

Biochemie

Allgemeine Gemeinheiten

Zehnerpotenzen

- 10^{12} (Tera), 10^9 (Giga), 10^6 (Mega), $10^3 = 1000$ (Kilo), $10^2 = 100$ (Hekto), 10 (Deka).
- $10^{-1} = 0.1$ (Dezi), $10^{-2} = 0.01$ (Zenti), $10^{-3} = 0.001$ (Milli), $10^{-6} = 0.000001$ (Mikro), 10^{-9} (Nano), 10^{-12} (Pico), 10^{-15} (Femto), 10^{-18} (Atto).

MWG, Enthalpie, Übertragungspotential

Der Quotient (*Gleichgewichtskonstante K*) aus Produkten und Edukten einer Reaktion (bei gleichbleibender Temperatur und Druck), der sich beim Einstellen des chemischen Gleichgewichtes einstellt ist konstant; sein Wert ist charakteristisch für die Reaktion.

$$K = \frac{c_{\text{Produkt(e)}}^n}{c_{\text{Edukt1}}^n \cdot c_{\text{Edukt2}}^n} \quad \text{Molzahlen (X}_n\text{) werden zu Exponenten (c}^n\text{)!}$$

Ist $K < 1$ liegt mehr Edukt ($[A] \times [B]$) als Produkt ($[C] \times [D]$) vor, der Ausgangsstoff ist stabil (da die Dissoziation gering ist, vgl. Komplexe) und umgekehrt: Bei $K = 10$ liegt 10x soviel Produkt wie Edukt vor.

Bei Reaktionen 1. Ordnung reagiert ein Eduktanteil $[A]$ zum Produkt, bei Reaktionen 2. Ordnung mehrere Eduktanteile $[A] + [B]$, wobei sich die Reaktionsgeschwindigkeit nach $v \sim [A] \times [B]$ ergibt.

Eine Reaktion läuft freiwillig ab, wenn die freie Energie (**Enthalpie ΔG_0**) negativ ist, d.h. es wird Energie frei (exergone Reaktion), dies gilt auch für die Summe aller ΔG_0 einer gekoppelten Reaktionskette mit endergonen Reaktionen. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird dabei immer durch den langsamsten Reaktionsschritt (**Schrittmacherreaktion**) bestimmt, bei nicht-gekoppelten Reaktionen ist dies die Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes.

Die Energie stammt bei gekoppelten Reaktionen meist aus der Spaltung von ATP, GTP (Proteinsynthese) oder Kreatinphosphat (Muskel), bei der ein hohes **Gruppenübertragungspotential** frei wird: ΔG_0 ($\text{ATP} \xrightarrow{\text{ATP-Synthase}} \text{ADP} + \text{P}_i$) = -7kcal/Mol.

Die Bereitstellung neuer Energie wird durch das Fließgleichgewicht (Aufnahme \rightarrow Umwandlung \rightarrow Abgabe) im Körper gesichert, so dass die einzelnen Stoffe nur in geringer Konzentration vorliegen müssen.

Kolloidosmotischer (onkotischer) Druck

Die Hydrathülle von Makromolekülen (v.a. das Transportprotein Albumin im Blutplasma) einer kolloidalen Lösung (Plasma) erhöht den Druck eines geschlossenen Systems und übt dadurch einen kolloidosmotischen Druck auf eine semipermeable Membran aus, da Kolloide definitionsgemäß nicht durch sie diffundieren können. Ein Konzentrationsgefälle kann demnach nur durch die Diffusion des Lösemittels (meist Wasser) hin zur höheren Konzentration ausgeglichen werden, bis sich der hydrostatische Druck normalisiert hat.

Ein Transport gegen das Konzentrationsgefälle kann nur aktiv (also unter Energieaufwand = ATP-Verbrauch) durch spezielle Carrier geschehen.

Reaktionsordnung (Kinetik)

Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit (v) von der Konzentration (c) der Reaktanden ($v = dc/dt$); wird als temperaturabhängige Geschwindigkeitskonstante k ausgedrückt.

- **Reaktionen nullter Ordnung (A \rightarrow B):** v ist unabhängig von c da konstanter Stoffumsatz ($v = k$).
- **Reaktionen erster Ordnung:** Lineare Abhängigkeit von v und c ($v = k \cdot c$) bei konstanter Halbwertszeit.
- **Reaktionen zweiter Ordnung (A + A \rightarrow B):** v ist von $2 c$ abhängig ($v = k \cdot c^2$).

Regulationsmechanismen

- **Allosterische Regulation:** Hemmung von allosterischen Zentren in Enzymen bewirkt eine **Konformationsänderung** des aktiven Zentrums, wodurch V_{max} bzw. die Substrataffinität positiv oder negativ beeinflusst werden kann (z.B. Zitratzyklus: Isozitrat-DH \uparrow durch ADP, \downarrow durch ATP).
- Regulation der **Genexpression** (Translation) durch Promotoren/Enhancer (mRNA-Synthesestart pre AUG):
 - **Promotoren:** Erkennungsstelle (TATA-Box, CAAT-Box) für mRNA-Polymerasen.
 - **Enhancer:** Erhöhen die Promotoraktivität (z.B. zinc-finger bei DNA-bindenden Proteinen).
- Translationsregulation durch (alternatives) **Splicen**, wobei nicht nur Introns entfernt werden.

Aminosäuren

Nur 20 der bekannten Aminosäure können bei der Protein-Biosynthese verwendet werden (proteinogene α -L-AS), die restlichen nicht-proteinogene AS (z.B. Ornithin und Citrullin im Harnstoffzyklus, GABA, Homocystein) können aber im Stickstoff-Stoffwechsel verwendet werden.

Von den 20 proteinogenen AS sind nur 8 essentiell und können nicht im Körper synthetisiert werden (Thr, Val, Leu, Ile, Lys, Met, Phe, Trp).

Die Unterscheidung der AS geschieht durch die unterschiedlichen Reste am α -C-Atom, das die $-\text{NH}_2$ und $-\text{COOH}$ Gruppen trägt. Da das α -C-Atom (ausser beim Glycin mit $-\text{H}$) 4 verschiedene Substituenten trägt ist es optisch aktiv (**chiral**).

Je nach Struktur des Restes bekommen die AS besondere Eigenschaften durch die sie unterschieden werden können:

- **Aromatische** AS (Phe, Tyr); auch als Heterozyklen (Ring enthält nicht ausschliesslich C; His, Trp, Pro)
- **Prolin** (Pro) besitzt eine aliphatische Ringstruktur und ist *hydrophil*; dadurch sitzt es oft in den Knickfalten von Proteinen. Da die Aminogruppe Teil des Hererozyklus ist, handelt es sich chemisch um eine **Iminosäure**.
- **Cystein** stabilisiert durch Bildung von **Disulfidbrücken** (aus 2 Thiolgruppen = $-\text{SH}$) Proteine (z.B. Glutathion: Glu-Cys-Gly) und kann energiereiche Thioesterbindungen ($\text{R-CO-S-R} + \text{H}_2\text{O}$) ausbilden (z.B. **Acetyl-CoA**).
- **Lysin** kann Brücken untereinander bilden, die z.B. Kollagenfasern (Bindegewebe) und Fibrin (Blutgerinnung) stabilisieren)
- **Phenylalanin** dient der Bildung der Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) und Thyroxin.
- **Histidin** bildet durch Decarboxylierung Histamin, das z.B. bei allergischen Reaktionen freigesetzt wird.
- **Hydrophobe Aminosäuren** lagern sich in Wasser zusammen und bewirken dadurch eine Stabilisierung wasserlöslicher Proteine.

Der quantitative Nachweis erfolgt nach Trennung durch Elektrophorese chromatografisch:

- nach Polarität in der Verteilungschromatografie (Reduktion der AS zu Aldehyden Ninhydrin und Nachweis bei 570nm) als R_f (<1) oder HPLC.
- nach I.P. im Eluat einer Ionenaustauschchromatografie erreicht werden.

Isoelektrischer Punkt von Aminosäuren

Am isoelektrischen Punkt liegen Aminosäuren als **Zwitterionen** (gleiche Anzahl an $-\text{NH}_3^+$ / $-\text{COO}^-$) vor und wandern deshalb nicht im elektrischen Feld der **Elektrophorese**. Mit dem pK-Wert kann der I.P. nach
$$I.P. = \frac{pK_{\text{NH}_3^+} + pK_{\text{COO}^-}}{2}$$

(arithmetisches Mittel der pK) berechnet werden.

- Neutrale AS besitzen eine Amino- und Karboxylgruppe (Glu, Ala, Ser, Thr, Val, Leu, Ile)
- Positiv geladene (basische) AS besitzen 2 Aminogruppen (ASP, GLU)
- Negativ geladene (saure) AS (und ihre Säureamiden) besitzen 2 Karboxylgruppen (ARG, HIS, LYS) und dienen v.a. als Transporter im Stickstoff-Stoffwechsel.

Peptidbindung und Proteinstruktur

Aminosäuren können durch planar-starre (gehemmte Drehung) Peptidbindungen zwischen α -Amino- und α -Karboxylgruppe (unter Wasserabspaltung = Kondensation) untereinander verknüpft werden, es entstehen Peptide (Säureamide) bzw. Polypeptide (Proteine) aus gewöhnlich 50-2000 Aminosäure-Resten. Als Ausnahme wird beim extraribosomal synthetisierten **Glutathion** (Glu-Cys-Gly, Redoxsystem in Erythrozyten) die γ -COOH Gruppe in der Peptidbindung gebunden.

In Peptiden werden die ursprünglichen Aminosäurebausteine als **Reste** bezeichnet, die Kette beginnt definitionsgemäß am N-Terminus ($^+\text{H}_3\text{N}$ -), die N-terminale AS steht im Peptidnamen links, die C-terminale rechts.

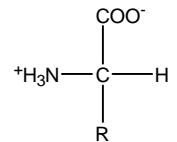
Durch die Peptidbindungen bildet sich in der Kette eine regelmäßige Struktur (Hauptkette oder Rückgrat) aus der die Seitenketten der einzelnen Aminosäure-Reste herausragen, dies wird als **Primärstruktur** (AS-Sequenz N \rightarrow C) bezeichnet.

Hydrophile polare AS ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$, ...) lagern sich in Proteinen an der Oberfläche an, **hydrophobe** unpolare AS (lange Ketten wie Leu, Aromaten) lagern sich im inneren zusammen. Die hydrophoben-/philen Eigenschaften der Seitenketten bestimmen dadurch die spontane Faltung von Polypeptidketten.

Die die AS beim physiologischen pH als Zwitterionen vorliegen wirken sie als **Ampholyte** (können also H^+ sowohl aufnehmen als abgeben), dies ist auch die Ursache der Puffereigenschaft von Proteinen (insb. bei hohem His-Gehalt).

Als **Sekundärstruktur** wird die durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Abfolge von α -Helix, β -Faltblatt und β -Schleifen genannten Strukturen bezeichnet:

- **α -Helix:** Rechtsgängige Helix mit innenliegende Hauptkette (Wasserstoffbrücken zwischen allen CO und den 4 Reste weiter liegenden NH-Gruppen der selben Kette). 1 Windung enthält 3.6AS bei einer Höhe von 0.54nm. Prolin stört die Struktur von α -Helices, Mehrere verdrillte Helices bilden das Gerüst von Fibrin, Myosin und Keratin.



- **β -Faltblatt:** Zickzack-Plattenstruktur, bei der Wasserstoffbrücken zwischen den CO und NH-Gruppen *verschiedener* Ketten bestehen. Die verschiedenen Stränge können dabei parallel oder antiparallel (z.B. Seidenfibrin) angeordnet sein. Antiparallele β -Faltblatt-Strukturen können zu **β -Schleifen** („Haarnadel“ über 4 Reste) verbunden sein, wobei sich die Richtung der Kette umkehrt (Kettenknick).

An übergeordneten Ordnungsformen kommen **Supersekundärstruktur** (Sekundärstruktur-Sequenz, z.B. $\beta\alpha\beta$, $\beta\alpha$, $\alpha\beta$, ... und Domänen = kompakte Bereiche die meist von Exons kodiert werden), **Tertiärstruktur** (Faltung: räumliche Stellung entfernter Aminosäurereste zueinander, durch die verschiedenen Bindungen bedingt) und **Quartärstruktur** (Zusammenlagerung grosser Proteine, die der Funktionsregulation dient).

Bei der Denaturierung ($T > 45^\circ\text{C}$, pH, Lsm., Harnstoff, Schwermetallsalze...) gehen die Strukturen (bis auf die Primärstruktur) verloren und das Protein verliert seine biologische Funktion. Bei der Fällung mit Salzen (Aussalzen mit) werden die Proteine durch Entzug von Hydratwasser gefällt ohne denaturiert zu werden.

Mit der **Biuret-Reaktion** lassen sich Peptidbindungen in Polypeptiden als blauer Cu^{2+} -Farbkomplex nachweisen; die Primärstruktur kann mit der **Edman-Methode** (im Gasphasen-Sequenator) durch stückweisen Abbau und Nachweis von AS aus einer Kette bestimmt werden.

Aminosäuren-Stoffwechsel

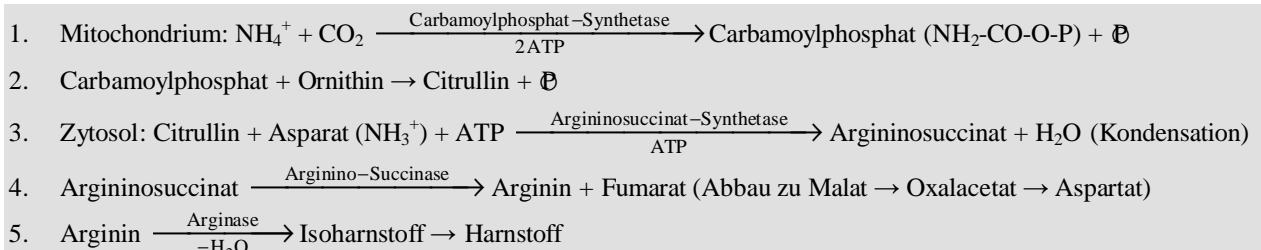
Die aufgenommenen Nahrungsproeine werden im Dünndarm durch Pankreassekret (Proteinasen, Peptidasen) hydrolytisch in Aminosäuren gespalten und über Darmmukosa und das Pfortadersystem zur Leber (zentrales Aminosäurestoffwechselorgan) transportiert. Die Aminosäuren werden durch 3 Mechanismen umgebaut:

- **Transaminierung:** Reversible Übertragung einer α -Aminogruppe auf eine α -Ketosäure (=Austausch der Reste) mit PALP (Pyridoxalphosphat = aktives Vitamin B₆) als wichtigstem Koenzym. Dient der Synthese nicht-essentieller AS (Pyruvat \rightarrow Alanin, Oxalacetat \rightarrow Asparaginsäure, α -Ketoglutarat \rightarrow Glutaminsäure).
- **Oxidative Desaminierung:** Oxidative Umwandlung von AS zu α -Ketosäuren unter Dehydrierung zu einer Iminosäure ($-\text{NH}_3^+ \rightarrow =\text{NH}$), die zu einer α -Ketosäure + NH_3 hydrolysiert wird. Dient v.a dem Abbau von Glutaminsäure (aus Transaminierung) durch $\text{GIDH} + \text{NAD}^+$. Das entstehende NH_3 wird im Harnstoffzyklus umgebaut und ausgeschieden.
- **Eliminierende Desaminierung:** Eliminierung des α -Aminostickstoffs durch Dehydratasen.
- **Dekaboxylierung:** Abspaltung der Karboxylgruppe. wobei biogene Amine (z.B. Histamin, GABA, Dopamin \rightarrow Adrenalin, Serotonin \rightarrow Melatonin) entstehen, die als Hormonen, Transmittern oder Koenzymen wirken können. Die biogenen Amine werden durch Aminoxygenasen reguliert und über Monoaminoxidase (MAO) zu Imin \rightarrow Aldehyd \rightarrow Säure abgebaut

Der anfallende toxische Ammoniak kann auf 3 Wegen abgebaut werden: Harnstoffzyklus, Übertragung auf α -Ketoglutarat (Glutaminsäurebildung durch $\text{GIDH} + \text{NAD}^+$) und Glutaminbildung (Übertragung auf Glutamat).

Harnstoffzyklus

Der beim Abbau von AS (über GIDH) und Purinbasen entstehende toxische Ammoniak wird im Harnstoffzyklus der Leber unter Verbrauch von 3 ATP + 1 PP zu Harnstoff (Urea, $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$) abgebaut und renal (gute Membrangängigkeit) ausgeschieden:



Als Oxidationsprodukt des Ahrnstoffs kann Nitrit im Urinstatus nachgewiesen werden.

Bei Störungen des Harnstoffzyklus (Zirrhose, Hepatitis, Enzymdefekte) kann es zu Eiweißunverträglichkeit, Ammoniakanstieg ($>50\text{ng/dl}$), Krämpfen, metabolischer Alkalose, Hypokaliämie bis hin zum hepatischen Koma kommen.

Abbau des Kohlenstoffgerüsts

Die Kohlenstoffgerüste von AS werden auf 2 Wegen zu glukoseliefernden Stoffen (glukoplastische AS) oder Zwischenprodukten des Zitratzyklus (ketoplastische AS) abgebaut:

- **Glukoplastische AS** liefern Zwischenprodukte der Glukoneogenese bzw. des Zitratzyklus:
 \rightarrow Gly, Ala, Ser und Cys liefern Pyruvat.
 \rightarrow Glu, Arg, His und Pro liefern α -Ketoglutarat.
 \rightarrow Val und Met liefern Succinyl-CoA.
 - **Ketoplastische AS** (Leicin, Lysin) liefern Acetyl-CoA oder Acetoacetat (\rightarrow Zitratzyklus), die im Fettstoffwechsel in Ketokörper umgewandelt werden können.
- Iso, Phe, Tyr und Try sind gluk- und ketoplastisch.

Tetrahydrofolsäure (TH₄) = C₁-Überträger

Die beim Abbau von Ser, Gly und His entstehenden C₁-Fragmente (Methyl, Formyl, Formiat) werden durch das Koenzym Tetrahydrofolsäure (Pteridin+p-Aminobenzoilsäure+Glutmat), der aktiven Form der Folsäure, reversibel an N₅ oder N₁₀ gebunden, reversibel oxidiert/reduziert und übertragen. Die Tetrahydrofolsäure liegt in 3 Formen vor:

- **N₁₀-Formyl-Tetrahydrofolat** (N₁₀-CH=O), liefert Formylgruppen für t-RNA und C_{2/8} der Purinbasen.
- **N₅,N₁₀-Methylen-Tetrahydrofolat** (N₅-CH₂-N₁₀), dient der Umwandlung Gly→Ser und liefert Methylgruppen für Thymin.
- **N₅-Methyl-Tetrahydrofolat** (N₅-CH₃), dient der Cholinbildung (mit Met) und Methylierung von Homocystein zu Met.

Adenosylmethionin (SAM) = Methylgruppendedonor

Das aus Met + ATP gebildete Adenosylmethionin (aktiviertes Methionin) dient als Methylgruppendedonor für **Adrenalin**, **Cholin**, **Kreatin** und den Nukleotiden sowie der Entgiftung von Pharmaka, es bleiben Adenosylhomocystein → Adenosin+Homocystein zurück.

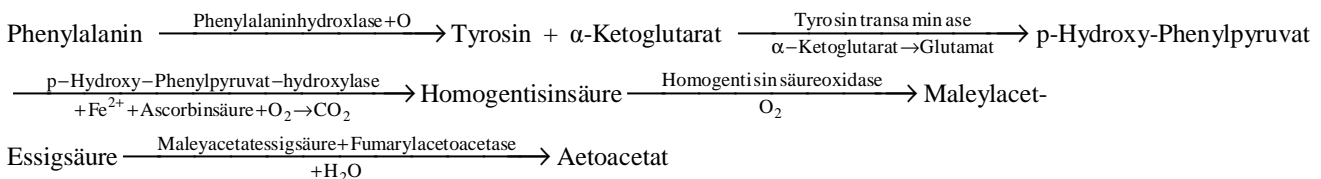
Glycin

Einfachste und einzige optisch aktive AS, die als Vorstufe für viele Synthesen dient, z.B.:

- Gly + CH₃ → Serin
- Gly + Guanidin → Guanidoacetat → Kreatin
- Gly + Succinyl-CoA → δ-Aminoalaevulinsäure → Porphyrine
- Gly + Phosphoribosylamin → Glycinamid-ribosyl-5- β → Purine

Phenylalanin

Phenylalanin ist eine essentielle, aromatische AS, die über durch Phenylalaninhydroxylase + O → Tyrosin zu Fumarat und Acetoacetat abgebaut wird:



Das entstehende **Tyrosin** dient als Ausgangsstoff zur Synthese von **Thyronin/Thyroxin** und den **Katecholaminen**. Ein Mangel an Phenylalaninhydroxylase führt zu verminderten Tyrosinsynthese → **Phenylketonurie**, einer häufigen Stoffwechselstörung (mit geistiger Retardierung) die mit dem Guthrie-Test routinemäßig bei Neugeborenen gescreent wird.

Glutamat

Glutamat, das Salz des Glutamins, dient als exzitatorischer Neurotransmitter (an NMDA, AMPA, Kainat, m-Glu₁, m-Glu₂). Es wird durch Transaminierung von α -Ketoglutarat oder Abbau von Prolin/Ornithin gebildet und dient als **Stickstoffüberträger** (Glutamat + NH₄⁺ → Glutamin) im Stickstoffstoffwechsel.

- Transaminierung (ALT/GPT): Glutamat + Pyruvat $\xleftarrow{\text{ALT(GPT)}}$ Alanin + α -Ketoglutarat.
- Transaminierung (AST/GOT): Glutamat + Oxalacetat $\xleftarrow{\text{AST(GOT)}}$ Aspartat + α -Ketoglutarat.

Aspartat

Aspartat entsteht durch Transaminierung über AST aus Oxalacetat + Glutamat oder aus Asparagin + Glutamat.

Es wird unter Abspaltung von NH₃ (eine Aminogruppe des Harnstoffs!) zu Fumarat → Malat → Oxalacetat umgesetzt.

Prolin/Hydroxyprolin

Alle Reaktionschritte von Prolin/Hydroxyprolin sind reversibel und gelten daher für den Auf- und Abbau; Strukturelement der Tertiärstruktur von Peptiden und Bestandteil von Kollagen (Hydroxyprolin).

Das zentrale Molekül ist Glutaminsäure-semialdehyd, das aus Ornithin transaminiert und aus Glutamat reduziert werden kann, es wird und zu Pyollincarboxylat kondensiert, aus dem Prolin $\xrightarrow[\text{+ Ascorbinsäure} + \alpha\text{-Ketoglutarat}]{\text{nur in Kollagen!}}$ Hydroxyprolin entsteht.

Tryptophan

Essentielle aromatische AS, welche der Synthese von 5'-Hydroxytryptophan → **Serotonin**, (...) Cholin säure → Nikotinsäure → **Nikotinamid** (Vitamin-B-Komplex) dient., aber auch als Acetyl-CoA abgebaut werden kann, ausserden entsteht beim Abbau Alanin.

Histidin

Histidin wird zu Histamin durch PALP decarboxyliert, das über Urocaninsäure + NH_4^+ als Glutamat + Formiat ($\rightarrow \text{TH}_4$) abgebaut wird.

Cystein

Cystein wird Vitamin B_{12} -abhängig aus Homocystein oder Serin synthetisiert und indirekt zu **Taurin** (\rightarrow Konjugation von Gallensäure) decarboxyliert oder zu **Pyruvat** abgebaut.

Enzyme

Enzyme katalysieren den Umsatz von spezifischen Substraten in biologischen Reaktionen, d.h. sie beschleunigen durch Herabsetzung der Aktivierungsenergie eine bestimmte Reaktion erheblich ohne selbst verbraucht zu werden.

Für gewöhnlich sind Enzyme aus einem Proteinanteil und einer **prothetischen Gruppe** (dauerhaft kovalent gebunden) oder einem **Koenzyme** (löslich, meist von Vitaminen abgeleitet; z.B. NAD(P)^+ , CoA) zusammengesetzt (selten RNA) und bilden **Domänen** mit eigenständigen Funktionen aus. Ein Koenzym kann in vielen Enzymen mit unterschiedlicher Funktion enthalten sein; der inaktive Enzymanteil allein heisst **Apoenzym**, das aktive Enzym mit Koenzym wird **Holoenzym** genannt.

Unterschiedliche Enzyme, welche die selbe Reaktion katalysieren werden als **Isoenzyme** bezeichnet, mehrere Enzyme können sich zu Komplexen zusammenlagern die eine Reaktionsfolge katalysieren.

Die Substrate binden am **aktiven Zentrum** des Enzyms (oder Koenzyms bei Holoenzymen, die erst dadurch aktiviert werden) und verändern dabei seine Struktur so, das es komplementär passt (Induced-fit).

Enzymklassen (I-VI)

I: Oxidoreduktasen	II: Transferasen	III: Hydrolasen	IV: Lyasen	V: Isomerasen	VI: Ligasen
Oxidation und Reduktion, meist mit H-übertragendem Koenzym	Gruppenübertrager (insb. Phosphatübertragung von ATP auf Substrate durch Kinasen))	Spaltung von Bindungen unter H_2O -Verbrauch	Eliminierung und Addition unter Bildung/Spaltung von Doppelbindungen	Intramolekulare Umlagerungen (Isomerenumwandlung)	Bindung zwischen Substraten unter Energieverbrauch
Oxidasen, Dehydrogenasen, Peroxidasen, Reduktasen, Oxigenasen	z.B. Aminotransferasen, Phosphotransferasen....	Esterasen, Peptidasen, Amidasen, Glykosidasen	(Synthetasen) C-C, C-O, C-N, C-S	Racemasen, Epimerasen, cis-trans-Isomerasen	(Synthetasen) C-C, C-O, C-N, C-S

Die **Aktivität** von Enzymen wird bei Substratüberschuss (Reaktionsgeschwindigkeit \sim Enzymmenge) photometrisch bestimmt und kann in verschieden Grössen angegeben werden:

- Unit (U): 1U entspricht der Enzymmenge die unter Normalbedingungen $1\mu\text{mol}/\text{min}$ Substrat umsetzt.
- spezifische Aktivität: U/mg, kann als Reinheitsgrad des Enzyms dienen.
- Molare Aktivität (W, Wechselzahl): Anzahl der Mol (Substrat) die von 1 Mol (Enzym) pro Zeiteinheit (s, min) umgesetzt werden.

Enzymkinetik

Damit die Moleküle zusammenstossen und reagieren können (Kollisionstheorie) muss Aktivierungsenergie (i.d.R. als Temperaturerhöhung: Verdoppelung alle 10°) zugeführt werden. Durch die Bindung des Substrates (S) im aktiven Zentrum von Enzymen (Enzym-Substrat-Komplex, ES) wird die Kollisionsrate erhöht und damit die Aktivierungsenergie herabgesetzt.

Die Maximalgeschwindigkeit (v_{max} , Substratumsatz/Zeit) einer Reaktion ist proportional der Enzymkonzentration: $v_{\text{max}} \sim [\text{E}]$. Die durch Substratüberschuss hohe Initialgeschwindigkeit kann durch Zugabe von Substrat solange hoch gehalten werden bis die gesamte Enzymmenge als Enzym-Substrat-Komplex vorliegt - eine weitere Erhöhung von [S] erhöht die Geschwindigkeit nicht. Der für die Gesamtreaktion geschwindigkeitsbestimmende langsamste Einzelschritt ist die Produktbildung aus dem ES.

Die Substratkonzentration [S] bei $\frac{1}{2} v_{\text{max}}$ wird als **Michaeliskonstante** (K_m) bezeichnet: $K_m = [\text{S}]_{1/2 v_{\text{max}}} [\text{mol/l}]$. Sie beschreibt die Affinität des Substrates zum Enzym (bei kleinen K_m ist die Affinität hoch \rightarrow wenig Substrat wird benötigt) und gibt die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration wieder:

- $[\text{S}] > K_m \rightarrow v = v_{\text{max}}$
- $[\text{S}] \ll K_m \rightarrow v \sim v_{\text{max}}$
- $[\text{S}] = K_m \rightarrow v = \frac{1}{2} v_{\text{max}} = K_m$

- Bei einer $K_m=10$ läuft eine Reaktion mit 90% von v_{max} ab.

In einem **Lineweaver-Burk-Diagramm** wird $1/v$ gegen $1/[\text{S}]$ linear aufgetragen, wodurch K_m und v_{max} indirekt abgelesen werden können.

Die Enzymaktivität kann durch verschiedene Mechanismen (abgesehen von Faktoren wie Temperatur, pH-Wert und Koenzymen) beeinflusst werden:

- Bei **hohem Substratüberschuss** werden die aktiven Zentren zunehmend durch Enzym-Substrat-Komplexe blockiert (Glockenform im Lineweaver-Burke-Diagramm).
- Ein Hemmstoff ähnlicher Struktur kann das aktive Zentrum **kompetitiv hemmen** (Winkeländerung auf der $1/v$ -Achse im Lineweaver-Burke-Diagramm), die K_m **steigt**.
- Ein ausserhalb des aktives Zentrums gebundener **nicht-kompetitiver** Hemmstoff (EDTA, Zyanide, Schwermetalle, Allopurinol...) verhindert nicht die Substratbindung, verlangsamt aber den Umsatz (Winkeländerung auf der $1/[S]$ -Achse im Lineweaver-Burke-Diagramm), K_m **sinkt**.
- **Allosterische Hemmung** (insb. durch Produktüberschuss) durch Konformationsänderung des aktiven Zentrums (Bindung an ein „allosterisches Zentrum“); dabei kann sowohl die Substrataffinität (K-Typ mit Änderung von K_m) als auch die Reaktionsgeschwindigkeit (V-Typ) beeinflusst werden. Allosterische Enzyme bestehen aus mehreren Untereinheiten, die sich gegenseitig beeinflussen können (Kooperativität).
- Bei der **Isosterischen Hemmung** konkurriert ein substratähnliches Produkt um das aktive Zentrum.
- Die schnelle chemische Modifikation (z.B. Phosphorylierung) wird **Interkonversion** genannt und dient v.a. der physiologischen Regulation von Enzymen.

Nukleinsäuren (DNA/RNA)

Die Nukleinsäuren (DNA als genetischer Datenträger und RNA der Proteinbiosynthese) sind aus 3 Komponenten aufgebaut:

- **Stickstoff-Base** (C, T/U, G, A)
- Kohlehydrat = **Zucker** (DNA: 2'-Desoxyribose, RNA: Ribose)
- **Phosphat**

Die DNA liegt als rechtsgängige α -Doppelhelix (10BP/Windung bei 3.4nm Höhe) in den Kernen höherer Zellen (in geringerem Maße auch in Prokaryonten und Mitochondrien) vor, die genetische Information ist als Abfolge der Basen kodiert: Adenin und Guanin (Purine), Cytosin und Thymin/Uracil (Pyrimidine); die Abfolge von 3 Basen kodiert für eine Aminosäure. In der einsträngigen RNA wird Uracil statt Thymin als Pyrimidin verwendet.

Die **Pyrimidine** werden aus Carbamoylphosphat + Aspartat gebildet, die bityklischen **Purine** werden direkt an der Ribose aus Untereinheiten aufgebaut, wobei Tetrahydrofolsäure (FH_4) benötigt wird.

Die Pyridinsynthese kann durch Folsäureantagonisten (Methotrexat, Aminopterin), die Purinsynthese durch Asazerin oder 6-Mercaptopurin gehemmt werden.

Freierwerdende Basen werden entweder recycled oder (über Nucleosid \rightarrow Base+Ribose) abgebaut. Die Pyrimidinbasen werden zu Acetat/Propionat, Ammoniak/ NH_3 (\rightarrow Harnstoffzyklus) und CO_2 abgebaut, die Purinbasen als kompletter Ring im Urat (Harnsäure, die bei Ablagerung zu Gicht/Konkrementen führen kann) ausgeschieden.

Basen, Nucleoside und Nucleotide

Stickstoffbasen können über eine glykosidische Bindung ($N_{1,9}-C_1$) an Ribose bilden und die **Nucleoside** (Base+Zucker) bilden, deren Endsilbe *-idin* (Pyrimidine) oder *-osin* (Purine) ist.

Wird das C_5 eines Nucleosids mit Phosphat (PO_4^{2-}) verestert (P=O) entstehen **Nucleotide** (Base+Zucker+Phosphat), die durch weitere energiereiche Säureanhydridbindungen (P~O~P) wie im ATP verlängert werden können.

Da alle Nucleotide als Ribonucleotide gebildet werden, muss für die DNA-Synthese der Zucker zu 2'-Desoxyribose reduziert werden, die geschieht durch die **Ribonucleotid-Reduktase** (mit Kofaktor Thioredoxin), die Ribonucleotid-Diphosphate in Desoxyribonucleotide spaltet.

Die einzelnen Nucleotide werden bei der Nucleinsäure-Replikation durch 3', 5'-Phosphodiesterbindungen zu Strängen verbunden.

Der Nucleinsäuren werden mittels Spaltung der Phosphodiesterbindungen durch Endonucleasen (innerhalb der Kette) und Exonucleasen (an Kettenenden) zu Mononucleiden abgebaut, die durch Monoesterasen oder Glykosidasen weiter in ihre Bestandteile zerlegt werden.

DNA und Chromosomen

Die Nucleinsäuren sind auf verschiedenen Ebenen organisiert sind:

1. **Primärstruktur:** Sequenz von Nucleotiden/Basen.
2. **Sekundärstruktur:** Abfolge der innenliegenden Basenpaare ($A=T, G=C$), die durch Wasserstoffbrücken verbunden sind und die antiparallelen ($3' \rightarrow 5'$ und $5' \rightarrow 3'$) Stränge bedingen.
3. **Tertiärstruktur:** Räumliche Anordnung zu **B-DNA** (häufigste Form mit 10BP/Windung mit grosser und kleiner Furche), **A-DNA** (dichter gepackte Form mit geringerer Feuchtigkeit, 11BP/Windung) oder linksgängige **Z-DNA** (zickzag-förmiges Phosphodiesterückgrat in $C \equiv G$ reichen Abschnitten, kann in B-DNA auftreten).

Durch ATP-abhängige Topoisomerasen (Gyrasen) kann die Doppelhelix weiter zur Superhelix verdrillt werden, sie tritt insb. im Rahmen der Strangtrennung (Replikation, Transkription) auf.

Die Informationen der DNA sind in **Genen** organisiert, welche die Sequenz eines bestimmten Proteins enthalten und in den **Exons** liegen und durch nicht-kodierende **Introns** (überwiegender Anteil) unterbrochen sind. Für die Transkription werden die Introns durch Splicen herausgeschnitten, darüber hinaus kommen bei Eukaryonten **repetitive Sequenzen** (~40% der DNA) insb. in Form von zentromernaher **Satelliten-DNA** und in redundanten Genen für rRNA vor.

Die DNA liegt im Zellkern um Histone (H1, H2A, H2B, H3, H4) gewunden in Form von Nukleosomen (je 140BP), die das **Chromatin** (entspiralisiertes Euchromatin, das direkt transkribiert werden kann und kondensiertes Heterochromatin, welches u.a. das Geschlechtschromation und Zentromer enthält) bilden vor. Ausserhalb der Interphase (G1-S-G2) der Zellteilung (insb. Metaphase) kondensiert das Chromatin zu den 44 **Chromosomen** (Autosomen 1-22 + Gonosomen X,Y).

DNA-Replikation

DNA wird **semikonservativ** in der **Interphase** des Zellzyklus repliziert und besteht aus je einem „elterlichen“ Strang und dem neusynthetisierten antiparallelen Strang. Während bei Prokaryonten die Replikation schneller verläuft (und andere Enzyme verwendet) geht sie von nur einem Primer aus, die eukaryontische Replikation hingegen von mehreren Tausend. Die Enzyme der Replikation sind im Replisom-Komplex zusammengefasst.

Mechanismus der Replikation bei Eukaryonten:

1. Entspiralisierung der DNA mit Bildung einer „Replikationsgabel“ durch **Helikase** (unter ATP-Verbrauch), die Einzelstränge werden durch **SSBP** (single strand binding protein) stabilisiert.
2. Bildung des RNA-Primers durch Primaseaktivität von **Polymerase α** , der benötigt wird damit im folgenden Schritt die Polymerase eine freie 2'-OH-Gruppe zum anknüpfen vorfindet.
3. Kettenverlängerung mit Desoxytrinukleotiden (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) in 5'→3' Richtung, der *leading-strand* wächst kontinuierlich zur Replikationgabel hin (**Polymerase δ** + PCNA), der *lagging-strand* wird in Stücken von 1000-2000 Nukleotiden (**Okazaki-Fragmente**) durch Polymerase α gebildet.
4. Entfernung und hydrolytischer Abbau des Primers durch Polymerase α .
5. Auffüllen der Lücken zwischen Okazaki-Fragmenten durch Polymerase α .
6. Verbindung der Fragmente durch **DNA-Ligase** unter ATP-Verbrauch.

Da die linearen DNA-Stränge von Eukaryonten (im Gegensatz zum zirkulären Gnom von Bakterien und Viren) am Ort der Primer-Bindung nach dessen Entfernung um dessen Länge verkürzt werden, können sie nur so lange repliziert werden bis die am Ende der Chromosomen liegenden **Telomeren** (repetitive Sequenzen) vollständig aufgebraucht sind.

Replikations-Hemmer: Durch Mitomycin C und Zyklophosphamid (N-Lost) wird die Entspiralisierung durch Alkylierung der Stränge gehemmt, Cytosinarabinosid ist ein die Polymerase hemmendes Nukleosidanalogen.

Gentechnologische Methoden

Schmelzen: Wie Proteine können auch Nukleinsäuren durch Temperaturerhöhung, pH-Änderung oder Änderung der Salzkonzentration denaturiert („geschmolzen“) werden, wobei die Schmelztemperatur (T_m) in CG-reichen Abschnitten höher ist. Bei Unterschreitung von T_m lagern sich die Stränge spontan wieder zu einer Doppelhelix zusammen.

Restriktionsendonukleasen: Prokaryontische (nus aus Bakterien!) Enzyme, welche einen DNA-Strang an spezifischen Sequenzen (4-8BP lange **Palindrom**-Sequenzen) zerschneiden, am bekanntesten ist EcoRI. Bei mutierten Palindrom-Sequenzen ergeben sich Fragmente unterschiedlicher Länge (**RFLP**: Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus), die als „genetischer Fingerabdruck“ verwendet werden können.

Mit ^{32}P radioaktiv markierte Fragmente können als DNA-Sonden bestimmte Sequenzen in einer DNA-Helix markieren.

SDS-Gelelektrophorese: Dient der Trennung nach Molekulargewicht [kD] in einem Polyacrylamid- (PAGE) oder Agarosegel (>500 Nukleotide) an das ein elektrisches Feld angelegt wird. Die in einer SDS-Lösung (Natrium-Dodecylsulfat, das als Detergens die Moleküle entfaltet) stabilisierten Proteine wandern anhängig von ihrer Grösse verschieden schnell zur Anode (Bandenbildung) und können nach Anfärbung anhand einer mitlaufenden Eichsubstanz bestimmt werden.

In einem 2. Schritt (IEF: Isoelektrische Fokussierung) kann mit einem pH-Gradienten der isoelektrisch Punkt bestimmt werden (2D-Gel).

Blotting: Die in der Gelelektrophorese getrennten Proteine können auf einen Träger gebracht und mit DNA-Sonden (Southern-Blot), Antikörpern (Western-Blot) oder RNA (Northern-Blot) bestimmt und archiviert werden.

Sanger-Sequenzierung (Didesoxy-Kettenabbruch): Enzymatische Sequenzierung durch Synthese mit Didesoxyanaloga (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP) die keine 3'-OH Gruppe besitzen und zum Kettenabbruch führen. Die Kettenfragmente der 4 Ansätze werden in einem Gel nach Kettenlänge sortiert und radioaktiv markiert.

Maxam-Gilbert-Sequenzierung: Chemische Sequenzierung, bei der die Nukleotide in 4 Ansätzen an immer anderen Stellen gespalten werden. Die 4 Nukelotidfragment-Ansätze werden in einem Gel nach Kettenlänge sortiert und radioaktiv markiert.

PCR (Polymerase chain reaction): Mit der PCR können DNA-Fragmente bekannter Sequenz vervielfältigt werden, dazu werden 2 Primer benötigt, die den 5'-Enden der Fragmente komplementär sind. Sie werden im Thermocycler immer wieder denaturiert, wodurch die hitzestabile Taq-Polymerase neue Doppelstränge synthetisieren kann. Beim Abkühlen lagern sich erneut die Primer an.

Klonierung: Einbau von herausgeschnittenen Fragmenten in Plasmid-Vektoren (ringförmige DNA), die in ein Bakterien-Genom eingebaut (Transformation) und mitvermehrt werden.

cDNA: Zu mRNA komplementäre (Intronfrei) Einzelstrang-DNA die durch reverse Transkriptase aus RNA gebildet wird, sie kann in Plasmidvektoren eingebracht werden um z.B. Humaninsulin in Bakterien zu produzieren.

Übertragung und Veränderung von genetischem Material

- Transformation: Nukleinsäureübertragung auf Bakterien mit Rekombination von Fremder- und Wirts-DNA oder Vorliegen als Plasmid.
- Transduktion: Gen-Transfer durch Bakteriophagen.
- Transposition: Umlagerung innerhalb eines Bakteriengenoms (z.B. Resistenzfaktoren).
- Mutation: Vererbare Genveränderung durch chemische (Colchizin, N-Lost, ...) oder Strahlenschäden (UV, α , β , γ).
 - § Chromosomenmutationen bei Veränderungen größerer Chromosomenabschnitte (Translokation, Deletion, Inversion, Duplikation).
 - § Punktuelle Genmutationen, die zur Produktion der falschen Aminosäure oder Verschiebung des Leserasters führt.
- Maligne Transformation, autonomes Gewebewachstum (Sarkome, Karzinome) mit invasivem Wachstum und Streuung durch Umwandlung normaler Zellen in Tumorzellen durch Onkogene (c-Onkogene = Vorstufen mit Introns, v-Onkogene = virale Onkogene ohne Introns).
 - § Genamplifikation: Vermehrung von c-Onkogenen.
 - § Genumlagerung: Aktivitätssteigerung von c-Onkogenen.

Transkription → Translation (Proteinbiosynthese)

- **Transkription:** DNA → mRNA (Zellkern).
- **Translation:** mRNA → tRNA → Protein (Zytoplasma).

Transkription (mRNA-Synthese)

Übertragung der Information eines Gens der entspiralisierten DNA-Matrize auf eine **mRNA** durch **RNA-Polymerasen**. Die einzelsträngige mRNA dient dem Transport der genetischen Information aus dem Zellkern zu den Ribosomen im Zytoplasma. Die Aminosäuresequenz von Proteinen liegt als Codon-Abfolge in der mRNA fest, ein **Codon** besteht aus 3 aufeinanderfolgenden Basen, die Codons sind bei allen Lebewesen gleich (einzige Ausnahme: mitochondriale mRNA).

1. **Initiation an Promotoren** (Bindungstellen für RNA-Polymerasen auf dem **codogenen Strang** der DNA = Genanfang), z.B. TATA-Box, GC-Box, CAAT-Box. Die Promotoren werden durch RNA-Polymerase II + Transkriptionsfaktoren im Initiationskomplex gebildet. Vor die Promotoren können noch spezifische Enhancer geschaltet sein.
2. **Elongation:** Synthese des mRNA-Stranges durch phosphorylierte **RNA-Polymerase II** (aus dem zerfallenen Initiationskomplex) an der entspiralisierten DNA-Matrize in 5'→3' Richtung. Die RNA-Polymerase besitzt keine Nukleaseaktivität und arbeitet daher viel ungenauer als die DNA-Replikation.
3. **Termination:** Beendigung der Elongation durch nicht aufgeklärte Terminatoren.
4. **Processing:** Umwandlung der zunächst entstehenden hnRNA in die eigentliche mRNA mittels **splicen** (Intron-Entfernung) durch snRNP/Splicisomen (Kern-RNA-Komplexe), beginnend an 5'-**Cap**-Strukturen (methyliertes GTP), welche als Schutzgruppe des 5'-Endes fungieren, oft wird dabei eine Poly-A-Sequenz angehängt, welche vor enzymatischem Abbau schützt.

Nach der Transkription binden die mRNA an Ribosomen, wo die Translation stattfindet.

Hemmstoffe:

- **Rifampicin:** Bakterizides Antituberkulotikum, hemmt direkt die RNA-Polymerase.
- **Actinomycin D:** Zytostatikum, das in DNA GC-Komplexe bildet und dadurch die RNA-Polymerase hemmt.
- **Mitomycin:** Bewirkt eine DNA-Alkylierung und hemmt dadurch die DNA/RNA-Polymerase.
- **α -Amanitin:** Bindet fest und spezifisch an RNA-Polymerase II.

Translation (Proteinsynthese)

Bei der Translation an den Ribosomen werden aktivierte Aminosäuren durch ein Transportmolekül (Aminoacyl-tRNA → **tRNA**, kleeblattähnliche Form aus 70-85 Nukleotiden) zu den Ribosomen gebracht und dort entsprechend der mRNA Sequenz durch **Peptidyltransferase** zu einem Protein zusammengesetzt.

Die 80S-Ribosomen im rER und Zytoplasma der Eukaryonten sind zu 2/3 aus im **Nukleolus** gebildeten 60S und 40S Untereinheiten aus **rRNA** zusammengesetzt die vom Zellkern mittels Signalsequenzen in das Zytoplasma überführt werden und zu 1/3 aus Proteinen. Im aktiven Zustand sind sie an einem mRNA Strang zu **Polysomen** aufgereiht.

1. **Initiation:** Bindung der Starter-Aminoacyl-tRNA an IF2 (G-Protein) → Anlagerung an 40S und Bindung der mRNA (48S-Initiationskomplex) → Lokalisierung des Startcodons AUG (für Methionin) durch eEF1 → Anlagerung an 60S → GTP-Spaltung und Bildung des funktionsfähigen 80S-Komplexes (P-Stelle mit Starter-Aminoacyl-tRNA).
2. **Elongation:** Bindung einer tRNA die komplementär zur nächsten mRNA ist an die freie A-Stelle → Ausbildung einer Peptidbindung zwischen den AS an P- und A-Stelle (Peptidyltransferase) → Abspaltung der nicht mehr beladenen tRNA von der P-Stelle und **Translokation** der tRNA auf der P-Stelle zur A-Stelle über eEF2.
3. **Termination:** Durch eines von 3 Stoppcodons (UAA, UGA, UAG) auf der A-Stelle kommt es durch zur Bindung von Release-Faktoren (eRF) zum Kettenabbruch und Zerfall des Ribosoms in seine Untereinheiten.

Die fertige Peptidkette (ca. 30 AS) bindet über Signalpeptide an den sog. SRP-Komplex und wird in der eR-Membran durch den Signal-Peptidase-Komplex (SPC) abgeschnitten, durch die Oligosacchrid-Transferase (OST) mit Zuckern versehen und in das eR Lumen abgegeben. Von der eR-Membran schnüren sich Vesikel mit den Peptidketten ab, die an der cis-Seite des Golgi-Apparates durch Endozytose aufgenommen werden.

Hemmstoffe:

- **Puromycin** verdrängt die tRNA und führt durch Hemmung der Translokation zum Kettenabbruch.
- **Streptomycin** bewirkt insb. bei Prokaryoten (Antibiotikum) durch 30S-Bindung eine Konformationsänderung des Ribosoms mit Produktion fehlerhafter Proteine.
- **Tetrazykline** hemmen die Aminoacyl-tRNA-Bindung an mRNA im Ribosom.
- **Cycloheximid** hemmt die eukaryotische Peptidyltransferase durch Bindung an 60S.
- **Chloramphenicol**: Hemmt die Peptidyltransferase in Prokaryoten.
- **Erythromycin**: Hemmt die Peptidyltransferase in Prokaryoten.

Viren

Viren sind von einem Kapsid und z.T. einer Hülle (Lipide, Glykoproteine) umgebene Nucleinsäuren (einzel- oder doppelsträngige DNA oder RNA), die keinen eigenen Stoffwechsel besitzen und sich ohne einen Wirt nicht Vermehren können. Bakterien können von Viren übernommen und zu Bakteriophagen werden.

Replikationszyklus

1. Adsorption an die Membran der Wirtszelle.
2. Penetration in die Wirtszelle durch Phago- oder Endozytose sowie Injektion der Nucleinsäuren bei Bakteriophagen.
3. Vermehrung
 - DNA-Viren werden mit dem Wirtsgenom repliziert (einsträngige DNA wird vorher dupliziert), wobei sich die einzelnen RNA/DNA-Bausteine durch self-assembly Zusammenbauen. Der Wirtsstoffwechsel kann dabei stillgelegt werden.
 - Einsträngige mRNA-Viren (+RNA) benutzen direkt die Ribosomen des Wirts zur Produktion ihrer Polymerase und Kapselproteine; einsträngige -RNA-Viren müssen zuerst einen +RNA-Strang ausbilden.
 - Bei doppelsträngigen RNA-Viren (+/-RNA) wird lediglich der +RNA-Strang transkribiert.
 - Retroviren (Einzelstrang-RNA) vermehren sich durch reverse Transkriptase (RNA-abhängige DNA-Polymerase) über DNA-haltige Proviren, die mit dem Wirtsgenom transkribiert werden.
4. Freisetzung
 - Der lytische Zyklus endet mit der Zerstörung der Wirtszelle, wobei die Viren freigesetzt werden.
 - Beim lysogenen Zyklus muss die Wirtszelle nicht zerstört werden, das Virusgenom wird in das des Wirts integriert.
 - Temperente Viren werden vom Wirt ohne dessen Zerstörung abgegeben.

Abwehrmassnahmen

- Freisetzung von Interferonen durch Leukozyten (α), Fibroblasten (β) oder Lymphozyten (γ), welches in nicht-infizierten Zellen eine Transkription viraler Nucleinsäuren verhindern kann.
- Spaltung viraler Nucleinsäuren durch Restriktionendonucleasen in Bakterien.
- Antivirale Medikamente (z.B. Iod-Desoxyuridin gegen Herpesviren, reverse-Transkriptase-Hemmer (AZT)).

AIDS

Infektion mit dem Human immunodeficiency Virus (Retro-Lentiviren HIV-1, HIV-2), der spezifisch Zellen mit dem CD4-Oberflächenrezeptor infiziert (TH₂-Helferzellen, Monozyten, Mikrogliazellen) und dadurch zur Immunschwäche durch Inaktivierung verschiedener T-Zellen führt, die sich mit Manifestation von Infektionen (PCP - Pneumocystis carinii, MAC - Mycobacterium avium) und Tumoren äussert.

Da die reverse Transkriptase bei der Virusreplikation sehr fehlerhaft arbeitet kommt es leicht zu Mutationen, was die Resistenz und Pathogenität erhöht.

Kohlenhydrate und Zuckerstoffwechsel

- Glukosenachweis durch NADH+H⁺: Glukose $\xrightarrow[\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}]{\text{HK}}$ G6P $\xrightarrow[\text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}+\text{H}^+]{\text{G6P-DH}}$ Glukonsäurelaktone-6P. Da NADPH+H⁺ kann photometrisch bei 340nm nachgewiesen werden.
- Bildung von FS aus KH: Glukose $\xrightarrow{\text{PFK-1}}$ Fructose-1,6-bisphosphat $\xrightarrow{\text{PFK-2}}$ Dihydroxyacetonephosphat $\xrightarrow{\text{PFK-3}}$ Phosphoenolpyruvat $\xrightarrow{\text{PDH-Komplex}}$ Acetyl-CoA.
- Bildung von AS aus KH (Transaminierung): Phosphoenolpyruvat $\xrightarrow{\text{PFK-1}}$ Phosphopyruvat $\xrightarrow{\text{PFK-2}}$ Pyruvat $\xrightarrow{\text{PFK-3}}$ Alanin/Oxalacetat $\xrightarrow{\text{PFK-4}}$ Aspartat/ α -Ketoglutarat $\xrightarrow{\text{PFK-5}}$ Glutamat.
- Zusammenwirken der Mechanismen: Pyruvat (Glykolyse), Fettsäuren (β -Oxidation), AS \rightarrow Acetyl-CoA \rightarrow Zitratzyklus (Bildung von NADH+H⁺, FADH₂) \rightarrow Atmungskette (+3 ATP).

Glykolyse

Insulinregulierte (ausser in Erythrozyten, Leber, ZNS, Lymphgewebe) Energiegewinnung (ATP) im **Zytoplasma**, aus 1Mol Glukose (C_6) werden 2Mol Pyruvat ($2 \times C_3$), **2Mol ATP** und 2Mol $NADH+H^+$ gebildet.

- Das $NADH+H^+$ wird bei der anaeroben Umwandlung von Pyruvat \leftrightarrow Laktat zu NAD^+ regeneriert.
- Unter **anaeroben** Bedingungen wird Pyruvat durch LDH zu Laktat umgewandelt.
- Unter **aeroben** Bedingungen wird Pyruvat durch den PDH-Komplex in **Mitochondrien** zu Acetyl-CoA umgewandelt, das in Zitratzyklus/Atmungskette zum Gewinn von ATP verwendet wird. Kofaktoren des PDH-Komplexes sind Thiamin-PP (B-Vitamin), α -Liponsäure, CoA, FAD, NAD^+ . Die PDH dient der oxidativen Karboxylierung von Pyruvat, die Lipoat-Transacetylase der Acylgruppenübertragung auf CoA und Lipoat-DH der Regeneration von Liponamid.

Glukoneogenese

Die durch Insulin hemmbare **Glukoneogenese** ist eine retrograde Glykolyse unter Umgehung der irreversiblen Schritte (ATP). Wobei viel Energie (3ATP) verbraucht wird.

- $PEP \leftrightarrow$ Pyruvat (Pyruvatkinase) wird durch Oxalacetat umgangen. Dazu dient das mitochondriale Enzym *Pyruvat-Dekarboxylase*, um die Mitochondrien-Membran zu passieren muss Oxalacetat in Malat, Aspartat oder Zitrat umgewandelt werden!
- $F6P \leftrightarrow F1,6BP$ (PFK) wird durch *F1,6Bisphosphatase* in Leber, Niere und Muskel umgangen.
- $Glukose \leftrightarrow G6P$ (Hexokinase) wird durch G6Phosphatase (Mikrosomenleitenzym) in Leber, Niere und Darm umgangen.

Glykogen

Osmotisch inaktive Glukose-Speicherform, die in Erythrozyten, Leber und Muskeln/Fett (benötigt Carrier) vorliegt.

- $Glukose \xrightarrow[ATP \rightarrow ADP]{Hexokinase} G6P \xrightarrow{Phosphogluko-Mutase} G1P \rightarrow UDP-G \xrightarrow{Glykogensynthase} Glykogen.$
- $Glykogen \xrightarrow{PhosphorylaseA} G1P, Glykogen \xrightarrow{Amylo-1,6-Glukosidase} Glukose.$

Cori-Zyklus (Glukose-Laktat-Zyklus)

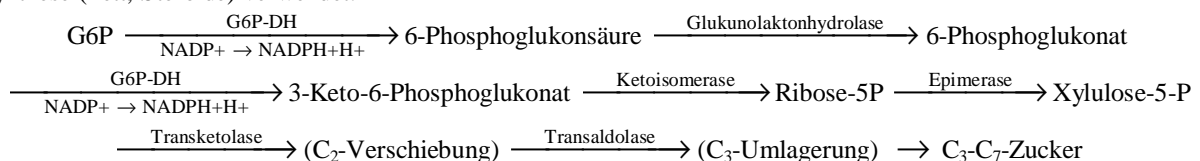
Das bei Muskelarbeit durch anaerobe Glykolyse entstehende Laktat wird in der Leber oxidiert oder zur Glukoneogenese verwendet.

Alaninzyklus

Aminogruppen (AS-Stoffwechsel) \rightarrow Alanin \rightarrow Transaminierung (Leber) zu: Pyruvat (\rightarrow Glukoneogenese) oder N (\rightarrow Harnstoff).

Pentosephosphatweg (Glukose \rightarrow $CO_2/NADPH$)

Insulin/KH-regulierter Abbauweg der KH im Zytoplasma von NNR und Leber mit oxidativer ($G6P \rightarrow$ Ribulose-5-P, $NADPH, CO_2$) und nichtoxidativer (Umlagerung zu F6P und G3P) Phase. Das anfallende $NADPH$ (12Mol) wird v.a. zur Biosynthese (Fett, Steroide) verwendet:



Lipide

Die hydrophoben Lipide sind in organischen (apolaren) LSM (Ether, Chloroform, Benzol) gut löslich, nicht jedoch in Wasser (oder anderen polaren LSM). Der amphiphile Aufbau (hydrophiler Teil \rightarrow polare LSM, hydrophober Teil \rightarrow organische LSM) bewirkt:

- Ausbildung von Phasengrenzen.
- Reduktion von Oberflächenspannung, da keine H-Brücken aufgebaut werden können.
- Mizellenbildung.
- Bilayerbildung (Membranen mit innenliegenden hydrophoben Anteilen) mit Phosphoglyzeriden.
- Liposomenbildung aus Bilayern.

Der Transport der Lipide im Blut geschieht an Lipoproteine (VLDL, HDL, LDL, Chylomikronen) gebunden.

Lipidtypen

- **Fettsäuren**, nicht verseifbar (keine Esterbindungen möglich); gesättigte FS enthalten KH-Ketten ohne Doppelbindungen, ungesättigte FS enthalten KH-Ketten mit DB.

- Lipide
 - **Triacylglyceride** (Depotfett), Brennwert 39kJ/g, Mobilisierung durch β -Oxidation.
 - Wachse, Öle.
 - Membranlipide (**Phospho-, Sphingo-, Glykolipide**).
 - **Isoprene** (in Steroiden, Terpenen).

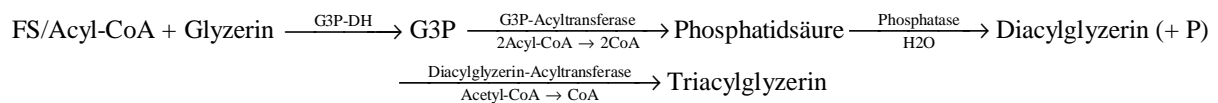
Fettsäuresynthese

Der Aufbau von FS erfolgt bei Nahrungsüberangebot im **Zytosol** (der Abbau durch β -Oxidation in Mitochondrien) durch einen Fettsäuresynthesekomplex aus Acetyl-CoA, reguliert durch **Acetyl-CoA-Karboxylase** (Grundsätzlich verläuft dies wie bei der Glukoneogenese als retrograde β -Oxidation). Ungesättigte FS werden durch **Acetyl-CoA-Desaturase** in Lebermikrosomen synthetisiert.

Die Synthese kann durch Hunger (mobilisierung von Acetyl-CoA aus dem Depotfett) oder **NADPH+H⁺**-Mangel (aus dem Pentosephosphatweg) gehemmt sein.

Triacylglycerine (Lipogenese)

Die synthetisierten FS werden als Triacylglyceride in Fettzellen (Depotfett) gespeichert, die Lipogenese verbraucht dabei 7ATP (2x3 zur FS-Aktivierung, 1 für Glycerinaktivierung).



Bei der Lipolyse werden die Triacylglycerine durch Triacylglycerinlipase zu Glycerin + FS abgebaut.

Phosphoglyceride (Lezithin = Phosphatidylcholin, Kephalin = Phosphatidyl-Ethanolamin)

Wichtigste Membranbausteine, Bildung aus Cholin/Ethanolamin + Glycerin (Diesterbindung); Abbau durch Phospholipasen, z.B. Freisetzung von Arachidonsäure aus Membranen durch Phospholipase A₂.

- Cholin $\xrightarrow[\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}]{\text{Kinase}}$ Phosphorylcholin $\xrightarrow[\text{CTP} \rightarrow \text{PP}]{\text{Glyceridtransferase}}$ CDP-Cholin $\xrightarrow[\rightarrow \text{CMP}]{\text{Glyceridtransferase}}$ Lezithin
- Ethanolamin $\xrightarrow[\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}]{\text{Kinase}}$ Phosphorylethanolamin $\xrightarrow[\text{CTP} \rightarrow \text{PP}]{\text{Glyceridtransferase}}$ CDP-Ethanolamin $\xrightarrow[\rightarrow \text{CMP}]{\text{Glyceridtransferase}}$ Kephalin

Eikosanoide (Leukotriene, Thromboxan, Prostaglandine)

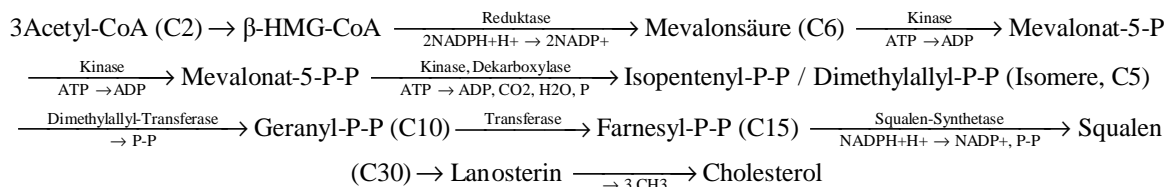
Bildung aus Arachidonsäure (mehrfach gesättigte FS, freigesetzt durch Phospholipase A₂) durch Prostaglandinsynthase + Zyklooxygenase (Thromboxan, Prostaglandine) oder Lipooxygenase (Leukotriene).

Sphingolipide (Glyko- / Phospholipide)

Aus Ceramiden (Sphingosin + FS) aufgebaute Membranlipide (Myelin!).

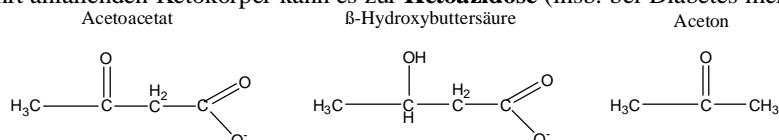
Cholesterin

Bestandteil von Zellmembranen (Fluidität/Festigung), Lipoproteinen und Vitamin-D, Vorläufer der Steroidhormone (Nebenniere) und Gallensäuren. Nur ca. 2% des Cholesterols (140g) befinden sich im Blut, die Nebennieren bestehen zu 50% aus Cholesterin (Steroidsynthese). Cholesterin wird zu 60% endogen im **Zytoplasma** aus **Acetyl-CoA** synthetisiert (Leber, Darmmukosa) und zu 40% exogen aufgenommen (tierische Fette, Eidotter). Der Hauptanteil wird in der Leber zu primären **Gallensäuren** umgewandelt (\rightarrow Gallensalze \rightarrow sekundäre Gallensäuren).

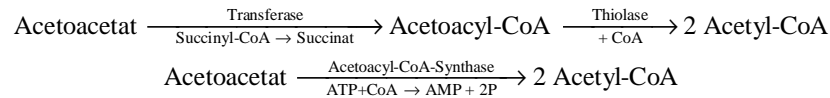


Ketonekörper

Die durch Hunger (KH \downarrow \rightarrow Insulin \downarrow \rightarrow FS \uparrow) stimulierte Ketogenese in **Lebermitochondrien** ist ein unvollständiger FS-Abbau, durch die vermehrt anfallenden Ketokörper kann es zur **Ketoazidose** (insb. bei Diabetes mellitus) kommen.



Aus 2 Acetyl-CoA entsteht 1 Acetoacetat (+ 2 CoA), das zu Aceton (- CO₂) oder β -Hydroxybuttersäure (+ NAD⁺) umgewandelt werden kann. Die Ketokörper dienen als Energiereserve durch FS-Aufbau bei Hunger:



Lipoproteine

Dienen dem Lipidtransport als hydrophiler Lipoproteinkomplex mit polarem Kern (**Triacylglycerine**) und wenig polaren Lipiden (**Cholesterol**, Phospholipide) als Hülle. In Kapillarendothel und Fettgewebe werden die Lipoproteine durch **heparinaktivierte Lipasen (clearing-factor** im Plasma) gespalten.

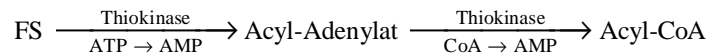
Einteilung nach Dichte:

- **VLDL**: Endogene Leber-Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte, Transport ins Gewebe und IDL/LDL-Bildung.
- **Chylomikronen**: Aus Darmmukosa (exogen), Transport nach Pinozytose zur Leber über Lymphe.
- **LDL**: Verestertes Cholesterol (kein Glyceranteil), Aufnahme in die Gewebe nach Rezeptorbindung (Apolipoprotein B100 in coated pits) durch Endozytose → Lipase setzt Cholesterol frei. **Arteriosklerose**-Risikofaktor.
- **HDL**: Transport von mobilisiertem Cholesterol aus dem Gewebe in die Leber, hoher Proteingehalt.

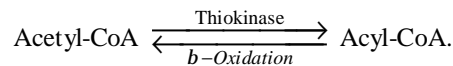
Koenzym A (CoA, CoA-SH)

Dient der Aktivierung von Fettsäuren/Azetat zu **Acyl-CoA** (aktivierte FS) und **Acetyl-CoA** (aktivierte Essigsäure) durch Bindung an die SH-Gruppe über Thiokinase oder in der β -Oxidation (Carnitin).

Aktivierung von FS:



Acetyl-CoA und Acyl-CoA können ineinander umgewandelt werden:



b-Oxidation

Sympathisch stimulierter Weg der Energiegewinnung durch oxidativen Abbau von **Fettsäuren** (an Acyl-CoA) in der **Mitochondrien**-Matrix, bei dem ATP und Acetyl-CoA entsteht, das in Atmungskette und Zitratzyklus weiter verwertet wird. Dies geschieht durch Abspaltung von C_2 -Einheiten vom β -C-Atom der Fettsäuren.

Das **Herz** gewinnt seine Energie v.a. durch Betaoxidation. Bei der (uneffektiveren) Betaoxidation in Peroxisomen entsteht H_2O_2 das durch Katalase zu H_2O und O_2 abgebaut wird.

Die entstehenden $\text{FADH}/\text{NADH}+\text{H}^+$ werden zum Gewinn von $2/3$ ATP in der Atmungskette verwendet, insgesamt liefert 1 Acetyl-CoA nach Zitratzyklus und Atmungskette **12 ATP!**

Oxidative Energiegewinnung (Zitratzyklus, Atmungskette)

Zitratzyklus

Energiegewinn durch Abbau von **Acetyl-CoA** (zu $2\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) aus Pyruvat, AS oder FS in der **Mitochondrienmatrix**. Die dabei anfallenden **3 $\text{NADH}+\text{H}^+$** ($\rightarrow 3 \times 3$ ATP) und das **FADH_2** ($\rightarrow 2$ ATP) werden in der Atmungskette zum Aufbau von ATP verwendet. Das nötige Oxalacetat muss laufend durch „anaplerotische Reaktionen“ zugeführt werden (Pyruvat



- 1) $\text{Acetyl-CoA} + \text{Oxalacetat} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CoA-SH}]{\text{Zitrat synthase}} \text{Zitrat}$, Substratgehemmte (ATP , $\text{NADH}+\text{H}^+$) Kondensation und CoA-Abspaltung.
- 2) $\text{Zitrat} \xleftarrow{\text{Aconitase}} \text{Isozitrat}$, Isomerisation durch Hydratase.
- 3) $\text{Isozitrat} \xrightarrow[\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}+\text{H}^+]{\text{Isozitat-DH}} \alpha\text{-Ketoglutarat}$, Substratgehemmte (ATP , $\text{NADH}+\text{H}^+$) Dehydrierung, Dekarboxylierung; stimuliert durch ADP. **NADH -Gewinn.**
- 4) $\alpha\text{-Ketoglutarat} \xrightarrow[\text{NAD}^+, \text{CoA-SH} \rightarrow \text{NADH}+\text{H}^+]{\text{Multienzymkomplex}} \text{Succinyl-CoA}$, Dekarboxylierung, Dehydrierung. **NADH -Gewinn.**
- 5) $\text{Succinyl-CoA} \xrightarrow[\text{GDP, P} \rightarrow \text{GTP, CoA-SH}]{\text{Succinyl-CoA}} \text{Succinat}$ (Bernsteinsäure), CoA-Abspaltung.
- 6) $\text{Succinat} \xrightarrow[\text{FAD} \rightarrow \text{FADH}_2]{\text{Succinat-DH}} \text{Fumarat}$, Trans-Dehydrierung, gehemmt durch Malonat, Oxalacetat. **FADH_2 -Gewinn.**
- 7) $\text{Fumarat} \xrightarrow[\text{+H}_2\text{O}]{\text{Fumarat-DH}} \text{L-Malat}$, Wasseraddition
- 8) $\text{Malat} \xrightarrow[\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}+\text{H}^+]{\text{Malat-DH}} \text{Oxalacetat}$, Dehydrierung. **NADH -Gewinn.**

Die oxidative Phosphorylierung kann durch CO, H₂S, CN⁻ (Blausäure = Komplex IV-Hemmer), Antimycin A (Komplex III-Hemmer) und Amobarbital (Komplex I-Hemmer) gehemmt werden, dabei bleibt der P/Q-Quotient konstant (dieser sinkt nur unter 2, wenn die H⁺-Kanäle durch ATP-Bildungshemmung „entkoppelt“ werden).

Atmungskette (oxidative Phosphorylierung)

Eigentlicher Schritt der oxidativen Energiegewinnung (ATP-Bildung): H⁺ wird aus NADH/FADH₂ auf O₂ übertragen (schrittweise exergone Knallgasreaktion, H₂ + ½ O₂ → H₂O). Von insgesamt 52kcal/mol werden 21kcal zur ATP-Synthese verwendet, 31kcal werden als Wärme frei (Wirkungsgrad 0.4).

Die e⁻-Übertragung läuft entlang des Redoxpotentials des aufgebauten Protonengradienten ab. Das nötige NADH+H⁺ kann nur durch Transporter (**Malat-Aspartat-Shuttle**) die Mitochondrien-membran passieren, das ATP/O₂-Verhältnis (P/Q-Quotient) beträgt für NAD⁺-Substrate 3, für FAD-Substrate 2.

Zur Bildung eines ATP durch das **Membranprotein ATP-Synthase** in der **inneren Mitochondrienmembran** sind **3H⁺** nötig (wovon 2 verloren gehen): Die H⁺ werden aus der Crista in den Matrixraum zurückgepumpt (retrograde H⁺-Ionenpumpe) und dabei ATP synthetisiert. Der H⁺-Kanal wird von der F₀-Untereinheit gebildet, die F₁-Untereinheit im Matrixraum dient der ATP-Synthese, die über die ATP-konzentration reguliert wird und sogar rückwärts ablaufen kann.

Homöostase (Wasser, Mineralstoffe, Säuren/Basen)

60% des Körpergewichts bestehen aus Wasser, davon 2/3 im ICR und 1/3 im ECR. Darin sind u.a. Mineralstoffe gelöst als Mengen- (>50mg/kg) oder Spurenelemente (<50mg/kg):

Ion	C (ECR) [mmol/l]	C (ICR) [mmol/l]	Eigenschaften
Na ⁺	140	10	Osmoregulation, AP-Bildung, Aldosteronregulierte renale Exkretion
K ⁺	4	150	AP-Bildung, Enzymaktivator
Cl ⁻	100	8	
Ca ²⁺	2.5	0.001	An Apatit gebunden, Gerinnungsaktivator, Muskelkontraktion, Darmausscheidung, PTH/Kalzitonin-regliert
Mg ²⁺	1	15	Komplexbildung mit Phosphaten (Enzymaktivator, ATP, UDP, GTP), renale Exkretion
SO ₄ ²⁻	0.5	10	Aufnahme als AS (Met, Cys), konjugierte Ausscheidung mit Galle.
Fe	Spurenelement (3-5g gesamt)		HB, MB, Cytochrom.
Cu	Spurenelement		Von Oxidasen benötigt, Bindung an Coeruloplasmin.
Zn	Spurenelement		Proteinstabilisator (zinc-finger).

Eisen (Fe): Dient dem O₂-Transport (HB) und der O₂-Speicherung (MB), der Atmungskette (Cytochrom) und ist Teil von Redoxenzymen. Im Darm werden 1-3mg/d Fe²⁺ Vitamin-C gefördert resorbiert (Hemmung durch Komplexbildung mit Phosphaten). Fe³⁺ (Fe²⁺ → Fe³⁺ durch Coeruloplasmin) wird als Ferritin (Apoferritin + Fe³⁺) gespeichert und als Transferrin (Eisenbindungskapazität) oder ungebunden (2/3, latente Eisenbindungskapazität) Blut transportiert.

Säuren/Basen

Verteilung von Ionen an semipermeablen Membranen (Gibbs-Donnan-Verteilung):

$$\frac{A- (\text{innen})}{A- (\text{aussen})} = \frac{K+ (\text{aussen})}{K+ (\text{innen})}$$

Der pH-Wert wird durch verschiedenen Puffersysteme konstant gehalten:

- **HB-Puffer** (Histidin): Wichtigster Puffer durch Imidazolgruppe des His von Hämoglobin.
- **Hydrogenkarbonatpuffer**: Zweitwichtigster Puffer, H₂O + CO₂ $\xrightleftharpoons{\text{Karbonhydrase}}$ H₂CO₃ \rightleftharpoons HCO₃⁻ + H⁺.
- **Proteinatffer**: Die im Blut als Anionen vorliegenden Proteine (pH 4.9-6.4) dienen der H⁺-Pufferung.
- **Phosphatpuffer**: Geringste Pufferwirkung (H₂PO₄⁻ \rightleftharpoons HPO₄²⁻ + H⁺).

Respiratorische Regulation

- Azidose (pCO₂↑) → Hyperventilation → pCO₂↓.
- Alkalose (pCO₂↓) → Hypoventilation → pCO₂/H⁺↑.

Renale (metabolische) Regulation

Regulation der Resorption von HCO₃⁻ (als NaHCO₃) durch Karboanhydrase (HCO₃⁻ $\xrightleftharpoons{\text{Karbonhydrase}}$ H₂O + CO₂). Eine Hemmung der Karboanhydrase führt zu erhöhter HCO₃⁻ Ausscheidung → metabolische Azidose.

Hormone

Peptidhormone

Durch mRNA wird in freien Ribosomen **Präprohormon** (Prohormon + Signalpeptid) gebildet, das sich durch das Signalpeptid an das rER anlagert. Signalsequenzen werden von **SRP** (signal recognition particle) erkannt, wodurch das Präprohormon zu Translokons (Kanäle) transportiert wird, wo es in das Ribosomeninnere gelangt. Die Signalsequenz wird abgespalten und das Prohormon wird im rER (und später Golgi) posttranslational modifiziert und letztlich vom Golgi durch Exozytose in Granula freigesetzt.

Steroidhormone

Das Sterangerüst der Steroide wird vom Cholesterol ausgehend gebildet, die Abgabe erfolgt ohne Zwischenspeicherung. Die lipophilen Steroide wirken durch intrazelluläre Rezeptoren auf die Transkription ein.

Membranrezeptoren

Die nicht-Steroidhormone und Thyroxin wirken durch membranständige Rezeptoren:

- **Tyrosin-Kinase** (Insulin).
- Ligandengesteuerte **Ionenkanäle** mit 5 Untereinheiten (Neurotransmitter).
- **G-Protein** mit 7-Transmembrandomänen → Second messenger (cAMP, cGMP).

Second messenger

Stehen Signale z.B. von Hormonen aus dem ECR in eine Stoffwechselreaktion im ICR um:

- **cAMP**: Bildung durch ATP $\xrightarrow[\rightarrow \text{P-P}]{\text{Adenylatzyklase}}$ cAMP, aktiviert **Proteinkinasen** → Serinrest-Phosphorylierung; Abbau zu AMP durch **Phosphodiesterase** (hemmbar durch Koffein, Theophyllin).
- **cGMP**: Bildung durch GTP $\xrightarrow[\rightarrow \text{P-P}]{\text{Guanylatzyklase}}$ cGMP, beeinflusst den Membrantransport, Abbau durch Phosphodiesterase.
- **IP₃/DAG**: Bildung aus PIP₂ (Membranphospholipid) durch **Phospholipase C**.
 - **IP₃** (Inositoltriphosphat) setzt kurzfristig intrazellulär **Ca²⁺** frei.
 - **DAG** (Diacylglycerin) stimuliert die Ca²⁺-abhängige Proteinkinase C der Membran.

Die Second Messenger werden nach spezifischer HWZ durch verschiedenen Mechanismen inaktiviert:

- Katecholamine: CH₃-Einbau, Adrenalin → **3-Methoxymansdelsäure**, Serotonin → **3-Hydroxyindolessigsäure**.
- Steroide: Konjugation mit Glukuronsäure/Sulfat.
- AS-Hormone: Desaminierung durch MAO.
- Estrogene: Direkte Ausscheidung.

Hypothalamus / Hypophyse

- **RIH/RH** aus paravertikalem Kerngebiet $\xrightarrow{\text{Pfortadersystem}}$ **HVL** (Produktion).
- **ADH/Oxytocin** (Ncl. supraopticus/paraventricularis) $\xrightarrow[\text{Neuronal}]{\text{Infundibulum}}$ **HHL** (Speicherung).
- **CRF/CRH** → **POMC-Zellen** (Proopiomelanocortin): **ACTH** (Kortikosteroide), **MSH** (Melanin), **Lipotrophin** (Endorphin).

HVL

Wachstumshormon (STH), effektorisch

GRH + SS (Somatostatin) → **STH** (Somatotropin), effektorisches **Wachstumshormon** (streng artspezifisch), Bildung in **eosinophilen Zellen**, zirkadiane Ausschüttung.

Stimuliert die Bildung von Somatomedinen (IGF₁, IGF₂ in Leber, Niere) → Längenwachstum der Knochen (Epiphysenfugendicke)↑, Organwachstum↑, positive N-Bilanz durch erhöhte AS-Aufnahme (Proteinbiosynthese↑), Lipidsynthese↓ /FS↑, Glukose↑.

Prolaktin, effektorisch

Effektorisches Peptidhormon aus **azidophilen Zellen**, stimuliert Milchejektion. Die Ausschüttung wird neben **PIH/PRH** durch **Dopamin** negativ Feedbackreguliert.

HHL (aus Hypothalamus)

- **ADH**: Erhöhte H₂O-Resorption im distalen Tubulus und Sammelrohr, Mangel führt zu Diabetes mellitus.
- **Oxytocin**: Kontraktion glatter Muskulatur und Uterus.

T₃/T₄ (Schilddrüsenhormone), glandotrop

Die TRH/TSH (Hypothalamus → HVL) regulierten Schilddrüsenhormone erhöhen den **Grundumsatz** (sinkende N-Bilanz, FS-/KH-Umsatz↑).

Bildung aus Iodid $\xrightarrow{\text{Oxidase}}$ I₂ → Anlagerung an **Thyreoglobulin** (Tyrosinreste). Zur Freisetzung werden T₃/T₄ aus Thyreoglobulin proteolytisch abgespalten und an das Blut abgegeben wo sie an Träger (**TBG, Albumin**) gebunden transportiert werden.

T₃ ist 5x so wirksam wie T₄.

Parathormon (Nebenschilddrüse) / Kalzitinin (Schilddrüsen C-Zellen)

Parathormon und Kalzitinin dienen der Regulation des Kalzium-/Phosphathaushaltes.

Parathormon ($\text{Ca}^{2+}\uparrow$, $\text{PO}_4^{3-}\downarrow$) ist Vitamin-D abhängig und bewirkt:

- Erhöhte Ca^{2+} Resorption aus dem Darm.
- Erhöhte $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ Rückresorption aus den Nierentubuli.
- Osteoklastenstimulation.

Kalzitinin ($\text{Ca}^{2+}\downarrow$, $\text{PO}_4^{3-}\downarrow$) stimuliert die Osteoblasten und hemmt die PO_4^{3-} Rückresorption im proximalen Tubulus.

Nebennierenmark (Katecholamine)

Katecholamine werden in chromaffinem Gewebe (neben dem NNM auch in Sympathikus-Ganglien, Hirnstamm) aus Tyrosin gebildet:

Noradrenalin und Adrenalin werden zu **3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure** (Vanillinmandelsäure) abgebaut.

Sympathische Wirkungen:

- Adenylatzyklase \uparrow \rightarrow cAMP \uparrow .
- Glukose/Laktat \uparrow \rightarrow Glykogenolyse \uparrow .
- Lipase \uparrow \rightarrow Lipolyse \uparrow \rightarrow FS \uparrow .
- HF \uparrow , Inotropie \uparrow , Gefäßtonus \uparrow \rightarrow RR \uparrow .

Nebennierenrinde (Kortikosteroide)

Die Kortikosteroide werden **ACTH**-stimuliert aus Cholesterol (Sterangerüst) gebildet und in der Leber durch Reduktion und Konjugation (\rightarrow Glukuronide, Sulfatide) abgebaut und renal ausgeschieden (ggf. Rückresorption aus Galle/Niere).

Glukokortikoide (*Zona fascicularis*) dienen der Regulation des **KH-Stoffwechsels** (Insulinantagonisten):

- Proteinabbau \uparrow \rightarrow AS \uparrow .
- Glukoneogenese \uparrow \rightarrow Glukose \uparrow , Harnstoff \uparrow (negative N-Bilanz).
- Lipolyse \uparrow \rightarrow FS \uparrow .
- Immunsuppression (Immunglobuline \downarrow).
- Entzündungshemmung (Arachidonsäure \downarrow).

Mineralokortikoide (*Zona glomerulosa*) dienen der Regulation des **Mineralstoffwechsels** ($\text{Na}^+\uparrow$, $\text{K}^+\downarrow$) im proximalen/distalen Nierentubulus:

- Na^+ , Cl^- , H_2O \uparrow (**RAAS**-Wirkung/Aldosteron).
- K^+ , H^+ , NH_4^+ \downarrow .

Die Regulation erfolgt durch ACTH (negative Feedbackhemmung) aus dem POMC-Zellen des HVL, ACTH stimuliert die Adenylatzyklase (cAMP), was die Hormonfreisetzung auslöst.

Das RAAS kann durch ANP (cGMP \rightarrow RR \downarrow) und NO (Gefäßdilatation) antagonisiert werden.

Sexualhormone (Androgene, Estrogene, Gestagene)

Bildung aus Cholesterol \rightarrow Progesteron \rightarrow Androstendion in den Keimdrüsen, Plazenta und NNR (*zona reticularis*).

Androgene (männliche Sexualhormone)

Werden in den **Leydig-Zwischenzellen** des Hodens und z.T. NNR durch **LH**-Stimulation gebildet und stimulieren den *descensus testis*, Bildung der Wolff-Gänge, Wachstum der männlichen Geschlechtsorgane und –Merkmale (Behaarung, Stimmbruch), Spermatogenese, Proteinsynthese (positive N-Bilanz), Erythropoese. Der Abbau erfolgt durch Konjugation in der Leber.

Estrogene (weibliche Sexualhormone, Estron, Estradiol)

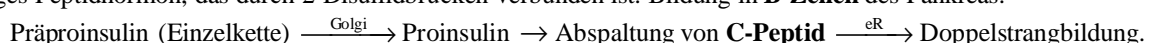
Bildung in Ovar und Graaf-Follikeln (Thekazellen), in der Schwangerschaft auch in der Plazenta über Androgen aus Cholesterol; bewirkt das Wachstum weiblicher Geschlechtsorgane und –Merkmale (Mamma, Fettverteilung). Reguliert durch LH/FSH.

Progesteron (Gestagen)

Wichtigstes Gestagen (**Schwangerschaftshormon**), Zwischenstufe der Steroidsynthese, stimuliert durch LH. Bildung durch Corpus luteum und Ovar, dient der Zyklusregulation (2. phase): Temperaturanstieg $\sim 0.6^\circ\text{C}$, Schwangerschaftserhaltung/Kontrazeption, Vorbereitung der Einnistung (Uterus: Proliferations- \rightarrow Sekretionsstadium).

Insulin (Pankreas)

2-kettiges Peptidhormon, das durch 2 Disulfidbrücken verbunden ist. Bildung in **B-Zellen** des Pankreas:



Wirkungen:

- Glykolyse↑ (Stimulation durch Glukose), Glykogensynthese↑, Glukoneogenese↓.
- Erhöhte Glukose-Membranpermeabilität (auch K^+ !) durch Carriereinbau.
- Lipolyse↓.
- Pentosephosphatweg↑ (NADPH+ H^+).

Ein Insulinmangel (oder verminderte Wirkung) führt zu **Diabetes mellitus** (Glukose > 180mg/dl) mit **Glukosurie** (überschrittene Rückresorptionsschwelle) → Polyurie (osmotische Diurese) → Polydipsie (elektrolytverlust) → Glukoneogenese↑ → Harnstoff↑ und Lipolyse↑ → Keokörper↑ → metabolische **Ketoazidose**.

Glukagon (Pankreas)

Peptidhormon aus **A-Zellen** der Pankreas-Langerhansinseln, Ausschüttung bei Glukosemangel führt zu: Glykolyse↓, Glykogenolyse↑ und Glukoneogenese↑ → **Glukose**↑ (Entgegen der Insulinwirkung).

Gastrointestinalhormone

Gastrin

Peptidhormon aus **G-Zellen** des Antrums und proximalen Duodenums, Stimulation durch Dehnung, Vagus, pH >2.5; Hemmung durch Sekretin, GIP. Bewirkt **HCL** Produktion/Sekretion durch die **Belegzellen**.

Sekretin

Peptidhormon aus Duodenum-/Jejunummukosa, stimuliert durch niedrigen **pH** und Polypeptide. Erhöht den **HCO₃⁻** Anteil im Pankreassekret, hemmt Gastrin.

CCK

Peptidhormon aus Duodenum-/Jejunummukosa, stimuliert durch **Fette** und Peptide. Erhöht den **Enzymanteil** im Pankreassekret und stimuliert die **Gallenblasenkontraktion**.

Gewebehormone

Serotonin

Bildung aus **Tryptophan** in enterochromaffinen Geweben (Darm, Thrombozyten, ZNS, Retina), steigert die Darmmotilität, Gefäß-/Bronchialkontraktion, stimuliert Thrombozytenaggregation und Neurotransmitter. Abbau durch MAO.

Histamin

Biogenes Amin des Histidins, Bildung in **Mastzellen** und basophilen Granulozyten; Speicherung durch Bindung an **Heparin**, Sekretion bei Verletzungen und Allergien (IgE-Antikörper). Wirkt an 2 Rezeptoren, **H1** (HCl↑) und **H2** (Bronchial und Gastrointestinalkontraktion).

Kinine (Bradykinin, Kallidin)

Bildung durch Kallikrein aus α_2 -Globulin, bewirkt eine Gefäßkontraktion und als Schmerzmediator. Kurze HWZ durch schnellen Abbau.

Prostaglandine (Eikonsanoide)

Aus Arachidonsäure wird durch Zyklooxygenase Prostaglandin E₂ gebildet, das eine Kontraktion glatter Muskulatur, Schmerzsensibilisierung und entzündungsmediation bewirkt. Abbau nach kurzer HWZ in der Lunge.

Immunsystem

Komponenten

- Unspezifisch/angeboren: Physikalisch-chemischer Schutz (Haut, Magensäure), Phagozytose, Fieber, Komplementsystem, IF, Lysozym.
- Spezifisch/erworben: Humorale Abwehr durch B-Lymphozyten, zelluläre Abwehr durch T-Lymphozyten.

Lymphozyten

Die Lymphozyten bilden ca 30% der Leukozyten und sind die Zellen des spezifischen Immunsystems. Jeder Lymphozyt trägt nur eine Art von Immunoglobulin und ist somit spezifisch für ein Antigen. Die Immunkompetenz der Lymphozyten für ein Antigen muss erworben werden, damit sie funktionstüchtig sind (Differenzierung).

T-Lymphozyten (80%, Thymus-Lymphozyten der zellvermittelten Immunantwort, CD2,3,4,8), befinden sich in den sekundären lymphatischen Organen und im Blut und besitzen alle den Oberflächenrezeptor CD3 sowie weitere spezifische Rezeptoren. Die T-Zell-Rezeptoren (**TCR**) sind **MHC-II** abhängig.

Die Differenzierung der T-Lymphozyten findet im Thymus statt. Sie können Antigene jedoch nicht direkt, sondern nur prozessiert (z.B. durch **APZ**) erkennen. Sie dienen der Abwehr von Viren, Tumorzellen und Fremdgewebe sowie der Aktivierung anderer Immunzellen.

- T-Helferzellen (**CD4**), sie sind als einzige Zellen in der Lage, HLA II-Moleküle zu erkennen.

- **TH1**: Makrophagen-stimulierte Zellen der zellulären Immunität bei Infektionen, die als Antwort auf eine B-Zellen Antigen-Präsentation Zytokine (z.B. Interferon- γ und IL-2) sezernieren.
- **TH2/T₄**: Zellen der humoralen Immunantwort, welche die B-Lymphozyten (zu Plasmazellen), sowie Eosinophile und Mastzellen (allergische Antwort) z.B. durch Lymphokinfreisetzung aktivieren.
- Zytotoxische **NK-Killerzellen** (CD8, CD16, HLA-DR), einzige Antigen-unspezifische Lymphozytenart die insbesondere virusinfizierte und Tumorzellen zerstören.
- **T-Gedächtniszellen** (CD45RO), ermöglichen bei erneutem Antigen-Kontakt eine schnellere Immunantwort.
- **T-Suppressorzellen** (CD8, T_s), sie hemmen durch die Sekretion von Lymphokinen T-Helferzellen und B-Lymphozyten.

B-Lymphozyten (20%, Bursa-Lymphozyten; CD19/20), befinden sich sessil in den lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Tonsillen, Peyer-Plaques [Ileum-Lymphknötchen], Darm) und dienen der humoralen Immunantwort mit ihren IgM und IgD Oberflächenantikörpern.

- **Plasmazellen** (aktivierte B-Lymphozyten), Gewebeständig, sezernieren nach Aktivierung durch **IL-4** (aus TH2) Immunglobuline.
- **B-Gedächtniszellen**, teilungsfähig und langlebig.

Immunglobuline

γ -Globuline, die **Antigene** spezifisch am variablen **F_{ab}** (Paratop) binden können, der **F_c** Teil bindet an Immunzellen, bzw. Komplementfaktoren. Die Ig werden durch **Ig-Klassen switch** in bestimmter Reihenfolge (M→G→A→E) nacheinander produziert, wobei der konstante Teil (F_c) der H-Kette durch Transposition und splicing ausgetauscht wird und der Antigen-spezifische F_{ab} Teil gelich bleibt.

- **IgG**: Y-förmiger Körper aus 2H (5 Typen, welche die Ig-Klasse festlegen) und 2L-Ketten (κ oder λ), die durch Disulfidbrücken verbunden sind, häufigstes Ig. Sie dienen u.a. der **Opsonierung** (Bindung von F_c an Phagozyten) und Virusneutralisation und sind als einzige Ig plazentagängig. Die HWZ beträgt 23d.
- **IgM**: 5 IgG-ähnliche Strukturen durch eine zentrale J-Kette radial verbunden, wird in der Frühphase der Immunantwort sezerniert und dient v.a. der **Komplementaktivierung**.
- **IgA**: Nur als Dimer funktionelles Ig, das in Schleimhäuten, Speichel, Tränen und Muttermilch vorkommt und v.a. **antiviral** wirkt (keine Komplementaktivierung).
- **IgE** (Reagin): Bindet mit dem F_c dauerhaft an Mastzellen und basophile Granulozyten und löst die Freisetzung von Mediatoren (Histamin, Heparin, Leukotrien) aus = **Allergieauslöser**. Es hat die geringste Ig-Konzentration und dient eigentlich der **Parasitenabwehr**, die HWZ beträgt 2d.
- **IgD**: Dient als Antigenrezeptor von B-Lymphozyten, geringe Konzentration, HWZ 2.7d.

Antigene

Immunbindende Stoffe, sie werden **Immunogene** genannt wenn sie nach der Bindung eine Immunantwort auslösen. Sie binden mit dem **Epitop** an F_{ab}, die Einteilung erfolgt nach Form und Anzahl der Epitope:

- Unideterminant, univalent: 1 Epitop.
- Unideterminant, multivalent: 1 Epitopart, mehrfach vorhanden.
- Multideterminant, univalent: Verschiedene Epitope je 1x.
- Multideterminant, multivalent: Verschiedene Epitope, mehrfach vorhanden.

Haptene sind Stoffe, die durch ihr niedriges Molekulargewicht nur dann eine Immunantwort auslösen können, wenn sie an einen **Carrier** (z.B. Albumin) gebunden sind.

MHC-Klassen (Oberflächenantigene)

Die MHC-Antigene sind Glykoproteine auf Membranoberfläche welche der **Präsentation von Antigen-Fragmenten** dienen, sie sind im HLA-Genkomplex auf Chromosom 6 lokalisiert und haben einen hohen Polymorphismus.

- **MHCI**: Kommt auf allen **kerhaltigen Zellen** vor und dient der Präsentation **endogener** Antigene (Transplantatabstossung!), wird von **CD8** (T-Killerzellen) erkannt.
- **MHCII**: Kommt nur auf **B-Lymphozyten und Makrophagen** vor und dient der Präsentation **exogener** (bakterieller) Antigene, wird durch **CD4** (T-Helferzellen) erkannt.
- **MHCIII**: Beinhaltet Komplementfaktoren, Interleukine, TNF und Hitzeschockproteine (Chaperone).

Komplementsystem

Kaskadiert ablaufendes System aus 9 Hauptkomponenten (C1-C9) der **unspezifischen Immunabwehr**, das zur Lyse der Zielzelle führt. Die Aktivierung kann auf 2 Wegen ablaufen, die bei C₃ zusammenlaufen und im lytischen Membranangriffskomplex (C₅-C₉) enden. Spaltprodukte der Komplementaktivierung (Anaphylotoxine) können allergische Reaktionen auslösen.

- **Klassischer Weg**, aktiviert durch **IgM/IgG-Komplex**: C₁→C₄→C₂→C₃→C₅→C₆→C₇→C₈→C₉.
- **Alternativer Weg**, direkt aktiviert durch Saccharide aus Zellwänden **gramnegativer Bakterien** + Plasmafaktoren + Properidin und in der Frühphase von Infektion von Bedeutung. Steigt bei C₃ in die Kaskade ein.

Testmethoden

Agglutinationstests (Ig + Antigen an Zellmembranen → Verklumpung)

- Direkter Coombs-Test zum Nachweis **gebundener Ig**. Zu den Testkörpern wird Anti-Ig (Coombs-Serum) gegeben, das bei Vorhandensein der gesuchten Ig zur Agglutination führt.
- Indirekter Coombs-Test zum Nachweis **freier Ig**. Zum Testserum werden definierte Erythrozyten gegeben, durch Zugabe von Anti-Ig kommt es bei Vorhandensein freier Ig (nun an die Test Erys gebunden) zur Agglutination.

Präzipitationstests (Bildung unlöslicher Komplexe, max. bei 1:1)

- Ouchterlony: Ig + Antigen Diffusion in Agar führt zur Bindung konzentrationsabhängiger Banden.
- Elektrophorese: Nach elektrophoretischer Ladungstrennung wird mit Antiserum diffundiert, die Banden entsprechen quantitativ der Ig-Konzentration.

ELISA, Nachweis spezifischer Ig im Serum, durch Zugabe von Testantigen bilden sich Immunkomplexe, die nach Zugabe von enzymmarkierten Anti-Anti-Ig eine photometrisch nachweisbare Farbreaktion auslösen.

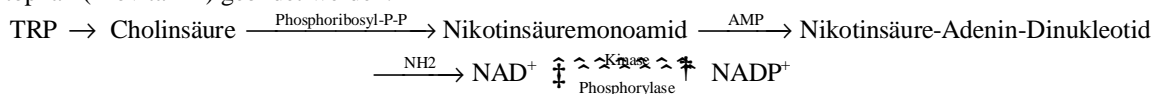
RIA, wie ELISA, jedoch mit radioaktiv markierten Anti-Anti-Ig mit höherer Sensitivität.

Vitamine

Wasser- oder Fettlösliche Stoffe, die (bis auf Vitamin D) nicht vom Körper selbst hergestellt werden, jedoch lebensnotwendig sind. Sie wirken i.d.R. als Koenzyme/Kofaktoren chemischer Reaktionen.

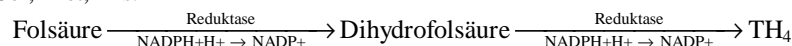
Wasserlösliche Vitamine (B-Komplex, C), aus pflanzlichen Nahrungsmitteln, renale Ausscheidung.

- **B₁ (Thiamin)**: Doppelring aus Pyrimidin + Thiazol, wird nach Resorption im Darm in der Leber zum aktiven **TPP** (Thiaminpyrophosphat) umgewandelt. Dient der reversiblen Aldehydgruppenübertragung, z.B. bei Pyruvat-DH oder α -Ketoglutarat-DH. Mangel führt zu **Beri-Beri** (z.B. durch Alkoholismus).
- **B₂-Komplex (Riboflavin)**: Redoxsystem (Riboflavin + P \rightarrow FMN, Ribogflavin + P P-Rib-Adenin \rightarrow FAD). Wird nach phosphorylierung durch die Darmwnad resorbiert und bildet die Koenzymgruppe der **Flavinenzyme** (Oxidoreduktasen mit FMN, FAD), die H⁺ über die N-Atome übertragen.
- **B₂-Komplex (Niacin: NAD⁺, NADP⁺)**: Pyridinderivat, aus Nikotinamid werden die **H⁺-Gruppenübertrager** NAD⁺ (Ribose-P-P-Ribose-Adenin) und NADP⁺ (Ribose-P-P-Ribose-P-Adenin) gebildet, sie können auch endogen aus Tryptophan (Provitamin) gebildet werden:



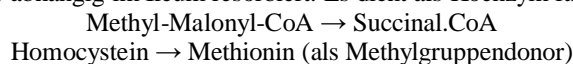
Photometrischer Nachweis bei 260nm, wasserstoffbeladen bei 260+340nm (NADH+H⁺, NADPH+H⁺).

- **B₂-Komplex (Biotin)**: Koenzym aller **Karboxylierungen** (CO₂-Übertragung durch Karboxybiotin), z.B. Pyruvat + CO₂ \in Oxalacetat und FS-Synthese.
- **B₂-Komplex (Pantothensäure)**: Baustein von **Koenzym A** (Pantothensäure + Cysteamin), Bildung von Acyl-/Acetyl-CoA durch Bindung an SH-Gruppe. Mangel durch Malabsorption führt zu Hemmung der Pyruvat-DH.
- **B₂-Komplex (Folsäure)**: Die aktive Form der Folsäure (Tetrahydrofolsäure, **TH₄**) dient als Koenzym der **C₁-Übertragung** aus Ser, Met, His.



Ein Mangel (häufig, insb. in der Schwangerschaft!) führt zu **megablastolärer Anämie**, Gastritis, Dermatitis. Nachweis durch His-Belastungstest \rightarrow Formino-Glutaminsäure im Harn erhöht.

- **B₆ (Pyridoxin)**: Die 3 Naturformen (Pyridoxaol, Pyridoxal, Pyridoxamin) werden im Gewebe ATP-abhängig durch Pyridoxalkinase zu **PALP** (Pyridoxalphosphat) aktiviert, das diverse Koenzymfunktionen hat.
- **B₁₂ (Kobalamin)**: Kobalt-Tetrapyroll, das der Umlagerung von H⁺ und organischen Gruppen dient. Wird **intrinsic-factor** (aus Fundus-Belegzellen) abhängig im Ileum resorbiert. Es dient als Koenzym für:



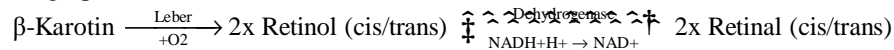
Ein Mangel führt zu **perniziöser Anämie**, gastrointestinalen und neuronalen Störungen, dies kommt jedoch selten vor, da TH₄ über lange Zeit (HWZ 400d) in der Leber gespeichert wird.

- **Vitamin C (Ascorbinsäure)**: Nur für Primaten, Meerschweinchen, Regenbogenforellen und einige Vogelarten essentielles Vitamin (da keine L-Gulonlaktone-Oxidase vorhanden), das als **Reduktionmittel** (Oxidation zu Dehydroascorbinsäure, z.B. MetHB \rightarrow HB) und Koenzym für Hydroxylierungen (z.B. Dopamin \rightarrow Noradrenalin) dient. Ein Mangel führt zu Skorbut, die sich als Mesenchymschwäche äussert.

Fettlösliche Vitamine (E, D, K, A), aus tierischen Nahrungsmitteln.

- **Vitamin E (Tocopherol)**: Redoxsystem (mit Tocochinon), dient als **Oxidationsschutz** für Vitamin A, mehrfach ungesättigte FS und Thiolgruppen. Synthese ausschliesslich durch Pflanzen.

- **Vitamin D (Kalziferol):** D₂ aus Pflanzen: Ergosterol → Ergokalziferol; D₃ aus Tieren: Cholesterol → Cholekalziferol. Die biologisch aktive Form liegt als **1,25-Dihydroxychole/ergokalziferol** hydroxyliert vor und wird durch UV-Strahlung in der Haut gebildet. 1,25-Dihydroxycholekalziferol (**Kalzitriol**) wird in der Niere aus dem weniger aktiven 25-Hydroxycholekalziferol gebildet. Es dient der Regulation des **Ca²⁺/PO₄³⁻** Stoffwechsels durch gesteigerte Resorption im Darm oder Stimulation der Osteoblasten. Wirkt im Zusammenhang mit Parathormon (Osteoklastenstimulation) und Thyreokalzitonin (Osteoblastenstimulation). Ein Mangel führt zu **Rachitis** bei Kindern und **Osteomalazie** bei Erwachsenen; ein Überschuss zu Gefäßablagerungen und Nierensteinen.
- **Vitamin K (Phyllochinon):** Existiert in 2 Formen, die sich vom 2-Methyl-1,4-Naphtochinon ableiten: K₁: 20C an C₃ (4 Isopren), aus Pflanzen. K₂: 35C an C₃ (7 Isopren), aus Bakterien und Pflanzen. Essentiell für die Bildung der **Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X**. Ein Mangel führt zu verlängerter Gerinnungszeit, therapeutisch durch Dicumarol nutzbar /Thromboseprophylaxe).
- **Vitamin A (Retinol):** Wird als Provitamin (β-Karotin) oder direkt aufgenommen und kann als Ester über mehrere Monate in der Leber gespeichert werden.



Cis-Retinal bildet mit Opsin das Sehpigment der Stäbchen (Helligkeitssehen): **Rhodopsin**. Ein Mangel führt zu Nachtblindheit (**Nyktalopie**) durch verminderte Rhodopsinkonzentration → Xerophthalmie (ausgetrocknete Bindehaut), Hyperkeratose (Verhornung der nicht gastrointestinalen Epithelien).

Ernährung und Verdauung

Brennwerte

- KH: 17kJ/g
- Fett: 39kJ/g
- Proteine: 17kJ/g (physiologisch), 23kJ/g (physikalisch), geringer durch Ausscheidung von Harnstoff/Kreatinin.

Nährstoffe werden wasserfrei als Fett gespeichert, bei der Speicherung von KH (Glykogen) fällt viel Oxidationswasser an. Fett kann durch die irreversible Pyruvat-DH nicht rückverwandelt werden.

Energieumsatz

- Ruhe: 8000kJ/d (1900kcal)
- Leichte Arbeit: 9200kJ/d (2800kcal) = durchschnittliche Nahrungsmittelenergie/d
- Schwere Arbeit: 16800kJ/d (4000kcal)

Proteine

Der empfohlene Proteinanteil der Nahrung beträgt 0.7-1g/kg, darüber wird der Grundumsatz erhöht (*spezifisch dynamische Wirkung*) und der Fettumsatz verringert.

Die **biologische Wertigkeit** (Anteil essentieller Proteine) ist bei tierischen Proteinen (Eier=1) höher als bei pflanzlichen. Verdauung durch Denaturierung (HCl → Peptidasen im Magen) und aktive Resorption durch die Dünndarmmukosa.

Stickstoffbilanz (Proteinstickstoff-Harnstoffstickstoff)

Der mittlere N-Gehalt der Nahrung beträgt 16%, im anabolen Zustand wird mehr N aufgenommen als abgegeben (*positive N-Bilanz*, z.B. Wachstum, Schwangerschaft, Sport), im katabolen Zustand wird mehr N abgegeben als aufgenommen (*negative N-Bilanz*). Der katabole Abbau beginnt mit den Proteinen von Leber und Darm, es kommt zu Diarrhoe, Elektrolytverlust und Hungerödemen. Eine ausgeglichene N-Bilanz erfordert mindestens **15g/d** Proteinzufuhr (absolutes Proteinminimum).

Kohlenhydrate

Als Nahrungskohlenstoffe dienen Stärke, Disaccharide (Sacchrosa, Laktose), Monosaccharide (Glukose, Fruktose); β-glykosidische KH können (mit Ausnahme von Laktose) nicht verdaut werden, z.B. Zellulose und dienen als **Ballaststoffe**. Glukose und Stärke werden durch Amylase (Sacchrase, Laktase, Maltase) in Monosachharide gespalten und von der Darmmukosa resorbiert.

Der KH-Anteil sollte bei 55% liegen, darunter sinkt die Insulinproduktion und der Körper stellt auf Triacylglycerinabbau um, es kommt zur Ketoazidose.

Parenterale ernährung wird aufgrund der schnellen Verwertbarkeit v.a. mit KH durchgeführt.

Bei **Laktoseintoleranz** kommt es durch Laktasemangel zu bakteriellem Abbau mit Gasbildung und Diarrhoe.

Lipide

Triacylglyceride können erst nach Spaltung in **Glycerin und freie FS** verwertet werden. Durch Magenlipase werden die Triacylglycerine verflüssigt und durch Pankreaslipase bei pH 8 in Glycerin + FS gespalten und als Monoglycerin direkt aufgenommen oder durch Emulgation längerer FS mit Gallensäuren. In den Darmmukosazellen werden sie in Triacylglyceride zurückverwandelt und als **Chylomikronen** in die Lymphe abgegeben (Ductus thoracicus → Blut). Vor der Gewebeaufnahme müssen sie erneut in Glycerin + FS gespalten werden.

Essentielle FS besitzen nach 2 EB eine DB: Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure.

Verdauungssekrete

Speichel: Gl. parotis, Gl. submandibularis und Gl. sublingualis bilden 1.5l hypotones Sekret/d.

- **Pytalin** (α -Amylase): Stärke \rightarrow Maltose, inaktiv unter pH4.
- **Mucin** dient der Gleitfähigkeit durch Proteoglykane.

Magenmukosa: Bildet \sim 3l/d Sekret.

- **HCl** (Belegzellen): Proteindenaturierung, Zuckerhydrolyse, Pepsinogenaktivierung.
- **Pepsin** (Hauptzellen): Proteinspaltung, Optimum bei pH 1-2.
- **Glykoproteine** (Nebenzellen): Schutz vor Selbstverdauung.
- **Intrinsic-factor** (Belegzellen): Aufnahme von Kobalamin (B_{12}) im Ileum.

Exkretorisches Pankreas: Bildet \sim 2l/d Sekret.

- Proteolytische Enzyme: **Trypsin** (Proein \rightarrow Oligopeptide), **Chymotrypsin** (Proteine \rightarrow Oligopeptide), **Karboxypeptidase** (Abspaltung terminaler AS).
- **Elastase:** Elastin- und Kollagenspaltung.
- **Lipase:** Triacylglycerinspaltung.
- **α -Amylase:** Stärke/Glykogen \rightarrow Maltose.
- **Cholesterolesterase:** Cholesterolester \rightarrow Cholesterol + FS.
- **Ribonuklease:** DNA/RNA \rightarrow Nucleotide.

Dünndarm 3-4l/d Sekret mit diversen Verdauungsenzymen (Peptidasen, Esterase, Saccharasen).

Hepatozyten/Galle: 0.5l/d Sekret, zu 90% aus H_2O . Konzentration durch aktiven NaCl/ H_2O -Transport.

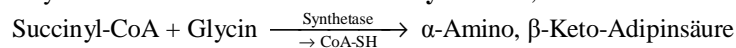
- **Gallensäuren:** Emulgatoren der Mizellenbildung, 90% Rückresorption im **enterohepatischen Kreislauf**.
- **Gallenfarbstoffe:** Bilirubin aus dem HB-Abbau.
- **Chilesterol.**
- **Phospholipide.**

Blut

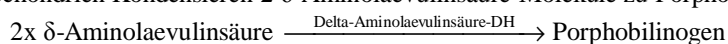
- Erythrozyten: 5000000/ μ l.
- Thrombozyten: 300000/ μ l.
- Leukozyten: 7000/ μ l (Granulo-, Mono-, Lymphozyten).

Erythrozyten / Hämoglobin

Schrittmacherenzym der Hämsynthese ist **δ -Aminolaevulinsäure-Synthetase**, die den 1. Schritt bewirkt:



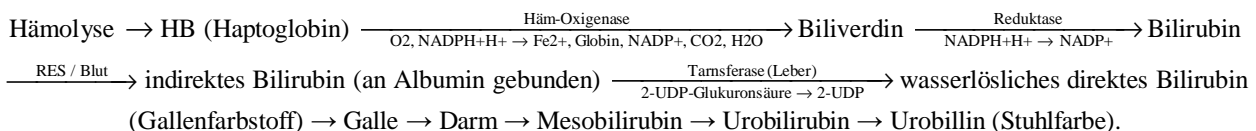
Nach Übergang in die Mitochondrien Kondensieren 2 δ -Aminolaevulinsäure-Moleküle zu Porphobilinogen:



Aus je 4 Porphobilinogen wird letztlich 1 **Porphyryn** gebildet.

Die δ -Aminolaevulinsäure-Synthetase hat eine kurze HWZ und wird durch Häm Feedback-gehemmt (Synthese und Fuktion), Störungen (z.B. durch Blei, Fungizide, Gendefekte) führen zum Krankheitsbild der **Porphyrie** mit Photosensibler Nekrose und Dermatose.

Nach \sim 120d werden die Erythrozyten im retikuloendothelialen System zu Bilirubin abgebaut:



Eine vermehrte Produktion oder verminderter Abbau von Bilirubin führt zum **Ikterus** durch Einlagerung in die Gewebe.

Der Erythrozyt wird durch das Glutathion-Redoxsystem vor Oxidation geschützt.

Im Gegensatz zum Hämoglobin hat Myoglobin eine hyperbelförmige O_2 -Bindungskurve, so das O_2 nur bei niedrigen pO_2 (Sauerstoffschuld) abgegeben werden kann.

2,3-Biphosphoglyzerat

20% des 1,3-Biphosphoglyzerats der Glykolyse werden von den Erythrozyten zu 2,3-Biphosphoglyzerat (2,3-BPG) umgewandelt, wobei eine energiereiche Bindung verloren geht und daher weniger als 2mol ATP/Glukose entstehen. 2,3-BPG hemmt Desoxy-Hb allosterisch und erleichtert dadurch die O_2 -Abgabe (Senkung der O_2 -Affinität \rightarrow **Rechtsverschiebung**). Durch die weniger 2,3-BPG affine γ -Kette in fetalem HbF ist die 2,3-BPG-Konzentration bei Feten höher.

Störungen

- **Sichelzellanämie:** Störung der β -Kettensynthese \rightarrow HbS mit Thrombenrisiko und Hämolyse. Nur bei homozygoten Trägern voll ausgebildet.

- **Thalassämie:** Störung (meist β) Kettensynthese des Globins mit verkürzter Erythrozyten-Lebensdauer.
- **G6P-DH-Mangel** (Favismus): Durch den gehemmten Pentosephosphatweg kommt es zu NADPH+H⁺-Mangel und MetHb-Bildung.
- **Methämoglobinämie:** Verminderte MetHb-Reduktase Aktivität → MetHb↑ → kompensatorische Polyzythämie.

Hämostase

Vernetzung von Verletzungen durch **Fibrin**, das durch Prothrombin → **Thrombin** (eine Peptidase) aus Fibrinogen gebildet wird. Die Thrombinbildung kann auf 2 wege stimuliert werden:

- **Intrinsisches System:** Bei vaskulären Verletzungen durch PF3 + Oberflächenkontakt, langsam (Minuten).
- **Extrinsisches System:** Bei Gewebeerletzungen (Faktor III), innerhalb Sekunden.

Das Fibrin wird durch Faktor XIIIa + Ca²⁺ verfestigt und retraktiert; je nach Weg werden verschiedene Faktoren (mit Ca²⁺) aktiviert, die bei Faktor X (Stuart-Prower) zusammenlaufen. Ihre Aktivität wird durch Protease-Inhibitoren (α -Globuline) reguliert:

- **AntithrombinIII:** Heparinstimulierter Thrombinkomplexbildner, der das aktive Zentrum von Thrombin blockiert.
- **α_2 -Makroglobulin / α_2 -Antitrypsin:** Nicht-Heparinaktivierte Thrombinkomplexbildner.
- **PAF:** Hochaktives Etherphospholipid, das eine Thrombozytenaggregation und Vasodilatation auslöst.

In-vivo-Gerinnungshemmer:

- **Heparin:** ATIII-Aktivator in Mastzellen und basophilen Granulozyten, hemmt die Faktoren V, IX, X, XII, (intrinsisches System) Lipoproteinlipaseaktivator (**clearing-factor**).
- **Kumarinderivate:** Vitamin-K Antagonisten, welche die Bildung von II, VII, IX, X (extrinsisches System) hemmen.
- **Kalziumantagonisten:** Zitrat, Oxalat, EDTA.

Fibrinolyse: Uro-, Strepto-, Lysokinase und Kallikrein Stimulieren die **Plasminbildung** aus Plasminogen und damit die Spaltung von Fibrin und Fibrinogen.

Leber

AS/Stickstoff-Stoffwechsel

Verarbeitung der AS aus der Nahrung durch/zu:

- Plasmaproteinen (Albumin, Globuline).
- Glukoneogenese (glukoplastische AS).
- Ketogenese (ketoplastische AS), α -Ketosäuren.
- FS-Synthese.
- Zitratzyklus.

Der anfallende Ammoniak wird zu Harnstoff umgewandelt.

Kreatinin entsteht aus Glycin + Arginin und dient als Muskel-Energiereserve in Form von **Kreatinphosphat** (entspricht 1ATP), das nach H₂O-Abspaltung als Kreatinin (β -Laktam) renal ausgeschieden wird.

Lipid-Stoffwechsel

- Umbau der Nahrungsfette (Verlängerung, Verkürzung, Abbau zu Phospholipiden)
- Triacylglycerin / Glycerin.
- Lipoproteinsynthese (Cholesterol).
- Gallebildung (Cholesterol + Gallensäure).
- Ketogenese im Hungerzustand.

Glukose-Stoffwechsel

- Aufbau/Abbau und Speicherung von Glykogen.

Entgiftung

Zweistufiger Prozess, bei dem auch noch giftigere Stoffe (Methanol $\xrightarrow{\text{ADH}}$ Gormaldehyd → Ameisensäure) gebildet werden können:

- 1) **Oxidation** von Giften durch Monooxygenase in den Mikrosomen (mit NADP⁺, Cytochrom P₄₅₀), bei dauerhaft erhöhter Zufuhr kann es zur Gewöhnung kommen (beschleunigter Abbau).
Reduktion von Disulfid-/Nitrogruppen (Ketone, Aldehyde) durch NADH+H⁺ / NADPH+H⁺.
- 2) **Konjugation**, Verknüpfung mit wasserlöslichen Stoffen (Glukuronsäure, Sulfat), die bis auf Mercaptansäure (renal) mit der Galle ausgeschieden werden.

Ethanol wird durch Alkohol-DH NAD⁺-abhängig zu Acetaldehyd → Acetat abgebaut.

Niere

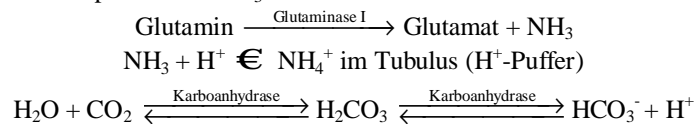
Exkretion

Die Niere dient der Exkretion von Stoffwechselprodukten, es ist das bestdurchblutete (Filterstation) Organ des Körpers (25% HZV). 180l/d gebildeter plasmatischer Primärharn wird zu 1.5l hypertonen Endurin (<100ml=Anurie, <400ml=Oligurie, >2500ml=Polyurie) mit hoher Osmolarität konzentriert.

- Mit dem Endharn werden v.a. Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-), PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , Harnstoff ($\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2$), Harnsäure (2,6,8-Trihydroxypurin), Kreatinin und AS ausgeschieden – Proteine, Glukose oder Hb im Urin sind pathologisch.
- Eine erhöhte Ketokörperproduktion führt zu $\text{FS}\uparrow \rightarrow \text{Acetyl-CoA}\uparrow \rightarrow \text{Ketourie}$ (>15mg/d, z.B. bei Diabetes mellitus, Hunger).
- Stoffwechselstörungen können zur Bildung von Harnsteinen führen (Ca-Oxalat, Ca-Phosphat, Mg-NH₄-Phosphat, Cystin, Urat), wenn das Löslichkeitsprodukt überschritten wird.

Säure/Basen-Haushalt

Ausscheidung von NH_3/H^+ und Resorption von HCO_3^- durch Glutamin-Stoffwechsel und Karboanhydrase:



Fettgewebe

Ca. 12% des KG besteht aus Fett (~10kg), mit 9.3kcal/g reicht dieser Energievorrat für 1.5 Monate.

Der Fettstoffwechsel wird durch das Peptidhormon **Leptin** aus Adipozyten über die Nahrungsaufnahme (Steuerung durch Neuropeptid Y) reguliert. eine Störung (Leptin-Resistenz im Hypothalamus) könnte die Ursache von Adipositas sein.

- Insulinabhängige Fettbildung aus Glukose durch den Pentosephosphatweg.
- Lipolyse durch Lipase (Triacylglycerine $\xrightarrow{\text{Lipase}}$ Di-/Monoacylglycerine $\xrightarrow{\text{Lipase}}$ Glycerin + FS), die Triacylglycerin-Lipase wird durch cAMP über Adenylatzyklase reguliert (Hemmbar durch Insulin).
- Triacylglycerinsynthese: Veresterung von α -Glycerophosphat + Acyl-CoA.