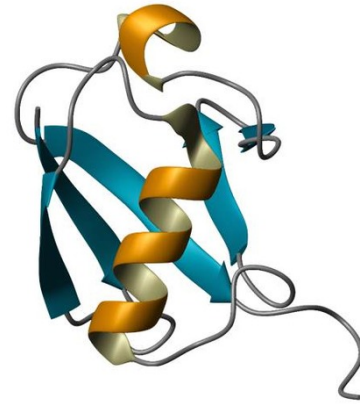


- Obwohl der Mensch zelluläre Proteine bei Bedarf als Energiequelle nutzen kann, gelten die Körperproteine nicht als Energiespeicher. Warum?:** Proteine liegen nicht in einer Speicherform vor wie Triacylglycerole oder Glycogen, die selbst ausser als Energiespeicher zu dienen keine andere Funktion haben. Zelluläre Proteine haben ihre eigene Funktion (zB Muskularbeit), der sie durch Abbau entzogen werden.
- Worin unterscheidet sich der Nahrungsproteinverdau von der zellulären Proteindegradation?:** Nahrungsproteine werden extrazellulär, unter für die meisten Proteine denaturierenden Bedingungen (Magensäure!) unspezifisch verdaut. Intrazellulärer Proteinabbau muss selektiv sein und findet in der zellulären Umgebung statt, wo Proteine üblicherweise gefaltet vorliegen. Das erfordert einerseits Kompartimentalisierung um die anderen, nicht abzubauenenden Proteine zu schützen, und andererseits die Entfaltung der abzubauenenden Proteine. Lysosomaler Abbau kompartimentalisiert mithilfe von Membranen (Phagosom/Lysosom), proteasomaler Abbau kompartimentalisiert innerhalb des Proteasekomplexes.
- Welche beiden Arten des intrazellulären Proteinabbau existieren in Eukaryonten?:** 1. Ubiquitin-Proteasom System
2. Lysosomaler Abbau
- Warum werden Peptidbindungen in der Zelle nicht spontan durch Wasser gespalten?:** Die Peptidbindung ist resonanzstabilisiert (partieller Doppelbindungscharakter), wodurch das Carbonyl C-Atom weniger elektrophil ist. Unter den physiologischen Bedingungen im Zytosol ist das Wassermolekül daher nicht nukleophil genug für einen Angriff.
- Nennen Sie zwei generelle Mechanismen mit deren Hilfe Proteasen die Peptidbindungsspaltung katalysieren können!:**



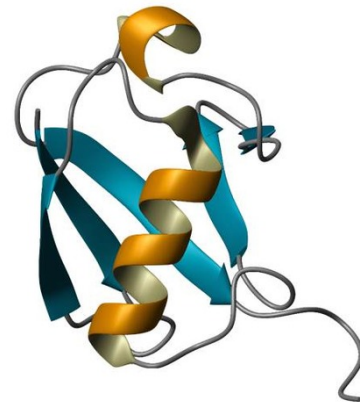
- Kovalente Katalyse: Ein stark nukleophiler Rest im aktiven Zentrum des Enzyms (oft Serin oder Cystein Seitenkette) greift das Carbonyl C-Atom an und ein kovalentes, für den Angriff von Wasser aktiviertes Intermediat entsteht.
 - Aktivierung des Wassers durch einen Rest im aktiven Zentrum des Enzyms (zB Aspartat Seitenkette in den Aspartylproteasen), der dem Wasser meist ein Proton entzieht.
6. **Beschreiben Sie den generellen Aufbau der energieabhängigen Proteasekomplexe, die in allen Zellen existieren (Clp-Proteasen, Proteasome)!:** Zylindrische Proteasekomplexe, die aus zwei Hauptkomponenten bestehen:
- zentraler Proteasezylinder, der an seiner inneren Wand die aktiven Zentren für die Peptidbindungsspaltung trägt
 - Ring-förmiger ATPase Komplex, der an die Enden des Proteasezylinders bindet und für Substratrekrutierung sowie Entfaltung verantwortlich ist.

7. **Was ist Ubiquitin?:**



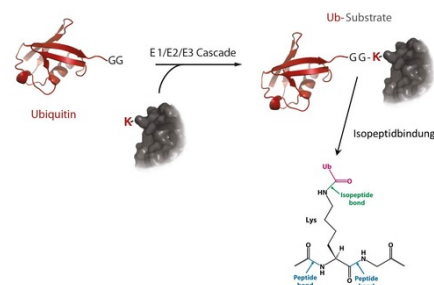
Ubiquitin ist ein kleines, monomeres Protein (76 Aminosäuren), das über seine C-terminale Carboxylgruppe an Lysinreste von Zielproteinen unter Ausbildung einer Isopeptidbindung angeheftet werden kann.
(Struktur nicht zeichnen!)

8. **Was versteht man unter dem "beta-Grasp Fold"?:**



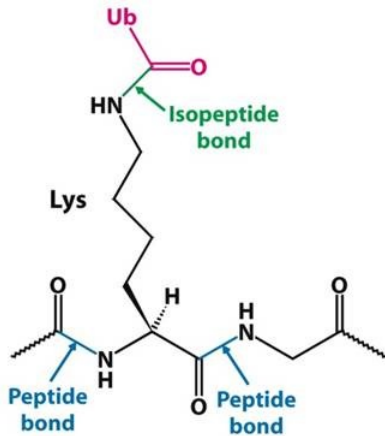
Die dreidimensionale Struktur des Ubiquitins (und anderer Ubiquitin-ähnlicher Proteine). Ein beta-Faltblatt packt gegen eine diagonal zu den Strängen verlaufende Helix, - das Faltblatt scheint die Helix zu umgreifen (wie sich die Finger einer Hand um eine Stange legen, daher der Name).

9. **Was versteht man unter Ubiquitinierung?:**

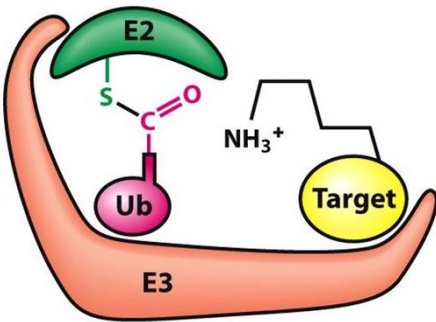


Die kovalente Modifikation eines Proteins mit Ubiquitin, wobei die C-terminale Carboxylgruppe des Ubiquitins mit der Seitenkettenaminogruppe eines Lysins im Zielprotein durch eine Isopeptidbindung verknüpft wird.

10. Zeichnen Sie die Bindung, die bei der Ubiquitinierung entsteht (Strukturformel)!:



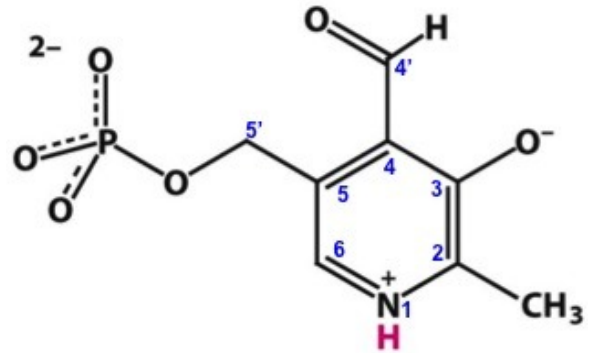
11. Wie wird die Selektivität beim Abbau über den Ubiquitin-Proteasom Weg eingebracht?:



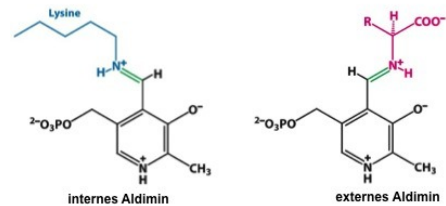
Die eigentliche Selektion der abzubauenen Zielproteine liegt bei den E3 Ligasen. Diese Enzyme sind Teil der E1/E2/E3-Kaskade, die für die Ubiquitinierung verantwortlich ist. Während es in einer Zelle üblicherweise nur ein E1-Enzym gibt und einige wenige E2, gibt es bis zu tausend E3 Ligasen. Die E3-Ligase bindet das Ub-beladene E2 und trägt gleichzeitig die Bindungsstelle für das Zielprotein.

12. Ubiquitin kann ausgehend von Lysinresten an seiner Oberfläche verschiedene PolyUb-Ketten bilden. Welche dieser Ketten ist das Hauptsignal für den Proteinabbau?: K48-verlinkte PolyUb-Ketten
13. Wie erkennt der 26S Proteasome-Komplex für den Abbau bestimmte ubiquitinierte Proteine?: Über Ubiquitin-bindende Untereinheiten des Regulator-Komplexes (19S), genannt Rpn13 und Rpn10.
14. Was passiert mit Aminosäuren, die durch Nahrungsverdau oder auch intrazellulären Verdau freigesetzt werden?: 1. Proteinbiosynthese (Synthese neuer zellulärer Proteine)
2. Synthese anderer Biomoleküle, für die Aminosäuren als Vorstufen eingesetzt werden (Nukleotide, Catecholamine und andere).
3. Abbau durch Trennung des Stickstoff vom Kohlenstoffskelett und Weiterverarbeitung des Kohlenstoffskeletts in gängige Metaboliten.

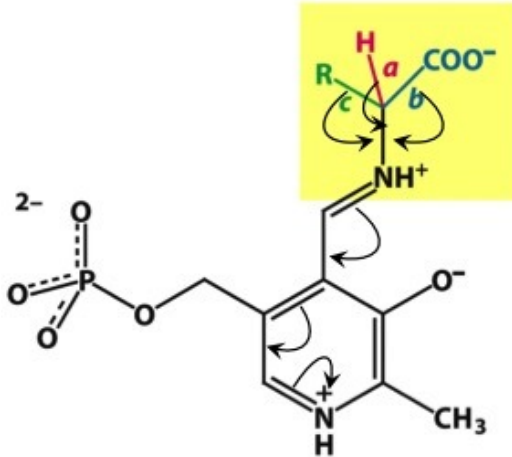
15. In welche Stoffwechselwege können die Kohlenstoffskelette der Aminosäuren eingeschleust werden?: 1. Gluconeogenese; Glykogenbiosynthese
2. Fettsäuresynthese
3. Zelluläre Respiration (Citratzyklus und oxidative Phosphorylierung)
16. Nennen Sie die drei Stufen des Aminosäureabbaus im Menschen!: 1. Entfernen der alpha-Aminogruppe
2. Einbau des Stickstoff in Harnstoff zur Ausscheidung
3. Umwandlung des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäuren in verwertbare Metabolite
17. Zeichnen Sie die Strukturformel von Pyridoxylphosphat (PLP) in seiner in wässriger Lösung hauptsächlich vorliegenden zwitterionischen Form und nummerieren Sie die Ringatome sowie die extrazyklischen C-Atome!:



18. An welcher funktionellen Gruppe des PLP läuft die kovalent unterstützte Katalyse ab?: Aldehydgruppe
19. Zeichnen Sie die beiden Aldimininformen des PLP, das interne Aldimin mit der Lysinseitenkette des Enzyms und das externe Aldimin mit der alpha-Aminogruppe einer Aminosäure!:

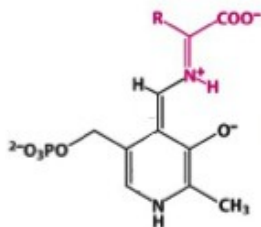


20. Zeichnen Sie das externe Aldimin des PLP mit einer Aminosäure (Seitenkette als "R"). Zeigen Sie durch "Elektronenverschiebungen" auf, welche Bindungen und wie für eine heterolytische Spaltung aktiviert werden durch die Bildung dieses Aldimins. Erklären Sie dazu (kurz!), was bestimmt, welche der möglichen Bindungen letztendlich gebrochen wird ("Dunathan's Hypothesis").:



Durch den elektronenziehenden Effekt des Imin-Stickstoff und des PLP-Rings werden die drei Bindungen am alpha-C-Atom der Aminosäure für die heterolytische Spaltung aktiviert. Es wird jene der drei Bindungen (a, b oder c) gespalten, die nahezu senkrecht zum PLP-Ringsystem ausgerichtet ist, da so die Elektronendelokalisation die brechende Bindung mit einschliessen kann.

21. Wie nennt man das Intermediat, das nach der Bindungsspaltung am alpha-C-Atom der an das PLP gebundenen Aminosäure entsteht? Zeichnen Sie das entsprechende solche Intermediat, das bei der Transaminierung entsteht.:



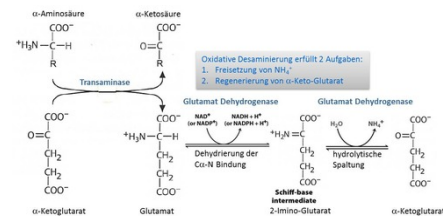
Die Bindungsspaltung führt zur Ausbildung eines "Quinonoids" (dh von der Doppelbindungsanordnung ähnlich dem Quinon). Für die Transaminierung wird die Bindung zum Wasserstoff heterolytisch gespalten (Proton geht raus).

22. Was ist die Hauptfunktion des Harnstoffzyklus? In welchem Gewebe finden die Reaktionen statt?: Der Harnstoffzyklus baut den Stickstoff aus dem toxischen NH_3 (üblicherweise aus dem Aminosäureabbau stammend) in den ungiftigen Harnstoff ein, der dann im Blut transportiert und über die Nieren ausgeschieden werden kann. Auf diese Weise kann der Körper überschüssigen Stickstoff, der nicht für die Biosynthese benötigt wird, loswerden. Die Leber ist verantwortlich für die Harnstoffproduktion.

23. Wie erfolgt die Freisetzung des Stickstoff aus den abzubauenen Aminosäuren üblicherweise in der Leber?:

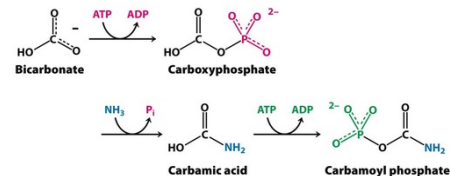
Der Stickstoff der Aminosäuren wird in den meisten Fällen in Form von Ammonium freigesetzt, welches dann über den Harnstoffzyklus entsorgt wird. Das passiert über zwei Wege:
1. Desaminierungsreaktionen: direkte Freisetzung von NH_3
2. Transaminierung: Übertragung der Aminogruppe auf 2-Ketoglutarat, das damit seinerseits zu Glutamat wird. Glutamat kann oxidativ desaminiert werden.

24. Skizzieren sie die häufig ablaufende zwei-stufige Freisetzung der alpha-Aminogruppe aus Aminosäuren beim Abbau! Zeichnen sie dabei die Aminosäure mit der Gruppe "R" als Seitenkette.:



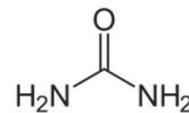
25. Mit welcher Reaktion tritt das Ammonium in den Harnstoffzyklus ein?:

Carbamylphosphat Synthetase I (mitochondrial)



26. Zeichnen Sie die Strukturformel des Harnstoff und geben sie an woher die Stickstoffatome kommen!:

Harnstoff = Kohlendäurediamid



N aus Aspartat

N aus dem NH_4^+

27. Was versteht man unter dem Alanin-Zyklus (auch Cahill Zyklus)?: Verzweigtkettige Aminosäuren können in der Leber nicht transaminiert werden, dafür aber im Muskel. Diese Transaminasen nutzen als universelles Aminosäure/Ketosäure-Paar Alanin/Pyruvat. So entsteht bei der Transaminierung Alanin. Alanin wird im Blut zur Leber transportiert und dort wieder in Pyruvat transaminiert, wobei Glutamat entsteht, das oxidativ desaminiert werden kann. Das dabei entstehende Ammonium wird in den Harnstoffzyklus eingespeist.