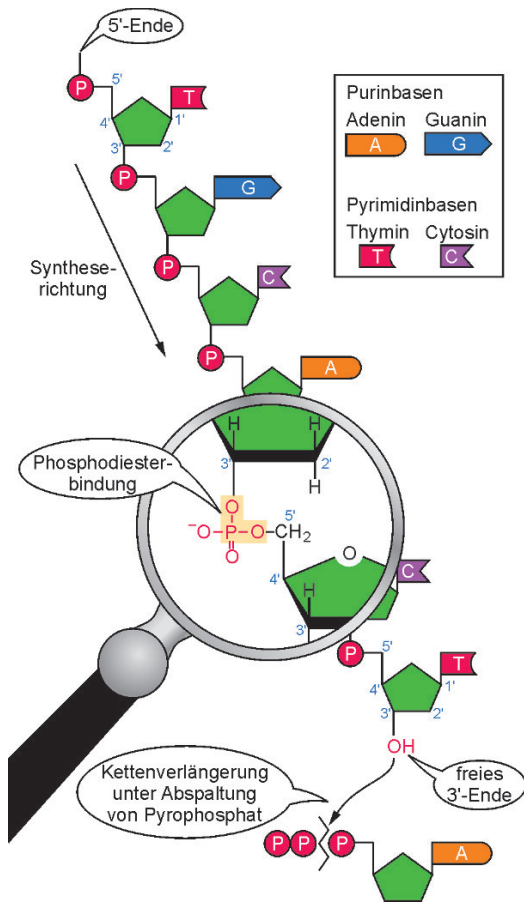
2.14 Wichtige Nucleotide und ihre Derivate (symbolhafte Darstellung). ATP ist der bedeutendste Energielieferant der Zellen (► Abschnitt 3.10).

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

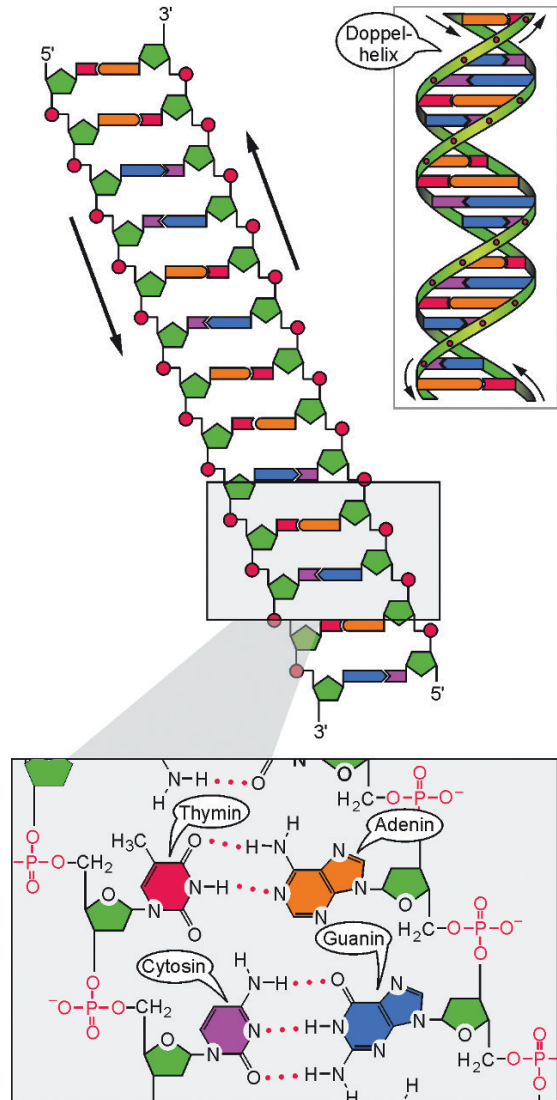
Bei der Nucleinsäuresynthese werden Nucleosidtriphosphate (NTP) zu linearen Polymeren verknüpft (Abbildung 2.15). Generell haben Nucleotide zwei Verknüpfungsstellen, nämlich das phosphorylierte 5'-Ende sowie die freie 3'-Hydroxylgruppe (Abbildung 2.13). Zunächst bildet die 3'-Hydro-



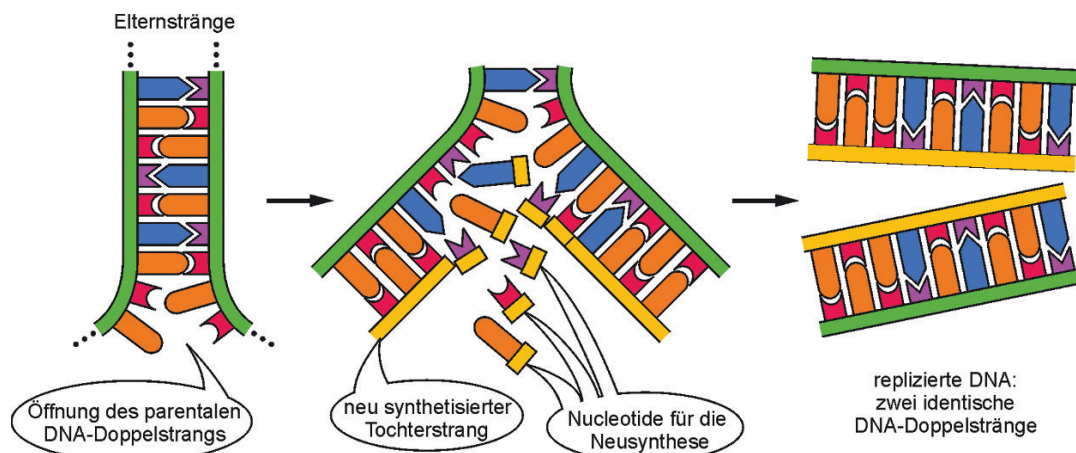
2.15 Polymerisation von Nucleotiden zur einsträngigen DNA-Sequenz 5'-TGCACT-3'. Die Phosphatgruppe zwischen zwei Desoxyribosegerüsten bildet eine Phosphodiesterbindung.

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'-TGCACT-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 wendeltreppartige 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 „Schiene“ 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.

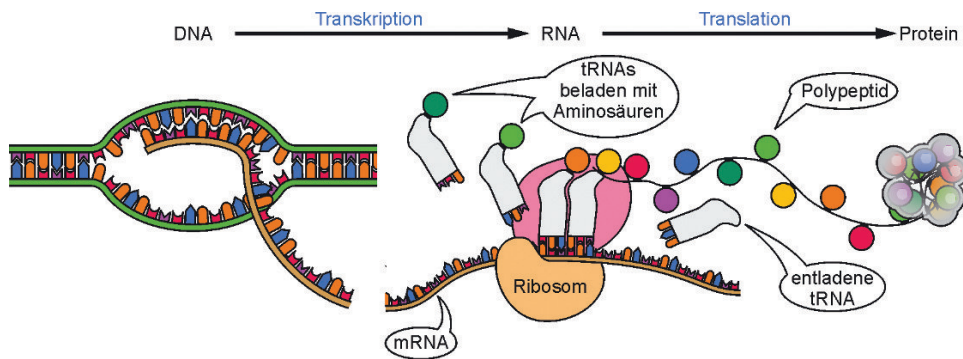
Vor einer Zellteilung muss das Erbmateriale identisch verdoppelt, also repliziert werden. Die Komplementarität der beiden DNA-Stränge lässt dabei eine **semikonservative Replikation**

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 Erbtträger 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 (grobem) 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-