Biochemie

0525250 Christoph Redl[1]

Sommersemester 2009
Version 1.10, 15.06.2009

[1]E-mail: e0525250@mail.student.tuwien.ac.at

Vorwort

Dieses inoffizielle Skriptum zur Vorlesung „3.0/2.0 VO Biochemie“ von Dr. Susanne Zeilinger im Sommersemester 2009 wurde von Christoph Redl erstellt. Es wurde nach bestem Wissen und Gewissen verfasst, vor allem um den Stoff für mich selbst zu wiederholen und zu vertiefen. Dennoch erhebt es keinen Anspruch auf Richtigkeit und Vollständigkeit. Die Inhalte wurden von der LVA-Leitung nicht überprüft.

Die Quellen, auf denen diese Mitschrift aufbaut, sind am Ende angeführt. Im Wesentlichen stützt sich der Inhalt aber auf die Vorlesung und die zugehörigen Folien.

Freigegeben als CC-by-nc-sa.

Kapitel 1

Einführung

1.1 Biochemie

Eine der Grundlagen der Biochemie ist die organische Chemie, insbesondere Kohlenstoffverbindungen.

Hauptanwendung der Biochemie ist die Biotechnologie. Konkrete Ausprägungen davon sind die Bioinformatik (zur Bewältigung der großen Datenmengen, z.B. bei der Genom-Sequenzierung), die Medizin und Pharmakologie (etwa die Produktion von Antibiotika oder in der Diagnostik), die Biologie/Ökologie und die Molekularbiologie.

Definition: Die Biochemie ist die Lehre von den chemischen Vorgängen in Lebewesen, insbesondere den darin vorkommen C-Verbindungen und deren Umwandlung.

Die häufisten chemischen Elemente in biochemischen Verbindungen sind Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Sauerstoff (O), Stickstoff (N), Phosphor (P) und Schwefel (S). Von besonderer Bedeutung sind Kohlenwasserstoffe, in ihrer einfachsten Form CH_4.

Untersucht wird der Aufbau von Biomolekülen, deren Herstellung und Interaktion. Der Informationsfluss innehalb von Zellen (DNA $\rightarrow$ mRNA $\rightarrow$ Protein) und der Stoffwechsel sind weitere Themen innerhalb der Biochemie.

1.2 Leben

Ein **lebendes System** zu charakterisieren ist nicht ganz einfach und nicht eindeutig. Für gewöhnlich weist es folgende Eigenschaften auf:

- es besteht hauptsächlich aus C-Verbindungen

- es ist gegenüber seiner Umgebung abgegrenzt
- es ist zum Stoffwechsel fähig
- es ist zur Fortpflanzung und somit zur Weitergabe von Erbinformation befähigt
- es unterliegt der Evolution (d.h. genetische Mutierbarkeit)
- es kann seine Zellfunktionen steuern

Es gibt jedoch Grenzfälle, die nur einige der genannten Eigenschaften aufweisen:

- rote Blutkörperchen haben keinen Zellkern und können sich daher nicht mehr fortpflanzen
- Überdauerungsformen der Mikroorganismen haben keinen nachweisbaren Stoffwechsel
- Proteoliposomen sind künstlich hergestelle Vesikel[1] und haben dennoch einen Stoffwechsel

1.3 Stoffwechsel

Der Stoffwechsel kann unterteilt werden in den catabolischen (Abbau-) und anabolischen (Aufbau-) Stoffwechsel. Im catabolischen Stoffwechsel werden gespeicherte oder eingenommene Nährstoffe (auch Sonnenlicht) in einfachere Bausteine zerlegt um daraus universelle chemische Energie, das **ATP**[2] zu gewinnen. Dieses kann im anabolischen Stoffwechsel wieder in osmotische Arbeit (Hinauspumpen von NA^+-Ionen aus den Zellen, vgl. Ionenpumpe), mechanische Arbeit, Synthese von Makromolekülen (z.B. Proteinsynthese) oder andere zelluläre Aufgaben umgesetzt werden. Dabei entsteht **ADP**[3].

1.4 Randbemerkungen zur Chemie

Neben Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Sauerstoff (O), Stickstoff (N), Phosphat (P) und Schwefel (S) als wichtigste organische Elemente, kommen im Organismus auch noch anorganische Ionen vor: Natrium (NA^+), Kalium (K^+), Calcium (Ca^{2+}), Magnesium (Mg^{2+}) und Chlorid (Cl^-).

[1] oberflächenaktive Moleküle, d.s. Bläschen, in denen zelluläre Prozesse stattfinden
[2] Adenosintriphosphat
[3] Adenosindiphosphat

Spurenelemente benötigt der Organismus in sehr geringen Mengen. Dazu gehören Eisen (Fe), Zink (Zn), Kupfer (Cu), Kobalt (Co), Mangan (Mn), Jod (I) und Selen (Se).

Chemische Elemente können je nach Konfigurationen ihrer Elektronenhülle, d.h. je nach Anzahl der freien Elektronen, Verbindungen mit anderen Atomen eingehen. Man nennt diese Zahl die *Wertigkeit* des Elements. So kann ein C-Atom beispielsweise an 4 und ein Sauerstoffatom an 3 Verbindungen beteiligt sein. Es gibt auch Mehrfachverbindungen zwischen denselben Atomen, beispielsweise 2 Verbindungen zwischen einem C- und einem O-Atom.

Funktionelle Gruppen sind Gruppierungen von Atomen, die funktionell eine Einheit bilden. Sie sind wichtig für die Funktion von biochemischen Verbindungen. Haben sie noch freie Bindungsstellen, so können sie sich damit an größere Moleküle binden. Beispiele wären die Phosphat-Gruppe (-P) oder die Amino-Gruppe (-NH_2).

Kapitel 2

Die Zelle

2.1 Evolution der Zelle

Zellen sind wahrscheinlich in mehreren Phasen entstanden.

1. **Physikalische Evolution** → Universum
2. anorganische Stoffe → **Chemische Evolution** → organische Stoffe
3. einfache organische Stoffe → **Molekulare Evolution** → Makromoleküle, Vesikel, Protobionten/Protozellen
4. Makromoleküle, Vesikel, Protobionten/Protozellen → **protodarwinsche Evolution** → Progenoten
5. Progenoten → **Darwinsche Evolution** → Prokaryonten, Eukaryonten

Die Entstehung des Universums und der Erde wird oft als physikalische Evolution bezeichnet und bildet die erste Phase.

Darauf folgte die chemische Evolution, in der aus anorganischen Ausgangsmaterialien komplexere organische Moleküle entstanden sind. Ob diese Phase in der Evolution wirklich so stattgefunden hat ist unklar (aber wahrscheinlich), sie konnte aber im Miller-Experiment 1953 künstlich nachgestellt werden: In einem Kolben befindet sich Wasser das man verdampfen lässt. Es wird in einen zweiten Kolben mit den Gasen H_2, NH_3 und CH_4 (wie sie auch in der Ur-Atmosphäre vorhanden waren) geleitet. Durch Funkenentladungen (Blitze) konnten nun die organischen 20 Amino-, Fett- und Nukleinsäuren und Zucker der Ursuppe gebildet werden, die in dem Wasserdampf (H_2O) aufgenommen und nach Kondensierung zurück in den Wasserbehälter gelangten. Ähnliches hat in der chemischen Evolution wahrscheinlich mit dem

Wasser in den Ozeanen stattgefunden.

In der molekularen Evolution sind aus kleinen Molekülen Makromoleküle und Vesikel[1] entstanden. Nach einer weiteren molekularen Evolution entstanden daraus vor etwa 3,5 Milliarden Jahren Vorläuferzellen, die Protobionten/Protozellen (erste Form des frühen Lebens, das bereits Erbmaterial weitergeben konnte).

Die protodarwische Evolution führte dann vor 1,5 Milliarden Jahren zu ersten Formen des heutigen Lebens, den Progenoten. Der Theorie nach stammt jedes heutige Leben von der Urzelle ab. Hier setzt die darwische (biologische) Evolution ein und führt zum heutigen Leben.

Heute unterscheidet man zwischen Prokaryonten („einfache Bakterien“, genauer: Einzeller ohne abgegrenzten Zellkern) und Eukaryonten (komplexere Ein- und Mehrzeller). Mehrzellige Eukaryonten entstanden vor etwa 680 Millionen Jahren.

2.2 Prokaryonten und Eukaryonten

Man unterscheidet prokaryontische und eukaryontische Zelltypen. Prokaryonten sind die umgangssprachlichen Bakterien, aber auch Blaualgen. Sie sind sehr klein (1-10μm), haben keinen Zellkern und vermehren sich durch Zellteilung.

Eukaryonten (Einzeller, Zellen von: Pilzen, Pflanzen und Tieren) sind größer (5-100μm), haben einen abgegrenzten Zellkern in dem die DNA liegt, haben die Fähigkeit zur Differenzierung (d.h. Ausbildung von Spezialfunktionen und somit Arbeitsteilung im Organismus), haben eine flexible äußere Membran und enthalten mehrere Zellorganellen. Sie betreiben Stoffwechsel hauptsächlich unter Anwesenheit von Sauerstoff, d.h. aerob.

Tabelle 2.1 stellt Pro- und Eukaryonten noch einmal gegenüber.

2.3 Zellaufbau

Abbildung 2.1 zeigt Pro- und Eukaryonten schematisch.

Die ca. 7-10μm dicke **Zellmembran** ist die äußere Hülle der Zelle, die sie von ihrer Umwelt abgrenzt. Sie ist kein starres System, sondern kann umgebaut werden, sich ausdehnen, Tochterzellen bei der Teilung abschnüren und

[1] oberflächenaktive Moleküle, d.s. Bläschen, in denen zelluläre Prozesse stattfinden

Tabelle 2.1: Gegenüberstellung Pro- und Eukaryonten

Prokaryonten	Eukaryonten
Bakterien, Blaualgen	Einzeller, Pilze, Pflanzen, Tiere
kleiner	größer
kein abgegrenzter Zellkern	abgegrenzter Zellkern mit DNA
Erbgut liegt als ringförmiges RNA-Molekül vor	Chromatin bzw. Chromosome
Zellmembran und meist eine Zellwand	Zellmembran, aber keine Zellwand
keine Fähigkeit zur Differenzierung	Differenzierung möglich
Vermehrung durch Zellteilung	Vermehrung durch Mitose
(kann sehr schnell gehen, im Bereich von Minuten)	
anaerob oder aerob	hautsächlich aerob
	(d.h. Stoffwechselvorgänge meist unter Einbeziehung von Sauerstoff)

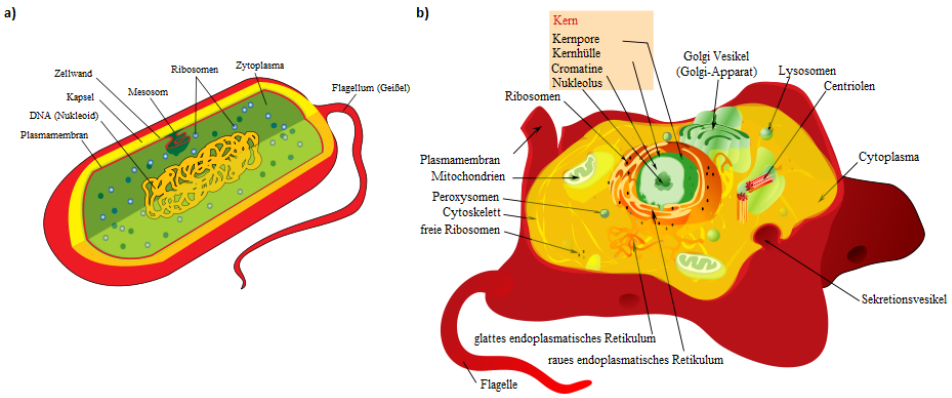

Abbildung 2.1: a) Prokaryonten und b) Eukaryonten

ist halbdurchlässig (für bestimmte Moleküle). Sie besteht aus einer Lipiddoppelschicht (osmotische Schranke) in der Proteine eingelagert sind. Dadurch wird gesteuert, welche Moleküle durch die Membran hindurchtreten können und welche nicht. Im Wesentlichen ist der Aufbau bei Prokaryonten und Eukaryonten gleich, auch wenn sie sich in der Art der Lipide und Proteine etwas unterscheiden.

Spezifisch für Prokaryonten, Pflanzen und Pilze sind **Zellwände**. Diese bestehen aus Murein[2] und ist außen an die Zellmembran angelagert. Sie geben dem Prokaryonten zusätzlichen Schutz und mechanische Stabilität. Penicillin hemmt die Murein-Synthese und kann somit effektiv zur Bekämpfung von Bakterien verwendet werden, somit ist ihr Schutzmechanismus auch gleichzeitig eine ihrer Schwachstellen, die man therapeutisch

[2] ein Makromolekül aus Zucker und Aminosäuren

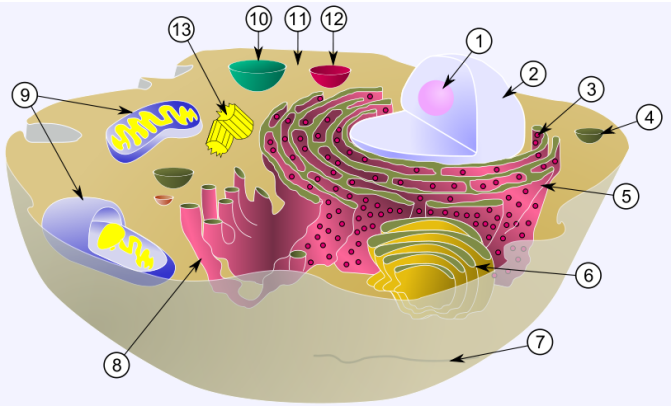

Abbildung 2.2: Die Zelle eines Eukaryonten

ausnutzen kann.

Eine feinere Unterscheidung bei den Prokaryonten sind *gram-negative* und *gram-positive* Bakterien, je nachdem ob außerhalb der Zellwand noch eine Membranschicht folgt (*gram-negative*) oder nicht (*gram-positive*). Bei *gram-positive* ist dafür die Zellwand selbst stärker und noch anfälliger gegen Penicillin.

Das **Zytoplasma** ist eine wässrige Lösung in der sich die Bausteine der Zelle befinden. Das Zytoplasma an sich ist bei Prokaryonten und Eukaryonten im Wesentlichen ebenfalls gleich.

Im Zytoplasma sind folgende Zellbestandteile zu finden:

- Die Erbsubstanz (bei Bakterien ringförmige DNA, bei Eukaryonten der Zellkern)
- RNA
- Ribosomen und andere Zellorganellen
- Enzyme (oft über 20% der Gesamtmasse einer Zelle)
- Zelleinschlüsse (als Energiespeicher)
- Mikrotubuli als Stützfunktion bzw. für Transportvorgänge (bei Eukaryonten ersetzt durch das Zytoskelett)

Die folgenden Erklärungen beziehen sich auf Abbildung 2.2. Der **Zellkern** ist der wichtigste und größte Bestandteil von eukaryontischen Zellen und besteht aus einem Kernkörperchen (dessen Aufgabe die Produktion von

RNA[3] und Ribosomen ist), dem sogenannten **Nukleus** (1), der vom **Karyoplasma** (2) umgeben ist. Er wird durch eine doppelte Membran vom Zytoplasma getrennt. Im Zellkern befindet sich die DNA. In der Interphase liegt sie in Form von Chromatin vor, nur während der Mitose in Form von Chromosomen. Die Grenze des Zellkerns wird von der **Kernhülle** gebildet, in der sich aber Poren zum Molekülaustausch zwischen Kern und Zytoplasma befinden.

Mitochondrien (9) sind die Energieversorger der Zelle. Sie produzieren aus organischen Stoffen eine universelle Form der chemischen Energie, das sogenannte **ATP** (Adenosintriphosphat). Zu bemerken ist, dass Mitochondrien und Chloroplasten über ein eigenes Erbmaterial verfügen (bei Mitochondrien stammt es als einziges im Körper ausschließlich mütterlicherseits ab). Vergleiche dazu: Endosymbionten-Theorie (Abschnitt 2.3.1).

Mitochondrien haben eine Außen- und eine Innenmembran. Die Innenmembran dient in Wesentlichen der Oberflächenvergrößerung um mehr Ribosome einbetten zu können.

Im Innersten der Mitochondrien befindet sich der sogenannte Matrixraum. Dort wird mit Hilfe vieler Enzyme ATP gewonnen. Die äußere Membran besitzt Porine, durch die es hindurchtreten kann. Die innere Membran ist mehrfach eingefaltet um die Produktivität zu erhöhen.

Ribosome (3) sind für die Eiweißproduktion zuständig (Proteinsynthese). Dazu verwenden sie die Information aus der mRNA[4] verwendet, die eine einsträngige Kopie der DNA darstellt und zum Transport der Erbinformationen vom Zellkern zu den Ribosomen verwendet wird. Das Abkopieren der DNA als mRNA nennet man **Transkription**. Ribosomen können entweder frei vorkommen, oder gebunden an das **endoplasmatische Retikulum** (siehe unten). Gebundene Ribosomen stellen dabei eher Proteine zur Immunabwehr her.

Der **Golgi-Apparat** (6) ist das zentrale Steuerelement der Transportvorgänge innerhalb der Zelle. Er besteht aus mehreren hintereinander gelagerten zusammengefalteten Membranstapeln. Alle Proteine, die nicht in der Zelle verbleiben sollen, sondern in die Zellmembran eingebaut oder aus der Zelle ausgeschieden werden sollen, müssen den Golgi-Apparat passieren. Die Plasmamembran selbst wird auch im Golgi-Apparat produziert, indem neu eingebaute Proteine in Versikel aus Lipiden verpackt, und mitsamt diesen in die Membran eingebaut werden. Somit bildet der Golgi-Apparat auch

[3] Ribonukleinsäure
[4] Messenger-RNA

gleichzeitig die Zellmembran selbst.

Das **endoplasmatische Retikulum** (5) kann in rauher oder glatter Form vorkommen, je nachdem ob Ribosomen darin eingebettet sind oder nicht. Zu seinen Aufgaben gehören gemeinsam mit dem **Golgi-Apparat** (6) der Transport und die Verteilung von Proteinen, sowie in der Mitose (Zellteilung) das Abschnüren des neuen Zellkerns. Außerdem dient es dem Stoffwechsel zwischen dem Zellkern und dem Zytoplasma. Das ER dient der intrazellulären Oberflächenvergrößerung und ist notwendig, da eukaryontische Zellen gegenüber prokaryontischen zwar wesentlich komplexer wurden, dies aber nicht mit einer entsprechend großen Oberflächenvergrößerung einhergeht. Dadurch könnten ohne diese internen neuen Oberflächen nicht genügend Enzyme gebunden werden.

Die **Zentriolen** spielen bei der Zellteilung eine bedeutende Rolle. Sie bauen ein Fasergerüst auf, das in Zusammenhang mit den Bewegungen der Chromosomen steht. Sie sind während der Mitose an der Produktion des **Spindelapparats** beteiligt, der die Chromosome auf die beiden Tochterzellen verteilt.

Schließlich sind die **Lysosomen** (10) für die „Verdauung“ innerhalb der Zelle zuständig. Diese nehmen Nukleotide (Proteine, Lipide, etc.) aus dem Zytoplasma auf und verarbeiten und recyclen diese zu anderen, für den Rest der Zelle brauchbaren, Nukleotiden um.

Für die äußere Stabilität, ihre Form und die Bewegung der Zelle als ganzes ist das **Zytoskelett** verantwortlich. Es ist ein Gerüst aus Proteinfasern und dient auch als Orientierungshilfe bei der Proteinverteilung durch den Golgi-Apparat. Weiters fixiert es die Position der Zellorganellen.

Die linsenförmigen **Chloroplasten** betreiben die Photosynthese[5] und kommen nur in Pflanzen vor. Durch das darin enthaltene Chlorophyll sind sie grün gefärbt.

2.3.1 Endosymbionten-Theorie

In der biologischen Evolution, als die Atmosphäre immer sauerstoffhaltiger wurde, kamen Eukaryonten bald in Bedrängnis: sie waren nicht für diese Umwelt geschaffen. Einfachere prokaryontische Organismen waren dagegen bereits aerob.

Die Endosymbionten-Theorie besagt nun, dass anaerobe Eukaryonten

[5] Umwandlung von Lichtenergie in chemische Energie

diese aeorben Prokaryonten vereinleibt haben. Dadurch war der Prokaryont einerseits besser vor den Umwelteinflüssen geschützt, andererseits konnte die eukaryontische Wirtszelle selbst überleben, indem sie das Nahrnungsangebot mit Hilfe der Enzyme aus der Atmungskette des vereinleibten Prokaryonten (Endosymbiont) nutzen konnte.

Diese vereinleibten Prokaryonten sind in ihrer weiterentwickelten Form nichts anderes als die Mitochondrien und Chloroplasten innerhalb der Zellen eines Eukaryonten.

Die Richtigkeit der Theorie ist nicht garantierbar, aber es sprechen folgende Beobachtungen dafür:

- Mitochondrien und Chloroplasten haben eine Doppelmembran
- Organellen haben ein eigenes Erbgut das ringförmig angelegt ist
- Organellen werden nicht aus der genetischen Information des Zellkerns gebildet
- Die Ribosomen der Zellorganellen ähneln in ihrem Aufbau eher bakteriellen als eukaryontischen Ribosomen
- Man kann auch heute noch Endosymbiosen beobachten

2.4 Viren und Phagen

Viren und Phagen (siehe Abbildung 2.3) bezeichnen fremde DNA- oder RNA-Sequenzen, die in eine Wirtszelle eingeschleust werden. Sie sind selbstständig nicht lebensfähig, da sie nur aus Proteinen und Nukleinsäure bestehen. Viren befallen Eukaryonten, Phagen dagegen Prokaryonten. Beide sind bestrebt sich selbst zu vermehren.

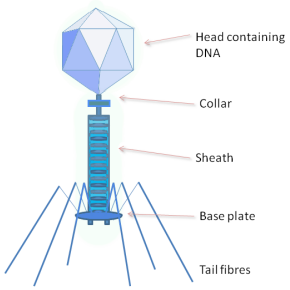

Abbildung 2.3: Phage

Eine Infektion kann grundsätlich **lysogen** oder **lytisch** erfolgen. Ein lysogener Befall baut den Code des Virus bzw. Phagen in das Erbgut der Wirtszelle ein, und vermehrt sich danach mit dieser. Die Wirtszelle selbst geht dabei nicht zu Grunde.

Bei einem lytischen Befall dagegen wird die Wirtszelle letztendlich zerstört. Der Ablauf ist folgender:

- **Adorption**: Der Virus/Phage dockt an die Rezeptoren der Wirtszelle an
- **Injektion**: Der Schwanz des Virus/Phagen durchdringt die Zellwand und schleust die DNA ein
- **Latenzphase**: Am Beginn dieser Phase ist der Befall der Zelle durch einen Pagen oder Virus noch nicht nachweisbar. Später wird im Bakterium bzw. anderen Organismus der Stoffwechsel langsam umgestellt. Es wird mehr und mehr die Produktion der bakterieneigenen Enzyme eingestellt, und dafür Virenenzyme synthetisiert. Darunter fallen auch die Hüllproteine des Phagenkopfes. Letztendlich wird auch das zellmembranauflösende Enzym *Lysozym* erzeugt.
- **Zusammenbau**: Die Viren- bzw. Phagen-DNA schlüpft in die neue Kopfhülle
- **Lyse**: Die Membran der Wirtszelle wird aufgelöst

Der lysogene Befall ist für Viren und Phagen notwendig, um ihre Wirtszellen zu vermehren. Ohne diesen Weg würden auf lange Sicht alle Wirtszellen zerstört. Dadurch würde sich der Virus/Phage aber auch selbst sein eigenes Weiterbestehen verunmöglichen.

Kapitel 3

Wichtige Moleküle des Lebens

3.0.1 Einführung

Eine Zelle besteht aus etwa 70% H_2O und 30% anderen chemischen Stoffe. Von den anderen Stoffen sind der Großteil (85%) Proteine (Eiweiße).

In den folgenden Kapiteln werden Kohlenhydrate, Lipide, Nukleotide und Proteine in dieser Reihenfolge vorgestellt.

Kapitel 4

Kohlenhydrate

4.1 Einführung

Kohlenhydrate sind die häufisten organischen Verbindungen in der Natur. Sie sind vorwiegend pflanzlichen Ursprungs und entstehen meist durch Photosynthese. Sie kommen sehr konzentriert in Getreidenahrung vor. Daran erkennt man bereits, dass eine wichtige Funktion die als Energielieferant ist.

Insgesamt übernehmen Kohlenhydrate folgende Funktionen:

- Energiespeicher, beispielsweise als ATP (enthält Ribose), als Komponenten von Polysacchariden und als Grundgerüst von DNA und RNA
- Bausteine von Zellwänden in Pilzen und Bakterien
- Verbindungsfunktion zwischen Proteinen und Lipiden

4.2 Typen von Saccharide

Man kann mehrere Typen von Saccharide unterscheiden, die in den folgenden Unterabschnitten vorgestellt werden.

4.2.1 Monosaccharide

Monosaccharide enthalten genau ein Zuckermolekül. Sie sind durch Hydrolyse nicht mehr weiter spaltbar und werden daher auch als Einfachzucker bezeichnet.

Grundsätzlich bestehen Kohlenhydrate aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, meist im Verhältnis $C_1H_2O_1$. Man kann verschiedene Monosaccharide anhand ihrer Anzahl von Kohlenstoffatomen klassifizieren. Daneben kann aber auch noch nach anderen Kriterien unterschieden werden, sodass

es mehrere Einfachzucker mit gleichen Summenformeln geben kann, die aber unterschiedliche Eigenschaften aufweisen.

Unterschiedungsmerkmale sind:

- Die Anzahl der Kohlenstoffatome
- Aldose / Ketose
  Ist die Carbonylgruppe (C=O) am Ende der Kohlenstoffkette, so handelt es sich um Aldose, andernfalls um Ketose.
- D- und L-Formen
  Asymmetrische C-Atome sind solche, die wegen ihrer Konfiguration nicht durch Drehung ineinander übergeführt werden können. Deshalb lässt sich zwischen links- (L-) und rechtsdrehenden (D-) Glycerinalhyd unterscheiden (siehe Abbildung 4.1).

  Beim Zucker kommt es zur Unterscheidung darauf an, ob die zweitletzte OH-Gruppe links oder rechts vom C-Atom hängt, wenn man die CHO-Gruppe (Aldo- oder Ketogruppe) oben darstellt.

  Man nennt solche gespiegelten Moleküle *Enantiomere*. Sie haben meist gleiche chemische und physikalische Eigenschaften, aber sehr unterschiedliche biologische Wirkungen. An Zellgrenzen kann durch die Drei-Punkt-Erkennung ein D- von einem L-Molekül unterschieden werden. Bei Kohlenhydraten dominieren in der Natur die D-Formen.

  Anmerkung: Die Schädigungen durch Contergan sind genau auf so eine Wirkung zurückzuführen.
- α- und β-Konfiguration
  siehe unten bei Ringbildung

Beispiele für einfache Zucker sind Glycerinaldehyd ($C_3H_6O_3$ als Aldose) und Dehydroxyacton ($C_3H_6O_3$ als Ketose) als einfachste Zucker. Höherwertige sind etwa Glucose ($C_6H_{12}O_6$, auch Aldoexose genannt) und Fructose (Ketohexose).

In einer Lösung kommen Zucker meist in Ringform vor. Es handelt sich dabei um eine energieärmere und damit stabilere Struktur als die offenen Form. Die Ringbildung ist bei allen Zuckerformen möglich, bei denen an der CHO-Gruppe (Carbonylgruppe) mindestens 3 weitere C-Atome hängen.

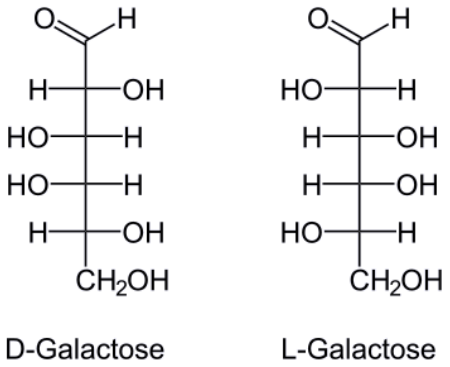

Abbildung 4.1: links- und rechtsdrehend

Bei der Ringbildung entsteht ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom. Je nachdem, ob die OH-Gruppe oberhalb oder unterhalb des neuen Kohlenstoffatoms liegt, unterscheidet man zwischen α- und β-D-Glukose, die in einer Lösung auch immer wieder ineinander übergehen (Mutarotation). Die beiden Konfigurationen α und β werden auch *Anomere* genannt.

4.2.2 Disaccharide

Disaccharide entstehen durch Verbindung von zwei Monosacchariden über eine sogenannte *glykosidische Bindung*. Es können dabei unterschiedliche Disaccharide entstehen, je nachdem ob die beteiligten Monosaccharide in der α- oder β-Konfiguration vorliegen, und an welchen C-Atomen die Verbindung besteht.

Die Art der Verbindung spielt auch eine Rolle wenn es um ihren Abbau geht. Ein Organismus kann Disaccharide-Moleküle nur dann abbauen, wenn er über geeignete Enzyme verfügt um die Verbindung zu lösen. Cellulose kann beispielsweise nur von Pilzen und Bakterien aufgebrochen werden, deshalb finden sich in tierischen Organismen auch Bakterien im Verdauungstrakt, die den höherwertigen Zucker zuerst in Monosaccharine zerlegen, die dann aufgenommen werden können.

4.2.3 Oligosaccharide

Oligosaccharide bestehen aus 3 bis 12 Monosacchariden und sind in der Natur eher selten. Sie kommen nur in Form von Glykoproteinen vor, etwa integrale Membranproteine. Diese sind über unterschiedliche Arten von Bindungen miteinander verbunden.

4.2.4 Polysaccharide

Polysaccharide sind Zuckermoleküle mit mehr als 12 Monosacchariden und sind wieder häufiger. Sie erfüllen folgende Funktionen:

- Energiespeicher
- Gerüstfunktion

Besonders hervorzuheben sind:

Cellulose ist beispielsweise die Grundsubstanz der Zellwände bei Prokaryonten. Sie besteht aus 8.000-12.000 Glucose-Einheiten.

Stärke ist das Speicherkohlenhydrat der Pflanzen, es besteht aus α-1-4-verbundenen Ketten. Diese Bindung führt zu einem schraubenförmig angeordneten Molekül. Diese Struktur erlaubt eine gute Wasserlöslichkeit. Das ist auch notwendig, da stärkespaltende Enzyme ein wässriges Millieu benötigen.

Cellulose (das häufigste natürliche Polysaccharid) besteht ebenfalls aus Glucose. Im Unterschied zu Stärke handelt es sich aber um β-Konfigurationen, die eine fadenfärmige Kette bilden. Zwei benachbarte solcher Ketten können auch Wasserstoffbrücken miteinander ausbilden, und so die *Mikrofibrillen* (Cellulosefasern) formen. Man sieht an diesem Beispiel, dass dasselbe Monosaccharid (Glucose) durch verschiedene Konfigurationen und Bindungen zu gänzlich unterschiedlichen Polysacchariden mit ihren spezifischen Eigenschaften führen kann.

Kapitel 5

Lipide

5.1 Einführung

Fette sind bekanntlich nur in organischen Lösungsmitteln, nicht aber in Wasser löslich (*sie sind hydrophob*). Sie erfüllen folgende Aufgaben:

- Als Nahrungsbestandteil (Energielieferant, essentielle Fettsäuren oder für die Resorption fettlöslicher Vitamine)
- Als Baustoffe (in Zellmembranen, als Baufett oder als thermischer Schutz)
- Als Lippoproteine (Verbindung zwischen Lipiden und Proteinen)

Bekanntlich liefern Fette mehr Nettoenergie als Kohlenhydrate, was darauf zurückzuführen ist, dass mit Kohlenhydraten immer auch Wasser gebunden ist (das an sich keine Energie liefert), während das bei Fetten nicht der Fall ist. Somit trägt die gleiche Masse an fetthaltiger Nahrung mehr Energie in sich als kohlenstoffhaltige.

Zu den eigentlichen Fetten gehören Neutralfette (als Nahrungsbestandteil) und Wachse. Daneben gibt es noch Lipoide.

5.2 Aufbau

Fette (Lipide) bestehen immer aus Glycerin (einem Alkoholmolekül) und mehreren Fettsäuren. Sie verbinden sich über die sogenannte **Esterverbindung** (siehe Abbildung 5.1).

Fettsäuren sind grundsätzlich Carbonsäuren ($COOH$), an denen lange Kohlenwasserstoffketten hängen. Die Kohlenwasserstoffkette ist lipophil

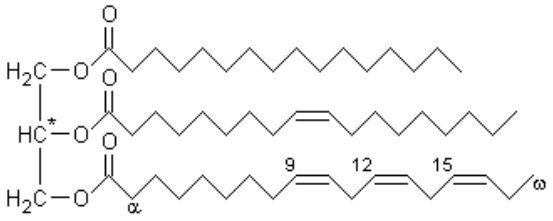

Abbildung 5.1: Lipide: Clycerin links und Fettsäuren rechts

(fettliebend und wasserabweisend), die Carboxy-Gruppe ist hydrophil. Die Anzahl der C-Atome ist immer gerade und meist zwischen 12 und 20.

Die Konsistenz von Fetten hängt einerseits von der Länge der Kohlenwasserstoffkette und andererseits von der Sättigung ab. Unter einer *gesättigten Fettsäure* wird eine ohne Doppelbindungen verstanden. Bei *ungesättigten Fettsäuren* lässt sich genau genommen auch noch unterscheiden, wie viele Doppelverbindungen vorkommen (man spricht dann von *n-fach ungesättigt*).

Je mehr gesättigte Fettsäuren vorhanden sind, desto härter ist das Fett, da die Kohlenwasserstoffketten unbeweglicher sind. Je mehr ungesättigte Fettsäuren vorhanden sind (d.h. welche mit enthaltenen Doppelbindungen), desto wässriger ist es, da dann ist Stabilität der Molekülkette nachlässt. Öle sind beispielsweise Fette, die mehr als 2/3 ungesättigten Fettsäuren (mit einer oder mehreren Doppelbindungen) enthalten. Sie sind bereits bei Raumtemperatur flüssig.

Bei Lipoiden hängen an dem Alkoholmolekül nur 2 Fettsäuren. Der dritte Platz wird von einem anderen (Makro-)Molekül eingenommen (siehe dazu die unten stehenden Beispiele).

5.3 Beispiele

Speisefette bestehen hauptsächlich aus **Triglyceriden**, die jeweils ein Molekül Glycerin besitzen, das mit drei Fettsäuren verbunden ist. Die 3 Fettsäuren sind meist unterschiedlich (gemischte Glyceride). Tierische Triglyceride sind eher kurzkettig und gesättigt (und bei Raumtemperatur fest), pflanzliche eher langkettig und ungesättigt.

In pflanzlichen und tierischen Organismen gibt es eigene Fettzellen, in denen Lipide gespeichert sind, die sogenannten *Elaioplasten* (pflanzlich) bzw. *Adipocyten* (tierisch). Darin werden die Zellorganellen an den Rand gedrängt, weil der Großteil der Zelle von den Lipiden selbst ausgefüllt wird.

Wachse sind ebenfalls sehr langkettige Fette, die als Schutzschicht auf Haut, Federn oder Blättern fungieren. Die in der Natur vorkommenden Wachse sind allerdings nicht rein.

Bei **Phospholipiden**, wie sie in der Zellmembran vorkommen, hängen an einem Alkoholmolekül nur zwei Fettsäuren. Der dritte Platz wird von einem Phosphatrest eingenommen. Die polare, hydrophile (wasserliebende) Kopfgruppe besteht aus Cholin, Phosphat und Clycerol. Daran hängen zwei hydrophobe Schwänze (Fettsäuren). **Sphingolipide** enthalten Sphingosin, einen langkettigen Aminoalkohol, statt Glycerin.

Es gibt auch Fette, die statt der Phosphatkette eine Kohlenhydratkette (Mono- oder Oligosaccharid) haben. Diese **Glycolipide** haben eine besondere Funktion in den Zelloberflächen und -membranen, vor allem in Nervenzellen. Die Zuckerketten ragen aus den Zellen heraus und sind ein wichtiges Erkennungsmerkmal. Bei den roten Blutkörperchen führt die Art der an der Oberflächen hängende Zuckerketten zu den unterschiedlichen Blutgruppen.

Cholesterin wird je nach Bedarf in die Zellmembranen von Eukaryonten ein- oder abgebaut. Je mehr eingebaut wird, umso starrer werden die Membranen. Bei Hitze wird beispielsweise verstärkt Cholesterin eingebaut, bei Kälte dagegen abgebaut. Prokaryonten verfügen über kein Cholesterin. Sie verwenden stattdessen unterschiedliche Arten von Fettsäuren: ungesättigte für mehr Beweglichkeit, gesättigte für Starrheit.

5.4 Lipid-Doppelschicht von Zellmembranen

Wie bereits in Abschnitt 2.3 angesprochen wurde, bilden Zellen als Membran eine Lipiddoppelschicht aus. Der Aufbau kann in einem Experiment wie folgt simuliert werden (siehe Abbildung 5.2): Auf Wasser wird eine Schicht Phospholipid aufgebracht. Wegen den hydrophoben Fettsäuren und den hydrophilen Clycerin-Molekülen orientieren sich die Lipoid-Moleküle derart, dass ihre Schwänze von der Wasseraberfläche wegragen. Wird nun diese Ordnung durch Zerwirbeln gestört, so gibt es für die Fettmoleküle nur eine mögliche Anordnung, um ihre hydrophoben Schwänze vom Wasser ferzuhalten, nämlich indem sich zwei Schwänze jeweils zueinander (und nicht zum Wasser) wenden. Die hydrophilen Kopfteile zeigen so jeweils zum Wasser, während die lipophilen Schwänze diesem abgeneigt sind.

Die Biomembranen bestehen aus:

- Phospholipide
- Glykolopide

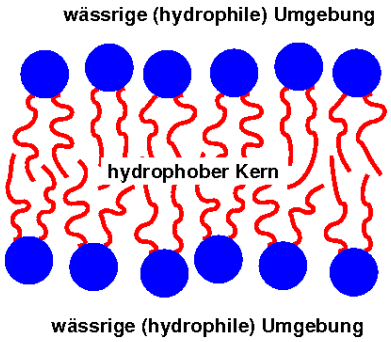

Abbildung 5.2: Lipiddoppelschicht

- Cholesterin
- Proteine

Sie lassen nur fettlösliche Moleküle ungehindert durch. Wasserlösliche (Ionen, Glucose, Aminosäuren) erfordern einen speziellen Transportmechanismus. Somit haben sie eine Barrierefunktion. Außerdem sind sie auch noch für die Formgebung von Zellen verantwortlich und sorgen - bei Nervenzellen - für die Signalweiterleitung.

Kapitel 6

Nukleotide

6.1 Aufbau

Nukleotide bestehen aus:

- Purin- oder Pyrimidinbase
- Pentose (Zuckermolekül), beispielsweise Ribose oder Desoxyribose
- einem oder mehrerer Phosphatreste

Die ersten beiden Bestandteile, Base und Zucker, werden gemeinsam auch als Nukleosid bezeichnet. Kommt noch der Phosphtrest hinzu, so erhält man ein Nukleotid.

Die wichtigsten Basen sind

- Adenin (A)
- Guanin (G)
- Cytosin (C)
- Thymin (T)
- Uracil (U)

6.2 Namensgebung

Je nachdem, welche dieser Basen im Nukleosid vorkommt, leitet sich auch der Name des Nukleosids ab. Beispielsweise nennt man ein Nukleosid, das aus Ribose und Adenin besteht, *Adenosin*.

Die Anzahl der gebundenen Phosphatreste wird an diesen Namen einfach angehängt, etwa „-monophosphat“ oder „-diphosphat“. Verwendet ein Nukleotid nicht Ribose sondern Desoxyribose, so wird außerdem noch ein „d“ vorangestellt.

Adenin gemeinsam mit Desoxyribose und einem Phosphatrest würde insgesamt also dAMP (d-Adenosinmonophosphat) heißen.

6.3 Funktionen

In den folgenden Unterabschnitten werden die wichtigsten Einsatzgebiete von Nukleotiden beschrieben.

6.3.1 ATP

ATP (Adenosintriphosphat) ist die universelle chemische Energie in einer lebenden Zelle. Sie wird aus ADP (Adenosindiphosphat) durch Zuführung eines zusätzlichen Phosphatrestes und Energie (etwa durch Nährstoffe) gewonnen, und geht nach Verbrauch der Energie auch wieder in ADP (+ein freies Phosphat) über. In Zusammenhang mit diesem Wechselspiel von ATP und ADP spricht man auch vom *ATP-ADP-Kreislauf*.

Für die Funktion als Energieträger sorgt die starke negative Ladung an den 3 Phosphatresten, da dort die OH-Gruppe unter physiologischen Bedingungen deprotoniert ist.

Aus ATP kann leicht durch Wasserzufuhr (Hydrolyse) ein P-Atom abgespalten und so Energie freigesetzt werden.

Arten der Arbeit, die durch ATP verrichtet werden können, sind chemische Arbeit (z.B. bei Reaktionen von Enzymen), mechanische Arbeit als Bewegungsarbeit (von Zellorganellen oder bei Muskelzellen) und mechanische Arbeit als Transportarbeit (Pumpfunktion an den Zellmembranen, um Proteine durch die Lipiddoppelschicht zu transportieren).

Der ATP-Umsatz pro Tag entspricht bei einem Menschen etwa seinem eigenen Körpergewicht.

6.3.2 Nicotinamidadenindinukleotid (NAD)

Adenin und Nicotinamid sind jweils mit D-Ribose verbunden. Die beiden Ribosemoleküle sind ihrerseits wiederum über eine Phosphatbrücke mitein-

ander verbunden.

NAD ist ein sogenanntes Coenzym und wirkt als solches ausschließlich nach der Bindung an ein Enzym.

6.3.3 cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat)

cAMP wird durch das Enzym *Adenylatzyklase* aus ATP gebildet. Es dient als intrazellulärer Botenstoff in der Signaltransduktion zur Weiterleitung von extrazellulären Signalen an intrazelluläre Proteine.

Damit kann etwa ein Hormonsignal an das zuständige Protein herangetragen werden. Es kann auch mit Membranproteinen interagieren und so die Ionenkanäle direkt beeinflussen.

6.3.4 DNA

Aufbau

Neben obigen Aufgaben erfüllen Nukleotide aber ganz klar eine Hauptaufgabe, nämlich das Bilden von DNA und RNA. Dabei werden einzelne Nukleotide miteinander verknüpft. Die eigentlichen Basen sind bei dieser Verknüpfung nicht beteiligt, sondern die Verknüpfung erfolgt über den Phosphatrest. Der Phosphatrest hat eine Doppelbindung zu einem O-Atom, die aufgelöst und so eine Verbindung mit dem nächsten Nukleotid eingegangen werden kann (siehe Abbildung 6.1).

Die beiden Enden des DNA-Moleküls haben unterschiedlichen Aufbau: das 3'-Ende hat am C3-Atom eine OH-Gruppe, am 5'-Ende dagegen eine freie Phosphatgruppe. Die DNA-Sequenz liest man konventionsgemäß immer vom 5'- zum 3'-Ende ab.

Nun sind nicht nur die einzelnen Nukleotide über ihre Phosphatgruppe miteinander verbunden, sondern auch je 2 Basen untereinander (über eine Wasserstoffbrücke), wie in Abbildung 6.1 gezeigt. Dadurch wird der berühmte Doppelstrang der DNA gebildet. Es können immer 2 Basen miteinander verbunden werden, und zwar je A-T und G-C. Man spricht in diesem Zusammenhang von *komplementären Basen*. Andere Kombinationen sind ausgeschlossen, da diese Basen keine Verbindungen miteinander eingehen können. Folglich sind in der DNA der Anteil von A und T sowie von G und C immer gleich. Diese Komplementarität wird nach ihren Entdeckern auch als *Watson-Crick-Komplementarität* bezeichnet. Pro Windung des DNA-Helix finden sich etwa 10 Basenpaare.

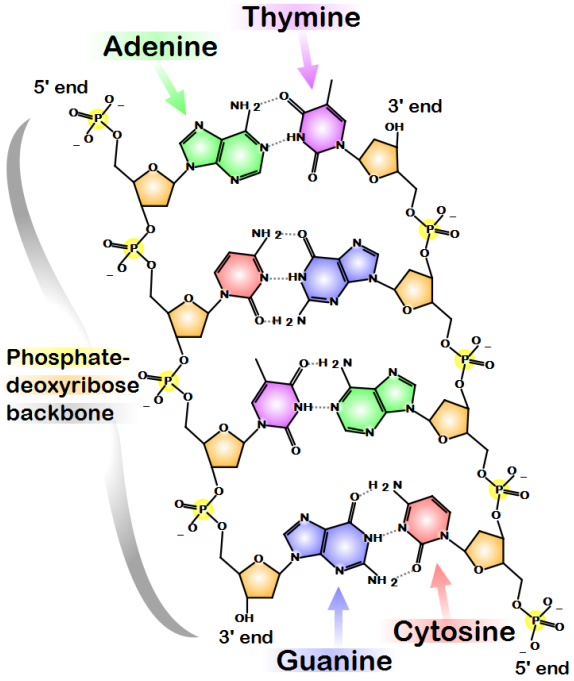

Abbildung 6.1: DNA

Die DNA liegt in eukaryontischen Zellen üblicherweise linear vor, während sie in Bakterien, Mitochondrien, Chloroplasten und vielen Viren ringförig geschlossen ist.

Ein **Gen** ist ein Abschnitt auf der DNA, der genau ein Protein codiert (Anmerkung: es gibt auch funktionslose Abschnitte). Das **Genom** ist dagegen die Gesamtheit der Erbinformation in einer Zelle. Das menschliche Genom besteht aus etwa 3 Mrd. Basenpaaren in etwa 30 tausend Genen.

Der DNA-Strang ist mit Hilfe von *Histonen* verpackt. Dazu ist der DNA-Doppelstrang an 8 verschiedene Histone gebunden, um die er in $1\frac{3}{4}$ Windungen gelegt ist. Diese perlenschnurartige Struktur nennt man **Chromatin**, das in einer sehr kurzen Phase, der **Anaphase**, zu **Chromosomen** komprimiert wird.

Replikation

Die Phasen im Leben einer Zelle sind:

1. G1: Wachstumsphase, in der die Zelle normalen Stoffwechsel betreibt
2. S-Phase (Synthese): Hier erfolgt die DNA-Verdopplung. Das verursacht den höchsten Energiebedarf.

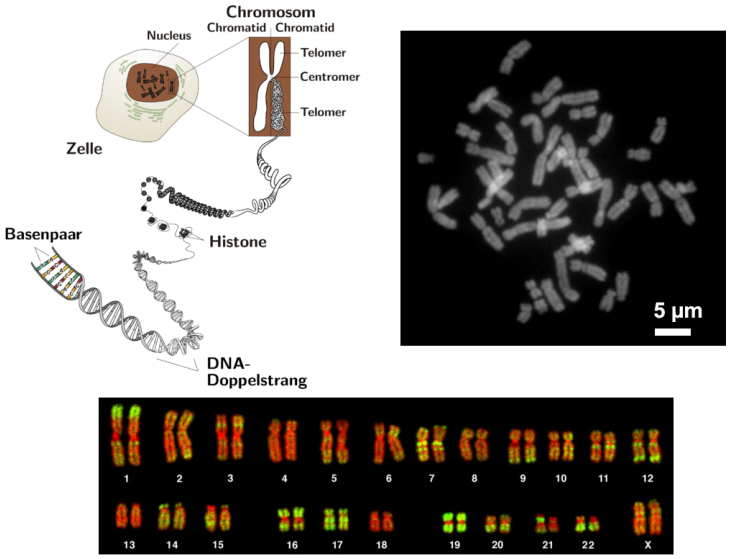

Abbildung 6.2: Chomatin bzw. Chromosome

3. G2: Weitere Wachstumsphase

4. M-Phase (Mitose): Die Mitose, in der Zellkern und Zytoplasma aufgeteilt werden. Die DNA wurde schon davor (in der S-Phase) verdoppelt!

Die in Zusammenhang mit Nukleotiden interessanteste Phase ist somit die S-Phase, in der die DNA verdoppelt wird. Durch die komplementären Basen ist aus der Information auf einem Strang auch immer sofort eindeutig bestimmt, wie die Basen des zweiten Stranges aussehen. Die Replikation funktioniert daher wie folgt (siehe Abbildung 6.3):

1. Die DNA wird entwindet und die Einzelstränge werden stabilisiert

2. Das Enzym *DNA-Polymerase* synthetisiert ein DNA-Stück in der Richtung 5' nach 3'

3. Am Gegenstrang, der ja dann von 3' nach 5' läuft, ist der Vorgang komplizierter. Da DNA-Polymerase nur von 5' nach 3' synthetisieren kann, muss dort in einzelnen Fragmenten synthetisiert werden (*Okazaki-Fragmente*), die dann miteinander verbunden werden (*Ligase*). Die Okazaki-Fragmente sind ganz kurze Stücke des Gegenstrangs in der Nähe der Replikationsstelle, die in Richtung 5' nach 3' erzeugt werden. Man nennt dies auch *diskontinuierliche Synthese*. Das Verbinden der Okazaki-Fragmente nennt man *Ligase*.

4. Die DNA-Replikation ist semikonservativ

5. Die DNA-Polymerasen haben eine Korrekturlesefunktion, die entstandene Fehler erkennen und korrigieren können. Dies passiert relativ häufig. Trotz dieser Funktion bleiben pro Zellteilung etwa 3 Fehler (d.h. 3 falsche Basen) bestehen. Da jedoch viele Abschnitte gar keine Erbinformation tragen, stört das meistens nicht sofort Zellfunktionen.

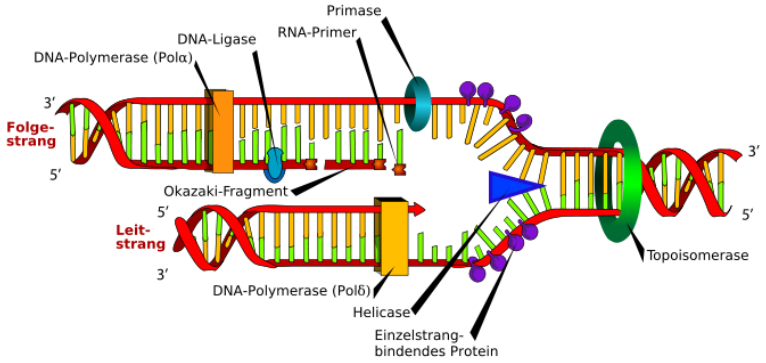

Abbildung 6.3: DNA-Replikation

Bakterien haben meist einen speziellen Startpunkt für die DNA-Replikation, die dann etwa 40 Minuten dauert. Bei Eukaryonten würde das viel zu lange dauern, deswegen beginnt sie an mehreren Stellen gleichzeitig. Pro Chromosom wird an etwa 100 Stellen („Replikationsblasen“) gleichzeitig repliziert.

Anmerkung: Im Unterschied zur gewöhnlichen Mitose erfolgt bei der Verschmelzung von Geschlechtszellen eine **Meiose**. Das ist eine Reduktionsteilung, die notwendig ist, um aus dem verdoppelten Chromosomensatz wieder einen einfachen zu gewinnen. Der genaue Vorgang ist kompliziert (z.B. Crossover) und für die folgenden Zwecke auch unwichtig.

Die eigentliche Erbinformation ist also, wie aus den bisherigen Ausführungen schon deutlich geworden ist, in der Abfolge der Basenpaare gespeichert.

DNA-Sequenzierung

Das Ermitteln der DNA-Sequenz im Labor läuft nach der Methode von Stanger, die den natürlichen Replikationsmechanismus ausnutzt, wie folgt ab. Der Doppelstrang wird durch Erhitzen einer Zelle auf über 95 Grad Celsius aufgetrennt. Nun wird der zweite Strang künstlich hinzugefügt. Dabei werden aber modifizierte Nukleotide verwendet, an deren 3’-Ende die OH-Gruppe fehlt. Dadurch bricht an dieser Stelle die Synthese ab. Zusätzlich sind die Nukleotide mit Farbstoffen markiert.

Die verschieden lange Bruchstücke können nun analysiert und so Rückschlüsse auf die Basensequenz gezogen werden.

DNA-Sequenzen werden heutzutage üblicherweise mit massivem Computereinsatz aufbereitet. Große DNA-Datenbanken, in denen einzelnen Genen bereits Funktionen zugeordnet sind (falls bekannt), können verwendet werden, um neu gefundene DNA-Sequenzen damit abzugleichen. Bei großer Übereinstimmung kann man auf die noch unbekannte Funktion der neuen Sequenzen schließen, wobei absolute Sicherheit natürlich nicht gewährleistet werden kann (das könnte nur durch empirische Tests erreicht werden, beispielsweise durch das Züchten von Mutanten).

6.3.5 RNA

Bei der RNA enthalten die Nukleotide statt Desoxyribose Ribose, statt der Base Thymin wird Uracil verwendet und weiters ist RNA ein Einzelstrang, während DNA bekanntlich als Doppelstrang vorliegt.

RNA kommt in 3 Formen vor: **mRNA** (Messenger-RNA), **tRNA** (Transfer-RNA) und **rRNA** (Ribosomale RNA).

mRNA transportiert den genetischen Code vom Zellkern zu den Ribosomen, tRNA aktiviert in den Ribosomen Aminosäuren und rRNA bildet zusammen mit dem Proteinanteil die Ribosomen. Details folgen später.

Messenger-RNA

Die mRNA hat eine zentrale Bedeutung bei der Proteinsynthese. Im Zellkörperchen wird eine einsträngige Abschrift der DNA erzeugt. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Transkription**. Das Resultat ist die mRNA, die durch das Zytoplasma transportiert und in den Ribosomen als Vorlage für die Proteinsynthese dient. Das Enzym, das die einsträngige Abschrift erzeugt, ist die **RNA-Polymerase**.

In eukaryontischen Zellen wird immer ein Gen in mRNA umgesetzt, in prokaryontischen werden unter Umständen mehrere Gene gemeinsam abkopiert.

Es werden bei der Transkription jeweils beide DNA-Stränge als Vorlage verwendet (siehe Abbildung 6.4): der $5' \rightarrow 3'$-Strang ist der *kodierende Strang* (unten), der komplementäre $3' \rightarrow 5'$-Strang ist die DNA-Matrize (oben). Die erzeugte Kopie (Mitte) entspricht dann der Sequenz des kodierenden Strangs.

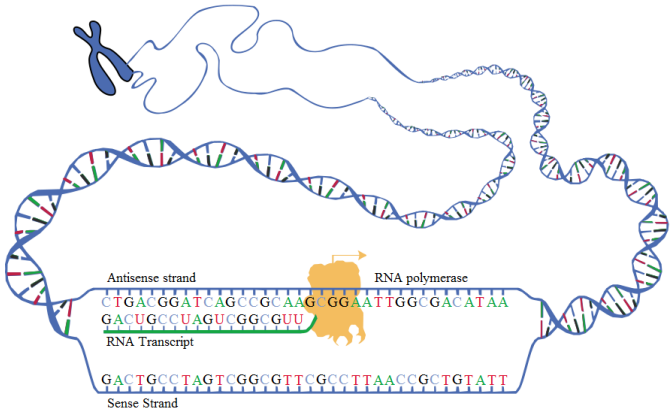

Abbildung 6.4: Transkription

Transkription bei Prokaryonten

Die Transkription läuft bei Bakterien wie folgt ab. Da nicht immer alle Gene zu einer Zeit benötigt werden, muss zuerst erkannt werden welche gerade benötigt werden und welche nicht: die sogenannte **Initiation**.

Das Bestimmen des momentan benötigten Abschnittes erfolgt durch die sogenannten **Promotor** (sogenannte *regulatorische Bereiche*). Dies sind spezielle DNA-Abschnitte, anhand derer die RNA-Polymerase erkennt, wo Gene beginnen. Die RNA-Polymerase gleitet den DNA-Doppelstrang entlang und bindet an sich an diesen, sobald ein Promotor gefunden wurde. An dieser Stelle setzt sich ein Teil der RNA-Polymorase frei und der Rest (das Core-Enzym) beginnt die Trankription. Soll ein Gen abgeschaltet werden, so muss nur das Binden der RNA-Polymerse an den Promotor unterbunden werden (siehe unten).

Nach der Initiation beginnt also die das **Core-Enzym** mit der eigentlichen RNA-Synthese. Dieser Teilschritt wird als **Elongation** bezeichnet. So wie die DNA-Polymerase, arbeitet es vom 5'- zum 3'-Ende der DNA-Matrize.

Dies läuft so lange, bis ein Stopppunkt erkannt wird: der **Terminator**. Dort bildet sich dann ein ganz kurzer doppelsträngiger Abschnitt des neu synthetisierten RNA-Stranges, was zum Abfallen dessen führt. Die Transkription dieses Gens ist damit abgeschlossen. Dieser Unterschritt ist die **Termination**.

Zusammenfassend kann also folgender Ablauf festgehalten werden:

- Initiation

- Elongation
- Termination

Transkription bei Eukaryonten

Bei eukaryontischen Zellen läuft die Transkription grundsätzlich gleich ab. Es gibt aber feine Unterschiede.

Während bei prokaryontischen Zellen oft mehrere Gene einen gemeinsamen Promotor und Terminator haben (und somit gemeinsam transkripiert und als mRNA verschickt werden), hat bei eukaryontischen jedes Gen einen eigenen Promotor und Terminator. Jede mRNA codiert genau ein Protein. Die zusammengefassten Gene bei Prokaryonten nennt man **Operons**.

Weiters ist bei Prokaryonten die Kopplung zwischen Transkription und Translation (siehe später) sehr eng, während bei Eukaryonten die beiden Aufgaben stärker getrennt sind. Dies resultiert aus der Tatsache, dass bei Eukaryonten die Transkription im Zellkern und die Translation außen durch die Ribosomen durchgeführt wird, während Prokaryonten ja über keinen Zellkern verfügen. Somit kann die Proteinsynthse zeitlich viel enger bei der Transkription liegen. Es kann sogar schon damit begonnen werden, wenn die mRNA noch gar nicht fertig erzeugt wurde. Das hat auch zur Folge, dass Prokaryonten schneller auf Änderungen der Umgebungsbedingungen reagieren können.

Eukaryonten verfügen über 3 verschiedene Typen von RNA-Polymerase für die Herstellung von mRNA, tRNA und rRNA. Im Unterschied zur RNA-Polymerase bei Prokaryonten (nur ein Typ), benötigen sie bei Eukaryonten zusätzlich Transkriptionsfaktoren, die die Transkription starten. Selbst sind sie nämlich nicht in der Lage den Promotor zu erkennen.

Nach der Transkription wird bei Eukaryonten die mRNA noch modifiziert um als Vorlage für die Proteinsynthese fungieren zu können. Die bisher beschriebene mRNA wird streng genommen als **Prä-mRNA** bezeichnet. Die DNA enthält **Introns** (nicht-kodierende Abschnitte) zwischen den **Exons** (kodierende Abschnitte). Siehe dazu Abbildung 6.5. Diese (vorher mitkopierten) Introns müssen nun aus der mRNA entfernt (und im Zellkern wieder abgebaut) werden, bevor sie schließlich zu den Ribosomen entlassen werden kann. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Splicing** und wird mittels spezieller Moleküle, die mit Proteinen besetzt sind, durchgeführt. Dass die Introns trotzdem vorher mitkopiert werden hat den Sinn, dass damit gleich mehrere Proteine mit einem Gen erzeugt werden können. Neben dem *konstitutiven Splicing* (Introns einfach herausschneiden) gibt es nämlich auch

noch das *alternative Splicing*, bei dem die Exons auf unterschiedliche Art und Weise zusammengesetzt werden und damit andere Proteine codieren.

Der genetische Informationsfluss DNA → mRNA → Protein ist in Abbildung 6.6 noch einmal veranschaulicht.

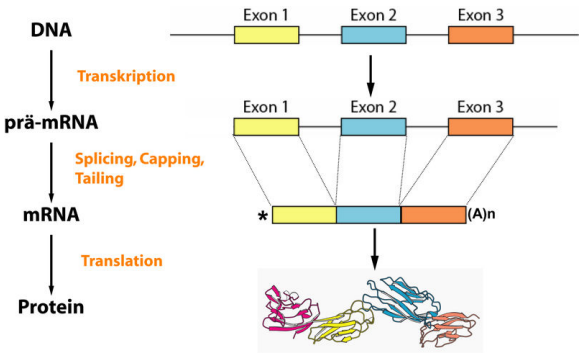

Abbildung 6.5: Splicing

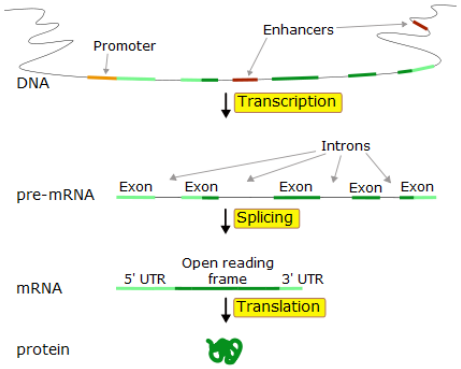

Abbildung 6.6: Genetischer Informationsfluss

Regulation der Genexpression

In der Zelle sind, wie bereits erwähnt wurde, nicht alle Gene gleichzeitig aktiv. Nun muss noch eine Möglichkeit gefunden werden, Gene je nach momentaner Anforderung ein- oder auszuschalten.

Bei Eukaryonten ist der Vorgang einfach. Um ein Gen abzuschalten, wird dem jeweiligen Promotor ein **Repressor** angehängt. Dieser blockiert dort die RNA-Polymerase. Soll ein Gen wieder eingeschaltet werden, so heftet sich ein **Induktor** an den Repressor und führt damit zu dem Abfallen des

Repressors. Der Promotor ist damit wieder frei.

Am Beispiel der Glukoseverwertung des Bakteriums *E. coli* lässt sich folgendes feststellen. Ist der Glukosespiegel hoch, so ist es sinnlos Lactose zu spalten (es steht ja bereits Glukose zur Verfügung). Daher bindet Glukose als Repressor an den DNA-Ausschnitt, der die Synthese von β-Galactosidase (ein Lactose-spaltendes Protein) codiert. Umgekehrt bindet sich *lac I* (Induktor) an den Repressor des lac-Operons. Das führt zur Herstellung der für die Lactoseverwertung benötigten Proteine.

Oft binden auch Proteine selbst an den Promotor des DNA-Ausschnitts, der sie codiert. Die Logik dahinter ist einfach: Ist ein Protein in ausreichender Menge vorhanden, so muss es nicht erzeugt werden werden, also blockiert es seine eigene Synthese.

Bei Eukaryonten gibt es viel mehr Möglichkeiten regulatorisch einzugreifen als bei Prokaryonten. So etwa bei der Transkription, beim Splicing, bei der Translation (siehe später) und bei der Proteinaktivierung (siehe später).

Auch sind bei Eukaryonten in der Zellmembran oft Rezeptoren für bestimmte Hormone eingelagert. Sobald ein Hormon daran bindet, wird intrazellulär das Signal weitergereicht und im Zellkern vom Rezeptor samt gebundenem Hormon ein bestimmter Promotor blockiert.

Translation

Unter *Translation* versteht man das Umsetzen der mRNA in ein Protein. Dieser Prozess findet in den Ribosomen statt. Daran beteiligt sind folgende Bestandteile:

- mRNA
- Aminosäuren
- Ribosomen
- tRNA-Moleküle
- Energie (ATP, GTP)

Die 20 verschiedenen Aminosäuren sind die Grundbausteine von Proteinen. Somit muss das 4-elementige Alphabet der Basenfolge in der mRNA auf ein größeres abgebildet werden. Als Hilfsmoleküle kommen dazu tRNA-Moleküle zum Einsatz. Dies sind kleeblattartige Strukturen mit 4 Schleifen (auch „Blätter“ genannt). Siehe dazu Abbildung 6.7.

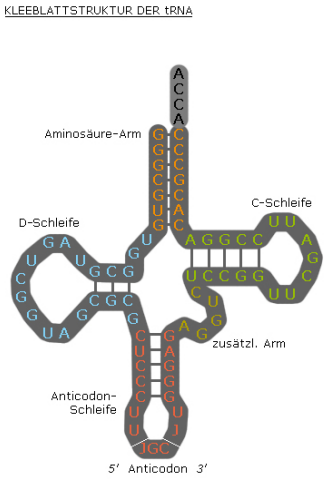

Abbildung 6.7: tRNA-Moleküle

Das 3'-Ende eines tRNA-Moleküls ist mit einer der 20 Aminosäuren verbunden. Das gegenüberliegende Blatt nennt man *Anticodon*. Dieses ist eine 3-elementige Basenfolge und wird als *Wort* bezeichnet. Diese Codierung ist übrigens im Allgemeinen in allen Lebewesen gleich, wenn man von einigen Ausnahmen in den Mitochondrien und Chloroplasten absieht. Man kann die Zuordnung beispielsweise so wie in Abbildung 6.8 darstellen.

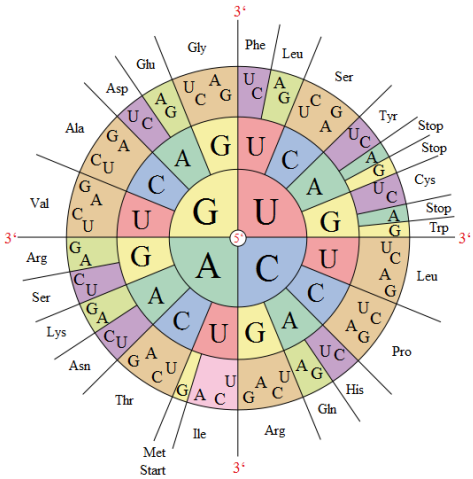

Abbildung 6.8: Genetischer Code

Es gibt somit $4^3 = 64$ verschiedene (Anti-)Codons, die auch alle genutzt werden. Einige davon werden aber für die gleiche Aminosäure verwendet (man nennt dies *degenerierten Code*) und 3 dienen als Stoppsignal. Damit

kommt man von den 64 Möglichkeiten auf die 20 Aminosäuren. Dass es für dieselbe Aminosäure mehrere Codons gibt hat praktisch die Bedeutung, dass dadurch Fehler, die bei der DNA-Replikation auftreten können, besser korrigiert werden können.

Als kurzer Vorgriff sei das Prinzip der Translation zusammengefasst: Dort wo das Anticodon eines tRNA-Moleküls auf die mRNA passt (im Sinne der Watson-Crick-Komplementarität), wird die entsprechende Aminosäure in das Protein eingebaut. Es werden also jeweils 3 Basen in eine Aminosäure übersetzt. Der entsprechende Abschnitt auf der mRNA wird dann als *Codon* bezeichnet.

Aminosäuren bestehen aus einer Amino-Gruppe (NH_2), einer Carboxyl-Gruppe ($-COOH$) und einem Rest (*Seitekette*), wobei genau dieser Rest den Unterschied zwischen den einzelnen Aminosäuren ausmacht.

Proteine sind Verknüpfungen von mehr als 100 (L-)Aminosäuren über Peptidverbindungen. Kürzere Ketten von Aminosäuren nennt man **Peptide** („kurze Proteine“). Von der Aminogruppe zweier Aminosäuren wird dazu ein Wassermolekül abgespalten (aus einer Aminogruppe H, aus der Carbonsäure der anderen OH), sodass eine Verbindung zwischen ihnen eingegangen werden kann.

Ribosome sind *Multi-Enzymkomplexe* die aus rRNA und Proteinen bestehen. Sie sorgen für die korrekte Positionierung von mRNA und tRNA und ermöglichen dadurch ihren Kontakt. In einer durchschnittlichen Zelle befinden sich etwa 20.000 Ribosome. Sie haben die Fähigkeit des „Self Assembling“, d.h. aus der Menge seiner Bestandteile entsteht automatisch ein Ribosom.

In der Translation selbst werden zuerst in der **tRNA-Beladung** tRNA-Moleküle durch ein Schlüssel-Loch-Prinzip mit den zugehörigen Aminosäuren verknüpft. Man nennt dies die *Aktivierung* der Aminosäuren. Dazu werden als Übersetzermolekül *Aminoacyl-tRNA-Synthetasen* verwendet (für jedes tRNA-Molekül bzw. Aminosäure eine eigene), die 2 spezifische Zentren (Bindungsstellen) haben, nämlich eine für eines der 64 tRNA-Moleküle und eine der 20 Aminosäuren. Somit passen immer nur die zusammengehörigen Typen von tRNA und Aminosäure in eine Aminoacyl-tRNA-Synthetase und werden folglich richtig verbunden.

Im zweiten Schritt müssen die Aminosäuren in der richtigen Reihenfolge (entsprechend der mRNA) verknüpft werden um die Proteine zu formen. Es wird dabei streng von der Amino-Gruppe hin zur Carbonyl-Gruppe synthetisiert, aus Geschwindigkeitsgründen übersetzen aber mehrere Ribosome

gemeinsam ein mRNA-Molekül und beginnen dabei an verschiedenen Stellen (*polysome Synthese*). Die mRNA wird wieder vom 5'- zum 3'-Ende hin abgetastet. Dabei werden auch die Start- und Stoppcodons entsprechend berücksichtigt, um im Falle von Prokaryonten aus gemeinsam codierten Proteinen tatsächlich mehrere produzieren zu können.

Nun zur eigentlichen Übersetzung (die Beschreibung bezieht sich jetzt auf Prokaryonten, auf die Unterschiede zu Prokaryonten wird unten eingegangen). Die Ribosomen sind in 2 Untereinheiten geteilt: *30S* und *50S*. Im inaktiven Zustand sind die beiden Untereinheiten miteinander verbunden.

Die kleine Untereinheit (S30) bildet mit den 3 Initiationsfaktoren (IF1, IF2, IF3) einen Komplex. Sobald GTP[1] an IF2 bindet, kann die kleine Untereinheit spezifisch die fMet[2]-tRNA binden (das ist die Startaminosäure jedes Proteins). Weiters bindet die S30 selbst über ihre rRNA[3] an die sogenannte *Shine-Dalgarno-Sequenz*, das ist eine spezielle Basensequenz ca. 10 Nukleotide hinter dem Startcodon. Insgesamt hat die kleine Untereinheit nun also eine Aminosäure vorrätig die auf ein Startcodon gesetzt werden kann, und sie bindet selbst an die mRNA sobald die richtige Stelle (kurz hinter dem Start des Proteins) erreicht ist. Die Shine-Dalgarno-Sequenz dient also der Richtigen Ausrichtung des Ribosoms. Genau in diesem Augenblick, in dem die tRNA der Startaminosäure genau über dem Startcodon ist, kann sie an die mRNA binden.

Weiters setzt die S30 ihren IF3 frei, sobald das Startcodon erkannt wurde. Das ermöglicht es der großen Untereinheit (S50), an dieser Stelle zu binden. Damit wird die Elongation in Gang gebracht. Siehe dazu Abbildung 6.9.

Zusammenfassend haben die 3 Initiationsfaktoren folgende Aufgaben: IF2 sorgt dafür, dass ein fMet vorrätig ist, IF3 zeigt (durch Abwesenheit) an, sobald ein Startcodon gefunden wurde und somit die S50 ins Spiel kommen kann, und IF1 (bisher nicht erwähnt) löst sich nach der Bindung von S50 um anzugeben, dass die Elongation im Gange ist.

Die große Untereinheit (50S) besitzt 3 Bindungsstellen: A, P und E. An der A-Stelle wird ein neues beladenes tRNA-Molekül gebunden. Die P-Stelle katalysiert Peptidbindungen und an der E-Stelle verlässt die leere tRNA das Ribosom. Wichtig für den logischen Ablauf sind also A und E, P erfüllt einen chemischen Zweck (für den nach Aktivierung der Aminosäuren keine

[1] Guanosintriphosphat
[2] Formylmethionin
[3] Ribosomale RNA

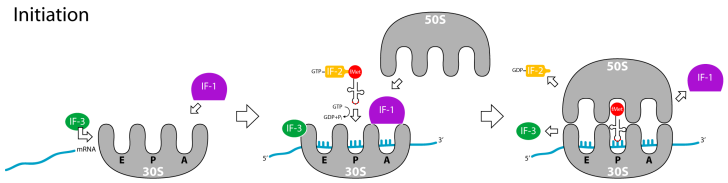

Abbildung 6.9: Initiation

zusätzliche Energie benötigt wird).

Anders formuliert bindet die E-Stelle immer das zuletzt angehängte tRNA-Molekül um den Anschluss nicht zu verlieren, die A-Stelle sucht das als nächstes benötigte. Mit jedem Schritt wechselt somit das tRNA-Molekül von der A- in die E-Stelle. Das Ribosom bewegt sich dabei um 3 Nukleotide weiter.

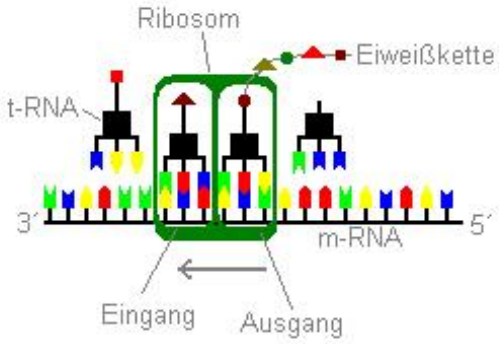

Abbildung 6.10: Elongation

Die Termination erfolgt dadurch, dass ein Terminationsfaktor die A-Stelle des Ribosoms besetzt. Dazu existiert aber keine passende Aminosäure. Daher löst sich die Peptidkette ab und das Ribosom zerfällt in seine Untereinheiten.

Insgesamt sind an diesem komplexen Prozess mehr als 100 Makromoleküle beteiligt.

Translation bei Eukaryonten

Eukaryonten verwenden deutlich mehr Erkennungfaktoren in der Initiation (13 statt 3). Dies ist darauf zurückzuführen, dass wesentlich mehr Proteine an der Translation beteiligt sind. Auch hat die Initiator-tRNA eine

andere Aminosäure gebunden: Met[4] statt fMet. Abgesehen von diesen Unterschieden in der Initiation ist das Grundprinzip sehr ähnlich, auch wenn die enge Kopplung zwischen Transkription und Translation aufgehoben ist.

[4] Methionin

Kapitel 7

Proteine

7.1 Einführung

Proteine, die durch den im vorherigen Kapitel beschriebenen Prozess entstehen und das Ende des genetischen Informationsflusses darstellen, können entwedet im Zytoplasma verbleiben oder aus der Zelle ausgeschieden werden. Weit mehr als die Hälfte der Trockensubstanz aller Zellen sind Proteine.

Synthetisiert werden sie, wie oben ausführlich beschrieben wurde, in den Ribosomen. Diese liegen bei Prokaryonten frei im Zytoplasma, bei Eukaryonten können sie auch an das endoplasmatische Ritikulum gebunden oder in den Mitochondrien oder Chloroplasten sein. Der Aufenthaltsort der Ribosome richtet sich danach, wofür die synthetisierten Proteine bestimmt sind. Falls die synthetisierten Proteine aus der Zelle hinaus oder in Mitochondrien bzw. Choloroplasten gebracht werden sollen, so sind die Ribosomen gebunden (da dann der Golgi-Apparat ins Spiel kommt). Andernfalls sind die Ribosome frei. Der Bestimmungsort eines Proteins wird durch eine kurze Signalsequenz am Beginn der Aminosäurenkette festgelegt, die später entfernt werden kann.

Je nach Dissoziationsverhalten unterscheidet man zwischen *neutralen*, *basischen* und *sauren* Aminosäuren. Diese Unterschiede werden durch die Seitenkette bestimmt. Saure Aminosäuren haben eine zweite $COOH$-Gruppe im Rest, basische eine zweite NH_2-Gruppe.

Exkurs zu Säuren und Basen: Eine Säure kann positiv geladene Wasserstoffteilchen (Protonen) abgeben, eine Base kann welche aufnehmen. Im Falle eines basischen Millieus gibt eine Aminosäure somit ein Proton der $COOH$-Gruppe ab, in saurem Millieu nimmt sie eines auf. Im neutralen pH-Bereich liegen Aminosäuren als Zwitterionen vor, d.h. die Carboxy-Gruppe ist negativ und die Amino-Gruppe positiv geladen, insgesamt hat sie also

keine Ladung.

7.2 Aufbau

Proteine sind aus Aminosäuren aufgebaut. Aminosäuren bestehen immer aus einer Amino-Gruppe (NH_2), einer Carboxyl-Gruppe ($COOH$) und einer spezifischen Seitenkette.

Die Ladung einer Aminosäure bestimmt wesentlich ihre Struktur und Funktion. Daneben gibt es in der Restkette aber auch noch Unterschiede hinsichtlich der Größe, Gestalt, Ladung, Wasserbindungsfähigkeit und chemischer Reaktivität. Der Vorrat von 20 verschiedenen Aminosäuren ist grundsätzlich für alle Lebewesen gültig, es gibt aber auch Spezialformen, die im Wesentlichen als Zwischenprodukte im Stoffwechsel auftreten.

Bei der Bildung von Proteinen werden mehrere Aminosäuren über eine sogenannte **Petidbindung** verknüft. Dabei verbindet sich jeweils die Amino-Gruppe einer Aminosäure mit der Carboxy-Gruppe einer anderen Aminosäure. Das Ergebnis einer solchen Verknüpfung nennt man **Peptid**, wenn weniger als 100 Aminosäuren verknüft sind, andernfalls **Protein**. Die Enden einer solchen Kette von Aminosäuren sind unterschiedlich: die freie Amino-Gruppe ist der **N-Terminus**, die freie $COOH$-Gruppe der **T-Terminus**.

Beispiel für ein Peptid: *Insulin*, das zuerst als *Proinsulin* in den Inselzellen des Pankreas produziert wird. Da Proinsulin aus 114 Aminosäuren besteht, ist es ein Protein. Aktiviert wird es aber erst durch Interaktion mit einem Hormon, das einen Teil davon - das *C-Peptid* - herausspaltet.

Auch im Nervensystem kommen Peptide zur Signalübermittlung vor. Andere Beispiele sind Antibiotika und Gifte.

7.2.1 Funktionen

Funktionen von Proteine sind:

- Enzymatische Katalyse (Umwandlung von Substratmolekülen in Endprodukte)
- Transport und Speicherung kleinerer Moleküle und Ionen (z.B. von Sauerstoff bei Hämoglobin)
- Koordinierte Bewegung in Muskelzellen (Kontraktion)
- Mechnische Stützfunktion (z.B. in Zytoskelett)

- Immunabwehr (Antikörper)
- Rezeptorproteine in der Zellmembran, um beispielsweise auf Hormone reagieren zu können
- Kontrolle von Wachstum und Differenzierung (z.B. DNA- und RNA-Polymerase)

Grob einteilen kann man Proteine in **Skleroproteine**, die in Wasser unlöslich sind, und **Sphäroproteine**, die in Wasser löslich sind. Erstere erfüllen hauptsächlich die Stützfunktion, daher ist die Unlöslichkeit in Wasser auch unbedingt notwendig.

7.3 Faltung

Unter der **Faltung** von Proteinen versteht man ihre Raumstruktur. Sie ist wesentlich für ihre korrekte Funktion. Sie wird auch durch die Gestalt der Seitenketten bestimmt. Die lange Kette von Aminosäuren wäre chemisch zu instabil, daher wird in der Regel eine andere Struktur angestrebt.

Die räumliche Struktur eines Proteins wird in 4 Stufen bestimmt. Sie ist einerseits von der Aminosäurensequenz, aber auch von der Temperatur und dem pH-Wert in der Umgebung abhängig. Siehe dazu Abbildung 7.1.

Die **Primärstruktur** eines Proteins ist die Abfolge ihrer einzelnen Aminosäuren, die durch ein Gen bestimmt wird.

Anhand dieser Sequenz kann bereits vorhergesagt werden, wie sich das Protein falten wird. Stabilitätsüberlegungen sind der Hauptfaktor in diesem Prozess. Somit falten sich (die meisten) Proteine von selbst in die beabsichtigte Form. Wird ihre Struktur zerstört (z.B. durch Aufkochen oder Hinzufügen bestimmter Substanzen), so ist ihre Funktion vorerst gestört. Sie falten sich aber meist von selbst zurück in die richtige Form, sobald die ursprünglichen Umgebungsbedingungen wiederhergestellt sind.

Die erste Stufe der Faltung bestimmt die **sekundäre Struktur**. Dabei wird nicht das ganze Protin, sondern nur Ausschnitte daraus gefaltet, nämlich nur die NH_2- und die $COOH$-Gruppen (nicht die Seitenketten), also die Teile von Aminosäuren, die in allen Typen gleich sind. Man spricht auch von *regelmäßiger Faltung*. Je nach Typ der vorkommenden Aminosäuren bildet sich dabei eher ein Helix aus oder nicht.

Durch weitere Faltung entsteht die **tertiäre Struktur** eines Proteins. Sie wird durch die Seitenketten bestimmt (*nicht-periodische* Faltung). Das

ist die endgültige Raumstruktur und bestimmt die Funktion des Proteins. Ein Beispiel dafür wäre *Carbonhydrase* (ein zinkhaltiges Enzym im Blut).

Einzelne Proteine haben in ihrer tertiären Struktur bereits ihre endgültige Form erreicht. Schließen sich aber mehrere Proteine (gleiche oder unterschiedliche) und Nicht-Proteine zu höheren Aggregaten (sogenannte **Proteinkomplexe**) zusammen, so gibt es auch noch eine **quartäre** Struktur. Sie wird dadurch bestimmt, wie die einzelnen Untereinheiten zusammengehalten werden. Beispiel: *Hämoglobin* (roter Blutfarbstoff). Darin enthalten ist das Molekül *Häm*, das kein Protein ist und für den Sauerstofftransport zuständig ist (Metalloprotein).

7.4 Modifikation und Spaltung

Proteine können im Nachhinein (d.h. nach der Translation) noch verändert werden oder ein Teil abgespalten werden. Das wird beispielsweise ausgenutzt, um anzuzeigen, ob ein Protein zellintern verwertet wird oder ausgeschieden werden soll. Dazu wird zuerst eine Markierungssequenz angefügt, die später wieder abgespaltet wird (vgl. Abschnitt 7.1).

7.5 Enzyme

7.5.1 Bedeutung

Fast alle Enzyme sind Proteine. Enzyme sind biologische Katalysatoren, d.h. sie regen eine chemische Reaktion an, ohne dabei selbst verbraucht zu werden. Ihre Aktivität ist für die Zelle regulierbar. Sie kann Enzyme also, je nach Umweltbedingungen, aktivieren oder stoppen. Dies ist bei Eukaryonten neben der Aktivierung oder Deaktivierung von Genen (Repressor, Induktor: vgl. Kapitel 6.3.5) eine weitere Stufe der Regulierung. Details siehe unten (Abschnitt 7.5.4).

7.5.2 Arbeitsweise von Enzymen

Enzyme setzen meistens bestimmte Moleküle in andere um. Jeder Proteintyp ist in der Regel für eines oder einige wenige Moleküle, sogenannte **Substrate**, empfindlich. Enzyme erfüllen also nicht selbstständig eine Arbeit, sondern werden erst in Zusammenarbeit mit Substratmoleküle aktiv.

Die Stelle eines Enzyms wo das Substrat (und Coenzym, siehe unten) binden kann nennt man **aktives Zentrum**. Aktive Zentren sind meist höhlen- oder spaltenförmig. Nach einem Schlüssel-Loch-Prinzip passt immer nur ein ganz bestimmtes Substrat (bzw. einige wenige) in ein solches aktives Zentrum. Die Bindung erfolgt sehr schwach. Gemeinsam mit einem gebundenen

Substrat nennt man ein Enzym dann **Enzym-Substrat-Komplex**. Das Ergebnis der Reaktion ist das aus dem Substrat entstehende **Produkt**.

Oft werden auch noch **Coenzyme** benötigt um eine Reaktion möglich zu machen (die keine Enzyme sind, sondern oft nur einzelne Ionen). Auch dabei kommt ein Schlüssel-Loch-Prinzip zum Einsatz. Die Energie, die für eine chemische Reaktion benötigt wird, wird durch diesen Prozess deutlich herabgesetzt und so die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Das Reaktionsgleichgewicht wird allerdings nicht erhöht, da Hin- und Rückreaktion um den gleichen Faktor beschleunigt werden. Coenzyme werden bei der Reaktion, im Gegensatz zu den Enzymen selbst, verbraucht. Umgekehrt kann es aber durchaus vorkommen, dass dasselbe Coenzym in unterschiedlichen Enzymen eine unterschiedliche Reaktion auslösen.

Diese Funktionsweise erklärt auch, wieso die Faltung eines Enzyms wichtig für seine Wirkung ist. Ist nämlich die Faltung fehlerhaft, so ist auch das aktive Zentrum verformt und Substrate und Coenzyme passen nicht wie vorgesehen. Eine fehlerhafte Faltung kann beispielsweise durch Mutationen des Proteins (z.B. Sichenzellenanämie, die zur Verformung von Hämoglobin führt) oder durch ungeeignete Umgebungsbedingungen (z.B. Temperatur) verursacht werden.

7.5.3 Eigenschaften von Enzymen

Enzyme können hohe oder geringe **Substratspezifität** und **Wirkungsspezifität** haben. Die Substratspezifität gibt an, ob viele verschiedene oder nur wenige (oder sogar nur eines) Substratmolekül daran binden kann. Die Wirkungsspezifität sagt aus, ob das Enzym in der Produktion seines Endproduktes eine Art Monopolstellung hat, oder ob es auch von anderen Enzymen hergestellt wird.

Da ein Enzym eine maximale Kapazität hat (d.h. es kann in einer Zeiteinheit nur eine bestimmte Anzahl von Substraten in Produkte umsetzen), kann man aus der Messung der Produktion auf die Enzymkonzentration schließen. $Km = c(S)$ (*Michaelis-Konstante*) ist die Substratkonzentration, bei der die halbe maximale Umsetzungsgeschwindigkeit erreicht ist, d.h. die Hälfte der aktiven Zentren besetzt ist. Km ist ein Maß dafür, wie groß die Affinität eines Enzyms zu einem Substrat ist. Bei einem hohen Km hat das Enzym eine *geringe* Affinität zu seinem Substrat, bei einem niedrigen Km hat es eine *hohe* Affinität. Der Km-Wert ist immer spezifische für ein bestimmtes Enzym.

Die Wechselzahl V_{max} gibt an, wie viele Substratmolekülke bei vollständiger Sättigung des Enzyms mit Substrat pro Zeiteinheit in das Produkt umge-

wandelt werden können. Beispiel: die DNA-Polymerase hat eine Wechselzahl von 15. Unter realen Bedingungen wird diese Zahl aber für gewöhnlich nicht erreicht da die Substratkonzentration viel zu gering ist.

Abbildung 7.2 zeigt den Zusammenhang zwischen Km und Wechselzahl.

Die Enzymaktivität hängt auch von der Temperatur ab. Grundsätzlich nimmt sie mit steigender Temperatur zu, allerdings kommt es auch zu strukturellen Änderungen eines Proteins, wenn die Temperatur ein gewisses Intervall verlässt, was wiederum zum Aussetzen der Funktion führt. Somit gibt es einen Temperaturpunkt, bei dem die Aktivität maximal ist.

Die Regulation eines Enzyms erfolgt durch Hemmung. Diese kann entweder *reversibel* oder *irreversibel* erfolgen.

Im Falle der irreversiblen Hemmung bindet der **Inhibitor** fest an das aktive Zentrum und macht das Enzym damit unbrauchbar. Falls es wieder benötigt wird, muss es neu synthetisiert werden. Beispiel: Einige Gifte, die die Weiterleitung von Nervenimpulsen hemmen. Weiteres Beispiel: Bei Bakterien wird die Zellwandsynthese durch Penicillin gehemmt.

Bei der reversiblen Hemmung kann der Inhibitor auch wieder entfernt werden. Er hat gewisse Ähnlichkeit mit dem Substrat, damit er in das aktive Zentrum passt, löst aber keine Reaktion aus. Eine solche Hemmung kann **kompetitiv** oder **nicht-kompetitiv** sein. Bei der kompetitiven Hemmung konkurrieren das Substrat und der Hemmstoff. Erhöht man die Substratkonzentration, so kann aber die maximale Reaktionsgeschwindigkeit trotzdem noch erreicht werden weil das Substrat den Hemmstoff verdrängt. Somit ändert sich die Affinität des Enzyms zu seinem Substrat (Km), die Wechselzahl aber nicht.

Anders ist die Situation bei nicht-kompetitiver Hemmung, wo während der Bindung mit dem Inhibitor grundsätzlich keine Umsetzung erfolgen kann, sie erhöht also V_{max} (es gibt dabei eine separate Bindungsstelle für den Inhibitor, das sogenannte **allosterische Zentrum**). Inhibitor und Substrat binden dabei an unterschiedlicher Stelle, die Anwesenheit des Hemmstoffes sorgt aber für eine Verformung des aktiven Zentrums und daher ein Aussetzen der Proteinfunktion. Man spricht dann auch von *allosterischen* Proteine, die zwei stabile tertiäre Strukturen haben, wovon aber nur eine aktiv ist, d.h. bereit für Substratreaktionen ist.

7.5.4 Regulierung

Die Regulierung kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die einfachse Form ist die **Feedback-Hemmung** (auch *Endprodukt-Hemmung* genannt), bei der das Endprodukt einer Reaktion das ursprünglich auslösende Enzym hemmt, sobald es in ausreichender Menge vorhanden ist. Es gibt auch auch eigene Regulationsproteine.

Auch die Anwesenheit einer zu hohen Substratkonzentration kann zur Hemmung führen: **Substrat-Hemmung**.

7.5.5 Einteilung von Enzymen

Es sind mehrere tausend verschiedene Enzyme bekannt, die in 6 Gruppen eingeteilt werden. Als Kriterien für die Klassifizierung wird das umgesetzte Substrat, die beteiligten Coenzyme oder der Akzeptor verwendet.

- **Oxidoreduktasen** katalysieren Elektronentransferreaktionen (Redoxreaktionen). Das Substrat gibt dabei Elektronen ab. Oxidoreduktasen benötigen immer Coenzyme.
- **Transferasen** übertragen Molekülgruppen auf ein anderes Molekül, das sogenannte *Akzeptormolekül*. Auch dafür werden immer Coenzyme benötigt. Beispiel: Übertragung einer Phosphatgruppe von ATP auf Glucose.
- **Hydrolasen** spalten unter Anwesenheit von H_2O Proteine in Peptide bzw. Aminosäuren. Es binden sich Teile des Substrats jeweils an H bzw. HO, die ursprüngliche Verbindung zwischen der beiden Teilstücke bricht auf. Beispiele: Peptidasen (zerlegen Proteine in Aminosäuren), Nukleasen (zerlegen Nukleinsäuren in Nukleotide), Esterasen (spalten Esterverbindungen).
- **Lyasen** können Verbindungen spalten, indem eine andere Doppelbindung neu eingeführt wird.
- **Isomerasen** wandeln nur innerhalb eines Moleküls um, ohne an der Grundzusammensetzung etwas zu ändern. Beispiel: Umwanndlung von D- in L-Formen von Molekülen.
- **Ligasen** knüpfen Verbindungen unter Verbrauch von ATP in $ADP + P_i$.

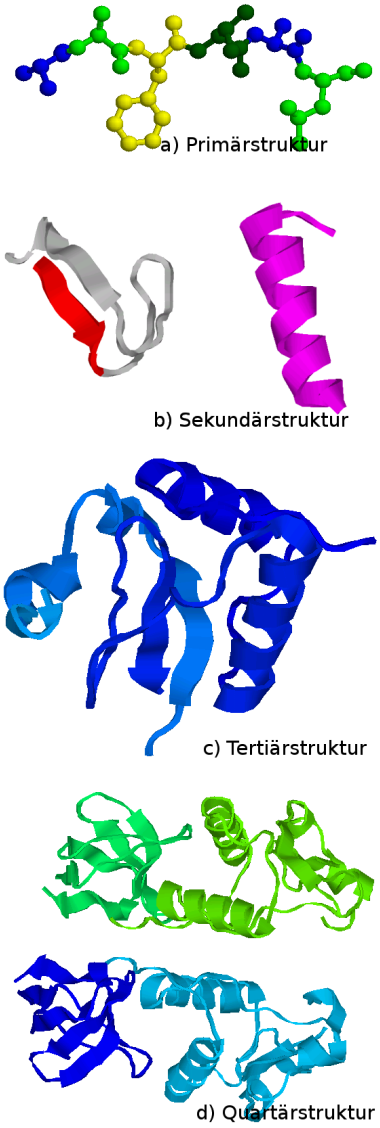

Abbildung 7.1: Faltung von Proteinen

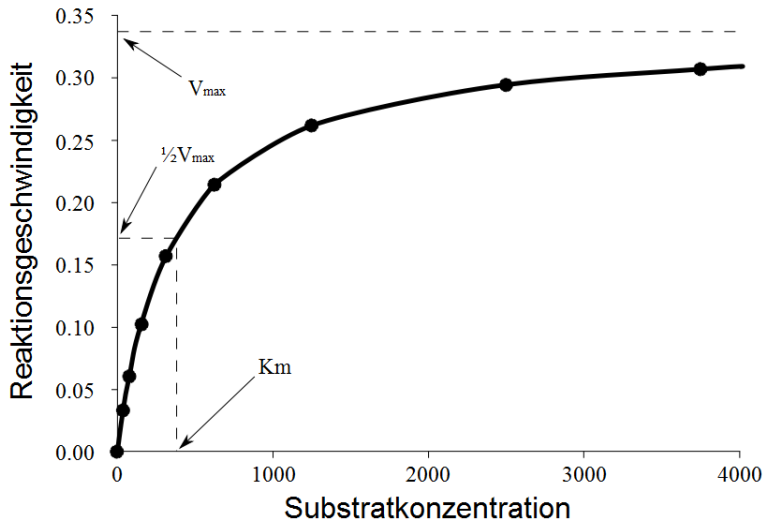

Abbildung 7.2: Michaelis-Konstante und Wechselzahl

Kapitel 8

Stoffwechsel

8.1 Einführung

Man unterscheidet zwischen **phototrophen Organismen**, die ihre chemische Energie aus Licht gewinnen (*Photosynthese*), und **chemotrophen Organismen**, die das nicht können. Letztere benötigen zur Nährstoffgewinnung Oxidation von Nahrungsstoffen.

Beide Typen von Organismen arbeiten Hand in Hand: phototropische wandeln H_2O und CO_2 in Zucker und O_2 um, chemotropische erzeugen daraus im Rahmen ihres Stoffwechsels (Oxidation) wieder H_2O und CO_2.

Der Stoffwechsel kann grundsätzlich in den **Aufbau-** (anabolischer) und **Abbaustoffwechsel** (katabolischer) eingeteilt werden. Der Abbaustoffwechsel baut energiereiche Nährstoffe unter Gewinnung von chemischer Energie in energiearme Endprodukte ab. Der Aufbaustoffwechsel verbraucht chemische Energie und produziert zellinterne energiereiche Makromoleküle.

Universeller Energieträger während dieser Vorgänge ist ATP[1], das kontinuierlich erzeugt und verbraucht wird.

8.2 Katabolischer Stoffwechsel

Im katabolischen Stoffwechsel werden Nahrungsstoffe in chemische Energie, nämlich ATP, $NADH$, $NADPH$ und $FADH_2$, umgewandelt. Diese Energie kann später für die Erzeugung von Biomasse (Bestandteile der Zelle) verwendet werden. Dies ist der anabolische Stoffwechsel.

Große Makromoleküle müssen zuerst extrazellulär in einfachere Untereinheiten zerlegt werden. Das alleine gewinnt allerdings noch keine Energie.

[1] Adenosintriphosphat

Beispiel: Stärke muss zuerst in Glucose zerlegt werden.

Anschließend werden innerhalb der Zelle auch die Untereinheiten weiter in noch einfachere Einheiten (z.B. Acetyl-CoA) zerlegt, was zu einem geringen Energiegewinn für die Zelle führt.

Erst der letzte Schritt bringt den Großteil der Energie ein: die vollständige Oxidation von diesen einfachsten Einheiten zu H_2O und CO_2.

Dieser Prozess wird nun anhand von Sacchariden und Fetten beschrieben.

8.2.1 Beispiel: Saccharide

Polysaccharide (beispielsweise Stärke) werden bereits außerhalb der Zelle durch *extrazelluläre Enzyme* in Monosaccharide gespalten, da nur einfache Zucker klein genug sind um in die Zelle einwandern zu können.

Im Zytoplasma setzt die *Glykolyse* ein. Darunter versteht man die Spaltung von Glukose (C6) in 2 Moleküle Pyruvat (C3). Die Reaktion läuft in 10 Teilschritten ab und ist unter aeroben und anaeroben Bedingungen gleich. Der Energiegewinn beträgt 2 ATP pro Glukosemolekül, was nur durch diesen komplizierten mehrstufigen Prozess erreicht werden kann. Einfaches Spalten der Glukose würde keine Energie einbringen.

In der Glykolyse kommen unterschiedliche Typen von Enzymen zum Einsatz (siehe Abschnitt 7.5.5). Insgesamt werden in der Glykolyse 4 ATP gewonnen und 2 benötigt, der Nettogewinn sind also 2 ATP.

Als Endergebnis der Glykolyse bleiben somit 2 ATP und 2 Moleküle Pyruvat. Pyrovat wird nun unterschiedlich weiter abgebaut, je nachdem ob aerobe oder anaerobe Bedingungen herrschen.

Anaerob

Der anaerobe Fall ist einfacher. Hier bleibt das Pyruvat im Zytoplasma und wird zu Lactat oder Ethanol (*Milchsäure-Gärung* bzw. *alkoholische Gärung*). Hier kann keine zusätzliche Energie gewonnen werden, somit bleibt der Energiegewinn bei den 2 ATP aus der Glykolyse.

Wie der Vergleich mit dem unten stehenden aeroben Fall zeigt, muss in anaeroben Umgebung deutlich mehr Substrat abgebaut werden, um denselben ATP-Gewinn zu erzielen.

Aerob

In einer aeroben Umgebung tritt Pyruvat hingegen in die Mitochondrien ein. Dort wird das Pyrovat zuerst unter Anwesenheit von CoA (Coenzym A) und NAD^+ zu **Acetyl-CoA** (*aktivierte Essigsäure*, dies ist einer der erwähnten einfachsten Bausteine von Nahrungsstoffen), $NADH$ und CO_2.

Das Acetyl-CoA wird schließlich im *Citrat-Zyklus* (ein 8-stufiger Prozess) iterativ in 3 $NADH$, 1 $FADH_2$ und 1 GTP. Das sind Formen der chemischen Energie, sogenannte *Reduktionsäquivalente*, die als Energiezwischenspeicher fungieren. Daneben wird CO_2 freigesetzt. Viele seine Zwischenprodukte spielen übrigens auch beim Aufbaustoffwechsel eine Rolle.

Seinen Namen trägt der Citrat-Zyklus deswegen, weil ein Zwischenprodukt Zitronensäure ist. Nach seinem Entdecker wird er auch als *Krebs-Zyklus* bezeichnet. Dieser komplizierte Aufbau ist wieder notwendig, um möglichst viel Energie gewinnen zu können.

Abschließend werden die Reduktionsäquivalente ($NADH$, $FADH_2$ und GTP) in der *Atmungskette* (auch *Elektronentransportkette*) in ATP umgewandelt. Der Reingewinn an ATP im aeroben Fall ist insgesamt 36 ATP, davon 34 im Citrat-Zyklus mit der anschließenden Atmungskette.

Die Atmungskette (siehe Abbildung 8.1) ist an die innere mitochondiale Membran gebunden. Es handelt sich dabei um eine oxidative Reaktion, also einen Elektronentransfer. Die Wasserstoffatome der Reduktionsäquivalente werden dabei in Protonen H^+ und Elektronen e^- gespalten. Die e^- werden der Reihe nach auf die verschiedenen *Elektronen-Carrier* (Moleküle) übertragen, wobei jeder eine höhere Affinität zu den Elektronen hat als sein Vorgänger (eine direkte Oxidation von H_2 und $\frac{1}{2}O_2$ zu H_2O würde zum Knallgaseffekt führen). Die Energie der e^- nimmt dabei mit jedem Schritt ab. Endakzeptor ist O_2, es entsteht damit insgesamt H_2O.

Insgesamt läuft der Vorgang über 3 Enzymkomplexe ab. Da die Elektronen mit jedem Schritt in eine energieärmere Form übergeführt wird, wird dabei Energie frei. Diese wird genutzt, um Protonen aus dem Matrixraum durch die Innenmembran zu pumpen (in den Intermembranraum hinein). Dadurch entsteht an der inneren Mitochondrienmembran aber ein Protonengradient: im Intermembranraum befindet sich überschüssige positive Ladung. Die Protonen sind bestrebt, diese ungleiche Ladungsverteilung wieder auszugleichen. Der einzige Weg durch die innere Membran führt dabei allerdings durch das spezielle Enzym **ATP-Synthase**, das in der Innenmembran eingelagert ist. Der Fluss der Protonen wird von diesem Enzym nun ausgenutzt um dabei ATP zu produzieren.

Die ATP-Synthase ist übrigens reversibel, d.h. es kann auch ATP gespalten und dadurch Protonen transportiert werden.

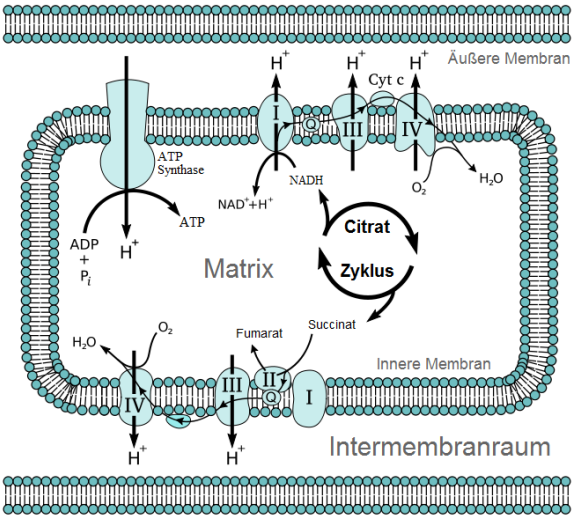

Abbildung 8.1: Atmungskette

8.2.2 Beispiel: Lipide

Speisefette sind Triglyceride, bestehen also aus einem Glycerin und 3 Fettsäuren. Ähnlich wie die Zerlegung von Polysacchariden in einfache Zucker, werden auch Lipide zuerst in ihre Grundbausteine zerlegt. Diese Spaltung in Glycerin und Fettsäuren erfolgt durch *Lipasen* (Enzyme). Die Aktivierung der Lipasen in den Zellen erfolgt dabei über Hormone, beispielsweise Adrenalin.

Das Glycerin wird über das Blut zur Leber transportiert und dort phosphoryliert und dann weiter zu Dihydroxyacetonphosphat oxidiert. Dieses kann direkt der Glykolyse zugeführt werden. Das Alkoholmolekül kann also nach wenigen katalytischen Prozessen der bereits bekannten Glykose zugeführt werden.

Der Abbau der Fettsäuren ist komplizierter. Sie werden in der Mitochondrien-Matrix oxidiert. Sie sind sehr reaktionsarm und müssen daher *aktiviert* werden. Das geschieht durch Binden der Fettsäure an das Coenzym A, was zuerst einmal ATP kostet. Es entsteht *Acyl-CoA* (aktivierte Fettsäuren), was nicht mit *Ac**et**yl-CoA* verwechselt werden sollte (ein Zwischenprodukt in der Glykolyse). In der sogenannten *β-Oxidation* wird nun wiederholt Acetyl-CoA (C2) abgespalten, das dem Citrat-Zyklus zugeführt werden kann.

Sonderfälle treten bei einer ungeraden Anzahl von C-Atomen (dann ist keine ganzzahlige Anzahl von C2-Abspaltungen möglich) und bei ungesättiten Fettsäuren auf. Dabei kommen in der Regel zusätzliche Enzyme ins Spiel.

Der Energiegewinn hängt von der Art des Fettes ab, ist aber jedenfalls deutlich höher als bei Saccharide. Aus C16 können so beispielsweise in 7 Zyklen der β-Oxidation 129 ATP gewonnen werden.

8.3 Anabolischer Stoffwechsel

Die in der Natur häufigste Form des Aufbaustoffwechsels ist die **Photosynthese**. Darunter versteht man die Energiegewinnung in Pflanzen und Bakterien: aus CO_2 und H_2O werden Zucker gewonnen und O_2 abgegeben.

In Eukaryonten (Pflanzen) findet die entscheidende Raktion in den *Choloroplasten* statt, die ganz ähnlich wie Mitochondrien aufgebaut sind. Sie haben wieder 2 Membrane, nämlich eine umhüllende und eine innere mit Oberflächenvergrößerung, in denen die Proteine zur Energiegewinnung eingelagert sind. Bakterien, die ja keine Zellorganellen besitzen, haben die entsprechenden Enzyme direkt in der Plasmamembran eingelagert.

Die Photosynthese läuft in 2 Phasen ab:

- **Lichtreaktion**:
  Aus Lichtenergie werden energiereiche Moleküle (ATP, NADPH) gebildet. Die eingestrahlten Photonen werden von Chorophyll adsorbiert und dabei e^- auf ein höheres Energieniveau gehoben. Daraus bildet sich nun eine Elektronentransportkette, ähnlich wie bei chemotropischen Organismen, die zum Erzeugen eines Protonengradienten genutzt und damit ATP gewonen wird.

- **Dunkelreaktion**:
  Diese energiereichen Moleküle (ATP, NADPH) werden dann zum Aufbau von Zucker verwendet. Das geschieht im *Calvin-Zyklus*, der aus 3 Phasen besteht und iterativ Glukose produziert. Er ist gewissermaßen der duale Ablauf zum Citrat-Zyklus, da er CO_2 aufnimmt (bei Prokaryonten durch Diffusion, bei Eukaryonten über Spaltöffnungen) und in Zuckermoleküle einbaut.
  Man unterscheidet dabei die 3 Phasen: (i) carboxylierende Phase (Einbau von CO_2 in C5), (ii) reduzierende Phase (2 C3 werden zu C6-Zucker) und (iii) regenerierende Phase (Wiederherstellung des C5-Akzeptors).

Die Dunkelreaktion ist einzig und allein durch das ATP und NADPH mit der Lichtreaktion verbunden. Die Dunkelreaktion selbst benötigt also kein Licht, ist aber auf das in der Lichtreaktion synthetisierte ATP angewiesen.

Kapitel 9

Integration zellulärer Prozesse

9.1 Ebenen der Regulation

Die Kontrolle der verfügbaren Enzymmenge kann bei Eukaryonten auf verschiedenen Ebenen erfolgen. Die einfachste ist es, überhaupt nur die Enzyme herzustellen, die gerade benötigt werden. Das kann gesteuert werden durch:

- Transkriptionskontrolle (Promotor, Repressor)
- Stabilität der mRNA (nur weil die mRNA relativ instabil ist und daher nicht lange existiert, kann die Zelle rasch Änderungen einleiten)
- Translationskontrolle

Weiters kann die Enzymaktivität selbst beeinflusst werden:

- Allosterische Regulation
- Reversible kovalente Modifikationen (Modifikation des Enzyms), z.B. Phosphorylierung (Anhängen einer Phosphatgruppe), um es dadurch zu blockieren oder anzutreiben
- proteolytische Aktivierung (Herausspalten eines Teils um es zu aktivieren), wie das z.B. bei Verdauungsenzymen vorkommt

Als dritte Möglichkeit kann die Enzymaktivität über die Verfügbarkeit des Substrats beeinflusst werden (z.B. durch hormonelle Regulation). Ein typisches Beispiel sind *Insulin* (Speicherung von Zucker) und *Glucagon* (Abbau des gespeicherten Zuckers, d.h. Zuführung in die Blutbahn).

9.2 Signaltransduktion

Unter *Signaltransduktion* versteht man die Übertragung extrazellulärer Signale ins Zellinterne. Die meisten Moleküle können die Zellmembran nicht direkt durchdringen (dies ist aufgrund der Lipiddoppelschicht nur fettlöslichen Molekülen möglich).

Dazu sind in der Zellmembran Rezeptorproteine eingelagert, die auf einen bestimmten extrazellulären Reiz (Hormone, Lichtenergie, Wärme, Kälte, Pheromone, Konzentrationsänderungen bestimmter Stoffe, etc.) reagieren. Daraufhin erzeugt das Rezeptorprotein zellintern ein anderes Molekül (nur in den seltensten Fällen wird das eintreffende Molekül direkt zellintern weitergeleitet), das das Signal zellintern weiterleitet.

Es gibt also 2 Typen von Rezeptoren: *intrazelluläre Rezeptoren* und *Oberflächenrezeptoren* (auch *integrale Membranproteine* genannt) auf der Zelloberfläche. Hydrophobe Signalmoleküle (fettlösliche) können die Zellmembran direkt durchdringen und an zellinterne Signalrezeptoren binden. Hydrophile Signale (nicht fettlöslich) binden dagegen an Oberflächenproteine, die daraufhin *sekundäre* (zellinterne) *Botenstoffe* freisetzen.

9.2.1 Zelloberflächenrezeptoren

Zelloberflächenrezeptoren können weiter in 3 Klassen eingeteilt werden: *ionenkanalgekoppelte Rezeptoren*, *G-proteingekoppelte Rezeptoren* und *enzymgekoppelte* (katalytische) *Rezeptoren*.

Ionenkanalrezeptoren

Ionenkanalrezeptoren lassen Ionen von außen in die Zelle eindringen, sobald ein Signalmolekül gebunden ist.

G-proteingekoppelte

G-proteingebundene Rezeptoren reichen von außerhalb der Zelle durch die Lipiddoppelschicht bis ins Zellinnere, wo sie mit einem Protein eng zusammenarbeiten. Sie aktivieren das zellinterne G-Protein, sobald zellextern ein Signalmolekül gebunden ist. Aufgebaut sind solche Proteine immer aus 7 Transmembran-Helices. Die Aktivierung des zellinternen G-Proteins erfolgt durch Austausch eines gebundenen GDP durch ein GTP.

Dies sind die häufigsten Zelloberflächenrezeptoren. Es gibt beispielsweise etwa 1000 verschiedene davon alleine für die Geruchserkennung.

G-proteingekoppelte Rezeptoren dienen nicht nur der Weiterleitung extrazellulärer Signale, sondern auch deren Verstärkung.

Enzymgekoppelte Rezeptoren

Enzymgekoppelte Rezeptoren sind Enzyme, deren allosterische Zentren auf der extrazellulären Seite liegen, während die aktiven Zentren für das Substrat auf der intrazellulären Seite liegen. Hier kommt also kein sekundärer Messenger zum Einsatz, da der Rezeptor selbst mit einem intrazellulären Enzym gekoppelt ist.

9.3 Zellulärer Transport

Wie bereits erwähnt, können nur sehr wenige Moleküle (fettlösliche) die Plasmamembran ohne Weiteres durchdringen. Die meisten müssen unter Energieaufwand aktiv transportiert werden. Dazu werden Transportproteine und ATP benötigt.

Der aktive Transport kann primär oder sekundär sein: beim *primären* Transport bringt das Membranprotein selbst das extrazelluläre Molekül in die Zelle, beim *sekundären* Transport wird unter ATP-Verbrach ein Gradient geschaffen, entlang dessen der Transport stattfinden kann.

Eine andere Mögilchkeit besteht in dem Verpacken der zu im- oder exportieren Moleküle in Vesikeln (Teilen der Membran). Diese Vesikel können die Membran problemlos durchdringren, da sie ja selbst lipophil sind. Gesteuert werden solche Importe und Exporte das durch das endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat.

Literaturverzeichnis

[1] Folien zur Vorlesung - Sommersemester 2009
Dr. Susanne Zeilinger

[2] Deutsche und englische Wikipedia - 19.05.2009
Alle entnommenen Abbildungen wurden CC-lizenziert und zur Weiterverwendung zur Verfügung gestellt:
Abbildung 2.1 - David W., Bibi Saint-Pol
Abbildung 2.2 - MesserWoland
Abbildung 2.3 - GrahamColm
Abbildung 4.1 - NEUROtiker
Abbildung 5.2 - Olenz
Abbildung 6.1 - Madprime
Abbildung 6.2 - Phrood, Dietzel65
Abbildung 6.3 - Tikurion
Abbildung 6.4 - Sulai
Abbildung 6.5 - JBrain
Abbildung 6.6 - Forluvoft
Abbildung 6.7 - Tetamin
Abbildung 6.8 - Mouagip
Abbildung 6.9 - User07
Abbildung 6.10 - Magnus Manske
Abbildung 7.1 - Pinguin.tk
Abbildung 7.2 - Matthias M.
Abbildung 8.1 - Hoffmeier

(die Autorenbezeichnungen beziehen sich auf die Benutzernamen auf Wikipedia)