

Sorg/Imhof

Biochemie und Klinische Chemie

für Pharmazeuten

Bernd Sorg, Frankfurt/M.

Diana Imhof, Bonn

unter Mitarbeit von

Sandra Ulrich-Rückert, Frankfurt/M.

Toni Kühl, Bonn

Mit 330 Abbildungen und 49 Tabellen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V	3.4.4 Herstellung monoklonaler Antikörper	60
Abkürzungen	IX	3.4.5 Einführung: antikörperbasierte Methoden	61
A BIOCHEMIE		3.5 Massenspektrometrie von Proteinen und Edman-Abbau	64
1 Grundbausteine	3	3.5.1 Massenspektrometrische Identifizierung und Charakterisierung von Proteinen	64
1.1 Kohlenhydrate	4	3.5.2 Edman-Abbau	67
1.2 Nukleinsäuren	7	3.6 3D-Strukturaufklärung von Proteinen	69
1.3 Lipide	12	3.6.1 Röntgenkristallstrukturanalyse von Proteinen	69
2 Proteine	14	3.6.2 Kernresonanzspektroskopie	70
2.1 Allgemeine Funktion von Proteinen	15	3.7 Proteinbiochemische Methoden in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung	73
2.2 Die proteinogenen Aminosäuren	15	4 Der Fluss der genetischen Information	77
2.2.1 Einteilung der Aminosäuren	15	4.1 Grundlagen	78
2.2.2 Säure-Base-Eigenschaften	20	4.2 Struktur der Nukleinsäuren	79
2.3 Peptide	20	4.2.1 DNA-Struktur	79
2.3.1 Die Peptidbindung	21	4.2.2 RNA-Struktur	84
2.3.2 Peptide: Sequenzangaben und Eigenschaften	23	4.3 DNA-Replikation	84
2.4 Proteinstrukturen	24	4.3.1 Proteine der DNA-Replikation	85
2.4.1 Strukturebenen in Proteinen	24	4.3.2 Mechanismus der DNA-Replikation	97
2.4.2 Wechselwirkungen in Proteinen	24	4.4 Transkription	97
2.4.3 Determinanten der Proteinstruktur	25	4.4.1 RNA-Arten	101
2.4.4 Sekundärstrukturmotive	27	4.4.2 Promotoren	101
2.4.5 Posttranslationale Modifikationen	28	4.4.3 Transkription in Prokaryoten	102
2.4.6 Proteine: Struktur und Funktion	30	4.4.4 Transkription in Eukaryoten	106
2.5 Enzyme	34	4.4.5 RNA-Prozessierung	109
2.5.1 Allgemeines Prinzip der Enzymfunktion	34	4.5 Translation	118
2.5.2 Funktionsweise der Enzyme am Beispiel der Proteasen	35	4.5.1 Einführung	118
2.5.3 Grundlagen der Enzymkinetik: die Michaelis- Menten-Gleichung	39	4.5.2 Faktoren der Translation und der genetische Code	118
2.6 Pharmakologische Bedeutung der Proteine	41	4.5.3 Mechanismus der Translation	126
3 Pharmazeutisch relevante Methoden der Proteinbiochemie	46	4.5.4 Hemmstoffe der Translation	131
3.1 Methoden im Überblick	47	4.6 Kontrolle der Genexpression	133
3.2 Zellaufschluss und Fraktionierung	48	4.6.1 Einführung	133
3.3 Methoden zur Auftrennung von Protein- gemischen	48	4.6.2 Organisation der Genexpression bei Prokaryoten und Eukaryoten	133
3.3.1 Präparative Methoden	49	4.6.3 Kontrolle der Genexpression bei Prokaryoten: Operons	134
3.3.2 Analytische Methoden	53	4.6.4 Kontrolle der Genexpression bei Eukaryoten ..	137
3.4 Antikörperbasierte Methoden	58	5 Pharmazeutisch relevante molekular- biologische Methoden	160
3.4.1 Antikörper und Antigene	58	5.1 Methoden im Überblick	161
3.4.2 Epitope	59	5.2 Klassische Methodik der DNA-Klonierung	161
3.4.3 Polyklonale und monoklonale Antikörper	60		

5.3	Polymerasekettenreaktion (PCR)	164	8.2	Funktionen biologischer Membranen	224
5.4	DNA-Sequenzierung	167	8.3	Membrantransportmechanismen	226
5.5	cDNA: Synthese und Anwendung	169	8.4	Membranvermittelte Prozesse	228
5.6	Hybridisierungsverfahren (Blotting-Methoden)	171	9	Signaltransduktion	229
5.7	Analyse genregulatorischer Elemente	171	9.1	Aufbau und Funktionen von Signalwegen	230
5.7.1	Bindungsassays: EMSA	171	9.2	Chemische Signalmoleküle als Komponenten von Signalwegen	231
5.7.2	Reportergenanalysen	173	9.3	Amplifikation von Signalen	235
6	Energiestoffwechsel	175	9.4	Integration, Divergenz und Vernetzung von Signalen	235
6.1	Grundzüge des Energiestoffwechsels	176	9.5	Regulation der Signaltransduktion	236
6.1.1	Wichtige Moleküle im Stoffwechsel	176	9.6	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)	237
6.1.2	Glykolyse	177	9.6.1	Heterotrimere G-Proteine	241
6.1.3	Pyruvatdecarboxylierung	181	9.6.2	Effektormoleküle von G-Proteinen	243
6.1.4	Citratzyklus	182	9.6.3	Signalkaskaden durch intrazelluläre Signalmoleküle und Botenstoffe	247
6.1.5	Oxidative Phosphorylierung (Atmungskette) ..	185	9.6.4	Signalkaskaden G-Protein-gekoppelter Rezeptoren: Beispiele	248
6.1.6	Energiebilanz von Glykolyse, Citratzyklus und Atmungskette	189	9.7	Rezeptor-Tyrosinkinasen	248
6.1.7	Anaerobe Reaktionen	189	9.7.1	Rezeptoren mit intrinsischer Tyrosinkinase- aktivität	249
6.1.8	Gluconeogenese	191	9.7.2	Rezeptoren mit assoziierter Tyrosinkinase- aktivität	254
6.1.9	Pentosephosphatweg	194	9.8	Neuronale Signalübertragung	259
6.1.10	Glyoxylatzyklus	195	9.8.1	Rezeptoren mit intrinsischem Ionenkanal: ligandgesteuerte Ionenkanäle	261
6.2	Physiologische Regulation des Energiestoff- wechsels	196	9.8.2	Spannungsgesteuerte Ionenkanäle	263
6.2.1	Regulation von Glykolyse und Gluconeo- genese	197	9.9	Nukleäre Rezeptoren	266
6.2.2	Regulation des Citratzyklus	199	10	Zellzyklus	267
6.3	Glykogensynthese und Glykogenolyse	199	10.1	Phasen des Zellzyklus	268
6.3.1	Glykogensynthese	200	10.1.1	Phasen der Mitose	269
6.3.2	Glykogenolyse	202	10.2	Kontrollpunkte des Zellzyklus	270
7	Lipide und Lipidstoffwechsel	204	10.2.1	Komponenten der Zellzyklus-Regulation	270
7.1	Aufnahme, Transport und Verdauung von Fetten	205	10.2.2	Regulation der CDK-Aktivität	271
7.2	Fettsäureabbau (β -Oxidation)	206	10.2.3	Kontrolle durch Cyclin-CDK Komplexe	273
7.3	Fettsäurebiosynthese	208	10.3	Störungen des Zellzyklus und Onkogenese	274
7.4	Ketonkörperbildung	211	10.3.1	Rb-Protein in der Zellzykluskontrolle	274
7.5	Regulation des Lipidstoffwechsels	211	10.3.2	p53 in der Zellzykluskontrolle und Krebs- entstehung	275
7.6	Cholesterolstoffwechsel	212	11	Apoptose und Nekrose	277
7.7	Synthese von Triacylglycerinen, Phospho-, Sphingo- und Glykolipiden	214	11.1	Apoptose – programmierter Zelltod	278
7.8	Stoffwechsel der Arachidonsäure	217	11.1.1	Merkmale apoptotischer Zellen	278
8	Biologische Membranen und Membran- proteine	220	11.1.2	Physiologische Bedeutung der Apoptose	279
8.1	Aufbau biologischer Membranen	221	11.1.3	Signalkaskaden der Apoptose	279
8.1.1	Struktur und Organisation von Membranen	221	11.1.4	Pathophysiologische Bedeutung der Apoptose	281
8.1.2	Membranproteine	222	11.1.5	Apoptosebasierte Therapiestrategien	281
8.1.3	Oberflächenmoleküle zur zellulären Erkennung	222			

11.2	Nekrotischer Zelltod.....	282	14.3	Diagnostik des Blutbilds.....	321
11.2.1	Physiologie der Nekrose.....	282	14.3.1	Kleines und großes Blutbild.....	321
11.2.2	Pathophysiologie der Nekrose.....	283	14.3.2	Hämatokrit.....	323
12	Tumorentstehung und Arzneistofftargets im Tumorgeschehen.....	286	14.3.3	Erythrozytenindices.....	323
12.1	Eigenschaften von Tumoren.....	287	14.4	Blutbilder: pathologische Veränderungen und assoziierte Krankheitsbilder.....	324
12.2	Ursachen der Tumorentstehung.....	289	14.4.1	Kleines Blutbild: pathologische Veränderungen und assoziierte Krankheitsbilder.....	325
12.3	Prozess der Tumorentstehung.....	291	14.4.2	Differenzialblutbild: Referenzwerte und pathologische Veränderungen.....	328
12.4	Tumorauslösende Viren (Onkoviren).....	292	14.4.3	Quantitative Auswertung des Blutbilds.....	328
12.5	Schlüsselmoleküle häufiger Tumor- erkrankungen.....	293	14.4.4	Qualitative Auswertung des Blutbilds.....	329
12.5.1	Lungenkrebs: EGF-Rezeptor und Ras- Proteine.....	293	14.5	Der Einfluss von Arzneistoffen auf das Blutbild.....	334
12.5.2	Brustkrebs: HER2-Rezeptor.....	294	15	Klinisch-chemische Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels.....	336
12.5.3	Prostatakrebs: PI3K/AKT-Signalweg.....	295	15.1	Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels....	337
12.5.4	BCRA-Mutationen und Krebsentstehung.....	296	15.1.1	Pathophysiologie des Diabetes mellitus.....	337
B KLINISCHE CHEMIE			15.1.2	Diabetes Typ 1.....	337
13	Immunhämatologie.....	301	15.1.3	Diabetes Typ 2.....	338
13.1	Antigene und Antikörper im Blut.....	302	15.1.4	Diabetes Typ 3.....	338
13.1.1	Immunhämatologisch relevante Antikörper- klassen und deren Bedeutung.....	303	15.1.5	Diabetes Typ 4 (Gestationsdiabetes).....	338
13.2	Blutgruppen.....	303	15.2	Diagnostik des Diabetes mellitus.....	339
13.2.1	Das ABO-Blutgruppensystem – Antigene und Antikörper.....	305	15.3	Bestimmungsmethoden der Glucose.....	340
13.2.2	Das Rhesus-System.....	307	15.3.1	Glucoseoxidase-Peroxidase-Methode.....	340
13.2.3	Genetik der Blutgruppensysteme ABO und Rhesus (Rh).....	308	15.3.2	Hexokinase-Methode.....	341
13.3	Blutgruppenbestimmung.....	311	15.4	Kohlenhydrat-Malassimilation.....	341
13.4	Transfusionsmedizinische Grundlagen.....	315	15.5	Fettstoffwechselstörungen.....	343
13.4.1	Transfusion von Erythrozyten.....	315	15.5.1	Klassifikation und Pathophysiologie.....	345
13.4.2	Transfusion von Plasma.....	316	15.5.2	Enzymatische Bestimmung der Triglyceride....	347
13.5	Morbus haemolyticus neonatorum (MHN).....	317	15.5.3	Bestimmung von Cholesterol.....	347
14	Hämatologie.....	318	16	Grundlagen der allgemeinen Enzymdiagnostik, Nierenfunktions- und Tumordiagnostik.....	350
14.1	Blut und Blutbestandteile; Untersuchungs- materialien in der Hämatologie.....	319	16.1	Allgemeine Enzymdiagnostik.....	351
14.2	Blutzellen: Typen, Hämatopoese, Eigenschaften und Funktionen.....	319	16.1.1	Isoenzyme in der Klinischen Diagnostik.....	351
14.2.1	Blutzelltypen.....	319	16.1.2	Leberfunktionsdiagnostik.....	353
14.2.2	Hämatopoese.....	320	16.2	Nierenfunktionsdiagnostik.....	354
14.2.3	Eigenschaften und Funktionen der Blutzellen.....	320	16.2.1	Glomeruläre Funktion.....	354
			16.2.2	Tubulären Funktion.....	355
			16.2.3	Urinstatus.....	355
			16.3	Tumordiagnostik.....	358
			Bildnachweis.....	361	
			Sachregister.....	363	
			Die Autoren.....	373	