

Lernziele „Proteinabbau- und Aminosäuremetabolismus“

1. Sie verstehen den Unterschied zwischen den Proteinen als Energiequelle und den echten Energiespeichern (Glykogen, Speicherlipide) und wissen wo im Körper sich das Hauptreservoir der mobilisierbaren Proteine befindet.

proteine sind keine direkten energiequellen sonder müssen zuerst transformiert werden in ein anderes substrat, zb. intermediate des tca oder acetyl.coa
hauptreservoir: muskeln

extrazellulär: im darm mit pepsin (protein wird zu peptiden) und proteinverdauende enzymen

und im magen muss denaturiert werden

intrazellulär: ubiquitinierung des proteins mit degradation 26S proteasome (resultiert in oligopeptides)

alter: degradation in einem autolysosome, sodass es phagocytosed wird

2. Sie kennen den Unterschied zwischen extrazellulärer Verdauung der Proteine im Verdauungstrakt und dem intrazellulären Proteinabbau.
3. Sie können die zwei Haupttrouten des intrazellulären Proteinabbaus (lysosomal, UPS) nennen.

lysosomal: protein added in its unfolded state to an autolysosome, hydrolytic enzymes degrade it completely
ubiquitin-proteasome system: tagging with Ub, then E1-3, then added to 26S proteasome where it is degraded

ohne enzym ist die halbwertszeit

1-10**3 jahre (zu lange, für praktische

betrachtungen findet die reaktion nicht statt)

4. Sie sind in der Lage die Gesamtreaktionsgleichung für eine Peptidbindungsspaltung mit Strukturformeln aufzuzeichnen und zu erklären, warum die Hydrolyse in der Umgebung der Zelle nicht spontan abläuft.

C-atom zu wenig elektrophil, also ist H2O zu schwach als nukleophil

kovalent: nucleophiler angriff

von enzymrest

non-kovalent: durch enzyme katalysiert

aspartyl-proteases, MMPs mit verwendung

von aktiviertem wasser

5. Sie können zwei mechanistische Prinzipien benennen und beschreiben, mit denen Proteasen die Peptidbindungsspaltung katalysieren können (kovalente und nicht-kovalente Katalyse).

ATPase ring with 20S core subunit

non-ATP subunit

Ring: entfaltung durch ATP usage

20S: spaltung

6. Sie kennen den allgemeinen Aufbau (Architektur, enzymatische Aktivitäten/Rollen) von kompartmentalisierenden Proteasekomplexen (zB Proteasom).

7. Sie können erklären, wie Substrate ans 26S Proteasom zum Abbau rekrutiert werden (auch die Verknüpfung des Ub beachten).

Ub is a tagging molecule, tagged

structures will be degraded,

protein can be selected for degradation

8. Sie wissen, was Ubiquitin ist und welchen Prozess die Ubiquitinierung beschreibt. Sie kennen die Rolle der Ubiquitinierung für den selektiven Abbau zellulärer Proteine.

9. Sie wissen, welche Art der Bindung bei der Ubiquitinierung entsteht und können diese Verknüpfung mit Strukturformeln zeichnen.

isopeptide binding

ub-COO- + Lys-R --> ub-CONH-R

10. Sie können die Enzymkaskade skizzieren, die zur Ubiquitinierung eines Zielproteins führt und wissen, wo die Substratselektion stattfindet.

selektierung an der E3 enzym

11. Sie kennen grob den Aufbau des 26S Proteasoms und können die Aufgaben der unterschiedlichen Unterkomplexe/Komponenten, die wir besprochen haben, benennen.

12. Sie kennen die drei Elemente des Aminosäureabbaus (Entfernen der Aminogruppe, Einspeisen in Harnstoffzyklus und Umwandlung des Kohlenstoffgerüsts).

katalytischer effekt:

elektronenentzug vom alpha-C-atom

hin zum positiv geladenen pyrimidinium ion

13. Sie haben die prinzipielle Funktionsweise der grossen Klasse der PLP-Enzyme gegenüber Aminosäuren als Substraten verstanden und können die unterschiedlichen Reaktionstypen auflisten (Deprotonierung, Decarboxylierung, Seitenkettenelimination).

14. Sie können PLP zeichnen, die funktionellen Gruppen benennen und die übliche Rolle der Aldehydgruppe und der Phosphatgruppe beschreiben.

15. Sie wissen, was in der PLP-Katalyse als internes und externes Aldimin bezeichnet wird, welcher Rest im aktiven Zentrum des PLP-Enzyms dafür wichtig ist und sie können die Strukturen dieser beiden Intermediate zeichnen.

Dunathan: die bdg, die senkrecht uf pi-orbital steht wird gespalten

16. Sie können Fragen zu Dunathans Hypothese beantworten und die drei quinon-ähnlichen Zwischenprodukte, die durch die Bindungsspaltung bei Aminosäuren als Zwischenprodukte entstehen, zeichnen.

produkte: die drei internen aldimine

17. Sie kennen den Reaktionsmechanismus der Aminotransferasen und kennen die wichtigsten der in der Vorlesung besprochenen Vertreter dieser Familie von Enzymen (Aspartat Aminotransferase, Alanin Aminotransferase).

harnstoff zyklus:
desaminierung (direkte freisetzung) oder transaminierung (auf ketosäure)

18. Sie kennen die Wege, über die Stickstoff aus den Aminosäuren freigesetzt wird.

19. Sie kennen insbesondere die Reaktion der Glutamatdehydrogenase und ihre Rolle im Aminosäuremetabolismus (für Abbau wäre das zB die Freisetzung von Ammonium und die Rückgewinnung von α -Ketoglutarat zum Einsatz in der Transaminasereaktion).

leber, NH_4^+ kommt von Glu DH desaminierung, findet in hepatozyten mitochondrien raustransportiert in cytosol dann. zweiter stickstoff kommt von arginin

20. Sie wissen, was der Harnstoffzyklus ist, wo in der Zelle und in welchem Organ er abläuft. Sie kennen die Eingangsreaktion, über die das Ammonium eingebracht wird und wissen wo der zweite Stickstoff im Harnstoff herkommt. Sie können Harnstoff zeichnen.

Cahill cycle:
pyruvat im blut transportiert von leber zu muskeln und umgekehrt. dort pyruvat zu alanine wo es transaminiert werden kann
muscle degrade amino acids for energy, resulting nitrogen is transaminated on pyr to make ala. L-ala is transported to liver, where NH_4^+ goes into urea cycle and pyruvate is used for gluconeogenesis for example also: NADH is not used up

21. Sie wissen wo verzweigtkettige Aminosäuren transaminiert werden. Sie kennen in dem Zusammenhang die Bedeutung des Alanin-Zyklus (Cahill Zyklus).

22. Sie wissen zu welchen sieben Metaboliten die 20 proteinogenen Aminosäuren abgebaut werden und wie (auch warum) sie basierend darauf als glucogen oder ketogen klassifiziert werden.
glucogen: mit diesen endprodukten is gluconeogenese möglich
ketogen: endprodukt acetyl-CoA, KEINE gluconeogenese möglich

23. Sie kennen die mögliche Weiterverwertung der glucogenen und ketogenen Metabolite.
gluconeogenese, CAC auffüllen, fatty acid/lipid synthesis

24. Sie können die drei Mechanismen benennen, die für den Aminosäureabbau zentral wichtig sind: Transaminierung der Aminosäuren \rightarrow Ketosäuren, Desaminierung via Glutamat Dehydrogenase, Oxidative Decarboxylierung (durch Oxosäure Dehydrogenasen)

tetrahydrofolat wird oxidiert es kommt ein CH_2 hinzu (methylierung im prinzip was zu einer ringschließung führt)

25. Sie können jeweils für die Pyruvatdehydrogenase wie auch für das Glycinspaltungssystem angeben, warum dieser Prozess als „oxidativ“ bezeichnet wird.

spaltet glycine: N-terminus kovalent gebunden an PLP aktive seite (obviously) und CO_2 sowohl wie NH_4^+ verlassen und CH_2 wird zur oxidation bzw methylierung von THF gebraucht

26. Sie wissen was das Glycinspaltungssystem ist (ohne die genauen Reaktionsabläufe zu kennen).
C3: pyruvat; C4: oxalacetat; C5: glutamat zuerst, dann alpha-KG
prozesse: transaminierung, desaminierung, GLUTAMAT: OXIDATIVE DESAMINIERUNG

27. Sie können den Abbau der C3, C4 und C5 Familie von Aminosäuren beschreiben.

28. Sie können die gängigen Aminosäure/Oxosäure Paare zeichnen (Alanin-Pyruvat, Aspartat/Oxalacetat, Glutamat/ α -Ketoglutarat).

4Fe•L4S Cluster trägt e-• eins nach dem anderen zu Nitrogenase (erfordert Konformationsänderung, die durch $\text{ATP} \rightarrow \text{P}$ Hydrolyse getrieben wird)

29. Sie können den Vorgang der Stickstofffixierung durch Nitrogenase grob beschreiben.

30. Sie wissen, wann Aminosäuren als essenziell oder nicht-essenziell bezeichnet werden.
essenziell: phenylalanine, histidine, tryptophan, valine, leucine, isoleucine, threonine, methionine, lysine, (tyrosine)
die essentiellen müssen aufgenommen werden und können nicht von alleine hergestellt werden im körper, da kohlenstoffskelet nicht synthetisiert werden kann im menschen

31. Sie können die strikt essenziellen Aminosäuren benennen (kann man sich am besten in Gruppierungen merken, weiss man die Verzweigtkettigen und Aromaten hat man schon die Mehrzahl).
L F W M I K V T C H (= leider fehlen wichtige moleküle im körper vieler tiere, college humor)

32. Sie wissen, welche Moleküle in der Zelle als Stickstofffänger agieren und dabei in Stickstoffspender verwandelt werden. Sie wissen in welcher Form der Stickstoff im Blut transportiert wird.
transport: alanine und glutamine, alanine siehe Cahill cycle
glutamate ist fänger und wird zu glutamine gemacht was spender ist

33. Sie wissen wie die α -Aminogruppe in den meisten Fällen eingebaut wird.
einbau von alpha-aminogruppe meist über transaminierung via glutamat

34. Sie kennen den Biosyntheseweg einzelner Aminosäuren als Vertreter der verschiedenen Metabolitengruppen (Glutamat/Glutamin!, Aspartat, Alanin).
35. Sie können einige andere Biomoleküle nennen, für die Aminosäuren als Synthesevorstufen dienen.

Nukleotidbasen, Catecholamine, Histamin, Nicotinamidanteil des NAD⁺