

BIOCHEMIE

ZUSAMMENFASSUNG

Inhaltsverzeichnis

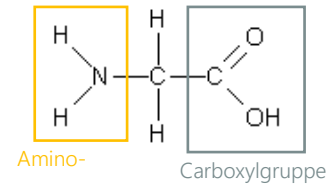
Aminosäuren & Proteine.....	1
Aminosäuren allgemein	1
Einteilungskriterien von Aminosäuren.....	2
Peptidbindung.....	3
Funktion der Proteine	3
Strukturebenen der Proteine	4
Denaturierung	6
Enzyme.....	7
Einschub: Thermodynamik	7
Funktion der Enzyme	8
Strategien der Enzymkatalyse	8
Kinetische Eigenschaften.....	8
Hemmung von Enzymen	9
Enzymklassen.....	9
Quantifizierung von Enzymen.....	10
Kohlenhydrate	11
Funktion.....	11
Einteilung	11
Halbacetale.....	13
Disaccharide.....	14
Polysaccharide.....	14
Energieerzeugung	16
Erster Schritt: Glycolyse	17
Zweiter Schritt: Oxidative Decarboxylierung von Pyruvat.....	20
Dritter Schritt: Citratzyklus (Tricarbonsäurezyklus / Krebszyklus).....	21
Vierter Schritt: Oxidative Phosphorylierung (Atmungskette).....	23
Gluconeogenese und Glykogenstoffwechsel	28
Gluconeogenese	28
Glykogenstoffwechsel	29

Lipide und Lipidstoffwechsel	32
Fettsäuren	32
Einschub: Biologische Membranen	34
Arachidonsäure	34
Isoprene	35
Übersicht über die Stoffklasse der Lipide	36
Lipidstoffwechsel	37
Pentosephosphatzyklus (PPZ)	43
Aminosäure- und Proteinstoffwechsel	45
Proteinbiosynthese (Translation)	45
Proteinabbau	46
Aminosäurestoffwechsel	47
Harnstoffzyklus	47
Nucleinsäuren	49
DNA (Desoxyribonucleinsäure)	49
Synthese	50
Eigenschaften des DNA-Modells	51
Replikation	52
Genexpression	53
RNA	53
RNA-Synthese	54
Transkription	54
Translation	55
Der genetische Code	58
Anwendungen	58
Blut	59
Elektrophorese	59
Wichtige Plasmaproteine	59
Immunglobuline / Antikörper	60
Nachweisverfahren für Proteine	61
Erythrozyten	62

Aminosäuren & Proteine

Aminosäuren allgemein

Aminosäuren: Stoffe mit mindestens einer Amino- und Carboxylgruppe

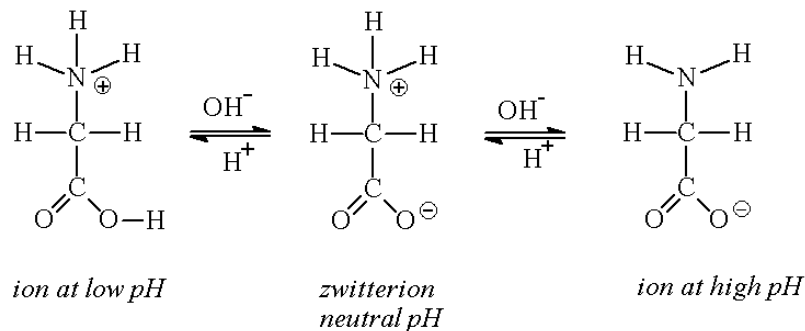


Aminocarbonsäuren: Aminosäuren mit Kohlenstoffgerüst

C_α : Kohlenstoffatom, das am nächsten an der höchstoxidierten Gruppe liegt

α - / β - / γ -: Beschreibt die Stelle der Aminogruppe: Bei α -Aminosäuren steht die Aminogruppe am ersten C-Atom nach dem höchstoxidierten C-Atom (Carboxylgruppe), bei β -Aminosäuren am zweiten C-Atom usw.

pK-Wert: pH-Wert, bei der die protonierte und deprotonierte Form in gleicher Konzentration (Zwitterion) vorliegen. Eine Aminosäure mit einer Amino- und einer Carboxylgruppe liegt bei pH 7 als Zwitterion vor.



Der pK-Wert wird durch die Henderson-Hasselblach – Gleichung bestimmt.

Bsp.:

Säuregruppen (pK-Wert 2-3) liegen im neutralen Milieu deprotoniert vor (COO^-)

Aminogruppen (pK-Wert 9) liegen im neutralen Milieu protoniert vor (NH_3^+)

D- /L- Form

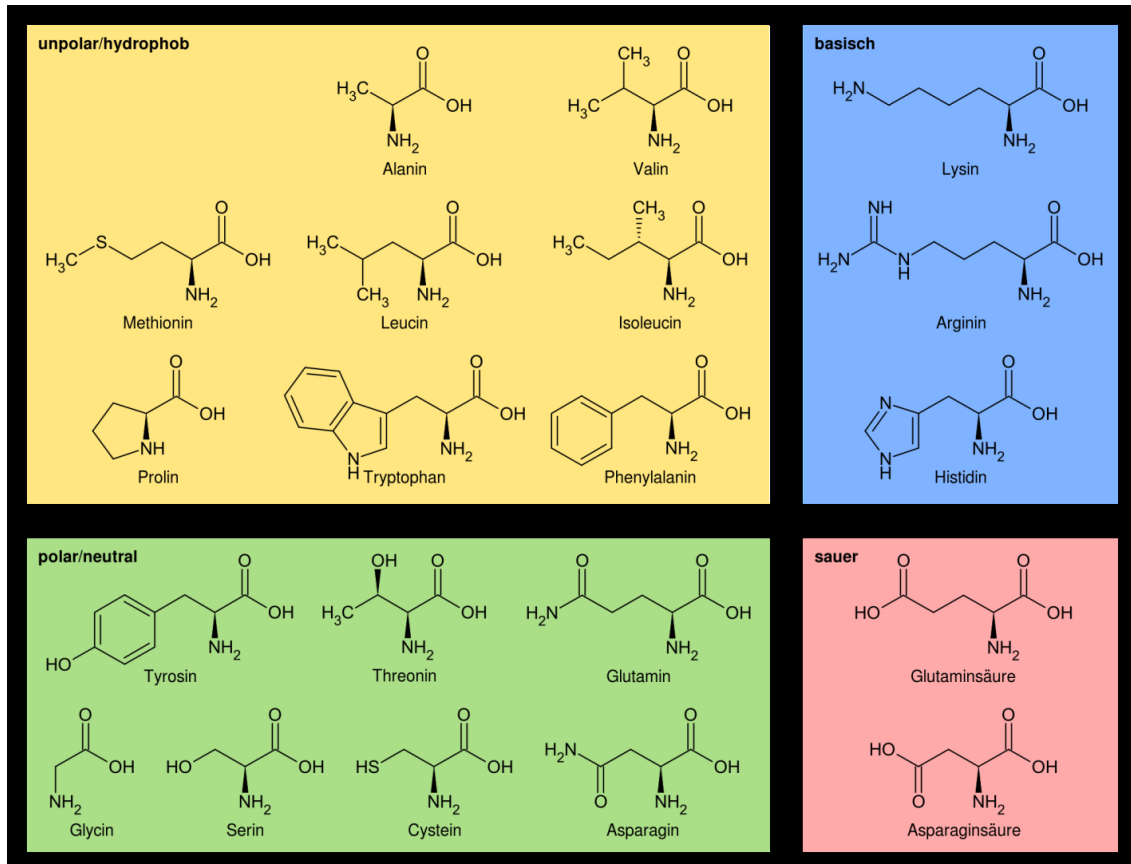
sagt aus, ob die Aminogruppe rechts oder links steht, je nachdem ändert sich die räumliche Struktur. Stoffe in D- und L-Form unterscheiden sich nicht in physikalischen oder chemischen Eigenschaften, außer in der optischen Aktivität (!! D-heißt nicht automatisch rechtsdrehend). Allerdings sind Enzyme typgebunden, für den Stoffwechsel ist es also entscheidend, ob ein Stoff in L- oder in D- Form vorliegt. Alle proteinogenen Aminosäuren sind L-Aminosäuren. Im Körper liegen fast alle Proteine in L-Form vor, fast alle Zucker liegen in D-Form vor.

Stereoselektivität: Der Reaktionsweg mit der niedrigsten Aktivierungsenergie wird bevorzugt durchlaufen, sodass ein Stereoisomer bevorzugt gebildet wird.

Einteilungskriterien von Aminosäuren

... nach proteinogenen oder nicht proteinogenen Aminosäuren

Proteinogene Aminosäuren können in modifizierter Form in Proteinen auftreten. Es gibt insgesamt 20 proteinogene Aminosäuren, die in der DNA codiert sind und bei der Proteinsynthese eingebaut werden.



... nach chemischen und physikalischen Eigenschaften

Unterschiedliche Reste / Seitenketten haben unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften.

- Quervernetzung (kovalente Bindungen)
- Säure-/Baseeigenschaften (ionische Bindungen)
- Wasserstoffbrückenbindungen
- Polarität (hydrophober Effekt)
- Sperrigkeit der Seitenketten (Sterische Hinderung): größere Seitenketten sorgen für Störungen in der Proteinstruktur
- Flexibilität der Konformation: sehr kleine AS sind auf engem Raum sehr biegsam und damit wichtig für die Faltung
- Aromatizität

Dipeptide: 2 AS
 Oligopeptide: weniger als 10 AS
 Polypeptide: 10-100 AS
 Proteine: mehr als 100 AS

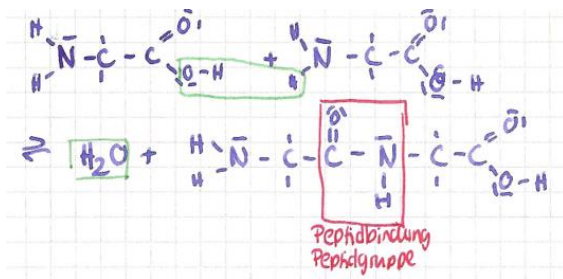
... nach essentiellen oder nicht essentiellen Aminosäuren

Essentielle Aminosäuren müssen mit der Nahrung zugeführt werden, nicht essentielle Aminosäuren kann der Körper selbst synthetisieren.

... nach dem Abbauverhalten

Aminosäuren können entweder zu Glucose (→ glucogene Aminosäuren) oder zu Ketonkörpern (→ ketogene Aminosäuren) abgebaut werden.

Peptidbindung



Schreibweise: Carboxylende rechts, Aminoende links

Peptidbindung entsteht unter Abspaltung von Wasser aus einer Carboxylgruppe der ersten Aminosäure und der Aminogruppe der zweiten Aminosäure.

Mesomere Grenzstrukturen:



partieller Doppelbindungscharakter durch Verlagerung von Elektronenpaaren wirkt sich auf die Struktur der Proteine aus (mesomeriestabilisiert)

→ keine freie Drehbarkeit

→ Polarität

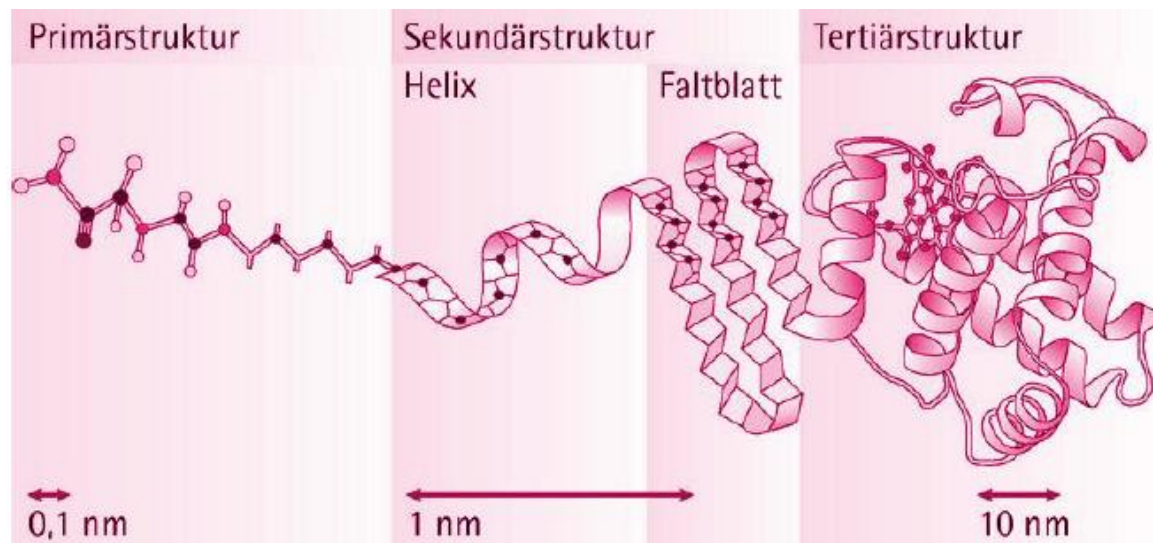
Funktion der Proteine

Proteine finden sich in allen Zellen. Dabei machen sie mehr als 50% des Trockengewichts aus.

Proteine...

- | | |
|---|--|
| ... verleihen Struktur | (Tubulin, Intermediärfilamente, Kollagen, ...) |
| ... tragen zur Zellbewegung bei | (Aktin / Myosin, Kinesin / Dynein) |
| ... transportieren Stoffe | (Hämoglobin, Transferrin) |
| ... bilden Ionenpumpen | (osmotische Homöostase, Erregbarkeit) |
| ... katalysieren Reaktionen | (Enzyme) |
| ... erkennen Signalstoffe | (Rezeptoren) |
| ... dienen zur Abwehr von Infektionen (Antikörper | |
| ... steuern Vorgänge im Körper | (Hormone) |

Strukturebenen der Proteine



PRIMÄRSTRUKTUR: Verbindung mehrerer unterschiedlicher Aminosäuresequenzen, deren Reihenfolge ist entscheidend für die Eigenschaften des Proteins

Zusammenhalt durch kovalente Bindungen (Peptidbindung)

SEKUNDÄRSTRUKTUR: räumliche Anordnung der Aminoreste durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen CO-/NH-Gruppen, die in linearen Sequenzen nahe beieinander stehen

α -Helix: 3, 6 – Windung: H-Brücken von CO- zur NH- Gruppe an der dritten AS, jede CO-Gruppe bildet mit der NH-Gruppe der viertnächsten Aminosäure H-Brücken.

Die Seitenketten zeigen jeweils nach außen. Die Windungen sind so eng, dass keine Substanzen im inneren durchkommen, aber mehrere Helices können sich zusammenschließen, beispielsweise zu Ionenkanälen

Bsp.: Hämoglobin

β -Faltblatt: Seitenketten zeigen immer abwechselnd nach oben oder unten, kommt hauptsächlich bei kleineren Resten vor (sonst werden H-Brücken gestört)

parallele Anordnung: Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei parallelen Strängen. AS auf Strang 1 bildet H-Brücken mit zwei verschiedenen H-Brücken auf Strang 2.

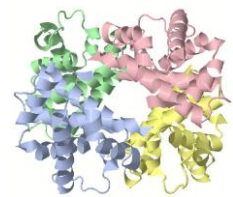
anti-parallele Anordnung: direkte Wasserstoffbrückenbindung benachbarter Stränge.

Schleifen (β -Turns): bei kleinen Seitenketten, CO-Gruppe bildet H-Brücke mit NH-Gruppe der dritten folgenden Aminosäure

TERTIÄRSTRUKTUR: Übergeordnete dreidimensionale Faltung eines Proteins, meist aus mehreren Sekundärstrukturen zusammengesetzt. Durch folgende Bindungen wird die Tertiärstruktur stabilisiert (absteigende Bindungsenergie):

- Kovalente Bindungen
- Disulfidbrückenbindungen zwischen den Untereinheiten
- Wasserstoffbrückenbindungen (zw. NH-/CO-Gruppe, polaren Seitenketten)
- Van-der-Waals – Kräfte zwischen Unpolaren Seitenketten
- hydrophobe Wechselwirkungen (Zusammenlagern von hydrophoben Seitenketten im Proteinkern → Verdrängung von Wasser)
- Ionische Wechselwirkungen zwischen sauren und basischen Resten

QUARTÄRSTRUKTUR: definierte Anordnung mehrerer Makromoleküle mit jeweiliger Tertiärstruktur (*Untereinheiten*) eines Proteins (nicht jedes Protein besteht aus mehreren Untereinheiten, kommt also nur bei bestimmten Proteinen vor). Die Untereinheiten sind ähnlich oder gleich.



Die Quartärstruktur wird durch Ionische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und Van-der-Waals – Kräfte zusammengehalten.

Wdh: Wasserstoffbrückenbindungen sind relativ schwache Bindungen zwischen polaren Gruppen, die aufgrund unterschiedlicher *Elektronegativitäten* entstehen. Besondere Bedeutung haben also Bindungen zwischen Wasserstoff (H) und Stickstoff (N), Sauerstoff (O) oder Fluor (F) aufgrund ihrer hohen Elektronegativitäten.

Wdh.: Van-der-Waals – Kräfte: Anziehung beruht auf Anziehungskräfte der Atomkerne, kommen diese sich allerdings zu nahe, stoßen sie sich wieder ab. Die Anziehung besteht also nur bei einer gewissen Distanz zwischen langen, unpolaren Seitenketten.

Fehler bei der Verknüpfung von Proteinen haben unterschiedliche Auswirkungen. Im besten F werden fehlgefaltete Proteine wieder degradiert und korrekt gefaltete Proteine übernehmen deren Funktion. Meist kommt es zum Verlust der eigentlichen Funktion, in manchen Fällen kommt es zu *gain-of-function* Krankheiten wie z.B. Alzheimer oder *loss-of-physiological function* Krankheiten wie z.B. (Mukoviszidose. Im schlechtesten Fall katalysieren fehlgefaltete Proteine die Umfaltung korrekt gefalteter Proteine (→ Prionenkrankheiten)

Denaturierung

Denaturierung ist die Zerstörung der natürlichen Raumstruktur durch physikalische oder chemische Agenzien was zu einem Verlust der Funktion führt.

REVERSIBLE DENATURIERUNG: Zerstörung der Quartärstruktur, durch Reduktionsmittel werden Schwefelbindungen aufgebrochen. Kann dafür verwendet werden, Proteine zu isolieren.

IRREVERSIBLE DENATURIERUNG: Zerstörung der Tertiärstruktur, wird zur Entfernen von Proteinen verwendet, durch Kochen oder Salzsäure (HCl). Primärbindungen können durch Kochen in konzentrierter Salzsäure für 24 Stunden aufgebrochen werden, was den starken Bindungscharakter einer Peptidbindung zeigt. Die Knüpfung dieser Peptidbindungen ist auch energetisch sehr aufwändig.

Enzyme

Enzyme sind Biokatalysatoren, sie bestehen meist aus Proteinen. Sie sind unersetzlich für einen Bioorganismus, da mit ihrer Hilfe Reaktionen schneller oder überhaupt ablaufen können. Reaktionen laufen nur bei einer spezifischen Temperatur freiwillig ab. Als Katalysatoren setzen Enzyme die Aktivierungsenergie herunter. Außerdem können sie verschiedene Energieformen ineinander umwandeln (z.B. Glucose in ATP).

Katalysatoren: erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit durch Herabsenken der Aktivierungsenergie und gehen dabei unverändert aus der Reaktion hervor. Die Hin und Rückreaktion werden beschleunigt, das Gleichgewicht wird aber nicht verschoben, es stellt sich nur schneller ein. Katalysatoren ändern die Kinetik, aber nicht die Thermodynamik.

Einschub: Thermodynamik

System: Materie innerhalb eines definierten Bereichs (z.B. Zelle), kann offen, geschlossen oder isoliert sein.

1. HAUPTSATZ DER THERMODYNAMIK: Die Gesamtenergie (Wärme und potentielle Energie) eines Systems und seiner Umgebung ist konstant
2. HAUPTSATZ DER THERMODYNAMIK: Die Gesamtentropie eines Systems und seiner Umgebung nimmt bei spontanablaufenden Reaktionen stets zu.

Gibbs'sche freie Energie: Die Änderung der freien Energie sagt aus, ob eine Reaktion spontan abläuft oder nicht (aber nicht, wie schnell oder langsam die Reaktion abläuft).

$$\Delta G = \Delta H_{\text{System}} - \Delta S \cdot T$$

$\Delta G < 0$: spontane Reaktion (exergon)

$\Delta G = 0$: System im Gleichgewicht

$\Delta G > 0$: keine spontane Reaktion (endergon)

H : Enthalpie (=Wärmegehalt)

S : Entropie

T : Temperatur

ΔG : freie Energie

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \cdot \ln(k)$$

Mit Gleichgewichtskonstante k aus dem Massenwirkungsgesetz:

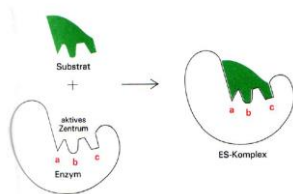
$$A + B \rightleftharpoons C + D \quad k = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

Funktion der Enzyme

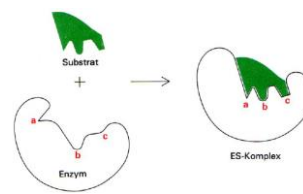
Enzyme... ... stabilisieren den Übergangszustand
... zerlegen eine Reaktion in mehrere Teilreaktionen, sodass die Aktivierungsenergie auf mehrere Zwischenschritte verteilt wird

Dabei katalytisch wirksam ist das aktive Zentrum, eine dreidimensionale Einheit, die von vielen verschiedenen Abschnitten der linearen Sequenzen gebildet wird. Meist sind Aminosäuren mit sehr reaktiven Seitenketten beteiligt, die schnell Wechselwirkungen zu anderen Stoffen ausbilden. Die Bindungsspezifität (Substratspezifität) ist von einer definierten Anordnung der Atome im aktiven Zentrum abhängig.

Schlüssel-Schloss – Prinzip:



Induced-Fit:



Strategien der Enzymkatalyse

Räumliche Annäherung: Moleküle werden extrem nah / richtig angeordnet zusammengeführt, um eine Reaktion zu erleichtern

Kovalente Katalyse: besonders reaktive Gruppen bringen das Substrat in einen instabilen Übergangszustand, der alleine kaum eintreten würde

Multienzymkomplexe: Mehrere Enzyme vereinen sich zu einem Komplex, dadurch kann das Produkt von Enzym 1 direkt an Enzym 2 weitergegeben werden, wodurch ein Substrat viel schneller zu dem erwünschten Endprodukt umgebaut werden kann.

Cofaktor: chemische Struktur (kein Protein), das an ein Enzym gebunden wird und an der Reaktion beteiligt ist. Sie sind häufig von Vitaminen abgeleitet.

Kinetische Eigenschaften

Wie schnell läuft eine Reaktion ab, die das Enzym katalysiert?

Michaelis-Menten – Modell: Wie effektiv ist ein Enzym?



E: Enzym
S: Substrat
P: Produkt

Die *Michaelis-Menten – Gleichung* beschreibt den Zusammenhang zwischen der Katalysegeschwindigkeit und Substratkonzentration bei vielen Enzymen

$$v = v_{max} \cdot \frac{[S]}{[S] + k_m}$$

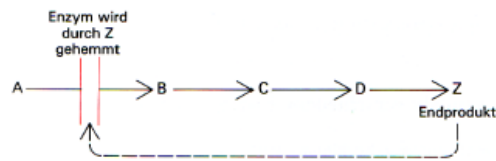
Der Affinitätswert K_m ist hierbei ein Maß für die Affinität eines Enzyms zu einem Substrat, Es beschreibt die Substratkonzentration, bei der die halbmaximale Geschwindigkeit erreicht wird.

Kleiner k_m -Wert: hohe Affinität

Großer k_m -Wert: geringe Affinität

Hemmung von Enzymen

Regulation / Kontrolle der Aktivität: Enzyme werden beispielsweise durch eine Feedback-Hemmung reguliert: Das Enzym wird durch das Endprodukt gehemmt, sodass keine Überproduktion des Produktes stattfinden kann



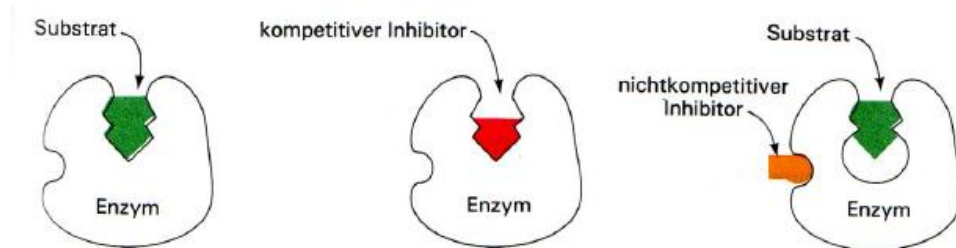
Wirkung von Medikamenten / Giftstoffen:

Kompetitiver Inhibitor: Stoff, der ins aktive Zentrum bindet und somit das Enzym blockiert

Nicht kompetitiver Inhibitor: Stoff bindet an das Enzym, wodurch das aktive Zentrum verändert wird und das Substrat nicht mehr umgesetzt werden kann

Allosterischer Inhibitor: binden an das allosterische Zentrum des Enzyms, sind meist Proteine mit Quartärstruktur. Sie gehorchen nicht dem Michaelis-Menten – Modell und bilden damit die Ausnahme.

z.B.: Hämoglobin: wenn ein Sauerstoff an ein Hämoglobinmolekül gebunden ist, wird an die anderen Untereinheiten viel schneller Sauerstoff gebunden → guter Transport



Enzymklassen

Otto Trifft Heute Lydia In Liverpool

1. **OXIDREDUKTASEN:** katalysieren Redoxreaktionen (Elektronentransfer)

Oxygenasen: oxidieren ihr Substrat durch Einbau von Sauerstoff

Oxidasen: übertragen freiwerdende Elektronen auf Sauerstoff

Dehydrogenasen: übertragen Elektronen im Verbund mit Protonen (H-Abspaltung (Ox) / H-Anlagerung (Red))

Bsp: Lactatdehydrogenase: Bei Lactat wird unter Abspaltung von einem H^+ Pyruvat gebildet. Dabei ist das Coenzym NAD von entscheidender Bedeutung

2. **TRANSFERASEN:** Übertragung von Molekülgruppen

Aminotransferasen: übertragen Aminogruppen

Kinasen: übertragen Phosphatreste von ATP

3. **HYDROLASEN:** Hydrolyse

Subklassen: Peptidasen/Proteasen, Esterasen, Nucleasen, ATPasen

4. **LYASEN (SYNTHASEN):** Hinzufügen von Gruppen an Doppelbindungen / Abspalten von Gruppen unter Ausbildung von Doppelbindungen

Subklassen: Decarboxylasen, Hydratasen/Dehydratasen

z.B. Fumerasen: $\text{Fumerat} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Malat}$

5. **ISOMERASEN:** Gruppentransfer innerhalb von Molekülen

Subklassen: Epimerase, Racemasen

z.B. bei Kohlenhydraten

6. **LIGASEN (SYNTHETASEN):** Hinzufügen / Abspalten von Gruppen unter Energieeinfluss (Bildung von C-C, C-O, C-S, C-N Bindungen)

Subklassen: Carboxylasen

Quantifizierung von Enzymen

... über die Aktivität

1 U ist die Enzymmenge, die 1 μmol Substrat pro Minute unter Standardbedingungen umsetzt

Die spezifische Aktivität bezieht sich auf Volumen $\left(\frac{\text{mU}}{\text{ml}}\right)$ oder Menge $\left(\frac{\text{mU}}{\text{mg}}\right)$

Bei einer Schädigung eines Organs sind bestimmte Enzyme überaktiv, diese Aktivität kann gemessen werden und dient der Diagnostik in der Medizin (z.B. Blutbild).

... über Photometrik (Substratbestimmung)

Moleküle können Licht absorbieren, bei bestimmten Wellenlängen besser oder schlechter. Diese Wellenlängen sind (wenn auch nur schwer) messbar.

Alkoholtests: beim Alkoholabbau wird das Coenzym NAD zu NADH reduziert, NAD und NADH absorbieren Licht in geringen Mengen, aber bei unterschiedlichen Wellenlängen. Dadurch kann die Konzentration an Ethanol zurückgerechnet werden.

Kohlenhydrate

Laut Definition sind Kohlenhydrate Moleküle mit mindestens einer Aldehyd- / Ketogruppe und mindestens 2 Hydroxylgruppen.

Allgemeine Formel: $C_nH_{2n}O_n$

Mit dieser Formel sind jedoch nicht alle Kohlenhydrate abgedeckt, manche Verbindungen, die Stickstoff oder Schwefel enthalten, gehören auch zu den Kohlenhydraten. Andersherum sind nicht alle Verbindungen, auf die diese Summenformel zutrifft, Teil der Kohlenhydrate.

Kohlenhydrate...

... sind sehr heterogen, deshalb nicht leicht physikalisch / chemisch charakterisierbar

... sind nicht genetisch determiniert. Sie entstehen durch sequentielle Syntheseschritte spezifischer Enzyme

... erfüllen meist passive Funktionen in einer Zelle, sodass Tests zur Messung der biologischen „Aktivität“ nur schwer zu entwickeln waren

Funktion

- Brennstoffe / Energiespeicher (Glucose, Saccharose, Glykogen)
- Strukturelemente (Cellulose)
- Bausteine in DNA / RNA
- Bestandteil von Glykoproteinen / Glycolipiden (best. Blutgruppensubstanzen)
- Zell-Zell – Erkennung an Oberflächen (Befruchtung)

Einteilung

... nach Komplexität

Anzahl der Bausteine

Monosaccharid: kleines Molekül, einzelner Baustein

Disaccharid: zwei Monosaccharide verknüpft

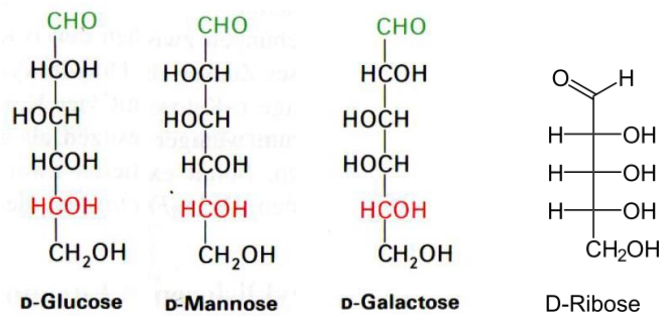
Polysaccharid: viele Bausteine verknüpft

Anzahl der Kohlenstoffatome (Monosaccharide)

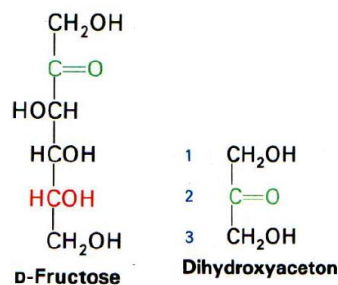
Triosen / Tetrosen / Pentosen / Hexosen / ...

Funktioneller Gruppe (Monosaccharide)

Aldosen (Aldehydgruppe):



Ketosen (Ketogruppe):



Anzahl der Stereiosomere: 2^n

n: Anzahl der asymmetrischen C-Atome

... nach räumlicher Struktur

Assymetrisches C-Atom: C-Atom mit 4 unterschiedlichen Substituenten. Die vier Substituenten sind nicht in räumliche Deckung zu bringen.

Im menschlichen Körper können fast ausschließlich D-Kohlenhydrate verstoffwechselt werden. Enzyme können nur mit einer Form umgehen, das aktive Zentrum der Enzyme ist nur auf eine Art zugeschnitten, nur diese Art kann umgewandelt werden.

Racemisches Gemisch: Bei chemischen Synthesen (Medikamente) entstehen oft beide enantiomere Formen eines Wirkstoffes. Allerdings ist oft nur ein Enantiomer therapeutisch wirksam. Im schlimmsten Fall führt das andere Enantiomer zu Nebenwirkungen oder wirkt toxisch.

Die funktionelle Gruppe an dem am weitesten von der höchst-oxidierten Gruppe entfernte asymmetrische C-Atom ist namensgebend:

Links: L-

Rechts: D-

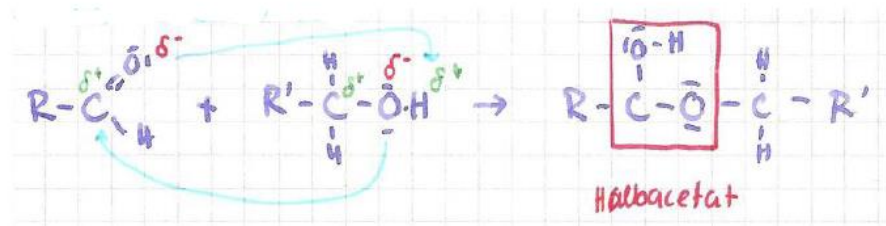
D- und L- Form eines Moleküls haben die gleichen Eigenschaften, bis auf die optische Aktivität. Spiegelbildliche (enantiomere) Moleküle drehen linear polarisiertes Licht in unterschiedliche Richtungen. Ein Enantiomer dreht nach rechts, das andere nach links. Achtung: D- ist nicht immer rechtsdrehend und L- ist nicht immer linksdrehend! Zucker können über den Drehwinkel charakterisiert werden.

Rechtsdrehend: (+)

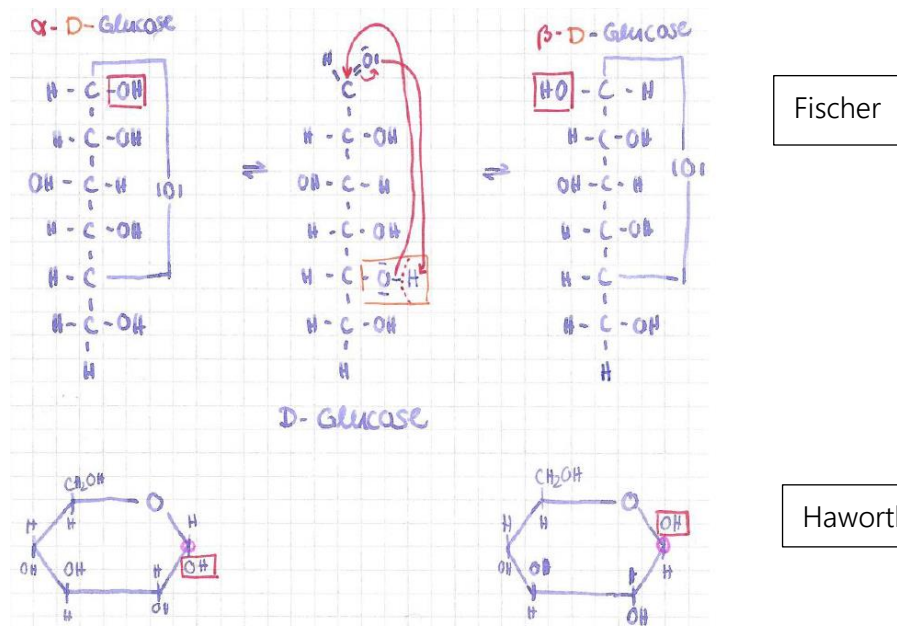
Linksdrehend: (-)

Halbacetale

Aldoladdition: Nucleophile Addition: Aldehyd- und Alkoholgruppe reagieren miteinander zu einem Halbacetal (Aldol): Das freie Elektronenpaar am Sauerstoff greift den positiv polarisierten Kohlenstoff nucleophil an.



Bei Zucker findet die Halbacetalbildung intramolekular statt unter Ausbildung eines Rings.



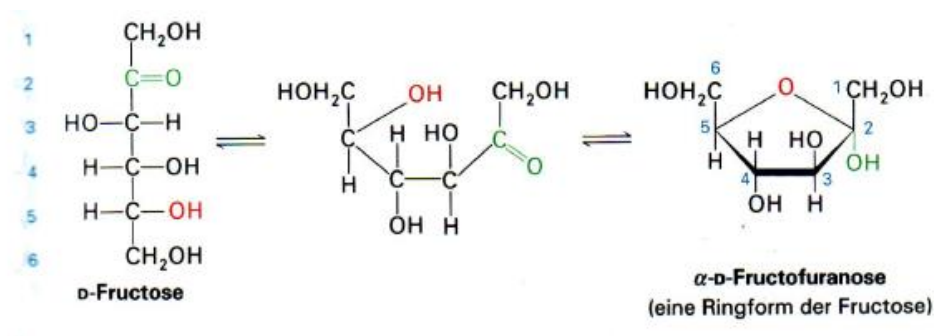
Mutarotation: Durch die Bildung eines Rings liegt in der Halbacetalform ein neues asymmetrisches C-Atom vor (C₁-Atom mit vorheriger Aldehydgruppe). Dadurch entsteht ein neues Anomerpaar. Durch die neue Anordnung verändert sich auch die optische Aktivität

α -: OH-Gruppe steht rechts

β -: OH-Gruppe steht links

Bei Mutarotation liegen α -, β - und die offenkettige Form im Gleichgewicht vor.

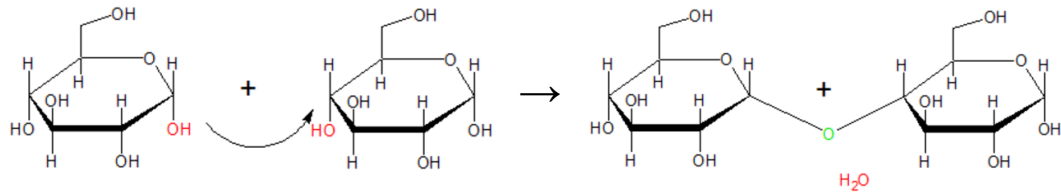
Halbketale: Ketosen bilden in wässriger Lösung Halbketale:



Disaccharide

Aldolkondensation: Verknüpfung von zwei Monosacchariden unter Abspaltung von Wasser.

Es wird eine glykosidische Bindung geknüpft, ein Vollacetal entsteht.



NAME	BAUSTEINE	STRUKTURFORMEL
Maltose (Malzzucker)	Glucose $\alpha 1 \rightarrow 4$ Glucose	
Saccharose	Glucose $\alpha 1 \rightarrow 2$ Fructose	
Lactose	Galaktose $\beta 1 \rightarrow 4$ Glucose	

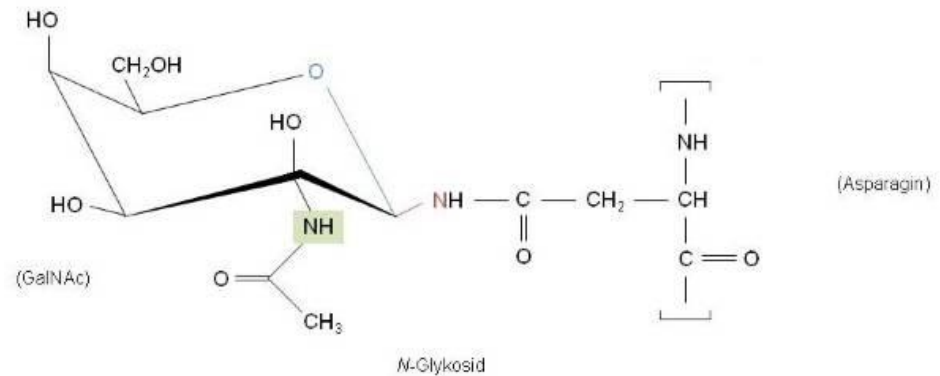
Polysaccharide

NAME	MONOMERE	GLYKOSIDISCHE BINDUNG	FUNKTION
Glykogen	D-Glucose	$\alpha 1,4$ + $\alpha 1,6$ verknüpfte Seitenkette (8-12 Monomere)	Glucosespeicher im Menschen (Leber / Muskulatur, der schnell abgerufen werden kann)
Cellulose	D-Glucose	$\beta 1,4$	Rein pflanzlich als Gerüstbaustein
Amylose	D-Glucose	$\alpha 1,4$	Glucosespeicher: pflanzliche Stärke
Amylopektin	D-Glucose	$\alpha 1,4$ + $\alpha 1,6$ verknüpfte Seitenkette (15-30 Monomere)	Glucosespeicher: pflanzliche Stärke

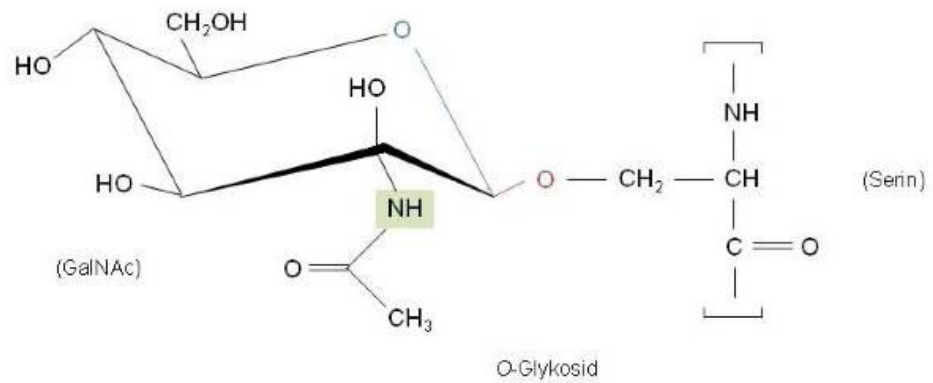
Glycosylierung

Proteine modifiziert mit Zuckerseitenkette

N-Glycoside: eine Glycosylgruppe (Kohlenhydratgruppe) wird an eine Aminogruppe eines Proteins gehängt:



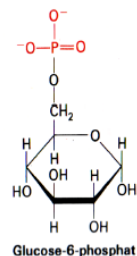
O-Glycoside: eine Glycosylgruppe (Kohlenhydratgruppe) wird an eine Hydroxygruppe eines Proteins gehängt unter Ausbildung einer Etherbindung:



Zuckerderivate

Derivate sind Stoffe, die anstelle eines H-Atoms oder einer funktionellen Gruppe ein anderes Atom oder eine andere Gruppe besitzen. Die Eigenschaften unterscheiden sich meist sehr stark von dem ursprünglichen Molekül.

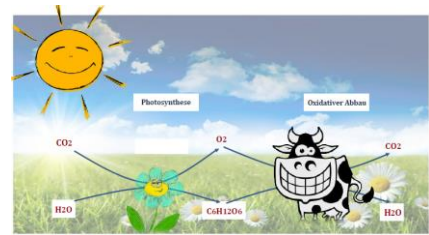
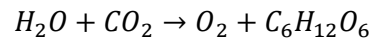
Bsp: Glucose-6-Phosphat mit Phosphorsäurerest anstelle eines H-Atoms



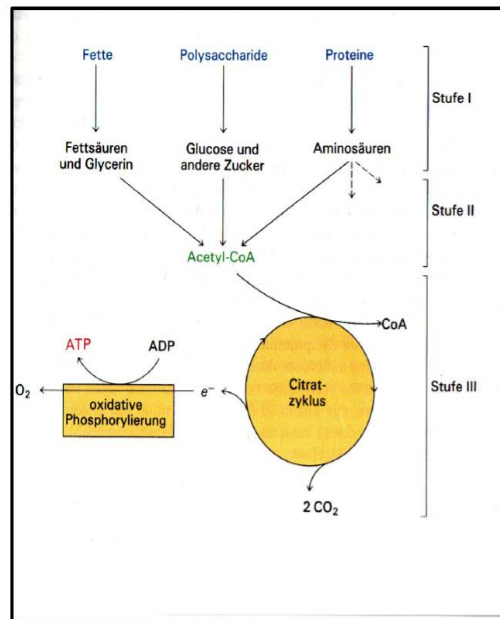
Energieerzeugung

→ Energieerhaltungssatz (1. Hauptsatz der Thermodynamik):
Energie geht nicht verloren, wird nur umgewandelt (ENZYME)

Photosynthese: Pflanzliche Energiegewinnung



1. Glykolyse: Abbau von Glucose zu 2 C3-Einheiten (Pyruvat)
2. Oxidative Decarboxylierung von Pyruvat: Aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA) an Enzym gebunden → G-Einheit (?) aktiviert
3. Citratzyklus: ATP/GTP entsteht, CO₂ als Abbauprodukt
4. Oxidative Phosphorylierung: energiereiche Elektronen werden auf Sauerstoff übertragen, ATP entsteht (und Wasser)

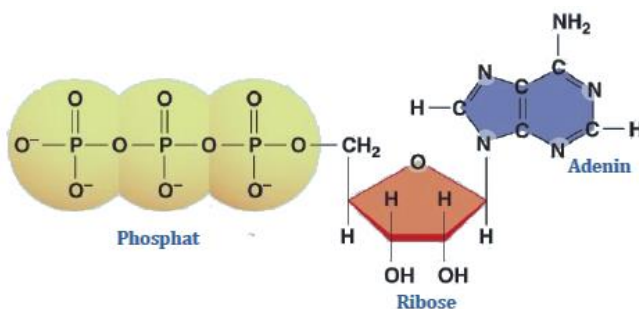


STUFE 1: Makromoleküle werden zu Monomeren abgebaut

STUFE 2: alle Monomere werden zu einheitlichem Acetyl-CoA abgebaut

STUFE 3: Produkte werden auf CO₂ und H₂O reduziert, Energie (ATP) entsteht

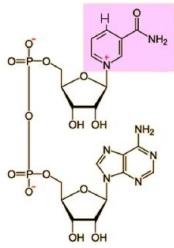
ATP (Adenosintriphosphat): ATP dient als universeller Energiespeicher im Organismus, da es eine sehr



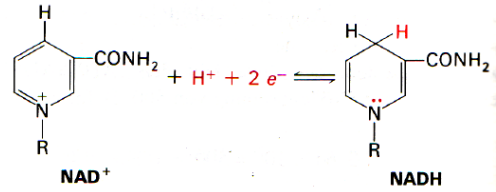
energiereiche Verbindung ist. Das heißt, es besteht ein hohes Gruppenübertragungspotential, in diesem Fall sind es die Phosphatreste, die über Säureanhydridbindungen miteinander verbunden sind. Somit liegen viele negative Ladungen auf engem Raum vor.

In aeroben Organismen dient Sauerstoff als letzter Elektronenakzeptor. Die Elektronen werden aber nicht direkt, sondern über Elektronencarrier (Pyridin- / Flavinnucleotide) übertragen.

NAD (Nicotinamid – Adenin – Dinucleotid)

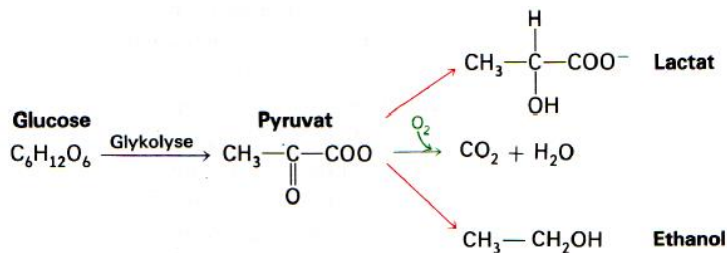


Nucleotid: Kohlenhydrat-, Amino- und Phosphatgruppe. NAD wird aus Vitamin B3 hergestellt, seine Hauptfunktion ist der Transport von Elektronen: Es transportiert in seiner reduzierten Form 2 Elektronen und 1 Proton.



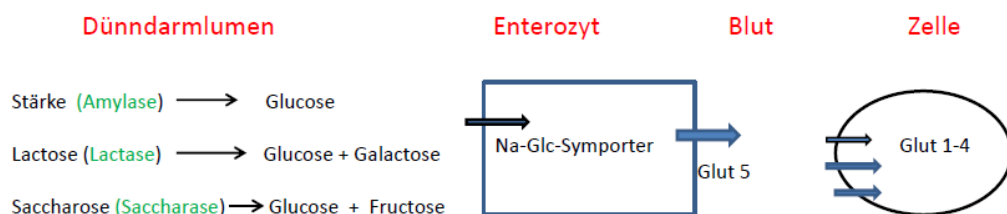
Erster Schritt: Glycolyse

→ Abbau von Glucose zu Pyruvat, findet in der Zelle statt

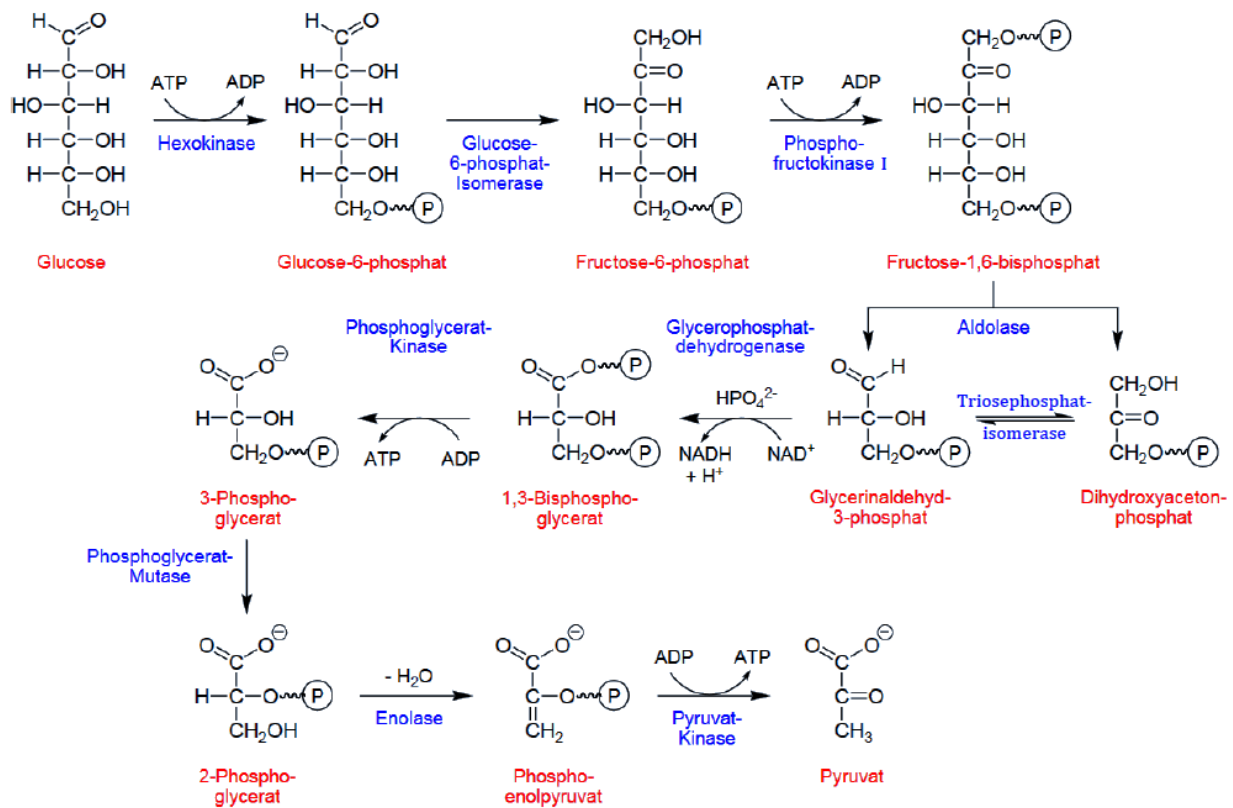


Wie kommt Glucose in die Zelle?

- 1.) Dünndarm: Kohlenhydrate werden über die Nahrung aufgenommen und gelangen in den Darm. Dort werden sie (sofern notwendig) von entsprechenden Enzymen in ihre Einzelbausteine zerlegt:
 Amylase: Stärke → Glucose
 Lactase: Laktat → Glucose + Galaktose
 Saccharase: Saccharose → Glucose + Fructose
- 2.) Transport in Enterozyten: erfolgt über Natrium-Glucose-Symporter: Eine Glucose wird zusammen mit einem Natriumion unter Energiezufuhr in einen Enterozyten transportiert
- 3.) Blut: Glucose gelangt über den Glucosetransporter 5 (Glut 5) aus den Enterozyten ins Blut. Mit dem Blut wird sie in alle Körperregionen transportiert, Zellen können reagieren und je nach Bedarf Glucose wie folgt aufnehmen:
- 4.) Aufnahme in die Zielzelle: Je nach Zelltyp sind verschiedene Transporter oder Transmembranproteine (Glut 1 – 4) für die Aufnahme von Glucose in die Zelle zuständig. Je nachdem wie viel Glucose im Blut ist oder wie viel Glucose die Zelle benötigt, wird Glucose aufgenommen. In der Zelle findet sofort die Glycolyse statt, dass die Glucose nicht davor wieder aus der Zelle transportiert wird.



Überblick Glycolyse



Einzelreaktionen der Glycolyse

1. Phosphorylierung: Mithilfe der Hexokinase wird Glucose phosphoryliert:



Es liegt kein statisches Gleichgewicht vor, sondern ein Fließgleichgewicht: Das Produkt wird sofort entfernt, deshalb verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte

2. Isomerisierung: Eine Aldose wird zu einer Ketose umgewandelt durch eine Isomerase, in diesem Fall der Glucose-6-phosphat-Isomerase:



3. Zweite Phosphorylierung: Eine zweite Phosphat-Gruppe wird durch die Phospho-Fructo-Kinase an das C1-Atom der Fructose gebunden (unter ATP-Verbrauch). Auch hier liegt ein Fließgleichgewicht vor.



4. Spaltung durch die Aldolase: Es findet die Umkehrung einer Aldolkondensation (Addition zweier Carbonylverbindungen) statt: Dihydroxyacetonphosphat (Ketose) oder Glycerinaldehyd-3-phosphat (Aldose) entstehen. Dihydroxyacetonphosphat ist nicht weiter für die Glycolyse relevant, sie spielt bei anderen biochemischen Prozessen eine Rolle. Aus einem Glycerinaldehydphosphat können zwei ATP gewonnen werden.



5. Isomerisierung: Die Ketose wird in eine Aldose umgewandelt, dieses Mal durch das Enzym Triosephosphatisomerase, insgesamt liegen jetzt 2 Glycerinaldehyd-3-phosphat Moleküle vor, aus denen insgesamt 4 ATP gewonnen werden können. Wird Dihydroxyacetonphosphat für eine andere Reaktion benötigt, verschiebt sich das Gleichgewicht auf die andere Seite. Es liegt wieder ein Fließgleichgewicht vor.



6. Oxidierung: Glycerinaldehyd-3-phosphat wird oxidiert mit Coenzym NAD^+ :



- ★ 7. Bildung von ATP: Durch die Phosphoglyceratkinase wird eine Phosphatgruppe abgegeben und an ADP gebunden. ATP entsteht.



8. Intramolekulare Umlagerung: Das Enzym Mutase katalysiert die Umlagerung einer Phosphatgruppe vom C3- zum C2 – Atom

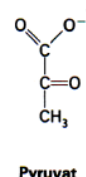


- ★ 9. Wasserabspaltung: Durch die Enolase wird unter Wasserabspaltung ein Enol erzeugt: Phosphoenolpyruvat mit phosphorylierter OH-Gruppe



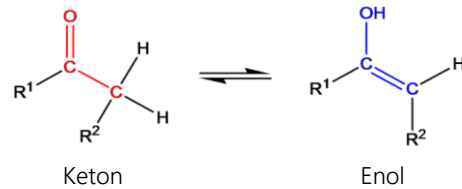
Enol: zwei C-Atome sind über eine Doppelbindung miteinander verbunden, eins dieser C-Atome trägt eine OH-Gruppe.

- ★ 10. Bildung von ATP: Pyruvat entsteht durch Abspaltung der Phosphatgruppe (Pyruvat-Kinase), dieses ist stabiler als das Edukt. Durch die Abspaltung von Phosphatresten wird Energie gewonnen.



★ **Substratkettenphosphorylierung:** Bei einer Substratkettenphosphorylierung wird eine Phosphatgruppe von einem Substrat auf ADP (oder GDP) übertragen, ohne Elektronentransport. Die Übertragung wird enzymatisch katalysiert, das phosphorylierte Zwischenprodukt muss ein höheres Gruppenübertragungspotential besitzen als ATP / GTP, sonst wird die Phosphatgruppe nicht übertragen.

★ **Keto-Enol-Tautomerie:** Ketone lagern sich leicht zu Enolen um:



Energiebilanz der Glycolyse

Es werden 2 ATP verbraucht (Schritt 1 / Schritt 3), 4 gewonnen (2 aus Schritt 7 / 2 aus Schritt 10)

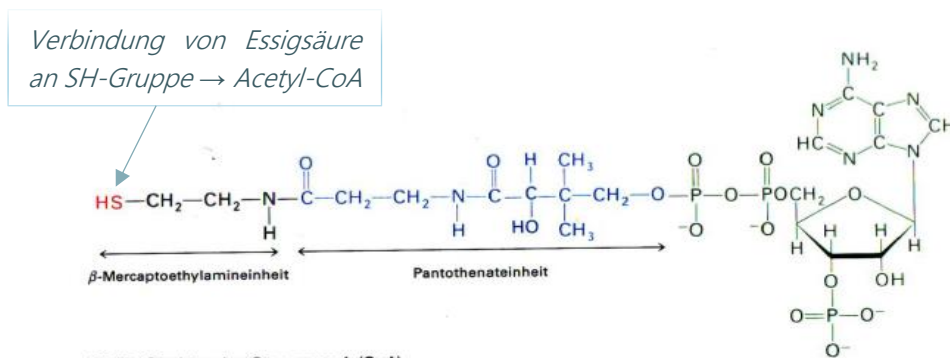
Die Nettoreaktion der Umwandlung von Glucose in Pyruvat lautet:



Zweiter Schritt: Oxidative Decarboxylierung von Pyruvat

→ Energiegewinnung aus Pyruvat

Coenzym A (CoA): Reaktive Gruppe: SH-Gruppe (→Thiolalkohol) (Strukturformel)



Einzelreaktion der Oxidativen Carboxylierung von Pyruvat

Pyruvat gelangt durch bestimmte Transporter durch die äußere und innere Membran in die Matrix der Mitochondrien, wo das Enzym Pyruvatdehydrogenase die Oxidation von Pyruvat katalysiert. Dieses Enzym ist sehr komplex aufgebaut: Es besteht aus 3 Enzymen und 5 Coenzymen, die ablaufende Reaktion ist sehr komplex. Bei der Energiegewinnung entsteht aus allen Edukten (Kohlenhydrate / Lipide / Proteine) Acetyl-CoA.

Insgesamt entstehen 2 NADH pro einem Glucose Monomer und ein sehr energiereiches Acetyl-CoA



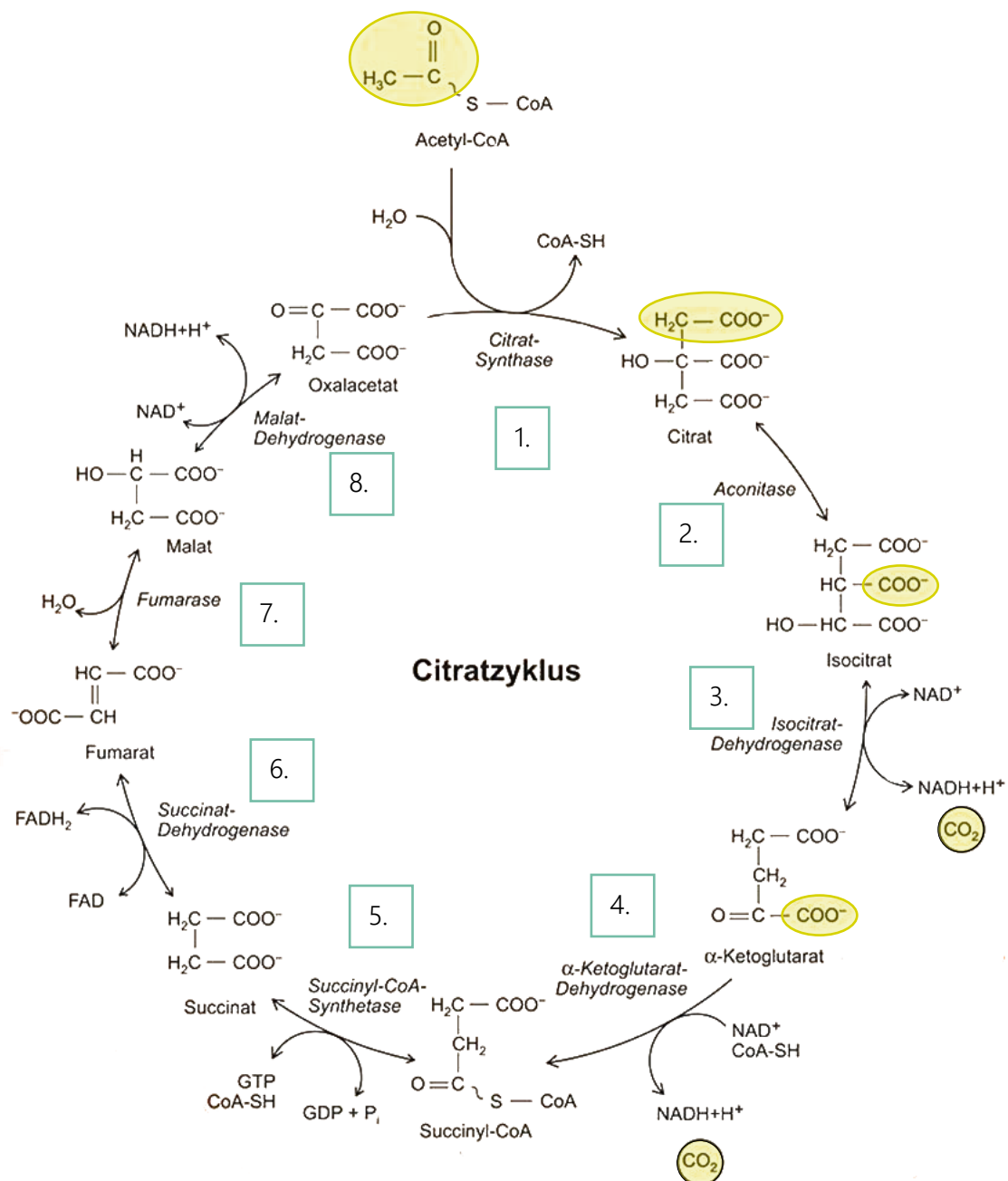
Energiebilanz

Pro Glucosemolekül werden 2 NADH gewonnen

Dritter Schritt: Citratzyklus (Tricarbonsäurezyklus / Krebszyklus)

- abschließender gemeinsamer Weg bei der Oxidation von Brennstoffmolekülen
- Acetyl-CoA wird vollständig zu CO_2 oxidiert
- liefert Zwischenprodukte für weitere Biosynthesen
- liefert energiereiches GTP

Übersicht Citratzyklus



Einzelreaktionen des Citratzyklus

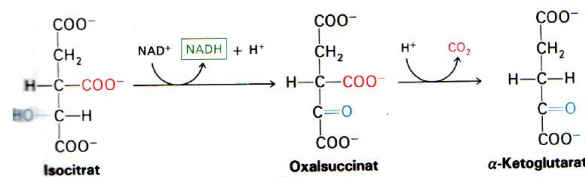
1. Aldolkondensation: Das Enzym Citrat-Synthase katalysiert die Entstehung von Citrat durch Kondensation von Oxalacetat und Acetyl-CoA. Bei physiologischem pH-Wert liegt das Produkt in der Anionform der Hydroxytricarbonsäure vor: Citrat.



2. Isomerisierung: Citrat wird durch das Enzym Aconitase zu Isocitrat isomerisiert. Hierfür entsteht eine instabile Zwischenverbindung (cis-Aconitat) unter Wasserabspaltung, aus der durch Wasseranlagerung an einer anderen Stelle Isocitrat entsteht.



3. Oxidative Decarboxylierung: Isocitrat wird durch das Enzym Isocitrat-Dehydrogenase in α -Ketoglutarat überführt. Dabei wird Wasserstoff von einer OH-Gruppe des Isocitrats abgespalten (Oxidierung, Entstehung von NADH), Oxalsuccinat entsteht. Von diesem wird CO_2 abgespalten (Decarboxylierung), da durch den Elektronenzug des Sauerstoffs in der Keto-Gruppe der Zusammenhalt labilisiert wird.



4. Oxidative Carboxylierung: Das Enzym α -Ketoglutarat-Dehydrogenase katalysiert die Reaktion von α -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA. Dieses Enzym besteht aus einem Multienzymkomplex mit mehreren Coenzymen. Auch hier wird wieder CO_2 abgespalten und NADH entsteht.

Bei physiologischem pH liegt auch diese Carbonsäure in aktivierter Form vor (Succinat ist Anion von Bernsteinsäure) $\rightarrow$ energiereiche Verbindung



5. Erzeugung von GTP: Das Enzym Succinyl-CoA-Synthetase spaltet die Thioesterbindung des Succinyl-CoA, wodurch GTP entsteht.



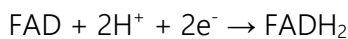
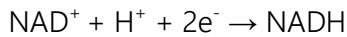
GTP (Guanosintriphosphat): energiereiches Triphosphat wie ATP, nur, dass statt der Base Adenin Guanin verwendet wird. GTP hat eine andere biologische Bedeutung als ATP: Es stellt den Energielieferant der Proteinbiosynthese dar und spielt eine Rolle bei der Signalübertragung. Aus GTP kann ATP entstehen indem eine Phosphatgruppe auf ADP übertragen wird.

Dieser Schritt ist der einzige Schritt des Citratzyklus, der direkt energiereiches Triphosphat liefert!

6. Oxidierung: Das Enzym Succinat-Dehydrogenase oxidiert Succinat zu Fumerat. Dabei entsteht Energie in Form von FADH_2 .



FAD ist wie NAD ein Coenzym, das Energie speichern kann. Der Unterschied von NAD und FAD besteht in der chemischen Form sowie in der Fähigkeit Wasserstoff aufzunehmen: FAD besitzt zwei reaktiven Stellen, kann also zwei H^+ aufnehmen, NAD^+ nur eins:



7. Hydratisierung: Das Enzym Fumerase hydratisiert Fumerat zu Malat: Die Doppelbindung im Fumerat wird aufgespalten und eine OH-Gruppe und ein H^+ hinzugefügt



8. Oxidierung: Das Enzym Malatdehydrogenase oxidiert Malat zu Oxalacetat, eine Ketogruppe wird ausgebildet und NADH entsteht.



Das Oxalacetat kann nun wieder mit Acetyl-CoA reagieren, der Zyklus beginnt von neuem mit dem nächsten Acetyl-CoA

Energiebilanz

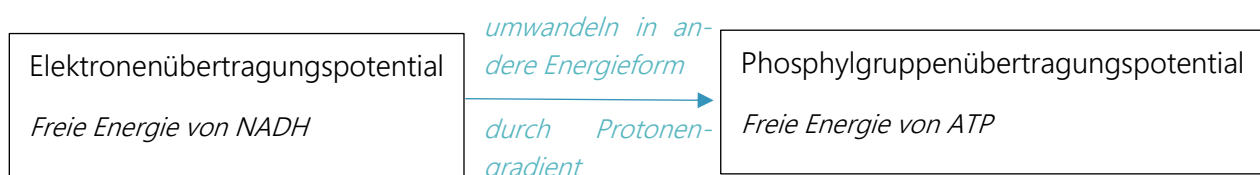
Pro Glucosemolekül entstehen 2 Pyruvat $\rightarrow$ 2 Acetyl-CoA. Aus einem Glucosemolekül können also 2 GTP, 6 NADH und 2 FADH_2 gewonnen werden.

Die Nettoreaktion des gesamten Citratzyklus lautet:



Vierter Schritt: Oxidative Phosphorylierung (Atmungskette)

Durch die oxidative Phosphorylierung kann weitere Energie gewonnen werden. Dies geschieht durch einen komplexen Mechanismus, da ein hohes Energieübertragungspotential durch das Phosphorylgruppenübertragungspotential des ATP besteht. Durch die Oxidation von H_2O und ATP entsteht eine Elektronenmotorische Kraft / Protonenmotorische Kraft:

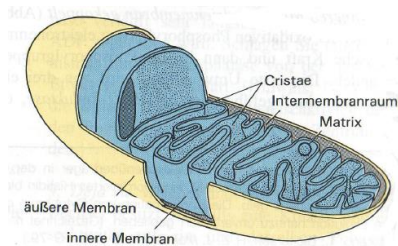


Elektronenmotorische Kraft: NADH und FADH_2 besitzen jeweils ein Elektronenpaar mit hohem Übertragungspotential. Bei der Übertragung dieser Elektronen auf molekularen Sauerstoff in mehreren Schritten wird sehr viel Energie frei, die zur ATP-Erzeugung benutzt wird.

Protonenmotorische Kraft: Die Übertragung der Elektronen erfolgt durch eine Reihe von Proteinkomplexen, welche während der Übertragung einen Protonengradienten (pH-Gradient) aufbauen).

Beim Rückfluss der Protonen von dem Intermembranraum in die Matrix der Mitochondrien durch ein Enzymkomplex (ATP-Synthase) wird ATP gebildet.

Wo findet die oxidative Phosphorylierung statt?



Die oxidative Phosphorylierung findet in der inneren Mitochondrienmembran statt. Diese ist stark gefaltet (Cristae), um die Oberfläche zu vergrößern.

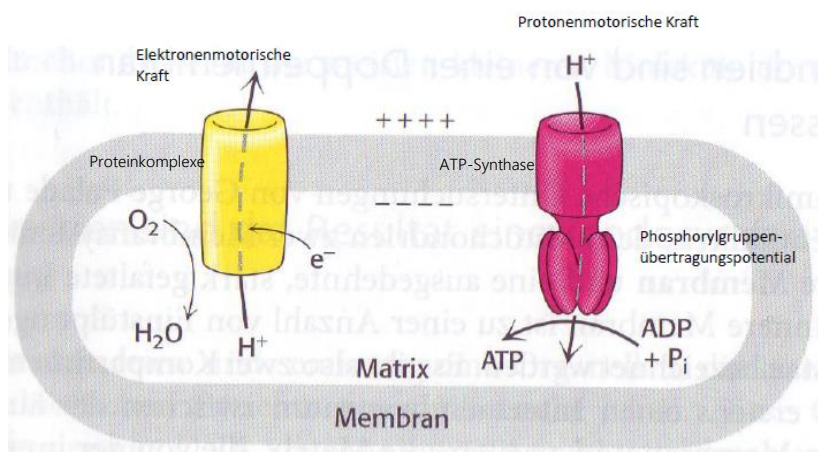
Die innere Membran ist für Moleküle nicht durchlässig, der gesamte Transport findet über Transportmoleküle statt.

Wie findet die oxidative Phosphorylierung statt?

Oxidation und ATP-Synthase sind über transmembranale Protonenflüsse miteinander verbunden.

In der Membran gibt es vier größere Proteinkomplexe, die als Protonenpumpen arbeiten. Ihre Energie beziehen sie aus Elektronen, die von NADH bzw. FADH_2 angeliefert werden. Die Elektronen wandern von Proteinkomplex I bis Proteinkomplex IV in festgelegter Reihenfolge durch. Abhängig von dem jeweiligen Redoxpotential werden Elektronen auf Elektronencarrier (Ubichinon oder Cytochrom c) übertragen, die die Elektronen von einem Proteinkomplex zum nächsten transportieren. Dabei geben die Elektronen ihre hohe Oxidationsenergie schrittweise an die einzelnen Komplexe ab. Die Komplexe nutzen die Energie, um Protonen aus der Matrix über die Membran in den Intermembranraum zu pumpen. Dadurch entsteht ein Protonengradient. Am Ende der Kette (bei Komplex IV) werden die Elektronen sowie zwei Protonen auf molekularen Sauerstoff übertragen, sodass Wasser entsteht.

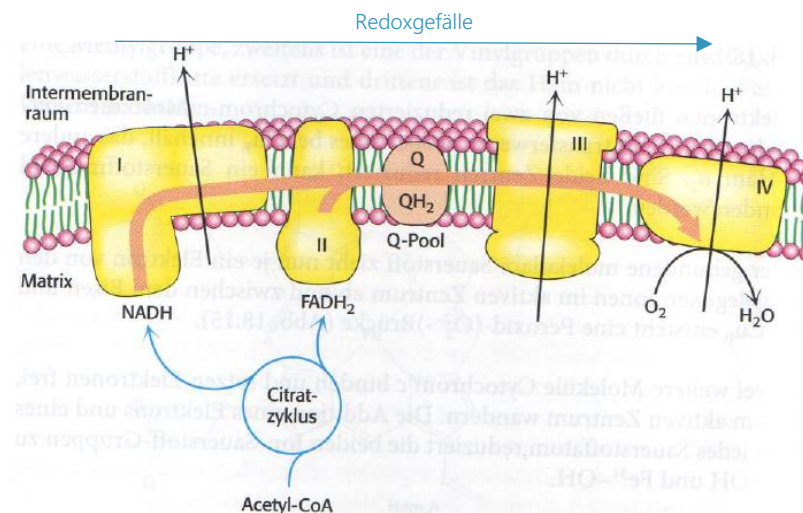
Die Protonen des Gradienten fließen über die ATP-Synthase, die ebenfalls in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist, zurück in die Matrix. Dabei wird Energie freigesetzt, welche die ATP-Synthase zur Bildung von ATP nutzt.



Der Protonengradient ist extrem wichtig zum Schutz der Zelle. Die Reaktion, die am vierten Komplex stattfindet ist genaugenommen eine Knallgasreaktion. Die heftige Auswirkung wird durch den Protonengradienten aufgefangen.

Funktionsweise der einzelnen Komplexe

Die innere Mitochondrienmembran (Lipiddoppelschicht) wird durch verschiedene Proteine durchspannt, die Membrantransportprozesse bewerkstelligen. Die Komplexe haben aktive Gruppen in sich, die Elektronen aufnehmen und wieder abgeben können. Dabei bilden sie ein Redoxgefälle, das heißt, sie ziehen Elektronen immer mehr an und können diese immer besser aufnehmen. Die Elektronen von einer Gruppe auf die nächste übertragen, indem diese sich gegenseitig oxidieren und wieder reduzieren. Dabei wird schrittweise Energie freigesetzt, da sie immer energieärmere Verbindungen eingehen. Die Energie der in vorherigen Schritten (Glykolyse, Oxidative Decarboxylierung, Citratzyklus) entstandenen Molekülen NADH bzw. FADH₂ wird also in ATP umgewandelt.



Prosthetische Gruppe: an ein Proteinfest gebundene Nicht-Protein-Komponente mit katalytischer Wirkung. Davon zu unterscheiden sind Coenzyme, die nicht fest an die Proteinkomponente eines Enzyms gebunden sind.

Komplex I (NADH-Q-Reduktase): Der Komplex I ist ein riesiger Komplex mit Fe-S-Zentrum, er besteht aus vielen Untereinheiten, die zum größten Teil in die Membran eingebettet sind. Der membranständige Teil nimmt zwei Elektronen auf, die vom NADH angeliefert werden. Protonen und Elektronen werden abgespalten, NADH wird oxidiert, es entsteht NAD⁺. Die Elektronen geben im Membranständigen Teil ihre Energie ab. Mit dieser Energie kann der Proteinkomplex 4 H⁺ aus der Matrix in den Intermembranraum pumpen. Schließlich werden die Elektronen auf das Coenzym Q (Ubichinon) übertragen, es entsteht Ubichinol (QH₂), indem die beiden Elektronen und zwei Protonen aus der Matrix auf das Ubichinon übertragen werden.

Komplex II (Succinat-Q-Reduktase): (Ist auch Bestandteil des Citratzyklus) Der Komplex II ist ein relativ kleiner Komplex. Auch er besitzt ein Fe-S-Zentrum zum Elektronentransport. Hier werden von FADH₂ Elektronen und Protonen übertragen, es entsteht wieder Ubichinol (QH₂).

Komplex III (Cytochrom-Reduktase): Auch hier liegt wieder ein Fe-S-Zentrum vor. Als Coenzym ist Cytochrom C beteiligt: Das Ubichinol von Komplex I und Komplex II gelangt zum Komplex III, hier wird es wieder zu Ubichinon oxidiert und das Cytochrom im gleichen Schritt reduziert. Cytochrome haben kein Fe-S-Zentrum, stattdessen eine Häm-Gruppe, mit der auch Elektronen transportiert werden können.

Komplex IV (Cytochrom-Oxidase): Die reduzierten Cytochrom C – Moleküle, die beim Komplex III entstanden sind, gelangen zum Komplex IV. Der vierte Komplex ist der einzige Komplex, der mit Sauerstoff reagieren kann: Er überträgt die Elektronen der Cytochrom C- Moleküle und zwei H⁺ auf elementaren Sauerstoff. Wasser entsteht dadurch, dass das Cytochrom C wieder reduziert wird.

ATP-Synthase: Die ATP-Synthase stellt einen Weg für H^+ bereit, wieder in die Mitochondrienmatrix zu gelangen. Durch den Rückfluss steigt die Affinität des Komplexes, ADP zu binden, daraus wird ATP synthetisiert und in die Matrix abgegeben.

Elektronencarrier:

- Ubichinon (Coenzym Q): Übertragung von Komplex I und II zu Komplex III. Ubichinon kann zwei Elektronen aufnehmen, dazu muss es auch zwei Protonen aus der Mitochondrienmatrix aufnehmen. Die reduzierte Form heißt Ubichinol (QH_2)
- Cytochrom c: Übertragung von Komplex III zu Komplex IV. Es enthält eine Hämgruppe mit Eisen. Das Cytochrom c kann nur jeweils ein Elektron transportieren.

Energieumwandlung

Es findet eine Umwandlung einer freien Energieform in die andere statt: Das Elektronenübertragungspotential (E'_0) von NADH und $FADH_2$ wird in das Phosphorylgruppenübertragungspotential ($\Delta G^{0'}$) von ATP umgewandelt.

Phosphorylgruppenübertragungspotential: $ATP \rightarrow ADP + H^+ + P_i$ $\Delta G^{0'} = -32 \frac{kJ}{mol}$

Elektronenübertragungspotential (*Redoxpotential*): $\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$ $E'_0 = +0,82V$

Positives Redoxpotential: e^- werden leicht aufgenommen (starkes Oxidationsmittel)

Negatives Redoxpotential: e^- werden leicht abgegeben (starkes Reduktionsmittel)

Änderung der freien Energie einer Redoxreaktion: $\Delta G^{0'} = -n F \Delta E'_0$

Bei der Oxidation von NADH entsteht Energie (*exergonisch*): $\Delta G^{0'} = -220 \frac{kJ}{mol}$ ($\Delta E'_0 = -0,32 V$)

Diese freie Energie wird für die Synthese von ATP verwendet (*endergonisch*):

$ADP + P_i + H^+ \rightleftharpoons ATP + H_2O$ $\Delta G^{0'} = +30,5 \frac{kJ}{mol}$

Energiebilanz

Pro Glucose Molekül erhält man 30 ATP (nach Abzug der für die Glucose-Phosphorylierung aufgewandten 2 ATP-Moleküle):

Davon entstehen während der oxidativen Phosphorylierung insgesamt 26 ATP aus NADH bzw. $FADH_2$, die bei vorherigen Schritten entstanden sind:

2 NADH aus der Glycolyse $\rightarrow$ 3 ATP (je 1,5 ATP)

2 NADH aus der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat $\rightarrow$ 5 ATP (je 2,5 ATP)

6 NADH aus dem Citratzyklus $\rightarrow$ 15 ATP (je 2,5 ATP)

2 $FADH_2$ aus dem Citratzyklus $\rightarrow$ 3 ATP (je 1,5 ATP)

NADH aus der Glycolyse ergibt weniger Energie als NADH aus den anderen Prozessen, da die Glycolyse nicht in der Mitochondrienmatrix stattfindet. Das hierbei gewonnene NADH muss also erst unter Energieaufwand in die Matrix transportiert werden.

Das $FADH_2$ liefert weniger Energie als NADH, da es weniger Beitrag zur Protonenmotorischen Kraft leistet.

Nice to know: Aus Lipidmolekülen kann mehr Energie gewonnen werden, aber nicht alle Organe können diese Energie verwenden, beispielsweise das Gehirn kann nur aus Glucose Energie gewinnen.

Entkopplung der Atmungskette

Saure Verbindungen können Protonen durch die innere Mitochondrienmembran befördern und so die protonenmotorische Kraft zerstören. Es kommt dann zwar zur Oxidation von NADH, aber nicht zur ATP-Erzeugung.

Biologische Bedeutung:

- Wärmeerzeugung, z.B. bei winterschlafenden Säugetieren: wenn kein ATP erzeugt wird, kann Wärme erzeugt werden.
- Einige toxische Stoffe greifen hier an.

Gluconeogenese und Glykogenstoffwechsel

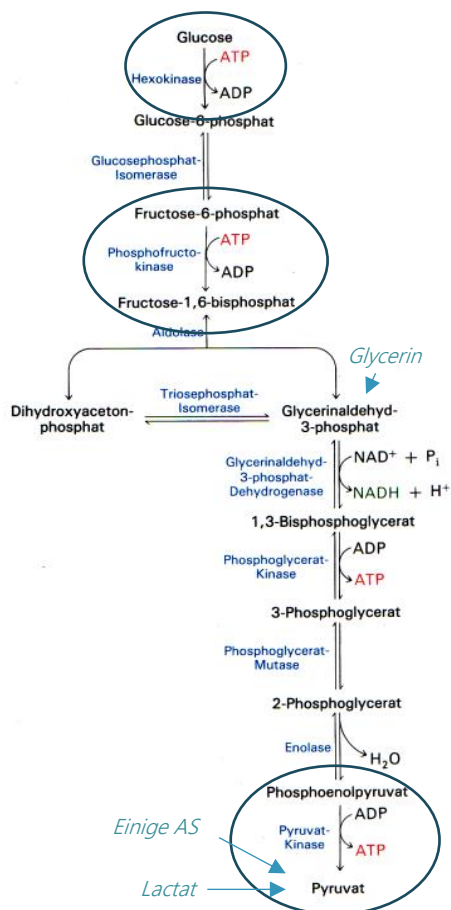
Gluconeogenese

→ Synthese von Glucose aus Nicht – Kohlenhydrat – Vorstufen wie Lactat, Aminosäuren, Glycerin

Die Gluconeogenese ist besonders für das Gehirn wichtig, da dieses nur Glucose als Energielieferant verwendet und deshalb extrem glucoseabhängig ist. Sie findet vor allem in der Leber statt.

Die Abbauprodukte von Glucogenen Aminosäuren können zu Glucose verarbeitet werden. Diese sind vor allem Pyruvat oder auch sonstige Stoffe, die auch als Zwischenprodukte im Citratzyklus entstehen. Je nach Ausgangsstoff wird in verschiedenen Stufen der Gluconeogenese eingesetzt: Lactat wird erst zu Pyruvat abgebaut, manche Aminosäuren zu Oxalacetat, Glycerin wird zu Glycerinaldehyd-3-phosphat.

Irreversibilität mancher Schritte während der Glykolyse



Die Gluconeogenese ist keine Umkehrreaktion der Glykolyse, manche Reaktionen der Glykolyse sind kaum reversibel:

Einerseits wird ATP verbraucht ((1), (2)) und die Rückreaktion findet unter den Bedingungen, die in der Zelle vorliegen, nicht statt. Das Thermodynamische Gleichgewicht liegt auf der Seite der Produkte.

(1) Hexokinase-reaktion:



(2) Phosphofructo-kinase-reaktion:



Bei der dritten Reaktion entsteht ATP ((3)), indem eine Phosphylgruppe abgespalten wird.

(3) Pyruvat-kinase-reaktion:



Diese irreversiblen Reaktionen müssen also umgangen werden.

Umgehen der irreversiblen Reaktionen

Pyruvat $\rightarrow$ Oxalacetat $\rightarrow$ Phosphoenolpyruvat:

Die erste Reaktion wird durch die Bildung eines Zwischenprodukts umgangen: Pyruvat wird unter ATP-Verbrauch zu Oxalacetat carboxyliert (Coenzym Vitamin B12), welches wieder gespalten und phosphoryliert wird, auch unter ATP-Verbrauch. Dadurch entsteht Phosphoenolpyruvat.



Die anderen beiden Reaktionen werden unter enzymatischer Einwirkung hydrolysiert. Die letzte Funktion findet nicht in Gehirn und Muskel statt, freie Glucose wird (nur) in der Leber synthetisiert.

Glycogenstoffwechsel

$\rightarrow$ Glucose wird in Form von Glycogen gespeichert (Glycogen: Glucosemonomere α -1,4-glycosidisch verknüpft mit α -1,6 Verzweigungen.) Verzweigte Kohlenhydrate sind viel besser löslich als Unverzweigte.

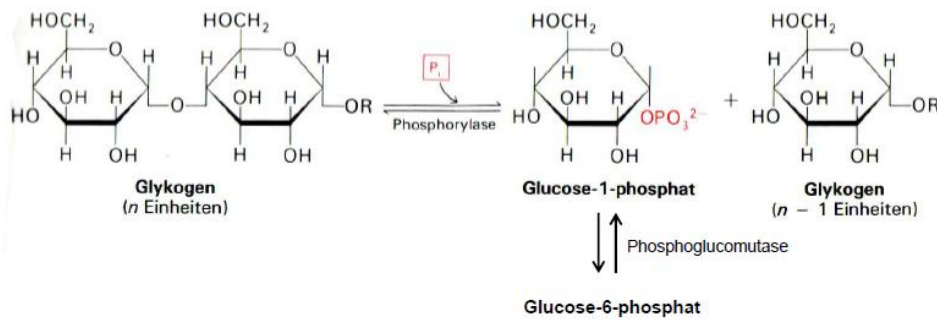
Bedeutung des Glycogenstoffwechsels

- Regulation des Blutglucosespiegels (Leber)
- Glucosereservoir
- Synthese und Abbau verlaufen über getrennte Wege
- Hormonelle Regulation über Mechanismen von genereller Bedeutung

Glucose-6-phosphat stellt einen Knotenpunkt des Stoffwechsels dar, aus diesem Molekül können verschiedene Stoffe synthetisiert werden:

1. In der Glycolyse ist Glucose-6-phosphat ein Zwischenprodukt zur ATP-Gewinnung
2. Im Pentosephosphatzyklus können NADPH und Ribose erzeugt werden
3. Glycogenstoffwechsel

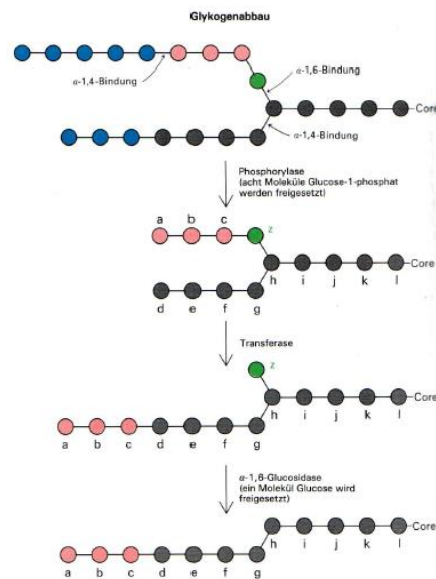
Glycogenabbau / Glycogenolyse



Die Glycogenphosphorylase katalysiert eine schrittweise Abspaltung von Glucoseresten durch Phosphorylyse: Glucose wird mithilfe eines anorganischen Phosphylrest abgespalten. Hierbei entsteht keine freie Glucose, sondern Glucose-1-phosphat, die leicht in Glucose-6-phosphat umgewandelt werden kann. Dieses Enzym kann bis 4 Einheiten vor einer Verzweigung Glucose abspalten.

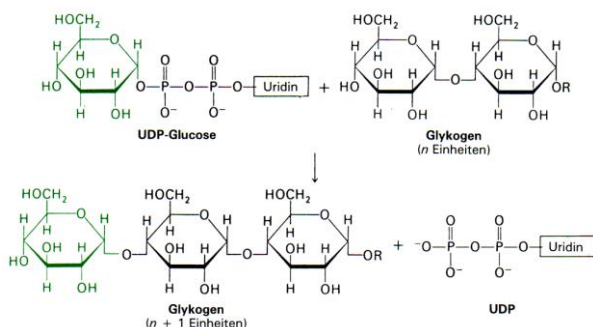
Die Transferase transportiert Zweige von Glucoseresten an eine andere Stelle des Moleküls, somit werden Verzweigungen reduziert.

Das Debranching Enzyme baut die letzte Einheit der Verzweigung durch Hydrolyse ab. Hierbei entsteht freie Glucose, allerdings ist diese Reaktion energetisch ungünstiger.



Glycogenbiosynthese

Die Glucogenbiosynthese erfolgt auf einem anderen Weg als die Glycogenolyse (keine Umkehrreaktion)



Die Glycogen-Synthese katalysiert die Übertragung von Glucose aus UPD-Glucose auf eine wachsende Kette.

UPD-Glucose (Uridindiphosphat) ist die aktivierte Form der Glucose, sie ist wie ADP ein Nucleotiddiphosphat, an dessen Phosphylrest ein Glucoserest gebunden ist. In dieser Form kann Glucose zum Glycogenaufbau verwendet werden.

Die Glycogensynthese benötigt ein Primer (ein Oligosaccharid, das an ein Protein gebunden ist), dieses kann sich selbst aufbauen durch Autokatalyse. An diesem Glucoserest kann die Glycogensynthese mit Synthesen ansetzen. Ein weiteres Enzym, Branching Enzyme, bildet die α -1,6 Verzweigungen: Ein Block aus 7 Glucoseeinheiten wird nach Spaltung einer α -1,4-glycosidischen Bindung auf eine Stelle im Inneren des Moleküls übertragen.

Regulation von Glycogenabbau und -synthese

Adrenalin

→ hemmt Glycogenaufbau, fördert Glycogenabbau

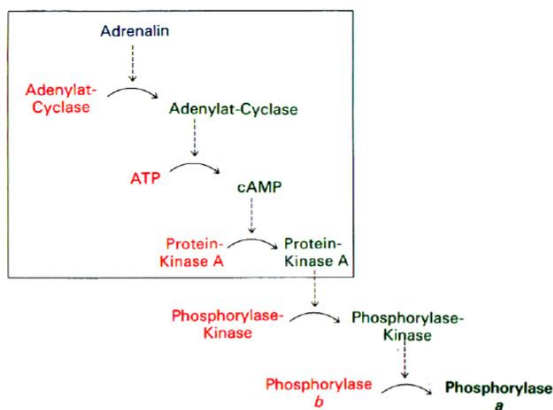
Adrenalin und Glucagon fungieren als *First Messenger*. Sie binden an einen Rezeptor in den Zielzellen, über *Second Messenger* wird die Wirkung des Hormons ausgeübt: Ein Enzym wird aktiviert, das die Synthese von cAMP fördert. cAMP induziert die Aktivierung der Proteinkinase A.

Inaktiv: Rot

Aktiv: Grün

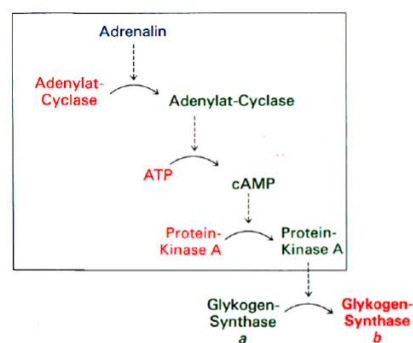
Glycogenolyse

Als letztes Enzym wird die Glycogenphosphorylase aktiviert, indem eine Untereinheit phosphoryliert wird. Dieses Enzym bewirkt Glycogenabbau.



Glycogensynthese

Glycogensynthase wird phosphoryliert, was eine Inaktivierung dieses Enzyms bewirkt. Die Glycogensynthese wird also bei Adrenalinausschüttung gestoppt.

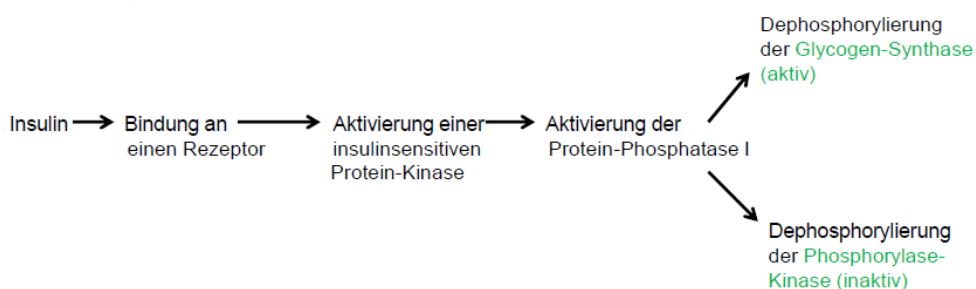


Die Effekte der Kinasen werden durch eine Protein-Phosphatase 1 umgekehrt: Adrenalin bewirkt Phosphorylierung der Enzyme, die für Glycogenabbau und -synthese verantwortlich sind: Je nachdem welche Form der Kinasen vorliegt, die phosphoryliert oder dephosphoryliert, findet Abbau oder Synthese von Glycogen statt.

- Phosphorylierung bei Glycogensynthese: Inaktivierung → kein weiterer Glycogenaufbau
- Phosphorylierung bei Glycogenphosphorylase: Aktivierung → Glycogenabbau

Insulin

→ fördert Glycogenaufbau, hemmt Glycogenabbau



Lipide und Lipidstoffwechsel

→ hydrophobe Naturstoffe (unlöslich in Wasser, löslich in unpolaren Lösungsmitteln)

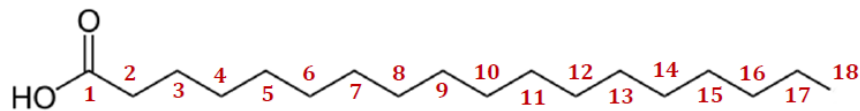
Lipide bestehen aus langen Kohlenstoffketten. Biologische Lipide sind oft amphiphil, das heißt, sie haben einen hydrophoben und hydrophilen Rest (→ Bildung von Mizellen). Lipide sind Bestandteil von Zellmembrane, Energiespeicher, Signalmoleküle und Hormonen.

Fettsäuren

Triacylglycerine

→ Nahrungs- / Speicherrfette (*was sprachgebräuchlich als Fette bezeichnet wird*)

Fettsäuren sind aliphatische Monocarbonsäuren mit meist unverzweigter Kohlenstoffkette. Gesättigte Fettsäuren besitzen *keine Doppelbindungen*, ungesättigte besitzen *mindestens eine Doppelbindung*, meist in der cis-Anordnung (physiologisch relevanten FS). Mit einer Doppelbindung wird die Drehbarkeit einer C-C-Bindung unterbunden. Die biologisch wichtigsten Fettsäuren bestehen aus 12 bis 24 C-Atomen



Nomenklatur

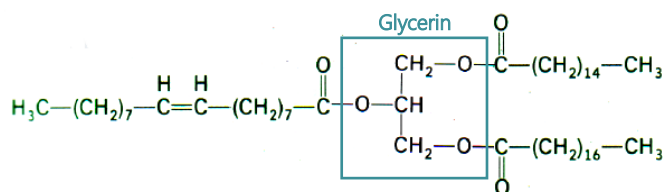
- A) C-Atome durchzählen, das C-Atom der Carboxylgruppe ist das C₁-Atom
- B) Das C₂-Atom ist das α -C-Atom
- C) Rückwärts: das letzte C-Atom wird als ω -C-Atom bezeichnet, von hieraus werden die C-Atome durchnummeriert; wenn an dritter Stelle eine Doppelbindung vorliegt, bezeichnet man diese Fettsäure als ω -3-Fettsäure.

Eine Kurzschreibweise über das Kohlenstoffgerüst ist folgendermaßen festgelegt:

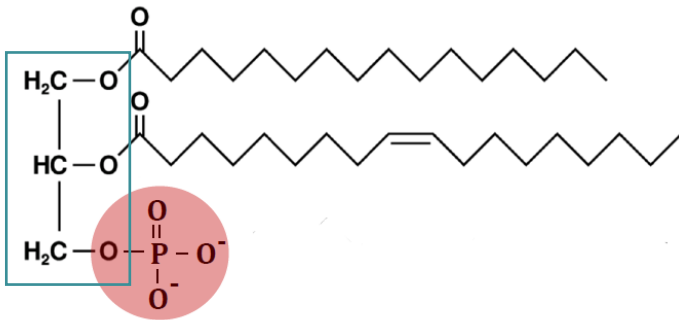
Anzahl der C-Atome : *Anzahl der Doppelbindungen (Δ Stelle(n) der Doppelbindung(en))*

z.B.: α -Linolsäure: 18:3 (Δ 9, 12, 15)

Triglycerine haben als Grundbaustein einen dreiwertigen Alkohol Glycerin, das mit drei Fettsäuren verestert ist. Sie stellen hochkonzentrierte Energiespeicher dar. Dadurch, dass die OH-Gruppen verestert sind, sind diese Moleküle hydrophob und unpolar (wenn Reste Fettsäuren sind).



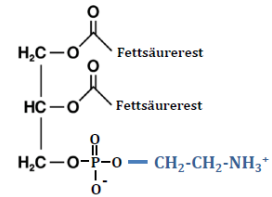
Phospholipide



Phospholipide haben wie Triacylglycerine Glycerin als Grundgerüst, allerdings sind nur 2 OH-Gruppen mit Fettsäuren verestert, an dritte OH-Gruppe bindet ein Phosphorylrest. An diesem Phosphorylrest kann nochmal ein Rest gebunden werden, dieser Rest unterscheidet die Phospholipide voneinander. Phospholipide sind oft Bestandteil biologischer Membrane.

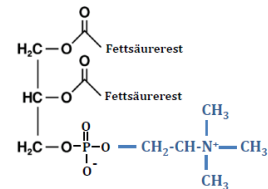
Bsp.: Phosphatidylethanolamin:

Ethanolamin verestert an Phosphorylrest. Durch die Aminogruppe ist dieses Molekül nicht mehr rein hydrophob, sondern amphiphil. Aufgrund dieser Eigenschaft sind sie Membranbestandteile.



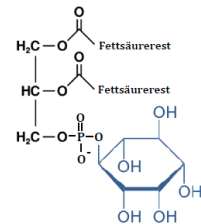
Bsp.: Phosphatidylcholin:

Cholin ist ein Aminoalkohol, die Aminogruppe ist mit Methylgruppen substituiert, dadurch ist bei N eine partielle positive Ladung. Es kann auch durch eine Esterbindung an den Phosphorylrest binden. Damit entsteht ein Emulgator, der Lipidsubstanzen in wässrige Lösung einbringen kann. Es kommt unter anderem im Eigelb vor (→ Backen)



Bsp.: Inositol

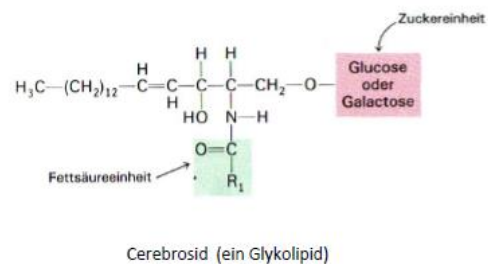
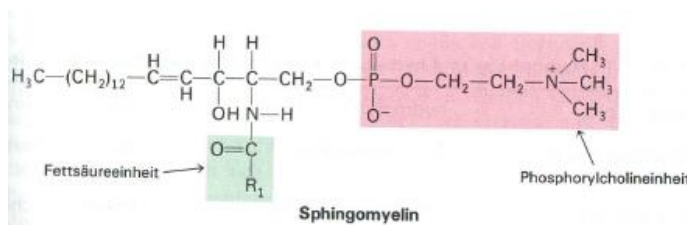
Inositol ist eine cyclische Verbindung eines 6-wertigen Alkohols, aber kein Zucker. Eine der OH-Gruppen kann an den Phosphorylrest binden. Der Stoff, der dann entsteht, ist ein Vorläufer des Second-Messengers IP3.



Sphingolipide

Sphingolipide sind aus Sphingosin (Aminoverbindung), Fettsäuren und unterschiedlichen Resten aufgebaut. Sphingosin ist ein zweiwertiger Alkohol (→ langkettiger zweiwertiger Aminoalkohol). Auch sie sind amphiphil.

Wichtige Vertreter sind Sphingomyelin, das Teil der Myelinisierung im Nervensystem ist, und Cerebrosid, das in Gehirn vorkommt.



Einschub: Biologische Membranen

Funktion:

- Abgrenzung der Zelle von der Umgebung (Plasmamembran)
- Hochselektive Permeabilitätsschranken, sodass die Zelle selektieren kann, was in die Zelle hineinkommt und was nicht. Dabei sind Transportsysteme (Pumpen, Kanäle) von hoher Bedeutung.
- Abgrenzung von Zellorganellen zu deren Umgebung, sodass nicht alle Stoffe des Zytosols in die Zellorganellen gelangen kann.
- Informationsfluss: Rezeptoren für z.B. Hormone

Merkmale Biologischer Membrane

- Blattartige Strukturen (6-10nm)
- Bestehen hauptsächlich aus Lipiden und Proteinen
- Lipiddoppelschicht: Membranlipide (meist Phospholipide) sind amphiphile Moleküle, die spontan Lipiddoppelschichten ausbilden können: Die hydrophilen und hydrophoben Reste richten sich aus, die hydrophoben Reste zeigen zum Inneren der Membran und werden außen von den hydrophilen Resten umgeben.
- „Flüssige“ Struktur: Sehr beweglich
- Spezifische Proteine vermitteln spezielle Membranfunktionen als Pumpen / Kanäle / Rezeptoren / Enzyme
- Membranpotential: Membrane sind elektrisch polarisiert (wichtig bei Atmungskette, Signalweiterleitung der Neurone)

Arachidonsäure

→ Bestandteil vieler Hormone

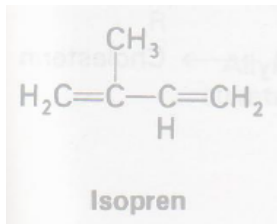
Wichtige Vertreter:

Thromboxane:	Bestandteil der Thrombozyten
Leukatiene:	wirken Wachstumsfördern auf Leukozyten
Prostaglandine:	sind an Entzündungsreaktionen beteiligt

Isoprene

→ ungesättigter Kohlenwasserstoff

Aufgrund der Doppelbindungen sind diese Moleküle relativ reaktiv.



Wichtige Vertreter:

Ubichinone: dienen der Elektronenübertragung (bsp. Atmungskette)

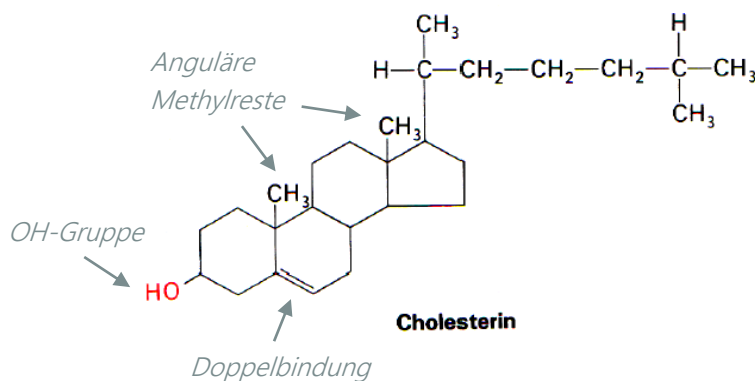
Dalichole: Synthese von Glycoprotein(?)

Fettlösliche Vitamine: A, E, K

Cholesterol

=Cholesterin

Die Strukturformel von Cholesterin besteht aus 4 Ringen: drei Sechsringe und ein Fünfring.



- Durch die OH-Gruppe ist Cholesterin ein Alkohol, daher der ‚neue‘ Name Cholester-OL.
- Cholesterol ist überwiegend hydrophob, bis auf die OH-Gruppe. Diese OH-Gruppe ist sehr reaktiv (z.B. Veresterung mit Fettsäuren: Cholesterolsäuren)
- Cholesterol hat eine sehr hohe Varianz der Konformation. Insgesamt gibt es 256 Stereoisomere. Bei der Biosynthese entsteht allerdings nur ein einziges Isomer, und auch nur dieses Isomer kann von den Enzymen erkannt werden.

Aus Cholesterol können viele Verbindungen abgeleitet werden:

- Steroidhormone: Hormone mit Steroidgerüst: Östrogene, Gestagene, Androgene
- Glucokortikoide: beeinflussen Zuckerhaushalt
- Mineralkortikoide: beeinflussen den Elektrolythaushalt
- Gallensäure: Emulgierung von Fettsäuren im Darm, amphiphil: bildet Mizellen und ist somit leichter resorbierbar (*siehe Lipidstoffwechsel*)
- Vitamin D: Calcifizierung der Knochen durch Umwandlung zu Calcitriol. Der Körper kann selbst Vitamin D aus Cholesterin synthetisieren, dazu wird Sonnenlicht (UV-Strahlung) benötigt.

Aufnahme / Synthese

Cholesterol wird einerseits über die Nahrung aufgenommen werden, kann andererseits auch endogen in Leber und Darm synthetisiert werden. Nahrungscholesterol hemmt die Biosynthese durch Verringerung der Aktivität des Schrittmacherenzym.

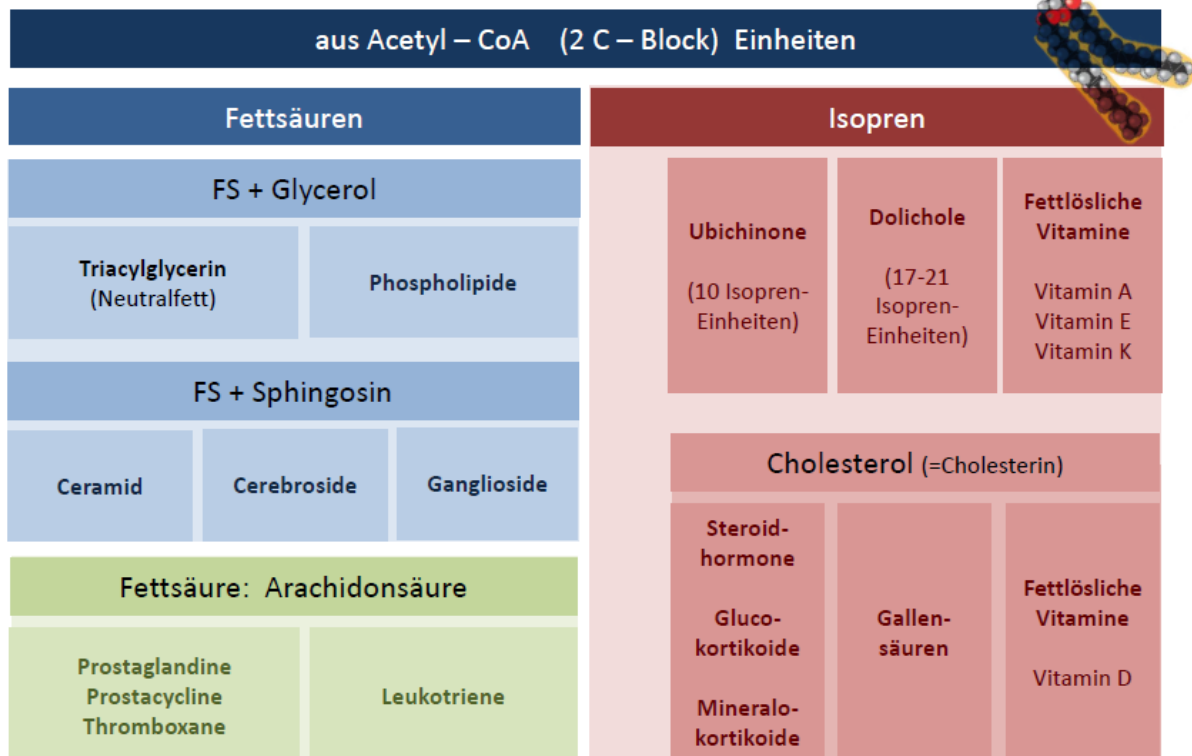
Die Cholesterol-Biosynthese ist sehr aufwändig.



Zellen außerhalb von Leber und Darm erhalten ihr Cholesterol aus dem Plasma, wo es in Form von LDL-Lipoproteinen transportiert wird. Die Aufnahme in die Zellen erfolgt über den LDL-Rezeptor, dessen genetischer Mangel zu Hypercholesterinämie führt. Das HDL-Lipoprotein kann Cholesterol aufnehmen und zu der Leber bringen, um den Cholesterinwert im Blut zu senken. Für den benötigten Cholesterinspiegel ist ein ausgeglichenes Verhältnis von LDL- und HDL-Lipoproteinen notwendig.

Aufgrund eines genetischen Defekts kann es vorkommen, dass der Cholesterinspiegel nicht reguliert werden kann. Der Serumcholesterinspiegel wird zu hoch (→ Hypercholesterinämie). Arteriosklerose entsteht, das Cholesterin lagert sich in Gefäßwänden ab wodurch es zu Rupturen, einem Herzinfarkt oder Schlaganfall kommen kann.

Übersicht über die Stoffklasse der Lipide



Lipidstoffwechsel

Lipide sind aufgrund ihrer hohen Energiedichte ideale Energiespeicher. Leber, Herz und der arbeitende Skelettmuskel beziehen 50% ihres Energiebedarfs aus der β -Oxidation von Fettsäuren. Der Fettspeicher (12 % des Körpergewichts) hält bis zu 47 Tagen im Hungerzustand und bei geringer Belastung. Der Glycogenspeicher in Muskel und Leber hingegen nur ein Tag, der Proteinspeicher je nach Trainingszustand circa 11 Tage.

95% der Fette des Fettspeichers sind Triacylglycerine. Diese werden durch unterschiedliche Hormone zu Synthese oder Abbau angeregt. Beim Fettabbau aktivieren die Hormone (Adrenalin, Noradrenalin, Glycagon oder ACTH) Triacylglycerasen, welche die Esterbindung zwischen Glycerin und den Fettsäuren gespalten wird. Im Gegensatz dazu wirkt Insulin fettaufbauend.

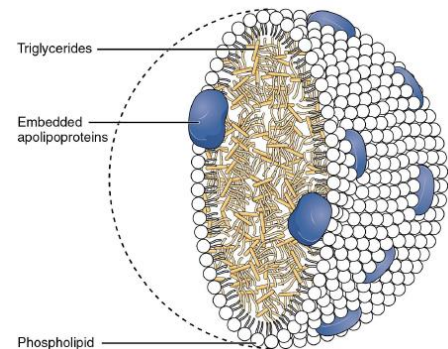
Nahrungslipide

Wir nehmen Lipide über unsere Nahrung auf. Im intestinalen Lumen werden die Lipide gespalten zu freien Fettsäuren oder Monoacylglycerine, bei denen nur die mittlere Hydroxygruppe mit einer Fettsäure verestert ist. Durch die emulgierende Wirkung des Gallensaftes entstehen Mizellen, die weitere Lipide und fettlösliche Vitamine in ihrem hydrophoben Inneren einschließen. Am Bürstensaum der Mukosa zerfallen die Mizellen, Lipide werden über passive oder Carrier-vermittelte Resorption aufgenommen. In den Mukosazellen findet eine Re-Veresterung der Monoacylglycerine und Fettsäuren statt und werden dann mithilfe von Chylomikronen aus der Zelle exozytiert. Dann werden sie in Lymphgefäßen und Ductus thoracicus ins Blut und zu Fettgewebe und Leber transportiert.

Transport von Lipiden

Ein geringer Anteil der freien Fettsäuren wird an Albumin gebunden transportiert. Die anderen Lipide, die über das Blutplasma transportiert werden, werden über verschiedene Lipoproteine (Moleküle aus Proteinen und Lipiden) zu den Zielzellen befördert.

Chylomikronen sind eine Form der Lipoproteine. Ihre Hülle besteht aus Phospholipiden, deren hydrophile Reste nach außen zeigen, in diese Schicht sind Apolipoproteine eingelagert. Apolipoproteine sind für die Solubilisierung (Erhöhung der Löslichkeit) der Lipide und Signal für den Transport zu bestimmten Zellen verantwortlich. Im Inneren können Triacylglycerine transportiert werden.



Chylomikronen

VLDL

IDL

LDL

HDL

*very low
density
protein*

*Intermediate
density
protein*

*low
density
protein*

*High
density
protein*

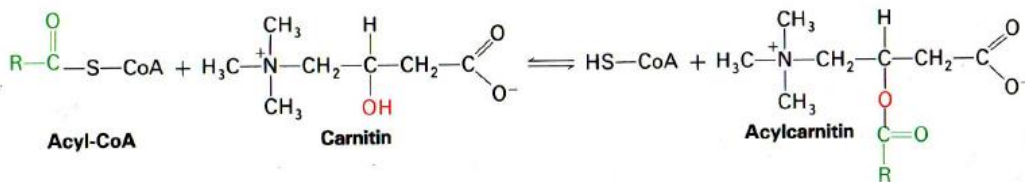
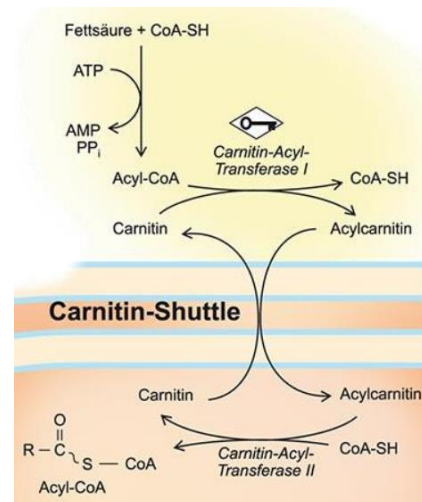
Anteil an Proteinen & Phospholipiden

Anteil an Triacylglyceriden

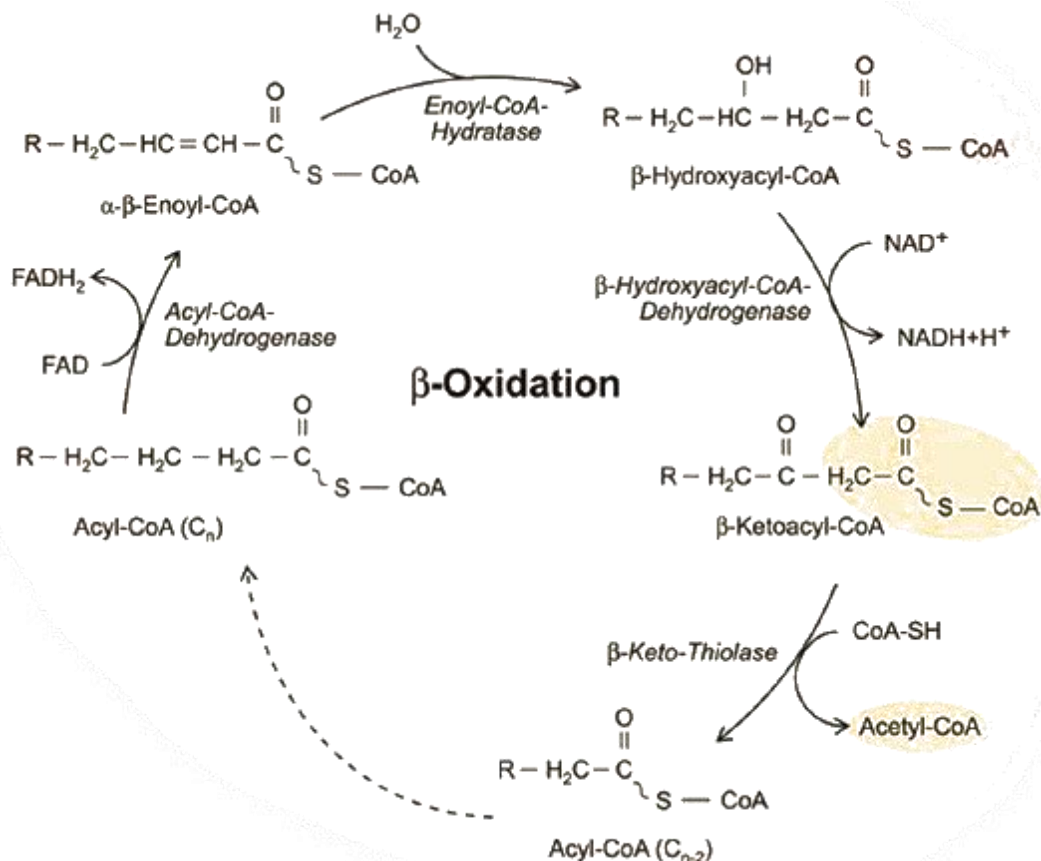
Abbau von Fettsäuren

→ durch β -Oxidation in den Mitochondrien

Fettsäuren müssen erst in die Mitochondrien transportiert werden, um dort abgebaut zu werden. Dafür wird eine Fettsäure aktiviert, indem sie an ein Coenzym A gebunden wird: ein Acyl-CoA entsteht. Aber auch dieses kann die Membran nicht einfach durchtreten. Deshalb wird die Fettsäure auf Carnitin übertragen, das die Mitochondrienmembran passieren kann. Carnitin ist ein Aminosäurederivat, das aufgrund einer intramolekularen Ladungsverteilung (Zwitterion mit Amino-/ Carboxylgruppe) sehr polar und deshalb sehr hydrophil ist. In der Mitochondrienmatrix wird der Acylrest dann wieder auf das Coenzym A übertragen.



Reaktionsschritte der β -Oxidation



Fettsäuren werden schrittweise zu Acetyl-CoA abgebaut:

1. Dehydrierung: Am 2. Und am 3. C-Atom des Acyl-CoAs wird unter Ausbildung einer Doppelbindung jeweils ein Wasserstoff abgespalten ($\rightarrow$ Alken). Die Protonen werden auf FAD übertragen, sodass FADH_2 entsteht.
2. Hydratation: Das Produkt reagiert mit Wasser, sodass ein zweiwertiger Alkohol entsteht (Hydroxylgruppe am dritten C-Atom)
3. Dehydrierung: nun werden wieder zwei Protonen abgespalten (Dehydrierung) unter Ausbildung eines Ketons. Die zwei Protonen werden auf NAD^+ übertragen ($\rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$)
4. Thiolyse: Acetyl-CoA wird abgespalten. Zurück bleibt eine Fettsäure, die um zwei C-Atome kürzer ist, als die ursprüngliche Fettsäure.

Danach wird die neue Fettsäure wieder dehydriert und die β -Oxidation beginnt von Neuem. Dieser Zyklus wird solange wiederholt, bis nur noch ein Acetyl-CoA übrigbleibt.

Energiebilanz

Die Aktivierung der Fettsäure zu einem Acyl-CoA verbraucht 2 ATP. Pro Reaktionszyklus entstehen jeweils ein Molekül FADH_2 ($\rightarrow 1,5 \text{ ATP}$), NADH ($\rightarrow 2,5 \text{ ATP}$), und Acetyl-CoA. Die Oxidation von Acetyl-CoA im Citratzyklus ergibt 10 ATP.

Bsp. Palmitat:

Der Abbau von Palmitat erfordert 7 Reaktionszyklen, dabei entstehen 7 FADH_2 , 7 NADH und 8 Acetyl-CoA $\rightarrow 108 \text{ ATP}$. Davon müssen noch die 2 ATP für die Aktivierung abgezogen werden, also können insgesamt 106 ATP aus einem Molekül Palmitat gewonnen werden.

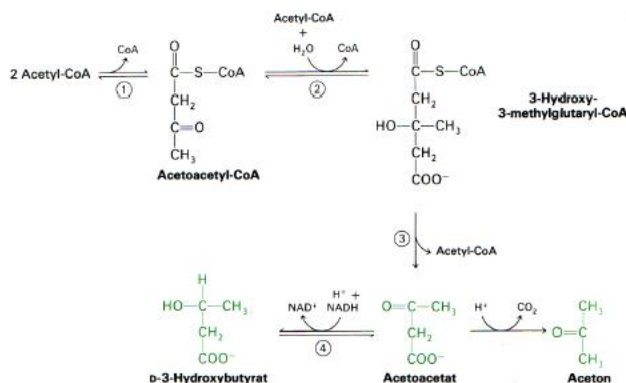
Was passiert bei vorherrschendem Fettabbau?

$\rightarrow$ Hungerzustand, Diabetes

Oxalacetat wird verwendet, um über die Gluconeogenese Glucose zu synthetisieren, fehlt dann aber für den Citratzyklus. Somit kann nur noch wenig Acetyl-CoA im Citratzyklus verstoffwechselt werden,

also wird es auch anderweitig abgebaut: zu Ketonkörpern. Die Ketogenese findet vorwiegend in der Leber statt.

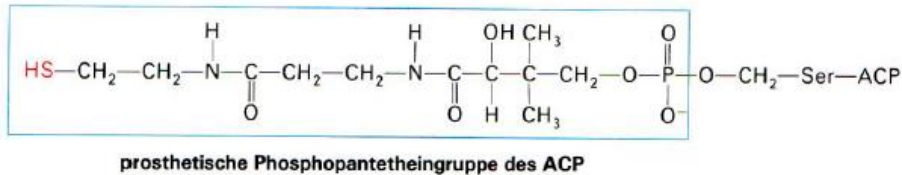
Manche Gewebe (Herzmuskel, Niere) können 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat als Brennstoffe verwenden. Im Hungerzustand kann auch das Gehirn Acetoacetat verwenden, es besteht aber die Gefahr der Azidose.



Synthese

Synthese und Abbau von Fettsäuren erfolgen auf getrennten Wegen.

Bei der Synthese werden die Fettsäuren durch ein Acylcarrierprotein (ACP) aktiviert. Alle während der Fettsäurebiosynthese entstehenden Acylreste sind als Thioester an die SH-Gruppe der prosthetischen Gruppe gebunden.



Übersicht Fettsäuresynthese

z: zentrale Reaktionsstelle
p: periphere Reaktionsstelle

6 Zyklus kann von neuem beginnen

5 Übertragung der Fettsäure von der z- auf die p-Stelle

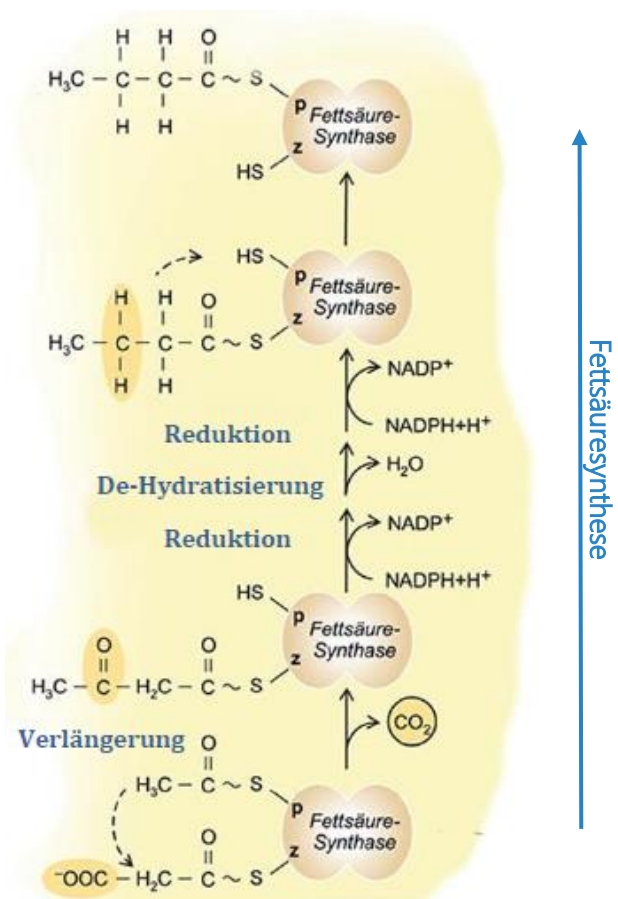
4 Reduktion

3 Dehydratisierung

2 Reduktion

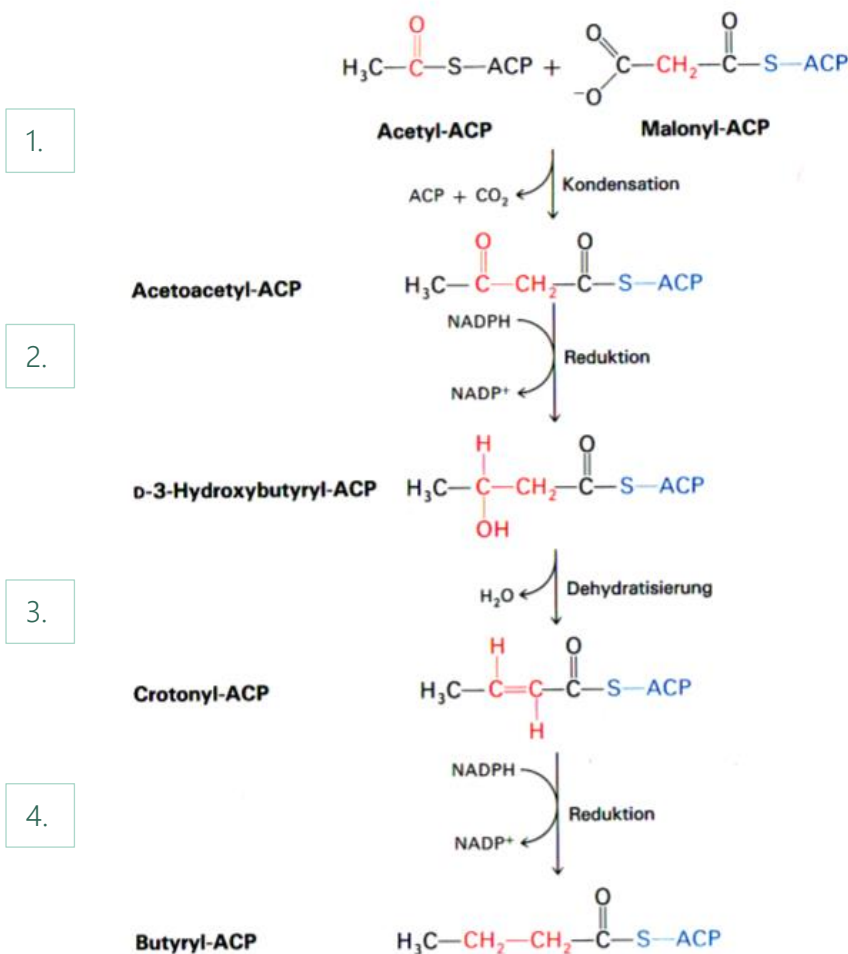
1 Verlängerung: Malonyl-CoA und Acetyl-CoA reagieren zusammen zu Acetoacetyl-CoA

Ausgangssituation: Malonyl-CoA und Acetyl-CoA sind an die Fettsäuresynthase gebunden (aktiviert)



Dieser Zyklus kann sich nur solange wiederholen, bis die Fettsäure aus einem C₁₆-Kohlenstoffgerüst besteht. Fettsäuren mit mehr C-Atomen werden davon ausgehend mithilfe von anderen Enzymen in anderen Reaktionsschritten verlängert.

Einzelreaktionen



1. Kondensationsreaktion: Acetyl-ACP und Malonyl-ACP schließen sich in einer Kondensationsreaktion zu Acetoacetyl-ACP zusammen. Die Fettsäure wächst um eine C_1 -Einheit, diese wird in den folgenden Schritten in die richtige Form gebracht ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)



- ★ 2. Reduktion: Das Acetoacetyl-ACP wird reduziert: An die Keto-Gruppe werden unter Energieaufwand zwei Protonen angelagert, sodass ein zweiwertiger Alkohol entsteht: D-3-Hydroxybutyryl-ACP.



3. Dehydratisierung: Von dem gerade entstandenen Alkohol wird unter Ausbildung einer Doppelbindung Wasser abgespalten.

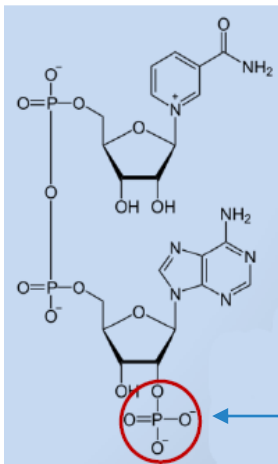


- ★ 4. Reduktion: Crotonyl-ACP wird reduziert, die Doppelbindung löst sich wieder auf, da zwei Protonen angelagert werden, erneut unter Energieverbrauch.



5. Wiederholung: Nun kann erneut ein Malonyl-ACP mit der entstandenen Fettsäure reagieren, wieder mit der Ketogruppe des Produkts unter Abspaltung von CO_2 . Die Fettsäure wird auf das ACP von Malonyl übertragen und wächst in jedem Zyklus um eine C_1 -Einheit.

★ *Neue Energieform: NADPH*



NADPH ist ein weiteres Coenzym, das Protonen übertragen kann. Allerdings wird es nicht zur ATP-Gewinnung eingesetzt, sondern als Oxidationsschutz. Deshalb sind sie vor allem für die reduktive Biosynthese von großer Bedeutung, da sie Oxidationsschäden vermeiden und reparieren können.

Beispielsweise können in den Erythrozyten durch den Sauerstofftransport (Oxidation) gefährliche Radikale entstehen, die wieder reduziert werden müssen, dass keine Schäden an Biomaterialien hervorgerufen werden.

Der Unterschied zum NAD stellt die Phosphatgruppe an einer Ringstruktur dar.

Vergleich Synthese und Abbau von Fettsäuren

Ketabolisch: *Abbauende Stoffwechselwege*

Anabolsich: *Aufbauende Stoffwechselwege*

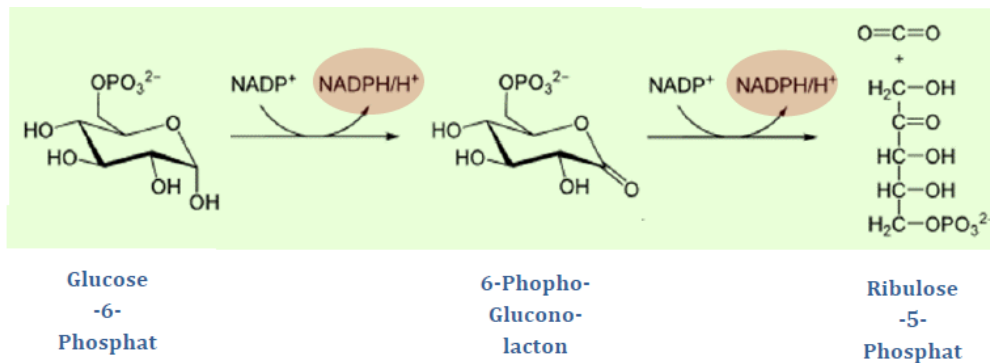
	Synthese	Abbau
<i>Ort</i>	Im Cytosol	In der mitochondrialen Matrix
<i>Zwischenprodukte (Aktivierung)</i>	An ein Acylcarrierprotein (ACP) geknüpft	An Coenzym A geknüpft
<i>Assoziierung der Enzyme</i>	Enzyme sind in einer einzigen Polypeptidkette zusammengefasst	Abbauenzyme sind nicht assoziiert
<i>Kettenverlängerung / Verkürzung</i>	Kettenverlängerung erfolgt durch C-2-Einheiten, die von Acetyl-CoA stammen, aber als Malonyl-CoA eingeschleust werden	Kettenverkürzung erfolgt durch Abspaltung von C-2-Einheiten in Form von Acetyl-CoA
<i>Reduktionsmittel / Oxidationsmittel</i>	NADPH als Reduktionsmittel	NAD und FAD als Oxidationsmittel

Pentosephosphatzyklus (PPZ)

Der Pentosephosphatzyklus (PPZ) stellt einen alternativen Weg des Glucose-6-Phosphats dar, das bei der Glycolyse zur Energiegewinnung eingesetzt wird. Er findet im Cytosol statt und liefert NADPH für reduktive Biosynthesen, sowie Ribose-5-phosphat (für RNA, DNA, Nucleotid-Coenzyme). Er ist besonders im Fettgewebe aktiv.

Oxidativer Teil

→ irreversibel



1. Oxidation: Als erstes wird die Aldehydgruppe (in der Ringstruktur nicht klar erkennbar) des Glucose-6-phosphat von dem Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu einer Carbonsäure oxidiert. Dabei entsteht ein intramolekularer Ester: das 6-Phospho-Glucono-Lacton. Bei dieser Reaktion entsteht ein erstes NADPH/H^+ .



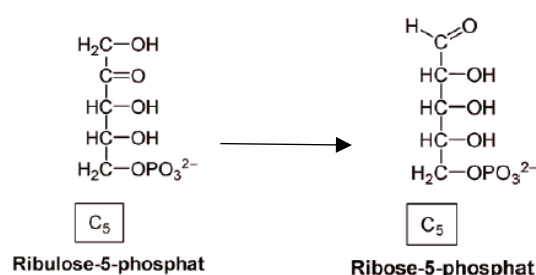
2. Oxidative Carboxylierung: Die 6-Phospho-Gluconat-Dehydrogenase oxidiert das 6-Phospho-Glucono-Lacton zu Ribulose-5-Phosphat. Die abgespaltenen Protonen werden wieder auf NADP^+ übertragen. Gleichzeitig wird CO_2 abgespalten: eine Ketose entsteht, die um ein C-Atom gekürzt wurde.



Nicht-oxidativer Teil

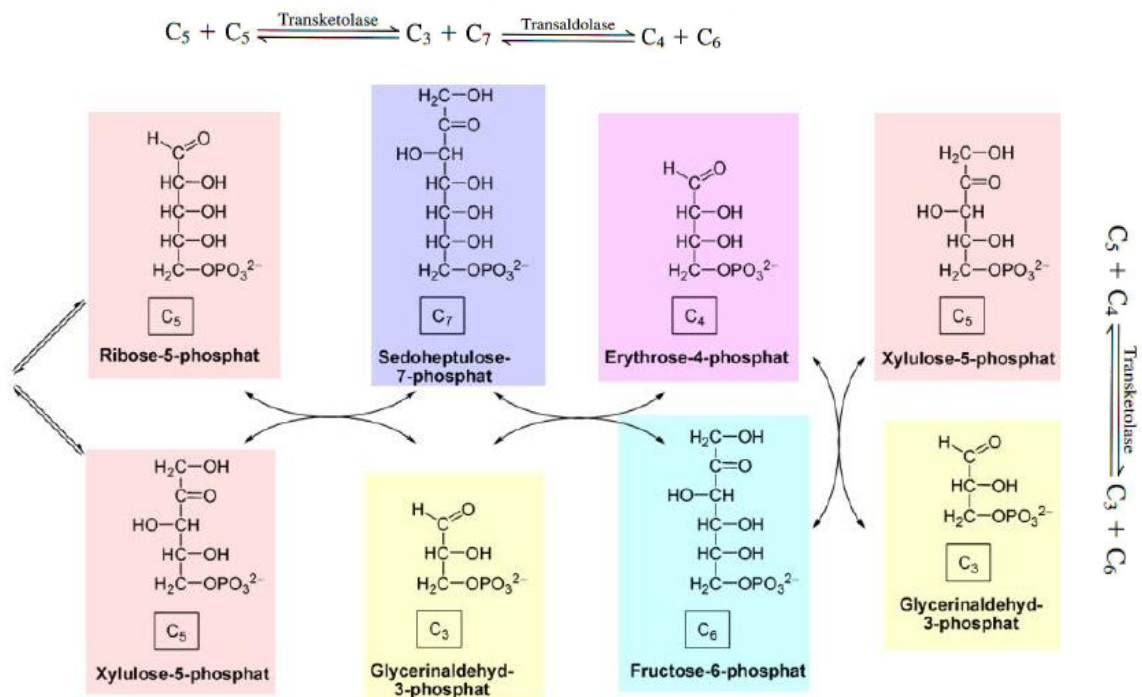
→ reversibel

3. Isomerisierung: Durch die Pentose-5-phosphat-Isomerase wird die Ketose zu einer Aldose umgewandelt, Ribose-5-Phosphat entsteht.



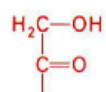
4. Umwandlung in einen Zucker: Da manche Zellen wesentlich mehr NADPH als Ribose brauchen (z.B. Erythrozyten), besteht im nicht-oxidativen Zweig des PPZ die Möglichkeit, Ribose-5-Phosphat in Zwischenstufen der Glycolyse umzuwandeln.

Die Nettogleichung lautet:

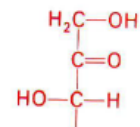


Diese Umwandlung geschieht durch sukzessive Übertragung von C₂- und C₃-Einheiten durch Transketolase und Transaldolase:

Die Transketolase überträgt:



Die Transaldolase überträgt:

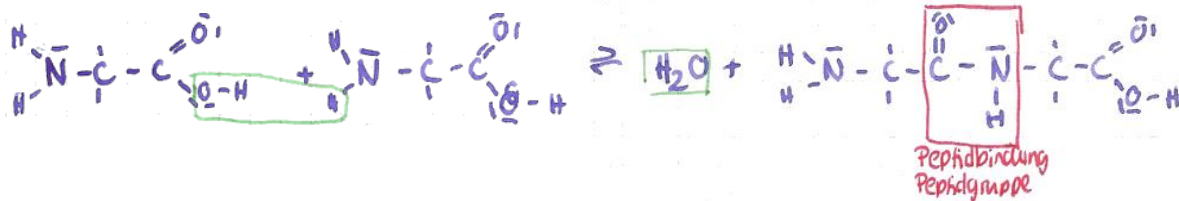


Aminosäure- und Proteinstoffwechsel

Proteinbiosynthese (Translation)

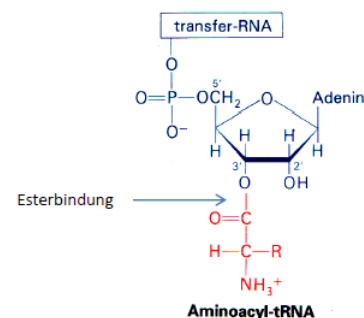
Wird ausführlicher bei der Nucleinbiosynthese behandelt

Wdh.: Peptidbindung



Proteine werden gebildet, wenn eine Aminogruppe und eine Carboxylgruppe (zwei Aminosäuren) miteinander reagieren. Diese Reaktion ist allerdings thermodynamisch und energetisch aufwändig, daher ist die Biosynthese ziemlich komplex.

Die Carboxylgruppe wird aktiviert: Aminoacyl-tRNA-Synthase verknüpfen Aminosäuren an das 3'-Ende von spezifischen transfer-RNAs unter Verbrauch von ATP. Es entsteht Aminoacyl-tRNA.



Prozesse der Bioproteinsynthese

- Nucleotidsequenzen (der genetische Code) müssen in Aminosäuresequenzen übersetzt werden. Basentriplets (Codons) codieren eine Aminosäure
- Als Matrize dient die mRNA, die an der DNA synthetisiert wird (Transkription)
- tRNAs aktivieren einerseits die Aminosäuren und erkennen andererseits mit ihren Anticodons den Code auf der mRNA
- Die Proteinbiosynthese erfolgt an den Ribosomen, Molekülmaschinen, die aus einer großen und einer kleinen Untereinheit bestehen, die jeweils aus 2/3 RNA und 1/3 Protein zusammengesetzt sind.
- Proteine werden vom Amino- zum Carboxylende synthetisiert
- Die Peptidbindung wird von der Peptidtransferase, einer Aktivität der großen Ribosomenuntereinheiten, geknüpft

Proteinabbau

Abbau der Nahrungsproteine

Die Proteinverdauung beginnt bereits im Magen durch Proteasen oder Peptidasen (→Pepsinogen). Im Dünndarm können diese aufgrund des pH-Wertes nicht mehr arbeiten, stattdessen sind jetzt die Pankreaspeptidasen (z.B. Trypsin) aktiv. Pepsinogen und die Peptidasen zerlegen die Proteine in kürzere Peptide, sodass am Ende im Dünndarmlumen nur noch Tri-, Dipeptide und (größtenteils) einzelne Aminosäuren übrig sind. Ort der Aufnahme ist wieder der Bürstensaum, dort finden sich wieder Enzyme, die sowohl die freien AS, als auch die Oligopeptide (Tri- und Dipeptide) aufnehmen. In den Enterozyten werden die Oligopeptide dann auch zu AS geteilt und in die Pfortader abgegeben.

Nun gibt es drei Möglichkeiten: Erstens können Aminosäuren in der Leber wieder zur Proteinbiosynthese beitragen, zweitens können sie auch in andere Zellen / Organe gelangen, die auch Proteinbiosynthese betreiben oder drittens, die Aminosäuren werden in der Leber abgebaut.

Intrazelluläre Proteolyse

→ Abbau von Proteinen, die nicht über die Nahrung aufgenommen wurden

Sie findet in großem Proteasenkomplex (Proteasom) statt, dieser besteht aus drei Teilen: Im Zentrum sitzt ein 20S katalytischem Zentrum. An diesem ist jeweils an einem Ende ein 19S Cap gebunden.

Sedimentationskoeffizient s [S]: Molekulargewichteinheit für sehr große Moleküle, deren Gewicht nicht mehr in Dalton angegeben wird. Er beschreibt die Geschwindigkeit, bei der der Komplex sedimentiert.

Die Proteolyse bestimmt die biologische Halbwertszeit von Proteinen maßgeblich. Enzyme haben beispielsweise eine wesentlich kürzere Halbwertszeit als Strukturproteine: Während die Ornithin-Decarboxylase nur eine Halbwertszeit von 11 Minuten hat, hält das Crystallin der Augenlinse lebenslang.

Ubiquitinierung

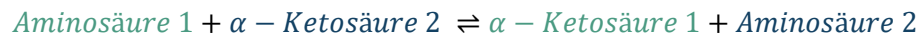
Ubiquitin ist ein kleines Molekül, das in jeder Zelle vorkommt. Es „markiert“ Proteine, die abgebaut werden sollen. Ein Glycin-Ende bindet an das abzubauen Enzym, verschiedene Lysin-Enden binden weitere Ubiquitinmoleküle (→ Polyubiquitinierung), ein größerer Komplex bildet sich aus. Proteasen erkennen dieses markierte Enzym und baut es ab, die Ubiquitinmoleküle werden aber nicht abgebaut, sondern spalten sich ab und binden an das nächste Protein.

Aminosäurestoffwechsel

Aminosäuren werden entweder für die Proteinsynthese verwendet, oder sie werden abgebaut. Im zweiten Fall wird als erstes Stickstoff aus der Aminosäure entfernt, zurück bleibt das Kohlenstoffgerüst. Dieses wird zu Glucose, Citratzyklus-Intermediaten oder Acetyl-CoA umgebaut.

Transaminierung durch Aminotransferasen

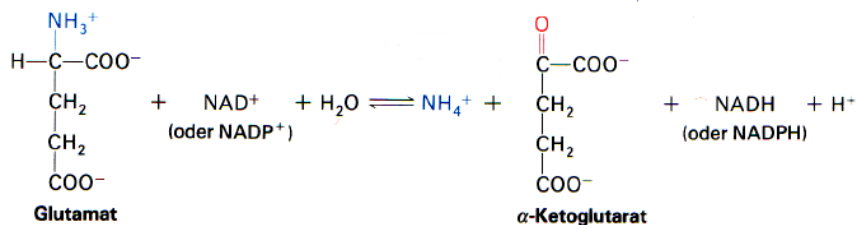
Die Aminogruppe vieler Aminosäuren werden durch Aminotransferasen auf α -Ketoglutarat übertragen.



Genauso können Aminosäuren aus der korrespondierenden Ketose synthetisiert werden.

Glutamat-Dehydrogenase-Reaktion

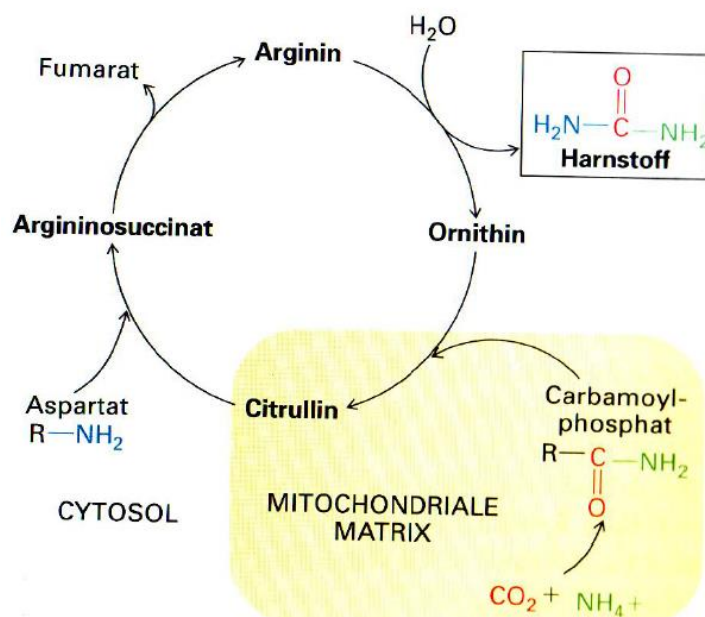
Aminogruppen können im Glutamat gesammelt werden. Durch oxidative Desaminierung wird NH_4^+ freigesetzt



⚠ NH_4^+ ist toxisch, es wird über den Harnstoffzyklus entfernt.

Harnstoffzyklus

Überblick Harnstoffzyklus



Einzelreaktionen des Harnstoffzyklus

1. Bildung von Carbamoylphosphat: NH_4^+ wird gebunden unter Verbrauch von 2 ATP



2. Bildung von Citrullin: Aus Ornithin und Carbamoylphosphat wird Citrullin gebildet



3. Kondensation: Citrullin und Aspartat werden zu Argininosuccinat kondensiert. Dabei werden zwei energiereiche Verbindungen verbraucht.



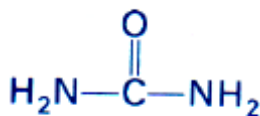
4. Spaltung von Argininosuccinat: Argininosuccinat wird in Arginin und Fumarat gespalten. Fumarat kann direkt in den Citratzyklus eingehen zur Energiegewinnung, Arginin ist der direkte Vorläufer von Harnstoff.



5. Hydrolyse: Arginin wird zu Harnstoff und Ornithin hydrolysiert. Ornithin ist somit wieder recycelt und kann wieder ein neues Molekül Citrullin bilden (Schritt 2).



Der entstandene Harnstoff wird von der Leber über das Blut zur Niere transportiert und dort ausgeschieden.



Harnstoff eignet sich besonders als Ausscheidungsprodukt von den abgebauten Aminostickstoffen: Es ist nicht mehr toxisch (Im Gegensatz zum Ammoniak), sehr gut wasserlöslich und pH-neutral. Außerdem wirkt es schwach bakterizid, deshalb wurde früher frischer Harn als Desinfektionsmittel verwendet.

Abbau der Kohlenstoffgerüste

Was nun noch von den Aminosäuren übrig bleibt, sind ihre Kohlenstoffgerüste. Diese können je nach Aminosäure unterschiedlich verwertet werden:

Glucogene Aminosäuren: Kohlenstoffgerüste von glucogenen Aminosäuren werden zu Zwischenprodukte des Citratzyklus abgebaut. Dort können sie für die Energieerzeugung verwendet werden.

Ketogene Aminosäuren: Kohlenstoffgerüste der ketogenen Aminosäuren werden zu Acetyl-CoA bzw. Acetacetyl-CoA und dann zu Ketonkörpern abgebaut. Auch Ketonkörper können für die Energieerzeugung verwendet werden.

Glucogene / Ketogene Aminosäuren: Einige bestimmte Aminosäuren (Alanin, Cystein, Glycin, Serin, Threonin, Tryptophan) werden zu Pyruvat abgebaut. Dieses kann entweder in den Citratzyklus eingehen, oder zu Ketonkörpern abgebaut werden.

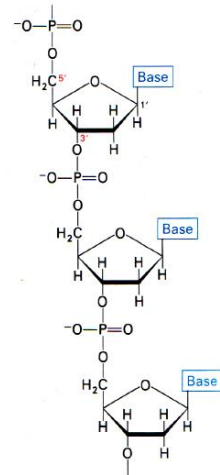
Nucleinsäuren

→ Unterscheidung von Proteinen durch deren hohen Phosphatgehalt

DNA (Desoxyribonucleinsäure)

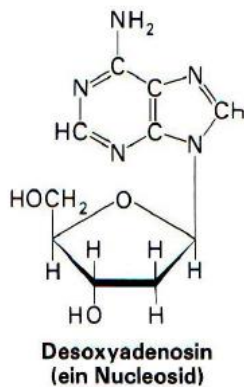
Die DNA stellt in Prokaryoten und Eukaryoten das Molekül der Vererbung dar. Sie besteht aus langen Doppelsträngen, die antiparallel verlaufen und zu einer Helix gewunden sind. Es sind sehr große Moleküle (*Polynucleotidstränge*).

Die DNA kann auch als geschlossener Ring vorliegen, in diesem Fall bilden sich Superhelices aus: Das Molekül wird nochmal in sich gewunden. Die beiden Ketten werden durch Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten, die sich zwischen den Basenpaaren ausbilden. Die genetische Information ist in der Basenpaarsequenz des Strangs enthalten.



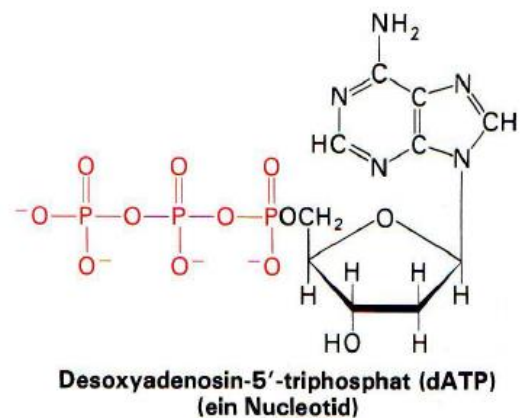
Nucleosid

Der Begriff Nucleosid beschreibt nur die Verknüpfung von Base und Zucker.



Nucleotid

besteht aus einer organischen Base (Purin- / Pyrimidinbase), die über eine n-glycosidische Bindung in 5'-Stellung phosphorylierten Ribose (RNA) oder Desoxyribose (DNA) verbunden ist.



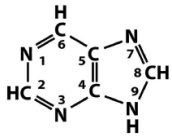
Darstellung

5'-Ende links

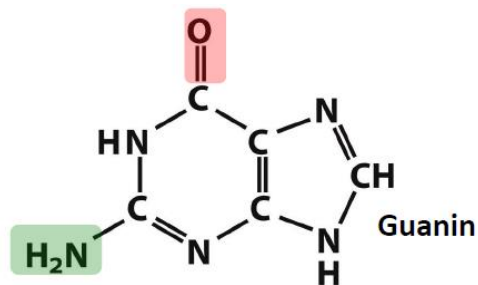
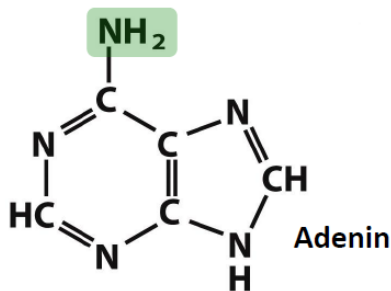
3'-Ende rechts

Die Bezeichnung 5' bezieht sich immer auf das C-Atom im Zucker, ohne den Strich (5) auf ein C-Atom im Ring.

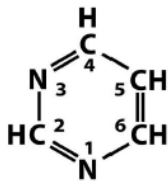
Purinbasen



Purinbasen bestehen aus einem Sechsring (Pyrimidinring) und einem Fünfring (**I-minacolring**). Durch Substitution verschiedener Gruppen entstehen die Purinbasen Adenin und Guanin.

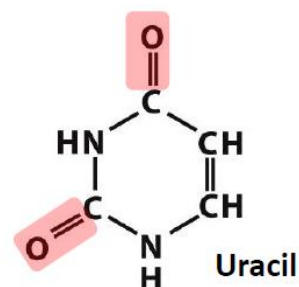
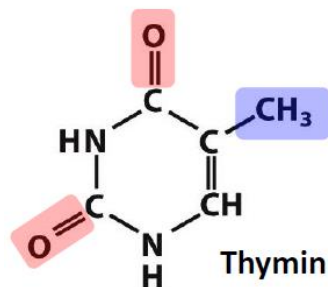
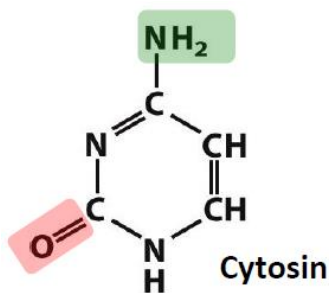


Pyrimidinbasen



Pyrimidinbasen bestehen nur aus dem Sechsring (Pyrimidinring). Durch Substitution entstehen die Pyrimidinbasen Cytosin, Uracil und Thymin. Die Besonderheit der letzten beiden Basen ist, dass Uracil nur in der RNA und nicht in der DNA vorkommt, Thymin kommt nur in der DNA, aber nicht in der RNA vor.

Eben dieser Sachverhalt ist entscheidend für den chemischen Unterschied zwischen RNA und DNA, ebenso welcher Zucker verwendet wird: Bei der DNA ist eine Desoxyribose eingebaut, bei der RNA eine Ribose.

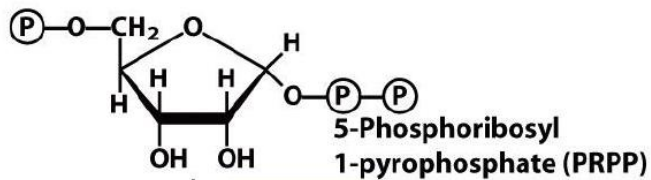


Synthese

Nucleinsäuren können auf zwei unterschiedliche Wege synthetisiert werden: Entweder werden sie de-novo (neu) synthetisiert, oder schon vorhandene Bausteine werden recycelt. Auch Bestandteile der Nahrung können für diese Recycling-Biosynthese benutzt werden.

Nun stellt sich die Frage, ob die Base an den Zucker oder der Zucker an die Base gehängt wird.

Pyrimidinnucleotid-Biosynthese



In dem Fall der Pyrimidinnucleotid-Biosynthese wird zuerst der Ring gebildet.

Dafür wird aufwändig (Verbrauch von 2 ATP) Carbamoylphosphat hergestellt.

Dieses reagiert mit Aspartat zu einem Py-

rimidinring. Dann wird der fertige Ring mit PRPP (Phosphoribosylpyrophosphat) fusioniert.

Desoxyribose entsteht durch Reduktion von Ribose

Eigenschaften des DNA-Modells

- 2 helikale Polynucleotidstränge sind um eine gemeinsame Achse gewunden
- Die Stränge verlaufen antiparallel
- Die Basen sind zum Inneren gedreht, Zucker- und Phosphatreste befinden sich außen
- Die Ringebenen der Basen stehen senkrecht auf der Helixachse, die Zucker stehen fast im rechten Winkel zu den Basen
- Die Ganghöhe der Helix beträgt 3,4 nm
- Die Ketten werden durch Wasserstoffbrücken zwischen den Basen zusammengehalten
- In der Basensequenz liegt die genetische Information

Spezifität der Basenpaarung

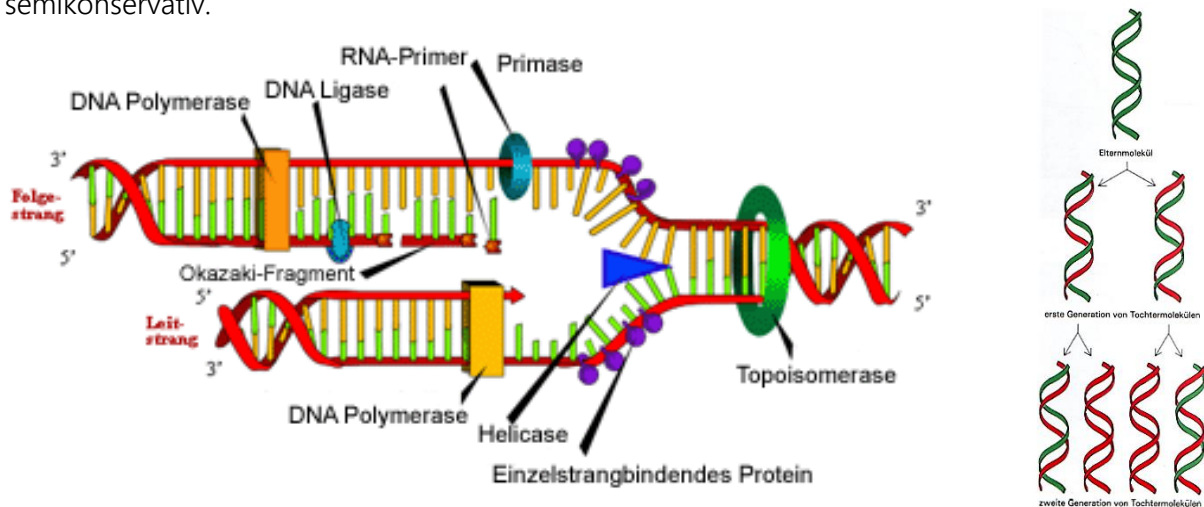
Chargaff-Regel: Das Verhältnis von Adenin zu Thymin bzw. Guanin zu Cytosin ist in allen DNA-Arten gleich 1.

Dem liegt zugrunde, dass zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen eine bestimmte Paarung erforderlich ist.

Erinnerung: Voraussetzungen zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen ist eine Verbindung von H zu einem elektronegativeren Atom.

Replikation

Aus dem Doppelhelixmodell ergibt sich der Mechanismus der Replikation. Die Replikation verläuft semikonservativ.



1. Das Enzym Helicase entwindet den Doppelstrang, indem sie die Wasserstoffbrücken auflöst. Es entstehen zwei Matrixstränge (Mutterstränge)
2. Das Enzym Primase setzt ein Primer an den Leitstrang. Der Leitstrang liegt von 3' in 5' Richtung und kann ohne Probleme von der DNA-Polymerase 3' nun mit den passenden komplementären Basen vervollständigt werden, da die Tochterstränge immer von 5' in 3' Richtung synthetisiert werden.
3. Der Folgestrang kann nicht direkt mit der DNA-Polymerase 3 vervollständigt werden, weil er von 3' nach 5' verläuft und die Polymerase nur von 5' nach 3' arbeiten kann. Das Enzym Primase synthetisiert ein RNA-Primer Stück (=die Primase erstellt sozusagen einen Startpunkt, an dem die Polymerase ansetzen kann). An diesem Primer („Startpunkt“) kann nun die Polymerase 3 ansetzen und wie bekannt den Strang synthetisieren, allerdings „rückwärts“. Das macht sie so lange, bis sie auf den vorherigen Primer trifft.
4. Das Problem: Die Primer-Stück müssen wieder raus, weil es RNA-Primer sind, die DNA soll aber keine RNA Basen enthalten. Die Polymerase 1 löst das Problem, indem sie die Primer Stellen zuerst wieder rauslöscht („Exonuklease“) und sie dann wieder auffüllt, aber eben mit DNA-Basen.

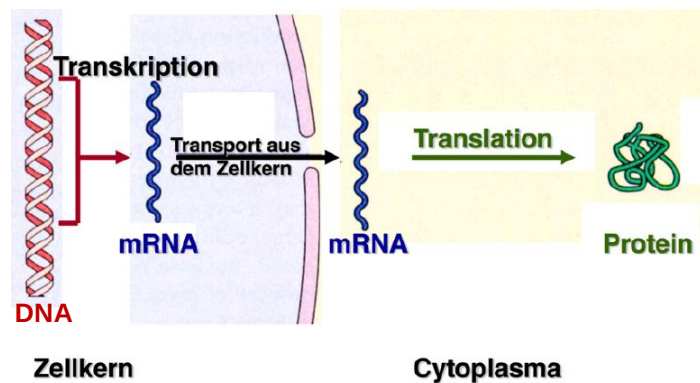
DNA-Polymerase I:

- Sie ist ein matrizenabhängiges Enzym
- Sie benötigt dATP, dGTP, dCTP, dTTP und Mg-Ionen
- Sie benötigt einen Primer-Strang (ein kurzes RNA-Stück)
- Sie addiert Desoxyribonucleotide an das 3'-OH-Ende eines bereits vorhandenen Strangs
- Die Syntheserichtung ist 5' → 3'
- Sie besitzt auch Nuclease-Aktivität (Korrekturlesen!): Falsch gepaarte Basenstücke werden wieder herausgeschnitten.

Genexpression

→ Proteinbiosynthese

Unser Körper kann zur Proteinbiosynthese genetischen Code umschreiben und übersetzen.



Regulation

Je nach Stoffwechselaktivität werden unterschiedliche Transkriptionsfaktoren freigesetzt, die die Genexpression regulieren.

RNA

→ Übersetzen der genetischen Information in Proteine

RNA enthält als Zuckerbaustein Ribose statt Desoxyribose (DNA), und als Base Uracil statt Thymin. Sie liegt meist einzelsträngig vor, kann jedoch Regionen mit Doppelhelixstruktur unter Bildung von Haarnadelschleifen enthalten.

Zellen enthalten mehrere RNA-Sorten. Die bekanntesten sind:

Ribosomale RNA (rRNA)	transfer RNA (tRNA)	Messenger RNA (mRNA)
Groß	klein	Größe variabel
In Ribosomen (80%)	bei Genexpression (15%)	Transportform (z.B. Genexp.)

In den letzten Jahren wurden aber auch neue Arten in Eukaryonten Zellen identifiziert. Dazu zählen:

- small nuclear RNA Spleißen von RNA-Exons
- ZS RNA erkennen Signalsequenzen
- mikro RNA hemmen die Translation durch Bindung an mRNA
- small interfering RNA erleichtern Abbau von mRNA, knock-down von Genen

RNA-Synthese

In Eucaryonten-Zellen gibt es mehrere Polymerasen, die für die RNA-Synthese zuständig sind. Die RNA-Polymerase benötigt eine Matrize. Im Gegensatz zu der Polymerase 1 der DNA-Synthese ist kein Primer-Stück notwendig, die Synthese kann auch de novo beginnen. Allerdings besitzen sie auch keine Nuclease-Aktivität.

Synthese verläuft 5' → 3'

Benötigte Stoffe: ATP, GTP, UTP, CDP, zweiwertige Ionen (Mg oder Mn)

Transkription

→ „Umschreiben“

Bei der Transkription wird der Abschnitt der DNA, welcher für das gewünschte Protein steht, kopiert und in mRNA umgeschrieben. Dieser Vorgang findet im Zellkern einer Zelle statt.

5'-GCGGCGACGCGCAGUUAUCCACAGCCGCCAGUUCGCGGCGCAUUUU-3' mRNA

3'-CGCCGCTGCGCGTCAATTAGGGTGTCTGGCGGTCAAGGCGACCGCCGTAAAA-5' Matrizenstrang der DNA

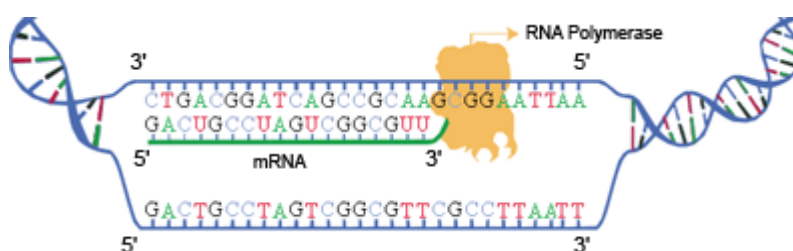
5'-GCGGCGACGCGCAGT TAATCCCACAGCCGCCAGTTCCGCTGGCGGCATTT T-3' codierender Strang der DNA

Initiation: Zum Start der Transkription müssen die Promotor-Stellen (spezifische Basenanordnung) erkannt werden. Diese unterscheiden sich bei Prokaryoten und Eukaryonten geringfügig, die Gensequenz ist allerdings bei allen Genen ähnlich. Der Startpunkt wird als +1-Stelle bezeichnet. Von diesem Punkt liegen die Promotorstellen einen bestimmten Abstand entfernt.

Die RNA-Polymerase bindet also an die Promotorstellen und die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den korrespondierenden Basen der jeweiligen Stränge werden aufgespalten (bei Prokaryoten von der RNA-Synthase selbst, bei Eucaryonten von anderen Molekülen).

Elongation: Nun wird die DNA zu mRNA umgeschrieben. Einer der Stränge fungiert nun als Vorlagenstrang (codogener Strang / Matrizenstrang / Antisense-Strang). Auf dem codogenen Strang liegen die komplementären Basen in der richtigen Reihenfolge vor, sodass die mRNA genau dem Strang entspricht, der nicht an der Reaktion beteiligt ist, aber die zu kopierende Sequenz enthält. Die entstehende mRNA entspricht also genau dem sogenannten Sense-Strang.

Die RNA-Polymerase beginnt, den mRNA-Strang zu synthetisieren, in 5'-3' – Richtung. Dafür wird



der codogene RNA-Strang (Antisense-Strang) in 3'-5' – Richtung abgelesen. Allerdings wird statt der zu Adenin komplementären Base Thymin eine andere Base verwendet: Uracil.

Termination: Die Transkription endet an Terminatorstellen. Diese Terminatorsequenzen codieren ein Terminationssignal, das die Ablösung der mRNA von der Matrize bewirkt. Im Beispiel der *E. coli* führt das Terminationssignal zur Synthese einer basengepaarten Haarnadelschleife. Die mRNA wird also freigelegt und kann aus dem Kern ausgeschleust werden.

Vorläufer-mRNA

Bei Eukaryonten werden die mRNA-Vorläufer während der Transkription verändert. Diese Veränderungen tragen zur Stabilität und Schutz vor Phosphatasen und Nucleasen bei.

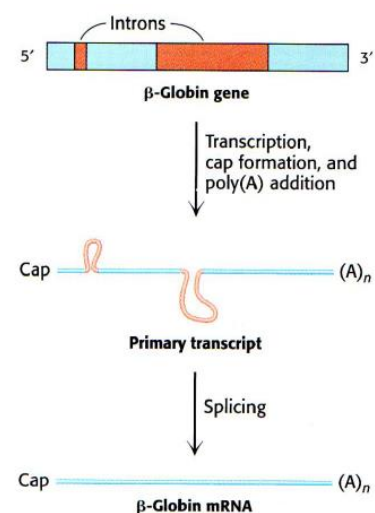
- Am 5'-Triposphatende wird ein „cap“ angebracht. Dieses cap hat auch eine Promotorfunktion mit Auswirkungen auf die Übersetzung.
- am 3'-Ende findet eine Polyadenylierung statt. Es können bis zu 250 A-Reste angehängt werden, die Länge dieser Kette ist ein Anzeichen dafür, wie lange die mRNA stabil ist.

Exons und Introns

→ Exons: „expressed sequences“ / Introns: „intervening sequences“

Eucaryontengene sind nicht kontinuierlich. Das heißt, die expressiven Sequenzen (Exons, in der Grafik hellblau dargestellt) werden von sogenannten Introns unterbrochen. Also sind nur die Exons für die Genexpression relevant. Vorerst werden aber auch Introns in mRNA übersetzt, während dem *splicing* werden die Introns aus dem Primärtranskript herausgeschnitten und die losen Exonenden werden enzymatisch miteinander verbunden, die reife RNA entsteht. Das cap und der Polyadeninstrang sind noch angeknüpft.

Auf diese Weise ist es möglich, unterschiedliche Proteine zu synthetisieren.



Translation

→ „Übersetzen“ der RNA in Aminosäuresequenzen

Bisher liegt die Information für das Protein nur in der Abfolge von Basen (z.B. ACGUAG-GUCUCAA...) vor. Ziel ist es nun, diese Basenabfolge in die einzelnen Aminosäuren (aus denen ja jedes Protein besteht) zu übersetzen.

Die Translation erfolgt vom Amino- zum Carboxyl-Ende (5' → 3'). Wie die Transkription ist auch die Translation matrizenabhängig. Aus energetischen Gründen müssen die Vorprodukte aktiviert werden, die aktivierten Vorstufen werden Aminoacyl-tRNAs genannt.

Die Translation läuft in 3 Stufen ab: Initiation, Elongation und Termination.

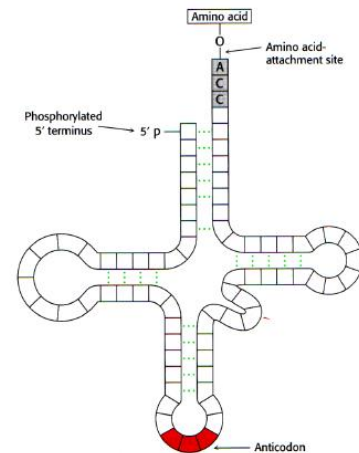
Ribosomen

Nachdem die reife mRNA aus dem Zellkern transportiert wurde, findet die Translation im Zytosol an den Ribosomen statt. Ribosomen sind hochkomplexe Moleküle mit einer Masse im Megadaltonbereich. Sie bestehen zu einem Drittel aus Proteinen, zu zwei Dritteln aus ribosomaler RNA (rRNA). Die zentralen Bereiche, an denen die Translation stattfindet, sind die Aminoacylstelle (A-Stelle), die Peptidylstelle (P-Stelle) und die Exitstelle (E-Stelle).

tRNA

Die transfer RNA (tRNA) besitzt ein hohes Maß an Basenpaaren. Sie ist kleeblattartig strukturiert. Sie sind die Adapter-Moleküle der Translation. Zu ihren Aufgaben zählen die Aktivierung der Aminosäuren für die thermodynamisch ungünstige Bildung der Peptidbindung. Außerdem können nur tRNAs die Aminosäure-Codons der mRNA erkennen und zu den Ribosomen transportieren.

An ihrem 3' Ende ist ein Phosphorylrest gebunden, an dem 3' Ende befindet sich die Stelle für die Anknüpfung der Aminosäure.



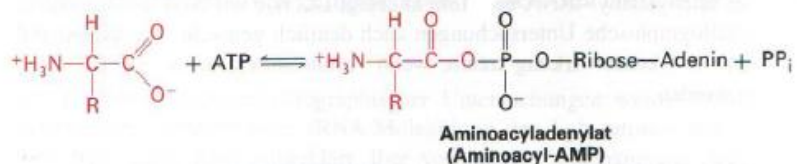
An dem mittleren „Blatt“ befindet sich das Anticodon, über welches das jeweilige tRNA Moleküle spezifisch für eine Aminosäure definiert ist. Je nach Anti-Codonbereich kann an dem 3'-Ende die zu dieser Basenabfolge passende Aminosäure gebunden werden.

Für jede proteinogene Aminosäure existiert ein tRNA-Molekül mit passender Anticodonsequenz.

Vorstufen: Aktivierung der Aminosäuren

Aus energetischen Gründen müssen die Vorprodukte aktiviert werden, die aktivierten Vorstufen werden Aminoacyl-tRNAs genannt.

1. Dafür wird zuerst Aminoacyladenylat gebildet: Die Aminosäure reagiert mit ATP unter Abspaltung der energiereichen Verbindung PP_i (Diphosphat). Die Aminosäure bindet an das dritte Phosphat unter Ausbildung einer Säureanhydridbindung. An die Phosphatgruppe sind noch Ribose und die Base Adenin gebunden.

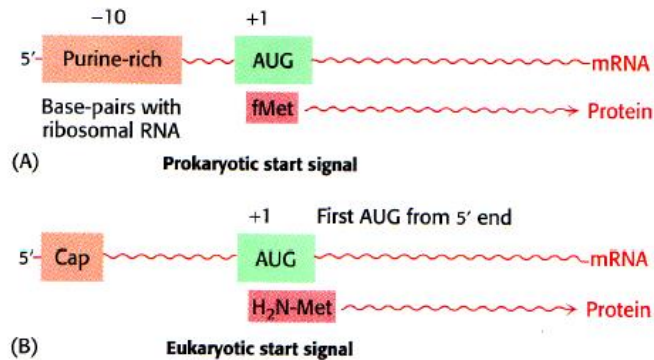


2. Dann wird die Aminoacylgruppe auf eine t-RNA übertragen. Somit ist die Aminosäure aktiviert.



Initiation

→ Start der Translation

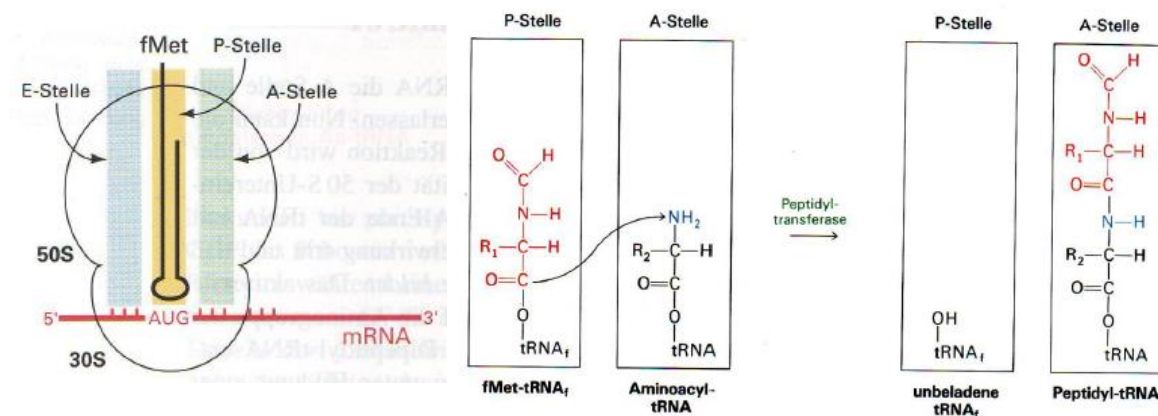


Sowohl in Prokaryonten als auch in Eukaryonten ist die Startsequenz AUG enthalten. Außer diesem ist in Eucarkaryonten ein cap am 5'-Ende gebunden und bei Prokaryonten an der -10. Stelle eine purinreiche Sequenz. Diese dienen als Startsignal, wenn diese zwei Sequenzen erkannt werden, kann die Translation beginnen. Als erste Aminosäure paart Methionin mit AUG.

Elongation

→ Verlängerung

A-Stelle: Aminoacylstelle: hier wird die nächste anzuknüpfende Aminosäure gebunden
P-Stelle: Peptidylstelle: hier wird die AS von der A-Stelle an das Peptid geknüpft
E-Stelle: Exitstelle: tRNA verlässt das Ribosom ohne die Aminosäure



An der A-Stelle kommt eine tRNA mit einer gebundenen Aminosäure, an der P-Stelle sitzt ein tRNA-Molekül, das die Polypeptidkette gebunden hat. Das C-Atom einer Aminosäure der P-Stelle startet einen nucleophilen Angriff auf die Aminogruppe der Aminosäure in der A-Stelle. Somit wird die ganze Polypeptidkette der P-Stelle zuerst auf die neue Aminosäure der A-Stelle übertragen. Nun wandert das Ribosom ein Codon weiter, die alte tRNA kann das Ribosom über die Exit-Stelle verlassen und die A-Stelle ist wieder frei für die nächste aktivierte Aminosäure.

Termination

→ Schluss

Die mRNA erhält Terminationssignale (Stop-Codons), die von Terminationsfaktoren erkannt werden. Für diese Stop-Codons gibt es keine passenden Aminosäuren, also auch keine passenden Anticodons auf der tRNA. Zum Schluss wird Wasser anstelle einer Aminogruppe an den Akzeptor des aktivierten Proteins gebunden, und das Ribosom entlässt die fertige Polypeptidkette.

Der genetische Code

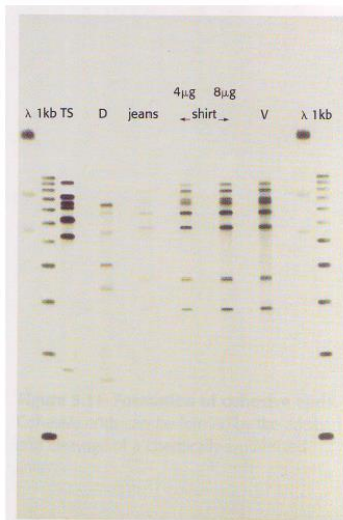
- 3 Nucleotide (ein CODON) codieren für eine der 20 proteinogenen Aminosäuren
- Der Code ist nicht-überlappend
- Der Code hat keine Satzzeichen
- Der genetische Code ist degeneriert (*wobble-Hypothese*: nur die ersten 2 Basen sind entscheidend, die dritte kann bei manchen Aminosäuren variieren, aber nicht bei allen)
Bsp.: Für Alanin können die Sequenzen GCA, GCG, GCU und GCC stehen, für Trypsin nur die Sequenz UGG.
- Der genetische Code ist nicht absolut universell

Anwendungen

Polymerasekettenreaktion (PCR)

→ Hohe Vervielfältigung spezifischer DNA-Sequenzen möglich (Med. Diagnostik, Forensik)

Prinzip:



Die zu vermehrende Zielsequenz muss nicht zwangsläufig bekannt sein, man muss jedoch die flankierenden Sequenzen kennen. Das zu den flankierenden Sequenzen passende Primer (ca. 20 Nucleotide) werden nach Strangtrennung hybridisiert. Dann verlängert eine hitzestabile DNA-Polymerase (Taq-Polymerase) die Primer in Richtung der Zielsequenz, hierzu braucht man alle 4 Desoxyribonucleosidtriphosphate (dNTPs).

Eine PCR besteht aus Zyklen, die mehrfach hintereinander ablaufen. Jeder Zyklus besteht aus drei Einzelschritten: Strangtrennung durch Erhitzung auf 95°, Hybridisierung der Primer bei 54° und DNA-Synthese durch Verlängerung der Primer bei 72°.

Die amplifizierte DNA wird durch Agarosegel-Elektrophorese und Anfärbung detektiert.

Blut

Blut ist das wichtigste diagnostische Mittel. Es besteht aus festen, zellulären Bestandteilen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) und dem flüssigen Plasma (Serum), das aus etwa 100 Plasmaproteinen besteht. Die zellulären Bestandteile kann man durch Zentrifugation vom Plasma trennen, das Plasma kann man durch Elektrophorese in die einzelnen Plasmaproteine aufteilen.

Elektrophorese

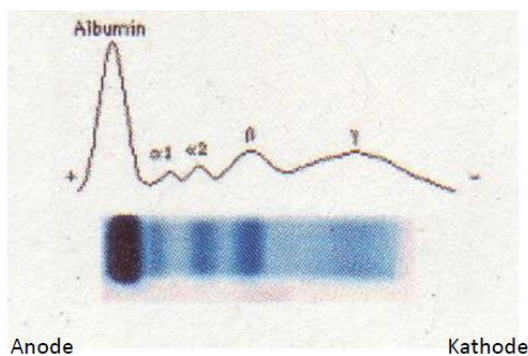
→ Trennung von Proteingemischen

Proteine tragen intramolekular verschiedene Ladungen. Diese ionisierten Teilchen wandern im elektrischen Feld abhängig von

- Feldstärke
- Nettoladung
- Größe und Form der wandernden Partikel (große wandern langsamer als kleine)
- Beschaffenheit des Trägermediums (meist Gel)
- Pufferzusammensetzung (für intramolekulare Ladung verantwortlich)

Bei basischen Puffern liegen Proteine deprotoniert vor (negativ geladen (durch COO^- -Gruppe; NH_2 -Gruppe trägt in diesem Fall keine Ladung). Die Proteine wandern zur negativ geladenen Anode.

Wichtige Plasmaproteine



Elektrophorese der Plasmaproteine Normalzustand

Albumine

Albumine haben die höchste Konzentration im Blut. Sie sind sehr gut wasserlöslich, deshalb auch verantwortlich für den Transport von Fettsäuren, schädlichen Molekülen, Pharmaka und Co. Außerdem halten sie den osmotischen Druck konstant, wenn zu wenig Proteine im Blut vorhanden sind, sinkt der osmotische Druck und es kommt zu Ödembildung, da Wasser ins Gewebe diffundieren kann. Somit sorgt Albumin für ein konstantes Plasmavolumen.

α_1 -Globuline

- Saures α_1 -Glycoprotein: (akute-Phasen-Protein) erste Phase der unspezifischen Immunabwehr
- α_1 -Fetoprotein Tumormarker: werden nur in Tumorzellen expremiert
- α_1 -Lipoprotein (HDL) Abtransport von Cholesterin

α_2 -Globuline

- α_2 -Caeruloplasmin Transport von Cu-Ionen
- α_2 -Haptoglobin Hb-Bindung nach Hämolyse

β -Globuline

- Transferrin Eisentransport
- C-reaktive Phasen-Protein akute-Phasen-Protein
- β -Lipoprotein LDL
- Fibrinogen

γ -Globuline

- Immunglobuline

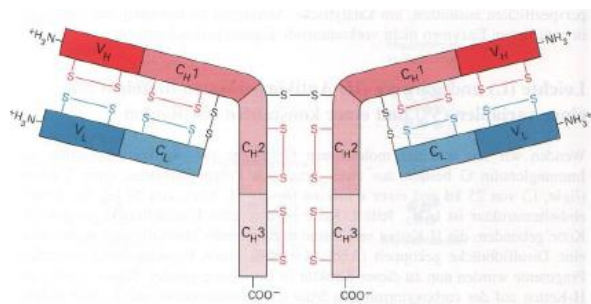
Immunglobuline / Antikörper

Immunglobuline oder Antikörper sind Proteine, die von B-Lymphozyten als Reaktion auf ein Antigen gebildet und sezerniert werden. Jeder Antikörper erkennt spezifisch sein Antigen. Antigen-Antikörper-Komplexe können von Makrophagen beseitigt werden. Die Bildung von Antigen-Antikörper – Komplexen kann die Aktivierung des Komplementsystems und die Lyse von Zellen bewirken.

Aufbau

Die Grundeinheit der Globuline besteht aus 4 Proteinketten, zwei schwere Ketten (rot, H) und 2 leichte Ketten (blau, L), die zusammen eine Quartärstruktur bilden.

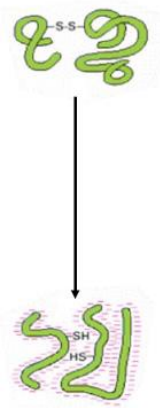
Jede dieser Ketten besteht aus verschiedenen Domänen, die von Exons innerhalb des Gesamtgens codiert werden: Eine schwere Kette ist aus vier Domänen aufgebaut. Davon sind 3 Domänen konstant (C), das heißt, innerhalb einer Klasse sind diese sehr ähnlich oder sogar gleich (homolog). Die letzte Domäne ist eine variable Domäne, sie wird von den Introns eines Gens codiert. Sie definiert die Antigenbindungsstelle. Dementsprechend ist diese Aminosäuresequenz von Antigen zu Antigen verschieden. Aus diesem Grund besteht die hohe Spezifität für genau ein Antigen, denn hier erfolgt die Erkennung.



Nachweisverfahren für Proteine

SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese

→ wichtigstes elektrophoretisches Verfahren

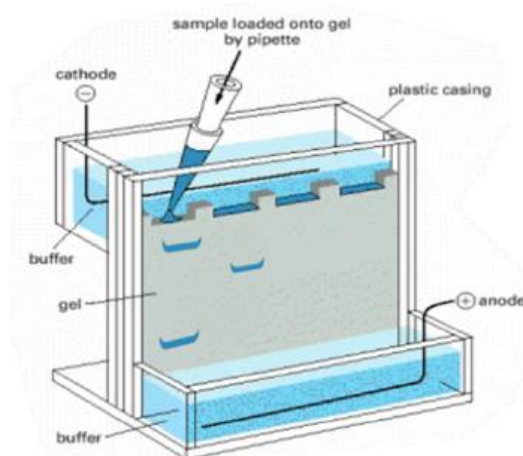


Durch die Seifenwirkung von Sulfonsäure werden die Proteine denaturiert. Die Proteine werden aufgefaltet. Durch Natrium wird ein Überschuss an negativen Ladungen in die Proteine eingebracht. Außerdem wird die Quartärstruktur aufgebrochen, dadurch dass die Disulfidbrücken zwischen den Untereinheiten aufgespalten werden (Mercaptoethanol).

Als Träger wird Polyacrylamidgel verwendet, ein Gel mit definierter Porengröße.

Dadurch, dass die Proteine denaturiert wurde und nun alle gleich negativ geladen sind, kann eine Trennung aufgrund unterschiedlichen Ladungen mehr stattfinden. Allerdings ist so eine Trennung nur durch unterschiedliche Größen möglich.

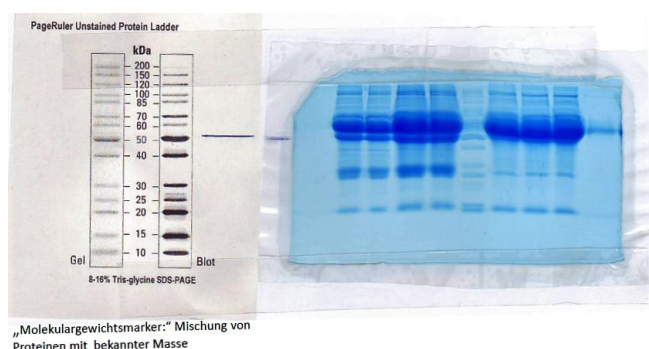
Funktionsweise



Die Taschen im Gel werden mit der vorbereiteten Probe gefüllt. Dann wird eine Spannung zwischen Kathode (-, oben) und Anode (+, unten) angelegt. Nun können die negativgeladenen SDS-Proteine nach unten zur Anode wandern. Je größer ein Molekül ist, desto schwerer kommt es durch die Maschen des Gels. Kleine Moleküle können also schneller durch das Gel wandern als große, dadurch werden sie getrennt. Es ist auch möglich, die Proteine unterschiedlich anzufärben. Nach vollendeter Elektrophorese kann das Gel getrocknet und aufbewahrt werden.

Bei dieser Methode muss allerdings beachtet werden, dass die einzelnen Proteine zu Beginn in ihre Unterketten getrennt wurden.

Als Referenz wird eine Probe mit verschiedenen bekannten Molekulargewichten verwendet. Albumin beispielsweise hat ein Molekulargewicht von etwa 60 Kilo Dalton, Immunglobuline haben ein geringeres Molekulargewicht.



Nice to know: Fötale Serum enthält noch keine Immunglobuline, diese werden erst nach der Geburt ausgebildet. Allerdings können Immunglobuline die Blut-Plazenta – Schranke überwinden, somit können sich Antikörper der Mutter im Fötalen Serum befinden.

Erythrozyten

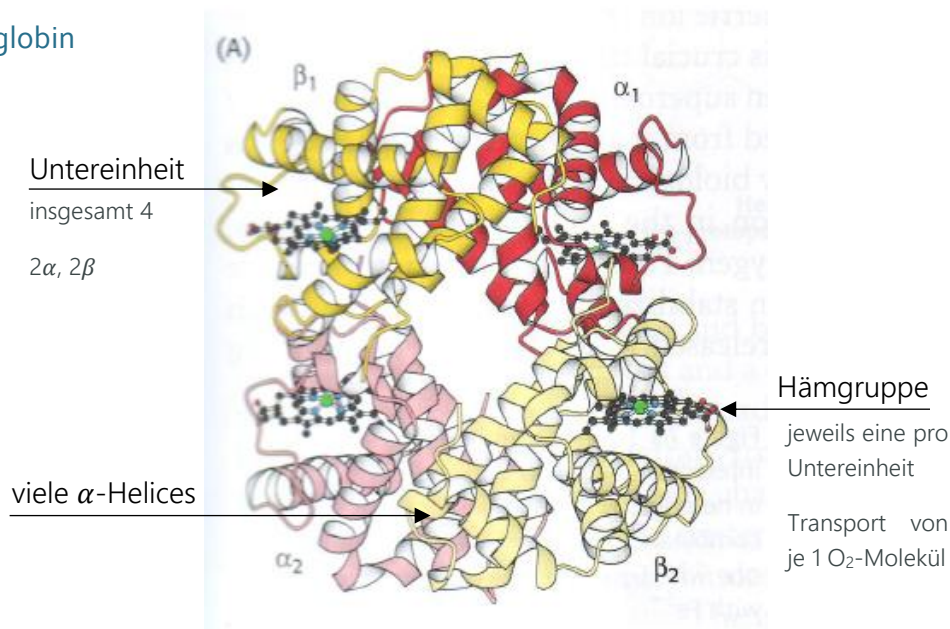
→ rote Blutkörperchen 

Erythrozyten entstehen aus dem Knochenmark unter dem Einfluss von Erythropoietin (Cytokin). Während ihrer Entwicklung verlieren sie sowohl Zellkern als auch ihre Mitochondrien. Deshalb kann keine oxydative Phosphorylierung zur Energiegewinnung mehr stattfinden. Allerdings benötigen Erythrozyten ziemlich viel Energie für den aktiven Ionentransport, die Aufrechterhaltung ihrer Zellform und der Glutathion-Biosynthese.

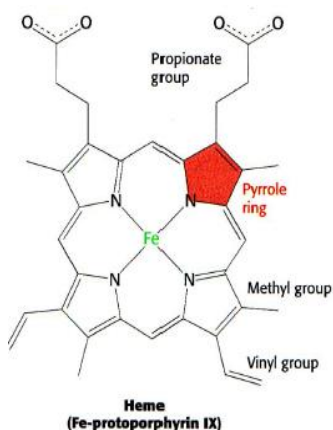
Die cytosolischen Stoffwechselwege umfassen:

- *Glykolyse*: 90-95% der Glucose zur ATP-Gewinnung
- *Nebenweg der Glykolyse*: Erzeugung von 2,3-Bisphosphoglycerat
- *Pentosephosphatzyklus*: 5-10% der Glucose zur NADPH-Gewinnung (Häm-Biosynthese, Met-Hb-Reduktase)

Hämoglobin



Eine Hämgruppe besteht aus 4 Pyrrolringen, die über Methylgruppen miteinander verbunden sind.



Häm besitzt konjugierte Doppelbindungen (Einfach- und Doppelbindung im Wechsel). Diese konjugierten Doppelbindungen sind für die Farbigkeit verantwortlich.

Im Zentrum ist ein Eisenmolekül an die Stickstoffe der Pyrrolringen gebunden. Eisen kann nur in der zweiwertigen Form gebunden werden, nicht in der dreiwertigen Form. Zum Sauerstofftransport wird Sauerstoff an das Eisen gebunden.

Da Sauerstoff automatisch oxidiert, sind Met-Häm-Reduktasen von entscheidender Bedeutung: mithilfe von NADPH kann Met-Häm wieder reduziert und der Sauerstofftransport wiederhergestellt werden.

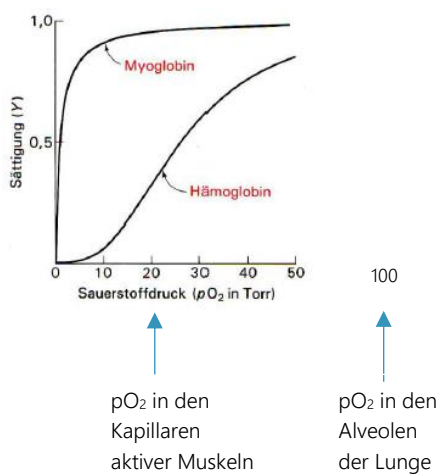
Einschub: Eigenschaften allosterischer Enzyme (Proteine)

- Bestehen aus Untereinheiten
- Bindung von Substrat an eine Untereinheit beeinflusst die Substratbindung an die anderen Untereinheiten (kooperativer Effekt)
- Allosterische Enzyme zeigen keine Michaelis-Menten – Kinetik, sondern eine sigmoidale Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration
- Die Aktivität allosterischer Proteine (Enzyme) wird durch die Bindung von Kleinmolekülen an allosterische Zentren beeinflusst. (Aktivität oder Hemmung).

Durch die Bindung ändert sich die Raumstruktur, dadurch kann die Enzymaktivität reguliert werden. Deshalb sind allosterische Enzyme meist an wichtigen Stoffwechselregulationen beteiligt.

Allosterische Eigenschaften des Hämoglobins

Kooperativer Effekt: Die Bindung von O_2 an eine Untereinheit begünstigt die Sauerstoffbindung an die anderen Untereinheiten.



Das linksstehende Diagramm zeigt unterschiedliche Sättigungen von Sauerstoff bei verschiedenem Partialdruck: Bei hohem Partialdruck wird die Hämgruppe in den Alveolen mit Sauerstoff aufgeladen. Im Gewebe ist der Partialdruck geringer, dort kann der Sauerstoff wieder abgegeben werden.

Zum Vergleich ist Myoglobin angegeben, das nur aus einer Einheit besteht und bei dem der kooperative Effekt nicht vorhanden ist. Im Gewebe ist der Partialdruck immer noch zu hoch, sodass Sauerstoff nicht abgegeben wird.

Dies unterstreicht die Tragweite des kooperativen Effekts für die Sauerstoffversorgung.

Die Affinität des Hämoglobins zu O_2 wird durch den pH-Wert und die CO_2 -Konzentration beeinflusst. Je höher die Protonenkonzentration (saurer pH-Wert) oder je höher der CO_2 -Partialdruck ist, desto niedriger ist die Sauerstoffaffinität.

In den Erythrozyten ist die Konzentration an 2,3-Bisphosphoglycerat relativ hoch (2mM). Als allosterischer Effektor vermindert 2,3-BPG die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin, daraus folgt eine erleichterte Sauerstoffabgabe im Gewebe.

Nice to know: In Blutkonserven stirbt das 2,3-BPG ab. Es muss deshalb wieder zugeführt werden, bevor das Blut verwendet wird.