

Biochemie Skript

(Nach der VO von Frau Prof. Dr. Barbara Hamilton im WS 2010 / 2011)

Die in diesem Skript verwendeten Bilder und Diagramme stammen **nicht** von mir, sondern sind das Eigentum von Prof. Dr. Barbara Hamilton.

Zusätzlich zu diesem Skript ist es unabdingbar sich die dazugehörigen Bilder und Diagramme der Folien anzusehen.

Falls Tippfehler in diesem Skript sein sollten bitte ich diese zu entschuldigen.

Ich übernehme **keine** Verantwortung für Vollständigkeit noch für Richtigkeit des Skriptums.

Molekulare Logik des Lebens:

- Die chem. Einheit aller Lebewesen
- Energie: eines der zentralen Themen in der Biochemie
- Biologischer Informationsaustausch und Informationsweitergabe

Die chem. Einheit aller Lebewesen:

Die Biochemie erklärt verschiedene Lebensformen mit einheitlichen Begriffen.

Sämtliche Makromoleküle bestehen aus wenigen einfachen Verbindungen:

- Polysaccharide
- Zuckerbausteinen (Monosaccharide)
- Lipide aus Glycerin und verschiedenen Fettsäuren
- Proteine aus 20 versch. Aminosäuren
- DNA aus 4 versch. Nukleotiden

DNA Baukastenprinzip: Zucker (Ribose), Basen (A,C,G,T) und Phosphat

Energie: eines der zentralen Themen der Biochemie:

- Organismen sind nie im Gleichgewicht mit ihrer Umgebung
- Dynamische Fließgleichgewichte stellen sich ein
- Organismen wandeln Energie und Materie aus der Umgebung um
- Biologische Reaktionen sind über Energiekopplung miteinander verbunden

Biologischer Informationsaustausch und Informationsweitergabe:

- In den DNA Molekülen wird genetische Kontinuität bewahrt
- Aufgrund der Struktur kann DNA perfekt repariert und repliziert werden
- Veränderungen im Erbinformation ermöglichen Evolution
- In der linearen DNA Sequenz ist die Info. für die dreidimensionale Proteinstruktur gespeichert.

Übereinstimmung in der Sequenz führt meistens zu gleicher 3D Struktur.

Homologie: signifikante Ähnlichkeit führt fast immer zu gleicher 3D Struktur. (divergente Evolution)

Die Hauptsätze der Thermodynamik:

1. Hauptsatz (Energieerhaltung): Bei jeder chem. oder physik. Änderung bleibt die Gesamtmenge im Universum konstant.
2. Hauptsatz: bei allen nat. Prozessen nimmt die Entropie im Universum zu, es strebt immer einer größeren Unordnung zu. Im Laufe der Energieübertragung oder Energieumwandlung geht ein Teil der Energie als Wärme verloren und ist für den Arbeitsprozess nicht mehr verfügbar.

Organismen als thermodynamisch offene Systeme:

- Einwirkungen von Außen: Nährstoffe (komplexe Moleküle wie Zucker oder Fette), Sonnenlicht
- Arbeit in der Zelle: chem. Synthese, mech. Arbeit, Osmotische und elektr. Gradienten, Lichterzeugung, Info. Übertragung
- Stationärer Zustand (steady state): Fließgleichgewicht, spezifische Reaktionen laufen geordnet ab.
- Abgabe nach Außen: Energie (Wärme), Abfallstoffe (einf. Stoffe), Entropie

Dynamische Fließgleichgewichte:

Nahrung (Kohlenhydrate) [R1] -> Glukose (im Blut) => Fettspeicher (R2), Abfall (R3), andere Produkte (R4).

Wenn $R1=R2+R3+R4$ dann ist die Konzentration von Glukose im Blut konstant.

Globaler Stickstoffkreislauf (Energie und Materie):

1. Photosynthese in Pflanzen, Algen (Chloroplasten), Bakterien
2. Reduzierte energiereiche Verbindungen von O_2
3. Zellatmung in Tieren, Pflanzen, Algen (Mitochondrien), Bakterien
4. Geben $CO_2 + H_2O$ ab
5. siehe 1.

Gekoppelte Reaktionen:

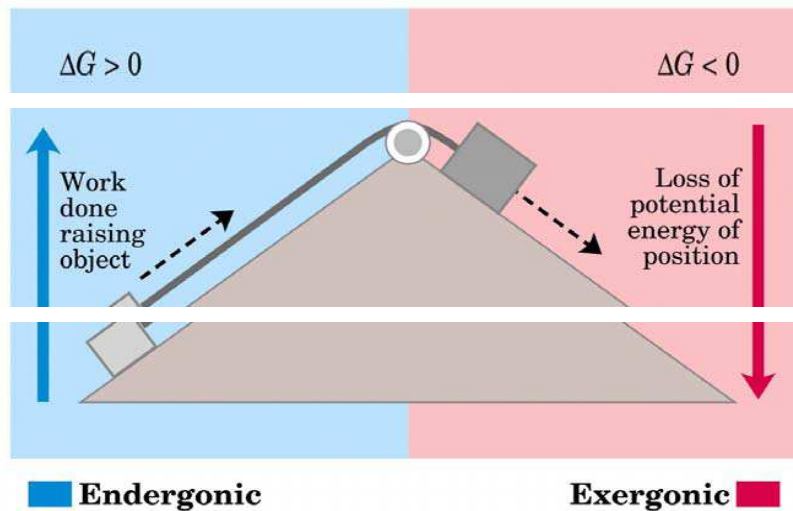
- Biologische Reaktionen sind über Energiekopplung miteinander verbunden
- Reaktionen laufen nur dann spontan ab, wenn am Ende ein niedrigeres Energieniveau erreicht wird.
- Energiemenge, die zur Verfügung steht nennt man Enthalpie (G) [engl. Gibbs free Energy]

Mechanisches Beispiel zur gekoppelten Reaktion:

Endergon ΔG ist positiv => Arbeit **muss** aufgewendet werden

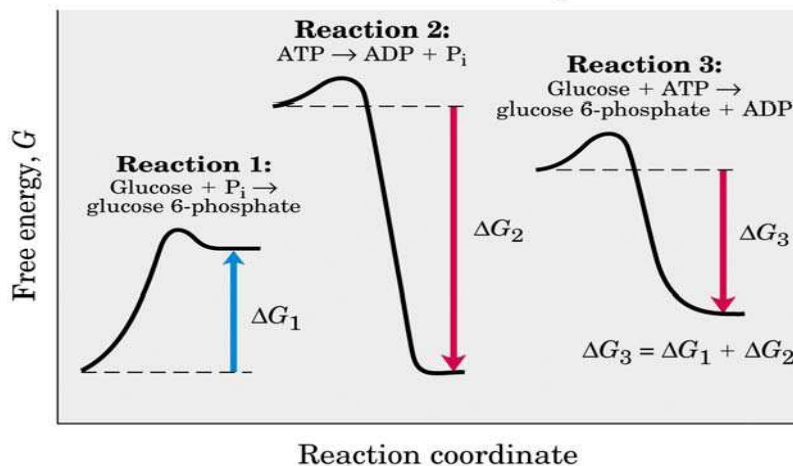
Endergon ΔG ist negativ => Arbeit **kann** geleistet werden.

(a) Mechanical example



Chemisches Beispiel zur gekoppelten Reaktion:

(b) Chemical example



Enzyme:

Enzyme bestimmen: Welche, Wann, Wo und wie schnell Reaktionen ablaufen

Enzyme haben keinen Einfluss: auf das Vorzeichen der freien Energie $\Delta G = +$ oder $-$, auf die Änderung der freien Energie ΔG (Enthalpie), auf die Lage des Gleichgewichts der Reaktion.

Reaktionen ohne Katalysatoren benötigen viel mehr Energie als Reaktionen mit Katalysatoren.

Chemische Grundlagen:

Ordnungszahl = Anzahl der Protonen = Anzahl der Elektronen

Massenzahl = Summe der Protonen + Summe der Neutronen

Kovalente Bindung -> Zwei Atome, die in ihrer Valenzschale ungepaarte Elektronen besitzen, können miteinander kovalente Bindungen eingehen, indem sie sich Elektronenpaare teilen.

Innerhalb einer Gruppe nimmt die Atomgröße von oben nach unten zu.

Innerhalb einer Periode nimmt die Atomgröße von links nach rechts ab (Kernladungszahl und die Zahl der Außen e^- nimmt zu).

Funktionelle Gruppen:

Funktionelle Gruppe	Bezeichnung als Substituent	Endung
Karbonsäure COOH	Carboxyl-	-säure
Aldehyd CHO	Carbonyl-	-al
Keton CO	Keto-	-on
Alkohol OH	Hydroxy-	-ol
Amin NH ₂	Amino-	-amin

HCH ₃ -> Methan	-CH ₂ -CH ₃	Alkane
HCOOH -> Ameisensäure	-CH ₂ -CH ₂ OH	Alkohol
HCOH -> Formaldehyd	-CH ₂ -C=O-H	Aldehyd
HCH ₂ OH -> Methanol	-CH ₂ -C=O-OH	Carbonsäuren
HCH ₂ NH ₂ -> Methylamin	-O=C=O	Kohlendioxid
CH ₃ CH ₃ -> Ethan		
CH ₃ COOH -> Essigsäure		
CH ₃ CHO -> Acetaldehyd		
CH ₃ CH ₂ OH -> Ethanol		
CH ₃ CH ₂ NH ₂ -> Ethylamin		

Molekulare Komponente lebender Organismen

- Zucker – Kohlenhydrate
- Lipide – Fettsäuren
- Aminosäuren
- Proteine
- Nukleinsäuren

Zucker

- Aldosen (D-Glucose)
- Ketosen (D-Fructose)
- Enantiomere (Glycerin)

Entsprechend der Stellung der OH Gruppe am zweitletzten C Atom unterscheidet man zwischen D (OH Gruppe rechts) und L (OH Gruppe links) Glycerinaldehyd.

Zucker Zyklisierung

In Pentosen und Hexosen führt die Ringsbildung zur Entstehung von α und β Isomeren (Anomeren) z.B. Glucose.

Zucker mit fünf oder mehr C Atomen liegen in Festkörpern vollständig oder in Lösungen fast vollständig in der zyklischen Halbacetalform vor.

Zyklisierung => Bildung eines weiteren Asymmetriezentrums an C1. Die entsprechenden Isomere werden dann α und β Anomere genannt.

Disaccharide und Polysaccharide

Disaccharide werden durch die Verknüpfung von zwei Monosacchariden (glycosidische Bindung) gebildet. Die wichtigsten Vertreter der Disaccharide sind:

- Maltose (Malzzucker) = Glucose + Glucose
- Lactose (Milchzucker) = Galactose + Glucose
- Saccharose (Rohrzucker) = Glucose + Fructose

Durch die glycosidische Verbindung von vielen Monosacchariden entstehen viele Oligo bzw. Polysaccharide. Polysaccharide haben viele unterschiedliche Funktionen:

- Glycogen und Stärke sind Speicherformen der Glucose, Glycogen besteht aus Amylose (ist poly α 1,4 Glucose) und Amylopektin (poly α 1,4 – 1,6 Glucose)
- Cellulose (unverzweigte β 1,4 Glucose) ist ein wesentlicher Bestandteil der Pflanzenzellwände.
- Proteoglycane -> Grundsubstanz des Interzellularraumes
- Glycoproteine + Glycolipiden -> wichtige Bestandteile der Zellmembranen.

Gesättigte Fettsäuren

- Laurinsäure (12 C-Atome) – Schmelzpunkt bei 44°C
- Myristinsäure (14 C-Atome) – Schmelzpunkt bei 58°C
- Palmitinsäure (16 C-Atome) - Schmelzpunkt bei 63°C
- Stearinsäure (18 C-Atome) - Schmelzpunkt bei 70°C
- Arachidinsäure (20 C-Atome) - Schmelzpunkt bei 77°C

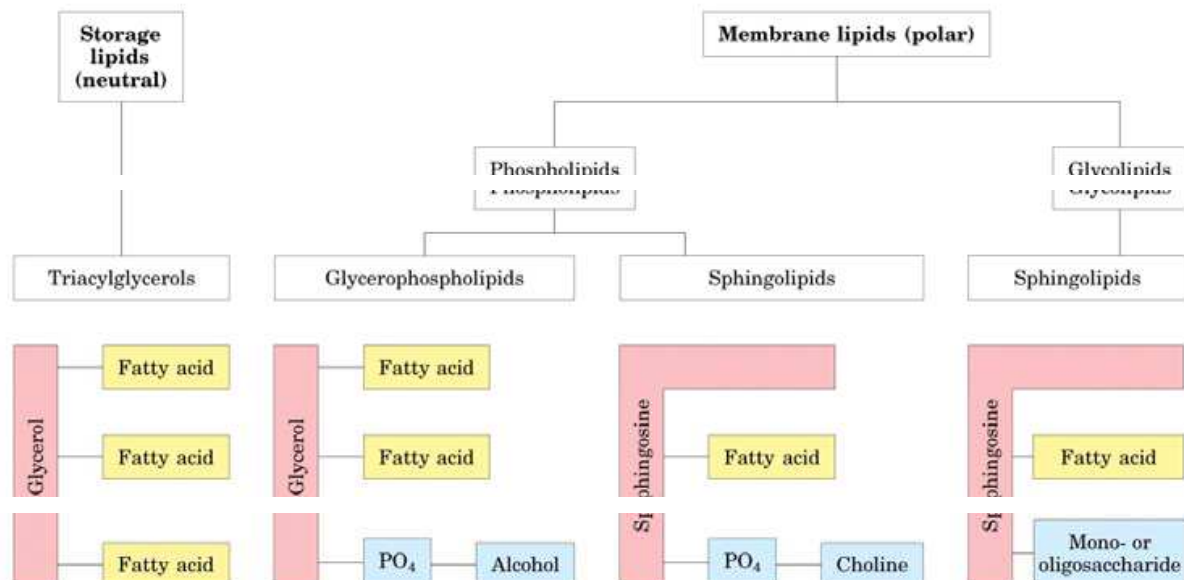
Ungesättigte Fettsäuren

- Ölsäure (18 C-Atome) – Schmelzpunkt bei 13°C
- Linolsäure (18 C-Atome) - Schmelzpunkt bei -5°C
- Linolensäure (18 C-Atome) - Schmelzpunkt bei -11°C

Fette und Öle sind Verbindungen aus Carbonsäuren (Fettsäuren) mit Glycerin.
Langkettige Carbonsäuren sind über eine Esterfunktion mit dem dreiwertigen Alkohol Glycerin 1,2,3 Propantriol verbunden. Daher nennt man Fette und Öle auch Triacylglyceride oder Lipide.

Ölsäure mit 18 C-Atomen heißt in der CIS-Form Ölsäure und in der TRANS-Form Elaidinsäure.

Einteilung der Fette

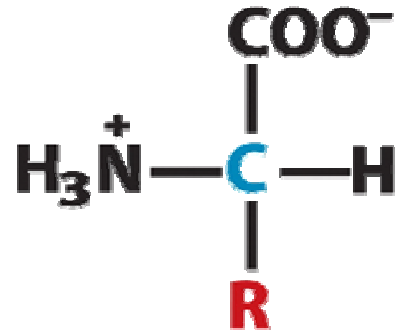
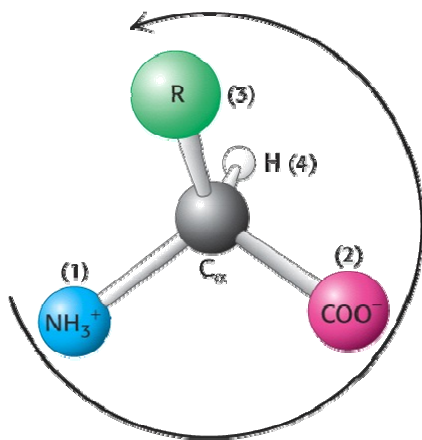


Phospholipide Grundstruktur

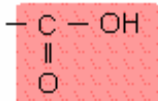
- Hydrophile Köpfe (Ethanolamine + Phosphate)
- Hydrophobe Schwänze (Glycerol + Fettsäuren)

Aminosäuren Formeln und Struktur

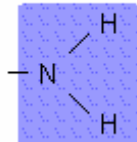
In Proteinen kommen nur L Aminosäuren vor.



Carboxy-Gruppe



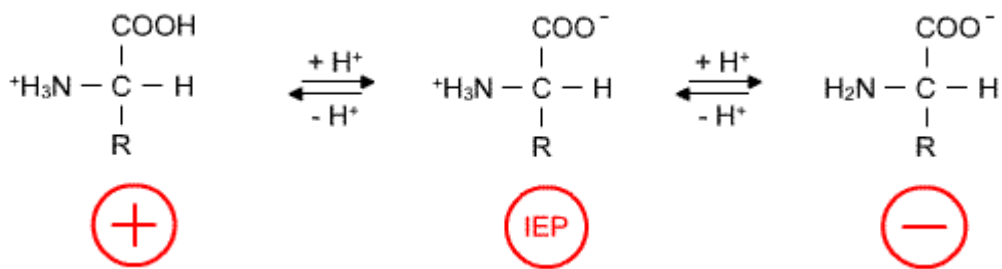
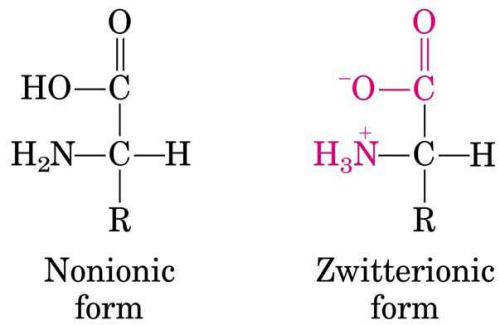
Amino-Gruppe



Aminosäuren Konfiguration

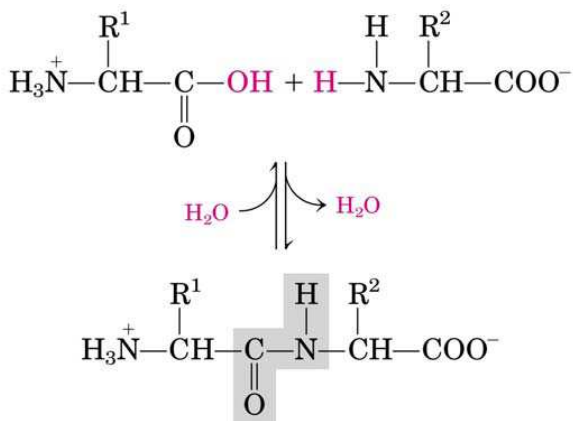
Die α Aminosäuren sind mit Ausnahme von Glycin chiral d.h. sie besitzen mind. ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Die gibt die D und L Form (Enantiomere), **Proteinogen sind nur die L-Aminosäuren.**

Amino acid	Three-letter abbreviation	One-letter abbreviation	Amino acid	Three-letter abbreviation	One-letter abbreviation
Alanine	Ala	A	Methionine	Met	M
Arginine	Arg	R	Phenylalanine	Phe	F
Asparagine	Asn	N	Proline	Pro	P
Aspartic Acid	Asp	D	Serine	Ser	S
Cysteine	Cys	C	Threonine	Thr	T
Glutamine	Gln	Q	Tryptophan	Trp	W
Glutamic Acid	Glu	E	Tyrosine	Tyr	Y
Glycine	Gly	G	Valine	Val	V
Histidine	His	H	Asparagine or aspartic acid	Asx	B
Isoleucine	Ile	I	Glutamine or glutamic acid	Glx	Z
Leucine	Leu	L			
Lysine	Lys	K			



Aminosäuren liegen in wässriger Lösung als Ionen vor und können sowohl als Säure als auch als Base wirken. Im IEP (Isoelektrischen Punkt) sind Aminosäuren nach außen elektrisch ungeladen, da sich die pos. und neg. Ladungen aufheben. Der Ladungszustand einer Aminosäure ist vom pH-Wert abhängig. Aminosäuren liegen unter physiologischen Bedingungen geladen vor.

Bildung eines Säureamides (Peptidbindung)

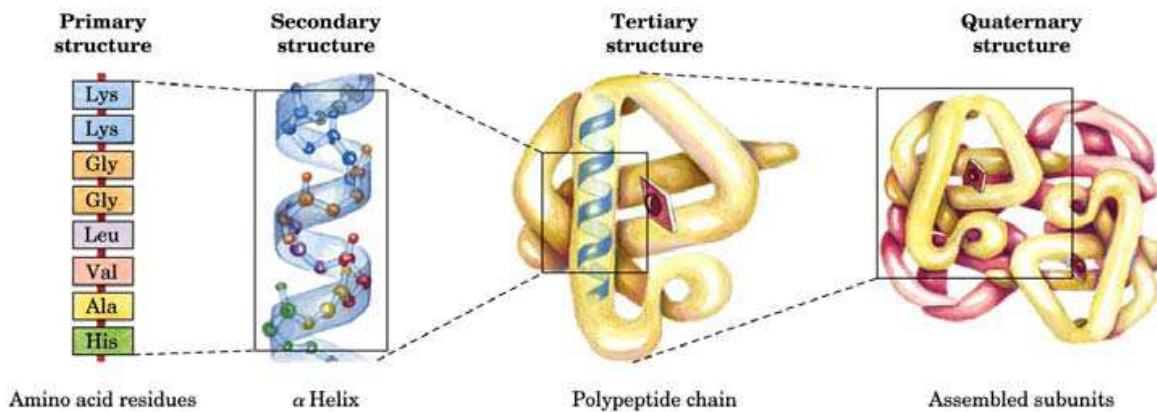


Carbonyl O₂ hat eine neg. und Amid N₂ eine pos. Partialladung => schwacher Dipol. Alle Peptidbindungen kommen in der TRANS Konfiguration vor.

Die Aminosäure Cystein

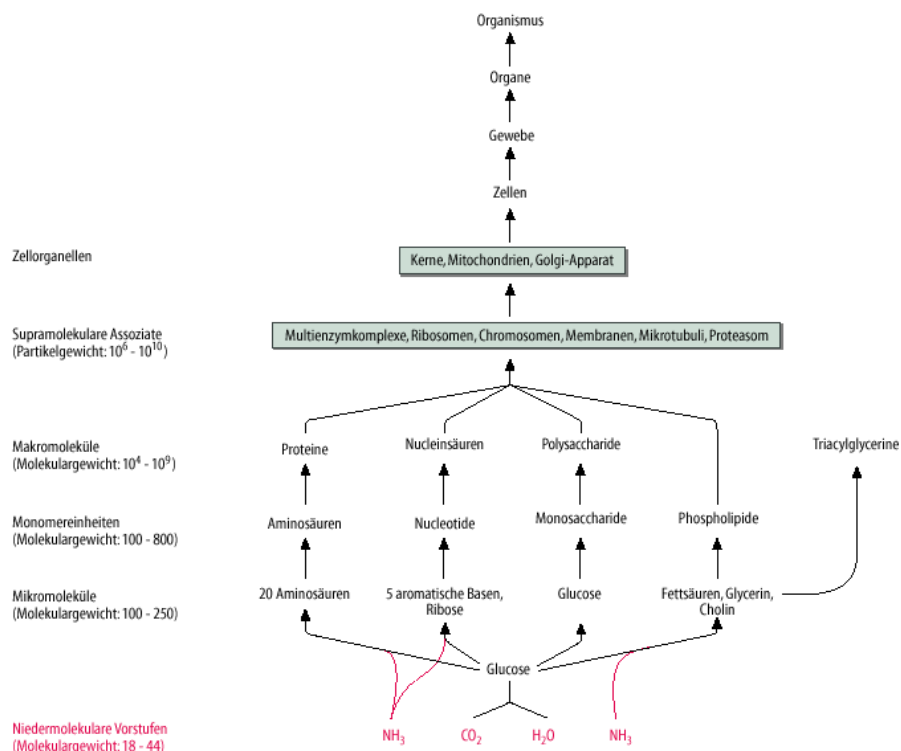
- Führt zu Quervernetzungen
- Cystein Moleküle können untereinander Disulfidbrücken bilden
- Das entstandene Dimer wird Cystin genannt und ist maßgeblich an der Raumstruktur von Proteinen beteiligt.

Strukturebenen von Proteinen



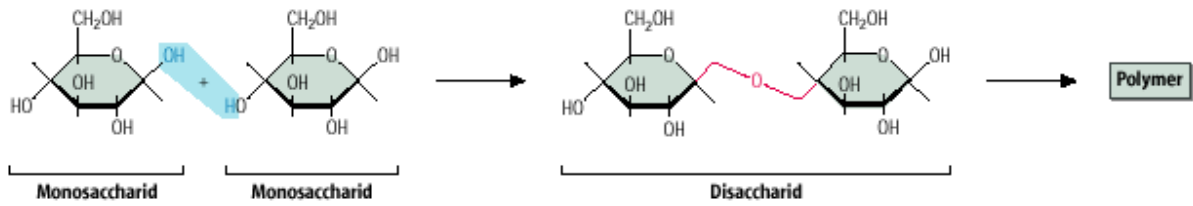
Nukleinsäuren

Die einzelnen Nukleotide der DNA sind durch Phosphodiesterbindungen verknüpft.

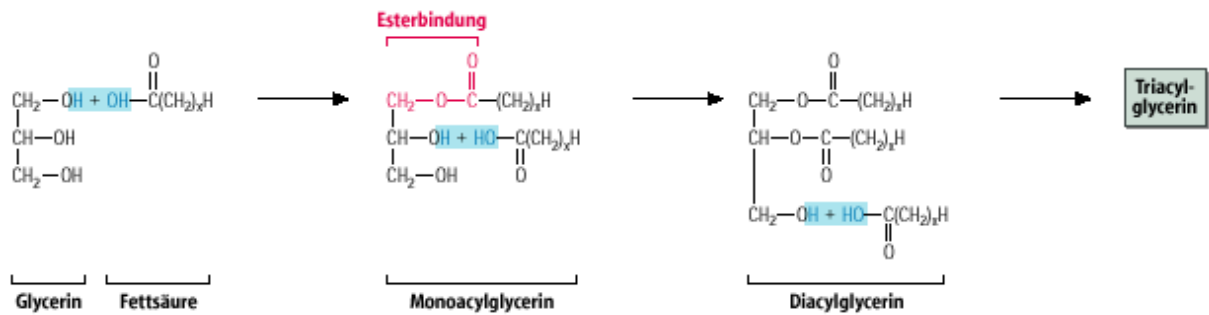


Polymerbildung

1.) Polysaccharide (Monosaccharide):

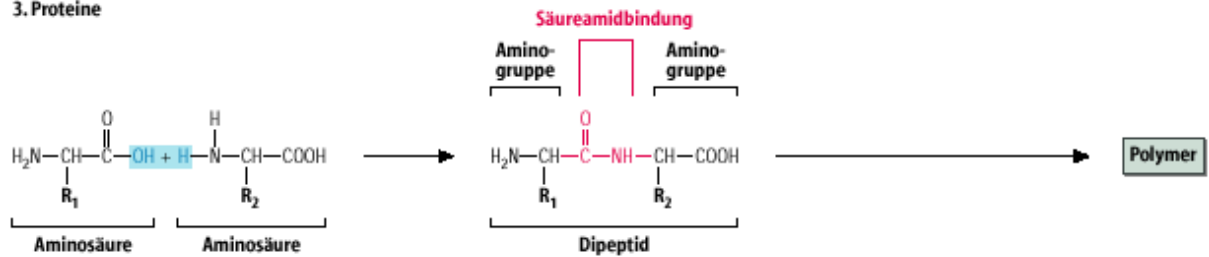


2.) Lipide (Fettsäuren, Glycerin):



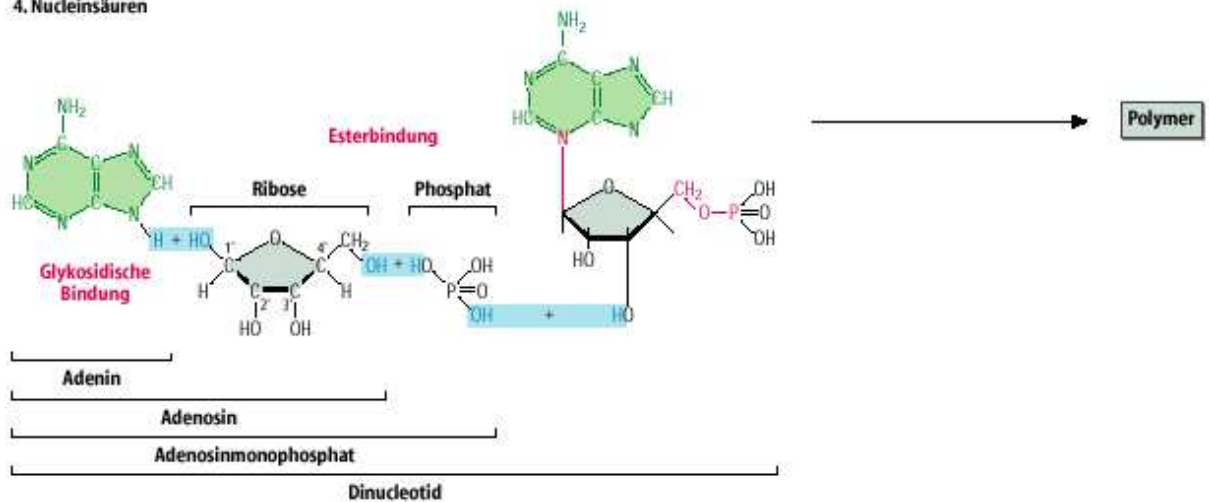
3.) Proteine (Aminosäuren):

3. Proteine



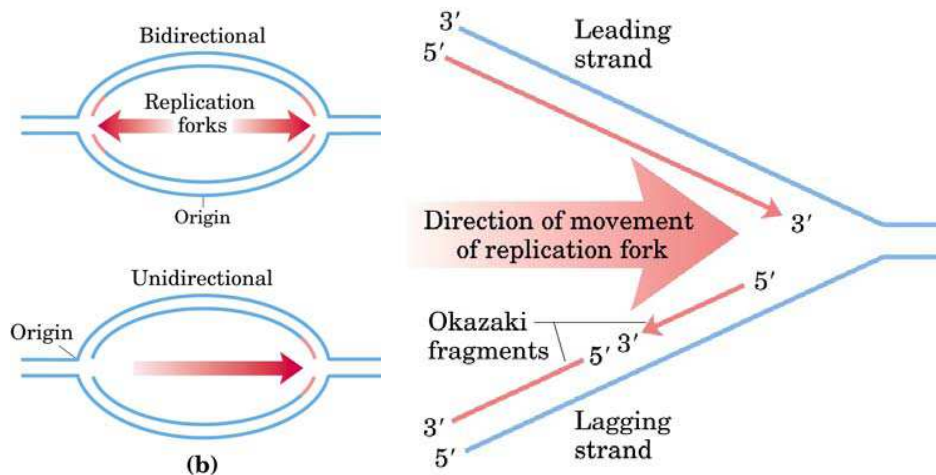
4.) Nucleotide (Base, Zucker, Phosphat):

4. Nucleinsäuren



DNA Synthese (Semidiskontinuierlich) [5' -> 3']

DNA - Polymerasen verknüpfen Desoxynukleotide zu langen Polynukleotidketten. Das Bakterium *E. coli* enthält drei verschiedene DNA - Polymerasen, die meisten eukaryontischen Zellen dagegen deren fünf oder mehr, die sich in ihrer Struktur und Funktion unterscheiden.



- Die DNA-B-Helicase entwindet die Doppelhelix unter Verbrauch von ATP.
- Die entstehenden Einzelstrang-Bereiche werden durch Einzelstrang-bindende-Proteine (SSB-Proteine) abgedeckt.
- Die DNA-Polymerase III heftet auf dem Vorwärts (leading) -strang neue Desoxynukleotide an das 3'-OH-Ende des wachsenden DNA-Stranges.
- Auf dem Rückwärts (lagging) -strang bildet die Primase kurze RNA-Stücke (Primer), welche durch die DNA-Polymerase III zu Fragmenten von 1000-2000 Nukleotiden verlängert werden.
- Die Primer werden von der 5'-3'-Exonuclease entfernt und die entstehenden Lücken durch die DNA Polymerase durch DNA ersetzt.

Transkription

- Als Transkription wird das Umschreiben von DNA in RNA bezeichnet.
- Es wird eine Abschrift der Nukleotide eines Genabschnittes erstellt.
- Die dafür notwendigen Enzyme heißen DNA abhängige RNA Polymerasen.
- Die RNA-Polymerase kopiert die Nukleotidfolge des DNA-Matrizen-Stranges nach den Regeln der Basenpaarung.
- Uracil nimmt in der RNA die Stelle des Thymins ein.
- Die RNA-Polymerase knüpft ein Nukleotid nach dem anderen an das 3' OH Ende einer wachsenden RNA-Kette.

Der Genetische Code:

- Er ist nicht überlappend
- Er ist degeneriert (mehrere Codone können eine Aminosäure codieren)
- Er ist universell (für alle Lebewesen gleich)

tRNA

- Sofort nach der Transkription wird die tRNA modifiziert.
- Am 3' Ende bekommt sie durch ein spezielles Enzym die Basenfolge CCA angehängt.
- 10% der Nukleotide werden methyliert oder sulfatiert.
- Das eine Ende bildet das Anticodon (das Basentriplett, das mit dem komplementären Triplett einer mRNA basenpaart)
- Das andere Ende trägt die Bindungsstelle für eine Aminosäure.

Die abwechselnde Beladung der tRNA mit Aminosäuren nennt man Aminoacylierung. Die Reaktion verbraucht ATP und läuft in zwei Schritten ab:

1. Die erste Stufe führt zu einer Aminosäurezwischenstufe, bei der die Carboxylgruppe mit AMP verknüpft ist. Dieses Zwischenprodukt ist sehr reaktionsfreudig und bleibt am Enzym gebunden.
2. In der zweiten Stufe wird AMP durch das tRNA Molekül ersetzt => Aminoacyl-tRNA und freies AMP.

Aminoacylierung (Aktivierung von Aminosäuren)

- Die Aktivierung erfolgt mittels der 20 Aminoacyl-tRNA Synthetasen.
- Jede Zelle enthält diese Synthetasen, für jede Aminosäure eine.
- Diese Enzyme müssen die korrekte Aminosäure als auch die passende tRNA erkennen können.
- Die Synthetasen koppeln immer an das 3' Ende der CCA Sequenz derjenigen Aminosäure, welche zum entsprechendem Anticodon gehört.

Translation (Bildung der Aminosäurenkette)

Ribosomen sind Multienzymkomplexe aus ribosomalen RNA Molekülen und vielen versch. Proteinen.

Jedes Ribosom besteht aus einer großen und einer kleinen Untereinheit.

In Prokaryoten: große UE -> 34 Proteine und 2 versch. rRNA Molekülen, kleine UE -> 21 Proteine und 1 rRNA Molekül.

In Eukaryoten: große UE -> 49 Proteine und 3 versch. rRNA Molekülen, kleine UE -> 33 Proteine und 1 rRNA Molekül.

Das Ribosom ermöglicht den engen Kontakt zwischen den Codons der mRNA und den Anticodons der tRNAs (für welche zwei Bindungsstellen am Ribosom existieren, eine P- und eine A-Bindungsstelle) und sorgt für die korrekte Position des Leserasters. Auf der grossen ribosomalen Untereinheit liegt das **Peptidyltransferase-Zentrum**, eine Stelle, welche die Bildung einer Peptidbindung zwischen der Carboxygruppe am Ende einer wachsenden Polypeptidkette und der freien Aminogruppe einer Aminosäure katalysiert. Früher glaubte man, dass nur Proteine die für katalytische Reaktionen notwendige komplexe räumliche Struktur ausbilden könnten. Seit der Entdeckung der selbstpleissenden RNA weiss man aber, dass auch Nukleinsäuren katalytische Aktivitäten haben können. RNA-Moleküle, die katalytische Aktivität besitzen, nennt man **Ribozyme**. Heute wissen wir, dass das Peptidyltransferase-Zentrum aus katalytisch aktiver RNA besteht, d.h. die Bildung der Peptidbindung wird durch eine Base der 28S rRNA katalysiert.

Metabolismus

Reaktionstypen:

- Oxidations-Reduktionsreaktionen
- Spaltung und Bildung von C-C
- Interne Umlagerungen
- Gruppenübertragungen (Aktivierung)
- Kondensation (Polymerisierung)

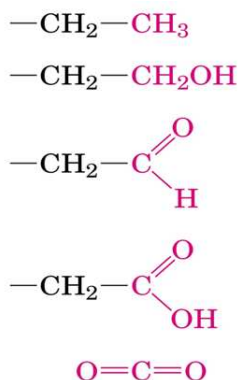
Oxidations-Reduktionsreaktion

Ursprünglich -> Reaktionen von nat. Stoffen mit Sauerstoff (Verbrennung von Holz, Öl, Wachs, rosten von Eisen) $[4\text{Fe} + 3\text{O}_2 \rightarrow 2\text{Fe}_2\text{O}_3]$

Oxidation -> Prozesse bei dem ein Atom, Ion oder Molekül Elektronen abgibt.

Reduktion -> Ein Atom, Ion oder Molekül nimmt ein Elektron auf.

Enzyme -> Oxidoreduktasen (Oxydasen, Reduktasen, Dehydrogenasen)

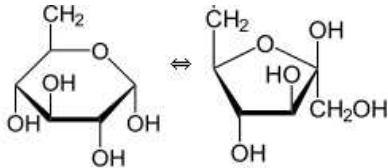


Spaltung und Bildung von C-C

Nucleophile Substitution -> Eine zweite elektronenreiche Gruppe ersetzt das abgehende Anion. Funktionelle Gruppen mit e^- Überschuss (die e^- abgeben) sind nucleophil, solche mit Mangel elektrophil.

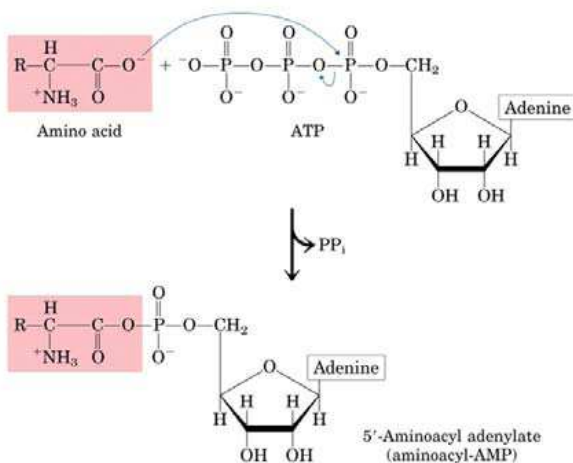
Enzyme -> Lyasen (Decarboxylasen, Aldehydlyasen, Hydrolyasen, Synthasen) und Ligasen) [Synthetasen]

Innere Umlagerungen



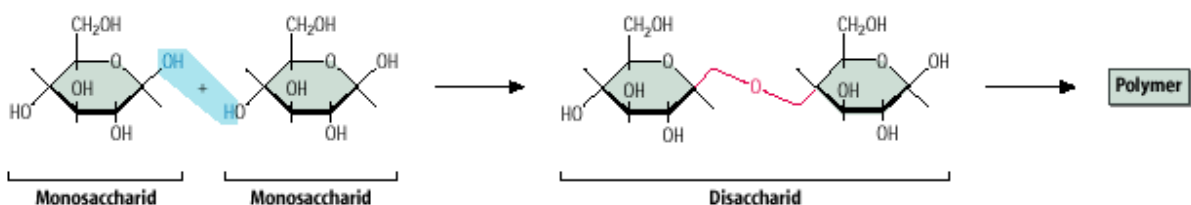
Enzyme: Isomerase (Racemasen, Epimerasen, Isomerasen)

Gruppenübertragung



Enzyme: Transferasen (Kinasen, Acetyl-, Methyl-, Aminotransferasen, Polymerasen)

Kondensation



Enzym: Polymerasen

Bioenergetik

- Reaktionen laufen nur dann spontan ab, wenn am Ende ein niedrigeres Energieniveau erreicht wird.
- Biol. Reaktionen sind über Energiekopplung verbunden
- Die Änderung der freien Enthalpie ist eine math. Umformulierung ihrer Gleichgewichtskonstanten.
- Die Energiewährung aller Organismen ist ATP (Adenosintriphosphat).

Enzymenergetik

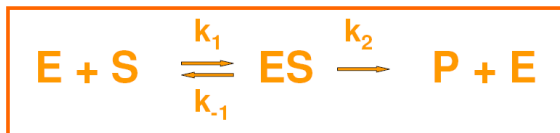
- Kinetik -> Geschw. einer Reaktion
- Enzymenergetik -> Geschw. enzymatisch katalysierter Reaktionen (zeitl. Ablauf von enzymatischen Reaktionen)

Reaktionsgeschwindigkeit ist:

- ➔ ein Maß für die Änderung der Substratkonzentration mit der Zeit
- ➔ Stoffmenge an Substrat, die in einem bestimmten Volumen pro Zeit umgesetzt wird.
- ➔ Reaktion ist abhängig von Temp., pH-Wert und Salzkonzentration

Die Gesamtreaktion besteht aus zwei Elementarreaktionen (Enzym und Substrat bilden einen Komplex) und dieser zerfällt.

Langsam Geschwindigkeitsbestimmender Schritt



zu Beginn liegt [S] meist im Überschuß vor

* „Enzymsättigung“ [ES] = [E]

* Fließgleichgewicht „*steady state*“

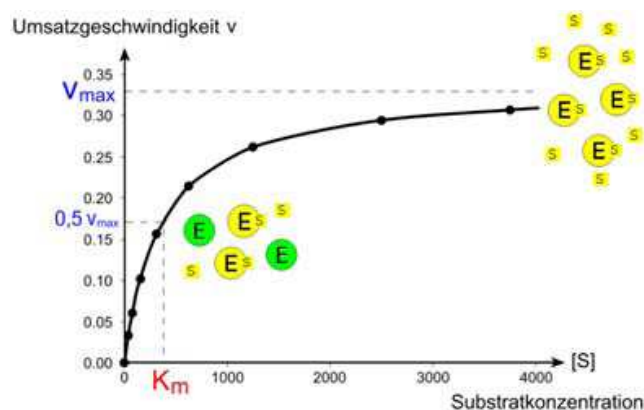
* v wird unabhängig von [S] (v = v_{max}, Reaktion 0. Ordnung)

Dabei sind drei Phasen mit unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten (k₁, k₋₁, k₂) unterscheidbar:

1. Eine kurze Anfangsphase der Bildung des Enzym-Substrat- Komplexes (ES) mit geringer Umsatzgeschwindigkeit
2. Eine mittlere Phase, in der sich die Konzentration des ESKomplexes nur wenig ändert, die Umsatzgeschwindigkeit jedoch ihren maximalen Wert erreicht
3. Eine dritte Phase, in welcher der ES-Komplex infolge einer Verringerung der Substratkonzentration zerfällt und die Umsatzgeschwindigkeit abnimmt.

Für eine einfache Enzym-katalysierte Reaktion gilt folgende Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit (v) und Substratkonzentration $[S]$: $v = v_{\max} [S] / K_M + [S]$
 Diese sogenannte Michaelis-Menten Gleichung gilt für Reaktionen unter „steady-state“ Bedingungen ($[ES]$ ändert sich kaum) und gibt an, dass sich die Beziehung v und $[S]$ in einer Hyperbel darstellen lässt.

Charakteristika einer spezifischen Reaktion sind die Maximalgeschwindigkeit der Reaktion (v_{\max}) und die Michaelis Konstante K_M (jene Substratkonzentration, bei der die halbmaximale Geschwindigkeit der Reaktion ($v_{\max}/2$) erreicht wird). v_{\max} hängt von k_{cat} (Gleichgewichtskonstanten der Reaktion) und der Enzymkonzentration $[E]$ ab:
 $v_{\max} = k_{\text{cat}}[E]$



Michaelis Menten Gleichung:

$$V = V_{\max} [S] / K_M + [S]$$

Abhängigkeit von Enzymaktivität von pH und Temp.

Amylase (im Mund) -> pH 7

Pepsin (im Magen) -> pH 2

Arginase -> pH 10

Pankreas Lipase (im Dünndarm von Säugetieren) -> pH 7 bis pH 9

Die meisten Enzyme besitzen ein Temp. Optimum je nach Organismus.

RGT Regel : bei ca. 10°C verdoppelt sich die Reaktionsgeschwindigkeit => **bei niedrigen Temp. erhöht sich die Enzymaktivität.**

Bei zu hohen Temp. -> Denaturierung durch zu große thermische Bewegungen (Proteinstruktur wird zerstört)

Enzym Substrat Bindung

Substrat bindet an Enzym => Enzym Substrat Komplex

Das Substrat bindet an das aktive Zentrum des Enzymmoleküls

Aktivität der Enzyme hängt von der Spezifität der Bindung des Substrates ans aktive Zentrum ab.

Aktives Zentrum -> alle chem. Gruppen die an der katalytischen Reaktion beteiligt sind werden in räumlichen Kontakt gebracht.

Induced Fit -> aktives Zentrum nimmt erst nach Bindung des Substrats die komplementäre Form an.

Enzymmechanismen Inhibitoren

- **kompetitive Hemmung** -> Inhibitoren konkurrieren mit den Substraten um das aktive Zentrum. Große Inhibitoren Konzentration => aktive Zentren für Substrate blockiert => Reaktion kommt zum Erliegen. Steigt die Substrat Konzentration => Inhibitoren werden verdrängt => Reaktion kann stattfinden.
- **Nicht kompetitive Hemmung** -> Inhibitoren greifen äußere Struktur des Enzyms an => Strukturänderung => Enzyme deaktiviert => nicht kompetitive Hemmung. Diese Hemmung kann **nicht** durch höhere Substratkonzentrationen aufgehoben werden. Hemmung kann reversibel oder irreversibel sein.

Wie wirken Enzyme

- Reduzieren die Aktivierungsenergie der katalytischen Reaktion
- Bildung des Übergangszustandes (Transition state) der Reaktion wird begünstigt
- Aminosäureseitenketten wirken als: allg. Säure Basen Katalysatoren, kovalente Katalysatoren, begünstigen Transition state durch induced fit

Katabolismus -> abbauende Prozessabläufe

Anabolismus -> aufbauende Prozessabläufe

Funktionen von katabolischen Prozessen

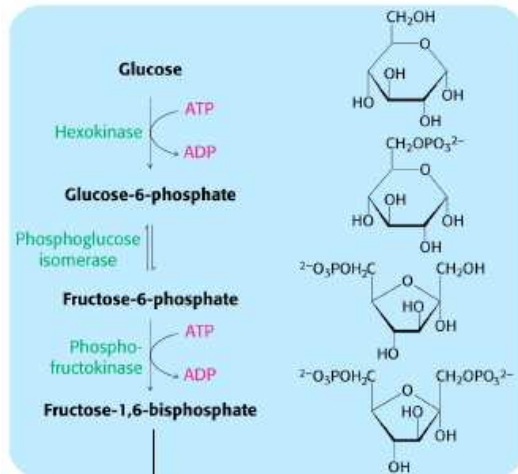
- Störende Verbindungen entfernen (Fremdstoffe, Arzneimittel)
- Umbau in Metaboliten, die anderes verwertet werden (Zucker in Fettsäuren)
- **Abbau zur Bildung von ATP (Energieäquivalent)**

Glycolyse (auflösen von Glucose)

- 1.) Destabilisierung von Glucose (Vorbereitungsphase)
- 2.) Spaltung von Glucose
- 3.) ATP Erzeugung (Ertragsphase)

Glycolyse Stufe 1

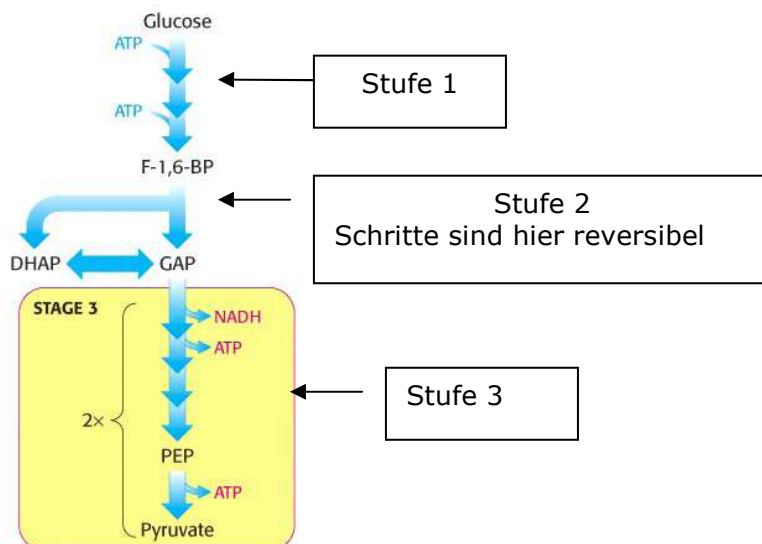
Es gibt Enzyme, die irreversible Reaktionen katalysieren



1.) Hexokinase

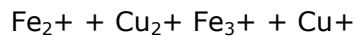
2.) Phosphofruktokinase

3.) Pyruvat Kinase (3.Stufe)

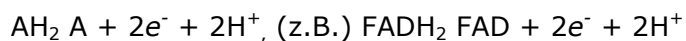


Redoxreaktionen sind Reaktionen, bei denen immer ein Elektronentransfer stattfindet. Elektronen können auf 4 Arten von einem Molekül (Elektronendonator) auf ein anderes (Elektronenakzeptor) übertragen werden:

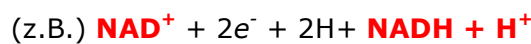
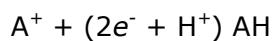
1. Direkt als Elektron, z.B.



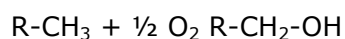
2. Als Wasserstoffatom, der Wasserstoff besteht aus einem Proton (H^{+}) und einem Elektron (e^{-}), dazu die allgemeine Formel:



3. Als Hydrid – Ion ($:\text{H}^{-} = 2e^{-} + \text{H}^{+}$), das 2 Elektronen besitzt



4. Durch direkte Kombination mit Sauerstoff (Oxygenierung)



Das Kohlenstoffatom im Kohlenwasserstoff ist der e^{-} -Donator, das Sauerstoffatom der e^{-} -Akzeptor (intramolekular Elektronenübergang).

Verwendung von ATP

- Transport durch Membranen
- Transport innerhalb einer Zelle
- chem. Prozesse besonders Anabolismus
- Bewegungsvorgänge
- osmotische Arbeit

Katabolismus von Lipiden

Lipase (Enzym zur Fettverdauung) spaltet Tri- und Diglyceride zu Glycerin und freien Fettsäuren.

Freie Fettsäuren werden im Cytosol aktiviert und über ein Transportsystem der Mitochondrienmembran zu den Mitochondrien transportiert.

Fettsäureabbau findet in den Mitochondrien statt.

Redoxreaktionen sind Reaktionen, bei denen immer ein Elektronentransfer stattfindet. Elektronen können auf 4 Arten von einem Molekül (Elektronendonator) auf ein anderes (Elektronenakzeptor) übertragen werden:

1. Direkt als Elektron, z.B. $\text{Fe}^{2+} + \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{Cu}^{+}$

2. Als Wasserstoffatom, der Wasserstoff besteht aus einem Proton (H^+) und einem Elektron (e^-), dazu die allgemeine Formel und das Beispiel **FAD**:
 $AH_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow A + 2e^- + 2H^+$, (z.B.) $FADH_2 \rightarrow FAD + 2e^- + 2H^+$

3. Als Hydrid – Ion ($:H^- = 2e^- + H^+$), das 2 Elektronen besitzt
 $A^+ + (2e^- + H^+) \rightarrow AH$
(z.B.) $NAD^+ + 2e^- + 2H^+ \rightarrow NADH + H^+$

4. Durch direkte Kombination mit Sauerstoff (Oxygenierung)
 $R-CH_3 + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow R-CH_2-OH$

Das Kohlenstoffatom im Kohlenwasserstoff ist der e^- -Donator, das Sauerstoffatom der e^- -Akzeptor (intramolekular Elektronenübergang).

Glykolyse Stufe 1-1 (Phosphorylierung I):

- Alpha D Glucose ist das Ausgangssubstrat für die Glykolyse
- Alpha D Glucose ist ein C6 Körper (eine Hexose), welcher in Ringform vorliegt und überwiegend über die Nahrung aufgenommen wird.
- Nach dem Eintritt in die Zelle trifft Alpha D Glucose auf ATP.
- Von Alpha D Glucose wird eine energiereiche Verbindung gebrochen und eine Phosphatgruppe an die Hydroxylgruppe am C6 Atom angehängt.
- Das neue Produkt heißt Glucose 6 Phosphat.

Zusätzlich wird ein Enzym benötigt (Hexokinase¹), die Phosphatgruppe ist notwendig, um die weiteren Abbau vorzubereiten.

¹Eine Kinase ist ein Enzym, welches Phosphatgruppen überträgt.

Glykolyse Stufe 1-2 (Isomerisierung):

- Der Ring am C1 Atom von Glucose 6 Phosphat öffnet sich und das Proton der Hydroxylgruppe wird auf den O_2 am C5 Atom übertragen. => Aldehydgruppe am C1 Atom.
- Die offenkettige Form der Glucose 6 Phosphat wird in die offenkettige Form des Fructose 6 Phosphat umgewandelt. => Ketongruppe am C2 Atom, es hat eine Isomerisierung von einer Aldose zur einer Ketose stattgefunden.
- Katalysiert wurde die Isomerisierung von Glucose 6 Phosphatisomerase.

Glykolyse Stufe 1-3 (Phosphorylierung II):

- Für die Umwandlung von Fructose 6 Phosphat zu Fructose 1,6 Biphosphat wird erneut ATP benötigt.
- Katalysiert wird die Reaktion durch Phosphofruktokinase.

Glykolyse Stufe 2-1 (Aldolspaltung):

- Fructose 1,6 Biphosphat wird in zwei C3 Körper (Glycerinaldehyd 3 Phosphat -> **GAP** und Dihydroxyacetonphosphat -> **DHAP**) gespalten.
- Nun kann man die Isomerisierung und die Phosphorylierung II verstehen, wäre die Spaltung in der Glukose erfolgt wäre ein C2 und ein C4 Fragment entstanden. Sonst wären zwei Stoffwechselschritte zur Energiegewinnung notwendig gewesen.
- Die C3 Körper wurden durch das Enzym Aldolase (für eine umgekehrte Aldoladdition durch) katalysiert.
- DHAP kann nicht für den weiteren Verlauf der Glykolyse verwendet werden, nur GAP.

Glykolyse Stufe 2-2 (Aldolspaltung II):

- Die Bildung von DHAP war nicht umsonst, es wird durch das Enzym Triosephosphatisomerase in GAP umgewandelt. Dieser Prozess stellt eine weitere Isomerisierung dar.

Glykolyse Stufe 3-1 (Oxidation und Phosphorilierung):

- Die beiden GAP Moleküle werden in zwei 1,3 Biphosphoglycerat (**1,3 BPG**) umgewandelt.
- Für die Umwandlung werden das Coenzym NAD^+ und das Orthophosphat benötigt, welche vom Enzym Glycerinaldehyd 3 Phosphat Dehydrogenase katalysiert wird.
- Über ein Thioesterzwischenprodukt sind Oxidation und Phosphorilierung von Glycerinaldehyd 3 Phosphat gekoppelt.
- 1,3 Biphosphoglycerat ist ein gemischtes Säurehydrid. Solche Verbindungen besitzen ein hohes Phosphatgruppenübertragungspotenzial.

Glykolyse Stufe 3-2 (ATP Bildung I):

- Das Phosphatgruppenübertragungspotenzial wird dazu genutzt, um bei der Reaktion von 1,3 Biphosphoglycerat zu 3 Phosphoglycerat ein ATP zu bilden (Da man von zwei Molekülen ausgeht entstehen zwei ATP).
- Das Enzym Phosphoglyceratkinase katalysiert die Übertragung der Phosphatgruppe auf ADP. Die Art der ATP Erzeugung wird Substratkettenphosphorylierung genannt, da der Donor (Spender) der Phosphatgruppe das 1,3 Biphosphoglycerat ist.

Glykolyse Stufe 3-3 (Phosphatverschiebung):

- Das 3 Phosphoglycerat wird durch intermolekularen Transfer der Phosphatgruppe zu 2 Phosphoglycerat. Das Enzym für die Katalyse ist Phosphoglyceratmutase.

Glykolyse Stufe 3-4 (Wasserspaltung):

- Aus den zwei 3 Phosphoglycerat Molekülen werden durch Dehydratisierung zwei Moleküle Phosphoenolpyruvat (PEP).
- Das Enzym für die Katalyse ist Enolase, PEP besitzt ebenfalls ein sehr hohes Phosphatgruppenübertragungspotenzial.

Glykolyse Stufe 3-5 (ATP Bildung II):

- In dieser Phase wird von PEP eine Phosphatgruppe auf ADP übertragen => zwei ATP (da man von zwei Molekülen ausgeht). => Pyruvat in der Endform.
- Das Enzym für die Katalyse ist Pyruvatkinase.
- **Die Endprodukte der Glykolyse sind Pyruvat und ATP.**

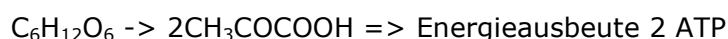
Glykolyse Stufe 3-6 (Tautomerisierung):

- Pyruvat bleibt nicht in der Endform, sondern wird in die Ketoform umgewandelt.
- Die Endol Keto Umwandlung ist die treibende Kraft und auch die Erklärung für das hohe Phosphatgruppenübertragungspotenzial von PEP.

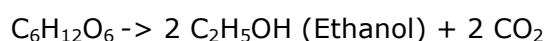
Katabolischer Stoffwechsel von Pyruvat

1. In aeroben Organismen und unter aeroben Bedingungen ist die Glykolyse nur der erste Schritt des Glukoseabbaus. Pyruvat wird unter Verlust von CO₂ oxidiert, die entstandene Acetyl Gruppe wird in Acetylcoenzym A eingebaut und im Citratzyklus vollständig zu CO₂ oxidiert.
2. Unter anaeroben Bedingungen (Muskel, Erythrocyten) wird Pyruvat in Lactat reduziert (z.B. Milchsäuregärung).
3. In einigen Pflanzengewebe und Mikroorganismen wird Pyruvat unter anaeroben Bedingungen zu Ethanol und CO₂ (z.B. alkoholische Gärung).

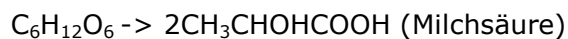
1.) Anaerobe Glykolyse:



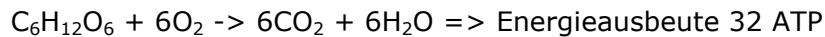
Alkoholische Gärung:



Milchsäuregärung (Muskel, Erythrocyten):



2.) Aerobe Gärung:



Verwendung von ATP

- Transport durch Membranen
- Transport innerhalb der Zelle
- Chem. Prozesse (besonders Anabolismus)
- Bewegungsvorgänge
- Osmotische Arbeit

Oxidative Decarboxylierung von Pyruvat:

Der Enzymkomplex Pyruvate Dehydrogenase katalysiert die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat unter der Bildung von Acetylcoenzym A und CO_2

Mitochondrien

Funktionen der mitochondrialen Kompartimente:

- Matrix -> Pyruvatdehydrogenase, Fettsäure β Oxidation, Citratzyklus (Replikation und Expression der mitochondrialen DNA)
- Innenmembran -> Atmungskette, ATP Synthese, Transportsysteme
- Zwischenraummembran -> Auxiliäre Aktivitäten $\text{ATP} + \text{AMP} \rightarrow 2 \text{ADP}$
- Außenmembran -> Kommunikation mit der zellulären Umgebung, permeabel für kleine Moleküle (Poren).

Mitochondriale Elektronentransportkette:

- In aeroben Organismen ist der letzte e^- Akzeptor O_2
- e^- werden nicht direkt auf Sauerstoff übertragen, sondern zuerst auf e^- Carrier.
- Die reduzierte Form der Carrier transportiert die e^- mit Hilfe einer Elektronentransportkette der inneren mitochondrialen Membran.
- e^- werden von einem Metallatom zu nächsten weitergeführt, jedes Metallion ist fest an ein Proteinmolekül gebunden.
- Jeder Komplex hat eine höhere e^- Affinität für als der Vorgänger bis die e^- auf O_2 übertragen werden.

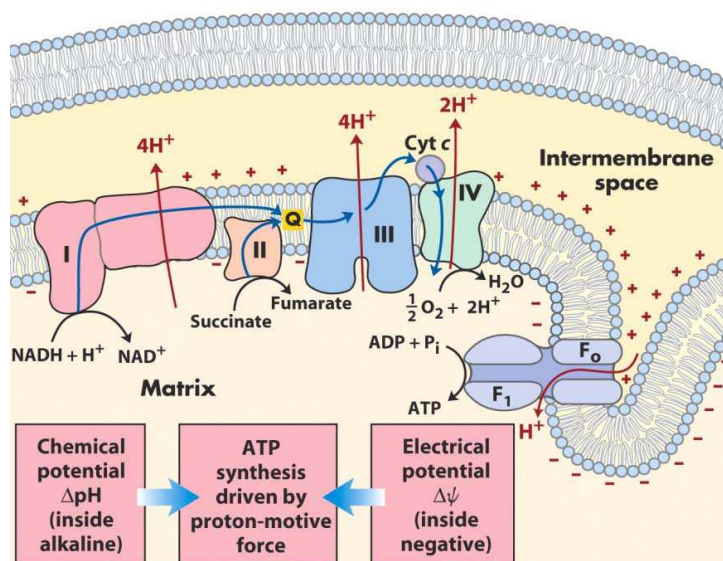
e^- Carrier sind -> Ubichinon (Coenzym Q), Cyochrome, Eisen-Schwefel Proteine

Atmungskette (Protonenpumpe):

- ➔ Komplex I, Komplex III und Komplex IV
- ➔ Protonentreibende Kraft (Proton motive force -> **PMF**) [elektrochem. H^+ Gradient]
- ➔ Wirkung der PMF treibt die ATP Synthese, den Transport durch die Mitochondrienmembran, diverse Konformationsänderungen, mechanische Arbeit und die Wärmeproduktion an.

Atmungskette und ATP Synthese:

Atmungskette ist ein Energieumwandler, es wird der exergone e^- Fluss genutzt um H^+ von der Matrix über die innere Membran in den Intermembranraum zu pumpen. Die Protonen diffundieren durch die Membranpassage (ATP Synthase Komplex) und ermöglichen die Synthese von ATP aus ADP und anorganischem Phosphat. Vier der fünf Komplexe der Atmungskette durchspannen die Mitochondrienmembran vollständig, Komplex II endet blind. Zwischen Intermembranraum und der Matrix wird ein Protonengradient erzeugt, welcher von Komplex V zur ATP Synthese genutzt wird.



- Komplex I -> großer Enzymkomplex, dieser reduziert mittels Reduktionsäquivalent NADH aus dem Citratzyklus. In Komplex I werden flavinhaltige Nukleotide und Eisen-Schwefel Zentren als prothetische Gruppen benötigt. Pro oxidiertem NADH werden vier Protonen in den Intermembranraum transportiert.
- Komplex II -> besteht aus dem Enzym Succinat Dehydrogenase aus dem Citratzyklus. Im Citratzyklus wird Succinat zu Fumarat oxidiert. FAD liegt im Komplex II als Enzym vor, es überträgt seine Elektronen auf Ubichinon, dieses wird zu Ubihydrochinon reduziert. Es werden keine Protonen in den Intermembranraum gepumpt.

- Komplex III -> hier wird Ubichinol (Coenzym Q) oxidiert. In einem Q Zyklus werden pro abgegebenen Elektron ein Molekül Cytochrom c reduziert und zwei Protonen in den Intermembranraum gepumpt. Ein Ubichinol kann zwei Elektronen abgeben => vier Protonen (zwei vom Q Zyklus und zwei durch die Reduktion von Cytochrom c) werden eingepumpt.
- Komplex IV -> Es wird Cytochrom c oxidiert und Sauerstoff zu Wasser reduziert, die dabei freigesetzte Energie wird dazu genutzt, um Protonen vom Matrixraum in den Intermembranraum zu pumpen. Sobald vier Elektronen von Cytochrom c oxidiert wurden kann Sauerstoffmolekül zu zwei Wassermoleküle reduziert werden. Die freigeordnete Energie der Reduktion wird dazu genutzt, um zwei Protonen in den Intermembranraum zu pumpen. Cytochrom c Oxidase ist verantwortlich für den O₂ Verbrauch aller O₂ atmenden Organismen.

Cytochrom c Oxidase besitzt zwei Häm a Moleküle (Häm a und Häm a₃) als prosthetische Gruppe und zwei Kupferzentren (CuA und CuB) als Kofaktoren.

Reduktionspotential

Gibt die Bereitschaft einer Substanz an, Elektronen abzugeben. Je niedriger (negativer) das Reduktionspotential desto eher werden Elektronen abgegeben. Eine andere Substanz wird reduziert um selbst oxidiert zu werden.

Bezugsgröße -> Normalwasserstoffelektrode (Platinelektrode unter dem Druck von 1 at, welche von Wasserstoff umspült wird und in Säure getaucht ist) $H^+ = 1 \text{ Mol/L}$

Redoxpaare -> geben e⁻ frei, wenn sie mit der Wasserstoffelektrode kombiniert werden => neg. Redoxpotential, diese wirken gegenüber H₂/H⁺ reduzierend. Redoxpaare bekommen ein pos. Redoxpotential, wenn sie gegenüber H₂/H⁺ oxidierend wirken.

Struktur von light harvesting Pigmenten:

Das Chlorophyllmolekül besteht aus vier Pyrrolringen (Ring mit 4 C und einem N Atom), welche über Brücken zu einem Porphyrinring vereinigt sind, in der Mitte befindet sich ein Magnesiumatom. Pyrrolring III und IV -> besitzen jeweils eine Carboxylgruppe (diese ist einmal mit einem Phytol und mal mit einem Methylalkohol bzw. mit einem Aldehyd verestert). Diese Seitenketten sind für die unterschiedlichen Absorptionsspektren der Chlorophylle a und b zuständig. Tetrapyrrolringe -> z.B. Fe²⁺ im Zentrum als Häm, das in Form von Hämoglobin für die Sauerstoffbindung bzw. O₂ Transport zuständig ist.

Carotinoide -> Kohlenwasserstoffe; dazu zählen die orange roten Carotine wie β Carotin C₄₀ H₅₆, diese sind O₂ frei; die gelben bis braunen Xanthophylle sind Oxidationsprodukte der Carotine und enthalten demnach O₂.

NADPH und ATP Synthese in Chloroplasten wird mit Hilfe von Lichtenergie durchgeführt.

Engelmanscher Bakterienversuch:

Lichtspektrum eines Prismas wird auf den Fadenthallus einer Grünalge projiziert. Im roten und blauen Bereich sammeln sich sehr viele aerophile aktiv schwimmende Bakterien an.

Absorptionsspektrum photosynthetisierender Zellen:

Photosynthese durch einfache Pigmente -> ineffizient, da geringe Absorptionsfläche und nur enger Wellenlängenbereich absorbierbar. Durch die Anordnung von chlorophyllhaltigen Lichtsammelkomplexen zu Antennen um ein gemeinsames Reaktionszentrum => größerer Querschnitt und auch breiteres Absorptionsspektrum. Chromophore (in den Antennen) geben die Lichtenergie von einem Pigment zum anderen weiter, diese def. Menge gelangt innerhalb von Pikosekunden zum Reaktionszentrum. Lichtsammelkomplexe höhere Pflanzen und Algen befinden sich in der inneren Membran der Chloroplasten (Thylakoidmembran).

Transmembranproteine -> LHC 1 (Light harvesting complex 1) und LHC 2
LHC 2 -> häufigster Lichtsammelkomplex der Welt und er gehört aufgrund der Verbreitung in Algen und Pflanzen zu den häufigsten Proteinen überhaupt.

Light harvesting Complex:

Lichtsammelfalle -> fängt Licht über den Lichtsammelkomplex -> besteht aus vielen Antennenpigmenten.

Antennenpigmente -> kurz angeregt -> leiten Energie ins Innere, wo sich das Reaktionszentrum (Chlorophyll) befindet.

Dort wird die Energie auf ein Elektron übertragen, e^- wird auf ein höheres Redoxpotential gehoben. e^- wird an einen e^- Akzeptor abgegeben, die e^- Lücke wird durch ein e^- von einem Elektronendonator (Wasser) aufgefüllt. => Primärreaktion

Die Primärprodukte der Photosynthese sind NADPH + H^+ und ATP

Es findet ein linearer Elektronentransport vom Wasser zu NADP statt, dabei wird H_2O photolysiert ($2H_2O \rightarrow 4H^+ + 4e^- + O_2$) und NADP zu NADPH + H^+ reduziert.

Nebenprodukt -> Sauerstoff

Durch Photolyse => Protonengradient über Thylakoidmembran => ATP Synthase wird zur ADP Produktion veranlasst.

Nichtzyklische Photophosphorylierung -> ATP Bildung während des linearen Transports

Zyklische Photophosphorylierung -> Wenn Verhältnis NADPH zu NADP⁺ sehr hoch -> ATP kann gebildet werden, wenn das Elektron des Elektronenakzeptors wieder ins PS I zurückfällt. => Protonengradient, aber keine Bildung von NADPH.

Komplexe der Thylakoid Membran:

Photolyse des Wassers -> Enzym spaltet Wasser mittels Lichtenergie (Photolyse) so dass, $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- + \frac{1}{2}\text{O}_2$ entstehen. Protonen bleiben in der Membran, O₂ diffundiert ins Stroma. Durch die Photolyse werden zwei e⁻ frei, die werden an einen e⁻ Akzeptor abgegeben.

Elektronentransportkette 1 -> Fotosystem II hebt das e⁻ auf ein höheres Redoxpotential, Plastochinon nimmt e⁻ auf (Reduktion) und gibt es an Plastocyanin ab. Die bei der Übergabe entstandene Energie wird zum einpumpen von H⁺ verwendet.

Elektronentransportkette 2 -> Fotosystem I hebt das e⁻ wieder auf ein höheres Redoxpotential, Ferredoxin überträgt es auf die NADP Reductase, wo NADP⁺ zu NADPH +H⁺ reduziert wird.

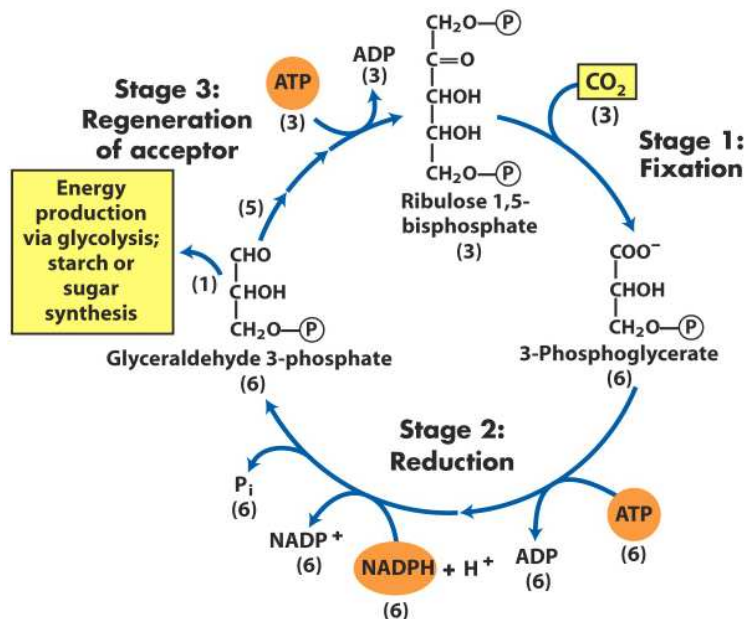
Photophosphorylierung -> Die H⁺ im Innenraum haben das Bestreben konzentrations- und ladungsgleich mit dem Stroma zu werden. ATP Synthase nutzt die beim Durchstrom freiwerdende Energie um ADP zu ATP zu phosphorylieren.

RuBisCo (Ribulose 1,5 biphosphat carboxylase):

- häufigstes Protein der Erde, da alle photosynthetisch aktiven Pflanzen es zur Dunkelreaktion benötigen. Es leitet die Kohlendioxid Fixierung im Calvin Zyklus ein.
- Neben der Kohlenstofffixierung findet auch eine Sauerstofffixierung statt , dass bedeutet für die Pflanzen einen Energie- und Sauerstoffverlust.
- Ob O₂ oder CO₂ fixiert wird hängt vom Partialdruck beider Gase ab.
- Eine der Untereinheiten von RuBisCo wird im Chloroplasten Genom und eine im Genom der Pflanze kodiert.

Calvin Zyklus:

Läuft in drei Phasen ab.



1. Fixierung von Kohlenstoff, chem. eine Carboxylierung
2. Reduktionsphase, die den C3 Körper liefert.
3. Regenerationsphase -> Regenerierung eines C5 Körpers (Kohlenstoffakzeptor)

Unterschiede Katabolismus Anabolismus:

Katabolismus -> konvergent, oxidativ, Flavine als Oxidationsmittel

Anabolismus -> divergent, reduktiv, NADPH als Reduktionsmittel

Gemeinsamkeiten Katabolismus Anabolismus:

- beide exergon (ΔG für Gesamtprozess muss negativ sein)
- beide müssen irreversible Schritte enthalten
- Logische Orte für Regulation

Die typischen Reaktionen der Glykolyse sind:

1. Umwandlung von Glukose in Glukose 6 Phosphat
2. Umwandlung Fructose 6 Phosphat in Fructose 1,6 biphosphat
3. Reaktion von Phosphoenolpyruvat (PEP) in Pyruvat

Glukoneogenese:

- Teilweise Umkehrreaktion der Glykolyse
- Ausgangsstoffe Pyruvat oder Oxalacetat

- besteht aus drei Teilreaktionen (Hexokinase, Phosphofruktase, Pyruvatkinase), das chem. Gleichgewicht liegt auf der Seite der Reaktionsprodukte.
- Unterschied zur Glykolyse ist der Reaktionsort, Reaktionsort der Glykolyse -> Cytosol

Die Reaktion der Glukoneogenese ist auf drei Kompartimente verteilt.

1. Die Umwandlung von Pyruvat in Oxalacetat erfolgt im Lumen des Mitochondriums.
2. Das Malat Shuttle System transferiert das Oxalacetat aus dem Mitochondrium ins Cytosol.
3. Der letzte Schritt findet im ER (Endoplasmatisches Reticulum) statt, hierbei spielt Glukose 6 Phosphat eine große Rolle.

Das Malat Shuttle System dient auch in Leber und Herz zum Transport von Reduktionsäquivalenten.

Glycogen Metabolismus:

Wirbeltiere können Fettsäuren und das daraus entstehende Acetyl-CoA nicht in Kohlenhydrate umwandeln. Die Umwandlungen von PEP in Pyruvat und von Pyruvat in Acetyl-CoA sind so exergon, dass sie irreversibel sind. Acetat kann nicht als Ausgangssubstanz für die Glukoneogenese eingesetzt werden.

Der Glyoxylatzyklus ist ein Stoffwechselweg, der die Synthese von C4 Kohlehydraten aus zwei Molekülen Acetyl-CoA ermöglicht. Der Glyoxylatzyklus kommt nicht bei Wirbeltieren vor jedoch bei Pflanzen, Pilzen und Invertebraten. Bei einem vollständigen Zyklus wird Succinat gebildet.

Der Hauptteil der Reaktionen findet in spezialisierten Peroxisomen statt, den Glyoxysomen. Das gebildete Succinat wird in die Mitochondrien transportiert und fließt dort in den Citratzyklus ein.

Unterschiede Fettsäure β Oxidation und Fettsäure Synthese

1. Abbau (β Oxidation) in der Mitochondrienmatrix, Synthese im Cytosol.
2. Zwischenprodukte kovalent an ein Acyl Carrier Protein (ACP) gebunden.
3. Enzyme der Fettsäuresynthese an einer einzigen Polypeptidkette zusammengefasst.
4. Die Fettsäurekette -> durch C2 Einheiten verlängert, die vom Acetyl-CoA stammen. C2 Donor ist die C3 Einheit (Malonyl ACP), Kettenbildung wird durch die CO₂ Abspaltung vorangetrieben (Decarboxylierung).
5. Fettsäuresynthese ist NADPH das Reduktionsmittel, bei der β Oxidation ist NAD⁺ Oxidationsmittel.

6. Verlängerung stoppt nach C16 (Palmitat), weitere Verlängerung und Doppelbindungen erfolgt von anderen Enzymsystemen.

Acetyl-CoA Carboxylierung als Ventilreaktion:

Biotin (Carboxylierungskoenzym) katalysiert in vielen Reaktionen die Übertragung von CO₂. Zur Carboxylierung des Acetyl-CoA sind drei Untereinheiten in einem Enzymkomplex zusammengefasst.

1. Biotin -> an kleines Protein gebunden
2. Carboxylierung der Biotineinheit unter ATP Verbrauch
3. Transfer des aktivierten CO₂ vom Carboxylbiotin auf Acetyl-CoA.

Fettsäuresynthese

Bei Säugetieren und Pilzen bleibt bis zur endgültigen Fertigstellung an einem multifunktionellen Enzym (Fettsäure Synthase) gebunden, die alle sieben Enzymfunktionen trägt. Die Fettsäure Synthase besitzt eine periphere und eine zentrale SH Gruppe (Sulfhydrylgruppe) an der Untereinheit des Komplexes, dem Acyl Carrier Protein (ACP).

Acyl Carrier Protein

- Zentrale Proteinkomponente des Fettsäure Synthase Komplexes, an die während des Synthese Acyl Zwischenprodukte als Thioester gebunden sind.
- SH -> bildet die energiereichen Acyl Thioester aus, die von ACP fungierenden 4' Phosphopantothein Gruppe.
- Die Struktur von ACP kann durch diese 4' Phosphopantothein Gruppe als Riesenkoenzym A aufgefaßt werden.

Warum Regulation: konkrete Beispiele

- ohne Zellteilung kein Leben, zu viel => Krebs
- Zu wenig Cholesterin -> Probleme mit Plasmamembranfluidität, zu viel => Arteriosklerose
- Zu wenig Fettspeicher -> Unterernährung, hormonelle Probleme, zu viel Fettspeicher => Probleme mit Bewegungsapparat und Infarktrisiko
- Ca^{2+} -> Aufbau von Knochen, andererseits Signalmolekül

Ebenen der zellulären Regulation

- Genexpression -> Zahl der Genkopien, Position im Genom, Imprinting, mRNA Processing, mRNA transport und Stabilität etc.
- Aktivität von Genprodukten -> Proteinmodifikation, Allosterie, Kooperativität
- Stabilität von Genprodukten (Proteinen)

Reversible Bindung von Regulatormolekülen: Kooperativität, Allosterie

Konzentriertes Modell:

- ➔ Alle Untereinheiten sind in einem kooperativ bindenden Protein funktional identisch.
- ➔ Jede UE -> 2 versch. Konformationen (T + R Form), Übergänge gleichzeitig
- ➔ Ligand bindet an beide Konform. mit unterschiedl. Affinität
- ➔ Geringere Affinität erhöht den Übergang in eine höhere Affinität
- ➔ Je mehr Ligand desto mehr R Form

Sequentielles Modell:

- ➔ Ligandenbindung => Konformationsänderung in den UE.
- ➔ Konformationsänderung => Veränderung einer benachbarten UE und auch Bindung eines zweiten Liganden Moleküls.
- ➔ Dieses Modell lässt mehr Zwischenzustände zu
- ➔ Beide Modelle schließen sich nicht gegenseitig aus
- ➔ Konzentriertes Modell wird auch als „Alles oder Nichts Grenzfall“ des Sequentiellen betrachtet.

Regulation der Proteinaktivität:

- Ligandenbindung => Änderung der Konformation der UE.
- Konformationsänderung => Veränderung der benachbarten UE, die die Affinität der Liganden erhöhen.
- Die durch Kooperativität entstandene Sigmoidale Kurve lässt sich aus zwei Michaelis Menten Kinetiken erklären (T und R Form).

- T-Form (gespannt) -> niedrige Bindungsaffinität; R-Form (entspannt) -> hohe Bindungsaffinität
- Zunehmende Substratkonzentration => Gleichgewicht auf R Seite verschoben => Anstieg der Aktivität.

Allosterische Proteine:

Ein Protein an welches ein Ligand bindet und die Bindungseigenschaften desselben Proteins an einer anderen Stelle beeinflusst.

- folgen nicht der Michaelis Menten Kinetik
- lassen sich regulieren und zeigen besonderes Verhalten gegenüber der Substratkonzentration.
- Steigende Substratkonzentration -> Kurve in S Form (Sigmoider Verlauf)
- Allosterische Regulatoren -> modulieren T R Gleichgewicht
- Inhibitor -> Gleichgewicht zur T Form => niedrigere Nettoaktivität des Enzyms
- Aktivatoren -> Gleichgewicht zur R Form => weniger Sigmoider Verlauf

Kooperativität:

Bindung eines Liganden -> Beeinflusst die Affinität jeder unbesetzten Bindungsstellen
Das Bindungsverhalten der Moleküle in den UE erfolgt **nicht** unabhängig voneinander.

Beispiel Myoglobin - Hämoglobin:

$Y = 1$ (alle Zentren mit O_2 belegt)

$Y = 0$ (alle Zentren sind leer)

Myoglobin hat immer eine höhere O_2 Affinität als Hämoglobin, bei gegebenem O_2 Partialdruck. O_2 Affinität -> durch P_{50} Wert definiert, bei dem 50% aller O_2 bindenden Zentren belegt sind ($Y = 0,5$).

Hämoglobin und Myoglobin strukturell sehr ähnlich.

Hämoglobin -> aus vier UE (Tetramer), begünstigt Bindung weitere O_2 Moleküle an dasselbe Hämoglobin (Kooperative Bindung von O_2). Bindung von O_2 ist pH abhängig und durch CO_2 Konzentration beeinflusst. Affinität zum O_2 durch organische phosphorylierte Verbindungen wie 2,3 Diphosphoglycerat (DPG) reguliert

Myoglobin -> monomeres Protein, zeigt keine Kooperativität, Affinität nicht durch CO_2 oder pH beeinflusst, nicht durch 2,3 DPG reguliert => Erklärung der besseren O_2 Affinität von Myoglobin.

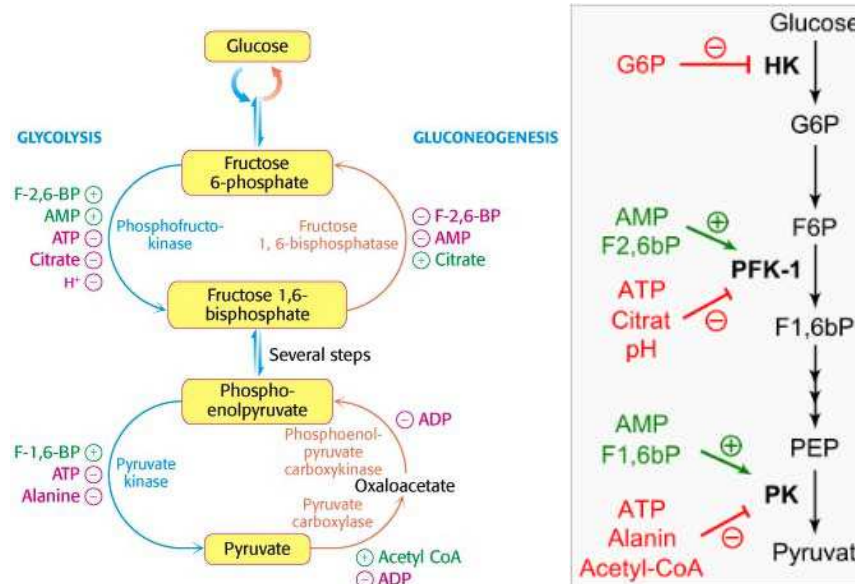
Regulator Moleküle -> binden weit von der O_2 bindenden Häm Gruppe entfernt.

Allosterische Wechselwirkung -> Wechselwirkung zwischen räumlich getrennten Zentren.

Rückkopplungshemmung (Feedback) bei Biosynthesewegen

- A->B->C->P
- Endprodukt P hemmt allosterisch die Reaktion von A-B
- Bei Katabolismus -> Endprodukt ATP hemmt ersten spezifischen Schritt.

Regulation der Glycolyse bzw. Glukoneogenese:



Feedback Regulation der Hexokinase:

- Hexokinase ist das erste Enzym der Glykolyse, dessen Aktivität reguliert wird.
- G6P inhibiert Hexokinase allosterisch.
- Glucokinase (in der Leber vorkommende Isoenzym der Hexokinase) wird nicht durch G6P inhibiert.
- Leber ist das Hmöostat des Blutzuckerspiegels, da sie den Auf und Abbau von Glucose aufrechterhält.
- Ein leberspezifisches Regulatorprotein bindet im Zellkern an Glucokinase (damit sie inaktiv bleibt und von anderen Effektoren unbeeinflusst bleibt)=> hemmende Wirkung.
- Bei einem hohen Blutzuckerspiegel dominiert Glucose, so dass es zu Glucose 6 Phosphat phosphoryliert wird.
- Sinkt der Blutzucker zu stark wird die Glucose nicht mehr phosphoryliert (vermittelt durch Fructose 6 Phosphat) und Glucose steht anderen Organen zur Verfügung.

Antagonistische Regulation:

- Das Enzym Phosphofruktokinase (PFK) 1 -> zwei Bindungsstellen für ATP, so kann ATP als Substrat dienen als auch die PFK 1 allosterisch hemmen.
- Ausreichend ATP -> Aktivität von PFK 1 und Glykolyse gehemmt.
- ATP alleine reicht nicht für genau Regulation (Schwankungen des ATP Levels).
- Citrat inhibiert die PFK 1 allosterisch, Schlüsselmetabolit des Citratzyklus -> Primärer Zweck ist die Erzeugung von Energie unter aeroben Bedingungen.
- PFK 1 wird auch durch einen niedrigen pH Wert gehemmt und drosselt die Glykolyse (z.B. bei starker Muskelbeanspruchung, da zu viel Lactat entsteht).
- PFK 1 wird durch β D Fructose 2,6 biphosphat allosterisch aktiviert => Glykolyse gefördert.
- Unter physiologischen Bedingungen bleibt PFK 1 ohne F 2,6 bP praktisch inaktiv.
- Nach binden von F 2,6 bP an PFK 1 -> Affinität der beiden Inhibitoren ATP und Citrat reduziert.

Regulation der Pyruvat Kinase (PK):

- Der letzte Schritt in der Glykolyse -> irreversibel und von Pyruvatkinase katalysiert.
- Fructose 6 Biphosphat und AMP stimulieren die PK während ATP Acetyl-CoA und L-Alanin diese allosterisch hemmen.
- Das in Leber und Darm vorherrschende Isoenzym (L-Form) kann phosphoryliert werden, die M-Form (im Muskel) nicht.
- L-Form wird durch Phosphorylierung stärker inhibiert als PK => Abbau von Glucose in Leber verlangsamen, damit Glucose für andere Organe da ist.

Regulation durch Fructose 2,6 Biphosphat (FBP-2):

- FBP 2 wird durch die photosynthetische Kohlenstoff Fixierung und P_i reguliert.
- Dihydroxyacetonphosphat und 3-Phosphoglycerat (entstehen bei der CO_2 Fixierung) hemmen die Phosphofruktokinase 2 (Enzym welches den Regulator synthetisiert).
- Die Konzentration des Regulators -> umgekehrt proportional zur Geschw. der Photosynthese.
- Im Dunklen steigt die Konzentration von Fructose 2 biphosphat, bei Belichtung sinkt die Konzentration des Regulators. => Synthese von Fructose 6 Phosphat und Saccharose begünstigt.

Kovalente Modifikation von Proteinen:

- Phosphorylierungen
- Acetylierungen, Methylierungen
- Glykosylierungen
- Farnesylierungen

Kovalente Modifikationen von Proteinen:

Enzymmoleküle werden durch die folgenden modifizierenden Gruppen reguliert -> Phosphat-, Adenyl-, Uridyl-, Adenosindiphosphat und Methylgruppen.

Diese Gruppen werden mit Hilfe anderer Enzyme an das regulatorische Protein Enzym gebunden bzw. abgespalten.

Phosphorylierung:

- Verknüpfung eines Aminosäurerestes durch Proteinkinasen, Entfernung von Phosphatasen.
- Anbringen einer Phosphatgruppe an die Hydroxylgruppe eines Ser, Thr oder Tyr bringt eine „sperrige“ geladene Gruppe in ein vormals moderat polare Molekülumgebung.
- Sauerstoffe einer Phosphatgruppe -> Wasserstoffbrücken mit einer oder mehreren Gruppen im Protein.
- Die doppelt neg. Ladung kann ebenfalls neg. Reste abstoßen.
- Phosphorylierung kann sich dramatisch auf die Proteinkonformation auswirken, wenn die modifizierten Seitenketten sich einer Region befinden, welche für die 3D Struktur des Enzyms von Bedeutung ist.