

# 1 Biophysik

## 1.1 Zellen

- Zelle: kleinste lebensfähige Einheit: Nahrungsaufnahme, Teilung, Bildung größerer Organismen nach Zusammenschluss mit anderen Zellen
- Differenzierung: spezielle und unterschiedliche Entwicklung von verschiedenen Zellen bei Vermehrung
- Anpassung: Spezielle Entwicklung abhängig von der Umgebung

### Eukaryotische Zellen

- Abgeschlossener Zellkern (Nukleus)
- besitzen viele intrazelluläre, umhüllte Komponenten (Organellen)
- komplett umhüllende Zellmembran

### Zellbestandteile

- Membran: Lipid-Protein Doppelschicht (5nm dick)  
⇒ Schutz, Informationsaustausch (Poren, Kanäle, Rezeptorproteine)
- Cytoskelett: filamentöses Protein-Netzwerk (Aktin, Mikrotubuli)  
⇒ Zell-Stabilität/Festigkeit, Zellform, Zell-Migration
- Zellmoleküle: Zucker, Aminosäuren, Lipide, stickstoffhaltige Basen, Phosphate, Proteine  
⇒ Aufbau der Vielfalt an Makromolekülen
- Zellkern: Informationszentrum, lagert genetische Information
  - Nukleolus: Ribosome, rRNA
  - Kernmembran: Transport von DNA, RNA, Ribosomen
  - Chromosomen: Speicherung der Erbinformationen
- Mitochondrien: Zellkraftwerk: Bildung von ATP  
ca. 1000 pro Zelle, 1-2  $\mu\text{m}$  groß
- Endoplasmatisches Retikulum: weit verzweigtes Membrannetzwerk  
Synthese von Proteinen/Molekülen  
⇒ raues ER: Angelagerte Ribosome (PBS)  
⇒ glattes ER: Lipidsynthese, schließt direkt an Zellkern an
- Golgi-Apparat: stapelförmig kollabierte Membran gegen Cytosol abgeschlossene Räume  
Zwischenstation für im ER synthetisierte Proteine/Moleküle  
Transport von Material über Vesikel
- Lysosom: Vesikelförmig mit Membran  
Abbau von Molekülen/Substanzen: Zellmaterial, Fremdkörper, Bakterien, sauer pH-Wert
- Peroxisomen: kugelförmig, Reaktionsbehälter (giftige Reaktionen)
- Zentriolen: Zylinderförmig, Transport-, Stützfunktion, Zellteilung

### Tierische vs. Pflanzliche Zelle

Kriterium	Tierzelle	Pflanzenzelle
Hülle	Zellmembran	Zellwand, Zellmembran
Stützfunktion	Cytoskelett	Zellwand
Kohlenhydratsp.	Glucose / Glykogen	Stärke
Entgiftung	Lysosome, Peroxisome	Vakuolen, Glyoxisome
Plastide	nicht vorhanden	Chloroplasten, Leukoplasten, Amyoplasten
Photosynthese	nein	ja

- ATP Hydrolyse:  $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{Phosphat} + \text{Energie}$
- ATP Synthese:  $\text{ADP} + \text{Phosphat} + \text{Energie} \rightarrow \text{ATPase}$
- Glucoseverbr.:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} + \text{Energie}$
- Stärkespaltung:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{Enzyme} \rightarrow \text{Disaccharide} + \text{Energie}$

### Prokaryotische Zellen

- keinen abgeschlossenen Kern/Nukleus
- wenig intrazelluläre Komponenten, alle ohne Membran
- Zellwand zur Stabilität, zusätzlich zur inneren Plasmamembran
- Grampositiv: Peptidglykanschicht (Hetero-Polymer aus Zuckern und Aminosäuren)  
Beispiel: Streptokokken (Wundinfektion, Scharlach)  
Identifikation: Blaue Gramfärbung der Peptidoglykanschicht
- Gramnegativ: Lipid-Doppelschicht + Proteine + Peptidoglykane  
Beispiel: E.coli, Typhus-Salmonellen  
Identifikation: keine blaue Gramfärbung

# 1.2 Thermodynamik

## Zustandsgrößen

- extensive Zustandsvariable: abhängig von der Stoffmenge: Wert ergibt sich als Summe ihrer Werte jedes Teilsystems: Volumen, Energie, Stoffmenge
- intensive Zustandsvariable: unabhängig von der Stoffmenge, nicht additiv, für jedes Untersystem gleich: Druck, Dichte, Temperatur
- keine Veränderung der Zustandsvariablen eines Systems: thermodynamisches Gleichgewicht oder stationärer Nichtgleichgewichtszustand
- Zustandsänderungen: Überführung von System in anderen Zustand durch Veränderung von Zustandsvariablen (Erwärmung, Ausdehnung)
  - reversibel: infinitesimale Veränderungen, leicht umkehrbar
  - irreversibel: natürliche, spontan ablaufende Veränderungen
- Stoffmenge:  $n_i = \frac{N_i}{N_A}$  [mol]  $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- molare Masse:  $M_i = \frac{m_i}{n_i}$  Stoffmengenanteil/Molenbruch:  $x_i = \frac{n_i}{n_{\text{tot}}}$
- molare Konzentration/Molarität:  $c_i = \frac{n_i}{V}$   $\left[ \frac{\text{mol}}{\text{m}^3} \right]$
- absolute Temperatur:  $T = \frac{T_0}{V_0} \cdot V(T)$  [K]
- Zustandsgleichung:  $P \cdot V = n \cdot R \cdot T$   $R = 8,3145 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$
- Volumenausdehnungskoeffizienten:  $\beta = \frac{1}{V} \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)$  i.A.  $\beta > 0$
- isotherme Kompressibilität:  $\kappa = -\frac{1}{V} \left( \frac{\partial V}{\partial P} \right)$  i.A.  $\kappa > 0$

## Boltzmann Verteilung

- Makrozustand: Gesamtzustand eines Vielteilchensystems durch mittlere Zustandsgrößen
- Mikrozustand: Mögliche Aufteilung der vielen Teilchen eines Systems unter Beibehaltung des Makrozustands
- Boltzmann-Verteilungsprinzip:  $N_i = N \frac{\exp(-\varepsilon_i/k_B T)}{Z}$   
Energiezustand:  $\varepsilon_i$  Zustandssumme:  $Z = \sum_i \exp(-\varepsilon_i/k_B T)$

## Arbeit

- mechanisch:  $dW_{\text{mech}} = F dl$  elektrisch:  $dW_{\text{elek}} = RI^2 dt$
- Volumenausdehnung:  $dW_{\text{exp}} = -F dl = -P_{\text{ext}} dV$
- Volumenkompression:  $dW_{\text{komp}} = -P_{\text{int}} dV$   $dV < 0$
- Reversible Volumenarbeit:  $P_{\text{int}} = P_{\text{ext}} = P$

## Wärmekapazität und Enthalpie

- Wärmekapazität bei konstantem Volumen:  $C_V = \frac{dU}{dT}$   $\left[ \frac{\text{J}}{\text{K}} \right]$
- spezifische Wärmekapazität:  $\tilde{C}_V = \frac{C_V}{m}$
- Enthalpie:  $H = U + P \cdot V$  [J]  $dH = dU + PdV + VdP$
- Wärmekapazität bei konstantem Druck:  $C_P = \frac{dH}{dT}$
- Reaktionsenthalpie:  $\Delta_r H = \sum \bar{H}(\text{Endprodukte}) - \sum \bar{H}(\text{Ausgangsstoffe})$
- Standardreaktionsenthalpie:  $\Delta_r H^\circ = -2802 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$
- exotherme Reaktion:  $\Delta_r H^\circ < 0$  endotherme Reaktion:  $\Delta_r H^\circ > 0$

## Entropie

- Maß für die strukturelle Unordnung des betrachteten Systems
- tendiert zu höhere Unordnung:  $\Delta S > 0$
- infinitesimale Zustandsänderungen:  $TdS = dU + PdV$
- reversible Zustandsänderungen:  $dS = \frac{dQ}{T}$
- Standardreaktionsentropie:  $\Delta_r S^\circ = 212 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$

## Freie Enthalpie

- Gibbs-Funktion:  $G = H - T \cdot S$  [J]  $dG = dH - SdT - TdS$
- Gibbs'sche Fundamentalgleichung:  $dG = -SdT + VdP + \sum_{k=1}^r \mu_k dn_k$
- Freie Reaktionsenthalpie:  $\Delta G = \Delta_r H - T \Delta_r S$
- Freie Standardreaktionsenthalpie:  $\Delta G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ$
- Enthalpiegetriebene Reaktion: bei niedrigen Temperaturen möglich:  $\Delta_r H < 0, \Delta_r S < 0$
- Entropiegetriebene Reaktion: bei hohen Temperaturen möglich:  $\Delta_r H > 0, \Delta_r S > 0$

## Hauptsätze der Thermodynamik

- 0. Hauptsatz der Thermodynamik: Sind zwei Systeme I und II jeweils im thermischen Gleichgewicht mit einem dritten System III, so sind sie auch miteinander im thermischen Gleichgewicht.
- 1. Hauptsatz der Thermodynamik: Für geschlossene Systeme mit konstanten äußeren Zustandsvariablen existiert eine extensive Zustandsfunktion (innere Energie  $U$ ), für die gilt:  $dU = dW + dQ$   
Reversible Volumenarbeit:  $dU = dQ - PdV$   
adiabatische Zustandsänderung:  $dQ = 0, dU = dW$
- 2. Hauptsatz der Thermodynamik: Es ist unmöglich, eine Maschine zu konstruieren, die einem Wärmereservoir die Wärme  $\Delta Q$  entnimmt und diese vollständig in Arbeit  $\Delta W$  verwandelt. Ein Perpetuum mobile zweiter Art ist unmöglich.
- 3. Hauptsatz der Thermodynamik: Es ist nicht möglich ein System bis zum absoluten Nullpunkt abzukühlen.

## Chemisches Potential

- Freie Enthalpie (auf ein Mol):  $\mu = \frac{G}{n}$   $dG = \mu_1 dn_1 + \dots + \mu_k dn_k$
- Gibbs-Duhem Gleichung: partielle Stoffmengen einer Mischung nicht unabhängig voneinander variierbar:  $n_1 d\mu_1 + \dots + n_k d\mu_k = 0$
- Ideales Gas:  $\mu = \mu_0^* + R \cdot T \cdot \ln \frac{P}{P_0}$
- Ideal verdünnte Lösung:  $c = \frac{n}{V}$   $\mu = \mu_0^* + RT \ln(RT) + RT \ln(c)$   
 $\Rightarrow \mu = \mu_0 + RT \ln(c)$   $\mu_0 = \mu_0^* + RT \ln(RT)$
- Verteilungsgleichgewicht:  $\mu' = \mu'' \Rightarrow \frac{c'}{c''} = \exp\left(\frac{\mu_0' - \mu_0''}{RT}\right) := \gamma$
- Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten:  $c = \frac{c''}{\gamma RT} = \frac{P}{\gamma RT}$   
 $\Rightarrow$  Henry'sches Gesetz:  $c = K \cdot P$   $K = \frac{1}{\gamma RT}$

## Osmose

- Semipermeable Membran: Für eine Komponente (Wasser) durchlässig, für andere (gelöster Stoff) undurchlässig
- Osmotischer Druck:  $\pi = P'' - P'$
- Van't Hoff'sche Gleichung:  $\pi = cRT$
- Wasserpotential:  $\Psi = \frac{\mu_w - \mu_w^0}{V_w^0}$
- Für  $P = 1$  bar gilt:  $\Psi = -\pi$  Überdruck:  $\Psi = -\pi + \Delta P$

## 1.3 Kräfte und Bindungen

### Molekulare Elektronen-Orbitale

- Bindende  $\sigma$  Orbitale: bindendes Element, da Energielage im Molekül günstiger als im einzelnen Atom. Elektronendichte entlang der Verbindungslinie der Kerne endlich groß
- Antibindende  $\sigma^*$  Orbitale: nicht zur Bindung beitragend, da im Molekül energetisch ungünstiger. Elektronendichte entlang der Verbindungslinie der Kerne geht gegen null.

### Kovalente Bindung

- Elektronenpaarbindung, homöopolare Bindung über Valenzelektronen der äußeren Hülle der Atome
- Einfachbindungen:  $H_2$  mit  $\sigma_{1s}$ -Bindung
- Doppelbindungen:  $O_2$  mit einer  $\sigma_{2p}$  und einer  $\pi_{2p}$  Bindung
- Bindendes  $\pi$  Orbital: Elektronendichte maximal in Ebene senkrecht zur Verbindungslinie der Kerne
- Koordinative Bindung: Elektronenpaare nur von einem der Bindungspartner: Elektronenmangel am Akzeptor und Elektronenüberschuss am Donor. Beispiel: Ammoniak ( $NH_3$ )  $\rightarrow$  Amminboran ( $H_3N \cdot BF_3$ )
- Bindungsenergien (Einfachbindung): 3,6...5,0 eV
- Bindungsenergien (Doppelbindung): 5,0...8,0 eV

## Ionische Bindung

- Heteropolare, elektrovalente Bindung zwischen positiv/negativ geladenen Partnern  
Elektrostatische Wechselwirkung stärker als unmittelbare Wechselwirkung der Elektronenhülle
- Beispiel: Ionisierung von Lithium:  $Li \rightarrow Li^+ + e^- \Rightarrow F + e^- \rightarrow F^-$
- Elektronegativität  $e_N$ : Stärke Elektronen aufzunehmen. Art der Bindung bestimmbar durch Differenz der Elektronegativitäten
- Bindungsenergien: 8...40 eV

## Starke Bindung (kovalent, ionisch)

- Abstoßungspotential (Born/Mayer):  $E(r) = A \exp\left(\frac{2r_s - r}{p}\right)$   
 $p \approx$  Atom-Radius,  $A, r_s$  Konstanten
- Kovalentes Anziehungspotential:  $E(r) = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{e^2}{r} \exp\left(\frac{-r}{\zeta}\right)$   $\zeta$  konst.
- Morse Potential:  $E(r) = D_e \cdot [1 - \exp(-\alpha(r - r_0))]^2$   
 $D_0$  - Dissoziationsenergie,  $\alpha$  - Distanzparameter,  $r_0$  - GGW-Abstand

## Van-der-Waals Bindung

- Wechselwirkung von induzierten Dipolmomenten, Dispersionskräften und Dipolen
- unpolare Moleküle, im zeitlichen Mittel kein Dipolmoment
- fluktuierende Ladungen bilden Dipole  $\Rightarrow$  Induzieren Dipol im Nachbarmolekül  $\Rightarrow$  Wechselwirkungen und Kräfte
- Beispiele: Unpolare Stoffe in unpolaren Lösungsmitteln, Polymere, Geckos
- Lennard-Jones Potential:  $E(r) = \epsilon \left[ \left(\frac{r_0}{r}\right)^{12} - 2 \cdot \left(\frac{r_0}{r}\right)^6 \right]$
- Bindungsenergien:  $\approx 0,16$  eV

## Wasserstoffbrückenbindungen

- Bindung zwischen zwei polaren Molekülgruppen, z.B. über Wasserstoffatome  
Donator: elektronegatives Atom an Wasserstoff kovalent gebunden  
Akzeptor: elektronegatives Atom mit freien Elektronenpaaren
- Wasserstoffbrückenbindung: Wechselwirkung des freien Elektronenpaares mit  $H 1s^1$  Orbital
- Beispiele: Wasser,  $NH_3$ , Essigsäure, DNA
- Bindungsenergien  $\approx 0,1$  eV Bindungslängen  $\approx 0,25 \dots 0,35$  nm

## Molekülkonformere

- Verschiedene Strukturen aufgrund von Bindungseigenschaften
- Versch. Isomierzustände von Molekülen  $\rightarrow$  unterschiedliche Bindungen
- Beispiel: Polyisoprene (Polymer)  
*cis*-Polyisoprene: Naturkautschuk, sehr flexibel  
*trans*-Polyisoprene: Gutta-Percha (hartes Plastik)

## 1.4 Proteine

- Alleskönner, übernehmen viele Funktionen in und zwischen Zellen
- Aufbau:  $>1500$  Moleküle
- Gewicht:  $m \approx 10 \dots 50$  kDa ( $1 \text{ Da} = 1 \text{ u} = 1,66 \cdot 10^{-27}$  kg)
- Biopolymere = „aus vielen gleichen Teilen aufgebaut“
- Bakterien: 3000 verschiedene Proteine
- Menschliche Zellen: 60.000...100.000 verschiedene Proteine
- Funktionen: Bindung, Katalyse von Reaktionen, Umwandlung Lichtenergie in chem. Energie, Molekültransport, Signalübertragung

## Aminosäuren

- Grundeinheiten der Proteine (15 bis  $>1000$  pro Protein)
- 20 verschiedene natürliche Aminosäuren
- Grundaufbau: saure Gruppe ( $COOH$ , Carboxy) + basische Gruppe ( $NH_2$  oder  $NH_3^+$ , Amino) + Seitenkette R (Zwitterion)
- Carboxy- und Amino-Gruppe durch  $\alpha$ -Kohlenstoff verbunden ( $C_\alpha$ )
- Rest: Seitenkette, variiert, bestimmt Eigenschaften
- Protein: Aminosäurenkette  
N-Terminus: Beginn, freie Amino-Gruppe  
C-Terminus: Ende, freie Carboxy-Gruppe
- Einteilung: polar/unpolar, geladen/ungeladen, aromatisch/aliphatisch

- **aromatisch**: Ringsystem + delokalisierte Elektronen (Doppelbindung), Beispiel: Benzol
- **aliphatisch**: kein Ringsystem oder Ringsystem + keine delokalisierten Elektronen, Beispiel: Methan, Cyclohexan
- **polar**: hydrophil, Wasser auf Proteinaußenseite
- **hydrophob**, kein Wasser auf Proteininnenseite
- 'Überführungsenergie' = Umgebungspräferenz  
Energie, die nötig ist, um Aminosäure von unpolare in polare Umgebung, negativ, falls spontan (polare Präferenz)
- **Glycin**: kleinste Seitenkette (H), geringer Raumbedarf  $\Rightarrow$  mehr Freiheit in Flexibilität bei späterem Protein
- **Asparagin, Glutaminsäure**: pH-Wert = 7,4: leichte Protonenaufnahme/-abgabe, wichtige Rolle beim Protonentransfer
- **Cystein**: S-H-Gruppe, zwei Cysteine über kovalente Disulfidbrücke verbunden  $\Rightarrow$  Protein-Struktur Stabilisierung
- **Prolin**: Starre Ringverbindung, klare Strukturvorgabe im Polypeptid
- Häufigste Aminosäuren: Leucin, Alanin
- Seltenste Aminosäuren: Tryptophan, Cystein
- Essentielle Aminosäuren: Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin
- **Stereoisomere**: Raumisomere, gleiche Konstitution, nur in Anordnung der Atome und -gruppen unterschiedlich (z.B. Weinsäure)
- **Enantiomere**: wie Bild und Spiegelbild, durch Rotation nicht ineinander überführbar (Chiralität), drehen Polarisation des Lichts  
alle natürlichen Aminosäuren sind Enantiomere: Unterscheidung in D- und L-Form, natürlich kommen nur L-Isomere vor

## Proteinbildung und PBS

- Kondensationsreaktion zwischen zwei Aminosäuren unter Wasserabspaltung führt zu einer Peptidbindung
- Energie durch Spaltung von GTP und ATP bereitgestellt
- **DNA**: speichert Informationen über Proteinaufbau in Basensequenz (Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin)
- **Transkription**: Übertragung der Information auf komplementäre RNA Sequenzen (Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil) durch RNA-Polymerase
- **Translation**: mRNA gelangt ins Cytosol, Übersetzung in Aminosäuresequenz des Proteins  
3 Basenpaare bilden Codon = spezifisch für eine Aminosäure  
Übersetzung mithilfe von Ribosomen am rauen ER  
 $\rightarrow$  enzymatisch katalysierte Bildung der Peptidbindung: geringer Energieaufwand
- Spaltung der Peptidbindung durch Hydrolyse möglich, aber durch hohe Energiebarriere unwahrscheinlich  $\Rightarrow$  Protein-Abbau mit Kinasen

## Struktur der Peptidbindung

- C-N-Bindung: 0,13 nm (geringer als normal)
- C=O-Bindung: 0,125 nm (deutlich größer als normal)
- Grund: Mesomerie (Resonanzstruktur) der Peptidbindung: Bindungsverhältnisse nur durch Grenzformeln darstellbar, tatsächliche Elektronenverteilung zwischen den Grenzformeln
- Grenzstruktur I: C-N axialsymm.  $\sigma$ -Bindung, freie Rotation
- Grenzstruktur II: C-N  $\sigma$ - und  $\pi$ -Bindung, keine Rotation, Dipol, planar
- Hybridstruktur ebenfalls planar, benachbarte Peptidbindungen gegeneinander verdrehbar,  $C_\alpha$  mit Seitenkette R als Drehgelenk
- Dieder-Winkel:  $\phi$  (N-C $_\alpha$  Bindung)
- Torsions-Winkel:  $\psi$  (C-C $_\alpha$  Bindung)

## Struktur der Proteine

- **Primärstruktur**: Abfolge der Aminosäuren/Peptide vom N-Terminus zum C-Terminus  
Weniger als 10 Aminosäuren  $\rightarrow$  Polypeptid  
Oligopeptid: nur aus gleichen Aminosäuren aufgebaut: z.B. Polylysin
- **Sekundärstruktur**
  - Übergeordnete Struktur aus Polypeptidkette durch schwache WW zwischen naheliegenden AS
  - **Schleifen**: lokale charakteristische Strukturelemente aus wenigen Peptiden
  - **Random-Coil**: Anhäufung von Schleifen
  - **$\alpha$ -Helix**: ausgedehnte Struktur, Stabilisation: Wasserstoffbrücken
  - **$\beta$ -Faltblatt**: Ziehharmonikaähnlich geriffelt, Wasserstoffbrücken
- **Tertiärstruktur**: Vollständige 3D-Struktur einer gesamten Polypeptidkette, Aneinanderreihung von Sekundärstrukturen, minimierte freie Enthalpie/Entropie

- **Quartärstruktur**: Übergeordneter funktioneller Komplex mehrerer Tertiärstrukturen, oftmals mehrere Proteine zu großem Komplex
- **involvierte Bindungen**:
  - Kovalent: Disulfidbindungen zwischen Cysteinen
  - Ionenbindung: Salzbrücken:  $-\text{NH}_3^+ \dots -\text{OOC}-$
  - Wasserstoffbrücken: O-H, N-H ( $\alpha$ -Helix,  $\beta$ -Faltblatt)
  - Hydrophobe Bindungen: Zusammenlagerung von Molekülgruppen + Ausschluss von Wasser, keine Hydrathülle, Van-der-Waals-Kräfte

## Protonierung

- Protonierungs-/Ionisierungsreaktion:  $\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{O}^- + \text{H}_3\text{O}^+$  (Deprotonierung von OH, Protonierung von  $\text{H}_2\text{O}$ )
- Dissoziationskonstante:  $K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{H-A}]}$  [..] Konzentration
- Definition:  $\text{p}K_a$ -Wert (Säurekonstante):  $\text{p}K_a = -\log[K_a]$
- Analog: pH-Wert:  $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$
- Bedeutung: Wie stark ist Protonenabgabe, d.h. wie sauer je saurer, desto höher  $[\text{H}^+]$ , desto höher  $K_a$ , desto kleiner  $\text{p}K_a$ -Wert
- kleiner  $\text{p}K_a$ -Wert: Stoff starke Säure (Protonendonator)
- großer  $\text{p}K_a$ -Wert: Stoff starke Base (Protonenakzeptor)
- Konzentrationen gleich:  $[\text{H}^+] = [\text{A}^-] = [\text{H-A}] \Rightarrow \text{p}K_a = \text{pH}$
- Base-Titration: Maßanalyse-Verfahren, Bestimmung vom Säuregehalt  
Zugabe von Base (z.B. NaOH), erhöhe pH-Wert  
 $\Rightarrow$  Im Bereich des  $\text{p}K_a$ -Wertes: flache Kurve  
Äquivalenzpunkt (ÄP)/isoelektrischer Punkt (IEP): Stoff nach außen ungeladen (i.d.R. ungleich mit Neutralitätspunkt  $\text{pH} = 7$ )

## Strukturaufklärung

- Orientierungsmöglichkeiten einer Polypeptidkette im Raum + sterische Behinderungen bei verschiedenen Anordnungen  
 $\Rightarrow$  Aussage von möglichen Winkeln  $\phi, \psi$  für Sekundärstrukturen
- **Ramachandran-Plot**: erlaubte und verbotene Zonen von  $\phi/\psi$ -Winkelpaaren
- **Hydrophathie-Plot**: Überführungsenergie für jede Aminosäure einer Peptidkette. Positive Bereiche: Hydrophobe Umgebungen (z.B.  $\alpha$ -Helix in Membran)
- Helixbilder: bilden Brückenbindungen (hydrophob, Wasserstoff) welche räumlich gut für Helix-Aufbau sind
- Helixbrecher: sterische Hindernisse, Ladungsabstoßung

## Röntgenbeugung

- Elektronen der Atome in Struktur/Kristall zu Schwingungen ange-regt, Interferenzerscheinungen = Beugungsmuster entsprechend der Abstände im Kristall
- Bragg-Bedingung  $n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin(\vartheta)$   $n$ -Beugungsordnung
- Struktur muss starr sein  $\Rightarrow$  Proteinkristall
  - Kristallisation: Expression (Proteinbildung in Bakterien), Isolation (reine Proteinfraction + monodispers), Kristallisation
  - Probleme: geringe Kristall-Ordnung: Gitterfehler, Versetzungen, amorph
  - Lösung: Optimierung thermodynamischer Eigenschaften: Konzentration, Reinheit, pH-Wert, Lösungsmittel, Ionenstärke, Temperatur, Fällungsmittel
- Kristall-Mindestgröße: 0,2...0,4  $\mu\text{m}$

## NMR-Spektroskopie

- NMR: Nuclear-Magnetic-Resonance (kernmagnetische Resonanz)
- Wechselwirkung magnetischer Momente mit äußerem Magnetfeld
- Spin der Nukleonen:  $\frac{1}{2}$  nur dann wesentliches magnetisches Moment, wenn ungerade Nukleonenzahl
- magnetisches Moment:  $\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J}$   $|\vec{\mu}| = \gamma \cdot \hbar \cdot \sqrt{I \cdot (I + 1)}$
- gyromagnetisches Verhältnis  $\gamma$ , Empfindlichkeit des Kerns bei NMR-Spektroskopie
- $\vec{\mu}$  rotiert um Richtung von  $\vec{B}$ . Die Rotationsfrequenz heißt **Larmor-frequenz**  $\omega_0$  und entspricht Frequenz der Übergänge zwischen den aufgespalteten Niveaus:  $\omega_0 = \gamma \cdot B$
- Kern-Absorption von Wellen der Frequenz  $\omega_0$   
 $\Rightarrow B = 10 - 20 \text{ T} \Rightarrow$  Radiowellen 500 - 1000 MHz
- FT-NMR Spektroskopie (Fouriertransformation)
  - konstantes B-Feld, kurzer breitbandiger Radiopuls, Anregung vieler Kerne, induziert Spannungssignal, mehrmals wiederholen und zeitlich mitteln, Relaxation über die Zeit
  - Auswertung durch Fouriertransformation

## Elektronenmikroskopie

- Direktes Abbilden von Strukturen über Mikroskop: benötigt ultrahohe Auflösung (< nm)
- Abbe-Gleichung:  $d = \frac{\lambda}{2 \cdot n \sin(\alpha)}$   $n$ -Brechungsindex
- De-Broglie Wellenlänge:  $\lambda = \frac{h}{p}$
- Transmissions-Elektronenmikroskop (TEM)
- Raster-Elektronenmikroskop (SEM, scanning)
- Cryo-Elektronenmikroskopie: verbesserte Strahlenführung, Tiefkühlfixierung der Probe, 3D-Abrastern

## 1.5 Membrane

- Lipid-Protein Doppelschicht: 5nm dick
- Schutz, Informations-/ Molekülaustausch (Kanäle, Poren, Proteine)
- Außenseite: Polymerfilm (Glykokalyx)
- hoher Massenanteil am Zellmaterial (>50%)

## Lipide

- Amphiphile Substanzen (hydrophil + lipophil)
- Lipidaufbau: hydrophile Kopfgruppe + 2 lipophile Ketten (Schwanz)
- Lipidselforganisation:
  - Grenzflächenanordnung: Einfachschicht
  - Micellenbildung: Einfachschicht
  - Stabmicellenbildung: Doppelschicht
  - Liposomen/Lipidvesikel: Doppelschicht, wässriger Innenraum
  - Entstehung der Strukturen: Freiwillige Reaktion:  $\Delta G < 0$   
 $\Delta H > 0$ : Energie-/Volumenbilanz ins System  
 $\Delta S > 0$ : Höhere Unordnung  $\Rightarrow$  Entropiegetrieben  
Grund: Wassermoleküle an einzelnen gelösten Lipiden wesentlich geordneter (Betrachtung Lipid + Lösungsmittel)
- Kopfgruppe: Cholin, Phosphat, Glycerin mit Estergruppe
- Schwanz: Fettsäuren (Länge: C6 ... C24)
- Gesättigte Fettsäure: keine Doppelbindung, platzsparend
- Ungesättigte Fettsäure, Doppelbindung, platzintensiv (Knick)

## Membraneigenschaften

- Leitfähigkeit: unpolare Ketten, Hindernis für geladene Teilchen, undurchlässig für Ionen  $\Rightarrow$  kaum Stromfluss, Isolator
- spezifischer Membranwiderstand:  $R_m = R \cdot A \approx 10^8 \Omega \text{m}^2$
- Kapazität: unpolare Ketten im Inneren, Polare Kopfgruppen Außen  $\Rightarrow$  elektrischer Kondensator
- Plattenkondensator mit Dielektrikum:  $C = \epsilon_0 \cdot \epsilon_r \cdot \frac{A}{d}$   
Dielektrikum: elektrisch schwach oder nichtleitende, nichtmetallische Substanz ohne freie Ladungsträger  
In der Membran:  $\epsilon_r \approx 3 - 4$  ähnlich zu Fetten und Ölen
- Spezifische Membrankapazität:  $C_M = \frac{C}{A} \approx 1 \frac{\mu\text{F}}{\text{cm}^2}$
- Elektrisches Feld:  $E = \frac{U}{d} = \frac{Q}{\epsilon_r \epsilon_0 \cdot A}$
- Zellmembran besteht aus Lipiden + Membranproteinen
  - Integrale Proteine: transmembran ( $\alpha$ -Helix) oder membranständig (nur auf einer Seite der Doppellipidschicht)
  - Periphere Proteine: nur angelagert
  - Kanal-Proteine: Ionenkanäle, Poren, Transporter

## Diffusion

- Laterale Diffusion entlang der Membran: Wichtig für Interaktionen, molekulare Stöße  
Einfluss durch Viskosität und Membranheterogenitäten
- Rotationsdiffusion: Zugänglichkeit von bestimmten Molekülgruppen
- Transversale Diffusion: Austausch zwischen Lipid-Doppelschicht, Flip-Flop (Flippase, Floppase, Scramblase), proteingestützt
- Diffusion über Membran: Signalmoleküle, Ionen, Partikel unterstützt durch Vesikel, Rezeptoren, Ionenkanäle, Poren
- Viskosität: Definiert durch Kraft  $F$ , um Gegenstand gegen Reibung zu bewegen:  $F = \eta A \frac{dv(x)}{dx}$  Einheit: [Pa s]  
Lipid-Doppelmembran:  $\eta \approx 0,1 - 1 \text{Pa s}$  (viskos wie Olivenöl)

- Stokesreibung:  $\vec{F} = -f \cdot \vec{v} = -6\pi\eta r \cdot \vec{v}$  Reibungskoeffizient  $f$
- Brown'sche Bewegung: Ungeordnete Wärmebewegung der Teilchen  $\Rightarrow$  aufgrund thermisch bedingter Zusammenstöße  
 $\Rightarrow$  Führt zu Zufallsbewegung (Zitterbewegung)  
Mittleres Verschiebungsquadrat:  $\Delta x^2 = \frac{2k_B T}{f} \Delta t$  (eindimensional)
- 1. Fick'sches Gesetz:  $J_x = -D \cdot A \frac{\partial c}{\partial x}$  Konzentrations-Fluss  $J$   
Diffusionskoeffizient  $D = \frac{k_B \cdot T}{f} = \frac{\Delta x^2}{2\Delta t}$   $\left[ \frac{\text{cm}^2}{\text{s}} \right]$   
MSD (mean square displacement):  $\Delta x^2 = 2D\Delta t$
- 2. Fick'sches Gesetz:  $\left( \frac{\partial c}{\partial t} \right)_x = D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right)_t$  (Kontinuitätsgleichung)  
3-dimensional:  $\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{1}{A} \vec{\nabla} \cdot \vec{J} = 0$   
gültig für alle Diffusionsprobleme, keine eindeutige Lösung, hängt von Anfangsbedingung ab
- Diffusionsgleichung:  $\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \Delta c$

## Membranheterogenität

- Gel phase, solid state: gestreckte Konformation: gelartige, quasi-kristalline Struktur, kaum Diffusion
- Gel phase  $\rightarrow$  Liquid disordered phase: Aufheizen, Phasenübergang: fluide Phase, schnellere Diffusion
- Gel phase  $\rightarrow$  Liquid ordered phase: Cholesterol: Fluidizer, lagert sich in Membran, schnellere Diffusion
- Liquid disordered  $\rightarrow$  Liquid ordered phase: Cholesterol: Verhärteter, langsamere Diffusion  
Zugabe ungesättigte Lipide  $\rightarrow$  Liquid ordered Phase
- Sichtbarmachung durch Fluoreszenz: Farbstoffe an Moleküle/Membran: Laseranregung, spezifische Lichtemission, Fluoreszenzemission abhängig von Umgebung: Farbveränderung durch Wassergehalt (größer in liquid phase)
- Heterogene Verteilung der Lipide:
  - Verschiedene Kettenlängen/Phase  $\Rightarrow$  unterschiedliche Höhen
  - Hydrophobic match: Moleküle ordnen sich in Bereichen gleicher Höhe an, Köpfe aneinander, hydrophobe Ketten aneinander
  - Proteine heterogen in Zellmembran verteilt sind polar außerhalb der Membran, hydrophob innerhalb, verschiedene Höhen, Lipide entsprechender Höhe lagern sich an
  - Membran-Krümmung, zusätzliche heterogene Verteilung
  - Lipid-Domänen = Lipid-Rafts: höher Gehalt an Sphingolipiden und Cholesterol  
Aggregation Lipide gleicher Länge + gleichem hydrophobic match
  - Proteinfunktion abhängig von Membranumgebung: Konformationsveränderung, Hydrophobic match, Selektion von zellulären Signalen
  - weitere Heterogenität durch Cytoskelett

## Cytoskelett

- filamentöses Protein-Netzwerk im Cytoplasma
- dynamisch auf- und abbaubare, fadenförmige Zellstrukturen
- Funktion: Zell-Stabilität, Form, Bewegung, interner Transport
- Mikrotubuli: Netzwerk aus Protein Tubulin  
Hohlzylinder mit Durchmesser  $d = 25 \text{ nm}$   
Intrazellulär: Transportvorgänge, Bewegungen/Befestigung von Organellen mit Hilfe von Motorproteinen (Dynein, Kinesin) aktiv an Zellteilung beteiligt
- Intermediär/Zwischenfilamente: Netzwerke mit ähnlichem Aufbau  
Keratin, Desmin, Neurofilamente, Durchmesser ca. 10 nm  
Stützgerüst: Zellstabilisierung, Verknüpfungen
- Aktin-Filamente:
  - Fasern aus Protein Aktin, 7 nm Durchmesser, netzartige Anordnungen unterhalb der Plasmamembran, Stabilisierung der äußeren Zellform
  - Zellverspannung, -Bewegung durch relative Verschiebungen + Kurzstreckentransport von Vesikeln mit Hilfe des Motorproteins Myosin
  - Zell-Anhaftung: Adhäsion
  - Organisation/Immobilisierung membranständiger Proteine mit Hilfe von Verknüpfungspoteinen (ERM)
  - Einschränkung der lateralen Diffusion, Kompartimentalisierung der membran

## 1.6 Nervenzellen - Aktionspotential

### Passiver und aktiver Transport

- Transport entlang eines Konzentrationsgradienten  $\Delta c$
- Definition: Fluss  $\Phi = P \Delta c$  Permeabilitätskoeffizient  $P$   
Permeabilität hoch für Wasser ( $10^{-2} \text{cm/min}$ ) und lipidlösliche Substanzen, niedrig für Ionen und polare Stoffe ( $10^{-12} \text{cm/min}$ )
- positive und negative Flusskopplung möglich
- Nicht semipermeable Membran: Staverman-Gleichungen / Reflexionskoeffizient  $0 \leq \sigma \leq 1$
- Transport durch Poren: durch Proteinkomplexe aufgebauten Öffnungen (z.B. kernporen, Aquaporine)

### Ionenkanäle

- transmembrane Transportproteine für Ionen
- Selektivität in der Richtung
- Regulation: Gated, Liganden-, Spannungs-, Kraft-, Lichtgesteuert
- Kationen: (K, Na, Ca), Anionen: (Cl, Nitrat, Malat)
- Messung Ionenströme: Black-Lipid Membrane, Patch-Clamp Pipetten
- Transport: Kanal-/Poren-Struktur: Grotthus-Mechanismus

### Carrier

- Transmembrane Transportproteine für einzelne Moleküle
- Translokation des Carriers + Bindungspartner
- Freisetzung des Bindungspartners
- Rückführung der unbeladenen Bindungsstelle (Carrier)
- Hohe Spezifität, niedrige Flussrate (Sättigung)
- negative Flusskopplung (Gegentransport), positive Flusskopplung

### Aktiver Transport

- Transport entgegen chemisches Potentials/Konzentrationsgradienten
- benötigt Energie, Ionen-transport: Elektrische Signale, führt zu Aktionspotentialen, Gehirnströmen, neuronaler Kommunikation

### Signalübertragung in Nervenzellen

- Nervenzellen: Grundbausteine ZNS + peripheren Nervensystem
  - Zentrales Nervensystem (ZNS): Gehirn, Rückenmark
  - Peripheres Nervensystem: sensorische + motorische Nerven außerhalb des Rückenmarks + Teile des vegetativen (autonomen) Nervensystems
- Neuronen: Aufbau wie normale Zelle
  - Dendriten: Empfang elektrischer Signale und Weiterleitung über Zellkörper und weit verzweigtes Axon
  - Synapsen: Kontaktstellen: Übertragung von Neurotransmittern (von Nervenzelle hergestellt, in Vesikeln gespeichert)
  - Nervenimpuls: Ausschüttung der Neurotransmitter von den Synapsen
  - Neurotransmitter gelangen über synaptischen Spalt schnell zur anderen Zelle, werden nach Gebrauch enzymatisch abgebaut

### Membranpotential

- Kapazität kugelförmiges Lipidvesikel:  $C = 0,12 \text{ pF}$
- Ionen-transport: Membranpotentiale  $\approx 50 - 200 \text{ mV}$
- Entladung durch Kanal: 1000 Ladungen pro Sekunde,  $U = 100 \text{ mV}$ ,  $R_{\text{Kanal}} = 6 \cdot 10^{15} \Omega$   
Exponentieller Abfall Membranspannung:  $U(t) = U_0 \exp\left(-\frac{1}{RC}t\right)$   
Zeitkonstante  $\tau = RC \approx 75 \text{ s}$  (Membranpotential eine Minute stabil)  
Durch viele Kanäle in Membran: Zeitkonstante  $\tau \approx \text{ms}$
- Ruhepotential einer Zelle: Differenz elektrischer Potentiale zwischen innen und außen: Zellinneres negativ bezüglich Membranaußenseite
- Zellinneres: reich an  $\text{K}^+$ -Ionen
- Zelläußeres: reich an  $\text{Na}^+$ -Ionen
- Elektrische Feldstärke in Membran:  $E = 5 \cdot 10^7 \text{ V/m}$   
 $\Rightarrow$  Hohe Spannungsfestigkeit der Membran und Proteine
- Zelle im statischen, elektrischen Feld
  - Polarisationserscheinungen, Influenz an der Membran senkrecht zum äußeren Feld
  - entgegengerichtetes Feld innerhalb der Zelle
  - Äußeres Feld geringen Einfluss auf Proteine in der Zelle

- Zellinstabilität bei hohen Feldstärken (Elektroporation)
  - bei Spannungsspitzen: dielektrischer Durchbruch (Instabilität)  
 $\Rightarrow$  Erhöhung der Membranpermeabilität  
 $\Rightarrow$  gezielte Einfuhr von DNA, Proteinen, Medikamenten
  - Zell-Regenerierung nach Abschalten der Spannung
- Äußere Wechsellspannung  $U_{\text{ext}} \sim$ 
  - Kapazitiver Widerstand  $R_M = \frac{1}{2\pi \cdot \nu \cdot C_M}$
  - mit zunehmender Frequenz abnehmend
  - Membran als Kurzschluss für extreme Wechsellspannungen und hohe Frequenzen  $\Rightarrow$  geringer Einfluss von Hochfrequenzstrahlung
- Beeinflussung der Zellwegung durch elektrisches Feld
  - $\Rightarrow$  mehrere Pole: Zellfalle
  - $\Rightarrow$  wechselnde Pole: Zellrotation

### Diffusionspotential

- zwei Kammern mit dissoziiertem Elektrolyt  $\text{M}^+$ ,  $\text{X}^-$  getrennt durch Diffusionsbarriere
- Konzentrationen  $c'$ ,  $c''$ ; Potentiale  $\phi'$ ,  $\phi''$ ; Koeffizienten  $D_+$ ,  $D_-$
- Allgemein:  $N$  verschiedene Ionensorten: Flussdichte  $\Phi_i = \frac{J_i}{A}$
- $\Phi_i = (\Phi_i)_{\text{diff}} + (\Phi_i)_{\text{elek}} = -D_i \frac{dc_i}{dx} - c_i D_i \frac{Z_i F}{RT} \frac{d\phi}{dx}$   
 $(\Phi_i)_{\text{elek}} = c_i v_x^i$ ,  $F_{\text{elek}} = v_x^i \cdot f_i$ ,  $F_{\text{elek}} = z_i e E$
- Nernst-Planck Gleichung:  $\Phi_i = -D_i \cdot \left( \frac{dc_i}{dx} + Z_i \cdot c_i \cdot \frac{F}{RT} \frac{d\phi}{dx} \right)$
- Diffusionspotential:  $V_D = \phi' - \phi'' = \frac{D_+ - D_-}{D_+ + D_-} \cdot \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{c''}{c'}\right)$

### Grenzflächenpotential

- Zelloberfläche: viele Ladungen (Lipidkopfgruppen, Proteine)
- Ladungen:  $\text{NH}_3^+$ ,  $\text{COOH}^-$ , ungleiche Anzahl  $\Rightarrow$  elektroische Nettoladung
- Wandladungen sind quasi stationär, in Lösung: dissoziierter Elektrolyt (bewegliche Elektronen)
- Gouy-Chapman-Theorie:  $\phi(x) = \phi_0 \exp\left(-\frac{x}{l_D}\right)$  ( $\phi_0$  klein)
- Debye-Länge:  $l_D = \frac{1}{F} \sqrt{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r RT}{2 \cdot c}}$  Ionenstärke:  $J = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n z_i^2 c_i$
- Konzentrationsverlauf Kation/Anion:  $c_{\pm}(x) = c \cdot \exp\left(\mp \frac{F\phi(x)}{RT}\right)$

### Aktionspotential

- Leitung des Aktionspotential durch das Axon
- Axon = Kabel: gut leitender Kern (Axonplasma) ist passiver elektrischer Leiter/Ionenreservoir + schlecht leitende Membran
- Ruhepotential Tintenfischaxon:  $V_m = -60 \text{ mV}$
- Reiz-, Stimpuls: Erhöhung des Membranpotentials auf  $-30 \text{ mV}$
- Spannung entlang des Axons:  $V = V_0 \exp\left(-\frac{x}{l}\right)$   $l = \sqrt{\frac{r R_m}{2 R_i}}$
- Aktionspotential: Schwellenwertverhalten
  - Depolarisation: Erhöhung Membranpotential  
Öffnung der Na-Kanäle  $\Rightarrow$  Strom in die Zelle
  - Repolarisation: Erniedrigung des Membranpotentials  
bei ca.  $+55 \text{ mV}$  Na-Kanäle schließen sich, K-Kanäle öffnen sich  $\Rightarrow$  Kalium strömt nach außen
  - Hyperpolarisation: Potential negativer als Ruhepotential
  - Refraktärperiode: Axon für eine Weile unanregbar, Membranpotential auf Ruhepotential stabilisiert
- Gesamtstrom:  $I = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}$  Chlorid Leckstrom:  $I_{\text{L}}$
- Ionenkanäle: spannungsabhängige Kanäle, Veränderung E-Feld entlang der Membran induziert Konformationsänderung  $\Rightarrow$  Schließen des Kanals durch Verschiebung polarer Gruppen
- bei geschlossenem Kanal: kleiner Torstrom  $I_{\text{T}}$  messbar
- Ausbreitung entlang des Axons:
  - Start durch Neurotransmitter
  - Depolarisation an einer Stelle
  - Übertragung auf Nachbarstelle
  - Übertragung nur vorwärts aufgrund Refraktionsperiode

## 1.7 Kinetik

- Kinetik: Lehre von der Dynamik der Lebensprozesse
- Beispiele: Signalübertragung an Synapsen, ATP-Synthase, Raf-Kinasen Signalweg, EGF-Protein Signalweg
- Biochemische Reaktionen = Gleichgewichtsreaktionen:  $E \rightleftharpoons P$
- Reaktionsgeschwindigkeiten: zeitliche Änderung der Konzentration
$$v_1 = \frac{d[E]}{dt} = k_1 \cdot [E] \quad v_{-1} = \frac{d[P]}{dt} = k_{-1} \cdot [P]$$
- Gleichgewicht:  $v_1 = v_{-1} = k_1 \cdot [E] = k_{-1} \cdot [P]$   
Gleichgewichtskonstante:  $K_{eq} = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[P]}{[E]}$

## Energetik und Temperaturabhängigkeit

- Energetik chemischer Reaktionen = umgesetzte Energie:  
exotherm: Energie wird frei  
endotherm: Energie wird benötigt
- Freie Enthalpie:  $K_{eq} = \exp\left(-\frac{\Delta G^0}{RT}\right) \Rightarrow \Delta G^0 = -RT \cdot \ln(K_{eq})$
- Stoßtheorie von Arrhenius und van't Hoff
  - Teilchen-Bewegung mit Geschwindigkeitsverteilung  $\sim$  kinetischer Energie
  - Umverteilung der kinetischen Energie durch Stöße
  - Stoß zweier Teilchen mit Aktivierungsenergie führt zu Reaktion
  - Arrhenius Gleichung:  $k = A \cdot \exp\left(-\frac{E_A}{RT}\right)$   
A - Stoßfrequenz,  $E_A$  - Aktivierungsenergie
  - Problem: gut für Gase, weniger gut für Lösungen geeignet
- Theorie des Übergangszustandes
  - Beispiel ohne Rückreaktion:  $A + B \rightarrow P + Q$
  - Energiebarriere  $\sim$  Aktivierungsenergie muss überwunden werden
  - Bildung aktivierter Komplex  $AB^*$  mit Aktivierungsenthalpie  $\Delta H^*$
  - Zerfall von  $AB^*$ : 1.)  $AB^* \rightarrow P + Q$  oder 2.)  $AB^* \rightarrow A + B$
  - $AB^*$  nicht stabil, aber eigene thermodynamische Eigenschaften, Konzentrationen, Zerfallsraten, bestimmt Gesamtrate der Reaktion
- Experimentelle Funde ( $\Delta T$  klein):  $k \sim \exp(-B \cdot T) \Rightarrow \ln k = -\frac{B}{T} + C$
- Realität: Abweichungen in großen Temperaturbereichen
  - Sprunghaft bei Phasenübergängen, Proteinkonformationsänderungen
  - Sub-Arrhenius (konkav): höhere Rate bei niedrigem T (Tunneleffekte, Kompetitionseffekte)
  - Super-Arrhenius (konvex): höhere Raten bei hohen T
- Temperaturerhöhung von  $10^\circ\text{C}$  = Verdopplung der Reaktionsrate
$$Q_{10} = \frac{V(T + 10^\circ)}{V(T)}$$
 gilt für viele Enzymreaktionen
- Reaktionsparameter:
  - Stöchiometrie: Stoffmengenverhältnisse der Moleküle
  - Molekularität: Zahl der an Reaktion beteiligten Moleküle
  - Reaktionsordnung: Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Konzentration:  $v = \frac{d[x]}{dt} = k[X]^n$  n - Reaktionsordnung
- Katalysator: zusätzliche Substanz, die Aktivierungsenergie herabsetzt und die Reaktion beschleunigt, wird bei der Reaktion nicht verbraucht
  - Beispiele: reduzierende/oxidierende Metallverbindungen, Enzyme

## Enzyme: Biochemische Katalysatoren

- entscheidend in Vielzahl von zellulären Reaktionen: Stoffwechsel, Verdauung, DNA-Replikation
- meist: Substrat (DNA, Protein) bindet an Enzym
- Substrat bindet an das aktive Zentrum  $\Rightarrow$  Bildung Enzym-Substrat-Komplex, Konformationsänderung des Enzyms
- Beispiele: Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Synthasen, Isomerasen, Ligasen, Polymerasen
- Enzymreaktion: Substrat  $\rightleftharpoons$  Produkt:  $E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ 
  - totale Enzym-Konzentration:  $[E]^t = [E] + [ES]$
  - Annahme: Substratkonzentration  $\ll$  Enzymkonzentration:
$$\frac{d[ES]}{dt} \approx 0 \Rightarrow \frac{[E][S]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$$
 Michaelis-Konstante
- Michaelis-Menten Gleichung:  $v_P = \frac{dc_P}{dt} = \frac{k_2[E]^t[S]}{K_M + [S]}$
- kleine Substratkonzentration: ( $[S] \ll K_M$ )  $v_P = \frac{k_2[E]^t}{K_M} [S]$

- hohe Substratkonzentration: ( $[S] \gg K_M$ )  $v_P = k_2[E]^t = v_{max}$
- Allgemeine Form:  $v_P = \frac{v_{max}[S]}{[S] + K_M}$ ,  $[S] = K_M \Rightarrow v_P = \frac{v_{max}}{2}$
- Hemmung der Enzymaktivität durch Inhibitoren
  - kompetitive Hemmung: Bindung von Inhibitor an Substratbindungsstelle
  - Allosterische Hemmung: Bindung von Inhibitor an andere Stelle des Enzyms (allosterisches Zentrum), Konformationsänderung des Enzyms
- Erhöhung der Enzymaktivität durch Inhibitoren: Allosterische Förderung
- Regulation von Enzymen:
  - Positive Kooperativität: Bindung eines Substrats  $\Rightarrow$  stärkere Bindung an anderen Stellen  $\Rightarrow$  allosterisches Protein (z.B. Hämoglobin)
  - Negative Kooperativität: Bindung eines Substrats  $\Rightarrow$  niedriger Bindung an anderen Stellen

## 1.8 Energieformen

- Biologisch verfügbare Energieformen:
  - Spaltungsreaktionen: (ATP/ADP)
  - Redoxreaktionen ( $A \rightarrow A^+ + e^-$ )
  - Ionengradienten über Membrane
  - Wechselwirkungen zwischen geladenen Gruppen/Dipolen
  - Konformationsänderungen in Proteinen
- Exergonische Reaktion: setzt Energie frei (Zellatmung, Katabolismus)
- Endergonische Reaktion: benötigt Energie (Zellbewegung, -transport)

## ATP Reaktion

- Wichtigste Spaltungsreaktion: ruhender Mensch: ATP-Umsatz pro Tag  $\sim$  50% der Körpermasse
- ATP: Adenosintriphosphat: Aminosäure Adenin + Ribose + drei Phosphatgruppen ( $\alpha, \beta, \gamma$ -Phosphat)
- Hydrolyse von ATP: Abspaltung der  $\gamma$ -Phosphatgruppe  $\rightarrow$  anorganisches Phosphat + ADP  
Weitere Phosphatabspaltung: P + AMP (Adenosinmonophosphat)  
gleichzeitiges Abspalten: Pyrophosphat (PP) + AMP
- $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P \quad \Delta G = -30,96 \text{ kJ/mol}$
- sehr starke Spontanität (Energiefreisetzung + Entropiezunahme)
- Ursache: Hydratationsenergie durch Anlagerung von Wassermolekülen an Ionen
- freie Enthalpie stark von Umgebung abhängig:
  - wässrige Lösung:  $\Delta G < 0$  Hydrolyse freiwillig
  - wasserarme Lösung:  $\Delta G > 0$  Synthese freiwillig
- Biologische Maschine zur ATP-Synthese: ATP-Synthase
  1. Open site: ADP + P bindet mit Hydrathülle an Bindungsstelle
  2. Occlude site: Schließung der Bindungsstelle + Abtransport der Hydrathülle  $\rightarrow$  wasserfreie Umgebung  $\rightarrow$  spontane Synthese von ATP
  3. reopened site: Wiederöffnung der Bindungsstelle + Freisetzung von ATP

## Zellatmung und ATP Speicherung

- Glykolyse: Herstellung von Pyruvat (Brenztraubensäure) aus Glucose
- Oxidative Decarboxylierung + Citratzyklus: metabolischer Prozess zur Generierung von Energie für ATP-Synthese
- Atmungskette: Endoxidation, ATP-Synthese
- ATP Speicherung in Vesikeln
  - Umgebung in der ATP stabil ist
  - Transport von ATP innerhalb der Zelle
  - Beispiel: Neurotransmitter-Vesikel  $\rightarrow$  ATP als Signalüberträger zwischen Nervenzellen
  - Vesikeltransport: Motorproteine entlang des Cytoskeletts

## Vesikeltransport entlang Mikrotubuli

- Kinesin und Dynein:  $\Rightarrow$  Cargo-Dämone: Bindung von Organellen/Vesikeln  $\Rightarrow$  Linker (neck linker, flexibel)  $\Rightarrow$  Motor Domäne (zwei Füße mit Bindungsstellen für ATP und Mikrotubuli)
- Bindung von ATP an Fuß der Motor-Domäne
- ATP-Hydrolyse: Konformationsänderung (Linkerbewegung)
- ADP + P Freisetzung am ersten Fuß, ATP-Bindung am anderen Fuß
- Schrittweite: 8nm, ein ATP pro Schritt
- Kinesin: 640 nm/s, Dynein: entgegengesetzte Richtung

## ATP Verbrauch + Muskelkontraktion

- Motorprotein (Myosin) entlang Aktin-Zytoskelett: Muskelkontraktion
- Myosin: Cargo-Domäne, Linker, Motor
- Troponin: Komplex aus 3 regulierenden Proteinen (Troponin C, I, T), Anlagerung an Aktin-Rinne
- Tropomyosin: stabähnliches coiled-coil Proteinmultimer
- Relaxierter Zustand: Myosin Bindungsstelle geblockt, Stimulierung der Myosinkontraktion durch Calcium-Signal  
⇒  $\text{Ca}^{2+}$  Bindung an Troponin ⇒ Konformationsänderung  
⇒ aktive Bindungsstelle für Myosin
- Myosinbewegung:
  - Bindung von Myosin an Aktin
  - ATP-Bindung an einem Fuß ⇒ Loslösung des Fußes  
⇒ ATP-Hydrolyse ⇒ Konformationsänderung des Myosins  
⇒ Fußbewegung ⇒ Bindung des Fußes
- Muskelzellen: Myosin und Aktinfilamente Myofibrillen durch Sarkomere unterteilt
- Muskelkontraktion: Verschiebung Aktin relativ zu Myosinfilamenten = Zusammenschieben der Sarkomere

## Phosphorylierung + Ubiquitinierung

- **Phosphorylierung:** reversibles Anbinden Phosphorylgruppe an Protein  
⇒ Regulierungsfunktion: Protein-Konformationsänderung, funktionelle andere Form des Proteins, Aktivierung/Deaktivierung von Bindungsstellen  
⇒ Enzymgetrieben: Kinase
- **Dephosphorylierung:** Abspaltung von Phosphorylgruppe  
⇒ Entstehung freier Phosphorylgruppe + dephosphoryliertes Protein  
⇒ konkurrierende Prozesse  
⇒ Enzymgetrieben: Phosphatasen
- **Ubiquitinierung:** Anheftung von Ubiquitin-Gruppe an Protein  
⇒ Regulierung von Proteinen

## 1.9 DNA

- DNA = Desoxiribonucleic acid
- Aufbau: Aneinanderkettung von 4 Basen: Adenin, Guanin, Thymin, Cytosin
- Nucleoside: Base + Ribose/Zucker (Adenosin, Guanosin)
- Nucleotide: Nucleoside + Phosphatgruppen
- DNA-Doppelstrang:
  - zwei komplementäre Einzelstränge
  - nur passende Basen komplementär: C-G, A-T
  - Stabilisierung über Wasserstoffbrückenbindungen
  - Ausbildung einer Doppelhelix (3,2 Mio Basenpaare)
  - Wicklung der DNA um Histone (Nukleosom, 10 nm dick)
  - Anordnung, Verdichtung zu Chromosomen bei der Zellteilung

## DNA-Replikation

1. Entwindung der Helix durch Topoisomerase
  - DNA kommt als Super-Coil vor ⇒ Entwindung nötig
  - Topoisomerase windet um DNA mit aktiver Gruppe
2. Aufspaltung in Einzelstränge durch Helikase
  - Lösen der Basenpaare (Wasserstoffbrücken) durch ATP-Hydrolyse
  - Auseinanderschieben der Einzelstränge (passiv)
  - Helikase kriecht über die DNA, zwei Helikase-Module heften sich an den Doppelstrang und schieben sich abwechselnd um eine Base vorwärts
3. Aufbau komplementärer Stränge durch DNA-Polymerase
  - schiebt sich entlang des DNA-Einzelstrangs
  - Zufluss der Nucleotide + Aneinanderreihung zum DNA-Einzelstrang
4. Helix Bildung: spontan, da Helixform thermodynamisch günstig

## Proteinsynthese

- RNA = ribonucleic acid
- Aufbau: 4 Basen: Adenin, Guanin, Uracil, Cytosin
- Transkription auf RNA
  - Übertragung der Gensequenz von DNA auf RNA-Einzelstrang
  - Entwindung der DNA-Helix durch Topoisomerase
  - Übertragung auf RNA mit RNA Polymerase
  - Aufbau des komplementären RNA-Einzelstrangs
  - Wiederherstellung des ursprünglichen DNA-Doppelstrangs

- Translation
  - Übersetzung der RNA-Sequenz in Aminosäuresequenz
  - RNA Strang gelangt ins Cytosol ⇒ mRNA
  - Übersetzung der mRNA Basensequenz mit Hilfe der Ribosomen am rauen ER
  - Ribosom wandert entlang mRNA
  - transfer-RNA (tRNA) mit komplementären Codon bindet an RNA
  - tRNA trägt entsprechende Aminosäure
  - Aminosäure wird an Peptid-Kette gebunden
  - Protein wird zusammengefügt und gefaltet