



Biochemie

Charité Berlin

*Die Druckversion
finden Sie auf ...*

www.med-school.de

1	AMINOSÄUREN UND PROTEINE.....	2
	AMINOSÄUREN.....	2
	PROTEINE	2
	ENZYME	2
	ENZYMHEMMUNG.....	3
	COENZYME.....	3
	COENZYM A.....	4
	ENZYMKINETIK.....	4
	PRAKTIKUM - METHODEN	4
	PHOTOMETER.....	5
	PROTEIN-BESTIMMUNG NACH LOWRY	5
	EXTINKTIONSKOEFFIZIENT VON NADH.....	5
	TITRATIONSKURVE VON HISTIDIN	5
2	KOHLLENHYDRATE.....	6
	EINTEILUNG DER KOHLLENHYDRATE	6
	HETEROGLYCANE	6
	GLUCOSE	6
	GALACTOSE	7
	FRUCTOSE	7
	GLYKOLYSE.....	7
	GLUCONEOGENESE.....	7
	GLYKOGEN.....	8
	PENTOSEPHOSPHAT-WEG.....	8
	REGULATION DES STOFFWECHSELS.....	9
	INSULIN	9
	GLUCAGON.....	9
	STEUERUNG	9
	DIABETES MELLITUS	10
	ENZYMATISCH-OPTISCHER TEST	10
	GÄRUNG VON SACCHARIDEN DURCH HEFE.....	10
3	LIPIDE.....	11
	LIPIDE	11
	FETTSÄUREN	11
	FETTE	11
	PHOSPHOLIPIDE.....	11
	GLYCOLIPIDE.....	12
	ISOPRENOIDE	12
	STEROIDE	12
	CHOLESTEROL.....	12
	LIPOPROTEINE	13
	FETTSTOFFWECHSEL	13
	ABBAU VON FETTSÄUREN – β -OXIDATION.....	13
	BIOSYNTHESE VON FETTSÄUREN.....	14
	PRAKTIKUM	14
4	ENERGIESTOFFWECHSEL	15
	ALLGEMEINES.....	15
	ATP - ADENOSINTRIPHOSPHAT.....	15
	PYRUVAT-DEHYDROGENASE	15
	CITRATCYCLUS	16
	ATMUNGSKETTE	16
	OXIDATIVE PHOSPHORYLIERUNG.....	17
	PRAKTIKUM	17

1 Aminosäuren und Proteine

Aminosäuren

Aufbau:

- überwiegend α -Aminosäuren
- 4 Substituenten: Carboxylat-Gruppe + Ammonium-Funktion + H-Atom + Rest
- α -C-Atom ist chirales Zentrum \rightarrow 2 verschiedene Enantiomere (L- + D-Aminosäuren)

Einteilung:

- aliphatisch: - Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin
- schwefelhaltig: - Cystein, Methionin
- aromatisch: - Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan
- neutral: - Serin, Threonin, Asparagin, Glutamin
- sauer: - Aspartat, Glutamat
- basisch: - Histidin, Lysin, Arginin

- essentielle AS: - Threonin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan
- nicht-essentiell: - Glycin, Alanin, Serin, Arginin, Asparaginsäure, Asparagin, Glutaminsäure, Glutamin, Cystein, Tyrosin, Prolin, Histidin

Funktion:

- Bausteine von Peptiden und Proteinen
- Bausteine anderer Naturstoffe (Coenzyme, Gallensalze, Antibiotika)
- Signalstoffe (Neurotransmitter / Vorstufe: Neurotransmittern, Mediatoren, Hormonen)
- Metabolite

Proteine

Struktur:

Primärstruktur:

- Sequenz der Aminosäuren
- Positionierung von Cysteinen

Sekundärstrukt: - periodische Wiederholung:

- α -Helix
- β -Faltblattstruktur
- Kollagenhelix

Tertiärstruktur: - Wechselwirkung weit voneinander entfernter AS (schwache Bindungen)

Quartärstruktur: - Interaktion von Proteinen:

- mit deutischen Allosterie
- mit anderen Proteinen
- mit Phospholipiden

Funktion:

- Enzyme und Enzymkatalyse
- Transport und Speicherung (z.B. Hb, Myoglobin, Transfer, Calmodulin)
- Koordinierte Bewegung (Aktin, Myosin, Tropomyosin)
- Mechanische Stützfunktion
- Immunabwehr (Antikörper, Interleukine)
- Nervenleitung (Rezeptorproteine, GABA, Rhodopsin)
- Wachstumskontrolle und Differenzierung

Enzyme

Allgemeines:

- Stoffwechselforgänge nur in Anwesenheit von Enzymen möglich, von Enzymen umgesetzte Stoffe heißen Substrate
- Coenzym + Apoenzym = Holoenzym

Hauptklassen:

1. Oxidoreduktasen: Lactat-DH, Glutamat-DH, Succinat-DH, Pyruvat-DH
2. Transferasen: Hexokinase, Phosphorylase
3. Hydrolasen: Proteasen, Peptidasen, Esterasen, Glykosidasen

4. Lyasen: Aldolasen, Transketolasen
 5. Isomerasen: Fumerase, Retinolisomerase
 6. Ligasen: Pyruvatcarboxylase, Thiokinase, Glutaminsynthetase

Wirkungen:

- substratspezifisch: Reaktion nur mit bestimmten Stoffwechsel-Intermediaten
- stereospezifisch: Umsetzung nur eines von mehreren Enantiomeren (Schlüssel-Schloß)
- wirkungsspezifisch: Katalyse nur einer von mehreren möglichen Reaktionen

Eigenschaften:

- jede enzymatische Reaktion beginnt mit reversibler Bindung des Substrates
- keine Beeinflussung der Richtung einer Reaktion
- Beschleunigung der Einstellung von Gleichgewichten
- Enzyme gehen unverändert aus Reaktion hervor
- Aktivität von Enzymen kann reguliert werden

Struktur:

- Enzyme sind meist globuläre Proteine
- vielfach gefaltete Polypeptidkette bildet Gerüst zur Stabilisierung des aktiven Zentrums

aktives Zentrum: Ort der Substratbindung

- umfaßt nur Bruchteil d. gesamten Enzymstruktur, in Spalte der Enzymstruktur

Enzymhemmung

kompetitiv:

- Inhibitor + Substrat konkurrieren um aktives Zentrum → weniger Umsetzung
- große Substrat-Konzentration kann Inhibitor vom Enzym verdrängen
- Km-Wert → steigt, Vmax → gleich

unkompetitiv:

- Inhibitor besetzt Gruppe des Enzym-Substrat-Komplexes (∅ aktives Zentrum)
- Affinität zum Substrat bleibt gleich, gehemmte Enzym-Substrat-Komplexes setzen nicht um
- Km-Wert → gleich, Vmax → sinkt

nicht-kompetitiv:

- Inhibitor besetzt Gruppe des Enzyms + Enzym-Substrat-Komplexes
- Affinität zum Substrat + Umsetzung von ES sinkt → weniger Produkt
- Km-Wert → sinkt, Vmax → sinkt

Substrat-Überschuß:

- Substrat hemmt in extremen Konzentrationen das Enzym (überschüssiges Substrat wird unspezifisch gebunden → Blockade des aktiven Zentrums)
- abnehmende Reaktionsgeschwindigkeit → Glockenform

Produkt-Überschuß:

- kompetitiv: Produkt + Substrat konkurrieren um aktives Zentrum → weniger Umsatz
- allosterisch: Produkt bindet an allosterisches Zentrum → Enzym-Inaktivierung

allosterisch:

- Inhibitor oder Aktivator bindet an allosterisches Zentrum → Konformationsänderung des Enzyms → Beeinflussung der Aktivität
- K-Typ: Auswirkung auf die Affinität zum Substrat → Änderung des Km-Wert
- V-Typ: Auswirkung auf die Reaktionsgeschwindigkeit → Änderung des Vmax

Interkonversion: Übertragung von funktionellen Gruppen auf Enzym → An-+ Abschaltung des Enzyms

Coenzyme

Allgemeines:

- Nichtproteine, müssen bei einigen Enzymen da sein um Katalysefähigkeit zu ermöglichen
- Funktion: Gruppenübertragung
- häufig von Vitaminen abgeleitet

Coenzym:

- nicht fest an Proteinanteil des Enzyms gebunden → Abspaltung ist reversibel
- wird bei der Reaktion verändert → Regeneration durch anderes Enzym
- Beispiel: NADH + NADPH

prothetische

- fest an Enzym gebunden → Abspaltung führt zu irreversibler Enzym-Denaturierung

- Gruppe:
- wird bei der Reaktion verändert → Regeneration am gleichen Enzym
 - Beispiel: FAD

Coenzym A

- Allgemeines:
- wichtige Rolle bei Aktivierung von Substanzen in vielen Stoffwechselwegen (β -Oxidation der Fettsäuren, Pyruvatdehydrogenase, Fettsäure-Synthese)
 - bildet einen Thioester mit der zu aktivierenden Substanz

- wichtige Ester:
 - Acetat + CoA → Acetyl-CoA (aktivierte Essigsäure)
 - Fettsäure + CoA → Acetyl-CoA (aktivierte Fettsäure)

- Acetyl-CoA:**
- entsteht beim Abbau von Glucose + Fetten + ketoplastischen Aminosäuren
 - Ausgangsstoff für: Synthese von Steroiden + Ketonkörpern + Fettsäurebildung
 - Abbau im Citratcyclus

- Bedeutung:
- Substrat für Citratcyclus (Abbau unter Bildung von Reduktionsäquivalenten) → NADH, FADH₂, Biosynthese von GTP + Bildung von CO₂ (mitochondrial)
 - Ketogenese (mitochondrial, Leber)
 - de novo-Biosynthese von Fettsäuren (Fettsäuresynthasekomplex: cytosolisch)
 - Acetylierung von Aminosäuren
 - Cholesterin + Steroidhormonsynthese

- Acyl-CoA:**
- Verlängerung oder Verkürzung der Fettsäurekette, Bildung von ungesättigten Fettsäuren, Synthese von Sphingosin
 - Abbau zu Acetyl-CoA

- Coenzym A:**
- enthält Vitamin Pantothenensäure, β -Alanin durch Säureamidbindung verknüpft
 - CoA wird mit SH-Gruppe als energiereicher Thioester an Substrat gebunden

Enzymkinetik

- Allgemeines:
- $E + S \leftrightarrow ES \leftrightarrow E + P$
 - Initialgeschwindigkeit: zu Beginn liegt viel freies Enzym vor + wenig ES → geringe Geschw.
 - Substratsättigung: Anstieg der Substratkonzentration bei konstanter Enzym-Menge → Anstieg von ES bis v_{max} → weiterer Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit bei Substratsättigung nur durch Erhöhung der Enzymkonzentration

- Michaelis K.:**
- k_m , Substrat-Konzentration bei halbmaximaler Geschwindigkeit (1/2 des Enzym mit Substrat gesättigt) → unabhängig von der Enzymkonzentration
 - hohes k_m : hohe Substrat-Konz. zur Halbsättigung des Enzyms notwendig → kleine Affinität
 - kleines k_m : geringe Substrat-Konzentration zur Halbsättigung notwendig → große Affinität
 - Voraussetzung: Substrat-Überschuß, Temperatur + pH konstant

Gleichung:

$$V = V_{max} \times \frac{(S)}{K_m + (S)}$$

Praktikum - Methoden

- Pipetten:**
- 4 Pipettierhilfen: gelb (0,2 μ l), blau (2 μ l), grün (10 μ l), rot (25 μ l)

- Glaspipetten:
- Vollpipette: Auslaufpipette
 - Meßpipette: Auslaufpipette
 - Enzympipette: Abgabe der Flüssigkeit bis Meniskus gewünschte Markierung erreicht

- Eppendorf-Pip.:
- Kolbenhubpipette, genaueste Pipette
 - Typen: 200 μ l (1-200 μ l, gelbe Markierung + Pipettierhilfe), 1000 μ l (10-1000 μ l, blaue)

- Einstellen der Pipettiermenge am Rad der Volumenanzeige

Photometer

- Allgemeines:
- Feststellung der Absorption und Extinktion gelöster Stoffe
 - mit Hilfe eines Filters wird Licht einer bestimmten Wellenlänge hergestellt (Lichtquelle: Quecksilberdampfampe) → Lichtstrahl durchdringt Küvette + trifft auf Photozelle (Sensor)

- Extinktion: - Absorption $E = -\log \frac{I}{I_0} = \epsilon \cdot c \cdot d$
 - I = austretendes geschwächtes Licht
 - I₀ = einstrahlendes monochromatisches

- Extinktion E ist proportional der Konzentration c des absorbierten Stoffes und der Schichtdicke
- Absorptionskoeffizient ϵ ist abhängig von der Art der Substanz und der Wellenlänge

Protein-Bestimmung nach Lowry

- Allgemeines:
- Reaktion von Peptidbindungen und Cu-II-Ionen zu einem blauen Komplex
 - Messung der Extinktion von Proteinlösungen unterschiedlicher Konzentration → Auftragung von E gegen die Proteinmenge in einer Protein-Bezugskurve
 - Messung der Extinktion der Proteinlösung unbekannter Konz. → Ablesen der Proteinmenge aus der Protein-Bezugskurve → Umrechnen der Proteinmenge in die Proteinkonzentration

- Rechnung:
- Werte: $\Delta E = 0,66$ Küvette = 1,5ml Probe = 25 μ l
 - Bezugskurve: bei $\Delta E = 0,22$ ist Protein-Menge = 0,1mg
 - $\frac{0,66}{0,22} = \frac{x}{0,1\text{mg}}$ → 0,3mg in 25 μ l → 0,3mg x 40.000 = 12.000 = 12g

Extinktionskoeffizient von NADH

- Allgemeines: Bestimmung des molaren Extinktionskoeffizienten bei 365nm (ϵ abhängig von Wellenlänge)

- Absorption:
- Absorptionsverhalten von NADH in Abhängigkeit von der Wellenlänge: 2 Maxima im UV-Bereich (260 + 340nm), NAD zeigt dagegen bei 340nm keine Absorption
 - Grund: im Pyrimidin-Ring des Nicotinamids ist die Mesomerie aufgehoben

- Versuch:
- Messung der Extinktion verschiedener NADH-Lös. bei 365nm → Errechnen der NADH-Konzentration
 - Auftragen von Extinktion gegen NADH-Konzentration in einer Eichgerade
 - Steigung (E/c) der Geraden ist Extinktionskoeffizient ϵ
 - Lambert-Beersches-Gesetz → $\epsilon = 3,34 \text{ cm}^2/\mu\text{mol}$

$$- m = \frac{\Delta E}{\Delta c} = \epsilon \cdot d$$

Titrationkurve von Histidin

- Allgemeines:
- Bestimmung von pH-Werten mit Glaselektroden → H⁺-Ionen werden reversibel an Glasmembran aufgenommen → Potentialdifferenz zur H⁺-Konz. im Glasinneren
 - AS können abhängig vom pH-Wert als Säuren oder Basen auftreten (amphoter)
 - Histidin: einzige Aminosäure die durch Dissoziation oder Protonierung des Imino-Stickstoff im Imidazol-Ring eine Pufferwirkung im physiologischen pH-Bereich zeigt
 - Titration: IP = 7,6

2 Kohlenhydrate

Einteilung der Kohlenhydrate

Monosaccharide: - Aldehyde + Ketone mehrwertiger Alkohole (Aldosen oder Ketosen)
 - Aldosen: Glycerinaldehyd (3), Erythrose (4), Ribose, 2-Desoxyribose, Xylose (5), Glucose, Mannose, Galactose (6)
 - Ketosen: Dihydroxyaceton (3), Erythrulose (4), Ribulose, Xylulose (5), Fructose (6), Sedoheptulose (7)
 - Gruppen: halbacetalische Hydroxylgruppe, primäre + sek. alkoholische Gruppen

Reaktionen: - Bildung eines Halbacetals durch Reaktion der Aldehyd- bzw. Ketogruppe mit Hydroxylgruppe → Ringform → asymmetrisches Zentrum am halbacetalischen C
 - Oxidation der Aldehydgruppe → Carbonsäuren
 - Reduktion der Aldehydgruppe → Zuckeralkohole
 - Oxidation der CH₂OH-Gruppe → Uronsäure
 - Ersatz einer Hydroxylgruppe durch NH₂ → Aminozucker

glykosidische Bindung: - halbacetalische Hydroxylgruppe reagiert mit OH- oder NH₂-Gruppe zum Vollacetal
 - sehr häufig: Nucleoside, Nucleotide, Polynucleotide, Di-, Oligo-, Polysaccharide

Disaccharide: - Lactose: β -1-4-Bindung aus Galactose + Glucose
 - Saccharose: α -1-2-Bindung aus Glucose + Fructose
 - Maltose: α -1-4-Bindung aus 2x Glucose

Homoglycane: - Stärke und Glykogen
 - Polymere aus einem einzigen Monosaccharid

Heteroglycane

Glycoproteine: - Heteroglycane aus 2-10 Monosacchariden, enthalten Mannose + Galactose + Aminozucker
 - bilden integrale Membranproteine und extrazelluläre lösliche Proteine
 Proteoglykane: - Heteroglycane aus wiederhol. Disaccharideinheiten, die an Proteinskelette geknüpft sind
 - Kollagen, Elastin, Bestandteil der extrazellulären Matrix
 Peptidoglycane: - bestehen aus Peptiden aus 4-5 Aminosäuren und einem rezeptiven Disaccharid
 - bakterielle Zellwand
 Glycolipide: Oligosaccharide sind an Sphingosin oder Diacylglycerin oder Polyprenole gebunden

Glucose

Quantifizierung: - gekoppelter-enzymatisch-optischer Test
 - **Glucose** → Hexokinase (ATP→ADP) → **Glucose-6-P**
 - **Glucose-6-P** → Glucose-6-P-DH (NADP→NADPH) → **6-Phospho-gluconolacton**
 - Messung der Extinktion (365nm) → Errechnung der Konzentration (äquimolare Umsetzung)

Hypoglykämie: - Verminderung der Glucose-Konzentration im Blut unter 2,8 mmol/l

Ursachen: - Insulin-Überdosis / Überproduktion → gesteigerte Glycolyse
 - Lebererkrankung → verminderte Gluconeogenese
 - Fehlernährung → verminderte Kohlenhydratzufuhr
 - Frühgeborene → unreife Gluconeogenese
 - Alkoholabusus, Glykogenosen, Mangel an Insulinantagonisten, Fructose-Intoleranz, Nebennierenrindeninsuffizienz

Folgen: Mangelversorgung des ZNS mit Glucose → verminderte Glycolyse → verminderte ATP-Produktion → Bewußtlosigkeit

Glykogenose I: Ursache: Mangel an Glucose-6-phosphatase

Folgen: - verminderte Gluconeogenese → Hypoglykämie → verminderte Insulinsekretion → gesteigerte Lipolyse → Hyperlipidämie
 - verstärkte Glykogenspeicherung → Hepatosplenomegalie
 - verstärkte Glykolyse → Lactatacidose

Galactose

- Allgemeines: - Nahrungsaufnahme: **Lactose** → Lactase → **Galactose** + Glucose
 - Verstoffwechslung zu Glucose in Leber und Niere
 - wird im Organismus in Sphingolipide und Glykoproteine eingebaut
- Stoffwechsel: - **Galactose** → Galactokinase → **Galactose-1-P**
 - **Galactose-1-P + UDP-Glucose** → Galactose-1-P-Uridyltransferase → **UDP-Galactose + Glucose-1-P** → 4' Epimerase → **UDP-Glucose + Glucose-1-P**
- Quantifizierung: - gekoppelter enzymatisch-optischer Test
 - Galaktose wird enzymatisch oxidiert wobei NAD⁺ zu NADH reduziert wird
 - gemessene Extinktion des entstandenen NADH wird mit Hilfe des Lambert-Beer-Gesetzes in Konzentration der umgesetzten Galaktose umgerechnet
 - Umsetzung von NAD → NADH ist äquimolar zur Galactose-Umsetzung
- Rechnung: - Werte: $\Delta E = 0,34$ Küvettenvolumen = 2,05 ml Probevolumen = 50 μ l $\epsilon = 3,4$
 - Galactose-Menge in Probe: $\frac{\Delta E \times \text{Küvettenvolumen}}{\epsilon} = 0,205 \mu\text{mol}$
 - Galactose-Konzentration: $0,205 \mu\text{mol} \times 20000 = 4,1 \text{ mmol / l}$

- Galactosämie:** - Ursache: Galaktokinase-Mangel, Galactose-1-P-Uridyltransferase-Mangel
 - Wirkung: Anstieg des Galactose-1-P → Hemmung der Glycolyse + Gluconeogenese
 - Folgen: Hypoglykämie, Galactosurie, Hepatomegalie, Nierenstörung, geistige Schäden

Fructose

- Allgemeines: - Nahrungsaufnahme: **Saccharose** → Saccharase → **Fructose** + Glucose
 - Verstoffwechslung in Leber
- Weg: - **Fructose** → Fructokinase → **Fructose-1-P** → Aldolase B → **Glyceral** → Aldehyd-Reduktase → **Glycerol**
Glyceron-3-P ↔ **Glyceral-3-P** (Umsetzung zu Glucose oder Abbau in Glycolyse)
- Polyol-Weg:** - extrahepatischer Abbau + Biosynthese der Fructose, Enzym-Testosteron-Kontrolle
 - stellt in der Samenblase notwendige Fructose bereit
- Weg: - **Glucose** → Aldose-Reduktase (NADPH→NADP) → **Sorbitol** → Sorbitol-DH (NAD→NADH) → **Fructose**
- Hyperfructosämie:** > 1 mmol/l, Störung in Fructose-Metabolisierung (Frc-Kinase-Mangel, Frc-Intoleranz)
Folgen: - Hypoglykämie, Fructosurie
- Fructose-Intoleranz:** Ursache: Aldolase-B-Mangel
Folgen: - ∅ Spaltung des Fructose-1-P → Anhäufung im Stoffwechsel → Hemmung der Glykogen-Phosphorylase + Frc-1,6-bis-Phosphatase → Hypoglykämie

Glykolyse

- Allgemeines: - findet in jeder Zelle statt (außer Erys)
 - kataboler Stoffwechselweg (unabhängig ob aerobes oder anaerobes Leben)
- Weg: **Glucose** → Hexokinase (ATP→ADP) → **Glc-6-P** → Glc-6-P-Isomerase → **Frc-6-P** → Frc-6-P-Kinase (ATP→ADP) → **Frc-1,6-bis-P** → Aldolase → **Glyceral-3-P + Glyceron-3-P** → Glyceral-3-P-Dehydrogenase (NAD→NADH) → **1,3-bis-P-Glycerat** → Phosphoglycerat-Kinase (2ADP→2ATP) → **3-P-Glycerat** → Phosphoglycerat-Mutase → **2-P-Glycerat** → Phosphopyruvat-Hydratase → **Phosphoenolpyruvat** → Pyruvat-Kinase (2ADP→2ATP) → **Pyruvat**

Gluconeogenese

- Glyceral-3-P

Fructose-6-P

Bilanz: - 6 x Glucose-6-P → 12 NADPH + 6 CO₂ + 5 Glucose-6-P

Regulation des Stoffwechsels

Leber:

- Aufnahme der Nahrungs-KH durch Hepatozyten mittels carriervermittelter Diffusion
- Aufnahme ist insulin-unabhängig
- Glucostatfunktion: Konstanthaltung der Blutglucose

Funktion:

- Abgabe von Glucose in V. hepatica (physiologische Glucose-Konzentration)
- Speicherung überschüssiger Glucose als Glykogen
- Biosynthese von Glucose (Gluconeogenese) aus Lactat + Pyruvat + AS + Glycerin
- Umwandlung von Galactose und Fructose in Glucose

Glc-Transport:

- Plasmamembran für Glucose impermeabel → Aufnahme mit Transportproteine
- Enterozyten im Darm + Tubulusepithelien der Niere → sekundär aktiver Na⁺-Symport
- alle anderen Zellen → Uniport
- Glut 1 – Glut 7

Insulin

Biosynthese:

- Peptidhormon der B-Zellen des Pankreas
- Bildung einer Polypeptidkette (Translation an Ribosomen) → Prä-pro-Insulin
- Abspaltung der Signalsequenz, Bildung von Disulfidbrücken → Pro-Insulin
- Entfernung des C-Peptids durch eine Protease → Insulin

Wirkungsweise:

- Bindung von Insulin an Rezeptor (2α+2β-Untereinheiten, transmembranäres Protein)
- β-Untereinheit besitzt auf cytosolischer Seite eine Tyrosinkinase-Domäne
- Aktivierung der Tyrosinkinase

Insulin-Mangel:

- fördert:
 - Glykogenabbau → Glucose
 - Gluconeogenese von Aminosäuren → Glucose
 - Proteolyse von Muskelproteinen → Aminosäuren
 - Lipolyse von Fett → Fettsäuren

- hemmt:
 - Glykogensynthese
 - Glycolyse → Pyruvat oder Fettsäuren
 - Umwandlung von Glucose → Fett
 - Glucoseaufnahme in Muskulatur oder Fettgewebe

- Merkmale: - Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Acidose, Glucosurie, Ketonurie

Glucagon

Biosynthese:

- Peptidhormon der α-Zellen des Pankreas
- Signal für Freisetzung von Glucagon: Abfall der Glc-Konzentration < 2,8mmol/l
- Prä-pro-Glucagon → Pro-Glucagon → Glucagon

Wirkung:

- Insulinantagonist
- Steigerung der hepatischen Glykogenolyse + Hemmung der Glykogensynthese

Steuerung

Glycolyse:

- Hexokinase: ⊕ → Insulin, ⊗ → Glc-6-P
- Frc-6-P-Kinase: ⊕ → Insulin + Frc-2,6-bis-P + AMP, ⊗ → ATP + Citrat
- Pyruvat-Kinase: ⊕ → Insulin, ⊗ → Glucagon + cAMP + ATP + Acetyl-CoA

Gluconeogenese:

- Pyruvat-Carboxylase: ⊕ → Acetyl-CoA + Glucagon + Cortisol, ⊗ → Insulin

- PEP-Carboxy-Kinase: $\oplus \rightarrow$ Glucagon + Cortisol, $\otimes \rightarrow$ Insulin
- Frc-1,6-bis-Phosphatase: $\oplus \rightarrow$ Glucagon + Cortisol, $\otimes \rightarrow$ Insulin + Frc-2,6-bis-P
- Glc-6-Phosphatase: $\oplus \rightarrow$ Glucagon + Cortisol, $\otimes \rightarrow$ Insulin

Glycogenolyse: - Glycogen-Phosphorylase: $\oplus \rightarrow$ Glucagon + Adrenalin + AMP

Glycogen-Synth.: Glycogen-Synthase: $\oplus \rightarrow$ Insulin, $\otimes \rightarrow$ Glucagon + Adrenalin

Diabetes mellitus

- Allgemeines:
- absoluter oder relativer Mangel
 - Typ I: insulinabhängiger Diabetes, insulinbildende Zellen werden in frühem Alter durch Autoimmunreaktion zerstört
 - Typ II: nicht-insulinabhängiger Diabetes, mildere Form im Alter, Ursache (Störung der Insulin-Sekretion + Rezeptorstörung)

- Biosynthese:
- Prä-pro-Insulin: Bildung einer Polypeptidkette (Translation an Ribosomen)
 - Pro-Insulin: Abspaltung der Signalsequenz, Bildung von Disulfidbrücken
 - Insulin: Entfernung des C-Peptids durch eine Protease

- Kohlenhydrate:
- Glycolyse vermindert
 - Gluconeogenese gesteigert
 - Glucose-Fett-Umwandlung vermindert
 - Glucose-Aufnahme vermindert (Muskulatur + Fettgewebe) \Rightarrow **Hyperglykämie**
 - Glykogen-Speicherung vermindert
 - Glykogen-Abbau verstärkt

- Lipide:
- Lipolyse gesteigert
 - \rightarrow Umwandlung der Fettsäuren in Lipoproteine \rightarrow Hyperlipidämie
 - \rightarrow β -Oxidation der FS zu Acetyl-CoA \rightarrow Bildung von Ketonkörpern \rightarrow metab. Acidose

- Symptome:
- Hyperglykämie, Glucosurie, Hyperlipidämie, metabolische Acidosen, Ketonurie, Angiopathien, Nephropathien, Katarakt

enzymatisch-optischer Test

- Allgemeines:
- Konzentrations-Bestimmungen machen sich Reaktionen zu Nutze bei denen die Konzentration eines Edukts abnimmt oder eines Produkts zunimmt
 - meßbare Produkte: NADH bzw. NADPH, Farbstoffe
 - NADH absorbiert bei 365nm im Gegensatz zu NAD (Umsetzung von NAD \leftrightarrow NADH)
- direkter:
- meßbare Verbindung entsteht im 1. Schritt (Galactose-Bestimmung)
- gekoppelter:
- meßbare Verbindung entsteht einige Schritte später (Glucose-Bestimmung)

Gärung von Sacchariden durch Hefe

- Gärung: **Disaccharide** \rightarrow Spaltung \rightarrow **Monosaccharide** \rightarrow Aufnahme in Zellen \rightarrow **Mono-saccharide** \rightarrow Glycolyse \rightarrow **Pyruvat** \rightarrow Pyruvat-Decarboxylase \rightarrow **Acetaldehyd** \rightarrow Alkohol-DH \rightarrow **Ethanol**
- Pyr \rightarrow Lactat:
- findet nur unter anaeroben Bedingungen statt NADH / H⁺ wird zu NAD⁺ regeneriert
 - **Pyruvat** \rightarrow Lactat-Dehydrogenase (NADH \rightarrow NAD) \rightarrow **Lactat**
- Pyr \rightarrow Ethanol:
- findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt
 - **Pyruvat** \rightarrow Pyruvat-Decarboxylase \rightarrow **Ethanal** \rightarrow Alkohol-DH \rightarrow **Ethanol**

3 Lipide

Lipide

- Allgemeines:
- gut löslich in organischen Lösungsmitteln (Methanol, Aceton, Chloroform, Benzol)
 - schlecht löslich in Wasser
 - hydrolysierbare: Komponenten durch Esterbindungen verknüpft → enzymatisch oder chemisch spaltbar (Fette, Wachse, Sterolester, Phospholipide, Sphingolipide, Glycolipide)
 - nicht hydrolysierbar: Lipid-Alkohole, Fettsäuren

Bedeutung:

- Brennstoff:
- wichtiger Energieträger der Nahrung
 - bedeutende Energiereserve → Lagerung der Fette in Lipidtröpfchen in der Zelle
 - Oxidation in Mitochondrien zu Wasser + CO₂
- Baustoff:
- Aufbau von Membranen
 - Membranlipide: Phospholipide, Glycolipide, Cholesterol
- Isolator:
- Fette liegen zur thermischen Isolierung in subkutanen Gewebe und um Organe
 - in Zellmembranen als mechanische + elektrische Zell-Isolierung gegenüber Umgebung
 - Aufbau eines elektrischen Membranpotentials
- Sonstiges:
- Signalfunktion (Steroide, Eicosanoide, Metabolite von Phospholipiden)
 - Hormone + Mediatoren + Second messenger
 - Cofaktoren von enzymatischen Reaktionen (Blutgerinnung)

Fettsäuren

- Allgemeines:
- Carbonsäuren mit langer Kohlenwasserstoffkette (ab 4-C)
 - Bausteine von Fetten + Membranlipiden (verestert mit Alkoholen), freie Fettsäure (unverestert)
 - ungesättigte Fettsäuren: eine oder mehrere Doppelbindungen (Ölsäure, Linolsäure)
- ungesättigte:
- müssen mit der Nahrung zugeführt werden
 - mehrfach ungesättigte Fettsäuren
 - Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure

Fette

- Allgemeines:
- Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerol + 3 Fettsäuren (Triacylglycerol)
 - die 3 Fettsäuren eines Fettmoleküls können sich in Kettenlänge + Zahl der Doppelbindungen unterscheiden → große Zahl an Kombinationsmöglichkeiten
- Bestimmung: Quantitative Bestimmung von Triacylglyceriden (gekoppelt enzymatisch-optischer Test)
- Reaktionen:
- **Triacylglyceride** → Lipasen + Esterasen + H₂O → **Fettsäuren + Glycerin**
 - **Glycerin** → Glycerin-Kinase (ATP → ADP) → **Glyceron-3-P** → ... → **Phosphoenolpyruvat** → Pyruvat-Kinase (ADP → ATP) → **Pyruvat** → Lactat-Dehydrogenase (NADH → NAD⁺) → **Lactat**
 - umgesetztes NADH wird im Photometer gemessen → Rückschluß auf Triacylglycerid-Konzentration möglich, da beide äquimolar sind
- Rechnung:
- Werte: $\Delta E = 0,34$ Küvettenvolumen = 1,6 ml Probevolumen = 50 μ l $\epsilon = 3,4$
 - Fett-Menge in Probe: $\frac{\Delta E \times \text{Küvettenvolumen}}{\epsilon} = 0,16 \mu\text{mol}$
 - Fett-Konzentration: $0,16 \mu\text{mol} \times 20000 = 3,2 \text{ mmol / l}$

Phospholipide

- Allgemeines:
- Hauptbestandteil der Membranen
 - Phosphorsäure-Rest ist mit Hydroxy-Gruppe an C-3 des Glycerols verestert → Phospholipide tragen bei neutralem pH mindestens 1 negative Ladung
- Phosphatidate:
- einfachste Form der Phospholipide
 - Phosphatester des Diacylglycerols
 - wichtige Zwischenprodukte bei Biosynthesen von Fetten + Phospholipiden

- können durch Phospholipasen aus Phospholipiden freigesetzt werden

Sphingophospholipid: - kommen in Membranen von Nervenzellen vor
 - Sphingosin (Aminoalkohol mit Seitenkette) übernimmt Aufgaben des Glycerols + Acyl-Rest

Phosphatid:

Glycolipide

Allgemeines: - in allen Geweben → Außenseite der Plasmamembran
 - Sphingosin + 1 FS + großer Oligosaccharid-Rest (Phosphat-Rest d. Phospholipide fehlt)
 Vertreter: Galactosyl-Ceramide, Glycosyl-Ceramide, Sulfatide, Ganglioside

Isoprenoide

Weg: - Acetyl-CoA → Aufbau von Fetten, Phospholipiden, Glycolipiden, Fettsäure-Derivate
 - Acetyl-CoA → Isopentenyl-diphosphat (aktives Isopren) → Isoprenoide
 Aufbau: - alle Isoprenoide leiten sich von Isopren ab
 - Geraniol, Farnesol, Phytol, Dolichol, Squalen, Cholesterol

Steroide

Sterole: - Steroid + Hydroxygruppe + Doppelbindungen
 - Bsp.: Cholesterol, Ergosterol, Stigmasterol

Gallensäure: - Bildung aus Cholesterol in der Leber
 - halten Cholesterol der Galle in Lösung, fördern Verdauung von Lipiden
 - Bsp.: Cholsäure, Lithocholsäure, Chenodesoxycholsäure

Steroidhormone: - lipophile Signalstoffe, steuern Stoffwechsel + Wachstum + Reproduktion
 - Bsp.: Testosteron, Progesteron, Aldosteron, Cortisol, Estradiol, Calcitriol

Cholesterol

Allgemeines: - Steranderivat mit 27 C-Atomen
 - Produktion in der Leber (1g pro Tag), Aufnahme aus Nahrung (0,3g pro Tag)

Funktion: - Baustein der Zellmembranen
 - Bestandteil von Lipoproteinen
 - Biosynthese von Gallensäuren + Steroidhormonen

Biosynthese: - Acetyl-CoA → Mevalonat → Isopentenyl-di-P → Squalen → Cholesterol
 1. Acetyl-CoA → Acetacetyl-CoA → 3-HMG-CoA → HMG-CoA-Reduktase → Mevalonat
 2. Mevalonat → Mevalonat-di-P → Isopentenyl-di-P
 3. Isopentenyl-di-P + Dimethylallyl-di-P → Geranyl-di-P → Farnesyl-di-P → Squalen
 4. Squalen → Lanosterol → Cholesterol

Konzentration: - LDL-Cholesterin:	günstig:	< 130 mg/dl	(<3,3 mmol/l)
	Grenzbereich:	130-159 mg/dl	(3,3-4,1 mmol/l)
	Risikobereich:	> 160 mg/dl	(>4,1 mmol/l)
- HDL-Cholesterin:	günstig:	> 55 mg/dl	(>1,4 mmol/l)
	Risikobereich:	< 35 mg/dl	(<0,9 mmol/l)

Quantitative Bestimmung von Gesamtcholesterol:

Reaktionen: - **Cholesterol-Ester** + H₂O → Cholesterolesterase → **Cholesterol** + **Fettsäure**
 - **Cholesterol** + O₂ → Cholesteroxidase → **Δ⁴-Cholesten-3-on** + H₂O₂
 - das entstehende H₂O₂ reagiert mit Aminophenazon + Phenol zu chinoiden Farbstoff (rot) → Extinktionsbestimmung bei 546 nm

Zugriff auf das komplette Skript und die
Möglichkeit zum Ausdrucken erhalten
sie nach der Anmeldung bei
www.med-school.de.