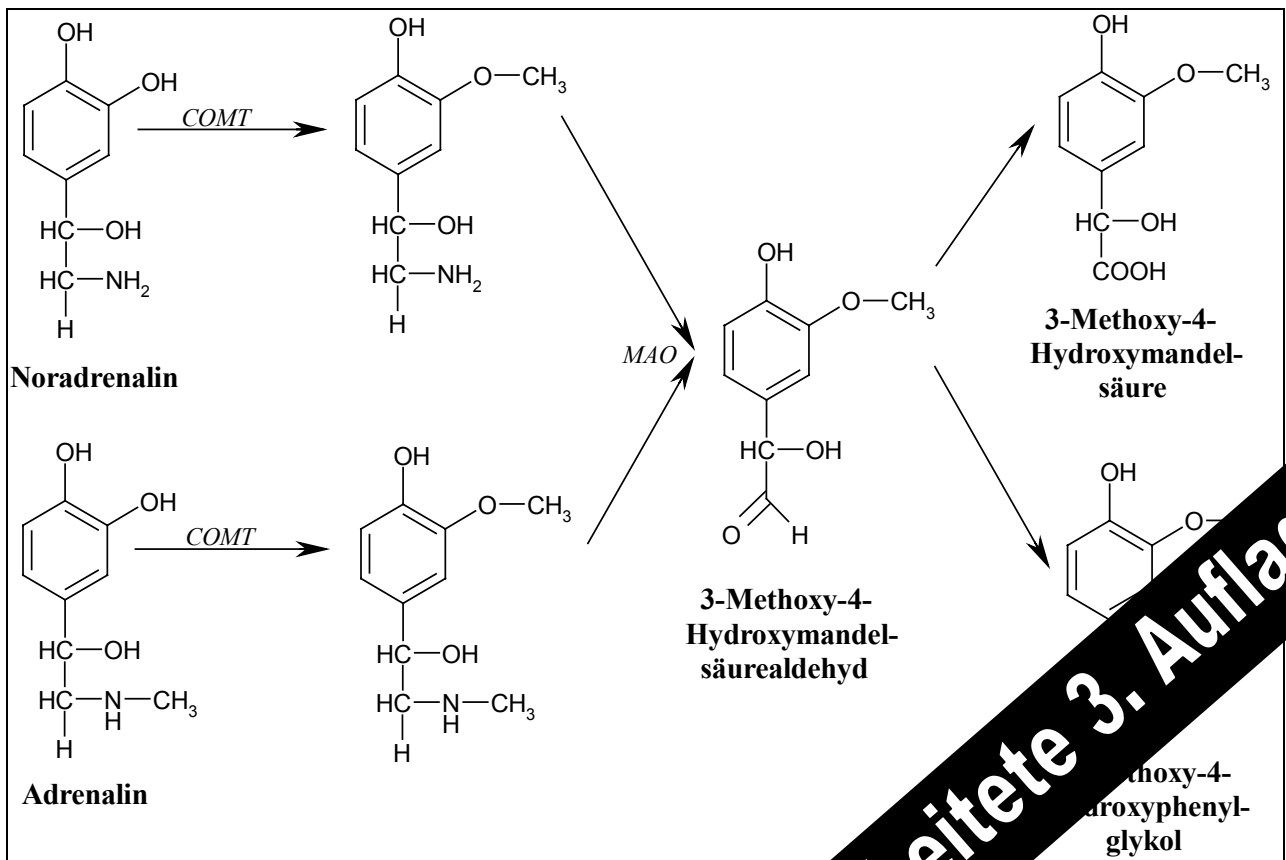


Skript

zur Biochemie II

*** Stoff des gesamten Semesters ***



überarbeitete 3. Auflage

INHALTSVERZEICHNIS

1. GENETIK	5
1.1. NUKLEINSÄUREN	5
1.1.1. Allgemeines	5
1.1.1.1. Historischer Überblick	5
1.1.1.2. Das Zentrale Dogma	5
1.1.1.2. DNA-Struktur	5
1.1.1.3. Verteilung der Nukleinsäuren in der Zelle	5
1.1.2. Nukleotide	6
1.1.2.1. Verwendungsmöglichkeiten	6
1.1.2.2. Nukleotidsynthese und -abbau	7
1.1.3. Molekularer Größenordnungsvergleich	9
1.1.4. Nukleinsäuren der Zelle	9
1.1.4.1. Übersicht	9
1.1.4.2. t-RNA	10
1.1.4.3. r-RNA	11
1.1.5. DNA-Replikation	11
1.1.5.1. Der zelluläre Mechanismus	11
1.1.5.2. Künstliche DNA-Replikation	13
1.1.6. Transkription der DNA	13
1.1.6.1. Ablauf	13
1.1.6.2. RNA-splicing	14
1.2. PROTEINBIOSYNTHESE	15
1.2.1. Eigenschaften	15
1.2.2. Das Ribosom	16
1.2.3. Regulation der Transkription	17
1.3. INHIBITOREN DER NUKLEIN- UND PROTEINBIOSYNTHESE	19
1.3.1. Übersicht	19
1.3.2. Wirkung des Penicillins	20
1.4. DAS GENOM	21
1.4.1. Gentechnologie	21
1.4.2. Eukaryonten-Genom	22
1.4.2.1. Aufbau	22
1.4.2.2. Bestandteile eines eukaryontischen Genoms	23
1.4.3. Säuger-Genom	24
1.4.3.1. Immungene	24
1.4.3.2. Menschliches Genom	25
1.4.3.3. Onkogenese	26
1.5. MOLEKULARE BIOLOGIE DER VIREN	28
2. HORMONELLE REGULATION	29
2.1. ÜBERSICHT	29
2.1.1. Allgemeines	29
2.1.2. Hormongliederung	30
2.2. KATECHOLAMINE	31
2.2.1. Allgemeines	31
2.2.2. Biosynthese und Abbau	31
2.2.3. Sekretion	33
2.2.4. Rezeptoren	33
2.2.5. Signaltransduktion	34
2.2.6. Effekte	36
2.2.7. Ein weiterer Rezeptormechanismus	37

2.3. INSULIN.....	38
2.3.1. Allgemeines.....	38
2.3.2. Biosynthese und Abbau.....	38
2.3.3. Rezeptor.....	39
2.3.4. Signaltransduktion.....	39
2.3.5. Effekte.....	40
2.3.6. Insulinsekretion.....	41
2.4. GLUKAGON.....	42
2.4.1. Allgemeines.....	42
2.4.2. Biosynthese.....	42
2.4.3. Rezeptoren.....	42
2.4.4. Signaltransduktion.....	42
2.4.5. Biologische Wirkung.....	43
2.4.6. Einsatzmöglichkeiten in der Diabetes-Therapie.....	43
2.5. GLUKOKORTIKOIDE.....	44
2.5.1. Allgemeines.....	44
2.5.2. Biosynthese.....	44
2.5.3. Regulation.....	45
2.5.4. Rezeptor und Signalübertragung.....	46
2.5.5. Wirkmechanismen.....	47
2.5.5.1. Botenstoff des Hungers (= Glukosemangel).....	47
2.5.5.2. Immunsuppressive Wirkung.....	48
2.5.5.3. Antiphlogistische Wirkung.....	48
2.6. SCHILDDRÜSENHORMONE.....	49
2.6.1. Allgemeines.....	49
2.6.2. Synthese.....	49
2.6.3. Sekretion.....	51
2.6.4. Wirkungen.....	52
3. CALCIUM- UND PHOSPHATSTOFFWECHSEL.....	53
3.1. ALLGEMEINES.....	53
3.2. HORMONELLE REGULATION.....	54
3.2.1. Parathormon (= Parathyrin).....	54
3.2.1.1. Biosynthese und Regulation der Freisetzung.....	54
3.2.1.2. Wirkungen.....	54
3.2.2. Calcitonin (= Thyreocalcitonin).....	55
3.2.2.1. Biosynthese und Regulation der Freisetzung.....	55
3.2.2.2. Wirkungen.....	55
3.2.3. Calcitriol (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol).....	55
3.2.3.1. Biosynthese.....	55
3.2.3.2. Signaltransduktion.....	56
3.2.3.3. Wirkungen.....	56
3.3. STÖRUNGEN IM CALCIUMHAUSHALT.....	56
3.3.1. Hyperparathyreoidismus.....	56
3.3.2. Hypoparathyreoidismus.....	56
3.3.3. Pseudohypoparathyreoidismus.....	57
3.3.4. Vitamin D-Mangel.....	57
4. ENZYMOLOGIE.....	58
4.1. ALLGEMEINES.....	58
4.2. REGULATION DER ENZYMAKTIVITÄT.....	60
4.2.1. Kinetische Größen.....	60
4.2.2. Enzymhemmung.....	61
4.2.2.1. Kompetitive Hemmung.....	61
4.2.2.2. Nicht-kompetitive Hemmung.....	62
4.2.3. Regulation im Stoffwechsel.....	62

5. GLYKOGEN.....	63
5.1. STRUKTUR	63
5.2. SYNTHESE UND ABBAU	64
5.2.1. Biosynthese	64
5.2.2. Abbau	65
5.3. SPEICHERKRANKHEITEN.....	66
5.4. REGULATION DES GLYKOGENSTOFFWECHSELS	66
5.4.1. Übersicht.....	66
5.4.2. Regulation der Glykogensynthese.....	69
5.4.3. Regulation der Glykogenphosphorylase.....	69
6. LIPIDE	70
6.1. STOFFKLASSEN DER LIPIDE	70
6.2. NEUTRALFETTE (= TRIGLYZERIDE).....	71
6.2.1. Triglyzeridabbau.....	71
6.2.2. Triglyzeridsynthese	72
6.3. FETTSÄUREN	73
6.3.1. Fettsäureabbau	73
6.3.2. Fettsäuresynthese.....	74
6.4. PHOSPHOLIPIDE.....	75
6.5. GLYKOLIPIDE	77
6.6. CHOLESTEROL.....	78
6.7. LIPIDSTOFFWECHSEL	80
6.7.1. Lipoproteine.....	80
6.7.2. Stoffwechselwege	81
6.7.2.1. Exogener Weg.....	82
6.7.2.2. Endogener Weg.....	83
6.7.3. Regulation des Fetthaushaltes	84
6.7.4. Störungen des Lipidstoffwechsels	85
6.7.4.1. Fettleber.....	85
6.7.4.2. Hypolipidämien.....	85
6.7.4.3. Hyperlipidämien	86
6.8. ISOPRENOID-ABKÖMMLINGE.....	87
6.8.1. Isopren-Biosynthese.....	88
6.8.2. Die Biochemie des Sehvorganges	90
7. STOFFWECHSEL DER AMINOSÄUREN	93
7.1. HARNSTOFFSYNTHESE	93
7.1.1. Transaminierung.....	94
7.1.2. Oxidative Desaminierung	95
7.1.3. NH ₃ -Detoxifikation	96
7.1.4. Harnstoffzyklus	96
7.2. DER ABBAU DER AMINOSÄUREN	98
7.2.1. Abbau zu Oxalacetat (2 AS).....	99
7.2.2. Abbau zu α -Ketoglutarat (5 AS)	99
7.2.3. Abbau zu Pyruvat (6 AS).....	100
7.2.4. Abbau zu Acetyl-CoA bzw. Acetoacetyl-CoA (7 AS).....	100
7.2.5. Abbau zu Succinyl-CoA (4 AS)	102
7.2.6. Abbau durch Decarboxylierung.....	102
8. STOFFWECHSEL DER C₁-BAUSTEINE	103
8.1. S-ADENOSYLMETHIONIN.....	103
8.2. TETRAHYDROFOLSÄURE	104
8.3. BIOTIN	104
9. BIOENERGETIK.....	105
10. MODIFIZIERUNG VON PROTEINEN.....	106

1. Genetik

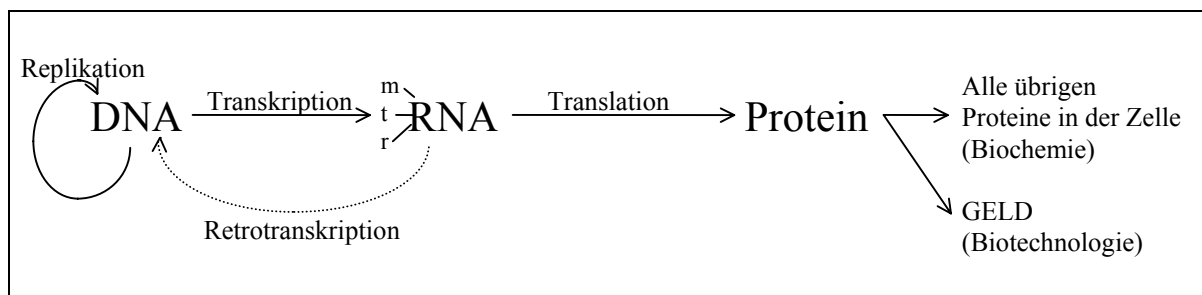
1.1. Nukleinsäuren

1.1.1. Allgemeines

1.1.1.1. Historischer Überblick

- ⇒ 1869: Miescher entdeckt das „Nuklein“ (≈ Chromatin = DNA + basische Aminosäuren)
- ⇒ 1944: Avery entdeckt, daß DNA der Speicher der Erbinformation ist (Experimente mit kapselhaltigen und kapselfreien Bakterien)
- ⇒ 1953: Watson + Crick entdecken helikale DNA-Struktur (bc: before cloning)
- ⇒ 1977: erste Klonierung eines Säugergenes (ac: after cloning)

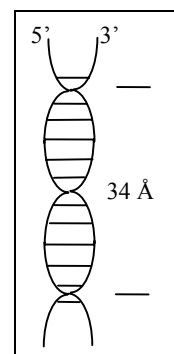
1.1.1.2. Das Zentrale Dogma



- ⇒ Eine Ausnahme vom Zentralen Dogma bilden Viren, die zur Retrotranskription fähig sind (z. B. Retroviren = HIV, Tumoviren). Sie können mittels einer reversen Transkriptase ihre RNA in DNA umwandeln und z. T. auch ins Genom des Wirtes einbinden.

1.1.1.2. DNA-Struktur

- ⇒ Vor 1953 wußte man nur:
 - ↳ DNA ist ein lineares Molekül
 - ↳ Anzahl der Basen: Adenin = Thymin / Guanin = Cytosin
 - ↳ DNA aufgeteilt in Wiederholungseinheiten von 34 Å Länge
- ⇒ 1953 entdeckten Watson und Crick, daß die DNA **doppelsträngig** - wobei beide Stränge eine **entgegengesetzte Polarität** aufweisen - ist.



1.1.1.3. Verteilung der Nukleinsäuren in der Zelle

- ⇒ allgemein: DNA v. a. im Zellkern / RNA v. a. im Zytosol
- ⇒ Kern: DNA + prä-m-/t-/r-RNA
- ⇒ Mitochondrien: t-RNA + r-RNA + zirkuläre DNA (ähnlich wie Bakterien)
- ⇒ Ribosomen: r-RNA + 80% der m-RNA
- ⇒ Zytosol: t-RNA + m-RNA

1.1.2. Nukleotide

1.1.2.1. Verwendungsmöglichkeiten

- ⇒ Nukleotide sind Moleküle, die aus einer Base (entweder ein Purin: Adenin oder Guanin / oder ein Pyrimidin: Thymin, Uracil oder Cytosin), einer Pentose (Ribose oder Desoxyribose) und ein bis drei Phosphatgruppen bestehen.
- ⇒ Nukleotide werden an den verschiedensten Stellen im menschlichen Organismus eingesetzt. Einige Beispiele:
 - ↪ DNA und RNA
 - ↪ Energiewährung: ATP und GTP
 - ↪ Signaltransduktion: GTP und cAMP
 - ↪ aktivierende Intermediate: z. B. UDP-Glukose
 - ↪ Komponenten von Cofaktoren: NAD⁺, FAD, CoA, ...
 - ↪ Metabolische Regulation: Hormonrezeptor (aktiv) → cAMP-Produktion → Modifikation von Proteinen
 - ↪ bei Methylierungen: S-Adenosylmethionin

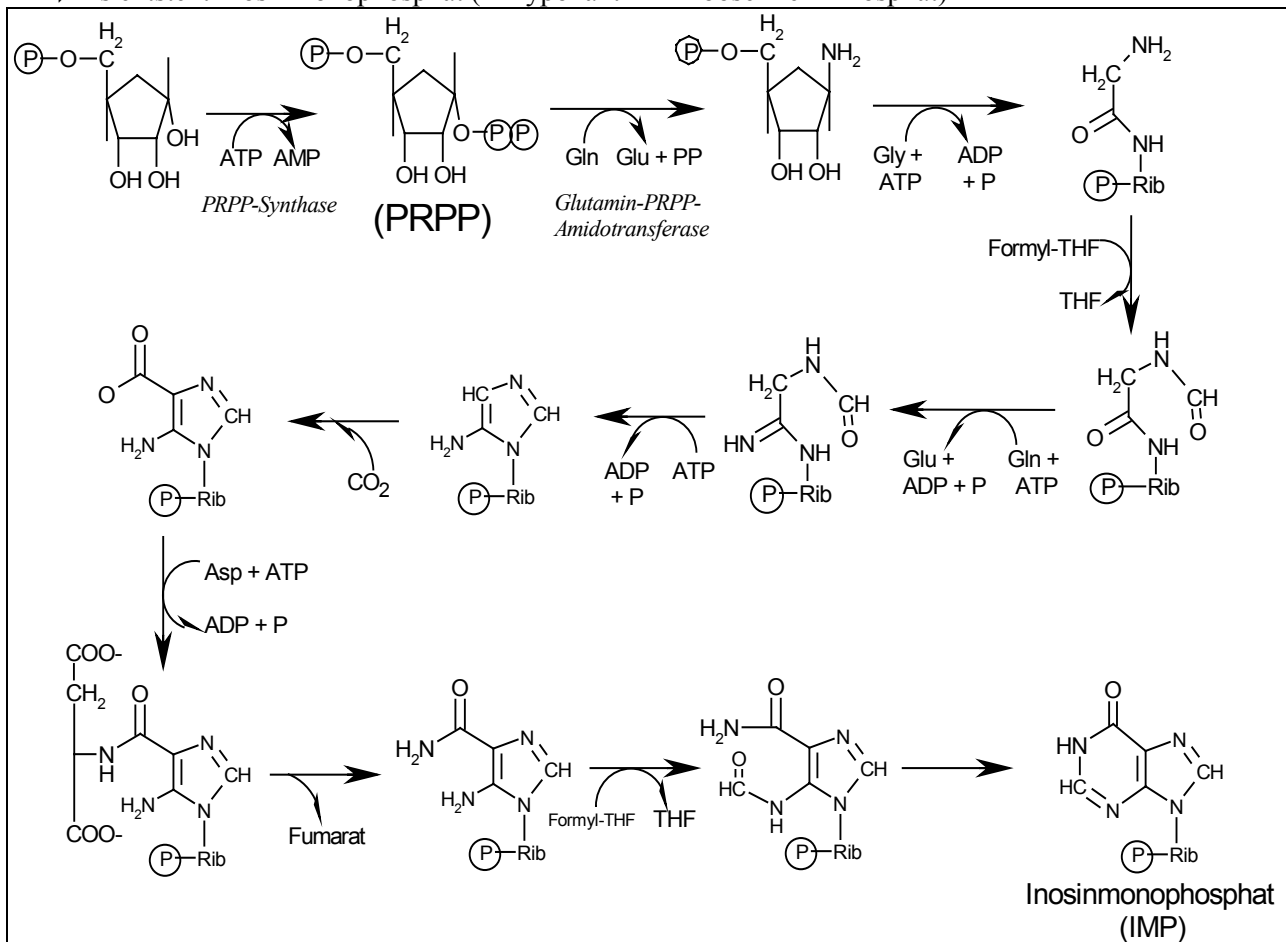
1.1.2.2. Nukleotidsynthese und -abbau

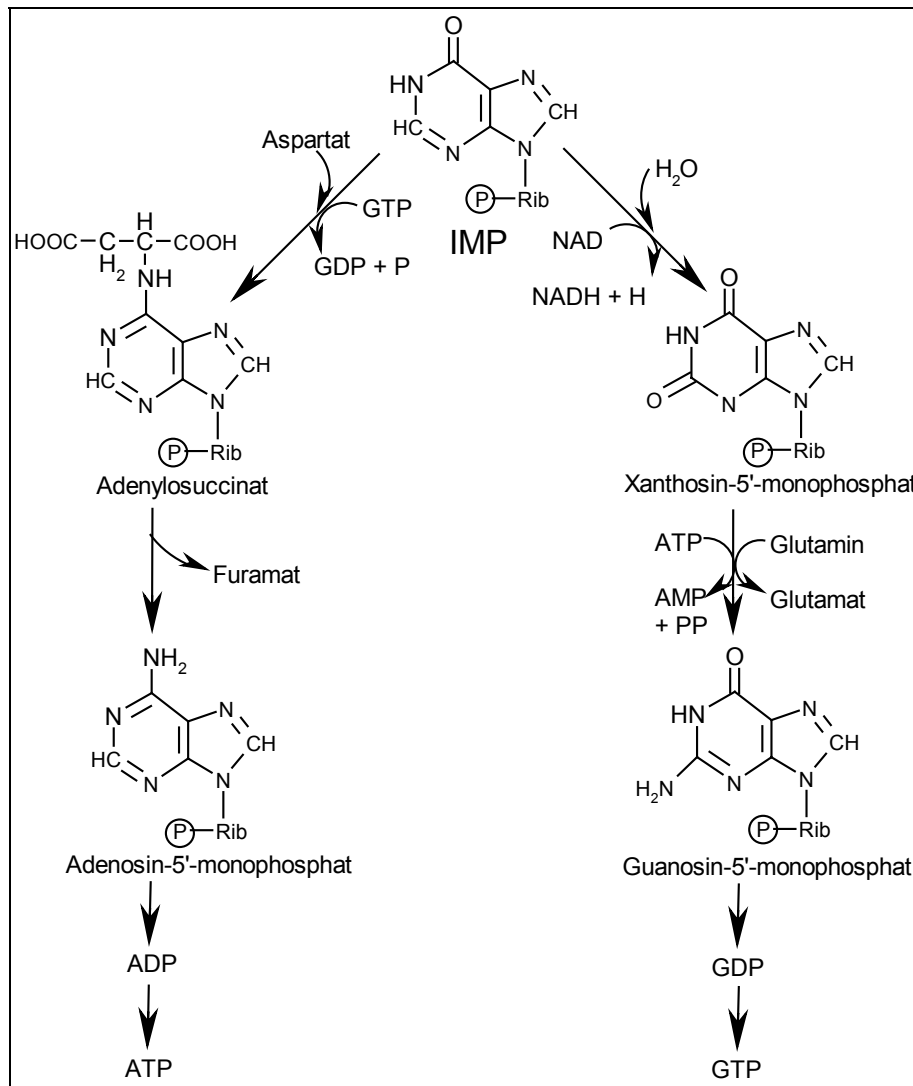
⇒ Die Purin- und die Pyrimidinsynthese unterscheiden sich v. a. dadurch, daß die Purinsynthese an der Ribose stattfindet, bei der Pyrimidinsynthese hingegen zuerst der Ring synthetisiert wird und er erst dann an die Ribose gebunden wird.

⇒ Purinsynthese:

1. Aktivierung der Ribose zu Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) unter ATP-Verbrauch (Enzym: PRPP-Synthase)
2. Übertragung einer NH_3 -Gruppe von Glutamin (wird zu Glutamat)
3. Einbau eines Glycins
4. Übertragung einer C_1 -Gruppe von der Formyl-Tetrahydrofolsäure (= Formyl-THF)
5. Übertragung einer NH_3 -Gruppe von Glutamin
6. Schluß des Fünferinges unter H_2O -Abspaltung
7. Einbau eines CO_2
8. Anlagerung von Aspartat und Abspaltung von Fumarat
9. Übertragung einer C_1 -Gruppe von der Formyl-Tetrahydrofolsäure
10. Schluß des Sechseringes unter H_2O -Abspaltung

↳ Es entsteht Inosinmonophosphat (= Hypoxantin + Ribose + ein Phosphat)





↪ Inosinmonophosphat wird zu AMP bzw. GMP weitersynthetisiert, wobei der eine Weg jeweils den andern fördert (ATP wird zur GMP-Synthese benötigt - GTP zur AMP-Synthese)

↪ Dieser Syntheseweg wird an 4 Stellen reguliert:

- Die PRPP-Synthese wird durch AMP, GMP und IMP gehemmt.
- Die Glutamin-PRPP-Amidotransferase wird von IMP, AMP (ADP, ATP) und GMP (GDP, GTP) gehemmt. PRPP fördert hier die Purinsynthese.
- Viel GTP fördert die AMP-Bildung.
- Viel ATP fördert die GMP-Bildung.

⇒ „**Salvage-Pathway**“: nur etwa 10% der Purine werden neu synthetisiert. Die restlichen 90% werden wiederverwertet. Dazu wird PRPP direkt an das Purin gebunden. Die katalysierenden Enzyme heißen:

↪ **Adenin-Phosphoribosyl-Transferase**: verbindet Adenin und PRPP zu AMP unter PP_i-Abspaltung

↪ **Guanin-Hypoxantin-Phosphoribosyl-Transferase**: verbindet Guanin (Hypoxantin) und PRPP zu GMP (IMP)

Bei einem Defekt im Gen für dieses Enzym kommt es zum **Lesch-Nyhan-Syndrom**. Eines der Hauptsymptome dieser Erbkrankheit ist die Autoaggression der Patienten.

- ⇒ **Methotrexat** hemmt die Dihydrofolsäurereductase, die für die Regeneration von N⁵,N¹⁰-Methyltetrahydrofolat aus Dihydrofolat benötigt wird. Ohne N⁵,N¹⁰-Methyltetrahydrofolat kann keine Purinsynthese ablaufen, und auch in der Pyrimidinsynthese kann die Synthese von Thymidinmonophosphat aus Desoxyuridinmonophosphat nicht stattfinden. Damit kommt die DNA-Replikation wegen Nukleotidmangels zum Erliegen. Daher kann Methotrexat in der Chemotherapie eingesetzt werden. Mit der DNA-Replikation stoppt es auch die Zellteilung, was zu Anämien, Haarausfall usw. führt. Da sich Tumorzellen sehr schnell teilen, werden sie am stärksten gehemmt.
- ⇒ Der **Purinabbau** erfolgt über die Zwischenstufe Xantin zu **Harnsäure**. Bei vermehrtem Purinabbau (z. B. bei übermäßigem Zelluntergang) steigt der Harnsäurespiegel im Blut, was über längere Zeit zu Gicht (Ablagerung von Harnsäuresalzen v. a. an den Gelenken) führt.
- ⇒ Pyrimidine werden nicht zu Harnsäure, sondern zu Succinyl-CoA abgebaut, das z. B. in den Zitratzyklus eingespeist werden kann.

1.1.3. Molekularer Größenordnungsvergleich

⇒ Mikroskopische Strukturen:

- ↳ Ribosom 20nm x 30nm
- ↳ E. coli 1-3µm x 1µm
- ↳ Erythrozyt ø 7,5µm

⇒ Genomgrößenvergleich:

	SV 40 (Tumovirus)	E. coli (Bakterium)	Mensch
bp (Basenpaare)	5,2 * 10 ³ (= 5,2 kb)	4,6 * 10 ⁶	3 * 10 ⁹ (= 3000 Mb)
Länge (ausgerollt)	1,5 λm	1,2 mm	1 m
Zahl der Gene	5 - 10	~ 4000	~ 100.000

1.1.4. Nukleinsäuren der Zelle

1.1.4.1. Übersicht

- ⇒ DNA kommt normalerweise nur im Zellkern vor - RNA in erster Linie im Zytosol.
- ⇒ Die Hauptunterschiede zwischen DNA und RNA sind:

	DNA	RNA
verwendete Basen	A T C G	A U C G
verwendete Ribose	Desoxyribose	Ribose
Strangstruktur	immer als Doppelhelix	Einzelstrang (aber zwei komplementäre Einzelstränge können sich auch zu einem Doppelstrang zusammenlagern)

- ⇒ Die DNA-Menge ist in jeder Zelle konstant, außer in Keimzellen und z. T. in Tumorzellen (→ polyploid).
- ⇒ Die RNA-Menge in der Zelle ist je nach Bedarf sehr unterschiedlich.

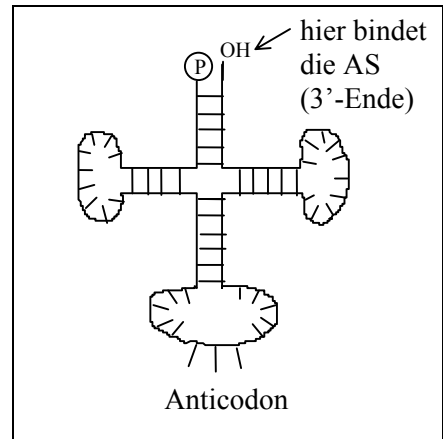
⇒ 80% der RNA kommt in den Ribosomen vor, nur ca. 10% im Zytosol. Der Rest befindet sich im Zellkern und in den Mitochondrien. Man unterscheidet 3 Ribonukleinsäuren:

- ↳ *t-RNA* (transfer)
- ↳ *m-RNA* (messenger)
- ↳ *r-RNA* (ribosomal)

1.1.4.2. t-RNA

⇒ Die t-RNA ist die kleinste RNA der Zelle. Ihre Aufgabe besteht darin, die AS (Aminosäuren) zu der wachsenden Proteinkette zu transportieren.

⇒ Für jede AS gibt es mindestens eine spezifische t-RNA. Wegen des degenerierten genetischen Codes (3 Basen codieren für 1 Aminosäure) gibt es ca. 60 (theoretisch $4^3 = 64$) verschiedene t-RNAs bzw. **Anticodons** (= spezifische Rezeptorstelle zur AS-Erkennung an der t-RNA).



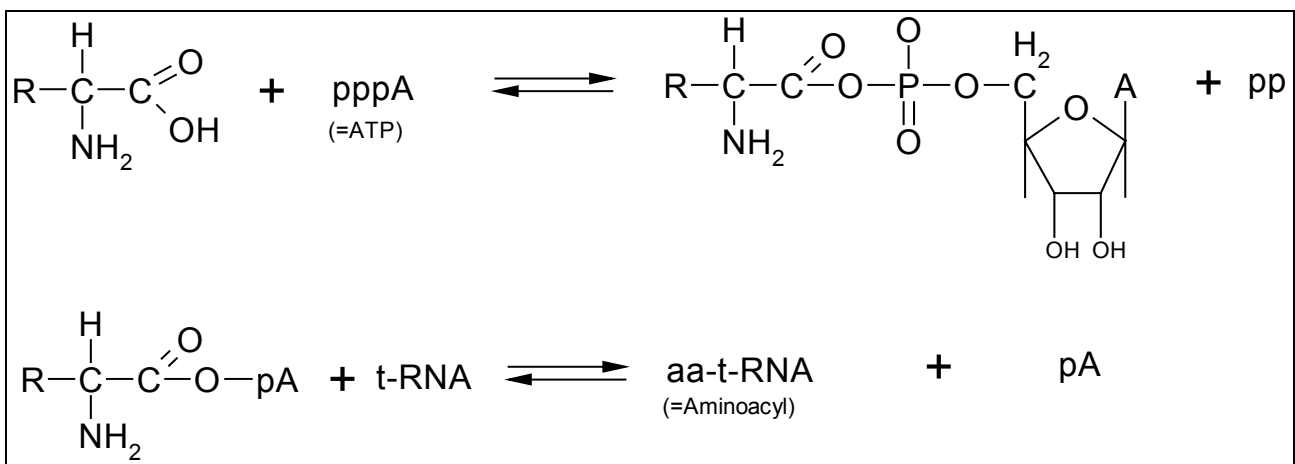
⇒ Die t-RNA ist - wie jede RNA - aus den Nukleotiden **Adenin, Guanin, Cytosin** und **Uracil** aufgebaut (ca. 75 - 85 pro t-RNA). Eine t-RNA enthält meist aber auch etwa 4 bis 5 seltene Nukleotide (ca. 60 verschiedene, z. B. Pseudomurein oder Methylierungs-produkte der normalen Basen).

⇒ Am 3'-Ende (OH-Ende) ist sie mit einer aktivierten Aminosäure über eine Esterbindung verknüpft. Am 5'-Ende befindet sich meist ein Guanosin-Molekül.

⇒ Aminosäureaktivierung

↳ Bevor eine Aminosäure an die t-RNA gebunden werden kann, muß sie zuerst aktiviert werden.

↳ Sämtliche Substanzen zur Aktivierung von Aminosäuren liegen im Zytosol vor. Die AS wird mit ATP zu Pyrophosphat und einem **Säureanhydrid** umgesetzt. Dieses wird in einem weiteren Schritt an die t-RNA gebunden. Eine **Aminoacyl-t-RNA** entsteht, und **Adenylsäure** bleibt übrig.



↳ oder als Summenformel: AS + ATP + t-RNA ⇌ aa-t-RNA + pp + pA K~1

↳ Diese Reaktion ist komplett reversibel. Da beide Verbindungen etwa energetisch gleichwertig sind (K ~ 1), muß das Gleichgewicht auf die rechte Seite gezogen werden. Dies geschieht, indem das Pyrophosphat (pp) durch Spaltung mittels **Pyrophosphatasen** in 2 p aus der Reaktion entzogen wird.

↳ Für jede AS gibt es eine spezifische „Aminosäure“-t-RNA-Synthetase (20 verschiedene).

1.1.4.3. r-RNA

- ⇒ Ribosomen werden v. a. aus r-RNA aufgebaut
- ⇒ Eukaryonten (höhere Zellen) besitzen 80s-Ribosomen, Prokaryonten (v. a. Bakterien, Blaualgen) 70s-Ribosomen.
- ⇒ Die Ribosomen beinhalten ca. 80% der zellulären RNA.
- ⇒ Sie bestehen aus 2 Untereinheiten. So zerfällt z. B. bei Prokaryonten das **70s-Ribosom** bei Magnesiumentzug in eine **30s-** und eine **50s-Untereinheit**. Der genauere Aufbau sieht folgendermaßen aus:

30s-Einheit	50s-Einheit
16s-r-RNA (1500 Nukleotide) 21 verschiedene Proteine (je 1x)	23s-r-RNA (3000 Nukleotide) 5s-r-RNA 34 verschiedene Proteine (je 1x)

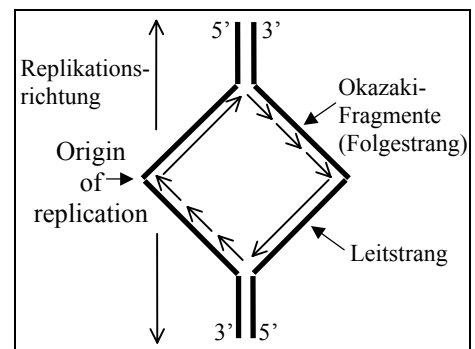
- ⇒ Die Ribonukleotidpartikel dienen als Unterlage für die **Proteinbiosynthese** der Zelle. Sie lagern sich von zwei Seiten an die m-RNA, die die Info über die Proteinstruktur trägt, an. t-RNA kann sich nun an die m-RNA anlagern - die an die t-RNA gebundenen AS werden aneinander gebunden.
- ⇒ Die Struktur der r-RNA ist bisher unbekannt, da eine Röntgenstrukturanalyse nicht möglich ist. Lediglich eine Kartierung der Proteine mittels Antigen-Antikörper-Reaktionen gelang bis jetzt.

1.1.5. DNA-Replikation

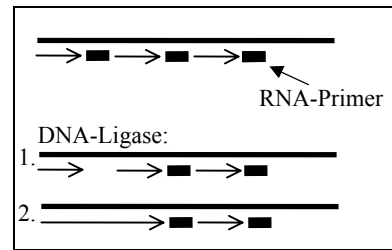
1.1.5.1. Der zelluläre Mechanismus

- ⇒ Bei der Replikation der DNA wird das komplette Erbgut kopiert, der Chromosomensatz verdoppelt sich. Dieser Vorgang ist durch vier Eigenschaften charakterisiert:

1. Die Replikation verläuft **semikonservativ**, d. h. in den neuen Doppelsträngen stammt je ein Strang von der Original-DNA, der andere ist eine Kopie.
2. Das Wachstum erfolgt nur in **5'-3'-Richtung** (5'-Ende: Phosphatgruppe / 3'-Ende: OH-Gruppe am C₃ der Ribose)
3. Die Synthese ist **halbdiskontinuierlich**, d. h. ein Strang wird von der **DNA-Polymerase** kontinuierlich kopiert. Daher wird er als **Leitstrang** bezeichnet. Wegen der festgelegten 5'-3'-Richtung kann der andere Strang nur fragmentweise synthetisiert werden, da sich die Replikase selbst im Weg steht. Es entsteht der sog. **Folgestrang**, der anfangs aus sog. **Okazaki-Fragmenten** besteht. Die DNA-Polymerase kann nicht ohne ein Startermolekül, welches eine 3'-OH-Gruppe bereitstellt, einen Strang synthetisieren. Dieses Startermolekül wird von der RNA-Polymerase, die de novo synthetisieren kann, in Form eines sog. **RNA-Starters** (Primer) zur Verfügung gestellt. Im Verlauf der Replikation wird dieser dann von der **DNA-Ligase** durch DNA ersetzt.
4. Die DNA-Replikation verläuft zudem **bidirektional**. Die Helix wird am **Origin of replication** (Anfangspunkt der Replikation - mitten in der DNA) aufgedreht, die Polymerasen lagern sich an, und die Synthese startet in beide Richtungen. Es werden auf jeder Seite jeweils ein Leitstrang und ein Folgestrang aus Okazaki-Fragmenten gebildet.



⇒ Die **DNA-Ligase** (DNA-Polymerase I) entfernt anschließend die RNA-Primer und verbindet die Okazaki-Fragmente zu einem geschlossenen DNA-Strang.



⇒ Sowohl bei Prokaryonten wie auch bei Eukaryonten lassen sich verschiedene Arten von **DNA-Polymerasen** mit jeweils eigener Funktion unterscheiden:

	DNA-Polymerase	Funktion
Prokaryonten <small>(Quelle: Stryer - Biochemie)</small>	I	entfernt Primer + verbindet Okazaki-Fragmente
	II	DNA-Reparatur
	III	DNA-Replikation
Eukaryonten	α	DNA-Replikation (Folgestrang)
	β	DNA-Reparatur
	γ	DNA-Replikation im Mitochondrium
	δ	DNA-Replikation (Leitstrang)

⇒ DNA-Entwindung:

↪ Weiterhin sind an der Replikation **Helicasen** beteiligt, welche die DNA-Helix aufdrehen.

↪ Die Helicase sorgt beim Aufwinden (Prokaryonten: 500 Nukleotide/sec, Eukaryonten: 50 Nukleotide/sec) der noch als Doppelhelix angeordneten DNA dafür, daß diese sehr schnell rotiert und damit erheblichen Kräften ausgesetzt wird. Daher wird ein weiteres Enzym, die **Topoisomerase I**, benötigt, das Einzelstrangbrüche in der Doppelhelix setzt, um den Rotationsstress zu vermindern.

↪ Die DNA von Prokaryonten ist oft als sog. zirkuläre DNA (ähnlich einem geschlossenen Kreis) ausgebildet. Bei der Replikation könnten daher, weil auch hier natürlich die DNA als Helix vorliegt, zwei ineinanderhängende Ringe (wie z. B. beim Möbiusband) entstehen. Die **Topoisomerase II** verhindert dies, indem sie kurzzeitig Doppelstrangbrüche herbeiführt, die ein Auseinanderlösen beider Ringe ermöglichen. Diesen Vorgang machen sich verschiedene Antibiotika zunutze, die die bakterielle Topoisomerase II (**Gyrase**) blockieren können.

⇒ Den gesamten Replikationskomplex mit allen Enzymen bezeichnet man als **Replisom**.

⇒ Replikationsgenauigkeit:

↪ Die Genauigkeit der Replikation ist wichtig für die Arterhaltung. Daher besitzt die DNA-Polymerase auch die Fähigkeit, als **Exonuklease** zu arbeiten (schneidet Nukleotide heraus), welche Unebenheiten im Strang (z. B. falsche Komplementbase) erkennt und beseitigt. Aus diesem Grund liegt die Fehlerwahrscheinlichkeit bei **unter 10^{-8}** . Die Wichtigkeit dieser niedrigen Zahl wird dann klarer, wenn man bedenkt, daß z. B. der Mensch etwa $3 \cdot 10^9$ bp besitzt.

↪ Die RNA-Replikation ist weit mehr fehlerträchtig ($\sim 10^{-4}$). Daher überschreiten Viren-Genome aus RNA nicht eine bestimmte Größe - die größeren Vertreter (z. B. HIV) sind sehr mutationsanfällig. Größere Genome bestehen immer aus DNA.

1.1.5.2. Künstliche DNA-Replikation

- ⇒ Eine Möglichkeit, bekannte Gensequenzen zu vervielfältigen, ist die PCR (Polymerase Chain Reaction). Dazu wird die DNA in einen Thermozykler gegeben, wo sich bestimmte Oligonukleotid-Starter an die Strangenden anlagern. Eine thermoresistente DNA-Polymerase (aus bestimmten Bakterien) verlängert die Oligonukleotide. Der Prozeß wird öfters wiederholt. Es bilden sich sehr viele Kopien der DNA, die für die Diagnostik oder für die Gentechnologie herangezogen werden können.
- ⇒ Dieser PCR-Zyklus wird durch permanente Änderung der Temperatur im Thermozykler angetrieben:
 - ↪ 90°C: Dissoziation der DNA (Teilung des Strangs)
 - ↪ 50°C: Assoziation der Starter
 - ↪ 65°C: Polymerisation → wieder auf 90°C und das ganze von vorn

1.1.6. Transkription der DNA

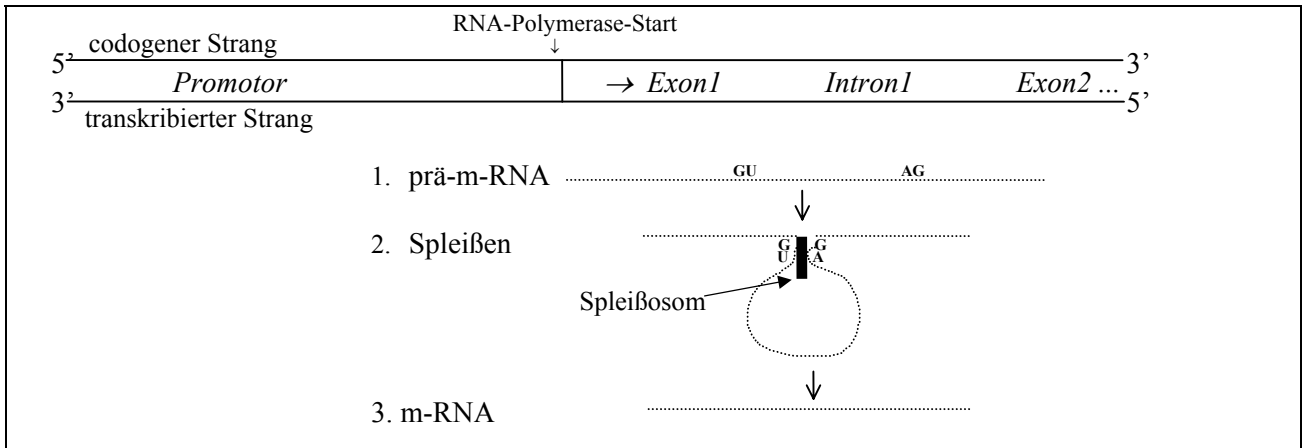
1.1.6.1. Ablauf

- 📖 Im Gegensatz zur DNA-Replikation (vollständige DNA-Kopie des Originals) wird bei der **Transkription** nur ein Teil der DNA in RNA transkribiert.
- ⇒ Folgende Unterschiede bei der Transkription von Eukaryonten und Prokaryonten lassen sich feststellen:

	Prokaryonten	Eukaryonten
RNA-Polymerase	eine RNA-Polymerase für m-,t-,r-RNA	drei RNA-Polymerasen (feinere Regulation) → I (r-RNA) → II (m-RNA) → III (t-RNA, viele kleine RNAs)
entstehende m-RNA	polycistronisch (enthält mehrere Gene)	monocistronisch (nur Infos von einem Gen)
Chromatinstruktur	- - -	vorhanden
Leseraster	durchgehendes Leseraster (Codon 1→AS 1, Codon 100→AS 100)	→ Exons (Gensequenzen) von eingeschalteten → Introns (Sequenzen ohne genetische Info) unterbrochen
Modifizierung der m-RNA	- - -	Polyadenylierung der m-RNA
Startsequenz	Startsequenz pppG(N)p...	Startsequenz „cap“ (viel komplizierter)
Promotoren	Promotorregionen (Regulationssequenzen z. B. TATAA-Box)	→ Promotoren (multiple Regionen) → Enhancer (Regulation der Geschwindigkeit - z. B. Hormonwirkung)

- ⇒ Eigenschaften der Transkription:
 - ↪ Synthese in **5'-3'-Richtung** (zwingend durch RNA-Polymerase vorgeschrieben)
 - ↪ **kein Rotationsstreß**, da Entspiralisierung der DNA nur im gerade transkribierten Teil
 - ↪ logischerweise ist die entstehende m-RNA komplementär zum transkribierten DNA-Strang und identisch mit dem anderen, dem sog. codogenen DNA-Strang (außer natürlich, daß in die m-RNA Ribose statt Desoxyribose und anstatt der Base Thymin die Base Uracil eingebaut wird)

1.1.6.2. RNA-splicing



- ⇒ Die Gene von Eukaryonten bestehen aus codierenden Basensequenzen (= **Exons**), die eine sinnvolle Information enthalten, und aus nicht-codierenden Sequenzen (= **Introns**). Daher entsteht bei der Transkription zuerst nur eine sog. **prä-m-RNA**, die noch nicht zur Proteinbiosynthese geeignet ist, da auf ihr die Information nicht in einem Stück vorliegt.
- ⇒ Die benötigte m-RNA wird in einem als **splicing** bezeichneten Prozeß, in dem die Introns mit Hilfe von **Spleißosomen** aus der prä-m-RNA ausgeschnitten werden, bereitgestellt.
- ⇒ Die Spleißosomen erkennen die Introns mittels sog. **Konsensus-Sequenzen**, die bei nahezu allen Introns weitestgehend identisch sind. Die Anfangssequenz GU sowie die Endsequenz AG der Konsensus-Sequenz sind **vollkonserviert**, d. h. immer gleich (Exon1 – GU – Intron – AG - Exon2). Auch der Rest der Sequenz ist zum größten Teil konserviert.
- ⇒ Das Spleißosom besteht aus einer kurzen RNA-Sequenz (< 100 Nukleotide), die komplementäre Basen zur Konsensus-Sequenz aufweist. Außerdem enthält es Enzyme mit **Ligase- und Exonucleasefunktion**.
- ⇒ Bei der **Excision** lagert sich das Spleißosom zwischen die m-RNA und bildet eine Schleife, die das Intron enthält, welches nun herausgeschnitten wird (Exonuklease). Die Ligase verbindet dann die beiden Exons.
- ⇒ Das Spleißosom wird auch als **Ribonukleoprotein-Partikel** (RNP-Partikel) bezeichnet.
- ⇒ Bei Mikroorganismen findet man teilweise **self-splicing** Introns. Die RNA kann ihre eigenen Introns selbständig ausschneiden und besitzt dazu enzymähnliche Eigenschaften. Sie wird deswegen auch als **Ribozym** (Enzym aus RNA) bezeichnet.

1.2. Proteinbiosynthese

1.2.1. Eigenschaften

- ⇒ Damit bei der Proteinsynthese nach der Info der m-RNA eine Aminosäurenkette zusammengebaut werden kann, benötigt die Erbinformation einen genetischen Code. Dieser hat folgende Eigenschaften:
 - ↳ Er ist ein Triplet-Code, d. h. daß drei Nukleotide für eine AS codieren. Dies muß deshalb so sein, da Proteine in den Ribosomen aus 21 verschiedenen AS aufgebaut werden und man mindestens ein Codewort für jede AS benötigt. (Bei einem Zweiercode gäbe es nur $4^2 = 16$ Codewörter!)
 - ↳ Er ist degeneriert, was soviel bedeutet, wie daß es für manche AS mehr als ein Codewort gibt (21 AS und $4^3 = 64$ Codewörter). Außerdem existieren spezielle Start- (AUG) und Stopcodons (UAA, UAG, UGA) für die Proteinsynthese. Da das Startcodon gleichzeitig auch für die AS Methionin codiert, beginnt jede neu synthetisierte AS-Kette mit dieser AS (kann aber posttranslational abgespalten werden).
 - ↳ Es gibt ein bestimmtes Leseraster, d. h. der Beginn der Translation ist genau festgelegt, und es werden keine AS übersprungen. Wenn man z. B. eine m-RNA (...ACGCGGUUA...) in die entsprechenden AS übersetzen würde, bekäme man - je nachdem, ob man mit dem A, C oder G beginnt - total verschiedene AS-Ketten. Dies geschieht in der Natur z. B. bei Punktmutationen, bei denen ein Nukleotid aus der DNA-Sequenz entfernt wird.
 - ↳ Der genaue genetische Code konnte erst in den '60er-Jahren mittels der aufwendigen „*in-vitro-Proteinsynthese*“ bestimmt werden. Er lautet:

erste Position (5') ↓	zweite Position				dritte Position (3') ↓
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met (START)	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

- ⇒ Damit nun die m-RNA in die entsprechende AS-Kette übersetzt werden kann, wird ein Verbindungsstück (= Adaptor) zwischen m-RNA und AS benötigt. Dieses ist die t-RNA.
 - ↳ Wie weiter oben bereits erläutert, bindet die t-RNA auf der einen Seite spezifisch eine AS, auf der anderen Seite präsentiert sie 3 Nukleotide, die spezifisch an die richtige Stelle der m-RNA andocken.
 - ↳ Diese hohe Spezifität ist aber nicht immer gegeben. Die Wobble-Hypothese besagt, daß es auch t-RNAs gibt, die nur auf den ersten beiden Positionen eine exakte Basenpaarung verlangen. An der

dritten Stelle können sich dann auch Fehlpaarungen (sog. *wobbles*) wie z. B. AA, AC usw. bilden. Besonders viele Paarungsmöglichkeiten gibt es, wenn das Anticodon ein I (Inosinat), das mit U, C und A binden kann, enthält. Aus diesen Gründen sind nicht 61 (= 64 - 3 Stopcodons) verschiedene t-RNAs, sondern nur 32 für die Proteinsynthese nötig.

1.2.2. Das Ribosom

⇒ Ort der *Translation* ist das *Ribosom*. Hier wird die m-RNA in 5'-3'-Richtung übersetzt. Der Ablauf ist:

↪ *Initiation:*

- Festlegung der Proteinbeginns und des Leserasters
- Die kleine Ribosomen-Untereinheit, an deren P-Bindungsstelle (P = Peptidyl) die Initiations-t-RNA (Methionin) angedockt haben muß, bindet unter Beteiligung zahlreicher Initiationsfaktoren und GTP an das 5'-Ende der m-RNA und wandert diese ab, bis sie das Startcodon (AUG) gefunden hat.
- Nun kann sich unter Hydrolyse von einem GTP die große Untereinheit anlagern. Die Elongation beginnt.

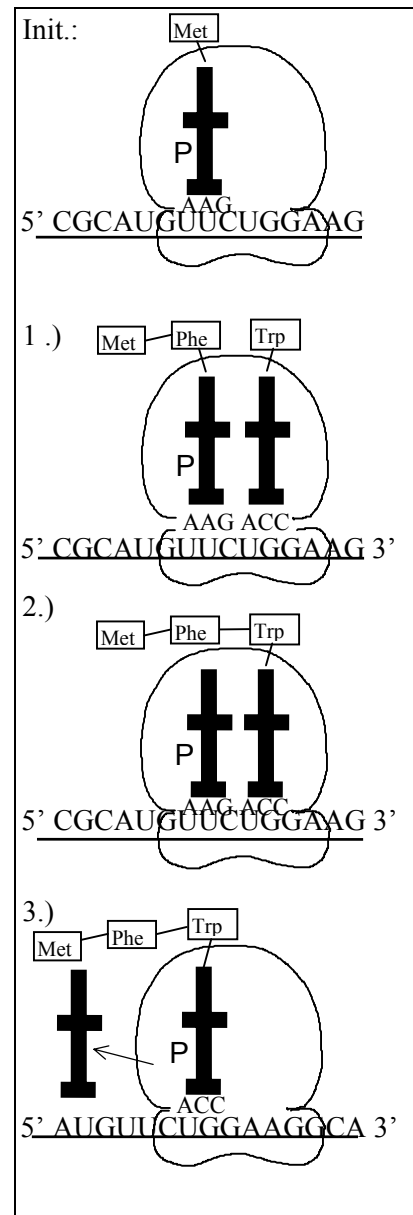
↪ *Elongation:*

- 1. Eine Aminoacyl-t-RNA (= aktivierte t-RNA - siehe oben) wird unter GTP-Verbrauch an die A-Bindungsstelle (A = Aminoacyl) neben der schon besetzten P-Bindungsstelle gebunden.
- 2. Nun verbindet die *Petidyl-Transferase* die beiden nebeneinander liegenden AS. Die Energie für diese Reaktion stammt aus dem ATP, das bei der Synthese der Aminoacyl-t-RNA verbraucht wurde. Die AS-Kette löst sich dabei von der t-RNA auf der P-Bindungsstelle und bindet an die neue t-RNA.
- 3. Nun bewegt sich das Ribosom unter GTP-Verbrauch um 3 Nukleotide auf der m-RNA weiter. Die t-RNA der P-Bindungsstelle wird frei, an ihre Stelle rückt die neue t-RNA.
- Dieser Vorgang läuft solange ab, bis das Ribosom zu einem Stopcodon gelangt. Die Geschwindigkeit beträgt dabei etwa 15 AS pro Sekunde.

↪ *Termination:*

- Die Proteinkette wird vom Ribosom abgelöst, sobald dieses ein Stopcodon erreicht. Dies wird bewirkt durch die sog. *Freisetzungsfaktoren*, die an das Stopcodon binden und dafür sorgen, daß anstelle einer AS ein Wassermolekül an die Proteinkette angehängt wird. Dadurch wird das Carboxy-Ende der Kette aus der Bindung an die t-RNA gelöst.
- Anschließend gibt das Ribosom die m-RNA wieder frei und zerfällt in seine Untereinheiten.

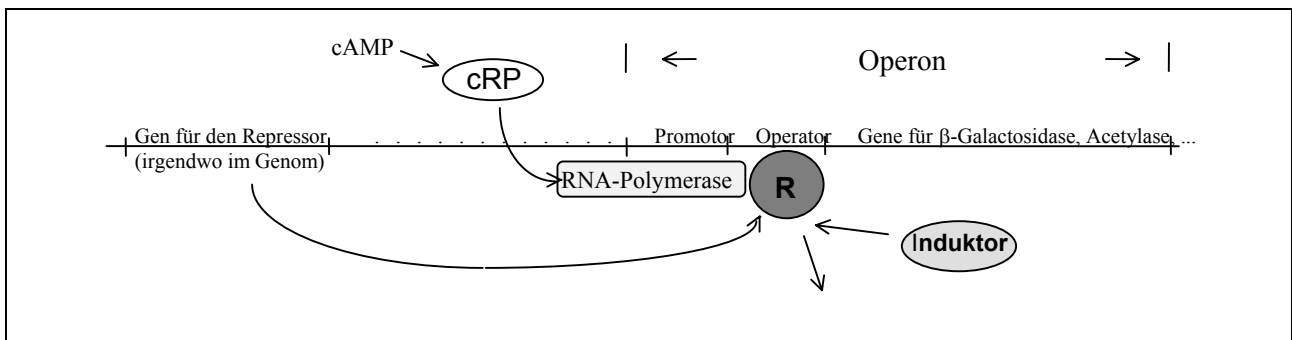
⇒ An einer m-RNA beginnt normalerweise nicht nur ein Ribosom mit der Synthese, sondern viele hintereinander. Man spricht daher von *Polyribosomen* (= *Polysom*).



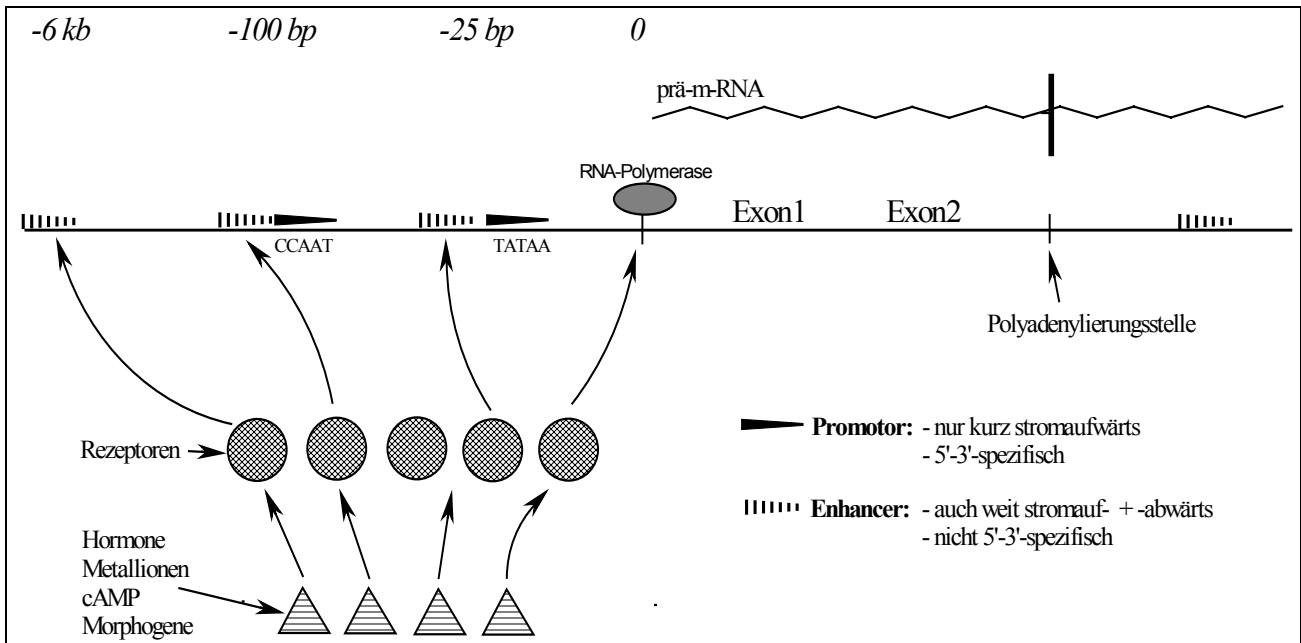
1.2.3. Regulation der Transkription

- ⇒ Die Regulation der Transkription und der damit gekoppelten Proteinbiosynthese erfolgt durch Wechselwirkung von DNA-Elementen mit aktivierenden und hemmenden Proteinen.
 - ↪ Bei den **Prokaryonten** verläuft die Transkription in vielen Genen auf Basalniveau. Die Mechanismen sind einfach.
 - ↪ Bei den **Eukaryonten** wird die Transkription durch die Chromatinstruktur der DNA mitbeeinflusst. Die Mechanismen sind daher komplexer.

- ⇒ Das **Lac-Operon** ist ein schönes Beispiel für die Regulation der Transkription bei Prokaryonten. Hier lassen sich positive und negative Kontrolle gut verdeutlichen.
 - ↪ Das **Operon** umfaßt sowohl Gene, die für Proteine codieren, wie auch Regulatorsequenzen.
 - ↪ Die RNA-Polymerase bindet an den **Promotor** des Gens, wird jedoch von einem **Repressor** (R), der an dem **Operator** bindet, an der Transkription gehindert.
 - ↪ Der Repressor besitzt noch eine weitere Bindungsstelle, an der ein **Induktor** anbinden kann, der die Konformation des Repressors allosterisch verändert. Dadurch löst sich der Repressor vom Operator - die RNA-Polymerase kann mit der Arbeit beginnen.
 - ↪ Den Einfluß, den der Repressor und der Induktor auf die RNA-Polymerase ausüben, wird als **negative Kontrolle** bezeichnet.
 - ↪ **Positive Kontrolle** nennt man den Vorgang, wenn ein cAMP an ein **cRP** bindet und dieses dazu veranlaßt, der RNA-Polymerase einen „Schubs“ zu verpassen, der wiederum diese dazu bringt, mit der Transkription zu beginnen.



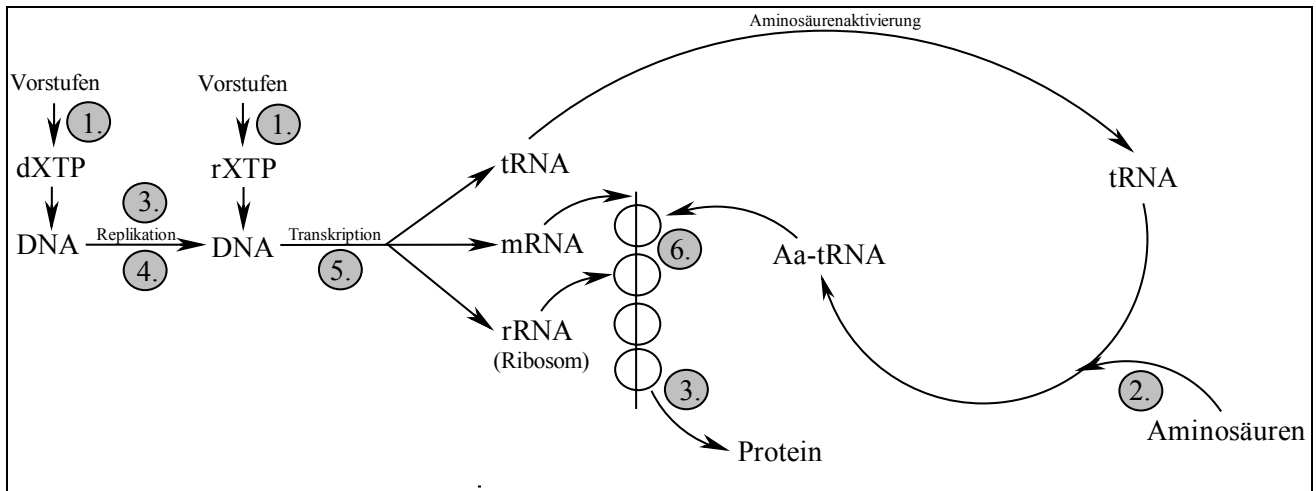
⇒ Die Mechanismen der Proteinsynthese bei den Eukaryonten sind um einiges komplexer.



- ↪ Die Regulation erfolgt durch **Promotoren**, die nur stromaufwärts (Richtung 3' vom Transkriptionsbeginn aus) vorkommen und 5'-3'-spezifisch sind.
- ↪ Weiterhin wirken **Enhancer** mit, die stromauf- und -abwärts vorkommen und nicht 5'-3'-spezifisch sind.
- ↪ Die Anzahl und Lage von Promotoren und Enhancer ist von Gen zu Gen stark verschieden.
- ↪ Die Proteinsynthese wird durch **Effektoren** (Hormone, Cu^{2+} usw.), die nicht direkt an die DNA, sondern zuerst an **Rezeptorproteine** (Hormonrezeptoren, Metallionenrezeptoren, cAMP-Rezeptoren, Morphogenrezeptoren) binden, reguliert.
- ↪ Die aktivierten Rezeptoren binden dann an Enhancer-Sequenzen oder direkt an die RNA-Polymerase und können so die Transkription auslösen.

1.3. Inhibitoren der Nuklein- und Proteinbiosynthese

1.3.1. Übersicht



Die Synthese von Nukleinsäuren und Proteinen kann an mehreren Stellen gehemmt werden:

1. Hemmung der Vorstufensynthese

- ↪ **Nukleosid-Analoga** (z. B. 6-Mercaptopurin)
- ↪ **Sulfonamide** (hemmen die bakterielle Folsäuresynthese)

2. Hemmung des Einbaus von AS in Proteine (durch AS-Analoga)

- ↪ z. B. 5-Methyltryptophan

3. Einbau von Analoga und damit Synthese fehlerhafter Proteine und Nukleinsäuren

- ↪ z. B. 5-Bromuridin statt Thymin (T) in DNA (wirkt auch mutagen, da es mit A und G binden kann)
- ↪ para-Fluor-Phenylalanin (wenn eine veränderte AS z. B. im aktiven Zentrum eines Enzyms eingebaut wird, ist dieses Enzym oft funktionsuntüchtig)

4. Hemmung der DNA-Synthese (v. a. durch Zytostatika)

- ↪ **Mitomycin** (verhindert, daß bei der Transkription und der Replikation der DNA die Stränge auseinandergehen)
- ↪ **Novobiocin**
- ↪ **Alkylantien** (alkylieren die DNA)
- ↪ **PUVA** (Psoalen: lagert sich an die DNA, und unter Einfluß von UV-Licht bildet sich eine Quervernetzung aus - z. B. in der Therapie von Hauterkrankungen)

5. Hemmung der RNA-Synthese

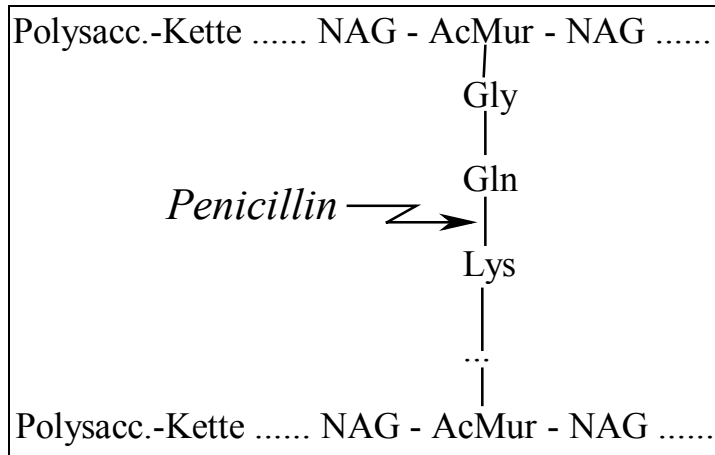
- ↪ **Actinomycin**: eine Substanz, die sich ganz spezifisch nur zwischen Basenpaare doppelhelikaler DNA einlagert (= interkaliert) und damit das Leseraster v. a. für die Transkription durcheinander bringt
- ↪ **α -Amanitin** (Gift des Knollenblätterpilzes: bindet v. a. an die RNA-Polymerase II)

6. Eingriffe am Ribosom

- ↪ **Chloramphenicol**: kann als bakteriostatisches Medikament eingesetzt werden, da es spezifisch die Peptidyltransferase von Prokaryonten (minimal auch die von Eukaryonten) hemmt
- ↪ **Streptomycin**: bindet an die 30s-Untereinheit von Ribosomen
- ↪ **Tetracyclin**: verhindert die Anlagerung der t-RNA an das Ribosom
- ↪ **Diphtherie-Toxin**: lagert sich an den eukaryontischen Elongationsfaktor EF-2

1.3.2. Wirkung des Penicillins

- ⇒ Das Penicillin stört die Quervernetzung des Mureins in der bakteriellen Zellwand, indem es ein Schlüsselenzym hemmt. Dadurch wird diese zerbrechlich. Das Bakterium ist damit nicht überlebensfähig.
- ⇒ Heute sind viele Bakterien gegen Penicillin resistent, da sie ein Enzym besitzen, das die labile Struktur des Penicillins spalten kann.



1.4. Das Genom

1.4.1. Gentechnologie

- 📖 Da das genetische Verändern von Organismen auch Risiken birgt, unterliegt es strengen Sicherheitsrichtlinien (z. B. Unterdruckarbeitsräume, von bestimmten AS abhängig gemachte Bakterien usw.)
- 📖 In der Gentechnologie wird mit verschiedensten Techniken versucht, das Erbmateriale im Reagenzglas wie auch im lebenden Organismus zu verändern. Einige dieser Verfahren seien hier erläutert:
 - ⇒ Zerschneiden von DNA in Gengröße
 - ↪ Dies wird mittels bestimmter **Restriktionsnukleasen** erreicht. Jedoch ist nicht jedes solche Enzym dazu geeignet. Z. B. sind die im Pankreas von Säugern vorkommenden sog. Pankreas-DNA-asen dafür zu aktiv - sie zerschneiden zuviel.
 - ↪ Die verwendeten Restriktionsnukleasen stammen aus Bakterien, in denen sie zum Schutz vor fremder DNA dienen. Sie spalten fremde DNA, aber nicht die eigene DNA, die methyliert ist und an die sie deshalb nicht ansetzen können.
 - ↪ Diese Nukleasen spalten die DNA nur an bestimmten Sequenzen (4 - 8 bp lang), was dazu führt, daß wegen der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Sequenz von bestimmter Länge (z. B. 4er: $4^4 = 256$ → alle 256 bp) durchschnittlich gesehen etwa gleich lange Fragmente entstehen.
 - ↪ Die Spaltung geschieht entweder glatt (::: :::) oder schräg (:... ``:::).
 - ⇒ **Selbstreplizierende Vektoren**
 - ↪ Als Vektor bezeichnet man einen gentechnischen Träger von DNA oder RNA, der diese Information in eine Zelle überträgt. Dafür sind z. B. Liposomen, Bakterien, Viren usw. geeignet.
 - ↪ Bakterien besitzen sog. Plasmide aus zirkulärer DNA, auf denen sie genetische Information (z. B. Antibiotikaresistenz) haben, die sie an andere Bakterien weitergeben können.
 - ↪ In der Gentechnik wird versucht, in solche Plasmide mittels DNA-Ligasen menschliche Gene einzubinden und das Bakterium dazu zu bewegen, diese dann zu transkribieren und zu reproduzieren.
 - ↪ Ein Beispiel dafür ist die Produktion menschlichen Insulins durch modifizierte Bakterien.
 - ⇒ **Transfektion**
 - ↪ Transfektion bezeichnet den Vorgang, bei dem von einem Vektor genetische Information in eine Zelle eingebracht wird.
 - ↪ Dieser Vorgang wird z. B. durch Strom, Ca^{2+} -Schocks und andere Maßnahmen erleichtert.
 - ⇒ **Amplifikation**
 - ↪ Amplifikation liegt vor, wenn die von Vektoren eingebrachte DNA/RNA in den Zellen vervielfältigt wird.
 - ⇒ Die **reverse Transkriptase** ist ein weiteres Werkzeug der Gentechniker. Sie kann aus m-RNA eine entsprechende DNA herstellen.
 - ⇒ **Klonierung** bezeichnet den Vorgang, bei dem identische Kopien einer DNA/RNA erzeugt werden.
 - ↪ Dies ist z. B. nötig, bevor man versucht, eine Info in einem Vektor unterzubringen (bei einer DNA wäre die Trefferwahrscheinlichkeit sehr gering ...).

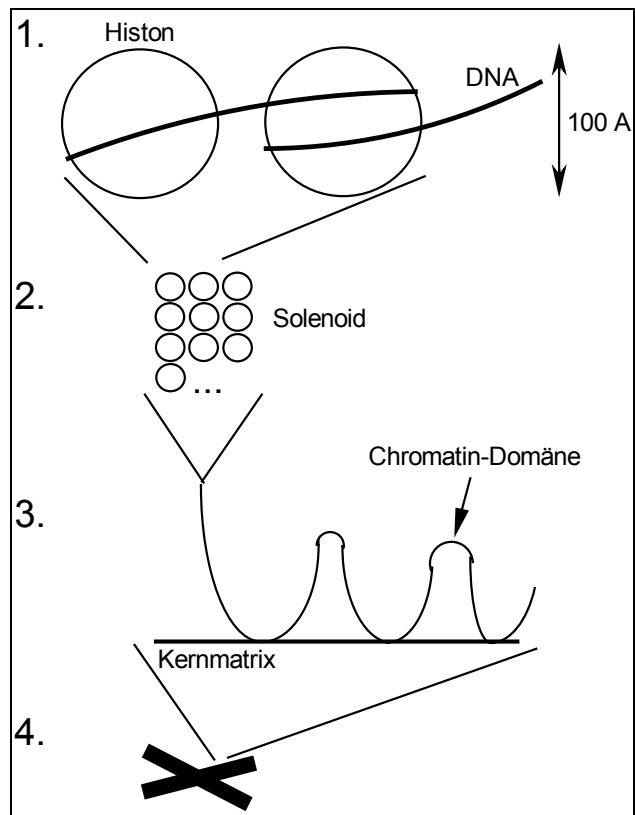
⇒ **Klonierung von Organismen**

- ⇒ Unter dem Klonieren von Organismen versteht man, daß man Lebewesen mit völlig identischem Erbgut herstellt.
- ⇒ Damit ergeben sich Möglichkeiten, die wirtschaftlich genutzt werden können. Als Beispiel sei das **Genpharming** genannt, was vielleicht so aussehen könnte, daß man einem Kuhembryo in seinen Genomabschnitt, der für das Euter codiert, das Gen für das menschliche Insulin einpflanzt und man aus der Milch des erwachsenen (**transgenen**) Tieres nun leicht große Mengen dieses Stoffes produzieren kann. Mittels Klonierung ließe sich so eine ganze Herde solcher Kühe herstellen, die den gesamten Bedarf decken könnte.
- ⇒ Bisher ging das Klonieren nur, wenn man Embryonalzellen z. B. im Vierzellstadium trennte. Mittlerweile ist die Technik so weit, daß man auch aus normalen Gewebezellen Embryonalzellen herstellen kann. Man könnte also auch noch von einem erwachsenen Tier eine identische Kopie herstellen.

1.4.2. Eukaryonten-Genom

1.4.2.1. Aufbau

- ⇒ Höhere Organismen besitzen eine so große DNA-Menge, daß sie sich nicht mehr so einfach - wie z. B. die z. T. bei Prokaryonten vorkommende zirkuläre DNA (Ringform) - im Zellkern sinnvoll unterbringen läßt. Sie muß daher - auch zu ihrem eigenen Schutz z. B. vor Scherkräften (Gefahr des Zerreißen) - verpackt werden. Dies geschieht, indem sie auf komplexe Art und Weise um kleine, basische Proteine - **Histone** genannt - aufgewickelt wird. Den Komplex aus DNA und Histonen (und anderen Proteinen) bezeichnet man als **Chromatin**.
- ⇒ Zuerst wickelt sich die DNA (jeweils ca. 200 bp) um 8 paarweise angeordnete Histone. Diese Grundstruktur nennt man das **Nukleosom**.
- ⇒ Die Nukleosome winden sich zu einem langen Strang mit etwa 300 Å Durchmesser - dem **Solenoid**. Dieser kann sich z. T. zu einem großen Knäuel - einem **Superbead** - zusammenfallen.
- ⇒ Der Solenoid-Strang lagert sich nun in großen Schleifen, den sog. **Chromatin-Domänen**, an die Kernmatrix an. Eine solche Domäne kann mehrere Gene umfassen.
- ⇒ Wenn - wie z. B. bei der Zellteilung - keine Transkription stattfindet, kann die ganze DNA so angeordnet vorliegen. Die höchste Organisationsstruktur - das **Chromosom** - wird sichtbar.

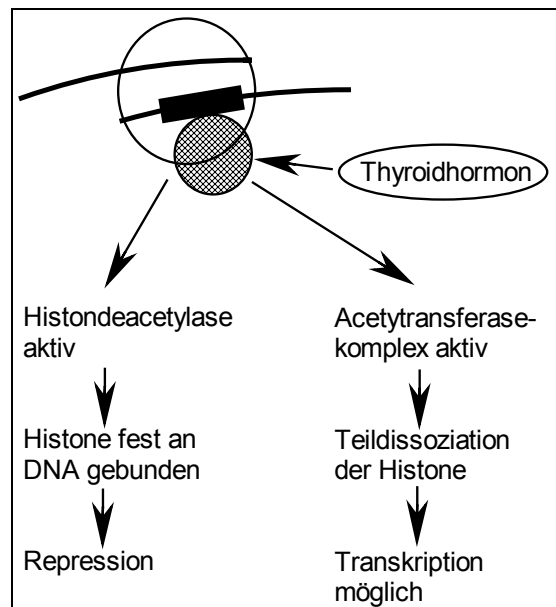


⇒ Daß die DNA, wenn sie so verpackt ist, nicht transkribiert werden kann, ist verständlich. Daher muß das Chromatin zuvor **aktiviert** werden. Dies geschieht, indem die basischen Histone, die gut an der sauren DNA binden, acetyliert und damit weniger basisch werden. Sie können sich nun von der DNA lösen.

⇒ Dafür besitzt die DNA an bestimmten Stellen sog. **Thyroidhormon-Receptor-Response-Elements (TRE)**, an die **Thyroidhormonrezeptoren** binden. Diese bewirken im Ruhezustand, daß das Enzym **Histondeacetylase** dafür sorgt, daß die Histone nicht acetyliert sind und daher gut an die DNA binden.

⇒ Unter dem Einfluß des Thyroidhormons aber wird diese Enzymwirkung reduziert und der Acetyltransferasekomplex aktiviert. Die Histone werden nun acetyliert und lösen sich in diesem Abschnitt von der DNA ab. Die DNA-/RNA-Polymerase kann nun an die DNA anbinden.

⇒ Bei einigen Tieren (z. B. Drosophila - Fruchtfliege) lassen sich diese aktivierten DNA-Abschnitte als „**cuffings**“ - Banden „aufgeblasenen“ Chromatins - gut am Chromosom erkennen. Solche Chromosome mit Bandstruktur werden auch als **polytöne Chromosome** bezeichnet.



1.4.2.2. Bestandteile eines eukaryontischen Genoms

⇒ Das eukaryontische Genom besteht nicht nur aus Informationen, die der Organismus benötigt. Tatsächlich macht diese **Gen-DNA** nur einen geringen Anteil aus (z. B. beim Menschen 5 – 8 %). Der Rest des Genoms besteht aus sog. **intergenischer DNA**. Einige Beispiele sollen zeigen, woraus diese bestehen kann:

⇒ Es finden sich immer wieder Gene (sog. **Pseudogene**), die früher mal funktionstüchtig waren, die aber durch eine Mutation (z. B. durch die ein Stopcodon im Gen entstanden ist) im Laufe der Evolution ihre Funktion verloren haben.

⇒ Manche Gene, die mutiert sind, haben auch einen Einfluß - oft schädlich - auf den Stoffwechsel. Beispiel hierfür sind zahlreiche Erbkrankheiten:

- **Sichelzellenanämie**: eine Punktmutation führt dazu, daß eine hydrophile durch eine hydrophobe AS ausgetauscht wird und ein Teil des Erythrozyten verklumpt
- **Thalassämie**: eine Deletion (Verlust eines Nukleotids) im Gen für eine Hämoglobinkette führt zu schweren Anämien (nur bei der homozygoten Form)

⇒ Die wohl interessantesten Vertreter intergenischer DNA sind die **Retrotransposons** (ca. 25 %). Sie werden auch als **selfish DNA** oder **endogene Parasiten** bezeichnet. Diese Genomabschnitte besitzen z. T. Gene, die ihnen die Fähigkeit verleihen, mittels **Retrotranskription** Teile ihrer DNA (sog. **repetitive DNA**) über RNA-Zwischenformen in andere Teile des Genoms (auch in Gen-DNA) einzubinden und damit unter Umständen zu schweren Mutationen zu führen. Über die genaue Funktion und ihre Folgen ist bislang nur wenig bekannt, es wird aber vermutet, daß einige Formen der Bluterkrankheit dadurch bedingt sein könnten. Man unterscheidet zwei Formen dieser DNA:

- **LINES** (long interspersed elements): 6 - 7 kb lang / $\sim 10^5$ - 10^6 Kopien davon / ~ 17 % der DNA / besitzen Gen für reverse Transkriptase
- **SINES** (short interspersed elements): 2 - 80 bp lang / $5 \cdot 10^5$ - 10^6 Kopien davon / ~ 10 % der DNA

1.4.3. Säuger-Genom

1.4.3.1. Immungene

☞ Das Immunsystem des Säugers ist in der Lage, praktisch für jeden Eindringling einen passenden Antikörper bereits im voraus bereitzuhalten - das sind mehr als 10^8 verschiedene! Da aber die Informationen für jede Antikörperstruktur bei so einer Vielfalt nicht Gen für Gen ($\sim 10^5$ Gene beim Menschen) gespeichert sein können, muß hier ein anderer Mechanismus existieren.

⇒ Es gibt zwei große Klassen der Immunzellen, die antigenerkennende Strukturen auf ihrer Oberfläche besitzen:

☞ Die **T-Lymphozyten** (Teil der zellulären Immunantwort) präsentieren an ihrer Oberfläche T-Zell-rezeptoren, die in Struktur und Entstehung Antikörpern ähneln und mit denen es ihnen möglich ist, Strukturen auf der Zelloberfläche (sog. **Histokompatibilitätsantigene**) zu überprüfen und solche, die nicht zum Organismus gehören, zu erkennen.

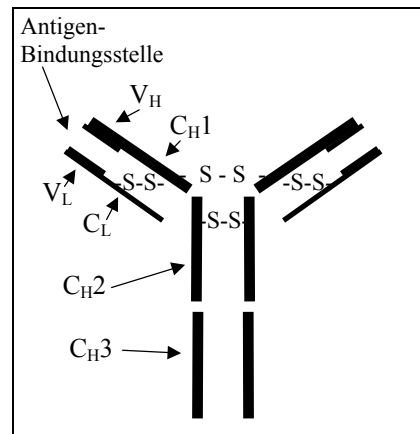
☞ Die **B-Lymphozyten** (Teil der humoralen Immunantwort) produzieren, wenn ein passendes Antigen an ihren membrangebundenen Antikörper bindet, viele freie Antikörper und sezernieren diese z. B. ins Blut oder in die Lymphe.

⇒ Antikörper (B-Lymphozyt) sind - hier am Beispiel von IgG - aus verschiedenen Anteilen aufgebaut:

☞ Zwei schwere **H(eavy)-Ketten**, die aus drei **konstanten Regionen** (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}) und im Bereich der Antigenbindungsstelle aus einer **variablen Region** (V_H) bestehen.

☞ Zwei leichte **L(ight)-Ketten**, die ebenfalls aus einer konstanten (C_L) und einer variablen Region (V_L) aufgebaut sind. Alle vier Ketten sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden.

☞ Die konstanten Regionen sind bei allen Antikörpern gleich, es reicht daher dafür eine DNA-Sequenz, das C-Gensegment. Die variablen Ketten jedoch sind bei jedem Antikörper verschieden. Dies wird durch folgenden Mechanismus ermöglicht:

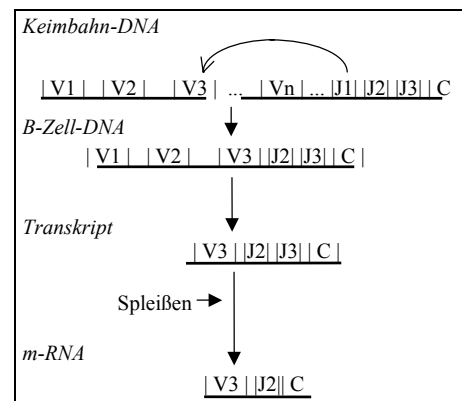


⇒ Die Immunglobulingene liegen in den sich entwickelnden B-Lymphozyten (und allen anderen Zellen) nicht als fertige Gene, sondern als Teilstücke/Gensegmente vor. Während der Reifung lagern sich verschiedene Gensegmente zufällig, aber in einer bestimmten Reihenfolge, zu Genen zusammen:

☞ leichte Ketten: **V**(ariabel)-, **J**(oining)- und **C**(onstant)-**Gensegment**

☞ schwere Ketten: **V**-, **D**(iversity)-, **J**- und **C**-**Gensegment**

⇒ Da es von den V-, (D-) und J-Gensegmenten jeweils viele verschiedene gibt, von denen jeweils immer nur eins genommen wird (= **clonale Selektion**), und dieser Vorgang natürlich sowohl auf dem väterlichen wie auf dem mütterlichen Allel (= Chromosomenabschnitt) abläuft, von den beiden aber nur eins zur Ausprägung kommt (= **allelische Exclusion**), ergeben sich extrem viele Variationsmöglichkeiten. U. a. auch deshalb, weil die V- und J-Segmente der leichten und der schweren Ketten nicht einander entsprechen.



⇒ Das aber war noch nicht alles! Weitere Möglichkeiten zur Variabilität:

↪ **somatische Hypermutation**: Während der Zellentwicklung (Keimzellstadium) kommt es in den V-, D- und J-Abschnitten (nicht in C!!!) noch zu ungewöhnlich häufigen und ungerichteten Mutationen (etwa alle 1000 bp).

↪ Außerdem können die Grenzen von V, D und J beim Zusammenbau auch noch erheblich variieren, was zu völlig verschiedenen Gensequenzen führen kann.

⇒ Durch diese Mechanismen wird es verständlich, wie ein relativ kleiner Genomabschnitt für eine so große Antikörpervielfalt codieren kann und warum ein B-Lymphozyt nur einen Typus von Antikörpern produzieren kann.

⇒ Durch das Spleißen des Transkriptes des fertigen Gens wird schließlich entschieden, ob ein Antikörper entsteht, der in die Zellmembran eingebaut (hydrophober Abschnitt am C_H3-Ende) oder der sezerniert wird (ohne diesen Abschnitt). Außerdem werden durch das Spleißen überzählige, verbliebene J-Segmente herausgenommen.

1.4.3.2. Menschliches Genom

⇒ Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und durch große Fortschritte in der Biotechnologie ist es heute möglich, zahlreiche körpereigene Stoffe, die für die Therapie von Mangelkrankheiten, andere Behandlungen oder Forschungszwecke benötigt werden, künstlich herzustellen. Dies geschieht z. B., indem das Gen für einen dieser Stoffe in ein Bakterium eingebracht und dieses zur Synthese veranlaßt wird (u. a. durch starke Promotoren). Früher mußten diese Substanzen aus Leichen, Blutkonserven usw. mühsam isoliert werden, was oft dazu führte, daß diese nicht ganz rein waren und auch diverse Krankheiten (HIV, Hepatitis ...) damit übertragen werden konnten. Einige solcher Stoffe seien kurz genannt:

- Insulin
- Antigene für Impfstoffe
- Faktor VII (Blutgerinnung)
- Plasminogen-Aktivator
- Wachstumshormone, Interferone, Interleukine ...

⇒ Im folgenden werden nun kurz zwei verbreitete Verfahren zur **DNA-Diagnostik** von Erbkrankheiten erläutert, die diese mittels charakteristischer Veränderungen der DNA nachweisen:

↪ **Southern blot**: Hierzu wird die DNA durch Restriktionsnukleasen, die nur an bestimmten Stellen schneiden, in kleine Stückchen zerlegt, auf einen feuchten Träger (Agarose) aufgetragen und mittels Elektrophorese aufgetrennt. Nun wird der Träger mit Natronlauge ausgewaschen und auf einen Nitrozelluloseträger übertragen (= Southern blot). Die gesuchten Sequenzen werden nun mittels Sonden (komplementäre Nukleotidsequenzen), die zuvor markiert wurden (z. B. radioaktiv), gekennzeichnet. Ein Auftauchen entsprechender Banden ist ein positiver Nachweis.

↪ **RFLP (Restriktions-fragment-längen-polymorphismus)**: Mit dieser Untersuchung kann man bestimmte genetische Veränderungen nachweisen, bei denen es gleichzeitig mit der Informationsveränderung auch zum Verlust von Erkennungsstellen für bestimmte Restriktionsnukleasen gekommen ist. Dazu wird die DNA mit einer bestimmten Restriktionsnuklease zerschnitten. Fehlt eine solche Erkennungsstelle, entsteht eine längere Kette, die als neue Bande (im Vergleich zur DNA eines Gesunden) bei der Elektrophorese sichtbar wird. Bislang lassen sich etwa 20 Krankheiten - auch als Polymorphismen oder **Haplotypen** bezeichnet - hiermit diagnostizieren, z. B. die Phenyl-Keton-Urie (PKU).

⇒ Einige Beispiele für genetische Erkrankungen:

↪ **Mukoviscidose** (= cystische Fibrose): Diese Krankheit wird zu 70 % durch die Deletion eines Phe im Gen für einen Chloridkanal in der Zelle ausgelöst. Dies hat zur Folge, daß der Schweiß der Betroffenen stark salzhaltig ist und v. a. in ihrem Pankreas und ihrer Lunge (Atemprobleme!) eine extreme Schleimabsonderung zu beobachten ist (Häufigkeit 1 : 2000).

↪ **Duchenne Muskeldystrophie**: Hier wird das Gen für ein seltenes Muskelprotein, das Dystrophin, funktionsuntüchtig. Da dieses Gen sehr groß ist (~2,3 Mb), ist auch die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß es von einer Mutation getroffen wird. So sind auch ca. 1/3 der Neuerkrankungen Neumutationen. Betroffen sind in erster Linie Männer, da dieses Gen auf dem X-Chromosom liegt (Frauen haben noch ein zweites als „Reserve“). Leitsymptom ist eine schwere Muskelfehlbildung (Häufigkeit 1 : 5000 - 10.000).

↪ **Chorea Huntington** (Veitstanz): Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die oft erst sehr spät in Erscheinung tritt (etwa ab dem 40. Lebensjahr). Auslöser ist eine **Triplet-Amplifikation** der Basenfolge CAG, welche dadurch in Folge immer wieder kommt. Ist diese Kette unter 60 CAG lang, tritt die Krankheit meist nicht auf. Längere Folgen gelten als Auslöser, wobei gilt: Je länger die Kette, desto früher beginnt die Erkrankung.

↪ **Fragiles X**: Hierbei handelt es sich wieder um eine Triplet-Amplifikation (CGG), die ihren Namen daher hat, daß an den X-Chromosomen eine Einschnürung beobachtet werden kann. Das Fragile-X-Syndrom gilt als die häufigste Demenzkrankheit bei Männern.

⇒ Seit als Ursache zahlreicher Erkrankungen Veränderungen der DNA festgestellt werden konnten, ist man bestrebt, Mittel und Wege zu finden, diese zu reparieren oder die entsprechenden Stellen zu ergänzen. Dies wird als **Gentherapie** bezeichnet.

↪ Diese könnte man an Keimbahnzellen oder im Einzellstadium (z. B. vor der Einpflanzung in die Gebärmutter) vornehmen, was zum Vorteil hätte, daß man mit einer Zelle den ganzen Organismus geheilt hätte. Solche Vorgehensweisen verbieten sich aber aus ethischen Gründen (Möglichkeit der Zucht des transgenen Menschen / Auswahl des Babys, welches man möchte ...). Daher wird die Gentherapie heute nur am ausdifferenzierten Organismus durchgeführt.

↪ Die aus heutiger Sicht erfolgversprechendste Behandlungsart wäre, daß man das Gen, das z. B. in den Lungenzellen zu einem Defekt führt, in einen Virus als **Vektor** (= Träger), der nur diese Zellen befällt, einbaut. Damit wird nun als nächstes die Lunge infiziert. Der Virus baut schließlich die DNA ins das Genom des Menschen ein. Bis dies aber so funktioniert, wird es noch einige Zeit dauern.

⇒ Weiter hat die Gendiagnostik dazu geführt, daß man die Unterschiede, die von Mensch zu Mensch bestehen, auch genetisch feststellen kann. Damit kann seit einiger Zeit der sog. **Genetische Fingerabdruck** bestimmt werden. Zuvor konnte man nur solche genetischen Unterschiede feststellen, die anderweitig meßbar waren (z. B. Blutgruppen, Sehpigmente usw.).

1.4.3.3. Onkogenese

📖 Krebs wird dadurch ausgelöst, daß eine normale Zelle auf einmal beginnt, sich unaufhaltsam zu teilen und durch weitere Faktoren zur Tumorzelle mit steigender Malignität wird. Der Beginn dieses Vorganges kann durch zahlreiche äußere Einflüsse (chem. Substanzen, UV-Licht usw.) begünstigt werden.

⇒ Jede Zelle besitzt sog. **Protoonkogene**, die für normale zelluläre Vorgänge, wie z. B. bestimmte Rezeptoren (u. a. für Wachstumshormone), die Steuerung des Zellzyklus (Teilung) usw. codieren. Durch bestimmte Umstände kommt es zur Mutation, die diese Gene zu **Onkogenen**, die das Zellwachstum erheblich steigern, werden läßt.

⇒ Onkogene können aber auch durch viralen Befall (sog. **Tumoviren**) eingeschleust und ins Genom eingebunden werden.

⇒ Diesen Vorgängen stehen **Tumorsuppressorgene** entgegen, die übermäßiges Zellwachstum vermeiden helfen.

⇒ Ein Beispiel, wie ein Tumor entstehen kann, sei hier aufgeführt:

- ↪ In einer **normalen Zelle** wird durch eine Punktmutation, ausgelöst durch eine onkogene Substanz aus der Nahrung, ein Gen für den Zelluntergang (nach ~ 50 Teilungen) verändert.
 - ↪ Es entsteht eine **immortalisierte Zelle**, die sich unbegrenzt teilt. Durch die viel längere Lebenserwartung und die häufigen Teilungen hat diese natürlich auch eine höhere Wahrscheinlichkeit, daß erneut eine Mutation auftritt. Dies geschieht dann auch tatsächlich durch ein weiteres Onkogen.
 - ↪ Es entsteht eine **Tumorzelle**, deren **Malignität** (= Bösartigkeit = Fähigkeit, anderes Gewebe zu befallen) durch weitere Progressoren noch gesteigert wird.
- ⇒ wichtige Entdeckungen in der Onkogen-Forschung:
- ↪ 1911: Rous-Sarkom-Virus (RSV) entdeckt
 - ↪ 1970: darin transformierendes Gen src gefunden
 - ↪ 1976/78: src ist ein zelluläres Gen, Tyr-Kinase
 - ↪ 1982: ras-Mutation entdeckt
 - ↪ 1986: rb-Gen kloniert
 - ↪ 1993: erbliches Colon-CA durch DNA-Reparaturdefekt
 - ↪ 1997: 70-80 Onkogene, 10-20 Tumorsuppressorgene bekannt
- ⇒ Es gibt mehrere Möglichkeiten der Genomveränderung, die zur Onkogenese führen:
- ↪ **Mutation** und damit bedingt der Ausfall von Botenstoffen, Rezeptoren usw.
 - ↪ **Amplifikation**, was eine Vervielfachung von z. B. Protoonkogenen bedeutet und die damit verbundene vermehrte m-RNA-Produktion (u. a. vermehrte Botenstoffe)
 - ↪ **Translokation** von Protoonkogenen z. B. hinter einen starken Promotor und damit wieder vermehrte m-RNA-Produktion
 - ↪ weitere Veränderungen von Promotoren, Enhancern usw.
- ⇒ Die Onkogenese kann auch durch Proteine, die z. B. an einen Wachstumsrezeptor fest anbinden und über diesen permanent die Zellteilung anregen, ausgelöst werden. Diese bezeichnet man als **Onkoproteine**.
- ⇒ Wie oben schon angedeutet reicht aber ein Onkogen meist nicht zur Entstehung eines Tumors aus. Meist wirkt hier eine Vielzahl der oben aufgeführten Faktoren zusammen.

1.5. Molekulare Biologie der Viren

📖 Vor ihrer Entdeckung wurden Viren als flüssiges Gift bezeichnet, da man sie - wegen ihrer geringen Größe - nicht abfiltern konnte und daher annahm, daß die Inhaltsstoffe der Flüssigkeit, die krank machten, flüssig sein müßten. Daß es sich in Wirklichkeit um winzige Erbsubstanzträger handelt, die Zellen befallen können, konnte erst durch die Entwicklung feinerer Techniken festgestellt werden.

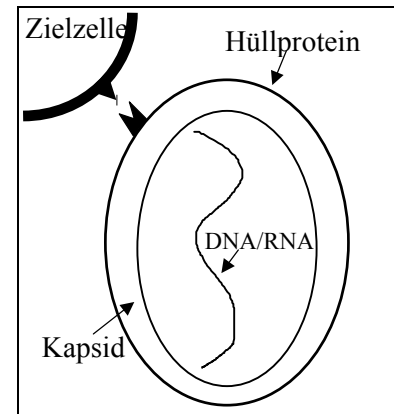
⇒ Viren sind nicht lebendig. Sie besitzen keinen Stoffwechsel, teilen sich nicht. Damit sie sich vermehren können, benötigen sie eine Wirtszelle, deren Stoffwechsel sie dann nach ihren Bedürfnissen umstellen.

⇒ Ein Virus ist meist sehr einfach aufgebaut:

↳ Sie sind sehr klein ($< 1000 \text{ \AA}$), was etwa 1/100 der Größe eines Bakteriums entspricht.

↳ Die Nukleinsäure ist meist von einem Hüllprotein - dem **Kapsid** - umgeben. Dieses besteht aus mindestens zwei Proteinsorten und bei einigen Viren sogar aus bis zu einigen Hundert Molekülen.

↳ Viele Viren (v. a. kompliziertere - z. B. Herpes) besitzen außerdem noch ein **Hüllprotein**, auch **envelope** genannt, in das sie neben virusspezifischen auch zellspezifische Proteine und Zelllipide einbauen, was den Vorteil hat, daß das Immunsystem des Wirtes den Virus nicht so schnell erkennt.



↳ Das Kernstück des Virus ist eine Nukleinsäure. Sie unterscheidet sich bei Viren von Art zu Art:

- DNA: sowohl als Doppel- wie auch als Einzelstrang
- Doppelstrang-RNA: die Stränge müssen sich erst teilen, bevor sich Ribosomen anlagern können
- Einzelstrang-RNA: entweder als +Strang (= m-RNA) oder als -Strang (muß zuerst in komplementären Strang übersetzt werden)

⇒ RNA-Viren benötigen natürlich für ihre Genomvermehrung DNA als Zwischenstufe. Für die Umwandlung von RNA in DNA ist das Enzym **reverse Transkriptase** erforderlich. Die Informationen dafür bringt meist der Virus auf seiner RNA schon mit.

⇒ Virenvermehrung ist nur in Form von **Plaques**, das sind Löcher im Bakterienrasen, die durch Zellyse bei der Freisetzung der Viren aus der Zelle entstehen, sichtbar. Während der Vermehrung in der Zelle vor der Lyse kann man keine Viren erkennen und findet auch bei DNA-Viren-Befall (z. B. Bakteriophagen) bei einer DNA-Untersuchung nur Bakterien-DNA, da diese ihr Erbgut in das Wirtsgenom einbinden.

⇒ Bestimmte Viren können auch ohne Zellyse ihre Wirtszelle mittels einfacher Ausschleußung verlassen

⇒ Ein Virus führt in der Wirtszelle zu einem sog. **gemischten Metabolismus**, d. h. Enzyme und andere Stoffe von Virus und Wirt arbeiten gemeinsam an der Produktion neuer Viren. Mittlerweile gibt es Medikamente, die einige dieser Enzyme, die Viren zu ihrer Vermehrung benötigen, hemmen können.

⇒ Viren spielen auch in der Evolution eine wichtige Rolle. Durch ihre Fähigkeit, verschiedene Organismen zu befallen, können sie Gene zwischen Arten übertragen. Dies bezeichnet man als **horizontalen Gentransfer**. Dieser kann sich auch in kleinem Rahmen abspielen, indem Viren Informationen über Antibiotikaresistenzen von einer Bakterienart zur anderen übertragen.

⇒ Auch muß ein Virusbefall nicht die sofortige Stoffwechselumstellung der Wirtszelle bedeuten. Viren sind auch in der Lage, eine Zelle nur **latent** zu befallen, d. h. daß sie nach dem Einbringen ihrer DNA diese ins Wirtsgenom einbinden und dort ruhen lassen, bis sie irgendwann (z. B. durch UV-Licht) wieder aktiv wird.

⇒ Wie weiter oben schon angesprochen, können Tumore auch durch virale Onkogene mit ausgelöst werden. Man schätzt, daß 20% der Tumorerkrankungen bei der Frau (v. a. Cervix-CA durch mangelnde Sexualhygiene) und 10% beim Mann (v. a. Leber-CA durch Hepatitisviren) Viren als Ursache haben.

2. Hormonelle Regulation

2.1. Übersicht

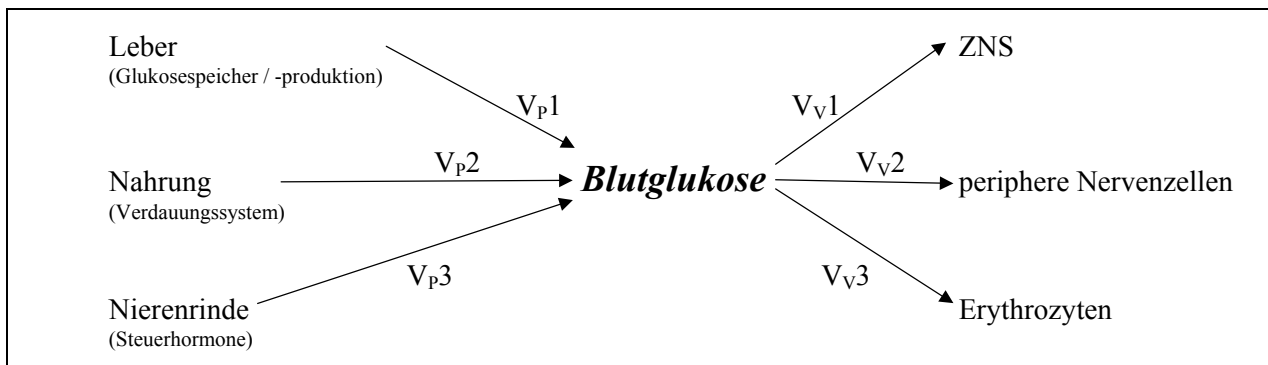
2.1.1. Allgemeines

☞ In komplexeren Organismen arbeiten viele verschiedene Systeme, Organe usw. parallel, um die Funktionen des ganzen Systems zu ermöglichen. Daß dabei nicht jedes von ihnen einfach vor sich hin arbeiten kann, da es sonst schnell zu Produktüberschüssen oder -mangelerscheinungen kommen würde, ist leicht verständlich. Daher ist die Kommunikation der Systeme untereinander mindestens so wichtig wie ihre eigentliche Funktion. Diese körpermiterne Kommunikation erfolgt in erster Linie über Botenstoffe wie z. B. die Hormone.

⇒ Ein Beispiel für ein Produkt, bei dessen Produktion und Verbrauch die Systeme zusammenarbeiten müssen, ist die Blutglukose:

☞ Der tägliche Bedarf an Glukose liegt bei etwa 150 g (v. a. für Nervenzellen und Erythrozyten).

☞ V_p = Geschwindigkeit der Produktion / V_v = Geschwindigkeit des Verbrauchs



☞ Dabei sollte gelten: $V_p(1+2+3) = V_v(1+2+3)$ - nicht nur hier, sondern bei allen solchen Systemen.

⇒ Für diese Abstimmung der Systeme ist die Kommunikation der Zellen untereinander unabdingbar. Dafür gibt es mehrere Möglichkeiten:

☞ **Direkter Zellkontakt:** Zwei Zellen begegnen sich (z. B. T-Lymphozyt an Gewebezelle) und binden aneinander.

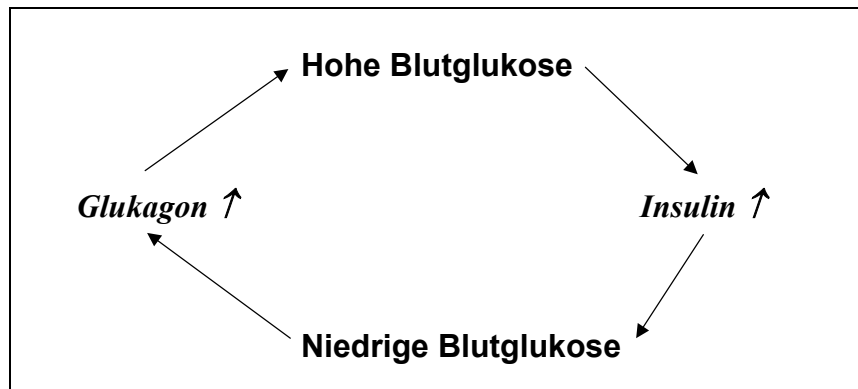
☞ **Parakrines System:** Zellen in unmittelbarer Nachbarschaft kommunizieren miteinander über Botenstoffe, die in den Interzellularspalt abgegeben werden. Ein Beispiel dafür ist das **Interferon**. Es wird u. a. von Zellen, die von einem Virus befallen sind, abgesondert, was bei den Nachbarzellen dazu führt, daß diese Abwehrmaßnahmen gegen einen Virusbefall entwickeln und weitere Gewebshormone ausschütten wie z. B. bestimmte Prostaglandine, Serotonin, Histamin usw.

☞ **Autokrines System:** Darunter versteht man nicht nur, daß eine Zelle mit sich selbst kommuniziert, sondern v. a., daß viele benachbarte Zellen sich gegenseitig anregen, z. B. zur weiteren Ausdifferenzierung, Proliferation (z. T. auch bei der Tumorgnese) usw. Dies kann möglicherweise so ablaufen, daß die Zelle 1 Stoffe ausschüttet, die Zelle 2 dazu animieren, ebenfalls solche abzusondern, was wiederum rückwirkend Zelle 1 noch mehr und auch weitere Zellen aktiviert.

☞ **Endokrines System:** Hier liegen die absondernden und die empfangenden Zellen nicht mehr unbedingt in direkter Nachbarschaft. Die Botenstoffe werden von den ausschüttenden Zellen, die sich häufig zu Drüsen zusammenschließen, in ein Transportmedium (z. B. Blut, Lymphe) abgegeben, das diese dann zu den Zielzellen befördert. Diese Zellen müssen für die Stoffe ganz spezifische Rezeptoren haben, da es viele verschiedene sezernierende Zellen mit vielen verschiedenen Botenstoffen gibt.

- ↪ **Neuroendokrines System:** Im Gegensatz zum endokrinen System sind hier die ausschüttenden Zellen Nervenzellen (v. a. im Hypothalamus), und die Botenstoffe gelangen nur in begrenzte Leitungssysteme, was dazu führt, daß die Wirkung auf ein bestimmtes Gebiet begrenzt ist (z. B. auf den Hypophysenvorderlappen).
- ↪ **Nervensystem:** Hier ähnelt die Kommunikation sehr der des direkten Zellkontaktes. Die Axone der einen Nervenzelle übertragen über den Interzellularspalt mittels eines Neurotransmitters ihre Erregung auf die direkt nachfolgende Nervenzelle.

⇒ Die Wirkung von Hormonen läuft immer in **Regelkreisen** ab. Ein Beispiel:



2.1.2. Hormongliederung

⇒ Bei Hormonen werden 6 große Gruppen unterschieden:

↪ I. Zytokine:

- Gewebshormone, die die Differenzierung oder das Wachstum der unterschiedlichsten Zellen beeinflussen.
- PDGF, EGF, IGF-1, FGF u. a.

↪ II. Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone, Sexualhormone, Glukokortikoide:

- Langzeitüberwachung des Stoffwechsels (u. a. auch Wachstum und Differenzierung)
- T₄ (Thyroxin), Testosteron u. a.

↪ III. Insulin, Glukagon, Katecholamine (z. B. Adrenalin), Leptin:

- Schnelle Umschaltung des Stoffwechsels

↪ IV. Gastrointestinale Hormone:

- Überwachung der Verdauung und Resorption von Nahrung (auch Hunger- und Sättigungsgefühl)
- Sekretin, Gastrin, GLP-1 (Glukagon-Lite-Peptid)

↪ V. Parathormon, D-Hormone, Calcitonin:

- Steuerung des Ca²⁺- und PO₄³⁻-Haushaltes

↪ VI. Vasopressin, Mineralokortikoide, natriuretisches Atriumpeptid:

- Regulation des Stoffwechsels von Wasser und Elektrolyten

2.2. Katecholamine

2.2.1. Allgemeines

☞ Katecholamine sind Stresshormone, die der Körper zur Anpassung in Situationen braucht, in denen er sehr schnell (v. a. Adrenalin) oder auch über einen längeren Zeitraum (v. a. Noradrenalin) zusätzliche Energie (Glukose, Sauerstoff usw.) benötigt. Sie werden auch als FFF-Hormone bezeichnet, was für fight, fright und flight steht. Damit sind Situationen (v. a. aus dem Tierreich) gemeint, in denen eine schnelle Entscheidung zwischen Angriff oder Flucht getroffen werden muß.

⇒ Die Funktion der Katecholamine im Organismus läßt sich folgendermaßen beschreiben:

☞ **Stoffwechsel:** Bereitstellung von Substanzen für erhöhte körperliche Leistung

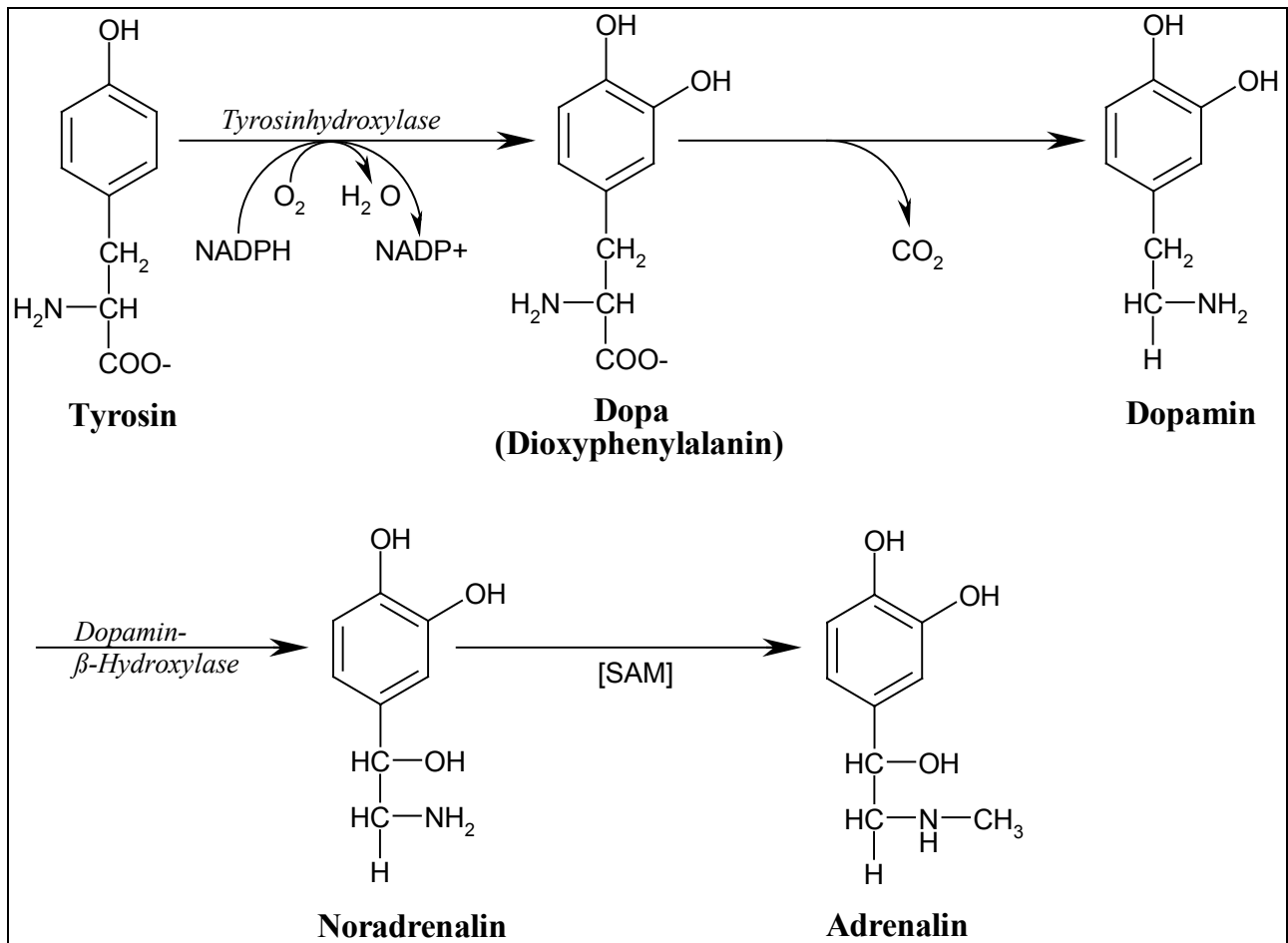
- *Reserven mobilisieren:* Leberglykogen (Glukose) + Fettreserven (Ketonkörper)
- *Glukoneogenese:* aus anderen Stoffen, da die Leberreserven nicht allzu lange halten

☞ **Kreislauf:** bessere Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen

- Herzfrequenz und Herzkraft steigen
- Gefäßtonus ↑ (Arteriolenverengung: Blutdruck + zentral verfügbares Blutvolumen ↑)

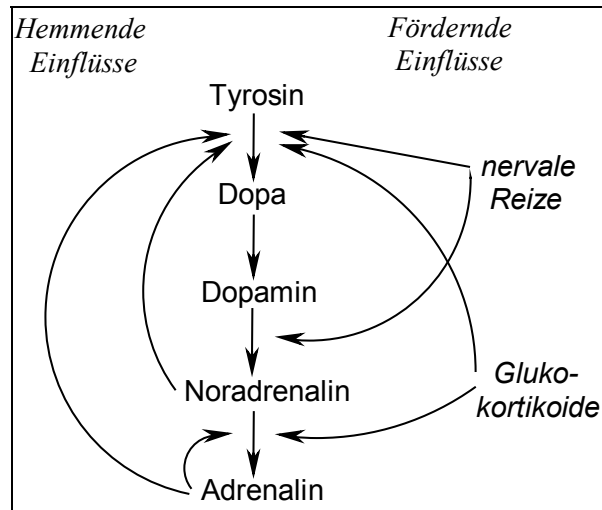
2.2.2. Biosynthese und Abbau

☞ Die Synthese erfolgt im Nebennierenmark aus Tyrosin:



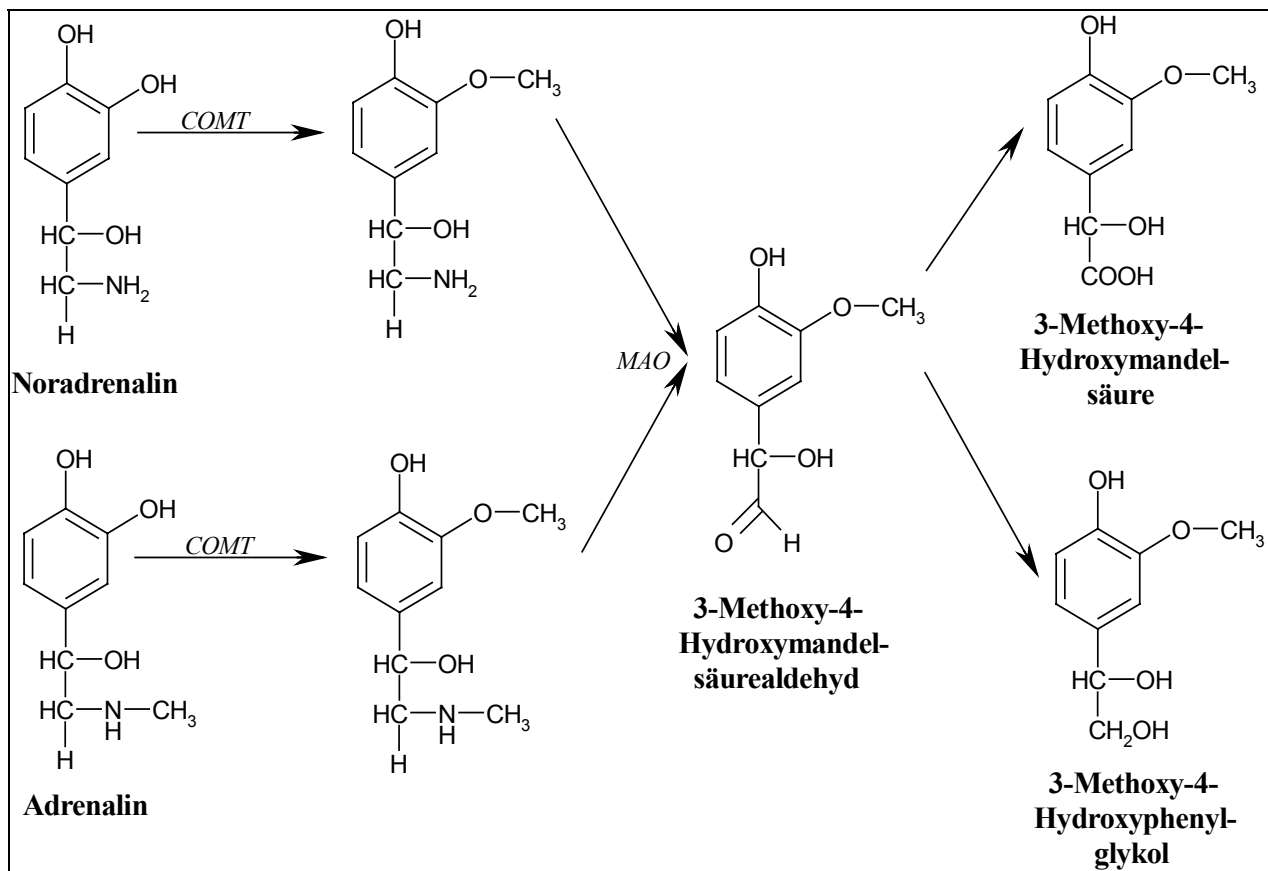
SAM = S-Adenosylmethionin (siehe Seite 101)

↪ **Regulation** der Synthese:



↪ **Abbau** der Katecholamine:

- Der größte Teil wird zu 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (= **Vanillinmandelsäure**) oder dessen Alkohol abgebaut (damit sie hydrophiler werden), die dann mit dem Harn ausgeschieden werden.
- Die beiden beteiligten Enzyme sind die **Monoaminoxidase (MAO)** und die **Katechol-O-Methyltransferase (COMT)**, auch Katecholamintransferase genannt.
- Für die Enzyme gibt es einen Lernvers: *Comt Mao*, gehen die Katecholamine!



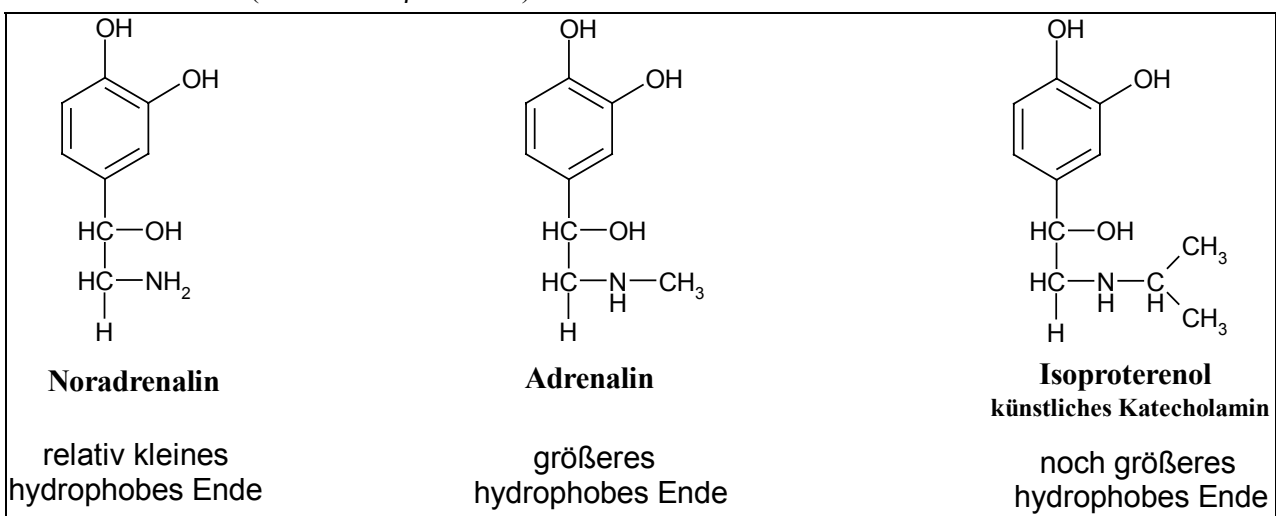
↪ Der Uringehalt dieser beiden Abbauprodukte wird in der Klinik als Indikator für die Katecholaminsekretion im Körper verwendet. Diese Untersuchung ist weniger aufwendig als die Bestimmung des Katecholamingehaltes im Plasma.

2.2.3. Sekretion

- ↪ Jeder von uns weiß, daß bei Streßsituationen sehr schnell Katecholamine (v. a. Adrenalin) ausgeschüttet werden können (innerhalb von Sekundenbruchteilen). Wegen dieser kurzen Zeitspanne und auch wegen der Tatsache, daß dieser Streß keinen direkten körperlichen Auslöserkontakt benötigt (eine visuelle Information reicht vollkommen), muß die **Sekretion zentral und nerval** gesteuert sein.
- ↪ Die Nervenfasern, die die Informationen zur Ausschüttung weitergeben, gehören dem Sympathikus an. Man unterscheidet zwei Fälle:
 - Fasern, die **direkt vom ZNS in das Nebennierenmark** ziehen. Sie verwenden an ihren Endplatten den Neurotransmitter **Acetylcholin** und führen bei Erregung in erster Linie zu einer Adrenalinausschüttung ins Blut (weniger von Noradrenalin und Dopamin).
 - Sympathische Fasern, die **andere Funktionen im Körper steuern** (z. B. Herzfrequenz ↑). Diese führen zuerst zu Ganglien, in denen sie ihre Erregungen mittels **Acetylcholin** umschalten (präganglionäre Umschaltung). Die anschließenden Fasern ziehen dann zu den Zielzellen/-organen, die sie mit dem Neurotransmitter **Noradrenalin** innervieren (postganglionäre Umschaltung).

2.2.4. Rezeptoren

- ↪ Alle Katecholaminrezeptoren haben die **gleiche Grundstruktur** (bestehend aus 7 Transmembrandomänen) und befinden sich **in der Zellmembran**.
- ↪ Die Klassifizierung erfolgte ursprünglich nicht nach dem Aufbau, sondern danach, durch welches Katecholamin der einzelne Rezeptor am besten aktiviert wurde bzw. durch welche Stoffe er sich blockieren ließ (α -Blocker / β -Blocker).



↪ Mittlerweile sind auch die Unterschiede auf molekularer Ebene erforscht. Man unterscheidet:

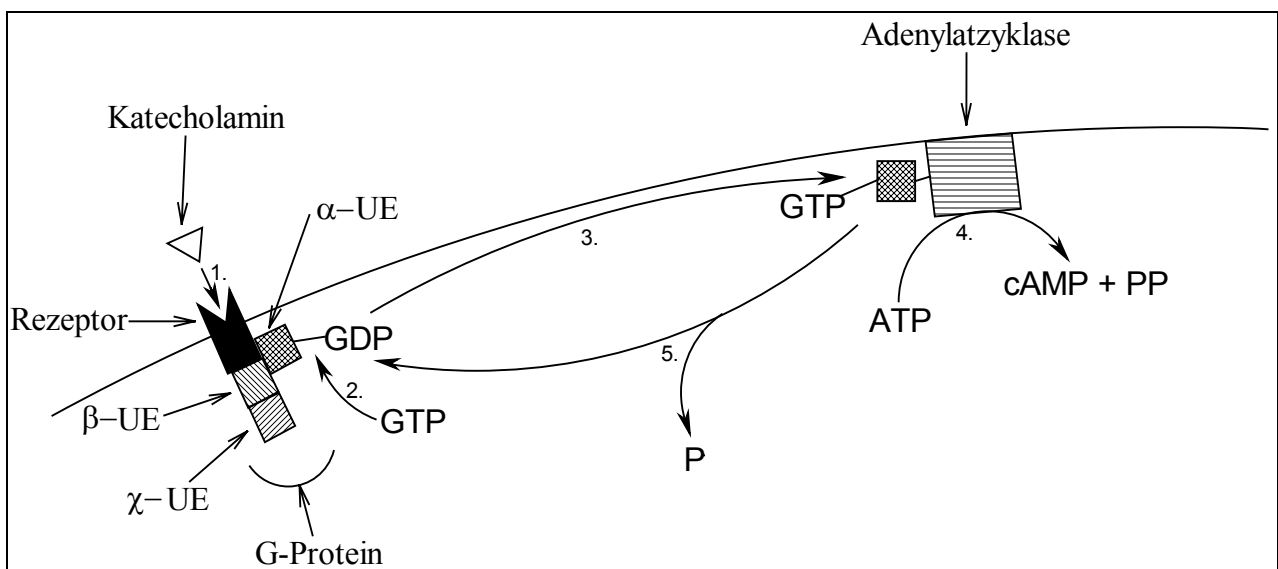
- **α_1 - und α_2 -Rezeptoren:**
 - Werden am besten durch NA, weniger gut auch durch A erregt. Wirkung: $NA \geq A$ ($\gg \gg I$)
 - α_1 : Glykogenolyse ↑ / Vasokonstriktion
 - α_2 : Lipolyse ↓ / Insulinsekretion ↓

- **β_1 -Rezeptoren:**
 - Wirkung: $I > A \geq NA$
 - Glykogenolyse der Leber \uparrow / Kontraktionskraft und Frequenz usw. des Herzen \uparrow / Insulinsekretion \uparrow
- **β_2 -Rezeptoren:**
 - Wirkung: $I > A$ (NA fast keine)
 - Lipolyse im Fettgewebe \uparrow / Vasodilatation im Skelettmuskel
- (β_3 -Rezeptoren: eher unbedeutend, da nur Einfluß auf das braune Fettgewebe)

2.2.5. Signaltransduktion

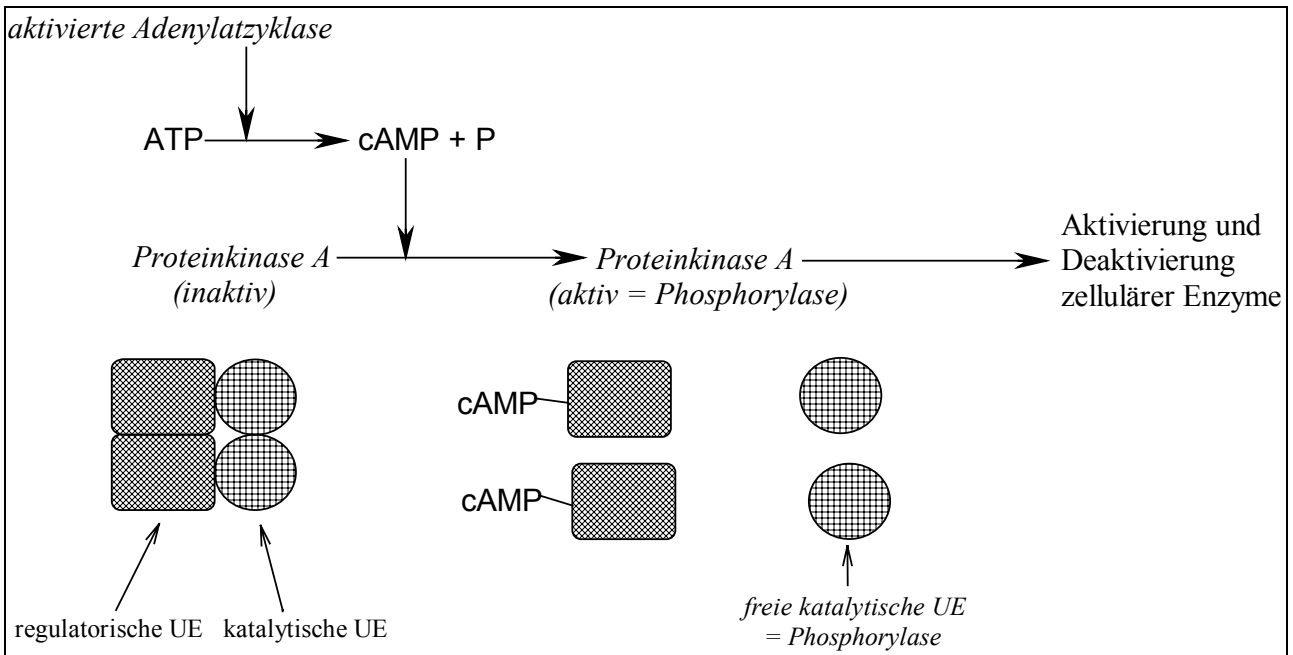
↳ Hierbei ist das Katecholamin nur der erste Bote (*first messenger*). Der zweite Bote (*second messenger*), der die eigentliche Wirkung im Zellinneren auslöst, ist das **cAMP** (cyclisches Adenosinmonophosphat). Dieser Weg im einzelnen:

- Ein Katecholamin bindet z. B. an einen β -Rezeptor. Dies führt bei dem an diesen Rezeptor im Zellinneren hängenden **G_S -Protein** (S für stimulierend) dazu, daß sich ein an der **α -Untereinheit** hängendes GDP löst und ein GTP anlagert.
- Diese Umlagerung hat zur Folge, daß sich die α -Untereinheit (mit GTP) vom G_S -Protein löst, an das in der Zellmembran verankerte Enzym **Adenylatzyklase** bindet und dieses aktiviert.
- Das Enzym beginnt nun damit, **ATP zu cAMP und PP_i** (Pyrophosphat) zu spalten. Dies erfolgt so lange, bis die α -Untereinheit dephosphoryliert (GTP \rightarrow GDP + P) wird, sich daraufhin abspaltet und wieder mit den anderen UE zum G-Protein am Rezeptor zusammenlagert.
- **Choleratoxin** führt zu einer irreversiblen Aktivierung der α -Untereinheit, was eine permanente, ungebremste cAMP-Synthese zur Folge hat. Die Todesursache bei dieser Erkrankung ist meist eine dadurch bedingte Dehydratation.

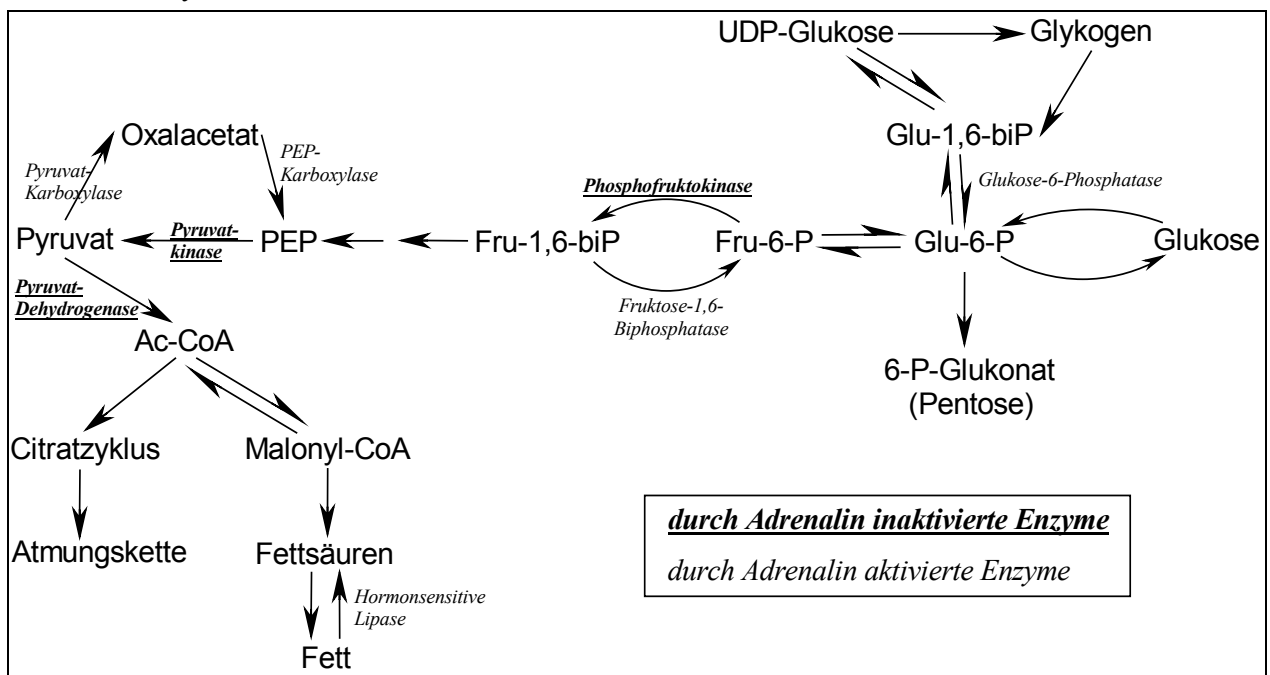


- Da die Adenylatzyklase solange cAMP produziert, bis das G-Protein wieder regeneriert wird, reichen unter physiologischen Bedingungen Katecholaminmengen im nano- oder gar picomolaren (10^{-12}) Bereich aus, um über die cAMP-Wirkung z. B. die Produktion von Stoffen im millimolaren Bereich (Glukose usw.) zu bewirken. Daher hat die Adenylatzyklase eine **Verstärkerfunktion**.

↳ Die Wirkung des cAMP besteht darin, daß es die **Proteinkinase A** aktiviert, die dadurch zu einer **Phosphorylase** wird und nun Enzyme aktiviert oder deaktiviert, indem sie sie phosphoryliert.



- Der Grund dafür, daß z. T. Phosphorylierungskaskaden mit vielen Enzymen zwischen cAMP und dem Zielenzym liegen, ist, daß dies den Effekt der Katecholamine noch mehr verstärkt.
- Einige Beispiele:
 - Phosphorylase-Kinase (dephosphoryliert = **inaktiv**) → Phosphorylase-Kinase (phosphoryliert und damit **aktiv**)
 - Glykogensynthase (dephosphoryliert = **aktiv**) → Glykogensynthase (phosphoryliert und damit **inaktiv**)
- Als Faustregel läßt sich sagen, daß **anabole (aufbauende) Enzyme** durch die Phosphorylierung **inaktiviert** und **katabole (abbauende) Enzyme** **aktiviert** werden.
- Das Enzymmodell einer Leberzelle:



2.2.6. Effekte

📖 ↓ bedeutet Inaktivierung oder Senkung / ↑ bedeutet Aktivierung oder Steigerung

- 1. Glykogen-Metabolismus (Leber, Muskel):
 - Glykogensynthase ↓
 - Phosphorylase-Kinase ↑
 - Glykogen-Phosphorylase ↑

- 2. Glukose-Aufnahme (nicht im Gehirn → hier permanent):
 - im Muskel ↑
 - im Fettgewebe ↓

- 3. Glykolyse (in der Leber, nicht im Hirn!):
 - Phosphofruktokinase ↓ (Schrittmacherenzym)
 - Pyruvatkinase ↓ (Schrittmacherenzym)

- 4. Glukoneogenese (in Leber):
 - Pyruvat-Karboxylase ↑
 - PEP-Karboxylase ↑
 - Fruktose-1,6-Bisphosphatase ↑
 - Glukose-6-Phosphatase ↑

- 5. Fett- und Fettsäureabbau (in Fettgewebe und Leber):
 - Hormonsensitive Lipase ↑

- 6. Fettsäure-Synthese (in Fettgewebe und Leber):
 - Pyruvat-Dehydrogenase ↓

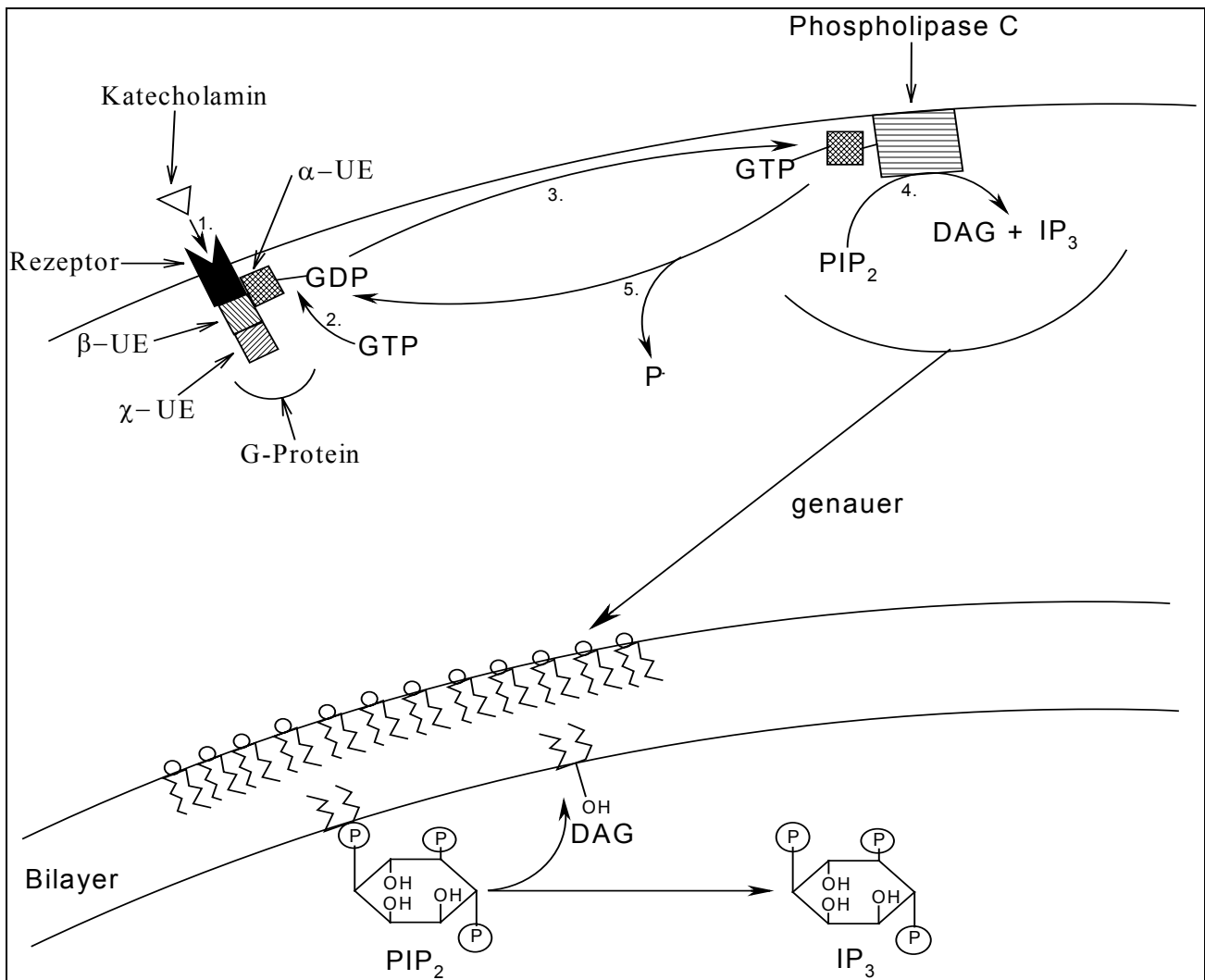
- 7. Protein- und Aminosäurenstoffwechsel (in Leber):
 - Proteolytische Enzyme ↑

- 8. Wirkungen im Pankreas:
 - Glukagon-Sekretion ↑ (β-Wirkung)
 - Insulinsekretion ↓ (α-Wirkung)

2.2.7. Ein weiterer Rezeptormechanismus

- ↪ Die oben beschriebene Rezeptorwirkung mit cAMP findet man bei α_2 - und β -Rezeptoren.
- ↪ α_1 -Rezeptoren hingegen wirken über die beiden second messenger **Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3)** und **Diacylglycerin (DAG)**, die bei der Spaltung von **Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2)** entstehen. Dies führt nicht nur zur Aktivierung einer Proteinkinase (wie cAMP, nur in diesem Fall die Proteinkinase C), sondern bewirkt in der Zelle auch noch eine Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration, die dort zu weiteren Änderungen im Stoffwechsel führt. Der Ablauf im einzelnen:

- Der Anfang ist derselbe wie bei cAMP: Ein Katecholamin bindet an den α_1 -Rezeptor, die α -Untereinheit tauscht das angebundene GDP gegen GTP, wandert zu einem Enzym und aktiviert dieses. Das Enzym ist hier die **Phospholipase C**.
- Diese spaltet nun **PIP_2** in **IP_3** und **DAG**.
- IP_3 bindet an **IP_3 -Rezeptoren am endoplasmatischen Reticulum**, in dem Ca^{2+} gespeichert ist, und aktiviert einen Ca^{2+} -Kanal, was zu einem **Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels** führt. Ca^{2+} bindet an spezielle Proteine (z. B. **Troponin**), die nun bestimmte Stoffwechselenzyme beeinflussen.
- DAG hingegen aktiviert zusammen mit Ca^{2+} die **Proteinkinase C**, die wiederum andere Enzyme phosphorylieren kann (andere als Proteinkinase A)
- IP_3 wird durch hydrolytische Abspaltung zweier Phosphatgruppen zu IP deaktiviert, kann wieder an DAG binden und wird durch zwei ATP zu PIP_2 regeneriert.



2.3. Insulin

2.3.1. Allgemeines

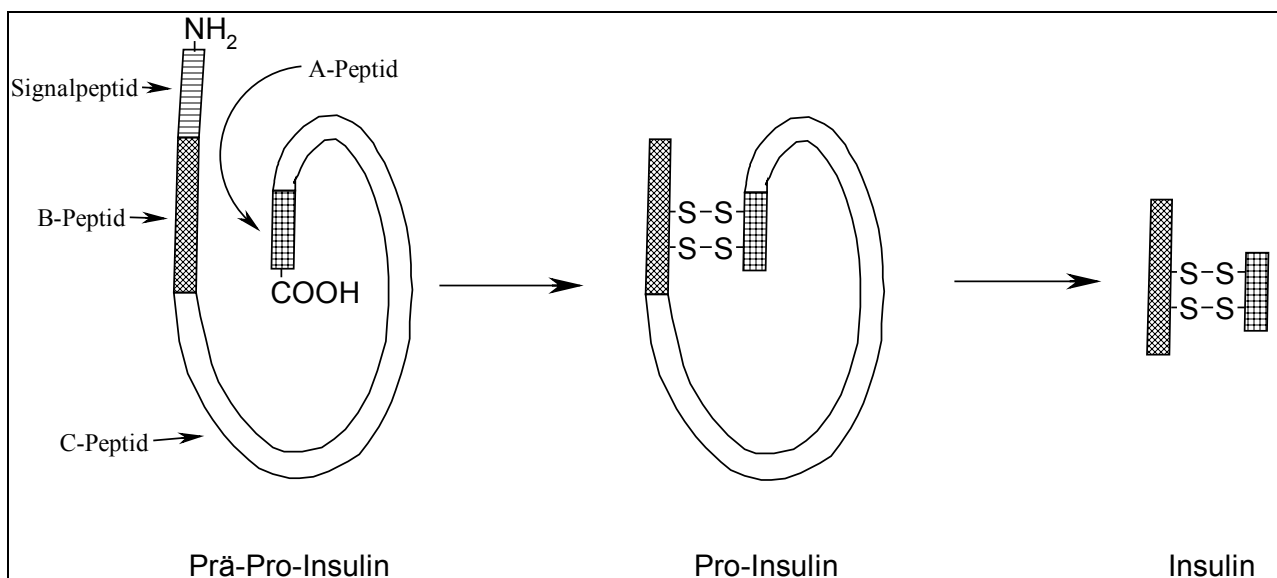
☞ Insulin ist das wichtigste anabole Hormon des Organismus. Es sorgt im Körper dafür, daß Substrate des Stoffwechsels in ihre Speicherformen (Glykogen, Depotfett, Speicherproteine) umgesetzt werden. Der Insulinspiegel ist abhängig davon, ob der Blutglukosespiegel steigt (z. B. nach Nahrungsaufnahme) oder fällt.

2.3.2. Biosynthese und Abbau

☞ Insulin wird in den ***β-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas*** produziert.

☞ Die Synthese beginnt mit der ***Transkription des Insulin-Genes*** (→ Insulin besteht aus AS-Ketten)

- Die m-RNA lagert sich in ein Ribosom ein, und die Synthese beginnt.
- Sobald die erste kurze AS-Sequenz, die ein ***Signalpeptid*** darstellt, zusammengefügt ist, lagert sich an diese ein ***Signal-Recognition-Particle (SRP)*** an, das die weitere Synthese hemmt und die AS-Kette mit dem Ribosom zu einem Rezeptor am ***rauhem Endoplasmatischen Reticulum (RER)***, an den das SRP bindet, führt.
- Dort wird die AS-Kette ins RER eingefädelt, und das Ribosom beendet seine Synthese. Das primäre Transkript heißt ***Prä-Pro-Insulin*** (je nach Spezies 104 - 109 AS).
- Das Signalpeptid wird nun abgetrennt, und es entsteht das ***Pro-Insulin***.
- Das Pro-Insulin wird in ***Vesikel*** verpackt, die sich abschnüren und es in den ***Golgi-Apparat*** transportieren.
- Hier erfolgt die ***Faltung***, die Bindung der ***zwei Disulfidbrücken*** und die Anbindung von ***Zuckerketten***, die das Ziel des Insulin - die Plasmamembran - festlegen.
- Das so modifizierte Pro-Insulin wird in sog. ***β-Granula*** verpackt, in denen das ***C-Peptid*** herausgespalten wird, so daß zwei AS-Ketten, die über Disulfidbrücken verbunden sind, übrigbleiben - das ***Insulin***.
- Wenn nun der intrazelluläre ***Ca²⁺-Spiegel*** steigt, fusionieren die Granula mit der Zellmembran und geben das Insulin frei.



↪ Die Halbwertszeit von Insulin im Blut ist sehr kurz (7 - 15 min.), was bedeutet, da ja seine Rezeptoren auf der Zelloberfläche sind und es daher nicht in die Zelle eindringt, daß es sehr schnell abgebaut wird. Man unterscheidet zwei Mechanismen:

- **Internalisierung:** Manche Insulinrezeptoren bilden eine feste Bindung mit Insulin aus und müssen nach ihrer Aktivierung ins Zellinnere abgeschnürt werden und dort mit Hilfe von Lysosomen das Insulin abbauen, um wieder funktionstüchtig zu werden.
- **Glutathion-Insulin-Transhydrogenase:** Dieses Enzym spaltet die Disulfidbrücken zwischen der A- und B-Kette und inaktiviert so das restliche Insulin.

2.3.3. Rezeptor

↪ Der Insulinrezeptor ist auf fast allen Zellen zu finden. Allerdings gibt es bei der Intensität, mit der Zellen auf Insulin reagieren, erhebliche Unterschiede. Einige Beispiele:

- **besonders insulinempfindlich:** Muskel-, Fettgewebs- und Leberzellen
- **unempfindlich gegenüber Insulin:** Erythrozyten, Zellen der intestinalen Mukosa, Nierenzellen und Zellen des ZNS

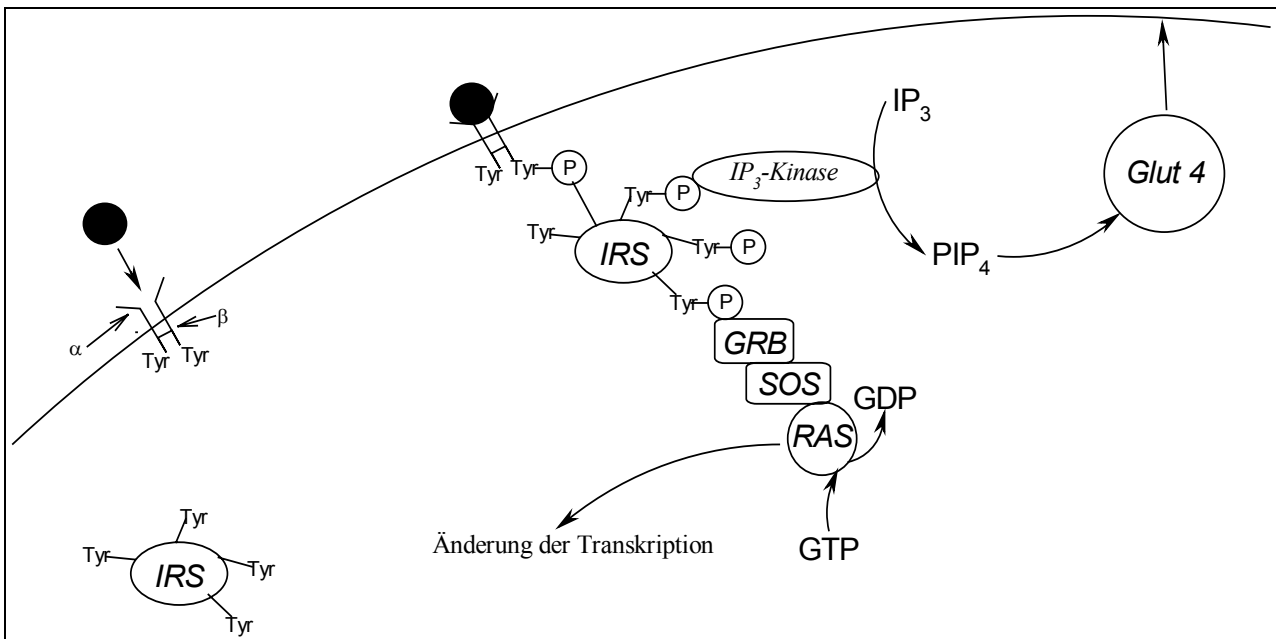
↪ Der molekulare Aufbau zeigt, daß der Rezeptor aus **4 Untereinheiten (2 α und 2 β)** besteht, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die α -Untereinheiten befinden sich außerhalb der Plasmamembran - sie binden das Insulin. Die β -Untereinheiten sind innerhalb der Zelle und besitzen aktiviert eine Enzymwirkung (**Tyrosinkinase**).

2.3.4. Signaltransduktion

↪ Beim Insulin löst nicht der aktivierte Rezeptor direkt die Vielfalt an Stoffwechselfolgen in der Zelle aus, sondern das sog. **Insulin-Rezeptor-Substrat (IRS)** im Zellinneren. Der Ablauf im einzelnen:

- Nachdem Insulin an den Rezeptor gebunden hat, wird die **Tyrosinkinase** durch eine Konformationsänderung der β -Untereinheit aktiviert. Sie beginnt damit, **Tyrosine am Rezeptor zu phosphorylieren**.
- Die Phosphorylierung der Tyrosine veranlaßt das **IRS**, sich an den Rezeptor anzulagern.
- Nun werden spezielle Tyrosine, die an das IRS gebunden sind, phosphoryliert. An diese kann sich nun eine Vielzahl von Proteinen anlagern, die die Insulinwirkung in der Zelle auslösen.
- Einige der folgenden Vorgänge seien hier kurz erwähnt:
 - Die **IP₃-Kinase** wird durch die Anlagerung aktiviert. Sie beginnt, **IP₃ zu PIP₄** zu phosphorylieren. PIP₄ bewirkt, daß Vesikel, die den sonst auf der Zelloberfläche nicht vorkommenden **Glukose-Transporter 4 (Glut 4)** enthalten, mit der Zellmembran verschmelzen. Dadurch wird Glut 4 frei und beginnt, Glukose in die Zelle zu transportieren.
 - Das **Adapterprotein GRB** kann sich an die phosphorylierten Tyrosine anlagern. An dieses Protein wiederum kann **SOS** (son of sevenless - nach einem verwandten Protein bei der Drosophila benannt) binden. Daran lagert sich nun das **G-Protein RAS** an, welches nun GDP gegen GTP tauscht und nun in der Lage ist, eine Phosphorylierungskaskade zu starten, die letztlich die **Transkriptionsraten** bestimmter Gene beeinflusst.
 - Auch über andere Wege wird die Genexpression gesteuert.

- Weiterhin lagern sich auch verschiedene **Phosphatasen** an, die z. B. von Proteinen Stücke abspalten und damit deren Aktivität steigern können oder die **Fruktose-2,6-Bisphosphatase** synthetisieren, die für den Stoffwechsel von Bedeutung ist.

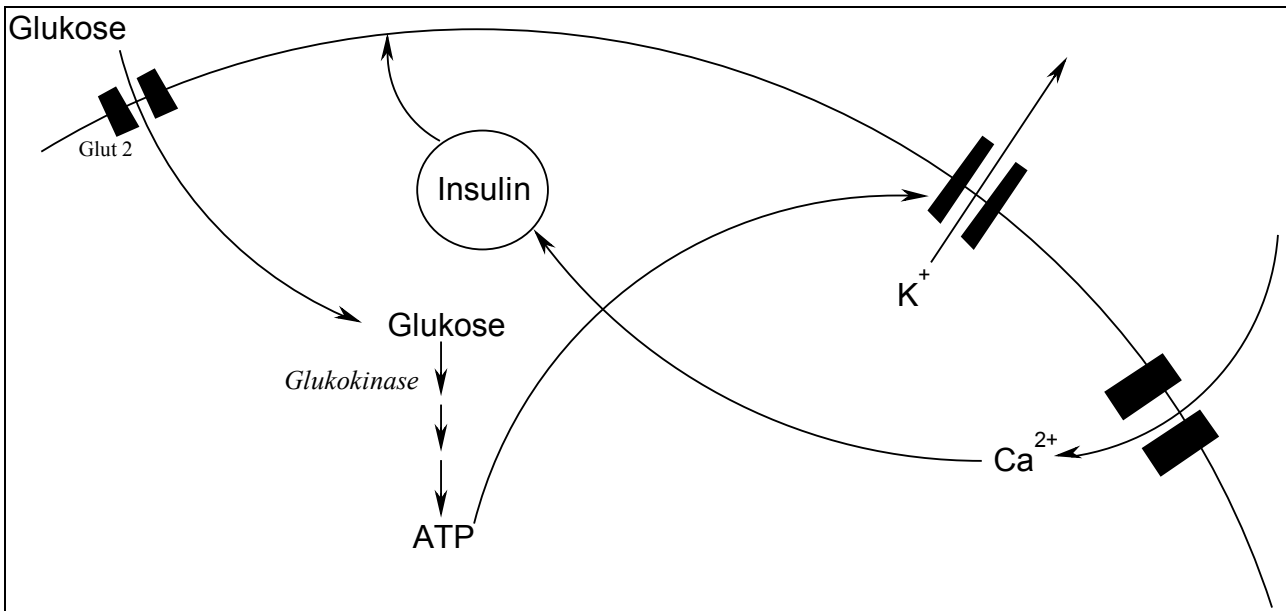
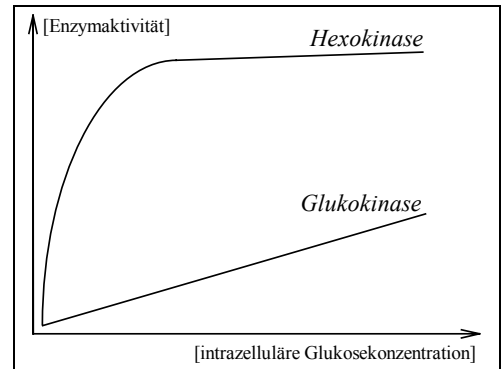


2.3.5. Effekte

- 1. Glukose-Aufnahme ↑ (Muskel- und Fettgewebe)
- 2. Glykogen-Bildung ↑ (Muskel, Leber, Fettgewebe)
 - Glykogensynthase ↑
- 3. Fettsynthese ↑
 - Pyruvat-Dehydrogenase ↑
 - AcCoA-Karboxylase ↑
 - ATP-Citrat-Lyase ↑ (Malonyl-CoA-Synthese ↑)
 - Pentosephosphatweg ↑ (NADPH-Synthese ↑)
 - Lipoprotein-Lipase ↑
- 4. Proteinsynthese ↑
- 5. Glykolyse ↑ (Leber)
 - z. T. langsam über Genexpression, aber auch schnell über die Fruktose-1,6-BisP-ase ↑
 - Phospho-Fructo-Kinase ↑
 - Pyruvatkinase ↑
- 6. Glukoneogenese (↓)
- 7. Fettabbau ↓
 - cAMP ↓
 - hormonsensitive Lipase ↓
- 8. Zellwachstum ↑ (Mechanismus ähnlich dem der Wachstumshormone)

2.3.6. Insulinsekretion

- ↪ Die β -Zellen der Langerhanschen Inseln besitzen einen speziellen Glukosetransporter, den **Glut 2**, der sich durch eine sehr hohe Michaeliskonstante für Glukose auszeichnet.
- ↪ Bei steigender Glukosekonzentration im Blut steigt auch sofort die Glukosekonzentration in der Zelle.
- ↪ Die B-Zellen enthalten eine besondere Form der Hexokinase, die **Glukokinase**, die ihre Aktivität etwa proportional mit der Glukosekonzentration steigert – siehe Graphik rechts (**Konz. \sim Glukokinase-aktivität**).
- ↪ Der damit verbundene, gesteigerte Glukoseabbau führt natürlich auch zu einem Ansteigen des intrazellulären ATP-Spiegels. Ab einer gewissen Konzentration führt das dazu, daß sich **ATP-abhängige K^+ -Kanäle** schließen, was zu einer **Depolarisation** der Zelle führt.
- ↪ Durch die Depolarisation werden spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle zum Öffnen veranlaßt.
- ↪ Der Kalziumeinstrom bewirkt schließlich, daß die Vesikel mit Insulin zur Zellmembran transportiert werden und mit dieser verschmelzen. Insulin wird in die Blutbahn freigesetzt.



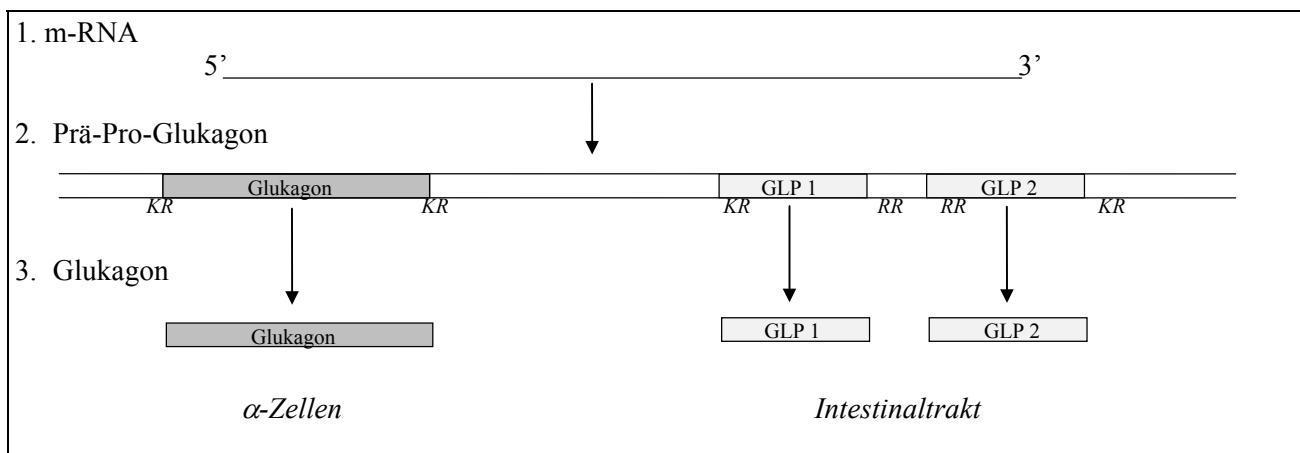
2.4. Glukagon

2.4.1. Allgemeines

📖 Glukagon ist das *Hormon der Postresorptionsphase*, das im Organismus die Stoffaufnahme und -speicherung reduziert. Es ist daher einer der Antagonisten des Insulin.

2.4.2. Biosynthese

- ↪ Glukagon wird in den *α-Zellen des endokrinen Pankreas*, im *Intestinaltrakt* und im *ZNS* (Funktion unbekannt) sezerniert.
- ↪ Die Synthese ist je nach sezernierendem Zelltyp erheblich verschieden:
 - Aus dem Transkript des Glukagongenes wird *Prä-Pro-Glukagon* synthetisiert.
 - *α-Zellen*: Hier wird das *Glukagon* aus dem primären Transkript herausgeschnitten und der Rest abgebaut.
 - *Intestinaltrakt*: Hier wird nicht das Glukagon, sondern zwei andere Abschnitte des Prä-Pro-Insulins, die sog. *Glukagon-Lite-Peptids (GLP1 + GLP2)*, herausgeschnitten und der Rest (also auch das Glukagon) abgebaut.



2.4.3. Rezeptoren

- ↪ Glukagonrezeptoren sind fast nur auf der *Leber* vorhanden, da das Hormon v. a. deren Funktionen steuert.
- ↪ Allgemein läßt sich sagen, daß es weniger Glukagon- als Insulin- oder Adrenalinrezeptoren gibt.

2.4.4. Signaltransduktion

- ↪ Die Signaltransduktion erfolgt über ein G-Protein und *cAMP* als second messenger, wie es bereits ausführlich bei den Katecholaminen besprochen wurde.

2.4.5. Biologische Wirkung

↪ Die Wirkung läßt sich grob damit beschreiben, daß **Glukagon** dafür sorgt, daß in Zeiten, in denen nicht genug Glukose über die Nahrung ins Blut gelangt, trotzdem immer ein ausreichend hoher Blutzuckerspiegel gewährleistet ist.

- 1. Glykogenabbau ↑ (Leber)
 - Glykogen-Phosphorylase ↑
- 2. Glukoneogenese ↑ (Leber)
 - Pyruvat-Karboxylase ↑
 - PEP-Karboxylase ↑
 - Fruktose-1,6-Bisphosphatase ↑

↪ Die **Glukagon-Lite-Peptids** hingegen haben eine ganz andere Wirkung:

- Sie werden bei der **Nahrungsaufnahme** (Glukose als Auslöser) im Intestinaltrakt ausgeschüttet.
- Ihre Wirkung ist, daß sie die β -Zellen des Pankreas zur **Insulinausschüttung** stimulieren.

2.4.6. Einsatzmöglichkeiten in der Diabetes-Therapie

↪ Beim Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) unterscheidet man zwei große Klassen:

- **IDDM (Insulin dependent Diab. mell. oder Typ I)**: Hierbei handelt es sich entweder um eine **Erbkrankheit**, die die Synthese von Insulin unmöglich macht, oder um die Folgen einer **Autoimmunerkrankung**, in deren Verlauf die β -Zellen des Pankreas zerstört wurden. Der Patient ist von der Insulingabe abhängig.
- **NIDDM (Non Insulin dependent Diab. Mell. oder TYP II)**: Hier sind die Patienten - bis auf schwerere Fälle oder für Übergangszeiten - von der Insulingabe unabhängig. Ihr Körper produziert noch Insulin. Man unterscheidet zwei Typen:
 - Typ II A: Es liegt eine verminderte Insulinsekretion vor.
 - Typ II B: Hier liegt ein Insulinresistenz vor.

↪ Typ II A konnte bislang mit **oralen Antidiabetika** (z. B. Tolbutamid, Glibenclamid) therapiert werden:

- Diese schließen den durch den ATP-Spiegel regulierten K^+ -Kanal und regen so die Insulinsekretion an.
- Allerdings wirken diese Medikamente nur etwa 3 Jahre lang gut. Dann gewöhnt sich der Organismus an sie.

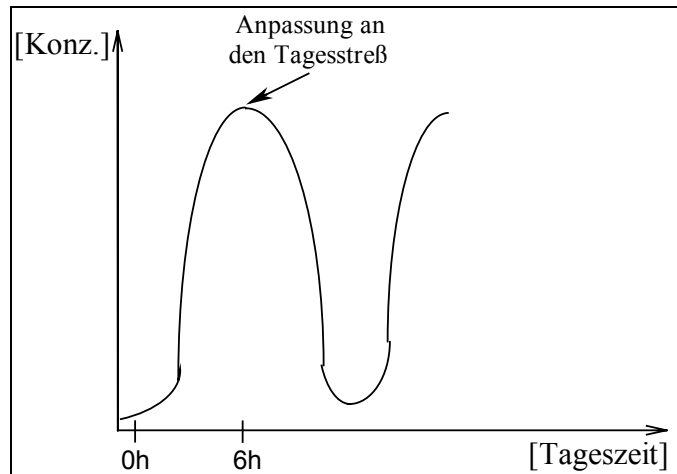
↪ Glukagon-Lite-Peptids (GLP 1, GLP 2, GIP) haben die gleiche Wirkung:

- Sie wirken allerdings nur bei steigender Blutglukose.
- In Form von Medikamenten gezielt eingesetzt, könnten sie die oben genannten Medikamente ablösen.
- Sie hätten v. a. den Vorteil, daß das Problem mit der Gewöhnung des Körpers bei ihnen nicht existieren würde.

2.5. Glukokortikoide

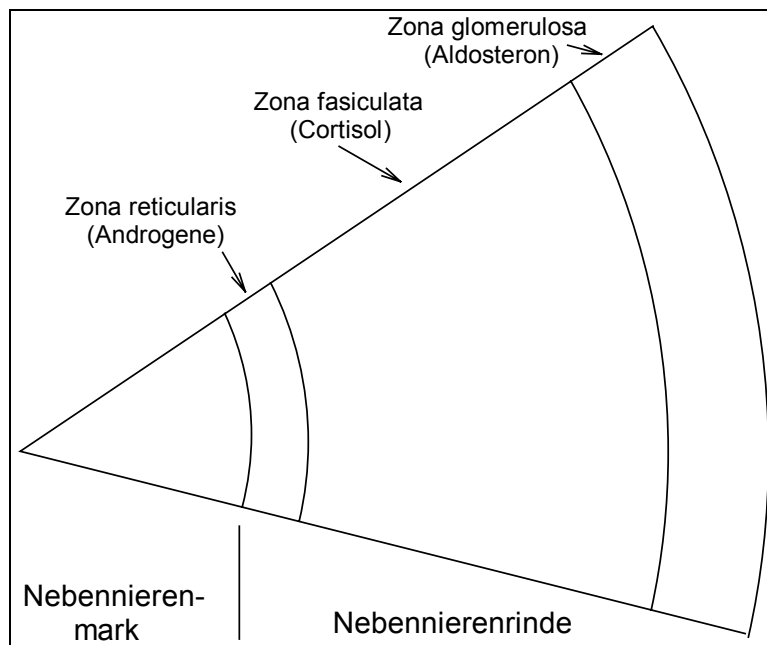
2.5.1. Allgemeines

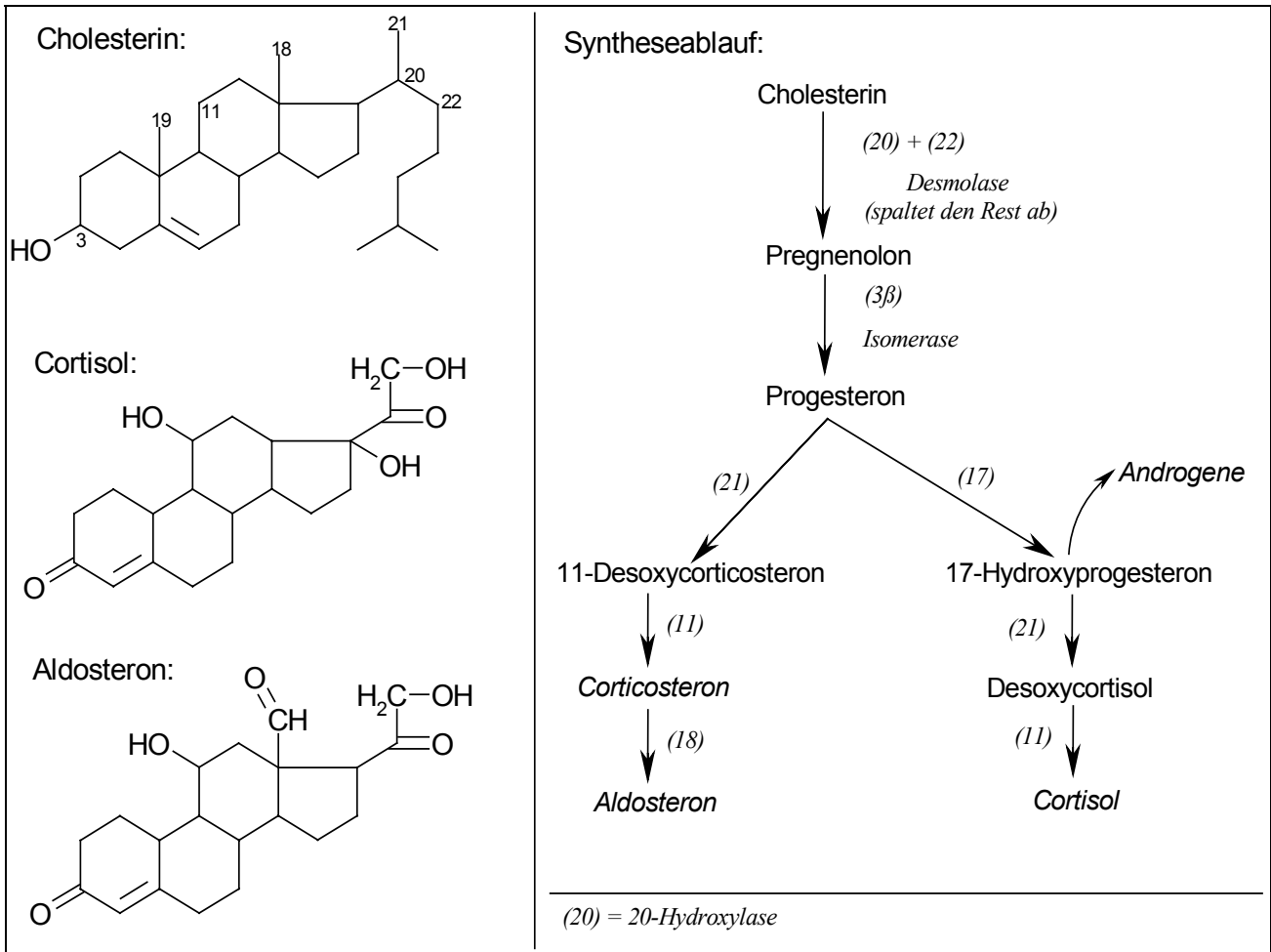
📖 Glukokortikoide sind eine der drei Gruppen von *Steroidhormonen*, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Zu ihr gehören das *Cortisol*, das *Cortison* und das *Corticosteron*. Eine ihrer Funktionen ist es, daß sie die Katecholaminfreisetzung ermöglichen. Ihr Spiegel ist im Verlaufe eines Tages starken Schwankungen unterworfen:



2.5.2. Biosynthese

↪ Glukokortikoide - genauso wie Mineralokortikoide (z. B. Aldosteron) und Androgene (z. B. Testosteron) - werden aus *Cholesterin* in der *Nebennierenrinde* synthetisiert.



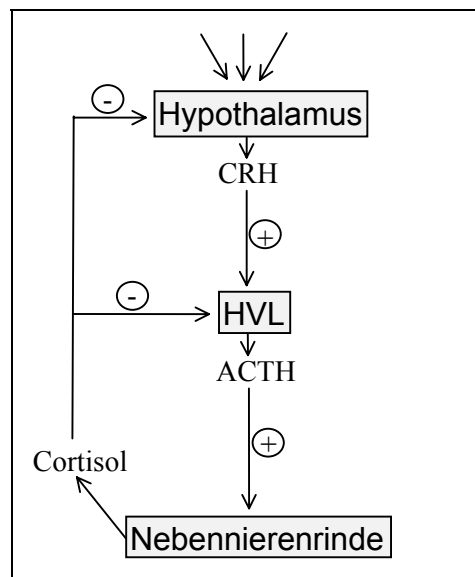


↪ Eine Erbkrankheit ist das **Androgenitale Syndrom**. Hierbei handelt es sich um einen Defekt in der **21-Hydroxylase**, was - wie aus obiger Graphik leicht ersichtlich - zu einem Mangel von Aldosteron und Cortison und gleichzeitig zu einer vermehrten Produktion von Androgenen führt. Die Folgen sind Zwergwuchs (durch vorzeitigen Epiphysenschluß) und eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung.

2.5.3. Regulation

↪ Die Ausschüttung der Glukokortikoide wird zentral über **Hypothalamus** und **Hypophysenvorderlappen (HVL)** gesteuert. Dies geschieht mit Hilfe der Steuerhormone **CRH** (Corticotropin Releasing Hormone) und **ACTH** (Adrenocorticotropes Hormon).

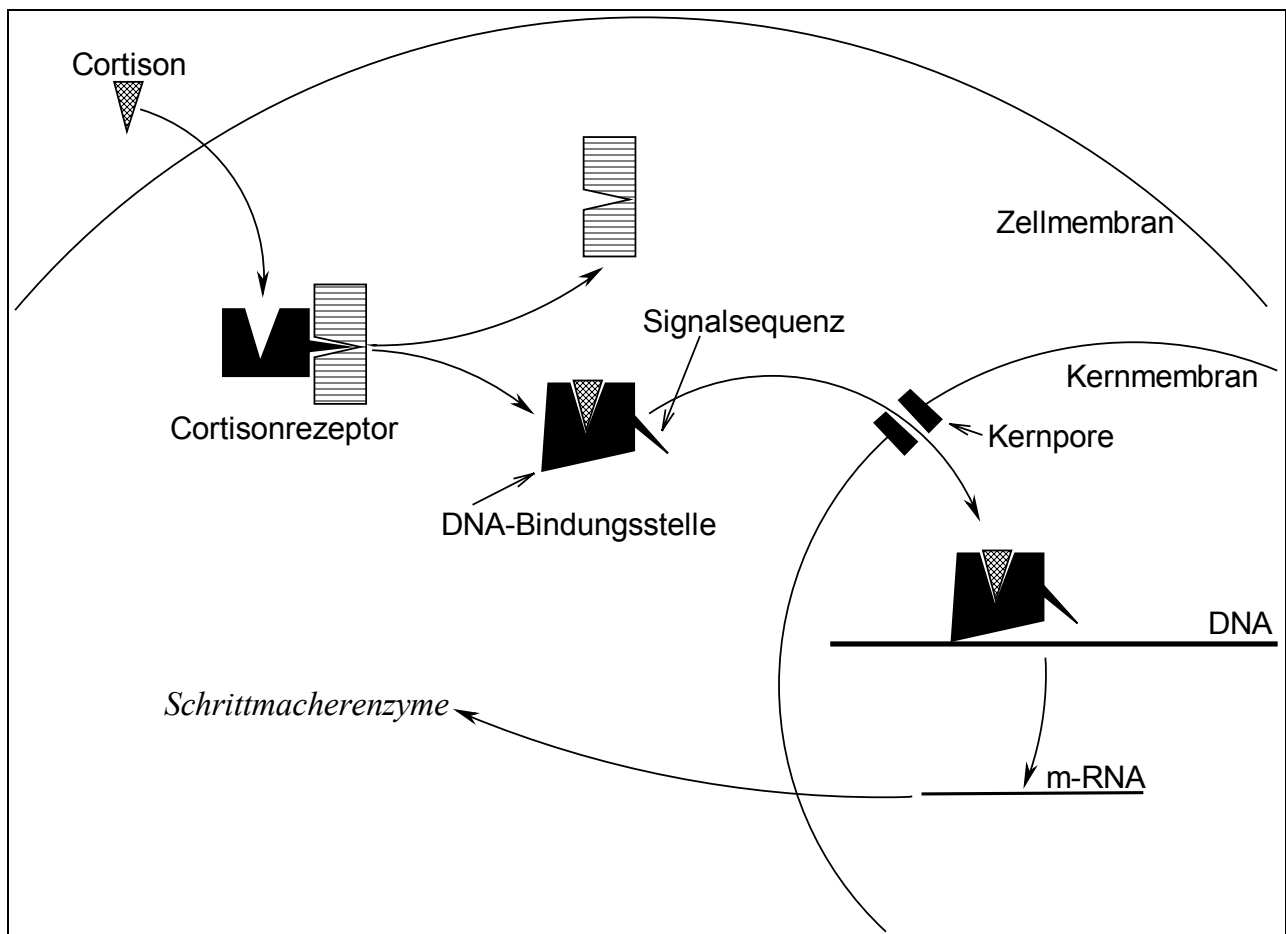
↪ Dies soll nun am Beispiel des Cortisols dargestellt werden:



- ↪ Beim Androgenitalen Syndrom fehlt die **negative Rückkopplung** durch das Cortisol. Daher wird die Nebenniere fortlaufend zur Synthese angeregt, was wegen des Enzymdefektes allerdings nur zu einem noch höheren Androgenspiegel führt.
- ↪ Der Androgenspiegel hat auf diesen Regelkreis keinen Einfluß, da er durch das **Renin-Angiotensin-System** reguliert wird.

2.5.4. Rezeptor und Signalübertragung

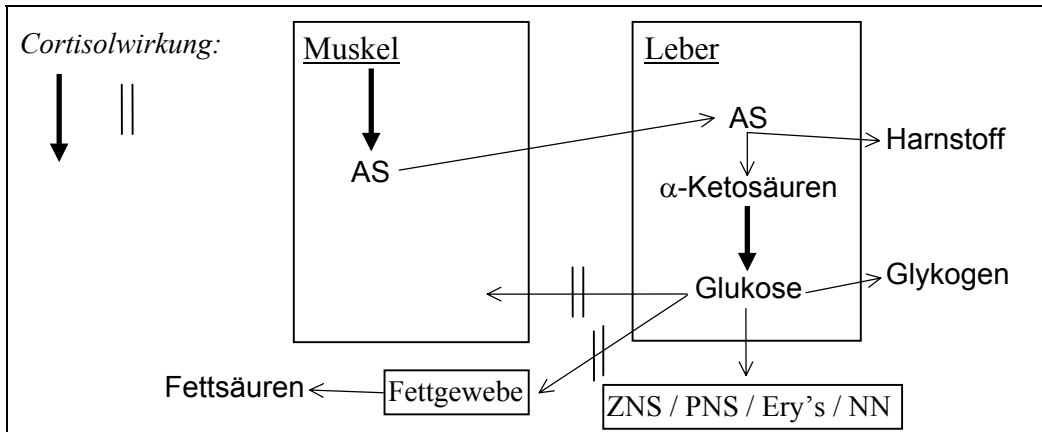
- ↪ Die Rezeptoren für Glukokortikoide sind nicht in der Zellmembran verankert, sondern schwimmen frei im Zytoplasma. Der Weg der Signalübertragung soll nun am Beispiel des Cortisons beschrieben werden:
 - Das freigesetzte Cortison gelangt zur Plasmamembran der Zielzelle und kann diese ohne Probleme passieren (wie das im einzelnen abläuft, ist noch unklar).
 - Im Zytoplasma bindet das Cortison nun an den **Cortisonrezeptor**, der dadurch eine Konformationsänderung erfährt.
 - Dadurch wird am Rezeptor ein Protein abgespalten, das bislang eine **Signalsequenz (= Kernlokalisationssequenz)** verdeckt hatte.
 - Mit Hilfe dieser Signalsequenz gelangt der Hormon-Rezeptor-Komplex in den Zellkern, wo er sich als **starker Promotor** an die DNA anlagert.
 - Die dadurch vermehrt transkribierte m-RNA codiert v. a. für Schrittmacherenzyme, was zu einer Beeinflussung des intrazellulären Stoffwechsels führt.



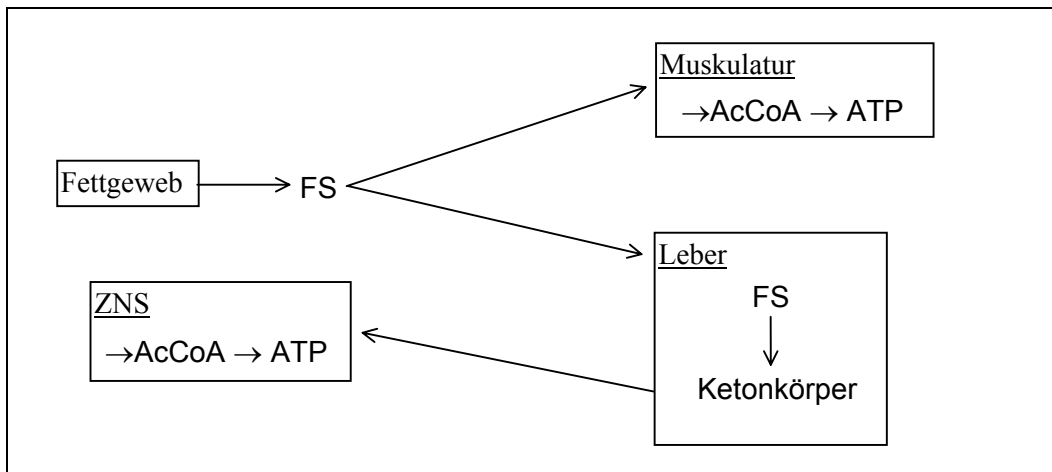
2.5.5. Wirkmechanismen

2.5.5.1. Botenstoff des Hungers (= Glukosemangel)

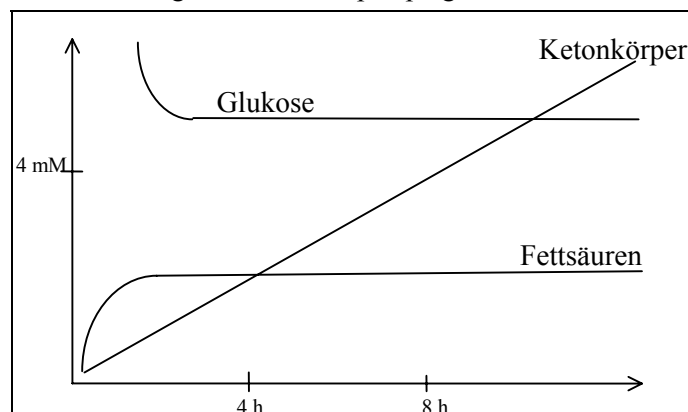
- Bei längerem Glukosemangel wird Cortisol (Wirkung als Langzeithormon) ausgeschüttet.
- Es induziert einerseits die Bildung von Schrittmacherenzymen der **Glukoneogenese** und der **Proteolyse** (Proteasen). Dies **steigert** den **Blutzuckerspiegel**. Außerdem hemmt es die Zufuhr von Glukose zum Muskel- und Fettgewebe, damit diese v. a. den Zellen des ZNS und PNS, den Erythrozyten und den Zellen der Nebennieren als Nahrung dient.



- Andererseits sorgt das Hormon dafür, daß die Gewebe, die nicht unbedingt auf Glukose angewiesen sind, andere Substanzen - z. B. aus dem Fettabbau - verbrennen. So verwertet nun der Muskel v. a. AcCoA und das Gehirn Ketonkörper (Fettsäuren können nicht durch die Bluthirnschranke). Dies führt zu weiterer **Glukoseeinsparung**.



- Da es sich - wie oben schon erwähnt - um ein Langzeithormon handelt, dessen Wirkmechanismen über Genexpression laufen, steigt der Ketonkörperspiegel erst nach Stunden langsam an.

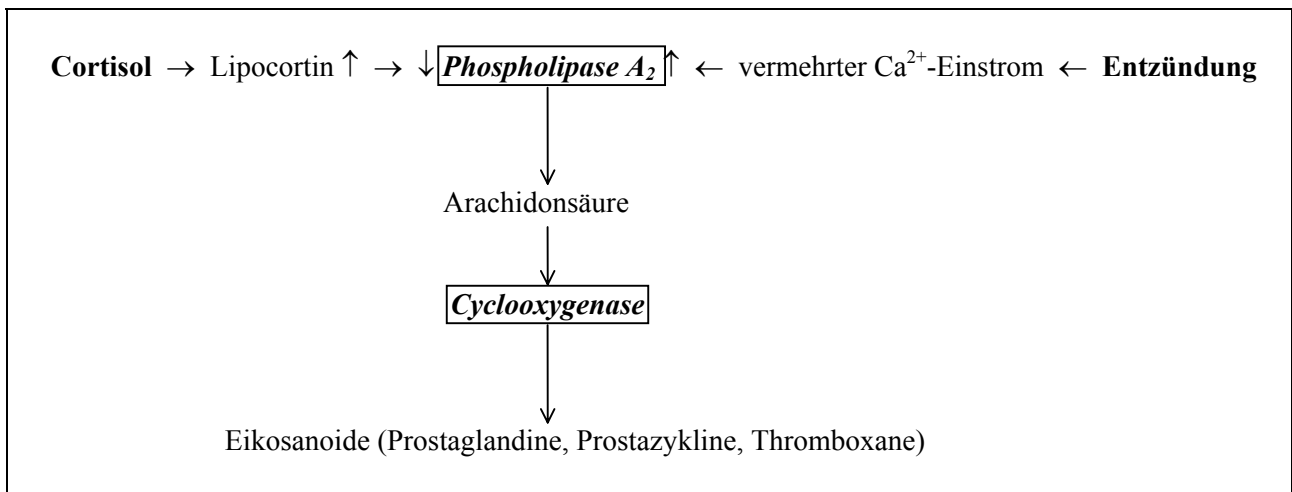


2.5.5.2. Immunsuppressive Wirkung

- Cortison hemmt die Synthese von **Interleukinen** und anderer bei Immunreaktionen freigesetzter Stoffe (z. B. in den T-Lymphozyten).
- Interleukine sind für die Zellkommunikation bei Immunreaktionen extrem wichtig. Ohne sie kommt u. U. keine oder zumindest nur eine abgeschwächte Immunreaktion zustande.
- Cortison erreicht dies, indem es für eine massive Synthese von **I κ B** sorgt, welches ein **NF κ B**-bindendes Protein darstellt. Es bindet dazu - wie oben bereits dargestellt - als Enzym-Rezeptor-Komplex an die DNA.
- NF κ B ist ein **induzierbarer Transkriptionsfaktor**, der normalerweise gebunden in der Zelle vorliegt, in Stresssituationen freigesetzt wird und zur Expression zahlreicher Gene führt, die für Stoffe der Abwehr codieren.

2.5.5.3. Antiphlogistische Wirkung

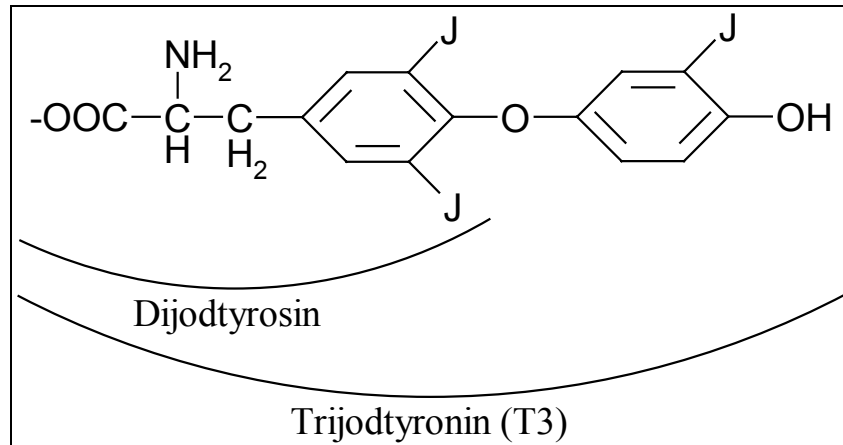
- Cortisol besitzt außerdem eine entzündungshemmende - **antiphlogistische** - Wirkung.
- Diese erreicht es, indem es eine vermehrte Synthese von **Lipocortin** induziert, welches die **Phospholipase A₂** hemmt.
- Bei Entzündungsreaktionen kommt es nämlich zu einem vermehrten Ca²⁺-Einstrom in die Zelle, der die **Phospholipase A₂** fördert.
- Die Aufgabe dieses Enzym ist es, **Arachidonsäure** aus Phosphoglyceriden freizusetzen, die für die **Eikosanoidsynthese** durch das Enzym **Cyclooxygenase** benötigt wird.
- Eine Gruppe dieser Eikosanoide sind die **Prostaglandine**, die bei ihrer Freisetzung u. a. zu einer **Vasodilatation** und einer **Erhöhung der Gefäßpermeabilität** führen. Dies erleichtert es Immunzellen wie z. B. Makrophagen, ins Gewebe zu gelangen, wo sie u. U. Entzündungsreaktionen auslösen können.
- **Acetylsalicylsäure** (Aspirin) hat eine ähnliche Wirkung, indem es die Cyclooxygenase durch Anbindung einer Acetylgruppe inaktiviert.



2.6. Schilddrüsenhormone

2.6.1. Allgemeines

- ☞ Die Schilddrüsenhormone *Tri- und Tetrajodthyronin* (T_3 und T_4) regulieren den *Grundumsatz* des Organismus. Dies ist v. a. in der Entwicklung von großer Bedeutung. Wenn es in dieser Zeit zu einem T_3 -Mangel kommt, kann dies schwere Folgen haben (*Kretinismus*).
- ☞ Die Wirkung der Hormone läßt sich im allgemeinen als katabol (Stoffabbau) bezeichnen (Ausnahme Protein: hier anabol).

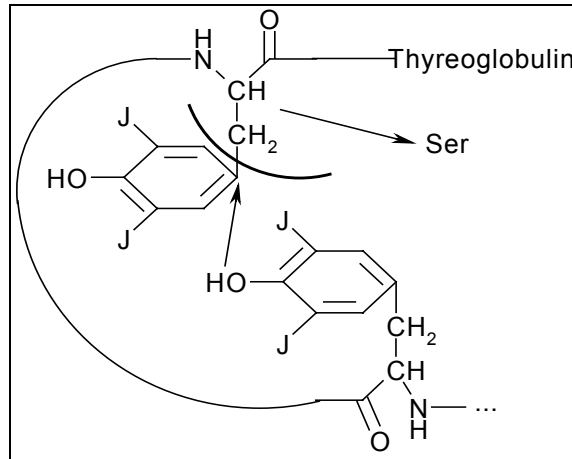


- ☞ Untersuchungen haben gezeigt, daß für die Funktion des Hormons v. a. die Ringe wichtig sind. Das Austauschen der linken oder rechten Gruppe oder der J's ändert nicht viel an der Hormonwirkung.

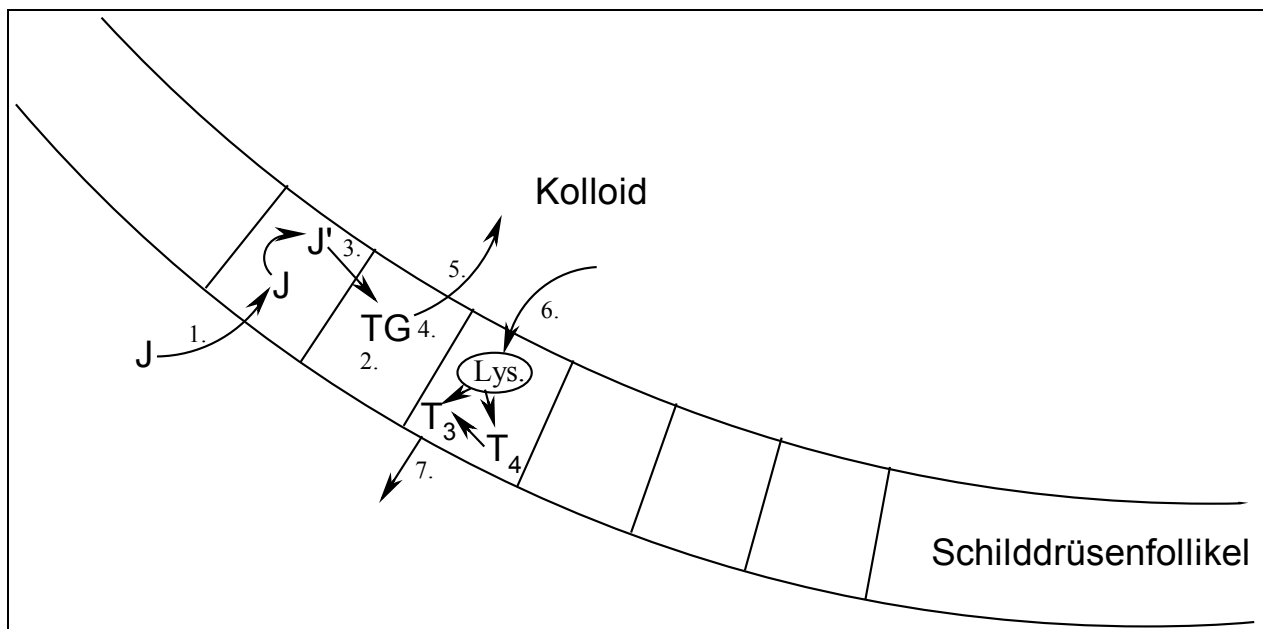
2.6.2. Synthese

- ☞ Für die Synthese sind **150 - 300 µg Jod pro Tag** notwendig. Bei einer längerfristigen Unterversorgung (20 - 50 µg Jod pro Tag) bildet sich ein Kropf (übermäßiges Schilddrüsenwachstum).
- ☞ Um das wenige Jod aus der Nahrung so gut wie möglich zu nutzen, hat der Körper einen aufwendigen Prozeß entwickelt, der das Jod zur Speicherung in **Schilddrüsenfollikel** befördert. Dort wird es bis zur weiteren Verwertung an Proteinen gebunden als sog. **Kolloid** gespeichert.
- ☞ In den Zellen läuft die T_3 - und T_4 -Synthese ab. Sie ist in 8 Einzelschritte gegliedert:
- 1. Transport des Jods aus dem Blut in die Zelle.
 - 2. Gleichzeitig läuft die Synthese des Proteins **Thyreoglobulin** im Zellinneren ab.
 - 3. Das Enzym **Peroxidase** macht J zu einem **Jodradikal**, welches nun an Thyreoglobulin bindet.

- 4. Die dabei entstehenden Produkte **Monojodtyrosin** und **Dijodtyrosin** werden weiter zu **T₃** und **T₄** aneinandergesetzt.

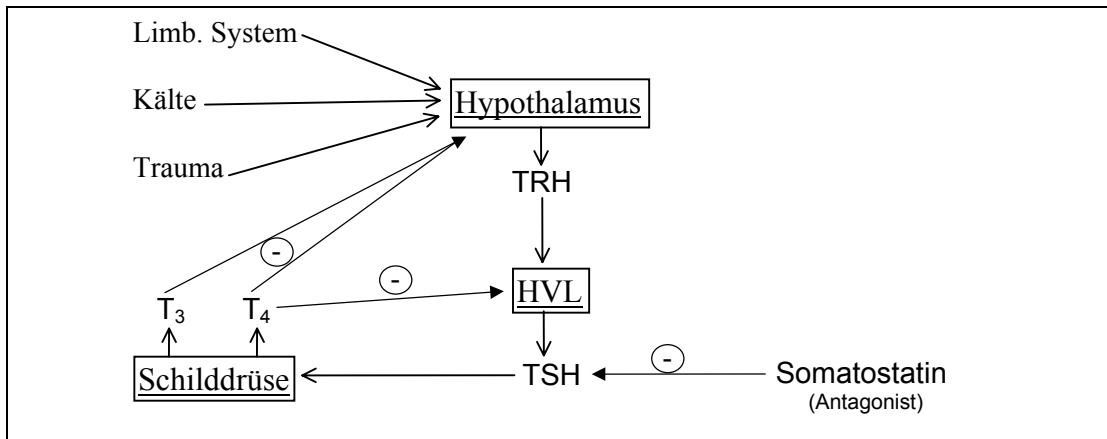


- 5. Die dabei entstehenden Thyreoglobulin-Produkte werden zur Speicherung ins **Kolloid** abgegeben.
- 6. Bei Bedarf wird das Thyreoglobulin wieder in die Epithelzelle aufgenommen, wo es mit **Lysosomen** fusioniert.
- 7. Dort erfolgt die **Proteolyse** des Thyreoglobulins und die weitere Modifikation, bis T₃ und T₄ freigesetzt werden können. T₄ ist kein Hormon, sondern ein **Prohormon**, daß noch zu T₃ umgebaut wird.
- 8. Nach dem Abbau von T₃ werden die Abbauprodukte Monojodtyrosin und Dijodtyrosin wieder aus dem Blut zur weiteren Verwertung in die Epithelzellen aufgenommen.



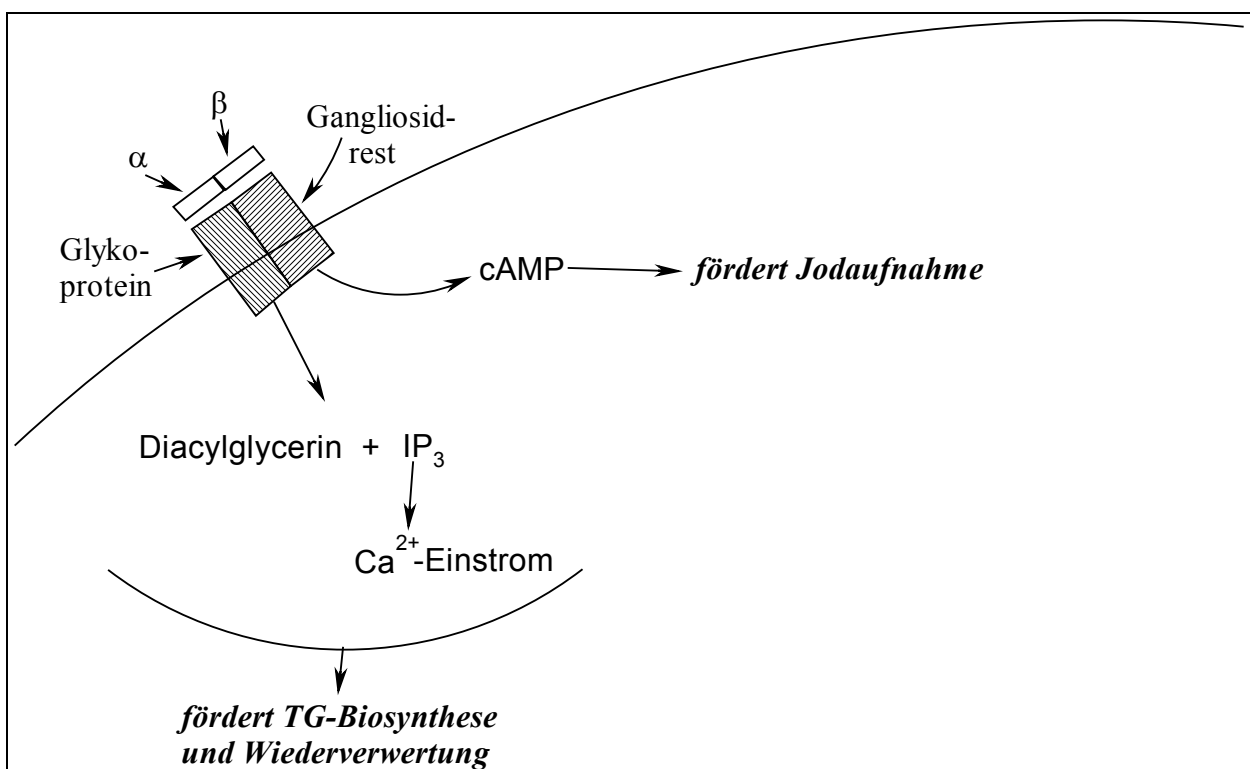
2.6.3. Sekretion

- ↪ Die Sekretion wird über **Hypothalamus** (**TRH = TSH-Releasing-Hormon**) und **Hypophysenvorderlappen** (**TSH = thyroideastimulierendes Hormon**) reguliert. Viele äußere (Kälte, Verletzungen) und innere (Gefühle → Limbisches System) Faktoren haben dabei einen Einfluß.



- ↪ TRH ist das kürzeste bekannte Hormon: $\text{H}_2\text{N} - \text{Pyro-Glu} - \text{His} - \text{Pro} - \text{NH}_2$

- ↪ TSH besteht aus einer α - und einer β -Untereinheit. Bei der Bindung an seinen Rezeptor werden gleich mehrere second messenger produziert (DAG, IP_3 , cAMP):



- ↪ **Autoimmunerkrankungen:**

- **Hashimoto-Syndrom:** Autoantikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase (→Hypothyreose)
- **Morbus Basedow:** Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor. Dies führt aber nicht zu dessen Inaktivierung, sondern dazu, daß dieser ständig stimuliert wird! (→ Hyperthyreose)

2.6.4. Wirkungen

↪ Der Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonen ist relativ einfach. Sie beeinflussen direkt die Genexpression, indem sie an Enhancer oder Supressoren binden.

↪ Die Wirkungen im einzelnen:

- 1. Grundumsatz ↑
 - Körperwärme ↑ (durch Induktion oxidativer mitochondrialer und peroximaler Enzyme)
 - O₂-Verbrauch ↑
- 2. Kohlenhydrat-Metabolismus
 - Leberglykogen-Abbau ↑
 - intestinale Glukoseresorption ↑
- 3. Lipid-Metabolismus
 - hormonsensitive Lipase ↑ (→ Fettsäurenfreisetzung)
- 4. Protein-Metabolismus
 - Proteinsynthese ↑ (durch Freisetzung von Somatotropin)
- 5. Lysosomale Enzyme
 - Hyaluronidase ↑
 - Cholesterinesterase ↑
 - Kathepsin ↑
- 6. Zellwachstum ↑
- 7. Anzahl der β-Rezeptoren ↑ (→ z. B. Schlagkraft des Herzens steigt)

3. Calcium- und Phosphatstoffwechsel

3.1. Allgemeines

☞ Calcium und Phosphat finden im Organismus vielerorts Verwendung. Daher ist eine ausreichende Zufuhr mit der Nahrung (~ **700 mg Calcium pro Tag**) und die Möglichkeit einer exakten Regulation der Verteilung für die Aufrechterhaltung zahlreicher Prozesse von entscheidender Bedeutung.

⇒ Calcium wird im Stoffwechsel an vielen Stellen benötigt:

- ☞ Knochenmineralisierung
- ☞ Hormonelle Regulation
- ☞ Erregbarkeit von Membranen
- ☞ Blutgerinnung
- ☞ Funktion der Muskulatur

⇒ Die Verteilung des Calciums im Körper:

☞ Skelett: ~ 1 kg (= 99 %) in Form von **Hydroxylapatit**: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6^{2+} * 2 \text{OH}^-$

☞ Plasma: ! insg. ~ 1 g oder als Konzentration: 2,5 mM (= 10 mg/dl)

! davon liegen aber nur 47 % ungebunden als freie Ionen vor

☞ Intrazellularraum: ~ 10^{-7} M als freie Ionen

☞ Der größte Teil des restlichen Calciums ist an Proteine gebunden oder befindet sich in bestimmten Zellkompartimenten (Mitochondrien, sarkoplasmatisches Reticulum des Muskels).

⇒ Die Verteilung des Phosphats im Körper:

☞ Skelett: ~ 85 %

☞ Muskel: ~ 6 %

☞ übriges Gewebe: ~ 9 %

3.2. Hormonelle Regulation

📖 Der wichtigste körpereigene Botenstoff, der zu einem Ansteigen des Ca^{2+} -Spiegels im Serum führt, ist das Parathormon. Sein Antagonist ist das Calcitonin.

3.2.1. Parathormon (= Parathyrin)

3.2.1.1. Biosynthese und Regulation der Freisetzung

⇒ Parathyrin wird in der Nebenschilddrüse gebildet. Der Ablauf im einzelnen:

- ↪ Das Parathormon ist ein **Peptid**, daß am Ribosom synthetisiert wird.
- ↪ Das Primärtranskript besteht aus etwa 115 AS (= **Prä-Pro-Hormon**)
- ↪ Wie beim Insulin dient die Prä-Sequenz auch hier wieder als Signalpeptid, das zur Einfädung in das raue endoplasmatische Reticulum (= RER) führt, in das hinein nun weiter synthetisiert wird.
- ↪ Im RER wird die Prä-Sequenz abgespalten. Es entsteht das **Pro-Hormon** mit 90 AS.
- ↪ Das Pro-Hormon wird nun in den Golgi-Apparat befördert. Dort wird das fertige, aktive Hormon (mit 84 AS) durch Abspaltung der Pro-Sequenz gebildet.

⇒ Parathormon wird auf zwei Arten freigesetzt:

- ↪ Etwa 10 bis 20 % werden **unmittelbar nach dem Syntheseende** aus dem Golgi-Apparat freigesetzt.
- ↪ Die restlichen 80 bis 90 % werden in **Speichervesikel** verpackt. Die Freisetzung erfolgt bei einem **Absinken der Calciumkonzentration** im Plasma. Die Ausschüttung läuft über einen **IP_3 -Mechanismus** (= Inositoltriphosphat), wie er z. B. bei den Katecholaminen bereits beschrieben wurde.

3.2.1.2. Wirkungen

📖 Die Halbwertszeit des Parathormons beträgt nur etwa 30 min, was bedeutet, daß das Hormon nur eine relativ kurze Wirkzeit hat. Seine Wirkung läßt sich allgemein damit beschreiben, daß es den **Calciumspiegel im Blut hebt** und den **Phosphat Spiegel senkt**. Die Zielorgane/-strukturen des Hormons sind die Nieren und die Skelettknochen.

⇒ Wirkungen am Skelett:

- ↪ **Schnelle Wirkung (innerhalb von Minuten)**: Bestimmte Knochenzellen, die sog. **Osteozyten**, beginnen damit, das im Extrazellularraum des Knochens befindliche Calcium ins Plasma zu befördern.
- ↪ **Langsame Wirkung (ab 1 Stunde, Maximum erst nach Tagen)**: Parathormon bindet an die **Osteoblasten**. Diese beginnen nun bestimmte Zytokine (v. a. Interleukin 1) auszuschütten, die die knochenabbauenden Zellen, die **Osteoklasten**, aktivieren (dauert etwa 1 Stunde) und deren Vermehrung fördern (dauert einige Tage). Diese Zellen beginnen nun mit dem Abbau von Knochengrundsubstanz, was u. a. zu einer vermehrten Calciumfreisetzung führt. Dieser Vorgang wird auch als Demineralisierung des Skeletts bezeichnet.

⇒ Wirkungen auf die Niere:

- ↪ Die **Calciumrückresorption** wird von 90 % auf 98 % gesteigert.
- ↪ Die **Phosphatrückresorption** hingegen wird gehemmt. Dies ist sehr wichtig, da bei erhöhtem Calcium- und Phosphat Spiegel im Plasma diese Stoffe beginnen, als $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ↓ auszufallen. Dies würde zu Nierensteinen führen.
- ↪ Ein weiterer wichtiger Effekt ist, daß die Hydroxylierung des **25-Hydroxycholecalciferol** zum biologisch aktiven **1,25-Dihydroxycholecalciferol** stimuliert wird. Die Wirkungen dieses Hormons werden weiter unten erläutert.

3.2.2. Calcitonin (= Thyreocalcitonin)

☞ Thyreocalcitonin ist der Antagonist des Parathormons, d. h. es **hemmt die Calciumfreisetzung**. Es hat außerdem noch einen schnelleren Wirkungseintritt (~ 30 min) als sein Gegenspieler, aber dafür eine kürzere Wirkzeit.

3.2.2.1. Biosynthese und Regulation der Freisetzung

- ⇒ Calcitonin wird in den **C-Zellen der Schilddrüse** gebildet.
- ⇒ Das fertige Hormon mit 32 AS wird genauso wie das Parathormon aus einem Prä-Pro-Peptid (136 AS) herausgespalten.
- ⇒ Ein Ansteigen des Plasmaspiegels an freiem Calcium führt zu seiner Freisetzung aus den C-Zellen.

3.2.2.2. Wirkungen

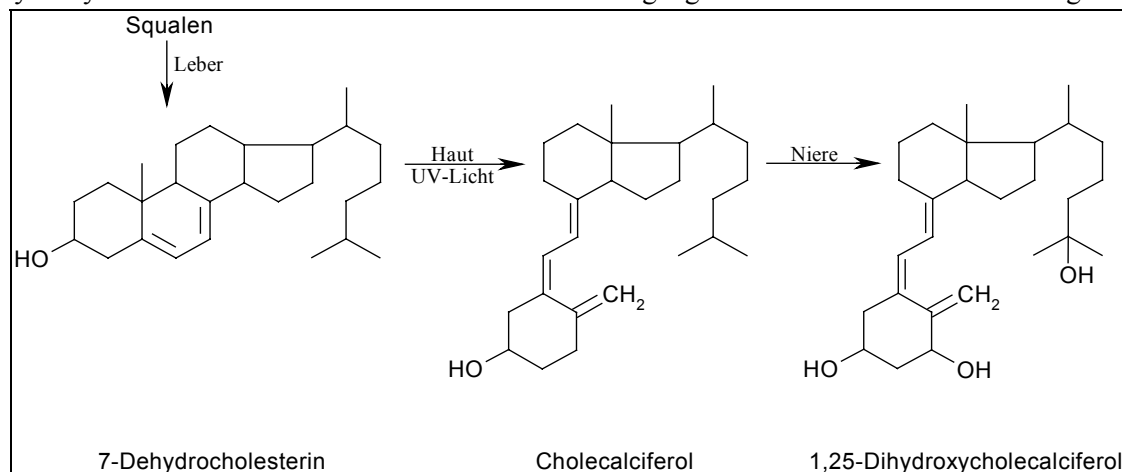
- ⇒ **Knochen**: Hemmt die Osteolyse.
- ⇒ **Magen-Darm-Trakt**: Es verlangsamt die Verdauungsvorgänge und die damit verbundene Calciumresorption aus der Nahrung.
- ⇒ **Niere**: Die Diurese von Calcium und Phosphat wird gesteigert.

3.2.3. Calcitriol (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol)

☞ **Calciferole**, auch **D-Vitamine** genannt, sind in ihrer aktiven Form **Calcitriol** die dritten wichtigen Hormone des Calciumstoffwechsels. Sie wirken einem Abfall des Plasmacalciumspiegels entgegen.

3.2.3.1. Biosynthese

- ⇒ Der Grundstoff für die 1,25-DHCC-Synthese, das **7-Dehydrocholesterol (= Provitamin D₃)**, wird im Organismus entweder mit der Nahrung aufgenommen oder kann aus der Cholesterinvorstufe **Squalen** synthetisiert werden. Daher sind die D-Vitamine keine Vitamine im eigentlichen Sinn (= essentiell), sondern können noch eher den Hormonen zugerechnet werden.
- ⇒ Die Synthese im einzelnen:
 - ☞ Aufnahme des Provitamins D₃ oder Synthese in der Leber aus Squalen.
 - ☞ Dieses wird nun in der Haut abgelagert, wo es durch die Einwirkung von **UV-Licht** in das **Vitamin D₃**, das **Cholecalciferol**, umgewandelt wird.
 - ☞ Vitamin D₃ wiederum wird in der Leber zu **25-Hydroxycholecalciferol** hydroxyliert.
 - ☞ In der Niere wird dieses schließlich durch ein mitochondriales Enzym zu 1,25-DHCC weiter hydroxyliert. Wie oben schon erwähnt wird dieser Vorgang u. a. durch das Parathormon reguliert.



3.2.3.2. Signaltransduktion

- ⇒ Calciferole wirken, ebenso wie andere aus Cholesterin synthetisierte Hormone, indem sie mit ihrem Rezeptor **direkt an die DNA** binden (siehe Steroidhormone – Seite 43ff).
- ⇒ Sie gehen dabei v. a. auf Enhancer-Sequenzen, was zu einer vermehrten Synthese bestimmter Proteine führt.
- ⇒ Beispiele für solche Proteine:
 - ↪ **Calbindine**: Calciumbindendes Protein, das für die Calciumresorption im Darm benötigt wird.
 - ↪ **Osteocalcin**: Osteoblastenprotein, das Calcium binden kann.
 - ↪ weitere Stoffe der Knochenmatrix

3.2.3.3. Wirkungen

- ⇒ *Intestinaltrakt*: Steigerung der Calciumresorption im Darm durch Calbindine
- ⇒ *Knochen*:
 - ↪ Stimulierung der Osteoblasten: Vermehrte Bildung von Knochenmatrix + Mineralisierung
 - ↪ Stimulierung der Osteoklasten: vermehrter Knochenabbau
- ⇒ *Niere*: Steigerung der Calcium- und Phosphatresorption (nur zusammen mit Parathormon)

3.3. Störungen im Calciumhaushalt

3.3.1. Hyperparathyreoidismus

- ⇒ Beim Hyperparathyreoidismus handelt es sich um eine Überfunktion der Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse, die zu einer vermehrten Sekretion von Parathormon führt.
- ⇒ Ursachen sind:
 - ↪ *primäre Form*: Tumor (Adenom) führt zur Hyperplasie
 - ↪ *sekundäre Form*: Hyperplasie infolge einer Hypokalziämie (z. B. durch Vitamin-D-Mangel, Malabsorption, Niereninsuffizienz ...)
- ⇒ Symptome (ausgelöst durch die Hyperkalziämie):
 - ↪ Übelkeit, Bauchschmerz ... (verursacht durch Ulzera in Magen und Duodenum)
 - ↪ Herzrhythmusstörungen (durch Elektrolytverschiebung)
 - ↪ Polyurie (Versuch der Kompensation)
 - ↪ Kalkablagerungen in Lunge, Magen, Cornea

3.3.2. Hypoparathyreoidismus

- ⇒ Eine verminderte oder fehlende Bildung von Parathormon, die entweder durch eine Schädigung der Epithelkörperchen bei einer Strumaresektion oder durch eine Entzündung (z. T. auch Metastasen) oder in seltenen Fällen auch durch eine Autoimmunerkrankung ausgelöst wird.
- ⇒ Symptome (verursacht durch Hypokalziämie und Hyperphosphatämie):
 - ↪ Tetanien: Krämpfe, die durch die erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit ausgelöst werden.
 - ↪ Hypophosphaturie
 - ↪ Verkalkungen in Lunge, Linse ... (→ zuviel Phosphat)

3.3.3. Pseudohypoparathyreoidismus

- ⇒ Ähnlich dem Hypoparathyreoidismus, obwohl ausreichend Parathormon vorhanden ist. Hier liegt eine Resistenz der Endorgane (Knochen, Niere) gegenüber dem Hormon vor, d. h. daß die Hormonrezeptoren entweder inaktiv (z. B. durch einen Defekt) oder gar nicht vorhanden sind.
- ⇒ Die Symptomatik ist dieselbe, bis darauf, daß diese Erkrankung meist schon im Kindesalter vorliegt (angeboren) und daher auch noch zu einem Minderwuchs führen kann.

3.3.4. Vitamin D-Mangel

- ⇒ Dieses Syndrom kann durch Lichtmangel (Synthese), Mangelernährung und andere Störungen im Metabolismus der Leber oder der Niere verursacht sein.
- ⇒ Symptome (ausgelöst durch den Calciferolmangel):
 - ↳ Rachitis: schwere Mineralisierungsstörung im Skelettsystem (→ Deformierung der Knochen)
 - ↳ Osteomalazie: im Erwachsenenalter (→ verschiedenste Skelettbeschwerden)

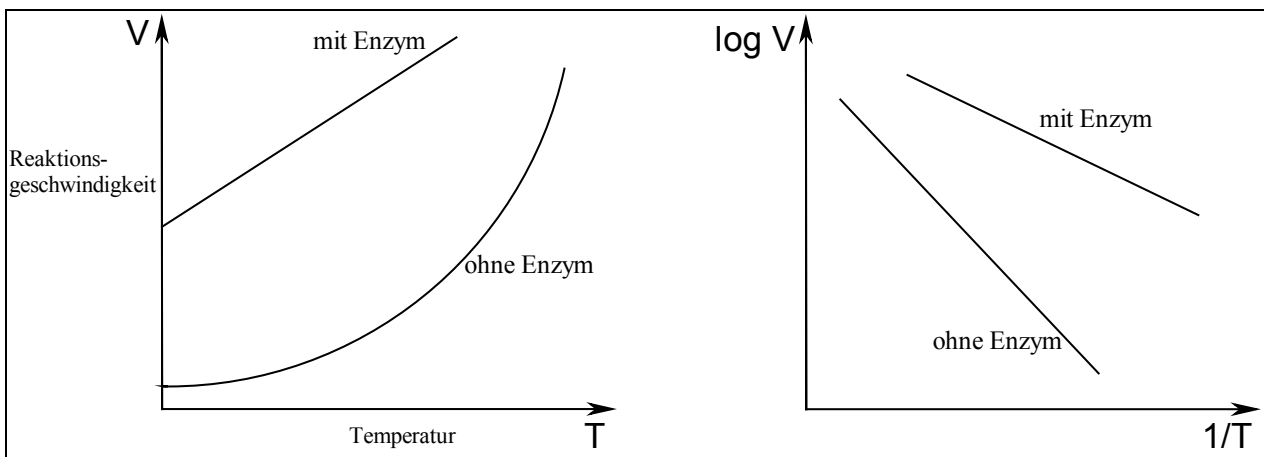
4. Enzymologie

4.1. Allgemeines

📖 Enzyme sind Proteine, die mittels ihrer Fähigkeit, ein Substrat zu binden, eine spezifische katalytische Funktion ausüben können.

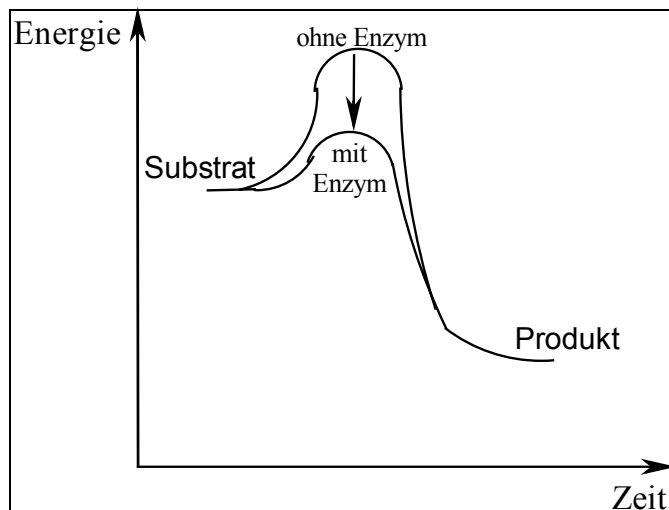
⇒ Eigenschaften von Enzymen:

- ↪ Sie erhöhen die Geschwindigkeit einer bestimmten Reaktion in einem beträchtlichen Maße (meist um Faktoren $> 10^6$).
- ↪ Das Reaktionsgleichgewicht kann durch Enzyme nicht verschoben werden.
- ↪ Sie gehen unverändert aus der Reaktion hervor.
- ↪ Enzyme besitzen ein aktives Zentrum, in das das zu verarbeitende Substrat sich einlagert, und häufig noch andere Bindungsstellen, an die regulatorisch wirksame Stoffe anbinden können.
- ↪ Sie wirken bereits in kleinsten Mengen.
- ↪ Enzyme sind hochspezifisch für die Reaktion, die sie katalysieren.
- ↪ Sie verkleinern die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur:

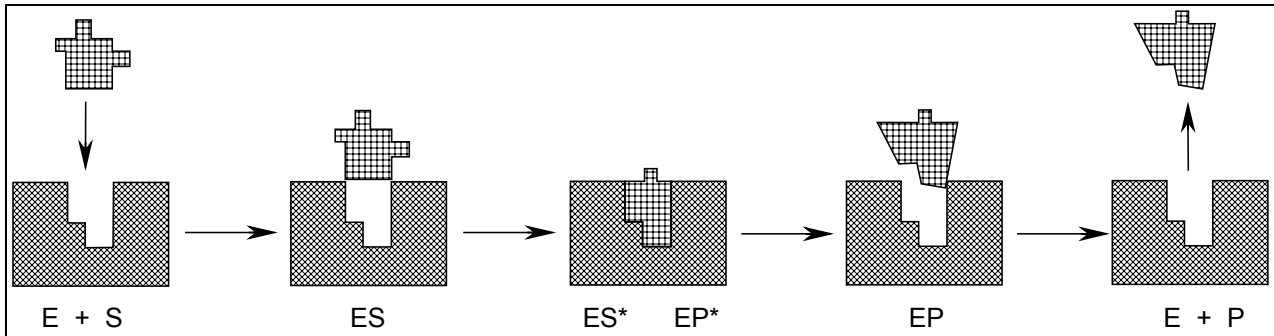
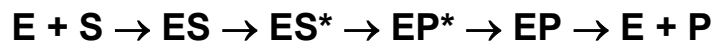


⇒ Wirkungsweise von Enzymen:

- ↪ Enzyme bewirken eine Erniedrigung der **Aktivierungsenergie** bei den durch sie katalysierten Reaktionen:



↪ Dieser Vorgang, bei dem das Enzym das **Substrat** bindet und in das **Produkt** umwandelt, läßt sich in mehrere Einzelreaktionen aufteilen:



↪ Der Ablauf im einzelnen:

- Das Substrat (S) lagert sich über Enzym-Substrat-Wechselwirkungen, wie z. B. Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenbindungen, hydrophobe Wechselwirkungen..., an das Enzym (E) an. Es entsteht der **Enzym-Substrat-Komplex**.
- Das Substrat geht aber nicht direkt in das aktive Zentrum, da dieses eine andere Form als das Substrat hat, sondern lagert sich zuerst außen an dieses an.
- Durch diese Anlagerung ist das Substrat näher am aktiven Zentrum, die Bindungskräfte nehmen zu und das Substrat wird ins aktive Zentrum hineingezogen und dabei diesem angepaßt und deformiert (ES*).
- Durch die Deformation wird das Substrat aktiviert (S*). Es kann sich nun viel leichter in die Form des Produktes umlagern, spalten usw.
- Die Umwandlung in das Produkt bewirkt, daß sich das Molekül nicht mehr im aktiven Zentrum halten kann (P*) und daher aus diesem herausgeht und sich in seine neue Form lagern kann (P).

⇒ Die sechs Hauptklassen der Enzyme:

- ↪ **Oxidoreduktasen** katalysieren Redoxreaktionen, die z. B. bei der Energiegewinnung im Organismus eine wichtige Rolle spielen. Häufig arbeiten sie mit wasserstoffübertragenden Coenzymen (z. B. NADH) zusammen. In diese Klasse gehören die *Dehydrogenasen*. Sie spalten von Stoffen (z. B. Succinat) Wasserstoff ab und übertragen ihn auf Trägermoleküle (z. B. FAD → FADH₂).
- ↪ **Transferasen** übertragen ganze Gruppen von einem Substrat auf ein anderes. Zu ihnen zählen auch die *Kinasen*, die Phosphatgruppen von ATP an ihr Substrat binden.
- ↪ **Hydrolasen** katalysieren die hydrolytische Spaltung von Estern, Peptiden (→ *Peptidasen*), C-C-Bindungen usw., was sie unentbehrlich für den Stoffabbau im Körper, z. B. im Verdauungstrakt, macht.
- ↪ **Lyasen** sind - im Gegensatz zu den Hydrolasen - für nicht-hydrolytische Spaltungen zuständig.
- ↪ **Isomerasen** sind Enzyme, die die Umwandlung verschiedener Isomere einer Substanz ineinander ermöglichen (z. B. cis- in die trans-Form).
- ↪ **Ligasen** katalysieren die energieabhängige Knüpfung von Bindungen. Die dazu benötigte Energie stammt meist von einem ATP.

4.2. Regulation der Enzymaktivität

📖 Ebenso wichtig wie die katalytische Funktion des Enzyms ist auch die Möglichkeit, die Aktivität des Enzyms regulieren zu können, damit nicht zuviel oder zuwenig Produkt gebildet wird. Häufig findet man hier in Stoffwechselwegen eine **Endprodukthemmung**. Darunter versteht man, daß das Produkt regulierend auf das Enzym einwirkt (viel Produkt → Hemmung → Aktivität ↓ / wenig Produkt → weniger Hemmung → Aktivität ↑).

4.2.1. Kinetische Größen

⇒ Um die Eigenschaften eines Enzyms beschreiben zu können, muß man zwei Größen wissen:

↪ **Michaeliskonstante K_M**

- Sie beschreibt die **Affinität** eines Enzyms. Darunter versteht man die „Kontaktfreudigkeit“ des Enzyms oder, anders ausgedrückt, wie hoch die Substratkonzentration sein muß, damit die Hälfte aller Enzyme einer Testlösung an ein Substrat gebunden haben.
- „Kontaktfreudige“ (= sehr stark substratbindende) Enzyme haben daraus folgend eine niedrige K_M , „kontaktarme“ (= schwächer substratbindende) eine höhere K_M .

↪ **Katalytische Kapazität V_{max}**

- Diese beschreibt die schnellstmögliche Geschwindigkeit, mit der ein Enzym ein Substrat umsetzt. Auch sie ist von Enzym zu Enzym verschieden.
- Um zu erfahren, wieviele Substrate von einem Enzym pro Minute umgewandelt werden, muß man die **Wechselzahl** des Enzyms berechnen: $WZ = V_{max} / [E]$ (= Enzymkonzentration).

⇒ Um beide Größen anschaulich darzustellen, stehen zwei verschiedene Diagrammtypen zur Verfügung:

↪ **Michaelis-Menten-Funktion:**

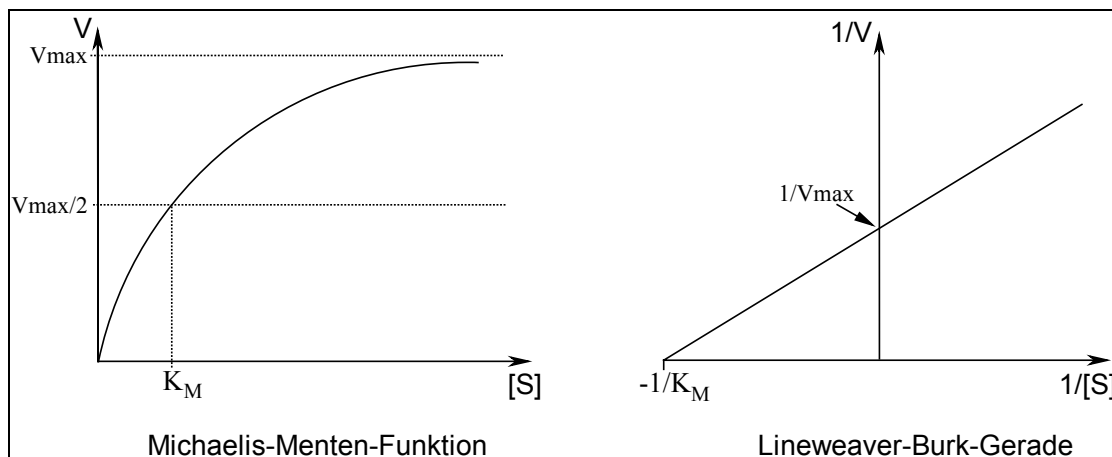
- Hier bilden die Substratkonzentration $[S]$ und die katalytische Kapazität V_{max} die Achsen.

- Die Punkte der Gerade werden nach folgender Formel berechnet:
$$v = \frac{V_{max} * [S]}{K_M + [S]}$$

↪ **Lineweaver-Burk-Gerade:**

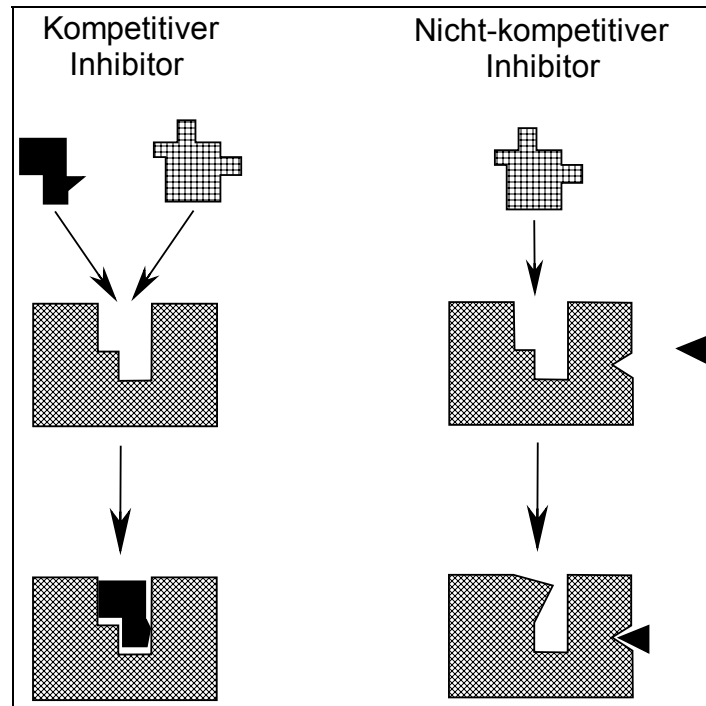
- Hierbei handelt es sich um eine einfache Umformung der Michaelis-Menten-Funktion. Dabei entsteht eine Gerade.

- Die Punkte der Gerade werden nach folgender Formel berechnet:
$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{max}} * \left(\frac{1}{[S]} \right) + \frac{1}{V_{max}}$$



4.2.2. Enzymhemmung

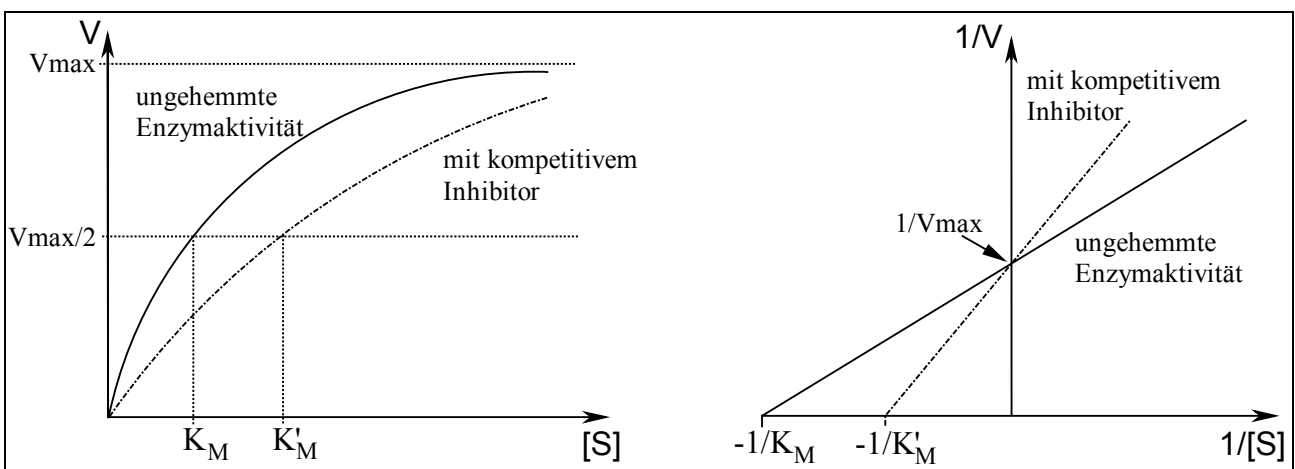
Man unterscheidet hier die kompetitive und die nicht-kompetitive Hemmung (Inhibitor jeweils schwarz dargestellt).



4.2.2.1. Hemmung

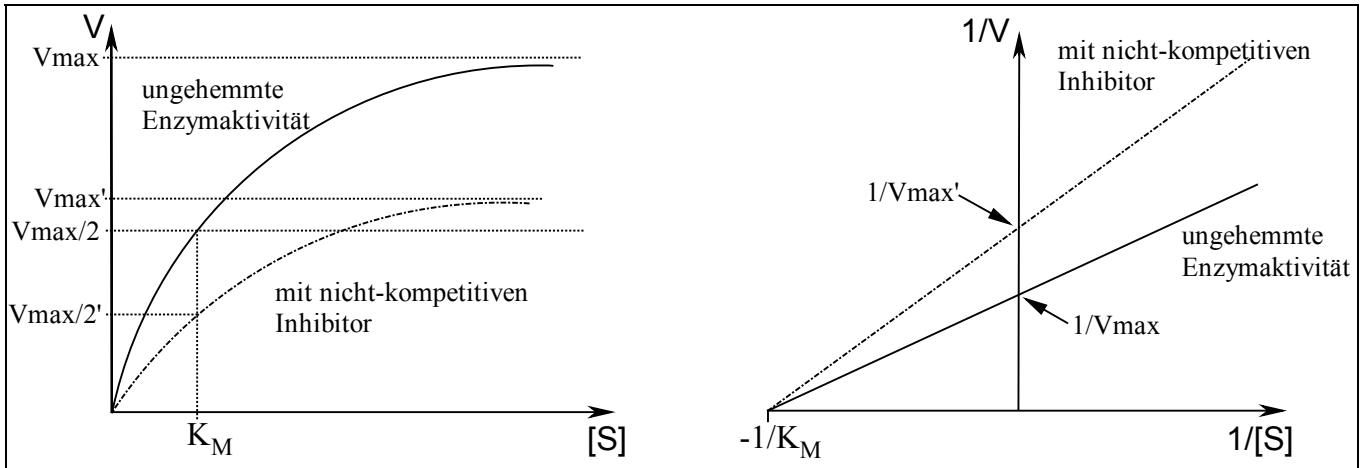
Kompetitive

- ⇒ Bei der kompetitiven Hemmung lagert sich ein Hemmstoff, der dem Substrat sehr ähnlich ist, aber vom Enzym nicht umgesetzt werden kann, in das aktive Zentrum des Enzyms ein. Dadurch ist dieses Enzym für das Substrat blockiert.
- ⇒ Da aber der Inhibitor nicht fest bindet und daher mit dem Substrat um die aktiven Zentren konkurriert, kann durch eine viel höhere Substratkonzentration die Wirkung des Inhibitors aufgehoben werden (= die Wahrscheinlichkeit, daß ein Inhibitor in ein aktives Zentrum gelangt, wird sehr klein).
- ⇒ Daher bleibt V_{\max} trotz des Hemmstoffs gleich, K_M wird allerdings größer.



4.2.2.2. Nicht-kompetitive Hemmung

- ⇒ Hier bindet der Hemmstoff irgendwo an das Enzym und führt dazu, daß die Reaktion nicht mehr wie vorher ablaufen kann.
- ⇒ Je nach Menge des Inhibitors wird in der Lösung daher die Enzymaktivität gehemmt. Die Affinität (K_M) bleibt dabei gleich. V_{max} wird allerdings niedriger.



4.2.3. Regulation im Stoffwechsel

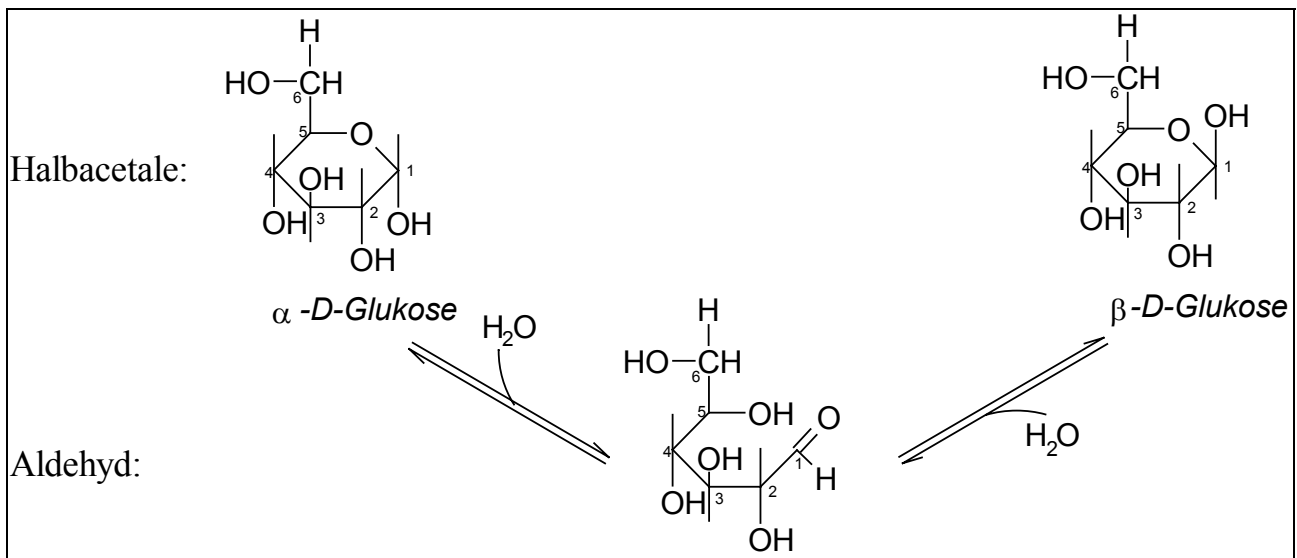
- ⇒ In unserem Stoffwechsel werden Enzyme nicht nur gehemmt, sondern auch aktiviert. Dies geschieht mittels sog. Modulatoren.
- ⇒ Diese binden an das Enzym und führen dadurch zu ein Konformationsänderung in der AS-Struktur.
- ⇒ Man unterscheidet zwei verschiedene Folgen:
 - ↪ **K-Typ** (Aktivierung/Hemmung):
 - Die Affinität des Enzyms zum Substrat wird geändert.
 - Dies kann z. B. durch eine Umlagerung von AS im Bereich des aktiven Zentrums erfolgen.
 - ↪ **V-Typ** (Aktivierung/Hemmung):
 - Hierbei ändert sich die katalytische Kapazität V_{max} .

5. Glykogen

☞ Der wohl wichtigste Kurzzeitspeicher für Substanzen (hier Glukose), die in der Zelle zur Energiegewinnung benötigt werden, ist das Glykogen. Es kommt v. a. in der Leber (für den ganzen Organismus) und im Muskel (nur zur Eigenversorgung) vor. Bei vollem Glykogenspeicher kann der Körper damit 12 - 18 Stunden versorgt werden.

5.1. Struktur

⇒ Zur Wiederholung seien hier kurz die Strukturformeln von α - und β -D-Glukose und ihr Übergang ineinander (= *Mutarotation*) aufgeführt:



⇒ Da man Glukose im Körper nicht in größeren Mengen an einem Ort speichern kann, da sie ja osmotisch aktiv ist (würde Wasser anziehen), muß sie zu riesigen Makromolekülen verknüpft werden, um diesen Effekt zu vermeiden.

⇒ Diese kugelförmigen Riesenmoleküle mit einem Molekulargewicht von bis zu 10^7 (→ sichtbar!) werden als Glykogen bezeichnet.

⇒ Glykogenformen:

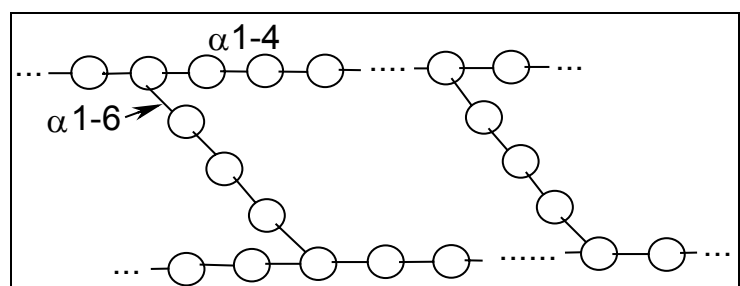
☞ **α -Glykogen** kommt in der Leber vor. Hier lagern sich viele Glykogenkugeln (= Makromoleküle) zu einem Aggregat von einem Molekulargewicht bis zu $5 \cdot 10^9$ zusammen.

☞ **β -Glykogen** ist die Glukosespeicherform im Muskel. Hier liegen die Glykogenmoleküle (MG $\sim 10^7$) einzeln vor.

⇒ Die Glukosemoleküle im Glykogen sind auf zwei verschiedene Weisen untereinander verknüpft:

☞ **α -1,4**: Das C₁ einer Glukose bindet an das C₄ der nächsten Glukose. Dadurch entstehen lange Ketten, die sich allein spiralig anordnen würden, wenn dies nicht weitgehend durch die α -1,6-Bindungen unterbunden würde.

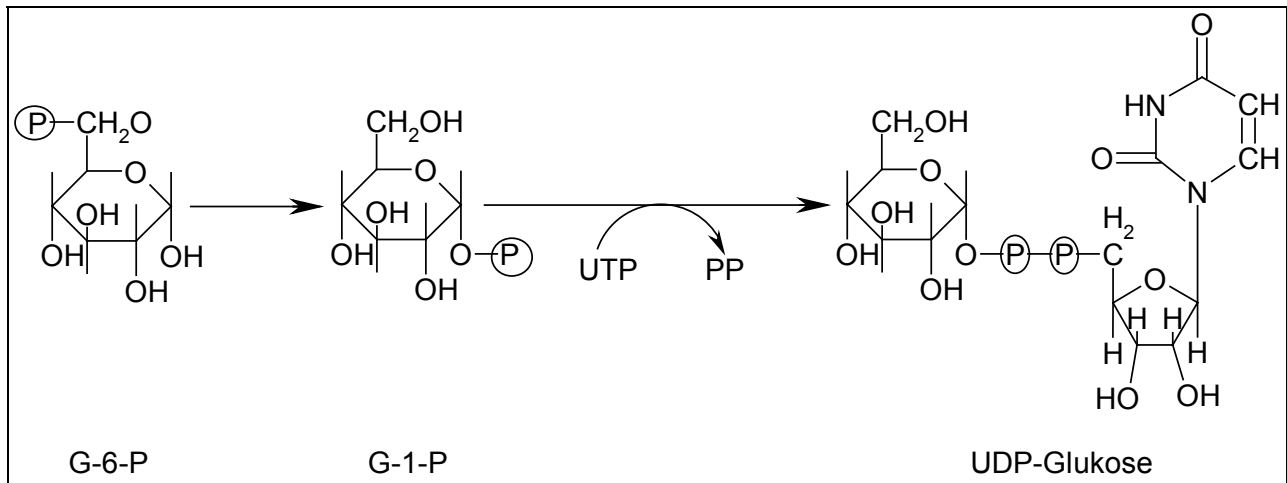
☞ **α -1,6**: Alle 13 bis 15 in α -1,4-Weise gebundene Glukosemoleküle kommt eine α -1,6-Bindung vor, die zwei benachbarte Ketten verbindet. So entsteht ein riesiges Geflecht, daß meistens eine kugelartige Struktur annimmt.



5.2. Synthese und Abbau

5.2.1. Biosynthese

- ⇒ Bevor aus Glukose Glykogen aufgebaut werden kann, muß diese in eine energiereiche, aktivierte Form umgewandelt werden, die dann auch die Energie für die Synthese liefert. Diese Form ist die **UDP-Glukose (= Uridindiphosphat-Glukose)**.
- ↪ Das Glukose-6-Phosphat am Beginn der Reaktion stammt z. B. aus dem Glukoseabbau (Glukose → G-6-P / Enzym: Hexokinase).
- ↪ UTP steht für Uridintriphosphat, das zu den Nucleotiden gehört.

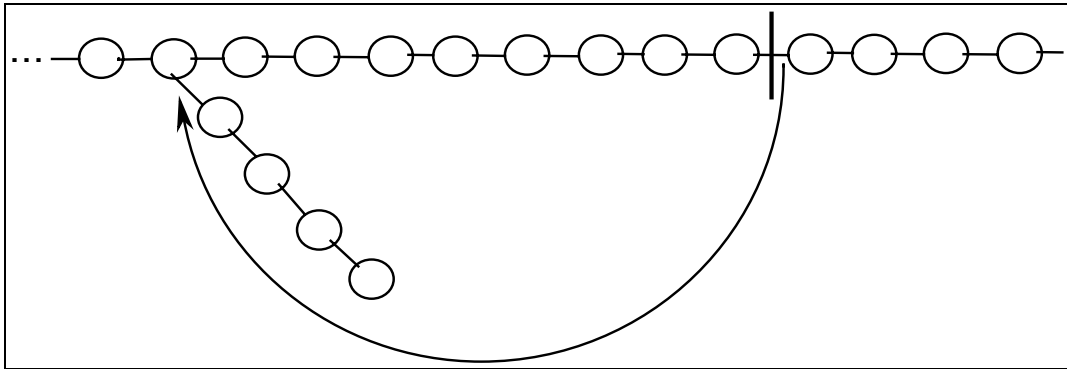


- ⇒ Die Glykogensynthese beginnt an einem **Glykoprotein** als Starter, das aus mindestens 4 aneinander gebundenen Glukoseresten besteht (= $[\text{Glykosyl}]_n / n \geq 4$).
- ↪ Das Enzym, das diesen Vorgang katalysiert, heißt **Glykogensynthase**.
- ↪ Es fügt die UDP-Glukose-Moleküle in α -1,4-Richtung zusammen.
- ↪ Die Reaktion lautet folgendermaßen:



- ↪ Das erste Glukosemolekül beim Glykogenaufbau ist an ein Protein, das **Glykogenin**, gebunden.
- Dieses gehört zum Glykogen - es dient als Startmolekül.
 - Im Muskel bleibt es dauerhaft am Glykogen, in der Leber hingegen wird es z. T. wieder abgespalten.
 - Für die Anbindung der ersten Glukose ans Glykogenin und die folgende Verknüpfung der ersten 4 UDP-Glukose-Moleküle existieren eigene Enzyme.
 - Diese haben eine viel höhere Affinität zu UDP-Glukose bzw. Glukose als die Glykogensynthase, so daß die von ihnen katalysierten Vorgänge vor dem Beginn der α -1,4-Verknüpfung ablaufen.

- ⇒ Die α -1,6-Bindung erfordert ein weiteres Enzym, das sog. **Branching-Enzym** (= *Verzweigungsenzym*).
- ⇒ Da in der Seitenkette ja wieder α -1,4-Bindungen vorliegen, die Glykogensynthase aber mindestens eine Kette mit 4 Glykosylresten erfordert, überträgt dieses Enzym gleich eine komplette Glykosylkette mit ca. 7 Resten vom Ende der 1,4-Kette auf einen weiter vorn in der Kette liegenden Glykosylrest.
- ⇒ Daher lautet der korrekte Enzymname auch **Amylo-1,4-1,6-Transglykosylase**.
- ⇒ Bei der Synthese entstehen Glykogenmoleküle unterschiedlicher Größe, deren Häufigkeit je nach Gewebe variiert.



⇒ Die beiden Formen sind:

- **Proglykogen**: $MG = \sim 4 \cdot 10^5$ (kann zu Makroglykogen weiter aufgebaut werden)
- **Makroglykogen**: $MG = \sim 10^7$

⇒ Das Verhältnis von Proglykogen zu Makroglykogen in verschiedenen Geweben (P/M):

- Leber: 0,03 (→ wenig P, viel M)
- Muskel: 0,15
- Herzmuskel: 0,50 (→ mehr P, weniger M)

5.2.2. Abbau

- ⇒ Der Glykogenabbau wird v. a. durch Glukosemangel im Blut stimuliert.
- ⇒ Das entgegengesetzt zur Glykogensynthase wirkende Enzym heißt (**Glykogen-Phosphorylase**).
- ⇒ Diese spaltet phosphorolytisch Glykosylreste vom α -1,4-Kettenende ab.
- ⇒ Dabei wird **Glukose-1-Phosphat** frei, welches in Glukose-6-Phosphat umgewandelt und in die Glykolyse eingespeist werden kann.
- ⇒ Auch die Phosphorylase kann nur bis zu einem Abstand von 4 Glykosylresten zu einer α -1,6-Bindung hin arbeiten. Dann wird ein neues Enzym, das sog. **Debranching-Enzym** (= **Glykosyl-1,4-1,4-Transferase**) benötigt, daß die 3 nächsten Glykosylreste an eine längere α -1,4-Kette bindet, wo diese von der Phosphorylase normal abgebaut werden können.
- ⇒ Im Gegensatz zum Aufbau verbleibt beim Abbau ein Glykosylrest mit der α -1,6-Bindung zunächst noch an der α -1,4-Kette. Dieser wird dann von der **Amylo-1,6-Glukosidase** hydrolytisch abgespalten, damit die Phosphorylase normal am α -1,4-Strang weiterarbeiten kann.

5.3. Speicherkrankheiten

📖 Krankheiten, die durch einen Enzymdefekt zu einer Störung des Glykogenstoffwechsels führen, werden auch als **Glykogenosen** bezeichnet. Einige Beispiele seien aufgeführt:

⇒ **Cori-Krankheit**

↪ *Enzymdefekt:* Amylo-1,6-Glukosidase

↪ *Symptome:* Hepatomegalie, Minderwuchs, z. T. Muskelhypotonie

⇒ **Anderson-Krankheit**

↪ *Enzymdefekt:* Amylo-1,4-1,6-Transglukosidase

↪ *Symptome:* Leberzirrhose, Minderwuchs, Herz- + Muskelschwäche (wegen zu geringer Speicherung)

⇒ **Pompe-Krankheit**

↪ *Enzymdefekt:* lysosomale Alphaglukosidase

↪ *Symptome:* Kardiomegalie, Muskelhypotonie, Makroglossie

⇒ **McArdle-Krankheit**

↪ *Enzymdefekt:* Phosphorylase des Muskels

↪ *Symptome:* Muskelschwäche + -krämpfe

⇒ **Hers-Krankheit**

↪ *Enzymdefekt:* Phosphorylase der Leber

↪ *Symptome:* Hepatomegalie

⇒ **von-Gierke-Krankheit**

↪ *Enzymdefekt:* Glukose-6-Phosphatase

↪ *Symptome:* Hepatomegalie, Minderwuchs, Hypoglykämie (G-6-P kann nicht mehr zu Glukose abgebaut werden → daher kann auch der Blutglukosespiegel nicht erhöht werden → der Organismus denkt, daß zuwenig Brennstoff da sei → entspeichert übermäßig und speichert nur wenig ein → kaum Reserven vorhanden → es kommt leicht zu einer wirklichen Hypoglykämie)

5.4. Regulation des Glykogenstoffwechsels

5.4.1. Übersicht

📖 Die beiden Schrittmacherenzyme des Glykogenstoffwechsels sind die Glykogensynthase (Aufbau) und die Glykogenphosphorylase (Abbau). Ihre rasche Regulierbarkeit ist einer der wichtigsten Faktoren, die dazu beitragen, daß der Blutzuckerspiegel konstant gehalten wird.

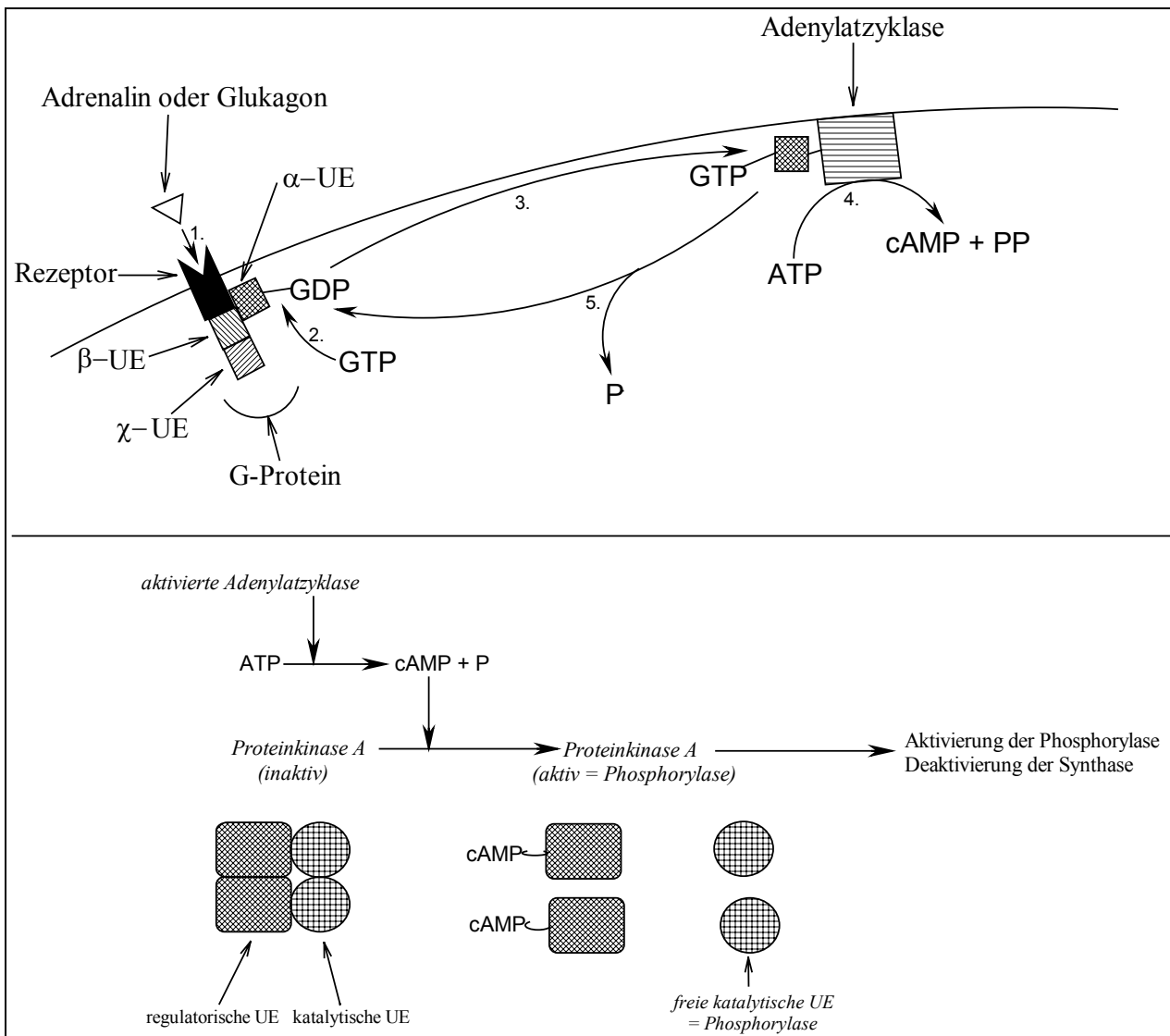
⇒ Da es unsinnig wäre, wenn beide Enzyme gleichzeitig aktiv wären, existiert ein Mechanismus, der die Synthase deaktiviert, wenn er die Phosphorylase aktiviert, und die Phosphorylase deaktiviert, wenn er die Synthase aktiviert.

⇒ Dies wird dadurch bewirkt, daß beide Enzyme entgegengesetzt **interkonvertierbar** sind:

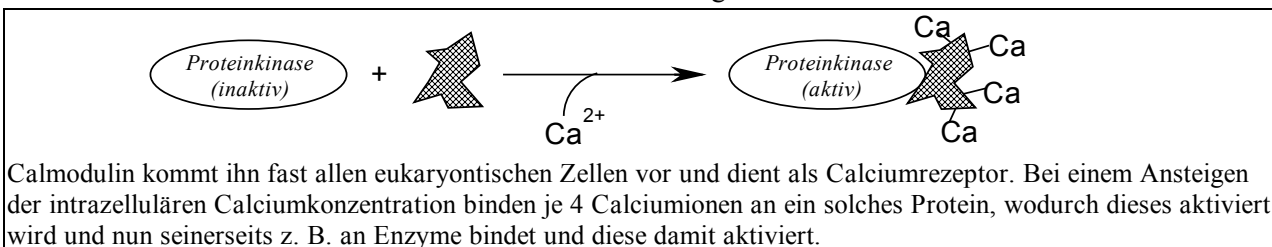
- *Synthase:* phosphoryliert → inaktiv / dephosphoryliert → aktiv
- *Phosphorylase:* phosphoryliert → aktiv / dephosphoryliert → inaktiv

⇒ Das Enzym, das für die Phosphorylierungsvorgänge verantwortlich ist (→ Glykogenabbau), ist die **Proteinkinase**. Sie wird durch den intrazellulären Anstieg folgender Stoffe aktiviert:

- **cAMP** (von der aktiven Adenylatzyklase synthetisiert)
→ z. B. Wirkung von Adrenalin und Glukagon



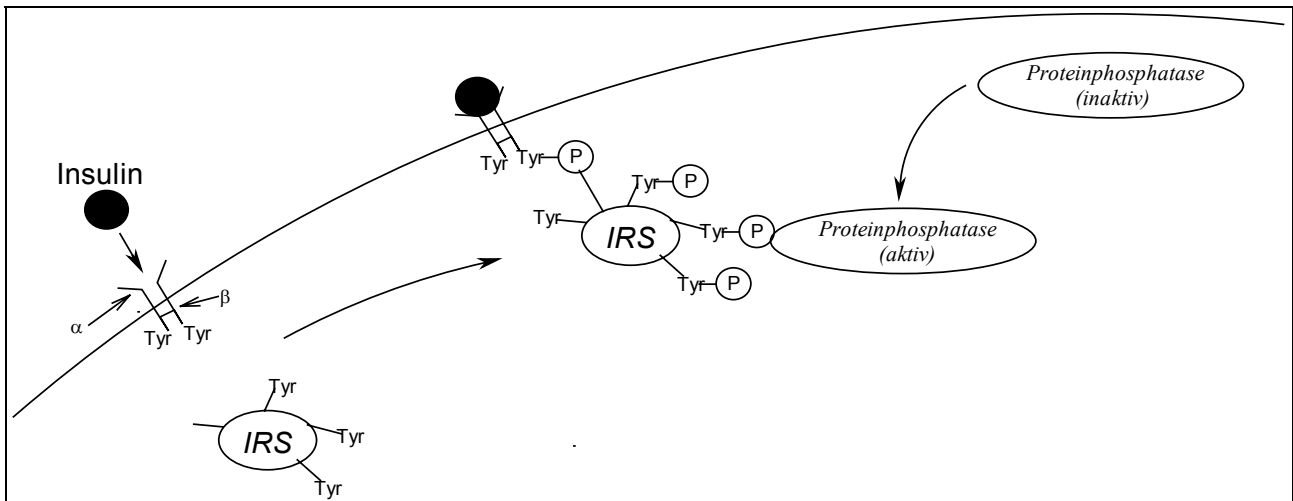
- **Ca²⁺** (Wirkmechanismus über **Calmodulin**)
→ z. B. Wirkung von Adrenalin



Calmodulin kommt in fast allen eukaryontischen Zellen vor und dient als Calciumrezeptor. Bei einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration binden je 4 Calciumionen an ein solches Protein, wodurch dieses aktiviert wird und nun seinerseits z. B. an Enzyme bindet und diese damit aktiviert.

⇒ Die Wirkung der Proteinkinase wird von **Proteinphosphatasen** wieder aufgehoben. Diese spalten die angebundene Phosphatgruppe wieder ab (→ Glykogensynthese). Ihre Funktion wird von cAMP gehemmt, so daß sie nicht gleichzeitig mit der Proteinkinase aktiv ist. Auch sie wird über bestimmte Mechanismen aktiviert:

- Durch Anlagerung an das aktive **Insulin-Rezeptor-Substrat (IRS)**, das durch die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor aktiviert wird:



- Weiterhin führt Insulin zu einer Inaktivierung der Adenylatzyklase und senkt damit den intrazellulären cAMP-Spiegel (→ Aufhebung der Hemmung).

⇒ Der ganze Mechanismus läßt sich auf zwei Hauptpunkte zusammenfassen:

1. Der wichtigste Botenstoff für den Glykogenauf- und -abbau ist das cAMP. Viel intrazelluläres cAMP führt zu Glykogenabbau, wenig fördert den Aufbau.
2. Die wichtigsten regulierenden Hormone sind Adrenalin und Glukagon (→ Glykogenabbau). Ihr Gegenspieler ist das Insulin, das den Glykogenaufbau anregt.

⇒ Durch die Hormonwirkungen von Glukagon und Adrenalin entsteht viel intrazelluläres cAMP. Da dieses nicht zu lange so in der Zelle verbleiben darf, da sonst eine schnelle und genaue Regulation nicht möglich wäre, müssen effektive Mechanismen für den cAMP-Abbau existieren.

⇒ Das Enzym, das cAMP wieder in AMP spaltet und damit inaktiviert, ist die **Phosphodiesterase**.

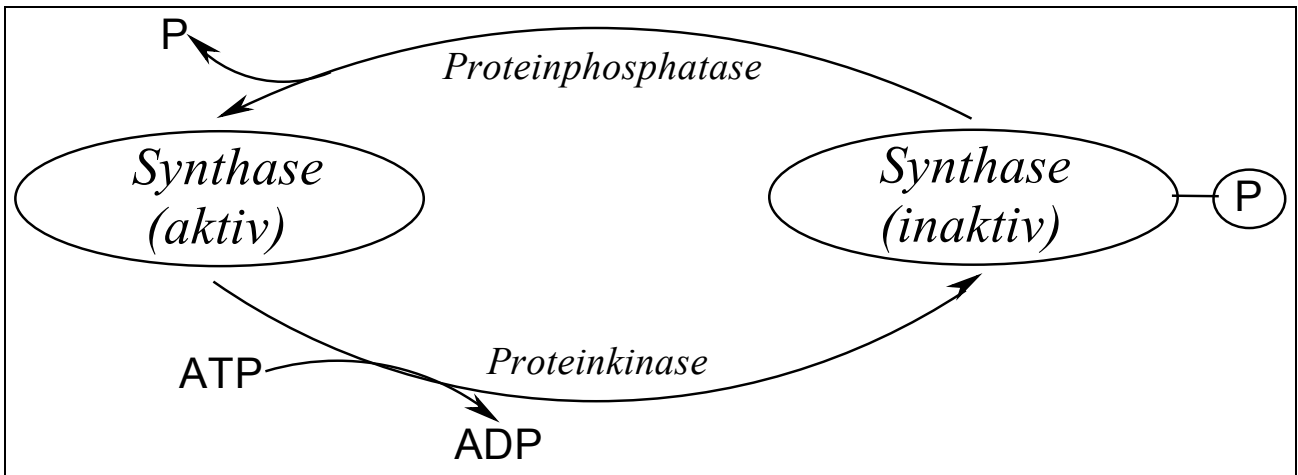
⇒ Diese wird durch folgende Stoffe stimuliert:

- Insulin
- Ca^{2+} (über Calmodulin)

⇒ **Koffein** hemmt die Phosphodiesterase und damit den cAMP-Abbau. Man sollte nun annehmen, daß dieser Stoff zu einem übermäßigen Glykogenabbau führen würde, da die Glykogenphosphorylase dadurch ja permanent aktiv wäre. Dieser Mechanismus wird aber dadurch unterbunden, daß Koffein auch die Phosphorylase hemmt!

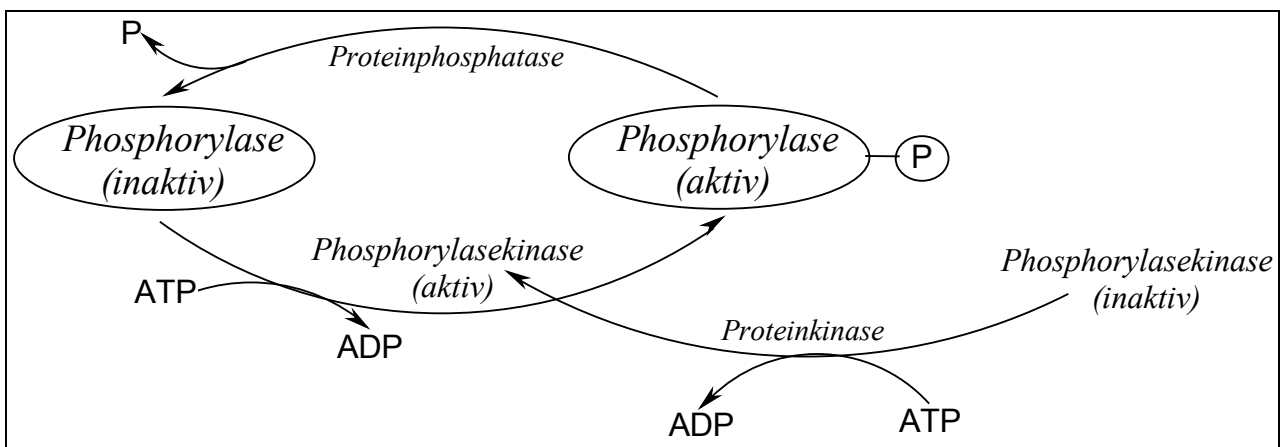
5.4.2. Regulation der Glykogensynthese

- ⇒ Die Glykogensynthese wird durch Glukagon / Adrenalin inaktiviert und durch Insulin stimuliert.
- ⇒ Die aktivierte Proteinkinase phosphoryliert hier direkt das Enzym.



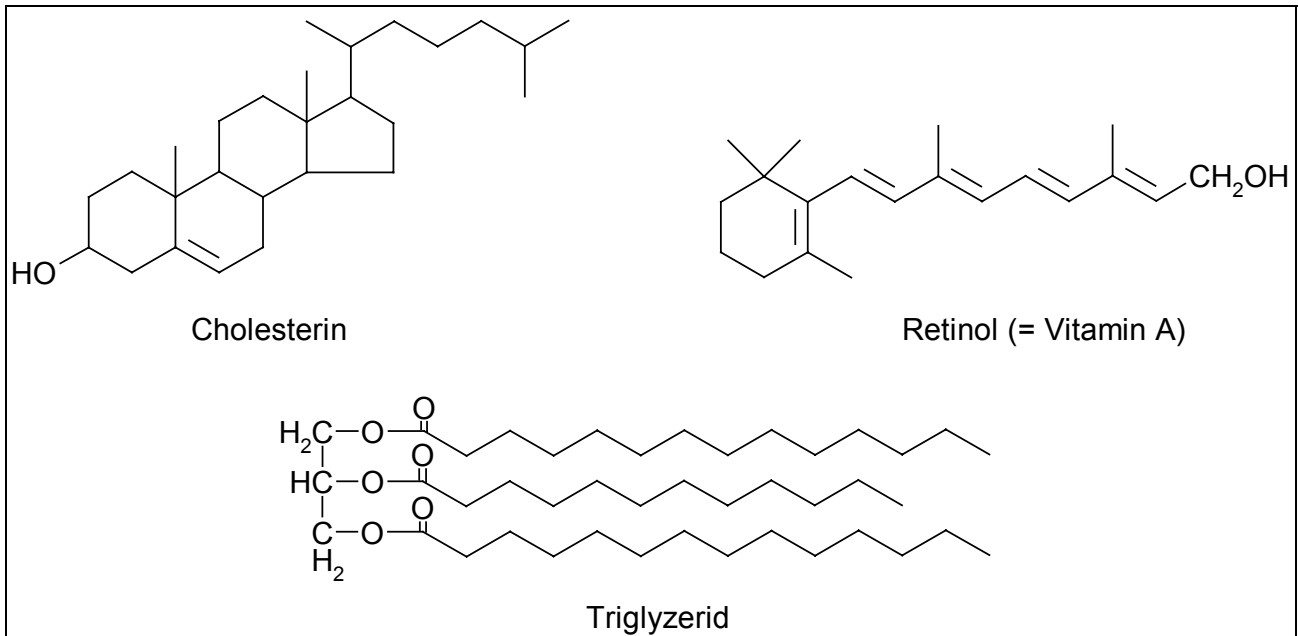
5.4.3. Regulation der Glykogenphosphorylase

- ⇒ Die Glykogenphosphorylase wird durch Insulin inaktiviert und durch Adrenalin / Glukagon stimuliert.
- ⇒ Die aktivierte Proteinkinase wirkt hier aber nicht direkt auf das Enzym, sondern aktiviert durch eine Phosphorylierung die **Phosphorylase-Kinase**, die dann die Phosphorylase phosphoryliert.



6. Lipide

☞ Lipide nehmen viele verschiedene Funktionen im Organismus wahr. Sie dienen als Bausteine, Brennstoff, Botenstoffe usw. In ihrer Struktur unterscheiden sich die einzelnen Lipide ganz erheblich, wie die folgenden Beispiele deutlich zeigen:



⇒ **Definition:** Lipide sind Stoffe, die in Wasser unlöslich und in unpolaren Lösungsmitteln löslich sind.

6.1. Stoffklassen der Lipide

⇒ **I. Nicht hydrolysierbare Lipide**

☞ 1. Kohlenwasserstoffe

- Alkane
- Carotinoide (z. B. Squalen, β -Carotin)

☞ 2. Alkohole

- Fettalkohole
- Sterole (z. B. Cholesterol)

☞ 3. Säuren

- langkettige Fettsäuren:
 - geradzahlig oder ungeradzahlig
 - gesättigte: z. B. Palmitinsäure (C₁₆), Stearinsäure (C₁₈)
 - ungesättigte: z. B. Ölsäure (C₁₈ Δ 9-10), Linolsäure (C₁₈ Δ 9-10/12-13)

⇒ **II. Einfache Ester**

☞ 1. (Neutral-)Fette (= Triglyzeride = Fettsäuren + Glycerin)

☞ 2. Wachse (= Fettsäuren + Fettalkohole)

↪ 3. *Sterolester* (= Cholesterinester = Fettsäure + Cholesterol)

⇒ III. Phospholipide

↪ 1. *Phosphatidsäuren* (= Fettsäuren + Glycerin + Phosphat)

↪ 2. *Phosphatide* (= Fettsäuren + Glycerin + Phosphat + Aminoalkohol bzw. Inositol)

⇒ IV. Glykolipide

↪ 1. *Cerebroside* (= Fettsäure + Sphingosin + Zucker)

↪ 2. *Ganglioside* (= Fettsäure + Sphingosin + Zucker + Neuraminsäure)

6.2. Neutralfette (= Triglyzeride)

📖 Neutralfette entstehen durch die Veresterung von Glycerin mit langkettigen Fettsäuren. Neben ihrer Beteiligung am Aufbau von Zellmembranen (eher geringer Anteil) kommen sie v. a. als Energiespeicher im Fettgewebe vor.

6.2.1. Triglyzeridabbau

⇒ Im Magen-Darm-Trakt:

↪ Bei der Verdauung werden die mit der Nahrung aufgenommenen Neutralfette vom Pankreasenzym **Lipase** durch **partielle Hydrolyse** in Glycerinverbindungen (v. a. β -Monoglyzerid) und Fettsäuren abgebaut.

↪ Diese Stoffe werden anschließend über die Mukosa (Darmschleimhaut) aufgenommen und in den Darmwandzellen mittels des Enzyms **Resynthase** wieder zu Fetten zusammengebaut.

↪ Dort lagern sich die Fette zuerst zu **Mizellen** (kleine Fettkügelchen) zusammen. Durch die Einlagerung von Apolipoproteinen und Gallensäuren wächst die Mizelle zu einem **Chylomikron** an, das als Transportform für Lipide ins Blut und Lymphe abgegeben wird.

⇒ Im Fettgewebe:

↪ Die im Fettgewebe gespeicherten Neutralfette werden von der **hormonsensitiven Lipase** mittels **totaler Hydrolyse** in Glycerin und Fettsäuren abgebaut.

↪ Die hormonsensitive Lipase wird durch folgende Hormone aktiviert (cAMP \uparrow → Phosphorylierung):

- Adrenalin / Noradrenalin
- Glukagon
- ACTH / MSH / TSH / STH
- Vasopressin
- Glukokortikoide

↪ Diese Hormone inhibieren das Enzym (cAMP \downarrow → Dephosphorylierung):

- Insulin
- Prostaglandin E₁

6.2.2. Triglyzeridsynthese

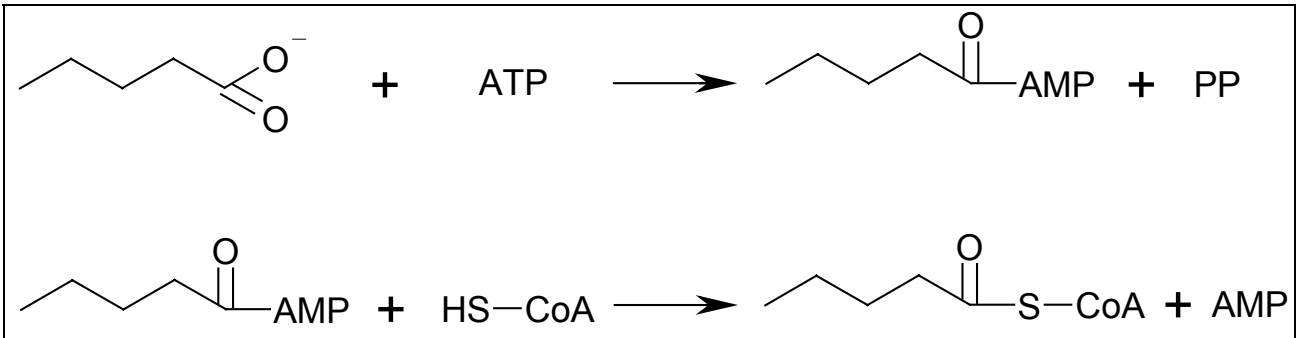
☞ Bevor die Fettsäuren an das Glycerin gebunden werden können, müssen beide Substanzen aktiviert werden, um genügend Energie für die Veresterung zu haben.

⇒ Die Aktivierung der Fettsäuren:

☞ Dazu wird die Carboxylgruppe der Fettsäure über eine Thioesterbindung an die Sulfhydrylgruppe des **Coenzym A** gebunden.

☞ Diese Reaktion läuft an der äußeren Mitochondrienmembran in zwei Schritten ab und wird von der **Acyl-CoA-Synthase** katalysiert.

☞ Die Energie für diese Reaktion stammt aus einem ATP, dem zwei P's abgespalten werden.

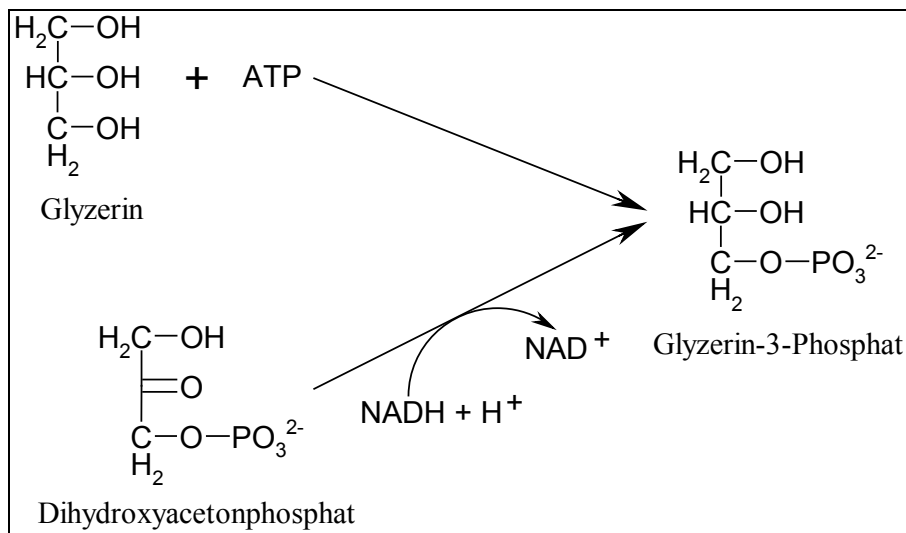


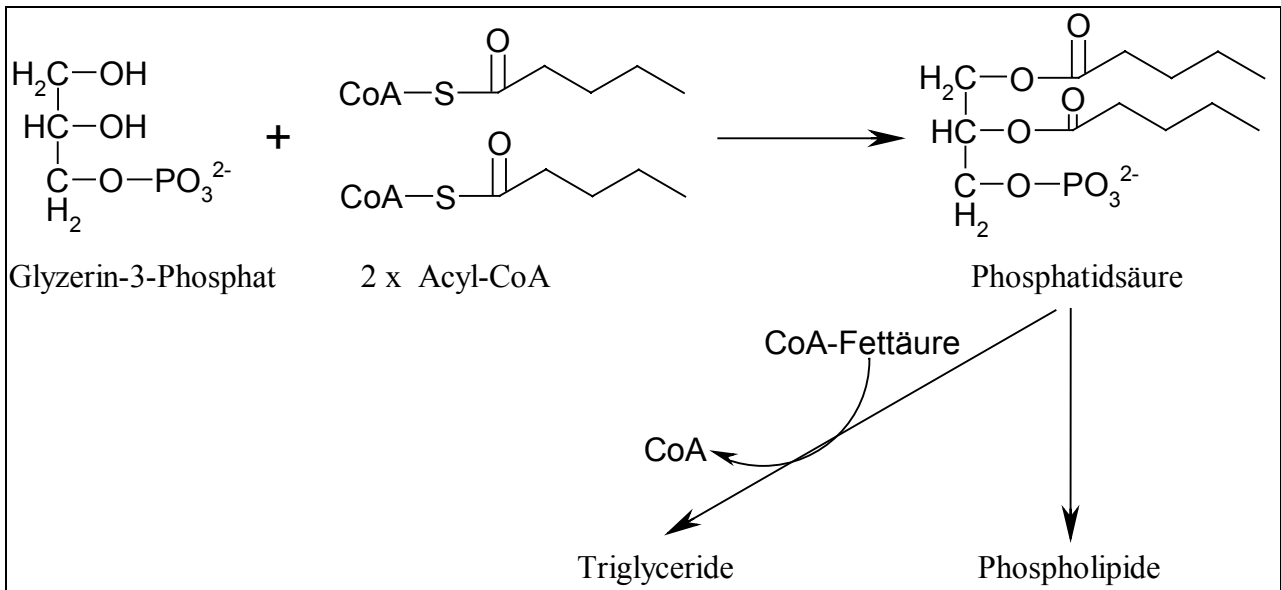
⇒ Die Aktivierung des Glycerins:

☞ An das Glycerin muß zuerst noch eine Phosphatgruppe angebunden werden. Dabei entsteht **Glycerin-3-Phosphat** (= α -Glycerophosphat).

☞ Dies geschieht in der Leber direkt mittels ATP - im übrigen Organismus nur indirekt:

- *Leber*: Hier wird die Phosphatgruppe unter ATP-Verbrauch direkt an das Glycerin gebunden.
- *sonst*: Hier werden mittels $\text{NADH} + \text{H}^+$ zwei Wasserstoffe an Dihydroxyacetonphosphat (Triose, die bei der Glykolyse entsteht) gebunden.





⇒ Die Synthese der Triglyceride:

⇒ Beim Diabetes mellitus kommt durch den Insulinmangel auch die Triglyceridsynthese durcheinander, da wegen der kaum laufenden Glykolyse auch fast kein Glycerinaldehydphosphat synthetisiert werden kann. Daher können im Fettgewebe keine Triglyceride mehr synthetisiert werden (Glyzerin-3-Phosphatmangel), und der Fettsäurespiegel im Blut steigt erheblich an.

6.3. Fettsäuren

📖 Der Grundbaustein, aus dem Fettsäuren aufgebaut bzw. zu dem sie abgebaut werden, ist das *Acetyl-CoA*. Da es sich hierbei um ein C_2 -Molekül handelt, haben logischerweise (fast) alle körpereigenen Fettsäuren auch eine geradzahlige C-Menge (2, 4, 8, ...).

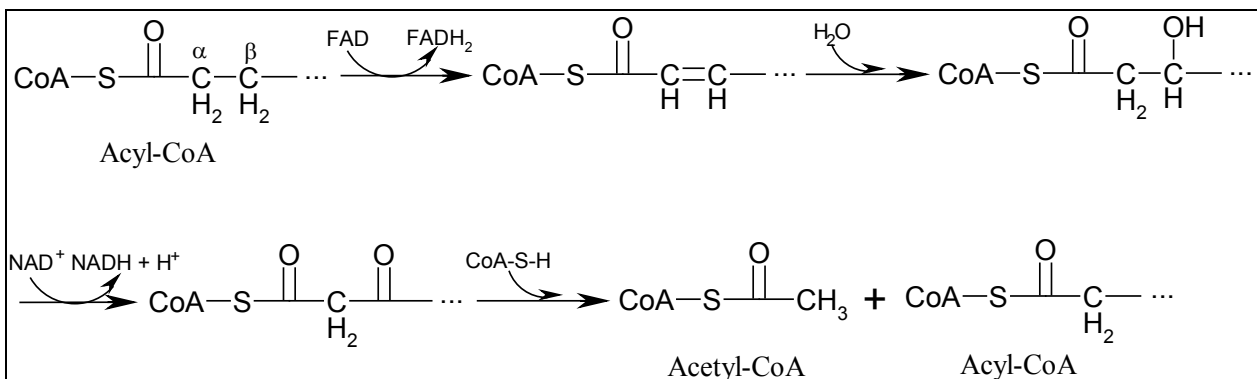
6.3.1. Fettsäureabbau

⇒ Fettsäuren werden in den *Mitochondrien* mittels *β -Oxidation* abgebaut.

⇒ Dabei werden pro Zyklus 17 ATP erzeugt:

- 5 ATP ($\text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow 3 \text{ ATP} / \text{FADH}_2 \rightarrow 2 \text{ ATP}$)
- 12 ATP (aus Acetyl-CoA \rightarrow Zitratzyklus)
- Dazu kommen noch pro Fettsäure weitere 12 ATP, da nach dem letzten Zyklus ein Acetyl-CoA übrig bleibt.

⇒ Der Ablauf im einzelnen:



6.3.2. Fettsäuresynthese

⇒ Im Gegensatz zum Abbau findet die Synthese von Fettsäuren ausschließlich im *Zytosol* statt.

⇒ Katalysiert wird der Vorgang durch zwei *Multienzymkomplexe* (→ mehrere Funktionen):

↳ *Acetyl-CoA-Carboxylase* (phosphoryliert aktiv / wird durch Zitrat gehemmt):

- 1. Aktivierung von CO_2 :



- 2. *Malonyl-CoA-Synthase*:



↳ *Fettsäure-Synthase* (MG von $2,3 \cdot 10^6$ → riesig / mehrere verschiedene Untereinheiten):

- 1. ein *Acetyl-CoA* wandert ins Zentrum der Synthase
- 2. das *Acetyl-CoA* wird in die Peripherie verlagert
- 3. ein *Malonyl-CoA* kommt ins Zentrum
- 4. Kondensation von *Acetyl- und Malonyl-CoA* unter *CoA-Freisetzung* (diese und die folgenden Reaktionen sind die selben wie beim Fettsäureabbau, nur umgekehrt)
- 5. Anbinden von zwei Wasserstoffen (von $NADPH_2$)
- 6. Abspaltung von Wasser
- 7. Anbinden von zwei Wasserstoffen (von $NADPH_2$)
- Neubeginn des Zyklus bei 1. mit der wachsenden Fettsäurekette

⇒ Da - wie oben bereits erwähnt - die Synthese (Zytosol) und der Abbau (Mitochondrium) von Fettsäuren räumlich getrennt ablaufen, muß in der Mitochondrienmembran ein Transporter für Fettsäuren existieren.

↳ Dieser Transporter ist das *Carnitin*.

↳ Da er aber leicht oxidierbar ist, sind Antioxidanzien wie z. B. Vitamin C nötig, um seine Funktion zu erhalten.

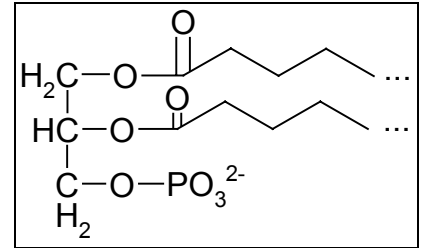
6.4. Phospholipide

☞ Neben den schon bekannten Fettsäuren und Glycerin sind am Aufbau der Phospholipide u. a. noch Phosphat und verschiedene Alkohole beteiligt. Sie sind - neben Glykolipiden und Cholesterin - die häufigsten Bestandteile der Zellmembran.

⇒ Das einfachste Phospholipid ist die **Phosphatidsäure**, die - wie oben schon angesprochen - auch als Zwischenprodukt der Triglyzeridsynthese entsteht.

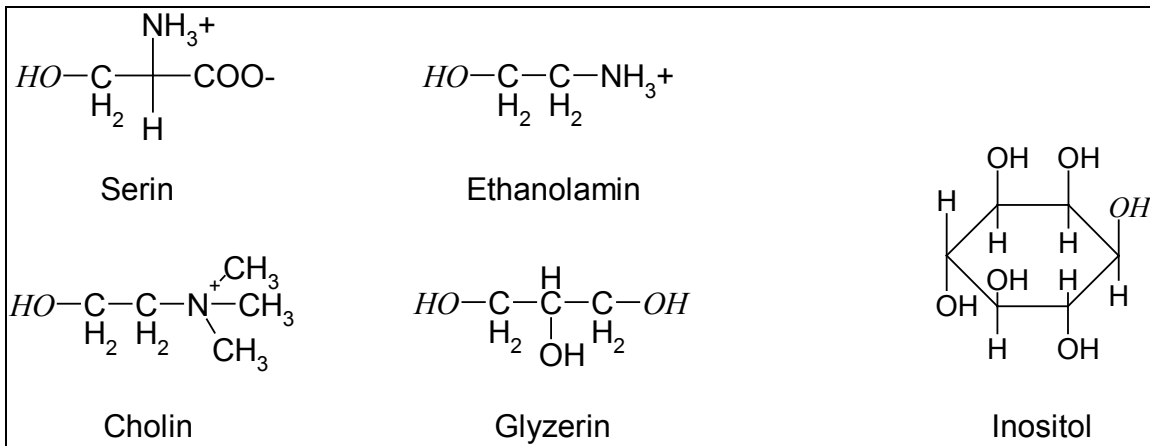
☞ Sie besteht aus zwei Fettsäuren, einem Glycerin und einer Phosphat-gruppe (meist am C₃ des Glycerins → Diacylglycerin-3-Phosphat).

☞ Phosphatidsäure kommt in der Zellmembran eher selten vor, dient aber als wichtige Vorstufe für die Synthese der meisten anderen Phospholipide.



⇒ Die meisten Phospholipide sind Verbindungen von Phosphatidsäure und Alkoholen. Sie werden auch als **Phosphoglyceride** bezeichnet, da ihr zentraler Alkohol das Glycerin ist.

☞ Die dabei am häufigsten vorkommenden Alkohole sind:



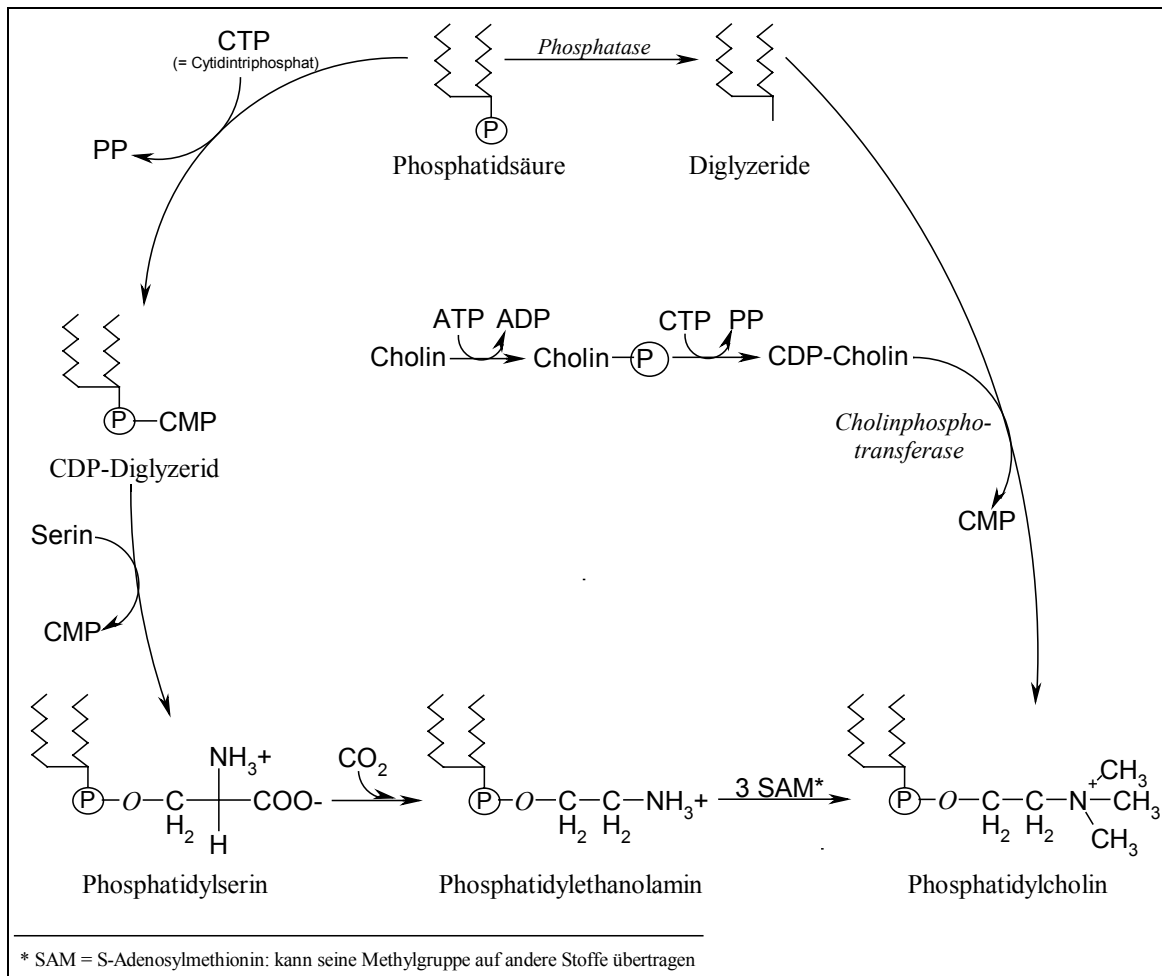
(Die Alkoholgruppen, die an die Phosphatgruppe anbinden können, sind *kursiv* dargestellt.)

☞ Durch den angebondenen Alkohol entsteht ein amphipatisches Molekül, das sowohl hydrophob (= wasserabweisend = lipophil) durch die zwei langen Fettsäureketten als auch hydrophil durch den Alkohol ist.

☞ Dadurch eignen sie sich besonders gut für die Einbindung in Zellmembranen (nach innen hydrophob → Zusammenlagerung mit anderen Membranlipiden / nach außen hydrophil → Intrazellulärfüssigkeit – Anbinden von Oberflächenproteinen + -zuckerketten z. B. für **Oberflächen-Antigenbildung**...).

☞ Die oben angeführten Alkohole sind einander z. T. sehr ähnlich, was es möglich macht, daß einige sich über einfache Reaktionen in andere umwandeln lassen.

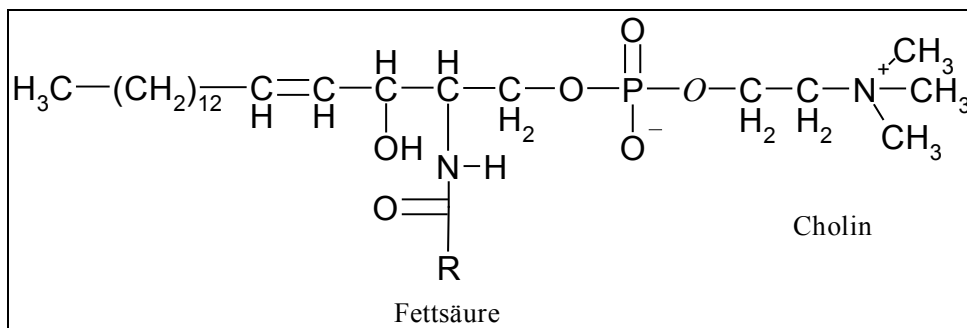
↪ Einige dieser Reaktionen und das Grundschemata der Phospholipidsynthese sollen hier dargestellt werden:



⇒ Phospholipide können anstatt des Glycerins auch **Sphingosin**, einen langkettigen Aminoalkohol, als zentrale Komponente besitzen.

↪ Das einzige solchartige Membranphospholipid ist das **Sphingomyelin**.

↪ Dabei ist das Sphingosin über eine Phosphatgruppe mit Cholin verknüpft und bindet noch eine Fettsäurekette.



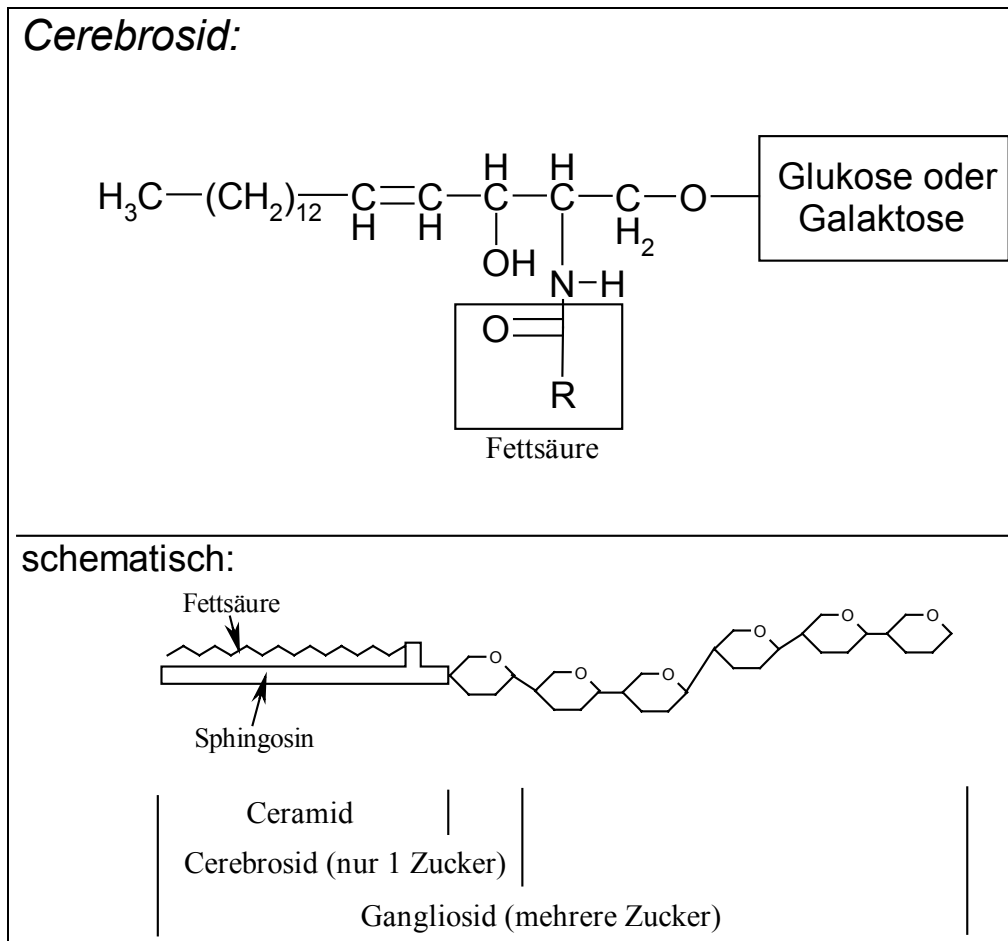
6.5. Glykolipide

☞ Glykolipide haben - ähnlich dem Sphingomyelin - ein Sphingosin, an das eine Fettsäure gebunden ist, (= **Ceramid**) als Grundstruktur. Anstatt eines Cholins haben sie aber - wie ihr Name schon andeutet - mindestens einen Zucker als weitere Gruppe angebunden.

⇒ Man unterscheidet:

☞ **Cerebroside** bestehen nur aus einem Ceramid und einem Zucker (Glukose oder Galaktose).

☞ **Ganglioside** haben ein Oligosaccharid ans Ceramid angebunden. Dieses enthält mindestens einen sauren Zucker (= **Sialinsäure**): *N-Acetylneuraminsäure* oder *N-Glykolyneuraminsäure*. Weiter findet man häufig Glukose, Galaktose, N-Acetylglucosamin oder -galactosamin.



⇒ Da die Zuckerketten (Ganglioside) stark variieren, gibt es sehr viele verschiedene Glykolipide.

⇒ Wie ihr Name schon verrät, kommen Ganglioside und Cerebroside v. a. in der Membran von Nervenzellen vor. Ihre höchste Konzentration ist in der grauen Substanz des Gehirns.

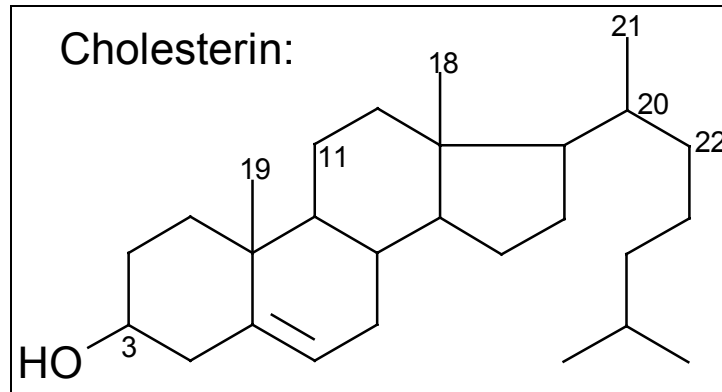
⇒ Die ausgeprägten Zuckerketten sind neben Glykoproteinen und Mukopolysacchariden mit an der Ausbildung von Glykokalyxstrukturen (= Zuckerkelch) auf der Zelloberfläche beteiligt. Diese haben unterschiedlichste Funktionen:

- Blutgruppen-Antigene
- Signale, die den Differenzierungszustand der Zelle anzeigen (wichtig für Wachstumskontrolle durch Zell-Zell-Interaktionen)
- „Andockstellen“ für Krankheitserreger, Cholera toxin usw.

6.6. Cholesterol

☞ Cholesterol (= *Cholesterin* / -ol → Alkohol), das zur Gruppe der Steroide gehört, ist eines der wichtigsten Lipide in unserem Organismus. Dies zeigt sich schon an den folgenden Beispielen von Verwendungsmöglichkeiten:

- Bestandteil von Membranen (*Hauptregulator der Membranfluidität*)
- Grundstoff der vier Gallensäuren
- Grundstoff der Steroidhormone
- Grundstoff für Pharmaka (z. B. Herzglykoside)



⇒ Cholesterin wird aus Acetyl-CoA (C₂-Baustein) über die Zwischenstufen Mevalonat und Squalen synthetisiert (genauer Ablauf unter: *Isoprenoide*).

⇒ Ein paar Mengenangaben:

☞ Der tägliche Bedarf an Cholesterol ist etwa 1 g. Dieser wird gedeckt durch:

- exogene Zufuhr (Nahrung): 150 - 250 mg/Tag
- endogene Produktion: 750 - 800 mg/Tag

☞ Die tägliche Ausscheidung dagegen beträgt nur ca. 1 mg.

⇒ Cholesterin wird wie die meisten Fette in *Lipoproteinen* zu seinem Bestimmungsort (Speicher, Synthese ...) transportiert.

☞ Das meiste Cholesterin in diesen Lipoproteinen ist mit Fettsäuren verestert (insg. 180 mg/dl → davon 150 mg verestert und 30 mg „frei“).

☞ Die Enzyme, die dies bewirken, sind die *Cholesterol-Acyl-Transferase* und die *Cholesterol-Esterase*.



☞ Die Fettsäuren werden vom *Lecithin* zur Verfügung gestellt: Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase

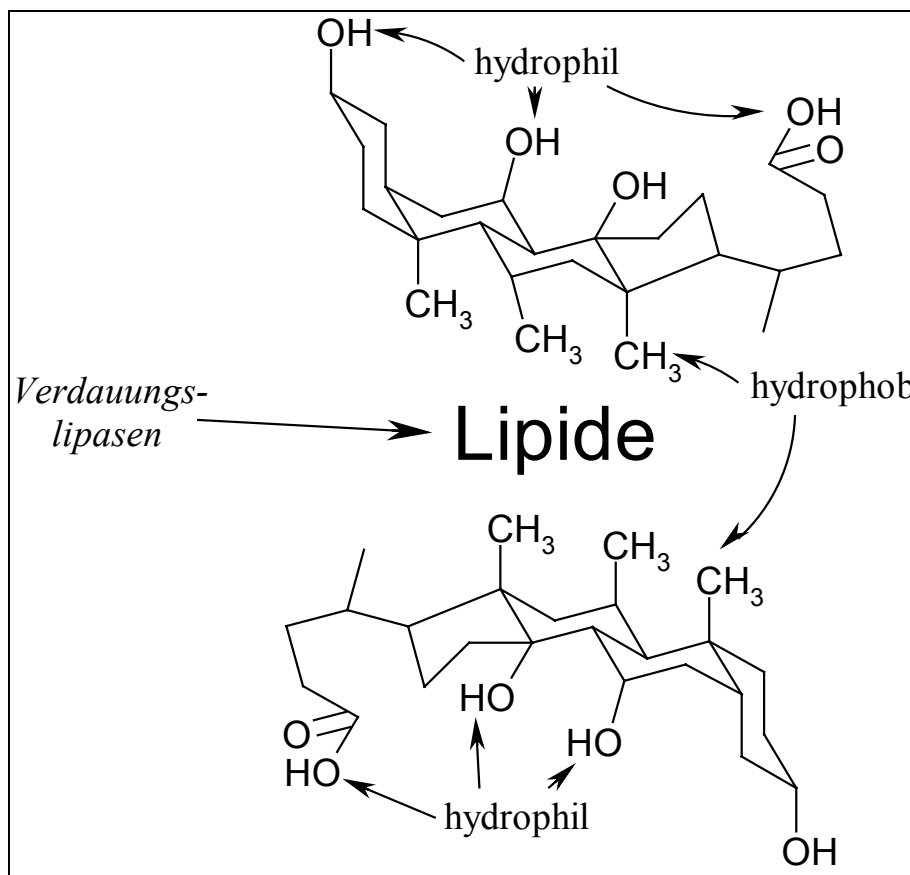
⇒ *Gallensäuren* werden in der Leber mittels komplexer Reaktionen aus Cholesterin hergestellt.

☞ Die Reaktion beginnt damit, daß eine C₃-Gruppe (= Propionsäure) vom Cholesterin abgespalten wird.



☞ Die Cholsäure wird weiter zu *Desoxycholsäure* synthetisiert oder es werden Taurin oder Glyzin angebunden. Dabei entstehen *Taurocholsäure* oder *Glykocholsäure*.

- ↪ Da der Organismus pro Tag ungefähr 500 ml Galle benötigt, liegt damit der tägliche Cholsäurebedarf bei ~ **10 g**.
- ↪ Die Synthesemenge beträgt aber nur **200 - 500 mg/Tag**. Daher müssen die abgesonderten Gallensäuren zum größten Teil im Ileum wieder mittels aktiven Transports aus dem Darm resorbiert und über die Pfortader der Leber zugeführt werden (~ 90% des Bedarfs).
- ↪ Die Funktion der Gallensäuren läßt sich aufteilen in:
 - **Mizellenbildung:** Die Gallensäuren lagern sich zu Mizellen zusammen, die auf der Außenseite hydrophil sind und innen hydrophob. So können sich im Inneren Lipide aus der Nahrung einlagern. Das Fett aus der Nahrung wird damit *emulgiert*.
 - **Stimulierung der Verdauungslipasen:** In diese Mizellen lagern sich nun Verdauungslipasen ein und werden damit in engen Kontakt mit den Lipiden gebracht. Damit können sie viel effektiver ihre Arbeit verrichten.



6.7. Lipidstoffwechsel

6.7.1. Lipoproteine

☞ Bisher haben wir nur die einfachen Lipide des Körpers kennengelernt. Diese resorbiert der Organismus zum größten Teil im Darm aus der Nahrung, da er nicht alle benötigten Fette selber neu synthetisieren kann. Da aber die meisten dieser Stoffe ganz oder zum größten Teil hydrophob sind, können sie nicht einfach im Blut gelöst oder nur in geringen Mengen an einfache Transportproteine gebunden von der Darmmukosa zu den Zielzellen transportiert werden.

⇒ Dieses Problem wird durch Lipoproteine gelöst, die außen einen **hydrophilen Mantel** (→ wasserlöslich) aus Proteinen und amphipatischen Lipiden (z. B. Phospho- und Glykolipiden) und innen einen **hydrophoben Kern**, in den sich Lipide einlagern können, besitzen.

⇒ Außer dem **Transport hydrophober Lipide** ist die zweite wichtige Aufgabe dieser Transporter die **Zielsteuerung** (durch Membranproteine), damit die Lipide in die richtigen Zellen aufgenommen werden.

⇒ Je nach Funktion und Herkunft lassen sich 4 verschiedene Lipoproteinklassen unterscheiden:

	Chylomikronen	VLDL (very low density lipoproteins)	LDL (low density lipoproteins)	HDL (high density lipoproteins)
<i>Durchmesser</i>	100 - 1000 nm	30 - 70 nm	15 - 25 nm	7,5 - 10 nm
<i>Dichte</i>	< 0,9 g/ml	< 1,006 g/ml	< 1,063 g/ml	< 1,21 g/ml
<i>Aufbau:</i>				
↳ Proteinanteil	1 %	10 %	25 %	55 %
↳ Triglyzeridanteil	85 %	50 %	5 %	2 %
↳ Cholesterinester	6 %	20 %	45 %	15 %
<i>Apoproteine</i>	A, C, E, B ₄₈	C, E, B ₁₀₀	B ₁₀₀	A, C, E
<i>Funktion</i>	Transport von Nahrungslipiden aus der Mukosa in den übrigen Organismus und in die Leber	Transport von Lipiden (v. a. Cholesterin) aus der Leber in den übrigen Organismus	entstehen aus VLDL durch Einwirkung von Lipoproteinlipasen	Rücktransport von Lipiden (v. a. Cholesterin) aus dem Gewebe zur Leber

⇒ Als Faustregel läßt sich sagen, daß von den Chylomikronen bis zum HDL die Größe ab- und die Dichte zunimmt. Außerdem sinkt der Triglyzerid- und steigt der Cholesteringehalt (nicht mehr beim HDL!).

⇒ Die bereits erwähnten **Apoproteine** sind für die Zielsteuerung und Modifizierung der Lipoproteine von großer Bedeutung.

↳ Sie besitzen eine **amphipatische α -Helix**, die auf der einen Seite hydrophobe und auf der anderen hydrophile Gruppen aufweist. Damit können sie sich auf die hydrophoben Lipide auflagern und zusammen mit v. a. Phospho- und Glykolipiden den hydrophilen Mantel bilden.

↳ Mittlerweile konnten die meisten Apoproteine identifiziert und einer Funktion zugeordnet werden:

- **A I:** Aktivator der LCAT* (im HDL)
- **A II:** vermutlich nur Strukturelement
- **A IV:** Absorption von α -Tocopherol (= Vit. E), Vit. K, essentieller Fettsäuren
- **B₄₈:** vermutlich nur Strukturelement auf Lipoproteinen des exogenen Weges
- **B₁₀₀:** Zielsteuerung des VLDL bzw. LDL von der Leber zu den **LDL-Rezeptoren** im extrahepatischen Gewebe (→ **endogener Weg**)
- **C I:** Aktivator der LCAT
- **C II:** Aktivator der LPL* (in Chylomikronen und VLDL)

- *C III*: inhibiert C II
- *D*: Aktivator der LCAT
- *E*: Marker für die Chylomikronen-Remnants (= Chylomikronenreste nach Lipidabgabe im Gewebe), der die Bindung an den *E-Rezeptor* der Leber ermöglicht (→ *exogener Weg*)

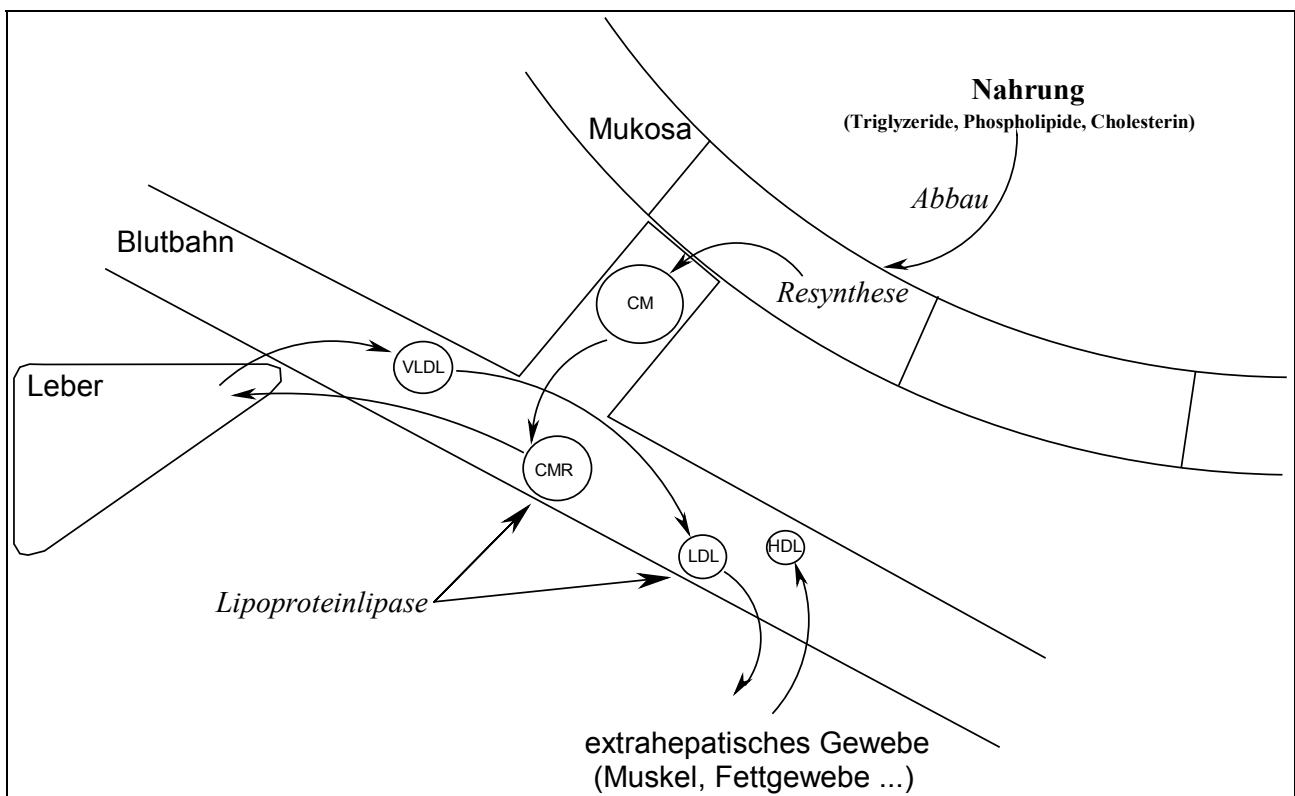
↪ **-Erklärung* :

- *LCAT* (= Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase): führt zur Veresterung des Cholesterins durch Anbindung einer Fettsäurekette
- *LPL* (= Lipoproteinlipase): sitzt auf Endothelzellen und spaltet Triglyzeride aus Lipoproteinen zu Glycerin und Fettsäuren, die dann von den extrahepatischen Geweben aufgenommen werden

6.7.2. Stoffwechselwege

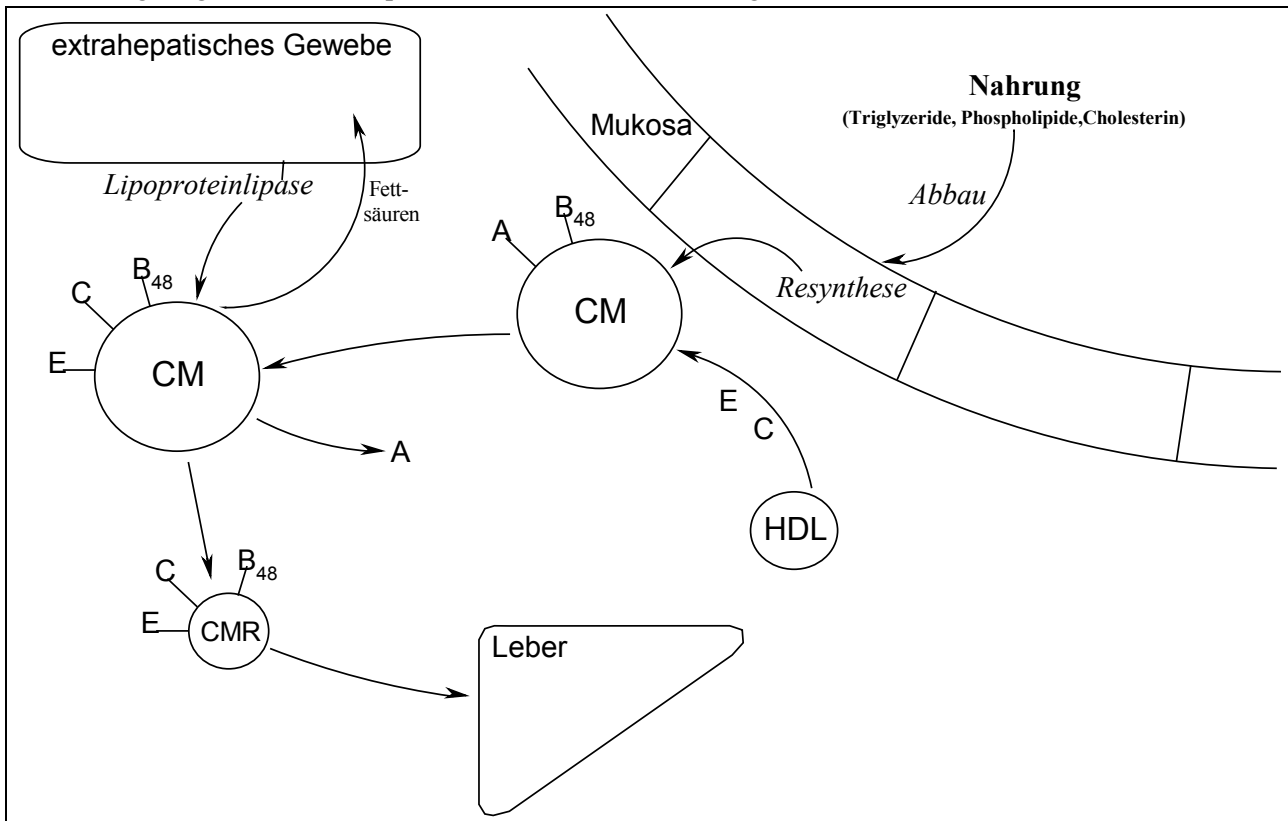
⇒ Übersicht:

- ↪ *exogener Weg*: Zufuhr über die Nahrung, Chylomikronen (CM) und Chylomikronen-Remnants (CMR)
- ↪ *endogener Weg*: Verteilung von v. a. neusynthetisierten Lipiden aus der Leber über VLDL, LDL und HDL



6.7.2.1. Exogener Weg

☞ Unter dem exogenen Weg versteht man die Zufuhr und den Transport von nicht körpereigenen, mit der Nahrung aufgenommenen Lipiden aus dem Darm in den Organismus und letztendlich in die Leber.

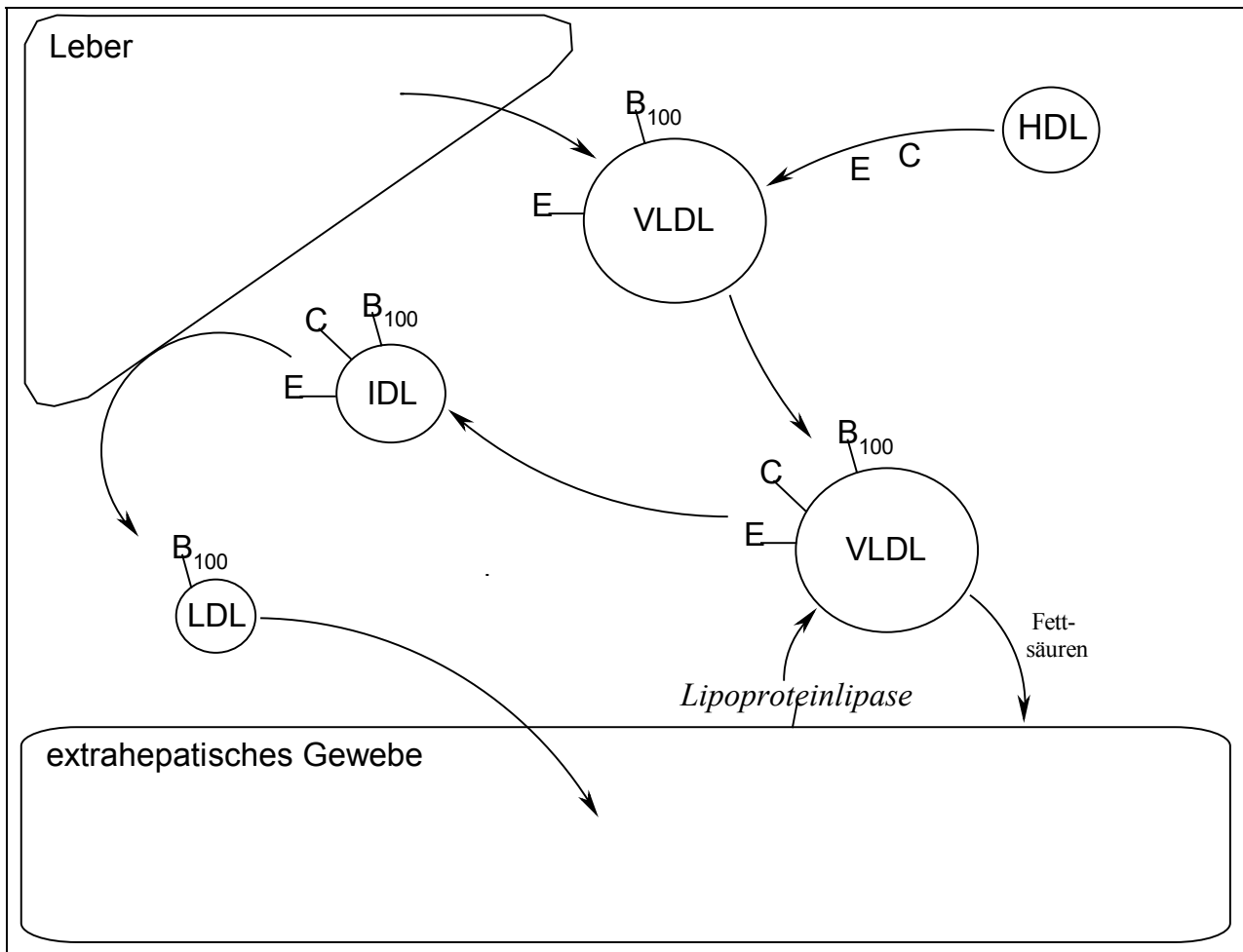


⇒ Der Ablauf im einzelnen:

- ☞ Die Nahrungslipide werden mit Hilfe von Gallensäuren, Pankreasenzymen (α -Lipase, Phospholipase) usw. in ihre Grundbausteine zerlegt (z. B. Cholin, Glycerin, Inosit). Diese werden zusammen mit den von den Gallensäuren gebildeten Mizellen in die Mukosazellen der Darmwand aufgenommen.
- ☞ Dort werden die Lipide durch **Resynthese** wieder zusammgebaut.
- ☞ Zusammen mit Apolipoproteinen, die an den Ribosomen des endoplasmatischen Reticulums synthetisiert und im Golgi-Apparat modifiziert wurden, werden nun ebenfalls im **Golgi-Apparat** die Triacylglycerine, Phospholipide, Cholesterine usw. zu **Chylomikronen** zusammengefügt.
- ☞ Diese besitzen nur A- und B₄₈-Apolipoproteine und werden nun in die intestinalen Lymphgefäße abgegeben. Über den Ductus thoracicus gelangen sie schließlich in den Kreislauf.
- ☞ Unmittelbar nach ihrem Erscheinen in der Blutbahn ändert sich die Oberfläche der Chylomikronen, da sie mit **HDL** beginnen, Apolipoproteine auszutauschen (C, E von HDL).
- ☞ Dabei ist von besonderer Bedeutung, daß die Chylomikronen nun auch **C II** auf ihrer Oberfläche aufweisen, das einen Aktivator der **Lipoproteinlipase** darstellt.
- ☞ Dieses lipolytisch wirksame Enzym ist in der Zellmembran des **extrahepatischen Gewebe** lokalisiert. Es beginnt nun damit, die Triacylglycerine zu Fettsäuren, die von den Zellen aufgenommen und verstoffwechselt werden, und Glycerin, das von der Leber aufgenommen wird, abzubauen.
- ☞ Durch diese Vorgänge verlieren die Chylomikronen 70 bis 80 % ihres Triglyzeridgehaltes und die meisten Apolipoproteine vom Typ A.
- ☞ Die geschrumpften Chylomikronen werden als Remnants (= engl. Überbleibsel) bezeichnet. Über das Apolipoprotein E können sie an Rezeptoren der Leber anbinden, wo sie schließlich internalisiert und abgebaut werden.

6.7.2.2. Endogener Weg

☞ Im endogenen Weg werden Lipide, die aus körpereigenen Quellen stammen (Neusynthese, Speicher ...), über das von der Leber synthetisierte VLDL an die Zielzellen im extrahepatischen Gewebe verteilt.



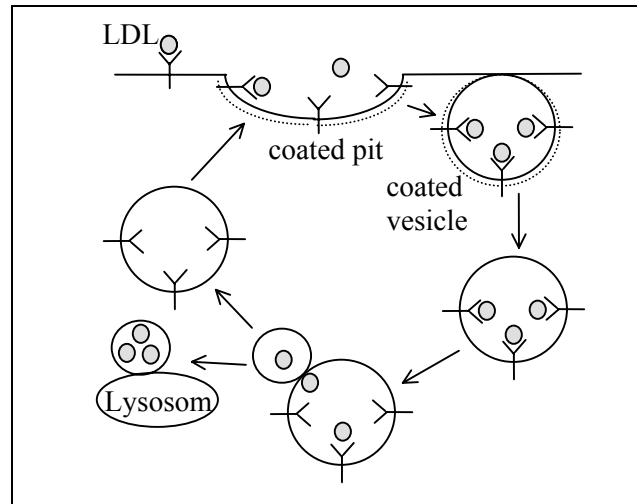
⇒ Der Ablauf im einzelnen:

- ☞ Die endogenen Lipide werden - ähnlich wie bei der Chylomikronensynthese - in der Leber zusammen mit den Apolipoproteinen E und B₁₀₀ zu VLDL zusammengefügt.
 - ☞ Auch hier erfolgt zunächst eine Reaktion mit HDL, in deren Verlauf die Apolipoproteine C (v. a. C II) und E auf das VLDL übertragen werden.
 - ☞ C II aktiviert wieder die Lipoproteinlipase, die zu einer Schrumpfung des VLDL durch Triglycerinverlust führt. VLDL wird dadurch zu **IDL (= intermediate density lipoprotein)**.
 - ☞ IDL wird nun in der Leber zu LDL umgewandelt. Der genaue Weg dieser Reaktion ist bislang nicht bekannt. Dabei verliert es seine C- und E-Apolipoproteine.
 - ☞ LDL, das nun v. a. Cholesterin transportiert, bindet über sein B₁₀₀ an die **LDL-Rezeptoren** im extrahepatischen Gewebe und wird von diesem aufgenommen und verstoffwechselt.
- ⇒ **HDL** ist im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Lipoproteinen eher uneinheitlich aufgebaut, da der Gehalt von Apolipoproteinen und Lipiden sehr verschieden sein kann. Seine wichtigste Funktion ist der **reverse Cholesterintransport** vom extrahepatischen Gewebe zur Leber, die diese Lipide dann abbaut.
- ☞ Es entsteht vermutlich beim Abbau von Chylomikronen im extrahepatischen Gewebe und enthält das Apolipoprotein A, das die von der Leber sezernierte **Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT)** binden und aktivieren kann.
 - ☞ Diese verestert Cholesterine, die beim Zelluntergang und anderen Stoffwechselfvorgängen frei werden.

⇒ Der **LDL-Rezeptor** ist nicht nur für die LDL-Aufnahme zuständig, sondern reguliert auch den Cholesterinstoffwechsel.

↪ Sein Ligand ist das **Apolipoprotein B₁₀₀**. Bindet ein solches an den Rezeptor, führt das zur **Endozytose** des Membranabschnittes mitsamt dem an den Rezeptor gebundenen LDL.

↪ Die Lipoproteine werden dann in den Lysosomen der Zelle abgebaut, wobei das B₁₀₀ durch Proteasen gespalten wird und die Cholesterinester durch die **saure Lipase** hydrolysiert werden. Das dabei entstehende freie Cholesterin kann nun von der Zelle (v. a. zum Membranaufbau) verwendet werden.



↪ Das freie Cholesterin lagert sich auch in die Membran des **endoplasmatischen Retikulums** ein, wodurch es über folgende Mechanismen Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel nehmen kann:

- Es führt zu einer Reduktion der Transkription des Gens für die **HMG-CoA-Reduktase**: → **Cholesterinbiosynthese** ↓
- Auch das Gen für den **LDL-Rezeptor** wird inhibiert: → **Cholesterinaufnahme** ↓
- Die **Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT)** wird aktiviert: → **Cholesterinveresterung und -speicherung** ↑

↪ Durch ein Absinken des intrazellulären Cholesterinspiegels werden die genannten Wirkungen wieder aufgehoben.

6.7.3. Regulation des Fetthaushaltes

📖 Im Organismus ist es ebenso wichtig, immer ausreichend Speicherfett (v. a. Triglyzeride) als Reserve für Hungersituationen zu haben, wie es auch von Bedeutung ist, zu vermeiden, daß zuviel Fett eingelagert wird.

⇒ Der zentrale Stoff der Regulation des Speicherfettes ist das Peptidhormon **Leptin**. Es dient als **Sensor** für die Fettmasse.

↪ **Lipogenese** (Fettsäuresynthese ...), die z. B. durch Insulin stimuliert werden kann, führt zu einer Ausschüttung des Hormons in den **Adipozyten** (Fettzellen).

↪ **Lipolyse**, z. B. in Folge von Glukosemangel (Hunger), inhibiert die Sekretion.

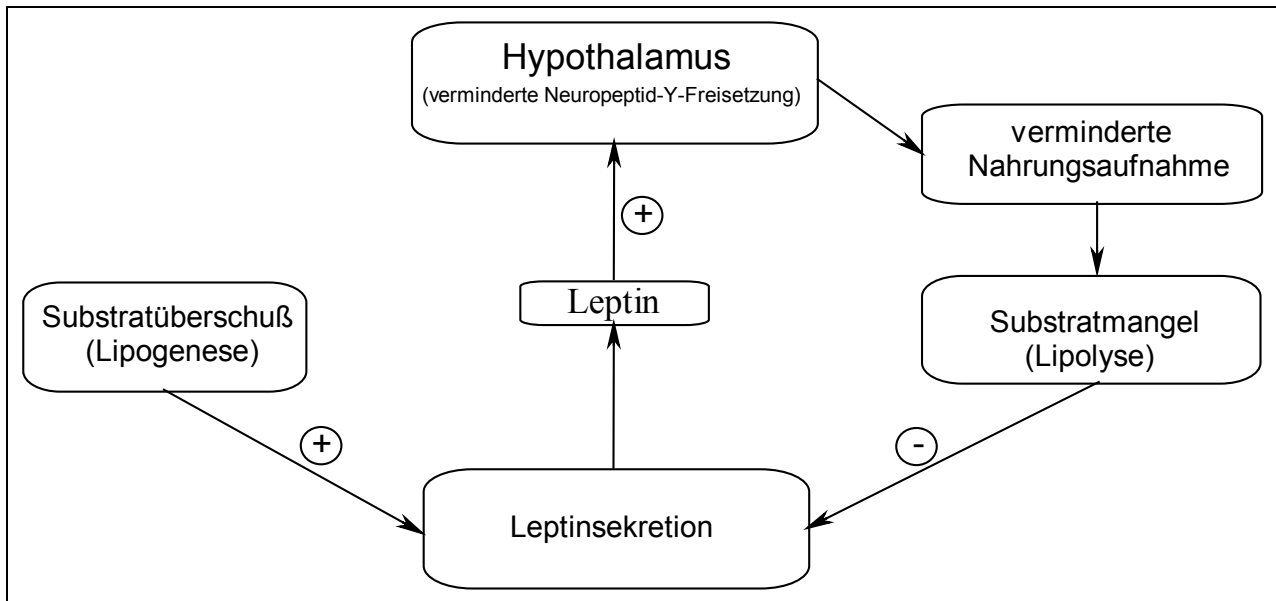
⇒ Leptin bindet an den **Leptinrezeptor im Hypothalamus** und führt damit u. a. zu einer Verminderung der Freisetzung von **Neuropeptid Y**. Dieses Neurohormon unterdrückt das Sättigungsgefühl und führt zu einer vermehrten Energieaufnahme. Die Wirkungen lassen sich allgemein so beschreiben:

↪ **Leptinspiegel** ↓ (= Hungerzustand):

- Appetit + Nahrungsaufnahme ↑
- Energieverbrauch ↓
- Parasympathikusaktivität ↓

↳ **Leptinspiegel** ↑ (= ausreichend Speicherfett):

- Nahrungsaufnahme ↓
- Sympathikusaktivität ↑



6.7.4. Störungen des Lipidstoffwechsels

6.7.4.1. Fettleber

📖 Von einer Fettleber spricht man, wenn die Leber deutlich mehr als die üblichen 3 – 4 % des Eigengewichts an Lipiden einlagert (→ in mehr als 50 % der Hepatozyten Fettvakuolen sichtbar).

⇒ Ursachen:

- ↳ erhöhte Lipolyse im Fettgewebe
- ↳ erhöhte Fettsynthese in der Leber, wenn die Verwertung von Fettsäuren (Zitratzyklus) z. B. durch Alkoholabusus gehemmt ist
- ↳ Störungen in der Synthese von Apoproteinen (z. B. B₁₀₀) führen zu einer verminderten Fettsekretion

⇒ Durch eine Beseitigung der Ursachen kann sich eine Fettleber innerhalb kurzer Zeit wieder zurückbilden. Bleibt dieser Zustand jedoch länger bestehen, droht die Gefahr einer Leberzirrhose.

6.7.4.2. Hypolipidämien

📖 Unter Hypolipidämien versteht man Zustände, bei denen der Gehalt an Lipoproteinen im Blut über längere Zeit erniedrigt ist. Die Ursache ist dabei meistens eine verminderte Lipidzufuhr mit der Nahrung oder eine gestörte Lipidsynthese im Körper.

⇒ Ursachen:

- ↳ längere Hungerzustände
- ↳ **Leberinsuffizienz**: Störung der Synthese von Lipiden, Lipoproteinen oder der Lipidaufnahme
- ↳ **α- bzw. β-Lipoproteinämien**: Hierbei handelt es sich um eine Synthesestörung der Apoproteine. Z. B. kommen bei Mangel an B₄₈ (→ reduzierte Chylomikronenbildung) Triglyzeride auch in tieferen Darmabschnitten vor, weil die Mukosazellen keine weiteren mehr aufnehmen können, da sich in ihnen schon zu viele Lipide stauen, die nicht in den Kreislauf abgegeben werden können.

6.7.4.3. Hyperlipidämien

📖 Hyperlipidämien stellen eine Erhöhung an Lipoproteinen im Serum da. Die Ursachen dafür sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von genetischen Defekten über Enzymstörungen bis hin zu Organschäden. Eines der Hauptprobleme bei diesen Erkrankungen stellt die v. a. durch den erhöhten LDL-Spiegel hervorgerufene Arteriosklerose da (→ Herzinfarktrisiko ↑, Schlaganfallrisiko ↑).

⇒ **Primäre Hyperlipidämien** (genetisch bedingt):

↪ *Mangel an Lipoproteinlipase:*

- Durch einen genetischen Defekt ist die Synthese des Enzyms gestört.
- Die Bildung der Chylomikronen in den Mukosazellen läuft daher zwar normal ab, aber die Umwandlung dieser in Remnants, die in die Leber aufgenommen werden, ist durch den Enzymmangel verlangsamt. Daher steigt der Gehalt an Chylomikronen, aber auch an VLDL im Blut an.
- Eine der Folgen dieses Rückstaus sind sog. **Xanthome**, die sich als gelbliche Knoten in der Haut, die durch Lipideinlagerungen entstehen, zeigen. Dieses Symptom findet sich auch häufig bei den übrigen Hyperlipidämien.

↪ *LDL-Rezeptordefekt:*

- Durch verschiedene Gendefekte wird der LDL-Rezeptor in seiner Funktion eingeschränkt:
 - Synthese oder der Transport (z. B. vom ER zum Golgi-Apparat) des Rezeptors gestört
 - Rezeptor hat verminderte Bindungskapazität für LDL
 - Bildung der coated pits und damit auch der Internalisierung des Rezeptors gestört
- Dadurch erhöht sich die β -Lipoprotein-Fraktion (= Lipoproteine, die in der Elektrophorese mit den β -Globulinen wandern = v. a. LDL) im Blut, da die Aufnahme im extrahepatischen Gewebe verlangsamt ist.
- Oft tritt dieser Defekt in Familien gehäuft auf. Man spricht dann von der sog. „**Familiären Hypercholesterinämie**“. Je nachdem, ob der Gendefekt auf einem Allel oder auf beiden auftritt, ist der LDL-Spiegel im Blut mehr oder weniger erhöht:
 - heterozygot (1 : 500): LDL-Spiegel um den Faktor 2 erhöht. Durch die gesteigerte Arteriosklerose bekommen viele dieser Menschen schon ab dem 40. Lebensjahr Herzinfarkte.
 - homozygot (1 : 10⁶): LDL-Spiegel um den Faktor 6 bis 10 erhöht. Dadurch wird die Arteriosklerose stark beschleunigt, die Menschen sterben häufig schon vor dem 20. Lebensjahr an Infarkten.

↪ *Störungen in der Apoprotein-E-Synthese:*

- Beim Menschen sind drei verschiedene Formen (und Allele) des Apoproteins E_(2, 3, 4) bekannt. Sie unterscheiden sich v. a. in ihrer Affinität zum Apoprotein-E-Rezeptor der Leber. So hat z. B. E₂ nur ~ 2 % der Affinität wie E₃, das die häufigste Form darstellt.
- Gehen nun - z. B. durch ungleichmäßiges Crossing-over - ein oder gar beide Allele für E₃ verloren, werden in die Lipoproteine nur noch oder stark vermehrt z. B. E₂ eingebaut.
- Dadurch wird die Lipoproteinresorption der Leber verlangsamt, und v. a. der Spiegel an LDL steigt im Serum mit den schon bekannten Folgen an, da auch die Entsorgung von Cholesterinen aus dem Gewebe durch HDL gestört ist.
- Versuche an Knock-out-Mäusen, denen die Gene für alle Apoproteine E fehlen und die dennoch lebensfähig sind, halfen mit, diesen Pathomechanismus zu erforschen. Sie haben auch gezeigt, daß eine Überexpression an Apoprotein E einen Schutz vor Hypercholesterinämien bietet.

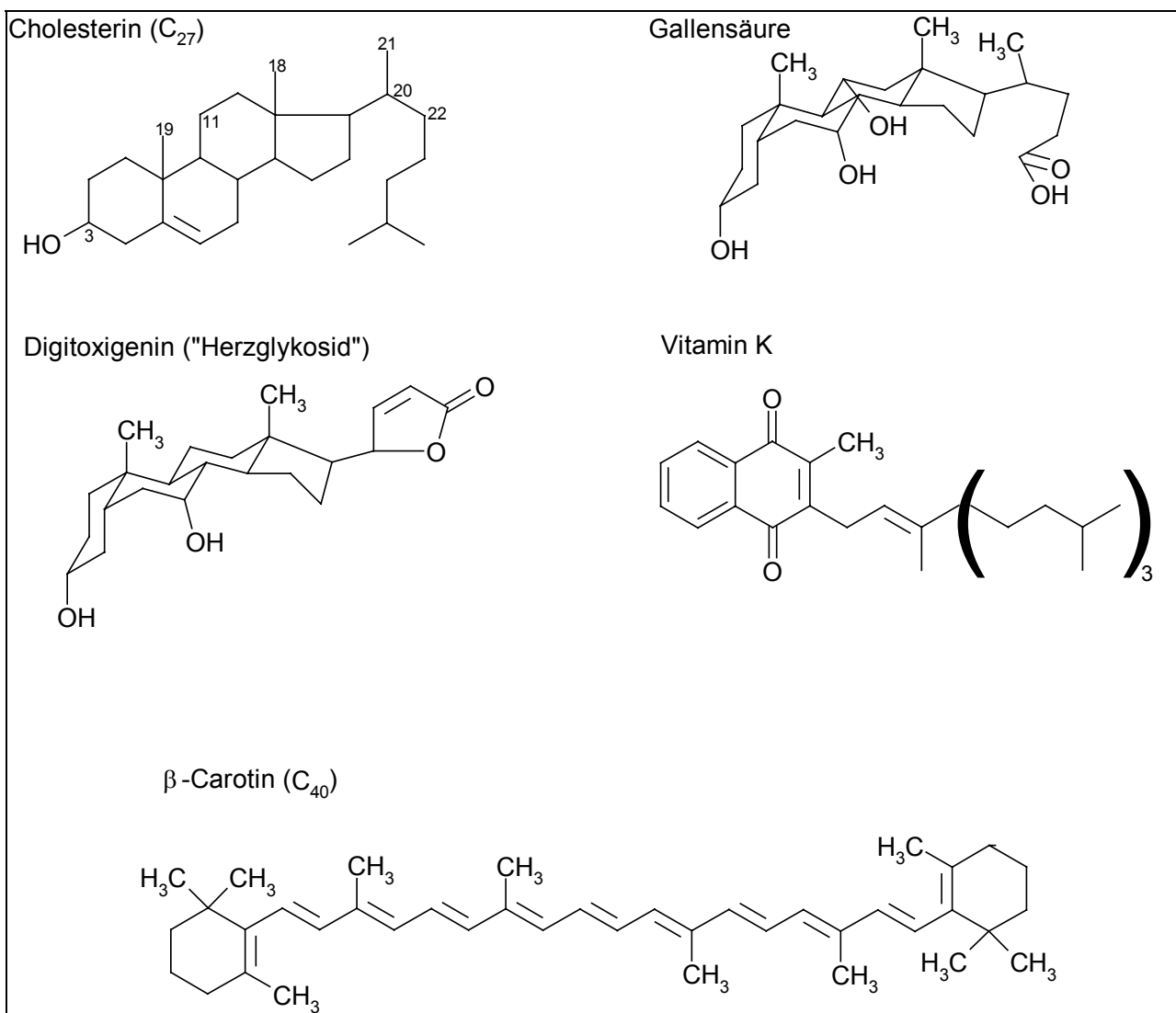
⇒ **Sekundäre Hyperlipidämien** (durch andere Erkrankungen bedingt):

- ↪ *Diabetes mellitus*: Durch gestörte Triglyzeridsynthese steigt der Fettsäurespiegel im Serum.
- ↪ *Schilddrüsenunterfunktion*: Dadurch kommt es zu einer verminderten Aufnahme der Serumlipide ins Gewebe und damit zu einem erhöhten Serumspiegel.
- ↪ *Lipid-Nephrosen*: Durch eine Nierenfunktionsstörung werden kleine Serumproteine ausgeschwemmt. Da diese nicht in ausreichendem Maße neusynthetisiert werden können, versucht der Organismus das osmotische Gleichgewicht anders auszugleichen, z. B. durch erhöhte Synthese von Lipoproteinen.

6.8. Isoprenoid-Abkömmlinge

📖 Isoprenoid-Abkömmlinge sind für zahlreiche wichtige Funktionen im Körper notwendig. Wie ihr Name schon sagt, haben sie alle die gemeinsame Vorstufe **Isopren** (C₅), das aus Acetyl-CoA synthetisiert wird. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist wohl das Cholesterin.

⇒ Zu Beginn sollen einige wichtige Isoprenoid-Abkömmlinge vorgestellt werden:



6.8.1. Isopren-Biosynthese

Die Synthese von Isopren aus **HMG-CoA** und auch die weitere Synthese zu z. B. Cholesterin findet im *endoplasmatischen Reticulum* statt. Die Vorstufensynthese bis hin zum HMG-CoA spielt sich hingegen in den *Mitochondrien* ab.

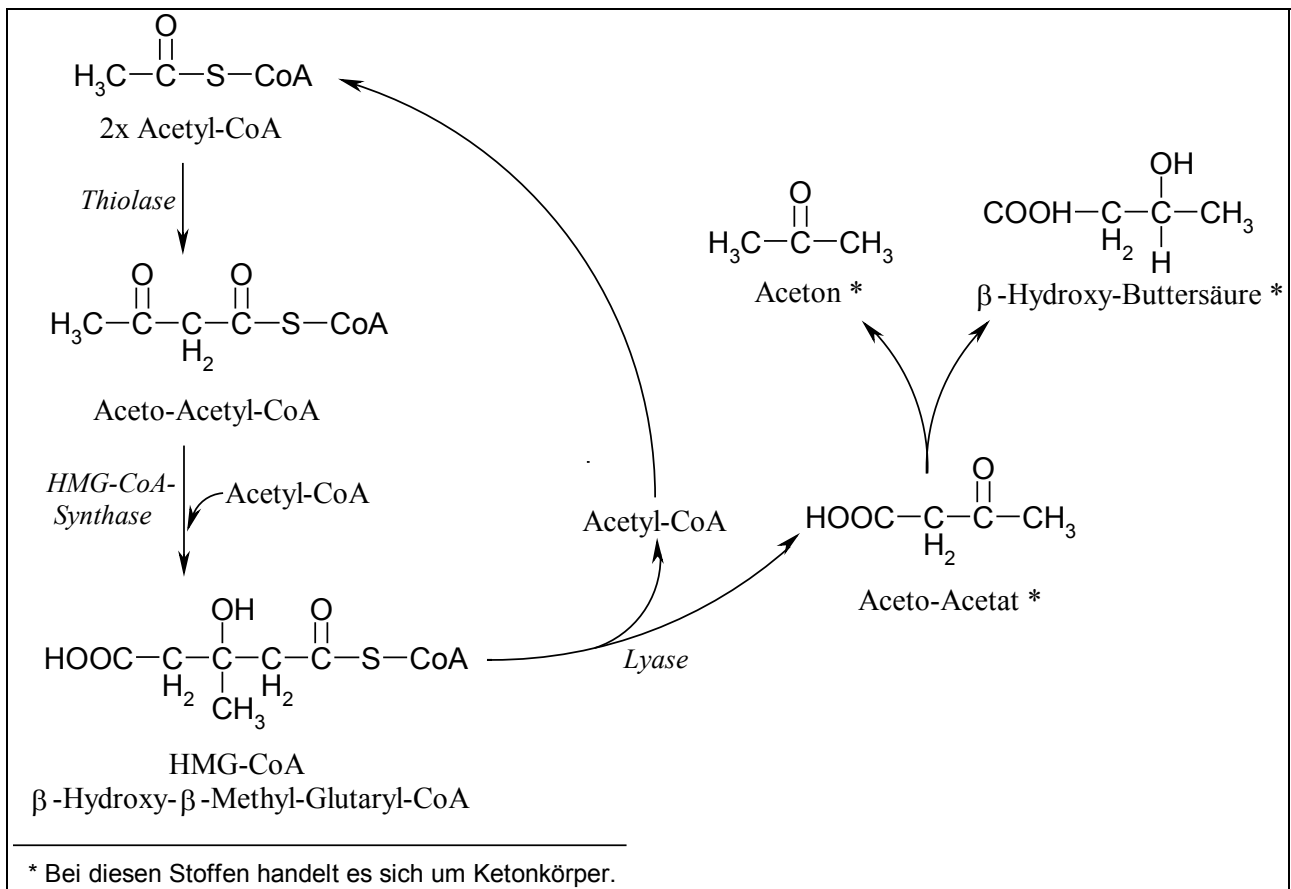
⇒ HMG-CoA wird in zwei Schritten aus aktivierter Essigsäure (= **Acetyl-CoA**) gebildet.

↳ Wie oben bereits erwähnt findet diese Synthese im Mitochondrium statt.

↳ Das Acetyl-CoA stammt entweder aus der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat, wie sie vor Beginn des Citratzyklus erfolgt, oder aus dem Abbau von Fettsäuren.

↳ **Pathologie:** Beim **Diabetes mellitus** (→ Insulinmangel) wird durch gesteigerten Fettsäureabbau sehr viel Acetyl-CoA hergestellt, da der Organismus zwar meist ausreichend Glukose im Blut hätte, diese aber nicht in die Zellen aufnehmen kann und daher versucht, anderweitig Substanzen für die intrazelluläre ATP-Synthese bereitzustellen. Jedoch können die großen Mengen an aktivierter Essigsäure nicht vollständig in den Citratzyklus eingespeist werden, da nicht genügend Oxalacetat für den nötigen Kondensationsschritt vorhanden ist. Daher wird das Acetyl-CoA auch in anderen Stoffwechselwegen vermehrt weiterverarbeitet, u. a. in der HMG-CoA-Synthese und einigen Folgeschritten. Dabei entstehen **Ketonkörper**, die durch ihre Säuregruppe (-COOH) eine Belastung der Puffersysteme im Blut sind. Bei einer zu massiven Produktion dieser Stoffe kommt es zu einer Azidose, die - wenn nicht durch i.V.-Gabe von Insulin interveniert wird - zu einem **ketoazidotischen Koma** des Patienten führen kann.

↳ Im folgenden sind die Syntheseschritte der HMG-CoA-Synthese und die Reaktionen, die zur Ketonkörperbildung führen, dargestellt:



6.8.2. Die Biochemie des Sehvorganges

📖 Isoprenoide sind auch an der Umsetzung von Lichtreizen in AP's während des Sehvorganges beteiligt. Der zentrale Stoff ist hier das **Retinal**, das die **Aldehydform des Retinols** (= **Vitamin A**) darstellt.

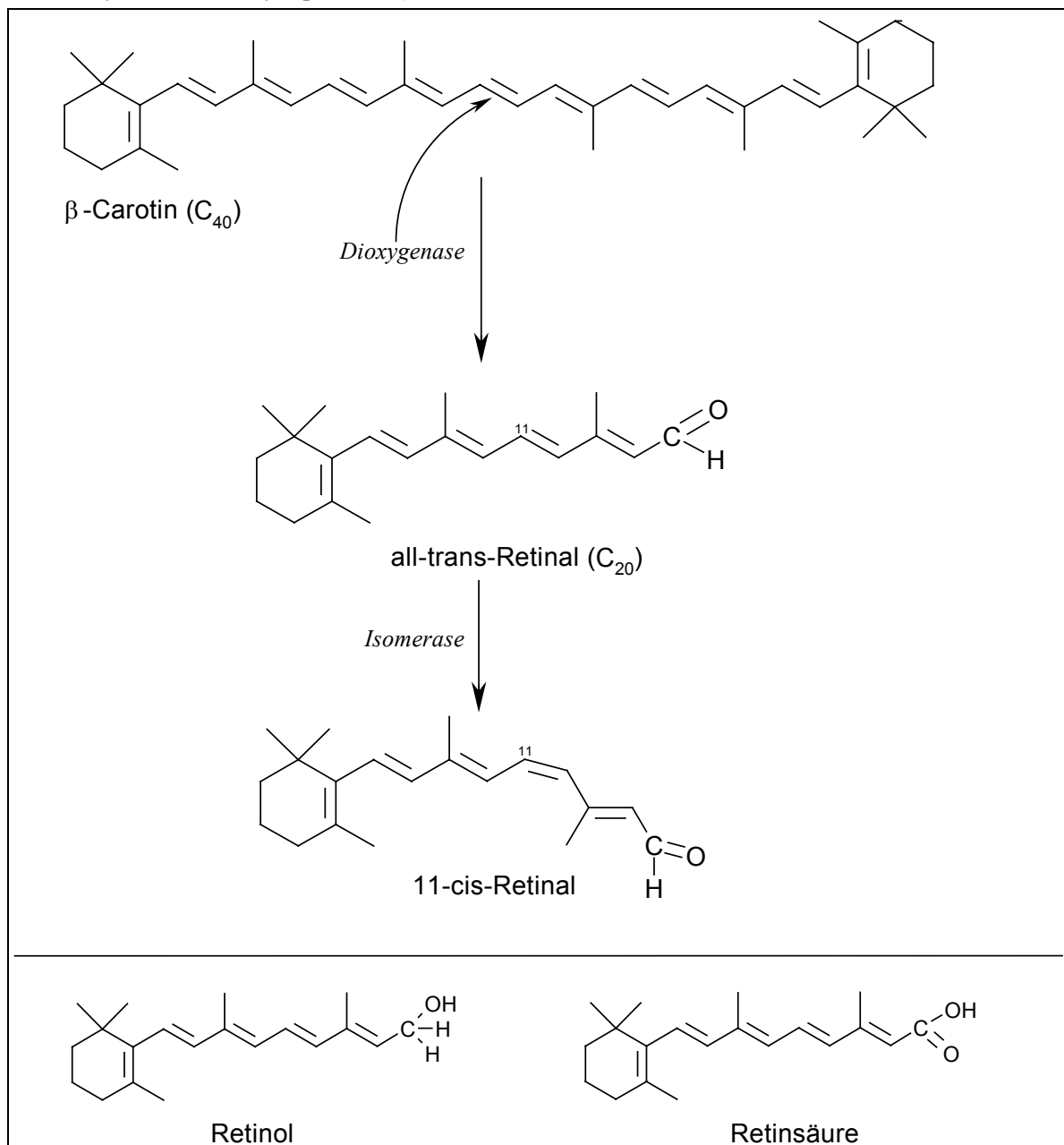
⇒ **Retinol** ist ein aus vier Isopreneinheiten aufgebauter Alkohol.

↪ Er wird entweder als solcher mit der Nahrung aufgenommen oder in Form des **Provitamins β -Carotin** (v. a. aus Pflanzen: Karotten, Blätter von grünem Gemüse usw., aber auch aus Milch, Leber, Fisch). Dieses wird durch oxidative Spaltung (**Dioxygenase**) in Retinal (Aldehydform) umgewandelt.

↪ Retinal kommt sowohl in der **all-trans-** wie auch in der **11-cis-Form** vor. Den Übergang zwischen beiden Formen katalysiert das Enzym **Isomerase**.

↪ Vitamin A wird aber auch für andere Funktionen im Organismus benötigt:

- **Retinsäuren** können die Expression bestimmter Gene und damit das Wachstum, die Morphogenese, die Embryogenese usw. beeinflussen.
- **Retinol** (Alkoholform) ist für die Stabilität von Epithelzellen erforderlich (→ vermutlich wichtig für die Synthese von Glykoproteinen).



⇒ Das für das Farbsehen in den stäbchenförmigen Sinneszellen der Retina verantwortliche Sehpigment ist das **Rhodopsin**, ein zusammengesetztes Protein, das ca. $40 \cdot 10^6$ mal in einem Stäbchen vorkommt.

↪ Es besteht aus dem Membranprotein **Opsin**, das 7 Transmembrandomänen besitzt, und einem Retinal, das im Bereich der 7. Transmembrandomäne anbindet.

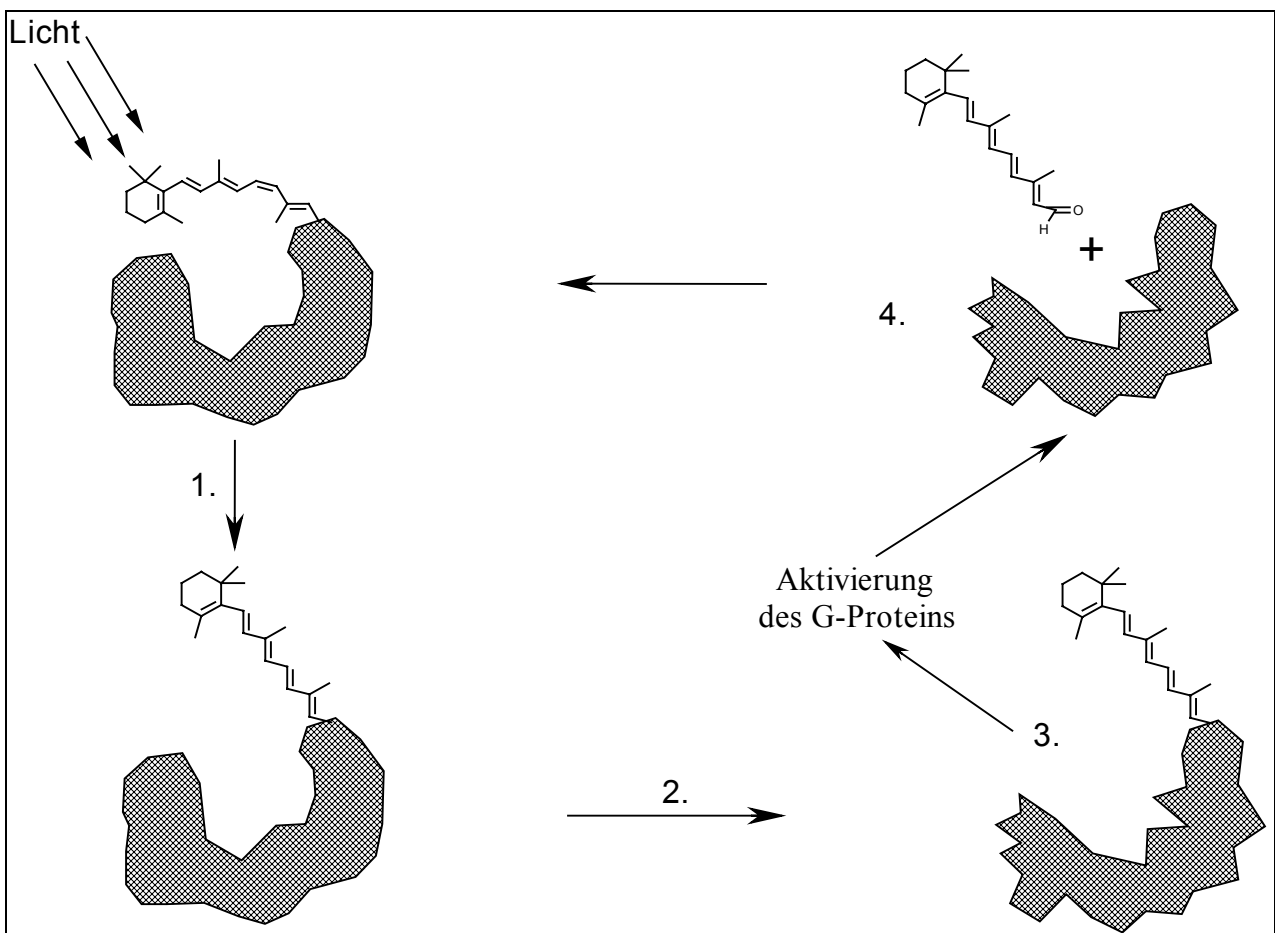
↪ Die Pigmente für das Farbsehen sind grundsätzlich gleich aufgebaut. Sie unterscheiden sich nur in ihren Absorptionsmaxima. Dies wird durch minimale Unterschiede in der Aminosäuresequenz bewirkt.

- 420 nm: blau
- 530 nm: rot
- 560 nm: grün

↪ Durch zahlreiche Einstülpungen der Zellmembran bildet sich am oberen Stück der Sinneszelle ein geldrollenartiger Aufbau, der die Oberfläche, in die sich das Rhodopsin einlagern kann, erheblich vergrößert.

↪ Normalerweise ist Retinal in der 11-cis-Form an Opsin gebunden. Bei Einwirkung von Licht mit dem richtigen Absorptionsmaximum kommt es jedoch zu einer **photoinduzierten Stereoisomerisierung**, in deren Folge das Retinal abgespalten wird:

- 1. Retinal geht von der 11-cis- in die all-trans-Form über.
- 2. Dabei macht das Opsin schrittweise Konformationsänderungen durch.
- 3. Eine dabei entstehende Zwischenform, das **aktive Rhodopsin**, löst die weiteren Reaktionen zur Signalübertragung aus.
- 4. Schließlich wird das all-trans-Retinal abgelöst und durch Isomerasen in die 11-cis-Form umgewandelt, die wieder an Opsin binden kann.



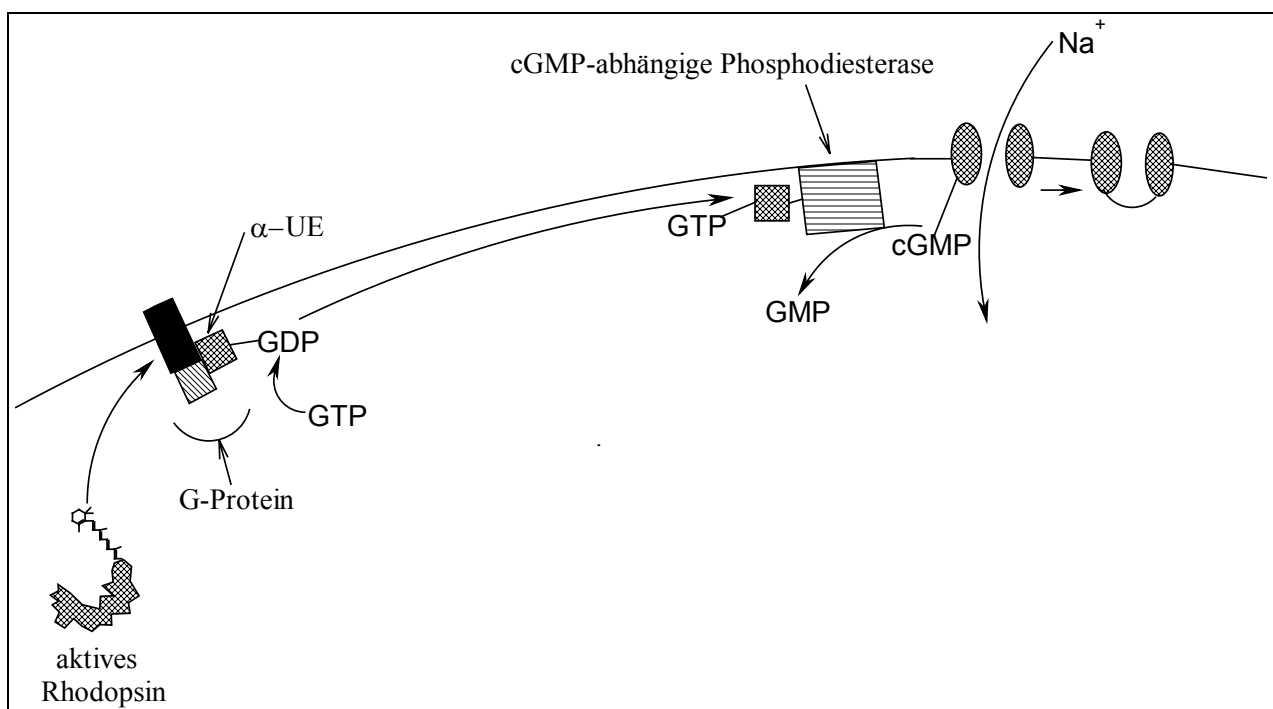
⇒ Die Signaltransduktion in den Sinneszellen der Retina erfolgt durch eine **Hyperpolarisation** der Zelle.

↪ Unerregter Zustand:

- In Ruhe, d. h. bei Dunkelheit, sind in der Membran dieser Sinneszellen Na^+ -Kanäle geöffnet, was zu einer ständigen **Depolarisation** der Zelle führt.
- Dadurch öffnen sich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle und Ca^{2+} strömt in die Zelle ein.
- Der hohe intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel löst die Freisetzung des Transmitters **Glutamat** an der Synapse zum afferenten Neuron hin aus, was zu einer permanenten Folge von AP's führt („**Dunkelsignal**“).

↪ Nach adäquatem Lichtreiz:

- Durch die Einwirkung von Licht entsteht **aktives Rhodopsin**. Dieses bindet an das Membranprotein **Transducin**, das zur Gruppe der G-Proteine zählt.
- Dadurch kann dieses an seiner α -Untereinheit ein GDP gegen ein GTP austauschen und die α -Untereinheit abspalten.
- Diese aktiviert die **cGMP-abhängige Phosphodiesterase**, was zu einem raschen Abfall der intrazellulären cGMP-Konzentration führt.
- **cGMP** ist aber das Molekül, das die für die Depolarisation nötigen Ionenkanäle offenhält. Daher kommt es nun zu einer Hyperpolarisation der Zelle, es erfolgt fast keine Neurotransmitterfreisetzung, und die AP-Frequenz in den afferenten Neuronen sinkt („**Lichtsignal**“).



⇒ Abnormales Farbsehen (z. B. Grünblindheit) kommt dadurch zustande, daß die Gene für die drei verschiedenen Farbpigmente nicht immer an exakt der gleichen Stelle auf dem entsprechenden Chromosom liegen, sondern in ihrer Lage von Chromosom zu Chromosom leicht variieren können.

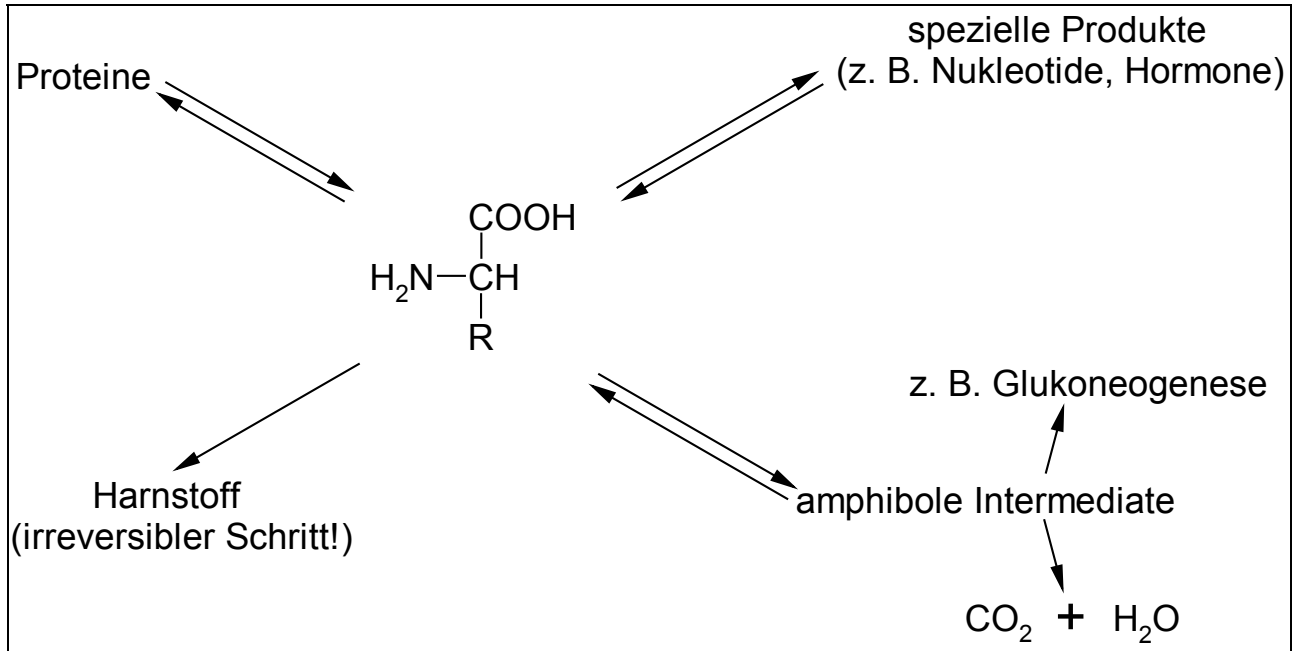
↪ So kann es passieren, daß beim normalen Crossing-over oder auch durch abnormales Crossing-over bei der Entstehung der Keimzellen ein oder mehrere Allele für solche Pigmente verloren gehen.

↪ Die betreffende Person ist dann z. B. grün-, rot-grün- oder gar total für Farben blind.

↪ Da diese Erkrankung auf den Geschlechtschromosomen vererbt wird, ist sie bei Männern (nur ein X-Chromosom) besonders häufig: ~ 8 % (Frauen: < 1 %).

7. Stoffwechsel der Aminosäuren

☞ Aminosäuren stellen neben Kohlenhydraten und Lipiden die dritte wichtige Gruppe von Bausteinen im Organismus dar. Sie finden nicht nur bei der Proteinsynthese, sondern auch bei der Bildung vieler anderer Stoffe (z. B. Nucleotide, Hormone) Verwendung und werden auch als amphibole Intermediate (Einspeisung sowohl in den Anabolismus wie auch in den Katabolismus) benutzt.



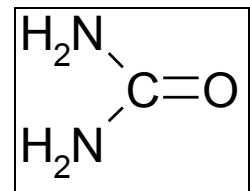
7.1. Harnstoffsynthese

☞ Da häufig im Aminosäurestoffwechsel - v. a. beim Abbau - die Stickstoffgruppe der Aminosäuren abgespalten wird und diese frei neurotoxisch wirken würde, verfügt der Organismus über Mechanismen, diese schnell zu binden und auszuscheiden. Dies geschieht entweder direkt in der Niere bei der Filtration (5 - 10 %) oder durch die Bildung von Harnstoff in der Leber (90 - 95 %).

⇒ Harnstoff ist ein sehr gut wasserlöslicher Stoff.

☞ Daher eignet er sich besonders gut für die flüssige Ausscheidung (Urin).

☞ Vögel und Reptilien, die nur über eine halb feste Ausscheidung verfügen, könnten ihre Stickstoffentsorgung mittels Harnstoff nicht bewältigen. Sie verwenden daher die schwerer wasserlösliche und kristallisierbare Harnsäure.



⇒ Der Weg des Stickstoffes von der Aminosäure bis zum Harnstoff läßt sich in vier Teile gliedern:

☞ **1. Transaminierung:** Dabei wird die Stickstoffgruppe der Aminosäuren auf α -Ketoglutarat übertragen, das damit zu Glutamat wird.

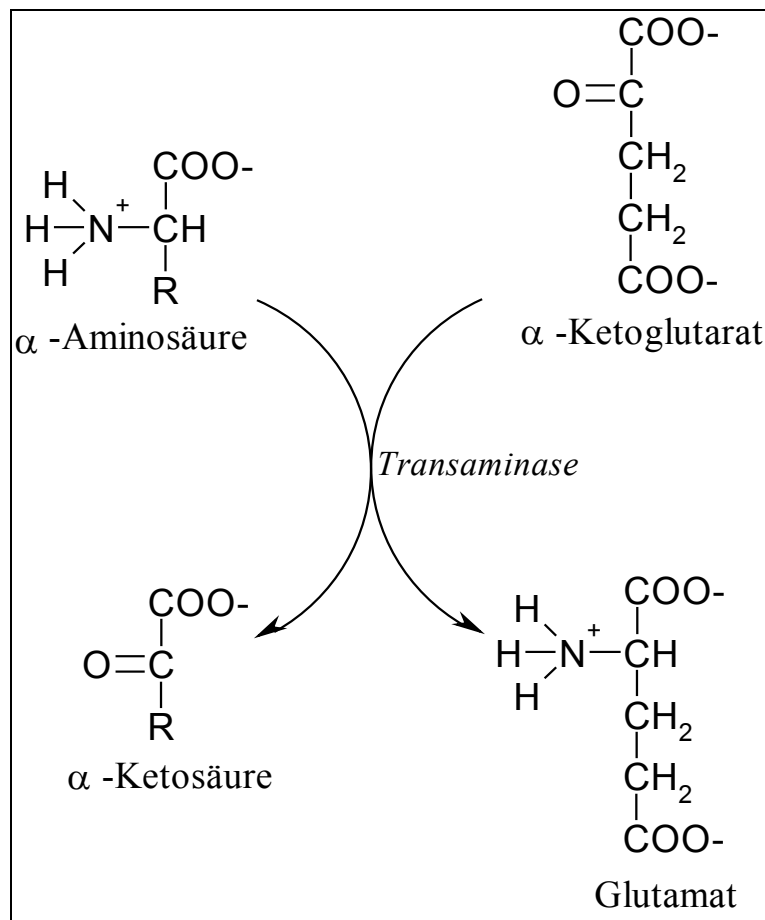
☞ **2. Oxidative Desaminierung:** Dabei wird das Glutamat wieder in α -Ketoglutarat zurückverwandelt und die Stickstoffgruppe abgespalten.

☞ **3. Detoxifikation der freien Stickstoffgruppe:** Da - wie oben schon erwähnt - NH_3 toxische Wirkung hat, verfügt der Organismus auch noch über andere Entsorgungswege.

☞ **4. Harnstoffzyklus:** Dabei werden ein CO_2 , ein NH_3 und eine weitere Stickstoffgruppe von Aspartat zu Harnstoff synthetisiert.

7.1.1. Transaminierung

Wie alle anderen Schritte des Aminosäurenabbaus findet auch dieser Schritt hauptsächlich in der Leber statt. Ziel dieser Reaktion ist es, die α -Aminogruppen vieler verschiedener Aminosäuren auf einen Stoff (v. a. α -Ketoglutarat) zu übertragen.



⇒ Außer α -Ketoglutarat (C₅) können auch noch andere Stoffe solche Transaminierungen durchführen:

↪ Pyruvat (C₃) → Alanin

↪ Oxalacetat (C₄) → Asparaginsäure

⇒ Diese Transaminierungen werden von *Transaminasen* (= Aminotransferasen) katalysiert.

↪ Zwei dieser Enzyme sind für die klinische Diagnostik von besonderer Bedeutung, da sie in verschiedenen Organen besonders häufig vorkommen:

- **Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT** (= Aspartataminotransferase):

- **Aspartat + α -Ketoglutarat → Oxalacetat + Glutamat**

- kommt in Leber und Herz vor

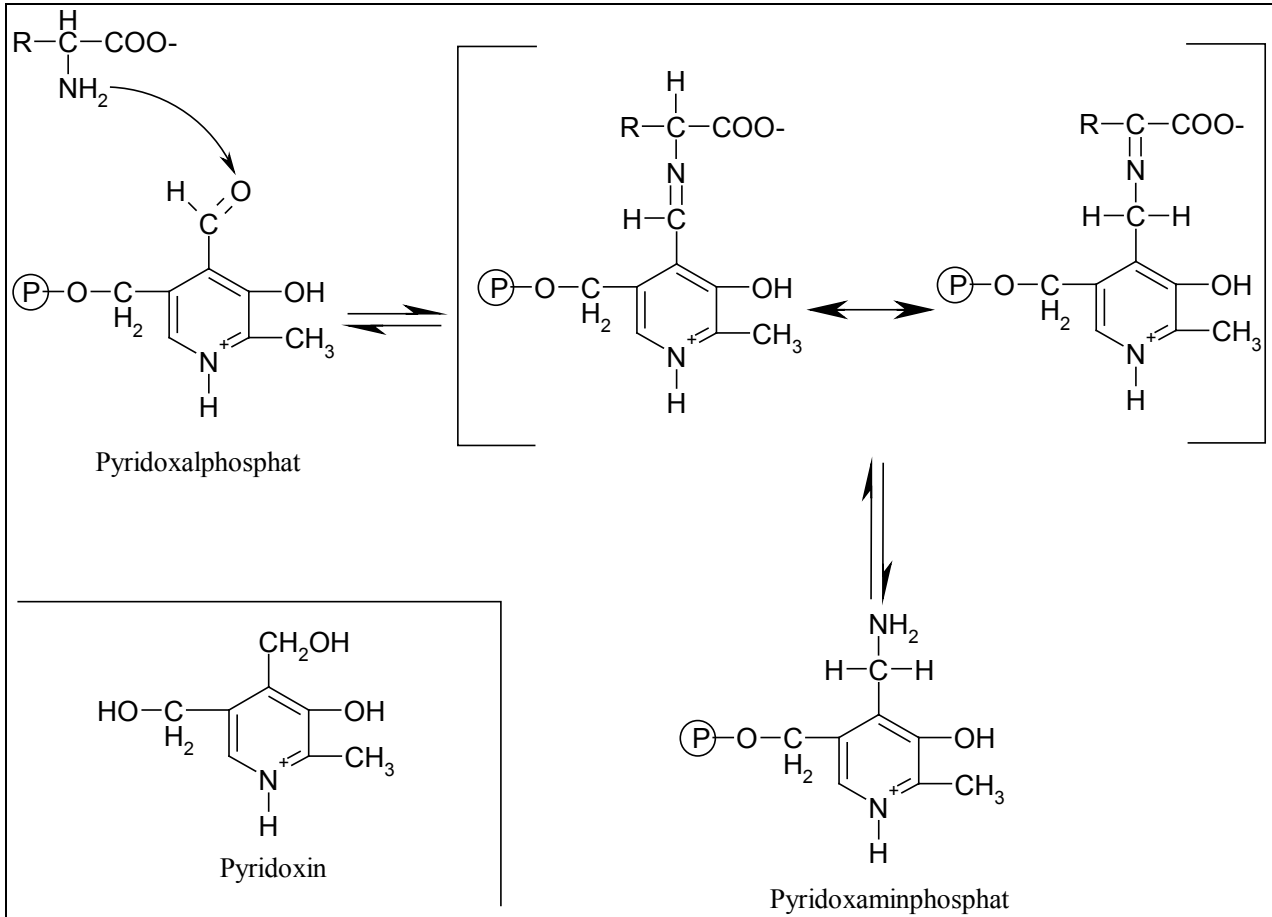
- **Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT** (= Alaninaminotransferase):

- **Alanin + α -Ketoglutarat → Pyruvat + Glutamat**

- kommt v. a. in der Leber vor

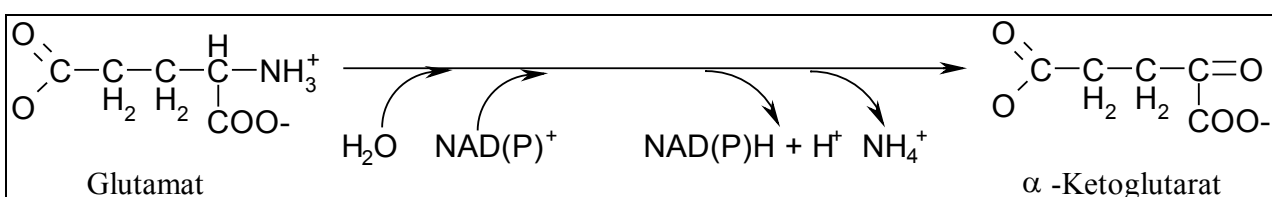
↪ Da diese Enzyme im Serum fast überhaupt nicht vorkommen, steigt ihr Spiegel bei Zelluntergang (z. B. Herzinfarkt oder Lebererkrankungen) sprunghaft an. Ist v. a. GPT vermehrt, deutet dies eher auf eine Lebererkrankung hin, bei GOT dagegen weist es eher auf einen Zellschaden am Herzen hin.

- ⇒ Die prosthetische Gruppe aller dieser Transaminasen ist das **Pyridoxalphosphat**, das sich vom essentiellen **Vitamin B₆ (= Pyridoxin)** ableitet.
- ↪ Pyridoxalphosphat bindet während der Transaminierung die α-Aminogruppe und gibt diese später im Verlauf der Reaktion wieder ab (Gleichgewicht der Reaktion bei ~ 1).
- ↪ Im folgenden ist nun die Bindungsreaktion und die Rückreaktion dargestellt:



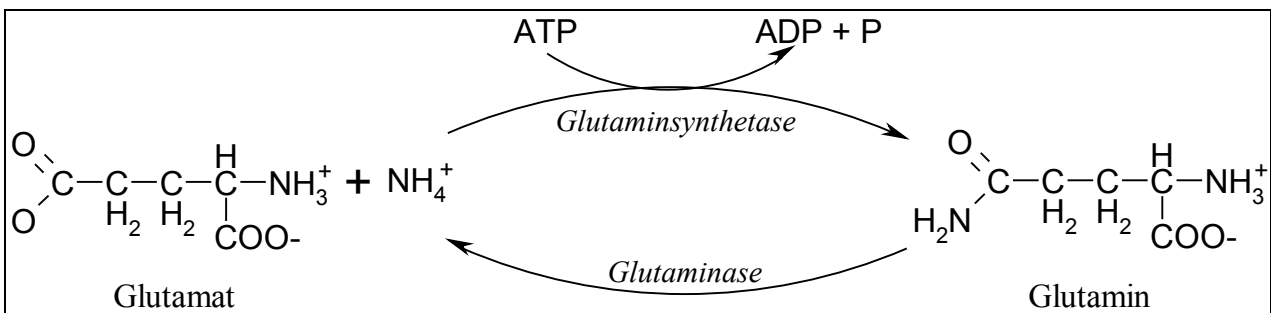
7.1.2. Oxidative Desaminierung

- 📖 Bei der nun folgenden oxidativen Desaminierung geht es darum, α-Ketoglutarat wieder zu Glutamat zu regenerieren. Da bei dieser Reaktion Ammoniumionen freigesetzt werden, findet sie - und auch alle Folgereaktionen - zum Schutz der Zelle im **Mitochondrium** statt.
- ⇒ **Glutamatdehydrogenase** ist das Enzym, das diese Reaktion katalysiert.
- ⇒ Da dieses Enzym nur in den Mitochondrien vorkommt, dient es in der Serundiagnostik als Leitenzym für diese Zellkompartimente. Kommt es im Serum vor, deutet dies auf einen schweren Zellschaden hin, bei dem nicht nur die Zellmembran, sondern auch die Membran der Organellen zerstört wurde.
- ⇒ Außerdem katalysiert dieses Enzym eine der wenigen Reaktionen, bei denen sowohl NAD⁺ wie auch NADP⁺ als Protonenempfänger fungieren kann.



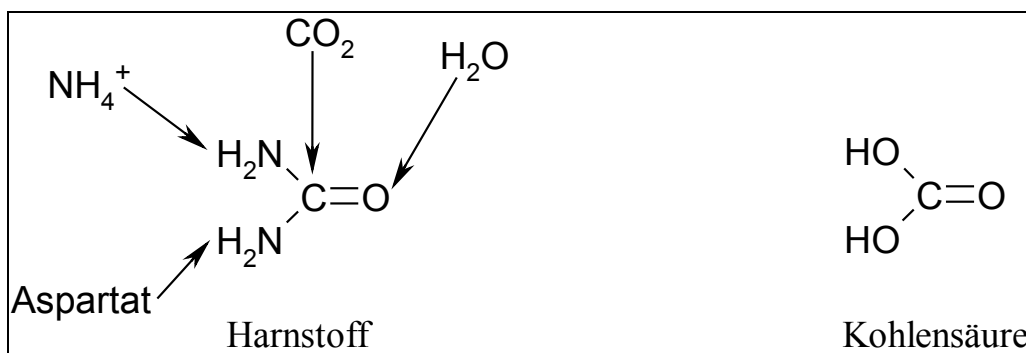
7.1.3. NH₃-Detoxifikation

- ☞ Die übermäßige Abspaltung von Stickstoffgruppen wirkt deshalb toxisch, da für die Reaktion α -Ketoglutarat verbraucht wird, das dann im Zitratzyklus fehlt. Infolgedessen geht die Produktion von ATP zurück, was in Extremsituationen zur Bewußtlosigkeit oder gar zum Tod des Patienten führen kann.
- ⇒ Wie anfangs schon erwähnt kann ein Teil der freien Ammoniumionen im Blut auch durch die Niere abfiltriert werden. Dies macht aber nur ca. 5 - 10 % der Gesamtmenge aus.
- ⇒ Einen weiteren Entsorgungsweg stellt die **Glutaminsynthetase** dar.
 - ☞ Dabei wird an Glutamin, das die häufigste Aminosäure im Blut darstellt, unter ATP-Verbrauch eine Stickstoffgruppe angebinden - Glutamat entsteht.
 - ☞ Das Enzym, das diese Reaktion katalysiert, ist die **Glutaminsynthetase**.
 - ☞ In der Leber kann diese Reaktion dann wieder rückgängig gemacht werden. Das entsprechende Enzym ist die **Glutaminase**.



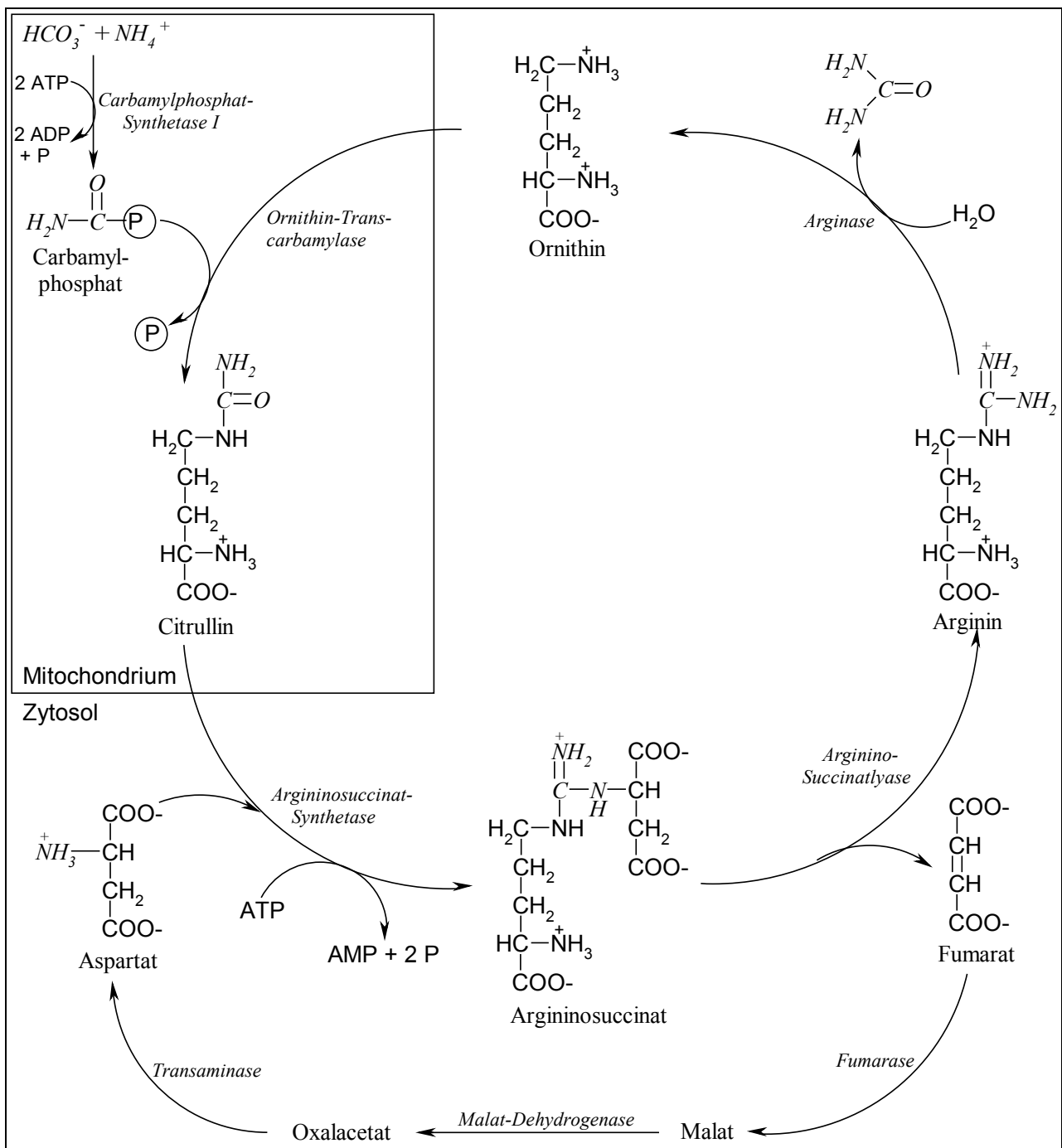
7.1.4. Harnstoffzyklus

- ☞ Bisher sind wir bis zur Freisetzung der Aminogruppen im Mitochondrium gelangt. Diese können nun für die weitere Synthese von stickstoffhaltigen Verbindungen verwendet werden. Die überschüssigen Aminogruppen aber müssen wegen ihrer Toxizität entsorgt werden. Dies geschieht im Harnstoffzyklus.
- ⇒ Da Harnstoff stark der Kohlensäure ähnelt, kann er auch als **Säureamid der Kohlensäure** bezeichnet werden.
- ⇒ Bei der Harnstoffsynthese fällt auf, dass nur eine freie Aminogruppe pro Harnstoff (mit 2 Aminogruppen) eingebaut wird. Die zweite stammt von einem Aspartat. Weiterhin stammt das C-Atom vom CO₂ und der Sauerstoff aus einem Wassermolekül.



- ⇒ Der Harnstoffzyklus findet in verschiedenen Zellkompartimenten statt:
 - ☞ In den **Mitochondrien**, in denen die Aminogruppen freigesetzt werden, findet die Anbindung dieser an das Ornithin statt, das damit zu Citrullin wird.
 - ☞ Die weiteren Zyklusschritte vom Citrullin zurück zum Ornithin, bei denen der Harnstoff freigesetzt wird, finden im **Zytosol** statt.

⇒ Der genaue Ablauf des Harnstoffzyklus ist im folgenden dargestellt. Da NH_3 und CO_2 im Körper nicht in dieser Form, sondern gelöst als NH_4^+ und HCO_3^- vorkommen, sind sie auch als solche dargestellt:



⇒ Der untere Zyklus von Fumarat zu Aspartat ist uns bereits aus dem Glukosestoffwechsel bekannt. Er zeigt die enge Verknüpfung des Harnstoffzyklus mit dem **Citratzyklus**.

⇒ Da der Harnstoffzyklus den wichtigsten Entsorgungsvorgang von Stickstoffgruppen im Stoffwechsel darstellt, ist es leicht verständlich, warum jeder Enzymausfall im Zyklus (z. B. durch Gendefekt) mit dem Leben nicht vereinbar ist.

↪ Bei Enzymdefekten, die nur die Reaktion verlangsamen, kommt es zu **Hyperammonämien**, deren Hauptsymptom schwere Hirnschädigungen und ein tiefes Koma sind.

↪ Um herauszufinden, welches Enzym dabei defekt ist, prüft man, welcher der 4 Stoffe (Argininosuccinat, Arginin, Ornithin, Citrullin) vermehrt im Körper vorkommt. Das Enzym, das diesen Stoff weiterverarbeitet, muß dann defekt sein.

7.2. Der Abbau der Aminosäuren

📖 Der Abbau der meisten essentiellen Aminosäuren findet in der Leber statt. Diese Vorgänge sind **irreversibel** - sie stellen keine Umkehr des Syntheseweges dar!

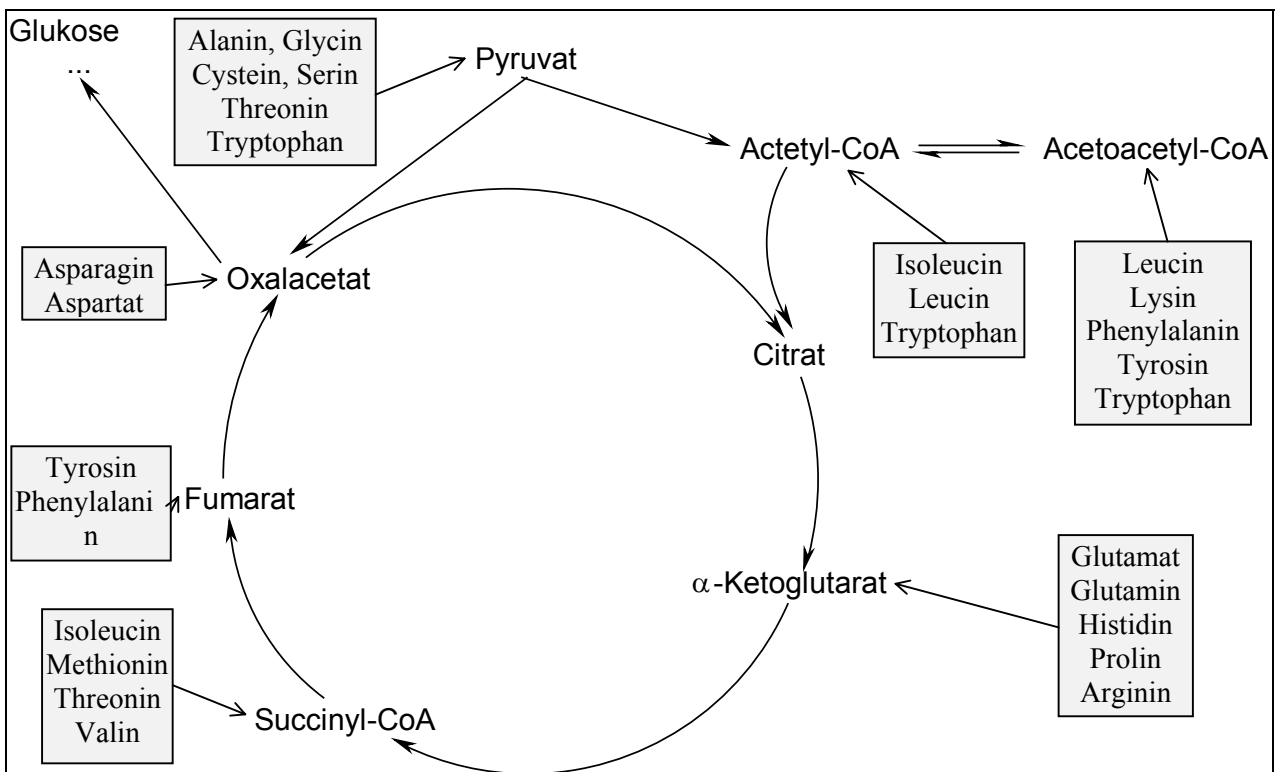
⇒ Die Aminosäuren können auf verschiedenen Stufen in den Stoffwechsel eingespeist werden:

- *Pyruvat*
- *Acetyl-CoA*
- *Oxalacetat*
- *Fumarat*
- *α-Ketoglutarat*
- *Succinyl-CoA*

⇒ Bis auf Acetyl-CoA können alle diese Stoffe wieder zu Glukose aufgebaut werden. Man bezeichnet die Aminosäuren die zu diesen Stoffen abgebaut werden, daher als **glukoplastisch**. Es gibt **17 rein glukoplastische** und essentielle Aminosäuren.

⇒ Aus Acetyl-CoA können - wie weiter oben schon beschrieben - nur noch Fettsäuren oder Ketonkörper gebildet werden. Diese Aminosäuren werden daher **ketoplastisch** genannt. Es gibt nur **eine rein ketoplastische** Aminosäure - das Leucin.

⇒ Da einige Aminosäuren zu verschiedenen Stoffen abgebaut werden können, gibt es **7 gemischt ketoplastische und glukoplastische** Aminosäuren.



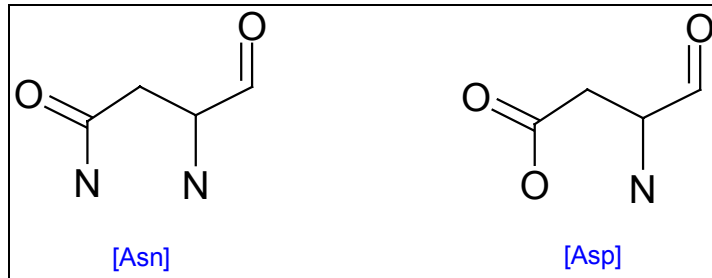
7.2.1. Abbau zu Oxalacetat (2 AS)

⇒ Wie weiter oben schon beschrieben kann *Aspartat* zu Oxalacetat abgebaut werden:



⇒ Aspartat kann (siehe Harnstoffzyklus) auch zu Fumarat abgebaut werden, das dann in Oxalacetat umgewandelt wird. Auch Tyrosin und Phenylalanin können zu Fumarat abgebaut werden.

⇒ *Asparagin* wird von der Asparaginase zu NH_4^+ und Aspartat hydrolysiert und kann dann in die obige Reaktion eingespeist werden.



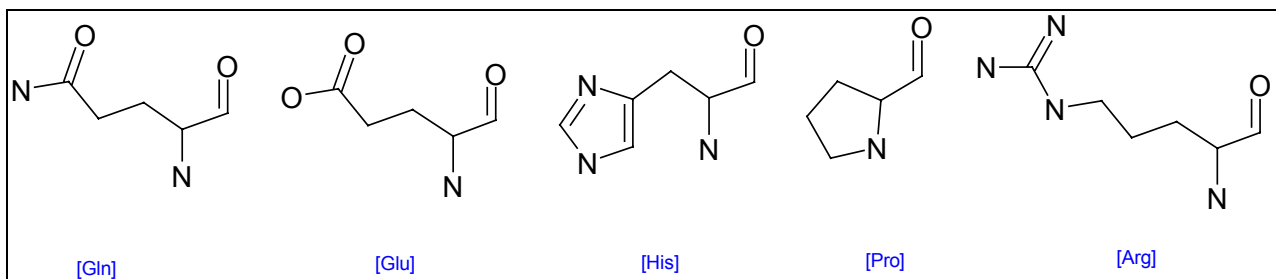
7.2.2. Abbau zu α -Ketoglutarat (5 AS)

⇒ Die Aminosäuren, die zu α -Ketoglutarat abgebaut werden, werden zuvor in Glutamat umgewandelt.

⇒ *Glutamat* wird von der Glutamatdehydrogenase oxidativ zu α -Ketoglutarat desaminiert.

⇒ *Glutamin* wird genauso wie Asparagin zu Glutamat hydrolysiert.

⇒ Bei *Histidin* muß zuerst noch eine Formimino-Gruppe (-NH-CH-NH) abgespalten werden. Diese kann als Ganzes auf den Trägerstoff Tetra-Hydro-Folsäure (THF) übertragen werden.



7.2.3. Abbau zu Pyruvat (6 AS)

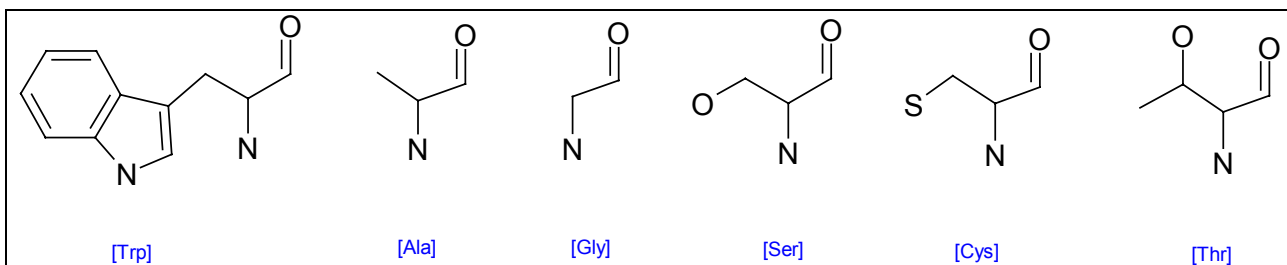
- ⇒ Die Aminosäuren der C₃-Familie (*Alanin, Serin, Cystein*) können direkt zu Pyruvat abgebaut werden.
- ⇒ An *Glycin* (C₂) muß zuerst noch ein weiterer Kohlenstoff mittels THF angebunden werden, damit es zu Cystein wird.
- ⇒ *Threonin* (C₄) muß erst noch einen Kohlenstoff in Form seiner Säuregruppe abspalten. Es wird damit zu einem Aminoaceton, das in Pyruvat umgewandelt werden kann.
 - ↳ Es kann aber auch in Glycin und ein Acetaldehyd gespalten werden, das weiter zu Acetyl-CoA verarbeitet wird.
 - ↳ Durch einen anderen Stoffwechselweg ist aber auch die Umwandlung in Succinyl-CoA möglich.
 - ↳ Daher ist Threonin ein typisches Beispiel für eine gemischte abbaubare Aminosäure.
- ⇒ *Tryptophan* kann hier nur z. T. eingespeist werden, d. h. nur die oberen 3 Kohlenstoffe. Der Doppelring muß zuvor abgespalten werden.
- ⇒ Beim Abbau von *Cystein* wird die Schwefelgruppe freigesetzt, die mit Wasser zu Schwefelsäure (H₂SO₃) reagiert. Bei übermäßigem Abbau von Cystein kann dies zu Nierensteinen führen.

Tryptophan → Alanin → Pyruvat

Glycin → Serin → Pyruvat

Threonin → Aminoaceton → Pyruvat

Cystein → Pyruvat



7.2.4. Abbau zu Acetyl-CoA bzw. Acetoacetyl-CoA (7 AS)

- ⇒ *Phenylalanin* wird durch die *Phenylalaninhydroxylase* zu *Tyrosin* abgebaut.
 - ↳ Bei einem genetisch bedingten Defekt dieses Enzyms kommt es zur sog. *Phenyl-Keton-Urie (PKU)*.
 - ↳ Da der normale Abbauweg des Phenylalanins damit blockiert ist, sucht sich der Stoffwechsel andere Wege und baut es zu Phenylpyruvat, Phenyllactat und Phenylacetat ab.
 - ↳ Durch diese Stoffe kommt es zu schweren geistigen Schäden (gestörte Myelinisierung) bei den betroffenen Kindern.
 - ↳ Wird jedoch die Krankheit gleich nach der Geburt erkannt und bis zum ~ 12. Lebensjahr (Abschluß der Myelinisierung) eine phenylalaninarme Diät verordnet, können die meisten Schäden vermieden werden.

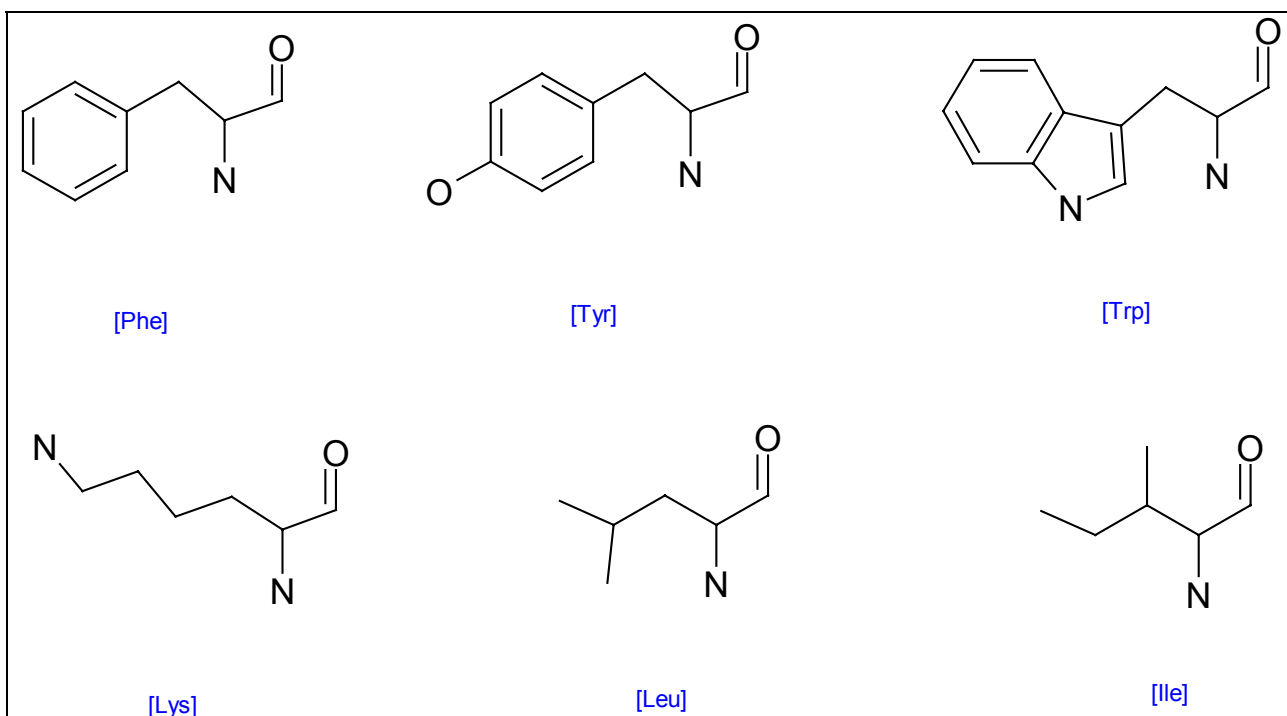
- ↪ Die Wahrscheinlichkeit, ein so mutiertes Allel zu besitzen, liegt bei 1 : 50. Da jedoch das zweite gesunde Allel diesen Defekt kompensieren kann, sind heterozygote Träger gesund. Erst bei einem Defekt beider Allele (homozygoter Träger) bricht die Erkrankung aus (1 : 10.000).
- ⇒ **Tyrosin** wird weiter über die Zwischenstufen Homogentisinsäure und 4-Fumarylacetoacetat zu Acetoacetat und Fumarat abgebaut.
- ↪ Bei einem genetisch bedingtem Defekt der Homogentisat-Oxidase, die Homogentisinsäure zu 4-Fumarylacetoacetat abbaut, kommt es zur sog. **Alkaptonurie**.
- ↪ Dabei handelt es sich um eine relativ gutartig verlaufende Stoffwechselerkrankung, da das angereicherte Homogentisat mit dem Urin ausgeschieden wird.
- ↪ Das auffälligste Symptom ist dabei, daß sich der Urin der Patienten, wenn er länger steht, braun verfärbt, da das Homogentisat oxidiert wird.
- ⇒ **Tryptophan** und **Lysin** werden über die Zwischenstufe Glutaryl-CoA zu Acetyl-CoA abgebaut.
- ⇒ **Leucin, Isoleucin** und **Valin** werden auf ähnliche Art und Weise abgebaut.
- ↪ Zuerst übertragen sie mittels einer Transaminase ihre α -Aminogruppe und werden zu einer α -Ketosäure.
- ↪ Diese Verbindungen werden dann weiter verändert, bis die Stoffe in Acetyl-CoA und Acetoacetat gespalten werden können.
- ↪ Bei einem genetisch bedingten Defekt der oxidativen Carboxylase, die die α -Ketosäure weiterverarbeitet, kommt es zur sog. **Ketacidurie**, die eine schwere geistige Retardierung bewirkt.

Phenylalanin → Tyrosin → Fumarat + Acetoacetat

Tryptophan → Glutaryl-CoA → Acetyl-CoA + Nicotinsäure

Lysin → Glutaryl-CoA → Acetyl-CoA

Leucin → α -Ketosäure → Acetyl-CoA + Acetoacetat

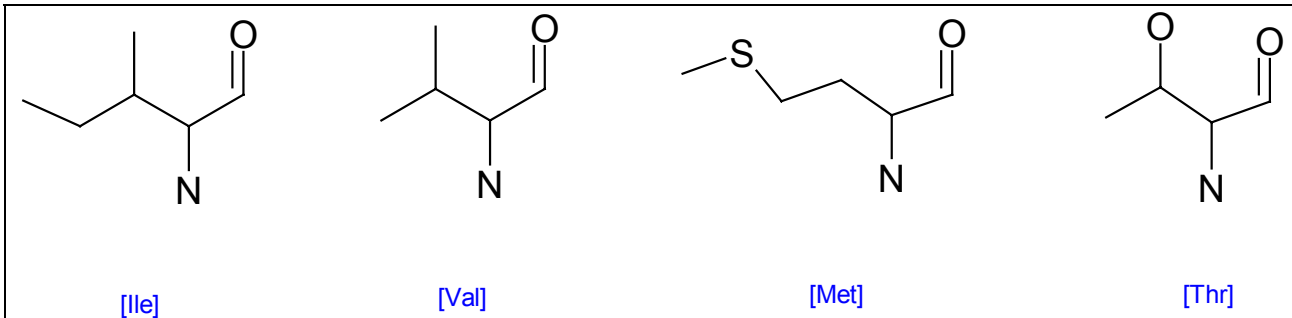


7.2.5. Abbau zu Succinyl-CoA (4 AS)

- ⇒ Beim Abbau von *Methionin* kann als Zwischenprodukt Cystein entstehen. Schließlich wird es normalerweise zu Succinyl-CoA abgebaut.
- ⇒ Auch *Valin* und *Threonin* werden zu Succinyl-CoA abgebaut.
- ⇒ *Isoleucin* bildet außer Succinyl-CoA auch noch ein Acetyl-CoA bei seiner Spaltung.

Valin/Methionin/Threonin → Succinyl-CoA

Isoleucin → Succinyl-CoA + Acetyl-CoA



7.2.6. Abbau durch Decarboxylierung

- ⇒ Hierbei handelt es sich um eine Sonderform des Proteinabbaus. Sie kommt v. a. bei der Umwandlung von Aminosäuren in andere wichtige Stoffe vor.
- ⇒ Das Grundschemata:

Aminosäure → (*Decarboxylase*) → **biogenes Amin** (event.: → (*Monoaminoxidase*) → **Aldehyd**

- ⇒ Einige Beispiele für solche Decarboxylierungen:

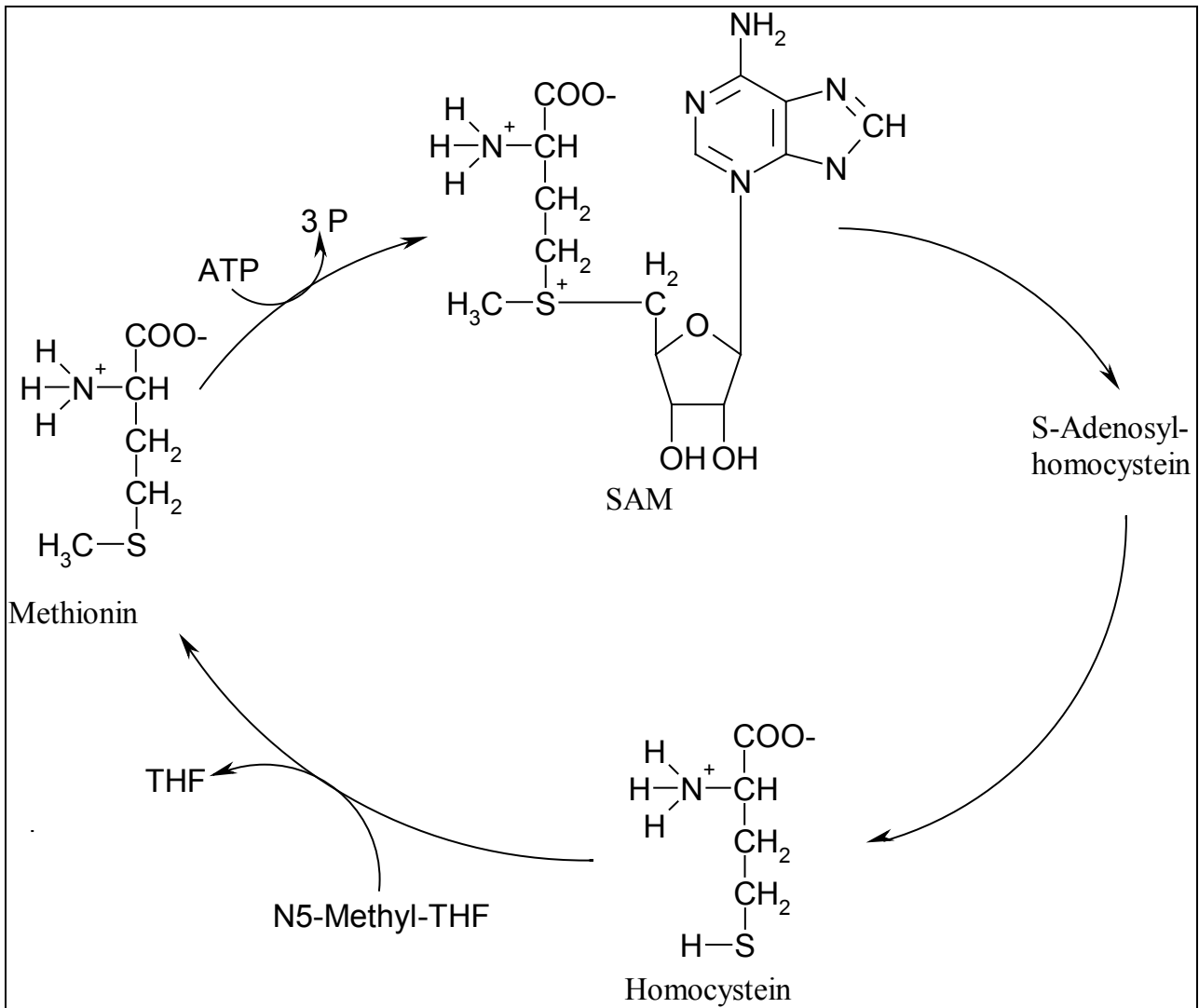
- ↷ Aspartat → β-Alanin
- ↷ Glutamat → GABA
- ↷ Histidin → Histamin
- ↷ Cystein → Cysteamin
- ↷ Tryptophan → Tryptamin → Serotonin
- ↷ Tyrosin → DOPA → Dopamin

8. Stoffwechsel der C₁-Bausteine

☞ Auch für die Einkohlenstoffverbindungen gibt es universelle Überträgerstoffe, die genauso im Stoffwechsel wirken, wie z. B. das NAD⁺ für Protonen (H⁺). Einige dieser Verbindungen sollen im folgenden vorgestellt werden.

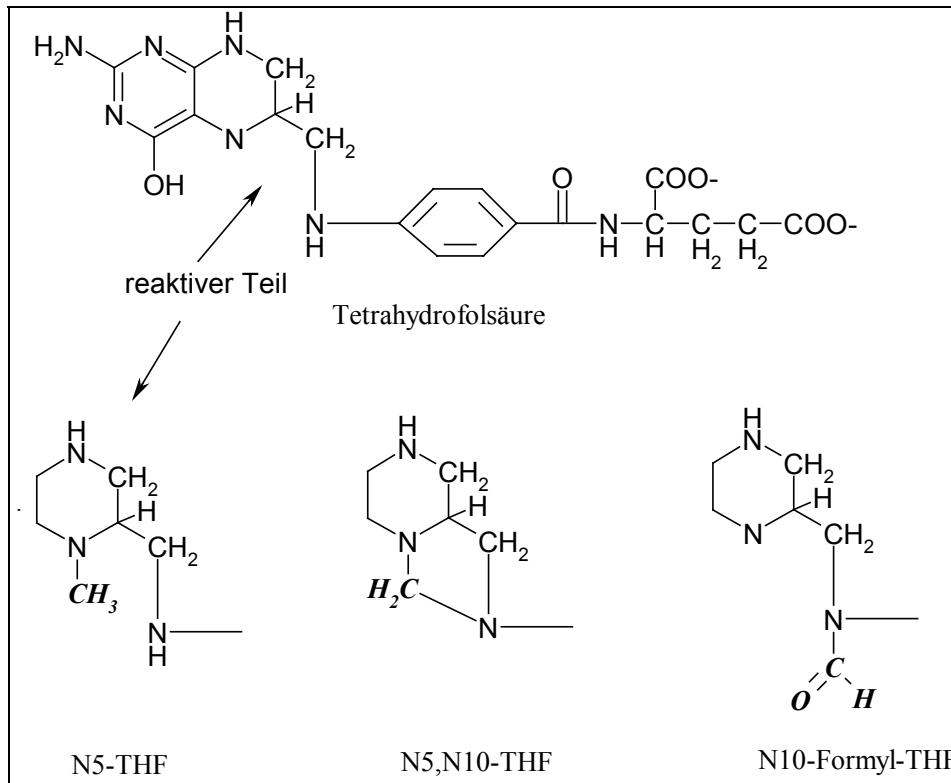
8.1. S-Adenosylmethionin

- ⇒ S-Adenosylmethionin (**SAM**) ist der verbreitetste Überträger von **Methylgruppen** (-CH₃) im Stoffwechsel.
- ⇒ Es entsteht durch die Reaktion von Methionin mit ATP, bei der alle drei Phosphatgruppen des ATP freigesetzt werden.
- ⇒ Bei der Übertragung wird die Methylgruppe, die frei am Schwefel des Methionin hängt, abgespalten. Es entsteht **S-Adosylhomocystein**.
- ⇒ Nach seiner Lösung vom Adenosin kann Homocystein mittels N⁵-Methyl-Tetrahydrofolat wieder zu Methionin regeneriert werden.



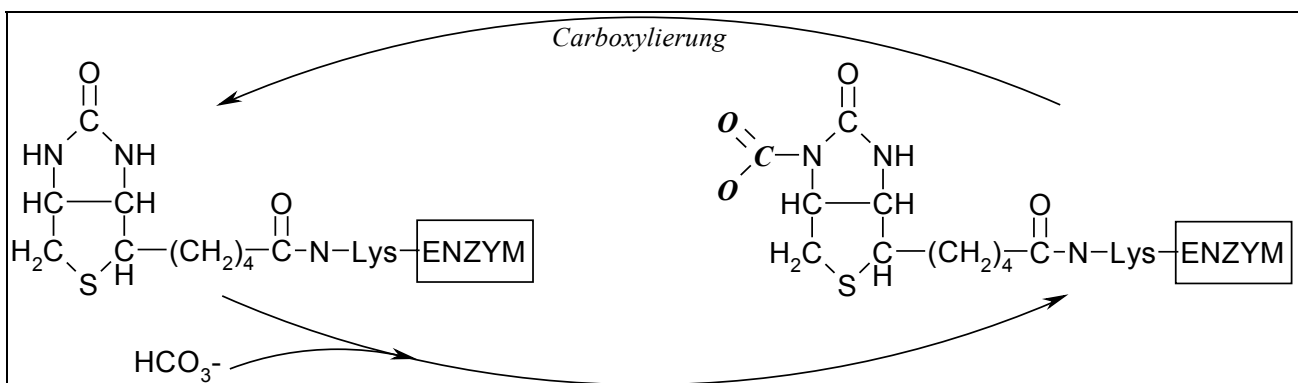
8.2. Tetrahydrofolsäure

- ⇒ Verschiedene Formen der Tetrahydrofolsäure (*THF*) können unterschiedliche C₁-Gruppen übertragen.
- ⇒ Die *N⁵-Methyl-THF* haben wir schon beim SAM kennengelernt. Sie überträgt Methylgruppen. Da sie aber ein niedrigeres Gruppenübertragungspotential als das SAM besitzt, kommt sie im Stoffwechsel nur selten vor.
- ⇒ Es gibt noch 5 weitere Formen der THF, die verschiedene C-Gruppen übertragen können. Einige davon seien hier beispielhaft genannt.



8.3. Biotin

- ⇒ *Biotin* besteht aus einem Harnstoff und einem Thiophanring. Da es der Körper nicht selbst synthetisieren kann, muß es über die Nahrung zugeführt werden.
- ⇒ Seine besondere Funktion besteht darin, daß es gelöstes Kohlendioxid (HCO_3^-) binden und in einer **Carboxylierungsreaktion** auf eine Zielsubstanz übertragen kann. Für solche Reaktionen ist Biotin normalerweise an das katalysierende Enzym gebunden.
- ⇒ Wir haben es schon weiter oben bei der Fettsäuresynthese während der Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA kennengelernt.



9. Bioenergetik

☞ Alle Energie in Organismen stammt letztendlich von der Sonne. Sie wird von **autotrophen Organismen** (Bakterien, Algen, Pflanzen) gebunden. Heterotrophe Organismen (z. B. Mensch) können diese gebundene Energie, wenn sie sie z. B. über die Nahrungskette aufgenommen haben, wieder freisetzen. Dabei entsteht Wärme und Arbeit (motorisch, elektrisch, chemisch).

⇒ Bioenergetik ist also als eine Art chemische Thermodynamik in lebenden Systemen zu verstehen.

⇒ Zur Beschreibung von Zuständen in einem System benötigt man Zustandsvariablen. Die wichtigsten sind:

- **Druck: P**
- **Volumen: V**
- **Temperatur: T**

⇒ Aus diesen Variablen lassen sich nun Zustandsfunktionen erstellen.

☞ Diese sind laut Definition allein vom Zustand eines Systems zu einem bestimmten Zeitpunkt abhängig, nicht vom Weg dorthin!

☞ Im folgenden sollen noch ein paar wichtige Begriffe geklärt werden:

- **R**: allgemeine Gaskonstante (= 8,3 Joule/K* mol)
- **ΔH** : Änderung der **Enthalpie** (= innere Energie) → damit wird die maximal mögliche Wärmeabgabe bei einer chemischen Reaktion angegeben
- **ΔG** : Änderung der freien Energie → der Teil der inneren Energie, der dazu benutzt werden kann, um Arbeit zu verrichten
- **ΔS** : Änderung der **Entropie** (= Maß für die molekulare Unordnung)

⇒ Nach der Gibbs-Gleichung läßt sich die Änderung der freien Energie folgendermaßen beschreiben:

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

☞ Bei spontanen Prozessen ist $\Delta G > 0$, da zwar keine Wärme freigesetzt wird ($\Delta H = 0$), aber die innere Unordnung der Substanzen zunimmt ($\Delta S > 0$).

☞ Nach der Beendigung des spontanen Prozesse wird ΔG logischerweise wieder gleich 0.

⇒ Die **Hauptsätze der Thermodynamik** beschreiben Tatsachen, die für alle Vorgänge gelten:

☞ I. Die Energie des Universums ist konstant.

$$\Delta H_{\text{Umgebung}} + \Delta H_{\text{System}} = 0$$

☞ II. Die Entropie des Universums nimmt ständig zu.

$$\Delta S_{\text{Umgebung}} + \Delta S_{\text{System}} \geq 0$$

10. Modifizierung von Proteinen

📖 Wie bereits zu Anfang des Semesters besprochen werden Proteine am Ribosom synthetisiert. Bei vielen Proteinen, die weiter modifiziert werden sollen, werden die Ribosomen während der Synthese an das raue endoplasmatische Reticulum gebunden. Nach der Synthese können sie dann mittels Vesikel in den Golgi-Apparat transportiert werden, wo die meisten Modifikationen an Proteinen vorgenommen werden. Aber auch im restlichen Stoffwechsel spielen Proteinmodifikationen eine wichtige Rolle (z. B. Aktivierung von Enzymen).

⇒ Einige Beispiele für solche Modifikationen:

- ↪ Einbau von Disulfidbrücken (Enzym: Protein-Disulfid-Isomerase)
- ↪ Phosphorylierungen (Enzym: Proteinkinasen)
- ↪ Abspaltung von Phosphatgruppen (Enzym: Proteinphosphatasen)
- ↪ Acetylierungen (z. B. führt eine Acetylierung der Histone zu einer Ablösung von der DNA, die dann transkribiert werden kann)
- ↪ ADP-Ribosylierung: Übertragung einer ADP-ribosyl-Gruppe von NAD auf ein Protein
- ↪ Glykosilierungen: Diese finden meistens im Golgi-Apparat statt, wobei jeder Zucker einzeln angebunden wird.
- ↪ Proteolyse: z. B. beim Herausspalten eines Enzyms aus seiner Prä-Pro-Form.
- ↪ Carboxylierungen (Enzym: Carboxylase)