

# **Biochemie**

-

Eine Zusammenfassung  
der Lerninhalte

Von Felix Schappei

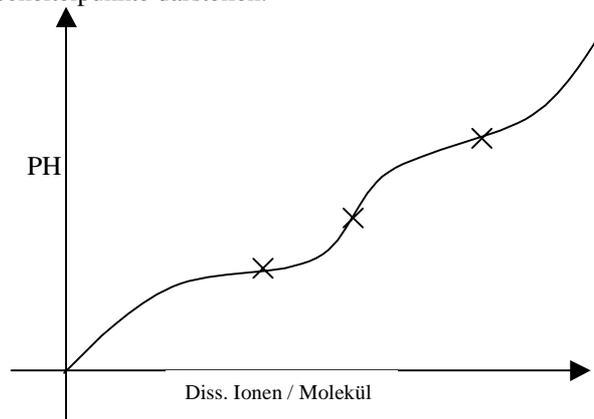
|  |           |
|--|-----------|
| <b>AMINOSÄUREN</b> .....   | <b>3</b>  |
| AMPHOLYTE .....  | 3         |
| PEPTIDBINDUNGEN .....  | 3         |
| KLASSIFIKATION .....   | 3         |
| TITRATION .....  | 4         |
| STEREOCHEMIE .....   | 4         |
| <b>PROTEINE</b> .....  | <b>4</b>  |
| KOVALENTE STRUKTUR .....   | 4         |
| <b>ENZYME</b> .....  | <b>6</b>  |
| COENZYME .....   | 6         |
| SUBSTRATSPEZIFITÄT .....   | 6         |
| ENZYMKLASSIFIZIERUNG .....   | 7         |
| METHODEN DER KATALYSE .....  | 7         |
| ENZYMKINETIK, ODER: WAS IST DIE MICHAELIS-MENTEN-KONSTANTE .....               | 8         |
| REGULATION DER ENZYMAKTIVITÄT .....  | 9         |
| <b>KOHLLENHYDRATE</b> .....  | <b>10</b> |
| MONOSACCHARIDE UND DISACCHARIDE .....  | 10        |
| DIE BILDUNG VON DISACCHARIDEN, ODER: WAS IST EINE GLYKOSIDISCHE BINDUNG? ..... | 12        |
| POLYSACCHARIDE .....   | 12        |
| <b>LIPIDE</b> .....  | <b>13</b> |
| EINTEILUNG DER LIPIDARTEN .....  | 14        |
| EIGENSCHAFTEN VON LIPIDAGGREGATEN .....  | 15        |
| LIPIDE MIT SPEZIFISCHER BIOLOGISCHER AKTIVITÄT .....                           | 16        |
| <b>NUCLEOTIDE</b> .....  | <b>17</b> |
| DIE CHEMISCHE STRUKTUR DER NUCLEOTIDE .....                                    | 17        |
| SYNTHESE VON PURINRIBONUCLEOTIDEN .....  | 17        |
| SYNTHESE VON PYRIMIDINRIBONUCLEOTIDEN .....                                    | 19        |
| BILDUNG VON DESOXYRIBONUCLEOTIDEN.....   | 19        |
| NUCLEOTIDABBAU .....   | 20        |
| DNA & RNA.....   | 20        |
| <b>STOFFWECHSEL</b> .....  | <b>21</b> |
| STOFFWECHSEL IM ALLGEMEINEN .....  | 21        |
| AMINOSÄURESTOFFWECHSEL .....   | 24        |
| KOHLLENHYDRATSTOFFWECHSEL .....  | 29        |
| LIPIDSTOFFWECHSEL .....  | 38        |
| CITRONENSÄURE-CYCLUS .....   | 44        |
| DIE OXIDATIVE PHOSPHORYLIERUNG.....  | 47        |
| KONTROLLE DER ATP-PRODUKTION.....  | 51        |
| DIE PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG AEROBEN UND ANAEROBEN STOFFWECHSELS .....         | 51        |
| <b>GLOSSAR</b> .....   | <b>52</b> |
| SCHIFF-BASE, SCHIFF'SCHE BASE .....  | 52        |
| ALDEHYDE & KETONE: .....   | 52        |
| THERMODYNAMIK.....   | 52        |
| <b>ANHANG A</b> .....  | <b>54</b> |
| BIOCHEMISCHE ESELSBRÜCKEN .....  | 54        |



| Ungeladene, polare AS          | Seitenkette   | Anmerkung                |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| Serin (Ser)                    | -CH <sub>2</sub> -OH  | Hydroxygruppe            |
| Threonin (Thr)                 | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{—CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$   | Hydroxygruppe            |
| Aparagin (Asx)                 | $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{C} \text{—} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$   | Aminogruppe              |
| Glutamin (Glu)                 | $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—C} \begin{array}{l} \text{OH} \\   \\ \text{O} \end{array}$  | Aminogruppe              |
| Tyrosin (Tyr)                  | $\text{H}_2\text{C—} \langle \text{Benzolring} \rangle \text{—OH}$  | Hydroxyphenylgruppe      |
| Cystein (Cys)                  | -CH <sub>2</sub> -SH  | Thiolgruppe              |
| [Cystin (Cys-Cys)]             | Cys-Cys über die -SH Gruppe   |                          |
| Geladene polare AS             | Seitenkette   | Anmerkung                |
| Lysin (Lys)                    | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>  | Aminobutyl               |
| Arginin (Arg)                  | $\text{H}_3\text{C—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ / \\ \text{H} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$ | Guanidinogruppe          |
| Histidin (His)                 | $\text{H}_3\text{C—} \langle \text{Imidazolring} \rangle \text{—NH}$  | Imidazolgruppe → basisch |
| Asparaginsäure / Glutaminsäure |   | → acidisch               |

### Titration

Aufgrund ihrer multiplen polaren Gruppen (mind. 2) haben AS eine komplexe Titrationskurve, bei der sich die jeweiligen Pk-Punkte als Scheitelpunkte darstellen.



### Stereochemie

Bis auf Glycin sind alle AS optisch aktiv. Das bedeutet, sie drehen den Winkel polarisierten Lichts um ein bestimmtes Maß. Die Drehrichtung wirkt sich auf die Nomenklatur aus. So sind die o.g. AS alle linksdrehend, bzw. L-AS. Ursache für diese Drehung sind asymmetrische, bzw. chirale Atome in Molekülen, wodurch sie mit ihren Spiegelbildern durch Drehung nicht mehr zur Deckung gebracht werden können. Zwei nicht deckungsgleiche Spiegelbilder bezeichnet man als Enantiomere. Besitzt ein Molekül mehrere chirale Zentren, die nur zum Teil gespiegelt wurden, bezeichnet man diese Teilspiegelbilder als Diastomere. Tritt dabei eine in sich symmetrische Form auf, wird diese wiederum als meso-Form bezeichnet.

## Proteine

### Kovalente Struktur

Bei Proteinen unterscheidet man verschiedene Strukturebenen:

1. Primärstruktur: Abfolge der Aminosäuren in der Polypeptidkette. Man beginnt am "Aminoende" und zählt bis zum "Carboxylende".

2. Sekundärstruktur: Damit bezeichnet man die räumliche Anordnung der AS zueinander. Zumeist handelt es sich um sog. Faltblatt- oder Helixstrukturen.
3. Tertiärstruktur: Beschreibung der “Verknäuelung” der Peptidkette
4. Quartärstruktur: Handelt es sich bei einem Protein um die Zusammenwirkung mehrerer Polypeptidketten, welche oftmals um ein zentrales Molekül angeordnet sind, beschreibt man die Lagebeziehungen der Einzelketten zueinander als Quartärstruktur.

## Sekundärstruktur

Eine der wesentlichen Sekundärstrukturen eines Polypeptids ist die sog. Helix. Helices entstehen durch die streng planare Anordnung einer AS und einen gleichbleibenden Winkel zwischen zwei AS innerhalb der Kette. Dabei unterscheidet man Helices anhand ihrer Chiralität, also einem rechts- bzw. linksdrehen, als auch ihrer “Ganghöhe”, der Anzahl der AS pro Windung. Die Stabilisierung einer solchen Helix erfolgt über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen AS zweier benachbarter Windungen.

Die eben besprochenen Bedingungen einer Helixkonformation werden am besten von der sog.  $\alpha$ -Helix erfüllt. Die  $\alpha$ -Helix beschreibt eine D (dexter, rechts) oder L (levus, links) Windung, bei 3,6 AS pro Windung. Da jedoch die L- $\alpha$ -Helix knapp in einen sterisch ungünstigen Bereich gehört, findet man in der Natur hauptsächlich rechtsdrehende, also D- $\alpha$ -Helices.

Zusätzlich zu den eben erwähnten Helices existieren noch weitere Konformationstypen, allen voran die sog.  $\beta$ -Faltblattstruktur. Bei dieser Anordnung handelt es sich um eine ziharmonikaartig gefaltete Kette von AS, die ebenfalls eine optimale Anordnung der Moleküle darstellt. Hier kommt es jedoch weniger zu Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten AS einer Kette, sondern zwischen denen zweier nebeneinander verlaufender  $\beta$ -Faltblätter. Da zwei Ketten parallel oder antiparallel zueinander verlaufen können, unterscheidet man ebenso zwischen parallelem  $\beta$ -Faltblatt und dem antiparallelem  $\beta$ -Faltblatt. In solchen Faltblättern werden oftmals zwischen 2 und 15 Stränge miteinander verknüpft.

Wichtig ist das Verständnis, daß innerhalb einer Polypeptidkette mehrere Sekundärteilstrukturen vorkommen und sich abwechseln, oder eine abweichende Teilkettenlänge vom Optimum aufweisen können.

Da die beiden oben genannten Strukturen innerhalb einer Kette nur knapp die Hälfte aller Anordnungen darstellen, muß es weitere Formen geben. Wichtig sind dabei die sog.  $\beta$ -Schleife und die  $\Omega$ -Schleife. Die  $\beta$ -Schleife wird auch als Haarnadelschleife bezeichnet, da sie einen scharfen Knick in der Kette bildet und dadurch z.B. die Anordnung mehrerer Ketten zu einem Faltblatt ermöglicht. Die  $\Omega$ -Schleife erhält ihren Namen aufgrund der räumlichen Anordnung der beteiligten AS zu einem Omega ( $\Omega$ ), welches eine sehr kompakte Bauweise darstellt. Beide Schleifentypen findet man häufig an der Oberseite eines Peptids, weshalb man annimmt, daß sie viel zu der Funktion des jeweiligen Proteins beitragen.

## Sonderfall Kollagen

Kollagen hat eine charakteristische AS Zusammensetzung, bestehend zu knapp 40% aus Glycin, zu weiteren 15-30% aus Prolin und 4-Hydroxyprolin. Dabei ergibt sich eine strenge Abfolge von Gly-Xaa-Yaa. Hierbei steht Xaa häufig für Prolin und Yaa häufig für Hydroxyprolin.

Jede einzelne Kollagenhelix (sie ist linksgängig) schließt sich mit zwei weiteren Helices zur Kollagen-Tripelhelix zusammen. Durch die charakteristische Abfolge der AS läßt sich die Tripelhelix äußerst platzsparend packen. In Kollagen des Typs I bis III bilden die Tripel-Helices Fibrillen mit ausgeprägter Bänderung. Die äußere Festigkeit und die Unlösbarkeit des Kollagens in vielen Lösungsmitteln wird über häufige Vernetzungen (kovalente Bindungen) der Kollagensseitenketten erreicht. Im Laufe des Alterns werden diese Vernetzungen immer häufiger, wodurch zum Beispiel das viel zähere Fleisch alter Tiere gegen junges Tieres entsteht.

## Tertiärstruktur

Bei der Tertiärstruktur handelt es sich um die räumliche Beschreibung einer ganzen Polypeptidkette, inklusive Anordnung der enthaltenen Sekundärstrukturen zueinander.

Große Ketten mit mehr als 200 Resten bilden oft Domänen. Dabei handelt es sich um die Bildung einzelner globulärer Abschnitte des Gesamtmoleküls. Diese Domänen umfassen für gewöhnlich 100 bis 200 Reste.

## Supersekundärstruktur

Supersekundärstrukturen sind Beschreibungen aus der Sicht der Tertiärstruktur heraus. Dabei untersucht man häufig auftretende Abfolgen von Sekundärstrukturen.

Die wichtigsten Formen sind dabei:

1.  $\beta\alpha\beta$ -Einheit. Dies ist die häufigste Form. Dabei wechseln sich zwei Faltblätter mit einer rechtsgängigen Helix ab.
2.  $\beta$ -Mäander. Hierbei handelt es sich um ein antiparalleles  $\beta$ -Faltblatt, welches aus direkt aufeinander folgenden Abschnitten einer Kette gebildet wird.
3.  $\alpha\alpha$ -Einheit. Bei dieser Einheit folgen zwei Helices direkt aufeinander. Sie sind antiparallel angeordnet, so daß sich beide Wendeln möglichst platzsparend aneinander anlegen können und dabei gegenseitig Stabilität bieten.
4.  $\beta$ -Faßstruktur. Viele aufeinander folgende  $\beta$ -Faltblätter rollen sich zu einem Faß, bzw. Torus zusammen.

## Quartärstruktur

Da viele Proteine aus mehr als einer Polypeptidkette bestehen, gilt der Beschreibung Ihrer Zusammenlagerung eine extra Sparte. Diese wird als Quartärstruktur bezeichnet. Der Aufbau eines Proteins aus mehreren oft identischen Ketten hat den Vorteil, daß man nur eine kurze Kette kodieren muß, um die Struktur eines viel komplexeren Moleküls beschreiben zu können. Außerdem lassen sich hierdurch viele Regulationsmechanismen vereinfachen.

Proteine, die aus mehreren identischen Untereinheiten bestehen, bezeichnet man als Oligomere, die Untereinheiten als Protomere. Hämoglobin, welches aus zwei unterschiedlichen Arten von Untereinheiten besteht, wird folglich als Dimer bezeichnet.

## Enzyme

Enzyme sind vergleichbar mit Katalysatoren. Wie normale Katalysatoren beschleunigen sie Reaktionen erheblich und lassen sie in sonst zu ungünstigen Umgebungen ablaufen. Enzyme sind jedoch mehr. So finden Reaktionen bei weit unter 100°C und einem physiologischen PH-Wert statt, was nicht einmal gewöhnliche Katalysatoren vermögen. Außerdem sind die katalysierten Reaktionen eindeutiger bestimmt, es kommt also kaum zu unerwünschten Nebenprodukten oder Reaktionsfehlern. Enzyme beschleunigen jedoch nur die Geschwindigkeit einer Reaktion, nicht jedoch das Reaktionsgleichgewicht. Zuletzt lassen sich enzymatisch katalysierte Reaktionen über einfache Hemmungsmechanismen beschleunigen und verlangsamen.

## Coenzyme

Bei Cofaktoren handelt es sich um Stoffe, die von Enzymen benötigt werden, um erst die entsprechende Reaktion katalysieren zu können. Der Cofaktor geht jedoch wie auch das Enzym ohne eigene Veränderung aus der Reaktion hervor, oder wird wie z.B.  $\text{NAD}^+/\text{NADH}+\text{H}^+$  in weiteren Reaktionen wieder in den Ursprungszustand überführt. Man unterscheidet bei den Cofaktoren zwischen einfachen Atomen wie  $\text{Zn}^{2+}$  und komplexen organischen Molekülen, die die bessere Bezeichnung Coenzym tragen.

Weitere Unterscheidungen erfolgen gemäß Arbeit und Wirkung des Cofaktors. So bezeichnet man einen Cofaktor, der nur vorübergehend an ein Enzym bindet als **Cosubstrat**, einen dauerhaft gebundenen Cofaktor als **prothetische Gruppe**.

Der Zusammenhang zwischen Coenzym, Enzym und wirkendem Komplex wird wie folgt zusammengefaßt:



Man hat festgestellt, daß viele Vitamine Vorläufer von Coenzymen sind, sowohl bei Tieren und beim Menschen. Dabei ist wohl wichtig, daß nur die wasserlöslichen Vitamine solche Vorläufer sind, während den wasserunlöslichen Vitaminen eine andere Aufgabe zukommt.

## Substratspezifität

Enzyme sind i.d.R. substratspezifisch. Das bedeutet, Enzym und Substrat bilden eine Bindung aus, die erst durch ihre geometrische und elektrochemische Konformation möglich wird. Dabei benutzte Bindungstypen entsprechen

denen, welche zur Tertiärstruktur von Proteinen beitragen (van-der-Waals,...). Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Mischform verschiedener Hypothesen als Bindungsprinzip gilt. Eine Hypothese ging von einem Schlüssel-Schloß-Prinzip aus, bei dem Enzym und Substrat geometrisch vorgeformt sind. Die andere Hypothese, "Induced fit" genannt, sprach von einer Anpassung des Enzyms an das Substrat erst während der Bindungsbildung. In der Tat ist es so, daß das Enzym nicht dem ursprünglichen Substrat komplementär ist (bzw. dessen aktives Zentrum), sondern eher dem Übergangszustand des Substrates. Das bedeutet, daß das Enzym die notwendige Aktivierungsenergie einer Reaktion erniedrigt, indem es ein Substrat in die notwendige "Form" zieht, ohne großartig Energie dafür aufwenden zu müssen.

**Stereospezifität**

Die Spezialisierung der Enzyme auf ein Substrat geht sogar so weit, daß Enantiomere eines Substrates unterschiedlich gebunden werden. Wird zum Beispiel die D-Form gebunden, ist es oft so, daß die L-Form nicht gebunden wird.

**Geometrische Spezifität**

Andererseits haben manche Enzyme eine so geringe geometrische Spezifität, daß Substrate einer größeren Stoffgruppe gebunden werden, also z.B. alle kurzen primären Alkohole. Dabei unterscheiden sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der Substrate dadurch, wie weit ein Substrat von der Idealform des Enzyms entfernt ist.

**Enzymklassifizierung**

Da viele Enzyme existieren und ständig neue Enzyme hinzukommen, hat man sich auf eine internationale Nomenklatur für Enzymklassifikationen geeinigt. Dieses System sieht eine Enzymbenennung aufgrund von vier Ziffern vor, die dem Enzym eine allgemeine Zuordnung ermöglicht. Außerdem erhält es natürlich seinen eigentlichen Namen (Carbamoylphosphat-Synthetase,...).  
 Beispielhaft seien hier die obersten Klassifizierungen mit Erläuterungen aufgelistet (erste der vier Ziffern).

| Nr. | Klasse          | Typ der katalysierten Reaktion  |
|-----|-----------------|---|
| 1   | Oxidoreduktasen | Elektronentransfer (Hydrid-Ionen oder H-Atome).   |
| 2   | Transferasen    | Gruppenübertragungs-Reaktionen.   |
| 3   | Hydrolasen      | Hydrolasen (Übertragung einer funktionellen Gruppe auf Wasser)                            |
| 4   | Lyasen          | Bildung von Doppelbindungen durch Addition oder durch Entfernung von Gruppen.             |
| 5   | Isomerasen      | Bildung von Isomeren durch Übertragung von Gruppen innerhalb von Molekülen.               |
| 6   | Ligasen         | Bildung von C-C, C-S, C-O und C-N Bindungen, die an die Hydrolyse von ATP gekoppelt sind. |

**Methoden der Katalyse**

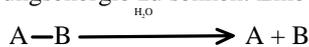
Enzyme haben verschiedene Methoden, um Bindungen katalytisch zu spalten oder zu bilden. Dabei setzen sie sinnvoll plazierte aktive Gruppen ihres aktiven Zentrums ein. Diese Reaktionen sind v.a.:

**Allgemeine Säure-Base-Katalyse**

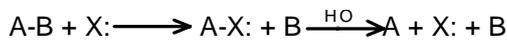
Die allgemeine S-B-Katalyse bezeichnet die Stabilisierung eines Produkts durch die Übertragung von Ionen. Dabei können Ionen auf das Produkt oder von dem Produkt übertragen werden. Handelt es sich bei den dafür zuständigen Protonen-Donatoren oder Akzeptoren lediglich um die Säuren und Basen des Wassers (H<sup>+</sup>, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>), spricht man von der spezifischen Säure-Base-Katalyse. Für gewöhnlich jedoch dienen schwache Säuren als Protonendonatoren und schwache Basen als Protonenakzeptoren. Im aktiven Zentrum eines Enzyms übernimmt dabei eine Seitenkette oder ein Rest des Enzyms die Rolle des Donators oder Akzeptors und stabilisiert somit evtl. instabile Reaktionszwischenprodukte.

## Kovalente Katalyse

Ebenso kann ein Enzym kurzzeitig eine kovalente Bindung mit einem Substrat eingehen, um die notwendige Aktivierungsenergie zu senken. Eine Hydrolyse ohne Enzymeinwirkung läuft normalerweise so ab:



In Anwesenheit eines nucleophilen Enzyms jedoch läuft die Reaktion anders ab:



Bedingung für diese Art der Katalyse ist, daß beide katalysierte Einzelschritte eine niedrigere Aktivierungsenergie als die normale Reaktion benötigen.

## Metallionen Katalyse

Da sich Metallionen, ob enzymgebunden oder in der Substratlösung vorkommend, gut als Ergänzung der schon beschriebenen Mechanismen eignen, nutzen ungefähr ein Drittel aller Enzyme Metallionen zur Katalyse. Hierbei kann ein Metallion kurzerhand durch reversible Änderung des Oxidationszustandes bei Redox-Reaktionen helfen, oder mittels ionischer Wechselwirkung der Ausrichtung des Substrates dienen.

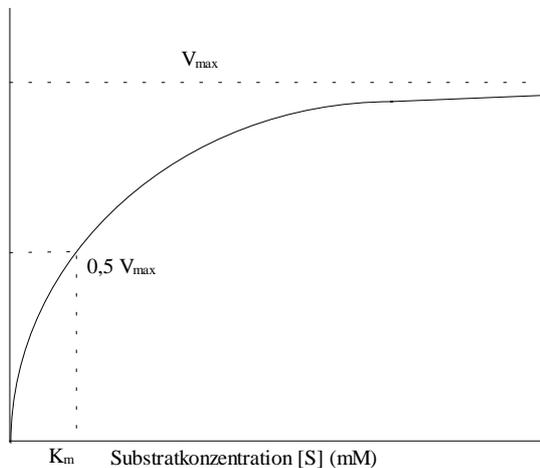
## Enzymkinetik, oder: Was ist die Michaelis-Menten-Konstante

Die Enzymkinetik sei hier nur stark verkürzt erklärt, da sie mathematisch aufwendig ist und ich solche Aufgaben allein wegen des großen Zeitaufwandes kaum in einer Klausur erwarte.

Bei der Herleitung der Michaelis-Menten-Konstante ging man von der Annahme aus, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in einer Katalyse der des Zerfalls des Enzym-Substrat-Komplexes in Enzym und Produkt ist.

Zunächst ermittelte man experimentell eine Kurve, die einen Zusammenhang zwischen Substratkonzentration und der Anfangsgeschwindigkeit  $V_0$  einer enzymatischen Katalyse darstellt.

Anfangsgeschwindigkeit  $V_0$  ( $\mu\text{M}/\text{min}$ )



- $[S]$  ist die Konzentration des Substrates zu Beginn jedes Experimentes,
- $V_0$  die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion abzüglich der Zeit, die die Enzyme für die erste Bindung an das Substrat benötigen,
- $V_{\max}$  bezeichnet die maximale Reaktionsgeschwindigkeit der gemessenen Reaktion.

Dabei kam man zu mehreren Schlüssen: Zunächst steigt die Reaktionsgeschwindigkeit in etwa proportional zur anfänglichen Substratkonzentration. Später legt sich die Kurve annähernd asymptotisch dem Wert  $V_{\max}$  an. Erklären läßt sich das dadurch, daß zunächst bei niedrigen  $[S]$  Werten genug Enzyme vorhanden sind, um zusätzliches Substrat sofort zu binden. Tritt jedoch eine Sättigung des Substrates auf, ist also die Substratmenge so überschüssig, daß weiter zugegebenes Substrat nicht sofort gebunden werden kann, da alle Enzyme schon einen ES-Komplex eingegangen sind, dann steigt die Kurve wie auch die Anfängliche Geschwindigkeit nur noch unwesentlich an.

Zunächst wurde die Michaelis-Menten-Konstante durch einen Term definiert:

$$K_m = \frac{(k_2 + k_{-1})}{k_1}$$

$K_m$  ist die Michaelis-Menten-Konstante. Die beiden Variablen oberhalb des Bruchs beschreiben die Zerfallsgeschwindigkeit des ES-Komplexes in Enzym + Produkt und Enzym + Substrat. Die Variable unterhalb des Bruchs die Geschwindigkeit der ES-Komplex Bildung.

Nach weiteren Umformungen und Annahmen konnte man die Gleichung auf die Formel:

$$K_m = [S], \text{ bei } V_0 = 0,5 V_{\max} \text{ reduzieren.}$$

Dies wiederum bedeutet, daß die MM-Konstante gleich der Substratkonzentration bei einer halbmaximalen Reaktionsanfangsgeschwindigkeit ist. Also hat die MM-Konstante die Einheit mol/L.

Wichtig ist, daß  $K_m$  wie auch  $V_{\max}$  nur globale Aussagen machen. Sie geben weder Auskunft über die nötigen Reaktionsschritte des Enzyms noch über Regulationsmechanismen. Obwohl die meisten Enzyme in etwa diesem Gesetz formal folgen, gibt es auch substratregulierte Enzyme, bei denen diese Annahmen und damit auch die Gleichungen nicht zutreffen.

Später hat man noch weitere Konstanten erfunden, wie z.B.  $K_{\text{kat}}$ . Diese Konstante gibt an, wie viele Substratmoleküle ein Enzymmolekül innerhalb eines gegebenen Zeitraumes katalysieren kann, wenn die Substratkonzentration gesättigt ist. Die Größenangaben werden in "pro Sekunde" gemacht.

## PH-Abhängigkeit

Enzyme haben einen PH Wert, bei dem sie optimal arbeiten. Erhöht oder erniedrigt man den PH Wert des Milieus, nimmt die Enzymaktivität mit steigender Entfernung vom Optimum ab. Gründe dafür können für die Reaktion wichtige saure oder basische Seitenketten sein. Oder es vollzieht sich eine allgemeine Strukturänderung durch den Ausfall eines strukturgebenden Ions, das sich auf das aktive Zentrum des Enzyms auswirkt.

## Besonderheiten allosterischer Enzyme

Allosterisch regulierte Enzyme weisen eine Besonderheit und Abweichung der normalen Sättigungskurve auf, besonders homotrope Enzyme. Da das Substrat die Enzymaktivität direkt reguliert, ist die Kurve nicht mehr hyperbolisch, sondern sigmoid. Aus diesem Grund existiert hier auch die Konstante  $K_m$  nicht, sondern wird durch die Konstante  $K_{0,5}$  ersetzt, die die Abweichung von der normalen Enzymkinetik zum Ausdruck bringt und zudem für ein Enzym verschiedene Werte, je nach Konformation, aufweisen kann.

## Modell zur Erklärung der Enzymkinetik allosterischer Enzyme

Als Erklärung für das Verhalten allosterischer Enzyme existieren zwei Modelle. Dabei geht man generell davon aus, daß ein allosterisches Enzym in zwei Konformationen für jede Untereinheit vorkommt. Konformation meint hierbei, daß das Enzym sich in unterschiedlicher Weise räumlich anordnen kann. Eine Konformation ist dabei die aktive, eine die inaktive Form der Seitenkette.

Das erste Erklärungsmodell beschreibt eine symmetrische Formänderung. Das gesamte Molekül kann dadurch nur in einer aktiven und einer inaktiven Form vorliegen. Jedes Substratmolekül, das gebunden ist, erhöht den Übergang vom inaktiven in den aktiven Zustand.

Die zweite Erklärung der allosterischen Funktion ermöglicht eine unabhängige Konformationsänderung jeder einzelnen Seitenkette (Sequenzmodell). Gebundene Moleküle erhöhen dabei den Umschlag einer einzelnen Untereinheit.

Beide Modelle schließen sich gegenseitig nicht aus, sondern es kann das Symmetriemodell als Grenzfall des Sequenzmodells angesehen werden.

## Regulation der Enzymaktivität

Grundsätzlich hat man zwei Möglichkeiten, auf die Enzymaktivität einer Zelle bzw. eines Organismus Einfluß zu nehmen. Die erste Möglichkeit ist die Regulation der Verfügbarkeit eines Enzyms. Wo nichts ist, kann auch nichts wirken. Die zweite Möglichkeit besteht in der Variation der Aktivität eines vorhandenen Enzyms. Dies kann sowohl Leistungssteigerung wie auch Leistungsminderung bedeuten. Zentrale Bedeutung erhalten dabei die sog. **Regulatorischen Enzyme**. Hierbei handelt es sich um Enzyme, die i.d.R. am Anfang einer komplexen Reaktionskette stehen. Ihre Aktivität ist dadurch geschwindigkeitsbestimmend für die Gesamtreaktion und stellt

damit den Schrittmacher des Systems dar. Diese Enzyme werden auf zwei Arten reguliert. Einmal als **allosterische Enzyme**, an die ein signaltragender Metabolit, der sog. Modulator, reversibel und nicht kovalent bindet. Durch diese Bindung ändert sich ihre Gestalt, die eine Erhöhung oder Erniedrigung ihrer Substrataffinität bewirkt. Die andere Klasse von regulatorischen Enzymen bilden jene, die über einen kovalent gebundenen Modulator verändert werden. Generell trifft man allosterische Enzyme an Stellen, die einer Feinregulierung bedürfen, kovalent gebundene Enzyme an Reaktionswegen, die nach dem Entweder-Oder Prinzip reguliert werden.

### Die "Feedback-" oder Rückkopplungshemmung

Innerhalb vieler biochemischer Reaktionswege hat ein späteres Produkt der Kette einen Einfluß auf vorangegangene Reaktionen. So reguliert ein Produkt z.B. die Reaktionsgeschwindigkeit eines Enzyms, daß gerade dieses Produkt herstellt. Diese Funktion, die Rückkopplungshemmung genannt wird, führt dazu, daß Produktionsstaus und Überproduktionen wie auch Unterproduktionen weitgehend vermieden werden.

### Allosterische Regulation

Enzyme sind oftmals aus mehreren identischen Untereinheiten, sog. Protomeren, aufgebaut. Die Bindung des Substrates an eine dieser Untereinheiten kann dann zu einer sog. Konformationsänderung, also einer Veränderung der räumlichen Struktur des Enzyms führen. Dadurch wird wiederum die Bindungsaffinität des Enzyms an ein weiteres Substratmolekül erhöht oder erniedrigt. Auf diese Weise reguliert das Substrat das Enzym direkt. Handelt es sich bei Modulator und Substrat um ein Molekül, nennt man das Enzym homotrop, handelt es sich um verschiedene Stoffe, nennt man das Enzym heterotrop.

### Proteolytische Spaltung

Die proteolytische Spaltung stellt eine Sonderform der Enzymregulation dar. Das Enzym ist in einer inaktiven Vorstufe (**Zymogen**) gespeichert und wird durch Spaltung der Vorstufe aktiviert. Diese Aktivierung ist irreversibel, weshalb die Inaktivierung des Enzyms über andere Mechanismen ablaufen muß. Oftmals geschieht das über Inhibitor-Proteine, die fest an das aktive Zentrum des Enzyms binden. Diese Art der Regulation findet man häufig. Beispiele seien hier: Trypsin  $\leftrightarrow$  Trypsinogen, Insulin  $\leftrightarrow$  Proinsulin, Kollagen  $\leftrightarrow$  Prokollagen.

## Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind die in der Natur am häufigsten vorkommenden Biomoleküle. Die dienen Zellen als wichtigster Energielieferant und sind praktisch in jeder Nahrung vorhanden. Grundsätzlich unterscheidet man drei Gruppen der Kohlenhydrate: Die Mono-, Oligo- und Polysaccharide. Monosaccharide sind Einfachzucker, also die kleinste Einheit der Kohlenhydrate. Ihr prominentester Vertreter ist die D-Glucose. Oligosaccharide sind Ketten mit bis zu zehn Monosacchariden. Davon kommen jedoch am häufigsten die sog. Disaccharide, Verknüpfungen von zwei Einfachzuckern vor. Polysaccharide haben zuletzt bis zu mehreren tausend Monosaccharide, welche zu verzweigten und unverzweigten Ketten verknüpft sind.

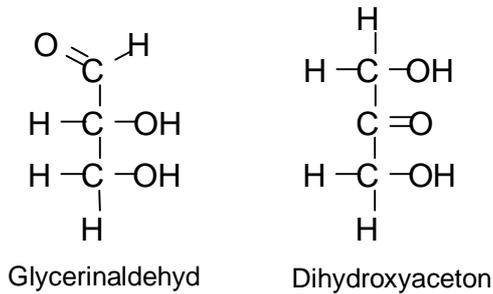
### Monosaccharide und Disaccharide

Monosaccharide sind Moleküle, die aus einem Kohlenstoffgerüst bestehen. Diese C-Atome sind untereinander mit Einfachbindungen verknüpft. Zudem hängt an fast jedem C-Atom eine Hydrid- und eine Hydroxy-Gruppe an. Durch diese Art des Aufbaus ergeben sich bei den C-Atomen oftmals Möglichkeiten der Chiralität. Hierdurch wird auch die wachsende Zahl verschiedener Zucker bei wachsender Kettenlänge erklärlich. Insgesamt haben Zucker aber die Formel:  $(C_1H_2O_1)_n$ . Je nach Größe des Kohlenstoffgerüsts werden Monosaccharide in einzelne Gruppen unterteilt, nämlich in Triosen, Tetrosen, Pentosen Hexosen, Heptosen, ...

### Die Familien der Monosaccharide

Einfachzucker bestehen wie schon besprochen aus einem Kohlenstoffgerüst. Aus der o.g. Summenformel ergibt sich, daß unter Berücksichtigung der End-C-Atome die Zahl der Hydrid- und Hydroxy-Gruppen nicht für alle Kohlenstoffe ausreichen. Folglich muß es irgendwo einen Unterschied in dieser Gleichmäßigkeit geben. Und

genau das geschieht, da irgendwo ein Kohlenstoffatom der Kette eine Doppelbindung mit einem Sauerstoffatom eingeht. Je nach Position entsteht dabei eine Aldehyd- oder Ketoverbindung, also eine Aldose oder eine Ketose. Die einfachsten Vertreter beider Richtungen sind Glycerinaldehyd und Dihydroxyaceton.



Die Namengebung der Einfachzucker verläuft später konsequent. Von Glycerinaldehyd abstammende Zucker bekommen die Endung -ose. Beispiele hierfür sind Ribose, Glucose, usw. Bei Abkömmlingen des Dihydroxyacetons nimmt man den Namen des analogen Aldehyd Zuckers und setzt die Silbe -ul vor -ose. So heißt das Analogon zu Ribose dann Ribulose. Bei diesem System gibt es nur wenige Ausnahmen, wie den Keto-Zucker Fructose.

### Unterscheidung in D und L Zucker

Abgesehen von Dihydroxyaceton haben alle Monosaccharide ein oder mehrere chirale Zentren. Allgemein ist die Anzahl gleich der Anzahl der Kohlenstoffatome-2. Um die dabei möglichen Enantiomere zu ermitteln, kann man damit rechnen, daß es  $2^n$  Enantiomere, bei n gleich der Anzahl chiraler Zentren, gibt.

Die erste Unterscheidung findet dabei beim Glycerinaldehyd statt. Das eine chirale C-Atom ermöglicht zwei Enantiomere. Diese werden als D-Glycerinaldehyd und als L-Glycerinaldehyd bezeichnet, je nach Ausrichtung der Hydroxygruppe in der Fischer Projektion. In der weiteren Abfolge größerer Zucker werden jeweils die untersten chiralen C-Atome herangezogen, um zu ermitteln, ob es sich um einen D oder einen L Zucker handelt. Alle D-Zucker werden dann als D-Isomere des D-Glycerinaldehyds bezeichnet. Analog auch bei der L-Form.

Unterscheiden sich zwei Zucker nur durch die Ausrichtung eines einzelnen chiralen Zentrums, spricht man von Epimeren.

### Die Ringform der Zucker

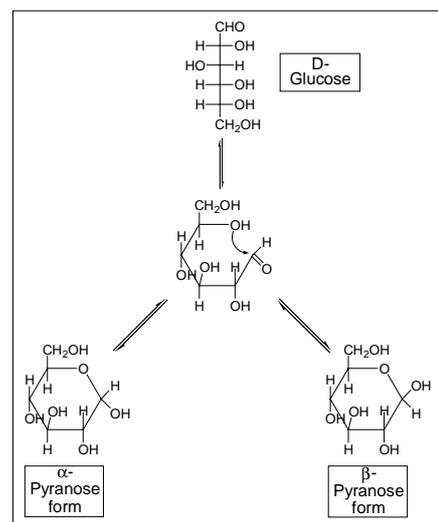
Die in der Natur vorkommenden 5er und 6er Zucker liegen normalerweise nicht in der oben besprochenen Kettenform vor. Statt dessen hat ein Ringschluß stattgefunden. So sind aus 5er Zuckern Furanosen und aus den 6er Zuckern Pyranosen entstanden. Diese Namen sind von den einfachsten 5er und 6er Ringen, an denen fast nur Kohlenstoff und Wasserstoffatome beteiligt sind, nämlich Furan und Pyran abgeleitet.

Der Ringschluß der Zucker läuft über einen Prozeß ab, der allgemein der Halbacetabildung entspricht.

Dabei geht der Sauerstoff der Hydroxy-Gruppe des vorletzten Kohlenstoffs eine Verbindung mit dem ersten Kohlenstoffatom ein. Dabei wird das Hydrid-Ion der Hydroxy-Gruppe abgespalten und ein anderes Hydrid-Ion an den vormals doppelt gebundenen Sauerstoff der Aldehydgruppe angelagert.

Wenn sich, wie rechts gezeigt, zwei Zucker nur durch die Rotation der Aldehydgruppe unterscheiden, sie also  $\alpha$  und  $\beta$  Formen darstellen, spricht man von Anomeren.

Der Zusammenschluß zu 5er Ringen verläuft ähnlich zu der gezeigten Reaktion. Neben den 5er Zuckern könne auch 6er Zucker einen 5er Ring bilden. Da hier die sterischen Kräfte jedoch größer als in einem 6er Ring sind, kommen die größeren Ringe wesentlich häufiger vor.



**Die Bildung von Disacchariden, oder: Was ist eine glykosidische Bindung?**

Disaccharide werden aus zwei Monosacchariden gebildet. Sie entstehen durch die Bindung des Atoms C1 des einen Zuckers (Anomeres C-Atom) mit einer Hydroxy-Gruppe des anderen Zuckers. Eigentlich handelt es sich hier um die Bildung eines Acetals aus einem Halbacetal und einem Alkohol. Der gesamte Prozeß läuft unter Abspaltung von Wasser ab. Da hier das anomere Kohlenstoffatom des einen Zuckers mit einem Sauerstoffatom verbunden wird, spricht man von einer **O-glykosidischen Bindung**. Im Gegensatz dazu steht die sog. **N-glykosidische Bindung**, bei welcher der anomere Kohlenstoff mit einem Stickstoffatom verbunden wird. N-glykosidische Bindungen findet man bei allen Nucleotiden.

Wird eine längere Monosaccharid Kette gebildet, so erhält das Ende, welches einen nicht gebundenen anomeren Kohlenstoff trägt, die Bezeichnung reduzierendes Ende.

Man hat sich in der Biochemie ein komplexes Nomenklatursystem ausgedacht, welches dabei helfen soll, Mehrfachzucker eindeutig zu beschreiben. Die wahrscheinlich wichtigste Konvention ist dabei die Nennung der verbindenden Kohlenstoffatome. Ist zum Beispiel ein erster Zucker durch sein erstes Kohlenstoffatom an einen zweiten Zucker durch dessen viertes Kohlenstoffatom gebunden, dann werden beide Zucker genannt und zwischen ihre Namen die Art der Bindung, hier (1 → 4), geschrieben. Diese Kennung ist deshalb so wichtig, da davon auch Enzymnamen abgeleitet werden. Oftmals wird auch noch die Rotationsstellung des anomeren Kohlenstoffs, als α und β, genannt.

Um die Länge der Stoffnamen abzukürzen hat man sich bei den Kohlenhydraten ein ähnliches System wie bei Aminosäuren ausgedacht. Auch hier werden die Trivialnamen häufiger Kohlenhydrate über ein drei Buchstaben System abgekürzt.

**Abkürzungen für häufige Monosaccharide und ihre Derivate**

|           |     |                       |        |
|-----------|-----|-----------------------|--------|
| Abequose  | Abe | Gluconsäure           | GlcA   |
| Arabinose | Ara | Glucuronsäure         | GlcUA  |
| Fructose  | Fru | Galactosamin          | GalN   |
| Fucose    | Fuc | Glucosamin            | GlcN   |
| Galactose | Gal | N-Acetylgalactosamin  | GalNAc |
| Glucose   | Glc | N-Acetylglucosamin    | GlcNAc |
| Mannose   | Man | Muraminsäure          | Mur    |
| Rhamnose  | Rha | N-Acetylmuraminsäure  | MurNAc |
| Ribose    | Rib | N-Acetylneuraminsäure | NeuNAc |
| Xylose    | Xyl | (Sialinsäure)         |        |

**Polysaccharide**

Bei Polysacchariden handelt es sich um langkettige Polymere mit hoher Masse. Je nach ihrem Aufbau unterscheidet man sowohl unverzweigte und verzweigte Polysaccharide als auch Homopolysaccharide und Heteropolysaccharide. Homopolysaccharide sind aus nur einem Typ Monosaccharid aufgebaut, während bei Heteropolysacchariden unterschiedliche Monosaccharide vorkommen.

Anders als bei Proteinen sind bei Polysacchariden die Kettenlänge und somit das Gewicht nicht genau festgelegt. Das liegt an den Unterschiedlichen Synthesewegen. Während Proteine genau durch eine Matrize (DNA) festgelegt sind, ist bei Polysacchariden ein Komplexes System aufbauender Enzyme tätig. Da diese Enzyme in ähnlich einer Fließbandarbeit nacheinander Bindungen verknüpfen, und das nur dann, wenn alle anderen Vorbedingungen und Vorarbeiten erfüllt sind, ergibt sich eine genau definierte Abfolge von Monosacchariden innerhalb der Kette. Die Länge und damit das Entwicklungsstadium des Polysaccharids ist jedoch nicht festgelegt.

**Beispiel Glycogen**

Glycogen ist ein Polysaccharid, welches als Energiespeicher benutzt wird und bis zu 7% des Gewichts der menschlichen Leber ausmacht. Es besteht lediglich aus Glucose, ist also ein Homopolysaccharid.

Die Glucoseeinheiten sind in Glycogen zunächst über (α1→4) Bindungen verknüpft. Jedoch tritt alle 8 bis 12 Reste eine Verzweigung zu einer Seitenkette auf, welche über eine (α1→6) Bindung angehängt wird.

Vom Glycogen, welches dadurch reich an Verzweigungen ist, werden später zur Energiegewinnung jeweils einzelne Glucose Monomere abgespalten. Da dies an allen Seitenkettenenden geschehen kann, ist diese Form der Energiegewinnung sehr schnell.

Glycogen liegt in der Leber in Granula Form vor. In diesen Granula sind ebenso alle Enzyme zur Spaltung des Glycogens schon enthalten. Sie müssen also nur noch aktiviert werden.

Der Sinn der Glucosespeicherung in Form des Glycogens liegt darin, daß Glycogen anders als Glucose nicht wasserlöslich und somit auch nicht osmotisch aktiv ist. Durch Entfernung der Glucose aus dem System wird also den Zellen viel Arbeit bei der Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks gespart.

## Glucosaminoglykane und Proteoglykane

Der extrazelluläre Raum wird durch lange Polysaccharidfasern erfüllt, welche man allgemein als extrazelluläre Matrix zusammenfaßt. Fasern, welche den Namen Glucosaminoglykane (GAG) tragen, geben den Zellen Halt und ermöglichen gleichzeitig die für den Stoffwechsel wichtige Diffusion. Sie bilden eine klare, viskose, gallertartige Masse, welche in Gelenken als Synovialschmiere eingesetzt wird und dem Glaskörper des Auges seine Konsistenz gibt. Allgemein sind sie Heteropolysaccharide, welche aus einer langen Kette von sich wiederholenden Disacchariden aufgebaut sind. Einer der Monosaccharide ist dabei immer N-Acetylglucosamin oder N-Acetylgalactosamin, der andere eine Uronsäure, häufig Glucuronsäure.

In der Matrix bilden Glucosaminoglykane häufig langgestreckte Fasern, welche an extrazelluläre Proteine gebunden sind und mit ihnen sog. Proteoglykane bilden. In diesen riesigen Aggregaten stellen die Polysaccharide einen Anteil von 95%.

## Glycoproteine

Nebst den extrem langen Ketten der GAGs gibt es auch Verbindungen von Proteinen mit kurzen Oligosacchariden. Glycoproteine kommen sehr häufig in Zellmembranen vor und stellen den größten Teil der in eukaryontischen sezernierten Proteine dar.

Die Verbindung einer oder mehrerer Oligosaccharide mit einem Protein kann verschiedene Gründe haben. Einmal werden Proteine wesentlich wasserlöslicher. Wichtig ist auch, daß die Kohlenhydrate auf die Tertiärstruktur eines Proteins durch ihre Polarität einen großen Einfluß haben und damit auch Strukturinformationen darstellen. Außerdem kann ein Protein durch diese polare Barriere vor Enzymen geschützt werden, welche sonst eine Reaktion des Proteins katalysieren.

Man hat herausgefunden, daß Oligosaccharide, welche an Proteine geheftet werden, ebenfalls eine Signalwirkung haben. So stellen sie in Membranlipiden einen möglichen Erkennungscode dar. Oder sie dienen innerhalb der Zelle als Indikator für den Bestimmungsort des Proteins, wie z.B. die Zellmembran, ein bestimmtes Organell, die Ausschleusung aus der Zelle.

## Glycolipide

Wie Proteine können auch Lipide eine Verbindung mit Oligosacchariden eingehen. Die entstehenden Lipopolysaccharide sind z.B. wichtiger Bestandteil der Zellmembran gram-negativer Bakterien, welche gerade durch dieses Charakteristikum einfach erkannt werden können.

## Lipide

Lipide sind wasserunlösliche aber in organische Lösungsmitteln gut lösliche Stoffe, die in verschiedenen Erscheinungsformen vorkommen. Sie existieren als Fette, Öle, Wachse, Vitamine und Hormone. Außerdem sind sie der größte Nichtproteinbestandteil von Membranen.

## Einteilung der Lipidarten

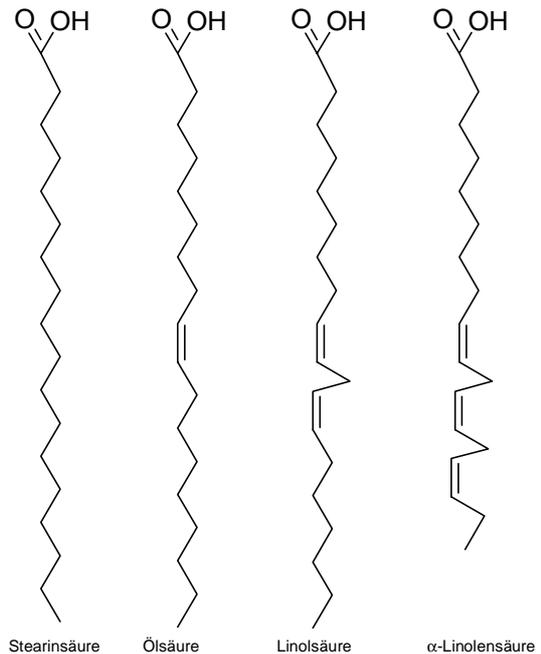
### Fettsäuren

Fettsäuren sind langkettige Carbonsäuren mit langkettigen Kohlenwasserstoffbestandteilen. In der Natur sind sie in der Regel in Lipiden verestert. Normalerweise haben Fettsäuren eine Länge von 16 oder 18 C-Atomen, selten weniger als 14 oder mehr als 20. Außerdem haben sie meist eine gerade Anzahl von C-Atomen, da sie durch eine Polyaddition von C<sub>2</sub>-Resten gebildet werden.

Man unterteilt sie hauptsächlich in eine Gruppe von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren. Ungesättigte Fettsäuren haben in ihrer Kohlenstoffkette eine oder mehrere C=C Doppelbindungen.

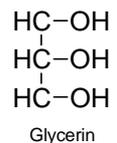
Bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren liegen die Doppelbindungen meist an jedem dritten C-Atom (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Konjugiert (-CH=CH-CH=CH-) sind sie fast nie.

Ihre physikalischen Eigenschaften sind maßgeblich von der Anzahl eben dieser Doppelbindungen abhängig. Gesättigte Fettsäuren haben einen hohen Schmelzpunkt, da sie sich an jedem C-Atom frei drehen können und dann ein Langstreckung anstreben, die die sterischen Kräfte im Innern minimieren. Ungesättigte Fettsäuren hingegen haben durch die Doppelbindungen nicht vollständig die Möglichkeit einer Streckung. Statt dessen bleiben sie relativ ungepackt. Die dadurch verminderten van-der-Waals Kräfte lassen den Schmelzpunkt mit steigender Anzahl der Doppelbindungen sinken. Gleichzeitig erhöht sich aber die Fluidität der Fettsäuren.



### Triacylglycerine

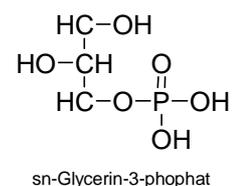
Die meisten in Pflanzen und Tieren vorkommenden Fette und Öle sind ein Gemisch aus Triacylglycerinen bzw. Triglyceriden. Sie sind wasserunlösliche Fettsäuretriester des Glycerins. Triglyceride mit nur einer Art Fettsäure sind nach einer Konvention benannt, nämlich Tri-{Fettsäurename}oyl-glycerin. Bei Stearin lautet er also Tristearoylglycerin. Triglyceride, welche aus mehreren Fettsäurearten zusammengesetzt sind, werden nach Position und Name der einzelnen Fettsäuren benannt.



Triglyceride stellen das Energiereservoir des Körpers dar. Da sie wasserfrei gepackt werden können und eine niedrigere Oxidationsstufe als Kohlenhydrate haben, liefern sie im Vergleich zu hydratisiertem Glycogen das sechsfache an Energie. Im Körper existieren deshalb auch Zellen, sog. Adipocyten oder Fettzellen, die sich auf die wasserfreie Lagerung und die Synthese von Fetten spezialisiert haben. Fettgewebe, eine Ansammlung dieser Zellen, macht bei Männern 21%, bei Frauen 26% des Körpergewichts aus.

### Glycerophospholipide

Glycerophospholipide, bzw. Phosphoglyceride, sind die wichtigsten Lipidbestandteile der Membranen. Sie enthalten sn-Glycerin-3-phosphat und sind an C(1) und C(2) mit Fettsäuren, an C(3) über das Phosphat mit einem Rest X verestert. Phosphoglyceride, die man normalerweise in Membranen findet, sind über das Phosphat mit Derivaten polarer Alkohole verbunden. Dadurch werden zu Amphiphilen. Amphiphile sind Stoffe, zu einem Teil bzw. einer Seite hin polar, zu der anderen Seite hin aber unpolar sind. Dies ist auch der wichtigste Faktor, der Membranen erst ermöglicht.



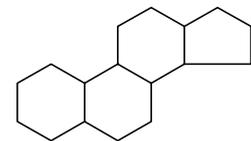
## Sphingolipide

Diese Lipide, ebenfalls ein Hauptbestandteil von Membranen, erhalten ihren Namen durch einen Alkohol, der hier statt Glycerin verwendet wird. Es handelt sich um die C<sub>18</sub>-Alkohole Sphingosin bzw. Dihydrosphingosin, ihre Homologen und ihre N-acetylierten Derivate, die Ceramide. Wichtige Klassen der Sphingolipide sind:

1. **Sphingomyeline:** Sie sind die häufigsten Sphingolipide und kommen sehr häufig in Myelinscheiden vor. Genaugenommen könnten sie als Sphingophospholipide bezeichnet werden, da sie mit einem Phosphocholin oder einem Phosphoethanolamin verknüpft sind.
2. **Cerebroside:** Sie sind die einfachsten Sphingolipide, da ihre Kopfgruppe aus einem einfachen Monosaccharid besteht.
3. **Ganglioside:** Diese Sphingolipide sind die komplexesten, da sie einen Oligosacchariden als Kopfgruppe haben, unter dem mindestens ein Monosaccharid Sialinsäure ist. Diese Lipide stellen mit 6% einen relativ großen Anteil der Hirnlipide. Allem Anschein nach sind sie am Aufbau von Zelloberflächenkennungen beteiligt.

## Cholesterin

Cholesterin, ein Derivat des Cyclopentanperhydrophenanthrens, ist Ausgangssubstanz für viele Steroidhormone. Außerdem ist es ein wichtiger Bestandteil von Plasmamembranen, denen es durch die Starrheit seines Ringsystems eine höhere Viskosität verleiht.



Cyclopentanperhydrophenanthren

## Eigenschaften von Lipidaggregaten

Fette durchmischen sich mit Wasser so gut wie gar nicht. Dies liegt daran, daß ihre langen Kohlenwasserstoffketten unpolar sind und deshalb um sie herum keine Hydrathülle gebildet wird. Vielmehr lagern sich Fette auf der Wasseroberfläche als monomolekulare Schicht auf.

## Micellen

Einkettige Lipide haben einen konischen van-der-Waals Umriß. Ab einer bestimmten Lipidkonzentration (cmc, critical micelle concentration) bilden diese Lipide eine kugelige Struktur, bei der die hydrophoben Ketten zur Innenseite hin gelagert sind. Überschreitet man diese Konzentration werden auch die Kugeln vergrößert. Das wiederum führt zu einer ungünstigeren Ansammlung eines Wasserkerns innerhalb der Kugel. Eine Möglichkeit bestünde nun darin, die Kugel zu einem Diskus abzuflachen. Da aber diese einkettigen Lipide eine konische Form bilden, würde sich in ihren Zwischenräumen weiterhin Wasser ansammeln.

Nun kommen aber die Phosphoglyceride und die Sphingolipide ins Spiel. Diese besitzen einen hydrophilen Kopf und zwei hydrophobe Ketten. Durch diese Form wird ihr van-der-Waals Umriß beinahe rechteckig, so daß sie in den planen Bereichen einer Lipidschicht nahtlos aneinander passen. Diese Form hat die Bildung von Lipiddoppelschichten ermöglicht. Dabei handelt es sich um extrem abgeflachte Micellen, bei denen selbst plane Bereiche ohne Zwischenräume möglich sind. Bei diesen Doppelschichten sind nun die polaren Köpfe der Lipide nach außen gelagert, die unpolaren Ketten nach innen. Es sind diskusförmige Micellen entstanden, die eine beliebige Größe haben können, ohne daß Wasser in ihren Kern gelangt. Genaugenommen sollte man sie als bimolekulare Blattschichten ansehen.

## Liposomen

Gibt man Phospholipide in ein polares Lösungsmittel wie Wasser bilden sie multilamelläre Gebilde, bei denen Lipiddoppelschichten wie Zwiebelhäute angeordnet sind. Durch ein paar Tricks lassen sich daraus Vakuolen bilden, bei denen ein Innenraum durch eine Lipiddoppelschicht von der Umgebung getrennt ist. Diese Liposomen sind schon sehr stabil.

Die Membran dieser Liposomen ist für unpolare Stoffe relativ durchgängig, für polare Stoffe jedoch nicht.

Lediglich Wasser scheint aufgrund seiner geringen Molekülgröße passieren zu können.

Die gebildeten Doppelschichten sind eigentlich noch als zweidimensionale Flüssigkeit anzusehen. Während eine Lateraldiffusion, also eine Diffusion innerhalb einer der beiden Schichten für Lipide ungehindert möglich ist, ist eine Diffusion von einer der beiden Schichten zu der anderen wesentlich langsamer.

Die Fluidität der Einzelnen Schichten wird dadurch erzeugt, daß die Kohlenstoffketten der Fettsäuren verschiedene Konformationen annehmen können. Bei entsprechender Temperatur ist genug Energie vorhanden, um die dabei auch sterisch nicht günstigsten Formen anzunehmen. Diese Konformationsänderungen führen zu einer allgemeinen Beweglichkeit innerhalb der Schichten und damit zu ihrer Fluidität. Sinkt die Temperatur jedoch unterhalb einen kritischen Bereich, ist das nicht mehr möglich. Dann nehmen alle Kohlenstoffketten die energetisch günstigsten Form ein. Die Membran wird fester, gallertartiger. Cholesterin hat, in eine Doppellipidschicht eingebaut, unterschiedliche Einflüsse. Zunächst macht es die Membran fester, da seine Ringstrukturen eine Konformationsänderung fast nicht erlauben. Gleichzeitig hindert es auch benachbarte Fettsäureketten an einer umfangreichen Rotation. Andererseits hat Cholesterin aber auch einen Einfluß auf die kritische Temperatur, bei der die Membran allgemein gelartiger wird. Zunächst wird diese Temperatur von Cholesterin gesenkt. In hohen Konzentrationen verhindert Cholesterin sogar die Kristallisierung der Membran, da es sich zwischen die Fettsäureketten drängt und damit eine einheitliche Ausrichtung verhindert. Es ist also auch ein "Weichmacher" der Membranen.

## Biologische Membranen

Nur kurz zu biologischen Membranen. Wenngleich die eigentliche Membran von Lipiden gebildet wird, so findet man auch viele weitere, notwendige Bestandteile, durch die erst eine Membran ihre eigentlichen Aufgaben übernehmen kann. In Membranen eingebaute oder daran angehängte Proteine dienen der Zellkennung, als Carrier bzw. allgemeine Kommunikationsporte. Außerdem werden Zellverbindungen und Zellhaften durch Transmembranale Proteine vermittelt. Auch Zuckerderivate findet man in Membranen, die ebenfalls der Zellkennung dienen und weitere Aufgaben besitzen.

## **Lipide mit spezifischer biologischer Aktivität**

Neben der großen Zahl von Speicherlipiden und Membranlipiden gibt es noch eine, von ihrer Masse her eher unscheinbare, Menge an Lipiden, die eine biologisch lebensnotwendige Bedeutung haben. Dazu zählen Steroide, alle aus dem Cholesterin typischen Ringgerüst aufgebaut, und die Isoprenoide. Isoprenoide sind Lipide, deren veresterter Alkohol Isopren ist. Zu dieser Gruppe gehören die Vitamine A, D, E und K.

## Eicosanoide

Diese Gruppe von Lipiden hat ihren Namen und Ursprung von der mehrfach ungesättigten C<sub>20</sub>-Fettsäure Arachidonsäure. Von ihr leiten sich die Prostaglandine, die Thromboxane und die Leukotriene ab.

Prostaglandine haben ihren Namen nach ihrem ersten Fundort, der Prostata, erhalten. Sie sind eine Reihe von Stoffen, die hormonartige Auswirkung auf verschiedene Gewebe haben. Die erhalten sie durch die Regulation von cAMP in den Zielgeweben, welches sehr oft als intrazellulärer Botenstoff (solche vermittelnden Botenstoffe werden auch als "second messenger" bezeichnet) wirkt.

Thromboxane spielen eine Rolle bei der Blutgerinnung.

Leukotriene, wie der Name schon sagt erstmals in Leucocyten gefunden, haben einen Einfluß auf die Kontraktion der glatten Muskulatur der Lunge. Bei einer Überproduktion rufen sie Asthmaanfälle hervor. Ebenfalls bewirken sie die Symptome bei einem anaphylaktischen Schock.

## Vitamine

Bei der Untersuchung von Vitaminen fand man schnell heraus, daß es eine fettlösliche und eine wasserlösliche Gruppe von Vitamine gibt. Die fettlöslichen Vitamine, namentlich die Gruppen A, D, E, und K, sind alle Abkömmlinge des Isoprens.

**Vitamin A** ist ein für das Sehen unentbehrlicher Farbstoff. Mangelercheinungen sind trockene Haut, trockene Augen, trockene Schleimhäute und Nachtblindheit.

**Vitamin D** ist ein Abkömmling des Cholesterins und Vorstufe eines Hormons, das die Aufnahme von Calcium im Darm und die Freisetzung und Ablagerung von Calcium und Phosphat in den Knochen reguliert.

**Vitamin E** ist der Sammelname für eine Gruppe von Lipiden, den sog. Tocopherolen. Diese Vitamine verhindern eine unkontrollierte Oxidation ungesättigter Fettsäuren. Sie werden auch kommerziell als Antioxidantien eingesetzt.

**Vitamin K** ist ein Cofaktor bei der Blutgerinnung.

## Nucleotide

Was sind Nucleotide? Nucleotide sind weit verbreitete Substanzen mit vielen Aufgaben. Zunächst einmal sind sie integraler Bestandteil der Nucleinsäuren, also DNA und RNA, oder vielmehr deren Kettenglieder. Außerdem sind sie die kurzlebigen Energieträger des Körpers in Form ihrer Triphosphate, allen voran ATP. Zuletzt sind sie auch Regulatoren des Stoffwechsels, entweder direkt in Triphosphat Form oder als Vermittler in Form des cAMP und cGMP. Nicht zu vergessen, daß sie ebenfalls in viele Coenzyme, wie NAD<sup>+</sup>, FAD, Coenzym A usw. eingebaut sind.

### Die chemische Struktur der Nucleotide

Nucleotide sind Phosphatester von Pentosen, bei denen eine Stickstoffbase, ein Derivat von Purin oder Pyrimidin, mit dem C(1) des Zuckers verbunden ist. Die Nucleoside sind selbiges ohne Phosphatgruppe. In Ribonucleotiden ist die Pentose Ribose, in Desoxyribonucleotiden die Pentose 2'-Desoxy-D-Ribose. In allen natürlich vorkommenden Nucleotiden ist die Bindung zwischen Pentose und Stickstoffbase  $\beta$ -ständig, liegt also auf der gleichen Seite wie C(4) und C(5).

Im physiologischen PH Bereich sind die Nucleotidphosphatgruppen doppelt ionisiert, also mäßig starke Säuren.



| Formeln der Basen | Base, X=H            | Nucleosid, X=(d)Ribose       | Nucleotid, X=(d)Ribose Phosphat                           |
|-------------------|----------------------|------------------------------|---|
|                   | Adenin<br>Ade<br>A   | Adenosin<br>Ado<br>A         | Adenylsäure<br>Adenosinmonophosphat<br>AMP                |
|                   | Guanin<br>Gua<br>G   | Guanosin<br>Guo<br>G         | Guanylsäure<br>Guanosinmonophosphat<br>GMP                |
|                   | Cytosin<br>Cyt<br>C  | Cytidin<br>Cyd<br>C          | Cytidylsäure<br>Cytosinmonophosphat<br>CMP                |
|                   | Uracil<br>Ura<br>U   | Uridin<br>Urd<br>U           | Uridylsäure<br>Uridinmonophosphat<br>UMP                  |
|                   | Thymidin<br>Thy<br>T | Desoxythymidin<br>dThd<br>dT | Desoxythymidylsäure<br>Desoxythymidinmonophosphat<br>dTMP |

Uracil kommt nur in der RNA vor, Thymidin hauptsächlich in der DNA.

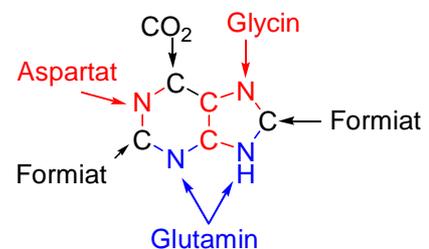
### Synthese von Purinribonucleotiden

Purinbasierte Nucleotide werden aus Inosinmonophosphat (IMP) gebildet. Zunächst einmal beschäftigen wir uns aber ganz allgemein mit der Herkunft der einzelnen Atome der Purinringe.

N(1) der Purine stammt aus einer Aminogruppe des Aspartat, C(2) und C(8) haben ihren Ursprung in Formiat, N(3) und N(9) aus der Aminogruppe des Glutamin, C(4) C(5) und N(7) aus Glycin, C(6) aus CO<sub>2</sub>. Allem Anschein nach wird Glycin ganz eingebaut.

Allerdings wird die Base Hypoxanthin, die an Ribose-5-phosphat hängt, nicht frei gebildet, sondern direkt in Teilen am Zucker synthetisiert. Es entsteht IMP also **nicht** durch Addition der Base. Der Weg von Ribose-5-phosphat zu IMP geht über 11 Stufen. Stark verkürzt sind sie:

1. Aktivierung von R5P, einem Zwischenprodukt des Pentosephosphat-Cyclus, mit ATP. Es entsteht 5-Phosphoribosyl- $\alpha$ -pyrophosphat (PRPP).
2. Einbau des Purinatoms N(9) aus Glutamat unter Abspaltung des Pyrophosphats
3. Einbau der Purinatome C(4), C(5) und N(7) mittels Komplettinbaus von Glycin
4. Einbau des Purinatoms C(8) aus Formiat



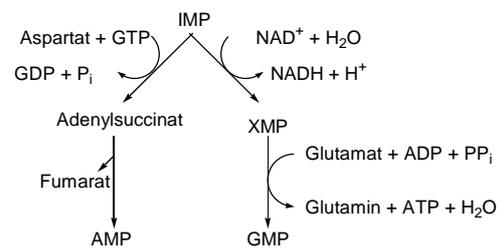
5. Einbau des Purinatoms N(3) aus Glutamin unter erneutem ATP-Verbrauch
6. Bildung des Imidazolringes unter ATP-Verbrauch
7. Einbau von C(6) aus CO<sub>2</sub>
8. Einbau von N(1) aus Aspartat unter ATP-Verbrauch
9. Eliminierung von Fumarat
10. Einbau C(2) aus Formiat (bzw. THF, dazu bei den AS)
11. Cyclisierung von IMP

Die weitere Reaktion von IMP zu AMP und GMP

### Synthese von AMP und GMP aus IMP

AMP entsteht aus IMP, indem dessen 6-Ketogruppe in zwei Schritten durch eine Aminogruppe ersetzt wird. In der ersten Reaktion, angetrieben durch Hydrolyse von GTP zu GDP + P<sub>i</sub>, wird die Aminogruppe des Aspartats mit IMP zu Adenylsuccinat verknüpft. Dann eliminiert Adenylsuccinat-Lyase Fumarat und bildet so AMP.

GMP wird ebenfalls in zwei Schritten aus IMP synthetisiert, indem zunächst IMP zu Xanthosinmonophosphat (XMP) dehydriert wird. Dabei wird NAD<sup>+</sup> zu NADH + H<sup>+</sup> reduziert. XMP wird zu GMP umgewandelt, indem der Amidstickstoff von Glutamin auf die 2-Ketogruppe übertragen wird. Dabei wird ATP zu AMP + PP<sub>i</sub> hydrolysiert.



### Weiterbildung zu Triphosphaten

Die entstandenen Monophosphaten werden zunächst zu Diphosphaten umgewandelt. Dies geschieht durch eine Übertragung eines Phosphatrestes von einem Triphosphat auf das Monophosphat, durch die zwei Diphosphate entstehen. Bei AMP macht dies die schon erwähnte Adenylyl-Kinase.



Nucleosiddiphosphate werden dann durch die unspezifische Nucleosiddiphosphat-Kinase in die entsprechenden Triphosphate umgewandelt.



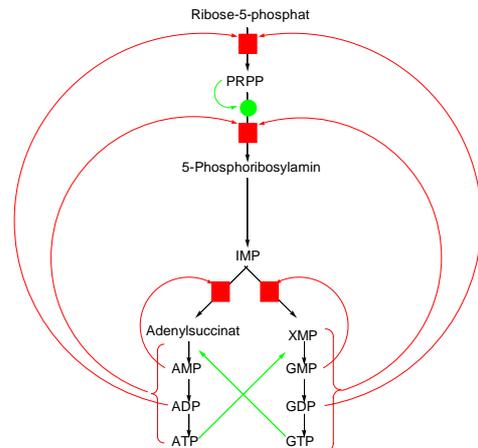
Diese Reaktion arbeitet nahe am Gleichgewicht, so daß die Reaktionsrichtung vor allem durch die Substratkonzentrationen bestimmt wird.

## Regulation der Purinnucleotid Synthese

Die Regulation der Purinnucleotid Synthese wird grundsätzlich an zwei Punkten betrieben.

Die erste Stelle liegt bei der Bildung von IMP, genau genommen bei Reaktion 1 & 2. Die beteiligten Enzyme werden einerseits durch die letzten Nucleosidphosphate (AMP, ADP und ATP, bzw. GMP, GDP und GTP) gehemmt, andererseits durch die direkten Produkte, hier PRPP aktiviert.

Die zweite Regulationsstelle liegt bei der verzweigten Bildung von GMP und AMP aus IMP. Einerseits werden die entsprechenden Enzyme durch ihre Produkte gehemmt, andererseits durch die Produkte des Alternativweges aktiviert. Insgesamt führt die Regulation an der zweiten Stelle zu einer gleichmäßigen Bildung von GMP und AMP.

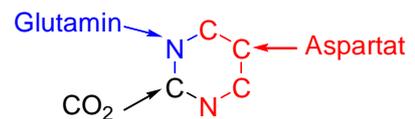


## Synthese von Pyrimidinribonucleotiden

Die Pyrimidinsynthese ist einfacher. Die Atome N(1), C(4) und C(5) scheinen aus Aspartat zu stammen, C(2) aus  $\text{HCO}_3^-$ , N(3) aus Glutamin.

Die Synthese der Pyrimidinausgangsform, des Uridinmonophosphat (UMP) ist anders als die des IMP. Hier wird erst Pyrimidinring gebildet, dann erst wird er an R5P angehängt. Die Reaktion läuft dabei in sechs Schritten ab:

1. Synthese von Carbamoylphosphat unter Verbrauch von 2 ATP.
2. Synthese von Carbamoylaspartat
3. Ringschluß zu Dihydroorat
4. Oxidation von Dihydroorat
5. Erwerb des Ribosephosphat Teils. Hier reagiert Orat mit PRPP zu OMP
6. Decarboxylierung unter UMP-Bildung.



## Synthese von UTP und CTP

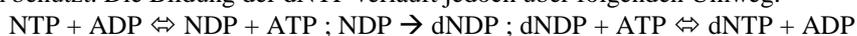
Die Synthese von UTP aus UMP verläuft analog zu der der Purinnucleotide. Danach kann die CTP-Synthase UTP zu CTP durch Aminierung umwandeln.

## Regulation der Pyrimidinnucleotid Synthese

Bei Tieren wird vor allem der erste Schritt der UMP Bildung reguliert. UDP, UTP und CTP hemmen diesen Schritt, während ATP und PRPP ihn aktivieren. Außerdem existiert eine leichte negative Rückkopplung durch UMP bei der Decarboxylierung von OMP zu UMP.

## Bildung von Desoxyribonucleotiden

Desoxyribonucleotide werden nicht neu gebildet, sondern aus Ribonucleotiden umgewandelt. Dies geschieht durch Reduktion an C(2) der Ribose. Die Enzyme, die diese Reaktion katalysieren, tragen den Sammelnamen Ribonucleotid-Reduktasen. Tiere besitzen von drei bekannten Typen eine Form, die Nihthäm-Fe(III) im aktiven Zentrum benutzt. Die Bildung der dNTP verläuft jedoch über folgenden Umweg:



## Regulation der Desoxyribonucleotid Synthese

Die Regulation hier wirkt über ein komplexes Rückkopplungssystem, welches dafür sorgt, daß alle dNTP in gleicher Konzentration vorhanden sind. Dabei wirken vor allem die dNTP negativ auf die Reduktion der entsprechenden NTP.

## Besonderheit des Thymins

Die Bildung von Thymin weist eine Besonderheit auf. Es wird zwar aus dUMP durch Methylierung hergestellt, jedoch wird dUMP aus dUTP hydrolysiert, also:



Dieser Prozeß wird deshalb so aufwendig gestaltet, da Zellen die dUTP Konzentration möglichst gering halten müssen, um den Einbau von dUTP statt dTTP in die DANN zu vermeiden.

Die Methylierung von dUMP besorgt die Thymidilat-Synthase, der  $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -Methylen-THF als Methyl-Donor dient. Dabei entstehen dTMP und Dihydrofolat (DHF). Zu THF und DHF mehr beim AS Stoffwechsel.

## Nucleotidabbau

Nucleinsäuren aus der Nahrung werden im Duodenum zu Nucleotidbausteinen zerlegt. Die Nucleotide werden erst weiter zu Nucleosiden hydrolysiert, bevor sie durch die Darmwand aufgenommen werden können. Alternativ werden sie von Nucleosidasen zu Base + Ribose oder von Nucleosid-Phosphorylasen zu Base + Ribose-1-phosphat zerlegt. Allerdings werden mit der Nahrung aufgenommene Nucleinsäuren mehrheitlich wieder ausgeschieden.

## Purine

Der Abbau der Purine führt in der Regel in die Bildung von Harnsäure. Eine dieser Reaktionen, katalysiert von Purinnucleotid-Phosphorylase (PNP), führt außerdem zur Bildung von Ribose-1-phosphat, welches dann durch Phosphoribomutase zu R5P isomerisiert wird.

Adenosin und dAdenosin werden nicht durch PNP abgebaut. Statt dessen sie durch Adenosin-Desaminase und AMP-Desaminase zu den entsprechenden Inosin-Derivaten desaminiert, welche später leichter abgebaut werden können. Ein Mangel an Adenosin-Desaminase führt zu einem schweren Immundefekt durch absterben und fehlende Nachbildung von Lymphocyten. Dies beruht auf der hohen dATP Konzentration, die die Bildung anderer dNTP hemmt und damit die DNA Bildung verhindert.

Es existiert ein sog. Purinnucleotid-Cyclus, der die Desaminierung von AMP zu IMP, danach die Bildung von Adenylsuccinat und abschließend die Freisetzung von Fumarat beschreibt. Dieser Cyclus ist für den Skelettmuskel wichtig, der damit die Geschwindigkeit des Citrat-Cyclus beschleunigt.

Harnsäure ist letzten Endes das Ausscheidungsprodukt des Purinabbaus. Sie ist eine wasserunlösliche Alternative zu Harnstoff, die praktisch wasserfrei in kristalliner Form ausgeschieden wird. Wird auf irgendeine Weise mehr Harnsäure produziert, als ausgeschieden werden kann, dann führt dies zu Ablagerungen in Gelenken, die als Gicht bekannt sind und zur Bildung von Nierensteinen.

## Pyrimidine

Pyrimidine werden ähnlich wie Purine desaminiert, dephosphoryliert und glycosidisch gespalten. Anders als Purine werden sie jedoch danach oxidiert, so daß am Ende  $\beta$ -Alanin und  $\beta$ -Aminoisobutyrat, zwei AS, entstehen, die dann weiter zu Malonyl-CoA metabolisiert werden.

## DNA & RNA

Eigentlich ist dieses Thema extrem komplex und für Biochemiker sicherlich sehr interessant. Da aber in GK1 orientierten Klausuren nur relative Grundzüge gefragt werden, lasse ich es bei einer Zusammenfassung bewenden. Für weitergehende Informationen ist entweder ein Buch der Biologie, oder eventuell ein Buch der Biochemie zu empfehlen.

Nucleinsäuren sind lineare Nucleotid Polymere, die als RNA Ribonucleotide und als DNA Desoxyribonucleotide enthalten. Sie sind durch  $3' \rightarrow 5'$ -Phosphodiesterbindungen verknüpft. In doppelhelicalen DNAs gilt, daß gegenläufige Stränge bei einer Bindung jeweils die Komplementäre A=T und G=C aufweisen. RNA, nicht aber DNA, ist anfällig gegen basenkatalysierte Hydrolyse.

Wegen der gegenläufigen, komplementären Struktur der Nucleotide in beiden Strängen der Doppelhelix, bezeichnet man DNA als antiparallel aufgebaut.

DNA wird semikonservativ repliziert. Das bedeutet, daß bei der Transkription die alte Doppelhelix aufgeteilt wird und dann zu den alten Einzelsträngen jeweils komplementäre neue Stränge gebildet werden. So erhält man zwei Doppelhelices, die zur einen Hälfte neu synthetisiert wurden, zur anderen Hälfte schon vorhanden waren. Messenger-RNA (mRNA) überbringt den Ribosomen die genetischen Informationen für die Proteinsynthese. Transfer-RNA (tRNA) und ribosomale DNA sind ebenfalls an der Proteinbiosynthese beteiligt. RNA kann eine komplizierte Struktur haben, bei der häufig Einzelstränge zu Haarnadeln, doppelsträngigen Bereichen und komplexen Schleifen gefaltet sind...

## **Stoffwechsel**

### **Stoffwechsel im Allgemeinen**

#### **Stoffwechselwege**

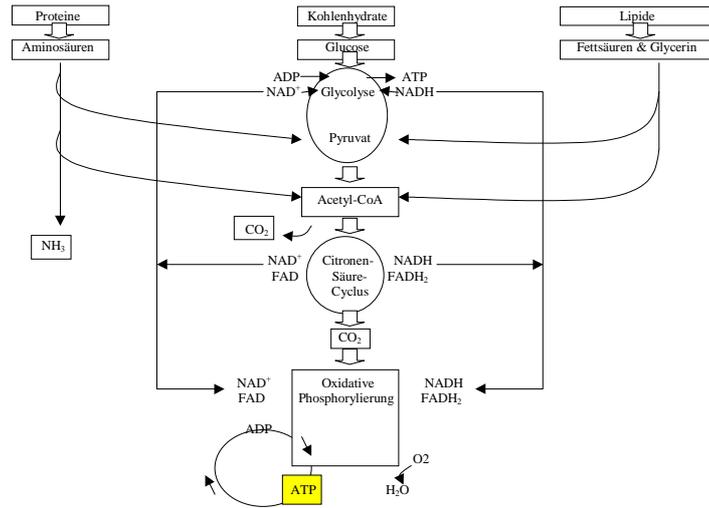
Im menschlichen Körper laufen die Stoffwechselwege über ein komplexes Netz enzymatischer Reaktionen, welche jeweils spezifische Produkte erbringen. Zunächst läßt sich der Stoffwechsel aber in zwei große Bereiche aufteilen. Es gibt aufbauende Wege (Anabolismus) und abbauende Wege (Katabolismus). Das bedeutet, der Anabolismus katalysiert endergonische, aufbauende Reaktionen, welche zu komplexeren Stoffwechselprodukten führen, während der Katabolismus exergonisch wirkt und einfachere, kleinere Produkte hervorbringt. Zu beachten ist hierbei, daß viele katabolische Reaktionen auf ein Zwischenprodukt zu arbeiten. Dieses kann dann einen einheitlichen Weg des Stoffwechsels einschlagen. Auf diesem Weg kann man die genetische Codierung von Stoffwechselwegen verkürzen, wie auch einen einheitlichen Regulationsmechanismus schaffen. Diese wenigen Stoffwechselzwischenprodukte dienen dann auch wieder dem Aufbau vieler Produkte des Anabolismus.

Ganz allgemein gibt es vier Hauptcharakteristika des Stoffwechsels, die man behalten sollte:

1. Stoffwechselwege sind irreversibel. Abbauende Wege laufen so stark exergonisch ab, so daß der Körper diese Energie für einen möglichen Rückweg mit dem gleichen Reaktionsmechanismus nicht aufbringen kann. Aus diesem Grund existieren immer nur andere Mechanismen als Rückreaktion.
2. Jede Stoffwechselkette hat einen ersten, bestimmenden Schritt. Ist dieser Initialschritt vollzogen, folgen in der Regel die weiteren Schritte gemäß dem Reaktionsgleichgewicht.
3. Stoffwechselwege werden in der Regel in der ersten Reaktion reguliert. Läuft also ein Weg über sehr viele Reaktionen ab, kann man davon ausgehen, daß der schrittgebende Mechanismus an einer der ersten Reaktionen wirkt bzw. reguliert.
4. Die Orte der Stoffwechselprozesse sind im eukaryontischen Körper festgelegt. Damit ist gemeint, daß es bestimmte Orte gibt, an denen bestimmte Reaktionen stattfinden. An anderen Orten werden aber oftmals die Produkte dieser Reaktionen benötigt. Aus diesem Grund hat sich die Natur Transportmittel ausgedacht, welche Metabolite von einem Ort zu einem anderen befördern.

#### **Relevante Stoffwechselwege**

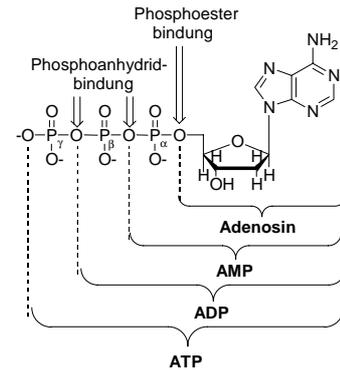
Da das komplette Wissen aller Stoffwechselvorgänge einer Zelle zu viel für die Vorbereitung auf eine Biochemieklausur der Vorklinik darstellt, lassen sich die wichtigen Vorgänge wie folgt reduzieren:



## Phosphatverbindungen

Wie die vorige Zeichnung zeigte, enden die wichtigsten katabolischen Wege des Stoffwechsels in der Oxidativen Phosphorylierung. Es wird ATP aus ADP gebildet. Nun fragt man sich aber, wieso wird ATP gerade gebildet, und wieso ist es ein so energiereicher Stoff?

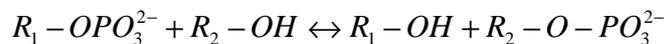
Kümmern wir uns zunächst um den Aufbau des ATPs. ATP ist eine Abkürzung für Adenosin-Tri-Phosphat, also handelt es sich um das Nucleosid Adenosin und drei Phosphatreste. Der erste Rest ist an das Nucleotid mittels einer Phosphoesterbindung gebunden, die beiden anderen durch eine Phosphoanhydridbindung.



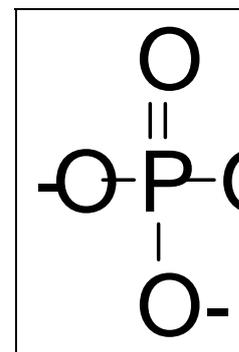
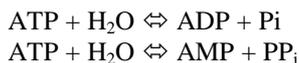
### Phosphorylgruppenübertragung

Diese Reaktionen sind für den Organismus von überragender Bedeutung, da währenddessen genug Energie frei wird, um sonst zu endergonische Prozesse antreiben zu können.

Der Reaktionsablauf allgemein hat die Formel:



Die wichtigsten Reaktionen dieser Art sind die von ATP:



P<sub>i</sub> ist die Abkürzung für Orthophosphat, PP<sub>i</sub> die Abkürzung für Pyrophosphat.

Die Regeneration des ATP erfolgt umgekehrt über noch stärker exergonische Stoffwechselprozesse.

Der Nutzen solcher Phosphorylgruppenübertragungen besteht darin, daß man damit einem Molekül eine große Menge freier Enthalpie für weitere Reaktionen verschafft, während diese Gruppen jedoch relativ stabil gegenüber einer Hydrolyse sind.

### Was sind denn eigentlich energiereiche Verbindungen?

Bindungen, deren hydrolytische Spaltung stark exergonisch ist, werden im allgemeinen als "energiereich" bezeichnet. Dies darf aber nicht mit der innewohnenden sog. Bindungsenergie verwechselt werden. Solche Verbindungen werden auch mittels einer Schlangenlinie gekennzeichnet, wie z.B. beim ATP: AR-P~P~P. Beim ATP sind also die beiden letzten Phosphorylgruppen sehr "energiereich" gebunden.

Aber warum sind denn nun die beiden Anhydridbindungen energiereicher als die Esterbindung? Der Grund dafür liegt in der Resonanzstabilisierung. In den Anhydridbindungen bestehen von den Phosphorylgruppen aus starke elektronenziehende Kräfte, die auf den Brückensauerstoff wirken. Bei der Hydrolyse der Bindung verschwindet diese Konkurrenz. Außerdem stoßen sich die geladenen Gruppen der Phosphoanhydride gegenseitig ab, was eine weitere Spannung auf die Bindung zwischen ihnen bewirkt. Auch diese verschwinden bei einer hydrolytischen Spaltung.

ATP hat einen wichtigen Vorteil gegenüber Verbindungen mit anderen Säureanhydriden, da Phosphoanhydridbindungen bei einer normalen Hydrolyse eine hohe Aktivierungsenergie benötigen, welche jedoch bei enzymatischer Hydrolyse minimiert wird. Aus diesem Grund ist ATP unter physiologischen Bedingungen sehr stabil, in enzymatischen Reaktionen aber ein schnell verfügbarer Energielieferant.

### Andere energiereiche Verbindungen

Neben ATP existieren im Organismus weitere energiereiche Verbindungen, nach ihrer freien Standardenthalpie sortiert, aufgezählt. Wie man erkennt, gibt es Moleküle, deren freie Enthalpie wesentlich niedriger ist, kommen weitere, destabilisierende Merkmale zur Wirkung.

### Die Rolle des ATP

ATP fungiert mit seinem mittelgroßen Übertragungspotential als Phosphoryldonoren und energieärmeren Phosphorylakzeptoren

| Verbindung                    | $\frac{\Delta G^{\circ\prime}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ |
|-------------------------------|---|
| Phosphoenolpyruvat            | -61,9   |
| 1,3-Bisphosphoglycerat        | -49,4   |
| Acetylphosphat                | -43,1   |
| Phosphocreatin                | -43,1   |
| PP <sub>i</sub>               | -33,5   |
| ATP (→AMP + PP <sub>i</sub> ) | -32,2   |
| ATP (→ADP + P <sub>i</sub> )  | -30,5   |
| Glucose-1-phosphat            | -20,9   |
| Fructose-6-phosphat           | -13,8   |
| Glucose-6-phosphat            | -13,8   |
| Glycerin-3-phosphat           | -9,2  |

von ATP übernimmt eine bestimmte Enzymklasse, die Kinasen. Diese Enzyme sind in der Regel wenig substratspezifisch. Zum Beispiel katalysiert die Hexokinase ganz allgemein eine Gruppenübertragung von ATP auf eine beliebige Hexose.

Im allgemeinen benutzt die Natur diese stark exergonen Gruppenübertragungen, um damit die Energie für eine endergone Reaktion zu liefern. Dazu werden über ein Enzym diese beiden Reaktionen gekoppelt, was von sich aus nicht der Fall wäre.

### Verbrauch des ATP

ATP wird in seiner Funktion als universeller Energieträger auf verschiedene Weise verbraucht:

1. **Im frühen Stadium des Nährstoffabbaus:** In den ersten Abschnitten der Glycolyse wird ATP gespalten, um damit die Energie für die Phosphorylierung von Glucose-6-phosphat und Fructose-1,6-bisphosphat, zwei energieärmere Verbindungen, zu gewinnen.
2. **Umwandlung verschiedener Nucleosidtriphosphate:** Neben ATP existieren weitere Verbindungen von Nucleosidtriphosphaten, wie CTP, GTP, UTP, die insgesamt die Abkürzung NTP tragen. Sie werden in manchen Stoffwechselprozessen statt ATP verwendet, haben aber eine praktisch gleiche freie Standardenthalpie.
3. **Physiologische Prozesse:** Auch nicht direkt abbauende Prozesse, wie zum Beispiel die Muskelkontraktion, benötigen Energie.
4. **Zusätzliche Spaltung:** Manche stark endergonische Prozesse benötigen mehr Energie, als die Hydrolyse von ATP zu ADP + P<sub>i</sub> bieten kann. Dann wird ATP zu AMP + PP<sub>i</sub> gespalten, was in etwa die gleiche Energie liefert. Zusätzlich wird aber PP<sub>i</sub> zu zwei Molekülen P<sub>i</sub> durch das Enzym Anorganische Pyrophosphatase gespalten, wodurch nochmals ungefähr die gleiche Energie frei wird. Ein Beispiel hierfür ist der erste Schritt der Fettsäureoxidation.

### Bildung von ATP

Verbrauchtes ATP wird über drei Wege wieder zurückgebildet. Es handelt sich um die Prozesse der Substratkettenphosphorylierung, der oxidativen Phosphorylierung und die Adenylylkinase-Reaktion.

1. **Substratkettenphosphorylierung:** Bei dieser Reaktion wird eine Phosphorylgruppe von einer energiereicheren Verbindung, wie Phosphoenolpyruvat, auf ADP übertragen.
2. **Oxidative Phosphorylierung:** Der oxidative Stoffwechsel bewirkt den Aufbau eines Protonengradienten über eine Membran. Bei einem Ausgleich dieses Gradienten durch die Membran wird Energie frei, die in der Bindung von P<sub>i</sub> an ADP gespeichert wird.
3. **Adenylylkinase-Reaktion:** Da in manchen Reaktionen statt ADP AMP gebildet wird, muß erst eine Zwischenreaktion stattfinden, damit aus AMP ADP wird, daß wiederum zum ATP phosphoryliert wird. In der Adenylylkinase-Reaktion wird aus AMP ADP gebildet unter gleichzeitiger Spaltung von ATP:



Das Enzym, welches diese Reaktion katalysiert, heißt **Adenylylkinase**.

### Aminosäurestoffwechsel

Aminosäuren sind wichtige Stoffwechselbestandteile. Sie dienen dem Aufbau von Proteinen, aber auch der Kohlenhydrate, Fettsäuren und Ketokörper. AS, die mit der Nahrung überschüssig aufgenommen werden, werden weder ausgeschieden, noch gespeichert. Statt dessen durchlaufen sie einen spezifischen Stoffwechselkreislauf, in dem sie weiter verarbeitet werden.

Wichtig ist die Unterscheidung der AS in essentielle und nicht essentielle AS. Während nicht essentielle AS durch Stoffwechselvorgänge gebildet werden können, müssen essentielle AS mit der Nahrung aufgenommen werden.

Wichtig an der weiteren Beschreibung des Aminosäurestoffwechsels ist eine grobe Einteilung in drei Arbeitsschritte:

1. **Desaminierung:** Hierbei werden die Aminogruppen der AS abgespalten und entweder zu Ammoniak weiterverarbeitet oder in die Aminogruppe des Aspartats umgewandelt.
2. Nun erfolgt der Einbau des Stickstoffs aus Ammoniak und Aspartat in den Harnstoff zwecks Ausscheidung.
3. Die verbleibenden Reste der ehemaligen Aminosäuren werden weiterverarbeitet (Abbau des Kohlenstoffgerüsts,...), um als Zwischenprodukte dem weiteren Stoffwechsel zugeführt zu werden.

## Desaminierung

Die wichtigste Methode, die Aminogruppe von einer AS zu trennen, laufen über den Mechanismus der Transaminierung. Hierbei wird zunächst die Aminogruppe der AS auf  $\alpha$ -Ketoglutarat übertragen, wodurch eine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure und Glutamat entstehen. Dieser Vorgang wird durch Enzyme, die sog. Transaminasen katalysiert. Danach erfolgt entweder eine zweite Transaminierung des Glutamats mit Oxalacetat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat und Aspartat, oder eine oxidative Desaminierung des Glutamats. Auf jeden Fall steht  $\alpha$ -Ketoglutarat wieder dem Transaminierungsprozess zu Verfügung.

In Gleichungen sieht das ganze wie folgt aus:

1. Aminosäure +  $\alpha$ -Ketoglutarat  $\rightleftharpoons$   $\alpha$ -Ketocarbonsäure + Glutamat
2. A) Glutamat + Oxalacetat  $\rightleftharpoons$   $\alpha$ -Ketoglutarat + Aspartat oder  
 B) Glutamat +  $\text{NAD(P)}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$   $\alpha$ -Ketoglutarat +  $\text{NH}_3$  +  $\text{NAD(P)H}$

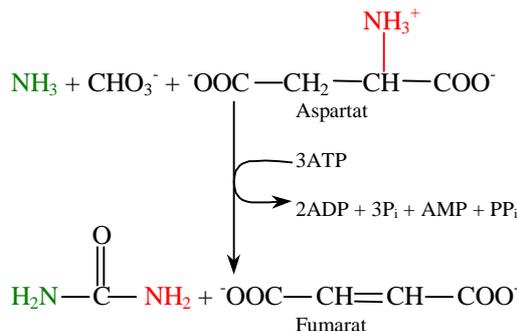
Die oxidative Desaminierung des Glutamats wird durch die Glutamat-Dehydrogenase katalysiert.

Ausnahme der eben beschriebenen zweiten Transaminierungsreaktion stellt die Transaminierung im Muskelgewebe dar. Dort wird statt des Oxalacetats Pyruvat verwendet. Das dabei entstehende Alanin gelangt über den Blutkreislauf in die Leber und wird dort wieder zu Pyruvat transaminiert. Pyruvat wiederum wird in der Leber zur Gluconeogenese genutzt, wodurch es wieder, in Form der Glucose, zum Muskel zurück gelangt. Im Muskel wird die Glucose zu Pyruvat abgebaut, wodurch es der Transaminierung wieder zur Verfügung steht. Dieser Kreislauf hat den Titel **Glucose-Alanin-Cyclus**, der dem Transport des Stickstoffs zur Leber und letztlich der Ausscheidung über den Harnstoffzyklus dient.

Einen weiteren Desaminierungsmechanismus stellt die direkte Desaminierung der Aminosäuren durch zwei unspezifische Enzyme, die L-Aminosäure-Oxidase und die D-Aminosäure-Oxidase, dar. Dabei entstehen wieder eine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure und Ammoniak.

## Harnstoffzyklus

Da Ammoniak als Stoffwechselzwischenprodukt stark toxisch ist haben landlebende Säugetiere einen Mechanismus entwickelt, diesen über ein wenig toxisches Produkt, den Harnstoff, auszuscheiden. Eine Verbindung zweier Ammoniakabkömmlinge über eine Kohlenstoffbrücke dar. Die Synthese erfolgt in der Leber. Er wird dann in den Blutstrom abgegeben und über die Nieren im Urin ausgeschieden. Die Reaktion des Harnstoffzyklus sieht dahingehend aus, daß ein Stickstoffatom aus Ammoniak und eines aus Aspartat stammt. Der benötigte Kohlenstoff stammt aus dem Molekül  $\text{HCO}_3^-$ . Damit ergibt sich folgender Zusammenhang:



Der Harnstoffzyklus verläuft in fünf Einzelreaktionen, die in den folgenden Abschnitten besprochen werden. Im Anschluß daran erfolgt eine Gesamtgrafik des Zyklus.

Die Reaktionen 1 & 2 finden in den Mitochondrien statt, die Reaktionen 3, 4 & 5 im Cytosol.

### Reaktion 1: Carbamoylphosphat-Synthetase (CPS)

In der ersten Reaktion, die noch nicht dem eigentlichen Harnstoffzyklus angehört, werden  $\text{NH}_3$  und  $\text{HCO}_3^-$  zu Carbamoylphosphat, unter Hydrolyse zweier ATP, verbunden.

Diese Reaktion ist praktisch irreversibel und stellt damit den Schrittmacher des gesamten Zyklus dar. Zudem kann die Carbamoylphosphat-Synthetase allosterisch durch N-Acetylglutamat gehemmt werden.

Die hier stattfindenden Teilreaktionen sind kurz erklärt:

1. Reaktion von ATP und  $\text{HCO}_3^-$  zu Carbonylphosphat und ADP.
2. Ersatz des Phosphatrestes durch Ammoniak, wodurch aus Carbonylphosphat Carbamat wird.
3. Phosphorylierung des Carbamats durch ein zweites ATP zu Carbamoylphosphat.

**Reaktion 2: Ornithin-Transcarbamoylase**

Nun wird die Carbamoyl-Gruppe vom Carbamoylphosphat auf Ornithin übertragen, wodurch Citrullin entsteht.

**Reaktion 3: Argininsuccinat-Synthetase**

In der dritten Reaktion wird an den Carbamoylrest die zweite Aminogruppe angehängt. Teilreaktionen:

1. Bindung von ATP an den Carbamoyl-Sauerstoff (Ureido-Sauerstoff) unter Abspaltung zweier Phosphatreste.
2. Verdrängung des Sauerstoff-AMP Komplexes vom Kohlenstoffatom durch die Amino-Gruppe des Aspartat. Dadurch wird Aspartat mit Citrullin zu Argininsuccinat verbunden.

**Reaktion 4: Arginin-Succinase**

Da nun alle Teile des Harnstoffes zusammengefügt sind, dienen die restlichen Reaktionen der Abspaltung aller Reste und der Regeneration Ornithins für einen weiteren Zyklus. In der vierten Reaktion wird der Überhang des ehemaligen Aspartats vom Argininsuccinat entfernt. Das Abspaltungsprodukt heißt Fumarat, das verbleibende Molekül, welches seinen Weg im Harnstoffzyklus fortsetzt, Arginin. Diese Spaltung wird durch das Enzym Arginin-Succinase vorgenommen.

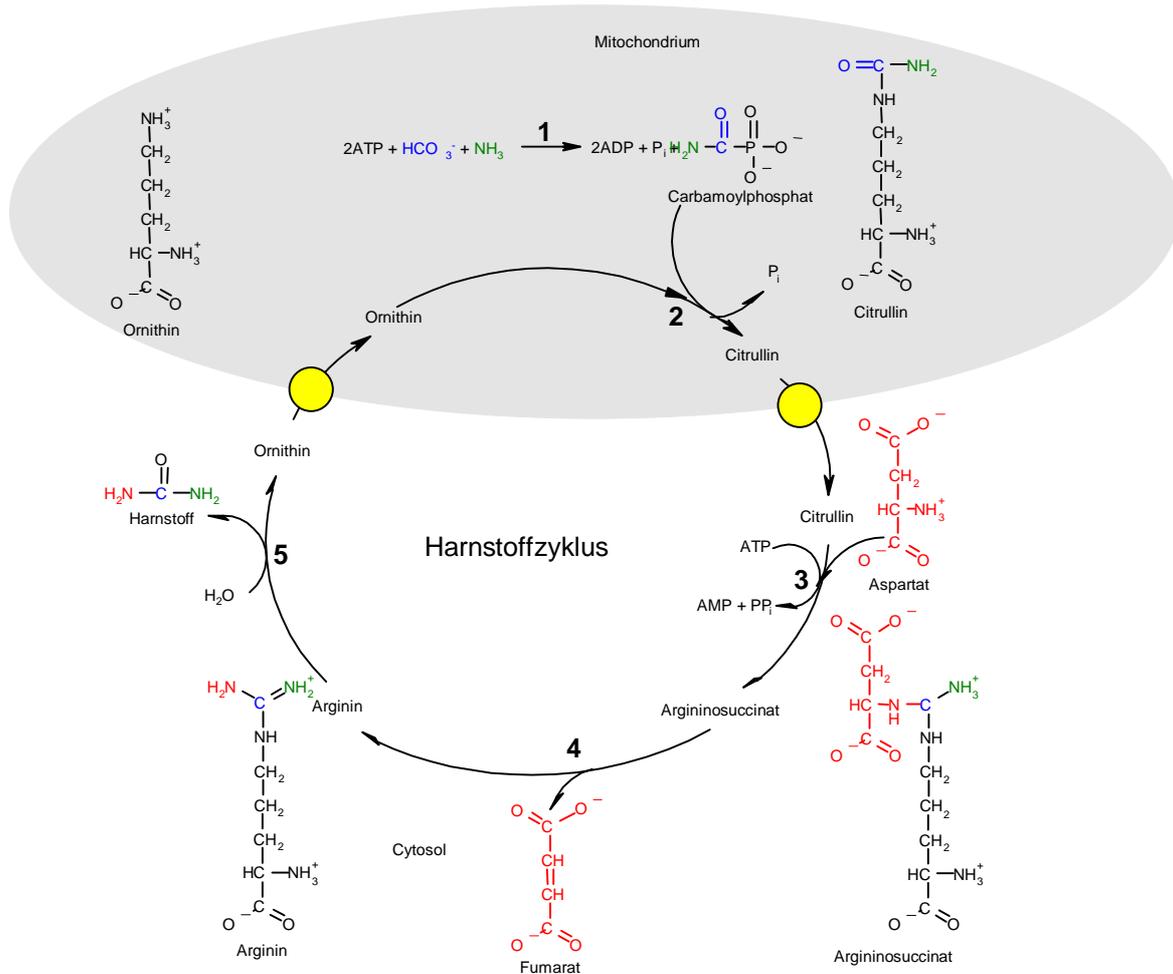
Hierbei zu beachten ist, daß Harnstoffzyklus und Citronensäurezyklus in Verbindung stehen. Dabei ist hier Fumarat Produkt der vierten Reaktion und das im Citronensäurezyklus entstehende Aspartat Edukt für Reaktion 3.

**Reaktion 5: Arginase**

In dieser Reaktion hydrolysiert Arginase Arginin zu Ornithin und Harnstoff. Damit steht Ornithin einem weiteren Zyklus zur Verfügung und der bisherige ist abgeschlossen.

**Bilanz**

Im Harnstoffzyklus selbst weist sich zunächst eine ungünstige Bilanz aus. Um aus zwei Aminogruppen und  $\text{HCO}_3^-$  Harnstoff herzustellen, wurden zwei ATP zu  $\text{ADP} + \text{P}$  und ein ATP zu  $\text{AMP} + \text{PP}$  gespalten. Jedoch muß man die zugehörigen weiteren Vor- und Nachbereitungen einbeziehen. Bei der Desaminierung Glutamats und der Umwandlung Fumarats innerhalb des Citronensäurezyklus zu Aspartat entstehen je ein Molekül NADH. Die Oxidation beider NADH in den Mitochondrien führt dann zur Gewinnung von 6 ATP. Somit hat man eine schon wesentlich angenehmere Gesamtbilanz von +2ATP.



**Regulation des Harnstoffzyklus**

Das erste Enzym des Harnstoffzyklus, die Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS I), wird durch N-Acetylglutamat allosterisch aktiviert. Dieser Stoff wird aus Glutamat und Acetyl-CoA durch eine spezifische Synthase synthetisiert. Ebenso wird N-Acetylglutamat durch ein spezifisches Enzym wieder hydrolysiert. Da Glutamatkonzentration und N-Acetylglutamat Konzentration sich gegenseitig rückkoppeln, kann die Geschwindigkeit der ersten Harnstoffzyklus Reaktion aktiv durch eine erhöhte Glutamatproduktion erreicht werden.

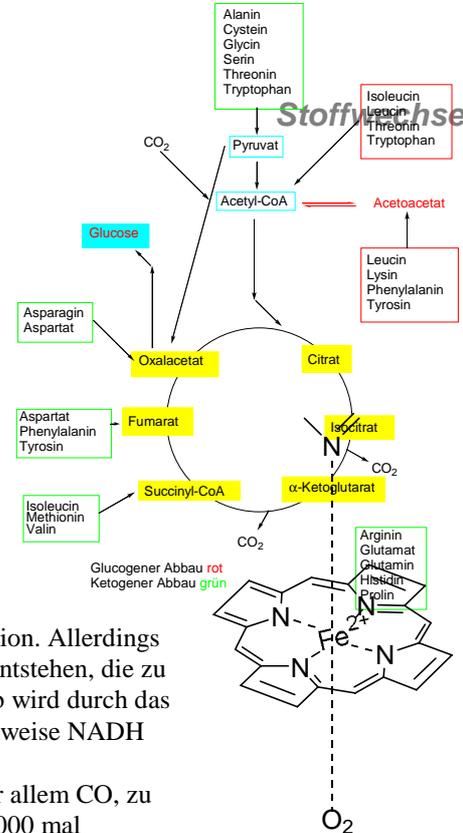
**Metabolischer Abbau einzelner Aminosäuren**

Im Endeffekt landen die meisten Aminosäuren als Zwischenprodukte des Citrat-Cyclus in den katabolischen Prozessen des Kohlenhydratstoffwechsels. Die Standardaminoäuren können dabei zu 7 Intermediaten abgebaut werden: Pyruvat,  $\alpha$ -Ketoglutarat, Succinyl-CoA, Fumarat, Oxalacetat, Acetyl-CoA oder Acetoacetat. Je nach katabolischem Weg kann man die AS demnach unterteilen:

1. Glucogene AS: Aus ihren Kohlenstoffgerüsten werden die Glucose-Vorstufen Pyruvat,  $\alpha$ -Ketoglutarat, Succinyl-CoA, Fumarat und Oxalacetat synthetisiert.
2. Ketogene AS: Ihre Kohlenstoffgerüste bilden Acetoacetat und Acetyl-CoA, welche in den Fettsäure- und Ketokörper-Aufbau Einzug halten.

Auch hier soll wegen der Übersichtlichkeit nur eine Zeichnung folgen.

## Metabolismus einzelner Aminosäuren und Proteine



### Häm und Hämoglobine

Häm ist die prosthetische Gruppe Sauerstoff bindender und transportierender Moleküle wie Hämoglobin und Myoglobin. In Häm ist Eisen ( Fe(II) ) durch Komplexbindung in einem Porphyrin, einem Ringsystem aus vier Pyrrolringen, gebunden. Die fünfte Bindung kommt dadurch zustande, daß Fe<sup>2+</sup> kovalent mit einem Histidin Rest des Globins gebunden wird. Damit bleibt eine Bindungsstelle frei. Sie wird dazu genutzt, O<sub>2</sub> zu binden. Bei dieser Bindung handelt es sich um eine Oxygenierung, nicht um eine Oxidation. Allerdings kann Häm auch oxidiert werden, wodurch dann MetHb und MetMb entstehen, die zu keiner Sauerstoffbindung mehr in der Lage sind. So oxidiertes MetHb wird durch das Enzym Methämoglobin-Reduktase wieder reduziert. Dabei wird wahlweise NADH oder NADPH verbraucht.

Neben O<sub>2</sub> kann Häm auch andere Stoffe binden. Wichtig ist dabei vor allem CO, zu dem die Affinität des Häm 300 mal größer ist. Außerdem wird es 10.000 mal langsamer von Häm dissoziiert. Dies ist auch der Grund, weshalb eine CO Vergiftung so toxisch ist (Raucher haben eine ständige Vergiftung durch einen HbCO Anteil von 5 – 10%).

Myoglobin ist ebenfalls eine Verbindung zwischen Häm und Globin. Es kommt vor allem im Muskel vor, in dem es beständig O<sub>2</sub> gebunden hält. Diesen Sauerstoff gibt es erst bei einem sehr geringen pO<sub>2</sub> (Sauerstoff Partialdruck) frei. Somit hat es die Möglichkeit, Sauerstoff für den Muskel verfügbar zu halten, bis er großer Arbeit ausgesetzt ist und damit durch starken O<sub>2</sub> Verbrauch pO<sub>2</sub> stark absinkt.

Im Gegensatz zu Myoglobin besteht Hämoglobin nicht nur aus einer Globinkette, sondern aus vier. Von den Vieren sind jeweils zwei identisch aufgebaut. Diese Ketten könne jeweils einzeln O<sub>2</sub> binden. Die erste Bindung ist noch relativ schwer möglich, die weiteren werden jeweils einfacher. Der Grund dafür liegt in einer allosterischen Aktivierung des Hämoglobins, die auf einer Konformationsänderung der noch freien Untereinheiten bei O<sub>2</sub> einer gerade besetzten Untereinheit beruht. Dadurch wird jeweils die Affinität von Hb zu O<sub>2</sub> erhöht. Insgesamt ergibt sich damit eine für allosterisch regulierte Hormone typische sigmoidale Sättigungskurve. Diese Kurve kann verschoben werden. Sinkt in einem Gewebe der PH Wert (s. anaerober Stoffwechsel und Lactatbildung) ab, gibt Hb Sauerstoff leichter ab und nimmt ihn schwerer auf. Dieser Effekt wird Bohr Effekt genannt.

Hämoglobin wird gebildet, indem zunächst Häm synthetisiert wird und es dann an eine Globinkette gebunden wird. Die Hämbiosynthese benutzt Succinyl-CoA und Glycin als Ausgangsstoffe. Aus jeweils 2 von ihnen wird Porphobilinogen, eine Vorstufe eines der Pyrrolringe, gebildet. Aus vier Ringen wiederum wird Uroporphyrinogen gebildet, welches über mehrere Umwandlungen zu Protoporphyrin III umgewandelt wird. Durch Bindung des Eisens wird dann aus Protoporphyrin III Häm.

Der Hämoglobinabbau erfolgt ebenfalls über mehrere Schritte. Zunächst wird Haptoglobin gebildet. Häm wird zu Biliverdin gespalten. Das gewonnene Globin und Eisen können wiederverwertet werden. Das Biliverdin jedoch wird Bilirubin, später Bilirubindiglucuronid, welches wasserlöslich ist und den grünen Farbstoff der Galle ausmacht. Durch weiter folgende Abbaureaktionen wird später die braune Farbe des Stuhles erreicht.

### Glutathion

Glutathion ist ein Oligopeptid, das aus γ-Glutaminsäure, Cystein und Glycin gebildet wird. Es trägt daher die Bezeichnung γ-Glutamylcysteinylglycin (GSH). Glutathion ist an verschiedenen Stellen hilfreich. Zunächst einmal findet seine Synthese und sein Abbau an unterschiedlichen Orten statt, die Synthese intrazellulär, der Abbau extrazellulär. Aus dieser Besonderheit macht sich die Zelle zu Nutze, damit Aminosäuren aus dem extrazellulären Raum, an γ-Glutamylgruppe gebunden, in die Zelle zu befördern. (Anm.: Das γ vor dem Namen rührt davon her, daß die Glutamylgruppe an das Cystein nicht mit dem α-C-Atom, sondern mit dem γ-C-Atom gebunden ist.) Andere wichtige Funktionen sind, daß 2 Glutathion leicht zu einer Disulfidform über das Cystein oxidiert werden kann. Dieses starke Reduktionsmittel benutzt die Zelle um Peroxide abzubauen oder die Oxidationsstufe von Enzymen aufrecht zu erhalten.

**Tetrahydrofolat und Dihydrofolat**

Tetrahydrofolat (THF) ist eine besondere Verbindung. Es existieren viele Verbindungen, die als Donor für C<sub>1</sub>-Verbindungen dienen. Dies kann THF auch. Aber anders als die üblichen Stoffe kann THF als allgemeiner Donor dienen, der alle möglichen C<sub>1</sub>-Ketten überträgt. Seien es CO<sub>2</sub>, Methyl, Methylen, oder auch andere.

THF wird in zwei Schritten gebildet. Ausgangsmaterial ist Folat / Folsäure. In zwei aufeinander folgenden Reduktionen wird aus Folat erst Dihydrofolat (DHF), dann Tetrahydrofolat. Dabei werden zwei Moleküle NADPH verbraucht.

**Kohlenhydratstoffwechsel**

**Glycolyse**

Bei der Glycolyse wird Glucose in Pyruvat überführt, wobei pro Mol Glucose zwei Mol ATP entstehen. Diese Reaktion ist in zehn Einzelschritte gegliedert, welche fast ausnahmslos mit phosphorylierten Substraten arbeiten.

**Überblick**

Glucose entsteht normalerweise durch den Abbau komplexer Polysaccharide oder Disaccharide im Körper. Andererseits kann es auch Produkt einer Neusynthese aus ursprünglich anderen Stoffen als Kohlenhydraten (Gluconeogenese) sein. Die Enzyme der Glycolyse sind weit im Cytosol verstreut, bilden also keine Komplexe. Die Einzelreaktionen lassen sich ihrem Sinn nach in mehrere Bereiche zusammenfassen:

- **Reaktion 1-5:** Vorbereitung.  
Die Hexose Glucose wird erst phosphoryliert, dann zu zwei Molekülen der Triose Glycerinaldehyd-3-phosphat gespalten. Dieser Prozeß verbraucht zwei Moleküle ATP.
- **Reaktion 6-10:** Energiegewinnung.  
Die beiden Triosen werden zu zwei Molekülen Pyruvat überführt. Dabei werden vier Moleküle ATP gewonnen

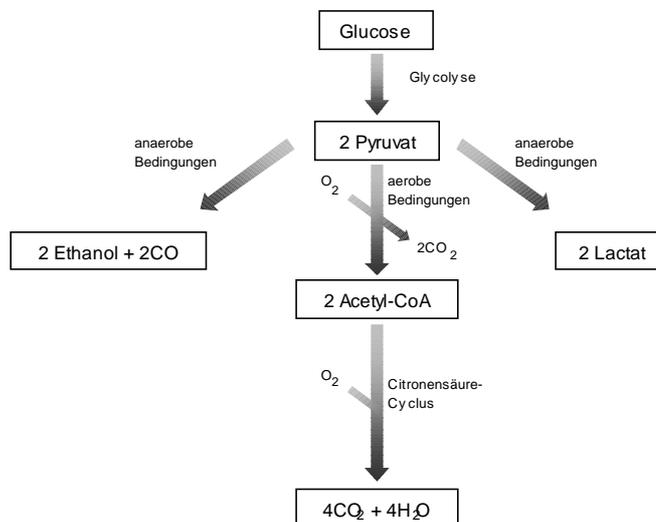
Die Gesamtreaktion lautet:



Die Glycolyse weist also einen Nettogewinn von zwei Molekülen ATP auf. Allerdings muß die Oxidationskraft des NAD<sup>+</sup> zurückgewonnen werden. Normalerweise geschieht das auf einem von drei Wegen:

1. Im Muskel wird Pyruvat unter anaeroben Bedingungen zu Lactat reduziert. Dabei wird auch NAD<sup>+</sup> regeneriert.
2. In der Hefe wird Pyruvat unter anaeroben Bedingungen zu Acetaldehyd decarboxyliert, das dann durch NADH zu Ethanol reduziert wird.
3. Unter aeroben Bedingungen werden in den Mitochondrien aus einem Molekül NADH drei Moleküle ATP gewonnen.

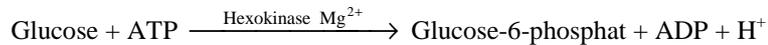
Unter aeroben Bedingungen ist NADH demnach eine energiereiche Bindung, deren freie Enthalpie unter anaeroben Bedingungen jedoch verschwendet wird.



Mögliche katabolische Wege des Pyruvats

### Reaktion 1: Hexokinase

In der ersten Reaktion der Glycolyse wird aus Glucose Glucose-6-Phosphat (G6P). Dies geschieht, indem das Enzym Hexokinase eine Phosphorylgruppe von ATP auf die C(6)-OH Gruppe der Glucose überträgt. Also:



Wie der Reaktionspfeil zeigt, ist das Metallion  $\text{Mg}^{2+}$  in Form eines  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP Komplexes das zweite Substrat der Reaktion und dafür sehr wichtig. Dieses Ion schirmt die geladenen Teile des ATP ab und ermöglicht so den nucleophilen Angriff der Glucose auf ATP.

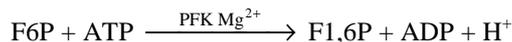
### Reaktion 2: Glucosephosphat-Isomerase

Nun wird Glucose-6-phosphat zu Fructose-6-phosphat (F6P) isomerisiert. Die Glucosephosphat-Isomerase (PGI) arbeitet dabei auf Basis der Säure-Base-Katalyse in 4 Schritten:

1. Ringöffnung des Zuckers mittels einer Säure.
2. Abspaltung des Protons ( $\text{H}^*$ ) von C(2)  $\rightarrow$  Bildung des sog. cis-Endiolats.
3. Bindung des abgespaltenen Protons an C(1)
4. Ringschluß

### Reaktion 3: Phosphofruktokinase

Die dritte Reaktion der Glycolyse wird Fructose-6-phosphat zu Fructose-1,6-bis-phosphat (FBP oder F1,6P) phosphoryliert. Diese Reaktion wird durch Phosphofruktokinase katalysiert und ist ähnlich der ersten Reaktion. Auch hier wird ATP verbraucht, was zu einer Zwischenbilanz von  $-2$  ATP führt. Die Reaktionsgleichung lautet:



### Reaktion 4: Aldolase

Das Enzym der vierten Reaktion, die Aldolase, spaltet F1,6P zu zwei Triosen, zu Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP) und zu Dihydroxyacetonphosphat (DHAP). Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Adolspaltung, daher der Name des Enzyms. Aus der vierten Reaktion erklärt sich auch der Sinn von Reaktion 2. Erst durch sie führt Reaktion 4 zu zwei gleich langen Kohlenstoffketten.

### Reaktion 5: Triosephosphat-Isomerase

Nur eines der Triose-phosphate wird in der Glycolyse weiterverarbeitet. Bei den beiden Triose-phosphaten GAP und DHAP handelt es sich aber um zwei unterschiedliche Stoffe. Da sie aber wie G6P und F6P Keto-Aldol-Isomere darstellen, können sie von der Triosephosphat-Isomerase (TIM) zu GAP isomerisiert werden.

Damit ist der vorbereitende Teil der Glycolyse abgeschlossen. Zusammenfassend wurde die Hexose Glucose zu zwei Triose-phosphaten GAP umgewandelt. Dabei wurden zwei Moleküle ATP verbraucht.

### Reaktion 6: Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase

In der sechsten Reaktion, vermittelt durch die Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) wird das erste mal ein Produkt mit hohem Gruppenübertragungspotential gebildet. Zunächst wird GAP mittels  $\text{NAD}^+$  oxidiert. Die dabei frei werdende Energie wird genutzt, um ein anorganisches Phosphat an GAP zu binden. Es entsteht 1,3-Bisphosphoglycerat (1,3-BPG).

### Reaktion 7: Phosphoglycerat-Kinase

Die siebte Reaktion dient endlich der ATP Gewinnung. Mittels einer Substratkettenphosphorylierung durch das Enzym Phosphoglycerat-Kinase (PGK) wird eine Phosphorylgruppe von 1,3-BPG auf ADP übertragen. Es entstehen 3-Phosphoglycerat (3PG) und ATP. Die Reaktionsgleichung lautet somit:



### Reaktion 8: Phosphoglycerat-Mutase

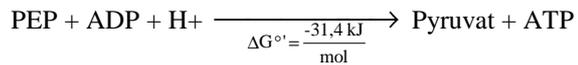
Das 3-Phosphoglycerat wird in dieser Reaktion zu 2-Phosphoglycerat (2PG) umgewandelt. Das Enzym, welches diese Reaktion katalysiert, heißt Phosphoglycerat-Mutase (PGM). Sobald es sich bei einem intramolekularen Umbau um mehr als die Verschiebung eines Hydrid-Ions handelt, spricht man nicht mehr von einer Isomerase, sondern von einer Mutase. In diesem Fall wird eine Phosphorylgruppe von C(3) auf C(2) übertragen. Diese Reaktion wird benötigt, um in Reaktion 9 ein energiereiches Zwischenprodukt bilden zu können.

**Reaktion 9: Enolase**

Nun wird 2-Phosphoglycerat unter Katalyse durch das Enzym Enolase zu Phosphoglycerat (PEP) dehydratisiert. Voraussetzung ist wieder, wie schon so oft, die Anwesenheit eines zweiwertigen Kations wie  $Mg^{2+}$  (oder auch  $Ca^{2+}$ ).

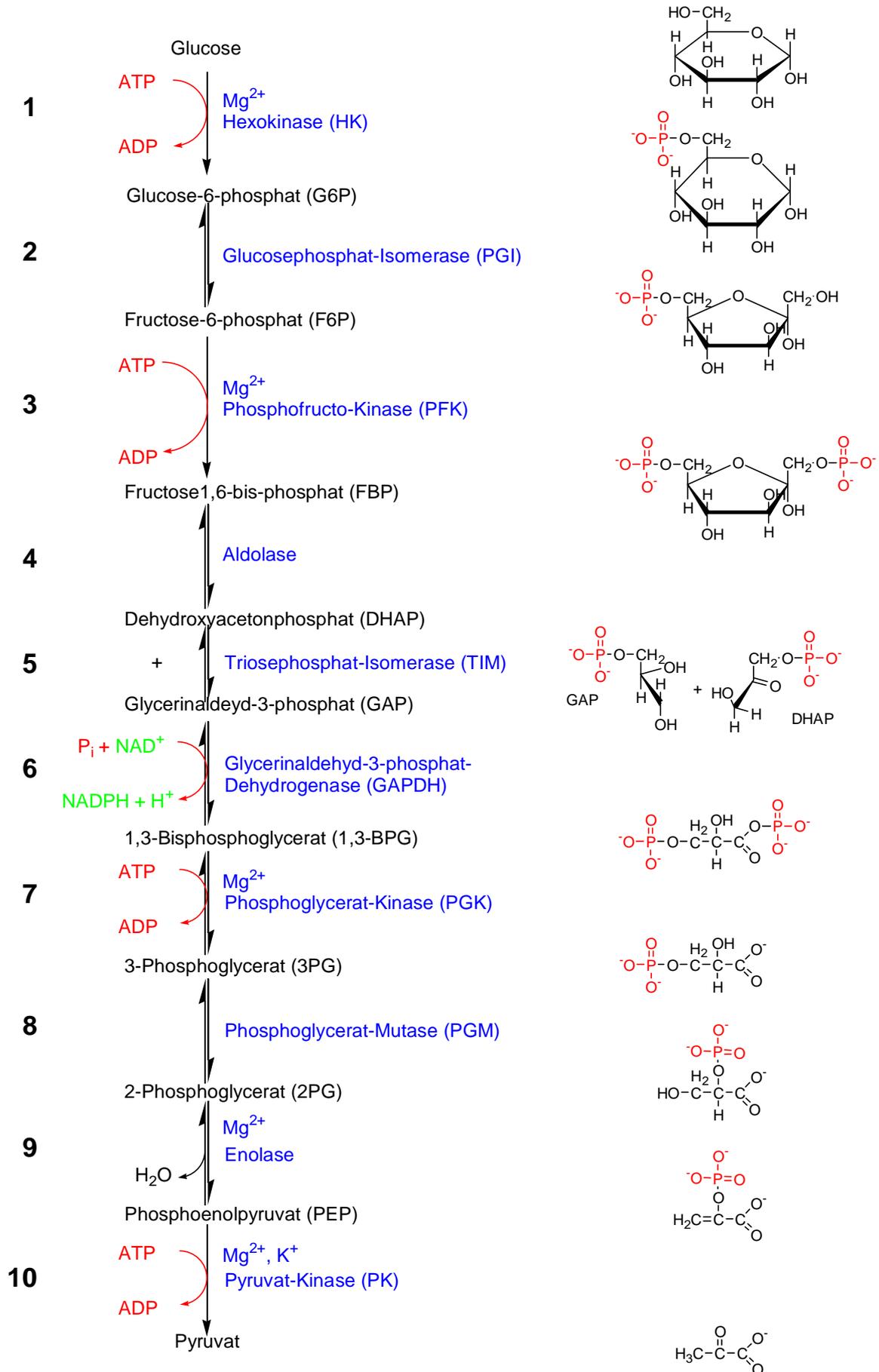
**Reaktion 10: Pyruvat-Kinase**

In der letzten Reaktion der Glycolyse wird aus ADP ATP gewonnen, indem PEP zu Pyruvat hydrolysiert wird. Das beteiligte Enzym heißt Pyruvat-Kinase (PK). Die Reaktionsgleichung lautet:



Aus der letzten Reaktion läßt sich auch der Sinn der Enolase Reaktion erklären. Während 2PG ein relativ energiearmes Molekül ist, beinhaltet PEP ein hohes Gruppenübertragungspotential. Es ist sogar so hoch, daß nach der Substratkettenphosphorylierung weitere Energie als Wärme frei wird.

Abschließend zur Glycolyse sei der Gesamtweg der Glucose und ihrer Spaltprodukte auf der nächsten Seite beschrieben. Im Anschluß daran folgt die Besprechung des weiteren Weges des Pyruvats.



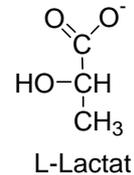
Die Glycolyse als Gesamtweg

## Abbau des Pyruvat

Wie schon mehrfach erwähnt, ist Pyruvat das Produkt der Glycolyse und kann darauf hin auf drei Wegen abgebaut werden. Zwei dieser Wege sind anaerob, einer aerob. Ihre Vor- und Nachteile sind verschieden. Während der aerobe Weg der Pyruvatverarbeitung die meiste Energie liefert, sind die anaeroben Wege wesentlich schneller. Sie ermöglichen vor allem eine viel schnellere Rückgewinnung des  $\text{NAD}^+$ , welche im sechsten Schritt der Glycolyse zu  $\text{NADH}$  reduziert wurde.

### Milchsäuregärung

Bei hohem ATP Bedarf und unter Sauerstoffmangel findet im Muskel die Milchsäuregärung statt. In dieser Reaktion wird Pyruvat zu Lactat reduziert, wodurch  $\text{NADH}$  wieder zu  $\text{NAD}^+$  oxidiert werden kann. Das Enzym, welches diesen Vorgang bewirkt, heißt Lactat-Dehydrogenase (LDH). Die Reaktionsgleichung lautet:



### Alkoholische Gärung

Auch die alkoholische Gärung stellt einen anaeroben Prozeß dar. Bei dieser Form der Gärung ist das Produkt Ethanol. Zunächst jedoch wird von Pyruvat  $\text{CO}_2$  abgespalten. Es entsteht Acetaldehyd, welches durch  $\text{NADH}$  zu Ethanol reduziert wird. Die erste Reaktion, die Abspaltung von  $\text{CO}_2$  wird durch das Enzym Pyruvat-Decarboxylase katalysiert.

Ihr Coenzym trägt den Namen Thiaminpyrophosphat (TPP). Es ist noch an vielen weiteren Decarboxylierungen des Körpers beteiligt, kann aber weder vom Körper synthetisiert noch in relevanter Menge gespeichert werden. Die auftretende Mangelkrankung, welche auf ein fehlen des Thiamins (Vitamin  $\text{B}_1$ ) zurückzuführen ist, ist als Beriberi bekannt.

Das gebildete Acetaldehyd wird in der zweiten Reaktion durch die Alkohol-Dehydrogenase (ADH) zu Ethanol reduziert. Gleichzeitig wird  $\text{NADH}$  zu  $\text{NAD}^+$  zurückoxidiert. Reaktionsgleichung:



## Reaktionswege, die in die Glycolyse münden

Außer Glucose gibt es weitere Kohlenhydrate, die durch die Glycolyse abgebaut werden können. Meist werden diese Alternativen zunächst zu Glucose oder zu einem Zwischenprodukt der Glycolyse umgebaut und ab dann über den normalen Ablauf der Glycolyse verarbeitet. Bei diesen Alternativen handelt es sich um die Speicherpolysaccharide Stärke und Glycogen, um die Disaccharide Maltose, Lactose, Trehalose und Saccharose und die Monosaccharide Fructose, Mannose und Galactose.

### Fructose

Fructose ist ein häufig vorkommender Monosaccharid, da sie den Zucker von Früchten und einen Bestandteil der Saccharose (des Rohrzuckers) darstellt.

Sie kann zwei Wege in die Glycolyse einschlagen, je nach Reaktionsort. In Muskeln und Nieren ist der Weg sehr einfach da sie hier wie auch die Glucose durch Hexokinase phosphoryliert werden kann. Das entstandene Fructose-6-phosphat ist Bestandteil der Glycolyse.

In der Leber ist der Weg komplizierter.

1. Zunächst wird die Fructose durch das Enzym Fructokinase zu Fructose-1-phosphat phosphoryliert.
2. Fructose-1-phosphat wird durch Fructose-1-phosphat-Aldolase zu Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat gespalten.
3. Die beiden Produkte gehen verschiedene Wege
  - .1 Dihydroxyacetonphosphat wird durch TIM zu Glycerinaldehyd-3-phosphat umgewandelt
  - .2 Glycerinaldehyd wird durch Triose-Kinase ebenfalls zu Glycerinaldehyd-3-phosphat phosphoryliert.
1. Ab hier greift wieder der normale Weg der Glycolyse

### Galactose

Galactose entsteht bei der Hydrolyse der Lactose und ist ein C(4)-Epimer der Glucose.

1. Sie wird zunächst durch Galacto-Kinase zu Galactose-1-phosphat phosphoryliert.
2. Galactose-1-phosphat durchläuft dann eine Reihe von Reaktionen, bei denen UDP als Carrier für einen Kreisprozeß wirkt.
3. In diesem Kreislauf findet eine Epimerisierung statt.

- Zuletzt verläßt diesen Kreislauf Glucose-1-phosphat mit der Bindung eines neuen Moleküls Galactose-1-phosphat an UDP.

**Mannose**

Mannose ist Bestandteil verschiedener in der Nahrung enthaltener Polysaccharide und Glycoproteine.

- Mannose wird durch Hexokinase zu Mannose-6-phosphat phosphoryliert.
- Mannose-6-phosphat wird durch Phosphomannoisomerase (Mannosephosphat-Isomerase) zu Fructose-6-phosphat umgewandelt

**Disaccharide**

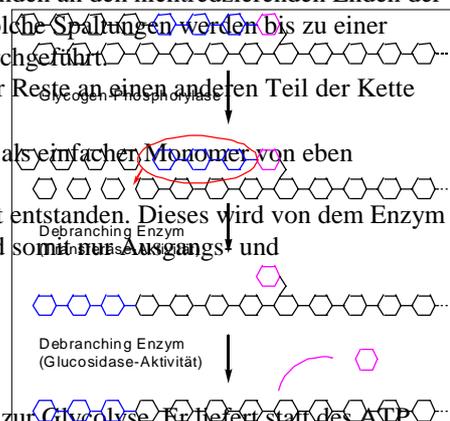
Disaccharide können nicht direkt der Glycolyse zugeführt w Monosacchariden. Die Namen dieser Enzyme entsprechen c statt -ose.

| Disaccharid | Enthaltene Monosaccharide |
|-------------|---------------------------|
| Maltose     | 2 D-Glucose               |
| Lactose     | D-Galactose + D-Glucose   |
| Saccharose  | D-Fructose + D-Glucose    |
| Trehalose   | 2 D-Glucose               |

**Glycogen und Stärke**

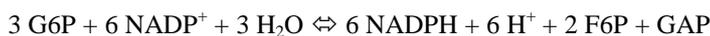
Beide Polysaccharide stellen Speicherformen der Glucose dar. Sie bestehen aus langen, verzweigten Ketten, die durch (α1→4)-glykosidische Bindungen in der Kette bzw. (α1→6)-glykosidische Bindungen an den Verzweigungen verbunden sind.

- In tierischem Gewebe wird Glycogen durch das Enzym Glycogen-Phosphorylase, in Pflanzen Stärke durch das Enzym Stärke-Phosphorylase gespalten. Die Spaltreaktionen finden an den nichtredzierenden Enden der Ketten statt, wodurch jeweils α-D-Glucose-1-phosphat entsteht. Solche Spaltungen werden bis zu einer Stelle, die noch vier Reste von einer 1→6 Bindung entfernt ist, durchgeführt.
- Danach muß erst ein sog. Debranching-Enzym wirken, daß drei der Reste an einen anderen Teil der Kette anhängt.
- Die einzelne, (α1→6)-glykosidisch gebundene Glucose wird extra als einfacher Monomer von eben genanntem Debranching-Enzym abgespalten.
- Bis auf das eine Glucosemolekül ist bisher nur Glucose-1-phosphat entstanden. Dieses wird von dem Enzym Phosphoglucomutase zu Glucose-6-phosphat umgewandelt. Es sind somit nur Ausgangs- und Zwischenprodukte der Glycolyse entstanden.



**Der Pentosephosphat-Cyclus**

Der Pentosephosphat-Cyclus ist ein alternativer Glucoseoxidationsweg zur Glycolyse. Für Tierenz stellt das ATP eine andere Art energiereichen Stoffs, eine zweite "Energiewährung" der Zellen, das NADPH. Seine Gesamtreaktion lautet:



Dabei kann der Pentosephosphat-Cyclus in drei Stadien unterteilt werden:

- Oxidative Reaktionen** (Reaktionen 1 - 3):



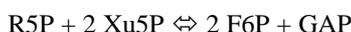
Es entstehen zunächst NADPH und Ribulose-5-phosphat (Ru5P)

- Isomerisierungs- und Epimerisierungsreaktionen** (Reaktionen 4 & 5):



Also wird Ru5P entweder zu Ribose-5-phosphat oder Xylulose-5-phosphat umgewandelt

- C-C-Bindungen spaltende und knüpfende Reaktionen** (Reaktionen 6 – 8):



**Reaktion 1: Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase**

Zunächst überträgt das Enzym ein Hydrid-Ion von C(1) des G6P auf NADP<sup>+</sup>, wodurch 6-phosphogluco-δ-lacton und NADPH entstehen. Das Enzym wird durch NADPH gehemmt.

**Reaktion 2: 6-Phosphogluconolactonase**

Dieses Enzym **beschleunigt** die Hydrolyse von 6-phosphogluco- $\delta$ -lacton zu 6-Phosphogluconsäure, welche an sich schon von selbst abläuft.

**Reaktion 3: Phosphogluconat-Dehydrogenase**

In Reaktion drei wird die oxidative Decarboxylierung von 6-Phosphogluconsäure vorgenommen. Es entstehen Ru5P und CO<sub>2</sub> und vor allem ein weiteres Molekül NADPH.

**Reaktion 4: Ribulose-5-phosphat-Isomerase**

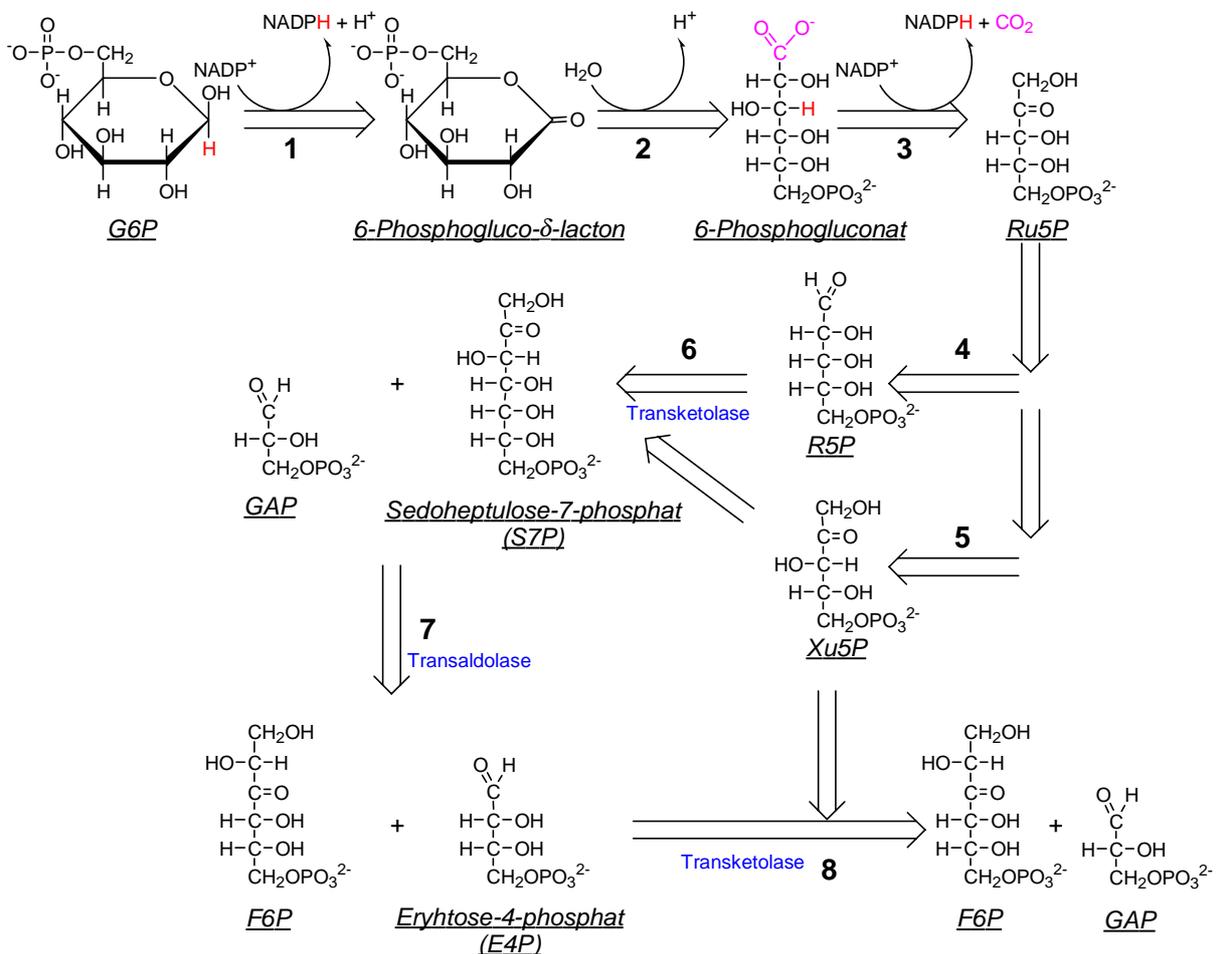
Ribulose-5-phosphat (Ru5P) wird in seinen Aldol-Isomer, Ribose-5-phosphat (R5P) überführt. R5P ist eine wichtige Vorstufe bei der Biosynthese von Nucleotiden.

**Reaktion 5: Ribulose-5-phosphat-Epimerase**

Alternativ zu Reaktion 4 kann Ru5P auch zu Xylulose-5-phosphat (Xu5P) epimerisiert werden.

**Reaktion 6 – 8: Transaldolase & Transketolase**

Diese beiden Enzyme wandeln drei Pentosen in zwei Hexosen um.



**Der Pentosephosphat-Cyclus**

Nur nebenbei: Glucuronsäure wird, wenn sie als UDP-Glucuronsäure nicht für diverse Synthesewege gebraucht wird, abgebaut zu D-Xylulose und mündet damit in den Pentosephosphatweg.

**Glycogensynthese**

In diesem Zusammenhang soll kurz die Glycogensynthese besprochen werden. Im wesentlichen handelt es sich dabei um eine Umkehrung des Glycogenabbaus.

Als Ausgangspunkt wird G6P benötigt, welches entweder aus dem ersten Schritt der Glycolyse stammt, oder aus Lactat gebildet wird, das in der Gluconeogenese wieder zu G6P umgewandelt wird. Die dann ablaufenden Schritte sind:

1. G6P wird durch Phosphoglucomutase reversibel zu G1P umgewandelt.
- .1 Das Enzym UDP-Glucose-Pyrophosphorylase bildet UDP-Glucose:  $G1P + UTP \rightarrow UDP\text{-Glucose} + PP_i$
1. Glycogen-Synthase überträgt den Glycosyl-Rest von der UDP-Glucose auf ein nicht reduzierendes Ende des Glycogens. Als "Primer" muß entweder eine Kette oder Seitenkette mit mindestens vier Resten vorhanden sein.
- .1 Verzweigungen werden analog zum debranching Enzym nun mittels eines branching Enzyms gebildet. Das dafür zuständige Enzym heißt Glycosyl-(4→6)-Transferase.

Stellt sich die Frage: Wenn der dritte Schritt einen Primer benötigt, wie wird dann der gebildet?

Das geschieht durch ein Protein namens Glycogenin, welches selbst den Primer und einen Anfang der Kette bildet. Danach verbindet es sich mit Glycogen-Synthetase zu einem Komplex, der erst einmal eine Kette von 8 Resten bildet. Danach dissoziiert die Glycogen-Synthetase von Glycogenin ab und verrichtet ganz normal seine Arbeit.

### Regulation des Glycogenstoffwechsels

Bei Glycogen werden maßgeblich zwei Enzyme reguliert, Glycogen-Synthase und Glycogen-Phosphorylase. Beide Enzyme kommen in einer aktiven und einer inaktiven Form vor. Da Glycogen-Synthase dephosphoryliert aktiv ist, Glycogen-Phosphorylase inaktiv und das ganze auch umgekehrt der Fall ist, ergibt sich bei beiden Enzymen ein Phosphorylierungs-dephosphorylierungs-Cyclus, der die beiden reziprok reguliert. Das Gleichgewicht zwischen Glycogensynthese und Glycogenabbau wird über die Hormone Glucagon und Insulin geregelt. Beide wirken auf die Konzentration des cAMP in der Leber und in der Muskulatur (dort übernimmt Adrenalin die Rolle des Glucagons). cAMP und  $Ca^{2+}$  sind beide Stoffe, die auf diese Regulation einwirken. Allerdings handelt es sich hier um eine sog. Cyclische Kaskade. Das bedeutet, daß viele beteiligte Enzyme sich gegenseitig regulieren und damit ein komplexes Regulationssystem schaffen. Für eine allgemeine Vorbereitung ist davon wohl das wichtigste, daß hier cAMP (cyclo-AMP) und  $Ca^{2+}$  Signalträger innerhalb des Regulationssystems darstellen. Abschließend eine kleine Tabelle, die die gegenläufige Wirkungsweise von Insulin und Glucagon darstellt.

|                     | Glucagon                      | Adrenalin       | Insulin                      |
|---------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Herkunft            | $\alpha$ -Zellen des Pankreas | Nebennierenmark | $\beta$ -Zellen des Pankreas |
| Primäres Zielgewebe | Leber                         | Muskel > Leber  | Muskel, Leber, Fettgewebe    |
| Wirkung auf [cAMP]  | ↑                             | ↑               | ↓                            |
| F2,6P               | ↓                             | ↓               | ↑                            |
| Gluconeogenese      | ↑                             | ↑               | ↓                            |
| Glycogenabbau       | ↑                             | ↑               | ↓                            |

### Regulation der Glycolyse

Grundsätzlich kommen für die Regulation mehrere Enzyme in Phosphofruktokinase und Pyruvat-Kinase. Es handelt sich bei solchen, die weit von Reaktionsgleichgewicht entfernt arbeiten.

#### Hexokinase

Logische Überlegungen lassen die Hexokinase jedoch bald herabsetzen. In der ersten Reaktion, nämlich G6P gehemmt, allerdings gibt es mehr. In der Muskulatur hat Glucose nichts als Ausgangsstoff haben. Allen voran Glycogen.

| Enzym       | Inhibitor   | Aktivator   |
|-------------|-------------|---|
| Hexokinase  | G6P         |   |
| PFK         | ATP, Citrat | ADP, AMP, cAMP, FBP, F2,6P, F6P, $NH_4^+$ , $P_i$ |
| PK (Muskel) | ATP         |   |

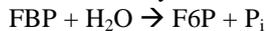
#### Phosphofruktokinase

Anders sieht es bei dem nächsten Enzym, PFK, aus. Dieses Enzym wird zunächst durch ATP allosterisch gehemmt, da es neben der Substratbindungsstelle eine Inhibitorstelle für ATP besitzt. Bindet ATP an der Inhibitorstelle an PFK, so ist das Enzym in einer Konformation, in der es F6P nicht mehr binden kann.

Ein wichtiger Aktivator dagegen ist **AMP**, da es an den anderen Konformationszustand der PFK bindet, und somit die Affinität des Enzyms zu F6P allosterisch erhöht.

Gleichzeitig existieren weitere Rückkopplungseffekte zwischen ATP und AMP. Zum einen existiert ein Enzym, die Adenylylkinase, das das aus der ATP Hydrolyse stammende (2x) ADP zu ATP + AMP umwandelt.

Außerdem existiert hier ein sogenannter Substratkreislauf. Die von der PFK katalysierte Reaktion wird nämlich durch ein weiteres Enzym, die Fructose-1,6-Bisphosphatase (FBPase) wieder umgekehrt:



Insgesamt führt das zu einer Nettohydrolyse von ATP. Bedingt durch die sehr unterschiedlichen Konzentrationen von ATP und AMP unter normalen Bedingungen (50:1) und das Zusammenwirken von FBPase, PFK und Adenylylkinase kann die Geschwindigkeit der PFK Katalyse um den Faktor 100 erhöht und ebenfalls auch gesenkt werden. Damit ist eine feine Regulation der PFK Aktivität möglich.

### Pyruvat-Kinase

In der Muskulatur wird die Aktivität der PK durch ATP gehemmt.

Weitere Regulationsmechanismen werden bei der Gluconeogenese besprochen.

## Gluconeogenese

Glucose spielt im Stoffwechsel eine enorme Rolle als Energieträger als auch als Vorstufe komplexerer Moleküle. Jedoch ist die Kapazität der Leber, Glycogen zu speichern, stark begrenzt. Bereits nach einem halben Tag wäre der Vorrat verbraucht. Aus diesem Grunde muß Glucose auch aus anderen Stoffen, entweder Kohlenhydrat Vorstufen, Aminosäuren, Fettsäuren oder auch anderen synthetisiert werden.

### Der Neogenese Weg

Im wesentlichen stellt die Gluconeogenese eine Umkehr der Glycolyse dar. Da aber zwei gegenläufige Stoffwechselwege nach den Gesetzen der Thermodynamik nicht identisch katalysiert werden dürfen, gibt es auch bei der Gluconeogenese Abweichungen. Wie schon mehrfach erwähnt wird erst so eine unabhängige Regulation beider Wege möglich.

### Wege in die Neogenese

Da die unterschiedlichsten Substanzen der Gluconeogenese dienen können, muß zunächst ein gemeinsamer Ausgangsstoff gebildet werden. Bei ihm handelt es sich um Oxalacetat. Die meisten Aminosäuren gelangen als Zwischenprodukte des Citronensäure-Cyclus zur Gluconeogenese. Andere werden zunächst zu Pyruvat verarbeitet.

### Pyruvat → Phosphoenolpyruvat

Der letzte Schritt der Glycolyse ist gleich der erste, der bei der Gluconeogenese über einen Umweg umgekehrt werden muß. Da in der Reaktion der Glycolyse viel Energie durch die Dephosphorylierung des PEP frei wurde, muß diese Energie auch wieder für die Phosphorylierung eingesetzt werden. Dies geschieht über den Umweg, daß zunächst CO<sub>2</sub> zu Pyruvat addiert wird, so daß Oxalacetat entsteht. Oxalacetat wiederum gibt bei der Abspaltung des CO<sub>2</sub> genug Energie ab, um damit die Phosphorylierung zu PEP zu ermöglichen.

Die Einzelschritte lauten:

Die Pyruvat-Carboxylase katalysiert unter ATP Verbrauch die Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.



Das Enzym PEP-Carboxykinase (PEPCK) wandelt Oxalacetat in PEP um. Dabei wird GTP als Cosubstrat benutzt.



Das Enzym Pyruvat-Carboxylase wird durch Acetyl-CoA allosterisch aktiviert.

**Lokalisation:** Wichtig zu wissen ist, daß die Umwandlung von Pyruvat in Oxalacetat nur in den Mitochondrien stattfindet, während PEP nur im Cytosol zu Glucose umgewandelt werden kann. Außerdem besteht keine direkt Transportmöglichkeit für Oxalacetat in der Mitochondrienmembran. Aus diesem Grund wird Oxalacetat zunächst

entweder in Aspartat oder in Malat umgewandelt, aus den Mitochondrien ausgeschleust und dann wieder in Oxalacetat umgewandelt.

### **F1,6P → F6P & G6P → Glucose**

Wenngleich viele der Enzyme der Glycolyse für die Gluconeogenese wiederverwendet werden können, müssen zwei Enzymreaktionen, die der PFK und der Hexokinase (Reaktion 1 & 2), überbrückt werden, da sie energetisch zu ungünstig sind. Statt aus ADP ATP zu gewinnen, werden in diesen Reaktionen F1,6P und G6P hydrolytisch gespalten, wodurch  $P_i$  in exergonischen Prozessen frei wird. Die Enzyme, die dies bewirken, sind Fructose-1,6-bis-phosphatase (FBPase) und Glucose-6-phosphatase.

Da die Gluconeogenese damit über insgesamt vier spezielle Enzyme verfügt, wodurch insgesamt beide Stoffwechselwege energetisch günstig ablaufen, verfügt der Organismus über die Möglichkeit, sowohl Glucose Aufbau und Abbau fein zu regulieren. Allerdings muß hierfür über eine große Gesamtänderung der freien Enthalpie bezahlt werden. Würde die Glycolyse einfach nur rückwärts durchlaufen, gäbe es keinen Energieverlust. So aber werden pro Molekül in der Gluconeogenese 2 ATP und 2 GTP verbraucht.

## **Cori-Cyclus**

Setzt man den Fokus etwas anders, findet man im Organismus Zyklen, die über einen größeren Raum als eine einzige Zelle oder einen Zellverband zusammenhängen. Genauso ist es mit dem Cori-Cyclus, welcher nach seinem Entdecker benannt wurde. Der Cori-Cyclus beschreibt den Kreislauf der Glucose zwischen Leber und Muskelgewebe. Im Muskelgewebe wird ATP bei der Muskelkontraktion verbraucht, welches durch Glycolyse wieder zurückgewonnen wird. Das bei anaerober Fermentation entstandene Lactat gelangt über den Blutkreislauf in die Leber, wo es erst zu Pyruvat und dann über die Gluconeogenese wieder zu Glucose umgewandelt wird. Die Glucose gelangt wieder über den Blutkreislauf zu den Muskeln. Im Endeffekt wird also in Glucose konservierte Energie von der Leber in die Muskulatur übertragen.

## **Lipidstoffwechsel**

### **Verdauung, Aufnahme und Transport von Fetten**

Die meisten Fette, die mir der Nahrung aufgenommen werden, sind Triacylglyceride. Sie stellen 90% der im Körper gespeicherten Energie dar, da sie mehrere Vorteile gegenüber Speicherformen wie Glycogen besitzen. Zunächst lassen sie sich wasserfrei speichern, was in den Adipocyten geschieht. Außerdem sind ihre Kohlenstoffatome in der Regel niedriger Oxidiert als die der Zucker. Bei einer Oxidation wird damit doppelt so viel Energie wie bei der gleichen Trockenmasse Glycogen.

Die Verdauung der Fette findet an den Grenzflächen zwischen Wasser und Fetten statt, da die katalysierenden Enzyme wasserlöslich aber nicht fettlöslich sind. Diese Verdauung findet im Darm statt. Um die Oberfläche zu vergrößern werden Emulgatoren, die Gallensäuren hinzu gegeben. Dabei müssen Enzyme wie die Triglyceride spaltende Pancreas-Lipase vor einer Denaturierung an den Fetten geschützt werden. Dies wird das Coenzym Colipase besorgt.

Gallensäuren haben jedoch noch einen weiteren Sinn. Sie umschneiden Fettsäuren als polare Micellen, wodurch die unpolaren Fettsäuren maskiert die Wand der Darmmukosa passieren können.

In der Darmwand werden die Fettsäuren wieder zu Triglyceriden umgewandelt und in Lipoproteinkomplexe verpackt. Diese werden dann in die Lymphbahnen ausgeschieden, in denen sie durch den Proteinpart in Lösung bleiben. Danach können die Lipoproteine an ihren Zielorten (Fettzellen und Muskelgewebe) durch Lipoproteinlipase wieder in Fettsäuren und Glycerin zerlegt werden. Das Glycerin wird dann zu Dihydroxyacetonphosphat durch die Enzyme Glycerin-Kinase und Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase umgewandelt und gelangt damit in die Glycolyse.

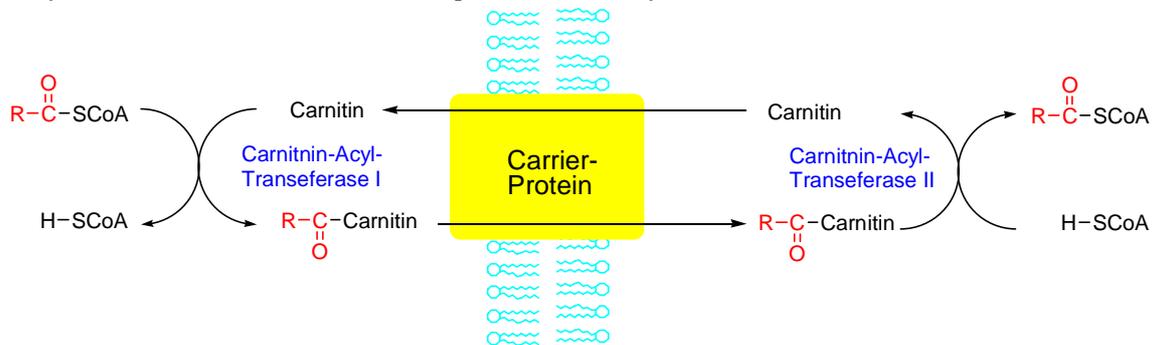
### **Fettsäureoxidation**

Wie schon beim Citrat-Cyclus muß auch bei der Fettsäureoxidation der Ausgangsstoff – die Fettsäuren – aktiviert werden. Dies geschieht, indem ein Acyl-CoA-Fettsäure-Ester gebildet wird. Dabei verbrauchen die beteiligten Enzyme, sog. Thiokinase, ATP. Es wird zu AMP und  $PP_i$  umgewandelt, was zu der Formel:



Führt. Das Pyrophosphat wird im Anschluß daran durch anorganische Pyrophosphatase in 2 P<sub>i</sub> umgewandelt. Das nächste Problem stellt der Transport des Esters in das Mitochondrium dar. Da nämlich die Acetylierung im Cytosol erfolgt, der oxidative Abbau aber in den Mitochondrien, muß die aktivierte Fettsäure die innere Mitochondrienmembran passieren. Die eigentliche Fettsäure kann ungehindert passieren, der Acyl-Rest muß jedoch vorher auf einen Carrier übertragen werden.

Bei diesem Carrier handelt es sich um Carnitin, für das ein extra Carrier-Protein in der Membran vorhanden ist. Über dieses Carrier-Protein werden Carnithin und Acyl-Carnitin gegeneinander ausgetauscht. Das Enzym, welches im Cytosol den Acyl-Rest auf Carnitin überträgt, heißt Carnitin-Acyl-Transferase I, das Enzym, welches den Acyl-Rest im Mitochondrium wieder abspaltet Carnitin-Acyl-Transferase II.



### β-Oxidation:

Im Mitochondrium angelangt wird das Acyl-CoA kontinuierlich abgebaut. Dieser Vorgang läuft über mehrere Einzelschritte:

1. Bildung einer Trans- $\alpha,\beta$ -Doppelbindung. Dies geschieht durch Dehydrierung durch das Flavoenzym Acyl-CoA-Dehydrogenase.
2. Hydratisierung der Doppelbindung durch Enoyl-CoA-Hydratase zu 3-L-Hydroxyacyl-CoA.
3. Dehydrierung durch 3-L-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase zu  $\beta$ -Ketoacyl-CoA unter Gewinnung von 1 NADH.
4. Spaltung der C <sub>$\alpha$</sub> -C <sub>$\beta$</sub>  Bindung mittels Thiolyse durch  $\beta$ -Ketoacyl-CoA-Thiolase. Dabei wird ein Acetyl-CoA abgespalten und ein neues Acyl-CoA mit einer um zwei Reste verkürzten Kette gebildet.

**Wichtig:** Das in Reaktion 1 reduzierte Enzym trägt als prosthetische Gruppe FAD. Das gebildete FADH<sub>2</sub> wird über die Elektronentransportkette reoxidiert und die dabei gewonnene Energie in 2 ATP gespeichert.

# Biochemie

– Eine Zusammenfassung der Lerninhalte

## Probleme und Lösungen der $\beta$ -Oxidation

Problem 1: Die Fettsäure enthält eine Doppelbindung zwischen C(3) und C(4), eine sog. cis- $\beta,\gamma$ -Doppelbindung.

Dieses Problem wird behoben, indem ein Enzym, die Enoyl-CoA-Isomerase daraus eine trans-C(2)-C(3)-Doppelbindung macht, welche dem normalen Zwischenprodukt nach Schritt 1 der  $\beta$ -Oxidation.

Problem 2: Die Fettsäure enthält eine Doppelbindung zwischen C(4) und C(5), eine sog.  $\Delta^4$ -Doppelbindung.

Dieses Problem wird über zwei Zwischenschritte beseitigt. Zunächst wandelt das Enzym 2,4-Dienoyl-CoA-Reduktase die Verbindung in eine C(3)-C(4)-Doppelbindung um. Der Rest erfolgt wie in Problem 1.

Problem 3: Ungeradzahlige Fettsäuren.

In der letzten Runde der  $\beta$ -Oxidation ungeradzahliger Fettsäuren wird Propionyl-CoA gebildet, welches dann zu Succinyl-CoA umgewandelt wird und so in den Citrat-Cyclus Eingang findet.

## Peroxisomale $\beta$ -Oxidation

Auch in den Peroxisomen findet eine  $\beta$ -Oxidation statt. Allerdings haben die hier stattfindenden Reaktion eher einen vorbereitenden Charakter. Es ist wohl so, daß hier die Ketten langkettiger Fettsäuren verkürzt werden, um so vorbereitet schneller in den Mitochondrien verarbeitet werden zu können.

Dabei besitzen Peroxisomen eigene analoge Enzyme zu denen des Mitochondriums, mit einer wichtigen Ausnahme: Da die Peroxisomen über kein so kompliziertes Membransystem verfügen wie Mitochondrien können sie auch keine Elektronentransportkette betreiben. Aus diesem Grund werden die Elektronen des in Reaktion 1 reduzierten FAD direkt auf Sauerstoff übertragen. Damit bleibt natürlich die Ausbeute der beiden ATP aus. Außerdem beendet die peroxisomale Thiolase ihre Arbeit früher als die der Mitochondrien, nämlich bei eine Kettenlänge von C<sub>8</sub>. Diese verkürzten Ketten gelangen dann an Carnitin gebunden in die Mitochondrien, um dort zu Ende verarbeitet zu werden.

## Sonstige Oxidationen

Neben der  $\beta$ -Oxidation existieren noch die  $\alpha$ -Oxidation und die  $\omega$ -Oxidation. Die  $\alpha$ -Oxidation dient der Spaltung verzweigter Fettsäuren, während die  $\omega$ -Oxidation langkettige Fettsäuren in Dicarbonsäuren umwandelt.

## Ketokörper

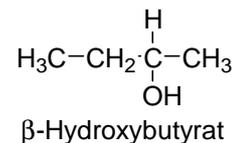
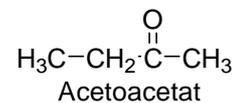
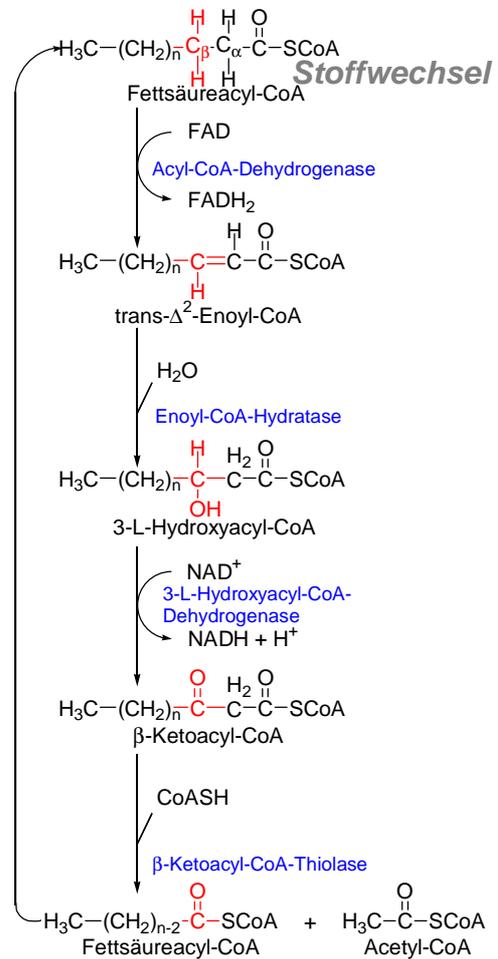
Gebildetes Acetyl-CoA kann entweder im Citrat-Cyclus weiter verarbeitet werden, oder es wird gespeichert. Seine Speicherform ist Acetoacetat, bzw. D- $\beta$ -Hydroxybutyrat, welche zusammen mit Aceton den Überbegriff Ketokörper tragen.

Die Umwandlung von Acetyl-CoA zu Acetoacetat läuft über mehrere Zwischenschritte. Zunächst werden zwei Acetyl-CoA kondensiert. Unter Abspaltung eines CoA entsteht Acetoacetyl-CoA. Dieses wird dann mit einem weiteren Acetyl-CoA unter Hydratisierung zu  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) verarbeitet.

Anschließend findet eine Spaltung des HMG-CoA zu Acetoacetat und Acetyl-CoA statt.

Acetoacetat kann dann durch  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu D- $\beta$ -Hydroxybutyrat reduziert werden.

Acetoacetat und D- $\beta$ -Hydroxybutyrat werden von der Leber in den Blutkreislauf gegeben und von peripherem Gewebe als alternative Speicherform genutzt. Die Rückwandlung in Acetyl-CoA läuft im Wesentlichen gegenläufig der Synthese.

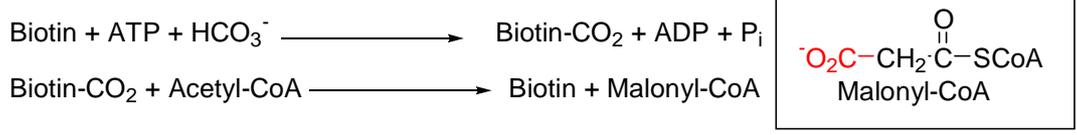


**Fettsäuresynthese**

Neue Fettsäuren werden im Cytosol in einer Art synthetisiert, die in etwa umgekehrt der Spaltung ist. Es gibt jedoch auch wichtige Unterschiede. Zunächst einmal wird nicht direkt Acetyl-CoA, sondern ein Derivat, das Malonyl-CoA angehängt. Außerdem sind die Energieträger, die die endergone Reaktion ermöglichen, nicht NADH und FADH<sub>2</sub>, sondern NADPH. Ganz wichtig ist auch, daß die teilfertige Fettsäure nicht an CoA hängt, sondern an einem Protein, dem Acyl-Carrier-Protein (ACP).

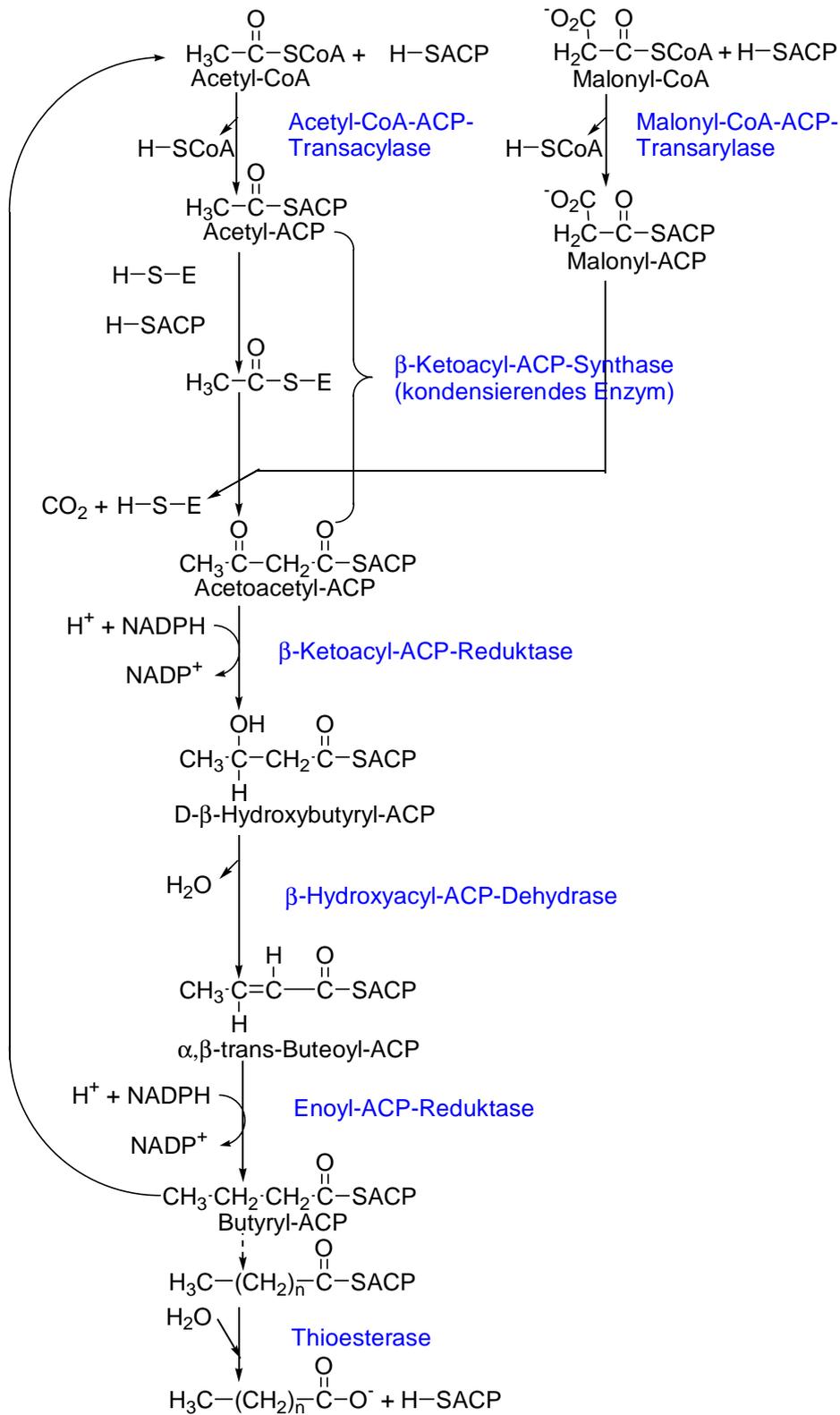
**Acetyl-CoA-Carboxylase Reaktion**

Es handelt sich hierbei um die Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese. Dabei wird Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA carboxyliert.



**Fettsäure-Synthase**

Bei Tieren wird die Fettsäure Synthese von einem einzigen Enzym, der Fettsäure-Synthase vorgenommen. Die Reaktion läuft dabei in einem Kreislauf von 6 Schritten ab, die je nach Kettenlänge beliebig wiederholt werden. Zuletzt wird in einem siebten Schritt die Fettsäure vom ACP getrennt.



### Allg. Fettsäuresynthese

**Wichtig:** Wird in den Mitochondrien mehr Acetyl-CoA produziert, als im Augenblick benötigt wird, dann werden daraus Fettsäuren als Energiespeicher gebildet. Die Synthese findet jedoch im Cytosol statt. Da aber die Mitochondrienmembran relativ undurchlässig für Acetyl-CoA ist, wird es zunächst mit Oxalacetat zu Citrat umgewandelt, dann durch die Membran transportiert und dann auf der anderen Seite unter ATP Verbrauch wieder gespalten. Das spaltende Enzym heißt ATP-Citrat-Lyase.

**Elongation und Desaturation**

Die bei der Fettsäuresynthese hergestellte Fettsäure ist in der Regel Palmitinsäure. Alle anderen Fettsäuren müssen von ihr abgewandelt werden. Dafür besitzen Säugetiere sog. Elongasen und Desaturasen. Die Elongasen, die sowohl im ER als auch in den Mitochondrien vorkommen nehmen ein Fettsäureacyl-CoA und hängen Malonyl-CoA unter NADPH Verbrauch an. Die Desaturasen, die in einer 9-, 8-, 5-, und  $\Delta^4$ -Fettsäure-Acyl-CoA-Desaturase Variante vorkommen, dehydrieren am entsprechenden C-Atom. Dieses C-Atom muß im entsprechenden Augenblick das terminale sein. Danach können wieder weitere Malonyl-CoA angehängt werden. Der Mindestabstand zwischen jeder Doppelbindung beträgt drei C-Atome.

**Triglycerid Synthese**

Gebildete Fettsäuren werden in Form von Triglyceriden bzw. Neutralfetten gespeichert. Dies geschieht, indem an Glycerinaldehyd-3-phosphat bzw. Dihydroxyacetonphosphat Fettsäuren in Form von Acyl-Resten angehängt werden. CoA wird frei. Die entstandene Phosphatidsäure wird danach zu einem Diglycerid dephosphoryliert und anschließend in ein Triglycerid umgewandelt. Die beteiligten Enzyme heißen folglich Glycerin-3-phosphat-Acyl-Transferase, Phosphatase, und Diglycerid-Acyl-Transferase.

Sowohl bei der Aktivierung des Glycerins, als auch der der Fettsäuren wird Energie in Form von ATP verbraucht. Bei Glycerin 1, bei jeder Fettsäure 2 ATP, was zu einem Nettoaufkommen von -7 ATP pro Triglycerid entspricht. Die Regulation der Fettsäure- und Triglyceridsynthese wird hauptsächlich hormonell gesteuert.

**Cholesterinstoffwechsel**

Cholesterin mit seiner Ringstruktur wird über mehrere Zwischenprodukte synthetisiert. Dabei stammt es von der kleinsten Einheit Acetat ab. Diese wird in ein kurzes lineares Grundgerüst namens Isopren umgewandelt, welches im wesentlichen aus drei Acetat-Einheiten besteht. Die Synthese von Isopren läuft über HMG-CoA. Diese Umwandlung, vor allem die von HMG-CoA zu Mevalonat, dem nächsten Zwischenprodukt ist die am feinsten Regulierte während der Synthese. Das dabei beteiligte Enzym heißt HMG-CoA-Reduktase und katalysiert also den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Aus Malonat wird dann durch zweifache Phosphorylierung und anschließende Decarboxylierung das aktive Isopren, Isopentenylpyrophosphat, gebildet.

Aus sechs Isopreneinheiten wird dann die langgestreckte Vorstufe des Cholesterins, das Squalen gebildet. Squalen wiederum wird über mehrere Zwischenstufen enzymatisch cyclisiert, am Ende steht Cholesterin.

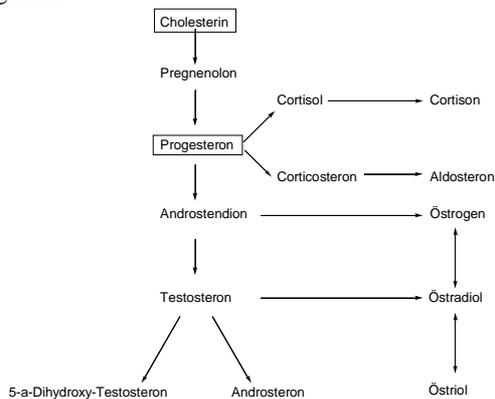
Zur Synthese von Cholesterin wird also eine Squaleneinheit, somit sechs Isopreneinheiten, bzw. sechs HMG-CoA Einheiten benötigt. Da HMG-CoA aus drei Acetyl-CoA gebildet wurde, sind somit Acetyl-CoA Einheiten zur Biosynthese von Cholesterin von Nöten.

Da Cholesterin in seiner Konzentration fein reguliert werden muß, da es sonst lebensgefährliche Ablagerungen in Gefäßen bildet, wird seine Biosynthese genau kontrolliert. Dies geschieht vor allem durch eine Aktivierung und Deaktivierung des Schrittmacherenzym HMG-Reduktase. Dieses Enzym wird je nach Anforderung durch Phosphorylierung deaktiviert.

**Verwertung des Cholesterin**

Aus Cholesterin werden sowohl Gallensäuren als auch Steroide gebildet.

Die Steroide ähneln sich zwar stark in ihrem Aufbau, unterscheiden sich aber deutlich in ihrer Funktion. Ihre Biosynthese sei hier nur kurz aufgeführt.



Gallensäuren dagegen stellen den größten Anteil an aus Cholesterin gebildeten Verbindungen. Sie sorgen im Darm für die Emulgation der Fette. Allerdings werden sie über ein sehr effizientes Recycling System wieder

aufgenommen, so daß im Laufe eines Tages weniger als 1g verloren geht. Trotzdem sind Gallensäuren die einzige Möglichkeit für den Körper, Cholesterin auszuscheiden.

### Arachidonsäure Stoffwechsel

Arachidonsäure ist Ausgangsbasis für verschiedene, hormonähnlich wirkende Substanzen, die Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene.

#### Arachidonsäure Synthese

Arachidonsäure wird im wesentlichen dadurch gebildet, daß Phospholipide, in denen sie enthalten ist, hydrolysiert werden.

#### Synthese aus Arachidonsäure

Aus Arachidonsäure werden verschiedene, oben genannte Stoffe gebildet. Dabei existieren zwei grundsätzliche Synthesewege. Der erste Weg, der Cyclooxygenase-Weg, führt zur Bildung eines Cyclopentanringes, der für Prostaglandine charakteristisch ist. Er kann durch Acetylsalicylsäure (Aspirin) gehemmt werden. Der andere Weg, der Lipoxygenase-Weg, führt zur Bildung von Leukotrienen. Er wird nicht durch Aspirin gehemmt.

### Stoffwechsel der Phospholipide und Glycolipide

Zunächst einmal unterscheidet man bei der nun zu besprechenden Gruppe von Lipidverbindungen Phospholipide und Glycolipide. Diese Unterscheidung wird durch die beiden Alkohole erzeugt, welche das Gerüst für die Fettsäureveresterung liefern. Es handelt sich um Glycerin und Sphingosin. Des weiteren unterscheidet man dann die angehängten Kopfgruppen, die diese Verbindungen zu amphiphilen Membranlipiden machen. Dies wiederum sind Kohlenhydrate und Phosphatester, wodurch man vier Stoffklassen erhält. Es sind Glyceroglycolipide, Glycerophospholipide, Sphingoglycolipide und Sphingophospholipide.

Die Synthese dieser Stoffe läuft dahingehend ab, daß zunächst ein Diacylglycerid bzw. N-Acylsphingosin (Ceramid) gebildet wird. Dann wird die spätere Kopfgruppe mittels ATP phosphoryliert und zuletzt über eine Phosphatesterbindung angehängt. Die beteiligten Enzyme sind Kinasen und Transferasen.

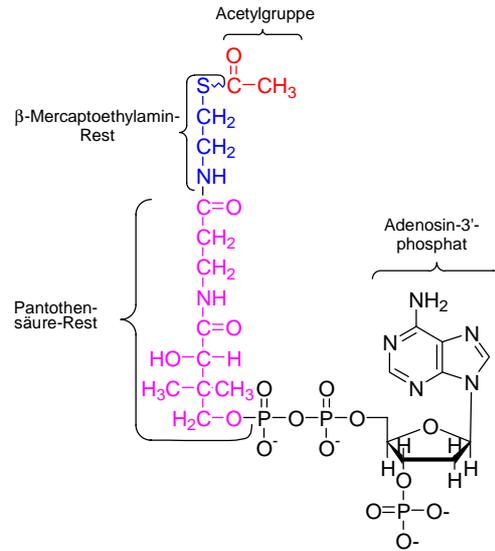
### Citronensäure-Cyclus

Der Citronensäure-Cyclus bewirkt einen Großteil des oxidativen Abbaus von Kohlenhydraten, Fettsäuren und Aminosäuren. Gleichzeitig dienen viele seiner Zwischenprodukte als Ausgangsstoffe für die Biosynthese. Alternative Bezeichnungen sind Tricarbonsäure-Cyclus (TCA-Cyclus) oder Krebs-Cyclus.

Die Gesamtreaktion des Cyclus bewirkt die Oxidation der Acetyl-Gruppe des Acetyl-CoA zu 2 CO<sub>2</sub>. Gleichzeitig entstehen 3 NADH, 1 FADH und ein Molekül GTP.

Coenzym A

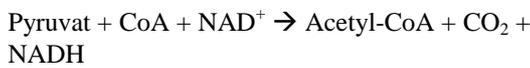
Acetyl-CoA ist das gemeinsame Produkt vieler katabolischer Prozesse, die in den Citrat-Cyclus münden. Bei dem Coenzym A handelt es sich um den Trägerstoff der Acetyl-Gruppe (Das A im Namen steht für "Acetylierung"). Verbunden ist die Acetyl-Gruppe mit dem Coenzym über eine energiereiche Thioesterbindung am  $\beta$ -Mercaptoethylamin Rest. Bei einer Hydrolyse dieser Bindung werden  $-31,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  frei, etwas mehr als bei der Hydrolyse von ATP.



Acetyl-Coenzym A

Wege zum Acetyl-CoA

Die direkte Vorstufe des Acetyl-CoA ist das Glycolyseprodukt Pyruvat. In den Mitochondrien katalysiert der Multienzym-Komplex die Reaktion:



Reguliert wird diese Reaktion durch einerseits andererseits durch eine Phosphorylierung / De... wird aber indirekt auch durch NADH und Acet... Die Wege anderer anderer Ausgangsstoffe zu A...

| Enzym                   | Aktivator                                | Inhibitor             |
|-------------------------|--|-----------------------|
| Pyruvat-Dehydrogenase   | Pyruvat, ADP, Mg <sup>2+</sup>           | Acetyl-CoA, ATP, NADH |
| Citrat-Synthetase       |  | ATP, Succ-CoA         |
| Isocitrat-Dehydrogenase | ADP, Mg <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> | ATP, NADH             |
| Succinat-Dehydrogenase  | Succinat, Fumarat, Phosphat              | Oxalacetat            |
| Malat-Dehydrogenase     |  | Oxalacetat            |

Reaktion 1: Citrat-Synthase

In der ersten Reaktion, vermittelt durch das En...

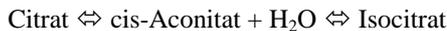
1. Es wird das Carbanion des Acetyl-CoA ge...
2. Acetyl-CoA greift die Carbonyl-Gruppe de...
3. Citryl-CoA wird zu Citrat und CoA hydroly...

Die Reaktionsformel lautet:



Reaktion 2: Aconitase

Die zweite Reaktion des Citrat-Cyclus bewirkt eine Isomerisierung des Citrats zu Isocitrat. Diese wird dadurch erreicht, daß an C(3) und C(4) eine OH-Gruppe und ein H-Atom den Platz tauschen. Dabei verläuft die Reaktion über das Zwischenprodukt cis-Aconitat. Die Formel lautet:



Reaktion 3: Isocitrat-Dehydrogenase

In dieser Stufe wird Isocitrat decarboxyliert. Dabei entstehen  $\alpha$ -Ketoglutarat und CO<sub>2</sub>, ebenfalls wird ein Molekül NADH gewonnen. Damit ist zugleich klar, daß das Enzym Isocitrat-Dehydrogenase NAD<sup>+</sup> als Coenzym nutzt. Also:



### Reaktion 4: $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase

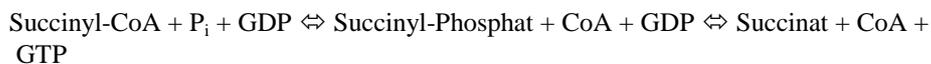
Das Enzym  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase katalysiert die zweite Decarboxylierung des  $\alpha$ -Ketoglutarats. Erneut wird NADH gewonnen und  $\text{CO}_2$  frei. Ähnlich wie bei der Bildung von Acetyl-CoA wird mit CoA ein Komplex gebildet. Es entsteht Succinyl-CoA.



### Reaktion 5: Succinyl-CoA-Synthetase

Die fünfte Reaktion ist von der Konservierung der Energie der energiereichen Thioesterbindung des Succinyl-CoA bestimmt. Diese Energie wird genutzt, um GTP zu bilden. Die Einzelreaktionen laufen wie folgt ab:

1. Bindung von  $\text{P}_i$  an Succinyl statt CoA. CoA wird frei.
2.  $\text{P}_i$  wird von Succinyl-Phosphat GDP übertragen. Es entstehen Succinat und GTP, welches gleichwertig zu ATP ist.



**Wichtig:** Der Name des beteiligten Enzyms bezieht sich auf die Rückreaktion, bei der Succinyl-CoA synthetisiert wird.

### Reaktion 6: Succinat-Dehydrogenase

Die von nun an ablaufenden Reaktionen des Citrat-Cyclus dienen vor allem dem Kreisschluß, indem aus Succinat Oxalacetat regeneriert wird.

In diesem Fall wird Succinat zu Fumarat dehydriert. Der Elektronenakzeptor ist in diesem Fall FAD, welches mit der Dehydrogenase kovalent verbunden ist. Das reduzierte FAD kann also wegen seiner Bindung nicht als Metabolit an anderer Stelle reoxidiert werden. Aus diesem Grund ist das Enzym in der Mitochondrienmembran eingebettet, in der es durch die sog. Elektronentransportkette reoxidiert werden kann.

### Reaktion 7: Fumarase

Das Enzym Fumarase bzw. Fumarat-Hydratase katalysiert die Hydratation der Fumarat Doppelbindung zu S-Malat (L-Malat).

### Reaktion 8: Malat-Dehydrogenase

Die letzte Reaktion dient dazu, aus Malat Oxalacetat zurückzugewinnen. Dies geschieht durch eine Oxidation der Hydroxylgruppe des Malats an C(2), wodurch ein Keton gebildet wird. Das abgespaltene Hydrid-Ion wird von  $\text{NAD}^+$  aufgenommen. Also:



### Gesamtbild des Citrat-Cyclus

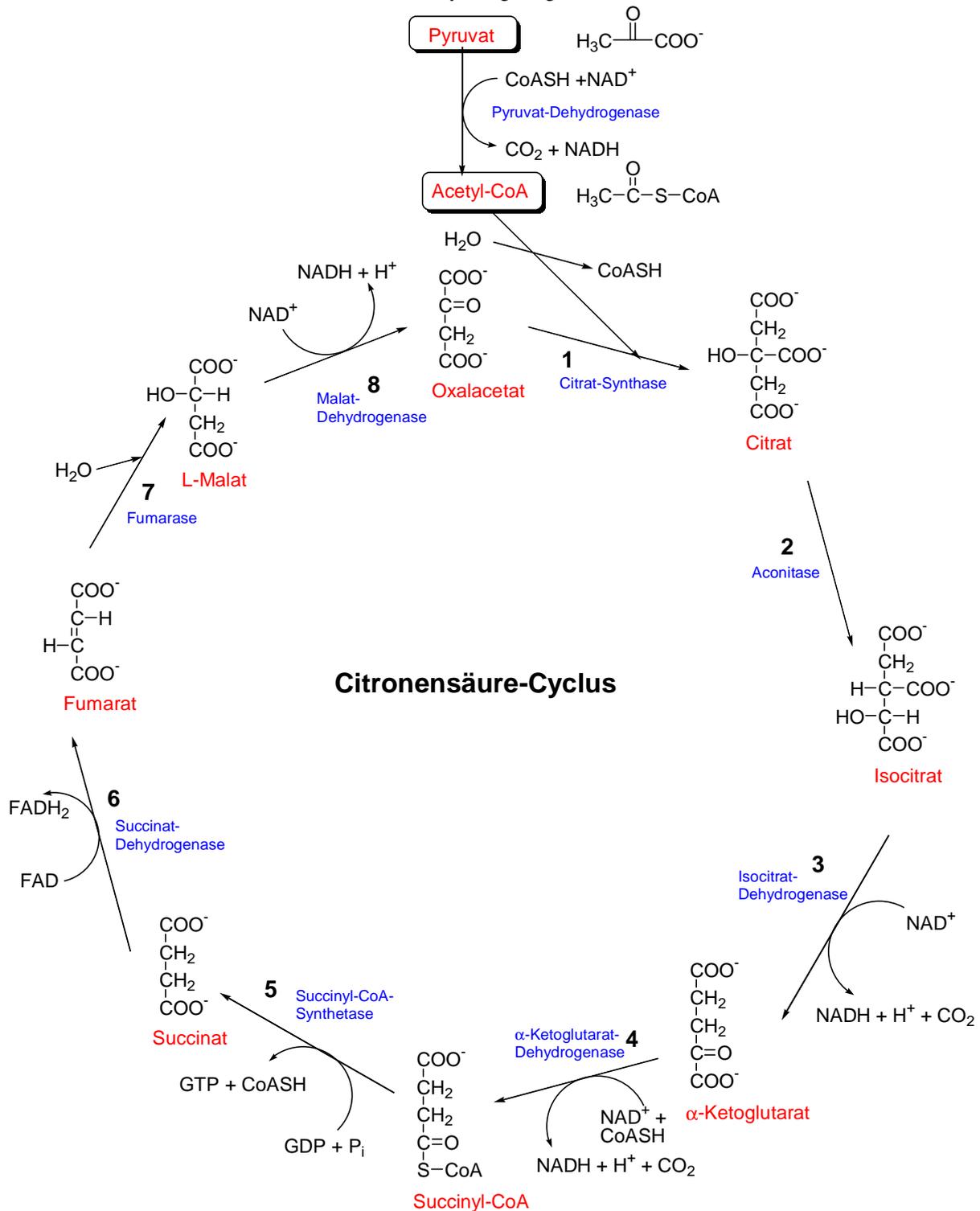
Insgesamt haben sich im Citrat-Cyclus folgende Reaktionen ereignet:

1. Acetyl wird zu zwei  $\text{CO}_2$  oxidiert. Dabei werden ebenfalls 4 Elektronenpaare frei.
2. Drei Moleküle  $\text{NAD}^+$  werden zu NADH reduziert. Also 4 Elektronenpaare weniger.
3. Ein Molekül FAD wird zu  $\text{FADH}_2$  reduziert, also sind alle Elektronenpaare verbraucht.
4. Ein Molekül GDP wurde zu GTP phosphoryliert.

Die 8 Elektronen dienen letztlich durch die Elektronenkette der Reduktion von zwei Molekülen  $\text{O}_2$  zu Wasser. Über die oxidative Phosphorylierung bildet jedes Molekül NADH drei Moleküle ATP, sowie das Molekül  $\text{FADH}_2$  zwei Moleküle ATP.

Damit werden also pro Cyclus 12 Moleküle ATP gebildet.

Abschließend sei auch hier eine Grafik des Citrat-Cyclus gezeigt.



### Die Oxidative Phosphorylierung

Die oxidative Phosphorylierung, welche in den Mitochondrien abläuft, dient der Reoxidation von  $\text{NADH}$  und  $\text{FADH}_2$ . Dabei durchlaufen sie eine Oxidations-Reduktions-Folge an mehr als zehn Redoxzentren. Die frei werdenden Protonen werden aus dem Mitochondrium hinaus befördert, wodurch ein PH-Gradient entsteht, der die Synthese von ATP aus ADP und  $\text{P}_i$  durch oxidative Phosphorylierung antreibt. Insgesamt ergibt dann die vollständige Oxidation zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  eine Ausbeute von 38 ATP pro Molekül Glucose.

## Das Mitochondrium

Mitochondrien sind die “Kraftwerke” der Zellen. Sie enthalten in ihrer Matrix die Enzyme, welche für die oxidative Phosphorylierung, die Fettsäureoxidation und den Citrat-Cyclus zuständig sind. Mit Ausnahme der Enzyme der Glycolyse beinhalten sie also alle Enzyme des Brennstoff Stoffwechsels.

### Aufbau

Mitochondrien besitzen eine äußere und eine innere Membran. Die innere ist in der Regel wesentlich größer und damit stark eingefaltet. Diese Einfaltungen bezeichnet man als Cristae. Binnen der inneren Membran liegt die sog. Matrix, eine gelartige Substanz, die neben vielen Enzymen des Brennstoffwechsels auch die notwendigen Substrate enthält. Die äußere Membran eines Mitochondriums ist stark permeabel, da das in die Membran eingebettete Protein Porin viele Poren bildet, die unselektiv durchlässig für Moleküle kleiner als 10kD sind. Die innere Membran ist jedoch nur für H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> ungehindert durchlässig. Andere Moleküle können nur über besondere Transportsysteme die Membran passieren. Dadurch lassen sich zwischen Cytosol und Matrix Ionengradienten erzeugen, welche die oxidative Phosphorylierung antreiben.

### P<sub>i</sub>-Transport

Das für den ATP Aufbau in den Mitochondrien benötigte P<sub>i</sub> gelangt über einen elektroneutralen P<sub>i</sub>/H<sup>+</sup> Symport in die Mitochondrien. Der Port wird lediglich über einen PH Unterschied angetrieben.

### Ca<sup>2+</sup>-Transport

Der Einstrom und der Ausstrom von Ca<sup>2+</sup> durch die innere Membran werden über zwei verschiedene Mechanismen reguliert. Der Antrieb des Einstroms stammt aus dem Membranpotential der inneren Mitochondrienmembran. Die Geschwindigkeit richtet sich nach [Ca<sup>2+</sup>].

Der Ausstrom wiederum findet nur im Austausch gegen H<sup>+</sup> bzw. Na<sup>+</sup> statt. Aus diesem Grund funktionieren Mitochondrien als Puffer für das Cytosol, in dem [Ca<sup>2+</sup>] genau kontrolliert werden muß.

### Shuttle-Systeme

Das im Innern des Mitochondriums gebildete NADH kann problemlos reoxidiert werden. Problematisch wird es jedoch für im Cytosol gebildetes NADH, da in der inneren Mitochondrienmembran kein Transportsystem für NADH vorhanden ist.

Aus diesem Grund existieren zwei Shuttle-Systeme, die zwar die Elektronen nach innen transportieren jedoch nicht das NADH. Das dabei reoxidierte cytosolische NADH braucht als NAD<sup>+</sup> dann auch nicht mehr in die Mitochondrien Matrix zu gelangen. Bei den beiden Shuttle-Systemen handelt es sich um das **Glycerinphosphat-Shuttle** und das **Malat-Aspartat-Shuttle**:

1. **Glycerinphosphat-Shuttle**: In diesem Fall wird NADH im Cytosol zu NAD<sup>+</sup> oxidiert und Dihydroxyacetonphosphat zu 3-Phosphoglycerin reduziert. 3-Phosphoglycerin wiederum wird reoxidiert, indem die Elektronen durch die in der inneren Membran angesiedelten Flavoprotein-Dehydrogenase auf FAD übertragen werden. Das gebildete FADH<sub>2</sub> gibt die Elektronen wiederum in der Membran an die Elektronentransportkette ab. Damit können pro NADH **zwei** Moleküle ATP gebildet werden
2. **Malat-Aspartat-Shuttle**: Dieses Shuttle dient der Übertragung der Elektronen von cytosolischem NADH auf Matrix NAD<sup>+</sup>. Im Endeffekt also eine Arbeit ohne Energieverlust. Der Gesamtprozeß läuft über zwei Stufen ab.

In Stufe A wird zunächst Malat aus Oxalacetat gebildet; das NADH ist schon reoxidiert. Dann wird Malat im Austausch gegen  $\alpha$ -Ketoglutarat über einen Carrier in die Matrix geschleust. In der Matrix wird Malat zu Oxalacetat reoxidiert und mitochondriales NAD<sup>+</sup> zu NADH reduziert.

Stufe B dient der Regeneration von Oxalacetat im Cytosol. Zunächst wird Oxalacetat im Mitochondrium zu Aspartat überführt. Gleichzeitig ebenfalls Glutamat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat. Dann wird Aspartat gegen cytosolisches Glutamat aus dem Mitochondrium gebracht. Im Cytosol wird aus Aspartat wieder Oxalacetat regeneriert, was wiederum an die Umwandlung von  $\alpha$ -Ketoglutarat in Glutamat gekoppelt ist.

Diese Form des Shuttle-Transports ist wesentlich effektiver als der erste, da hier komplett ein NAD<sup>+</sup> Molekül reduziert wurde. Dieses dient im Mitochondrium der Gewinnung von **drei** ATP.

## Elektronentransport

In der Elektronentransportkette ist die Freie Enthalpie der Elektronenübertragung von NADH und FADH<sub>2</sub> auf O<sub>2</sub> an die ATP Synthese gekoppelt. Unter freien Bedingungen ergäbe die NADH Oxidation und die O<sub>2</sub> Reduktion einer Veränderung der freien Standardenthalpie von  $\Delta G^{\circ} = -218 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Davon werden in einer Zelle eigentlich

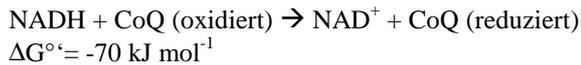
42% konserviert, unter den üblichen Bedingungen, bei denen PH, Edukt und Produkt Konzentrationen abweichen, sogar 70%.

## Reaktionsfolge beim Elektronentransport

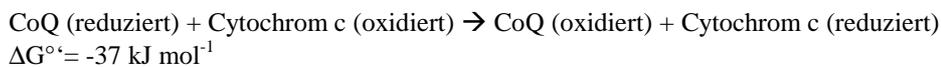
Die zur Erzeugung von ATP notwendige Energie wird in einer Kette von jeweils drei Enzymkomplexen gewonnen. Dabei werden die Elektronen auf Komplexe mit immer höher werdender Elektronenaffinität übertragen, wodurch die frei werdende Energie in kleinere Portionen unterteilt wird, von denen insgesamt drei, bzw. bei FADH<sub>2</sub> zwei Moleküle ATP gebildet werden können.

Die Elektronen werden von den Komplexen I und II durch Coenzym Q (Ubichinon) an Komplex III und von dort aus durch Cytochrom c an Komplex IV weitergegeben.

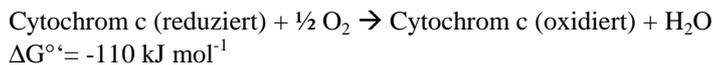
Komplex I katalysiert die Oxidation von NADH durch CoQ:



Komplex III katalysiert die Oxidation von CoQ durch Cytochrom c:

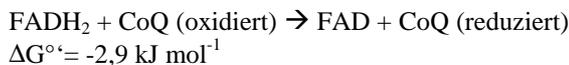


Komplex IV katalysiert die Oxidation von Cytochrom c durch O<sub>2</sub>:



Bei jeder dieser Reaktionen wird ein Molekül ATP gewonnen.

Komplex II katalysiert die Oxidation von FADH<sub>2</sub> durch CoQ:



Diese Reaktion liefert zwar nicht genügend Energie, um ATP zu erhalten, dient jedoch dazu, FADH<sub>2</sub> in die Elektronentransportkette einzuspeisen.

## Komponenten der Elektronentransportkette

In der Elektronentransportkette werden Elektronen auf Stoffe immer höherer Elektronenaffinität übertragen. Wie dies erreicht wird, schildere ich anhand der beteiligten Komponenten.

### Komplex I: NADH-Coenzym-Q-Reduktase

Komplex I, die wohl größte Komponente der inneren Mitochondrienmembran, enthält Flavinmononucleotid (FMN) und sechs bis sieben Eisen-Schwefel-Cluster.

Diese Eisen-Schwefel-Cluster sind allgemein prosthetische Gruppen von Eisen-Schwefel-Proteinen und haben die Formel [nFe-mS]; S=S<sup>2-</sup>. Sie sind an das Protein durch vier Cys-Sulfhydrylgruppen gebunden und enthalten Fe-Fe Bindungen. Solche Cluster haben je nach Zusammensetzung ein unterschiedliches, starkes Redoxpotential.

### Komplex II: Succinat-Coenzym-Q-Reduktase

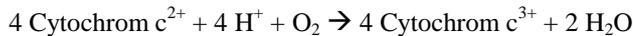
Dieser Komplex enthält das Enzym Succinat-Dehydrogenase des Citrat-Cyclus und ermöglicht es den von Succinat stammenden Elektronen über die prosthetische Gruppe FAD in die Elektronentransportkette einzutreten. Auch K II enthält drei Eisen-Schwefel-Cluster.

### Komplex III: Coenzym-Q-Cytochrom-c-Reduktase

Komplex III enthält wieder einmal Eisen-Schwefel-Cluster. Außerdem zwei Cytochrome b und ein Cytochrom c<sub>1</sub>. Das beteiligte Cytochrom c ist ein peripheres Membranprotein auf der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran. Es pendelt abwechselnd an Cytochrom c<sub>1</sub> von Komplex III und an Cytochrom-c-Oxidase von Komplex IV und übernimmt damit die Funktion eines Elektronenshuttles.

**Komplex IV: Cytochrom-c-Oxidase**

Die Cytochrom-c-Oxidase katalysiert nun nacheinander vier Einelektronenoxidationen von vier Cytochrom c unter gleichzeitiger Vierelektronenoxidationen von O<sub>2</sub>:

**Oxidative Phosphorylierung**

Bei der eigentlichen Phosphorylierung des ATP wird die aus den vorherigen Komplexreaktionen gewonnene Energie genutzt. Stellt sich nur die Frage, wie das von statten geht. Nach mehreren anderen Modellen hat sich die Hypothese über die Erzeugung eines chemiosmotischen Gradienten durchgesetzt. Sie geht davon aus, daß die Komplexe I, III und IV Protonen aus der Matrix heraus in den intermembranären Raum pumpen. Bei normalen physiologischen Bedingungen hat sich dann ein so hoher Protonengradient aufgebaut, daß der Rückfluß von Protonen in die Matrix  $\Delta G^\circ = 21,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  beträgt. Da die Energie für die ATP Bildung 40 bis 50  $\text{kJ mol}^{-1}$  beträgt, kann man davon ausgehen, daß zwischen zwei und drei Protonen zurückfließen müssen, um die notwendige Energie zu liefern.

**Die ATP Synthese**

Man geht wie gesagt davon aus, daß die Energie für die ATP Bildung aus dem Protonengradienten stammt. Das dafür zuständige Enzym trägt den Namen F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase (bzw. protonenpumpende ATP-Synthase). Der Mechanismus funktioniert dadurch, daß das eben genannte Enzym die einzige Möglichkeit der Protonen für den Wiedereintritt in die Matrix darstellt. Die beim Wiedereintritt frei werdende Energie wird dazu genutzt, eine Konformationsänderung des Enzyms hervorzurufen, die wiederum die Phosphorylierung des ADP bewirkt. Der Name des Enzyms beruht darauf, daß es aus zwei Untereinheiten F<sub>0</sub> und F<sub>1</sub> besteht. Die Durchtrittsstelle des Protons bildet dabei F<sub>0</sub>, der Part, der durch Konformationsänderung ATP synthetisiert F<sub>1</sub>.

**Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung**

Die oxidative Phosphorylierung lebt von dem Aufbau und der Nutzbarmachung eines Protonengradienten. Sie sind also eng gekoppelt. Wird diese Verbindung aber entfernt, so ist sie "entkoppelt". Ein bekannter Weg hierzu besteht darin, die innere Mitochondrienmembran durchlässig für Protonen zu machen, so daß sie frei hindurch diffundieren können. Das geschieht z.B. dadurch, daß lipophile schwache Säuren wie 2,4-Dinitrophenol (DNP) und FCCP Protonen auf der einen Seite der Membran aufnehmen, dann wegen ihrer Lipophilie die Membran passieren können und auf der anderen Seite der Membran das Proton wieder abgeben.

Ein ähnlicher Mechanismus wird in braunem Fettgewebe genutzt. Braunes Fettgewebe enthält anders als weißes Fettgewebe Mitochondrien, deren Cytochrome auch die braune Farbe hervorrufen. In der inneren Membran dieser Mitochondrien sitzt ein transmembranales Protein, welches als H<sup>+</sup> Kanal geöffnet werden kann. Dieses Protein, es trägt den Namen Thermogenin, wird über verschiedene Stoffe reguliert. Es wird von Purin-Nucleotiden (ADP, ATP, GDP, GTP) gehemmt und von freien Fettsäuren aktiviert. Außerdem besteht eine hormonelle Kontrolle durch Noradrenalin über cAMP als second messenger. Der Gesamtmechanismus führt im braunen Fettgewebe zu einer Temperaturerhöhung. Aus diesem Grund wird es z.B. von winterschlafenden Tieren als "biologisches Heizkissen" genutzt.

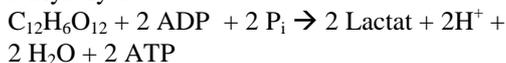
**Kontrolle der ATP-Produktion**

Die Produktion von ATP bedarf einer spezifischen Kontrolle, da der Körper immer nur so viel ATP produzieren sollte, wie er im Augenblick auch braucht. Zum Beispiel ist der ATP Verbrauch während des Schlafes wesentlich geringer als im Wachzustand, wiederum bis zu 100mal höher bei anstrengender Betätigung. Die Regulation der ATP Synthese wird hauptsächlich über die katabolischen Wege der Kohlenhydrate vorgenommen. Allerdings gibt es neben einem direkten Einfluß durch Adenosinnucleotide auch Einflüsse durch die NADH/NAD<sup>+</sup> Konzentration, die sich auf die Elektronentransportkette ausübt. Auch der Citrat-Cyclus erhält eine Kontrolle über die Geschwindigkeit der Glycolyse durch eine direkte Hemmung der PFK durch Citrat. Der Gesamtzusammenhang sei hier in einer Grafik dargestellt.

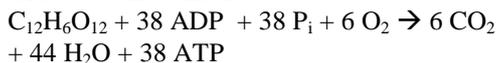
**Die Physiologische Bedeutung aeroben und anaeroben Stoffwechsels**

Die aerobe ATP Produktion hat gegenüber der anaeroben deutliche Vorteile. Der zunächst wohl deutlichste ist die wesentlich höhere Effektivität. Während bei der Lactat Fermentation nur zwei ATP pro Molekül Glucose abfallen, sind dies beim aeroben Stoffwechsel 38 Moleküle ATP:

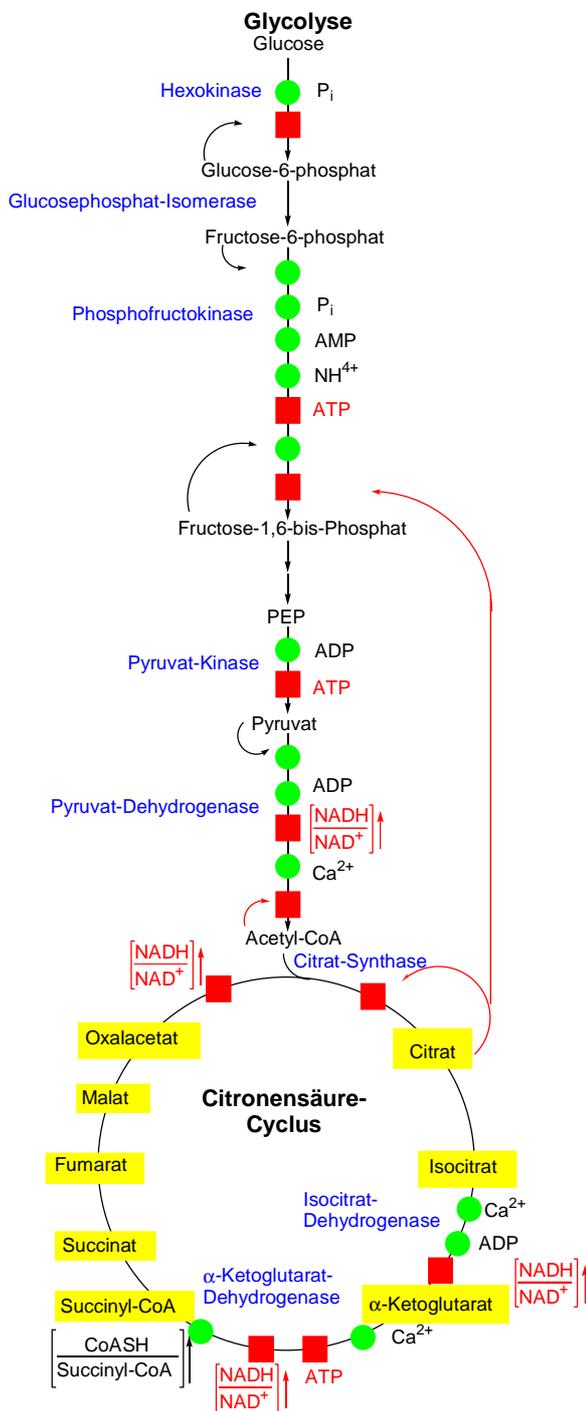
Anaerobe Glycolyse:



Aerobere Glucosestoffwechsel:



Allerdings hat der anaerobe Stoffwechsel auch wichtige Vorteile. Durch seine kurzen Abbaumechanismen und die Tatsache, daß er ohne Sauerstoff auskommt ist er wichtig in Gewebe, das spontan an Änderungen des Verbrauchs reagieren müssen, wie z.B. Muskelgewebe. Leider existiert dabei auch ein gewichtiges Problem. Das angehäuften Lactat senkt den PH Spiegel der Zelle. Außerdem wird ebenfalls nach relativ kurzer Zeit das ATP verbraucht, da der Ertrag der gespeicherten Glucose bzw. des Glycogens sehr niedrig ist. Ist irgendwann der ATP Gewinn erschöpft, können die Ionenpumpen, die einen Sollwert der Ionenkonzentration aufrechterhalten, nicht mehr arbeiten. Das aber führt zu einem Einstrom von Flüssigkeit. Die Zelle bläht sich auf und ihre Membran wird permeabel. Außerdem können nun Lysozyme, die bei niedrigem PH-Wert arbeiten, die Zelle zersetzen.

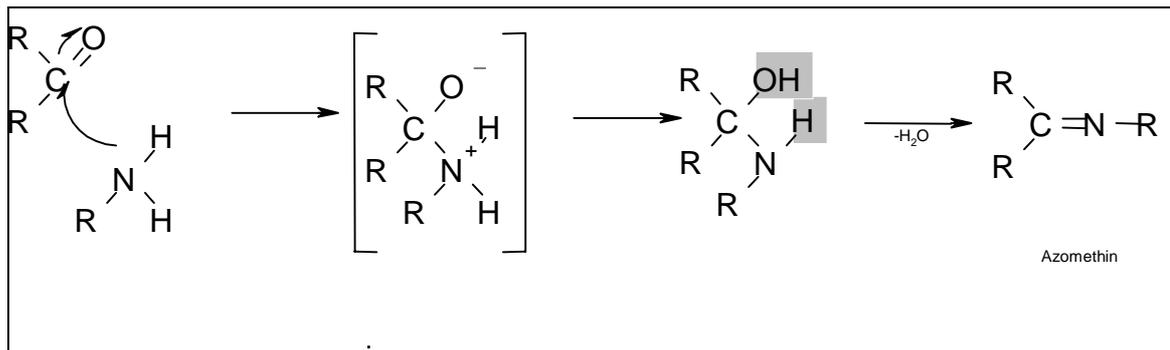


## Glossar

### Schiff-Base, Schiff'sche Base

Schiff'sche Basen, auch Azomethin genannt, entstehen bei der Reaktion eines primären Amins mit einem Aldehyd oder einem Keton. Die Einzelschritte sind folgende:

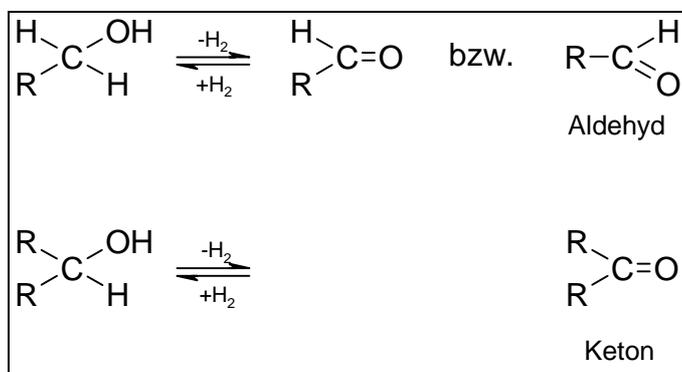
1. Das Amin greift am Carbonyl-C-Atom an und bildet ein Zwischenprodukt.
2. Dabei wird ein Proton vom Stickstoff zum Sauerstoffatom "übertragen".
3. Das Zwischenprodukt eliminiert Wasser, indem es vom Stickstoff ein H-Atom und die neue –OH Gruppe abspaltet.



### Aldehyde & Ketone:

Primäre und sekundäre Alkohole können oxidiert werden. Primäre Alkohole sind jene, bei denen die Hydroxy-Gruppe an C<sub>1</sub> hängt. Sekundäre Alkohole haben die Hydroxy-Gruppe am zweiten C-Atom. Die Oxidation primärer Alkohole bildet Aldehyde, die Oxidation sekundärer Alkohole Ketone. Tertiäre Alkohole können nicht oxidiert werden.

**Reaktion:**



### Thermodynamik

(Wärmelehre), Teilgebiet der Physik, in dem das Verhalten physikalischer Systeme bei Zu- oder Abführung von Wärmeenergie und bei Temperaturänderungen untersucht wird. Grundlage der Thermodynamik sind die *Hauptsätze der Wärmelehre*:

1. **Hauptsatz (Energieerhaltungssatz):** Wärme ist eine bes. Form der Energie; sie kann in andere Energieformen umgewandelt werden und umgekehrt. In einem abgeschlossenen System bleibt die Summe aller Energiearten (mechanische, thermische, elektrische, magnetische und chemische Energie) konstant.
2. **Hauptsatz (Entropiesatz):** Die Energie eines abgeschlossenen thermodynamischen Systems kann sich nur durch Austausch mit der Umgebung ändern, oder sie kann sich nur von selbst vermehren. Damit ist gleichzeitig der Richtungscharakter aller Wärmeprozesse ausgedrückt: Wärme kann nicht von selbst von einem kälteren auf einen wärmeren Körper übergehen.

3. Hauptsatz (**Nernstsches Wärmetheorem**): Die Entropie eines festen oder flüssigen Körpers hat am absoluten Nullpunkt den Wert Null.

## Entropie

Von R.J.E. Clausius eingeführte makroskopische Zustandsgröße aus der Thermodynamik. Die Entropie gibt den Teil der Wärmeenergie an, der nicht in mechanische Arbeit umgewandelt werden kann. Es gibt umkehrbare (reversible) und nicht umkehrbare (irreversible) Prozesse. In abgeschlossenen Systemen bleibt die Entropie bei reversiblen Prozessen konstant, bei irreversiblen nimmt sie stets zu. Prozesse, bei denen die Entropie zunimmt, laufen von selbst ab und können nur durch Aufwand von Energie rückgängig gemacht werden. Die Entropie ist also ein Maß für die Umkehrbarkeit von Abläufen. Die Entropie (Formelzeichen S) läßt sich auf verschiedene Weise berechnen: makroskopisch - phänomenologisch:  $\Delta S = \Delta Q/T$  (Entropieänderung ist zugeführte Wärmemenge durch absolute Temperatur) od. mikroskopisch - statistisch nach L. Boltzmann (1866), wonach jedes System den Zustand größter Unordnung anstrebt (anschaulich: vollständige Mischung zweier verschiedener Gase oder gleichmäßige Temperaturverteilung in Körpern).

## Enthalpie

Bezeichnung für den nicht meßbaren Energieinhalt eines chemischen Stoffes. Reaktions-Enthalpie (Reaktionswärme) ist die meßbare Differenz zwischen Enthalpie der Ausgangs- und Endstoffe.

## Freie Enthalpie

Mit freier Enthalpie bezeichnet man die Energie, die ein frei zur Verfügung System hat, um beliebige Arbeiten zu verrichten. Pflanzen gewinnen diese Energie aus dem Sonnenlicht, der Rest aus Nährstoffmolekülen.

Bei einem geschlossenen System und auch in den in biologischen Systemen herrschenden Bedingungen (konstanter Druck und Temperatur) lassen sich freie Enthalpie, Enthalpie und Entropie in eine Gleichung setzen.: **(Anm.: Genaugenommen setzt man Differenzen in die Gleichung ein)**

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

Legende:

- $\Delta G$  ist die Änderung der freien Enthalpie eines Systems
- $\Delta H$  ist die Änderung der Enthalpie eines Systems
- T ist die absolute Temperatur
- $\Delta S$  ist die Entropie eines Systems

Dabei drücken die einzelnen Variablen folgendes aus:

1. Ist  $\Delta H$  negativ, dann ist die Reaktion exotherm; ist  $\Delta H$  positiv, ist die Reaktion endotherm
2. Ist  $\Delta S$  negativ, dann ist die Reaktion exergonisch, ist  $\Delta S$  positiv, ist die Reaktion endergonisch

Achtung: Dieser Text erhebt keinen Anspruch auf Richtigkeit oder Vollständigkeit. Er wurde nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Sollten doch Fehler, Ungenauigkeiten, Irrtümer oder Urheberrechtsverletzungen aufgetreten sein, bitte ich um Benachrichtigung, übernehme aber keine Haftung.

Email: [felix.schappei@uni-essen.de](mailto:felix.schappei@uni-essen.de)

## Anhang A

### Biochemische Eselsbrücken

#### Ungesättigte Fettsäuren

|               |          |                   |
|---------------|----------|-------------------|
| Öl-Säure      | 1 Vokal  | 1 Doppelbindung   |
| Linol-Säure   | 2 Vokale | 2 Doppelbindungen |
| Linolen-Säure | 3 Vokale | 3 Doppelbindungen |

#### Glycolyse

|   |   |
|---|---|
| 6 Mitglieder treffen sich zu einer Geschäftsleitungs(GL)-Sitzung  | Glucose   |
| Als erstes essen sie zusammen eine 1. Pflaume (Die Pflaume ist irreversibel weg)  | Glucose-6-Phosphat (irreversibler Schritt)                                    |
| Die Pflaume ist eine Frucht   | Fructose-6-Phosphat   |
| Dann essen sie zusammen eine 2. Pflaume (Die Pflaume ist wiederum irreversibel weg)   | Fructose-1,6-Biphosphat (irreversibler Schritt)                               |
| anschliessend teilt sich die GL in 2 Gruppen je 3 Leute.  | Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) <-> Glycerinaldehydphosphat (GAP)              |
| Die Gruppe GAP schwitzt schön bei ihrer Arbeit (H <sub>2</sub> O abgeben), deshalb muss sie jetzt einen Pfirsich essen (Phosphat aufnehmen) | 3-Phosphoglyceroylphosphat  |
| Die inzw. verdaute Pflaume wird unter Anstrengung wieder abgegeben (Energie wird frei)  | 3-Phosphoglycerat (ADP -> ATP)  |
| Der zuvor gegessene Pfirsich wird im Verdauungstrakt eine Stufe weitergereicht  | 2-Phosphoglycerat   |
| Mit viel Pepp (PEP) merkt man sich diese Geschichte und kommt schliesslich auf Pyruvat, ansonsten ist sie irrelevant für Dich               | Phosphoenolpyruvat (PEP)  |
| denn es führen schliesslich (3) verschiedene Wege zum Ziel  | Pyruvat (irreversibler Schritt, Energie wird frei)<br>Lactat / Ethanol / ACoA |

#### Citrat-Zyklus

|   |                        |
|---|------------------------|
| Ich stehe morgens auf und trinke einen Zitronensaft                     | Citrat                 |
| da kommt mein Kater und will auch, ich gebe ihm Isostar                 | Isocitrat              |
| worauf der Kater furzt (CO <sub>2</sub> )                               | CO <sub>2</sub> , NADH |
| Ich schwinge mich auf's Velo, worauf die Kette rausspringt              | alpha-KG               |
| darum renne ich auf's Tram, worauf diesmal ich furze (CO <sub>2</sub> ) | CO <sub>2</sub> , NADH |
| im Tram treffe ich einen erfolgreichen Coamie                           | Succinyl-CoA           |
| der kann aus 2 Geldstücken 3 Geldstücke machen                          | GDP -> GTP             |
| er ist also erfolgreicher (succinater) als ich                          | Succinat               |
| ???   | FADH <sub>2</sub>      |
| An der Uni angekommen, rauche ich zuerst mal eine                       | Fumarat                |
| ich muss die Zigarette aber gleich wieder löschen                       | H <sub>2</sub> O       |
| weil mir schlecht wird  | Malat                  |
| ???   | NADH                   |
| dann gehe ich in die Mensa und esse Ochsenschwanzsuppe mit Salat        | Oxalacetat             |

Schön, so eine abstrakte Geschichte, nicht ?

#### Enzyme der DNA-Replikation

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| Topmoderner            | Topoisomerase        |
| Helikopter             | Helikase             |
| der Polizei-Delegation | DNA-Polymerase delta |
| rettet Primadonna !    | (RNA-)Primase        |
| (Die Polizei angelte   | DNA-Polymerase alpha |

Ihre Nase...)  
Die Polizei: Echt  
Ligatauglich

RNase  
DNA-Polymerase epsilon  
(DNA-)Ligase

## Essentielle Aminosäuren

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| Phänomenale | Phe - Phenylalanin |
| Isolde      | Ile - Isoleucin    |
| trübt       | Trp - Tryptophan   |
| mitunter    | Met - Methionin    |
| Leutnant    | Leu - Leucin       |
| Valentins   | Val - Valin        |
| liebliche   | Lys - Lysin        |
| Träume      | Thr - Threonin     |

Zusätzlich beim Kind: His und Arg

## Gluc- und Ketoplastische Am Aminosäuren

|                                 |   |                       |
|---------------------------------|---|-----------------------|
| Ketoplastisch sind              | Angekettete (Keto) Löwen (Leu) lügen (Lys)                      | Leu und Lys           |
| Keto- sowie Glucoplastisch sind | Der Transport (Trp) passt (Phe) ideal (Ile) durch die Tür (Tyr) | Trp, Phe, Ile und Tyr |
| Glucoplastisch sind             |   | alle übrigen          |

## Fettlösliche Vitamine

Adek ist ein fettlösliches Vitamin. (Vit. A, D, E und K sind fettlöslich)

## Einteilung der Lipide

|  |                          |   |
|--|--------------------------|---|
|  | Verseifbare Lipide       |   |
| Neu glänzt das SP-Photo auf Celluloid gebannt. |                          | Neutralfette (=Triglyceride und Triacylglyceride)<br>Glycerinphosphatide<br>Sphingosinphosphatide<br>Cerebroside<br>Ganglioside |
|  | Nicht-verseifbare Lipide |   |
|  |                          | Isoprenderivate (Steroide und Terpene)<br>Fettsäure-Derivate (Prostaglandine und Thromboxane)                                   |

## Transport-Proteine der Lipide

|  |   |               |
|--|---|---------------|
| Albin ist Lokführer bei der SBB (FFS)                          | Transport FFS                                 | Albumin       |
| Zuerst mal bekam er ein Kündigung (Schwizertütsch: Chündigung) | Lipid-Transport von Darm in Leber             | Chylomikronen |
| Weiter ist er auch Mitglied des VHTL (Gewerkschaft.... VLDL)   | Lipid-Transport von Leber in Peripherie       | VLDL          |
| Das macht es im ein bisschen leichter (LOW density)            | Cholesterin-Transport von Leber in Peripherie | LDL           |
| Aber der Weg zurück ist schwerer (High density)                | Cholesterin-Transport von Peripherie in Leber | HDL           |

## Kreatin-AS

Kreatin gleich arbeitender Muskel. Anfangsbuchstaben: GL-AR-M (Glycin, Arginin, Methionin)

**C1-Transport**

|   |                |                                |   |
|---|----------------|--------------------------------|---|
|   | THF            | Vit.B12- und Folsäure-abhängig | Homocystein - Methionin<br><br>dUMP - dTMP<br>Glycin - Serin<br>Purinvorstufen - Purine   |
| Sam Chaplin<br><br>kriegt garantiert einen Adrenalinschub unter tierischem Pharmaka | SAM            | Vit.B12-abhängig               | Phosphatidyläthanolamin - Phosphatidylcholin (Lecithin)<br>Guanidinessigsäure - Kreatin<br>Noradrenalin - Adrenalin<br><br>Uracil - Thymin<br>Pharmaka/Histamin/Adrenalin - methylierte Ausscheidungsprodukte |
| Poa, CO2<br><br>carboxyliert<br>ACoA  | Carboxylierung | Biotin-abhängig                | Pyruvat - Oxalacetat<br><br>ACoA - Malonyl-CoA  |

**Cytostatica, Antibiotica und Toxine**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Bauern mit Diphtherie gehen nach Kloten | Puromycin<br>Diphtherie-Toxin<br>Chloramphenicol | Antibiotikum, hemmt A-Stelle<br>Toxin, hemmt EF-2<br>Antibiotikum, hemmt Peptidyltransferase in 50S-UE von Prokaryoten und Mito-Ribosom |
| in's Strip-tease-Lokal                  | Streptomycin                                     | Antibiotikum, bindet 30S-UE von Prokaryoten   |
| und trinken im Kreis                    | Cycloheximid                                     | Fungizid, hemmt Peptidyltransferase in 60S-UE von Eukaryoten  |
| 4 Biere.                                | Tetracyclin                                      | Breitband-Antibiotikum, hemmt Zugang zu A-Stelle  |
| Alle Affen                              | Alpha-Aminoguanidin<br>Aflatoxin                 | Toxin des Knollenblätterpilzes<br>Carcinogen auf Peanuts-Schimmelpilz, Mutagen, Leberkrebs, durch Alkylierung G                         |
| rufen:                                  | Rifampicin                                       | Antibiotikum, hemmt prokaryotische RNA-Polymerase, blockiert Initiation der Replikation   |
| Achtung:                                | Actinomycin D                                    | Cytostaticum, hemmt RNA-Polymerase, blockiert Replikation   |
| Zürcher                                 | Cytosin-Arabinosid                               | Cytostaticum, hemmt DNA-Polymerase, blockiert Replikation   |